

妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体 临床应用指南(2026 版)*

中华医学会妇科肿瘤学分会

DOI:10.13283/j.cnki.xdfekjz.2026.02.001

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有效治疗策略。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,抗 VEGF 单克隆抗体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已广泛应用。为规范用药,指导临床实践,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,先后制定了《妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南》(2020 版)、(2022 版),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,特别是新型抗 VEGF 单克隆抗体苏维西塔单抗获批用于妇科肿瘤治疗,有必要对指南进行修订,经中华医学会妇科肿瘤学分会专家组讨论、投票,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(2026 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标准

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

1.1 作用机制 实体肿瘤生长有赖于新生血管的支持,当肿瘤最大径 $\leq 3\text{mm}$,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 $> 3\text{mm}$,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。

1.2 抗血管内皮生长因子单克隆抗体简介

1.2.1 贝伐珠单抗及其生物类似物 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,可经对流或内存作用,通过血管内皮细胞进入间质。由于其分子量较大且亲脂性差,表观分布容积小,中央室表观分布容积为 2.9L,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 84d 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 20d(11~50d),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、肝细胞瘤、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。

* 通信作者 孔北华 Email:kongbeihua@sdu.edu.cn; 向 阳 Email:xiangy@pumch.cn;
刘继红 Email:liujh@sysucc.org.cn; 马 丁 Email:dma@tjh.tjmu.edu.cn

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 2025 年 11 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)	奥拉帕利联合贝伐珠单抗用于同源重组修复缺陷(HRD)阳性的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在一 线含铂化疗联合贝伐珠单抗治疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗	PAOLA-1 ^[7]
2025 年 5 月 (中国 NMPA)	卡度尼单抗联合含铂化疗联合或不联合贝伐珠单抗一线治疗持续、复发或转移性子宫颈癌	AK104-303 ^[9]

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。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及可及性、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(附表 1)。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。

1.2.2 苏维西塔单抗 苏维西塔单抗是重组人源化抗 VEGF 兔源单克隆抗体,可选择性地与人 VEGF 结合并阻断其生物活性。苏维西塔单抗与贝伐珠单抗的作用机制相似,对人 VEGF 的结合表位存在一定差异,药理学特点也有不同(表 3)。

表 3 苏维西塔单抗与贝伐珠单抗的药理学特点概况对比

	苏维西塔单抗	贝伐珠单抗
作用机制	与 VEGF-A 结合,阻断 VEGF 与内皮细胞表面受体(KDR 和 FLT-1)的相互作用	
结构	CDR 来源、结构(序列)不同	
来源	兔单克隆抗体	鼠单克隆抗体
人抗体序列	93%	93%
结合位点	VEGF-A	
结合表位	可结合 VEGF165-G88A/Q89A(实际结合位置有差异)	
对 VEGF 和 FLT-1 结合的抑制能力 IC ₅₀	20.96ng/mL	6760ng/mL
VEGF 和 KDR 结合的抑制能力 IC ₅₀	275.4ng/mL	1451ng/mL
对 HUVEC 增殖和迁移的抑制活性	86.70ng/mL	475.9ng/mL
半衰期	~89.93h(3.75d)	~18d(女);~20d(男)

注:VEGF 为血管内皮生长因子;CDR 为互补决定区;HUVEC 为人脐静脉内皮细胞

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,抗血管内皮生长因子单克隆抗体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(部分研究具体数据见附表 2,推荐使用方案见附表 3)。

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($HR=0.87, 95\%CI:0.77\sim0.99, P=0.04$)。高风险亚组(包括Ⅳ期和Ⅲ期且残留病灶 $>1cm$)患者中位 PFS 时间分别为 16.0 个月和 10.5 个月($HR=0.73, 95\%CI:0.60\sim0.93, P=0.002$),中位总生存(overall survival, OS)时间分别为 36.6 个月和 28.8 个月($HR=0.64, 95\%CI:0.48\sim0.85, P=0.002$)^[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($HR=0.99, 95\%CI:0.85\sim1.14, P=0.85$),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($HR=0.78, 95\%CI:0.63\sim0.97, P=0.03$)^[10],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%($HR=0.717, 95\%CI:0.625\sim0.824, P<0.001$)^[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($HR=0.75, 95\%CI:0.59\sim0.95$)^[11],差异有统计学意义。GOG-0218 亚组分析显示有腹水者($>50cm^3$),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($P=0.035$)^[12],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 ^[13](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($HR=0.$

