

卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2025 版)*

中华医学会妇科肿瘤学分会

DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2025.02.001

卵巢癌是病死率最高的妇科恶性肿瘤,5 年生存率长期徘徊在 40% 左右。近年来,多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase,PARP)抑制剂的问世改变了卵巢癌的治疗模式,患者生存获益显著。PARP 抑制剂已广泛应用于我国临床,为规范此类药物的应用,中华医学会妇科肿瘤学分会先后制定了《卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南》2020 版和 2022 版,随着临床研究数据的不断更新和临床实践经验的积累,有必要对其进行修订,经中华医学会妇科肿瘤学分会编写组专家充分讨论和投票表决,形成《卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2025 版)》(以下简称“本指南”)。

本指南采用中华医学会妇科肿瘤学分会临床诊疗指南推荐类别,见表 1。

表 1 中华医学会妇科肿瘤学分会临床诊疗指南推荐类别

推荐类别	代表意义
1 类	基于高级别临床证据,专家意见高度一致
2A 类	基于低级别临床证据,专家意见高度一致; 或基于高级别证据,专家意见基本一致
2B 类	基于低级别临床证据,专家意见基本一致; 或基于高级别证据,专家意见存在一定争议
3 类	不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧

本指南中,卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌。本指南不涉及国内未上市的 PARP 抑制剂。本指南临床研究中乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene,*BRCA*)突变为致病性或可能致病性突变。

1 PARP 抑制剂及其作用机制

1963 年 Chambon 等^[1]首次发现 PARP,后经证实其参与单链 DNA 损伤后的修复过程。1980 年 Durkacz 等^[2]证明烟酰胺类似物可以抑制 DNA 修复,并可增强 DNA 损伤剂硫酸二甲酯的细胞毒性,提示其有可能作为增敏剂与细胞毒性药物联合用于肿瘤治疗。2005 年 Nature 同期发表的 2 项研究首次证实了 PARP 抑制剂与 *BRCA1/2* 突变之间存在“合成致死”效应^[3-4]。目前已知 PARP 家族包括 17 个成员,其中 PARP1 和 PARP2 主要通过碱基切除修复(base excision repair,BER)途径在 DNA 单链断裂(single strand break,SSB)修复中发挥重要作用。

PARP 抑制剂经历了 3 次更新换代,第 3 代 PARP 抑制剂以复合物单晶结构为基础,具有活性高、选择性好等优点。

多项研究表明晚期卵巢上皮性癌患者应用 PARP 抑制剂进行维持治疗获益显著。

1.1 作用机制 *BRCA1/2* 基因是抑癌基因,在 DNA 损伤修复、细胞正常生长等方面均具有重要作用。该基因突变可抑制 DNA 损伤后正常修复能力,引起同源重组缺陷(homologous recombination deficiency,HRD),即 *BRCA* 功能缺失或其他同源重组相关基因发生突变或功能缺失,使双链断裂的 DNA 修复不能通过同源重组修复(homologous recombination repair,HRR),最终导致癌变。PARP 在 DNA 单链碱基切除、修复过程中发挥关键作用。在 HRD 肿瘤细胞中 DNA 双链无法修复,PARP 抑制剂又阻断单链修复,从而形成“合成致死”效应,导致肿瘤细胞死亡。

PARP 抑制剂对 PARP 的作用机制包括 2 个方面:(1)在 PARP 活性位点与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸竞争,抑制多聚(ADP-核糖)聚合物形成;(2)结合到 PARP1 和(或)PARP2 的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸结合口袋,造成构象异构,稳定 DNA-PARP 的可逆解离,使 PARP 保持对 DNA 的结合,这一过程被称为 DNA-PARP 复合物的“捕获(trapping)”,从而导致 DNA-PARP 复合物长期存在,抑制 DNA 后续修复过程^[5]。越来越多的临床研究表明,PARP 抑制剂的作用不仅限于 *BRCA* 突变或 HRD 阳性的卵巢癌患者,铂敏感的卵巢癌患者也可从中获益,其机制可能与 PARP 抑制剂的捕获作用有关。

