

从价值医疗视角探讨晚期卵巢癌多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂维持治疗的用药选择[△]

苏 怡^{1,2*}, 杨国旺^{2#}, 杨雯靖² (1. 北京中医药大学研究生院, 北京 100105; 2. 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-0897-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.001



摘要 目前,国内批准了4种多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂用于晚期卵巢癌患者的维持治疗,药物可及性、可负担性得到极大改善。随着PARP抑制剂的广泛使用,临床医师面临着根据指南建议指导个体化临床实践的新挑战。本文从价值医疗视角(有效性、安全性、可及性)探讨了晚期卵巢癌PARP抑制剂维持治疗的用药选择,以期为临床用药提供指导。

关键词 价值医疗;多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂;晚期卵巢癌;维持治疗

Medication Selection of Poly Adenosine Diphosphate Ribose Polymerase Inhibitors for Maintenance Therapy of Advanced Ovarian Cancer from the Perspective of Value Medical Treatment[△]

SU Yi^{1,2}, YANG Guowang², YANG Wenjing² (1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100105, China; 2. Dept. of Oncology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT Four kinds of poly adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) inhibitors are currently approved in China for maintenance therapy of advanced ovarian cancer, and the drug accessibility and affordability have been greatly improved. With the widespread use of PARP inhibitors, clinicians have new challenges in guiding individualized clinical practice based on guideline recommendations. The thesis discusses the medication for PARP inhibitors maintenance therapy in advanced ovarian cancer from the perspective of value medical treatment (efficacy, safety and accessibility), with the aim of providing guidance for clinical medication.

KEYWORDS Value medical treatment; Poly adenosine diphosphate ribose polymerase; Advanced ovarian cancer; Maintenance therapy

卵巢癌是妇科恶性肿瘤患者的主要死因,约70%的患者确诊时处于晚期,肿瘤细胞减灭术联合铂基化疗为一线治疗^[1-2]。然而,70%~80%的患者在完成一线治疗后2年内会因铂耐药而复发,5年生存率约40%^[3-4]。多项临床研究结果表明,多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly adenosine diphosphate ribose polymerase, PARP)抑制剂维持治疗可显著延长晚期卵巢癌患者的无进展生存期(PFS),且安全性可控,被美国国立综合癌症网络、美国临床肿瘤学会、中国临床肿瘤学会等多个指南推荐用于晚期卵巢癌的维持治疗^[5]。随着PARP抑制剂的广泛使用,临床医师面临着根据指南建议指导个体化临床实践的新挑战。部分临床医师在进行医疗决策时,更多地考虑治

疗的有效性和安全性,忽视了药物的可及性和患者的经济负担能力。价值医疗理论强调以患者需求为中心,综合考虑有效性、安全性(治疗的不良反应)、可及性(药物可及性、患者经济上可负担性和治疗意愿)三大要素,为患者提供更优质的、更具性价比的医疗服务^[6]。目前,国家药品监督管理局批准了4种PARP抑制剂(奥拉帕利、尼拉帕利、帕米帕利和氟唑帕利)用于晚期卵巢癌的治疗,基本满足了药物可及性、可负担性。因此,本文将在满足价值医疗三大基本要素的前提下,结合指南探讨晚期卵巢癌PARP抑制剂维持治疗的最佳用药选择。

1 PARP抑制剂医保获批情况

PARP抑制剂医保获批情况见表1。

2 奥拉帕利、尼拉帕利作为初诊晚期卵巢癌的一线维持治疗

根据SOLO1研究^[7]、PRIMA研究^[8]的结果,我国《卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南(2022版)》^[2]推荐奥拉帕利、尼拉帕利用于初次诊断BRCA突变的卵巢癌患者(包括上皮性卵

△ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82174453)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤及其并发症。E-mail: suyi756019716@163.com

通信作者:主任医师,教授。研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤及其并发症。E-mail: guowangyang@sina.com

