

卵巢癌诊治

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.002818

新辅助化疗及间歇性肿瘤细胞减灭术在晚期上皮性卵巢癌中的应用

袁 航¹, 张师前²

(1. 山东大学附属山东省妇幼保健院妇产科, 济南 250014; 2. 山东大学齐鲁医院妇科, 济南 250012)

【摘要】新辅助化疗及间歇性肿瘤细胞减灭术逐渐成为晚期上皮性卵巢癌治疗的主流模式之一,但其临床应用中仍有很多问题值得商榷。本文对新辅助化疗在晚期卵巢癌患者中的应用价值及争议等问题进行阐述,以期引起广大妇科肿瘤医师的重视和深入思考,并促进新辅助化疗的合理应用和临床研究。

【关键词】上皮性卵巢癌;新辅助化疗;间歇性肿瘤细胞减灭术

【中图分类号】R711

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-04-16

Application of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreductive surgery in advanced epithelial ovarian cancer

Yuan Hang¹, Zhang Shiqian²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shandong Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Shandong University; 2. Department of Gynecology, Qilu Hospital of Shandong University)

【Abstract】Neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreductive surgery have gradually become one of the mainstream modes for treating advanced epithelial ovarian cancer, but there are still many problems in their clinical application which need to be considered. This article describes the value and controversies of the application of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer, in order to arouse the attention and in-depth thinking of the majority of gynecological oncologists, and promote the rational application and clinical research of neoadjuvant chemotherapy.

【Key words】epithelial ovarian cancer; neoadjuvant chemotherapy; interval cytoreductive surgery

作者介绍:袁 航, Email: yuanhang940611@outlook.com,

研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者:张师前, 山东大学齐鲁医院主任医师、教授、博士研究生导师。获全国优秀科技工作者、山东省优秀科技工作者称号, 受聘为山东省人民政府妇女儿童智库专家, 任中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会副主任委员、中国优生科学协会肿瘤生殖学分会候任主任委员、中国医师协会微创妇科肿瘤专业委员会主任委员、中国优生科学协会生殖道疾病诊治分会副主任委员、中国医药教育协会妇科专委会常委暨宫颈病变分会副主任委员、中国研究型医院学会妇科肿瘤专业委员会常务委员、中国老年医学学会学会妇科分会常务委员、国家卫计委·医学参考报妇产科频道执行主编等多项社会兼职。参与国家自然科学基金 1 项, 主持山东省自然科学基金等省部级科研课题 4 项, 发表 SCI 收录论文 20 余篇。主编国家“十五”“十一五”中华医学会规划视听教材 11 部, 参编著作 6 部。获省部级、厅局级科技进步奖 15 项。Email: r370112@126.com。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(编号:81701515)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1726.042.html>
(2021-05-16)

2020 年全球癌症数据表明, 卵巢癌发病率居全球女性癌症发病率第 8 位, 2020 年全球新发病例数约 310 000 例, 死亡约 210 000 例; 我国每年新发卵巢恶性肿瘤约 60 000 例, 其中死亡约 40 000 例^[1]。目前, 初次肿瘤细胞减灭术(primary cytoreductive surgery, PCS)联合术后辅助化疗仍是晚期上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)的标准治疗模式。近年来, 随着国内外专家对新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)研究的日益深入, NACT 联合间歇性肿瘤细胞减灭术(interval cytoreductive surgery, ICS)及术后辅助化疗在晚期 EOC 患者中的作用也日益受到重视。已有证据表明, 晚期 EOC 患者 NACT 后实施 ICS 与 PCS 的生存结局相当, 但 NACT 能够改善手术结局, 增加达到满意肿瘤细胞减灭术的可能性, 并可降低围手术期并发症^[2-5]。但在临床实践中, NACT 在晚期 EOC 患者初始治疗中的应用仍然存在诸多争议。

1 NACT 联合 ICS 在晚期 EOC 患者治疗中的意义及争议

NACT 可以缩小肿瘤体积,增加手术可行性,提高满意减瘤可能性,降低围手术期并发症的发生,且 NACT 联合 ICS 生存结局与 PCS 相当^[2-5]。在这些研究发表后,在ⅢC 期 EOC 患者中,NACT 的应用显著增加,从 2003 至 2010 年的 16% 逐渐增加到 2011 至 2012 年的 34%,在Ⅳ期患者中的应用率从 41% 增加到 62%^[6]。尽管如此,由于 NACT 的手术获益没有转化为明显生存获益,部分学者对 NACT 的应用持保守意见。NACT 的临床应用仍存在诸多疑惑,如 NACT 的适应证、NACT 最佳化疗周期数及化疗方案、ICS 实施时机、ICS 后辅助化疗方案及疗程数,以及 NACT 相关化疗耐药。这些都是 NACT 规范化实施中不可回避的问题,也是晚期 EOC 患者初始治疗中的争议热点。

