DOI：10.12037/YXQY.2021.09-02

妇科肿瘤铂类药物临床应用指南

中华医学会妇科肿瘤学分会

手术治疗、放射治疗（放疗）和化学治疗（化疗）是妇科恶性肿瘤的三大经典治疗方法，其中化疗属于全身治疗，在综合治疗中占有不可或缺的地位。铂类药物是作用机制独特的广谱抗癌化疗药物，以铂类药物为基础的联合化疗是妇科恶性肿瘤化疗的基本方案。虽然铂类药物在临床上应用广泛，但长期以来，缺乏妇科肿瘤铂类药物临床应用的指南共识。为此，中华医学会妇科肿瘤学分会专家组在循证基础上制定《妇科肿瘤铂类药物临床应用指南》（以下简称本指南）。

本指南采用以下推荐级别（表1），无特殊说明者推荐级别均为2A类。

表1　推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床研究证据，专家意见高度一致；或基于高级别临床研究证据，专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床研究证据，专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧

1　概述

1.1　*铂类药物研发历程和分类*　铂类药物的研发始于20世纪60年代。临床上常用的铂类药物包括顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂和洛铂。1978年，第一代铂类药物顺铂（cisplatin）在美国上市。顺铂抗肿瘤活性强，被广泛用于多种实体瘤的常规治疗。然而，其原发或继发性耐药，以及严重的不良反应等是临床应用需要克服的问题[1]。第二代铂类药物研发的主要目标是减少或消除顺铂的严重肾毒性。1986年和1995年，卡铂（carboplatin）和奈达铂（nedaplatin）分别在美国和日本获批上市。经结构修饰后，卡铂在保持抗肿瘤效果基本不变的情况下，其毒性大大降低，特别是肾毒性得到较大改善，极大地拓展了适用人群，但卡铂与顺铂存在交叉耐药。第三代铂类药物的研发主要针对铂类药物交叉耐药，奥沙利铂（oxaliplatin）和洛铂（lobaplatin）分别于1996年和2005年在法国和中国上市，与顺铂无交叉耐药。

四价铂、反式铂和铂输送载体研究是铂类药物创新性研发的重要发展方向。

1.2　*铂类药物的药理特点、作用机制和适应证*　铂类药物为细胞周期非特异性化疗药物。铂类化合物的主要作用机制是跨膜转运进入细胞，在胞内生成水合络离子，形成铂-DNA复合物，引起DNA合成受阻，从而导致细胞死亡。目前应用的第三代铂类药物在药理特点和不良反应方面均有所不同（表2）。

1.2.1　第一代铂类药物　顺铂给药后90%通过肾脏排泄，不足10%通过胆道排泄。顺铂的肾毒性、耳毒性、消化道毒性、神经毒性均较强。肾毒性是主要的剂量限制性毒性反应，主要表现为肾小管损伤，可导致血尿素氮和血清肌酐水平升高。肾功能损害通常在用药后10 ～ 20 d达最高峰，多次高剂量和短期内重复使用可导致不可逆性肾损伤，给药前后给予水化增加尿量可以减轻肾毒性。顺铂的临床应用广泛，通常与紫杉醇联合应用，也可作为放疗增敏剂，是子宫颈癌的首选铂类药物。

1.2.2　第二代铂类药物　卡铂是顺铂的衍生物，其化学稳定性好，溶解度高。卡铂与DNA作用后，形成交联和解除交联的速度均较顺铂慢。卡铂的血浆清除过程呈双相，清除较顺铂慢，卡铂通过尿液排泄较顺铂多。与顺铂不同，卡铂较少与血浆蛋白结合，主要通过肾小球滤过，当肌酐清除率＜ 60 ml/min

通信作者：孔北华　E-mail：kongbeihua@sdu.edu.cn；刘继红　E-mail：liujh@sysucc.org.cn；谢幸　E-mail：xiex@zju.edu.cn；马丁　E-mail：dma@tjh.tjmu.edu.cn

万方数据

表2　三代铂类药物的药理特点和不良反应比较

铂类	药物名称	理化性质	$t_{1/2}$总铂	不良反应						
				肾毒性	耳毒性	外周神经毒性	白细胞减少	血小板减少	消化道毒性	剂量限制性毒性
第1代	顺铂	微溶	＞5 d	很强	很强	稍强	强	弱	很强	肾毒性
第2代	卡铂	略溶	（5.8±1.6）d	弱	弱	弱	很强	很强	强	骨髓抑制
第2代	奈达铂	略溶	平均9 h	弱	弱	弱	很强	强	强	骨髓抑制
第3代	奥沙利铂	微溶	—	弱	弱	很强	强	弱	稍强	外周神经毒性
第3代	洛铂	略溶	（6.8±4.3）d	弱	弱	弱	稍强	很强	稍强	血小板减少

时应注意调整剂量。卡铂的主要毒性反应为骨髓抑制，尤其以血小板减少最为明显，具有剂量限制性。卡铂的其他非血液学毒性（胃肠道毒性、肾毒性、神经毒性和耳毒性）均低于顺铂。卡铂目前被用于多种联合化疗方案，与紫杉醇联合化疗是卵巢癌的首选方案。

奈达铂水溶性好，肾毒性较顺铂和卡铂降低。奈达铂的剂量限制性毒性为骨髓抑制，其血小板减少较常见。脱发也是其常见的不良反应。

1.2.3　第三代铂类药物　第三代铂类药物与顺铂无交叉耐药。奥沙利铂是第一种对结肠癌有显著疗效的铂类药物。临床上常与5-氟尿嘧啶或卡培他滨联合用于转移性结直肠癌。奥沙利铂是黏液性卵巢癌的首选铂类药物，也是复发性卵巢癌可选择的药物。奥沙利铂可导致较严重的周围神经病变，与顺铂和卡铂相比，其对胃肠道、肝肾功能和骨髓的影响明显减轻。

洛铂水溶性较好，肾毒性、耳毒性、神经毒性均较轻，最常见的剂量限制性毒性是骨髓毒性，特别是血小板减少较为明显。临床应用时通常不需水化。

2　临床应用

妇科恶性肿瘤主要包括子宫颈癌、卵巢恶性肿瘤、子宫体恶性肿瘤、外阴癌和阴道癌，以及滋养细胞肿瘤，化疗是其主要的治疗手段之一，以铂类药物为基础的化疗是妇科恶性肿瘤最常用的化疗方案。以下将以前瞻性临床研究结果为主要依据，总结以铂类药物为基础的化疗在妇科恶性肿瘤不同瘤种、不同治疗阶段、不同病理类型中的治疗原则、用药方案等。

2.1　子宫颈癌　子宫颈癌早期治疗以手术为主，中晚期治疗以放疗为主。化疗可用于同步放化疗、新辅助化疗、辅助性化疗、晚期和复发病例的挽救性化疗及特殊病理类型的化疗。

2.1.1　根治性同步放化疗　根治性同步放化疗用于ⅠB3～ⅣA期[2018版国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics，FIGO）分期]子宫颈癌。多项随机临床研究表明，在ⅠB3～ⅣA期子宫颈癌中，相比于单纯放疗，含顺铂的同步放化疗治疗方案可降低死亡风险30%～50%[2-7]。GOG120研究结果显示，与顺铂＋氟尿嘧啶相比，顺铂单药作为同步化疗方案的毒性较低，且疗效相当[6]；也有研究证实卡铂作为同步化疗方案，与顺铂疗效无显著差异且患者耐受性较好[8]。

基于以上证据，根治性同步放化疗的化疗方案首选顺铂单药（1类），每周给药，对顺铂不能耐受者可使用卡铂（表3）。

表3　子宫颈癌根治性同步放化疗的化疗方案

方案	用法
顺铂单药[2,6,7]	顺铂30～40 mg/m^2，静脉滴注＞1 h，每周1次
卡铂单药[8]	卡铂AUC＝2，静脉滴注＞1 h，每周1次

注：AUC为曲线下面积。

2.1.2　新辅助化疗　子宫颈癌新辅助化疗一直存有争议。多中心随机对照临床研究结果显示，在局部晚期（2018版FIGO分期ⅠB3～ⅡB期）子宫颈鳞癌中同步放化疗（顺铂为基础）的5年无病生存率优于新辅助化疗后再行根治性手术[9,10]。子宫颈癌对化疗有较高的反应率（70%～85%），在手术前行新辅助化疗可缩小肿瘤，并减少微转移，以利于后续手术的进行，降低手术风险。与直接手术相比，新辅助化疗后再手术能否改善患者预后目前尚难定论。此外，多项回顾性研究报道新辅助化疗可用于早期子宫颈癌保留生育功能手术之前，以缩小病灶和手术范围，改善妊娠结局。新辅助化疗方案多选用顺铂＋紫杉醇，一般2～3个疗程。

基于以上证据，仅推荐在临床试验中对局部晚期子宫颈癌应用铂类药物为基础的新辅助化疗，或在缺乏放疗条件的地区应用。

万方数据

2.1.3　术后辅助治疗

2.1.3.1　辅助同步放化疗　早期子宫颈癌术后辅助同步放化疗的指征包括：①术后病理有以下高危因素之一，淋巴结转移、切缘阳性、宫旁受累（1类）；②存在中危因素（宫颈肿瘤大、深层间质浸润、脉管癌栓）的患者，并符合Sedlis标准，可选择辅助放疗或辅助同步放化疗（加同步化疗为2B类推荐）。同步化疗的用药方案首选顺铂单药，卡铂可在顺铂不能耐受时使用。

2.1.3.2　辅助序贯放化疗　有研究对比了术后TC方案（紫杉醇＋卡铂）化疗4个周期后再放疗（序贯放化疗）与顺铂单药同步放化疗的疗效，结果显示两组患者的生存获益比较差异无统计学意义[11]。国内一项前瞻性随机对照研究发现，序贯放化疗组[TP方案（紫杉醇＋顺铂），于放疗前、后分别行2个周期化疗]患者的无复发生存时间优于同步放化疗组和单纯放疗组，且患者耐受性较好[12]。

基于以上证据，对术后存在病理危险因素的患者采用序贯放化疗时，推荐化疗方案选用TP方案，于放疗前、后分别行2个周期化疗。

2.1.3.3　辅助性化疗　关于术后单纯辅助性化疗的相关临床研究较少。单纯化疗的优势包括减少放疗相关不良反应和并发症，利于保留年轻患者的卵巢功能，提高其生活质量。有文献报道，早期子宫颈癌术后有危险因素的患者，单纯化疗的疗效与放疗或放化疗相当[13-15]。国内一项多中心前瞻性随机对照临床研究（CSEM-002）比较了早期（ⅠB～ⅡA期）子宫颈癌术后辅助放疗与辅助性化疗的疗效，结果显示二者的生存结局比较差异无统计学意义[16]。早期子宫颈癌术后单纯辅助性化疗尚需获得更多的高级别临床研究证据。

辅助性化疗方案采用TP方案，根据高危因素的多少，选择疗程数量（表4）。

表4　早期子宫颈癌术后辅助性化疗方案

药物	剂量	指征	疗程数
紫杉醇 顺铂	135～175 mg/m^2 75 mg/m^2	淋巴结转移和/或宫旁浸润 ≥2/3深层间质浸润 组织病理学分级为中低分化（G2～G3） 淋巴血管间隙受侵 肿瘤最大径＞4 cm	6个 • 任意1条，3个 • ≥任意2条，6个

