

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.01.007  
文章编号: 1005-8982 (2021) 01-0038-07

妇科肿瘤专题·综述

## 复发性卵巢癌的药物治疗及进展

王雪, 张广美, 何征秦

(哈尔滨医科大学附属第一医院 妇产科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:** 卵巢癌在女性妇科肿瘤中死亡率第一, 且复发率高。复发性卵巢癌无法治愈, 目前复发性卵巢癌的治疗以改善患者生活质量, 延长患者无进展生存期及总生存期为目的。分子靶向治疗复发性卵巢癌是研究热点, 靶向药物包括抗血管生成药物、聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂及免疫检查点抑制剂。该文重点对复发性卵巢癌的药物治疗进展进行综述。

**关键词:** 卵巢肿瘤; 抗血管生成药物; 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂; 免疫检查点抑制剂

**中图分类号:** R737.31

**文献标识码:** A

## Drug treatment and research progress of recurrent ovarian cancer

Xue Wang, Guang-mei Zhang, Zheng-qin He

(Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University,  
Heilongjiang, Harbin 150001, China)

**Abstract:** Ovarian cancer has the highest mortality among female gynecological tumors and has a high recurrence rate. There is no cure for recurrent ovarian cancer, and the current treatment of recurrent ovarian cancer is aimed at improving the quality of life of patients, prolonging progression-free survival and overall survival. Molecular targeted therapy for recurrent ovarian cancer is a research hot-spot. Targeted drugs include anti-angiogenesis drugs, PARP inhibitors and immune checkpoint inhibitors. This review focuses on the advances of drug therapy for recurrent ovarian cancer.

**Keywords:** ovarian neoplasms; anti-angiogenesis drugs; poly (adp-ribose) polymerase inhibitors; immune checkpoint inhibitors

卵巢癌在女性生殖系统肿瘤中死亡率最高<sup>[1]</sup>。尽管经满意的肿瘤减灭术及以铂类为基础的化疗后可达到完全缓解, 仍有80%会复发<sup>[2]</sup>。复发性卵巢癌无法治愈, 且最佳治疗方案尚不确定<sup>[3]</sup>, 治疗的目标为减轻癌症相关症状, 改善生活质量, 延长无进展生存期 (progression free survival, PFS) 及总生存期 (overall survival, OS)。随着生物科学的发展, 复发性卵巢癌的治疗已经取得很大进展。新的靶向药物, 如抗血管生成药物、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 (poly adenosine diphosphate ribose polymerase, PARP)、免疫

抑制剂为复发性卵巢癌的治疗提供新的方向。本文就复发性卵巢癌的诊断及药物治疗综述如下。

### 1 复发性卵巢癌的诊断及分类

#### 1.1 复发性卵巢癌的诊断

卵巢癌患者经过满意的肿瘤细胞减灭术及正规足量的化疗后出现两项或以上的情况即可诊断为复发性卵巢癌。①肿瘤标志物水平升高。目前已发现的肿瘤标志物有CA125、人附睾蛋白4 (HE4) 等。CA125

收稿日期: 2020-11-10

是卵巢癌患者术后检测复发最常用的肿瘤标志物。HE4是一种新兴的肿瘤标志物,目前已广泛应用于临床。与CA125相比,HE4有更高的敏感性与特异性<sup>[4]</sup>,且监测卵巢癌术后复发时HE4升高的时间比CA125提前近3个月<sup>[5]</sup>。两者联合的敏感性和特异性优于两者单独使用,可提高复发性卵巢癌的早期诊断率<sup>[6]</sup>。②影像学检查。CT、MRI、超声、PET/CT诊断复发性卵巢癌的敏感性分别为40%~93%、62%~91%、45%~85%、45%~100%,特异性分别为50%~98%、40%~100%、60%~100%、40%~100%<sup>[7]</sup>。PET/CT将解剖形态学影像和功能影像有机地结合在一起,能清晰地反映肿瘤代谢变化,为临床诊断提供可靠依据。③体检触及包块。④出现胸腹腔积液。⑤出现不明原因的肠梗阻。复发性卵巢癌的诊断需有细胞学及组织学报告的支持。

