



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.01

文章编号: 2095-1264(2022)02-0141-07



点评专家  
谢 榕

谢榕,福建省肿瘤医院妇科主任,主任医师;中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会常务委员,中国妇幼保健协会妇科肿瘤防治专业委员会委员,中国优生科学协会肿瘤生殖学分会委员,福建省抗癌协会理事,福建省抗癌协会妇科肿瘤专业委员会主任委员,福建省优生优育与妇幼保健协会阴道镜和宫颈病理学专业委员会副主任委员,福建省医学会妇产科分会常务委员,福建省妇科内镜医疗质量控制中心委员,福建省医学会妇科肿瘤分会常务委员,福建省医学会妇产科分会肿瘤学组组长,海峡两岸医药卫生交流协会海西妇产科专家委员会常务委员,福建省海峡医药卫生交流协会血管外科专业委员会常务委员;长期从事妇科常见病、多发病及妇科肿瘤的临床诊治、科研及教学等工作,擅长宫颈癌、宫体癌及卵巢癌等妇科肿瘤的手术、化疗、靶向治疗、免疫治疗、生物治疗等综合治疗。

## 对《ASCO 指南中有关 PARP 抑制剂治疗卵巢癌的 临床推荐意见》的点评

谢 榕

(福建省肿瘤医院, 福建 福州, 350014)

中图分类号: R737.31 文献标识码: A

ASCO 指南是美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)基于最新循证医学证据,采用系统评价工具制定的临床诊疗指南。基于多聚(ADP-核糖)聚合酶(poly (ADP-ribose) polymerase, PARP)抑制剂的维持治疗可显著延长晚期卵巢癌患者的无病生存期,改变了晚期卵巢癌“化疗-等待复发-化疗-等待复发”的治疗模式,成为新的标准治疗方案。但是,随着 PARP 抑制剂的临床证据越来越丰富,临床应用和需求越来越多,如何将 PARP 抑制剂更好地应用于卵巢癌的治疗,成为临床医生需要进一步思考的问题。2020 年 ASCO 发布的 PARP 抑制剂治疗卵巢癌的指南运用系统评价工具,主要回答了临床最为关心的问题,为 PARP 抑制剂的临床实践提供了良好的指导作用。

基于指南的推荐,PARP 抑制剂可用于新诊断 III-IV 期上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)经铂类化疗后达到完全缓解或部分缓解患者的维持治疗。对于 BRCA 突变的患者,推荐奥拉帕

利维持治疗。针对于高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌患者,推荐尼拉帕利维持治疗。2020 年 11 月,欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)大会报道了 SOLO-1 研究的 5 年随访结果,这是目前随访时间最长的 PARP 抑制剂 III 期临床研究,比较了奥拉帕利一线维持治疗和安慰剂的疗效及安全性。奥拉帕利组患者中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)达到 56 个月,而安慰剂组仅 3.8 个月( $HR=0.33$ , 95%  $CI$ : 0.25 ~ 0.43),其中,奥拉帕利组经铂类化疗获得完全缓解的患者,5 年内未复发的比例为 52%。

此外,PARP 抑制剂单药还被推荐用于治疗铂敏感复发性(platinum-sensitive relapsed, PSR)卵巢癌患者。奥拉帕利是第一个报道总生存期(overall survival, OS)临床获益的 PARP 抑制剂。2020 年 ASCO 大会上,SOLO-2 研究报道了最终的 OS 结果:携带 BRCA1/2 突变的 PSR 卵巢癌患者中,奥拉帕利组 OS 较安慰剂组延长 12.9 个月(51.7 个月 *vs.* 38.8 个月)。

