

中图分类号:R95;R979.1 文献标志码:A
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.11.022

文章编号:1006-4931(2025)11-0103-06



大分子单靶点抗血管生成剂致消化道穿孔真实世界药物警戒研究*

马欢,谷文睿,郑明昱,枉前,郎晓琴[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院,重庆 400038)

摘要:目的 探讨真实世界中大分子单靶点抗血管生成剂(AAs)致消化道穿孔的临床特征。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中2004年1月至2023年3月的大分子单靶点AAs相关消化道穿孔药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比(ROR)法和比例报告比(PRR)法评价消化道穿孔与大分子单靶点AAs的相关性,并分析其发病规律及临床特征。结果 共检索到贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、阿柏西普3种临床常见大分子单靶点AAs的相关ADE报告82 685份(涉及患者82 685例),经筛选获得这3种大分子单靶点AAs致消化道穿孔ADE报告1 203份(涉及患者1 203例)。其中,涉及大分子单靶点AAs主要有贝伐珠单抗1 120份(93.10%),其次为雷莫芦单抗68份(5.65%)、阿柏西普15份(1.25%)。关联性评价中,贝伐珠单抗及雷莫芦单抗均检测到阳性信号,其中雷莫芦单抗[ROR = 18.07, 95%CI(14.20, 23.00), PRR = 17.55]的信号最强;阿柏西普未检测到阳性信号。贝伐珠单抗和雷莫芦单抗致消化道穿孔的平均发病年龄分别为(61.28 ± 12.01)岁、(64.57 ± 11.48)岁;排除未知年龄患者,56~69岁为贝伐珠单抗(25.45%)和雷莫芦单抗(32.35%)的高发病年龄段。贝伐珠单抗和雷莫芦单抗在消化系统肿瘤患者致消化道穿孔中的占比较高,分别为42.05%和72.06%;贝伐珠单抗致泌尿生殖系统肿瘤患者消化道穿孔的发生率显著高于雷莫芦单抗,分别为24.02%和0。贝伐珠单抗和雷莫芦单抗的发病时间分别为0~1 292 d(中位数53 d)、8~294 d(中位数32 d),平均发病时间分别为(96.22 ± 136.59) d、(61.04 ± 65.56) d,高发病时间段分别为51~100 d(8.04%)、21~50 d(25.00%)。贝伐珠单抗致大肠穿孔发生率较高(17.50%),雷莫芦单抗致胃食管穿孔发生率较高(26.47%)。贝伐珠单抗与雷莫芦单抗致消化道穿孔的死亡率均较高,分别为37.59%和41.18%。**结论** 贝伐珠单抗和雷莫芦单抗致消化道穿孔的真实世界研究中,其发病部位及发病时间有显著差异,揭示了不同大分子单靶点AAs致消化道穿孔的临床特征不同,临床用药时需提高警惕,以充分保障患者的用药安全。

关键词:大分子单靶点抗血管生成剂;消化道穿孔;贝伐珠单抗;雷莫芦单抗;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;信号挖掘

Gastrointestinal Perforations Caused by Macromolecular Single - Target Anti - Angiogenesis Agents: A Real - World Pharmacovigilance - Based Study

