

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂治疗晚期卵巢癌
患者的临床研究Clinical trial of bevacizumab combined with paclitaxel and carboplatin in the
treatment of patients with advanced ovarian cancer

徐 丽

(湖北科技学院 附属第一医院/咸宁市中心医院
妇科,湖北 咸宁 437000)

XU Li

(Department of Gynecology, The First
Affiliated Hospital of Hubei University of
Science and Technology / Xianning
Central Hospital, Xianning 437000, Hubei
Province, China)作者简介:徐丽(1973-),女,副主任医师,主要
从事妇科方面的临床诊疗工作

通信作者:徐丽

MP:13886522125

E-mail:aa739128@163.com

摘要:目的 观察贝伐珠单抗注射液联合紫杉醇注射液和卡铂注射液对晚期卵巢癌患者远期生存获益的影响。**方法** 将晚期卵巢癌患者根据队列法分为对照组和试验组。对照组给予紫杉醇注射液 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ + 卡铂注射液药时曲线下面积(AUC)5 静脉滴注治疗,每3周1次,治疗6个周期;试验组在对照组治疗的基础上,于第二周期加用贝伐珠单抗注射液 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉注射,每3周1次,治疗6个周期后维持单药治疗至疾病进展,最多治疗22个周期。比较2组患者治疗6个周期后的实体瘤疗效,血清肿瘤标志物水平[糖类抗原(CA)125、CA199、人附睾蛋白4(HE4)]、血管内皮生长因子(VEGF)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平,远期生存情况[总生存期、无进展生存期],以及安全性评价。**结果** 对照组入组51例,试验组入组31例。治疗6个周期后,试验组和对照组的总有效率分别为77.42%(24例/31例)和52.94%(27例/51例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗6个周期后,试验组和对照组血清CA125水平分别为(63.71 ± 8.53)和(73.09 ± 9.55) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,CA199水平分别为(58.97 ± 10.87)和(69.39 ± 12.45) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,HE4水平分别为(117.96 ± 22.73)和(155.60 ± 30.92) $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$,VEGF水平分别为(285.50 ± 60.42)和(377.82 ± 73.31) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$,MIF水平分别为(20.26 ± 3.42)和(22.34 ± 3.19) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,无进展生存期分别为7(0,17)和2(0,6)个月,试验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。试验组和对照组的总生存期分别为10(6,20)和8(4,11)个月,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组发生的药物不良反应主要有恶心呕吐、高血压、骨髓抑制,对照组发生的药物不良反应主要有恶心呕吐、骨髓抑制。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为45.16%(14例/31例)和35.29%(18例/51例),在统计学上差异无统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗注射液联合紫杉醇注射液和卡铂注射液治疗晚期卵巢癌患者的临床疗效较好,能够显著延长患者的无进展生存期。

关键词:贝伐珠单抗注射液;紫杉醇注射液;卡铂注射液;晚期卵巢癌;血清肿瘤标志物;血管内皮生长因子;巨噬细胞移动抑制因子;远期生存获益

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.006

中图分类号:R979.1

文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)02-0178-05

Abstract: Objective To observe the long-term survival benefit status of bevacizumab injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. **Methods** The patients with advanced ovarian cancer were classified into control group and treatment group according to cohort method. The control group was treated with $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ of paclitaxel injection + area under curve (AUC) 5 intravenous infusion of

