

贝伐单抗在中晚期宫颈癌中的应用

李侠, 郝文胜, 刘馨, 王熙才

(昆明医科大学第三附属医院、云南省肿瘤医院、云南省肿瘤研究所, 云南 昆明 650118)

摘要: 宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤。早期宫颈癌可通过手术根治, 但中晚期宫颈癌患者5年生存率较低, 且生活质量不甚理想。靶向治疗是继传统治疗方法以外的一种有效的新型治疗方法。贝伐单抗是以抑制血管内皮生长因子为作用机制的分子靶向治疗药物。该文综述了有关贝伐单抗在宫颈癌中的临床应用及研究进展。

关键词: 宫颈癌; 靶向治疗; 贝伐单抗; 血管内皮生长因子

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.002

Clinical application of bevacizumab in advanced cervical cancer

LI Xia, HAO Wensheng, LIU Xin, WANG Xicai

(The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Provincial Tumor Hospital, Yunnan Provincial Cancer Institute, Kunming, Yunnan 650118, China)

Abstract: Cervical cancer is a common female malignant tumor. Early cervical cancer can be cured by surgery, however, patients with advanced cervical cancer have a low 5-year survival rate and the quality of life is not very ideal. Target therapy is an effective new therapeutic method in addition to traditional therapeutic methods. Bevacizumab is inhibitor of vascular endothelial growth factor for the mechanism of molecular targeted therapy drugs. This paper reviews the Bevacizumab application in clinical and research progress of cervical cancer.

Key words: Cervical neoplasms; Targeted therapy; Bevacizumab; Vascular endothelial growth factor

宫颈癌是全球女性第4大常见肿瘤, 超过70%的宫颈癌确诊时已是中晚期^[1]。早期和局部晚期患者可通过根治性手术、放化疗、或两者结合进行治疗, 对于转移性、持续性、复发性患者一线行铂类联合方案化疗后, 后续治疗就很受限制。血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成一个重要过程, 这个过程与疾病进展直接相关, 与生存期负相关^[2]。贝伐单抗是针对VEGF的重组人源化单克隆抗体, 通过与VEGF的结合, 阻碍VEGF与其受体结合, 达到抑制血管生成的作用。本文从贝伐单抗作用机制出发, 对其在中晚期宫颈癌中的临床应用做一综述。

1 贝伐单抗治疗宫颈癌的作用机制

血管生成与肿瘤的发生、发展和转移有密切关系, 其在宫颈癌中的作用似乎与人乳头瘤病毒

(HPV)抑制抑癌基因P53的表达及稳定缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)直接相关, 两者都增加了VEGF^[3]。宫颈癌VEGF的细胞质蛋白水平高于正常子宫颈组织^[4-6], 因此血管生成对宫颈癌的影响甚至可能超过其他实体肿瘤。贝伐单抗包括1320个氨基酸, 人类免疫球蛋白G(IgG)片段占93%, 其余7%是鼠源结构, 前者可以使该药半衰期延长, 免疫原性降低^[7]。贝伐单抗通过关闭VEGF而阻断其与受体结合, 使血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)2无法活化从而发挥抗血管生成的作用。VEGF可以使血管床的通透性增加, 促进内皮细胞分裂、增殖、迁移、运动, 刺激新生毛细血管生成, 协助肿瘤细胞进入脉管系统, 促进肿瘤侵袭转移。故贝伐单抗结合VEGF后, 异常肿瘤血管得到改善, 肿瘤血管通透性变得正常, 组织间隙的压力下降, 最终使化疗药物更多更顺利地到达肿瘤部位。

2 贝伐单抗药效学及药动学

贝伐单抗的给药途径通常为静脉给药。由于贝伐单抗分子量大, 其通过扩散将血液重新分配到外周组织的能力受到限制, 它不是直接排泄, 而是被代谢成肽和氨基酸, 可以在体内重新用于蛋白质的合成。内源性IgG的代谢发生在身体的各个部位

基金项目: 国家自然科学基金(81460358); 云南省詹启敏院士工作站资助项目(2015IC002); 云南省卫生科技计划项目(2017NS201、2018NS0078); 云南省科技计划项目[2017FE467(-189)、2017FE468(-221)]

通信作者: 王熙才, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为肿瘤生物免疫治疗及与抗肿瘤药物相关的临床及基础研究, E-mail: wangxc2005323@126.com

