

奥拉帕利联合贝伐珠单抗治疗铂敏感复发性卵巢癌患者疗效及对血清 HE4、CA125 和 CTC 水平的影响

郑昕¹, 陶素萍¹, 游继红¹, 林楠², 朱宏³, 潘巍巍⁴, 侯柏龙⁵

(1. 嘉兴市第一医院妇科, 浙江嘉兴 314001; 2. 哈尔滨医科大学附属第四医院妇产科, 黑龙江哈尔滨 150000;
3. 上海交通大学附属仁济医院西院妇科肿瘤科, 上海 200001; 4. 嘉兴大学, 浙江嘉兴 314001;
5. 嘉兴市第一医院检验科, 浙江嘉兴 314001)

[摘要]目的 探究奥拉帕利(OLA)联合贝伐珠单抗(BEV)治疗复发性铂类敏感性(PSR)卵巢癌患者疗效及对血清人附睾蛋白4(HE4)、糖类抗原125(CA125)和循环肿瘤细胞(CTC)水平的影响。方法 回顾性分析2016年2月至2021年4月于本院就诊并接受治疗的108例PSR卵巢癌患者资料,按照治疗方案的不同分组,给予多柔比星脂质体联合卡铂化疗纳入常规组,OLA及BEV联合多柔比星脂质体加卡铂治疗纳入试验组,应用倾向性评分匹配法(1:1匹配,卡钳值设置为0.01),最终两组各纳入46例患者。比较两组患者实体瘤疗效、治疗前后血清肿瘤标志物(HE4、CA125、CTC)水平、T淋巴细胞(CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平及药物毒副反应、随访3年疾病进展情况(无进展生存期、总生存期)。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。结果 试验组患者总有效率(ORR)、病灶控制率(DCR)分别为56.52%、84.78%,均高于常规组的34.78%、60.87%,差异均有统计学意义($t=4.381, 6.646, P<0.05$);治疗后试验组HE4、CA125、CTC水平低于常规组($t=3.903, 7.588, 8.312, P<0.05$);治疗后组间CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较无显著差异($t=1.109, 0.754, 0.473, 0.611, P>0.05$);两组胃肠道反应、中性粒细胞减少Ⅲ~Ⅳ级不良反应发生率比较无显著差异($\chi^2=3.101, 2.044, P>0.05$),试验组中性粒细胞减少Ⅰ~Ⅱ级发生率低于常规组($\chi^2=5.361, P<0.05$);随访3年,试验组无进展生存期为(14.90±1.76)月,总生存期为(25.52±1.64)月,常规组无进展生存期为(8.78±1.16)月,总生存期为(19.06±1.59)月,试验组无进展生存期、总生存期均高于常规组($\chi^2=10.267, P<0.001, \chi^2=7.681, P=0.006$)。结论 奥拉帕利联合贝伐珠单抗在常规铂类化疗基础上治疗PSR卵巢癌疗效确切,可降低肿瘤标志物水平,抑制肿瘤细胞的生长和转移,毒副反应较小,远期生存预后较好。

[关键词]复发性卵巢癌;铂类敏感;奥拉帕利;贝伐珠单抗;疗效;肿瘤标志物;生存期

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.08.014

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)08-0091-07

Therapeutic effect of olaparib combined with bevacizumab for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer and its influences on serum HE4, CA125 and CTC levels

ZHENG Xin¹, TAO Suping¹, YOU Jihong¹, LIN Nan², ZHU Hong³, PAN Weiwei⁴, HOU Bolong⁵

(1. Department of Gynecology, The First Hospital of Jiaxing City, Zhejiang Jiaxing 314001, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Harbin 150000, China; 3. Department of Gynecologic Oncology, West Hospital, The Affiliated Renji Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China; 4. Jiaxing University, Zhejiang Jiaxing 314001, China; 5. Department of Clinical Laboratory, The First Hospital of Jiaxing City, Zhejiang Jiaxing 314001, China)

