

晚期卵巢癌初始治疗结局及影响因素： 基于 453 例患者的分析

叶少芬, 陈亚侠

(浙江大学医学院附属妇产科医院, 浙江 杭州 310006)

摘要: [目的] 探讨 FIGO Ⅲ、Ⅳ期上皮性卵巢癌患者初始治疗的临床结局及相关影响因素。[方法] 纳入 2002 年 1 月至 2019 年 12 月在浙江大学医学院附属妇产科医院进行初始治疗的 453 例Ⅲ、Ⅳ期卵巢癌患者, 根据初治结局分为完全缓解组和非完全缓解组, 评价术后残余病灶、腹水量等因素对初始治疗结局能否达到 CR 的影响。[结果] 177 例(39.1%)达到 R0 切除, 358 例(79.0%)初始治疗结局为 CR。单因素分析显示, 手术时长、腹腔积液量、分期、组织学级别、组织学类型、血清 CA125 初始水平、CA125 正常化所需的化疗周期数、淋巴结转移总枚数、术后残余病灶大小、是否为 TP 化疗方案是影响初始治疗结局的相关因素。多因素分析显示, 透明细胞癌 (OR=0.043, 95%CI: 0.007~0.248)、术后残余病灶较大 (0~1 cm vs R₀, OR=0.346, 95%CI: 0.153~0.784; ≥1 cm vs R₀, OR=0.269, 95%CI: 0.120~0.604)、CA125 正常化需要较多的化疗周期数 (3~4 vs 0~2, OR=0.413, 95%CI: 0.194~0.882; ≥5 vs 0~2, OR=0.077, 95%CI: 0.035~0.169) 不利于达到 CR, 高级别病变 (G₃, OR=2.677, 95%CI: 1.162~6.163)、TP 方案化疗 (OR=2.571, 95%CI: 1.170~5.651) 有利于达到 CR。[结论] 透明细胞癌、CA125 正常化需化疗多于 4 个周期、非 R₀ 手术、非 TP 方案化疗的患者需引起重视, 早诊断、满意减瘤、CA125 回落不佳时及时调整治疗方案可提高初始治疗有效率。

关键词: 卵巢癌; 初始治疗; 完全缓解; 影响因素

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)07-0551-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.07.B004

Outcome and Influencing Factor of Patient with Advanced Epithelial Ovarian Cancer Following Primary Resection Based on Analysis of 453 Cases

YE Shao-fen, CHEN Ya-xia

(Gynecology and Obstetrics Hospital Affiliated to Zhejiang University Medical College, Hangzhou 310006, China)

Abstract: [Objective] To analyze the clinical outcome and influencing factor of advanced epithelial ovarian cancer patients after primary treatment. [Methods] Clinical data of 453 patients with FIGO stage Ⅲ, Ⅳ epithelial ovarian cancer who underwent primary resection in the Affiliated Women's Hospital of Zhejiang University School of Medicine from January 2002 to December 2019 were retrospectively analyzed. The influencing factors of clinical outcomes were evaluated. [Results] Among 453 patients, 177 cases(39.1%) underwent R0 resection, and 358 cases(79.0%) achieved complete remission(CR). Univariate analysis showed that the operation time, ascites volume, FIGO stage, histological grade, histological subtype, serum CA125 level before treatment, number of chemotherapy cycles to achieve normal CA125 level, the total number of lymph node metastases, TP regimen chemotherapy were related to the initial treatment outcomes. Multivariate analysis showed that clear cell carcinoma(OR=0.043, 95%CI: 0.007~0.248), macroscopic residual tumor is larger (0~1 cm vs R₀, OR=0.346, 95%CI: 0.153~0.784; ≥1 cm vs R₀, OR=0.269, 95%CI: 0.120~0.604), serum CA125 normalization required more chemotherapy cycles(3~4 vs 0~2, OR=0.413, 95%CI: 0.194~0.882; ≥5 vs 0~2, OR=0.077, 95%CI: 0.035~0.169) were unfavorable factors in achieving CR; while G₃ (OR=2.677, 95%CI: 1.162~6.163) and TP regimen chemotherapy(OR=2.571, 95%CI: 1.170~5.651) were favorable factors to achieve CR. [Conclusion] For patients with clear cell carcinoma, attentions should be paid for those requiring more than 4 cycles of chemotherapy to achieve serum CA125 normalization, non-R₀ surgery or non-TP chemotherapy. Early diagnosis, satisfactory tumor reduction, and timely adjustment of the treatment plan when the serum CA125 is not falling well can improve efficacy of primary treatment.

