

- MA Oncol,2015,1(6):836-838.
- [19] HAROCHE J,COHEN-AUBART F,EMILE JF,et al. Vemurafenib as first line therapy in BRAF-mutated Langerhans cell histiocytosis [J]. J Am Acad Dermatol,2015,73(1):e29-e30. DOI:10.1016/j.jaad.2014.10.045.
- [20] GANDOLFI L,ADAMO S,PILERI A,et al. Multisystemic and multiresistant langerhans cell histiocytosis: a case treated with BRAF inhibitor [J]. J Natl Compr Canc Netw,2015,13(6):715-718.
- [21] LOGHAVI S,KHOURY JD. Langerhans cell histiocytosis in a patient with hairy cell leukemia: A tale of divergence [J]. Blood,2017,129(11):1563.
- [22] ARCECI RJ,ALLEN CE,DUNKEL IJ,et al. A phase IIa study of afuresertib, an oral Pan-AKT inhibitor, in patients with Langerhans cell histiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer,2017,64(5):1-8.
- [23] MAJUMDER A,WICK CC,COLLINS R,et al. Pediatric Langerhans cell histiocytosis of the lateral skull base [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol,2017,99:135-140.
- [24] UPPULURI R, RAMACHANDRAKURUP S, SUBBURAJ D, et al. Excellent remission rates with limited toxicity in relapsed/refractory Langerhans cell histiocytosis with pulse dexamethasone and lenalidomide in children [J]. Pediatr Blood Cancer,2017,64(1):110-112.
- [25] ZINN DJ, GRIMES AB, LIN H, et al. Hydroxyurea: a new old therapy for Langerhans cell histiocytosis [J]. Blood,2016,128(20):2462-2465.
- [26] ROLLINS BJ. Genomic alterations in langerhans cell histiocytosis [J]. Hematol Oncol Clin North Am,2015,29(5):839-851.
- [27] MARTIN A, MACMILLAN S, MURPHY D, et al. Langerhans cell histiocytosis: 23 years' paediatric experience highlights severe long-term sequelae [J]. Scott Med J,2014,59(3):149-157.

(收稿日期:2018-03-14,修回日期:2018-05-03)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.06.003

◇综述◇

## 铂类敏感型复发性卵巢癌治疗的研究进展

黄肖肖<sup>1</sup>,李燕华<sup>2</sup>作者单位:<sup>1</sup>蚌埠医学院研究生部,安徽 蚌埠 233030;<sup>2</sup>蚌埠医学院第一附属医院肿瘤妇科,安徽 蚌埠 233004

通信作者:李燕华,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为肿瘤妇科,E-mail:bbly1964@126.com

**摘要:**卵巢癌是妇科最重要的恶性肿瘤之一,其病死率居妇科恶性肿瘤之首。随着卵巢癌复发率的逐年增高,对复发的治疗就显得尤为重要。根据病人对铂类药物的敏感性,以初次治疗(达到临床缓解)停药后6个月为界,可将复发性卵巢癌大致分为铂类敏感型和耐药型。治疗铂类敏感性复发性卵巢癌的手段很多,包括化疗、二次手术、放疗等,现对其目前的治疗及进展情况综述。

**关键词:**铂类敏感型复发性卵巢癌; 二线化疗药物; 治疗进展; 二次减瘤; 放疗

## Research progress in the treatment of platinum-sensitive relapsed ovarian cancer

HUANG Xiaoxiao<sup>1</sup>, LI Yanhua<sup>2</sup>Author Affiliations: <sup>1</sup>Graduate Faculty of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233030, China;<sup>2</sup>Department of Gynecological Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China

**Abstract:** Ovarian cancer is one of the most important malignant tumors in the field of gynecology, and its mortality rate ranks the first among gynecological malignancies. With the increasing of recurrence rate, the treatment of the recurrent ovarian cancer is particularly important. According to the sensitivity of patients to platinum drugs, with 6 months after the discontinuation of the first-line treatment (to achieve clinical remission) as the boundary, the recurrent ovarian cancer can be roughly assigned into types of platinum sensitivity and drug resistance. There are many methods for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer, including chemotherapy, second surgery, radiotherapy, etc. This review focuses on the treatment and progression of platinum-sensitive relapsed ovarian cancer.