## 1.2 复发性卵巢癌的分类

美国国立综合癌症网络(NCCN)指南<sup>[8]</sup>将复发性卵巢癌分为:①铂敏感性复发,即规范治疗后达到临床完全缓解,停止化疗时间与复发时间间隔>6个月者;②铂耐药性复发,即规范治疗后达到临床完全缓解,停止化疗时间与复发时间间隔<6个月者。若患者仅有CA125升高,而无肿瘤复发的症状体征及影像学异常者称为生化复发。

## 2 复发性卵巢癌的药物治疗

### 2.1 化学药物治疗

无铂治疗间期(platinum-free interval, PFI)是目前最重要的用来预测再次化疗达到临床缓解可能性大小的指标,患者对于再次化疗的反应率随PFI的延长而增加,PFI≤6个月时,铂类再治疗的有效率<10%,PFI>6~12个月时,铂类再治疗的有效率为20%~30%,PFI>12个月,铂类再治疗的有效率超过60%<sup>[9]</sup>,因此对铂类敏感性的不同成为了复发性卵巢癌治疗的重要参考依据。2019 NCCN指南提出,铂敏感复发性卵巢癌首选以铂类为基础的联合化疗,化疗方案包括卡铂/紫杉醇、卡铂/多柔比星脂质体、卡铂/多西他赛、卡铂/吉西他滨等;铂耐药复发性卵巢癌首选非铂类单药治疗,包括多西他赛、口服依托泊苷、吉西他滨等,其他可能有效的药物包括环磷酰胺、伊立替康、奥沙利铂等。对于无法耐受化疗或化疗后效果不佳的患者进行内分泌治疗也是一种选择,

如他莫昔芬、来曲唑等<sup>[10]</sup>。

### 2.2 靶向药物治疗

**2.2.1 抗血管生成药物** 抗血管生成药物通过阻断血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体介导的信号通路,起到抑制肿瘤内新生血管形成、控制肿瘤生长、减少腹水生成的作用<sup>[11-12]</sup>。抗血管生成药物主要包括3类:①血管内皮生长因子抑制剂,代表药物为贝伐单抗(bevacizumab, BV);②酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine-kinase inhibitor, TKI),如帕唑帕尼、西地尼布等;③血管生成素抑制剂,如Trebananib。

BV是目前研究最多的抗血管生成药物,是一种可特异性结合VEGF并阻碍VEGF与其受体相互作用的单克隆抗体,可使肿瘤的血管结构正常化,促进化疗药物到达肿瘤组织,两者协同发挥抗肿瘤作用。目前, BV已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于卵巢癌的初始治疗及复发治疗。OCEANS实验<sup>[13]</sup>将484例铂敏感复发性卵巢癌患者分为BV组与安慰剂组,结果显示BV组中位PFS较安慰剂组延长4个月(12.4个月 VS 8.4个月,  $P<0.05$ ),客观缓解率(ORR)高于安慰剂组(78.5% VS 57.4%,  $P<0.05$ )。另一项Ⅲ期临床实验GOG-0213<sup>[14]</sup>用BV联合化疗并后续维持治疗铂敏感复发性卵巢癌,对照组选择安慰剂,结果表明,校正数据后BV组OS较对照组延长(42.2个月 VS 37.3个月,  $P<0.05$ ), PFS延长3.4个月(13.8个月 VS 10.4个月,  $P<0.05$ )。AURELIA实验<sup>[15]</sup>将铂耐药复发性卵巢癌随机分为单药组(单纯化疗)和联合组(化疗联合BV),结果显示,联合组75%的患者出现疾病进展,而单药组为91%;联合组中位PFS较单药组延长3.3个月(6.7个月 VS 3.4个月,  $P<0.05$ ),两组的ORR分别为27.3%和11.8%,虽然联合组较单药组中位OS延长(16.6个月 VS 13.3个月),但差异无统计学意义( $P=0.174$ )。一项Ⅲ期实验证明对于有BV应用史的铂敏感复发性卵巢癌患者,再次含铂联合化疗的基础上联合BV较不联合BV的中位PFS延长4个月(11.8个月 VS 8.8个月,  $P<0.05$ ),但两者的中位OS并没有延长(26.7个月 VS 27.1个月,  $P>0.05$ )<sup>[16]</sup>。上述研究说明BV是复发性卵巢癌患者的首选,尤其是并发腹水者,对铂敏感或铂耐药患者均有效,且对有过BV治疗史的患者再次治疗时使用化疗联合BV较单纯化疗仍有更长的PFS。

