



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.08
文章编号: 2095-1264(2023)06-0709-05

贝伐珠单抗应用于恶性胶质瘤的研究进展

沈西宅, 李庆云, 叶盛英

(中国人民解放军联勤保障部队第 983 医院 药剂科, 天津, 300142)

摘要: 恶性胶质瘤是成人最常见的具有侵袭性的原发性脑肿瘤。恶性胶质瘤患者尽管通过手术、放疗和替莫唑胺化疗进行了最佳治疗,但肿瘤仍有很大可能复发,预后效果较差。恶性胶质瘤通常高度血管化。过去几十年中,肿瘤血管生成机制的研究取得了重大进展。抗血管内皮生长因子抗体贝伐珠单抗在复发性胶质细胞瘤中显示出较强活性。本文对贝伐珠单抗治疗恶性胶质瘤的原理和研究进展进行综述,期望能够为贝伐珠单抗的临床应用提供有力的科学依据。

关键词: 恶性胶质瘤; 贝伐珠单抗; 抗血管生成; 血管内皮生长因子

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A

Advances of bevacizumab in the treatment of glioblastoma

SHEN Xizhai, LI Qingyun, YE Shengying

(Pharmaceutical Department, 983 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Tianjin, 300142, China)

Abstract: Glioblastoma are the most common and aggressive primary brain tumors in adults. Despite optimal treatment with surgery, radiotherapy, and temozolomide chemotherapy, patients with malignant gliomas are still at high risk of tumor recurrences and have poor prognoses. Malignant gliomas are often highly vascularized. But in the last few decades, significant advances have been made in the study of the mechanisms of tumor angiogenesis. Bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor, has demonstrated significant activity in recurrent glioblastomas. Thus in this article, we reviewed the principles and research progress of bevacizumab in the treatment of malignant gliomas, hoping to provide a strong scientific basis for the clinical application of bevacizumab.

Keywords: Glioblastoma; Bevacizumab; Antiangiogenesis; VEGF

前言

成人中枢神经系统肿瘤包括多种原发性脑肿瘤,其中最为常见的种类是脑胶质瘤。原发性恶性脑肿瘤的发生率近年来逐年增长,其中恶性胶质瘤(glioblastoma, GBM)病例约占 70%,每年大约有 14 000 例新诊断病例,年发病率约为 5/100 000^[1]。尽管与其他癌症相比,恶性胶质瘤的发病率似乎相对较低,但其具有很高的死亡率。即使采用最大安全切除、放疗和替莫唑胺化疗等标准治疗方法,恶性胶质瘤患者的中位生存期仍少于 15 个月^[2]。

20 世纪 60 年代研究发现,肿瘤的生长高度依赖于新血管的形成。研究表明,肿瘤的形成必须在有血管供应的前提下完成,并且肿瘤对血管的依赖会一直持续到其生长到几毫米大小的状态。进一步的肿瘤扩张仍然需要血管生成,例如新血管的形成^[3]。早在 30 多年前,研究者就证实了胶质瘤中存在血管生成。他们将来自患者和人工培养的胶质瘤移植到兔的角膜中,观察到明显的新血管生成和肿瘤生长现象,而将胶质瘤移植到无血管的眼房水中则发现肿瘤几乎无法生长^[4]。至此,研究者对参与血管生成过程的多种途径的理解有了显著增加,多种抗血管

作者简介:沈西宅,男,硕士研究生,主管药师,研究方向:肿瘤药学。

生成药物已进入或通过恶性神经胶质瘤的临床试验。其中,贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)人源化单克隆抗体,美国食品和药物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)已于 2009 年 5 月批准贝伐珠单抗用于恶性胶质瘤的治疗。

