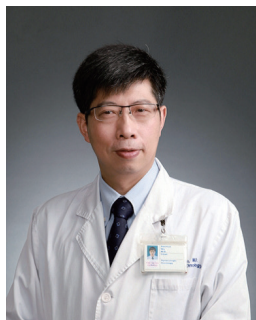




· 专家述评 ·



吴小华，医学博士，主任医师，教授，博士研究生导师。现任复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科主任、妇科肿瘤多学科综合治疗组首席专家，上海市优秀学科带头人，上海市医学领军人才。现任中国抗癌协会卵巢癌专业委员会主任委员、中国初级卫生保健基金会妇科专业委员会主任委员、中国临床肿瘤学会理事、上海市抗癌协会常务理事、中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会前任主任委员及上海市抗癌协会妇科肿瘤专业委员会前任主任委员。曾任国际妇科癌症学会教育委员会委员、亚太地区理事候选人、美国妇科肿瘤学会国际委员会委员、美国西北大学Feinberg医学院妇产科学系兼职教授等。目前还担任

International Journal of Gynecological Cancer、*Cancer Medicine*、*Journal of Gynecological Oncology*等英文杂志和《中华妇产科杂志》《中华解剖与临床杂志》《中国癌症杂志》等中文杂志编委，美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）妇科肿瘤临床指南国际审阅专家。

2023年ESMO妇科肿瘤治疗最新进展及展望

夏玲芳，朱俊，吴小华

复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 妇科肿瘤（宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌）领域在过去1年取得了诸多重磅性研究成果，包括手术治疗方式、局部晚期治疗模式及复发转移的新治疗探索等，尤其是免疫治疗、靶向治疗和抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）治疗等新兴治疗方式相较于传统的治疗模式，其研究开创了治疗的新纪元，为患者带来更多的治疗希望。本文总结2023年欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）年会中妇科肿瘤在手术治疗、放疗、化疗及新型靶向免疫治疗等方面的重大进展，以期更好地指导临床个体化精准治疗。

[关键词] 宫颈癌；卵巢癌；子宫内膜癌；免疫治疗；靶向治疗；抗体药物偶联物

中图分类号：R737.3 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.11.001

The latest progress and prospect of gynecological tumor treatment at 2023 ESMO XIA Lingfang, ZHU Jun, WU Xiaohua (Department of Gynecological Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WU Xiaohua, E-mail: wu.xh@fudan.edu.cn.

[Abstract] Many major research achievements have been made in the past year in the field of gynecologic oncology (cervical cancer, ovarian cancer and endometrial cancer), including surgical treatment, local advanced treatment mode and exploration of new treatments for recurrence and metastasis. Especially the research of emerging treatment methods such as immunotherapy, targeted therapy and antibody-drug conjugate therapy has opened a new era of treatment and brought more hopes for treatment to patients. This paper summarizes the major advances in surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy and novel targeted immunotherapy for gynecologic oncology at 2023 Annual Meeting of European Society for Medical Oncology (ESMO), in order to better guide the individualized precision treatment.

[Key words] Cervical cancer; Ovarian cancer; Endometrial cancer; Immunotherapy; Targeted therapy; Antibody-drug conjugate

第一作者：夏玲芳（ORCID: 0000-0002-4423-1615），博士，副主任医师。

通信作者：吴小华（ORCID: 0000-0002-2271-2514），博士，主任医师，复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科主任，E-mail: wu.xh@fudan.edu.cn。

2022年, 国家癌症中心发布的最新数据^[1]显示, 中国妇科肿瘤的发病率继续呈现上升趋势, 其中卵巢癌每年新发病例数为57 200例, 每年死亡病例数为27 200例; 宫颈癌每年新发病例数为119 300例, 每年死亡病例数为37 200例; 子宫体癌每年新发病例数为71 100例, 每年死亡病例数为17 100例。中国恶性肿瘤负担日益加重, 城乡差异较大, 地区分布不均衡, 癌症防控形势严峻, 需要大家的共同努力和关注。对于早期妇科肿瘤患者, 标准治疗能够显著地改善预后, 但对于晚期、复发转移的患者, 往往缺乏有效的治疗措施, 整体预后较差。近年来, 随着新技术、新药物的研发, 开创了妇科肿瘤治疗的新纪元。2023年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会上妇科肿瘤在临床诊治方面有一些重要的研究进展, 其中亦不乏中国学者的研究在国际上崭露头角, 现就其最新进展进行概述。

1 宫颈癌治疗进展

1.1 局部晚期宫颈癌的新辅助化疗

局部晚期宫颈癌在2018版国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 指南中定义为 I B3~IV A 期, 标准治疗首选同步放化疗 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT), 该治疗方案近30余年没有改变, 5年生存率为40%~70%, 如何进一步提高局部晚期宫颈癌的治疗效果, 极具临床价值。2023年ESMO年会上发布了一项大型国际多中心 III 期随机对照试验—GCIG INTERLACE 研究^[2], 在局部晚期宫颈癌中对比诱导化疗 (induction chemotherapy, IC) 后接受CCRT与单纯CCRT的疗效, 主要入组2008版FIGO分期为 I B1期伴淋巴结阳性、I B2、II、III B和IV A 期的宫颈癌患者, 随机分配至IC+CCRT组和单纯CCRT组, IC为6周的卡铂+紫杉醇周疗, 主要研究终点为无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS)。结果显示, 共入组500例患者, 中位随访

64个月, IC+CCRT组和CCRT组5年PFS率分别为73%和64% [风险比 (hazard ratio, HR) =0.65, 95% CI: 0.46~0.91, $P=0.013$], 5年OS率分别为80%和72% (HR=0.61, 95% CI: 0.40~0.91, $P=0.040$)。提示IC+CCRT能显著地改善局部晚期宫颈癌患者的PFS和OS, 虽然IC+CCRT组的血液学毒性更大, 但并不影响第二阶段CCRT的实施和完成。紫杉醇联合卡铂周疗的IC+CCRT有望成为局部晚期宫颈癌的新标准治疗方案。另外在复发模式的分析中发现, IC显著降低了远期复发率 (12% vs 20%), 但OUTBACK研究^[3]中, 与单纯CCRT相比, CCRT后予以巩固化疗并未改善患者的OS或PFS, 也未改变疾病复发模式。IC与巩固化疗出现截然不同的结果, 值得进一步思考与探索。