TKI 是一种通过抑制 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、c-kit 等多靶点的抗血管生成药物, 可以对血管生成信号通路中新发现的成纤维细胞生长因子、血小板衍生的生长因子产生抑制作用。多靶点地抑制血管信号生成通路可能避免单一通路治疗的耐药性, 代表药物为帕唑帕尼和西地尼布。一项 II 期临床实验将 74 例铂耐药复发性卵巢癌随机分为两组, 给予紫杉醇联合或不联合帕唑帕尼, 联合组 PFS 较对照组延长 (6.3 个月 VS 3.5 个月,  $P < 0.05$ ), 中位 OS 延长 (18.7 个月 VS 14.8 个月,  $P < 0.05$ )<sup>[17]</sup>, 由此可见, 紫杉醇联合帕唑帕尼可延长铂耐药复发性卵巢癌的 PFS。

西地尼布是有效的多靶点 VEGFR 抑制剂。为探究西地尼布在复发性卵巢癌治疗中的有效性, 一项 II 期临床实验共纳入 74 例复发性卵巢癌患者, 分为铂敏感组和铂耐药组, 两组患者一线化疗后使用西地尼布维持治疗, 两组中位 PFS 分别为 7.2 个月和 3.7 个月 ( $P < 0.05$ ), 两组中位 OS 分别为 27.7 个月和 11.9 个月 ( $P < 0.05$ )。在铂敏感患者中 26% 部分缓解 (PR), 51% 疾病稳定 (SD), 总体临床获益为 77%; 在铂耐药患者中, 仅有 66% SD, 无 PR, 两组间的反应差异提示铂耐药复发性卵巢癌更具侵袭性<sup>[18]</sup>。III 期临床实验 ICON6<sup>[19]</sup>显示, 铂敏感复发性卵巢癌患者化疗及维持治疗时口服西地尼布较使用化疗联合安慰剂对照的患者中位 PFS 延长 (11.0 个月 VS 8.7 个月,  $P < 0.05$ ), 表明 PFS 延长得益于化疗后西地尼布的持续治疗。由此可见, 西地尼布是铂敏感复发性卵巢癌治疗的一种新选择。以上两项实验说明西地尼布维持治疗对复发性卵巢癌有效, 相对于铂耐药复发性卵巢癌, 西地尼布对铂敏感复发性卵巢癌的治疗更有优势。西地尼布对复发性卵巢癌患者 PFS 的延长与 BV 相似, 但相对静脉注射 BV, 口服药物更方便。

Trebananib 是一种不同于抗 VEGF 的新型血管生成抑制剂, 本质是重组肽-Fc 融合蛋白, 阻碍血管生成素 1, 2 与 TIE2 受体结合, 进而起到抑制血管生成的作用。关于一项 ROC 患者的 III 期临床实验 (TRINOVA-1)<sup>[20]</sup>表明, 与单纯给予紫杉醇比较, Trebananib 联合紫杉醇及维持治疗的 PFS 延长 1.8 个月 (7.2 个月 VS 5.4 个月,  $P < 0.05$ ), OS 延长 1.7 个月, 但差异无统计学意义 ( $P = 0.190$ )。为进一步了解 Trebananib 对复发性卵巢癌治疗的有效性, 另一项随机双盲对照 III 期临床实验 (TRINOVA-2)<sup>[21]</sup>研究

Trebananib 联合聚乙二醇化脂质体阿霉素 (PLD) 对复发性卵巢性上皮癌患者的治疗作用, 由于 PLD 短缺, 仅纳入 233 例复发性卵巢癌患者, Trebananib 组 (114 例) 中位 PFS 较安慰剂组 (109 例) 延长 (7.6 个月 VS 7.2 个月,  $P > 0.05$ ), Trebananib 在该研究中通过改进 ORR 和中位反应时间 (DOR) 显示出抗癌活性, 中位 PFS 无改善, OS 为 19.4 个月 VS 17.0 个月 ( $\hat{HR} = 0.740$ ,  $P = 0.760$ ), Trebananib 组的 ORR 为 46%, 而安慰剂组的 ORR 为 21%, DOR 得到改善 (Trebananib 组 7.4 个月 VS 安慰剂组 3.9 个月), 但 Trebananib 组不良反应发生率更高。对 Trebananib 的研究仍在继续, 一项将 Trebananib 联合卡铂、紫杉醇治疗复发性卵巢癌的临床研究 (TRINOVA-3) 尚在继续。