**Key words:** Platinum-sensitive recurrent ovarian cancer; Second-line chemotherapeutic drugs; Treatment progress; Surgical treatment; Radiotherapy

卵巢癌在妇科恶性肿瘤中位居第三位,75%的女性发现时已是晚期,且其早期发病时临床症状并不明显,5年内复发率高达60%~85%,预后较差。所以复发性卵巢癌的治疗效果和预后是妇科肿瘤医生面临的重要挑战。同时是否对铂类药物敏感的预测是其治疗效果及预后的重要特征之一。笔者于2017年5月对资料进行整理,现综述铂类敏感型复发性卵巢癌情况,以期为同行提供参考。

## 1 复发性卵巢癌定义

复发性卵巢癌一般分为复发和未控。复发即经治疗后达到临床完全缓解,但半年后再次出现肿瘤。未控即经治疗后达到临床完全缓解,半年内再次出现肿瘤,或经治疗后肿瘤持续存在。根据病人对铂类药物的敏感性,以初次治疗(达到临床缓解)停药后6个月为界,可将复发性卵巢癌大致分为铂类敏感型和耐药型<sup>[1]</sup>,铂类敏感型即在计划化疗停止后持续6个月以上复发。

**1.1 影响复发的因素** 影响卵巢癌复发的因素有很多,近年来研究较热是 MicroRNAs (miRNAs) (主要作用于转录后水平负性调控基因表达),很多学者认为其是影响卵巢癌复发的决定性因素。也有学者<sup>[2]</sup>认为国际妇产科联合会分期是影响铂类敏感型卵巢上皮癌复发的重要因素,早期诊断可以降低复发率<sup>[3]</sup>。中国一项关于二期及以上卵巢上皮癌临床复发的相关影响因素分析表明:有腹水、低分化的晚期上皮性卵巢癌、且术前人附睾蛋白4 (HE4) >400 pmol/L,术后2个月血清糖类抗原125 (CA125) >35 U/L是术后复发的高危因素,应加强完善术后辅助治疗,降低复发风险,并严密随访,以便更早发现肿瘤复发<sup>[4]</sup>。故对于卵巢癌复发的因素要全面考虑,早期预防,提高预后。

**1.2 复发的诊断** 复发的诊断要素包括:(1)肿瘤标志物升高,血清CA125是目前诊断复发性卵巢癌最常用的肿瘤标志物;(2)出现胸腹水;(3)体检触及肿块;(4)影像学检查发现肿块,磁共振成像(MRI)优于X线计算机断层(CT)、超声及体检等,但正电子发射断层显像(PET/CT)检查可以提高诊断复发的敏感性和特异性,较为常用;(5)发生不明原因肠梗阻,大多数晚期卵巢癌病人均死于肠梗阻;(6)腹腔镜下探查术,直观且准确率较高,但风险及创伤较大,较少使用。以上各项只要存在1项,即可考虑肿瘤复发;出现2项,肿瘤复发的可能性更大。肿瘤复发的诊断最好有病理报告的支持。