1.2 局部晚期宫颈癌的免疫治疗

对于局部晚期宫颈癌, 标准CCRT基础上增加免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 能否进一步提高疗效, 是目前热点问题。2023年ESMO年会上公布的Keynote-A18试验^[4]让人们看到了希望, 这是一项全球多中心的 III 期随机对照临床试验, 对比帕博利珠单抗联合CCRT与安慰剂联合CCRT治疗高危局部晚期宫颈癌的效果。研究纳入高危局部晚期宫颈癌患者 (2014版FIGO分期 I B2~II B期伴淋巴结阳性或III~IV A 期), 1:1随机分配至帕博利珠单抗组或安慰剂组, 主要终点是研究者评估的PFS和OS。此次会议上公布了Keynote-A18试验的首次中期分析结果: 共入组1 060例患者, 中位随访17.9个月, 虽然两组均未达到中位PFS (HR=0.70, 95% CI: 0.55~0.89, $P=0.0020$), 但与安慰剂相比, 帕博利珠单抗组的PFS显示出改善趋势, 帕博利珠单抗组和安慰剂组患者的24个月PFS率分别为67.8%和57.3%, 亚组分析结果基本一致。另外, 虽然成熟度仅为42.9%, 但帕博利珠单抗组患者的OS显示出延长趋势 (HR=0.73, 95% CI: 0.49~1.07), 但差异并无统计学意义 ($P>0.05$)。无论如何, 该试验结

果提示免疫治疗联合CCRT有望在局部晚期宫颈癌患者中达到协同治疗效果。

2022年公布的CALLA临床试验^[5]，研究设计与Keynote-A18试验类似，但结果并不如人意：与单独CCRT相比，度伐利尤单抗联合CCRT未能显著改善局部晚期宫颈癌患者的中位PFS（HR=0.84，95% CI：0.65~1.08， $P=0.174$ ）。类似的研究，不同的ICI，结果完全不同，值得深思。当然随着Keynote-A18试验结果的公布，目前美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）已受理帕博利珠单抗联合CCRT治疗新诊断的高风险局部晚期宫颈癌的申请，有望后续纳入临床推荐。

众多免疫治疗与CCRT联合的组合模式的探索展现了免疫治疗联合放化疗在宫颈癌中的广阔应用前景。当然在局部晚期宫颈癌中也有其他新药的探索，如2023年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology，ASCO）年会上公布的NRG-GY006 III期确证性试验（ $N=448$ ）^[6]结果证实，相较于标准放化疗，triapine（一种核糖核苷酸还原酶抑制剂）联合放化疗并不能改善局部晚期宫颈癌患者的OS（HR=1.018），虽然结果不尽如人意，但也从另一方面说明，I/II期研究结果再好，也需要III期临床试验来充分验证。

1.3 复发转移性宫颈癌治疗

1.3.1 复发转移性宫颈癌的一线治疗

2022年底，基于Keynote-826研究^[7]，美国FDA批准帕博利珠单抗联合化疗用于晚期宫颈癌的一线治疗。Keynote-826研究^[8]的最终生存数据于2023年ASCO年会上公布，再次巩固了免疫治疗联合化疗在复发转移性宫颈癌治疗中的地位，研究对比帕博利珠单抗联合化疗与安慰剂联合化疗±贝伐珠单抗一线治疗复发转移性宫颈癌的疗效。中位随访39.1个月，全人群治疗组和安慰剂组的中位PFS分别为10.4和8.2个月（HR=0.61，95% CI：0.50~0.74），程序性死亡[蛋白]配体-1（programmed death ligand-1，

PD-L1）综合阳性评分（combined positive score，CPS） ≥ 1 人群的HR为0.58，CPS ≥ 10 人群的HR为0.52；全人群治疗组和安慰剂组的中位OS为26.4和16.8个月（HR=0.63，95% CI：0.52~0.77），PD-L1 CPS ≥ 1 人群的HR为0.60，CPS ≥ 10 人群的HR为0.58，没有发现新的安全性信号，安全可控，研究结果与之前的中期数据一致，进一步支持帕博利珠单抗联合化疗±贝伐珠单抗可作为持续、复发或转移性宫颈癌（PD-L1 CPS ≥ 1 ）新的一线标准治疗方案。

虽然程序性死亡[蛋白]-1（programmed death-1，PD-1）抑制剂联合化疗在宫颈癌一线治疗中取得了不俗的成绩，但是否有更好的方案可以进一步提高晚期宫颈癌的疗效？2023年ESMO年会报告了艾帕洛利托沃瑞利单抗（QL1706）联合化疗±贝伐珠单抗一线治疗复发转移性宫颈癌的多中心单臂II期临床试验^[9]结果，中位随访14.0个月，共对58例患者进行了疗效评估，总有效率（overall response rate，ORR）为81.0%，其中8例患者达到完全缓解（complete response，CR），疾病控制率（disease control rate，DCR）为98.3%，中位PFS达14.3个月，中位OS未达到。QL1706是一款双功能组合抗体[针对PD-1和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4，CTLA-4）]，包括此前报道的卡度尼利抗体在宫颈癌中的研究^[10]为我们提供了新的思路。

1.3.2 复发转移性宫颈癌的二线及以上治疗

对于晚期复发转移性宫颈癌一线治疗失败的患者，ICI单药虽然持续时间较长，但缓解率低，疗效不尽人意，因此近年来进行了众多联合方案的探索，2023年ESMO年会上有两项联合方案以重磅摘要（late-breaking abstract，LBA）形式发布，结果喜忧参半。

第一项为本中心牵头的SHR210-217研究^[11]—卡瑞利珠单抗联合法米替尼对比卡瑞利珠单抗单药或研究者选择的化疗方案治疗复发转移性宫颈癌的随机对照多中心II期临床研究。结

果显示, 入组194例患者, 中位随访9.9个月, 卡瑞利珠单抗+法米替尼组、卡瑞利珠单抗组和化疗组的ORR分别为42.9%、22.2%和14.3%, 中位PFS分别为8.1、4.1和2.9个月, 卡瑞利珠单抗+法米替尼与卡瑞利珠单抗组的差异有统计学意义 ($HR=0.50, P=0.0003$)。该研究结果提示, 无论ORR还是中位PFS联合组均优于单药应用, 且优于化疗组, 该研究创新性地“去化疗”, 其结果进一步肯定了“去化疗”在复发转移性宫颈癌中的可行性。另一项探索法米替尼联合卡瑞利珠单抗用于晚期宫颈癌一线治疗的随机对照Ⅲ期临床研究, 即329研究正在积极进行中, 期待通过此研究可将此方案临床应用前移, 使晚期宫颈癌患者可以真正免受化疗所带来的痛苦。

而另一项研究 (AdvanTIG-202研究)^[12], 即替雷利珠单抗±欧司珀利单抗 (抗TIGIT单抗) 二线治疗复发或转移性宫颈癌患者的随机多中心Ⅱ期临床试验中, 单药组和联合组的ORR分别为32.5%和22.5%, 并未显示出联合组的优势, 但这项研究还在进行中, 期待进一步的数据发布。

