

指南解读

DOI: 10.19538/j.fk.2019030113

《FIGO 2018 妇癌报告》——卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌诊治指南解读

李 晶, 吴妙芳, 林仲秋

关键词: 肿瘤分期; 化疗; 输卵管癌; 国际妇产科联盟; 卵巢; 腹膜; 指南; 解读

Keywords: cancer staging; chemotherapy; fallopian tube cancer; FIGO; ovary; peritoneum; guideline; interpretation

中图分类号: R737.3 文献标志码: C

卵巢恶性肿瘤可以发生于任何年龄,不同组织学类型肿瘤的好发年龄段各异。例如,20岁以下女性中生殖细胞肿瘤最常见;交界性肿瘤常好发于30~40岁的女性,发病年龄较上皮性浸润癌患者小10岁以上;卵巢癌绝大多数发生于50岁以后。美国女性一生中患卵巢癌的风险比例大约为1/70。卵巢癌约占所有女性生殖道肿瘤的23%,但其死亡率却占47%。总体上,卵巢癌患者占女性新发肿瘤患者的4%,其致死率为5%。卵巢上皮性肿瘤总发病率波动于(9~17)/10万,其在高收入国家中发病率最高,但日本例外。发病率随年龄增加而成比例升高。多数卵巢癌患者年龄为60~64岁群体;在低收入国家中,患者中位年龄要小10岁。

卵巢上皮性癌较确定的致病危险因素为生育因素。未生育女性罹患卵巢上皮性癌的风险是已生育女性的2倍。生育年龄早、早绝经和使用口服避孕药可降低卵巢癌的发生风险。这些因素与输卵管癌之间的关系尚不明确。以往常认为输卵管癌罕见,但已有证据显示,很多诊断的高级别浆液性卵巢癌和腹膜癌可能来源于输卵管伞端。以往当无法确定肿瘤的原发部位时,通常将所有浆液性癌都认为原发于卵巢的做法,今后不应继续采用;“原发部位不明确”应该根据病理学医师的判断来使用。

1 分期原则

虽然CT扫描可描述腹腔内病灶的播散范围,但卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌应当进行手术分

期。手术可明确肿瘤的病理学类型、分期,由此也可判定患者的预后。对于部分晚期患者,在手术干预前给予化疗是合适的。对于这些患者,在开始新辅助化疗前应当有组织学或细胞学诊断。胸部影像学检查可筛查有无胸腔转移。由于远处转移不常发生,除非患者有症状,否则没有必要进行其他影像学评估。血清CA125水平可帮助评价化疗反应,但与分期无关。

2014年更新的FIGO分期将卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌进行了合并,见表1。表2则显示与之对应的国际癌症控制联盟(UICC)TNM分期。

1.1 输卵管受累 输卵管受累可分为3种类型。第1种:可见明显的输卵管管腔内肿物,肉眼可见输卵管包块,包括输卵管上皮内癌(原位癌),可能起源于输卵管。这些患者应接受手术分期并对肿物进行病理学诊断,可明确肿瘤浸润程度,如黏膜下、肌层、达到或超出浆膜层。还需注意输卵管受累是否为双侧性及是否伴有腹水。第2种:经病理确诊的与输卵管上皮内癌相关的广泛播散性浆液性癌。可能不存在肉眼可见的输卵管内膜肿物,完全破坏输卵管和卵巢的肿瘤可能属于这一类型,但是否这种肿瘤来源于输卵管尚存争议,原因在于无法确认输卵管上皮内癌。第3种:预防性输卵管卵巢切除时发现输卵管上皮内癌。这种情况应诊断原发输卵管癌,并对患者进行相应的处理。无论遗传风险高低,可发现多数早期浆液性癌存在于输卵管。

1.2 组织学分类 大多数卵巢癌为上皮来源。FIGO采用WHO卵巢上皮性癌组织学分类方法。推荐所有卵巢上皮性癌按照下述分类方式进行分类。

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院妇科,广东广州510120

通讯作者:林仲秋,电子信箱:lin-zhongqiu@163.com

表1 FIGO 2014 卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌分期

I 期(T1-N0-M0)	肿瘤局限于卵巢或输卵管
I A(T1a-N0-M0)	肿瘤局限于一侧卵巢(包膜完整)或输卵管,卵巢和输卵管表面无肿瘤;腹水或腹腔冲洗液未找到癌细胞
I B(T1b-N0-M0)	肿瘤局限于双侧卵巢(包膜完整)或输卵管,卵巢和输卵管表面无肿瘤;腹水或腹腔冲洗液未找到癌细胞
I C	肿瘤局限于单或双侧卵巢或输卵管,并伴有如下任何一项: I C1(T1c1-N0-M0):手术导致肿瘤破裂; I C2(T1c2-N0-M0):手术前肿瘤包膜已破裂或卵巢、输卵管表面有肿瘤; I C3(T1c3-N0-M0):腹水或腹腔冲洗液发现癌细胞
II 期(T2-N0-M0)	肿瘤累及一侧或双侧卵巢或输卵管并有盆腔扩散(在骨盆入口平面以下)或原发性腹膜癌
II A(T2a-N0-M0)	肿瘤蔓延至或种植到子宫和(或)输卵管和(或)卵巢
II B(T2b-N0-M0)	肿瘤蔓延至其他盆腔内组织
III 期(T1/T2-N1-M0)	肿瘤累及单侧或双侧卵巢、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
III A	
III A1(T3a1-N1-M0)	仅有腹膜后淋巴结阳性(细胞学或组织学证实)
III A1(i)期	转移灶最大直径≤10 mm
III A1(ii)期	转移灶最大直径>10 mm
III A2(T3a2-N0/N1-M0)	显微镜下盆腔外腹膜受累,伴或不伴腹膜后阳性淋巴结
III B(T3b-N0/N1-M0)	肉眼盆腔外腹膜转移,病灶最大直径≤2 cm,伴或不伴腹膜后阳性淋巴结
III C(T3c-N0/N1-M0)	肉眼盆腔外腹膜转移,病灶最大直径>2 cm,伴或不伴腹膜后阳性淋巴结(包括肿瘤蔓延至肝包膜和脾,但无转移到脏器实质)
IV 期(任何T,任何N,M1)	超出腹腔外的远处转移
IV A	胸腔积液中发现癌细胞
IV B	腹腔外器官实质转移(包括肝实质转移和腹股沟淋巴结及腹腔外淋巴结转移)

