

DOI: 10.19538/j.fk.2023090117

铂敏感复发性卵巢癌诊治中国专家共识(2023年版)

中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组

中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会

关键词: 铂敏感复发性卵巢癌; 诊断; 治疗; 专家共识**Keywords:** platinum-sensitive recurrent ovarian cancer; diagnosis; treatment; expert consensus

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

卵巢癌发病率居女性生殖道恶性肿瘤第3位,而病死率则高居首位。2020年GLOBOCAN报告全球卵巢癌新发病例313 959例,位居女性常见恶性肿瘤的第7位,死亡207 252例^[1]。中国医学科学院国家癌症中心根据GLOBOCAN 2020全球癌症负担数据和联合国人口数据,预测2022年我国卵巢癌新发病例为57 090例,死亡39 306例^[2]。

新诊断卵巢上皮性癌的标准治疗方式包括规范化手术、铂类药物为基础的联合化疗及有指征的维持治疗。20多年来,伴随手术水平的提高以及以紫杉醇/卡铂为基础的化疗和维持治疗的规范化应用,卵巢癌患者的预后得以明显改善,但晚期患者的5年生存率仍然不足30%;超过70%的晚期患者在完成标准的初始治疗后仍会出现疾病的复发。初期手术联合以铂类为基础的化疗达到临床缓解,在停铂化疗后6个月以上的复发性卵巢癌称为铂敏感复发性(platinum-sensitive recurrent, PSR)卵巢癌。绝大部分卵巢癌患者会经历反复复发或疾病进展,随着无铂间歇(platinum-free interval, PFI)不断缩短,最终演变为铂耐药复发,临床治疗非常棘手。有鉴于此,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组、中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会组织专家讨论并制定《铂敏感复发性卵巢癌治疗中国专家共识(2023年版)》,旨在进一步规范和指导PSR卵巢癌的治疗与全程化管理,以期尽可能地延长PSR卵巢癌患者的PFI,提高生存质量,改善预后。

本共识推荐级别及其代表意义见表1。

基金项目:国家自然科学基金(82273242, 81972437);中国医药教育协会2022重大科学攻关问题和医药技术难题课题(2022KTM024)

通讯作者:蓝春燕,中山大学肿瘤防治中心,广东广州510060, 电子信箱:lanchy@susucc.org.cn;张师前,山东大学齐鲁医院,山东济南250012,电子信箱:r370112@126.com

表1 本共识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
3类	不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧

1 定义

根据复发时间与末次使用含铂化疗的时间间隔即PFI,将复发性卵巢癌分为铂敏感性和铂耐药性。2011年妇科肿瘤协作组(Gynecologic Cancer InterGroup, GCIG)在加拿大温哥华的第四届会议上明确了PFI的定义,即最后一次使用铂类药物的时间与发现疾病复发的时间间隔^[3],并根据PFI<1个月、1~<6个月、6~12个月和>12个月将复发性卵巢癌分为铂难治型、铂耐药型、铂部分敏感型和铂完全敏感型4种类型^[3-4],明确了PFI≥6个月的PSR卵巢癌人群可考虑再次使用含铂联合化疗方案^[4]。

PFI被广泛用于预测患者对后续化疗药物的反应、患者的生存预后及临床研究入组的筛选标准等。实际上,PFI可能更多地反映卵巢癌的肿瘤生物学行为,用以预测肿瘤的临床特征和对化疗的反应,并非作为判断铂敏感的惟一特定指标。在第五届GCIG卵巢癌共识会议中提到,复发性卵巢癌所涉内容很多,患者预后结局受多种因素如铂敏感性、手术结局、组织病理学类型、基因突变状态和对非铂治疗的反应等的影响^[5]。此外,PFI特指适宜于首次及2次复发人群^[6-7]。而2次以上复发者,PFI是否仍可作为可靠的化疗疗效预测因子,尚缺乏足够的证据。以贝伐(珠)单抗和多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂为代表的维持治疗已成为晚期卵巢癌全程管理的重要环节,但有研究显示,贝伐(珠)单抗的抗肿瘤活性似乎独立于PFI^[8]。同样,在PRAP抑制剂的使

用中, *BRCA* 突变和同源重组缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD) 是重要的疗效预测因子。PFI 预判疗效能否比肩 HRD 甚至 *BRCA* 突变, 目前仍有待证实。因此, 在贝伐(珠)单抗和 PARP 抑制剂广泛使用的当下, PFI 是否仍然能肩负起其曾经的疗效预测意义, 尚有待商榷。

2 PSR 卵巢癌的治疗前评估

2.1 患者一般情况评估 在决策 PSR 卵巢癌患者治疗前, 应充分评估患者的一般情况, 内容应包括年龄、血清白蛋白水平、癌抗原 125 (CA125) 水平、美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 活动状态评分、是否合并严重内科疾病或重要器官的功能损伤等。