随着免疫治疗进入晚期或复发性宫颈癌的一线治疗, 可以预见免疫治疗耐药将会给二线用药带来新挑战。抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 是一类全新的靶向药物。蒂索瘤抑菌素 (tisotumab vedotin, TV) 是目前妇瘤领域第一种经美国FDA批准上市的ADC药物, 唯一获批宫颈癌适应证。2021年, 美国FDA已加速批准TV用于治疗在化疗期间或之后出现疾病进展的复发或转移性宫颈癌患者。

2023年ESMO年会主席专场公布了TV宫颈癌二线治疗的Ⅲ期innovaTV301试验的OS阳性结果^[13]。该试验针对一线治疗失败的复发转移性宫颈癌患者, 1:1随机分为TV单药治疗组或研究者选择的化疗组, 共入组502例患者, 中位随访10.8个月。结果显示, 入组患者中分别有63.9%和27.5%的患者既往接受过贝伐珠单抗和ICI免疫治疗, TV组和化疗组的确认ORR分别为17.8%和5.2%, 中位OS分别为11.5和9.5个月

($HR=0.70, 95\% CI: 0.54\sim0.89, P=0.0038$), 死亡风险降低30%, 中位PFS分别为4.2和2.9个月 ($HR=0.67, 95\% CI: 0.54\sim0.82, P<0.0001$), 不良事件 (adverse event, AE) 与已知的TV安全性特征一致, 包括眼部、周围神经病变和出血, 总体安全可控。另外值得注意的是, 在亚组分析中发现对于亚洲患者而言, TV相比传统化疗, 无论患者前线是否接受过贝伐珠单抗或免疫治疗, 结果一致显示TV组的疗效更佳。该试验奠定了TV作为复发转移性宫颈癌二线治疗新标准的地位。

2 卵巢癌治疗进展

2.1 卵巢癌的新辅助治疗

目前, 卵巢恶性肿瘤在经过满意的肿瘤减灭术后, 通常会推荐进行系统性铂类药物-紫杉醇联合化疗, 以改善晚期卵巢癌患者的预后, 该方案也作为卵巢癌的标准治疗。而在行间歇性肿瘤细胞减灭术前使用新辅助治疗, 可以减少晚期不可切除卵巢癌患者的AE和死亡风险, 因此可能成为一种替代治疗方案。2023年ESMO年会上报道了一项帕米帕利联合索凡替尼新辅助治疗晚期卵巢癌患者的初步研究^[14]结果, 该研究是一项探索性、前瞻性、单臂Ⅱ期临床试验。研究以评估帕米帕利联合索凡替尼新辅助治疗在不可切除的晚期卵巢癌患者中的疗效和安全性为目的, 所有患者入组后在行间歇性肿瘤细胞减灭术前进行帕米帕利联合索凡替尼的新辅助治疗, 研究的主要终点为R0切除率。结果显示, 20例患者中18例 (90%) 达到R0切除, 2例 (10%) 达到R1切除。20例患者均完成了帕米帕利联合索凡替尼的新辅助治疗, 且所有患者均获得部分缓解 (partial response, PR), ORR为100.0% (95% CI: 83.9%~100.0%)。在药物安全性方面, 所有级别和≥3级治疗相关AE (treatment-related AE, TRAE) 的发生率分别为60%和30%。帕米帕利联合索凡替尼新辅助治疗后进行间歇性肿瘤细胞减灭术治疗, 患者耐受性良好, 未出现新的安全性信号。因此, 帕米帕利联合索凡替尼新辅助

治疗作为一种新的“去化疗”方案，无论*BRCA*/同源重组修复缺陷（homologous recombination deficiency, HRD）状态如何，在中国晚期不可切除卵巢癌患者中，均显示出良好的R0切除率和ORR，且AE可控。但该研究仅是一项Ⅱ期探索性研究，入组样本量较小，因此期待有更大规模的随机对照试验进行验证。

2.2 卵巢癌一线维持治疗

临床上约85%的新诊断晚期卵巢癌患者会在一线含铂类药物化疗后复发。国内外指南^[15-16]均建议对新诊断的卵巢癌患者接受多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂维持治疗，以延长铂类药物的获益时间。Senaparib (IMP4297) 是一种新型、高效的PARP抑制剂。Ⅲ期临床试验FLAMES^[17]旨在评价senaparib作为一线维持治疗药物在新诊断的中国晚期卵巢癌患者中的疗效和安全性，其结果也在2023年ESMO年会上以口头报告的形式展示。该研究入组的受试者为新诊断的Ⅲ~Ⅳ期、高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌，且所有患者已完成一线含铂类药物化疗并达到CR或PR。受试者随机（2:1）接受口服senaparib或安慰剂100 mg/d维持治疗，按CR/PR和*BRCA*突变阳性/阴性分层。主要终点是独立盲法中心根据实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）1.1版评估的PFS。截至2023年3月，分别有270和133例患者接受了senaparib和安慰剂治疗，两组受试者的中位随访时间分别为22.4和22.2个月。与安慰剂组相比，senaparib组患者的PFS得到了显著改善（HR=0.43, 95% CI: 0.32~0.58, $P < 0.0001$ ），且生存获益与*BRCA*突变状态无关（HR=0.43, $P < 0.01$ ）。安全性方面，senaparib和安慰剂组 ≥ 3 级AE发生率分别为66.3%和20.3%，引起剂量减少的AE发生率分别为63.3%和6.0%，引起停药的AE发生率分别为4.4%和0.0%，无导致死亡的AE发生。该研究提示无论生物标志物状态如何，晚期卵巢癌患者接受

senaparib一线维持治疗具有显著的临床获益，且senaparib耐受性良好。该研究所使用的senaparib是一种国产新型、高效的PARP抑制剂。该Ⅲ期临床试验的结果提示senaparib作为中国新诊断晚期卵巢癌患者的一线维持治疗药物的潜在可能，并且在全人群中均有显著的PFS获益，安全可靠，有望为中国卵巢癌患者的维持治疗提供一种选择。

