

专家共识

DOI: 10.19538/j.fk2020030113

中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2020)

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会

关键词: 卵巢上皮性癌; 维持治疗; 共识

Keywords: epithelial ovarian cancer; maintenance treatment; consensus

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

卵巢恶性肿瘤是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,中国卵巢癌新发病例为52 971例/年,且逐年增加,死亡达30 886例/年^[1]。近年来,随着靶向治疗药物的出现及相关临床研究结果的公布,已有临床研究证明,抗血管生成药物、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARP_i)等分子靶向药物用于卵巢癌患者的维持治疗,可达到延长无铂间期或无化疗间期,改善患者治疗效果的目的。

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会(CGCS)于2019年6月发布了中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2019)^[2]。随着卵巢癌分子靶向在维持治疗领域开展的多项国际Ⅲ期临床研究数据的先后公布,本文对上版专家共识进行更新。

1 卵巢癌维持治疗的定义

维持治疗是指卵巢癌经过完成既定的手术或化疗后达到最大限度临床缓解(完全或部分缓解)后,继续应用化学药物或靶向药物进行的治疗,治疗的目的是延缓复发,减少耐药,延长无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。维持治疗分为一线维持(初始治疗后)和二线维持(复发治疗后)^[2]。本共识中将卵巢上皮性癌、输卵管癌、原发性腹膜癌统称为卵巢癌。

2 基因检测在卵巢癌维持治疗中的作用

2.1 卵巢癌基因检测的临床意义 研究数据表明,约50%的卵巢上皮性癌存在同源重组修复缺陷(homologous recombination repair deficiency, HRD),即HRD阳性,包括BRCA1/2及其他同源重组修复基因(homologous recombination repair, HRR)损伤,HRR基因启动子甲基化以及其他

未知的同源重组修复通路基因损伤或缺失,HRD的发生与许多肿瘤治疗疗效机制相关^[3]。已知胚系BRCA1/2基因突变与家族遗传性卵巢癌/输卵管癌/腹膜癌(以下简称卵巢癌)和遗传性乳腺癌相关。与HRD阴性相比,存在HRD阳性的卵巢癌患者可更加获益于PARP抑制剂单药和双药联合维持治疗。因此,检测卵巢癌患者胚系或体细胞BRCA1/2基因突变及HRD状态,有助于制定个体化的卵巢癌治疗方案及获得相关遗传咨询意见。

2.2 BRCA1/2基因检测的方法和样本要求 BRCA1/2没有热点突变,目前主要采用二代测序(next-generation sequencing, NGS)方法进行检测。BRCA1/2基因突变分为胚系突变(germline mutation)和体细胞突变(somatic mutation)两种:胚系突变起源于生殖细胞,存在机体的每一个细胞中,胚系检测主要使用血液样本;体细胞突变仅存在肿瘤细胞中,需对肿瘤组织进行检测,一般使用手术获得的肿瘤组织样本,可同时获得胚系及体细胞突变信息。推荐初治卵巢癌患者在获得病理确诊后,进行BRCA1/2基因检测(需血液样本与组织样本相互验证以确定是否为胚系突变或体细胞突变),必要时行DNA错配修复基因的相关检测,以及微卫星稳定性检测。

2.3 HRD检测的方法和样本要求 HRD检测目前国内尚无统一标准,主要有两种途径:(1)HRR Gene Panel:通过检测关键HRR基因突变评估产生HRD的原因。(2)HRD Genomic Scar:通过检测基因组损伤的模式来鉴定HRD的结果。目前国际报道的卵巢癌PARP抑制剂治疗的相关研究主要选择使用HRD Genomic Scar法鉴定HRD,基本原理是基于HRD将以一种特定且可识别的方式标记(或损伤)基因组,造成基因组的不稳定性。检测方法是通过对NGS测序,分析肿瘤细胞内的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)位点,从而计算基因组不稳定状态的评分,这些指标包括:基因组杂合性丢失(Loss of heterozygosity, LOH)、端粒等位基因失衡(Telomeric allelic imbalance, TAI)和大片段迁移(Large-scale state transitions, LST)^[4-6]。HRD的算法较为复杂,目前在全球范围内,仅Myriad myChoice HRD和FoundationFocus TMCDx BRCA