2.1.4　ⅣB期和复发子宫颈癌的化疗　以铂类药物为基础的化疗是ⅣB期和复发子宫颈癌主要的治疗方法。

GOG169研究[17]、GOG179研究[18]分别显示与顺铂单药相比，TP方案、顺铂＋托泊替康联合用药的疗效有所改善。GOG204研究比较了含顺铂的各种联合方案（TP方案、顺铂＋托泊替康、顺铂＋吉西他滨、顺铂＋长春瑞滨），各组患者总生存（overall survival，OS）时间比较差异无统计学意义，但客观缓解率（objective response rate，ORR）、无进展生存（progress free survive，PFS）时间、OS时间在顺铂＋紫杉醇组有较好趋势[19]。JCOG0505研究显示TC方案（卡铂＋紫杉醇）的中位OS时间不劣于TP方案，接受TC方案的患者耐受性较好[20]。但在既往未接受顺铂治疗的患者中，接受TP方案化疗的患者OS时间较TC方案化疗者显著延长。GOG240研究显示，与单纯化疗相比，联合贝伐珠单抗显著改善患者OS时间[21]。另外，一些小型的单臂Ⅱ期临床研究结果显示，奈达铂＋紫杉醇、奈达铂＋白蛋白紫杉醇、奥沙利铂＋紫杉醇在晚期/复发子宫颈癌中均有一定疗效[22-24]。

基于以上证据，复发或转移性子宫颈癌最常应用的全身治疗方案为顺铂＋紫杉醇±贝伐珠单抗（1类）和卡铂＋紫杉醇±贝伐珠单抗（既往用过顺铂者1类，余2A类）。对于无法耐受紫杉醇的患者，顺铂＋托泊替康可作为选择。其他以铂类药物为基础的联合化疗方案中，可应用奈达铂＋紫杉醇（3类）、奈达铂＋白蛋白紫杉醇（3类）、奥沙利铂＋紫杉醇（3类）（表5）。

表5　ⅣB期和复发子宫颈癌的挽救/姑息化疗方案

方案	用法
顺铂＋紫杉醇＋贝伐珠单抗[21]	紫杉醇135 mg/m^2，静脉滴注＞24 h，或紫杉醇175 mg/m^2，静脉滴注＞3 h；顺铂50 mg/m^2；贝伐珠单抗15 mg/kg，静脉滴注30～90 min；每3周1次
卡铂＋紫杉醇＋贝伐珠单抗[20,21]	紫杉醇175 mg/m^2，静脉滴注＞3 h；卡铂AUC＝5，静脉滴注＞1 h；贝伐珠单抗15 mg/kg，静脉滴注30～90 min；每3周1次
顺铂＋紫杉醇[17]	紫杉醇135 mg/m^2，静脉滴注＞24 h，第1天；顺铂50 mg/m^2，静脉滴注＞1 h，第2天；每3周1次
卡铂＋紫杉醇[20]	紫杉醇175 mg/m^2，静脉滴注＞3 h；卡铂AUC＝5，静脉滴注＞1 h；每3周1次
顺铂＋托泊替康[18]	托泊替康0.75 mg/m^2，静脉滴注30 min，第1～3天；顺铂50 mg/m^2，静脉滴注＞1 h，第1天；每3周1次

注：AUC为曲线下面积。

2.1.5　子宫颈神经内分泌癌的化疗　子宫颈神经内分泌肿瘤（主要为小细胞）仅占所有子宫颈恶性肿

万方数据

瘤的2%左右，易发生淋巴结转移和远处转移，预后差。子宫颈小细胞神经内分泌癌是小细胞肺癌的一种肺外变异型，缺乏前瞻性随机对照研究证据，多借鉴小细胞肺癌的治疗方法。目前认为，全身化疗是子宫颈小细胞神经内分泌癌所有分期疾病治疗的重要治疗手段[25]。研究提示早期患者术后行辅助性化疗、晚期患者行同步放化疗可改善预后[26,27]。

病变局限于子宫颈者，推荐直接手术或新辅助化疗后行根治性手术，术后应行辅助性化疗。对于晚期或无法耐受手术者，推荐行根治性放化疗。化疗方案和剂量多参考小细胞肺癌，已有回顾性研究证实EP方案（顺铂＋依托泊苷）是子宫颈小细胞神经内分泌癌最常应用的化疗方案，可改善患者预后[28-30]。也有研究显示，顺铂＋伊立替康的化疗方案可使患者的长期生存获益[31]。

基于以上证据，推荐EP方案是子宫颈神经内分泌癌的首选化疗方案，对于顺铂不耐受患者可考虑使用卡铂。其他化疗方案包括顺铂＋伊立替康（2B类）（表6）。

表6　子宫颈神经内分泌癌的化疗方案

方案	用法
顺铂＋依托泊苷[32,33]	①顺铂25 mg/m^2，静脉滴注，第1 ～ 3天；依托泊苷100 mg/m^2，静脉滴注，第1 ～ 3天；每3周1次 ②顺铂75 mg/m^2，静脉滴注，第1天；依托泊苷100 mg/m^2，静脉滴注，第1 ～ 3天；每3周1次 ③顺铂60 mg/m^2，静脉滴注，第1天；依托泊苷120 mg/m^2，静脉滴注，第1 ～ 3天；每3周1次
卡铂＋依托泊苷[34]	卡铂AUC ＝ 5 ～ 6，静脉滴注，第1天；依托泊苷100 mg/m^2，静脉滴注，第1 ～ 3天；每3周1次
顺铂＋伊立替康[35,36]	①顺铂60 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h，第1天；伊立替康60 mg/m^2，静脉滴注90 min，第1、8、15天；每4周1次 ②顺铂30 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h，第1、8天；伊立替康65 mg/m^2，静脉滴注90 min，第1、8天；每3周1次

注：AUC为曲线下面积。

2.2　卵巢恶性肿瘤　卵巢恶性肿瘤主要包括上皮性卵巢癌、恶性生殖细胞肿瘤、恶性性索间质肿瘤和转移性恶性肿瘤四类。总体而言，卵巢恶性肿瘤属于化疗敏感性肿瘤。

2.2.1　上皮性卵巢癌的化疗

2.2.1.1　上皮性卵巢癌的初始化疗　上皮性卵巢癌占卵巢恶性肿瘤的70%左右，患者就诊时70%为晚期，约70%的患者在一线治疗结束后3年内复发。初始标准治疗包括肿瘤细胞减灭术（早期患者全面分期手术）和以铂类药物为基础的联合化疗。20世纪80年代初，顺铂的问世结束了卵巢癌烷化剂化疗时代，PAC方案（顺铂＋多柔比星＋环磷酰胺）或PC方案（顺铂＋环磷酰胺）成为当时的标准化疗方案。此后，GOG111研究[37]和OV10研究[38]显示，与环磷酰胺相比，接受紫杉醇联合铂类药物治疗患者的ORR、PFS时间及OS时间均显著改善。从此，开启了铂类药物联合紫杉类药物化疗的新时代。GOG158研究[39]和AGO-OVAR-3研究[40]显示，与TP方案相比，TC方案的安全性和患者生存质量（quality of life，QOL）有所改善，确定了TC方案为首选方案。GOG182/ICON5研究[41]证实，在TC方案中加入第3种化疗药物未能提高患者疗效，且增加毒性，进一步确定了TC方案为上皮性卵巢癌的标准方案。

2.2.1.1.1　早期卵巢癌术后初始化疗　TC方案是首选方案（1类），其他方案包括卡铂＋聚乙二醇化脂质体多柔比星（pegylated liposomal doxorubicin，PLD）和卡铂＋多西他赛。对年老（＞ 70岁）、体弱和/或有内科合并症的患者，可考虑使用卡铂单药。根据GOG157研究，一般推荐3个疗程，高级别浆液性癌应给予6个疗程[42]。不推荐早期患者行腹腔化疗。

2.2.1.1.2　晚期卵巢癌术后初始化疗

（1）首选方案：静脉应用TC方案，6个疗程，是晚期上皮性卵巢癌的标准化疗方案。本指南推荐TC方案为首选方案（1类）。

（2）其他方案：SCOTROC1研究证实卡铂＋多西他赛与TC方案疗效相当，骨髓毒性虽严重但神经毒性减轻[43]。MITO-2研究证实，卡铂＋ PLD与TC方案疗效相当，过敏反应、神经毒性和脱发等不良反应发生率降低[44]。本指南推荐此两种方案可作为初始化疗的替代方案，特别是合并糖尿病等潜在神经损伤的患者。

（3）含贝伐珠单抗的方案：GOG218研究[45]和ICON7研究[46]证实，晚期卵巢癌在TC方案基础上加用贝伐珠单抗且应用贝伐珠单抗进行序贯维持治疗可延长患者PFS时间（平均3 ～ 4个月），并能使高复发风险人群（Ⅳ期或Ⅲ期手术未达R0者）的

万方数据

OS时间明显延长。本指南推荐首选该方案用于晚期上皮性卵巢癌高复发风险的人群（1类）。

（4）剂量密集型/周疗方案：JCOG3016研究[47]、GOG262研究[48]、ICON8研究[49]和MITO-7研究[50]比较了标准的3周紫杉醇/卡铂方案与紫杉醇周疗（80 mg/m^{2}或60 mg/m^2）＋卡铂3周或周疗方案。JCOG3016研究显示周疗方案延长患者PFS时间、OS时间；GOG262研究显示周疗方案可延长未同时应用贝伐珠单抗患者的PFS时间。ICON8研究和MITO-7研究显示两种方案对患者PFS时间、OS时间改善无显著差异，疗效亦无显著差异。MITO-7研究中选用60 mg/m^{2}紫杉醇，该方案肺毒性发生率较高，但中性粒细胞减少、粒细胞减少伴发热、血小板减少、神经毒性、脱发和呕吐发生率较低，QOL显著改善。ICON8研究中选用80 mg/m^{2}紫杉醇，该方案中性粒细胞减少、卡铂过敏率发生率较高，QOL降低。

基于以上证据，推荐紫杉醇周疗＋卡铂3周方案、紫杉醇周疗＋卡铂周疗方案为晚期卵巢癌初始化疗的可选方案，周疗方案中紫杉醇推荐用量为60 ～ 80 mg/m^2。

（5）腹腔注射联合静脉注射化疗方案：GOG104研究[51]、GOG114研究[52]、GOG172研究[53]证实，腹腔注射联合静脉注射化疗能使手术达到满意肿瘤细胞减灭患者的PFS时间和/或OS时间延长，但不良反应增加。然而，GOG252研究显示在紫杉醇＋卡铂＋贝伐珠单抗联合治疗方案中，与静脉注射相比，无论卡铂还是顺铂经腹腔注射均不能改善患者PFS时间或OS时间，提示含贝伐珠单抗的联合方案中，铂类药物经腹腔注射给药不能进一步改善患者预后[54]。

基于以上证据，推荐腹腔注射联合静脉注射化疗用于晚期上皮性卵巢癌手术达到满意肿瘤细胞减灭的患者，铂类药物首选顺铂。

（6）腹腔热灌注化疗（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy，HIPEC）方案：M06OVH-OVHIPEC研究显示，对III期卵巢癌新辅助化疗后联合中间型细胞减灭术，并达到满意减灭后，加顺铂药物的HIPEC，可使患者生存获益[55]。

基于以上证据，推荐HIPEC用于中间型减灭术后达到满意减灭（R ＜ 1）后的III期卵巢癌患者。

（7）老年（＞ 70岁）或有合并症患者的化疗方案：ICON3研究[56]、MITO-5研究[57]、MITO-7研究[50]、GOG273研究[58]等显示与标准剂量紫杉醇（175 mg/m^2）＋卡铂方案相比，老年患者对紫杉醇（135 mg/m^2）＋卡铂3周方案、卡铂单药和卡铂周疗3种方案的耐受性较好且疗效相当。但EWOC-1研究中期分析显示TC方案的疗效优于卡铂单药[59]。

