

贝伐珠单抗治疗复发高级别胶质瘤的研究进展

靳云泽

(河北医科大学)

摘要:高级别胶质瘤是一种恶性程度高、易复发、预后差的中枢神经系统恶性肿瘤,而手术合并术后 S t u p p 方案的治疗效果却并不能令人满意。以血管内皮生长因子为靶点的贝伐珠单抗具有抑制血管生长的功能,已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于高级别胶质瘤的治疗。近年来,开展了许多有关贝伐珠单抗联合其他治疗手段治疗高级别胶质瘤的临床研究,但对于联合用药的疗效、模式及安全性尚存有较多争议。本文现就贝伐珠单抗的作用机制及贝伐珠单抗单药与联合化疗或其他药物在高级别脑胶质瘤中的应用进展进行综述,以期为临床上使用贝伐珠单抗治疗高级别胶质瘤提供参考。

关键词:高级别胶质瘤;贝伐珠单抗;复发;治疗;安全性

1.高级别胶质瘤的概述

脑胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性脑肿瘤,发病率占原发性中枢神经系统肿瘤的30%。^[1]脑胶质瘤按WHO分级分为I~IV级,其中I、II级为低级别胶质瘤,III级间变性脑胶质瘤(间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤、间变型室管膜瘤等)和IV级脑胶质瘤(胶质母细胞瘤等)为高级别胶质瘤(high grade glioma, HGG)也称恶性胶质瘤,占脑胶质瘤的76%。目前公认的恶性胶质瘤的标准治疗方案为最大程度地手术切除,术后替莫唑胺(TMZ)联合同步放疗,继之以TMZ辅助化疗(Stupp方案)。然而,对于胶质母细胞瘤而言,采用Stupp方案治疗后的中位生存时间也仅有12~15个月,平均复发时间为7个月,复发后生存时间为6~7个月。^[2-4]由此可见,该方案对于恶性胶质瘤的疗效并不能令人满意。随着脑胶质瘤治疗研究的不断进展,分子靶向治疗越来越受到国内外学者的青睐。脑胶质瘤富含血管,血管内皮生长因子成为治疗脑胶质瘤的重要靶点。

贝伐珠单抗的作用机制

2.1 血管内皮生长因子在脑胶质瘤中的表达

早在20世纪70年代,大量研究就已经表明,肿瘤的生长、转移均依赖其新生血管的形成。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种对内皮细胞有高亲和力的糖蛋白,也是调控肿瘤血管生成最重要的生长因子。脑胶质瘤细胞可分泌大量VEGF,它可以选择性地结合血管内皮细胞上的跨膜血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR),通过增强血管内皮细胞的有丝分裂过程,诱导内皮细胞增殖、生长、迁移,增加血管通透性,从而促进新生血管形成。VEGF在脑胶质瘤中的表达受诸多因素的调控,缺血、炎症以及肿瘤组织的生长均可使其表达上调^[5]。现已发现的VEGF家族成员有VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子,其中VEGF-A的促血管活性最强,其相应的VEGFR家族有4种,分别是VEGFR-1,即fms样酪氨酸激酶(Flt-1); VEGFR-2,即激酶插入区受体(KDR); VEGFR-3,即fms样酪氨酸激酶-4(Flt-4); Neuropilin包括NRP-1与NRP-2。VEGF在HGG中约有96%表达^[6],是治疗HGG的重要靶点^[7]。

2.2 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗(bevacizumab)是一种重组人源性IgG1单克隆抗体(MAb),由约93%人源抗体的结构区和7%可结合VEGF的鼠源单抗的互补决定区组成^[8]。它能够特异性地与VEGF结合(主要与VEGF-A结合),同时减弱或阻止VEGF与血管内皮细胞表面的VEGFR-1、VEGFR-2结合,从而阻断VEGFR介导的下游信号转导通路,抑制其生物学活性,减少肿瘤新生血管的形成,来达到使肿瘤生长受限的目的。^[9]具体体现在以下三个方面:(1)贝伐珠单抗可以使肿瘤的血管退化,使肿瘤的体积缩小;(2)贝伐珠单抗可以使形态紊乱、管壁通透性高的肿瘤血管趋向正常化,使化疗药物不致渗入组织中,而是能够更加有效地进入肿瘤内部,从而增强肿瘤细胞对于化疗药物的敏感性;(3)抑制与肿瘤相关的血管新生与再生,而对正常组织血管无明显影响。^[10]此外,VEGF诱导生成的肿瘤血管存在结构和功能的异常,血管通透性增加,组织间压力增高,影响抗肿瘤药物到达肿瘤组织,导致放化疗的疗效降低。而贝伐珠单抗可使肿瘤血管正常化,改善血管通透性,增加肿瘤组织有效药物浓度,发挥其抗肿瘤作用。贝伐珠单抗最常见的不良反应有头痛、乏力、高血压、腹痛、腹泻等。最严重的不良反应为胃肠穿孔、伤口并发症、出血、高血压危象、肾综合征、血栓栓塞等。提醒我们

