

甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗铂耐药复发卵巢癌的疗效及安全性[△]

吴艳芳*, 陈 蕾[#](中国人民解放军总医院第六医学中心妇产科, 北京 100048)

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)11-1326-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.010



摘要 目的:探讨甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗铂耐药复发卵巢癌的疗效及安全性。方法:前瞻性选取2018年1月至2021年12月该院收治的铂耐药复发卵巢癌患者115例为研究对象,按随机数字表法分为治疗1组38例、治疗2组38例和治疗3组39例。治疗1组患者口服甲磺酸阿帕替尼,治疗2组患者口服依托泊苷,治疗3组患者给予甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗。比较三组患者治疗6个周期的疗效、CA125水平及不良反应发生情况,并随访记录患者的无进展生存期。结果:等秩和检验结果显示,三组患者疗效比较的差异有统计学意义($\chi^2=15.789, P<0.05$),且治疗3组患者的临床获益率、总缓解率明显高于治疗1组、治疗2组(χ^2 分别为7.546、11.871, $P<0.05$)。重复测量方差分析结果显示,三组患者CA125水平的时点、组间、时点与组间的交互作用比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);两两比较结果显示,三组患者治疗前CA125水平的组间差异无统计学意义($P>0.05$),治疗3组患者治疗后的CA125水平低于治疗2组、治疗1组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组患者治疗后的CA125水平与治疗前同组相比明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。三组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Kaplan-Meier生存分析结果显示,治疗3组患者的无进展生存期明显长于治疗2组、治疗1组,差异均有统计学意义($\chi^2=18.552, P<0.05$)。结论:甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷用于铂耐药复发卵巢癌的疗效更好,可有效降低CA125水平,不增加不良反应发生风险,具有安全性。

关键词 铂耐药复发卵巢癌;甲磺酸阿帕替尼;依托泊苷;单药;联合治疗;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Apatinib Mesylate Combined with Etoposide in the Treatment of Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer[△]

WU Yanfang, CHEN Lei (Dept. of Gynaecology and Obstetrics, the Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy and safety of apatinib mesylate combined with etoposide in the treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer. **METHODS:** A total of 115 patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer admitted into the hospital from Jan. 2018 to Dec. 2021 were prospectively extracted as the research objects. According to the random number table method, all patients were divided into the treatment group 1 ($n=38$), treatment group 2 ($n=38$) and treatment group 3 ($n=39$). Treatment group 1 was treated with oral apatinib mesylate, treatment group 2 was given oral etoposide, and treatment group 3 received apatinib mesylate combined with etoposide. The efficacy, CA125 level and adverse drug reactions of three groups were compared for 6 cycles of treatment, and the progression-free survival time was recorded during follow-up. **RESULTS:** The isochronous rank sum test showed that there was statistically significant difference in the efficacy of three groups ($\chi^2=15.789, P<0.05$), and the CBR and ORR of treatment group 3 were significantly higher than those of the treatment group 1 and the treatment group 2 (χ^2 were 7.546 and 11.871 respectively, $P<0.05$). Repeated-measures analysis of variance showed that there were statistically significant differences in the point-in-time, between-group, and between-group interactions of CA125 levels among three groups ($P<0.05$). Results of the two comparisons showed that there was no statistically significant difference in CA125 levels among three groups before treatment ($P>0.05$), and the CA125 level in treatment group 3 after treatment was lower than that in treatment group 2 and treatment group 1, with statistically significant differences ($P<0.05$). The CA125 levels of three groups after treatment were significantly lower than those of the same group before treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions among three groups ($P>0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the progression-free survival time of treatment group 3 was longer than that of treatment

[△] 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No. 2021-1-5112)

* 主治医师。研究方向:妇科肿瘤。E-mail:wzgjxs92078@163.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:生殖内分泌、妇科肿瘤及围产医学。E-mail:471778289@qq.com

group 2 and treatment group 1, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 18.552$, $P < 0.05$). CONCLUSIONS: Apatinib mesylate combined with etoposide has better efficacy in the treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer, which can effectively reduce the CA125 levels, without increasing the risk of adverse drug reactions.