$78, 95\%CI:0.58\sim1.04$)^[14];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($HR=0.79, 95\%CI:0.65\sim0.97, P=0.023$)^[15]。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。该研究显示延长贝伐珠单抗使用时间并未改善 PFS 时间和 OS 时间^[16]。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 研究比较标准的紫杉醇和卡铂 3 周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 vs 10.3 个月; $HR=0.62, 95\%CI:0.40\sim0.95, P=0.03$);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 vs 14.7 个月; $HR=0.99, 95\%CI:0.83\sim1.20, P=0.60$)^[17]。ICON 8B 研究比较标准紫杉醇和卡铂 3 周方案与剂量密集型紫杉醇周疗和卡铂 3 周方案(两组均联合贝伐珠单抗)在高危Ⅲ~Ⅳ期(Ⅲ期伴 $>1cm$ 残留病灶、Ⅲ期需新辅助化疗及Ⅳ期)上皮性卵巢癌中的疗效。与标准化疗组相比,剂量密集型紫杉醇周疗组的中位 PFS 时间(21.4 个月 vs 16.5 个月; $HR=0.72, 95\%CI:0.60\sim0.86, P=0.0003$)和中位总生存时间(49.8 个月 vs 39.6 个月; $HR=0.79, 95\%CI:0.65\sim0.95, P=0.010$)显著延长^[18]。

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。与紫杉醇和卡铂静脉用药组(Ⅳ卡铂组)相比,紫杉醇和卡铂腹腔用药组(Ⅳ卡铂组)、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 时间和中位 OS 时间均无显著延长^[19]。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(ⅡA 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(ⅡB 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)。对于高危Ⅳ~Ⅲ期卵巢癌化疗联合贝伐珠单抗者,亦可推荐应用剂量

密集型紫杉醇周疗模式(ⅡA类推荐)。对于化疗联合贝伐珠单抗者,不再推荐腹腔化疗模式(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^[20]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。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^[21-23]。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 28d 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 vs 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% vs 89%, $P=0.029$)^[24]。ANTHALYA 研究^[25]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^[26]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。近年来,苏维西塔单抗在铂耐药卵巢癌展现出良好疗效。

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% $CI:0.388\sim0.605$, $P<0.0001$)^[3],中位 OS 时间分别为 33.6 个月和 32.9 个月($HR=0.95$, $P=0.65$)^[27]。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% $CI:0.534\sim0.739$, $P<0.0001$),中位 OS 时间分别为 37.3 个月和 42.2 个月($HR=0.829$, 95% $CI:0.683\sim1.005$, $P=0.056$),校正无治疗间期后,OS 的敏感性分析提示 HR 为 0.823(95% $CI:0.680\sim0.996$, $P=0.0447$)^[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% $CI:0.41\sim0.65$, $P<0.0001$)^[28]。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-AVANOV2/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,贝伐珠单抗联合尼拉帕利治疗组与尼拉帕利单药治疗组患者的中位 PFS 时间分别为 11.9 个月和 5.5 个月($HR=0.35$, 95% $CI:0.21\sim0.57$, $P<0.0001$),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% $CI:0.21\sim1.15$);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% $CI:0.06\sim0.59$);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% $CI:0.19\sim0.85$)^[29]。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% $CI:0.44\sim1.28$, $P=0.30$)^[30]。

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(ⅡB类推荐)。

2.1.3.2 铂耐药复发卵巢癌治疗

2.1.3.2.1 贝伐珠单抗 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 ($HR=0.48, 95\%CI:0.38\sim0.60, P<0.001$), 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 vs 13.2 个月, $HR=0.65, 95\%CI:0.42\sim1.02$)^[31]。

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 ($HR=0.54, 95\%CI:0.32\sim0.90, P=0.0082$), 中位 OS 时间分别为 11.3 个月和 15.3 个月 ($HR=0.67, 95\%CI:0.38\sim1.17, P=0.1556$), ORR 分别为 13.7% 和 25.0% ($P=0.0599$)^[32]。