2.2 患者既往病史评估 PSR 卵巢癌患者详细的既往病史评估对复发后的治疗决策制定至关重要, 需仔细回顾梳理治疗史。病史评估应包括: (1) 初次或既往手术的具体手术范围。(2) 初次或既往手术是否达到无肉眼可见肿瘤; 若有残留灶, 则残余病灶具体数量、所在位置及大小。(3) 组织病理学类型及基因检测结果。(4) 初次或既往手术后辅助治疗的具体方案及疗程数。(5) 末次使用含铂化疗的时间。(6) 初始或既往治疗后的疗效评价。

2.3 患者基因/分子状态的评估 PSR 卵巢癌患者 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变率可高达 40%^[9-10]。现有的临床数据显示, PSR 卵巢癌患者, 无论是否存在 *BRCA* 突变, 使用 PARP 抑制剂维持治疗都能获得无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和 (或) 总生存期 (overall survival, OS) 的改善, 其中 *BRCA* 突变患者获益最为显著。约 50% 的高级别浆液性卵巢癌存在 HRD^[11-12]。部分研究表明, HRD 可能预测 PARP 抑制剂的疗效。因此, 在考虑对复发性卵巢癌患者进行二线治疗时, 应掌握患者的 *BRCA* 突变和 HRD 状态。若患者在初始治疗时未行检测, 推荐进行包括 *BRCA* 和 HRD 的检测, 协助预测患者对 PARP 抑制剂的治疗反应。错配修复缺陷 (mismatch repair deficiency, MMR) 主要集中在卵巢的透明细胞癌、子宫内膜样癌和黏液性癌等病理类型, 当判定为 PSR, 可考虑进行肿瘤组织的 MMR 或微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 检测, 以筛选免疫治疗的优势人群。

推荐及共识: 推荐 PSR 卵巢癌患者治疗前进行患者一般情况和既往病史的充分评估 (推荐级别: 2A 类)。推荐对 PSR 卵巢癌患者的基因/分子状态进行检测, 应至少包括但不限于 *BRCA* 基因检测 (推荐级别: 2A 类) 和 HRD 状态、MMR 及 MSI 检测 (推荐级别: 2B 类)。

3 PSR 卵巢癌的手术治疗

近年来, 多项临床试验探讨了 PSR 卵巢癌二次肿瘤细胞减灭术 (secondary cytoreductive surgery, SCS) 的意义。目前推荐, 经充分评估复发病灶、预计可完全切除的 PSR 卵巢癌患者, 可考虑进行 SCS^[13-14]。

3.1 PSR 卵巢癌患者 SCS 的相关研究

3.1.1 DESKTOP-III 试验 德国妇科肿瘤临床研究协作组 (German Gynecological Oncology Group, AGO) 开展了 DESKTOP 系列研究。DESKTOP-I 试验探索并建立了 AGO 评分阳性标准: ECOG 0 分, 初次手术无肉眼残留病灶 (R0) 切除, 无腹水或腹水 $\leq 500\text{mL}$ ^[15]。DESKTOP-II 试验证实, AGO 评分阳性患者在 SCS 中更容易达到 R0 切除^[16]。在此基础上, DESKTOP-III 试验评估 SCS 联合含铂化疗对比单纯含铂化疗^[17], 纳入 407 例首次 PSR, AGO 评分阳性患者, 主要研究终点是 OS。结果显示, 手术组和非手术组的中位 OS 分别为 53.7 个月和 46.0 个月, 中位 PFS 分别为 18.4 个月和 14.0 个月 ($P < 0.001$)。手术组死亡风险下降了 25% ($HR=0.75, P=0.02$); 亚组分析显示, 手术组达到 R0 切除者中位 OS 可达 61.9 个月, 未达到 R0 切除者的中位 OS 仅为 27.7 个月。结论提示, 对于首次复发且 PFI 超过 6 个月的 PSR 卵巢癌患者, 通过阳性 AGO 评分选择 SCS, 达到 R0 切除者有 OS 获益。

3.1.2 SOC-1 试验 SOC-1 试验是一项多中心随机对照 III 期临床研究^[18]。该研究针对 PFI 超过 6 个月的首次 PSR 卵巢癌患者, 采用 iMODEL 评分和 PET-CT 评估选择可能达到完全切除者, 对比 SCS 和单纯化疗能否给患者带来生存获益, 主要观察终点为 PFS 和 OS。结果显示, 手术组和非手术组的中位 PFS 分别为 17.4 个月和 11.9 个月, 中位 OS 分别为 58.1 个月和 53.9 个月。手术组疾病进展或死亡风险下降了 42% ($HR=0.58, P < 0.001$)。结论提示, 对于经 iMODEL 评分和 PET-CT 评估选择的患者, SCS 可延长首次 PSR 卵巢癌患者的 PFS。

3.1.3 GOG-0213 试验 GOG-0213 试验研究主要纳入标准包括: PFI 超过 6 个月; 初始治疗接受含铂化疗时, 需在最后 3 个疗程化疗时达到完全缓解 (complete remission, CR)。排除标准包括合并腹水、复发病灶超出腹腔范围、弥漫性转移病灶、不适合或不能耐受手术患者^[19]。该试验同时探索性研究了两个问题: (1) SCS 能否给 PSR 卵巢癌患者带来生存获益。(2) 化疗联合贝伐(珠)单抗的疗效是否优于单纯化疗。SCS 的结果显示, 手术组和非手术组的中位 OS 分别为 50.6 个月、64.7 个月, 中位 PFS 分别为 18.9 个月和 16.2 个月 ($HR=0.82$)。手术组与非手术组的死亡风险比为 1.29 ($P=0.08$); 研究结论并未提示 PSR 卵巢癌患者能从 SCS 中获益。

