

晚期卵巢癌新辅助化疗的研究进展

太吾斯耶·阿不都拉, 阿比达·阿布都卡德尔*

新疆医科大学第一附属医院妇产科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月27日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年2月27日

摘要

新辅助化疗在晚期卵巢癌患者的临床治疗中具有重要作用, 由于新辅助化疗可缩小肿瘤病灶范围, 以减少手术的难度, 为手术达到满意减瘤创造条件, 且术后并发症发生率低, 住院时间缩短, 故新辅助化疗已逐渐成为患者能接受的一线治疗方案。但其实施前的评估、最佳化疗周期、最佳IDS实施时机、联合靶向治疗效果、铂耐药及预后问题还存在诸多争议及不确定因素, 需进行更多的科学研究, 明确进行新辅助化疗的可行性及安全性, 为患者的临床治疗提供可靠的依据, 改善患者生存预后。

关键词

晚期卵巢癌, 新辅助化疗, 晚期卵巢癌减瘤术

Research Progress of Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer

Taiwusiye Abudula, Abida Abudukadeer*

Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 27th, 2024; accepted: Feb. 21st, 2024; published: Feb. 27th, 2024

Abstract

Neoadjuvant chemotherapy plays an important role in the clinical treatment of patients with advanced ovarian cancer. Because neoadjuvant chemotherapy can reduce the scope of tumor lesions, reduce the difficulty of surgery, and create conditions for satisfactory tumor reduction, with low

*通讯作者。

文章引用: 太吾斯耶·阿不都拉, 阿比达·阿布都卡德尔. 晚期卵巢癌新辅助化疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3648-3655. DOI: 10.12677/acm.2024.142509

incidence of postoperative complications and shorter hospital stay, neoadjuvant chemotherapy has gradually become the first-line treatment for patients. However, there are still many controversies and uncertain factors in the evaluation before implementation, the best chemotherapy cycle, the best implementation time of IDS, the effect of combined targeted therapy, platinum resistance and prognosis. More scientific research is needed to clarify the feasibility and safety of neoadjuvant chemotherapy, so as to provide reliable basis for the clinical treatment of patients and improve the survival and prognosis of patients.

Keywords

Advanced Ovarian Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer

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

随着我国人口老龄化进一步加剧, 卵巢癌的发病率逐年增加, 且患者的发病年龄呈现年轻化的趋势。而在发达国家, 卵巢癌的死亡率居于榜首位置[1], 很遗憾的是卵巢癌无特殊的临床表现, 由于卵巢位于盆腔深部, 故 75% 的初次确诊为卵巢癌者就已处于晚期, 即国际妇产科联合会(FIGO)将其定义为 III 期和 IV 期的患者, 有部分患者肿瘤负荷大, 存在广泛的盆腹腔转移病灶, 合并大量胸腹水, 因此仅有 42% 的晚期卵巢癌患者能达到满意的减瘤术[2]。此外, 对高龄、合并有多种慢性疾病, 身体状态差等有围术期高风险无法耐受初始肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)的患者, 可先给予一定疗程的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT), 再行间歇性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS), 与接受 PDS 后辅助化疗的患者相比, 最佳切除率, 总生存期(overall survival, OS), 无进展生(progression free survival, PFS)更高, 感染和 28 天内死亡的发生率较低, 因此获得更好的生活质量[3]。近年来, NACT + IDS 在晚期卵巢癌患者治疗中的应用引发不少学者的广泛关注, 虽然 NACT + IDS 在晚期卵巢癌患者的治疗中可能存在某些优势, 但新辅助化疗具体实施存在一定的争议。

2. 卵巢癌的新辅助化疗

目前, 卵巢癌的标准治疗方案仍然是先行 PDS, 并术后结合以铂类药物为基础的化疗。然而, 近年来出现了一种先行化疗后再进行间歇性肿瘤细胞减灭术的治疗策略, 其目的是于术前减小肿瘤体积, 减轻肿瘤与周围组织的粘连。大型的随机对照实验 CHORUS [4]表明, NACT-IDS 方案在治疗效果上并不比 PDS 差。虽然 NACT-IDS 组与 PDS 组在 OS 和 PFS 方面无统计学意义, 但 NACT-IDS 组的生存情况并没有降低。因此, 当患者不能进行 PDS 时, 可以先行新辅助化疗作为一种选择。

