

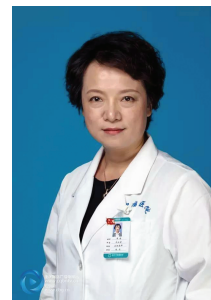
卵巢癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002804

卵巢癌全程管理新格局

周 琦

(重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心, 重庆 400030)



【摘要】卵巢癌是常见且致死率最高的妇科肿瘤,反复复发,疗效差,是亟待解决的临床难题。卵巢癌全程管理有望提高患者生存期,提高患者生活质量。本文在回顾卵巢癌治疗措施的发展、演进,在卵巢癌手术、化疗、靶向和免疫治疗进展的基础上,引发了对复发性卵巢癌的思考和进一步提出了卵巢癌全生命周期的规范化管理。

【关键词】卵巢癌;全生命周期;管理

【中图分类号】R711.73

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-04-28

New pattern of whole-process management of ovarian cancer

Zhou Qi

(Gynecological Cancer Center, Chongqing University Cancer Hospital)

【Abstract】Ovarian cancer is a common gynecological tumor with the highest mortality rate, which has repeated recurrence and poor efficacy. It is an urgent clinical problem to be solved. Ovarian cancer is expected to improve the survival time and quality of life of patients with whole-course management based on the progress of targeted and immunotherapy, the diagnosis and thinking of recurrent ovarian cancer are initiated, and the standardized management of ovarian cancer throughout its life cycle is further proposed.

【Key words】ovarian cancer; the whole life cycle; management

最新 GLOBOCAN 数据显示,卵巢癌在女性常见十大恶性肿瘤中排第 8 位,2020 年全球有 313 959 名女性被诊断为卵巢癌,有 207 252 名女性死于卵巢癌^[1]。中国 2015 年肿瘤年

报统计显示,我国卵巢癌每年新发病例约 52 100 例,死亡病例约 22 500 例。不完全统计 10 年间,我国卵巢癌发病率上升 30%,死亡率增加 18%,在女性生殖道 3 大恶性肿瘤中,卵巢癌死亡率仍居首位。如何提高晚期卵巢癌患者生存率,仍是妇科肿瘤医生面临的最棘手难题。随着聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂在卵巢癌维持治疗中的应用,并用于一线维持治疗,卵巢癌有望向“慢病管理”发展,迈入全程管理时代。

1 卵巢癌治疗演进

1.1 卵巢癌手术演进与进展

手术是卵巢癌最主要的治疗手段,手术方式包括全面分期手术和肿瘤细胞减灭术。前者适用于早期患者,而后者主要针对晚期患者。一项 Meta 研究显示,晚期上皮性卵巢癌满意肿瘤细胞减灭术与生存期呈正相关,满意的肿瘤细胞减灭率每上升 10%,患者的中位生存时间可延长 5.5%^[2]。因此,对于初治患者,满意的肿瘤细胞减灭术应争取手术达到肉眼无残留肿瘤,即 R0 切除。

随着 2 项前瞻性多中心随机对照试验 EORTC^[3]和 CHO-

作者介绍:周 琦,主任医师、二级教授、博士生导师、国务院政府特殊津贴专家。重庆市医学首席专家、重庆市肿瘤学学术技术带头人、重庆市首席专家工作室肿瘤学首席专家、重庆大学肿瘤医院妇科肿瘤中心学科带头人。主要学术任职:国际妇科联盟(IGCS)教育委员会委员、中国抗癌协会常务理事、中国抗癌协会肿瘤内分泌专委会主任委员、中国抗癌协会妇科肿瘤专委会前任主任委员、吴阶平基金会肿瘤学部副主任委员、中国临床肿瘤学会妇科肿瘤专家委员会副主任委员、全国宫颈癌防治协作组副组长、中国老年医学会妇产科分会副主任委员、中国优生优育协会 CSCCP 副主任委员、中国医疗保健国际交流促进会妇产科专业委员会副主任委员、中国抗癌协会家族遗传性肿瘤协作组委员、中华医学会医疗鉴定专家、重庆市医师协会肿瘤医师分会会长。获国家专利 1 项、省部级奖 8 项。现主持国家科技部重大专项子课题 1 项,参加 3 项,主持重庆市科委课题 1 项,主持制定《中国妇科恶性肿瘤诊治指南》《中国上皮性卵巢癌维持治疗专家共识》。公开发表论文 150 余篇,SCI 论文 30 余篇,主编及参编著作 10 部。Email: Qizhou9128@163.com。