月,  $HR=0.74$ ,  $P=0.054$ ); 预设的敏感性分析结果显示, 与安慰剂相比, 奥拉帕利具有 OS 获益的一致性, 支持最终 OS 结果。2021 年美国妇科肿瘤学会 (the Society of Gynecologic Oncology, SGO) 大会公布了 NOVA 研究的长期数据, 仅在 gBRCAm OC 患者中观察到了生存改善的趋势, OS 延长 2 个月 (43.6 个月 *vs.* 41.6 个月,  $HR=0.93$ , 95% *CI*: 0.633 ~ 1.355), OS 结果仍有待分析和探讨。此外, 2021 年 ESMO 大会公布的 OReO 研究首次评估了 PARP 抑制剂再次应用的疗效和安全性。对于接受过 PARP 抑制剂维持治疗的复发性卵巢癌患者, 经铂类化疗缓解后再次使用奥拉帕利维持治疗可显著延长其 PFS, 其中 BRCA 突变队列奥拉帕利组的中位 PFS 显著延长 (4.3 个月 *vs.* 2.8 个月,  $HR=0.57$ , 95% *CI*: 0.37 ~ 0.87), 非 BRCA 突变队列中同样观察到奥拉帕利组 PFS 显著获益 (5.3 个月 *vs.* 2.8 个月,  $HR=0.43$ , 95% *CI*: 0.26 ~ 0.71)。

近年来, 针对中国卵巢癌人群应用 PARP 抑制剂维持治疗的临床试验陆续完成, 提供了中国人群的治疗数据。SOLO-1 研究中国队列纳入 64 例 gBRCA 突变患者, 奥拉帕利组疾病进展或死亡风险

降低 54%。SOLO-2 研究中国队列纳入 32 例患者, 奥拉帕利组疾病进展或死亡风险降低 56%。2021 年 SGO 大会公布了 L-MOCA 研究的结果, 该项研究纳入中国 (91.5%) 和马来西亚 (8.5%) 的 PSR 患者 208 例, 奥拉帕利组中位 PFS 长达 16.1 个月, 其中 BRCA1/2 突变型患者为 21.2 个月, BRCA1/2 野生型患者为 11 个月。此外, 尼拉帕利和氟唑帕利也在国内开展了针对 PSR 卵巢癌维持治疗的 III 期临床试验, 研究结果表明, PARP 抑制剂维持治疗可显著改善中国 PSR 患者的生存, 使其疾病进展或死亡风险降低 68% ~ 75%, 且无论 BRCA 突变状态如何, 患者均可获益。这些研究结果与全球数据相一致, 进一步说明 PARP 抑制剂在中国卵巢癌人群中有着广泛的应用前景。

对于 PARP 抑制剂的不良反应管理, 指南特别指出, 与患者充分沟通、积极预防和管理 PARP 抑制剂治疗相关不良反应非常重要, 尤其在最初的 30 ~ 60 天调整时期, 医生应向患者充分解释 PARP 抑制剂对其生活质量的潜在影响, 并提供此阶段及其他阶段的不良事件积极管理计划。

## 原文摘译

# ASCO 指南中有关 PARP 抑制剂治疗卵巢癌的临床推荐意见

关若丹(译)

(默沙东实验室中国医学事务部, 默沙东(中国)投资有限公司, 上海, 200233)

**摘要:** 根据 ASCO 指南, 解读多聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂 (PARPi) 在上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌中的应用。ASCO 指南建议基于既往已发表文献的循证证据、美国食品药品监督管理局的相关审批文件以及相关证据缺乏时的专家共识, 最终纳入 17 项符合标准的临床研究。本指南适用于 PARPi 初治患者, 对 PARPi 的再次使用、初诊和复发性卵巢癌的二线或以上维持治疗, 以及 PARPi 联合治疗等几个方面提出治疗建议, 并提供推荐级别及证据强度。指南对于特定不良事件的管理也提出了建议, 并就患者与临床医生的沟通方法和问题, 以及研究的局限性和未来的研究方向进行了说明。

**关键词:** 卵巢癌; 女性; 多聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂

## PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline

GUAN Ruodan (Translator)

(MRL Global Medical Affairs, MSD China, Shanghai, 200233, China)

**Abstract:** This article interpreted the recommendations of ASCO guideline on the use of poly (ADP-ribose) polymerase

inhibitor (PARPi) for management of epithelial ovarian, tubal or primary peritoneal cancer. This systematic review-based guideline finally identified 17 eligible trials. Guideline recommendations were based on the review of evidence, US Food and Drug Administration approvals, and expert consensus when relevant evidence was lacking. The guideline pertains to patients who are PARPi naïve. Treatment recommendations, evidence quality and strength of recommendations were provided on the aspects mainly focused on repeating PARPi, newly diagnosed ovarian cancer, second-line and beyond maintenance treatment of recurrent ovarian cancer as well as PARPi in combination therapy. The guideline also provided recommendations on the management of adverse events, and elaborated communications between patient and clinician, limitations of the research and future perspectives.

