

新辅助化疗治疗晚期上皮性卵巢癌的现状探讨

阿斯曼姑丽·阿伍提, 阿比达·阿布都卡德尔*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月24日; 发布日期: 2024年1月31日

摘要

晚期上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,因死亡率高而臭名远扬。我国及国际指南推荐的晚期上皮性卵巢癌治疗标准是初始肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)后辅以化疗。由于部分晚期上皮性卵巢癌患者初诊时伴随内科合并症多且严重、肿瘤负荷大、瘤体累及范围大等情况,导致PDS无法达到满意的减瘤效果或无法行手术治疗。迄今为止,许多研究表明新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)后行间歇性肿瘤减灭术(internal debulking surgery, IDS)的生存结局不亚于PDS联合含铂化疗。因此,NACT-IDS可能是晚期EOC的一种替代治疗方案。随着NACT在晚期上皮性卵巢癌治疗应用,新辅助化疗的疗效及适应证成为了妇科肿瘤学家争论的热门话题。本文旨在探讨新辅助化疗治疗晚期上皮性卵巢癌的现状,并进一步探讨NACT的疗效及适应证。

关键词

晚期上皮性卵巢癌, 新辅助化疗, 初始肿瘤细胞减灭术, 间歇性肿瘤细胞减瘤术

A Review of the Status of Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Epithelial Ovarian Cancer

Asimanguli·Awuti, Abida·Abudukadeer*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 24th, 2024; published: Jan. 31st, 2024

Abstract

Advanced epithelial ovarian cancer is a common malignant tumor of the female reproductive sys-

*通讯作者。

文章引用: 阿斯曼姑丽·阿伍提, 阿比达·阿布都卡德尔. 新辅助化疗治疗晚期上皮性卵巢癌的现状探讨[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 2236-2243. DOI: 10.12677/acm.2024.141313

tem and is notorious for its high mortality rate. The standard of treatment for advanced epithelial ovarian cancer recommended by our national and international guidelines is primary debulking surgery (PDS) followed by chemotherapy. As some patients with advanced epithelial ovarian cancer are accompanied by many serious medical comorbidities, large tumor load, and extensive tumor involvement at the time of initial diagnosis, PDS fails to achieve a satisfactory tumor reduction effect or prevents surgical treatment. Many findings to date have demonstrated that neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by internal debulking surgery (IDS) has a survival outcome no less favorable than PDS combined with platinum-containing chemotherapy. Thus, NACT-IDS is probably an alternative treatment option for advanced EOC. With the therapeutic application of NACT in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer, the efficacy and indications for neoadjuvant chemotherapy have become a hot topic of debate among gynecologic oncologists. The purpose of this article is to discuss the current status of neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer and to discuss further the efficacy and indications for NACT.

Keywords

Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Primary Debulking Surgery, Internal Debulking Surgery

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一, 其发病率仅次于子宫内膜癌及宫颈癌。卵巢癌前驱症状往往是隐匿的, 多数患者因出现腹胀、下腹不适、腹部肿块、排尿或排便习惯改变等症状而就诊。卵巢肿瘤的病理学类型是在全身各脏器原发肿瘤中最多的, 主要包括上皮性、生殖细胞性和性索-间质瘤, 其中上皮性卵巢癌约占 90%左右[1]。卵巢癌分类多, 生物学行为复杂且缺乏特异性筛查及诊断早期卵巢癌的方法, 加之约 80%的患者初次诊断时已处于晚期, 卵巢癌病死率居生殖系统恶性肿瘤之首[2] [3]。尽管大多数晚期上皮性卵巢癌患者在初次诊断后积极接受治疗, 但在 5 年内复发的概率约为 80%左右, 其 5 年总生存率仍徘徊在 40%左右[4] [5]。我国及国际指南推荐的晚期上皮性卵巢癌的标准治疗模式为初次肿瘤细胞减灭术后接受 6~8 周期的以铂类为主的化学治疗。由于部分晚期卵巢癌患者初诊时存在合并较严重的内科疾病、肿瘤负荷较大或患者无法耐受手术治疗的情况, 妇科肿瘤学专家提出 NACT 联合间歇性肿瘤细胞减灭术(internal debulking surgery, IDS)治疗方案[6] [7]。随着 NACT-IDS 治疗方案的广泛应用, 新辅助化疗的疗效及适应证成为了大家比较关注的热点问题。故本篇综述主要通过检索既往前瞻性研究及回顾性研究结果, 比较晚期上皮性卵巢的一线治疗方式, 探讨 NACT 的疗效及适应症。