本共识认为, 对 GOG-0213 试验研究结果的解读应当谨慎。首先, 此项临床研究包含两个研究目的, 势必会造成诸多混杂因素, 如化疗联合抗血管生成治疗的疗效优于单纯化疗, 有可能掩盖手术的优势; 其次, SCS 不能给患者带来额外生存获益的前提, 是该人群后续能得到足够强度的含铂化疗乃至联合贝伐(珠)单抗治疗, 是在化疗相关不良事件得到积极处理的高质量医疗资源保障下获得的理想临床研究结果。而真实世界中, 在后续医疗资源无法得

以保证的情况下,非手术组是否仍然能给患者带来与手术组相同的获益,值得商榷。

3.2 患者的选择 选择合适的患者实施SCS至关重要,仅对有可能通过SCS手术获益的患者实施手术,可避免不必要的手术相关病死率和增加手术成本。2023年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南指出,PSR卵巢癌患者同时满足以下条件时可考虑实施SCS:(1)初次化疗结束后超过6个月。(2)患者一般情况好。(3)无腹水。(4)孤立病灶可以完全切除。推荐由DESKTOP-III试验^[17]、SOC-1试验^[18]、GOG-0213试验^[19]所确立的3个评分系统即AGO评分、iMODEL评分、纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)评分用于筛选有可能通过SCS获益的患者。

3.3 手术中心的选择 SCS为极具复杂性和挑战性的手术,对术者的手术技能要求高,需由经验丰富的妇科肿瘤医师实施,并由多学科团队通力协作。独立完成该手术需要较长时间的学习曲线,尤其是需要具备上腹部手术的相关经验,在争取实现较高的肿瘤切除率的同时,保证较低的手术并发症发生率和围术期病死率。

推荐及共识:首次PSR卵巢癌患者,推荐参照SCS的评分系统,结合患者一般情况,经过充分评估可达到完全切除者接受SCS,手术应在规范的妇科肿瘤中心、由经验丰富的妇科肿瘤医师实施(推荐级别:2A类)。

4 PSR卵巢癌的化疗

PSR卵巢癌患者的化疗,推荐选择以铂类为基础的联合化疗方案。首选化疗方案包括:卡铂/吉西他滨、卡铂/紫杉醇、卡铂/多柔比星脂质体、顺铂/吉西他滨。白蛋白结合型紫杉醇可以用于紫杉醇过敏患者^[20-22]。

早期研究发现,复发性卵巢癌通常对铂类化疗有反应,化疗效果随着无治疗间期的增加而增加^[23]。2006年,AGO-OVAR、NCIC CTG和EORTC GCG公布了一项使用吉西他滨+卡铂对比卡铂用于PSR卵巢癌的随机对照研究,结果发现,吉西他滨+卡铂组的中位PFS较卡铂单药显著延长(8.6个月 vs. 5.8个月, $HR=0.72, P=0.0031$)^[20]。在ICON4/AGO-OVAR-2.2研究中,紫杉醇联合含铂方案对比传统的含铂方案,中位OS分别为29个月和24个月($HR=0.82, P=0.02$)^[22]。

目前已有多项高级别循证医学证据证实,在化疗基础上联合贝伐(珠)单抗能给PSR卵巢癌患者带来生存获益(详见下文“6 贝伐(珠)单抗在PSR卵巢癌中的应用”)。

推荐及共识:推荐PSR卵巢癌选择以含铂类为基础的联合化疗,首选方案包括:卡铂/吉西他滨、卡铂/紫杉醇、卡铂/多柔比星脂质体、顺铂/吉西他滨(推荐级别:2A类)。

5 腹腔热灌注化疗在PSR卵巢癌中的应用

腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemo-

therapy, HIPEC)是结合腹腔化疗、热效应、物理灌洗冲刷等措施治疗腹腔内肿瘤的手段,目的是消除肿瘤细胞减灭术后的腹腔微小残留病灶。Spiliotis等^[24]进行的一项单中心、随机对照研究纳入了2006—2013年120例复发性卵巢癌患者,其中60例患者接受肿瘤细胞减灭术+HIPEC+化疗,60例患者仅接受肿瘤细胞减灭术+化疗,结果显示,两组的平均生存期分别为26.7个月和13.4个月($P<0.006$);3年生存率分别为75%和18%($P<0.01$)。该研究结论认为,与仅接受SCS相比,无论是铂敏感还是铂耐药疾病,接受SCS联合HIPEC,可为患者带来生存期的改善。但该研究存在一定的局限性,如随机化过程没有详细描述,主要研究终点没有明确定义,没有提供关于PFS、并发症、术后全身化疗和随访的信息,未在国际临床试验数据库注册。

