

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.12.034

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220129.1345.008.html>(2022-01-30)

上皮性卵巢癌腹腔转移机制及治疗的研究进展*

金福军¹综述,龙行涛^{2△}审校

(1.重庆市东南医院肿瘤科 401336;2.重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心 400030)

[摘要] 卵巢癌病死率高居妇科肿瘤首位,多数患者确诊时已为晚期。腹腔转移是卵巢癌患者死亡的主要原因之一,其病理生理过程复杂,相关治疗进展迅速。本文结合最新国内外相关领域研究,从上皮性卵巢癌腹腔转移分子途径、转移分子机制、最新治疗策略(腹腔常规化疗、腹腔热灌注化疗、靶向治疗、光动力学治疗等)进行综述,为相关领域基础研究者及临床医生提供参考。

[关键词] 卵巢癌;肿瘤转移;腹腔;治疗;综述

[中图分类号] R737.31

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)12-2140-05

Progress on the mechanism and treatment of epithelial ovarian cancer intraperitoneal metastasis*

JIN Fujun¹, LONG Xingtao^{2△}

(1. Department of Oncology, Chongqing Southeast Hospital, Chongqing 401336, China;

2. Gynecological Oncology Center, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

[Abstract] Ovarian cancer has the highest mortality rate among gynecological tumors, and most patients are diagnosed at an advanced stage. Intraperitoneal metastasis is one of the main causes of death in patients with epithelial ovarian cancer. Its pathophysiological process is complex, and the related treatments have made rapid progress. Combined with the latest domestic and foreign studies in related fields, this paper reviewed the molecular pathway, molecular mechanism and the latest treatment strategies (routine intraperitoneal chemotherapy, intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy, targeted therapy, photodynamic therapy, etc.) of peritoneal metastasis of epithelial ovarian cancer, to provide references for basic researchers and clinicians in related fields.

[Key words] ovarian cancer; tumor metastasis; abdominal cavity; therapy; review

卵巢癌是致死率最高的女性生殖系统恶性肿瘤。由于缺乏早期有效的筛查手段,高达70%的卵巢癌患者在晚期才被发现,晚期卵巢癌5年生存率仅为30%左右^[1]。卵巢癌细胞腹腔种植转移是一个复杂的病理生理过程,不仅涉及肿瘤细胞之间、肿瘤细胞与宿主细胞之间的相互作用,而且还涉及许多生物活性分子之间复杂的相互调控机制。卵巢癌腹腔种植转移是最常见的转移方式,但卵巢癌扩散的潜在机制尚不明确。多年来,大多数研究人员认为卵巢癌通过被动机制转移^[2]。然而,最近发现卵巢癌细胞也可以通过循环肿瘤细胞血源性转移到大网膜^[3],这促使研究者们重新思考卵巢癌腹腔转移的多种方式。本综述结合最新研究进展,讨论卵巢癌细胞从原发肿瘤转移到腹腔的可能机制,以及临床治疗潜在靶点与治疗热点。

1 上皮性卵巢癌腹腔转移的分子途径

1.1 物理流动学说(被动扩散)

卵巢癌细胞从原发肿瘤中脱离,沿着腹腔液的循环路径,从盆腔转移到结肠旁、肠系膜、大网膜等部位,也可借助重力、呼吸运动和持续肠蠕动造成肿瘤细胞从下腹部种植上腹部^[4]。腹水被认为在卵巢癌细胞被动扩散中起着关键作用。腹水的具体病因尚不清楚,但临床前和临床观察表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在腹水的积聚中起重要作用,另外癌细胞阻塞淋巴管也可能导致腹水的积聚^[5]。在大多数卵巢癌病例中,腹水由恶性细胞、大量白细胞和高水平的乳酸脱氢酶组成。分离的癌细胞通常以多细胞球体的形式漂浮在腹水中,球体植入腹膜器官涉及癌细胞和间皮细胞的相互作用^[6]。

1.2 血行转移学说

* 基金项目:中国抗癌协会-肿瘤研究青年科学基金(CAYC18A45)。 作者简介:金福军(1982-),主治医师,硕士,主要从事恶性肿瘤的相关临床及研究工作。 △ 通信作者, E-mail: longxingtao2009@163.com。

