

铂耐药复发性卵巢癌诊治中国专家共识 (2025 年版)

田东立¹, 李芳梅¹, 芦恩婷¹, 朱 滔², 张 颀¹, 张师前³

铂耐药复发性卵巢癌诊治中国专家共识制定专家组

(1. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110001; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 3. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012)

摘要:在妇科恶性肿瘤中, 卵巢癌的预后状况最为严峻, 主要原因在于其治疗后具有较高的复发风险, 多次复发会导致耐药风险升高。复发性卵巢癌分为铂敏感和铂耐药两类, 治疗策略依赖于患者对铂类化疗的敏感性。对于铂敏感复发性卵巢癌患者再次使用以铂类为基础的化疗联合靶向治疗(如 PARP 抑制剂或贝伐珠单抗等)已证实能延长生存期。但铂耐药复发性卵巢癌患者的治疗存在极大的挑战, 常规治疗药物的反应率和缓解率均普遍较低, 因此常采用非铂类药物或新型治疗手段, 如靶向治疗、免疫疗法和抗体药物偶联物等。通过个体生物标志物的检测及针对性治疗有望进一步优化复发性卵巢癌的治疗效果, 提高患者的生存期和生活质量。

主题词: 卵巢肿瘤; 铂; 药物耐受性; 复发; 血管生成抑制剂; 专家共识

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2025)02-0083-11

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2025.02.B001

Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer (Version 2025)

TIAN Dongli¹, LI Fangmei¹, LU Enting¹, ZHU Tao², ZHANG Yi¹, ZHANG Shiqian³

Expert Group for the Formulation of Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer

(1. The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 3. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract: The prognosis of ovarian cancer is the most severe one of gynecological cancers, mainly due to its high risk of recurrence after treatment, multiple recurrences can lead to increase the risk of drug resistance. Recurrent ovarian cancer can be divided into two categories of platinum-sensitive and platinum-resistant, the treatment strategy depends on the patient's response time to platinum-based chemotherapy. For platinum-sensitive recurrent patients, repeating the use of platinum-based chemotherapy combined with targeted therapy (such as PARP inhibitors or bevacizumab) has been proven to extend survival. But the treatment of platinum-resistant patients presents great challenges, the response rate and remission rate of conventional treatment drugs are generally low, so non-platinum drugs or novel treatment means, such as targeted therapy, immunotherapy and antibody-drug conjugates are often used. By detecting individual biomarkers and targeted treatment, it is expected to further optimize the treatment effect of recurrent ovarian cancer and improve the survival time and quality of life of patients.

Subject words: ovarian neoplasms; platinum; drug tolerance; recurrence; angiogenesis inhibitors; expert consensus

卵巢癌是女性癌症死亡的第五大原因, 据估计,

2020 年全球约有 313 959 例卵巢癌新发病例和 207 252 例卵巢癌相关死亡病例^[1]。手术联合铂类化疗仍然是上皮性卵巢癌的标准治疗方式, 抗血管生成药物和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂的应用有效延长了患者生存期。由于化疗耐药和缺乏有效筛查手段, 卵巢癌患者

基金项目: 辽宁省重点研发项目(2024JH2/102500019); 2022 年沈阳市科技计划(22-321-33-08); 沈阳市科技局 2023 年助力中国医科大学高质量发展专项(23-506-3-01-10)

通信作者: 张 颀, E-mail: syzi@163.com

朱 滔, E-mail: zhutao@zjcc.org.cn

张师前, E-mail: r370112@126.com

收稿日期: 2025-01-27

总体生存仍不理想^[2-3]。在停铂化疗后 6 个月内或联合铂化疗中出现进展的复发性卵巢癌称为铂耐药复发性卵巢癌 (platinum-resistant ovarian cancer,PROC), 往往预示着治疗选择有限、疗效欠佳以及预后不良等问题。当前,针对卵巢癌的治疗药物持续更新,临床研究亦不断涌现,为 PROC 的治疗提供了新的可能性。为此,制定团队组织国内相关专家,通过查阅相关文献并进行集体讨论制定本共识,旨在为 PROC 的诊断与治疗提供参考依据。

1 共识制定方法及流程

本共识的制定遵循 2014 年版《世界卫生组织指南制订手册》《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》^[4]。

1.1 确定临床问题

在确定临床问题及编写共识的过程中,首先由专家组成员提出与铂耐药卵巢癌治疗相关临床问题,然后专家组对以上问题进行讨论与分析,评估现有证据的质量、临床研究新进展以及生物标志物的检测,形成共识申请的草案,明确共识的目标、范围和预期的临床应用,最终由专家组共同制定《铂耐药复发性卵巢癌诊治中国专家共识(2025 年版)》。

1.2 确定共识目标

本共识主要供不同等级医院的妇科医师、相关专科医师及其他医疗工作者参考。目标人群为 PROC 患者,总结并分析了 PROC 手术及药物治疗的新进展,规范和指导治疗以及全程化管理,以期提高患者的生存期和生活质量。

1.3 组建专家团队

本共识选择在妇科手术、肿瘤化疗及靶向治疗等方面具有丰富经验和较高学术影响力的专家组成团队,涵盖了包括妇科、肿瘤学领域的专业人士,以

确保共识的全面性和权威性。

1.4 文献检索和评估

依据目标人群或患者群体、干预措施、比较措施、结果 (population/patient, intervention, comparison, outcome, PICO) 原则,对所涉及的临床问题进行了系统检索。检索数据库:包括中国知网、万方、维普、中国生物医学全文数据库、Ovid MEDLINE、Ovid Embase 数据库。使用 PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses) 流程图进行文献筛选,并评估文献的质量。检索文章的类型包括涉及卵巢癌手术、铂耐药化疗及靶向治疗已正式发表的原创研究结果或会议论文,包括系统评价、随机对照试验、队列研究和病例对照研究的循证医学证据。

1.5 证据的评价与分级

经集体讨论,本共识的证据质量与推荐强度采用评估、制定及评价分级 (grades of recommendation, assessment, development and evaluation, GRADE) 系统进行评估^[5]。证据质量分级分为 3 个等级:高 (A)、中 (B)、低 (C);推荐强度则根据证据质量和治疗效果进行划分,主要分为强推荐 (1) 和弱推荐 (2),见表 1。

