

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.008

贝伐珠单抗联合多柔比星脂质体治疗铂类耐药复发性卵巢上皮性癌患者的近期疗效和安全性评价

刘美琴, 芦东徽[△], 高世乐[△], 徐兴军, 张羽(中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院 肿瘤四科, 安徽 合肥 230031)

[摘要] **目的:** 探讨贝伐珠单抗联合多柔比星脂质体治疗铂类耐药复发性卵巢上皮性癌患者的近期疗效和不良反应, 并随访生存情况。**方法:** 选取中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院2018年1月至2019年12月收治的76例铂类耐药复发性卵巢上皮性癌患者, 采用数字随机分组法分为对照组38例、观察组38例, 对照组给予多柔比星脂质体单药化疗4个周期, 观察组给予贝伐珠单抗联合多柔比星脂质体化疗4个周期, 观察两组患者治疗后近期疗效和不良反应, 以及血清肿瘤标志物人附睾蛋白4 (human epididymis protein 4, HE4)、糖类抗原125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 变化, 并随访总生存期(OS)和无疾病进展生存期(PFS)。**结果:** 对照组患者客观有效率(ORR)为40.54%、疾病控制率(DCR)为67.57%, 观察组患者ORR为69.44%、DCR为88.89%, 观察组ORR和DCR显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗后观察组患者血清HE4和CA125分别为(142.67±46.81) pmol/L、(31.79±11.65) U/L, 显著低于对照组患者的(219.33±75.67) pmol/L、(57.05±17.85) U/L(均 $P < 0.05$)。两组患者的胃肠反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤、心脏毒性、过敏反应、血栓栓塞和出血等不良反应相比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 观察组患者高血压发生率显著高于对照组($P < 0.05$), 但可控、可耐受。观察组患者中位OS和中位PFS分别为17.2个月和10.9个月, 显著长于对照组患者的14.1个月和7.8个月(均 $P < 0.05$)。**结论:** 对于铂类耐药复发性卵巢上皮性癌患者, 贝伐珠单抗联合多柔比星脂质体近期疗效可靠、安全性好、不良反应可耐受, 值得临床推广。

[关键词] 贝伐珠单抗; 多柔比星脂质体; 铂类耐药; 复发性卵巢上皮性癌; 近期疗效; 安全性

[中图分类号] R737.31; R730.54; R730.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)08-0818-06

Evaluation of the short-term efficacy and safety of bevacizumab combined with doxorubicin liposomes in the treatment of patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian cancer

LIU Meiqin, LU Donghui[△], GAO Shile[△], XU Xingjun, ZHANG Yu (Fourth Department of Oncology, the 901 Hospital of the People's Liberation Army (PLA) Joint Logistic Support Force, Heifei 230031, Anhui, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the short-term efficacy and adverse reactions of bevacizumab combined with doxorubicin liposomes in the treatment of patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian cancer, as well as the survival of patients. **Methods:** A total of 76 patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian cancer who were admitted to the 901 Hospital of the People's Liberation Army (PLA) Joint Logistic Support Force from January 2018 to December 2019 were enrolled in this study. The patients were divided into a control group and an observation group with 38 cases in each by random number grouping method. The control group was given doxorubicin liposome single-agent chemotherapy for 4 cycles, while the observation group was given bevacizumab combined with doxorubicin liposome chemotherapy for 4 cycles. The short-term efficacy and adverse reactions of the two groups of patients after treatment were observed, and the changes in serum tumor markers HE4 (human epididymis protein 4) and CA125 (carbohydrate antigen 125) were detected. In addition, the patients were followed up for overall survival (OS) and disease progression-free survival (PFS). **Results:** The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) of the control group were significantly lower than those of the observation group (ORR: 40.54% vs 69.44%; DCR: 67.57% vs 88.89%; all $P < 0.05$). After treatment, the serum HE4 and CA125 levels of the observation group were (142.67±46.81) pmol/L and (31.79±11.65) U/L respectively, which were

[基金项目] (原)南京军区面上项目资助(No. 15MS049)。Project supported by the (Original) General Project of Nanjing Military Region (No. 15MS049)

