

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.017

奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗对复发性铂类敏感 卵巢癌患者生存预后的影响

刘娟弟¹,何菊仙¹,春 芽^{2△}

1. 西北妇女儿童医院妇三科,陕西西安 710061;2. 陕西省宝鸡市中医医院妇科,陕西宝鸡 721000

摘 要:目的 探讨奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗对复发性铂类敏感卵巢癌患者生存预后及血清人附睾蛋白(HE4)、糖类抗原 125(CA125)和循环肿瘤细胞(CTC)水平的影响。方法 选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月西北妇女儿童医院收治的 76 例复发性铂类敏感卵巢癌患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 38 例,对照组行卡铂/多柔比星脂质体化疗治疗,观察组在对照组的基础上行奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗,比较两组患者近期疗效、血清肿瘤标志物水平、不良反应及生存预后。结果 观察组患者客观缓解率(ORR)、疾病控制率分别为 52.63%、84.21%,均高于对照组的 28.95%、55.26%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组和对照组患者治疗前 HE4、CA125 及 CTC 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组和对照组患者治疗后 HE4、CA125 及 CTC 水平均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组和对照组患者Ⅲ+Ⅳ级不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组和对照组患者Ⅰ+Ⅱ级不良反应中,肾脏毒性、血液损伤发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者胃肠反应及骨髓抑制发生率均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访截至 2022 年 1 月,观察组患者无进展生存期(PFS)2.0~16.0 个月,中位 PFS 8.1 个月,总生存期(OS) 2.0~18.0 个月,中位 OS 10.3 个月;对照组患者 PFS 2.0~10.0 个月,中位 PFS 5.3 个月,OS 2.0~12.0 个月,中位 OS 7.0 个月。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,观察组患者 PFS、OS 均高于对照组,差异均有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=9.265$, $P<0.05$; Log-Rank $\chi^2=9.926$, $P<0.05$)。结论 复发性铂类敏感卵巢癌患者应用奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗可获得确切的近期疗效,肿瘤标志物水平降低,且不良反应较少,远期生存预后较好。

关键词:卵巢癌; 铂类敏感; 复发; 奥拉帕尼; 贝伐珠单抗; 人附睾蛋白; 糖类抗原 125; 循环肿瘤细胞

中图法分类号:R737.31

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)02-0215-05

Effect of olaparib combined with bevacizumab on survival and prognosis of patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer

LIU Juandi¹, HE Juxian¹, CHUN Ya^{2△}

1. Third Department of Gynaecology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Baoji, Shaanxi 710061, China; 2. Department of Gynaecology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Baoji, Shaanxi 721000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of olaparib combined with bevacizumab therapy on the survival prognosis and serum levels of human epididymal protein (HE4), carbohydrate antigen 125 (CA125) and circulating tumor cells (CTC) in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. **Methods** A total of 76 patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer who were treated in Northwest Women's and Children's Hospital from June 2019 to June 2020 were enrolled and divided into control group and observation group according to random number table method. The control group received carboplatin/doxorubine. The observation group received olaparib combined with bevacizumab on the basis of the control group, and the short-term efficacy, serum tumor marker levels, toxic and side effects and survival prognosis were compared between the two groups. **Results** The objective remission rate (ORR) rate and disease control rate rate of the observation group were 52.63% and 84.21%, respectively, which were higher than 28.95% and 55.26% of the control group ($P<0.05$). There was no statistical significant difference in the levels of HE4, CA125 and CTC be-

tween the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of HE4, CA125 and CTC in the two groups were decreased, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). There was no statistical significance among grade I + II side effects ($P>0.05$), as well as III + IV side effects. Except for kidney toxicity and blood damage, the incidences of gastrointestinal reactions and bone marrow suppression in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Until January 2022, the PFS of the observation group was 2.0–16.0 months (median PFS was 8.1 months), the OS was 2.0–18.0 months (median OS was 10.3 months), and the PFS of the control group was 2.0–10.0 months (median PFS was 5.3 months), and the OS was 2.0–12.0 months (median OS was 7.0 months), the Kaplan-Meier survival curve showed that the PFS and OS of the observation group were higher than those of the control group (Log-Rank $\chi^2=9.265, P<0.05$; Log-Rank $\chi^2=9.926, P<0.05$). **Conclusion** Olaparib combined with bevacizumab in the treatment of patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer can achieve definite short-term curative effect, the level of tumor markers is reduced, and the adverse reactions are less, and the long-term survival prognosis is better.

