

2019—2021 年天津市人民医院贝伐珠单抗临床应用合理性分析

王美飒, 高靓*

天津市人民医院 药学部, 天津 300121

摘要: **目的** 对 2019—2021 年天津市人民医院贝伐珠单抗的临床应用情况进行评价, 以期促进贝伐珠单抗超说明书用药的管理及其临床合理应用。**方法** 回顾性分析天津市人民医院 2019 年 1 月—2021 年 12 月使用贝伐珠单抗患者的用药信息, 根据说明书及指南评价其应用的合理性。**结果** 共收集 1 313 例患者 (6 134 次医嘱), 通过适应症、治疗方案、用法用量 3 个方面评价应用合理性。结果显示, 存在适应症不适宜情况占比 0.07%, 用法用量不适宜情况占比 4.77%, 其中包括给药浓度不适宜 (1.21%)、给药途径不适宜 (0.23%)、与手术间隔时间不适宜 (3.33%)。**结论** 天津市人民医院贝伐珠单抗的临床应用基本符合国内外说明书及指南要求, 但也存在一定的超说明书用药情况。医院及临床药师应持续规范抗肿瘤药物超说明书使用的管理, 促进抗肿瘤药物的合理应用。

关键词: 贝伐珠单抗; 抗肿瘤治疗; 超说明书用药; 给药浓度; 给药途径; 手术间隔时间

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)08 - 1866 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.034

Clinical application rationality analysis of bevacizumab in Tianjin Union Medical Center from 2019 to 2021

WANG Mei-sa, GAO Liang

Department of Pharmacy, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical application of bevacizumab in Tianjin Union Medical Center from 2019 to 2021, in order to promote the management of off-label use of bevacizumab and its rational clinical application. **Methods** The medication information of patients receiving bevacizumab from January 2019 to December 2021 in Tianjin Union Medical Center was retrospectively analyzed, and the rationality of its application was evaluated according to the instructions and guidelines. **Results** A total of 1 313 patients (6 134 times of medical advice) were collected to evaluate the rationality of application in three aspects: indication, treatment plan, usage and dosage. The results showed that unsuitable indications accounted for 0.07%, unsuitable usage and dosage accounted for 4.77%, including unsuitable concentration (1.21%), unsuitable route of administration (0.23%), and unsuitable interval time with operation (3.33%). **Conclusion** The clinical application of bevacizumab in Tianjin Union Medical Center basically met the requirements of domestic and foreign instructions and guidelines, but there were some cases of off-label drug use. Hospitals and clinical pharmacists should continue to standardize the management of off-label use of antineoplastic drugs to promote rational use of antineoplastic drugs.

Key words: bevacizumab; anti-tumor therapy; off-label drug use; administration concentration; route of administration; time between operations

肿瘤血管生成是促进肿瘤发生发展及转移的关键因素^[1], 是治疗肿瘤的重要靶标。肿瘤新血管生成受肿瘤微环境调节, 肿瘤细胞通过释放细胞外信号影响其微环境, 诱导血管生成^[2]。血管生成受多种促血管生成因子和抗血管生成因子共同调控,

如血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 等, 它们与相应的受体结合, 激活下游信号通路, 促进肿瘤新血管的生成^[3-4], 影响肿瘤的生长和转移。贝伐珠单抗是一种重组人源化的靶向 VEGF 的单克隆抗体, 是第一个用于抗血管生成的药物。其作用机制是通过影

收稿日期: 2022-06-01

作者简介: 王美飒, 女, 药师, 博士, 研究方向为临床药学。E-mail: sasatjmu@163.com

*通信作者: 高靓, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: 420070478@qq.com

响血管内皮生长因子 A (VEGFA) 与血管内皮细胞生长因子受体 (VEGFR) 的相互作用, 抑制 VEGF 信号通路的激活, 阻碍肿瘤血管生成, 延缓肿瘤生长和转移^[2]。贝伐珠单抗于 2004 年和 2005 年分别获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧盟批准作为治疗转移性结直肠癌的一线药物, 获批后在全球上百个国家销售^[5]。2010 年贝伐珠单抗在中国获批上市, 目前为止, 国家药品监督管理局 (NMPA) 批准的贝伐珠单抗的适应症包括转移性结肠癌, 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, 输卵管癌或原发性腹膜癌和宫颈癌, 其中前 4 项为医保适应症。贝伐珠单抗在临床应用毒性较低, 最常见的不良反应包括出血、栓塞、高血压、胃肠道疾病等。

