PARP抑制剂单药及联合方案治疗晚期或复发性子宫内膜癌有效性与安全性的网状Meta分析Δ

梁　孜[1,2*]，刘天琦[1,2]，李瑞雪[1,2,3]，赵紫楠[1]，徐文峰[1]，金鹏飞[1#]（1.北京医院（国家老年医学中心）药学部/老年疾病国家临床医学研究中心/国家卫生健康委老年医学重点实验室/中国医学科学院老年医学研究院，北京 100730；2.北京大学药学院药事管理与临床药学系，北京 100191；3.西藏自治区人民医院药学部，拉萨 850000）

中图分类号　R737.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）21-2873-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.21.17

摘　要　目的　比较聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂（PARPi）单药及其不同联合方案用于晚期或复发性子宫内膜癌（EC）的疗效与安全性。**方法**　检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库，收集PARPi单药、PARPi联合免疫检查点抑制剂（ICI）和PARPi联合抗血管生成药物（AA）以及可为上述方案提供直接或间接比较证据（ICI单药、AA单药、ICI联合AA及传统化疗）的随机对照试验（RCT），检索时限为建库起至2026年3月10日。筛选文献、提取数据、评价文献质量后，采用Stata 18.0和R语言4.5.2软件进行网状Meta分析。**结果**　共纳入12项研究，共计5 059例患者。使用PARPi单药、PARPi联合ICI及PARPi联合AA患者的无进展生存期（PFS）比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；与传统化疗比较，使用ICI单药、PARPi联合ICI、PARPi联合AA、ICI联合AA患者的PFS均显著延长（$P<0.05$）；累积排序曲线下面积（SUCRA）排名由高到低依次为PARPi联合AA＞AA单药＞PARPi联合ICI＞ICI联合AA＞PARPi单药＞ICI单药＞传统化疗。各干预措施间的客观缓解率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；SUCRA排名由高到低依次为ICI联合AA＞PARPi联合AA＞ICI单药＞AA单药＞传统化疗＞PARPi单药。与PARPi联合ICI及PARPi单药比较，使用PARPi联合AA患者的≥3级AEs发生率均显著升高（$P<0.05$）；SUCRA排名由高到低依次为传统化疗＞ICI单药＞PARPi联合ICI＞ICI联合AA＞PARPi单药＞AA单药＞PARPi联合AA。**结论**　PARPi联合ICI、PARPi联合AA在晚期或复发性EC患者中均显示出一定的PFS获益，但PARPi联合ICI的安全性更优。

关键词　子宫内膜癌；聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂；晚期；复发性；疗效；安全性

Efficacy and safety of PARP inhibitor monotherapy and combination regimens for advanced or recurrent endometrial cancer: a network meta-analysis

LIANG Zi[1,2], LIU Tianqi[1,2], LI Ruixue[1,2,3], ZHAO Zinan[1], XU Wenfeng[1], JIN Pengfei[1] (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology/National Clinical Research Center for Gerontology/The Key Laboratory of Geriatrics of NHC/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Xizang Autonomous Region, Lhasa 850000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the efficacy and safety of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) monotherapy and its different combination regimens in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. **METHODS** PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, and Wanfang Data were searched to identify randomized controlled trials (RCT) of PARPi monotherapy, PARPi+immune checkpoint inhibitor (ICI), and PARPi+anti-angiogenic agent (AA), as well as RCT providing direct or indirect comparative evidence for the above regimens, including ICI monotherapy, AA monotherapy, ICI+AA, and conventional chemotherapy. The search period was from database inception to March 10, 2026. After literature screening, data extraction, and quality assessment, a network meta-analysis was performed using Stata 18.0 and R

Δ **基金项目** 国家卫生健康委员会医药卫生科技发展研究中心“创新药物上市后临床研究科研专项”项目（No.WKZX2023CX21-0007）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：临床药学、医院药学。E-mail：2511210069@bjmu.edu.cn

