

文章编号:1005-2216(2016)08-0761-08

《2016 NCCN 卵巢癌临床实践指南(第1版)》解读

卢淮武, 谢玲玲, 林仲秋

关键词: 卵巢肿瘤; 指南更新

Keywords: ovarian cancer; guideline update

中图分类号: R737.31 文献标志码: C

近日,美国肿瘤综合协作网(NCCN)公布了《2016 NCCN 卵巢癌临床实践指南(第1版)》。新版指南更新内容较多,现进行简要介绍和讨论。

1 新版指南与临床处理密切相关的主要更新

(1) II ~ IV期患者术后接受紫杉醇/卡铂方案化疗,疗程数由原来的6~8疗程改为6疗程。(2)新增或补充了少见病理类型包括癌肉瘤(MMT)、黏液性癌、交界性肿瘤、生殖细胞肿瘤和恶性性索间质肿瘤的化疗和(或)激素治疗方案。(3)手术原则增加了上皮性卵巢癌新辅助化疗后间歇性(也有译中间性)减瘤术指导。(4)复发肿瘤手术指征之一“停化疗后12个月复发”改为“停化疗后6~12个月”。(5)对于要求保留生育功能的交界性卵巢癌,不强调全面分期手术。(6)有浸润性种植的交界性卵巢肿瘤,参照G₁(低级别)浆液性上皮性癌处理。(7)对于生殖细胞肿瘤术后化疗后影像学提示病灶残留而肿瘤标志物正常,二次手术确诊为恶性肿瘤残留,术后给予铂为基础的方案化疗2个疗程。(8)帕唑帕尼单药可作为潜在有效的靶向治疗药物(2B类)。(9)如果无禁忌证,CT、磁共振(MRI)或正电子发射计算机断层显像(PET-CT)均须增强扫描。(10)根据世界卫生组织(WHO)卵巢癌病理分类做了相应的更新。

2 卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌手术原则

2.1 总原则 (1)下腹正中直切口的开腹手术可用于全面分期手术、初始减瘤术和间歇性减瘤术或二次减瘤术。(2)术中冰冻病理检查有助于选择

手术方案。(3)在经选择的患者,有经验的手术医生可以选择腹腔镜完成手术分期和减瘤术。(4)如腹腔镜减瘤术不理想,必须转开腹。(5)腹腔镜有助于评估初治和复发患者能否达到最大程度减瘤术;如果经评估不能达到满意的减瘤术,可以考虑新辅助化疗。(6)推荐由妇科肿瘤医生完成手术。

2.2 手术记录 手术记录必须包括以下内容:

(1)描述减瘤术前盆腔、中腹部和上腹部原发疾病的范围。(2)描述减瘤术后残留病灶的数量。(3)描述完整或不完整切除,如果完整切除,记录病灶的大小和数目。如果不完整切除,记录是粟粒状病灶还是小病灶。

2.3 初治浸润性上皮性卵巢癌局限于卵巢或盆腔的手术步骤

(1)进入腹腔后,抽吸腹水或腹腔冲洗液行细胞学检查。(2)对腹膜表面进行全面诊视,可能潜在转移的腹膜组织或粘连组织均应切除或行病理活检;如无可疑病灶,则需行腹膜随机活检并至少包括双侧盆腔、双侧结肠旁沟和膈下(也可使用细胞刮片行膈下细胞学取样和病理学检查)。(3)切除子宫和双附件,手术过程必须尽量完整切除肿瘤并避免肿瘤破裂。(4)需要保留生育功能的患者,在符合适应证的前提下可考虑行单侧附件切除术。(5)切除大网膜。(6)行主动脉旁淋巴结切除术时,需将位于下腔静脉和腹主动脉表面及两侧的淋巴脂肪组织全部切除,上界至少达肠系膜下动脉水平,最好达肾血管水平。(7)盆腔淋巴结切除术包括髂内外血管表面和内侧的淋巴脂肪组织、闭孔神经前方的闭孔窝淋巴脂肪组织,最好一起切除髂总血管周围的淋巴脂肪组织。

2.4 初治浸润性上皮性卵巢癌累及盆腔和上腹部的手术步骤

(1)肿瘤细胞减灭术力求使残余肿瘤病灶直径<1 cm,最好切除所有肉眼可见病

DOI: 10.7504/1k2016070114

作者单位: 中山大学孙逸仙纪念医院妇产科, 广东 广州 510120

通讯作者: 林仲秋, 电子信箱: lin-zhongqiu@163.com

灶。(2)取腹水或腹腔冲洗液进行细胞学检查,切除肿瘤累及的所有大网膜。(3)切除能够切除的肿大或者可疑淋巴结。(4)盆腔外肿瘤病灶 ≤ 2 cm者(即ⅢB期)必须行双侧盆腔和主动脉旁淋巴结切除术。(5)为达满意的减瘤术,可根据需要切除肠管、阑尾、脾脏、胆囊、部分肝脏、部分胃、部分膀胱、胰尾、输尿管及剥除膈肌和其他腹膜。(6)部分上皮性卵巢癌或腹膜癌的患者经过减瘤术后残余小病灶,可以考虑在初次手术时放置腹腔化疗导管以便术后进行腹腔化疗。