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)。

近年来, 针对铂耐药复发卵巢癌, 应用贝伐珠单抗联合免疫检查点抑制剂、抗体偶联药物和化疗进行了系列研究探索。

基于 III 期 KEYNOTE-B96 随机对照研究^[33], 推荐 PD-L1 阳性 [综合阳性评分 (combined positive score, CPS) ≥ 1] 的铂耐药复发卵巢癌患者应用帕博利珠单抗+紫杉醇周疗+贝伐珠单抗 (I 类)。基于 II 期 BRIGHT 研究^[34], 推荐 BRCA 野生型 (BRCAwt) 且 $CD8^+$ TILs ≥ 3 的铂耐药复发患者, 可以考虑尝试替雷利珠单抗+贝伐珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇 (II B 类)。基于 FORWARD II 研究, 推荐索米妥昔单抗联合贝伐珠单抗用于叶酸受体 α 阳性的既往接受过 1~3 线系统治疗的铂耐药复发卵巢癌 (II B 类)^[35]。基于 INOVA 研究^[36], 推荐既往治疗失败的卵巢透明细胞癌, 可以考虑尝试信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗 (II B 类)。

2.1.3.2.2 苏维西塔单抗 SCORES (SIM-63-OC-301) 研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究, 旨在评估苏维西塔单抗联合化疗用于铂耐药复发性上皮卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者的疗效和安全性。共入组 421 例患者, 更新的 PFS 和最终 OS 分析显示苏维西塔单抗联合化疗与安慰剂联合化疗组的 PFS 分别为 5.49 个月和 2.73 个月 ($HR=0.47, 95\%CI:0.37\sim0.61, P<0.0001$), 中位 OS 分别为 15.31 个月和 14.03 个月 ($HR=0.768, 95\%CI:0.595\sim0.991, P=0.0304$)。苏维西塔单抗联合化疗与安慰剂联合化疗组相比, PFS 和 OS 显著改善^[37]。2025 年 6 月, 中国 NMPA 批准苏维西塔单抗联合紫杉醇、多柔比星脂质体或拓扑替康用于铂耐药后接受过不超过 1 种系统治疗的成人复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的治疗。

依据上述研究证据, 推荐苏维西塔单抗联合化疗用于铂耐药复发卵巢癌的治疗 (I 类)。

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%^[38]。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^[39]。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%^[40]。

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)。

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 (部分研究具体数据见附表 4, 推荐使用方案见附表 5)。

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 ($HR=0.71, 98\%CI:0.54\sim0.95, P=0.004$), 中位 PFS 时间分别为 8.2 个月和 5.9 个月 ($HR=0.67, 95\%CI:0.54\sim0.82, P=0.002$)^[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 vs 13.3 个月; $HR=0.77, 95\%CI:0.62\sim0.95, P=0.007$), 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 vs 7.1 个月; $HR=0.83, 95\%CI:0.66\sim1.05, P=0.06$)^[41]。

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, CPS 高者获益更大^[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。

AK104-303 (COMPASSION-16) 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究, 旨在评估卡度尼利单抗联合含铂化疗 (加或不加贝伐珠单抗) 一线治疗持续性、复发性或转移性宫颈癌的有效性和安全性。该研究表明, 与含铂化疗相比, 卡度尼利单抗联合含铂化疗 (加或不加贝伐珠单抗) 可显著改善全人群患者的 PFS 和 OS, 无论是否使用贝伐珠单抗或是 PD-L1 表达状态如何, 各亚组均显示和全人群一致的获益趋势^[9]。另有系列研究探索含铂化疗联合免疫检查点加或不加贝伐珠单抗用于子宫颈癌的一线治疗^[42]。

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($P=0.0232$)^[43]。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^[44]。

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);化疗联合卡度尼利单抗加用贝伐珠单抗可作为转移性、复发性和持续性子宫癌的一线治疗方案(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(ⅡB 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)。

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(推荐使用方案见附表 6)。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^[45]。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^[46]。

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)^[47]。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比,联合贝伐珠单抗治疗组患者的 PFS 时间(HR=0.48,95%CI:0.31~0.75)和 OS 时间均改善(HR=0.61,95%CI:0.38~0.98);而 TP53 野生者各治疗组间 PFS 时间和 OS 时间无统计学差异^[48]。

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% vs 90.7%)^[49]。

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ⅡB 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(ⅡA 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^[50]。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^[51]。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)。

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、苏维西塔单抗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。

5.1 常见不良反应及其处理

5.1.1 高血压 贝伐珠单抗 ≥ 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的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。

