

贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤相关不良反应回顾性分析

裘琳¹ 刘异¹ 侯黎伟² 李娟¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 武汉 430030; 2. 山东省郓城县疾病预防控制中心)

摘要 目的:探讨贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤的相关不良反应(ADR)发生情况及特点,为临床安全使用贝伐珠单抗提供参考。**方法:**采用回顾性分析方法,收集2016年10月~2018年4月使用贝伐珠单抗治疗而出现ADR的94例恶性肿瘤病例,统计患者年龄、性别、所患疾病,贝伐珠单抗剂量、联合化疗方案,ADR发生时间、症状、严重程度等。**结果:**患者原患疾病主要为结直肠癌、非小细胞肺癌(NSSCLC)和乳腺癌,其中化疗一线治疗53例,二线治疗41例。本组患者中贝伐珠单抗所致ADR发生在6个月内,≤3个月者64例,3~5个月者30例,其中导致出血、贫血、高血压比例分别为29.79%,29.79%,25.53%,明显高于其他ADR占比($P < 0.05$)。高血糖、肠穿孔等特殊ADR比例分别为7.45%,1.06%。**结论:**贝伐珠单抗严重ADR比例较低,临床使用贝伐珠单抗时,应密切关注发生概率较高及特殊的ADR,做到定期监测、及时处理。

关键词 贝伐珠单抗;恶性肿瘤;药品不良反应;靶向治疗

中图分类号:R979.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)02-0118-04

Retrospective Clinical Analysis of Adverse Reactions of Bevacizumab in the Treatment of Malignant Tumor

Qiu Lin¹, Liu Yi¹, Hou Liwei², Li Juan¹

1. Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Center for Disease Control and Prevention, Yuncheng County of Shandong Province

ABSTRACT Objective: To investigate adverse reactions of bevacizumab in the treatment of malignant tumor and provide theoretic basis for clinical rational using bevacizumab. **Methods:** Totally 94 patients in our hospital using the bevacizumab during October 2016 to April 2018 were retrospectively analyzed. The age, gender, disease and the treatment of bevacizumab combination other chemotherapy drugs were statistics and analysis. **Results:** The primary disease were mainly colorectal cancer, non-small cell lung cancer (NSSCLC) and breast cancer and so on, of which 53 cases were treated with first-line chemotherapy and 41 cases were treated with second-line chemotherapy. All adverse reaction occurred in 6 months, among which 64 cases occurred less than 3 months and 30 cases occurred within 3 to 5 months. The incidences of hemorrhage, anemia and were 29.79%, 29.79%, 25.53%, respectively, which were significantly higher than that in other adverse reactions ($P < 0.05$). The incidences of specific clinical adverse reactions, such as hyperglycemia and enterobrosis were 7.45%, 1.06%. **Conclusion:** The probability of serious adverse reactions of bevacizumab is low. For high incidence or special ADR, the adverse reactions of bevacizumab should be regularly monitored and timely treated.

KEY WORDS Bevacizumab; Malignant tumor; Adverse drug reactions; Targeted therapy

新生血管的形成是恶性肿瘤生长的主要机制之一,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGFR)在新生血管形成中发挥关键作用。故通过干预新生血管的形成以实现抗肿瘤的靶向药物也随之涌现。贝伐珠单抗是人源化的单克隆IgG1抗体,可选择性与VEGF结合,阻止其与VEGFR在内皮细胞表面相互作用,引起肿瘤血管退化,或使肿瘤血管正常化,抑制肿瘤新生血管的形成及肿瘤的生长,起到抗肿瘤的作用^[1]。国外批准的适应症包括转移性结直肠癌、非鳞非小细胞肺癌、转移性乳腺癌、神经胶质瘤和转移性肾细胞癌。目前

在国内主要用于转移性直肠癌及晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌。但随着其在临床广泛应用,不良反应(ADR)报道也日渐增多,主要包括高血压、出血、蛋白尿、血栓形成、过敏反应等,甚至有治疗性死亡的相关报道^[2,3]。故临床需要高度重视贝伐珠单抗引起的ADR。本文回顾性分析贝伐珠单抗治疗多种恶性肿瘤中ADR发生情况,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集某院2016年10月~2018年4月使用贝伐