MSKCC的一项多中心、开放、随机II期研究结果与Spiliotis等^[24]的结果不同,该研究纳入98例复发性卵巢癌患者,在SCS术中随机分配到HIPEC组或无HIPEC组(标准组),两组术后均进行含铂类全身化疗。结果显示,HIPEC组和标准组的中位PFS分别为12.3个月、15.7个月($HR=1.54, P=0.05$);中位OS分别为52.5个月、59.7个月($HR=1.39, P=0.31$),结论提示SCS联合HIPEC并未改善复发性卵巢癌患者的预后^[25]。

2023年美国临床肿瘤学会(ASCO)发布的CHIPOR多中心随机对照III期试验(NCT01376752),主要观察初始治疗后首次PSR并接受SCS患者HIPEC对总生存率的影响。共计415例患者在理想的SCS术后接受随机分组,HIPEC组手术后使用顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ($41^\circ\text{C}, 60\text{min}$),对照组直接关腹。主要研究终点结果显示,PSR卵巢癌患者SCS联合HIPEC可显著改善OS,意向性分析(intention-to-treat population, ITT)两组中位OS分别为54.3个月和45.7个月($HR=0.69, P=0.019$);次要终点分析表明,HIPEC可将再复发风险降低28%($HR=0.72, 95\%CI 0.55-0.94, P=0.017$),并可推迟开始后续治疗时间(TTST)($HR=0.39, 95\%CI 0.53-0.91, P=0.009$)^[22,26]。

推荐及共识:接受SCS达到R0的PSR卵巢癌患者可考虑联合应用HIPEC(推荐级别:2B类)。

6 贝伐(珠)单抗在PSR卵巢癌中的应用

6.1 贝伐(珠)单抗在PSR卵巢癌的首次应用 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生成的关键驱动因子,靶向VEGF的抗血管生成治疗是抗肿瘤的重要策略之一。贝伐(珠)单抗是人源化抗VEGF的单克隆抗体,通过中和VEGF达到抑制肿瘤血管生长的作用。多项大型、前瞻性临床研究证实,贝伐(珠)单抗联合细胞毒类药物、PARP抑制剂在新诊断晚期卵巢癌或者复发患者中使用,可延长患者的PFS和(或)OS。

OCEANS研究是针对首次PSR卵巢癌患者使用吉西他滨+卡铂联合贝伐(珠)单抗继以贝伐(珠)单抗维持治疗对

比安慰剂的随机对照Ⅲ期试验^[8]。研究纳入484例PSR卵巢癌患者,主要研究终点为PFS。结果显示,与单纯化疗相比,化疗联合贝伐(珠)单抗组的中位PFS显著提高(12.4个月 vs. 8.4个月, $HR=0.484, P<0.0001$);两组中位OS分别为33.6个月和32.9个月($HR=0.95, P=0.65$)。

前述GOG-0213研究的化疗部分,探索在PSR卵巢癌采用贝伐(珠)单抗联合化疗的疗效是否优于单纯化疗,化疗采用研究者选择的方案包括紫杉醇+卡铂或者吉西他滨+卡铂^[27],共纳入674例患者,主要研究终点为OS。结果显示,贝伐(珠)单抗联合化疗组和单纯化疗组的中位OS分别为42.2个月和37.3个月($HR=0.829, P=0.056$),贝伐(珠)单抗的加入使单纯化疗组的中位PFS从10.4个月提高到13.8个月($HR=0.628, P<0.0001$)。

上述研究结果支持对PSR卵巢癌患者在化疗基础上联合贝伐(珠)单抗治疗,并继续使用贝伐(珠)单抗维持治疗。

6.2 贝伐(珠)单抗的再程使用 目前,贝伐(珠)单抗已被广泛应用于新诊断的晚期卵巢上皮性癌。MITO16b/MANGO-OV2/ENGOT-ov17试验是针对既往一线使用贝伐(珠)单抗的患者,在首次PSR时使用研究者选择的化疗(包括紫杉醇或吉西他滨或多柔比星脂质体+卡铂)联合或不联合贝伐(珠)单抗的随机对照研究^[28]。研究共纳入406例PSR卵巢癌患者,主要研究终点为PFS。结果显示,贝伐(珠)单抗的加入使单纯化疗组的中位PFS从8.8个月提高到11.8个月($HR=0.51, P<0.0001$);贝伐(珠)单抗联合化疗组和单纯化疗组的中位OS分别为26.7个月和27.1个月($HR=0.99, P<0.98$)。该研究结果提示,既往一线使用贝伐(珠)单抗的PSR卵巢癌患者再次使用贝伐(珠)单抗可改善PFS。

推荐及共识:对PSR卵巢癌,推荐在化疗基础上联合贝伐(珠)单抗治疗,并继续使用贝伐(珠)单抗维持治疗。对于既往一线使用过贝伐(珠)单抗的PSR卵巢癌患者可再次使用贝伐(珠)单抗(推荐级别:2A类)。

7 PARP抑制剂在PSR卵巢癌中的应用

多个大型随机对照Ⅲ期临床研究显示,PSR卵巢癌患者经含铂化疗,根据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)达到CR或部分缓解(partial response, PR)后,使用PARP抑制剂维持治疗,可延长OS,改善预后。