基金项目:科技部重大课题资助项目(编号:2016YFC1303702)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1632.014.html>

(2021-05-15)

RUS^[5]的相继发表,目前认为对于术前影像学评估或腹腔镜探查评估无法完成满意的初次肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)的晚期卵巢癌患者,可以先行新辅助化疗后再行中间性肿瘤细胞减灭术(neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery, NACT-IDS)。与 PDS 相比, NACT 后间歇性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)可以提高 R0 切除率,缩小手术范围,减少脏器切除,提高晚期卵巢癌患者的生活质量,但没有提高患者的生存期。因此,是否 NACT 后手术需要妇科医生全面评估决定。

晚期卵巢癌肿瘤细胞减灭术同时淋巴结切除成为热点问题。前期回顾性研究提示,对于手术达到满意减瘤者淋巴结切除可以使患者生存获益,而减瘤不满意的患者,只切除肿大的淋巴结^[6-7]。之后的前瞻性随机对照研究显示,盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除术无生存获益,术前影像学和中检查提示淋巴结阴性的 II B~IV 期卵巢癌患者,不主张系统性淋巴结切除术^[8]。因此,对 PDS 即使为满意减瘤手术,只切除肿大或可疑的淋巴结,而非系统切除。

1.2 复发卵巢癌二次减瘤手术

对于复发卵巢癌患者,二次减瘤手术一直存在争议。回顾性研究及 Meta 分析均提示,二次肿瘤细胞减灭术(secondary cytoreductive surgery, SCS)能改善铂敏感复发卵巢癌的预后^[9]。到目前为止,3 个大型的前瞻性、随机对照、多中心临床试验(DESKTOP III、GOG-0213 和 SOC-1)评估 SCS 后含铂化疗对比单纯化疗在铂敏感复发卵巢癌中的疗效,使人们进一步认识到 SCS 的是与非。

GOG-0213^[10]纳入可手术切除的铂敏感复发卵巢癌患者,无严格评分标准,手术组 R0 切除率为 67%。中位随访时间为 48.1 个月,手术组和非手术组的中位总生存时间(overall survival, OS)分别为 50.6 个月和 64.7 个月($P=0.08$)。手术组中病灶肉眼完全切除的患者较未完全切除者有更长的 OS (56.0 个月 vs. 7.8 个月)和较长的中位无进展生存时间(progression free survival, PFS)(22.4 个月 vs. 13.1 个月)。但是,比较手术组中病灶肉眼完全切除的患者和非手术组患者,尽管 PFS 期有获益(22.4 个月 vs. 16.2 个月),但 OS 方面无获益(56.0 个月 vs. 64.7 个月)。总之, GOG-0213 研究结果表明,对于铂敏感复发卵巢癌患者,二次减瘤手术尽管可行,但是手术联合化疗较单纯化疗并不能延长患者的总生存。

DESKTOP-III^[11]的设计与 GOG-0213 试验类似,但在患者纳入标准和辅助治疗方面有所不同,入组的是 AGO 评分阳性(ECOG 0 分,腹水 ≤ 500 mL,初次手术为完全切除减瘤)的铂敏感复发卵巢癌,手术组 R0 切除率为 72.5%。结果显示,手术组较非手术组中位 OS 获益 7.5 个月(53.7 个月 vs. 46.2 个月),手术满意减瘤组较单纯化疗组 OS 获益更多,约

15 个月(60.7 个月 vs. 46.2 个月)。2 组的 PFS 分别为 18.4 个月和 14 个月($P<0.001$),接受首次后续治疗的中位时间(time to first subsequent therapy or death, TFST)为 17.9 个月和 13.7 个月,以手术组为佳($P<0.001$)。研究表明,首次铂敏感复发, AGO 评分为阳性的患者可从二次减瘤术中生存获益。因此,二次减瘤术应筛选合适的患者,并且手术应尽可能达到 R0 切除。

SOC-1^[12]是中国开展的多中心临床研究,纳入无铂治疗间隔 >6 个月、PET-CT 及 iMODEL(基于 FIGO 分期、无治疗间隔时间长短、CA125 水平、ECOG 评分、初次手术残留病灶情况及有无腹水进行评分)模型评估病灶可 R0 切除的患者,其 R0 切除率为 76.7%, 61.1% 的患者 iMODEL 评分 >4.7 分。中位随访 36.0 个月,中位 PFS 在手术组和化疗组分别为 17.4 个月和 11.9 个月($P<0.001$)。中位 TFST 以手术组更优(18.1 个月 vs. 13.6 个月)。OS 数据尚不成熟,中期分析显示手术组和非手术组的中位 OS 分别为 58.1 个月和 53.9 个月。该研究表明,铂敏感复发卵巢癌二次减瘤术后再次含铂化疗可明显延长患者的 PFS,同时提出应筛选合适的患者,并明确其是否具有二次减瘤手术的指征。