[作者简介] 刘美琴(1979—), 女, 本科, 副主任医师, 主要从事晚期卵巢癌内科综合治疗研究, E-mail: 729470743@qq.com

[通信作者] 芦东徽(LU Donghui, corresponding author), 硕士, 副主任医师, 主要从事卵巢癌内科治疗研究, E-mail: 18909696223@yeah.net; 高世乐(GAO Shile, co-corresponding author), 硕士, 主要从事卵巢癌个体化治疗研究, E-mail: gslhf0551@163.com。△为共同通信作者

significantly lower than (219.33±75.67) pmol/L and (57.05±17.85) U/L of the control group (all $P<0.05$). There were no significant differences in adverse reactions such as gastrointestinal reactions, bone marrow suppression, liver and kidney damage, cardiotoxicity, allergic reactions, thromboembolism, and bleeding between the two groups (all $P>0.05$); the incidence of hypertension in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), but it was controllable and tolerable. The median OS and median PFS of the patients in observation group were 17.2 months and 10.9 months respectively, which were significantly longer than the 14.1 months and 7.8 months of the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** For patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian cancer, bevacizumab combined with doxorubicin liposomes has reliable short-term efficacy, good safety, and tolerable adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

[Key words] bevacizumab; doxorubicin liposome; platinum-resistant; recurrent epithelial ovarian cancer; short-term efficacy; safety

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(8): 818-823. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.008]

卵巢上皮性癌是妇科常见恶性肿瘤,70%的患者确诊时已为晚期^[1],5年生存率仅17%~28%^[2],病死率位居妇科肿瘤首位^[3]。有文献^[4-5]报道,卵巢上皮性癌患者经肿瘤细胞减灭术及术后含铂方案辅助化疗后,临床完全缓解(complete response, CR)率可达到50%~70%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为16~22个月,但耐药和复发比例为80%~85%,5年总生存率仅47%。晚期肿瘤复发、耐药成为影响患者生存和预后的重要因素,复发性卵巢上皮性癌分为铂类耐药型和铂类敏感型^[6-7],前者指经含铂方案化疗后达到CR,在计划化疗停止后6个月内复发;后者指经含铂方案化疗后达到CR,在计划化疗停止后6个月以后复发。既往临床治疗及大量病例研究显示,一线含铂方案化疗后复发性卵巢上皮性癌患者再次使用铂类药物治疗效果低于30%^[8],而复发性卵巢上皮性癌患者中约25%为耐药性复发^[9],因此对于铂类耐药复发性卵巢上皮性癌患者如何选择治疗方案、提高疗效,已成为临床研究热点。本研究选取76例铂类耐药复发性卵巢上皮性癌患者,使用贝伐珠单抗联合多柔比星脂质体方案治疗,观察其近期疗效及不良反应,旨在为临床诊疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院肿瘤四科2018年1月至2019年12月收治的76例铂类耐药复发性卵巢上皮性癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄18~75岁;(2)KPS评分≥70分;(3)预计生存期≥6个月;(4)均接受过肿瘤细胞减灭术以及术后含铂双药辅助化疗,化疗后CR;(5)经影像学及血清人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)检测或组织学、细胞学确诊为复发,在计划化疗停止后6个月内复发,多学科诊疗(multi disciplinary team, MDT)后无手术指征;(6)至少有一

处可测量病灶;(7)4周内未接受任何抗肿瘤治疗者;(8)治疗前签署知情同意书,并由本院医学伦理委员会批准。排除标准:(1)心脑肺肝肾等重要器官功能损伤者;(2)已行脾脏切除者;(3)孕妇和哺乳期妇女;(4)消化道溃疡病史及伤口未愈合者;(5)高血压危象者;(6)过敏体质者;(7)恶液质或精神异常不能配合治疗者;(8)合并第二原发肿瘤患者。76例患者平均年龄(58.2±6.9)岁,≤60岁36例,>60岁30例;病理学类型:浆液性腺癌23例、黏液性腺癌20例、透明细胞癌5例、子宫内膜样癌9例、乳头状腺癌9例、移行细胞癌6例以及混合型腺癌4例;复发病灶位置:盆腔31例、腹腔14例、腹盆腔22例、其他部位9例;血清肿瘤标志物:HE4平均值为(354.25±78.19) pmol/L、CA125平均值为(113.26±20.38)U/L;KPS评分平均分(75.12±12.36)分;无铂间歇期平均时间:(4.6±0.7)个月。采用数字随机分组法把患者分为对照组38例、观察组38例。两组患者在年龄、病理类型、复发部位、血清HE4、CA125、KPS评分和无铂间歇期等一般资料具有可比性(均 $P>0.05$,表1)。

