

肿瘤负荷在上皮性卵巢癌中的研究进展

周睿,倪静,赵倩,董珈吟,程贤中,肖莉,徐霞,陈小祥

(南京医科大学附属肿瘤医院,江苏省肿瘤医院,江苏省肿瘤防治研究所,江苏 南京 210009)

摘要:肿瘤负荷泛指肿瘤细胞的数量、肿瘤大小或体内病灶的数量,其评估形式多样,在预测药物疗效及疾病预后方面有重要意义。在上皮性卵巢癌的发生、发展过程中,监测肿瘤负荷对评估其疗效及预后有重要意义。关于肿瘤负荷的评估在上皮性卵巢癌患者治疗选择方面已有大量研究,同时也为上皮性卵巢癌患者的预后预测带来了希望。全文就肿瘤负荷应用于预测上皮性卵巢癌疗效及预后的研究进展进行综述。

关键词:肿瘤负荷;上皮性卵巢癌;临床标志物

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2022)10-0866-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2022.10.B011

Research Progress on Tumor Load in Epithelial Ovarian Cancer

ZHOU Rui, NI Jing, ZHAO Qian, DONG Jia-yin, CHENG Xian-zhong, XIAO Li, XU Xia, CHEN Xiao-xiang

(The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China)

Abstract: Tumor load, which refers to the number of tumor cells, the size of the tumor or the number of lesions in the body, is assessed using various methods and is important for predicting drug efficacy and disease prognosis. The assessment of the tumor load in epithelial ovarian cancer has been extensively studied which is applied for therapeutic modality selection and prognosis prediction of patients with epithelial ovarian cancer. The article reviews the research progress on the application of tumor load in predicting the treatment efficacy and prognosis of patients with epithelial ovarian cancer.

Subject words: tumor load; ovarian cancer; clinical marker

上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是妇科肿瘤中具挑战性的疾病之一,是死亡率最高的妇科恶性肿瘤,5年生存率长期徘徊在30%左右。EOC的标准治疗主要包括肿瘤细胞减灭术和基于铂类药物的化学治疗,在聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂问世之前,约70%患者在一线治疗后的1~2年内复发^[1]。即使携带BRCA阳性或同源重组缺陷(homologous recombination defect, HRD)阳性的患者服用PARP抑制剂后,仍有部分患者发生疾病进展。一旦复发或者进展为铂耐药阶段,患者的生存期显著性缩短。在肿瘤发生发展的过程中,肿瘤直径、数量等一直处

基金项目:国家自然科学基金(81472441);江苏省妇幼健康科研项目(F202004);北京市康华中西医结合发展基金-乐基金(KH-2020-LJJ-021, KH-2021-LZX-058)

通信作者:陈小祥, E-mail: cxxxxcyd@gmail.com

收稿日期:2022-03-29; **修回日期:**2022-06-29

于动态变化中,而影像学检查、肿瘤标志物等使预测肿瘤的发展、预后等成为可能。在EOC患者的评估中,将计算机断层扫描(computerized tomography, CT)等影像学检查与CA125等临床指标作为肿瘤负荷的可能参考标准,从而参与指导EOC患者治疗^[2]。

1 肿瘤负荷的概念、评估及临床应用

1.1 肿瘤负荷的概念及常见评估方法

肿瘤负荷指的是肿瘤细胞的数量、肿瘤大小或体内病灶的数量。1979年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出使用实体瘤双径测量来评估肿瘤负荷。在实际应用中,影像学检查联合肿瘤标志物常作为肿瘤负荷的评估方法,影像学检查依然是临床上主要的评估指标。