天津市人民医院为市属现代化大型综合性三级甲等医院, 肿瘤患者接诊量居于天津市前列, 尤其是对于结直肠肿瘤的治疗手段处于全国领先水平。贝伐珠单抗作为治疗肿瘤尤其是结直肠肿瘤的重要靶向药物, 使用量长期位于本院前 10 名。由于贝伐珠单抗适应症持续扩增, 治疗经验不断丰富, 临床试验相继开展, 以及其在临床使用无需进行基因检测等因素, 令其在本院临床肿瘤治疗中广泛应用, 这也导致应用时出现各种超说明书用药情况。本研究对天津市人民医院贝伐珠单抗临床应用情况进行分析, 结合国内外药品说明书和指南, 对其临床应用的合理性进行评价, 旨在为贝伐珠单抗的合理、规范用药提供参考, 同时促进医院及临床药师对抗肿瘤药物临床应用的管理。

1 资料与方法

1.1 临床资料

资料来源于天津市人民医院 2019 年 1 月—2021 年 12 月使用贝伐珠单抗的 1 313 例住院病历 (6 134 次医嘱)。

1.2 研究方法

本研究根据使用贝伐珠单抗临床应用的适应症及用法用量进行分类, 对贝伐珠单抗临床应用的合理性进行分析、汇总和评价。

1.3 评价标准

主要评价标准为 NMPA 药品说明书^[6]和 FDA 药品说明书^[7]记载的关于贝伐珠单抗适应症及用法用量, 并参考临床实践常用指南“美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)”指南^[7-12]和“中国临床肿瘤协会 (Guidelines

of Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)”指南^[13-17], 评价贝伐珠单抗应用的适应症及用法用量合理性, 制定评价标准, 见表 1。

2 结果

2.1 临床资料

共选取 1 313 例患者, 6 134 次医嘱进行分析。其中男性 812 例, 女性 501 例, 年龄 20~92 岁, 年龄在 61~80 岁的患者数量最多 (59.61%), 其次为 41~60 岁的患者 (33.62%), 平均年龄 61.3 岁。患者所住科室中肿瘤科患者的最多 (49.81%), 其次为肛肠外科 (25.29%)、普通外科 (22.54%), 见表 2。

2.2 贝伐珠单抗临床应用合理性评价

2.2.1 贝伐珠单抗临床应用的适应症评价 患者出院诊断与说明书及指南推荐的适应症相符性见表 3。贝伐珠单抗在本院使用适应症包括结直肠癌 (80.35%)、肺癌 (16.76%)、肝癌 (2.51%)、卵巢癌 (0.31%)、胰腺癌 (0.07%)。符合国内外说明书及指南的适应症患者占 99.93%, 1 例胰腺癌患者使用贝伐珠单抗超出国内外说明书及指南要求, 占比 0.07%, 此例患者为恶性肿瘤维持性化学治疗。

2.2.2 贝伐珠单抗临床应用的治疗方案评价 我院贝伐珠单抗临床使用量最多的为结肠癌患者, 其次为肺癌患者, 治疗方案主要为用于治疗结肠癌的 mFOLFOX6、FOLFIRI、卡培他滨分别联合贝伐珠单抗方案, 治疗肺癌的紫杉醇加卡铂联合贝伐珠单抗方案, 均符合指南要求。

2.2.3 贝伐珠单抗临床应用的用法用量评价 贝伐珠单抗在本院应用的用法用量评价见表 4。合理医嘱占比 95.23%, 不合理医嘱占比 4.77%, 其中不适宜情况包括给药浓度不适宜 (1.21%)、给药途径不适宜 (0.23%)、与手术间隔时间不适宜 (3.33%)。74 次医嘱出现给药浓度不适宜, 是由于贝伐珠单抗的终浓度低于说明书要求的 1.4 mg/mL, 产生此种情况是由于溶媒选择不适宜, 选择 250 mL 0.9% NaCl 导致终浓度低于说明书要求; 14 次医嘱采用灌注给药方式; 204 次医嘱使用贝伐珠单抗的时间与手术时间间隔小于说明书规定的 28 d。

