

NCCN肿瘤学临床实践指南（NCCN指南®）

卵巢癌 包括输卵管癌 和原发性腹膜癌

2015年第2版

NCCN.org

《NCCN患者指南®》可在www.nccn.org/patients获得

继续

***Robert J. Morgan, Jr., MD/Chair ‡**
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Deborah K. Armstrong, MD/Vice Chair Ω †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Ronald D. Alvarez, MD Ω
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Jamie N. Bakkum-Gamez, MD Ω
Mayo Clinic Cancer Center

Kian Behbakht, MD Ω
University of Colorado Cancer Center

Lee-may Chen, MD Ω
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Larry Copeland, MD Ω
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Marta Ann Crispens, MD Ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Oliver Dorigo, MD, PhD Ω
Stanford Cancer Institute

David M. Gershenson, MD Ω
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Heidi J. Gray, MD Ω
University of Washington Medical Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Rachel Grisham, MD †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Ardeshir Hakam, MD ≠
Moffitt Cancer Center

Laura J. Havrilesky, MD Ω
Duke Cancer Institute

Carolyn Johnston, MD Ω
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Shashikant Lele, MD Ω
Roswell Park Cancer Institute

Lainie Martin, MD †
Fox Chase Cancer Center

Ursula A. Matulonis, MD Ω †
Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center

David M. O'Malley, MD Ω
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Richard T. Penson, MD, MRCP †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Steven C. Plaxe, MD Ω
UC San Diego Moores Cancer Center

Matthew A. Powell, MD Ω
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Elena Ratner, MD Ω
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

Steven W. Remmenga, MD Ω
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Paul Sabbatini, MD † ‡
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Joseph T. Santoso, MD Ω
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee
Health Science Center

Theresa L. Werner, MD † ‡
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

NCCN
Jennifer Burns
Miranda Hughes, PhD
Fayna Ferkle, PharmD

Ω 妇科肿瘤科
‡ 血液科/血液肿瘤科
† 肿瘤内科
▷ 内科
≠ 病理科
* 编委会成员

继续

[NCCN卵巢癌专家组成员](#) [指南更新内容汇总](#)

[上皮性卵巢癌/输卵管癌/原发性腹膜癌:](#)

[临床表现, 检查, 主要治疗 \(OV-1\)](#)

[经既往手术诊断: 手术结果和主要治疗 \(OV-2\)](#)

[病理分期, 主要化疗/主要辅助治疗 \(OV-3\)](#)

[主要治疗后的治疗: 第二次辅助治疗 \(OV-4\)](#)

[监测/随访, 疾病复发 \(OV-5\)](#)

[疾病状态, 疾病持续或复发的治疗 \(OV-6\)](#)

[手术原则 \(OV-A\)](#)

[化疗原则 \(卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌\) \(OV-B\)](#)

[药物反应处理 \(OV-C\)](#)

[可以接受的复发治疗方案 \(OV-D\)](#)

[卵巢肿瘤少见的病理组织学类型:](#)

[临床表现, 检查, 诊断 \(LCOH-1\)](#)

[恶性生殖细胞肿瘤 \(LCOH-2\)](#)

[恶性性索间质肿瘤 \(LCOH-4\)](#)

[癌肉瘤 \(恶性混合性苗勒氏瘤\) \(LCOH-5\)](#)

[卵巢低度恶性潜能肿瘤 \(交界性上皮性卵巢肿瘤\) \(LCOH-6\)](#)

[性索间质肿瘤 - WHO组织学分类 \(LCOH-A\)](#)

[生殖细胞和性索间质肿瘤监测 \(LCOH-B\)](#)

[可以接受的主要和复发治疗方案 \(LCOH-C\)](#)

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励参加临床试验。

若要在网上查找NCCN成员机构进行的临床试验, [请点击这里:](#)
nccn.org/clinical_trials/physician.html。

NCCN对证据和共识的分类: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

见[NCCN对证据和共识的分类](#)。

《NCCN患者指南®》可在 www.nccn.org/patients 获得。

[分期 \(ST-1\)](#)

本《NCCN指南®》是作者依据他们对当前认可的治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。欲参考或应用《NCCN指南》的临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以决定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络® (NCCN®) 对于指南的内容、使用或应用不作任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本《NCCN指南》的版权归美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network®) 所有。保留所有权利。未得到NCCN明确书面许可, 不得以任何形式对本《NCCN指南》及其插图进行复制。©2015年。

《NCCN卵巢癌指南》从2015年第1版更新至2015年第2版的更新内容包括：

MS-1

- 讨论部分已更新，以反映算法方面的改变。

《NCCN卵巢癌指南》2015年第1版相比2014年第3版的更新内容包括：

OV-1

- 在主要治疗后，对以下文字进行了修订：“如果以之前未进行过，所有卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者应转介进行遗传风险评估。”
- 脚注“h”新增最后一行：“同样建议转到妇科肿瘤科医生进行隐匿性输卵管浆液性上皮内癌的处理。”（OV-2进行同样修订）

OV-2

- 对于2级和3级，“疑似无残余病灶，”之后的主要治疗方案按如下顺序重新排列：“完成手术/手术分期或6个周期化疗或完成手术/手术分期。”
- 对于II、III、IV期，疑似残余病灶无法切除，对主要治疗进行了修订：“...3-6个周期后考虑完成手术...”，对脚注“m”进行了修订：“首选3-4个周期后完成手术；但是，可基于妇科肿瘤科医生的临床判断在4-6个周期后进行。手术后可在6个周期后进行。”
- 新增脚注“l”：“有些病理医师建议将卵巢癌按低度（大多数1级浆液性肿瘤）或高度（大多数2级或3级浆液性肿瘤）分级。见FIGO指南（ST-5）。”（OV-3进行同样修订）

OV-3

- 在主要治疗后，对所有期患者新增以下内容：“考虑对症处理和最佳支持治疗。见《NCCN姑息治疗指南》。如果适合，转介姑息治疗评估。”（OV-5脚注“t”进行同样修订）
- 新增脚注“o”：“有关治疗低度恶性肿瘤的更详细信息见‘讨论’。”

OV-4

- 在第二次辅助治疗下，新增缓解后帕唑帕尼作为2B类推荐。

OV-5

- 对于疾病复发，“根据临床指征”推荐进行影像学检查。

OV-6

- 疾病持续或复发的治疗
 - 对于主要化疗中疾病进展、稳定或持续，进行了如下修订：“临床试验和/或仅最佳支持治疗/姑息治疗（见《NCCN姑息治疗指南》）和/或复发治疗。”
 - 对于完全缓解但停止化疗后<6个月复发或部分缓解的II、III和IV期，进行了如下修订：“临床试验或复发治疗和/或最佳支持治疗（见《NCCN姑息治疗指南》）观察—（2B类推荐）。”

OV-A (1/3)

- 一般性考虑
 - 修订了第一条条目修订：“在大多数情况下，对于怀疑有恶性卵巢/输卵管/原发性腹膜癌...的患者需行包括腹部正中纵切口内的开腹手术”
 - 新增第四条条目：“使用微创技术无法获满意瘤体减灭的患者应转为开腹术式。”
 - 修订了第五条条目：“此外，在评估新诊断或复发性卵巢癌患者中能否实现最大细胞减灭时微创手术方法可能有用。如果临床判断表明无法达到最大细胞减灭，应考虑新辅助化疗。”
- 增加了两个新部分：“手术报告”（OV-A 1/3）和“预防性输卵管卵巢切除术（RRSO）方案（BRCA/HBOC综合征）”（OV-A 3/3）。
- 更新了参考文献。

OV-B 3/3

- 新增以下静脉输注方案和脚注：
 - 紫杉醇60mg/m²静脉输注1小时加卡铂AUC 2静脉输注30分钟。每周一次，共18周。（1类推荐）
 - 脚注“5”：“老年患者或体能状态不佳者可考虑这个方案。”

OV-C 1/7

- 第一条条目，第三条子条目被删除：“无论是由输液反应所致还是过敏反应所致，患者的症状可以交迭。此外，患者可能发生轻度的过敏反应或严重的输液反应。”
- 第二条条目，对第二条子条目进行了修订：“药物反应可以发生在药物输注的过程中或输注完成之后（甚至可能发生在输注完成之后数天）。无论经静脉（IV）给药还是经腹腔（IP）给药，都可能发生药物反应。”
- 第四条条目，对第一条子条目进行了修订：“需要应向患者及其家属告知发生药物反应的可能性及症状和体征。以及不良反应的的症状和体征（不管是输液反应还是过敏反应）。需要告知患者，即使离开了医疗单位，也要报告药物反应的任何症状和体征（例如迟发性皮疹）。”

《NCCN卵巢癌指南》2015年第1版相比2014年第3版的更新内容包括：

OV-C 1/7 (续)

- 第五条条目，删除以下子条目：
 - ▶ 尽管脱敏治疗更常用于药物过敏反应发生后，但也可用于严重的输液反应发生后。
 - ▶ 对曾发生过铂类药物轻度过敏反应患者，进行脱敏治疗时需非常小心（见“过敏反应”）。

OV-C 2/7

- 在过敏反应下
 - ▶ 对第一条条目进行了修订：“症状包括：皮疹、水肿、气短（支气管痉挛）、胸痛、心动过速、麻疹/瘙痒、血压改变、恶心、呕吐、寒战以及肠道功能改变，偶尔有发生严重过敏反应的患者可能会有以下症状：心脏问题、支气管痉挛以及需要治疗的血压改变以及濒死感。”
 - ▶ 在第五条条目下，对第二条子条目进行了修订：“对卡铂、顺铂或奥沙利铂有轻度反应史的患者，即使铂类药物缓慢输注，仍可能发展出现更严重的反应。这些患者的脱敏治疗应当由专业的、有铂类脱敏治疗经验的医师负责。”

OV-C 4/7

- “给予抗组胺药物”被改为“给予H1受体拮抗剂抗组胺药物。”（在OV-C 5/7到OV-C 7/7进行同样修订）

OV-D 1/2

- 首选单药或联合方案：
 - ▶ 对于铂类敏感疾病：卡铂/脂质体阿霉素从2A类改为1类推荐。
 - ▶ 靶向药物治疗下，对于铂类敏感和铂类耐药疾病，新增奥拉帕尼和以下参考文献：
 - ◇ Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
 - ◇ 美国国立卫生研究院。奥拉帕尼包装单页：可见于：<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5e31a6a9-864f-4aba-8085-37ee1ddcd499>。2015年2月10日访问。
- 在激素治疗下的其他可能有效的药物：“阿那曲唑”和“来曲唑”被删除，替换为“芳香化酶抑制剂”。
- 新增脚注“f”：“这些药物中有很多尚未在使用现代化疗方案的患者身上得到检验。”
- 新增脚注“g”：“用于已用三线或更多线化疗治疗的有害种系BRCA突变（由FDA批准的测试或在CLIA认可的设施进行其他验证测试检测到）晚期卵巢癌患者”。

卵巢肿瘤少见的病理组织学类型

LCOH-1

- 检查，第六条条目进行了修订：“如有临床指征，行超声或胸部/腹部/盆腔CT检查。”

LCOH-3

- 疾病复发/持续下，“残余肿瘤”改为“残余恶性肿瘤”，对随后的治疗方案进行了如下修订：“考虑追加铂类为基础的化疗（2A2B类推荐）或观察（2B类推荐）（类推荐）。”
- 删除以下脚注，文本经过修订在“可接受的主要治疗”下加入到LCOH-C：
 - ▶ “对于某些IB-III期的无性细胞瘤患者，降低化疗毒副作用至关重要，可考虑给予3个周期的依托泊苷/卡铂化疗（第1天卡铂400 mg/m²，加第1、2、3天依托泊苷120 mg/m²，每4周一个周期，共三周期）。”
 - ▶ “BEP（博来霉素，每周30个单位；依托泊苷，100 mg/m²/d，第1-5天；顺铂每日20 mg/m²，第1-5天）化疗3-4个周期（3个周期相比4个周期是2B类推荐）。如考虑给予博来霉素治疗，建议行肺功能检查。”

LCOH-8

- 疾病复发，“如果条件合适，可行手术探查+瘤体减灭，”后的两个方案改为三个：“无浸润性病灶”，“低度恶性潜能的有浸润性种植”和“浸润性癌（低或高度）”。
- 浸润性癌，在复发治疗下进行了修订：“作为上皮性卵巢癌治疗（对于低度为2B类推荐）。”

LCOH-B

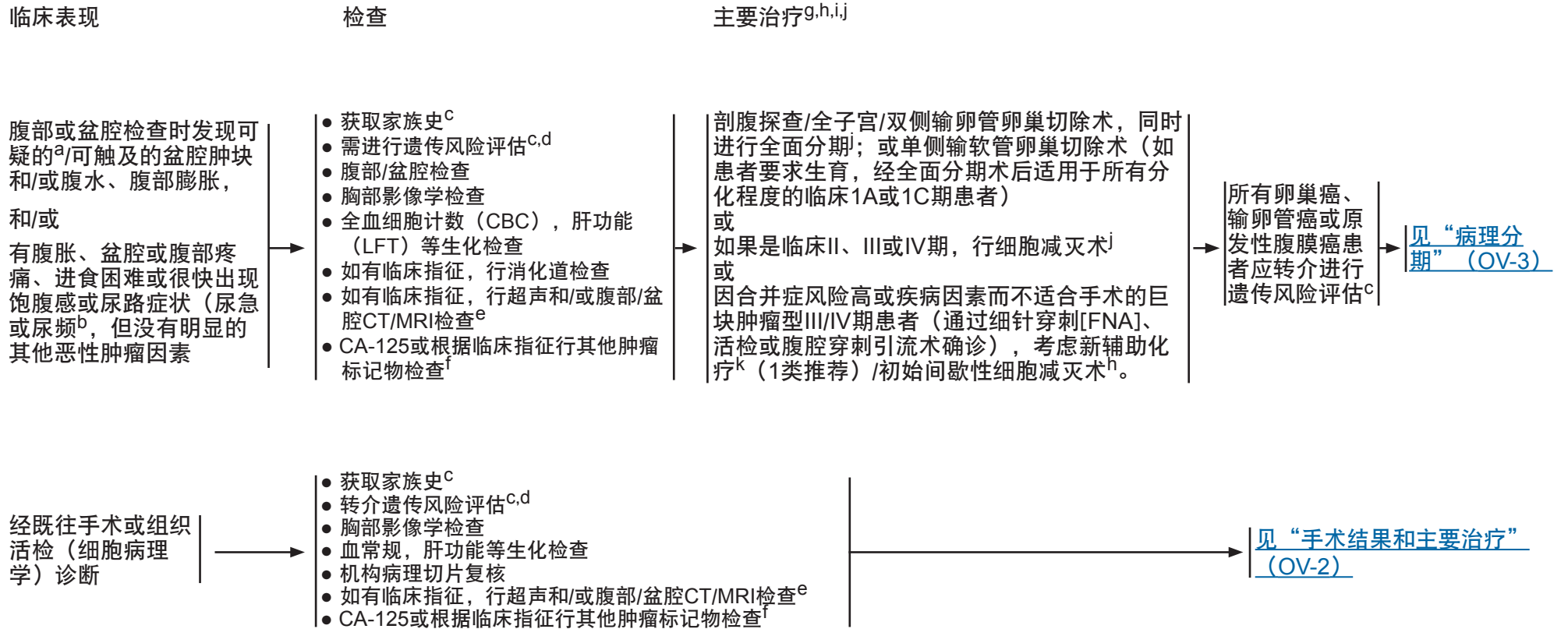
- 生殖细胞肿瘤放射影像学检查从“不适用”改为“根据临床指征。”

LCOH-C

- 对页面标题进行了修订：“可接受的主要和复发治疗。”
 - ▶ BEP和依托泊苷/卡铂现在在该页作为可接受的恶性生殖细胞肿瘤主要疗法列出。
- 新增脚注“1”：“如考虑给予博来霉素治疗，建议行肺功能检查。”

ST-5

- 新增该页来概述更新后的FIGO卵巢、输卵管和腹膜癌分期指南。



^aIm SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. *Obstet Gynecol* 2005;105:35-41. 见“讨论”。

^bGoff BA, Mandel L, Drescher CW, et al. *Cancer* 2007;109:221-227.

^c见《NCCN遗传/家族性高风险评估指南：乳腺和卵巢》以及《NCCN遗传/家族性高风险评估指南：结直肠》。

^d主要治疗的遗传咨询转介不应拖延。

^e如有不明确病灶的指征，若结果可能改变治疗方案，可行PET/CT检查或MRI。

^f诊断检查的帮助见“讨论”。

^g对透明细胞、粘液性或低度恶性等在内的少见肿瘤见“讨论”。

^h标准建议包括由妇科肿瘤科医生在开始化疗前对患者所做的评估。已发表的资料显示由妇科肿瘤科医生实施的初次评估和瘤体减灭可使患者生存受益。接受新辅助治疗手术评估的患者，在被认定为不适合手术之前，应当由一位受过专科培训的妇科肿瘤科医生诊视过。同样建议转到妇科肿瘤科医生进行隐匿性输卵管浆液性上皮内癌的处理。

ⁱ所有因卵巢癌接受手术的女性患者，术前均应被告知采用静脉和腹腔联合化疗的临床益处。

见NCCN临床公告。

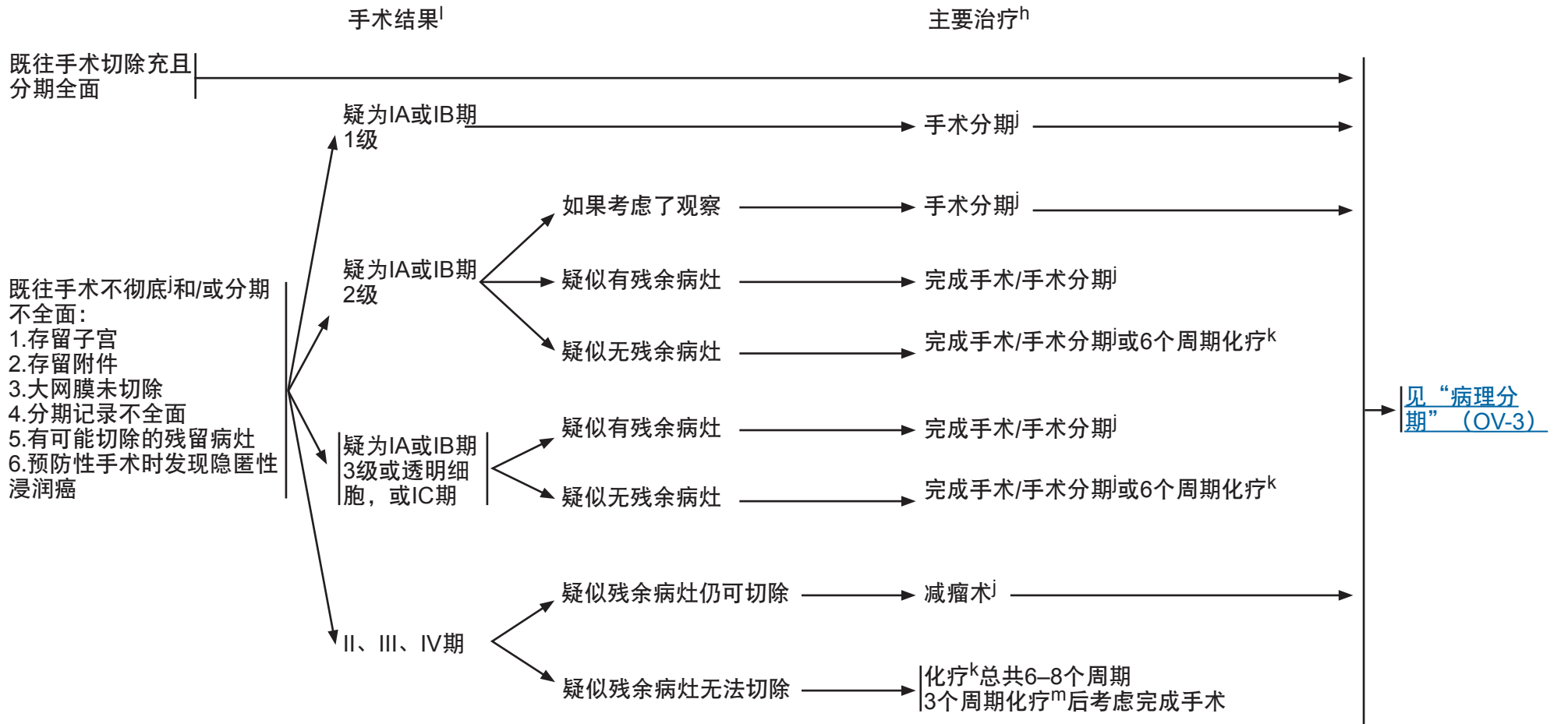
见“手术原则”（OVA）。

^k见“化疗原则”（OV-B）和“药物反应处理”（OV-C）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

经既往手术诊断



^h标准建议包括由妇科肿瘤科医生在开始化疗前对患者所做的评估。已发表的资料显示由妇科肿瘤科医生实施的初次评估和瘤体减灭可使患者生存受益。接受新辅助治疗手术评估的患者，在被认定为不适合手术之前，应当由一位受过专科培训的妇科肿瘤科医生诊视过。同样建议转到妇科肿瘤科医生进行隐匿性输卵管浆液性上皮内癌的处理。

^j见“手术原则” (OV-A)。

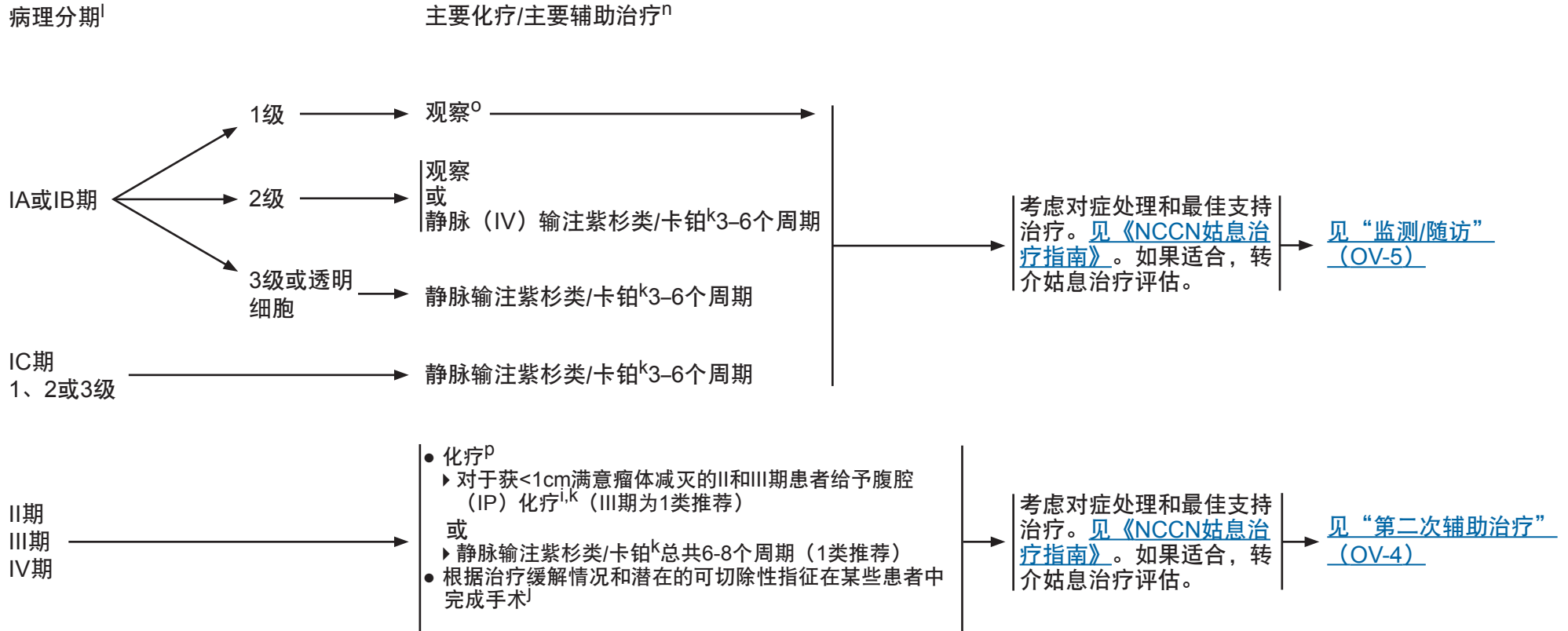
^k见“化疗原则” (OV-B) 和“药物反应处理” (OV-C)。

^l有些病理医师建议将卵巢癌按低度（大多数1级浆液性肿瘤）或高度（大多数2级或3级浆液性肿瘤）分级。见“FIGO指南” (ST-5)。

^m首选3个周期化疗后完成手术；但是，可基于妇科肿瘤科医生的临床判断在4-6个周期后进行。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。



^l所有因卵巢癌接受手术的女性患者，术前均应被告知采用静脉和腹腔联合化疗的临床益处。见“NCI临床公告”。

^j见“手术原则” (OV-A)。

^k见“化疗原则” (OV-B) 和“药物反应处理” (OV-C)。

^l有些病理医师建议将卵巢癌按低度（大多数1级浆液性肿瘤）或高度（大多数2级或3级浆液性肿瘤）分级。见“FIGO指南” (ST-5)。

ⁿ接受主要化疗的患者将进行如下监测：

- 1.至少每2-3个周期行1次盆腔检查
- 2.如有指征，进行期间血常规检查
- 3.如有指征，进行生化检查
- 4.于每周化疗前行CA-125或根据临床指征行其他肿瘤标记物检查
- 5.如有指征，进行影像学检查

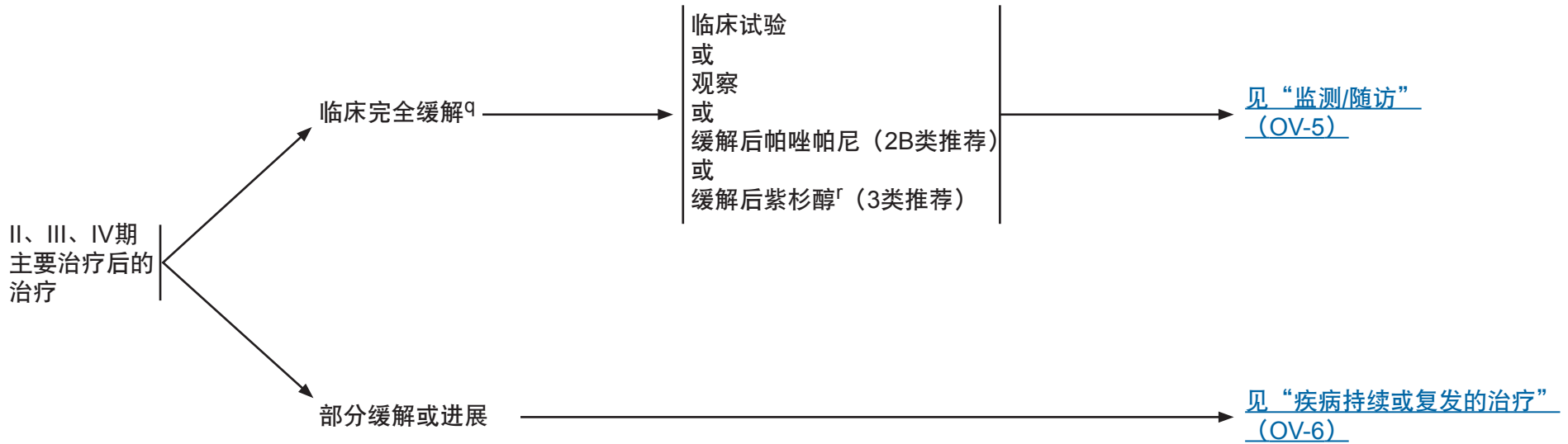
^o有关治疗低度恶性肿瘤的更详细信息见“讨论”。

^p见“主要化疗/主要辅助治疗” (OV-B 3/3) 中具体的治疗方案。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

