

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

李勇威 靳晓伟 王 红 刘亚男 汪海岩

摘 要 **目的** 研究伊立替康联合阿帕替尼在铂类、紫杉类耐药性晚期卵巢癌中的安全性和有效性。**方法** 回顾性分析2016年5月~2019年5月在徐州医科大学附属医院治疗的64例铂类、紫杉类耐药的晚期卵巢癌患者,按照治疗方案分为对照组(阿帕替尼单药治疗, $n=20$)和实验组(伊立替康联合阿帕替尼治疗, $n=44$),治疗2个周期后评价近期疗效。所有患者随访至2019年7月31日,持续用药至病情进展或出现严重毒性不良反应,并评估远期疗效。采用Kaplan-Meier及COX回归分析进行生存分析。**结果** 实验组客观缓解率(ORR)为18.2%(8/44),疾病控制率(DCR)为86.4%(38/44),对照组分别为20.0%(4/20),45.0%(9/20)。实验组中位无进展生存期(mPFS)、中位总生存期(mOS)分别为7.3个月和15.3个月,显著高于对照组的3.6个月和8.3个月($P<0.05$)。不同年龄、不同分期、是否行新辅助化疗、既往化疗线数之间PFS和OS比较,差异无统计学意义($P>0.05$),不同手术次数之间PFS比较差异有统计学意义($P<0.05$),不同手术次数之间OS比较差异无统计学意义($P>0.05$),不同治疗方案PFS和OS比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组最常见3~4级血液系统毒性为中性粒细胞减少,最常见3~4级非血液系统毒性为高血压。**结论** 对于铂类、紫杉类耐药的晚期卵巢癌患者,阿帕替尼联合伊立替康方案具有显著抗肿瘤活性且不良反应轻微,能够显著延长患者的PFS及OS,有助于改善患者生存质量,延长生存期,值得临床推广。

关键词 卵巢癌 阿帕替尼 伊立替康 临床疗效

中图分类号 R737.31

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.030

Clinical Efficacy of Irinotecan Combined with Apatinib in the Treatment of Platinum - and Taxane - resistant Advanced Ovarian Cancer.

Li Yongwei, Jin Xiaowei, Wang Hong, et al. Graduate School of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract **Objective** To study the safety and effectiveness of irinotecan combined with apatinib in platinum - and taxane - resistant advanced ovarian cancer. **Methods** A retrospective analysis of 64 patients with platinum - and taxane - resistant advanced ovarian cancer treated in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from May 2016 to May 2019 was divided into control groups (apatinib alone drug treatment, $n=20$) and the experimental group (irinotecan combined with apatinib, $n=44$). The short - term efficacy was evaluated after 2 cycles of treatment. All patients were followed up to July 31, 2019. The medication was continued until the disease progressed or severe toxic adverse reactions occurred, and the long - term efficacy was evaluated. Kaplan - Meier and COX regression analysis were used for survival analysis. **Results** The objective response rate (ORR) of the experimental group was 18.2% (8/44), the disease control rate (DCR) was 86.4% (38/44), and the control group was 20.0% (4/20) and 45.0% (9/20). The median progression - free survival (mPFS) and median overall survival (mOS) of the experimental group were 7.3 months and 15.3 months, respectively, both significantly higher than the control group's 3.6 months and 8.3 months ($P<0.05$). There were no significant differences in PFS and OS between different ages, stages, neoadjuvant chemotherapy, and the number of previous chemotherapy lines ($P>0.05$), and the differences in PFS between different procedures were statistically significant ($P<0.05$) There was no significant difference in OS between different surgical times ($P>0.05$), and there were statistically significant differences in PFS and OS between different treatment options ($P<0.05$). In both groups, the most common grade 3 to 4 hematological toxicity is neutropenia, and the most common grade 3 to 4 non - hematological toxicity is hypertension. **Conclusion** For patients with platinum - and taxane - resistant advanced ovarian cancer, apatinib combined with irinotecan has significant antitumor activity and mild adverse reactions, which can significantly prolong the patient's PFS and OS and help improve the quality of life of patients. Extending the survival time is worth clinical promotion.