2.5 上皮性癌新辅助化疗后间歇性减瘤术 (1)与初次肿瘤细胞减灭术一样,间歇性减瘤术也必须尽最大努力进行减瘤术,尽力切除腹部、盆腔和腹膜肉眼可见病灶。(2)因无法手术而接受 ≤ 4 个疗程新辅助化疗后反应良好或者疾病稳定的患者是间歇性减瘤术的适应证。最佳手术时机并无前瞻性证据,可以根据患者个体化因素而定。(3)必须探查所有腹膜表面,任何可疑潜在转移的腹膜表面或粘连都必须选择性切除或活检。(4)必须切除大网膜。(5)如果可能,切除可疑和(或)增大的淋巴结。切除初次诊断时有潜在转移可能的淋巴结,即使手术探查时无可疑或增大。(6)为达到满意的减瘤术,可根据需要切除肠管、阑尾、其他腹膜、脾脏、胆囊、部分肝脏、部分胃、部分膀胱、胰尾、输尿管和(或)远端胰腺,剥除膈肌。

2.6 遗传性乳腺癌/卵巢癌(HBOC)综合征患者降低患卵巢癌风险的附件切除术方案 (1)行腹腔镜探查术。(2)探查上腹部、肠管表面、大网膜、阑尾和盆腔器官。(3)对任何有异常的腹膜进行活检。(4)抽取盆腔冲洗液进行细胞学检查(50 mL生理盐水灌注后立即送检)。(5)行双附件切除术,切除卵巢悬韧带2 cm,完整切除输卵管达宫角部,切除卵巢和输卵管周围所有的腹膜,特别是在输卵管和(或)卵巢与盆壁之间粘连的腹膜。(6)使用无损伤器械处理输卵管和卵巢,以防止细胞脱落。(7)使用取物袋将输卵管和卵巢从盆腔取出。(8)卵巢和输卵管必须进行分段取材病理检查。(9)如发现有隐匿恶性疾病或确诊浆液性输卵管上皮内癌(STIC),转诊至妇科肿瘤专科。(10)单纯切除输卵管的预防作用尚未被证实。如果决定手术,须完整切除整条输卵管包括输卵管伞端至进入子宫的部分。单纯预防性输卵管切除术后仍有发生卵巢癌的风险。在绝经前女性,附件切除术可以降低患乳腺癌风险50%。

2.7 特殊情况的处理 (1)保留生育功能手术:希望保留生育功能的极早期患者或者低风险恶性肿瘤(早期上皮性卵巢癌、低度恶性潜能肿瘤、生殖细胞肿瘤或恶性性索间质细胞瘤)可行保留生育功能手术,即行单侧附件切除术,保留子宫和健侧卵巢。但需进行全面的手术分期以排除更晚期疾病,明确的儿童或青春期早期生殖细胞肿瘤可以不切除淋巴结。(2)黏液性肿瘤:原发恶性黏液性卵巢癌并不常见。发现黏液性卵巢癌时必须对患者上下消化道进行全面评估以排除消化道转移癌。卵巢黏液性肿瘤患者必须切除阑尾。(3)低度恶性潜能肿瘤(LMP):淋巴结切除术可能提高分期,但并不影响总体生存率。大网膜切除和腹膜多点活检可使近30%患者提高分期并可能影响预后。(4)二次减灭术适应证:初次化疗结束后复发间隔时间6~12个月;病灶孤立可以完整切除;无腹水。鼓励患者参加临床试验评估二次减瘤术是否能真正获益。(5)辅助性姑息手术:对接受姑息治疗的晚期卵巢癌患者,如有可能需要行以下辅助性手术:①腹腔穿刺术或留置腹膜化疗导管。②胸腔穿刺术/胸膜融合术/胸腔镜下留置胸腔导管。③放置输尿管支架/肾造瘘术。④胃造瘘术/放置肠道支架/手术缓解肠梗阻。

3 化疗和内分泌治疗原则

3.1 化疗总原则 (1)鼓励卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌患者在诊断和治疗中参与临床试验。(2)在任何初始治疗前,有生育要求需要行保留生育功能者必须转诊至合适的生殖专家,讨论系统治疗的目标。(3)开始化疗前,确保患者的一般状态和器官功能可耐受化疗。(4)应密切观察和随访化疗患者,及时处理化疗过程中出现的各种并发症。化疗期间监测患者的血常规及生化指标。需要根据化疗过程中出现的毒性反应和治疗目标对化疗方案及剂量进行调整。(5)化疗结束后,需要对治疗效果、后续治疗及远期并发症的可能性进行评估。(6)部分NCCN协作单位已开展化疗药物敏感试验,为患者提供多种效果相仿的化疗方案。NCCN专家组认为,由于缺乏有效的证据,仍不能根据这些检测结果来改变现行的标准化疗方案(3类证据)。不主张采用体外药敏试验方法来选择化疗药物。美国临床肿瘤协会同样不建议在临床

