

卵巢癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002806

PARP 抑制剂在卵巢癌中的临床应用
及若干焦点问题

李文婷, 陈 刚

(华中科技大学同济医学院附属同济医院妇科肿瘤科, 武汉 430030)



【摘要】卵巢癌是极具挑战性的妇科恶性肿瘤。目前缺乏有效的筛查手段,就诊时多为晚期,近 20 年其 5 年总生存率无明显改善。初始治疗后的反复复发最终进展为铂耐药,治疗难度及方案的选择越来越困难。近年来,大量研究致力于卵巢癌的靶向治疗。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(poly-ADP ribose polymerase inhibitors, PARPi)的应用使上皮性卵巢的治疗正在发生迅速变化。本文就 PARPi 相关基因检测的现状,对初治、复发卵巢癌的维持治疗、复发性卵巢癌的后线治疗以及相关焦点问题进行总结,以期为 PARPi 更好地应用于临床提供参考。

【关键词】卵巢癌;聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂;维持治疗;后线治疗

【中图分类号】R114

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-04-06

Clinical application of poly-ADP ribose polymerase inhibitors in ovarian cancer and several focuses

Li Wenting, Chen Gang

(Department of Gynecological Oncology, Tongji Hospital, Tongji Medical College,
Huazhong University of Science and Technology)

【Abstract】Ovarian cancer is one of the most challenging gynecologic malignancies. The majority of patients tend to present late with advanced stage of disease given the lack of symptoms and no effective screening tests available. The 5-year overall survival has not obviously been improved nearly two decades. Although many patients display a good initial response to these conventional therapies, most of them experience relapse and ultimately develop platinum resistance, which makes the treatment and the choices more and more difficult. In recent years, a great deal of research has been devoted to targeted therapies. The application of poly-ADP ribose polymerase inhibitors (PARPi) is revolutionizing the treatment of epithelial ovaries. This article summarizes the current situations of PARPi-related genetic testing, maintenance treatment at initial and recurrent ovarian cancer, post-line treatment at recurrent ovarian cancer and related focal issues, in order to provide a reference for better clinical application of PARPi.

【Key words】ovarian cancer; poly-ADP ribose polymerase inhibitors; maintenance therapy; post-line treatment

卵巢癌是最具挑战性的妇科恶性肿瘤,中国每年新发病例 55 000 例,死亡病例 37 000 例^[1]。在所有妇科恶性肿瘤中,

作者介绍:李文婷, Email: 124873340@qq.com,

研究方向:妇科恶性肿瘤。

通信作者:陈 刚,华中科技大学同济医学院附属同济医院妇科肿瘤专科学术副主任、医学博士、教授、主任医师、博士研究生导师。社会兼职:中华医学会妇科肿瘤学分会青年委员会副主任委员、中国抗癌协会妇科肿瘤专委会委员、湖北省医学会妇产科学分会常委兼秘书。专业特长:妇科恶性肿瘤的规范化治疗、卵巢癌靶向治疗和免疫治疗。科研成果:主持国家自然科学基金项目 5 项;主持湖北省重点研发项目 1 项;近 5 年以(共同)通讯作者在包括 *Advance Science*、*Cancer Research*、*Oncogene* 等 SCI 杂志上发表论文 20 余篇。Email: tjchengang@hust.edu.cn。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1632.018.html>
(2021-05-14)

卵巢癌预后最差、病死率最高,约 70% 的患者就诊时已处于晚期^[2],初始治疗后 70% 的患者 3 年内复发,5 年总生存率不足 50%^[3]。晚期卵巢癌目前标准的初始治疗方案为最大程度的肿瘤细胞减灭术,随后进行含铂方案化疗。然而,多次复发后患者进展为铂耐药,是预后不良的主要原因^[4]。

近年来,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(poly-ADP ribose polymerase inhibitors, PARPi)的多项临床试验取得不错的进展,PARPi 的应用有效延长了晚期卵巢癌患者的无进展生存期(progression free survival, PFS),在一部分乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)突变的卵巢癌患者中有效延长了总生存期(overall survival, OS)。这些结果使卵巢癌的治疗模式发生了重大变革。随着 PARPi 的广泛应用,获批的适应证逐渐增多,如何规范地在卵巢癌中使用 PARPi 是目前临床医生最关心的问题。本文就 PARPi 在卵巢癌领域应用的研究进展进行述评。

