

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0677

• 特约来稿 •



狄文 上海交通大学医学院附属仁济医院主任医师，教授，博士生导师，上海市妇科肿瘤重点实验室主任，中国医师协会妇产科医师分会会长，中华医学会妇产科学分会副主任委员，上海市医师协会妇产科医师分会会长，上海市母婴安全专家委员会主任委员，《中华妇产科杂志》副总编，《中国实用妇科与产科杂志》和《上海医学》副主编以及多家杂志编委。担任国家卫生健康委员会住院医师规范化培训规划教材《妇产科学》、国家卫生和计划生育委员会“十三五”英文版规划教材全国高等学校教材《妇产科学》等多本教材主编。

获2010年教育部科技进步二等奖、2022年中华医学科技奖二等奖、2022年上海市科学技术奖一等奖、2018年上海医学科技奖一等奖、2009年上海医学奖二等奖及2009年上海科技进步三等奖。所编教材荣获2009年上海交通大学第十二届优秀教材特等奖、2011年上海市

高校优秀教材二等奖、2015年上海普通高校优秀教材奖。2008年入选上海市科委优秀学科带头人培养计划、2011年入选上海市领军人物。

卵巢癌铂耐药：PFI“二分法”的局限性与可能的改进

李笑宇，张楠^{*}，狄文

Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Limitations of PFI Binary Classification and Potential Improvements

LI Xiaoyu, ZHANG Nan^{*}, DI Wen (*: Contributed Equally as the First Author)

Department of Obstetrics and Gynecology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai Key Laboratory of Gynecologic Oncology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, State Key Laboratory of Systems Medicine for Cancer, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Corresponding Author: DI Wen, E-mail: diwen163@163.com

Abstract: Ovarian cancer is a common gynecologic malignancy. In clinical practice, recurrent ovarian cancer is mainly classified into two categories on the basis of platinum-free interval, platinum-resistant and platinum-sensitive, corresponding to different treatment modalities and prognoses. The treatment of platinum-resistant ovarian cancer is challenging. Some scholars have pointed out limitations in the binary classification of platinum-free interval. In this article, the classification of recurrent ovarian cancer, the treatment challenges of platinum-resistant ovarian cancer, the limitations of the platinum-free interval binary classification, and new classification perspectives were reviewed to help physicians enhance their understanding on the research progress in ovarian cancer classification and develop more effective treatment strategies.

Key words: Ovarian neoplasms; Platinum resistance; Platinum-free interval; Classification

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要：卵巢癌是一种较为常见的妇科恶性肿瘤，临床上主要通过无铂间期将复发性卵巢癌分为铂耐

药性与铂敏感性，分别对应不同的治疗方式及预后。铂耐药性卵巢癌的治疗十分困难，随着研究的深入，有学者提出根据无铂间期的“二分法”存在一定局限性。因此，本文将对复发性卵巢癌的分类、铂耐药性卵巢癌的治疗困境、无铂间期“二分法”的局限性与新的分类思路作一综述，帮助临床工作者更好地了解卵巢癌分类方面的研究进展，从而制定更加有效的治疗策略。

收稿日期：2024-07-15；修回日期：2024-07-24

作者单位：200127 上海，上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科，上海市妇科肿瘤重点实验室，肿瘤系统医学全国重点实验室

通信作者：狄文（1960-），男，博士，主任医师，教授，主要从事妇产科临床与基础研究，E-mail: diwen163@163.com，ORCID: 0000-0003-4007-3856

作者简介：李笑宇（2001-），女，博士在读，主要从事妇产科临床与基础研究，ORCID: 0009-0002-7987-9320；张楠（1989-），女，博士，主治医师，主要从事妇科肿瘤的基础和临床研究，ORCID: 0000-0002-8996-6105（*：并列第一作者）

关键词: 卵巢癌; 铂耐药; 无铂间期; 分类

中图分类号: R737.31

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

卵巢癌是一种较为常见的妇科恶性肿瘤, 根据GLOBOCAN统计, 2022年共有324 603例卵巢癌新发病例和206 956例死亡病例^[1]。卵巢癌的标准治疗方式是全面分期手术及肿瘤细胞减灭术, 大部分患者需要进行术后化疗。目前, 临床上主要推荐紫杉醇联合卡铂方案进行术后一线初始化疗, 但70%左右的患者术后复发, 需进行二线及以上治疗^[2]。复发性疾病的治疗主要由后续化疗的预期反应指导, 临床上主要根据无治疗间期 (Treatment-free interval, TFI) 的长短进行评估。TFI是指从末次治疗结束至疾病复发的时间间隔, 根据治疗所使用的药物种类可分为无铂间期 (Platinum-free interval, PFI)、无非铂类间隔非PFI (Non-platinum-free interval, TFI_{NP}) 和无生物制剂间隔 (Biological agent free interval, TFI_B)^[3]。由于卵巢癌的治疗通常采用含铂化疗方案, 因此PFI的概念在临床上广泛使用。