## 2 复发的治疗

### 2.1 化疗

**2.1.1 化疗时机的选择** 对于复发性卵巢癌究竟何时开始治疗比较恰当,目前尚无一致意见,需个体化分析。但大多数学者认为单纯血清CA125的上升并不能作为化疗的必要条件,但有研究表明,无论是单纯血清CA125升高还是出现可测量的影像学病灶开始行化疗对病人2年内的生存期均无明显影响,且早期用药,可能导致较严重的不良反应。但对于持续性血清CA125升高的病人仍有行化疗的必要<sup>[5]</sup>。文献<sup>[6]</sup>研究了2005年1月至2016年12月342例卵巢上皮癌术后病人(296例未复发者和46例复发者)的血清CA125值,并随访3175例绝经后妇女病例和妇科恶性肿瘤术后病人603例的血清CA125值,结果显示未复发的卵巢上皮癌血清CA125病人的中位值为8.9 U/mL,复发卵巢上皮癌病人的血清CA125中位值为29.7 U/mL;绝经后妇女则为8.1 U/mL;妇恶性肿瘤术后病人为7.2 U/mL。如果术后卵巢上皮癌病人的血清CA125值为10~35 U/mL,则表明有复发的相对风险。当血清CA125值高于10 U/mL,并不断增加,需要警惕,并结合影像学检查(例如PET/CT)。这一措施可以改善复发病人的预后,可以早期发现复发性病变并及时进行早期再治疗。

**2.1.2 静脉应用化疗药物的方案** (1)对于复发性卵巢癌单一药物治疗首选卡铂/顺铂。2016年美国国家综合癌症网络(NCCN)指南中其为治疗复发性卵巢癌的一线用药。(2)铂类联合药物方案。①大多数研究表明铂类敏感型复发性卵巢癌使用联合化疗方案较单一疗法可获得较高的缓解率,梁媛等<sup>[7]</sup>行Meta分析结果同样显示:卡铂为基础的联合化疗方案的无进展生存期(PFS) ( $HR = 1.96$ , 95%  $CI$ : 1.69 ~ 2.29,  $P < 0.001$ )和总生存期(OS) ( $HR = 1.79$ , 95%  $CI$ : 1.15 ~ 2.81,  $P = 0.010$ )优于卡铂单药方案。同时2016年NCCN指南推荐联合化疗方案首选包括卡铂+紫杉醇、卡铂+多西他赛、卡铂+吉西他滨、顺铂+吉西他滨等。②铂类+多西他赛。多西他赛为紫杉类药物,Liu等<sup>[8]</sup>研究表明:卡铂和多西他赛调控长链非编码RNA-PVT1,从而促进卵巢癌细胞对化疗药物的敏感性,这使其在临床中得到普遍应用。同时有研究表明铂类+多西他赛联合细胞生物学治疗复发性卵巢癌效果较显著,72例晚期复发性卵巢癌病人随机分为观察组和对照组两组,每组36例,对照组采用依托泊苷进行治疗,观察组采用多西他赛+卡铂+自体细胞免

疫疗法进行治疗,观察并比较两组病人的治疗效果。结果观察组病人的治疗有效率为 94.44%,对照组的治療有效率为 63.89%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组病人的不良反应发生率更低,并发症发生率也更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )<sup>[9]</sup>。③铂类+吉西他滨。吉西他滨主要适用于卵巢癌晚期或复发治疗的二线药物。Fujiwara<sup>[10]</sup>提出为了改善卵巢癌治疗的当前状况,需要更新药物的组合,吉西他滨是一种新型的药物,在铂类敏感型复发性卵巢癌的治疗中表现出一致的活性,毒副反应也较低。由于其与铂类类似物的临床协同作用,使吉西他滨联合铂类成为治疗铂敏感复发性卵巢癌的首选方案,进一步研究表明吉西他滨和其他药物,包括紫杉醇联合也是可行的。同时还有研究表明吉西他滨不仅可作为第二线的化疗药物,而且可作为第三线或更高级别的化疗药物治疗紫杉/铂耐药的复发性卵巢癌<sup>[11]</sup>。④铂类+抗血管生成抑制剂(贝伐单抗等)。随着医学的发展,研究发现血管内皮生长因子参与调节肿瘤血管的生成、生长、迁移和侵袭,目前这项机制已成为各种癌症治疗的靶点,且血管内皮生长因子抑制剂在临床上已被用于多种癌症的治疗。Yi 等<sup>[12]</sup>关于抗血管生成药物在复发性卵巢中的作用行 Meta 分析表明:抗血管生成药物改善了疾病病情的发展,血管内皮生长因子受体 1、贝伐单抗和血管抑制剂组的总体存活率均提高。虽然抗血管生成药物可导致化疗副作用发病率升高,但这些大部分都是可控制的。同时 Rossi 等<sup>[13]</sup>在临床Ⅲ期实验研究中也表明贝伐单抗加入标准化联合化疗中治疗复发性卵巢癌可改善其无进展期的存活率,差异有统计学意义,但未改善其总体存活率。此外,贝伐单抗有效地改善了复发性卵巢癌病人的腹部症状,提高了生活质量。同时与贝伐单抗有关的不良反应(如高血压、出血、血栓栓塞、蛋白尿、延迟愈合和胃肠道反应)大多数可以得到充分控制。Gaitskell 等<sup>[14]</sup>关于血管内皮生长因子抑制剂在卵巢癌的应用中得出:增加或维持贝伐单抗的标准化疗量可能降低新诊断的晚期卵巢癌疾病进展的风险,同时低剂量血管生长抑制剂可能降低复发性卵巢癌进展的风险,这充分证明了血管内皮生长因子抑制剂治疗卵巢癌的有效性和安全性。同时一项关于贝伐单抗联合 TP 方案治疗铂类化疗复发卵巢癌的临床疗效及安全性研究分析表明:选择 34 例敏感型复发性卵巢癌病人作为研究对象,所有病人均给予贝伐单抗联合紫杉醇和顺铂治疗。观察近期疗效、OS、PFS 和化疗期间的不良反

