

文章编号 1006-8147(2021)03-0310-06

综述

铂耐药复发性卵巢癌的治疗进展

郑双双 综述, 刘国艳 审校

(天津医科大学总医院妇产科, 天津 300052)

摘要 卵巢癌的复发率很高,其死亡率居妇科肿瘤之首位。复发性卵巢癌常难以治愈,其中铂耐药复发性卵巢癌患者的治疗成为临床工作中的难题。目前铂耐药复发性卵巢癌患者的治疗效果有限,系统性治疗包括化疗、靶向治疗、内分泌治疗和免疫治疗。

关键词 复发性卵巢癌;铂耐药;化疗;靶向治疗

中图分类号 R737.31

文献标志码 A

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,其复发率和死亡率高居妇科肿瘤之首。即使初诊的卵巢癌患者接受了理想的肿瘤细胞减灭术及术后化疗,但仍有70%~80%的卵巢癌患者会出现复发^[1],且第1次复发患者中约25%为铂耐药性复发性卵巢癌,几乎所有复发性卵巢癌(recurrent ovarian cancer, ROC)患者最终都会产生铂耐药^[2]。对于ROC,按照末次含铂方案化疗结束的时间到出现进展的时间(无铂间期)对患者进行分类,无铂间期 ≥ 6 个月者,为铂敏感性复发;无铂间期 < 6 个月者,为铂耐药性复发;若患者仅有CA125升高,而没有肿瘤复发的症状、体征及影像学异常者称为生化复发。对于铂敏感ROC仍推荐含铂化疗方案,但铂耐药ROC尚未有最佳的治疗方案,患者预后差。2020年NCCN指南推荐铂耐药ROC患者参加临床试验,选择非铂类化疗药物以及姑息性治疗。2019年ESMO-ESGO共识会议指出,一旦无进展生存期(progression-free

survival, PFS) < 6 个月,预期总生存期(overall survival, OS)为10~12个月,其姑息性治疗原则为缓解患者症状,提高生活质量,延长生存期。化疗药物及靶向治疗是新版NCCN指南推荐的治疗方案,其他还包括内分泌治疗和免疫治疗,本文就铂耐药ROC的治疗进展进行综述。

1 化疗药物治疗

化疗作为全身治疗,在铂耐药ROC患者中仍发挥着重要作用,研究表明,化疗药物的联合应用在增加化疗不良反应的同时并不能提高铂耐药ROC患者的疗效。NCCN指南建议对铂耐药ROC患者行无铂单药化疗,具体药物选择应根据临床医生的经验、药物不良反应及既往治疗情况。在众多化疗药物中,紫杉醇(周疗)、脂质体阿霉素、拓扑替康、吉西他滨、口服依托泊苷等是对于铂耐药ROC较为有效的化疗单药(表1)^[3-10]。2020年NCCN指南将上述药物列为铂耐药ROC的首选化疗药物。

表1 铂耐药ROC首选化疗药物疗效及不良反应

化疗药物	ORR(%)	中位PFS(月)	中位OS(月)	3/4级不良反应发生率
紫杉醇周疗 ^[3]	27.0	7.0	15.5	血液学毒性 19.0%,神经毒性 12.0%
脂质体阿霉素 ^[4-5]	11.7~16.0	3.1~4.0	13.5~14.0	HFS发生率 5.0%~20.0%,中性粒细胞减少 6.0%~18.8%
吉西他滨 ^[4-5]	9.2~29.0	3.6~5.0	12.7	中性粒细胞减少 23.0%~38.4%
拓扑替康 ^[6]	9.0~19.0	3.0~4.4	9.3~9.6	周疗组发生重度中性粒细胞减少的相对风险降低了 62.0%
依托泊苷 ^[7-8]	19.2~26.8	3.2~5.7	10.0~10.8	中性粒细胞减少 5.8%~45.4%
多西他赛 ^[9]	22.4	2.1	12.7	中性粒细胞减少 75.0%
口服环磷酰胺+贝伐单抗 ^[10]	42.4	3.0	12.0	4级高血压发生率 3.0%