1.2 药理学特性 不同 PARP 抑制剂的药理学特性有所不同,已获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)、中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration,NMPA)批准的几种 PARP 抑制剂在生物利用度、半衰期、代谢酶和组织分布等方面各有优势。

1.2.1 奥拉帕利(olaparib) 包括片剂和胶囊 2 种剂型(胶囊剂型未在中国申请上市),片剂口服给药后 1.5h 达到中位血浆峰浓度。其体外蛋白结合率约为 82%,表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)为(158±136)L,在体内主要通过 CYP3A4/5 酶代谢;300mg 单次给药后,半衰期为(14.9±8.2)h。

1.2.2 尼拉帕利(niraparib) 胶囊剂型。绝对生物利用度约为 73%,口服给药后 3h 内达血浆峰浓度。其与人血浆蛋白的结合率为 83.0%, V_d 为(1220±1114)L,主要通过羧酸酯酶代谢,形成无活性代谢产物,随后发生葡萄糖苷酸化,平均半衰期为 36h。

1.2.3 氟唑帕利(fluzoparib) 胶囊剂型。单次口服 150mg

* 通信作者 孔北华 Email:kongbeihua@yahoo.com.cn;刘继红 Email:liujh@sysucc.org.cn;
向阳 Email:XiangY@pumch.cn;马 丁 Email:dma@tjh.tjmu.edu.cn

表 8 PARP 抑制剂剂量调整方法

药物	起始剂量	第 1 次减量	第 2 次减量	第 3 次减量	第 4 次减量
奥拉帕利 [*]	300mg, 2 次/d	250mg, 2 次/d [*]	200mg, 2 次/d [*]	停药	
尼拉帕利 ^{**}	300mg, 1 次/d ^{**}	200mg, 1 次/d	100mg, 1 次/d	停药	
氟唑帕利 ^{***}	150mg, 2 次/d	100mg, 2 次/d	50mg, 2 次/d	停药	
帕米帕利 ^{****}	60mg, 2 次/d	40mg, 2 次/d	20mg, 2 次/d	停药	
塞纳帕利 ^{*****}	100mg, 1 次/d	80mg, 1 次/d	60mg, 1 次/d	40mg, 1 次/d	停药

注: * 奥拉帕利应整片吞服,不宜咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。减量至 250mg 时,可服用 1 片 150mg 片剂加 1 片 100mg 片剂,每日总量为 500mg;减至 200mg 时,可服用 100mg 片剂 2 片,每日总量为 400mg; ** 体重<77kg 或血小板计数<150×10⁹/L 的患者,建议尼拉帕利初始剂量为 200mg/d,对于尼拉帕利初始用药 2~3 个月无血液学毒性的患者,可以考虑剂量调整至 300mg/d; *** 氟唑帕利建议整粒吞服; **** 帕米帕利建议每天大致相同时间点口服给药,本品应整粒吞服,不应咀嚼、压碎、溶解或打开胶囊;PARP 为多腺苷二磷酸核糖聚合酶。***** 塞纳帕利建议空腹状态整粒吞服

6.1.1.2 血小板减少 血小板减少的发生率为 14%~70%, 3~4 级血小板减少的发生率为 1%~34%。处理方法: (1) 血小板计数降至 (50~100)×10⁹/L 患者,可在监测血常规的情况下继续使用 PARP 抑制剂。(2) 血小板计数<50×10⁹/L 者,暂停使用 PARP 抑制剂,待血小板计数恢复至 75×10⁹/L 以上(氟唑帕利待血小板计数恢复至 50×10⁹/L 以上),下调一个剂量水平并恢复 PARP 抑制剂使用。(3) 治疗可使用血小板生成素、白介素-11、血小板生成素受体激动剂等药物。血小板计数低于 20×10⁹/L,有出血倾向患者予输注血小板。(4) 如果停药 28d 内血小板计数仍未能恢复至可用药水平,或减至用药最低剂量仍再次发生血小板减少,停止用药。

