

贝伐珠单抗治疗卵巢癌致重度皮肤及黏膜反应合并结膜炎一例

李秋睿¹, 罗宝生¹, 屠文莲^{2*}

1. 楚雄彝族自治州人民医院 临床药理学室, 云南 楚雄 675000; 2. 云南省第一人民医院 药学部, 昆明 650034

【摘要】 本文报告1例由贝伐珠单抗引起的重度皮肤及黏膜破溃伴出血、角膜溃疡和结膜炎的卵巢癌案例。临床药师通过大量查阅文献协助医师对该不良反应进行鉴别与分析, 并参与了该患者皮肤及黏膜反应和眼部损伤的药物治疗过程, 以期能为医师、药师在今后对贝伐珠单抗引起的重度皮肤及黏膜反应、眼部损伤不良反应的鉴别、治疗及药学监护提供参考。

【关键词】 贝伐珠单抗; 皮肤及黏膜反应; 溃疡; 结膜炎; 药物不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)08-0089-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.019

Severe skin mucosal reaction and conjunctivitis caused by Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a case report

LI Qiu-rui¹, LUO Bao-sheng¹, TU Wen-lian^{2*}

1. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Chuxiong Yi Autonomous, Yunnan Chuxiong 675000, China; 2. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Yunnan, Kunming 650034, China

【Abstract】 The article reported a case with ovarian cancer who developed serious mucocutaneous hemorrhage, mucosal ulcer, keratohelcosis and conjunctivitis after Bevacizumab treatment. The clinical pharmacist identified the adverse reaction and provided pharmaceutical care during the treatment of this drug-induced mucocutaneous adverse reactions and eye damage disease based on literature review. This article provided a reference for physicians and pharmacists in the identification and treatment of mucocutaneous reaction and eyes injury caused by Bevacizumab and relevant pharmaceutical care.

【Key words】 Bevacizumab; mucocutaneous hemorrhage; ulcer; conjunctivitis; adverse drug reaction

卵巢癌是最常见的妇科肿瘤之一,其预后差,是全球妇科恶性肿瘤致死的主要原因之一^[1-2]。贝伐珠单抗是一种重组人源化抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor receptor, VEGF)单克隆抗体,是妇科肿瘤治疗中应用最广泛的抗血管生成药物^[3],目前贝伐珠单抗用于卵巢癌患者已显示出良好获益性,但该药在治疗过程中可引起高血压、蛋白尿、血栓栓塞性疾病、肿瘤相关性出血、胃肠穿孔等^[4-6],对于重度皮肤及黏膜损伤伴出血、眼部不良反应的相关文献报道较少。现将临床药师参与1例贝伐珠单抗致重度皮肤及黏膜反应及3级眼部不良反应报告如下。

1 病例介绍

患者,女,59岁,身高155 cm,体质量48 kg,体表面积1.47 m²,因确诊卵巢癌4月余,口腔黏膜溃疡疼痛伴纳差3 d于2021年10月12日收入云南省第一人民医院。患者既往无高血压、糖尿病及眼部疾病史,无药物食物过敏史。3个月前患者因盆腔占位行腹腔镜检查+活检取材术,术后病理结果显示:卵巢恶性肿瘤,高级别浆液性癌,结合免疫组化结果诊断为卵巢恶性肿瘤(IV期)。既往药物治疗史如下:第1周期第1天(2021年7月21日),白蛋白结合型紫杉醇

*通信作者:屠文莲,硕士,副主任药师,研究方向:抗肿瘤临床药学。E-mail:tuwenlian18@aliyun.com

220 mg/m², 静脉滴注;第2周期第0天(2021年8月15日), 贝伐珠单抗7.5 mg/m², 静脉滴注, 第1天, 白蛋白结合型紫杉醇220 mg/m², 静脉滴注;第3周期第0天(2021年9月5日), 贝伐珠单抗7.5 mg/m², 静脉滴注, 第1天, 白蛋白结合型紫杉醇200 mg/m², 静脉滴注, 卡铂药-时曲线下面积=4 mg/(mL·min), 静脉滴注;第4周期第1天(2021年10月8日), 贝伐珠单抗7.5 mg/m², 静脉滴注。

患者于第2、3周期治疗间歇期均出现轻度口腔黏膜溃疡伴疼痛, 无黏膜出血, 予对症处理后好转。第4周期治疗后24 h内出现口唇皮肤、鼻腔及眼眶周围皮肤水肿、破溃, 口腔黏膜散在溃疡伴疼痛并进行性加重, 不能进食, 近1周体质量减轻2 kg。