注:ROC:复发性卵巢癌;HFS:手足综合征

1.1 紫杉醇 紫杉醇是治疗上皮性卵巢癌最有效的药物之一,对于铂难治性或铂耐药ROC仍然表现出抗肿瘤活性,特别是既往未使用过紫杉醇的铂

耐药型卵巢癌患者。Osman等^[3]及Markman等^[11]的研究都证实了紫杉醇周疗的有效性,对于铂耐药ROC患者,紫杉醇周疗组的客观应答率分别为27%和20.9%,中位PFS均为7.0个月,Osman报道中位OS达15.5个月。紫杉醇的不良反应主要为血液学毒性和神经毒性,发生率分别为19%和12%。

基金项目 国家自然科学基金(81472761)

作者简介 郑双双(1994-),女,硕士在读,研究方向:妇科肿瘤;通信作者:刘国艳, E-mail: liuguoyan211@126.com。

1.2 脂质体 阿霉素(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)聚乙二醇化 PLD 是在普通阿霉素外包裹一层脂质体作为外壳,再经过聚乙二醇修饰,在减小毒性的前提下提高了药效^[12]。在一项随机Ⅲ期临床试验中,Gordon 等^[13]比较了 PLD 与拓扑替康的疗效,两组铂耐药患者的总反应率及中位 PFS、OS 差异均无统计学意义。但另一项研究表明,与拓扑替康相比,PLD 治疗可显著延长复发性和难治性上皮性卵巢癌患者生存期^[14]。PLD 的主要不良反应为骨髓抑制、手足综合征以及口腔黏膜炎,严重者可调整剂量与用法缓解^[12]。有研究报道,当 PLD 剂量为 40 mg/m² 时,不良反应明显减少^[5]。

1.3 拓扑替康 拓扑替康是一种半合成的水溶性植物碱化物——第三代喜树碱类药物,有很强的抗癌活性,是拓扑异构酶 I 的抑制剂,通过影响拓扑异构酶 I 的正常功能来发挥抗癌作用,还具有抗血管活性。在铂耐药 ROC 患者中,它的治疗效果与紫杉醇及 PLD 类似。拓扑替康最常见的不良反应为骨髓抑制,其血液学毒性明显高于紫杉醇及 PLD,但此毒性是可控的,非累积性的。研究显示,拓扑替康周疗(4 mg/m²,第 1 天、8 天、15 天给药,每 28 d 为一个周期)较 5 日疗法[1.25 mg/(m²·d),第 1~5 天,每 21 d 为一个周期]相比,5 日疗法表现出更高的临床获益率(CR+PR+SD)(58%vs.47%, $P=0.205$),但差异无统计学意义。然而,周疗组发生重度中性粒细胞减少的相对风险降低了 62%。因此,对于不同的个体情况可以选择拓扑替康周疗或 5 日疗法^[6]。

1.4 吉西他滨 吉西他滨作为一种抗代谢类细胞毒药物,能够嵌入 S 期细胞的 DNA 序列中,干扰 DNA 合成从而起到抗肿瘤作用。一项Ⅲ期随机临床试验提示,吉西他滨在铂耐药 ROC 患者中可能与 PLD 具有类似的治疗效果(ORR 分别为 9.2%和 11.7%),单药吉西他滨可能是 PLD 的替代方案^[4]。其他研究同样也证实了吉西他滨在铂耐药 ROC 患者中作为二线化疗药物的有效性,主要不良反应为血液学毒性,可随用药剂量的降低而得到控制^[5,15]。

1.5 口服依托泊苷 依托泊苷是拓扑异构酶 II 的抑制剂,在铂耐药 ROC 患者中具有显著抗肿瘤疗效。Bozkaya 等^[7]研究了口服依托泊苷(50 mg/d,1~14 d,周期 21 d)在铂耐药 ROC 患者中的作用,ORR 为 19.2%,中位 PFS 3.2 个月,中位 OS 9.95 个月。3/4 级的血液学和非血液学不良反应的发生率为 13.4%,中性粒细胞减少发生率仅为 5.8%,对比以往研究(每天 50 mg/m²,1~21 d,周期 28 d),在有效率类似的前提下有较少的不良反应^[8]。该研究认为低

剂量、高频率的给药方案可能会提高患者的药物耐受,既往的化疗次数对药物耐受也有一定影响,应尽早行依托泊苷治疗。

1.6 多西他赛 在一项 60 例铂/紫杉醇耐药 ROC 患者的Ⅱ期临床试验中,采用多西他赛 100 mg/m² 静脉注射,周期 21 d^[9]。结果表明,ORR 为 22.4%,中位 PFS 2.1 个月,中位 OS 12.7 个月,29.3%的患者达到了疾病稳定,但 75%的患者发生 3/4 级中性粒细胞减少。多西他赛对铂/紫杉醇耐药卵巢癌有一定疗效,但血液学毒性较大。