**Keywords:** Ovarian cancer; Female; Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor

## 前言

2020 年美国将新增 21 750 例卵巢癌患者,尽管近年来卵巢癌的治疗取得了很大进展,但预计仍将有 13 940 名女性死于该疾病<sup>[1]</sup>。女性一生中罹患卵巢癌的风险约为 1/78,而死于卵巢癌的概率约为 1/108<sup>[1]</sup>。约 85%~90% 的卵巢癌为上皮源性,而上皮性卵巢癌中约 70% 为高级别浆液性 (high-grade serous, HGS) 腺癌<sup>[2]</sup>。在早期采用减瘤手术联合铂类-紫杉醇类药物化疗后,大多数晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 (以下简称为 EOC) 患者仍会复发,需要进一步治疗<sup>[3]</sup>。

高达 17% 的 EOC 患者存在乳腺癌基因 1 (*gBRCA1*) 和 2 (*gBRCA2*) 的生殖系突变,另有 7% 的患者伴有体细胞突变<sup>[4-7]</sup>。大约 41%~50% 的 EOC 患者存在涉及 DNA 损伤和复制修复的同源重组缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD)<sup>[8]</sup>。多聚 (ADP-核糖) 聚合酶抑制剂 [poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi] 的引入导致了 EOC 整个治疗周期的重大改变。2014 年,美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准首个 PARPi——奥拉帕利,用于治疗接受过三线或以上化疗的 *gBRCA* EOC 患者。2016 年, FDA 批准卢卡帕尼用于治疗 *g/sBRCA* 复发患者。2017 年, 尼拉帕利、奥拉帕利先后获批用于对铂类药物化疗完全缓解 (complete response, CR) 或部分缓解 (partial response, PR) 患者的维持治疗。此后, FDA 扩大了对 PARPis 的注册审批,从而使更多的患者从上述药物中获益,且能在治疗过程中更早地使用上述药物。近期有研究证实, PARPis 不仅可增强 *g/sBRCA* EOC 患者的疗效,对其他潜在原因导致的 HRD 相关肿瘤同样有效。PARPis 在 EOC 中的应用十分复杂,迄今为止,其所有获批的适应证均针对 PARPis 初治患者。

本指南旨在根据现有的最佳证据,为临床医生、其他卫生保健从业人员、患者和护理人员提供 PARPis 在 EOC 治疗中的建议。

## 1 推荐

注意:以下推荐仅适用于 PARPis 初治 EOC 患者。推荐基于临床研究结果和 FDA 审批文件,不一定获得其他司法管辖区的批准。

### 1.1 临床问题 1: 再次使用 PARPis

EOC 治疗过程中可再次使用 PARPis 吗?

**1.1.1 推荐 1.0** 目前尚不推荐在 EOC 治疗过程中再次使用 PARPis,应考虑每个 EOC 患者生命周期中 PARPis 的最佳使用时间,鼓励患者参与临床研究 (类型:非正式共识,利大于弊;证据质量:不充分;推荐强度:强)。

**1.1.2 文献回顾与分析** 目前,再次使用 PARPis 的研究正在进行。OReO/ENGOT Ov-38 研究 (ClinicalTrials.gov 标识: NCT03106987) 于 2017 年注册登记,是一项随机、安慰剂对照、多中心研究,旨在评估奥拉帕利对近期接受铂类药物化疗达到 CR/PR 的非黏液性 EOC 患者再次接受维持治疗的疗效。研究仅纳入既往接受过 PARPis 维持治疗的患者,将奥拉帕利或相应的安慰剂随机分配至两个队列 (约 416 例患者): 队列 1 为已知 *BRCAm* 患者,队列 2 为 *BRCAwt* 患者,主要研究终点为研究者评估的无进展生存期 (progression-free survive, PFS)。该研究已在 2022 年初完成。