入院身体检查: 精神饮食差, 体力状况(performance status, PS)评分: 4分, 口、唇、鼻、眼眶周围皮肤大量片状破溃伴出血、水肿, 见少量结痂附着; 舌背、舌缘被白苔覆盖, 多处清晰见不规则白色形边缘包裹的红斑; 口腔黏膜呈片状鲜红色溃疡面, 占口腔黏膜面积约80%, 出血伴疼痛、进食障碍; 鼻腔黏膜出血; 上眼睑充血、水肿、睁眼困难, 结膜及巩膜充血、水肿, 睑结膜出血。

辅助检查: D-二聚体3.93 mg/L, 纤维蛋白原降解产物6.50 mg/L, 纤维蛋白原7.31 g/L, 凝血酶时间21.80 s, 白细胞计数8.26×10⁹/L, 中性粒细胞绝对值5.93×10⁹/L, 血小板计数5.55×10¹¹/L, 血红蛋白63 g/L, 红细胞计数3.24×10¹²/L, 降钙素原0.05 ng/mL, 白蛋白23.10 g/L, 天冬氨酸氨基转移酶13 U/L, 丙氨酸氨基转移酶18 U/L, 肌酐74 μmol/L, 尿潜血(-), 粪便潜血(-)。

入院诊断: 卵巢恶性肿瘤(IV期), 口腔黏膜溃疡, 角膜溃疡, 角膜上皮损伤, 结膜炎, 中度贫血。

2 治疗经过

患者入院后, 临床药师通过查阅药品说明书及贝伐珠单抗、白蛋白结合型紫杉醇, 卡铂引起相关不良反应的文献资料, 并结合该患者皮肤及黏膜损伤、出血、结膜炎出现的时间进行了相关性分析, 认为该患者重度皮肤及黏膜损伤、出血合并结膜炎的发生与贝伐珠单抗相关。根据世界卫生组织不良事件评级标

准^[7]评定为4级口腔不良反应、3级眼部不良反应, 临床药师建议医师停用贝伐珠单抗^[8-9], 待不良反应好转后再重新制定化疗方案, 并制定患者皮肤及黏膜反应、眼部损伤及出血的治疗方案, 医师采纳。主要治疗药物如下。2021年10月12日—29日, 云南白药胶囊0.25 mg, 口服, 每日3次; 康复新液10 mL, 含漱, 每日3次; 重组人表皮生长因子外用溶液, 适量喷于口腔溃疡面, 每日1次; 重组人表皮生长因子凝胶, 适量涂于皮肤破溃处, 每日2次; 小牛血去蛋白眼用凝胶1~2滴, 眼部外用, 每日4次; 10月12日—27日, 普拉洛芬滴眼液1~2滴, 眼部外用, 每日4次; 10月12日—21日, 妥布霉素地塞米松眼膏1~1.5 cm, 眼部外用, 每日4次。

此外, 通过输注悬浮红细胞、人血白蛋白, 肠外营养支持等措施积极纠正患者贫血、低蛋白血症及营养不良。经以上治疗, 患者口腔黏膜及舌溃疡面积变小, 红肿消退, 饮食恢复, 口唇鼻及眼眶周围组织水肿消散, 破溃面大量结痂, 无出血及口腔疼痛, 角膜溃疡及结膜炎好转, 于2021年10月30日出院。

3 讨论

3.1 贝伐珠单抗不良反应相关性评价

据报道, 本病例使用的抗肿瘤药物相关不良反应分别为: 卡铂(黏膜炎<5%)、白蛋白结合型紫杉醇(黏膜炎、结膜炎、角膜炎)、贝伐珠单抗(黏膜炎常见、眼部疾病十分常见)。分析患者药物治疗史, 在治疗第1天使用白蛋白结合型紫杉醇单药化疗后未出现皮肤及黏膜、眼部相关不良反应。在后续治疗中, 评估患者综合情况后于第25天予白蛋白结合型紫杉醇联合贝伐珠单抗双药治疗, 以期获得更优治疗效果。在治疗第32天, 患者出现2级口腔不良事件(口腔黏膜溃疡、吞咽疼痛), 经治疗口腔溃疡完全消失后于第46天开始贝伐珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇+卡铂联合治疗。患者口腔溃疡于治疗第50天再次出现, 伴有唇部组织少量破溃。此时, 引起口腔黏膜不良反应的真正原因贝伐珠单抗及其引发的皮肤及黏膜不良反应严重程度并未受到关注, 但因贝伐珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇+卡铂方案出现3级骨髓抑制, 治疗第80天调整方案为贝伐珠单抗单药治疗。在输注贝

