

卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2022 版)

中华医学会妇科肿瘤学分会*

DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2022.08.001

卵巢癌是病死率最高的妇科恶性肿瘤,70%的卵巢癌患者就诊时已届临床晚期。新诊断卵巢癌初始治疗模式为肿瘤细胞减灭术和以铂类药物为基础的联合化疗。虽然大多数患者经过初始治疗可获得临床缓解,但仍有 70% 的患者在 2~3 年内复发,5 年生存率一直徘徊在 40% 左右。近年来,多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP ribose polymerase, PARP) 抑制剂的问世为卵巢癌的治疗带来了重大变革,系列高级别循证医学证据表明在初始治疗或铂敏感复发治疗获得完全缓解 (complete response, CR) 和部分缓解 (partial response, PR) 后应用 PARP 抑制剂可显著延长卵巢癌患者的无进展生存 (progression-free survival, PFS) 时间,PARP 抑制剂维持治疗改变了卵巢癌的治疗模式。近年来 PARP 抑制剂已广泛应用于临床,为规范此类药物的临床应用,2020 年中华医学会妇科肿瘤学分会制定了《卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南》(以下简称“原指南”),随着临床研究数据的更新和临床实践经验的积累,有必要对原指南进行修订,经中华医学会妇科肿瘤学分会编写组专家和常务委员充分讨论和投票表决,形成《卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2022 版)》(以下简称“本指南”)。

本指南采用中华医学会妇科肿瘤学分会推荐级别,见表 1。

表 1 中华医学会妇科肿瘤学分会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;或基于高级别证据,专家意见存在争议
3 类	不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧

本指南中,卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌。本指南不涉及国内未上市的 PARP 抑制剂。本指南临床研究中乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, BRCA) 突变为致病性或可能致病性突变。

1 PARP 抑制剂及其作用机制

1963 年 Chambon 等^[1]首先发现了 PARP,后经证实其参与单链 DNA 损伤后的修复过程。1980 年 Durkacz 等^[2]证明烟酰胺类似物可以抑制 DNA 修复,并可增强 DNA 损伤剂硫酸二甲酯的细胞毒性,提示其有可能作为增敏剂与细胞毒性药物联合用于肿瘤治疗。2005 年 Nature 同期发表的 2 项研究首次证实了 PARP 抑制剂与 BRCA1/2 突变之间存在“合成致死”效应^[3-4]。目前已知 PARP 家族包括 17 个成员,其中 PARP1 和 PARP2 主要通过碱基切除修复 (base excision repair, BER) 途径在 DNA 单链断裂 (single strand break, SSB) 修复中发挥重要作用。

PARP 抑制剂经历了 3 次更新换代,第 3 代 PARP 抑制剂以复合物单晶结构为基础,具有活性高、选择性好等优点。多项研究表明晚期卵巢上皮性癌患者应用 PARP 抑制剂进行维持治疗获益显著。

1.1 作用机制 BRCA1/2 基因是抑癌基因,在 DNA 损伤修复、细胞正常生长等方面均具有重要作用。该基因突变可抑制 DNA 损伤后正常修复能力,引起同源重组缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD),即 BRCA 功能缺失或其他同源重组相关基因发生突变或功能缺失,使双链断裂的 DNA 修复不能通过同源重组修复 (homologous recombinant repair, HRR),最终导致癌变。PARP 在 DNA 单链碱基切除、修复过程中发挥关键作用。在 HRD 肿瘤细胞中 DNA 双链无法修复,PARP 抑制剂又阻断单链修复,从而形成“合成致死”效应,导致肿瘤细胞死亡。

PARP 抑制剂对 PARP 的作用机制包括 2 个方面:(1) 在 PARP 活性位点与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸竞争,抑制多聚 (ADP-核糖) 聚合物形成;(2) 结合到 PARP1 和 (或) PARP2 的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸结合口袋,造成构象异构,稳定 DNA-PARP 的可逆解离,使 PARP 保持对 DNA 的结合,这一过程被称为 DNA-PARP 复合物的“捕获 (trapping)”,从而导致 DNA-PARP 复合物长期存在,抑制 DNA 后续修复过程^[5]。越来越多的临床研究表明,PARP 抑

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

制剂的作用不仅限于 BRCA 突变或 HRD 阳性的卵巢癌患者,铂敏感的卵巢癌患者也可从中获益,其机制可能与 PARP 抑制剂的捕获作用有关。

1.2 药理学特性 不同 PARP 抑制剂的药理学特性有所不同,已获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准的几种 PARP 抑制剂在生物利用度、半衰期、代谢酶和组织分布等方面各有优势。

1.2.1 奥拉帕利(olaparib) 包括片剂和胶囊 2 种剂型(胶囊剂型未在中国申请上市),片剂口服给药后 1.5h 达到中位血浆峰浓度。其体外蛋白结合率约为 82%,表观分布容积(apparent volume of distribution, Vd)为(158 ± 136) L,在体内主要通过 CYP3A4/5 酶代谢;300mg 单次给药后,半衰期为(14.9 ± 8.2)h。

1.2.2 尼拉帕利(niraparib) 胶囊剂型。绝对生物利用度约为 73%,口服给药后 3h 内达血浆峰浓度。其与入血浆蛋白的结合率为 83.0%,Vd 为(1220 ± 1114)L,主要通过羧酸酯酶代谢,形成无活性代谢产物,随后发生葡萄糖苷酸化,平均半衰期为 36h。

1.2.3 氟唑帕利(fluzoparib) 胶囊剂型。单次口

服 150mg 给药后 2.5h 达血浆峰浓度,人血浆蛋白结合率为 74.3%~81.6%,稳态表观分布容积为(34.6 ± 14.5)L,主要通过 CYP3A4 酶代谢,150mg 氟唑帕利多次给药后平均末端消除半衰期约为(9.14 ± 2.38)h。

1.2.4 帕米帕利(pamiparib) 胶囊剂型。在给药后 1~2h 达到血浆峰浓度,稳态时观察到在有限的中国患者中 40mg 的暴露量与 60mg 接近,人血浆蛋白结合率为 95.7%,60mg 每日 2 次给药,帕米帕利的 Vd 约为 37L,主要由 CYP2C8 和 CYP3A 酶代谢,血浆中消除半衰期约为 13h。本品在临床剂量下不大可能是肠道外排转运蛋白 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和乳腺癌抗性蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)、肝摄取转运蛋白有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)1B1/1B3、肾摄取转运蛋白有机阳离子转运蛋白(organic cation transporter, OCT)2 和有机阴离子转运蛋白(organic anion transporter, OAT)1、OAT3 的抑制剂。

1.3 获批情况 目前美国 FDA 批准 3 种 PARP 抑制剂、中国 NMPA 批准 4 种 PARP 抑制剂应用于临床,其适应证见表 2。

表 2 PARP 抑制剂在美国 FDA 或中国 NMPA 获批适应证(按获批时间排序)

药物名称	获批时间	用途	获批适应证	相关研究
奥拉帕利	2014 年 12 月 (美国 FDA)	后线治疗	经 ≥ 三线化疗后, BRCA 胚系突变复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者	Study 42 ^[6]
尼拉帕利	2017 年 3 月 (美国 FDA)	维持治疗	铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	NOVA ^[7]
奥拉帕利	2017 年 8 月 (美国 FDA)	维持治疗	铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	Study 19 ^[8] 和 SOLO-2 ^[9]
奥拉帕利	2018 年 8 月 (中国 NMPA)	维持治疗	铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	Study 19 ^[8] 和 SOLO-2 ^[9]
奥拉帕利	2018 年 12 月 (美国 FDA)	维持治疗	新诊断 BRCA 突变上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者,在一线含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	SOLO-1 ^[10]
尼拉帕利	2019 年 10 月 (美国 FDA)	后线治疗	经 ≥ 三线化疗后,复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者,满足以下 2 个条件之一:(1)BRCA 突变;(2)HRD 阳性且铂敏感	QUADRA ^[11]
奥拉帕利	2019 年 12 月 (中国 NMPA)	维持治疗	新诊断 BRCA 突变上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者,在一线含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	SOLO-1 ^[10]
尼拉帕利	2019 年 12 月 (中国 NMPA)	维持治疗	铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	NOVA ^[7] 、NORA ^[12]
尼拉帕利	2020 年 4 月 (美国 FDA)	维持治疗	新诊断上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者,在一线含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	PRIMA ^[13]
奥拉帕利	2020 年 5 月 (美国 FDA)	维持治疗	与贝伐珠单抗联合作为一线维持疗法,治疗 HRD 阳性的一线以铂类药物为基础的化疗后实现完全缓解或部分缓解的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的成人患者	PAOLA-1 ^[14]
尼拉帕利	2020 年 9 月 (中国 NMPA)	维持治疗	新诊断上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者,在一线含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	PRIMA ^[13]
氟唑帕利	2020 年 12 月 (中国 NMPA)	后线治疗	经 ≥ 二线化疗后, BRCA 胚系突变的铂敏感复发性的卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者	FZOCUS-3 ^[15]
帕米帕利	2021 年 5 月 (中国 NMPA)	后线治疗	经 ≥ 二线化疗后, BRCA 胚系突变的复发性的晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者	BGB-290-102 ^[16]
氟唑帕利	2021 年 6 月 (中国 NMPA)	维持治疗	铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	FZOCUS-2 ^[17]