基于以上证据，推荐老年患者应用TC方案联合治疗。对于无法耐受联合治疗毒性的患者，卡铂单药可作为选择。

推荐方案见表7和表8。

表7　晚期上皮性卵巢癌含铂化疗方案

方案	用法
首选方案	
紫杉醇＋卡铂[39,40]	紫杉醇175 mg/m^2，静脉滴注＞ 3 h，第1天；卡铂AUC ＝ 5 ～ 6，静脉滴注＞ 1 h，第1天；间隔3周，共6个疗程[a]
其他可选方案	
多西他赛＋卡铂[43]	多西他赛60 ～ 75 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h，第1天；卡铂AUC ＝ 5 ～ 6，静脉滴注＞ 1 h，第1天；间隔3周，共6个疗程[a]
紫杉醇＋顺铂[53,54]	紫杉醇135 mg/m^2，静脉滴注＞ 24 h，第1天，60 mg/m^2，腹腔注射，第8天；顺铂75 ～ 100 mg/m^2，腹腔注射，第2天；间隔3周，共6个疗程
PLD ＋卡铂[44]	PLD 30 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h，第1天；卡铂AUC ＝ 5 ～ 6，静脉滴注＞ 1 h，第1天；间隔4周，共3 ～ 6个疗程[a]
紫杉醇＋卡铂[47-50]	①紫杉醇80 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h，第1、8、15天；卡铂AUC ＝ 5 ～ 6，静脉滴注＞ 1 h，第1天；卡铂间隔3周，共6个疗程 ②紫杉醇60 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h，第1天；卡铂AUC ＝ 2，静脉滴注＞ 30 min，第1天；每周1次，共18次[b]
紫杉醇＋卡铂＋贝伐珠单抗 贝伐珠单抗（维持）[45,46]	①紫杉醇175 mg/m^2，贝伐珠单抗＞ 3 h，第1天；卡铂AUC ＝ 6，静脉滴注＞ 1 h，第1天；贝伐珠单抗（第2疗程起）15 mg/kg，静脉滴注＞ 1 h，第1天；贝伐珠单抗（维持）15 mg/kg，静脉滴注＞ 1 h；间隔3周，三药联合共5个疗程后贝伐珠单抗单药间隔3周1次，共16次[c] ②紫杉醇175 mg/m^2，静脉滴注＞ 3 h，第1天；卡铂AUC ＝ 5 ～ 6，静脉滴注＞ 1 h，第1天；贝伐珠单抗7.5 mg/kg，静脉滴注＞ 1 h，第1天；贝伐珠单抗（维持）7.5 mg/kg，静脉滴注＞ 1 h；间隔3周，三药联合共5 ～ 6个疗程后贝伐珠单抗单药间隔3周1次，共12次[c]

注：AUC为曲线下面积；PLD为聚乙二醇化脂质体多柔比星；[a]早期卵巢癌可选方案，Ⅰ期高级别浆液性卵巢癌推荐6个疗程，其他类型为3 ～ 6个疗程；[b]可能更适合全身状况差的患者；[c]贝伐珠单抗及其生物类似物。

2.2.1.1.3　晚期卵巢癌术前的新辅助化疗　化疗方案同术后方案，适应证仅限于经评估直接手术难以切净或不能耐受手术者，治疗前需获得组织学证据，一般推荐术前3 ～ 4个疗程，且推荐静脉给药。

2.2.1.2　复发性上皮性卵巢癌化疗　卵巢癌复发分为铂敏感复发（platinum-sensitive recurrent，PSR，

万方数据

表8　老年晚期上皮性卵巢癌初始含铂化疗方案

方案	用法
紫杉醇＋卡铂[58]	紫杉醇135 mg/m^2，静脉滴注＞3 h，第1天；卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞1 h，第1天；间隔3周，共6个疗程[a]
紫杉醇＋卡铂[50,57]	紫杉醇60 mg/m^2，静脉滴注＞1 h，第1天；卡铂AUC ＝ 2，静脉滴注＞30 min，第1天；每周1次，共18次
卡铂单药[56,58,59]	卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞1 h，第1天；间隔3周，共6个疗程

注：AUC为曲线下面积；[a]早期卵巢癌可选方案，Ⅰ期高级别浆液性卵巢癌推荐6个疗程，其他类型为3 ～ 6个疗程。

即一线治疗结束后6个月以上复发）和铂耐药复发（platinum-resistance recurrent，PRR，一线治疗结束后6个月以内复发）。对PSR患者应先进行评估，若预期再次肿瘤细胞减灭术能达到无肉眼残留（R0），应先行手术，术后辅以铂类药物为基础的联合化疗[60,61]；若无法达到R0，应优先选择以铂类药物为基础的联合化疗。对PRR患者，原则上选择非铂治疗。若无禁忌证，两种复发均可选择化疗时加用贝伐珠单抗。

2.2.1.2.1　铂敏感复发卵巢癌的化疗

（1）首选方案：ICON4/AGO-OVAR-2.2研究[62]和AGO-OVAR-2.5研究[63]显示，与铂类单药相比，以铂类药物为基础的联合化疗（TC方案、吉西他滨＋卡铂）的疗效更佳。CALYPSO研究显示PLD ＋卡铂方案和TC方案的疗效相当，且患者耐受性好[64]。

OCEANS研究[65]和GOG-0213研究[66]显示，与单纯化疗相比，在以铂类药物为基础的联合化疗（TC方案、吉西他滨＋卡铂）基础上联用贝伐珠单抗可改善患者PFS时间。AGO-OVAR 2.21/ENGOT-ov 18研究显示，与吉西他滨＋卡铂＋贝伐珠单抗组相比，PLD ＋卡铂＋贝伐珠单抗组患者OS时间、PFS时间均显著改善[67]。

两项Ⅱ期临床研究报道显示，卡铂＋多西他赛的3周方案和其剂量密集型周疗方案的ORR达67% ～ 72%，且安全性良好[68,69]。

基于以上证据，PSR卵巢癌推荐采用含铂联合化疗±贝伐珠单抗治疗，紫杉醇＋卡铂±贝伐珠单抗（1类）、吉西他滨＋卡铂±贝伐珠单抗（1类）、PLD ＋卡铂±贝伐珠单抗方案（1类）。卡铂＋多西他赛为PSR患者的可选方案。

（2）其他含铂方案：顺铂与吉西他滨有协同作用[70]，本指南推荐该方案可作为PSR患者的可选方案。卡铂单药的PFS时间为5.8个月[63]；顺铂单药也同样有效[62]。奥沙利铂单药治疗患者的ORR为38% ～ 46%，PFS时间为7.3个月，OS时间为20.2个月[71-73]。故本指南推荐老年或全身状况差无法耐受联合化疗的PSR患者可使用铂类单药治疗。

（3）其他铂类药物的研究：国内的一项回顾性研究显示，奈达铂＋紫杉醇方案与TC方案相比疗效相当，患者耐受性较好；治疗结束后6 ～ 12个月复发的PSR患者，接受奈达铂＋紫杉醇方案的患者PFS时间较长[74]。一项Ⅱ期临床研究提示，洛铂用于治疗复发性卵巢癌疗效较好，其中PSR患者的ORR达50%[75]。

PSR卵巢癌含铂化疗推荐方案见表9。

表9　铂敏感复发卵巢癌含铂化疗方案

方案	用法
首选方案	
紫杉醇＋卡铂±贝伐珠单抗[62,66]	紫杉醇175 mg/m^2，静脉滴注＞3 h，第1天；卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞30 min，第1天；贝伐珠单抗15 mg/kg，静脉滴注＞1 h；三药联合，间隔3周，共6 ～ 8个疗程，达CR/PR后贝伐珠单抗静脉滴注间隔3周1次，维持至PD或不良反应不耐受
其他可选方案	
PLD ＋卡铂±贝伐珠单抗[64,67]	PLD 30 mg/m^2，静脉滴注＞1 h，第1天；卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞30 min，第1天；贝伐珠单抗10 mg/kg，第1、15天；三药联合，间隔4周，共6 ～ 10个疗程，达CR/PR后贝伐珠单抗15 mg/kg间隔3周1次，维持至PD或不良反应不耐受
吉西他滨＋卡铂±贝伐珠单抗[63,65]	吉西他滨1000 mg/m^2，静脉滴注＞30 min，第1、8天；卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞30 min，第1天；贝伐珠单抗15 mg/kg，静脉滴注＞1 h；三药联合，间隔3周，共6个疗程，达CR/PR后贝伐珠单抗间隔3周1次，维持至PD或不良反应不耐受
多西他赛＋卡铂[68]	多西他赛75 mg/m^2，静脉滴注＞1 h，第1天；卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞30 min，第1天；间隔3周，共6个疗程
卡铂单药[63]	卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞30 min，第1天；间隔3周，共6个疗程
顺铂单药[62]	顺铂75 mg/m^2，静脉滴注＞30 min，第1天；间隔3周，共6个疗程
紫杉醇＋奈达铂[74]	紫杉醇175 mg/m^2，静脉滴注＞3 h，第1天；奈达铂80 mg/m^2，静脉滴注＞1 h，第1天；间隔3周，共6个疗程
洛铂单药[75]	洛铂50 mg/m^2，静脉滴注，每4周1次

注：AUC为曲线下面积；CR为完全缓解；PR为部分缓解；PD为疾病进展；PLD为聚乙二化醇脂质体多柔比星。

2.2.1.2.2　铂耐药复发卵巢癌的化疗　奥沙利铂单药是唯一可推荐用于PRR患者的铂类药物[71-73]。此外，国内一个小样本研究报道，多西他赛＋洛铂化疗的患者中位PFS时间为5个月，与PSR患者相当[76]。但仍需进一步研究验证。推荐方案见表10。

万方数据

表10 铂耐药复发卵巢癌含铂化疗方案

方案	用法
奥沙利铂单药[71-73]	奥沙利铂130 mg/m^2，静脉滴注，第1天；间隔3周，共4～6个疗程
多西他赛＋洛铂[76]	多西他赛80 mg/m^2，静脉滴注，第1天；洛铂30 mg/m^2，静脉滴注，第2天；每3周1次

2.2.1.3 少见上皮性卵巢癌的化疗 少见上皮性卵巢癌包括癌肉瘤、透明细胞癌、低级别浆液性癌、子宫内膜样癌、黏液性癌。可根据化疗指征，采用以铂类药物为基础的联合方案。对于部分少见肿瘤类型，推荐其他治疗方案。术后主要推荐治疗原则和方案见表11～13。

2.2.1.3.1 卵巢癌肉瘤的化疗 癌肉瘤表现为多形性上皮细胞与间叶分化区域混杂，实际上是由上皮来源单细胞克隆发展而来，属于上皮性癌，恶性程度高，预后较差。GOG261研究显示在子宫/卵巢癌肉瘤患者中，TC方案疗效不劣于紫杉醇＋异环磷酰胺；卵巢癌肉瘤队列的治疗效果趋势与子宫癌肉瘤主队列相似，TC方案患者PFS时间（15个月：10个月）和OS时间（30个月：25个月）均延长[83]。一些回顾性研究显示顺铂＋异环磷酰胺、卡铂＋异环磷酰胺对卵巢癌肉瘤也有一定疗效[78,84]。