2 定义

无铂间隔 (platinum free interval, PFI) 是从最后一次铂类治疗到疾病复发的时间。PFI 是预测对后续细胞毒性药物反应的最重要参数。妇科肿瘤协作组 (Gynecologic Cancer InterGroup, GCIG) 第 4 次会议建议根据 PFI 持续时间重新分类铂类敏感性,根据 PFI<1 个月、PFI=1~6 个月、PFI=6~12 个月和 PFI>12 个月将复发性卵巢癌分为铂难治、铂耐药、铂部分敏感和铂完全敏感 4 种类型^[6]。GCIG 第 6 次会议推荐用无治疗间期 (treatment free interval, TFI)

表 1 本专家共识推荐等级

证据等级	具体描述/说明
质量分级	
高 (A)	未来的研究不太可能对目前的评估结果有重要影响,从而不大可能改变当前推荐
中 (B)	未来的研究可能对目前的评估结果有重要影响,从而可能改变当前推荐
低 (C)	未来的研究很可能对目前的评估结果有重要影响,从而很可能改变当前推荐
推荐强度	
强推荐 (1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐 (2)	利弊不确定或无论高或低质量的证据均显示利弊相当

替代 PFI,使用铂治疗间隔(TFIp)、PARP 抑制剂治疗间隔(TFIparpi)或者其他一些特定的临床和分子因素^[7]。《2024 年 NCCN 卵巢癌指南》保留了铂敏感和铂耐药卵巢癌的概念,但明确指出,铂敏感和铂耐药并没有明确界限,在选择治疗方案时应根据临床病情进行判断,并保持一定的灵活性^[8]。鉴于目前的研究仍使用铂耐药和铂敏感这两个概念,后文仍然采用此种分类进行介绍。

3 治疗前评估

在治疗前,应充分评估患者的一般情况,包括年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)活动状态评分、是否合并严重内科疾病以及复发情况。充分了解卵巢癌治疗史,包括手术范围、残留病灶大小和位置、化疗方案、维持治疗方案、末次含铂化疗时间等。评估基因/分子状态的检测,如 BRCA 基因、同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency,HRD)状态、错配修复(mismatch repair,MMR)、微卫星不稳定性(microsatellite instability,MSI)检测、叶酸受体 α (folate receptor α ,FR α)及靶向人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)表达等情况^[9]。

推荐意见: PROC 治疗前应进行一般情况和既往病史的充分评估(证据等级:A,强推荐);推荐基因/分子状态检测至少包括但不限于 BRCA 基因检测和 HRD 状态、MMR 及 MSI 检测、FR α 及 HER2 表达情况(证据等级:A,强推荐)。

4 手术治疗

4.1 再次肿瘤细胞减灭术

复发性疾病行手术治疗能否达到无残余肿瘤病灶至关重要,可评估的寡转移病变是实现完全切除的先决条件。复发性卵巢癌二次肿瘤细胞减灭术(secondary cytoreductive surgery,SCS)主要针对铂敏感复发性卵巢癌患者。而 PROC 患者,由于其对化疗的敏感性较低,手术后的辅助治疗选择有限,通常难以获得理想的治疗效果,这类患者并非手术治疗的最佳候选人群。但仍有小样本研究显示 PROC 患者

能从 SCS 中获益。研究表明,在少数部位(通常定义为 1~5 个部位)复发的情况下,达到无肿瘤残留的 SCS 也能提供生存获益,SCS 可能在寡转移性 PROC 患者亚组中发挥潜在作用^[10-11]。手术切除耐药病灶已显示出能够逆转部分患者肿瘤细胞铂类耐药性^[12]。对于高肿瘤负荷且不符合手术条件的 PROC 患者,可以先接受几个周期的化疗,之后再进行评估,如果肿瘤能够完全切除,可以考虑进行手术治疗^[13]。对于评估可达到无肿瘤残留的复发性卵巢癌患者,无论铂敏感还是铂耐药,手术治疗都可能是有效且可行的^[14]。Tuninetti 等^[15]回顾性分析了 2 个中心 50 例铂耐药复发后接受再次减瘤术患者的满意减瘤率,其中 27 例(54%)患者获 R0 切除。铂耐药复发后获 R0 切除患者的总生存期(overall survival,OS)显著延长(获 R0 切除患者为 32.9 个月,未获 R0 切除患者为 4.8 个月,HR=4.21, $P<0.001$)。术后严重并发症的发生率达 38%,其中气胸(10%)、急性呼吸衰竭(4%)、淋巴囊肿(4%)、急性肾功能衰竭(4%)和感染(4%)较常见,30 d 死亡率为 8%。因此,选择可以达到 R0 切除的合适患者进行手术,才有可能从手术中获益。虽然已观察到有限的生存数据,鉴于不良事件的风险较高,仍应谨慎选择进行手术的患者。国内一项多中心、随机、对照临床试验旨在评估 SCS 在 PROC 可行性标准的临床研究正在进行中,期待该研究能为 PROC 患者进行 SCS 治疗获得确切的标准^[16]。

4.2 腹腔热灌注化疗

腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy,HIPEC)作为结合手术和化疗的新型治疗手段,通过在手术过程中将加温的化疗药物直接灌注到腹腔内,达到杀灭癌细胞的效果。铂敏感复发性卵巢癌应用 HIPEC 或 HIPEC 联合 SCS 可改善患者预后,对于 PROC 患者仅适用于以腹腔积液为主要临床表现的患者^[17]。有研究表明基于奥沙利铂的 HIPEC 联合 SCS 治疗铂敏感和 PROC 患者的平均 OS 分别为 28.3 个月和 20.5 个月,两者联合治疗可能为复发性卵巢癌患者提供生存获益,且肾毒性发生率低。另一项关于 HIPEC 联合 SCS 治疗复发性卵巢癌患者的临床研究结果发现,铂类耐药性、HIPEC 前复发 1 次以上和腹腔积液是无进展生存期(progression free survival,PFS)的不利预后因素^[18]。HIPEC 联合 SCS 治疗 PROC 的疗效尚需更多临床数据来证实。

