

复发性卵巢癌的化疗

Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer

LONG Teng-fei, DAI Yin-mei

龙腾飞¹ 综述, 代荫梅² 审校

(1.中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510120;

2.首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100006)

摘要:晚期卵巢癌标准治疗方案为初次肿瘤细胞减灭术和以铂类为基础的联合化疗。但仍有 70% 的患者复发。复发卵巢癌姑息治疗的目的是控制疾病相关症状、降低治疗的副反应, 延长生存期, 延迟病情进展的时间, 维持或更好地提高生存质量。这些患者常需要二次肿瘤细胞减灭术及二线化疗。世界各地学者做了许多努力来寻求适宜的复发卵巢癌化疗方案, 包括各种方法的单独及联合使用。现就近年来国内外复发卵巢癌联合化疗的效果研究予以综述。

关键词:卵巢肿瘤; 肿瘤复发; 药物治疗

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)01-0029-06

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一, 全世界每年有 204 449 例新发卵巢癌病例, 124 860 例死于相关疾病^[1]。近年来由于对宫颈癌及宫体癌的防治取得一定的成效, 卵巢癌的发病率相对增高。国内医院报道, 卵巢恶性肿瘤占生殖道恶性肿瘤的 22.9%, 其死亡率占女性癌死亡的第 4 位, 约占妇女各种恶性肿瘤的 6%。我国 2004 年卵巢癌年发病率分别为 5.6/10 万。卵巢癌患者 5 年生存率 I、II、III、IV 期分别为 90%、50%~80%、30%~50% 及 13%^[2]。卵巢癌患者在接受由初次肿瘤细胞减灭术和以铂类为基础的联合化疗组成的系统治疗后, 临床症状消失, 体格、血清学和影像学检查全部阴性并持续 6 个月以上再次出现异常, 称为卵巢癌复发。经过系统性治疗后, 仍然有 70% 的卵巢癌患者复发^[3]。目前, 国际上广义的复发性卵巢癌分为复发和未控, 美国妇科肿瘤学组(GOG)建议分为 4 型, ①化疗敏感型: 对初期以铂类药物为基础的化疗达到临床缓解, 在停止化疗后 6 个月以上复发; ②化疗耐药型: 对初期以铂类药物为基础的化疗达到临床缓解, 但停止化疗后 6 个月内复发; ③持续性卵巢癌: 对初期以铂类药物为基础的化疗有反应或明显反应, 但进一步检查有残余病

灶, 如二次探查术阳性; ④难治性卵巢癌: 对以铂类药物为基础的化疗无效, 包括治疗中病情稳定或进展。复发卵巢癌的手术治疗及化疗, 对于延长患者生命, 提高患者的生活质量具有重要的现实意义。因此, 加强有效治疗复发卵巢癌化疗方案的研究, 对提高女性身体健康及经济和社会发展具有重大意义。

随着复发卵巢癌化疗方案的增多, 国内外学者均试图寻求最有效的复发卵巢癌化疗方案, 但都发现单一的化疗方案存在或多或少的不足, 因此探索效果好, 副作用小的联合使用的化疗方案势在必行。根据 2012 年 NCCN 肿瘤临床治疗指南推荐, 复发卵巢癌可选择紫杉醇+卡铂或卡铂+吉西他滨, 其他可选择的药物包括拓扑替康、多柔比星脂质体、异环磷酰胺、依托泊苷、多西他赛、足叶乙甙及奥沙利铂等。现本文对复发性卵巢癌各种联合化疗方案的效果综述如下。

1 联合化疗方案

1.1 铂类+紫杉醇化疗方案

铂类联合紫杉醇是目前比较公认的卵巢癌一线化疗标准方案, 对于铂类敏感型的复发性卵巢癌患者, 其再用铂类药物治疗仍然有效。具体方案如下: 紫杉醇 (paclitaxel) 135~175mg/m² 静脉点滴, 顺铂

通讯作者: 代荫梅, 科研处处长, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 博士; 北京妇产医院妇科微创中心, 北京市朝阳区姚家园路 251 号 (100026); E-mail: daiyinmei@yahoo.com.cn。

