

# 全国6大城市贝伐珠单抗超适应证用药现状分析

陈昭燕 田方圆 徐琰

(四川大学华西医院临床药学部 成都 610041)

**摘要 目的:**对全国6大城市贝伐珠单抗(BEV)超适应证用药现状进行调研,为促进药物合理使用,规范超适应证用药行为提供循证依据与参考。**方法:**基于医院信息系统数据平台,以“城市、年份、原始诊断”等为检索字段对2011~2017年北京、上海、广州、成都、沈阳、郑州等6城市的84家医院的BEV超适应证用药情况进行收集,通过Microsoft Excel软件对数据进行归纳分析。**结果:**在本次研究检索到明确诊断的6 092张处方中,BEV用于两项适应证(结直肠癌、非小细胞肺癌)的比例为62.51%(3 808/6 092),而超适应证用药处方占比为37.49%(2 284/6 092)。超适应证涉及各系统疾病,病种数量45种,其中排名前3位依次为视网膜病、黑色素瘤、乳腺癌。BEV超适应证用药特点:①不同地区BEV超适应证用药比例与病种类型存在区域性特点;一线城市(北京、上海、广州)中,北京BEV超适应证使用比例最高;②不同年份BEV超适应证使用存在一定规律,回归分析显示,2011~2017年BEV总体使用频次呈指数递增趋势,同时超适应证用药次数也以大于20%的速率逐年递增,年平均增长率维持在52.52%,超适应证应用的病种类也由2011年的13种递增至2017年的33种;③门诊、住院患者BEV超适应证用药存在差异,6 092张处方中,门诊处方1 583张,占25.98%,超适应证用药比例高达65.82%(1 042/1 583),主要用于眼科类疾病,包括视网膜病,黄斑变性,以及视网膜静脉阻塞;住院处方4 509张,占74.02%,超适应证用药比例为26.88%(1 212/4 509),病种以实质性肿瘤为主,如黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌。**结论:**目前BEV超适应证用药现象在国内大型综合性医院较为普遍,为进一步促进临床合理用药,降低用药风险,管理部门应加快针对超适应证用药的法规建设。

**关键词** 贝伐珠单抗;超适应证用药;合理用药

**中图分类号:**R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)10-0661-06

## Investigation of the Off-label Uses on Indication of Bevacizumab in 6 Cities of China

Chen Zhaoyan, Tian Fangyuan, Xu Ting

Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

**ABSTRACT Objective:** To investigate the current status of off-label use on indication of bevacizumab in six major cities across the country, and to provide evidence-based evidence and reference for further promoting the rational use of drugs and regulating the behavior of super-instructions. **Methods:** Based on the hospital information system, the off-label drug use of bevacizumab was collected in general hospitals of six major cities (Beijing, Shanghai, Guangzhou, Chengdu, Shenyang and Zhengzhou) from 2011 to 2017 with the search fields of "city, year and original diagnosis", and the data were summarized and analyzed by Microsoft Excel. **Results:** In this study, a total of 6 092 prescriptions with definite diagnosis were retrieved. The proportion of BEVs used for CFDA-approved indications (colorectal cancer, non-small cell lung cancer) was 62.51% (3 808/6 092). A total of 2 284 prescriptions (37.49%, 2 284/6 092) were provided for off-label drug use of BEV. Involving diseases of various systems, the number of diseases was as high as 45. Among them, retinopathy, melanoma and breast cancer were the top three diseases in off-label drug use. The BEV super-instruction drug had the following characteristics: ①The proportion of off-label use of BEV and the type of disease in different areas had regional characteristics. Among the first-tier cities (Beijing, Shanghai and Guangzhou), Beijing was the city with the highest proportion of BEV off-label use; ②there were certain rules for the use of BEV super-instructions in different years. Regression analysis showed that the overall frequency of BEV use showed an increasing trend in 2011-2017. At the same time, the number of BEV super-instructions was increased by more than 20% every year, and the average annual growth rate was maintained at 52.52%. The types of diseases applied in the BEV super-instruction also increased from 13 in 2011 to 33 in 2017; ③There were differences in the application of BEV in outpatient and inpatient patients. Among the 6 092 cases with