KEYWORDS Platinum-resistant recurrent ovarian cancer; Apatinib mesylate; Etoposide; Monotherapy; Combination therapy; Efficacy; Safety

卵巢癌为生殖系统恶性肿瘤,且因卵巢处于盆腔深处,该病早期症状稳定,病变不易发现,因此,临床多数患者确诊时已为中晚期,其致死率居妇科恶性肿瘤首位,对妇女的生命健康产生严重威胁^[1]。现阶段,卵巢癌标准治疗方式为手术治疗联合术后铂类药物化疗,有良好的生存效益,但仍有>70%的患者出现复发,且该部分患者多产生铂耐药^[2]。研究结果表明,晚期卵巢癌死亡患者中,约90%因多药耐药发展所致^[3]。既往研究结果表明,血管生成是恶性肿瘤发生与进展的重要因素,抗血管生成治疗成为恶性肿瘤治疗新方向^[4]。甲磺酸阿帕替尼是我国研发的血管内皮生长因子受体2靶向抑制剂,经国家药品监督管理局批准用于胃腺癌治疗,且研究结果表明其在卵巢癌治疗中同样具有良好效果^[5]。依托泊苷为细胞周期特异性抗肿瘤药,是一种拓扑异构酶Ⅱ抑制剂,在临床被广泛应用于卵巢癌的治疗^[6]。两者均具有靶向性强、毒性低的优势,但对于多线治疗失败的复发性卵巢癌,单药治疗的有效率较低^[7]。基于此,本研究将甲磺酸阿帕替尼与依托泊苷联合治疗铂耐药复发卵巢癌,并与甲磺酸阿帕替尼与

依托泊苷单药治疗进行病例对照研究,旨在探讨甲磺酸阿帕替尼与依托泊苷单药或联合治疗铂耐药复发卵巢癌的疗效及安全性,报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

前瞻性选取2018年1月至2021年12月我院收治的铂耐药复发卵巢癌患者115例为研究对象。纳入标准:经满意肿瘤细胞减灭术与联合铂类药物化疗后评估为疾病进展;存在至少1个≥10 mm可测量病灶;均为上皮性卵巢癌;预计生存期>3个月;患者及家属均知情同意并签署承诺书。排除标准:铂类药物化疗后无瘤生存期>6个月者;近期抗血管生成药物治疗史者;肝肾功能严重损害者;严重心脏疾病者;对研究药物不耐受者;近1个月接受手术、放化疗或临床试验药物治疗者;认知障碍、不能配合本研究者。按随机数字表法将患者分为治疗1组、治疗2组和治疗3组,三组患者年龄、病理类型及国际妇产科联盟(FIGO)分期等一般资料具有可比性,见表1。本研究方案征得伦理委员会审查批准(批准号:HZKY-PJ-2022-46)。

表 1 三组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data among three groups

组别	年龄/($\bar{x} \pm s$,岁)	病理类型/例		FIGO分期/例		复发肿块大小/例	
		黏液性	浆液性	Ⅲ期	Ⅳ期	≤3 cm	>3 cm
治疗1组($n=38$)	52.61±8.20	11(28.95)	27(71.05)	30(78.95)	8(21.05)	19(50.00)	19(50.00)
治疗2组($n=38$)	52.81±8.13	10(26.32)	28(73.68)	28(73.68)	10(26.32)	20(52.63)	18(47.37)
治疗3组($n=39$)	52.33±8.07	13(33.33)	26(66.67)	29(74.36)	10(25.64)	22(56.41)	17(43.59)
$F\chi^2$	0.034	0.108		0.073		0.053	
P	0.967	0.742		0.787		0.818	

