

# 晚期上皮性卵巢癌靶向治疗的研究进展

周芳<sup>1</sup>,张英丽<sup>2</sup>,朱滔<sup>2</sup>,吴诗妍<sup>1</sup>,潘婷<sup>1</sup>,张平<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院,浙江杭州 310053;2. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院),中国科学院基础医学与肿瘤研究所,浙江杭州 310022)

**摘要:**上皮性卵巢癌目前治疗以手术联合化疗为主,但随着疾病的进展大多数患者不可避免会复发。近年来,靶向治疗在晚期上皮性卵巢癌的多线治疗中取得了突破性进展,多项研究提示以多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂和抗血管生成药物为主的靶向药物用于维持治疗能显著性延缓复发并改善患者的生存预后,此外,用于多线治疗后复发患者的单药治疗也初显疗效。虽然免疫检查点抑制剂单药治疗效果有限,但联合其他靶向或化疗药物可不同程度提高免疫活性。全文主要针对晚期上皮性卵巢癌靶向治疗和免疫治疗的研究进展进行综述。**关键词:**上皮性卵巢癌;靶向治疗;多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂;贝伐单抗;免疫检查点抑制剂

中图分类号:R737.31 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2021)01-0015-07  
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.01.B004

## Research Progress on Targeted Therapy of Advanced Epithelial Ovarian Cancer

ZHOU Fang<sup>1</sup>,ZHANG Ying-li<sup>2</sup>,ZHU Tao<sup>2</sup>,WU Shi-yan<sup>1</sup>,PAN Ting<sup>1</sup>,ZHANG Ping<sup>2</sup>

(1. School of the Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** Epithelial ovarian cancer (EOC) is a serious threat to the health of women. Currently, surgery combined with chemotherapy is the main treatment, however, as the disease progresses, it is inevitably to relapse for most patients. In recent years, targeted therapies have made breakthroughs in the multi-line treatment of advanced EOC. Several studies have shown that targeted drugs including poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors and anti-angiogenesis agents that used for maintenance therapy can significantly delay relapse and improve the survival of patients. In addition, single-agent therapy for patients with relapse after multi-line therapy also shows initial efficacy. Although the efficacy of immune checkpoint inhibitor monotherapy is limited, the combination with other targeted or chemotherapeutic drugs can improve immune activity. This article reviews the research progress of targeted therapy and immunotherapy for advanced EOC, and explores the most precise targeted therapy for patients.

**Subject words:** epithelial ovarian cancer; targeted therapy; poly ADP-ribose polymerase inhibitors; bevacizumab; immune checkpoint inhibitors

上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 的治疗目前仍然是手术联合化疗,大多数患者可达到缓解,但约 70% 患者会在 3 年内复发,中位无进展生存期 (median progress free survival, mPFS) 仅有 12~18 个月<sup>[1]</sup>。因此,探索新的治疗策略以提高临床

疗效延缓复发至关重要。近年来,靶向治疗被陆续批准用于上皮性卵巢癌的各线治疗,包括多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂、抗血管生成药物以及免疫治疗等,进而改变了上皮性卵巢癌的治疗模式。

**基金项目:**浙江省公益技术应用研究项目(LGF21H160008);浙江省中医药重点研究项目(2021ZZ007);浙江省教育厅一般科研项目(Y202044441)

**通信作者:**张平,主任,主任医师,学士;中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)妇瘤外科,浙江省杭州市拱墅区半山道路 1 号(310022);E-mail:zhangping@zjcc.org.cn

收稿日期:2020-07-21;修回日期:2020-10-22

## 1 抗血管生长药物

贝伐单抗是一种人造的抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的单克隆

抗体,是首个被批准用于治疗上皮性卵巢癌的靶向药物。VEGF和VEGF受体在上皮性卵巢癌细胞中的过量表达与恶性腹水的形成及肿瘤进展相关<sup>[2]</sup>。多项研究证实贝伐单抗可有效延缓复发,且不良反应可耐受。