1 铂敏感、铂耐药、铂难治性卵巢癌的定义与临床意义

1991年Markman等^[4]首先根据PFI的长短将复发性卵巢癌分为两类, 从而指导治疗: (1) 铂耐药复发: PFI<6个月; (2) 铂敏感复发: PFI>6个月。这一概念至今广泛应用于临床实践。2011年Friedlander等^[5]引入了铂难治性的概念, 即以铂类为基础的一线治疗无效或4周内进展的肿瘤, 并将铂敏感性复发分为两个亚族, PFI>12个月称为铂敏感性复发, 6个月<PFI<12个月称为铂部分敏感性复发。NCCN发布的卵巢癌/输卵管癌/原发性腹膜癌指南将铂耐药定义为: 初治、维持治疗或复发治疗期间病情进展或治疗期间病情稳定或持续存在 (不包括维持治疗期间稳定) 或化疗结束后完全缓解和复发<6个月^[6]。

铂敏感性是用于判断铂类药物预期疗效、卵巢癌患者预后及指导后续治疗方案的重要指标。约20%的高级别浆液性卵巢癌 (Highgrade serous disease, HGSOC) 患者初治时就发生铂难治, 这类患者的治疗选择很少, 预后最差^[7-8]。75%~80%的卵巢癌患者对首次含铂化疗反应良好, 但70%的患者会在初治后发生复发。铂敏感复发的患者需首先评估是否适合再次减瘤术, 不适合手术或再次减瘤术

后的患者仍需接受含铂的联合化疗方案, 这些患者一般对含铂化疗反应良好, 反应率为30%~90%, 中位生存期为2年^[8], 长期PFI (>12个月) 的患者对铂类再治疗的反应率最高、预后最佳^[3]。da Costa等^[9]指出, 与铂耐药复发相比, 铂敏感复发与OS延长有关 ($HR=0.34$, 95%CI: 0.12~0.99, $P=0.049$)。尽管铂敏感复发的患者对铂类、非铂类化疗及其他治疗反应均较铂耐药患者好^[4,10], 但随时间推移多数患者会多次复发、接受多线治疗, 无进展生存期逐渐缩短, 最终发展为铂耐药疾病, 极少患者能够治愈。对于铂耐药复发的患者, 通常认为其对后续治疗的应答率较低、治疗选择和疗效有限^[11], 无进展生存期短, 平均仅为9~12个月^[12]。

2 铂耐药性卵巢癌的治疗困境

铂耐药性卵巢癌的治疗选择十分有限、缺乏对该类患者用药的顺序指导, NCCN指南推荐首选序贯单药非铂类化疗 (包括紫杉醇、拓扑替康、脂质体多柔比星、吉西他滨等) 或联合贝伐珠单抗或贝伐珠单抗单药治疗, 其他推荐方案有ADC单药、PARPi单药等, 但其客观缓解率 (ORR) 低, PFS和OS短, 不良反应明显且影响生活质量^[13]。AURELIA研究^[14]成功使贝伐珠单抗成为首个获批治疗铂耐药性卵巢癌的非细胞毒药物, FORWARD I研究^[15]则成功在叶酸受体阳性的患者中应用索星-米妥昔单抗。近年来有若干关于铂耐药性卵巢癌治疗的临床试验, 研究热点包括PARPi、抗血管生成药、免疫制剂、抗体偶联药物等, 但少有能够取得显著临床获益, 见表1。

3 铂敏感与铂耐药二分法的局限

第5届卵巢癌共识会议 (OCCC) 建议, 为了克服铂敏感性和耐药性疾病二分类划分所带来的局限性, 临床试验中应报告自末次铂类药物给药以来的具体时间, 而不是单纯用敏感、部分敏感、耐药等定义患者人群^[3]。NCCN指南^[6]虽然保留了铂敏感和铂耐药的概念, 但也指出该定义并不精确, 在选择治疗方案时应根据临床病情进行判断。目前临床上仍采用铂敏感与铂耐药的定义指导患者应用化疗药物及后线治疗、判断预后, 然而, 对于患者群体来说, 对铂类药物的敏感性应当是一个具有连续性的状态^[10], 在临床实践中也发现基于6个月停铂间期的“二分法”存在一些缺点和局限性。