2 NACT 联合 ICS 在晚期 EOC 患者治疗中的适应证及时机选择

2.1 晚期 EOC 患者 NACT 适应证及评估

晚期 EOC 患者初始治疗前必须经由妇科肿瘤专家评估,以决定进行 PCS 还是 NACT 联合 ICS。与普通外科医生相比,经妇科肿瘤专科医生治疗的卵巢癌患者更能够得到恰当的分期,接受适宜的肿瘤细胞减灭术和规范的辅助化疗,存活率更高,预后更佳^[7]。美国妇科肿瘤学会(Society of Gynecologic Oncology,SGO)、美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology,ASCO)、欧洲肿瘤学会(European Society for Medical Oncology,ESMO)和欧洲妇科肿瘤学会(European Society of Gynaecological Oncology,ESGO)等国际组织发布的临床实践指南及专家共识均强调妇科肿瘤医生在晚期 EOC 患者病情评估及诊疗方案制定中的作用^[8-9]。

已发表的大型随机对照临床试验中,研究对象均包括国际妇产科协会(Federation International of Gynecology and Obstetrics,FIGO)ⅢC 或Ⅳ期 EOC 患者^[2-5],其中 2 项研究包括部分 FIGOⅢA 和ⅢB 期患者^[2-5]。正在进行的 TRUST 试验和 SUNNY 试验研究目标人群均为 FIGOⅢ/Ⅳ期患者^[10-11]。多数前瞻性 & 回顾性研究结果均证实 NACT 联合 ICS 在总生存期(overall survival,OS)及无进展生存期(progression-free survival,PFS)方面不劣于 PCS,具有手术中出血量少、手术时间及住院时间都相应降低,满意的肿瘤细胞减灭术率增加^[2-5]。EORTC 55971 研究表明,PCS 组和 NACT 组中位 PFS 和中位 OS 无显著差异,但 NACT 组满意减瘤比例明显高于 PCS 组

(80.6% vs. 41.6%),且术后 28 d 死亡率(0.7% vs. 2.5%)明显降低^[3]。CHORUS 试验亦得出相似结论,与 PCS 组相比,NACT 组减瘤满意比例更高(73% vs. 41%),术后 28 d 死亡率(<1% vs. 6%)和并发症率(14% vs. 24%)更低^[2]。JCOG 0602 试验则表明,尽管 NACT 组的手术时间比 PCS 组长,但 NACT 组在术中或术后出血和腹水少,且术后发生 3 级或 4 级非出血性不良事件的可能性小^[5]。对 EORTC 55971 临床试验二次探索性分析表明,转移瘤直径>45 mm 的 FIGOⅢC 期和Ⅳ期患者更能够从 NACT-ICS 中获益,生存期有所提高,尤其是 FIGOⅣ期且转移瘤直径>45 mm 的患者,NACT-ICS 组 5 年生存率约为 23%,而 PCS 组仅为 2%^[12]。近期一项基于美国国家癌症研究所 SEER 数据库的大样本回顾性研究则表明,NACT 对晚期卵巢癌的生存影响可能因患者因素和肿瘤因素而不同,尤其是老年妇女、FIGOⅣ期患者,NACT 联合 ICS 与 PCS 的总生存期相似^[13]。目前临床实践中 NACT 主要应用于 FIGOⅢ/Ⅳ期卵巢癌患者。国内外临床实践指南及专家共识多建议在晚期卵巢癌治疗中,NACT 推荐应用于 FIGOⅢ/Ⅳ期组织病理学类型为高级别浆液性癌或子宫内膜样癌、PCS 难以达到满意肿瘤细胞减灭术患者,不适用于 FIGOⅠ/Ⅱ期患者。由于卵巢低级别浆液性癌、黏液性癌和交界性肿瘤和性索间质肿瘤等对化疗不敏感,此类患者应用 NACT 存在较大争议。