2. 晚期上皮性卵巢癌的一线治疗现状

2.1. 初始肿瘤细胞减灭术(PDS)联合辅助化疗

初始肿瘤细胞减灭术 1934 年首次被 Joe V. Meigs 提出, 直到 1975 年的一项回顾性研究后才被广泛接受为卵巢癌的首选治疗。PDS 通常至少切除全子宫、双侧附件、阑尾、部分或全部大网膜、盆腔及腹主动脉旁淋巴结及转移部位的肿瘤病灶; 术后患者每 21 天接受铂类联合紫杉类的化疗方案, 共 6~8 周期。PDS 后进行紫杉烷和铂类联合化疗是晚期卵巢癌成熟的管理策略。

初始肿瘤细胞减灭术的目标是最大程度地切除所有肿瘤组织, 尽量达到理想减瘤水平。理想减瘤术是指术后无肉眼可见的残留灶(no visible residual disease, R0)或术后残留灶直径 < 1 cm (residual disease < 1 cm, R1)。Griffiths 等学者[8]关于研究减瘤术后残留病灶大小与患者生存时间之间的一项试验结果表明, 残留病灶的大小能够影响患者的预后, 若残留病灶的直径小于 1.5 cm, 能够明显延长患者的总生存期, 改善其预后。迄今为止有很多研究证明了残留病灶大小能够直接影响患者的预后及总生存时间[8] [9]。

无论是国内还是国际指南中均提出, 初次诊断的 FIGOIII 期或 IV 期患者由妇科肿瘤学专家进行充分评估, 若预计 PDS 无法达到理想减瘤水平或患者无法耐受 PDS 时应优选推荐行 NACT 治疗[7] [10]。应由经验丰富的妇科肿瘤医师对 EOC 患者进行充分术前评估后决定是否行 PDS, 并由妇科肿瘤专家行 PDS 术; 若基层医院妇科肿瘤医师手术及专业能力欠佳, 应及时转至上级医院。

2.2. 新辅助化疗 - 间歇性肿瘤减灭术

新辅助化疗(NACT) 20 世纪 90 年代起用于治疗各种妇科恶性肿瘤, 也逐渐成为晚期卵巢癌的一线备选治疗方案。NACT 是指确诊为恶性肿瘤后在进行最主要的治疗方法(手术或放疗)前给予患者一定周期(一般不超过 4 周期)的化疗后改善晚期癌症患者的一般状况, 减轻病情, 为手术创造有利条件, 也称早期化疗、先期化疗在。我国, 用于治疗晚期 EOC 的 NACT 药物以含铂联合紫杉醇为主。

2023 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐新辅助化疗后间隔减瘤手术(NACT-IDS)是晚期卵巢癌患者 PDS 的替代方案[6]。由于部分晚期卵巢癌患者因肿瘤负荷大、广泛转移、合并内科疾病或妇科肿瘤专科医师评估后无法达到理想减瘤水平等原因无法进行初始肿瘤细胞减灭术, 可先给予 3~4 周期(通常不超过 4 周期)的新辅助化疗后进行间歇性肿瘤减灭术(IDS), 术后继续进行 3~4 周期的铂类联合紫杉类化疗, 一般总化疗周期不超过 8 次。与 PDS 相比, IDS 切除范围基本一致, 两种手术方案最本质区别是手术时机的不同。

