

晚期上皮性卵巢癌的药物治疗及进展

李焕焕, 张晓兰*

青海大学附属医院肿瘤妇科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年2月2日; 发布日期: 2024年2月9日

摘要

近年来, 可用于上皮性卵巢癌的治疗选择方式不断增加, 在化疗的基础上, 运用靶向治疗、免疫治疗, 以进一步改善卵巢癌患者的预后、提高其生活的质量, 就需要制订更加个体化的治疗策略。本文就上皮性卵巢癌化疗、靶向治疗、免疫治疗等方面进行综述, 以期为临床提供更多帮助。

关键词

上皮性卵巢癌, 化学治疗, 靶向治疗, 联合治疗

Drug Therapy and Progress in Advanced Epithelial Ovarian Cancer

Huanhuan Li, Xiaolan Zhang*

Department of Oncology and Gynecology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 5th, 2024; accepted: Feb. 2nd, 2024; published: Feb. 9th, 2024

Abstract

In recent years, the treatment options for epithelial ovarian cancer are increasing. On the basis of chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy are used to further improve the prognosis of ovarian cancer patients and improve their quality of life, so it is necessary to develop more individualized treatment strategies. This article reviews the chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy of epithelial ovarian cancer, in order to provide more help for clinical practice.

Keywords

Epithelial Ovarian Cancer, Chemotherapy, Targeted Therapy, Combination Therapy

*通讯作者。

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢癌(Ovarian Cancer, OC)是女性生殖系统的常见恶性肿瘤,也是妇科肿瘤中死亡率排名首位的恶性肿瘤,早期难以诊断且易出现复发和耐药,患者预后往往不佳[1]。其5年生存率约为47%,主要死亡原因是复发和化疗耐药。约有70%的晚期OC患者在完成一线治疗后的3年内就出现复发[2]。因此,学者们一直在寻找新的治疗策略,包括免疫治疗、靶向治疗以及各种联合治疗等,以期改善卵巢癌患者的预后。近年来,可用于OC的治疗选择方式不断增加,本文就化疗、靶向治疗、免疫治疗等方面进行综述,以期临床提供更多帮助。

2. 化疗

2.1. 新辅助化疗

晚期上皮性卵巢癌初始治疗模式的选择仍存在争议。现有的研究表明,新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)后行中间性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS),后施行以铂类为基础的联合化疗,不仅在总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)方面一定程度上优于初始肿瘤细胞减灭术(primary cytoreductive surgery, PDS)后辅以铂类为基础的联合化疗,而且提高了手术切净率[3][4]。因此,不断有研究探索新的NACT方案以期提高疗效。2022年,一项回顾性研究对比了白蛋白结合型紫杉醇与卡铂(Nab-TC)联合和传统溶剂型紫杉醇与卡铂(TC)联合作为治疗原发性上皮性卵巢癌的新辅助化疗方案,研究发现Nab-TC组的ORR略优于TC组(45% vs 40%, $P = 0.651$),Nab-TC组的中位PFS显著高于TC组(20个月 vs 13个月, $P = 0.012$),且生活质量更好($P < 0.05$) [5]。该结果为Nab-TC在NACT中的应用提供了一定证据,但仍需前瞻性临床试验验证。

