

· 综述 ·

老年卵巢癌的治疗策略

成思蓉, 史小荣[△], 李爽

【摘要】 老年卵巢癌是指年龄大于 65 岁女性的卵巢癌。近半数(45%)的患者在诊断时大于 64 岁。随着人口老龄化和预期寿命的提高,老年卵巢癌患者的比例将会进一步增加,由于治疗并发症和毒副反应,老年患者多未接受标准治疗(满意的肿瘤细胞减灭术和以铂类为基础的联合化疗),因此老年卵巢癌的生存率没有提高甚至出现下降。对大部分老年卵巢癌患者实施标准治疗是可行的。为了提供最佳的治疗方案,治疗前的评估是必要的。另外,还需对老年卵巢癌患者进行前瞻性研究,以期老年卵巢癌患者是否能从治疗中获益提供证据。

【关键词】 卵巢肿瘤;老年人;药物疗法,联合;治疗前评估

Therapy for Elderly Patients with Ovarian Cancer CHENG Si-rong, SHI Xiao-rong, LI Shuang. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: SHI Xiao-rong, E-mail: shixiaorong135@163.com

【Abstract】 Epithelial ovarian cancer is a cancer of older women. Nealy half (45%) of women diagnosed with ovarian cancer would be older than 64 years old. This ratio is expected to increase in the coming decades for the aging population and improving life-expectancy. But most of the older women with ovarian cancer did not receive standard treatment because of the complication and toxic and adverse effects, which led to the worse survival rate. The majority of elderly patients are able to tolerate the standard care for ovarian cancer including initial surgical cytoreduction followed by platinum and taxane chemotherapy. To offer optimal radical management, pretreatment assessment is necessary. Large prospective clinical trials for elderly patients with ovarian cancer could offer justified evidence weather they could be benefited from the treatment.

【Keywords】 Ovarian neoplasms; Aged; Drug therapy, combination; Pretreatment assessment

(J Int Obstet Gynecol, 2017, 44:13-17)

卵巢癌的主要发病人群是绝经后女性,其中位诊断年龄约为 63 岁,约 45%的患者在诊断时超过 64 岁,25%超过 74 岁^[1]。多项报告指出,老年患者的生存期明显低于年轻患者^[2-4]。目前已经有多种理论来解释这种老年患者生存期的降低,主要包括:①年龄越大,肿瘤侵袭性越高,肿瘤分化越差或期别更晚;②老年患者本身化疗耐药增加;③患者的个体差异,如多种合并症以及由营养不良导致的治疗不良反应增加;④医生以及健康护理对老年人的偏见,导致手术、化疗不足,且较少将其纳入临床试验^[5]。

随着人口老龄化和预期寿命的提高,老年卵巢癌患者的比例在未来几十年内还会增加。对于这个越来越庞大的人群,如何提高其生存预后,是当前妇产科肿瘤学家面临的严峻问题。现详细阐述老年卵巢癌患者的治疗策略,并找出影响其治疗的因素,从而有利于个体化治疗。

1 年龄与卵巢癌

年龄的增长伴随着实性肿瘤风险的增加^[6],相比年轻人,老年卵巢癌患者的肿瘤更具有侵袭性,且诊断时多为晚期^[2,7-8]。因此,部分学者认为,年龄本身可能是卵巢癌预后的独立影响因素^[2-3,9]。但近些年,越来越多的学者提出不同的观点^[4,7]。Petignat 等^[7]基于人群的观察性研究发现,老年卵巢癌患者比年轻患者的死亡风险高 3 倍,其高死亡率部分是由肿瘤分化低、期别晚引起,但主要原因是老年患者的治疗相对保守,这种肿瘤的生物学特性及治疗差异被认为是与年龄相关的因素,年龄本身并非预后的独立影响因素,老年患者的健康及活动状态等是影响预后的重要因素^[4]。甚至有文献指出,年龄与生存期无明显相关性^[8-9]。Renaud 等^[8]的回顾性分析发现,尽管年轻患者更多处于早期,但老年患者与年轻患者的总生存率相似。老年人口是个相当大异质性的人群,年老不代表身体健康或活动状态低下或有多种合并症等,在选择治疗方式时,年龄不能作为治疗方案选择的主要原因。