应发生率。结果完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展的病人分别为 3 例、24 例、5 例和 2 例,相对危险度(RR)为 79.41%,中位 PFS 为 12.7 个月,中位 OS 为 26.2 个月。白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少、胃肠道反应、转氨酶升高、高血压、鼻出血、蛋白尿、周围神经病变、黏膜炎发生率分别为 73.53%、20.59%、0.676 5、82.35%、47.06%、14.71%、5.88%、17.65%、29.41% 和 17.65%。结果表明贝伐单抗联合 TP 方案治疗铂类敏感型复发性卵巢癌可较好地缓解病情,改善病人的生存时间,且不良反应可控,安全性较好,具有临床推广价值<sup>[15]</sup>。⑤铂类+脂质体类(脂质体多柔比星脂质体阿霉素、紫杉醇脂质体等)。多柔比星脂质体+卡铂在铂类敏感型复发性卵巢癌临床治疗中的应用可以提高治疗的有效率,减少药物耐药的发生,临床应用及推广价值显著<sup>[16]</sup>。并且有研究显示铂类敏感型复发性卵巢癌病人通过多柔比星脂质体联合卡铂进行治疗的方法效果明显,病人耐药性好,这为临床应用提供了可靠的依据<sup>[17]</sup>。(3)聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)抑制剂。卵巢癌为病死率最高的妇科恶性肿瘤之一,复发后的中位 PFS 为 12~18 个月,故目前仍然迫切需要新的靶向治疗,以改善卵巢癌的临床预后。目前正在评估的许多靶向疗法中,最有希望的药物是抗血管生成剂和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARP 抑制剂)。特别是聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂可抑制肿瘤细胞的修复从而使其凋亡。现 PARP 抑制剂主要用于治疗高分化的卵巢癌或基因突变(BRCA1/2 突变)的复发性卵巢癌<sup>[18]</sup>。

奥拉帕尼是一种选择性的 PARP1/2 抑制剂,2016 年 NCCN 指南中其作为靶向药物被用于复发性卵巢癌的治疗。奥拉帕尼单一疗法维持治疗的方案对铂类敏感型复发性卵巢癌整体生存率的影响分析中显示率,BRCA 基因突变的铂类敏感型复发性浆液卵巢癌病人接受奥拉帕尼治疗后似乎有更长的整体生存期,有报道支持对其 PFS 同样存在益处。两者结合在一起,奥拉帕尼对 BRCA 基因突变的铂类敏感型复发性浆液卵巢癌的病人具有长期临床效益和耐受性<sup>[19]</sup>。文献[20]关于奥拉帕尼对铂类敏感性复发性卵巢癌维持治疗的研究中随机指派病人接受奥拉帕尼(每日两次,每次剂量 400 mg)或给予安慰剂(主要评价准则为无进展存活率),结果表明奥拉帕尼维持治疗对铂类敏感、复发、高分化的浆液性卵巢癌病人的无进展存活率有显著改善,但中期分析显示没有整体生存效益。近