3. NACT 的适应症及优缺点

3.1. NACT 的适应症

随着 NACT-IDS 在临床上的使用越来越广泛, 与 NACT 有关的各种争议随之而来, 其中一个争议是 NACT-IDS 的适应症。到目前为止, 对于晚期 EOC 患者应提供 NACT-IDS 或 PDS 尚未达成共识。开始治疗之前决定优先 PDS 或 NACT 是由多因素决定的, 应包括患者年龄、体能状态、肿瘤负荷、肿瘤分期、是否转移等。欧洲医学肿瘤学会和欧洲妇科肿瘤学会(ESMO-ESGO) 2018 卵巢癌指南[11]明确指出以下晚期 ECO 患者不适合进行初次减瘤手术: (1) 弥漫性深浸润肠系膜根部; (2) 弥漫性深浸润小肠, 以致切除会导致短肠综合征(剩余肠 < 1.5); (3) 弥漫性累及或深度浸润胃、十二指肠、胰头部或中部; (4) 腹腔干、肝动脉或胃左动脉受累; (5) 肝中央或多节段肝实质转移; (6) 多发性肺实质转移(最好经组织学证实); (7) 不可切除的淋巴结转移; (8) 脑转移。2021 年晚期 EOC 新辅助化疗指正的快速指南[7]中提出, 预计 PDS 难以达到理想减瘤水平或患者无法耐受 PDS 手术的初次诊断为 FIGOIII 期或 IV 期的 EOC 患者, 尤其是转移病灶直径 > 45 mm 的 FIGOIII 期或 IV 期的 EOC 患者。2020 年 NCCN 卵巢癌指南[12]中提到, 若初诊时身体一般状况不适合性 PDS 或 PDS 难以达到理想减瘤水平的患者可行型辅助化疗。我国 2022 年卵巢癌诊疗规范指南中明确指出若妇科肿瘤医师评估后 PDS 难以实现满意减瘤术或患者难以耐受手术治疗, 可先行 2~4 周期 NACT, 再进行化疗效果可以满意减瘤后再行手术治疗。值得注意的是, 新辅助化疗前必须有组织学或细胞学证据, 明确诊断后才可行 NACT 治疗。

NACT 可被视为部分 EOC 患者的主要治疗选择, 决定行原发性肿瘤减瘤或新辅助化疗之前, 晚期 EOC 患者都应接受妇科肿瘤专科医师的充分评估。初次手术或间隔手术似乎都是可接受的, 并且切除范

围基本一致。但如果决定行 PDS, 必须达到理想减瘤水平以改善预后及生存时间。若 PDS 无法达到理想减瘤水平, 新辅助化疗是晚期 EOC 难以耐受手术患者的一种安全有效的选择。适当选择对患者优化的治疗极为重要, 故要严格把握适应症, 以便提高生存率及改善预后。

3.2. NACT 是否能为患者带来福音

Vergote 发表了第一个随机对照 III 期试验的试验结果, 此试验由欧洲癌症研究与治疗组织——妇科癌症组(EORTC-GCG)和加拿大国家癌症研究所(NCIC)临床试验组进行。他们招募了 600 多名 FIGOIII 或 IV 期的晚期卵巢癌患者, 旨在比较 PDS 与 NACT 联合 IDS 两种治疗方案。最终发现两个治疗组之间的无进展生存期和总生存期没有明显差异, 与接受 PDS 的患者相比, NACT-IDS 组的患者在围术期更能从中获益, 此治疗方案不仅可以提高达到理想减瘤水平的概率, 还可以降低术后并发症和死亡率, 而且可能更安全[13]。有学者提出新辅助化疗后间歇性肿瘤减灭术与初始肿瘤细胞减灭术相比, R0 切除率更高, 生存结局更好[14]。SCORPION 试验[15]和(JCOG-0602)试验[16]报道, 与接受 PDS 的患者相比, 接受 NACT 的患者手术时间更短, 术中出血量更少, 治疗期间更少需要输血。德国组织的 TRUST 多中心前瞻性研究目前已完成入组, 旨在比较 PDS 和 NACT-IDS 两种治疗方式之间的预后差异, 期待该试验能提供真实且可靠的结果。

控制疾病发展、延长生存时间、改善生活质量是肿瘤治疗的根本目的。因此, NACT 对生存期的影响也是不可忽视的问题。迄今为止, 许多研究表明 NACT-IDS 及 PDS 两种治疗模式在改善晚期上皮性卵巢癌患者的无进展生存期及总生存期方面并无显著差异[13] [17] [18]。目前在临床上接受 NACT 的患者通常比接受 PDS 的患者年龄更大、肿瘤负荷更大、一般状况更差, 尽管许多研究者在 NACT 是否能改善患者总生存期方面看法不一, 但绝大多数试验结果及 Meta 都表明两种治疗方案在生存时间方面的差异不显著, 这表明对于无法立即进行 PDS 的患者来说 NACT 可能是一个更合理的替代方案。