2.1. 新辅助化疗实施前评估

目前, NACT 在临床上的应用已比较普遍, 对于无法行满意的肿瘤细胞减灭术(optimal primary cytoreductive surgery, OPCS)的患者来说, 成为了一种不可或缺的治疗选择。在我国, 晚期卵巢癌患者中采用 NACT + IDS 的比例约为 45%~65% [5], 而在美国的比例约为 20%~60% [6]。在实施 NACT 之前, 选择最合适的患者是一个至关重要的环节, 但目前没有统一的选择标准, 故需要辅助影像学、血清肿瘤标

记物等检查评估到位尤为重要。

2.1.1. 影像学

CT 检查价格不高, 重复性高, 可动态观察病灶与血管及周围组织间的关系, 可准确定位大网膜的转移, 脏器转移及腹膜淋巴转移病灶[7], 因此在卵巢癌诊断及复查方面广泛应用[8]。Suidan 等[9], 以 CT 及 CA125 为基础, 针对影响卵巢癌 OPCS 的因素, 研究人员构建了一个评分模型, 根据评分标准, 若评分 ≥ 3 分的患者, 应建议优先行 NACT。徐丽萍等[10]基于该评分模型对青岛大学医学院附属医院的 98 例患者进行了回顾分析, 研究结果显示, 评分越高, 满意肿瘤减灭术的发生率就越低, 即可以考虑先行 NACT。

肿瘤代谢变化常先于形态学变化, 而传统的 CT 对此诊断价值有限, 故出现了 PET-CT 弥补此盲区, 并可发现大于 5 mm 的微小病灶, 在诊断早期卵巢癌方面有明显优势且能够早期发现肿瘤对治疗的无反应状态, 因此能减少无效治疗。

2.1.2. 腹腔镜探查

目前腹腔镜技术越来越成熟, 对于决定先行 PDS 还是 NACT 有临床价值。Vergote 首次提出使用腹腔镜探查来决定是直接进行 PDS 还是先行 NACT 的问题。之后, Fagotti [11]等学者提出了 Fagotti 评分来高度预测腹腔镜下肿瘤可切除性后, 卵巢癌的减瘤满意度明显增加。最近一项研究表明[12], 新辅助化疗后 Fagotti 评分下降超过 2 分的女性存活时间显著更长。后来作者进一步提出了基于腹腔镜的评分系统——预测指数评分(Predictive Index Value, PIV)的概念。当预测指数评分 ≤ 8 分时, 优先选择进行 PDS; 当评分 > 8 分时, 准确度为 75%, 未能达到 OPCS 的预测值接近 100%, 此时优先选择进行新辅助化疗。在国内, 张盛苗[13]等人进行了回顾性分析, 纳入了 56 例晚期上皮性卵巢癌患者均经腹腔镜下探查诊断。通过总结既往研究成果并结合临床经验, 他们提出了经腹腔镜下评估后行 NACT 的绝对适应症和相对适应症。绝对适应症包括: 临床 IV 期(无胸腔积液)、肝门、肠系膜上动脉等转移病灶无法切除者以及弥漫性腹膜转移。相对适应症包括: 转移病灶总量估计 1000 g、存在大块腹膜转移灶、大量腹水以及 WHO 体能状态达到 2 或 3 级。如果患者满足相对适应症中的任意两项, 则可以接受新辅助化疗。

由此可见腹腔镜检查可帮助医生制定个体化的治疗方案, 并避免进行不必要的开腹手术。但术后穿刺孔可能会造成肿瘤的种植或转移, 手术还存在麻醉风险, 引起器官损伤, 切口感染等并发症, 故为了更好地了解其真实价值和局限性, 更多的前瞻性临床研究是必要的。

2.1.3. 肿瘤标志物

血清肿瘤标记物因获取标本简单且创伤较轻, 在卵巢癌患者临床诊断和治疗效果及术后复发等方面发挥着重要作用。对于接受 NACT 的患者, 预测合适的化疗周期及 IDS 手术时机的简单易行的策略, 从而避免过度新辅助化疗。