通信作者 主任药师，教授，博士生导师，博士。研究方向：医院药学、老年药学、临床药学。E-mail：j790101@163.com

4.5.2. **RESULTS** A total of 12 studies were included, involving 5 059 patients. There was no statistically significant difference in progression free survival (PFS) among patients treated with PARPi monotherapy, PARPi+ICI, and PARPi+AA ($P>0.05$). Compared with conventional chemotherapy, ICI monotherapy, PARPi+ICI, PARPi+AA, and ICI+AA significantly prolonged PFS ($P<0.05$). According to surface under the cumulative ranking curve (SUCRA), the ranking was PARPi+AA>AA monotherapy>PARPi+ICI>ICI+AA>PARPi monotherapy>ICI monotherapy>conventional chemotherapy. There were no statistically significant difference in objective response rate among the interventions ($P>0.05$); the SUCRA ranking was ICI+AA>PARPi+AA>ICI monotherapy>AA monotherapy>conventional chemotherapy>PARPi monotherapy. Compared with PARPi+ICI and PARPi monotherapy, the incidence of grade ≥3 adverse events was significantly higher in patients receiving PARPi+AA ($P<0.05$); the SUCRA ranking was conventional chemotherapy>ICI monotherapy>PARPi+ICI>ICI+AA>PARPi monotherapy>AA monotherapy>PARPi+AA. **CONCLUSIONS** PARPi+ICI and PARPi+AA showed certain PFS benefits in patients with advanced or recurrent endometrial cancer, while PARPi+ICI had a more favorable safety profile.

KEYWORDS endometrial cancer; poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor; advanced; recurrent; efficacy; safety

子宫内膜癌(endometrial cancer,EC)是全球女性生殖系统较常见的恶性肿瘤之一。根据GLOBOCAN 2022的统计数据,2022年全球EC新发病例约42万例,死亡病例约9.8万例[1]。对于早期EC患者,手术联合辅助放化疗通常能获得良好的预后;然而,晚期或复发性EC患者的预后较差,疾病负担尤为突出[2]。以含铂类药物方案为主的系统性化疗是晚期EC的标准一线治疗方案。尽管该类方案在治疗初期能达到一定的缓解率,但患者复发风险较高[3],且非特异性细胞毒性药物伴随的严重不良反应会显著降低患者的耐受性,使得其在改善远期生存方面的局限性日益凸显[4]。

随着癌症基因组图谱分子分型体系的建立与广泛应用,EC的临床诊疗已逐渐由传统的标准治疗策略转向基于分子特征的个体化靶向治疗[5]。针对特定DNA损伤修复途径的靶向药物,尤其是聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂[poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor,PARPi],已逐渐成为EC治疗领域的主要研究方向之一[6]。PARPi主要通过"合成致死"机制,在存在同源重组缺陷(homologous recombination deficiency,HRD)等DNA损伤修复异常的肿瘤细胞中,阻断PARP介导的单链DNA断裂修复,进一步加重DNA损伤累积,从而产生选择性的肿瘤细胞杀伤效应[7]。目前,PARPi无论是作为单药治疗,还是联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)或抗血管生成药物(anti-angiogenic agent,AA)等,均已相继进入临床研究阶段,但其在不同治疗策略中的疗效与安全性尚缺乏系统的循证依据。

虽然既往有研究对PARPi相关治疗策略在EC中的疗效进行了探索,但存在以下不足:既往网状Meta分析聚焦于PARPi单药或PARPi联合ICI方案的疗效评价,对PARPi单药、PARPi联合ICI、PARPi联合AA等不同PARPi治疗方案的整合不足,且缺少对安全性结局的综合比较;传统Meta分析受限于方法学特点,难以实现多种干预措施间的间接对比与量化排序[8-9]。此外,由于不同PARPi治疗方案间的直接头对头比较证据有限,若仅纳入PARPi的研究可能无法进行不同方案之间的比较,因此本研究在预先设定研究对象、研究设计及结局指标等基础上,将ICI单药、AA单药、ICI联合AA及传统化疗作为补充比较治疗节点纳入证据网络,通过以上补充比较治疗节点提供间接比较信息。基于此,本研究采用网状Meta分析方法,以PARPi单药、PARPi联合ICI及PARPi联合AA为评价对象,比较其用于晚期或复发性EC的疗效与安全性,通过直接和间接证据评估不同干预措施之间的相对效应,以期为晚期或复发性EC的个体化治疗提供循证依据。本研究方案已在PROSPERO注册(注册号:CRD420261389720)。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献为随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的对象为晚期或复发性EC的成年女性患者(年龄≥18岁);根据国际妇产科联盟分期,将Ⅲ~Ⅳ期定义为晚期[10]。

1.1.3 干预措施

本研究共包括7个治疗节点,其中PARPi单药、PARPi联合ICI及PARPi联合AA为主要治疗节点;ICI单药、AA单药、ICI联合AA及传统化疗为补充比较治疗节点。PARPi包括奥拉帕利、尼拉帕利和卢卡帕利;ICI包括多塔利单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗和纳武利尤单抗;AA包括西地尼