珠单抗治疗而出现 ADR 的 94 例病例,经病理学检查等明确诊断为恶性肿瘤,入选患者均满足化疗基本条件:心、肝、肾等脏器功能正常,血象、心电图正常,无外伤。所有患者完成治疗方案,资料完整,符合研究需要。

1.2 统计分析方法

统计患者年龄、性别、所患疾病,贝伐珠单抗剂量、联合化疗方案,ADR 发生时间、症状、严重程度、转归等。

按美国国立癌症研究所制定的通用药物毒性标准(NCICCTCAE version 3.0 版)^[4]进行 ADR 评价分级,分为 0~IV 级,0 级为无不良反应发生,I 级为轻度不良事件,II 级为中度不良事件,III 级为重度不良事件,IV 级为威胁生命或丧失功能的不良事件。

1.3 统计学处理方法

采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理,比较采用 R×C 列联表 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

94 例患者中男 59 例,女 35 例;年龄 32~87 岁,平均年龄(58.4 ± 6.2)岁;患者原患疾病主要为结肠癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和乳腺癌。见表 1。

表 1 94 例使用贝伐珠单抗治疗的恶性肿瘤患者原患疾病及年龄性别分布(n,%)

肿瘤类型	例数	男/女	年龄范围(岁)	构成比(%)
结肠癌	29	25/4	35~78	30.85
非小细胞肺癌	21	19/2	48~87	22.34
乳腺癌	17	0/17	44~74	18.09
胃癌	8	6/2	52~68	8.51
卵巢癌	6	0/6	32~57	6.38
胶质癌	6	4/2	54~77	6.38
肾癌	4	2/2	38~70	4.26
其他肿瘤	3	3/0	58~75	3.19
合计	94	59/35	32~87	100.00

2.2 贝伐珠单抗用药剂量与联合化疗方案

94 例患者的贝伐珠单抗注射液给药剂量 5~15 mg·kg⁻¹,静脉输注给药,均使用 0.9% 氯化钠注射液稀释贝伐珠单抗注射液至所需给药量,溶液浓度范围 1.4~16.5 mg·ml⁻¹。贝伐珠单抗注射液的药物浓度、用药疗程及给药速度均符合药品说明书或在指南推荐范围内。

94 例患者中采用贝伐珠单抗注射液化疗一线治疗 53 例,二线治疗 41 例。联合化疗方案见表 2。

表 2 94 例患者的贝伐珠单抗联合化疗用药方案

化疗方案	总例数	一线治疗例数	二线治疗例数
贝伐珠单抗 + 奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶	21	14	7
贝伐珠单抗 + 奥沙利铂 + 卡培他滨	13	9	4
贝伐珠单抗 + 伊立替康 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶	17	11	6
贝伐珠单抗 + 培美曲塞	10	6	4
贝伐珠单抗 + 多西他赛	9	4	5
贝伐珠单抗 + 卡培他滨	9	5	4
贝伐珠单抗 + 吉西他滨 + 奥沙利铂	8	3	5
贝伐珠单抗合并其他药物	7	1	6

2.3 ADR 发生情况

2.3.1 ADR 发生时间 全部 ADR 均发生在使用贝伐珠单抗注射液 5 个月内,其中 ≤3 个月者 64 例,3~5 个月者 30 例。

2.3.2 ADR 类型与严重程度 说明书涉及的 ADR 中,贫血、呕吐、恶心的比例分别为 29.79%, 22.34%, 17.02%,居于前 3 位。其中贫血比例显著高于其他类型 ADR($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 贝伐珠单抗说明书涉及的 ADR 及其严重程度分布[n(%)]