**2.2.2 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂**  
PARP 抑制剂通过与 PARP 的结合位点特异性结合, 导致 PARP 不能从 DNA 受损部位释放, 从而阻止 DNA 的损伤修复。尤其是在 BRCA1/2 基因突变的细胞中, 另一种修复途径即同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 功能失常, PARP 抑制剂可靶向杀死 HRR 缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD) 的肿瘤细胞, 从而发挥抗肿瘤作用, 却影响正常细胞<sup>[22]</sup>。PARP 抑制剂主要包括: 奥拉帕尼 (Olaparib)、卢卡帕尼 (Rucaparib)、尼拉帕尼 (Niraparib) 和维利帕尼 (Veliparib), PARP 抑制剂适应证为铂敏感复发性卵巢癌。

Olaparib 在 2014 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市。一项 II 期临床实验将 2008 年 8 月 28 日—2010 年 2 月 9 日收集的 265 例铂敏感复发性卵巢癌患者随机分到 Olaparib 组和安慰剂组中, Olaparib 组 PFS 延长 (8.4 个月 VS 4.8 个月,  $\hat{HR} = 0.35$ ,  $P < 0.05$ ), 亚组分析显示无论是突变型 BRCA (BRCAm) 组还是野生型 BRCA (BRCAwt) 组, 与安慰剂组相比, Olaparib 组患者的 PFS 均延长, 但相对于 BRCAwt 组, BRCAm 组 PFS 延长更多, 即 BRCA 突变组临床获益更大。数据分析截至 2015 年 9 月 30 日, 74 例 BRCAm 患者中有 11 例 (15%) 接受 Olaparib 维持治疗 5 年或更长时间。虽然总生存期差异无统计学意义, Olaparib 单药维持治疗 BRCA 突变的铂敏感复发性卵巢癌患者有更长的总生存期。以上数据表明, Olaparib 单药维持治疗能够延长铂敏感复发性卵巢癌的 PFS, 在 BRCA 突变的铂敏感复发性卵巢癌患者中作用更显著<sup>[23-25]</sup>。另一项多中心临床实验研究表明, 对铂敏感

复发性卵巢癌患者来说, Olaparib联合化疗较单纯化疗有更长的PFS,尤其是在BRCAm患者中<sup>[26]</sup>。在此基础上,一项Ⅲ期临床实验(SOLO 2)中铂敏感复发性卵巢癌患者分别选择Olaparib和安慰剂治疗,结果表明无论是研究者评估还是独立盲法中心评审(BICR)评估, Olaparib组患者的PFS都长于安慰剂组<sup>[27]</sup>。基于上述研究,2017年8月FDA批准Olaparib用于BRCA突变的铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗。一项Ⅲ期临床研究(SOLO-1)纳入391例新诊断的分期Ⅲ、Ⅳ期,携带BRCA1/2突变,初始含铂化疗后的卵巢癌患者,按2:1分别接受Olaparib或安慰剂维持治疗,结果显示, Olaparib组比安慰剂组疾病进展或死亡风险下降70%,两组患者的3年无进展生存率分别为60%和27%,差异有统计学意义( $\hat{H}R=0.30, P<0.05$ )。有研究表明<sup>[28]</sup>,与安慰剂相比,在铂类化疗后使用Olaparib维持治疗能延长新诊断为晚期卵巢癌和BRCA1/2的女性的PFS。2019年美国临床肿瘤学会(ASCO)口头公布Ⅲ期临床实验(SOLO 3)的研究结果,比较Olaparib与化疗用于治疗生殖系BRCA1/2突变、既往接受过二线或多线化疗的晚期卵巢癌患者的效果,结果显示, Olaparib组与化疗组的ORR分别为72.2%和51.4% ( $P<0.05$ ),与化疗组比较, Olaparib组中位PFS达13.4个月,较化疗组延长4个多月 ( $P<0.05$ ),证实对二次或多次化疗无显著疗效的患者,使用Olaparib单药治疗仍可延长PFS<sup>[29]</sup>。