开始贝伐珠单抗治疗前必须进行全面的心血管风险基线评估,控制既有的高血压。目标血压通常设定为 $<140/90\text{mmHg}$,对于合并糖尿病或肾病的患者可设定更严格的目标($<130/80\text{mmHg}$)。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 $140/90\text{mmHg}$,高危患者为 $130/80\text{mmHg}$ 。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。(1) I 级高血压($140\sim 159/90\sim 99\text{mmHg}$)选择 1 种降压药物;(2) II 级及以上高血压($\geq 160/100\text{mmHg}$)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;(3)如出现中度以上的高血压(高于 $160/100\text{mmHg}$),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。

对贝伐珠单抗引起的高血压,有些降压药物宜谨慎选择:(1)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。(2)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。(3)接受 CYP450 抑制剂者不宜使用二氢吡啶类钙通道阻滞剂。

苏维西塔单抗 SCORES 研究中,苏维西塔单抗联合化疗 ≥ 3 级高血压发生率为 21.7%。所有使用苏维西塔单抗的患者,建议每周监测血压。既往患有高血压的患者,应采取适当的抗高血压治疗。通常情况下,通过口服抗高血压药物,如血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂和钙通道阻滞剂就可对高血压进行充分的控制。患者血压升高时,应于高血压专科门诊就诊,根据诊疗常规给予监测及治疗。当患者发生 2~3 级高血压时,应积极进行抗高血压治疗[第一次发生:暂停给药;如果下一次给药前(最长可延迟两周)血压得到控制则继续原剂量给药;第二次发生:暂停给药;如果下一次给药前(最长可延迟两周)血压得到控制则降低一个剂量至 1.0mg/kg 继续给药;第三次发生:暂停给药;如果下一次给药前(最长可延迟两周)血压得到控制则降低一个剂量至 0.5mg/kg 继续给药;如果剂量降至 0.5mg/kg 后血压仍控制不佳则终止治疗。当患者发生 4 级高血压时,应终止治疗]。对于采用抗高血压治疗不能充分控制的具有医学意义的高血压患者,或发生了高血压危象或高血压脑病的患者,应永久停用苏维西塔单抗。

5.1.2 蛋白尿 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。

贝伐珠单抗 ≥ 3 级蛋白尿的发生率为 $1.0\%\sim 8.1\%$ 。每

次开始贝伐珠单抗治疗前都应进行尿蛋白检测。如果 24h 尿蛋白水平 $\geq 2\text{g}$,应暂停贝伐珠单抗治疗,并密切观察,直至 24h 尿蛋白水平 $<2\text{g}$ 。肾病综合征(24h 尿蛋白水平 $>3.5\text{g}$)患者应永久停用贝伐珠单抗。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。

苏维西塔单抗 SCORES 研究中,苏维西塔单抗联合化疗 ≥ 3 级蛋白尿的发生率为 3.9%。建议开始苏维西塔单抗治疗后进行尿蛋白监测,可根据苏维西塔单抗或化疗药给药频率进行尿常规检查,对于有基础肾病及高血压的患者,应适当增加尿常规监测频率。如患者发生蛋白尿,临床医生应根据检查及治疗要求及时评价并按照临床实践常规进行对症治疗,并请患者咨询肾病专科医生,进行进一步检查及治疗。如发生 2 级蛋白尿应暂停给药,如两周内恢复至 1 级,降低一个剂量水平给药;如发生 3 级蛋白尿应中止治疗。如出现肾病综合征,应该永久终止苏维西塔单抗的治疗。

5.1.3 出血 贝伐珠单抗 ≥ 3 级出血的发生率为 $0.4\%\sim 6.9\%$ 。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(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。

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。

苏维西塔单抗 SCORES 研究中,发生率最高的出血事件为鼻衄 14.6% ,均为 1~2 级。其中 3 级及以上事件发生率为 0.7% ,无患者因出血事件死亡。出现 1~2 级出血,应由临床医生判断是否暂停用药,暂停用药后如两周内可恢复至基线,可继续用药;如果出现 3 级及以上出血,应永久停用苏维西塔单抗。

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,贝伐珠单抗组患者的静脉血栓栓塞总发生率为 $2.8\%\sim 17.3\%$,化疗对照组为 $3.2\%\sim 15.6\%$ 。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,急性期中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。