通讯作者:周琦,重庆市肿瘤医院/重庆大学附属肿瘤医院,重庆400030,电子信箱:qizhou9128@163.com;吴小华,复旦大学附属肿瘤医院,上海200032,电子信箱:docwuxh@126.com;刘继红,中山大学附属肿瘤医院,广东广州510060,电子信箱:Liujiuh@mail.sysu.edu.cn;朱常青,浙江省肿瘤医院,浙江杭州310022,电子信箱:zjq-hz@126.com;李力,广西医科大学附属肿瘤医院,广西南宁530021,电子信箱:lili@gxmu.edu.cn

LOH 两个试剂盒在大型 III 期临床研究中得到应用与验证,国内相关产品正在研究中。HRD 的检测要求使用肿瘤组织样本。推荐初治卵巢癌患者在获得病理确诊后,在条件允许情况下评估 HRD 状态。

3 一线维持治疗

晚期卵巢癌患者经初始治疗(手术联合化疗)达到完全缓解(CR)后,有约 70% 会在 3 年内复发。为延长患者的无进展生存期,减少再程治疗带来的疾病负担,目前推荐初始治疗达到 CR 或部分缓解(PR)后进行维持治疗,即一线维持治疗。用于一线维持治疗推荐 PARP 抑制剂、抗血管生成药物和化疗药,而化疗药维持并没有显著提高患者的 PFS 和 OS,相关指南亦未有推荐,但在临床实践中仍然有使用。

3.1 抗血管生成药物 两项国际多中心 III 期随机研究(GOG 0218 和 ICON7)评估了贝伐珠单抗/卡铂/紫杉醇用于一线治疗后及一线维持治疗的疗效。综合两项研究结果,贝伐珠单抗维持治疗可使患者 PFS 延长 2~4 个月,且差异有统计学意义^[7-10]。鉴于贝伐珠单抗在这两项 III 期临床研究中均未在全部研究目标人群 OS 延长方面显示有统计学意义的差异,或者显著改善生存质量,美国国立综合癌症网络(NCCN)对贝伐珠单抗单药维持治疗的推荐是 2B 类(50%~85% 专家支持),同意贝伐珠单抗维持治疗,并认为是合适的;更加推荐在治疗中加用贝伐珠单抗的患者在化疗结束后行维持治疗^[11]。用法推荐:7.5mg/kg×12 个周期,或 15mg/kg×22 个周期,每 3 周 1 次。

3.2 PARP 抑制剂 近两年有多项 PARP 抑制剂用于晚期卵巢癌一线维持治疗的临床研究结果发布,如前面基因检测部分所述,国内有可及的(卵巢上皮性癌患者)肿瘤组织和(或)血液学样本进行 BRCA 基因检测,有较为严格的质控和验证,批准用于临床,目前国内尚无获批的 HRD 检测,基于临床检测可及性的考虑,可考虑为分类推荐晚期卵巢上皮性癌的维持治疗。

3.2.1 BRCA 突变明确时

3.2.1.1 BRCA 突变(包含 germline 和 somatic)的晚期卵巢上皮性癌维持治疗 SOLO-1 研究数据显示,一线含铂化疗有效(CR/PR),使用奥拉帕利进行单药维持治疗 2 年,中位随访 41 个月后,奥拉帕利维持治疗组的中位无进展生存期(mPFS)仍未达到,其发生进展/死亡事件的患者不到 50%,而安慰剂对照组 mPFS 为 13.8 个月,进展风险显著降低 70%($P < 0.001$)。证实了奥拉帕利单药维持治疗在晚期卵巢癌患者中维持治疗的显著获益^[12]。NCCN 指南已推荐对于 g/sBRCA 突变的 II~IV 期卵巢癌患者化疗 CR/PR 后行奥拉帕利进行维持治疗。

PRIMA 研究新诊断的晚期卵巢癌患者(包括复发风险较高的患者)接受一线铂类化疗后尼拉帕利治疗的疗效和安全性,证实尼拉帕利在所有人无论 BRCA 突变状态、

HRD 状态和高复发风险人群(含非 R0 减瘤术、间歇性肿瘤细胞减灭术患者)含铂化疗后有效的患者,单药一线维持治疗对比安慰剂均获益,其中 g/sBRCA 突变患者获益显著(mPFS 22.1 个月 vs. 10.9 个月,95%CI 0.27~0.62)^[13]。

3.2.1.2 非 BRCA 突变的晚期卵巢上皮性癌 PRIMA 研究结果显示,非 BRCA 突变/HRD 患者尼拉帕利一线维持治疗疗效获益(mPFS 19.6 个月 vs. 8.2 个月,95%CI 0.31~0.83)^[13]。

