

《中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2019)》解读*

宋亮 王丹青

(四川大学华西第二医院妇科肿瘤放疗科·出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610066)

【摘要】 《中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2019)》(简称《共识》)自 2019 年发表以来,在业内引起广泛的反响,受到高度关注,此《共识》由中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会组织 30 余位妇科肿瘤专家经过多轮讨论修订而成,是国内第一个关于卵巢上皮性癌维持治疗的专家共识。本文对《共识》的重点内容进行梳理和解读,结合临床阐述卵巢上皮性癌维持治疗的相关问题,以期更好地指导临床医师应用。

【关键词】 卵巢癌;维持治疗;专家共识;解读

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.05.006

Comnterpretation of China expert consensus on maintenance therapy of epithelial ovarian cancer (2019)

SONG Liang, WANG Danqing

(Department of Gynecological Tumor Chemoradiotherapy, West China Second University Hospital, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children of Sichuan University, Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610066, China)

【Abstract】 Since its publication in 2019, China's consensus on the maintenance and treatment of ovarian epithelial cancer (2019) (referred to as the consensus) has aroused wide repercussions in the industry and attracted great attention. The consensus was formed by more than 30 gynecological oncologists organized by the gynecological oncology professional committee of China Anti Cancer Association after several rounds of discussion and revision. It is the first domestic consensus on the maintenance and treatment of ovarian epithelial cancer Expert consensus. This article combs and interprets the key contents of the consensus, and expounds the relevant issues of the maintenance treatment of epithelial ovarian cancer in combination with the clinical practice, so as to better guide the clinicians in the application.

【Key words】 Ovarian cancer; Maintenance therapy; Expert consensus; Interpretation

卵巢癌是妇科常见的三大恶性肿瘤之一,发病率居妇科恶性肿瘤第 3 位,死亡率却高居妇科肿瘤首位。上皮性卵巢癌是妇科肿瘤界公认的难治性肿瘤,

初次治疗原则是手术和铂类为基础的联合化疗。即使经过积极地治疗,超过 3/4 的晚期患者将会在 2~3 年内复发而需要进一步的治疗。目前明确与生存率 (Overall Survival, OS) 相关的高危因素包括:手术残留肿瘤体积、病理组织类型、CA125 水平、血小板增多、基因突变状态及铂类为基础化疗后首次复发间隔时间。而首次复发间隔时间是预测 OS 的重要指标。

基金项目:四川省科技厅项目(2016FZ0081);四川省学术和技术带头人培养支持经费项目(川人社办发[2016]183-29)

执行编委简介:王丹青,主任医师,硕士生导师,四川省科技厅学术技术带头人及卫生计生委学术技术带头人后备人员,美国约翰霍普金斯大学访问学者,从事妇科肿瘤临床、教学和科研工作 27 年。发表学术论文 60 多篇,专利 3 项。现任四川省预防医学会妇科肿瘤预防与控制分会常务委员及秘书长、四川省抗癌协会第一届肿瘤疼痛学专业委员会常务委员、四川省肿瘤学会妇科肿瘤专业委员会第一届委员会常务委员、四川省老年医学会第一届女性生殖健康专委会常务委员、世界中联肿瘤外治法专业委员会第二届理事会常务理事及多个学会委员;成都医学会医疗鉴定专家、肿瘤评论特聘专家、《西部医学》审稿专家及四川省健康科普专家。E-mail: danqingwang@163

卵巢癌患者复发后,需要进一步治疗。除手术外,化疗在复发性卵巢癌中起着举足轻重的作用。化疗方案的选择依赖于患者的无铂间歇,若无铂间歇大于 6 个月,则为铂敏感复发,优先选择铂类为基础的化疗方案;如小于 6 个月,为铂耐药性复发,则以非铂类化疗为主。由于上皮性卵巢癌的高复发性,初次复发的患者经过治疗后后续会再次复发,初次复发到再

次复发的无化疗间期也同样是预后的重要因素。

为延长无铂间期或无化疗间期,提出了化疗后维持治疗的概念,它改变了晚期上皮性卵巢癌的传统治疗模式,即化疗缓解后随访观察,复发后再治疗的模式;为卵巢癌患者提出了新的治疗方式,即化疗缓解后给予维持治疗的全程化管理模式^[1]。随着维持治疗大量临床试验研究结果的发布,在上皮性卵巢癌患者中的作用也逐渐达成共识,国外的多个指南与共识推荐了上皮性卵巢癌的维持治疗方案。中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会 2019 年 6 月发布了我国的卵巢上皮性癌维持治疗专家共识^[2],以指导中国卵巢癌患者维持治疗的临床实践。

