

贝伐珠单抗相关性肠穿孔：病例报道与文献综述

张萌萌¹ 陈森² 翟所迪^{1*}

1 北京大学第三医院药剂科 (北京 100191)

2 北京大学第三医院肿瘤化疗与放射病科 (北京 100191)

【摘要】目的：探讨贝伐珠单抗相关性肠穿孔的发生率、临床表现、发生机制、危险因素和管理，为临床安全用药提供参考。方法：报道 1 例使用化疗联合贝伐珠单抗治疗 442 天后发生肠穿孔的 IV 期结肠癌病例，并回顾相关研究文献。结果与结论：贝伐珠单抗相关性肠穿孔的发生率低，患者可出现腹痛、恶心呕吐、发热等症状，其发生机制尚不明确，多种危险因素可使其发生风险增加，临床中应注意对高危患者的识别和管理。

【关键词】贝伐珠单抗；肠穿孔；严重不良事件

【中图分类号】R978.7；R512.62

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.013

Bevacizumab-associated Bowel Perforation: a Case Report and Literature Review

ZHANG Meng-meng¹, CHEN Sen², ZHAI Suo-di^{1*}. 1 Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China. 2 Department of Tumor Chemotherapy and Radiation Sickness, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China.

【Abstract】Objective: To investigate the incidence, clinical manifestations, mechanism, risk factors and management of bevacizumab-associated bowel perforations. Methods: A stage IV colon cancer patient with bevacizumab-associated bowel perforation 442 days after the initiation of chemotherapy and bevacizumab was reported. And relevant research literatures were reviewed. Results and Conclusion: The incidence of bevacizumab-associated bowel perforations is low. Abdominal pain, nausea and vomiting, and fever could be complained by the patients. Although the mechanism is unknown now, many risk factors would contribute to the occurrence of this kind of severe adverse events. The detection and management of these patients should be emphasized.

【Keywords】bevacizumab; bowel perforations; severe adverse events

贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体，可选择性地与人血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）结合，阻断 VEGF 与受体（VEGFR）的结合，进而抑制内皮细胞增生和血管生成，发挥抗肿瘤作用。自 2004 年贝伐珠单抗注射液（安维汀）被美国食品药品监督管理局（food and drug administration, FDA）批准可与含 5-氟尿嘧啶（5-FU）的化疗方案联合用于转移性结直肠癌的一线治疗以来，适应证不断扩大，可用于非小细胞肺癌、

脑胶质细胞瘤、转移性肾细胞癌以及宫颈癌^[1]。

贝伐珠单抗在患者中的耐受性良好，但随着该药的广泛使用，其带来的不良反应受到越来越多的关注。其中胃肠道穿孔是与该药相关的、罕见但严重的不良事件（severe adverse event, SAE），美国食品药品监督管理局已发布相关的黑框警告，推荐肠穿孔发生后应永久停用贝伐珠单抗。本文报道了 1 例贝伐珠单抗相关性肠穿孔的案例，并针对该 SAE 的发生率、发生机制、危险因素与管理进行了讨论。

* 通讯作者：翟所迪 E-mail:zhaisuodi@163.com

1 病例资料

患者男性, 47 岁, 身高 169cm, 体重 58kg, 体表面积 1.67m^2 , KPS 评分为 90 分。结肠癌 IV 期, 伴腹膜、网膜转移、恶性腹水。入院前 1 年余, 患者出现持续性腹胀, 进食后加重, 伴轻度疼痛, 右侧卧位加重, 初可忍受, 后逐渐加重, 需服用氨酚羟考酮片(泰勒宁)每晚 1 粒止痛; 大便次数增多(每天 1~2 次), 大便性状变细, 为黄色成形便; 伴低热, 体温最高 37.1°C , 于我院行腹部 CT、胃镜、肠镜及肿瘤标记物检查后确诊。