表 1 PARP 抑制剂医保获批情况

Tab 1 Health insurance approvals of PARP inhibitors

治疗线数	药品	医保适应证
一线维持治疗	奥拉帕利	携带胚系或体细胞 BRCA 突变 (gBRCAm 或 sBRCAm) 的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌初治成人患者,在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗
	尼拉帕利	晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者对一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗
铂敏感复发的维持治疗	奥拉帕利、尼拉帕利和氟唑帕利	铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗
后线治疗	氟唑帕利	既往经过≥二线化疗的伴有胚系 BRCA 突变 (gBRCAm) 的铂敏感复发的卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者
	帕米帕利	既往经过≥二线化疗的伴有胚系 BRCA 突变 (gBRCAm) 的 (铂敏感/铂耐药) 复发的卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者

注:gBRCA 为携带胚系 BRCA 突变,sBRCAm 为携带体细胞 BRCA 突变。
Note:gBRCA carries germline BRCA mutations, sBRCAm carries somatic BRCA mutations.

巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌) 在一线含铂化疗方案达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗 (1 类证据)。

SOLO1 研究 5 年的随访数据显示,奥拉帕利组和安慰剂组患者的中位 PFS 分别为 56.0 和 13.8 个月^[9];二次进展时间 (PFS2) 分析结果表明,奥拉帕利组在进展后仍有持续的获益 ($HR=0.55,95\%CI=0.23\sim1.35$)^[10]。中国队列的疗效和安全性数据与全球数据基本一致。PRIMA 研究纳入的亚洲人群较少 ($n=733$,占 3.4%),未能进行中国队列的亚组分析。该研究以同源重组缺陷 (HRD) 表达状态作为分层因素,不考虑是否存在 BRCA 突变、BRCA 突变组、BRCA 野生型/HRD 阳性组、BRCA 野生型/HRD 阴性组患者的中位 PFS 分别为 22.1、19.6、8.1 个月,HRD 阴性组的 PFS 获益明显小于 BRCA 突变以及 HRD 阳性组,但与安慰剂组比较的差异仍有统计学意义 ($HR=0.68,95\%CI=0.49\sim0.94,P=0.020$)。PRIME 研究^[11]与 PRIMA 研究相似,纳入的均为中国患者,研究结果显示,中国人群各亚组中位 PFS 均较 PRIMA 研究有延长趋势。

总体来看,接受奥拉帕利治疗的患者,其疾病进展或死亡的风险更低。事实上,SOLO1 研究与 PRIMA 研究的人群之间存在一些临床差异:(1)SOLO1 研究纳入的Ⅲ期患者更多 (占 83%,PRIMA 研究为 65%) 以及接受新辅助化疗的患者较少

(占 35%,PRIMA 研究为 67%);(2)在 SOLO1 研究中,所有患者都存在 BRCA1/2 突变 (PRIMA 研究中,BRCA1/2 突变仅占 30%),大多数Ⅲ期患者接受了手术治疗,并达到 R0 切除 (占 44%,PRIMA 研究为 0.4%)。

以上因素可能是 2 项研究的中位 PFS 存在明显差异的原因。对于未达到 R0 切除的患者,奥拉帕利的治疗效果 (奥拉帕利、安慰剂组患者的 PFS 分别为 29.4、11.3 个月, $HR=0.44,95\%CI=0.25\sim0.77$) 与 BRCA 突变和术后残留病灶患者使用尼拉帕利的治疗效果相似 (尼拉帕利、安慰剂组患者的 PFS 分别为 22.1、10.9 个月, $HR=0.40,95\%CI=0.27\sim0.62$)。从价值医疗有效性角度分析,奥拉帕利和尼拉帕利均可作为初诊卵巢癌患者的一线维持治疗的首选推荐。从价值医疗安全性角度分析,中国人群中奥拉帕利和尼拉帕利≥3 级不良事件的发生率相似 (56.8% vs. 54.5%)^[10-11]。从价值医疗可及性角度分析,奥拉帕利是一线维持治疗的首选推荐。根据 2023 年医保政策 (医保报销前),奥拉帕利的价格约为 10 052 元/月,尼拉帕利的价格约为 9 168 元/月 (由于几乎所有中国卵巢癌患者体重均≤77 kg,按 200 mg/d 剂量估算),以疗程估算,奥拉帕利和尼拉帕利的总费用分别约为 240 000 元 (2 年) 和 330 000 元 (3 年)。PARP 抑制剂与安慰剂在晚期卵巢癌中的疗效比较见表 2。

