



妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南（2022版）

中华医学会妇科肿瘤学分会

妇科肿瘤是威胁女性身体健康的重大疾病，其发生发展与其他实体肿瘤一样有赖于血液供应，阻断血管生成是抑制肿瘤生长的新型治疗策略。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）是促进血管生成的主要生长因子，靶向VEGF的贝伐珠单抗在多种肿瘤的临床治疗中显示显著疗效，在妇科肿瘤治疗方面业已广泛应用。为规范用药，指导临床实践，2020年中华医学会妇科肿瘤学分会组织专家依据循证医学证据，结合临床治疗经验，制定了《妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南》，该指南对指导临床实践发挥了重要作用，随着临床研究数据的不断更新和临床实践经验的积累，有必要对第一版指南进行修订，经中华医学会妇科肿瘤学分会编写组专家充分讨论和投票表决、常务委员审议，形成《妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南（2022版）》。

本指南采用中华医学会妇科肿瘤学分会推荐分类，见表1。

表1 中华医学会妇科肿瘤学分会推荐分类

推荐级别	代表意义
I 类	基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致
II A 类	基于低级别临床研究证据，专家意见高度一致；或基于高级别证据，专家意见基本一致
II B 类	基于低级别临床研究证据，专家意见基本一致；或基于高级别证据，专家意见存在争议
III 类	不论基于何种级别临床证据，专家意见明显分歧

1 概述

实体肿瘤生长有赖于新生血管的支持，当肿瘤最大径 ≤ 3 mm，其营养供应来自细胞间弥散，处

于无血管期，但当肿瘤最大径 > 3 mm，若缺乏新生血管提供血液，肿瘤生长将受到抑制。随后为了生存和进一步获取养分，肿瘤生长进入血管期。1971年Folkman首次提出通过抑制肿瘤新生血管进行靶向治疗肿瘤的理论。与化疗药物直接作用于肿瘤细胞本身不同，抗血管生成治疗作用于肿瘤微环境，可使肿瘤血管退化，并抑制新生血管形成。抗血管生成药物联合化疗或其他药物可产生抗肿瘤联合效应。

VEGF是促进血管生成的主要生长因子，通过3种酪氨酸激酶受体发挥作用。参与VEGF信号传导的主要为VEGF受体2（vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2），另外还包括VEGFR1和VEGFR3。基于阻断肿瘤血管生成机制研发的靶向VEGF、VEGFR和其他相关分子的药物，统称为抗血管生成药物，可分为4大类：大分子单克隆抗体药物、竞争性受体类药物、受体酪氨酸激酶小分子抑制剂、非受体酪氨酸激酶抑制剂类小分子药物。

首个抗血管生成靶向药物——贝伐珠单抗（bevacizumab，商品名avastin），是一种靶向VEGF的人源化IgG1型单克隆抗体，2004年由美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准上市。贝伐珠单抗需静脉注射给药，可经对流或内吞作用，通过血管内皮细胞进入间质。由于其分子量巨大且亲脂性差，表观分布容积小，中央室表观分布容积为2.9 L，主要分布于血液、细胞外基质和淋巴系统中。其药代动力学呈线性，预计84 d达到90%以上稳态浓度，其代谢和消除与内源性

IgG相似, 预测半衰期为20 d (11 ~ 50 d), 且在不同年龄段无显著差异。

随着循证医学证据的积累, 贝伐珠单抗在国际上被批准用于结直肠癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、脑胶质瘤、肝癌、卵巢癌和子宫颈癌的治疗, 在我国也被批准用于转移性结直肠癌和晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌、复发性胶质母细胞瘤、肝细胞癌、上皮性卵巢癌 (含输卵管癌或原发性腹膜癌)、子宫颈癌的治疗。在妇科肿瘤领域, 贝伐珠单抗获美国FDA、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 和中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准应用于临床, 其适应证见表2。

除贝伐珠单抗原研药物外, 近年来, 国内外研发了多种贝伐珠单抗生物类似药。生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获批准注册的原研产品具有相似性的治疗用生物制品, 主要包括结构和功能明确的治疗用重组蛋白质制品。2015年原国家食品药品监督管理总局指出生物类似药的研发有助于提高生物药的可及性、降低价格, 满足群众

用药需求。2017年美国FDA批准第一个贝伐珠单抗生物类似药上市。近年来经过全面的质量相似性研究、非临床相似性研究和临床比对研究, 进行药理毒理评价、临床药理学评价、有效性评价, 证实生物类似药与参照药在药学、药代动力学, 非临床、临床有效性和安全性方面具有相似性。目前, 我国已有多个贝伐珠单抗生物类似药获批进入临床应用 (表3)。2019年开始, 国内外多部临床指南推荐贝伐珠单抗生物类似药可以替代贝伐珠单抗用于卵巢癌和子宫颈癌的临床治疗。目前, 已有多个国产贝伐珠单抗生物类似药获批与原研药同样的卵巢癌、子宫颈癌治疗适应证。

多项临床研究显示, 贝伐珠单抗与化疗联合应用显著提高临床疗效。已有研究显示, 贝伐珠单抗与多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP ribose polymerase, PARP) 抑制剂、免疫治疗联合应用可使患者获益。贝伐珠单抗亦可用于单药治疗或治疗缓解后的维持治疗。国产贝伐珠单抗生物类似药在非小细胞肺癌或转移性结直肠癌的临床研究中显示相似的有效性和安全性。

表2 贝伐珠单抗在EMA或美国FDA或中国NMPA获批妇科肿瘤领域适应证 (截至2022年10月)

获批时间	获批适应证	相关研究
2011年12月 (EMA)	贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇用于初次手术切除后的Ⅲ期或Ⅳ期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的一线治疗	GOG-0218 ^[1] 和ICON7 ^[2]
2012年9月 (EMA)	贝伐珠单抗联合卡铂/吉西他滨, 随后单药用于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗	OCEANS ^[3]
2014年7月 (EMA)	贝伐珠单抗联合紫杉醇、拓扑替康或聚乙二醇化脂质体多柔比星化疗, 治疗铂耐药复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者	AURELIA ^[4]
2014年8月 (美国FDA)	贝伐珠单抗联合紫杉醇和顺铂或紫杉醇和拓扑替康用于持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者的治疗	GOG 240 ^[5]
2014年11月 (美国FDA)	贝伐珠单抗联合紫杉醇、拓扑替康或聚乙二醇化脂质体多柔比星化疗, 治疗铂耐药复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者	AURELIA ^[4]
2016年12月 (美国FDA)	贝伐珠单抗联合卡铂/紫杉醇或卡铂/吉西他滨, 随后单药用于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗	OCEANS ^[3] 和GOG-0213 ^[6]
2018年6月 (美国FDA)	贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇, 随后单药用于初次手术切除后的Ⅲ期或Ⅳ期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的一线治疗	GOG-0218 ^[1] 和ICON7 ^[2]
2020年5月 (美国FDA)	奥拉帕利与贝伐珠单抗联用作为一线维持, 用于铂类化疗后完全缓解或部分缓解的新诊断晚期卵巢癌患者, 这些患者的肿瘤为HRD阳性 (有害BRCA基因突变或基因组不稳定)	PAOLA-1 ^[7]
2020年9月 (EMA)	奥拉帕利与贝伐珠单抗联用作为一线维持, 用于铂类化疗后完全缓解或部分缓解的新诊断晚期卵巢癌患者, 这些患者的肿瘤为HRD阳性 (有害BRCA基因突变或基因组不稳定)	PAOLA-1 ^[7]
2021年10月 (美国FDA)	帕博利珠单抗与含铂化疗联用, 加或不加贝伐珠单抗, 一线治疗肿瘤表达PD-L1 (CPS ≥ 1) 的持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者	KEYNOTE-826 ^[8]
2021年11月 (中国NMPA)	贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇用于初次手术切除后的Ⅲ期或Ⅳ期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的一线治疗	GOG-0218 ^[1] 和ICON7 ^[2]
2021年11月 (中国NMPA)	贝伐珠单抗联合紫杉醇和顺铂或紫杉醇和拓扑替康用于持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者的治疗	GOG 240 ^[5]
2022年3月 (EMA)	帕博利珠单抗与含铂化疗联用, 加或不加贝伐珠单抗, 一线治疗肿瘤表达PD-L1 (CPS ≥ 1) 的持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者	KEYNOTE-826 ^[8]
2022年9月 (中国NMPA)	奥拉帕利与贝伐珠单抗联用作为一线维持, 用于铂类化疗后完全缓解或部分缓解的新诊断晚期卵巢癌患者, 这些患者的肿瘤为HRD阳性 (有害BRCA基因突变或基因组不稳定)	PAOLA-1 ^[7]

注: EMA为欧洲药品管理局; FDA为食品药品监督管理局; NMPA为国家药品监督管理局; HRD为同源重组缺陷; BRCA为乳腺癌易感基因; PD-L1为程序性死亡蛋白配体-1; CPS为联合阳性评分。