Subject words: ovarian cancer; primary treatment; complete remission; influencing factor

通信作者: 陈亚侠, E-mail: chenya@zju.edu.cn

收稿日期: 2022-01-09; 修回日期: 2022-03-15

卵巢癌因其较高的发病率、死亡率和较差的预后成为对女性危害极大的一类疾病。近30年全球卵巢癌新发病例数和死亡病例数逐年增加,超过2/3国家的卵巢癌发病率和死亡率呈上升趋势^[1]。我国具有较重的卵巢癌疾病负担^[2]。大约80%卵巢癌在诊断时已为Ⅲ、Ⅳ期,尽管初始治疗的有效率超过80%,但仍有约70%患者在初始治疗完成后的3年内出现疾病复发^[3]。本文回顾性分析453例晚期上皮性卵巢癌患者初始治疗的结局及影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2002年1月至2019年12月在浙江大学医学院附属妇产科医院肿瘤科确诊为卵巢癌并进行初始治疗的患者作为研究对象(Table 1),经伦理审查通过(伦理审批号:IRB-20200362-R)进行分析研究。

病例纳入标准:①确诊初治上皮性卵巢癌患者,符合2014年FIGO分期标准Ⅲ、Ⅳ期;②心肺功能大致正常;③浙江大学医学院附属妇产科医院进行手术治疗,化疗总周期数≥4。排除标准:①卵巢转移性肿瘤;②合并其他器官恶性肿瘤;③重要临床资料缺失。

453例患者的年龄范围22~78岁,平均年龄(52.8±9.6)岁。

1.2 研究方法

本研究为回顾性分析,初始治疗过程包括手术及辅助化疗,总化疗周期数至少4次,化疗结束4周以上经影像学检查及肿瘤标志物检测进行化疗后全面评估时即为初始治疗结束。观察指标:组织学类型及级别、FIGO分期、腹腔积液量、术中失血量、手术时长、术中肠管切除数、术后残余病灶、淋巴结转移部位及枚数、年龄、化疗周期数、初始治疗结局、血清CA125水平等。临床疗效评估参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)分为:完全缓解(complete response, CR):可见的肿瘤病灶完全消失,无新病灶发生,肿瘤标志物正常水平,持续4周以上;部分缓解(partial response, PR):肿

Table 1 Characteristics of patient with advanced epithelial ovarian cancer

Characteristic	N (%)	Characteristic	N (%)
Age (years old)		Tumor grade	
<30	5 (1.1)	G ₁	16 (3.5)
30~39	33 (7.3)	G ₂	38 (8.4)
40~49	132 (29.1)	G ₃	385 (85.0)
50~59	172 (38.0)	Unspecific	14 (3.1)
60~69	96 (21.2)	Bowel resection	
≥70	15 (3.3)	Yes	27 (6.0)
Primary treatment		No	426 (94.0)
NACT+IDS	33 (7.3)	High-grade serous carcinomas	
PDS+ACT	420 (92.7)	Yes	327 (72.2)
FIGO stage		No	126 (27.8)
Ⅲa	19 (4.2)	Appendix metastasis	
Ⅲb	52 (11.5)	Yes	56 (12.4)
Ⅲc	303 (66.9)	No	397 (87.6)
Ⅳa	3 (0.7)	Initial CA125 level (U/mL)	
Ⅳb	76 (16.7)	0~999	268 (59.2)
Ascites (mL)		1000~1999	78 (17.2)
0	39 (8.6)	2000~2999	36 (7.9)
1~500	242 (53.4)	3000~	71 (15.7)
501~3000	111 (24.5)	Histological subtype	
>3000	61 (13.5)	Serous	370 (81.7)
Macroscopic residual tumor (cm)		Mucinous	2 (0.4)
0	177 (39.1)	Clear cell	12 (2.6)
0~	132 (29.1)	Endometrioid	11 (2.4)
1~	55 (12.1)	Others	58 (12.9)
2~	32 (7.1)		
3~	57 (12.6)		
Lymphatic metastasis			
Yes	153 (33.8)		
No	300 (66.2)		

