

晚期卵巢癌新辅助化疗的研究进展

张颖¹, 张英丽², 张平²

(1. 浙江中医药大学第二临床学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: 卵巢癌是死亡率最高的妇科恶性肿瘤之一, 约 70% 患者确诊时已属 III~IV 期, 预后较差。目前标准的治疗方式是理想初始肿瘤细胞减灭术, 术后辅以铂类联合紫杉醇类化疗。对于病灶难以切除的晚期卵巢癌患者而言, 可以选择术前新辅助化疗以提高满意减瘤术的手术机率。本文对晚期卵巢癌新辅助化疗的研究进展进行综述。

关键词: 新辅助化疗; 卵巢肿瘤; 细胞减灭术

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)11-0942-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.11.B014

Progress in Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment for Advanced Ovarian Cancer

ZHANG Ying¹, ZHANG Ying-li², ZHANG Ping²

(1. Zhejiang Chinese Medical University, the Second Clinical Medical College, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Ovarian cancer is one of the gynecological malignancies with the highest mortality rate. Approximately 70% patients are diagnosed at advanced stages of the disease, for which the prognosis is generally poor. Optimal primary debulking surgery (PDS) followed by platinum-based chemotherapy is the standard treatment. For advanced patients with unresectable lesions, neoadjuvant chemotherapy (NACT) is a way to improve the rate of cytoreductive surgery. This article reviews the progress in NACT in the treatment for advanced ovarian cancer.

Subject words: neoadjuvant chemotherapy; ovarian neoplasms; primary debulking surgery

卵巢癌发病隐匿, 晚期患者 (III~IV 期) 占初诊的比例高达 70%。晚期卵巢癌的标准治疗策略是理想的初始肿瘤细胞减灭术 (primary debulking surgery, PDS) (残余肿瘤直径 < 1cm), 术后辅以铂类联合紫杉醇类药物化疗^[1]。PDS 的满意程度及术后残余肿瘤的大小和数目是影响晚期卵巢癌患者预后的重要因素。美国国家综合癌症网 (national comprehensive cancer network, NCCN) 指南建议, 对于不适合手术的 III 或 IV 期巨块型卵巢癌患者, 经细针抽吸、活检或穿刺术明确肿瘤性质后, 可考虑新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NACT) + 中间性肿瘤细胞减灭术。

学或组织学诊断) 后, 选择有效的化疗方案, 给予患者有限疗程的化疗, 再行手术治疗。主要有 2 种方式: ①未手术患者有活检组织学依据, 先给予几个疗程的化疗, 然后行中间性肿瘤细胞减灭术; ②患者已行肿瘤细胞减灭术, 但初始肿瘤细胞减灭术不满意, 术后辅助若干疗程化疗后再次手术。新辅助化疗的目的是控制腹水, 缩小盆腹腔肿瘤, 松动粘连脏器, 闭塞肿瘤表面血管, 从而减少术中出血及降低手术难度; 新辅助化疗还能使相当多的肿瘤细胞进入“休眠期”, 以便减少手术挤压等引起的肿瘤扩散及种植, 提高满意肿瘤细胞减灭手术率。

1 新辅助化疗的定义与目的

新辅助化疗亦称先期化疗, 即在明确诊断 (病理

2 新辅助化疗的指征

Vergote 等^[2]提出卵巢癌新辅助化疗的绝对指征为: ①国际妇产科联盟 (international federation of gynecology and obstetrics, FIGO) 分期中 VI 期患者; ②肝门、肠系膜动脉上方等部位转移灶 > 1.0g。相对指征

基金项目: 浙江省自然科学基金 (Y2111317)

通讯作者: 张平, 主任医师, 学士; 浙江省肿瘤医院妇科, 浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号 (310022); E-mail: Ping725020@sina.com

收稿日期: 2014-08-30; **修回日期:** 2014-10-13

为:①弥漫性腹膜转移(>100处);②腹腔内或腹膜后的转移灶总重量>1 000g;③腹膜斑块状转移灶>10g;④腹水量>5 000ml;⑤患者一般情况差,世界卫生组织(WHO)评分为2或3。符合2条及以上相对指征者考虑行新辅助化疗治疗。van Meurs等^[3]对欧洲癌症研究治疗组织(European organization for research and treatment center,EORTC)55971试验中心的晚期卵巢癌患者回顾分析后发现最大转移肿瘤直径≤45mm的Ⅲc期患者更适合行PDS,而最大转移瘤直径>45mm的Ⅳ期患者选择NACT为佳;最大转移瘤直径>45mm的Ⅲc期患者及直径≤45mm的Ⅳ期患者选择上述两种治疗方法均可。当今多数专家认为NACT适用于卵巢癌晚期患者及估计病灶初次手术难以切净患者。