1.7 口服环磷酰胺 2019 年 NCCN 指南对铂耐药 ROC 患者的优选方案中,增加了口服环磷酰胺与贝伐单抗的联合治疗。研究表明,贝伐单抗联合口服环磷酰胺整体人群 ORR 为 42.4%,有反应者中位 PFS 较无反应者延长 3.5 个月(5 个月 vs. 1.5 个月, $P<0.001$),有反应者中位 OS 较无反应者延长 11 个月(20 个月 vs. 9 个月, $P=0.004$),显著延长了有反应者的中位 PFS 及 OS。不良反应方面,4.5%的患者出现高血压,3%的患者出现蛋白尿,乏力、肌肉酸痛及胃肠穿孔的发生率均为 1.5%。因此口服环磷酰胺联合贝伐单抗是一种有效的、毒性可耐受的铂耐药 ROC 的治疗方案。此外,白蛋白紫杉醇、奥沙利铂、培美曲塞、伊立替康等药物也是 NCCN 指南可选的化疗方案。

2 靶向药物治疗

靶向药物治疗与化疗相比具有疗效好、不良反应小的优点,近年来分子靶向药物在卵巢癌患者的一线维持治疗及铂敏感复发后维持治疗中疗效显著。目前贝伐单抗和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂等分子靶向药物在铂耐药 ROC 的临床试验也取得了一定的疗效。

2.1 抗血管生成抑制剂 抗血管生成抑制剂可以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,改善肿瘤微环境,使已经存在的肿瘤血管退化,切断肿瘤细胞生长所需要的营养物质,从而抑制肿瘤生长。抗血管生成药物主要分为 3 类:(1)血管内皮生长因子抑制剂,代表药物为贝伐单抗。(2)酪氨酸激酶抑制剂,如索拉菲尼、帕唑帕尼、西地尼布、Tivozanib 等。(3)血管生成素抑制剂,如 Trebananib。抗血管生成药物在铂耐药 ROC 中的疗效见表 2。

2.1.1 血管内皮生长因子抑制剂 贝伐单抗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 的单克隆抗体,可阻碍 VEGF 与其受体相

表 2 抗血管生成抑制剂在铂耐药 ROC 中的研究

治疗方案	ORR(%)	中位 PFS(月)	中位 OS(月)	不良反应
贝伐单抗单药 ^[16]	15.9	4.4	10.7	主要有腹泻、恶心、高血压、乏力、胃肠道穿孔等
贝伐单抗+紫杉醇/PLD/拓扑替康 ^[2]	27.3	6.7	16.6	联合后不良反应增加,但无严重及特发不良反应
索拉菲尼+拓扑替康 ^[17]	35.0	6.7	17.1	主要为血液学毒性及胃肠道反应,索拉菲尼较安慰剂组手足皮肤反应及脱发更为严重
帕唑帕尼单药 ^[18]		31.0%的患者 CA125 水平较基线下降 $\geq 50.0\%$;ORR: 18.0%;SD:56.0%;6 个月的 PFS 为 17.0%		主要不良反应为腹泻、乏力、恶心等
帕唑帕尼+紫杉醇周疗 ^[19]	56.0	6.3	19.1	3/4 级的不良反应发生率为 59.0%
Trebananib+紫杉醇 ^[20]	—	7.2	19.0	主要不良反应为水肿,且 ≥ 3 级的不良反应都较低

注:ROC:复发性卵巢癌

互作用,阻断信号转导通路,抑制肿瘤生长。一项 II 期研究探索了贝伐单抗单药治疗铂耐药 ROC 患者的效果。在纳入的 44 例铂耐药 ROC 患者中,15.9% 的患者出现了部分缓解,中位 PFS 为 4.4 个月,中位 OS 为 10.7 个月,在不良反应的亚组分析中发现胃肠道穿孔在既往有过 3 线化疗的患者中发生率为 23.8%,而既往有过 2 线化疗的患者中发生率为 0 ($P<0.1$)。可见既往化疗疗程较多的患者似乎更易发生胃肠穿孔,但此类并发症的相关危险因素需要做进一步研究^[16]。