1 维持治疗的概念和一般性原则

维持治疗指卵巢癌在完成充分减瘤手术和化疗周期数,肿瘤得到最大程度缓解后,再延长治疗,使患者保持获益的治疗方法^[2]。此处卵巢癌的概念包括了卵巢上皮性癌、输卵管癌和原发性腹膜癌。肿瘤得到最大程度缓解包括完全缓解(complete response, CR)或者部分缓解(partial response, PR)或者疾病稳定(stable disease, SD)。维持治疗的要求:尽量延长

患者无症状期或生存获益,提高生活质量,减少毒副反应到最低,同时兼顾成本效益比。简而言之,维持治疗的基本要求:有效、不良反应可控、可管理^[2]。

2 维持治疗方案选择

关于卵巢癌维持治疗的探索一直没有停止过,随着大量临床试验数据的揭晓以及 meta 分析结果,一度进入临床指南的维持治疗药物如:紫杉醇单药维持治疗也退出了历史舞台。这是因为紫杉醇单药维持治疗,仅稍微延长无进展生存期(progression-free survival, PFS),而无 OS 获益,同时 3、4 级不良反应明显增加;因此,不再推荐使用紫杉醇或其他化疗药物用于卵巢癌维持治疗^[3-4]。目前指南和共识推荐用于维持治疗的方案包括抗血管生成类和 PARP 抑制剂。

2.1 抗血管生成类药物

2.1.1 贝伐珠单抗 贝伐珠单抗是一种抗肿瘤血管生成的靶向药物,多项研究评估了在维持治疗的疗效。贝伐珠单抗在卵巢癌一线维持和复发后维持治疗的临床研究,见表 1。

表 1 贝伐珠单抗在卵巢癌维持治疗的研究

Table 1 Study of bevacizumab in the maintenance treatment of ovarian cancer

维持治疗	临床研究	研究药物	中位 PFS (月)	PFS HR, P	OS(月)	OS HR, P
一线维持治疗	GOG 218 ^[5]	卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗;贝伐维持	14.1	0.72, P<0.001	39.7	NS
		卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗	11.2	0.90, P=0.16	38.7	NS
		卡铂+紫杉醇	10.3	—	39.3	—
铂敏感复发维持治疗	ICON7 ^[6]	卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗;贝伐维持	24.1 (18.1) ^①	0.87, P=0.04	45.5(39.3) ^①	P=0.85, NS (P=0.03) ^①
		卡铂+紫杉醇	22.4(14.5) ^①	—	44.6(34.5) ^①	0.829
铂敏感复发维持治疗	GOG-213 ^[7]	卡铂+紫杉醇	10.4	0.628, P<0.0001	37.3	P=0.056 0.952
		卡铂+紫杉醇+贝伐	13.8		42.2	
	OCEANS ^[8]	卡铂+吉西他滨	8.4	0.48, P<0.0001	32.9	P=0.65
卡铂+吉西他滨+贝伐	12.4	33.6				
铂耐药复发维持治疗	AURELIA ^[9]	单药化疗	3.4	0.48, P<0.001	13.3	0.85, P<0.174

注:①高危患者;Ⅲ期末满意缩瘤或Ⅳ期患者;NS:no significance

GOG 218 研究显示贝伐珠单抗维持治疗使患者的 PFS 延长了 4 月,但 OS 无明显获益,其生活质量无明显差异,仅在贝伐珠单抗组高血压的不良事件更为明显。在 ICON7 研究中,贝伐珠单抗带来了 PFS 约 2 月的延长(24.1 vs 22.4, P=0.04),亚组分析显示高危患者(Ⅲ期末满意缩瘤或Ⅳ期患者)PFS 获益更明显(18.1 月 vs 14.5 月, P=0.002),在高危患者中也同样观察到了 OS 获益(39.3 月 vs 34.5 月, P=0.03)。GOG 213 是贝伐珠单抗在铂敏感复发卵巢癌维持治疗中的研究^[9],结果显示贝伐珠单抗带来了 PFS 3.4 个月的获益,客观反应率(objective response

rate, ORR)(78% VS 59%)增加, OS 获益 4.9 月,但没有达到统计学差异(P=0.056)。OCEANS 研究是另一项铂敏感复发卵巢癌维持治疗的研究,贝伐珠单抗带来了 PFS 4 个月的获益,但 OS 却没有获益。AURELIA 研究是铂耐药复发卵巢癌维持治疗的研究,获得了 3.3 个月的 PFS 获益,而 OS 没有获益。