Notes: NACT+IDS: neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery; PDS+ACT: primary debulking surgery follow by adjuvant chemotherapy, other histological subtypes refer to unclassified poorly differentiated cancer, mixed cancer, etc

瘤缩小50%以上,无新病灶发生及原病灶增大,持续4周以上;稳定(stable disease, SD):肿瘤缩小25%~50%,无新病灶发生,持续4周以上;进展(progressive disease, PD):发生新病灶或原病灶增大25%以上。客观缓解率(objective response rate, ORR)为CR+PR。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,多因素分析采用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗方案及初始治疗结局

453 例晚期卵巢癌患者中,177 例(39.1%)达到 R₀ 切除。初始治疗结局 358 例(79.0%)达到 CR,37 例(8.2%)为 PR,15 例(3.3%)为 SD,43 例(9.5%)为 PD,初始治疗 ORR 为 87.2%。其中新辅助化疗+间隔减瘤手术患者有 24 例(72.7%)达到 CR,初始减瘤手术+术后辅助化疗患者有 334 例(79.5%)达到 CR。

403 例患者初始化疗为 TP 方案(紫杉醇类+铂类):328 例(81.4%)达 CR,其中 1 例为疗效不佳更改化疗方案后达到 CR。75 例(18.6%)未达到 CR,其中 27 例 TP 方案因疗效不佳,改用其他化疗方案仍无法达到 CR。

非 TP 方案 50 例:8 例为脂质体多柔比星联合铂类,均达到 CR(100.0%);PC(铂类+环磷酰胺)方案 34 例,18 例达 CR(52.9%);16 例非 CR 患者中,5 例疗效不佳改其他非 TP 方案、7 例改 TP 方案后仍无法达到 CR;8 例为 PAC 方案(铂类+环磷酰胺+阿霉素),4 例(50.0%)CR 患者中有 2 例因为 CA125 下降不满意改其他非 TP 方案化疗后达到 CR,4 例非 CR 患者中有 2 例因疗效不佳改其他非 TP 方案后仍未能达到 CR。

2.2 临床疗效影响因素的单因素分析

手术时长、腹腔积液量、FIGO 分期、组织学级别、组织学类型、CA125 初始水平、CA125 正常时的化疗周期数、淋巴结转移总枚数、术后残余病灶、是否为 TP 化疗方案是对初始治疗结局具有显著性影响的相关因素(Table 2~3)。

2.3 临床疗效影响因素的多因素分析

将单因素分析中 $P<0.05$ 的相关因素作为自变量,以是否达 CR 作为应变量进行 Logistic 回归分析。参照组:组织学类型为浆液性癌,CA125 正常化疗周期数为 0~2,术后残余病灶为 0 cm,FIGO 分期为 IIIa,TP 方案、G₃、初始 CA125>1 000 U/mL、转移淋巴结总枚数>5。数据分析显示,组织学类型、组织学级别、术后残余病灶、是否为 TP 化疗方案、CA125 正常时的化疗周期数是影响 FIGO III~IV 期卵巢癌患者初始治疗能否达到完全缓解的独立影响因素(Table 4)。

Table 2 Univariate analysis of influencing factors for patient with advanced ovarian cancer($\bar{x}\pm s$)

Characteristic	CR group	Non-CR group	<i>t</i>	<i>P</i>
Age(years old)	52.6±9.7	52.1±9.3	0.413	0.680
Operation time(min)	188.6±64.8	170.0±66.6	2.473	0.014
Ascites(mL)	1160.1±1872.5	1792.2±2091.6	-2.853	0.005
Chemotherapy course	6.8±1.2	7.0±2.2	-1.079	0.281
Surgery to chemotherapy(d)	11.6±5.1	12.3±8.0	-1.087	0.278
Surgical bleeding(mL)	429.7±389.5	469.5±689.1	-0.736	0.462