Key words Ovarian cancer; Apatinib; Irinotecan; Clinical efficacy

作者单位:221000 徐州医科大学研究生学院(李勇威、王红、刘亚男);223800 南京市鼓楼医院集团宿迁市人民医院肿瘤科(靳晓伟);221003 徐州医科大学附属医院肿瘤内科(汪海岩)

通讯作者:汪海岩,电子邮箱:xzhaiyan68@163.com

卵巢癌发生率位列女性生殖系统恶性肿瘤第 3 位,仅次于子宫内膜癌、宫颈癌,其致死率居妇科癌症首位^[1]。根据 2015 年中国肿瘤统计数据,卵巢癌新发 52100 例,死亡 22500 例^[2]。卵巢癌早期症状隐匿,多表现为腹部包块、盆腔或腹部疼痛、尿频、尿急、胃肠道症状等非特异性症状,从而延误诊断及治疗,且目前尚缺乏有效筛查手段,导致约 75% 的患者确诊时已属中晚期。目前治疗方案多为手术治疗和术后紫杉类联合铂类方案化疗,但 80% 患者经过标准治疗方案后会出现复发,且此部分都会对铂类药物出现耐药,预后极差^[3]。目前针对多线治疗失败的晚期卵巢癌治疗方案多为单药化疗,但单药治疗有效率极低,患者几乎没有生存获益。

贝伐珠单抗靶点为 VEGF-A,以此抑制肿瘤转移和生长^[4]。阿帕替尼以 VEGF-2 为主要靶点,具有明显抗血管生成作用,抑制肿瘤新生血管的生成,从而发挥抗肿瘤活性^[5]。伊立替康与拓扑异构酶 I 和 DNA 结合,产生的复合物阻止 DNA 重新连接引发双链断裂,从而发挥抗癌活性^[6]。阿帕替尼在多种实体瘤中发挥了明显抗肿瘤活性且不良反应可以耐受^[7-12]。单独使用贝伐珠单抗、伊立替康在晚期卵巢癌已取得明显治疗效果且毒性不良反应轻微。但贝伐珠单抗在国内未进入医保且价格昂贵,临床推广价值有限。阿帕替尼单药应用于复发、铂类耐药的晚期卵巢癌取得了显著疗效可作为贝伐珠单抗替代药物^[13]。本研究旨在探讨伊立替康联合阿帕替尼治疗铂类、紫杉类耐药晚期卵巢癌的临床疗效和不良反应。

资料与方法

1. 病例选择:(1)临床资料:收集 2016 年 5 月~2019 年 5 月徐州医科大学附属医院收治的铂类紫杉类耐药的 64 例患者资料,随访至 2019 年 7 月 31 日。实验组和对照组患者平均年龄分别为 58.43 ± 8.39 岁和 59.60 ± 7.77 岁,既往平均化疗次数分别为 4.75 ± 1.82 次和 4.60 ± 1.57 次。实验组 86.4% (38/44) 患者接受手术治疗,对照组 90.0% (18/20) 患者接受手术治疗。(2)入组标准:①组织病理学和(或)细胞学确诊为卵巢癌;②根据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)有 ≥ 1 个可测量病灶;③既往接受 ≥ 3 线含铂类、含紫杉类化疗方案后出现复发、转移的患者;④美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≤ 2 分;⑤预期生存期 ≥ 3 个月;⑥血常规、电解质、肝功能、肾功能未提示明显异常;⑦医学伦理学委员会

证通过,患者均签署知情同意书。(3)排除标准:①对阿帕替尼中任何成分过敏者;②近期有胃肠道出血风险如近 3 个月有呕血、黑便病史,难以控制的溃疡,凝血功能异常等;③存在显著的胃肠道异常可能会干扰口服给药如肠梗阻、无法吞咽、严重恶心、呕吐等;④存在严重心血管疾病及重度肝脏、肾功能不全的患者;⑤妊娠和哺乳期患者。

2. 治疗方法:实验组患者使用伊立替康联合阿帕替尼治疗。因目前缺少相关指南规定阿帕替尼在卵巢癌中的推荐剂量,结合文献[13],本研究设定阿帕替尼起始剂量为 500mg,连续每日顿服。伊立替康起始剂量为每周期 300mg,静脉滴注,21 天为 1 个周期。持续应用至病情进展、无法耐受或出现严重不良反应。如出现 3~4 级高血压、手足综合征、蛋白尿等不良反应或患者无法耐受治疗,阿帕替尼减量至 250mg/d。如减量后患者仍无法耐受或再次出现 3~4 级非血液学毒性,调整用药时间为服药 4 天停用 1 天。阿帕替尼减量 2 次后仍出现严重(3~4 级)毒性不良反应或不能耐受治疗,停用阿帕替尼。若出现严重血液学毒性、腹泻等毒性不良反应,伊立替康减量至每周期 200mg。如减量后仍无法耐受或出现无法控制(3~4 级)的不良反应,患者停用伊立替康。对照组患者采用阿帕替尼单药治疗,治疗剂量和时间同实验组。