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一临床医学院

通信作者:史小荣, E-mail: shixiaorong135@163.com

[△]审校者

2 老年卵巢癌的治疗

卵巢癌的标准治疗是肿瘤细胞减灭术和术后以铂类为基础的联合化疗。相较年轻患者,老年患者全身各器官机能减退,合并症较多,对标准治疗的耐受性较差,临床多采用保守治疗,主要表现为较少采用满意的肿瘤减灭术和标准化疗^[2,4,10]。多个大样本研究也证实,接受标准治疗的患者比非标准治疗者的生存期延长^[2,8,10]。Trillsch 等^[4]对 127 例均行手术及术后化疗的卵巢癌患者分析发现,约 70% 年轻患者采用标准治疗,而老年患者仅为 40%,老年患者的预后也随之受损,两者的疾病无进展生存期分别为 20 个月和 12 个月,平均总生存期分别为 64 个月和 30 个月。同时,Fanfani 等^[11]最近发表的回顾性研究分析发现,与年轻患者一样,没有严重合并症、活动状态良好的老年患者能良好地耐受标准治疗,且不增加术后并发症,与年轻人预后相当。

2.1 手术治疗 手术是卵巢癌治疗的基石。满意的肿瘤细胞减灭术是晚期卵巢癌患者生存期延长的有利因素^[6,9]。Langstraat 等^[9]对 280 例ⅢC~Ⅳ期均行肿瘤细胞减灭术的老年患者进行分析,当无残余病灶时,无论年龄多大,所有患者均能获得明显的生存优势,65~69 岁患者的中位生存期为 5.9 年,而大于 80 岁患者的中位生存期为 5 年;当残余病灶小于 1 cm 时,其中位生存期分别为 3.4 年和 2.1 年;而当残余病灶大于 1 cm 时,对生存期的不利影响随着年龄的增长而增加,分别为 2 年和 0.5 年。虽然这可能是多因素共同造成的,如活动状态不佳、肾功能降低、不愿接受积极治疗而选择姑息治疗等,但无残余病灶时比残留病灶为“0~1 cm”能显著提高生存期,因此最新国际妇产科联盟(FIGO)指南中满意肿瘤细胞减灭术的定义为无残余病灶,对老年患者也尤为重要。

但在临床上老年患者较少实施完整彻底的肿瘤细胞减灭术^[8-9],且手术的实施随着年龄的增加而减少。在多篇已发表的文献中,老年患者合并症较多,手术风险增加,但大部分患者能承受满意的肿瘤细胞减灭术,且并未明显增加术后并发症及输血可能性等的风险^[4,11]。对于高龄患者,Fanfani 等^[11]认为 ≥ 75 岁的高龄患者与 <75 岁的老年患者可耐受同样的手术方法,且与 <65 岁的年轻患者相比并未增加术后并发症的发生率。然而,也有研究指出,在 ≥ 75 岁的患者中,虽然手术时间较短、手术复杂程度小,但围手术期并发症的发生率及死亡率明显增加^[9,12]。实施手术时,年龄不应当作为排除老年人实施满意肿瘤细胞减灭术的条件,但对于 ≥ 75 岁的患者,最

大程度的肿瘤细胞减灭术的优点尚不明确。进一步对于老年卵巢癌患者的年龄分层的临床研究是有必要的。

对于大多数可耐受手术的患者,推荐最大程度的肿瘤细胞减灭术,对于无法耐受手术的患者,激进的肿瘤细胞减灭术可能增加围手术期并发症风险及术后死亡率。围手术期预后不良的独立影响因素包括术前白蛋白低于 30 g/L、急诊手术、年龄大和肿瘤分期晚^[9],影响术后 30 d 死亡率的因素包括急诊入院、年龄、分期、合并症评分等^[12]。相比年轻人,老年患者术后住院时间延长,围手术期的护理要求更密切^[6]。因此,术前应充分评估来降低围手术期并发症及死亡率,包括围手术期预后不良的因素,评估患者的生理年龄和活动状态。术后应加强围手术期护理,进一步研究使用围手术期老年评估的系统工具,来预测围手术期并发症及长期生存率。此外,随着外科技术的发展以及围手术期的管理加强使手术率提高,外科医生的专业知识和技巧也是影响手术结局和患者生存质量的预测因素^[11-12]。