使用尼拉帕利患者:对体重<77kg 或血小板计数<150×10⁹/L 的患者,建议尼拉帕利的初始剂量为 200mg/d,监测血小板计数如低于 100×10⁹/L 者,则暂停使用 PARP 抑制剂,待血小板计数恢复至 100×10⁹/L 以上,根据血小板计数的最低值决定恢复使用 PARP 抑制剂的剂量:如血小板计数最低值为 (75~100)×10⁹/L,可原剂量恢复 PARP 抑制剂使用;如血小板计数最低<75×10⁹/L,或 2 次以上发生血小板计数<100×10⁹/L,减量恢复 PARP 抑制剂使用,每周监测血小板计数至平稳。

使用塞纳帕利患者:血小板计数<75×10⁹/L 者,暂停使用,待血小板计数恢复至 75×10⁹/L 以上恢复用药或降低一个剂量水平。

6.1.1.3 中性粒细胞减少 中性粒细胞减少是第 3 种常见的血液学不良反应,总发生率 5.0%~61.1%,其中 4.0%~33.6% 为 3~4 级不良反应。处理方法: (1) 中性粒细胞计数降至 (1.0~2.0)×10⁹/L,在监测血常规的情况下可继续使用 PARP 抑制剂。(2) 中性粒细胞计数<1.0×10⁹/L,暂停使用 PARP 抑制剂,必要时使用粒细胞刺激因子等药物治疗。待中性粒细胞计数恢复至 1.5×10⁹/L 以上,下调剂量恢复用药。使用氟唑帕利者待中性粒细胞计数恢复至 1.0×10⁹/L 以上,首次发生中性粒细胞缺乏且不伴发热可考虑原剂量恢复用药,2 次以上发生中性粒细胞缺乏或伴发热,或伴血小板降低至 75×10⁹/L 以下患者需下调一个剂量水平恢复使用,恢复用药后每周监测中性粒细胞计数至平稳。(3) 中性粒细胞减少治疗可考虑使用短效重组人粒细胞集落刺激因子,如果停药 28d 内中性粒细胞计数仍未恢复至可用药水平,或减至用药最低剂量仍再次发生中性粒细胞计数降低至

1.0×10⁹/L 以下,应停止用药。

6.1.2 非血液学不良反应

6.1.2.1 胃肠道不良反应 恶心是最常见的胃肠道不良反应,发生率为 48.0%~73.6%。其他常见胃肠道不良反应包括便秘、呕吐和腹泻,1~2 级不良反应多见。预防和管理: (1) 告知患者发生恶心等胃肠道症状的可能性较大,给患者合理的预期; (2) 对症治疗,可以参照细胞毒药物化疗引起胃肠道不良反应的管理,可使用胃肠动力药、5-羟色胺受体拮抗剂等止吐药物,必要时在睡前 30~60min 服用止吐药物,注意服用奥拉帕利、氟唑帕利等时应避免使用阿瑞匹坦等神经激肽-1 (neurokinin-1, NK-1) 抑制剂 (CYP3A4 中度抑制剂), PARP 抑制剂在睡前服用有助于减少恶心的发生; (3) 暂停 PARP 抑制剂用药及减量:CTCAE 2 级以上不良反应经治疗后未能缓解,或出现 3 级以上不良反应,需暂停 PARP 抑制剂用药,直至不良反应降至 1 级或缓解,恢复 PARP 抑制剂用药时要考虑减量(特别是第 2 次暂停用药后)。PARP 抑制剂剂量已减至最低、不良反应症状仍持续的患者要停止用药。

6.1.2.2 疲劳 疲劳是常见的不良反应,29.2%~66.0% 使用 PARP 抑制剂的患者有疲劳症状,大部分为 1~2 级症状,疲劳的持续时间可能超过最初的 3 个月,3 级以上的疲劳症状发生率小于 10%。预防和管理: (1) 给患者合理的预期,告知可能发生的疲劳症状; (2) 对症治疗,必要的镇痛、抗抑郁治疗; (3) 非药物干预,认知行为疗法和营养咨询; (4) 如果疲劳仍然持续,出现 CTCAE 2 级以上不良反应,且处理后无法缓解,或出现 3 级以上不良反应,应暂停用药。待症状改善后原剂量或减量(特别是第 2 次暂停用药后)继续用药。对于剂量已减至最低、疲劳症状仍难以控制的患者要考虑停止用药。