Table 3 Univariate analysis of the influencing factors for patient with advanced ovarian cancer[n(%)]

Characteristic		CR	χ^2	<i>P</i>
FIGO stage	III a	18(94.7)	8.823	0.032
	III b	46(88.5)		
	III c	238(78.5)		
	IV	56(70.9)		
Histologic grade	G ₃	319(81.8)	12.947	<0.001
	Others	39(61.9)		
Histologic type	Serous	303(81.9)	24.402	<0.001
	Clear cell	3(25.0)		
	Others	52(73.2)		
Bowel resection	Yes	21(77.8)	0.027	0.869
	No	337(79.1)		
Initial CA125 level(U/mL)	<1000	231(85.9)	18.722	<0.001
	≥1000	127(69.0)		
Chemotherapy cycle(CA125 normalization)	0~2	268(90.8)	114.106	<0.001
	3~4	64(77.1)		
	≥5	26(34.7)		
NACT	Yes	24(72.7)	0.853	0.356
	No	334(79.5)		
Number of lymph node metastasis	0~5	323(80.8)	6.112	0.013
	>5	35(66.0)		
Macroscopic residual tumor(cm)	0	161(91.0)	30.262	<0.001
	0~1	102(77.3)		
	≥1	95(66.0)		
TP regimen	Yes	328(81.4)	12.279	<0.001
	No	30(60.0)		

Table 4 Multivariate analysis of the influencing factors for patient with advanced ovarian cancer

Characteristic		B	SB	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Histologic type	Clear cell	-3.145	0.893	12.405	<0.001	0.043	0.007~0.248
Chemotherapy cycles(CA125 normalization)	3~4	-0.884	0.387	5.213	0.022	0.413	0.194~0.882
	≥ 5	-2.563	0.400	41.114	<0.001	0.077	0.035~0.169
Macroscopic residual tumor(cm)	0~	-1.061	0.417	6.478	0.011	0.346	0.153~0.784
	1~	-1.312	0.412	10.120	0.001	0.269	0.120~0.604
Age		-0.011	0.016	0.435	0.509	0.989	0.959~1.021
FIGO stage	Ⅲb	-0.606	1.577	0.148	0.701	0.546	0.025~12.006
	Ⅲc	-1.390	1.527	0.828	0.363	0.249	0.012~4.971
	Ⅳ	-1.801	1.551	1.348	0.246	0.165	0.008~3.453
Initial CA125>1000 U/mL	Yes	-0.203	0.330	0.381	0.537	0.816	0.428~1.557
TP	Yes	0.944	0.402	5.524	0.019	2.571	1.170~5.651
G ₃	Yes	0.985	0.426	5.353	0.021	2.677	1.162~6.163
Ascites		<0.001	<0.001	0.086	0.770	1.000	1.000~1.000
Number of lymph node metastasis>5	Yes	0.134	0.472	0.080	0.777	1.143	0.453~2.881

3 讨论

据研究，晚期卵巢癌的无进展生存期(progression-free survival,PFS)为 15.6 个月,总生存期(overall survival,OS)为 55.6 个月,一线化疗后疾病缓解情况可以作为 OS 的预测因子,在二线化疗中亦是存在显著性差异^[4]。因此,不断优化晚期卵巢癌患者的临床管理,追求初始治疗 CR 率的改善,对生存期的延长及生存质量的提高具有重要意义。