老年卵巢癌行淋巴结切除术的相关资料较少,也颇有争议。虽然老年人群较少行淋巴结切除术,多个 SEER 研究发现在肿瘤细胞减灭术中同时行淋巴结切除术是有积极意义的,但 Fotopoulou 等^[13]分析了 101 例大于 69 岁的老年卵巢癌患者,关于这个年龄段没有淋巴结肿大的患者行盆腔及腹主动脉旁淋巴结切除术,其益处值得怀疑。因为在大多数情况下,仅仅是做了淋巴结取样,而非淋巴结切除术。

2.2 化疗

2.2.1 新辅助化疗 最大程度的肿瘤细胞减灭术是影响晚期卵巢癌患者预后的重要因素^[6,9]。由于老年卵巢癌患者多为晚期,无法行满意的肿瘤细胞减灭术,而且随着年龄增长,机体各器官功能下降以及合并症的增多,肿瘤细胞减灭术后的并发症随之增加,多数老年患者不愿行激进的肿瘤细胞减灭术。许多研究已证实老年患者行新辅助化疗是可行的^[14-15]。Glasgow 等^[14]回顾性分析发现,相比直接手术,新辅助化疗后的患者行手术治疗的比率更高,分别为间歇性肿瘤细胞减灭术(60%)和初始肿瘤细胞减灭术(40%)。间歇性肿瘤细胞减灭术中无肉眼可见病灶比例高达 71.4%,而直接手术则占 28.1%。另外新辅助化疗后行肿瘤细胞减灭术可降低围手术期并发症的发生率,如术中出血量、肠切除等,也明显降低了术后 ICU 停留时间及住院时间。此外,新辅助化疗的实施逐年增加,使满意肿瘤细胞减灭术的比例增

加^[16]。因此对于诊断时为晚期、手术无法切除或一般情况不良的卵巢癌患者,新辅助化疗及间歇性手术被认为是替代治疗。

虽然有研究提出,新辅助化疗后的间歇性肿瘤细胞减灭术比初始肿瘤细胞减灭术预后更差^[4],但是大多数研究仍支持新辅助化疗后的间歇性手术与直接手术的生存期并无明显差异,并未缩短生存期^[16],甚至 Kuhn 等^[15]的研究认为新辅助化疗能提高总生存期。新辅助化疗使很多晚期、全身器官功能减退及活动状态下降的患者实施最佳肿瘤细胞减灭术成为可能,并且降低了围手术期并发症,可能是晚期老年卵巢癌患者的一个合理的治疗策略,进一步明确什么样的人群可行新辅助化疗是很有必要的。

2.2.2 一线化疗 卵巢癌的标准化疗方案为铂类为基础的联合化疗,在 FIGO 最新指南中推荐为卡铂血药浓度-时间曲线下面积 (area under curve, AUC) 5~7 及紫杉醇 175 mg/m²,每 3 周为 1 个疗程,至少 6 个疗程。多项大样本研究证实,多数老年卵巢癌患者未实施标准化疗,其实施化疗率比年轻患者低 21.1%~35.8% 倍^[4, 17],但大部分老年患者可耐受化疗^[3, 18]。Joseph 等^[18]分析了 184 例肿瘤细胞减灭术后的老年患者,79% 的患者采用一线标准化疗方案,其中 70% 的患者可以耐受。由于紫杉醇的毒副反应,老年人较少采用紫杉醇^[17, 19],老年人化疗中紫杉醇使用率约 38.4%,而年轻人为 74.2%,而这一比例在 75 岁以上的老年人中更少。在 Hershman 等^[17]的随机对照试验中,未接受紫杉醇化疗的患者生存率只提高了 38%,在联合化疗组,相比铂类联合环磷酰胺组,铂类联合紫杉醇组的生存率提高最多。而在一项比较单药卡铂方案与卡铂联合紫杉醇方案的毒性反应时发现两者的毒副反应相当^[19]。因此,标准化疗的实施能提高生存期,在无相关禁忌证情况下,老年患者应当采用铂类联合紫杉醇化疗。