尽管腹腔内播散种植一直被认为是卵巢癌腹腔镜转移的主要机制,但腹腔内转移灶并非随机,大网膜是最常见种植器官,部分患者腹腔种植病灶并不明显,但已出现腹腔外转移。这促使研究者们探索上皮性卵巢癌转移腹腔的其他可能机制。研究者在卵巢癌患者的血液发现了循环肿瘤细胞,这表明卵巢癌的转移可能通过血液途径进行^[7]。最近,PRADEEP等^[8]利用动物模型证明卵巢循环肿瘤细胞优先生长在大网膜中,随后扩散到其他腹膜表面。大网膜中人表皮生长因子受体3/神经调节蛋白1基因(ERB3/NRG1)呈显著高表达,干扰其表达后转移到大网膜的能力明显下降,提示 ERB3/NRG1 轴可调控卵巢癌血液中循环细胞向大网膜转移。YUE 等^[9]研究发现,在卵巢癌血行和淋巴转移患者中成骨细胞特异因子-2(POSTN)、Lumican(LUM)、血小板反应蛋白2(THBS2)、Ⅲ型胶原蛋白基因 $\alpha 1$ 链(COL3A1)、V型胶原蛋白基因 $\alpha 1$ 链(COL5A1)、V型胶原蛋白基因 $\alpha 2$ 链(COL5A2)、Fas 相关磷酸酯酶-1(FAP1)和原纤维蛋白-1(FBN1)基因明显高表达,且与患者不良预后相关。这些基因具有活化细胞外基质的作用,而基质细胞中成纤维细胞的募集和激活与血液转移密切相关。

1.3 淋巴转移学说

晚期卵巢癌后腹膜淋巴结转移率较高^[10]。研究者认为,血管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR-3)参与淋巴管生成和维持,VEGF-C、VEGF-D 激活该受体。免疫组织化学显示,VEGF-A、VEGF-C 和 VEGF-D 在卵巢癌中高表达,92%的Ⅲ期卵巢癌患者其表达呈阳性,显示 VEGF-C 的高表达与腹膜后转移相关。VEGF-C 与 VEGFR-3 相互作用在上皮性卵巢癌中促进淋巴结转移。VEGF-C 高表达也与较短的总生存率相关^[11]。另一项研究描述泛素特异性蛋白酶7(ubiquitin specific protease 7, USP7)的高表达与淋巴结转移明显相关^[12]。卵巢癌细胞黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的上调也与淋巴结转移的发生率呈正相关^[13]。

2 上皮性卵巢癌细胞腹腔转移的分子机制

2.1 各种黏附分子参与卵巢癌细胞与间皮细胞和基质细胞的结合

整合素是一种由 α 和 β -亚单位组成的异二聚体糖蛋白,在卵巢癌细胞中高表达,促进卵巢癌细胞与腹膜间的黏附。整合素与纤维连接蛋白结合后暴露在间皮细胞而促进腹膜转移^[14]。其他整合素配体包括细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)-1和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)-1。ICAM-1和VCAM-1也是由间皮细胞表达,并与炎症反应的产生介质结合,如组织坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素(interferon, IFN)- γ 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-6。这些炎症介质进一步刺激间皮细胞