II、III、IV期
主要治疗后的治疗

第二次辅助治疗



^q无疾病的客观证据（即体格检查阴性、CA-125检测阴性、CT检查阴性半淋巴结小于1cm）。

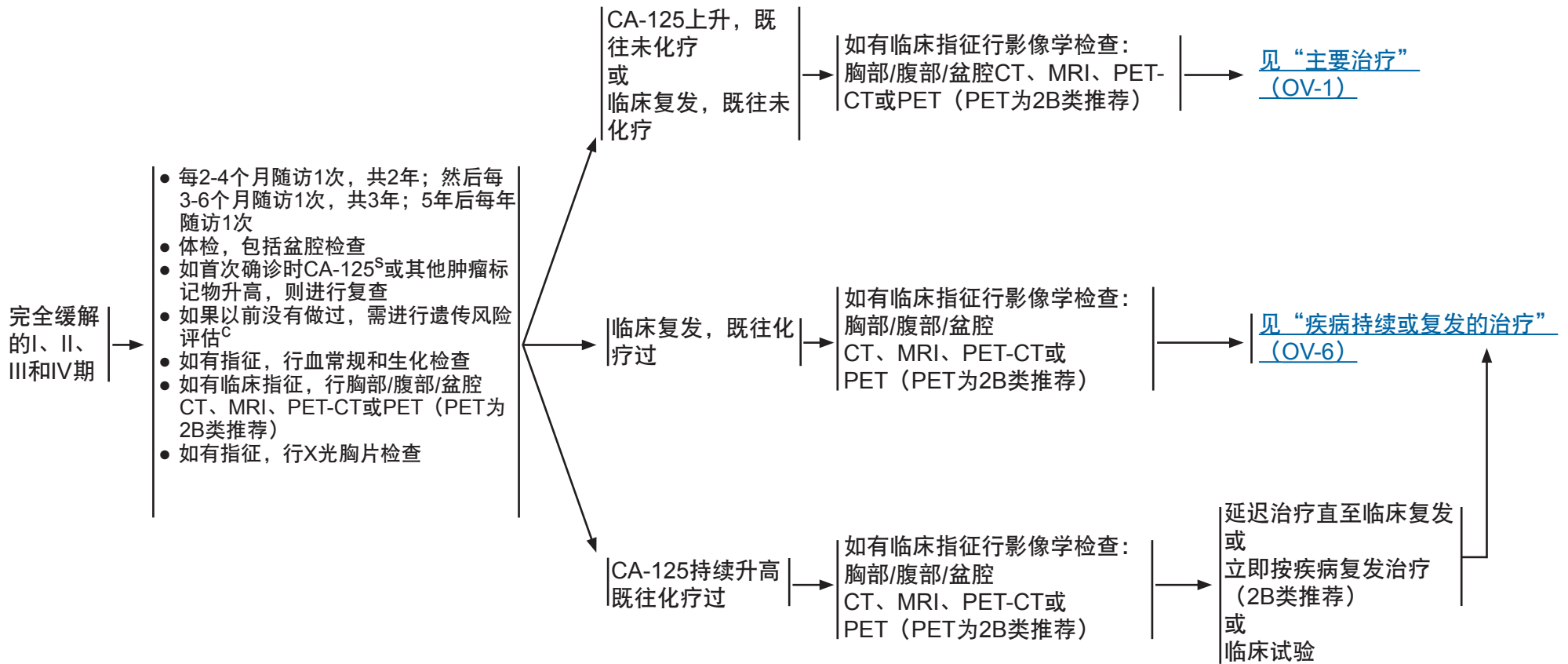
^r用药剂量见“讨论”。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

完全缓解的I-IV期

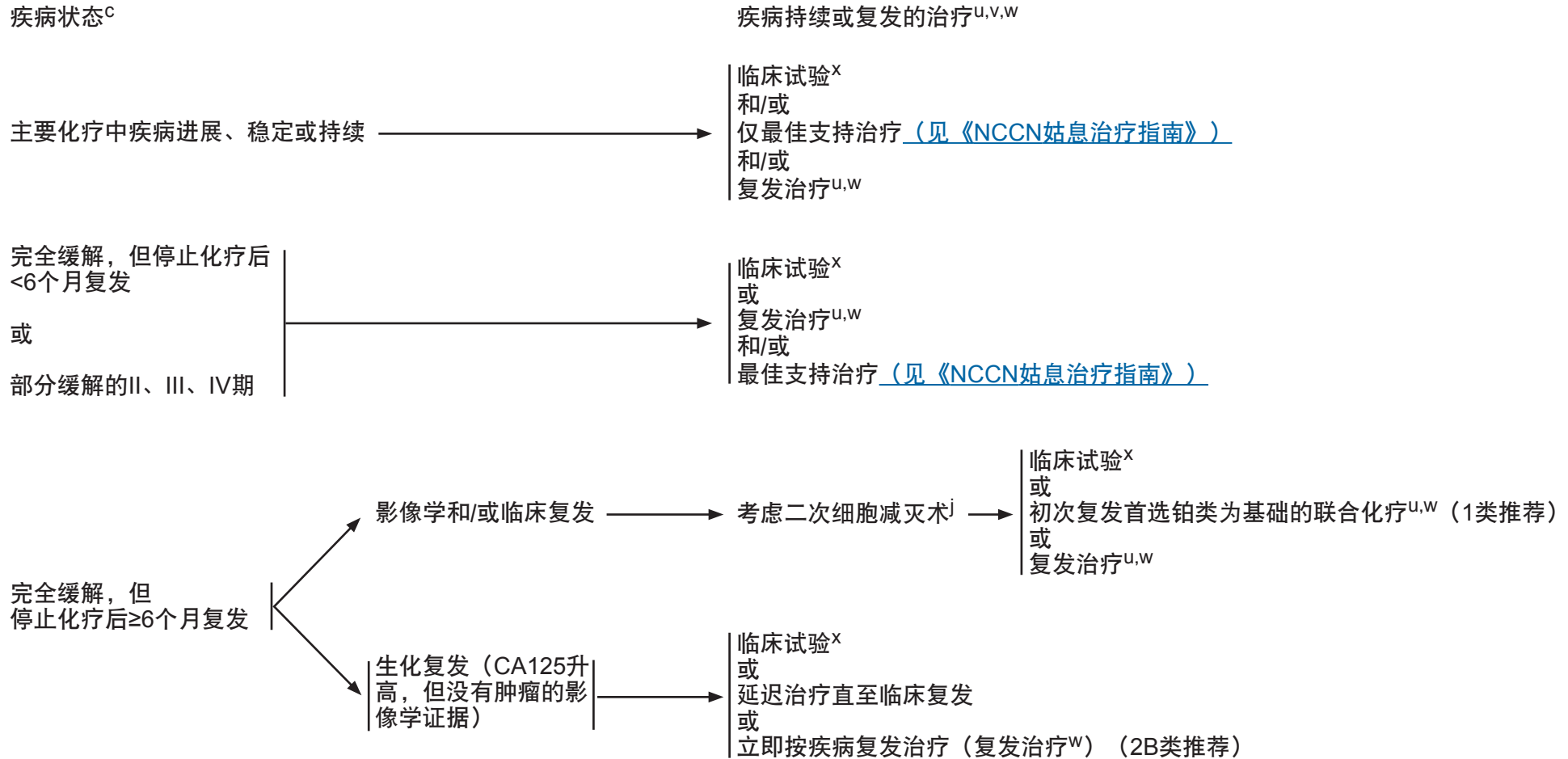
监测/随访

疾病复发^t



^c见《NCCN遗传/家族性高风险评估指南：乳腺和卵巢》以及《NCCN遗传/家族性高风险评估指南：结直肠》。
^s关于CA-125在卵巢癌主要治疗结束后的监测中的应用已有数据。见《妇科肿瘤科医师学会（SGO）立场声明和“讨论”》。
^t考虑对症处理和最佳支持治疗。见《NCCN姑息治疗指南》。如果适合，转介姑息治疗评估。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
 临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。



^c见 [《NCCN遗传/家族性高风险评估指南：乳腺和卵巢》](#) 以及 [《NCCN遗传/家族性高风险评估指南：结直肠》](#)。

^j见 [“手术原则” \(OV-A\)](#)。

^u患者如接受连续2种治疗方案，疾病仍继续进展，无临床受益证据，则从附加治疗中获益的可能性减小。此时应主要根据个体情况考虑给予临床试验、仅支持治疗或附加治疗。

^v见 [手术原则中的“辅助姑息手术治疗” \(OV-A 3/3\)](#)。

^w见 [“可以接受的复发治疗方案” \(OV-D\)](#)。

^x应着重考虑新药物的临床试验。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

手术原则 (1/3)¹一般性考虑

- 对于怀疑有恶性卵巢/输卵管/原发性腹膜癌计划进行分期手术、初始瘤体减灭术、间歇性瘤体减灭术或辅助细胞减灭术的患者，需行包括腹部正中纵切口在内的开腹手术。
- 通过冰冻切片进行的术中病理评估可能有助于患者的处理。
- 对于某些患者，可以由有经验的妇科肿瘤医生进行微创手术，以实现下述的手术分期和瘤体减灭原则。
- 使用微创技术无法获满意瘤体减灭的患者应转为开腹术式。
- 在评估新诊断或复发性卵巢癌患者中能否实现最大细胞减灭时微创手术方法可能有用。如果临床判断表明无法达到最大细胞减灭，应考虑新辅助化疗。
- 推荐由妇科肿瘤科医生实施适当的手术。

手术报告：

- 手术医生应在手术报告中描述以下内容：
 - ▶ 骨盆、中腹或上腹部减瘤术前的原发病灶范围（临界点：骨盆环到下部肋骨）。
 - ▶ 相同部位在瘤体减灭后的残余病灶数量。
 - ▶ 完全还是不完全切除；如果不完全，标明主要病灶大小和病灶总数。标明是粟粒样还是小病灶。

[转OV-A \(2/3\)](#)

¹Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al: Epithelial ovarian cancer. In Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013:757-847. 经专家组修订。

²Whitney CW, Spirtos N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

手术原则 (2/3)¹新诊断明显局限于卵巢或骨盆的浸润性上皮性卵巢癌：

- 进腹后，吸取腹水或腹腔冲洗液送腹腔细胞学检查。
- 检视全部腹膜表面。任何疑有肿瘤转移灶的腹膜表面或粘连处均需行选择性切除或活检。如无可疑区域，需对盆腔、结肠旁沟、膈下腹膜面进行随机腹膜活检（膈下腹膜面巴氏涂片染色也是一个可以接受的替代方法）。
- 术中应行双侧输卵管卵巢（BSO）和子宫切除，并尽最大努力保证切除时肿瘤包膜的完整性。
- 有保留生育能力要求者，可考虑行单侧输卵管卵巢切除术（USO）。
- 应行大网膜切除术。
- 腹主动脉旁淋巴结切除：自下腔静脉和腹主动脉两侧剥除淋巴组织至少到肠系膜下动脉水平，最好达肾血管水平。
- 切除盆腔淋巴结的首选的方法是双侧切除覆盖髂总血管表面及前侧面的淋巴结、覆盖髂外血管及其间的淋巴结、覆盖髂内血管及其间的淋巴结以及从闭孔窝向前至少到闭孔神经的淋巴结。²

新诊断累及骨盆和上腹部的浸润性上皮性卵巢癌：

一般情况下，应尽一切努力实现最大程度的细胞减灭。残余病灶<1cm定义为满意的细胞减灭；然而，应尽最大努力切除所有可见病灶，因为这提供了更优的生存结局。³

- 应吸取腹水（如果存在）行腹腔细胞学检查。应切除所有受累大网膜。
- 如果可能，所有可疑和/或增大的淋巴结均应切除。
- 盆腔外肿瘤结节≤2cm（估计IIIB期）的患者应当行如前所述的双侧盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除手术。
- 为了达到满意的细胞减灭术（各期）可考虑的手术包括肠切除和/或阑尾切除术、膈面或其他腹膜表面剥除、脾脏切除术、膀胱部分切除和/或输尿管膀胱吻合术、肝脏部分切除术、胃部分切除术、胆囊切除术和/或胰体尾切除术。
- 浸润性上皮卵巢癌或腹膜癌的患者，如细胞减灭术后残留负荷减小，可能适用腹腔（IP）化疗。对于这部分患者，应当考虑在初次手术时放置腹腔化疗导管。

[转OV-A \(3/3\)](#)

¹Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al: Epithelial ovarian cancer. In Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013:757-847. 经专家组修订。

²Whitney CW, Spiratos N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

³Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009;114:26-31.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

手术原则 (3/3)¹

预防性输卵管卵巢切除术 (RRSO) 方案 (BRCA/HBOC综合征)

- 行腹腔镜手术。
- 探查上腹部、肠道表面、大网膜、附件 (如果存在) 和盆腔器官。
- 活检探查任何腹膜异常结果。
- 取得盆腔冲洗液送细胞学检查。(注入50cc生理盐水并立即抽吸)
- 行双侧输卵管整体切除, 切除2cm的近端卵巢血管/IP韧带、输卵管切除至宫角以及卵巢和输卵管周围的所有腹膜, 尤其是输卵管和/或卵巢以及盆腔侧壁之间附着区域下层的所有腹膜。⁴
- 对输卵管和卵巢采用最低程度器械处理以避免细胞损伤脱落。⁴
- 卵巢和输卵管都应放入盆腔取出物的取物袋中。
- 卵巢和输卵管都应按SEE-FIM方案处理。⁵
- 如果识别出隐匿性恶性肿瘤或STIC, 则转至妇科肿瘤科医生。

特殊情况

- 保留生育能力的手术: 某些明显为早期和/或低危肿瘤 (早期浸润性上皮性肿瘤、低度恶性潜能[LMP]病灶、恶性生殖细胞肿瘤或性索间质肿瘤) 的患者, 如果希望保留生育能力, 可考虑保留子宫和对侧卵巢的单侧输卵管卵巢切除术 (保留生育能力的手术)。全面手术分期仍需进行, 以排除可能存在的隐匿性晚期疾病, 但是根据小儿外科文献, 在出现明显临床早期恶性生殖细胞肿瘤的儿童/青少年患者中可省略。
- 粘液性肿瘤: 原发浸润性粘液性肿瘤很少见。所以要很仔细地行上、下消化道检查, 以排除原发于消化道的隐匿肿瘤转移至卵巢的情况, 对所有粘液性肿瘤患者均需行阑尾切除术。
- 低度恶性潜能 (LMP) 肿瘤: 虽然资料显示使用淋巴结清扫术出现升期, 但其它资料显示, 淋巴结清扫术不影响总存活期。然而, 大网膜和腹膜 (腹腔种植的最常见部位) 的多次活检在大约30%的病例中可能使患者升期, 并可能会对预后造成影响。
- 第二次细胞减灭: 完成初次化疗6-12个月以上后复发的卵巢癌患者, 如果孤立肿瘤灶 (或局限性灶) 适合完整切除的并且没有腹水, 可考虑第二次细胞减灭手术。鼓励患者参加正在进行的试验, 以评估第二次细胞减灭术的真正益处。

辅助姑息手术治疗

这些术式可能适用于某些患者:

- 腹腔穿刺引流术/腹腔置管
- 胸腔穿刺/胸膜固定术/电视辅助胸腔镜/胸腔置管
- 输尿管内支架/肾造口术
- 胃造口置管/小肠支架/解除肠梗阻的手术治疗

¹Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al: Epithelial ovarian cancer. In Barakat RR, Markman M, Randall ME (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013:757-847. 经专家组修订。

⁴Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer 2011;21:846-851.

⁵Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al: Müllerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013.

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励参加临床试验。

化疗原则（1/3）
（针对卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌）

总则

- 应当在诊疗的各个方面鼓励卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌患者加入临床试验。
- 开始任何治疗之前：
 - ▶ 有生育能力的患者并希望采用保留生育能力术式的患者，应将其转至合适的生育专科医生。（见《NCCN青少年和年轻成人肿瘤学指南》）
 - ▶ 应讨论全身治疗的目标。
- 在推荐化疗之前，要求患者具备足够的脏器功能和体能状态。
- 化疗期间需对患者进行密切观察，任何并发症均需处理。适时地进行血液生化检查。根据患者的毒性反应情况以及治疗目标，适当减少化疗药物剂量并调整化疗方案。
- 化疗完成之后，需要对患者在治疗期间及之后的缓解情况进行评估，并进行任何长期并发症的监测。
- 在有多种相当的化疗药物可供选择时，NCCN的一些成员机构会采用化疗敏感性/耐药性和/或其他生物标记物检验来决定将来的化疗方案；但该做法目前的证据水平尚不足以支持其取代标准的化疗方案。（3类推荐）

对于新诊断的卵巢癌、输卵管癌或原发腹膜癌患者：

- 如果符合化疗条件，需向患者告知现有的不同方案——即静脉化疗（IV）、腹腔（IP）和静脉的联合化疗、或者临床试验——这样患者就可以决定哪种方案最为合适。（化疗方案的剂量和时间安排见OV-B 3/3）。
- 采用IP和IV联合给药方案之前，患者需被告知与单独的IV化疗相比，联合给药方案毒性的增加（骨髓抑制、肾毒性、腹痛、神经疾病、胃肠道毒性、代谢毒性以及肝脏毒性的增加）。
- 考虑采用顺铂IP和紫杉醇IP/IV方案的患者，基于IP/IV方案可能带来的毒性反应，在开始治疗前要求患者具有正常的肾功能、从医学角度看适合的体能状态，而且没有化疗期间可能明显恶化的医学问题（例如，已经存在的神经疾病）的既往证据。
- 每个周期的顺铂IP之前和之后，需给患者IV大量补液以预防肾脏毒性。每周期的化疗完成后，需密切监测患者的骨髓抑制、脱水、电解质丢失、器官毒性（例如，肾脏和肝脏损害）和所有其他毒性反应情况。门诊化疗的患者在化疗后常需IV补液以预防或帮助治疗脱水。
- 所有毒性反应的数据、用药剂量和时间安排以及剂量调整请见原始参考文献（见“讨论”）。

转OV-B 2/3

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

化疗原则 (2/3)
(针对卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌)

对于复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者：

- 所有毒性反应的数据、用药剂量和时间安排以及剂量调整请见原始参考文献（见“讨论”）。
- 患者需被告知如下内容：
 - 1) 可参加的临床试验，包括各种治疗方案的风险和受益，这些风险和受益主要取决于患者既往接受的化疗方案的数量，以及
 - 2) 患者的体能状态、终末器官状态和已经存在的既往化疗所致的毒性反应。如果合适，应当考虑将姑息治疗作为一种可能的治疗选择。见《NCCN姑息治疗指南》。
- 由于既往的铂类药物应用史，复发患者如使用任何骨髓毒性药物，骨髓抑制的发生概率都较高。
- 对于反复应用卡铂和/或顺铂的患者，发生危及生命的超敏反应（也称为过敏反应）的风险上升。因此，需向患者说明存在发生超敏反应的风险和超敏反应相关症状、体征。患者需由懂得超敏反应处理的医务人员负责治疗。并且，治疗场所需要有过敏反应发生时可供使用的合适医疗器械。见《药物反应处理》(OV-C)。
- 对于复发病例，临床医生在给患者实施任何化疗药物治疗之前，需对该药的代谢机制（即经肾脏、肝脏代谢）非常了解，并且确保患者是使用这一化疗药物的合适人选（例如，患者有足够的肾功能或肝功能）。
- 临床医生应熟悉毒性反应处理和适当的药物减量。

- 需要与患者以及照护者全面讨论任何一种治疗的用药计划、毒性反应及其可能的获益。患者宣教也应包括与患者讨论用以减轻并发症严重程度及缩短持续时间的注意事项及措施。

对于老年 (>65岁) 和/或有合并症的患者

- 老年患者以及有合并症的患者可能不耐受本《NCCN指南》中推荐的联合化疗方案。铂类单药可能适用于某些患者。
 - ▶ 已制订出预测化疗毒性的算法。见《NCCN年长成人肿瘤学指南》。

《NCCN卵巢癌指南》中使用的定义

- 辅助治疗：癌症手术后的药物、照射或其他形式的补充治疗，目的是在手术细胞减灭后降低疾病复发危险或根治残余病灶，无论是肉眼还是镜下可见的病灶。
- 新辅助治疗：癌症手术之前提供的药物、照射或其他形式的治疗，目的是在手术准备中降低肿瘤负荷。
- 复发治疗：初始治疗后存在临床、生化或影像学复发证据时用于治疗复发肿瘤、控制症状或延长寿命和/或生活质量的药物、照射或其他形式的治疗。

转OV-B 3/3

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

化疗原则 (3/3)
(针对卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌)II-IV期主要化疗/主要辅助治疗^{1,2}

- IP/IV方案
 - ▶ 紫杉醇135mg/m²静脉连续输注3小时或24小时³，第1天；顺铂75–100mg/m²腹腔注射，静脉输注紫杉醇后第2天；紫杉醇60mg/m²腹腔注射，第8天。每3周重复 x 6个周期。（1类推荐）
- IV方案
 - ▶ 175mg/m²紫杉醇静脉输注3小时，后接卡铂⁴AUC 5-6静脉输注1小时，第1天。每3周重复 x 6个周期。（1类推荐）
 - ▶ 剂量密集的紫杉醇80mg/m²静脉输注1小时，第1、8和15天，后接卡铂⁴AUC 5–6静脉输注1小时，第1天。每3周重复 x 6个周期。（1类推荐）
 - ▶ 紫杉醇60mg/m²静脉输注1小时，后接卡铂AUC 2静脉输注30分钟。每周一次，共18周。⁵（1类推荐）
 - ▶ 多西他赛60-75mg/m²静脉输注1小时，后接卡铂⁴AUC 5–6静脉输注1小时，第1天。每3周重复 x 6个周期。（1类推荐）
 - ▶ 按照ICON-7和GOG-218包含贝伐珠单抗的方案：
紫杉醇175mg/m²静脉输注3小时，后接卡铂⁴AUC 5–6静脉输注1小时，以及
贝伐珠单抗7.5 mg/kg静脉输注30–90分钟，第1天。每3周重复 x 5-6个周期。继续贝伐珠单抗最多额外12个周期。（3类推荐）
或
紫杉醇175mg/m²静脉输注3小时，后接卡铂⁴AUC 6静脉输注1小时，第1天。每3周重复 x 6个周期。自第2周期第1天开始，贝伐珠单抗15mg/kg静脉输注30-90分钟，每3周一次，最多进行22个周期。（3类推荐）

见“处理” (OV-3)

¹参考文献见“讨论”。²新辅助化疗可考虑IV方案。³发表的随机试验方案使用静脉连续输注紫杉醇24小时。⁴由于肌酐方法的改变，可考虑卡铂剂量上的改变。见FDA卡铂剂量说明。⁵老年患者或体能状态不佳者可考虑这个方案。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

药物反应处理 (1/7)

概述

- 事实上所有用于肿瘤治疗的药物在输注时都有引起药物不良反应的可能，可以分为输液反应或过敏反应。¹
 - ▶ 输液反应的特点是通常情况下症状较轻（例如潮热、皮疹）。
 - ▶ 超敏（过敏）反应的特点是通常情况下症状更为严重（例如气短、全身荨麻疹/瘙痒、血压改变）。
- 大多数的药物不良反应只是轻度反应，但更为严重的反应也有可能发生。^{2,3}
 - ▶ 铂类和紫杉类药物都可能导致过敏性休克（由其他药物引起者少见），这是一种罕见的严重过敏反应，可致使心血管衰竭并威胁生命。⁴⁻⁶
 - ▶ 药物反应可以发生在药物输注的过程中或输注完成之后（甚至可能发生在输注完成之后数天）。
- 妇科肿瘤治疗中，比较容易引起不良反应的药物包括卡铂、顺铂、多西他赛、脂质体阿霉素、奥沙利铂和紫杉醇。¹
 - ▶ 与紫杉类药物（即多西他赛、紫杉醇）和生物药物有关的不良反应倾向于输注相关，常归因于紫杉醇中的氢化蓖麻油，并倾向于发生在治疗的前几个周期（虽然它们可以在任何输注时可以看到，不管以往给药几次）。
 - ▶ 铂类药物（即卡铂、顺铂）相关的不良反应是真正的过敏反应，倾向于在再次使用致敏药物时发生，或者说在初始化疗完成时（即6周期化疗计划的第6个周期）较少发生。³
- 对可能发生的药物反应的准备
 - ▶ 应向患者及其家属告知发生药物反应的可能性，以及不良反应的症状和体征。需要告知患者，即使离开了医疗单位，也要报告药物反应的任何症状和体征（例如迟发性皮疹）。
 - ▶ 患者每次输注药物时，临床医生和护理人员都应该对可能发生的药物反应有所准备。应该事先写好紧急干预措施的处理程序以备万一严重药物反应发生，治疗区需要有合适的医疗设备以备万一危及生命的过敏反应发生。⁵
 - ▶ 化疗过程或者化疗结束后短期内，任何患者如出现血压过低（收缩压 <90mm Hg），伴或不伴过敏/超敏反应的其他症状，都应使用（肌内注射 0.3mL的1mg/mL溶液/Epipen）肾上腺素。如出现急性心跳呼吸骤停，应采取标准的心肺复苏（ACLS）程序。
- 脱敏是使患者对某种变应原的反应可能性降低的一种处理过程。可考虑作为曾发生过药物反应的患者的方案。1,7-9
- 如果患者曾出现过非常严重的危及生命的反应，凡怀疑与反应发生有关的药物均不应被再次使用，除非在有脱敏经验的变态反应专科医生或专家的指导下方可考虑继续用药。

[参考文献在OV-C 3/7](#)

[转OV-C 2/7](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

输液反应

- 症状包括：潮热、皮疹、发热、胸闷、轻度血压改变、背痛以及寒战。
- 通常可以通过减慢给药速率、停药后迅速干预等措施治疗以上症状。但是，对卡铂、顺铂或奥沙利铂有轻度反应史的患者，即使铂类药物缓慢输注，仍可能发展出现更严重的反应，因此应考虑咨询过敏专科医生。¹⁰
- 更常见于应用紫杉醇者（见于27%的患者）；然而，接受脂质体阿霉素治疗者也可能出现轻度反应。¹⁰
- 如果以前应用紫杉类时曾出现过输液反应：
 - ▶ 对于轻度输液反应（例如面色潮红、皮疹、寒战），如果具备下述条件患者可以考虑再次应用紫杉类：
 - 1)患者、医生以及护理人员均认为再次应用该药物可行；
 - 2)已向患者做了适当的说明；
 - 3)在临床治疗区域内备有可用的急救设施。
 - ▶ 通常情况下，紫杉类的再次输注可以比前次用药时慢得多的速率开始，并根据治疗主管医师的判断，在可耐受的情况下缓慢增加滴速。^{7,11} 注意：缓慢输注不同于脱敏治疗。
 - ▶ 许多医疗机构的护理制度规定了如何对曾发生过输液反应的患者再次给药。

药物反应处理（2/7）

过敏反应（即真正的药物过敏）

- 症状包括：皮疹、水肿、气短（支气管痉挛）、晕厥或先兆晕厥、胸痛、心动过速、麻疹/瘙痒、血压改变、恶心、呕吐、寒战以及肠道功能改变，偶尔有濒死感。
- 停止输液和/或治疗干预之后，症状仍有可能持续存在。
- 更多见于铂类药物，例如卡铂（见于16%的患者）、顺铂和奥沙利铂。¹¹铂类药物可发生轻度反应。¹¹
- 容易出现超敏（过敏）反应的高危患者包括以下几类：
 - ▶ 初次和后续化疗中经过多周期化疗，停药一段时间后再次使用该药物
 - ▶ 与口服和经腹腔给药相比，经静脉给药更容易发生
 - ▶ 对其他药物过敏
 - ▶ 先前有药物反应的患者
- 如患者有过敏反应史：
 - ▶ 有铂类过敏史（如卡铂超敏反应）的患者，需考虑过敏症专科医师（或有资质的内科或妇科肿瘤医师）会诊，并行皮肤测试。¹¹⁻¹³
 - ▶ 对卡铂、顺铂或奥沙利铂有轻度反应史的患者，即使铂类药物缓慢输注，仍可能发展出现更严重的反应。¹¹
 - ▶ 对于非常严重的危及生命的反应（例如过敏性休克），可能与反应相关的药物均不应被再次使用，除非在有脱敏经验的变态反应专科医生或专家的指导下方可考虑继续用药。
 - ▶ 对于更严重的反应，例如引起血压变化、呼吸困难、心动过速、广泛的风疹和缺氧的反应，再度用药前治疗主管医师需要咨询过敏专科医师或有脱敏专长的专科医师。
 - ▶ 如果患者的情况适合再次给药，即使症状消失，也需在继续化疗前接受脱敏治疗。如果患者有既往过敏反应史，每次用药时均需行脱敏治疗。⁷⁻⁹