根据上述研究结果,贝伐珠单抗用于卵巢癌的维持治疗绝大多数研究只能带来 PFS 3~4 个月的获益, OS 尚无获益,因此选择尚需权衡利弊。中国专家共识建议^[2]:①贝伐珠单抗一线维持治疗用于上皮性卵巢癌的高危患者:FIGO Ⅲ、Ⅳ期,初始治疗时联合

应用了含贝伐珠单抗化疗方案,达到 CR、PR 或 SD 的患者;特别是不满意缩瘤术或者合并腹水的晚期卵巢癌患者。推荐剂量:7.5 mg/kg ivgtt × 12 周期,或 15.0 mg/kg ivgtt × 16 周期,q3w。②二线维持治疗适用于复发后使用了化疗联合贝伐珠单抗方案,且达到 PR 或 CR 的患者。推荐剂量:15.0mg/kg ivgtt q3w;铂耐药复发患者 10 mg/kg ivgtt q2w,持续至疾病进展或出现不可耐受的毒副反应。③对于铂耐药患者,尚无贝伐珠单抗用于三线或之后维持治疗的证据。刚出版的 2020 年 NCCNV1 版指南更新:对既往使用过贝伐珠单抗的患者,删除 SO 后继续使用贝伐珠单抗维持治疗;既往使用过贝伐珠单抗达到 CR/PR 的患者,不推荐 BRCA 突变患者继续使用贝伐珠单抗维持治疗,BRCA 野生型或未知患者可考虑使用贝伐珠单抗维持治疗^[10]。

2.1.2 帕唑帕尼 帕唑帕尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂。靶向作用于血管内皮生长因子受体(VEGFR-1,-2,-3)、血小板源性生长因子受体(PDGFR-a,-b)和干细胞因子受体(c-kit),是一种新型口服抗血管生成药物。用于维持治疗的 AGO-OVAR16^[11] 研究发现,当卵巢癌 II-IV 期患者,初始治疗未使用贝伐珠单抗,化疗后达到完全缓解后使用帕唑帕尼单药维持治疗,与安慰剂相比,PFS 提高 5.6 个月($P=0.0021$),但 OS 无差异。亚组分析显示:对东亚人群^[12],帕唑帕尼维持治疗反而显示出不利影响($HR1.71; P<0.047$),因此本共识没有把帕唑帕尼推荐作为中国上皮性卵巢癌患者的维持治疗。

2.2 PARP 抑制剂(PARP inhibitor,PARPi)

2.2.1 PARPi 近年来卵巢癌治疗上最为耀眼的药物当属 PARPi。PARPi 作用机理如下:PARP 是修复 DNA 单链损伤的关键酶,PARPi 选择性抑制 PARP 酶,从而导致 DNA 单链损伤不能修复;未修复的 DNA 单链损伤,在进行 DNA 复制时会形成 DNA 双链断裂,双链 DNA 断裂需同源重组修复,存在同源重组缺陷(如 BRCAm)肿瘤细胞无法有效修复双链断裂,最终导致基因组不稳定而凋亡,癌细胞死亡,即协同致死原理^[13]。PARPi 治疗卵巢癌的有效性首先在复发卵巢癌患者的临床试验中得到证实,随之,便有了里程碑意义的 PARPi 用于铂敏感复发卵巢癌患者维持治疗的临床研究。Study 19^[14-15] 是奥拉帕利在铂敏感复发患者的 II 期回顾性临床研究,结果显示,BRCA 突变患者(BRCAm)使用奥拉帕利后能够产生明显获益,BRCAm 者与不携带突变患者(BRCAwt)相比,对奥拉帕利的反应率更高,与安慰剂组比较,BRCAm 者能够延长 PFS 6.9 个月。study19 是目前

为止 PARPi 在卵巢癌的研究中,观察、随访时间最长的研究,目前报道 11% 患者治疗超过 6 年没有发生疾病进展,且这部分获益患者不仅包括 BRCAm 组,同时还包括 BRCAwt 患者,说明了奥拉帕利维持治疗能够为患者带来获益并不局限于 BRCAm 人群中。在取得了令人鼓舞的结果后,奥拉帕利随之在铂敏感复发患者中进行了 III 期临床试验 SOLO2 研究,同样得到了明显的获益(BRCAm 患者:PFS 30.2 月 vs 5.5 月,HR=0.25, $P<0.0001$)^[16]。随后,尼拉帕利的 III 期临床试验 NOVA 研究(PFS 在 BRCAm 患者:21 月 vs 5.5 月,HR=0.27, $P<0.001$);BRCAwt/HRDpos 患者:12.9 月 vs 3.8 月,HR=0.38, $P<0.001$;BRCAwt 患者:9.3 月 vs 3.9 月,HR=0.45, $P<0.001$)^[17];鲁卡帕利的 III 期临床试验 ARIEL 3 研究(PFS 在 BRCAm 患者:26.8 月 vs 5.4 月,HR=0.2, $P<0.0001$);BRCA 基因野生型/杂合性丢失(loss of heterozygosity,LOH)即 BRCAwt/LOH^{high} 患者:11.1 月 vs 5.6 月,HR=0.55, $P=0.0135$;BRCAwt/LOH^{low} 患者:8.2 月 vs 5.3 月,HR=0.47, $P=0.0003$)^[18],均证实了 PARPi 用于铂敏感复发上皮性卵巢癌患者的维持治疗的有效性。因此,PARPi(奥拉帕利、尼拉帕利、鲁卡帕利)被 NCCN 指南 2018 年第二版推荐为上皮性卵巢癌铂敏感复发患者的维持治疗药物选择。