1 贝伐珠单抗的作用机制

1.1 VEGF 和神经胶质瘤 肿瘤的生长和转移必须依赖于血管的新生。VEGF 家族的生长因子及各自的受体是恶性胶质瘤中最具代表性的促血管生成蛋白。研究表明,恶性胶质瘤细胞可表达和分泌 VEGF, VEGF 的表达与肿瘤的血管形成和侵袭性有关。肿瘤细胞主要通过缺氧刺激 VEGF 的产生和分泌,使恶性胶质瘤迅速生长。目前已知的 VEGF 种类有 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子,其相应受体有 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 和 Neuropilin,即 fms 样酪氨酸激酶 1(fms-like tyrosine kinase-1, Flt-1)、激酶插入区受体(kinase insert domain receptor, KDR)、Flt-4 和 NRP-1 与 NRP-2。VEGF 在几乎所有的脑胶质瘤中均有表达,因此,研究人员认为 VEGF 是一种非常重要的脑胶质瘤的治疗靶点^[5-7]。具体来说,VEGF-A 结合在血管中表达的 VEGFR,可促进内皮细胞增殖与迁移,进一步形成新的血管。此外,缺氧和 VEGF 均可募集骨髓来源的细胞,这些细胞也有助于血管生成。

1.2 恶性胶质瘤抗血管生成疗法的基本原理 有多种理由认为抗血管生成药物可以在恶性神经胶质瘤的治疗中发挥重要作用。包括恶性胶质瘤在内的多种肿瘤都是高度血管化的,血管增生也是恶性胶质瘤的一种主要病理表征。开发针对神经胶质瘤的有效治疗方法的困难之一是药物难以通过血脑屏障。通过靶向肿瘤脉管系统,理论上有可能使药物越过血脑屏障达到其靶标。在体外实验^[8]和临床试验^[9-10]中都有证据表明抗血管生成药物可以减少血管性水肿的发生和患者对皮质类固醇的需求,这是该人群发病的重要原因。

1.3 贝伐珠单抗 贝伐珠单抗是一种大小约为 149 kD 的蛋白,使用剂量视作用对象从 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 至 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 不等,药代动力学为典型的线性关系。研究发现,典型女性患者体内贝伐珠单抗清除率(clearance rate, CL)为 $0.21 \text{ L} \cdot \text{d}^{-1}$,典型男性患者的 CL

与其相差不大,为 $0.26 \text{ L} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[11]。但二者的中央室分布容积(central compartment volume of distribution, V_c)却相差较大,分别为 2.4 L 和 3.3 L。个体间 CL 和 V_c 存在差异主要是由于性别和个体质量导致的。贝伐珠单抗在患者体内的中位半衰期相差不大,约为 20 d。研究发现,5、10、15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 这三个剂量水平的贝伐珠单抗具有相似的药代动力学特征。同时,与单剂量治疗相比,患者经多剂量贝伐珠单抗治疗后的药代动力学参数也是相似的^[12]。

贝伐珠单抗是一种由约 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的重组人源性 IgG1 单克隆抗体,能够高亲和性、强特异性地与 VEGF 的亚型结合,特异性阻断 VEGF 与 VEGFR 结合,并进一步阻断 VEGFR 介导的下游信号通路,从而抑制 VEGF 发挥生物学活性,最终阻止肿瘤中血管的新生,使肿瘤的生长受到限制。除此之外,肿瘤中的血管经 VEGF 诱导生成后,其结构和功能均存在异常,血管的渗透性异常升高,导致组织间的压力也随之升高,使抗肿瘤药物到达肿瘤组织的过程受到影响,因此放化疗的效果也变差。贝伐珠单抗能够通过抑制 VEGF 的活性使血管正常化,改善其通透性,从而使抗肿瘤药物发挥作用。然而,由于贝伐珠单抗可破坏血管内皮细胞的完整性,降低一氧化氮和前列环素水平,导致血小板聚集,增加血栓形成风险以及血性脑血管事件的风险。贝伐珠单抗抑制内皮细胞增殖、迁移和存活,可能损伤血管的完整性,导致血管内皮功能不全,易引发出血。研究显示,贝伐珠单抗联合化疗发生严重动脉血栓事件的风险较单纯化疗显著,不良事件总发生率为 4.4%,而对照组仅为 1.9%^[13]。临床上多以患者的总生存期(overall survival, OS)和中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为指标来判断贝伐珠单抗对恶性胶质瘤的治疗效果,同时加以影像学方法检测患者病灶大小。