Rucaparib是一种口服的小分子PARP抑制剂,对PARP的抑制作用较Olaparib和Niraparib强。一项Ⅱ期临床实验中BRCA突变的铂敏感复发性卵巢癌患者口服Rucaparib的ORR为59.5%<sup>[30]</sup>。ARIEL2实验结果表明Rucaparib对BRCA基因突变的铂敏感复发性卵巢癌治疗效果更好<sup>[31]</sup>。基于上述两项实验的研究结果, Rucaparib 2016年12月被FDA批准用于BRCA突变的铂敏感复发性卵巢癌。随后,为进一步验证该结果,一项多中心Ⅲ期临床ARIEL3实验<sup>[32]</sup>将564例BRCA突变的铂敏感复发性卵巢癌患者分为Rucaparib组和安慰剂组, Rucaparib组的PFS长于安慰剂组(16.6个月VS 5.4个月,  $P<0.05$ ),再次证明Rucaparib对BRCA突变的铂敏感复发性卵巢癌患者具有显著疗效。

Niraparib是FDA批准的第3个PARP抑制剂,由

于没有BRCA突变和HRD的限定,相对于Olaparib和Rucaparib来说,其应用范围更广。一项随机Ⅲ期临床实验(NOVA实验)<sup>[33]</sup>将533例铂敏感复发性卵巢癌患者随机分为Niraparib组和安慰剂组,根据BRCA基因突变将受试者分为生殖系(gBRCA)突变组和非BRCA突变组,后者又包括HRD阳性和阴性组,结果表明, Niraparib组较安慰剂组的PFS延长(11.3个月VS 4.7个月,  $P<0.05$ );亚组分析结果显示:gBRCA突变组中Niraparib组PFS高于安慰剂组(21.0个月VS 5.5个月,  $P<0.05$ );HRD阳性患者中Niraparib组较安慰剂组PFS延长9.1个月(12.9个月VS 3.8个月,  $P<0.05$ ),整个非gBRCA突变组中两者PFS分别为9.3个月和3.9个月 ( $P<0.05$ )。NOVA实验表明不管是否存在BRCA突变及HRD, Niraparib均显著延长PFS,所以其是目前唯一无需进行基因检测即可用于临床的PARP抑制剂,这在一定程度上减轻了患者的经济负担。2019年欧洲肿瘤内科学会(EMSO)上公布的一项关于Niraparib的Ⅲ期临床实验GOG-3012<sup>[34]</sup>共纳入733例接受一线铂类化疗后且复发风险较高的卵巢癌患者,随机分成研究组(Niraparib维持治疗)与对照组(安慰剂维持治疗),根据基因测试结果将受试者分为BRCA突变组(BRCAm)和BRCA野生组(BRCAwt),后者可分为HRD阳性组(HRD<sup>+</sup>)和阴性组(HRD<sup>-</sup>);在总体人群中,研究组较对照组PFS延长5.6个月(13.8个月VS 8.2个月,  $P<0.05$ ),在HRD人群中,研究组较对照组PFS延长11.5个月(21.9个月VS 10.4个月,  $P<0.05$ );亚组分析结果表明, BRCAm组、HRD<sup>+</sup>/BRCAwt组、HRD<sup>-</sup>组,单药使用Niraparib进行维持治疗分别使疾病进展风险下降60% ( $\hat{H}R=0.40, P=0.000$ )、50% ( $\hat{H}R=0.50, P=0.006$ )和32% ( $\hat{H}R=0.68, P=0.020$ )。以上研究表明Niraparib能让所有人获益,其中BRCAm患者获益最大,其次是HRD<sup>+</sup>/BRCA患者,HRD<sup>-</sup>患者也能将疾病进展风险降低32%。Niraparib维持治疗可显著降低有高复发风险的卵巢癌患者的疾病进展风险,这对延缓初始治疗的卵巢癌复发有很大的意义。