4.3 姑息性手术

姑息性手术是卵巢癌治疗中的重要策略之一,主要用于缓解症状、改善生活质量,而非根治疾病,适用于晚期或复发性卵巢癌患者,尤其是无法通过系统治疗控制病情的患者^[19]。术式包括腹胸腔穿刺置管术、输尿管支架置入术、肾造瘘术、肠道支架置入术、胃肠造瘘术等。尽管姑息性手术无法治愈疾病,但对晚期或复发卵巢癌患者而言,它能够有效减轻痛苦、延缓并发症进展,改善患者生活质量。

推荐意见: 建议多学科会诊评估,手术预期能够达到无肿瘤病灶残留,权衡手术利弊,基于充分知情同意,可由经验丰富的卵巢癌中心组建多学科手术团队进行 SCS(证据等级:C,弱推荐)。伴腹腔积液的 PROC 患者可接受 HIPEC 治疗(证据等级:B,弱推荐)。伴有泌尿系统或胃肠道梗阻,保守治疗无效者,基于多学科会诊评估,可施以缓解症状、改善生活质量的姑息性手术治疗(证据等级:A,强推荐)。

5 化疗

5.1 非铂化疗

PROC 患者通常对铂类药物反应较差,因此治疗方案需要转向非铂化疗方案,目标主要为缓解症状、延长 PFS 和提高生活质量。单药非铂化疗在铂耐药卵巢癌中是常用的选择,毒性相对较低,适合多次治疗后的患者。目前常用的化疗药物包括紫杉醇、吉西他滨、聚乙二醇化脂质体阿霉素(PEGylated liposomal doxorubicin, PLD) 和拓扑替康。由于 PROC 患者的非铂类单药化疗治疗缓解率低(10%~15%),且缓解持续时间短(3~4个月),中位 OS 仅为 12 个月左右^[20],联合化疗也未见增加疗效。化疗联合其他治疗是 PROC 的重要选择。

5.2 铂类化疗

PROC 患者通常进行无铂类化疗,然而这种实践不是基于真正的随机研究。2022 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上一项关于铂类与非铂类化疗治疗铂类耐药卵巢癌的 Meta 分析指出:对于铂类化疗完成后 6 个月内复发的上皮性卵巢癌患者,常规使用铂类或非铂类化疗不联合靶向或研究性药物治疗,接受铂类和非铂类化疗患者的客观缓解率(objective response

rate, ORR) 分别为 36% (95% CI: 30~41; $I^2=62\%$) 和 16% (95% CI: 14~19; $I^2=70\%$)。多元 Beta 回归模型显示铂类治疗是最强的反应预测因子,PROC 患者可能从铂类药物治疗中获益,但还需要随机试验来证实铂类化疗在 PROC 中的作用^[21]。《2023ESMO-ESGO 卵巢癌指南》^[22]及《2024 NCCN 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)》^[8]均推荐铂类化疗作为 PROC 可选方案之一。

推荐意见: PROC 患者首选非铂化疗,部分 PROC 患者仍可选择铂类化疗(证据等级:A,强推荐)。

5.3 化疗联合抗血管生成药物

5.3.1 化疗联合大分子单靶点血管生成抑制剂

AURELIA 研究是一项非铂单药化疗(紫杉醇周疗、多柔比星脂质体或拓扑替康)联合贝伐珠单抗对比单药化疗疗效的随机、开放、III 期临床研究,结果显示单药化疗联合贝伐珠单抗治疗可显著改善患者 PFS、ORR,紫杉醇联合治疗组、单药组中位 PFS 分别为 10.4 个月和 3.9 个月,多柔比星脂质体组分别为 5.4 个月和 3.5 个月,拓扑替康组分别为 5.8 个月和 2.1 个月;联合紫杉醇周疗是治疗 PROC 患者最有效的方案^[23]。这一方案已被多项指南推荐为 PROC 患者的首选方案之一。后续研究也认为在 PROC 治疗中加入贝伐珠单抗能够改善 PFS 和 OS^[24-25]。Naxitamab 是一种抗 delta 样蛋白 4(delta-like protein 4, DLL4)/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) IgG2 双特异性单克隆抗体,与紫杉醇联用治疗既往接受过多线治疗的铂耐药性卵巢癌患者,中位 PFS 为 7.2 个月,ORR 和疾病控制率(disease control rate, DCR) 分别为 43.2% 和 77.3%,Naxitamab 联合紫杉醇在未接受过贝伐珠单抗治疗和接受过贝伐珠单抗治疗的患者中均表现出持久的临床活性,且毒性可监测、可控^[26]。Suvencitug 是一种重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体,主要机制是抗 VEGFA,抑制肿瘤血管生成,从而发挥抗肿瘤效应,2024 年 ASCO 会议上,公布了 SCORES 的 III 期临床试验结果,旨在评估 Suvencitug 联合化疗与安慰剂联合化疗对 PROC 患者的疗效,该研究纳入中国 55 个中心 421 例 PROC 患者,结果显示 Suvencitug 组的中位 PFS 为 5.49 个月,显著长于安慰剂组的 2.73 个月, Suvencitug 组的 ORR 和 DCR 均高于安慰剂组^[27]。

