

上皮性卵巢癌规范化维持治疗专家共识

广东省药学会(2022年8月20日发布)

关键词:上皮性卵巢癌;维持治疗;抗血管生成药物;PARP抑制剂;药物不良反应

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1674-229X(2023)04-0241-07

Doi: 10.12048/j.issn.1674-229X.2023.04.001

Expert Consensus on Standardized Maintenance Therapy for Epithelial Ovarian Cancer

Guangdong Pharmaceutical Association

KEYWORDS: epithelial ovarian cancer; maintenance therapy; anti angiogenic drugs; PARP inhibitors; adverse drug reactions

卵巢癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一,发病率居女性生殖系统肿瘤第3位,病死率居首位。据2020年统计,中国每年新发病例约5.5万例,且逐年增加,死亡病例约3.8万例^[1]。由于缺乏有效的筛查手段,且早期患者症状隐匿,患者就诊时多为晚期,预后不佳,中国卵巢癌患者5年生存率仅约38.9%^[2]。在卵巢恶性肿瘤中,上皮性癌最为常见,约占80%~90%。手术联合化疗是卵巢癌的主要治疗方式,但随着抗血管生成药物、聚腺苷核糖聚合酶抑制剂(PARP抑制剂)的出现及多项维持治疗研究结果的公布与更新,证明这些药物的使用可以提高卵巢癌患者的生存期及生活质量,逐步改变了卵巢癌的临床治疗策略。

由于维持治疗时间较长,用药不仅要考虑疗效,也要注重患者的安全性、耐受性,药物之间的相互作用等,才能为卵巢癌患者带来整体获益。为贯彻落实《关于加强医疗机构药事管理 促进合理用药的意见》(国卫医发〔2020〕2号),本文结合国内外卵巢癌治疗指南,对上皮性卵巢癌的维持治疗药物最新进展、相互作用、代谢途径和不良反应等进行了归纳总结,为药师对该类药物进行处方和医嘱审核提供参考。

本共识采用表1推荐级别。

表1 本共识推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致;或基于高级别证据,专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧

1 卵巢癌常见病理类型及基因改变

上皮性卵巢癌的早期症状常不明显,约2/3的卵巢上皮性癌患者诊断时已是晚期,最常见的是高级别浆液性癌^[3]。约50%的上皮性卵巢癌存在同源重组修复缺陷(HRD),同源重组修复(HRR)通路相关的基因突变是导致HRD的主要原因,卵巢癌中常见的HRR突变有BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1等,其中BRCA1/2突变占14%~15%,在高级别浆液性卵巢癌中BRCA1/2突变更常见,约22.6%存在胚系BRCA1/2突变,6%~7%存在体细胞BRCA1/2突变,BRCA1的突变频率高于BRCA2^[4]。

2 上皮性卵巢癌的一线维持治疗

初始治疗原则是以手术为主,部分I期以及全部II~IV期上皮性卵巢癌患者术后需接受术后辅助治疗。目前上皮性卵巢癌术后辅助化疗是以铂类为

基础的化疗为主,以铂类联合紫杉醇为代表,虽然大部分上皮性卵巢癌患者对含铂化疗非常敏感,但是超过70%的患者会在大约3年内复发,缓解间期逐渐缩短,并且最终发展为铂耐药型卵巢癌,约60%的患者会在5年内死亡。

为延缓上皮性卵巢癌的复发,目前多项药物获

批用于上皮性卵巢癌的一线维持治疗。目前,各种临床证据及国内外指南显示,推荐用于上皮性卵巢癌一线维持治疗的药物主要包括PARP抑制剂及抗血管生成药物,化疗药物维持治疗已不被推荐使用。