**基金项目:**中国药学会医院处方分析合作项目(编号:312180162)

**通讯作者:**徐琰 Tel:(028)85422664 E-mail:tingx2009@163.com

definite diagnosis in this study, there were 1 583 outpatient prescriptions, accounting for 25.98% (1 583/6 092), and 4 509 inpatient prescriptions, accounting for 74.02% (4 509/6 092). Among them, 65.82% (1 042/1 583) of the outpatient prescriptions for off-label use of BEV were mainly used for ophthalmic diseases, including retinopathy, macular degeneration and retinal vein occlusion. However, in the inpatient prescription, the proportion of off-label drug use of BEV was slightly lower, 26.88% (1 212/4 509). The off-label drug use was mainly caused by solid tumors, such as melanoma, breast cancer and ovarian cancer. **Conclusion:** At present, the phenomenon of off-label drug use of BEV is common in large general hospitals in China. In order to further promote clinical rational drug use and reduce drug risks, relevant national administrative departments should speed up the construction of laws and regulations on off-label drug use.

**KEY WORDS** Bevacizumab; Off-label drug use; Rational drug use

药品超说明书使用现象因各种主、客观因素成为全球所共同关注的问题。目前已对药品超说明书使用进行相关立法的国家有7个(美国、德国、意大利、荷兰、新西兰、印度、日本),但我国尚未从法律层面对药品超说明书使用做明确界定<sup>[1-3]</sup>。在临床实践过程中,由于药物治疗需要,药物临床试验研究进度制约,以及说明书自身缺陷等因素,导致国内外超说明书用药比例居高不下。利物浦妇女医院的调查显示:55%的用药医嘱为孕妇慎用或禁用<sup>[4]</sup>;德国一项纳入982例老年患者的前瞻性研究发现:抗精神病药物超说明书使用率为45.1%<sup>[5]</sup>;而在我国,门诊儿童和住院儿童超说明书用药的发生率则分别高达49.64%和80.58%<sup>[6,7]</sup>;在使用频率排名前五的抗肿瘤药中超过50%的处方为超适应证用药<sup>[8]</sup>。

贝伐珠单抗(bevacizumab, BEV)是一种重组人源化单克隆抗体,通过特异性地与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合,达到抑制内皮细胞增殖,减少新生血管形成,控制肿瘤生长的目的<sup>[9]</sup>。2004年2月, BEV作为第一个抗肿瘤血管生成药获美国食品和药品管理局(FDA)批准用于转移性结直肠癌的一线治疗。现已被欧盟、日本等批准用于多种转移性实体瘤的治疗。但基于目前证据及国内实际情况,原国家食品药品监督管理总局(CFDA)仍仅批准“转移性结直肠癌”(2010年2月批准)、“非小细胞肺癌”(2015年7月批准)两项适应证。近年来随着BEV应用经验的累积和临床研究的开展,临床上各种超说明书用药现象也频繁出现。2011~2013年的一项BEV使用情况的调研报告显示:BEV超说明书用药比例高达59.43%,这其中也包括超适应证用药治疗恶性黑色素瘤、软组织肉瘤等疾病<sup>[10]</sup>。本研究数据基于《医院处方分析合作项目》,通过对全国6大城市项目医院BEV超适应证用药现状进行调研,为促进药物合理使用,规范超说明书用药行为提供循证依据与参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索药物基本信息

通用名:贝伐珠单抗注射液(商品名:安维汀),英文名:bevacizumab(Avastin),别称:阿瓦斯汀、阿瓦斯丁、贝伐单抗、安维丁等,生产企业:上海罗氏制药有限公司,规格:100 mg(4 ml)/瓶;400 mg(16 ml)/瓶。

### 1.2 数据提取与检索策略

纳入医院包括北京(16家医院)、成都(12家医院)、广州(12家医院)、上海(21家医院)、沈阳(10家医院)、郑州(13家医院)共6个城市84家综合性医院。其中三级医院76家,二级医院8家。检索时间段:2011年1月1日~2017年12月31日。