目前研究认为不满意的二次减瘤术对铂敏感复发卵巢癌患者生存无益,迄今为止筛选患者的评分模型亦不成熟。一致观点是对于二次减瘤术,应严格筛选患者,可以运用评分系统,争取达到 R0 切除。NCCN 指南一直将二次减瘤术作为前次化疗完全缓解后无治疗间隔 ≥ 6 个月、没有腹水且病灶孤立的铂敏感复发卵巢癌治疗的一个选择,作为 2A 类证据推荐,同时做与不做的决定权由妇科肿瘤医生决定。国际上多个指南与共识^[13-14]建议,对经严格筛选的初次铂敏感复发的卵巢癌患者,满意的减瘤术后化疗可以改善患者的 PFS,针对符合上述条件的患者治疗选择应告知。

1.3 卵巢癌化疗地位

无论对初治还是复发卵巢癌,化疗都是最为重要的治疗。卵巢癌是化疗敏感肿瘤,以铂类为基础的联合化疗仍是推荐的一线方案。对不同分期和组织学类型的卵巢肿瘤通常按首选、其他推荐和特定情形可选用的方案进行选择,使其化疗有更强的指引性,不主张其他推荐化疗作为首选使用。

化疗疗程数推荐应根据分期和病理类型,对于 I 期高级别浆液性癌建议辅助化疗 6 疗程,其他病理类型化疗 3~6 疗程;推荐新辅助化疗 3 疗程后行 IDS,也可以根据妇科肿瘤医生的临床判断,完成 4~6 疗程化疗后再行 IDS,无论 PDS 还是 IDS,均推荐术后辅助化疗 6 疗程。化疗的给药途径以静脉化疗为主,对于 III 期患者在 IDS 后可顺铂腹腔热灌注化疗^[15],前提是满意肿瘤减灭者,亦采用静脉与腹腔化疗联合,化疗的过程应及时处理化疗相关毒副反应,必要时一级预防,注意

纠正患者的营养状态,从而保证化疗按时、足量完成,提高化疗的缓解率,避免化疗耐药。

2 卵巢癌靶向及免疫治疗

卵巢癌靶向治疗主要包括抗血管生成、PARP 抑制剂治疗,免疫治疗主要有免疫检查点抑制剂治疗等。多项临床研究结果公布,靶向治疗已应用于卵巢癌的治疗,包括化疗后维持治疗和后线去化疗治疗。

2.1 抗血管生成药物治疗

贝伐单抗是首个获批用于治疗上皮性卵巢癌的靶向药物。多项临床研究^[15-16]评估了贝伐单抗一线治疗上皮性卵巢癌疗效,奠定了贝伐单抗联合一线化疗后单药抗血管生成维持治疗的地位,尤其对于肿瘤负荷大、高疾病进展风险(包括Ⅳ期和未行手术及手术未达 R0 的Ⅲ期患者)的患者获益更明显。研究表明,不论是初治还是复发性卵巢癌,贝伐单抗联合化疗并维持治疗可显著改善卵巢癌患者的 PFS,但所有研究均显示并没有显著改善 OS,对于有高复发风险的患者,更适合联合贝伐单抗治疗^[17-19]。贝伐单抗治疗中应重视包括穿孔、伤口延迟愈合在内的副作用。

其他用于卵巢癌抗血管生成药物还包括小分子酪氨酸激酶抑制剂,可以选择性地抑制血管内皮生长因子受体抑制,从而阻止肿瘤组织新生血管形成,如西地尼布、帕唑帕尼、阿帕替尼的维持治疗^[20-24]。这些药物为口服制剂,服用方便,在联合治疗和维持治疗中,特别是在铂耐药卵巢癌研究中延长了 PFS,但对中位 OS 无改善作用,但其作用靶点与大分子抗血管生成有别,相应的继发耐药和不良事件应予以关注,应谨慎使用,值得更多的研究与探索。

2.2 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(poly ADP-ribose polymerase inhibitor, PARPi)通过“合成致死”效应对肿瘤细胞自身的 DNA 修复进行阻断发挥作用。迄今国内批准上市的 PARPi 有奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利及帕米帕利等,目前 PARPi 主要用于上皮性卵巢癌的一线维持治疗、铂敏感复发后维持治疗及后线治疗。