CA125 在癌变的卵巢上皮细胞中高表达, 广泛应用于卵巢癌的诊断[14]。对于 NACT 后的 OPCS 的预测也有重要意义。美国的研究认为, IDS 前 CA125 水平恢复正常是满意减瘤手术的准确预测因子[15]。而日本的研究指出, IDS 前 CA125 水平小于 20 U/mL 是满意 IDS 的独立预测因素[16]。法国的研究认为, 第三次 NACT 后的 CA125 水平小于 75 U/mL 是预测最佳 IDS 的唯一显著因素, 且 IDS 术前 CA125 < 75 U/mL 的患者比 CA125 > 75 U/mL 的患者存活率更高[17]。我国李胜霞[18]等认为, 对于晚期上皮性卵巢癌患者, 第三次 NACT 后 CA125 水平 < 34 U/mL 可成为实施 IDS 的潜在预测因子。

刘超敏等[19]认为 HE4 的敏感性及其特异性更高于 CA125, 在卵巢癌的早期诊断, 预后评估及复发等方面更理想。由此 CA125 联合 HE4 更有助于预测新辅助化疗后最佳的满意减瘤手术时机。

仅凭肿瘤标志物预测满意减瘤有其局限性, 指南中明确说明仅将其作为特殊情况下的诊断方法的替代选择, 而不是首要选择。

2.1.4. 腹水穿刺细胞学检查

大多数晚期卵巢癌患者伴有癌性腹水, 其中含有大量脱落的癌细胞。针对此类患者, 腹水细胞学检查是一种更有优势的方法。这样可以避免额外的取材操作、费用和相关风险。一项[20]研究对年龄 ≥ 51 岁且进行腹水细胞学检查的 551 名患者进行了评估, 发现在已确诊为卵巢癌的 155 例患者中, 细胞学检查显示为恶性细胞(真阳性)的有 125 例, 细胞学检查显示为阴性(假阴性)的有 30 例。在该研究中, 卵巢癌腹水细胞学诊断的敏感度为 80.6%, 特异度和阳性预测值均为 100%, 阴性预测值为 16.7%。此外, 该研究还对 79 例卵巢癌患者的腹水细胞学检查进行了免疫细胞化学染色, 发现其中 75 例(94.9%)具有提示卵巢起源的免疫标记特征。因此, 对于绝经后年龄 ≥ 51 岁的女性, 结合腹水细胞学和免疫细胞化学染色可以提高卵巢癌的诊断准确性, 满足新辅助化疗前的诊断需求。NCCN 指南推荐[21]: 腹水细胞学结合 CA125/CEA 比值 > 25 可用于晚期卵巢癌患者 NACT 前的诊断, 但前提是在不能进行活检等特殊情况下。

2.1.5. Mayo 分类算法

Mayo 分类算法是一种新的、基于循证医学证据的可靠算法, 可识别高风险并发症的晚期卵巢癌患者。该算法经过了一个独立的、多中心的国家数据库中 1777 名接受晚期卵巢癌手术的患者验证[22], 并提出了筛选 PDS 后可能发生严重并发症和死亡风险较高的“高风险”患者的标准[23]。这些标准包括: 白蛋白 $< 3.5 \text{ g/dL}$, 年龄 ≥ 80 岁或 75~79 岁且具备以下任一项危险因素(肿瘤患者体能状况 ECOG 评分 > 1 、美国麻醉医师协会 ASA 评分为 3~4、FIGO IV 期或可能需要进行复杂手术)。这些标准可以帮助医生评估患者的手术风险, 并在需要时进行更加谨慎的手术决策。总体而言, Mayo 分类算法作为一种数据分析工具, 为识别高风险并发症的卵巢癌患者提供了一种有效的筛选方法, 但在具体应用时需要谨慎考虑患者的情况, 并结合其他临床指标和实践经验进行综合评估。

2.1.6. 肿瘤生物学特性

BRCA1/2 是与 DNA 修复相关的重要基因, 其基因突变使细胞对 DNA 损伤的修复能力下降, 增加了遗传不稳定性的风险, 与肿瘤分期及淋巴结转移情况也显著相关。BRCA1/2 基因突变使得细胞对 DNA 损伤的修复能力下降, 增加了遗传不稳定性的风险。女性终生患卵巢癌的风险一般为 1%~2%。而携带 BRCA1 基因突变的女性终生患病风险极高, 约为 59%, 携带 BRCA2 基因突变的女性终生患病风险约为 16.5% [24]。研究表明[25], 携带 BRCA1/2 基因突变的晚期上皮性卵巢癌患者对化疗更敏感, 并且能够从化疗联合 PARP 抑制剂等更积极的治疗中获益, 从而提高卵巢癌患者的预后。对于 BRCA1/2 携带者, 如果对 PDS 的减瘤效果不确定或广泛手术风险很高, 可能更适合选择新辅助化疗。基于以往的研究结果, 我们可以将 BRCA1/2 基因突变作为选择手术时机的依据, 从而为实施新辅助化疗前的评估提供新思路。需要注意的是, 以上数据仅供参考, 具体的患病风险和治疗策略还需根据患者情况进行综合评估和个体化决策。