ADR 类型	I 级	II 级	III 级	IV 级	合计
中性粒细胞减少	4(4.26)	5(5.32)	1(1.06)	1(1.06)	10(10.64 ^a)
血小板减少	2(2.13)	7(7.45)	2(2.13)	0(0)	11(11.70 ^a)
白细胞减少	8(8.51)	6(6.38)	0(0)	1(1.06)	15(15.95 ^a)
贫血	19(20.12)	5(5.32)	4(4.26)	0(0)	28(29.79)
外周感觉神经病变	6(6.38)	0(0)	1(1.06)	0(0)	7(7.45 ^a)
粒缺发热	1(1.06)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.06 ^a)
腹泻	7(7.45)	5(5.32)	2(2.13)	0(0)	12(12.77 ^a)
恶心	16(17.02)	0(0)	0(0)	0(0)	16(17.02 ^a)
呕吐	8(8.51)	8(8.51)	5(5.32)	0(0)	21(22.34 ^a)
皮肤反应	7(7.45)	4(4.26)	1(1.06)	0(0)	12(12.77 ^a)

注:与贫血 ADR 比较,^a $P < 0.05$ 。

贝伐珠单抗导致的特别且需要高度重视的 ADR 中,构成比最高的分别是出血(29.79%)、高血压(25.53%)、过敏反应(10.64%),比例显著高于其他类型 ADR($P < 0.05$),但三者间比较差异无统计学意义。较为罕见的 ADR 还包括肠穿孔和高血糖。见表 4。

2.3.3 出血 ADR 94 例患者中,发生出血 ADR 的比例达 29.79%,其中肿瘤相关出血 9 例,其他出血 21 例,其他出血中非鼻咽部肿瘤鼻出血 11 例,约占 52%。该类出血常见,多可自愈。另一类是肿瘤相

表4 贝伐珠单抗所致特殊 ADR 及其严重程度分布[n(%)]

ADR 类型	I 级	II 级	III 级	IV 级	合计
出血	16(17.02)	11(11.70)	0(0)	1(1.06)	28(29.79)
血栓栓塞	3(3.19)	0(0)	2(2.13)	0(0)	5(5.32)
过敏反应	9(9.57)	1(1.06)	0(0)	0(0)	10(10.64)
蛋白尿	3(3.19)	1(1.06)	0(0)	0(0)	4(4.26)
高血糖	4(4.26)	3(3.19)	0(0)	0(0)	7(7.45)
高血压	14(14.89)	5(5.32)	5(5.32)	0(0)	24(25.53)
肠穿孔	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.06)	1(1.06)

关出血:如非小细胞肺癌患者肺出血 2 例,咯血 1 例;结直肠癌患者为包括直肠出血和黑便的胃肠道出血 4 例;该类出血较为少见但相对危重。见表 5。

表5 贝伐珠单抗引起的出血情况

出血类型	例数	出血类型	例数
肿瘤相关出血	9	其他出血	21
消化道肿瘤胃肠道出血	4	非鼻咽部肿瘤鼻出血	11
肺癌咳血	1	非消化道肿瘤胃肠道出血	4
NSCLC 肺出血	2	阴道出血	2
泌尿系统患者泌尿道出血	2	便潜血	3
		牙龈出血	1

2.3.4 ADR 治疗措施与转归 针对常见的贫血、呕吐、恶心等 ADR,及时采用补血药物或护胃药物治疗;对于高血压患者,积极采用降压药物,保证血压控制在 150/100 mmHg 以下,治疗期间动态观察血压,并依据临床情况及时调整降压药物治疗;出现出血症状应及时止血并检测凝血功能,一般予以云南白药或其他止血药物及时对症处理。其中经过积极治疗后 93 例使用贝伐珠单抗的患者 ADR 好转;1 例 NSCLC 患者因贝伐珠单抗所致消化道出血死亡。

3 讨论

贝伐珠单抗联合化疗是结直肠癌及非鳞型 NSCLC 患者标准的一线治疗方案。肿瘤指南推荐将化疗联合贝伐珠单抗作为晚期 NSCLC 的一线治疗方案,其有效性及安全性已得到国内外临床研究的证实^[5]。贝伐珠单抗作用于 VEGF,可减少肿瘤微血管生成并抑制转移病灶的进展,故其所致 ADR 不同于化疗药的 ADR^[4-6]。本研究总结了 2016 年 10 月~2018 年 4 月使用贝伐珠单抗治疗的 94 例恶性肿瘤患者的 ADR 发生情况,结果表明用药后引起的 ADR 主要有出血、高血压、贫血、粒缺发热、血栓栓塞、蛋白尿等,与以往研究结果^[3]相似。

