专家论坛

精准医疗时代贝伐珠单抗在上皮性卵巢癌一线治疗的价值

戴冠琳[1,2]，唐芙蓉[1,2]，王丹青[1,2]
1.四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041)；2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(成都 610041)

【摘　要】上皮性卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤，由于缺乏早期的筛查手段，发现时往往已为晚期，其复发率高，5年生存率低，仅40%左右。上皮性卵巢癌规范治疗非常重要，满意的肿瘤细胞减灭术、以铂类为基础的联合化疗以及维持治疗是上皮性卵巢癌患者获益的基石和关键。随着靶向治疗及免疫治疗等精准医疗手段的飞速发展，贝伐珠单抗在上皮性卵巢癌一线治疗中的价值如何？本文通过梳理贝伐珠单抗在上皮性卵巢癌一线治疗中的重要临床研究及进展，探寻它在上皮性卵巢癌一线治疗中的地位和作用，为该类患者的临床选择提供依据。

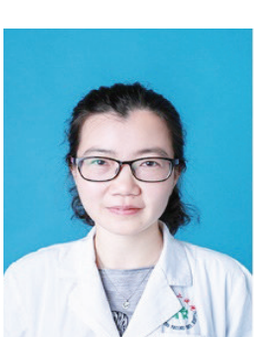
【关键词】上皮性卵巢癌；精准医疗；靶向治疗；贝伐珠单抗；抗血管生存治疗
【中图分类号】R737.31　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.005

Value of bevacizumab in the first-line treatment of epithelial ovarian cancer in the era of precision medicine

DAI Guanlin[1,2], TANG Furong[1,2], WANG Danqing[1,2]
1. *Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 2. *Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China*

Abstract Epithelial ovarian cancer is a common malignant tumor in gynecology. Due to the lack of early screening tools, it is generally found at an advanced stage, with high rate of recurrence and low 5-year survival rate hovering around 40%. Standard treatment is extremely important, and satisfactory cytoreductive surgery, platinum-based combination chemotherapy, and maintenance therapy are the cornerstones and keys to benefit patients with epithelial ovarian cancer. With the rapid development of precision medicine such as targeted therapy and immunotherapy, what is the value of bevacizumab in the first-line treatment of epithelial ovarian cancer? This paper explored the status and role of bevacizumab in the first-line treatment of epithelial ovarian cancer by sorting out the important clinical studies and progress in the first line treatment and provided basis for the clinical selection of epithelial ovarian cancer patients.

Key words Epithelial ovarian cancer; Precision medicine; Targeted therapy; Bevacizumab; Anti-angiogenic therapy



专家简介：王丹青，四川大学华西第二医院妇产科，主任医师，硕士研究生导师，四川省卫健委学术技术带头人，四川省临床技能名师，四川省健康科普专家，美国约翰霍普金斯大学访问学者。担任四川省预防医学会妇瘤预防与控制分会副主任委员，四川省国际医学交流促进会肉瘤与黑色素瘤专委会副主任委员，四川省抗癌协会第一届肿瘤疼痛学专委会常务委员，四川省老年医学会第一届女性生殖健康专委会常务委员及多个学会委员，四川省优抚医疗健康服务专家等。主持/参研国家及省市级基金项目多项，作为主要研究者参加国际国内多中心临床试验40余项，以第一作者或通信作者发表学术论文40余篇，参编专著及教材5部，专利3项。

上皮性卵巢癌占卵巢恶性肿瘤的80% ~ 90%，是最常见的妇科恶性肿瘤，其死亡率高居妇科恶性肿瘤的首位。主要原因是上皮性卵巢癌早期无有效筛查手段，一旦发现多为晚期。晚期上皮性卵巢癌复发率高，2 ~ 3年复发率为70% ~ 80%；5年生存率低，在40%左右。因此上皮性卵巢癌的规范化治疗非常重要，满意的肿瘤细胞减灭术、以铂类为基础的规范及时化疗以及维持治疗，是上皮性卵巢癌患者初始治疗的关键，也是患者生存获益的保障。贝伐珠单抗是全球首个获批的抗肿瘤血管生成靶向药物，也是首个重组人源化抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)单克隆抗体，通过特异性结合VEGF或血管内皮生长因子受体(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor，VEGFR)，阻断其与相应的受体/配体结合，从