患者当月接受 FOLFIRI[氟尿嘧啶(5-FU) $400\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 700mg , iv bolus(团注), d1; 5-FU $1\ 200\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, $2\ 125\text{mg}$, civ23h, d1~2; 伊立替康(IRI) $180\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 320mg , ivgtt, d1; 亚叶酸钙(CF) $400\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 700mg , ivgtt, d1; q14d)联合贝伐珠单抗($5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 300mg , ivgtt, d1, q14d)方案一线解救治疗, 共完成 6 个周期, 期间曾出现 II 度消化道毒性反应与 II 度骨髓抑制, 轻度鼻衄, 少量鲜血便, 对症治疗后好转。一线化疗完成后评效为部分缓解, 因患者乏力严重, 无法耐受 FOLFIRI 方案, 予以更换为 CapeOX 方案卡培他滨(Cape) $850\sim 1\ 000\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, $2\ 000\text{mg}$ qd8 $1\ 500\text{mg}$ qd16, po, d1~14; 奥沙利铂(OX) $130\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 225mg , ivgtt, d1; q21d)联合贝伐珠单抗($7.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 500mg , ivgtt, d1, q21d)进行二线治疗, 共完成 6 个周期, 期间未出现骨髓抑制, 出现四肢指端麻木, 对症治疗后好转。

完成后评效为部分缓解, 但腹膜较前增厚, 腹水较前增多, 对化疗方案予以调整, 继续贝伐珠单抗($7.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 500mg , ivgtt, d1, q21d)治疗, 联合奥沙利铂(OX, $85\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 130mg , ivgtt, d1, q14d)与 IRI($200\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 280mg , ivgtt, d1, q14d)同时 5-FU 腹腔灌注化疗(1g , 腹腔灌注, d1, d8, q14d), 共完成 3 个周期, 期间出现 I 度消化道毒性反应, 胆碱能综合征, 对症治疗后好转。3 周期后评效为维持部分缓解, 因患者乏力严重, 调整维持化

疗方案, 为 IRI($200\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 280mg , ivgtt, d1, q21d)同时 5-FU 腹腔灌注化疗(1g , 腹腔灌注, d1, q21d), 联合贝伐珠单抗($7.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 500mg , ivgtt, d1, q21d)治疗, 共完成 6 个周期, 期间未出现消化道毒性反应及骨髓抑制, 疗效评价为维持部分缓解。患者腹胀较前缓解, 间断感腹部隐痛, 向下肢放射, 需氨酚羟考酮片每日 3 次, 每次 1 片控制疼痛, 腹引管脱出, 腹水量减少, 无法继续腹腔灌注化疗。拟行 IRI 全身化疗联合贝伐珠单抗, 患者及家属拒绝继续进行 IRI 全身化疗, 要求仅行贝伐珠单抗治疗($7.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 500mg , ivgtt, d1, q21d)。

患者行此次贝伐珠单抗治疗后第 2 天夜间(据初次使用贝伐珠单抗 442d), 于家中突发腹痛、发热, 服用盐酸羟考酮缓释片(奥施康定) 10mg 及氨酚羟考酮片 1 片仍无缓解, 联系医师, 结合患者病史及用药史, 怀疑为贝伐珠单抗相关性肠穿孔。于我院急诊行立卧位腹平片及腹部 CT 可见腹腔游离气体, 结合患者病史、症状、体征及辅助检查结果, 肠穿孔诊断明确, 且存在腹膜炎表现。患者在穿孔发生后持续高热, 且先出现白细胞及中性粒细胞减少, 考虑与既往化疗相关; 穿孔后第 3 天则出现白细胞及中性粒细胞增多, 降钙素原升高, 考虑与腹腔感染有关。予患者心电监护、禁食水、胃肠减压、补液及营养支持、抗感染、止痛治疗。后因出现不全肠梗阻行通便、利尿对症治疗, 腹胀无好转; 因使用脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液(卡文)静脉营养支持治疗出现高胆红素血症, 更换为中/长链脂肪乳注射液(C6-24)(力能)并进行保肝治疗, 肝转移酶、胆红素等指标及患者症状有所好转。期间患者感染出现好转, 但肿瘤缓慢持续进展, 合并肠梗阻, 肿瘤巨大向外膨出, 压迫膈肌, 患者出现喘息困难。于此次贝伐珠单抗治疗并出现肠穿孔后第 78 天死亡。