Veliparib是一种PARP1, 2抑制剂,目前仍在临床实验中。在2019年9月ESMO年度会议上,一项Ⅲ期临床实验GOG-3005<sup>[35]</sup>纳入1140例既往未接受过治疗的晚期高级别浆液性卵巢癌患者,随机分为安慰剂治疗(对照组)、Veliparib与化疗同期治疗并以安慰

剂维持治疗（同期组）、Veliparib与化疗同期治疗后并以Veliparib维持治疗（实验组），结果显示：BRCA突变组中，实验组中位PFS比对照组延长12.7个月（34.7个月VS22.0个月， $\hat{HR}=0.44$ ， $P<0.05$ ）；在HRD阳性组中，两者PFS分别为31.9个月和20.5个月（ $\hat{HR}=0.57$ ， $P<0.05$ ）。由此可见与单纯化疗比较，Veliparib联合化疗并维持治疗可延长卵巢癌的无复发间隔，避免卵巢癌复发具有一定的临床指导意义。

**2.2.3 免疫检查点抑制剂** 免疫检查点通过控制免疫强度和免疫应答时间来防止自身组织损伤，肿瘤细胞可利用免疫检查点逃避免疫细胞的攻击，免疫检查点抑制剂可重新激活细胞毒性免疫细胞对肿瘤的免疫应答，并促进肿瘤细胞的凋亡。目前研究较多的免疫检查点抑制剂有程序性死亡蛋白-1（programmed cell death protein-1, PD-1）抗体（包括Nivolumab、pembrolizumab）及程序性死亡配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）抗体（如durvalumab）。一项II期研究表明Nivolumab治疗铂耐药性复发性卵巢癌患者临床缓解率为15%，疾病控制率为45%<sup>[36]</sup>。Nivolumab可能对铂耐药复发性卵巢癌具有抗肿瘤作用，但由于样本量较少，尚不能确定这一结论，目前日本已经开始将Nivolumab用于晚期或复发性卵巢癌患者中的III期临床实验（JapicCTI-153004）。现几种免疫检查点抑制剂对非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌等多种恶性肿瘤的治疗效果得到证实，并得到FDA批准。其对复发性卵巢癌的疗效尚需进一步研究证实。

## 2.3 联合治疗

不同靶向药物之间联合治疗对患者PFS的影响是目前研究的热点，期待研究成果的同时也重视联合应用中带来的毒副作用及可能出现的耐药情况。

**2.3.1 抗血管生成药物与PARP抑制剂联合治疗** PARP抑制剂可降低血管生成，而低氧状态和VEGFR3抑制剂可诱导同源重组修复蛋白（例如BRCA1/2和RAD51）表达下调，从而增强对PARP抑制剂的敏感性。在前期的动物实验中已经发现Olaparib和Cediranib在抑制卵巢癌细胞侵袭和体外微血管内皮细胞形成方面的协同作用，为了证明这一效应，一项II期临床研究对铂敏感复发性卵巢癌使用Olaparib单药治疗联合或不联合Cediranib，联合组患者PFS高于单药组（17.7个月VS9.0个月， $P<0.05$ ），亚组分析：在BRCAwt或未知状态人群亚组中联合组PFS高于单药

组（16.5个月VS5.7个月， $P<0.05$ ）<sup>[37]</sup>。由此可见Olaparib与Cediranib联合治疗较Olaparib单药治疗能延长或提高铂敏感复发性卵巢癌的PFS和ORR。2019年EMSO年度会议上报告一项实验（PAOLA-1/EN-GOT-ov25），将已经进行过肿瘤减灭术+紫杉醇联合铂类为基础的化疗+接受BV $\geq 3$ 周期的晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者随机分为联合组（Olaparib联合BV维持治疗）和单药组（安慰剂联合BV维持治疗），与单药组比较，联合组的中位PFS延长（22.1个月VS16.6个月， $P<0.05$ ），联合组疾病进展和死亡的风险降低41%（ $\hat{HR}=0.59$ ， $P<0.05$ ）；在BRCAm亚组中联合组与单药组PFS分别为37.2个月和21.7个月，疾病进展和死亡的风险下降69%（ $\hat{HR}=0.31$ ， $P<0.05$ ）；HRD阳性亚组中（包括BRCAm），PFS分别为37.2个月和17.7个月，联合治疗使疾病进展和死亡的风险下降67%（ $\hat{HR}=0.33$ ， $P<0.05$ ）；HRD阳性亚组（不包括BRCAm）中联合治疗使疾病进展和死亡的风险下降57%（ $\hat{HR}=0.43$ ， $P<0.05$ ）；在HRD阴性组，联合治疗与单药治疗无统计学意义。由此可见，在BV维持治疗中加入Olaparib能够延长患者的PFS，延缓晚期卵巢癌患者进展为复发性卵巢癌，BRCAm及HRD阳性的患者获得较多的生存时间，对HRD阴性患者的生存时间无延长<sup>[38]</sup>。