[Abstract] Objective To explore therapeutic effect of olaparib (OLA) combined with bevacizumab (BEV) for patients with platinum-sensitive recurrent (PSR) ovarian cancer and its influences on serum levels of human epididymis protein 4 (HE4), carbohydrate antigen 125 (CA125) and circulating tumor cells (CTC). Methods The clinical data of 108 patients with PSR ovarian cancer who were treated in The First Hospital of Jiaxing City over a period from February 2016 to April 2021 were retrospectively analyzed. According to difference in treatment regimen, the patients who received doxorubicin liposome combined with carboplatin chemotherapy were included in conventional treatment group, and the patients who received OLA combined with BEV therapy on the basis of doxorubicin liposome combined with carboplatin chemotherapy were enrolled as experimental treatment group. The

[收稿日期]2024-08-14

[基金项目]嘉兴市科技计划项目(2024AD10007)

[作者简介]郑昕(1988—),女,主治医师,硕士研究生,主要从事妇科肿瘤研究。

[通讯作者]陶素萍,主任医师。

propensity score matching method (caliper=0.01, 1:1 matching) was used, and 46 patients with comparable baseline data were finally included in each group. The efficacy for solid tumor, serum levels of tumor markers (HE4, CA125, CTC) and T lymphocytes ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD3^+$, $CD4^+/CD8^+$) before and after treatment, drugs' toxic and side effects, and disease progression status (progression-free survival time, overall survival time) at 3 years of follow-up were compared between the two groups. Kaplan-Meier method was used to draw survival curves. **Results** Objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the experimental treatment group were 56.52% and 84.78% respectively, which were higher than 34.78% and 60.87% in the conventional treatment group, and there were significant differences between the two groups ($t=4.381$ and 6.646 respectively, both $P<0.05$). After treatment, the serum levels of HE4, CA125 and CTC in the experimental treatment group were significantly lower than those in the conventional treatment group ($t=3.903$, 7.588 and 8.312 respectively, all $P<0.05$). There were no significant differences in serum levels of $CD4^+$, $CD8^+$, $CD3^+$ and $CD4^+/CD8^+$ ratio between the two groups after treatment ($t=1.109$, 0.754 , 0.473 and 0.611 respectively, all $P>0.05$), and also, there were no significant differences in incidence rates of grades III and IV of gastrointestinal reaction and neutropenia between the two groups ($\chi^2=3.101$ and 2.044 respectively, both $P>0.05$). The incidence rate of grades I and II of neutropenia in the experimental treatment group was lower than that in the conventional treatment group ($\chi^2=5.361$, $P<0.05$). Within the 3-year follow-up, the progression-free survival time and overall survival time in the experimental treatment group were 14.90 ± 1.76 months and 25.52 ± 1.64 months and those in the conventional treatment group were 8.78 ± 1.16 months and 19.06 ± 1.59 months, indicating that the progression-free survival time and the overall survival time in the experimental treatment group were longer than those in the conventional treatment group ($\chi^2=10.267$, $P<0.001$, $\chi^2=7.681$, $P=0.006$). **Conclusion** Olaparib combined with bevacizumab on the basis of doxorubicin liposome combined with carboplatin chemotherapy has exact efficacy in treatment of PSR ovarian cancer, and it can reduce serum levels of tumor markers, and inhibit growth and metastasis of the tumor cells, with small toxic and side effects and good long-term survival prognosis.

[Key words] recurrent ovarian cancer; platinum-sensitive; olaparib; bevacizumab; therapeutic effect; tumor marker; survival time

卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤之一,我国卵巢癌发病率与死亡率较高^[1-2],由于卵巢病变早期无明显症状,多数患者确诊时已进展至中晚期^[1-2],使得卵巢癌的疾病防治形势颇为严峻。针对中晚期卵巢癌,目前主要采取以铂类药物为基础的联合化疗的治疗模式,虽然患者经初始治疗后疾病进展得以控制,但在2~3年内复发率可高达70%,其中铂敏感型复发性(platinum-sensitive recurrent, PSR)卵巢癌是主要类型^[3]。中晚期患者体质普遍较差,难以耐受化疗带来的毒性反应,且长时间使用易产生耐药性,亟需寻求更适用于PSR卵巢癌患者的治疗方案^[4]。奥拉帕利(olaparib, OLA)为多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂,具有显著的肿瘤细胞增殖抑制作用,临床试验结果表明,OLA维持治疗可使PSR卵巢癌患者显著获益,可部分替代化疗成为PSR卵巢癌治疗药物^[5]。贝伐珠单抗(bevacizumab, BEV)是人源化抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的单克隆抗体,对肿瘤血管异常生长具有明显抑制作用,临床研究证实,BEV联合PARP抑制剂治疗可延长复发晚期卵巢癌的生存期^[6]。基于