基金项目：四川省科技厅重点研发项目(2020YFS0131，2016FZ0081)，卫生健康发展促进项目(BJHA-CRP-068)，新锐肿瘤支持治疗课题研究项目(cphcf-2022-109)
通信作者：王丹青，E-mail：danqingwang@163.com
引用本文：戴冠琳，唐芙蓉，王丹青. 精准医疗时代贝伐珠单抗在上皮性卵巢癌一线治疗的价值[J]. 西南医科大学学报，2022，46(3)：208-212. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.005

而减少肿瘤血管生成，抑制肿瘤的进展。多个临床研究证实，含贝伐珠单抗方案一线治疗能为晚期上皮性卵巢癌患者带来获益，因此已成为晚期上皮性卵巢癌患者标准治疗方案之一，被美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）、国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics，FIGO）及中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）等多个指南推荐。近年来，随着靶向免疫治疗等精准医疗的飞速发展以及研究的深入，贝伐珠单抗在晚期上皮性卵巢癌中有了更广泛的应用。本文梳理贝伐珠单抗在晚期上皮性卵巢癌一线治疗中的应用及进展，总结在一线治疗中的价值及地位，以期更好指导临床实践。

1 贝伐珠单抗联合化疗在上皮性卵巢癌一线治疗的应用

随着聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase，PARP）抑制剂的问世，传统晚期上皮性卵巢癌手术＋化疗的治疗模式已经转变为了手术＋化疗＋维持治疗模式。满意的肿瘤细胞减灭术、术后以铂类为基础的联合化疗以及维持治疗，这种新的治疗模式已经进入了上皮性卵巢癌一线治疗的国内外指南，成为我们需要遵循的准则。上皮性卵巢癌一线治疗及维持治疗中，多个临床试验研究均证实贝伐珠单抗在一线治疗中的疗效，其中最重要的2个研究：ICON7和GOG0218临床试验研究，旨在探寻上皮性卵巢癌初始化疗联合贝伐珠单抗治疗，并在化疗结束后序贯贝伐珠单抗维持治疗的有效性和安全性。

ICON7研究是一项国际、开放标签、随机对照III期临床试验研究。入组FIGO I-IIA期高危患者（透明细胞癌或G3）或IIB-IV期原发上皮性卵巢癌/输卵管癌/腹膜癌，组织学确诊的1 528例患者，1:1随机入组2组，A组（n = 764，其中254例高危患者）接受标准化疗，B组（n = 764，其中248例高危患者）接受贝伐珠单抗联合化疗，化疗结束后序贯贝伐珠单抗维持治疗。2011年初步研究结果显示，B组中位无进展生存期（progression-free-survival，PFS）延长2.4个月（19.8个月：17.4个月，P = 0.04），降低疾病进展和死亡风险13%（HR = 0.87）。高风险亚组（Ⅲ期不满意减瘤或者未行手术或Ⅳ期）患者获益更为明显，中位PFS延长5.5个月（16.0个月：10.5个月，P < 0.001），降低疾病进展和死亡风险27%（HR = 0.73）；总生存期（overall survival，OS）延长7.8个月（36.6个月：28.8个月，P = 0.002），降低疾病进展和死亡风险36%（HR = 0.64）[1]。2015年公布最终结果，虽然总人群中位OS差异无统计学意义（58.0个月：58.6个月，HR = 0.99，95% *CI* 0.85 ~ 1.14），但高风险亚组患者中位OS时间延长9.5个月（39.7个月：30.2个月，P = 0.03），疾病进展和死亡风险降低22%（HR = 0.78）[2]。亚组分析发现，贝伐珠单抗联合化疗方案对各残余病灶亚组（0 cm，0 ~ 1 cm，> 1 cm）的PFS均有改善，对残余病灶较大（> 1cm）的患者改善更明显；在III/IV期患者中，从单纯化疗组的数据可以看出，残余病灶越大，患者预后越差；残余病灶 > 1 cm的III/IV期上皮性卵巢癌的患者PFS仅10.6个月，OS仅31.3个月；对该类患者一线化疗中加入贝伐珠单抗后，中位PFS（16.4个月：10.6个月，HR = 0.69），OS（38.9个月：31.3个月，HR = 0.84）均获益[3]，对残余病灶大的患者改善更大。因此，ICON7研究可以发现，全人群中贝伐珠单抗联合化疗，达到缓解后序贯贝伐珠单抗维持的患者有PFS获益，而无OS获益。对于高复发风险亚组（Ⅲ期不满意减瘤或者未行手术或Ⅳ期）PFS和OS都有获益。缩瘤不满意患者，获益更明显。