2.2. 一线化疗

目前在上皮性卵巢癌研究领域中,已有多项大型临床试验包括ICON 3 [6]、HeCOG RCT [7]、GOG-0182-ICON5 [8]、OV-16/EORTC-55012/GEICO-0101 [9]等,这些试验探索了以铂类为基础的多药联合方案(顺铂 + 多柔比星 + 环磷酰胺;紫杉醇 + 卡铂第1、3、5周期 + 顺铂第2、4、6周期;紫杉醇 + 卡铂 + 表柔比星/拓扑替康/吉西他滨),然而三药联合方案没能提高疗效,反而毒副作用更严重。另外,SCOTROC1 [10]以及MITO-2 [11]研究结果显示,卡铂联合多西他赛或多柔比星脂质体方案的PFS、OS与标准方案无明显区别。JGOG 3016 [12]、GOG-0262 [13]等研究显示,剂量密集型紫杉醇周疗联合卡铂能够改善生存,但也存在贫血和生活质量下降的可能。MITO-7 [14]和ICON 8 [15]两项临床试验比较了紫杉醇/卡铂方案与每周紫杉醇加每周卡铂方案的疗效,发现其疗效结局相似,但MITO-7研究表明,紫杉醇/卡铂周疗方案有效提高了安全性和生活质量。2022年,YANG等[16]分析了白蛋白紫杉醇联合卡铂方案用于卵巢癌一线化疗的有效性及其安全性,结果显示该方案ORR为64%,中位PFS为8.5个月。该研究显示了较好的生存结局和安全性,但需要前瞻性试验进行验证。此外,2023年的一项回顾性研究[17]纳入72例上皮性卵巢癌患者(12例行NACT + IDS, 60例行PDS),采用白蛋白紫杉醇联合铂类药物进行一线化疗,总人群中位PFS为26.7个月(95%CI: 24.0~29.3个月),NACT组为26.7个月(95%CI: 22.9~30.5个月),PDS组为30.1个月(95%CI: 23.1~37.1个月),表明该方案可能具有良好的生存结局。

3. 靶向治疗

3.1. 抗血管生成药物

肿瘤的生长、扩散及转移都与血管的生成有关, 相关主要因子有血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子、血管生成素——Tie2 受体和成纤维细胞生长因子等, 抗血管的生成则以上述因子为靶点, 是抗肿瘤治疗的重要一环[18]。

贝伐珠单抗

贝伐珠单抗作为针对血管内皮生长因子的单克隆抗体之一, 许多临床研究提示, 与单独化疗相比, 它在卵巢癌的一线或复发治疗中具有显著的疗效。

在 ICON7 研究[19]中, 观察组患者为化疗联合贝伐珠单抗后以贝伐珠单抗维持治疗, 对照组则为单纯化疗, 相较之下中位无进展生存期延长 2.4 个月, 复发或者死亡率降低 13% (19.8 个月 VS 17.4 个月, HR = 0.87, P = 0.04), 高风险亚组患者(不能进行完全手术切除的 III 期或 IV 期首次治疗的卵巢癌患者)的中位无进展生存时间延长了 5.5 个月, 复发或者死亡率降低 27% (16.0 个月 VS 10.5 个月, HR = 0.73, P < 0.001); 总人群中位总生存期无显著差异性(58.0 个月 VS 58.6 个月), 但高风险患者亚组中位总生存期延长了 9.5 个月, 复发或死亡率降低了 22% (39.7 个月 VS 30.2 个月, HR = 0.78, P = 0.03) [20]。GOG218 研究[21] [22]纳入的 III 期或 IV 期首次治疗的卵巢癌患者, 研究一组为标准的紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐单抗初始治疗, 研究二组为标准的紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐单抗, 后以贝伐珠单抗维持治疗, 对照组为标准的紫杉醇 + 卡铂初始治疗, 中位无进展生存期分别为 11.2 个月、14.1 个月和不能进行完全手术切除 10.3 个月, 复发率降低了 28.3% (HR = 0.717), 中位总生存期差异无显著性(分别为 43.4 个月、40.8 个月、41.1 个月, P > 0.05)。研究表明, 贝伐单抗用于初期化疗或用于之后的维持治疗都对无进展生存期(PFS)有一定的改善。但对 OS 的延长并没有明显优势。结果表明, 只有经过长期的贝伐单抗治疗, 才能实现治疗效果, 而这种治疗方法已超出了化疗的范围。在近年的前瞻性临床试验中, 也在探索铂类药物为基础的治疗方案中添加贝伐珠单抗能否改善 NACT 患者的结局。GEICO 1205/NOVA 试验[23]的初步结果表明, 贝伐珠单抗联合卡铂/紫杉醇方案没能明显提高 NACT 组患者 IDS 前的 CR 率、手术结局及 PFS。ANTHALYA 研究[24]结果也显示, 增加贝伐珠单抗方案在 IDS 前 CR 率、IDS 后 R0 率及手术结局与对照组相较没有显示出显著差异, 两组患者发生 3~4 级不良反应的风险也无明显差异(63% VS 62%)。综上所述, NACT 采用包括贝伐珠单抗联合以铂类药物为基础的联合治疗方案的安全性可接受, 但是能否改善其长期生存结局需进一步研究。