此,本研究将探讨两药联合在常规铂类化疗基础上治疗PSR卵巢癌患者的疗效及对血清肿瘤标志物水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年2月至2021年4月于本院就诊并接受治疗的108例PSR卵巢癌患者资料。纳入标准:①经超声、CT等影像学检查、组织病理学检查确诊为卵巢癌^[6],影像学有可测量病灶;②在初次发病时行手术、铂类化疗达到临床完全缓解6个月以上时,确诊为复发,为PSR卵巢癌^[6];③美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分 ≤ 2 分;④符合本研究药物使用的适应症。排除标准:①合并严重内科疾病以及全身感染者;②处于肿瘤晚期恶液质者;③妊娠期或哺乳期女性;④严重骨髓抑制症状者;⑤对药物中的任何成分过敏者。按照治疗方案的不同分组,给予多柔比星脂质体联合卡铂化疗纳入常规组,OLA及BEV联合多柔比星脂质体加卡铂治疗纳入试验组,应用倾向性评分匹配法(以1:1匹配原则,卡钳

值设置为 0.01),两组各纳入基线资料均衡可比的 46 例患者,两组基线资料比较见表 1。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(批号:2024-LY-276)。

表 1 两组患者基本资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 1 Comparison of basic data of the patients
between the two groups [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	常规组(n=46)	试验组(n=46)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	51.26±7.18	52.59±7.34	0.879	0.382
复发时间(月)	13.17±2.74	13.54±2.81	0.639	0.524
临床分期			0.179	0.672
Ⅱ	18(39.13)	20(43.48)		
Ⅲ	28(60.87)	26(56.52)		
病理类型			0.641	0.887
浆液性腺癌	12(26.09)	14(30.43)		
黏液性腺癌	14(30.43)	14(30.43)		
透明细胞癌	8(17.39)	9(19.57)		
其他	12(26.09)	9(19.57)		
复发部位			0.473	0.789
盆腔	19(41.30)	21(45.65)		
腹腔	12(26.09)	13(28.26)		
腹盆腔	15(32.61)	12(26.09)		

1.2 治疗方法

依据相关指南^[7],常规组给予常规化疗,第 1 天给予多柔比星脂质体,30mg/m²静脉滴注,联合卡铂 AUC5 静脉滴注化疗,每 4 周 1 次,共 6 个周期。

试验组给予第 1 天多柔比星脂质体 30mg/m²静脉滴注,卡铂 AUC5 静脉滴注,BEV(进口注册标准 JS20210036),15mg/kg 静脉注射,每 4 周 1 次,共 6 个周期,化疗结束后 OLA 片(AbbVieLimited,注册证号 H20180049)口服,300mg/次,2 次/天,若无疾病进展、未出现不可接受的毒性反应,则持续用药 2 年。

1.3 观察指标

①实体瘤疗效^[8]:治疗 6 个周期后,根据病灶直径大小的变化情况分为完全缓解(影像学检查肿瘤病灶基本消失,4 周后无复发)、部分缓解(可测量病灶消失 50%以上)、疾病稳定(可测量病灶消失不足 50%,但未进展)和疾病进展(可测量病灶增加 25%

