

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.018

· 综述 ·

靶向药物治疗上皮性卵巢癌的研究进展

Research progress in targeting drug therapy for epithelial ovarian cancer

牛茜 综述; 阳志军 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院 妇瘤科, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 广西 南宁 530021)

[摘要] 约2/3的晚期上皮性卵巢癌患者经标准治疗后最终会复发。标准治疗后使用靶向药物维持治疗可延长无铂间隔,降低出现继发性铂耐药的风险,增加后续治疗时铂类药物的选择,提高患者下次含铂化疗的应答率,可延长患者的无进展生存期和总生存率。继VEGF抑制剂贝伐珠单抗(bevacizumab)被推荐用于上皮性卵巢癌维持治疗后,多项维持治疗研究成果已公布,维持治疗的方案根据乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)状态和初治是否使用贝伐珠单抗进行了更新: BRCA 1/2突变的患者,初始治疗中如果使用贝伐珠单抗,维持治疗可以用聚二磷酸腺苷核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂奥拉帕尼联合贝伐珠单抗或者奥拉帕尼单药或者尼拉帕尼单药,而对于初始治疗时未使用贝伐珠单抗的患者,推荐使用奥拉帕尼或者尼拉帕尼维持;无BRCA突变的患者,在初始治疗中如果使用贝伐珠单抗,推荐用奥拉帕尼联合贝伐珠单抗或单药贝伐珠单抗,初始治疗中未使用过贝伐珠单抗的患者推荐使用尼拉帕尼维持。PD-1/PD-L1抑制剂的多项临床研究也正在开展。本文主要对微血管生成抑制剂、PARP抑制剂、PD-1/PD-L1抑制剂治疗上皮性卵巢癌的最新研究进展进行综述。

[关键词] 靶向药物; 卵巢癌; 微血管生成抑制剂; PARP抑制剂; 免疫检查点抑制剂

[中图分类号] R737.31; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)12-1423-08

卵巢癌起病隐匿,是妇科恶性肿瘤中致死率最高的疾病。2018年全球新增卵巢癌病例数为295 400,病死数为184 800^[1]; 2020年美国预计新发卵巢癌患者21 750例,预计死亡13 940例^[2]。I期卵巢癌患者的5年生存率约为89%,III期或IV期患者为20%~41%,上皮性卵巢癌的5年总生存率为47%^[3]。卵巢癌的标准治疗模式为最大限度的肿瘤细胞减灭术后辅以铂类为基础的联合化疗,但最终有2/3的患者在标准治疗后复发。因此如何延缓疾病进展、延长复发是临床研究的热点和难点。不少研究者探索了3个或4个化疗药物的联合治疗、巩固治疗、维持治疗等方法,临床效果均不够理想。分子靶向疗法利用肿瘤细胞与正常细胞在分子生物学包括基因表达方式、酶及信号转导等方面的差异,选择性地作用于特定因子、酶或转导途径来抑制肿瘤细胞增殖。近年来,上皮性卵巢癌靶向治疗取得了较大进展,靶向药物研究主要聚焦于微血管生成抑制剂、EGFR抑制剂、聚二磷酸腺苷核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂、PDGFR抑制剂、PD-1抑制剂及PD-L1抑制剂等。本文据最新文献报道,对上述几类药物治疗上皮性卵巢癌研究的最新进展进行综述。

1 微血管生成抑制剂

诱导和维持血管生成是肿瘤的经典标志之一^[4]。脉管系统不断萌发新血管,促进肿瘤细胞的生长、侵

袭和迁移^[5-6]。VEGFR-2是VEGF诱导的血管生成信号转导的主要介质,VEGF与VEGFR-2信号通路异常激活是肿瘤血管生成的重要因素。抗血管生成药物通过阻断血管生成通路中配体和受体之间的相互作用达到抑制血管生成的效果。根据作用靶点及机制的不同,将目前用于抗血管生成的靶向药物分为4类:血管内皮生长因子抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、血管生成素抑制剂和整合素抑制剂。

1.1 血管内皮生长因子抑制剂

贝伐珠单抗(bevacizumab)是一种以VEGF为靶点的人源化单克隆抗体。贝伐珠单抗与内源性的VEGF竞争性结合VEGF受体,抑制内皮细胞的有丝分裂。ICON 7试验^[7]以及GOG 218试验^[8]评估了贝伐珠单抗用于卵巢癌一线化疗并在化疗后维持的疗效,结果显示贝伐珠单抗能够提高患者的PFS,两项

[基金项目] 广西医学高层次骨干人才“139”计划培养计划(No.G201902006);广西壮族自治区临床重点专科建设项目(妇科)经费资助(桂卫医发[2018]39号)。Project supported by the Guangxi Medical High-level Key Talents “139” Training Program (No. G201902006), and the Guangxi Zhuang Autonomous Region Key Clinical Specialist Construction Gynecology Project (No. 39 issued by Guangxi Health Committee in 2018)

[作者简介] 牛茜(1990-),女,硕士生,主要从事妇科肿瘤相关研究, E-mail: 350793310@qq.com

[通信作者] 阳志军(YANG Zhijun, corresponding author),博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事妇科肿瘤相关研究, E-mail: yzj7528@126.com