对占比较大的结直肠癌患者使用贝伐珠单抗术后给药时间占比情况进行详细分析, 术后 <28 d 给予贝伐珠治疗的患者占 2019—2021 年总手术患者人数的 16.22%, ≥28 d 的占比 83.78%, 符合结直肠癌诊疗指南要求术后间隔 6 周使用贝伐珠单抗治疗的患者占比 12.43%, 见表 5。

表 1 贝伐珠单抗合理应用评价标准

Table 1 Evaluation criteria for rational application of bevacizumab

指标	评价标准	依据
适应症	(1) 转移性结肠癌	NMPA 说明书
	(2) 晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌	FDA 说明书
	(3) 肝细胞癌	
	(4) 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌	
	(5) 宫颈癌	
	(6) 复发性胶质母细胞瘤	
	(7) 转移性肾癌	FDA 说明书
用量	(1) 转移性结肠癌: 5 mg·kg ⁻¹ , 每 2 周 1 次; 7.5 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	NMPA 说明书
	(2) 晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌: 15 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	FDA 说明书
	(3) 肝细胞癌: 15 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	
	(4) 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌: 15 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	
	(5) 宫颈癌: 15 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	
	(6) 复发性胶质母细胞瘤: 10 mg·kg ⁻¹ , 每 2 周 1 次	
	(7) 转移性肾癌: 10 mg·kg ⁻¹ , 每 2 周 1 次	FDA 说明书
用法	0.9% 氯化钠溶液 (NaCl) 配制成终质量浓度为 1.4~16.5 mg·mL ⁻¹ , 采用静脉输注方式, 首次静脉输注时间需持续 90 min, 不能采用静脉内推注或快速注射	NMPA 说明书 FDA 说明书
常用治疗方案 (仅包含本院使用贝伐珠单抗患者肿瘤类型)	(1) 转移性结肠癌: mFOLFOX6、CapeOx、FOLFIRI、卡培他滨、FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗	CSCO 指南 NCCN 指南
	(2) 晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌: 含铂双药化疗、单药化疗、厄洛替尼、紫杉醇+卡铂+阿替利珠联合贝伐珠单抗	
	(3) 肝细胞癌: 阿替利珠联合贝伐珠单抗	
	(4) 卵巢上皮癌: 紫杉醇+卡铂、卡铂/吉西他滨、5-FU/甲酰四氢叶酸/奥沙利铂、卡培他滨/奥沙利铂、多柔比星脂质体、托泊替康、奥拉帕利、尼拉帕利联合贝伐珠单抗	
使用时间	(1) 手术前 28 d 应停止使用贝伐珠单抗, 并且在术后 28 d 或手术伤口未完全愈合前, 不宜用贝伐珠单抗	NMPA 说明书 FDA 说明书
	(2) 对于需要转化治疗的结肠癌患者联合贝伐珠单抗治疗, 最后 1 次治疗与手术间隔至少 6 周, 术后如需继续使用贝伐珠单抗应在 6~8 周重新开始	CSCO 指南 NCCN 指南
注意事项	根治术后结肠癌患者辅助化疗不推荐使用贝伐珠单抗	CSCO 指南
	贝伐珠单抗用于非鳞状非小细胞肺癌患者, 且近期无咯血史 肝细胞癌患者在开始阿替利珠联合贝伐珠单抗方案之前, 患者应在治疗前 6 个月内进行出血风险评估	NCCN 指南 NCCN 指南

表 2 病历资料基本特征

Table 2 Basic characteristics of case data

项目	内容	n/例	占比/%
性别	男性	812	61.82
	女性	501	38.18
年龄	20~40 岁	66	5.04
	41~60 岁	441	33.62
	61~80 岁	783	59.61
	>80 岁	23	1.73
科室	肿瘤科	654	49.81
	肛肠外科	332	25.29
	普通外科	296	22.54
	其他科室	31	2.36

3 讨论

肿瘤的形成是一个复杂的动态过程, 由发生、发展和转移 3 个阶段组成, 而血管生成是促进肿瘤

各阶段发生的重要条件。肿瘤的新生血管为肿瘤组织提供营养和氧, 更是影响肿瘤发生远端转移的重要因素^[18]。VEGF 在多种肿瘤中高度富集, 与肿瘤的发展和转移密切相关^[19]。它通过与其相应受体 VEGFR 结合作用于血管内皮细胞, 促进肿瘤细胞新血管生成。抑制 VEGF 的作用可以达到抑制肿瘤生长和转移的目的^[20], 靶向 VEGF 成为抗肿瘤血管生成治疗的重要手段^[21]。

