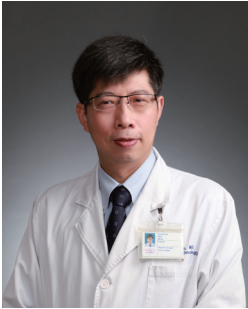




· 专家述评 ·



吴小华，医学博士，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。现任中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会主任委员、中华医学会妇科肿瘤专业委员会常委、中国临床肿瘤学会（CSCO）理事、上海市抗癌协会常务理事及妇科肿瘤专业委员会主任委员。曾任国际妇癌学会（IGCS）教育委员会委员、亚太地区理事候选人、美国妇科肿瘤学会（SGO）国际委员会委员、美国西北大学Fernberg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*、《中华妇产科杂志》、《中华解剖与临床杂志》、《中国癌症杂志》等编委；美国NCCN宫颈癌和子宫内膜癌资源分层诊疗（NCCN Framework）临床指南审阅专家。

2020年度妇科恶性肿瘤最新研究进展及展望

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〕 妇科肿瘤领域在过去1年取得了诸多重磅性研究成果，三大常见妇科恶性肿瘤，包括宫颈癌、子宫体癌和卵巢癌，在手术治疗、辅助治疗及靶向治疗方面均有突破性进展。靶向治疗的应用使卵巢癌患者的生存状况得到了极大程度的改善，对于特定人群的卵巢癌患者，靶向治疗带来了显著的生存获益。在手术治疗方面，宫颈癌根治性手术在传统开腹手术与腹腔镜手术之间的安全性比较有了更多研究数据；子宫内膜癌早期手术治疗模式也在不断更新。

〔关键词〕 卵巢癌；宫颈癌；子宫体癌；化疗；靶向治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.002

中图分类号: R730.55 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)04-0250-06

Leading research progress and prospect of gynecological oncology in 2020 ZHU Jun, WU Xiaohua (Department of Gynecologic Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WU Xiaohua E-mail: docwuxh@yahoo.com

〔Abstract〕 There have been many leading research achievements in the past year in the field of gynecologic oncology. Breakthroughs in surgical treatment, adjuvant therapy and targeted therapy have been made in the common gynecological malignancies, including cervical cancer, uterine cancer and ovarian cancer. Targeted therapy has greatly improved the prognosis of patients with ovarian cancer. For a specific kind of ovarian cancer patients, targeted therapy has resulted in significant survival improvement. In terms of surgical treatment, more research has been conducted on the safety of radical laparoscopic surgery for cervical cancer compared with laparotomy surgery. Surgical modality for endometrial cancer is constantly updated and explored as well.

〔Key words〕 Ovarian cancer; Cervical cancer; Uterine cancer; Chemotherapy; Targeted therapy

2020年注定是不平凡的一年，在2020年新冠病毒疫情肆虐的全球大环境下，妇科肿瘤领域仍取得诸多重磅性研究成果。妇科三大常见恶性肿瘤，包括宫颈癌、子宫体癌和卵巢癌，在临床诊

治方面均有一些突破性研究进展，其中亦不乏中国学者的研究逐步在国际上崭露头角。尤其针对卵巢癌的研究，随着手术治疗理念的转变与技术的进步以及靶向药物的研究，使得卵巢癌的预后

得到了极大程度的改善。现就2020年度妇科恶性肿瘤最新进展及展望进行概述。

1 一线化疗方案的演变：逐渐奠定“铂类药物联合化疗”地位

上皮性卵巢癌目前发病率约占所有恶性妇科肿瘤的2.5%，绝大多数上皮性卵巢癌在确诊时已达晚期。研究发现，早期卵巢癌患者的5年总生存（overall survival, OS）率可达93%，而晚期卵巢癌仅为30%，其致死率居妇科恶性肿瘤首位^[1]。