表 2 PARP 抑制剂与安慰剂在晚期卵巢癌中的疗效比较

Tab 2 Comparison of efficacy of PARP inhibitors and placebo in advanced ovarian cancer

治疗线数	研究名称	PARP 抑制剂	意向治疗人群的主要研究终点 (PFS/月)	HR (95%CI)
一线维持治疗	SOLO1 ^[7]	奥拉帕利	BRCAm;49.9 vs. 13.8	0.3 (0.2~0.4)
	PRIMA ^[8]	尼拉帕利	All;22.1 vs. 10.9	0.4 (0.27~0.6)
			HRD,noBRCAm;19.6 vs. 8.2	0.5 (0.31~0.83)
			No-HRD;8.1 vs. 5.4	0.68 (0.49~0.94)
	PRIME ^[11]	尼拉帕利	All;24.8 vs. 8.3	0.45 (0.34~0.6)
			BRCAm;NR vs. 10.8	0.4 (0.23~0.48)
			HRD,noBRCAm;24.8 vs. 11.1	0.5 (0.36~0.93)
			No-HRD;14.0 vs. 5.5	0.41 (0.25~0.65)
铂敏感复发治疗	SOLO2 ^[12]	奥拉帕利	BRCAm;19.1 vs. 5.5	0.3 (0.2~0.4)
			BRCAm;51.7 vs. 35.4 [#]	0.56 (0.35~0.97)
	L-MOCA ^[13]	奥拉帕利	All;16.1	—
			gBRCA;21.2	—
			No-BRCAm;11.0	—
	NORA ^[14]	尼拉帕利	All;18.3 vs. 5.4	0.32 (0.23~0.45)
			gBRCAm;NR vs. 5.5	0.22 (0.12~0.39)
			No-BRCAm;11.1 vs. 3.9	0.40 (0.26~0.61)
后线治疗	FOZCUS-2 ^[15]	氟唑帕利	All;12.9 vs. 5.5	0.25 (0.17~0.36)
	FOZCUS-3 ^[16]	氟唑帕利	PSOC,gBRCAm;12.0	(9.3~13.9)
	BGB-290-109 ^[17]	帕米帕利	PSOC,gBRCAm;15.2	(10.35~NE)
			PROC,gBRCAm;6.2	(4.11~NE)

注:All 为纳入研究的所有人群;BRCAm 为携带 BRCA 突变;gBRCAm 为携带胚系 BRCA 突变;PSOC 为铂敏感复发卵巢癌;PROC 为铂耐药复发卵巢癌;NR 为未达到;NE 为不能评估;“[#]”表示该数据为总生存期 (OS);“—”表示无相关数据。

Note:All refers to all populations included in the study;BRCAm carries germline BRCA mutations; gBRCAm carries germline BRCA mutations; PSOC is platinum-sensitive recurrent ovarian cancer; PROC is platinum-resistant recurrent ovarian cancer; NR is not reached; NE is not evaluated; “[#]” indicates that the data is the overall survival (OS); “—” indicates no relevant data.

但是,奥拉帕利作为一线维持治疗仅限于具有 gBRCA 突变和 sBRCA 突变的患者。我国卵巢癌患者中, BRCA 突变人群占 23%~30%^[18-19]。由于 BRCA 基因检测尚未进入国家医保,临床上根据 HRD 状态进行分层管理的治疗策略需要更高的成本,这对大多数普通的中国家庭而言是个沉重的负担^[19]。尼拉帕利的临床效益面向所有晚期卵巢癌患者,包括具有同源重组缺陷(BRCA 发生突变或未突变)和同源重组功能正常以及一线含铂化疗后无论是否达到完全缓解或部分缓解的晚期卵巢癌患者。

综合考虑价值医疗有效性、安全性和可及性三大要素,奥拉帕利是携带 BRCA 突变人群一线维持治疗的首选推荐,但对于不考虑进行 BRCA 基因检测的患者来说,尼拉帕利是更适合的选择。