2 讨论

2.1 既往报道与临床表现

已经明确的是, 贝伐珠单抗的使用可显著

增加患者发生胃肠道穿孔的风险^[2-3]，其在贝伐珠单抗相关的 SAEs 中所占的比例最高，达 12%^[4]。不同研究中报道的贝伐珠单抗相关性胃肠穿孔的发生率有所不同，在 0.3%~3.2% 之间^[5]。一项由 Hapani 等^[2]完成的 Meta 分析显示，在接受该药治疗的患者中发生率为 0.9%，致死率为 21.7%；这与患者接受的药物剂量、原发肿瘤的部位具有一定的相关性，高剂量组、结肠癌与肾细胞癌患者发生穿孔的风险更高。而 Badgwell 等人^[6]的研究发现，贝伐珠单抗相关性胃肠穿孔的发生率更高，为 1.7%，最常涉及的肿瘤类型为胰腺癌、结直肠癌和肾细胞癌，几乎所有发生了胃肠穿孔的患者合并有至少一个基线危险因素。但是，也有在整个研究过程中均未发生胃肠穿孔的报道^[7]。

针对用药后发生胃肠穿孔的时间，多数情况下，该类 SAEs 发生在用药后的早期，一般为开始贝伐珠单抗治疗后的 50d 内^[5]。一项在美国 MD Anderson 肿瘤治疗中心进行的回顾性研究发现，贝伐珠单抗相关性肠穿孔距首次用药的中位天数为 71d（3~512d），距最后一次用药的中位天数为 14d（2~49d）^[6]。一项荷兰的 III 期研究发现，89% 的贝伐珠单抗相关性胃肠穿孔发生在开始用药后的前 15 周内，以及第 5 个周期化疗之前^[8]。在本文报道的案例中，患者出现肠穿孔的时间距初次使用贝伐珠单抗 442d，距最后一次用药仅 1d，提示贝伐珠单抗相关性肠穿孔的发生可能与贝伐珠单抗的使用时间相关。

贝伐珠单抗相关性胃肠穿孔发生时，患者最常出现的症状依次为腹痛、腹部压痛、白细胞增多、恶心呕吐、发热及心动过速，少数可无症状，或出现白细胞与中性粒细胞减少、脓毒血症^[8]。贝伐珠单抗相关性肠穿孔的诊断不仅需结合患者病史、用药史及临床表现，还需要借助腹部平片及更准确的 CT 检查明确诊断。

2.2 发生机制

针对贝伐珠单抗相关性胃肠穿孔的发生机

制尚未完全明确，目前已存在多个理论，这些理论均与贝伐珠单抗对 VEGF 发挥的抑制作用相关。

VEGF 与细胞保护、内皮细胞增生及一氧化氮、前列环素等物质的合成有关，同时还可以诱导凝血因子Ⅲ、von Willebrand 因子以及纤溶酶原激活物抑制剂的产生。一种理论提出，VEGF 受到抑制时，这些物质和因子也受到抑制，导致机体的凝血出现异常，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^[9-10]。另外一种理论则提出，肠穿孔的发生与肠黏膜相关，当 VEGF 被抑制时，那些可以促进肠壁增生和修复的物质也受到抑制，因此，肠黏膜易发生溃疡和穿孔，尤其是当患者合用非甾体抗炎药时^[8]。此外，也有人提出，对于那些结直肠癌患者，肠穿孔的发生与因贝伐珠单抗治疗发生坏死的肿瘤组织相关^[10]。