1 PARP 及其抑制剂的作用机制

基因组不稳定是恶性肿瘤的一个典型标志,通常是肿瘤细胞 DNA 修复能力改变所导致。DNA 损伤修复缺陷普遍存在于各种恶性肿瘤细胞,其既是诱导肿瘤发生的原因,同样也可以用于治疗。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase,PARP)家族包括 17 种酶,其中 PARP1 和 PARP2 在 DNA 单链断裂(DNA single-strand break,SSB)的修复过程中至关重要。PARP1 是一种 DNA 损伤感受器和信号转导分子,它与单链 DNA 损伤的断裂点结合,催化 NAD 合成 PAR 链,募集 DNA 修复蛋白,从而参与肿瘤细胞的 DNA 单链损伤修复。在 DNA 复制过程中,单链损伤的蓄积会引发 DNA 双链断裂(DNA double-strand break,DSB),通过同源重组修复(homologous recombination repair,HRR),保持细胞正常的存活。

BRCA1/2 和其他参与 HRR 的基因突变或功能缺失可引起同源重组缺陷(homologous recombination deficiency,HRD),从而导致细胞癌变。在发生 HRD 的肿瘤细胞中,PARPi 可阻断 SSB 修复,累积大量 DSB,不能通过同源重组修复,而形成“合成致死”效应^[9],导致肿瘤细胞死亡。

PARPi 最大的特点是它根据肿瘤细胞的先天缺陷来达到靶向杀灭肿瘤细胞的作用,同时尽可能避开对正常功能细胞的伤害。除了抑制催化活性,PARPi 还通过“捕获”能力发挥作用——结合到 PARP 的 NAD⁺结合位点形成稳定的构象,造成 DNA-PARP 不可逆解离。在这个过程中,PARP1 或 PARP2 被困在 DNA 损伤位点,阻止额外的 DNA 修复蛋白募集,造成双链损伤无法修复而导致细胞凋亡。

2 卵巢癌靶向治疗的伴随诊断

上皮性卵巢癌患者中 HRD 状态约占 50%,其中胚系 BRCA1/2 突变约占 20%,体细胞突变约占 15%^[6],因而 HRD 的检测已成为卵巢癌靶向治疗的重要生物标志物。卵巢癌中常见的 HRR 突变有 BRCA1、BRCA2、RAD51C、RAD51D、MRE11A、NBN、PALB2、FAM175A、ATM、BARD1、BRIP1、CHEK1、CHEK2 等。HRD 的主要原因包括 HRR 通路相关的基因突变;基因表达遗传学机制失活,其中高级别浆液性卵巢癌中 BRCA1 基因启动子的甲基化约占 10%,RAD51C 基因启动子的甲基化约占 2%^[7-8]。除此之外,仍有一部分卵巢癌发生 HRD 的机制不明确。

靶向治疗的一个重大挑战是预测哪些患者最有可能从使用这些治疗中受益。PARPi 的伴随诊断对于在卵巢癌患者群体恰当、安全地使用这类药物是必要的。目前国内外指南均推荐在初次病理学检查确诊时,需要明确肿瘤的 BRCA1/2 突变状态,以指导后续维持治疗;HRD 状态对于肿瘤 BRCA1/2 检测阴性患者一线维持治疗的选择具有重要参考价值。

FDA 批准的第一个同源重组缺陷检测方法是 MyChoice HRD(Myriad Genetics),它使用肿瘤组织的二代测序(next-generation sequencing,NGS)创建综合评分来区分 HRD 的状态。我国 HRD 的检测正在推进中,目前已启动中国 HRD 联盟,但仍无获批的检测方法。

虽然直接检测 HRR 基因突变是检测 HRD 的理想方法,但目前为止,临床应用以及临床研究中提到的 HRD 检测均指检测与 HRD 表型及 HRR 缺陷相关的基因型(基因突变/甲基化或基因组瘢痕),而非 HRR 本身^[9]。大多数用于筛选 PARPi 获益人群的 HRD 检测也只是间接识别 HRD。

3 PARPi 在卵巢癌中的应用状况

3.1 初治卵巢癌一线维持治疗

卵巢癌初始治疗达到完全缓解(complete release,CR)或部分缓解(partial release,PR)后,需给予后续治疗延迟复发,改善生存预后。PARPi 作为一线维持治疗药物完成了多项 III 期临床随机对照试验,疗效显著,已成为卵巢癌患者一线维持治疗的最佳选择。目前已发表 SOLO-1^[10]、PAOLA-1/ENGOTOV25^[11]、PRIMA/ENGOT-OV26^[12]和 VELIA/GOG-3005^[13] 4 项评估 PARPi 一线治疗的临床试验研究。