2020版美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南对卵巢癌的化疗原则与指征基本维持与先前的指南相同，但是最新版NCCN指南指出了不同化疗药物的具体剂量；同时首次将一线化疗方案进行分类，将其表格化，并优选紫杉醇+卡铂±贝伐珠单抗的3周化疗方案^[2]。

2020年欧洲临床肿瘤学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）大会上ICON8研究^[3]结果显示，紫杉醇和卡铂周疗方案（包括紫杉醇每周治疗+卡铂3周治疗和紫杉醇、卡铂均为周疗）可以作为上皮性卵巢癌的一线治疗选择，但是与标准方案相比，周剂量密集型化疗方案未改善患者无进展生存期（progression-free survival, PFS）和OS。与标准的3周化疗组相比，两种紫杉醇和卡铂周疗组患者均未观察到明显的生存获益 [平均OS：第1组为24.4个月（97.5% CI：23.0~26.0个月），第2组为24.9（97.5% CI：24.0~25.9个月），第3组为25.3个月（97.5% CI：23.9~26.9个月）。中位PFS：第1组为17.7个月（10.6个月~未达到），第2组为20.8个月（11.9~59.0个月），第3组为21.0个月（12.0~54.0）个月， $P>0.05$]。因此，紫杉醇+卡铂±贝伐珠单抗的3周方案依旧是卵巢癌一线优选化疗方案。

2 卵巢癌患者PARP生物标志物检测

目前研究发现，中国卵巢癌整体人群基因突变率为21.79%，这一数字高于国外卵巢癌的BRCA基因突变率。这些卵巢癌患者如果有卵巢癌家族史、高级别浆液型、铂敏感或接受过两线

及以上的治疗，则展现出更高的BRCA基因突变率^[4]。中国学者发现，在卵巢癌患者中BRCA突变率为28.45%，其中BRCA1突变率为20.82%，BRCA2突变率为7.63%^[5]。BRCA1/2基因发生突变的肿瘤通常都存在同源重组缺陷（homologous recombination deficiency, HRD）^[6]。同源重组修复（homologous recombination repair, HRR）是正常细胞修复DNA双链断裂损伤（DNA double strand break, DSB）的重要途径，HRD导致细胞DSB修复途径缺陷，表现为对引起DNA断裂的铂类药物以及多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 [poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi] 高度敏感，因而HRD已成为卵巢癌治疗相关的重要生物标志物^[7]。阻滞PARP可以通过破坏DNA复制叉而破坏双链DNA，从而阻断肿瘤细胞的DNA修复途径，最终导致肿瘤细胞死亡^[8]。而在PARPi的临床应用中，对患者进行相应的生物标志物检测，有助于选择合适人群，指导临床用药。为指导和规范卵巢癌PARPi相关的生物标志物检测，2020年10月中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会和中华医学会病理学分会联合制定了《上皮性卵巢癌PARP抑制剂生物标志物检测的中国专家共识》（以下简称《共识》）^[9]。《共识》中对于样本检测的推荐如下：对于国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO）分期Ⅱ期及以上、非黏液性卵巢癌，推荐首先进行体系突变和胚系突变BRCA基因检测。当体系或胚系BRCA1/2基因检测均为野生型时，需要进一步行HRD检测，检测的主要目的是指导临床用药。此外，对于Ⅰ期卵巢癌患者，进行胚系突变的检测就已满足临床需求，可以帮助患者进行遗传风险的评估。

不同于国外的建议，针对BRCA1/2基因胚系突变的检测^[10-11]，《共识》建议同时进行胚系和体系突变检测。如果受条件限制，胚系和体系共同检测不可及时，建议先进行患者的BRCA1/2胚系检测。当患者BRCA1/2基因胚系野生型时，出于治疗的考虑，我们需要进一步检测患者是否携带BRCA1/2基因体系突变。而HRD评分检测