应用时应注意密切监测血压、凝血功能、肾功能等指标。

贝伐珠单抗治疗 HGG

3.1 贝伐珠单抗单药治疗 HGG

Hacibekiroglu等^[11]使用贝伐珠单抗单药(10mg/kg, d1和d15)治疗24例复发性HGG患者,从近期疗效看:20%达到部分缓解(Partial Remission, PR),38%达到疾病稳定(Stable Disease, SD),42%出现部分进展(Partial Progression, PD);从远期疗效看:6个月PFS率和中位无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为37.5%和4.1个月,中位总生存时间(overall survival, OS)为6.2个月。Kreisl等^[12]应用贝伐珠单抗单药(10mg/kg, 1次/2周)治疗31例复发HGG患者,患者中位OS达到12个月,中位PFS为2.93个月,6个月PFS率20.9%,43%患者达到PR,与治疗相关的不良反应(3级以上)主要为高血压(16.1%)、低磷血症(6.4%)、血栓栓塞(6.4%)。贝伐珠单抗单药可使患者病灶在影像上显著缓解,但其6个月PFS率未达到研究设计终点(30%~55%)。此外,一项在日本开展的单臂、开放式的II期临床研究,使用贝伐珠单抗单药治疗31例复发性HGG患者^[13],就其疗效和安全性进行评估;研究结果显示,治疗后的1年OS率为34.5%,中位OS为10.5个月,ORR为27.6%,DCR为79.3%,可喜的是,其中8例患者因使用贝伐珠单抗而减少甚至停用激素治疗。与治疗相关的不良反应(3级以上)包括高血压(9.7%)、充血性心力衰竭(3.2%)和静脉血栓(3.2%),只有1例患者发生无症状的I级颅内出血。Wong等^[14]对2005年至2009年15项研究548例复发HGG患者进行Meta分析发现^[15],中位OS为9.3个月,6个月PFS率及OS率分别为45%及76%,中位PFS达到6.1个月。6%达到CR,49%达到PR,29%达到SD。且剂量为5mg/kg与10~15mg/kg疗效并无明显差异,其量效关系还需进一步临床研究证实。综上所述,贝伐珠单抗单药治疗复发HGG患者与化疗相比^[16-18],虽还未能证实患者的中位OS(4~12个月)有明显延长,但可以肯定的是,不但患者的客观缓解率(Objective Remission Rate, ORR)得到改善,6个月PFS率有延长,而且可以显著改善临床症状:可以减轻脑水肿、改善神经系统功能,有相当数量的患者可因此减少激素的用量甚至撤用激素。

贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗 HGG

在国外,Desjardins等^[19]应用贝伐珠单抗10mg/kg, 1次/2周联合经典化疗药物替莫唑胺(TMZ)50mg/m², 1次/d治疗32例复发HGG患者,结果发现,28%患者PR,22%患者在开始治疗后的8周内出现PD。患者的6个月PFS率为18.8%、6个月OS率为62.56%、1年OS率为31.3%、中位PFS为3.95个月,中位OS为9.25个月。有2例患者因为不良反应终止治疗,只有1例患者出现5级肺炎。Mathieu等^[20]在实验中观察替莫唑胺单药或替莫唑胺联合贝伐珠单抗长期作用于4种不同脑胶质瘤细胞模型的治疗效果,结果发现在人类胶质母细胞瘤原位异种移植模型中,贝伐珠单抗能够增强替莫唑胺的抗肿瘤疗效。一项开放、前瞻性、多中心的II期临床研究^[21]评估了贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗70例复发胶质母细胞瘤患者的疗效^[22],结果显示中位PFS:4.2个月,中位OS:7.3个月,6个月PFS率为22%,其中19%的患者获得了较长的生存时间(中位PFS和中位OS分别为9.5和15.4个月);无明显的不良反应和治疗相关性死亡。Narayana等^[23]进行的一项前瞻性研究中,贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗51例复发胶质母细胞瘤患者,其6个月与12个月PFS率分别为85.1%与51.0%,1年与2年OS率分别为85.1%与42.5%,3级以上不良反应发生率为19.6%,5例患者出现无症状的颅内出血。患者的PFS、OS均得到延长,生存获益。在国内,南方医科