针对奥拉帕利、尼拉帕利的Ⅲ期随机对照研究,是支持晚期上皮性卵巢癌 PARPi 一线维持治疗的有力证据,分别针对有 BRCA 突变和 HRD 阳性及铂敏感复发化疗达到 PR、CR 以后的维持治疗^[25-26],也是迄今获批上市的晚期卵巢癌一线维持治疗的 PARPi。联合贝伐单抗维持治疗的合适人群及相关毒副反应的耐受性,均需要更多的临床实践真实数据予以验证。

铂敏感复发卵巢癌维持治疗的临床试验包括 SOLO2 研

究、NOVA 研究、ARIEL-3 研究^[28-30],这 3 项Ⅲ期随机对照研究的有力证据使得 PARPi 成为铂敏感型复发性卵巢癌患者在达到疾病缓解后维持治疗的标准疗法。铂敏感患者使用卢卡帕尼的反应率为 66%,铂耐药为 25%,卢卡帕尼更适合用于铂耐药患者。基于上述研究结果,目前推荐奥拉帕尼和尼拉帕尼作为接受≥二线铂为基础化疗达到完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)的铂敏感复发患者的维持治疗。

PARPi 用于复发性卵巢后线治疗,近几年也有相关的研究结果公布。SOLO3 研究、QUADRA II 期临床试验^[31-32]在 BRCA 突变、HRD 阳性,2 次或多次化疗失败的复发性卵巢癌患者进行比较性研究。获益人群仍然存在 BRCA 突变、HRD 阳性,铂敏感的疾病缓解时间更长,PARPi 单药治疗优于单药化疗。我国自主研发的 PARPi 氟唑帕利用于 BRCA 突变铂敏感复发卵巢癌后线治疗已获批上市,其特殊的三氟甲基结构和良好的药物耐受性,为复发性卵巢癌提供了一个后线非化疗选择^[33]。

2.3 免疫检查点抑制剂在卵巢癌的应用

免疫治疗已成为多种肿瘤的治疗选择,包括免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、过继性 T 淋巴细胞疗法等,前者研究较多,后者尚不成熟。派姆单抗是 PD-1 抑制剂,Keynote100 研究^[34]显示派姆单抗单药在复发性高级别卵巢癌中的总人群的客观缓解率(objective response rate, ORR)仅为 8.5%,在高 PD-L1 阳性患者的 ORR 可达 18.2%。因此 PD-1 抑制剂在卵巢癌疗效不佳,PD-1 及 PD-L1 途径抑制剂与其他靶向抑制剂联合治疗(如联合抗血管生成和 PARPi),将成为卵巢癌治疗研究的热点,前景可期。

3 复发性卵巢癌诊断与思考

长期以来,复发性卵巢癌主要根据患者对含铂化疗的反应及无铂治疗间期(platinum progression free interval, PFI)将复发性卵巢癌分为铂敏感或铂耐药复发,PFI 被认为是卵巢癌复发患者对化疗反应的预测因子。这种分类方法也存在一定的局限性,因为 PFI 受随访间隔时间、CA125 升高和影像判定的疾病复发与 PFI 之间的关系等影响。肿瘤细胞减灭术的彻底性及 PARPi 维持治疗也会影响卵巢癌的自然进程,因此铂敏感的定义应仅适用于化疗方案的选择。曾有学者建议将 PFI 更换为无治疗间隔(treatment free interval, TFI),将复发性卵巢癌分为铂-TFI、非铂-TFI 和生物制剂-TFI,以更好地定义试验或治疗获益人群^[34]。然而,迄今为止,大多数复发性卵巢癌的临床试验,仍采用 PFI 的定义法。

目前复发卵巢癌的诊断依赖患者的临床表现、体格检查、

CA125 及影像学检查结果。大多数情况下 CA125 水平与疾病状态相关,在临床诊断复发前 2~6 个月就可以检测到 CA125 升高,CA125 诊断卵巢癌复发的敏感度为 62%~94%,特异度为 91%~100%,联合人附睾蛋白 4 可提高复发性卵巢癌诊断的敏感性,而影像学,即 CT、MRI、PET/CT 均可用于复发卵巢癌的诊断,其敏感性和特异性各不同。其中,PET/CT 可用于发现体积较小的病灶和广泛转移的病灶,当 CT/MRI 不能确定肿瘤是否复发或患者计划接受二次肿瘤细胞减灭术时,应借助 PET/CT 检查,并探索其他肿瘤标志物、免疫标志物、循环肿瘤细胞 ctDNA 等,但这些生物标志物数据用于复发或疗效指标还有待进一步研究。只有评估复发转移应接受再治疗时方可选择合适的治疗方案进行合理的治疗。