3 新辅助化疗患者的评估方法

选择适当的患者予以NACT尤为重要,这与患者的预后息息相关。目前通用的评估方法有影像学检查、肿瘤生物标志物检测及腹腔镜检查,通常2种及以上检查方法相结合。

3.1 计算机断层扫描(CT)

CT在判断卵巢癌分期中的准确率为70%~90%。Bristow等^[4]建立了卵巢癌患者评估模型,累计评分≥4分的患者不适合行PDS。其2分标准如下:弥漫性腹膜增厚,腹膜种植灶及肠系膜病灶≥2cm;网膜与胃、脾、网膜囊相连;病灶累及盆腔侧壁,输尿管积水;大量腹水;肾上腺主动脉旁淋巴结≥1cm。1分评判标准包括:横膈及肺部病灶≥2cm,或融合成块;腹股沟病灶或淋巴结≥2cm,肝表面病灶≥2cm及脑实质任何大小病灶;肝门、胆囊窝病灶≥1cm;肾下主动脉旁淋巴结≥2cm。近期Glaser等^[5]认为CT可预测晚期卵巢癌患者手术的复杂程度,在膈肌病灶和网膜饼病变方面具有较好的预测价值。

3.2 正电子发射断层扫描(PET/CT)

PET/CT将正电子发射计算机断层显像与X计算机断层摄影整合为一体,是功能显像与解剖显像的融合。前者通过病灶部位对示踪剂的摄取了解病灶功能代谢状态,后者通过测定透过病灶的X线量获得断层图像;两者的结合可以提高诊断的准确率。Delaco等^[6]研究显示PET/CT在术前判断卵巢癌分

期的灵敏度和特异性分别为78%、68%,但在疾病早期假阳性率较高,因此早期疾病要谨慎应用。有研究显示,PET/CT诊断卵巢癌淋巴结转移的准确率较高,尤其是腹膜后淋巴结,其准确率优于CT。Hyninen等^[7]认为PET/CT在显示腹腔内疾病的播散情况并不优于CT,而腹腔外疾病检测效率优于CT,但是其临床意义不明。

3.3 磁共振成像(MRI)

MRI具有较好的软组织分辨率,Medeiros等^[8]研究表明MRI区分良恶性卵巢肿瘤的灵敏度、特异性分别为92%、85%。MRI用于评估卵巢癌分期及转移病变的准确率为91%~95%,对局限于盆部的转移病灶,MRI诊断的灵敏度为98%,均高于CT和超声。Michielsen等^[9]认为,相比于CT及PET/CT,全身弥散加权磁共振(whole body MRI with diffusion-weighted sequence, WB-DWI/MRI)能更准确地显示卵巢癌患者原发肿瘤、腹膜转移灶及远处转移灶的特点,并且可用于评估卵巢癌患者手术的可能性。但是也有研究报道CT和MRI评估卵巢癌分期的准确性一致。随着MRI技术进步,功能MRI,如动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)、磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)及磁共振波谱(MR spectroscopy, MRS)等应用越来越广泛,诊断准确性较前会有所提高。

3.4 血清癌抗原125(CA125)

研究显示,85%以上卵巢癌患者血清CA125水平高于35U/ml,93%以上患者CA125水平与病情密切相关。已有6个研究组织发现将术前血清CA125值界定在500U/ml时,其预测手术能否达理想肿瘤细胞减灭术的准确率最高。Vorgias等^[10]发现患者血清CA125低于500U/ml时,达到理想减瘤术者占84.2%,而高于这一值时达到理想减瘤术者仅14.6%。CA125预测的灵敏度为78.5%,特异性为89.6%。Naoto等^[11]评估了新辅助化疗后卵巢癌患者血清CA125的水平,该研究认为血清CA125的浓度小于20U/ml是预测理想中间性肿瘤减灭术的独立预后因素。也有学者认为由于阴性预测值较差,CA125不能较好预测手术的彻底性。因此,血清CA125水平应与临床及影像学诊断相结合来评估晚期卵巢癌患者是否适合行PDS。

3.5 血清人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)

HE4 是新近发现的肿瘤标志物,正常卵巢组织中几乎不表达。HE4 不仅在诊断早期卵巢癌中灵敏度较高,而且在评估晚期卵巢癌患者行 PDS 后的满意度也有优势。Angioli 等^[12]对晚期卵巢癌患者术前 HE4、CA125 分析后认为,HE4 阈值界定为 262pmol/L 时,其预测理想肿瘤细胞减灭术的灵敏度为 86.1%,特异性为 89.5%。