表2 卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌FIGO(2014)分期和TNM分期比较

FIGO(肿瘤为原发性,原发部位为卵巢、输卵管或无法评估)	UICC			FIGO(肿瘤为原发性,原发部位为卵巢、输卵管或无法评估)	UICC		
	T	N	M		T	N	M
分期				分期			
I A 期	T1a	N0	M0	III C 期	T3c	N0-1	M0
I B 期	T1b	N0	M0		T3c	N1	M0
I C 期	T1c	N0	M0	IV 期	任何T	任何N	M1
II A 期	T2a	N0	M0	区域淋巴结			
II B 期	T2b	N0	M0	Nx		区域淋巴结无法评估	
III A 期	T3a	N0	M0	N0		未发现区域淋巴结转移	
	T3a	N1	M0	N1		发现区域淋巴结转移	
III B 期	T3b	N0	M0	远处转移			
	T3b	N1	M0	Mx		远处转移无法评估	
				M0		未发现远处转移	
				M1		发现远处转移	

注:(1)肿瘤原发部位——卵巢、输卵管还是腹膜应尽可能明确;但是在某些情况下,可能无法确定肿瘤的原发位置,这种情况将列为“原发部位不明确”;(2)应当记录肿瘤的组织学类型;(3)新分期对 III 期进行了修改,肿瘤扩散至腹膜后淋巴结但无腹腔内转移的患者,分期调整为 III A1 期,这样调整的原因在于这些患者的预后显著优于发生腹腔内播散的患者;(4)腹膜后淋巴结转移应当使用细胞学或组织学进行证实;(5)肿瘤从大网膜扩散至脾或肝脏(III C 期)应当与孤立性脾或肝实质转移相区别

卵巢、输卵管和腹膜癌组织学分类方法如下:
(1)浆液性肿瘤。(2)黏液性肿瘤。(3)内膜样肿瘤。(4)透明细胞肿瘤。(5)伯纳勒肿瘤。(6)未分化癌(属于恶性上皮结构肿瘤,但其分化极差,无法

归入任何一组)。(7)混合型上皮性肿瘤(肿瘤由5种常见上皮性肿瘤中的两种或以上组成。具体种类通常会明确说明)。(8)患者为高级别浆液性癌,外观上卵巢和输卵管被附带累及且其并非原发部

位,根据病理学判断,这些患者可以归类为腹膜癌或原发部位不明的浆液性癌。

在卵巢癌和输卵管癌中,浆液性癌是最常见的类型,90%以上输卵管癌是浆液性癌或高级别子宫内膜样腺癌,其他类型肿瘤很少见。根据生物学行为采用2级分类将浆液性癌分为两类:高级别浆液性癌,包括具有典型外观和SET(实性、内膜样和移行性)特点的肿瘤,常有TP53基因突变。低级别浆液性癌常伴有交界性或不典型增生性浆液性肿瘤,常具有BRAF和KRAS突变并包括野生型TP53。多数分化中等浆液性癌也存在TP53突变,因此常将中分化和分化差的肿瘤一起归为“高级别”病变。

非上皮性恶性肿瘤虽然不常见,但非常重要,包括颗粒细胞瘤、生殖细胞瘤、肉瘤和淋巴瘤。非上皮性肿瘤将在单独的章节中讨论。卵巢转移性肿瘤如起源于下生殖道(宫颈或子宫体癌)和胃肠道(印戒细胞癌、阑尾或胰胆管黏液性肿瘤和其他肿瘤),按照原发肿瘤的分期和分级方式进行分期、分级。

2 遗传学

约20%卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌与遗传因素有关。(1)多数遗传性卵巢癌是BRCA1或BRCA2发生病理性突变导致。在非黏液性高级别卵巢癌患者中,至少15%存在胚系BRCA1/2突变,值得重视的是,这些患者中40%没有乳腺癌/卵巢癌家族史。所有非黏液性高级别卵巢癌患者都应接受基因检测,即便其没有乳腺癌/卵巢癌家族史。(2)BRCA1和BRCA2遗传性有害突变是最主要的遗传风险因素。BRCA1和BRCA2胚系突变女性发生卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的风险显著增加——其中BRCA1突变携带者癌变的发生率为20%~50%,而BRCA2突变携带者癌变发生率为10%~20%。与散发性肿瘤患者相比,这些患者发病年龄偏早,尤其是BRCA1突变携带者,诊断卵巢癌时中位年龄为45岁。(3)其他多种低度外显率和中度外显率的基因也会增加卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的发病风险。为找出胚系突变,近期一项研究对1915例卵巢癌患者使用二代测序对在体DNA进行了检测,该研究使用了含有20种基因的芯片,包括BRCA1和BRCA2、DNA错配修复基因、双链DNA断裂修复基因,如CHEK2;此外还包括

BRCA1相关复合体、BRCA2/Fanconi贫血通路相关基因(包括BRIP1、BARD1、PALB2、RAD50、RAD51C、RAD51D)。约80%突变出现在BRCA1和BRCA2中。约3%的患者携带突变位于Fanconi贫血通路涉及的基因中,仅0.4%的突变出现在错配修复基因中。(4)与Lynch II型综合征相关的错配修复基因遗传性突变。携带这些突变的女性发生结肠癌、子宫内膜癌和卵巢癌等多种肿瘤的风险增加。若发生卵巢癌,病理类型通常为子宫内膜样癌或透明细胞癌,常为I期。

对于有明显卵巢上皮性癌、输卵管癌、腹膜癌家族史的女性,尤其是已确定有BRCA基因突变的女性,建议与其进行充分沟通,在完成生育后行降低卵巢癌风险的预防性双附件切除术。对于有家族史、年轻和发生高级别浆液性癌或高级别内膜样癌的患者,凡可疑携带BRCA基因胚系突变时,均建议其进行基因检测。无乳腺癌/卵巢癌家族史的女性也可存在BRCA突变。对于来自founder突变高发家族(如有德系犹太人)女性和70岁前即被诊断为高级别浆液性癌的女性,也应考虑进行基因检测。澳大利亚指南建议所有年龄<70岁的非黏液性卵巢上皮性癌患者,无论有无家族史和肿瘤亚型,均接受BRCA基因检测。美国妇科肿瘤学会(SGO)和美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐,所有卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌患者,无论年龄、家族史,都应接受遗传咨询和基因检测。对于家族史提示有II型Lynch综合征的患者,都应接受必要的遗传咨询和监测。