NACT 应用中最困扰的问题之一便是如何筛选合适的患者。国内外学者已提出多种评估方式,但尚无统一标准。由于原发肿瘤的组织病理学类型以及对化疗潜在反应是影响 NACT 治疗效果的重要因素,在 NACT 前最好通过穿刺活检或腹腔镜手术探查获得组织学证据。当获取组织学证据困难或患者因身体因素不能耐受组织穿刺活检或腹腔镜手术探查时,腹水细胞沉淀包埋联合免疫组化判定病理类型,阳性腹水细胞学证据结合糖类抗原 125(CA125)与癌胚抗原(CEA)比值>25 也可替代组织学活检^[19,14]。当腹水细胞学阳性而 CA125/CEA≤25 时,建议行钡灌肠或结肠镜检查、胃镜或胃影像学检查以及乳腺 X 线检查,进一步排除非上皮性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌^[9,14]。

晚期卵巢癌患者初始治疗方案应以 PCS 是否可达到满意的肿瘤细胞减灭术为主要评估标准。评估手段包括详尽的病史采集、妇科检查、盆腹腔影像学检查、血清肿瘤标志物检测、腹腔镜手术探查等。影像学检查是鉴别卵巢源性与非卵巢源性肿瘤的重要依据。最常用的影像学评估手段为盆腹腔强化计算机断层扫描显像(computed tomography,CT)联合胸部影像学检查。盆腹腔磁共振(magnetic resonance imaging,MRI)及正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography computed tomography,PET-CT)等亦有一定价值。

基于目前评估手段,国内外提出了多种不同评估模型,如 Suidan CT 评分、Fagotti 腹腔镜评分、腹膜癌指数评分。

Suidan RS 等^[15]对Ⅲ/Ⅳ期卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌行 PCS 的回顾性、非随机、多中心试验表明,以下因素与 PCS 能否达到满意减瘤相关,包括年龄 ≥ 60 岁,CA125 ≥ 500 U/mL、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)评分 3~4 分、肾门上腹膜后淋巴结 >1 cm、弥漫性小肠粘连/增厚、小肠系膜病变 >1 cm、肠系膜上动脉根部病变 >1 cm、脾周区域病变 >1 cm 和网膜囊病变 >1 cm。在此基础上,Suidan RS 研究组^[16]继续进行了前瞻性、非随机、多中心研究,并提出基于临床因素和 CT 影像学特征的病灶残留预测多因素评估模型(表 1),模型总准确性为 72.0%,当评分 ≥ 3 分时,推荐 NACT 联合 ICS。

表 1 Suidan 临床因素联合 CT 影像学特征预测不满意肿瘤细胞减灭术多因素评分

特征因素	分值
临床特征(3个)	
年龄 ≥ 60 岁	1
CA125 ≥ 600 U/mL	1
ASA 评分 3~4 分	1
影像学特征(8个)	
脾周病变	1
肝门/肝十二指肠韧带病变	1
肾门上腹膜后淋巴结	1
弥漫性小肠粘连或增厚	1
中重度腹水	2
胆囊窝/肝叶间裂病变	2
小网膜囊病变 >1 cm	2
肠系膜上动脉根部病变	4

Suidan CT 评分以 CT 表现为基础,评估卵巢癌的肿瘤负荷,预测能否实现满意减瘤,临床应用方便。尽管 CT 表现是卵巢癌患者术前预测满意减瘤可能的较可靠参考指标,但是基于 CT 评估卵巢癌初始治疗方案的研究结论不一,尚未形成系统权威的评价体系,需要更多的多中心研究数据。

随着腹腔镜技术的进步与发展,腹腔镜手术探查在晚期 EOC 患者初始治疗前评估中的作用日益受到关注。腹腔镜探查进行分级评估(staging laparoscopy, S-LPS),既可以获取组织学证据以明确组织病理学诊断,还可直观评估疾病累及范围。S-LPS 评分方式以 7 个相关参数进行赋值累加计算预测值(表 2)^[17-19]。对各项评分进行累加计算腹腔镜预测值(laparoscopic predictive index value, PIV)。当 PIV <8 时考虑 PCS; PIV ≥ 8 建议先行 3 或 4 个周期 NACT,根据实体瘤反应评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)进行评估。NACT 后病情进展者,考虑二线治疗;反应良好者,考虑进行 ICS;无反应或仅部分反应者,再次行 S-LPS 评估,若再次评估结果 PIV <4 ,方可选择 ICS,若再次评估结果 PIV ≥ 4 ,考虑继续标准化疗或更换二线治疗。