6.1.2.3 高血压 PARP 抑制剂尤其是联合贝伐珠单抗使用过程中,部分患者会出现高血压。奥拉帕利、尼拉帕利联合贝伐珠单抗在卵巢癌一线维持治疗中,46%~50% 患者出现不同程度高血压,其中 17%~27% 为 3~4 级,治疗过程中需要注意高血压监测和治疗。

尼拉帕利在卵巢癌二线维持治疗中,19.3%、8.2% 的患者分别出现任意级别、3~4 级高血压,大部分患者可以用降压药控制,不到 1% 患者因高血压停药;在中国人群,该数据分别为 11.1% 和 1.1%。使用尼拉帕利时对高血压监测和管理: (1) 使用尼拉帕利前既往高血压得到较好控制; (2) 用药期间应监测血压和心率,前两个月内至少每周监测一次,然

后第一年内每月一次,此后定期监测;(3)必要时采用降压药物控制血压;(4)调整尼拉帕利用量:出现 3 级及以上高血压应暂停用药,28d 内可控制患者,下调一个剂量水平并恢复用药;对于剂量已减至最低仍出现 3 级及以上高血压,超过 28d 无法控制患者,停止用药。

6.1.2.4 其他不良反应 几种 PARP 抑制剂均有头痛(5.3%~30.0%)和失眠(5.6%~31.4%)的报道,多为 1~2 级不良反应。较少出现的不良反应包括呼吸困难、鼻咽炎、咳嗽、心动过速和心悸;以及偶有患者出现血清肌酐水平升高和肝功能转氨酶升高。其他报道的不良反应包括关节痛和背痛。对于非血液学毒性处理原则如下:1~2 级不良反应,可在对症治疗、监护情况下继续使用 PARP 抑制剂;对 3 级及以上不良反应,需要暂停用药,处理待不良反应降至 1 级以下再恢复用药,并考虑减量,如已减至最低剂量,症状仍持续超过 28d 考虑终止用药。

6.1.3 继发恶性肿瘤 在使用 PARP 抑制剂相关临床研究中少数患者可发生继发性恶性肿瘤(骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病),发生率为 0~8%(安慰剂组发生率为 0~4%),通常发生于长期治疗后,是严重的不良事件。需要指出,所有发生骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病患者除 PARP 抑制剂外,之前均接受过铂类等 DNA 损伤药物治疗,部分患者还存在骨髓发育不良或其他原发性恶性肿瘤病史,难以完全归结于 PARP 抑制剂的使用。如果患者在使用 PARP 抑制剂时出现难以改善的全血细胞减少、双系细胞减少、血小板减少,排除如营养缺乏或病毒感染等原因者,应转诊血液科进行骨髓穿刺检查,一旦诊断为骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病,必须立即停用 PARP 抑制剂。

6.2 PARP 抑制剂与其他药物的相互作用 几种 PARP 抑制剂的代谢途径不同,尼拉帕利主要通过羧酸酯酶代谢,奥拉帕利、氟唑帕利、帕米帕利和塞纳帕利主要通过细胞色素 P450 酶途径代谢,其中奥拉帕利、氟唑帕利和塞纳帕利通过 CYP3A 酶代谢,帕米帕利主要通过 CYP2C8 和 CYP3A 酶代谢。因此,在服用奥拉帕利、氟唑帕利和塞纳帕利时,不推荐合并使用强效 CYP3A 抑制剂(如伊曲康唑、克拉霉素、酮康唑、伏立康唑等)。对于中效 CYP3A 抑制剂(如阿瑞匹坦、环丙沙星、克唑替尼、氟康唑、伊马替尼等),服用奥拉帕利和氟唑帕利时,不推荐合并使用;服用塞纳帕利需慎用中效 CYP3A 抑制剂。如果必须合并使用,PARP 抑制剂需要减量。此外,强效 CYP3A 诱导剂(如苯妥英、利福平、卡马西平等)可能导致奥拉帕利等药物血药浓度降低,也应避免与奥拉帕利等 PARP 抑制剂同时使用。在奥拉帕利、氟唑帕利和塞纳帕利治疗期间,应告知患者避免食用含有 CYP3A 抑制剂的食物,如西柚、西柚汁、酸橙和酸橙汁。帕米帕利与 CYP3A 抑制剂合用无需调整剂量,而与 CYP2C8 抑制剂或诱导剂合用尚无数据,应该慎用。尼拉帕利主要通过羧酸酯酶代谢,该酶不是主要的药物代谢酶,与其他药物的交互作用较少,但亦缺乏相关数据。