大学开展的一项研究^[xxv]评估了贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗 15 例复发性 HGG 患者的临床疗效及不良反应, 结果发现 ORR 达到 73%, 6 个月 PFS 率为 53%, 平均 PFS 为 (8±5) 个月。不良反应方面, 2 例出现高血压, 2 例发生恶心和呕吐, 1 例切口愈合不良并发颅内感染。因此, 与西方人种相比, 中国人接受此种方案可能获得更好的短期疗效, 但长期疗效无明显差异。由于目前开展的多为小样本的临床研究, 因此对于贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗能否使复发性 HGG 患者取得生存获益, 仍有待开展大样本量、多中心、前瞻性临床研究进行验证。

3.3 贝伐珠单抗联合伊立替康治疗 HGG

一项开放、多中心、对照 II 期临床研究, 评价了贝伐珠单抗单药和联合伊立替康治疗 167 例复发脑胶质母细胞瘤患者的疗效^[xxvi], 结果显示联合治疗 6 个月 PFS 率 (50.3% vs. 42.6%)、ORR (37.8% vs. 28.2%)、中位 OS (9.2 个月 vs. 8.7 个月) 高于单药治疗组, 但患者 3 级以上不良反应 (65.8% vs. 46.4%) 亦高于单药治疗组。主要不良反应有抽搐、中性粒细胞减少症、乏力, 有 3 例出现颅内出血。单药治疗组不良反应主要为高血压、中性粒细胞减少症, 2 例出现颅内出血。西班牙 Gil 等^[xxvii]开展了一项纳入多中心回顾性研究的 Meta 分析, 评价贝伐珠单抗联合伊立替康治疗 130 例复发 HGG 患者的疗效及安全性, 其中位 OS、中位 PFS、ORR 在脑胶质母细胞瘤与间变性星形细胞瘤患者中分别为 8.8 个月 VS 11.2 个月、5.1 个月 VS 4.6 个月、56% VS 68%。49% 患者神经症状改善, 45% 患者卡氏评分提高。3 级以上不良反应主要有乏力 (7%)、腹泻 (6%)、血栓栓塞 (5%), 5 例患者因毒副作用死亡。那么, 与单药治疗相比, 联合用药是否有优势呢? Zhang 等通过 Meta 分析 480 例患者^[xxviii], 结果发现, 贝伐珠单抗联合伊立替康治疗复发脑胶质母细胞瘤, 由于不良反应较重, 导致的治疗中断发生率增加 14.0%, 且中位 OS 未明显提高。一项由 Demirci 等^[xxix]开展的多中心研究, 回顾性评价了贝伐珠单抗联合伊立替康治疗 115 例复发 HGG 患者的疗效; 结果显示, IV 级胶质瘤患者的中位 PFS 和中位 OS 分别为 6 个月和 8 个月, 6 个月 PFS 率和 6 个月 OS 率分别为 46.3% 和 67.5%; 与治疗相关的主要不良反应包括乏力、腹泻、中性粒细胞减少、恶心和呕吐, 其中 7.8% 的患者发生 3 级以上不良反应, 有 4 例患者因深静脉血栓而停止治疗, 有 3 例患者因肺炎、心力衰竭或腹泻而死亡, 没有出现与治疗相关的中枢神经系统出血或其他严重出血。这提示, 与单药治疗相比, 尽管联合伊立替康治疗能够改善患者 ORR、中位 PFS, 但对于中位 OS 的改善尚存在争议, 其不良反应增加, 虽可耐受, 却影响患者生活质量, 部分患者可能因不良反应中断治疗而影响总体疗效, 今后有待开展更大样本量的随机临床研究对此进行验证。