研究中患者的PFS分别延长了2.4(19.8 vs 17.4)和3.8(14.1 vs 10.3)个月。在AURELIA III期临床试验^[9]中,化疗联合贝伐珠单抗较单独化疗延长铂耐药复发卵巢癌的中位PFS(mPFS)为3.3(6.7 vs 3.4)个月。根据AURELIA的研究成果,美国FDA于2014年批准贝伐珠单抗联合化疗用于治疗铂类耐药复发性卵巢癌。对于铂类敏感的复发卵巢癌患者,OCEANS试验^[10]中也显示出,贝伐珠单抗联合卡铂、吉西他滨治疗首次铂敏感复发卵巢癌,可使患者mPFS延长4(12.4 vs 8.4)个月。另外,在GOG 213研究^[11]中,铂敏感复发上皮性卵巢癌在一线治疗时加用贝伐珠单抗并维持可延长mPFS 3.4(13.8 vs 10.4)个月,患者的中位OS(mOS)延长了4.9(42.2 vs 37.3)个月。根据GOG 213的结果,美国FDA于2016年批准贝伐珠单抗联合标准化疗用于治疗铂敏感复发卵巢癌。基于以上研究结果,从2018年开始美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)卵巢癌指南中推荐:如初始治疗使用过贝伐珠单抗且效果肯定,可继续使用贝伐珠单抗作为维持治疗;如初始治疗未使用过贝伐珠单抗,其维持治疗的疗效不确定,则贝伐珠单抗作为复发性卵巢癌的首选,铂敏感和铂耐药患者均能从中获益,多推荐用于不满意减瘤术或有腹水的晚期卵巢癌。

1.2 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶是受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)的主要亚家族,在细胞内信号转导和诱导血管生成方面起重要作用。

1.2.1 帕唑帕尼(pazopanib) 帕唑帕尼是第二代多靶点酪氨酸激酶抑制剂,主要作用靶点有VEGFR、PDGFR和c-Kit。III期临床试验AGO-OVAR 16^[12]评估了帕唑帕尼作为II-IV期一线化疗后无进展卵巢癌维持治疗的疗效,最终发现PFS延长了5.6(17.9 vs 12.3)个月,OS无明显获益。2018年NCCN指南中推荐:对于初治中未用过贝伐珠单抗的II-IV期患者,在一线化疗后得到完全缓解后使用帕唑帕尼维持治疗由2B类推荐改为3类推荐,2019、2020年NCCN指南中不再推荐。

1.2.2 西地尼布(cediranib) 西地尼布是一种口服小分子酪氨酸激酶抑制剂,作用靶点包括VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3和c-Kit。ICON 6试验^[13]用西地尼布联合铂类化疗延长首次铂敏感复发卵巢癌患者的mPFS 2.3(11.0 vs 8.7)个月。在一项II期研究^[14]中,30%的复发性卵巢癌获益于西地尼布治疗,mPFS为5.2个月。另一项II期临床研究^[15]比较了西地尼布在铂敏感和铂耐药复发卵巢癌中的疗效差异,两组患者的mPFS分别为7.2和3.7个月,mOS分别为27.7

和11.9个月。在铂敏感复发卵巢癌的联合治疗中,西地尼布联合奥拉帕尼治疗与单药奥拉帕尼相比,mPFS延长8.3(16.5 vs 8.2)个月,胚系乳腺癌易感基因(germline breast cancer susceptibility gene, gBRCA)野生型或未知状态患者的PFS(23.7 vs 5.7个月)和OS(37.8 vs 23.0个月)获益更明显^[16]。

1.2.3 索拉非尼(sorafenib) MAPK级联为细胞内的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶超家族,是细胞质与细胞核信号转导的主要介质。MAPK通路的异常调节参与肿瘤的发生、发展。c-Raf和b-Raf是作用于MAPK通路的两种激酶。索拉非尼是一种口服双芳基尿素,可以抑制c-Raf和b-Raf,也可抑制VEGFR和PDGFR。TRIAS试验^[17]中,索拉非尼联合拓扑替康并以索拉非尼维持能够改善二线以内铂耐药或铂难治性复发卵巢癌患者的mPFS(6.7 vs 4.4个月)及mOS(17.1 vs 10.1个月)。因此在2019年NCCN指南中推荐此方案治疗用于铂类耐药复发卵巢癌。

1.2.4 阿帕替尼(apatinib) 甲磺酸阿帕替尼是口服的多靶点抗血管生成药物,作用靶点有VEGFR-1、VEGFR-2、c-Src、c-Kit、PDGFR。在阿帕替尼治疗铂耐药复发卵巢癌的研究中,观察到患者的客观有效率(ORR)达41.4%,DCR达68.9%,mPFS为5.1个月,mOS为14.5个月^[18]。复发性卵巢癌患者使用阿帕替尼联合紫杉醇+卡铂与单纯紫杉醇+卡铂化疗相比,总有效率分别为92.85% vs 78.57%^[19]。除了联合铂类化疗,阿帕替尼联合多柔比星脂质体治疗复发性卵巢癌,DCR达100%,其中有87.5%患者PR, 12.5%患者SD^[20]。2018年柳叶刀杂志报道了我国中山大学癌症中心进行的阿帕替尼联合依托泊苷治疗铂耐药/铂难治卵巢癌的研究成果^[21]:阿帕替尼联合依托泊苷治疗铂耐药或铂难治卵巢癌,患者的ORR达54.3%,mPFS为8.1个月。