CHARIZMA研究^[18]探讨真实世界上皮性卵巢癌尼拉帕利单药一线维持治疗停药时间（time to discontinuation, TTD），是基于美国Flatiron Health公司电子健康档案（electronic health record, EHR）衍生的数据库开展的一项真实世界、长期随访、回顾性队列研究，旨在评估新诊断上皮性卵巢癌尼拉帕利单药一线维持治疗过程中，早期停药患者、持续用药患者及HRD亚组患者的TTD，同时也评估了总人群、早期停药患者、持续用药患者及HRD亚组患者的尼拉帕利停药原因及剂量调整频率。共有414例患者符合入组标准，约60.4%的参与者接受了个体化起始剂量（individualized starting dose, ISD）。总体人群中位TTD为7.5个月（95% CI: 5.9~9.0个月）。其中，在持续用药患者中，中位TTD比总人群长4.9个月 [12.4个月（95% CI: 10.3~17.3个月）]。66.9%的早期停药患者和21.8%的持续用药患者将药物毒性列为停药原因；32.2%的早期停药患者和74.4%的持续用药患者将疾病进展列为停药原因。该研究结果显示，在接受尼拉帕利一线维持治疗过程中，持续用药患者的中位TTD比总人群延长了4.9个月，持续用药患者的中位TTD比所有HRD亚组患者延长了9.1个月。药物毒性是早期停药的主要原因，持续用药过程中出现疾病进展是最常见的停药原因。在接受尼拉帕利一线维持治疗的患者中，治疗的前90 d内对药物毒性进行有效的临床管理，可帮助患者持续治疗并从治疗中充分获益。建议对维持治疗的患者提供合理的干预，确保正确的ISD及适当的剂量调整，有助于提高药物依从性和临床疗效。

2.3 卵巢癌复发的维持治疗

2.3.1 铂敏感复发性卵巢癌的治疗

目前指南^[15]推荐既往未使用过PARP抑制剂的晚期复发卵巢癌患者(无铂类药物治疗间期>6个月)的标准治疗为含铂类药物化疗,对化疗有效的患者,无论BRCA/HRD状态如何,应接受PARP抑制剂维持治疗。而免疫抑制剂在卵巢癌诊治中的应用也在不断探索,既往的一些Ⅲ期临床试验^[19-20],对新诊断的卵巢癌或复发性卵巢癌,在化疗±贝伐珠单抗的基础上加用ICI(阿替利珠单抗、阿维鲁单抗)未显示出获益。DUO-O/ENGOT-Ov46研究^[21]结果显示,在一线化疗+贝伐珠单抗的基础上加用度伐利尤单抗+奥拉帕利可改善非肿瘤BRCA突变晚期卵巢癌患者的PFS,但在未联合贝伐珠单抗时,PARP抑制剂+ICI的疗效未知。2023年ESMO年会上报道的ANITA/ENGOT-Ov41/GEICO 69-O研究^[22]是首个在晚期复发性卵巢癌中评估ICI(阿替利珠单抗)联合含铂类药物化疗+PARP抑制剂维持治疗的Ⅲ期临床试验。受试者以1:1的比例随机接受卡铂双联+阿替利珠单抗或安慰剂治疗6个周期,随后(在化疗无进展的患者中)以个体化起始剂量接受尼拉帕利维持治疗+阿替利珠单抗或安慰剂,直至疾病进展。在2023年4月15日数据截止时,共有417例受试者接受了随机化分组,中位随访36个月。安慰剂组和阿替利珠单抗组的化疗ORR分别为43%(95% CI: 36%~49%)和45%(95% CI: 39%~52%),差异无统计学意义($P>0.05$),提示对于晚期复发性卵巢癌患者,在化疗及尼拉帕利维持治疗的基础上加入阿替利珠单抗未显著改善临床结局(PFS、ORR及维持治疗的PFS)。该研究为其他PD-1/PD-L1抑制剂联合PARP抑制剂在卵巢癌中的Ⅲ期临床研究解读提供了相关信息,同时也印证了卵巢癌是免疫治疗“冷”肿瘤。

本次会议也更新了NRG-GY004 OS研究^[23]的数据,该研究是一项比较奥拉帕利单药与西地尼布及奥拉帕利联合与含铂类药物化疗在铂敏感

复发性卵巢癌患者中疗效的Ⅲ期研究。前期的Ⅱ期研究^[24]数据显示,与标准治疗相比,奥拉帕利联合西地尼布并未改善患者的PFS,但在BRCA突变的患者人群中具有显著的临床活性。本次OS的最终报告是计划中的非分析性终点。在2023年3月7日数据截止时,化疗组和奥拉帕利/西地尼布联合用药组患者的中位OS分别为32.7和33.5个月。该研究提示奥拉帕利单药或奥拉帕利联合西地尼布治疗铂敏感复发性卵巢癌均未改善患者的OS。因研究中提前退出生存随访的患者比例较高,尤其是对照组,使得解释研究结果变得复杂。这是第一项在铂敏感复发性卵巢癌女性患者中比较全口服非铂类药物方案与铂类药物化疗的Ⅲ期临床试验。与含铂类药物化疗相比,奥拉帕利/西地尼布联合治疗未达到改善PFS和OS的终点。

来自中国的另一项研究—SABRINA研究^[25],是一项开放标签、多中心、单臂的Ⅱ期研究,旨在评估senaparib对BRCA突变的铂敏感复发性卵巢癌患者的疗效和安全性。该研究主要入组了既往铂敏感的复发性非黏液上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌,且既往接受2线及以上治疗,基因检测有胚系或体细胞BRCA1/2突变。主要研究终点为经确认的独立评审委员会(independent review committee, IRC)评估的ORR,次要研究终点包括IRC评估的DCR,研究者评估的PFS、缓解持续时间(duration of response, DOR)、OS和安全性。在2023年6月30日数据截止时,已入组93例患者,中位治疗持续时间为9.3个月(0.3~43.5个月),中位随访20.4个月(1.8~43.5个月)。其中,92例(98.9%)患者完成了至少1次疗效评估,IRC评估的ORR为66.3%,研究者评估的ORR为58.7%;中位PFS为11.1个月,中位DOR为10.4个月,中位OS尚未达到。安全性方面,49.5%的患者经历了减量,7.5%的患者终止治疗。较常见的TRAE($\geq 20\%$)是贫血、白细胞计数减少、血小板计数减少、中性粒细胞计数减少和恶心。2

例患者报告了致死性TRAE，经评估均被认为与治疗无关。Senaparib在*BRC*A1/2突变的铂敏感复发性卵巢癌中显示出具有临床意义的抗肿瘤活性和可管理的安全性。