3.4 贝伐珠单抗联合其他药物治疗 HGG

目前, 贝伐珠单抗也可联合其他药物如厄洛替尼 (EGFR-TKI)、依托泊苷、卡铂、洛莫司丁等的 II 期临床研究。恶性肿瘤的生长有赖于表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 表达^[xxx], Sathornsumetee 等^[xxxi]入组 57 例复发 HGG 患者, 其 25 例为脑胶质母细胞瘤, 32 例为间变性星形细胞瘤, 均静脉使用贝伐珠单抗同步口服厄洛替尼。结果显示, 胶质母细胞瘤和间变性星形胶质瘤, 6 个月疾病 PFS 率 28% VS 44%、中位 OS 42 周 VS 71 周。48% 脑胶质母细胞瘤及 31% 间变性星形细胞瘤患者有影像学改善。常见的不良反应有皮疹、黏膜炎、腹泻、乏力, 且大多为 1~2 级。Reardon 等^[xxxii]应用贝伐珠单抗联合依托泊苷治疗 59 例复发 HGG 患者, III 级恶性脑胶质瘤、脑胶质母细胞瘤患者的 6 个月疾病 PFS 率中分别为 40.6%、44.4%, 缓解率分别为 22%、37%, 中位 OS 分别为 63.1、44.4 周。最常见的 3 级及以上不良反应包括中性粒细胞减少症 (24%)、血栓塞 (12%)、感染 (8%)、高血压 (3%)。2 例患者出现无症状 I 级颅内出血, 1 例患者因出现肺栓塞死亡。Field 等开展了一项联合卡铂组对比单药组的随机对照 II 期临床试验, 入组 122 例复发性 HGG 患者; 结果显示, 两组患者的中位 PFS 均为 3.5 个月, 联合卡铂组与单药组的中位 OS 为 6.9 个月 VS 7.5 个月, 且联合卡铂组因药物毒性叠加而导致不良反应发生率更高。该研究结果提示, 相较于贝伐单抗单药, 贝伐单抗联合卡铂不但未延长患者的 OS, 且不良反应大大增加。由此可见, 贝伐珠单抗不论联合厄洛替尼或依托泊苷, 其生存获益均较贝伐珠单抗单药明显。但联合厄洛替尼费用昂贵, 而联合依托泊苷较单药毒性增加, 临床应用时需结合患者个体情况而定。此外, 这两项研究均未设立对照组, 且样本量太小, 其可靠性有待进一步证实。

步证实。

3.4 贝伐珠单抗联合放疗

随着放疗技术的迅猛发展, 精准化的放疗已成为治疗部分复发 HGG 患者的有效手段。以往的许多临床研究已经使贝伐单抗联合放疗的安全性得到肯定^[xxx]。为了评价其疗效, Flieger 等^[xxxii]入组 71 例复发性 HGG 患者, 其中 57 例接受了放疗 (中位放疗剂量为 36 Gy) 联合贝伐珠单抗 (10 mg/kg, d 1 和 d 15) 治疗, 14 例接受单纯放疗; 结果显示, 联合组和单纯放疗组患者复发后的中位 OS 分别为 8.6 和 5.7 个月, 复发后 PFS 分别为 5.6 和 2.5 个月; Minniti 等^[xxxiii]回顾性分析了 54 例患者, 结果显示放疗联合贝伐珠单抗组和放疗联合福莫司汀组的中位 OS 分别为 11 个月和 8.3 个月, 1 年生存率分别为 30% 和 5%, 中位无进展生存时间分别为 6 个月和 4 个月; 两组患者均能耐受联合治疗的不良反应。结果表明, 放疗联合贝伐珠单抗或许达到更好的生存获益。以上研究的结果表明, 对于复发性 HGG 的治疗, 放疗联合贝伐珠单抗不但有效, 且未增加不良反应。今后仍需更多的大样本随机临床试验以证实确切的疗效, 并对最佳放疗剂量和具体的联合治疗模式进行探索。