**2.3.2 PARP抑制剂联合免疫治疗** PARP抑制剂不仅可以损伤肿瘤细胞DNA，还可以使糖原合酶激酶3 $\beta$ （GSK3 $\beta$ ）失活，并以剂量依赖的方式上调PD-L1，进而抑制T细胞活化，使癌细胞凋亡增加，故两者连用可产生协同抗肿瘤作用。两项研究分别将Durvalumab联合Olaparib治疗铂敏感复发性卵巢癌，Pembrolizumab联合Niraparib治疗铂耐药复发性卵巢癌，结果显示：整体人群的ORR分别72%和25%，而另一项I、II期临床研究表明，在ROC患者中单独用PD-1/PD-L1抑制剂治疗仅有11%~17%的缓解率<sup>[39]</sup>。由此可以认为PARP抑制剂引起的DNA损伤增加可能补充复发性卵巢癌患者中免疫检查点抑制剂的抗肿瘤活性，PARP抑制剂联合免疫检查点抑制剂对铂敏感和铂耐药复发性卵巢癌的治疗均有效，且与BRCA与HRD的基因突变状态无关。

## 3 其他治疗

叶酸受体相关靶向药物、表皮生长因子抗体抑

制剂、PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂 MEK 通路抑制剂, 在复发性卵巢癌中的研究仍属于早期临床阶段, 部分药物在动物实验及 I、II 期实验中对复发性卵巢癌的治疗已有成效, 但尚需 III 期临床实验来进一步确定其作用。

#### 4 结语

近年来, 生物学及基因高通量测序技术进展迅速, 但卵巢癌的复发率及死亡率仍居高不下, 如何延缓复发, 延长生存时间仍是医学界的难题。不同靶向治疗药物联合治疗引起广泛关注, 例如吉西他滨联合 AZD1775 治疗复发性铂耐药性卵巢上皮癌、Niraparib 联合 BV 治疗复发性铂敏感性卵巢癌等实验均已开展, 实验结果尚在早期。目前对铂敏感性复发性卵巢癌, 建议铂类联合化疗方案, 而对铂耐药复发性卵巢癌, 在过去的实验中未观察到多药和单药方案在延长生存期上有差异, 且单药化疗较多药有更少的不良反应。但在临床实践中, 某些患者可以耐受药物特异性不良事件。铂耐药复发性卵巢癌的药物选择取决于初始治疗是否存在交叉耐药。现阶段对铂耐药复发性卵巢癌的单药治疗及联合治疗实验正在广泛开展。随着研究的进展, 复发性卵巢癌的治疗一定会有更好的方案。

#### 参 考 文 献 :

[1] LISIOMA, LILIF, GOYENECHEA, et al. High-Grade serous ovarian cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(4): 952.

[2] TANER K, SELCUK S, GUL B. 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]. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, 2016, 98: 180-188.

[3] CORRADO G, SALUTARI V, PALLUZZI E, et al. Optimizing treatment in recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2017, 17(12): 1147-1158.

[4] AUGUSTO P, TIRSO P M, JAVIER F, et al. The impact of debulking surgery in patients with node-positive epithelial ovarian cancer: Analysis of prognostic factors related to overall survival and progression-free survival after an extended long-term follow-up period[J]. *Surgical Oncology*, 2016, 25(1): 49-59.

[5] MANGANARO L, MICHIENZI S, VINCI V, et al. Serum HE4 levels combined with CE/CT imaging improve the management of monitoring women affected by epithelial ovarian cancer[J]. *Oncology Reports*, 2013, 30(5): 2481-2487.