参考文献在OV-C 3/7

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

药物反应处理 (3/7)

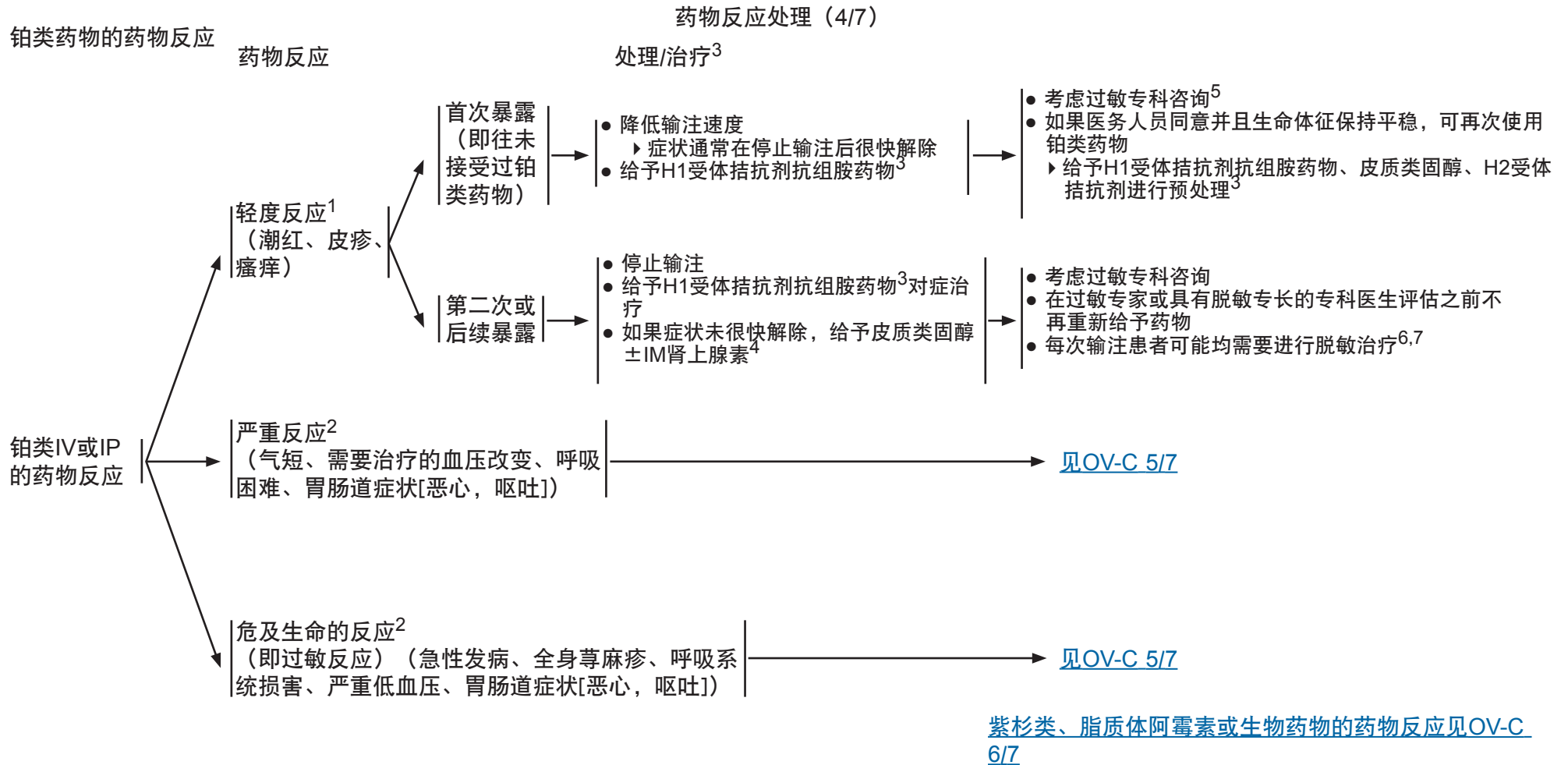
参考文献

- ¹Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al.Hypersensitivity reactions to chemotherapy:Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases.J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.
- ²Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al.Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy.Gynecol Oncol 2002;84:378-382.
- ³Markman M, Kennedy A, Webster K, et al.Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin.J Clin Oncol 1999;17:1141-1145.
- ⁴Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al.Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis.Int J Emerg Med 2009;2:3-5.
- ⁵Oswalt ML, Kemp SF.Anaphylaxis: office management and prevention.Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:177-191.
- ⁶Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al.Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.Ann Emerg Med 2006;47:373-380.
- ⁷Lee CW, Matulonis UA, Castells MC.Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses.Gynecol Oncol 2005;99:393-397.
- ⁸Lee CW, Matulonis UA, Castells MC.Carboplatin hypersensitivity:A 6-hour 12 step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions.Gynecol Oncol 2004;95:370-376.
- ⁹Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al.Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions.J Cancer Research Clin Oncol 2004;130:25-28.
- ¹⁰Gabizon AA.Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy.Cancer Invest 2001;19:424-436.
- ¹¹Lenz HJ.Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions.Oncologist 2007;12:601-609.
- ¹²Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al.Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity.J Clin Oncol 2003;21:4611-4614.
- ¹³Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al.Carboplatin skin testing:A skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy.J Clin Oncol 2001;19:3126-3129.

[铂类药物的药物反应见OV-C 4/7](#)

[紫杉类、脂质体阿霉素或生物药物的药物反应见OV-C 6/7](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。



¹最轻度的反应是输液反应, 更常见由紫杉类(即多西他赛、紫杉醇)引起, 但使用铂类药物(如卡铂、顺铂)也会出现。

²最严重的反应是过敏反应, 更常见由铂类药物引起。

³H1受体拮抗剂抗组胺药物(例如苯海拉明或羟嗪); H2受体拮抗剂(例如西米替丁、法莫替丁); 皮质类固醇(例如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松)。

⁴如出现急性心跳呼吸骤停, 应采取标准的心肺复苏(ACLS)程序。

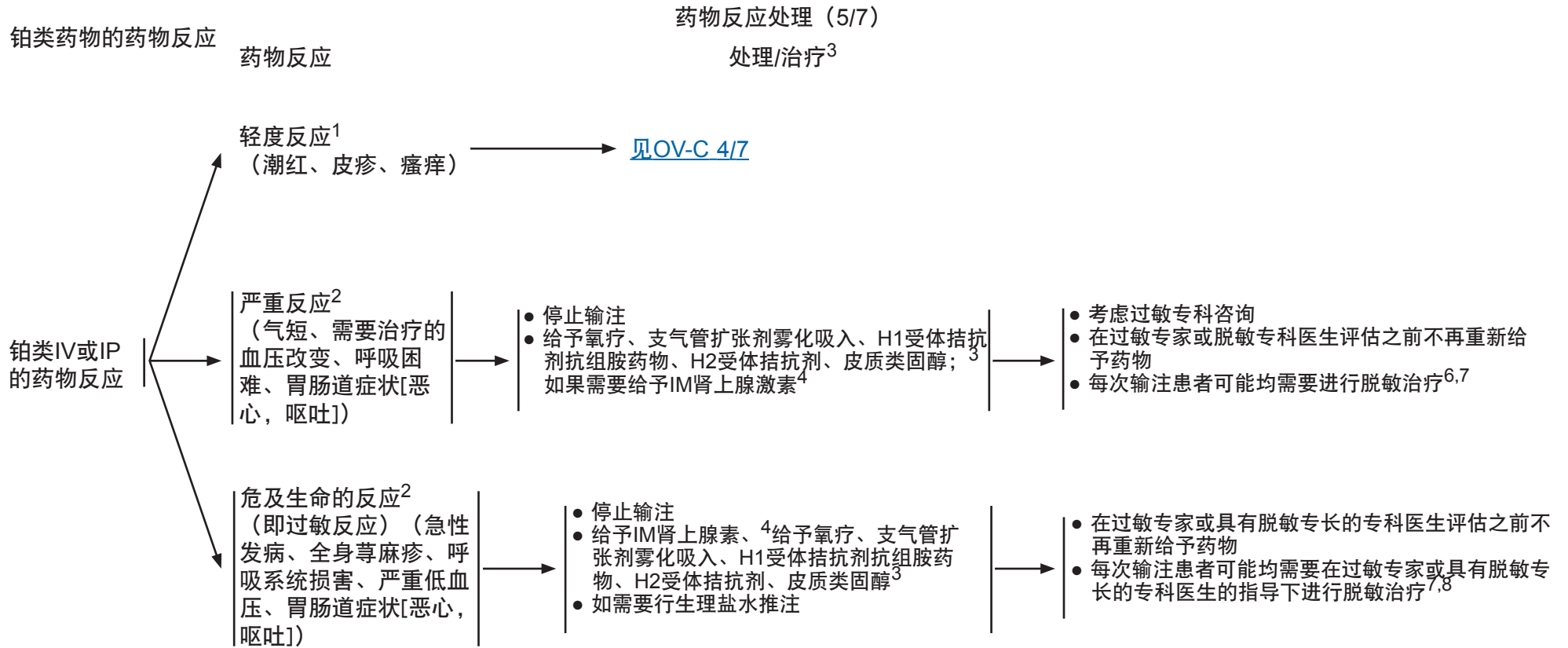
⁵轻度反应可能通过再次暴露逐渐发展成严重反应。过敏专科咨询可提供皮试并评估致敏性和进一步更严重反应的风险。

⁶首选转到具有脱敏专业经验的学术中心。

⁷Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励参加临床试验。



[紫杉类、脂质体阿霉素或生物药物的药物反应见OV-C 6/7](#)

¹最轻度的反应是输液反应，更常见由紫杉类（即多西他赛、紫杉醇）引起，但使用铂类药物（如卡铂、顺铂）也会出现。

²最严重的反应是过敏反应，更常见由铂类药物引起。

³H1受体拮抗剂抗组胺药物（例如苯海拉明或羟嗪）；H2受体拮抗剂（例如西米替丁、法莫替丁）；皮质类固醇（例如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松）。

⁴如出现急性心跳呼吸骤停，应采取标准的心肺复苏（ACLS）程序。

⁶首选转到具有脱敏专业经验的学术中心。

⁷Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁸对于紫杉类和铂类的类似物，如果药物仍被视为一线，药物反应危及生命的任何患者均首选进行评估并转至学术中心。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

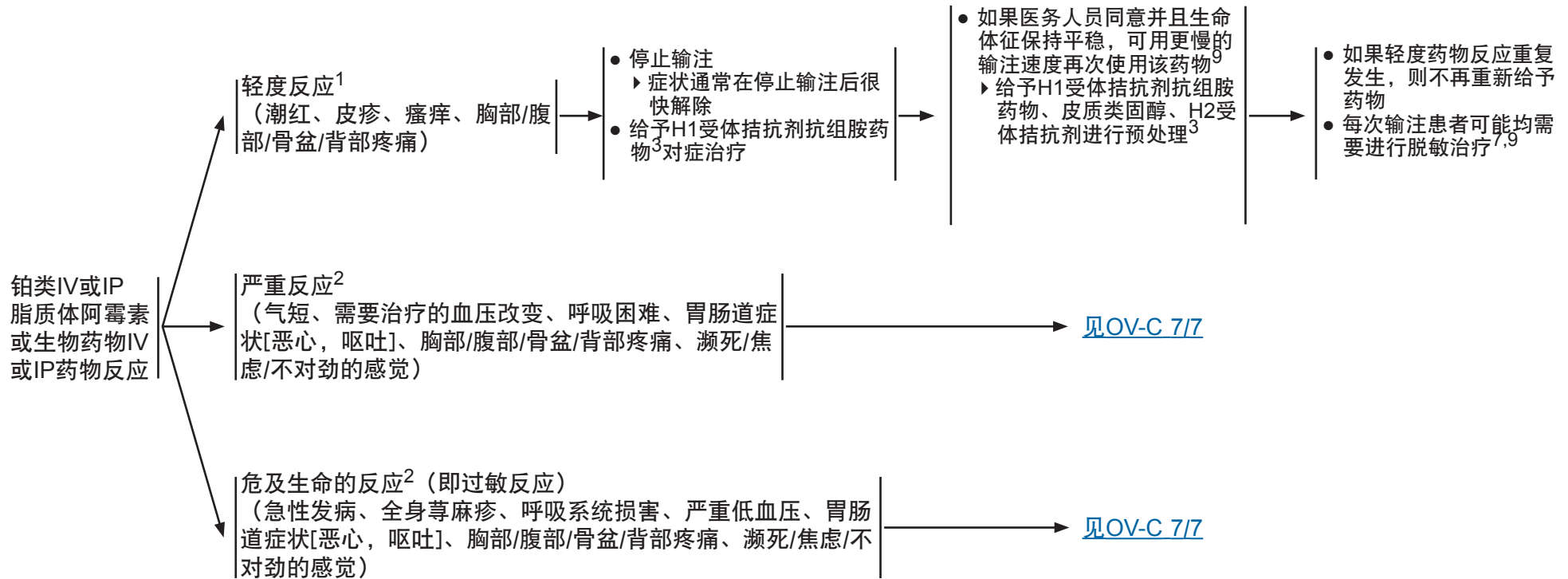
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

紫杉类、脂质体阿霉素或生物药物的药物反应

药物反应

药物反应处理 (6/7)

处理/治疗³



铂类药物的药物反应见OV-C 4/7

¹最轻度的反应是输液反应, 更常见由紫杉类 (即多西他赛、紫杉醇) 引起, 但使用铂类药物 (如卡铂、顺铂) 也会出现。

²最严重的反应是过敏反应, 更常见由铂类药物引起。

³H1受体拮抗剂抗组胺药物 (例如苯海拉明或羟嗪); H2受体拮抗剂 (例如西米替丁、法莫替丁); 皮质类固醇 (例如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松)。

⁷Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁹考虑转换成多西他赛; 但是没有数据支持转换成紫杉类。曾发生过交叉反应, 并且危及生命。紫杉醇发生的某些药物反应可能是由于稀释剂发生的。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

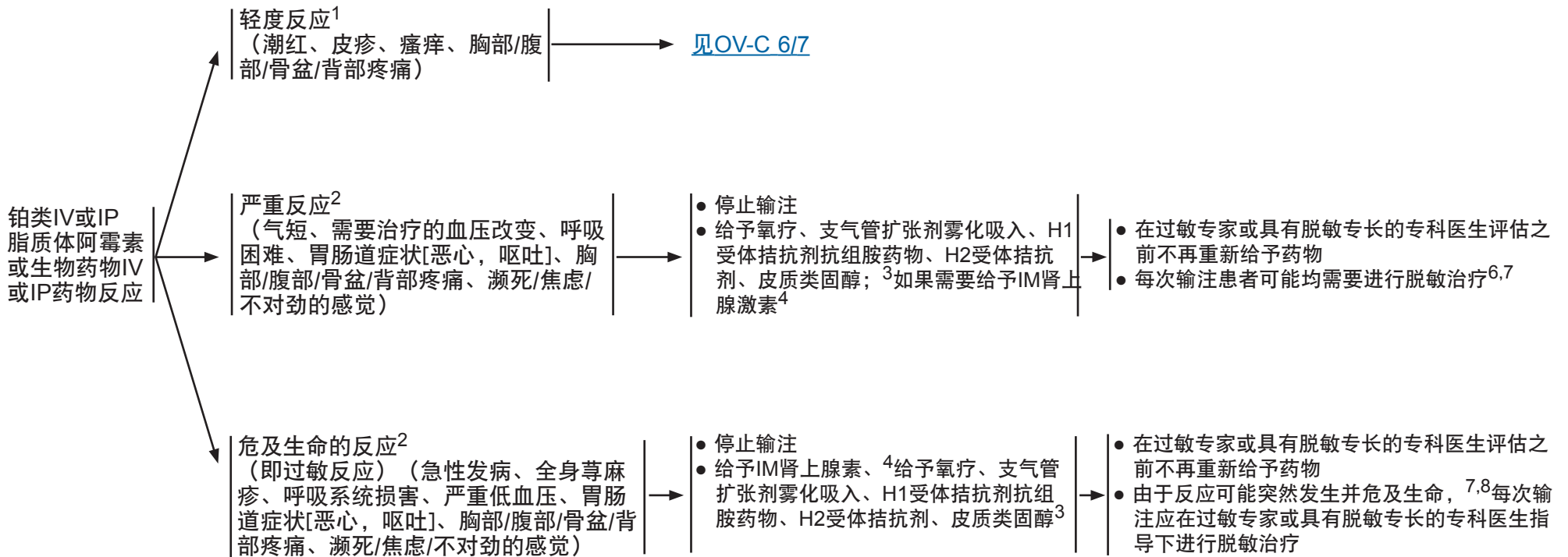
临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励参加临床试验。

紫杉类、脂质体阿霉素或生物药物的药物反应

药物反应

药物反应处理 (7/7)

处理/治疗³



[铂类药物的药物反应见OV-C 4/7](#)

¹最轻度的反应是输液反应，更常见由紫杉类（即多西他赛、紫杉醇）引起，但使用铂类药物（如卡铂、顺铂）也会出现。

²最严重的反应是过敏反应，更常见由铂类药物引起。

³H1受体拮抗剂抗组胺药物（例如苯海拉明或羟嗪）；H2受体拮抗剂（例如西米替丁、法莫替丁）；皮质类固醇（例如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松）。

⁴如出现急性心跳呼吸骤停，应采取标准的心肺复苏（ACLS）程序。

⁶首选转到具有脱敏专业经验的学术中心。

⁷Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁸对于紫杉类和铂类的类似物，如果药物仍被视为一线，药物反应危及生命的任何患者均首选进行评估并转至学术中心。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

可以接受的复发治疗方案 (1/2) ^a

	细胞毒性治疗 (按英文字母顺序排列)	内分泌治疗	靶向治疗	放射治疗
首选单药或联合方案	铂类敏感疾病 ^{b,c} 卡铂 ¹ 卡铂/多西他赛 ^{2,3} 卡铂/吉西他滨 ¹ 卡铂/吉西他滨/贝伐珠单抗 ^{d,e} (2B类推荐) ⁴ 卡铂/脂质体阿霉素 ⁵ (1类推荐) 卡铂/紫杉醇 (1类推荐) ⁶ 卡铂/紫杉醇 (每周) ⁷ 顺铂 ⁶ 顺铂/吉西他滨 ⁸		贝伐珠单抗 ^{d,e,17,18} 奥拉帕尼 ^{9,19,20}	
	铂类耐药疾病 多西他赛 ⁹ 依托泊苷, 口服 ¹⁰ 吉西他滨 ^{11,12} 脂质体阿霉素 ^{11,12} 脂质体阿霉素/贝伐珠单抗 ^{d,e,13} 紫杉醇 (每周) ¹⁴ 紫杉醇 (每周)/贝伐珠单抗 ^{d,e,13} 拓扑替康 ^{15,16} 拓扑替康/贝伐珠单抗 ^{d,e,13}		贝伐珠单抗 ^{d,e,17,18} 奥拉帕尼 ^{9,19,20}	
其他可能有效的药物 ^f	单药 ²¹ 六甲蜜胺 卡培他滨 环磷酰胺 阿霉素 异环磷酰胺 伊立替康 马法兰 奥沙利铂 紫杉醇 白蛋白结合型紫杉醇 (纳米紫杉醇) 培美曲塞 长春瑞滨	芳香化酶抑制剂 醋酸亮丙瑞林 醋酸甲地孕酮 他莫昔芬		姑息性局部放疗

^a患者如接受连续2种治疗方案, 疾病仍继续进展, 无临床受益证据, 则从附加治疗中获益的可能性减小。(Griffiths RW, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and Fallopian tube. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65.) 此时应主要根据个体情况考虑给予临床试验、支持治疗或附加治疗。

^b一般来说, 专家组会推荐基于随机试验数据的联合治疗方案, 在第一次复发方面尤其如此。

^c以铂类为主的联合化疗应考虑用于对铂类敏感的复发患者。

^d在既往接受贝伐珠单抗治疗的患者中。

^e胃肠道穿孔危险增大的患者为禁忌。

^f这些药物中有很多尚未在使用现代化疗方案的患者身上得到检验。

⁹对于已用三线或更多线化疗治疗的有害种系BRCA突变 (由FDA批准的测试或在CLIA认可的设施进行其他验证测试检测到) 晚期卵巢癌患者。²⁰

见“参考文献” (OV-D 2/2)

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

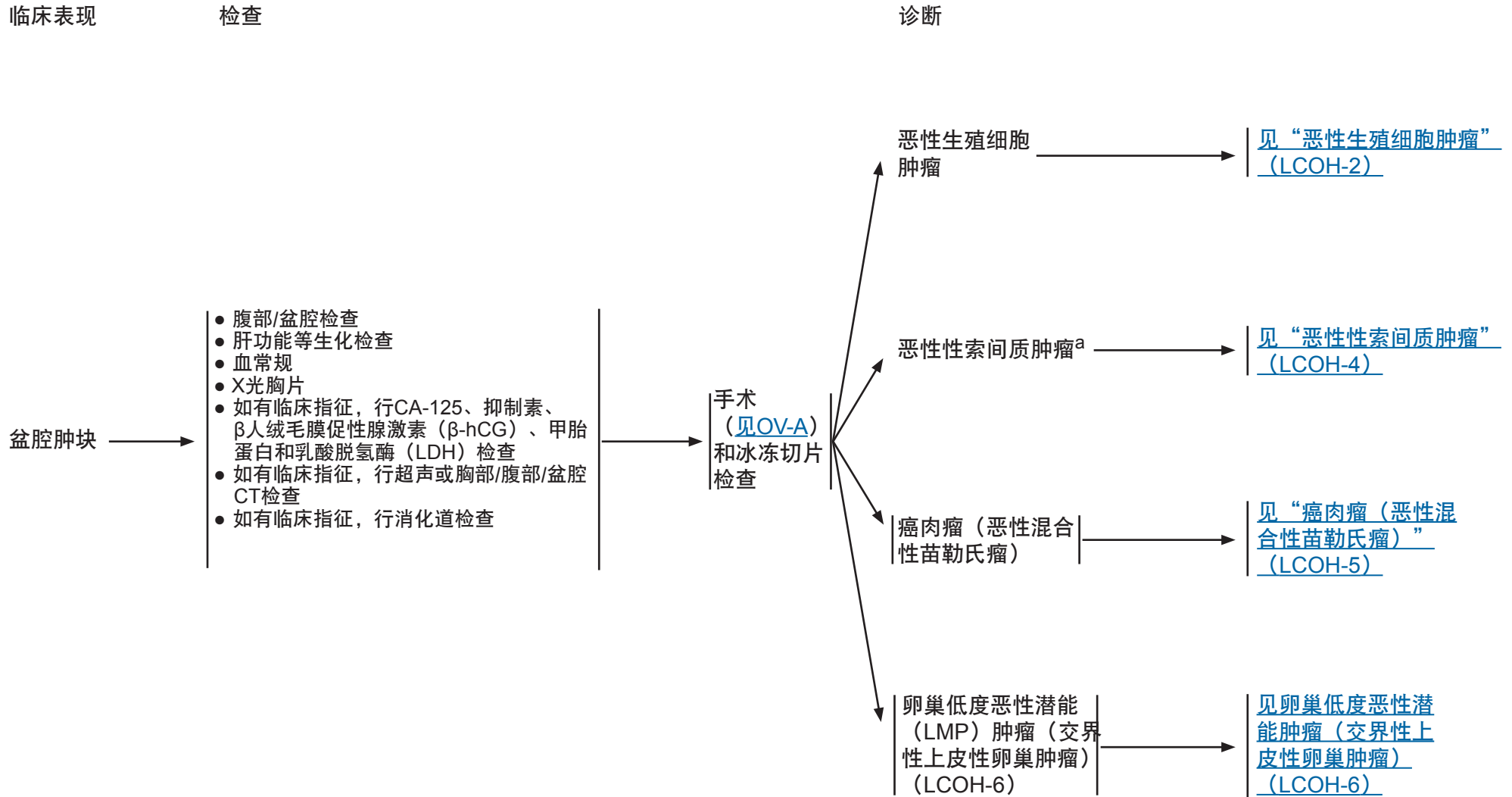
临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励参加临床试验。

可以接受的复发治疗方案 (2/2)

参考文献

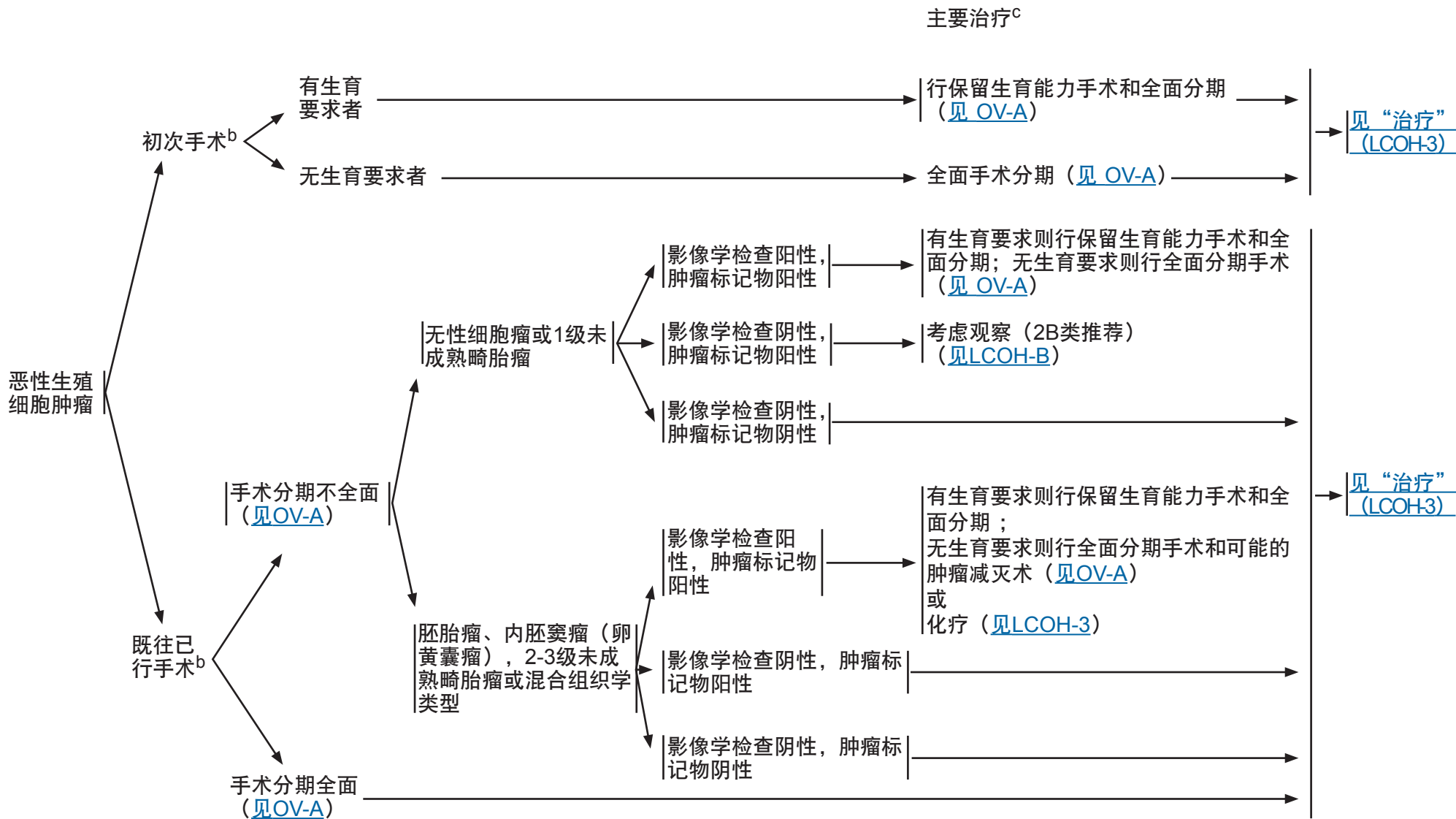
- 1 Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707.
- 2 Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616.
- 3 Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364.
- 4 Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045.
- 5 Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329.
- 6 Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106.
- 7 Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338.
- 8 Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
- 9 Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135.
- 10 Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.
- 11 Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818.
- 12 Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896.
- 13 Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302-1308.
- 14 Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
- 15 Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
- 16 Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248.
- 17 Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171.
- 18 Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186.
- 19 Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
- 20 National Institutes of Health. 奥拉帕尼包装单页: 可见于: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5e31a6a9-864f-4aba-8085-37ee1ddcd499>. 2015年2月23日访问。
- 21 参考文献见“讨论”。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励参加临床试验。