3 筛查

迄今为止,尚无行之有效的筛查方法可降低卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的致死率。在一般人群和高危人群中开展的临床研究均发现,CA125、盆腔超声和盆腔检查的敏感性和特异性不高。应鼓励有遗传风险的女性接受降低卵巢癌风险的预防性双附件切除术,这是降低这一人群死亡率的最有效方法。联邦预防医学工作组不推荐对无症状女性通过盆腔检查、盆腔超声或血清肿瘤标志物检测的方式进行卵巢癌筛查。卵巢癌的低发病率和缺少高质量的筛查方法很容易产生假阳性结果,由此可导致不必要的干预。近期一项评价多模式筛查的研究中,研究者基于卵巢癌风险算法(ROCA)对研究对象每4周检测1次CA125,根

据 ROCA 评价其是否处于卵巢癌高风险而每年或不超过 1 年进行 1 次经阴道超声检查,该研究发现这种方法和初治手术中更少出现高负荷病灶,术后更容易无病灶残留。由于多数晚期卵巢癌患者即便完全切除肿瘤也会在化疗后复发,因此,这种方法无法作为一种更好的方式来代替预防性手术。该研究的研究者指出,对于发生卵巢癌和输卵管癌的高危女性,预防性输卵管-卵巢切除术仍然是标准治疗方式。ACOG 一项公告中提出,对于没有遗传风险的女性在因其他指征行子宫切除术保留卵巢时,切除双侧输卵管可降低其以后发生高级别浆液性癌的风险。

4 诊断

局限于卵巢或输卵管的卵巢上皮性癌患者预后很好。不同组织学亚型肿瘤具有不同生物学行为,例如,G1 级浆液性卵巢癌或透明细胞癌或子宫内膜样腺癌患者就诊时常处于早期,高级别浆液性卵巢癌患者由于肿瘤更具侵袭性而发生早期播散,因此就诊时多已处于 III 期。对于有盆腔包块或卵巢体积增大的年轻女性,应检测人绒毛膜促性腺激素(hCG)和甲胎蛋白(AFP)等肿瘤标志物,以排除生殖细胞肿瘤。

约 2/3 的“卵巢”上皮性癌患者诊断时已是 III 期或 IV 期。症状包括腹部隐痛或腹部不适、月经紊乱、消化不良以及其他轻微消化功能异常,这些症状可能仅出现数周。疾病进展时,出现腹胀或因腹水量增加而感到不适。腹腔内压力增加或液体渗入胸腔内,患者可伴有呼吸系统症状。异常阴道流血并不常见。输卵管癌和腹膜癌的临床表现与卵巢癌相似。由于以往认为多数输卵管癌来自卵巢,因此过去多数研究存在偏倚。

应详细采集病史以确定患者有无危险因素、其他肿瘤病史以及家族性肿瘤史。进行全面的体格检查,包括全身体检、乳腺、盆腔及直肠检查。术前应行胸部影像学检查以排除胸腔积液,应行盆腹腔 CT 显示腹腔内病变的扩散范围。但是,影像学检查不能替代开腹探查和手术分期。应检测肿瘤标志物,如 CA125 和癌胚抗原(CEA)。原发胃癌或结肠癌转移至卵巢时具有貌似卵巢癌的表现,当 CEA 升高时,需考虑胃肠道转移癌。如果 CA125 和 CEA 的比值高于 25:1 则支持卵巢原发,但不能完全排除肿瘤原发于消化道。

如果症状提示肠道肿瘤,可考虑行结肠镜检查。在乳腺癌高发年龄组,应该考虑行乳腺 X 线扫描。

临床上鉴别盆腔包块性质时,以下特点常提示恶性:(1)患者年龄。年轻女性以生殖细胞肿瘤常见,年老女性以上皮性恶性肿瘤多见。(2)肿物为双侧性。(3)临床体检发现肿物固定。(4)腹水。(5)超声提示“混合性包块,特别是有实性部分”。(6)CT 发现淋巴结转移。(7)肿瘤标志物升高。

5 初治手术

影响卵巢上皮性癌、输卵管癌以及腹膜癌患者预后的独立因素包括:(1)诊断时肿瘤的期别。(2)肿瘤的组织学类型和分化程度。(3)细胞减灭术后残留病灶的最大直径。

5.1 分期开腹探查术 全面分期手术是早期卵巢癌治疗的重要组成部分。须遵循以下操作以便准确分期:(1)仔细检查所有腹膜面。(2)收集腹腔积液或腹水。若无腹水则取腹腔冲洗液。(3)横结肠下大网膜切除。(4)选择性盆腔和主动脉旁淋巴结切除术,单侧肿瘤至少切除同侧盆腔淋巴结。(5)活检或切除所有可疑病灶、肿物或粘连。(6)正常腹膜表面随机活检,活检部位包括:右侧横膈下侧面、膀胱腹膜反折、子宫直肠窝、双侧结肠旁沟和双侧骨盆侧壁。(7)原发肿瘤局限在卵巢,应检查包膜有无破裂,大多数患者切除全子宫及双附件。所有可见的肿瘤均应切除。大网膜、盆腔和腹主动脉旁淋巴结应切除。(8)黏液性肿瘤切除阑尾。

对于年轻希望保留生育功能的早期患者,可在充分知情同意后行保守性手术,保留子宫和对侧卵巢。对于年轻育龄女性盆腔包块的处理,如果高度怀疑肿物为恶性,宜行开腹手术;如果肿物可能为良性,肿瘤标志物正常,则选择腹腔镜手术更为合适。对于任何可疑病变都应进行活检,冰冻切片检查有助于及时确定手术方式。

5.2 晚期患者的肿瘤细胞减灭术

5.2.1 初次细胞减灭术 对于晚期卵巢癌患者,最重要的预后因素是减灭术后残留病灶的体积。如果患者病情允许,都应先行手术治疗,包括切除全子宫、双侧输卵管及卵巢、大网膜,并尽最大努力实现满意细胞减灭术。为达到这一目的,术中可能需要切除肠管,有时还可能要完全或部分切除其他器官。与仅切除增大淋巴结相比较,系统

性盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除并不延长患者的总生存期,可略延长患者的无进展生存期(证据等级A)。