试验以外的情况下使用体外药敏试验。

3.2 初治卵巢癌、输卵管癌及原发性腹膜癌的化疗原则 (1)如果患者需要化疗,需告知患者目前有多种化疗方式可供选择,包括静脉化疗、静脉联合腹腔化疗以及其他处于临床试验阶段的化疗方案(包括不同剂量和给药方案)。(2)选择联合静脉和腹腔化疗者,有必要告知患者与单独进行静脉化疗相比,联合化疗的毒性反应如骨髓抑制、肾脏毒性、腹痛、神经毒性、消化道毒性、代谢系统毒性和肝脏毒性的发生率和(或)严重程度会更增加。(3)选择顺铂腹腔化疗和紫杉醇腹腔化疗/静脉化疗的患者肾功能必须正常,对腹腔/静脉化疗方案的后续毒性有良好的耐受性,同时不能有在化疗过程中会明显恶化的内科疾病(如既往存在神经病变)。(4)患者每次使用顺铂前后都必须进行水化,通过足够的静脉补液来减少肾毒性。每一疗程化疗结束后,必须对患者进行仔细检查以明确是否存在骨髓抑制、脱水、电解质紊乱、重要器官毒性反应(如肝脏和肾脏)和其他毒性反应。患者化疗结束后常需在门诊接受静脉补液以防止或治疗脱水。(5)在指南最后的讨论章节中,附有原始参考文献,可参照这些文献来详细了解化疗的毒性反应、化疗药物的剂量、给药方式、疗程数和剂量调整方法。

3.3 复发性卵巢癌、输卵管癌与腹膜癌的化疗原则 (1)必须告知患者以下内容:①临床试验的可行性,包括各种治疗方法的风险和益处,这些利弊与患者先前接受化疗方案的数目有关。②接受化疗前有必要了解自身的一般状况、重要器官的功能状态和既往化疗已导致的毒性反应。如有必要,应与患者讨论姑息治疗问题。因为对于部分患者来说,姑息治疗也是一种治疗手段。(2)如果患者既往使用过铂类药物,无论再次使用何种铂类药物,其骨髓毒性的发生率和严重程度都会增加。(3)如果患者已多次使用卡铂和(或)顺铂,再次使用时发生致命性过敏反应的风险会增加。因此,有必要告知患者发生过敏反应的风险、症状和体征;如果发生过敏反应,应由有处理过敏反应经验的医生进行治疗,治疗也应在有条件提供必要医疗设备的医院进行。(4)医生需要熟练掌握化疗药物的代谢方式(是否通过肝脏或肾脏代谢)并能确定患者适合使用某种药物(如肝肾功能正常者可使用哪些药物)。(5)医生必须熟悉药物不良反

应的处理以及适当的减量。(6)医生需要就所选择的化疗放疗方案与患者及其家庭医生进行讨论,讨论内容包括使用药物和化疗相关毒性反应。对患者进行宣教时,需要使患者了解如何预防和治疗过敏反应及并发症,如何减轻化疗不良反应。

3.4 老年人(>65岁)和(或)有合并症者的化疗 老年人及有合并症患者对指南推荐的联合化疗方案可能不能耐受。铂类单药方案可能比较适合这类患者。已有计算公式预测其化疗毒性。新版指南新增推荐低剂量周疗联合化疗方案见下文。

3.5 化疗方案

3.5.1 腹腔化疗或静脉化疗方案 第1天:紫杉醇 135 mg/m^2 持续静脉滴注 $>3\text{ h}$ 或 $>24\text{ h}$;第2天:顺铂 $75\sim 100\text{ mg/m}^2$ 腹腔化疗(紫杉醇后);第8天:紫杉醇 60 mg/m^2 腹腔化疗,每1周为1疗程,共用6疗程(1类证据)。

3.5.2 静脉化疗方案 (1)紫杉醇 175 mg/m^2 静脉滴注 $>3\text{ h}$,卡铂[总铂浓度-时间曲线下面积(AUC)] $5\sim 6$,静脉滴注 $>1\text{ h}$,每3周为1疗程,共用6疗程(1类证据)。(2)剂量密集:紫杉醇 80 mg/m^2 静脉滴注 $>1\text{ h}$,第1天、8天、15天各1次,卡铂AUC 6静脉滴注 $>1\text{ h}$,每3周为1疗程,共用6疗程(1类)。(3)紫杉醇 60 mg/m^2 静脉滴注 1 h ,卡铂AUC 2静脉滴注 $>30\text{ min}$,每周1次共18周(1类)。此方案主要适用于年老的患者及一般状态不良者。(4)多西他赛 $60\sim 75\text{ mg/m}^2$ 静脉滴注 $>1\text{ h}$,卡铂AUC $5\sim 6$ 静脉滴注 $>1\text{ h}$,每3周为1疗程,共用6疗程(1类)。(5)ICON-7和GOG-218推荐的包括贝伐单抗方案,紫杉醇 175 mg/m^2 静脉滴注 $>3\text{ h}$,卡铂AUC $5\sim 6$ 静脉滴注 $>1\text{ h}$,贝伐单抗 7.5 mg/kg 静脉滴注 $30\sim 90\text{ min}$,每3周为1疗程,共用 $5\sim 6$ 疗程,贝伐单抗继续使用12个疗程(2B类)。或紫杉醇 175 mg/m^2 静脉滴注 $>3\text{ h}$,卡铂AUC $5\sim 6$ 静脉滴注 $>1\text{ h}$,每3周为1疗程,共用6疗程。第2疗程第1天开始使用贝伐单抗 15 mg/kg 静脉滴注 $30\sim 90\text{ min}$,每3周为1疗程总共用22疗程(2B类)。

3.5.3 少见病理类型可选择的化疗方案 癌肉瘤(MMMT):卡铂/异环磷酰胺,顺铂/异环磷酰胺,紫杉醇/异环磷酰胺(2B类)。黏液性癌:氟脲嘧啶(5-FU)/甲酰四氢叶酸/奥沙利铂,卡培他滨/奥沙利铂。交界性上皮肿瘤和G₁(低级别)浆液性/内膜样癌:内分泌治疗[芳香化酶抑制(如阿那曲唑,来