无论是优选 PDS 还是 NACT, 术后残留病灶大小仍是能够直接影响患者生存结局的关键因素。几项研究结果均证明 NACT 能够提高理想减瘤率、降低术后并发症及死亡率[19]。2019 年, Bartels 等[20]学者发表的一项 Meta 分析结果表明, 与接受 NACT + IDS 的患者相比, 接受 PDS 患者中发生 Clavien-Dindo 分级 ≥ 3 级的术后并发症的概率更高; 与接受 PDS 的患者相比, 接受 NACT + IDS 的患者的手术时间更短, 术中失血更少, 平均入院时间显著缩短。目前各研究结果之间较相对一致的结论是 NACT 能够改善术后并发症及病死率、提高达到满意减瘤术的概率, 改善患者的术后生活质量。

在临床实践中, 针对无法耐受手术治疗或达到满意减瘤术的晚期 EOC 患者, 往往会选择通过新辅助化疗来改善患者病情, 缩小肿瘤病灶, 故无论在过去还是在未来, 晚期 EOC 患者都能从中获益。

3.3. NACT 的潜在风险

目前临床及研究中的 NACT 一般术前进行 3~4 个周期的含铂化疗。然而, 由于部分患者疾病程度比较重、肿瘤负担较大或者对化疗不敏感导致此类患者接受 3~4 周期的含铂化疗以后效果不明显或出现铂耐药, 因此新辅助化疗的周期数及其诱发铂耐药复发(是指自最后一次铂类药物治疗日期起未超过 6 个月就复发)一直是争论的话题。

牛星燕等[21]学者指出, 超过 3 个周期的新辅助化疗不仅不会改变肿瘤的可切除性, 反而可能会增加铂类耐药的风险。此外, 有研究表明随着新辅助化疗周期数的增加可能会导致总生存时间及无进展生存时间的缩短[22]。然而, 也有许多研究提示若超过 3~4 个周期的 NACT 更有助于实现理想减瘤术, 则不会影响患者的生存时间[23] [24] [25]。

NACT 诱发耐药性的原因可能跟以下相关: (1) 新辅助化疗后残留的癌细胞在 IDS 中容易被忽视, 可以成为未来铂类耐药复发的来源[26]。(2) 通过 NACT 首先启动化学药物去除肿瘤细胞, 化疗药物可能

会在肿瘤干细胞群中诱导化疗抵抗从而导致铂类耐药, 肿瘤细胞有更多的时间建立更多的耐药性[27]。(3) NACT 开始时肿瘤负荷较大, 由于血液供应不足, 较大的肿瘤可能得不到足够的化疗, 并产生铂耐药性或新的突变[28]。(4) NACT 可能会诱导肿瘤组织纤维化, IDS 很难实现理想减瘤的目标, 从而提高铂类耐药风险[29]。有几项研究表明接受 NACT 后 IDS 治疗的患者的铂类耐药率和复发率高于接受 PDS 后辅以化疗的患者[28]。

一线常规化疗药物被广泛应用在妇科肿瘤, 但耐药性往往阻碍了后续有效的治疗[30]。虽然新辅助化疗已经广泛用于治疗晚期卵巢癌患者, 在许多患者身上也发挥了积极的初始效应, 但新辅助化疗导致更多铂类耐药的可能性不容忽视。目前已有多篇文献报道 NACT 可能诱发铂类耐药、提高铂类耐药复发风险; 但令人惋惜的是, 至今没有一项随机对照试验或 Meta 分析证实新辅助化疗对铂类耐药的影响。