BRCA1/2 突变的患者,化疗期间未联合使用贝伐单抗者,SOLO1 研究^[10]推荐奥拉帕利单药维持治疗,PRIMA 研究^[12]推荐尼拉帕利单药维持治疗;化疗期间使用贝伐单抗的患者,PAOLA-1 研究^[11]推荐奥拉帕利联合贝伐单抗联合治疗,后续是否可以改为单药维持治疗,目前未见相关研究的结果。VELIA/GOG-3005 研究^[13]显示化疗联合维利帕利序贯延长 BRCA 突变、HRD 阳性和所有人群的 PFS,但亚组分析显示 HRD 阳性和所有人群的 PFS 获益均来自 BRCA 突变患者。此研究因缺乏维利帕利仅作为化疗后维持治疗对照组的情况,难以确定维利帕利与化疗联用时所起的作用。由于维利帕利 FDA 未批准,目前暂不推荐在疾病缓解后继续使用化疗联合维利帕利进行维持治疗。

对于 BRCA1/2 野生型患者,参照 HRD 检测的结果,HRD 检测阳性提示存在同源重组修复功能障碍,与 PARPi 联用也可获益。PRIMA 研究^[12]推荐尼拉帕利单药维持治疗;化疗期间使用贝伐单抗的患者,PAOLA-1 研究^[11]推荐奥拉帕利联合贝伐单抗联合治疗。目前的临床研究发现,HRD 阳性患者,无论使用 PARPi 单药还是联合化疗使用,都将获得显著生存获益。而占 50%的 BRCA1/2 野生型,HRD 检测阴性的上皮性卵巢癌患者,我国指南根据 PRIMA-1 研究^[12]的结果推荐尼拉帕利单药维持治疗。

虽然 4 项临床试验研究均支持 PARPi 应用于卵巢癌的一线维持治疗,但在临床治疗决策时应充分考虑各项研究设计和结果之间的差异性。一线维持治疗中影响患者治疗方案选择的因素主要包括临床危险因素、分期、合并症、一般情况、手术时机、残留病灶、是否需使用贝伐单抗及 BRCA 突变情况^[14]。

3.2 铂敏感性复发卵巢癌的维持治疗

铂敏感复发患者经治疗达到 CR 或 PR 后可考虑维持治疗,以推迟再次复发时间或降低复发风险。近年来,随着 PARPi 在铂敏感复发维持治疗临床实验中取得的进展,已被公认为铂敏感复发后维持治疗的标准方案,FDA 和 NMPA 均已批准尼拉帕利和奥拉帕利用于铂敏感复发卵巢癌的维持治疗。目前已发表 SOLO-2^[15]、Study19^[16]、NOVA^[17]和 ARIEL3^[18] 4 项评估 PARPi 在铂敏感复发卵巢癌患者的临床试验研究。

2016 年美国 FDA 批准卡铂联合紫杉醇联合贝伐单抗,

后续贝伐单抗维持治疗铂敏感复发上皮性卵巢癌。2017 年 3 月尼拉帕利获得 FDA 批准用于所有铂敏感复发卵巢癌患者的维持治疗,NOVA 研究^[17]表明尼拉帕利维持治疗为不同 BRCA 和 HRD 状态的铂敏感复发患者带来不同程度的生存获益。2017 年 8 月奥拉帕利获批,Ⅱ期临床研究 Study19 研究^[18]显示奥拉帕利可使铂敏感复发患者获益。SOLO-2 研究^[15]是针对 BRCA 突变的铂敏感复发患者Ⅲ期临床研究,结果进一步证实奥拉帕利维持治疗可以使 BRCA 突变铂敏感复发患者明显获益。2018 年 3 月卢卡帕利获批,ARIEL3 研究^[18]针对铂敏感复发患者的Ⅲ期临床研究,结果显示不同 BRCA 和 HRD 状态的铂敏感复发患者均有不同程度的生存获益。三大 PARPi 和贝伐单抗也先后获得 NCCN 指南推荐。2018 年 8 月和 2019 年 12 月,奥拉帕利和尼拉帕利分别在中国上市,获批同一适应证。无论化疗时是否加入贝伐单抗,化疗达到 CR/PR 后均可以选择 PARPi 维持治疗,但 PARPi 维持治疗前应该停用贝伐单抗。如果患者选择贝伐单抗维持,则要求在化疗时联合贝伐单抗。无论 BRCA 突变状态如何,PARPi 单药二线及多线维持治疗可用于以前未用过 PARPi 的铂敏感复发性卵巢上皮性癌患者。治疗将持续至疾病进展或已经减量和最好的支持治疗仍不能耐受毒性反应时终止。铂敏感复发卵巢癌化疗后 PARPi 维持治疗的指针不限于生物标志物状态,但 BRCA 突变状态和 HRD 状态有助于判断 PARPi 的获益大小。PARPi 获益大小一般依次为 BRCA 突变>HRD 阳性>HRD 阴性。