5.3.2 化疗联合小分子多靶点血管生成抑制剂

抗血管生成药物除了大分子单克隆抗体药物外,还包括小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂类药物(tyrosine kinase inhibitor,TKI)。一项前瞻性、单臂、单中心的Ⅱ期研究显示,安罗替尼单药治疗复发性铂耐药/铂难治卵巢癌,DCR达75%,中位PFS为5.3个月,提示安罗替尼在卵巢癌治疗中具有良好潜力^[28]。另一项前瞻性Ⅱ期试验采用白蛋白紫杉醇联合安罗替尼治疗PROC,白蛋白紫杉醇260 mg/m²,每3周1次,同时安罗替尼10 mg/d,连续口服14 d,结果显示ORR为62.5%,DCR为100%^[29]。除安罗替尼外,阿帕替尼联合化疗对PROC患者也有一定疗效,APPROVE试验评估阿帕替尼联合PLD治疗PROC的疗效和安全性,这是一项中国的多中心、随机临床试验,结果发现,阿帕替尼联合PLD治疗对PROC患者显示出良好的疗效和可控的毒性作用,可能成为PROC患者的一种新的替代治疗^[30]。阿帕替尼联合化疗和单纯化疗治疗PROC的研究结果显示,两组ORR分别为37.3%和14.8%,DCR分别为80.4%和61.1%,联合治疗组效果优于单纯化疗组^[31]。与上述研究相似,有研究显示阿帕替尼联合化疗ORR为36.7%,而单纯化疗组仅为16.2%,两组DCR分别为80.0%和59.5%,阿帕替尼联合化疗组中位PFS和中位OS分别为5.9个月和20.5个月,而单纯化疗组分别为3.8个月和13.6个月,均比阿帕替尼联合化疗组时间短^[32]。TRIAS研究是一项对照索拉菲尼联合拓扑替康与拓扑替康单药疗效的多中心、双盲、安慰剂对照、随机、Ⅱ期试验,结果显示索拉菲尼联合拓扑替康组中位PFS仅延长了2.3个月,但OS却延长了7.3个月^[33]。

5.4 化疗联合免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)已成为针对不同实体瘤患者的有效治疗方法,化疗联合ICI治疗PROC是一种新的治疗策略,多项研究对此进行探索,但结果并不乐观。JAVELIN Ovarian 200是一项比较了阿维鲁单抗、PLD联合阿维鲁单抗及PLD单药治疗PROC的Ⅲ期临床试验,纳入566例患者。结果显示:联合用药组和PLD单药组中位OS分别为15.7个月和13.1个月,中位PFS分别为3.7个月和3.5个月,联合治疗与PLD单药相比并未改善PFS和OS^[34]。2024年

ASCO年会上公布了ENGOT-ov34研究结果,该研究评估阿替利珠单抗联合化疗及贝伐珠单抗治疗PROC患者的疗效,结果显示,阿替利珠单抗联合治疗组的中位PFS为6.4个月,中位OS为14.2个月,而安慰剂组中位PFS为6.7个月,中位OS为13个月,显示在非铂单药化疗联合贝伐珠单抗治疗中增加阿替利珠单抗并未显著改善PROC患者的PFS和OS^[35]。因此,化疗联合ICI需更多临床数据来验证其疗效和安全性。

推荐意见:推荐非铂化疗联合贝伐珠单抗、Navicixizumab、Suvemcitug、索拉菲尼、安罗替尼或阿帕替尼(证据等级:A,强推荐)。化疗联合ICI治疗证据不足,本共识暂不推荐。

6 放疗

放疗在卵巢癌中的应用较为有限,尽管卵巢癌对放疗的敏感性较低,但在局部复发或孤立性转移的情况下,放疗可能被用于局部病灶的控制。有研究分析了复发性卵巢癌挽救性放疗的临床结果并确定预测因素,共纳入79例患者,中位随访时间为18.3个月,2年局部无复发生存率、无进展生存率、无化疗生存率及总生存率分别为80.7%、10.6%、21.2%及74.7%。放疗前铂类耐药及放疗前CA-125倍增时间短与无化疗生存率低有关^[36]。一项多中心回顾性研究评估了意大利放射治疗机构治疗的寡复发转移、持续性卵巢癌患者接受立体定向放疗的疗效和安全性,该研究纳入标准包括复发不超过5处病变、无法进行挽救手术或其他局部治疗,共纳入261例患者,共449个病变,ORR为89%;在安全性方面,20.7%的患者出现轻度急性毒性反应,24个月和36个月的晚期无毒性生存率分别为95.1%和92.1%^[37]。这项研究证实了立体定向放疗对寡复发转移、持续性卵巢癌患者的有效性和安全性。《2024 NCCN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)》建议对于铂耐药复发、未控、稳定或持续疾病者,可以考虑局部放疗改善症状或治疗寡转移病灶^[8]。

推荐意见:局部复发且不能耐受化疗或化疗无效PROC患者,可考虑局部放疗(证据等级:A,强推荐)。

7 PARP 抑制剂

PARP 抑制剂在 PROC 治疗上选择有限,“去化疗”已经成为 PROC 治疗的可能选择方式,Study42、CLIO、QUADRA、ARIEL2 等^[38-41]研究评估 PARP 抑制剂单药在 PROC 中的疗效,结果显示 ORR 为 18%~33%,基于以上研究,2022 年《卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南》中对 PROC 患者治疗,推荐奥拉帕利单药治疗经三线及以上化疗的 BRCA 突变患者,推荐尼拉帕利用于三线以上 BRCA 突变患者,推荐级别均为 2B 类^[42],由于 PARP 抑制剂单药治疗证据有限,OS 不理想,《2024 NCCN 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)》不推荐 PARP 抑制剂用于 PROC 的维持治疗,后线治疗改为 3 类推荐^[8]。

PARP 抑制剂与其他药物联合应用治疗 PROC 患者有一定优势。一项对比西地尼布、奥拉帕利和西地尼布联合奥拉帕利与标准化疗在铂类耐药或铂难治上皮性卵巢癌中疗效的研究,共纳入 582 例患者,中位随访时间为 42.2 个月,结果显示,化疗组、西地尼布联合奥拉帕利和西地尼布单药组的中位 PFS 分别为 3.4 个月、5.2 个月和 4.0 个月,中位 OS 分别为 13.6 个月、12.8 个月和 10.5 个月,尽管西地尼布联合奥拉帕利组在 PFS 上有获益,但并不优于化疗组^[43]。Nicum 等^[44]对比了奥拉帕利、化疗和奥拉帕利联合西地尼布在铂耐药卵巢癌治疗中的效果,奥拉帕利联合西地尼布组的中位 PFS 为 5.4 个月,奥拉帕利单药组为 3.7 个月;化疗组 ORR 为 34%,联合组为 31%,奥拉帕利组为 19%;证明了奥拉帕利联合西地尼布对 PROC 患者的活性,提供了一种潜在的非化疗选择。