临床上通常使用实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 版(RECIST V1.1)作为肿瘤负荷的评价标准^[3]。在该标准中通过 CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查将实体肿瘤可视化,将肿瘤或淋巴结大小按照一定的标准划分为可测量的和不可测量的,再进行相关数据统计,得到一个具有针对性的临床指标,用于后续治疗方案的选择及疗效的评估。随着影像检测技术的进步,正电子发射断层扫描(positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)因能较准确地反映腹膜肿瘤负荷,根据不同解剖区域呈现不同诊断价值,逐渐被广泛地应用于临床肿瘤负荷的评估中^[4]。对于肿瘤负荷的评估, PET/CT 能较精确地测量 EOC 的代谢情况,其为原发性 EOC 患者在进行初次手术之后仍然需要进行铂基础化疗提供了直接证据;另一方面,分析 PET/CT 检查的肿瘤代谢负荷数据也可以作为初次减瘤术后进行铂基础化疗的 EOC 患者复发的随访标志物,同时也可以识别出高风险复发患者^[5]。同时, PET/CT 检查的优势也使得其在免疫治疗的疗效评估中具有重要的地位^[6]。其他类似的评估方法,如超声检查、内窥镜检查、腹腔镜检查、细胞学或者组织学检查等,临床中均有一定的应用。

肿瘤标志物通常不能单独用来评价肿瘤的客观缓解情况,常在影像学评估中辅以肿瘤标志物的检测结果;而在复发性 EOC 中, CA125 可作为客观缓解率的特定评价指标。外周循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是指能够从原发病灶脱落,沿血管循环,形成继发转移病灶的肿瘤细胞,其目前已成为评估肿瘤负荷和癌症患者转移潜能的生物标志物。迄今为止, CTCs 已经被应用于多种上皮性癌症的研究中,如乳腺癌、肠癌和前列腺癌等^[7]。外周循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)来源于肿瘤凋亡、坏死或吞噬作用导致的细胞破裂,也可能来自于 CTCs,与 CTCs 相比其测量更为方便^[8-9]。ctDNA 可以反映肿瘤的实际负荷和疾病的特异度基因组状态,因此可以作为免疫检查点抑制剂治疗的预后预测的生物标志物^[10]。Higuera 等^[11]研究证实, LDH 水平、肿瘤大小、转移病变的数量和转移的位置可用来评估肿瘤负荷,其中 LDH 与肿瘤代谢相关。

在肿瘤进展过程中,原发病灶及非原发病灶会呈现出不同的发展状态。在 RECIST V1.1 标准中,

通常将靶病灶的进展情况分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病进展(progressive disease, PD)和疾病稳定(stable disease, SD)四种类别。对于新病灶,通常指的是在随访中已检测到的而在基线检查中未发现的病灶。新病灶的出现预示着疾病进展,因此针对新病变的评估是非常重要的。

1.2 肿瘤负荷在肿瘤中的应用

肿瘤负荷反映肿瘤活跃程度,在各种肿瘤的临床评估中被广泛运用。研究结果证明,其对多种类型肿瘤,如乳腺癌、肝癌、恶性黑色素瘤、EOC 等的预后评估具有一定的临床意义。

Neira 等^[12]诊断 142 例乳腺癌腋窝高肿瘤负荷(≥ 3 个转移淋巴结)或腋窝低肿瘤负荷(< 3 个转移淋巴结)时,腋窝超声的灵敏度为 86.6%,特异度为 83.3%,该结果提示术前腋窝超声可作为区分低负荷和高负荷肿瘤及选择治疗类型的有效工具^[12]。T-VEC 是一种基因修饰的 1 型单纯疱疹病毒,被用于注射在 III B~IV M1a 期恶性黑色素瘤患者皮肤、皮下和结节性黑色素瘤病变位置,是一种有效的溶瘤免疫疗法。研究表明,低肿瘤负荷患者的病灶内单药注射 T-VEC 预后较好,提示肿瘤负荷可能成为预测恶性黑色素瘤患者 T-VEC 免疫治疗预后的临床标志物^[13]。在应用 PET/CT 进行肿瘤代谢负荷评估时发现,接受 CAR-T 细胞治疗的 R/R 非霍奇金淋巴瘤患者的总生存期、无进展生存期与肿瘤负荷密切相关。该研究可能为使用 PET/CT 构建肿瘤负荷综合评估系统提供基础,也能进一步优化 CAR-T 细胞治疗方法^[14]。另外,肿瘤负荷在肝细胞癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌等肿瘤的治疗决策、临床预后的预测方面均具有一定的潜力^[11,15]。