4. NACT 与靶向药物

4.1. NACT 与贝伐珠单抗

抗血管生成药物贝伐珠单抗是首个获批用于晚期卵巢癌的靶向药物。血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成的重要促进剂, 贝伐珠单抗是一种抗 VEGF 抗体, 在晚期卵巢癌中具有显著的抗癌活性[31]。ANTHALYA 研究共纳入了 95 例 FIGOIII 或 IV 期卵巢、输卵管或腹膜腺癌患者; 其中 58 例患者接受 4 个周期的 NACT + 3 个周期的贝伐珠单抗治疗(BCP 组), 37 例患者只接受 4 个周期的 NACT (CP 组), 4 个周期的 NACT 结束后两组患者接受 IDS 治疗; 在 BCP 组, 40 例患者接受了 IDS, 其中 85% 的患者(34 例)实现了肿瘤完全切除; 在 CP 组, 有 22 例患者接受了 IDS, 其中 86.4% (19 例)实现了肿瘤完全切除, BCP 组的完全切除率(58.6%)比 CP 组完全切除率(51.4%)更高; 在疗效方面 NACT 联合贝伐单抗提高了理想减瘤率, 也并没有增加毒性[32]。GEICO1205 研究纳入了 68 例患者, 随机分为 NACT + 贝伐珠单抗组和 NACT 组。NACT + 贝伐珠单抗组中 35 例患者(占 89%)接受了 IDS, NACT 组只有 33 例(占 67%)接受了 IDS; 这项研究结果表明两组间的理想减瘤率和无进展生存期无明显差异, NACT 组 ≥ 3 级不良事件比 NACT + 贝伐珠单抗组更常见(分别为 61%和 29%) [33]。尽管目前的几项研究结果表明 NACT 中加入贝伐珠单抗的安全性, 但目前 NACT 联合贝伐珠单抗的研究数据仍然较少, 期待更多的 RCT 试验评估 NACT 联合贝伐珠单抗的疗效、对手术效果的影响、不良反应等。

4.2. NACT 与 PARP 抑制剂

腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(poly(ADP-ribose)polymerase inhibitor, PARPi)目前已广泛应用于新诊断的晚期卵巢癌、铂敏感或复发性卵巢癌患者的维持治疗[34] [35]。多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 3 期试验 SOLO1 结果表明, 对于新诊断患者奥拉帕尼组的中位无进展生存期显著更长[36]。Gepar OLA 试验是一项多中心、前瞻性、随机、开放标签、非比较的 II 期试验, 旨在探究紫杉醇联合奥拉帕尼与紫杉醇联合卡铂的新辅助化疗对激素受体阴性且具有同源重组缺陷的乳腺癌患者的病理完全缓解率。奥拉帕尼和紫杉醇联合治疗组整体的病理完全缓解率为 55.1%, 而卡铂和紫杉醇组整体的病理完全缓解率为 48.6% [37]。PARP 抑制剂作为小分子靶向药物, 已经在卵巢癌治疗中进行了广泛的研究, 其维持治疗在晚期卵巢癌患者中已经显示出了令人欣慰的疗效, 但至今无一项前瞻性随机试验证明新辅助化疗联合 PARP 抑制剂治疗晚期卵巢癌的疗效及其对手术效果的影响, 期待更多的 RCT 试验研究 PARP 抑制剂联合 NACT 治疗晚期卵巢癌是否有助于提高理想减瘤率、延长患者生存时间。

5. 结语与展望

尽管许多研究证明切除所有肉眼可见的病灶(术中达到 R0 或 R1 水平)是决定患者生存时间的最关键

的因素。但不是所有晚期 EOC 患者确诊时都具备接受 PDS 的条件; 对于 FIGO 分期为 IV 期或 IIIc 期且有多种合并症的晚期卵巢癌患者, 有时难以实现满意的肿瘤减灭术, 可考虑采取 NACT-IDS 治疗模式。但选择 NACT-IDS 前应努力区分肿瘤病理类型, 以及判断患者是否能从中获益, 努力做到个体化治疗。众所周知, 化疗反应性是患者能否从 NACT 中获益的关键因素。卵巢癌具有高度异质性, 不同病理类型对 NACT 的反应性不一致, 故目前迫切需要新辅助化疗敏感性预测因子建立可靠且安全的化疗敏感性评估体系, 便于指导后续治疗方案。另外, 近年来 PARP 抑制剂、贝伐珠单抗及免疫检查点抑制剂等新型抗肿瘤药物不断涌现, 故需更多的大量本试验证明此类药物联合 NACT 能否改善 NACT 的疗效及反应性, 以便推进个体化治疗, 避免药物滥用。