^a见“性索间质肿瘤 - WHO组织学分类” (LCOH-A)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励参加临床试验。

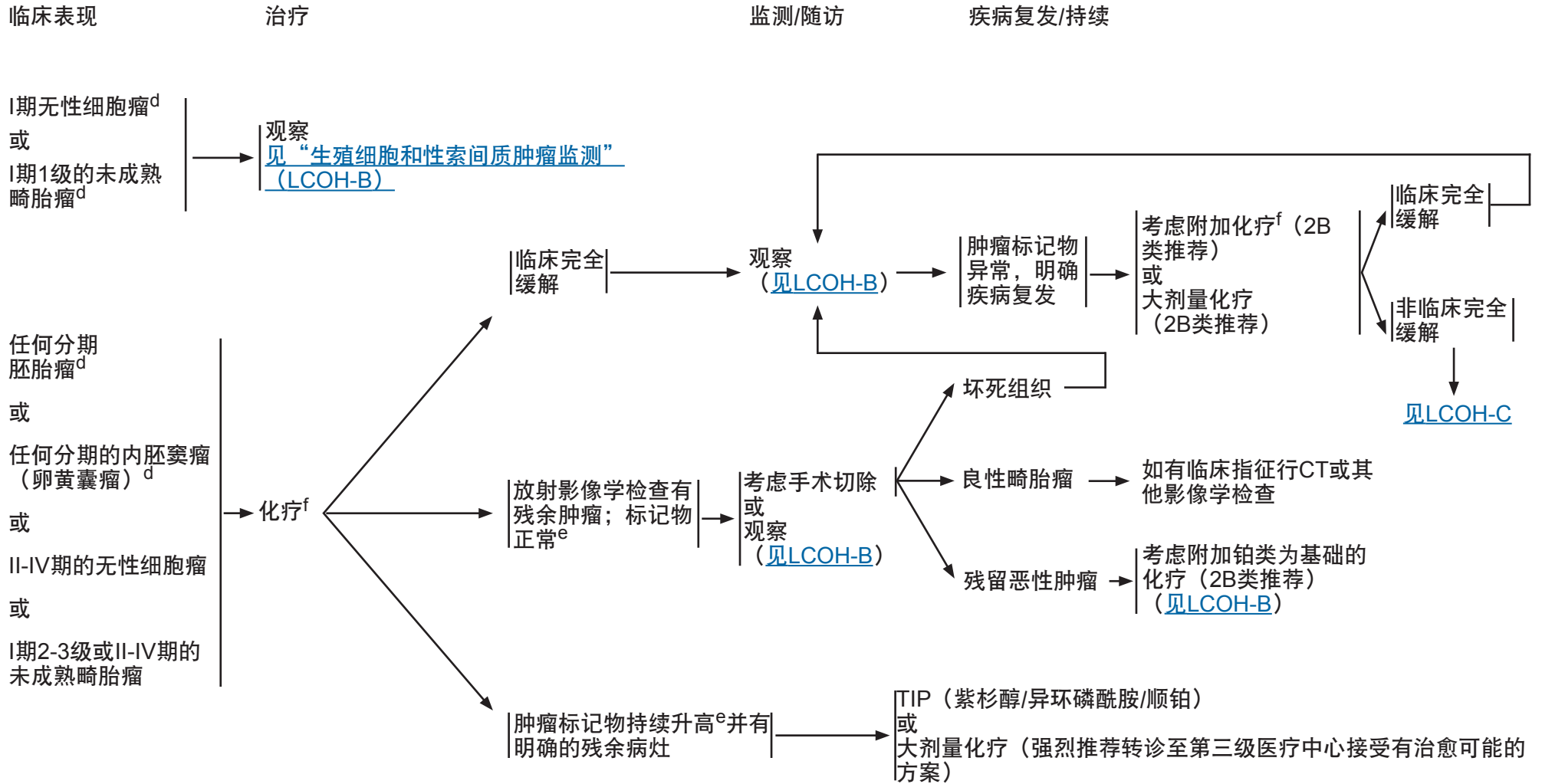


^b儿童/青年患者的手术原则可能与成人患者不同。见“手术原则” (OV-A)。

^c标准建议包括由妇科肿瘤科医生对患者所做的评估。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。



^d有下列临床表现的儿童/青年患者可考虑将观察或化疗作为治疗方案：IA、IB期无性细胞瘤；IA期、1级未成熟畸胎瘤；IA期胚胎瘤或IA期卵黄囊瘤。

^e肿瘤标记物见LCOH-1。

^f见“可以接受的复发治疗方案” (LCOH-C)。

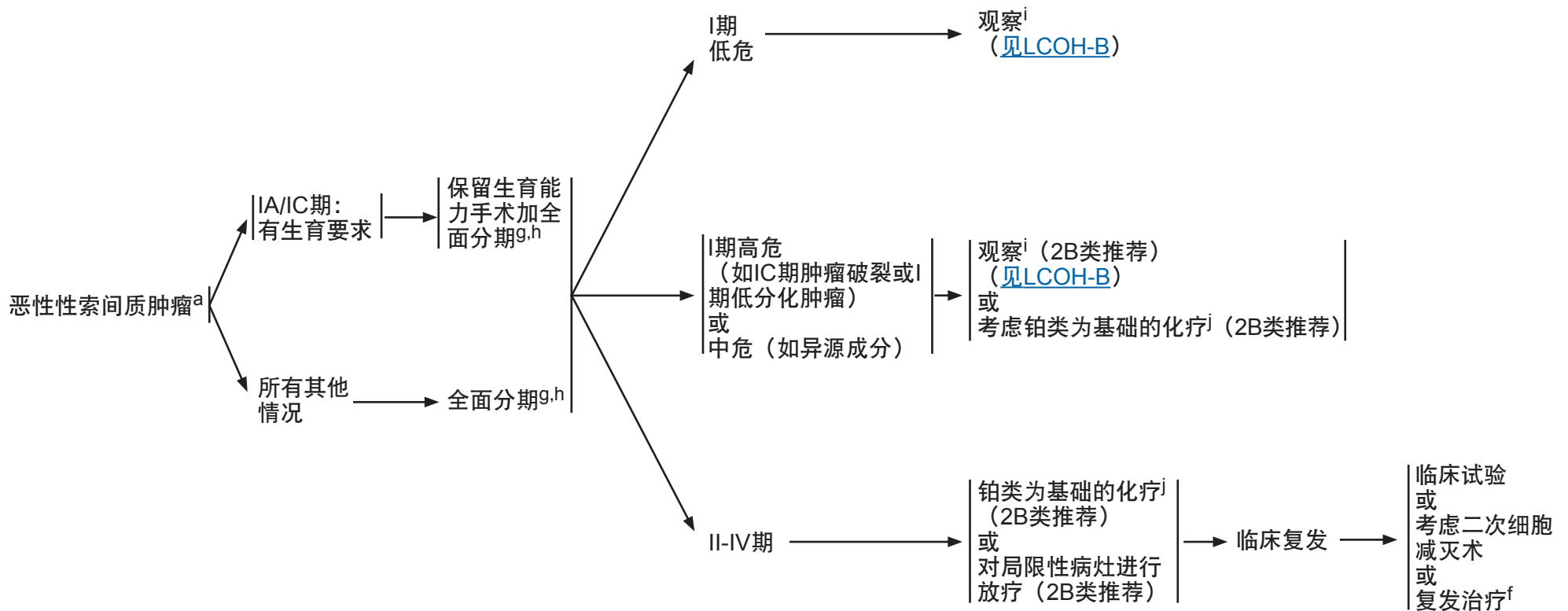
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现

治疗

疾病复发

复发治疗



^a见“性索间质肿瘤 - WHO组织学分类” (LCOH-A)。

^f见“可以接受的复发治疗方案” (LCOH-C)。

^g可不进行淋巴结清扫术。

^h见“手术原则” (OV-A)。

ⁱ如果初始发现颗粒细胞瘤增加，随访可复查抑制素水平 (2B类推荐)。

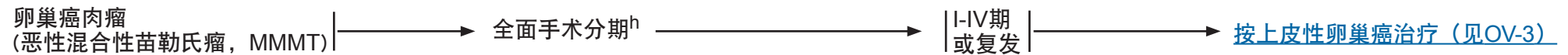
^j首选恶性生殖细胞肿瘤治疗方案 (见LCOH-3) 或紫杉醇/卡铂方案。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现

治疗

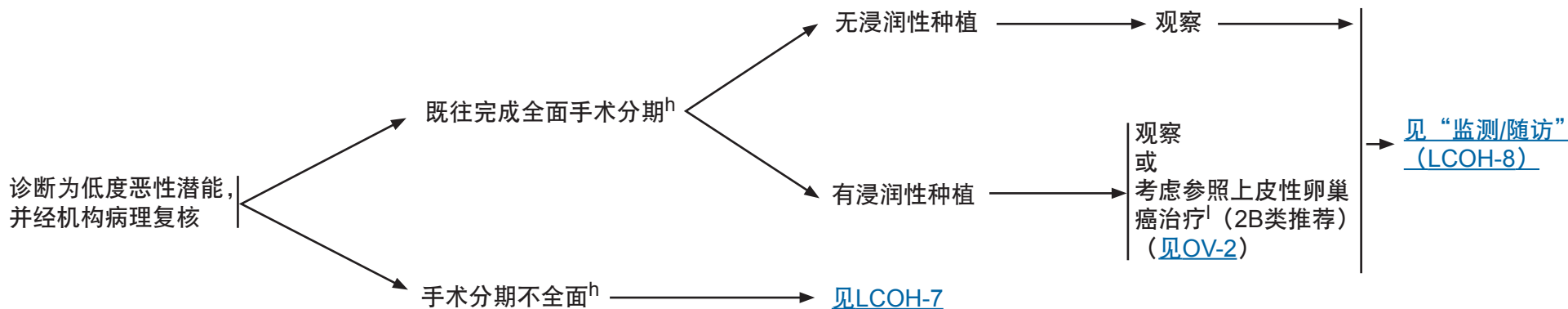


^h见“手术原则”（OV-A）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现

主要治疗^k



^h见“手术原则”（OV-A）。

^k标准建议包括由妇科肿瘤科医生对患者所做的评估。

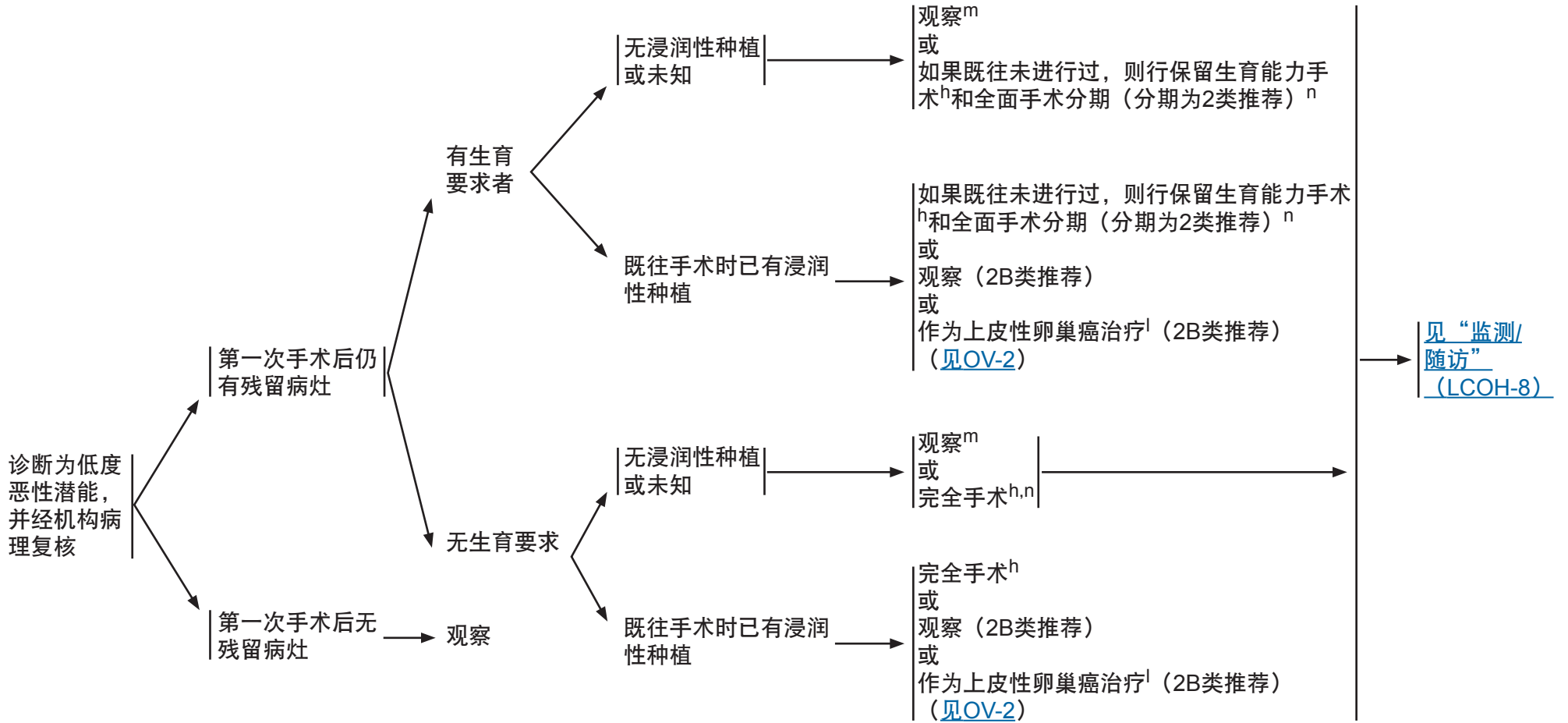
^l化疗（IV或IP）未显示对治疗卵巢低度恶性潜能肿瘤（交界性上皮性卵巢肿瘤）有助益。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

临床表现

主要治疗^k



^h见“手术原则”（OV-A）。

^k标准建议包括由妇科肿瘤科医生对患者所做的评估。

^l化疗（IV或IP）未显示对卵巢低度恶性潜能肿瘤（交界性上皮性卵巢肿瘤）有助益。

^m无论是否有生育要求，观察都是一个合理的方案。

ⁿ对于经病理证实的低度恶性潜能，可视具体情况考虑淋巴结评估。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

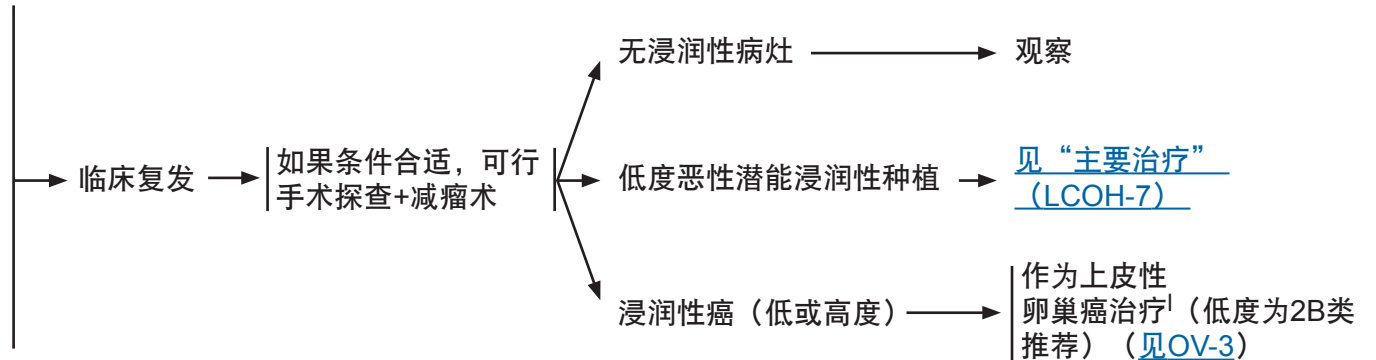
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

监测/随访

疾病复发

复发治疗

- 每3-6个月随访1次，最多5年；然后每年随访1次
- 体检，包括盆腔检查
- 如首次确诊时CA-125^o或其他肿瘤标记物升高，每次随访进行复查
- 单侧输软管卵巢切除的患者完成生育后，考虑完全手术（2B类推荐）
- 如有指征，行血常规和生化检查
- 如有指征，保留生育能力手术的患者可行超声检查



^l化疗（IV或IP）未显示对治疗卵巢低度恶性潜能肿瘤（交界性上皮性卵巢肿瘤）有助益。

^o关于CA-125在卵巢癌主要治疗结束后的监测中的应用已有数据。见[妇科肿瘤科医师学会（SGO）立场声明](#)和[“讨论”](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

生殖细胞和性索间质肿瘤监测¹

	年				
	<1	1-2	2-3	3-5	>5
体检					
生殖细胞肿瘤	每2-4个月	每2-4个月	每年	每年	每年
性索间质肿瘤	每2-4个月	每2-4个月	每6个月	每6个月	每6个月
血清肿瘤标记物**					
生殖细胞肿瘤	每2-4个月	每2-4个月	未指出	未指出	未指出
性索间质肿瘤	每2-4个月	每2-4个月	每6个月	每6个月	每6个月
影像学检查*					
生殖细胞肿瘤	有临床指征时，除非初始表现时标记物正常	有临床指征时，除非初始表现时标记物正常	有临床指征时	有临床指征时	有临床指征时
性索间质肿瘤	数据不足以支持常规使用	数据不足以支持常规使用	数据不足以支持常规使用	数据不足以支持常规使用	数据不足以支持常规使用
怀疑复发	CT检查和肿瘤标记物**	CT检查和肿瘤标记物**	CT检查和肿瘤标记物**	CT检查和肿瘤标记物**	CT检查和肿瘤标记物**

*X光胸片、CT、MRI

**肿瘤标记物见[LCOH-1](#)。

¹经许可：Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. Am J Obstet Gynecol 2011;204:466-478.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

可接受的主要和复发治疗。

可接受的主要治疗

恶性生殖细胞肿瘤

BEP（博来霉素、依托泊苷、顺铂）¹

- 博来霉素每周30个单位，依托泊苷每日100mg/m²，第1-5天；顺铂每日20mg/m²，第1-5天
- 每21天重复，低危3个周期（2B类推荐），高危4个周期。

依托泊苷/卡铂

- 对于某些IB-III期的无性细胞瘤患者，降低化疗毒副作用至关重要，可考虑给予3个周期的依托泊苷/卡铂化疗。
- 第1天卡铂400mg/m²，第1、2、3天加依托泊苷120mg/m²，每4周为一个周期，共3个疗程。

可接受的复发治疗

恶性生殖细胞肿瘤²

大剂量化疗^{2,3}

顺铂/依托泊苷

多西他赛

多西他赛/卡铂

紫杉醇

紫杉醇/异环磷酰胺

紫杉醇/卡铂

紫杉醇/吉西他滨

VIP（依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂）

VEIP（长春碱、异环磷酰胺、顺铂）

VAC（长春新碱、更生霉素、环磷酰胺）

TIP（紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂）

放疗

仅支持治疗

恶性性索间质肿瘤⁴

芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑）

颗粒细胞瘤可考虑贝伐珠单抗

亮丙瑞林可用作颗粒细胞瘤的激素治疗

多西他赛

紫杉醇

紫杉醇/异环磷酰胺

紫杉醇/卡铂

他莫昔芬

VAC

放疗

仅支持治疗

¹如考虑给予博来霉素治疗，建议行肺功能检查。

²生殖细胞肿瘤复发但仍有可能治愈的患者应转至第三级医疗中心接受有治愈可能的治疗。

³各机构的大剂量化疗方案有所不同。

⁴见“性索间质肿瘤-WHO组织学分类”（LCOH-A）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

分期*

表1
美国癌症联合委员会（AJCC）
卵巢癌和原发性腹膜癌TNM和FIGO分期系统（2010年，第7版）

原发肿瘤 (T)

TNM	FIGO	描述
TX		原发肿瘤无法评估
T0		无原发肿瘤证据
T1	I	肿瘤局限于卵巢（单侧或双侧）
T1a	IA	肿瘤局限于单侧卵巢，包膜完整，卵巢表面没有肿瘤，腹水或腹腔冲洗液未发现恶性细胞
T1b	IB	肿瘤局限于双侧卵巢，包膜完整，卵巢表面没有肿瘤，腹水或腹腔冲洗液未发现恶性细胞
T1c	IC	肿瘤局限于单侧或双侧卵巢，并有以下情况之一：包膜破裂，卵巢表面有肿瘤，腹水或腹腔冲洗液找到恶性细胞
T2	II	肿瘤累及单侧或双侧卵巢，并延伸至盆腔
T2a	IIA	蔓延和/或种植到子宫和/或输卵管，腹水或腹腔冲洗液未发现恶性细胞
T2b	IIB	蔓延和/或种植到其他盆腔组织，腹水或腹腔冲洗液未发现恶性细胞
T2c	IIC	盆腔蔓延和/或种植（T2a或T2b），腹水或腹腔冲洗液中找到恶性细胞

TNM	FIGO	描述
T3	III	肿瘤位于单侧或双侧卵巢，有镜下证实的盆腔外腹膜转移
T3a	IIIA	盆腔外腹膜腔内镜下微转移（无肉眼可见的肿瘤）
T3b	IIIB	盆腔外腹膜腔肉眼可见转移，最大径不超过2cm
T3c	IIIC	盆腔外腹膜腔肉眼可见转移，最大径超过2cm 和/或区域淋巴结转移

区域淋巴结 (N)

NX		区域淋巴结无法评估
N0		无区域淋巴结转移
N1	IIIC	有区域淋巴结转移

远处转移 (M)

M0		无远处转移
M1	IV	远处转移（不包括腹膜转移）

注：肝包膜转移属于T3或III期；肝实质转移属于M1或IV期；出现胸水必须有细胞学阳性证据才列为M1或IV期。

* FIGO分期指南已有更新。见“FIGO指南”（ST-5）

[继续](#)

获得位于伊利诺伊州芝加哥市的美国癌症联合委员会（AJCC）许可使用。这些信息的原始出处和最初来源是《AJCC癌症分期手册》（AJCC Cancer Staging Manual）第七版（2010年），该书由Springer Science+Business Media, LLC（SBM）出版。（如需了解分期表的完整支持信息和数据，可访问www.cancerstaging.net。）所有对这些材料的引证和引用，必须将AJCC标注为最初来源。未经代表AJCC的Springer SBM的明确书面许可，此处列出此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

分期*

表1 (续)
美国癌症联合委员会 (AJCC)
卵巢癌和原发性腹膜癌TNM和FIGO分期系统 (2010年, 第7版)

分期分组

1期	T1	N0	M0
IA期	T1a	N0	M0
IB期	T1b	N0	M0
IC期	T1c	N0	M0
II期	T2	N0	M0
IIA期	T2a	N0	M0
IIB期	T2b	N0	M0
IIC期	T2c	N0	M0
III期	T3	N0	M0
IIIA期	T3a	N0	M0
IIIB期	T3b	N0	M0
IIIC期	T3c	N0	M0
	任何T	N1	M0
IV期	任何T	任何N	M1

注: 组织学分级和分类见《AJCC癌症分期手册》。

卵巢癌和原发性腹膜癌的分期系统同样适用于恶性生殖细胞肿瘤、恶性性索间质肿瘤和癌肉瘤 (恶性混合性苗勒肿瘤)。

* FIGO分期指南已有更新。见 [“FIGO指南” \(ST-5\)](#)

获得位于伊利诺伊州芝加哥市的美国癌症联合委员会 (AJCC) 许可使用。这些信息的原始出处和最初来源是《AJCC癌症分期手册》(AJCC Cancer Staging Manual) 第七版 (2010年), 该书由Springer Science+Business Media, LLC (SBM) 出版。(如需了解分期表的完整支持信息和数据, 可访问www.cancerstaging.net。) 所有对这些材料的引证和引用, 必须将AJCC标注为最初来源。未经代表AJCC的Spinger SBM的明确书面许可, 此处列出此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

分期*

表2

美国癌症联合委员会 (AJCC)
输卵管癌TNM和FIGO分期系统 (第七版, 2010)

原发肿瘤 (T)

TNM	FIGO	描述
TX		原发肿瘤无法评估
T0		没有原发肿瘤证据
Tis**		原位癌 (局限于输卵管粘膜层)
T1	I	肿瘤局限于输卵管 (单侧或双侧)
T1a	IA	肿瘤局限于单侧输卵管, 包膜完整, 未穿透浆膜层; 无腹水
T1b	IB	肿瘤局限于双侧输卵管, 包膜完整, 未穿透浆膜层; 无腹水
T1c	IC	肿瘤局限于单侧或双侧输卵管, 并扩散至或穿透浆膜层, 或腹水/腹腔冲洗液找到恶性细胞
T2	II	肿瘤累及单侧或双侧输卵管, 并蔓延至盆腔
T2a	IIA	蔓延和/或转移到子宫和/或卵巢
T2b	IIB	蔓延到其他盆腔结构
T2c	IIC	肿瘤盆腔蔓延, 腹水或腹腔冲洗液中找到恶性细胞

TNM FIGO

T3	III	肿瘤累及单侧或双侧输卵管, 有盆腔外腹膜腔种植
T3a	IIIA	盆腔外腹膜腔内镜下微转移
T3b	IIIB	盆腔外腹膜腔内肉眼可见转移, 最大径不超过2 cm
T3c	IIIC	盆腔外腹膜腔内肉眼可见转移, 最大径超过2cm

区域淋巴结 (N)

NX		区域淋巴结无法评估
N0		无区域淋巴结转移
N1	IIIC	有区域淋巴结转移

远处转移 (M)

M0		无远处转移
M1	IV	远处转移 (不包括腹膜腔内转移)

**注: FIGO不再包括0期 (Tis)

注: 肝包膜转移属于T3或III期; 肝实质转移属于M1或IV期; 出现胸水必须有细胞学阳性证据才列为M1或IV期。

* FIGO分期指南已有更新。见“FIGO指南”(ST-5)

续

获得位于伊利诺伊州芝加哥市的美国癌症联合委员会 (AJCC) 许可使用。这些信息的原始出处和最初来源是《AJCC癌症分期手册》(AJCC Cancer Staging Manual) 第七版 (2010年), 该书由Springer Science+Business Media, LLC (SBM) 出版。(如需了解分期表的完整支持信息和数据, 可访问www.cancerstaging.net。) 所有对这些材料的引证和引用, 必须将AJCC标注为最初来源。未经代表AJCC的Spinger SBM的明确书面许可, 此处列出此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

分期*

表2 (续)
美国癌症联合委员会 (AJCC)
输卵管癌TNM和FIGO分期系统 (第七版, 2010)

分期分组

0期**	Tis	N0	M0
1期	T1	N0	M0
IA期	T1a	N0	M0
IB期	T1b	N0	M0
IC期	T1c	N0	M0
II期	T2	N0	M0
IIA期	T2a	N0	M0
IIB期	T2b	N0	M0
IIC期	T2c	N0	M0
III期	T3	N0	M0
IIIA期	T3a	N0	M0
IIIB期	T3b	N0	M0
IIIC期	T3c	N0	M0
	任何T	N1	M0
IV期	任何T	任何N	M1

**注: FIGO不再包括0期 (Tis)

注: 组织学分级和分类见《AJCC癌症分期手册》。

* FIGO分期指南已有更新。见“FIGO指南”(ST-5)

获得位于伊利诺伊州芝加哥市的美国癌症联合委员会 (AJCC) 许可使用。这些信息的原始出处和最初来源是《AJCC癌症分期手册》(AJCC Cancer Staging Manual) 第七版 (2010年), 该书由Springer Science+Business Media, LLC (SBM) 出版。(如需了解分期表的完整支持信息和数据, 可访问www.cancerstaging.net。) 所有对这些材料的引证和引用, 必须将AJCC标注为最初来源。未经代表AJCC的Spinger SBM的明确书面许可, 此处列出此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

分期

国际妇产科联合会 (FIGO)

FIGO指南: 卵巢、输卵管和腹膜癌分期分类

FIGO	TNM	描述	FIGO	TNM	描述
I	T1	肿瘤局限于卵巢或输卵管 (单侧或双侧)	III	T1/T2-N1	肿瘤累及单侧或双侧卵巢或输卵管, 或原发性腹膜癌, 伴有细胞学或组织学证实的盆腔外腹膜转移或证实存在腹膜后淋巴结转移
IA	T1a	肿瘤局限于单侧卵巢 (包膜完整) 或输卵管; 卵巢或输卵管表面没有肿瘤; 腹水或腹腔冲洗液未找到恶性细胞	IIIA1		仅有腹膜后淋巴结阳性 (细胞学或组织学证实):
			IIIA1(i)		转移灶最大径不超过10mm
			IIIA1(ii)		转移灶最大直径超过10mm
IB	T1b	肿瘤局限于双侧卵巢 (包膜完整) 或双侧输卵管; 卵巢或输卵管表面没有肿瘤; 腹水或腹腔冲洗液未找到恶性细胞	IIIA2	T3a2-N0/N1	镜下盆腔外 (在骨盆入口平面以上) 腹膜受累, 伴或不伴腹膜后阳性淋巴结
IC		肿瘤局限于单侧或双侧卵巢或输卵管, 并有以下情况之一:	IIIB	T3b-N0/N1	肉眼盆腔外腹膜转移, 病灶最大径不超过2cm, 伴或不伴腹膜后阳性淋巴结
IC1	T1c1	手术导致肿瘤破裂	IIIC	T3c-N0/N1	肉眼盆腔外腹膜转移, 病灶最大径超过2cm, 伴或不伴腹膜后阳性淋巴结 (包括肿瘤蔓延至肝包膜和脾, 但未转移到脏器实质)
IC2	T1c2	手术前肿瘤包膜已破裂或卵巢、输卵管表面有肿瘤			
IC3	T1c3	腹水或腹腔冲洗液发现恶性细胞	IV	任何T, 任何N, M1	腹膜转移之外的远处转移
II	T2	肿瘤累及一侧或双侧卵巢或输卵管并有盆腔蔓延 (在骨盆入口平面以下) 或原发性腹膜癌	IVA		胸水细胞学阳性
IIA	T2a	肿瘤蔓延至或种植到子宫和/或输卵管和/或卵巢	IVB		实质转移和腹腔外器官转移 (包括腹股沟淋巴结和腹腔外淋巴结转移)
IIB	T2b	肿瘤蔓延至其他盆腔内组织			

经许可转载: Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet 2014; 124(1):1-5.