2 肿瘤负荷对 EOC 治疗的预测价值

2.1 肿瘤负荷与 EOC 手术的相关性

手术治疗是 EOC 治疗的基础,无肉眼肿瘤残留也被广泛认为是晚期 EOC 临床预后有力的预测指标。肿瘤细胞减灭术可分为初次肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)和中间型肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)^[11]。PDS 目的是实现无疾病残留 R0 切除,当考虑到 EOC 患者发

现时疾病的广泛性、患者的临床状况或潜在的其他原因,在前期无法进行手术时,可以进行IDS,即先进行新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)后再进行手术治疗^[16]。目前普遍认为,EOC患者的生存期与残余病灶量显著性相关,无论是PDS还是IDS, R0切除均能显著性延长患者的生存期^[17]。Angeles等^[18]在评估患者的肿瘤负荷时,纳入腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI),可更准确地反映晚期EOC患者腹膜扩散及肿瘤负荷情况。低肿瘤负荷(PCI≤10)患者,行PDS较行NACT患者生存获益更高;而早期行PDS和NACT 3~4个周期后行IDS这两种治疗方式在高肿瘤负荷(PCI>10)患者中的生存类似。值得注意的是,接受5个或更多周期NACT的患者预后较差,因而对于高肿瘤负荷患者,通常不建议IDS前NACT超过4个周期^[18-19]。其他研究也证明,即使是高肿瘤负荷的患者,早期肿瘤细胞减灭手术所带来的生存获益比单纯化疗更高^[20-22]。

对于孤立病灶或寡区域复发且无腹腔积液的铂敏感复发的EOC患者,可考虑进行二次肿瘤细胞减灭手术(secondary cytoreductive surgery, SCS)。GOG-0213提供的前瞻性证据表明,复发性EOC患者在接受化疗前不能从SCS中获得额外的总体生存获益^[23]。在Coleman等^[24]进行的试验中,铂敏感复发EOC患者在铂基础化疗的基础上增加SCS并未使其无进展生存期或总生存期有所延长。与GOG-0213研究结果相反,2020年ASCO会议上公布的DESKTOP III试验最新数据显示,手术组较未手术组的中位总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)更长,与未手术患者相比,手术组且达到R0切除的患者OS获益超过12个月(中位OS:60.7个月 vs 46.2个月);但手术组未达到R0切除的患者OS反而更低(中位OS 28.8个月)^[25]。与德国DESKTOP III试验互相印证,我国SOC-1研究同样证实,SCS可为铂敏感复发性卵巢癌患者带来PFS获益,虽然OS数据还未成熟,但是目前数据支持筛选后的铂敏感复发卵巢癌患者可从SCS中获益^[26]。两项研究均提示经R0的SCS后,患者获益更高。

2.2 肿瘤负荷与EOC化疗的相关性

化疗是绝大部分EOC必不可少的初始治疗,而基于铂类的联合化疗是指南推荐的一线方案。根据

目前的指南,EOC化疗方案不再是各种一线方案平行推荐,而是依据肿瘤的不同分期和病理类型按照等级推荐,分为首推方案、其他推荐方案和可在特定情况下选择的方案。术后化疗是大部分肿瘤患者的标准治疗方式,但当患者因病灶范围广、身体状况等原因无法进行PDS时,NACT应用为治疗带来新的选择。随着EOC治疗的进展,目前NACT已经被广泛应用于临床晚期EOC患者的治疗中,与初次肿瘤细胞减灭术相比,术前行NACT的患者术中并发症和死亡率明显降低。虽然NACT后更易进行理想的肿瘤细胞减灭术,但无论肿瘤负荷高低,其OS或PFS方面均无显著性差异^[27]。研究提示肿瘤负荷并不是预测EOC患者是否需要进行NACT的有效指标。

腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)在晚期EOC中的应用引起了越来越多研究者的重视。虽然指南对HIPEC在EOC的治疗中进行了推荐,但是该治疗的疗效仍然存在争议。目前研究证明,合理应用HIPEC的NACT能改善手术质量,提高手术完整切除率,降低手术并发症的发生率及患者早期死亡风险^[28]。对于采用HIPEC的高肿瘤负荷患者来说,其生活质量不会受很大的影响^[29]。