参考文献

- [1] 单冬勇, 成树林, 马邨晨, 等. 上皮性卵巢癌血清中肿瘤标志物水平及其临床意义(英文) [J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(7): 1039-1049.
- [2] Saner, F.A.M., Ruggeri, G., Siegenthaler, F., Wampfler, J., Imboden, S. and Mueller, M.D. (2023) Change of Fagotti Score Is Associated with Outcome after Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **33**, 1595-1601. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004540>
- [3] 朱秀红, 毛翠玉, 张燕, 等. 卵巢癌新辅助化疗的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(11): 865-869.
- [4] 付小玲, 郭哲, 唐旭. 晚期卵巢癌新辅助化疗中应用紫杉醇联合铂类改良剂量密集型疗法对患者卵巢血流参数、肿瘤标志物水平、生存情况的影响[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(4): 686-688, 693.
- [5] Jakob, D., Schmoor, C., Reuten, R., Frevert, M.L., Dannehl, D., Jansen, L., Hermann, S., Jungmann, P., Hartkopf, A.D., Juhasz-Böss, I. and Taran, F.A. (2023) Characteristics, Treatment Patterns and Survival of International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IV Epithelial Ovarian Cancer—A Population-Based Study. *Cancers*, **15**, Article 5676. <https://doi.org/10.3390/cancers15235676>
- [6] 卢淮武, 叶栋栋, 吴斌, 等. 《2023 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(1): 58-67.
- [7] 袁航, 张师前, 李小平, 等. 晚期上皮性卵巢癌新辅助化疗指征的快速指南(2021 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(4): 444-448.
- [8] Griffiths, C.T. (1975) Surgical Resection of Tumor Bulk in the Primary Treatment of Ovarian Carcinoma. *National Cancer Institute Monograph*, **42**, 101-104.
- [9] Bryant, A., Hiu, S., Kunonga, P.T., Gajjar, K., Craig, D., Vale, L., Winter-Roach, B.A., Elattar, A. and Naik, R. (2022) Impact of Residual Disease as a Prognostic Factor for Survival in Women with Advanced Epithelial Ovarian Cancer after Primary Surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **9**, CD015048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015048.pub2>
- [10] 卢淮武, 许妙纯, 张钰豪, 等. 《2021 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第 1 版)》解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(4): 457-466.
- [11] Colombo, N., Sessa, C., Bois, A.D., Ledermann, J., McCluggage, W.G., McNeish, I., Morice, P., Pignata, S., Ray-Coquard, I., Vergote, I., Baert, T., Belaroussi, I., Dashora, A., Olbrecht, S., Planchamp, F., Querleu, D. and ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group (2019) ESMO-ESGO Consensus Conference Recommendations on Ovarian Cancer: Pathology and Molecular Biology, Early and Advanced Stages, Borderline Tumours and Recurrent Disease. *International Journal of Gynecological Cancer*, **29**, 728-760. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000308>
- [12] Armstrong, D.K., Alvarez, R.D., Bakkum-Gamez, J.N., Barroilhet, L., Behbakht, K., Berchuck, A., Chen, L.M., Cristea, M., DeRosa, M., Eisenhauer, E.L., Gershenson, D.M., Gray, H.J., Grisham, R., Hakam, A., Jain, A., Karam, A., Konecny, G.E., Leath, C., Liu, J., Mahdi, H., Eng, A.M., et al. (2021) Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 191-226. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>
- [13] Vergote, I., Tropé, C.G., Amant, F., Kristensen, G.B., Ehlen, T., Johnson, N., Verheijen, R.H., van der Burg, M.E., Lacave, A.J., Panici, P.B., Kenter, G.G., Casado, A., Mendiola, C., Coens, C., Verleye, L., Stuart, G.C., Pecorelli, S., Reed, N.S., European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group and NCIC Clinical Trials Group (2010) Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 943-953. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908806>
- [14] 王泽华, 蔡晶. 妇科肿瘤新辅助化疗: 用好则好用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(7): 673-676.