并无统一标准,目前,美国已有两种HRD检测试剂盒被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,这两种检测试剂盒的有用性分别在两个前瞻性的大型Ⅲ期临床研究中得到了验证。中国许多医院和检测机构的HRD检测尚处在探索、验证阶段。

3 贝伐珠单抗与PARPi更新卵巢癌一线维持治疗

目前临床上对于PARPi的使用多应用于卵巢癌的维持治疗,越来越多的证据亦表明,PARPi也可用于BRCA突变复发性卵巢癌患者的后线治疗。其中,奥拉帕利和rucaparib已获美国FDA批准用于BRCA突变复发性卵巢癌患者的后线治疗,尼拉帕利也获批可用于HRD阳性晚期卵巢癌的后线治疗。目前也有多项正在进行或计划进行的相关临床研究在不断更新临床数据,其中不乏令人满意的临床疗效。

2019年ESMO大会报道了PRIMA研究和PAOLA-1研究的结果,推动PARPi向卵巢癌一线维持治疗迈进。依据SOLO-1的研究结果,NCCN指南推荐奥拉帕利用于BRCA突变的一线维持治疗。而在2020年,PARPi正式进入卵巢癌一线维持治疗。首先,NCCN指南更新了PARPi作为一线维持治疗的相关内容,提出应根据患者一线治疗方案及不同的生物标志物状态,选择维持治疗方案;并且NCCN指南首次提出,HRD检测可作为PARPi一线维持治疗的参考;另外,尼拉帕利被推荐应用于全人群,并且不受BRCA突变限制。2020年,中华医学会妇科肿瘤学分会亦发布了《卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南》,该指南依据HRD状态和一线化疗是否含贝伐珠单抗,推荐使用尼拉帕利或奥拉帕利一线维持治疗^[12]。

2020年的ESMO大会中,尼拉帕利用于晚期卵巢癌一线维持治疗的Ⅲ期PRIMA临床试验,首次证实无论BRCA突变/HRD状态如何,晚期初治卵巢癌患者均有不同程度的PFS获益^[13]。Ⅲ期PRIMA临床试验发现,在所有接受治疗试验的患者人群中,与安慰剂组相比,尼拉帕利治疗组疾病进展或死亡风险降低了38%。研究亦证实,所有亚组人群均能从尼拉帕利治疗中获益。对于HRD阳性的患者来说,与安慰剂相比,尼拉帕利

治疗可将疾病进展或死亡风险降低57%。在2020年美国妇科肿瘤学会(Society of Gynecological Oncology, SGO)大会上,研究者更新了PRIMA研究的数据(成熟度为47%):尼拉帕利一线维持治疗组比安慰剂组不仅能延长总人群的PFS,还能延长一线治疗结束至第1次后续治疗时间(time to first subsequent therapy, TFST)为18.6个月 vs 12.0个月。

SOLO-1研究是一项针对Ⅲ~Ⅳ期BRCA突变的新发卵巢癌联合或不联合奥拉帕利一线维持治疗的随机对照研究。在2020年ESMO大会上,研究者同时更新了SOLO-1研究的5年随访结果,奥拉帕利一线维持治疗组的患者中位PFS达56.0个月,而安慰剂组患者的中位PFS仅为13.8个月;奥拉帕利组的患者相较安慰剂组,疾病进展风险降低了67%。基于以往PARPi的研究数据证实,对于携带BRCA突变的卵巢癌患者,不同的PARPi作为一线维持治疗,疗效基本相似,但是患者PFS显著延长;且不同PARPi能够显著降低疾病进展或死亡风险达60%~67%^[14]。