1.2 治疗药物

贝伐珠单抗注射液(商品名:安维汀),其规格为100 mg/4 ml和400 mg/16 ml,批号为S20100023和S20100024,购自罗氏制药有限公司;盐酸多柔比星脂质体注射液(楷莱),规格为20 mg/10 ml,批号为H20110209,购自默沙东(中国)有限公司。

1.3 研究方法

所有患者化疗前1周内完善心电图、心脏超声、血常规、肝肾功能、电解质、肿瘤标志物HE4及CA125、腹盆腔增强计算机断层扫描(CT)或腹盆腔增强磁共振成像(MRI)等检查。对照组患者化疗前给予醋酸地塞米松片口服预防过敏,化疗方案为多柔比星脂质体20 mg/m² D₁,加入5%葡萄糖注射液250 ml,静脉滴注30 min以上。观察组患者在对照组基础上,化疗前1 h给予贝伐珠单抗,剂量7.5 mg/kg,加入0.9%生理盐水100 ml,第1次、第2次和第3次

静脉输液时间分别为90、60、30 min以上,以后每次不短于30 min;每21 d为一个化疗周期,化疗4个周期,化疗期间常规止吐、补液等对症治疗。每次化疗

结束后复查血常规、肝肾功能及电解质,化疗4个周期后复查影像学及标志物HE4、CA125,病情进展患者更改治疗方案或进入其他临床试验。

表1 两组患者一般临床资料比较(n)

Tab.1 Comparison of general clinical data between the two groups (n)

Project	N	Clinical pathology data		Statistics	P
		Control	Observation		
Total case	76	38	38		
Age(t/a)					
≤60	36	19	17	0.211	0.646
>60	40	19	21		
Pathological type					
Serous adenocarcinoma	23	12	11	2.132	0.907
Mucinous adenocarcinoma	20	9	11		
Clear cell carcinoma	5	2	3		
Endometrioid carcinoma	9	5	4		
Papillary adenocarcinoma	9	4	5		
Transitional cell carcinoma	6	4	2		
Mixed adenocarcinoma	4	2	2		
Recurrence site					
Pelvic cavity	31	15	16	0.611	0.894
Abdominal cavity	14	6	8		
Abdominal and pelvic cavity	22	12	10		
Other	9	5	4		
HE4 [$c_B/(pmol \cdot L^{-1})$]	76	357.15±81.67	351.06±76.23	6.985	0.068
CA125 [$z/(U \cdot L^{-1})$]	76	114.79±21.52	111.26±19.38	5.652	0.084
KPS(scores)	76	74.76±12.59	75.68±12.21	5.016	0.095
Platinum-free interval(t/month)	76	4.3±0.6	4.8±0.8	7.023	0.061

1.4 评价标准

1.4.1 安全性及耐受性 按照美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)和美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)-生物学医学信息和信息技术中心(Center for Biomedical Informatics and Information Technology, CBITT)通用不良事件术语标准(common terminology criteria adverse events, CTCAE)4.0版,对所有患者每个化疗周期后进行不良反应评价,该标准分为1~5级。1级(轻度):无症状或轻度症状,仅临床或诊断发现,无需治疗;2级(中度):最小的、局部的或非侵入性治疗指征,与年龄相当的工具性日常生活活动受限;3级(重度):重要医学意义但不会立即危及生命,住院治疗或延长住院时间,致残,自理性日常活动受限;4级(危及生命):需紧急治疗;5级:死亡。

1.4.2 疗效评价标准 所有患者化疗4个周期后复查影像学计算肿瘤体积大小,按实体瘤疗效评价标

准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)1.1版分为4级:(1)CR,病灶完全消失,至少维持4周;(2)部分缓解(partial response, PR),病灶体积缩小30%以上,至少维持4周;(3)疾病稳定(stable disease, SD),病灶体积缩小不到30%或进展在25%以下;(4)疾病进展(progressive disease, PD),病灶体积增大25%以上或出现新病灶。另外,客观有效率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)/总例数×100%;疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.4.3 随访 所有患者治疗结束后,由专人随访,并统计中位总生存期(overall survival, OS)和中位PFS。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行分析,定性资料用率(%)表示,用卡方检验;符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;用Kaplan-Meier法计算中位OS、中位PFS,绘制生存曲线图。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效评价比较