纤维连接蛋白的表达,从而促进与黏附分子的结合^[15]。体外三维细胞培养的研究证明,当 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素及其配体纤维连接蛋白暴露在卵巢癌细胞球上,抗 $\beta 1$ 整合素单克隆抗体能抑制肿瘤球的形成,提示 $\beta 1$ 整合素-纤维连接蛋白相互作用在腹腔肿瘤细胞聚集中的重要作用。此外,体内研究表明,肿瘤球的生长是由腹水的微环境支持的,且球体对化疗的敏感性降低。假设在卵巢癌患者中,腹腔漂浮癌细胞球初期抵抗化疗,在腹水中存活,随后可在腹膜表面出现复发、转移灶。这可能阐明了在完成满意的肿瘤细胞减灭术及化疗后仍有高复发率的原因^[16]。间皮细胞分泌溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA),也有助于表达LPA受体的卵巢癌细胞的间皮黏附。大量的体外和体内研究证明,卵巢癌细胞本身表达许多膜受体,有助于它们与间皮细胞黏附分子受体结合。大网膜成纤维细胞在调节这种器官特异性转移中也起着重要作用。TNF-转化生长因子(TGF)-表皮生长因子受体(EGFR)相互作用使卵巢癌细胞和位于大网膜的成纤维细胞之间形成了环状结构,并促进腹膜转移^[17]。基质细胞是肿瘤微环境的重要组成部分,包括成纤维细胞、内皮细胞、网状细胞、脂肪细胞、间充质细胞及多种免疫细胞。如肿瘤细胞可通过分泌细胞因子促进肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)活化,从而分泌多种细胞因子如TGF- β 、血小板源性生长因子(PDGF)和肝细胞生长因子(HGF)等直接作用于肿瘤细胞,促进肿瘤的增殖、侵袭及血管生成。研究者发现,CAFs可通过促进淋巴和血管的生成及肿瘤细胞侵袭能力的增强,而促进卵巢癌转移。肿瘤诱导血管生成是卵巢癌血液转移的重要基础^[18]。大网膜主要由脂肪组织组成,研究人员推测卵巢癌细胞优先种植于大网膜是由于其缺乏基底膜和很少的中胚层乳状斑表面的上皮细胞,这有助于癌变细胞浸润;此外,大网膜参与体液腹腔引流,可能被动增加了癌细胞附着于大网膜的机会。研究发现,来源于人的大网膜脂肪细胞可以在体外诱导卵巢癌细胞的增殖及浸润^[19]。

2.2 肿瘤微环境诱导肿瘤细胞的上皮间转化(EMT)

EMT的主要特征是上皮表型的缺失及间质特性的获得,EMT在促使肿瘤细胞侵袭并转移至远端组织的同时,也有助于形成肿瘤宏观转移灶并产生多重耐药^[20]。近来有研究发现, Ca^{2+} 可以调节局灶性黏附复合物的成分,卵巢癌转移到网膜的倾向性不仅是化学信号的结果,也是机械信号的结果^[21];在软基质上培养的人卵巢癌细胞牵引力和极化程度增加;此外,卵巢癌细胞通过Rho/Rho激酶(Rho/ROCK)信号途径进行EMT,提示这种转化是卵巢癌播散种植和血行途径中的关键步骤。

3 上皮性卵巢癌腹腔转移的治疗策略

3.1 腹腔化疗

70%初治上皮性卵巢癌患者发生腹腔转移,引发研究者对腹腔化疗进行了一系列研究。3项大型临床研究(GOG104、GOG114、GOG172)证实,晚期卵巢癌患者行满意减瘤术后,辅助腹腔化疗较静脉化疗有更好的生存获益。美国国家癌症综合网(NCCN)指南也将腹腔化疗纳入一线推荐中。但是腹腔化疗给药方式复杂且毒性反应增加,临床应用未能全面普及^[22]。腹腔化疗的理论基础为腹腔肿瘤细胞与化疗药物接触面积增大,促进药物渗透;腹腔化疗局部获得的化疗药物浓度显著高于静脉途径。第4项随机Ⅲ期试验GOG252研究均加入了贝伐单抗,但结果显示卡铂或顺铂腹腔化疗对比静脉化疗,并没有更好的无进展生存(PFS)和总生存(OS)的获益。对于Ⅱ/Ⅲ期患者,不论R0或R1切除,PFS也均未显示出获益^[23]。分析GOG172研究获益的可能原因:更高比例的患者是R1切除,而GOG252临床研究中贝伐单抗的加入可能增加了临床获益,掩盖了腹腔化疗的获益。GOG-172的回顾性分析显示,BRCA突变患者腹腔化疗OS获益优于静脉化疗。目前研究证实,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly adenosine diphosphate ribose polymerase,PARP)抑制剂作为维持治疗用药疗效优于贝伐单抗^[24],所以对BRCA突变或同源重组缺陷(HRD)人群,未来可以进一步探索,以找到更合适的化疗或联合方案。