3.6 腹腔镜探查术

腹腔镜不仅可以直视盆、腹腔内脏器及肿块,还可以探视横膈、肝脏、子宫直肠窝等行开腹手术难以充分观察的部位,并且可以多点取活检以明确诊断。Fagotti 等^[13]建立了一个以腹腔镜评估晚期卵巢癌患者病情的模型,评判标准如下:①网膜饼状;②肿瘤转移至腹膜;③肿瘤转移至横膈;④肿瘤转移至肠系膜;⑤胃肠道受肿瘤浸润;⑥肿瘤肝转移。以上任一项为 2 分,总分达 8 分及以上的患者无法行理想肿瘤细胞减灭术。上述模型预测非理想肿瘤细胞减灭术的准确率介于 69%~75%,评估患者病灶情况的准确率为 90%~99.2%。Rutten 等^[14]通过多中心随机对照研究后认为腹腔镜技术已在多国开展,它可以预测初始肿瘤细胞减灭术结果。但是,腹腔镜相关的研究中心有待增加及各个中心之间亦存在差异,因此,有关腹腔镜的使用价值,目前还没有一个明确的结论。

腹腔镜术后穿刺孔肿瘤种植或转移在卵巢癌患者中发生率较高,这与手术导致的肿瘤破裂、取出标本时与切口相关的因素以及手术过程中特殊的二氧化碳气腹环境相关。但是,对于晚期卵巢癌患者,因其本身复发率较高,预后欠佳,生存期短,腹腔镜术后穿刺孔肿瘤种植或转移的出现与否并不能明显改变患者原本预后不良的结果^[15]。

4 新辅助化疗实施方法

NACT 一线方案为:紫杉醇类+顺铂或卡铂。这两种组合在治疗晚期卵巢癌疗效上无明显差异,且其疗效优于过去的环磷酰胺+顺铂或卡铂^[16]。NACT 疗程数还未统一规定,目前一般定为 2~3 个疗程,每 3 周 1 个疗程,患者接受新辅助化疗和术后化疗的疗程总数一般为 8 个。有学者发现患者的生存情

况与 NACT 疗程数成反比,即每增加 1 个疗程,中位生存期减少 4.1 个月^[17]。也有专家认为超过 4 个疗程的新辅助化疗患者生存情况更差^[18]。Pölcher 等^[19]认为新辅助化疗疗程一般为 1~2 个,最多 3 个。行 3 个以上疗程化疗后仍未有疗效者,可能对化疗药物不敏感或有原发性耐药。然而,da Costa Miranda 等^[20]的一项研究表明晚期卵巢癌患者行 6 个疗程卡铂及紫杉醇化疗是安全有效的,并不增加手术前后的并发症发生率。也有研究显示疗程数并不影响患者的中位生存期。NACT 常见的给药方式为静脉化疗、腹腔化疗。腹腔化疗可有效控制腹水、提高肿瘤与药物接触浓度与时间,降低全身不良反应。

5 新辅助化疗的疗效及预后情况

目前多数研究认为新辅助化疗可以改善患者术前状况,降低手术并发症发生率,提高理想肿瘤细胞减灭术率。EORTC-55971^[21]是首个前瞻性随机性试验中心。该中心将 670 例晚期卵巢癌患者分为 PDS 组及 NACT 组。前者理想肿瘤减灭术率达 41.6%,后者为 80.6%。提示 NACT 治疗效果并不差于 PDS。Rauh-Hain 等^[22]回顾性分析了 242 例 IV 期上皮性卵巢癌患者治疗疗效情况。结果显示,NACT 组患者肿瘤完全切除率明显高于 PDS 组患者 ($P<0.001$)。NACT 组患者平均住院总时间缩短 ($P=0.01$)、重症监护室入住率下降 ($P=0.01$)、术中及术后并发症发生率降低 ($P=0.08$; $P=0.008$)、肠切除率降低 ($P=0.04$)。NACT 组患者术后 1 个月内的再次住院率及死亡率明显低于 PDS 组 ($P=0.04$; $P=0.07$)。Batra 等^[23]发现 50 例晚期卵巢癌患者行 3~4 个疗程 NACT 后病灶完全缓解 17 例 (34%), 病灶部分缓解 27 例 (54%)。理想肿瘤细胞减灭术率达 72%。该研究还显示治疗前血清 CA125 大于 500U/ml 的患者占 74%,予 NACT 治疗后,22%的患者 CA125 降至正常范围内 ($<35\text{U/ml}$),46%的患者 CA125 含量处于 35~100U/ml 之间,仅 2%患者 CA125 含量仍大于 500U/ml。CA125 水平在治疗前后的变化具有显著的统计学差异 ($P<0.0001$)。这提示 NACT 是治疗晚期卵巢癌具有发展前景的方法之一。