具体的一线维持治疗方案可参考图1^[3]。

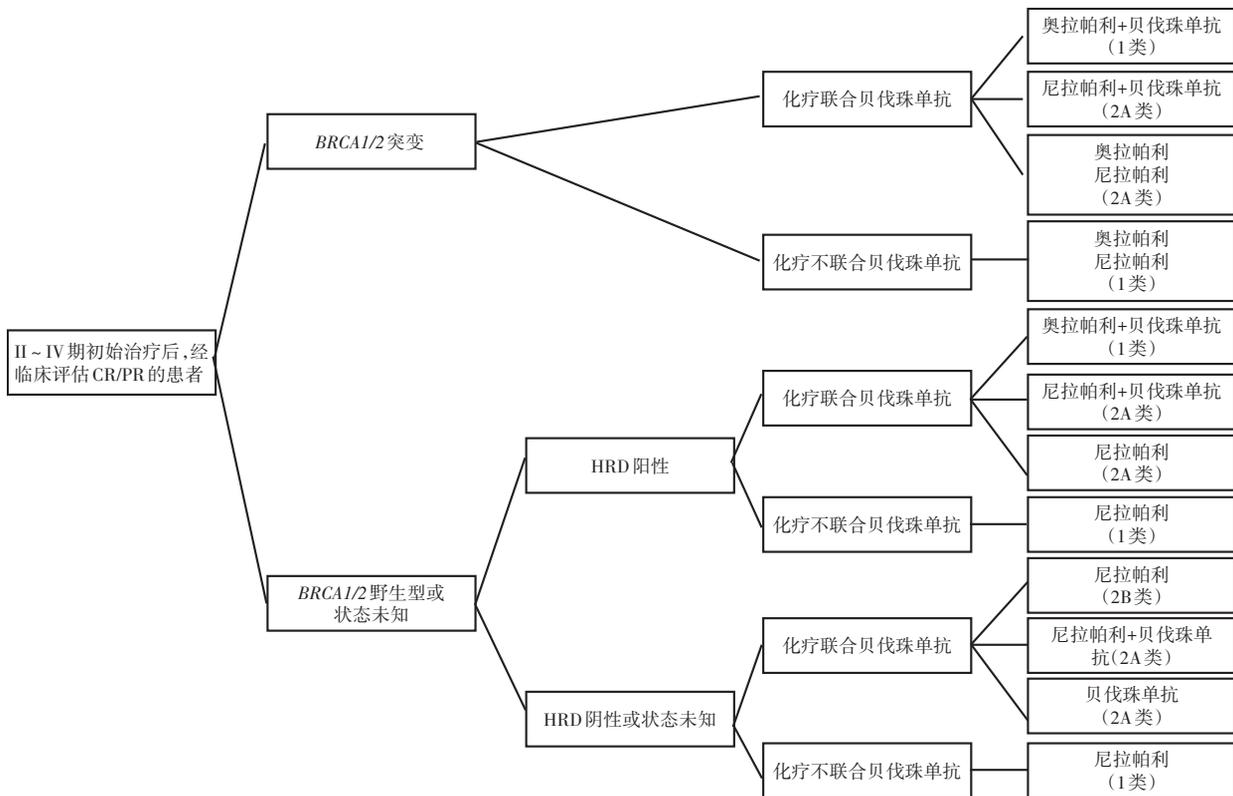


图1 一线维持治疗方案

2.1 抗血管生成药物

截至目前,国内仅贝伐珠单抗注射液在国家药品监督管理局(NMPA)获批用作上皮性卵巢癌的一线化疗联合贝伐珠单抗后的维持治疗,但其卵巢癌适应证并未进入医保。具体用法用量见表2。

GOG218^[5-6]和ICON7^[7-8]这2项随机对照临床试验研究的结果证实了贝伐珠单抗一线维持治疗的有效性和安全性。与单药化疗组相比,化疗联合贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持组患者疾病进展风险降低19%~28%(mPFS 14.1~19.0个月),中位PFS延长1.7~3.8个月,但总人群中位OS延长未显示统计学意义的差异,亚组分析仅复发高风险患者(大病灶,手术无法切净,腹水)有OS获益。

贝伐珠单抗常见的(发生率≥10%)3~5级不

良反应包括:发热性中性粒细胞减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症、外周感觉神经病变、高血压、腹泻、恶心、呕吐、腹痛、乏力、疲乏等^[9]。当出现表3中的不良反应时,需特别关注,并暂停或停止贝伐珠单抗的使用。

2.2 PARP抑制剂

截至目前,全球共有多款用于治疗卵巢癌的PARP抑制剂上市,分别是奥拉帕利、尼拉帕利、卢卡帕利、氟唑帕利、帕米帕利等,但目前中国获批上市的PARP抑制剂为尼拉帕利、奥拉帕利、氟唑帕利和帕米帕利。其中用于铂敏感复发性上皮性卵巢癌维持治疗的为尼拉帕利、奥拉帕利和氟唑帕利,获批上皮性卵巢癌一线维持治疗仅有尼拉帕利、奥拉帕利,见表4。