表3 中国NMPA批准的贝伐珠单抗及其生物类似药（截至2022年10月）

商品名	获批时间	临床药理学评价	关键临床试验	关键临床试验相关瘤种
贝伐珠单抗				
安维汀	2010年2月	I 期研究BP20689	Ⅲ期临床研究BO20696	mCRC
贝伐珠单抗生物类似药				
安可达	2019年12月	I 期研究QL1101-001 Ⅲ期临床研究PK分析	Ⅲ期临床研究QL1101-002	NSCLC
达攸同	2020年6月	I 期研究CIBI305A201	Ⅲ期临床研究CIBI305A301	NSCLC
博优诺	2021年5月	I 期研究LY01008/CT-CHN-101	Ⅲ期临床研究LY01008/CT-CHN-302	NSCLC
艾瑞妥	2021年6月	I 期研究HR-BP102-PK-01 Ⅲ期临床研究PK分析	Ⅲ期临床研究HR-BP-102-Ⅲ-NSCLC	NSCLC
普贝希	2021年11月	I 期研究：BAT1706与EU-安维汀和US-安维汀 两两之间药代动力学的相似性（新西兰） 中国 I 期研究：BAT170与EU-安维汀 Ⅲ期临床研究PK分析	全球多中心的Ⅲ期研究	NSCLC
贝安汀	2021年11月	I 期研究MIL60-CT01 Ⅲ期临床研究PK分析	Ⅲ期临床研究MIL60-CT02	NSCLC
朴欣汀	2021年11月	I 期研究TOT-CR-TAB008-I-01 Ⅲ期临床研究PK分析	Ⅲ期临床研究TOT-CR-TAB008-Ⅲ-01	NSCLC
汉贝泰	2021年11月	I 期研究HLX04-HV01（HLX04、US安维汀®、 EU安维汀®或CN安维汀®） Ⅲ期临床研究PK分析	Ⅲ期临床研究HLX04-mCRC03	mCRC

注：NMPA为国家药品监督管理局；NSCLC为非小细胞肺癌；mCRC为转移性结直肠癌。

2 卵巢恶性肿瘤

卵巢恶性肿瘤包括上皮性卵巢癌、生殖细胞恶性肿瘤、卵巢性索间质恶性肿瘤和转移性恶性肿瘤等。除常规手术和化疗外，靶向治疗是目前卵巢癌治疗的新模式，贝伐珠单抗在卵巢癌的初始治疗、维持治疗和复发后治疗中均已广泛应用。

2.1 上皮性卵巢癌

2.1.1 初始治疗与维持治疗 上皮性卵巢癌术后给予铂类联合化疗是标准初始治疗模式。ICON7和GOG-0218旨在研究卵巢癌初始化疗联合贝伐珠单抗治疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗的有效性和安全性。ICON7研究纳入早期高危和晚期卵巢癌患者，2011年公布最初研究结果，化疗联合贝伐珠单抗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗组与单纯化疗组，中位无进展生存（progression-free survival, PFS）时间分别为19.8个月和17.4个月（ $HR = 0.87$, $95\%CI: 0.77 \sim 0.99$, $P = 0.04$ ）。高风险亚组（包括IV期和Ⅲ期且残留病灶 $> 1\text{ cm}$ ）患者中位PFS时间分别为16.0个月和10.5个月（ $HR = 0.73$, $95\%CI: 0.60 \sim 0.93$, $P = 0.002$ ），中位总生存（overall survival, OS）时间分别为36.6个月和28.8个月（ $HR = 0.64$, $95\%CI: 0.48 \sim 0.85$, $P = 0.002$ ）^[2]，差异有统计学意义。2015年ICON7研究公布最终结果，化疗联合贝伐珠单抗治疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗组与单纯化疗组患者，总人群中位OS时间分别为

58.0个月和58.6个月（ $HR = 0.99$, $95\%CI: 0.85 \sim 1.14$, $P = 0.85$ ），差异无统计学意义，但高风险亚组患者中位OS时间分别为39.7个月和30.2个月（ $HR = 0.78$, $95\%CI: 0.63 \sim 0.97$, $P = 0.03$ ）^[9]，差异有统计学意义。GOG-0218研究仅纳入Ⅲ期和Ⅳ期卵巢癌患者，2011年最初结果显示研究一组（化疗联合贝伐珠单抗治疗）、研究二组（化疗联合贝伐珠单抗治疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗）和对照组（单纯化疗）患者中位PFS时间分别为11.2个月、14.1个月和10.3个月，研究二组患者较对照组复发或死亡风险降低28.3%（ $HR = 0.717$, $95\%CI: 0.625 \sim 0.824$, $P < 0.001$ ）^[1]。2019年公布了GOG-0218研究的最终结果，三组患者中位OS时间分别为40.8个月、43.4个月和41.1个月，组间比较无统计学差异，可能与组间交叉和其他治疗因素影响有关；在Ⅳ期患者中，研究二组和对照组患者的中位OS时间分别为42.8个月和32.6个月（ $HR = 0.75$, $95\%CI: 0.59 \sim 0.95$ ）^[10]，差异有统计学意义。GOG-0218亚组分析显示有腹水者（ $> 50\text{ cm}^3$ ），研究二组与对照组患者中位PFS时间分别为15.2个月和10.4个月（ $P < 0.001$ ），中位OS时间分别为43.3个月和39.9个月（ $P = 0.035$ ）^[11]，差异有统计学意义。

基于反映化疗敏感性的糖类抗原125（carbohydrate antigen 125, CA-125）消除速率常数 $K^{[12]}$ （CA-125 elimination rate constant K, KELIM），分

析ICON7研究和GOG-0218研究中化疗联合贝伐珠单抗治疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗获益最大人群。ICON7研究显示,化疗联合贝伐珠单抗初始治疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗组与单纯化疗组患者,高复发风险且化疗不敏感组(KELIM低分)的中位OS时间分别为29.7个月和20.6个月($HR = 0.78$, $95\%CI: 0.58 \sim 1.04$)^[13]; GOG-0218研究显示,化疗联合贝伐珠单抗治疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗组与单纯化疗组患者,高复发风险且化疗不敏感组的中位OS时间分别为35.1个月和29.1个月($HR = 0.79$, $95\%CI: 0.65 \sim 0.97$, $P = 0.023$)^[14]。因此,高复发风险且化疗不敏感组的晚期卵巢癌患者化疗联合贝伐珠单抗治疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗的OS获益最大。

AGO-OVAR 17 BOOST/GINECO OV118/ENGOT Ov-15研究是一项旨在探索贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇化疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗用于初治卵巢癌患者最佳治疗时长的III期随机对照临床研究。该研究中患者随机接受贝伐珠单抗治疗22个周期/15个月(标准组)或44个周期/30个月(试验组),标准组和试验组患者的中位PFS时间分别为24.2个月和26.0个月($HR = 0.99$, $95\%CI: 0.85 \sim 1.15$, $P = 0.90$),中位OS时间分别为54.3个月和60.0个月($HR = 1.04$, $95\%CI: 0.87 \sim 1.23$, $P = 0.68$);延长贝伐珠单抗使用时间并未改善PFS时间和OS时间^[15]。因此,贝伐珠单抗治疗22个周期/15个月应为晚期卵巢癌患者一线治疗的标准方案。

GOG-0262研究比较标准的3周紫杉醇和卡铂方案与剂量密集型紫杉醇周疗联合卡铂3周方案用于卵巢癌一线治疗,入组患者中应用贝伐珠单抗的比例为84%,结果显示两组患者PFS时间和OS时间比较差异均无统计学意义。亚组分析显示未应用贝伐珠单抗人群周疗组PFS时间有所改善(14.2个月: 10.3个月; $HR = 0.62$, $95\%CI: 0.40 \sim 0.95$, $P = 0.03$);但应用贝伐珠单抗者两组PFS时间比较差异无统计学意义(14.9个月: 14.7个月; $HR = 0.99$, $95\%CI: 0.83 \sim 1.20$, $P = 0.60$)^[16]。

GOG252研究是一项对II~IV期满意肿瘤减灭术后上皮性卵巢癌患者开展腹腔化疗与静脉化疗的随机对照研究,所有入组患者均接受贝伐珠单抗

联合治疗。紫杉醇和卡铂静脉用药组(IV卡铂组)和紫杉醇和卡铂腹腔用药组(IP卡铂组)患者的中位PFS时间分别为24.9个月和27.4个月($HR = 0.925$, $95\%CI: 0.802 \sim 1.070$),中位OS时间分别为75.5个月和78.9个月($HR = 0.949$, $95\%CI: 0.799 \sim 1.128$),两组比较差异均无统计学意义。紫杉醇静脉联合紫杉醇和顺铂腹腔用药组(IV顺铂组)患者的中位PFS时间为26.2个月,与IV卡铂组比较无统计学差异($HR = 0.977$, $95\%CI: 0.847 \sim 1.130$);中位OS时间为72.9个月,与IV卡铂组比较无统计学差异($HR = 1.05$, $95\%CI: 0.884 \sim 1.240$)^[17]。研究结果表明,贝伐珠单抗联合各种化疗时,腹腔化疗并不额外获益。