2020年ESMO大会上报道的PAOLA-1研究为贝伐珠单抗和PARPi联合治疗方案作为一线维持治疗再添新证据^[15]。PAOLA-1研究的主要研究结果显示,奥拉帕利联合贝伐珠单抗治疗全人群的PFS2相较于对照组明显增加(36.5个月 vs 32.6个月,HR=0.78, P=0.012 5);通过亚组分析发现,在HRD阳性(包括BRCA突变)患者中,奥拉帕利联合治疗组的PFS2达50.3个月,显著高于对照组的35.3个月(HR=0.56),而在HRD阳性患者(除外BRCA突变)中,奥拉帕利联合治疗组的PFS2也显著高于对照组(50.3个月 vs 30.1个月,HR=0.60)。由此可见,与贝伐珠单抗单药相比,奥拉帕利联合贝伐珠单抗方案作为一线维持治疗在HRD显示阳性的卵巢癌患者中能够显著延长其PFS,而在HRD阴性患者中,该方案未见明显的生存获益。因此,PAOLA-1研究提示PARPi联合抗血管生成靶向药为初次疾病进展后患者的治疗带来了生存获益。尤其对于HRD显示阳性患者,无论是否存在BRCA突变,均有明显的生存获益。

贝伐珠单抗和PARPi作为一线维持治疗目前已成为卵巢癌初始治疗的新模式。基于临床研究数据,相较于贝伐珠单抗单药维持,使用PARPi的患者可以获得更好的临床获益及更轻的不良反应。现有的临床研究结果并未达到所观察到的随访结果,随着随访时间的延长,可以不断更新现有的临床结果,同时也有助于提高药物治疗的效果。确定患者是否作为一线治疗后维持治疗的候选者,并在推荐的维持治疗方案中进行选择,重要的是要考虑在支持维持治疗方案的试验中患者的入组标准和特征。选择合适的患者进行维持治疗,需要综合考虑以下几个问题:① 疾病诊断,既往临床研究所入组的均为原发性卵巢、原发性腹膜或输卵管癌患者,且入组患者的病理学亚型大多为高级别浆液性肿瘤,尽管不乏一些研究也纳入了高级别子宫内膜癌和一小部分其他癌症类型患者。NCCN指南中关于维持方案的建议主要适用于高级别浆液性或2/3级子宫内膜癌的患者。对于某些罕见的上皮性卵巢癌类型(癌肉瘤、透明细胞癌、黏液癌、低级别浆液性癌),尚不清楚维持治疗的有效性,尚待进一步研究。② 疾病分期,大多数卵巢癌患者术后诊断至少为Ⅲ期,因此,NCCN指南建议,对于完成一线化疗的患者,PARPi维持治疗方案(奥拉帕利、尼拉帕利、奥拉帕利+贝伐珠单抗)推荐用于Ⅲ~Ⅳ期疾病,对于患有Ⅱ期疾病的患者也可考虑,并指出Ⅱ期疾病的支持数据有限。不推荐用于Ⅰ期疾病患者进行维持治疗。美国FDA对奥拉帕利、奥拉帕利+贝伐珠单抗和尼拉帕利作为一线化疗后的维持治疗方案的适应证是针对“晚期”疾病的患者。GOG-0218和ICON7两项研究证实了含贝伐珠单抗的一线及维持治疗方案在晚期卵巢癌中的有效性,在NCCN指南中推荐作为Ⅲ~Ⅳ期疾病的选择^[16-17]。③ *BRCA1/2*突变状态,*BRCA1/2*突变状态作为选择初次治疗有效的Ⅱ~Ⅳ期患者维持治疗的主要标志物,NCCN指南建议在检查或初次治疗过程中早期就筛查有无*BRCA1*和*BRCA2*突变。④ HRD状态,对于在*BRCA1/2*中无有害或疑似有害突变的患者,已有相关证据显示,用各种分子标志物