[6] 官迎迎, 胡元晶. II 期及以上卵巢上皮性癌临床复发的相关影响

因素分析[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(3): 207-209.

[7] SALANI R, KHANNA N, FRIMER M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: society of gynecologic oncology (SGO) recommendations[J]. *Gynecologic Oncology*, 2017, 146(1): 3-10.

[8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines), Ovarian Cancer. [EB/OL]. [2019-02-20]. <https://research.fredhutch.org/content/dam/stripe/lymphoma-tumor-board/publications/NCCN%20Guidelines%20-%20CML.pdf>.

[9] 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.

[10] 卢淮武, 霍楚莹, 林仲秋. «2019NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第 1 版)» 解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(5): 536-546.

[11] BRADLEY J M, HEATHER D, JOHN H, et al. Antiangiogenic agents as a maintenance strategy for advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 2013, 86(2): 161-175.

[12] FERRARA N. VEGF and the quest for tumor angiogenesis factors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(10): 795-803.

[13] AGHAJANIAN C, BLANK S V, GOFF B A, 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.

[14] COLEMAN R L, BRADY M F, HERZOG T J, 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.

[15] PUJADE-LAURINE 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.

[16] COLOMBO N, SESSA C, DU BOIS A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 30(5): 672-705.

[17] PIGNATA S, LORUSSO D, SCAMBIA G, et al. MITO-11: a randomized multicenter phase II trial testing the addition of pazopanib to weekly paclitaxel in platinum resistant or refractory advanced ovarian cancer(AOC) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(Suppl 15): 5503.

[18] HIRTE H, LHEUREUX S, FLEMING G F A, et al. A phase 2 study of cediranib in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer: a trial of the princess margaret, Chicago and California Phase II Consortia[J]. *Gynecologic Oncology*,

- 2015, 138(1): 55-61.
- [19] LEDERMANN J A, EMBLETON A C, RAJA F, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomized, double blind, placebo controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1066-1074.
- [20] BRADLEY J M, ANDRÉS P, IGNACE V, et al. Anti-angiopoin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15(8): 661-662.
- [21] 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]. *European Journal of Cancer*, 2017, 70: 111-121.
- [22] TANER K, SELCUK S, GUL B, et al. 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]. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, 2016, 98: 180-188.
- [23] LEDERMANN J, HARTEP, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1382-1392
- [24] LEDERMANN J, HARTEP, 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 randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15(8): 852-861.
- [25] LEDERMANN J, HARTEP, 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.
- [26] OZA M A, CIBULA D, BENZAQUEN O A, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 87-97.
- [27] PUJADE-LAURAIN E, LEDERMANN J A, 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.
- [28] KATHLEEN M, NICOLETTA C, GIOVANNI S, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 379(26): 2495-2505.
- [29] PENSON R T, VALENCIA R V, 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.
- [30] KRISTELEIT R, SHAPIRO G I, BURRIS H A, 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.
- [31] SWISHER E M, LIN K K, OZA A M, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 75-87.
- [32] Clinical Trials.gov. A Study of rucaparib as switch maintenance following platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive, high-grade serous or endometrioid epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer (ARIEL3) [EB/OL]. (2017-05-17) [2017-05-23]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968213>.
- [33] MIRZA M R, MONK B J, HERRSTEDT J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2154-2164
- [34] GONZÁLEZ-MARTÍN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 381(25): 2391-2402.
- [35] COLEMAN R L, FLEMING G F, BRADY M F, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 381(25): 2403-2415.
- [36] 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]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015, 33(34): 4015-4022.
- [37] JOYCE F L, WILLIAM T B, MICHAEL B, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study[J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15(11): 1207-1214.
- [38] ISABELLE R C, PATRICIA P, SANDRO P, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 2416-2428.
- [39] BOURLA A B, ZAMARIN D. Immunotherapy: new strategies for the treatment of gynecologic malignancies[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2016, 30(1): 59-66.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 王雪, 张广美, 何征秦. 复发性卵巢癌的药物治  
疗及进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 38-44.

Cite this article as: WANG X, ZHANG G M, HE Z Q. Drug  
treatment and research progress of recurrent ovarian cancer[J].  
*China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(1): 38-44.