

贝伐珠单抗治疗复发性卵巢癌的应用进展

王营, 郭志, 倪虹

Bevacizumab in Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

WANG Ying, GUO Zhi, NI Hong

Department of Interventional Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Corresponding Author: NI Hong, E-mail: wnhong@aliyun.com



Abstract: Bevacizumab(BEV), a recombinant humanized anti-VEGF monoclonal antibody, represses the tumor angiogenesis by blocking the binding of VEGF to its receptors, thus to inhibit the growth of malignancies. Clinical studies have demonstrated that BEV is active as a single agent for recurrent ovarian cancer, and exhibits better efficacy when combines with cytotoxic drugs, such as taxane, pegylated liposomal doxorubicin, cyclophosphamide and so on. Moreover, BEV plays an important role in the management of malignant ascites caused by ovarian cancer and significantly improves the patients' quality of life. Therefore, BEV has broad prospects in the treatment of recurrent ovarian cancer.

Key words: Bevacizumab(BEV); Vascular endothelial growth factor(VEGF); Recurrent ovarian cancer; Malignant ascites

摘 要: 贝伐珠单抗(Bevacizumab, BEV)是一种重组人源化抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的单克隆抗体,通过阻断VEGF与其受体结合,抑制肿瘤新生血管形成,从而抑制肿瘤生长。临床研究表明, BEV单药治疗复发性卵巢癌的疗效确切,并且与紫杉类药物、脂质体阿霉素及环磷酰胺等药物联合使用疗效更佳。此外, BEV能有效控制恶性腹水,提高患者的生活质量。因此BEV在复发性卵巢癌的治疗中具有广阔的应用前景。

关键词: 贝伐珠单抗; 血管内皮生长因子; 复发性卵巢癌; 恶性腹水

中图分类号: R737.31 文献标识码: A

0 引言

卵巢癌是致死率最高的妇科肿瘤之一,虽然肿瘤细胞减灭术+铂类为主的联合化疗能使70%~80%患者达到临床缓解,但大多数患者会在3年内复发^[1]。部分复发患者已失去外科手术机会,或者经过多次化疗产生耐药,临床处理非常棘手。靶向治疗的出现给复发性卵巢癌患者的治疗带来了新的希望,其中以贝伐珠单抗(Bevacizumab, BEV)为代表的血管生成抑制剂成为近年来的研究热点。本文主要对贝伐珠单抗在复发性卵巢癌中的临床应用作一综述。

1 贝伐珠单抗的抗肿瘤作用机制

新生血管生成是肿瘤生长和转移的必要条件。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),又称血管通透性因子(vascular permeability factor, VPF),通过促进肿瘤血管生成、增加肿瘤血管通透性及降低宿主的抗肿瘤免疫等机制参与肿瘤的发生发展。研究表明, VEGF及其受体在卵巢癌组织中过表达,并且与卵巢癌的生长、转移、预后等密切相关^[2]。因此,阻断VEGF信号通路可能是治疗卵巢癌的有效靶点。

贝伐珠单抗是一种重组人源化抗VEGF的单克隆抗体,通过阻断VEGF与其特异性受体结合发挥抗血管生成作用,从而抑制肿瘤生长;贝伐珠单抗还可以重塑肿瘤血管,使畸形的肿瘤血管结构“正常化”,有利于药物被肿瘤细胞摄取并减少肿瘤细胞的转移机会^[3]。贝伐珠单抗已被批准用于转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌等的治

收稿日期: 2014-05-19; 修回日期: 2014-07-30

作者单位: 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院介入治疗肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室

通信作者: 倪虹, E-mail: wnhong@aliyun.com

作者简介: 王营(1988-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤的微创治疗及肿瘤耐药相关临床与基础研究