2.3 肿瘤负荷与EOC靶向治疗的相关性

靶向治疗,特别是PARP抑制剂在EOC的维持治疗中起关键作用,改变卵巢癌的治疗模式可以改善晚期EOC患者一线或二线维持治疗时的PFS和二线维持治疗时的OS^[30-32]。在2020年ESMO会议上公布SOLO1研究的5年随访数据显示,在Olaparib作为一线维持治疗时,近50% BRCA突变型患者没有疾病进展,而安慰剂组患者为20%^[33],表明BRCA状态可以提示PARP抑制剂治疗的获益程度。在PRIMA和PAOLA-1的研究基础上,NCCN指南推荐依据一线化疗是否含贝伐珠单抗以及肿瘤是否存在BRCA突变,分别采用Niraparib或Olaparib一线维持治疗,并首次提出检测HRD状态可以提示PARP抑制剂治疗的获益程度^[34]。那么在EOC患者接受靶向治疗的过程中,肿瘤负荷同样可以作为动态监测患者肿瘤进展的指标,并在对患者靶向维持治疗的应用中有一定的预测价值。

Tjokrowidjaja等^[35]在评估275例EOC患者治疗过程中(184例Olaparib, 91例安慰剂),其中171例

患者存在RECIST相关进展。在80例存在CA125进展的患者中,77例患者的RECIST V1.1进展与之一致。195例未发现CA125进展的患者中,94例患者存在RECIST V1.1进展,结果说明,定期进行CT检查可作为监控维持治疗患者的一项临床指标。另外,国内也有相关研究发现,对于低肿瘤负荷、BRCA野生型的复发性EOC患者,维持治疗中使用Olaparib似乎是有效和安全;相反,高肿瘤负荷、BRCA突变型患者的药物使用反应则较差,表现为原发PARP抑制剂耐药^[36]。由此可见,肿瘤负荷可能是预测PARP抑制剂疗效的一个潜在的指标。

2.4 肿瘤负荷与 EOC 免疫治疗的相关性

在过去的20年里,免疫疗法发展迅速,同时对各种肿瘤治疗产生了深远的影响。肿瘤的免疫破坏是一个多步骤的过程,可以调节或针对几个关键点诱发肿瘤排斥反应^[37]。尽管EOC患者免疫治疗的疗效仍然需要临床验证,但免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)、CAR-T细胞的治疗正在迅速发展。同时,如果将免疫治疗作为辅助治疗,与其他治疗联合使用可提高疗效^[38]。临床上,EOC免疫治疗主要包括程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4)及其联合治疗。为了能统一临床研究中评估免疫治疗疗效的评价标准,RECIST工作小组也制定了全新的实体瘤免疫治疗疗效评价标准(immune response evaluation criteria in solid tumors, iRECIST)标准。与RECIST V1.1相比,iRECIST的主要区别在于评价新病灶和疾病进展两方面^[6]。

既往研究结果表明,联合抑制CTLA-4和PD-L1对高肿瘤负荷肿瘤有效,但同样的治疗策略会降低低肿瘤负荷临床前模型的抗肿瘤疗效^[39]。但对于免疫治疗是否只适用于高肿瘤负荷患者仍需要进一步研究证实。

3 肿瘤负荷与 EOC 预后的预测价值

相关研究发现,在应用RECIST标准评估EOC患者疾病进展时,有应答者的OS相较于无应答者延长;与之相反的是,在应用CA125水平进行评估

时,有应答者的OS相较于无应答者延长。但基于该研究的样本量少,存在结果偏差^[40]。基于PET/CT全面反映肿瘤代谢活性方面的优势,PET/CT成为EOC肿瘤负荷评估的一个重要辅助检查。有研究提出SUV_{max}=13可以作为生存的预测指标,即EOC首次复发且SUV_{max}>13时,预后较差^[41]。