GOG-0218、ICON7是评估贝伐单抗一线治疗上皮性卵巢癌疗效的两项Ⅲ期研究,最早开始改变上皮性卵巢癌的治疗模式。2011年发表的GOG-0218研究纳入1873例上皮性卵巢癌患者随机分配至A组(化疗联合安慰剂2~6个周期,安慰剂维持治疗7~22个周期)、B组(化疗联合贝伐单抗2~6个周期+安慰剂维持7~22个周期)及C组(化疗联合贝伐单抗2~6个周期,贝伐单抗维持治疗7~22个周期),三组mPFS分别为10.3、11.2和14.1个月,与对照组(A组)相比,C组PFS获益显著( $P<0.001$ ),B组PFS获益无统计学意义( $P=0.16$ ),这意味贝伐单抗联合化疗后需继续维持治疗才能延缓疾病进展<sup>[3]</sup>。2011年的ICON-7研究共纳入1528例患者随机分至标准化疗组和联合贝伐单抗组,两组mPFS分别为22.4个月和24.1个月( $P=0.04$ ),且在疾病进展高风险的患者(FIGO分期Ⅲ/Ⅳ期术后残留灶大于1.0cm)中更为明显(10.5m vs 16.0m,  $P<0.001$ )<sup>[4]</sup>,表明肿瘤负荷大的患者可能是贝伐单抗一线治疗的获益人群,但仍需更多的前瞻性研究证实。

OCEANSⅢ期研究纳入484例铂敏感型复发性卵巢癌(platinum-sensitive recurrent ovarian cancer, PSROC)随机分配至化疗组(吉西他滨联合卡铂)和联合贝伐单抗组,两组mPFS分别为8.4个月和12.4个月( $P<0.001$ ),中位总生存期(median overall survival, mOS)分别为32.9个月和33.6个月<sup>[5]</sup>。GOG-0213Ⅲ期研究纳入了674例PSROC患者随机分配至化疗组(紫杉醇联合卡铂)和联合贝伐单抗组,两组mOS分别为37.3个月和42.2个月( $P=0.056$ ),结果虽无统计学意义,但近5个月的生存改善优于OCEANS研究结果<sup>[6]</sup>。因此,是否可以认为紫杉醇联合卡铂方案优于吉西他滨联合卡铂方案,探讨最佳联合化疗方案(吉西他滨联合卡铂 vs 脂质体阿霉素联合卡铂)的研究AGO-OVAR2.21(NCT01837251)正在进行中。AURELIAⅢ期研究共纳入361例铂耐药型复发性卵巢癌(platinum-resistant recurrent ovarian cancer, PRROC)患者被随机分配到单药化疗组

(紫杉醇周疗/脂质体阿霉素/托泊替康)和贝伐单抗组,两组mPFS分别为3.4个月和6.7个月( $P<0.001$ )<sup>[7]</sup>。

目前,研究证实贝伐单抗治疗初治和复发上皮性卵巢癌的显著疗效,但治疗相关的毒副作用也不容忽视,包括高血压(5%~18%)、蛋白尿(0.7%~7%)、肠穿孔(0.3%~3%)、出血(0.4%~7%)、疲劳(8%)等<sup>[3-7]</sup>。其他VEGF/VEGFR途径的靶向药物,包括酪氨酸激酶受体抑制剂如西地尼布、尼达尼布、帕唑帕尼等,以及Ang-Tie信号通路阻断剂Trebananib均表现出不同程度的PFS获益,但由于药物不良反应较贝伐单抗严重,故未被常规使用<sup>[8-10]</sup>。

## 2 PPAR 抑制剂

PARP是修复DNA单链损伤的关键酶,当PARP抑制剂选择性抑制PARP介导的DNA单链损伤修复途径时,未修复的DNA单链将转化为DNA双链断裂,此时需要同源重组或非同源末端修复两种途径进行修复。乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)1/2编码的BRCA蛋白是同源重组途径中的关键蛋白之一,该基因突变的细胞会启用极端的非同源末端修复途径,从而导致细胞死亡。PARP抑制剂可通过这种“协同致死”机制对BRCA突变的上皮性卵巢癌发挥精准的抗癌作用<sup>[11]</sup>。目前PARP抑制剂主要包括奥拉帕利、卢卡帕利和尼拉帕利。