疗, 并且在卵巢癌的治疗中取得了令人瞩目的进展。

2 贝伐珠单抗在复发性卵巢癌中的临床应用

2.1 贝伐珠单抗治疗铂敏感度复发性卵巢癌

铂敏感度复发性卵巢癌的主要治疗方法仍以铂类为基础的联合化疗。del Carmen等^[4]评价了贝伐珠单抗联合脂质体阿霉素/卡铂(PC)方案的疗效及安全性, 该项研究的客观缓解率(objective response rate, ORR)为72.2%, 中位无进展生存时间(progression free survival, PFS)为13.9月, 中位缓解时间(time to response, TTR)为11.9月。主要不良反应包括高血压、蛋白尿及皮肤黏膜毒性等, 仅有1例患者发生小肠穿孔。Aghajanian等^[5]的研究(OCEANS)将484例患者随机分组接受吉西他滨/卡铂±贝伐珠单抗治疗, 结果显示: 联合贝伐珠单抗治疗组提高了患者的ORR(78.5% vs. 57.4%), 并且显著延长PFS(12.4 vs. 8.4月)。在不良反应方面, 贝伐珠单抗增加了高血压(17.4% vs. 0.4%)及蛋白尿(8.5% vs. 0.9%)的发生率, 但胃肠道穿孔(gastric-intestinal perforation, GIP)等严重并发症与对照组差异无统计学意义。上述研究结果表明, 在标准化疗方案的基础上联合使用贝伐珠单抗, 不但能够提高患者的临床缓解率, 延长生存时间, 而且未明显增加不良反应的发生率。

2.2 贝伐珠单抗治疗铂耐药性复发性卵巢癌

2.2.1 贝伐珠单抗单药治疗

Cannistra等^[6]单独使用贝伐珠单抗治疗44例铂耐药性复发性卵巢癌患者, 结果7例(15.9%)患者获得部分缓解(partial response, PR), 27例(61%)疾病稳定(stable disease, SD), 中位PFS为4.4月, 中位总生存时间(overall survival, OS)为10.7月。Monk等^[7]应用贝伐珠单抗补救治疗经过多周期高强度化疗失败的32例患者, ORR达16%, SD达62.5%, 中位PFS及中位OS分别为5.5和6.9月。综合以上研究结果, 贝伐珠单抗单药(15 mg/kg, 静脉滴注, 每3周一次)治疗铂耐药性复发性卵巢癌的ORR为16%~21%, 中位PFS为4.4~5.5月, 与其他化疗药物相似。在不良反应方面, 3~4级高血压、蛋白尿的发生率约为10%, 出血、血栓栓塞事件及伤口愈合并发症等的发生率不到5%, 因此, 与传统化疗药物相比, 贝伐珠单抗不良反应更少, 耐受性更好。

2.2.2 贝伐珠单抗联合化疗

目前, 治疗铂耐药性复发性卵巢癌的化疗药物主要包括脂质体阿霉素、紫杉类和吉西他滨等, 但有效率仅有10%~20%。贝伐珠单抗不仅可以通过抑制肿瘤血管生成发挥抗肿瘤作用, 还可以重塑肿瘤血管结构, 促进化疗药物的吸收。因此, 联合化疗可进一步提高治疗效果, 改善患者预后。

(1) 联合紫杉类抗肿瘤药 紫杉醇是治疗卵巢癌的一线化疗药物, 然而耐药性的产生是导致治疗失败的主要原因。紫杉醇周方案化疗具有抗血管生成作用, 对铂类及紫杉醇均耐药的卵巢癌患者仍然有效。O'Malley等^[8]回顾性分析70例经过高强度化疗后接受紫杉醇周方案±贝伐珠单抗治疗的复发性卵巢癌患者资料, 其中29例接受单药紫杉醇(60~70 mg/m², 静脉滴注, 每周一次)化疗, 41例接受相同剂量的紫杉醇联合贝伐珠单抗(10~15 mg/kg, 静脉滴注, 每2周一次)治疗。结果显示: 贝伐珠单抗/紫杉醇组的ORR为63%(CR 34%, PR 29%), 中位PFS及OS分别为13.2及20.6月; 紫杉醇组的ORR为48%(CR 17%, PR 31%), 中位PFS及OS分别为6.2及9.1月。因此, 与紫杉醇单药治疗组相比, 贝伐珠单抗/紫杉醇组不仅明显提高了ORR, 还显著延长PFS及OS。Tillmanns等^[9]采用贝伐珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇(100 mg/m², 静脉滴注, 每周一次)治疗复发性卵巢癌患者, 也取得了比较满意的结果。以上研究结果说明, 贝伐珠单抗联合紫杉醇周方案化疗能够明显提高铂耐药及难治性复发性卵巢癌患者的临床疗效, 这可能是由于贝伐珠单抗增强了紫杉醇的抗血管生成作用, 并通过使肿瘤血管结构正常化, 促进紫杉醇在肿瘤内的运输及吸收, 进而增加其抗肿瘤活性。