提取数据包括检索时间段中既往使用过BEV的全部病例数据,采用主题词检索与自由词检索相结合的方式,通过医院信息系统将使用过BEV的患者处方信息导入到Excel电子表格中,对于导入的处方信息进行数据清洗,即通过检索以下字段对方处信息进行归纳统计,字段包括:“城市”、“年份”、“性别”、“年龄”、“科室”、“原始诊断”、“来源(门诊/住院)”、“处方编号”、“药品规格”、“给药途径”、“处方张数”、“给药频次”、“药品单价”、“药品总价”。

### 1.3 数据分析

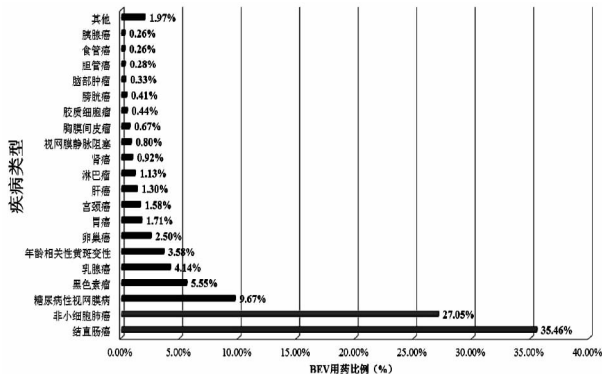
处方原始数据提取结果由Microsoft Access软件呈现,按照原始诊断、年份、城市、来源(门诊/住院)对原始数据进行分类统计,依次录入Microsoft Excel后计算用药比例并分析趋势。采用回归方式对变量进行模型拟合,通过决定系数( $R^2$ )判断拟合优度, $R^2$ 为回归平方和与总离差平方和的比值,表示总离差平方和中可以由回归平方和解释的比例,这一比例越大越好,模型越精确,回归效果越显著。 $R^2$ 介于0~1之间,越接近1,回归拟合效果越好,一般认为超过0.8的模型拟合优度较高。数据中“原始诊断”一栏,若存在空白或无法判断其病种情况,统计比例时将此部分

数据删除后再行计算。适应证范围以原 CFDA 2018 年 12 月 31 日前批准备案的 BEV 药品说明书为准,即适应证仅包括转移性结直肠癌与非小细胞肺癌。

## 2 结果

### 2.1 全国 6 大城市 BEV 超适应证用药疾病分布

本次检索共提取到 8 906 张处方,明确诊断的处方共计 6 092 张,占比为 68.40%(6 092/8 906)。BEV 用于原 CFDA 批准的两项适应证的处方,结直肠癌为 2 160 张,占比为 35.46%(2 160/6 092),非小细胞肺癌为 1 648 张,占比为 27.05%(1 648/6 092)。BEV 超适应证用药处方为 2 284 张,占比为 37.49%(2 284/6 092),涉及各系统疾病数量 45 种,其中视网膜病、黑色素瘤、乳腺癌为超适应证用药排名前 3 位的疾病,占比分别为 9.67%(589/6 092)、5.55%(338/6 092)、4.14%(252/6 092)。全国 6 大城市 BEV 超适应证用药疾病分布见图 1。



注:非小细胞肺癌、结直肠癌为说明书规定适应证。

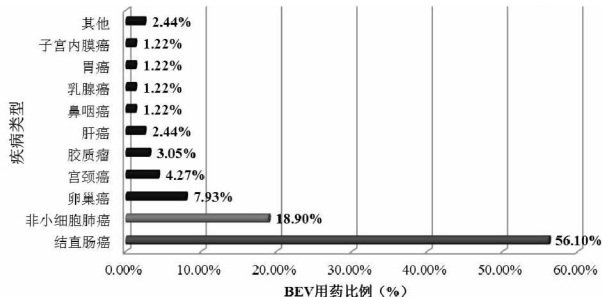
图 1 全国 6 大城市 BEV 超适应证用药疾病分布图 (n=6 092)

### 2.2 各城市 BEV 超适应证用药疾病分布

成都地区共检索到明确诊断处方 164 张,其中结直肠癌为 92 张,占比为 56.10%(92/164),非小细胞肺癌为 31 张,占比为 18.90%(31/164);超适应证用药比例为 25.00%(41/164),用于卵巢癌、宫颈癌、胶质瘤的处方分列前 3 位。见图 2。