3. 疗效评判:应用 RECIST1.1 标准评价近期疗效,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD),客观有效率(objective response rate,ORR)通过 CR+PR 计算,疾病控制率(disease control rate,DCR)通过 CR+PR+SD 计算。入组患者治疗 2 周期后行疗效评价,按 NCI CTC 3.0 标准将不良反应分为 1~4 级。无进展生存期(progression free survival,PFS)定义为从治疗开始到疾病进展或任何原因引起患者死亡(以先发生的为准)的间隔或无进展患者最后无进展生存评估的间隔。总生存期(overall survival,OS)定义为从治疗开始至任何原因引起患者死亡的间隔或至随访截止日期的间隔。

4. 随访:采用门诊、住院信息查询、电话等方式进行随访,随访截止日期为 2019 年 7 月 31 日,本研究无人失访。治疗期间每治疗 1 周期检查血常规、肿瘤指标 CA125、肿瘤指标 CA153、肿瘤指标 CA199、肝脏、肾功能、电解质、一般状态。每隔 2 周期使用 CT

或 MR 评估病灶变化。

5. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Kaplan-Meier 及 COX 回归分析进行生存分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

实验组 PR 8 例,SD 30 例,PD 6 例。对照组 PR 4

例,SD 5 例,PD 11 例。实验组客观缓解率(ORR)为 18.2% (8/44),疾病控制率(DCR)为 86.4% (38/44),对照组分别为 20.0% (4/20),45.0% (9/20),两组 DCR 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组血清 CA125 水平均较前下降,治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 CA153、CA199 治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 治疗前后两组血清肿瘤标志物水平比较[M(Q1,Q3)]

组别	指标	治疗前	治疗后	P
实验组	CA125	163.35 (50.54,415.00)	136.25 (29.38,294.78)	0.005
	CA153	27.49 (17.47,62.48)	25.19 (16.86,64.87)	0.138
	CA199	22.80 (11.88,35.57)	17.20 (11.78,35.50)	0.216
对照组	CA125	84.67 (30.75,241.73)	78.72 (13.61,219.65)	0.001
	CA153	29.16 (21.37,38.47)	23.53 (17.20,32.86)	0.204
	CA199	13.85 (9.03,20.80)	13.35 (8.98,19.48)	0.167

实验组和对照组中位随访时间分别为 10.1 和 8.0 个月,实验组中位无进展生存期(median progression free survival,mPFS)、中位总生存期(median overall survival,mOS)分别为 7.3 个月(95% CI:6.28 ~ 8.32 个月)和 15.3 个月(95% CI:8.38 ~ 22.22 个月);均显著高于对照组的 3.6 个月(95% CI:2.29 ~ 4.91 个月)和 8.3 个月(95% CI:2.62 ~ 13.98 个月)($P < 0.05$)。PFS 和 OS 曲线详见图 1、图 2。单因素分析显示,不同年龄、不同分期、是否行新辅助化疗、既往化疗线数之间 PFS 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同手术次数、治疗方案之间 PFS 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同年龄、不同分期、是否行新辅助化疗、既往化疗线数、不同手术次数之间 OS 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);不同治疗方案 OS 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

至随访结束,共 12 例患者因出现严重不良反应而调整药物剂量。其中 6 例为严重高血压、手足综合征(实验组 4 例、对照组 2 例),6 例患者出现 3 级中性粒细胞计数减少、3 级腹泻(实验组 5 例、对照组 1 例),但症状轻微可被控制。两组最常见 3~4 级血液系统毒性为中性粒细胞计数减少,非血液系统毒性为高血压。其他不良反应发生情况详见表 3。未观察到治疗相关死亡。实验组中性粒细胞计数减少、腹泻较对照组发生率高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