表 2 贝伐珠单抗用于卵巢癌一线维持治疗的用法用量

获批	适应证	用法用量
国家药品监督管理局	联合卡铂和紫杉醇,用于初次手术切除后的 III 期或 IV 期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的一线治疗	推荐剂量为 7.5 mg 或者 15 mg·kg ⁻¹ 每 3 周 1 次静脉注射,与卡铂和紫杉醇联用,最多治疗 6 个周期,之后为贝伐珠单抗 7.5 mg 或者 15 mg·kg ⁻¹ 每 3 周 1 次作为单药治疗,总共最多治疗 22 个周期或直至疾病进展,以先发生者为准。

表 3 贝伐珠单抗的严重不良反应

严重不良反应	发生率
1.胃肠道穿孔和瘘	卵巢癌患者中最高达 2%
2.非胃肠道瘘	很少报告(≥0.1%至<1%)
3.出血	在所有适应证的临床试验中,接受贝伐珠单抗治疗的患者 NCI-CTC 3~5 级出血事件的总发生率为 0.4%~6.9%
4.高血压	各级高血压的发生率为 42.1%,4 级高血压(高血压危象)的发生率为 1.0%
5.可逆性后部脑病综合征(PRES)	2 例确诊 PRES 患者,发生率为 0.8%
6.动脉血栓栓塞	临床试验中,动脉血栓栓塞的总发生率为 5.9%
7.静脉血栓栓塞	不同临床试验中,静脉血栓栓塞的总发生率为 2.8%~17.3%
8.伤口愈合	已报告严重伤口愈合并发症病例,其中某些为致死性结局
9.肾病综合征	4 级蛋白尿(肾病综合征)的发生率为 1.4%

表 4 国内已上市的 PARP 抑制剂卵巢癌维持治疗适应证

药物名称	用途	适应证	用法用量	医保
甲磺酸尼拉帕利胶囊	一线	化疗有应答的所有新诊断上皮性卵巢癌患者的维持治疗	在含铂化疗结束后的 12 周内开始,个体化初始剂量*,每日 1 次	医保乙类
	铂敏感复发	所有铂敏感复发上皮性卵巢癌患者的维持治疗	在含铂化疗结束后的 8 周内开始,个体化初始剂量*,每日 1 次	
奥拉帕利片	一线	化疗有应答的携带胚系或体细胞 BRCA 突变的(gBCRAm 或 sBRCAm)上皮性卵巢癌患者维持治疗	在含铂化疗结束后的 8 周内开始,推荐剂量为 300 mg,每日 2 次	医保乙类
	铂敏感复发	所有铂敏感复发上皮性卵巢癌患者的维持治疗		
氟唑帕利胶囊	铂敏感复发	所有铂敏感复发上皮性卵巢癌患者的维持治疗	在含铂化疗结束后的 4~8 周内开始,每次 150 mg,每日服用 2 次(早晚各 1 次)	医保乙类

注:* 对于体质量<77 kg 或者基线血小板计数<150 000·μL⁻¹的患者,推荐剂量为每天 1 次口服 200 mg;对于体质量≥77 kg 且基线血小板计数≥150 000·μL⁻¹的患者,推荐剂量为每天 1 次口服 300 mg,直至出现疾病进展或不可耐受的不良反应。

2.2.1 PARP 抑制剂的作用机制 PARP 是一种聚 ADP 核糖聚合酶[poly(ADP)-ribosepolymerase],参与的细胞过程包括染色体质量塑、调控细胞凋亡、细胞分裂,其家族由 17 个成员组成,PARP-1 和 PARP-2 是最为经典的 2 个亚型。PARP 能够识别 DNA 单链损伤(SSBs),并通过碱基切除修复途径进行 DNA 损伤的修复,是 DNA 单链损伤修复的关键因子。PARP 抑制剂对 PARP 的抑制作用包括 2 个方面:(1)在 PARP 活性位点与烟酰胺腺嘌呤二核