2.2.1.3.2 卵巢透明细胞癌的化疗 JGOG3017/GCIG研究显示顺铂＋伊立替康与TC方案的疗效相比差异无统计学意义，但不良反应有所不同[79]。

2.2.1.3.3 卵巢黏液性癌的化疗 卵巢黏液性癌与胃肠道肿瘤有相似之处。GOG0241研究旨在比较TC方案±贝伐珠单抗和卡培他滨＋奥沙利铂±贝伐珠单抗的疗效，该研究因入组缓慢提前终止，对已入组患者进行PFS时间和不良反应的分析，结果显示两种治疗方案比较差异均无统计学意义[82]。另

表11 Ⅰ期上皮性卵巢癌术后管理推荐

肿瘤类型	病理分期	推荐处理方案		
		观察	标准以铂类药物为基础的化疗（静脉注射方式）*	其他辅助性全身治疗
高级别浆液性癌	ⅠA/B/C期	—	√	—
G2子宫内膜样癌	ⅠA/B期	√	√	—
G3子宫内膜样癌	ⅠA/B/C期	—	√	—
癌肉瘤	ⅠA/B/C期	—	√	卡铂＋异环磷酰胺 顺铂＋异环磷酰胺 紫杉醇＋异环磷酰胺（2B类）
透明细胞癌	ⅠA期	√	√	—
透明细胞癌	ⅠB/C期	—	√	—
黏液性癌	ⅠA/B期	√	—	—
黏液性癌	ⅠC期	√	√	5-FU＋亚叶酸钙＋奥沙利铂 卡培他滨＋奥沙利铂
G1子宫内膜样癌	ⅠA/B期	√	—	—
G1子宫内膜样癌	ⅠC期	√（2B类）	√	激素治疗（2B类）
低级别浆液性癌	ⅠA/B期	√	—	—
低级别浆液性癌	ⅠC期	√（2B类）	√	激素治疗（2B类）

注：—为不推荐；√为推荐；*可在Ⅰ期患者应用紫杉醇＋卡铂、多西他赛＋卡铂、PLD＋卡铂；5-FU为5-氟尿嘧啶；PLD为聚乙二醇化脂质体多柔比星。

表12 Ⅱ～Ⅳ期上皮性卵巢癌术后管理推荐

肿瘤类型	推荐处理方案	
	标准以铂类药物为基础的化疗±贝伐珠单抗（静脉注射方式）	其他治疗
高级别浆液性癌	√	IP/IV紫杉醇＋顺铂（Ⅲ期满意肿瘤细胞减灭术）
G2/3子宫内膜样癌	√	IP/IV紫杉醇＋顺铂（Ⅲ期满意肿瘤细胞减灭术）
癌肉瘤	√	IP/IV紫杉醇＋顺铂（Ⅲ期满意肿瘤细胞减灭术） 卡铂＋异环磷酰胺 顺铂＋异环磷酰胺 紫杉醇＋异环磷酰胺（2B类）
透明细胞癌	√	IP/IV紫杉醇＋顺铂（Ⅲ期满意肿瘤细胞减灭术）
黏液性癌	√	5-FU＋亚叶酸钙＋奥沙利铂±贝伐珠单抗（贝伐珠单抗为2B类） 卡培他滨＋奥沙利铂±贝伐珠单抗（贝伐珠单抗为2B类）
低级别浆液性癌	√	内分泌治疗（2B类）
G1子宫内膜样癌	√	内分泌治疗（2B类）

注：√为推荐；5-FU为5-氟尿嘧啶；IP为腹腔注射；IV为静脉注射。

万方数据

表13　少见上皮性卵巢癌化疗方案

方案	用法
顺铂＋异环磷酰胺[77]	顺铂40 mg/m^2，静脉滴注，第1天；异环磷酰胺1200 mg/m^2，静脉滴注，第1～4天；每4周重复
卡铂＋异环磷酰胺[78]	卡铂AUC＝5，静脉滴注，第1天；异环磷酰胺3000 mg/m^2，静脉滴注，第1天；每3周重复
伊立替康＋顺铂[79]	伊立替康60 mg/m^2，静脉滴注，第1、8、15天；顺铂60 mg/m^2，静脉滴注，第1天；每4周重复
FOLFOX-4[80]	奥沙利铂85 mg/m^2，静脉滴注＞2 h，第1天；四氢叶酸200 mg/m^2，静脉滴注＞2 h，第1天；5-FU 400 mg/m^2，静脉推注，第1天，然后600 mg/m^2，持续静脉滴注22 h，第1～2天；每3周重复
FOLFOX＋贝伐珠单抗[81]	奥沙利铂85 mg/m^2，静脉滴注＞2 h，第1天；四氢叶酸200 mg/m^2，静脉滴注＞2 h，第1天；5-FU 400 mg/m^2，静脉推注，第1天，然后600 mg/m^2，持续静脉滴注22 h，第1～2天；贝伐珠单抗5 mg/kg，静脉滴注，第1天；每2周重复
奥沙利铂＋卡培他滨[82]	奥沙利铂130 mg/m^2，静脉滴注＞2 h，第1天；卡培他滨每次850 mg/m^2，2次/d，口服，第1～14天；每3周重复
奥沙利铂＋卡培他滨＋贝伐珠单抗[82]	奥沙利铂130 mg/m^2，静脉滴注＞2 h，第1天；卡培他滨每次850 mg/m^2，2次/d，口服，第1～14天；贝伐珠单抗15 mg/kg，静脉滴注，第1天；每3周重复

注：AUC为曲线下面积；5-FU为5-氟尿嘧啶。

有四项针对铂耐药及和复发的上皮性卵巢癌的研究[80,85-87]，证明FOLFOX方案对卵巢黏液性癌有一定的疗效。具体方案用法见表13。

2.2.1.3.4　复发性卵巢少见上皮性肿瘤的化疗　复发后的化疗方案基本同卵巢高级别浆液性癌，黏液性癌亦可应用5-氟尿嘧啶＋亚叶酸钙＋奥沙利铂±贝伐珠单抗（贝伐珠单抗为2B类）、卡培他滨＋奥沙利铂±贝伐珠单抗（贝伐珠单抗为2B类）；透明细胞癌亦可应用顺铂＋伊立替康。

2.2.2　卵巢生殖细胞肿瘤的化疗　卵巢恶性生殖细胞肿瘤包括无性细胞瘤、未成熟畸胎瘤、胚胎瘤和卵黄囊瘤（内胚窦瘤），除Ⅰ期无性细胞瘤和Ⅰ期G1未成熟畸胎瘤外，术后均需要接受辅助性化疗。

2.2.2.1　初始化疗　卵巢恶性生殖细胞肿瘤的化疗方案从VAC方案（长春新碱＋放线菌素D＋环磷酰胺）到PVB方案（顺铂＋长春新碱＋博来霉素或平阳霉素）和BEP方案（顺铂＋博来霉素＋依托泊苷）的演变，其生存率也得到了较大提高[88-90]。与PVB方案相比，BEP方案疗效相似但毒性较低；4个周期的BEP方案治疗是卵巢恶性生殖细胞肿瘤的标准治疗方案。虽然数据有限，但3个周期的BEP方案治疗也可有效减少低危患者的复发[91]。

基于以上证据，卵巢恶性生殖细胞肿瘤化疗首选BEP方案，高危患者4个疗程，低危患者3个疗程（2B类）。为了减少毒性作用（尤其是神经毒性），ⅠB～Ⅲ期无性细胞瘤患者可采用卡铂＋依托泊苷方案化疗3个疗程[92]。针对博来霉素的肺毒性，对儿童（0～14岁）患者应减少博来霉素的用量[93]，具体方案见表14。

表14　卵巢生殖细胞肿瘤初始化疗方案

方案	用法
博来霉素＋依托泊苷＋顺铂[90,91]	博来霉素30 U/周，静脉滴注；依托泊苷100 mg/m^2，静脉滴注，第1～5天；顺铂20 mg/m^2，静脉滴注，第1～5天；每3周重复
卡铂＋依托泊苷[92]	卡铂400 mg/m^2，静脉滴注，第1天；依托泊苷120 mg/m^2，静脉滴注，第1～3天；每4周重复
博来霉素＋依托泊苷＋顺铂（儿童）[93]	博来霉素15 U/m^2，第1天；依托泊苷167 mg/m^2，静脉滴注，第1～3天；顺铂33 mg/m^2，静脉滴注，第1～3天；每3周重复

注：博来霉素的主要不良反应为肺纤维化、间质性肺炎，用药期间应注意复查胸部X线片和肺功能，一旦出现肺毒性症状应立即停药，终身剂量不超过270 U。

2.2.2.2　复发后的化疗　Kondagunta等[94]研究显示PIT方案（顺铂＋异环磷酰胺＋紫杉醇）对复发或转移的生殖细胞肿瘤疗效较好。推荐首选PIT方案。若初次治疗未使用BEP方案，BEP方案仍为首选。其他可选择方案包括EP方案、多西他赛＋卡铂、VIP方案（依托泊苷＋异环磷酰胺＋顺铂）、TC方案、VeIP方案（长春碱＋异环磷酰胺＋顺铂）等[88,95-99]（表15）。

表15　卵巢生殖细胞肿瘤复发后化疗方案

方案	用法
紫杉醇＋异环磷酰胺＋顺铂[94]	紫杉醇250 mg/m^2，持续静脉滴注24 h，第1天；异环磷酰胺1500 mg/m^2，静脉滴注＞60 min，第2～5天；顺铂25 mg/m^2，静脉滴注＞30 min，第2～5天；每3周重复
顺铂＋依托泊苷[99]	顺铂20 mg/m^2，静脉滴注，第1～5天；依托泊苷100 mg/m^2，静脉滴注，第1～5天；每3周重复
依托泊苷＋异环磷酰胺＋顺铂[95]	依托泊苷75 mg/m^2，静脉滴注＞60 min，第1～5天；异环磷酰胺1200 mg/m^2，静脉滴注，第1～5天；顺铂20 mg/m^2，静脉滴注＞60 min，第1～5天；每3周重复
长春碱＋异环磷酰胺＋顺铂[97]	长春碱0.11 mg/kg，静脉滴注，5～10 min，第1～2天；异环磷酰胺1200 mg/m^2，静脉滴注，第1～5天；顺铂20 mg/m^2，静脉滴注＞60 min，第1～5天；每3周重复

2.2.3　卵巢性索间质肿瘤的化疗　卵巢性索间质肿瘤包括颗粒细胞瘤、颗粒卵泡膜细胞瘤和支持-间质细胞瘤。由于发病率低，患者数量少，缺乏高质量证据，一般建议以铂类药物为基础的联合化疗方案[100]。

2.2.3.1　初始化疗　推荐首选TC方案。Gurumurthy等[101]分析了5项回顾性研究，共计535例颗粒细胞瘤患者，多种含铂治疗方案中，TC方案患者不良反应和复发率更低。其他可选择的方案有EP方案、

万方数据

BEP方案（2B类）[102-105]。

2.2.3.2 复发后的化疗 同初始治疗方案，推荐选择与初始治疗不同的含铂方案。

2.2.4 卵巢转移性肿瘤的化疗 参考原发部位肿瘤的化疗方案。

2.3 子宫内膜癌 早期子宫内膜样腺癌患者预后好，5年OS在80%以上，特殊类型、晚期和复发子宫内膜癌患者5年OS仅为55%和17%。初始治疗一般为手术治疗，术后根据手术病理分期、组织学类型、分化程度、有无脉管内癌栓和年龄等因素进行复发风险分层。早期具有中危和中高危因素的子宫内膜样腺癌患者需术后辅助性放疗，而有高危因素（ⅠB期G3和Ⅱ期）的患者则需在术后辅助性放疗的基础上±化疗，晚期、转移和特殊类型的子宫内膜癌患者需化疗±放疗。铂类药物是主要使用的化疗药物。