2.3.2 铂耐药复发性卵巢癌的治疗

在既往接受贝伐珠单抗治疗的卵巢癌患者中，PARP和血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）-酪氨酸激酶的双重抑制可能会增加肿瘤突变负荷和肿瘤新抗原的表达，使其对ICI敏感。NRG-GY023研究^[26]是一项评价度伐利尤单抗联合奥拉帕利和西地尼布对比奥拉帕利和西地尼布或度伐利尤单抗和西地尼布或标准化疗治疗既往接受贝伐珠单抗的铂耐药卵巢癌疗效及安全性的随机Ⅱ期临床研究。研究主要入组既往接受过贝伐珠单抗的铂耐药复发性卵巢癌患者，并对既往使用过PARP抑制剂和既往使用过ICI的患者进行分层。在2022年10月31日数据截止时，在既往接受贝伐珠单抗的铂耐药卵巢癌患者中，试验组均未能改善患者的PFS。虽然所有试验组均未观察到新的安全性信号或增加的毒性，但标准化疗组有更多的血液学AE。这也进一步凸显了铂类药物耐药复发卵巢癌治疗的难点，值得进行更多的药物临床试验以期改善此类患者的预后。

另一项raludotatug deruxtecán（R-DXd；DS-6000）单药治疗经治的复发卵巢癌的研究^[27]也在2023年ESMO年会上首次公布了人体Ⅰ期研究的亚组分析。R-DXd是一种靶向CDH6的ADC药物。此次亚组分析对象主要为接受R-DXd 4.8~8.0 mg/kg的卵巢癌患者。在2023年7月14日数据截止时，中位持续治疗时间为18周（3~115周），其中12例（20%）患者接受治疗时长≥6个月；3例（5%）患者接受治疗时长≥18个月。AE方面，在4.8~8.0 mg/kg的队列中，3.3%（2/60）的患者报告了5级间质性肺病；这两种情况都发生在8.0 mg/kg的队列中，并被判定为与治疗相关；在4.8~6.4 mg/kg的队列中，8.9%（4/45）的患者发生间质性肺病（均为2级），

其中2例被判定为与治疗相关。在4.8~8.0 mg/kg的卵巢癌队列中，经确认ORR为46%（23/50，95% CI：32~61），其中1例为CR，22例为PR。4例未确认的应答患者正在继续治疗。DCR为98%。中位DOR为11.2个月，中位PFS为7.9个月。该研究更新的数据支持R-DXd在卵巢癌患者中开展后续研究，以进一步评估其临床价值。

2.4 罕见上皮性卵巢癌的治疗

罕见上皮性卵巢癌与高级别浆液性上皮性卵巢癌在临床和分子生物学行为上有所不同，对上皮性卵巢癌的标准治疗反应不佳（二线治疗的客观缓解率不到20%），因此临床上存在巨大未满足的医疗需求。2023年ESMO年会上来自一项Ⅱ期生物标志物导向平台研究（ENGOT-GYN2/GOG-3051/BOUQUET）^[28]的首次结果披露—考比替尼或阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗持续性/复发性罕见上皮性卵巢癌。在BOUQUET研究中，入组受试者主要根据肿瘤特异性分子改变来接受研究者制订治疗方案。研究入组了铂耐药罕见上皮性卵巢癌（包括低级别浆液性卵巢癌，透明细胞瘤，黏液性癌，未分化癌或1/2级子宫内膜样癌，癌肉瘤，恶性勃勒纳瘤或中肾样腺癌），主要疗效终点为研究者评估的确认ORR。受试者主要依据其肿瘤生物标志物（F1CDx和ERIHc）检测及病理学特征入组，按相应治疗方案用药。具有*BRAF/KRAS/NRAS*或*NF1*突变的患者接受考比替尼60 mg/d（第1~21天，每28 d为1个周期）的治疗。不适用任何开放生物标志物选择的患者于第1天接受阿替利珠单抗1 200 mg+贝伐珠单抗15 mg/kg（每21 d为1个周期）治疗。结果显示，考比替尼治疗在全体人群中的ORR仅为16%，在经过多线治疗的低级别浆液性卵巢癌/中肾样腺癌患者中服用考比替尼单药6个月的ORR和DCR分别达到33%和89%，而阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的ORR也仅为14%，但6个月PFS率达到了75%。目前BOUQUET研究仍在入组中，更多的队列正在开放。尽管该研究显示考比替尼

有一定的应用前景, 但例数尚少, 结论也是初步的。对于患有顽固性或复发性罕见上皮性卵巢癌并对含铂类药物化疗耐药的患者可以接受分子检测, 探索生物标志物驱动疗法, 以指导后续治疗方案的选择。期待未来随着对常见癌症和罕见癌症的分子异质性了解愈发深入, 针对每种特定亚型的疗法也会增多。

3 子宫内膜癌的治疗进展

3.1 子宫内膜癌的新辅助治疗

目前, 临床上复发/晚期且存在错配修复缺陷 (mismatch repair deficiency, dMMR) 的子宫内膜癌患者对ICI的治疗反应良好, 而PD-1抑制剂单药新辅助治疗局部dMMR型子宫内膜癌的效果尚不清楚。2023年ESMO年会上报道了一项免疫检查点阻断在dMMR型子宫内膜癌中的新辅助治疗的研究^[29]。该研究入组了适合初次手术的所有分期/分级的子宫内膜癌患者, 按照方案予以PD-1抑制剂 (帕博利珠单抗200 mg) 术前新辅助治疗。结果显示, 所有患者影像学ORR为37.5% (95% CI: 8.52%~75.51%), 病理学应答率为50% (20%显著病理学缓解), 且在应答患者中观察到单克隆T细胞扩增 (主要是CD8⁺ T细胞)。药物安全性方面, 所有患者均可耐受, 提示帕博利珠单抗新辅助治疗dMMR型子宫内膜癌安全可靠。

3.2 晚期或复发转移性子宫内膜癌的治疗

目前已有多种ICI获批用于晚期或复发性子宫内膜癌的治疗, 然而免疫单药的临床获益有限, 探索免疫治疗联合化疗、放疗、靶向治疗、双免疫治疗等模式的研究逐渐成为热点。2023年ESMO年会上针对子宫内膜癌的一线治疗相关研究报道较多, 也主要集中于化疗联合免疫治疗。

其中, ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY研究^[30]结果再公布, 即dostarlimab联合化疗治疗原发性晚期或复发性子宫内膜癌, 并通过分子分型分析PFS和OS。在Ⅲ期RUBY试验 (NCT03981796) 中, dostarlimab联合卡

铂-紫杉醇对比卡铂-紫杉醇治疗在dMMR/微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 型 (HR=0.28) 和总人群 (HR=0.64) 中表现出PFS获益, 且OS趋势 (HR=0.64) 提示潜在获益。此次再分析了494例入组并随机分组的受试者中, 400例 (81.0%) 受试者的突变数据可获得用于分析, 包括5例 (1.25%) *POLE* 突变 (*POLE* mutation, *POLE*mut) 型、91例 (22.75%) dMMR/MSI-H型、88例 (22.00%) *TP53* 突变 (*TP53* mutation, *TP53*mut) 型和216例 (54.00%) 无特异性分子谱 (no-specific molecular profile, NSMP) 型。在dMMR/MSI-H、*TP53*mut和NSMP亚组中, dostarlimab联合卡铂-紫杉醇治疗显示出一致性的PFS和OS获益, 但在dMMR和*TP53*mut组的受试者中PFS和OS获益更为显著。至2023年6月数据截止时, *POLE*mut受试者各组均未出现疾病进展, 且整体研究并未发现新的安全性信号。