依据上述研究证据,对晚期高复发风险(IV期和未行手术及手术未达R0的III期)患者和/或化疗反应性差者优先推荐应用化疗联合贝伐珠单抗初始治疗,达到完全缓解、部分缓解者序贯应用贝伐珠单抗维持治疗(I类推荐)。对晚期卵巢癌合并腹水者推荐应用化疗联合贝伐珠单抗初始治疗,达到完全缓解、部分缓解者序贯应用贝伐珠单抗维持治疗(II A类推荐)。对晚期低复发风险患者推荐应用化疗联合贝伐珠单抗初始治疗,达到完全缓解、部分缓解者序贯应用贝伐珠单抗维持治疗(II B类推荐)。对于贝伐珠单抗用于初始治疗推荐22个周期/15个月(I类推荐)。对于化疗联合贝伐珠单抗者,不推荐周疗模式(II A类证据)或腹腔化疗模式(I类证据)。

PARP抑制剂是在同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)基础上,通过“合成致死”效应发挥抗肿瘤作用的靶向药物。随机对照研究显示PARP抑制剂单药和/或贝伐珠单抗用于一线维持治疗,可使部分晚期卵巢癌患者显著获益。

PAOLA-1研究是一项针对一线含铂药物联合贝伐珠单抗治疗有效的晚期上皮性卵巢癌患者,在继续应用贝伐珠单抗维持治疗的同时加用或不加用奥拉帕利的III期随机对照研究。在贝伐珠单抗联合奥拉帕利组和贝伐珠单抗联合安慰剂组中,BRCA突变患者的中位PFS时间分别为37.2个月和21.7个月($HR = 0.31$, $95\%CI: 0.20 \sim 0.47$);BRCA野生型/HRD阳性患者中位PFS时间分别为28.1个月和16.6个月

($HR = 0.43$, $95\%CI: 0.28 \sim 0.66$); *BRCA*野生型/*HRD*阴性/未知患者中位PFS时间分别为16.9个月和16.0个月($HR = 0.92$, $95\%CI: 0.72 \sim 1.17$), 差异无统计学意义^[7]。OS分析显示, 在贝伐珠单抗联合奥拉帕利组和贝伐珠单抗联合安慰剂组中, *BRCA*突变患者的5年OS率分别为73.2%和53.8%($HR = 0.60$, $95\%CI: 0.39 \sim 0.93$); *BRCA*野生型/*HRD*阳性患者分别为54.7%和44.2%($HR = 0.71$, $95\%CI: 0.45 \sim 1.13$); *BRCA*野生型/*HRD*阴性患者分别为25.7%和32.3%($HR = 1.19$, $95\%CI: 0.88 \sim 1.63$)^[18], 差异无统计学意义。研究表明, 在贝伐珠单抗维持治疗的基础上加用奥拉帕利可使*BRCA*突变和*BRCA*野生型/*HRD*阳性患者获益, 但对*BRCA*野生型/*HRD*阴性(双阴性)患者加用奥拉帕利没有获益。

OVARIO研究是评估贝伐珠单抗联合尼拉帕利用于新诊断晚期卵巢癌患者一线维持治疗的II期单臂临床研究, 主要研究终点为18个月PFS率。研究显示整体人群18个月、24个月的PFS率分别为62%和53%, *HRD*阳性人群分别为76%和63%, *HRD*阴性人群分别为47%和42%, *HRD*未知人群分别为56%和50%。中位随访时间28.7个月, 整体人群中位PFS时间为19.6个月, *BRCA*突变、*BRCA*野生型/*HRD*阳性、*HRD*阴性、*HRD*未知人群分别为未达到、28.3个月、14.2个月和12.1个月^[19-20]。该研究初步显示贝伐珠单抗联合尼拉帕利用于一线维持治疗也是一种有效治疗方案。

依据上述研究证据, 推荐初始化疗联合使用贝伐珠单抗者, *BRCA*突变患者和*BRCA*野生型/*HRD*阳性患者应用贝伐珠单抗联合奥拉帕利维持治疗(I类推荐); 贝伐珠单抗联合尼拉帕利维持治疗(IIA类推荐); *BRCA*野生型/*HRD*阴性患者应用贝伐珠单抗联合尼拉帕利维持治疗(IIB类推荐)。

2.1.2 新辅助化疗 贝伐珠单抗用于新辅助化疗的研究较少。一项随机对照II期GEICO 1205研究比较化疗与化疗联合贝伐珠单抗用于晚期卵巢癌患者术前新辅助治疗, 两组患者术后均接受化疗联合贝伐珠单抗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗, 术前及术后28 d内需停用贝伐珠单抗, 结果显示新辅助化疗联合贝伐珠单抗治疗的晚期卵巢癌患者中位PFS时间并无获益(20.1个月: 20.4个月, $P = 0.66$),

但新辅助化疗联合贝伐珠单抗组的中间型肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)的可行性高于单纯化疗组(67%: 89%, $P = 0.029$)^[21]。ANTHALYA研究^[22]是一项II期研究, 术前最后1周期及术后第1周期停用贝伐珠单抗, 其主要研究终点联合贝伐珠单抗组IDS的完全切除率为58.6%, 超出原统计学预设的45%。MITO-16A-MaNGO OV2A研究^[23]是一项评估贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂化疗的IV期非随机对照研究, IDS术前贝伐珠单抗中位停用时间为38(34~47) d, IDS亚组分析显示86.5%行IDS者术后残留病灶 ≤ 1 cm, 围手术期不良反应发生率与未应用贝伐珠单抗者类似。

依据上述研究证据, 慎重推荐贝伐珠单抗用于新辅助化疗(III类推荐)。新辅助化疗中应用贝伐珠单抗需在停药4~6周后行IDS。

2.1.3 复发治疗 肿瘤复发后治疗为挽救治疗。卵巢癌复发分为铂敏感复发和铂耐药复发两种类型, 前者指完全缓解后6个月以上复发, 后者指完全缓解后不足6个月复发。贝伐珠单抗在复发性卵巢癌治疗中具有显著疗效。

2.1.3.1 铂敏感复发卵巢癌治疗 化疗联合贝伐珠单抗用于治疗初次铂敏感复发卵巢癌的III期随机对照临床试验OCEANS研究(吉西他滨+卡铂联合贝伐珠单抗治疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗)和GOG-0213研究(紫杉醇+卡铂联合贝伐珠单抗治疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗)均显示出明显的疗效。OCEANS研究显示单纯化疗组和化疗联合贝伐珠单抗治疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗组患者的中位PFS时间分别为8.4个月和12.4个月($HR = 0.484$, $95\%CI: 0.388 \sim 0.605$, $P < 0.0001$)^[3], 中位OS时间分别为33.6个月和32.9个月($HR = 0.95$, $P = 0.65$)^[24]。GOG-0213研究显示患者中位PFS时间分别为10.4个月和13.8个月($HR = 0.628$, $95\%CI: 0.534 \sim 0.739$, $P < 0.0001$), 中位OS时间分别为37.3个月和42.2个月($HR = 0.829$, $95\%CI: 0.683 \sim 1.005$, $P = 0.056$), 校正无治疗间期后, OS的敏感性分析提示 HR 为0.823($95\%CI: 0.680 \sim 0.996$, $P = 0.0447$)^[6]。上述两项研究表明化疗联合贝伐珠单抗治疗铂敏感复发卵巢癌患者较单纯化疗显著获益。

MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17研究评估贝伐珠单抗联合铂类联合化疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗对于既往一线已接受贝伐珠单抗治疗的铂敏感复发卵巢癌患者的疗效。结果显示贝伐珠单抗联合化疗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗组与单纯化疗组患者的中位PFS时间分别为11.8个月和8.8个月($HR = 0.51, 95\%CI: 0.41 \sim 0.65, P < 0.0001$)^[25]。该研究表明既往一线使用过贝伐珠单抗的铂敏感复发性卵巢癌患者继续使用贝伐珠单抗仍可获益。

NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24研究为一项比较贝伐珠单抗联合尼拉帕利与尼拉帕利单药治疗(不限既往治疗线数)铂敏感复发卵巢癌患者的II期随机对照研究。结果显示,中位随访时间16.9个月,在贝伐珠单抗联合尼拉帕利治疗组与尼拉帕利单药治疗组中,患者的中位PFS时间分别为11.9个月和5.5个月($HR = 0.35, 95\%CI: 0.21 \sim 0.57, P < 0.0001$),客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为60%和27%($OR = 4.23, P = 0.001$)。其中,*BRCA*突变患者中位PFS时间分别为14.4个月和9.0个月($HR = 0.49, 95\%CI: 0.21 \sim 1.15$);*BRCA*野生型/*HRD*阳性患者中位PFS时间分别为11.9个月和4.1个月($HR = 0.19, 95\%CI: 0.06 \sim 0.59$);*BRCA*野生型/*HRD*阴性患者中位PFS时间分别为11.3个月和4.2个月($HR = 0.40, 95\%CI: 0.19 \sim 0.85$)^[26]。OS分析显示,贝伐珠单抗联合尼拉帕利治疗组与尼拉帕利单药治疗组的中位OS时间分别为29.4个月和27.8个月($HR = 0.75, 95\%CI: 0.44 \sim 1.28, P = 0.30$)^[27]。

依据上述研究证据,对于铂敏感复发卵巢癌患者优先推荐化疗联合贝伐珠单抗治疗,有效者继续使用贝伐珠单抗维持治疗(I类推荐),一线应用过贝伐珠单抗治疗的患者,铂敏感复发后可以继续应用贝伐珠单抗治疗(IIA类推荐)。对无法进行化疗的铂敏感复发性卵巢癌患者,可以应用贝伐珠单抗联合尼拉帕利治疗(II B类推荐)。

2.1.3.2 铂耐药复发卵巢癌治疗 2013年公布的AURELIA III期随机对照临床研究结果显示,在铂耐药复发卵巢癌患者中,紫杉醇周疗/拓扑替康/多柔比星脂质体单药化疗组和联合贝伐珠单抗治疗组患者中位PFS时间分别为3.4个月和6.7个月($HR = 0.48, 95\%CI: 0.38 \sim 0.60, P < 0.001$),因组间

交叉等原因,中位OS时间无显著延长^[4]。亚组分析显示紫杉醇周疗联合贝伐珠单抗组患者生存获益最大(22.4个月:13.2个月, $HR = 0.65, 95\%CI: 0.42 \sim 1.02$)^[28]。

JGOG3023研究是一项评估贝伐珠单抗联合非铂类单药化疗对于既往已接受贝伐珠单抗治疗的铂耐药复发卵巢癌患者疗效的II期随机对照研究。化疗组与贝伐珠单抗联合化疗组患者的中位PFS时间分别为3.1个月和4.0个月($HR = 0.54, 95\%CI: 0.32 \sim 0.90, P = 0.0082$),中位OS时间分别为11.3个月和15.3个月($HR = 0.67, 95\%CI: 0.38 \sim 1.17, P = 0.1556$),ORR分别为13.7%和25.0%($P = 0.0599$)^[29]。

依据上述研究证据,推荐贝伐珠单抗联合化疗用于铂耐药复发卵巢癌的治疗(I类推荐)。既往使用过贝伐珠单抗联合化疗的铂耐药复发卵巢癌患者可以继续使用贝伐珠单抗治疗(II B类推荐)。

2.2 其他卵巢恶性肿瘤 贝伐珠单抗治疗其他卵巢恶性肿瘤的研究较少。在复发性卵巢性索间质肿瘤患者中,ALIENOR II期研究对比紫杉醇周疗与紫杉醇周疗联合贝伐珠单抗并序贯应用贝伐珠单抗维持治疗,结果显示两组患者中位PFS时间比较差异无统计学意义,但联合应用贝伐珠单抗组患者的ORR较化疗组从25%提高至44%^[30]。另一项II期GOG251研究,使用贝伐珠单抗治疗复发性卵巢性索间质肿瘤,16.7%的患者疾病部分缓解,77.8%的患者达到疾病稳定状态,中位PFS时间为9.3个月^[31]。一项回顾性研究表明,接受贝伐珠单抗治疗的8例复发性卵巢颗粒细胞瘤患者的中位PFS时间为7.2个月,临床获益率为63%^[32]。

依据上述研究证据,推荐贝伐珠单抗可以用于复发性卵巢性索间质肿瘤患者的治疗(III类推荐)。

2.3 贝伐珠单抗治疗卵巢恶性肿瘤的推荐使用方案 参考临床研究设计的药物剂量,见表4。

3 子宫颈癌

复发性、转移性和持续性宫颈癌是子宫颈癌治疗的难点,手术和放化疗等常规治疗方法对于此类宫颈癌的治疗效果较差,患者生存期较短。贝伐珠单抗联合化疗对此类疾病是常用治疗方法。

GOG 240研究是一项多中心、随机、对照、开放的III期临床研究,主要目的是探讨在传统联合化

表4 贝伐珠单抗治疗卵巢恶性肿瘤的推荐使用方案

适应证	使用方案	用法用量
初始治疗与维持治疗 (晚期卵巢癌)	紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗	紫杉醇175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 卡铂AUC = 6, 静脉滴注, 第1天; 每3周1次, 6个周期。从第2周期起, 贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天, 每3周1次, 共22个周期 (GOG-0218研究)
	贝伐珠单抗 (联合化疗后序贯维持) + 奥拉帕利维持	紫杉醇175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 卡铂AUC = 5 ~ 6, 静脉滴注, 第1天; 贝伐珠单抗7.5 mg/kg, 静脉滴注, 第1天; 每3周1次, 5 ~ 6个周期 (如手术后 < 4周, 第1周期不用)。继续贝伐珠单抗治疗12个周期 (ICON7研究)
	贝伐珠单抗 (联合化疗后序贯维持) + 尼拉帕利维持	一线化疗缓解后, 奥拉帕利300 mg, 口服, 每天2次, 共2年; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 每3周1次, 联合化疗共15个月
新辅助化疗 (Ⅲ~Ⅳ期), 术前4~6周使用	紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗	紫杉醇175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 卡铂AUC = 5, 静脉滴注, 第1天, 15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天, 每3周1次
	卡铂+吉西他滨+贝伐珠单抗	吉西他滨1000 mg/m ² , 第1天、第8天; 卡铂AUC = 4, 第1天; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 第1天, 静脉滴注; 每3周1次, 6 ~ 10个周期后继续贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天, 每3周1次维持治疗直至疾病进展或不良反应不可耐受
	卡铂+多柔比星脂质体+贝伐珠单抗	多柔比星脂质体30 mg/m ² , 第1天; 卡铂AUC = 5, 第1天, 贝伐珠单抗10 mg/kg, 静脉滴注, 第1天、第15天, 每4周1次, 6个周期后贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天, 每3周1次直至疾病进展或不良反应不可耐受
铂耐药复发卵巢癌治疗	卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗	紫杉醇175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 卡铂AUC = 5, 静脉滴注, 第1天; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注; 每3周1次, 6 ~ 8个周期后继续贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天, 每3周1次维持治疗直至疾病进展或不良反应不可耐受
	贝伐珠单抗+尼拉帕利	尼拉帕利300 mg, 口服, 每天1次; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 每3周1次
	环磷酰胺+贝伐珠单抗	环磷酰胺50 mg, 口服, 每天1次; 贝伐珠单抗10 mg/kg, 静脉滴注, 每2周1次
	环磷酰胺+贝伐珠单抗+帕博利珠单抗	环磷酰胺50 mg, 口服, 每天1次; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 每3周1次; 帕博利珠单抗200 mg, 静脉滴注, 每3周1次
	白蛋白紫杉醇+贝伐珠单抗	白蛋白紫杉醇100 mg/m ² , 第1天、第8天、第15天; 贝伐珠单抗10 mg/kg, 第1天、第15天; 每4周1次
	多柔比星脂质体+贝伐珠单抗	多柔比星脂质体40 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天, 每4周1次; 贝伐珠单抗10 mg/kg, 每2周1次
	紫杉醇 (周疗) + 贝伐珠单抗	紫杉醇80 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天、第8天、第15天、第22天, 每4周1次; 贝伐珠单抗10 mg/kg, 每2周1次
复发性卵巢恶性肿瘤	拓扑替康+贝伐珠单抗	①拓扑替康4 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天、第8天、第15天, 每4周1次; 贝伐珠单抗10 mg/kg, 每2周1次 ②拓扑替康1.25 mg/m ² , 静脉滴注, 第1 ~ 5天, 每3周1次; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 每3周1次
	贝伐珠单抗	贝伐珠单抗15 mg/kg, 第1天, 每3周1次, 静脉滴注, 直至疾病进展
	紫杉醇 (周疗) + 贝伐珠单抗	紫杉醇80 mg/m ² , 第1天、第8天、第15天; 贝伐珠单抗10 mg/kg, 第1天、第15天, 每2周1次, 每4周1次; 6个周期后贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天, 每3周1次直至1年或疾病进展或不良反应不可耐受

注: AUC为曲线下面积; 维持治疗为完成既定周期或疾病进展或不良反应不可耐受; 复发后治疗为治疗至疾病进展或不良反应不可耐受; *基线体重 ≥ 77 kg且血小板计数 ≥ 150 × 10⁹/L者起始剂量为300 mg, 每天1次, 其余患者起始剂量为200 mg, 每天1次。