苷酸竞争,抑制多聚(ADP-核糖)聚合物形成;(2)结合到 PARP1 和/或 PARP2 的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸结合位点,使 DNA-PARP 复合物长期存在,抑制 DNA 后续修复过程。PARP 抑制剂通过抑制 DAN 单链损伤修复,进一步引起细胞内部大量 SSBs 不能及时修复而堆积,未被修复的 SSBs 会引发到达此处的复制叉的崩解并由此产生大量的 DNA 双链断裂(DSBs),当细胞同时存在同源重组修复缺陷(HRD)时,DNA 双链断裂无法修复或者依赖容易错

配的 NHEJ 途径修复,两者的“合成致死”效应,最终导致肿瘤细胞死亡^[10]。

2.2.2 奥拉帕利 全球临床对照试验 SOLO-1 研究中,中国队列纳入 64 例 BRCA 突变的患者,中位随访时间总计约 30.5 个月,与安慰剂相比奥拉帕利降低疾病进展风险 54%(奥拉帕利组 mPFS 未达到,安慰剂组 mPFS 为 9.3 个月;HR=0.46,95%CI:0.23~0.97)^[11]。

PAOLA-1 研究共纳入 806 例卵巢癌患者,中位随访时间为 22.9 个月,奥拉帕利联合贝伐珠单抗维持治疗的 12 个月、18 个月、24 个月 PFS 率分别为 78%、62%、46%;在全人群中,联合组(奥拉帕利联合贝伐珠单抗)对比安慰剂组(贝伐珠单抗单药)降低疾病进展的风险 41%(mPFS 分别为 22.1 个月和 16.6 个月,HR=0.59,95%CI:0.49~0.72);HRD 阳性患者,联合组 24 个月的 PFS 率为 66%,HRD 阴性患者中,对比贝伐珠单抗单药,在奥拉帕利联合组的维持治疗并不获益,24 个月的 PFS 率仅为 18%^[12]。

2.2.3 尼拉帕利 尼拉帕利因 PRIMA 研究首次在全球获批新诊断卵巢癌的一线维持治疗适应证,在中国人群的 PRIME 临床试验中,中位随访时间为 27.5 月,全 ITT 人群中尼拉帕利组较安慰剂组降低 55%的疾病进展风险(mPFS 24.8 个月 vs.8.3 个月;HR=0.45,95%CI:0.34~0.60)。在 *gBRCA* 人群中,尼拉帕利组的 mPFS 未达到,安慰剂组为 10.8 个月(HR=0.40;95%CI:0.23~0.68)。在非 *gBRCA* 突变且 HRD 患者中,尼拉帕利组的 mPFS 为 24.8 个月,

安慰剂组为 11.1 个月(HR=0.58;95%CI:0.36~0.93);在 HRD 阴性人群中,尼拉帕利组和安慰剂组的 mPFS 分别为 14.0 个月和 5.5 个月(HR=0.41;95%CI:0.25~0.65)^[13]。

OVARIO 研究共纳入 105 例卵巢癌患者,中位随访时间为 28.7 个月,结果显示尼拉帕利联合贝伐珠单抗维持治疗在全人群中 6 个月、12 个月、18 个月、24 个月的 PFS 率分别为 90%、75%、62% 和 53%,HRD 阳性患者中的 18 个月和 24 个月时 PFS 率分别为 76%、63%,HRD 阴性患者中 18 个月和 24 个月时 PFS 率分别为 47%、42%^[14],证明尼拉帕利联合贝伐珠单抗在 HRD 阴性患者中亦有较好的维持治疗效果。

3 铂敏感复发卵巢癌(PSROC)维持治疗

PSROC 的系统性治疗原则是首选以铂类为基础的联合化疗±贝伐珠单抗,再予以 PARP 抑制剂或贝伐珠单抗维持治疗。基于目前的研究证据,PARP 抑制剂对于 PSROC 维持治疗已经成为各大指南公认的标准治疗,无论既往在化疗阶段是否应用过贝伐珠单抗,PSROC 患者都可选择已获批适应证的 PARP 抑制剂进行维持治疗(表 4),贝伐珠单抗既往也曾通过 OCEANS 和 GOG213 研究证实对 PSROC 患者具有较短的 PFS 延长作用,但 OS 无改善,铂敏感复发维持治疗的地位在逐渐降低。