和指标来确定肿瘤是否在临床上与HRD程度有关^[18]。在PAOLA-1、PRIMA和VELIA研究^[19]中,采用了不同的方法和阈值(cut-off),但目前尚无统一且标准的HRD的检测方法。因此,目前NCCN指南中并未推荐任何特定的方法以确定无*BRCA1/2*突变卵巢癌患者的HRD状态。⑤ 初始治疗,基于前期几项大型临床试验的结果,指南建议贝伐珠单抗和PARPi维持治疗,应当适用于初次减瘤手术和化疗后达到完全缓解(complete response, CR)(无疾病证据)或部分缓解(partial response, PR)的患者。对于在初次治疗中疾病进展(progressive disease, PD)或稳定(stable disease, SD)的患者,不推荐使用维持治疗,而应推荐使用复发后线的治疗方案。

4 铂敏感复发PARPi维持治疗

对于铂敏感复发卵巢癌,含铂类药物化疗后PARPi维持治疗可显著延长患者PFS,已先后获得NCCN指南推荐及国内外药监部门批准。SOLO2研究的前期结果已证实,相较于安慰剂,奥拉帕利单药维持治疗可显著延长*BRCA*胚系突变、铂敏感复发卵巢癌患者的中位PFS至13.6个月(HR=0.30),且显著改善至第2次进展或死亡时间和PFS。2020年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议公布了SOLO-2研究的OS数据,其研究数据成熟度达60%,两组中位随访时间均为65个月。结果显示,相较于安慰剂组,奥拉帕利组OS延长了12.9个月(51.7个月 vs 38.8个月),同时降低死亡风险26%,5年OS率提高近10%。安慰剂组中有38.4%的患者在后续治疗中交叉使用了PARPi,使安慰剂组OS有所延长。本次更新数据显示,5年后,奥拉帕利组仍有28%的患者未开始下次的治疗,而安慰剂组仅为13%。且22%的患者接受奥拉帕利治疗时间超过5年,仍未发生PD,长期安全性良好^[20]。

NOVA研究的初步结果,使得尼拉帕利在2017年成为全球第一个获批用于所有铂敏感复发卵巢癌患者维持治疗的PARPi。2020年ESMO会议公布的NORA研究是一项由中国妇科肿瘤专家独立设计并完成的前瞻性、随机双盲、多中心Ⅲ

期临床试验^[21]。NORA研究由复旦大学附属肿瘤医院吴小华教授牵头,在全国30家医疗中心开展,在近1年半的时间里,共纳入265例以高级别浆液性复发性卵巢癌为主的铂敏感患者,2:1分别接受尼拉帕利对比安慰剂维持治疗。16例患者接受了300 mg的初始固定剂量,其余患者都接受了个体化起始剂量(基线体重<77 kg或血小板计数<150 000/ μ L的患者使用200 mg/d起始剂量,其余患者使用300 mg)。结果显示,尼拉帕利组PFS较安慰剂组显著延长,分别为18.3个月和5.4个月(HR=0.32, 95% CI: 0.23~0.45, $P<0.000 1$)。亚组分析显示, *BRCA*胚系突变组PFS延长更显著,时间尚未达到中位值,而对照组为5.5个月;非*BRCA*胚系突变组的PFS时间分别为11.1和3.9个月。所有预设亚组分析均显示,尼拉帕利较安慰剂有显著的生存获益。该研究的次要终点无化疗间期(chemotherapy-free interval, CFI)和TFST结果与主要终点PFS相一致,尼拉帕利组均有显著延长(HR=0.34; HR=0.35)。相比NOVA固定起始剂量, NORA的个体化起始剂量改善了尼拉帕利的安全性,其不良反应均显著低于NOVA研究报道的相关数据。

此外, SOLO3研究的Ⅲ期临床数据显示,由该项研究的独立评审委员会(Independent Review Committee, IRC)和研究者评估奥拉帕利用于铂敏感复发卵巢癌患者二线及以上治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为72.2%和46%^[22]。另外一项来自Stduy 10和ARIEL2研究的亚组分析提示,经研究者评估rucaparib用于*BRCA*1/2突变铂敏感复发性患者的ORR可达65.8%^[23]。在这项研究中,由IRC和研究者评估fluzopatif用于*BRCA*胚系突变且无铂间期(platinum-free interval, PFI) ≥ 6 患者的ORR高达69.9%和70.8%,证实了fluzopatif在复发性卵巢癌中的良好抗肿瘤活性。