收稿日期: 2012-07-06; **修回日期:** 2012-09-15

(DDP)75~100mg/m² 或卡铂(CBP)AUC=5~7 静脉点滴。为预防发生过敏反应,用紫杉醇化疗的患者在用药前 12h 及 6h 口服地塞米松 20mg, 半小时前肌注苯海拉明 50mg, 静脉推注西米替丁 300mg。一般将紫杉醇溶于 500ml 生理盐水静点 3h, 全部输完后给予顺铂或卡铂。顺铂用药前需水化^[4]。卡铂为第二代铂类抗癌药,与顺铂的疗效相当,而非血液性毒性小。

有充足的证据支持对于铂类敏感的复发卵巢癌患者再次使用以铂类为基础的化疗。卵巢癌国际协作组织(International Collaborative Ovarian Neoplasm, ICON)进行的临床随机试验比较了单一铂类与铂类加紫杉醇联合化疗的效果。这个试验揭示了联合化疗方案既能提高无进展生存率(progress free survival, PFS)(无进展生存中位数 12 个月 vs 9 个月)又提高整体生存率(overall survival, OS)(总体生存中位数 29 个月 vs 24 个月)。2 年后随访,卡铂加紫杉醇治疗的总体生存率显著提高 7%(57% vs 50%)。但是继发的神经毒性也增加了(2~3 级, 20% vs 1%)^[5]。田芬等^[6]的研究发现未行二次肿瘤细胞减灭术的卵巢癌复发患者使用紫杉醇+顺铂化疗方案 26 例,1 年、2 年、3 年生存率分别为 88.46%(23/26)、76.92%(20/26)、69.23%(18/26)。为了改善复发性卵巢癌的化疗效果,国内外学者也进行了大剂量化疗(dose-intense chemotherapy)及剂量密集化疗(dose-dense chemotherapy)的研究。大部分的研究认为大剂量化疗不改善结局,却增加了化疗毒性。但也有研究结论相反,如日本妇科肿瘤协会(Japanese Gynecologic Oncology Group, JGOG)3016 临床试验发现每周大剂量紫杉醇联合标准的 3 周 1 次卡铂的联合化疗方案可改善 PFS 及 OS。对铂类不敏感型复发性卵巢癌患者采用剂量密集联合化疗方案可能非常有效。一些 II 期试验发现与无铂类化疗方案相比,大剂量紫杉醇联合卡铂化疗方案能够增加反应率、PFS 和 OS^[7,8]。

无铂类药物治疗间隔期超过 2 年的患者,给予铂类+紫杉醇联合化疗,反应率可达 84%~94%。但随着疗程的增加,治疗间歇或无铂类药物治疗间隔期有逐渐缩短的趋势,且铂类药物的累积毒性影响后续治疗。无铂类药物治疗间隔期介于 6 个月和 2 年之间的,可根据患者的具体情况选择其他二线化

疗药物单剂或与铂类+紫杉醇的配伍方案。铂类药物耐药者对再次铂类药物治疗的反应率低于 20%。虽然部分患者仍对铂类药物敏感,但累计的肾毒性或骨髓功能障碍极大影响了铂类药物的再次使用。因此,选用其他药物化疗,延长无铂类药物治疗间隔期可使铂类药物敏感性得到部分恢复。

铂类治疗方案的主要不良反应以外周血白细胞下降为主,患者给予严格的水化及泌尿道保护剂,则可避免肾功能损害和血尿的发生。还有紫杉醇溶媒进入人体后可能引起致命的超敏反应,故现在对紫杉醇结构改造和剂型优化,如紫杉醇脂质体减少了超敏反应的发生,促进了紫杉醇的临床应用^[9,10]。