### 1.2 临床问题 2: 初诊 EOC

推荐 PARPis 用于治疗哪些类型的初诊 EOC 患者?

a. 推荐 PARPis 用于哪种组织学类型的 EOC 患者?

b. 推荐 PARPis 用于哪种生物标志物亚型的 EOC 患者?



**1.2.1 推荐 2.0** 不推荐将 PARPi 作为早期 (I-II 期) EOC 患者的初始治疗用药, 目前尚无充分的证据支持其在此类人群中的使用 (类型: 非正式共识, 利大于弊; 证据质量: 不充分; 推荐强度: 强)。

**1.2.2 推荐 2.1** 初诊 III-IV 期 EOC 患者在使用基于铂类药物的一线化疗达到 CR/PR 后, 应使用奥拉帕利 (针对生殖突变致病、体细胞变异致病, 或 *BRCA1/2* 基因存在可能致病突变的病例) 或尼拉帕利 (针对所有 HGS 或子宫内膜样 EOC 患者) 维持治疗。PARPi 维持治疗包括奥拉帕利 (300 mg q12h 口服, 为期 2 年) 或尼拉帕利 (200~300 mg qd 口服, 为期 3 年), 部分患者可延长治疗时间 (证据类型: 循证, 利大于弊; 证据质量: 高; 推荐强度: 强)。

**1.2.3 推荐 2.2** 在贝伐珠单抗的基础上联合奥拉帕利的治疗方案可适用于以下病例: III-IV 期 HGS 或子宫内膜样 EOC, 以及经 Myriad myChoice CDx 检测确定的生殖系致病、体细胞致病或 *BRCA1/2* 基因存在可能致病突变的病例, 和/或基因组不稳定病例, 以及化疗联合贝伐珠单抗治疗后达到 CR/PR 的病例 (类型: 循证, 利大于弊; 证据质量: 高; 推荐强度: 强)。

**1.2.4 文献回顾和分析** 本系统回顾中筛选出的 4 项随机临床研究 (SOLO1 研究<sup>[9]</sup>、PRIMA 研究<sup>[10]</sup>、PAOLA-1 研究<sup>[11]</sup> 和 VELIA 研究<sup>[12]</sup>) 证实了 PARPi 用于一线维持治疗的疗效。针对近期治疗方案达到 CR/PR 的铂敏感复发性 EOC 患者, PARPi 维持治疗获得了显著 PFS 获益。SOLO1 研究<sup>[9]</sup> 证实, 在一线含铂化疗达到 CR/PR 后采用奥拉帕利维持治疗, 可改善原发性 *BRCA1/2* 突变晚期 EOC 患者的 PFS。PRIMA 研究<sup>[10]</sup> 纳入初诊晚期 EOC 患者, 无论其 *BRCA* 突变状态如何, 结果显示, 与安慰剂组相比, 尼拉帕利组患者 PFS 显著延长, 且 HRD 阳性患者 PFS 获益更为显著。值得注意的是, 尼拉帕利维持治疗也显著降低了 HRD 阴性亚组患者的疾病进展或死亡风险。

此外, 有两项研究评估了 PARPi 联合治疗的疗效。PAOLA-1 研究<sup>[11]</sup> 探讨了正在接受包括贝伐珠单抗在内的一线标准治疗的晚期 EOC 患者 (不考虑 *BRCA* 突变) 使用 PARPi 维持治疗的疗效, 结果表明, 奥拉帕利联合贝伐珠单抗维持治疗可显著改善总人群的 PFS, 且 *BRCA* 突变和 HRD 阳性患者的获益更明显, 而 HRD 阴性患者则无明显获益 (*HR* = 1.00, 95% *CI*: 0.75~1.35)。VELIA 研究<sup>[12]</sup> 评估了维