和血浆中。贝伐单抗消除的机制尚未明确,可能包括肝脏和内质网内皮系统的蛋白水解,靶向介导的消除和非特异性内吞作用^[8]。

Lu 等^[9]研究了 491 名实体瘤患者使用贝伐单抗的药物浓度,受试者接受贝伐单抗剂量从 1 到 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,第 1 周至第 3 周,采用非线性、混合效应建模方法进行分析,得出的结论是:典型女性的清除率(CL)及中心室分布体积(V_c)的估计值分别为 0.207、2.39 $\text{L} \cdot \text{d}^{-1}$ 。半衰期约为 20 d。男性清除率比女性快 26%,体重和性别差异是解释 CL 和 V_c 不同的原因,低血清白蛋白和高血清碱性磷酸酶的患者 CL 比普通患者高 19% 和 23%,且贝伐单抗在剂量 1 ~ 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时显示线性药代动力学。

3 贝伐单抗在宫颈癌的临床研究

目前贝伐单抗在宫颈癌中的临床试验有 I 期、II 期、III 期,尚未见有 IV 期报道,受试者选择主要在复发性、转移性、持续性宫颈癌,也有局部晚期宫颈癌,在这些试验中,研究较多的是贝伐单抗的安全性及有效性。

3.1 贝伐单抗在局部晚期宫颈癌中的试验 以顺铂为基础的同步放化疗是局部晚期宫颈癌的标准治疗方案^[10]。2012 年报道的 RTOG 0417 试验^[11]是为了评估在标准治疗方案中联合贝伐单抗治疗的有效性及其安全性。研究纳入 49 例 I B ~ III B 期宫颈癌患者,给予顺铂 40 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ + 体外照射 + 腔内照射,联合贝伐单抗 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 2 周 1 次。中位随访时间为 12.4 个月,多数患者 FIGO 分期为 II B 期且 80% 为鳞癌。结果:无治疗相关的 SAE(严重不良反应)发生,在治疗后的 90 d 内有 15 例(31%)出现治疗相关其他不良反应(AE)。2014 年, RTOG0427 试验报道了第二个研究终点^[12]:总生存(OS)、局控失败率(LRF)、腹主动脉旁淋巴结失败率(PAF)、远处转移(DF)、无病生存期(DFS)。中位随访时间为 3.8 年,3 年的 OS、DFS 和 LRF 分别为 81.3%、68.7%、23.2%,PAF 及 DF 分别为 8.4%、14.7%。50% 的患者无进展生存期达 36 个月,试验说明:贝伐单抗联合标准盆腔放疗治疗局部晚期宫颈癌可提高抗肿瘤作用,不良反应发生率低。

3.2 贝伐单抗在复发性、转移性、持续性宫颈癌中的试验研究

3.2.1 I 期临床研究 2001 年 Gordon 等^[13]为评估贝伐单抗的安全性及药代动力学,首次将其应用在前期治疗失败的转移性宫颈癌中,25 例受试者于第 0、28、35、42 天行贝伐单抗静滴(剂量 0.1 ~ 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 90 min)。结果:3 例出现肿瘤相关的出

血,无贝伐单抗相关的 III 或 IV 级不良反应的发生, I 或 II 级的副反应中考虑与贝伐单抗相关的症状包括乏力、头痛、恶心。药代动力学揭示了一个线性剖面,半衰期为 21 d,在 0 ~ 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量范围内,贝伐单抗无剂量限制性毒性。

3.2.2 II 期临床研究 2006 年 Wright 等^[14]报告贝伐单抗在复发性宫颈癌中的临床研究,6 例复发性宫颈癌患者均采用贝伐单抗(5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组合方案,5 例联合 5-氟尿嘧啶(每周 250 ~ 500 mg)1 例联合卡培他滨(每天 2 000 mg)。治疗耐受性良好。67% 的受试者临床获益,1 例完全缓解(CR),1 例部分缓解(PR),2 例病情稳定(SD),实验说明贝伐单抗在晚期宫颈癌中的适应性良好。