曲唑,醋酸亮丙瑞林,他莫昔芬)](2B类)。恶性生殖细胞肿瘤:BEP(博来霉素,依托泊苷,顺铂),博来霉素 30 U/周,依托泊苷 100 mg/m²,连用 5 d,顺铂 20 mg/m²,连用 5 d,每 21 d 为 1 疗程,低危患者用 3 疗程(2B类),高危患者用 3 疗程。依托泊苷/卡铂对部分 I B~III 期已手术的无性细胞瘤患者,耐受差需要减少药物毒性的可以用 3 疗程依托泊苷/卡铂,卡铂:400 mg/m²,第 1 天;依托泊苷:120 mg/m²,第 1~3 天;每 4 周为 1 疗程,共用 3 疗程。恶性性索间质肿瘤:BEP(2B类),紫杉醇/卡铂(2B类)。

4 药物副反应的处理

化疗药物副反应常见,有时甚至致命,医生必须详细了解化疗药物副反应的临床表现,熟悉化疗药物副反应的处理方法。指南详细介绍了化疗药物反应的处理,包括概述、输液反应和过敏反应 3 个部分,限于篇幅,此处省略,有兴趣读者可参阅原文。

5 分期

新版指南采用 FIGO 2013 卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的分期标准,我们撰写的相关解读已发表在本刊 2014 年第 30 卷第 1 期。

6 各类型卵巢癌的处理原则

6.1 上皮性卵巢癌

6.1.1 未经诊断的盆腔包块 发现盆腔可疑包块和(或)腹水、腹胀和(或)无其他明显恶性相关症状的患者,行腹部/盆腔体格检查后行超声和(或)腹部/盆腔 CT,必要的实验室检查和肿瘤标志物测定,包括 CA 125、人附睾蛋白 4(HE4)、甲胎蛋白(AFP)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)和计算卵巢癌 ROMA 指数。有必要进行胸部影像学检查。对拟诊早期卵巢癌患者,应避免进行细针穿刺进行诊断,以防止肿瘤破裂导致肿瘤细胞在腹腔内播散。对于晚期的巨块型患者,细针穿刺术是获得明确病理诊断的必要手段。必须排除来源于肠道、子宫、胰腺的癌症以及淋巴瘤。同时排除卵巢良性病变和非卵巢病变。

6.1.2 初始治疗 包括规范的手术分期和细胞减灭术,大部分患者术后需要化疗。希望保留生育功能的年轻患者,I 期和(或)低危肿瘤(早期,低级别浸润癌、低度恶性潜能肿瘤)可以行患侧附件

切除(保留子宫),为了排除可能存在隐匿的更晚期卵巢癌,必须进行全面的分期手术。因为,约 30% 患者在全面分期术后肿瘤分期提高。早期患者可考虑由有经验的妇科肿瘤医生行微创手术。微创技术也可以考虑用于预防性输卵管卵巢切除。

6.1.3 肿瘤细胞减灭术 对于 II~IV 期患者,进行最大限度的肿瘤细胞减灭术,达到无肉眼残留病灶或使残余肿瘤的最大径 < 1 cm。尽量切除上腹部转移灶。这类患者可以使用微创手术评估减瘤手术的可行性以及能否达到满意的减灭。年轻患者切除卵巢后,可采取多种支持治疗方法减少潮热及其他围绝经期症状。

6.1.4 新辅助化疗 新辅助化疗后行间歇性细胞减灭术目前仍有争议。对于肿瘤较大、无法手术的 III~IV 期患者可考虑进行新辅助化疗(1 类),但须由妇科肿瘤专科医生评估确定。化疗前必须有明确的病理诊断结果(可通过细针抽吸、活检或腹水穿刺获得)。欧洲的 III 期随机试验在 III C 期/IV 期患者中比较了新辅助化疗联合间歇性肿瘤细胞减灭术与直接行肿瘤细胞减灭术的效果。两组患者的总生存期相当(29 个月对 30 个月),但新辅助化疗组中并发症的发生率较低。但美国的一项随机临床研究显示,直接肿瘤细胞减灭术加术后静脉化疗后其总体生存期可达 50 个月。因此,NCCN 专家组认为,把新辅助化疗作为有潜在切除可能的患者的推荐治疗方法之前,还需要更多的研究数据。在美国,先做肿瘤细胞减灭术然后再化疗仍是最先考虑的治疗方法。

6.1.5 手术分期不全面的患者 若患者已接受不完整的分期手术(指子宫、附件、大网膜未切除,分期记录不完整,可能存在能被切除的残留病灶),应根据肿瘤的期别和分化程度确定后续处理方案。疑为 I A 或 I B 期的 G₁ 患者,可完成全面分期手术;疑为 I A 或 I B 期的 G₂ 患者,可选择:(1)无可疑病灶者,若选择观察不化疗者须完成手术分期;选择化疗 6 疗程者可不进行手术分期。(2)有可疑病灶者须完成分期手术。I A 或 I B 期 G₃ 患者,或 I C 期(G₁~G₃)患者,疑有残留病灶者须完成手术分期,无残留病灶者可化疗 6 疗程或完成手术分期;所有 II~IV 期患者,如果残留病灶可以切除,推荐行减瘤术。怀疑有无法切除的残留病灶,可选择直接化疗 6 疗程,也可先行 3 疗程化疗,然后