利帕尼联合卡铂和紫杉醇一线化疗后使用 PARPi 维持治疗的疗效, 所有患者 PFS 均显著延长, 不论其生物标志物表达水平如何。然而, 由于该研究未设置化疗联合安慰剂的对照组, 因此, 目前尚不清楚联合维利帕尼治疗对总体获益是否必要。

### 1.3 临床问题 3: 复发性 EOC: 二线或以上维持治疗

对于复发性 EOC, 推荐使用 PARPi 单药治疗吗? 如果是, 则:

a. 在什么情况下 (如二线维持或治疗复发性 EOC) 可使用 PARPi 单药治疗?

b. 如何选择 PARPi 单药治疗的剂量和疗程?

**1.3.1 推荐 3.0** 对于 PARPi 初治及对基于铂类药物化疗有反应 (不考虑 *BRCA* 突变状态) 的 EOC 患者, 可给予 PARPi 单药维持治疗 (二线或以上); 治疗应持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应 (即便减药并给予最佳治疗)。可选方案包括: 奥拉帕利 300 mg q12h 口服、卢卡帕尼 600 mg q12h 口服、尼拉帕利 200~300 mg qd 口服 (证据类型: 循证, 利大于弊; 证据质量: 高; 推荐强度: 强)。

**1.3.2 推荐 3.1** 对于 PARPi 初治并伴有生殖系突变、体细胞突变或 *BRCA1/2* 基因存在可能致病突变的复发性 EOC 患者, 可给予 PARPi 治疗。可选方案包括: 奥拉帕利 300 mg q12h 口服、卢卡帕尼 600 mg q12h 口服、尼拉帕利 200~300 mg qd 口服 (证据类型: 循证, 利大于弊; 证据质量: 高; 推荐强度: 强)。

**1.3.3 推荐 3.2** 对于 PARPi 初治、经 Myriad myChoice CDx 检测确定肿瘤基因组不稳定, 以及经铂类药物治疗 6 个月内未复发的复发性 EOC 患者, 可给予 PARPi 单药治疗 (证据类型: 循证, 利大于弊; 证据质量: 高; 推荐强度: 强)。

**1.3.4 推荐 3.3** 不推荐使用 PARPi 治疗 *BRCA* 野生型或铂耐受型复发性 EOC (证据类型: 循证, 利大于弊; 证据质量: 高; 推荐强度: 强)。

**1.3.5 文献回顾和分析** 本系统回顾共筛选出 13 项研究, 其中 9 项为开放标签 II 期研究<sup>[13-21]</sup>, 4 项为 II/III 期对照研究<sup>[22-25]</sup>。在二线或以上维持治疗中, 研究 19<sup>[23, 26]</sup>、SOLO2 研究<sup>[25]</sup>、NOVA 研究<sup>[24]</sup> 和 ARIEL3 研究<sup>[22]</sup> 均证实, PARPi 的疗效较安慰剂显著提高。对于复发性 EOC, 研究 42<sup>[14]</sup>、SOLO3 研究<sup>[19]</sup>、研究 10<sup>[16]</sup>、ARIEL2 研究<sup>[20]</sup> 和 QUADRA 研究<sup>[18]</sup> 均报告了 PARPi 可使 *BRCA* 突变患者的 PFS 显著延长,

病情显著缓解。

#### 1.4 临床问题 4: PARPis 联合治疗

推荐 PARPis 与化疗或其他靶向治疗联用吗?

**1.4.1 推荐 4.0** 不推荐将 PARPis 与化疗、其他靶向药物或临床研究外的免疫治疗药物联合应用,可鼓励患者参与临床研究(证据类型:非正式共识,利大于弊;证据质量:不充分;推荐强度:强)。

#### 1.5 临床问题 5: 不良事件

临床医生如何管理各种 PARPis 的特定毒性呢?