3.1 无铂间隔短于6个月不能排除其在后续含铂化疗的获益

表 1 近年来关于铂耐药性卵巢癌治疗的临床研究

Table 1 Recent clinical studies on the treatment of platinum-resistant ovarian cancer

Study	Time	Medication	PFI	Result
McGuire WP, <i>et al</i> ^[16]	2009-2019	Olaratumab plus liposomal doxorubicin versus liposomal doxorubicin alone	PFI<12 months	PFS: 18.1(8.7-27.0) versus 17.3(14.1-31.9) OS: 72.3(52.4-86.7) versus 70.6(51.4-106.4) ORR: 12.9%(6.6-22.1) versus 16.4%(9.2-26.2) DOR: 39.1(26.1-56.1) versus 16.9(15.3-NA)
Gaillard S, <i>et al</i> ^[17]	2015-2018	Lurbinectedin versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan	PFI 1-6 months	PFS: 3.5(2.1-3.7) versus 3.6(2.7-3.8) OS: 11.4(9.0-14.2) versus 10.9(9.3-12.5) ORR: 14.5%(10.1-19.8) versus 12.7%(8.6-17.8) DOR: 4.0(1.9-5.7) versus 3.7(3.6-7.2)
McNeish IA, <i>et al</i> ^[18]	2010-2015	Saracatinib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel	PFI<6 months	PFS: 29(22-37) versus 34(23-46) OS: 10.1(8.3-16.2) versus 12.3(11.0-14.4) ORR: 29 versus 43 QoL: 66.9(1.89) versus 73.1(2.56)
Liu JF, <i>et al</i> ^[19]	2011-2016	MM121 plus paclitaxel versus paclitaxel alone	Platinum resistant or refractory	PFS: 3.8(3.48-4.63) versus 3.7(2.56-5.52) OS: 13.7(8.77-NA) versus 10.1(8.77-NA)
Pujade-Lauraine E, <i>et al</i> ^[20]	2015-2019	Avelumab alone versus avelumab plus liposomal doxorubicin versus liposomal doxorubicin alone	PFI<180 days	OS: 11.8 (8.9-14.1) versus 15.7 (12.7-18.7) versus 13.1 (11.8-15.5) PFS: 1.9 (1.8-1.9) versus 3.7 (3.3-5.1) versus 3.5 (2.1-4.0) ORR: 3.7% (1.5-7.5) versus 13.3% (8.8-19.0) versus 4.2% (1.8-8.1) DOR: 9.2 (6.4-NA) versus 8.5 (6.1-NA) versus 13.1 (5.5-NA) DCR: 33.0% (26.3-40.2) versus 57.4% (50.0-64.6) versus 48.9% (41.6-56.3)
Pujade-Lauraine E, <i>et al</i> ^[21]	2010-2014	Volasertib versus chemotherapy	Platinum resistant or refractory	DCR: 30.6% (18.0-43.2) versus 43.1% (29.5-56.7) PFS: 13.1 (6.6-30.1) versus 20.6 (11.6-30.7) OS: 60.1 (31.3-95.4) versus 68.6 (28.7-119.4)
Pujade-Lauraine E, <i>et al</i> ^[14]	2009-2015	Chemotherapy versus chemotherapy plus bevacizumab	PFI<6 months	PFS: 3.4 (2.10-3.75) versus 6.8 (5.62-7.79) ORR: 12.5% (7.1-17.9) versus 28.2% (20.8-35.6) DOR: 5.4 (3.81-9.23) versus 9.4 (6.60-11.63) OS: 9.4 (6.60-11.63) versus 16.6 (13.70-18.99)
Lorusso D, <i>et al</i> ^[22]	2012-2016	Pertuzumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy	Platinum resistant or refractory	PFS: 4.3 (3.65-6.11) versus 2.7 (2.14-4.73) ORR: 14.8% (7.0-26.2) versus 8.7% (3.3-18.0) OS: 10.2 (6.67-15.24) versus 8.4 (6.14-11.99)
Morre KN, <i>et al</i> ^[15]	2015-2020	Mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy	PFI<6 months	PFS: 4.1 (3.75-4.53) versus 4.4 (2.83-5.59) ORR: 22 (17.2-27.9) versus 12 (6.6-19.1) OS: 15.6 (12.85-18.04) versus 13.9 (11.40-18.50) CA125 react: 51 (44.1-58.3) versus 27 (17.6-37.8) DOR: 5.7 (4.17-8.51) versus 7.3 (4.14-NA)