贝伐珠单抗是一个用于抗血管生成的药物, 是靶向 VEGF 的单克隆抗体。该药 2010 年在我国获批上市, 初始适应症为转移性结肠癌, 目前已被批准用于治疗非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌和宫颈癌, 通过与化疗方案联用, 改善患者预后^[22-25]。2019—2021 年贝伐珠单抗在天津市人民医院销量

表 3 贝伐珠单抗使用适应症分析

Table 3 Analysis of indications for bevacizumab

适应症	例数	占比/%	NMPA 说明书是否收载	FDA 说明书是否收载	NCCN 指南是否收载	CSCO 指南是否收载
结直肠癌	1 055	80.35	是	是	是	是
肺癌	220	16.76	是	是	是	是
肝癌	33	2.51	是	是	是	是
卵巢癌	4	0.31	是	是	是	是
胰腺癌	1	0.07	否	否	否	否

表 4 贝伐珠单抗用法用量分析

Table 4 Analysis of usage and dosage for bevacizumab

不适宜情况	n/例	占比/%	主要问题
给药浓度	74	1.21	终质量浓度低于 1.4 mg·mL ⁻¹
给药途径	14	0.23	灌注给药
与手术间隔时间	204	3.33	术后给药时间小于 28 d

表 5 贝伐珠单抗术后给药时间分析

Table 5 Analysis of postoperative interval for bevacizumab

术后给药时间	占比/%			总数占比/%
	2019 年	2020 年	2021 年	
<28 d	2.70	2.71	10.81	16.22
≥28 d	11.89	14.05	57.84	83.78
<6 周	9.73	12.43	49.19	71.35
>6 周	2.16	1.62	8.65	12.43

一直位于首位, 2020 年人均用量较上一年增长 56.88%, 2021 年人均用量较上一年增长 21.2%。由于贝伐珠单抗临床使用量大, 又具有靶点相对广谱、毒性较低等特点, 且在一些医院属自备或外购药品, 本研究通过对本院贝伐珠单抗临床使用情况进行调研, 发现在适应症及用法用量等方面均存在一定的超说明书用药的情况。

3.1 适应症适宜性分析

本研究的临床用药中, 患者的出院诊断基本符合国内外说明书及指南对贝伐珠单抗使用适应症的要求, 仅有 1 例胰腺癌患者使用贝伐珠单抗属于超出国内外说明书及指南。关于贝伐珠单抗应用于胰腺癌治疗, 1 项 III 期临床实验评估了胰腺癌患者治疗中加入贝伐珠单抗的治疗效果, 研究显示在吉西他滨和厄洛替尼治疗中加入贝伐珠单抗可以改善患者的无进展生存期, 且无严重不良反应出现, 然而这种治疗方法并没有显著延长患者的总生存期^[26]。2010 年的 CALGB80303 研究显示, 在转移性胰腺癌患者的治疗中加入贝伐珠单抗治疗相比

吉西他滨单独治疗中位无病进展生存期可延长 0.9 个月, 然而未见患者总生存期的获益^[27]。在这些研究中, 吉西他滨中加贝伐珠单抗的治疗并不能提高晚期胰腺癌患者的生存率。不仅如此, 除厄洛替尼外, 其他用于抗血管生成的药物如索拉菲尼、舒尼替尼、阿西替尼在胰腺癌的治疗中也未取得令人满意的结果^[28-31]。部分基础研究分析胰腺癌抗血管生成治疗不佳的原因, 是由于缺氧会导致胰腺癌对放化疗的敏感性降低^[32]。抗血管生成治疗使肿瘤局部缺氧, 不仅造成胰腺癌对化疗药物不敏感, 更通过缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 促进血小板源性生长因子 (PDGF) 等促血管生成因子表达, 进而使肿瘤血管发生重构甚至浸润和远端转移^[32-33]。综合以上研究, 说明胰腺癌的抗血管生成治疗还需要进一步的基础和临床研究。由此可见, 贝伐珠单抗应用于胰腺癌治疗, 在有效性和安全性方面数据尚不充分。