以上,或有新病灶出现),计算总有效率(objective response rate,ORR)=完全缓解率+部分缓解率,病灶控制率(disease control rate,DCR)=完全缓解率+部分缓解率+疾病稳定率。②血清肿瘤标志物:于治疗前后,采集患者空腹静脉血,应用酶联免疫吸附法检测血清人附睾蛋白 4(human epididymis secretory protein4,HE4)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125,CA125)水平,应用免疫磁珠及免疫荧光法检测循环肿瘤细胞(circulating tumor cell,CTC)水平。③T 淋巴细胞:于治疗前后,采集患者的空腹静脉血,离心取上清液采用流式细胞仪(艾森生物,NoveCyte D2061R 型)检测 CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。④药物毒副反应:观察两组治疗期间出现胃肠道反应、中性粒细胞减少、神经系统疾病、肝肾损伤、心脏毒性不良反应情况,参考美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准^[9]进行 I~Ⅳ级。⑤疾病进展情况:治疗后持续随访 3 年,比较两组无进展生存期和总生存期,无进展生存期为开始治疗到肿瘤进展或死亡时间,随访终点是患者死亡或开始治疗后的 3 年。

1.4 统计学方法

采集数据经 SPSS 26.0 分析。计量资料(年龄、血清肿瘤标志物、T 淋巴细胞等)符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 LSD-*t* 或配对 *t* 检验;计数资料(病理类型、复发部位、实体瘤疗效、药物毒副反应等),以例数(百分数)[*n*(%)]表示,行 pearson χ^2 检验或连续性矫正 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,行 Log-Rank χ^2 检验。*P* < 0.05 表示数据差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 实体瘤疗效

试验组患者 ORR、DCR 分别为 56.52%、84.78%,均高于常规组的 34.78%、60.87%,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

2.2 血清肿瘤标志物

治疗前,两组患者 HE4、CA125、CTC 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后,两组 HE4、CA125、CTC 水平均下降(*P* < 0.05),且治疗后试验组低于常规组(*P* < 0.05),见表 3。

表 2 两组患者实体瘤疗效比较[n(%)]

Table 2 Comparison of therapeutic effect for solid tumors of the patients between the two groups [n(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	ORR	DCR
常规组	46	0(0.00)	16(34.78)	12(26.09)	18(39.13)	16(34.78)	28(60.87)
试验组	46	1(2.17)	25(54.35)	13(28.26)	7(15.22)	26(56.52)	39(84.78)
χ^2	—	0.000	3.564	0.055	6.646	4.381	6.646
P	—	1.000	0.059	0.815	0.010	0.036	0.010

表 3 两组患者血清肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum tumor markers of the patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	常规组(n=46)	试验组(n=46)	t	P
HE4(pmol/L)	治疗前	362.61±58.10	359.48±57.21	0.260	0.795
	治疗后	165.47±42.26	135.82±29.47	3.903	<0.001
	t	26.645	35.001		
	P	<0.001	<0.001		
CA125(U/L)	治疗后	119.64±20.52	121.49±20.18	0.436	0.664
	治疗后	46.86±8.51	35.12±6.14	7.588	<0.001
	t	34.007	44.513		
	P	<0.001	<0.001		
CTC(个/5mL)	治疗前	7.28±1.03	7.11±1.10	0.765	0.446
	治疗后	3.13±0.42	2.46±0.35	8.312	<0.001
	t	38.823	43.500		
	P	<0.001	<0.001		

2.3 T 淋巴细胞

治疗前,两组患者 CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗

后,两组 CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均下降($P<0.05$),CD8⁺ 均升高($P<0.05$),治疗后组间比较均无显著差异($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组患者 T 淋巴细胞比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of T lymphocytes of the patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	常规组(n=46)	试验组(n=46)	t	P
CD4 ⁺ (%)	治疗前	32.46±3.96	32.95±3.83	0.603	0.548
	治疗后	24.32±3.14	25.12±3.75	1.109	0.270
	t	15.552	14.012		
	P	<0.001	<0.001		
CD8 ⁺ (%)	治疗后	26.28±2.71	26.51±2.52	0.422	0.674
	治疗后	29.52±3.16	30.05±3.57	0.754	0.453
	t	7.487	7.885		
	P	<0.001	<0.001		
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	治疗前	1.24±0.02	1.24±0.03	0.000	1.000
	治疗后	0.82±0.18	0.84±0.13	0.611	0.543
	t	28.486	33.912		
	P	<0.001	<0.001		
CD3 ⁺ (%)	治疗前	57.21±3.45	57.30±3.28	0.128	0.898
	治疗后	54.22±3.38	54.57±3.71	0.473	0.637
	t	5.938	5.298		
	P	<0.001	<0.001		