伐珠单抗 24 h 内患者皮肤及黏膜反应迅速恶化, 出现皮肤及黏膜(口腔、鼻腔、睑结膜)出血、角膜溃疡、结膜炎和 4 级口腔不良反应, 根据药物不良反应相关性评价标准及诺氏(Naranjo's)评估量表^[10], 临床药师认为该患者出现的皮肤及黏膜反应合并结膜炎与贝伐珠单抗有关, 其关联性评价结果为肯定。

3.2 贝伐珠单抗与皮肤及黏膜不良反应

3.2.1 发生机制 贝伐珠单抗通过抑制 VEGF 发挥抗肿瘤作用^[11]。当 VEGF 受到抑制后, 血管内皮产生促炎细胞因子参与损伤反应, 导致上皮细胞坏死及组织损伤^[12], 此外, 贝伐珠单抗可降低唾液中的 VEGF 水平, 延长口腔黏膜溃疡的愈合时间^[13]。有研究显示, 贝伐珠单抗单药或联合化疗用于恶性肿瘤患者时, 肿瘤相关性出血和黏膜、皮肤出血风险显著增加, 其中单药治疗有 20%~40% 的患者出现轻度黏膜出血^[14-15]。

3.2.2 临床对策 在临床实践中, 可含漱康普舒口腔含漱液、苜达明漱口水、过饱和磷酸钙漱口液等改善口腔黏膜炎的症状。此外, 口腔黏膜炎的治疗还包括补充维生素、含服蜂蜜、局部应用重组人表皮生长因子、康复新液、冷冻疗法、光生物调节法等, 对于高风险患者, 可选择帕利夫明注射液进行口腔黏膜炎的预防及治疗, 对于局部应用不可控制的疼痛, 可选择吗啡、芬太尼等强阿片类药物进行镇痛治疗^[14-16]。对于贝伐珠单抗引起的出血主要治疗原则为维持血流动力学的稳定和与破口创面的护理, 处理措施包括根据临床需要输注全血或血液制品, 药物治疗可选择氨甲环酸等。皮肤出血的患者可使用非粘附性敷料, 可触及的皮肤或黏膜部位出血的患者可以使用局部药物治疗, 如可吸收明胶或胶原蛋白。鼻腔、阴道或直肠出血可以用填充物加以填塞^[17]。

3.3 贝伐珠单抗与眼部损伤

3.3.1 发生机制 VEGF 在成人视网膜上皮、血管内皮细胞、视网膜神经元和视网膜胶质细胞中表达^[18], 其受到抑制可引起眼部相关不良反应。玻璃体内注射贝伐珠单抗引起的常见眼部不良反应包括结膜下出血、眼内炎、眼压升高、视网膜损伤等^[19-20], 而贝伐珠单抗全身使用引起眼部不良反应的病例报告较少, 目前仅有与贝伐珠单抗静脉滴注相关的视神经炎和视神经病变的罕见报告^[21-22]。

3.3.2 临床对策 靶向药物引起的眼部并发症大多

数较轻微, 除润滑剂(人工泪液)或视野遮蔽疗法外无需特殊治疗, 若症状较重, 停用靶向药后眼部并发症可改善。此外, 针对不同情况可采取不同方法。如局部应用重组人表皮生长因子可刺激角膜上皮细胞迁移、促进角膜损伤修复, 眶周水肿可选择利尿剂, 类固醇激素的局部应用可用于视神经炎及结膜炎, 继发性眼内感染可加用抗菌药物等, 极少数情况下, 需要眼科手术干预^[23]。

3.4 临床药师的药学监护

重度皮肤及黏膜反应、眼部损伤导致患者进食障碍、视觉受损, 使患者生活质量严重下降, 影响抗肿瘤药物治疗疗程及患者预后。在本病例中, 患者入院后临床药师参与会诊并为治疗方案的制定提供文献支持, 密切评估患者皮肤及黏膜反应、眼部损伤治疗效果。在止血、促创口愈合、促上皮细胞修复、抗炎治疗后, 患者口腔黏膜炎于第 3 天开始好转, 口腔疼痛消失; 第 7 天可进食流食; 第 12 天饮食恢复; 皮肤及鼻黏膜、睑结膜出血减少, 破溃处结痂, 眼睑水肿、结膜及巩膜充血消退, 角膜溃疡好转。期间临床药师动态监测患者降钙素原、C 反应蛋白、凝血功能、肝肾功能, 以便个体化调整治疗计划。在口腔黏膜炎的后期恢复中, 除以上处理外, 临床药师建议患者积极进行口腔护理, 使用软毛牙刷, 避免食用酸性、碱性、辛辣刺激的食物及饼干等坚硬的食物, 避免高温饮食, 积极对患者进行心理疏导, 引导患者保持愉快的心情。