PAOLA-1 研究比较了奥拉帕利(2 年)+贝伐珠单抗(15 个月)维持治疗对比贝伐珠单抗单药维持治疗,显示联合治疗显著优于贝伐珠单抗单药(mPFS 18.9 个月 vs. 16.0 个月,95%CI 0.58~0.88)^[14]。

3.2.2 HRD 状态明确时 HRD 检测可同时获知 tBRCA 检测结果和 HRD 状态,根据 HRD 检测的结果可将患者分为 tBRCAm、tBRCAwt/HRD 阳性和 HRD 未知/阴性 3 种不同类型。

3.2.2.1 tBRCAwt/HRD 阳性晚期卵巢上皮性癌 PRIMA 研究,尼拉帕利单药维持治疗 3 年显著优于安慰剂维持(mPFS 19.6 个月 vs. 8.2 个月,95%CI 0.31~0.83)^[13]。PAOLA-1 研究,奥拉帕利+贝伐珠单抗维持治疗显著优于贝伐珠单抗单药维持(mPFS 28.1 个月 vs. 16.6 个月,95%CI 0.28~0.66)^[14]。这两项研究将 PARP 抑制剂一线维持治疗的获益人群从 BRCAm 扩大至 HRD 阳性。

3.2.2.2 HRD 阴性晚期卵巢上皮性癌 PRIMA 研究提示,针对 HRD 阴性即 HRP 患者,尼拉帕利 3 年维持治疗相比安慰剂有显著获益(mPFS 8.1 个月 vs. 5.4 个月,95%CI 0.49~0.94),PAOLA1 研究显示,与贝伐珠单抗维持治疗相比,奥拉帕利+贝伐珠单抗维持治疗在 HRD 阴性的患者中 mPFS 未见显著优势(16.9 个月 vs. 16.0 个月,95%CI 0.72~1.17)^[13]。

3.3 化疗药维持 既往两项发表于 JCO 的 III 期临床研究(SWOG 和 After-6 Protocol 1)探索了增加化疗周期进行维持治疗是否能使患者获益。该研究中 II B~IV 期卵巢癌患者在 6 个周期紫杉醇+铂一线化疗后,继续进行 6 个周期紫杉醇单药维持并未延长 CR 患者的 PFS 或 OS^[15]。SWOG 研究提示,在 III~IV 期卵巢癌患者结束了紫杉醇+铂一线化疗后,12 个周期紫杉醇单药维持治疗 PFS 显著优于 3 个周期紫杉醇单药维持(mPFS 28 个月 vs. 21 个月, $P=0.0035$),但 OS 差异无统计学意义^[16]。基于现有研究数据尚无充分证据支持增加化疗周期可使患者获益,目前 NCCN 尚未推荐增加紫杉醇单药化疗周期作为维持治疗,但在临床实践中仍然有使用。

一线维持治疗专家推荐:(1)推荐高质量肿瘤组织 BRCA 和 HRD 检测平台的建立,为卵巢癌精准靶向维持治疗做支撑。(2)仅有 BRCA 检测结果时,对 tBRCAm 患者,奥拉帕利单药 2 年维持治疗(NCCN:gBRCAm 患者 1 类推荐,sBRCAm 患者 2A 类推荐)、尼拉帕利单药 3 年维持治疗、奥

拉帕利+贝伐珠单抗维持治疗均可选择。(3)有HRD检测结果可参考时,对于tBRCAwt/HRD+晚期卵巢上皮性癌,推荐进行奥拉帕利(2年)+贝伐珠单抗(15个月)联合维持治疗,或尼拉帕利单药(3年)维持治疗;对于HRD未知/阴性晚期卵巢上皮性癌患者,可选择尼拉帕利单药或者贝伐珠单抗单药(NCCN:2A类推荐)维持治疗。

4 复发性卵巢癌的维持治疗

4.1 抗血管生成药物 GOG-0213试验评估了贝伐珠单抗对铂敏感复发性卵巢上皮性癌的疗效,该研究显示,标准PC化疗联合贝伐珠单抗并贝伐维持治疗,直至疾病进展,可以延长患者中位总生存期4.9个月。OCEANS研究中,对于铂敏感的复发性卵巢癌,吉西他滨联合卡铂+贝伐珠单抗维持治疗与吉西他滨联合卡铂+安慰剂的化疗方案,能延长中位PFS 4个月。