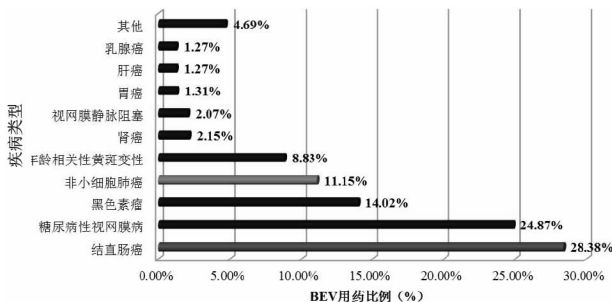
北京地区 2 368 张明确诊断的处方中,超适应证用药比例高达 60.47%(1 432/2 368),BEV 用于糖尿病性视网膜病(24.87%,589/2 368)、黑色素瘤的处方比例(14.02%,332/2 368)甚至高于非小细胞肺癌处方所占比例(11.15%,264/2 368)。见图 3。

在广州, BEV 用于非小细胞肺癌的比例为结直肠癌的 1.3 倍(45.54% vs. 34.97%),而其超适应证处方比例仅为 19.49%(321/1 647)。在上海 BEV 超适应证用药的 287 张处方中,乳腺癌为使用最多



注:非小细胞肺癌、结直肠癌为说明书规定适应证。

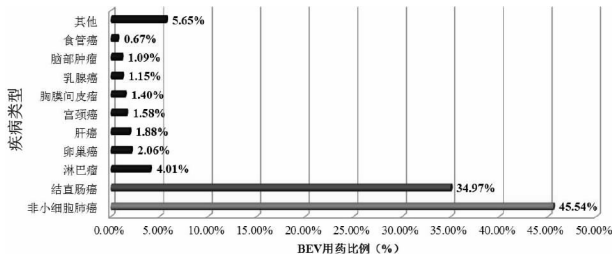
图 2 成都地区 BEV 超适应证用药疾病分布图 (n=164)



注:非小细胞肺癌、结直肠癌为说明书规定适应证。

图 3 北京地区 BEV 超适应证用药疾病分布图 (n=2 368)

的病种(56.44%,162/287)。沈阳地区检索的 502 张处方中,BEV 被用于包括乳腺癌、胃癌、卵巢癌在内的 17 种疾病,值得注意的是,在治疗某些罕见遗传性疾病如黑斑息肉综合征的处方中也发现了 BEV 的使用记录。郑州地区 BEV 超适应证用药比例(20.79%)与广州地区(19.49%)相当,宫颈癌(6.46%,23/356)为除结直肠癌(42.70%,152/356)、非小细胞肺癌(36.52%,130/356)之外用药次数最多的疾病。见图 4~7。

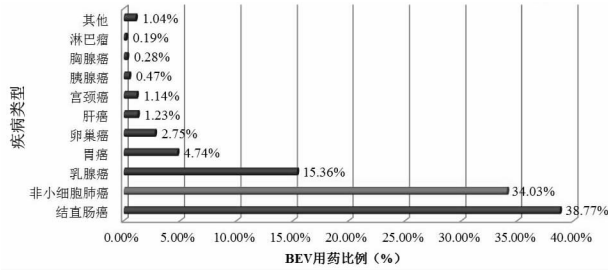


注:非小细胞肺癌、结直肠癌为说明书规定适应证。

图 4 广州地区 BEV 超适应证用药疾病分布图 (n=1 647)

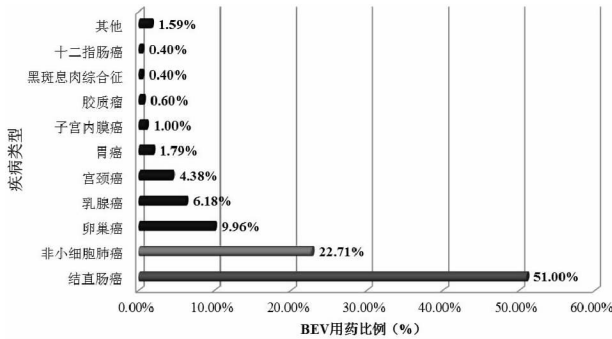
### 2.3 BEV 用药趋势分析

2011~2017 年,回归分析结果显示:BEV 处方患者总数呈现指数递增趋势( $Y = 119.38e^{0.4169X}$ ,  $R^2 = 0.9777$ ),年平均增长率为 58.84%。同样,BEV 在除结直肠癌、非小细胞肺癌之外的超适应证用药处方数