所有患者化疗4个周期,对照组出现4级骨髓抑制1例,观察组出现4级骨髓抑制1例、4级高血压1例,该3例退出研究,其余患者均完成治疗。按照

RECIST 1.1 评价疗效,37例对照组患者达CR、PR、SD、PD分别为1例、14例、10例、12例,ORR为40.54%,DCR为67.57%;36例观察组患者达CR、PR、SD、PD分别为2例、23例、7例、4例,ORR为69.44%,DCR为88.89%。观察组ORR和DCR均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$,表2)。

表2 两组患者治疗后疗效评价 [n(%)]

Tab.2 Evaluation of curative effect in two groups of patients after treatment [n(%)]

Group	N	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
Control	37	1	14	10	12	15(40.54)	25(67.57)
Observation	36	2	23	7	4	25(69.44)	32(88.89)
χ^2						6.154	4.126
P						0.013	0.042

2.2 两组患者治疗后血清肿瘤标志物水平比较

治疗后两组患者血清HE4和CA125均较治疗前下降,且观察组患者较对照组显著下降($P<0.05$,表3)。

2.3 两组患者治疗期间不良反应比较

按照CTCAE 4.0版评价,两组患者不良反应多集中在1~3级,给予止吐、抑酸、升高白细胞和血小板、保护肝肾功能、营养心肌、抗过敏、控制血压、抗凝和止血等对症处理后,临床症状减轻,未出现严重不良反应致死病例。两组患者在胃肠反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤、心脏毒性、过敏反应、血栓栓塞和出血不良反应的发生率间比较,差异不具有统计学

意义(均 $P>0.05$);观察组患者高血压发生率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$,表4)。

表3 两组患者治疗后血清HE4和CA125水平比较(n)

Tab.3 Comparison of serum HE4 and CA125 levels after treatment between the two groups (n)

Group	N	HE4 [$c_g/(pmol \cdot L^{-1})$]	CA125 [$z/(U \cdot L^{-1})$]
Control	37	219.33±75.67	57.05±17.85
Observation	36	142.67±46.81	31.79±11.65
t		3.251	2.762
P		0.023	0.035

表4 两组患者治疗期间不良反应总发生率比较[n(%)]

Tab.4 Comparison of the total incidence of adverse reactions between the two groups of patients during treatment [n(%)]

Adverse reaction	Observation group (N=36)	Control group (N=37)	t	P
Gastrointestinal reaction	25 (69.44)	23 (62.16)	0.430	0.512
Bone marrow suppression	18 (50.00)	16 (43.24)	0.335	0.563
Liver and kidney function damage	4 (11.11)	3 (8.11)	0.190	0.663
Cardiotoxicity	9 (25.00)	7 (18.92)	0.394	0.530
Allergic reaction	2 (5.56)	1 (2.70)	0.377	0.539
Hypertension	7 (19.44)	1 (2.70)	5.241	0.022
Thromboembolism	3 (8.33)	2 (5.41)	0.245	0.621
Bleeding	3 (8.33)	2 (5.41)	0.245	0.621

2.4 随访结果

所有患者治疗结束后定期复查并随访,无失访病例,随访截止时间2020年11月30日,随访3.2~30.0个月。4个周期后评价CR、PD、SD患者定期随访,评价为PD的患者更换治疗方案或进入其他临床试验。观察组患者中位OS为17.2个月,中位PFS为10.9个月,长于对照组患者的中位OS(14.1个月)和中位PFS(7.8个月)($\chi^2=7.658$, $P=0.015$; $\chi^2=9.135$, $P=0.007$),差异具有统计