3.3 复发性卵巢癌的后线治疗

对于晚期卵巢癌患者,随着患者复发线数增多,对铂类药物的耐药性也逐渐增加,最终进展为铂耐药或铂抵抗复发,成为卵巢癌难治性的主要原因^[19]。铂耐药复发卵巢癌对含铂化疗方案不再响应,目前临床推荐的非铂化疗反应率不高,多在 20%左右。近年来,以奥拉帕利、尼拉帕利为代表的 PARPi 作为卵巢癌的靶向药物不仅在卵巢癌维持治疗领域开展了多项研究,在复发卵巢癌治疗领域也开展了多项临床试验。

PARPi 作为复发性卵巢癌的后线治疗,主要依据生物标志物的状态选择用药。目前已发表 Study42、Study10、QVADRA 和 ARIEL2 四项临床试验研究结果。奥拉帕利是第一个在复发性卵巢癌治疗中表现出临床疗效的 PARPi。2016 年发表的 Study42 研究^[20]表明,对于治疗 $\geq$ 三线含铂化疗方案的 BRCA 突变铂耐药复发卵巢癌患者,奥拉帕利单药治疗客观缓解率(objective remission rate, ORR)为 31.1%。尼拉帕利治疗 $\geq$ 三线复发卵巢癌的 QVADRA 研究^[21]中,铂耐药复发,携带 BRCA 突变和 HRD 阳性患者的 ORR 分别为 27%和 10%。整体而言,无论铂敏感还是铂耐药复发患者,只要有 BRCA 突变或同源重组缺陷的患者,均有较好的效果。Study10 研究^[22]和 ARIEL2 研究^[23]汇总分析显示,卢卡帕利治疗 $\geq$ 二线 BRCA 突变复发性卵巢癌,整体人群 ORR 为 53.8%,铂敏感复发患者的 ORR 为 65.8%,铂耐药复发患者为 25%。

3.4 PARPi 与其他药物的联合应用

除了一线维持治疗中的部分患者可以联合使用贝伐单抗,铂敏感复发的维持治疗及复发性卵巢癌的后线治疗指南中均未推荐联合用药。

PARPi 联合抗血管生成药:在铂敏感复发卵巢癌患者中,奥拉帕利联合抗血管生成药 cediranib 显著延长 BRCA 野生型卵巢癌患者的 PFS 和 OS,而对 BRCA 突变型患者联合治疗较单药治疗无额外的生存获益^[24-25]。在铂耐药复发的卵巢癌中,BAROCCO 研究^[26]表明,持续奥拉帕利+cediranib 联合治疗组与间断性联合治疗组的疗效无统计学差异($P=0.28$)。PARPi 联合免疫治疗:在铂敏感复发卵巢癌患者中,一项Ⅱ期单臂 MEDIOLA 临床研究结果显示,奥拉帕利联合 PD-L1 Durvalumab 治疗 gBRCA 突变的患者 ORR 达 72%^[19]。在铂耐药复发/难治性卵巢癌患者中,Ⅰ/Ⅱ期单臂临床的 TOPACIO 研究^[27]得出,尼拉帕利和 PD-1 单抗 pembrolizumab 联合治疗的 ORR 为 25%左右,整体人群的中位响应时间(duration of response, DOR)达 9.3 个月,各亚组的缓解率相似,这个研究的优势在于无须考虑患者 BRCA 突变状态。

4 PARPi 卵巢癌应用中的若干焦点问题

2017 年,PARPi 首次在美国获批上市用于维持治疗,为卵巢癌治疗带来了里程碑式的变革。临床试验及真实世界研究的结果均显示,从铂敏感复发患者的维持治疗到初治患者的一线维持治疗,再到复发性患者的后线治疗;从 BRCA 突变患者到 HRD 阳性患者,PARPi 显著延长了卵巢癌患者的无进展生存时间,PARPi 的获益人群不断扩大,在临床中的应用也日益广泛。

PARPi 能否替代化疗,免除患者的化疗严重副反应,成为“手术+PARPi”模式呢?目前的一些临床研究显示了 PARPi 在后线治疗中具有有一定疗效,但能否跨越成为一线治疗尚缺乏临床研究。