3. 新辅助化疗的热点

3.1. 铂耐药

铂类化疗是晚期卵巢癌的常用治疗方法, 随着新辅助化疗的广泛应用, 它是否能增加患者对铂类的耐药, 已成为近来关注的热点。Rauh 等[26]研究比较了 PDS 组与 NACT + IDS 组患者对化疗药物的反应。结果提示, 对于初次化疗使用铂类药物的患者, PDS 组与 NACT + IDS 组之间的耐药率无差异; 对复发

性卵巢癌患者再次使用铂类药物化疗时, NACT-IDS 组的耐药率明显高于 PDS 组, 有统计学意义。由此对复发性卵巢癌再次接受铂类为基础的化疗的患者, NACT 增加了铂耐药性的风险。对铂耐药的原因目前没有统一说法。张杰等[27]研究认为, 铂类的耐药可能是因为新辅助化疗会改变 BRAC2 基因突变的状态, 从而获得铂类抵抗。有些研究者发现[28] TP53 基因二次突变是导致铂类耐药的重要原因。有假说叫“紫杉醇的双刃剑效应”[29], 即紫杉醇在通过细胞毒作用清除肿瘤细胞时, 也会导致肿瘤细胞产生或增强其对化疗药物的耐药性。成莉等[30]的研究分析显示, 若总化疗周期数大于 6, 会增加铂类耐药的风险。因此不管耐药的原因如何, 过量 NACT 疗程可能导致肿瘤细胞耐药, 从而引起病情进展复发。虽然许多研究表明新辅助化疗会增加铂耐药风险, 但不能忽视新辅助化疗的优势, 需在临床中综合的评估。

3.2. 靶向治疗

由于 NACT 增加了铂耐药的风险, 故针对于铂耐药患者的维持治疗必然成为热点。对于 FIGO II 期及以上的晚期卵巢癌患者, 在初始治疗结束且获得临床缓解后, 开始维持治疗, 以最大程度地延长无疾病进展期。目前的靶向药物主要有贝伐珠单抗, 多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂, 叶酸受体抑制剂。

卵巢癌中血管内皮生长因子(VEGF)高表达, 而贝伐珠单抗即抗血管内皮生长因子抗体, 在联合化疗和化疗后的维持治疗中进行了广泛探索并应用于临床。Robert 等[31]发现, 在紫杉醇和卡铂联合化疗中添加贝伐珠单抗可能对铂敏感性复发性卵巢癌患者的总体生存率有积极影响。此外, 它显著提高无进展生存期。基于这些研究结果, 2018 年 NCCN 指南推荐将贝伐单抗用于一线化疗后的维持治疗, 也可用于复发患者的治疗。由于贝伐珠单抗会引起切口愈合不良, 因此指南中提出肿瘤细胞减灭术前需停用 6 周[32]。贝伐珠单抗也会导致其他严重并发症, 如消化道大出血、胃肠道穿孔等, 故有胃肠道侵犯或肠梗阻征象的病人应避免联合贝伐珠单抗。虽然靶向治疗联合新辅助化疗可能促进卵巢癌治疗方法的革新, 但还存在着很多问题, 仍需更深入的研究。

PARP 抑制剂被视为卵巢癌治疗的新希望, 尤其对同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)患者, PARP 抑制剂具有良好的抗肿瘤活性, 而且不会诱导铂耐药。有项随机临床试验发现[33], 无论术后残留病灶或生物标志物状态如何, 尼拉帕尼维持治疗延长了初次确诊为晚期卵巢癌患者的 PFS, III 期试验数据显示[34], 与贝伐珠单抗单药治疗相比, 尼拉帕尼和贝伐珠单抗联合治疗对 HRD 阳性患者有显著益处, 故可将尼拉帕尼单药治疗作为广大晚期卵巢癌患者群体一线铂类化疗后的标准治疗, 使得患者最大程度地从减瘤手术和术后化疗中获益, 从而改善患者的预后。