### 2.1 奥拉帕利

奥拉帕利是首个被批准治疗上皮性卵巢癌的PARP抑制剂,其研究结果正式改变了其治疗模式,包括用于初治和复发的维持治疗以及多线治疗后复发的单药治疗。

2018年发表的SOLO1Ⅲ期研究中391例BRCA突变上皮性卵巢癌患者按1:1随机接受奥拉帕利和安慰剂进行一线维持治疗,结果提示奥拉帕利组mPFS比安慰剂组延长约36个月,3年内疾病进展及死亡率分别为60%和27%( $P<0.001$ )<sup>[12]</sup>,基于该项研究,奥拉帕利被批准用于BRCA突变上皮性卵巢癌一线维持治疗。PAOLA-1Ⅲ期研究共纳入806例上皮性卵巢癌患者(一线含铂化疗且至少3个周期

联合贝伐单抗)随机分配至联合维持治疗组和安慰剂组,两组 mPFS 分别为 22.1 个月和 16.6 个月( $P<0.0001$ )<sup>[13]</sup>,基于该项研究结果,2020 年美国国立综合癌症网络公布的指南中推荐一线含铂化疗时联合贝伐单抗的 BRCA 突变的上皮性卵巢癌患者可使用奥拉帕利联合贝伐单抗进行一线维持治疗。

对于 PSROC,使用奥拉帕利维持治疗效果同样显著。Study19 II 期研究共纳入 265 例 PSROC 患者随机接受奥拉帕利维持治疗和安慰剂维持治疗,两组 mPFS 分别为 8.4 个月和 4.8 个月( $P<0.001$ ),mOS 分别为 29.8 个月和 27.8 个月( $P=0.02$ ),其结果且在 BRCA1/2 突变人群中获益更显著 (mPFS:11.2m vs 4.3m, $P<0.0001$ ;mOS:34.9m vs 30.2m, $P=0.02$ )<sup>[14-15]</sup>。SOLO2 III 研究共纳入 295 例 BRCA 突变 PSROC 患者,按 2:1 随机接受奥拉帕利和安慰剂维持治疗,两组 mPFS 分别为 19.1 个月和 5.5 个月 ( $P<0.001$ ),mOS 分别为 51.7 个月和 38.8 个月( $P=0.0537$ )<sup>[16]</sup>,与 Study19 结果比较,该项研究 PFS 约长了 10 个月,这可能与 SOLO2 研究仅纳入 BRCA 突变的患者相关。基于这两项研究,2017 年奥拉帕利获批用于复发性上皮性卵巢癌的维持治疗。Study4 II 研究共纳入 90 例 PSROC 患者,随机分配至奥拉帕利组单药组和联合西地尼布(抗 VEGFR 药物)组,两组 mPFS 分别为 9.0 个月和 17.7 个月( $P=0.005$ ),在 BRCA 野生型的患者中更为显著(5.7m vs 16.5m, $P=0.008$ )<sup>[17]</sup>,该研究提示,对于 BRCA 野生型的患者,奥拉帕利联合西地尼布治疗存在 PFS 获益,这在上述 PAOLA-1 研究中得到验证。

多线治疗后复发性上皮性卵巢癌的治疗仍然是目前亟待解决的难点。SOLO3 III 期研究共纳入 266 例 BRCA 突变 PSROC 患者随机接受奥拉帕利或非铂化疗治疗,两组的客观缓解率(objective response rate,ORR)分别为 72%和 51%( $P=0.002$ )<sup>[18]</sup>。CLIO II 期研究共纳入 60 例 PRROC 患者,按 2:1 随机接受奥拉帕利单药或标准化疗治疗,两组 ORR 分别为 40%和 60%( $P=0.12$ )<sup>[19]</sup>。对于多线治疗后复发性上皮性卵巢癌的治疗,奥拉帕利单药是否优于化疗目前仍存在争议,期待更多的大样本多中心研究进一步证实。

## 2.2 卢卡帕利

关于卢卡帕利的 Study10、ARIEL2 和 ARIEL3

均是针对 BRCA 突变 PSROC 患者的研究,结果均表明卢卡帕利能够有效延长患者 PFS。目前的研究主要针对二线维持及多线治疗,期待关于一线维持治疗的 III 期研究。