疗方案基础上加用贝伐珠单抗能否使复发性、转移性和持续性宫颈癌患者获益。该研究将452例复发性、转移性和持续性宫颈癌患者随机分为四组, 其中两组患者分别采用紫杉醇/顺铂和拓扑替康/紫杉醇联合化疗方案, 另外两组患者则在联合化疗的基础上加用贝伐珠单抗治疗。结果显示, 贝伐珠单抗联合化疗组与单纯化疗组患者的中位OS时间分别为17.0个月和13.3个月 ($HR = 0.71$, $98\%CI: 0.54 \sim 0.95$, $P = 0.004$), 中位PFS时间分别为8.2个月和5.9个月 ($HR = 0.67$, $95\%CI: 0.54 \sim 0.82$, $P = 0.002$)^[5]。最终OS分析显示: 随访时间延长, 与单纯化疗组相比, 贝伐珠单抗联合化疗组OS时间仍显著获益 (16.8个月: 13.3个月; $HR = 0.77$,

$95\%CI: 0.62 \sim 0.95$, $P = 0.007$), 两组疾病进展后的OS时间比较差异无统计学意义 (8.4个月: 7.1个月; $HR = 0.83$, $95\%CI: 0.66 \sim 1.05$, $P = 0.06$)^[33]。

KEYNOTE-826研究是一项III期随机对照试验, 旨在评价持续性、复发性、转移性宫颈癌患者一线含铂化疗 (加用或不加用贝伐珠单抗) 联合帕博利珠单抗的疗效和安全性。研究结果显示帕博利珠单抗联合化疗 (加用或不加用贝伐珠单抗) 可显著改善持续性、复发性或转移性宫颈癌患者的PFS和24个月OS率, 联合阳性评分 (combined positive score, CPS) 高者获益更大; 亚组分析提示, 联合贝伐珠单抗者PFS时间的 HR 为0.61 ($95\%CI: 0.47 \sim 0.79$), OS时间的 HR 为0.63 ($95\%CI: 0.47 \sim 0.87$),

未联合贝伐珠单抗者PFS时间的HR为0.74 (95%CI: 0.54 ~ 1.01), OS时间的HR为0.74 (95%CI: 0.53 ~ 1.04) [8]。该研究显示化疗联合帕博利珠单抗加用贝伐珠单抗者可能获益更大。

JGOG1079研究是评估紫杉醇和卡铂联合贝伐珠单抗用于持续性、复发性和转移性子宫颈癌的一线治疗后, 采用贝伐珠单抗维持治疗的II期单臂研究。其中28例(40%)患者接受贝伐珠单抗维持治疗, 41例(60%)患者未接受维持治疗。接受维持治疗患者和未接受维持治疗患者的中位PFS时间分别为14.3个月和7.4个月 ($P = 0.0449$), 中位OS时间分别为23.4个月和20.4个月 ($P = 0.0232$) [34]。该研究初步显示持续、复发或转移性子宫颈癌一线治疗后继续应用贝伐珠单抗维持治疗可以获益。

此外, 一项II期GOG227C临床研究对既往接受一线至二线全身化疗的46例复发子宫癌患者采用贝伐珠单抗单药治疗, 最终结果显示, 患者的6个月PFS率为23.9%, 反应率为10.9%, 中位OS时间为7.29个月, 中位PFS时间为3.40个月, 经过标准化后, 发现与其他化疗方案相比, 贝伐珠单抗单药治疗并无劣效[35]。

依据上述研究证据, 推荐化疗联合贝伐珠单抗用于转移性、复发性和持续性子宫癌的一线治疗(I类推荐); 对于PD-L1阳性(CPS ≥ 1)的转移性、复发性和持续性子宫癌患者, 优先推荐化疗联合帕博利珠单抗和贝伐珠单抗作为一线治疗方案(I类推荐); 贝伐珠单抗可作为转移性、复发性和持续性子宫癌一线治疗后的序贯维持治疗方案(II类推荐); 贝伐珠单抗亦可作为复发性子宫癌放化疗治疗失败后的治疗选择(III类推荐)。

贝伐珠单抗治疗子宫颈癌的推荐使用方案见表5。

4 子宫体恶性肿瘤

子宫体恶性肿瘤主要包括子宫内膜癌和子宫肉瘤, 以手术治疗为主, 辅以放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗、免疫治疗等。

4.1 子宫内膜癌 贝伐珠单抗在子宫内膜癌的临床研究较少。

GOG229E是一项前瞻性单臂II期研究, 共入组52例患者, 对接受过一线和二线化疗的持续性或复发性子宫内膜癌患者使用贝伐珠单抗单药治疗, 结果显示患者6个月PFS率为40.4%, 研究认为贝伐珠单抗单药可用于接受过一线和二线化疗后持续性或复发性子宫内膜癌患者的治疗[36]。一项前瞻性单臂II期研究入组15例晚期或复发性子宫内膜癌患者, 贝伐珠单抗联合卡铂、紫杉醇治疗6~8个周期, 再用贝伐珠单抗维持治疗16个周期, 6个月PFS率93%, ORR为73%, 中位PFS时间为18个月, 安全性良好[37]。

GOG-86P研究以GOG209研究紫杉醇和卡铂化疗组作为历史对照, 评估紫杉醇和卡铂联合贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合替西罗莫司、伊沙匹隆和卡铂联合贝伐珠单抗用于晚期或复发性子宫内膜癌的一线治疗。结果显示: 与历史对照相比, 3个治疗组患者的中位PFS时间均无显著延长 ($P > 0.039$), HR (92%CI) 分别为0.81 (0.63 ~ 1.02)、1.22 (0.96 ~ 1.55) 和0.87 (0.68 ~ 1.11); 紫杉醇和卡铂联合贝伐珠单抗组患者的中位OS时间显著延长 ($P < 0.039$), 其他2个治疗组未见显著延长, HR (92%CI) 分别为0.71 (0.55 ~ 0.91)、0.99 (0.78 ~ 1.26) 和0.97 (0.77 ~ 1.23) [38]。分子标志物探索性分析显示, TP53突变者, 与联合西罗莫司治疗组相

表5 贝伐珠单抗治疗子宫颈癌的推荐使用方案

适应证	使用方案	用法用量
转移性、复发性和持续性子宫癌治疗	紫杉醇+顺铂+贝伐珠单抗	顺铂50 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 紫杉醇135 mg/m ² 或175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天; 每3周1次
	拓扑替康+紫杉醇+贝伐珠单抗	拓扑替康0.75 mg/m ² , 静脉滴注, 第1~3天; 紫杉醇175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天; 每3周1次
	拓扑替康+顺铂+贝伐珠单抗	拓扑替康0.75 mg/m ² , 静脉滴注, 第1~3天; 顺铂50 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天; 每3周1次
	紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗	紫杉醇135 mg/m ² 或175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 卡铂AUC = 5~6, 静脉滴注, 第1天; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天; 每3周1次
	紫杉醇+顺铂/卡铂+贝伐珠单抗+帕博利珠单抗	紫杉醇175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 顺铂50 mg/m ² 或卡铂AUC = 5, 静脉滴注, 第1天; 贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天; 帕博利珠单抗200 mg (最多35个周期), 静脉滴注, 第1天, 每3周1次
转移性、复发性和持续性子宫癌二线或维持治疗	贝伐珠单抗单药	贝伐珠单抗15 mg/kg, 静脉滴注, 第1天; 每3周1次

注: AUC为曲线下面积; 复发后治疗为治疗至疾病进展或不良反应不可耐受。

比，联合贝伐珠单抗治疗组患者PFS时间（ $HR = 0.48$ ， $95\%CI: 0.31 \sim 0.75$ ）和OS时间均改善（ $HR = 0.61$ ， $95\%CI: 0.38 \sim 0.98$ ）；而TP53野生者各治疗组间PFS时间和OS时间无统计学差异^[39]。

MITO END-2研究是评估既往 $\leq$ 一线含铂化疗的复发性子宫内膜癌紫杉醇和卡铂联合贝伐珠单抗治疗并在化疗结束后序贯应用贝伐珠单抗维持治疗的II期随机对照研究。结果显示，单纯化疗组与贝伐珠单抗联合治疗组患者的中位PFS时间分别为10.5个月和13.7个月（ $HR = 0.84$ ， $P = 0.43$ ），ORR分别为53.1%和74.4%，中位OS时间分别为29.7个月和40.0个月（ $HR = 0.71$ ， $P = 0.24$ ），均无统计学差异。应用Breslow检验探索分析显示贝伐珠单抗联合治疗组患者的PFS时间显著延长；贝伐珠单抗联合治疗组患者的6个月疾病控制率显著升高（70.4%：90.7%）^[40]。