3.3. 化疗周期

根据 NCCN 指南的建议, 新辅助化疗及 IDS 后辅助化疗总疗程数应不少于 6 疗程, 新辅助化疗不超过 4 疗程, IDS 之后辅助化疗应至少为 3 疗程。对于经过 3~4 个疗程新辅助化疗后疾病缓解的患者, 可选择行 IDS, 而对于疾病稳定的患者, 可立即行 IDS, 也可继续化疗到 6 疗程再行 IDS, 新辅助化疗疾病进展者不适合 IDS。有研究表明[35], 在 IDS 之前, NACT 治疗超过 3 个周期与总生存期较差相关。但也有研究[36], 在标准的 3~4 个周期的 NACT 后进行 IDS 的晚期上皮性卵巢癌患者的生存结局与延长化疗之间没有显著差异。

有一些研究结果对于化疗周期与晚期卵巢癌患者预后的关系提出了不同的看法。一方面, 一些研究[37]发现更多的化疗周期可以提高患者的满意缩瘤率并延长生存期。然而, 另一些研究得出了不同的结论。Kang [38]等人提出, 化疗周期的数目并不会影响卵巢癌患者的生存期。而 Loizzi [39]等人的研究结果显示, 无论接受大于或小于等于 3 个新辅助化疗周期, 满意缩瘤率、化疗敏感性以及患者预后方面, 并没

有统计学上的显著差异。最新的回顾性研究表明[40], 如果实现 OPCS, 增加新辅助化疗周期的数量不会使患者预后恶化。然而, 对于接受 NACT 的患者来说, 实现 OPCS 比手术时机更重要。因此, 如化疗后病情明显缓解或疾病稳定, 应考虑进行手术治疗, 根据既往的研究结果, 进行 2~4 周期化疗后行间歇性减瘤术是安全可行的, 但目前对最佳化疗周期无统一规范, 需要行更广泛的研究来明确。

4. 新辅助化疗对预后的影响

新辅助化疗在晚期卵巢癌患者中的应用仍存在争议。一些试验显示, NACT + IDS 与 PDS 相比, 生存结局相当(EORTC、CHORUS、SCORPION 试验)[4][41], NACT 期间静脉血栓发生率大幅增高, 从而引起一系列并发症[42]。而回顾性研究表明, NACT + IDS 在 OS 和 PFS 方面不逊于 PDS 联合术后辅助化疗, 并且围手术期的并发症和死亡率较低[41]。在美国和日本, NACT 的应用量都有所增加, 并且晚期卵巢癌患者的 OS 也有所延长。

总体而言, NACT 对于那些身体状况较差、不能耐受手术或 PDS 无法实现完全切除的晚期卵巢癌患者来说, 提供了新的治疗希望。然而, 关于 NACT 对于远期生存时间的影响, 在循证医学证据和大多数研究中仍存在争议。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., et al. (2021) Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview. *International Journal of Cancer*, **149**, 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- [2] Kessous, R., Laskov, I., Abitbol, J., et al. (2017) Clinical Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **144**, 474-479. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.017>
- [3] Fagotti, A., Ferrandina, G., Vizzielli, G., et al. (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>
- [4] Kehoe, S., Hook, J., Nankivell, M., et al. (2015) Primary Chemotherapy versus Primary Surgery for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (CHORUS): An Open-Label, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **386**, 249-257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6)
- [5] 王登凤, 张国楠, 彭春蓉, 等. 晚期卵巢上皮性癌患者 NACT+IDS 治疗模式的预后获益及影响因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(6): 385-392.
- [6] Melamed, A., Hinchcliff, E.M., Clemmer, J.T., et al. (2016) Trends in the Use of Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer in the United States. *Gynecologic Oncology*, **143**, 236-240. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.09.002>
- [7] 张静柳, 黄俊, 吴歆华. CT 联合 CA125 检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(9): 1290-1292.
- [8] Phillips, A., Singh, K., Pounds, R., et al. (2017) Predictive Value of the Age-Adjusted Charlston Co-Morbidity Index on Peri-Operative Complications, Adjuvant Chemotherapy Usage and Survival in Patients Undergoing Debulking Surgery after Neo-Adjuvant Chemotherapy for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **37**, 1070-1075. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1324413>
- [9] Suidan, R.S., Ramirez, P.T., Sarasohn, D.M., et al. (2017) A Multicenter Assessment of the Ability of Preoperative Computed Tomography Scan and CA-125 to Predict Gross Residual Disease at Primary Debulking for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **145**, 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.020>
- [10] 徐丽萍, 毛竹青, 陈爱平, 等. CT 联合血清 CA125 水平评估卵巢癌行初次理想肿瘤细胞减灭术的临床价值[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(3): 537-540.
- [11] Fagotti, A., Ferrandina, G., Fanfani, F., et al. (2006) A Laparoscopy-Based Score to Predict Surgical Outcome in Patients with Advanced Ovarian Carcinoma: A Pilot Study. *Annals of Surgical Oncology*, **13**, 1156-1161. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.08.021>
- [12] 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 Gy-*