1.2 吉西他滨+卡铂化疗方案

对于铂类敏感的复发性卵巢癌,近年来的研究提出吉西他滨与顺铂类联合使用可以产生抗肿瘤协同作用^[11]。具体方案如下:吉西他滨 1000mg/m², 静脉滴注 30min, d_{1,8}; 卡铂 400mg/m², 静脉滴注 d₁。每 21d 重复。若患者出现 III/IV 度血液学毒性,则下一疗程吉西他滨减量 25%,若减量超过 25%,则终止本方案化疗。每患者至少 2 个疗程,最多 6 个疗程^[4]。胡学琼等^[12]的研究发现 14 例复发卵巢癌用吉西他滨和卡铂进行联合化疗,结果显示总有效率 63.0%,中位肿瘤进展时间 6.6 个月,中位生存期 12.6 个月。Plisterer 等^[13]随机临床试验比较了单一卡铂和卡铂+吉西他滨治疗,显示联合化疗提高了 PFS(无进展生存中位数 8.6 个月 vs 5.8 个月),但 OS 没有提高(总体生存中位数 18.0 个月 vs 17.3 个月),但是两者在严重的神经毒性反应方面没有显著性差异,因为吉西他滨本身没有神经毒性。

张儒英等^[14]的研究随机选择 26 例复发卵巢癌患者进行吉西他滨联合卡铂化疗,有效率 69.2%,但是也发现吉西他滨最常见的不良反应是粒细胞减少、血小板减少、疲乏、肌肉酸痛、皮疹和瘙痒。

1.3 拓扑替康+顺铂化疗方案

拓扑替康(topotecan, TPT)是喜树碱衍生物,通过抑制拓扑异构酶 I (Topo- I)而产生抗肿瘤作用,是当前铂类药物无效或耐药患者最为有效的药物,有效率 14%~23%^[15]。有研究报道,拓扑替康联合顺铂对各种人类肿瘤细胞均有协同抗癌作用,两药序贯应用具有相加作用,而同时应用则表现为协同作用。具体方案:TPT 0.75mg/m², DDP 20mg/m², 连用 5d

为1个疗程,21d为1周期,2个周期结束后评价疗效。万里新等^[16]对45例临床确诊的晚期卵巢癌病人进行化疗,结果发现总有效率44.44%(20/45),其中初治病人有效率68.75%(11/16),复治病人有效率31.03%(9/29)。在裴海英等^[17]对TPT复发性卵巢癌治疗效果的系统评价中发现在复发性卵巢癌的化疗中,TPT的疗效优于紫杉醇,与脂质体阿霉素(pegylated liposomal doxorubicin,PLD)相当(TPT的临床受益率大于紫杉醇,缓解率相当于紫杉醇,对铂类耐药复发性卵巢癌患者TPT治疗的生存率大于紫杉醇)。TPT的2年、3年生存率低于PLD,血液学毒性TPT大于紫杉醇和PLD;治疗成本TPT高于PLD。关于TPT在复发性卵巢癌的二线化疗中的临床应用,推荐用于耐药性、难治性的卵巢癌,选用治疗效果足够、毒性可以耐受的5d静脉滴注的标准治疗方案。但也有学者认为TPT联合紫杉醇与紫杉醇+铂类化疗方案相比不提高OS,却增加了血液系统毒性^[18]。

也有学者认为对铂耐药和铂部分敏感者,生活质量是首先考虑的因素,副作用较小的单药化疗如拓扑替康每周疗法也是可选择的方案之一;拓扑替康与铂类及紫杉醇无交叉耐药性。对铂类及紫杉醇耐药患者,其治疗反应率达14%~48%,病情稳定的达48%。有研究报道,TPT主要不良反应表现为骨髓抑制,白细胞减少34例,其中Ⅲ度以上21例;血小板减少20例,其中Ⅲ度以上11例。除骨髓抑制外,其他不良反应轻微^[15]。血液系统的不良反应在第一个疗程出现,可以通过减少用药剂量以及使用细胞生长因子缓解血液系统的不良反应,尚无证据表明毒性为累积性的。口服制剂也在研究当中,初步显示其有较好的生物利用度和相似的抗肿瘤效应^[4]。