7 结语

PARP 抑制剂是在 HRD 基础上通过“合成致死”效应发挥抗肿瘤作用的靶向药物,它的问世改变了卵巢癌的治疗模式,使维持治疗成为卵巢癌全程管理的重要组成部分,具有里程碑式的意义。大量高级别随机对照研究表明,新诊断晚期高级别浆液性和子宫内膜样卵巢癌初始化疗后达到 CR 或

PR 的患者应用 PARP 抑制剂一线维持治疗可使患者获益,特别是对于 BRCA 基因突变或(和)HRD 阳性的患者疗效显著,PFS 显著获益,甚至 OS 获益。铂敏感复发卵巢癌患者达到 CR 或 PR 后应用 PARP 抑制剂维持治疗可使患者获益,但仍主要用于 BRCA 突变患者。PARP 抑制剂不常规推荐用于复发性卵巢癌的后线治疗,作为“去化疗”的治疗药物仅慎重推荐用于经选择的部分 BRCA 突变或(和)HRD 阳性患者。在 PARP 抑制剂新辅助治疗方面,目前仅限于研究探索阶段,尚不常规推荐临床应用。PARP 抑制剂总体上药物毒性反应低于细胞毒性化疗药物,但仍需对其血液学和非血液学毒性进行严格管理,除了及时处理贫血、血小板减少、疲劳等常见不良反应外,对少见的骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病亦应引起高度重视。临床上应严格掌握 PARP 抑制剂用药适应证,推荐用药前常规检测 BRCA 基因突变,有条件者进行 HRD 检测,以精准指导临床用药、评估预后。临床医生应了解 PARP 抑制剂药代动力学特点、配伍禁忌、毒副反应、耐药产生等问题,关注用药依从性,加强卵巢癌长期治疗管理。

指南执笔人:

孔北华 刘继红 崔恒 吴小华 黄鹤 王新宇
鹿欣 李宁 姜洁 张瑜 高庆蕾 汪辉
姜桦 宋坤 殷爱军 温灏 张国楠 梁志清
王建六 向阳 马丁

指南专家组成员(以姓氏笔画为序):

马丁 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王丹波 辽宁省肿瘤医院
王世宣 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王建六 北京大学人民医院
王新宇 浙江大学医学院附属第一医院
王薇 上海市第一妇婴保健院
孔北华 山东大学齐鲁医院
吕卫国 浙江大学医学院附属妇产科医院
尹如铁 四川大学华西第二医院
曲芃芃 天津市中心妇产科医院
向阳 中国医学科学院北京协和医院
刘开江 上海交通大学医学院附属仁济医院
刘继红 中山大学肿瘤防治中心
李宁 中国医学科学院肿瘤医院
李小平 北京大学人民医院
李秀琴 中国医科大学盛京医院
杨兴升 山东大学齐鲁医院
杨佳欣 中国医学科学院北京协和医院
吴小华 复旦大学附属肿瘤医院
吴琪俊 中国医科大学附属盛京医院临床流行病学教研室
吴令英 中国医学科学院肿瘤医院
汪辉 浙江大学医学院附属妇产科医院
宋坤 山东大学齐鲁医院
张国楠 四川省肿瘤医院
张瑜 中南大学湘雅医院
陈刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
郑虹 北京大学肿瘤医院
孟元光 中国人民解放军总医院
赵霞 四川大学华西第二医院
哈春芳 宁夏医科大学总医院
姜洁 山东大学齐鲁医院
姜桦 复旦大学附属妇产科医院