1.3 血管生成素抑制剂

曲巴那尼(trebananib)是一种肽-Fc融合蛋白,可与血管生成素1和血管生成素2结合,抑制血管生成素与酪氨酸蛋白激酶受体的相互作用。TRINOVA-1研究^[22]中,与安慰剂联合紫杉醇周疗相比,曲巴那尼联合紫杉醇周疗能改善复发性卵巢癌患者的mPFS 1.8(7.2 vs 5.4)个月。

1.4 整合素抑制剂

整联蛋白 $\alpha 4\beta 1$ 与其配体血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)-1相互作用,介导卵巢肿瘤在腹腔腔内转移^[23]。在动物实验中,将抗 $\alpha 4\beta 1$ 整合素或抗VCAM-1与卡铂联合治疗可显著降低卵巢癌肿瘤负荷^[24],有望成为新的卵巢癌靶向药物。

2 PARP抑制剂

PARP是一种在DNA修复和转录校准机制中起重要作用的核酶,其通过对碱基剪切、修复等途径介导DNA单链断裂修复。乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)1和2的蛋白质产物是修复双链DNA断裂的关键辅助因子, BRCA突变和同源重组基因缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)导致DNA双链剪切修复发生错配,这可以增加细胞的突变,从而导致肿瘤发生^[25]。BRCA突变引起细胞癌变,这些细胞更依赖于单链DNA修复, PARP对单链DNA修复过程至关重要, PARP抑制剂导致单链DNA断裂的累积, DNA复制叉的停滞和崩溃,形成双链DNA断裂、细胞死亡^[26]。因此PARP抑制剂可以阻止BRCA突变细胞的修复,诱导其DNA损伤,造成BRCA突变细胞合成致死^[27]。PARP抑制剂对等位基因BRCA 1或BRCA 2缺陷的细胞具有选择性,而对健康细胞的毒性作用很低,并使这些细胞保持正常的同源重组功能^[28]。

2.1 尼拉帕尼(niraparib)

尼拉帕尼是一种口服型的PARP抑制剂。NOVA研究^[29]评估了尼拉帕尼治疗既往2线及以上的铂类化疗CR或PR的铂敏感复发卵巢癌患者疗效。研究共纳入了553例患者, 2:1分配至尼拉帕尼和安慰剂组,分别每天一次服用尼拉帕尼300 mg或安慰剂,直至疾病进展,中位随访时间为16.9个月,观察到gBRCA突变卵巢癌患者mPFS延长15.5(21.0 vs 5.5)个月,非gBRCA突变的患者mPFS延长5.4(9.3 vs 3.9)个月,非gBRCA突变和HRD阳性的患者延长9.1(12.9 vs 3.8)个月,HRD阳性且体系乳腺癌易感基因(somatics breast cancer susceptibility, sBRCA)突变的患者mPFS延长9.9(20.9 vs 11.0)个月,HRD阴性患者延长3.1(6.9 vs 3.8)个月。尼拉帕尼成为首个获批治疗不局限BRCA突变状态的铂敏感复发卵巢癌的PARP抑制剂。在评估尼拉帕尼作为4线或更高线复发性卵巢癌的后线单药治疗效果的QUADRA^[30]研究中,共纳入了463例患者,中位随访时间为12.2个月,患者口服尼拉帕尼300 mg每天1次,直至出现疾病进展和不可耐受的毒性,患者的mPFS达5.5个月, mOS为17.2个月;其中BRCA突变患者的mOS达26个月、HRD阳性患者达19.0个月、HRD阴性患者达15.5个月。基于这项研究,美国FDA于2019年10月批准尼拉帕尼用于治疗HRD阳性卵巢癌3线治疗后的维持治疗。AVANOVA2试验^[31]对比尼拉帕尼联合贝伐珠单抗与单药尼拉帕尼治疗铂敏感复发卵巢癌患者效果,纳入了97例患者,1:1随机分配至联合用