ICON7研究[3]中不论是总体研究人群（n = 1 498）、中高风险亚组（III期残留病灶 > 1 cm/IV期/未手术，n = 491）、IIIB-IV期（n = 1 136）组、IIIB-IV期无可见残留病灶（n = 402）组、IIIB-IV期可见残留病灶（n = 734）组，贝伐珠单抗在各类亚组人群中均展现良好的安全性。

GOG0218研究是一项国际多中心随机双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究。共纳入1 873例肿瘤细胞减瘤术后的Ⅲ-Ⅳ期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，按照1:1:1比例，随机入组，A组（n = 625）：单独化疗，维持治疗为安慰剂；B组（n = 625）：贝伐珠单抗＋化疗，维持治疗为安慰剂；C组（n = 623）：贝伐珠单抗＋化疗，化疗结束后序贯贝伐珠单抗维持治疗，主要终点为PFS。2011年初步结果[4]显示：A、B、C组中位PFS分别为10.3、11.2、14.1个月，C组与A组比较PFS延长3.8个月（P < 0.001），降低疾病进展和死亡风险28.3%（HR = 0.717，95% *CI* 0.625 ~ 0.824）。2016年中期结果[5]显示，3组PFS分别为10.6个月，11.6个月，14.7个月；与A组比较，B组未达到显著获益，P = 0.0437；C组达到显著获益，P < 0.000 1。2019年公布了GOG0218研究最终结果[6]，三组患者中位OS差异无统计学意义（41.1个月：40.8个月：43.4个月，P > 0.05），原因可能与组间交叉和其他治疗因素影响有关。而高复发风险亚组Ⅳ期患者分析，482例Ⅳ期患者中，A组165例、B组153例、C组164例，中位随访102.9个月，三组OS分别为32.6、34.5个月、42.8个月。C组与A组比较OS从32.6个月延长至42.8个月，延长10.2个月（HR = 0.75，95% *CI* 0.59 ~ 0.95）。

根据BRCA和同源重组修复（HRR，homology-dependent recombination repair）基因突变情况进行分层分析[7]，GOG0218研究中共纳入888例BRCA阴性和307例HRR突变患者，其中148例BRCA1突变，78例BRCA2突变，81例其他HRR基因突变。分析发现：在突变患者中，贝伐珠单抗联合组较单纯化疗组PFS改

善，但未达到显著差异；在无突变患者中，贝伐珠单抗联合组PFS15.7个月，单纯化疗组10.6个月，显著获益5.1个月（HR = 0.71，P = 0.0001）。

根据患者是否有腹水进行分层分析[8]，本研究中共纳入886例腹水患者（腹水 > 50 cm^3）。研究发现，有腹水患者中，贝伐珠单抗联合组较单纯化疗组显著改善PFS（15.2个月：10.4个月，P < 0.001）和OS（43.3个月：39.9个月，P = 0.035）。

GOG0218研究中，A、B、C组3组不良反应[6]，2级及以上胃肠道事件分别为1.7%、3.1%、3.6%；2级及以上高血压分别为7.2%、16.6%、23%；3级及以上蛋白尿分别为7.2%、16.6%、23%；其余不良反应发生率与对照组相当，安全性可控可管。

综上，GOG0218临床试验研究及分层分析显示，只有贝伐珠单抗联合化疗，达到缓解后序贯贝伐珠单抗维持的患者才能获益。而对于IV期，有腹水，BRCA和HRR基因阴性的患者，获益更明显。

因此，指南及专家共识推荐具有高复发风险的晚期上皮性卵巢癌患者（不满意减瘤和未手术Ⅲ期及Ⅳ期），术后可给予化疗联合贝伐珠单抗一线治疗，达到缓解后序贯贝伐珠单抗维持治疗（Ⅰ类推荐）。