3.2. PARP 抑制剂

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂通过“合成致死”效应对肿瘤细胞的自身 DNA 的修复进行阻断来发挥作用。目前临床常用的 PARP 抑制剂有奥拉帕利、尼拉帕利。

3.2.1. 奥拉帕利

2014 年奥拉帕利是在美国获批的首个 PARP 抑制剂。一项国际多中心的 III 期临床 SOLO1 研究[25]显示, 其维持治疗 BRCA 突变的新诊断晚期卵巢癌较安慰剂显著延长中位无进展生存期(56 个月 VS 9.3 个月, HR = 0.33, 95%CI: 0.25~0.43)其用于一线维持治疗 BRCA 突变卵巢癌患者与安慰剂相比疗效和安全性都能显示出优势。据此结果, 奥拉帕利成为卵巢癌一线维持治疗的常用药物。且由长期随访数据可知, 患者接受奥拉帕利维持治疗且治疗时间超过 5 年的达 13%, 超过 6 年的有 11%。国际多中心研究 SOLO2 [26]是 Study19 的 III 期验证试验, 纳入携带 BRCA 突变的 PSR 卵巢癌患者 294 例, 奥拉帕利组的中位无

进展生存期较安慰剂组明显延长达 13.6 个月(19.1 个月 VS 5.5 个月, HR = 0.30, 95%CI: 0.22~0.41), 总生存期较安慰剂延长 12.9 个月(51.7 个月 vs. 38.8 个月, HR = 0.74, 95%CI: 0.54~1.00)。提示化疗后达到完全缓解或部分缓解的 BRCA 突变患者, 在维持治疗期间使用奥拉帕利维持治疗, 肿瘤进展的发生率能显著降低。

3.2.2. 尼拉帕利

PRIMA 研究[27]纳入初次肿瘤细胞减灭术不能进行完全切除的卵巢癌患者为研究对象, 初始治疗后应用尼拉帕利单药治疗, 亚组分析显示 BRCA 突变患者应用尼拉帕利使复发或死亡发生率降低了 60%, 同源重组缺陷阳性/BRCA 野生型患者复发或死亡发生率降低了 50%, 同源重组缺陷阴性/BRCA 野生型患者复发或死亡发生率降低了 32%。在 QUADRA II 期临床试验[28]研究中, 旨在对接受多线(至少 3 线或以上)治疗、同源重组缺陷阳性的铂敏感患者应用尼拉帕利治疗的效果进行评价, 治疗后患者的客观缓解率达 27%, 疗效持续时间不少于 9 个月, 其对于 BRCA 基因突变患者显示出更好的疗效。但是, 尼拉帕利具有特殊的毒性, 如导致 3~4 级血小板减少, 而为减少该并发症的发生, 临床上可根据患者体重及基础血小板计数进行准确初始剂量选择; 同样, 3~4 级高血压的发生率也会增加, 临床上可密切检测患者的血压, 在必要时可进行适当的治疗。而与其他 PARP 抑制剂不同是, 尼拉帕利对细胞色素 P450 酶没有影响, 且与伴随药物相互作用的可能性较小。

4. 免疫治疗

PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂

免疫检查点的一个关键机制由程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)/程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)相互作用表达。肿瘤细胞通过程序性死亡蛋白-1 (PD-1)及程序性死亡蛋白配体-1 (PD-L1)免疫检查点进行免疫逃逸, 因此基于 PD-1/PD-L1 途径抑制剂与其他靶向抑制剂联合治疗卵巢癌成为研究重点。