表 2 腹腔镜探查分级评估赋值

参考因素	赋值
大面积腹膜受累和(或)呈粟粒状分布的腹膜癌	2 分
广泛浸润转移和(或)侵及大部分膈肌表面的融合结节	2 分
多节段肠管受累、肠系膜血管根部受累	2 分
大网膜受累与胃大弯紧密粘连	2 分
极大可能进行肠切除吻合或造瘘(但不包括直肠、乙状结肠切除术)	2 分
肿瘤明显累及胃壁	2 分
肝表面病变直径大于 2 cm	2 分

Fagotti 腹腔镜评分利用腹腔镜技术,实现对卵巢癌患者病变范围快速、直观、客观的评估,有助于最佳治疗方案的选择,但仍有学者对 Fagotti 腹腔镜评分的预测价值存疑,也有学者提出 Fagotti 腹腔镜评分存在一定局限性,建议对其进行改良。目前,无论是何种形式的腹腔镜评分系统均需要进一步多医学研究中心验证。

腹膜癌指数评分通过详细描述肿瘤的腹膜散布概况,评估卵巢癌的扩散程度,为了解患者肿瘤负荷提供参考。尽管也有研究将其应用于预测卵巢癌满意减瘤术可能性,但是该评分系统包含的信息有限,不能评估患者体能状态及淋巴结转移等情况,局限性较明显,需要进一步完善。

这些评分系统从几种不同角度出发,对指导临床治疗及预判患者预后均有一定价值,但目前并没有一个能在多中心被重复验证的评分系统出现,故这些评分系统仍需更多的研究中心应用和评价。期待将来可以形成一个全面、简易的评分系统,对卵巢癌患者进行合理术前评估,个体化制定诊疗方案,改善预后。

2.2 晚期 EOC 患者 NACT 化疗方案及周期

美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐任何用于 FIGO II~IV 期的静脉化疗方案都可以用于 ICS 前的 NACT^[14,20]。以铂类为基础的化疗方案最为常用,临床实践中常选择铂类联合紫杉醇类化疗方案,也可依据患者病情个体化选择其他含铂化疗方案。但是在 ICS 之前使用包含贝伐单抗的方案必须慎重,因为其会影响术后伤口的愈合^[14,20]。如果使用含贝伐单抗的新辅助化疗方案,必须在 IDS 前至少 6 周停用贝伐单抗^[14,20]。NACT 和 ICS 后可以选择推荐用于高级别浆液性癌的任何静脉化疗或腹腔/静脉化疗方案^[14,20]。

晚期 EOC 患者接受 NACT 最佳疗程数存有争议,临床实践中,多推荐进行 3~4 疗程 NACT。在已发表的研究中,NACT 最多为 8 疗程^[19],多数 RCT 研究方案为 3 或 4 疗程^[2-5]。法国一项多中心大样本回顾性研究表明,与接受 ≤ 4 周期 NACT 联合 ICS 相比,接受 ≥ 5 疗程 NACT 后再行 ICS 的晚期 EOC 患者预后更差^[21]。欧洲另一项多中心研究比较了 3 疗程 NACT 与 ≥ 4 疗程 NACT 对于晚期 EOC 患者预后的影响,结果表明

接受 ≥ 4 疗程 NACT 的患者,OS 呈下降趋势^[19]。NCCN 指南推荐 NACT 及 ICS 后辅助化疗总疗程数应不少于 6 疗程,推荐 NACT 不超过 4 疗程,ICS 之后辅助化疗应至少为 3 疗程;如果 ≥ 6 疗程化疗后疾病为稳定状态且对化疗耐受,化疗总疗程可以超过 6 疗程^[14,20]。NACT 3 或 4 疗程后疾病缓解患者可行 ICS,而疾病稳定患者可立即行 ICS,也可继续化疗到 6 疗程再行 ICS,疾病进展者不适于 ICS^[14,20]。