目前多数研究认为,NACT 治疗的患者总体生存时间 (overall survival, OS) 与无病进展期生存期

(progression-free survival,PFS)与PDS相比无统计学差异。EORCT^[21]的一项随机对照研究中心结果显示,670例晚期卵巢癌患者随机入组PDS组与NACT组治疗后中位PFS均为12个月,OS分别为29个月与30个月,无统计学差异。且对于远处转移灶<5cm的患者,PDS组的OS甚至略长于NACT组。因此,通过转移瘤大小选择是否进行新辅助化疗,可能改善生存。通过监测流行病学和最终结果(surveillance epidemiology and results program,SEER)登记资料,Thrall等^[24]分析了6844例行PDS、姑息性化疗及NACT治疗的晚期卵巢癌患者的生存情况。Ⅲ期卵巢癌患者中,NACT组患者1年存活率和PDS组无差异,但是2年死亡风险较PDS组增加16%。然而,对于Ⅳ期患者,NACT组2年死亡风险较PDS组降低15%,并且NACT组中Ⅳ期患者1年及2年生存率较PDS组分别提高31%和15%。因此,该分析提示NACT对晚期卵巢癌患者总生存期的影响是一个混合的效果,与肿瘤期别和随访时间长短相关。

Rauh-Hain等^[22]比较了242例行PDS、NACT及单纯化疗治疗的Ⅳ期卵巢癌患者的生存情况。对这些患者予平均28个月随访后发现,PFS在化疗组、NACT组及PDS组分别为4、14、11个月($P<0.001$),OS在上述三组患者中分别为23、33、29个月,无统计学差异。该研究进一步分析了肿瘤细胞位于胸腔积液、皮下、远处淋巴结、肝脏实质等部位与OS之间的关系,发现肝脏实质性转移对患者总生存期有统计学差异($P=0.002$,在化疗组、NACT组及PDS组分别为17、43、27个月)。因此NACT可能使肝脏实质性转移的患者受益。

然而,目前有学者反对晚期卵巢癌患者行NACT治疗。有报道称术前新辅助化疗可致腹腔纤维化及粘连,从而干扰术前肿瘤播散的评估。Hynninen等^[25]前瞻性分析了PDS组及NACT组患者术前的肿瘤播散情况,发现PDS组中评估肿瘤播散情况的灵敏度为98%,特异性为76%,准确率为95%。NACT组分别为86%、76%、84%,具有明显的统计学差异($P<0.001$)。Yildirim等^[26]发现有严重大网膜病灶转移的患者对新辅助化疗的反应较差,故这些患者更适合行初始肿瘤细胞减灭术。

有研究报道NACT可能会延误患者病情及引起

术后化疗耐药。因为NACT延迟了手术时间,使得耐药肿瘤细胞得以增殖。Petrillo等^[27]发现NACT与PDS治疗晚期卵巢癌患者后肿瘤复发率分别为76.3%与50%($P=0.001$),进一步分析显示NACT组因铂耐药及转移瘤而复发的概率均高于PDS组(耐药:35.9% vs 5.0%, $P=0.006$;转移瘤:57.3% vs 20.0%, $P=0.0021$)。Rauh-Hain等^[28]的研究显示NACT治疗与晚期卵巢癌患者的初次和复发铂类化疗药耐药有关。NACT组与PDS组患者初次治疗后铂类药物耐药率分别为44.2%、31.2%;卵巢癌复发再治疗后该耐药率各为88.8%、55.3%。

一些研究认为NACT降低晚期卵巢癌患者的OS。Taskin等^[29]一项回顾性分析显示,PDS治疗的晚期卵巢癌患者OS显著优于NACT组($P=0.002$),PFS及理想肿瘤切除率两组间无明显差异。这可能和NACT组患者机体状况更差及肿块更大相关。Wright等^[30]通过SEER数据比较了老年卵巢癌患者行PDS与NACT治疗的疗效,NACT组与PDS组患者的平均生存期分别为15.8个月及28.8个月,2年存活率分别为36%、56%。Fago-Olsen等^[31]认为PDS组术后无残余肿瘤患者的平均总生存期优于NACT组,分别为55.5、36.7个月($P=0.002$)。同时NACT组患者2年后的死亡风险升高。