近年来,一系列临床试验已证实剂量密集卡铂联合紫杉醇方案(紫杉醇 80 mg/m²,第 1、8、15 天各 1 次,卡铂 AUC 6,每 3 周为 1 个疗程,共 6 个疗程)是目前唯一能延长晚期卵巢癌生存期的治疗方案,是一种新的一线标准化疗方案。Bun 等^[20]的研究认为,老年患者同年轻患者一样能耐受剂量密集方案,且毒性反应可控制。

老年卵巢癌的化疗常存在化疗延迟和剂量减少^[18-19]。剂量减少对总生存期无明显影响,化疗延迟是总生存期降低的独立预后因素^[18]。Joseph 等^[18]的研究发现,调整其他已知的预后因素后,在所有完成化

疗疗程的患者中,与没有延迟化疗的老年患者相比,有 1 次或多次化疗延迟的患者总生存期明显降低,中位生存期分别是 4.0 年、2.5 年和 1.7 年。Wooopen 等^[21]对 1 213 例老年复发性卵巢癌患者的研究发现,虽然化疗会导致老年患者有较高的心血管和血液系统 3~4 级毒副反应,但老年患者并不需要较早停止先前的化疗,因此,延迟化疗以及较早停止化疗与不良预后相关,不应当因为年龄方面的因素中断化疗,在化疗期间更加严密的常规检测血细胞计数等,努力促进老年患者及时、全面地完成辅助化疗。

各种化疗毒副反应造成化疗延迟,血液系统的毒性是延迟化疗的主要原因^[18, 22]。Fader 等^[22]对 100 例 70 岁及以上的卵巢癌患者进行多因素回顾性分析发现,标准剂量的化疗方案可能出现 3~4 级的骨髓抑制和粒细胞数目下降,从而导致化疗周期延误,而减少卡铂和紫杉醇剂量的化疗可能使患者更好地耐受,且与标准化疗方案疗效相当。另外,这个方案也较少出现化疗延迟,并且减少了血液系统毒性^[3]。MITO-7 临床试验表明,虽然相比传统标准化疗方案,低剂量周疗方案(紫杉醇 60 mg/m²,卡铂 AUC 2,每周 1 次,共 18 周)并未延长生存期,但其能够减少化疗毒副反应,并且提高患者的生存质量^[23]。而另外一项对大于 70 岁患者的研究发现低剂量周疗方案对总生存期有积极作用^[18]。因此,对于年老体衰的患者,对常规化疗方案耐受性较差,低剂量周疗方案可作为晚期卵巢癌患者一线化疗的替代治疗。

另外,Lin 等^[10]的流行病学调查发现,7 938 例 65 岁以上的晚期卵巢癌患者中,相比未接受治疗、单独手术或单独化疗的患者,接受标准治疗的患者生存期明显延长(中位生存期约 39 个月);而只接受手术治疗的患者中位生存期与未接受任何治疗的患者类似,分别约为 2.2 个月和 1.7 个月,相比之下,只接受化疗的患者中位生存期约为 14.4 个月。因此,接受标准治疗的老年卵巢癌患者有着最佳的生存率,如果无法完成,单独化疗的总体生存率比手术更高。

2.2.3 腹腔内化疗 尽管行肿瘤细胞减灭术尽可能切除所有肉眼可见病灶,但仍可能有微小残余病灶,术后复发很常见,腹腔内化疗可以有效地消除这些微小病灶复发,是一种有效的治疗手段。多篇文献提出对于满意肿瘤细胞减灭术后的患者,腹腔内化疗使其生存获益^[24]。Delotte 等^[24]对行肿瘤细胞减灭术联合腹腔灌注热化疗的老年卵巢癌复发患者进行分析发现,这些老年患者的平均中位生存期为 35 个月,平均中位无病生存期为 15.6 个月,认为腹腔灌注热

化疗在可接受的并发症和死亡率范围内是可行的。接受腹腔灌注热化疗组的患者显示出明显的总生存期、无病生存期、复发间隔时间延长。对于大于 70 岁的复发卵巢癌患者,当腹膜癌指数(PCI)低于 13,满意肿瘤细胞减灭术联合腹腔灌注热化疗能提高疾病的无病生存期。