3 NACT 相关化疗耐药

晚期 EOC 患者化疗耐药包括原发性耐药和获得性耐药。原发性耐药表现为肿瘤对化疗药物天然不敏感,获得性耐药则表现为化疗过程中逐渐出现耐药。有研究表明 T53 基因 K351N 位点突变可能是卵巢癌获得性铂类耐药的原因之一,也是接受 NACT 的晚期 EOC 患者预后不良的独立危险因素^[21]。此外,膜联蛋白 A3 的过表达也与铂耐药相关^[22]。也有学者认为 NACT 后肿瘤组织坏死形成瘢痕组织,其中仍然可能有肿瘤干细胞存活,可导致肿瘤复发及化疗抵抗^[23]。除铂类药物外,紫杉醇在晚期 EOC 患者化疗中也扮演重要角色。随着近年来对紫杉醇类药物耐药机制研究的深入,其在晚期 EOC 患者 NACT 中的“双刃剑”作用日益受到重视^[24]。紫杉醇是 TLR4 的主要配体之一,卵巢癌细胞中可通过 TLR4/MyD88 信号通路导致紫杉醇对卵巢癌细胞失去抗癌作用^[25],表现为“紫杉醇的双刃剑效应”,既可以利用细胞毒性杀伤癌细胞,也会因此诱导癌细胞对其产生耐药^[25]。由此可见,在晚期 EOC 患者中不加甄别地应用 NACT 甚至滥用 NACT,可能改变肿瘤的生物行为,诱发肿瘤耐药,影响 ICS 后治疗。为了减少或避免 NACT 相关化疗耐药的发生,如何科学合理地选择 NACT 化疗方案及化疗周期数应当引起足够重视。近年来在肿瘤学中掀起的分子分型热潮也为卵巢癌的风险分层及优化诊疗方案提供了新的方向,将 NACT 联合 ICS 治疗模式与卵巢癌分子特征相结合或可促进 NACT 应用的规范化、合理化。

4 多学科团队协作在晚期 EOC 患者评估及治疗方式选择中的意义

随着医疗水平的提高,卵巢癌的诊疗模式发生了改变。卵巢癌是一组复杂的疾病,尤其是晚期疾病,多学科团队(multidisciplinary team,MDT)协作在其诊疗过程中展现出了独特的优势。MDT 协作的诊疗模式以患者为中心,针对某一疾病,充分发挥各诊疗相关科室专业医师特长,制定综合性、个体化、规范化的最佳诊疗方案^[27]。妇科肿瘤的 MDT 诊疗模式在国际上已实行多年,已有研究证实其在肿瘤诊疗手术及化疗选择方面具有重要意义^[28]。晚期 EOC 患者 NACT 应用的

相关国际性临床试验均要求参与试验的医院具有完备的卵巢癌治疗多学科团队,包括妇科肿瘤专科医师、肿瘤学医生、病理科医生等。自 2018 年国家卫生健康委员会决定在全国范围内开展肿瘤多学科诊疗试点工作起,妇科肿瘤 MDT 诊疗模式在我国逐渐兴起。

晚期 EOC 病情复杂,肿瘤常侵犯直肠、乙状结肠、膀胱、输尿管、肝脏甚至膈肌等盆腹腔器官,评估 PCS 可行性或 NACT 后 ICS 能否顺利施行需要参考影像科、普外、肝胆、泌尿等相关诊疗科室意见。此类手术难度高,有时仅依靠妇科肿瘤医师难以实现满意减瘤,亦需要相关手术科室密切协作。此外,晚期 EOC 患者常为老年且合并胸腹水,营养状况较差,内科合并症常见。在诊疗过程中,一方面需考虑如何对肿瘤进行规范化诊疗,另一方面需要兼顾如何对合并症进行预防和恰当处理,需要内科、麻醉科、营养科、疼痛科等多学科专家参与,为晚期 EOC 患者诊疗全过程提供可靠保障。传统会诊模式由于信息不对称性,各专业专家诊疗意见难以统一,个体化诊疗方案制定常存在争议。MDT 模式下多学科专家现场讨论分析病情,首席专家综合各学科意见制定最终治疗决策,弥补了传统会诊制度的不足,为实现晚期 EOC 患者全程管理提供重要保障^[29]。