2 贝伐珠单抗治疗恶性胶质瘤的研究进展

2.1 贝伐珠单抗单药治疗复发性恶性胶质瘤 贝伐珠单抗是一种人源化单克隆抗体,最初因其能够靶向结合 VEGF 而与化疗联合用于治疗结直肠癌、肺癌和乳腺癌。由于担心贝伐珠单抗会导致颅内出血,未将其用于治疗脑肿瘤患者。有研究应用 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 贝伐珠单抗单药、每 2 周给药 1 次来治疗共计 31 例复发性脑胶质瘤患者,结果表明,治疗后患者 OS 延

长到大约 12 个月,中位 PFS 接近 3 个月,6 个月 PFS 率为 21%;大约 43% 的患者病情得到了有效缓解;主要不良反应包括高血压、血栓栓塞和低磷血症;影像学检测结果显示,仅使用贝伐珠单抗确实能够使恶性胶质瘤患者的肿瘤有显著缓解,但其 6 个月 PFS 率却并不令人满意^[14]。对 2005 年至 2009 年间开展的多项研究共计 548 例复发性脑胶质瘤患者的疾病信息进行分析发现,患者的中位 OS 约为 9 个月,中位 PFS 约为 6 个月,6 个月 PFS 率及 OS 率分别为 45% 和 76%;大约 6% 的患者在治疗后得到完全缓解,49% 得到部分缓解;且不同剂量贝伐珠单抗的疗效无显著差异,其剂量与疗效的关系还需要进一步研究^[15]。日本的研究人员开展了一项关于贝伐珠单抗单药治疗恶性胶质瘤患者的开放性 II 期临床研究,结果表明,31 例患者的 1 年 OS 率为 35%,中位 OS 为 10.5 个月,约 27.6% 的患者病情得以缓解,79.3% 的患者疾病得以控制;分析其中 29 例患者的病情,6 个月 PFS 率约为 34%,中位 PFS 为 3.3 个月;出现的不良反应主要有高血压、充血性心力衰竭和静脉血栓栓塞^[16]。可以认为,仅使用贝伐珠单抗即可在一定程度上治疗复发性脑胶质瘤患者;同时,与复发后化疗相比,使用贝伐珠单抗后患者病情的缓解率有所改善,PFS 也有所延长,但中位生存期的改善不显著。

2.2 贝伐珠单抗联合伊立替康治疗复发性恶性胶质瘤 研究发现,接受贝伐珠单抗和伊立替康治疗的 29 例复发性恶性胶质瘤患者并未表现出明显的出血,治疗效果达到了惊人的 66%,远高于以往的 9%^[17]。因此,研究者进一步开展了多个更为严格的贝伐珠单抗治疗复发性胶质瘤患者的临床试验。在单组 II 期试验中分别对复发性胶质瘤患者($n=33$)和恶性胶质瘤患者($n=35$)进行贝伐珠单抗和伊立替康的组合治疗研究,结果显示,缓解率分别为 61% 和 57%,且 6 个月 PFS 率分别为 55% 和 46%,与既往研究中恶性胶质瘤患者的 6 个月 PFS 率 9%~15% 及复发性胶质瘤患者的 6 个月 PFS 率 17%~31% 相比显著提高^[18]。伊立替康曾在多项 II 期临床试验中作为单一药物进行测试,治疗后获得缓解的患者仅占 2.5%~6%,且 PFS 没有改善^[19-20]。这些研究提示了伊立替康对贝伐珠单抗联合治疗方案的贡献。因此,研究人员进行了贝伐珠单抗单药治疗复发性恶性胶质瘤的 II 期试验,纳入 48 例经过严格治疗的患者。研究发现,经贝伐珠单抗治疗有效的患者占 35%,6 个月 PFS 率为 29%。一项大型非比较性随机