基于该两项研究,2019NCCN指南推荐贝伐珠单抗可用于铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗^[17-18]。基于AURELIA研究对于铂耐药复发者尚无贝伐珠单抗用于三线或之后作为维持治疗的证据。贝伐珠单抗二线维持治疗适用于化疗联合贝伐珠单抗治疗后达到PR或CR后继续贝伐珠单抗单药维持治疗,贝伐珠单抗二线维持治疗推荐剂量:15.0mg/kg,静脉滴注,每3周1次;铂耐药复发患者也可使用10.0mg/kg,静脉滴注,每2周1次,持续至疾病进展或不可耐受的毒性。

4.2 PARP抑制剂 目前Ⅲ期临床研究已经验证了几种PARP抑制剂可用于卵巢癌的维持治疗,包括奥拉帕利、尼拉帕利和鲁卡帕利,适用于铂敏感复发的卵巢癌患者,无论患者既往是否接受贝伐珠单抗治疗,当含铂化疗达到CR或PR,维持治疗直至疾病进展(影像学复发)或不可耐受的毒性^[19-24]。PARP抑制剂维持治疗时机随着含铂化疗线数增多,无铂治疗间期缩短,铂耐药的发生率增加,维持治疗中获益的可能性与获益程度逐渐降低。因此,推荐应在含铂方案一线化疗至少6个疗程后,二线化疗至少4个疗程后,评估疗效达到CR/PR,患者体能状态得以恢复后,尽可能在化疗结束后8周内进行PARP抑制剂维持治疗,建议尽早进行维持治疗。

铂敏感复发维持治疗专家推荐:(1)在以铂类为基础的化疗后达到CR或PR,推荐PARP抑制剂(奥拉帕利、尼拉帕利或瑞卡帕尼)维持治疗(NCCN:2A类推荐)。(2)在以铂类为基础的化疗后达到CR或PR,如果之前已与化疗联合贝伐珠单抗,推荐贝伐珠单抗维持治疗(NCCN:2A类推荐)。

5 维持治疗药物的不良反应及管理

靶向治疗期间应定期评估疗效与安全性,疗效评价包括:临床症状体征、生化指标(如CA125)、影像学评估等。需重视对患者支持治疗的管理,加强患者教育、定期随访,

如癌症相关疲劳、血液学毒性、黏膜炎/口腔炎、呼吸困难、恶心和呕吐等的管理。靶向治疗期间应定期监测血常规,观察贫血、血小板减少、消化不良、疲乏等不良反应。

5.1 常见毒副反应 PARP抑制剂维持治疗血液学毒性,主要表现为贫血、中性粒细胞减少及血小板减少,往往出现在治疗开始的早期,几个月后可恢复^[25]。

中国人群使用奥拉帕利不良事件数据与既往报道一致。上述不良反应事件主要发生在服药前2~3个月,处理后多可缓解,且随着用药时间的延长,不良反应发生逐渐减少。

此外,PARP抑制剂还可能导致继发血液系统肿瘤,有骨髓增生异常综合征(MDS)和急性髓系白血病(AML),但发生风险较低(0.5%~1.4%),一旦确诊,应立即停药^[26]。

贝伐珠单抗的主要毒副反应为出血、高血压、肠穿孔等,应密切关注和主动治疗不良事件,尤其是对于老年患者。

5.2 PARP抑制剂常见不良反应的处理

5.2.1 血液学毒性 血液学毒性事件是PARP抑制剂在临床应用常见的毒性事件之一,但不同PARP抑制剂的血液学毒性反应也不同。总体上,奥拉帕利耐受性较好,少数情况下会发生严重贫血等血液学毒性^[27]。SOLO2研究^[20]结果发现,奥拉帕利最常见的3/4级血液学毒性事件包括贫血(19%)、中性粒细胞减少(5%)、白细胞减少(2%)、血小板减少(1%),此外,还有1~2级低镁血症(14%)和血肌酐水平增加(11%)。

NOVA研究中,尼拉帕利300mg/d时,≥3级血液学毒性事件主要有血小板减少(33.8%)、贫血(25.3%)、中性粒细胞减少(19.6%),且大部分发生在治疗的前3个周期。当体重<77kg或血小板计数<150×10⁹/L时,药物减量至尼拉帕利300mg/d,血小板减少、贫血、中性粒细胞减少^[3]。