1.2 方法

(1)治疗1组患者口服甲磺酸阿帕替尼片[规格:按阿帕替尼($C_{24}H_{23}N_5O$)计0.25 g],1次850 mg,1日1次,温开水送服,治疗6个周期。(2)治疗2组患者口服依托泊苷软胶囊(规格:50 mg),1次100 mg,1日1次,持续口服14 d,停药1周,3周为1个周期,治疗6个周期。(3)治疗3组患者给予甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗:甲磺酸阿帕替尼片(规格同上)初始给药剂量为250 mg/d,1日1次,连续服用1周后根据效果和和不良反应调整剂量,最大剂量不超过500 mg/d;口服依托泊苷软胶囊,1日50~75 mg,1日1次,持续口服14 d,停药1周,3周为1个周期,治疗6个周期。

1.3 观察指标

(1)抽取患者治疗前后肘静脉血3 mL,离心分离取上清液,低温保存待测。通过化学发光蛋白定量分析法检测CA125水平,试剂抗原均购自深圳子科生物科技有限公司。(2)随访,记录患者无进展生存期,无进展生存期为治疗开始至疾病

进展或死亡的时间。(3)比较各组患者治疗期间不良反应发生情况,按美国国家癌症研究所通用毒性标准3.0版进行Ⅰ—Ⅳ级分级。

1.4 疗效评定标准

治疗6个周期后进行影像学复查,按照实体瘤疗效评估标准^[8]中的评价标准进行疗效评定。病情进展(PD):病灶的最长径总和增加>20%;病情稳定(SD):基线病灶变化;部分缓解(PR):目标病灶直径之和较基线病灶缩小>30%;完全缓解(CR):所有目标病灶均消失;临床获益率(CBR)=(PR病例数+CR病例数+SD病例数)/总病例数×100%,总缓解率(ORR)=(PR病例数+CR病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行数据分析,疗效、不良反应等计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验、秩和检验;符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间及组内比较分别行独立、配对样本 t 检验,不同时间的计量资料采用重复测量方差分析,采用

Kaplan-Meier 法绘制无进展生存曲线; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者疗效比较

等级秩和检验结果显示,三组患者疗效的差异存在统计学意义($\chi^2=15.789,P<0.05$),且治疗 3 组患者的 CBR、ORR 明显高于治疗 1 组、治疗 2 组(χ^2 分别为 7.546、11.871, $P<0.05$),见表 2。

表 2 三组患者疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of efficacy among three groups [cases (%)]						
组别	CR	PR	SD	PD	CBR	ORR
治疗 1 组($n=38$)	1 (2.63)	9 (23.68)	20 (52.63)	8 (21.05)	30 (78.95)	10 (26.32)
治疗 2 组($n=38$)	1 (2.63)	4 (10.53)	22 (57.89)	11 (28.95)	27 (71.05)	5 (13.16)
治疗 3 组($n=39$)	6 (15.38)	13 (33.33) [#]	18 (46.15)	2 (5.13) ^{*#}	37 (94.87) ^{*#}	19 (48.72) ^{*#}
χ^2		15.789			7.546	11.871
P		<0.001			0.017	0.002

注:与治疗 1 组比较,^{*} $P<0.05$;与治疗 2 组比较,[#] $P<0.05$
Note:vs. treatment group 1, ^{*} $P<0.05$; vs. treatment group 2, [#] $P<0.05$

表 3 三组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 3 Comparison of tumor marker levels among three groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CA125/(U/mL)			
	治疗前	治疗后	F	P
治疗 1 组($n=38$)	167.56±61.81	110.52±33.77	$F_{\text{时点}}=146.617$	$P_{\text{时点}}<0.001$
治疗 2 组($n=38$)	168.79±64.96	128.91±33.70 [*]	$F_{\text{组间}}=3.949$	$P_{\text{组间}}=0.022$
治疗 3 组($n=39$)	168.50±63.89	80.82±27.79 ^{*#}	$F_{\text{交互}}=6.941$	$P_{\text{交互}}=0.001$
t	0.004	22.396		
P	0.996	<0.001		

注:与治疗 1 组比较,^{*} $P<0.05$;与治疗 2 组比较,[#] $P<0.05$
Note:vs. treatment group 1, ^{*} $P<0.05$; vs. treatment group 2, [#] $P<0.05$

2.3 三组患者不良反应发生情况比较

三组患者乏力、高血压、贫血和恶心呕吐等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.4 三组患者无进展生存情况比较