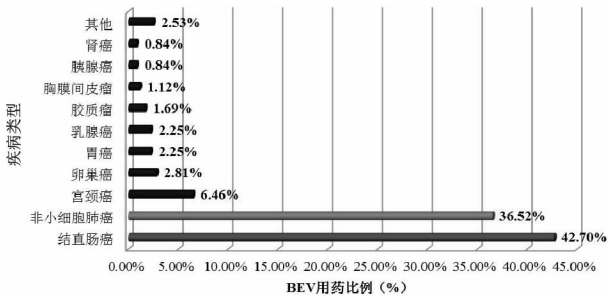
注:非小细胞肺癌、结直肠癌为说明书规定适应证。

图5 上海地区 BEV 超适应证用药疾病分布图 (n=1 055)



注:非小细胞肺癌、结直肠癌为说明书规定适应证。

图6 沈阳地区 BEV 超适应证用药疾病分布图 (n=502)



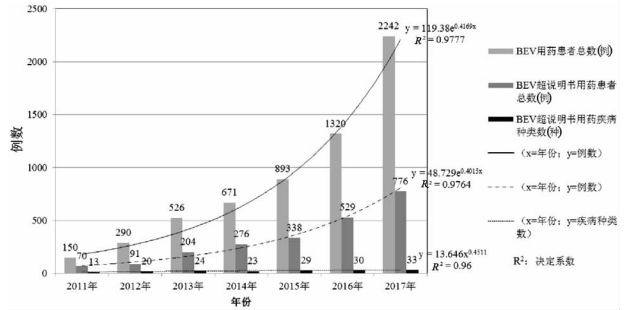
注:非小细胞肺癌、结直肠癌为说明书规定适应证。

图7 郑州地区 BEV 超适应证用药疾病分布图 (n=356)

每年也以大于 20% 的速率逐年递增 (2011~2012 年 30%, 2012~2013 年 124.17%, 2013~2014 年 35.29%, 2014~2015 年 22.46%, 2015~2016 年 56.51%, 2016~2017 年 46.70%), 年平均增长率为 52.52%。值得注意的是, 2011 年 BEV 用于包括视网膜病、软组织肉瘤等 13 种原 CFDA 批准适应证外的疾病类型, 2017 年增加至 33 种, 除 2013 年、2014 年 BEV 超适应证用药疾病种数基本持平外, 其余年份均保持每年大于 3% 的增长速率逐年递增。2011~2017 年 BEV 用药统计分析结果见图 8。

### 2.4 门诊/住院患者 BEV 超适应证用药疾病分布

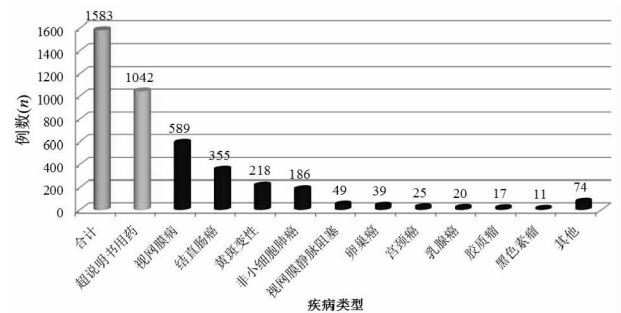
本次调查明确诊断的 6 092 张 BEV 用药处方中, 门诊处方 1 583 张, 占比 25.98% (1 583/6 092),