3.2 用法用量适宜性分析

本研究调研中, 用法用量不适宜情况主要包括给药浓度不适宜、给药途径不适宜和与手术间隔时间不适宜。调研中给药浓度不适宜主要是低于说明书规定的 1.4 mg/mL。贝伐珠单抗在常用剂量下选用 100 mL 0.9% NaCl 溶液作为溶媒, 通常会使终质量浓度维持在 1.4~16.5 mg/mL。临床使用应尽可能符合说明书规定, 以免终浓度过低导致贝伐珠单抗稳定性降低。

手术间隔时间不适宜是由于患者术后不足 28 d 开始进行贝伐珠单抗治疗, 因为贝伐珠单抗可能对伤口愈合产生不良影响, 手术同时使用贝伐珠单抗治疗, 术后出血或伤口愈合并发症发生率会提高, 因此说明书提示手术前 28 d 应停止使用贝伐珠单抗, 并且在术后 28 d 或手术伤口未完全愈合前, 不宜使用贝伐珠单抗。中国临床肿瘤协会相关指南要求如果联合贝伐珠单抗治疗, 最后一次治疗与手术至

少间隔 6 周, 术后 6~8 周再重新开始贝伐珠单抗治疗。临床应用需注意术后使用贝伐珠单抗治疗的时间间隔, 以免对患者术后恢复造成影响。

给药途径不适宜是由于国内外说明书中规定贝伐珠单抗的给药途径为静脉滴注, 胸腔灌注给予贝伐珠单抗超出说明书要求。胸腔灌注贝伐珠单抗是用于恶性胸腔积液(MPE)的治疗, MPE 是肺癌、乳腺癌、结肠癌等癌症晚期患者最为常见的临床并发症之一^[34-35]。研究表明, VEGF 与 MPE 的形成和发展密切相关^[36]。贝伐珠单抗可以直接降低 MPE 的 VEGF 水平, 抑制肿瘤新血管生成, 降低血管通透性, 达到减少 MPE 的治疗目的^[37]。近些年大量研究证明胸腔灌注贝伐珠单抗可以给患者带来较好的临床获益。1 项临床研究显示胸腔灌注贝伐珠单抗可以明显延长患者的无进展生存期, 并且腔内灌注和静脉输注 2 种途径给予贝伐珠单抗对于患者治疗效果无显著差异^[38]。另有多项临床研究显示, 胸腔灌注紫杉醇联合贝伐珠单抗后, 可以更好的抑制 MPE 的产生, 提高患者生存率, 是一种安全可靠的治疗方式^[39-41]。尽管大量的临床研究表明胸腔灌注贝伐珠单抗是一种安全可行的治疗方式, 但此种方法暂未得到指南推荐, 也有待于临床大样本、多中心的前瞻性研究进一步证实, 因此在临床应用中应该慎重选择, 并严格监测。

综上所述, 贝伐珠单抗在天津市人民医院临床应用普遍符合说明书及指南的要求, 但也存在一定的超说明书用药情况。医院药品管理部门应该规范对抗肿瘤药物超说明书用药的管理, 如临床药师应定期开展抗肿瘤药物超说明书用药的专项处方点评, 并根据不合理情况制定相应的符合本院实际用药情况的超说明书用药共识, 尽量规避不合理的超说明书用药, 提高医院临床用药合理性和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Li W W, Li V W, Hutnik M, *et al.* Tumor angiogenesis as a target for dietary cancer prevention [J]. *J Oncol*, 2012, 2012: 879623.
[2] Garcia J, Hurwitz H I, Sandler A B, *et al.* Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102017.
[3] Li T, Kang G, Wang T, *et al.* Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018,

16(1): 687-702.