- [15] Fagotti, A., Ferrandina, G., Vizzielli, G., Fanfani, F., Gallotta, V., Chiantera, V., Costantini, B., Margariti, P.A., Gueli Alletti, S., Cosentino, F., Tortorella, L. and Scambia, G. (2016) Phase III Randomised Clinical Trial Comparing Primary Surgery versus Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer with High Tumour Load (SCORPION Trial): Final Analysis of Peri-Operative Outcome. *European Journal of Cancer*, **59**, 22-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.017>
- [16] Onda, T., Satoh, T., Saito, T., Kasamatsu, T., Nakanishi, T., Nakamura, K., Wakabayashi, M., Takehara, K., Saito, M., Ushijima, K., Kobayashi, H., Kawana, K., Yokota, H., Takano, M., Takeshima, N., Watanabe, Y., Yaegashi, N., Konishi, I., Kamura, T., Yoshikawa, H. and Japan Clinical Oncology Group (2016) Comparison of Treatment Invasiveness between Upfront Debulking Surgery versus Interval Debulking Surgery following Neoadjuvant Chemotherapy for Stage III/IV Ovarian, Tubal, and Peritoneal Cancers in a Phase III Randomised Trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *European Journal of Cancer*, **64**, 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.017>
- [17] Tzani, A.A., Iavazzo, C., Hadjivasilis, A., Tsouvali, H., Antoniou, G.A. and Antoniou, S.A. (2022) Neoadjuvant Chemotherapy versus Primary Debulking Surgery in FIGO Stage III and IV Epithelial Ovarian, Tubal or Peritoneal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology Reviews*, **16**, Article 10605. <https://doi.org/10.3389/or.2022.10605>
- [18] Coleridge, S.L., Bryant, A., Kehoe, S. and Morrison, J. (2021) Chemotherapy versus Surgery for Initial Treatment in Advanced Ovarian Epithelial Cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD005343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005343.pub5>
- [19] Coleridge, S.L., Bryant, A., Kehoe, S. and Morrison, J. (2021) Neoadjuvant Chemotherapy before Surgery versus Surgery Followed by Chemotherapy for Initial Treatment in Advanced Ovarian Epithelial Cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, CD005343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005343.pub6>
- [20] Bartels, H.C., Rogers, A.C., McSharry, V., McVey, R., Walsh, T., O'Brien, D., Boyd, W.D. and Brennan, D.J. (2019) A Meta-Analysis of Morbidity and Mortality in Primary Cytoreductive Surgery Compared to Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Malignancy. *Gynecologic Oncology*, **154**, 622-630. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.07.011>
- [21] 牛星燕, 张冬萍, 李飞霞, 等. 卵巢恶性肿瘤化疗研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(2): 125-128.
- [22] Coad, C.A., Dondi, G., Ravegnini, G., Di Costanzo, S., Tesi, M., Fiuzzi, E., Di Stanislao, M., Giunchi, S., Zamagni, C., Bovicelli, A., Hrelia, P., Angelini, S., De Iaco, P. and Perrone, A.M. (2023) Optimal Number of Neoadjuvant Chemotherapy Cycles Prior to Interval Debulking Surgery in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Progression-Free Survival and Overall Survival. *Journal of Gynecologic Oncology*, **34**, e82. <https://doi.org/10.3802/jgo.2023.34.e82>
- [23] Marchetti, C., Rosati, A., De Felice, F., Boccia, S.M., Vertechy, L., Pavone, M., Palluzzi, E., Scambia, G. and Fagotti, A. (2021) Optimizing the Number of Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma: A Propensity-Score Matching Analysis. *Gynecologic Oncology*, **163**, 29-35. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.07.025>
- [24] Kumari, A., Thakur, M., Saha, S.C., Suri, V., Prasad, G.R.V., Patel, F.D. and Radhika, S. (2021) To Compare the Optimal Cytoreduction Rate in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Stage III/IV after 3 versus 6 Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **41**, 616-620. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1787967>
- [25] Perrone, A.M., Coad, C.A., Ravegnini, G., De Leo, A., Damiano, G., De Crescenzo, E., Tesi, M., Di Costanzo, S., Genovesi, L., Rubino, D., Zamagni, C. and De Iaco, P. (2023) Post-Operative Residual Disease and Number of Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, **33**, 1270-1278. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004249>
- [26] Pieterse, Z., Amaya-Padilla, M.A., Singomat, T., Binju, M., Madjid, B.D., Yu, Y. and Kaur, P. (2019) Ovarian Cancer Stem Cells and Their Role in Drug Resistance. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **106**, 117-126. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.11.012>
- [27] Leary, A., Cowan, R., Chi, D., Kehoe, S. and Nankivell, M. (2016) Primary Surgery or Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: The Debate Continues... *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **35**, 153-162. https://doi.org/10.1200/EDBK_160624
- [28] Liu, J., Jiao, X. and Gao, Q. (2020) Neoadjuvant Chemotherapy-Related Platinum Resistance in Ovarian Cancer. *Drug Discovery Today*, **25**, 1232-1238. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.04.015>
- [29] Vergote, I., Amant, F., Kristensen, G., Ehlen, T., Reed, N.S. and Casado, A. (2011) Primary Surgery or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer. *European Journal of Cancer*, **47**, S88-S92. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(11\)70152-6](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(11)70152-6)
- [30] Wu, J., Zhou, T., Wang, Y., Jiang, Y. and Wang, Y. (2021) Mechanisms and Advances in Anti-Ovarian Cancer with Natural Plants Component. *Molecules*, **26**, Article 5949. <https://doi.org/10.3390/molecules26195949>