2.3.1 辅助性化疗

2.3.1.1 早期子宫内膜癌 病灶局限于子宫但伴深肌层浸润患者预后较差。尽管辅助治疗采取盆腔外照射，仍有相当一部分患者发生远处转移。有研究显示序贯化疗/放疗可改善患者PFS时间，但OS时间则无显著获益[106]。推荐ⅠB期G3和Ⅱ期子宫内膜癌患者在放疗基础上加用化疗（2B类），化疗方案选择TC方案。

2.3.1.2 晚期子宫内膜癌 病灶累及子宫外的患者复发风险升高，全身治疗是辅助治疗的基础。GOG122研究显示与放疗组相比，化疗组患者预后显著改善，明确了辅助性化疗的重要性，但两组患者复发率均较高[107]。PORTEC-3研究显示与放疗组相比，放化疗组（同步放化疗序贯化疗）患者预后显著改善[108]。GOG258研究显示与化疗组相比，放化疗组（同步放化疗序贯化疗）患者PFS时间无显著改善[109]。推荐晚期子宫内膜癌患者应用化疗±放疗，化疗方案选择TC方案。

2.3.2 复发或转移性子宫内膜癌的化疗 铂类药物联合化疗方案在子宫内膜癌治疗中经历了AP方案（多柔比星＋顺铂）、TAP方案（紫杉醇＋多柔比星＋顺铂）、TC方案的演变。

GOG107研究显示，与多柔比星单药比较，复发转移性子宫内膜癌患者接受AP方案可明显提高反应率和延长中位PFS时间，该研究奠定了铂类药物在复发转移性子宫内膜癌化疗中的地位[110]。GOG177研究显示接受TAP方案治疗患者的反应率、中位PFS时间和OS时间均优于AP方案[111]。GOG209研究对TAP方案与TC方案进行了非劣效对比，结果显示TC方案的中位PFS时间与OS时间均不劣于TAP方案，且不良反应较少[112]。一项Ⅱ期临床研究分析了在TC方案基础上加用贝伐珠单抗的疗效，结果显示患者中位PFS时间为20个月，中位OS时间为56个月，反应率为82.8%，即使在既往接受过TC方案化疗的二线患者中，反应率也可达87.5%[113]。

基于以上结果，对转移、复发的子宫内膜癌患者，若可耐受，推荐联合方案化疗。单药治疗亦可应用。推荐的联合方案优先选择TC方案，替代方案包括：AP方案、TAP方案、卡铂＋多西他赛、卡铂＋紫杉醇＋贝伐珠单抗。若联合方案无法耐受，单药治疗可选择顺铂、卡铂。

第二代和第三代铂类药物如奥沙利铂、奈达铂和洛铂等在子宫内膜癌的研究较少。一项小样本单臂研究显示，奈达铂＋伊立替康在复发难治性子宫内膜癌患者中的ORR为14.3%，安全性可接受[114]。奥沙利铂单药在含铂化疗后复发患者二线治疗的ORR为13.5%[115]。尚待进一步研究证实其有效性。

2.3.3 少见子宫内膜癌的化疗

2.3.3.1 子宫浆液性癌 一项Ⅱ期随机研究显示，在TC方案基础上联合应用曲妥珠单抗可延长人表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor 2，HER-2）阳性的晚期/复发性子宫浆液性癌患者的PFS时间、OS时间[116]。基于以上证据，对HER-2阳性的Ⅲ/Ⅳ期或复发性子宫浆液性癌，推荐曲妥珠单抗联合TC方案治疗。

2.3.3.2 子宫癌肉瘤 GOG108研究显示，与异环磷酰胺单药相比，顺铂＋异环磷酰胺可显著改善子宫癌肉瘤患者的反应率和PFS时间，但OS时间比较差异无统计学意义[117]。GOG161研究显示，与异环磷酰胺单药相比，紫杉醇＋异环磷酰胺的反应率、PFS时间和OS时间均显著改善[118]。GOG261研究显示，在子宫癌肉瘤患者中，TC方案的疗效不劣于紫杉醇＋异环磷酰胺，接受TC方案的患者PFS时间（16个月 ： 12个月，$HR = 0.73$；$P = 0.01$）和OS

万方数据

时间均显著延长（37个月：29个月，*HR* ＝ 0.87；*P* ＜ 0.01）[83]。基于以上证据，推荐子宫癌肉瘤患者采用TC方案化疗（1类），也可应用顺铂＋异环磷酰胺。

子宫内膜癌含铂化疗方案见表16。

表16　子宫内膜癌含铂化疗方案

方案	用法
卡铂＋紫杉醇[112]	卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞ 1 h；紫杉醇175 mg/m^2，静脉滴注＞ 3 h；每3周1次
卡铂＋紫杉醇＋曲妥珠单抗[116]	紫杉醇175 mg/m^2，静脉滴注＞ 3 h；卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞ 1 h；首次曲妥珠单抗8 mg/kg（随后周期6 mg/kg），静脉滴注；每3周1次
卡铂＋多西他赛[119,120]	多西他赛60 ～ 75 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h，第1天；卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞ 1 h，第1天；每3周1次
顺铂＋多柔比星[110,111]	多柔比星60 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h；顺铂50 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h；每3周1次
顺铂＋多柔比星＋紫杉醇[111]	紫杉醇160 mg/m^2，静脉滴注＞ 3 h；多柔比星45 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h；顺铂50 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h；每3周1次
卡铂＋紫杉醇＋贝伐珠单抗[113]	紫杉醇175 mg/m^2，静脉滴注＞ 3 h；卡铂AUC ＝ 5，静脉滴注＞ 1 h；贝伐珠单抗15 mg/kg，静脉滴注30 ～ 90 min；每3周1次
顺铂单药	顺铂50 ～ 75 mg/m^2，静脉滴注＞ 1 h，每3周1次，需要水化
卡铂单药	卡铂AUC ＝ 4 ～ 5，静脉滴注＞ 1 h，每3周1次
奥沙利铂单药[115]	奥沙利铂130 mg/m^2，静脉滴注＞ 2 h，每3周1次
奈达铂＋伊立替康[114]	伊立替康40 ～ 70 mg/ m^2，静脉滴注，第1、8、15天；奈达铂50 mg/m^2，静脉滴注，第1天；每4周1次
顺铂＋异环磷酰胺[117]	顺铂20 mg/m^2，静脉滴注×5 d；异环磷酰胺1500 mg/m^2，静脉滴注×5 d；每3周1次

注：AUC为曲线下面积。

2.4　外阴癌/阴道癌　外阴癌和阴道癌是两种罕见的妇科恶性肿瘤，相关临床研究有限，多借鉴子宫颈癌、肛门癌或头颈癌的治疗经验。目前对其治疗多采用个体化和综合治疗手段。

2.4.1　局部晚期外阴癌　GOG101研究和GOG205研究显示术前行同步放化疗可提高手术切除率并减少盆腔廓清术可能[121,122]。推荐局部晚期外阴癌患者行同步放化疗，化疗方案为优先选用顺铂，也可应用顺铂＋ 5-氟尿嘧啶。

2.4.2　晚期/复发外阴癌　尚缺乏高级别证据支持标准化疗方案。推荐优先应用TP方案、TC方案、顺铂＋紫杉醇＋贝伐珠单抗，也可应用顺铂＋长春新碱、顺铂＋吉西他滨、卡铂＋紫杉醇＋贝伐珠单抗（2B类）。可应用单药包括顺铂、卡铂（2B类）。

2.4.3　阴道癌　阴道癌的相关研究更加有限。治疗推荐参照外阴癌和子宫颈癌。

2.5　妊娠滋养细胞肿瘤　妊娠滋养细胞肿瘤（gestational trophoblastic neoplasm，GTN）患者的治疗原则以化疗为主，辅以手术和放疗等综合治疗。化疗方案根据FIGO分期与预后评分实施分层和个体化选择[123]。含铂类药物的联合化疗方案在以下情况下推荐应用。

2.5.1　初始化疗方案中铂类药物的选择　在初治患者中，含铂化疗方案仅在超高危患者的一线治疗选择。超高危患者是指FIGO评分≥ 13分以及伴肝脑转移的患者。对17项回顾性数据进行总集分析的结果显示[124]，对超高危患者初治应用EMA/EP方案、EMA/CO方案和FAVE方案的缓解率分别为60.0%、55.2%、63.1%，比较差异无统计学意义。对超高危GTN患者，本指南推荐除EMA/CO方案外，可以选择EMA/EP、EP/EMA、TP/TE、VIP、ICE、BEP等含铂方案。

对于超高危患者，若直接应用EMA/CO方案，可引起肿瘤坏死导致的出血、代谢性酸中毒、败血症和/或多器官衰竭，早期死亡风险升高（4周内）。超高危GTN患者给予EMA/CO方案前，应用EP方案诱导化疗可改善患者结局[125]。因此，推荐在EMA/CO方案前应用低剂量EP方案1 ～ 3个周期（2B类）。

胎盘部位滋养细胞肿瘤（placental site trophoblastic tumor，PSTT）和上皮样滋养细胞肿瘤（epithelioid trophoblastic tumor，ETT）以手术为主要治疗方法。对于有子宫外转移或病理高危因素者，建议进行辅助性化疗。可选择的含铂化疗方案包括EP/EMA方案和TP/TE方案（2B类）。

2.5.2　耐药及复发GTN患者含铂化疗方案的选择　耐药及复发GTN患者的化疗方案选择应综合考虑患者既往的治疗方案和疾病程度。EMA/CO方案耐药患者应用EMA/EP方案时，完全缓解率在66.6% ～ 84.9%[125-128]。在应用EMA/EP方案的患者中，40%的患者会经受3级及以上不良反应。对EMA/CO方案耐药的患者采用TP/TE方案治疗后的完全缓解率可达70% ～ 75%[129]，且不良反应小于EMA/EP方案。对氟尿苷为主的联合方案和EMA/CO方案均发生耐药者，推荐的三线化疗方案基本均是以铂类药物为主的联合化疗，包括EMA/EP、TP/TE、VIP、BEP等方案（2B类）。

万方数据

因GTN属罕见肿瘤，标准的含铂化疗方案缺少高级别循证医学证据。对于多种化疗耐药或复发的患者，也可考虑大剂量含铂化疗（如大剂量ICE方案）联合骨髓干细胞移植。GTN常用含铂化疗方案见表17。

表17　妊娠滋养细胞肿瘤含铂化疗方案

方案	用法
EMA/EP[127]	EMA：依托泊苷100 mg/m^2，第1～2天；甲氨蝶呤100 mg/m^2 静脉滴注→200 mg/m^2 静脉输液12 h，第1天；四氢叶酸15 mg，口服或肌内注射，q12h ×4次；放线菌素D 0.5 mg，静脉滴注，第1～2天 EP：依托泊苷100 mg/m^2，静脉滴注，第8天；顺铂75 mg/m^2，静脉滴注，第8天 EMA和EP每周交替，2周为1个疗程，第15天开始下1个疗程
EP/EMA[126]	EP：依托泊苷150 mg/m^2，静脉滴注，第1天；顺铂75 mg/m^2，静脉滴注，第1天 EMA：依托泊苷100 mg/m^2，第8天；甲氨蝶呤300 mg/m^2，静脉滴注，第8天；四氢叶酸15 mg，口服或肌内注射，q12h×4次；放线菌素D 0.5 mg，静脉滴注，第8天 第15天开始下1个疗程
ICE[130]	依托泊苷100 mg/m^2，第1～3天；异环磷酰胺1.2 g/m^2，第1～3天；卡铂300 mg/m^2，第1天；每21天1个疗程
TP/TE[129]	TP：紫杉醇135 mg/m^2 ＋顺铂60 mg/m^2 TE：紫杉醇135 mg/m^2 ＋依托泊苷150 mg/m^2 TP和TE两周交替，4周为1个疗程
VIP[130]	依托泊苷75 mg/m^2，第1～4天；异环磷酰胺1.2 g/m^2，第1～4天；顺铂20 mg/m^2，第1～4天；每21天为1个疗程
BEP[130]	顺铂20 mg/m^2，第1～5天；依托泊苷100 mg/m^2，第1～5天；博来霉素15 mg/mm^2，第1～2天；每21天为1个疗程
EP[125]	依托泊苷100 mg/m^2，第1～2天；顺铂20 mg/m^2，第1～2天；每7天为1个疗程