Key words: ovarian cancer; platinum sensitivity; recurrence; olaparib; bevacizumab; human epidermal protein; carbohydrate antigen 125; circulating tumor cells

卵巢癌发病率及病死率分别列全球女性恶性肿瘤第 7、8 位^[1]。相关研究表明,2020 年美国卵巢癌患者新增 21 750 例,死亡病例达 13 940 例^[2]。卵巢癌早期无典型症状,解剖位置较深,缺乏有效筛查手段,患者首诊多已至中晚期,行肿瘤细胞减灭术辅助铂类药物化疗为主流治疗方案,在一定程度上可缓解临床症状,但 3 年内复发率达 70% 左右,多表现为对铂类药物敏感或耐药^[3]。为降低复发率,现今研究侧重于分子基因组学基础下的靶向治疗策略,近年研制的贝伐珠单抗(抗血管生成药物)及奥拉帕尼[聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂]分别通过了贝伐珠单抗卵巢癌(AURELIA)随机 III 期试验、NCT00753545 随机 II 期试验^[4-5],并获美国食品药品监督管理局批准用于治疗复发性晚期卵巢癌^[6],使卵巢癌治疗模式有了新转变,并且由《卵巢癌靶向治疗的规范化》^[7]指南意见为靶向治疗规范化提供了重要循证依据。基于目前临床试验以单独靶向治疗为主,疗效稍有不足,采用双靶向乃至多靶向药物治疗为现今研究的热点,但相关研究较少,疗效及安全性尚有待进一步验证。本研究旨在探讨奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗对复发性铂类敏感卵巢癌患者疗效及生存预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月西北妇女儿童医院收治的 76 例复发性铂类敏感卵巢癌患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 38 例。对照组年龄 32~78 岁,平均(52.45±8.15)岁;病理类型:浆液型 18 例,黏液型 12 例,透明型 7 例,混合型 1 例;复发时间 6 个月至 2 年,平均(10.25±3.12)个月;复发部位:盆腔 19 例,腹腔

8 例,腹盆腔 11 例。观察组年龄 31~76 岁,平均(51.79±7.98)岁;病理类型:浆液型 19 例,黏液型 13 例,透明型 6 例,混合型 0 例;复发时间 6 个月至 2 年,平均(10.64±3.03)个月;复发部位:盆腔 21 例,腹腔 7 例,腹盆腔 10 例。两组患者年龄、病理类型、复发时间、复发部位等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究通过西北妇女儿童医院伦理委员会审查批准。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《卵巢癌诊疗规范(2018 年版)》^[8]的相关标准;(2)经铂类化疗治疗完全缓解(CR)后≥6 个月复发,为复发性铂类敏感类型;(3)年龄 30~80 岁,卡式功能状态量表评分≥70 分,预测生存期≥6 个月。

1.2.2 排除标准 (1)伴其他恶性肿瘤;(2)存在靶向药物过敏史;(3)肝肾功能重度异常;(4)妊娠期女性;(5)精神及认知功能障碍;(6)临床资料不全。

1.3 方法 对照组行卡铂/多柔比星脂质体化疗治疗,即入院后第 1 天行 30 mg/m² 多柔比星脂质体(批准文号:H20130186,厂商:Actavis Italy S. p. A)及 50 mg/m² 卡铂(国药准字:H20059009,厂商:山东鲁抗辰欣药业有限公司)静脉滴注,每 3 周一次。观察组在对照组的基础上行奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗,先使用 7.5~15.0 mg/kg 贝伐珠单抗(国药准字:S20190040,厂商:齐鲁制药有限公司)静脉滴注,每 3 周一次,再行 200 mg 奥拉帕尼(批准文号:H20180049,厂商:AstraZeneca)口服,每 3 周一次,共治疗 6 个周期。两组患者治疗前后均行对症治疗预防不良反应,诸如胃黏膜保护、水电解质平衡维持、保

肝、抗过敏等。按时复查,采用 CT 或 MRI 等影像学检查评估病灶情况。

1.4 疗效标准 参照 2009 年实体瘤疗效评价标准^[9]分为 CR(病灶完全消失 4 周及以上)、部分缓解(PR,病灶体积较基线缩小>50%,时间≥4 周)、疾病稳定(SD,病灶体积较基线缩小 25%~50%,时间≥4 周)及疾病进展(PD,不符合以上标准)。计算客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR)。ORR=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%;DCR=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100%。