3 奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利作为所有铂敏感复发卵巢癌的维持治疗

目前,尚无头对头的研究直接对比不同 PARP 抑制剂在中国人群中的疗效。L-MOCA 研究^[13](中国人群占 91.5%)、NORA 研究^[14]以及 FOZCUS-2 研究^[15]分别研究了奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利对中国铂敏感复发卵巢癌患者的有效性和安全性,无论 BRCA 状态如何,其结果对中国卵巢癌患者的治疗选择更具指导意义。从价值医疗有效性角度分析,奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利治疗铂敏感复发卵巢癌的中位 PFS 分别为 16.1、18.3、12.9 个月, gBRCAm 人群较非 gBRCAm 人群有明显获益。SOLO2 研究^[12]中,奥拉帕利组患者的中位 OS 较安慰剂组延长 12.9 个月(51.7 个月 *vs.* 38.8 个月, *HR* = 0.74, *P* = 0.054),表明奥拉帕利在卵巢癌患者中可能存在长期生存优势,奥拉帕利在中国卵巢癌患者中的长期生存获益以及 HRD 亚组的探索性中位 PFS 分析结果令人期待。NORA 研究中,尼拉帕利可延长意向治疗人群中位 OS 达 12.0 个月, gBRCAm 人群的中位 PFS 以及中位 OS 数据尚未达到,但与 SOLO2 研究中奥拉帕利降低 gBRCAm 人群复发或死亡风险程

度相似(*HR* = 0.764 *vs.* *HR* = 0.74)。氟唑帕利是我国首个原研 PARP 抑制剂,对比安慰剂可显著降低患者复发或死亡风险达 75%, *HR* 为 0.25,为同类研究最低 *HR*, gBRCAm 和非 gBRCAm 患者分别降低 86% (*HR* = 0.14, 95% *CI* = 0.07~0.28)和 54% (*HR* = 0.46, 95% *CI* = 0.29~0.74),但无更多的 OS 相关信息^[15]。从价值医疗有效性及安全性角度分析,氟唑帕利较奥拉帕利、尼拉帕利无明显优势;L-MOCA 研究、NORA 研究以及 FOZCUS-2 研究中, ≥3 级不良事件的发生率分别为 48.7%、50%以及 67.3%。从价值医疗可及性角度分析,氟唑帕利的价格约为 9 650 元/月,2 年费用为 230 000 元,与奥拉帕利相比,差价约为 10 000 元,按 60%的报销比例计算,费用可令患者接受。综合考虑,奥拉帕利是铂敏感复发卵巢癌维持治疗的首选推荐。

4 氟唑帕利、帕米帕利作为复发卵巢癌的后线治疗

氟唑帕利^[16]、帕米帕利^[17]作为后线治疗在 gBRCAm 铂敏感复发卵巢癌患者的中位 PFS(12.0 个月 *vs.* 15.2 个月)、中位反应持续时间(10.2 个月 *vs.* 14.5 个月)、中位客观缓解率(70.6% *vs.* 64.6%)相似,中位 OS 尚未达到。帕米帕利组中经过 ≥4 线治疗的患者比例更高(占 21.1%,氟唑帕利组为 6.2%),可能是两者中位客观缓解率有差距的原因。从价值医疗有效性角度分析,帕米帕利较氟唑帕利有一定优势。从价值医疗安全性角度分析,氟唑帕利优于帕米帕利,两者 ≥3 级不良事件的发生率分为 63.7%和 71.1%。从价值医疗患者可及性角度分析,帕米帕利的价格约为 6 432 元/月,优于氟唑帕利的 9 650 元/月。从价值医疗有效性、安全性、可及性 3 个基本要素分析,氟唑帕利与帕米帕利各有优劣,但每年 7.9 万元的差价对于经济条件一般的家庭来说是个沉重的负担,而且帕米帕利是国内唯一批准用于 BRCA 突变铂耐药复发卵巢癌患者治疗的 PARP 抑制剂。综上所述,帕米帕利是复发性卵巢癌患者的首选推荐。PARP 抑制剂医保报销前每月费用情况见表 3^[20]。