既往研究中，人们认为PFI>6个月是铂类再激发治疗的适应证，PFI>12个月是最佳候选人^[5]，PFI<6个月则对铂类药物反应较差，接受铂重整治疗的疗效有限。不过最近一些研究报道，在既往标准中被评为铂耐药的患者中应用铂类药物仍能观察到对治疗的反应。Champer等^[23]纳入560名卵巢癌一线治疗后复发、PFI<6个月的老年患者。研究发现，与非铂治疗相比，含铂治疗增加了平均生存期，HR=

0.59（95%CI：0.48~0.74）。Lindemann等^[24]研究了一线化疗后首次复发的卵巢癌患者，PFI<3个月的患者151名，3个月<PFI≤6个月的患者190名。结果显示，在PFI≤6个月的亚组患者中，铂类药物化疗的缓解率（51%）显著高于非铂类药物（21%）（ $P<0.001$ ）；在3个月<PFI≤6个月的亚组患者中，与接受非铂类药物治疗的患者相比，接受铂类药物化疗复治患者的首次进展后生存期显著更长（中位

数分别为17.67个月, 95%CI: 14.79~20.75和10.62个月, 95%CI: 8.02~12.72, $P=0.022$)。Tarsuki等^[25]回顾性评估了铂重整治疗对PFI<6个月患者的疗效和安全性, 观察到较高的反应率和疾病控制率以及长期OS。因此, 即使对于被评定为“铂耐药”的患者来说, 铂再激发治疗也是一种可能的选择, 既往以6个月为界的划分方式存在一定局限性。

3.2 其他药物联合应用显著延长PFS, 影响PFI判断

许多大型临床试验验证了靶向药物在卵巢癌中的疗效, 由于患者可以接受PARPi维持较长时间(>1年), “人为地”延长了PFI, 因此, 可能需要进行额外的分析以准确识别铂类药物敏感性的程度及其预后情况。一项关于奥拉帕利和贝伐珠单抗作为卵巢癌一线维持治疗的大型临床试验^[26]显示出奥拉帕利加贝伐珠单抗的无进展生存率中位数为22.1个月, 安慰剂加贝伐珠单抗的中位数为16.6个月。SOLO1研究^[27]改变了卵巢癌初级维持治疗的前景, 敏感性分析显示与安慰剂组相比, 奥拉帕利的PFS/PFI绝对更长。奥拉帕利、贝伐珠单抗等新药的应用能够显著延长卵巢癌患者的PFS, 这些药物对患者的疗效也并不遵循传统上无铂间期的判断, 可能需要PFI以外的新标准、其他能够代表治疗敏感性的相关生物学指标等对患者后续治疗可能的效果进行预测和导向。

3.3 既往使用过其他治疗, 可能会降低后线铂敏感性和治疗效果

目前卵巢癌的一线治疗主要包括手术、术后化疗、维持治疗以及术前新辅助治疗等, 然而, 一些研究指出先前进行过的治疗可能会影响复发后的铂敏感性以及后续治疗的疗效。有研究者指出铂耐药和PARPi耐药的机制部分重叠, 如HRR的再激活、53BP1的丢失和复制叉保护^[28], 既往使用过PARPi的患者后续对含铂化疗的反应可能下降^[29]。对于不适合减瘤手术或不可手术切除病灶的患者, 新辅助化疗(NACT)后间隔减瘤手术(IDS)是推荐的标准治疗方式, 然而NACT可能诱发铂耐药。NACT诱发的铂耐药可通过三种机制发生: (1) NACT使外科医生更难判断手术边缘, 难以完全切除可能含有残留癌细胞的可疑病变; (2) NACT增强肿瘤细胞的干性; (3) 诱导肿瘤细胞基因突变产生耐药^[30]。Lim等在NACT产生的瘢痕组织中发现了卵巢癌干细胞, 这些剩余的癌细胞具有化学抗性^[31]。一些研究者研究了PARPi暴露或应用新辅助化疗对PFI、预后、后续疗效的影响, 见表2。因此, 单纯以PFI6个月的单界值判断对后续