1.5 观察指标 观察两组患者血清肿瘤标志物水平、不良反应及生存预后。(1)血清肿瘤标志物:包括血清人附睾蛋白(HE4)、糖类抗原 125(CA125)和循环肿瘤细胞(CTC),HE4、CA125 水平采用酶联免疫吸附试验检测,CTC 水平采用免疫磁珠及免疫荧光法检测;(2)不良反应:包括胃肠反应、肾脏毒性、血液损伤、骨髓抑制等,并参考美国国立癌症研究通用毒性标准^[10]进行分度;(3)生存预后:随访截至 2022 年 1 月,记录无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。

1.6 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比

较采用 χ^2 检验,例数很少时采用 Fisher 确切概率法,无 χ^2 值;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,行 Log-Rank χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者近期临床疗效比较 观察组患者 ORR、DCR 分别为 52.63%、84.21%,均高于对照组的 28.95%、55.26%,差异均有统计学意义($\chi^2=0.400$ 、 7.544 , $P=0.026$ 、 0.006),见表 1。

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 两组患者治疗前 HE4、CA125 及 CTC 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后 HE4、CA125 及 CTC 水平均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者不良反应比较 两组患者Ⅲ+Ⅳ级不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组和对照组患者Ⅰ+Ⅱ级不良反应中,肾脏毒性、血液损伤发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者胃肠反应及骨髓抑制发生率均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者近期临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	38	1(2.63)	10(26.31)	10(26.32)	16(42.11)	11(28.95)	21(55.26)
观察组	38	2(5.26)	18(47.37)	12(31.58)	6(15.79)	20(52.63)	32(84.21)

表 2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)		CA125(U/L)		CTC(个/5 mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	345.62±70.52	176.28±40.18*	116.74±20.12	53.47±10.56*	6.86±1.45	3.34±0.35*
观察组	38	329.15±67.25	115.46±24.73*	112.32±17.04	31.86±8.52*	7.01±1.38	2.23±0.25*
<i>t</i>		1.042	7.946	1.033	9.818	0.462	15.908
<i>P</i>		0.301	<0.001	0.305	<0.001	0.645	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组患者不良反应比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	胃肠反应		肾脏毒性		血液损伤		骨髓抑制	
		Ⅰ+Ⅱ级	Ⅲ+Ⅳ级	Ⅰ+Ⅱ级	Ⅲ+Ⅳ级	Ⅰ+Ⅱ级	Ⅲ+Ⅳ级	Ⅰ+Ⅱ级	Ⅲ+Ⅳ级
对照组	38	21(55.26)	3(7.89)	7(18.42)	0(0.00)	5(13.16)	0(0.00)	15(39.47)	1(2.63)
观察组	38	12(31.58)	0(0.00)	2(5.26)	0(0.00)	1(2.63)	0(0.00)	6(15.79)	0(0.00)
χ^2		4.338	—	2.017	0.000	1.629	0.000	5.330	—
<i>P</i>		0.037	0.240	0.156	1.000	0.202	1.000	0.021	1.000

注:—表示无数据。

2.4 两组患者随访生存预后比较 随访截至 2022 年 1 月,观察组患者 PFS 2.0~16.0 个月,中位 PFS

8.1 个月,OS 2.0~18.0 个月,中位 OS 10.3 个月;对照组患者 PFS 2.0~10.0 个月,中位 PFS 5.3 个月,OS 2.0~12.0 个月,中位 OS 7.0 个月。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,观察组患者 PFS、OS 均高于对照组,差异均有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 9.265, P < 0.05$; Log-Rank $\chi^2 = 9.926, P < 0.05$)。见图 1、图 2。