除以上几种高复发风险因素以外，临床是否还有其他指标来筛选贝伐珠单抗的获益人群？2022 ASCO大会上GOG0218亚组数据分析[9]：贝伐珠单抗联合化疗一线治疗 + 贝伐珠单抗维持治疗，优先用于高危风险和化疗敏感性差的患者。化疗敏感性主要通过肿瘤固有敏感性参数KELIM来评判，即在第一次化疗100 d期间每3周周期测量的CA125消除速率，由Lyon大学团队使用在线实施的模型计算KELIM评分，分为优效 ≥ 1，或劣效 < 1。在两组中，与安慰剂相比，KELIM劣效患者受益于贝伐珠单抗，而KELIM优效的患者并没有从贝伐珠单抗治疗中获益。在KELIM劣效的高危疾病（IV期或III期R1切除）患者中，PFS获益最明显。因此，贝伐珠单抗获益最大的是高危患者，对于化疗疗效差的患者，也是贝伐珠单抗的选择使用指征。

真实世界中，贝伐珠单抗在晚期上皮性卵巢癌的使用情况如何呢？MATTHEW J等[10]利用真实世界数据（real-world data，RWD）对晚期上皮性卵巢癌（III-IV期）治疗进行了有效性决策分析。研究纳入了2017年12月至2018年3月欧美妇瘤医生（n = 340）及晚期上皮性卵巢癌患者（n = 2 413）疾病诊治所有相关数据和信息，由医生和患者参与的真实世界横断面调查研究-阿德尔菲系统疾病项目（Adelphi DSPs）调查研究。研究发现：晚期上皮性卵巢癌患者接受一线治疗、二线治疗、三线治疗或维持治疗患者分别为39%、54%和7%。而在一线治疗中，93%使用以铂为基础化疗方案，26%使用贝伐珠单抗联合化疗方案，1%使用PARP抑制剂。在一线维持治疗中，81%使用贝伐珠单抗，17%使用含铂化疗方案，6%使用PARP抑制剂。晚期上皮性卵巢癌一线治疗中最常用的是含铂化疗方案，一线维持治疗中，77% ~ 99%患者接受靶向治疗。因此，一线治疗加入贝伐珠单抗，可以让更多的晚期上皮性卵巢癌患者处于铂敏感状态。与仅化疗相比，疾病缓解率更高，保持铂敏感患者更多，二线使用含铂化疗患者比例更高。

2 贝伐珠单抗在上皮性卵巢癌一线维持治疗的应用

目前，维持治疗在上皮性卵巢癌全程化管理中占据着重要的地位。维持治疗是指晚期上皮性卵巢癌患者完成既定的手术和化疗，达到缓解后，再延长治疗，使患者保持受益的治疗方法。治疗目的是延长患者PFS和OS，延缓复发。一线维持治疗包括：贝伐珠单抗/PARPi/贝伐珠单抗 + PARPi的维持治疗。

2.1 贝伐珠单抗一线维持治疗

2.1.1 *贝伐珠单抗一线维持治疗必要性*　贝伐珠单抗在维持治疗中的疗效从ICON7和GOG0218研究中得到了充分体现。在ICON7研究[1]中，与单纯化疗组相比，贝伐珠单抗联合组缓解率提高19%（67% vs 48 %），意味着有更高比例晚期上皮性卵巢癌患者在一线贝伐珠单抗联合化疗后能够进入维持治疗，从而获益。在ICON7[1]和GOG0218研究[4]中也发现贝伐珠单抗联合组6个月的PFS率与单纯化疗组相比，分别提高15%、20%，也就意味着将增加15% ~ 20%比例的铂敏感复发患者，从而使这部分患者争取到后续维持治疗的机会[11]。

2.1.2 *贝伐珠单抗一线维持治疗疗程探索*　贝伐珠单抗在上皮性卵巢癌维持治疗的研究一直没有停止过。根据GOG0218和ICON7的试验研究结果，贝伐珠单抗被推荐用于晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，化疗期间联合贝伐珠单抗，化疗结束后贝伐珠单抗一线维持治疗。在GOG0218中，贝伐珠单抗以15 mg/kg，每3周一次，持续15个月；而在ICON7中，贝伐珠单抗7.5 mg/kg，每3周一次，持续12个月。在这两项研究中，PFS获益在最后一个贝伐珠单抗周期后累积暴露量最高的时间点达到最大。然而，贝伐珠单抗的最佳治疗时间仍然未知。