4. 贝伐珠单抗的安全性

贝伐珠单抗相关不良反应主要是由于血管内皮细胞的损伤引起的。临床上, 其引发的最严重的不良反应是缺血性卒中、颅内出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 和深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT)。Seidel^[xxxiv]等对德国 3889 例胶质瘤患者进行分析, 总的缺血性卒中发生率为 1.8%, ICH 发生率为 3.2%, DVT 发生率为 5.0%; 其中, 81 例患者接受贝伐珠单抗治疗后, 缺血性卒中发生率上升至 6.2%, 而 ICH 发生率为 1.2%, DVT 发生率为 7.0%。尽管缺血性卒中发生率在用药后明显升高 (P < 0.001), 但 ICH 和 DVT 发生率差异均无统计学意义 (P = 0.123, P = 0.571)。一项纳入 27 项研究的系统评价对 2208 例胶质瘤患者的数据进行了分析, 发现联合放化疗可以提高 DVT 发生率 (分别为 4.27% 和 7.46%), 并且也会明显增加 ICH 风险 (分别为 0.6% 和 8.2%)^[xxxv]。贝伐珠单抗联合化疗可能引起白细胞减少、轻度呕吐、腹泻、食欲下降、发热、皮疹、头痛和口腔溃疡等不良反应; 偶有报告疲劳和声音嘶哑^[xxxvi]。此外, 一些研究表明, 贝伐珠单抗长期治疗与对侧大脑半球萎缩有关^[xxxvii], 但可靠性尚待进一步研究。综上所述, 大多数患者对贝伐珠单抗耐受良好, 但联合化疗会增加不良反应发生率。少数情况下会引起严重且罕见的不良反应, 如胃肠穿孔; “停药反弹”现象也时有发生; 术后短期内使用贝伐珠单抗还会影响切口愈合^[xxxviii xxxix]。因此, 如何安全有效地使用贝伐珠单抗、如何确定最佳剂量以及如何降低不良反应发生率这一系列问题有待在临床实践中得到进一步解决。同时, 不良反应的增加是否会抵消贝伐珠单抗带来的治疗获益并最终导致胶质瘤患者死亡率的增加, 仍有待进一步的研究证实。

小结与展望

贝伐珠单抗的应用是肿瘤分子靶向治疗领域的重大进步。尽管贝伐珠单抗无法彻底治愈复发 HGG, 但临床研究表明其具有良好的治疗作用和安全性。然而当前, 贝伐珠单抗治疗复发 HGG 仍有诸多问题亟待解决。第一, 贝伐珠单抗的治疗剂量及治疗周期尚无统一标准, 也缺少临床试验以证实高剂量的疗效是否优于低剂量。第二, 迄今尚缺少大样本的随机对照临床研究来确定贝伐珠单抗联合放化疗的疗效是否优于贝伐珠单抗单药, 并且最佳的联合治疗模式仍有待进一步明确。第三, 现有研究大多只评估了近期疗效, 但对远期疗效的评价指标仍须进一步观察。最后, 贝伐珠单抗的不良反应较为常见, 如何评估和预防不良反应仍是一大难题。尽管目前对于贝伐珠单抗治疗复发 HGG 仍存有诸多疑惑和问题, 但我们仍然认为贝伐珠单抗是继替莫唑胺之后治疗 HGG 的最重要的药物, 并值得我们开展进一步前瞻性、大样本、随机对照临床试验以探索贝伐珠单抗的最佳用药方式。

参考文献:

- [ii]Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009[J]. Neuro Oncol. 2012, 14(Suppl5):1–49.
- [iii]Jhmidt MH, Berger MS, Lamborn KR, et al. Repeated operations for infiltrative low-grade gliomas without intervening therapy[J]. J Neurosurg. 2003, 98(6):1165–1169.