在一项 KEYNOTE-028 [29]多队列试验中, 旨在评估帕博利珠单抗用于晚期卵巢癌患者的有效性, 纳入共 26 名 PD-L1 阳性的晚期转移性卵巢癌患者接受了帕博利珠单抗治疗, 客观缓解率为 11.5%。中位 PFS 和 OS 分别为 1.9 个月(95%CI: 1.8~3.5)和 13.8 个月(95%CI: 6.7~18.8)。NCT02766582 [30]是 II 期单臂试验, 试验目的是评估帕博利珠单抗联合化疗作为一线治疗方案治疗晚期卵巢癌的疗效, 试验共纳入 29 例肿瘤细胞减灭术后有残留(R1)的晚期卵巢癌患者, 术后予以帕博利珠单抗联合化疗治疗 6 个周期后, 再予帕博利珠单抗以维持治疗, 初步研究结果显示, 中位 PFS 为 13.2 个月(95%CI: 11.8~14.7 个月)。一项随机、安慰剂对照 III 期的临床试验 DUO-O [31], 纳入 non-tBRCAm 的新诊断晚期卵巢癌患者, 予以度伐利尤单抗联合化疗和贝伐珠单抗治疗后, 应用度伐利尤单抗、贝伐珠单抗和奥拉帕利进行维持治疗的疗效。2023 年 ASCO 年会上公布了其中期的研究结果, 度伐利尤单抗联合化疗和贝伐珠单抗后度伐利尤单抗、贝伐珠单抗和奥拉帕利进行维持治疗组与化疗联合贝伐珠单抗后贝伐珠单抗维持治疗组相比, 中位 PFS 有显著的改善, 分别为 24.2 个月和 19.3 个月, 疾病进展或死亡的相对风险降低 37% (HR = 0.63, 95%CI: 0.52~0.76, P < 0.0001)。在免疫治疗方面, DUO-O 研究是首个免疫治疗药物在卵巢癌 III 期临床试验中获得阳性结果的临床试验。

近年来, 化疗药物联合免疫治疗在卵巢癌新辅助化疗方面也得到了广泛的探索。AdoRN 试验[32]是一项单臂、II 期临床试验, 共纳入 18 例新诊断晚期卵巢癌患者, 旨在评估紫杉醇/卡铂联合阿替利珠单抗用于晚期上皮性卵巢癌患者 NACT 的临床疗效, 初步结果表明, 86% 的患者实现了满意的肿瘤细胞减灭术(R0 为 53%, R1 为 33%), 提示该方案在新辅助治疗中可行, 期待 III 期临床研究的结果。目前大量临床试验正在为卵巢癌一线治疗提供丰富的思路和指导, 但在卵巢癌全程治疗中, 化疗联合靶向治疗、免

疫治疗的多种药物治疗尚需进一步探索其疗效、安全性、卫生经济学价值以及是否影响卵巢癌后续治疗等。目前的临床研究结果显示, 单药免疫治疗用于卵巢癌的治疗效果没能达到理想预期, 但其与其他靶向药物联合用于卵巢癌的治疗前景尚可。

5. 抗偶联药物治疗

ADC 药物

抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 也在 NACT 中进行了探索性研究。Mirvetuximabsoravtansine (MIRV)是由叶酸受体 α (folate receptor α , FR α)结合抗体、可裂解的连接子和美登素生物碱 DM4 载荷的 ADC 类药物。MIRV 与 FR α 结合后, 通过胞吞进入肿瘤细胞, 释放其携带的细胞毒性分子 DM4, 从而杀伤肿瘤细胞。NCT04606914 [33]是一项正在进行的 FR α 阳性、适合行 NACT 的晚期卵巢癌采用卡铂联合 MIRV 方案治疗的单臂 II 期临床试验。该研究拟纳入 70 例患者, NACT 方案为 4 个周期卡铂血药浓度 - 时间曲线下面积 (area under curve, AUC) = 5 (每 3 周 1 次) + 3 个周期 MIRV 6 mg/kg (从第 2 周期开始), 随后行 IDS, 术后辅以卡铂联合 MIRV 共 3 个周期辅助化疗。该试验目前正在招募患者中, 其研究结果值得期待。

6. 靶向治疗联合应用

6.1. 联用 PARP 抑制剂与抗血管生成药物

PAOLA-1 [34]是一项 III 期临床试验, 结果表明在贝伐珠单抗与奥拉帕利联用可使 BRCA 突变/同源重组缺陷阳性患者的中位无进展生存期显示出显著优异 (分别为 37.2 个月、21.7 个月, HR = 0.31, 95%CI 0.20~0.47)。AVANOVA 试验[35]随机对铂敏感的受试者进行尼拉帕利和贝伐珠单抗的联合应用, 结果显示, 与单独使用尼拉帕利相比, 两药联用可明显延长中位无进展生存期 (分别 11.9 个月和 5.5 个月)。