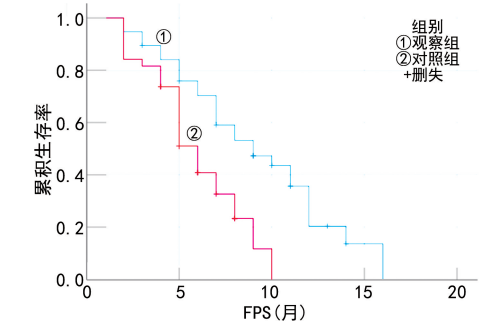


图 1 两组患者 PFS 生存曲线

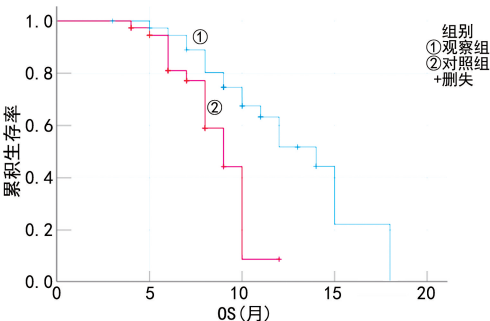


图 2 两组患者 OS 生存曲线

3 讨 论

卵巢癌患者应用手术辅助铂类药物标准化方案治疗后,多数患者对化疗药物耐药导致疾病复发,而耐药机制与血管内皮生长因子(VEGF)信号通路、碱基切除修复信号通路等密切相关。故精准靶向上述耐药通路行个体化治疗可使广大卵巢癌患者获益。作为抗血管生成药物的贝伐珠单抗,不仅可与机体 VEGF 受体(VEGFR)竞争性结合抑制肿瘤生长,促进畸形血管重塑,还可提高肿瘤细胞对药物的摄取能力,进而增强疗效。基于 AURELIA 随机Ⅲ期试验之后,韩国妇科肿瘤学组在 REBECA 试验中证实了单独采用贝伐珠单抗治疗复发性卵巢癌患者的疗效及安全性^[11]。但 HUANG 等^[12]荟萃 34 项研究显示,贝伐珠单抗联合铂类化疗药物虽在一定程度上改善了复发性铂类敏感卵巢癌患者的 FPS 及 OS,但较单独化疗相关不良事件有所增加。而 PARP 抑制剂可与 PARP 的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸结合造成构象异构,以维持 DNA-PARP 可逆解离稳定性,因为形成的 DNA-PARP 复合物在机体长期存在,有助于阻断肿瘤细胞损伤修复进程^[13]。奥拉帕尼单药治疗乳腺癌

1 号/2 号基因(BRCA1/2)突变晚期卵巢癌患者表现出明显抗肿瘤活性(ORR 34%,缓解持续时间 7.9 个月)。一项 SOLO Ⅲ期研究显示,奥拉帕尼单独治疗复发性铂类敏感卵巢癌患者,ORR 高于化疗组(72.2% vs. 52.4%),且不提高不良反应^[14]。CSIZ-MAR 等^[15]研究指出,PARP 抑制剂可与贝伐珠单抗发挥协同作用增强治疗效果。综上所述,目前单一靶向治疗效果有限,且 PARP 抑制剂可增强贝伐珠单抗的疗效,故将奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗复发性铂类敏感卵巢癌具有可行性,但疗效及安全性有待进一步证实。

本研究参考 2009 年实体瘤疗效评价标准^[9]并检测复发性铂类敏感卵巢癌患者治疗前后血清肿瘤标志物水平进行综合疗效评估。作为一类酸性抑制性蛋白质的 HE4,主要来源于生殖道上皮,通常情况下在正常卵巢细胞中无表达,在卵巢癌患者中呈高表达;CA125 为临床预测卵巢癌发生的特异性肿瘤标志物,在健康人群中水平较低,在卵巢癌患者中水平明显上升;CTC 是肿瘤细胞转移、脱落进入机体血液循环系统后于血清中的残留,其水平高低可较好地反映卵巢癌的发生和进展情况。本研究结果显示,观察组患者 ORR、DCR 均高于对照组,且治疗后血清 HE4、CA125、CTC 水平均更低。由此表明,与铂类药物化疗治疗比较,复发性铂类敏感卵巢癌患者采用奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗近期疗效更好。究其原因在于奥拉帕尼可与贝伐珠单抗发挥协同作用,具体机制如下:(1)贝伐珠单抗治疗可抑制 VEGFR-2 介导的血管生成,诱导肿瘤微环境缺氧,在缺氧条件下,蛋白质产生的 DNA 修复潜力降低,故可增强奥拉帕尼的敏感性;(2)贝伐珠单抗可抑制 VEGFR-3,使 BRCA 表达下调,进而对诱导细胞周期产生阻碍,并发挥化学增敏效果,故 VEGFR-3 抑制可使 BRCA 型卵巢癌患者从奥拉帕尼治疗中获益;(3)贝伐珠单抗联合奥拉帕尼还可对卵巢癌细胞侵袭及微血管内皮细胞形成产生抑制。本研究观察组患者 ORR 为 52.63%,原因可能与纳入的研究对象异质性、纳入和排除标准及治疗方案差异所致,与陈昭燕等^[16]研究相似。因卵巢癌患者应用贝伐珠单抗治疗胃肠反应、骨髓抑制及肾脏毒性等不良反应较为常见,多为Ⅰ+Ⅱ级,Ⅲ级较少,无Ⅳ级。而使用奥拉帕尼亦较易出现消化不良、腹痛等胃肠反应,贫血等血液损伤,以及骨髓抑制等不良反应。本研究结果显示,两组患者Ⅲ+Ⅳ级不良反应均较少,且Ⅰ+Ⅱ级不良反应中,观察组患者胃肠反应及骨髓抑制发生率均较对照组有所降低,提示奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗还可降低不良反应发生率。究其原因:为了保证疗效,卡铂/多柔比星脂质体化疗