II 期临床试验将 167 例复发性恶性胶质瘤患者随机分配至贝伐珠单抗单药组或贝伐珠单抗联合伊立替康组,研究结果显示,两组患者的恶性胶质瘤缓解率分别为 28% 和 38%,6 个月 PFS 率分别为 43% 和 50%^[9]。除此之外,接受贝伐珠单抗治疗的患者血管生成常受到抑制,由 VEGF 继发的水肿和皮质类固醇依赖性降低。多项研究结果与该项研究中贝伐珠单抗单药组的数据相结合,支持 FDA 加快批准贝伐珠单抗用于复发性或进行性恶性胶质瘤。贝伐珠单抗通常具有良好的耐受性,最常见的不良反应是高血压和少量出血,例如鼻出血,不到 4% 的患者发生颅内出血,仅约 1% 的患者发生严重颅内出血;其他罕见但严重的不良事件包括伤口愈合并发症、血栓栓塞事件、蛋白尿、肠穿孔和可逆性后部脑病综合征等。鉴于伊立替康似乎并未改善贝伐珠单抗单药在复发性恶性胶质瘤中的疗效,并且具有显著的毒性,例如腹泻和骨髓抑制,因此在该人群中尝试了其他药物与贝伐珠单抗联用的治疗策略。与贝伐珠单抗单药相比,采用贝伐珠单抗和每日小剂量替莫唑胺、口服依托泊苷、厄洛替尼或亚硝基脲联合治疗的 II 期研究似乎并未改善复发性胶质瘤的预后。一项使用贝伐珠单抗联合多次放疗治疗复发性胶质瘤的初步研究发现,接受治疗的 20 例患者中,症状得以缓解的占 50%,6 个月 PFS 率为 65%,但患者肿瘤体积相比其他研究偏小,因此也无法判定该治疗方案的效果^[21]。对于复发性胶质瘤,研究人员正在使用贝伐珠单抗联合细胞毒药物或更新的靶向药物进行治疗。未参加临床试验的复发性肿瘤患者建议接受 FDA 批准的贝伐珠单抗单药治疗方案。

2.3 贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗复发性恶性胶质瘤患者 替莫唑胺作为一种烷化剂,在临床上广泛应用。有研究者使用贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗复发性恶性胶质瘤患者,结果发现,患者的中位 PFS 和 OS 分别为 16 周和 37 周,约 1/3 的患者用药后得到了部分缓解。大规模随机对照研究发现,放疗同步替莫唑胺化疗相比于仅放疗,可显著改善恶性胶质瘤患者的 PFS 及 OS^[22]。因此,手术联合放疗同步替莫唑胺化疗是目前治疗恶性胶质瘤患者的标准方案。

2.4 贝伐珠单抗治疗初次确诊恶性胶质瘤患者 由于贝伐珠单抗治疗复发性胶质瘤的效果较好,研究人员十分看好将其作为初次确诊为恶性胶质瘤患者

的初始治疗策略的一部分。Ⅱ期临床试验的早期结果表明,将贝伐珠单抗用于初次确诊恶性胶质瘤患者的前期治疗可延长其中位PFS,但尚不清楚OS是否延长。目前,有2项针对新确诊恶性胶质瘤患者的大型Ⅲ期临床试验在放疗的基础上将患者随机分为替莫唑胺联合或者不联合贝伐珠单抗的两组进行研究。2016年,贝伐珠单抗被批准成为全球第一种获得包含初发性恶性胶质瘤(3~4期)在内的适用许可的药物,其依据包括以下三项数据:以替莫唑胺和放疗后复发的胶质瘤患者为研究对象的美国Ⅱ期BRAIN试验、研究贝伐珠单抗治疗复发性恶性胶质瘤的日本Ⅱ期JO22506试验、以初发胶质瘤患者为研究对象的标准疗法(放疗和安慰剂)联合贝伐珠单抗治疗的国际多中心随机安慰剂对照Ⅲ期AVAglio试验。在JO22506试验中,6个月PFS率为33.9%,有效率为27.6%。在AVAglio试验中,与对照组相比,贝伐珠单抗组中位PFS为10.6个月,差异有统计学意义($P < 0.0001$);中位OS分别为16.8个月与16.7个月,差异无统计学意义($P = 0.0987$)^[23]。