多西他赛与紫杉醇之间无完全交叉耐药性, 对于紫杉醇耐药的患者仍然有效。Wenham等^[10]采用贝伐珠单抗联合多西他赛治疗41例复发性卵巢癌患者(6月内复发占46%, 6~12月内复发占54%)取得了令人鼓舞的结果: ORR为57.9%, 中位PFS为5.2, 中位OS为12.4月。虽然Wenham等^[11]研究未设立单药治疗对照组, 但Miles等^[11]对乳腺癌的研究结果显示, 联合治疗较单药治疗能够明显改善患者的ORR及PFS, 并且未增加不良反应。亦有体外实验表明, 贝伐珠单抗能够增强多西他赛抑制肿瘤细胞增殖的活性, 两者联合能显著降低细胞质膜上的VEGF及VEGF-R2的水平, 从而阻断肿瘤组织的血管网^[12]。因此, 临床

前及临床试验均表明, 贝伐珠单抗联合多西他赛是一种有效的治疗方法。但此种联合方案在复发性卵巢癌中的应用尚少, 应该进行更多的随机对照临床试验, 探索其临床价值。

(2) 联合脂质体阿霉素 脂质体阿霉素 (pegylated liposomal doxorubicin, PLD) 是治疗铂耐药性或难治性复发性卵巢癌的有效药物之一, 临床缓解率可达14%~23%。Verschraegen等^[13]采用贝伐珠单抗 (15 mg/kg) 联合PLD (30 mg/m²) 3周方案治疗44例铂类及紫杉醇耐药的复发性卵巢癌患者, 结果中位PFS为6.6月, 中位OS为33.2月, ORR为30.2%, 临床受益率 (CRB=CR+PR+SD) 高达86.1%。该研究常见的不良反应包括皮肤黏膜毒性 (手足综合征30%, 黏膜炎64%, 脱皮及皮肤瘙痒50%)、高血压 (46%)、头痛 (41%)、无症状性心功能异常 (16%) 等。与相同剂量及频率单药治疗相比, 联合使用贝伐珠单抗及PLD明显增加了皮肤黏膜及心脏等毒性, 可能是由于两种药物在不良反应方面具有协同作用, 因此, 临床上应慎重选择该治疗方案。Kudoh^[14]等采用贝伐珠单抗 (2 mg/kg, 静脉滴注, 每周一次) 联合PLD (10 mg/m², 静脉滴注, 连续使用3周, 休息一周) 治疗30例复发性卵巢癌患者 (29例为铂耐药型), ORR为33%, CRB为73%, 中位PFS为6月, 并有47%的患者达到了6月的PFS。除2例患者发生3级不良反应 (手足综合征1例, 胃肠道穿孔1例) 外, 其他患者均未发生3级以上不良反应。上述研究结果说明, 虽然采用贝伐珠单抗联合脂质体阿霉素3周方案治疗复发性卵巢癌患者取得了可喜的治疗效果, 但其不良反应不易耐受, 通过改变药物的使用方案或者剂量, 可以在取得良好的治疗效果的基础上, 降低不良反应的发生率。