推荐意见: PARP 抑制剂单药治疗 PROC 效果有限,可考虑与其他药物联合应用(证据等级:C,弱推荐)。

8 免疫检查点抑制剂

免疫治疗在子宫内膜癌和宫颈癌中的作用已经确立,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的卵巢癌免疫疗法的唯一适应证是高度微卫星不稳定性(microsatellite insta-

bility-high, MSI-H)、错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)或高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden-high, TMB-H)的情况^[45]。但由于卵巢癌微环境通常处于免疫抑制状态,因此免疫疗法在卵巢癌治疗中的成功率有限。KEYNOTE-100、UMIN000005714、NINJA 研究表明在 PROC 中使用单免治疗并不获益^[46-48],但联合其他疗法有一定的疗效。

8.1 联合抗血管生成药物

免疫联合抗血管生成药物治疗 PROC 患者具有一定疗效。国内一项开放、多中心的 II 期临床研究探讨了卡瑞利珠单抗联合法米替尼治疗 PROC 的疗效,共纳入 37 例患者,PFS 为 4.1 个月,中位 OS 为 18.9 个月,ORR 为 24.3%,DCR 为 54.1%^[49]。帕博利珠单抗联合安罗替尼治疗 PROC 患者对比帕博利珠单抗单药治疗,联合治疗组的中位 PFS 为 7.0 个月,而帕博利珠单抗单药组中位 PFS 为 4.3 个月,伴有 ARID1A 突变的患者相较于野生型患者 PFS 显著提高(12.5 个月 vs 7.0 个月)。基于单细胞测序技术的肿瘤微环境分析结果表明,安罗替尼可提高 CD4⁺T 细胞的表达水平,并增强患者对帕博利珠单抗治疗的敏感性,表明安罗替尼通过调节肿瘤微环境提高了帕博利珠单抗治疗铂难治或 PROC 患者的疗效^[50]。贝莫苏单抗与安罗替尼联合治疗 PROC 患者的 ORR 为 47.1%,中位 PFS 为 7.8 个月,提示两者联合治疗对 PROC 患者具有一定的抗肿瘤活性^[51]。另外,免疫治疗、化疗及抗血管生成药物联合治疗效果明显。一项单臂、II 期非随机临床试验评估了联合使用帕博利珠单抗、贝伐珠单抗和口服环磷酰胺治疗复发性铂敏感、铂耐药或铂难治上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的疗效和安全性,纳入的 40 例患者中有 30 例为 PROC,结果显示铂耐药性患者的 ORR 为 43.3%,中位 PFS 为 7.6 个月,而铂敏感性患者的 ORR 为 60.0%,中位 PFS 为 20.2 个月。尽管铂敏感性患者的中位 PFS 趋势比铂耐药性患者更长,但这些差异并未达到统计学意义。根据既往化疗线数对患者进行分析,既往化疗线数不超过 3 种患者的 PFS 明显更长,进一步表明在复发情况下早期使用免疫疗法可带来更大的 PFS 益处^[52]。

8.2 联合 PARP 抑制剂

将 ICI 与 PARP 抑制剂联合使用是治疗 PROC 的一种新兴方法,旨在充分利用这些疗法的协同作

用。PARP 抑制剂利用 DNA 修复机制的缺陷,通过一系列分子和细胞机制调节肿瘤免疫微环境,增强抗肿瘤免疫反应并增强 ICI 的疗效^[53]。TOPACIO 研究采用尼拉帕利联合帕博利珠单抗治疗 PROC 患者,无论患者 BRCA 和 HRD 状态如何,两者联合可改善患者 ORR^[54]。MOONSTONE/GOG-3032 研究评估了 Dostarlimab 联合尼拉帕利在既往接受过贝伐珠单抗治疗的 PROC 患者中的疗效和安全性,因达到了预定的中期无效标准,该研究被终止。接受评估的 41 例患者的 ORR 为 7.3%,没有达到完全缓解,其中 3 例部分缓解(反应持续时间分别为 3.0 个月、3.8 个月和 9.2 个月),9 例病情稳定^[55]。因此,ICI 与 PARP 抑制剂联合治疗 PROC 尚需进一步研究。

推荐意见: PROC 的免疫单药治疗效果不佳,联合抗血管生成药物可增加抗肿瘤活性,推荐 PROC 患者采用环磷酰胺、帕博利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗(证据等级:A,强推荐)。

9 抗体药物偶联物

抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate,ADC)属于一类新兴的靶向治疗药物,该药物通过将化疗药物与特异性抗体结合,实现药物的特异性靶向传递至肿瘤细胞,显著降低对正常细胞的毒性作用,进而提升抗肿瘤治疗的效果。在近年的研究中,ADC 在卵巢癌治疗领域显示出显著的治疗潜力,尤其在对传统治疗手段产生耐药性的患者群体中。由于卵巢癌细胞表面存在多种潜在的靶点,这为 ADC 的设计与开发提供了更多的可能性。

9.1 靶向叶酸受体 α 类药物

现阶段靶向 FR α 治疗 PROC 患者的疗效确切。在 SORAYA 研究中,对于索米妥昔单抗(mirvetuximab soravtansine, MIRV)单药治疗之前接受过贝伐珠单抗和 PARP 抑制剂的 FR α 高表达的 PROC 患者, MIRV 表现出一致且具有临床意义的抗肿瘤活性以及良好的耐受性和安全性,这对于选择 MIRV 作为生物标志物是一个重要进展^[56],并且这一结果加速了 FDA 对其批准上市。MIRASOL 研究共纳入 453 例 PROC 患者,结果显示 MIRV 单药治疗的中位 PFS 和中位 OS 都优于化疗组,且 MIRV 单药治疗 PROC 的 ORR 达到了 42.3%^[57]。在探讨 MIRV 在