苏维西塔单抗 SCORES 研究中,4 例(1.4%)患者发生了动脉血栓栓塞事件,其中 3 级及以上事件发生率为 0.4%;14 例(5.0%)患者发生了静脉血栓栓塞事件,其中 3 级及以上事件发生率为 0.7%,均为肺栓塞。无患者因动脉/静脉血栓栓塞事件死亡。无患者因静脉血栓栓塞事件永久停止本品治疗。患者在使用注射用苏维西塔单抗过程中,应密切关注动脉/静脉血栓栓塞事件,如心肌梗死、脑梗死及肠系膜动脉栓塞及下肢静脉栓塞、颈静脉栓塞、肺栓塞等相关症状。有动脉血栓栓塞史或年龄大于 65 岁的患者在接受苏维西塔单抗治疗时,应在常规监测(心电图常规 1 次/两周,血压常规 1 次/周)的基础上加强心电图监测和血压监测。如发生动脉血栓栓塞相关事件,应停用苏维西塔单抗并于专科门诊就诊。发生 1~2 级血栓栓塞事件的患者,应由临床医生判断是否暂停用药,暂停用药后如两周内可恢复至基线,可继续使用;如果发生 3~4 级血栓栓塞事件,应终止治疗。

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。苏维西塔单抗 SCORES 研究中,5 例(1.8%)患者发生了胃肠道穿孔、瘘和非胃肠道瘘相关事件,分别为腹膜炎、肛门脓肿、胃瘘、肠穿孔和女性生殖道瘘各 1 例(0.4%),其中 3 级及以上事件发生率为 0.7%,无患者因胃肠道穿孔、瘘和非胃肠道瘘死亡。

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。

苏维西塔单抗 SCORES 研究中,22 例(7.8%)患者发生射血分数降低、左心室功能障碍,其中 3 级及以上事件发生率为 0.7%。射血分数降低发生率为 7.5%,其中 3 级及以上事件的发生率为 0.7%。接受苏维西塔单抗联合多柔比星脂质体治疗的患者中,射血分数降低发生率为 10.2%,其中 3 级以上事件发生率为 2.3%。无患者因充血性心力衰竭死亡。在使用苏维西塔单抗的过程中,应监测患者心脏相关指标,建议每两周进行一次心电图检查,每月进行一次超声心动图检查(心脏射血分数)。在患有慢性冠状动脉疾病或充血性心力衰竭的患者中使用苏维西塔单抗时应谨慎。如发现患者出现心力衰竭相关症状,应于心脏专科就诊,并评估是否继续使用苏维西塔单抗。如出现 2 级射血分数降低,应暂停用药,完全恢复后可继续给药,继续治疗后应在两周内再次对射血分数进行评估,如后续再次发生,则终止治疗;如未在 45d 内完全恢复则永久停药。如出现 3~4 级则中止治疗。此前接受过循环类药物可能是发生充血性心力衰竭的危险因素。苏维西塔单抗联合多柔比星脂质体组患者发生充血性心力衰竭相关事件较联合紫杉醇组和拓扑替康组高。

5.3 剂量调整和停药 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(包括胃肠道穿孔、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(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。

在苏维西塔单抗治疗过程中,可根据发生的不良反应类型及严重程度级别进行剂量调整或停用。如出现高血压或蛋白尿,可根据发生级别及恢复情况进行减量治疗或停止治疗。终止治疗的不良反应指征主要包括:胃肠道穿孔、瘘或非胃肠道瘘;伤口愈合并发症;3~4 级的出血、血栓栓塞事件、射血分数降低、输液相关反应等。

6 应用抗血管内皮生长因子单克隆抗体相关注意事项

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 5~15mg/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 $7.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot 3\text{w})$ 和 $15\text{mg}/(\text{kg} \cdot 3\text{w})$ 的 2 个联合治疗组预后均显著改善,但并未显示显著差异^[52]。妇科肿瘤相关临床研究中贝伐珠单抗常用剂量为 $7.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot 3\text{w})$ 、 $10\text{mg}/(\text{kg} \cdot 2\text{w})$ (化疗周期为 4 周,间隔 2 周贝伐珠单抗用药)或 $15\text{mg}/(\text{kg} \cdot 3\text{w})$ 。ICON7 研究中贝伐珠单抗的剂量为 $7.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot 3\text{w})$,其余主要研究均为 $15\text{mg}/(\text{kg} \cdot 3\text{w})$ 。系统综述间接比较显示两种剂量疗效相当,本指南推荐贝伐珠单抗的剂量为 $7.5 \sim 15.0\text{mg}/\text{kg}$,间隔 3 周用药^[53]。在转移性结直肠癌的临床研究中,贝伐珠单抗治疗前 28~60d 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。接受苏维西塔单抗治疗的 310 例卵巢癌患者(数据来自于 SIM-63-0C-101 和 SIM-63-0C-301 两项研究)中,老年患者(≥ 65 岁)占有患者数的 15.8%。老年患者与 <65 岁患者的所有级别药物不良反应及 3 级及以上药物不良反应发生率和疗效均相当。老年患者中食欲减退、虚弱、口腔黏膜炎、血小板计数降低、高血压、蛋白尿、血肌酐升高及射血分数降低发生率较 <65 岁患者高,提示老年患者在使用苏维西塔单抗治疗时,应密切监测以上症状或指标并采取相应治疗措施。