(3) 联合环磷酰胺节拍化疗 节拍化疗即采用小剂量化疗药物 (通常为最大耐受剂量的1/10~1/3) 长时间连续或高频率 (每周1~3次) 给药。Barber等^[15]联合贝伐珠单抗 (10 mg/kg, 静脉滴注, 每2周一次) 及环磷酰胺节拍化疗 (50 mg/d, 口服) 治疗66例铂耐药性复发性卵巢癌患者, 并取得了良好的疗效: ORR达42.4% (CR 10.6%, PR 31.8%), 中位PFS为5月, 中位OS为20月, 这可能是因为与常规化疗方案比较, 节拍化疗具有抑制肿瘤血管生成及肿瘤细胞播散等优势, 并且与血管生成抑制剂具有协同作用^[16]。因为在贝伐珠单抗的基础上联合使用环磷酰胺能够明显提高

临床缓解率, 患者耐受性良好, 并且未明显增加医疗费用, 所以联合用药值得进一步推荐。

在另一项研究中, Matulonis等^[17]应用贝伐珠单抗 (15 mg/kg, 静脉滴注, 每3周一次) 单药治疗20例复发性卵巢癌患者 (70%为铂耐药型), 每2个周期结束后进行疗效评价。对于取得CR、PR或者SD的患者, 继续进行贝伐珠单抗治疗; 对于疾病进展 (PD) 的患者, 则在贝伐珠单抗的基础上加用环磷酰胺 (50 mg/d, 口服)。结果13例患者出现PD, 在接受贝伐珠单抗联合环磷酰胺节拍化疗后, 1例患者达到PR, 3例患者达到SD。此项研究表明, 即使在接受贝伐珠单抗治疗后进展的患者, 联合环磷酰胺节拍化疗仍然可使患者获益。

(4) 联合其他化疗药物 McGonigle等^[18]报道贝伐珠单抗 (10 mg/kg, 静脉滴注, 每2周一次) 联合拓扑替康治疗铂耐药性复发性卵巢癌患者的ORR为25%, 中位PFS及中位OS分别为7.8及16.6月, 无胃肠道穿孔等严重并发症发生。此外, 贝伐单抗联合培美曲塞^[19]、吉西他滨^[20]等在铂耐药性复发性卵巢癌患者的治疗中亦取得了良好的疗效, 并且耐受性良好。

2.3 贝伐珠单抗治疗卵巢癌引起的恶性腹水

晚期及复发性卵巢癌患者常伴有腹水, 引起腹痛、腹胀、食欲下降, 甚者呼吸困难等症状, 严重影响患者生活质量。恶性腹水的主要治疗方法包括利尿、限盐、腹腔穿刺引流、腹腔化疗等, 但疗效均不满意。有研究表明VEGF在卵巢癌腹水中高表达, 并参与恶性胸腹水的发生, 因此靶向VEGF治疗腹水引起了广泛关注。临床前试验表明, 阻断VEGF信号通路不但可以重塑肿瘤血管、抑制肿瘤生长, 还可以显著抑制腹水的生成^[21]。在此基础上, 学者们采用贝伐珠单抗治疗伴有腹水的卵巢癌患者, 取得了良好的治疗效果。Numnum等^[22]使用贝伐珠单抗 (15 mg/kg, 静脉滴注, 每3周一次) 治疗4例伴有大量腹水的难治性卵巢癌患者, 4~8周期后, 所有患者腹水明显减少, 并且未再进行腹腔穿刺治疗, 生活质量显著提高, 治疗过程中未见Ⅲ级以上并发症发生。Hamiton等^[23]采用腹腔注射贝伐珠单抗 (5 mg/kg) 治疗伴有恶性腹水的难治性卵巢癌患者, 同样取得了良好的效果。因此, 作为伴有恶性腹水的卵巢癌患者的一种姑息性治疗手段, 静脉或腹腔注射贝伐珠单抗临床效果明显、不良反应少, 能够显著提高患者的生活质量, 但目前尚缺乏大型临床试验证实其有效性及安全性。