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励参加临床试验。

讨论

NCCN 对证据和共识的分类

1 类: 基于高水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。

2A 类: 基于低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。

2B 类: 基于低水平证据, NCCN 基本认为此项治疗合理。

3 类: 基于任何水平证据, NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 **2A 类**, 除非另有说明。

目录

概述	MS-3
筛查	MS-4
分期	MS-4
声明	MS-5
文献检索标准和指南更新方法	MS-5
上皮性卵巢癌	MS-5
推荐检查	MS-5
未经诊断的盆腔肿块	MS-6

既往已诊断的卵巢恶性肿瘤	MS-6
初始治疗	MS-7
降低风险的手术	MS-7
细胞减灭术	MS-7
新辅助化疗	MS-8
未全面手术和/或分期	MS-9
化疗	MS-9
抗血管生成药物	MS-11
化疗周期数及药物	MS-11
药物反应	MS-12
放射治疗	MS-12
初始治疗后推荐	MS-13
随访推荐	MS-13
CA-125 水平升高的处理	MS-13
肿瘤复发	MS-14
可以接受的复发治疗方案	MS-15
卵巢肿瘤少见的病理组织学类型	MS-17
推荐检查	MS-17
恶性生殖细胞肿瘤	MS-17

治疗	MS-17
残留或复发肿瘤	MS-18
恶性性索间质肿瘤	MS-19
癌肉瘤（恶性混合性苗勒氏瘤）	MS-19
卵巢低度恶性潜能肿瘤（交界性上皮性卵巢肿瘤）	MS-19
诊断	MS-19
治疗	MS-20
随访	MS-20
复发	MS-20
推荐阅读	MS-21
参考文献	MS-22

概述

卵巢癌包含了数种不同的组织病理类型，治疗方法取决于具体的肿瘤类型。上皮性卵巢癌占了恶性卵巢肿瘤的大部分（大约 90%）¹⁻³；但是，其他相对少见的病理学亚型也可能发生。本《NCCN 卵巢癌肿瘤学临床实践指南（NCCN 指南®）》最初发布于 20 年前，其后至少每年更新一次。⁴ 本《NCCN 指南》讨论了上皮性卵巢癌及相对少见的组织学类型，包括卵巢低度恶性潜能（LMP）肿瘤、恶性生殖细胞肿瘤、癌肉瘤[卵巢恶性混合性苗勒氏瘤（MMMT）]以及恶性性索-间质肿瘤。腹膜癌这样相对少见的肿瘤，《NCCN 指南》中也进行了讨论，其处理原则与上皮性卵巢癌相似。然而，对于卵巢肿瘤少见的病理组织学类型，处理原则是不同的。

本《NCCN 指南》还包括“化疗原则”（包括“可以接受的复发治疗方案”）、“手术原则”和“药物反应的处理”。流程图中的“指南更新内容汇总”部分简要介绍了 2015 年的新变化。2015 年的“手术原则”进行了大量修订，现在包括 2 个新的部分：“手术报告”和“降低风险的输卵管卵巢切除（RRSO）方案”（见《NCCN 卵巢癌指南》）。

在美国，上皮性卵巢癌是妇科癌症患者的最主要死因，也是该国妇女第五大常见的恶性肿瘤死亡原因。2015 年美国预计大约将有 21,290 例的新诊断病例以及大约 14,180 例的死亡病例，能获得治愈的上皮性卵巢癌患者不到 40%。⁵ 卵巢癌的发病率随年龄增加而上升，在 60 到 70 岁达到发病高峰。³ 诊断时的中位年龄约为 63 岁，其中大约 70% 的患者初诊时已是晚期。^{6,7}

流行病学研究已经确定一些引起卵巢癌发病的危险因素。^{3,8} 怀孕或初产较年轻（25 岁及以下年龄）、使用口服避孕药和/或母乳喂养可以使患卵

巢癌危险下降 30% 到 60%。⁷ 相反，未产妇或初产年龄较大者（大于 35 岁）患卵巢癌的风险上升。有数据提示激素治疗和盆腔炎可能会使卵巢癌的罹患风险增加。⁹⁻¹¹ 在为体外受精进行的卵巢刺激后，卵巢 LMP 肿瘤（也称为交界性上皮性卵巢肿瘤）的风险可能增加。^{12,13} 肥胖似乎与最具侵袭性的卵巢癌类型无关。¹⁴ 环境因素也得到了研究，但迄今为止尚未发现这类因素与卵巢癌的发病有必然联系。

家族史（原发肿瘤患者一级亲属中有两人或以上患卵巢癌），包括携带 *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因型[遗传性乳腺癌卵巢癌（HBOC）综合征]或具有 Lynch 综合征[遗传性非息肉病性结直肠癌（HNPCC）]家族史的人群往往与早发性卵巢癌相关，¹⁵⁻²⁴ 然而，这一部分患者仅仅占卵巢癌患者的 15%。^{7,20,25,26} 对于高危女性人群（存在 *BRCA1* 或 *BRCA2* 基因突变），预防性双侧输卵管卵巢切除（BSO）可使罹患乳腺癌、卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的风险下降[见《NCCN 卵巢癌指南》中的降低风险的输卵管卵巢切除（RRSO）方案（*BRCA/HBOC* 综合征）、本讨论中的细胞减灭术以及 NCCN 乳腺癌和卵巢癌以及 NCCN 遗传/家族性高风险评估指南中的降低风险手术]。²⁶⁻³¹ 然而，即使接受预防性 BSO 之后，这些高危女性人群仍有罹患原发性腹膜癌的风险。预防性输卵管卵巢切除之后有时会发现隐匿性卵巢癌，因此强调需要对卵巢和输卵管进行细致的病理复核[见《NCCN 卵巢癌指南》中的降低风险的输卵管卵巢切除（RRSO）方案（*BRCA/HBOC* 综合征）]。³²⁻³⁵ 手术风险则包括肠管、膀胱、输尿管和血管损伤。³⁶ 最近有数据显示有些浆液性卵巢癌和原发性腹膜癌[包括输卵管浆液性上皮内癌（STIC）]可能起源于输卵管。^{28,32,37-56} 建议转诊至妇科肿瘤科医生/综合性癌症中心进行隐匿性 STIC 的处理。

筛查

由于卵巢在体内所处的位置以及大部分上皮性癌的生物学特性，对于卵巢癌易治愈的早期，其诊断比较困难。尽管如此，最近通过对新诊断卵巢癌患者症状的评价总结取得了较一致结果，可能有助于较早识别发生早期卵巢癌风险的高危症状。^{57,58} 提示发生卵巢癌可能的症状包括：腹胀、盆腹部疼痛、进食困难或很快出现饱腹感，以及尿路刺激症状（尿急、尿频），尤其当这些症状是新出现以及频繁发作（>12 天/月）时。⁵⁷ 医生在评估有上述多种症状的妇女时，要意识到可能是卵巢的病变导致这些症状。⁵⁹ 尽管如此，某些证据提示，利用这些症状进行肿瘤筛查检测并不能满足敏感性和特异性的要求，特别是对于疾病早期。^{36,60-62}

一项正在进行的临床试验[英国卵巢癌筛查协作试验（UKCTOCS）]旨在评估卵巢癌筛查手段，将超声检查联合癌抗原 125（CA-125）检测的多重手段筛查、仅用超声筛查和不做筛查进行了比较。^{63,64} 初步研究结果显示，多重手段联合筛查的方法能更有效地检出早期卵巢癌。⁶⁵ 然而，在超过 78000 女性中进行的一项美国大型随机试验[前列腺、肺、结肠直肠癌和卵巢（PLCO）癌试验]发现，采用经阴道超声和 CA-125 的方法进行筛查并未降低卵巢癌的死亡率。⁶⁶⁻⁶⁸ 此外，假阳性结果在 PLCO 试验中导致某些女性（n = 163）出现严重的并发症。另一项研究[比较 1) 单用 CA-125, 2) 超声联合 CA-125; 或 3) 单用超声]发现，加用 CA-125 并将癌症的检出提高到单用超声之上，超声优于单用 CA-125。⁶⁹

随机试验的数据尚不支持在普通人群中进行卵巢癌的常规筛查，而且目前也没有任何专业机构推荐进行常规筛查。^{36,59,66,70-76} 一些医生采用血 CA-125 水平监测联合经阴道超声检查的方法对具有高危因素（例如：携带有 BRCA 基因突变，或有家族史）的妇女进行随访，⁷⁰ 但尚难以对这

些检查进行前瞻性验证。一项令人感兴趣的研究显示卵巢癌可能与某些可被检出的独特气味相关。⁷⁷⁻⁸⁰

一项筛查试验对一种评估系统[卵巢癌风险评估系统（ROCA）]进行了评价，该系统采用年龄和随时间变化的 CA-125 水平来确定处于平均风险水平的妇女是否会发生卵巢癌；通过该系统评估为高危的妇女再进一步行经阴道超声检查。⁸¹ 然而，在来自更大型随机对照试验（如 UKCTOCS）的数据公布之前，没有足够的证据支持这种筛查方法用于卵巢癌低危妇女。^{73,74,82} 有人认为 ROCA 对于高危妇女（如 BRCA 突变者）可能有用。

妇科肿瘤学会（SGO）、FDA 和 Mayo Clinic 指出，不应把 OVA-1 检测作为卵巢癌检查的一种筛查工具。OVA-1 检测使用了 5 种肿瘤指标（包括：甲状腺素转运蛋白、载脂蛋白 A1、转铁蛋白、β-2 微球蛋白和 CA-125）用于评估哪些患者应当由有经验的妇科肿瘤医师实施手术，哪些患者可以在社区接受手术。根据生存率升高的数据，NCCN 专家组认为所有的患者均应由有经验的妇科肿瘤医师实施手术（1 类推荐）。^{59,83-86}

NCCN 专家组成员认为不应把 OvaSure 筛查检测用于检查卵巢癌。⁸⁷⁻⁹⁰ OvaSure 筛查使用 6 种生物标记物，包括：瘦素、催乳素、骨桥蛋白、胰岛素样生长因子 II、巨噬细胞抑制因子和 CA-125。⁹¹ 数据表明几项肿瘤指标[包括 CA-125、HE4、间皮素、B7-H4、诱饵受体 3（DcR3）和脊椎蛋白-2]并不能在病程足够早期的时候出现升高以帮助我们发现早期卵巢癌。⁹²⁻⁹⁴

分期

《NCCN 卵巢癌指南》反映分期、分级在判断预后以及指导治疗上的重要性。卵巢癌主要采用 FIGO（国际妇产科联合会）和 AJCC 分期系统

(见表 1 和《NCCN 卵巢癌指南》中的其他分期表格) 分为 I 至 IV 期。⁹⁵ 大多数患者表现为 III 期疾病。⁹⁶ 病理分级是影响预后和治疗选择的一个重要因素, 主要针对早期卵巢癌。病理分级分为 G1、G2 和 G3。有些病理医师建议将浆液性卵巢癌按低度(大多数 1 级浆液性肿瘤)或高度(大多数 2 级或 3 级浆液性肿瘤)分级。⁹⁶⁻¹⁰⁰ 除了 I 期 G1 卵巢癌(这部分患者经过全面分期手术后的生存率大于 95%), 所有其他分期的卵巢癌患者均应被鼓励参加初始和复发治疗的临床研究。原发性腹膜腺癌采用卵巢癌的分期系统进行分期(见《NCCN 卵巢癌指南》中的表 1)。⁹⁵ 输卵管癌采用单独的 FIGO 和 AJCC 分期系统进行分期, 但是将随着新版 FIGO 分期指南发生变化(见《NCCN 卵巢癌指南》中的表 2)。⁹⁵

FIGO 最近更新了卵巢、输卵管和腹膜癌的分期, 这些癌症的新分期系统已经被 AJCC 批准(见《NCCN 卵巢癌指南》中的分期)。^{96,97} 例如, 在新的分期指南中, 旧分期 IC、IIIA 和 IV 现在被细分; 旧分期 IIC 已被删除(https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf)。然而, 这些变化将被包含在下一版 AJCC 癌症分期手册(第 8 版)中。该手册将在 2016 年中发布, 对在 2017 年 1 月 1 日或之后记录的所有癌症病例有效。美国病理学家学会(CAP)的 2013 年方案不包括新版 FIGO 分期系统(见 CAP 网站上的卵巢癌患者样本检查方案)。¹⁰¹

声明

严格来讲, 《NCCN 指南》并不能涵盖所有可能的临床情况, 也无意取代好的临床判断以及个体化治疗措施。在制定本指南的过程中, 全体专家组成员讨论了一般规律之外的情况。最终专家组采用 5% 规则(忽略发生概率小于 5% 的临床状况), 将少见临床状况从指南中剔除。

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版本的《NCCN 卵巢癌指南》之前, 对 Pubmed 数据库进行电子搜索, 获取 2013 年 10 月 1 日至 2014 年 9 月 1 日之间发表的卵巢癌领域的关键文献, 搜索使用下面的术语: ovarian cancer。选择 PubMed 数据库, 是因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源, 而且仅索引同行评审的生物医学文献。¹⁰² 通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果。结果被限制为以下文章类型: III 期临床试验; IV 期临床试验; 指南; 随机对照试验; 荟萃分析; 系统性回顾; 以及验证研究。

PubMed 检索获得 120 条引文, 并检查其潜在的相关性。被视作与本指南相关并经过专家组讨论的来自核心 PubMed 文献以及其他来源文献的数据被纳入该版本的“讨论”章节(例如: 印刷前的电子出版、会议摘要)。对于缺乏高水平证据的内容, 相关建议是基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。《NCCN 指南》编写和更新的全部详情请参阅 NCCN [网页](#)。

上皮性卵巢癌

推荐检查

《NCCN 指南》对上皮性卵巢癌的处理流程始于未经诊断的盆腔肿块, 或者是既往已经诊断的恶性上皮性卵巢肿瘤。许多患者在来 NCCN 成员机构治疗之前, 已在其他的医疗机构接受了手术。《NCCN 指南》推荐所有患者进行对症处理和最佳支持治疗; 如果条件合适, 患者应介进行姑息治疗评估(见《NCCN 姑息治疗指南》, 可在 NCCN.org 找到)。《NCCN 指南》还建议所有卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者转介进行遗传风险评估(见《NCCN 遗传性/家族性高危评估指南: 乳腺癌和卵巢癌》以及《NCCN 遗传性/家族性高危评估指南: 结直肠癌》, 可在 NCCN.org 找到)。^{103,104} 然而, 初始治疗的风险评估不应拖延。

未经诊断的盆腔肿块

对于有可疑盆腔肿块（在腹部/盆腔检查中发现）和/或腹水、腹部膨胀和/或在没有明显的其他部位的恶性肿瘤的情况下出现可疑症状（腹胀、盆腹部疼痛、进食困难或很快出现饱腹感，或尿路刺激症状）的患者，初步检查应包括（腹/盆腔体格检查后进行的）超声检查和/或腹盆腔 CT/MRI 扫描以及和适当的实验室检查（见《NCC 上皮性卵巢癌指南》中的检查）^{57,105-112} 如果有临床指征，也可以进行肿瘤标志物[包括 CA-125、抑制素、 α -甲胎蛋白（AFP）和 β -人绒毛膜促性腺激素（ β -HCG）]的检测，以评估卵巢肿瘤中少见的病理组织学类型和妊娠（见本讨论中的 *卵巢肿瘤少见的病理组织学类型* 以及《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》）。¹¹³⁻¹¹⁵ 例如，有盆腔肿块的 35 岁以下年轻女性应考虑使用 AFP 水平进行生殖细胞肿瘤的评估。¹¹³⁻¹¹⁵ 超声检查通常用于初始评价，而 CT 对于转移的评价很有价值。¹⁰⁷ MRI 检查在超声不可靠时对于确定恶性潜能非常有用。^{111,112} PET/CT 扫描对于不明确病灶可能有用。¹¹⁶⁻¹¹⁸

对于疑为早期卵巢癌者应尽可能避免采用细针穿刺（FNA）获得诊断，以免囊肿破裂而使恶性细胞播散至腹腔；但对于不适合手术的巨块型患者，FNA 则可能是必要的。^{119,120} 其他需要排除的恶性肿瘤包括肠癌、子宫体癌和胰腺癌或淋巴瘤；^{121,122} 还需排除良性卵巢和非卵巢疾病（例如浆液性囊腺瘤）。¹²³

已提示特定的生物标记物（血清 HE4 和 CA-125）以及评估系统[卵巢恶性肿瘤风险评估系统（ROMA）]可能对确定盆腔肿块是恶性还是良性非常有用。¹²⁴ FDA 已批准使用 HE4 和 CA-125 进行有盆腔肿块妇女的卵巢癌风险估计。目前，NCCN 专家组不推荐使用这些生物标记物确定未确诊盆腔肿块的状态。¹²⁵⁻¹²⁷ 原发性腹膜癌和输卵管癌通常均在术后确诊

（如果卵巢未严重累及），如果患者曾行双侧卵巢切除术通过活检在术前可获确诊。原发性腹膜癌和输卵管癌的治疗与卵巢癌相同。尽管没有直接的证据表明有必要行胸片检查，NCCN 专家组仍然认为这应作为患者手术分期前综合评估的一部分。其他的一些诊断检查，例如胃肠道检查，尽管其作用在某些特定的临床情况中被证实，但并不被列为推荐的常规检查。

既往已诊断的卵巢恶性肿瘤

很多转到 NCCN 成员机构诊治的患者常常已在其他医疗机构通过手术或组织活检（细胞病理学）被诊断为卵巢癌。这些患者通常已经接受了细胞减灭术和全面分期手术[即已经达到妇科肿瘤组（GOG）手术分期的标准]。但在某些时候，被转诊来的患者存在手术和/或分期不全面的情况（例如：未切除子宫和/或附件，未切除大网膜，残留肿瘤病灶仍有被切除的可能，或手术分期的记录不全）。手术分期的步骤列于流程图部分（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的手术原则）。对转诊而来未经确诊或既往已经诊断的盆腔肿瘤患者，推荐的检查步骤相同。

上皮性卵巢癌有 4 个主要的组织学亚型（如浆液性、子宫内膜样、粘液性、透明细胞）；然而，大多数患者（约 70%）的组织学分型为浆液性。^{2,95,98,128,129} 这些组织学亚型的初始治疗并无不同；这些亚型均采用对上皮性卵巢癌的治疗建议（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》）。⁹⁸ 但是，I 期透明细胞癌采用对 I 期 G3 上皮性卵巢癌的治疗建议。最近对分子透明细胞、粘液性或低度恶性肿瘤的分子表征显示，这些组织学类型中的突变与高度恶性肿瘤不同。^{40,130,131} 基于这些分子改变，可将卵巢癌分为 1 型和 2 型。数据提示浆液性肿瘤可被归类为低度（大部分 G1 浆液性肿瘤）或高度（大部分 G2 或 G3 浆液性肿瘤）。^{96-100,132,133} 低度恶性浆液性肿瘤对标准化疗方案相对耐药。^{98,134} 目前，应在临床试验中进

行替代化疗方案或靶向药物治疗，强烈支持在这些亚组中进行这种治疗。¹³⁵ 建议所有患者在 NCCN 成员机构进行病理复核。CAP 方案是病理报告的有用工具（见 CAP 网站上的卵巢癌患者样本检查方案）。¹⁰¹ WHO 病理学手册也是一个有用的资源。¹³⁶

初始治疗

对怀疑为卵巢癌患者的初始治疗包括合理的手术分期、肿瘤细胞减灭术以及对大部分（不是全部）患者进行术后的全身化疗。^{83,137} 初次手术必须是经腹的全面分期手术，包括全子宫切除（TAH）和 BSO（见《NCCN 卵巢癌指南》中的手术原则）。^{7,138,139} 根据已经发表的预后改善结果，推荐由妇科肿瘤医生进行首次手术治疗（1 类推荐）。⁸⁴⁻⁸⁶ 对于希望保留生育功能的年轻患者，如果是某些 I 期（1A 和 1C 期，但不是 1B 期）和/或低危的卵巢肿瘤（即早期低度浸润性肿瘤；卵巢 LMP 肿瘤），单侧附件切除术（USO）（保留子宫和对侧附件）可能已足够。¹⁴⁰⁻¹⁴⁵

数据表明，经过全面分期手术之后约 30% 的患者肿瘤分期会上升，因此为了排除可能存在的隐匿的更晚期卵巢癌，全面手术分期仍是必需的。¹⁴⁶ 对某些患者可以考虑采用微创技术进行手术分期。^{138,147-150} 在早期疾病中，对某些患者可以考虑由有经验的妇科肿瘤医生采用实现手术目标的微创技术。^{112,138,151,152} 对于病变更广泛的患者，外科医生更倾向于采取开腹手术。^{152,153} 预防性输卵管切除可考虑采取微创技术。

2015 年的更新在手术原则中新增了两个部分：手术报告和降低风险的输卵管卵巢切除（RRSO）方案（BRCA/HBOC 综合征）（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》）。总结新的手术报告时，外科医生应描述以下内容：1) 原发病灶范围；2) 残留病灶的数量；3) 是否达到完全或不完整切除（包括病灶的描述）。¹⁵⁴

降低风险的手术

建议将新版 RRSO 方案用于有 HBOC 危险的患者，该方案在流程图部分有详细描述（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的手术原则，本讨论中的概述以及《NCCN 遗传性/家族性高危评估指南：乳腺癌和卵巢癌》）。³⁴ 该方案建议输卵管应由输卵管伞端切片和广泛检查（SEE-Fim）进行处理，然后进行评估以确定是否存在癌症的任何证据。^{32,49} 卵巢也应仔细切片、处理和评估。¹⁵⁵ 输卵管的 CAP 方案是一种有用的工具（见 CAP 网站上的卵巢癌患者样本检查方案）。¹⁵⁵ 需要指出的是在 RRSO 之后是否还应进行子宫切除存在争议。²⁵

细胞减灭术

细胞减灭术是临床 II、III、IV 期患者的初始治疗推荐（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的初始治疗）。^{83,86,137,142,146,156-158} 虽然细胞减灭术是标准治疗，但该推荐根据的是回顾性研究数据（因此不是 1 类推荐）。¹⁵⁹ 一般而言，概括于下段的程序应该是卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者手术治疗操作的一部分，以努力做到全面分期，在合适的情况下最大程度地减灭肿瘤细胞，使残余肿瘤的最大径小于 1 cm，或切除所有肉眼可见病灶。¹⁶⁰⁻¹⁶² 如果残留肿瘤结节最大直径或厚度小于 1 cm，行减灭术效果理想，^{139,142,159,163,164} 对可耐受该手术的患者推荐扩大切除上腹部卵巢癌转移。^{157,165} 在某些患者中，可使用微创术式评估减灭术是否可行和完成细胞减灭。^{138,151,152,166,167}

应尽最大努力切除所有肉眼可见病灶，因为瘤体减灭越彻底，结局就越好。¹⁵⁶ 进入腹腔后，吸取腹水或腹腔灌洗液送细胞学检查。对于病变明显超出卵巢者，腹水和/或腹腔灌洗液的细胞学检测结果将不影响分期和治疗。应行子宫切除术和 BSO。虽然推荐大部分患者行全子宫切除，保留宫颈的子宫切除在某些情况下也是合适的。如果可能，切除时应保证

肿瘤包膜的完整性。^{120,148} 应切除所有受累大网膜。如果可能,所有可疑和/或增大的淋巴结均应切除。^{168,169} 对于盆腔外肿瘤结节不大于 2 cm 的患者(推测为 IIIB 期),应当行双侧盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除(见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的手术原则)对于手术后迅速进入绝经期的年轻患者,可采取各种支持治疗措施减轻潮热和其它症状。¹⁷⁰⁻¹⁷²

大部分患者行子宫切除加 BSO、网膜切除术和可疑/肿大淋巴结清扫术(见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的手术原则)。一些外科医生根据程序的数量对瘤体减灭进行分类。对于接受过彻底减瘤术的晚期卵巢癌患者,研究数据提示接受系统性淋巴结切除术患者的总生存期延长。¹⁷³ 浸润性上皮性卵巢癌或腹膜癌经肿瘤细胞减灭术后残留少量肿瘤的患者适合接受术后腹腔(IP)化疗。¹⁷⁴ 对于这部分患者,应当考虑在初次手术时放置腹腔化疗管。¹³⁸ 对于所有期别患者,为达到满意的肿瘤细胞减灭术,可考虑进行如下手术:盆腔廓清术、肠切除、膈面或其他腹膜面肿瘤灶剥离、脾脏切除、部分肝切除、胆囊切除、部分胃切除或膀胱切除、输尿管膀胱吻合术或胰体尾切除术。^{157,165,175}