药组和单药尼拉帕尼组,两组患者每天1次口服尼拉帕尼300 mg,联合用药组每3周一次加用贝伐珠单抗15 mg/kg,直至疾病进展。中位随访时间为16.9个月,尼拉帕尼联合贝伐珠单抗较单药尼拉帕尼延长患者mPFS 6.4(11.9 vs 5.5)个月。在亚组分析中,HRD阳性患者的mPFS延长5.8(11.9 vs 6.1)个月,HRD阴性患者的mPFS延长7.1(11.3 vs 4.2)个月, BRCA突变患者的mPFS延长5.4(14.4 vs 9.0)个月,非BRCA突变的患者mPFS延长7.1(11.3 vs 4.2)个月,无铂间隔为6~12及>12个月的患者mPFS分别延长了9.1(11.3 vs 2.2)个月和7(13.1 vs 6.1)个月。课题组认为,无论HRD状态、BRCA状态、无铂间隔多长,尼拉帕尼与贝伐珠单抗联合治疗铂敏感复发卵巢癌的效果均优于单药尼拉帕尼。2019年9月28日欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)会议上公布了PRIMA试验^[32]的研究成果,该研究评估了尼拉帕尼维持治疗一线含铂治疗有效的晚期卵巢癌患者的疗效。共733例患者2:1随机分配口服尼拉帕尼200 mg或300 mg每天1次(根据患者基线体重和血小板计数情况选择)或者安慰剂,中位随访时间达13.8个月,尼拉帕尼组患者的mPFS较安慰剂组延长了5.6(13.8 vs 8.2)个月,复发或死亡风险降低了38%。HRD阳性患者的mPFS延长了11.5(21.9 vs 10.4)个月,复发或死亡风险降低了57%。在HRD阳性且BRCA突变患者的mPFS延长了11.2(22.1 vs 10.9)个月,复发或死亡风险降低了60%,HRD阳性、BRCA野生型的患者mPFS延长了11.4(19.6 vs 8.2)个月,复发或死亡风险降低了50%。该研究首次展现出PARP抑制剂在治疗HRD阳性/阴性卵巢癌的优势, BRCA突变的患者获益最大,HRD阳性、BRCA野生型患者次之,并且在HRD阴性的患者中也观察到获益(复发或死亡风险降低了32%)。在2020年美国妇科肿瘤学会(The Society of Gynecologic Oncology, SGO)会议中,PRIMA研究者公布了次要研究终点的相关数据,包括下次治疗时间及第2次无进展生存时间。患者的首次后续治疗时间(time to first subsequent therapy, TFST)为18.6 vs 12.0个月,HRD阳性患者未达到13.7个月,HRD阴性患者11.6 vs 7.9个月;PFS 2数据不成熟,但观察到HRD阴性患者降低了疾病进展或死亡风险的44%。OVARIO评估^[33]了一线铂类化疗联合贝伐珠单抗产生反应后使用尼拉帕尼和贝伐珠单抗联合维持治疗的疗效治疗。共有105例患者入组,所有患者使用贝伐珠单抗15 mg/kg,每3周1次,持续15个月;尼拉帕尼200 mg或300 mg每天1次(根据患者基线体重和

血小板计数情况选择),持续3年或疾病进展及不可接受的毒性。在随访至6个月时,89.5%的患者PFS得到了延长,目前PFS和OS数据尚不成熟。

2.2 奥拉帕尼(olaparib)

奥拉帕尼是一种口服PARP抑制剂,作用靶点为PARP。在Study19试验^[34]中,共纳入了265例既往接受过2线以上化疗的铂类敏感复发浆液性卵巢癌患者,1:1随机接受奥拉帕尼400 mg每天2次或者安慰剂,奥拉帕尼组患者mPFS延长了3.6(8.4 vs 4.8)个月;BRCA突变(胚系和体系突变均含)的患者中,奥拉帕尼组的mPFS显著长于安慰剂组(11.2 vs 4.3)个月,野生型BRCA突变患者也有类似的发现,但组间差异较小(7.4 vs 5.5个月);两组患者mOS没有显著差异。随后,LEDERMANN等^[35]报道了奥拉帕尼Study19长达71个月的随访数据,奥拉帕尼组较安慰剂组mOS延长2(29.8 vs 27.8)个月,有BRCA突变的患者延长4.7(34.9 vs 30.2)个月,野生型BRCA患者mOS分别是24.5和26.6个月;两组患者的TFST分别是70.8和39.0个月,二次后续治疗或死亡时间分别为70.9和7.8个月。FRIEDLANDER等^[36]报道了随访到78个月时,11%的铂敏感复发患者使用奥拉帕尼超过了6年,约一半患者为BRCA突变患者。SOLO 2试验^[37]评估了奥拉帕尼治疗BRCA突变、至少接受过2线含铂化疗的铂敏感复发卵巢癌的效果,295名患者入组,2:1随机分配接受奥拉帕尼300 mg每天2次或安慰剂,结果显示奥拉帕尼可延长mPFS 13.6(19.1 vs 5.5)个月,奥拉帕尼组中位TFST延长20.8(27.9 vs 7.1)个月、二次进展时间分别为未达到和18.4个月、二次后续治疗时间为未达到和18.2个月。2020年亚洲妇科肿瘤学会(Asian Society of Gynecologic Oncology, ASGO)会议SOLO 2试验OS的口头报告:随访时间达65个月时,奥拉帕尼组的mOS达51.7个月,安慰剂组38.8个月,降低死亡风险26%;两组患者的5年生存率分别为42%和33%;有22%的患者使用奥拉帕尼时间超过5年,用药期间未出现疾病进展。SOLO 1研究^[38]评估了奥拉帕尼治疗一线含铂化疗达临床缓解的BRCA突变晚期卵巢癌患者疗效,该研究共纳入了391例患者,2:1随机分配接受奥拉帕尼300mg每天两次或者安慰剂,直至出现疾病进展。结果显示随访至41个月时,奥拉帕尼组和安慰剂组相比:奥拉帕尼降低患者疾病进展或死亡风险70%;3年内未出现疾病进展或发生死亡的几率分别是60%和27%,mPFS分别是尚未达到和13.8个月;可以观察到使用奥拉帕尼2年停药的患者仍有持续获益。2018年12月,美国FDA批准其用于BRCA突变的晚期卵巢癌的一线维持治疗。2019年