而另一项NRG GY018研究^[31], 帕博利珠单抗+卡铂/紫杉醇对比安慰剂+卡铂/紫杉醇治疗dMMR型子宫内膜癌患者, 亦在2023年ESMO年会上进行了数据更新和PFS分析。NRG-GY018研究 (Keynote-868) 是一项双盲、安慰剂对照的随机Ⅲ期临床试验。以1:1随机分配晚期或复发性子宫内膜癌患者 ($n=816$) 接受6个周期帕博利珠单抗 (每3周为1个周期) 联合标准化疗 (卡铂+紫杉醇) 或安慰剂 (每3周为1个周期) 联合标准化疗, 随后分别进行最多14个周期的帕博利珠单抗 (每6周为1个周期) 或安慰剂 (每6周为1个周期) 维持治疗。将患者分为dMMR队列及错配修复正常 (mismatch repair proficient, pMMR) 队列。在dMMR和pMMR型子宫内膜癌患者中, 帕博利珠单抗+卡铂/紫杉醇表现出具有临床意义的PFS改善, 且两组患者接受帕博利珠单抗治疗始终有临床获益, ORR和DOR均有显著改善。此外, 该研究中所发现的dMMR机制 (如突变与表观遗传学改变) 可能与化疗或帕博利珠单抗预后无关。

ENGOT-en7/MaNGO/AtTEnd研究^[32]是一项阿替利珠单抗联合紫杉醇和卡铂用于晚期或复发性子宫内膜癌的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究。该研究是首个国际Ⅲ期临床研究，旨在探索在标准含铂类药物化疗基础上联合阿替利珠单抗（抗PD-L1）用于治疗晚期或复发性子宫内膜癌的效果和安全性。研究入组晚期（Ⅲ~Ⅳ期）新诊断或在复发阶段未接受过系统性化疗的复发患者，且在复发患者中，允许既往一线系统性含铂类药物方案化疗，无铂间期 ≥ 6 个月。入组患者随机（2:1）接受卡铂-紫杉醇化疗联合阿替利珠单抗或安慰剂治疗，随后持续阿替利珠单抗或安慰剂治疗直至疾病进展。主要研究终点为包括dMMR人群的PFS，以及全人群的PFS和OS。在纳入意向治疗人群的549例患者中，125例（22.8%）是dMMR肿瘤，352例（64.1%）是子宫内膜样癌；其中369例（67.2%）为复发患者，148例（82.2%）为原发Ⅳ期患者。在dMMR人群中，标准治疗联合阿替利珠单抗治疗显著改善了PFS（HR=0.36，95% CI: 0.23~0.57， $P=0.0005$ ；阿替利珠单抗组的中位PFS vs 安慰剂组的中位PFS：未达到 vs 6.9个月）。此外，在全人群中也观察到PFS获益（HR=0.74，95% CI: 0.61~0.91， $P=0.0219$ ；阿替利珠单抗组的中位PFS vs 安慰剂组的中位PFS：10.1个月 vs 8.9个月）。安全性方面，阿替利珠单抗组与安慰剂组的3级AE发生率分别为66.9%和63.8%，且安全性是可控的。

DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10研究^[33]是一项新诊断晚期或复发性子宫内膜癌患者使用度伐利尤单抗联合卡铂/紫杉醇化疗后度伐利尤单抗±奥拉帕利一线维持治疗的Ⅲ期临床研究，在2023年ESMO年会上报道了该研究的PFS主要分析结果及首次OS中期分析。该研究是一项三臂、随机、双盲、安慰剂对照的多中心Ⅲ期临床试验。纳入718例既往未经一线化疗的新诊断Ⅲ、Ⅳ期或复发性子宫内膜癌患者，其中有接近30%的亚洲患者。受试者按1:1:1随机

分配至A组（紫杉醇/卡铂+安慰剂治疗，安慰剂维持治疗）、B组（紫杉醇/卡铂+度伐利尤单抗治疗，度伐利尤单抗维持治疗）和C组（紫杉醇/卡铂+度伐利尤单抗治疗，度伐利尤单抗+奥拉帕利维持治疗）。研究的双重主要终点分别是度伐利尤单抗单药组（Arm B）与度伐利尤单抗+奥拉帕利组（Arm C）的PFS。此次中期结果发现，在意向性治疗（intention-to-treat, ITT）分析人群中，度伐利尤单抗单药和联合奥拉帕利的中位PFS分别为10.2和15.1个月，优于单独化疗组（9.6个月）。dMMR和pMMR人群中，度伐利尤单抗单药和联合奥拉帕利的中位PFS均高于单独化疗组。dMMR人群中，度伐利尤单抗单药组的中位PFS未达到，疾病进展风险显著降低了58%，而度伐利尤单抗联合奥拉帕利组的中位PFS为31.8个月，疾病进展风险显著降低了59%。pMMR人群中，度伐利尤单抗单药组的中位PFS为9.9个月，度伐利尤单抗联合奥拉帕利组的中位PFS为15个月，疾病进展风险显著降低了43%，提示在pMMR患者中，联合奥拉帕利维持治疗可进一步提高患者的PFS。进一步根据PD-L1状态进行亚组分析，PD-L1阳性〔肿瘤区域阳性（tumor area positive, TAP） $\geq 1\%$ 〕亚组中，度伐利尤单抗单药和联合奥拉帕利组的PFS均有获益（9.5个月 vs 11.3个月 vs 20.8个月），疾病进展风险分别降低了37%和58%。尽管在本次分析时OS中期分析数据尚不成熟，但度伐利尤单抗单药组和度伐利尤单抗+奥拉帕利组两种治疗方案相较于单纯化疗组均有较好的获益趋势。作为首个免疫疗法联合PARP抑制剂的全球Ⅲ期试验，DUO-E研究证明了免疫疗法与PARP抑制剂相结合可为新诊断的晚期或复发性子宫内膜癌患者带来显著临床获益。但DUO-E研究入组人群与NRG-GY0185和RUBY6研究有所不同，DUO-E和RUBY研究纳入了癌肉瘤患者，且DUO-E研究的亚洲人群占比接近30%，而RUBY研究仅为3%，NRG-GY018研究仅为5%；此外，DUO-E入组的Ⅲ期患者较少。期待后续研究随访时间更长