2.4 药物毒副反应

两组患者Ⅲ～Ⅳ级不良反应发生率比较无显著

差异($P>0.05$),试验组中性粒细胞减少Ⅰ～Ⅱ级发生率低于常规组($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者药物毒副反应比较[n(%)]

Table 5 Comparison of drugs' toxic and side effects between the two groups [n(%)]

组别	例数	胃肠道反应		中性粒细胞减少		神经系统疾病		肝肾损伤		心脏毒性	
		Ⅰ～Ⅱ	Ⅲ～Ⅳ	Ⅰ～Ⅱ	Ⅲ～Ⅳ	Ⅰ～Ⅱ	Ⅲ～Ⅳ	Ⅰ～Ⅱ	Ⅲ～Ⅳ	Ⅰ～Ⅱ	Ⅲ～Ⅳ
常规组	46	18(39.13)	3(6.52)	18(39.13)	2(4.35)	5(10.87)	0(0.00)	6(13.04)	0(0.00)	7(15.22)	0(0.00)
试验组	46	10(21.74)	0(0.00)	8(17.39)	0(0.00)	1(2.17)	0(0.00)	2(4.35)	0(0.00)	3(6.52)	0(0.00)
χ^2		3.286	3.101	5.361	2.044	2.853	0.000	2.190	0.000	1.795	0.000
P		0.070	0.078	0.021	0.153	0.091	1.000	0.139	1.000	0.180	1.000

2.5 疾病进展情况

随访 3 年,试验组患者无进展生存期为(14.90±1.76)月,总生存期为(25.52±1.64)月,常规组无进展生存期为(8.78±1.16)月,总生存期为(19.06±

1.59)月,试验组无进展生存期、总生存期均高于常规组($\chi^2=10.267,P<0.001,\chi^2=7.681,P=0.006$),见图 1 和图 2。

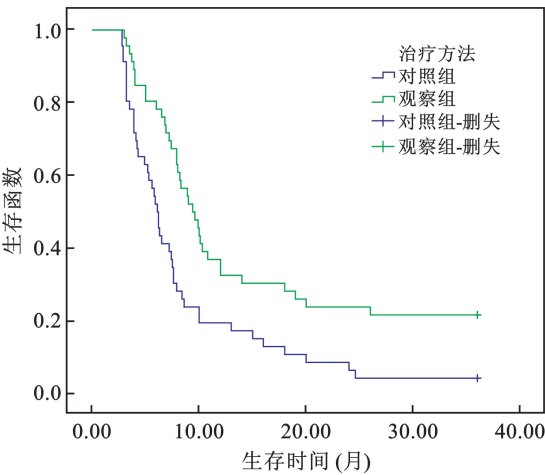


图 1 两组患者治疗后无进展生存期比较

Fig.1 Comparison of progression-free survival time of the patients after treatment between the two groups

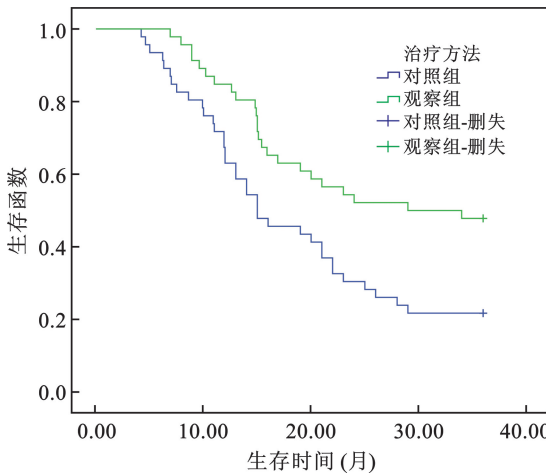


图 2 两组患者治疗后总生存期比较

Fig.2 Comparison of overall survival time of the patients after treatment between the two groups