3　不良反应及其管理

铂类药物是非周期特异性细胞毒药物，可引起全身各系统不良反应，主要是血液学毒性、胃肠道毒性、肾毒性、神经毒性，其他还包括血管刺激、电解质紊乱等。此外，一些患者也可出现药物反应，特别是过敏反应，应予积极预防和处理[131]。

3.1　*血液学毒性*　血液学毒性是铂类药物最常见的不良反应，化疗后可导致不同程度的骨髓抑制，包括粒细胞减少、血小板减少、贫血，呈中-高风险。与顺铂和奥沙利铂相比，卡铂、奈达铂和洛铂对骨髓的抑制作用较强，特别是血小板减少，属剂量限制性毒性，需根据患者骨髓抑制程度、化疗方案、患者年龄、是否具有高危因素及治疗目的等因素进行综合判断，进而分层处理和预防。

3.1.1　粒细胞减少　粒细胞减少是铂类药物最常见的不良反应，其中卡铂引起粒细胞减少的发生率最高（85%，3级及以上15%～26%），其次为奈达铂（69%，3级及以上48%）、洛铂（50%，3级及以上11%），顺铂最低（25%～30%）[132]。单次口腔温度≥38.3℃，或≥38.0℃持续超过1 h，外周血中性粒细胞绝对值（absolute neutrophil count，ANC）＜0.5×10^9/L，或预计48 h后ANC＜0.5×10^9/L，称为粒细胞减少伴发热，是化疗最严重的不良反应。

预防和处理：3级及以上骨髓抑制，可使用长效或短效粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony stimulating factor，G-CSF）或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子预防或治疗化疗引起的粒细胞减少[133]。粒细胞减少伴发热患者治疗措施包括输血、广谱抗生素和G-CSF等。必要时可考虑下一疗程调整铂类药物的给药剂量或延长化疗间隔[133-135]。有研究显示，应用细胞保护剂如氨磷汀可以降低3、4级中性粒细胞减少的发生率[136]。

3.1.2　贫血　20%～90%的铂类药物化疗患者会发生化疗相关性贫血（chemotherapy-related anemia，CRA），发生率分别为：顺铂≤45%、卡铂（71%～90%，3级及以上21%）、奈达铂为57%、奥沙利铂（64%，3级及以上1%）、洛铂（20%，3级及以上5%）[132]。铂类药物可促进红细胞凋亡，同时造成肾小管细胞损伤导致内源性促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）减少而导致贫血[137]。

预防和处理：临床处理需根据贫血严重程度、治疗目的、伴随症状、患者对既往治疗的反应等因素进行综合评估。根据个体贫血风险评估，考虑EPO和/或补充铁剂和叶酸等治疗。CRA 3级（血红蛋白＜60 g/L）有症状如持续心动过速、呼吸急促、胸痛、劳力性呼吸困难、轻度头晕、晕厥、重度乏力妨碍工作和日常活动等，应进行红细胞输注。

3.1.3　血小板减少　铂类药物可引起血小板减少，其发生率分别为：卡铂62%、奈达铂59%、奥沙利铂25%～30%和洛铂70%[132]。

预防和处理：对高出血风险的血小板减少患者，应根据其血小板计数和出血情况，给予治疗性或出血前预防性血小板输注；同时采用重组人促血小板生长因子、重组人白介素-11，对于血小板的恢复有一定帮助；必要时可考虑下一疗程调整铂类药物的给药剂量。二级预防主要适用于上一个化疗周期

万方数据

发生过3级及以上血小板减少的患者，以及上一个化疗周期发生2级血小板减少，同时伴有以下任一项出血高风险因素的患者，如出血史，化疗前血小板计数＜ 75×10^9/L，既往接受过含铂类、吉西他滨及蒽环类药物等化疗方案，接受过放疗等。3级血小板减少伴有出血倾向时建议输注单采血小板，如果患者为4级血小板减少，无论有无出血倾向，均应输注血小板。

3.2　非血液学毒性

3.2.1　胃肠道毒性　恶心呕吐是铂类药物常见的不良反应。根据化疗药物致吐风险分为4类：高风险（呕吐频率＞ 90%）、中风险（＞ 30% ～ 90%）、低风险（10% ～ 30%）、极低风险（＜ 10%）。顺铂是高致吐风险的细胞毒药物，卡铂根据曲线下面积（area under the curve，AUC）不同其致吐级别不同，AUC ≥ 4为高风险，AUC ＜ 4为中风险。奈达铂、奥沙利铂和洛铂属于中致吐风险的细胞毒药物[132,134]。

预防和处理：使用高致吐风险铂类药物的化疗方案，需应用肾上腺皮质激素（地塞米松）、5-羟色胺3（5-hydroxytryptamine 3，5-HT3）受体拮抗剂和神经激肽-1（neurokinin-1，NK-1）受体拮抗剂三联止吐方案预防和处理。

3.2.2　肾毒性　肾脏是铂类药物的主要排泄器官，肾脏毒性常见。铂类药物肾毒性反应主要由铂元素沉积于肾脏导致，可直接或间接引起肾小管细胞的急性坏死。顺铂引起的肾毒性发生率为28% ～ 36%，卡铂为27%、奈达铂为10% ～ 15%，奥沙利铂、洛铂引起的肾毒性少见[132]。顺铂肾毒性为剂量限制性毒性，可发生急、慢性肾功能不全，与顺铂对肾小管损害程度有关。当顺铂用药剂量达90 mg/m^2以上，是肾毒性发生的高危因素，常于用药后3 ～ 7 d发生，表现为血尿，血尿素氮和血肌酐水平升高，低镁血症，蛋白尿，肌酐清除率降低等。

预防和处理：顺铂剂量＞ 50 mg/m^2时，化疗前后需水化，以预防和减少顺铂引起的急性肾衰竭，否则可能引起不可逆的肾损害。在晚期卵巢癌患者中，重复使用顺铂时可使用氨磷汀减轻肾毒性。3级及以上肾毒性需停药。

3.2.3　神经毒性　不同铂类药物引起神经损伤的发生率和类型不同，其中奥沙利铂、顺铂的末梢神经毒性较常见，卡铂、奈达铂、洛铂引起神经损害的报道较少。铂类药物神经毒性多为剂量限制性毒性，当顺铂累积剂量达500 ～ 600 mg/m^2时出现，表现为神经末梢障碍，以肢体麻木、感觉迟钝、头晕、耳鸣等为主。顺铂引起的耳毒性发生率与药物剂量和年龄相关，剂量越大，听力损害越严重。

奥沙利铂引起的神经毒性多为慢性神经毒性。多表现为一过性的手足感觉异常、麻木或口周感觉迟钝，往往在接触冷感物体时触发或加重，结束治疗后数小时或数日很快恢复。其神经毒性与奥沙利铂的累积给药剂量相关，当累积剂量为780 ～ 850 mg/m^2时，3级以上神经毒性发生率为15%；当累积剂量达1170 mg/m^2时，慢性神经毒性发生率增加到50%。神经损害大多可恢复，恢复时间为停药后12 ～ 13周或更长[132]。

预防和处理：临床上常用于预防和治疗神经毒性的药物有钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、B族维生素、氨磷汀、神经生长因子等，有一定的缓解作用，但缺少高级别循证医学证据。推荐度洛西汀用于治疗奥沙利铂引起的神经性疼痛。

3.3　药物反应　所有药物输注时均可能发生不良反应，为输注反应或过敏反应，可发生于输注过程中或完成输注后（甚至是数天之后）。大多数药物反应为较轻的输注反应，但也会发生更严重的超敏（过敏）反应甚至是致命的过敏性休克，具体症状见表18。

3.3.1　药物反应的症状　卡铂、顺铂、奥沙利铂常引发药物反应。铂类药物（卡铂、顺铂）相关的不良反应实为过敏反应，常发生于再次应用同类药物时，在完成初始治疗时发生率较低。应用铂类药物可出现发生率极低的严重过敏反应——休克，可引起致命的心脏循环衰竭。药物反应可能发生于静脉注射或腹腔注射的用药过程中。

3.3.2　药物反应的管理　处理措施取决于反应的严重程度和引发反应的药物，基于既往发生反应的次数和严重程度推荐再次用药和脱敏。铂类药物引发的轻度、严重以及致命的药物反应的处理流程见图1。

4　结语

铂类药物是作用机制独特的广谱抗肿瘤药物，

万方数据

表18　药物反应的症状

药物反应	轻度（输注反应）		严重（过敏反应）		致命（过敏反应）	
	铂类	非铂类	铂类	非铂类	铂类	非铂类
潮热	×	×				
皮肤						
皮疹	×	×				
瘙痒	×	×				
全身性荨麻疹					×	×
胸部、腹部、盆腔或背部疼痛		×		×		×
呼吸系统						
呼吸短促、困难			×	×		
呼吸系统受损					×	×
心血管系统						
血压改变需处理			×	×		
严重低血压					×	×
消化系统（如恶心、呕吐）			×	×	×	×
急性发作					×	×
濒死感、焦虑、不适				×		×
停止输注后症状迅速缓解	×	×				

以铂类药物为基础的联合化疗是妇科肿瘤的最常用化疗方案。铂类药物广泛用于各种妇科肿瘤，TC方案是上皮性卵巢癌的首选标准方案，顺铂是子宫颈癌的首选铂类药物。铂类药物多以静脉给药，亦可腹腔内用药。铂类药物不良反应以血液学毒性、胃肠毒性、肾毒性和神经毒性为主，部分患者可出现药物反应，特别是过敏反应，应予高度重视，积极预防和处理。铂类药物可有原发耐药，更多属于继发耐药，顺铂与卡铂交叉耐药，第三代铂类药物交叉耐药显著减少。铂类药物耐药后一般选择非铂化疗，但可选用奥沙利铂用于铂耐药患者。耐药是铂类药物临床应用中面临的最大挑战。