国内的疗效是否与国际研究结果一致的问题上,2023 年国际妇科肿瘤学会(International Gynecological Cancer Society, IGCS)会议上公布的 IMGN853-301 研究结果提供了参考。该研究验证了 MIRV 作为单一药物治疗时, ORR 达到 32.4%,且中位 PFS 为 5.5 个月,同时表明其安全性是可控的。基于单一药物治疗所展现的显著疗效,联合用药策略是否能进一步提升治疗效果? Gilbert 等^[58]的研究探讨了 MIRV 与贝伐珠单抗联合疗法在 FR α 表达阳性 PROC 患者中的治疗效果。研究结果显示,在接受治疗的患者中, MIRV 联合贝伐珠单抗的 ORR 达到 44%,中位 PFS 为 8.2 个月。对于表达 FR α 的铂类耐药性卵巢癌患者, MIRV 与贝伐珠单抗的联合应用显示出良好的疗效和耐受性。目前 MIRV 已被纳入《2024 NCCN 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)》,推荐其作为单药治疗或与贝伐珠单抗联合用于 FR α 阳性的铂耐药性卵巢癌患者。

9.2 抗 HER2 类药物

HER2 在多种实体瘤中高表达,包括乳腺癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、膀胱癌等,且在某些实体瘤中 HER2 的表达与肿瘤的侵袭性相关。因此,针对 HER2 的疗法被认为具有广泛的适用性。DESTINY-PanTumor02 为一项 II 期、多中心、开放的临床试验,纳入了 HER2 表达的多种实体瘤患者,研究结果显示,在 HER2 阳性卵巢癌患者中,德曲妥珠单抗(T-DXd)表现出显著的疗效,特别是对于免疫组化(immunohistochemistry, IHC)3+患者,中位 PFS 达到了 12.5 个月,中位 OS 达到了 20 个月, ORR 达到了 63.6%。目前, NCCN 指南已推荐在特定条件下使用 T-DXd 治疗此类患者^[59]。

推荐意见: 单一 MIRV 或联合贝伐珠单抗可用于 FR α 强阳性的 PROC 患者(证据等级:A,强推荐)。HER2 阳性 PROC 患者可分层选择 T-DXd 治疗(证据等级:IHC 3+为 A,强推荐,IHC 2+为 B,强推荐)。

10 DNA 损伤反应和细胞周期靶向药物

CCNE1 扩增常见于多种类型的恶性肿瘤,与化疗耐药性和较短生存期有关。一项 II 期临床试验研究了 WEE1 激酶抑制剂 Adavosertib 在 CCNE1

扩增的晚期恶性肿瘤中的临床活性,结果显示 Adavosertib 单药治疗表现出可控的毒性特征和良好的临床活性,可用于治疗 *CCNE1* 扩增的难治性实体瘤,尤其是上皮性卵巢癌^[60]。在 PROC 治疗中,有研究分析卡铂和 Adavosertib 联合治疗 *TP53* 突变 PROC 患者的安全性和有效性,纳入 32 例患者,ORR 为 41%,中位 PFS 为 5.6 个月,存在 *CCNE1* 扩增的患者其治疗效果略有改善,但并不显著。认为 Adavosertib 和卡铂可以联合使用,并且对 PROC 患者具有抗肿瘤作用^[61]。有研究表明,WEI1 激酶抑制剂联合吉西他滨化疗治疗 PROC 患者具有一定疗效,两者联合治疗的中位 PFS 为 4.6 个月,而安慰剂联合吉西他滨组中位 PFS 为 3.0 个月,同时 *CCNE1* 扩增患者与非扩增肿瘤患者相比,联合治疗的实体瘤疗效评价标准(RECIST)反应率更高^[62]。

推荐意见: Adavosertib 治疗 PROC 效果有待进一步证实,本共识不做相关推荐;推荐 PROC 患者行 *CCNE1* 检测,个体化治疗(证据等级:C,弱推荐)。

11 总 结

PROC 的治疗仍然面临巨大挑战,结合当前研究建议以非铂化疗治疗为主,部分患者仍可选择铂类化疗,辅以抗血管生成药物,但选择 SCS 需慎重,且不推荐单药 ICI 和单药 PARP 抑制剂治疗联用,FR α 阳性、HER2 阳性高表达患者可考虑 MIRV 和 T-DXd 治疗。本共识旨在及时更新 PROC 诊治的新进展并提出指导性意见,但并非唯一的实践指南。本共识部分意见仍有待进一步明确,在临床实践中需考虑患者的个体需求,所在地域的医疗资源以及医疗机构的特殊性,并积极推荐患者参加临床试验。

声明:本共识制定与任何商业团体无利益冲突。

参考文献:

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(8): 394-424.

[2] DU BOIS A, REUSS A, PUJADE-LAURINE E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials:

by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO)[J]. Cancer, 2009, 115(6): 1234-1244.

[3] YAP T A, CARDEN C P, KAYE S B. Beyond chemotherapy: targeted therapies in ovarian cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(3): 167-181.

[4] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703.

CHEN Y L, YANG K H, WANG X Q, et al. Guiding principles for formulating/revising clinical diagnosis and treatment guidelines in China(2022 edition)[J]. National Medical Journal of China, 2022, 102(10): 697-703.

[5] GUYATT G, D. OXMAN A, AKL E, 等. GRADE 指南: I. 导论——GRADE 证据概要表和结果总结表[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(4): 437-445.

GUYATT G, D. OXMAN A, AKL E, et al. GRADE guidelines: I. introduction to GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2011, 11(4): 437-445.

[6] STUART G C, KITCHENER H, BACON M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup(GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(4): 750-755.

[7] VERGOTE I, GONZALEZ-MARTIN A, LORUSSO D, et al. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(8): e374-e384.

[8] 卢淮武, 徐冬冬, 赵喜博, 等. 《2024 NCCN 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, 2024, 40(2): 187-197.

LU H W, XU D D, ZHAO X B, et al. Interpretation of 2024 NCCN clinical practice guidelines for ovarian cancer including carcinoma of fallopian tube and primary peritoneal carcinoma(1st edition)[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2024, 40(2): 187-197.

[9] 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组, 中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会. 铂敏感复发性卵巢癌诊治中国专家共识(2023 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(9): 935-942.