**1.5.1 推荐 5.0: 贫血** 对于需要通过输血来缓解症状和/或血红蛋白水平  $<8 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$  的患者,应当监测贫血指标。有反复贫血的证据时,应减少 PARPis 的剂量,以避免多次输血。对于进行性贫血患者,可根据 ASCO 指南和医生的建议及患者接受情况给予生长因子治疗(类型:非正式共识,利大于弊;证据质量:不充分;推荐强度:中等)。

**1.5.2 推荐 5.1: 中性粒细胞减少症** 生长因子不适用于每日口服 PARPis 的患者。患者出现中性粒细胞减少症(4 级,至少持续 5~7 天或伴有发热)时,应维持剂量直至感染和粒细胞计数恢复,然后可减少剂量。此时可使用生长因子治疗,以保证患者在药物剂量维持期间的安全。(证据类型:非正式共识,利大于弊;证据质量:不充分;推荐强度:中等)。

**1.5.3 推荐 5.2: 血小板减少** 血小板减少最常见于尼拉帕利,应当根据尼拉帕利剂量指南中的规定,基于患者体重和血小板计数减少初始剂量(200 mg)。对于减少剂量后仍出现血小板持续减少或发生明显出血的患者,需停用 PARPis(证据类型:非正式共识,利大于弊;证据质量:不充分;推荐强度:中等)。

**1.5.4 推荐 5.3: 血细胞持续减少** 患者在药物维持治疗期间出现血细胞持续减少时,应当评估有无治疗相关骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病(证据类型:非正式共识,利大于弊;证据质量:不充分;推荐强度:中等)。

**1.5.5 推荐 5.4: 恶心** 许多患者在首个治疗周期后会由于快速抗药反应而出现恶心症状,当症状持续存在,需每日进行止吐治疗,导致体力下降和/或体重减少  $>5\%$  时,应减少药物剂量(证据类型:非正式共识,利大于弊;证据质量:不充分;推荐强度:中等)。

PARPis 一般耐受性良好,但仍具有药物相关不良反应,其中一些不良反应的处理可能需要调整

PARPis 剂量。PARPis 最常见的不良反应包括疲劳、贫血、中性粒细胞减少、血小板减少、持续性血细胞减少、恶心等;其他少见不良反应包括呕吐、腹泻、头痛、肝功能异常、肌酐水平升高等;罕见不良反应包括重症肺炎、白血病等。疲劳的发生可能由多种因素造成,如血细胞减少症、恶心和其他因素,也可能是持续 1 级和/或 2 级不良事件的后果。由于 PARPis 需每日持续给药,因此需特别注意低级别不良反应,维持剂量期间出现任何 2 级不良反应均应减少药物剂量,以最大程度地降低再次维持用药导致的进一步或持续不良事件或损伤的风险,绝不建议重新增加剂量或恢复初始剂量。

## 2 患者与临床医生的沟通

目前,PARPis 治疗或维持治疗晚期 EOC 患者正处于新研究数据迅速涌现且监管审批复杂多变的时代。需认识到,患者不再仅仅依靠医疗团队获取信息,而往往通过网络、印刷品、社交渠道和互助小组等来获取其他资源。因此,共享医疗决策至关重要,应告知患者基于不断更新的临床证据做出的治疗(或维持治疗)方案选择及潜在的获益和风险,在决定最佳治疗方案时,也应考虑患者偏好。

当患者面临是否接受持续数年的 PARPis 治疗或维持治疗的问题时,在最初 30~60 天的调整时期,医生应充分解释治疗对生活质量的潜在影响,并在该阶段及其他阶段积极治疗相关不良事件。此外,还应告知患者必要时需减少药物剂量以管理不良事件。通过本地或在线支持网络与其他已使用 PARPis 的患者联系,可能提高患者的耐受性和依从性。

关于优化患者与临床医生沟通的建议和策略,参见《患者-临床医生沟通:美国临床肿瘤学会共识指南》<sup>[27]</sup>。

## 3 研究的局限性和未来的研究方向

本指南的一个主要局限性是重点关注 PARPis 初治患者。医生和患者需要考虑患者和疾病的整体生存期,并权衡获益和风险,尤其是考虑到迄今为止仍缺乏总生存期(overall survival, OS)获益。当前亟需了解使用 PARPis 后初始反应可但随后出现进展时,有无再次使用 PARPis 的指征且能否获益。目前,PARPis 的临床前研究进展迅速,一些经验和数据驱动的临床研究已在进行中。只有基于这些