对于考虑接受维持治疗的铂敏感复发患者,具体的维持治疗选择推荐^[3]可参考图 2。

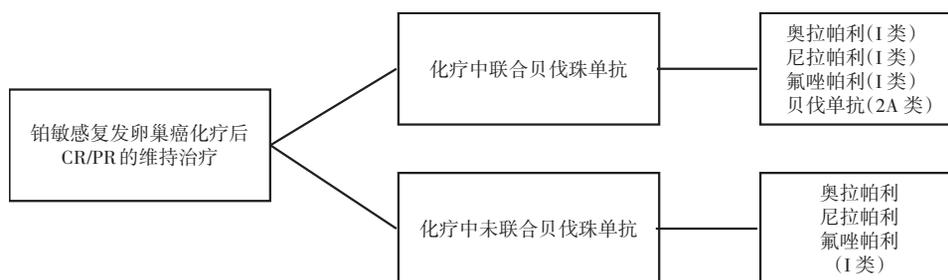


图 2 铂敏感复发维持治疗方案

3.1 奥拉帕利

在 1 项全球 III 期随机对照临床研究(SOLO-2)中,针对 *gBRCA* 突变人群,与安慰组相比,奥拉帕利维持治疗能够降低 70%的疾病进展风险,mPFS 19.1 个月 vs.5.5 个月;HR=0.3,95%CI:0.22~0.41^[15]。

另 1 项针对既往接受过二线及以上含铂化疗的 *non-gBRCA* 突变铂敏感复发患者采用奥拉帕利单药维持治疗的单臂、IIIb 期研究(OPINION)^[16],研究结果显示奥拉帕利单药维持治疗组患者中位 PFS 为 9.2 个月(95%CI:7.6~10.9)。亚组分析显示 *sBRCA*

突变组、HRD 阳性且 sBRCA 突变组、HRD 阳性 sBRCA 野生组和 HRD 阴性组患者的中位 PFS 分别为 16.4、11.1、9.7 和 7.3 个月。

3.2 尼拉帕利

NORA 研究是首个在中国铂敏感复发患者中采用尼拉帕利个体化起始剂量的 III 期研究^[17]。在总人群中,与对照组相比,尼拉帕利维持治疗可降低 68% 的疾病进展或死亡风险(mPFS 18.3 个月 vs. 5.4 个月;HR=0.32,95%CI:0.23~0.45)。对于 gBRCA 突变患者,尼拉帕利维持治疗可降低 78% 的疾病进展风险(mPFS 未达到 vs. 5.5 个月;HR=0.22,95%CI:0.12~0.39);对于 gBRCA 野生型患者,尼拉帕利维持治疗可降低 60% 的疾病进展风险(mPFS 11.1 个月 vs. 3.9 个月;HR=0.40,95%CI:0.26~0.61)。

3.3 氟唑帕利

在中国开展的 1 项 III 期随机对照 FZOCUS-2 研究证实了氟唑帕利在铂敏感复发性卵巢癌维持治疗中的有效性^[18]。针对全人群,氟唑帕利维持治疗可降低 75% 的疾病进展风险[12.9 个月(尚未成熟) vs. 5.5 个月;HR=0.25,95%CI:0.17~0.36]。亚组分析显示,gBRCA 和 non-gBRCA 患者中位 PFS 分别为 12.9、11.1 个月。

3.4 PARP 抑制剂再使用(PARPi after PARPi)

PARP 抑制剂再使用有两种,一种是 PARPi 单药再使用,一种是 PARPi 联合其他药物再使用。目前高级别的随机对照临床研究十分有限,仅有 1 项 OReO 研究发布结果,并且证实在前序 PARP 抑制剂维持有效的情况下后续再次维持依然有效。

IIIb 期临床试验 OReO/ENGOT Ov-38 纳入至少接受过一线 PARP 抑制剂维持治疗、对末次铂类化疗有效的铂敏感复发卵巢癌患者,且 BRCA1/2 基因突变患者接受一线 PARP 抑制剂治疗 ≥ 18 个月或接受二线 PARP 抑制剂治疗 ≥ 12 个月,非 BRCA1/2 基因突变患者接受一线 PARP 抑制剂治疗 ≥ 12 个月或接受二线 PARP 抑制剂治疗 ≥ 6 个月。与安慰剂相比,再次使用奥拉帕利维持治疗可改善 PFS,BRCAm 队列中 mPFS 分别为 4.3 个月、2.8 个月,HR=0.57(95%CI:0.37~0.87);非 BRCAm 队列中 mPFS 分别为 5.3 个月、2.8 个月,HR=0.43(95%CI:0.26~0.71)^[19]。