贝伐珠单抗说明书中出血类型主要包括如下 2 类,一类是皮肤黏膜出血,如鼻出血,便潜血,牙龈出血及阴道出血等,另一类是肿瘤相关出血:如非小细胞肺癌患者为肺出血,咯血;结直肠癌患者为包括直

肠出血和黑便的胃肠道出血;泌尿系统肿瘤患者泌尿道出血;该类出血较为少见但相对危重。3 级以上出血事件的总比例为 0.4%~5.0%^[7],如发生 3、4 级出血应永久停用贝伐珠单抗治疗。

本研究中贝伐珠单抗导致出血的总比例与文献报道基本相似,肿瘤相关出血中包含 4 例消化道肿瘤胃肠道出血患者,其中部分患者存在便潜血阳性,不排除这些患者可能存在肠道黏膜出血。本次研究的肿瘤患者中 2 例患者涉及 1 种以上出血,因此数据无法相加统计。本研究中共 28 例患者治疗过程中发生了出血,比例为 29.79%,均为 1、2 级出血,4 级出血仅 1 例,出血严重的患者需停用贝伐珠单抗治疗。目前研究推测贝伐珠单抗引起出血的机制可能为其抑制 VEGF 与 VEGFr 结合,从而抑制下游络氨酸激酶信号通道的激活反应,最终抑制肿瘤新生血管形成内皮细胞增生,抑制肿瘤的生长。然而人血管内皮生长因子在人体正常生理性血管形成血管功能中也有重要作用因而正常细胞经过贝伐珠单抗阻碍后其内皮细胞生成增殖也会受影响,可能会引起内皮细胞功能紊乱,使创伤后内皮细胞更新能力下降,血管更易出血。同时贝伐珠单抗抑制 VEGF 可抑制纤维蛋白酶原的表达和组织型纤溶酶原的活性,从而造成凝血功能障碍^[8]。也有研究表明^[9]:血小板是 VEGF 的载体,贝伐珠单抗抑制 VEGF,可以直接导致血小板功能障碍而干扰止血,这也可以合理解释肿瘤相关出血往往与肿瘤原发病灶的类型及浸润深度息息相关。

表 4 显示,94 例患者中有 24 例出现高血压,其中 1 级 14 例,2 级 5 例,3 级 5 例。未出现 4 级及高血压危象等严重 ADR。文献报道贝伐珠单抗引起新发高血压比例约 3%~14%,其引发高血压一般发生在首剂给药后 4~6 周。贝伐珠单抗致血压升高可能的机制可能与其抑制 VEGF,减少一氧化氮(NO)和前列腺环素 2(PG₂)的释放,减低其舒张血管作用,导致微动脉和小血管数量减少有关^[10]。有文献报道使用贝伐珠单抗引起血栓栓塞比例为 2.8%~17.3%^[11],本研究发现 5 例恶性肿瘤患者用药后引起血栓栓塞。深入研究贝伐珠单抗引起血栓发生的机制可能是:与抑制 VEGF,损伤血管内皮细胞有关,同时贝伐珠单抗还可引起血小板聚集,促进肿瘤组织释放促凝物质,增加血栓形成风险。