卵巢癌在全球病死率较高,居妇科肿瘤首位。铂

表 2 影响晚期卵巢癌 PFS 和 OS 的单因素分析

临床病理参数	n	中位 PFS (月)	P	中位 OS (月)	P
年龄(岁)					
<60	38	4.5	0.847	9.5	0.058
≥ 60	26	3.8			
分期					
3b 期	7	4.3	0.127	15.3	0.094
3c 期	24	5.1		10.7	
4 期	33	3.8		8.8	
新辅助化疗					
无	39	4.8	0.127	13.9	0.106
有	25	3.7		9.2	
既往化疗线数					
≤ 4	32	4.1	0.981	9.9	0.316
> 4	32	4.2		10.4	
手术次数(次)					
0	8	4.0	0.049	10.0	0.534
1	40	3.8		9.5	
2	16	8.9		15.3	
治疗方案					
实验组	44	7.3	0.000	15.3	0.000
对照组	20	3.6		8.3	

类、紫杉类耐药的患者对药物耐受差,其治疗进展备受关注。随着医学技术的进步,靶向药物治疗成为治疗恶性肿瘤的热点,目前应用于卵巢癌的靶向药物为 PARP 抑制剂、PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂和血管生成抑制剂等。多种因素调节肿瘤血管生成,VEGF/VEGFR-2 信号转导通路在其中发挥重要作用。抗血管生成药物可以改善微环境和纠正肿瘤中

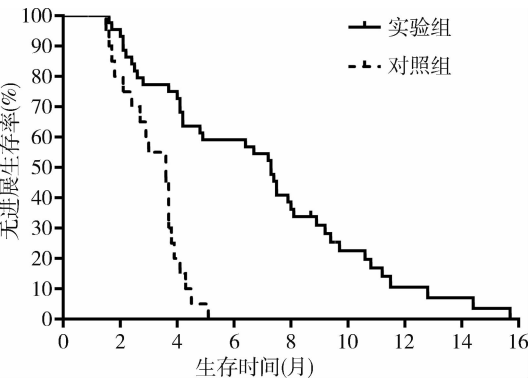


图 1 晚期卵巢癌患者 PFS 曲线

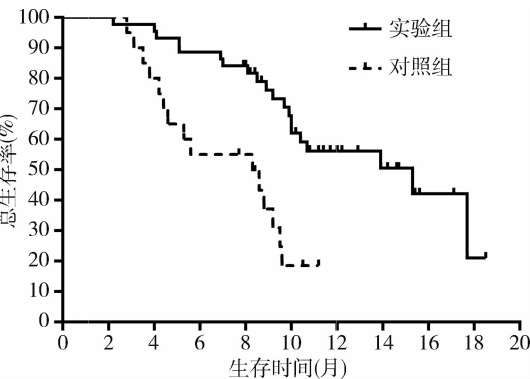


图 2 晚期卵巢癌患者 OS 曲线

表 3 治疗相关不良反应 [n(%)]

不良反应	实验组 (n = 44)	对照组 (n = 20)	P
高血压	18 (40.9)	10 (50.0)	0.581
中性粒细胞计数减少	19 (43.2)	3 (15.0)	0.028
贫血	15 (34.1)	3 (15.0)	0.115
手足综合征	14 (31.8)	6 (30.0)	0.884
蛋白尿	14 (31.8)	7 (35.0)	0.802
腹泻	14 (31.8)	1 (5.0)	0.042
肝功能异常	5 (11.4)	5 (25.0)	0.307

异常增生的血管,使其生长正常化,同时将化疗药物更多的传送至癌细胞并改善缺氧^[14]。因此抗肿瘤药物的前沿方向为抗血管生成药物。阿帕替尼是我国自主研发的抗血管生成药物,作用于 VEGFR-2,阻止其与 VEGF 结合同时阻断其下游信号转导通路,降低肿瘤微血管密度,减缓或阻止癌细胞的发展达到抗肿瘤活性^[15]。

Musa 等^[16]开展的一项 II 期研究评价了贝伐珠单抗联合伊立替康应用于晚期卵巢癌。ORR 为 27.6%,DCR 为 72.4%,mPFS 和 mOS 分别为 6.8 个月和 15.4 个月。Liu 等^[17]开展的低剂量贝伐珠单抗与每周伊立替康治疗铂类、紫杉类耐药性晚期卵巢癌