7.1 PARP抑制剂在PSR卵巢癌的初次应用

7.1.1 奥拉帕利(olaparib)相关试验 Study19研究是奥拉帕利用于PSR卵巢癌维持治疗的一项随机双盲Ⅱ期临床研究^[29],该研究纳入265例患者,主要研究终点为PFS。结果显示,奥拉帕利维持治疗对比安慰剂组的中位PFS分别为8.4个月和4.8个月($HR=0.35, P<0.001$)。生存分析结果表明^[30],无论患者是否存在BRCA1/2突变,奥拉帕利较安慰剂组维持治疗都显示了OS延长的趋势(中位OS为29.8个月 vs. 27.8个月, $HR=0.73, P=0.021$)。

SOLO-2研究是奥拉帕利用于胚系BRCA(germline BRCA, gBRCA)突变的PSR卵巢癌维持治疗的一项随机双盲Ⅲ期临床研究^[31],共纳入295例患者,主要研究终点为PFS。结果显示,与安慰剂组相比,奥拉帕利组的中位PFS显著延长(19.1个月 vs. 5.5个月),疾病复发或死亡的风险降低70%($HR=0.30, P<0.0001$),奥拉帕利组的中位OS延长(51.7个月 vs. 35.4个月, $HR=0.56$)^[32]。本研究首次证实奥拉帕利维持治疗使gBRCA突变患者的OS获得改善。

OPINION研究是奥拉帕利用于非gBRCA突变的PSR卵巢癌患者的单臂、Ⅲb期研究,共纳入279例既往经含铂化疗达到缓解的PSR卵巢癌患者,主要研究终点为PFS。结果显示,奥拉帕利单药维持治疗整个人群的中位PFS为9.2个月,中位OS为32.7个月。亚组分析显示,体细胞BRCA(somatic BRCA, sBRCA)突变患者中位PFS为16.4个月,HRD阳性(包括sBRCA突变)患者中位PFS为11.1个月,HRD阳性(除外sBRCA突变)患者中位PFS为9.7个月,HRD阴性患者中位PFS为7.3个月。结论认为,对于非gBRCA突变的PSR卵巢癌患者,奥拉帕利维持治疗是一种有效的治疗方案^[32-33]。

L-MOCA研究是针对亚洲人群PSR卵巢癌患者的单臂、多中心的Ⅲ期临床研究,共纳入224例含铂化疗有效的PSR卵巢癌患者,主要研究终点为PFS。结果显示,奥拉帕利单药维持治疗ITT人群的中位PFS为16.1个月,其中BRCA突变患者中位PFS为21.2个月,gBRCA突变患者中位PFS为21.4个月,BRCA野生型患者中位PFS为11.0个月。结果表明,无论BRCA突变状态如何,奥拉帕利维持治疗均可使PSR卵巢癌患者显著获益^[32,34]。

7.1.2 尼拉帕利(niraparib)相关试验 NOVA试验是尼拉帕利用于PSR卵巢癌维持治疗的一项随机双盲Ⅲ期临床研究^[35],共纳入553例患者,包括203例gBRCA突变和350例非gBRCA突变患者,主要研究终点是PFS。结果显示,在gBRCA突变组,尼拉帕利组比安慰剂组中位PFS显著延长PFS(21.0个月 vs. 5.5个月, $HR=0.27, P<0.0001$);在非gBRCA突变/HRD阳性组,尼拉帕利组同样比安慰剂组中位PFS延长(12.9个月 vs. 3.8个月, $HR=0.38, P<0.0001$);在非gBRCA突变/HRD阴性组,两组中位PFS分别6.9个月和3.8个月($HR=0.58, P=0.02$)。2023年美国妇科肿瘤学会(The Society of Gynecologic Oncology, SGO)公布的最终生存分析显示,在gBRCA突变组,中位OS在尼拉帕利组和安慰剂组分别为40.9个月和38.1个月($HR=0.85$);但在非gBRCA突变组,中位OS分别为31.0个月和34.8个月($HR=1.06$)。

NORA研究是在中国开展的尼拉帕利用于PSR卵巢癌维持治疗的一项随机双盲Ⅲ期临床研究^[36],该研究采用尼拉帕利个体化起始剂量,纳入265例患者,主要研究终点为PFS。在ITT人群中,尼拉帕利组和安慰剂组的中位PFS分别为18.3个月和5.4个月($HR=0.32, P<0.0001$)。预设亚

组分析显示,无论 *gBRCA* 突变状态如何,尼拉帕利组均比安慰剂组的中位 PFS 显著延长,其中 *gBRCA* 突变组为中位数据未达到 (NR) 对 5.5 个月 ($HR=0.22, P<0.0001$),非 *gBRCA* 突变组为 11.1 个月对 3.9 个月 ($HR=0.40, P<0.0001$)。