注:PARP 为多腺苷二磷酸核糖聚合酶;FDA 为食品药品监督管理局;NMPA 为国家药品监督管理局;BRCA 为乳腺癌易感基因;HRD 为同源重组缺陷

1.4 应用 PARP 抑制剂的生物标志物 *BRCA* 基因突变或 HRD 是目前常用的 PARP 抑制剂应用生物标志物。

1.4.1 *BRCA* 基因检测 *BRCA* 基因突变是首选的 PARP 抑制剂敏感生物标志物^[18]。*BRCA* 基因突变包括胚系 *BRCA* (germ line *BRCA*, *gBRCA*) 突变和体细胞 *BRCA* (somatic *BRCA*, *sBRCA*) 突变,从肿瘤组织检测的 *BRCA* 突变用组织细胞 *BRCA* (tissue *BRCA*, *tBRCA*) 突变描述。国内外多采用二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 检测,突变类型包括点突变、小片段插入/缺失等。*BRCA* 基因检测报告解读 (胚系变异) 依据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 分类标准 (表 3)。

本指南推荐卵巢癌患者在初次病理确诊时即进行 *BRCA* 基因检测。

表 3 *BRCA* 基因检测报告解读

中文名称	英文名称	类别
致病性突变	pathogenic	5 类
可能致病性突变	likely pathogenic	4 类
意义未明	uncertain significance	3 类
可能良性	likely benign	2 类
良性	benign	1 类

注:*BRCA* 为乳腺癌易感基因

1.4.2 HRD 检测 除 *BRCA1/2* 基因突变外,其他 HRR 基因,如 *RAD51*、*ATM*、*PALB2*、*MRE11* 等损伤或缺失也会导致 HRD,HRD 作为 PARP 抑制剂敏感的生物标志物已应用于临床^[19]。HRD 检测可以使 PARP 抑制剂敏感人群从约占 25% 的 *BRCA* 突变人群扩大到约占 50% 的 HRD 阳性人群。HRD 可通过同源重组相关基因突变检测和基因瘢痕检测两种方式判断。前者是从基因水平利用 NGS 平台对同源重组相关基因进行检测。该方法存在一定的缺陷:(1) 除 *BRCA* 基因外,其他基因的检出率均较低;(2) 不同的 HRR 基因通道纳入基因存在差异,缺乏公认的标准;(3) 不论是 HRR 基因通道还是 HRD 基因瘢痕检测均无法检出同源重组通路基因表观遗传改变 (如 *BRCA1* 启动子区甲基化),因此存在一定的假阴性比例;(4) 不同基因对同源重组通路功能影响不同,缺乏量化指标;(5) 经济成本效益也需要考虑并告知。目前 PARP 抑制剂临床试验中的 HRD 检测方法多采用后者,它不仅可以检测 *BRCA* 状态,还可以分析基因不稳定状态类型。

目前国际上 HRD 检测有 2 个比较成熟的技术平台:Myriad myChoice[®] CDx (Myriad Genetic Laboratories, Inc.) 和 FoundationFocus[™] CDx *BRCA* LOH (Foundation Medicine, Inc.)。FoundationFocus[™] CDx *BRCA* LOH 检测包括 2 个主要因素:肿瘤 *BRCA* 突变

状态和基因组杂合性缺失 (loss of heterozygosity, LOH)。*tBRCA* 突变,无论 LOH 比率多少均为 HRD 阳性;*tBRCA* 无突变,高 LOH (LOH 比率 ≥ 16%) 的患者也归为 HRD 阳性;*BRCA* 为野生型且 LOH 比率 < 16% 则定义为 HRD 阴性。

Myriad myChoice[®] CDx 检测主要针对基因组不稳定状态的 3 项指标在肿瘤样本中出现的数量进行综合评分,即 LOH、端粒等位基因不平衡 (telomeric allelic imbalance, TAI)、大片段迁移 (large-scale transition, LST)。若分值 ≥ 42 分或 *BRCA1/2* 突变,则定义为 HRD 阳性;若分值 < 42 分,且 *BRCA* 为野生型,则定义为 HRD 阴性。

Myriad myChoice[®] CDx 和 FoundationFocus[™] CDx *BRCA* LOH 缺乏应用于中国人群的大样本前瞻性临床研究的验证,HRD 检测的设计应结合我国人群分子遗传学特征。目前国内 HRD 检测产品尚未获批,但已有相关研究探索基于中国人群的遗传多态性数据开发 HRD 算法^[20-21],相关检测平台已应用于一些临床研究。

2 卵巢癌的一线维持治疗

卵巢癌一线维持治疗是对新诊断卵巢癌患者完成初始化疗后达到临床 CR 或 PR 者所给予的后续巩固治疗,旨在推迟复发,改善生存预后。应用化疗药物进行维持治疗的临床疗效难以肯定,目前不再推荐临床应用。应用抗血管生成药物贝伐珠单抗维持治疗前需与初始化疗联合应用,除高复发风险患者外,一般人群的 PFS 时间延长不够理想,仅 3~4 个月。近年来,PARP 抑制剂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,已成为部分卵巢癌患者一线维持治疗的最佳选择。

2.1 奥拉帕利相关研究

2.1.1 SOLO-1 研究^[10] 针对 *BRCA1/2* 基因突变的晚期上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 患者,在初始治疗有效后应用奥拉帕利对比安慰剂进行 III 期临床随机对照试验。全球数据中位随访时间为 41 个月,与安慰剂组相比,奥拉帕利组患者复发或死亡风险下降 70%,两组患者的 3 年 PFS 率分别为 60% 和 27% [风险比 (hazard ratio, HR) = 0.30, 95% CI 为 0.23~0.41, P < 0.001], 中位复发时间推迟到 3 年以上。无论手术时机如何、化疗反应状态和残留病灶大小^[22],接受奥拉帕利维持治疗的晚期卵巢癌患者 PFS 均明显改善。更新的随访 5 年数据^[23] 显示,奥拉帕利组和安慰剂组患者的中位 PFS 时间分别为 56.0 个月和 13.8 个月,复发或死亡风险降低 67% (HR = 0.33, 95% CI 为 0.25~0.43); 且 PFS 获益在高风险和低风险亚组中一致。中国队列的疗效 (独立盲法评估的 HR = 0.39, 95% CI 为 0.17~0.86, P = 0.0168) 和安全性数据与全球数据基本一致^[24]。

2.1.2 PAOLA-1 研究^[14] 这是一项Ⅲ期临床随机对照试验,针对一线含铂类药物联合贝伐珠单抗治疗有效的晚期 EOC 患者,在继续应用贝伐珠单抗维持治疗的同时加用或不加用奥拉帕利。在贝伐珠单抗联合奥拉帕利组和贝伐珠单抗联合安慰剂组中,*BRCA* 突变患者的中位 PFS 时间分别为 37.2 个月和 21.7 个月($HR=0.31, 95\%CI$ 为 0.20~0.47);*BRCA* 野生型/HRD 阳性患者中位 PFS 时间分别为 28.1 个月和 16.6 个月($HR=0.43, 95\%CI$ 为 0.28~0.66);*BRCA* 野生型/HRD 阴性/未知患者中位 PFS 时间分别为 16.9 个月和 16.0 个月($HR=0.92, 95\%CI$ 为 0.72~1.17),但差异无统计学意义。研究表明,在贝伐珠单抗维持治疗的基础上加用奥拉帕利可使 *BRCA* 突变和 *BRCA* 野生型/HRD 阳性患者获益,但对 *BRCA* 野生型/HRD 阴性(双阴性)患者没有额外获益。无论手术时机或术后残留病灶状况^[25]如何,与贝伐珠单抗相比,奥拉帕利联合贝伐珠单抗维持治疗均改善 PFS,初始肿瘤细胞减灭术且术后肉眼无残留病灶者获益最显著。在 HRD 阳性患者中,无论国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期和年龄大小^[26,27],在贝伐珠单抗基础上联合奥拉帕利患者 PFS 均明显改善。