研究,ORR 达到了 42.3%,DCR 高达 65.4%,mPFS 达到 8.0 个月,mOS 为 13.8 个月。本研究实验组 DCR 达到 86.4%,mPFS 和 mOS 分别为 7.3 个月和 15.3 个月,与上述研究结果相当,表明阿帕替尼在晚期卵巢癌治疗效果不劣于贝伐珠单抗。药物高昂的价格给患者造成严重经济负担及心理压力从而影响治疗依从性^[18]。阿帕替尼为国产药物,价格低廉且赠药政策齐全,口服给药方式更方便、更易被患者接受。故应用阿帕替尼不仅可以提高患者的依从性还可以降低患者经济负担。

Miao 等^[13]开展的一项研究应用阿帕替尼单药治疗 29 例复发铂类耐药的晚期卵巢癌患者,ORR 为 41.4%,DCR 达到 68.9%,mPFS 为 5.1 个月,最常见治疗相关不良反应为手足综合征、高血压、恶心、呕吐。该研究 mPFS 略高于本研究对照组(5.1 个月 vs 3.6 个月),因为本研究入组为多线耐药(铂类、紫杉类耐药)患者一般条件较该实验患者差。Rustin 等^[19]评估了 Etirinotecan pegol 在复发性铂类耐药晚期卵巢癌中的安全性和有效性,Etirinotecan pegol 是伊立替康的一种新型聚乙二醇缀合形式。研究共招募 132 例患者,ORR 达到 15.2%,mPFS 为 4.4 个月,mOS 达到了 10.2 个月。常见高级别毒性不良反应为腹泻、腹痛。Lan 等^[20]开展的一项依托泊苷联合阿帕替尼治疗铂类耐药的晚期卵巢癌研究,共纳入 35 例患者,客观反应率达到 54%,疾病控制率高达 86%,mPFS 为 8.1 个月。伊立替康为复发性卵巢癌的治疗方法之一,它和拓扑替康、依托泊苷作用机制类似,均为拓扑异构酶抑制剂,因此结合 Lan 等^[20]开展的研究考虑使用伊立替康代替依托泊苷。伊立替康具有广泛的抗肿瘤活性,对多药耐药的肿瘤仍具有良好的疗效^[6]。虽不便于交叉对比,但与单一阿帕替尼或伊立替康方案比较,阿帕替尼联合伊立替康方案改善了治疗效果,提高疾病控制率、显著延长 PFS 及 OS。同时联合治疗可以改善肿瘤细胞的耐药性,延长了患者的无铂期,规避了无药可用的困境,为患者下一步治疗创造更多可能性,值得临床推广。

实验组患者的 mPFS 在 7 个月以上,mOS 达 15 个月较对照组均显著延长,提示联合用药对于延长患者生存期效果较好。影响因素分析显示,不同分期、不同年龄、是否行新辅助化疗、既往化疗线数不影响 PFS 和 OS,而不同手术次数与 PFS 有关,与 OS 无关。不同治疗方案影响 PFS 和 OS。结合亚组分析得出肿瘤早期、年轻、经历手术次数多患者的 PFS、OS 较肿

瘤晚期、高龄、未行手术患者的 PFS、OS 略有延长,因例数较少差异无统计学意义。患者不良反应主要为 1 级和 2 级,且症状相对轻微,重度不良反应发生率较低且易被控制,提示安全性良好。

综上所述,晚期铂类、紫杉类耐药的晚期卵巢癌治疗效果差、生存期短,严重影响我国女性生命健康。本研究证明阿帕替尼联合伊立替康化疗在多线治疗失败的晚期卵巢癌中疗效显著,毒性不良反应可控,可以明显改善晚期卵巢癌患者的生存质量及远期生存。目前阿帕替尼联合伊立替康在晚期卵巢癌中具体治疗剂量、与放疗的贯续治疗、远期毒性不良反应都在探索中,本研究样本量较少,数据代表性有限,需要进一步扩大样本临床数据研究探索。