布、仑伐替尼和卡博替尼；传统化疗包括多柔比星、紫杉醇、卡铂联合紫杉醇（CP）、一线含铂化疗等。

纳入的研究中应至少包括1个含PARPi单药或PARPi联合方案的RCT，或补充比较治疗节点的RCT。各研究中干预组与对照组按照原始研究分组确定。对于两组均接受相同化疗或其他基础治疗的研究，共同治疗节点根据组间存在差异的主要治疗措施进行节点归类。

1.1.4　结局指标

本研究的主要结局指标包括：无进展生存期（progression free survival，PFS）、≥3级不良事件（adverse events，AEs）发生率；次要结局指标包括：客观缓解率（objective response rate，ORR）。PFS定义为自随机分组至疾病进展或任何原因死亡的时间[11]；ORR定义为达到完全缓解或部分缓解患者的占比[12]。

1.1.5　排除标准

本研究的排除标准为：（1）综述、Meta分析等非原始研究；（2）重复发表的研究；（3）未报告本研究所需结局指标，或相关数据缺失且无法提取的研究；（4）无法获取全文的研究。

1.2　文献检索策略

检索PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、中国知网、万方数据等中英文数据库。中文检索词为“子宫内膜肿瘤”“子宫内膜癌”“晚期”“复发性”“聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂”“PARP抑制剂”“奥拉帕利”“尼拉帕利”“卢卡帕利”“免疫检查点抑制剂”“帕博利珠单抗”“多塔利单抗”“度伐利尤单抗”“阿替利珠单抗”“阿维鲁单抗”“纳武利尤单抗”“抗血管生成药物”“血管生成抑制剂”“仑伐替尼”“西地尼布”“卡博替尼”“随机对照试验”“RCT”等。英文检索词为“endometrial neoplasms”“endometrial cancer”“advanced”“recurrent”“poly（ADP-ribose）polymerase inhibitor”“olaparib”“niraparib”“rucaparib”“immune checkpoint inhibitor”“ICI”“pembrolizumab”“dostarlimab”“durvalumab”“atezolizumab”“avelumab”“nivolumab”“angiogenesis inhibitor”“anti-angiogenic agent”“lenvatinib”“cediranib”“cabozantinib”“randomized controlled trial”“random”等。采用主题词和自由词相结合的方式检索，检索时限为建库起至2026年3月10日。

1.3　文献筛选与数据提取

由两名研究者独立筛选文献并交叉核对，如遇分歧，则通过与第三位研究者讨论决定。提取内容包括第一作者、发表年份、患者年龄、样本量、干预措施、结局指标等。

1.4　纳入文献的质量评价

采用Cochrane协作网系统评价手册推荐的ROB 2.0工具对纳入研究的质量进行评估，具体包括：随机化过程、偏离预期干预措施、结局数据缺失、结局指标的测量、报告结果的选择性等；每项内容按质量划分为“低风险”“高风险”“有一定风险”[13]。

1.5　统计学方法

采用Stata 18.0和R语言4.5.2软件进行网状Meta分析。PFS以风险比（hazard ratio，HR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示；ORR、≥3级AEs发生率以比值比（odds ratio，OR）及其95%CI表示。当Q检验的$P>0.10$且研究间方差τ^2接近或等于0时，表示网络中直接比较与间接比较证据无显著性差异，各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型；反之，表示存在异质性或不一致性，采用随机效应模型。采用累积排序曲线下面积（surface under the cumulative ranking curve，SUCRA）对各项干预措施的优劣进行排序，SUCRA值越高，表示疗效和安全性越好[14]。采用倒漏斗图及Egger's检验评估发表偏倚及小样本效应。通过排除总体偏倚有一定风险的研究和小样本量研究进行敏感性分析，以评估研究的稳健性。此外，考虑到不同干预措施在EC领域的获批适应证存在差异，为进一步探索该因素对研究结果的潜在影响，以干预措施是否具有EC相关适应证为协变量进行Meta回归分析。检验水准为$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　文献筛选结果与纳入研究的基本特征