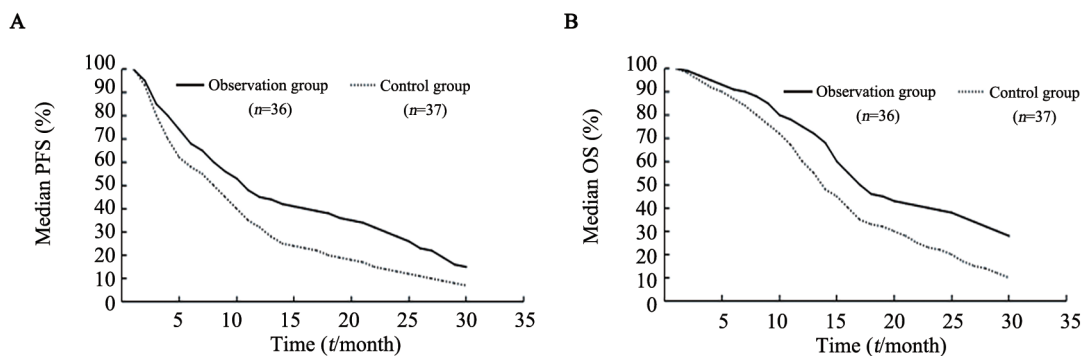
学意义,见图1。

3 讨论

近年来,卵巢上皮性癌发病率逐渐增高,其起病隐匿,确诊时70%患者已处于临床III期或IV期,初始治疗以肿瘤细胞减灭术为主及术后辅助化疗。部分患者经一线治疗达临床CR,但仍会出现复发或进展。有文献^[10]报道,无铂间歇期较长的复发患者,再次使

用含铂方案化疗,其疗效较高,间歇期6~12个月的患者含铂方案有效率仅为17%~29%,而6个月以内复发患者临床反应率更低。因此,对于铂类耐药复发性卵巢上皮性癌患者,如何提高疗效,为临床研究热点。2012年美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肿瘤临床治疗指南推荐可选择紫杉醇、吉西他滨、拓扑替康、多柔比星脂质体、多西他赛等方案联合化疗^[11],但单药

有效率低。且铂类药物化疗后进展的卵巢上皮性癌患者,多使用过含铂两药联合化疗,治疗期间多出现骨髓抑制、胃肠反应等不良反应;此外,复发后患者肿瘤负荷增加,体质较差,心理脆弱,难以耐受高强度的联合化疗方案。因此如何选择高效低毒治疗方案成为临床医师和患者共同关注的焦点,直接关系到患者的预后和生活质量。



A: Comparison of median PFS between the two groups; B Comparison of median OS between the two groups

图1 两组患者生存曲线比较

Fig.1 Comparison of survival curves between the two groups

本研究选择贝伐珠单抗联合多柔比星脂质体作为铂类耐药复发性卵巢上皮性癌患者的二线治疗方案。多柔比星脂质体是一种脂质体抗生素类抗肿瘤药物,是将多柔比星包埋在甲氧基聚乙二醇脂质体里的一种新的剂型,其可延长药物在血液循环中的时间,提高药物在肿瘤部位的浓度。与普通多柔比星比较,多柔比星脂质体靶向性强、疗效显著,且骨髓抑制、心脏毒性等不良反应减轻^[12],疗效可提高50%,毒性降低10%,可作为复发性卵巢癌的选择之一。贝伐珠单抗是一种重组人源化的单克隆抗血管内皮生长因子抗体,可中和血管内皮生长因子的生物活性,抑制肿瘤血管形成,增加化疗效果,减缓肿瘤生长、侵袭和转移。2004年2月26日获得FDA批准上市,是美国批准的第一个抑制肿瘤血管生成药物^[13]。2006年MONK等^[14]首次报道贝伐珠单抗单药治疗32例耐药性复发卵巢癌,治疗后腹水消失、腹腔内肿瘤达PR,同时CA125下降至原来的1/4。2014年12月18日欧盟已经批准贝伐珠单抗用于第一次复发的铂类敏感型和铂类耐药型卵巢上皮性癌^[15]。贝伐珠单抗联合多柔比星脂质体在复发性卵巢上皮性癌患者中的疗效如何,目前报道较少,值得期待。

本研究发现,化疗4个周期后,对照组和观察组ORR、DCR分别为40.54% vs 69.44%、67.57% vs 88.89%,观察组ORR、DCR均显著高于对照组(均 $P<0.05$)。贝伐珠单抗联合多柔比星脂质体临床疗效