PARPi 在铂敏感复发卵巢癌患者维持治疗取得满意疗效后,也随之进入一线维持治疗的临床研究。SOLO1^[19] 研究是奥拉帕利一线维持治疗的前瞻性 III 期临床试验,纳入了 391 名有体系或胚系 BRCA 突变的受试者,2:1 随机分配到奥拉帕利组和安慰剂组,3 年无进展或死亡患者比例为 60.4%,而对照组为 26.9%;中位随访 41 个月,奥拉帕利组没有达到中位 PFS,而安慰剂组中位 PFS 为 13.8 个月,也就是说,与安慰剂相比,奥拉帕利组显著延长 PFS 至少 27.3 个月。奥拉帕利组 3~4 级毒性反应为 21%,安慰剂组为 12%,贫血是最常见的毒性反应。由于 SOLO1 研究的良好结果,2019 年 NCCN 指南将奥拉帕利推荐为胚系(1 类证据)或体系 BRCA 突变(2A 类证据)卵巢癌的一线维持治疗。2020 年 NCCNV1 版指南更新:对胚/体系 BRCA 突变患者,当既往未使用过贝伐珠单抗,奥拉帕利维持治疗作为 1 类证据推荐;如果既往使用过贝伐珠单抗,作为 2A 类证据推荐^[10]。

根据目前的临床试验数据,共识推荐 PARPi 维持治疗分为两种情况:①复发后维持,用于铂敏感复发的上皮性卵巢癌患者,在含铂方案化疗后达到 CR 或 PR,可使用 PARPi 维持治疗(如奥拉帕尼、尼拉帕尼

和鲁卡帕尼)。②一线治疗后维持,用于初始治疗的 FIGO II-IV 期上皮性卵巢癌患者,在含铂方案化疗后达到 CR 或 PR 后,对于携带胚系或体系 BRCA 阳性患者可应用 PARPi(如奥拉帕尼)维持治疗^[2]。关于一线维持治疗,2019 年 ESMO 会议上,报道了 2 个重磅的研究进展,尼拉帕利的 III 期临床研究 PRIMA^[20] 研究、奥拉帕利联合贝伐珠单抗的 PAOLA1/ENGOT-OV25^[21] 研究。PRIMA 研究显示尼拉帕利对卵巢癌一线维持治疗患者,BRCA 突变、HRD 阳性以及 HRD 阴性的所有患者都有获益。而 PAOLA1 研究显示对 BRCA 突变或者 HRD 阳性的患者有获益,HRD 阴性的患者没有获益。2020 年 NCCN V1 版指南更新:不论 BRCA 基因的状态,推荐及拉帕利作为晚期卵巢癌的一线维持治疗选择;对既往使用过贝伐珠单抗的患者,新增贝伐珠单抗联合奥拉帕利用于一线维持治疗;II 期卵巢癌患者应用 PARPi 进行维持治疗数据有限^[10]。

2.2.2 PARPi 维持治疗时机、持续时间及用法

PARPi 维持治疗开始时机,建议初治患者在一线化疗至少 6 个疗程后,复发患者在二线化疗至少 4 个疗程后,评估疗效达到 CR 或 PR,患者体能状态恢复后可进行 PARPi 维持治疗,尽可能在化疗结束后 8 周内开始实施,特别是复发患者。如化疗未达到 CR/PR,仅为 SD 时,后续用 PARPi 维持治疗尚缺乏证据^[2]。PARPi 维持治疗的持续时间,对于铂敏感复发后维持治疗建议持续到肿瘤复发或出现不能耐受的毒副反应为止;而对于一线治疗后维持治疗,建议维持 2 年,2 年后的一线维持治疗是否获益,目前没有更充分的证据证实。而对于铂耐药复发患者,是否适合进行 PARPi 的维持治疗,目前证据不足,有待进一步研究^[2]。