而 Cascales-Campos 等^[25]的研究认为,对大于 75 岁的卵巢癌患者进行间歇性肿瘤细胞减灭术及腹腔灌注热化疗使术后并发症发生率增加,却并不能改善生存预后。因此,对老年患者,腹腔内化疗方案可能会造成更强的毒副反应,在行腹腔内化疗之前,首先应进行评估,在一般情况允许时,腹腔灌注热化疗可能延长其生存期。

3 治疗前评估

欧洲多中心研究证实老年卵巢癌患者往往治疗不足,尽管年龄本身对预后没有影响,但却影响治疗结局^[4]。Sabatier 等^[3]分析 70 例老年卵巢癌患者后发现,除了年龄本身,完整的肿瘤细胞减灭术、化疗次数(大于 3 次)、良好的活动状态是老年卵巢癌患者的独立预后因素,年龄因素与手术及化疗成果之间没有明显关系。因此,尽管在诊断时的年龄是不能修改的,但治疗前尽量进行老年评估从而促进标准治疗的完成,而不增加毒副作用和治疗引起的并发症,使患者尽可能完成标准治疗,进而延长患者的生存期是很有必要的。

美国麻醉医师协会(ASA)评分、美国东部肿瘤协会协作组(ECOG)制定的活动状态评分是目前已知的全面评估患者活动状态的评分系统^[4],目前在多个文献中提出,老年综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)是被广泛用于评估老年风险的工具,其治疗前充分考虑患者的生理年龄、器官功能、合并症、活动状态及生活质量,进而评估患者手术或化疗耐受能力,并预测术后并发症风险及住院时间^[4],但其预测的准确性仍需进一步评估。

通过治疗前评估,可将老年卵巢癌患者分为两种:一种可以从积极的手术以及术后补充治疗中获益;另一种人群,积极的治疗(满意的肿瘤细胞减灭术、化疗等)则可能起负面作用。老年评估有助于判断哪些患者过于虚弱而无法耐受标准治疗^[2]。对于有明显合并症的老年患者,手术的程度及化疗方案应当根据疾病的严重程度、症状、全身状况及生活目标来制定^[6]。老年卵巢癌患者的最佳治疗方案取决于他们对治疗的愿望,治疗的潜力,长期缓解或治愈,以

及他们愿意接受的不良反应。此外,加强老年科与妇科肿瘤科的合作来共同完成老年患者的术前评估,也应尽早落实到治疗指南。

4 结语

综上所述,随着预期寿命的增加,老年卵巢癌患者比例增加。由于各方面因素,这个逐渐扩大的人群接受的并非标准治疗。事实上,对大部分老年卵巢癌患者实施满意的肿瘤细胞减灭术以及铂类为基础的联合化疗是可行的,最大程度的肿瘤细胞减灭术对生存影响很大。因此尽可能切除肉眼可见病灶,对老年患者行最大程度的肿瘤细胞减灭术的努力是值得的。卵巢癌的标准化疗可改善其生存预后,大部分老年患者可耐受标准化疗,但由于毒副反应,老年卵巢癌常出现化疗延迟及剂量减少,可用低剂量周疗方案替代。年龄大不应作为治疗的禁忌证,但并非所有老年卵巢癌患者都适合积极治疗,应当进行个体化治疗,在治疗方案制定之前,要充分考虑老年患者的全身状况、术后或化疗后的生活质量。目前大多数临床资料为回顾性研究,进一步大样本的前瞻性研究对于老年患者的评估、治疗方案的制定以及预测疗效和耐受性是很有必要的,但由于老年人合并症多、治疗相关的并发症较严重等,老年人常被排除在临床试验之外^[20],因此,应鼓励纳入老年患者进行临床试验,以指导对这一弱势群体的临床决策并改善预后。