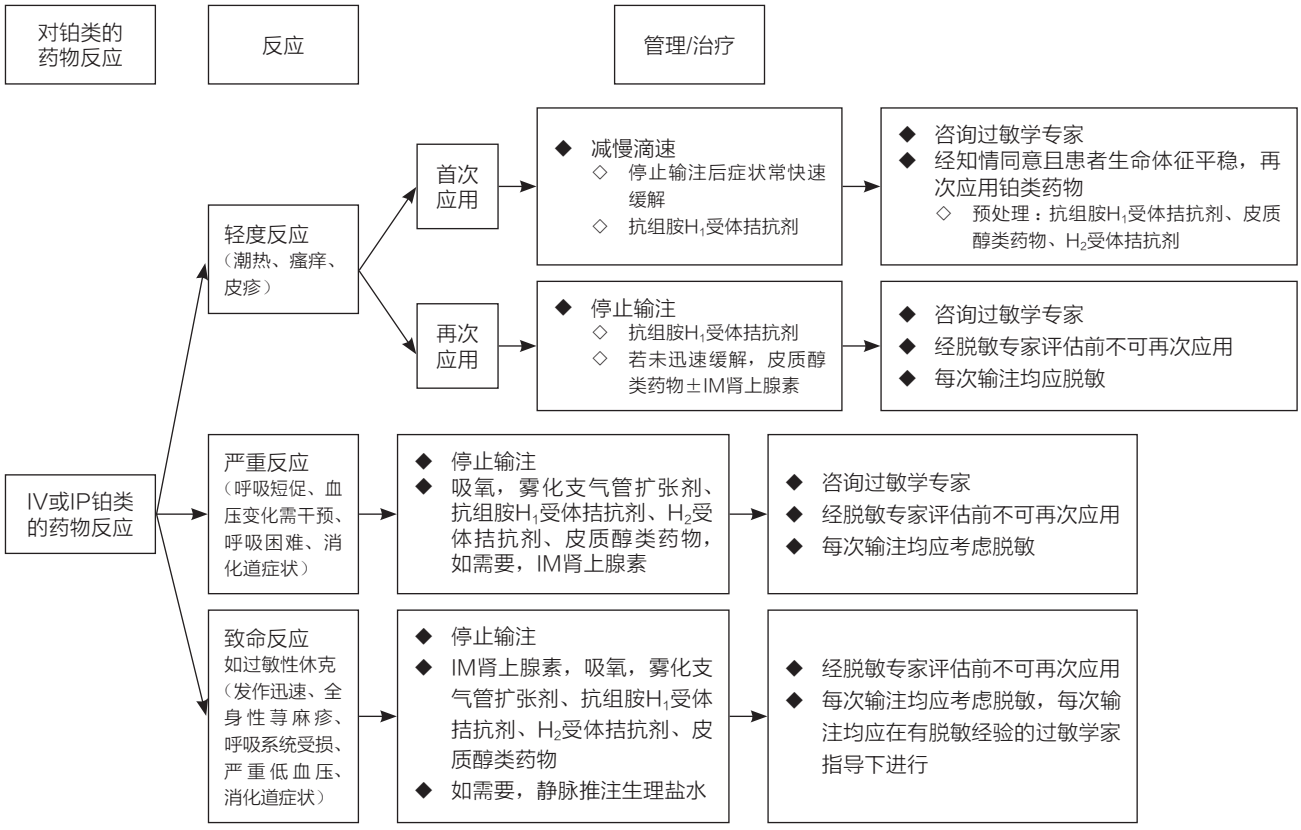

图1　铂类药物引发的轻度、严重以及致命药物反应的处理流程

注：IV为静脉注射；IP为腹腔注射；IM为肌内注射。

万方数据

执笔专家组：

孔北华　刘继红　向　阳　张国楠　陈　刚
尹如铁　李秀琴　姜　洁　沈源明　刘　红
蒋　芳　邓　婷　李小平　鹿　欣　谢　幸
马　丁

编审专家组（以姓氏笔画为序）：

万小平　马　丁　王丹波　王世宣　王建六
王新宇　尹如铁　孔北华　邓　婷　曲芃芃
吕卫国　向　阳　刘　红　刘继红　李小平
李秀琴　杨兴升　杨佳欣　吴小华　吴令英
汪　辉　沈　铿　沈源明　宋　坤　张国楠
陈　刚　赵　霞　哈春芳　姜　洁　徐丛剑
高雨农　郭瑞霞　崔　恒　康　山　鹿　欣
梁志清　蒋　芳　程文俊　谢　幸

参考文献

[1] MAKOVEC T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy[J]. Radiol Oncol, 2019, 53(2):148-158.

[2] KEYS H M, BUNDY B N, STEHMAN F B, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage ⅠB cervical carcinoma[J]. N Engl J Med, 1999, 340(15):1154-1161.

[3] MORRIS M, EIFEL P J, LU J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer[J]. N Engl J Med, 1999, 340(15):1137-1143.

[4] PETERS W A 3rd, LIU P Y, BARRETT R J 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(8):1606-1613.

[5] WHITNEY C W, SAUSE W, BUNDY B N, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage ⅡB-ⅣA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(5):1339-1348.

[6] ROSE P G, BUNDY B N, WATKINS E B, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. N Engl J Med, 1999, 340(15): 1144-1153.

[7] KIM Y S, SHIN S S, NAM J H, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(1):195-200.

[8] HIGGINS R V, NAUMANN W R, HALL J B, et al. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer[J]. Gynecol Oncol, 2003, 89(3):499-503.

[9] GUPTA S, MAHESHWARI A, PARAB P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage ⅠB2, ⅡA, or ⅡB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(16): 1548-1555.

[10] GREGGI S, KENTER G, VERGOTE I, et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for Stage ⅠB2-ⅡB cervical cancer: EORTC55994[J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(Suppl 4):A12.

[11] SEHOULI J, RUNNEBAUM I B, FOTOPOULOU C, et al. A randomized phase Ⅲ adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study[J]. Ann Oncol, 2012, 23(9):2259-2264.

[12] HUANG H, FENG Y, WAN T, et al. Sequential chemoradiation versus radiation alone or concurrent chemoradiation in adjuvant treatment after radical hysterectomy for stage ⅠB1-ⅡA2 cervical cancer (STARS Study): A randomized, controlled, open-label, phase Ⅲ trial[C]. American Society of Clinical Oncology, 2020.

[13] HOSAKA M, WATARI H, TAKEDA M, et al. Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2008, 34(4):552-556.

[14] LEE K B, LEE J M, KI K D, et al. Comparison of adjuvant chemotherapy and radiation in patients with intermediate risk factors after radical surgery in FIGO stage ⅠB-ⅡA cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(5):1027-1031.

[15] TAKESHIMA N, UMAYAHARA K, FUJIWARA K, et al. Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate- and high-risk stage ⅠB-ⅡA cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(2):618-622.

[16] WENG D, WANG H, ZHU C, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in early-stage cervical cancer after radical surgery: A Chinese Gynecologic Oncology Group study (CSEM-002)[J]. Gynecol Oncol, 2018, 149(Supple_1):30.

[17] MOORE D H, BLESSING J A, MCQUELLON R P, et al. Phase Ⅲ study of cisplatin with or without paclitaxel in stage ⅣB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(15):3113-3119.

[18] LONG H J 3rd, BUNDY B N, GRENDYS E C J R, et al. Randomized phase Ⅲ trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(21):4626-4633.

[19] MONK B J, SILL M W, MCMEEKIN D S, et al. Phase Ⅲ trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage ⅣB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28):4649-4655.

万方数据

[20] KITAGAWA R, KATSUMATA N, SHIBATA T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase Ⅲ Trial JCOG0505[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(19):2129-2135.

[21] TEWARI K S, SILL M W, LONG H J 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 370(8):734-743.

[22] TAKEKUMA M, HIRASHIMA Y, ITO K, et al. Phase Ⅱ trial of paclitaxel and nedaplatin in patients with advanced/recurrent uterine cervical cancer: a Kansai Clinical Oncology Group study[J]. Gynecol Oncol, 2012, 126(3):341-345.

[23] LI Y, ZENG J, HUANG M, et al. A phase 2 study of nanoparticle albumin-bound paclitaxel plus nedaplatin for patients with advanced, recurrent, or metastatic cervical carcinoma[J]. Cancer, 2017, 123(3):420-425.

[24] KUO D Y, BLANK S V, CHRISTOS P J, et al. Paclitaxel plus oxaliplatin for recurrent or metastatic cervical cancer: a New York Cancer Consortium Study[J]. Gynecol Oncol, 2010, 116(3):442-446.

[25] GARDNER G J, REIDY-LAGUNES D, GEHRIG P A. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document[J]. Gynecol Oncol, 2011, 122(1):190-198.

[26] WANG K L, CHANG T C, JUNG S M, et al. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(10):1484-1494.

[27] KUJI S, HIRASHIMA Y, NAKAYAMA H, et al. Diagnosis, clinicopathologic features, treatment, and prognosis of small cell carcinoma of the uterine cervix; Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(3):522-527.

[28] BORUTA D M 2nd, SCHORGE J O, DUSKA L A, et al. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix[J]. Gynecol Oncol, 2001, 81(1):82-87.

[29] ZIVANOVIC O, LEITAO M M J R, PARK K J, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(3):590-593.

[30] TEMPFER C B, TISCHOFF I, DOGAN A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):530.

[31] NAGAO S, MIWA M, MAEDA N, et al. Clinical Features of Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: A Single-Institution Retrospective Review[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(7):1300-1305.

[32] FAIVRE-FINN C, SNEE M, ASHCROFT L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(8):1116-1125.

[33] TURRISI A T 3rd, KIM K, BLUM R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide[J]. N Engl J Med, 1999, 340(4):265-271.

[34] SKARLOS D V, SAMANTAS E, BRIASSOULIS E, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase Ⅱ study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG)[J]. Ann Oncol, 2001, 12(9):1231-1238.

[35] NODA K, NISHIWAKI Y, KAWAHARA M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2):85-91.

[36] HANNA N, BUNN P A J R, LANGER C, et al. Randomized phase Ⅲ trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(13):2038-2043.

[37] MCGUIRE W P, HOSKINS W J, BRADY M F, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage Ⅲ and stage Ⅳ ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 1996, 334(1):1-6.

[38] PICCART M J, BERTELSEN K, JAMES K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(9):699-708.

[39] OZOLS R F, BUNDY B N, GREER B E, et al. Phase Ⅲ trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage Ⅲ ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(17):3194-3200.

[40] DU BOIS A, LÜCK H J, MEIER W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(17):1320-1329.

[41] CHAN J K, TIAN C, FLEMING G F, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study[J]. Gynecol Oncol, 2010, 116(3):301-306.

[42] TRIMBOS J B, VERGOTE I, BOLIS G, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(2):113-125.

[43] VASEY P A, JAYSON G C, GORDON A, et al. Phase Ⅲ randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(22):1682-1691.

[44] PIGNATA S, SCAMBIA G, FERRANDINA G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with

万方数据

ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase Ⅲ trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(27):3628-3635.

[45] BURGER R A, BRADY M F, BOOKMAN M A, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26):2473-2483.

[46] OZA A M, COOK A D, PFISTERER J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8):928-936.

[47] KATSUMATA N, YASUDA M, TAKAHASHI F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 374(9698): 1331-1338.

[48] CHAN J K, BRADY M F, PENSON R T, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 374(8):738-748.

[49] CLAMP A R, JAMES E C, MCNEISH I A, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10214):2084-2095.

[50] PIGNATA S, SCAMBIA G, KATSAROS D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(4): 396-405.

[51] ALBERTS D S, LIU P Y, HANNIGAN E V, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage Ⅲ ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 1996, 335(26):1950-1955.

[52] MARKMAN M, BUNDY B N, ALBERTS D S, et al. Phase Ⅲ trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage Ⅲ ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(4):1001-1007.

[53] ARMSTRONG D K, BUNDY B, WENZEL L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 354(1):34-43.

[54] 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.

[55] VAN DRIEL W J, KOOLE S N, SIKORSKA K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(3):230-240.

[56] International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial[J]. Lancet, 2002, 360(9332):505-515.

[57] 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.

[58] VON GRUENIGEN V E, HUANG H Q, BEUMER J H, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(3):459-467.

[59] FALANDRY C, ROUSSEAU F, MOURET-REYNIER M A, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(6):853-861.