再行全面分期手术,术后再化疗。另外,透明细胞癌均按G₃处理。

6.1.6 化疗 大多数上皮癌患者均需接受术后化疗。新版指南将少见病理类型的治疗单独分出,这一段推荐只针对浆液性癌和子宫内膜样癌,其他类型的处理见下文。全面分期手术后的I A或I B期G₁或低级别癌患者,术后可仅观察随访,因为这些患者单纯手术治疗后的生存率可达90%以上。I A或I B期G₂患者术后可选择观察随访或化疗。I A或I B期G₃或高级别癌和所有I C期患者术后须化疗。I期患者推荐静脉化疗,一般采用紫杉醇加卡铂3~6疗程。对于接受满意细胞减灭术、残留肿瘤最大径≤1 cm的II期和III期患者,推荐给予腹腔化疗(1类)或紫杉醇联合卡铂静脉化疗6疗程(1类)。上述推荐的化疗方案均可用于上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌和输卵管癌的治疗。多西他赛联合卡铂静脉化疗(1类)或紫杉醇联合顺铂(1类)可作为备选方案。对于化疗后易发生神经系统副反应的患者(如糖尿病患者),可考虑选择多西他赛联合卡铂方案进行化疗。一般状态不好,有合并症,IV期或年龄>65岁患者多不能耐受腹腔化疗,可以选择紫杉醇(60 mg/m²)/卡铂(AUC 2)方案,这个方案的毒副反应较小,较少患者发生3~4度白细胞减少症。

6.1.7 抗血管生成类药物 GOG-218和ICON-7随机对照试验显示,化疗加贝伐单抗可提高中位无进展生存期(PFS)。但是两组总生存率和生存质量差异无统计学意义。尽管2016年指南将贝伐单抗的使用推荐由原来的3类改为2B类,但是多数专家组成员认为不应该推荐贝伐单抗加入卡铂/紫杉醇的一线化疗方案中,或者将它作为维持治疗。NCCN专家组鼓励患者参与临床试验,以对抗血管生成类药物的效果进行更进一步评价。

6.1.8 化疗疗程数及药物 专家组再次讨论强调无证据支持初次化疗已达临床缓解的患者需要接受6个疗程以上的联合化疗,故新版指南将原来推荐II期以上患者化疗6~8疗程改为化疗6疗程。患者也可先接受3个疗程的化疗,之后完成手术,术后再继续化疗。现有证据提示,在完成化疗达到临床缓解后再继续使用紫杉醇持续治疗仅能改善患者的PFS,不能提高总体生存率。专家组推荐帕唑帕尼作为II~IV期卵巢癌一线治疗达完全临床缓解后的治疗药物(2B类),但现有的研究提示,

帕唑帕尼也仅能改善PFS而不能改善总生存时间,且美国食品药品监督管理局并未批准此适应证。

6.1.9 药物反应 所有的化疗药物都有引起药物反应的可能,反应可能发生在药物输注过程中或输注完成后。常引起不良反应的化疗药物包括卡铂、顺铂、多西他赛、脂质体多柔比星、奥沙利铂以及紫杉醇。大多数药物反应是轻度输液反应(皮肤反应、心血管反应、呼吸或喉头紧迫感),但也可能发生更严重的过敏反应(如危及生命的过敏性休克)。患者发生的输液反应常见于使用紫杉醇时,但使用脂质体多柔比星时也可出现轻度反应。过敏反应常见于使用铂类药物时(卡铂、顺铂或奥沙利铂)。指南提供处理轻度、重度和致命性过敏反应的诊疗建议。

6.1.10 放射治疗 对于肿瘤体积较小的III期卵巢癌患者,全腹腔放疗(WART)已经不再作为初始治疗或巩固治疗的选择。

6.1.11 初治结束后的处理 患者在初始治疗(6疗程化疗)后应再次接受临床评估。如果无疾病进展(临床完全缓解),可观察随访。初治治疗期间部分缓解或出现进展者应接受二线治疗。

6.1.12 随访推荐 肿瘤复发可以通过临床症状(如盆腔痛、体重减轻)、生化指标(CA 125水平)和影像学检查发现。保留生育功能的患者需用超声监测病情变化,在完成生育后考虑行根治性手术(2B类)。如果初治治疗前CA 125升高,每次随访都应监测CA 125以及其他肿瘤标志物。

6.1.13 单纯CA 125升高的处理 对于临床完全缓解而随访中发现CA 125上升但无肿瘤复发的症状和体征,盆腔检查和胸、腹、盆腔CT检查均未发现异常者,是否立即处理仍有争议。原来从未接受过化疗的患者,应作为新诊断病例处理,进行必要的影像学检查和细胞减灭术,然后根据前文推荐的方案进行处理。对于原来已接受过化疗的生化复发患者,立即开始治疗并不能使患者获益,建议患者参与临床试验或暂时推迟治疗时间(观察)直到出现临床症状。他莫昔芬、其他激素类药物或其他的复发治疗方式都可作为可接受的治疗方式(2B类)。

6.1.14 肿瘤复发 经过连续两种化疗方案,无持续性临床获益的患者(难治性),或肿瘤在6个月内复发的患者(铂类耐药)预后很差。建议患者参加临床试验以确定哪些药物对其有效。再次治疗时