和数据成熟度更高,以深入探索可能从治疗方案中获益的合适人群,为临床诊疗提供更多参考。

3.3 子宫内膜癌的维持治疗

2023年ESMO年会中,ICI联合标准化疗或联合PARP抑制剂维持治疗取得了重大突破,PARP抑制剂单药在子宫内膜癌患者中的维持治疗也取得了新进展。一项双盲、随机对照的多中心Ⅱb期试验GINECO-UTOLA^[34]进一步证实了奥拉帕利在晚期或转移性子官内膜癌患者维持治疗中的作用。研究主要目标是评估维持性奥拉帕利与安慰剂在铂类药物化疗后的疗效。147例患者在化疗后随机(2:1)接受奥拉帕利或安慰剂维持治疗。结果表明,ITT分析人群中,奥拉帕利组的中位PFS为5.6个月(90% CI: 3.8~7.4个月),安慰剂组为4.0个月(90% CI: 3.6~7.4个月)(HR=0.94, P=0.29)。在HRD人群中,无论P53状态如何,奥拉帕利组的中位PFS均高于安慰剂组(5.4个月 vs 3.6个月, HR=0.59, P=0.02)。在对化疗CR的46例患者中,奥拉帕利组的中位PFS为8.8个月,对照组为3.8个月。各亚组间的OS差异无统计学意义。安全性与其他癌症相似且可接受(3/4级不良反应分别为36%和10%,奥拉帕利组未发生骨髓增生异常综合征)。既往PARP抑制剂奥拉帕用于子宫内膜癌维持治疗的研究极少,该研究在这方面进行了尝试,发现奥拉帕利维持治疗有PFS获益,提示PARP抑制剂在子宫内膜癌的特定亚组中疗效显著,也为未来在这一特定人群中进行更深入的PARP抑制剂研究提供了临床依据。

3.4 晚期或复发性子宫内膜癌后线治疗

2023年ESMO年会公布了STRO-002-GM1 I期剂量扩展队列研究^[35]的更新结果,STRO-002(luveltamab tazevibulin)是一种针对叶酸受体 α (folate receptor α , FolR α)的ADC,该研究评估其在复发性子宫内膜癌中的疗效与安全性。在I期临床研究完成后,通过剂量扩大,纳入了 ≥ 1 线含铂类药物或免疫治疗方案后进展的转移性上皮性子官内膜癌(总共 ≤ 3 线,平滑

肌肉瘤、间质肉瘤、癌肉瘤除外),且FolR α 表达 $\geq 1\%$ 。Luveltamab剂量为5.2 mg/kg(每3周为1个疗程)。对于既往接受过盆腔照射的患者,luveltamab剂量改为4.3 mg/kg(每3周为1个疗程)。主要终点是ORR。17例受试者中,8例受试者接受5.2 mg/kg剂量,9例接受4.3 mg/kg剂量。中位暴露时间为12周(3~38周)。17例患者中有5例(29%)患者接受 ≥ 5 个疗程的治疗。在有效性方面,FolR $\alpha > 25\%$ 的受试者中,PR为29%,DCR为86%;FolR $\alpha \geq 1\%$ 的受试者中,PR为19%,DCR为69%。在安全性方面,较常见的3级及以上AE是中性粒细胞减少(53%)、贫血(24%)和关节痛(18%)。无3级眼部AE,出现1例大于3级肺部AE(新冠肺炎)。1例患者因AE停药(关节疼痛3级)。因此,STRO-002治疗FolR α 表达的子宫内膜癌,在低表达和高表达患者中均显示出较好的抗肿瘤活性,并且为复发型子宫内膜癌患者提供了一种新的靶向治疗选择,为进一步研究提供了依据。

4 总结与展望

ESMO年会作为全球权威性的专业性学术会议之一,云集了全球众多卓越研究者分享本领域前沿进展,妇科肿瘤治疗相关研究精彩纷呈。2023年ESMO年会所报道的各项研究方案充分考虑了其疗效、药物可及性、设计合理性和患者特征等情况,对指导临床实践具有重要作用。无论是卵巢癌初始治疗后的维持治疗,抑或卵巢癌复发后的治疗,在此次年会上均有不同的研究给出不同的答案;宫颈癌的研究表明,免疫治疗的前移能给更多患者带来临床获益;生物标志物指导下的免疫治疗单药或联合治疗已成为晚期或复发性子宫内膜癌的标准治疗。2023年ESMO年会上所展示的各项临床研究结果极有可能促使监管机构批准/更改新疗法。这些研究为妇科肿瘤患者提供了接受最先进治疗方法的条件,有望延缓肿瘤复发时间,让患者在获得良好生活质量的同时延长寿命。既往国内缺乏高质量、系统性的临床研究及具有全球影响力的研究成果,能够真正改