PARP 抑制剂用药方案推荐:奥拉帕利 300mg bid,尼拉帕利 300mg qd,或 200mg qd(体重 < 77kg 或血小板 < $150 \times 10^9/L$),鲁卡帕利 600mg bid;均为口服用药,建议尽量每日定时服药。

3 维持治疗方案选择考虑因素

对既往使用过贝伐珠单抗联合化疗的患者,可使用贝伐珠单抗或者 PARPi 维持治疗。对既往未使用过贝伐珠单抗的患者,则选择 PARPi 维持治疗。

卵巢癌患者一旦病理确诊,建议进行基因检测,包括 BRCA 基因、HRD 相关基因、错配修复基因或微卫星不稳定状态。基因检测可以为 PARPi 的应用提供最佳的获益人群。

综合多项临床试验研究数据,得到维持治疗的最佳人群。贝伐珠单抗的优势人群:①缩瘤术后病灶残

留大的 III、IV 期患者。②接受新辅助化疗的患者。③复发并快速进展,伴腹水,需要快速缓解的患者。这类优势人群在使用化疗+贝伐珠单抗治疗效果显著,缓解后可继续使用贝伐珠单抗维持。PARPi 的优势人群:①体系或胚系 BRCA 突变患者。②BRCA 突变状态未知的高级别浆液性或高级别子宫内膜样腺癌患者。③铂类敏感复发且铂类再治疗后缓解,且患者为体系或胚系 BRCA 突变。这类优势人群使用 PARPi 维持治疗获益显著,建议首选 PARPi 维持治疗^[2]。

4 维持治疗不良反应的管理

贝伐珠单抗常见毒副反应为出血和高血压,严重毒副作用为肠穿孔,在临床应用时应严密监测血压,注意患者有无出血倾向,警惕肠穿孔,早发现、早处理。PARPi 常见毒副反应为疲乏、血液学毒性、口腔炎、呕吐、恶心、腹泻等消化道毒副反应及全身其他脏器受损,PARPi 的 III 期临床试验中均出现了因不良事件导致的停药(奥拉帕利 11%,尼拉帕利 14.7%,鲁卡帕利 13.4%),对于毒副作用的处理应按毒副反应分级进行管理^[22];建议 PARPi 维持治疗开始前全面评估,和患者充分沟通,告知药物的安全性特征,治疗中规范化监测,定期监测血常规,肝肾功能,特别是最初的 3 个月,当出现毒副反应的时候,应积极处理以及必要时药物剂量调整,确保疗效及安全性。

5 小结

PARPi 是近几年来卵巢癌治疗史上突飞猛进的进步,维持治疗的提出为卵巢癌患者带来了新的治疗策略。通过梳理和解读维持治疗的中国专家共识,让我们更清楚的掌握中国人群卵巢癌维持治疗的相关问题,通过筛选维持治疗的获益人群,治疗期间积极管理不良事件,对卵巢癌患者实行全程化、个体化管理,最终可使患者最大程度获益。

【参考文献】

- [1] National Comprehensive Cancer Network(NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer, Version 1. 2019. <https://www.nccn.org>.
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会,中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2019). 中国实用妇科与产科杂志[J], 2019, 35(6): 655-659.
- [3] MARKMAN M, LIU PY, WILCZYNSKI S, *et al.* Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(13): 2460-2465.
- [4] MARKMAN M, LIU PY, MOON J, *et al.* Impact on survival

- of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel; follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 114(2):195-198.
- [5] 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.
- [6] OZA AM, COOK AD, PFISTERER J, *et al.* Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 928-936.
- [7] 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.
- [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] PUJADE-LAURAIN 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.
- [10] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer, Version 1. 2020. <https://www.nccn.org>.
- [11] DU BOIS A, FLOQUET A, KIM JAE-WEON, *et al.* Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(30): 3374-3382.
- [12] KIM JW, MAHNER S, WU LY, *et al.* Pazopanib Maintenance Therapy in East Asian Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results From AGO-OVAR16 and an East Asian Study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(1): 2-10.
- [13] LORD CJ AND ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic [J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-1158.
- [14] 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
- [15] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 852-861.
- [16] PUJADE-LAURAIN 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.
- [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]. *The Lancet*, 2017, 390(10106): 1949-1961.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] RAY COQUARD, 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.
- [22] LAFARGUE CJ, DAL MOLIN GZ, SOOD AK, *et al.* Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 15-28.

(收稿日期: 2020-02-16; 修回日期: 2020-03-13; 编辑: 王小菊)