初检到相关文献1 668篇，经阅读题目、摘要及全文后，最终纳入文献12篇[15-26]，共计5 059例患者，涉及7种干预措施，其中PARPi相关方案包括PARPi单药（含PARPi+传统化疗）、PARPi+ICI、PARPi+AA，用于构建证据网络的干预措施包括ICI单药（含ICI+传统化疗）、AA单药、ICI+AA以及传统化疗（含传统化疗+安慰剂）。结果见图1、表1。

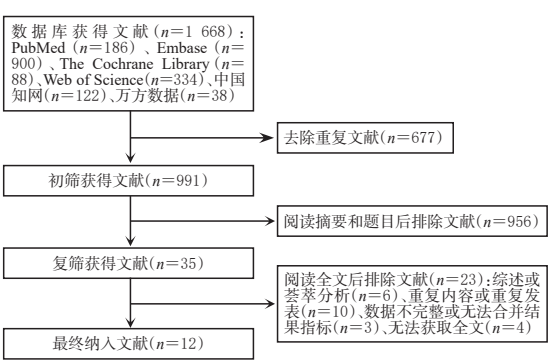


图1　文献筛选流程图

表1　纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	国家	例数		年龄/岁		干预措施		结局指标
		干预组	对照组	干预组	对照组	干预组	对照组	
Mirza 2023[15]	多国	245	249	64	65	CP+多塔利单抗→多塔利单抗维持	CP+安慰剂→安慰剂维持	①②③
Eskander 2023[16]	多国	405	408	66	65	CP+帕博利珠单抗→帕博利珠单抗维持	CP+安慰剂→安慰剂维持	②
Colombo 2024[17]	多国	362	189	67	65	CP+阿替利珠单抗→阿替利珠单抗维持	CP+安慰剂→安慰剂维持	①②③
Pignata 2023[18]	意大利	63	62	66	65	CP+阿维鲁单抗→阿维鲁单抗维持	CP	①③
Westin 2024[19]	多国	238	241	64	64	CP+度伐利尤单抗→度伐利尤单抗维持	CP+安慰剂→安慰剂维持	①②
		239	241	63	64	CP+度伐利尤单抗→度伐利尤单抗+奥拉帕利维持	CP+安慰剂→安慰剂维持	
Mirza 2024[20]	多国	192	99	64	64	CP+多塔利单抗→多塔利单抗+尼拉帕利维持	CP+安慰剂→安慰剂维持	①②
Corr 2025[21]	美国	39	40	66	67	一线或二线化疗→卢卡帕利维持	一线或二线化疗→安慰剂维持	①②
Joly 2025[22]	法国	96	49	70	69	一线含铂化疗→奥拉帕利维持	一线含铂化疗→安慰剂维持	①②③
Rimel 2024[23]	美国	40	40	69	65	奥拉帕利	西地尼布	①②③
		40	40	65	65	西地尼布+奥拉帕利	西地尼布	
Makker 2022[24]	多国	411	416	64	65	仑伐替尼+帕博利珠单抗	多柔比星或紫杉醇	①②③
Marth 2025[25]	多国	420	422	63	64	仑伐替尼+帕博利珠单抗	CP	①②③
Lheureux 2022[26]	多国	36	18	67	66	卡博替尼+纳武利尤单抗	纳武利尤单抗	①②③

→：前期治疗结束后进入后续维持治疗；①：PFS；②：≥3级AEs发生率；③：ORR。

2.2　纳入文献的质量评价结果

12项研究中，所有研究均报道了随机分组，结局数据均完整，均未选择性报告结果；5项研究未实施盲法（开放标签设计）[18,23—26]；1项研究未对结局评估者实施盲法[18]；5项研究总体偏倚有一定风险[18,23—26]。结果见图2、图3。