carboplatin injection once every 3 weeks for 6 cycles, and on the basis of the control group, the treatment group was additionally given intravenous injection of $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of bevacizumab injection in the second cycle, once every 3 weeks, maintained monotherapy after 6 cycles until disease progression (up to 22 cycles of treatment). The solid tumor efficacy at 6 cycles of treatment and levels of serum tumor markers [carbohydrate antigen (CA) 125, CA199, human epididymis protein 4 (HE4)], vascular endothelial growth factor (VEGF), macrophage migration inhibitory factor (MIF), long term survival status (overall survival time, progression-free survival time) and safety evaluation before treatment and at 6 cycles of treatment were compared. **Results** There were 51 cases in the control group and 31 cases in the treatment group. After 6 cycles of treatment, the total effective rates of the treatment group and the control group was 77.42% (24 cases/31 cases) and 52.94% (27 cases/51 cases), respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 6 cycles of treatment, serum CA125 levels in treatment group and control group were (63.71 ± 8.53) and $(73.09 \pm 9.55) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$; the CA199 levels were (58.97 ± 10.87) and $(69.39 \pm 12.45) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$; the HE4 levels were (117.96 ± 22.73) and $(155.60 \pm 30.92) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$; levels of VEGF were (285.50 ± 60.42) and $(377.82 \pm 73.31) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$; the levels of MIF were (20.26 ± 3.42) and $(22.34 \pm 3.19) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, the progression-free survival time was 7 (0, 17) and 2 (0, 6) months; there were statistically significant differences in the above indexes between the treatment group and the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$). The overall survival time in treatment group and control group was 10 (6, 20) months and 8 (4, 11) months. The differences were statistically significant ($P > 0.05$). The adverse drug reactions in treatment group were mainly nausea and vomiting, hypertension and bone marrow suppression while the adverse drug reactions in control group were mainly nausea and vomiting and bone marrow suppression, and the total incidences of adverse drug reactions were 45.16% (14 cases/31 cases) and 35.29% (18 cases/51 cases) respectively ($P > 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab injection combined with chemotherapy has good clinical efficacy in the treatment of advanced ovarian cancer, and significantly prolong the progression-free survival time of patients.

Key words: bevacizumab injection; paclitaxel injection; carboplatin injection; advanced ovarian cancer; serum tumor marker; vascular endothelial growth factor; macrophage migration inhibitory factor; long-term survival benefit

卵巢癌是常见妇科恶性肿瘤,近30年我国的卵巢癌负担大幅升高^[1],本病在早期无明显特异性症状,部分患者临床确诊时往往进展至晚期。化疗是晚期卵巢癌的主要治疗手段之一。目前,一线化疗方案为紫杉醇联合卡铂,但有研究认为该方案对局部肿瘤进展控制不佳,治疗后复发率高,患者远期生存获益有限^[2]。贝伐珠单抗是一种靶向血管生长抑制药,其作用原理是靶向抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平来抑制肿瘤新生血管,从而降低肿瘤增殖、转移风险^[3-4]。本研究旨在观察贝伐珠单抗注射液联合紫杉醇注射液和卡铂注射液对晚期卵巢癌患者的远期生存的影响。

材料、对象与方法

1 病例选择

2018年9月至2021年9月以本院就诊并行化疗的晚期卵巢癌患者入选为研究对象。本研究经咸宁市中心医院湖北科技学院附属第一医院伦理委员会

批准公开(伦理批号:2018-056)。

诊断与入选标准 符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》^[5]中关于卵巢癌的诊断标准。①分期为Ⅲ~Ⅳ期,卵巢癌扩散至盆腔外器官或已出现远处转移;②非复发患者,入组前无化疗史、贝伐珠单抗治疗史;③符合紫杉醇+卡铂化疗方案的适应证,未出现铂耐药,均完成6周期化疗方案;④年龄18岁以上;⑤临床资料完整。

排除标准 ①化疗药物、贝伐珠单抗过敏者;②合并其他恶性肿瘤者;③合并严重心血管疾病、自身免疫性疾病、肝肾功能不全患者;④同时接受其他治疗方案患者。

2 药品、试剂与仪器

贝伐珠单抗注射液,规格:每支4 mL/100 mg,批号:1808516P、1911072T、2006081F、2107109H,注册证号:S20170035,德国Roche Diagnostics GmbH公司生产;紫杉醇注射液,规格:每支5 mL/30 mg,批号:20180819、20190923、20201024、20210225,批准文号:国药准字H20059962,哈药集团生物工程有限公司生

产;卡铂注射液,规格:每支 10 mL/50 mg,批号:S1807123、S1910015、S2008034、S2103120,批准文号:国药准字 H20020181,齐鲁制药有限公司生产。VEGF、巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor,MIF)检测试剂盒,均为上海酶研生物生产。

CL-1000i 化学发光免疫分析仪,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司产品。

3 分组与治疗方法

将卵巢癌患者按队列法分为对照组和试验组。对照组给予紫杉醇+卡铂方案进行化疗,按紫杉醇注射液药品说明书,在用紫杉醇注射液前需给予地塞米松、苯海拉明、西咪替丁进行预处理。第1天 175 mg·m⁻²紫杉醇静脉滴注3 h,卡铂药时曲线下面积(area under curve,AUC) 5 静脉滴注1 h,每3周1次,持续6个周期。试验组在对照组治疗方案的基础上,于第二周期第1天加用贝伐珠单抗注射液 15 mg·kg⁻¹静脉注射,每3周1次,在6个周期后维持贝伐珠单抗治疗至疾病进展,最多治疗22个周期。