7.1.3 氟唑帕利 (fuzulopari) 相关试验 FOZCUS-2 研究是我国首个自主研发的 PARP 抑制剂氟唑帕利在 PSR 卵巢癌维持治疗的 III 期临床研究^[37],研究纳入 252 例患者,氟唑帕利组 167 例,安慰剂组 85 例,中位随访时间 8.5 个月。结果显示,在整个人群中,氟唑帕利对比安慰剂的中位 PFS 显著延长 (12.9 个月 vs. 5.5 个月, $HR=0.25, P<0.0001$)。尽管氟唑帕利组 Kaplan-Meier 曲线计算的中位 PFS 数据尚未成熟,在 *BRCA* 突变亚组和非突变亚组,氟唑帕利均较安慰剂显示出了更长的中位 PFS ($HR=0.14, 0.46$)。

基于上述研究,多个 PARP 抑制剂被证明可以用于 PSR 卵巢癌的维持治疗,并可不同程度地延长患者 PFS 和 (或) OS。但需要指出,目前 PARP 抑制剂维持治疗的循证医学证据主要来源高级别浆液性腺癌和高级别子宫内膜样腺癌。

7.2 PARP 抑制剂在 PSR 卵巢癌的再程应用 随着 PARP 抑制剂在晚期卵巢上皮性癌一线治疗的广泛使用,越来越多的 PSR 卵巢癌患者既往使用过 PARP 抑制剂。

OReO/ENGOT Ov-38 研究是针对既往接受过 1 次 PARP 抑制剂维持治疗的 PSR 卵巢癌患者,最近 1 次含铂化疗达到 CR 或 PR,再次使用 PARP 抑制剂奥拉帕利维持治疗的 III 期随机对照研究^[38]。对于 *BRCA* 突变者,要求一线 PARP 抑制剂暴露 ≥ 18 个月或者二线 PARP 抑制剂暴露 ≥ 12 个月;对于非 *BRCA* 突变者,要求一线 PARP 抑制剂暴露 ≥ 12 个月或者二线 PARP 抑制剂暴露 ≥ 6 个月。研究共纳入 112 例患者,结果显示,在 *BRCA* 突变队列,奥拉帕利与安慰剂组的中位 PFS 分别为 4.3 个月和 2.8 个月 ($HR=0.57, P=0.022$);非 *BRCA* 突变队列中奥拉帕利与安慰剂组的中位 PFS 分别为 5.3 个月和 2.8 个月 ($HR=0.43, P=0.002$)。该研究是首个 PARP 抑制剂再挑战的研究,显示对不同 *BRCA* 状态的 PSR 卵巢癌患者再次使用奥拉帕利维持治疗仍可有有一定程度的 PFS 获益。

推荐及共识: PSR 卵巢癌在治疗达到 CR 或 PR 以后,若无 PARP 抑制剂应用史,推荐使用 PARP 抑制剂维持治疗 (推荐级别: 2A 类)。既往有 PARP 抑制剂维持治疗史的 PSR 卵巢癌患者,可考虑再次使用奥拉帕利进行维持治疗 (推荐级别: 3 类)。

7.3 免疫检查点抑制剂在 PSR 卵巢癌中的应用

7.3.1 免疫检查点抑制剂单药在 PSR 卵巢癌中的应用

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 通过阻断 T 细胞增殖和活化的抑制信号来提高 T 细胞的功能,解除免疫系统对肿瘤细胞的耐受,提高 T 细胞对肿瘤细胞的有效识别和杀伤。

目前,ICIs 在晚期/复发子宫内膜癌、子宫颈癌的治疗中显示出令人鼓舞的疗效,但在卵巢癌中的疗效并不理想。KEYNOTE-100 是一项在复发性卵巢癌患者中评估帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 的疗效和安全性的 II 期研究。该研究共纳入了 376 例复发性卵巢癌患者,包括了队列 A (既往 1~3 线治疗, PFI 3~12 个月) 285 例和队列 B (既往 4~6 线治疗, PFI ≥ 3 个月) 91 例。研究结果显示,总人群客观缓解率 (ORR) 为 8%,队列 A 的 ORR 为 7.4%,队列 B 的 ORR 为 9.9%。根据肿瘤组织 PD-L1 的表达将总人群划分为联合阳性分数 (combined positive score, CPS) 评分 < 1 分、CPS ≥ 1 分、CPS ≥ 10 分,其 ORR 分别为 5.0%、10.2% 和 17.1%。该研究结果认为,帕博利珠单抗单药在复发性卵巢癌中显示了一定的抗肿瘤活性,PD-L1 表达较高者可能对药物的反应率更好^[39]。

7.3.2 免疫检查点抑制剂联合靶向药物治疗在 PSR 卵巢癌中的应用 ICIs 单药在复发性卵巢癌的治疗中疗效不尽如人意,更多的研究希望通过 ICIs 联合治疗能有所突破。目前,相关的研究主要集中在 ICIs 与抗血管生成药物或 PARP 抑制剂的联合治疗。

Liu 等^[40]开展了一项针对复发性卵巢上皮性癌的单臂、II 期临床研究,该研究共纳入 38 例患者,其中铂敏感患者 20 例,铂耐药患者 18 例,既往最多接受不超过 3 线的系统治疗,治疗方案为纳武单抗 (nivolumab) 联合贝伐 (珠) 单抗,主要终点为 ORR。结果显示,铂敏感组的 ORR 为 40%,而铂耐药组的 ORR 为 16.7%。