Study10 I~II 期研究纳入 42 例上皮性卵巢癌患者接受卢卡帕利治疗,首次证实卢卡帕利的有效性 (ORR=59.5%)<sup>[20]</sup>。ARIEL2 II 期研究共纳入 204 例 PSROC 患者,随机接受卢卡帕利和安慰剂维持治疗,根据同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency,HRD)状态进行分层分析 BRCA 突变组、BRCA 野生型高杂合性丢失(loss of heterozygosity,LOH)组、BRCA 野生型低 LOH 组,卢卡帕利组中 3 组 mPFS 分别为 12.8 个月、5.7 个月和 5.2 个月,BRCA 突变患者 PFS 获益最为显著( $P<0.001$ ),其次为 BRCA 野生型高 LOH 患者( $P=0.011$ ),表明 LOH 可作为预测性生物标志物<sup>[21]</sup>。基于上述两项研究,卢卡帕利被批准用于 BRCA 突变复发性上皮性卵巢癌的维持治疗,其疗效在同期进行的 ARIEL3 III 期研究中得到验证,该项共纳入 564 例复发患者按 2:1 随机分配至卢卡帕利组和安慰剂组,两组 mPFS 分别为 10.8 个月和 5.4 个月( $P<0.0001$ ),其中 BRCA 突变患者获益最大(16.6m vs 5.4m, $P<0.0001$ ),其次为 HRD 阳性的患者(13.6m vs 5.4m, $P<0.0001$ ),故该研究指出 HRD 可作为一种预测性生物标志物用于临床决策<sup>[22]</sup>。基于该项研究,卢卡帕利获批用于 PSROC 的维持治疗,获益人群进一步扩大。

## 2.3 尼拉帕利

尼拉帕利的研究进展与奥拉帕利齐头并进。PRIMA III 期研究共纳入 733 例一线治疗后存在高复发风险上皮性卵巢癌患者 (FIGO III 期术后可见残留病变及所有 FIGO IV 期患者),按 2:1 随机接受尼拉帕利或安慰剂一线维持治疗,两组 mPFS 分别为 13.8 个月和 8.2 个月( $P<0.001$ ),在 HRD 阳性人群中 mPFS 获益最为显著 (21.9m vs 10.4m, $P<0.001$ ),即使在 HRD 阴性人群中,也同样存在获益(8.1m vs 5.4m,HR=0.68)<sup>[23]</sup>。根据此项研究,2020 年 NCCN 指南推荐尼拉帕利用于所有上皮性卵巢癌的一线维持治疗。OVARIO 是一项评估尼拉帕利联合贝伐单抗用于新诊断上皮性卵巢癌一线维持治疗的 II 期试验,目前尚未达到 PFS。

尼拉帕利二线维持治疗 PSROC 的依据主要基

于 NOVA 临床研究。NOVA III 期共纳入 553 例 PSROC, 随机接受尼拉帕利和安慰剂维持治疗, BRCA 突变患者的 mPFS 分别为 21.0 个月和 5.5 个月 ( $P < 0.001$ ), 在 BRCA 野生型但 HRD 阳性的患者也存在 PFS 获益 (12.9m vs 3.8m,  $P < 0.001$ ), 再次证明 HRD 可作为预测性的生物标志物用于精准治疗<sup>[24]</sup>。

对于多线治疗后复发的患者, AVANOVA2 和 QUADRA 研究均得到了相似的阳性结论。AVANOVA2 II 期研究共纳入 97 例 PSROC, 随机接受尼拉帕利单药或联合贝伐单抗治疗, 中期结果 (11.9m vs 5.5m,  $P < 0.001$ ) 和最终分析 (12.5m vs 5.5m,  $P < 0.001$ ) 均提示联合组 mPFS 显著性优于单药组<sup>[25]</sup>。QUADRA II 期研究共纳入 463 例复发患者, 接受尼拉帕利单药治疗, 总体 ORR 为 29%, 其中 BRCA 突变患者最为显著 (39%), 其次为 HRD 阳性人群 (24%)<sup>[26]</sup>, 基于该项研究结果, 尼拉帕利获批用于治疗 HRD 阳性且  $\geq 3$  线治疗的上皮性卵巢癌。上述两项研究虽得到了理想的结果, 但由于 II 期试验样本量有限, 且缺少含铂化疗作为对照, 期待加入标准治疗作为对照方案的 ANANOVA3 研究结果。