治疗的敏感性和疾病预后存在一定的不足。

3.4 卵巢癌患者内部异质性高, 对治疗反应不同

复发性卵巢癌患者是一个异质性很高的群体。大量研究聚焦于HGSOC, 然而卵巢癌分型众多, 组织来源不同, 治疗方式和预后也有所不同, 低级别浆液性癌、黏液性癌、透明细胞癌和子宫内膜样癌化疗反应较差, 预后更差^[40]。既往研究表明, BRCA1携带者到80岁患卵巢癌的累积机会为44%, BRCA2携带者为17%^[41]。在卵巢癌人群中, 大约15%携带生殖系BRCA突变, 但由于基因表达和其他机制的变化, 另有30%~40%的人表现出“BRC-Aness”表型^[42]。尽管BRCA突变导致女性更易卵巢癌发病, 但是也对其临床病程更有利、生存期更长、对化疗和靶向治疗的反应性更高。一项病例对照研究^[43]显示, 与非BRCA突变患者相比, 携带BRCA突变的卵巢癌患者二线(70.6% vs. 38.7%; $P=0.035$)和三线(64.3% vs. 8.7%; $P=0.001$)铂类化疗后客观缓解率更高。另一项研究^[44]发现, BRCA1/2致病突变患者对铂类化疗的一线、二线和三线治疗敏感性均显著高于非BRCA携带者($P<0.05$)。Alsop等^[45]研究了918例患者, 与未携带BRCA突变的患者相比, 携带BRCA突变的患者在初次治疗结束后6个月内发生疾病进展的可能性较小(14.9% vs. 31.7%; $P<0.0001$); 在二线治疗中, 有BRCA突变的患者对非铂类药物治疗的应答率也更高(52.9% vs. 21.7%; $P<0.05$); 以原发性铂类治疗结束后6个月内进展为阈值, 17例携带BRCA突变的患者可被归类为铂类耐药, 其中10例患者在复发时用基于铂类的化疗方案重新治疗, 8例患者(80%)显示CA125应答。因为BRCA突变患者在发病和预后方面都与BRCA野生型患者有较大差异, 其治疗方式也有所不同, 并且影响铂类再治疗的反应, 不宜归为一类进行预后、疗效判断。

3.5 检测手段的改变

既往制定PFI标准时, 检测手段相对落后, 以疾病的临床症状和放射学证据确定复发^[4], 然而, 随着检验技术的发展, 成像技术的精度更高, 已有更多检测手段能够在更早期诊断卵巢癌复发。一篇Meta分析指出^[46], MRI在检测卵巢癌复发的合并敏感性为0.75(95%CI: 0.69~0.80), 合并特异性为0.87(95%CI: 0.70~0.85); PET和PET-CT的合并敏感性分别为0.88(95%CI: 0.84~0.92)和0.91(95%CI: 0.88~0.94)。CA125水平升高可以用于预测卵巢癌患者的疾病进展, CA125水平对于正常上限翻倍检测复发的敏感度为86%, 特异性为91%。

表 2 既往使用过其他治疗对复发时间及再次复发后治疗疗效的影响

Table 2 Effect of previous use of other treatments on time to recurrence and efficacy of subsequent treatment after recurrence

Study	Previous treatment	Treatment after recurrent	Patient characteristic	Result
Cecere SC, <i>et al</i> ^[32]	Olaparib after platinum-based chemotherapy	Platinum-based chemotherapy	PFI>12 months versus 6<PFI≤12 months versus PFI<6 months	ORR: 22.2% versus 11.1% versus 9.5%
Baert T, <i>et al</i> ^[33]	Olaparib or no olaparib after platinum-based chemotherapy	Platinum-based chemotherapy	PARPi treatment before versus no PARPi treatment before	DPR: 40% versus 9%
Rose PG, <i>et al</i> ^[34]	Olaparib or no olaparib after platinum-based chemotherapy	Platinum-based chemotherapy	PARPi treatment before versus no PARPi treatment before	PFS: 8.0 versus 19.1 month (<i>HR</i> =4.01, 95% <i>CI</i> : 2.25-7.16, <i>P</i> <0.001)
Frenel JS, <i>et al</i> ^[35]	Olaparib or placebo after platinum-based chemotherapy	Platinum- or non-platinum-based chemotherapy	Placebo before versus olaparib before	(All patients) TTSP: 12.1 versus 6.9 month (<i>HR</i> =2.17, 95% <i>CI</i> : 1.47-3.19) (Patients with platinum-based chemotherapy) TTSP: 14.3 versus 7.0 (<i>HR</i> =2.89, 95% <i>CI</i> : 1.73-4.82)
Himoto Y, <i>et al</i> ^[36]	New adjuvant chemotherapy	/	PDS versus NACT-IDS	NACT-IDS is associated with shorter time to recurrence (<i>P</i> =0.017, <i>HR</i> =1.57)
Ekmann-Gade AW, <i>et al</i> ^[37]	New adjuvant chemotherapy	/	PDS versus NACT-IDS	TFI: 372 days versus 497 days, <i>P</i> =0.042
Luo Y, <i>et al</i> ^[38]	New adjuvant chemotherapy	/	PDS versus NACT-IDS	Number of platinum-resistant diseases: 99/283 (35%) versus 29/58 (50%, <i>OR</i> =2.950, <i>P</i> =0.001)
Petrillo M, <i>et al</i> ^[39]	New adjuvant chemotherapy	/	PDS versus NACT-IDS	PFI: 13 versus 21; <i>P</i> =0.014 Proportion of platinum-resistant diseases: 35.9% versus 5.0%; <i>P</i> =0.006