参考文献

- 1 Torre LA, Trabert B, Desantis CE, *et al.* Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA: Cancer J Clinic, 2018, 68(4): 284 – 296
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 – 132
- 3 Korkmaz T, Seber S, Basaran G. Review of the current role of targeted therapies as maintenance therapies in first and second line treatment of epithelial ovarian cancer; in the light of completed trials[J]. Crit Rev Onco/Hematol, 2016, 98: 180 – 188
- 4 Tsibulak I, Zeimet AG, Marth C. Hopes and failures in front – line ovarian cancer therapy[J]. Crit Rev Onco/Hematol, 2019, 143: 14 – 19
- 5 Feng S, Wang H, Wang Y, *et al.* Apatinib induces 3 – hydroxybutyric acid production in the liver of mice by peroxisome proliferator – activated receptor α activation to aid its antitumor effect[J]. Cancer Sci, 2019, 110(10): 3328 – 3339
- 6 Idili A, Arroyo – Curras N, Ploense KL, *et al.* Seconds – resolved pharmacokinetic measurements of the chemotherapeutic irinotecan in situ in the living body[J]. Chem Sci, 2019, 10(35): 8164 – 8170
- 7 Zhu A, Yuan P, Wang J, *et al.* Apatinib combined with chemotherapy in patients with previously treated advanced breast cancer; an observational study[J]. Oncol Lett, 2019, 17(6): 4768 – 4778
- 8 Qiu H, Li J, Liu Q, *et al.* Apatinib, a novel tyrosine kinase inhibitor, suppresses tumor growth in cervical cancer and synergizes with Paclitaxel[J]. Cell Cycle, 2018, 17(10): 1235 – 1244
- 9 Zhang X, Wang C, Lin Y. Pilot dose comparison of apatinib in chinese patients with progressive radioiodine – refractory differentiated thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(10): 3640 – 3646
- 10 Zhen L, Jiali C, Yong F, *et al.* The efficacy and safety of apatinib treatment for patients with unresectable or relapsed liver cancer; a retrospective study[J]. J Cancer, 2018, 9(16): 2773 – 2777
- 11 姚艺玮,何义富,胡冰,等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(6): 389 – 393
- 12 王珊珊,汪海岩,武斌,等. 甲磺酸阿帕替尼在多线治疗失败的晚期结肠癌中的近期临床疗效与安全性观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(5): 453 – 457
- 13 Miao M, Deng G, Luo S, *et al.* A phase II study of apatinib in patients with recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2018, 148(2): 286 – 290
- 14 Chikazawa K, Netsu S, Kuwata T, *et al.* Bevacizumab improves overall survival in platinum refractory ovarian cancer patients; a retrospective study[J]. Taiwanese J Obstet Gynecol, 2018, 57(6): 819 – 824
- 15 Chen L, Cheng X, Tu W, *et al.* Apatinib inhibits glycolysis by suppressing the VEGFR2/AKT1/SOX5/GLUT4 signaling pathway in ovarian cancer cells[J]. Cell Oncol, 2019, 42(5): 679 – 690
- 16 Musa F, Pothuri B, Blank SV, *et al.* Phase II study of irinotecan in combination with bevacizumab in recurrent ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(2): 279 – 284
- 17 Liu Y, Ren Z, Xu S, *et al.* Low – dose – intensity bevacizumab with weekly irinotecan for platinum – and taxanes – resistant epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 75(3): 645 – 651
- 18 姚佳雨,吴霞. 经济毒性:肿瘤分子靶向及免疫治疗时代不可忽视的问题[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(2): 183 – 187
- 19 Rustin G, Vergote I, Michal JP, *et al.* A multicenter, open – label, expanded phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of etirinotecan pegol, a polymer conjugate of irinotecan, in women with recurrent platinum – resistant or refractory ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(2): 276 – 282
- 20 Lan C, Wang Y, Xiong Y, *et al.* Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum – resistant or platinum – refractory ovarian cancer (AEROC): a phase 2, single – arm, prospective study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): 1239 – 1246

(收稿日期:2019 – 11 – 16)

(修回日期:2019 – 12 – 28)

《医学研究杂志》专家论坛栏目约稿启事

《医学研究杂志》由国家卫生健康委员会主管、中国医学科学院主办的国内外公开发行的国家级医学学术刊物。本杂志为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。为进一步推广科学研究成果,扩大学术交流,《医学研究杂志》专家论坛栏目在此特向广大医学专家约稿。

来稿要求如下:论文第一作者为博士生导师或者硕士生导师,正高职称。文章内容为所研究的某一领域的最新研究进展,来稿为综述形式,不必写中英文摘要。字数 5000 字左右,并附 200 字左右的个人简历,一并刊登。来稿请发送至编辑部电子信箱:xyjzz@imicams.ac.cn,请注明“专家论坛栏目约稿”及第一作者联系方式。专家论坛栏目稿件采用后不收取版面费,论文发表后付给专家稿费。

《医学研究杂志》编辑部