2.2 尼拉帕利相关研究

2.2.1 PRIMA 研究^[13] 针对初次减瘤术未达到 R0 切除的晚期 EOC 患者,在初始治疗后应用尼拉帕利或安慰剂进行随机对照试验。无论是否存在 *BRCA* 突变均可纳入研究,随机分组时将 HRD 状态作为分层因素。研究显示 *BRCA* 突变者获益最大,尼拉帕利组和安慰剂组患者中位 PFS 时间分别为 22.1 个月和 10.9 个月($HR=0.40, 95\%CI$ 为 0.27~0.62, $P<0.001$)。亚组分析显示,在尼拉帕利组和安慰剂组中,*BRCA* 野生型/HRD 阳性患者中位 PFS 时间分别为 19.6 个月和 8.2 个月($HR=0.50, 95\%CI$ 为 0.31~0.83, $P=0.006$);*BRCA* 野生型/HRD 阴性患者的中位 PFS 时间分别为 8.1 个月和 5.4 个月($HR=0.68, 95\%CI$ 为 0.49~0.94, $P=0.020$),其获益程度明显小于 *BRCA* 突变患者和 HRD 阳性患者。在 PRIMA 研究中,不论为何年龄组^[28]、手术时机和残留病灶^[29],接受尼拉帕利维持治疗的晚期卵巢癌患者均改善 PFS,接受中间型肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)且残留肉眼可见病灶者 PFS 获益最显著。

2.2.2 PRIME 研究^[30] 是尼拉帕利在中国新诊断晚期卵巢癌患者中开展的多中心、随机、安慰剂对照Ⅲ期临床研究。与 PRIMA 研究的不同点是该研究无论术后残余病灶状态如何均可入组,且全人群采用尼拉帕利个体化起始剂量给药。在尼拉帕利组和

安慰剂组中,整体人群的中位 PFS 时间分别为 24.8 个月和 8.3 个月($HR=0.45, 95\%CI$ 为 0.34~0.60, $P<0.001$);*gBRCA* 突变患者的中位 PFS 时间分别为未达到(not reached, NR)和 10.8 个月($HR=0.40, 95\%CI$ 为 0.23~0.68, $P<0.001$);非 *gBRCA* 突变/HRD 阳性患者的中位 PFS 时间分别为 24.8 个月和 11.1 个月($HR=0.58, 95\%CI$ 为 0.36~0.93, $P=0.022$);HRD 阴性患者的中位 PFS 时间分别为 14.0 个月和 5.5 个月($HR=0.41, 95\%CI$ 为 0.25~0.65, $P<0.001$)。无论患者一线含铂化疗后是否达到 CR 或 PR,与安慰剂相比,尼拉帕利均显著延长 PFS 时间^[31]。两项研究均表明 PARP 抑制剂用于一线维持治疗可使晚期 EOC 患者全人群有不同程度的显著获益。

2.2.3 OVARIO 研究^[32-33] 是一项评估尼拉帕利联合贝伐珠单抗用于新诊断晚期卵巢癌患者维持治疗的Ⅱ期单臂临床研究,主要研究终点为 18 个月 PFS 率。研究显示整体人群 18 个月、24 个月的 PFS 率分别为 62% 和 53%,HRD 阳性人群分别为 76% 和 63%,HRD 阴性人群分别为 47% 和 42%,HRD 未知人群分别为 56% 和 50%。中位随访时间 28.7 个月,整体人群中位 PFS 时间为 19.6 个月,*BRCA* 突变、*BRCA* 野生型/HRD 阳性、HRD 阴性、HRD 未知人群分别为 NR、28.3 个月、14.2 个月和 12.1 个月。该研究初步表明尼拉帕利联合贝伐珠单抗应用于一线维持治疗可以获益。

基于上述研究证据,推荐相应 PARP 抑制剂用于一线维持治疗(表 4)。

表 4 PARP 抑制剂用于一线维持治疗推荐级别

生物标志物状态	初始化疗未联合使用贝伐珠单抗	初始化疗联合使用贝伐珠单抗
<i>BRCA1/2</i> 突变	奥拉帕利(1类) 尼拉帕利(1类)	奥拉帕利+贝伐珠单抗(1类) 尼拉帕利+贝伐珠单抗(2A类) 奥拉帕利或尼拉帕利(2A类)
<i>BRCA1/2</i> 野生型/ HRD 阳性	尼拉帕利(1类) 奥拉帕利(2B类)	奥拉帕利+贝伐珠单抗(1类) 尼拉帕利+贝伐珠单抗(2A类) 尼拉帕利(2A类) 奥拉帕利(2B类)
<i>BRCA1/2</i> 野生型/ HRD 阴性	尼拉帕利(2A类)	尼拉帕利+贝伐珠单抗(2B类) 尼拉帕利(2B类)

注:上述推荐主要适用于Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者(1类),也适用于Ⅱ期患者(2B类),对于Ⅰ期患者不予推荐;主要适用于高级别浆液性癌和子宫内膜样癌组织学类型(1类),也适用于 *BRCA1/2* 突变的其他 EOC 组织学类型(2B类);适用于 CR 和 PR 患者(1类),不适用于 SD 和 PD 患者;维持治疗须在末次化疗血常规恢复正常后进行;PARP 为多腺苷二磷酸核糖聚合酶;HRD 为同源重组缺陷;*BRCA* 为乳腺癌易感基因;EOC 为上皮性卵巢癌;CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;SD 为疾病稳定;PD 为疾病进展

3 复发性卵巢癌的维持治疗

卵巢癌复发分为铂敏感复发和铂耐药复发,前者指化疗结束后 6 个月及以上的复发,后者指化疗结束后不足 6 个月的复发。初始治疗后未控制,呈持续性甚至进展性疾病者,也属于铂耐药范畴。铂敏感复发的治疗原则是继续使用以铂类为基础的联

合化疗,耐药者则选用非铂类化疗药物治疗。复发患者经治疗缓解后可考虑维持治疗,以推迟复发时间或降低复发风险。长期以来,用于复发性卵巢癌维持治疗的药物不多,贝伐珠单抗维持治疗的疗效持续时间较短。近年来,PARP 抑制剂用于铂敏感复发维持治疗的研究取得较大突破,已被公认为铂敏感复发后维持治疗的标准治疗。

3.1 奥拉帕利相关研究

3.1.1 Study 19 研究^[8] 针对铂敏感复发患者,Ⅱ期研究显示,奥拉帕利维持治疗组和安慰剂组患者的中位 PFS 时间分别为 8.4 个月和 4.8 个月($HR=0.35$, $95\%CI$ 为 $0.25\sim 0.49$, $P<0.001$)。亚组分析显示 BRCA 突变患者中位 PFS 时间分别为 11.2 个月和 4.3 个月($HR=0.18$, $95\%CI$ 为 $0.10\sim 0.31$, $P<0.0001$); BRCA 野生型患者中位 PFS 时间分别为 7.4 个月和 5.5 个月($HR=0.54$, $95\%CI$ 为 $0.34\sim 0.85$, $P=0.0075$)。总生存(overall survival, OS)分析显示^[34],奥拉帕利组和安慰剂组患者中位 OS 时间分别为 29.8 个月和 27.8 个月 [$HR=0.73$, $95\%CI$ 为 $0.55\sim 0.95$, $P=0.02138$ (未达预设的统计学差异阈值)];探索性限制性分析显示奥拉帕利组和安慰剂组患者的中位 OS 时间分别为 41.6 个月和 35.3 个月。BRCA 突变患者中位 OS 时间分别为 34.9 个月和 30.2 个月($HR=0.62$, $95\%CI$ 为 $0.42\sim 0.93$, $P=0.02140$),BRCA 野生型患者中位 OS 时间分别为 24.5 个月和 26.6 个月($HR=0.84$, $95\%CI$ 为 $0.57\sim 1.25$, $P=0.39749$)。该研究初步表明奥拉帕利可使铂敏感复发患者获益。

3.1.2 SOLO-2 研究^[9] 该研究是针对 gBRCA 突变的铂敏感复发患者的Ⅲ期临床研究,结果显示,奥拉帕利组和安慰剂组患者中位 PFS 时间分别为 19.1 个月和 5.5 个月($HR=0.30$, $95\%CI$ 为 $0.22\sim 0.41$, $P<0.0001$);独立盲法评估的中位 PFS 时间分别为 30.2 个月和 5.5 个月($HR=0.25$, $95\%CI$ 为 $0.18\sim 0.35$, $P<0.0001$)。OS 分析显示^[35],奥拉帕利组和安慰剂组患者的中位 OS 时间分别为 51.7 个月和 38.8 个月($HR=0.74$, $95\%CI$ 为 $0.54\sim 1.00$, $P=0.054$),安慰剂组中 38% 的患者后续接受 PARP 抑制剂治疗,校正安慰剂组交叉用药后,奥拉帕利组和安慰剂组患者的中位 OS 分别为 51.7 个月和 35.4 个月($HR=0.56$, $95\%CI$ 为 $0.35\sim 0.97$)。本研究首次证实奥拉帕利维持治疗可以使 gBRCA 突变患者 OS 显著获益。

3.1.3 OPINION 研究^[36] 该研究是针对非 gBRCA 突变的铂敏感复发患者的Ⅲb 期研究,主要分析显示,奥拉帕利维持治疗整体人群的中位 PFS 时间为 9.2 个月。亚组分析显示,sBRCA 突变患者中位 PFS 时间为 16.4 个月,HRD 阳性(包括 sBRCA 突变)患者中位 PFS 时间为 11.1 个月,HRD 阳性(除外 sBRCA 突变)患者中位 PFS 时间为 9.7 个月,HRD 阴性患者中位 PFS 时间为 7.3 个月。该研究补充证实了奥拉