临床上,对于使用PARP抑制剂的患者要定期监测血液学毒性,对于发生血液学毒性的患者要适当地进行减量,同时监测其血液学指标。如果血液学毒性反应仍未得到解决,需要考虑暂时停药或永久性停止PARP抑制剂治疗。为了降低血液学毒性事件的发生风险,与其他药物联用时也要谨慎。不仅要考虑药物的使用顺序、剂量,还有考虑药物之间的相互作用。

推荐PARP抑制剂在最初12个月中,需要每月检测全血;同时,尼拉帕利在第1个月需要每周监测血小板计数。

5.2.2 消化系统毒性 除了血液学毒性反应外,PARP抑制剂在使用过程中还会出现一些消化系统不良反应,如恶心、呕吐、疲乏、腹泻、腹痛、消化不良、便秘、食欲降低等。且3种PARP抑制剂的所有级别及3~4级的恶心和呕吐发生率相似。

对于治疗过程中出现的消化系统毒性事件,临床医生应及时采取相应的管理措施。首先进行患者教育,让患者清楚了解不良反应是治疗过程中正常的现象,多数不良反

应较轻或可通过相应措施解决。对于症状严重者需要采取相应的措施进行管理,比如恶心和呕吐的患者,可以给予一些止吐药物,如5-HT₃拮抗剂、地塞米松、NK1RAs和奥氮平等^[28]。有些患者也可以考虑给予胃黏膜保护剂。此外,还要对患者进行定期监测,并根据情况确定是否进行减量或停药。对于减量或暂时停止治疗后毒性症状得到遏制的患者,可在临床医生的综合考虑下恢复治疗。

5.2.3 其他常见毒性及处理原则 PARP抑制剂治疗时发生率较高的其他毒性事件包括疲乏和头痛。首先,对于癌因性疲乏,要加强患者教育,这是有效管理疲乏的关键;其次要对疲乏的严重程度进行评估,轻度的患者可通过多休息和营养补充即可恢复,中至重度疲乏需要药物和非药物治疗进行干预,通常采取两种结合的方式。此外,无论患者主诉自身疲乏的严重程度如何,在治疗过程中以及治疗后都需要对患者进行监测,因为疲乏症状往往会持续数年。

5.3 减量和停药的发生情况及处理原则 PARP抑制剂在肿瘤治疗中无论是单药还是联合用药,均表现出令人满意的效果。但也会因为某些严重的不良反应而不得不减量或停药,这些对患者的治疗和预后都会产生不利的影响。

奥拉帕利因不良反应需要减量或停药时,可参考下述原则:奥拉帕利的起始剂量为600mg/d,每日2次,首次降低剂量时,可降至500mg/d,每日2次,如第1次减量后不良反应未得到明显改善,则可进一步降至400mg/d,每日2次。

对于伴有肾损伤的患者,奥拉帕利治疗时也需要剂量调整,轻度肾损伤[内生肌酐清除率(Ccr)为0.9~1.3 mL/s]无需调整剂量;对于中度肾损伤[肌酐清除率(CLcr)为0.5~0.8 mL/s]来说,奥拉帕利剂量降至200mg/次,每日2次;而对于重度肾损伤(CLcr≤0.5 mL/s)或终末期肾病,奥拉帕利的药代动力学尚未被评估。

尼拉帕利治疗过程中,因不良反应降低剂量的原则包括:首次减量可从300mg(200mg)/d减至200mg/d,如不良反应未得到明显改善,可继续减量至100mg/d,如果二次减量后不良反应仍未得到解决,需要停止治疗。尼拉帕利的剂量调整也可根据全血计数来进行:当血小板 $<100\times 10^9/L$ 时,首次暂停治疗最多28d,每周检测血细胞计数,直至血小板 $\geq 100\times 10^9/L$;如再次发生血小板 $<100\times 10^9/L$ 情况,重复上述原则;在中断治疗期间,28d内若血小板计数未恢复到可接受水平,或患者已经减量至100mg/d,则停止治疗。若患者的中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/L$ 或血红蛋白 $<80g/L$ 时,可选择暂停治疗。时间不超过28d,每周检测血细胞计数,直至中性粒细胞数恢复至 $\geq 1.5\times 10^9/L$ 或血红蛋白恢复至 $\geq 90g/L$ 。在中断治疗期间,28d内若中性粒细胞数和血红蛋白未恢复到可接受水平,或患者已经减量至100mg/d,则停止治疗。