AURELIA 试验是最早进行贝伐单抗与化疗药物联合的研究,361 例铂耐药 ROC 患者随机分为联合组(化疗联合贝伐单抗)和单药组(紫杉醇周疗/PLD/拓扑替康)^[2]。结果显示,单药组 91% 的患者出现疾病进展,联合组只有 75%;两组的 ORR 分别为 27.3% 和 11.8% (联合组 *vs.* 单药组, $P=0.001$),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, $P<0.001$)。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($P<0.174$)。在不良反应方面,增加贝伐单抗后不良反应相对增多,如高血压、蛋白尿,但没有严重及特发的不良反应^[2]。基于 AURELIA 研究结果,美国 FDA 批准贝伐单抗联合化疗用于铂耐药 ROC 的治疗。单药贝伐单抗反应率为 20%,它可能导致高血压、动脉血栓形成和肠穿孔,因此禁用于有胃肠穿孔高风险患者。2020 年 V1 版更新的 NCCN 指南指出,贝伐单抗单药或者联合化疗均可作为 ROC 的首选治疗(特别是合并腹水的患者),在铂耐药、铂敏感患者中均有效。

2.1.2 酪氨酸激酶抑制剂 酪氨酸激酶是细胞信号转导的重要枢纽,在细胞代谢过程中发挥重要作用。酪氨酸激酶抑制剂可以透过细胞膜,占据胞内酪氨酸激酶的活化位点,从而阻断细胞信号转导。

索拉菲尼是一种非选择性的多激酶抑制剂,通过抑制 VEGF 及血小板源生长因子受体通路发挥作用。TRIAS 试验研究了拓扑替康+索拉菲尼对比拓扑替康+安慰剂对铂耐药 ROC 患者的疗效,结果显示索拉菲尼组比安慰剂组中位 PFS 延长 2.3 个月(6.7 个月 *vs.* 4.4 个月, $P=0.0018$),中位 OS 延长 7 个月(17.1 个月 *vs.* 10.1 个月, $P=0.017$)^[17]。不良反应方面,两组均为血液学毒性及胃肠道反应,索拉菲尼组在手足皮肤反应及脱发方面明显高于安慰剂组,但还需要进一步研究索拉菲尼的用药剂量。

帕唑帕尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,也是通过抑制 VEGF 及血小板源生长因子受体通路发挥作用,特异性抑制肿瘤细胞的血管生成和增殖。在一项纳入 36 例 ROC 患者(铂耐药/难治性患者 9 例)的帕唑帕尼单药 II 期临床试验中,31% 的患者 CA125 水平较基线下降 $\geq 50\%$,ORR 为 18%,SD 为 56%。主要不良反应为腹泻、乏力、恶心等。帕唑帕尼单药耐受性好,毒性与其他小分子口服抗血管生成类药物类似,在 ROC 中有较好的单药活性^[18]。另一项帕唑帕尼联合紫杉醇试验中,联合组较紫杉醇单药组中位 PFS、OS 分别延长 2.81 个月和 5.4 个月,ORR 提高 31%(56%*vs.* 25%, $P=0.008$)。联合组不良反应发生率较紫杉醇单药组高,其 3/4 级不良反应发生率分别为 59%、31%。该研究证实帕唑帕尼联合紫杉醇周疗可以改善铂耐药 ROC 患者的预后,但总生存期无统计学差异^[19]。帕唑帕尼联合吉西他滨的 II 期随机临床试验表明,联合用药可提高 ROC 患者的中位 PFS,5.3 个月(95% CI: 4.2~5.8)*vs.* 2.9 个月(95% CI: 2.1~4.1),而在铂耐药 ROC 患者中尤为明显,中位 PFS 5.32 个月 *vs.* 2.33 个月($P<0.001$)。但联合组血液学毒性等不良反应的发生率较单药组增加。目前 NCCN 指南以 2B 级证据推荐帕唑帕尼单药作为铂耐药 ROC 治疗用药。

2.1.3 血管生成素抑制剂 Trebananib 是通过阻止血管生成素-1 和血管生成素-2 与受体 Tie2 的结合来发挥抗肿瘤血管生成的作用^[21]。TRINOVA-1 试验^[20]及 TRINOVA-2 试验^[22]都证实了 Trebananib 联合化疗药物可使患者临床获益。其不良反应主要为局部水肿, ≥ 3 级的不良反应发生率均较低。