注:非小细胞肺癌、结直肠癌为说明书规定适应证。

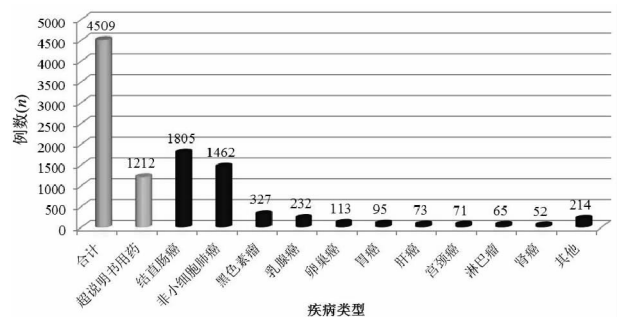
图8 2011~2017 年 BEV 用药统计

住院处方 4 509 张, 占比 74.02% (4 509/6 092)。门诊处方中 BEV 超适应证用药比例高达 65.82% (1 042/1 583), 值得注意的是, 视网膜病为 BEV 用药处方数排名第一的病种, 是其在结直肠癌中应用的 1.6 倍; 此外 BEV 用于黄斑变性以及视网膜静脉阻塞也较为广泛, 占比分别为 13.77% (218/1 583), 3.09% (49/1 583)。住院处方 BEV 超适应证用药比例略低, 为 26.88% (1 212/4 509), 超适应证用药主要以黑色素瘤 (7.25%, 327/4 509)、乳腺癌 (5.14%, 232/4 509)、卵巢癌 (2.51%, 113/4 509) 为主。门诊/住院患者 BEV 超适应证用药疾病分布结果见图 9、图 10。



注:非小细胞肺癌、结直肠癌为说明书规定适应证。

图9 门诊患者 BEV 超适应证用药疾病分布图



注:非小细胞肺癌、结直肠癌为说明书规定适应证。

图10 住院患者 BEV 超适应证用药疾病分布图

## 3 讨论

### 3.1 BEV 用药现状分析

20 世纪 70 年代, 美国的佛克曼教授首次提出

将抑制血管生成作为肿瘤治疗新靶点,抗血管生成治疗的研究便从未停止<sup>[11]</sup>。BEV 作为美国罗氏公司研发的一种重组人单克隆抗体,是目前研究最多的抗血管生成药物之一。但随着研究的深入,临床治疗的需要,以及说明书更新滞后等因素,导致 BEV 超适应证用药比例居高不下<sup>[10]</sup>。本研究检索到 BEV 明确诊断的 6 092 张处方中,用于原 CFDA 批准适应证(结直肠癌、非小细胞肺癌)的比例为 62.51%(3 808/6 092),而超适应证用药处方占比为 37.49%(2 284/6 092),涉及各系统疾病数量高达 45 种,其中视网膜病、黑色素瘤、乳腺癌为超适应证用药处方中排名前 3 位的疾病。

不同地区 BEV 超适应证用药比例与病种类型存在区域性特点。一线城市(北京、上海、广州)中,北京为 BEV 超适应证使用比例最高的城市,为 60.47%,而广州,上海两地的这一比例明显低于北京(27.20% vs. 19.49%)。而 BEV 在二线城市中的超适应证比例相差不大(成都 25.00%,沈阳 26.29%,郑州 20.79%)。病种类型方面,BEV 超适应证使用的病种复杂多样,主要包括妇科肿瘤(卵巢癌、宫颈癌),眼科疾病(视网膜病、年龄相关性黄斑变性),消化系统肿瘤(胃癌、肝癌)等。值得注意的是,本次研究发现 BEV 在一些罕见病种如黑斑息肉综合征中也有应用。

不同年份 BEV 超适应证用药存在一定规律。通过回归分析发现,2011~2017 年 BEV 总体使用频次呈现指数递增趋势,同时 BEV 超适应证用药处方数也以大于 20%的速率逐年递增,年平均增长率维持在 52.52%。而 BEV 超适应证应用的病种种类也由 2011 年的 13 种递增至 2017 年的 33 种,这反映出随着 BEV 的临床应用愈加广泛,其超适应证用药的频率及覆盖疾病也逐年增加。

门诊、住院患者 BEV 超适应证应用存在差异。在本次研究明确诊断的 6 092 张处方中,门诊处方共计 1 583 张,占比 25.98%,住院处方 4 509 张,占比 74.02%。其中门诊处方的超适应证用药比例高达 65.82%,主要用于眼科类疾病,包括视网膜病、黄斑变性,以及视网膜静脉阻塞;而住院处方的超适应证用药比例略低,为 26.88%,超适应证用药病种以实体性肿瘤为主,如黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌。