徐丛剑 复旦大学附属妇产科医院
 殷爱军 山东大学齐鲁医院
 高庆蕾 华中科技大学同济医学院附属同济医院
 高雨农 北京大学肿瘤医院
 郭瑞霞 郑州大学第一附属医院
 黄 鹤 中山大学肿瘤防治中心
 崔 恒 北京大学人民医院
 康 山 河北医科大学第四医院
 鹿 欣 复旦大学附属妇产科医院
 梁志清 陆军军医大学第一附属医院
 程文俊 江苏省人民医院
 温 灏 复旦大学附属肿瘤医院
 臧荣余 复旦大学附属中山医院

参 考 文 献

- [1] Chambon P, Weill JD, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of a new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1963, 11(1): 39-43
- [2] Durkacz BW, Omidiji O, Gray DA, et al. (ADP-ribose) n participates in DNA excision repair [J]. Nature, 1980, 283(5747): 593-596
- [3] Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase [J]. Nature, 2005, 434(7035): 913-917
- [4] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy [J]. Nature, 2005, 434(7035): 917-921
- [5] Scott CL, Swisher EM, Kaufmann SH. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: recent advances and future development [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(12): 1397-1406
- [6] Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of Olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy [J]. Gynecol Oncol, 2016, 140(2): 199-203
- [7] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(22): 2154-2164
- [8] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(15): 1382-1392
- [9] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, 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
- [10] 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
- [11] Moore KN, Secord AA, Geller MA, 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
- [12] Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial [J]. Ann Oncol, 2021, 32(4): 512-521
- [13] 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
- [14] Ray-Coquard IL, 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
- [15] Li N, Zhu JQ, Yin RT, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME Study): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (LBA 5) [J]. Gynecol Oncol, 2022, 166 (Suppl 1): S50-S51. doi. org/10. 1016/S0090-8258(22)01298-7
- [16] Li N, Bu H, Liu J, et al. An open-label, multicenter, single-arm, phase II study of Fluzoparib in patients with germline BRCA1/2 mutation and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(9): 2452-2458
- [17] Wu X, Zhu J, Wang J, et al. Pamiparib monotherapy for patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian cancer previously treated with at least two lines of chemotherapy: a multicenter, open-label, phase II study [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(4): 653-661
- [18] Li N, Zhang Y, Wang J, et al. Fuzuloparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (FZOCUS-2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(22): 2436-2446
- [19] Wu LY, Li N, Wang J, et al. Fuzuloparib as maintenance therapy among patients with advanced ovarian cancer after a response to first-line platinum-based chemotherapy: Results from a randomized, placebo-controlled, phase III trial [J]. Gynecol Oncol, 2024, 190: S74-S75. doi. org/10. 1016/j. ygyno. 2024. 07. 110
- [20] Wu X, Liu J, Wang J, et al. Senaparib as first-line maintenance therapy in advanced ovarian cancer: a randomized phase 3 trial [J]. Nat Med, 2024, 30(6): 1612-1621
- [21] Hodgson DR, Dougherty BA, Lai Z, et al. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes [J]. Br J Cancer, 2018, 119(11): 1401-1409
- [22] Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs [J]. Biomark Res, 2015, 3(1): 9-19
- [23] Chen D, Shao M, Meng P, et al. GSA: an independent development algorithm for calling copy number and detecting homologous recombination deficiency (HRD) from target capture sequencing [J]. BMC Bioinformatics, 2021, 22(1): 562
- [24] Wen H, Yang S, Chen X, et al. Genomic scar score: a robust model to predict recombination repair deficient based on genomic instability [J]. Cancer Res, 2021, 81(13_Suppl): 2044
- [25] Mathews CA, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): doi. org/10.