1.4 多柔比星+铂类化疗方案

多柔比星脂质体(PLD),即脂质体阿霉素,将多柔比星包裹在聚乙二醇脂质体中,其药效学发生显著改变表现为循环时间延长,分布容积减少。理论上脂质体可以通过肿瘤中常见到的异常渗透血管外渗现象往肿瘤局部输送高剂量的多柔比星。阿霉素脂质体在卵巢癌的二线治疗中,每3周为1个疗程的最大耐受剂量为50mg/m²。其单药的有效率为25.7%,无进展生存中位数为5.7个月^[19]。刘履光等^[20]对19例晚期复发性和转移性卵巢癌患者采用以阿霉素、顺铂为主的联合化疗方案,15例有腹水者经

上述治疗后,显效4例,有效9例,客观有效率为86.7%。9例复发性卵巢癌化疗后完全缓解(complete remission,CR)6例,部分缓解(partial remission,PR)1例,有效率为77.8%^[20]。Eric Pujade-Lauraine等^[21]进行的随机多中心Ⅲ期临床试验对976例复发性卵巢癌患者采用PLD联合卡铂(CD)与紫杉醇联合卡铂(CP)两种化疗方案进行对比研究。随访22个月,发现CD方案PFS优于CP方案,PFS中位数分别为11.3个月vs9.4个月。OS数据尚不成熟,但已报道334例死亡。非血液系统不良反应两者有统计学差异(36.8%vs28.4%);CP方案相对CD方案不良反应中,2度及以上脱发率83.6%vs7%,超敏反应18.8%vs5.6%,神经病变26.9%vs4.9%,2~3度手足综合征4.9%vs26.9%,恶心24.4%vs35.2%,2~3度黏膜炎症7%vs13.9%。

对铂类及紫杉醇耐药患者使用脂质体阿霉素或拓扑替康疗效相同,但脂质体阿霉素不良反应小,有较高的成本—效益比。使用多柔比星的病人可能出现与剂量有关的手足综合征,其特点是痛性红肿、掉皮间断性水疱,延长治疗的时间间隔至4周和(或)减少剂量加以处理。与游离的多柔比星相比心肌病变的风险降低^[22]。

1.5 异环磷酰胺联合其他化疗药物方案

对铂剂及环磷酰胺耐药的患者可以使用异环磷酰胺(ifosfamide,IFO),主要用于复发卵巢癌的二线化疗。异环磷酰胺为环磷酰胺同分异构体,在体内经肝脏酶类活化后转化为细胞毒性代谢物,干扰DNA的合成。在复发性卵巢癌中,客观缓解率为10%~20%^[4]。

异环磷酰胺常用剂量为(1.5~2)g/(m²·d),静脉滴注3~5d;王志美等^[23]采用异环磷酰胺(IFO)与依托泊苷(vepeside,Vp16)联合化疗方案:IFO 2.0g+生理盐水(NS)500ml,d₁₋₅静脉滴注,Vp16 100mg+NS 500ml,d_{1,3,5}静脉滴注。治疗复发卵巢癌患者26例,临床取得了较好的效果,其中CR1例,PR9例,有效率达38.5%(10/26)。聂志萍等^[24]采用IFO与Vp16联合静脉化疗治疗复发卵巢癌患者23例,CR1例,PR8例,有效率达39.1%(9/23),大大降低了治疗费用,患者易于接受。Joly等^[25]进行的多中心Ⅱ期临床试验,对98例使用铂类为基础的一线化疗方案后1年内复发的卵巢癌患者采用IFO联合PLD化疗方

案。具体化疗方案为:PLD 40mg/m², d₁; IFO 1 700mg/m² 静滴 d₁₋₃, 每 28d 1 个周期, 进行 6~9 个周期的治疗。结果发现治疗周期中位值为 5(1~9)个, 客观反应率(objective response rate, ORR)为 28%(无治疗间歇≥6 个月为 41%, 无治疗间歇<6 个月为 19%), 疾病稳定率为 26%, 缓解时间及 OS 中位值分别为 6(2.4~26)个月, 14(1~46)个月。总结认为对于无治疗间歇 6~12 个月的复发性卵巢癌患者 PLD 联合 IFO 是可行且有效的化疗方案。