4 卵巢癌全生命周期管理

随着对卵巢癌发生发展本质的认识和药物研究进展,卵巢癌治疗已由手术、化疗演进为手术、化疗和靶向治疗相结合的精准治疗。特别是近年来维持治疗在减少卵巢癌复发、延长卵巢癌无疾病进展的进步,提出了卵巢癌全生命周期管理理念,使卵巢癌成为慢性疾病,可以进行全程管理。卵巢癌的全生命周期管理涵盖诊断、治疗、随访直至生存末期等各个环节,强调规范化的治疗和以患者为中心的个体化治疗应贯穿整个疾病的全程管理^[36]。卵巢癌的全生命周期管理,要求重视患者治疗与管理的每个环节,还可以拓展到遗传咨询、化疗过程中毒副反应的预防及处理、改善患者营养状态及终末期支持治疗等。

卵巢癌全生命周期管理有望真正提高卵巢癌患者的生存率。而卵巢癌恶性程度高、不容易早期发现、晚期广泛转移、化疗后产生耐药等特点,全生命周期管理将带来全新治疗和恶性肿瘤管理理念,尚需要不断探索完善。发现预测性生物标志物,有助于筛选最有可能从众多的治疗方法中获益的患者。对于初治卵巢癌,二代测序将发挥重要作用,继续挑战卵巢癌一线治疗的治疗精准选择,对于复发卵巢癌,从分子水平探索卵巢癌的耐药及逆转机制^[37],卵巢癌患者的生存率必将大有改观。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 2021: 1–41.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
- [3] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of

- maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a Meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1248–1259.
- [4] Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage III C or IV ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 363: 943–953.
- [5] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHO-RUS): an openlabel, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2015, 386: 249–257.
- [6] Chan JK, Urban R, Hu JM, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients[J]. Br J Cancer, 2007, 96(12): 1817–1822.
- [7] Rouzier R, Bergzoll C, Brun JL, et al. The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database[J]. BJOG, 2010, 117(12): 1451–1458.
- [8] Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. LION: lymphadenectomy in ovarian neoplasms: a prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(S1): S822–S832.
- [9] Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a Meta-analysis[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112: 265–274.
- [10] Coleman RL, Spirito NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(20): 1929–1939.
- [11] Bois AD, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15): 6000.
- [12] Shi T, Zhu J, Feng Y, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(4): 439–449.
- [13] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Ovarian Cancer. Version 1.2020[EB/OL]. (2020-04-24)[2021-05-07]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/guidelines.asp#ovarian.
- [14] Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease[J]. Ann Oncol, 2019, 30(5): 672–705.
- [15] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26): 2473–2483.
- [16] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26): 2484–2496.

- [17] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, 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.
- [18] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, 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.
- [19] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the aURELIA open-label randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(13): 1302-1308.
- [20] Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1066-1074.
- [21] Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO11): a randomized, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 561-568.
- [22] Vergote I, du Bois A, Floquet A, et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: a phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(2): 186-191.
- [23] Miao M, Deng G, Luo S, et al. A phase II study of apatinib in patients with recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 286-290.
- [24] Lan CY, Wang Y, Xiong Y, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AERO): a phase 2, single-arm, prospective study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1239-1246.
- [25] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26): 2495-2505.
- [26] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2391-2402.
- [27] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2416-2428.
- [28] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1274-1284.
- [29] 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.
- [30] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1949-1961.
- [31] Penson RT, Valencia RV, Cibula D, et al. Olaparib versus non-platinum chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation (SOLO3): a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1164-1174.
- [32] Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 636-648.
- [33] Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7): 1080-1087.
- [34] Li N, Bu HL, Liu JH, et al. An open-label, multicenter, single-arm, phase II study of fluzoparib in patients with Germline BRCA1/2 mutation and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(9): 2452-2458.
- [35] Tomao F, D'Incalci M, Biagioli E, et al. Restoring platinum sensitivity in recurrent ovarian cancer by extending the platinum-free interval: myth or reality?[J]. *Cancer*, 2017, 123(18): 3450-3459.
- [36] Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1): 3-10.
- [37] Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4): 280-304.

(责任编辑:唐秋姗)