[4] Hegde P S, Wallin J J, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 117-124.
[5] Ferrara N, Hillan K J, Gerber H P, *et al.* Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(5): 391-400.
[6] 贝伐珠单抗注射液 [EB/OL]. (2021-11-17) <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20220223/2.pdf>.
[7] AVASTIN (bevacizumab) injection [EB/OL]. (2020-12-09) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761028s0081bl.pdf.
[8] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon cancer (2022 version 1) [EB/OL]. (2022-02-25) <https://www.nccn.org/>.
[9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small cell lung cancer (2022 version 3) [EB/OL]. (2022-03-16) <https://www.nccn.org/>.
[10] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary cancers (2021 version 1) [EB/OL]. (2022-03-29) <https://www.nccn.org/>.
[11] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer (2020 version 1) [EB/OL]. (2020-03-11) <https://www.nccn.org/>.
[12] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic adenocarcinoma (2022 version1) [EB/OL]. (2022-02-24) <https://www.nccn.org/>.
[13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 45-125.
[14] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 10-182.
[15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 88-119.
[16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)卵巢癌诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 34-64.
[17] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胰腺癌诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 8-85.
[18] 葛菁茹, 王伟, 何义富. 抗血管生成治疗的现状及挑战 [J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(6): 845-849.
[19] Xu W W, Li B, Lam A K, *et al.* Targeting VEGFR1- and VEGFR2-expressing non-tumor cells is essential for

- esophageal cancer therapy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(3): 1790-1805.
- [20] Apte R S, Chen D S, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264.
- [21] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4): 581-611.
- [22] Seto T, Kato T, Nishio M, *et al*. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): An open-label, randomised, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1236-1244.
- [23] Taal W, Oosterkamp H M, Walenkamp A M, *et al*. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A randomised controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 943-953.
- [24] 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.
- [25] Taylor S E, Chu T, Elvin J A, *et al*. Phase II study of everolimus and bevacizumab in recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1): 32-37.
- [26] Van Cutsem E, Vervenne W L, Bennouna J, *et al*. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13): 2231-2237.
- [27] Kindler H L, Niedzwiecki D, Hollis D, *et al*. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: Phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22): 3617-3622.
- [28] Goncalves A, Gilibert M, Francois E, *et al*. BAYPAN study: A double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(11): 2799-2805.
- [29] Cascinu S, Berardi R, Sobrero A, *et al*. Sorafenib does not improve efficacy of chemotherapy in advanced pancreatic cancer: A GISCAD randomized phase II study [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(2): 182-186.
- [30] Bergmann L, Maute L, Heil G, *et al*. A prospective randomised phase-II trial with gemcitabine versus gemcitabine plus sunitinib in advanced pancreatic cancer: A study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(1): 27-36.
- [31] Kindler H L, Ioka T, Richel D J, *et al*. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: A double-blind randomised phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(3): 256-262.
- [32] Yuen A, Diaz B. The impact of hypoxia in pancreatic cancer invasion and metastasis [J]. *Hypoxia* (Auckl), 2014, 2: 91-106.
- [33] Al-Abd A M, Alamoudi A J, Abdel-Naim A B, *et al*. Anti-angiogenic agents for the treatment of solid tumors: Potential pathways, therapy and current strategies - A review [J]. *J Adv Res*, 2017, 8(6): 591-605.
- [34] Clive A O, Kahan B C, Hooper C E, *et al*. Predicting survival in malignant pleural effusion: Development and validation of the LENT prognostic score [J]. *Thorax*, 2014, 69(12): 1098-1104.
- [35] Sabang R L, Gandhiraj D, Fanucchi M, *et al*. Role of bevacizumab in the management of the patient with malignant pleural effusion: more questions than answers [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(2): 87-94.
- [36] Stathopoulos G T, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: Tumor-host interactions unleashed [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(6): 487-492.
- [37] Masago K, Fujimoto D, Fujita S, *et al*. Response to bevacizumab combination chemotherapy of malignant pleural effusions associated with non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(2): 415-419.
- [38] Chen D, Song X, Shi F, *et al*. Greater efficacy of intracavitary infusion of bevacizumab compared to traditional local treatments for patients with malignant cavity serous effusion [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 35262-35271.
- [39] Qi N, Li F, Li X, *et al*. Combination use of paclitaxel and avastin enhances treatment effect for the NSCLC patients with malignant pleural effusion [J]. *Medicine* (Baltimore), 2016, 95(47): e5392.
- [40] Wang Z, Zheng Y, Fang Z. The clinical efficacy and safety of paclitaxel combined with avastin for NSCLC patients diagnosed with malignant pleural effusion [J]. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2018, 64(3): 230-233.
- [41] Du N, Li X, Li F, *et al*. Intrapleural combination therapy with bevacizumab and cisplatin for non-small cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2332-2340.