帕利对非 gBRCA 突变铂敏感复发患者维持治疗的有效性。

3.1.4 L-MOCA 研究^[37] 该研究是针对亚洲铂敏感复发卵巢癌患者的Ⅲ期单臂研究,其中 91.5% 为中国患者,研究结果显示奥拉帕利维持治疗整体人群的中位 PFS 时间为 16.1 个月,预估的 6 个月和 12 个月 PFS 率分别为 76.0% 和 57.1%。其中,BRCA 突变患者中位 PFS 时间为 21.2 个月,gBRCA 突变患者中位 PFS 时间为 21.4 个月,BRCA 野生型患者中位 PFS 时间为 11.0 个月。亚组分析显示既往接受二线治疗的患者中位 PFS 时间可达到 18.0 个月,其中二线 BRCA 突变患者中位 PFS 时间可达 24.9 个月,二线 BRCA 野生型患者中位 PFS 时间可达 14.1 个月,与全人群的亚组分析结果趋势一致。研究表明,无论 BRCA 突变状态如何,奥拉帕利维持治疗均可使亚洲铂敏感复发患者显著获益。

3.2 尼拉帕利相关研究

3.2.1 NOVA 研究^[7] 该研究针对铂敏感复发患者,在尼拉帕利组和安慰剂组中,gBRCA 突变患者中位 PFS 时间分别为 21.0 个月和 5.5 个月($HR=0.27$, $95\%CI$ 为 $0.17\sim 0.41$, $P<0.001$);gBRCA 野生型/HRD 阳性患者中位 PFS 时间分别为 12.9 个月和 3.8 个月($HR=0.38$, $95\%CI$ 为 $0.24\sim 0.59$, $P<0.001$);BRCA 野生型/HRD 阳性患者中位 PFS 时间分别为 9.3 个月和 3.7 个月($HR=0.38$, $95\%CI$ 为 $0.23\sim 0.63$, $P<0.001$);BRCA 野生型/HRD 阴性患者中位 PFS 时间分别为 6.9 个月和 3.8 个月($HR=0.58$, $95\%CI$ 为 $0.36\sim 0.92$, $P=0.02$)。研究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。在 NOVA 研究中,不论为何年龄组^[38]和化疗反应状态^[39],在 gBRCA 突变和非 gBRCA 突变者中,接受尼拉帕利维持治疗的铂敏感复发患者 PFS 均改善。OS 分析显示^[40],在尼拉帕利组和安慰剂组中,gBRCA 突变患者的中位 OS 时间分别为 43.6 个月和 41.6 个月($HR=0.93$, $95\%CI$ 为 $0.633\sim 1.355$),非 gBRCA 突变患者的中位 OS 时间分别为 31.1 个月和 36.5 个月($HR=1.10$, $95\%CI$ 为 $0.831\sim 1.459$)。在整体人群中,25% 的患者进展后治疗相关信息缺失,采用逆概率删失加权法(inverse probability of censoring weighting, IPCW)调整后继续 PARP 抑制剂的应用。应用 IPCW 后,在尼拉帕利组和安慰剂组中,gBRCA 突变患者的中位 OS 时间分别为 43.8 个月和 34.1 个月($HR=0.66$, $95\%CI$ 为 $0.44\sim 0.99$),非 gBRCA 突变患者的中位 OS 时间分别为 31.3 个月和 35.9 个月($HR=0.97$, $95\%CI$ 为 $0.74\sim 1.26$)。

3.2.2 NORA 研究^[12] 该研究是对中国铂敏感复发卵巢癌患者开展的采用尼拉帕利个体化起始剂量的Ⅲ期随机对照研究。在整体人群中,尼拉帕利组和

安慰剂组患者的中位 PFS 时间分别为 18.3 个月和 5.4 个月 ($HR=0.32$, $95\%CI$ 为 $0.23\sim0.45$, $P<0.0001$)。亚组分析提示,在尼拉帕利组和安慰剂组中, $gBRCA$ 突变患者的中位 PFS 时间分别为 NR 和 5.5 个月 ($HR=0.22$, $95\%CI$ 为 $0.12\sim0.39$, $P<0.0001$);非 $gBRCA$ 突变患者中位 PFS 时间分别为 11.1 个月和 3.9 个月 ($HR=0.40$, $95\%CI$ 为 $0.26\sim0.61$, $P<0.0001$)。该研究表明采用尼拉帕利个体化起始剂量可为不同 $BRCA$ 状态的中国铂敏感复发患者带来生存获益。在 NORA 研究中,不论为何化疗反应状态^[41]、前次含铂化疗后 6~12 个月或 ≥ 12 个月疾病进展^[42],在 $gBRCA$ 突变和非 $gBRCA$ 突变者中,接受尼拉帕利维持治疗的铂敏感复发患者均能改善 PFS。另外,无论是否接受二次肿瘤细胞减灭术^[43],尼拉帕利维持治疗均可改善患者 PFS。

3.3 氟唑帕利相关研究 FOZCUS-2 研究^[17]是针对铂敏感复发卵巢癌患者维持治疗的 III 期临床研究。结果显示,氟唑帕利组和安慰剂组患者的中位 PFS 时间分别为 12.9 个月(中位 PFS 时间尚未成熟,12.9 个月为根据 K-M 曲线预测值)和 5.5 个月 ($HR=0.25$, $95\%CI$ 为 $0.17\sim0.36$, $P<0.0001$),亚组分析显示, $gBRCA$ 突变人群复发或死亡风险降低 86% ($HR=0.14$, $95\%CI$ 为 $0.07\sim0.28$),非 $gBRCA$ 突变人群复发或死亡风险降低 54% ($HR=0.46$, $95\%CI$ 为 $0.29\sim0.74$)。该研究表明氟唑帕利可为不同 $BRCA$ 状态的中国铂敏感复发患者维持治疗后带来 PFS 获益。

3.4 PARP 抑制剂维持治疗后的再次维持治疗 OReO 研究^[44]是针对既往接受过多线治疗和一次 PARP 抑制剂维持治疗且末次含铂化疗达到 CR/PR 的复发性卵巢癌患者,再次应用奥拉帕利维持治疗的 IIIb 期随机对照研究。结果显示,奥拉帕利再次维持治疗对比安慰剂组, $BRCA$ 突变患者中位 PFS 时间分别为 4.3 个月和 2.8 个月 ($HR=0.57$, $95\%CI$ 为 $0.37\sim0.87$, $P=0.022$);非 $BRCA$ 突变患者中位 PFS 时间分别为 5.3 个月和 2.8 个月 ($HR=0.43$, $95\%CI$ 为 $0.26\sim0.71$, $P=0.0023$),其中 $BRCA$ 野生型/HRD 阳性患者中位 PFS 时间分别为 5.3 个月和 2.8 个月 ($HR=0.52$, $95\%CI$ 为 $0.26\sim1.10$); $BRCA$ 野生型/HRD 阴性患者中位 PFS 时间分别为 5.4 个月和 2.8 个月 ($HR=0.49$, $95\%CI$ 为 $0.21\sim1.23$)。研究表明奥拉帕利再次维持治疗对不同 $BRCA$ 和 HRD 状态的患者可有一定程度的 PFS 获益。值得注意的是,与 $BRCA$ 突变组相比,非 $BRCA$ 突变组再次奥拉帕利维持治疗的 PFS 获益较大,分析发现非 $BRCA$ 突变组中 PARP 抑制剂先后使用不同种类的比例高于 $BRCA$ 突变组。

基于以上临床研究证据,对于含铂化疗达到 CR 或 PR 的铂敏感复发全人群患者,推荐奥拉帕利、尼拉帕利和氟唑帕利维持治疗,基于获益程度,对

$BRCA$ 突变患者为 1 类推荐,对 $BRCA$ 野生型/HRD 阳性患者和 $BRCA$ 野生型/HRD 阴性患者为 2A 类推荐。对既往应用 PARP 抑制剂维持治疗 6 个月以上者,推荐可以再次应用奥拉帕利维持治疗(2B 类推荐),先后应用不同的 PARP 抑制剂是否更加获益值得进一步临床研究验证。

4 复发性卵巢癌的后线治疗

对既往接受大于二线化疗的复发性卵巢癌患者的治疗为后线治疗。后线治疗患者的一般状况较差,对药物反应不敏感,可供临床选择的有效药物比较缺乏,而 PARP 抑制剂相对于细胞毒性化疗药物毒性较小,用于后线治疗具有一定的优势。多种 PARP 抑制剂相继获得美国 FDA 或中国 NMPA 批准用于多次复发的卵巢癌的后线治疗,为此类患者提供了“去化疗”的治疗选择。