- [iv] Gil MJ, Mesia C, Rey M, et al. Bevacizumab for the treatment of glioblastoma[J]. Clin Med Insights Oncol, 2013(7):123-135.
- [v] 汪洋, 盛晓芳, 高晶, 等. 高分级神经胶质瘤 112 例术后放、化疗疗效及其预后分析[J]. 肿瘤, 2009, 29(7):668-672.
- [vi] Jo J, Schiff D, Purow B. Angiogenic inhibition in high-grade gliomas: past, present and future[J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12(6):733-747.
- [vii] Liu Y, Zhou Y, Zhang XS, et al. Expression of VEGF and MMP-9 and MRI imaging changes in cerebral glioma[J]. Oncol Lett, 2011, 2(6):1171-1175.
- [viii] Folkman J. Tumor angiogenesis: role in regulation of tumor growth[J]. Symp Soc Dev Biol, 1974, 30(0):43-52.
- [ix] 李扬, 胡欣, 程刚, 等. 贝伐单抗在中国晚期恶性肿瘤受试者中的药动学研究[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(22):1749-1752.
- [x] Lu JF, Bruno R, Eppler S, et al. Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(5):779-786.
- [xi] 陈辉, 蒋传路. 贝伐单抗治疗高级别脑胶质瘤研究进展[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48(3):260-262. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20130842.
- [xii] Hacibekiroglu I, Kodaz H, Erdogan B, et al. Single-agent bevacizumab is an effective treatment in recurrent glioblastoma[J]. Med Oncol, 2015, 32(2):460.
- [xiii] Kreisl TN, Zhang W, Oda Y, et al. A Phase II trial of single-agent bevacizumab in patients with recurrent anaplastic glioma[J]. Neuro Oncol, 2011, 13(10):1143-1150.
- [xiv] Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, et al. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(10):887-895.
- [xv] Wong ET, Gautam S, Malchow C, et al. Bevacizumab for recurrent glioblastoma: a Meta-analysis[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2011, 9(4):403-407.
- [xvi] Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(12):2051-2057.
- [xvii] Murray LJ, Bridgewater CH, Levy D. Carboplatin chemotherapy in patients with recurrent high-grade glioma[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2011, 23(1):55-61.
- [xviii] Desjardins A, Reardon DA, Coan A, et al. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma[J]. Cancer, 2012, 118(5):1302-1312.
- [xix] Mathieu V, De Nève N, Le Mercier M, et al. Combining bevacizumab with temozolomide increases the antitumor efficacy of temozolomide in a human glioblastoma orthotopic xenograft model[J]. Neoplasia, 2008, 10(12):1383-1392.
- [xx] Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(2):142-148.
- [xxi] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2005, 352(10):987-996.
- [xxii] Narayana A, Gruber D, Kunnakkat S, et al. A clinical trial of bevacizumab, temozolomide, and radiation for newly diagnosed glioblastoma[J]. J Neurosurg, 2012, 116(2):341-345.
- [xxiii] 陆云涛, 漆松涛, 欧阳辉, 等. 贝伐单抗治疗国人复发恶性胶质瘤的初步临床分析与评估[J]. 中国医学杂志, 2014, 94(15):1165-1168.
- [xxiv] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28):4733-4740.
- [xxv] Gil MJ, de Las Peñas R, Reynés G, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma shows high overall survival in a multicenter retrospective pooled series of the Spanish Neuro-Oncology Research Group (GEINO)[J]. Anticancer Drugs, 2012, 23(6):659-665.
- [xxvi] Zhang G, Huang S, Wang Z. A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme[J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(12):1636-1640.
- [xxvii] mirci U, Tufan G, Aktas B, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent or progressive malignant glioma: a multicenter study of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO)[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(5):829-835.
- [xxviii] Haas-Kogan DA, Prados MD, Tihan T, et al. Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt, and glioma response to erlotinib[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(12):880-887.
- [xxix] Sathornsumetee S, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(12):1300-1310.
- [xxx] Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase II study[J]. Br J Cancer, 2009, 101(12):1986-1994.
- [xxxi] Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(1):156-163.
- [xxxii] Fileger M, Ganswindt U, Schwarz SB, et al. Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option[J]. J Neurooncol, 2014, 117(2):337-345.
- [xxxiii] Minniti G, Agolli L, Falco T, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in combination with bevacizumab or fotemustine for patients with progressive malignant gliomas[J]. J Neurooncol, 2015, 2(3):559-566.
- [xxxiv] Seidel C, Hentschel B, Simon M, et al. A comprehensive analysis of vascular complications in 3,889 glioma patients from the German Glioma Network[J]. J Neurol, 2013, 260(3):847-855.
- [xxxv] Simonetti G, Trevisan E, Silvani A, et al. Safety of bevacizumab in patients with malignant gliomas: a systematic review[J]. Neurol Sci, 2014, 35(1):83-89.
- [xxxvi] Taylor J, Gerstner ER. Anti-angiogenic therapy in high-grade glioma (treatment and toxicity)[J]. Curr Treat Options Neurol, 2013, 15(3):328-337.
- [xxxvii] Bag AK, Kim H, Gao Y, et al. Prolonged treatment with bevacizumab is associated with brain atrophy: a pilot study in patients with high-grade gliomas[J]. J Neurooncol, 2015, 22(3):585-593.
- [xxxviii] Clark AJ, Lamborn KR, Butowski NA, et al. Neurosurgical management and prognosis of patients with glioblastoma that progresses during bevacizumab treatment[J]. Neurosurgery, 2012, 70(2):361-370.
- [xxxix] Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Rebound tumor progression after the cessation of bevacizumab therapy in patients with recurrent high-grade glioma[J]. J Neurooncol, 2010, 99(2):237-242.
- [xl] Lu Y, Qi S, Ouyang H, et al. Preliminary clinical evaluations of bevacizumab for recurrent malignant glioma in Chinese patients[J]. Zhonghua Yixue Zazhi, 2014, 94(15):1165-1168.
- 姓名: 靳云泽 性别: 男 民族: 汉族 出生年月: 1997 年 6 月 籍贯: 湖北荆州 学历: 硕士在读 专业: 肿瘤学