美国临床肿瘤学(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议补充了SOLO 1研究的多项亚组分析数据:初次手术患者奥拉帕尼组和安慰剂组的mPFS分别为未达到和15.3个月,间歇性手术患者的mPFS分别为33.6和9.8个月;手术未达到满意减瘤术的患者奥拉帕尼组和安慰剂组的mPFS分别为29.4和11.3个月,手术达满意程度患者的mPFS分别为未达到和15.3个月,BRCA 1突变患者的mPFS分别为41.1和13.8个月,BRCA 2突变患者的mPFS分别为未达到和13.8个月,认为无论患者为初次手术还是间歇性手术或减瘤术、是否BRCA 1或BRCA 2突变均有临床获益^[39];其中64例中国患者中位随访时间达30个月,奥拉帕尼组和对照组的mPFS为尚未达到和9.3个月,奥拉帕尼组进展或死亡的风险降低54%^[40]。2019年ASCO会议上还公布了SOLO 3和CLIO两项研究的结果:SOLO 3试验^[41]对既往接受过3线及以上化疗的gBRCA突变铂敏感复发卵巢癌患者进行奥拉帕尼治疗和单药化疗治疗的对比,共入组266例患者,2:1随机接受奥拉帕尼300 mg每天两次或单药化疗,直至疾病进展。奥拉帕尼可延长mPFS 4.7(13.2 vs 8.5)个月,奥拉帕尼组患者的ORR达72.2%,单药化疗组患者为51.4%。CLIO试验^[42]对比了奥拉帕尼与单药化疗治疗复发性卵巢癌的效果,研究共入组了100名铂耐药复发患者及60名铂敏感复发患者,两组患者均2:1随机分配服用奥拉帕尼300 mg每天2次或单药化疗。前期研究中,铂耐药复发患者在服用奥拉帕尼后ORR为18%,单药非铂化疗患者ORR为6%,其中gBRCA突变的ORR分别为36% vs 0%、BRCA野生型的ORR分别为13% vs 6%。2020年SGO会议中公布了CLIO铂敏感组的数据:60名入组的铂敏感患者均为gBRCA野生型。奥拉帕尼组患者的PFS为6.4个月,单药铂类化疗组患者的PFS为8.5个月,两组患者的OS分别为23.9及27.7个月,ORR分别为40% vs 60%,DCR分别为80% vs 85%,认为奥拉帕尼治疗gBRCA野生型铂敏感复发卵巢癌与铂类化疗的治疗效果无明显差异。而对于不同BRCA突变、初治一线化疗有效的晚期卵巢癌患者,PAOLA-1研究^[43]比较了奥拉帕尼联合贝伐珠单抗维持治疗与贝伐珠单抗单药一线维持治疗效果。研究中共纳入了806例患者,2:1随机分配接受奥拉帕尼300 mg每天2次或者安慰剂持续2年,两组患者均每3周一次使用贝伐珠单抗15 mg/kg持续15个月。研究显示:奥拉帕尼联合贝伐珠单抗组的mPFS为22.1个月,安慰剂联合贝伐珠单抗的mPFS为16.6个月,HRD阳性且肿瘤乳腺癌易感基因(tumor breast cancer susceptibility gene, tBRCA)

突变患者的 mPFS 分别为 37.2 vs 17.7 个月, HRD 阳性、非 tBRCA 患者的 mPFS 分别为 28.1 vs 16.6 个月, HRD 阴性患者的 mPFS 分别为 16.9 vs 16.0 个月。基于 PAOLA-1 研究结果, 2020 年 5 月, 美国 FDA 批准奥拉帕尼联合贝伐珠单抗作为 HRD 阳性初治含铂化疗达 CR 或 PR 患者的一线维持治疗方案之一。2019 年 *Oncology* 杂志报道了奥拉帕尼联合西地尼布治疗铂敏感复发卵巢癌的研究成果^[6], 该研究共纳入了 90 例患者, 1:1 随机分配至奥拉帕尼 200 mg 每天 2 次联合西地尼布 30 mg 每天 1 次或单药奥拉帕尼 400 mg 每天 2 次, 直至疾病出现进展。中位随访时间达 46 个月, 使用奥拉帕尼及西地尼布联合治疗较单药奥拉帕尼延长 PFS 8.3 (16.5 vs 8.2) 个月, 延长 OS 10.9 (44.2 vs 33.3) 个月; 在 BRCA 野生型人群中, 联合用药获益更明显, PFS 延长 18 (23.7 vs 5.7) 个月, OS 延长 14.8 月 (37.8 vs 23.0) 个月, gBRCA 突变患者两组的 PFS (16.4 vs 16.5 个月) 及 OS (44.2 vs 40.1 个月) 获益相当。