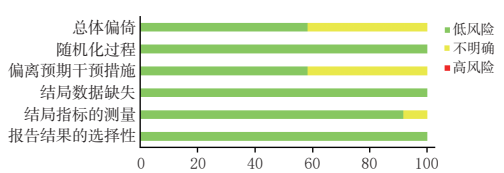


图2　偏倚风险条形图

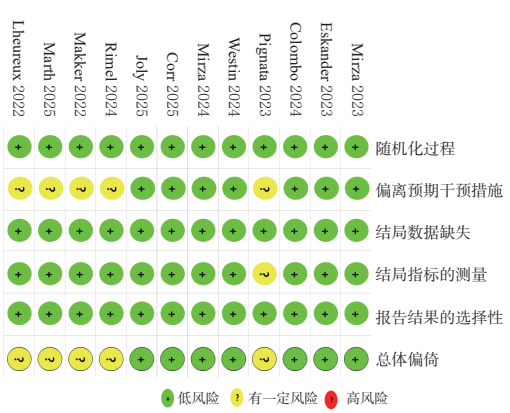


图3　偏倚风险总图

2.3　各结局指标的证据网络图

12项研究中，10项研究为双臂研究[15—18,20—22,24—26]，2项研究为三臂研究[19,23]。结果显示，各结局指标的证据关系图均存在闭合环。各闭合环的直接比较与间接比较结果差异均无统计学意义（$P>0.05$），提示证据网络整体一致性良好。异质性检验结果显示，结局指标的各研究间无统计学异质性（$P>0.05$）。结果见图4（图中圆点及其大小分别表示干预措施及对应的样本量，直线及线段粗细分别表示进行比较的研究及数量）。

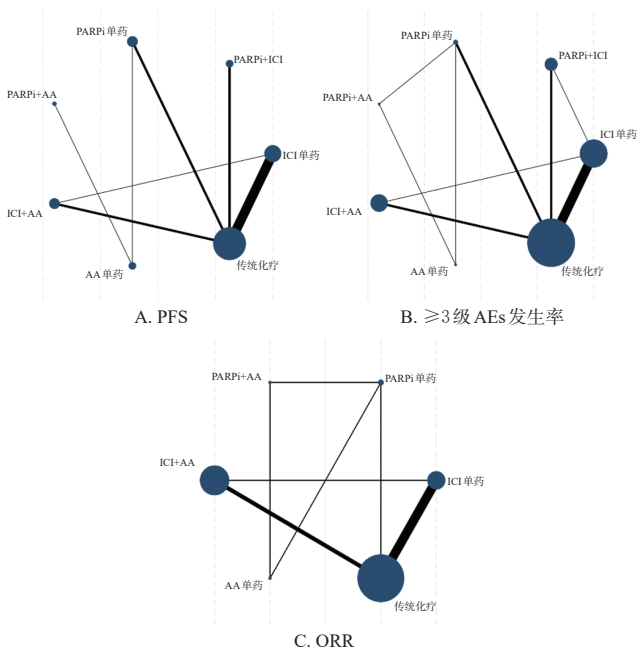


图4　各结局指标证据网络图

2.4　网状Meta分析结果

2.4.1　PFS

11项研究报道了PFS[15,17—26]。网状Meta分析结果显示，使用PARPi单药、PARPi联合ICI及PARPi联合AA患者的PFS比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与传统化疗比较，使用ICI单药[HR=0.74，95%CI（0.59，0.93）]、PARPi联合ICI[HR=0.57，95%CI（0.41，0.80）]、PARPi联合AA[HR=0.35，95%CI（0.13，0.94）]、ICI联合AA[HR=0.66，95%CI（0.50，0.88）]患者的PFS均显著延长（$P<0.05$）；其余各干预措施间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见图5。

PFS的SUCRA由高到低依次为：PARPi联合AA（89.9%）>AA单药（73.1%）>PARPi联合ICI（64.5%）>ICI联合AA（47.9%）>PARPi单药（35.9%）>ICI单药（35.0%）>传统化疗（3.7%）。

ICI单药	2.27(1.15,4.51)[a]	4.75(1.60,14.12)[a]	20.35(3.79,109.21)[a]	2.31(1.06,5.03)[a]	13.37(2.58,69.24)[a]	0.79(0.51,1.21)
1.30(0.86,1.94)	PARPi+ICI	2.09(0.65,6.76)	8.94(1.58,50.78)[a]	1.01(0.42,2.43)	5.88(1.07,32.24)[a]	0.35(0.19,0.64)[a]
1.01(0.62,1.65)	0.78(0.45,1.35)	PARPi单药	4.28(1.19,15.39)[a]	0.49(0.15,1.58)	2.81(0.82,9.65)	0.17(0.06,0.45)[a]
2.09(0.77,5.66)	1.61(0.58,4.51)	2.07(0.87,4.94)	PARPi+AA	0.11(0.02,0.65)[a]	0.66(0.18,2.46)	0.04(0.01,0.20)[a]
1.12(0.80,1.57)	0.86(0.56,1.34)	1.11(0.66,1.86)	0.54(0.19,1.47)	ICI+AA	5.80(1.05,31.96)[a]	0.34(0.18,0.64)[a]
1.46(0.67,3.18)	1.13(0.50,2.56)	1.45(0.79,2.65)	0.70(0.38,1.31)	1.31(0.59,2.90)	AA单药	0.06(0.01,0.29)[a]
0.74(0.59,0.93)[a]	0.57(0.41,0.80)[a]	0.73(0.48,1.13)	0.35(0.13,0.94)[a]	0.66(0.50,0.88)[a]	0.51(0.24,1.07)	传统化疗