#### 2.4 维利帕利

尽管有研究证实维拉帕利在上皮性卵巢癌一线治疗时的疗效, 但目前尚未被批准使用。VELIA III 期研究共纳入 1140 例新诊断上皮性卵巢癌, 按 1:1:1 随机分配至化疗组、化疗联合维利帕利组、化疗联合维利帕利后继续维持治疗组, 维利帕利组对比安慰剂组的 mPFS 分别为 23.5 个月和 17.3 个月 ( $P < 0.001$ ), 证实维利帕利联合化疗且继续维持治疗的临床获益显著, 但该研究未设单纯化疗后维拉帕利维持治疗组作为对照, 无法确定序贯治疗的获益是来源于联合化疗还是后续的维持治疗<sup>[27]</sup>。

#### 2.5 PARP 抑制剂不良反应

PARP 抑制剂常见不良反应包括血液学毒性、消化道不适、乏力、皮肤毒性等。血液学毒性包括三系减少, 其中奥拉帕利和卢卡帕利均以贫血 (37%~50%) 最为常见, 尼拉帕利以血小板减少 (14%~61%) 和贫血为主。消化道不良反应中恶心最为常见 (70%~76%), 大多为 1~2 级。约 59%~69% 患者会出现乏力, 但大多数为 1~2 级。总的来说, PARP 抑制剂不良反应较轻, 因不良反应终止治疗或减量的发生率也较低。

### 3 免疫治疗

#### 3.1 免疫检查点抑制剂

针对程序性死亡蛋白 1 (programmed death-1, PD-1) 的单克隆抗体包括 Pembrolizumab 和 Nivolumab 或程序性死亡配体的单克隆抗体 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 包括 Avelumab、Atezolizumab 和 Durvalumab, 以及针对细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的单克隆抗体 (Ipilimumab) 等六种免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 被批准用于治疗多种恶性肿瘤。尽管 PD-L1 在上皮性卵巢癌中存在高表达, 但作为针对 PD-1/PD-L1 或 CTLA-4 的 ICI 单药疗法仅显示出 5.9%~15% 的缓解率<sup>[28]</sup>, 这可能与上皮性卵巢癌低度表达肿瘤突变负荷和缺乏 T 细胞浸润的“冷肿瘤”相关。迄今为止, 评估 ICI 治疗复发上皮性卵巢癌的最大研究是 KEYNOTE-100 研究, Pembrolizumab 组总体的 ORR 为 8%<sup>[29]</sup>。ICI 虽给我们带来希望, 但单药治疗效果有限, 寻找预测性生物标志物、使用免疫调节剂、探索联合疗法等提高 ICI 有效性的措施正在被研究。

包括联合 ICI、化疗、抗 VEGF、PARPi 等大量研究正陆续开展。目前, Nivolumab 联合 Ipilimumab (NCT03342417) 及 Durvalumab 联合 Tremelimumab (NCT03026062) 等双免疫治疗上皮性卵巢癌的临床试验均在研究中。

研究表明 BRCA 突变引起的 HRD 与较高肿瘤突变负荷及肿瘤浸润淋巴细胞增加相关, 因此, BRCA 突变患者接受免疫单药及联合 PARP 抑制剂治疗可能呈现出较高的免疫活性<sup>[30]</sup>。TOPACIO 和 MEDIOLA 试验的数据表明, PARP 抑制剂联合抗 PD-1 抗体存在生存获益, 前者表明, 尼拉帕利联合 Pembrolizumab 治疗 PRROC 的整体 ORR 及疾病控制率 (disease control rate, DCR) 分别为 23% 和 64%<sup>[31]</sup>; 后者显示, 奥拉帕利联合 Durvalumab 治疗 BRCA 突变的 PSROC 的总人群 mPFS 为 11.1 个月, DCR 高达 81%<sup>[32]</sup>。