3 胶质瘤抗血管生成治疗的潜在局限性

关于神经胶质瘤血管生成的生物学基础,目前已经了解到的许多信息都来源于在免疫缺陷小鼠中原位生长的人类异种移植物。这些神经胶质瘤通常会发展为被包裹的肿瘤球,由于其被包裹的性质,需要新生血管供应才能生长。相反,人类神经胶质瘤原位生长为高度浸润的单个肿瘤细胞,可能具有或不具有与肿瘤相关的大量肿瘤中心区域血管增生和高血管生成活性^[22]。许多神经胶质瘤,特别是间变性神经胶质瘤,几乎没有血管增生的证据,因为单个浸润性肿瘤细胞倾向于沿着已经存在的正常脑血管生长,因此不需要进行肿瘤相关血管生成。事实上,目前研究者普遍认同的观点是抑制恶性神经胶质瘤的血管生成可阻止肿瘤块形成,但对疾病的浸润成分影响很小,因此对患者的总体存活率影响很小。对接受贝伐珠单抗治疗的患者进行的早期临床和放射学观察也证实了这一观点^[24-25]。更令人担忧的是,有研究证据表明,抑制VEGF可能增强肿瘤细胞的侵袭性^[26]。浸润性肿瘤细胞最常导致临床复发,并最终导致神经胶质瘤患者死亡。当然,这一研究结果仍需设计临床试验进行证实,如临床结果肯定了这一理论,则必须将抗血管生成药物的使用

限定于高度血管化的肿瘤而非浸润性肿瘤。

4 小结与展望

考虑到针对恶性胶质瘤的有效治疗方法较少,FDA批准贝伐珠单抗用于治疗恶性胶质瘤是一个重要的进展。正在进行的两项Ⅲ期临床试验将提供在新确诊的恶性胶质瘤标准治疗中添加贝伐珠单抗的效果的基本数据^[27]。此外,抗血管生成疗法的耐药机制应被进一步研究^[28],尤其是在接受抗血管生成疗法后,患者的临床、分子或放射的疾病指征需要进一步鉴定^[29-31]。尽管进行了最佳治疗,恶性胶质瘤患者的预后仍然很差,因此,应鼓励在临床试验中纳入已验证分子靶点的新型靶向药物。

参考文献

- [1] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, TRUITT G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015 [J]. Neuro-oncology, 2018, 20(suppl_4): iv1–iv86. DOI: 10.1093/neuonc/noy131.
- [2] ALEXANDER B M, CLOUGHESY T F. Adult glioblastoma [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(21): 2402–2409. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.0119.
- [3] GERALDO L H M, GARCIA C, FONSECA A C CDA, et al. Glioblastoma therapy in the age of molecular medicine [J]. Trends Cancer, 2019, 5(1): 46–65. DOI: 10.1016/j.trecan.2018.11.002.
- [4] ALDAPE K, BRINDLE K M, CHESLER L, et al. Challenges to curing primary brain tumours [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(8): 509–520. DOI: 10.1038/s41571-019-0177-5.
- [5] SHERGALIS A, BANKHEAD A 3rd, LUESAKUL U, et al. Current challenges and opportunities in treating glioblastoma [J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(3): 412–445. DOI: 10.1124/pr.117.014944.
- [6] LIM M, XIA Y X, BETTEGOWDA C, et al. Current state of immunotherapy for glioblastoma [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(7): 422–442. DOI: 10.1038/s41571-018-0003-5.
- [7] TOUAT M, IDBAIH A, SANSON M, et al. Glioblastoma targeted therapy: updated approaches from recent biological insights [J]. Ann Oncol, 2017, 28(7): 1457–1472. DOI: 10.1093/annonc/mdx106.
- [8] KIM M M, UMEMURA Y, LEUNG D. Bevacizumab and glioblastoma: past, present, and future directions [J]. Cancer J, 2018, 24(4): 180–186. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000326.
- [9] TAYLOR J W, MOLINARO A M, BUTOWSKI N, et al. Clinical trial endpoints for patients with gliomas [J]. Neurooncol Pract, 2017, 4(4): 201–208. DOI: 10.1093/nop/npw034.
- [10] WICK W, GORLIA T, BENDSZUS M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1954–1963. DOI: 10.1056/NEJMoa1707358.
- [11] PRELAJ A, REBUZZI S E, SALVATI M, et al. Retrospective analysis to evaluate the efficacy and the safety of bevacizumab in the treatment of recurrent malignant gliomas [J]. transl med