6 新辅助化疗的展望

NACT是否应当推广,妇科肿瘤学会(society of gynecologic oncology,SGO)和欧洲妇科肿瘤学会(European society of gynecologic oncology,ESGO)意见不一。前者82%成员认为还没有足够的证据证实NACT的疗效,后者70%的成员推荐NACT。有学者认为当今减瘤术的手术质量还无统一评判准则,各个研究中心的理想减瘤术率参差不齐,这将影响患者生存预后的评估;其次,无明确的依据晚期卵巢癌患者是否选择NACT或PDS;最后,中间性减瘤术是非专业型医生的合理选择。因此,NACT的选择应充分考虑到患者的年龄、术前机体状态、肿瘤分期等。同时,妇科医生的手术水平也是参考因素,不能因NACT治疗的便利性而盲目使用,或许NACT的个体化治疗将会更有利于患者的整体预后。这期待更大规模多中心随机性的研究提供更多关于NACT方

面的证据。

参考文献:

- [1] du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCI G OCCC 2004)[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16 Suppl 8: viii7-viii12.
- [2] Vergote I, De Wever I, Tjalma W, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients [J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 71(3): 431-436.
- [3] 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 Organization for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15): 3191-3201.
- [4] Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography[J]. *Cancer*, 2000, 89(7): 1532-1540.
- [5] Glaser G, Torres M, Kim B, et al. The use of CT findings to predict extent of tumor at primary surgery for ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013(130): 280-283.
- [6] Delaco P, Musto A, Orazi L, et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 80(2): e98-e103.
- [7] Hynninen J, Kemppainen J, Lavonius M, et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(2): 389-394.
- [8] Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(1): e67-e103.
- [9] Michielsen K, Vergote I, Op de beeck K, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted seence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(4): 889-901.
- [10] Vorgias G, Iavazzo C, Sawopoulos P, et al. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1): 11-15.
- [11] Naoto F, Yoshikazu S, Aiko S, et al. CA-125 cut-off value as a predictor for complete interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 24(2): 141-145.
- [12] Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(3): 579-583.
- [13] Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani 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.
- [14] Rutten MJ, Leeftang MM, Kenter GG, et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2: CD009786.
- [15] Liang HM, Xiong GW. Port site metastases after laparoscopic gynecological malignancies surgery[J]. *Journal of Laparoscopic Surgery*, 2013, 18(8): 564-566. [梁华茂, 熊光武. 腹腔镜妇科恶性肿瘤手术的腹壁穿刺孔转移[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2013, 18(8): 564-566.]
- [16] Kemp Z, Ledermann J. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma[J]. *Int Womens Health*, 2013, 5: 45-51.
- [17] Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(3): 1070-1076.
- [18] Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage III C and IV patients[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(2): 135-143.
- [19] Pölcher M, Mahner S, Ortmann O, et al. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer—a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR)[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(3): 605-613.
- [20] da Costa Miranda V, de Souza Fêde ÂB, Dos Anjos CH, et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: safety and effectiveness[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(2): 287-291.
- [21] Vergote I, Trope 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.
- [22] Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(3): 959-965.
- [23] Batra S, Nayak H, Dave KS. Role of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by surgical cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *J Obstet Gynecol India*, 2012, 62(5): 541-545.
- [24] Thrall MM, Gray HJ, Symons RG, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the Medicare cohort with advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(3): 461-466.
- [25] Hynninen J, Lavonius M, Oksa S, et al. Is perioperative visual estimation of intra-abdominal tumor spread reliable in ovarian cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy? [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(2): 229-232.
- [26] Yildirim Y, Ertas IE, Dogan A, et al. The predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(2): 200-205.
- [27] Petrillo M, Ferrandina G, Fagotti A, et al. Timing and pattern of recurrence in ovarian cancer patients with high tumor dissemination treated with primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(12): 3955-3960.
- [28] Rauh-Hain JA, Nitschmann CC, Worley MJ Jr, et al. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1): 63-68.
- [29] Taskin S, Gungor M, Ortac F, et al. Neoadjuvant chemotherapy equalizes the optimal cytoreduction rate to primary surgery without improving survival in advanced ovarian cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(6): 1399-1403.
- [30] Wright JD, Ananth CV, Tsui J, et al. Comparative effectiveness of upfront treatment strategies in elderly women with ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2014, 120(8): 1246-1254.
- [31] Fago-Olsen CL, Ottesen B, Kehlet H, et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(2): 292-298.