[60] PIGNATA S, SCAMBIA G, BOLOGNA A, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(29):3347-3353.

[61] RAJA F A, COUNSELL N, COLOMBO N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data[J]. Ann Oncol, 2013, 24(12):3028-3034.

[62] PARMAR M K, LEDERMANN J A, COLOMBO N, et al. 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.

[63] PFISTERER 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.

[64] 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.

[65] AGHAJANIAN C, BLANK S V, GOFF B A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase Ⅲ trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17):2039-2045.

[66] COLEMAN R L, BRADY M F, HERZOG T J, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6):779-791.

[67] PFISTERER J, SHANNON C M, BAUMANN K, et al.

万方数据

Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(5):699-709.

[68] STRAUSS H G, HENZE A, TEICHMANN A, et al. Phase Ⅱ trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer[J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(3):612-616.

[69] KUSHNER D M, CONNOR J P, SANCHEZ F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase Ⅱ trial[J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(2):358-364.

[70] ROSE P G. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15 Suppl 1:18-22.

[71] DIERAS V, BOUGNOUX P, PETIT T, et al. Multicentre phase Ⅱ study of oxaliplatin as a single-agent in cisplatin/carboplatin +/- taxane-pretreated ovarian cancer patients[J]. Ann Oncol, 2002, 13(2):258-266.

[72] CHOLLET P, BENSMAÏNE M A, BRIENZA S, et al. Single agent activity of oxaliplatin in heavily pretreated advanced epithelial ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 1996, 7(10):1065-1070.

[73] PICCART M J, GREEN J A, LACAVE A J, et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: A randomized phase Ⅱ study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(6):1193-1202.

[74] GE L, LI N, YUAN G W, et al. Nedaplatin and paclitaxel compared with carboplatin and paclitaxel for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(6):1074-1082.

[75] GIETEMA J A, VELDHUIS G J, GUCHELAAR H J, et al. Phase Ⅱ and pharmacokinetic study of lobaplatin in patients with relapsed ovarian cancer[J]. Br J Cancer, 1995, 71(6):1302-1307.

[76] 李瑛花．洛铂联合多西他赛治疗复发性卵巢癌的疗效[J]．中南大学学报（医学版），2014，39（11）：1131-1136.

[77] SILASI D A, ILLUZZI J L, KELLY M G, et al. Carcinosarcoma of the ovary[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(1):22-29.

[78] DANDAMUDI R K, ASLAM S, WALJI N, et al. Chemotherapy for Uterine Carcinosarcoma with Carboplatin, Ifosfamide and Mesna[J]. Anticancer Res, 2015, 35(9):4841-4847.

[79] SUGIYAMA T, OKAMOTO A, ENOMOTO T, et al. Randomized Phase Ⅲ Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(24):2881-2887.

[80] LEE H J, KIM H S, PARK N H, et al. Feasibility of Oxaliplatin, Leucovorin, and 5-Fluorouracil (FOLFOX-4) Chemotherapy in Heavily Pretreated Patients with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer[J]. Cancer Res Treat, 2013, 45(1):40-47.

[81] EMMANOUILIDES C, SFAKIOTAKI G, ANDROULAKIS N, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase Ⅱ study[J]. BMC Cancer, 2007, 7:91.

[82] GORE M, HACKSHAW A, BRADY W E, et al. An international, phase Ⅲ randomized trial in patients with mucinous epithelial ovarian cancer (mEOC/GOG 0241) with long-term follow-up: and experience of conducting a clinical trial in a rare gynecological tumor[J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(3):541-548.

[83] POWELL M A, FILIACI V L, HENSLEY M L, et al. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naive patients with stage Ⅰ-Ⅳ, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG Oncology trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl):5500.

[84] RUTLEDGE T L, GOLD M A, MCMEEKIN D S, et al. Carcinosarcoma of the ovary-a case series[J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(1):128-132.

[85] SUNDAR S, SYMONDS R P, DECATRIS M P, et al. Phase Ⅱ trial of Oxaliplatin and 5-Fluorouracil/Leucovorin combination in epithelial ovarian carcinoma relapsing within 2 years of platinum-based therapy[J]. Gynecol Oncol, 2004, 94(2):502-508.

[86] PECTASIDES D, PECTASIDES M, FARMAKIS D, et al. Oxaliplatin plus high-dose leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX 4) in platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer: a phase Ⅱ study[J]. Gynecol Oncol, 2004, 95(1):165-172.

[87] ROSA D D, AWADA A, MANO M S, et al. Oxaliplatin/5fluorouracil-based chemotherapy was active and well tolerated in heavily pretreated patients with ovarian carcinoma[J]. Arch Gynecol Obstet, 2008, 278(5):457-462.

[88] SLAYTON R E, PARK R C, SILVERBERG S G, et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report)[J]. Cancer, 1985, 56(2):243-248.

[89] WILLIAMS S D, BLESSING J A, MOORE D H, et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group[J]. Ann Intern Med, 1989, 111(1):22-27.

[90] GERSHENSON D M, MORRIS M, CANGIR A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin[J]. J Clin Oncol, 1990, 8(4):715-720.

[91] WILLIAMS S, BLESSING J A, LIAO S Y, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(4):701-706.

[92] WILLIAMS S D, KAUDERER J, BURNETT A F, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group[J]. Gynecol Oncol, 2004, 95(3):496-499.

[93] BILLMIRE D F, CULLEN J W, RESCORLA F J, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage Ⅰ ovarian germ cell tumors: report from the Chil-

万方数据

dren's Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(5):465-470.

[94] KONDAGUNTA G V, BACIK J, DONADIO A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors[J]. J Clin Oncol, 2005, 23:6549-6555.

[95] HINTON S, CATALANO P J, EINHORN L H, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial[J]. Cancer, 2003, 97(8):1869-1875.

[96] EINHORN L H, WILLIAMS S D, CHAMNESS A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors[J]. N Engl J Med, 2007, 357(4):340-348.

[97] LOEHRER P J S R, GONIN R, NICHOLS C R, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(7):2500-2504.

[98] NICHOLS C R, ROTH B J, LOEHRER P J, et al. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer[J]. Semin Oncol, 1994, 21(5 Suppl 12):102-108.

[99] XIAO H, MAZUMDAR M, BAJORIN D F, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(7):2553-2558.

[100] SCHNEIDER D T, CALAMINUS G, WESSALOWSKI R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12):2357-2363.

[101] GURUMURTHY M, BRYANT A, SHANBHAG S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent)[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(4):CD006912.

[102] PARK J Y, JIN K L, KIM D Y, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(1):80-86.

[103] HOMESLEY H D, BUNDY B N, HURTEAU J A, et al. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study[J]. Gynecol Oncol, 1999, 72(2):131-137.

[104] PAUTIER P, GUTIERREZ-BONNAIRE M, REY A, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(3):446-452.

[105] BROWN J, SHVARTSMAN H S, DEAVERS M T, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors[J]. Gynecol Oncol, 2005, 97(2):489-496.

[106] HOGBERG T, SIGNORELLI M, DE OLIVEIRA C F, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(13):2422-2431.

[107] RANDALL M E, FILIACI V L, MUSS H, et al. Randomized phase Ⅲ trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(1):36-44.

[108] DE BOER S M, POWELL M E, MILESHKIN L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(9):1273-1285.

[109] MATEI D, FILIACI V, RANDALL M E, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24):2317-2326.

[110] THIGPEN J T, BRADY M F, HOMESLEY H D, et al. Phase Ⅲ trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(19):3902-3908.

[111] FLEMING G F, BRUNETTO V L, CELLA D, et al. Phase Ⅲ trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(11):2159-2166.

[112] MILLER D S, FILIACI V L, MANNEL R S, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase Ⅲ Trial (NRG Oncology/GOG0209)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(33):3841-3850.

[113] ROSE P G, ALI S, MOSLEMI-KEBRIA M, et al. Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Advanced and Recurrent Endometrial Carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(3):452-458.

[114] MIYAMOTO M, TAKANO M, KUWAHARA M, et al. Efficacy of combination chemotherapy using irinotecan and nedaplatin for patients with recurrent and refractory endometrial carcinomas: preliminary analysis and literature review[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(1):111-117.

[115] FRACASSO P M, BLESSING J A, MOLPUS K L, et al. Phase Ⅱ study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(2):523-526.

[116] FADER A N, ROQUE D M, SIEGEL E, et al. Randomized Phase Ⅱ Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage Ⅲ-Ⅳ) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(15):3928-3935.

[117] SUTTON G, BRUNETTO V L, KILGORE L, et al. A phase Ⅲ trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study[J]. Gynecol Oncol, 2000, 79(2):147-153.

[118] HOMESLEY H D, FILIACI V, MARKMAN M, et al. Phase Ⅲ trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5):526-531.

[119] LAN C, HUANG X, CAO X, et al. Adjuvant docetaxel and carboplatin chemotherapy administered alone or with

万方数据

radiotherapy in a "sandwich" protocol in patients with advanced endometrial cancer: a single-institution experience[J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(5):535-542.

[120] NOMURA H, AOKI D, TAKAHASHI F, et al. Randomized phase Ⅱ study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041)[J]. Ann Oncol, 2011, 22(3):636-642.

[121] MONTANA G S, THOMAS G M, MOORE D H, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(4):1007-1013.

[122] MOORE D H, ALI S, KOH W J, et al. A phase Ⅱ trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study[J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(3):529-533.

[123] NGAN H Y S, SECKL M J, BERKOWITZ R S, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143 Suppl 2:79-85.

[124] LI J, YUE H, WANG X, CHEN R, et al. Chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia patients with a FIGO score of 12 or greater: A multistudy analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 238:164-169.

[125] ALIFRANGIS C, AGARWAL R, SHORT D, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(2):280-286.

[126] MAO Y, WAN X, LV W, et al. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2007, 98(1):44-47.

[127] XIANG Y, SUN Z, WAN X, et al. EMA/EP chemotherapy for chemorefractory gestational trophoblastic tumor[J]. J Reprod Med, 2004, 49(6):443-446.

[128] CYRIAC S, RAJENDRANATH R, SRIDEVI V, et al. Etoposide, cisplatin-etoposide, methotrexate, actinomycin-D as primary treatment for management of very-high-risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. Int J Gynecol Obstet, 2011, 115(1):37-39.

[129] WANG J, SHORT D, SEBIRE N J, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE)[J]. Ann Oncol, 2008, 19(9):1578-1583.

[130] ALAZZAM M, TIDY J, OSBORNE R, et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12:CD008891.

[131] OUN R , MOUSSA Y E , WHEATE N J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists[J]. Dalton Trans, 2018, 47(19):6645-6653.

[132] 广东省药学会．铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识[J]．今日药学，2019，29（9）：577-586．

[133] KAMIMURA K, MATSUMOTO Y, ZHOU Q, et al. Myelosuppression by chemotherapy in obese patients with gynecological cancers[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 78(3):633-641.

[134] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic growth factor (2021.V4)[OL]. [2021-08-25]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.

[135] KENG M K, SEKERES M A. Febrile neutropenia in hematologic malignancies[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2013, 8(4):370-378.

[136] ROSE P G. Amifostine cytoprotection with chemotherapy for advanced ovarian carcinoma[J]. Semin Oncol, 1996, 23(4 Suppl 8):83-89.

[137] RODGERS G M, GILREATH J A. The Role of Intravenous Iron in the Treatment of Anemia Associated with Cancer and Chemotherapy[J]. Acta Haematol, 2019, 142(1):13-20.

收稿日期：2021-08-23
本文编辑：张瑜

万方数据