Note: TTSP: time to symptomatic progression.

即使CA125在正常范围内升高，也与高复发风险有关^[47-48]。一项Meta分析^[46]指出，CA125的合并特异性最高（0.93，95%*CI*: 0.89~0.95），与其他无创方式相比差异具有统计学意义。CA125升高往往先于有临床症状复发的中位时间4.5个月（0.5~29.5个月）^[49]，因此，该检测手段在一定程度上提前了复发的诊断，一些按照临床症状为证据表现为铂敏感的患者按照CA125为标准可能被划分为铂耐药，按照传统二分法进行划分，可能不利于为这些患者选择最合适的治疗方式。

4 新的分类思路

由于传统上根据PFI的二分类法进行划分具有一定局限性，一些研究者也提出了新的分类思路，用于指导复发性卵巢癌患者的用药和预后。Baert等^[10]提出可以将患者分为两类：（1）适合接受铂

类化疗；（2）不适合接受铂类化疗。不适合接受铂类化疗是指在接受最后一线铂类化疗时或化疗后立即出现疾病进展的患者，或有再次接受铂类化疗禁忌证，如对铂严重过敏且无法通过脱敏方案治疗；所有其他复发病例均应视为适合铂类化疗。ESMO建议在没有明确的铂耐药或使用禁忌证的情况下，均应考虑使用以铂为基础的疗法^[40]。此前已经有研究者开发出诺谟图，使用TFIp等6个治疗前变量预测上皮性卵巢癌患者的总生存^[50]，而关于铂敏感性预测的指标也正在研究中。近年来，研究者已经探索出许多与PFI、疗效及预后有关的检测指标，如BRCA突变状态、同源重组修复功能评分、CCEN1基因扩增、循环中肿瘤细胞数量、肿瘤浸润性淋巴细胞数量^[13]、VEGF等若干生物学指标^[51]、肿瘤干细胞^[52]、铂分布^[53]，这些模型与卵巢癌的化疗敏感性具有相关性，但尚未应用于临床实践，仍

需在大量患者人群中验证其敏感性、特异性才可能用于临床预测。有学者建议按照肿瘤发生耐药的机制而非其耐药的种类对其进行划分,已有研究发现一些基因修饰与铂类化疗的获得性耐药性有关,例如肿瘤抑制基因RB1、NF1、RAD51B和PTEN的失活、生殖系或体细胞BRCA1或BRCA2突变的逆转、药物外排泵MDR1和CCNE1扩增的过度表达等^[54]。

5 总结

卵巢癌是一种复杂的恶性肿瘤,它的发生、发展、治疗与复发是一个动态的疾病变化过程。随着新的检查与治疗方法的出现,以及无进展生存期的延长,其治疗原则可能会随之改变。当前临床上主流采用6个月停铂间期来定义患者人群和预测结局,但也有一些学者对这种二分法提出质疑。临床实践中也发现,在预测疗效上采用单界值划分人群的方式比较单一,对于后续治疗指导和预后的推测存在一定局限性,更细致的分类方式可能有利于区分卵巢癌患者这一高度异质性的群体,如一些临床研究中以PFI为3个月、6个月、12个月以及更长的时间为界来区分患者人群,在临床实际工作中,可以考虑以PFI为3个月和6个月来区分患者人群的化疗敏感性;此外,不同分期、不同组织学来源、遗传风险、经历过不同前期治疗方案等均可能影响后续治疗的敏感性,这些患者也应进行分层治疗。既往已有研究者提出预测总生存期的模型,现在许多研究者发现并提出了与卵巢癌化疗耐药分类相关新的思路。考虑到判断患者对含铂化疗的敏感性对于后续治疗策略至关重要,筛选卵巢癌生物学指标、肿瘤耐药机制等建立与化疗敏感性相关的预测模型,并与传统上根据PFI判断的方式相结合,虽然这些模型目前尚未能应用到临床,但是其经过检验后,可能有助于在临床实践中更精准地进行患者人群分类与治疗方式选择。