近年来,为提高腹腔化疗疗效,腹腔热灌注化疗(HIPEC)被推荐用于腹腔化疗。其理论依据为HIPEC除了具有腹腔化疗固有的药物代谢动力学优势外,热疗还能协同作用于多种化疗药物而提高渗透入肿瘤细胞内的药物浓度;热疗可影响蛋白质变性从而抑制肿瘤微环境中的氧化代谢,促进溶酶体活化和细胞凋亡;热疗还可借助大容量灌洗液的力学作用对盆腔和腹腔内残余的瘤灶进行浸透并冲击净化腹腔内环境。2018年新英格兰杂志报道了HIPEC治疗Ⅲ期卵巢癌的多中心、随机对照临床试验结果,该试验总共纳入245例患者,按1:1随机分配至试验组和对照组,结果发现与单纯手术组相比,手术+HIPEC组的中位无复发生存时间和中位总生存时间分别为14.2个月和45.7个月,而单纯手术组分别为10.7个月和33.9个月,前者分别延长了3.5个月和11.8个月,两组治疗相关的副作用和生活质量无明显差异^[25]。这些发现提示,HIPEC治疗较GOG172研究推荐的方案更易被接受。各亚组分析结果表明,手术+HIPEC组在各亚组中均优于单纯手术组^[25]。

3.2 靶向治疗

PARP抑制剂已经用于铂敏感复发卵巢癌维持治疗及一线维持治疗,显著改善了患者PFS^[26]。但是,尚缺少PARP抑制剂控制腹水或控制腹膜疾病的相关临床试验研究。除PARP抑制剂外,VEGF抑制剂、多靶点抗血管生成靶向抑制剂、抗人EGFR药物、

磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路抑制剂等在卵巢癌的治疗中也显示了一定的疗效。在随机对照AURELIA试验中,伴随腹水的患者使用贝伐单抗联合标准化疗,腹水控制满意^[27]。恶性的腹水常与腹膜转移有关,因此,其结果提示贝伐单抗以抗血管生成成为靶点治疗腹膜转移^[27]。除贝伐单抗外,VEGF靶向单克隆抗体,多个抗血管生成小分子酪氨酸激酶抑制剂在Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中得到评估。如舒尼替尼是VEGF受体的多靶点抑制剂(VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3),在一项Ⅱ期临床研究纳入的35例患者中,有30例接受了治疗,中位PFS为2.7个月,中位OS为12.8个月^[28]。EGFR在上皮性卵巢癌中高表达,且与预后不良有关,相关酪氨酸激酶抑制剂或抗体单一治疗卵巢癌疗效不尽人意^[29]。而相关联合治疗正在开展,如吉非替尼(Iressa)是EGFR的小分子抑制剂,目前正与拓扑替康联合治疗复发的卵巢癌、腹膜癌和输卵管癌患者(NCT00317772)。β1-整合素在卵巢癌进展中起关键作用,如伏罗昔单抗是一种嵌合单克隆抗体,能结合并抑制α5β1-整合素活性;Ⅱ期临床试验中,单药治疗原发性铂耐药晚期上皮卵巢癌或腹膜癌,虽然单用该药不能临床获益,但副作用低,需进一步开发针对α5β1-整合素的优化分子^[30]。西地尼布也是一种靶向PDGF受体(PDGFR)和c-kit的酪氨酸激酶抑制剂,最近一项Ⅱ期临床研究结果显示,西地尼布联合奥拉帕尼对比单药奥拉帕尼治疗90例卵巢癌患者,联合治疗组中位PFS明显长于单药奥拉帕尼治疗(17.7个月 vs. 9.0个月, $P=0.005$)。这些研究结果表明,联合小分子药物(如PARP抑制物)或细胞毒性化学药物(如顺铂和紫杉醇)可能会达到更佳的治疗效果^[31]。