表 3 PARP 抑制剂医保报销前每月费用情况

Tab 3 Monthly costs before PARP inhibitors health insurance compensation				
药品	规格	价格/(元/盒)	用量	每月费用估算(医保报销前)/元
奥拉帕利片	56 粒×150 mg	5 026.56	1 日 2 次,1 次 300 mg;28 d 2 盒	10 052
尼拉帕利胶囊	30 粒×100 mg	4 584.00	1 日 1 次,1 次 200 mg;30 d 2 盒(患者体重<77 kg 推荐剂量)	9 168
帕米帕利胶囊	60 粒×20 mg	3 216.00	1 日 2 次,1 次 40 mg;30 d 2 盒	6 432
氟唑帕利胶囊	36 粒×50 mg	1 928.16	1 日 2 次,1 次 150 mg;30 d 5 盒	9 640

5 应根据患者的具体情况进行个体化用药

PARP 抑制剂的不良反应常在治疗早期出现,大多数患者在 3 个月后达到其最终个体调整剂量^[21]。不同种族在 PARP 抑制剂治疗卵巢癌的安全性方面差异并不显著,但每种 PARP 抑制剂都有其毒性倾向性。血液学毒性是 PARP 抑制剂最常见的影响 ≥3 级不良反应,也是导致调整药量、中断用药或者停药的主要原因^[22]。中国人群中,帕米帕利的 ≥3 级贫血以及中性粒细胞减少的发生率最高,其次为奥拉帕利、氟唑帕利。氟唑帕利的 ≥3 级血小板计数降低发生率最高,其次为尼拉帕利。在 PRIMA 研究中,与固定起始剂量 300 mg 相比,基于体重和血小板计数的个体化给药可将尼拉帕利的血液学毒性降低 50%以上,而不影响疗效^[23]。使用 PARP 抑制剂期间应定

期监测血常规,既往化疗导致血液学毒性尚未恢复的患者不建议使用。非血液毒性方面,1—2 级消化道毒性如恶心、呕吐、食欲减退、腹泻等最常见,此外,奥拉帕利的肌酐升高、上呼吸道感染、腹痛等发生率较高,心血管毒性事件发生率较低;尼拉帕利的乏力、肝功能异常和心血管毒性(主要为高血压、心悸)的发生率较高;氟唑帕利主要是乏力、肌酐升高、血压升高和 QT 间期延长的发生率较高;帕米帕利主要是乏力、肝功能异常等发生率较高^[4,21]。

奥拉帕利、氟唑帕利和帕米帕利主要通过细胞色素 P450 酶(CYP)经肝脏代谢,其中奥拉帕利、氟唑帕利通过 CYP3A 酶途径代谢,帕米帕利主要通过 CYP2C8 和 CYP3A 酶代谢^[2,24]。CYP3A 的抑制剂(包括克拉霉素、红霉素、酮康唑、伏立康唑等

药物以及柑橘类食物)和诱导剂(如苯妥英、利福平、卡马西平等)可改变上述药物(即奥拉帕利、氟唑帕利和帕米帕利)的生物利用度,造成疗效降低或加剧不良反应,应避免与此类药物联合应用^[25]。尼拉帕利经羧酸酯酶途径代谢,无明显联合用药禁忌^[26]。关注联合用药、指导患者避免接触特定食物和药物是在治疗前需要考虑的重要措施。

PARP 抑制剂治疗的我国人群中≥3 级血液学毒性的发生率见表 4;PARP 抑制剂的适用人群见图 1。

表 4 PARP 抑制剂治疗的我国人群中≥3 级血液学毒性的发生率(%)

Tab Fig 4 Incidence of grade ≥3 hematological toxicity in the Chinese population treated with PARP inhibitors(%)

研究	≥3 级 不良事件	贫血	中性粒 细胞减少	血小板 计数降低
SOLO1 研究(奥拉帕利,中国队列) ^[7]	56.8	36.4	20.5	6.8
NORA 研究(尼拉帕利) ^[14]	50.0	14.7	20.3	11.3
PRIME 研究(尼拉帕利) ^[11]	54.5	18.0	17.3	14.1
L-MOCA 研究(奥拉帕利) ^[13]	48.7	25.0	14.3	4.9
FOZCUS-2 研究(氟唑帕利) ^[15]	—	25.1	12.6	16.8
FOZCUS-3 研究(氟唑帕利) ^[16]	63.7	32.7	10.6	12.4
BGB-290-102 研究(帕米帕利) ^[17]	—	41.6	33.6	4.4

注:“—”表示无相关数据。
Note:“—” means no relevant data.