卵巢癌初治患者应由专业医师全面评估,以决策初治方案为先行初始肿瘤细胞减灭术还是新辅助化疗。贝伐单抗及聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase,PARP)抑制剂等药物的兴起为晚期卵巢癌患者的初始治疗带来曙光,但初始肿瘤细胞减灭术及每 3 周为 1 个周期的术后辅助化疗仍是目前卵巢癌的主要一线治疗,其中使用最广泛的是以铂类联合紫杉醇类的 TP 方案^[5-6]。令人遗憾的是,尽管进行了满意的减瘤术,约 80%卵巢癌患者在一线化疗后仍会复发,中位 PFS 约为 12~18 个月,5 年生存率为 48%^[9]。由于未证实显著性获益,且增加药物导致相关毒副作用,目前的研究不建议对Ⅲ、Ⅳ期卵巢癌患者使用基于铂类的三联化疗^[8]。本研究中 TP 方案治疗患者初治结局 CR 达到情况优于其他化疗方案($P=0.019$),各化疗方案 CR 率分别为:TP 方案 81.4%,多柔比星脂质体联合铂类方案 100.0%,PC 方案 52.9%,PAC 方案 50.0%。但 TP 方案化疗患者中仍有 75 例(18.6%)未能达到 CR,研究中共 41 例(9.1%)先后经两种以上方案化疗后仍

无法达到 CR。

铂类药物低敏感性、甚至多重耐药仍是目前卵巢癌化疗的最大障碍。药物代谢酶失调、细胞膜转运体异常导致药物细胞内蓄积减少、基因突变等导致药物靶点改变、自噬水平升高等均与肿瘤耐药相关^[9],但耐药是一个多因素交互作用的复杂现象,进一步寻找化疗反应预估机制、识别新的有效药物治疗靶点是未来临床研究需要解决的重要问题。

本研究中 8 例经多柔比星脂质体联合铂类化疗的患者全部达到 CR,而 8 例经 PAC 方案化疗患者中仅有 2 例达到 CR。多柔比星通过抑制拓扑异构酶Ⅱ、嵌入 DNA 和产生自由基等多种分子机制诱导细胞凋亡或细胞生长停滞而达到肿瘤治疗的作用。Staropoli 等^[10]学者对 5 760 例患者的 14 项临床随机试验进行数据分析发现,基于聚乙二醇化脂质体多柔比星(pegylated liposomal doxorubicin,PLD)的卵巢癌化疗可改善 PFS,但在改善 OS 方面未证实存在显著性优势。国内学者进行的一项对比 PLD/紫杉醇联合卡铂作为卵巢癌一线化疗疗效差异的 Meta 分析,PLD 联合卡铂方案在 PFS 方面具有优势($P=0.02$)^[11]。TP 方案是目前晚期卵巢癌的主要一线化疗方案,基于 PLD 的化疗方案能否取代传统 TP 方案仍需更广泛的长期的临床证据,铂耐药性卵巢癌、复发性卵巢癌的治疗尚缺乏满意的化疗方案推荐顺序,脂质体多柔比星是其中一类重要药物。研究发现,在铂类耐药的复发性卵巢癌治疗中,PLD 的疾病控制率优于吉西他滨^[12]。

新辅助化疗在卵巢癌治疗中的应用逐年增加^[13],

美国学者的一项多中心数据分析发现,2011—2012年ⅢC期卵巢癌患者新辅助化疗的使用率达34%,而Ⅳ期患者则高达62%^[14]。对于高肿瘤负荷患者,新辅助化疗使肿瘤病灶缩小、范围更为局限,有助于提高满意减瘤率,降低术后不良事件发生的风险,但对预后改善是存在争议的^[15-16]。本研究中,仅有33例(7.3%)患者接受新辅助化疗,其中满意减瘤28例(84.8%),而非新辅助化疗患者满意减瘤281例(66.9%),存在显著性差异($\chi^2=4.543, P=0.033$),但是否进行新辅助化疗对CR结局的影响并不明显($P=0.356$)。就晚期卵巢癌的远期治疗效果而言,E-ORTC 55971和CHORUS两项大型前瞻性随机对照试验均认为新辅助化疗+间隔减瘤手术、初始减瘤手术+术后辅助化疗组间具有相似的PFS和OS^[17-18]。本研究中NACT使用率明显低于前述美国学者统计数据,考虑到NACT使晚期卵巢癌患者治疗相关并发症发生率和死亡率降低、生存率与传统治疗相比具有非劣效性,NACT似乎值得进一步普及成为高肿瘤负荷患者的治疗选择。