- commun, 2018, 3(1): 6. DOI: 10.1186/s41231-018-0023-2.
- [12] THOMAS A, ROSENBLUM M, KARIMI S, et al. Radiographic patterns of recurrence and pathologic correlation in malignant gliomas treated with bevacizumab [J]. *CNS Oncol*, 2018, 7(1): 7-13. DOI: 10.2217/cns-2017-0025.
- [13] BONG J W, LEE J L, KIM C W, et al. Risk factors and adequate management for complications of bevacizumab treatment requiring surgical intervention in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(4): e639-e645. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.06.005.
- [14] KREISL T N, ZHANG W T, ODIA Y, et al. A phase II trial of single-agent bevacizumab in patients with recurrent anaplastic glioma [J]. *Neuro-oncology*, 2011, 13(10): 1143-1150. DOI: 10.1093/neuonc/nor091.
- [15] WONG E T, GAUTAM S, MALCHOW C, et al. Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(4): 403-407. DOI: 10.6004/jncn.2011.0037.
- [16] PAN E, SUPKO J G, KALEY T J, et al. Phase I study of RO4929097 with bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma [J]. *J Neurooncol*, 2016, 130(3): 571-579. DOI: 10.1007/s11060-016-2263-1.
- [17] VREDENBURGH J J, DESJARDINS A, HERNDON J E 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1253-1259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2309.
- [18] EKICI K, OZSEKER N, MAYADAGLI A, et al. Efficacy of stereotactic radiotherapy as salvage treatment for recurrent malignant gliomas [J]. *J BUON*, 2014, 19(4): 1029-1034.
- [19] PRADOS M D, LAMBORN K, YUNG W A, et al. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study [J]. *Neuro-oncology*, 2006, 8(2): 189-193. DOI: 10.1215/15228517-2005-010.
- [20] BATCHELOR T T, GILBERT M R, SUPKO J G, et al. Phase 2 study of weekly irinotecan in adults with recurrent malignant glioma: final report of NABTT 97-11 [J]. *Neuro Oncol*, 2004, 6(1): 21-27. DOI: 10.1215/s1152851703000218.
- [21] GUTIN P H, IWAMOTO F M, 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.043.
- [22] 沈倩, 周磊, 尧小龙, 等. 胶质母细胞瘤难治性放化疗脑水肿贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(15): 1115-1118, 1123.
- [23] LUKAS R V, WAINWRIGHT D A, LADOMERSKY E, et al. Newly diagnosed glioblastoma: a review on clinical management [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2019, 33(3): 91-100.
- [24] VOLLMANN-ZWERENZ A, LEIDGENS V, FELICIELLO G, et al. Tumor cell invasion in glioblastoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1932. DOI: 10.3390/ijms21061932.
- [25] FRANCESCHI E, LAMBERTI G, PACCAPELO A, et al. Third-line therapy in recurrent glioblastoma: is it another chance for bevacizumab? [J]. *J Neurooncol*, 2018, 139(2): 383-388. DOI: 10.1007/s11060-018-2873-x.
- [26] AMERATUNGA M, PAVLAKIS N, WHEELER H, et al. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11: CD008218. DOI: 10.1002/14651858.cd008218.pub4.
- [27] ITATANI Y, KAWADA K, YAMAMOTO T, et al. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer—alterations to anti-VEGF pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1232. DOI: 10.3390/ijms19041232.
- [28] D'ARCO F, O'HARE P, DASHTI F, et al. Volumetric assessment of tumor size changes in pediatric low-grade gliomas: feasibility and comparison with linear measurements [J]. *Neuroradiology*, 2018, 60(4): 427-436. DOI: 10.1007/s00234-018-1979-3.
- [29] YAZDJERDI P, MESKIN N, AL-NAEMI M, et al. Reinforcement learning-based control of tumor growth under anti-angiogenic therapy [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2019, 173(C): 15-26. DOI: 10.1016/j.cmpb.2019.03.004.
- [30] CHEN Z Q, XU N, ZHAO C S, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy vs single-agent therapy in recurrent glioblastoma: evidence from randomized controlled trials [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 2193-2205. DOI: 10.2147/CMAR.S173323.
- [31] SCHIAVETTI A, VARRASSO G, COLLINI P, et al. Vincristine, irinotecan, and bevacizumab in relapsed wilms tumor with diffuse anaplasia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(4): 331-333. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000934.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 沈西宅, 李庆云, 叶盛英. 贝伐珠单抗应用于恶性胶质瘤的研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(6): 709-713. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.08.

Cite this article as: SHEN Xizhai, LI Qingyun, YE Shengying. Advances of bevacizumab in the treatment of glioblastoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(6): 709-713. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.08.