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,应与有生育要求的女性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/苏维西塔单抗。

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/苏维西塔单抗治疗时应停止哺乳,且在最后一次贝伐珠单抗/苏维西塔单抗治疗后至少 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瘘(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,使用前与患者及家属充分沟通交流治疗利弊。

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^[54]。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^[55]。可用贝伐珠单抗 $5.0 \sim 7.5\text{mg}/\text{kg}$ +生理盐水 250mL 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是有效、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。贝伐珠单抗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、转移复发性子宫颈癌的治疗中疗效显著,在其他妇科肿瘤亦显示疗效。贝伐珠单抗多用于联合治疗,亦可单独应用。苏维西塔单抗联合化疗治疗铂耐药卵巢癌 PFS 和 OS 显著获益。常规剂量的抗血管内皮生长因子单克隆抗体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等效性,临床上可以替代使用。

附表请扫描二维码



指南专家组成员:

孔北华	向 阳	刘继红	宋 坤	姜 洁
殷爱军	张 青	尹如铁	李小平	李秀琴
李艳芳	李 晓	夏百荣	李 斌	鹿 欣
金 平	张正茂	高庆蕾	张丙忠	王世宣
吴琪俊	刘木彪	陈 刚	娄 阁	谭文华

王彦龙 汪 辉 张国楠 梁志清 王建六

马 丁

指南评审组成员:

马 丁 华中科技大学同济医学院附属同济医院

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

王彦龙 厦门市妇幼保健院

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

王登凤 四川省肿瘤医院

王颖梅 天津医科大学总医院

王 薇 上海市第一妇婴保健院

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

刘木彪 珠海市妇幼保健院

刘继红 中山大学附属肿瘤医院

孙 阳 福建省肿瘤医院

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

李科珍 华中科技大学同济医学院附属同济医院

李俊东 中山大学附属肿瘤医院

李艳芳 中山大学附属肿瘤医院

李 晓 浙江大学医学院附属妇产科医院

李 斌 中国医学科学院肿瘤医院

杨 红 空军军医大学西京医院

杨佳欣 中国医学科学院北京协和医院

吴琪俊 中国医科大学公共卫生学院

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

张正茂 河北医科大学附属肿瘤医院

张丙忠 中山大学孙逸仙纪念医院

张 青 山东大学齐鲁医院

张国楠 四川省肿瘤医院

张 瑜 中南大学湘雅医院

陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院

陈晓军 上海市第十人民医院

易 萍 重庆医科大学附属第一医院

金 平 深圳市妇幼保健院

周圣涛 四川大学华西第二医院

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

姜 桦 复旦大学附属妇产科医院

娄 阁 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

夏百荣 中国科学技术大学附属第一医院

(安徽省肿瘤医院)