2.2 PARP 抑制剂 近年来 PARP 抑制剂在卵巢癌中的作用得到了人们的高度关注, 通过抑制 PARP 酶的活性阻止 DNA 单链损伤修复, 可以导致更多的 DNA 双链损伤, 在同源重组修复缺陷的细胞中无法进行 DNA 双链损伤的修复, 进而造成肿瘤细胞凋亡。近期多项关于 PARP 抑制剂在铂敏感 ROC 中的研究疗效显著, 且 Olaparib、Niraparib 和 Rucaparib 均已获得 FDA 的批准, 可用于铂类化疗完全或部分缓解后一线维持治疗及铂敏感复发后维持治疗。对于铂耐药 ROC 的治疗, NCCN 指南推荐单药 Olaparib、Niraparib 和 Rucaparib 可作为首选。

ICEBERG 3 试验研究了 Olaparib 400 mg bid 对比 PLD 在 BRCA 突变的铂耐药卵巢癌患者中的疗效与安全性。结果表明 Olaparib 400 mg 组与 PLD 组中位 PFS 分别为 8.8 个月和 7.1 个月 ($P=0.6604$), ORR 分别为 31.3% 和 18.2% ($P=0.1079$)。严重不良反应发生率方面, Olaparib 400 mg 组为 18.75%, PLD 组为 15.63% (NCT00628251)。Study42 研究纳入了 298 例 BRCA 突变的恶性肿瘤患者, 其中卵巢癌患者 193 例 (80% 的患者经受 ≥ 3 线化疗), 为铂耐药或不适合铂治疗的卵巢癌患者, 予以 Olaparib 单药治疗。试验得出整体人群中 ORR 为 31.1%, 中位 PFS 为 7 个月, 中位 OS 为 16.6 个月。亚组分析铂耐药患者 ORR 为 30% (NCT01078662)。基于 Study42 研究, 2014 年 FDA 批准 Olaparib 用于胚系 BRCA 突变且 ≥ 3 线化疗后的晚期卵巢癌患者的单药治疗。2019 年 ASCO 大会上, CLIO 试验报道了 Olaparib 对比非铂类化疗单药在铂耐药 ROC 患者中的疗效。奥拉帕利单药治疗铂耐药卵巢癌整体人群中 ORR 达到 18%, 高于化疗组 (6%), 但差异无统计学意义 ($P=0.13$)。BRCA 突变型铂耐药 ROC 患者, Olaparib 单药治疗 ORR 高达 36%。BRCA 野生型铂耐药 ROC 患者, Olaparib 单药治疗 ORR 为 13%, 均高于化疗组。提示 PARP 抑制剂单药疗效至少不劣于非铂化疗单药 (NCT02822157)。

Niraparib 在 2016 年被 FDA 批准用于晚期卵巢癌患者的单药治疗。QUADRA 试验研究了 Niraparib 在后线 ROC 患者中的疗效, 结果发现, 既往接受过

≥ 3 线化疗的患者中, BRCA 突变者 ORR 为 27%, HRD (+) 者 ORR 为 10%。中位缓解持续时间为 9.4 个月。所有 ≥ 3 线复发的卵巢癌患者中位 OS 为 17.2 个月, BRCA 突变患者为 26 个月, HRD (+) 患者中位 OS 为 19 个月, HRD (-) 患者为 15.5 个月。尼拉帕利单药为末线绝大部分铂耐药或难治性 ROC 患者提供了前所未有的总体生存获益, 其可能成为卵巢癌患者晚期化疗的替代方案。

Rucaparib 在 2016 年 FDA 批准用于至少接受过 2 线化疗且存在 BRCA 胚系或体系突变的晚期卵巢癌患者。两项 II 期研究 (Study10、ARIEL2) 的汇总数据分析中卢卡帕尼展现出了良好的抗肿瘤活性, 106 例 BRCA 胚系或体系突变的、至少接受过 2 种化疗方案的 ROC 患者 (铂耐药型 20 例、铂难治型 7 例) 接受了卢卡帕尼治疗^[23]。结果得出整体人群中 ORR 为 53.8%, 铂耐药 ROC 患者 ORR 为 25%, 铂敏感性 ROC 患者 ORR 为 65.8%。中位 PFS 铂耐药 ROC 患者为 7.4 个月, 铂难治 ROC 患者为 5.3 个月, 铂敏感性 ROC 患者为 11.1 个月。在 II 期试验的基础上, 另一项比较卢卡帕尼单药与化疗治疗 BRCA1/2 突变的 ROC 的疗效和安全性的 III 期临床试验 (ARIEL4) 正在开展 (NCT02855944)。PARP 抑制剂在铂耐药 ROC 患者中的作用仍需进一步研究探索。不良反应主要为血液学毒性。