写国际指南并优化临床实践的研究更是少见。令人欣慰的是, 2023年ESMO年会上有许多来自中国临床工作者的声音, 反映出国内妇科肿瘤领域科研水平得到了国外同行的高度认可。我们在临床实践过程中, 应汲取国内外指南中的精华, 取长补短, 并优先参考基于中国人群的研究数据, 力争为每例妇科肿瘤患者提供符合指南推荐原则的个体化精准治疗方案。未来也期待国内有更高质量的临床研究不断涌现, 为全球妇科肿瘤临床实践贡献中国力量。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220.
ZHENG R S, ZHANG S W, SUN K X, et al. Cancer statistics in China, 2016 [J]. Chin J Oncol, 2023, 45(3): 212-220.
- [2] MCCORMACK M, GALLARDO RINCÓN D, EMINOWICZ G, et al. A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: the GCIG INTERLACE trial [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1276.
- [3] MILESHKIN L R, MOORE K N, BARNES E H, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(5): 468-482.
- [4] LORUSSO D, XIANG Y, HASEGAWA K, et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: a randomized, double-blind, phase III ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1279-S1280.
- [5] MAYADEV J, NUNES A T, LI M, et al. CALLA: efficacy and safety of concurrent and adjuvant durvalumab with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in women with locally advanced cervical cancer: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study [J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(7): 1065-1070.
- [6] LEATH C A, DENG W, MELL L K, et al. Incorporation of triapine (T) with cisplatin chemoradiation (CRT) for locally advanced cervical and vaginal cancer: results from NRG-GY006, a phase III randomized trial [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 5502.
- [7] COLOMBO N, DUBOT C, LORUSSO D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 385(20): 1856-1867.
- [8] MONK B J, COLOMBO N, TEWARI K S, et al. First-line pembrolizumab+chemotherapy versus placebo+chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: final overall survival results of KEYNOTE-826 [J]. J Clin Oncol, 2023: JCO2300914.
- [9] LIU N, YANG Z, TANG D, et al. Efficacy and safety of QL1706 plus paclitaxel and cisplatin/carboplatin +/- bevacizumab (Bev) as 1L treatment in recurrent or metastatic cervical cancer (r/mCC): a single-arm, multicenter phase II study [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S509.
- [10] GAO X, XU N, LI Z, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(10): 1134-1146.
- [11] WU X, XIA L, ZHANG K, et al. Camrelizumab plus faminitinib versus camrelizumab alone and investigator's choice of chemotherapy in women with recurrent or metastatic cervical cancer [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1284-S1285.
- [12] LEE J Y, WU L, BOONYAPIPAT S, et al. AdvanTIG-202: phase II randomized, multicenter, open-label study of tislelizumab (TIS) with or without ociperlimab (OCI) in patients (pts) with previously treated recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer (CC) [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S509-S510.
- [13] VERGOTE I B, GONZALEZ MARTIN A, FUJIWARA K, et al. InnovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: a global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1276-S1277.
- [14] XIA B, JIANG W, CHEN J, et al. 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.
- [15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for treatment of ovarian cancer, 2023 V2 [EB/OL]. [2023-11-15]. <https://www.nccn.org>.
- [16] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗 (MDT) 专业委员会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 妇科恶性肿瘤多学科诊疗中国专家共识 (2022年版) [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(8): 747-756.
The Society of Gynecological Cancer of China Anti-Cancer Association, Multidisciplinary Diagnosis and Treatment (MDT) Committee of China Anti-Cancer Association, Multidisciplinary Cancer Diagnosis and Treatment Committee of Chinese Medical Doctor Association. Consensus of Chinese experts on multidisciplinary team of gynecological malignant tumors (2022 edition) [J]. Chin Oncol, 2022, 32(8): 747-756.
- [17] WU X H, LIU J H, WANG X B, et al. Efficacy and safety of senaparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (FLAMES study): a

- randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [C] . Late Breaking Abstracts. BMJ Publishing Group Ltd, 2023.
- [18] FLOOR B, TIRZA A C B, JESSICA P, et al. Real-world time to treatment discontinuation of first-line maintenance niraparib monotherapy in epithelial ovarian cancer: CHARIZMA study [C] . 2023 ESMO, Abs 789P.
- [19] KURTZ J E, PUJADE-LAURINE E, OAKNIN A, et al. Atezolizumab combined with bevacizumab and platinum-based therapy for platinum-sensitive ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III ATALANTE/ENGOT-ov29 trial [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(30): 4768-4778.
- [20] PUJADE-LAURINE E, FUJIWARA K, LEDERMANN J A, et al. 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, 2021, 22(7): 1034-1046.
- [21] HARTER P, TRILLSCH F, OKAMOTO A, et al. Durvalumab with paclitaxel/carboplatin (PC) and bevacizumab (bev), followed by maintenance durvalumab, bev, and olaparib in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) without a tumor *BRC1/2* mutation (non-tBRCam): results from the randomized, placebo (pbo)-controlled phase III DUO-O trial [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(17_suppl): LBA5506.
- [22] GONZALEZ MARTIN A, RUBIO PEREZ M J, HEITZ F, et al. Atezolizumab (atezo) combined with platinum-based chemotherapy (CT) and maintenance niraparib for recurrent ovarian cancer (rOC) with a platinum-free interval (TFIp) > 6 months: primary analysis of the double-blind placebo (pbo)-controlled ENGOT-Ov41/GEICO 69-O/ANITA phase III trial [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S1278-S1279.
- [23] LIU J F, BRADY M, MATULONIS U A, et al. Overall survival (OS) outcomes from NRG-GY004, a phase III study comparing single-agent olaparib or combination cediranib and olaparib to platinum (Plat) based chemotherapy in recurrent plat sensitive ovarian cancer (OvCa) [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S1285.
- [24] 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.
- [25] WU X, LIU J, WANG L, et al. SABRINA study: a phase II study of senaparib monotherapy for patients (pts) with *BRC1/2* mutated recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (PSOC) [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S521.
- [26] LEE J M. Randomized phase II trial of durvalumab in combination with olaparib and cediranib (DOC) compared to olaparib and cediranib (OC) or durvalumab and cediranib (DC) or standard of care chemotherapy (SOC) in platinum-resistant ovarian cancer with prior bevacizumab (NRG-GY023) [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S511.
- [27] MOORE K N, PHILIPOVSKIY A, HARANO K, et al. Raludotatug deruxtecan (R-DXd; DS-6000) monotherapy in patients with previously treated ovarian cancer (OVC): subgroup analysis of a first-in-human phase I study [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S510.
- [28] HOWLETT S, BERNER A M, CONNOLLY K, et al. Response to chemotherapy following PARP inhibition in UK ovarian cancer (OC) patients [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S535.
- [29] DE BRUYN M, EERKENS A L, BRUMMEL K, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in mismatch repair deficient endometrial cancer [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S508-S509.
- [30] MIRZA M R, SHARMA S, HERRSTEDT J, et al. Dostarlimab+chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC): analysis of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) outcomes by molecular classification in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S507.
- [31] ESKANDER R N, SILL M, MILLER A, et al. Updated response data and analysis of progression free survival by mechanism of mismatch repair loss in endometrial cancer (EC) patients (pts) treated with pembrolizumab plus carboplatin/paclitaxel (CP) as compared to CP plus placebo (PBO) in the NRG GY018 trial [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S1284.
- [32] NICOLETTA C. Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma: ENGOT-en7/MaNGO/AtTEnd study [C] . 2023 ESMO, Abs LBA40.
- [33] WESTIN S N, MOORE K N, CHON H S, et al. Durvalumab (durva) plus carboplatin/paclitaxel (CP) followed by maintenance (mtx) durva±olaparib (ola) as a first-line (1L) treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC): results from the phase III DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 trial [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S1282-S1283.
- [34] JOLY LOBBEDEV F, LEARY A, RAY-COQUARD I L, et al. Olaparib vs placebo as maintenance therapy after platinum-based chemotherapy in advanced/metastatic endometrial cancer patients: the GINECO randomized phase II b UTOLA trial [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S1283-S1284.
- [35] POTHURI B, NAUMANN R W, MARTIN L P, et al. Luveltamab tazevibulin (STRO-002), an anti-folate receptor alpha (FolRα) antibody drug conjugate (ADC), demonstrates clinical activity in recurrent/progressive epithelial endometrial cancer (EEC): STRO-002-GM1 phase I dose expansion [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S508.

(收稿日期: 2023-11-10 修回日期: 2023-11-15)