依据上述研究证据，推荐贝伐珠单抗治疗持续性或复发性子宫内膜癌患者（联合用药II B类推荐；单药III类推荐），优先推荐贝伐珠单抗用于TP53突变的晚期或复发性子宫内膜癌患者（II A类推荐）。

4.2 子宫肉瘤 贝伐珠单抗在子宫肉瘤中的研究较少。一项随机对照、双盲、多中心的III期研究纳入107例转移性、不可切除的子宫平滑肌肉瘤患者，随机分为吉西他滨联合多西他赛和贝伐珠单抗组与吉西他滨联合多西他赛组，两组患者的ORR分别为35.8%和31.5%；PFS时间分别为4.2个月和6.2个月（ $HR = 1.12$ ， $P = 0.58$ ），OS时间分别为23.3个月和26.9个月（ $HR = 1.07$ ， $P = 0.81$ ），结果表明在多西他赛联合吉西他滨化疗基础上联合贝伐珠单抗一线治疗转移性、不可切除的子宫平滑肌肉瘤患者并不能提高疗效^[41]。另外，一项研究对纳入符合条件的6篇文献中的69例转移、无法手术切除的子宫平滑肌肉瘤患者的分析结果也显示化疗联合贝伐珠单抗的疗效并不优于化疗^[42]。目前尚无贝伐珠单

抗在早期子宫肉瘤中的研究数据。

依据上述研究证据，不推荐贝伐珠单抗用于治疗转移、不可切除的子宫平滑肌肉瘤（I类证据）。

4.3 贝伐珠单抗治疗子宫内膜癌的推荐使用方案 见表6。

5 不良反应及其管理

由于几乎所有的器官组织均表达VEGF，抑制VEGF通路可能导致多种相关的不良反应。从贝伐珠单抗全球获批适应证的相关临床研究数据以及临床应用情况来看，其治疗期间的不良反应基本可控，安全性良好；常见的 ≥ 3 级不良事件包括高血压、蛋白尿、出血和血栓栓塞事件等。

在贝伐珠单抗治疗过程中，不推荐剂量调整，即不推荐降低贝伐珠单抗的使用剂量。停止使用贝伐珠单抗指征主要包括：胃肠道穿孔（胃肠道穿孔、胃肠道瘘形成、腹腔脓肿），内脏瘘；需要干预治疗的切口裂开以及切口愈合并发症；重度出血（例如需要干预治疗）；重度动脉血栓事件；危及生命（4级）的静脉血栓栓塞事件，包括肺栓塞；高血压危象或高血压脑病；可逆性后部白质脑病综合征；肾病综合征。暂停使用贝伐珠单抗指征：择期手术前至少4周；药物控制不良的重度高血压；中至重度的蛋白尿需要进一步评估；重度输液反应。

5.1 常见不良反应及其处理

5.1.1 高血压 ≥ 3 级高血压的发生率为5%~30%。贝伐珠单抗联合PARP抑制剂治疗与单独使用相比，不良反应发生率有所升高但并未出现新的安全信号。在PAOLA-1研究中，与贝伐珠单抗单药组相比，奥拉帕利联合贝伐珠单抗组患者高血压发生率有所下降。

贝伐珠单抗引起高血压的机制，一是由于VEGF通路被阻断，导致一氧化氮水平下降，进而导致血管无法扩张，外周阻力增加，引发高血压；二是由于一氧化氮水平降低还与肾排泄量减少有关，继而导致水钠潴留，引发血压升高。

表6 贝伐珠单抗治疗子宫内膜癌的推荐使用方案

适应证	使用方案	用法用量
晚期或复发性子宫内膜癌患者治疗	贝伐珠单抗	贝伐珠单抗15 mg/kg，静脉滴注；每3周1次，直至疾病进展或不良反应不可耐受
晚期或复发性子宫内膜癌患者治疗与维持治疗	贝伐珠单抗+紫杉醇+卡铂	紫杉醇175 mg/m ² ，第1天；卡铂AUC = 6，静脉滴注，第1天（既往盆腔放疗者紫杉醇135 mg/m ² ，卡铂AUC = 5）；贝伐珠单抗15 mg/kg，静脉滴注，第1天；每3周1次；完全缓解后进行2个周期联合治疗进行16个周期贝伐珠单抗维持治疗；贝伐珠单抗15 mg/kg，静脉滴注；每3周1次（部分缓解者继续紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗治疗至疾病进展或不良反应不可耐受）

注：AUC为曲线下面积。

使用贝伐珠单抗治疗时,需动态监测患者血压;如发生高血压,或患者血压较基线明显升高,则推荐开始使用降压药物,以达到良好的血压控制,推荐低危患者的血压控制目标为140/90 mmHg,高危患者为130/80 mmHg。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂或利尿剂都是可选择的降压药物。I 级高血压(140 ~ 159/90 ~ 99 mmHg)选择1种降压药物,II级及以上高血压($\geq 160/100$ mmHg)选择2种降压药物;如患者存在蛋白尿、慢性肾功能不全,宜给予ACEI或ARB类降压药物;接受CYP450抑制剂者不宜使用二氢吡啶类钙通道阻滞剂。对贝伐珠单抗引起的高血压,有些降压药物宜谨慎选择。一是钙通道阻滞剂中二氢吡啶类的硝酸盐降压药物,如硝苯地平,因其通过激活一氧化氮通路引起血管扩张,而与贝伐珠单抗合用有可能拮抗后者的抗肿瘤作用,在需要长期给药的患者中尤其需要考虑。利尿剂中的呋塞米亦要考虑避免,其有促进肾素分泌的作用,会加重贝伐珠单抗引起的高血压。

如出现中度以上的高血压(高于160/100 mmHg),且降压药物暂不能控制血压,则应暂停贝伐珠单抗治疗,直至血压恢复至可控状态。如果高血压经治疗1个月仍未控制或出现高血压危象或高血压脑病,则需停用贝伐珠单抗治疗。

5.1.2 蛋白尿 ≥ 3 级蛋白尿的发生率为1.0% ~ 8.1%。发生机制是由于抑制VEGF通路可导致肾脏血管网内皮细胞损伤,破坏滤过屏障的完整性,导致蛋白尿。

在每次开始贝伐珠单抗治疗前都应进行尿蛋白的检测。如果出现24 h尿蛋白水平 ≥ 2 g,应暂停贝伐珠单抗治疗,并密切观察,直至24 h尿蛋白水平 < 2 g。肾病综合征(24 h尿蛋白水平 > 3.5 g)患者应停用贝伐珠单抗。推荐使用ACEI和ARB类降压药物,可降低蛋白尿的严重程度和终末期肾病发生风险。

5.1.3 出血 ≥ 3 级出血的发生率为0.4% ~ 6.9%。在贝伐珠单抗临床试验中观察到的出血类型主要是与肿瘤相关的出血,其次是黏膜与皮肤的出血

(例如鼻出血)。发生机制是由于VEGF的失活以及阻断VEGF通路后导致一氧化氮水平下调而影响血小板活化;同时阻断VEGF通路会影响内皮细胞存活和增殖,导致血管完整性受损,尤其在具有高VEGF依赖性的组织中,从而引起出血。

在开始治疗前应评价潜在风险因素,识别出血高风险人群。如存在活动性胃溃疡会增加胃肠道出血风险;近期瘤块中有出血征象的患者使用抗血管生成药物时应持审慎态度;3个月内发生过肺出血/咯血的患者不应使用贝伐珠单抗治疗;监测患者中枢神经系统出血相关症状和体征,一旦出现颅内出血应中断贝伐珠单抗治疗。治疗过程中发生1级出血事件,不需停药;发生2级出血事件,应暂停治疗;发生 ≥ 3 级出血事件,应永久停用贝伐珠单抗治疗。

5.1.4 血栓栓塞 血栓栓塞的发生机制是由于阻断VEGF通路可能影响受损血管内皮表面的修复,导致内皮组织暴露和内皮细胞凋亡,进而引发凝血级联反应,形成血凝块;细胞凋亡可能导致磷脂酰丝氨酸的重新分布,后者可增强凝血因子X的促凝活性;凋亡细胞中还可出现抗凝血因子血栓调节蛋白和硫酸乙酰肝素下调;阻断VEGF通路还可诱导组织因子(凝血因子III),触发凝血过程。在针对各种适应证的临床试验中,贝伐珠单抗组患者静脉血栓栓塞的总发生率为2.8% ~ 17.3%,化疗对照组为3.2% ~ 15.6%。静脉血栓栓塞事件(venous thromboembolic event, VTE)包括深静脉血栓和肺栓塞。在采用化疗加贝伐珠单抗治疗的患者中, ≥ 3 级VTE的发生率最高为7.8%,在仅采用化疗的患者中最高为4.9%。与单独采用化疗的患者相比,曾出现过VTE的患者接受贝伐珠单抗和化疗联合治疗后,可能具有较高的复发风险。