随访截至 2022 年 4 月,随访时间 4~52 个月,治疗 1 组患者无进展生存期为(6.67±2.05)个月,中位无进展生存期为 6.740 个月;治疗 2 组患者无进展生存期为(6.03±2.10)个月,中位无进展生存期为 6.084 个月;治疗 3 组患者无进展生存期为(7.90±1.81)个月,中位无进展生存期为 7.900 个月。Kaplan-Meier 生存分析显示,治疗 3 组患者的无进展生存期明显长于治疗 2 组、治疗 1 组,差异均有统计学意义($\chi^2=18.552,P<0.05$),见表 5、图 1。

3 讨论

铂耐药定义为经铂类药物治疗时肿瘤表现为稳定或应答,且在最终治疗 6 个月内复发,铂耐药复发性卵巢癌通常选用二线药物治疗^[9-10]。随着生物靶向药物生产技术与研究不断完善,因靶向治疗药物具有毒性低、疗效好的优势而被广泛应用于恶性肿瘤的治疗。相关研究结果表明,复发性卵巢癌多为上皮性卵巢癌,该病进展与恶性肿瘤细胞血管增生和转移关系密切,而抑制血管增生和转移的关键为阻断血管内皮生长因子受体 2 信号通路^[11]。甲磺酸阿帕替尼为新型小分子血管生成抑制剂,可靶向作用于血管内皮生长因子受体 2 的腺苷三磷

2.2 三组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

重复测量方差分析结果显示,三组患者 CA125 水平的时点、组间、时点与组间的交互作用比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。两两比较结果显示,治疗前,三组患者 CA125 水平组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗 3 组患者 CA125 水平明显低于治疗 2 组、治疗 1 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);三组患者治疗后的 CA125 水平均较同组治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 4 三组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of adverse drug reactions among three groups [cases (%)]					
指标	组别	I 级	II 级	III 级	IV 级
乏力	治疗 1 组($n=38$)	7 (18.42)	4 (10.53)	2 (5.26)	0 (0)
	治疗 2 组($n=38$)	14 (36.84)	8 (21.05)	0 (0)	0 (0)
	治疗 3 组($n=39$)	10 (25.64)	6 (15.38)	2 (5.13)	0 (0)
高血压	治疗 1 组($n=38$)	8 (21.05)	7 (18.42)	1 (2.63)	0 (0)
	治疗 2 组($n=38$)	5 (13.16)	5 (13.16)	0 (0)	0 (0)
	治疗 3 组($n=39$)	7 (17.95)	7 (17.95)	3 (7.69)	0 (0)
贫血	治疗 1 组($n=38$)	9 (23.68)	7 (18.42)	5 (13.16)	0 (0)
	治疗 2 组($n=38$)	5 (13.16)	5 (13.16)	0 (0) [*]	0 (0)
	治疗 3 组($n=39$)	10 (25.64)	7 (17.95)	6 (15.38) [#]	0 (0)
恶心呕吐	治疗 1 组($n=38$)	14 (36.84)	5 (13.16)	3 (7.89)	0 (0)
	治疗 2 组($n=38$)	20 (52.63)	9 (23.68)	6 (15.79)	0 (0)
	治疗 3 组($n=39$)	18 (46.15)	6 (15.38)	4 (10.26)	0 (0)
蛋白尿	治疗 1 组($n=38$)	10 (26.32)	5 (13.16)	1 (2.63)	0 (0)
	治疗 2 组($n=38$)	7 (18.42)	8 (21.05)	3 (7.89)	0 (0)
	治疗 3 组($n=39$)	8 (20.51)	6 (15.38)	2 (5.13)	0 (0)
口腔黏膜炎	治疗 1 组($n=38$)	5 (13.16)	4 (10.53)	0 (0)	0 (0)
	治疗 2 组($n=38$)	3 (7.89)	3 (7.89)	3 (7.89)	0 (0)
	治疗 3 组($n=39$)	4 (10.26)	3 (7.69)	1 (2.56)	0 (0)
肝功能损伤	治疗 1 组($n=38$)	3 (7.89)	2 (5.26)	0 (0)	0 (0)
	治疗 2 组($n=38$)	5 (13.16)	4 (10.53)	1 (2.63)	0 (0)
	治疗 3 组($n=39$)	4 (10.53)	3 (7.69)	1 (2.56)	0 (0)
血小板减少	治疗 1 组($n=38$)	11 (28.95)	4 (10.53)	0 (0)	0 (0)
	治疗 2 组($n=38$)	3 (7.89) [*]	5 (13.16)	0 (0)	0 (0)
	治疗 3 组($n=39$)	9 (23.08)	5 (12.82)	2 (5.13)	0 (0)
粒细胞减少	治疗 1 组($n=38$)	13 (34.21)	5 (13.16)	3 (7.89)	1 (2.63)
	治疗 2 组($n=38$)	14 (36.84)	5 (13.16)	3 (7.89)	3 (7.89)
	治疗 3 组($n=39$)	16 (41.03)	8 (20.51)	4 (10.26)	2 (5.13)