4 观察指标与疗效判定

血清肿瘤标志物^[6] 于治疗前和治疗6个周期后,采集2组患者空腹静脉血5 mL,以3 000 r·min⁻¹离心15 min,取上清液,用全自动化学发光免疫分析仪检测血清糖类抗原(carbohydrate antigen,CA) 125和CA199水平,用酶联免疫吸附试验法检测人附睾蛋白4(human epididymis protein 4,HE4)水平。

血清 VEGF 和 MIF 水平^[7-8] 于治疗前和治疗6个周期后,用酶联免疫吸附试验法检测血清 VEGF 和 MIF 水平,检测步骤严格遵循试剂盒说明书。

生存情况^[5] 用电话、复诊形式进行随访,比较2组患者的总生存期、无进展生存期以及1、2年生存率差异,随访截至2024年1月。

临床疗效评价^[9] 参考实体肿瘤反应评估标准第1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1,RECIST 1.1)疗效评价标准对治疗6个周期后2组患者的实体瘤疗效进行评估,分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展4个等级。总有效率=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总例数×100%。

安全性评价^[10] 比较化疗周期内,2组患者高血压、恶心呕吐、骨髓抑制、神经毒性、肝肾功能异常等药物不良反应的发生情况。

5 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配

对样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较用Mann-Whitney检验;计数资料用率表示,比较用Pearson χ^2 检验;绘制Kaplan-Meier曲线分析生存情况。

结 果

1 一般资料

本研究共入组82例,其中,对照组51例、试验组31例。2组患者的年龄、绝经率、体质量指数、心率、血压、肿瘤分期等一般资料比较,在统计学上差异无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者血清肿瘤标志物的比较

治疗6个周期后,2组患者的血清CA125、CA199和HE4水平均显著低于治疗前,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.001$),且试验组治疗后的血清CA125、CA199和HE4水平均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

3 2组患者血清 VEGF 和 MIF 的比较

治疗6个周期后,2组患者的血清VEGF和MIF水平均显著低于治疗前,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.001$),且试验组治疗后血清VEGF和MIF水平均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义($P<0.05, P<0.01$),见表2。

4 2组患者生存情况的比较

截至2024年1月,试验组的无进展生存期显著高于对照组(Log Rank $\chi^2=7.925, P<0.001$),2组患者的总生存期和1、2年生存率,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表3。

表1 2组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=51$)	Treatment($n=31$)
Age(year)	61.96 $\pm$ 7.94	62.32 $\pm$ 8.19
Menopause($n, \%$)	39(76.47)	22(70.96)
Body mass index(kg·m ⁻²)	21.63 $\pm$ 1.74	21.49 $\pm$ 1.32
Heart rate(beat·min ⁻¹)	73.18 $\pm$ 4.25	72.54 $\pm$ 4.38
Diastolic blood pressure(mmHg)	83.59 $\pm$ 6.68	84.11 $\pm$ 7.63
Systolic blood pressure(mmHg)	124.41 $\pm$ 8.23	122.15 $\pm$ 7.19
Tumor staging(Ⅲ/Ⅳ)	33/18	20/11
Differentiation degree(low/moderate-high)	37/14	21/10
Karnofsky score(point)	81.52 $\pm$ 5.08	80.64 $\pm$ 5.72

Control: Paclitaxel + carboplatin; Treatment: Bevacizumab + paclitaxel + carboplatin.

表 2 2 组患者的血清肿瘤标志物、血清血管内皮生长因子(VEGF)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF) 的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum tumor markers serum, vascular endothelial growth factor (VEGF) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 51$)		Treatment($n = 31$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CA125($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	130. 84 $\pm$ 19. 24	73. 09 $\pm$ 9. 55 ***	128. 56 $\pm$ 20. 99	63. 71 $\pm$ 8. 53 ***#
CA199($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	109. 58 $\pm$ 19. 13	69. 39 $\pm$ 12. 45 ***	110. 65 $\pm$ 17. 46	58. 97 $\pm$ 10. 87 ***#
HE4($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	316. 49 $\pm$ 57. 51	155. 60 $\pm$ 30. 92 ***	312. 90 $\pm$ 60. 27	117. 96 $\pm$ 22. 73 ***#
VEGF($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	534. 57 $\pm$ 95. 73	377. 82 $\pm$ 73. 31 ***	540. 79 $\pm$ 93. 63	285. 50 $\pm$ 60. 42 ***#
MIF($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	47. 13 $\pm$ 6. 37	22. 34 $\pm$ 3. 19 ***	48. 11 $\pm$ 6. 16	20. 26 $\pm$ 3. 42 ***#

CA125: Carbohydrate antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4; Compared with before treatment in the same group, *** $P < 0. 001$; Compared with control group at the same time, # $P < 0. 05$, ## $P < 0. 01$.