3 贝伐珠单抗治疗的安全性

贝伐珠单抗的耐受性良好, 大多数不良反应程度轻微, 联合使用后并不增加化疗的不良反应。常见不良反应包括高血压、蛋白尿等, 严重的并发症有胃肠道穿孔 (gastric-intestinal perforation, GIP)、伤口愈合不良等。

3.1 高血压

高血压是最常见的不良反应, 血管紧张素转化酶抑制剂等降压药能够有效控制BEV相关的高血压。对于使用降压药物不可控制或者症状性的3级高血压患者应当暂时停止BEV治疗, 待血压得到良好控制后继续治疗。当不可控制或者症状性的3级高血压持续存在或发展为4级高血压, 或发生高血压危象、高血压脑病时, 应终止BEV治疗^[24-25]。

3.2 蛋白尿

尽管BEV治疗相关的蛋白尿的发生率高达63%, 但3~4级蛋白尿的发生率仅为0.8%~4.0%。大多数患者停药后蛋白尿可自行缓解, 但发生4级蛋白尿或肾病综合征后应停止BEV治疗^[26]。

3.3 胃肠道穿孔

与其他肿瘤相比, 使用贝伐珠单抗治疗卵巢癌更易发生胃肠道穿孔, 其危险因素可能包括既往接受多种化疗方案治疗、肿瘤侵及胃壁或肠壁、肠梗阻、肿瘤复发多次手术史及直肠阴道结节等^[27]。虽然GIP的发生率较低, 但作为一种潜在的致命性并发症, 必须引起高度重视。因此我们应该认真分析导致GIP发生的高危因素、严格选择适合治疗的患者, 如治疗前患者无肠梗阻症状、盆腔检查肿瘤未累及直肠乙状结肠、CT扫描无肠壁受累等^[28], 最大可能地降低此类并发症的发生率。

3.4 出血

出血的发生率约为4%, 主要为皮肤、黏膜出血, 其中鼻衄最为常见, 一般无需特殊治疗, 3~4度出血的患者应当终止贝伐单抗治疗^[29]。

3.5 血栓事件

BEV静脉血栓事件包括深静脉血栓形成、肺栓塞和血栓性静脉炎等, 动脉血栓事件包括脑血管意外、短暂脑缺血发作、心肌梗死等。在使用贝伐单抗治疗过程中如发生3~4度静脉血栓不良反应, 应暂停使用BEV, 待血凝指标稳定后再继续治疗。一旦发生动脉血栓, 应终止BEV治疗^[25]。

3.6 伤口愈合并发症

新生血管生成在伤口或手术切口愈合过程中发挥重要作用, 作为抗血管生成药物, BEV具有延缓伤口愈合的作用。由于BEV具有较长的半衰

期, 因此在手术前、后至少28天之内不应使用BEV^[30]。

4 问题与展望

贝伐珠单抗作为一种血管生成抑制剂, 单药或者联合化疗药物治疗均取得了良好的效果, 给复发性卵巢癌患者的治疗带来了曙光。目前关于贝伐珠单抗的不同治疗剂量 (15、10及7.5 mg/kg等)、间隔时间 (每3周一次、每2周一次、每周一次) 及疗程 (4周期、6周期及维持治疗等) 均有报道, 但其标准治疗方案尚未确定。此外, 由于贝伐珠单抗的医疗成本较高, 临床上缺乏预测其疗效的生物学指标, 并且严重的不良反应已见报道, 因此如何选择最大获益人群、确定最佳治疗方案、降低不良反应以及克服耐药现象仍是目前亟待解决的问题。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] Sedláková I, Tošner J, Kopecký O, *et al.* Vascular endothelial growth factor in ovarian cancer patients[J]. Ceska Gynekol, 2012, 77(5): 415-20.
- [3] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. Science, 2005, 307(5706): 58-62.
- [4] del Carmen MG, Micha J, Small L, *et al.* A phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer[J]. Gynecol Oncol, 2012, 126(3): 369-74.
- [5] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, *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): 2039-45.
- [6] Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, *et al.* Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33): 5180-6.
- [7] Monk BJ, Han E, Josephs-Cowan CA, *et al.* Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2006, 102(2): 140-4.
- [8] O'Malley DM, Richardson DL, Rheaume PS, *et al.* Addition of bevacizumab to weekly paclitaxel significantly improves progression-free survival in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2011, 121(2): 269-72.
- [9] Tillmanns TD, Lowe MP, Walker MS, *et al.* Phase II clinical trial of bevacizumab with albumin-bound paclitaxel in patients with