延长贝伐珠单抗使用时间是否能够给患者带来更多生存获益？临床实践中，多数药物需多次给药，体内药物总量随着给药次数的增加而增加，直至稳态。ROSIA研究和BOOST研究就贝伐珠单抗维持治疗的疗程做出了进一步探索。

ROSIA研究[12]是来自中国、法国、加拿大等35个国家参与的全球性、前瞻性、大型IIIB期单臂研究，旨在探讨贝伐珠单抗 + 化疗一线治疗完成后，延长贝伐珠单抗维持治疗周期数是否能够给患者带来更多生存获

益。研究入组 > 18岁，经组织学确认的新诊断FIGO IIB–IV期（任何级别）或I–IIA期（3级）1 021名上皮性卵巢癌患者。与ICON7不同，本研究允许新辅助化疗患者入组，经过肿瘤细胞减灭术后，给予贝伐珠单抗15 mg/kg或者7.5 mg/kg，联合TC（紫杉醇175 mg/m^2 q3w或者80 mg/m^{2}周疗，卡铂AUC 5 ~ 6 q3w）4 ~ 8周期化疗，而后序贯贝伐珠单抗维持治疗直至疾病进展或化疗终止后24个月（36周期）。研究发现：使用贝伐珠单抗治疗时间：632例（62%）患者 > 12个月，537例（53%）> 15个月，298例（29%）> 24月。延长贝伐珠单抗维持治疗，获得迄今为止最长的mPFS：25.5个月，2年生存率达85%。贝伐珠单抗 + 化疗一线治疗后，延长和未延长贝伐珠单抗维持治疗的安全性相似。该研究提出，延长贝伐珠单抗的持续使用时间有助于延长PFS。

然而BOOST试验（NCT01462890）[13]优化贝伐单抗使用的最佳持续时间，得出了相反的结论。2021年ASCO会议上报道了贝伐珠单抗一线治疗15个月和30个月比较结果，疗效评估显示，2组中位PFS和OS相当，但维持30个月毒副反应更多。因此，目前贝伐珠单抗一线维持治疗标准疗程数为15个月。延长贝伐珠单抗使用时间尚需高级别循证医学证据证实。NCCN指南推荐贝伐珠单抗在晚期上皮性卵巢癌一线维持治疗中使用至15个月或者直至疾病进展。

2.2　贝伐珠单抗联合PARPi一线维持治疗

贝伐珠单抗的维持治疗在前面已经梳理；PARPi包括奥拉帕利和尼拉帕利，一线维持治疗研究中高级别循证医学证据的临床试验证实[14–26]，PARPi可以使患者获益。因此指南推荐奥拉帕利用于BRCA阳性的晚期上皮性卵巢癌患者，经含铂化疗缓解后的维持治疗，尼拉帕利用于全人群，不论基因的状态，经含铂化疗缓解后晚期上皮性卵巢癌的维持治疗。

2.2.1　贝伐珠单抗联合奥拉帕利一线维持治疗

PAOLA–1研究[27–28]是一项国际多中心、随机双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究，入组晚期高级别浆液性或子宫内膜样上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的806例患者，一线接受紫杉类 + 铂类联合贝伐珠单抗治疗达到缓解后，按2∶1随机入组贝伐珠单抗 + 奥拉帕利（n = 537）或贝伐珠单抗（n = 269）一线维持治疗，主要终点为从随机分组到研究者评估的疾病进展或死亡的时间。结果显示：与单纯贝伐珠单抗维持治疗组相比，联合维持治疗组中位PFS（22.1个月∶16.6个月，HR = 0.49），显著延长5.5个月。亚组分析，联合维持治疗组可显著改善BRCA突变和HRD阳性患者的PFS，HRD阴性患者无明显获益。