注:与治疗 1 组比较,^{*} $P<0.05$;与治疗 2 组比较,[#] $P<0.05$
Note:vs. treatment group 1, ^{*} $P<0.05$; vs. treatment group 2, [#] $P<0.05$

表 5 三组患者无进展生存情况比较
Tab 5 Comparison of progression-free survival among three groups

组别	无进展生存期平均值			Log Rank	
	估算	标准误	95%CI(下限-上限)	χ^2	P
治疗 1 组($n=38$)	6.740	0.329	6.095~7.385	18.552	<0.001
治疗 2 组($n=38$)	6.084	0.341	5.416~6.752		
治疗 3 组($n=39$)	7.900	0.290	7.332~8.468		

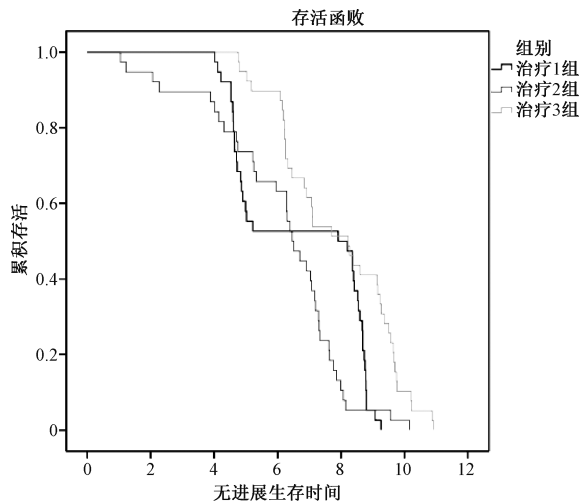


图1 三组患者无进展生存 Kaplan-Meier 图

Fig 1 Kaplan-Meier chart of progression-free survival among three groups

酸结合位点,对磷酸化与下游信号传导进行阻断,使肿瘤微血管微密度减少,肿瘤细胞内抗肿瘤药活性成分增加,逆转肿瘤细胞多重耐药,进而阻止或减缓肿瘤生长发展,发挥抗肿瘤作用^[12]。但研究结果表明,甲磺酸阿帕替尼单药治疗卵巢癌的总有效率不高,需进一步提高疗效^[13]。依托泊苷作为细胞周期特异性抗肿瘤药,主要对细胞 G₂ 期与 S 期发挥作用,通过对细胞内 DNA 拓扑异构酶 II 的链接修复功能进行抑制,促使其与断裂 DNA 单双链形成破坏性酶 DNA 断裂复合物,进而使肿瘤细胞凋亡^[14]。既往大鼠研究结果表明,依托泊苷可对 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 与 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)进行激活,并引发细胞凋亡^[15]。也有研究结果表明,耐药性是限制依托泊苷有效使用的主要原因,临床多联合其他药物治疗^[16]。