参 考 文 献

- [1] National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Ovary Cancer[EB/OL]. [2015-01-02]. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
- [2] Fourcadier E, Trétarre B, Gras-Aygon C, et al. Under-treatment of elderly patients with ovarian cancer: a population based study [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 937.
- [3] Sabatier R, Calderon B Jr, Lambaudie E, et al. Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: a case-control study [J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(5): 815-822.
- [4] Trillsch F, Woelber L, Eulenburg C, et al. Treatment reality in elderly patients with advanced ovarian cancer: a prospective analysis of the OVCAD consortium [J]. J Ovarian Res, 2013, 6(1): 42.
- [5] Tew WP, Muss HB, Kimmick GG, et al. Breast and ovarian cancer in the older woman [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(24): 2553-2561.
- [6] Cafà EV, Pecorino B, Scibilia G, et al. Role of Surgery in the Elderly Patients Affected from Advanced Stage Ovarian Cancer [J]. J Cancer Ther, 2015, 6(5): 428-433.
- [7] Petignat P, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Poorer survival of elderly patients with ovarian cancer: a population-based study [J]. Surg Oncol, 2004, 13(4): 181-186.
- [8] Renaud MC, Plante M, Grégoire J, et al. Ovarian cancer in the

- elderly patient: are we doing enough? [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2010, 32(11):1049–1055.
- [9] Langstraat C, Aletti GD, Cliby WA. Morbidity, mortality and overall survival in elderly women undergoing primary surgical debulking for ovarian cancer: a delicate balance requiring individualization [J]. Gynecol Oncol, 2011, 123(2):187–191.
- [10] Lin JJ, Egorova N, Franco R, et al. Ovarian Cancer Treatment and Survival Trends Among Women Older Than 65 Years of Age in the United States, 1995–2008 [J]. Obstet Gynecol, 2016, 127(1):81–89.
- [11] Fanfani F, Fagotti A, Salerno MG, et al. Elderly and very elderly advanced ovarian cancer patients: does the age influence the surgical management? [J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(12):1204–1210.
- [12] Thrall MM, Goff BA, Symons RG, et al. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly [J]. Obstet Gynecol, 2011, 118(3):537–547.
- [13] Fotopoulou C, Savvatis K, Steinhagen-Thiessen E, et al. Primary radical surgery in elderly patients with epithelial ovarian cancer: analysis of surgical outcome and long-term survival [J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(1):34–40.
- [14] Glasgow MA, Yu H, Rutherford TJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is an effective way of managing elderly women with advanced stage ovarian cancer (FIGO Stage IIIC and IV) [J]. J Surg Oncol, 2013, 107(2):195–200.
- [15] Kuhn W, Rutke S, Späthe K, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma [J]. Cancer, 2001, 92(10):2585–2591.
- [16] 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.
- [17] Hershman D, Jacobson JS, McBride R, et al. Effectiveness of platinum-based chemotherapy among elderly patients with advanced ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2004, 94(2):540–549.
- [18] Joseph N, Clark RM, Dizon DS, et al. Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(3):401–405.
- [19] Larbi E, Madhuri K, Essapen S, et al. The effect of age on first-line chemotherapy for epithelial ovarian cancer and primary peritoneal carcinoma [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013, 25(1):75.
- [20] Bun S, Yunokawa M, Ebata T, et al. Feasibility of dose-dense paclitaxel/carboplatin therapy in elderly patients with ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 78(4):745–752.
- [21] Woopen H, Inci G, Richter R, et al. Elderly ovarian cancer patients: An individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO) [J]. Eur J Cancer, 2016, 60:101–106.
- [22] Fader AN, von Gruenigen V, Gibbons H, et al. Improved tolerance of primary chemotherapy with reduced-dose carboplatin and paclitaxel in elderly ovarian cancer patients [J]. Gynecol Oncol, 2008, 109(1):33–38.
- [23] Pignata S, Breda E, Scambia G, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 66(3):229–236.
- [24] Delotte J, Arias T, Guerin O, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer in elderly women [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94(4):435–439.
- [25] Cascales-Campos P, Gil J, Gil E, et al. Cytoreduction and HIPEC after neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC–IV ovarian cancer. Critical analysis in elderly patients [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 179:88–93.

(收稿日期:2016-09-01)

[本文编辑 王昕]

读者·作者·编者

本刊部分定稿文章实现数字优先出版

为了缩短报道时差,及时传播信息,本刊 2012 年已与中国学术期刊(网络版)电子杂志社签署了数字优先出版协议。凡具有国家级或省市级等基金资助的论文以及本刊编辑部重点约稿文章,待定稿后,可在纸质版出版前以数字出版形式优先发表,供读者在中国知网数据库中检索阅读。数字出版等

同于正式出版。