基于多项PARPi关键临床研究的数据,2021 NCCN指南推荐PARPi用于复发性卵巢癌患者含铂化疗达到CR或PR之后的维持治疗,而无论其生物标志物状态如何。对于铂敏感复发的卵巢癌, PARPi的应用带来了明显的生存获益,且

该获益的时间也不断被延长,这为卵巢癌的治疗带来了革命性的进展。其次,维持治疗的药物耐受性需要进一步关注, NORA研究是PARPi用于中国复发卵巢癌患者维持治疗的随机对照研究,也是首个评估尼拉帕利个体化起始剂量(individualized starting dose, ISD)对铂敏感复发卵巢癌患者的有效性和安全性的前瞻性研究。该研究不仅再次肯定了尼拉帕利应用于全人群铂敏感复发卵巢癌维持治疗的临床获益,确认了中国人群的疗效,而且引入了尼拉帕利个体化起始剂量方案,依据体重和血小板计数调整治疗初始剂量,在不影响疗效的同时提高了患者的治疗安全性和依从性,对临床实践具有很好的指导意义。

5 铂敏感卵巢癌复发二次减瘤术对患者生存获益的影响

铂敏感复发卵巢癌患者较铂耐药复发卵巢癌有更好的预后,因此,应当采取更为积极的治疗策略。最新版NCCN指南推荐部分铂敏感复发卵巢癌患者,可以考虑行二次减瘤术。而对于目标人群的选择,指南推荐满足以下指征:①铂敏感复发(完成初始化疗后,6~12个月疾病复发);②孤立病灶(或局限性灶)适合完全切除;③无腹水。2020年有两项研究再次更新了铂敏感复发卵巢癌二次减瘤术能够带来的生存获益。2020年ASCO会议公布了一项国际多中心Ⅲ期随机对照研究(DESKTOP Ⅲ),该研究共入组408例初次复发、无铂治疗间隔6个月以上、AGO评分阳性的卵巢癌患者,1:1随机进入二次减瘤术联合化疗组和单纯化疗组^[24]。结果提示,二次减瘤术联合化疗组患者的中位OS时间为53.7个月,而单纯化疗组仅为46.2个月,两组患者的中位PFS分别为18.4和14.0个月,差异有统计学意义。进一步亚组分析提示,手术组中达到R0切除的中位OS时间为61.9个月,较手术非R0组OS延长33.7个月,降低死亡风险60%;OS较未手术组延长15.9个月,降低死亡风险43%,提示二次减瘤术只有达到R0切除才有OS获益。

来自中国的SOC1(Ⅲ期随机对照)研究^[25],共计入组356例首次复发、无铂治疗间隔6个月以上、iMODEL ≤ 4.7 ,评估可达到R0的

卵巢癌患者，1:1分别进入二次减瘤术联合化疗组和单纯化疗组。结果显示，二次减瘤术联合化疗组和单纯化疗组的PFS分别为17.4和11.9个月，TFST分别为18.1和13.6个月；通过亚组分析提示，R0、R1和单纯化疗组的PFS分别为19.2、12.6和11.9个月，同样提示二次减瘤术达到R0可显示生存获益。

铂敏感复发的卵巢癌患者临床上相较于铂耐药复发的患者具有更好的预后，因此，二次减瘤术可以作为其有效的治疗策略之一。基于既往研究，术前的影像学评估对手术能否达到R0有着非常重要的作用。因此，选择合适的患者，以及选择具有足够资质的妇科医师，才能对此类患者行二次减瘤术产生良好的生存结局。