5 结 语

NACT 联合 ICS 作为个体化治疗的模式之一,已逐渐在晚期 EOC 患者治疗中崭露头角。NACT 的应用为晚期 EOC 患者达到满意减瘤的目标提供了更多可能。尽管这种手术结局优势没能改善 OS,但其总体临床结局不劣于 PCS。在卵巢癌治疗的舞台上,NACT 的应用充满了诱人的前景,但其究竟应该扮演怎样的角色尚需要不断探索、不断规范。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021[Epub ahead of print]. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHO-RUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2015, 386(9990): 249–257.
- [3] 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.
- [4] Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. 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[J]. *Eur J Cancer*,2016,59:22–33.
- [5] Onda T,Satoh T,Saito T,et al. 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[J]. *Eur J Cancer*,2016,64:22–31.
- [6] Moschetta M,Boussios S,Rassy E,et al. Neoadjuvant treatment for newly diagnosed advanced ovarian cancer:where do we stand and where are we going?[J]. *Ann Transl Med*,2020,8(24):1710.
- [7] Rim SH,Hirsch S,Thomas CC,et al. Gynecologic oncologists involvement on ovarian cancer standard of care receipt and survival[J]. *World J Obstet Gynecol*,2016,5(2):187–196.
- [8] Colombo N,Sessa C,du Bois A,et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer:pathology and molecular biology,early and advanced stages,borderline tumours and recurrent disease[J]. *Ann Oncol*,2019,30(5):672–705.
- [9] Wright AA,Bohlke K,Armstrong DK,et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed,advanced ovarian cancer:Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*,2016,34(28):3460–3473.
- [10] Reuss A,du Bois A,Harter P,et al. TRUST:trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer(ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7)[J]. *Int J Gynecol Cancer*,2019,29(8):1327–1331.
- [11] Jiang R,Zhu J,Kim JW,et al. Study of upfront surgery versus neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with stage III C and IV ovarian cancer,SGOG SUNNY(SOC-2) trial concept[J]. *J Gynecol Oncol*,2020,31(5):e86.
- [12] Van Meurs HS,Tajik P,Hof MH,et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage III C or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for research and treatment of cancer 55 971 randomised trial[J]. *Eur J Cancer*,2013,49(15):3191–3201.
- [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] 卢淮武,霍楚莹,许妙纯,等.《2020 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*,2020,36(4):340–348.
- [15] Suidan RS,Ramirez PT,Sarasohn DM,et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian,fallopian tube, and peritoneal cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2014,134(3):455–461.
- [16] Suidan RS,Ramirez PT,Sarasohn DM,et al. 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[J]. *Gynecol Oncol*,2017,145(1):27–31.
- [17] Vizzielli G,Costantini B,Tortorella L,et al. Influence of intraperitoneal dissemination assessed by laparoscopy on prognosis of advanced ovarian cancer:an exploratory analysis of a single-institution experience[J]. *Ann Surg Oncol*,2014,21(12):3970–3977.
- [18] Fagotti A,Ferrandina G,Fanani F,et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma;a pilot study[J]. *Ann Surg Oncol*,2006,13(8):1156–1161.
- [19] Brun JL,Rouzier R,Uzan S,et al. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers:clues for a simplified score[J]. *Gynecol Oncol*,2008,110(3):354–359.
- [20] Armstrong DK,Alvarez RD,Bakkum-Gamez JN,et al. Ovarian cancer,version 2.2020,NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2021,19(2):191–226.
- [21] Bogani G,Matteucci L,Tamberi S,et al. The impact of number of cycles of neoadjuvant chemotherapy on survival of patients undergoing interval debulking surgery for stage III C–IV unresectable ovarian cancer:results from a multi-institutional study[J]. *Int J Gynecol Cancer*,2017,27(9):1856–1862.
- [22] Zhang GN,Liu H,Huang JM,et al. TP53 K351N mutation-associated platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2014,132(3):752–757.
- [23] Jin Y,Feng LP,Jiang X,et al. Annexin A3 is a potential predictor of platinum resistance in epithelial ovarian cancer patients in a prospective cohort[J]. *J Cancer*,2015,6(7):678–685.
- [24] Lim MC,Song YJ,Seo SS,et al. Residual cancer stem cells after interval cytoreductive surgery following neoadjuvant chemotherapy could result in poor treatment outcomes for ovarian cancer[J]. *Onkologie*,2010,33(6):324–330.
- [25] 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.
- [26] Block MS,Vierkant RA,Rambau PF,et al. MyD88 and TLR4 expression in epithelial ovarian cancer[J]. *Mayo Clin Proc*,2018,93(3):307–320.
- [27] Pillay B,Wooten AC,Crowe H,et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment,management and outcomes in oncology settings:a systematic review of the literature[J]. *Cancer Treat Rev*,2016,42:56–72.
- [28] Cohen P,Tan AL,Penman A. The multidisciplinary tumor conference in gynecologic oncology—does it alter management?[J]. *Int J Gynecol Cancer*,2009,19(9):1470–1472.
- [29] 周 琦,龙行涛. 多学科团队在国内妇科恶性肿瘤中的应用与展望[J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2020,36(1):32–35.

(责任编辑:唐秋姗)