表 3 2 组患者生存情况的比较($n, \%$)

Table 3 Comparison of survival status between the two groups ($n, \%$)

Survival status	Control($n = 51$)	Treatment($n = 31$)
Overall survival time (month)	8(4,11)	10(6,20)
Progression-free survival time (month)	2(0,6)	7(0,17) ***
1-year survival rate	9(20.00)	11(35.48)
2-year survival rate	5(9.80)	6(19.35)

Compared with before treatment, *** $P < 0. 001$.

5 2 组患者的临床疗效评价

治疗 6 个周期后,试验组的总有效率为 77. 42% (24 例/31 例),显著高于对照组的 52. 94% (27 例/51 例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0. 05$),见表 4。

表 4 2 组患者实体瘤疗效的比较($n, \%$)

Table 4 Comparison of solid tumor efficacy between the two groups ($n, \%$)

Solid tumor efficacy	Control($n = 51$)	Treatment($n = 31$)
Complete remission	0(0)	0(0)
Partial response	8(15.69)	10(32.26)
Stable remission	19(37.25)	14(45.16)
Progressive disease	24(47.06)	7(22.58)
Total effective rate	27(52.94)	24(77.42) *

Compared with control group, * $P < 0. 05$.

6 安全性评价

对照组发生恶心呕吐等胃肠道药物不良反应患者 11 例、骨髓抑制 7 例,总发生率为 35. 29% (18 例/51 例),试验组发生的药物不良反应包括恶心呕吐等胃肠道药物不良反应患者 6 例、高血压 6 例、骨髓抑制 2 例,总发生率为 45. 16% (14 例/31 例),2 组患者的总药物不良反应发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0. 05$)。

讨 论

实体瘤缩小情况和血清肿瘤标志物水平降低情况是临床上评估恶性肿瘤化疗疗效的重要参考内容。既往研究发现,卵巢癌患者血清 CA125 和 CA199 表达升高,HE4 亦在卵巢癌组织中呈高表达,其血清水平与 CA125 联合具有评估卵巢癌新辅助化疗疗效的作用^[11-12]。本研究中,试验组治疗后的总有效率显著高于对照组,肿瘤标志物 CA125、CA199 和 HE4 水平均显著低于对照组,与既往研究结果一致^[13-14],表明贝伐珠单抗联合化疗能够缩小晚期卵巢癌病灶,降低血清肿瘤标志物水平,其效果优于单纯化疗。分析其原因认为,紫杉醇+卡铂作为晚期卵巢癌一线化疗方案,2 种药物均能够阻滞肿瘤细胞周期来达到抑制细胞分裂、增殖的作用,具有较高的细胞毒性,从而对缩小晚期卵巢癌病灶发挥积极作用;贝伐珠单抗靶向抑制 VEGF 表达,阻止新血管生成,降低了肿瘤进展和转移风险,发挥了预防局部复发和转移的作用,也能够促进肿瘤内皮细胞凋亡,使化疗药物更容易到达作用靶点^[15],故与紫杉醇+卡铂化疗方案联用能够增强化疗效果。

本研究中,截至随访结束时,试验组的无进展生存期更长,而 2 组间总生存期以及 1、2 年生存率均无显著性差异,与国外一项大型Ⅲ期临床试验 ICON7 的结果相近^[16]。TRIFANESCU 等^[17]研究报道,卵巢癌患者术后血清 VEGF 水平升高与疾病进展、死亡风险升高和无进展生存期缩短相关,提示血清 VEGF 水平升高不利于晚期卵巢癌的远期预后。本研究用贝伐珠单抗联合化疗方案治疗晚期卵巢癌患者的无进展生存期更长,可能是通过抑制 VEGF 来延缓肿瘤进展,使患者在一定程度上获得了远期生存获益,但其具体机制尚不明确,还需进一步研究。