5.2.2 间歇性细胞减灭术 EROTC和CHORUS研究支持部分不适合立即手术且细胞学证实为ⅢC期及Ⅳ期的患者,可以先给予3~4个疗程新辅助化疗,之后进行间歇性细胞减灭术,术后继续化疗。这两项前瞻性随机研究提示,新辅助化疗后行间歇性细胞减灭术和初治进行细胞减灭术相比,患者的预后相仿但并发症的发生率更低。对于体力状态差、合并严重内科并发症、内脏转移和存在大量胸腔积液或腹水的患者,新辅助化疗联合间歇性细胞减灭术尤其有用。对首次细胞减灭术不满意,特别是初次手术不是由妇科肿瘤专科医生完成的患者,也可在化疗2~3个疗程后再行间歇性细胞减灭术。对新辅助化疗后残留肿瘤行病理学检查有助于评价残留肿瘤和肿瘤对化疗的反应。近期有数据提示病理学反应好的患者预后较好。国外有学者报道并验证了一种可评价肿瘤对新辅助化疗反应的病理学评分方法,该方法基于一种三级分类系统。CRS分级为3的患者(完全或接近完全病理学缓解)预后更好。最近West Australian队列研究得出的结论支持该评分方法。

6 化疗

6.1 早期卵巢癌患者的化疗 经全面手术分期确定的ⅠA和ⅠB期G1~2级卵巢上皮性癌患者预后很好,辅助化疗并无益处,因此没有必要化疗。G3级和ⅠC期患者,多数患者会接受以铂类药物为基础的辅助化疗,但对于已接受完整分期手术的ⅠA和ⅠB期的G3级患者,化疗是否可改善生存期尚有争议。所有Ⅱ期患者都应接受辅助化疗。Ⅰ期患者接受化疗的最佳疗程数尚不确定,但通常为3~6个疗程。妇科肿瘤组(GOG)-157研究发现,3个疗程卡铂+紫杉醇化疗的效果与6个疗程相同;但分层分析发现,对于高级别浆液性癌患者,6个疗程效果可能更佳。尚无证据支持对输卵管原位癌进行辅助治疗,故不推荐术后辅助化疗(证据等级A)。

6.2 晚期卵巢癌患者的化疗 Ⅱ期及Ⅱ期以上的患者术后应接受化疗,化疗方案见表3。标准化疗方案为6个疗程以铂为基础的联合化疗,包括卡铂或顺铂和紫杉醇或多烯紫杉醇。对紫杉醇过敏或

用药后早期即出现神经毒性者可改用多烯紫杉醇,多烯紫杉醇神经毒性反应较小,但骨髓毒性较重。SCOT-ROC研究发现,多烯紫杉醇的疗效和紫杉醇相同。意大利多中心卵巢癌研究(MITO)-2试验显示,卡铂+PLD和卡铂+紫杉醇的中位无进展生存时间分别为19.0个月和16.8个月,中位总生存时间分别为61.6个月和53.2个月。两个方案缓解率相似,但毒性反应不同,卡铂+聚乙二醇脂质体多柔比星(PLD)方案神经毒性和脱发较轻而血液学毒性更常见,可作为无法使用紫杉醇者的替代方案。

表3 晚期卵巢癌推荐化疗方案

化疗方案	剂量和方法	用药时间(h)	疗程
卡铂+紫杉醇	AUC 5~6 175 mg/m ²	3	3周疗,6~8个疗程
卡铂+紫杉醇	AUC 5~6 80 mg/m ²	3	3周疗,6个疗程 周疗,18周
卡铂+多烯紫杉醇	AUC 5 75 mg/m ²	3	3周疗,6个疗程
顺铂+紫杉醇	75 mg/m ² 135 mg/m ²	3	3周疗,共6个疗程
卡铂 ¹⁾	AUC 5	3	3周疗,若可耐受,共6个疗程

注:本化疗方案经过Berek等允许;AUC:血药浓度-时间曲线下面积;1)用于年老、虚弱、一般状态差的患者

已有研究显示,部分接受满意细胞减灭术的Ⅲ期卵巢癌患者,腹腔化疗可改善无进展生存期和总生存期。因为腹腔化疗的毒性反应和导管相关并发症,这一方法在美国以外的国家并未得到广泛应用,该方法的益处也存在争议。GOG-172在术后残留病灶<1cm的Ⅲ期卵巢癌和腹膜癌患者中评价了静脉使用紫杉醇+顺铂和静脉使用紫杉醇+腹腔使用顺铂和紫杉醇的效果,结果显示,腹腔化疗组患者中,仅42%完成了既定的6个疗程化疗,但腹腔化疗将无进展生存时间延长了5.5个月(23.8个月 vs. 18.3个月, $P=0.05$)、将总生存时间延长了15.9个月(65.6个月 vs. 49.7个月, $P=0.03$) (证据等级A)。应将静脉和腹腔化疗这两种方式的利弊与患者进行充分沟通。腹腔化疗只适用于满意细胞减灭术后残留病灶小于1cm的晚期患者。只有拥有腹腔化疗经验的医疗中心才可实施腹腔化疗。使用卡铂(AUC 5~6)替代顺铂腹腔化疗因缺少证据而受到质疑。日本妇科肿瘤学组

(JGOG)正在进行使用卡铂腹腔化疗的评估,其结果将在近期公布。

GOG-252意向性分析显示,静脉卡铂组、腹腔卡铂组和腹腔顺铂组的中位无进展生存时间分别为24.9、27.3和26.0个月。对接受满意细胞减灭术和无病灶残留的Ⅲ期患者进行分析后,这些患者在3组中的中位无复发生存时间为31~34个月。该研究和GOG-172均支持使用腹腔化疗。对于晚期卵巢癌患者,有证据支持部分患者可使用贝伐单抗。

JGOG-3016试验报道了剂量密集型紫杉醇周疗方案可改善患者的无进展生存率和总生存率,但GOG-262和国际卵巢肿瘤协作组(ICON)-8试验在非日本患者中并不支持这一结论。MITO-7比较了卡铂(AUC 2)周疗联合紫杉醇(60 mg/m²)周疗和卡铂(ACU 6.3周疗)联合紫杉醇(175 mg/m²)方案的差异,结果显示,周疗并不显著改善无进展生存时间(18.8个月 vs. 16.5个月, $P=0.18$),但周疗可改善生存质量并具有更小的毒性。对于因内科并发症或高龄而无法耐受联合化疗的患者,可静脉单药使用卡铂(AUC 5~6)。