对于 2015 年更新,手术指南现在强调,如果治疗计划涉及初始肿瘤细胞减灭术、间歇性肿瘤细胞减灭术或二次细胞减灭术,对怀疑恶性卵巢癌患者应采用开腹手术(见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的手术原则)。手术指南现在还指出,如果采用微创技术患者无法达到满意的瘤体减灭,应将其转为开放式。如果无法达到最大的细胞减灭,可考虑新辅助化疗(见本讨论中的新辅助化疗)。¹⁷⁶ RRSO 方案被用于有 HBOC 风险的患者,方案在流程图中详细说明;该方案建议输卵管应通过 SEE-Fim 处理,然后进行评估以确定是否有任何存在肿瘤的证据(另见 CAP 网站上的输卵管癌患者样本检查方案)。^{32,49,155} 卵巢也应仔细切片、处理和评估。¹⁵⁵

新辅助化疗

新辅助治疗后行细胞减灭术的获益仍有争议(见下一个段落)。^{159,177-182} 对有巨块型 III 到 IV 期病变且不适合手术的患者病人应考虑进行(1 类推荐),但是给予新辅助治疗前由妇科肿瘤医生作出其评估。¹⁸³⁻¹⁸⁹ 流程图中描述的标准静脉输注方案可被用于新辅助化疗(见《NCCN 卵巢癌指南》中的化疗原则)。在这组患者中,启动新辅助治疗前应明确病理学诊断(通过 FNA、组织活检或腹腔穿刺引流术)。如果有组织学上的疑问,可取得粗针活检组织;可使用微创技术取得活检组织。

新辅助治疗指的是降低癌症手术前的肿瘤负荷的治疗(药物、放疗或其它治疗)(见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的化疗原则)。一项最近的 III 期随机试验在广泛期的 IIIC 期/IV 期卵巢癌、原发性腹膜癌和输卵管癌患者中比较了新辅助化疗联合间歇性肿瘤细胞减灭术与首次治疗直接行肿瘤细胞减灭术的治疗效果(由 EORTC-GCG 和 NCIC-CTG 发起)。¹⁸⁴ 两组患者的中位总生存期相当(29 个月对 30 个月),但是接受新辅助化疗联合间歇性肿瘤细胞减灭术的患者并发症发生率更低。

对这项国际试验的主要质疑在于其报告的无进展生存期(PFS)和总生存期比更近期美国的一项随机研究中获得的结果要差,后者在正接受细胞肿瘤减灭术继以术后静脉化疗的晚期卵巢癌患者中进行(总生存期平均为 50 个月左右)。^{174,189} 尽管这项国际试验的中位总生存期比使用传统治疗干预顺序(即初始的肿瘤细胞减灭术后进行化疗)的美国试验报告的短 20 个月,但两者的差异可能是缘于该国际性临床试验纳入了更高危的患者(其未纳入 IIIB 期或更早期癌症的患者)。同样,该国际试验中的初始或间歇性肿瘤细胞减灭术可能欠佳(即患者可能有 >1 cm 的残留肿瘤)。¹⁵⁹ EORTC-NCIC 试验的一项最新回顾性分析报告了有巨块型肿瘤的 IV 期癌症患者采用新辅助化疗有更长的生存期,而巨块型肿瘤更

少的 III 期癌症患者直接给予手术有更长的生存期。¹⁷⁶ 卵巢癌治疗指南制定专家组认为：在把新辅助化疗作为有潜在切除可能的卵巢癌患者的推荐治疗方法之前，还需要更多的研究数据。在美国，直接给予肿瘤细胞减灭术仍是最先考虑的治疗选择。^{138,190}

未全面手术和/或分期

初次治疗未行全面手术分期的患者，治疗推荐已列于流程图中（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的经既往手术诊断）。对于 II 到 IV 期且残留肿瘤被认为无法切除的患者，考虑在 3 到 6 个周期化疗后完成手术。首选 3 个周期后完成手术；但是，可基于妇科肿瘤科医生的临床判断在 4-6 个周期后进行。可根据不同的手术结果推荐术后化疗。对于 II 到 IV 期且残留肿瘤仍有潜在切除可能的所有患者，建议接受肿瘤细胞减灭术。

化疗

大多数上皮癌患者均需接受术后化疗，这种治疗也被称为辅助化疗（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的化疗原则）。但 IA 或 IB 期且肿瘤分级为 G1 的卵巢癌患者建议在术后仅予观察随访，因为这类患者单纯手术治疗后的生存率可以达到 90% 以上。¹⁹¹⁻¹⁹³ 对 IA 或 IB 期且肿瘤分级为 G2 的肿瘤如考虑术后仅给予观察随访（不加用化疗），则推荐所有患者进行手术分期。初始化疗/初始辅助治疗所推荐的化疗方式包括静脉 ± IP 选择（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的 II-IV 期初始化疗/初始辅助化疗方案）。¹⁹⁴ 所有的这些化疗方案（包括静脉/IP 化疗联用）均可考虑应用于上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌和输卵管癌的治疗。根据随机对照试验的结果，已接受满意的细胞减灭手术（残留肿瘤 < 1 cm）的 III 期卵巢癌患者推荐采用静脉/IP 化疗方案（1 类推荐）。^{174,195,196} II 期女性患者

也可以接受 IP 化疗，尽管尚无已经发表的随机临床研究的相关数据加以支持。

在 GOG 172 试验中，与标准静脉化疗组相比，接受顺铂/紫杉醇 IP 化疗的 III 期女性卵巢癌患者生存时间延长了 16 个月（65.6 个月对 49.7 个月， $P = 0.03$ ）。对于不适合腹腔化疗的患者[例如，体力状态（PS）评分较差的患者]，可采用紫杉醇联合卡铂静脉化疗（1 类推荐）（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的初始化疗/初始辅助治疗）。^{84,197} 静脉输注多西他赛联合卡铂（1 类推荐）¹⁹⁸ 或者紫杉醇联合顺铂（1 类）也可作为备选方案。¹⁹⁹ 多西他赛联合卡铂的治疗方案可以考虑用于化疗后神经系统副反应风险较高的患者（例如糖尿病患者）。不同分期的患者推荐给予的化疗周期数是不同的。晚期病例（II-IV 期）推荐给予 6 到 8 个周期化疗，而早期病例推荐给予 3 到 6 个周期化疗。²⁰⁰ 一些医生感觉 6 个周期的化疗在浆液性细胞学类型的患者中有潜在的生存期优势。²⁰¹

专家组达成共识并推荐的 IV 化疗方案包括：1) 紫杉醇 175 mg/m²，静脉滴注 3 小时，随后卡铂曲线下面积（AUC）5 到 6，静脉滴注 1 小时，第 1 天，每 3 周重复，共 6 周期（1 类推荐）；^{197,202} 2) 剂量密集紫杉醇，80 mg/m²，静脉滴注 1 小时，第 1、8、15 天，联合卡铂，AUC 6，IV 滴注 1 小时，第 1 天，每 3 周重复，共 6 周期（1 类推荐）；²⁰³ 3) 紫杉醇 60 mg/m²，静脉滴注 1 小时，随后卡铂 AUC 2，静脉滴注 30 分钟，每周一次，共 18 周（1 类推荐）；²⁰⁴ 4) 多西他赛，60 到 75 mg/m²，静脉滴注 1 小时，随后卡铂 AUC 5 到 6，静脉滴注 1 小时，第 1 天，每 3 周重复，共 6 周期（1 类推荐）。¹⁹⁸

对于 2015 年的更新，NCCN 专家组基于 III 期 MITO-7 试验新增了每周卡铂/紫杉醇方案并建议老年或 PS 较差患者考虑每周方案。²⁰⁴ 需要注意

的是卡铂剂量可基于血清肌酐方法的改变进行修订。这些静脉输注方案可被用于新辅助化疗（见《NCCN 卵巢癌指南》中的化疗原则）。对于 2015 年更新，NCCN 专家组将卡铂的 AUC 修订为 5 到 6，以反映现行的治疗。

推荐的 IP 化疗方案为：紫杉醇 135 mg/m²，持续 IV 滴注 3 或 24 小时，第 1 天；顺铂 75 到 100 mg/m²，在紫杉醇 IV 化疗完成后的第 2 天经 IP 给药；紫杉醇 60 mg/m² IP，第 8 天；每 3 周重复，共 6 周期（1 类推荐）。¹⁷⁴ 该发布的 IP/静脉方案的随机试验使用静脉连续滴注紫杉醇 24 小时。未证明 3 小时的紫杉醇滴注与 24 小时滴注相当，但是据报告，3 小时滴注更加方便，更易耐受并且毒性更低。²⁰⁵ 需要注意的是这些 IP 方案包括静脉方案，这样全身性疾病也得到治疗。所有这些方案均有不同的毒性反应谱。多西他赛/卡铂方案主要为中性粒细胞减少；静脉紫杉醇/卡铂方案主要为周围感觉神经毒性；剂量密集紫杉醇化疗可能与贫血的发生率升高以及生活质量降低相关。^{198,202,203,206} 需要指出的是，不存在能预防化疗诱发周围神经毒性的药物。²⁰⁷

紫杉醇/顺铂 IP 化疗的毒副作用主要是白细胞减少、感染、疲劳、肾毒性、腹部不适和神经毒性。^{208,209} 在最初的试验中，因为毒性，仅 42% 的患者能够完成（IP 方案）6 周期的化疗。但随着经验的积累，该比例在主要肿瘤中心已获改善。²¹⁰ 采用较低的顺铂剂量 75 mg/m² 或分割剂量进行 IP 化疗可能有助于减轻毒性。^{205,210,211} 这种方法目前正在一项进行的 GOG 临床试验中用于研究。患者如考虑接受 IP 顺铂联合 IP/静脉紫杉醇方案治疗，鉴于这一 IP/静脉方案可能带来的毒性反应，需在治疗开始前确认患者的肾功能正常，体力状态评估适合化疗，并且需除外任何曾经患有的、有可能在化疗过程中明显恶化的疾病（例如，已经存在神经病变的情况）（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的化疗原则）。可能使

IP 化疗中止的原因包括：腹腔化疗留置管引起的并发症、恶心/呕吐/脱水、腹痛。²¹² 不能完成 IP 化疗的患者须接受静脉化疗。减少腹腔化疗留置管并发症的方法包括导管的选择和导管放置时机的选择。^{195,213} 专业护理可帮助减少并发症的发生。¹⁹⁴ IP 化疗前后给予水化有助于预防肾毒性的发生。²¹⁰ 门诊治疗的患者通常需要在化疗后接受 IV 补液（5-7 天）以协助治疗或预防脱水的发生。究竟是采用 IP 化疗还是静脉化疗现在仍存争议。^{212,214-217}

PS 评分较差、患有合并症、IV 期肿瘤，或高龄（>65 岁）患者可能无法耐受 IP 方案或《NCCN 指南》中所述的其他联合静脉方案。铂类单药（如顺铂或卡铂）可能更适合这些患者。最近的一项 III 期随机试验（MITO-7）在晚期上皮性卵巢癌患者中对比每 3 周给予卡铂/紫杉醇的标准治疗（即静脉卡铂/紫杉醇）对每周给予进行了评估。²⁰⁴ 两种方案之间的中位 PFS 类似。每周卡铂/紫杉醇方案副作用更少，并取得了更好的生活质量。例如，接受每周方案的患者更少出现 3 级到 4 级中性粒细胞减少[399 名患者中的 167 名（42%）对 400 名患者中的 200 名（50%）]。在 2015 年更新中，基于 III 期 MITO-7 试验的结果，NCCN 专家组建议老年或体能状态不佳的患者考虑这种每周的卡铂/紫杉醇方案。可以提供预测化疗毒性的算法（见《NCCN 老年人肿瘤学指南》，可在 NCCN.org 找到）。

但是，对于已获满意细胞减灭术的 III 期卵巢癌患者，由 Armstrong 等人发表的接受该 IP 方案治疗后获得的中位生存期（65.6 个月）是迄今为止所有报道中最长的。^{174,218} 最近的一项研究报告了 III 期卵巢癌患者中 110 个月的总生存期，接受 IP 方案者没有残余病灶。²¹⁸ 最近的另一项研究表明了每个周期的 IP 化疗都使生存得到改善。²¹⁹ IP 化疗也可考虑用于原发性腹膜癌、输卵管癌或 MMT 患者。^{196,213} 对于所有因为卵巢癌、输卵

管癌、原发性腹膜癌或 MMT 而需接受手术的女性患者，均应在术前告知静脉联合 IP 化疗的临床益处。最近有研究报告了有异常 *BRCA1* 表达的女性在使用 IP 顺铂/紫杉醇治疗时延长了生存期。²²⁰

在患有晚期上皮性卵巢癌女性中，剂量密集的每周紫杉醇联合卡铂显示出比每三周给予（即静脉卡铂/紫杉醇）的标准治疗更长的 PFS（28 个月对 17 个月， $P = 0.0037$ ）和总生存期。^{203,221} 在剂量密集组中，中位总生存期是 100.5 个月，对常规治疗组中的 62.2 个月（HR 0.79，95% CI 0.63–0.99； $P = 0.039$ ）。但是，剂量密集方案毒性更大，与接受标准治疗的患者相比，更经常出现患者停止剂量密集紫杉醇治疗。未来的研究将比较每周紫杉醇与使用 IP 化疗在总生存期获益上的影响。²²²

抗血管生成药物

一项 III 期随机试验（GOG 0218）对比单用卡铂/紫杉醇对贝伐珠单抗联合卡铂/紫杉醇用于一线治疗进行了评估。与单用化疗组相比较，接受长期贝伐珠单抗（一线治疗以及作为维持治疗）的患者中位 PFS 明显延长（14.1 个月对 10.3 个月， $P < 0.001$ ）。²²³ 然而，对于接受了贝伐珠单抗（一线治疗但维持治疗使用安慰剂）的患者，PFS 结果较单用化疗组并无显著改善（即贝伐珠单抗/卡铂/紫杉醇对卡铂/紫杉醇）。GOG 0218 中的生活质量没有改善。²²⁴ 另一项 III 期随机试验（ICON7）同样对贝伐珠单抗/卡铂/紫杉醇用于一线治疗进行了评价。ICON7 的试验设计与 GOG 0218 不同（见下段）。²²⁵ 尽管 ICON7 试验的 PFS 数据印证了 GOG 0218 试验的结果，但看起来获益一般（PFS 增加 2.4 个月）并且有关生存的成熟数据尚未报告。²²⁴

专家组成员对推荐将贝伐珠单抗加入使用卡铂/紫杉醇的一线治疗或将贝伐珠单抗作为维持治疗有重大异议，这也反映在这些方案的 3 类推荐上

（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的 II–IV 期初始化疗/初始辅助化疗方案）。²²⁶ 很多专家组成员认为不应将贝伐珠单抗加入卵巢癌患者的一线化疗，因为来自这 2 项 III 期随机试验（即 GOG 0218、ICON7）的数据未显示有统计学显著性的总生存期延长和/或生活质量改善。^{223-225,227-229} 需要指出的是 3 类推荐是基于任何水平（例如甚至是 III 期随机试验）的证据，但较少（ $<50\%$ ）专家组成员同意该治疗适当。

NCCN 专家组推荐（3 类），如果在后续有维持治疗的一线化疗中使用贝伐珠单抗，则应使用 GOG 0218 或 ICON7 方案（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的 II–IV 期初始化疗/初始辅助化疗方案）。^{223,225} 唯一得到推荐的 GOG 0218 方案（3 类推荐）是长期贝伐珠单抗方案（一线使用卡铂/紫杉醇，随后用贝伐珠单抗维持治疗）。²²³ 该主题在最近发布的《NCCN 指南解读：卵巢癌》中有更详细的讨论。²²⁶ NCCN 专家组鼓励患者加入正在进行的旨在进一步探索抗血管生成药物在卵巢癌治疗中作用的临床试验，包括一线治疗和复发情况下。²³⁰

化疗周期数及药物

专家组成员对于晚期卵巢癌患者需要多少疗程化疗这个问题进行了广泛的讨论。目前仍然没有证据支持初次化疗的患者需要接受 6 到 8 个周期以上的联合化疗。²³¹ 患者也可先接受 3 到 6 个周期的化疗，之后完成手术，术后继续化疗（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的初始治疗）。¹⁸⁰

GOG 178 研究的结果支持对 6 到 8 个周期化疗后获得完全临床缓解的患者给予维持（或缓解后）化疗。该研究将患者随机分成两组，在初始化疗之后接受为期 3 个月或 12 个月的紫杉醇维持化疗（135–175 mg/m²，每 4 周重复，共 12 个周期）。²³² 发表的研究中入组患者接受的紫杉醇治

疗剂量为 175 mg/m²，该项研究计划将剂量减至 135 mg/m²，但还没有新入组的患者实施此较低剂量的化疗，研究就关闭了。试验结果显示：接受 12 个月维持治疗的患者获得了较好的 PFS。但是，缓解后化疗是 3 类推荐，因为其伴有毒性并且仅改进 PFS。²³³ 另一项研究提示缓解后紫杉醇治疗并无获益。²³⁴

对于 2015 年更新，NCCN 专家组推荐一线治疗后得到完全临床缓解的 II 期到 IV 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者加入帕唑帕尼（2B 类推荐）作为维持治疗。这项推荐是基于最近的一项 III 期试验作出的，该试验显示使用帕唑帕尼治疗的患者 PFS 延长（17.9 个月对 12.3 个月）。²³⁵ 但是帕唑帕尼只是维持治疗的 2B 类推荐，因为 FDA 还没有批准用于该适应征，总生存期的数据并没有增加，并且患者使用帕唑帕尼有更高的毒性反应，如 3 级或 4 级高血压。如果采用一线化疗/贝伐珠单抗方案，初始全身治疗后可继续使用贝伐珠单抗，但有如果采用其它初次治疗方案，则没有数据支持引入贝伐珠单抗作为维持治疗。

药物反应

事实上所有的药物都有引起药物反应的可能（输注反应或过敏），反应可能发生在药物输注过程中或输注完成之后。²³⁶⁻²³⁸ 妇科肿瘤治疗中较常引起不良反应的化疗药物包括卡铂、顺铂、多西他赛、多柔比星脂质体、奥沙利铂以及紫杉醇。这些药物经静脉或者 IP 给药时都有可能引起药物反应。²³⁹ 大多数的药物反应是轻度的输液反应（即皮肤反应、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（即危及生命的过敏性休克）。^{240,241} 输液反应更常见于紫杉醇²⁴²，但多柔比星脂质体也可能出现轻度反应。²⁴³ 过敏反应（即真正的药物过敏）更常见于铂类药物（即卡铂、顺铂、奥沙利铂）。^{242,244}

有关药物反应管理的讨论见《NCCN 卵巢癌指南》。已为轻度、重度和危及生命的反应提供了流程图。²⁴⁵ 这些药物反应流程图对于接受卡铂、顺铂、多西他赛、多柔比星脂质体、奥沙利铂或紫杉醇的其他妇科癌症（例如宫颈癌和子宫癌）患者也很有用。在患者出现反应时通常应停止输注，在流程图中提供有进一步的处理。对于急性心跳呼吸骤停的患者，应遵循标准复苏抢救流程[即高级心血管生命支持（ACLS）]。²⁴⁶⁻²⁴⁸

对于有过敏反应的患者，推荐有各种脱敏方案。为最大限度地保证安全，患者可在重症监护病房脱敏。^{238,249} 几乎所有的患者（大约 90%）均可被脱敏。²³⁸ 对于严重的危及生命的反应，可能与反应相关的药物均不应被再次使用，除非在有脱敏专科经验的变态反应专科医生或专家的监督和指导下方可考虑继续用药。如果怀疑有轻度过敏反应，而且所使用的药物适合再度采用，那么即使患者的症状消失，也应该采用脱敏方案。²³⁶ 如果患者有既往过敏反应史，每次用药时均需行脱敏治疗。²⁵⁰⁻²⁵² 数据提示延长输注时间和采取术前用药可降低卡铂超敏反应的例数。²⁵³ 皮肤测试伴有假阳性结果。^{254,255}

放射治疗

全腹腔放疗在 NCCN 成员机构极少用于上皮性卵巢癌、原发性腹膜和卵巢癌。NCCN 卵巢癌指南未将其作为治疗推荐纳入。对于复发患者，仍可选用姑息性局部 RT 以控制症状（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的可以接受的复发治疗方案）。²⁵⁶⁻²⁶⁰ 接受放疗的患者易于发生阴道狭窄，影响到性功能。女性患者可以使用阴道扩张器来预防或治疗阴道狭窄。可在放疗完成后 2 到 4 周开始使用扩张器，并可以无限期地使用。²⁶¹

初始治疗后推荐

患者应在初始治疗（例如 6 个周期化疗）后接受再次临床评估。如果初治后无癌症进展（即临床完全缓解）证据，可选择观察随访（见本讨论中的随访推荐）（另见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的监测/随访）；其他选择在下面讨论。初治期间达部分缓解或出现进展的患者应接受二线治疗（见本讨论中的肿瘤复发）（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的疾病持续或复发的治疗）。^{262,263} 《NCCN 指南》推荐所有患者进行对症处理和最佳支持治疗；如果条件合适，患者应介进行姑息治疗评估（见《NCCN 姑息治疗指南》，可在 NCCN.org 找到）。《NCCN 指南》还建议所有卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者转介进行遗传风险评估（见《NCCN 遗传性/家族性高危评估指南：乳腺癌和卵巢癌》以及《NCCN 遗传性/家族性高危评估指南：结直肠癌》，可在 NCCN.org 找到）。^{103,104}

初始治疗后临床完全缓解的晚期患者（II-IV 期），其维持治疗可选择仅予观察、参加临床试验或予追加化疗²³² [例如帕唑帕尼（2B 类推荐）、紫杉醇（3 类推荐），最好参与对照临床试验（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的第二次辅助治疗）。对于 2015 年更新，NCCN 专家组新增了 II 到 IV 期癌症的帕唑帕尼维持治疗（2B 类推荐）（见本讨论中的化疗周期数及药物）。²³⁵ 如上所述，在初次化疗后给予帕唑帕尼维持治疗延长了 PFS。需要指出的是 2B 类推荐基于的是较低水平证据（例如 II 期随机试验）以及多数（>50% 但 <85%）同意该治疗适当的专家组成员的表决。如果采用，推荐的紫杉醇方案是：135 到 175 mg/m²，每 4 周重复，共 12 周期。²³² 采用贝伐珠单抗（3 类推荐）在前面的部分中讨论，在包括有贝伐珠单抗的初次化疗后给予时显示出适度延长 PFS 贝伐单抗施用（见本讨论中的抗血管生成药物）。需要强调的是，临床完全缓解

的定义为无疾病存在的客观证据（即体格检查阴性，CA-125 水平阴性，CT 检查阴性且淋巴结 1 cm）。^{262,263}

随访推荐

复发性疾病可在初治后通过临床（例如骨盆疼痛、体重减轻）、生化（即 CA-125 水平升高）和/或影像学来确认。各期卵巢癌（或者输卵管癌或原发性腹膜癌）患者完成初始手术和化疗之后有完全缓解的，标准推荐是给予观察随访来进行复发疾病监测。有关监测推荐已在流程图中述及（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的监测/随访）。如有临床指征，行胸部/腹部/盆腔 CT、MRI 或 PET 扫描（PET 为 2B 类推荐）、PET-CT 以及胸部影像学检查。²⁶⁴⁻²⁶⁷ 患者应接受有关提示复发体征和症状（如盆腔疼痛、腹胀、早饱、梗阻、体重下降、疲劳）的宣教。如有必要，已行保留生育能力手术的患者应通过超声检查监测；应考虑完成生育后完成手术（2B 类推荐）。

如果 CA-125 水平在一开始就有升高，推荐行 CA-125 和其他肿瘤标记物水平的检查。一项欧洲的多中心试验评估了 CA-125 在初始治疗后卵巢癌监测中的应用。^{268,269} 数据提示对复发患者的过早治疗（基于无症状患者中检测的 CA-125 水平）并未使生存结果改善，却降低了生活质量。²⁷⁰ SGO 的建议指出，采用 CA-125 水平进行监测是可选。²⁶⁶ NCCN 专家组认为这项欧洲试验有其局限性，患者需要与她们的医师讨论 CA-125 监测的利弊。另外，患者似乎不愿放弃监测。²⁷¹ 另有其他文章对该研究进行了更为详尽的讨论。²⁷²⁻²⁷⁴

CA-125 水平升高的处理

对于临床完全缓解患者的处理仍存一定争议；这包括（在常规的监测和随访中）被发现 CA-125 水平上升却在包括盆腔检查和胸/腹/盆腔 CT 检

查等在内均为阴性的评估后没有肿瘤复发的症状体征的患者。如果是从未接受过化疗（即化疗初治）的患者，应当使用针对新诊断病患者的推荐处理，应进行适当的影像学检查和肿瘤细胞减灭术，并应根据前文建议加以处理（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的*初始治疗*）。

复发治疗指的是给予的药物、照射或其他治疗来降低复发疾病患者的肿瘤负荷、控制症状或延长患者寿命和/或改善生活质量。从出现 CA-125 水平升高（即生化复发）到出现临床复发的中位时间为 2 到 6 个月。但是，数据提示立即治疗生化复发并无益处；因此立即治疗《在 NCCN 指南》中是 2B 类推荐。²⁶⁸ 生化复发后，推荐的选择包括加入临床试验或延迟治疗（即观察）直至临床症状出现（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》的*肿瘤复发*）。由于他莫昔芬和其他一些激素活性药物对于铂类化疗后肿瘤进展、复发的患者有确切的缓解作用²⁷⁵，所以常常被用于以 CA-125 水平上升²⁷⁶为唯一肿瘤进展证据的患者。²⁷⁷ 在这种临床情形下他莫昔芬、其他激素类药物，或其他的复发治疗可作为可以被接受的治疗推荐（2B 类推荐）。

肿瘤复发

对于 1) 经过连续两种化疗方案出现进展，未曾有持续性临床获益的患者（难治性），²⁷⁸ 或 2) 肿瘤在 6 个月内复发的患者（铂类耐药），临床预后很差。需注意，肿瘤进展通常是以 RECIST（实体瘤疗效评价标准）标准来定义。^{262,263} 专家组成员强调对于这部分患者进行临床试验来确定哪些药物对她们有效十分重要。由于这些患者对于初始的诱导化疗是耐药的，故而再次治疗一般不推荐使用含铂类或者紫杉醇的化疗方案。尽管专家组成员并不推荐再次使用铂类，但他们承认改变紫杉醇的给药方案可能使患者再次缓解。^{279,280} 对于复发患者，临床医师在给予任何药物治疗之前需要先熟悉药物的代谢机制，并且确保患者适合应用该药治疗

（例如，患者具有足够的肝肾功能储备）。术后化疗的选择必须根据临床判断。

对于铂类耐药的患者，或达部分缓解的 II 到 IV 期患者，治疗选择包括临床试验、复发治疗（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的*可以接受的复发治疗方案*）²⁸¹ 和/或最佳支持治疗（见《NCCN 姑息治疗指南》，可在 NCCN.org 找到）。虽然姑息治疗是癌症病程中很多分期都是适合的，但是对于可能接受持续全身治疗的铂类耐药肿瘤患者来说，对姑息治疗的评估尤其适用。初始化疗后 6 个月或更长时间复发的患者被认为是“铂类敏感”的病例。^{282,283} 对于铂类敏感肿瘤的初次复发患者，铂类为主的联合化疗是首选（1 类推荐）（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的*疾病持续或复发的治疗*）；其他复发治疗也是一种选择。^{283,284} 可能的方案详述于下一部分（见本讨论中的*可以接受的复发治疗方案*）。

卵巢癌患者经常会接受多疗程的复发治疗。对于接受多个疗程序贯化疗的患者需要格外小心，因为毒性作用可能过重，致使其不能耐受一线复发治疗的剂量。因此，需要根据临床判断选择合适的剂量（见《NCCN 卵巢癌指南》中的*化疗原则*）。某些潜在、辅助、姑息、手术和/或支持护理流程汇总在流程图中（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的*手术原则*）。²⁸⁵⁻²⁹⁰

对于经过较长无瘤间期（≥6 个月）后复发的患者，可考虑行再次肿瘤细胞减灭术。^{159,291-295} 一项近期的荟萃分析提示，复发患者接受彻底的细胞减灭术后，生存期延长。¹⁶⁰ 尽管专家组成员同意无瘤间期至少要达到 6 个月才可考虑再次手术，但对于无瘤间期的具体时间要求尚无明确标准。^{138,296}