本研究创新性将甲磺酸阿帕替尼与依托泊苷联合治疗铂耐药复发卵巢癌,并与二者单药治疗的效果进行对比,结果显示,三组患者疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗3组患者的 CBR、ORR 明显高于治疗1组、治疗2组。提示联合治疗效果更好,分析与二者抗肿瘤作用联合相关。卵巢癌患者复发存在多种形式,肿瘤标志物改变是最常见形式。CA125 属于大分子糖蛋白,卵巢浆液性囊腺单抗 OC125 可识别,CA125 作为重要卵巢癌相关抗原,其血清水平被广泛用于卵巢癌诊断与监测治疗。本研究中,三组患者治疗后的 CA125 水平均降低,且治疗3组患者的 CA125 水平低于治疗2组、治疗1组。提示甲磺酸阿帕替尼与依托泊苷治疗铂耐药复发卵巢癌均可有效降低血清 CA125 水平,进一步验证二者治疗铂耐药复发卵巢癌具有一定效果,二者联合治疗使 CA125 水平更低,与既往研究结果一致^[17]。本研究中,三组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$),提示联合用药具有一定的安全性。本研究中,除粒细胞减少外,其他不良反应均未出现Ⅳ级,分析为甲磺酸阿帕替尼和依托泊苷毒性低,不良反应

较少,属可控可耐受^[18-19]。既往的研究结果表明,甲磺酸阿帕替尼的主要不良反应为乏力、高血压和蛋白尿,依托泊苷的主要不良反应为乏力、蛋白尿、口腔黏膜炎和胃肠道反应,与本研究结果具有一致性^[20]。因此,临床治疗需定期监测血压与尿液,及时采取有效措施缓解不良反应。本研究中,联合用药乏力、恶心呕吐的发生率低于依托泊苷单药治疗,分析与联合用药时依托泊苷剂量减少有关。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,治疗3组患者无进展生存期长于治疗2组、治疗1组。提示联合治疗可有效延长患者无进展生存期,分析与联合治疗改善肿瘤细胞耐药性、疗效更好相关。

综上所述,甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷用于铂耐药复发卵巢癌的疗效更好,可有效降低 CA125 水平,不增加不良反应发生风险,具有安全性。本研究的不足之处为研究样本量较少,仍有待进一步的大样本研究验证。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [2] 漆仲春, 张涛, 高辉, 等. 甲磺酸阿帕替尼片用于标准治疗失败后卵巢癌治疗的有效性和安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(12): 2165-2168.
- [3] 王子涛, 代芳芳, 程艳香. 卵巢癌治疗靶点的研究现状[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(1): 135-139, 152.
- [4] 龚科, 佟秀琴, 高鑫. 卵巢癌晚期的药物治疗进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(22): 2283-2285.
- [5] 宋晓琴, 王晓燕. 甲磺酸阿帕替尼治疗铂耐药或难治型卵巢癌的效果分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(7): 1185-1187.
- [6] 徐滨, 芦东徽, 马欢, 等. 晚期复发性铂耐药型卵巢癌脂质体阿霉素与依托泊苷的疗效比较[J]. 中国医刊, 2020, 55(7): 720-722.
- [7] 李勇威, 靳晓伟, 王红, 等. 伊立替康联合阿帕替尼治疗铂类、紫杉类耐药性晚期卵巢癌的临床疗效[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(7): 136-140.
- [8] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 582-618.
- [9] ALI R, ALABDULLAH M, ALGETHAMI M, et al. Ligase 1 is a predictor of platinum resistance and its blockade is synthetically lethal in XRCC1 deficient epithelial ovarian cancers[J]. Theranostics, 2021, 11(17): 8350-8361.
- [10] 彭翔云, 王鹤, 王岚, 等. 二氢丹参酮 I 通过核因子 κ B 信号通路抑制卵巢癌进展的研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(6): 656-659.
- [11] 张锦, 史惠蓉. 阿帕替尼治疗耐铂型卵巢癌短期疗效与安全性观察[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(2): 152-154.
- [12] 张前鹏. 甲磺酸阿帕替尼在实体恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 172-181.
- [13] 褚超男, 黄琪. 阿帕替尼治疗复发性卵巢癌的疗效及安全性评价[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(3): 299-302.

(下转第 1333 页)