贝伐珠单抗引起器官穿孔发生部位主要集中在消化系统,本次研究中有 1 例转移性大肠癌患者出现肠穿孔。相关研究表明结肠癌、肾细胞癌,妇科肿

瘤,前列腺癌及胃癌晚期患者使用贝伐珠单抗发生胃肠道穿孔的相对风险高^[12,13],故该类患者在使用贝伐珠单抗治疗时要加强监测器官穿孔的发生。贝伐珠单抗致器官穿孔的发生机制仍不明确。可能与贝伐珠单抗抑制凝血因子Ⅲ、von willebrand 因子以及纤溶酶原激活物抑制剂的产生有关。贝伐珠单抗可抑制 VEGF,随之也可能抑制这些关键物质和因子,导致机体的凝血功能异常,同时其可使细小的内脏血管或肠系膜血管栓塞,导致肠缺血坏死进而发生穿孔^[14]。本次研究还发现,贝伐珠单抗可引起恶性肿瘤合并糖尿病患者血糖异常升高,其中1级高血糖(血糖正常值上限为 $8.9\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)4例,2级高血糖(血糖 $8.9\sim 13.9\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)3例,未发现3级或4级高血糖。目前该机制仍需进一步研究与探讨。

综上所述,本研究发现贝伐珠单抗长期使用的相关主要 ADR 为出血、高血压、血栓栓塞、贫血、过敏反应、高血糖、蛋白尿及伤口愈合综合征等。需要注意的是恶性肿瘤合并糖尿病患者要密切关注血糖的变化,定期监测,合适的预防及治疗措施。其次贝伐珠单抗的严重不良事件比例较低,而当年龄大于65岁,发生 ADR 的风险会随之增加,在临床应用中应充分评估,选择合适的患者,平衡其抗肿瘤疗效与可能发生的 ADR 风险,依据药品说明书及指南推荐,选择适宜的药物浓度及给药速度,做好监测和预防,尽可能避免或减少 ADR 的发生,保障患者得到更好的长期生存获益远远超出 ADR 所带来的危害。

参 考 文 献

- Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: a review[J]. *World J Gastroenterol*,2013, 19(31): 5051-5060
- Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies[J]. *Clin Ther*,2006, 28(11): 1779-1802
- Huang H, Zheng Y, Zhu J, et al. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients[J]. *PLoS One*,2014, 9(3): e89960
- Ruan XJ, Wang F, Song FX, et al. Adverse Events Related to Bevacizumab and the Management Principles in Malignant Tumors[J]. *Chinese Journal of Medicinal Guide*,2013, 15(11): 1868-1869
- Bruce JY, Kolesar JM, Hammers H, et al. A phase I pharmacodynamic trial of sequential sunitinib with bevacizumab in patients with renal cell carcinoma and other advanced solid malignancies[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2014, 73(3): 485-493
- Mittal K, Koon H, Elson P, et al. Dual VEGF/VEGFR inhibition in advanced solid malignancies: clinical effects and pharmacodynamic biomarkers[J]. *Cancer Biol Ther*,2014, 15(8): 975-981
- Crino L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study[J]. *Lancet Oncol*,2010, 11(8): 733-740
- Zhou CC, Bai CX, Guan ZZ, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab combination therapy in Chinese population with advanced non-squamous NSCLC: data of subgroup analyses from MO19390 (SAiL) study[J]. *Clin Transl Oncol*,2014, 16(5): 463-468
- 赵肖,王孟昭,张力,等. 贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂治疗晚期非小细胞肺癌 25 例分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(1): 6-10
- Izumiya Y, Shiojima I, Sato K, et al. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload[J]. *Hypertension*,2006, 47(5): 887-893
- Rengo G, Cannavo A, Liccardo D, et al. Vascular endothelial growth factor blockade prevents the beneficial effects of beta-blocker therapy on cardiac function, angiogenesis, and remodeling in heart failure[J]. *Circ Heart Fail*,2013, 6(6): 1259-1267
- Qi WX, Shen Z, Tang LN, et al. Bevacizumab increases the risk of gastrointestinal perforation in cancer patients; a meta-analysis with a focus on different subgroups[J]. *Eur J Clin Pharmacol*,2014, 70(8): 893-906
- Qi WX, Sun YJ, Tang LN, et al. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(3): 394-403
- Qi WX, Shen Z, Tang LN, et al. Bevacizumab increases the risk of gastrointestinal perforation in cancer patients: a meta-analysis with a focus on different subgroups[J]. *Eur J Clin Pharmacol*,2014, 70(8): 893-906

(2018-07-26 收稿 2018-12-19 修回)