4 PARP 抑制剂的不良反应管理

PARP 抑制剂的毒性反应特征具有一定的共通

性,但不同药物具体的不良反应发生率、严重程度等存在各自特征,见附表 1~3。常见的血液学不良反应包括贫血、血小板减少、中性粒细胞减少等,非血液学不良反应包括胃肠道毒性、神经系统毒性、心血管毒性等。骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病的患者在使用过程中均需要特别注意,一旦发现立即停止使用。

不同的药物可以遵循类似的处理原则,针对 PARP 抑制剂引起的血液学与非血液学毒性的处理,详见《PARP 抑制剂不良反应管理的中国专家共识(2021 年版)》^[20]。大部分不良事件出现在服药前期(前 3 个月),之后毒性症状逐渐缓解。(1)血液学不良事件:定期监测血液学毒性,对于发生血液学毒性的患者要适当地暂停治疗或进行减量,必要时给予对症处理,同时监测其血液学指标。如果连续停药 28 d 或剂量已减至最低,血液学毒性仍未得到解决,需要考虑终止 PARP 抑制剂治疗,见附表 4。(2)非血液学不良事件:在用药前,应当给予充分的患者教育,告知可能发生的相关不良反应,必要时可请相应的专科会诊。

5 关注 PARP 抑制剂的药物-药物相互作用(DDI)

卵巢癌患者因所处的年龄阶段,大多在确诊之前都有一些慢性疾病,例如高血压、高血糖、病毒性肝炎等等,这些慢性病都需要长期服用药物,对于这些伴有慢性疾病的肿瘤患者用药时就需要格外注意药物-药物相互作用(DDI)^[21]。根据 ASCO 报道的数据,因 DDI 再次入院或门诊治疗的发生率约超 30%。药物代谢是影响药物相互作用很重要的一个方面,药物代谢方式主要包括:氧化、还原、结合等,其中以 P450 代谢酶最重要,P450 酶具有可诱导性和可抑制性,约 50% 常见临床药物的代谢与 P450 酶系统相关。临床医生在面临多种药物共同处方的情况下,首先要对原有的治疗方案进行药物的梳理和评估,梳理所应用药物的代谢途径(如高血压患者应用的氨氯地平、高血脂患者应用的辛伐他汀,都是通过 CYP3A4 代谢,抗焦虑药物很多经过 CYP2D6 进行代谢),再考虑抗肿瘤药物的代谢途径,如果发生冲突,应考虑有无临床证据证实这些药物是否真的有相互作用的发生,如果确实存在,在选取药物时可以更换为同等效果的其他药物。

不同 PARP 抑制剂的代谢途径不同,几种

PARP 抑制剂在吸收、分布、代谢、排泄等方面各有特点,药理学特性见表 5。在卵巢癌的维持治疗过程中,除尼拉帕利以外,其他大部分 PARP 抑制剂均经过 P450 酶系统途径代谢,其中 CYP3A 代谢途径和 CYP2D6 代谢途径是人体最常用的 P450 酶代谢途径,在与 CYP 抑制剂或者诱导剂联用时可能会影响药物疗效和安全性。尼拉帕利是通过羧酸酯酶途径进行代谢,羧酸酯酶途径是参与内源性酯类与外源性酯类的代谢,药物代谢明显少于 CYP 途径,与其他药物合用时相互作用的风险小,有效的保证了其有效性和安全性。

在使用 PARP 抑制剂之前,需要确保医疗保健

表 5 PARP 抑制剂的药理学特性

药物名称	T _{max} /h	表观分布容积/L	蛋白结合率	主要代谢酶	T _{1/2} /h	尿排泄/%	粪便排泄/%
尼拉帕利	3	1220±1114	83%	羧酸酯酶	36	47.5	38.8
奥拉帕利	1.5	158±136	82%	CYP3A4/5	14.9	44	42
氟唑帕利	2.5	34.6±14.5	74.3~81.6	CYP3A4	9.14	59.1	44.2