研究获得循证数据,才可考虑再次使用PARPis。未来,探索PARPis启动治疗时机和最佳治疗持续时间的临床研究将有助于建立PARPis在EOC管理中的最佳风险-收益平衡实践模式。

**致谢:**感谢默沙东(中国)投资有限公司为本文翻译提供学术支持,感谢上海北翱医药科技有限公司为本文提供辅助编辑工作。

**编者说明:**本文原文“PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline”,首次发表在 *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38: 3468–3493。本次二次发表已取得首次发表期刊的版权证书,对原文关键内容进行摘译,不涉及一稿多投和侵犯版权等问題。

## 参考文献

- [1] American Cancer Society: Key statistics for ovarian cancer [DB/OL]. In: American Cancer Society Atlanta, GA, 2019.
- [2] KIM J, PARK EY, KIM O, et al. Cell Origins of High-Grade Serous Ovarian Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(11). DOI: 10.3390/cancers10110433.
- [3] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2019, 393(10177): 1240–1253. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32552-2.
- [4] ALSOP K, FEREDAY S, MELDRUM C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2654–2663. DOI: 10.1200/jco.2011.39.8545.
- [5] NORQUIST B, WURZ K A, PENNILL C C, et al. Secondary somatic mutations restoring *BRCA1/2* predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(22): 3008–3015. DOI: 10.1200/jco.2010.34.2980.
- [6] PENNINGTON K P, WALSH T, HARRELL M I, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(3): 764–775. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-13-2287.
- [7] ZHANG S, ROYER R, LI S, et al. Frequencies of *BRCA1* and *BRCA2* mutations among 1342 unselected patients with invasive ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(2): 353–357. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.01.020.
- [8] DA CUNHA COLOMBO BONADIO R R, FOGACE R N, MIRANDA V C, et al. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, 73(suppl 1): e450s. DOI: 10.6061/clinics/2018/e450s.
- [9] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.
- [10] GONZÁLEZ-MARTÍN 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962.
- [11] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.
- [12] COLEMAN R L, FLEMING G F, BRADY M F, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2403–2415. DOI: 10.1056/NEJMoa1909707.
- [13] GELMON K A, TISCHKOWITZ M, MACKAY H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(9): 852–861. DOI: 10.1016/s1470-2045(11)70214-5.
- [14] 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. DOI: 10.1200/jco.2014.56.2728.
- [15] KAYE S B, LUBINSKI J, MATULONIS U, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and recurrent ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 372–379. DOI: 10.1200/jco.2011.36.9215.
- [16] KRISTELET 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. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-16-2796.
- [17] LIU J F, BARRY W T, 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]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1207–1214. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70391-2.
- [18] 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. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30029-4.
- [19] 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. DOI: 10.1200/jco.19.02745.
- [20] 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. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30559-9.
- [21] VANDERSTICHELE A, VAN NIEUWENHUYSEN E, HAN S, et al. Randomized phase II CLIO study on olaparib monotherapy versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): 5507–5507. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.5507.
- [22] COLEMAN R L, OZA A M, 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]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1949–1961. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)32440-6.
- [23] LEDERMANN J, HARTE P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1382–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535.
- [24] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310.
- [25] PUJADE-LAURINE 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. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30469-2.
- [26] LEDERMANN J A, HARTE 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. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30376-x.
- [27] GILLIGAN T, COYLE N, FRANKEL R M, et al. Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(31): 3618–3632. DOI: 10.1200/jco.2017.75.2311.
- 收稿日期: 2021-10-22 校稿: 李征 王娟
- 本文引用格式: 谢榕. 对《ASCO 指南中有关 PARP 抑制剂治疗卵巢癌的临床推荐意见》的点评[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(2): 141–147. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.01.
- Cite this article as: XIE Rong. Comments on *PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline* [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(2): 141–147. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.01.