腹腔积液是卵巢癌的常见合并症,对病情演变的评估和预后的预测具有一定意义。一项回顾性队列分析认为,新诊卵巢癌患者多量腹腔积液与更差的PFS和OS相关^[19]。本研究中CR组腹腔积液量明显少于非CR组(1 160.1±1 872.5 vs 1 792.2±2 091.6, $P=0.005$),腹腔积液量0、1~500、501~3 000、>3 000 mL组内CR病例分别为36例(92.3%)、200例(82.6%)、82例(73.9%)、40例(65.6%),组间CR率差异有显著性($\chi^2=14.501, P=0.002$)。腹腔积液量与卵巢癌近期、远期疗效呈相关性,其原因是复杂的,这与腹腔积液导致病灶种植转移、降低满意减瘤可行性、形成独特内环境增加耐药性等有关^[20]。大量腹腔积液同时也与更为严重的病情有关,更深层次的原因有待进一步研究,精准识别腹腔积液中新的靶分子将推进疗效评估和靶向治疗的新进程。

肿瘤病灶减灭程度被认为是最重要的预后影响因素。Friedrich等^[21]认为,术后残余病灶大小与卵巢癌患者的临床疗效密切相关,即使未能达到满意减瘤,患者也能从最大程度的减瘤术中获益。本研究的结果与其相符,单因素和多因素分析均显示术后残余病灶大小与初始治疗结局能否达到CR显著性相关($P<0.05$)。本研究中残余病灶为0 cm、0~1 cm、≥1 cm组别患者的初治CR率分别为91.0%、

77.3%、66%($\chi^2=30.262, P<0.001$)。进一步分析显示,0~1 cm与≥1 cm组别间初治CR率也存在显著性差异($\chi^2=4.305, P=0.038$)。这一结果提示,即使无法做到R₀切除,努力做到术后残余病灶<1 cm也能提高初治CR率。

卵巢癌的组织学特征影响治疗反应性。本资料中327例高级别浆液性癌患者中共272例(83.2%)初治结局达CR,而126例非高级别浆液性癌患者中仅86例(68.3%)达到CR($\chi^2=12.227, P<0.001$)。多因素分析也显示高级别病变者较其他级别更易达到CR(OR=2.677, 95%CI: 1.162~6.163),高级别病变存在更好的化疗敏感性相关^[22]。而与浆液性癌相比,透明细胞癌初始治疗达到CR的OR值仅为0.043(95%CI: 0.007~0.248),虽然本研究中透明细胞癌患者仅12例(2.6%),仍对FIGOⅢ、Ⅳ期透明细胞癌较差的初始治疗结局具有警示意义。目前的治疗方案未能取得满意的治疗效果,而透明细胞癌的免疫表型、代谢途径等与其他卵巢癌亚型存在显著性差异^[23],这有助于探索针对透明细胞癌的精准医疗。研究发现,对于透明细胞癌患者,几乎所有PARP抑制剂敏感的患者都携带ARID1A突变^[24]。因此,推荐透明细胞癌患者尽早进行卵巢癌相关基因检测,适时结合靶向治疗以改善预后。

CA125在约83%卵巢癌患者中升高,但仅在50%~60%Ⅰ期患者中升高,且其仅具有约70%的灵敏度和87%的特异度^[25],CA125不是卵巢癌早期诊断的可靠指标,但在卵巢癌患者的预后评估中却是至关重要的^[26]。单因素分析显示,治疗前血清CA125<1 000 U/mL、≥1 000 U/mL组内CR率分别为85.0%、69.0%($\chi^2=18.722, P<0.001$),虽在多因素分析中未证实两者存在显著性差异,初始CA125高水平可能预示着更差的初始治疗结局。血清CA125降至正常所需的总化疗周期数比较中,总化疗周期数1~2、3~4、≥5组别的初治CR率分别为90.8%、77.1%、34.7%,存在显著性差异($P<0.05$)。Lee等^[27]学者研究也指出,第一个化疗周期后血清CA125≤35 U/mL和3个化疗周期内CA125水平正常化是卵巢癌患者PFS和OS最重要的预后因素。因此,建议对化疗2个周期后血清CA125尚未降至正常水平的患者高度重视,而大于4个周期的CA125尚未正常的患者建议及时更改化疗方案。