优于多柔比星脂质体单药方案,可有效杀死癌细胞,进一步缩小瘤体,近期疗效显著。在肿瘤体积减小的同时,肿瘤负荷下降,血清肿瘤标志物HE4及CA125水平也随之降低(均 $P<0.05$)。通过随访发现,对照组和观察组中位OS、中位PFS分别为14.1 vs 17.2个月、7.8 vs 10.9个月,观察组中位OS、中位PFS均显著长于对照组(均 $P<0.05$)。本研究中位OS和中位PFS高于徐海波等^[6]报道的伊立替康联合奥沙利铂治疗铂类耐药复发卵巢上皮性癌的16.0和7.0个月,ORR和DCR较其提高30.4%和67.9%;也高于郜晓等^[7]报道的贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗铂类耐药复发卵巢上皮性癌的中位OS 16个月,说明贝伐珠单抗联合多柔比星脂质体在复发性铂类耐药卵巢上皮性癌患者中具有一定优势。观察组患者在对照组基础上联合贝伐珠单抗治疗,除增强疗效以外,常见不良反应为恶心、呕吐、纳差、白细胞及血小板减少,均为抗血管生成治疗药物的常见不良反应,经过对症处理后均可耐受,不影响化疗病程。

综上所述,贝伐珠单抗联合多柔比星脂质体使复发性卵巢上皮性癌患者近期疗效增强,且未增加严重不良反应,安全可靠,值得临床推广,但远期疗效如何,需积累更多病例进一步随访观察。

[参考文献]

[1] 蔡树模, 汤洁, 黄啸, 等. 铂类药物敏感复发卵巢癌患者的三步化

- 疗法附20例分析[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(4): 330-334. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.013.
- [2] BARRINGTON D A, FELIX A S, OWDA R, et al. Pathologic chemotherapy response score in epithelial ovarian cancer: Surgical, genetic, and survival considerations[J]. *Surg Oncol*, 2020, 34: 40-45. DOI:10.1016/j.suronc.2020.03.001.
- [3] 许岚, 袁泽婷, 殷佩浩, 等. 中药逆转卵巢癌多药耐药的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(11): 1463-1466. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.11.039.
- [4] 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.21590.10.3322
- [5] 牛茜, 阳志军. 靶向药物治疗上皮性卵巢癌的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(12): 1423-1430. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.018.10.3872
- [6] 单莹, 潘凌亚. 复发上皮性卵巢癌治疗中值得关注的几个问题[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(10): 773-777. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2020.10.010.
- [7] 黄肖肖, 李燕华. 铂类敏感型复发性卵巢癌治疗的研究进展[J]. 安徽医药, 2019, 23(6): 1069-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.06.003.
- [8] TAKASAKI K, MIYAMOTO M, TAKANO M, et al. Addition of bevacizumab to gemcitabine for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(5): 809-814. DOI:10.1007/s00280-018-3552-5.
- [9] HENNESSY B T, COLEMAN R L, MARKMAN M. Ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2009, 374(9698): 1371-1382. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61338-6.
- [10] GORE M E, FRYATT I, WILTSHAW E, et al. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds[J]. *Gynecol Oncol*, 1990, 36(2): 207-211. DOI:10.1016/0090-8258(90)90174-j.
- [11] 周九鹏, 秦天洁, 孙红, 等. 铂类敏感型复发性卵巢癌二线化疗疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(10): 2455-2457. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2014.10.62.
- [12] 孔北华, 尹如铁, 李小平, 等. 妇科恶性肿瘤聚乙二醇化脂质体多柔比星临床应用专家共识[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(7): 481-488. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2020.07.001.
- [13] 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. DOI:10.13286/j.1001-5213.2020.02.12.
- [14] MONK B J, HAN E, JOSEPHS-COWAN C A, et al. Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 102(2): 140-144. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.05.006.
- [15] 崔艳艳. 贝伐珠单抗联合紫杉醇治疗复发性卵巢癌疗效分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2017, 30(4): 286-288. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2017.04.004.
- [16] 徐海波, 吴霞, 陆云燕, 等. 伊立替康联合奥沙利铂治疗铂类耐药型复发卵巢癌的效果观察[J]. 中国医药, 2015, 10(12): 1828-1831. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.12.029.
- [17] 郜晓, 宋丽丽, 朱凯, 等. 贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗铂类耐药的复发性卵巢癌的临床效果观察[J]. 中国综合临床, 2018, 34(3): 209-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2018.03.003.
- [收稿日期] 2021-03-04 [修回日期] 2021-07-23
[本文编辑] 黄静怡