不推荐使用含铂类或紫杉醇的化疗方案。对于铂类耐药的患者或达部分缓解的Ⅱ~Ⅳ期患者,复发时可选的治疗方式包括复发治疗、临床试验或观察(观察为2B类)。初始化疗后6个月或更长时间复发的患者属于“铂类敏感型复发”。首次复发的铂类敏感型患者,首选含铂类药物的联合方案进行化疗(1类)。

6.1.15 可以接受的复发治疗方案 NCCN专家组认为,目前无任何一种单药方案可以被推荐用于铂敏感复发性卵巢癌的化疗,仍推荐使用以铂类为基础的联合化疗(1类)。化疗方案包括:卡铂/紫杉醇(1类)、卡铂/脂质体多柔比星(1类)、卡铂/紫杉醇周疗、卡铂/多西他赛、卡铂/吉西他滨(已证明可延长PFS)或顺铂/吉西他滨。对于铂类耐药的病例,首选非铂类单药(多西他赛、口服依托泊苷、吉西他滨、脂质体多柔比星、紫杉醇周疗、拓扑替康)。其他可能有效的药物包括六甲密胺、卡培他滨、环磷酰胺、异环磷酰胺、伊立替康、美法仑、奥沙利铂、紫杉醇、纳米紫杉醇(即白蛋白结合型紫杉醇)、培美曲塞和长春瑞滨。纳米紫杉醇的总缓解率为64%。六甲密胺和异环磷酰胺的缓解率分别为14%和12%,尽管贝伐单抗可能引起动脉栓塞和肠穿孔,但其对于铂类敏感和铂类耐药患者均有效(有效率21%)。奥拉帕尼可以用于复发性卵巢癌,总体反应率是34%,对于有BRCA1和BRCA2基因突变的患者效果更好。卡培他滨对于紫杉类和铂类耐药患者有一定疗效。此外,对于无法耐受细胞毒性药物或使用这些药物后效果不佳的患者,使用他莫昔芬或其他药物(包括阿那曲唑、来曲唑、醋酸亮丙瑞林或醋酸甲地孕酮)进行内分泌治疗也是一种选择。

每2~4疗程化疗后(包括所用的药物)均应行临床评估,以判断患者是否从化疗中获益。曾接受连续两种以上不同化疗方案而无临床获益的患者,再次治疗时获益的可能性很小。应该根据患者的个体情况选择支持治疗、继续治疗还是参与临床试验。

6.2 少见病理组织学类型卵巢恶性肿瘤(LCOH)的处理

6.2.1 概述 2016年指南对少见病理组织学类型卵巢恶性肿瘤的章节进行了补充,将透明细胞癌、黏液性癌和G₁(低级别)浆液性/子宫内膜样上皮癌加入此章节。其他少见的病理类型包括MMMT、

交界性上皮性肿瘤、恶性性索间质肿瘤和恶性生殖细胞肿瘤。它们的生物学行为和治疗方式与上皮性卵巢癌不同,症状出现较早,且多局限于一侧卵巢,常术后方能确诊。部分患者适合接受保留生育功能的手术。

6.2.2 推荐的辅助检查 如有临床指征,可检测肿瘤标志物包括CA 125、抑制素、AFP和 β -HCG。年龄<35岁的盆腔包块患者必须检测AFP水平,评估有无生殖细胞肿瘤。如果是黏液性肿瘤,推荐行胃肠镜检查以排除隐匿原发的胃肠道肿瘤转移至卵巢。

6.2.3 手术治疗 如果患者要求保留生育功能,术中需先切除肿物行冰冻切片评估,经冰冻切片病理证实后,各期恶性生殖细胞肿瘤和交界性卵巢肿瘤、临床Ⅰ期上皮性卵巢癌或间质肿瘤,如果子宫和对侧附件无肿瘤侵犯,可行保留生育功能的手术。对于无生育要求的患者,临床Ⅱ~Ⅳ期上皮性卵巢癌,间质肿瘤或癌肉瘤(不能保留生育功能)患者,应按照上皮性卵巢癌诊疗指南进行全面手术分期。

6.2.4 透明细胞癌 透明细胞癌被认为是高级别肿瘤,比其他LCOH更为常见。多数透明细胞癌WT1和雌激素受体阴性。初始治疗包括全面的手术分期加术后治疗。淋巴结切除可以改善生存率。遗传性非息肉病性结肠癌(Lynch)综合征与子宫内膜样腺癌、透明细胞癌和浆液性乳头状癌有关。ⅠA~ⅠC期患者术后推荐静脉紫杉醇/卡铂或多西他赛/卡铂3~6疗程。单侧交界性透明细胞癌可以选择保留生育功能手术。Ⅱ~Ⅳ期透明细胞癌术后治疗与高级别浆液性卵巢癌相同。晚期患者预后很差。

6.2.5 黏液性癌 原发于卵巢的黏液性癌较少,术前必须对胃肠道进行评估,并检测癌胚抗原(CEA)、CA 199以排除隐匿的胃肠道原发肿瘤转移至卵巢。胃肠道肿瘤转移至卵巢比卵巢肿瘤转移至胃肠道更常见,但病理上比较难鉴别是卵巢原发黏液性癌或转移性黏液性腺癌,PAX8免疫染色可能有助于诊断。原发于卵巢的黏液性癌好发于20~40岁,肿瘤通常体积很大,可以占满整个盆腔。患者通常能早期诊断且预后良好,5年生存率80%~90%。初始治疗包括全面的手术分期加术后治疗或观察。怀疑或者确诊为黏液性肿瘤者需切除阑尾。单侧黏液性癌患者可以选择保留生育