两项研究发现,在卡铂联合紫杉醇并同时使用贝伐单抗后,使用贝伐单抗进行维持治疗可略延长患者的无进展生存时间,这一改善虽程度有限但具有统计学意义。没有证据显示使用贝伐单抗会改善患者的总生存率,但ICON-7的亚组分析结果显示,对于部分Ⅲ~Ⅳ期接受不满意细胞减灭术的患者,该药会延长中位总生存时间(30.3个月 vs. 39.4个月)。贝伐单抗的作用、最优剂量(7.5 mg/kg vs. 15 mg/kg)、使用时机(初治 vs. 复发)和治疗持续时间仍存在争议。

近期报道了一项随机对照试验,共245例Ⅲ期卵巢上皮性癌患者在3个疗程新辅助化疗后接受了间歇性细胞减灭术。之后,这些患者接受3个疗程紫杉醇联合卡铂化疗或3个疗程紫杉醇联合卡铂化疗+腹腔热灌注化疗(HIPEC)。加HIPEC可延长无复发生存时间(14.2个月 vs. 10.7个月)和总生存时间(45.7个月 vs. 33.9个月),且不增加不良反应的发生率。这一结果在令人振奋的同时也引起了争论,该研究未设定仅给予腹腔顺铂但不使用HIPEC的分组,因此,无法明确患者预后的改善是因为增加了腹腔化疗还是使用了HIPEC。

对紫杉醇严重过敏的患者,可使用其他有效

药物进行替代(如多烯紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇或脂质体多柔比星)。一线使用卡铂时,极少出现超敏反应,但10%~20%既往已接受多线含铂方案化疗的复发性患者会发生这一事件。对卡铂出现超敏反应的患者,可根据反应的严重程度尝试进行脱敏,换用顺铂(70 mg/m²)也是一个选择,但仍有发生严重过敏反应的可能性。对于行为状态极差或肾功能不全的患者,使用联合方案化疗时应谨慎。可根据治疗毒性反应调整剂量。

7 二次手术

7.1 二探术 现已不推荐作为标准治疗方法(证据等级C)。

7.2 二次细胞减灭术 是指在完成一线化疗后的某些阶段进行的细胞减灭术。回顾性研究显示,如果二次细胞减灭术可切除所有肉眼可见病灶,患者可从中获益。这种情况常意味着患者为孤立的复发灶及无瘤间期>12~24个月、仅有1~2处复发病灶者。DESKTOP III随机研究铂敏感复发患者接受手术或单纯化疗,接受手术治疗组中位无复发生存时间为19.6个月,单纯化疗者中位无复发生存时间为14个月。总生存率将在数年后公布(证据等级C)。

8 随访

尚无证据显示,密切随访及对无症状复发患者提前开始化疗可改善预后或生存质量。随访中发现,患者仅有CA125升高但无症状、病灶较小或影像学未发现复发灶,推迟开始化疗的时间是合适的。随访目的包括:(1)早期发现并及时处理治疗相关并发症,包括进行心理支持治疗。(2)早期发现复发病状和体征。(3)在临床研究中收集任何与疗效相关的数据和与治疗相关并发症的数据。(4)促进健康生活方式,包括在早期患者中进行乳腺癌筛查,在接受保守性手术治疗的患者中进行宫颈癌筛查。

目前缺少依据循证医学为证据的指南来指导随访。在治疗结束后1年内,患者可每3个月随访1次,然后可逐渐延长随访问隔,2年后可每4~6个月随访1次,5年后可每年随访1次。每次随访时,都应再次记录患者的病史,包括任何家族肿瘤史的变化和所有可能提示复发的症状,并完成体格检查和盆腔检查。如果患者在诊断卵巢癌或因卵

卵巢癌接受治疗期间未进行基因检测,随访时可建议患者完成检测。一直以来,定期检测CA125已成为常规,但CA125升高即开始二线化疗能否为患者带来临床益处一直存有争议。MRC OV05-EORTC 55955发现,对于无临床症状的复发患者,仅根据CA125升高而给予化疗并不能延长患者的生存期,但会影响生存质量。当临床或肿瘤标志物提示复发时,则需要行影像学检查,如盆腔超声、CT、MRI和(或)PET。治疗时机取决于症状、临床发现和影像学表现。对于CA125升高、无症状/病灶较小或影像学未发现复发灶的患者,密切观察是一种合理选择,也可选择进入合适的临床试验,有可能时也可进入评价他莫昔芬的临床研究。他莫昔芬用药后的客观缓解率为10%,疾病稳定率为32%。

9 复发性卵巢上皮性癌的化疗

晚期卵巢上皮性癌患者多数会复发,复发的中位时间为16个月。在用来预测后续化疗敏感性和患者预后的指标中,最常用的是无进展生存间期或“无铂间期”,即初治含铂化疗停止时间到疾病复发或进展之间的时间间隔。无铂间期<6个月属铂类耐药,通常使用无铂方案进行治疗;无铂间期>6个月属铂敏感,通常使用含铂方案进行治疗。治疗期间肿瘤进展和化疗停药4周内出现进展者属铂抵抗。除了无铂间期外,也可用复发时间和进展时间对患者进行分类。第四届卵巢癌共识大会达成一致,应按照末次含铂方案化疗的时间到发现进展的时间来对患者进行分类。

ICON-4发现,铂敏感性复发与单用卡铂患者相比,卡铂联合紫杉醇可改善患者的总生存率和无复发生存率(证据等级A)。

对于出现神经毒性的患者,可使用吉西他滨或脂质体多柔比星代替紫杉醇。CALYPSO研究在976例患者中比较了卡铂/多柔比星(CD方案)和卡铂/紫杉醇(CP方案)。CD组的无进展生存时间为11.3个月,而CP组为9.4个月,差异有统计学意义;但两组患者的总生存时间差异无统计学意义,CP组和CD组分别为33个月和30.7个月。CD组患者的耐受性更好,严重毒性反应的发生率更低。目前,这一方案得到了广泛应用(证据等级A)。

OCEAN研究已提供证据证实,对于铂敏感复发患者,与卡铂+吉西他滨相比,在此方案上加用

贝伐单抗,可延长患者的无进展生存时间(12个月 vs. 8个月),但两组患者的总生存时间无差异。使用贝伐单抗会增加严重高血压(17% vs. <1%)、≥3级蛋白尿(9% vs. 1%)和非中枢神经系统出血(6% vs. 1%)的发生率。