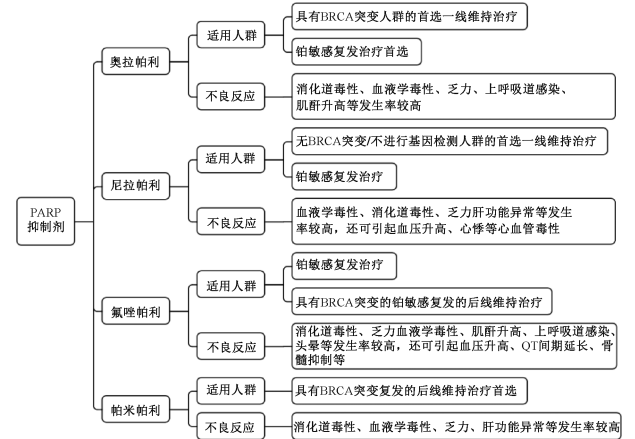


图 1 PARP 抑制剂的适用人群

Fig 1 Applicable population for PARP inhibitors

6 总结

肿瘤患者在新药获取、临床治疗、生活质量、经济减负等方面存在诸多尚未满足的需求,结合指南践行价值医疗服务是减少医疗浪费、提升医疗质量的重要途径。PARP 抑制剂是晚期卵巢癌患者各线维持治疗的首选选择,但 HRD 不同突变亚型的生物学行为、对 PARP 抑制剂治疗的反应性不尽相同。本文从价值医疗视角,综合考量价值医疗有效性、安全性、可及性三大要素,以期与实践 PARP 抑制剂临床个体化应用提供参考。

参考文献

[1] 曹毛毛,陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
[2] 孔北华,刘继红,黄鹤,等. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2022 版)[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(8): 561-572.
[3] LI J, PAN C Y, BOESE A C, et al. DGKA provides platinum resistance in ovarian cancer through activation of c-JUN-WEE1

signaling[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(14): 3843-3855.
[4] SMITH M, POTHURI B. Appropriate selection of PARP inhibitors in ovarian cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2022, 23(6): 887-903.
[5] DISILVESTRO P, COLOMBO N, HARTER P, et al. Maintenance treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer: time for a paradigm shift? [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(22): 5756.
[6] 杨雯靖,史琳,陈芋屹,等. 从价值医疗视角探讨 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌一线 EGFR-TKI 的选择[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(10): 802-808.
[7] MOORE K, COLOMBO N, SCAMBIA G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(26): 2495-2505.
[8] GONZÁLEZ-MARTÍN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 381(25): 2391-2402.
[9] BANERJEE S, MOORE K N, COLOMBO N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(12): 1721-1731.
[10] WU L Y, ZHU J Q, YIN R T, 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.
[11] LI N, ZHU J Q, YIN R T, 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 (LBA 5) [J]. Gynecol Oncol, 2022, 166, Supplement 1: S50-S51.
[12] POVEDA A, FLOQUET A, LEDERMANN J A, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 620-631.
[13] GAO Q L, ZHU J Q, ZHAO W D, et al. Olaparib maintenance monotherapy in Asian patients with Platinum-Sensitive relapsed ovarian cancer: phase III trial (L-MOCA) [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(11): 2278-2285.
[14] 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.
[15] LI N, ZHANG Y Z, 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, 40(22): 2436-2446.
[16] LI N, BU H L, LIU J H, et al. An open-label, multicenter, single-arm, phase II study of fluzoparib in patients with germline BRCA1/2 mutation and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(9): 2452-2458.

(下转第 907 页)