Zsiros 等^[41]一项针对复发性卵巢上皮性癌的单臂、II 期临床研究,采用帕博利珠单抗联合贝伐 (珠) 单抗的 3 周方案,再联合环磷酰胺 50mg 每日口服,该研究共纳入了 40 例复发性卵巢癌患者,其中 10 例为 PSR 患者,30 例为铂耐药复发性患者。结果显示,总体 ORR 为 47.5%,铂敏感患者的 ORR 为 60%,临床获益率为 100%;而铂耐药患者的 ORR 为 43.3%,临床获益率为 93.3%。

MEDIOLA 研究评估了奥拉帕利联合 PD-L1 单抗——度伐利尤单抗 (durvalumab) \pm 贝伐 (珠) 单抗用于非 *gBRCA* 突变的 PSR 卵巢癌患者的疗效及安全性。该研究纳入了 32 例患者接受奥拉帕利联合度伐利尤单抗双药治疗,31 例患者接受奥拉帕利联合度伐利尤单抗及贝伐 (珠) 单抗三药治疗。该研究在 2022 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 公布的最终生存结果,双药组和三药物组的中位 OS 分别为 26.1 个月和 31.9 个月,12 个月 OS 率在双药组和三药组分别为 77.6% 和 96.8%,而 24 个月的 OS 率在两组分别为 50.8% 和 64.5%^[42]。

综上所述,对于 PSR 卵巢癌患者,ICIs 单药治疗疗效有限,ICIs 联合治疗为 PSR 卵巢癌患者带来了一定程度的生存获益,为患者提供了更多可能的选择。但目前已报道的研究仅为小样本的单臂探索性研究,缺乏大宗的临床研究报道,确切疗效还有待证实。

推荐及共识:基于上述研究证据,对PSR卵巢癌患者,目前不常规推荐ICIs单药治疗,ICIs与抗血管生成药物及PARP抑制剂的联合治疗目前证据有限,本共识不做相关推荐(推荐级别:3类)。

8 PSR卵巢癌的“去化疗”

化疗是复发性卵巢上皮性癌常规的治疗手段,但对于多线化疗后再次复发,不愿意接受化疗或不能耐受化疗毒性的患者或可选择“去化疗”。目前去化疗手段多集中在PARP抑制剂的治疗方面。

SOLO-3研究是应用奥拉帕利单药治疗既往接受过二线及以上化疗的*gBRCA*突变PSR卵巢癌患者的随机对照III期研究,结果显示,与化疗组相比,奥拉帕利单药治疗提高了患者的ORR(72.2% vs. 51.4%, $P=0.002$),中位PFS分别为13.4个月和9.2个月($P=0.013$),中位OS分别为34.9个月和32.9个月,但差异无统计学意义($P=0.714$)^[43]。QUADRA研究是关于尼拉帕利单药治疗复发性卵巢癌的II期单臂临床试验研究,在接受过三线及以上治疗的PSR卵巢癌患者中,*BRCA*突变和HRD患者的反应率分别为39%和26%^[44]。FZOCUS-3研究纳入应用氟唑帕利治疗既往接受过2-4线含铂化疗的*gBRCA*突变PSR卵巢癌患者,结果显示,独立盲审委员会和研究者评估的ORR分别为69.9%和70.8%,中位PFS分别为12.0个月和10.3个月,中位OS尚未达到,12个月和18个月OS率分别为93.7%和89.2%^[45]。

推荐及共识:PARP抑制剂或可部分替代化疗成为某些PSR卵巢癌的治疗药物,鉴于目前有限的证据,推荐氟唑帕利用于*gBRCA*突变PSR卵巢癌的“去化疗”(推荐级别:3类)。

9 多学科诊疗(multi-disciplinary team,MDT)

MDT即通过固定人员、时间和地点的会议,汇集各学科的最新发展动态,结合患者的疾病分期、家庭经济状况、身体状况及心理承受能力,权衡利弊后,制订出科学、合理、规范的诊疗方案。欧美发达国家MDT模式运行结果显示,MDT能显著改善恶性肿瘤患者的预后,并提升患者治疗的依从性和满意度。旨在对标国际,推动、建立并完善中国妇科肿瘤MDT模式的运营体系,由中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会组织撰写的“妇科恶性肿瘤多学科诊疗中国专家共识(2022年版)”已正式发表^[46]。PSR卵巢癌患者病情复杂,治疗可选择手段多样化,涉及SCS、化疗、维持治疗和靶向治疗,甚至免疫治疗。因此,推荐对PSR卵巢癌患者采取MDT诊疗模式,以实现患者个体化治疗的需求,改善患者预后,节约医疗资源。