- 1200/JCO. 2019. 37. 15_suppl. 5541
- [26] Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12): 1721-1731
- [27] DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. SOLO1 Investigators. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 609-617
- [28] Wu L, Zhu J, Yin R, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA1 and/or BRCA2 mutation: SOLO1 China cohort [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(1): 175-181
- [29] Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(8): 681-692
- [30] Grimm C, Cropet C, Ray-Coquard I. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): efficacy by timing of surgery and residual tumor status in the Phase III PAOLA-1 trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159: 19
- [31] Sabatier R, Rousseau F, Joly F, et al. 739P Efficacy and safety of maintenance olaparib and bevacizumab (bev) in ovarian cancer (OC) patients (pts) aged ≥ 65 years (y) from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 first-line trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S737-S738
- [32] Pautier P, Harter P, Pisano C, et al. Progression-free survival (PFS) and second PFS (PFS2) by disease stage in patients (pts) with homologous recombination deficiency (HRD)-positive newly diagnosed advanced ovarian cancer receiving bevacizumab (bev) with olaparib/placebo maintenance in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 5514
- [33] Lorusso D, Mouret-Reynier MA, Harter P, et al. Updated progression-free survival and final overall survival with maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024, 34(4): 550-558
- [34] Li J, Youguo C, Mian H, et al. 316P First evidence of olaparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed BRCA wild-type ovarian cancer: a real-world multicenter study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1594-S1595
- [35] Harter P, Wimberger P, Okamoto A, et al. Durvalumab plus paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab followed by durvalumab, bevacizumab plus olaparib maintenance among patients with newly-diagnosed advanced ovarian cancer without a tumor BRCA1/BRCA2 mutation: updated results from DUO-O/ENGOT-OV46/GOG-3025 trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2024, 190: S65-S66
- [36] Heitz F, Valabrega G, Pothuri B, et al. Efficacy and safety of niraparib in older patients with advanced ovarian cancer (OC): results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*, 2020, 80(10): e220-e221
- [37] O'cearbhaill R, Pérez-Fidalgo JA, Monk B, et al. Efficacy of niraparib by timing of surgery and residual disease: a post-hoc analysis of patients in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162: S65
- [38] Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(11): 981-992
- [39] Yin R, Li N, Wu L, et al. Efficacy of niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer in phase 3 PRIME study: a subgroup analysis by response to first-line platinum-based chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 5551
- [40] Zuo J, Wang K, Cui Z, et al. 328 RENI-1: a prospective, multicenter real-world study of niraparib as first-line maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024, 34: A314
- [41] Hardesty MM, Krivak T, Wright GS, et al. Phase 2 OVARIO study of niraparib+bevacizumab therapy in advanced ovarian cancer following front-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(Suppl 1): S17
- [42] Hardesty MM, Krivak T, Wright GS, et al. Phase 2 OVARIO study of Niraparib+Bevacizumab therapy in advanced ovarian cancer following frontline platinum-based chemotherapy with Bevacizumab [C]. 2022 Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting on Women's Cancer, 2022
- [43] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(9): 1075-1085
- [44] Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 620-631
- [45] Poveda A, Lheureux S, Colombo N, et al. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients without a germline BRCA1/BRCA2 mutation: OPINION primary analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(3): 498-504
- [46] Gao Q, Zhu J, Zhao W, et al. Olaparib Maintenance Monotherapy in Asian Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer: Phase III Trial (L-MOCA) [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(11): 2278-2285
- [47] Gao QL, Zhu JQ, Zhao WD, et al. Overall survival (OS) in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) treated with olaparib maintenance monotherapy: Update from the L-MOCA trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5559
- [48] Fabbro M, Moore KN, Dorum A, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(3): 560-567
- [49] Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA

- Trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(32):2968-2973
- [50] Matulonis U, Herrstedt J, Oza A, et al. Final Overall Survival and Long-Term Safety in the ENGOT-OV16/NOVA Phase 3 Trial of Niraparib in Patients with Recurrent Ovarian Cancer[J]. Gynecol Oncol, 2023, 176:S31-S32
- [51] Yang J, Zhu J, Song L, et al. Efficacy and safety of niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with complete or partial response to the last platinum-based chemotherapy: a subgroup analysis of the phase III NORA trial[J]. Gynecol Oncol, 2021, 162:S18-S19
- [52] Huang Q, Wu X, Zhu J, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer and a time-to-progression after penultimate platinum-based chemotherapy of 6-12 or > 12 months: a subgroup analysis of the phase III NORA trial[J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(Supplement 1):S18
- [53] Wu L, Wu X, Zhu J, et al. Efficacy of niraparib maintenance therapy in Chinese women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with and without secondary cytoreductive surgery: Results from the NORA trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl):5534
- [54] Wu X, Zhu J, Yin R, et al. Niraparib maintenance therapy using an individualised starting dose in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NORA): final overall survival analysis of a phase 3 randomised, placebo-controlled trial[J]. EClinicalMedicine, 2024, 72:102629. doi:10.1016/j.eclim.2024.102629
- [55] Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer previously treated with a PARP inhibitor (OReO/ENGOT-ov38): a phase IIIb trial[J]. Ann Oncol, 2023, 34(12):1152-1164
- [56] Penson RT, Valencia RV, 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
- [57] Penson R, Valencia RV, Colombo N, et al. Final overall survival results from SOLO3: Phase III trial assessing olaparib monotherapy versus non-platinum chemotherapy in heavily pretreated patients with germline BRCA1- and/or BRCA2-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (026)[J]. Gynecol Oncol, 166(Suppl 1):S19-S20. doi.org/10.1016/S0090-8258(22)01244-6
- [58] Vanderstichele A, Loverix L, Busschaert P, et al. Randomized CLIO/BGOG-ov10 trial of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in relapsed ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2022, 165(1):14-22
- [59] Cadoo KA, Simpkins F, Mathews CA, et al. Olaparib treatment in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) by BRCA mutation (BRCAm) and homologous recombination deficiency (HRD) status: Phase II LIGHT study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15):6013
- [60] Cadoo KA, Simpkins F, Mathews CA, et al. Olaparib treatment (Tx) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) by BRCA mutation (BRCAm) and homologous recombination deficiency (HRD) status: Overall survival (OS) results from the phase II LIGHT study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15):5515
- [61] Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(10):1409-1419
- [62] Mirza MR, Nyvang GB, Lund B, et al. Final survival analysis of NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24: Combination of niraparib and bevacizumab versus niraparib alone as treatment of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer—A randomized controlled chemotherapy-free study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl):6012
- [63] Wu X, Liu J, Wang L, et al. 765P SABRINA study: A phase II study of senaparib monotherapy for patients (pts) with BRCA1/2 mutated recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (PSOC)[J]. Ann Oncol, 2023, 34:S521
- [64] Gelmon KA, 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
- [65] Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, 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
- [66] Liu G, Feng Y, Li J, et al. A novel combo of niraparib and anlotinib in platinum-resistant ovarian cancer, the final efficacy and safety report of ANNIE study, a phase II, multicenter trial (LBA 2)[J]. Gynecol Oncol, 2022, 166(Suppl 1):S47. doi.org/10.1016/S0090-8258(22)01291-4
- [67] Liu GC, Xian BN, Li J, et al. Updated survival and safety results from the phase 2 study (ANNIE) of anlotinib and niraparib dual therapy evaluation in platinum-resistant recurrent ovarian cancer (1139)[J]. Gynecol Oncol, 176(Suppl 1):S100. doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.06.060
- [68] Gao QL, Liu D, Li HY, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant niraparib monotherapy in homologous recombination deficiency (HRD) advanced ovarian cancer: A prospective, multicenter, phase II, single-arm NANT study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl):5549. doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5549
- [69] Westin S, Michael V, Fellman B, et al. Now: Neoadjuvant Olaparib window trial in patients with newly diagnosed BRCA mutant ovarian cancer (LBA 1)[J]. Gynecol Oncol, 2023, 176:S2-S3
- [70] Lheureux S, May T, Wilson M K, et al. Phase II randomized multi-centre study of neoadjuvant olaparib in patients with platinum sensitive relapsed high grade serous ovarian cancer: The NEO trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl):5506
- [71] Harano K, Nakao T, Nishio S, et al. Neoadjuvant combination treatment of olaparib and pembrolizumab for patients with HRD-positive advanced ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl):5545. doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5545
- [72] Xia B, Jiang W, Chen J, et al. 762P Pamiparib combined with surufatinib as a neoadjuvant therapy for advanced ovarian cancer patients in the entire population; Preliminary results of a prospective, exploratory, single-arm phase II clinical study[J]. Ann Oncol, 2023, 34:S520

(收稿日期 2025-02-25)