Chinese Medical Association Micro-invasive Medicine Professional Committee Gynecological Oncology Group, Chinese Anti-Cancer Association Integrative Chinese-

Western Oncology Committee. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer(2023 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2023, 39(9):935-942.

- [10] MUSELLA A, MARCHETTE C, PALAIA I, et al. Secondary cytoreduction in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a single-institution experience[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(13):4211-4216.
- [11] TUNINETTI V, DI NAPOLI M, GHISONI E, et al. Cytoreductive surgery for heavily pre-treated, platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma: a two-center retrospective experience[J]. Cancers(Basel), 2020, 12(8):2239.
- [12] PETRILLO M, SOZZI G, DESSOLE M, et al. The role of surgery in platinum-resistant ovarian cancer: a call to the scientific community[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 77: 194-202.
- [13] ZOU R, JIANG Q, LUO X, et al. Cytoreductive surgery is feasible in patients with limited regional platinum-resistant recurrent ovarian cancer[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1):375.
- [14] WU H H, WANG P H, CHEN Y J, et al. Efficacy and safety of oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with secondary cytoreduction for platinum resistant recurrent ovarian cancer: a single-center retrospective cohort study [J]. J Formos Med Assoc, 2024 Aug 20;S0929-6646(24)00382-6. [Online ahead of print]
- [15] TUNINETTI V, DI NAPOLI M, GHISONI E, et al. Cytoreductive surgery for heavily pre-treated, platinum-resistant epithelial ovarian carcinoma: a two-center retrospective experience[J]. Cancers(Basel), 2020, 12(8):2239.
- [16] CHEN T, XU J, XIA B, et al. Evaluation of secondary cytoreduction surgery in platinum-resistant ovarian cancer patients within three-line recurrent: a multicenter, randomized controlled study[J]. J Gynecol Oncol, 2024, 35(1):e22.
- [17] 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会.妇科肿瘤腹腔热灌注治疗临床药物应用专家共识(2024年版)[J].中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(1):62-67.
Chinese Anti-Cancer Association, Gynecologic Oncology Branch. Guidelines for clinical drug application in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gynecological tumors(2024 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2024, 40(1):62-67.
- [18] AYHAN A, AKILLI H, ABASIYANIK M A, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of recurrent ovarian cancer: when, and for whom?[J]. J Surg

Oncol, 2023, 27(3):457-464.

- [19] 彭澎, 向阳. 复发性卵巢癌精准诊疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(11):1069-1073.
PENG P, XIANG Y. Precision diagnosis and treatment of recurrent ovarian cancer[J]. Chinese Journal of Practical Obstetrics & Gynecology, 2024, 40(11):1069-1073.
- [20] STESHANIE L, CHARLIE G, IGNACE V, et al. Epithelial ovarian cancer[J]. Lancet (London, England), 2019, 393(10177): 1240-1253.
- [21] RUMYANTSEV A, TYULYANDINA A, FEDYANIN M, et al. Platinum vs non-platinum chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer: a meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl):e17551.
- [22] GONZÁLEZ-MARTÍN A, HARTER P, LEARY A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2023, 34(10):833-848.
- [23] 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.
- [24] MOFFAT G T, KONG W, MACKAY H J, et al. Real-world outcomes associated with bevacizumab combined with chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2024, 184:51-56.
- [25] SEOL A, KIM S I, YOON H Y, et al. Impact of bevacizumab on clinical outcomes in patients with platinum-resistant relapsed ovarian cancer[J]. In Vivo, 2024, 38(3): 1338-1350.
- [26] FU S, CORR B R, CULM-MERDEK K, et al. Phase I b study of navicixizumab plus paclitaxel in patients with platinum-resistant ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(23):2568-2577.
- [27] YUAN G W, WU L Y, LI Q S, et al. A phase III randomized, double-blinded, placebo-controlled study of suvemcitug combined with chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer(SCORES)[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(17_suppl): LBA5516.
- [28] SHEN W, JING C, TIAN W, et al. Anlotinib in patients with recurrent platinum resistant/refractory ovarian cancer: a prospective, single arm, phase II study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2023, 33(11):1764-1770.
- [29] LI Y, ZHOU Y, ZHOU J. Efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel and anlotinib in patients with recurrent platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or