徐丛剑 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院

殷爱军 山东大学齐鲁医院

高庆蕾 华中科技大学同济医学院附属同济医院

郭瑞霞 郑州大学第一附属医院

曹冬焱 中国医学科学院北京协和医院

崔 恒 北京大学人民医院

康 山 河北医科大学附属肿瘤医院

鹿 欣 复旦大学附属妇产科医院

梁志清 重庆医科大学附属第三医院

程文俊 江苏省人民医院

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

谭文华 哈尔滨医科大学附属第二医院

参 考 文 献

- [1] 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):2473-2483
- [2] Perren TJ, Swart AM, 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 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):2039-2045
- [4] Pujade-Lauraine 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 KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer [J]. N Engl J Med, 2014, 370(8):734-743
- [6] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, 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 IL, 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] Wu X, Sun Y, Yang H, et al. Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (COMPASSION-16): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in China [J]. Lancet, 2024, 404(10463):1668-1676. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02135-4
 - [10] Oza AM, Cook AD, 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
 - [11] Tewari KS, Burger RA, 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
 - [12] Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, 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
 - [13] 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>
 - [14] 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
 - [15] You B, Purdy C, Copeland LJ, 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
 - [16] 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, 2023, 41(4):893-902
 - [17] Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 374(8):738-748
 - [18] Clapp AR, McNeish I, Radice D, et al. 10640 ICON8B: GCIg phase III randomised trial comparing first-line weekly dose-dense chemotherapy+ bevacizumab to three-weekly chemotherapy+ bevacizumab in high-risk stage III-IV epithelial ovarian cancer (EOC): final overall survival (OS) analysis [J]. Ann Oncol, 2025, 36:S712-S713
 - [19] Walker JL, Brady MF, 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
 - [20] 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
 - [21] Hardesty MM, Krivak T, Wright GS, et al. Phase 2 OVARIO study of niraparib+bevacizumab therapy in advanced ovarian cancer following front-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab [J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(Suppl 1):S17
 - [22] Hardesty MM, Krivak T, Wright GS, 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
 - [23] Hardesty MM, Krivak TC, Wright GS, et al. A phase 2 trial of niraparib plus bevacizumab maintenance therapy following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab in advanced ovarian cancer: final analysis and overall survival results from OVARIO [J]. Gynecol Oncol, 2025, 199:96-102. doi: 10.1016/j.ygyno.2025.06.014
 - [24] 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
 - [25] 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
 - [26] 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
 - [27] Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, 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
 - [28] 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
 - [29] Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, 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
 - [30] Mirza MR, Nyvang GB, 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
 - [31] Poveda AM, 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 random-

- ized phase III AURELIA trial[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(32):3836-3838
- [32] 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
- [33] Colombo N, Zsiros E, Sebastianelli A, et al. LBA3 Pembrolizumab vs placebo plus weekly paclitaxel ± bevacizumab in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: results from the randomized double-blind phase III ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 study[J]. Ann Oncol, 2025, 36: S1697
- [34] Martin Y, Gao Q, Seattle WA, et al. A biomarker-driven precision therapy strategy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer; the BRIGHT Study [C]. Presented at: 2025 Society of Gynecologic Oncology (SGO) Annual Meeting on Women's Cancer; March 14-17, 2025
- [35] Gilbert L, Oaknin A, Matulonis UA, et al. Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2023, 170: 241-247. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.01.020. Epub 2023 Feb 1. PMID:36736157
- [36] Peng Z, Li H, Gao Y, et al. Sintilimab combined with bevacizumab in relapsed or persistent ovarian clear cell carcinoma (INOVA): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(10):1288-1297. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00437-6
- [37] Yuan GW, et al. Final analysis of SCORES, a phase III randomized, double-blinded, placebo-controlled study of suvemcitug combined with chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2025, 43:5554-5554. DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.5554
- [38] 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
- [39] Brown J, Brady WE, 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
- [40] Tao X, Sood AK, Deavers MT, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors[J]. Gynecol Oncol, 2009, 114(3):431-436
- [41] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, 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
- [42] 孔北华, 刘继红, 殷爱军, 等. 妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南(2025 版)[J]. 现代妇产科进展, 2025, 34(6):401-424. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfekjz.2025.06.001
- [43] 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
- [44] Monk BJ, Sill MW, Burger RA, 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
- [45] Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, 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
- [46] Simpkins F, Drake R, Escobar PF, 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
- [47] Aghajanian C, Filiaci V, Dizon DS, 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
- [48] Leslie KK, Filiaci VL, Mallen AR, 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
- [49] 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
- [50] Hensley ML, Miller A, O'malley DM, 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
- [51] Bogani G, Ditto A, Martinelli F, et al. Role of bevacizumab in uterine leiomyosarcoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 126:45-51
- [52] 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
- [53] Ethier JL, Shephard C, Granados DP, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose versus high-dose bevacizumab in ovarian cancer: an indirect treatment comparison[J]. Gynecol Oncol, 2025, 196:1-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2025.03.022. Epub 2025 Mar 24. PMID:40132433
- [54] 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):425-428
- [55] Sjoquist KM, Espinoza D, Mileskin 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 2026-02-10)