有人提出因在卵巢癌的一线治疗中, 已较少应用环磷酰胺, 这可能使异环磷酰胺在二线应用中疗效愈佳, 但临床尚未证实。在卵巢癌二线化疗中, 应慎重考虑异环磷酰胺的严重毒性作用, 包括粒细胞减少, 肾功能不全, 出血性膀胱炎及可逆性的中枢神经系统功能不全等。在肾功能不全和低血浆蛋白的老年患者中(复发卵巢癌患者中常见), 这些毒性作用的危险性将大大增加。另外, 需要多日给药或 24h 静脉点滴, 增加患者的住院时间并影响其休息。

1.6 多西他赛+铂类化疗方案

多西他赛(docetaxel)是一种半合成的紫杉醇类药物, 属于细胞周期特异性药物, 通过促进小管聚合成稳定的微管, 并抑制其解聚, 使游离小管的数量显著减少, 抑制肿瘤细胞分裂, 将细胞阻断于 M 期; 其作用机制与紫杉醇相同, 稳定微管作用是紫杉醇的 2 倍。史崑等^[26]对 28 例经病理学或细胞学确诊的老年复发卵巢上皮癌患者(≥60 岁)应用多西他赛 100mg/m², 静脉滴注, 第 1d 给药, 每 21d 为 1 个周期, 结果发现有效率(RR)为 32.1%, 中位缓解时间为 16.5 个月, 中位肿瘤进展时间(TTP)为 11.6 个月, 中位生存期(OS)为 22.4 个月。杨悦^[27]对 58 例复发性卵巢癌患者均采用多西他赛 75mg/m², d₁; 铂尔定按身高、体重及肌酐, AUC 为 5 时计算所得, 21~28 d 为 1 个周期, 结果 CR22 例, PR19 例, 总有效率为 70.7%(41/58)。不良反应主要表现为轻和中度的骨髓抑制、恶心、呕吐及脱发等。周小宁等^[28]将 70 例Ⅲ~Ⅳ期复发卵巢癌患者, 按随机原则选择 35 例作为治疗组, 采用卡铂腹腔温热化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)联合多西他赛全身化疗; 35 例作为对照组, 采用卡铂联合多西他赛全身化疗, 并对两组化疗后 1 年、3 年、5 年生存率及不良反应对照研究, 结果发现治疗组 1 年、3 年、5

年生存率分别为 88.6%(31/35)、65.7%(23/35)和 37.1%(13/35), 对照组分别为 80.0%(28/35)、51.4%(18/35)和 22.9%(8/35), 两组比较差异无显著性($P < 0.05$)。不良反应主要是骨髓抑制, 白细胞下降率(Ⅲ~Ⅳ度)分别为 5.7%(2/35)和 31.4%(11/35, $P < 0.05$)。复发卵巢癌卡铂腹腔温热化疗联合多西他赛全身化疗的疗效优于卡铂联合多西他赛全身化疗, 且不良反应轻, 有利于提高患者的生存率及生存质量。

2 其他

文献报道还有一些化疗药物用于铂类不敏感型复发性卵巢癌的治疗。如六甲嘧胺(hexamethylmelamine/altretamine, HMM), HMM 是人工合成的抗癌药物, 分子结构类似三乙烯三聚氰胺(triethylenemelamine), 其抗癌作用与烷化剂类似, 但与烷化剂无交叉耐药。在严格界定的难治性或耐药性卵巢癌中, 缓解率 10%^[22]。该药尽管对铂类耐药者的有效率不高, 但毕竟有少部分患者有一定的疗效。该药口服方便, 其不良反应主要是恶心、呕吐及白细胞减少。而且需每月服药 14d, 患者常难以坚持。

他莫昔芬(三苯氧胺, tamoxifen, TMX)作为抗癌药物出现, 其抗癌机理最初认为完全是通过与雌激素受体竞争性结合从而拮抗雌激素作用。然而随着研究的深入, 发现雌激素拮抗作用仅仅是其抗癌作用机制的一个侧面, 而膜调节作用机制正日益为人们所认同。首先, TMX 可减少转移酶的生成, 该酶系由死亡的癌细胞膜内包覆的遗传物质转染产生的, TMX 可通过降低浆膜流通性从而减少这一癌症转移促进剂的生成。其次, 通过降低膜流通性, TMX 还可以使细胞间结合部位刚性增强, 从而阻止侵入性恶性肿瘤转移。对铂类耐药卵巢癌中, TMX 客观缓解率为 15%。二线治疗失败或者一般状态不允许使用抗癌药物者, TMX 可作为选择。优点是毒性小易接受^[4]。