4.1 铂敏感复发卵巢癌的治疗 对铂敏感复发卵巢癌患者应该首选含铂化疗方案,但对于难以耐受含铂化疗、对铂类药物过敏、不再同意接受化疗者,有必要探索其他替代治疗方案。

4.1.1 奥拉帕利相关研究

4.1.1.1 SOLO-3 研究^[45-46] 该研究是应用奥拉帕利单药治疗既往接受了二线及以上化疗的 $gBRCA$ 突变铂敏感复发卵巢癌患者的 III 期随机对照研究,结果显示,与由医生自主决定的不含铂类的化疗方案相比,奥拉帕利单药治疗显著提高了患者的客观缓解率(objective response rate, ORR) [72.2% vs 51.4%, 比值比(odds ratio, OR)=2.53, $95\%CI$ 为 1.40~4.58, $P=0.002$],奥拉帕利组和化疗组的独立盲法评估的中位 PFS 时间分别为 13.4 个月和 9.2 个月 ($HR=0.62$, $95\%CI$: $0.43\sim0.91$, $P=0.013$)。最终生存分析显示,奥拉帕利组和化疗组患者的中位 OS 时间分别为 34.9 个月和 32.9 个月,两组比较差异无统计学意义 ($HR=1.07$, $95\%CI$ 为 $0.76\sim1.49$, $P=0.714$),可能与 25% 的化疗组患者提前退出研究影响评估 OS 相关。

4.1.1.2 CLIO 研究^[47] 在 $BRCA$ 野生型铂敏感复发的 EOC 患者中,与标准治疗(卡铂联合多柔比星脂质体/吉西他滨)相比,奥拉帕利单药治疗的 ORR、疾病控制率、中位 PFS 时间、中位 OS 时间比较差异均无统计学意义。

4.1.1.3 LIGHT 研究^[48-49] 是基于 $BRCA$ 突变和 HRD 状态评估铂敏感复发 EOC 患者接受奥拉帕利治疗的研究。结果显示, $gBRCA$ 突变、 $sBRCA$ 突变、 $BRCA$ 野生型/HRD 阳性、 $BRCA$ 野生型/HRD 阴性患者的 ORR 分别为 69%、64%、29%、10%;中位 PFS 时间分别为 11.0 个月、10.8 个月、7.2 个月、5.4 个月;18 个月的 OS 率分别为 88.0%、86.4%、78.6%、59.6%。

4.1.2 尼拉帕利相关研究

4.1.2.1 QUADRA 研究^[11] 在尼拉帕利单药治疗

既往接受过三线及以上治疗的铂敏感复发卵巢癌患者中, *BRCA* 突变患者的 ORR 为 39%, HRD 阳性患者的 ORR 为 26%。

4.1.2.2 AVANOVA2 研究^[50-51] 该研究是一项比较尼拉帕利联合贝伐珠单抗或尼拉帕利单药治疗不限既往治疗线数的铂敏感复发 EOC 患者的 II 期随机对照研究。结果显示, 中位随访时间 16.9 个月, 在尼拉帕利联合贝伐珠单抗治疗组和尼拉帕利单药治疗组中, 患者的中位 PFS 时间分别为 11.9 个月和 5.5 个月 ($HR=0.35, 95\%CI$ 为 0.21~0.57, $P<0.0001$), ORR 分别为 60% 和 27% ($OR=4.23, P=0.001$)。其中, *BRCA* 突变患者中位 PFS 时间分别为 14.4 个月和 9.0 个月 ($HR=0.49, 95\%CI$ 为 0.21~1.15); *BRCA* 野生型/HRD 阳性患者中位 PFS 时间分别为 11.9 个月和 4.1 个月 ($HR=0.19, 95\%CI$ 为 0.06~0.59); *BRCA* 野生型/HRD 阴性患者中位 PFS 时间分别为 11.3 个月和 4.2 个月 ($HR=0.40, 95\%CI$ 为 0.19~0.85)。生存分析显示, 尼拉帕利联合贝伐珠单抗治疗组和尼拉帕利单药治疗组患者的中位 OS 时间分别为 29.4 个月和 27.8 个月 ($HR=0.75, 95\%CI$ 为 0.44~1.28, $P=0.30$)。

4.1.3 氟唑帕利相关研究 FZOCUS-3 研究^[15] 应用氟唑帕利治疗既往 2~4 线含铂化疗的 *gBRCA* 突变铂敏感复发 EOC 患者, 结果显示: 独立评审委员会 (Independent Review Committee, IRC) 和研究者评估的 ORR 分别为 69.9% 和 70.8%; 中位 PFS 时间分别为 12.0 个月和 10.3 个月。中位 OS 时间尚未达到, 12 个月和 18 个月 OS 率分别为 93.7% 和 89.2%。

4.1.4 帕米帕利相关研究 在 BGB-290-102 研究^[16] 中, 应用帕米帕利治疗既往二线及以上含铂化疗的 *gBRCA* 突变的铂敏感复发 EOC 患者, 结果显示: IRC 和研究者评估的 ORR 分别为 64.6% 和 62.2%; IRC 评估的中位 PFS 时间为 15.2 个月。中位 OS 时间尚未达到, 6 个月和 12 个月 OS 率分别为 93.2% 和 83.5%。

基于上述研究证据, 推荐经二线及以上化疗 *BRCA* 突变的铂敏感复发卵巢癌患者可用奥拉帕利单药治疗 (2A 类); 经三线及以上化疗 HRD 阳性的铂敏感复发卵巢癌患者可用尼拉帕利单药治疗 (2B 类), 铂敏感复发后可用尼拉帕利联合贝伐珠单抗治疗 (2B 类); 经二线及以上化疗 *BRCA* 突变的铂敏感复发卵巢癌患者可用氟唑帕利、帕米帕利单药治疗 (2B 类)。

4.2 铂耐药复发卵巢癌的治疗 铂耐药复发卵巢癌患者对含铂化疗方案一般不再敏感, 原则上推荐非铂化疗, 但临床反应率有限, 多在 20% 左右。一旦铂耐药复发, 患者往往难以治愈, 在姑息治疗的同时必

须兼顾生活质量, 比化疗药物毒性较低的 PARP 抑制剂对于 *BRCA* 突变患者是一种“去化疗”的治疗选择。

4.2.1 奥拉帕利相关研究

4.2.1.1 Study 42 研究^[6] 对既往接受三线及以上含铂化疗方案的 *BRCA* 突变铂耐药复发卵巢癌患者给予奥拉帕利治疗, ORR 达 31.1%。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 PARP 抑制剂^[52]。

4.2.1.2 CLIO 研究^[47] 针对铂耐药复发卵巢癌患者, 奥拉帕利单药治疗组患者的 ORR 高于化疗组 (18% vs 6%), 但尚未有统计学意义; 亚组分析提示 *BRCA* 突变型患者较野生型患者获益显著。

4.2.2 尼拉帕利相关研究

4.2.2.1 QUADRA 研究^[11] 尼拉帕利单药治疗铂耐药复发卵巢癌, *BRCA* 突变患者、HRD 阳性患者和 HRD 阴性/未知患者的 ORR 分别为 27%、10% 和 3%, 这提示尼拉帕利对 *BRCA* 突变铂耐药复发卵巢癌有一定疗效。

4.2.2.2 TOPACIO 研究^[53] 尼拉帕利联合帕博利珠单抗治疗铂耐药复发/难治性卵巢癌患者的 ORR 为 18%, 疾病控制率为 65%, 治疗效果不受 *BRCA* 状态的影响。

4.2.2.3 ANNIE 研究^[54] 尼拉帕利联合安罗替尼治疗铂耐药复发性卵巢癌疗效可评估者的 ORR 为 55.6%, 中位 PFS 时间为 8.3 个月。该研究初步表明此种联合治疗可作为耐药复发卵巢癌的一种新选择。

4.2.3 帕米帕利相关研究 在 BGB-290-102 研究^[16] 中, 应用帕米帕利治疗既往二线及以上含铂化疗的 *gBRCA* 突变的铂耐药复发 EOC, 结果显示: IRC 和研究者评估的 ORR 分别为 31.6% 和 26.3%; IRC 评估的中位 PFS 时间为 6.2 个月。中位 OS 时间为 13.6 个月, 6 个月和 12 个月 OS 率分别为 73.4% 和 50.5%。据此, 帕米帕利在国内首先获批铂耐药复发卵巢癌后线治疗适应证。

基于以上循证医学较低级别的研究证据, 对铂耐药复发卵巢癌患者, 推荐奥拉帕利单药治疗经三线及以上化疗的 *BRCA* 突变患者 (2B 类); 推荐尼拉帕利用于三线以上 *BRCA* 突变患者 (2B 类); 推荐尼拉帕利联合安罗替尼 (2B 类)、尼拉帕利联合帕博利珠单抗 (3 类) 治疗铂耐药复发性卵巢癌; 推荐帕米帕利治疗二线及以上 *gBRCA* 突变患者 (2B 类)。