本研究中,2组患者的总药物不良反应发生率无显著性差异,表明贝伐珠单抗联合化疗不会增加晚期卵巢癌治疗期间的药物不良反应。但需注意,联合贝伐珠单抗治疗的部分患者出现了高血压,这可能是由于 VEGF 受到抑制后,降低了前列腺素等血管扩张因子的产生,且外周血管阻力增加,进而引发高血压,提示需加强该类患者的血压管理。

本研究提示,贝伐珠单抗注射液联合紫杉醇注射液和卡铂注射液治疗晚期卵巢癌患者的临床疗效较好,且能显著延长患者无进展生存期。

参考文献:

- [1] WANG Y, WANG Z, ZHANG Z, et al. Burden of ovarian cancer in China from 1990 to 2030: A systematic analysis and comparison with the global level [J/OL]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1136596. 2023 - 02 - 13 [2024 - 05 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36860393/>.
- [2] 张亚妮,肖竹维,刘振国,等. 不同剂型紫杉醇联合顺铂对晚期卵巢癌患者的应用疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2022, 29(5): 568—572.
- [3] 赖厚芸,梁燕,李凤,等. 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、化疗治疗晚期非小细胞肺癌的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(17): 2591—2595.
- [4] 宓淑芳,张立梅,李沫,等. 贝伐珠单抗治疗铂耐药卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(23): 3379—3383.
- [5] 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(第四版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(7): 739—749.
- [6] 康凌,李小华,宋晓玲. 复方大七气汤联合 TC 方案治疗对晚期卵巢癌血清肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 42(3): 38—41.
- [7] 印薇薇,胡小芳,张艳. 血清白细胞介素-34、巨噬细胞移动抑制因子、骨桥蛋白、超敏 C 反应蛋白在活动性肺结核的诊断及预后评估价值[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2023, 22(12): 868—872.
- [8] 杨小冬,慕竹青,孟娜娜,等. 结直肠癌患者血清 CRP/ALB、GDF-15、VEGF、IL-37 水平与预后的关联[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2023, 58(5): 703—708.
- [9] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228—247.
- [10] 世界卫生组织. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J]. *癌症*, 1992, 11(3): 254.
- [11] 邓艳梅,刘玲玲,张勇. 奥拉帕尼维持疗法联合 GP 化疗方案及热疗治疗中晚期卵巢癌患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(12): 1709—1713.
- [12] 徐建波,高玲玲,王卫杰. CA125 联合 HE4 在判断晚期卵巢癌新辅助化疗疗效的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(12): 2151—2154.
- [13] 王慧萍,董晓亮. 贝伐珠单抗联合常规化疗治疗晚期卵巢癌的临床疗效及安全性[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(9): 62—66.
- [14] 王立,姜忠子,胡春秀,等. 腹腔灌注贝伐珠单抗联合紫杉醇和铂类化疗对 IIIb~IV 期卵巢癌患者血清肝细胞生长因子和巨噬细胞移动抑制因子水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(15): 2864—2868.
- [15] MAO C L, SEOW K M, CHEN K H. The utilization of bevacizumab in patients with advanced ovarian cancer: A systematic review of the mechanisms and effects [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6911.
- [16] 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.
- [17] TRIFANESCU O G, GALES L N, TANASE B C, et al. Prognostic role of vascular endothelial growth factor and correlation with oxidative stress markers in locally advanced and metastatic ovarian cancer patients [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(1): 166.

(收稿日期 2024-07-17; 本文编辑 吴焕贤)

· 信息动态 ·

关于在“申请人之窗”增加“优化药品补充申请审评审批程序改革试点”前置服务申请功能的通知

引自:国家药品监督管理局药品审评中心. 药审中心关于在“申请人之窗”增加“优化药品补充申请审评审批程序改革试点”前置服务申请功能的通知[EB/OL]. 2024-11-25[2024-12-13]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/705545a2481fc16fdce1aa659fb08823>.

根据《国家药监局关于印发优化药品补充申请审评审批程序改革试点工作方案的通知》(国药监药注[2024]10号)和《国家药监局关于同意北京等十省(市)开展优化药品补充申请审评审批程序改革试点的批复》(国药监药注函[2024]97号)要求,国家药品监督管理局药品审评中心在“申请人之窗”中增加了“优化药品补充申请审评审批程序改革试点”前置服务申请功能。北京等十个试点省(市)区域的药品上市许可持有人可按要求向当地省(市)局提出前置服务申请。

(吴焕贤 摘录)