- [31] Margioulas-Siarkou, C., Petousis, S., Papanikolaou, A., Gullo, G., Margioulas-Siarkou, G., Laganà, A.S., Dinas, K. and Guyon, F. (2022) Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced-Stage Ovarian Cancer—State of the Art. *Przeegląd Menopauzalny*, **21**, 272-275. <https://doi.org/10.5114/pm.2022.124018>
- [32] Rouzier, R., Gouy, S., Selle, F., Lambaudie, E., Floquet, A., Fourchette, V., Pomel, C., Colombo, P.E., Kalbacher, E., Martin-Francoise, S., Fauvet, R., Follana, P., Lesoin, A., Lecuru, F., Ghazi, Y., Dupin, J., Chereau, E., Zohar, S., Cottu, P. and Joly, F. (2017) Efficacy and Safety of Bevacizumab-Containing Neoadjuvant Therapy followed by Interval Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer: Results from the ANTHALYA Trial. *European Journal of Cancer*, **70**, 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.036>
- [33] Garcia Garcia, Y., de Juan Ferré, A., Mendiola, C., Barretina-Ginesta, M.P., Gaba Garcia, L., Santaballa Bertrán, A., Bover Barcelo, I., Gil-Martin, M., Manzano, A., Rubio Pérez, M.J., Romeo Marin, M., Arqueros Núñez, C., García-Martínez, E. and Gonzalez Martin, A. (2019) Efficacy and Safety Results from GEICO 1205, a Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with or without Bevacizumab for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **29**, 1050-1056. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000256>
- [34] Nag, S., Aggarwal, S., Rauthan, A. and Warriar, N. (2022) Maintenance Therapy for Newly Diagnosed Epithelial Ovarian Cancer—A Review. *Journal of Ovarian Research*, **15**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01020-1>
- [35] Goh, J.C.H., Gourley, C., Tan, D.S.P., Nogueira-Rodrigues, A., Elghazaly, H., Edy Pierre, M., Giornelli, G., Kim, B.G., Morales-Vasquez, F. and Tyulyandina, A. (2022) Optimizing Treatment Selection and Sequencing Decisions for First-Line Maintenance Therapy of Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology Reports*, **42**, Article ID: 101028. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.101028>
- [36] Banerjee, S., Moore, K.N., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B.G., Oaknin, A., Friedlander, M., Lisyanskaya, A., Floquet, A., Leary, A., Sonke, G.S., Gourley, C., Oza, A., González-Martín, A., Aghajanian, C., Bradley, W.H., Holmes, E., Lowe, E.S. and Di Silvestro, P. (2021) Maintenance Olaparib for Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-Year Follow-Up of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 1721-1731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00531-3)
- [37] Fasching, P.A., Link, T., Hauke, J., Seither, F., Jackisch, C., Klare, P., Schmatloch, S., Hanusch, C., Huober, J., Stefek, A., Seiler, S., Schmitt, W.D., Uleer, C., Doering, G., Rhiem, K., Schneeweiss, A., Engels, K., Denkert, C., Schmutzler, R.K., Hahnen, E., German Breast Group and Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Breast (2021) Neoadjuvant Paclitaxel/Olaparib in Comparison to Paclitaxel/Carboplatinum in Patients with HER2-Negative Breast Cancer and Homologous Recombination Deficiency (GeparOLA Study). *Annals of Oncology*, **32**, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.471>