黄色：PFS；绿色：≥3级AEs发生率；a：$P<0.05$。

图5　PFS[HR（95%CI）]和≥3级AEs发生率[OR（95%CI）]的网状Meta分析结果

2.4.2　≥3级AEs发生率

11项研究报道了≥3级AEs[15—17,19—26]。网状Meta分析结果显示，与PARPi联合ICI[OR=8.94，95%CI（1.58，50.78）]及PARPi单药[OR=4.28，95%CI（1.19，15.39）]比较，使用PARPi联合AA患者的≥3级AEs发生率均显著升高（$P<0.05$）；PARPi单药与PARPi联合ICI比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。与ICI单药比较，使用PARPi联合ICI、PARPi单药、PARPi联合AA、ICI联合AA及AA单药患者的≥3级AEs发生率均显著升高（$P<0.05$）；与PARPi联合ICI比较，使用AA单药患者的≥3级AEs发生率显著升高（$P<0.05$），使用传统化疗患者的≥3级AEs发生率显著降低（$P<0.05$）；与PARPi单药比较，使用传统化疗患者的≥3级AEs发生率显著降低（$P<0.05$）；与PARPi联合AA比较，使用ICI联合AA和传统化疗患者的≥3级AEs发生率均显著降低（$P<0.05$）；与ICI联合AA比较，使用AA单药患者的≥3级AEs发生率显著升高（$P<0.05$），使用传统化疗患者的≥3级AEs发生率显著降低（$P<0.05$）；与AA单药比较，使用传统化疗患者的≥3级AEs发生率显著降低（$P<0.05$）。其余各干预措施间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见图5。

≥3级AEs发生率的SUCRA由高到低依次为：传统化疗（97.6%）>ICI单药（85.1%）>PARPi联合ICI（56.2%）>ICI联合AA（56.1%）>PARPi单药（36.1%）>AA单药（14.1%）>PARPi联合AA（0.4%）。

2.4.3　ORR

8项研究报道了ORR[15,17—18,22—26]。网状Meta分析结果显示，各干预措施间的ORR比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见图6。

ICI单药					
2.28(0.59,8.82)	PARPi单药				
0.71(0.09,5.41)	0.31(0.07,1.42)	PARPi+AA			
0.72(0.33,1.56)	0.32(0.08,1.25)	1.01(0.13,7.86)	ICI+AA		
1.02(0.13,8.21)	0.45(0.09,2.19)	1.44(0.36,5.76)	1.42(0.17,11.61)	AA单药	
1.27(0.74,2.19)	0.56(0.16,1.92)	1.79(0.25,12.66)	1.76(0.96,3.23)	1.24(0.17,9.28)	传统化疗

图6　ORR的网状Meta分析结果[OR（95%CI）]

ORR的SUCRA由高到低依次为：ICI联合AA（76.5%）>PARPi联合AA（70.1%）>ICI单药（54.8%）>AA单药（52.4%）>传统化疗（34.6%）>PARPi单药（11.5%）。

2.5　发表偏倚分析

结果显示，在倒漏斗图内，各结局指标的研究散点分布均不存在明显不对称性，提示存在发表偏倚的可能性较小。Egger's检验结果显示，各结局指标的P值均>0.05，提示纳入研究不存在小样本效应。结果见图7。

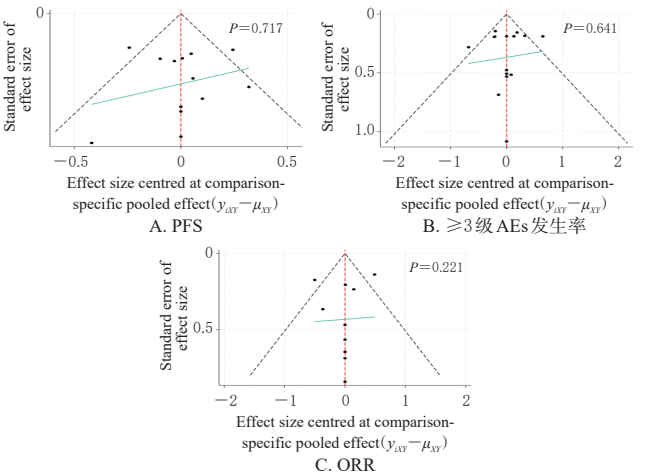


图7　各结局指标的倒漏斗图

2.6　敏感性分析

结果显示，在排除总体偏倚有一定风险的研究和小样本量研究后，各结局指标的合并效应估计值与剔除前比较无显著性差异（$P>0.05$）。Meta回归分析结果显示，干预措施是否具有EC适应证对PFS、≥3级AEs发生率和ORR的效应估计差异均无统计学意义（$P>0.05$），表明本研究结论稳健。