PARPi 是否可以重复使用?针对 PARPi after PARPi (PARPi 维持治疗进展后是否仍可用于下一次维持治疗?是否可用于后线治疗?一种 PARPi 耐药后,换用另一种 PARPi 的疗效和安全性如何?),2021 年 1 月 Essel KG 等^[28]报道的一项 22 例卵巢癌患者的回顾性分析显示,前线使用 PARPi 不一定会对后续使用 PARPi 产生耐药;初次使用 PARPi 的毒性反应与再次使用 PARPi 的毒性反应无明显相关性。BRCA 突变的肿瘤患者,PARPi 作为一线治疗时疾病未进展的患者能够从使用 PARPi 再治疗中获益。接受第一次 PARPi 治疗直至疾病进展的患者,再次使用 PARPi 仍有一定的临床获益。这是一项小型研究,且一线治疗方案中接受不同 PARPi 的治疗存在一定的局限性。目前 PARPi after PARPi 是否会使患者受益的问题仍需高级别前瞻性临床研究结果支持。OREO/ENGOT Ov-38(NCT03106987)^[29]是一项前瞻性随机对照试验,针对最近的含铂化疗达到 CR/PR、既往接受过 PARPi 维持治疗的非黏液性卵巢上皮性癌患者,比较奥拉帕利或安慰剂治疗组,再次接受奥拉帕利维持治疗的 PFS,该临床试验预计 2021 年 11 月完成,期待得到更多有意义的数据。

5 结语与展望

PARPi 是在 BRCA 突变为代表的 HRD 基础上,通过“合成致死”效应发挥抗肿瘤作用的靶向药物,有望成为改变卵巢癌治疗现状的里程碑。目前普遍将卵巢癌视为一种慢性

病,而维持治疗是卵巢癌治疗全程管理的重要组成部分。根据临床试验的结果,PARPi 可用于铂敏感复发卵巢癌的维持治疗,同时推荐用于 BRCA 突变/HRD 阳性卵巢癌患者初始治疗后的一线维持治疗。对于 BRCA1/2 野生型/HRD 阴性和铂耐药复发的卵巢癌患者,PARPi 仍未获显著疗效的证据支持。对卵巢癌患者进行相关的生物标志物检测,有助于指导临床合理用药,改善卵巢癌患者的治疗结局。今后,PARPi 的治疗进展将有赖于与其他药物联合应用。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R, 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[Epub ahead of print]. DOI: 10.3322/CAAC.21660.
- [2] Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. JAMA, 2018, 319(6): 595–606.
- [3] 鹿欣, 姜洁, 李宁, 等. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(5): 321–328.
- [4] Giordano GH. Management of relapsed ovarian cancer: a review[J]. SpringerPlus, 2016, 5(1): 1197.
- [5] Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic[J]. Science, 2017, 355(6330): 1152–1158.
- [6] Pennington K, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and improved overall survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(3): 764–775.
- [7] Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, et al. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer[J]. Cancer Discov, 2015, 5(11): 1137–1154.
- [8] Sugino K, Tamura R, Nakaoka H, et al. Germline and somatic mutations of homologous recombination-associated genes in Japanese ovarian cancer patients[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17808.
- [9] Miller RE, Scott CL, Serra V, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31(12): 1606–1622.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] González-Martín A, Pothuri B, Vergote L, et al. Niraparib in Patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(25): 2391–2402.
- [13] Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(25): 2403–2415.
- [14] 殷爱军. 卵巢癌一线治疗: PARP 抑制剂研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(2): 141–142.
- [15] Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 620–631.
- [16] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(15): 1382–1392.
- [17] 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.
- [18] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10106): 1949–1961.
- [19] Wang D, Zou L, Jin Q, et al. Human carboxylesterases: a comprehensive review[J]. Acta Pharm Sin B, 2018, 8(5): 699–712.
- [20] Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy[J]. Gynecol Oncol, 2016, 140(2): 199–203.
- [21] 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.
- [22] Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I–II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4095–4106.
- [23] Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(1): 75–87.
- [24] Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1207–1214.
- [25] Liu JF, Barry WT, 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.
- [26] Falchook G, Coleman RL, Roszak K, et al. Alisertib in combination with weekly paclitaxel in patients with advanced breast cancer or recurrent ovarian cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(1): e183773.
- [27] Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(8): 1141–1149.
- [28] Essel KG, Behbakht K, Lai T, et al. PARPi after PARPi in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol Rep, 2021, 35: 100699.
- [29] Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP Inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(30): 3468–3493.

(责任编辑:唐秋姗)