PARP 抑制剂用于一线、二线维持治疗和后线治疗的药物用法见表 5。

表 5 PARP 抑制剂用于一线、铂敏感复发后维持治疗和后线治疗的药物用法

治疗	奥拉帕利	尼拉帕利	氟唑帕利	帕米帕利
维持治疗				-
规格	100mg/片或 150mg/片	100mg/胶囊	50mg/胶囊	
给药途径	口服	口服	口服	
用法	300mg, 2 次/d	300mg 或 200mg, 1 次/d*	150mg, 2 次/d	
用药前评估	肿瘤标志物和影像学评估(有其他远处转移者酌情评价该处转移灶),为后续评价疗效提供基线情况			
起始时间	化疗结束后患者经过评估达到部分缓解或完全缓解,血常规恢复正常后尽早开始用药,一般在化疗结束后 4~8 周			
停药时间	一线维持持续使用 2 年(奥拉帕利)**/3 年(尼拉帕利);或出现疾病进展;或对药物不耐受铂敏感复发后维持、PARP 抑制剂再次维持;持续使用至疾病进展或对药物不耐受			
后线治疗				
规格	100mg/片或 150mg/片	100mg/胶囊	50mg/胶囊	20mg/胶囊
给药途径	口服	口服	口服	口服
用法	300mg, 2 次/d	300mg 或 200mg, 1 次/d*	150mg, 2 次/d	60mg, 2 次/d
用药前评估	肿瘤标志物和影像学评估(有其他远处转移者酌情评价该处转移灶),为后续评价疗效提供基线情况			
起始时间	临床评估肿瘤复发,无用药禁忌证即可开始使用			
停药时间	持续使用至疾病进展,或对药物不耐受			

注: * 基线体重 $\geq 77\text{kg}$ 且血小板计数 $\geq 150 \times 10^9/\text{L}$ 者起始剂量为 300mg, 1 次/d, 其余患者起始剂量为 200mg, 1 次/d; ** 2 年治疗后, 完全缓解(影像学无肿瘤证据)的患者应停止治疗, 影像学显示有肿瘤且临床医生认为患者能从持续治疗中进一步获益的情况下可以继续治疗超过 2 年。PARP 为多腺苷二磷酸核糖聚合酶

5 PARP 抑制剂使用的安全性管理

5.1 PARP 抑制剂的常见不良反应及其处理 在 PARP 抑制剂用药过程中, 大部分患者会出现不同程度的不良反应, 特点如下: (1) 不良反应以轻度或中度为主, 即不良事件通用术语标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 毒性分级 1~2 级更为常见, 患者耐受性高于化疗 (细胞毒性药物); (2) 大部分不良反应出现在服药前期 (前 3 个月), 随着用药时间的逐渐延长, 患者耐受, 不良反应的程度逐渐减弱; (3) PARP 抑制剂的不良反应呈现剂量相关性, 大部分不良反应通过减量、对症治疗等方法可控制; (4) 血液学、胃肠道不良反应及疲劳最常见。大部分 3~4 级不良反应为血液学不良反应, 且是调整药物剂量、中断和停止用药的最主要原因, 0.9%~27.0% 的患者因不良反应而终止用药, 大部分患者可长期用药维持治疗^[9, 11-12]。(5) 不同 PARP 抑制剂的药物结构、药代动力学以及代谢途径不完全一致, 需要患者关注不同药物毒性特点, 更好地进行预防监测和处理。(6) 奥拉帕利联合贝伐珠单抗维持治疗毒性与两种药物单独使用毒性并未出现明显的叠加效应, 毒性可耐受。奥拉帕利或尼拉帕利联合贝伐珠单抗常见的不良反应为疲劳、恶心、贫血、血小板减少和高血压。3 级以上不良反应发生率为 48.5%~77.0%, 主要为贫血、血小板减少和高血压。需要注意贝伐珠单抗相关高血压的管理。临床医生需要重视 PARP 抑制剂使用过程中的毒性管理, 通过告知使患者对毒性有适当预知, 合理地监测和处理, 提高患者依从性, 并减少用药中断造成的血药浓度波动, 提高患者生存质量和疗效。

5.1.1 血液学不良反应 使用 PARP 抑制剂的患者需要每月检查血常规, 并建议在开始用药的第 1 个

月内每周检查血常规。

5.1.1.1 贫血 贫血是使用 PARP 抑制剂最常见的血液学不良反应, 总体发生率为 21.0%~89.4%, 3~4 级不良反应发生率为 5.0%~41.6%。一般处理原则: (1) 血红蛋白水平降至 80~100g/L 者, 可在监测血常规的情况下继续使用 PARP 抑制剂, 对缺铁、叶酸缺乏患者可补充铁剂和叶酸补充剂, 促红细胞生成素需谨慎使用; (2) 血红蛋白水平 $< 80\text{g/L}$ 者, 暂停使用 PARP 抑制剂, 对于出现贫血症状的患者必要时采用红细胞输注治疗, 待血红蛋白水平恢复至 $\geq 90\text{g/L}$ 后, 下调一个剂量水平恢复 PARP 抑制剂使用 (常用 PARP 抑制剂的减量方法见表 6, 氟唑帕利待血红蛋白恢复至 $\geq 80\text{g/L}$ 后恢复用药), 恢复用药后每周监测血红蛋白水平至平稳; (3) 如果停药 28d 内血红蛋白仍未能恢复至可用药水平, 或减量至最低剂量仍再次发生血红蛋白降至 80g/L 以下, 应停止用药。使用帕米帕利的患者首次发生血红蛋白水平低于 90g/L 时, 需要暂停用药, 治疗直至血红蛋白水平恢复至 $\geq 90\text{g/L}$, 下调一个剂量水平给药。再次发生, 适当的支持性治疗或暂停用药后治疗直至血红蛋白水平恢复至 $\geq 90\text{g/L}$ 后继续 40mg 每日 2 次剂量水平用药或暂停用药后降至 20mg 每日 2 次剂量水平恢复用药; 若贫血危及生命, 需紧急治疗: 暂停给药并遵医嘱治疗直至血红蛋白水平恢复至 $\geq 90\text{g/L}$, 下调一个剂量水平以 20mg 每日 2 次给药; 在 20mg 每日 2 次剂量水平再次出现贫血危及生命, 且贫血不是由于其他干扰事件 (如胃肠道出血) 引起, 应停用帕米帕利。

5.1.1.2 血小板减少 血小板减少的发生率为 14%~61%, 3~4 级血小板减少的发生率为 1%~34%。处理方法: (1) 血小板计数降至 $(50 \sim 100) \times 10^9/\text{L}$ 患

者,可在监测血常规的情况下继续使用 PARP 抑制剂;(2)血小板计数 $<50\times 10^9/L$ 者,暂停使用 PARP 抑制剂,待血小板计数恢复至 $75\times 10^9/L$ 以上(氟唑帕利待血小板计数恢复至 $50\times 10^9/L$ 以上),下调一个剂量水平并恢复 PARP 抑制剂使用;(3)治疗可使用血小板生成素、白介素-11、血小板生成素受体激动剂等药物。血小板计数低于 $20\times 10^9/L$,有出血倾向患者予输注血小板;(4)如果停药 28d 内血小板计数仍未能恢复至可用药水平,或减至用药最低剂量仍再次发生血小板减少,停止用药。

使用尼拉帕利患者:对体重 $<77\text{kg}$ 或血小板计数 $<150\times 10^9/L$ 的患者,建议尼拉帕利的初始剂量为 $200\text{mg}/\text{d}$,监测血小板计数如低于 $100\times 10^9/L$ 者,则暂停使用 PARP 抑制剂,待血小板计数恢复至 $100\times 10^9/L$ 以上,根据血小板计数的最低值决定恢复使用 PARP 抑制剂的剂量:如血小板计数最低值为 $(75\sim 100)\times 10^9/L$,可原剂量恢复 PARP 抑制剂使用;如血小板计数最低 $<75\times 10^9/L$,或 2 次以上发生血小板计数 $<100\times 10^9/L$,减量恢复 PARP 抑制剂使用,每周监测血小板计数至平稳。

表 6 PARP 抑制剂剂量调整方法

药物	起始剂量	第 1 次减量	第 2 次减量	第 3 次减量
奥拉帕利*	300mg, 2 次/d	250mg, 2 次/d*	200mg, 2 次/d*	停药
尼拉帕利**	300mg, 1 次/d**	200mg, 1 次/d	100mg, 1 次/d	停药
氟唑帕利***	150mg, 2 次/d	100mg, 2 次/d	50mg, 2 次/d	停药
帕米帕利****	60mg, 2 次/d	40mg, 2 次/d	20mg, 2 次/d	停药

注:*奥拉帕利应整片吞服,不宜咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。减量至 250mg 时,可服用 1 片 150mg 片剂加 1 片 100mg 片剂,每日总量为 500mg;减至 200mg 时,可服用 100mg 片剂 2 片,每日总量为 400mg;**体重 $<77\text{kg}$ 或血小板计数 $<150\times 10^9/L$ 的患者,建议尼拉帕利初始剂量为 $200\text{mg}/\text{d}$ ***氟唑帕利建议整粒吞服;****帕米帕利建议每天大致相同时间点口服给药,本品应整粒吞服,不应咀嚼、压碎、溶解或打开胶囊;PARP 为多腺苷二磷酸核糖聚合酶