进一步亚组分析，中高风险患者（Ⅲ期有残余病灶或接受新辅助化疗的Ⅳ期），联合维持治疗组较贝伐珠单抗维持治疗组中位PFS（20.3个月∶14.7个，HR = 0.60），延长5.6个月，24个月的PFS率36.8%，较贝伐珠单抗维持治疗组提高了15.8%。中低风险患者（Ⅲ期无残余病灶）中位PFS（39.3个月∶22.9个月，HR = 0.46），延长16.4个月，24个月的PFS率为73.1%，较贝伐珠单抗维持治疗组提高了27.5%。因此贝伐珠单抗 + 奥拉帕利维持治疗不仅可以延长高风险患者的PFS，而且也可以延长低风险患者的PFS。

根据tBRCA基因突变状态亚组分析，PAOLA–1研究中共纳入237例tBRCA突变患者，其中157例在贝伐珠单抗 + 奥拉帕利联合维持治疗组，80例在贝伐珠单抗维持治疗组。联合维持治疗组中tBRCA突变患者PFS可达37.2个月，较贝伐珠单抗维持治疗组延长15.5个月。联合维持治疗组中tBRCA突变患者疾病或死亡比例仅26%，较贝伐珠单抗维持治疗组降低35%。

根据HRD基因突变状态亚组分析，PAOLA–1研究中，联合维持治疗组包含255例HRD阳性患者，贝伐珠单抗维持治疗组包含132例HRD阳性患者；两组HRD+/BRCAm患者PFS分别为37.2个月、17.7个月，HRD+/BRCAw患者PFS分别为28.1个月、16.6个月；HRD+患者贝伐珠单抗维持治疗组疾病进展或死亡比例70%，联合维持治疗组34%，降低36%。安全性分析，与安慰剂相比，奥拉帕利在维持治疗中未额外增加安全性风险。在HRD–人群中，PAOLA–1研究未证实奥拉帕利联合贝伐珠单抗的双药联合方案较贝伐珠单抗单药有更多的获益，因此2020年5月美国FDA获批奥拉帕利联合贝伐珠单抗HRD阳性晚期上皮性卵巢癌一线维持治疗；2022年9月中国获批奥拉帕利联合贝伐珠单抗一线HRD阳性维持治疗。

2.2.2　贝伐珠单抗联合尼拉帕利一线维持治疗

OVARIO研究[29]是一项开放标签、单中心、单臂的II期临床研究，入组新诊断并接受贝伐珠单抗联合化疗一线治疗方案的晚期上皮性卵巢癌103例患者，随后接受贝伐珠单抗联合尼拉帕利维持治疗，主要终点是18个月的无进展生存率。贝伐珠单抗 + 尼拉帕利维持治疗晚期上皮性卵巢癌显示出良好的疗效。中位随访时间28.7个月，在总体人群中，中位PFS为19.6个月，OS尚不成熟。HRD+亚组较HRD正常或者不确定亚组中位PFS更优，其中HRD+/BRCAm亚组中位PFS未达到，HRD+/BRCAw患者亚组中位PFS 28.3个月。在不良反应方面，联合用药方案的安全性与两种药物单药疗法的已知毒副反应是一致的，并且这种组合并未引起累积毒性。OVARIO研究中，尼拉帕利 + 贝伐珠单抗的一线维持，6个月PFS率89.5%，18个月PFS率62%，中位PFS还未达到。因此，尼拉帕利联合贝伐珠单抗为前序使用过贝伐珠单抗的晚期上皮性卵巢癌患者提供了一线维持治疗的选择，该方案被卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南（2022版）[30]推荐用于晚期上皮性卵巢癌的一线维持治疗，推荐等级2A~2B类。

3 小结与展望

多项高级别循证医学证据的临床研究揭示了贝伐珠单抗在晚期上皮性卵巢癌一线治疗中的疗效及安全性，从而充分证实贝伐珠单抗在晚期上皮性卵巢癌一线治疗的重要地位和作用。随着研究的深入，贝伐珠单抗一线维持治疗逐步进入NCCN指南并不断提高推荐级别，由3类推荐提高到1类推荐。随着精准医疗的迅速进展，一些新的治疗方式也在探索中，化疗、血管靶向药物（贝伐珠单抗/小分子靶向药物）、parpi、免疫治疗等，2种乃至多种方式的联合治疗探索也在临床试验中。相信随着新模式的进一步研究，贝伐珠单抗可能会有更广阔的应用前景。