铂耐药或铂抵抗患者的治疗较为复杂,需要对患者的行为状态、症状和肿瘤范围进行仔细评估。大多数情况下,复发无法治愈。患者可考虑参加临床试验或使用无铂方案进行化疗。可选择脂质体多柔比星、拓扑替康和吉西他滨,但缓解率有限(约10%),中位进展时间为3~4个月,中位生存时间为9~12个月。近年来,无新的细胞毒性药物获批用来治疗复发性卵巢癌。控制症状和姑息治疗是治疗的重要组成部分,治疗的目的是维持生存质量并缓解症状。可选择化疗、血管生成抑制剂、放疗,部分患者可选择手术、参加临床试验,部分患者可从二次细胞减灭术中获益,但比例很小。二次细胞减灭术的作用正在进行前瞻性随机对照研究(证据等级C)。

对铂敏感复发性卵巢癌患者,已有高等级证据支持在化疗产生反应后使用多腺苷二磷酸多聚酶抗原抗体(PARP)抑制剂作为维持治疗或作为部分复发性卵巢癌的单药治疗。BRCA有突变的患者(体系和胚系)可获得最大益处,部分有同源重组缺陷(HDR)的患者也可从PARP抑制剂中获益(表4)。

表4 评价PARP抑制剂维持治疗Ⅲ期临床试验的无进展生存时间(月)

研究名称	使用PARP抑制剂	使用安慰剂	HR
SOLO-2	19.1	5.5	0.3
NOVA			
gBRCA	21	5.5	0.27
Non-BRCA	9.3	3.9	0.45
Non-BRCA HRD+	12.9	3.8	0.38
ARIEL-3			
gBRCA	16.6	5.4	0.23
HDR+(包括WT/gBRCA)	13.6	5.4	0.32

FDA已批准奥拉帕利可用于有BRCA胚系突变且既往已接受≥3线化疗的复发性卵巢癌患者。具有BRCA突变、既往反复接受治疗的铂耐药复发患者,缓解率为34%,中位无复发生存时间为7.9个月。卢卡帕利也被批准用于治疗具有BRCA突变且完成≥2线化疗的铂敏感或铂耐药性晚期卵巢

癌,研究者评价的客观缓解率为54%,缓解持续的中位时间为9.2个月。

10 低级别卵巢上皮性癌的处理

低级别浆液性癌(LGSC)在卵巢浆液性腺癌中占5%~10%,在卵巢癌中占8%。患者诊断时比较年轻(中位年龄为47~54岁)。肿瘤生长缓慢、对化疗不敏感。没有TP53基因突变,但有KRAS或BRAF突变以及Ras-Raf-MEK-ERK通路激活。多数LGSC患者诊断时处于晚期,手术的目标是完全切除肿瘤。肿瘤局限于卵巢的年轻患者可接受保留生育功能的手术。晚期LGSC患者含铂方案新辅助化疗的影像学缓解率为4%,显著低于高级别浆液性癌(HGSC)的80%。复发性LGSC患者的化疗缓解率仅有3.7%(铂敏感者为4.9%、铂耐药者为2.1%)。多数LGSC患者会复发并拥有相对较长的生存时间(中位总生存时间为82个月)。这些患者通常会因复发而接受反复治疗,获益程度各异,不同治疗方法对预后的影响也不甚明确。

11 低度恶性潜能上皮肿瘤(交界性肿瘤)的处理

交界性肿瘤发病较年轻,占卵巢上皮性肿瘤的15%,75%在诊断时处于I期。该肿瘤有如下特点:(1)诊断以原发肿瘤的病理为准。(2)需多切片以排除浸润性肿瘤。(3)预后很好,10年生存率约为95%。患者很少死于肿瘤本身,多数死于肿瘤所导致的并发症(如小肠梗阻)或治疗所导致并发症。(4)从交界瘤发展为浸润性肿瘤的过程隐匿,对以铂类为基础的化疗反应欠佳。(5)腹膜种植可自行消退。(6)早期、浆液性和年轻患者预后更好。(7)初次手术后残留肉眼可见病灶预后较差,但死亡率仍较低。(8)有大网膜或其他远处部位浸润性种植者可能复发时间早。(9)是否化疗有争议,肿瘤对化疗的反应率低。

交界性肿瘤的主要治疗方法为分期手术和减瘤术。所有期别的患者均应接受手术治疗。I期有生育要求的患者,若术中排除了对侧卵巢受累,可行患侧附件切除术。只剩一侧卵巢或双侧卵巢肿物均为囊性,可考虑行卵巢部分切除术或卵巢囊肿剔除术以保留生育功能。对于其他患者均推荐接受全子宫切除+双附件切除术,有转移者应尽可能行彻底的减瘤术。手术后少数有浸润性种植的患者对化疗有反应,但缓解率低。少部分患者

可短期内复发并有高级别浸润性癌,这些患者可从化疗中获益。

晚期复发患者应考虑行二次减瘤术,发现浸润性病损者给予化疗。有报道显示,复发和转移性交界性卵巢肿瘤和LGSC患者可从激素治疗中获益。在一项包括64例复发性LGSC患者的回顾性研究中,激素治疗的缓解率为9%;26例卵巢或腹膜LGSC患者在减瘤术后接受辅助激素治疗,中位无进展生存时间为22个月,复发率为14.8%,但与对照组生存率无差异。

交界性肿瘤的随访与上皮性癌相仿,随访问隔可适当延长。保留卵巢者至少每年进行1次阴道超声检查(证据等级C)。近期一项回顾性研究中,初治减瘤术后接受维持/辅助激素治疗的患者中位无进展生存时间显著长于接受观察的患者(64.9个月 vs. 26.4个月),但总生存时间无显著改善(115.7个月 vs. 102.7个月)。NGR正在评估LGSC患者激素维持或辅助治疗的意义。

12 卵巢颗粒细胞瘤的处理

颗粒细胞瘤占性索间质肿瘤的70%,占卵巢肿瘤的3%~5%。卵巢颗粒细胞瘤分为幼年型和成年型两种类型。由于卵巢颗粒细胞瘤可分泌大量雌激素,幼年型颗粒细胞瘤患者的典型临床表现为性早熟,成年型则多表现为绝经后阴道流血。多数患者初诊时为I期,好发年龄为绝经后的前10年内。