3 讨论

3.1 OLA 联合 BEV 治疗能提升 PSR 卵巢癌患者近期疗效

卵巢癌的发病机制目前尚未完全阐明,由于卵巢癌是异质性较高的恶性肿瘤,绝大部分晚期卵巢癌患者初始治疗后会经历反复复发和疾病进展,PSR 卵巢癌最终进展至铂耐药复发,此阶段的患者治疗难度较大,因此,针对 PSR 卵巢癌患者,如何选择低毒副反应、有效延长无进展生存期的治疗方案成为临床医师关注热点^[10]。现有临床研究报道,BEV 联合 PARP 抑制剂治疗可延长复发晚期卵巢

的生存期^[3]。而国内关于 OLA 联合 BEV 对 PSR 卵巢癌患者的有效性与安全性的相关研究较少。本研究将 OLA 联合 BEV 在常规铂类化疗基础上治疗的 PSR 卵巢癌患者,与实施常规铂类化疗的常规组进行比较,结果显示,试验组患者 ORR、DCR 均高于常规组,说明与铂类药物化疗相比,OLA 联合 BEV 治疗的 PSR 卵巢短期疗效更佳。分析原因,PARP 被证实参与单链 DNA 损伤后的碱基切除修复过程,OLA 作为 PARP 抑制剂,主要从两个方面发挥肿瘤细胞致死效应,一方面,在 PARP 活性位点竞争结合抑制 PARP 酶活作用;另一方面,与 PARP 结合后可维持 DNA-PARP 可逆解离稳定性,导致 DNA-

PARP 长期存在,阻断肿瘤细胞损伤修复进程^[11-12]。另外,已知肿瘤细胞的增殖依赖异常增生血管的供养,VEGF 在肿瘤血管生成中起着至关重要的作用,在肿瘤生命周期的所有阶段持续表达,BEV 则可特异性结合 VEGF,阻断血管生成的信号转导途径,抑制肿瘤新生血管形成,降低血管通透性,从而抑制肿瘤细胞生长,与 PARP 抑制剂可协同发挥抗肿瘤作用^[13-14]。一项研究显示,OLA 联合 BEV 治疗 PSR 卵巢癌患者的 ORR、DCR 分别为 52.63%、84.21%^[15],与本研究结果相近,证实 OLA 联合 BEV 治疗近期疗效显著。

3.2 OLA 联合 BEV 治疗能改善 PSR 卵巢癌患者血清肿瘤标志物水平及远期疗效

CA125 是最为常用的卵巢癌肿瘤标志物,接近 85% 的晚期卵巢癌患者血清 CA125 升高^[16],但对卵巢癌诊断的特异性不高,在非妇科恶性肿瘤和妇科良性疾病中也可能升高;HE4 对卵巢癌的诊断特异性高于 CA125,且不受月经周期影响;CTC 是肿瘤发生远处转移的关键环节,在卵巢癌预后判断、疗效评估及复发转移中具有重要临床意义^[17-18]。本研究结果显示,治疗后,两组 HE4、CA125、CTC 水平低于常规组,这与权瑞泉等^[19]研究结果一致,由此可见 OLA 联合 BEV 协同发挥抑制新生血管形成和肿瘤细胞生长过程,从而促使 PSR 卵巢癌患者血清 HE4、CA125、CTC 水平下降,同时也反映了患者远期预后得以改善。Penson 等^[20]研究显示,与化疗组相比,OLA 单药治疗可提高患者的 ORR(72.2%)和中位无进展生存期(13.4 个月)。Lorusso 等^[21]研究调查了接受维持治疗的晚期卵巢癌患者的生存预后,结果发现,与 OLA 单药治疗比较,OLA 联合 BEV 治疗可延长无进展生存期和总生存期。在另一项研究中,OLA 联合 BEV 治疗患者的 5 年内无复发比例为 46.1%,远远高于 OLA 治疗患者的 19.2%^[22]。本研究随访结果显示,试验组远期疗效均优于常规组。

3.3 OLA 联合 BEV 治疗的药物毒副反应

化疗药物的使用可能伴随骨髓抑制、肝肾功能损害、消化道不适、皮肤黏膜损害等毒副反应,是治疗中止的主要原因,不仅影响化疗进展还影响肿瘤治疗效果^[23]。本研究结果显示,试验组中性粒细胞