2009 年 Takano 等^[15]报告了 2 例晚期宫颈癌使用贝伐单抗的个案报道,患者采用小剂量贝伐单抗(2 $\text{m} \cdot \text{kg}^{-1}$)联合紫杉醇(80 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)、卡铂[时间曲线下面积(AUC) = 2]的每周方案化疗,3 ~ 4 周期后肿瘤完全缓解,未出现 3 级及以上的毒副反应,治疗结束后 2 例患者均有 10 个月以上的无瘤生存期。虽然为个案报告,本实验证明每周小剂量的贝伐单抗联合紫杉醇、卡铂方案可能对晚期宫颈癌有潜在的活性。

为进一步探索贝伐单抗治疗宫颈癌的疗效, Monk 等^[16]报道的 GOG-227-C II 期临床试验,是对 46 例晚期宫颈鳞癌患者应用贝伐单抗(15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每周 3 次)单药治疗。结果显示 5 例 PR,11 例至少在 6 个月内无进展,中位有效持续时间为 6.21 个月,中位 PFS 和中位 OS 分别为 3.40 个月和 7.29 个月;本研究的 PFS 优于 GOG 之前细胞毒性药物研究的任何数据,研究表明:贝伐单抗治疗复发性转移性宫颈癌有效,且安全性良好。

2016 年日本发起一个单臂多中心 II 期临床试验 JO29569^[17], 8 例晚期或复发性宫颈癌患者给予顺铂(50 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)、紫杉醇(135 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 或 175 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)联合贝伐单抗(15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每 3 周 1 疗程,直至疾病进展或出现不可耐受副反应。结果:7 例患者接受了 9 周期(7 ~ 12)贝伐单抗和 6 周期(4 ~ 12)化疗。最常见的不良反应为脱发,高血压,食欲下降,恶心及周围神经病变。到数据截止,1 例患者发生疾病进展,其余 6 例仍在行贝伐单抗治疗中。表明:贝伐单抗联合常规化疗方案是可耐受的,且表现出令人鼓舞的活性^[17]。基于 JO29569 实验及 GOG240 实验,2016 年 5 月 24 日,日本批准贝伐单抗治疗宫颈癌。

Zighelboim 等^[18]于 2013 年公布了一项关于复发性、持续性宫颈癌的多中心 II 期临床试验结果, 该实验为了评估贝伐单抗联合拓扑替康和顺铂化疗方案的有效性及其安全性。27 位受试者接受了平均 3 个周期的化疗(顺铂 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \text{D1}$, 拓扑替康 $0.75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, D1-D3, 贝伐单抗 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{D1}$, 21 d 一次), 主要终点是 6 个月的 PFS。结果显示: PFS 超过 6 个月的患者占 59%。在 26 位可评估患者中, 1 例 CR (4%), 8 例 PR (31%), 10 例 SD (39%), 总缓解率为 34.6%, 中位 PFS 为 7.1 个月, 中位 OS 为 13.2 个月。不幸的是大部分患者出现 3~4 级毒副反应 (56%~82%), 血液学毒性较为常见, 且多数受试者因毒副反应需住院治疗。表明贝伐单抗联合顺铂、拓扑替康治疗晚期宫颈癌可提高抗癌疗效, 但是副作用较大。

3.2.3 III 期临床试验 GOG240 研究是贝伐单抗治疗宫颈癌的关键研究^[19-20], 研究纳入转移性、持续性和复发性宫颈癌患者, 采用随机分组原则, 将患者按照 1:1:1:1 的比例分配, 顺铂 ($50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, D1 或 D2) 加紫杉醇 ($135 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 或 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, D1) 或拓扑替康 ($0.75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, D1~3) 加紫杉醇 ($175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, D1) 联合/不联合贝伐单抗 ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, D1), 21 d 为 1 个周期。主要研究终点: OS 和严重不良事件发生。研究共纳入 452 例患者, 有 225 例为化疗组, 另外的 227 例为化疗联合贝伐单抗组。首次数据分析在 174 例受试者死亡后, 结果: 顺铂、紫杉醇组不优于拓扑替康、紫杉醇组。第二次数据分析在 271 例受试者死亡后, 225 例受试者接受单独化疗, 227 例受试者接受贝伐联合化疗。贝伐组与非贝伐组的死亡风险比为 0.71。中位生存时间为 17 个月(贝伐单组) 比 13.3 个月(非贝伐组)。RR 为 48% (贝伐组) 比 36% (非贝伐组) ($P=0.0078$)。贝伐单抗联合组出现更多的 3~4 级出血 (5% 比 1%) 血栓/栓塞 (9% 比 2%), 胃肠道穿孔 (3% 比 0%)。GOG240 实验证明贝伐单抗在未损伤患者生活质量的前提下延长了 4 个月的生存期, 且未观察到负性反弹效应。这些结果显示贝伐单抗联合化疗治疗转移或复发宫颈癌患者总生存优于单独化疗, 且耐受性良好, 这也是贝伐单抗在宫颈癌方面的突破性进展, 因此, 美国 FDA 于 2014 年 8 月 14 日批准了抗血管生成药物贝伐单抗用于晚期宫颈癌^[21]。