2.3 雷卡帕尼(rucaparib)

雷卡帕尼是一种口服小分子 PARP 1、PARP 2 和 PARP 3 抑制剂。ARIEL 2 研究^[44]中, 与无 BRCA 突变的铂敏感复发卵巢癌患者相比, 雷卡帕尼可延长 BRCA 突变患者的 mPFS 7.6 (12.8 vs 5.2) 个月。ARIEL 3 试验^[45]中, 对于既往接受过 2 线以上铂类敏感复发的卵巢癌患者, 雷卡帕尼组较安慰剂组 mPFS 延长 11.2 (16.6 vs 5.4) 个月, HRD 的患者延长 8.2 (13.6 vs 5.4) 个月, 治疗人群延长 5.4 (10.8 vs 5.4) 个月。此研究证实了雷卡帕尼对铂类敏感复发的卵巢癌患者, 特别是 HRD 患者单药维持治疗的疗效。

3 PD-1 及 PD-L1 抑制剂

免疫系统在卵巢癌的治疗及结局中至关重要。肿瘤细胞通过调节免疫激活细胞及免疫抑制细胞来抑制机体免疫系统的作用发生“免疫逃逸”。PD-1 与 PD-L1 是负性免疫调节分子, 与肿瘤发生、发展密切相关。PD-1 是免疫球蛋白超家族的成员, 其与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合后通过影响调节性 T 细胞(regulatory T, Treg) 的发育、功能, 减弱其活性, 进而下调免疫反应^[46]。目前, 阻断免疫检查点 PD-1 及其配体 PD-L1 和 PD-L2 是癌症免疫疗法中有前景的治疗方式。

3.1 帕姆单抗(pembrolizumab)

帕姆单抗是一种具有高亲和力的人源化单克隆抗体, 其作用于免疫检查点, 是一种 PD-1 抑制剂。KEYNOTE-028 研究^[47]中, 既往治疗失败或未接受标准治疗且表达 PD-L1 的晚期卵巢癌患者, mPFS、mOS 分别为 1.9、13.8 个月, 提示帕姆单抗在患有 PD-L1 表

达的晚期卵巢癌患者中有一定的抗肿瘤活性。在 12 种不同肿瘤类型的晚期错配修复缺陷癌症患者中使用帕姆单抗评估到 53% 的患者有客观反应, 21% 的患者 CR^[48]。FDA 推荐帕姆单抗用于高频率微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺失(mismatch repair-deficient, dMMR) 全身复发或晚期转移的实体肿瘤患者。TOPACIO 研究^[49]旨在通过联合尼拉帕尼和帕姆单抗改善铂耐药/抵抗卵巢癌患者的预后, 以期能为铂耐药患者提供更多的治疗选择。研究中共纳入了 62 名铂耐药卵巢癌患者, 所有患者每天 1 次口服尼拉帕尼 200 mg, 每 3 周 1 次静脉注射帕姆单抗 200 mg、q12 h, 尼拉帕尼联合帕姆单抗治疗铂耐药复发卵巢癌患者 DCR 达 65%、ORR 达 18%, tBRCA 突变患者 ORR 为 18%、tBRCA 野生型 ORR 为 19%, PD-L1 阳性与阴性患者的 ORR 为 21% vs 10%, HRD 阳性和阴性患者的 ORR 为 14% vs 19%。可以观察到 BRCA 状态和 HRD 状态的患者的反应率相似。

3.2 纳武单抗(nivolumab)

纳武单抗是一种针对 PD-1 受体的人源化 IgG4 单克隆抗体, HAMANISHI 等^[50]进行了一项评估纳武单抗对铂耐药复发卵巢癌患者疗效和安全性的研究, 所有患者的 mPFS 为 3.5 个月, mOS 为 20 个月, 其中低剂量组(1 mg/kg)和高剂量组(3 mg/kg)的 mPFS 分别为 3.5 和 3.0 个月, 认为高剂量比低剂量能给铂耐药复发卵巢癌患者带来更大获益; PD-L1 并非应答的可靠预测因子。

3.3 阿维鲁单抗(avelumab)

阿维鲁单抗是一种完全人源化单克隆抗 PD-L1 抗体。阿维鲁单抗对复发性或难治性 III、IV 期卵巢癌患者的治疗效果在 JAVELIN 临床试验^[51]中也得到了体现, mPFS 为 2.6 个月、mOS 11.2 个月; PD-L1 及 BRCA 亚组间无明显差异。因此, 阿维鲁单抗作为复发性、难治性卵巢癌的 4/5 线治疗能给患者带来获益, 但 PD-L1 和 BRCA 状态在效果评价中并不可靠。2020 年 SGO 会议报道了 JAVELIN Ovarian 100 研究^[52]的阶段性研究成果, 其旨在评估阿维鲁单抗联合化疗并维持治疗初治上皮性卵巢癌与在化疗后阿维鲁单抗维持和单纯化疗等 3 种治疗方案的效果, 3 组患者的 mPFS 分别为 18.1、16.8 个月和未达到, PD-L1、CD8 和 BRCA 亚组的分层分析无明显差异; 3 组患者的客观缓解率分别为 36.0%、30.4% 和 30.4%。总生存率数据不成熟。