综上所述,维持治疗在卵巢癌全程管理的过程中扮演了非常重要的角色,已成为继手术、化疗之后的第 3 个标准治疗手段,进一步降低了疾病复发风险和延长了患者的无进展生存期,但是诸多 PARP 抑制剂又有所不同,需要根据相应证据及其药效学和药动学的特性予以选择,其规范化应用不仅是对疾病诊治流程的完善,对临床用药的精准研究,同时也是对患者的关心和重视,有助于提高患者生存质量。临床药师在外科系统相关肿瘤的规范化治疗中会展现出重要作用,对患者在进行规范化手术后开展的辅助化疗和靶向治疗进行合理用药的监控和优化建议,这将对卵巢癌患者有益的尝试,更多内容可扫二维码关注卵巢癌维持治疗医师药师联合指引数字化助手。



卵巢癌维持治疗医师药师联合指引

专业人员(如医生或药剂师)了解患者目前的基础疾病状态及正在服用的所有药物。如果维持治疗与其他慢性疾病管理存在可能的药物-药物相互作用,医生需要为患者更换另一种可选药物,或者需要密切监测患者的指标以确保其器官功能或者治疗效果处于可接受的范围内,必要时进行相应的剂量调整,不宜随意启动、停止或更改其用药方案。药物相互作用数据查询网站(www.drugs.com)可提供用药参考,PARP 抑制剂与部分常见药物、食物的相互作用见附表 5。

附表 1~5 见知网本共识页面。

《上皮性卵巢癌规范化维持治疗专家共识》起草专家组

执笔(按姓氏拼音排序):

李俊东(中山大学肿瘤防治中心 主任医师)、刘韬(中山大学肿瘤防治中心 主任药师)、万挺(中山大学肿瘤防治中心 副主任医师)

成员(按姓氏拼音排序):

何勉(中山大学附属第一医院 主任医师)、简晓顺(广州医科大学附属肿瘤医院 主任医师)、李从铸(汕头大学附属肿瘤医院 主任医师)、生秀杰(广州医科大学附属第三医院 主任医师)、孙力[中国医学科学院肿瘤医院(深圳) 主任医师]、张丙忠(中山大学孙逸仙纪念医院 主任医师)

秘书:

李晓燕(中山大学肿瘤防治中心 主管药师)

参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等.2020 全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-13.
- [2] Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003 - 2005: a population-based study [J]. Int J Cancer, 2015, 136: 1921-1930.
- [3] 中国临床肿瘤学会(CSCO).卵巢癌诊疗指南(2021 年版)[Z].
- [4] 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.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.
- [5] Burger R A, Brady M F, Bookman M A, et al. Incorporation of bevac-

- zumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26):2473-2483.
- [6] Tewari K S, Burger R A, 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] Perren T J, Swart A M, Pfisterer J, *et al.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26):2484-2496.
- [8] 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.
- [9] NMPA. 贝伐珠单抗注射液说明书[Z]. 2021-11-17.
- [10] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南[J]. *中国医学前沿杂志*, 2020, 12(5):29-37.
- [11] Wu L, Zhu J, Yin R, *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.
- [12] Coquard I R, 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.
- [13] Li N, Zhu J, Yin R, *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 [J]. Presented at: 2022 SGO Annual Meeting on Women's Cancer, 2022:18-21.
- [14] Hardesty M M, Krivak 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 [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(1):S17.
- [15] Liu J, Yin R, Wu L, *et al.* Olaparib maintenance monotherapy in Chinese patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: China cohort from the phase III SOLO2 trial [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022.
- [16] Poveda A, Lheureux S, Colombo N, *et al.* Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients without a germline BRCA1/BRCA2 mutation: OPINION primary analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(3):498-504.
- [17] Wu X H, Zhu J Q, Yin R T, *et al.* Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4):512-521.
- [18] Ning L M, Zhang Y, Wang J, *et al.* Fuzuloparib Maintenance Therapy in Patients With Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Carcinoma (FZOCUS-2): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022; JCO2101511.
- [19] Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, *et al.* LBA33 Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(5):1308-1309.
- [20] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. PARP 抑制剂不良反应管理的中国专家共识(2021年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(11):1119-1130.
- [21] 徐艳艳, 郭小红, 姚敏, 等. 奥拉帕利在肿瘤专科医院卵巢癌患者中的合理性和安全性研究 [J]. *实用药物与临床*, 2023, 26(1):21-25.