颗粒细胞瘤通常进展缓慢(倾向于晚期复发)。诊断时的期别是最重要的预后因素,其他影响预后的因素包括患者的年龄、肿瘤大小和组织类型。发生转移时,减瘤术是主要的治疗方法。若患者年轻、病变局限于一侧卵巢,可考虑保留生育功能。

由于发病率低、进展缓慢,目前缺少相关的前瞻性研究。对于I期患者,没有证据显示辅助化疗或放疗可改善手术患者的预后。对于更高危的I期患者(肿瘤直径>10 cm、包膜破裂、核分裂象常见)术后辅助化疗的疗效仍不明确。针对晚期或复发患者常使用以铂类为基础的化疗,总缓解率为63%~80%。

随访方法主要为临床随访,对于治疗前即有血清抑制素B和(或)抗苗勒管激素(AMH)升高的颗粒细胞瘤患者,这两种标志物可以早期发现残

留和复发病灶。尚无证据提示抑制素 B 和 AMH 哪种更有价值。对于绝经后女性,血清抑制素 B 是有用的肿瘤标志物(证据等级 C)。

13 恶性生殖细胞肿瘤的处理

恶性生殖细胞肿瘤在卵巢肿瘤中所占比例较低。在无有效化疗方案之前,这种肿瘤预后极差,含铂化疗方案的使用使恶性生殖细胞肿瘤成为了治愈率最高的肿瘤。其常见于 10~30 岁的女性。患者常因腹痛就诊,就诊时触及腹部包块而得到诊断。症状按发生率高低排序如下:(1)急性腹痛。(2)慢性腹痛。(3)无症状性腹部包块。(4)异常阴道流血。(5)腹胀。病理类型是决定患者预后和化疗方案的重要因素。

13.1 诊断、分期和手术治疗 卵巢生殖细胞肿瘤与卵巢上皮性肿瘤使用相似的分期方式,但男性生殖细胞肿瘤的分期方法可能更有价值,按照睾丸转移性生殖细胞肿瘤(低危、中危、高危)采用不同的治疗方案。无性细胞瘤等同于睾丸精原细胞瘤,对以铂类为基础的化疗和放疗均极为敏感,治愈率与肿瘤分期无关;其余类型生殖细胞肿瘤等同于睾丸非精原细胞瘤。其侵袭性与肿瘤的病理类型相关,其中以内胚窦瘤和绒癌的侵袭性最强,但应用联合化疗后,内胚窦瘤和绒癌均为高度可

治愈肿瘤。多数患者即使已处于临床晚期仍可经化疗治愈。因此,所有期别生殖细胞肿瘤患者均可接受保守手术。所谓保守手术是指手术时仔细探查,对所有可疑病灶行活检,行有限度的减瘤术以避免大创伤。子宫和对侧正常卵巢可完整保留,对正常卵巢进行楔形活检可能导致不孕,不推荐对侧卵巢楔形活检。晚期患者可从 3~4 个疗程 BEP 方案(博来霉素、依托泊苷、顺铂)新辅助化疗中获益并保留生育功能。保守手术后接受辅助化疗者仍有一定的妊娠率,未发现孕期不良事件的发生率增高,也未发现其后代出现远期不良结果。

尚无证据显示二次手术有益,但部分初次手术时肿瘤未全部切除的患者和原发肿瘤中含有畸胎瘤成分的患者可从二次手术中获益。手术切除残留病灶对于这些患者有益,原因在于可能存在成熟畸胎瘤结节,这些结节会持续增大(畸胎瘤增大综合征),个别情况下会随时间而发生恶性转化,形成无法治愈的恶性肿瘤,如鳞状细胞癌。

13.2 无性细胞瘤的术后治疗和随访 I A 期患者术后可观察。随访方法见表 5。该方案基于 Patterson 等和 Dark 等对男性精原细胞瘤患者的随访研究结果。这一随访方案的作用尚未在随机试验中得到验证。

表 5 I 期恶性生殖细胞肿瘤随访方法

随访方案	描述
监测	胸部、腹部和盆腔 CT(术前未行者);术后 3 个月行腹部和盆腔 CT 或 MRI;术后 12 个月行腹部和盆腔 CT 或 MRI;非无性细胞瘤每 2 次随访进行 1 次盆腔超声(如果未行 CT)检查,共 2 年;无性细胞瘤可按此方法随访 3 年;每 2 次随访进行 1 次胸片检查
临床检查	
第 1 年	每个月 1 次
第 2 年	2 个月 1 次
第 3 年	3 个月 1 次
第 4 年	4 个月 1 次
第 5~10 年	6 个月 1 次
肿瘤标志物随访	血清 AFP、hCG、LDH、CA125(无论初始值有无异常)
0~6 个月	2 周 1 次
7~12 个月	4 周 1 次
13~24 个月	8 周 1 次
25~36 个月	12 周 1 次
37~48 个月	16 周 1 次
48 个月以上	6 个月 1 次至第 10 年

注:本方法改编自 Patterson 等;LDH:乳酸脱氢酶

少数患者可能会复发,但复发时治愈率仍高。存在卵巢外病灶的患者需要接受辅助化疗。虽然无性细胞瘤对放疗敏感,但由于放疗会损伤卵巢,因此保留卵巢的患者不适合接受辅助放疗。无性细胞瘤对化疗高度敏感,即便对于晚期患者,化疗也可使绝大多数患者得到治愈。如果术后残留病灶大,通常予3~4个疗程BEP方案化疗(证据等级B)。BEP方案用法如下:(1)依托泊苷(E),每天100 mg/m²,静脉滴注,连用5d,3周疗,共3个疗程。(2)顺铂(P),每天20 mg/m²,静脉滴注,连用5d,3周疗,共3个疗程。(3)博莱霉素(B),30 000U,静脉滴注或肌注,第1、8、15天给药,共12周(可选)。在BEP方案中去掉博莱霉素为EP方案,常用4个疗程。博来霉素的使用方法有多种。

I期和接受观察的患者需定期随访,可以选择表5中提到的随访方案。接受化疗者复发风险和CT扫描的频率会降低。每次随访均应行病史询问、体格检查和肿瘤标志物检测。诊断时肿瘤标志物阴性的患者则应重视影像学检查。可根据临床需要选择CT或MRI。未接受化疗的患者应密切随访。90%复发出现在2年内。除个别患者外,复发时多数患者都可被治愈(证据等级D)。