2.3 其他 靶向药物 Notch 信号通路维持细胞之间的信息传递, Notch 信号异常在肿瘤细胞的发生、发展中起到一定作用。Notch 受体有 Notch1、Notch2、Notch3、Notch4 等 4 种, Notch 配体有 DLL1、DLL3、DLL4、JAG1、JAG2 等 5 种。Demiczumab 是一种靶向 Notch 配体 DLL4 的 IgG2 人源化单克隆抗体, 能有效抑制 Notch 通路。一项多机构开放标签 Ib 期研究显示, Demiczumab 联合紫杉醇在铂耐药 ROC 患者中显示出抗肿瘤活性和可控的毒性^[24]。此研究中还发现既往接受过贝伐单抗治疗的患者使用 Demiczumab 联合紫杉醇有应答, 进一步探索双特异性 VEGF/DLL4 抗体 Navicixizumab 联合紫杉醇的相关研究正在进行 (NCT03030287)。

此外, 表皮生长因子抗体抑制剂、RAS/RAF/MEK 信号通路抑制剂以及磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路抑制剂在 ROC 的研究尚处于早期临床阶段, 需要进一步的试验探索。

3 内分泌治疗

NCCN 指南推荐的内分泌治疗药物主要有: (1) 芳香化酶抑制剂如来曲唑、阿那曲唑。(2) GnRHa:

醋酸亮丙瑞林。(3)醋酸甲地孕酮。(4)雌激素受体拮抗剂:他莫昔芬、氟维司群等。

一项纳入 238 例患者的Ⅲ期临床试验,研究他莫昔芬在铂/紫杉醇(3 周疗法)耐药的 ROC 中的疗效。结果显示与他莫昔芬相比,虽然化疗组有较高的 ORR 及 PFS,但也伴随着较严重的化疗药物不良反应及较差的生活质量^[25]。研究显示,来曲唑、氟维司群也有良好的耐受性,虽然客观缓解率低,但疾病稳定较普遍^[26-27]。内分泌治疗具有较小的毒性反应,越来越多的证据支持内分泌治疗在 ROC 中的应用。

4 免疫检查点抑制剂治疗

免疫检查点在人体免疫系统中可以起到保护作用,防止免疫细胞过度激活导致对自身的损伤。在这一保护机制下,肿瘤细胞通过过度表达免疫检查点分子,可逃避机体的抗肿瘤免疫作用。免疫检查点抑制剂阻断免疫检查点与其配体的结合,暴露过表达免疫检查点分子的肿瘤细胞直至免疫清除。PD-1 是一种免疫抑制信号受体,与其配体 PD-L1 结合可发挥免疫抑制作用。

武纳单抗是一种抗 PD-1 抗体,在一项纳入 20 例铂耐药 ROC 患者的临床试验中,药物的总有效率为 15%,45% 患者的疾病进展得到控制^[28]。武纳单抗在铂耐药 ROC 中的有效性及安全性值得进一步研究。KEYNOTE-100 研究得出,帕姆单抗单药在 ROC 患者中的 ORR 为 8%,疾病控制率 37.2%,且 PD-L1 表达越高的患者,ORR 越高^[29]。TOPACIO 研究中,尼拉帕利联合帕姆单抗治疗铂耐药/难治性卵巢癌 ORR 为 18%,并在患者中可产生持久应答^[30]。此外,一项Ⅱ期临床试验得出帕姆单抗联合吉西他滨及顺铂治疗铂耐药 ROC 的 ORR 为 61% (NCT02608684)。目前关于多项免疫检查点抑制剂治疗铂耐药 ROC 的临床试验正在开展中。