4 参考文献

[1] PERREN TJ, SWART AM, PFISTERER J, *et al*. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26): 2484-2496.
[2] OZA AM, COOK AD, 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.
[3] GONZ LEZ MART N A, OZA AM, EMBLETON AC, *et al*. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2019, 152(1): 53-60.
[4] BURGER RA, BRADY MF, BOOKMAN MA, *et al*. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26): 2473-2483.
[5] COLOMBO N, CONTE PF, PIGNATA S, *et al*. Bevacizumab in ovarian cancer: Focus on clinical data and future perspectives[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 97: 335-348.
[6] TEWARI KS, BURGER RA, ENSERRO D, *et al*. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (26): 2317-2328.
[7] NORQUIST BM, BRADY MF, HARRELL MI, *et al*. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG oncology/gynecologic oncology group study[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(4): 777-783.
[8] FERRISS JS, JAVA JJ, BOOKMAN MA, *et al*. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study[J]. Gynecol Oncol, 2015, 139 (1): 17-22.
[9] YOU B, PURDY C, COPELAND LJ, *et al*. Identification of patients with ovarian cancer experiencing the highest benefit from bevacizumab in the first-line setting on the basis of their tumor-intrinsic chemosensitivity (KELIM): the GOG-0218 validation study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(34): 3965-3974.
[10] MONBERG MJ, HALL JP, MOON R, *et al*. Real-world bevacizumab utilization and outcomes among women with ovarian cancer in Europe and the United States[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2021, 42(6): 1252-1261.
[11] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 中国卵巢上皮性癌维持治疗指南(2022年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38 (1): 56-65.
[12] OZA AM, SELLE F, DAVIDENKO I, *et al*. Efficacy and safety of bevacizumab-containing therapy in newly diagnosed ovarian cancer: ROSiA single-arm phase 3B study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(1): 50-58.
[13] PFISTERER J, JOLY F, KRISTENSEN G, *et al*. Optimal treatment duration of bevacizumab (BEV) combined with carboplatin and paclitaxel in patients (pts) with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC) or peritoneal cancer (PPC): a multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO study group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR 17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (15_suppl): 5501.
[14] 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.
[15] 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.
[16] 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.
[17] FRIEDLANDER M, MOORE KN, COLOMBO N, *et al*. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 632-642.
[18] DISILVESTRO P, COLOMBO N, SCAMBIA G, *et al*. Efficacy of maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with a BRCA mutation: subgroup analysis findings from the SOLO1 trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (30): 3528-3537.
[19] COLOMBO N, MOORE K, SCAMBIA G, *et al*. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial[J]. Gynecol Oncol, 2021, 163(1): 41-49.
[20] WU LY, ZHU JQ, YIN RT, *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.
[21] 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.
[22] O'CEARBHAILL RE, PÉREZ-FIDALGO JA, MONK BJ, *et al*. Efficacy of niraparib by time of surgery and postoperative residual disease status: a post hoc analysis of patients in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study[J]. Gynecol Oncol, 2022, 166(1): 36-43.
[23] BARRETINA-GINESTA MP, MONK BJ, HAN S, *et al*. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity and quality-adjusted progression-free survival with niraparib maintenance in first-line ovarian cancer in the PRIMA trial[J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14: 17588359221126149.
[24] CHASE DM, MARÍN MR, BACKES F, *et al*. Impact of disease progression on health-related quality of life of advanced ovarian cancer patients - pooled analysis from the PRIMA trial[J]. Gynecol Oncol, 2022, 166(3): 494-502.
[25] YIN RT, LI N, WU LY, *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.
[26] 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: S50-S51.
[27] 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.
[28] HARTER P, MOURET-REYNIER MA, PIGNATA S, *et al*. Efficacy of 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]. Gynecol Oncol, 2022, 164(2): 254-264.
[29] HARDESTY M, KRIVAK T, WRIGHT G, *et al*. OVARIO, a phase 2 study of niraparib + bevacizumab in advanced ovarian cancer following front-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab: updated analysis (039) [J]. Gynecol Oncol, 2022, 166(S1): S27-S28.
[30] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南(2022版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(3): 64-77.

（利益冲突：无）

（收稿日期：2023-02-10；修回日期：2023-03-26）