3.3 光动力学治疗

晚期上皮性卵巢癌的腹膜转移率高,术中探查腹膜广泛粟粒样病灶,需要开发局部治疗策略。光动力学疗法是一种已经在外科肿瘤治疗中运用的有效疗法。其原理为在癌细胞中使用光敏剂,用足够波长的光照射可能会引起光敏剂与组织氧之间的光化学反应,从而导致活性氧的产生和细胞毒性现象。光动力学疗法用于治疗大面积浅表种植病灶,达到理想的细胞减灭术效果,可降低腹膜复发率。但腹膜内光动力学疗法的发展受其耐受性的限制,该耐受性与光敏剂缺乏特异性和癌细胞转移到邻近腹膜内器官附近的位置有关^[32]。

4 小结与展望

卵巢癌腹腔转移是一个复杂的病理过程,包括肿瘤细胞获得强大转移能力,细胞间黏附能力下降,癌细胞对细胞外基质和基底膜的降解与破坏,细胞骨架重构引起细胞运动与迁移,细胞因子诱导的癌细胞器官特异性靶向聚集,肿瘤血管和淋巴管生成等诸多因素。本文描述了卵巢癌转移的两个主要途径和卵巢

癌细胞腹腔转移的分子机制。此外,还强调了不同基质细胞类型,包括 CAFs、内皮细胞、癌相关巨噬细胞和染色体臂非整倍体(CAAs)在转移中的参与和作用。目前,化疗在卵巢癌腹腔转移治疗中仍具有重要作用,但 HIPEC 或化疗联合靶向药物治疗改善了预后,提高了腹腔转移治疗疗效,引起越来越多的关注。随着研究人员进一步阐明肿瘤微环境中不同基质成分在卵巢癌进展和转移中的作用,越来越全面的疾病观正在形成。随着对新发现和验证的预后标志物及治疗靶点的报道,新的有效治疗方案正在研究中。

参考文献

- [1] STEWART C, RALYEA C, LOCKWOOD S. Ovarian cancer: an integrated review[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(2): 151-156.
- [2] MOFFITT L, KARIMNIA N, STEPHENS A, et al. Therapeutic targeting of collective invasion in ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1466.
- [3] YEUNG T L, LEUNG C S, YIP K P, et al. Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A Review in the theme: cell and molecular processes in cancer metastasis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 309(7): C444-456.
- [4] KUO C L, JIANG Z Y, WANG Y W, et al. In vivo selection reveals autophagy promotes adaptation of metastatic ovarian cancer cells to abdominal microenvironment[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(10): 3204-3214.
- [5] FORD C E, WERNER B, HACKER N F, et al. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(1): 9-16.
- [6] BELOTTI D, PAGANONI P, MANENTI L, et al. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(17): 5224-5229.
- [7] MA J, YANG J, JIN Y, et al. Artificial intelligence based on blood biomarkers including CTCs predicts outcomes in epithelial ovarian cancer: a prospective study[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3267-3280.
- [8] PRADEEP S, KIM S W, WU S Y, et al. Hematogenous metastasis of ovarian cancer: rethinking mode of spread[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(1): 77-91.
- [9] YUE H, WANG J, CHEN R, et al. Gene signature characteristic of elevated stromal infiltration and activation is associated with increased risk of hematogenous and lymphatic metastasis in serous ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1266.
- [10] HARTER P, HEITZ F, ATASEVEN B, et al. How to manage lymph nodes in ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(Suppl 24): S4573-4577.
- [11] KUERTI S, OLIVEIRA-FERRER L, MILDELL ANGOSCH K, et al. VEGF-C expression attributes the risk for lymphatic metastases to ovarian cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 43218-43227.
- [12] MA M, YU N. Ubiquitin-specific protease 7 expression is a prognostic factor in epithelial ovarian cancer and correlates with lymph node metastasis[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 1559-1569.
- [13] KANG Y, PU T, CAI Q Q, et al. Identification of lymphatic metastasis-associated genes in a metastatic ovarian cancer cell line[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2741-2748.
- [14] ROGGIANI F, MEZZANZANICA D, REA K, et al. Guidance of signaling activations by cadherins and integrins in epithelial ovarian cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1387.
- [15] AZIMIAN-ZAVAREH V, HOSSEIN G, EBRAHIMI M, et al. Wnt11 alters integrin and cadherin expression by ovarian cancer spheroids and inhibits tumorigenesis and metastasis[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 369(1): 90-104.
- [16] CASEY R C, BURLESON K M, SKUBITZ K M, et al. Beta 1-integrins regulate the formation and adhesion of ovarian carcinoma multicellular spheroids[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(6): 2071-2080.
- [17] LAU T S, CHAN L K, WONG E C, et al. A loop of cancer-stroma-cancer interaction promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer via TNF α -TGF α -EGFR[J]. *Oncogene*, 2017, 36(25): 3576-3587.
- [18] LEUNG C S, YEUNG T L, YIP K P, et al. Cancer-associated fibroblasts regulate endothelial adhesion protein LPP to promote ovarian cancer chemoresistance[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2): 589-606.
- [19] D'ESPOSITO V, PASSARETTI F, HAMMARSTEDT A, et al. Adipocyte-released insulin-