- recurrent, platinum-resistant primary epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(2): 221-8.
- [10] Wenham RM, Lapolla J, Lin HY, *et al*. A phase II trial of docetaxel and bevacizumab in recurrent ovarian cancer within 12 months of prior platinum-based chemotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(1): 19-24.
- [11] Miles DW, Chan A, Dirix LY, *et al*. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3239-47.
- [12] Ortholan C, Durivault J, Hannoun-Levi JM, *et al*. Bevacizumab/docetaxel association is more efficient than docetaxel alone in reducing breast and prostate cancer cell growth: a new paradigm for understanding the therapeutic effect of combined treatment[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(16): 3022-36.
- [13] Verschraegen CF, Czok S, Muller CY, *et al*. Phase II study of bevacizumab with liposomal doxorubicin for patients with platinum- and taxane-resistant ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(12): 3104-10.
- [14] Kudoh K, Takano M, Kouta H, *et al*. Effects of bevacizumab and pegylated liposomal doxorubicin for the patients with recurrent or refractory ovarian cancers[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2): 233-7.
- [15] Barber EL, Zsiros E, Lurain JR, *et al*. The combination of intravenous bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide is an effective regimen for platinum-resistant recurrent ovarian cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2013, 24(3): 258-64.
- [16] Vives M, Ginestà MM, Gracova K, *et al*. Metronomic chemotherapy following the maximum tolerated dose is an effective anti-tumour therapy affecting angiogenesis, tumour dissemination and cancer stem cells[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(10): 2464-72.
- [17] Matulonis UA, Pereira L, Liu J, *et al*. Sequential bevacizumab and oral cyclophosphamide for recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 126(1): 41-6.
- [18] McGonigle KF, Muntz HG, Vuky J, *et al*. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study[J]. *Cancer*, 2011, 117(16): 3731-40.
- [19] Hagemann AR, Novetsky AP, Zigelboim I, *et al*. Phase II study of bevacizumab and pemetrexed for recurrent or persistent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(3): 535-40.
- [20] Richardson DL, Backes FJ, Seamon LG, *et al*. Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3): 461-6.
- [21] Byrne AT, Ross L, Holash J, *et al*. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(15): 5721-8.
- [22] Numnum TM, Rocconi RP, Whitworth J, *et al*. The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 102(3): 425-8.
- [23] Hamilton CA, Maxwell GL, Chernofsky MR, *et al*. Intraperitoneal bevacizumab for the palliation of malignant ascites in refractory ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3): 530-2.
- [24] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, *et al*. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2473-83.
- [25] Randall LM, Monk BJ. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(3): 497-504.
- [26] Lemmens L, Claes V, Uzzell M. Managing patients with metastatic colorectal cancer on bevacizumab[J]. *Br J Nurs*, 2008, 17(15): 944-9.
- [27] Richardson DL, Backes FJ, Hurt JD, *et al*. Which factors predict bowel complications in patients with recurrent epithelial ovarian cancer being treated with bevacizumab?[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 118(1): 47-51.
- [28] Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(1): 118-23.
- [29] Miller KD. E2100: a phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2003, 3(6): 421-2.
- [30] Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, *et al*. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab[J]. *J Surg Oncol*, 2005, 91(3): 173-80.

[编辑: 安凤; 校对: 刘红武]