另外, 复发性卵巢癌患者伴随着癌灶的增大和病情进展可有腹水。国内外学者试图通过腹腔温热化疗进行姑息治疗, 其目的在于提高生存率, 减少盆腔肿瘤复发。因此, 腹腔温热化疗更适于那些对一线化疗药物抵抗, 未行肿瘤细胞减灭术出现不可控制的腹水病人。Ansaloni 等^[29]认为有证据证实铂类

腹腔化疗对提高晚期(Ⅲ期及以上)及复发性卵巢癌患者的生存率有潜在收益,但对于早期卵巢癌无潜在收益。并且肿瘤细胞减灭术后联合腹腔温热化疗与单纯肿瘤细胞减灭术的死亡率相比(0.7% vs 1.4%),前者低于后者^[29]。但是腹腔温热化疗的适应证也应该严格把握。

随着不同作用机理的化疗药物的问世,二线化疗方案的选择空间也在增大。肿瘤细胞逃避化疗药物的杀伤导致耐药,是化疗失败的主要原因,研发出能逆转耐药,并提高化疗效果的药物是近年来研究的热点^[30]。除此之外还有贝伐单抗等免疫治疗、靶向治疗也有其研究空间^[31]。有研究显示贝伐单抗是除了标准化疗方案治疗晚期卵巢上皮癌之外,第一个对肿瘤患者表现出无进展生存收益的抗血管生成剂^[32]。

但是根据文献报道,复发性卵巢癌化疗总有效率在10%~20%之间,疗效有限且维持时间短。选择化疗前,应详细了解患者一线化疗方案的用药及剂量,药物累积量,化疗疗效,不良反应,反应持续时间及停药时间。要根据初次治疗后进行复发时间分类,复发时间是下一步方案选择的关键;对于对铂类敏感的复发性卵巢癌,继续用以铂类为基础的二线化疗,2012NCCN卵巢癌临床实践指南中指出,对于铂敏感型复发患者,推荐含铂方案化疗(1级证据),首选方案包括卡铂+紫杉醇、卡铂+紫杉醇周疗、卡铂+多烯紫杉醇、卡铂+吉西他滨(已有证据显示该方案可延长无进展生存期)、卡铂+脂质体多柔比星(已有证据显示该方案可延长无进展生存期)、顺铂+吉西他滨。单药化疗首选卡铂或顺铂。

对铂类不敏感的复发性卵巢癌及耐药或难治性复发性卵巢癌不应再选用以铂类为主的化疗,应选用与铂类无交叉耐药的药物,如紫杉醇、拓扑替康、多柔比星脂质体、异环磷酰胺、依托泊苷、多西他赛、足叶乙甙及奥沙利铂等。目前可用药的合理顺序应为:脂质体阿霉素(PLD),若疾病进展改用拓扑替康,然后是多西他赛或泰素周疗。因不同患者个体差异较大,因此各个研究的缓解率仅作为参考^[33]。

不主张临床试验之外进行超大剂量化疗方案,并且无确切证据表明二线化疗药物经腹腔给药优于静脉途径,必要的时候可以联合两种途径,但应根据患者情况选择个体化的化疗方案。两个疗程后评价其疗效是非常有必要的。若无效则不应继续尝试,而

应进行支持治疗。

参考文献:

- [1] Robert E, Bristow, Deborah K. Armstrong. Early diagnosis and treatment of cancer: ovarian cancer [M]. Singapore: Elsevier Pte Ltd, 2010.5.
- [2] Zhao Q, Duan W, Wu YM, et al. Analysis of serum biomarkers of ovarian epithelial cancers based on 2-DE DIGE and MALDI TOF/TOF[J]. Chinese Journal of Oncology, 2008, 30(10):754-758.[赵群,段微,吴玉梅,等.荧光双向电泳和串联质谱技术检测卵巢上皮癌血清标志物的研究[J].中华肿瘤杂志,2008,30(10):754-758.]
- [3] Alberts DS, Hannigan EV, Liu PY, et al. Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: an intergroup study[J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(1): 133-138.
- [4] Cao ZY. The Chinese obstetrics and gynecology [M]. 1st edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010.670-672.[曹泽毅.中华妇产科学(临床版)[M].第1版.北京:人民卫生出版社,2010.670-672.]
- [5] The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial [J]. Lancet 2003, 361(9375):2099-2106.
- [6] Tian F, Duan AH, Lu J. Chemotherapy efficacy on recurrent ovarian cancer[J]. Hebei Medical Journal, 2009, 31(4): 448-449.[田芬,段爱红,卢静.复发卵巢癌的化疗效果研究[J].河北医药,2009,31(4):448-449.]
- [7] Kumagai S, Sugiyama T, Shoji T, et al. Does severe anemia caused by dose-dense paclitaxel-carboplatin combination therapy have an effect on the survival of patients with epithelial ovarian cancer? Retrospective analysis of the Japanese Gynecologic Oncology Group 3016 trial [J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(9):1585-1591.
- [8] Katsumata N. Dose-dense therapy is of benefit in primary treatment of ovarian cancer? In favor [J]. Ann Oncol, 2011, 22 (Suppl 8):viii29-viii32.
- [9] Chen L, Huang L, Zhang LL. Taxanes: research states and chemotherapy of ovarian cancer [J]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics (Electronic Edition), 2011, 7(5):396-400.[陈力,黄亮,张伶俐.紫杉类药物的研发现状及治疗卵巢癌的研究进展[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2011,7(5):396-400.]
- [10] Zhang SY, Yang YX, Zhu ZW, et al. Clinical observation of paclitaxel liposome and cisplatin in the treatment of recurrent ovarian cancer [J]. Journal of Practical Oncology, 2009, 23(6):541-544.[张述耀,杨钰贤,朱志伟,等.紫杉醇脂质体联合顺铂临床观察 [J].实用肿瘤学杂志,2009,23(6):541-544.]
- [11] Moufarij MA, Phinips DR, Cullinane C. Gemcitabine potentiates cisplatin cytotoxicity and inhibits repair of cisplatin-DNA damage in ovarian cancer cell lines [J]. Mol Pharmacol, 2003, 63 (4):862-869.
- [12] Hu XQ, Li YH, Wang X. Clinical observation on gem-