5.1.1.3 中性粒细胞减少 中性粒细胞减少是第 3 种常见的血液学不良反应,总发生率为 5.0%~61.1%,其中 4.0%~33.6%为 3~4 级不良反应。处理方法:(1)中性粒细胞计数降至 $(1.0\sim 2.0)\times 10^9/L$,在监测血常规的情况下可继续使用 PARP 抑制剂。(2)中性粒细胞计数 $<1.0\times 10^9/L$,暂停使用 PARP 抑制剂,必要时使用粒细胞刺激因子等药物治疗。待中性粒细胞计数恢复至 $1.5\times 10^9/L$ 以上,下调剂量恢复用药。使用氟唑帕利者待中性粒细胞计数恢复至 $1.0\times 10^9/L$ 以上,首次发生中性粒细胞缺乏且不伴发热可考虑原剂量恢复用药,2 次以上发生中性粒细胞缺乏或伴发热,或伴血小板降低至 $75\times 10^9/L$ 以下患者需下调一个剂量水平恢复使用,恢复用药后每周监测中性粒细胞计数至平稳。(3)中性粒细胞减少治疗可考虑使用短效重组人粒细胞集落刺激因子,如果停药 28d 内中性粒细胞计数仍未恢复至可用药水平,或减至用药最低剂量仍再次发生中性粒细胞计数降低至 $1.0\times 10^9/L$ 以下,应停止用药。

5.1.2 非血液学不良反应

5.1.2.1 胃肠道不良反应 恶心是最常见的胃肠道不良反应,发生率为 48.0%~73.6%。其他常见胃肠道不良反应包括便秘、呕吐和腹泻,1~2 级不良反应多见。预防和管理:(1)告知患者发生恶心等胃肠道症状的可能性较大,给患者合理的预期;(2)对症治疗,可以参照细胞毒药物化疗引起胃肠道不良反应的管理,可使用胃肠动力药、5-羟色胺受体拮抗剂等止吐药物,必要时在睡前 30~60min 服用止吐药物,注意服用奥拉帕利时应避免使用阿瑞匹坦等神

经激肽-1(neurokinin-1, NK-1)抑制剂(CYP3A4 抑制剂),PARP 抑制剂在睡前服用有助于减少恶心的发生;(3)暂停 PARP 抑制剂用药及减量:CTCAE 2 级以上不良反应经治疗后未能缓解,或出现 3 级以上不良反应,需暂停 PARP 抑制剂用药,直至不良反应降至 1 级或缓解,恢复 PARP 抑制剂用药时要考虑减量(特别是第 2 次暂停用药后)。PARP 抑制剂剂量已减至最低、不良反应症状仍持续的患者要停止用药。

5.1.2.2 疲劳 疲劳是常见的不良反应,29.2%~66.0%使用 PARP 抑制剂的患者有疲劳症状,大部分为 1~2 级症状,3 级以上的疲劳症状发生率小于 10%。预防和管理:(1)给患者合理的预期,告知可能发生的疲劳症状;(2)对症治疗,必要的镇痛、抗抑郁治疗;(3)非药物干预,认知行为疗法和营养咨询;(4)如果疲劳仍然持续,出现 CTCAE 2 级以上不良反应,且处理后无法缓解,或出现 3 级以上不良反应,应暂停用药。待症状改善后原剂量或减量(特别是第 2 次暂停用药后)继续用药。对于剂量已减至最低、疲劳症状仍难以控制的患者要考虑停止用药。

5.1.2.3 其他不良反应 几种 PARP 抑制剂均有头痛(5.3%~30.0%)和失眠(5.6%~31.4%)的报道,多为 1~2 级不良反应。较少出现的不良反应包括呼吸困难、鼻咽炎、咳嗽;高血压、心动过速和心悸;以及偶有患者出现血清肌酐水平升高。其他报道的不良不良反应包括关节痛和背痛。对于非血液学毒性处理原则如下:1~2 级不良反应,可在对症治疗、监护情况下继续使用 PARP 抑制剂;对 3 级及以上不良反

应,需要暂停用药,处理待不良反应降至 1 级以下再恢复用药,并考虑减量,如已减至最低剂量,症状仍持续超过 28d 考虑终止用药。

5.1.3 继发恶性肿瘤 在使用 PARP 抑制剂相关临床研究中少数患者可发生继发性恶性肿瘤(骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病),发生率为 0~8% (安慰剂组发生率为 0~4%),通常发生于长期治疗后,是严重的不良事件。需要指出所有发生骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病患者除 PARP 抑制剂外,之前均接受过铂类等 DNA 损伤药物治疗,部分患者还存在骨髓发育不良或其他原发性恶性肿瘤病史,难以完全归结于 PARP 抑制剂的使用。如果患者在使用 PARP 抑制剂时出现难以改善的全血细胞减少,排除如营养缺乏或病毒感染等原因者,应转诊血液科进行骨髓穿刺检查,一旦诊断为骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病,必须立即停用 PARP 抑制剂。

5.2 PARP 抑制剂与其他药物的相互作用 几种 PARP 抑制剂的代谢途径不同,尼拉帕利主要通过羧酸酯酶代谢,奥拉帕利、氟唑帕利和帕米帕利主要通过细胞色素 P450 酶途径代谢,其中奥拉帕利和氟唑帕利通过 CYP3A 酶代谢,帕米帕利主要通过 CYP2C8 和 CYP3A 酶代谢。因此,在服用奥拉帕利、氟唑帕利时,不推荐合并使用强效 CYP3A 抑制剂(如伊曲康唑、克拉霉素、酮康唑、伏立康唑等)或中效 CYP3A 抑制剂(如阿瑞匹坦、环丙沙星、克唑替尼、氟康唑、伊马替尼等),如果必须合并使用,PARP 抑制剂需要减量。此外,强效 CYP3A 诱导剂(如苯妥英、利福平、卡马西平等)可能导致奥拉帕利等药物血药浓度降低,也应避免与奥拉帕利等 PARP 抑制剂同时使用。在奥拉帕利、氟唑帕利治疗期间,应告知患者避免食用含有 CYP3A 抑制剂的食物,如西柚、西柚汁、酸橙和酸橙汁。帕米帕利与 CYP3A 抑制剂合用无需调整剂量,而与 CYP2C8 抑制剂或诱导剂合用尚无数据,应该慎用。尼拉帕利主要通过羧酸酯酶代谢,该酶不是主要的药物代谢酶,与其他药物的交互作用较少,但亦缺乏相关数据。

6 结语

PARP 抑制剂是在 HRD 基础上通过“合成致死”效应发挥抗肿瘤作用的靶向药物,它的问世改变了卵巢癌的治疗模式,使维持治疗成为卵巢癌全程管理的重要组成部分,具有里程碑式的意义。多项随机对照研究表明,对于新诊断的晚期高级别浆液性和子宫内膜样卵巢癌初始化疗后达到 CR 或 PR 的患者,应用 PARP 抑制剂一线维持治疗可显著延长 PFS 时间,特别是对于 BRCA 基因突变或/和 HRD 阳性的患者疗效更加显著。对于铂敏感复发的卵巢癌患者达到 CR 或 PR 后应用 PARP 抑制剂维持治疗可使全人群 PFS 显著获益,甚至 OS 显著获益。PARP 抑制剂目前主

要用于卵巢癌治疗缓解后的维持治疗,但亦可用于复发性卵巢癌的后线治疗,作为“去化疗”的治疗药物仅推荐用于 BRCA 突变或/和 HRD 阳性患者。PARP 抑制剂总体上药物毒性反应低于细胞毒性化疗药物,但仍需对其血液学和非血液学毒性进行严格管理,除了及时处理贫血、血小板减少、疲劳等常见不良反应外,对少见的骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病亦应引起重视。临床上应严格掌握 PARP 抑制剂用药适应证,推荐用药前常规检测 BRCA 基因突变,有条件者进行 HRD 检测,以精准指导临床用药、评估预后。临床医生应了解 PARP 抑制剂药代动力学特点、配伍禁忌、耐药产生等问题,关注用药依从性,加强卵巢癌长期治疗管理。

指南执笔人:

孔北华 刘继红 黄鹤 王新宇 鹿欣
李 宁 姜 洁 张 瑜 高庆蕾 张国楠
梁志清 向 阳 崔 恒 谢 幸 马 丁

指南专家组成员(以姓氏笔画为序):