6.2. 联用 PARP 抑制剂与免疫检查点抑制剂

经相关研究证实[36], PARP 抑制剂与免疫检查点抑制剂联合治疗确实对卵巢癌有协同作用。TOPACIO 研究[37]显示, 在铂耐药复发/难治性卵巢癌患者将尼拉帕利联合帕博利珠单抗联合用于维持治疗, 其客观缓解率可达 18%, 疾病控制率为 65%, 提示其疗效可能与基因突变状态无关。

6.3. 联用抗血管生成药物与叶酸受体抑制剂

一项 II 期临床研究 FORWARD, 纳入状态未知的复发性卵巢癌患者, 结果显示, 无论对铂类药物敏感性如何, 叶酸受体靶向抗体米妥昔单抗与贝伐珠单抗的联用治疗均显示出可观的客观缓解率和耐受性, 尤其对于 FR α 表达水平高的肿瘤患者, 客观缓解率可达 64%, 患者耐受性良好, 不良事件是可控的。

6.4. 联用抗血管生成药物、PARP 抑制剂与免疫检查点抑制剂

MEDIOLA 试验[38]研究旨在评估贝伐珠单抗 + 奥拉帕利 + 德瓦鲁单抗联合治疗非 BRCA 突变的铂敏感复发性卵巢癌的临床效果, 结果显示三药联合组的疾病控制率(24 周, 77.4%和 28.1%)和中位无进展生存期(14.7 个月和 5.5 个月)。

7. 小结

如今已是精准医疗的时代, 卵巢癌的治疗涉及多种临床、生物、遗传和免疫途径, 选择适当的治疗方法取决于多种因素。手术仍是卵巢癌治疗的基石, 化疗则是疗效的保障。在化疗的基础上, 运用靶向治疗、免疫治疗, 以进一步改善卵巢癌患者的预后、提高其生活的质量, 就需要制订更加个体化的治疗

策略。抗血管生成药物及 PARP 抑制剂的使用丰富了传统卵巢癌的治疗方案, 在卵巢癌一线维持治疗及后线治疗中显示出较为可观的优势。虽然目前的研究已探索到一些具有疗效预测性的标志物, 如微卫星灶高度不稳定, 肿瘤突变负荷检测等, 但是, 距离达到免疫治疗的精准预测还为时尚早, 仍需更多临床及试验研究去证实。在新的药物不断出现的情况下, 探索化疗药物与新型靶向药物、免疫抑制剂如何有效组合, 是未来卵巢癌诊疗中解决目前尚未满足的临床需求的关键。并且随着研究的深入, 更多的新问题出现在我们面前, 如药物毒性控制、联合方案的选择、适用人群的筛选等, 这些都需要我们在未来的实验及临床中一步一步的探索, 一步一步的突破, 从而延长卵巢癌患者的生存时间及改善生存质量。