4 贝伐单抗治疗宫颈癌的毒副反应 贝伐单抗在治疗中晚期宫颈癌时通常出现可控的毒副反应。

4.1 高血压 高血压是贝伐单抗在治疗宫颈癌时

最常见的毒副作用。因 VEGF-A 能促进舒张血管物质一氧化氮 (NO) 的产生^[22], 导致局部血管舒张、血压降低, 故 VEGF 抑制剂贝伐单抗能够抑制 NO 的产生从而导致血管收缩、血压升高^[23]。随着肾钠排泄减少的增加, 造成水钠潴留, 血压可能进一步升高。高血压可发生在治疗的任何阶段, 通常建议在贝伐单抗治疗的初期, 推荐每 2~3 周监测一次血压水平, 一旦高血压诊断成立, 可给予血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和钙通道阻滞剂作为一线用药^[24]。通常情况下出现高血压后行药物控制是不需要停止贝伐单抗的, 但如出现高血压危象或高血压脑病等难以控制的情况, 需及时停止贝伐单抗用药^[25]。

4.2 蛋白尿 除高血压外, 蛋白尿是抗血管生成治疗过程中另外一个常见的副反应, 其发生可能与贝伐单抗对肾小球内皮细胞有抑制增殖和增加损害作用相关。建议行贝伐单抗治疗期间应每周行尿液分析。如果尿常规提示尿蛋白 2+, 应进一步行 24 h 尿分析检查。如出现 24 h 尿蛋白 $> 2 \text{ g}$ 应终止治疗。

4.3 瘘 瘘是晚期宫颈癌行贝伐单抗治疗的一个严重副反应, 大多数转移性、复发性或持续性宫颈癌先前已接受过放射治疗, 这就进一步增加了瘘的发生^[17]。研究显示在晚期宫颈癌化疗过程中, 低蛋白血症和使用贝伐单抗均是瘘管形成一个独立的预后因素。Sturdza 等^[26] 研究显示贝伐联合化疗可能增加胃肠道穿孔的发生率, 尤其是复发后进行过盆腔手术的患者。

4.4 出血及血栓栓塞 因 VEGF 能同时对异常肿瘤血管和正常血管发生作用, 而贝伐单抗能抑制 VEGF 活性, 因此贝伐单抗也可能破坏正常血管结构, 导致出血。尽管贝伐单抗用于抑制血管扩张, 但也有数据阐明内皮损伤引起组织因子激活, 触发这个级联, VEGF 阻断增加促炎基因的表达, 最终形成血栓^[27]。

4.5 其他副反应 贝伐单抗其他的副反应还包括: 充血性心力衰竭、中性粒细胞减少、感染、疲劳、头痛等, 这些并发症可能与贝伐单抗破坏正常血管结构有关。贝伐单抗还影响手术时间及伤口愈合^[28], 建议在选择手术前 28 d 停止贝伐单抗治疗, 术后 28 d 重新开始。另外一种罕见但很严重的毒性反应称为: 可逆性后部脑病综合征 (PRES), PRES 常因头痛、呕吐、癫痫发作和视力丧失等症状而引起注意, 颅脑磁共振成像 (MRI) 显示大脑白质异常。PRES 的治疗包括血压控制和贝伐单抗的停用, 而

且这些症状通常是可逆的^[29]。

6 问题及展望

贝伐单抗在中晚期宫颈癌的总生存上取得了一些进步,由于其成本较高,许多患者在使用上受到限制^[30]。我们需要更多的研究去明确贝伐单抗治疗宫颈癌的机制,提高患者疗效,减少或避免毒副反应,降低治疗费用^[31]。我们可以对其他的抗血管生成药物进行研究,包括舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、西地尼步、尼达尼步等也取得一些初步结果^[1]。另外可以寻找新的治疗中晚期宫颈癌的方法,如免疫抑制剂,已有研究表明 PD-1 抑制剂派姆单抗在治疗晚期宫颈癌中获得初步成效^[32]。同时,我们需关注贝伐单抗的最佳输注方式、最佳输注时间、最佳持续时间、最佳剂量等,从而提高疗效、延长 PFS 及 OS、减少毒副作用,最终为宫颈癌患者谋福。