对使用贝伐珠单抗治疗中出现VTE的患者,应停止治疗,并推荐使用低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)进行抗凝治疗;对于出现 ≤ 3 级VTE的患者,在开始LMWH治疗后可恢复贝伐珠单抗治疗;对于出现 ≥ 4 级VTE或抗凝治疗后复发性或难治性血栓栓塞的患者,应终止贝伐珠单抗治疗。

所有使用贝伐珠单抗治疗的患者都应考虑存在动脉血栓栓塞事件(arterial thromboembolic event,

ATE) 的风险。在不同临床试验中, 贝伐珠单抗组 ATE 的总发生率为 5.9%, 与之相比较的是在化疗对照组为 1.7%。有动脉血栓栓塞史、糖尿病病史或年龄 > 65 岁, 以及易发血管病 (如心脏支架置入史) 的患者, 使用贝伐珠单抗时应慎重; 治疗过程中出现任何级别的 ATE, 急性期应中止贝伐珠单抗治疗; 近期发生过 ATE 的患者, 至少在 ATE 发生后 6 个月内不能使用贝伐珠单抗治疗。开始贝伐珠单抗治疗前应确定患者处于稳定状态或无症状。必要时请专科医生会诊。

5.2 少见但严重的不良反应及其处理

5.2.1 胃肠道事件 胃肠道事件是少见但严重的并发症, 尤其是穿孔和吻合口漏, 一旦发生应停药, 并针对并发症进行治疗。一项针对持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者进行的临床试验 (GOG 240 研究), 接受贝伐珠单抗治疗的患者胃肠道穿孔 (任一级别) 的发生率为 3.2%, 所有患者均有既往盆腔放疗史。在贝伐珠单抗临床试验中, 转移性结直肠癌和卵巢癌患者中胃肠道瘘 (所有级别) 的发病率最高达 2%, 但在其他类型的肿瘤治疗中较少报道。

5.2.2 非胃肠道瘘 有一些接受贝伐珠单抗治疗的患者发生严重的瘘。一项针对持续性、复发性或转移性子宫颈癌患者进行的临床试验显示, 贝伐珠单抗治疗组和对照组患者胃肠道-阴道瘘的发生率分别为 8.3% 和 0.9%, 所有患者均有既往盆腔放疗史。出现胃肠道-阴道瘘的患者可能也会出现肠梗阻, 需要手术治疗和分流造口。

5.2.3 心脏毒性 心脏毒性表现为充血性心力衰竭, 发生率为 3.5%。抑制 VEGF 通路引起毛细血管密度下降, 导致心肌纤维化和收缩障碍、心肌修复受损、外周血管阻力增加, 这些都可能是导致心力衰竭的原因。

使用贝伐珠单抗治疗的患者应监测心电图、心脏功能变化。有心血管疾病的患者要慎用。对 III~IV 级充血性心力衰竭患者, 应停用贝伐珠单抗治疗, 并进行相应的抗心力衰竭治疗。

6 应用贝伐珠单抗相关注意事项

6.1 用药剂量、时机和途径 应用贝伐珠单抗必须选择恰当的用药剂量, 还应考虑用药时机和用药途径。目前国内外多项临床研究中贝伐珠单抗

应用剂量不同, 为 5 ~ 15 mg/kg, 间隔 2 周或 3 周用药。在非小细胞肺癌患者中开展的一项 III 期随机对照 AVAil 研究评估贝伐珠单抗联合含铂双药化疗方案, 与单纯化疗组相比, 贝伐珠单抗的剂量为 7.5 mg/(kg·3w) 和 15 mg/(kg·3w) 的 2 个联合治疗组预后均显著改善, 但并未显示显著差异^[43]。妇科肿瘤相关临床研究中贝伐珠单抗常用剂量为 7.5 mg/(kg·3w)、10 mg/(kg·2w) (化疗周期为 4 周, 间隔 2 周贝伐珠单抗用药) 或 15 mg/(kg·3w)。ICON7 研究中贝伐珠单抗的剂量为 7.5 mg/(kg·3w), 其余主要研究均为 15 mg/(kg·3w)。本指南推荐贝伐珠单抗的剂量为 7.5 ~ 15.0 mg/kg, 间隔 3 周用药。在转移性结直肠癌的临床研究中, 贝伐珠单抗治疗前 28 ~ 60 d 接受重大手术的患者, 术后出血或切口愈合并发症的发生风险未见增加, 因此, 术后如需贝伐珠单抗治疗, 至少术后 4 周开始使用。新辅助化疗应谨慎联用贝伐珠单抗, 若应用, 至少术前 4 ~ 6 周停用贝伐珠单抗治疗。

关于贝伐珠单抗的使用途径, 在妇科恶性肿瘤辅助治疗和维持治疗时, 推荐静脉滴注; 合并腹水或胸腔积液患者, 可以考虑腔内灌注。

6.2 老年患者 目前, 老年妇科恶性肿瘤患者使用贝伐珠单抗的研究较少。年龄 > 65 岁的患者采用贝伐珠单抗治疗时, 发生脑血管意外、短暂性脑缺血发作和心肌梗死等 ATE 的风险可能大于年龄 ≤ 65 岁的患者。其他发生率较高的不良反应包括 3 ~ 4 级白细胞和血小板减少、腹泻、恶心、头痛和疲劳等。但是一项针对转移性结直肠癌 AVF2107 临床研究显示, 在接受贝伐珠单抗治疗的老年患者 (> 65 岁) 中, 包括胃肠道穿孔、切口愈合并发症、充血性心力衰竭和出血在内的其他不良反应的发生率并不高于采用贝伐珠单抗治疗的年龄 ≤ 65 岁的患者。老年患者使用贝伐珠单抗治疗时, 一般不需要进行剂量调整, 但是老年人本身心脑血管等年龄相关的疾病发生风险增加, 应当引起重视。

6.3 妊娠、哺乳与保育 血管生成在女性生殖系统中具有重要生理功能, 卵巢的原始卵泡成熟、黄体成熟和子宫内膜周期变化与血管生成和血管破坏有关。因此, 贝伐珠单抗可能损害女性生育能力。故在使用贝伐珠单抗治疗前, 应该与有生育要求的

患者讨论生育力的保护问题。使用贝伐珠单抗治疗时应采取适当的避孕措施。鉴于贝伐珠单抗药代动力学特征,在最后一次贝伐珠单抗治疗结束后至少6个月内,仍应采取避孕措施。

已有研究表明血管生成对胎儿的发育至关重要。虽然在妊娠女性中未开展过贝伐珠单抗研究,但已知IgG可穿透胎盘屏障,可能抑制胎儿的血管生成,导致不良的妊娠结局。因此,妊娠期间不建议使用贝伐珠单抗。

贝伐珠单抗是否可通过人乳排泄尚不明确。因为母体IgG可以通过乳汁排泄,故贝伐珠单抗同样可能通过乳汁排泄,危害婴儿的生长和发育。因此,建议哺乳期女性在采用贝伐珠单抗治疗时应停止哺乳,且在最后一次贝伐珠单抗治疗后至少6个月内不要母乳喂养。

6.4 放射治疗 尽管目前尚未确定放疗与贝伐珠单抗联合治疗的安全性及有效性,但子宫颈癌GOG 240临床研究显示,转移性、复发性和持续性晚期宫颈癌患者应用贝伐珠单抗治疗前接受盆腔放疗,则贝伐珠单抗治疗后肠痿(8.6%)和肠穿孔(2.3%)的发生率均明显高于化疗组。因此,妇科肿瘤盆腔放疗患者应慎用贝伐珠单抗,使用时酌情减少药物剂量。

6.5 在腹水和/或胸腔积液控制中的应用 肿瘤细胞分泌大量的VEGF,其具有促进血管生成和诱导血管通透性增加的作用,多项研究已经证实恶性腹水和/或胸腔积液中存在大量的VEGF,贝伐珠单抗腹腔内灌注作为姑息治疗手段,在控制晚期恶性肿瘤腹水和/或胸腔积液产生、改善症状方面发挥良好作用^[44]。虽然缺少大样本的临床研究证据,但已有一些小样本的临床报道显示贝伐珠单抗腹腔内灌注在减少腹水产生和缓解临床症状方面有一定疗效^[45]。可用贝伐珠单抗5.0~7.5 mg/kg+生理盐水250 ml腹腔灌注(控制胸腔积液时酌情减量),间隔2~3周可重复给药。

7 结语

抗血管内皮生长因子单克隆抗体(贝伐珠单抗)是一种高效、安全的抗血管生成药物,在妇科恶性肿瘤临床已经广泛应用,目前业已获得卵巢癌和子宫颈癌治疗适应证。在新诊断的晚期高复发风险卵

巢癌患者的初始治疗、卵巢癌复发后治疗以及转移性和复发性子宫颈癌的治疗中疗效显著。贝伐珠单抗多用于联合治疗,亦可单独应用。常规剂量的贝伐珠单抗治疗多数患者能够耐受,安全可控,但应注意观察和处理高血压、蛋白尿、出血、血栓等常见不良反应,对少见的肠穿孔不良事件亦应高度重视。获批临床应用的贝伐珠单抗生物类似药具有药理学等效性,临床上可以替代使用。