减少 I ~ II 级发生率低于常规组。化疗药物使用会对骨髓造血细胞功能长期损伤,促进骨髓细胞衰老,降低造血干细胞的自我更新能力,以及诱导分化细胞凋亡,同时中晚期患者耐受性普遍较差,进一步加重骨髓抑制^[24]。当中性粒细胞减少及减少时间延长,危及生命的感染风险显著增加,可能会延长住院时间、化疗药物减量延迟,严重者可导致死亡,因此,应尽早识别和预防中性粒细胞减少并采取积极治疗^[25]。

综上所述,OLA 联合 BEV 在常规铂类化疗基础上治疗 PSR 卵巢癌疗效确切,可调节肿瘤标志物水平,抑制肿瘤细胞的生长和转移,毒副反应较小,远期生存预后较好。

[参考文献]

- [1]郑荣寿,张思维,孙可欣,等.2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2023,45(3):212-220.
- [2]王学芹,满霞霞,刘东珍,等.晚期上皮性卵巢癌患者 5 年生存率的影响因素[J].中国妇幼保健,2020,35(24):4837-4839.
- [3]Drew Y, Kim J W, Penson R T, et al. Olaparib plus durvalumab, with or without bevacizumab, as treatment in PARP Inhibitor-naïve platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: a phase II Multi-cohort study[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(1):50-62.
- [4]Havasi A, Cainap S S, Havasi A T, et al. Ovarian Cancer-insights into platinum resistance and overcoming it[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(3):544-564.
- [5]陈李纲,高云鸽,董健,等.卵巢癌治疗中 PARPi 耐药机制及克服策略[J].中国妇幼健康研究,2023,34(7):106-112.
- [6]曹泽毅.妇科常见肿瘤诊治指南[M].北京:人民卫生出版社,2010:71-94.
- [7]Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer[J]. Curr Oncol, 2007, 14(5):195-208.
- [8]Schwartz L H, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee[J]. Eur J Cancer, 2016, 62:132-137.
- [9]Basch E, Becker C, Rogak L J, et al. Composite grading algorithm for the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)[J]. Clin Trials, 2021, 18(1):104-114.

- [10] Singh N, Jayraj A S, Sarkar A, et al. Pharmacotherapeutic treatment options for recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2023, 24(1): 49-64.
- [11] Jiang X, Li W, Li X, et al. Current status and future prospects of PARP inhibitor clinical trials in ovarian cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4371-4390.
- [12] Ni J, Zhou R, Cheng X, et al. Tumor burden is a potential marker of PARP inhibitor effects in ovarian cancer; a head-to-head observational series[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 29-37.
- [13] Karacin C, Sunar V, Urakci Z, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in patients with low-grade serous ovarian cancer[J]. *Future Oncol*, 2024, 20(4): 207-214.
- [14] Alvarez Secord A, O'Malley DM, Sood AK, et al. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: A review[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(2): 482-495.
- [15] 刘娟弟, 何菊仙, 春芽. 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[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(2): 215-219.
- [16] Luo H J, Hu Z D, Cui M, et al. Diagnostic performance of CA125, HE4, ROMA, and CPH-I in identifying primary ovarian cancer[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(3): 998-1006.
- [17] 刘春华, 田艳, 道寿丽, 等. 晚期卵巢癌患者外周血循环肿瘤细胞的检测及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(18): 4155-4157.
- [18] 王琴, 苑文军, 赵栋, 等. HE4 结合 CA125 预测卵巢癌治疗预后的价值[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(2): 43-47.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Lorusso D, Mouret-Reynier M A, Harter P, et al. Updated progression-free survival and final overall survival with 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]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024, 34(4): 550-558.
- [22] Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(8): 681-692.
- [23] 唐月莲, 叶津津, 朱肖肖. 卵巢癌患者铂类药物化疗期间症状群及影响因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(1): 120-123.
- [24] 林诗舟, 王萌萌, 吴焱. 全国七城市妇科肿瘤化疗所致中性粒细胞减少的治疗用药分析[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(20): 3379-3383.
- [25] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(7): 575-583.
- [专业责任编辑: 王 丽]
[中文编辑: 牛 惠; 英文编辑: 杨周岐]