2.3 危险因素与管理

在 BRiTE 研究中，研究者们观察了 1960 名一线化疗联合贝伐珠单抗治疗的不可手术的结直肠癌患者的结局，他们发现，完整的原发肿瘤、开始贝伐珠单抗治疗前的 1 个月内进行过结肠镜或乙状结肠镜检查、既往接受过放疗的患者更易出现肠穿孔^[11]。此外，开始贝伐珠单抗治疗前 2 个月内接受过结肠手术、消化道溃疡病史以及对治疗方案出现部分缓解和完全缓解的患者发生肠穿孔的风险也会更高^[12]。其他危险因素还包括肿瘤类型（结肠癌与肾细胞癌的相对风险更高）、肿瘤分期、贝伐珠单抗的剂量、患者年龄、腹腔囊肿史、憩室炎史、同时进行化疗以及联合使用的化疗药物（紫杉烷类或奥沙利铂与贝伐珠单抗联用时肠穿孔的相对风险高^[2-4, 8]。本案例中，患者为结肠癌Ⅳ期，在开始贝伐珠单抗治疗前的 1 个月内进行过结肠镜检查，同时化疗曾使用包含奥沙利铂的方案，多线化疗联合贝伐珠单抗治疗后疗效评价为部分缓解，因此合并有发生贝伐珠单抗相关性肠穿孔的危险因素。

危险因素的确定有助于临床医师和临床药师识别并管理那些高危人群,如可在肠镜检查的 1 个月后开始贝伐珠单抗治疗;开始治疗后的前 5 个周期,以及每次治疗后的间隔期加强对用药患者的监护和随访,以便及时发现和处理此类 SAE。一旦患者发生肠穿孔,贝伐珠单抗应永久停用^[5],治疗手段可选择手术,但保守治疗可使大多数穿孔患者获益^[6]。

3 总结

贝伐珠单抗相关性肠穿孔的发生率低,但后果严重,通常发生在开始用药后的早期,治疗手段有限。患者可出现腹痛、恶心呕吐、发热等症状,其发生机制尚不明确,可能与贝伐珠单抗对 VEGF 的抑制,进而导致组织缺血相关。患者在开始治疗前 1 个月内接受过肠镜检查、开始治疗前 2 个月内进行过结肠手术、既往存在消化道溃疡病史、治疗评效为部分缓解或完全缓解等多个因素是肠穿孔发生的危险因素,临床中应注意询问并识别高危患者,尽可能避免该类 SAE 的发生。

【参考文献】

- [1] FDA.Genetech. Approval history of avastin (bevacizumab) [EB/OL]. (2014-04-08)[2014-09-12]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist.
- [2] Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis [J]. Lancet Oncol, 2009,10(6):559-568.
- [3] 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.
- [4] Taugourdeau-Raymond S, Rouby F, Default A, et al. Bevacizumab-induced serious side-effects: a review of the French pharmacovigilance database [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(7):1103-1107.
- [5] FDA.Label Information of Avastin(Bevacizumab)approved on 08/14/2014[EB/OL]. (2014-08-16)[2014-09-12].http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo.
- [6] Badgwell BD, Camp ER, Feig B, et al. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature [J]. Ann Oncol, 2008, 19(3):577-582.
- [7] 李然, 赵冰清, 张艳华. 贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤的不良反应分析 [J]. 中国新药杂志, 2013, 23(9):2097-2102.
- [8] Sliesoraitis S, Tawfik B. Bevacizumab-induced bowel perforation [J]. J Am Osteopath Assoc, 2011, 111(7):437-441.
- [9] Han ES, Monk BJ. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer? [J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(1):3-6.
- [10] Choi YI, Lee SH, Ahn BK, et al. Intestinal perforation in colorectal cancers treated with bevacizumab (Avastin) [J]. Cancer Res Treat, 2008, 40(1):33-35.
- [11] Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study [J]. Oncologist, 2009, 14(9):862-870.
- [12] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 350(23):2335-2342.

(上接第 20 页)

- [7] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Procedure for common drug review [EB/OL]. (2013-04-13) [2014-10-30]. <http://www.cadth.ca/en/products/cdr/cdr-update/cdr-update-issue-62>.
- [8] National Institute for Health and Clinical Excellence. Single technology appraisal specification for manufacturer/sponsor submission of evidence[C]. London: NICE, 2009.
- [9] National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the single technology appraisal process[C]. London: NICE, 2009.
- [10] Paris V, Docteur E. Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Germany[J]. ECD health working papers, 2008, (39):66.
- [11] Paris V, Docteur E. Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Canada[J]. OECD health working papers, 2006, (4):51.
- [12] Australian Government Department of Health and Ageing. Guidelines for deeds of agreement for the pharmaceutical benefits scheme[EB/OL]. (2009-10-08)[2014-10-30]. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>.