- necological Cancer*, **33**, 1595-1601. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004540>
- [13] 张盛苗, 夏宝国, 楚蔚昕, 栾少红, 王丽, 聂小倩, 陈龙. 腹腔镜在晚期上皮性卵巢癌诊治中的价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 114-118.
- [14] 郭融, 蔡钰峰, 王茂淮, 张慧娟. 血清学 CA724、CA125 检测联合 ROMA 值在卵巢癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 168-171+175.
- [15] Machida, H., Tokunaga, H., Matsuo, K., *et al.* (2020) Survival Outcome and Perioperative Complication Related to Neoadjuvant Chemotherapy with Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, **46**, 868-875. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.11.520>
- [16] Mahdi, H., Maurer, K.A., Nutter, B., *et al.* (2015) The Impact of Percent Reduction in CA-125 Levels on Prediction of the Extent of Interval Cytoreduction and Outcome in Patients with Advanced-Stage Cancer of Mullerian Origin Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *International Journal of Gynecological Cancer*, **25**, 823-829. <https://doi.org/10.1097/JGC.0000000000000434>
- [17] Pelissier, A., Bonneau, C., Chéreau, E., *et al.* (2014) CA125 Kinetic Parameters Predict Optimal Cytoreduction in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, **135**, 542-546. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.005>
- [18] 李胜霞, 朱晨辰, 张安娜, 等. CA125 动力学变化预测新辅助化疗晚期卵巢癌患者满意减瘤临床分析[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(10): 745-750.
- [19] 刘超敏, 王涛. 卵巢癌的生物标志物 CA125 和 HE4 研究进展[J]. 甘肃医药, 2019, 38(5): 395-397.
- [20] Baransi, S., Michaan, N., Gortzak-Uzan, L., *et al.* (2020) The Accuracy of Ascites Cytology in Diagnosis of Advanced Ovarian Cancer in Postmenopausal Women Prior to Neoadjuvant Chemotherapy. *Menopause (New York, N.Y.)*, **27**, 771-775. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001534>
- [21] Wright, A.A., Bohlke, K., Armstrong, D.K., *et al.* (2016) Neoadjuvant Chemo-Therapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3460-3473. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.6907>
- [22] Narasimhulu, D.M., Kumar, A., Weaver, A.L., *et al.* (2020) Less Guessing, More Evidence in Identifying Patients Least Fit for Cytoreductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer: A Triage Algorithm to Individualize Surgical Management. *Gynecologic Oncology*, **157**, 572-577. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.03.024>
- [23] Narasimhulu, D.M., Kumar, A., Weaver, A.L., *et al.* (2019) Using an Evidence-Based Triage Algorithm to Reduce 90-Day Mortality after Primary Debulking Surgery for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **155**, 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.08.004>
- [24] Mavaddat, N., Peock, S., Frost, D., *et al.* (2013) Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **105**, 812-822. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt095>
- [25] Gorodnova, T., Sokolenko, A., Ni, V., *et al.* (2019) BRCA1-Associated and Sporadic Ovarian Carcinomas: Outcomes of Primary Cytoreductive Surgery or Neoadjuvant Chemotherapy. *International Journal of Gynecological Cancer*, **29**, 779-786. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000175>
- [26] Rauh-Hain, J.A., Nitschmann, C.C., Worley, M.J., *et al.* (2013) Platinum Resistance after Neoadjuvant Chemotherapy Compared to Primary Surgery in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecologic Oncology*, **129**, 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.01.009>
- [27] 张杰. BRCA2 关键结构域突变与卵巢癌新辅助化疗获得性铂类耐药的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
- [28] Zhang, G.N., Liu, H., Huang, J.M., *et al.* (2014) TP53 K351N Mutation-Associated Platinum Resistance after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Advanced Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **132**(3): 752-757. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.028>
- [29] 张国楠, 朱熠, 黄建鸣. 紫杉醇在上皮性卵巢癌化疗中的双刃剑效应与对策思考[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(1): 21-24.
- [30] 成莉, 李琳, 邢辉. 首次肿瘤细胞减灭术与新辅助化疗后间隔性肿瘤细胞减灭术治疗 III 和 IV 期卵巢癌患者后其对铂类药物耐药性及生存期的影响[J]. 中国全科医学, 2014, 17(9): 1021-1025.
- [31] Coleman, R.L., *et al.* (2017) Bevacizumab and Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy and Secondary Cytoreduction in Recurrent, Platinum-Sensitive Ovarian Cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study GOG-0213): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 779-791. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30279-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30279-6)
- [32] 卢淮武, 林仲秋. 《2018NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南》解读[J]. 中国实用妇科与产