指南专家组成员:

孔北华 刘继红 姜洁 殷爱军 尹如铁
李小平 李秀琴 李艳芳 李晓 靳英辉
郑文新 汪辉 王建六 张国楠 梁志清
向阳 谢幸 马丁

指南评审组成员(以姓氏笔画为序):

马丁 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王薇 广州医科大学附属第一医院
王丹波 辽宁省肿瘤医院
王世宣 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王建六 北京大学人民医院
王新宇 浙江大学医学院附属第一医院
尹如铁 四川大学华西第二医院
孔北华 山东大学齐鲁医院
曲芃芃 天津市中心妇产科医院
向阳 中国医学科学院北京协和医院
刘开江 上海交通大学医学院附属仁济医院
刘继红 中山大学肿瘤防治中心
李晓 浙江大学医学院附属妇产科医院
李小平 北京大学人民医院
李秀琴 中国医科大学附属盛京医院
杨佳欣 中国医学科学院北京协和医院
汪辉 浙江大学医学院附属妇产科医院
宋坤 山东大学齐鲁医院
张国楠 四川省肿瘤医院
陈刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
郑文新 美国西南医学中心妇科肿瘤病理科
郑虹 北京大学肿瘤医院
孟元光 中国人民解放军总医院
赵霞 四川大学华西第二医院
哈春芳 宁夏医科大学总医院

姜 洁 山东大学齐鲁医院
 徐从剑 复旦大学附属妇产科医院
 殷爱军 山东大学齐鲁医院
 郭瑞霞 郑州大学第一附属医院
 康 山 河北医科大学第四医院
 梁志清 陆军军医大学第一附属医院
 程文俊 江苏省人民医院
 谢 幸 浙江大学医学院附属妇产科医院
 靳英辉 武汉大学中南医院循证与转化医学中心
 臧荣余 复旦大学附属中山医院

参考文献

- [1] BURGER R A, BRADY M F, BOOKMAN M A, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26):2473-2483.
- [2] PERREN T J, SWART A M, PFISTERER J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26):2484-2496.
- [3] AGHAJANIAN C, BLANK S V, GOFF B A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2039-2045.
- [4] PUJADE-LAURINE E, HILPERT F, WEBER B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(13):1302-1308.
- [5] TEWARI K S, SILL M W, LONG H J 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8):734-743.
- [6] COLEMAN R L, BRADY M F, HERZOG T J, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):779-791.
- [7] RAY-COQUARD I L, PAUTIER P, PIGNATA S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25):2416-2428.
- [8] COLOMBO N, DUBOT C, LORUSSO D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20):1856-1867.
- [9] 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.
- [10] TEWARI K S, BURGER R A, ENSERRO D, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(26):2317-2328.
- [11] FERRISS J S, JAVA J J, BOOKMAN M A, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(1):17-22.
- [12] CA-125 during adjuvant chemotherapy: Modeled CA-125 KELIM™ (elimination rate constant K) in patients with high grade serous ovarian carcinomas treated with first line chemotherapy (carboplatin-paclitaxel ± bevacizumab) after primary cytoreductive surgery[EB/OL]. [2022-10-17]. <https://www.biomarker-kinetics.org/presentation>.
- [13] COLOMBAN O, TOD M, PERON J, et al. Bevacizumab for Newly Diagnosed Ovarian Cancers: Best Candidates Among High-Risk Disease Patients (ICON-7)[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4(3):pkaa026.
- [14] YOU B, PURDY C, COPELAND L J, et al. Identification of Patients With Ovarian Cancer Experiencing the Highest Benefit From Bevacizumab in the First-Line Setting on the Basis of Their Tumor-Intrinsic Chemosensitivity (KELIM): The GOG-0218 Validation Study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, JCO2201207.
- [15] PFISTERER J, JOLY F, KRISTENSEN G, et al. Optimal Treatment Duration of Bevacizumab as Front-Line Therapy for Advanced Ovarian Cancer: AGO-OVAR 17 BOOST/GINECO OV118/ENGOT Ov-15 Open-Label Randomized Phase III Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022. Epub ahead of print.
- [16] CHAN J K, BRADY M F, PENSON R T, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(8):738-748.
- [17] WALKER J L, BRADY M F, WENZEL L, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(16):1380-1390.
- [18] COQUARD R, LEARY A, PIGNATA S, et al. Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). Abstract LBA29[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl_7):S808-S869.
- [19] HARDESTY M M, KRIVAK T, WRIGHT G S, et al. Phase 2 OVARIO study of niraparib + bevacizumab therapy in advanced ovarian cancer following front-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab[J]. *Gynecologic Oncol*, 2021, 162 Supplement 1:S17.
- [20] HARDESTY M M, KRIVAK T, WRIGHT G S, et al. Phase 2 OVARIO Study of Niraparib + Bevacizumab Therapy in Advanced Ovarian Cancer Following Frontline Platinum-Based Chemotherapy with Bevacizumab[C]. 2022 Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting on Women's Cancer, 2022.
- [21] GARCIA GARCIA Y, DE JUAN FERRE A, MENDIOLA C, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(6):1050-1056.
- [22] ROUZIER R, GOUY S, SELLE F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results

- from the ANTHALYA trial[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 70:133-142.
- [23] DANIELE G, LORUSSO D, SCAMBIA G, et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): A subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(2):256-259.
- [24] AGHAJANIAN C, GOFF B, NYCUM L R, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(1):10-16.
- [25] PIGNATA S, LORUSSO D, JOLY F, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2):267-276.
- [26] MIRZA M R, ÅVALL LUNDQVIST E, BIRRER M J, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10):1409-1419.
- [27] MIRZA M R, NYVANG G B, LUND B, et al. Final survival analysis of NSGO-AVANOVA2/ENGOT-OV24: Combination of niraparib and bevacizumab versus niraparib alone as treatment of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer-A randomized controlled chemotherapy-free study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):6012.
- [28] POVEDA A M, SELLE F, HILPERT F, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32):3836-3838.
- [29] SHOJI T, ENOMOTO T, ABE M, et al. Efficacy and safety of standard of care with/without bevacizumab for platinum-resistant ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer previously treated with bevacizumab: The Japanese Gynecologic Oncology Group study JGOG3023[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(1):240-250.
- [30] RAY-COQUARD I, HARTER P, LORUSSO D, et al. Effect of Weekly Paclitaxel With or Without Bevacizumab on Progression-Free Rate Among Patients With Relapsed Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: The ALIENOR/ENGOT-ov7 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12):1923-1930.
- [31] BROWN J, BRADY W E, SCHINK J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group[J]. *Cancer*, 2014, 120(3):344-351.
- [32] TAO X, SOOD A K, DEEVERS M T, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 114(3):431-436.
- [33] TEWARI K S, SILL M W, PENSON R T, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)[J]. *Lancet*, 2017, 390(10103):1654-1663.
- [34] TANIGAWA T, TAKESHIMA N, ISHIKAWA H, et al. Paclitaxel-carboplatin and bevacizumab combination with maintenance bevacizumab therapy for metastatic, recurrent, and persistent uterine cervical cancer: An open-label multicenter phase II trial (JGOG1079)[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165(3):413-419.
- [35] MoNK B J, SILL M W, BURGER R A, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(7):1069-1074.
- [36] AGHAJANIAN C, SILL M W, DARCY K M, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16):2259-2265.
- [37] SIMPKINS F, DRAKE R, ESCOBAR P F, et al. A phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA)[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2):240-245.
- [38] AGHAJANIAN C, FILIACI V, DIZON D S, et al. A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(2):274-281.
- [39] LESLIE K K, FILIACI V L, MALLIN A R, et al. Mutated p53 portends improvement in outcomes when bevacizumab is combined with chemotherapy in advanced/recurrent endometrial cancer: An NRG Oncology study[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(1):113-121.
- [40] LORUSSO D, FERRANDINA G, COLOMBO N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(3):406-412.
- [41] HENSLEY M L, MILLER A, O'MALLEY D M, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(10):1180-1185.
- [42] BOGANI G, DITTO A, MARTINELLI F, et al. Role of bevacizumab in uterine leiomyosarcoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 126:45-51.
- [43] RECK M, VON PAWEL J, ZATLOUKAL P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8):1227-1234.
- [44] NUMNUM T M, ROCCONI R P, WHITWORTH J, et al. The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 102(3):425-428.
- [45] SJOQUIST K M, ESPINOZA D, MILESHKIN L, et al. REZOLVE (ANZGOG-1101): A phase 2 trial of intraperitoneal bevacizumab to treat symptomatic ascites in patients with chemotherapy-resistant, epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(2):374-381.

收稿日期：2022-11-01