4 结 语

靶向治疗现已不局限于仅与化疗药联合和/或化

疗后的维持治疗,两个或多个靶向药物联合治疗的研究正在进行,卵巢癌治疗正在进入“双靶、多靶”时代。靶向药物有可能替代化疗,实现“去化疗”。各项研究凸显了BRCA和HRD基因检测平台创建的重要性,了解卵巢癌患者BRCA突变类型及HRD状态可以帮助制定个体化治疗方案。2020年NCCN指南更新了卵巢癌一线维持治疗的推荐方案:具有BRCA 1/2突变的患者,初始治疗中如果使用贝伐珠单抗,维持治疗可以用奥拉帕尼联合贝伐珠单抗或者奥拉帕尼单药或者尼拉帕尼单药,而对于初始治疗时未使用贝伐珠单抗的患者推荐使用奥拉帕尼或者尼拉帕尼维持;无BRCA突变的患者,在初始治疗中如果使用贝伐珠单抗,推荐用奥拉帕尼联合贝伐珠单抗或单药贝伐珠单抗,初始治疗中未使用过贝伐珠单抗的患者推荐使用尼拉帕尼维持。对于BRCA突变的铂敏感复发性患者,多推荐在 ≥ 2 线化疗后使用尼拉帕尼、奥拉帕尼、雷卡帕尼维持。如何有效管理并减少靶向治疗的不良反应、提高患者生活质量应得到重视。多次化疗可致T细胞衰竭,推测免疫检查点抑制剂作为一线治疗也许能够带来更大获益。免疫检查点抑制剂与PARP、VEGF抑制剂联合的多项研究正在进行,期待能获得更可观的研究结果,免疫治疗效果也需要有效的预测因子来评估。期待完善的基因检测平台建立,能够更精准指导卵巢癌临床用药。后续能否不局限于病种,而是根据基因监测结果来使用靶向药物有待进一步研究。

[参考文献]

- FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941-1953. DOI:10.1002/ijc.31937.
- SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21590.
- TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. *Histopathology*, 2018, 68(4): 284-296. DOI: 10.1111/his.13654.
- HANAHAHAN D, WEINBERG R A. The hallmarks of cancer[J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70. DOI:10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
- CARMELIET P. Angiogenesis in life, disease and medicine[J]. *Nature*, 2005, 438(7070): 932-936. DOI:10.1038/nature04478.
- SCHMITT J, MATEI D. Targeting angiogenesis in ovarian cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(4): 272-283. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.06.004.
- 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
- BURGER R A, BRADY M F, BOOKMAN M A, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2473-2483. DOI:10.1056/NEJMoa1104390.
- PUJADE-LAURINE 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
- AGHAJANIAN C, BLANK S V, GOFF B A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2039-2045. DOI:10.1200/JCO.2012.42.0505.
- COLEMAN R L, BRADY M F, HERZOG T J, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 779-791. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30279-6.
- DU BOIS A, FLOQUET A, KIM J W, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(30): 3374-3382. DOI:10.1200/JCO.2014.55.7348.
- LEDERMANN J A, EMBLETON A C, RAJA F, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1066-1074. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01167-8.
- MATULONIS U A, BERLIN S, IVY P, et al. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5601-5606. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2777.
- HIRTE H, LHEUREUX S, FLEMING G F, et al. A phase 2 study of cediranib in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer: a trial of the Princess Margaret, Chicago and California Phase II Consortia[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(1): 55-61. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.009.
- LIU J F, BARRY W T, BIRRER M, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4): 551-557. DOI:10.1093/annonc/mdz018.
- CHEKEROV R, HILPERT F, MAHNER S, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1247-1258. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30372-3.
- MIAO M, DENG G, LUO S, et al. A phase II study of apatinib in patients with recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 286-290. DOI:10.1016/j.ygyno.2017.12.013.
- 邵瑞雪, 韩亮亮, 陈晓红, 等. 阿帕替尼联合TP方案治疗铂类化疗复发卵巢癌的临床疗效及安全性分析[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2019, 6(34): 124-125. DOI: 10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2019.34.107.