可以接受的复发治疗方案

NCCN 专家组认为目前没有任何一种单药方案可以被推荐用于复发性卵巢癌的化疗。但是，根据专家主要鉴于较低的毒性反应和/或疗效边际性改善的意见，某些药物可作为首选（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的可以接受的复发治疗方案）：¹⁹⁴ 2007 年发表了一项复发性卵巢癌化疗的荟萃分析。²⁸² 复发疗法指的是初始治疗后因临床、生化或影像学复发证据而针对复发肿瘤用于控制症状或延长寿命和/或改善生活质量的治疗（药物、照射或其他治疗）。

NCCN 专家组对复发性卵巢癌治疗策略的共识显示在流程图（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的可以接受的复发治疗方案）。对于铂类敏感肿瘤的复发，铂类为主的联合化疗是首选（1 类推荐）（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的疾病持续或复发的治疗）。^{282,283} 铂类敏感复发病例首选的联合方案包括：卡铂/紫杉醇（1 类推荐）²⁸³、卡铂/多柔比星脂质体²⁹⁷⁻²⁹⁹、卡铂/紫杉醇周疗²⁰³、卡铂/多西他赛^{300,301}、卡铂/吉西他滨（已被证明可延长无进展生存期）[111, 115, 116]、卡铂/多柔比星脂质体（也已被证明可延长 PFS）^{283,302,303}、或顺铂/吉西他滨。³⁰² 对于 2015 年更新，NCCN 专家组基于最近的数据以及专家组的一致共识将卡铂/多柔比星脂质体（从 2A 类推荐）修订为 1 类推荐。^{297,298,304-307} 卡铂/多柔比星脂质体与卡铂/紫杉醇相当，但两者具有不同的毒性反应谱。卡铂/多柔比星脂质体更容易耐受；女性使用卡铂/多柔比星脂质体往往比使用卡铂/紫杉醇更经常停止治疗。

对于铂类耐药的病例，首选非铂类单药（即多西他赛、口服依托泊苷、吉西他滨、多柔比星脂质体、紫杉醇周疗、托泊替康）；通常使用单药序贯治疗。³⁰⁸ 下列药物的缓解率基本相近：托泊替康 20%³⁰⁹；吉西他滨 19%^{310,311}；多柔比星脂质体 26%³¹⁰⁻³¹² 和口服依托泊苷 27%。³¹³ 对于铂

类耐药的病例，多西他赛的缓解率为 22%，紫杉醇周疗为 21%，^{279,314,315} 对于铂类敏感的病例，如果患者不能耐受联合化疗，首选的单药为卡铂或顺铂。^{283,302,303} 最近的报告提示托泊替康周疗比每日方案毒性更低。^{316,317}

其他可能有效的药物包括六甲蜜胺、卡培他滨、环磷酰胺、多柔比星、异环磷酰胺、伊立替康、美法仑、奥沙利铂、紫杉醇、纳米白蛋白结合型紫杉醇（即纳米紫杉醇）、培美曲塞和长春瑞滨（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的可以接受的复发治疗方案）。^{315,318-322} 纳米紫杉醇的总缓解率为 64%。³²³ 长春瑞滨的缓解率为 20%。^{324,325} 六甲蜜胺³²⁶ 和异环磷酰胺³²⁷ 获得的缓解率分别为 14% 和 12%，但是这两种药物用于紫杉醇难治患者的研究数据很少。在铂类耐药患者中，培美曲塞的缓解率为 21%。^{279,314,315} 尽管贝伐珠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%）^{119,224,328-331}。

数项 III 期随机试验最近已评价了贝伐珠单抗与化疗联用治疗复发性卵巢癌的效果（即 OCEANS、OCEANS）。^{332,333} AURELIA 试验在晚期铂类耐药卵巢癌患者中对比单纯化疗对贝伐珠单抗联合化疗（多柔比星脂质体、紫杉醇周疗或托泊替康）进行了评估。对于接受贝伐珠单抗/化疗的患者，PFS 的主要终点为 6.7 个月，单纯化疗为 3.4 个月。贝伐珠单抗/化疗组中位总生存期是 16.6 个月，相对单纯化疗组的 13.3 个月；总生存期危险比为 0.85（95% CI, 0.66–1.08； $P < 0.174$ ）。使用贝伐珠单抗时高血压和蛋白尿（≥2 级）更为常见。贝伐珠单抗组在 2.2% 的患者中发生了胃肠道穿孔。基于 AURELIA 试验的结果，NCCN 专家组现在为铂类耐药的复发患者推荐下列联合方案：紫杉醇周疗/贝伐珠单抗、多柔比星脂质体/贝伐珠单抗和托泊替康/贝伐珠单抗。^{333,334} 这些贝伐珠单抗联合

方案在胃肠道穿孔危险更大或既往接受过贝伐珠单抗的患者中为禁忌。^{333,335} 以前对铂类耐药仅推荐单药治疗。

一项 III 期随机试验 (OCEANS) 在既往未接受过贝伐珠单抗治疗的铂类敏感复发卵巢癌患者中对卡铂/吉西他滨 ± 贝伐珠单抗进行了评估。在 OCEANS 试验中, 接受化疗/贝伐珠单抗组的 PFS 相比单纯化疗增加 (12.4 个月对 8.4 个月, $P < 0.0001$)。³³² 贝伐珠单抗联合治疗是对于铂类敏感肿瘤的 2B 类推荐, 因为在 NCCN 专家组中对这种治疗是否适当所达成的共识较少 ($> 50\%$ 但 $< 85\%$)。专家组成员认为其他的联合治疗方案对于铂类敏感肿瘤可能要优于含贝伐珠单抗的方案。此外, 卡铂/吉西他滨/贝伐单抗方案只推荐用于既往未接受过贝伐珠单抗的患者。基于 II 期试验, 专家组成员认为贝伐珠单抗单药在复发性肿瘤患者中有效 (尤其是有腹水的患者), 这反映在无论是铂类敏感还是铂类耐药肿瘤的患者中单药贝伐珠单抗都是 2A 类推荐。^{119,308,330,336}

紫杉醇单药、纳米紫杉醇和奥沙利铂被列为可被用于适当患者的其他有可能有效的药物。^{232,283,314,337} 卡培他滨对于铂类和紫杉类耐药患者有一定疗效。³³⁸ 也可使用包括环磷酰胺和美法仑在内的其他的烷化剂。^{199,339} 此外, 对于细胞毒性化疗不能耐受或不成功的患者, 他莫昔芬或其他药物, 包括芳香化酶抑制剂 (如依西美坦、阿那曲唑和来曲唑)、醋酸亮丙瑞林或醋酸甲地孕酮依西美坦的内分泌治疗, 仍可作为一种可行的治疗选择。³⁴⁰⁻³⁴⁶

最近的研究数据提示, olaparib (AZD2281), 一种聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂, 对部分 (*BRCA1* 和 *BRCA2* 突变阳性者较之 *BRCA* 阴性者缓解率更高) 化疗难治卵巢癌患者有效, 尤其是对铂类敏感者。^{308,347-351} 铂类耐药或难治性患者对 olaparib 的反应率较低。^{348,350} 最

近的一项试验在复发性晚期卵巢癌患者中对 olaparib 进行了评估, 总缓解率为 34% (CR, 2%; PR, 32%)。^{352,353} FDA 最近批准了 olaparib 用于接受过 3 线或更多线化疗以及具有生殖细胞系 *BRCA* 突变的晚期卵巢癌患者。^{353,354} 对于 2015 年更新, NCCN 专家组现在推荐 olaparib 作为接受过 3 线或更多线化疗以及具有生殖细胞系 *BRCA* 突变 (使用经批准的 FDA 测试或其他验证测试来检测, 测试需在 CLIA 认证的设施进行) 的晚期卵巢癌患者的复发治疗。然而, NCCN 专家组决定不推荐 olaparib 作为铂类敏感肿瘤患者的维持治疗, 因为专家组成员认为目前的数据不足以推荐 olaparib 用于这种情况。^{351,355} olaparib 在同源重组缺陷患者等其他罕见人群中的研究也在进行当中。^{356,357}

有多种相当的化疗药物可供选择时, NCCN 的一些成员机构会采用化疗/耐药性检测和/或其他生物标记物检测以帮助选择化疗方案, 但该做法目前的证据水平 (3 类推荐) 尚不足以支持其取代标准的化疗。^{358,359} 因此, NCCN 专家组认为, 由于缺乏相关有效性证据, 不主张采用体外药敏试验方法对复发卵巢癌患者挑选有效的化疗药物 (3 类推荐)。ASCO 也并不推荐在临床试验情形以外使用药敏和耐药性检测。³⁶⁰

但是, 无论患者首先选用何种方案进行治疗, 每 2 到 4 个周期化疗后 (取决于使用何种化疗药物) 均应行再次评估, 从而判断患者是否从化疗中获益。经过连续两种以上不同化疗方案而没有临床获益的患者, 从额外治疗中获益的可能性也较小。²⁷⁸ 这时应该根据患者的个体情况, 来决定是选择支持治疗、附加治疗还是参与临床研究。照射野被设计为特定的症状病灶部位时, 局部放疗也可提供有效的缓解。^{256,257}

卵巢肿瘤少见的病理组织学类型

少见的卵巢癌组织病理类型包括：恶性生殖细胞肿瘤、癌肉瘤（MMMT）、性索-间质肿瘤以及 LMP 肿瘤。这些肿瘤大约占有卵巢癌的 5%，它们的生物学行为和治疗建议与上皮性卵巢癌不同。与上皮性卵巢癌相反，很多患者症状出现较早，且局限于一侧卵巢；因此，部分此类患者适合接受保留生育功能的手术，手术可经腹腔镜完成（见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的手术原则）。³⁶¹ LCOH 往往术后才能确诊。

推荐检查

患者来 NCCN 成员机构就诊可能是为未确诊的盆腔肿块咨询推荐和治疗建议，或为已被组织活检证实的恶性卵巢肿瘤咨询处理建议。很多已在其他机构手术治疗的此类患者来到 NCCN 成员机构接受进一步治疗。无组织学诊断的盆腔肿块患者需接受如流程图中所述的评估和分期（见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中的检查）。LCOH 的检查与卵巢癌的检查类似。如果有临床指征，也可以进行肿瘤标记物[包括 CA-125、抑制素、 α -甲胎蛋白（AFP）和 β -人绒毛膜促性腺激素（ β -HCG）]的检测。有盆腔肿块的 35 岁以下年轻女性应检测 AFP 水平以进行生殖细胞肿瘤评估。¹¹³⁻¹¹⁵

要求保留生育功能的患者应当在术中行冰冻切片评估，如果冰冻切片结果是恶性生殖细胞肿瘤、LMP 卵巢癌或临床 I 期的上皮性卵巢癌或间质肿瘤，可以行保留生育能力的手术（如果技术上可行）。^{141,142,145,362-365} 对于不需要保留生育功能的患者，临床 II/III/IV 期的上皮性卵巢癌或间质肿瘤患者或癌肉瘤（MMMT）患者，应当按照上皮性卵巢癌的治疗指南行全面的手术分期（见《NCCN 卵巢癌指南》中的手术原则）。

P 有些患者是在组织学确诊为 LCOH 肿瘤以后转诊到 NCCN 成员机构进一步治疗的。指南推荐的初次手术方式取决于具体的组织病理类型。大多数时候，患者已接受了全面的手术分期（符合 GOG 分期手术标准）和肿瘤细胞减灭术。然而，有时患者是在接受不全面分期手术（即未切除子宫和/或附件、大网膜未切除或未记录手术分期情况）后被转诊至 NCCN 机构。

恶性生殖细胞肿瘤

这类肿瘤包括无性细胞瘤、未成熟畸胎瘤、胚胎瘤、内胚窦（卵黄囊）瘤；其主要见于通常被诊断为 I 期卵巢癌的年轻女性。^{366,367} 如果考虑使用博来霉素，对恶性生殖细胞肿瘤患者的推荐检查项目（见前文推荐检查部分）还应当包括肺功能检查。^{113,368} 发现盆腔肿块的年轻女性（年龄小于 35 岁），需要测定 AFP 水平来评估是否患有生殖细胞肿瘤。¹¹³⁻¹¹⁵ 恶性生殖细胞肿瘤预后非常好。经过适当治疗后，5 年生存率超过 85%。^{366,369,370}

治疗

对于不需要保留生育功能的患者，初次手术建议行全面的分期手术。卵巢癌和原发性腹膜癌的分期系统同样适用于恶性生殖细胞肿瘤（见 NCCN 卵巢癌指南的表 1）。在全面的分期术后，对于 I 期的无性细胞瘤或未成熟畸胎瘤患者可予以观察。³⁷¹ 儿童或青少年的手术可能不同于成年妇女（见《NCCN 卵巢癌指南》中的手术原则）。在儿童或青少年的早期生殖细胞肿瘤中，可省略全面分期。^{372,373} 如果这些患者经过了不全面手术分期，推荐的选择取决于肿瘤的类型、影像学检查和肿瘤标记物测试结果（例如 AFP、 β -HCG）、患者的年龄以及患者是否希望保留生育功能（见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中的恶性生殖细胞肿瘤）。对于希望保留生育能力的患者，无论分期如何，都应

考虑保留生育能力的手术（见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中的恶性生殖细胞肿瘤的初始治疗）。^{145,367,370,374-376} 如有必要，选择保留生育能力手术的患者应通过超声检查监测；应考虑在完成生育后完全手术（2B 类推荐）。

根据欧洲和儿科报告，手术后的监测是 I 期无性细胞瘤或 I 期 G1 未成熟畸胎瘤患者的推荐选择。³⁷⁷⁻³⁸⁰ 对于患某些 IA 期肿瘤的儿童或青少年，也可考虑观察或化疗（见《NCCN 恶性生殖细胞肿瘤指南》）。^{367,377,379,381-383} 对于 II 到 IV 期恶性生殖细胞肿瘤的患者，推荐进行术后化疗（见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中恶性生殖细胞肿瘤的可以接受的初始和复发治疗方案）。以下几种情况推荐 3 到 4 个周期的博来霉素/依托泊苷/顺铂（BEP）化疗（3 周期相对于 4 周期为 2B 类推荐）：1) 胚胎瘤或内胚窦瘤；2) II 到 V 期无性细胞瘤；或 3) I 期 G2 或 G3，或者 II 到 IV 期未成熟畸胎瘤（见《NCCN 睾丸癌指南》，可在 NCCN.org 找到）。^{368,384-386} 如果考虑使用博来霉素则推荐肺功能检查。^{368,369} 尽管大部分医生避免 3 周的 BEP 方案，但有些人认为 3 周 BEP 方案（3 周期）可能对于低危或 I 期肿瘤患者有用，尽管这只是 2B 类推荐；纪念斯隆-凯特琳癌症中心标准可被用来确定低危肿瘤。^{377,387-394} 然而，4 周期 BEP 方案直到有了进一步的数据后才被推荐作为标准方案。对经选择的 IB 到 III 期无性细胞瘤患者减少其化疗毒性反应非常必要，可以用 3 个周期的依托泊苷/卡铂化疗[卡铂 400 mg/m²（AUC≈~5-6），第 1 天；依托泊苷 120 mg/m²，第 1-3 天；每 4 周为 1 周期，共 3 周期]。³⁹⁵ 即使在中性粒细胞减少的情况下也不推荐药物减量或延迟。

化疗后取得临床完全缓解的患者在前 2 年应当每 2 到 4 个月临床随访一次，监测 AFP 和 β-HCG 水平（如果治疗前有升高）。对标记物异常且明确有肿瘤复发的患者，治疗选择（2B 类推荐）包括：1) 大剂量化疗；

³⁹⁶ 或 2) 考虑追加化疗（见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中可以接受的复发治疗方案）。强烈建议这些患者前往三级医疗机构接受有潜在治愈可能的治疗。对生殖细胞瘤的监测推荐在流程图所述及（见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中的生殖细胞和性索间质肿瘤监测）。²⁶⁶ 一些病例报告提示，已接受生殖细胞肿瘤化疗的患者可在其后出现生长性畸胎瘤综合征。³⁹⁷⁻⁴⁰⁰

残留或复发肿瘤

对（手术和化疗后）影像学检查发现有残留肿瘤、但 AFP 和 β-HCG 水平正常的患者，考虑手术切除肿瘤，也可以选择观察。在影像学检查的频率方面应采取临床判断。⁴⁰¹ 进一步的治疗选择主要取决于现有发现：残留肿瘤，良性畸胎瘤，抑或坏死组织（见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中恶性生殖细胞肿瘤的肿瘤复发/持续）。对一线化疗后确定有残余病灶以及 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⁴⁰² 或大剂量化疗。强烈建议患者转诊至三级医疗中心接受有潜在治愈可能的治疗。⁴⁰³ 在成人患者有小规模系列但非不重要的试验。

对已应用多种化疗方案后仍有肿瘤残留或复发、已没有治愈性手段可用的患者，可采用一种复发治疗方法（见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中恶性生殖细胞肿瘤的可以接受的初始和复发治疗方案），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、放疗或仅支持治疗。

^{390,403-407} 对没有治愈性手段可用的复发或有残留肿瘤的患者不推荐采用联合化疗。这些复发化疗方案（见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类

型指南》中恶性生殖细胞肿瘤的可以接受的初始和复发治疗方案)并不通用于所有少见组织学类型的肿瘤;因此应当建议患者到三级医疗机构接受治疗。

恶性性索间质肿瘤

卵巢恶性间质肿瘤很少见,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;这类肿瘤的预后一般都比较好。^{408,409}大多数颗粒细胞瘤患者表现为早期疾病。⁴¹⁰确定性索间质肿瘤是良性还是恶性非常重要(见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中的性索间质肿瘤—WHO 组织学分类)。^{136,411}卵巢癌和原发性腹膜癌的分期系统同样适用于性索间质肿瘤(见《NCCN 卵巢癌指南》的表 1)。

希望保留生育功能的 IA 或 IC 期的卵巢性索间质肿瘤患者应该行保留生育功能的全面分期手术。^{410,412,413}尽管推荐所有其他患者进行全面分期,但是可不进行淋巴结清扫术。⁴¹⁴如有必要,选择保留生育能力手术的患者应通过超声检查监测;应考虑在完成生育后完全手术(2B 类推荐)。

对高危的 I 期患者(肿瘤破裂、1C 期、肿瘤分化差、肿瘤直径超过 10-15 cm⁴¹⁵),处理推荐(均为 2B 类)包括观察、放疗或铂类为基础的化疗。⁴¹⁶手术发现为低危 I 期肿瘤的患者(即无高位特征)应予观察。对接受观察的颗粒细胞瘤患者,如治疗前抑制素水平升高,应对抑制素水平进行监测随访(2B 类推荐)。对 II 到 IV 期患者,推荐的选择(均为 2B 类推荐)包括对局限性病灶给予放疗,或铂类为基础的化疗(首选 BEP 或紫杉醇/卡铂方案)。⁴¹⁷⁻⁴²⁰

性索间质肿瘤的监测推荐在流程图中提供,其根据的是 SGO 推荐(见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中的生殖细胞和性索间质肿瘤监测)。²⁶⁶颗粒细胞瘤推荐采用长期监测,因为其可能在多年后

(例如 30 年)复发。^{375,408,409,421}对于 II 到 IV 期后来发生临床复发的患者,可以选择的治疗方案包括临床试验或复发治疗(见《NCCN 卵巢肿瘤少见的病理组织学类型指南》中恶性性索间质肿瘤的可以接受的复发治疗方案)。^{409,421-424}请注意贝伐珠单抗可被考虑用于复发的颗粒细胞瘤患者。^{424,425}也可考虑行再次肿瘤细胞减灭术。

癌肉瘤(恶性混合性苗勒氏瘤)

MMMT 是少见的卵巢肿瘤,预后很差。⁴²⁶⁻⁴²⁸目前许多病理医生认为 MMT 是危险性很高、分化很差的上皮性卵巢癌的某种变异情况(化生性癌)。⁴²⁹不论年龄如何,MMMT 患者都不适合采用保留生育能力的手术。卵巢癌和原发性腹膜癌的分期系统同样适用于 MMT (见《NCCN 卵巢癌指南》的表 1)。⁴²⁷

对于 MMT 患者推荐采用最佳肿瘤细胞减灭术(见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的手术原则)。^{427,430-432}全面的手术分期后,术中确认为 I 到 IV 期的 MMT 患者术后应接受术后化疗。对于 II 到 IV 期 MMT 或者复发病例,常采用与上皮性卵巢癌相同的推荐方案进行治疗(见《NCCN 上皮性卵巢癌指南》中的初始化疗/初始辅助化疗方案)。^{429,433-437}例如,经选择的 MMT 患者可采用前述卵巢癌 IP 化疗方案进行治疗。

卵巢低度恶性潜能肿瘤(交界性上皮性卵巢肿瘤)

诊断

卵巢 LMP 肿瘤(也称为交界性上皮性卵巢肿瘤、交界性卵巢肿瘤或非典型增生肿瘤)是一种典型的浆液性癌;其他组织学亚型也有出现。³⁶¹

LMP 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,^{438,439}5 年生存率超过 80%。⁴⁴⁰与

明显浸润性卵巢癌不同，卵巢 LMP 肿瘤的患者往往更年轻，经常诊断为 I 期肿瘤，适合保留生育能力的手术。^{441,442}

卵巢 LMP 肿瘤最近被移到卵巢肿瘤少见的病理组织学类型的流程图，因为其是罕见肿瘤，处理也和高级别癌不同。^{361,443} 典型的上皮性卵巢癌的病理特征为腹膜种植（显微镜下和/或大体浸润腹膜）。卵巢 LMP 肿瘤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，尽管病理医生也可能会镜下发现与 LMP 病变诊断相一致的罕有发生的浸润性。

治疗

卵巢 LMP 肿瘤的治疗准则取决于组织学和临床特征、患者年龄⁴⁴²、诊断时疾病分期以及是否存在浸润种植。应由妇科肿瘤医师对患者进行评估。在 NCCN 成员机构中，患者可能以未确诊的盆腔肿块或以已明确诊断的 LMP 卵巢癌进入初始评估。NCCN 专家组成员不大可能推荐手术分期后的侵袭性手术，观察是几种可能的方案之一。^{361,444} 有保留生育要求的 LMP 病变患者可在全面分期手术时仅行 USO（保留子宫和对侧卵巢）。^{141,142,445} 如果患者不需要保留生育功能的手术，则推荐观察或标准的卵巢癌肿瘤细胞减灭术。然而，数据并没有显示出 LMP 因进行淋巴结清扫术和网膜切除术而使生存期延长，但确实发生了升期。^{446,447}

已知患有 LMP 疾病的患者若既往手术不全面和/或初次经腹手术未完成全面的手术分期，治疗推荐要依是否存在浸润种植以及是否需要保留生育能力而定（见《NCCN 卵巢低度恶性潜能肿瘤指南》中不全面既往手术的初始治疗）。需要保留生育能力的患者，如果既往未进行过分期，则应行保留生育能力的手术分期（2B 类推荐）。一些研究者认为腹膜表面有浸润性种植表现的 LMP 患者常提示预后相对较差，因此，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 类推荐），例如术后化疗（见《NCCN 卵巢低度恶性潜能肿瘤指南》中的初始治疗）。

^{441,442,448} 然而，化疗（无论是 IP 还是 IV）对卵巢 LMP 肿瘤是否有益还存在有争议。浸润种植的重要性仍在研究当中。^{361,449} 对显微镜下未证实有浸润性种植的患者，术后化疗是否有益尚未明确，因此对这些患者推荐观察。⁴⁵⁰ 观察是所有患者的一个选择，尽管其视具体情形可能是 2B 类推荐（见《NCCN 卵巢低度恶性潜能肿瘤指南》中的初始治疗）。

随访

全面的分期手术后应根据有无浸润性种植决定进一步的处理意见。对有浸润性种植的患者，初次治疗方法可能包括观察，患者也可依照上皮性卵巢癌的治疗方式进行治疗（2B 类推荐）（见《NCCN 卵巢低度恶性潜能肿瘤指南》中的初始治疗）。⁴⁴⁹ 而对没有浸润种植的患者来说，应予随访和监测（见《NCCN 卵巢低度恶性潜能肿瘤指南》中的监测/随访）。^{441,451} 选择保留生育能力的患者，如果有必要应当通过超声进行监测。这些患者生育完成后，应当考虑完成全面的手术治疗（2B 类推荐）。³⁶¹

复发

当临床复发时，在适宜的情况下推荐进行手术评估和肿瘤细胞减灭术。有浸润性癌的患者，无论其级别高低，都可使用上皮性卵巢癌的方案治疗（低度为 2B 类推荐），有 LMP 浸润性种植的患者可采用原发性肿瘤的推荐方案治疗（见《NCCN 卵巢低度恶性潜能肿瘤指南》中的初始治疗/初始辅助治疗）。有非浸润性病灶的患者推荐接受观察。化疗（无论 IV 或 IP）未显示在卵巢 LMP 肿瘤方面有助益，因此，化疗在《NCCN 指南》中是 2B 类推荐。^{361,449}

推荐阅读

Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: Final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stage III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. &

Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. &

Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439.

Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187.

Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090.

Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883. &

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227.

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338.

Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951-963.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200.&

Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:718-726. &

Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-112.

Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27-32. &

Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1021-1027. &

& References marked with this symbol provided the basis for the algorithms.

参考文献

1. Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946210>.
2. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x111-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987944>.
3. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521830>.
4. Morgan RJ, Jr., Copeland L, Gershenson D, et al. NCCN Ovarian Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)* 1996;10:293-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8953610>.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/.
7. Fleming GF, Seidman J, Lengyel E. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:757-847.
8. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883018>.
9. Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602689>.
10. Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol* 2012;175:1234-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517811>.
11. Lin HW, Tu YY, Lin SY, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011;12:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835693>.
12. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011;26:3456-3465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031719>.
13. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361336>.
14. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:251-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404857>.
15. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2015;136:3-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238946>.
16. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 2015;313:1347-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849179>.
17. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:562-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495085>.

18. Walsh CS, Blum A, Walts A, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol* 2010;116:516-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034658>.
19. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2007;107:159-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950381>.
20. Shulman LP. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): clinical features and counseling for BRCA1 and BRCA2, Lynch syndrome, Cowden syndrome, and Li-Fraumeni syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:109-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494261>.
21. Bulletins ACoP. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol* 2009;113:6-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19309638>.
22. American College of O, Gynecologists, Bulletins--Gynecology ACoP, et al. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2009;113:957-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305347>.
23. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324516>.
24. Liu G, Yang D, Sun Y, et al. Differing clinical impact of BRCA1 and BRCA2 mutations in serous ovarian cancer. *Pharmacogenomics* 2012;13:1523-1535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23057551>.
25. Stan DL, Shuster LT, Wick MJ, et al. Challenging and complex decisions in the management of the BRCA mutation carrier. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:825-834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23987739>.
26. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006;296:185-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835424>.
27. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health* 2014;14:150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494812>.
28. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, et al. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer* 2013;49:132-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921157>.
29. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967-975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810374>.
30. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141781>.
31. Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:846-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670699>.
32. Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. *Mod Pathol* 2014;27:1002-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309326>.
33. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian

cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985-3990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761984>.

34. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol* 2014;32:3275-3283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199754>.

35. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:195-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180014>.

36. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009;361:170-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587342>.

37. Seidman JD. Serous tubal intraepithelial carcinoma localizes to the tubal-peritoneal junction: a pivotal clue to the site of origin of extrauterine high-grade serous carcinoma (ovarian cancer). *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:112-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25675178>.

38. Rabban JT, Vohra P, Zaloudek CJ. Nongynecologic metastases to fallopian tube mucosa: a potential mimic of tubal high-grade serous carcinoma and benign tubal mucinous metaplasia or nonmucinous hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 2015;39:35-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025442>.

39. Gilks CB, Irving J, Kobel M, et al. Incidental nonuterine high-grade serous carcinomas arise in the fallopian tube in most cases: further evidence for the tubal origin of high-grade serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2015;39:357-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517954>.

40. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518912>.

41. Nik NN, Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol* 2014;9:27-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937438>.

42. Collins IM, Domchek SM, Huntsman DG, Mitchell G. The tubal hypothesis of ovarian cancer: caution needed. *Lancet Oncol* 2011;12:1089-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868285>.

43. Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918-931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683865>.

44. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. "Primary peritoneal" high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120:470-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159368>.

45. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, et al. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 2010;34:1407-1416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861711>.

46. Roh MH, Kindelberger D, Crum CP. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? *Am J Surg Pathol* 2009;33:376-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19011565>.

47. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol* 2008;26:4160-4165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757330>.

48. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal

relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255760>.

49. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>.

50. Semmel DR, Folkins AK, Hirsch MS, et al. Intercepting early pelvic serous carcinoma by routine pathological examination of the fimbria. *Mod Pathol* 2009;22:985-988. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407856>.

51. Sieh W, Salvador S, McGuire V, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 2013;42:579-589. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569193>.

52. Lorusso D, Di Rocco R, Mancini M, Raspagliesi F. High-Grade Serous Tumor Arising from Fallopian Tube in a BRCA Mutation Carrier after Prophylactic Oophorectomy. *Case Rep Oncol* 2013;6:21-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23467066>.

53. Tang S, Onuma K, Deb P, et al. Frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma in various gynecologic malignancies: a study of 300 consecutive cases. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:103-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22317864>.

54. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:296-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706539>.

55. Mehra K, Mehrad M, Ning G, et al. STICS, SCOUTs and p53 signatures; a new language for pelvic serous carcinogenesis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011;3:625-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196340>.

56. Romero I, Bast RC, Jr. Minireview: human ovarian cancer: biology, current management, and paths to personalizing therapy.

Endocrinology 2012;153:1593-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22416079>.

57. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17154394>.

58. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:484-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615684>.

59. American College of O, Gynecologists Committee on Gynecologic P. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2011;117:742-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343791>.

60. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, et al. Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:114-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247022>.

61. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:222-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110551>.

62. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOVe pilot project. *Lancet Oncol* 2012;13:285-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257524>.

63. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening--current status, future directions. *Gynecol Oncol* 2014;132:490-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316306>.

64. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:338-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911637>.
65. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282241>.
66. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305:2295-2303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642681>.
67. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2009;113:775-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305319>.
68. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *Int J Cancer* 2013;132:2127-2133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065684>.
69. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:345-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585547>.
70. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2015;65:30-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581023>.
71. Nolen BM, Lokshin AE. Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. *Future Oncol* 2012;8:55-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149035>.
72. Hartge P. Designing early detection programs for ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:3-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042718>.
73. Moyer VA, Force USPST. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964825>.
74. Gentry-Maharaj A, Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:243-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22182415>.
75. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010;119:7-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692025>.
76. Brown DL, Andreotti RF, Lee SI, et al. ACR appropriateness criteria(c) ovarian cancer screening. *Ultrasound Q* 2010;26:219-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084936>.
77. Elliker KR, Sommerville BA, Broom DM, et al. Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. *BMC Urol* 2014;14:22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24575737>.
78. Horvath G, Andersson H, Nemes S. Cancer odor in the blood of ovarian cancer patients: a retrospective study of detection by dogs during treatment, 3 and 6 months afterward. *BMC Cancer* 2013;13:396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978091>.

79. Horvath G, Jarverud GA, Jarverud S, Horvath I. Human ovarian carcinomas detected by specific odor. *Integr Cancer Ther* 2008;7:76-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505901>.
80. Horvath G, Chilo J, Lindblad T. Different volatile signals emitted by human ovarian carcinoma and healthy tissue. *Future Oncol* 2010;6:1043-1049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528240>.
81. Skates SJ. Ovarian cancer screening: development of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) and ROCA screening trials. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22 Suppl 1:S24-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22543916>.
82. Menon U, Ryan A, Kalsi J, et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol* 2015;2062-2071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964255>.
83. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013;121:1226-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812456>.
84. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99:447-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126262>.
85. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449677>.
86. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCO 2004). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239238>.
87. Coates RJ, Kolor K, Stewart SL, Richardson LC. Diagnostic markers for ovarian cancer screening: not ready for routine clinical use. *Clin Cancer Res* 2008;14:7575-7576; author reply 7577-7579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948387>.
88. McIntosh M, Anderson G, Drescher C, et al. Ovarian cancer early detection claims are biased. *Clin Cancer Res* 2008;14:7574; author reply 7577-7579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948385>.
89. Greene MH, Feng Z, Gail MH. The importance of test positive predictive value in ovarian cancer screening. *Clin Cancer Res* 2008;14:7574; author reply 7577-7579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948386>.
90. Buchen L. Cancer: Missing the mark. *Nature* 2011;471:428-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430749>.
91. Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258665>.
92. Cramer DW, Bast RC, Jr., Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:365-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372036>.
93. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:26-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042715>.
94. Mai PL, Wentzensen N, Greene MH. Challenges related to developing serum-based biomarkers for early ovarian cancer detection. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:303-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372029>.

95. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.
96. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219974>.
97. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:839-842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082067>.
98. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716157>.
99. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1168-1174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667538>.
100. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28:496-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087669>.
101. Movahedi-Lankarani S, Baker PM, Gilks B, Soslow RA. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Ovary: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013. Available at: http://www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates?_afLoop=18098823328623#%40%3F_afLoop%3D18098823328623%26_adf.ctrl-state%3D14ounctics_30.
102. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed
103. Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol* 2014;32:833-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493721>.
104. Moyer VA, Force USPST. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:271-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366376>.
105. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol* 2013;10:822-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183551>.
106. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625139>.
107. American College of O, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110:201-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601923>.
108. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, et al. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007;110:841-848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906018>.
109. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504770>.
110. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:311-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093590>.
111. Harris RD, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) clinically suspected adnexal mass. *Ultrasound Q*

2013;29:79-86. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358212>.

112. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19:e244-257. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876153>.

113. Gregory JJ, Jr., Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs* 1999;57:463-467. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235686>.

114. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2000;18:832-839. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673525>.

115. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T, et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39:160-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699854>.

116. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:124-127. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423470>.

117. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625380>.

118. Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:145-149. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229460>.

119. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology)*, 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.

120. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-182. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213094>.

121. Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol* 2007;14:149-177. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452813>.

122. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:281-292. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604884>.

123. Kim KA, Park CM, Lee JH, et al. Benign ovarian tumors with solid and cystic components that mimic malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1259-1265. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100129>.

124. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775843>.

125. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011;121:487-491. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420727>.

126. Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol*

2011;32:1087-1095. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863264>.

127. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer* 2011;104:863-870.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304524>.

128. Kobel M, Kalloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:203-211. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407318>.

129. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:41-44. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668549>.

130. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol* 2013;95:235-241. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965232>.

131. Vereczkey I, Serester O, Dobos J, et al. Molecular characterization of 103 ovarian serous and mucinous tumors. *Pathol Oncol Res* 2011;17:551-559. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136228>.

132. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009;16:267-282. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700937>.

133. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene* 2005;24:1053-1065.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558012>.

134. Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S9-13.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341587>.

135. Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V, et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:134-140. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23261356>.

136. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs, 4th ed, Vol 6. Lyon: IARC Press; 2014.

137. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078660>.

138. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:93-109. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244664>.

139. Whitney CW, Spirtos N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009.

140. Schlaerth AC, Chi DS, Poyner EA, et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1199-1204. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823055>.

141. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468335>.

142. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617518>.
143. Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2009;115:4118-4126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670446>.
144. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010;28:1727-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194858>.
145. Gershenson DM. Treatment of ovarian cancer in young women. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:65-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343230>.
146. Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, et al. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87:737-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677077>.
147. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1614-1619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902166>.
148. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C, et al. Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;126:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522189>.
149. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol* 2013;131:341-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938372>.
150. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2012-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437497>.
151. Liu CS, Nagarsheth NP, Nezhat FR. Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer? *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:250-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321390>.
152. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:312982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997959>.
153. Brockbank EC, Harry V, Kolomainen D, et al. Laparoscopic staging for apparent early stage ovarian or fallopian tube cancer. First case series from a UK cancer centre and systematic literature review. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:912-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721765>.
154. Cliby WA, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Ovarian cancer in the United States: contemporary patterns of care associated with improved survival. *Gynecol Oncol* 2015;136:11-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449311>.
155. Clarke BA, Crum CP, Nucci MR, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Fallopian Tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition, and FIGO 2006 Annual Report: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013. Available at: http://www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates?_afLoop=18098823328623#%40%3F_afLoop%3D18098823328623%26_adf.ctrl-state%3D14ounctics_30.
156. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870167>.
157. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian

cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890277>.

158. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-1244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189349>.

159. Schorge JO, Garrett LA, Goodman A. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis? *Oncology (Williston Park)* 2011;25:928-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010391>.

160. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937969>.

161. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:77-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394043>.

162. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:276-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063020>.

163. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol* 2012;125:483-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366151>.

164. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane*

Database Syst Rev 2011:CD007565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833960>.

165. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114:26-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395008>.

166. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:462 e461-462 e411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891632>.

167. Magrina JF, Zanagnolo V, Noble BN, et al. Robotic approach for ovarian cancer: perioperative and survival results and comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2011;121:100-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194736>.

168. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840878>.

169. Aletti GD, Powless C, Bakkum-Gamez J, et al. Pattern of retroperitoneal dissemination of primary peritoneum cancer: basis for rational use of lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009;114:32-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361840>.

170. Committee on Practice B-G. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:666-682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353976>.

171. Barton DL, Loprinzi C, Gostout B. Current management of menopausal symptoms in cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:67-72, 74; discussion 75-66, 79-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11831612>.

172. Jenkins MR, Sikin AL. Update on nonhormonal approaches to menopausal management. *Cleve Clin J Med* 2008;75 Suppl 4:S17-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697262>.
173. du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010;28:1733-1739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194855>.
174. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394300>.
175. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106:69-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397910>.
176. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49:3191-3201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850170>.
177. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011;29:4073-4075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931018>.
178. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4076-4078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931032>.
179. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-2497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590951>.
180. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845426>.
181. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:135-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289825>.
182. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:959-965. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994038>.
183. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD005343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895947>.
184. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818904>.
185. Steed H, Oza AM, Murphy J, et al. A retrospective analysis of neoadjuvant platinum-based chemotherapy versus up-front surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:47-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515567>.
186. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160263>.

187. Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. *Gynecol Oncol* 2009;112:444-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138791>.
188. Vandenput I, Van Calster B, Capoen A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *Br J Cancer* 2009;101:244-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568245>.
189. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124:10-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917306>.
190. Dewdney SB, Rimel BJ, Reinhart AJ, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119:18-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673970>.
191. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181310>.
192. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588360>.
193. Hogberg T, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol* 2001;40:340-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441940>.
194. Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789133>.
195. Markman M, Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:988-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461779>.
196. Marth C, Walker JL, Barakat RR, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007;109:645-649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17238177>.
197. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964>.
198. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547181>.
199. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494563>.
200. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860852>.

201. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945740>.
202. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628-3635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844495>.
203. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767092>.
204. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:396-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582486>.
205. Barlin JN, Dao F, Bou Zgheib N, et al. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:621-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446622>.
206. Harano K, Terauchi F, Katsumata N, et al. Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). *Ann Oncol* 2014;25:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356636>.
207. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1941-1967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>.
208. Markman M. Management of ovarian cancer. An impressive history of improvement in survival and quality of life. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:347-354; discussion 354, 357-348, 364 passim. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16683414>.
209. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, et al. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:437-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264340>.
210. Landrum LM, Hyde J, Jr., Mannel RS, et al. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:527-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664657>.
211. Markman M. An update on the use of intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. *Cancer J* 2009;15:105-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390303>.
212. Zeimet AG, Reimer D, Radl AC, et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2803-2808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596965>.
213. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368440>.

214. Rowan K. Intraperitoneal therapy for ovarian cancer: why has it not become standard? *J Natl Cancer Inst* 2009;101:775-777. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470952>.
215. Gore M, du Bois A, Vergote I. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J Clin Oncol* 2006;24:4528-4530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008689>.
216. Armstrong DK, Brady MF. Intraperitoneal therapy for ovarian cancer: a treatment ready for prime time. *J Clin Oncol* 2006;24:4531-4533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008690>.
217. Ozols RF, Bookman MA, du Bois A, et al. Intraperitoneal cisplatin therapy in ovarian cancer: comparison with standard intravenous carboplatin and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2006;103:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904166>.
218. Landrum LM, Java J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;130:12-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578540>.
219. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33:1460-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800756>.
220. Lesnock JL, Darcy KM, Tian C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer* 2013;108:1231-1237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462720>.
221. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1020-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948349>.
222. Bookman MA. Dose-dense chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Lancet* 2009;374:1303-1305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767094>.
223. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-2483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>.
224. Hall M, Gourley C, McNeish I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. *Br J Cancer* 2013;108:250-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385789>.
225. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-2496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>.
226. Morgan RJ, Jr., Alvarez RD, Armstrong DK, et al. Ovarian cancer, version 3.2012. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:1339-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23138163>.
227. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:236-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117>.
228. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2013;128:573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219660>.
229. Friedlander ML, Stockler MR, Butow P, et al. Clinical trials of palliative chemotherapy in platinum-resistant or -refractory ovarian

cancer: time to think differently? J Clin Oncol 2013;31:2362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669225>.

230. Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S, et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. J Clin Oncol 2011;29:3798-3804. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859991>.

231. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. J Clin Oncol 2009;27:1419-1425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224846>.

232. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. J Clin Oncol 2003;21:2460-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829663>.

233. Bookman MA. Should studies of maintenance therapy be maintained in women with ovarian cancer? J Gynecol Oncol 2013;24:105-107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23653825>.

234. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. J Clin Oncol 2009;27:4642-4648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704064>.

235. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. J Clin Oncol 2014;32:3374-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225436>.

236. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a

consensus statement. Allergy 2010;65:1357-1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716314>.

237. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354502>.

238. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502492>.

239. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. Gynecol Oncol 2002;84:378-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855873>.

240. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann Emerg Med 2006;47:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546624>.

241. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. Int J Emerg Med 2009;2:3-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390910>.

242. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 2007;12:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249>.

243. Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. Cancer Invest 2001;19:424-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405181>.

244. Navo M, Kunthur A, Badell ML, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;103:608-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797060>.
245. Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673050>.
246. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S640-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956217>.
247. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22744267>.
248. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268454>.
249. Li Q, Cohn D, Waller A, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. *Gynecol Oncol* 2014;135:90-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25110329>.
250. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054201>.
251. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491759>.
252. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:25-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14564516>.
253. O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol* 2010;116:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944454>.
254. Gomez R, Harter P, Luck HJ, et al. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1284-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823066>.
255. Patil SU, Long AA, Ling M, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:443-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099941>.
256. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, et al. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994;74:2979-2983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525039>.
257. Tinger A, Waldron T, Peluso N, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1256-1263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728685>.
258. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:265-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358401>.

259. Yan J, Milosevic M, Fyles A, et al. A hypofractionated radiotherapy regimen (0-7-21) for advanced gynaecological cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:476-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482082>.
260. Teckie S, Makker V, Tabar V, et al. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013;8:36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414446>.
261. Brand AH, Do V, Stenlake A. Can an educational intervention improve compliance with vaginal dilator use in patients treated with radiation for a gynecological malignancy? *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:897-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552831>.
262. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST Guideline Version 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know. *American Journal of Roentgenology* 2010;195:281-289. Available at: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.4110>.
263. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.
264. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009;112:462-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150121>.
265. Risum S, Hogdall C, Markova E, et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:600-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509556>.
266. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752752>.
267. Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:936-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683399>.
268. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-1163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888993>.
269. Rustin G, van der Burg M, Griffin C, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011;377:380-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277438>.
270. Miller RE, Rustin GJ. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:498-502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498597>.
271. Markman M, Petersen J, Belland A, Burg K. CA-125 monitoring in ovarian cancer: patient survey responses to the results of the MRC/EORTC CA-125 Surveillance Trial. *Oncology* 2010;78:1-2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215782>.
272. Morris RT, Monk BJ. Ovarian cancer: relevant therapy, not timing, is paramount. *Lancet* 2010;376:1120-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888975>.
273. Karam AK, Karlan BY. Ovarian cancer: the duplicity of CA125 measurement. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:335-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368726>.
274. Bast RC, Jr. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer*

- 2010;116:2850-2853. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564390>.
275. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991;68:269-271. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070324>.
276. Van Der Velden J, Gitsch G, Wain GV, et al. Tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:301-305. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578494>.
277. Markman M, Webster K, Zanotti K, et al. Use of tamoxifen in asymptomatic patients with recurrent small-volume ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:390-393. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099951>.
278. Griffiths RW, Zee YK, Evans S, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:58-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178570>.
279. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325893>.
280. Sharma R, Graham J, Mitchell H, et al. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009;100:707-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223898>.
281. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-393. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999708>.
282. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14:195-208. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938703>.
283. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826431>.
284. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013;24:3028-3034. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190964>.
285. Courtney A, Nemcek AA, Jr., Rosenberg S, et al. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951041>.
286. Iyengar TD, Herzog TJ. Management of symptomatic ascites in recurrent ovarian cancer patients using an intra-abdominal semi-permanent catheter. *Am J Hosp Palliat Care* 2002;19:35-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171424>.
287. Brooks RA, Herzog TJ. Long-term semi-permanent catheter use for the palliation of malignant ascites. *Gynecol Oncol* 2006;101:360-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499957>.
288. White J, Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10:299-308. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22779402>.
289. Roeland E, von Gunten CF. Current concepts in malignant bowel obstruction management. *Curr Oncol Rep* 2009;11:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508835>.

290. Baron TH. Interventional palliative strategies for malignant bowel obstruction. *Curr Oncol Rep* 2009;11:293-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508834>.
291. Harter P, Heitz F, Mahner S, et al. Surgical intervention in relapsed ovarian cancer is beneficial: pro. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 10:x33-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265400>.
292. Schorge JO, Wingo SN, Bhone R, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:123-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892337>.
293. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol* 2010;21:75-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20613895>.
294. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;88:144-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618617>.
295. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005;92:1026-1032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770211>.
296. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933-1939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572412>.
297. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835762>.
298. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012;107:588-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836511>.
299. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498395>.
300. Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069876>.
301. Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258800>.
302. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 1:18-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839954>.
303. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966687>.
304. Gladiëff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:1185-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976386>.
305. Gibson JM, Alzghari S, Ahn C, et al. The role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer: a meta-analysis of randomized

clinical trials. *Oncologist* 2013;18:1022-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881990>.

306. Staropoli N, Ciliberto D, Botta C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Cancer Biol Ther* 2014;15:707-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658024>.

307. Mahner S, Meier W, du Bois A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Eur J Cancer* 2015;51:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534295>.

308. Elit L, Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. *Onco Targets Ther* 2013;6:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459506>.

309. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385103>.

310. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281662>.

311. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602086>.

312. Markman M. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag Res* 2011;3:219-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792330>.

313. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469322>.

314. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586591>.

315. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:2686-2691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332726>.

316. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115872>.

317. Herzog TJ, Sill MW, Walker JL, et al. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). *Gynecol Oncol* 2011;120:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168198>.

318. Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:412-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298422>.

319. Bolis G, D'Incalci M, Gramellini F, Mangioni C. Adriamycin in ovarian cancer patients resistant to cyclophosphamide. *Eur J Cancer* 1978;14:1401-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/738344>.

320. de Palo GM, de Lena M, Di Re F, et al. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:899-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1103333>.
321. Dieras V, Bougnoux P, Petit T, et al. Multicentre phase II study of oxaliplatin as a single-agent in cisplatin/carboplatin +/- taxane-pretreated ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:258-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886003>.
322. Hubbard SM, Barkes P, Young RC. Adriamycin therapy for advanced ovarian carcinoma recurrent after chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1375-1377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/688281>.
323. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1426-1431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224848>.
324. Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;95:506-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581954>.
325. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2546-2551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823334>.
326. Alberts DS, Jiang C, Liu PY, et al. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:224-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086720>.
327. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992;10:243-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732425>.
328. Bidus MA, Webb JC, Seidman JD, et al. Sustained response to bevacizumab in refractory well-differentiated ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 2006;102:5-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697451>.
329. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, et al. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer* 2006;107:83-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16736514>.
330. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024863>.
331. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol* 2007;107:118-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658587>.
332. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529265>.
333. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-1308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637997>.
334. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J*

Clin Oncol 2014;32:1309-1316. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687829>.

335. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2014;32:1210-1217. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637999>.

336. Emile G, Chauvenet L, Tiguaud JM, et al. A clinical experience of single agent bevacizumab in relapsing ovarian cancer. Gynecol Oncol 2013;129:459-462. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474345>.

337. Ferrandina G, Ludovisi M, De Vincenzo R, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. Ann Oncol 2007;18:1348-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470449>.

338. Wolf JK, Bodurka DC, Verschraegen C, et al. A phase II trial of oral capecitabine in patients with platinum--and taxane--refractory ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Gynecol Oncol 2006;102:468-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516276>.

339. Wadler S, Yeap B, Vogl S, Carbone P. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results--Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. Cancer 1996;77:733-742. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8616766>.

340. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. World J Clin Cases 2013;1:187-190. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24303498>.

341. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. Gynecol Oncol 1996;62:4-6. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690289>.

342. Rao GG, Miller DS. Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:43-47. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375643>.

343. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkarakas J, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. Oncology 2004;66:112-117. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138362>.

344. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. Clin Cancer Res 2002;8:2233-2239. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114425>.

345. del Carmen MG, Fuller AF, Matulonis U, et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian cancer. Gynecol Oncol 2003;91:596-602. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675683>.

346. Ramirez PT, Schmeler KM, Milam MR, et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade cancer of the ovary or peritoneum. Gynecol Oncol 2008;110:56-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457865>.

347. Suh DH, Lee KH, Kim K, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. J Gynecol Oncol 2015;26:156-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872896>.

348. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 2011;12:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862407>.

349. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010;376:245-251. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609468>.

350. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010;28:2512-2519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406929>.
351. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-1392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>.
352. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.
353. Butler T, Maravent S, Boisselle J, et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. *P T* 2015;40:191-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798040>.
354. Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs* 2015;75:231-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616434>.
355. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882434>.
356. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 2015;137:343-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25725131>.
357. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol* 2014;25:32-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225019>.
358. Matsuo K, Eno ML, Im DD, et al. Clinical relevance of extent of extreme drug resistance in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;116:61-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840886>.
359. Karam AK, Chiang JW, Fung E, et al. Extreme drug resistance assay results do not influence survival in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:246-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500821>.
360. Burstein HJ, Mangu PB, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. *J Clin Oncol* 2011;29:3328-3330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788567>.
361. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012;17:1515-1533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024155>.
362. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807228>.
363. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1015-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181664>.
364. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-2931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651642>.
365. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005;96:784-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721426>.
366. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9

retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1414-1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795985>.

367. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2938-2943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617525>.

368. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690272>.

369. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:315-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15171308>.

370. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918171>.

371. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119:48-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599258>.

372. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004;39:424-429; discussion 424-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017564>.

373. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;105:493-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21772335>.

374. Vazquez I, Rustin GJ. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. *Curr Opin Oncol* 2013;25:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942298>.

375. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008;34:427-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378402>.

376. Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003;101:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576247>.

377. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:465-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395845>.

378. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:353-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10454682>.

379. Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466047>.

380. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2137-2143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561269>.

381. Billmire DF, Krailo M, Rodriguez-Galindo C, Frazier AL. Reply to G. Mangili et al and C. Lhomme et al. *J Clin Oncol* 2014;32:2816-2817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071123>.

382. Lhomme C, Leary A, Uzan C, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I ovarian germ cell tumors: should indications and treatment modalities be different in young girls and adults? *J Clin Oncol* 2014;32:2815-2816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071130>.
383. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Pignata S. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2814-2815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071128>.
384. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:489-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863149>.
385. Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512129>.
386. Kang H, Kim TJ, Kim WY, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. *Gynecol Oncol* 2008;111:106-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656249>.
387. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998;16:702-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469360>.
388. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997;15:2553-2558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215824>.
389. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-1293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027>.
390. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;97:1869-1875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673712>.
391. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-1852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164194>.
392. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet* 2001;357:739-745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253966>.
393. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): a risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urol Oncol* 2011;29:189-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362863>.
394. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2004;95:695-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581984>.

395. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581952>.
396. Reddy Ammakkanavar N, Matei D, Abonour R, Einhorn LH. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:226-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452440>.
397. Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F. Growing teratoma syndrome of the ovary showing three patterns of metastasis: a case report. *Case Rep Oncol* 2013;6:544-549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348391>.
398. Matsushita H, Arai K, Fukase M, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:221-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068327>.
399. Amsalem H, Nadjari M, Prus D, et al. Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;92:357-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751185>.
400. Djordjevic B, Euscher ED, Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1913-1918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043048>.
401. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.
402. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>.
403. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652649>.
404. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667270>.
405. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:1859-1863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919245>.
406. Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, et al. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol* 1994;21:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7992061>.
407. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985;56:243-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2988740>.
408. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer* 2013;109:29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756859>.
409. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2944-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617526>.
410. Lee IH, Choi CH, Hong DG, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol* 2011;22:188-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998762>.

411. Tavassoéli FA, Devilee P, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
412. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007;104:396-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030354>.
413. Wolf J, Brown J. Management of stromal tumors of the ovary: ASCO; 2008.
414. Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113:86-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162310>.
415. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637488>.
416. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003;21:2357-2363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805338>.
417. Park JY, Jin KL, Kim DY, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2012;125:80-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210469>.
418. Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD006912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753008>.
419. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72:131-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10021290>.
420. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:446-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18494093>.
421. Teoh D, Freedman R, Soliman PT. Nearly 30 years of treatment for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2010;3:14-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740152>.
422. Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:340-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136798>.
423. Korach J, Perri T, Beiner M, et al. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:830-833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574768>.
424. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996;41:393-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8799913>.
425. Tao X, Sood AK, Deavers MT, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2009;114:431-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524286>.
426. George EM, Herzog TJ, Neugut AI, et al. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome. *Gynecol Oncol* 2013;131:42-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838036>.

427. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:271-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155675>.
428. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:316-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362309>.
429. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S55-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341582>.
430. Jernigan AM, Fader AN, Nutter B, et al. Ovarian carcinosarcoma: effects of cytoreductive status and platinum-based chemotherapy on survival. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:490508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781249>.
431. Chun KC, Kim JJ, Kim DY, et al. Optimal debulking surgery followed by paclitaxel/platinum chemotherapy is very effective in treating ovarian carcinosarcomas: a single center experience. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:208-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968161>.
432. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004;100:2148-2153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15139057>.
433. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, et al. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed mullerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002;85:459-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12051874>.
434. Inthasorn P, Beale P, Dalrymple C, Carter J. Malignant mixed mullerian tumour of the ovary: prognostic factor and response of adjuvant platinum-based chemotherapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:61-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755351>.
435. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, et al. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2011;121:477-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420726>.
436. Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol* 2007;105:657-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395252>.
437. Loizzi V, Cormio G, Camporeale A, et al. Carcinosarcoma of the ovary: analysis of 13 cases and review of the literature. *Oncology* 2011;80:102-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677454>.
438. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111-1128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218568>.
439. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;25:2928-2937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617524>.
440. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL, Jr., et al. Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995;59:390-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522261>.
441. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992;47:150-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468692>.
442. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2752-2756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595734>.

443. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012;460:237-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322322>.

444. Burger CW, Prinszen HM, Baak JP, et al. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:181-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240673>.

445. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951-963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697684>.

446. Wingo SN, Knowles LM, Carrick KS, et al. Retrospective cohort study of surgical staging for ovarian low malignant potential tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:e20-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647891>.

447. Winter WE, 3rd, Kucera PR, Rodgers W, et al. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002;100:671-676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383532>.

448. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990;65:578-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297647>.

449. Shih KK, Zhou QC, Aghajanian C, et al. Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II-IV serous ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2010;119:270-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719369>.

450. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, et al. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991;41:230-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1869100>.

451. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674004>.