使用剂量通常偏高,并且铂类药物长期使用可导致患者耐受性不佳,由此可加重骨髓抑制、肾脏毒性等不良反应。而贝伐珠单抗在对血管生长产生抑制发挥疗效的同时,可在一定程度上影响机体的凝血功能,由此造成胃肠反应及骨髓抑制。而贝伐珠单抗联合奥拉帕尼治疗后因作用机制不同可发挥协同效应,从而降低贝伐珠单抗的使用剂量,因此相关不良反应有所降低,这与 RAY-COQUARD 等^[17]研究发现奥拉帕尼联合贝伐珠单抗中高血压(>3 级)发生率低于贝伐珠单抗相类似。本研究结果显示,观察组患者中位 PFS、OS 均高于对照组,由此提示该联合治疗策略还有助于生存预后改善,这与权瑞泉等^[18]纳入 96 例复发性铂类敏感卵巢癌患者开展的研究证实,奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗的 PFS 为 8.3 个月,高于化疗治疗的 5.5 个月类似。

综上所述,复发性铂类敏感卵巢癌患者应用奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗可获确切的近期疗效,肿瘤标志物水平降低,且不良反应较少,远期生存预后较好。

参考文献

- [1] GAONA-LUVIANO P, MEDINA-GAONA L A, MAG AÑA-PÉREZ K. Epidemiology of ovarian cancer [J]. Chin Clin Oncol, 2020, 9(4): 47.
- [2] AKINYEMIJU T, DEVEAUX A, WILSON L, et al. Ovarian cancer epidemiology, healthcare access and disparities (ORCHiD): methodology for a population-based study of black, Hispanic and white patients with ovarian cancer[J]. BMJ Open, 2021, 11(10): e052808.
- [3] 周芳,张英丽,朱滔,等.晚期上皮性卵巢癌靶向治疗的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(1): 15-21.
- [4] PUJADE-LAURAIN 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.
- [5] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(15): 1382-1392.
- [6] KIM G, ISON G, MCKEE A E, et al. FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline brca-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(19): 4257-4261.
- [7] 王登凤,张国楠. 卵巢癌靶向治疗的规范化[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(6): 634-639.

- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卵巢癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(2): 87-96.
- [9] EISENHAUER E A, THEASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [10] VILLA A, VOLLEMANS M, DE MORAES A, et al. Concordance of the WHO, RTOG, and CTCAE v4.0 grading scales for the evaluation of oral mucositis associated with chemoradiation therapy for the treatment of oral and oropharyngeal cancers[J]. Support Care Cancer, 2021, 29(10): 6061-6068.
- [11] LEE J Y, PARK J Y, PARK S Y, et al. Real-world effectiveness of bevacizumab based on AURELIA in platinum-resistant recurrent ovarian cancer (REBECA): a Korean gynecologic oncology group study (KGOG 3041) [J]. Gynecol Oncol, 2019, 152(1): 61-67.
- [12] HUANG H, ZHENG Y, ZHU J, et al. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e89960.
- [13] POMMIER Y, O'CONNOR M J, DE BONO J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action [J]. Sci Transl Med, 2016, 8(362): 362ps17.
- [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] CSIZMAR C M, SALIBA A N, SWISHER E M, et al. PARP inhibitors and myeloid neoplasms: a double-edged sword [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(24): 6385.
- [16] 陈昭燕,田方圆,徐珽. 贝伐珠单抗联合标准化疗方案治疗复发性卵巢癌患者的成本-效果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(2): 189-193.
- [17] 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.
- [18] 权瑞泉,张丽,匡黎,等. 奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗复发性铂类敏感卵巢癌患者的疗效及对血清 HE4、CA125、CTC 水平的影响 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2020, 47(10): 606-610.