年来也有研究表明 BRCA1 突变和治疗铂类敏感型卵巢癌的复发有着密切的关系。功能突变的基因在同源重组通路上,特别是 BRCA1 和 BRCA2,可以更好地预测病人对铂类药物的敏感度,更好地提高生存率,在铂敏感复发卵巢癌病人中,BRCA 突变是第一个基因定义的靶向治疗预测标记,因此最有可能使病人受益的方法是采用 PARP 抑制剂治疗,如奥拉帕尼。同时在对 BRCA1 和 BRCA2 基因型和体细胞突变对铂敏感的复发性卵巢癌的维持治疗的研究中得到结论:PARP 抑制剂在 BRCA 突变的铂类敏感性复发性卵巢癌病人中表现最为活跃。在没有 BRCA 突变的铂类敏感型复发性卵巢癌中,贝伐单抗目前似乎是最佳的选择<sup>[21]</sup>。

尼拉帕尼(Niraparib)是一种 PARP1 和 PARP2 抑制剂,有学者已经进行了一期剂量-上报试验研究<sup>[22]</sup>。Kanjana 等<sup>[23]</sup>关于尼拉帕尼在复发性卵巢癌中应用目前有了 1 级的有效证据:从对照组的第三阶段试验使用尼拉帕尼维持治疗铂敏感性复发性高分化浆液性卵巢癌(铂类为基础的化疗完全或部分反应),结果显示尼拉帕尼改善了所有接受病人的 PFS。特别是 BRCA1/2 突变病人的益处最大,其次是高分化的肿瘤。

Mirza 等<sup>[24]</sup>研究表明在接受尼拉帕尼治疗铂敏感复发性卵巢癌病人中,无进展存活率的中位数比安慰剂组病人明显更长,但无论其是否存在 BRCA 突变,均有中等骨髓抑制毒性。Ledermann<sup>[25]</sup>在关于 PARP 抑制剂在卵巢癌的应用中总结为:PARP 抑制剂对携带 BRCA1/2 高分化卵巢癌可延长其生存的无进展期,故 BRCA 检测正在成为对卵巢癌女性的例行评价。

**2.2 腹腔热灌注** 腹腔热灌注可以使化疗药物直接作用于腹腔内转移的病灶,较静脉化疗增加了药物作用于靶点时的药物浓度。Liu 等<sup>[26]</sup>关于 5 759 次床边温热腹腔化疗的安全性回顾性分析中表明,床边腹腔热灌注(HIPEC)可作为辅助或姑息治疗恶性胸膜疾病或腹膜癌的技术,总体 HIPEC 相关的不良反应发病率很低。现在此项技术已经多次应用于姑息治疗晚期或复发癌症病人。