参考文献

- [1] LUVERO D, PLOTTI F, LOPEZ S, et al. Antiangiogenics and immunotherapies in cervical cancer: an update and future's view [J]. *Medical Oncology*, 2017, 34(6): 115.
- [2] LEUNG DW, CACHIANES G, KUANG W J, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen [J]. *Science*, 1989, 246(4935): 1306-1309.
- [3] MONK BJ, WILLMOTT LJ, SUMNER DA. Anti-angiogenesis agents in metastatic or recurrent cervical cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2010, 116(2): 181-186.
- [4] CHENG WF, CHEN CA, LEE CN, et al. Vascular endothelial growth factor and prognosis of cervical carcinoma [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2000, 96(5 Pt 1): 721-726.
- [5] LEE CM, SHRIEVE DC, ZEMPOLICH KA, et al. Correlation between human epidermal growth factor receptor family (EGFR, HER2, HER3, HER4), phosphorylated Akt (P-Akt), and clinical outcomes after radiation therapy in carcinoma of the cervix [J]. *Gynecologic Oncology*, 2005, 99(2): 415-421.
- [6] LONCASTER JA, COOPER RA, LOGUE JP, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix [J]. *British Journal of Cancer*, 2000, 83(5): 620-625.
- [7] PRESTA LG, CHEN H, O'CONNOR SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders [J]. *Cancer Research*, 1997, 57(20): 4593-4599.
- [8] KEIZER RJ, HUITEMA AD, SCHELLENS JH, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies [J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2010, 49(8): 493-507.
- [9] LU JF, BRUNO R, EPPLER S, et al. Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors [J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2008, 62(5): 779-786.
- [10] PEREIRA E, COOPER HH, ZELAYA PG, et al. Concurrent chemoradiation versus radiotherapy alone for the treatment of locally advanced cervical cancer in a low-resource setting [J]. *Gynecologic Oncology Reports*, 2017, 19: 50-52.
- [11] SCHEFTER TE, WINTER K, KWON JS, et al. A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417 [J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics*, 2012, 83(4): 1179-1184.
- [12] SCHEFTER T, WINTER K, KWON JS, et al. RTOG 0417: efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2014, 88(1): 101-105.
- [13] GORDON MS, MARGOLIN K, TALPAZ M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, 19(3): 843-850.
- [14] WRIGHT JD, VIVIANO D, POWELL MA, et al. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2006, 103(2): 489-493.
- [15] TAKANO M, KIKUCHI Y, KITA T, et al. Complete remission of metastatic and relapsed uterine cervical cancers using weekly administration of bevacizumab and paclitaxel/carboplatin [J]. *Onkologie*, 2009, 32(10): 595-597.
- [16] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(7): 1069-1074.
- [17] SUGIYAMA T, MIZUNO M, AOKI Y, et al. A single-arm study evaluating bevacizumab, cisplatin, and paclitaxel followed by single-agent bevacizumab in Japanese patients with advanced cervical cancer [J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2017, 47(1): 39-46.
- [18] ZIGHELBOIM I, WRIGHT JD, GAO F, et al. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2013, 130(1): 64-68.
- [19] TEWARI KS, SILL M, LONG HJ, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group [J]. *Chin Chin Oncol*, 2014, 3(1): 6.
- [20] TEWARI KS, SILL MW, LONG HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370(8): 734-743.
- [21] 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.
- [22] KROLL J, WALTENBERGER J. VEGF-A induces expression of eNOS and iNOS in endothelial cells via VEGF receptor-2 (KDR) [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998, 252(3): 743-746.
- [23] 何斌, 柴延兰, 汪涛, 等. 贝伐珠单抗克隆抗体在难治性子宫颈癌中的应用进展 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2016, 45(4): 395-402.
- [24] MINION LE, TEWARI KS. The safety and efficacy of bevacizumab in the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer [J]. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2017, 17(3): 191-198.