### 3.2 BEV 超说明书用药循证证据

截止 2018 年 12 月,BEV 已在包括中国在内的 6 个国家或地区(日本、美国、加拿大、欧盟、澳大利亚)获批上市。6 个药品管理机构均批准 BEV 用于

转移性结直肠癌与非小细胞肺癌的治疗。除中国之外,其余 5 个发达国家和地区均批准了 2 项以上的适应证,如澳大利亚批准 BEV 适应证为转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、胶质细胞瘤、肾癌、转移性乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌。

对全国 6 大城市 BEV 超说明书用药排名前 2 位的疾病进行了系统评价。

(1)视网膜病:纳入 $\geq 18$ 岁晚期增殖性糖尿病视网膜病变患者,共通过检索获得文献为 1 421 篇。依据制定的纳入排除标准,最后纳入 Meta 分析的文献共计 7 篇<sup>[12~18]</sup>,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,检验水准设置为  $\alpha = 0.05$ ,通过质量评价与数据分析显示,BEV 组相较对照组能够明显改善患者术后最佳矫正视力 [ $SMD = -0.51$ ,  $95\% CI (-0.76, -0.26)$ ,  $P < 0.000 1$ ],同时降低患者出血发生风险 [ $RR = 0.17$ ,  $95\% CI (0.03, 0.92)$ ,  $P = 0.04$ ],差异均有统计学意义。

(2)黑色素瘤:纳入有组织学证据,临床明确诊断的不可切除的恶性黑色素瘤患者,鉴于相关随机对照研究数量有限,最后仅纳入定性分析文献共计 6 篇<sup>[19~24]</sup>。结果显示:Kim 等<sup>[20]</sup>的研究结果表明:相比对照组,BEV 联合 PTX+CBP 方案使患者中位总生存期延长了 3.7 个月(试验组 12.3 个月,对照组 8.6 个月),患者死亡风险下降了 33% ( $HR = 0.67$ ,  $P = 0.036 6$ )。此外,BEV 联合达卡巴嗪、 $\alpha$  干扰素、依维莫司方案组患者的中位总生存期(median overall survival, mOS)分别为 11.4 个月、17 个月、8.6 个月。

### 3.3 研究局限

本研究在对 BEV 超适应证情况收集过程中因数据平台的限制仅对北京、上海、广州、郑州、沈阳、成都 6 大城市的处方信息进行了收集,虽然考虑到了地方性与经济发展程度的差异,在选择代表城市时兼顾了方位特点(东西南北)、经济发展差异(沿海和内陆)及政策因素(一线与二线城市)。但仍难以避免因研究的范围局限使得数据收集不够全面。此外,在第一部分数据分析过程中,由于 ICD-10 疾病编码的缺陷,在原始诊断中未对肺癌进行病理分类,但原 CFDA 批准 BEV 适应证仅为非小细胞肺癌,不包括小细胞癌等,因此真实 BEV 超适应证用药比例可能高于本研究统计结果。

### 3.4 其他

本研究在统计分析过程中发现,BEV 除超适应证用药现象较普遍外,也存在超说明书用法用量的给

药行为,如给药频次方面,说明书规定 BEV 用于转移性结直肠癌 m-IFL 化疗方案时,给予 5mg · kg<sup>-1</sup>,每两周给药 1 次的给药方案,但在实际统计过程中发现超用法用量给药比例达到 4.2%(43/1 015)。

### 3.5 小结

综上,本研究通过对 2011~2017 年北京、上海、广州、成都、沈阳、郑州等 6 大城市 84 家综合性医院进行 BEV 临床使用情况调研可知,目前 BEV 超适应证用药现象在国内大型综合性医院较为普遍,在收集到的超适应证用药处方中,一些适应证仅在国外部分国家批准或尚未批准,同时在用法用量等方面也发现超说明书用药行为。而 BEV 在不同病种、不同人群中的应用,其安全性、有效性、经济性尚需更高质量的研究进一步验证。为进一步促进临床合理用药,降低用药风险,国家相关管理部门应加快针对超说明书用药的法规建设,各级学会和医疗机构应建立可具操作性的专家共识和管理规范,以便从法律法规、技术指导、管理流程等各个环节确保超说明书用药安全可控。