- peritoneal carcinoma(a-plus trial): a prospective phase II study(178)[J]. *Gynecol Oncol*,2023,176:S69-S70.
- [30] WANG T,TANG J,YANG H,et al. Effect of apatinib plus pegylated liposomal doxorubicin vs pegylated liposomal doxorubicin alone on platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the APPROVE randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*,2022,8(8):1169-1176.
- [31] YANG H,GENG A,WANG Z,et al. Efficacy and safety of apatinib combined with liposomal doxorubicin or paclitaxel versus liposomal doxorubicin or paclitaxel monotherapy in patients with recurrent platinum-resistant ovarian cancer [J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2023,49(6):1611-1619.
- [32] WU C,YAN J,WU Y. The efficacy,safety,and beneficiary population of angiogenesis inhibitor apatinib plus chemotherapy in recurrent platinum-resistant ovarian cancer patients: a comparative cohort study[J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2024,50(8):1345-1354.
- [33] CHEKEROV R,HILPERT F,MAHNER S,et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer(TRIAS): a multicentre,randomised,double-blind,placebo-controlled,phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(9):1247-1258.
- [34] ERIC P L,FUJIWARA K,LEDERMANN J A. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer(JAVELIN Ovarian 200): an open-label,three-arm,randomised,phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*,202122(7):1034-1046.
- [35] FREDERIK M,PHILIPP H,ANDRES R,et al. Atezolizumab versus placebo in combination with bevacizumab and non-platinum-based chemotherapy in recurrent ovarian cancer: final overall and progression-free survival results from the AGO-OVAR 2.29/ENGOT-ov34 study[J]. *J Clin Oncol*,2024,42(17_suppl):LBA5501.
- [36] BAE B K,CHO W K,LEE J W,et al. Role of salvage radiotherapy for recurrent ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*,2023,33(1):66-73.
- [37] MACCHIA G,LAZAARI R,COLOMBO N,et al. A large,multicenter,retrospective study on efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in oligometastatic ovarian cancer(MITO RT1 study): a collaboration of MITO,AIRO GYN,and MaNGO groups[J]. *Oncologist*,2020,25(2):e311-e320.
- [38] KAUFMAN B,SHAPIRA-FROMMER R,SCHMUTZLER R K,et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation[J]. *J Clin Oncol*,2015,33(3):244-250.
- [39] LOVERIX L,VANDERSTICHELE A,OLBRECHT S,et al. Randomized phase II CLIO study on olaparib monotherapy versus chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*,2019,37(15_suppl):5507.
- [40] MOORE K N,SECORD A A,GELLER M A,et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer(QUADRA):a multicentre,open-label,single-arm,phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2019,20(5):636-648.
- [41] SWISHER E M,LIN K K,OZA A M,et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: integrated analysis of data from study 10 and ARIEL2[J]. *Gynecol Oncol*,2017,147(2):267-275.
- [42] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南 (2022 版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*,2022,8(3):64-77.
Chinese Medical Association Gynecologic Oncology. Clinical application guidelines for PARP inhibitors in ovarian cancer(2022 Edition)[J]. *Journal of Comprehensive Cancer Treatment*,2022,8(3):64-77.
- [43] LEE J M,BRADY M F,MILLER A,et al. Cediranib and olaparib combination compared with cediranib or olaparib alone,or chemotherapy in platinum-resistant or primary platinum-refractory ovarian cancer: NRG-GY005[J]. *J Clin Oncol*,2024,42(36):4305-4316.
- [44] NICUM S,MCGREGOR N,AUSTIN R,et al. Results of a randomised phase II trial of olaparib,chemotherapy or olaparib and cediranib in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*,2024,130(6):941-950.
- [45] LIU J,BERCHUCK A,BACKES F J,et al. NCCN Guidelines® insights: ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer,version 3.2024 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2024,22(8):512-519.
- [46] LEDERMANN J A,SHAPIRA-FROMMER R,SANTIN A D,et al. Molecular determinants of clinical outcomes of pembrolizumab in recurrent ovarian cancer: exploratory analysis of KEYNOTE-100[J]. *Gynecol Oncol*,2023,178:119-129.
- [47] 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.
- [48] HAMANISHI J,TAKESHIMA N,KATUMATA N,et al. Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal dox-

orubicin for patients with platinum-resistant ovarian cancer: open-label, randomized trial in Japan (NINJA)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(33):3671–3681.

- [49] XIA L, PENG J, LOU G, et al. Antitumor activity and safety of camrelizumab plus famitinib in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer: results from an open-label, multicenter phase 2 basket study[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(1):e003831.
- [50] ZHANG X, JIANG M, LI T, et al. Anlotinib enhanced the efficacy of pembrolizumab in refractory or recurrent high-grade serous ovarian cancer by regulating the tumor microenvironment(LBA 7)[J]. Gynecol Oncol, 2023, 176:S32.
- [51] LAN C Y, ZHAO J, YANG F, et al. Anlotinib combined with TQB2450 in patients with platinum-resistant or -refractory ovarian cancer: a multi-center, single-arm, phase 1b trial[J]. Cell Rep Med, 2022, 3(7):100689.
- [52] ZSIROS E, LYNAM S, ATTWOOD K M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer: a phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(1):78–85.
- [53] PEYRAUD F, ITALIANO A. Combined PARP inhibition and immune checkpoint therapy in solid tumors[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(6):1502.
- [54] KONSTANTINOPOULOS P A, WAGGONER S, VIDAL G A, et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(8):1141–1149.
- [55] RANDALL L M, O'MALLEY D M, MONK B J, et al. Niraparib and dostarlimab for the treatment of recurrent platinum-resistant ovarian cancer: results of a phase II study(MOONSTONE/GOG-3032)[J]. Gynecol Oncol, 2023, 178:161–169.
- [56] MATULONIS U A, LORUSSO D, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(13):2436–2445.
- [57] MOORE K N, ANGELERGUES A, KONECNY G E, et al. Gynecologic oncology group partners and the european network of gynaecological oncological trial groups. Mirvetuximab soravtansine in FR α -positive, platinum-resistant ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 389(23):2162–2174.
- [58] GILBERT L, OAKNIN A, MATULONIS U A, et al. Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha(FR α)-targeting antibody-drug conjugate(ADC), in

combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2023, 170:241–247.

- [59] MERIC-BERNATAM F, MAKKER V, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(1):47–58.
- [60] FU S, YAO S, YUAN Y, et al. Multicenter phase II trial of the WEE1 inhibitor adavosertib in refractory solid tumors harboring CCNE1 amplification[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(9):1725–1734.
- [61] EMBABY A, KUTZERA J, GEENEN J J, et al. WEE1 inhibitor adavosertib in combination with carboplatin in advanced TP53 mutated ovarian cancer: a biomarker-enriched phase II study[J]. Gynecol Oncol, 2023, 174:239–246.
- [62] LHEUREUX S, CRISTAE M C, BRUCE J P, et al. Adavosertib plus gemcitabine for platinum-resistant or platinum-refractory recurrent ovarian cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet, 2021, 397(10271):281–292.

执笔专家:田东立(中国医科大学附属第一医院);

李芳梅(中国医科大学附属第一医院);芦恩婷(中国医科大学附属第一医院);朱滔(浙江省肿瘤医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);张师前(山东大学齐鲁医院)

专家组成员(按姓氏笔画排序):王玉东

(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院);邓雷(中国医科大学附属第一医院);田东立(中国医科大学附属第一医院);朱滔(浙江省肿瘤医院);刘淑娟(空军军医大学西京医院);许天敏(吉林大学第二医院);芦恩婷(中国医科大学附属第一医院);李芳梅(中国医科大学附属第一医院);张功逸(中国医学科学院肿瘤医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);陈亮(山东省肿瘤医院);陈继明(南京医科大学第三附属医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);赵虎(郑州大学第二附属医院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);袁勇(吉林省肿瘤医院);董延磊(山东大学第二医院);温灏(复旦大学附属肿瘤医院);窦磊(中国医科大学附属第一医院)