综上所述, 贝伐珠单抗联合标准治疗(卡铂+紫杉醇)可提高卵巢癌患者一线或复发治疗的总有效率^[24], 但也增加了不良反应发生的风险。在既往药学监护中, 更多关注贝伐珠单抗导致的高血压、蛋白尿、胃肠穿孔、肿瘤相关出血等常见不良反应, 对重度皮肤及黏膜反应、眼部损伤警惕性不高。本病例患者在第 2 次使用贝伐珠单抗出现口唇皮肤破溃、口腔溃疡后未能及时对引起相关不良反应的药物因素进行准确分析并对预后进行评估, 而在患者唇部皮肤破溃、口腔溃疡未完全愈合的情况下开始第 3 次的贝伐珠单抗治疗, 是皮肤及黏膜不良反应迅速恶化的重要原因。在今后开展抗肿瘤药物药学监护的过程中, 临床药师应主动详细了解患者既往用药史和药物不良反应史, 全面评估可能影响或加重患者现有疾病的药物因素, 协助医师为患者制定更优的个体化药物治疗。

【参考文献】

- [1] Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, et al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors[J]. *Int J Womens Health*, 2019, 11: 287-299.
- [2] Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020; 9(4): 47.
- [3] Chellappan DK, Leng KH, Jia LJ, et al. The role of bevacizumab on tumour angiogenesis and in the management of gynaecological cancers: a review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018 (102): 1127-1144.
- [4] García J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avas-tin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102017.
- [5] 余文韬, 王怡鑫, 蒋刚. 贝伐珠单抗不良反应的文献计量分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(2): 190-193.
- [6] Hapani S, Sher A, Chu D, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part I : inhibitors of the cellular membrane [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(2): 203-218.
- [7] Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014(9): dju244.
- [8] Hapani S, Sher A, Chu D, et al. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a Meta-analysis [J]. *Oncology*, 2010, 79(1/2): 27-38.
- [9] Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(8): 465-477.
- [10] 王明瑞, 屠文莲. 吉西他滨致流感样综合征的诊断及药物治疗一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(10): 86-88.
- [11] Roskoski RJ. VEGF receptor protein-tyrosine kinases: structure and regulation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375(3): 287-291.
- [12] Popa AM, Valla K, Radhakrishnan L, et al. Bevacizumab-induced oral mucositis in background of cutaneous plaque-type psoriasis[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(11): e32.
- [13] Takahashi H, Sato M, Kou T, et al. A retrospective study of oral adverse events with colorectal cancer chemotherapy using bevacizumab[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 38(6): 959-962.
- [14] Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichońska D, et al. Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem-literature review [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(7): 2464-2476.
- [15] Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review [J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(6): 441-448.
- [16] 中国抗癌协会肿瘤护理专业委员会. 中国癌症症状管理实践指南——口腔黏膜炎[J]. *护士进修杂志*, 2020(20): 1871-1878.
- [17] Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review [J]. *Ann Palliat Med*, 2018, 7(2): 265-273.
- [18] Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, et al. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina [J]. *Brain Res*, 2003, 969(1/2): 195-204.
- [19] Iyer PG, Albini TA. Drug-related adverse effects of antivascular endothelial growth factor agents [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021, 32(3): 191-197.
- [20] Mennel S, Callizo J, Schmidt JC, et al. Acute retinal pigment epithelial tear in the untreated fellow eye following repeated bevacizumab (Avastin) injections [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85(6): 689-691.
- [21] Biswas S. A randomised trial evaluating bevacizumab as adjuvant therapy following resection of AJCC stage II B, II C and III cutaneous melanoma: an update [J]. *Ecancermedalscience*, 2008, 2: 108.
- [22] Sherman JH, Aregawi DG, Lai A, et al. Optic neuropathy in patients with glioblastoma receiving bevacizumab [J]. *Neurology*, 2009, 73(22): 1924-1926.
- [23] Ho WL, Wong H, Yau T. The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: what do we need to know as ophthalmologists? [J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(7): 604-609.
- [24] Wu PY, Cheng YM, Shen MR, et al. Real-world study of adding bevacizumab to chemotherapy for ovarian, tubal, and peritoneal cancer as front-line or relapse therapy (ROBOT): 8-year experience [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1095.

收稿日期: 2022-02-16 本文编辑: 李君肇