- [20] 赵攀攀, 邱海峰, 苑中甫, 等. 阿帕替尼与脂质体阿霉素联合治疗复发性卵巢癌的短期疗效和安全性[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(12): 921-923. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.12.032.
- [21] LAN C Y, WANG Y, XIONG Y, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AEROC): a phase 2, single-arm, prospective study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1239-1246. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30349-8.
- [22] FUJIWARA K, MONK B J, LHOMME C, et al. Health-related quality of life in women with recurrent ovarian cancer receiving paclitaxel plus trebananib or placebo (TRINOVA-1)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6): 1006-1013. DOI:10.1093/annonc/mdw147.
- [23] SLACK-DAVIS J K, ATKINS K A, HARRER C, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is a regulator of ovarian cancer peritoneal metastasis[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(4): 1469-1476. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2678.
- [24] SCALICI J M, HARRER C, ALLEN A, et al. Inhibition of alpha4beta1 integrin increases ovarian cancer response to carboplatin[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(2): 455-461. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.031.
- [25] MOYNAHAN M E, PIERCE A J, JASIN M. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks[J]. *Mol Cell*, 2001, 7(2): 263-272. DOI:10.1016/s1097-2765(01)00174-5.
- [26] HUBER A, BAI P, DE MURCIA J M, et al. PARP-1, PARP-2 and ATM in the DNA damage response: functional synergy in mouse development[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2004, 3(8/9): 1103-1108. DOI:10.1016/j.dnarep.2004.06.002.
- [27] TRUCCO C, OLIVER F J, DE MURCIA G, et al. DNA repair defect in poly(ADP-ribose) polymerase-deficient cell lines[J]. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(11): 2644-2649. DOI: 10.1093/nar/26.11.2644.
- [28] ASHWORTH A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly (ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(22): 3785-3790. DOI:10.1200/JCO.2008.16.0812.
- [29] MIRZA M R, MONK B J, HERRSTEDT J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2154-2164. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310.
- [30] MOORE K N, SECORD A A, GELLER M A, 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. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30029-4.
- [31] MIRZA M R, AVALL LUNDQVIST E, BIRNER M J, 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. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30515-7.
- [32] GONZALEZ-MARTIN 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962.
- [33] HARDESTYA M M, KRIVAKB T, WRIGHT G S, et al. Phase II OVARIO study of niraparib+bevacizumab therapy in advanced ovarian cancer following front-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab[EB/OL]. [2020-08-20]. https://www.sgo.org/news/?fwp_paged=3#content.
- [34] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 852-861. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
- [35] LEDERMANN J A, HARTER P, GOURLEY C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1579-1589. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X.
- [36] 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. DOI: 10.1038/s41416-018-0271-y.
- [37] PUJADE-LAURAIN E, LEDERMANN J A, 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. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
- [38] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.
- [39] FRIEDLANDER M, MOORE K N, COLOMBO N, et al. Efficacy of maintenance olaparib for newly diagnosed, advanced ovarian cancer patients (pts) by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III SOLO1 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_Suppl): 5551-5551. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5551.
- [40] WU L, ZHU J, YIN R, et al. Olaparib maintenance therapy in patients (pts) with a BRCA1 and/or BRCA2 mutation (BRCAm) and newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC): SOLO1 China cohort[J]. *Ann Oncol*, 2019, 37(15_Suppl): 5554. DOI: 10.1093/annonc/mdz426.006.
- [41] 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. DOI:10.1200/JCO.19.02745.
- [42] VANDERSTICHELE A, NIEUWENHUYSEN E, HAN S, et al. Randomized phase II CLIO study on olaparib monotherapy versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_Suppl): 5507. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5507.
- [43] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1911361.
- [44] SWISHER E M, LIN K K, OZA A M, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 75-87. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30559-9.

- [45] COLEMAN R L, OZA A M, LORUSSO D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1949-1961. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6.
- [46] FRANCISCO L M, SALINAS V H, BROWN K E, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(13): 3015-3029. DOI: 10.1084/jem.20090847.
- [47] VARGA A, PIHA-PAUL S, OTT P A, et al. Pembrolizumab in patients with programmed death ligand 1-positive advanced ovarian cancer: Analysis of KEYNOTE-028[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(2): 243-250. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.11.017.
- [48] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413. DOI:10.1126/science.aan6733.
- [49] KONSTANTINOPOULOS PA, WAGGONER S, VIDAL G A, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048.
- [50] HAMANISHI J, MANDAI M, IKEDA T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4015-4022. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3397.
- [51] DISIS M L, PATEL M R, PANT S, et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with recurrent or refractory ovarian cancer: A phase Ib trial reporting safety and clinical activity [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(3): 546-547. DOI: 10.1016/S0959-8049(16)31515-5.
- [52] A L J, COLOMBOC N, OZAD A M, et al. Avelumab in combination with and/or following chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer: Results from the phase 3 javelin ovarian 100 trial[EB/OL]. [2020-08-20]. https://www.sgo.org/news/?fwp_paged=3#content.

[收稿日期] 2020-04-08

[修回日期] 2020-11-11

[本文编辑] 韩丹

· 撤稿声明 ·

本刊于2020年第27卷第7期发表的“非吸烟女性肺癌潜在相关基因的生物信息学分析及功能预测”^[1]一文,所在页码为801-806,作者邢益桓、付斌、郑永先、刘玉仁、陈平雄、张杰,经读者提示、专家及作者复核发现,该文研究数据的采集及分析方法有误,导致研究结果、结论不具备科学参考价值,特将本稿件撤稿,同时提请中国知网撤稿。

《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部

2020年12月23日

[1] 邢益桓, 付斌, 郑永先, 等. 非吸烟女性肺癌潜在相关基因的生物信息学分析及功能预测[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(7): 801-806. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2020.07.013.