like growth factor-1 is regulated by glucose and fatty acids and controls breast cancer cell growth in vitro[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10): 2811-2822.

- [20] ERIN N, GRAHOVAC J, BROZOVIC A, et al. Tumor microenvironment and epithelial mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2020, 53: 100715.
- [21] ZHANG L Y, CHEN Y, JIA J, et al. MiR-27a promotes EMT in ovarian cancer through active Wnt/ β catenin signalling by targeting FOXO1 [J]. *Cancer Biomark*, 2019, 24(1): 31-42.
- [22] FUJIWARA K, MARKMAN M, MORGAN M, et al. Intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 97(1): 10-15.
- [23] WALKER J L, BRADY M F, WENZEL L, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma; an NRG oncology/gynecologic oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(16): 1380-1390.
- [24] MONK B J, CHAN J K. Is intraperitoneal chemotherapy still an acceptable option in primary adjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer? [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 8): viii40-45.
- [25] VAN DRIEL W J, KOOLE S N, SONKE G S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1363-1364.
- [26] ELYASHIV O, WONG Y N S, LEDERMANN J A. Frontline maintenance treatment for ovarian cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(8): 97.
- [27] TRILLSCH F, MAHNER S, HILPERT F, et al.

Prognostic and predictive effects of primary versus secondary Platinum resistance for bevacizumab treatment for platinum-resistant ovarian cancer in the AURELIA trial [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(9): 1733-1739.

- [28] CHAN J K, BRADY W, MONK B J, et al. A phase II evaluation of sunitinib in the treatment of persistent or recurrent clear cell ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study (GOG-254) [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(2): 247-252.
- [29] HALDAR K, GAITSKELL K, BRYANT A, et al. Epidermal growth factor receptor blockers for the treatment of ovarian cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10): CD007927.
- [30] BELL-MCGUINN K M, MATTHEWS C M, HO S N, et al. A phase II, single-arm study of the anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibody volociximab as monotherapy in patients with platinum-resistant advanced epithelial ovarian or primary peritoneal cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(2): 273-279.
- [31] LIU J F, BARRY W T, BIRRER M, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4): 551-557.
- [32] AZAÏS H, MORDON S, COLLINET P. Intraperitoneal photodynamic therapy for peritoneal metastasis of epithelial ovarian cancer. Limits and future prospects [J]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2017, 45(4): 249-256.

(收稿日期: 2021-11-18 修回日期: 2022-02-08)

(上接第 2139 页)

- [29] BURGIN H J, LOPEZ S M, SMITH C M, et al. Pioglitazone and deoxyribonucleoside combination treatment increases mitochondrial respiratory capacity in m. 3243A>G MELAS cybrid cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2139.
- [30] DE VRIES M C, BROWN D A, ALLEN M E, et al. Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: an international Delphi-based consensus [J]. *J Inherit Metab*

Dis, 2020, 43(4): 800-818.

- [31] MANCARDI M M, NESTI C, FEBBO F, et al. Focal status and acute encephalopathy in a 13-year-old boy with de novo DNMI1L mutation: video-polygraphic pattern and clues for differential diagnosis [J]. *Brain Dev*, 2021, 43(5): 644-651.

(收稿日期: 2021-11-23 修回日期: 2022-02-21)