**2.3 手术** 二次减瘤手术是治疗复发性卵巢癌的另一种治疗手段,手术时机及手术方式的选择至关重要。

**2.3.1 手术时机** 术前影像学检查重要性:术前 90 d 内接受了葡萄糖 PET/CT 检查,反映肿瘤代谢性的葡萄糖 PET 指标与复发性卵巢癌病人的最佳二次减瘤手术时机和无进展存活率有关<sup>[27]</sup>。

**2.3.2 手术方式** Nezhat 等<sup>[28]</sup>关于腹腔镜下复发性卵巢癌减瘤术安全性和有效性进行了研究,表明大多数复发的病人几乎没有机会长期带病生存,然而,较少侵入性治疗可能会改善他们的生活质量,而不危及他们的生存,并表示运用腹腔镜行二次减瘤术在复发性卵巢、原发性腹膜或输卵管癌等在技术上是最佳的、可行的。此外,完整的二次减瘤结合进一步的辅助治疗,可以改善复发病人的临床预后。但在选择二次减瘤术病人时,最重要的术前因素是无疾病间隔和前次减瘤的成功。同时文献[29]讲到联合包括减瘤手术(消除所有的宏观疾病)和 HIPEC 化疗可有效地延长生存期。腹腔化疗作为辅助治疗,已表明对于复发性卵巢癌病人的生存受益。这使二次减瘤术和 HIPEC 成为复发性卵巢癌一线、二线治疗的重要手段,同时它作为二线治疗,可以通用于铂类耐药和铂敏感的情况,但选择病人的条件至关重要。Dogan 等<sup>[30]</sup>关于减瘤术后+温热腹腔化疗治疗复发性成人颗粒细胞瘤 1 例报道中谈及,对于成年人颗粒细胞瘤,减瘤术和 HIPEC 联合应用,是一个合理的治疗方案,但应局限于腹腔内,这对于复发性上皮性卵巢癌存在借鉴意义。

对复发性卵巢癌选择合适的病例再次进行肿瘤细胞减灭术具有一定的临床意义,但二次减瘤术未得到普遍应用,主要由于手术的指征和时机尚存有争议,同时复发性卵巢癌二次减瘤术困难而复杂,风险较高,创伤较大且对术者操作技能要求较高。

**2.4 放疗** 放疗已应用于大多数恶性肿瘤的治疗,王春丽<sup>[31]</sup>研究复发性卵巢癌放射治疗中抽取 34 例给予放射治疗,总有效率为 79.41% (27/34);不良反应发生率为 32.35% (11/34),卡氏功能状态评分标准改善例数为 19 例(55.88%)。结果表明放疗可明显改善病人生活质量,效果显著,值得推广。

### 3 展望

综上所述,目前复发性卵巢癌(主要为上皮性铂类敏感型)还是以联合铂类的化疗治疗为主,随着医学的发展,靶向治疗药物的出现,复发性的卵巢癌的治疗慢慢走向了精准治疗的领域,同时手术治疗、放疗也在逐步研究实践中,相信未来对复发性卵巢癌的治疗会越来越高效。

### 参考文献

- [1] GORDON AN, TONDA M, SUN S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent

- and refractory epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2004,95(1):1-8.
- [2] DELFINO KR,RODRIGUEZ-ZAS SL. Transcription factor-microRNA-target gene networks associated with ovarian cancer survival and recurrence[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58608. DOI: 10.1371/journal.pone.0058608.
- [3] 颜笑健,梁立治,曾宗渊,等. 铂类化疗敏感型卵巢上皮癌复发的影响因素[J]. *癌症*,2005,24(6):751-754.
- [4] 宫迎迎,胡元晶. II期及以上卵巢上皮性癌临床复发的相关影响因素分析[J]. *现代妇产科进展*,2017,26(3):207-209.
- [5] 夏杨,吴海根,吴澜,等. 复发性上皮性卵巢癌治疗时机及治疗方案的选择对预后的影响[J]. *实用癌症杂志*,2016,31(12):2047-2050.
- [6] GUO N,PENG ZL. Does serum CA125 have clinical value for follow-up monitoring of postoperative patients with epithelial ovarian cancer? Results of a 12-year study[J]. *J Ovarian Res*, 2017, 10:14.
- [7] 梁媛,刘佳丽,张振勇,等. 复发性卵巢癌不同化疗方案临床疗效的Meta分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2011,18(6):453-456.
- [8] LIU EL,LIU Z,ZHOU YX. Carboplatin-docetaxel-induced activity against ovarian cancer is dependent on up-regulated lncRNAPVT1[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015,8(4):3803-3810.
- [9] 高翔,刘永军,李晓丹,等. CIK联合多西他赛、卡铂治疗晚期复发性卵巢癌36例的疗效观察[C]//中华医学会中国医药教育协会. 2015临床急重症经验交流第二次高峰论坛,北京:2015.
- [10] FUJIWARA K. Future perspectives in treatment of ovarian cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*,2016,43(2):174-175.
- [11] TAKEI Y,TAKAHASHI Y,MACHIDA S,et al. Response to and toxicity of gemcitabine for recurrent ovarian cancer according to number of previous chemotherapy regimens[J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2017,43(2):358-364.
- [12] YI SY,ZENG LJ,KUANG Y,et al. Antiangiogenic drugs used with chemotherapy for patients with recurrent ovarian cancer:a meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*,2017,10:973-984.
- [13] ROSSI L,VERRICO M,ZACCARELLI E,et al. Bevacizumab in ovarian cancer:a critical review of phase III studies[J]. *Oncotarget*, 2017,8(7):12389-12405.
- [14] GAITSKELL K,MARTINEK I,BRYANT A,et al. Angiogenesis inhibitors for the treatment of ovarian cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(9): CD007930. DOI: 10.1002/14651858. CD007930. pub2.
- [15] 马丽芳,周琦,李蓉. 贝伐单抗联合化疗对铂敏感型复发性卵巢癌的近期疗效及安全性研究[J]. *重庆医学*,2017,46(11):1532-1535.
- [16] 廖琴. 多柔比星脂质体联合卡铂治疗铂类敏感型复发性卵巢癌的临床分析[J]. *医学信息*,2016,29(33):306-307.
- [17] 柴欧. 多柔比星脂质体联合卡铂治疗铂类敏感型复发性卵巢癌的临床分析[J]. 长春:吉林大学,2013.
- [18] SHULMAN P. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers:results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA)[J]. *Yearbook of Obstetrics, Gynecology and Women's Health*, 2012, 2012: 418-419.
- [19] LEDERMANN J,HARTER P,GOURLEY C,et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy:an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(11):1579-1589.
- [20] LEDERMANN J,HARTER P,GOURLEY C,et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*,2012,366(15):1382-1392.
- [21] VERGOTE I,BOURS V,BLAUMEISER B,etal. New perspective on maintenance therapies for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer in women with germline and somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 genes[J]. *Facts Views Vis Obgyn*,2016, 8(3): 161-167.
- [22] SANDHU SK,SCHELMAN WR,WILDING G,et al. The poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK<sub>4827</sub>) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer:a phase 1 dose-escalation trial[J]. *The Lancet Oncology*,2013,14(9):882-892.
- [23] KANJANAPA NY,LHEUREU XS,OZA AM. Niraparib for the treatment of ovarian cancer[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*,2017,18(6):631-640.
- [24] MIRZA MR,MONK BJ,HERRSTEDT J,et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*,2016,375(22):2154-2164.
- [25] LEDERMANN J. PARP inhibitors in ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*,2016,27(suppl 1):i40-i44.
- [26] LIU LL,ZHANG N,MIN J,et al. Retrospective analysis on the safety of 5 759 times of bedside hyperthermic intra-peritoneal or intra-pleural chemotherapy (HIPEC)[J]. *Oncotarget*,2016,7(16): 21570-21578.
- [27] VARGAS HA,BURGER IA,GOLDMAN DA,et al. Volume-based quantitative FDG PET/CT metrics and their association with optimal debulking and progression-free survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery[J]. *Eur Radiol*,2015,25(11):3348-3353.
- [28] NEZHAT FR,DENOBLE SM,CHO JE,et al. Safety and efficacy of video laparoscopic surgical debulking of recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers[J]. *JSLS*, 2012, 16(4): 511-518.
- [29] BHATT A,GLEHEN O. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer:a review[J]. *Indian J Surg Oncol*,2016,7(2):188-197.
- [30] DOGAN A,SOLASS W,TEMPFER CB. Cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent adult granulosa cell tumor:a case report[J]. *Gynecologic Oncology Reports*,2016,16:21-23.
- [31] 王春丽. 复发性卵巢癌放射治疗临床效果观察[J]. *世界中医药*,2016,11(B03):1514-1515.

(收稿日期:2017-08-28,修回日期:2017-11-25)