近年来,虽然生物医学技术发展迅速,但卵巢癌复发率及死亡率仍高居不下,ROC 总的治疗原则就是在提高生活质量的前提下尽量延长生存期。一般选择非铂单药化疗,无禁忌证可加贝伐单抗。PARP 抑制剂应用于后线治疗,作用不劣于化疗,有望“去化疗”。特殊情况下可给与内分泌治疗、免疫检查点抑制剂。实际工作中应根据患者具体情况制订个体化治疗方案。期待靶向治疗、内分泌治疗及免疫治疗在单药或联合治疗方面对铂耐药 ROC 患者有更好的临床实验结果,未来肿瘤分子检测可以得到普及,便于 ROC 患者选择最佳治疗方案。

参考文献:

- [1] Pignata S, Cecere S, Du Bois A, et al. Treatment of recurrent ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl8): viii51
- [2] 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
- [3] Osman M A, Elkady M S, Nasr K E. Weekly paclitaxel versus three-weekly paclitaxel in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian and peritoneal cancers: a phase III study[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2016, 10(10): 35
- [4] Mutch D G, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2811
- [5] Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(6): 890
- [6] Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the north-eastern german society of gynecological oncology ovarian cancer study group [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(2): 242
- [7] Bozkaya Y, Doğan M, Umut Erdem G, et al. Effectiveness of low-dose oral etoposide treatment in patients with recurrent and platinum-resistant epithelial ovarian cancer [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 37(5): 649
- [8] Rose P G, Blessing J A, Mayer A R, et al. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(2): 405
- [9] Rose P G, Blessing J A, Ball H G, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 88(2): 130
- [10] Barber E L, Zsiros E, Lurain J R, et al. The combination of intravenous bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide is an effective regimen for platinum-resistant recurrent ovarian cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2013, 24(3): 258
- [11] Markman M, Blessing J, Rubin S C, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 101(3): 436
- [12] 谢幸, 马丁, 沈铿, 等. 聚乙二醇化脂质体阿霉素治疗卵巢癌的中国专家共识(2018 年)[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(9): 641
- [13] Gordon A N, Fleagle J T, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(14): 3312
- [14] Gordon A N, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95(1): 1
- [15] Markman M, Webster K, Zanotti K, et al. Phase 2 trial of single-a-

- gent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 90(3):593
- [16] Cannistra S A, Matulonis U A, Penson R T, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33):5180
- [17] 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
- [18] Friedlander M, Hancock K C, Rischin D, et al. A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(1):32
- [19] Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5):561
- [20] Monk B J, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8):799
- [21] Coxon A, Bready J, Min H, et al. Context-dependent role of angiopoietin-1 inhibition in the suppression of angiogenesis and tumor growth: implications for AMG 386, an angiopoietin-1/2-neutralizing peptibody[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(10):2641
- [22] 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(10):111
- [23] Oza A M, Tinker A V, Oaknin A, 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
- [24] Coleman R L, Handley K F, Burger R, et al. Demcizumab combined with paclitaxel for platinum-resistant ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: The SIERRA open-label phase I b trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2):386
- [25] Lindemann K, Gibbs E, Avall-Lundqvist E, et al. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist)[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(4):455
- [26] Argenta P A, Thomas S G, Judson P L, et al. A phase II study of fulvestrant in the treatment of multiply-recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 113(2):205
- [27] Smyth J F, Gourley C, Walker G, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12):3617
- [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
- [29] Matulonis U A, Shapira-Frommer R, Santin A D, 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
- [30] 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

(2020-08-16 收稿)

(上接第 309 页)

- chanics by controlling focal adhesion assembly [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15321
- [21] Liu Y, Zhang P, Zhang X, et al. Thenanoscale geometry of TiO₂ nanotubes influences the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by modulating H3K4 trimethylation[J]. *Biomaterials*, 2015, 39:193
- [22] Zheng G Y, Guan B B, Hu P H, et al. Topographical cues of direct metal laser sintering titanium surfaces facilitate osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through epigenetic regulation[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(4):e12460
- [23] 雒静. 微纳米形貌调控小鼠巨噬细胞 M2 极化促进种植体表面成骨分化的机制及应用研究[D]. 空军军医大学, 2019
- [24] Li R, Chen K L, Wang Y, et al. Establishment of a 3D printing system for bone tissue engineering scaffold fabrication and the evaluation of its controllability over macro and micro structure precision[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2019, 51(1):115
- [25] Hasegawa M, Saruta J, Hirota M, et al. A newly created meso-, micro-, and Nano-Scale rough Titanium surface promotes Bone-Implant integration[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):783

(2020-09-10 收稿)