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] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(2): 151-156.
- [3] Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, *et al.* Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer Inter-Group: recurrent disease[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 727-732.
- [4] Markman M, Rothman R, Hakes T, *et al.* Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin[J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(3): 389-393.
- [5] Friedlander M, Trimble E, Tinker A, *et al.* Clinical trials in recurrent ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(4): 771-775.
- [6] Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, *et al.* Ovarian Cancer, Version 2. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(2): 191-226.
- [7] Havasi A, Cainap SS, Havasi AT, *et al.* Ovarian Cancer-Insights into Platinum Resistance and Overcoming It[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(3): 544.
- [8] Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit?[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(3): 624-631.
- [9] da Costa AABA, Dos Santos ES, Cotrim DP, *et al.* Prognostic impact of platinum sensitivity in ovarian carcinoma patients with brain metastasis[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1194.
- [10] Baert T, Ferrero A, Sehouli J, *et al.* The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 710-725.
- [11] St Laurent J, Liu JF. Treatment Approaches for Platinum-Resistant Ovarian Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(2): 127-133.
- [12] Pejovic T, Fitch K, Mills G. Ovarian cancer recurrence: "is the definition of platinum resistance modified by PARP inhibitors and other intervening treatments?"[J]. *Cancer Drug Resist*, 2022, 5(2): 451-458.
- [13] Richardson DL, Eskander RN, O'Malley DM. Advances in Ovarian Cancer Care and Unmet Treatment Needs for Patients With Platinum Resistance: A Narrative Review[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(6): 851-859.
- [14] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, *et al.* Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(13): 1302-1308.
- [15] Moore KN, Vergote I, Oaknin A, *et al.* FORWARD I: a Phase III study of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(17): 1669-1678.
- [16] McGuire WP, Penson RT, Gore M, *et al.* Randomized phase II study of the PDGFR α antibody olaratumab plus liposomal doxorubicin versus liposomal doxorubicin alone in patients with platinum-refractory or platinum-resistant advanced ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1292.
- [17] Gaillard S, Oaknin A, Ray-Coquard I, *et al.* Lurbinectedin versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A multicenter, randomized, controlled, open-label phase 3 study (CORAIL)[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(2): 237-245.
- [18] McNeish IA, Ledermann JA, Webber L, *et al.* A randomised, placebo-controlled trial of weekly paclitaxel and saracatinib (AZD0530) in platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1988-1995.
- [19] Liu JF, Ray-Coquard I, Selle F, *et al.* Randomized Phase II Trial of Seribantumab in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(36): 4345-4353.
- [20] Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Dychter SS, *et al.* Avelumab (anti-PD-L1) in platinum-resistant/refractory ovarian cancer: JAVELIN Ovarian 200 Phase III study design[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(21): 2103-2113.
- [21] Pujade-Lauraine E, Selle F, Weber B, *et al.* Volasertib Versus Chemotherapy in Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian Cancer: A Randomized Phase II Groupe des Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers de l'Ovaire Study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7): 706-713.
- [22] Lorusso D, Hilpert F, González Martin A, *et al.* Patient-reported