参考文献

- [1] Chen, J., Wei, Z., Fu, K., *et al.* (2022) Non-Apoptotic Cell Death in Ovarian Cancer: Treatment, Resistance and Prognosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **150**, Article ID: 112929. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112929>
- [2] 马小鸿, 姜洁. 卵巢癌靶向治疗进展[J]. 中国医刊, 2021, 56(4): 352-356.
- [3] Kehoe, S., Hook, J., Nankivell, M., *et al.* (2015) Primary Chemotherapy versus Primary Surgery for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (CHORUS): An Open-Label, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **386**, 249-257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6)
- [4] Onda, T., Satoh, T., Saito, T., *et al.* (2016) Comparison of Treatment Invasiveness between Upfront Debulking Surgery versus Interval Debulking Surgery following Neoadjuvant Chemotherapy for Stage III/IV Ovarian, Tubal, and Peritoneal Cancers in a Phase III Randomised Trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *European Journal of Cancer*, **64**, 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.017>
- [5] Wang, H., Fan, L., Wu, X., *et al.* (2022) Efficacy Evaluation of Albumin-Bound Paclitaxel Combined with Carboplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Primary Epithelial Ovarian Cancer. *BMC Women's Health*, **22**, Article No. 224. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01794-y>
- [6] Group, I.C.O.N. (2002) Paclitaxel plus Carboplatin versus Standard Chemotherapy with Either Single-Agent Carboplatin or Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Cisplatin in Women with Ovarian Cancer: The ICON3 Randomised Trial. *The Lancet*, **360**, 505-515. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09738-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09738-6)
- [7] Aravantinos, G., Fountzilas, G., Kosmidis, P., *et al.* (2005) Paclitaxel plus Carboplatin versus Paclitaxel plus Alternating Carboplatin and Cisplatin for Initial Treatment of Advanced Ovarian Cancer: Long-Term Efficacy Results: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Study. *Annals of Oncology*, **16**, 1116-1122. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi223>
- [8] Bookman, M.A., Brady, M.F., McGuire, W.P., *et al.* (2009) Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 1419-1425. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.1684>
- [9] Hoskins, P., Vergote, I., Cervantes, A., *et al.* (2010) Advanced Ovarian Cancer: Phase III Randomized Study of Sequential Cisplatin-Topotecan and Carboplatin-Paclitaxel vs Carboplatin-Paclitaxel. *Journal of the National Cancer Institute*, **102**, 1547-1556. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq362>
- [10] Vasey, P.A., Jayson, G.C., Gordon, A., *et al.* (2004) Phase III Randomized Trial of Docetaxel-Carboplatin versus Paclitaxel-Carboplatin as First-Line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **96**, 1682-1691. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh323>
- [11] Pignata, S., Scambia, G., Ferrandina, G., *et al.* (2011) Carboplatin plus Paclitaxel versus Carboplatin plus Pegylated Liposomal Doxorubicin as First-Line Treatment for Patients with Ovarian Cancer: The MITO-2 Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 3628-3635. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8566>
- [12] Katsumata, N., Yasuda, M., Isonishi, S., *et al.* (2013) Long-Term Results of Dose-Dense Paclitaxel and Carboplatin versus Conventional Paclitaxel and Carboplatin for Treatment of Advanced Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (JGOG 3016): A Randomised, Controlled, Open-Label Trial. *The Lancet Oncology*, **14**, 1020-1026. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70363-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70363-2)
- [13] Chan, J.K., Brady, M.F. and Monk, B.J. (2016) Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel for Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 2603-2604. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1603849>
- [14] Pignata, S., Scambia, G., Katsaros, D., *et al.* (2014) Carboplatin plus Paclitaxel Once a Week versus Every 3 Weeks in Patients with Advanced Ovarian Cancer (MITO-7): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 396-405. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70049-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70049-X)
- [15] Blagden, S.P., Cook, A.D., Poole, C., *et al.* (2020) Weekly Platinum-Based Chemotherapy versus 3-Weekly Plat-