万小平 上海市第一妇婴保健院
马 丁 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王丹波 辽宁省肿瘤医院
王世宣 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王建六 北京大学人民医院
王新宇 浙江大学医学院附属第一医院
孔北华 山东大学齐鲁医院
吕卫国 浙江大学医学院附属妇产科医院
曲芃芃 天津市中心妇产科医院
向 阳 中国医学科学院北京协和医院
刘继红 中山大学肿瘤防治中心
李 宁 中国医学科学院肿瘤医院
杨兴升 山东大学齐鲁医院
杨佳欣 中国医学科学院北京协和医院
吴小华 复旦大学附属肿瘤医院
吴令英 中国医学科学院肿瘤医院
汪 辉 浙江大学医学院附属妇产科医院
沈 铿 中国医学科学院北京协和医院
宋 坤 山东大学齐鲁医院
张 瑜 中南大学湘雅医院
张国楠 四川省肿瘤医院
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
赵 霞 四川大学华西第二医院
哈春芳 宁夏医科大学总医院
姜 洁 山东大学齐鲁医院
徐丛剑 复旦大学附属妇产科医院
高庆蕾 华中科技大学同济医学院附属同济医院

高雨农 北京大学肿瘤医院
 郭瑞霞 郑州大学第一附属医院
 黄鹤 中山大学肿瘤防治中心
 崔恒 北京大学人民医院
 康山 河北医科大学第四医院
 鹿欣 复旦大学附属妇产科医院
 梁志清 陆军军医大学第一附属医院
 程文俊 江苏省人民医院
 谢幸 浙江大学医学院附属妇产科医院

参 考 文 献

- [1] Chambon P, Weill JD, Mandel P. Nicotinamide mono-nucleotide activation of a new DNA-dependent polyadenylic acid synth-esizing nuclear enzyme[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1963, 11(1): 39-43
- [2] Durkacz BW, Omidiji O, Gray DA, et al. (ADP-ribose)_n participates in DNA excision repair [J]. Nature, 1980, 283(5747): 593-596
- [3] Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase[J]. Nature, 2005, 434(7035): 913-917
- [4] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy[J]. Nature, 2005, 434(7035): 917-921
- [5] Scott CL, Swisher EM, Kaufmann SH. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: recent advances and future development [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(12): 1397
- [6] Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, 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
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [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] 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
- [12] Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial ☆ [J]. Ann Oncol, 2021, 32(4): 512-521
- [13] Gonzalez-Martin, 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
- [14] Ray-Coquard IL, 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
- [15] Li N, Bu H, Liu J, 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
- [16] Wu X, Zhu J, Wang J, et al. Pamiparib monotherapy for patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian cancer previously treated with at least two lines of chemotherapy: a multicenter, open-label, Phase II Study [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(4): 653-661
- [17] Li N, Zhang Y, Wang J, et al. Fuzuloparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (FZOCUS-2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III Trial [J]. J Clin Oncol, 2022. Online ahead of print
- [18] Hodgson DR, Dougherty BA, Lai Z, et al. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes[J]. Br J Cancer, 2018, 119(11): 1401-1409
- [19] Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs[J]. Biomark Res, 2015, 3(1): 9-19
- [20] Chen D, Shao M, Meng P, et al. GSA: an independent development algorithm for calling copy number and detecting homologous recombination deficiency (HRD) from target capture sequencing[J]. BMC Bioinformatics, 2021, 22(1): 562
- [21] Wen H, Yang S, Chen X, et al. Abstract 2044: Genomic scar score: a robust model to predict recombination repair deficiency based on genomic instability[J]. Cancer Res, 2021, 81(13_Supplement): 2044
- [22] Moore KN, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial [C]. 2018 ESMO Congress, 2018
- [23] Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(12): 1721-1731
- [24] Wu L, Zhu J, Yin R, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA1 and/or BRCA2 mutation; SOLO1 China cohort [J]. Gynecol Oncol, 2021, 160(1): 175-181
- [25] Grimm C, Cropet C, Ray-Coquard I. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): efficacy by timing of surgery and residual tumor status in the Phase III PAOLA-1 trial [J]. Gynecol Oncol, 2020, 159: 19
- [26] Sabatier R, Rousseau F, Joly F, et al. 739P Efficacy and safety of maintenance olaparib and bevacizumab (bev) in ovarian cancer (OC) patients (pts) aged ≥ 65 years (y) from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 first-line trial [J]. Ann Oncol, 2021, 32: S737-S738
- [27] Pautier P, Harter P, Pisano C, et al. Progression-free survival (PFS) and second PFS (PFS2) by disease stage in patients (pts) with homologous recombination deficiency (HRD)-positive newly diagnosed advanced ovarian cancer receiving bevacizumab (bev) with olaparib/placebo maintenance in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 5514
- [28] Heitz F, Valabrega G, Pothuri B, et al. Efficacy and safety of niraparib in older patients with advanced ovarian cancer (OC): results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial [J]. Geburtshilfe Frauenheilkunde, 2020, 80(10): e220-e221
- [29] O'cearbhail R, Perez-Fidalgo JA, Monk B, et al. Efficacy of niraparib by timing of surgery and residual disease: a post-

- hoc analysis of patients in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162: S65
- [30] Li N, Zhu J, Yin R, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME Study): a randomized, double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 trial[C]. 2022 Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting on Women's Cancer, 2022
- [31] Yin R, Li N, Wu L, et al. Efficacy of niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer in phase 3 PRIME study: A subgroup analysis by response to first-line platinum-based chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 5551
- [32] Hardesty MM, Krivak T, Wright GS, et al. Phase 2 OVARIO study of niraparib+bevacizumab therapy in advanced ovarian cancer following front-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab[J]. *Gynecologic Oncol*, 2021, 162(Supplement 1): S17
- [33] Hardesty MM, Krivak T, Wright GS, et al. Phase 2 OVARIO study of niraparib+bevacizumab therapy in advanced ovarian cancer following frontline platinum-based chemotherapy with bevacizumab[C]. 2022 Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting on Women's Cancer, 2022
- [34] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(9): 1075-1085
- [35] 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
- [36] Poveda A, Lheureux S, Colombo N, et al. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients without a germline *BRCA1/BRCA2* mutation: OPINION primary analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(3): 498-504
- [37] Gao Q, Zhu J, Zhao W, et al. Olaparib Maintenance Monotherapy in Asian Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer: Phase III Trial (L-MOCA)[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(11): 2278-2285
- [38] Fabbro M, Moore KN, Dorum A, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(3): 560-567
- [39] Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32): 2968-2973
- [40] Matulonis U, Herrstedt J, Oza A, et al. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecologic Oncol*, 2021, 162: S24-S25
- [41] Yang J, Zhu J, Song L, et al. Efficacy and safety of niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with complete or partial response to the last platinum-based chemotherapy: a subgroup analysis of the phase III NORA trial[J]. *Gynecologic Oncol*, 2021, 162: S18-S19
- [42] Huang Q, Wu X, Zhu J, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer and a time-to-progression after penultimate platinum-based chemotherapy of 6-12 or > 12 months: a subgroup analysis of the phase III NORA trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162 Supplement 1: S18
- [43] Wu L, Wu X, Zhu J, et al. Efficacy of niraparib maintenance therapy in Chinese women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with and without secondary cytoreductive surgery: Results from the NORA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 5534
- [44] Pujade-Lauraine E, Selle F, SCAMBIA G, et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial[C]. 2021 ESMO Congress Virtual, 2021
- [45] Person RT, Valencia RV, Cibula D, et al. Olaparib versus nonplatinum 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
- [46] Person RT, Valencia RV, Colombo N, et al. Final overall survival results from SOLO3: Phase III trial assessing olaparib monotherapy versus non-platinum chemotherapy in heavily pretreated patients with germline *BRCA1* and/or *BRCA2*-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer[J]. 2022 Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting on Women's Cancer, 2022
- [47] Vanderstichele A, Loverix L, Busschaert P, et al. Randomized CLIO/BGOG-ov10 trial of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in relapsed ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165(1): 14-22
- [48] Cadoo KA, Simpkins F, Mathews CA, et al. Olaparib treatment in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) by *BRCA* mutation (*BRCAm*) and homologous recombination deficiency (HRD) status: Phase II LIGHT study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15): 6013
- [49] Cadoo KA, Simpkins F, Mathews CA, et al. Olaparib treatment (Tx) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) by *BRCA* mutation (*BRCAm*) and homologous recombination deficiency (HRD) status: Overall survival (OS) results from the phase II LIGHT study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 5515
- [50] Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10): 1409-1419
- [51] Mirza MR, Nyvang GB, Lund B, et al. Final survival analysis of NSGO-AVANOVA2/ENGOT-OV24: Combination of Niraparib and Bevacizumab versus Niraparib alone as treatment of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer—a randomized controlled chemotherapy-free study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 6012
- [52] Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(9): 852-861
- [53] 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
- [54] Liu G, Feng Y, Li J, et al. A Novel Combo of Niraparib and Anlotinib in platinum resistant ovarian cancer, the final efficacy and safety report of ANNIE study, a phase II, Multi-center Trial[C]. 2022 Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting on Women's Cancer, 2022

(收稿日期 2022-07-08)