ICI 联合化疗通过诱导免疫原性细胞死亡、扩大新抗原库、增加抗原呈现、改变肿瘤微环境及减少免疫抑制细胞等途径增强抗肿瘤免疫反应<sup>[33]</sup>。JAVELIN Ovarian 100 和 200 试验均评估 Avelumab 单药、化疗单药及两药联合的治疗效果, 前者因随访 11.2 个

月无 PFS 改善被终止,后者 OS 和 PFS 虽未达到终点,但结果令人欣慰,联合治疗组和两单药组的 ORR 分别为 13.3%、3.7%和 4.2%<sup>[34]</sup>。

VEGF 是肿瘤微环境中的免疫抑制的关键介导者,抗 VEGF/VEGFR 药物可以减少调节性 T 细胞和髓系抑制细胞,并增强效应 T 细胞的浸润,从而增加抗肿瘤作用。Liu 等<sup>[35]</sup>表明 Nivolumab 联合贝伐单抗的缓解率可达 28.9%,其中铂敏感患者为 40.0%,铂耐药患者为 16.7%。2020 年最新公布的关于 Famitinib 联合卡瑞利珠单抗治疗 PRROC 的效果令人欣慰(ORR:29.2%,DCR:62.5%),且安全性可控。

### 3.2 其他免疫治疗

除了 ICI,还包括过继免疫治疗、免疫调节剂、肿瘤疫苗等免疫治疗。过继免疫治疗目前包括肿瘤浸润淋巴细胞和嵌合抗原受体两种主要形式,均已在临床前和早期临床试验中进行研究,其中嵌合抗原受体已被批准用于白血病和淋巴瘤的治疗。免疫调节剂具有调节抗肿瘤免疫反应的能力,正向调节包括靶向 HDAC 抑制剂、DNA 甲基转移酶 1、脱甲基酶 LSD1 组蛋白等,以及负向调节吡啶胺 2,3-二加氧酶等<sup>[36-37]</sup>。目前 PD-1 联合调节剂治疗上皮性卵巢癌的临床试验正在进行中(NCT02901899,02900560)。研究表明肿瘤疫苗(包括重组蛋白/肽疫苗、肿瘤裂解液、树突状细胞的自体疫苗)可诱导抗原特异性 T 细胞反应,从而提高生存率<sup>[38]</sup>,这为包括上皮性卵巢癌在内的癌症患者的治疗提供了新策略,虽然目前还处于临床试验阶段,暂无获批药物,但其前景值得期待。

## 4 叶酸受体相关药物

约 70%初治及 80%复发上皮性卵巢癌表达叶酸受体(folate receptor,FR),而正常卵巢上皮细胞并不表达,这使得叶酸受体有望成为抗体偶联药物的靶点<sup>[39]</sup>。Mirvetuximab Soravtansine 是一种含 FRa 的抗体偶联药物,可高度选择性的将抗肿瘤药物递送至 FRa 表达的上皮性卵巢癌细胞中,目前尚未被批准用于上皮性卵巢癌的治疗。但在一项 I/II 期研究中发现,Mirvetuximab Soravtansine 对高 FRa 表达(50%以上细胞存在 2+以上 FRa 表达)的 PRROC 患者具有良好的前景,总缓解率为 63%,mPFS 为 8.6

个月,这在一项纳入 336 例 PRROC 的 FORWARD III 期研究得到证实,该研究将患者按 2:1 随机接受 Mirvetuximab Soravtansine 或化疗治疗,两组 ORR 分别为 24%和 10%( $P=0.014$ )<sup>[40]</sup>。