中国卵巢上皮性癌维持治疗共识针对中国人群,基于现有国内外临床研究证据,为临床维持治疗提供依据,有

利于中晚期、复发性卵巢癌治疗与维持治疗的规范化,改善中国卵巢癌患者的诊治现状,提高中国中晚期和复发性卵巢癌患者无进展生存期、总生存期和生存质量。

执笔专家:周琦(重庆市肿瘤医院/重庆大学附属肿瘤医院);吴小华(复旦大学附属肿瘤医院);刘继红(中山大学附属肿瘤医院);朱笕青(浙江省肿瘤医院);李力(广西医科大学附属肿瘤医院)

参与编写专家:吴令英(中国医学科学院肿瘤医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);张师前(山东大学齐鲁医院);向阳(中国医学科学院北京协和医院);邹冬玲(重庆市肿瘤医院/重庆大学附属肿瘤医院)

其他参与编写专家(按姓氏首字母汉语拼音排序):白萍(中国医学科学院肿瘤医院);蔡红兵(武汉大学中南医院);高春英(吉林省肿瘤医院);高国兰(中国科学院大学深圳医院);高雨农(北京大学肿瘤医院);郭红燕(北京大学第三医院);郝敏(山西医科大学第二医院);黄鹤(中山大学附属肿瘤医院);黄奕(湖北省肿瘤医院);孔为民(首都医科大学北京妇产医院);李隆玉(江西省妇幼保健院);李宁(中国医学科学院肿瘤医院);李庆水(山东省肿瘤医院);李政(云南省肿瘤医院);刘开江(上海交通大学医学院附属仁济医院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);鹿欣(复旦大学附属妇产科医院);曲芄芄(天津市中心妇产科医院);盛修贵(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院);王冬(重庆市肿瘤医院/重庆大学附属肿瘤医院);王建六(北京大学人民医院);王静(湖南省肿瘤医院);王珂(天津医科大学肿瘤医院);王莉(河南省肿瘤医院);王淑珍(首都医科大学附属北京朝阳医院);魏丽春(空军军医大学西京医院);吴强(江苏省肿瘤医院);吴绪峰(湖北省妇幼保健院);谢榕(福建省肿瘤医院);谢幸(浙江大学医学院妇产科医院);阳志军(广西医科大学肿瘤医院);杨宏英(云南省肿瘤医院);尹如铁(四川大学华西第二医院);杨英捷(贵州省肿瘤医院);张国楠(四川省肿瘤医院)

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [2] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2019)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(6): 655-659.
- [3] Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, et al. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer[J]. Cancer discovery, 2015, 5(11): 1137-1154.
- [4] Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, et al. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers [J]. Breast Cancer Res,

- 2014, 16:211.
- [5] Jenner ZB, Sood AK, Coleman RL, et al. Evaluation of rucaparib and companion diagnostics in the PARP inhibitor landscape for recurrent ovarian cancer therapy [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(12):1439-1456.
- [6] O'Kane GM, Connor AA, Gallinger S, et al. Characterization, Detection, and Treatment Approaches for Homologous Recombination Deficiency in Cancer [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(12): 1121-1137.
- [7] Burger RA, Brady MF, Rhee J, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(1):21-26.
- [8] 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(24):2473-2483.
- [9] Hall M, Gourley C, McNeish I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(2):250-258.
- [10] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON 7): overall survival results of a phase 3 randomized trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8):928-936.
- [11] NCCN Guidelines Ovarian Cancer Version 1.2019.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Ray-Coquard IL, Pautier P, et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev [R]. LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain.
- [15] Sergio P, Giuseppe F, Angiolo G, et al. Phase III Trial of Observation Versus Six Courses of Paclitaxel in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer in Complete Response After Six Courses of Paclitaxel/Platinum-Based Chemotherapy: Final Results of the After-6 Protocol 1 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28):4642-4648.
- [16] 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.
- [17] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduc-
- tion in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):779-791.
- [18] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2039-2045.
- [19] Korkmaz T, Seber S, Basaran G. Review of the current role of targeted therapies as maintenance therapies in first and second line treatment of epithelial ovarian cancer; In the light of completed trials [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98:180-188.
- [20] 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.
- [21] Ledermann J, Harter P, Gourley C. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4):852-861.
- [22] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366:1382-1392.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Zhou JX, Feng LJ, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 13(11):3009-3017.
- [26] LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):e15-e28.
- [27] Munroe M, Kolesar J. Olaparib for the treatment of BRCA-mutated advanced ovarian cancer [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, 73(14):1037-1041.
- [28] Berger MJ, Ettinger DS, Aston J et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(7):883-893.

(2020-02-10收稿)