功能的手术。ⅠA和ⅠB期黏液性癌术后可以观察随访。ⅠC期术后可以选择观察随访或化疗3~6疗程,可选择的化疗方案包括:卡铂/紫杉醇、5-FU/甲酰四氢叶酸/奥沙利铂、卡培他滨/奥沙利铂。Ⅱ~Ⅳ期术后化疗,可参照上皮性卵巢癌化疗方案,或5-FU/甲酰四氢叶酸/奥沙利铂,或卡培他滨/奥沙利铂。

6.2.6 G_1 (低级别)浆液性/子宫内膜样上皮癌 子宫内膜样上皮癌可能与子宫内膜异位症有关,免疫染色CK7、PAX8、CA 125和雌激素受体阳性,其外观与性索间质细胞瘤十分相似。 G_1 (低级别)浆液性癌好发于年轻患者,通常表现为晚期疾病,但侵袭性不强,免疫染色WT1和雌激素受体阳性。初始治疗包括完整的全面分期手术和术后治疗或观察。有部分临床医生认为这种类型的肿瘤不适合行新辅助化疗,因为它们对化疗不敏感。ⅠA和ⅠB期术后可以选择观察和随访。ⅠC~Ⅱ期术后可以选择:(1)观察(2B类)。(2)静脉卡铂和紫杉醇或多西他赛3~6疗程。(3)内分泌治疗(2B类):包括阿那曲唑、来曲唑、亮丙瑞林和他莫昔芬。Ⅲ~Ⅳ期术后可以按上述上皮性卵巢癌一线化疗方案化疗或按上述内分泌治疗(2B类)。

6.2.7 恶性生殖细胞肿瘤 恶性生殖细胞肿瘤包括无性细胞瘤、未成熟畸胎瘤、胚胎瘤和卵黄囊瘤(内胚窦瘤),好发于年轻女性,诊断时多为Ⅰ期。如果考虑使用博来霉素,恶性生殖细胞肿瘤患者接受的辅助检查中应包括肺功能检测。年龄<35岁的盆腔包块患者需要测定AFP。恶性生殖细胞肿瘤患者预后较好,接受规范化治疗后,5年生存率>85%。

6.2.7.1 初始治疗 如果患者无生育要求,初治手术时应参照卵巢上皮癌方案行全面分期手术。有生育要求者任何期别的恶性生殖细胞肿瘤都可以保留生育功能。术后可使用超声进行随访监测。患者完成生育后可考虑接受根治性手术(2B类)。

根据欧洲学者及儿科相关研究结果,Ⅰ期无性细胞瘤、Ⅰ期 G_1 未成熟畸胎瘤患者术后可随访。任何期别的胚胎性肿瘤、内胚窦瘤和Ⅱ~Ⅳ期无性细胞瘤、Ⅰ期 $G_2 \sim G_3$ 或Ⅱ~Ⅳ期末成熟畸胎瘤等患者建议术后需接受3~4疗程BEP方案(博来霉素+依托泊苷+铂类药物)化疗3疗程(2B类)。部分ⅠB~Ⅲ期无性细胞瘤患者,减少化疗反应的毒性作用极为必要,可用3疗程依托泊苷+卡

铂方案进行化疗[卡铂 400 mg/m^2 (AUC 5~6),第1天;依托泊苷 120 mg/m^2 ,第1~3天;4周疗,共3疗程]。即使中性粒细胞减少,也不建议减少剂量或延迟化疗。

化疗后取得临床完全缓解的患者,治疗结束两年内应每2~4个月随访1次,并监测AFP和 β -HCG(如果治疗前有升高)。对于肿瘤标志物异常升高且有明确肿瘤复发的患者,治疗选择(2B类)包括:(1)大剂量化疗。(2)考虑追加化疗。强烈建议这些患者转诊至其他三级医疗机构接受有治愈可能的治疗。

6.2.7.2 有残余病灶或肿瘤复发 对影像学检查发现有残留肿瘤,但AFP和 β -HCG水平正常的患者,可考虑行手术切除肿瘤,也可以选择观察。后续治疗主要取决于术中的发现:残留肿瘤、良性畸胎瘤或坏死组织。对一线化疗后AFP和(或) β -HCG水平持续升高的患者,推荐采用TIP(紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂)方案或干细胞移植支持下的的大剂量化疗。强烈建议这些患者转诊至其他三级医疗机构接受有治愈可能的治疗。

切除残留肿物后,如果病理检查证实病灶性质为恶性,也可选择观察(2B类),但对于这一方法,不少学者持不同意见,相关研究也正在进行中。其他推荐的治疗方式包括继续化疗(2B类)。

对已接受多种化疗方案后仍有肿瘤残留或复发、已无治愈性手段可用的患者,可采用复发治疗方案,包括TIP、VAC(长春新碱、更生霉素、环磷酰胺)、VeIP(长春碱、异环磷酰胺、顺铂)、VIP(依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂)、顺铂+依托泊苷、多西他赛+卡铂、紫杉醇+卡铂、紫杉醇+吉西他滨、紫杉醇+异环磷酰胺、多西他赛、紫杉醇,大剂量化疗、放疗或支持治疗。这类患者不推荐采用联合化疗。这些复发化疗方案并不通用于所有少见的肿瘤类型。因此,应当建议患者转诊到三级医疗中心接受治疗。