推荐及共识:对PSR卵巢癌推荐采用MDT的诊疗模式,做到规范化和个体化的有机整合(推荐级别:2A类)。

10 结语

复发性卵巢癌的治疗尚无标准化体系,依赖于包括患者、医生和疾病等相关多因素。对于PSR卵巢癌的治疗应以尽可能地延长PFI,提高患者生存质量为目的,根据现有的评分系统选择合适的患者和诊治中心实施SCS至关重要。PARP抑制剂及贝伐(珠)单抗的维持治疗已越来越多地应用于PSR卵巢癌的治疗,探索新的多靶点多药物联合治疗方案和新的作用靶点是未来复发性卵巢癌研究的主要方向。期待更多的研究结果问世进而为临床医生的治疗选择提供有力的循证医学证据,为PSR卵巢癌患者的治疗提供更多的选择。

声明:本共识旨在为PSR卵巢癌的治疗与全程化管理提出指导性意见,但并非惟一的实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

执笔专家:蓝春燕(中山大学肿瘤防治中心);王雅卓(河北省人民医院);张师前(山东大学齐鲁医院)

参与共识制定与讨论专家(按姓氏笔画排序):于爱军(浙江省肿瘤医院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);王长河(济宁市第一人民医院);王冬(重庆大学附属肿瘤医院);王华(武汉大学中南医院);王绍佳(云南省肿瘤医院);王敏(中国医科大学附属盛京医院);王颖梅(天津医科大学总医院);卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院);田文芳(湖南省肿瘤医院);尧良清(复旦大学附属妇产科医院);朱前勇(河南省人民医院);刘招舰(山东大学高等医学研究院);刘桐宇(福建省肿瘤医院);刘淑娟(空军军医大学西京医院);许天敏(吉林大学第二医院);李庆水(山东第一医科大学附属肿瘤医院);李利(河北医科大学第四医院);李敏(安徽医科大学第一附属医院);杨慧娟(复旦大学附属肿瘤医院);肖静(广东省中医院);况燕(广西医科大学第一附属医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);张潍(空军军医大学西京医院);陆琦(复旦大学附属金山医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);周圣涛(四川大学华西第二医院);庞晓燕(中国医科大学附属第一医院);孟凡玲(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);赵虎(郑州大学第二附属医院);胡爱民(江西省肿瘤医院);夏百荣(中国科学技术大学附属第一医院);高军(江西省肿瘤医院);董廷磊(山东大学第二医院);程文俊(江苏省人民医院);蓝春燕(中山大学肿瘤防治中心);路春华(山东第一医科大学附属肿瘤医院)

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, 71

- (3):209-249.
- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5):584-590.
- [3] Friedlander M, Trimble E, Tinker A, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(4):771-775.
- [4] Pujade-Lauraine E, Banerjee S, Pignata S. Management of Platinum-Resistant, Relapsed Epithelial Ovarian Cancer and New Drug Perspectives [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(27):2437-2448.
- [5] Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4):727-732.
- [6] Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10):2605-2612.
- [7] Bamias A, Gibbs E, Khoon Lee C, et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8):1842-1848.
- [8] 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.
- [9] Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases [J]. *Cancer*, 2005, 104(12):2807-2816.
- [10] Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2654-2663.
- [11] Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(3):764-775.
- [12] Network CGAR. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma [J]. *Nature*, 2011, 474(7353):609-615.
- [13] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6):490-500.
- [14] The NCCN ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer clinical practice guidelines in oncology (version 2.2023) [EB/OL]. [2023-06-01]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>, 2023.
- [15] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) [J]. *Cancer*, 2009, 115(6):1234-1244.
- [16] Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(2):289-295.
- [17] Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(23):2123-2131.
- [18] 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.
- [19] Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(20):1929-1939.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Parmar MK, Ledermann JA, 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.
- [23] Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin [J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(3):389-393.
- [24] Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5):1570-1575.
- [25] Zivanovic O, Chi DS, Zhou Q, et al. Secondary Cytoreduction and Carboplatin Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An MSK

- Team Ovary Phase II Study[J].*J Clin Oncol*, 2021, 39(23): 2594-2604.
- [26] Classe JM, Meeus P, Leblanc E, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in platinum-sensitive relapsed epithelial ovarian cancer: The CHIPOR randomized phase III trial[J].*J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl):5510.
- [27] 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.
- [28] Pignata S, Lorusso D, Joly F, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial[J].*Lancet Oncol*, 2021, 22(2):267-276.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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, 40(22):2436-2446.
- [38] Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, et al. LBA33 Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase III b OReO/ENGOT Ov-38 trial [J].*Ann Oncol*, 2021, 32:S1308-S1309.
- [39] 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.
- [40] Liu JF, Herold C, Gray KP, et al. Assessment of Combined Nivolumab and Bevacizumab in Relapsed Ovarian Cancer: A Phase 2 Clinical Trial [J].*JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1731-1738.
- [41] Zsiros E, Lynam S, Attwood KM, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial [J].*JAMA Oncol*, 2021, 7(1):78-85.
- [42] Banerjee S, Imbimbo M, Roxburgh P, et al. 529MO Phase II study of olaparib plus durvalumab with or without bevacizumab (MEDIOLA): final analysis of overall survival in patients with non-germline *BRCA*-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer [J].*Ann Oncol*, 2022, 33:S788-S789.
- [43] Penson 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗(MDT)专业委员会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 妇科恶性肿瘤多学科诊疗中国专家共识(2022年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(8):747-756. (2023-07-28收稿)