- num-Based Chemotherapy for Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ICON8): Quality-Of-Life Results of A Phase 3, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 969-977. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30218-7)
- [16] Yang, X. and Fu, C. (2022) The Potential Feasibility of Nab-Paclitaxel as the First-Line Chemotherapy for Ovarian Cancer: Clinical Development and Future Perspectives. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **306**, 1417-1429. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06425-3>
- [17] Wang, L., Li, S., Zhu, D., *et al.* (2023) Effectiveness and Safety of Nab-Paclitaxel and Platinum as First-Line Chemotherapy for Ovarian Cancer: A Retrospective Study. *Journal of Gynecologic Oncology*, **34**, e44. <https://doi.org/10.3802/jgo.2023.34.e44>
- [18] Dou, Y. and Jiang, D. (2021) Research Progress of Small Molecule Anti-Angiogenic Drugs in Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **24**, 56-62.
- [19] Perren, T.J., Swart, A.M., Pfisterer, J., *et al.* (2011) A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2484-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>
- [20] Oza, A.M.P., Cook, A.D.M., Pfisterer, J.P., *et al.* (2015) Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Women with Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ICON7): Overall Survival Results of a Phase 3 Randomised Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 928-936. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8)
- [21] Burger, R.A., Brady, M.F., Bookman, M.A., *et al.* (2011) Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2473-2483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390>
- [22] Tewari, K.S., Burger, R.A., Enserro, D., *et al.* (2019) Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2317-2328. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01009>
- [23] Garcia Garcia, Y., De Juan FerrÉ, A., Mendiola, C., *et al.* (2019) Efficacy and Safety Results from GEICO 1205, a Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with or without Bevacizumab for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **29**, 1050-1056. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000256>
- [24] Rouzier, R., Gouy, S., Selle, F., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Bevacizumab-Containing Neoadjuvant Therapy Followed by Interval Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer: Results from the ANTHALYA Trial. *European Journal of Cancer*, **70**, 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.036>
- [25] Moore, K., Colombo, N., Scambia, G., *et al.* (2018) Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2495-2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>
- [26] Pujade-Lauraine, E., Ledermann, J.A., Selle, F., *et al.* (2017) 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. *The Lancet Oncology*, **18**, 1274-1284. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2)
- [27] Gonzalez-Martin, A., Pothuri, B., Vergote, I., *et al.* (2019) Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 2391-2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>
- [28] Moore, K.N., Secord, A.A., Geller, M.A., *et al.* (2019) Niraparib Monotherapy for Late-Line Treatment of Ovarian Cancer (QUADRA): A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 636-648. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30029-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30029-4)
- [29] Varga, A., Piha-Paul, S., Ott, P.A., *et al.* (2019) Pembrolizumab in Patients with Programmed Death Ligand 1—Positive Advanced Ovarian Cancer: Analysis of KEYNOTE-028. *Gynecologic Oncology*, **152**, 243-250. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.017>
- [30] Uyar, D., Michener, C.M., Bradley, W.H., *et al.* (2020) Preliminary Results from Phase II Trial of Pembrolizumab with First Line Platinum Based Chemotherapy followed by Maintenance Pembrolizumab for Patients with Suboptimally Cytoreduced Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **159**, 146-147. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.202>
- [31] Westin, S.N., Moore, K., Chon, H.S., *et al.* (2023) Durvalumab plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 283-299.
- [32] Gaillard, S., Duska, L., Broadwater, G., *et al.* (2021) AdoRN Trial: Atezolizumab in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Interval Cytoreductive Surgery for Patients with Newly-Diagnosed Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **162**, S61. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(21\)00757-5](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(21)00757-5)
- [33] Kako, T., Dholakia, J., Leath, C., *et al.* (2022) Single-Arm Phase II Trial of Carboplatin and Mirvetuximab Soravtansine as Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Advanced-Stage Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer (EOC) Who Are Folate Receptor α Positive (NCT04606914) (578). *Gynecologic Oncology*, **166**, S281. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(22\)01798-X](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(22)01798-X)

- [34] Ray-Coquard, I., Pautier, P., Pignata, S., *et al.* (2019) Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 2416-2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361>
- [35] Mirza, M.R., Bergmann, T.K., Mau-Sorensen, M., *et al.* (2019) A Phase I Study of the PARP Inhibitor Niraparib in Combination with Bevacizumab in Platinum-Sensitive Epithelial Ovarian Cancer: NSGO AVANOVA1/ENGOT-OV24. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **84**, 791-798. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03917-z>
- [36] Zhu, X. and Lang, J. (2017) Programmed Death-1 Pathway Blockade Produces a Synergistic Antitumor Effect: Combined Application in Ovarian Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, **28**, e64. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e64>
- [37] Konstantinopoulos, P.A., Waggoner, S., Vidal, G.A., *et al.* (2019) Single-Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination with Pembrolizumab in Patients with Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncology*, **5**, 1141-1149. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1048>
- [38] Domchek, S.M., Postel-Vinay, S., Im, S.A., *et al.* (2020) Olaparib and Durvalumab in Patients with Germline BRCA-Mutated Metastatic Breast Cancer (MEDIOLA): An Open-Label, Multicentre, Phase 1/2, Basket Study. *Lancet Oncology*, **21**, 1155-1164. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30324-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30324-7)