综上所述,非透明细胞癌、高级别病变、术后残

余病灶 <1 cm、TP 方案化疗、CA125 正常化所需的化疗周期数 <5 是患者初治达到 CR 的保护性独立影响因素。进一步推进疗效预测评估精准化和靶向治疗的研究是未来工作的重点。早诊断、满意减瘤、CA125 回降不佳时及时调整治疗方案可提高初始治疗有效率。

参考文献:

- [1] Zheng L, Cui C, Shi O, et al. Incidence and mortality of ovarian cancer at the global, regional, and national levels, 1990—2017[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(1): 239–247.
- [2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2021, 134(7): 783–791.
- [3] 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[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(Suppl 6): vi24–vi32.
- [4] Kessous R, Wissing MD, Laskov I, et al. Multiple lines of chemotherapy for patients with high-grade ovarian cancer: predictors for response and effect on survival[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(9): 2304–2312.
- [5] Perez-Fidalgo JA, Grau F, Fariñas L, et al. Systemic treatment of newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: from chemotherapy to precision medicine[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 158: 103209.
- [6] Lin Q, Liu W, Xu S, et al. PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis[J]. *BJOG*, 2021, 128(3): 485–493.
- [7] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7–30.
- [8] Hirte H, Poon R, Yao X, et al. Neoadjuvant and adjuvant systemic therapy for newly diagnosed stage II~IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: a systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 162: 103324.
- [9] Norouzi-Barough L, Sarookhani MR, Sharifi M, et al. Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6): 4546–4562.
- [10] 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[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(6): 707–720.
- [11] Shi SQ, Jiang FF, Hong T, et al. Comparison of pegylated liposomal doxorubicin and paclitaxel plus carboplatin-based chemotherapy as first line treatment for patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 2911–2927.
- [12] Takahashi Y, Takei Y, Machida S, et al. Efficacy and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin as therapy for recurrent ovarian cancer in relation to the number of previous chemotherapy regimens: comparison with gemcitabine[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(2): 551–559.
- [13] Matsuo K, Matsuzaki S, Nusbaum DJ, et al. Possible candidate population for neoadjuvant chemotherapy in women with advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(1): 32–39.
- [14] Meyer LA, Cronin AM, Sun CC, et al. Use and effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for treatment of ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(32): 3854–3863.
- [15] Lv X, Cui S, Zhang X, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in patients with ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31(2): e12.
- [16] Xiao YY, Xie S, Zhang NN, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in ovarian carcinoma International Federation of Gynecology and Obstetrics stages IIIc and IV: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(3): 209–219.
- [17] Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage III C or IV ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10): 943–953.
- [18] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer(CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 249–257.
- [19] Szender JB, Emmons T, Belliotti S, et al. Impact of ascites volume on clinical outcomes in ovarian cancer: a cohort study[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(3): 491–497.
- [20] Ford CE, Werner B, Hacker NF, et al. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(1): 9–16.
- [21] Friedrich M, Friedrich D, Kraft C, et al. Multimodal treatment of primary advanced ovarian cancer[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(7): 3253–3260.
- [22] Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, et al. Low-grade serous ovarian cancer: a review[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143(2): 433–438.
- [23] Oda K, Hamanishi J, Matsuo K, et al. Genomics to immunotherapy of ovarian clear cell carcinoma: unique opportunities for management[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2): 381–389.
- [24] Lapke N, Chen CH, Chang TC, et al. Genetic alterations and their therapeutic implications in epithelial ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 499.
- [25] Bonifácio VDB. Ovarian cancer biomarkers: moving forward in early detection[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1219: 355–363.
- [26] Zhang M, Cheng S, Jin Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188503.
- [27] Lee M, Chang MY, Yoo H, et al. Clinical significance of CA125 level after the first cycle of chemotherapy on survival of patients with advanced ovarian cancer [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(3): 580–587.