6 妇科肿瘤手术治疗相关进展

2020年ESMO大会上公布了一项国际、多中心、回顾性队列研究（ENGOT-Cx3/CEEGOG CX2）^[26]，该研究比较了根治性子官切除术和放化疗在早期宫颈癌中的疗效，研究入组了515例早期宫颈癌患者（FIGO分期为IA~II B期），分别入组根治性子官切除术组（N=361）和根治性放化疗组（N=154）。结果显示，整项队列的无病生存率达到74%（381/515），中位随访时间为58个月。根治性子官切除术并不能改善淋巴结阳性宫颈癌患者的肿瘤结局。不论肿瘤大小，肿瘤类型或其他传统危险因素如何，均无一例宫颈癌患者从根治性切除术中受益。如果术中发现淋巴结受累，应考虑放弃进一步的根治性手术，并应转诊患者进行放化疗。

来自日本的一项比较低风险子宫内膜癌患者腹腔镜和开放手术生存结局的研究为腹腔镜手术在低危子宫内膜癌中的应用提供了证据^[27]。该研究通过回顾行分析2008年5月—2017年3月155例接受手术治疗的低危子宫内膜癌患者；且所有患者均接受腹腔镜或开腹子宫切除术、双侧输卵管卵巢切除术和盆腔淋巴结切除术。研究结果显示，中位随访期为60个月，腹腔镜手术组有3例肿瘤复发（1例肺癌，2例盆腔癌）。两组间5年无复发生存率（腹腔镜组为96.3%，开腹组为92.6%）和OS率（腹腔镜组为100.0%，开腹组为

95.4%）差异无统计学意义。提示腹腔镜手术是治疗子宫内膜癌的一种安全可行的方法，可作为低危子宫内膜癌的标准治疗方案。

近年来，除了靶向药物的推陈出新给妇科恶性肿瘤患者带来生存获益外，手术的方式也在不断更新，除了要达到根治的目的外，对于患者器官功能的保护及术后生存质量的考量也成为外科手术选择的衡量指标。

7 展望

2020年，妇科肿瘤在手术和化疗方面已取得显著进展，未来在手术和化疗的规范性、个体化用药方面，我们期待会有更多相关研究。

目前，靶向药、PARPi及免疫检查点抑制剂已经在妇科恶性肿瘤的治疗中取得了突破性的进展。在未来的研究中，应当持续关注这三类药物的应用，寻找可靠的疗效预测标志物；同时可考虑联合放疗、化疗等经典肿瘤治疗手段以达到增敏和抗耐药的作用，提高临床疗效。同时，我们也应该关注治疗相关的不良反应。

对于宫颈癌，未来应积极地寻找晚期复发转移瘤的有效治疗方式。卵巢癌的研究近年来主要集中于PARPi的去化疗维持治疗，而对于不适合使用PARPi和PARPi耐药的患者，寻找合适、有效的治疗方案值得进一步研究。子宫肉瘤目前在子宫内膜癌的发病中所占比重逐年增加，目前没有可靠的前瞻性研究探索合理而有效的治疗手段，未来针对子宫肉瘤的治疗应当重点关注。大型肿瘤诊治中心应积极组织开展多中心临床研究，以期为患者带来更多的临床获益。

总体而言，妇科恶性肿瘤的治疗在各方面均有进展，期待未来有更多突破性研究成果应用于妇科恶性肿瘤的诊疗，造福更多女性患者。

〔参 考 文 献〕

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Ovarian Cancer. Version 1.2020. [EB/OL] [2020] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#ovarian.
- [3] CLAMP A R, JAMES E C, MCNEISH I A, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8):

- primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial [J] . *Lancet*, 2019, 394(10214): 2084–2095.
- [4] GAO X Q, NAN X Y, LIU Y L, et al. Comprehensive profiling of *BRCA1* and *BRCA2* variants in breast and ovarian cancer in Chinese patients [J] . *Hum Mutat*, 2020, 41(3): 696–708.
- [5] WU X H, WU L Y, KONG B H, et al. The first nationwide multicenter prevalence study of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Chinese ovarian cancer patients [J] . *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(8): 1650–1657.
- [6] KONSTANTINOPOULOS P A, CECCALDI R, SHAPIRO G I, et al. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer [J] . *Cancer Discov*, 2015, 5(11): 1137–1154.
- [7] 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.
- [8] SHI T Y, WANG P, XIE C X, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in ovarian cancer patients from China: ethnic-related mutations in *BRCA1* associated with an increased risk of ovarian cancer [J] . *Int J Cancer*, 2017, 140(9): 2051–2059.
- [9] 温灏, 吴焕文. 上皮性卵巢癌PARP抑制剂相关生物标志物检测的中国专家共识 [J] . *中国癌症杂志*, 2020, 30(10): 841–848.
- WEN H, WU H W. Chinese expert consensus on detection of PARP inhibitor related biomarkers in epithelial ovarian cancer [J] . *China Oncol*, 2020, 30(10): 841–848.
- [10] KONSTANTINOPOULOS P A, NORQUIST B, LACCHETTI C, et al. Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO guideline [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1222–1245.
- [11] TEW W P, LACCHETTI C, ELLIS A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(30): 3468–3493.
- [12] 鹿欣, 姜洁, 李宁, 等. 卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南 [J] . *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(5): 29–37.
- LU X, JIANG J, LI N, et al. Guidelines for clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer [J] . *Chin J Front Med Sci Electron Version*, 2020, 12(5): 29–37.
- [13] COLOMBO N, GANTZER J, ATASEVEN B, et al. 812MO Maintenance olaparib+bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): RECIST and/or CA-125 objective response rate (ORR) in the phase III PAOLA-1 trial [J] . *Ann Oncol*, 2020, 31: S614.
- [14] 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.
- [15] VALABREGA G, POTHURI B, OAKNIN A, et al. 819P Efficacy and safety of niraparib in older patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC): results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial [J] . *Ann Oncol*, 2020, 31(4_suppl): S619.
- [16] ALVAREZ SECORD A, BELL BURDETT K, OWZAR K, et al. Predictive blood-based biomarkers in patients with epithelial ovarian cancer treated with carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab: results from GOG-0218 [J] . *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1288–1296.
- [17] OZA A M, COOK A D, PFISTERER J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial [J] . *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 928–936.
- [18] LEDERMANN J A, DREW Y, KRISTELEIT R S. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer [J] . *Eur J Cancer*, 2016, 60: 49–58.
- [19] 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.
- [20] POVEDA A, FLOQUET A, LEDERMANN J A, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA* mutation [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 6002.
- [21] WU X, ZHU J, YIN R, et al. 235O Efficacy and safety of niraparib in Chinese patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NORA) with individualized starting dose: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial [J] . *Ann Oncol*, 2020, 31(6_suppl): S1335.
- [22] 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.
- [23] OZA A M, TINKER A V, OAKNIN A, et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic *BRCA1* or *BRCA2* mutation: integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2 [J] . *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2): 267–275.
- [24] BOIS A D, SEHOULI J, VERGOTE I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20 [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 6000.
- [25] ZANG R Y, ZHU J Q, SHI T Y, et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2 [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 6001.
- [26] CIBULA D, DOSTALEK L, HILLEMANN S P, et al. Radical hysterectomy in cervical cancer patients with intraoperatively detected positive lymph node: ABRAX multicentric retrospective cohort study (ENGOT-Cx3/CEEGOG CX2) [J] . *Ann Oncol*, 2020, 31(4_suppl): S610.
- [27] TOGAMI S, KAWAMURA T, YANAZUME S, et al. Comparison of survival outcomes between laparoscopic and open surgery in patients with low-risk endometrial cancer [J] . *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(11): 1261–1264.

(收稿日期: 2021-01-03 修回日期: 2021-03-20)