- citabine plus carboplatin in the treatment for 14 cases with recurrent ovarian cancer [J]. Chinese Remedies & Clinics, 2006, 6(10):784-785. [胡学琼, 李一辉, 王兴. 吉西他滨加卡铂治疗复发性卵巢癌 14 例临床观察[J]. 中国药物与临床, 2006, 6(10):784-785.]
- [13] Plisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(29):4699-4707.
- [14] Zhang RY, Zhang LY. Short-term response of gemcitabine combined with carboplatin in the treatment for 48 cases with recurrent ovarian cancer [J]. Inner Mongolia Medical Journal, 2011, 43(5):597-598. [张儒英, 张林燕. 吉西他滨联合卡铂治疗复发性上皮性卵巢癌 48 例近期疗效分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2011, 43(5):597-598.]
- [15] Li ZT, Cheng X, Feng YJ, et al. Multicenter clinical research of chemotherapy with topotecan and cisplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer[J]. China Oncology, 2001, 1(5):450. [李子庭, 程玺, 丰有吉, 等. 拓扑替康与顺铂联合方案治疗晚期复发性上皮性卵巢癌的多中心临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2001, 1(5):450.]
- [16] Wan LX, Wang Y, Hui S. Clinical research of chemotherapy with topotecan and cisplatin in patients with advanced ovarian cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2006, 14(10):1281-1283. [万里新, 王暘, 惠双. 拓扑替康联合顺铂治疗晚期卵巢癌的近期疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(10):1281-1283.]
- [17] Pei HY, Fang F. A systematic review of topotecan for treatment of recurrent ovarian carcinoma[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2006, 17(6):541-543. [裴海英, 方芳. 托泊替康治疗复发性卵巢癌的系统评价[J]. 中国妇幼健康研究, 2006, 17(6):541-543.]
- [18] Zhang H, Jia L, Xu Y, Zhou XC, et al. Topotecan plus carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Chemother, 2012, 24(2):67-73.
- [19] Bao LW, Wang GX, Zhang XL. Second line chemotherapy for ovarian cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2004, 31(2):118-122. [包乐纹, 王国兴, 张燮良. 卵巢癌的二线化疗[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(2):118-122.]
- [20] Liu LG, Zhang T. Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for advanced ovariocarcinoma [J]. Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong, 1994, 23(5):414-416. [刘履光, 张涛. 阿霉素、顺铂为主的联合化疗治卵巢恶性肿瘤[J]. 同济医科大学学报, 1994, 23(5):414-416.]
- [21] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20):3323-3329.
- [22] Sheng K. Strategy of management in recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Contemporary Medicine, 2002, 8(4):30-35. [沈铿. 卵巢上皮癌的处理策略 [J]. 中国当代医学, 2002, 8(4):30-35.]
- [23] Wang ZM, Sun XH, Wang TF. Ifosfamide and etoposide in 26 cases with relapse ovarian carcinoma[J]. China Oncology, 2000, 10(6):545-546. [王志美, 孙秀华, 王瑞斐. 异环磷酰胺与依托泊苷联合治疗 26 例复发卵巢癌[J]. 中国癌症杂志, 2000, 10(6):545-546.]
- [24] Nie ZP. Isophosphamide and etoposide for the treatment of 23 cases with recurrent ovarian cancer[J]. Shanxi Medical Journal, 2010, 39(6):545-546. [聂志萍. 异环磷酰胺与依托泊苷联合治疗复发卵巢癌 23 例临床分析[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(6):545-546.]
- [25] Joly F, Sevin E, Lortholary A, Priou F, et al. Association of pegylated liposomal doxorubicin and ifosfamide in early recurrent ovarian cancer patients: a multicenter phase II trial[J]. Gynecol Oncol, 2010, 116(3):312-316.
- [26] Shi K, Sun XH. Docetaxel single-agent for recurrent ovarian epithelial cancer in elderly patients[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2009, 9(3):225-227. [史崑, 孙小红. 多西他赛单药治疗老年复发卵巢上皮癌临床观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(3):225-227.]
- [27] Yang Y. Clinical study of docetaxel combined with platinum for treatment of 58 cases recurrent ovarian carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2008, 15(15):1176-1177. [杨悦. 多帕菲联合铂类治疗复发转移性卵巢癌 58 例临床分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(15):1176-1177.]
- [28] Zhou XN, Dong KS, Zhou CY, et al. Clinical study of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy (IHPC) and intravenous chemotherapy (IVC) in patients with recurrent ovarian cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2010, 17(2):143-145. [周小宁, 董克姝, 周成英, 等. 复发卵巢癌腹腔温热化疗联合全身化疗临床研究 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(2):143-145.]
- [29] Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(5):778-785.
- [30] He BB, Sun SH. Current status and development of the treatment for recurrent ovarian cancer [J]. 2010, 26(8):1280-1281. [贺彬彬, 孙淑华. 复发性卵巢癌的治疗现状和进展[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(8):1280-1281.]
- [31] Cannon MJ, Santin AD, O'Brien TJ. Immunological treatment of ovarian cancer [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2004, 16:87-92.
- [32] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2011, 365(26):2484-2496.
- [33] Li J, Wu MF, Lin ZQ. 2012 NCCN clinical practice guideline(2nd) interpretation for ovarian cancer including carcinoma of fallopian tube and primary peritoneal carcinoma (continue)—epithelial ovarian cancer[J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology, 2012, 39(2):315-318. [李晶, 吴妙芳, 林仲秋. 《2012 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌和原发腹膜癌临床实践指南(第二版)》解读(续)——上皮性卵巢癌[J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(2):315-318.]