6.2.8 恶性性索间质瘤 卵巢恶性间质肿瘤少见,包括颗粒细胞瘤(最常见),颗粒卵泡膜细胞瘤和支持-间质细胞瘤。诊断时多处于早期,预后较好。

希望保留生育功能、肿瘤局限于一侧卵巢者,可行保留生育功能的全面分期手术,其他所有患者建议行全面分期手术,但可不切除淋巴结。保留生育功能患者术后可使用超声进行随访监测。

完成生育后考虑接受根治性手术(2B类)。

I期低危患者,术后可仅观察。I期高危患者(肿瘤破裂、IC期、分化差、肿瘤直径超过10 cm)可选择观察(2B类)或铂类为基础的化疗(2B类)。若治疗前抑制素水平升高,应对抑制素水平进行监测随访(2B类)。II~IV期患者可选择铂类为基础的化疗(2B类)或者对局限性病灶进行放射治疗。

颗粒细胞瘤患者可发生晚期复发(如30年后发生复发),建议延长这些患者的随访时间。II~IV期患者治疗结束后发生临床复发,可选择参加临床试验或按照复发方案进行治疗。贝伐单抗和亮丙瑞林可用来治疗复发性颗粒细胞瘤。也可考虑再次行肿瘤细胞减灭术。

6.2.9 卵巢癌肉瘤 MMT是罕见的卵巢肿瘤,预后差。目前,许多病理医生认为该病是危险性极高的低分化上皮性卵巢癌的某种变异。全面手术分期后所有患者术后必须接受化疗。化疗方案及复发时的治疗方案与上皮性卵巢癌相同。新版指南增加了3种化疗方案:顺铂/异环磷酰胺(2A类)、卡铂/异环磷酰胺(2A类)和紫杉醇/异环磷酰胺(2B类)。治疗后的监测和随访同上皮性卵巢癌。

6.2.10 低度恶性潜能卵巢肿瘤 即交界性上皮性卵巢肿瘤。

6.2.10.1 诊断 交界性上皮性卵巢肿瘤(也称为低度恶性潜能的上皮性卵巢癌或交界性卵巢肿瘤)是一种原发性上皮性卵巢病变,细胞学特征提示为恶性,但无明显浸润性病变,疾病进展缓慢,预后好,5年生存率超过80%。患者较年轻且诊断时多为I期。临床可表现为肉眼可见的腹膜扩散,但镜下检查无肿瘤直接浸润的证据。腹膜表面有浸润性种植提示预后相对较差,对这些患者可以考虑采用与上皮性卵巢癌相同的治疗方式(2B类)。无浸润性种植者,术后化疗是否有益尚不明确,因此,这些患者术后随访观察即可。

6.2.10.2 治疗 治疗取决于组织学、临床特征、病理类型、患者年龄以及诊断时肿瘤的期别。应由妇科肿瘤医生对患者进行评估。有生育要求的患者可在全面分期手术时仅行单侧附件切除术(保留子宫和健侧卵巢)。无生育要求者,行全面分期手术或标准卵巢癌细胞减灭术。尽管会提高患者的分期,目前尚无证据显示淋巴结切除术和大网

膜切除术会提高患者的生存率,但专家组仍推荐手术时切除大网膜,交界性黏液性肿瘤需切除阑尾。手术后无浸润性种植者可随访。有浸润性种植者可随访或按低级别浆液性上皮癌处理。

接受过不完全分期手术者,后续治疗需根据患者有无残留病灶进行处理。无残留病灶者可以随访。有残留病灶者需结合患者有无生育要求。对于无生育要求且无浸润性种植(或无法确定有无浸润性种植)的患者,可随访(2B类)或行全面分期手术或切除残留病灶;对于前次手术发现浸润性种植者,可行全面分期手术并切除残留病灶,也可观察(3B类)或参照G₁(低级别)浆液性上皮性卵巢癌进行治疗。如果患者有生育要求,无浸润性种植(或无法确定有无浸润性种植),可观察(2B类)或行保留生育功能的分期手术并切除残留病灶;前次手术已发现浸润性种植,可选择:(1)行保留生育功能的全面分期手术并切除残留病灶。(2)观察(3B类)。(3)按照G₁(低级别)浆液性上皮性卵巢癌进行治疗。

6.2.10.3 随访 治疗后5年内每3~6个月随访1次,5年后每年随访1次。随访内容参照上皮性卵巢癌。生育完成后应考虑完成全面分期手术(2B类)。

6.2.10.4 复发 出现临床复发时,合适患者推荐行手术评估和细胞减灭术。无浸润性种植者术后随访,无证据表明化疗(腹腔或静脉)能使交界性卵巢肿瘤获益。浸润性种植或低级别癌患者,参照G₁(低级别)浆液性上皮性卵巢癌的方法予以治疗;高级别浸润性种植按上皮性卵巢癌治疗。

7 几点说明

2016 NCCN卵巢癌诊治指南是历年来更新内容最多的一次,包括手术范围、手术后按分类选择后续处理、推荐更多的化疗方案等。值得我们慢慢消化、吸收。

由于内容较多,为了节省篇幅、避免重复,相关的讨论和争议放在相应的章节里面,不再单独列出。

手术原则和少见病理组织学类型的卵巢肿瘤修订更新较多,I期患者的处理与高级别浆液性癌不同,建议重点关注。

(2016-06-20收稿)