### 参 考 文 献

- 1 原国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[S]. 2006
- 2 American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. *Am J Hospital Pharm*, 1992,49(8): 2006-2008
- 3 张伶俐,李幼平,曾力楠,等. 15 国超说明书用药政策的循证评价[J]. *中国循证医学杂志*,2012,12(4):426-435
- 4 Lücke C, Gschossman JM, Grömer TW, et al. Off-label prescription of psychiatric drugs by non-psychiatrist physicians in three general hospitals in Germany [J]. *Ann Gen Psychiatry*,2018, 17:7
- 5 张伶俐,李幼平,黄亮,等. 四川大学华西第二医院 2010 年儿科门诊患儿超说明书用药情况调查[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(3): 267-273
- 6 张伶俐,李幼平,胡蝶,等. 四川大学华西第二医院 2010 年儿科住院患儿超说明书用药情况调查[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(2): 161-167
- 7 Eastman P. Reimbursement policies discourage off-label drug use[J]. *Oncology Times*, 2005, 27(20): 8-10
- 8 Li M, Xue L, Sun H, et al. Myocardial protective effects of L-carnitine on ischemia-reperfusion injury in patients with rheumatic valvular heart disease undergoing cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(6): 1485-1493
- 9 Hatamkhani S, Karimzadeh I, Elyasi S, et al. Carnitine and sepsis: a review of an old clinical dilemma [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2013, 16(3): 414-423
- 10 刘韬,林子超,陈卓佳,等. 国内五城市综合性医院贝伐珠单抗超说明书适应症用药情况调研[C]. 《医院处方分析合作项目》2014 年全国年会论文集, 2014:181-188
- 11 Gong X, Qin S. Study progression of anti-angiogenetic therapy and its combination with other agents for the treatment of

- advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(6): 466-474
- 12 Zaman Y, Rehman AU, Memon AF. Intravitreal Avastin as an adjunct in patients with proliferative diabetic retinopathy undergoing pars plana vitrectomy [J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(2): 590-592
- 13 Farahvash MS, Majidi AR, Roohipoor R, et al. Preoperative injection of intravitreal bevacizumab in dense diabetic vitreous hemorrhage[J]. *Retina*, 2011, 31(7): 1254-1260
- 14 Hernández-Da Mota SE, Nuñez-Solorio SM. Experience with intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct in 23-G vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2010, 20(6): 1047-1052
- 15 Lauro R, Ruggiero P, Lauro R, et al. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(6): 785-791
- 16 Modarres M, Nazari H, Ghasemi Falavarjani K, et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19(5): 848-852
- 17 Ahmadi H, Shoeibi N, Entezari M, et al. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(10): 1943-1948
- 18 Tonello M, Costa RA, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study) [J]. *Acta Ophthalmol*, 2008, 86(4): 385-389
- 19 Corrie PG, Marshall A, Dunn JA, et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 620-630
- 20 Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP, et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(1): 34-41
- 21 Ferrucci PF, Minchella I, Mosconi M, et al. Dacarbazine in combination with bevacizumab for the treatment of unresectable/metastatic melanoma: a phase II study [J]. *Melanoma Res*, 2015, 25(3): 239-245
- 22 Mahalingam D, Malik L, Beeram M, et al. Phase II study evaluating the efficacy, safety, and pharmacodynamic correlative study of dual antiangiogenic inhibition using bevacizumab in combination with sorafenib in patients with advanced malignant melanoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(1): 77-84
- 23 Grignol VP, Olencki T, Relekar K, et al. A phase 2 trial of bevacizumab and high-dose interferon alpha 2B in metastatic melanoma [J]. *J Immunother*, 2011, 34(6): 509-515
- 24 Hainsworth JD, Infante JR, Spigel DR, et al. Bevacizumab and everolimus in the treatment of patients with metastatic melanoma: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium [J]. *Cancer*, 2010, 116(17): 4122-4129 (2019-05-10 收稿 2019-07-29 修回)