根据妇科恶性肿瘤协会(Gynecologic Cancer InterGroup, GCIg)标准,CA125应答者定义为CA125水平相对于预处理值在4周内至少下降50%的患者。术后或化疗后血清CA125水平在参考值范围内(<35 U/mL)患者视为完全应答;相反,如果在至少1周间隔的时间里,患者CA125水平保持为正常水平最低值(35 U/mL)的2倍或患者检测最低值的2倍,则认为上皮性卵巢癌进展或复发^[42]。然而,持续CA125检测低于35 U/mL不能完全排除残留疾病和复发的风险^[43]。因而,CA125水平可以较为敏感地反映肿瘤的预后,但临床上一般不作为EOC预后预测的单独指标。肿瘤负荷通常会将影像学检查及CA125水平进行综合分析,以更好地反映出患者的疾病发展^[2,35,44]。

对于肿瘤负荷评价并没有准确标准,各种新的生物标志物在一定程度上对肿瘤负荷的评估有着参考价值。现阶段,液体活检成为肿瘤检测的研究热点,作为一项非侵入性检测方法,通过液体活检检测CTCs和ctDNA,有望成为EOC的预后标志物,识别患者复发或死亡风险;同时,其也可以在手术或全身治疗后监测中发挥作用^[45]。

在临床实践中,EOC患者的影像学检查(包括CT、MRI等)、CA125水平等临床数据能够个体化、直观地反映肿瘤进展。肿瘤负荷概念综合患者的宏观临床数据,具有独特的自身优势。一方面,通过对患者肿瘤负荷的分析可以实现对EOC患者的个体化治疗;另一方面也可以对个体化治疗预后进行预测。现阶段,对于肿瘤负荷的评估尚没有准确的标准;随着研究进展,CTCs、ctDNA等各种新出现的肿瘤负荷评估方法也层出不穷。因此,如何更好地完善肿瘤负荷评估标准,同时如何更好地将肿瘤负荷应用于EOC患者的个体化治疗和预后预测,是一个十分关键的问题,该问题的解决亟待今后更多的临床数据分析及实践经验的积累。

参考文献:

- [1] Lheureux S, Braunstein M, Oza AM, et al. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4):280–304.
- [2] Zhang M, Cheng S, Jin Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2):188503.
- [3] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (Version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228–247.
- [4] Mallet E, Angeles MA, Cabarrou B, et al. Performance of multiparametric functional imaging to assess peritoneal tumor burden in ovarian cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(10):797–806.
- [5] Yamamoto M, Tsujikawa T, Fujita Y, et al. Metabolic tumor burden predicts prognosis of ovarian cancer patients who receive platinum-based adjuvant chemotherapy [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(4):478–485.
- [6] Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 88:38–47.
- [7] Kang YT, Kim YJ, Lee TH, et al. Cytopathological study of the circulating tumor cells filtered from the cancer patients' blood using hydrogel-based cell block formation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15218.
- [8] Aucamp J, Bronkhorst AJ, Badenhorst CPS, et al. The diverse origins of circulating cell-free DNA in the human body: a critical re-evaluation of the literature[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2018, 93(3):1649–1683.
- [9] Thierry AR, El Messaoudi S, Gahan PB, et al. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(3):347–376.
- [10] Stadler JC, Belloum Y, Deitert B, et al. Current and future clinical applications of ctDNA in immuno-oncology [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(3):349–358.
- [11] Higuera Gomez O, Moreno Paul A, Ortega Granados AL, et al. High tumor burden in metastatic non-small cell lung cancer: defining the concept[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:4665–4670.
- [12] Neira Vallejos P, Aguirre Donoso B, Arancibia Hernández P, et al. Preoperative axillary ultrasonography in patients with breast cancer: a prospective study to evaluate its ability to predict axillary tumor load [J]. *Radiologia (Engl Ed)*, 2022, 64(Suppl 1):28–36.
- [13] Franke V, Berger DMS, Klop WMC, et al. High response rates for T-VEC in early metastatic melanoma (stage III B/C–IV M1a)[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(4):974–978.
- [14] Hong R, Tan Su Yin E, Wang L, et al. Tumor burden measured by 18F-FDG PET/CT in predicting efficacy and adverse effects of chimeric antigen receptor T-cell therapy in non-hodgkin lymphoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:713577.
- [15] Manso J, Censi S, Roberti A, et al. Prognostic significance of the sum of the diameters of single foci in multifocal papillary thyroid cancer: the concept of new-old tumor burden [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 11:2042018820964326.
- [16] Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer[J]. *BMJ*, 2020, 371:m3773.
- [17] Lim MC, Yoo HJ, Song YJ, et al. Survival outcomes after extensive cytoreductive surgery and selective neoadjuvant chemotherapy according to institutional criteria in bulky stage III C and IV epithelial ovarian cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(4):e48.
- [18] Angeles MA, Cabarrou B, Gil-Moreno A, et al. Effect of tumor burden and radical surgery on survival difference between upfront, early interval or delayed cytoreductive surgery in ovarian cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2021, 32(6):e78.
- [19] Xu X, Deng F, Lv M, et al. The number of cycles of neoadjuvant chemotherapy is associated with prognosis of stage III c-IV high-grade serous ovarian cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(2):451–458.
- [20] Hall M, Savvatis K, Nixon K, et al. Maximal-effort cytoreductive surgery for ovarian cancer patients with a high tumor burden: variations in practice and impact on outcome [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(9):2943–2951.
- [21] Climent MT, Serra A, Gilabert-Estelles J, et al. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in gynecologic malignancies[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(12):2553.
- [22] Nishikimi K, Tate S, Matsuoka A, et al. Aggressive surgery could overcome the extent of initial peritoneal dissemination for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):21307.
- [23] Romero D. Prospective evidence discourages secondary cytoreductive surgery[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(2):68.
- [24] 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.
- [25] Harter P, Sehouli J, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive

- surgery in recurrent ovarian cancer—final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*, 2020, 38(15):6000.
- [26] 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.
- [27] Bartels HC, Rogers AC, McSharry V, et al. A meta-analysis of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery compared to neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian malignancy[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(3):622–630.
- [28] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(3):230–240.
- [29] Lustosa RJC, Batista TP, Carneiro VCG, et al. Quality of life in a phase 2 trial of short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) at interval debulking surgery for high tumor burden ovarian cancer[J]. *Rev Col Bras Cir*, 2020, 47:e20202534.
- [30] 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.
- [31] Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(30):3468–3493.
- [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] Friedlander ML, Moore K, Colombo N, et al. 2340 Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S1334.
- [34] Mirza MR, Coleman RL, Gonzalez-Martin A, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9):1148–1159.
- [35] Tjokrowidjaja A, Lee CK, Friedlander M, et al. Concordance between CA125 and RECIST progression in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer treated in the SOLO2 trial with olaparib as maintenance therapy after response to chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 139:59–67.
- [36] Ni J, Zhou R, Cheng X, et al. Tumor burden is a potential marker of PARP inhibitor effects in ovarian cancer: a head-to-head observational series[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1):29.
- [37] Odunsi K. Immunotherapy in ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_8):viii1–viii7.
- [38] Yang C, Xia BR, Zhang ZC, et al. Immunotherapy for ovarian cancer: adjuvant, combination, and neoadjuvant[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:577869.
- [39] Staff CDe. Tumor burden affects efficacy of combination immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(4):OF11.
- [40] Ferrandina G, Ludovisi M, Corrado G, et al. Prognostic role of CA125 response criteria and RECIST criteria: analysis of results from the MITO-3 phase III trial of gemcitabine versus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109(2):187–193.
- [41] Perrone AM, Dondi G, Lima GM, et al. Potential prognostic role of ¹⁸F-FDG PET/CT in invasive epithelial ovarian cancer relapse. A preliminary study [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5):713.
- [42] Kang S, Seo SS, Park SY. Nadir CA-125 level is an independent prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(3):244–247.
- [43] Prat A, Parera M, Peralta S, et al. Nadir CA-125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(2):327–331.
- [44] Rustin CJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG)[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(2):419–423.
- [45] Asante DB, Calapre L, Ziman M, et al. Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: ready for prime time?[J]. *Cancer Lett*, 2020, 468:59–71.