3　讨论

本研究结果显示，与传统化疗比较，使用PARPi联合AA和PARPi联合ICI方案患者的PFS均显著延长，且SUCRA排序结果显示，PARPi联合AA排序靠前，其次为PARPi联合ICI。需要注意的是，仅有1项研究的干预措施为PARPi联合AA（西地尼布联合奥拉帕利）[23]，证据来源相对有限，且该方案所致的≥3级AEs发生率较高。因此，在PFS方面，虽然PARPi联合AA的SUCRA排序靠前，但该方案的临床价值仍需结合其毒性及患者耐受性等进行综合评价。相比之下，PARPi联合ICI的证据来源相对更为充分，且在PFS获益的同时安全性相对较好，提示PARPi联合ICI在疗效和安全性方面可能更具有综合优势。

AA可通过抑制肿瘤血管生成、诱导局部缺氧并影响同源重组修复过程，使肿瘤细胞对PARPi更加敏感，

从而增强其“合成致死”效应[27-28]。PARPi与ICI联合应用的协同作用则可能与肿瘤免疫微环境的改变有关，PARPi引起的DNA损伤积累可促进抗肿瘤免疫反应和免疫细胞浸润，调节肿瘤细胞免疫检查点相关分子的表达，从而增强免疫治疗的作用[29-31]。上述潜在协同作用可能在一定程度上解释了PARPi联合方案在PFS方面所显示的获益，但这种优势并未进一步体现为ORR的显著改善。本研究结果显示，各干预措施间的ORR比较，差异均无统计学意义，提示PARPi联合AA尚未较PARPi单药显示出明显的ORR获益。结合PFS结果，PARPi联合方案的潜在获益可能更多体现在延缓疾病进展，而非短期内提高ORR，这可能与PARPi主要通过抑制DNA损伤修复、促进DNA损伤累积而产生“合成致死”效应有关[32]。

本研究结果显示，使用PARPi联合AA患者的≥3级AEs发生率显著高于PARPi单药和PARPi联合ICI。既往研究显示，PARPi常见AEs包括乏力、恶心、贫血及血小板减少等，联合AA后还可能叠加高血压、蛋白尿、出血或血栓等AA相关毒性[33-34]，这可能是患者使用PARPi联合AA后，严重AEs发生风险升高的重要原因。因此，临床应用PARPi相关治疗方案时，应综合考虑患者基础状况、既往治疗及耐受性，并加强治疗期间AEs的监测与管理。

本研究存在一定的局限性：(1)部分纳入的临床试验为Ⅱ期或Ⅱb期研究[18,21-23,26]，且部分研究样本量相对较小，可能影响效应估计的稳健性；(2)不同研究间的化疗背景、维持治疗时长及后续治疗方案存在差异，可能引入临床异质性；(3)少数干预措施，如PARPi联合AA，仅有单项研究支持[23]，证据基础较为薄弱，相关结果仍需更多高质量、大样本RCT验证；(4)受原始研究数据限制，本研究未能进一步按照分子分型或生物标志物状态进行亚组分析，未来仍需更多基于分子分型分层的RCT加以验证。

综上所述，PARPi联合ICI和PARPi联合AA在晚期或复发性EC患者中均显示出一定的PFS获益，其中PARPi联合ICI的安全性更优。临床应用时需结合患者具体情况及耐受性合理选择PARPi相关治疗方案。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Oaknin A, Bosse T J, Creutzberg C L, et al. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(9): 860-877.

[3] Salmon A, Lebeau A, Streel S, et al. Locally advanced and metastatic endometrial cancer: current and emerging therapies[J]. Cancer Treat Rev, 2024, 129: 102790.

[4] Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 88.

[5] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2021, 31(1): 12-39.