13.3 非无性细胞瘤的术后治疗和随访 非无性细胞瘤即使处于晚期,仍可通过化疗取得较高的治愈率。I A期G1~2级未成熟畸胎瘤预后良好,保守手术后可仅进行观察,术后辅助化疗是否可改善生存率尚有争议;其余非无性细胞瘤和更高期别、更高级别的未成熟畸胎瘤患者术后应接受化疗。推荐化疗方案为BEP,低危患者推荐3个疗程,中危和高危患者4个疗程。

接受BEP方案化疗后复发的患者,使用二线方案如紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂(TIP)仍可获得长期缓解。部分患者可考虑进行大剂量化疗,同时进行自体骨髓移植。这些患者应在专业医院接受治疗。

接受化疗后,有时转移性未成熟畸胎瘤仍有残留病灶,但组成成分可完全为成熟畸胎瘤。这些病灶可继续生长,化疗结束后应切除(证据等级B)。

所有患者均应检测LDH、AFP和β-hCG以监测疗效。所有化疗患者可参照无性细胞瘤的随访方法,需详细采集病史、进行体格检查并复查肿瘤标志物。当临床需要时应该行CT或MRI检查。

复发常见于诊断后的2年内(证据等级D)。

14 卵巢肉瘤

卵巢肉瘤罕见,好发于绝经后女性。由于预后极差,准确诊断及与其他类型原发卵巢癌进行鉴别诊断显得非常重要。

卵巢肉瘤分为两种类型:恶性混合型苗勒管瘤(MMMTs)和同时含有癌和肉瘤两种成分的癌肉瘤。多数学者认为,MMMTs为单克隆来源,可按高级别卵巢上皮性癌处理。肉瘤成分来源于肉瘤或发生异常分化的干细胞。因此,卵巢癌肉瘤最好被视为移行癌。

单纯肉瘤极其少见,应该按照具体的病理学亚型进行治疗。这些少见的肉瘤包括纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、软骨肉瘤、血管肉瘤和脂肪肉瘤等。

早期MMMTs较晚期预后好,但总体预后差。该病应按照高级别浆液性癌进行处理。由于少见,因而无法进行前瞻性随机对照试验。

MMMTs的手术处理原则与盆腔高级别浆液性癌相同。手术后,患者应接受含铂方案化疗。推荐按照上皮性恶性肿瘤的随访方式进行随访(证据等级C)。

15 结语

新版指南与时俱进,增加了“脂质体多柔比星+卡铂”一线化疗方案、“PARP抑制剂”、腹腔热灌注化疗和“低级别浆液性癌的处理”等相关内容,基本将近年来卵巢癌相关的研究进展纳入其中。

在指南编写过程中,里程碑式SOLO-1研究结果尚未公布,维持治疗的概念未被重视。随着对PARP抑制剂研究的逐步深入,可以预测这些研究结果将会改变目前卵巢癌的治疗模式。

目前卵巢癌的治疗模式是手术+化疗→过一段时间后复发,复发后再治疗→比第一次复发间隔更短的再次复发,再次治疗→如此循环直至生命终止。PARP抑制剂的问世,在推迟特定的卵巢癌患者的复发时间方面发挥了显著的作用。如SOLO-1针对有BRCA1/BRCA2突变的III~IV期高级别卵巢浆液性癌和卵巢子宫内膜样癌患者,在一线治疗缓解后使用奥拉帕利维持治疗,达到至少延长36个月以上无进展生存期的显著效果。针

对铂敏感复发治疗后对铂反应的患者,使用奥拉帕利(SOLO-2试验)、尼拉帕利(NOVA试验)和卢卡帕利(ARIEL-3试验)维持治疗均可显著延长患者的无进展生存期。这些研究成果或许会改变目前的卵巢癌治疗模式,即在一线治疗缓解后和复

发治疗缓解后加上PARP抑制剂维持治疗,以延长晚期卵巢癌患者的生存时间。也许在不久的将来,把卵巢癌患者当成慢性病患者来管理将成为现实。

(2018-12-16收稿)

读者·作者·编者

《中国实用妇科与产科杂志》订阅方法

《中国实用妇科与产科杂志》创刊于1985年,系由国家卫生健康委员会主管,中国医师协会和中国医科大学主办的全国性妇产科学期刊;中国科技论文统计源期刊、中国期刊方阵双效期刊、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》之妇产科学类核心期刊、2011年度中国精品科技期刊。本刊以“发行量大,临床实用”为特色,深受广大读者欢迎和喜爱。本刊为月刊,每月2日出版,每册15元,全年180元。

订阅办法:

一、全国各地邮政局订阅

本刊为全国公开发行,各地邮政局及其分支机构均可办理订阅手续。邮发代号:8-172。

二、中国邮政线上订阅

本刊已全面接入中国邮政线上订阅服务! 订阅渠道包括中国邮政报刊订阅网(<http://bk.11185.cn>)和“中国邮政”微信服务号,即时下单、轻松收刊。

长按下方图片识别二维码进入订阅平台,依次选择投送地区、起订日期、截止日期、订购份数、加入购物车(或立即购买),根据提示操作,在中国邮政报刊系统注册后一键下单,网上结算支付。请牢记微信订阅的订单号(CNSI开头),以便必要时与客服更好地沟通。



请准确填写联系电话和详细地址,具体到门牌号,以免投递失败造成不必要的麻烦。通过微信订阅后,投递服务由中国邮政承担,如需查询,请在“中国邮政”微信公众服务号中查询,也可拨打全国统一客服电话:1185—按9号键—按2号键。

三、通过本刊编辑部订阅(特别针对补订者):

可订阅《中国实用妇科与产科杂志》任意期次。

邮局汇款,每册15元;收款人:中国实用妇科与产科杂志编辑部;地址:沈阳市和平区南京南街9号508室,邮编110001。

汇款单附言请注明“订阅妇科杂志”、购买年份、期次及册数。本刊收到汇款后邮寄杂志,并免收邮寄费。如需挂号邮寄,加收3元挂号费;若需快递邮寄,亦请注明“到付”字样,并注明手机号码。

联系人及电话:秦老师024-23866489 电子信箱:fck23394474@sina.com

本刊微信号:zgsykyck

《中国实用妇科与产科杂志》编辑部