- outcomes and final overall survival results from the randomized phase 3 PENELOPE trial evaluating pertuzumab in low tumor human epidermal growth factor receptor 3 (HER3) mRNA-expressing platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(7): 1141-1147.
- [23] Champer M, Huang Y, Hou JY, *et al.* Adherence to treatment recommendations and outcomes for women with ovarian cancer at first recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(1): 19-27.
- [24] Lindemann K, Gao B, Mapagu C, *et al.* Response rates to second-line platinum-based therapy in ovarian cancer patients challenge the clinical definition of platinum resistance[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(2): 239-246.
- [25] Tatsuki S, Shoji T, Abe M, *et al.* Efficacy and Safety of Platinum Rechallenge in Patients With Platinum-resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer: A Multicenter Retrospective Study[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(9): 4603-4610.
- [26] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, *et al.* Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25): 2416-2428.
- [27] DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, *et al.* 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] McMullen M, Karakasis K, Madariaga A, *et al.* Overcoming platinum and PARP-inhibitor resistance in ovarian cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1607.
- [29] Park J, Kim SI, Jeong SY, *et al.* Second-line olaparib maintenance therapy is associated with poor response to subsequent chemotherapy in BRCA1/2-mutated epithelial ovarian cancer: A multicentre retrospective study[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165(1): 97-104.
- [30] Liu J, Jiao X, Gao Q. Neoadjuvant chemotherapy-related platinum resistance in ovarian cancer[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(7): 1232-1238.
- [31] Lim MC, Song YJ, Seo SS, *et al.* Residual cancer stem cells after interval cytoreductive surgery following neoadjuvant chemotherapy could result in poor treatment outcomes for ovarian cancer[J]. *Onkologie*, 2010, 33(6): 324-330.
- [32] Cecere SC, Giannone G, Salutari V, *et al.* Olaparib as maintenance therapy in patients with BRCA 1-2 mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1): 38-44.
- [33] Baert T, Ataseven B, Bommert M, *et al.* 828P Expected observed response to platinum-based chemotherapy after poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor treatment for relapsed ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl 4): S624.
- [34] Rose PG, Yao M, Chambers LM, *et al.* PARP inhibitors decrease response to subsequent platinum-based chemotherapy in patients with BRCA mutated ovarian cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(10): 1086-1092.
- [35] Frenel JS, Kim JW, Aryal N, *et al.* Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with BRCA1/2-mutated recurrent epithelial ovarian cancer progressing on olaparib versus placebo maintenance: post-hoc analyses of the SOLO2/ENGOT Ov-21 trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(10): 1021-1028.
- [36] Himoto Y, Cybulska P, Shitano F, *et al.* Does the method of primary treatment affect the pattern of first recurrence in high-grade serous ovarian cancer?[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(2): 192-200.
- [37] Ekman-Gade AW, Hogdall CK, Engelholm SA, *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy Reduces the Treatment-free Interval After First-line Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(5): 2765-2770.
- [38] Luo Y, Lee M, Kim HS, *et al.* Effect of neoadjuvant chemotherapy on platinum resistance in stage III C and IV epithelial ovarian cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(36): e4797.
- [39] Petrillo M, Ferrandina G, Fagotti A, *et al.* Timing and pattern of recurrence in ovarian cancer patients with high tumor dissemination treated with primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(12): 3955-3960.
- [40] Colombo N, Sessa C, du Bois A, *et al.* ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 672-705.
- [41] Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, *et al.* Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *JAMA*, 2017, 317(23): 2402-2416.
- [42] Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(10): 814-819.
- [43] Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, *et al.* "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(34): 5530-5536.
- [44] Bu H, Chen J, Li Q, *et al.* BRCA mutation frequency and clinical features of ovarian cancer patients: A report from a Chinese study group[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(11): 2267-2274.
- [45] Alsop K, Fereday S, Meldrum C, *et al.* BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2654-2663.
- [46] Gu P, Pan LL, Wu SQ, *et al.* CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 71(1): 164-174.
- [47] Hall M, Rustin G. Recurrent ovarian cancer: when and how to treat[J]. *Curr Oncol Rep*, 2011, 13(6): 459-471.
- [48] Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, *et al.* Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study[J]. *Ann Oncol*, 1996, 7(4): 361-364.
- [49] Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, *et al.* Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89(2): 233-235.
- [50] Lee CK, Simes RJ, Brown C, *et al.* A prognostic nomogram to predict overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(4): 937-943.
- [51] Atallah GA, Kampan NC, Chew KT, *et al.* Predicting Prognosis and Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Role of Immunohistochemistry Biomarkers[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1973.
- [52] Pylväs-Eerola M, Liakka A, Puistola U, *et al.* Cancer Stem Cell Properties as Factors Predictive of Chemoresistance in Neoadjuvantly-treated Patients with Ovarian Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(7): 3425-3431.
- [53] Uno K, Yoshikawa N, Tazaki A, *et al.* Significance of platinum distribution to predict platinum resistance in ovarian cancer after platinum treatment in neoadjuvant chemotherapy[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4513.
- [54] Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, *et al.* Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer[J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 489-494.

[编辑校对: 刘红武]

作者贡献:

李笑宇: 资料收集、文章撰写

张楠: 文章修改

狄文: 指导及审阅文章