科杂志, 2018, 34(5): 526-536.

- [33] Li, N., Zhu, J., Yin, R., Wang, J., Pan, L., Kong, B., Zheng, H., Liu, J., Wu, X., Wang, L., Huang, Y., Wang, K., Zou, D., Zhao, H., Wang, C., Lu, W., Lin, A., Lou, G., Li, G., Qu, P., Yang, H., Zhang, Y., Cai, H., Pan, Y., Hao, M., Liu, Z., Cui, H., Yang, Y., Yao, S., Zhen, X., Hang, W., Hou, J., Wang, J. and Wu, L. (2023) Treatment with Niraparib Maintenance Therapy in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **9**, 1230-1237. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2283>
- [34] Harter, P., Mouret-Reynier, M.A., Pignata, S., Cropet, C., González-Martín, A., Bogner, G., Fujiwara, K., Vergote, I., Colombo, N., Nøttrup, T.J., Floquet, A., El-Balat, A., Scambia, G., Guerra Alia, E.M., Fabbro, M., Schmalfeldt, B., Hardy-Bessard, A.C., Runnebaum, I., Pujade-Lauraine, E. and Ray-Coquard, I. (2022) Efficacy of Maintenance Olaparib plus Bevacizumab According to Clinical Risk in Patients with Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer in the Phase III PAOLA-1/ENGOT-Ov25 Trial. *Gynecologic Oncology*, **164**, 254-264. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.016>
- [35] Yoneoka, Y., Ishikawa, M., Uehara, T., Shimizu, H., Uno, M., Murakami, T. and Kato T. (2019) Treatment Strategies for Patients with Advanced Ovarian Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy: Interval Debulking Surgery or Additional Chemotherapy? *Journal of Gynecologic Oncology*, **30**, e81. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e81>
- [36] Yao, S.E., Tripcony, L., Sanday, K., *et al.* (2020) Survival Outcomes after Delayed Cytoreduction Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **30**, 1935-1942. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001658>
- [37] Stoeckle, E., Bourdarias, L., Guyon, F., *et al.* (2014) Progress in Survival Outcomes in Patients with Advanced Ovarian Cancer Treated by Neo-Adjuvant Platinum/Taxane-Based Chemotherapy and Late Interval Debulking Surgery. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 629-636. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3278-x>
- [38] Kang, S. and Nam, B.H. (2009) Does Neoadjuvant Chemotherapy Increase Optimal Cytoreduction Rate in Advanced Ovarian Cancer? Meta-Analysis of 21 Studies. *Annals of Surgical Oncology*, **16**, 2315-2320. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0558-6>
- [39] Loizzi, V., Cormio, G., Resta, L., *et al.* (2005) Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: A Case-Control Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, **15**, 217-223. <https://doi.org/10.1136/ijgc-00009577-200503000-00005>
- [40] Perrone, A.M., Coadia, C.A., Ravegnini, G., De Leo, A., Damiano, G., De Crescenzo, E., Tesei, 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>
- [41] Vergote, I., Tropé, C.G., Amant, F., *et al.* (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>
- [42] Basaran, D., Boerner, T., Suhner, J., Sassine, D., Liu, Y., Grisham, R.N., Tew, W.P., Gardner, G.J., Zivanovic, O., Sonoda, Y., Long Roche, K., Chi, D.S., Abu-Rustum, N.R., Soff, G.A. and Jewell, E.L. (2021) Risk of Venous Thromboembolism in Ovarian Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, **163**, 36-40. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.07.030>