## 5 总结与展望

针对初治及复发的上皮性卵巢癌患者,贝伐单抗和 PARP 抑制剂的维持治疗可显著性改善生存预后,正式改变了上皮性卵巢癌的治疗模式。另外,PARP 抑制剂单药治疗增加了多线复发患者的治疗选择。目前,ICI 单药治疗疗效有限,但针对联合治疗的相关研究正在大量开展,部分已初显疗效。考虑到靶向治疗的成本、潜在毒性及获益患者有限,因此探索药物耐药机制和识别预测生物标志物至关重要。已知 BRCA 突变、HRD 阳性及高 LOH 患者接受 PARP 抑制剂治疗的疗效更为显著,因此均有望成为优化患者的预测性标志物。GOG-0218 研究的最新特性分析表明血清 IL-6 水平可以预测贝伐单抗的获益人群<sup>[41]</sup>,血清 CD31 是否可以作为预测标志物需进一步研究证实。目前 ICI 相关的预测性生物标志物仍然处于探索中。

### 参考文献:

- [1] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4):259.
- [2] Graybill W, Sood AK, Monk BJ, et al. State of the science: emerging therapeutic strategies for targeting angiogenesis in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(2): 223-226.
- [3] 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.
- [4] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26):2484-2496.
- [5] 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.
- [6] 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]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(6):779–791.
- [7] Pujade-Lauraine 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.
- [8] Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (icon6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *The Lancet*, 2016, 387(10023):1066–1074.
- [9] du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (ago-ovar 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(1):78–89.
- [10] Marth C, Vergote I, Scambia G, et al. Engot-ov-6/trinova-2: randomised, double-blind, phase 3 study of pegylated liposomal doxorubicin plus trebananib or placebo in women with recurrent partially platinum-sensitive or resistant ovarian cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 70:111–121.
- [11] Farmer H, McCabe N, Lord C J, et al. Targeting the DNA repair defect in brca mutant cells as a therapeutic strategy [J]. *Nature*, 2005, 434(7035):917–921.
- [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] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25):2416–2428.
- [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 JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: An updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11):1579–1589.
- [16] 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]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(9):1274–1284.
- [17] Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study [J]. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(11):1207–1214.
- [18] 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.
- [19] Tew WP. Ovarian cancer in the older woman [J]. *J Geriatr Oncol*, 2016, 7(5):354–361.
- [20] Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I ~ II study of the oral parp inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15):4095–4106.
- [21] Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ariel2 part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(1):75–87.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [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] Mirza MR, Ávall Lundqvist E, Birrer M J, 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]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(10):1409–1419.
- [26] 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]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(5):636–648.
- [27] Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25):2403–2415.

- [28] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34):4015–4022.
- [29] 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.
- [30] Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, et al. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13587–13598.
- [31] 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/OL]. <https://jamanetwork.com>, 2019.
- [32] Domchek SM. An open-label, phase II basket study of olaparib and durvalumab(mediola); results in germline BRCA-mutated(GBRCA M) platinum-sensitive relapsed(PSR) ovarian cancer (oc)[J]. *Gynecologic Oncology*, 2018, 149: 246–247.
- [33] Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(11): 895–902.
- [34] Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Dychter SS, et al. Avelumab(anti-PD-1) in platinum-resistant/refractory ovarian cancer; Javelin ovarian 200 phase III study design[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(21): 2103–2113.
- [35] 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.
- [36] Peng D, Kryczek I, Nagarsheth N, et al. Epigenetic silencing of th1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy[J]. *Nature*, 2015, 527(7577): 249–253.
- [37] Sheng W, LaFleur MW, Nguyen TH, et al. Lsd1 ablation stimulates anti-tumor immunity and enables checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2018, 174(3): 549–563.
- [38] Katsnelson A. Mutations as munitions; neoantigen vaccines get a closer look as cancer treatment[J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 122–124.
- [39] Vergote IB, Marth C, Coleman RL. Role of the folate receptor in ovarian cancer treatment; evidence, mechanism, and clinical implications[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(1): 41–52.
- [40] Moore KN, Martin LP, O'Malley DM, et al. Safety and activity of mirvetuximab soravtansine(IMGN853), a folate receptor alpha-targeting antibody-drug conjugate, in platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer; a phase I expansion study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1112–1118.
- [41] Alvarez Secord A, Bell Burdett K, Owzar K, et al. Predictive blood-based biomarkers in patients with epithelial ovarian cancer treated with carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab; results from GOG-0218[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1288–1296.