[6] Fernandes I, Chehade R, MacKay H. PARP inhibitors in non-ovarian gynecologic cancers[J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241255174.

[7] Li Q, Qian W Y, Zhang Y, et al. A new wave of innovations within the DNA damage response[J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 338.

[8] Villacampa G, Eminowicz G, Navarro V, et al. Immunotherapy and PARP inhibitors as first-line treatment in endometrial cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. Eur J Cancer, 2025, 220: 115329.

[9] Zhang H H, Yan G W, Yan J X, et al. Efficacy and safety of PARP inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2026, 16: 1659650.

[10] Berek J S, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 162(2): 383-394.

[11] Fleming T R, Rothmann M D, Lu H L. Issues in using progression-free survival when evaluating oncology products[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(17): 2874-2880.

[12] Ruchalski K, Braschi-Amirfarzan M, Douek M, et al. A primer on RECIST 1.1 for oncologic imaging in clinical drug trials[J]. Radiol Imaging Cancer, 2021, 3(3): e210008.

[13] Sterne J A C, Savović J, Page M J, et al. ROB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2019, 366: l4898.

[14] Bafeta A, Trinquart L, Seror R, et al. Reporting of results from network meta-analyses: methodological systematic review[J]. BMJ, 2014, 348: g1741.

[15] Mirza M R, Chase D M, Slomovitz B M, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(23): 2145-2158.

[16] Eskander R N, Sill M W, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(23): 2159-2170.

[17] Colombo N, Biagioli E, Harano K, et al. Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(9): 1135-1146.

[18] Pignata S, Scambia G, Schettino C, et al. Carboplatin and paclitaxel plus avelumab compared with carboplatin and paclitaxel in advanced or recurrent endometrial cancer (MITO END-3): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(3): 286-296.

[19] Westin S N, Moore K, Chon H S, et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by maintenance durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for advanced endometrial cancer: the phase Ⅲ DUO-E trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(3): 283-299.

[20] Mirza M, Ghamande S, Hanker L, et al. Dostarlimab plus chemotherapy followed by dostarlimab plus niraparib maintenance therapy among patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial[J]. Gynecol Oncol, 2024, 190: S6.

[21] Corr B R, Haggerty A, Gysler S M, et al. A phase Ⅱ, randomized, double-blind study of the use of rucaparib vs. placebo maintenance therapy in metastatic and recurrent endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2025, 200: 58-67.

[22] Joly F, Leary A, Ray-Coquard I, et al. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy for advanced/metastatic endometrial cancer: GINECO randomized phase Ⅱb UTOLA trial[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 7950.

[23] Rimel B J, Enserro D, Bender D P, et al. NRG-GY012: Randomized phase 2 study comparing olaparib, cediranib, and the combination of cediranib/olaparib in women with recurrent, persistent, or metastatic endometrial cancer[J]. Cancer, 2024, 130(8): 1234-1245.

[24] Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 386(5): 437-448.

[25] Marth C, Moore R G, Bidziński M, et al. First-line lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy for advanced endometrial cancer: a randomized, open-label, phase Ⅲ trial[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(9): 1083-1100.

[26] Lheureux S, Matei D E, Konstantinopoulos P A, et al. Translational randomized phase Ⅱ trial of cabozantinib in combination with nivolumab in advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(3): e004233.

[27] Kaplan A R, Gueble S E, Liu Y F, et al. Cediranib suppresses homology-directed DNA repair through down-regulation of BRCA1/2 and RAD51[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(492): eaav4508.

[28] Liu J F, Barry W T, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1207-1214.

[29] Shen J F, Zhao W, Ju Z L, et al. PARPi triggers the STING-dependent immune response and enhances the therapeutic efficacy of immune checkpoint blockade independent of BRCAness[J]. Cancer Res, 2019, 79(2): 311-319.

[30] Lee E K, Konstantinopoulos P A. PARP inhibition and immune modulation: scientific rationale and perspectives for the treatment of gynecologic cancers[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920944116.

[31] Jiao S P, Xia W Y, Yamaguchi H, et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(14): 3711-3720.

[32] Pandya K, Scher A, Omene C, et al. Clinical efficacy of PARP inhibitors in breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2023, 200(1): 15-22.

[33] LaFargue C J, Dal Molin G Z, Sood A K, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1): e15-e28.

[34] Chen H X, Cleck J N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2009, 6(8): 465-477.

（收稿日期：2026-06-02　修回日期：2026-10-29）

（本文责编：陈　宏）