MA Huan, GU Wenrui, ZHENG Mingyu, WANG Qian, LANG Xiaoqin

(The First Hospital Affiliated Army Medical University, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of gastrointestinal perforations caused by macromolecular single - target anti - angiogenesis agents (AAs) in the real world. **Methods** The adverse drug event (ADE) reports related to macromolecular single - target AAs from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) from January 2004 to March 2023 were selected to evaluate the correlation between gastrointestinal perforations and macromolecular single - target AAs by the reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods, and to analyze their incidence patterns and clinical characteristics. **Results** A total of 82 685 ADE reports (involving 82 685 patients) related to three clinically common macromolecular single - target AAs (bevacizumab, ramucirumab, and aflibercept) were retrieved. After screening, 1 203 ADE reports (involving 1 203 patients) on gastrointestinal perforation caused by these three macromolecular single - target AAs were obtained. Among them, the major single - target AAs involving macromolecules were bevacizumab (1 120 cases, 93.10%), followed by ramucirumab (68 cases, 5.65%), and aflibercept (15 cases, 1.25%). In the correlation evaluation, positive signals were detected for both bevacizumab and ramucirumab, with the strongest signal detected for ramucirumab [ROR = 18.07, 95%CI (14.20, 23.00), PRR = 17.55]. However, no positive signal was detected in aflibercept. The average onset age of gastrointestinal perforation caused by bevacizumab and ramucirumab was (61.28 ± 12.01) years old and (64.57 ± 11.48) years old, respectively. Excluding patients of unknown age, 56 - 69 years old was the high - risk age for bevacizumab (25.45%) and ramucirumab (32.35%). Bevacizumab and ramucirumab had a relatively high proportion of gastrointestinal perforations in patients with digestive system tumors, accounting for 42.05% and 72.06%, respectively. The incidence of gastrointestinal perforations caused by bevacizumab in patients with urogenital system tumors was 24.02%, which was significantly higher than 0 caused by ramucirumab. The onset time of bevacizumab and ramucirumab was 0 - 1 292 d (median of 53 d) and 8 - 294 d (median of 32 d),

*基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]52号]。

第一作者:马欢,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)023-68766803(电子信箱)makunta@163.com。

[△]通信作者:郎晓琴,女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)350073189@qq.com。

respectively, with an average onset time of (96.22 ± 136.59) d and (61.04 ± 65.56) d, respectively. The high - risk periods were 51 - 100 d (8.04%) and 21 - 50 d (25.00%), respectively. The incidence of colorectal perforation caused by bevacizumab was relatively high (17.50%), while the incidence of gastroesophageal perforation caused by ramucirumab was relatively high (26.47%). The mortality rates of gastrointestinal perforation caused by bevacizumab (37.59%) and ramucirumab (41.18%) were both relatively high. **Conclusion** In the real - world study of gastrointestinal perforations caused by bevacizumab and ramucirumab, the sites of onset, and time of onset were significantly different, revealing that the clinical features of gastrointestinal perforation caused by different macromolecular single - target AAs are different. Therefore, vigilance is required in the clinical use of medications to adequately safeguard the patients' medication safety.

Key words: macromolecular single - target anti - angiogenesis agents; gastrointestinal perforations; bevacizumab; ramucirumab; FAERS; signal mining

肿瘤是严重的全球公共卫生问题,给人类健康带来了巨大危害^[1]。肿瘤的传统治疗方法为手术治疗、化学治疗(简称化疗)和放射治疗(简称放疗),但由于早期诊断不及时,多数患者失去了手术治疗的机会,化疗或放疗也会导致获得性耐药和严重副作用,亟待寻求其他治疗方法。近年来,靶向治疗、免疫治疗和基因治疗的联用发展迅速^[2]。FOLKMAN于1970年提出了抗血管生成剂(AAs)作为一种有效的抗肿瘤治疗的想法^[3],他认为实体瘤持续生长需新生血管的推动,并在后续研究中证明了这一观点^[4]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种由正常细胞和肿瘤细胞产生的可扩散的糖蛋白,是血管生成的重要调节因子,在肿瘤的生长、进展和转移过程中发挥重要作用。VEGF和VEGF受体(VEGFR)广泛参与了血管内皮细胞的增殖和存活,以及维持血管的完整性,影响新生血管的形成及血管的通透性,是抗肿瘤治疗的重要靶点。许多针对VEGFR或其亚型或信号通路的抗肿瘤药物已获得美国食品和药物管理局(FDA)批准应用于临床,其中大分子单靶点AAs包括阻断配体与受体的结合(如靶向VEGF - A的贝伐珠单抗)、阻断通过VEGFR的信号传导(如雷莫芦单抗)、VEGF抑制剂(如阿柏西普)^[5]。通过阻断VEGF/VEGFR途径,AAs不仅抑制肿瘤生长,还会损害内皮细胞的修复能力,进而出现一些与传统的细胞毒剂完全不同的药品不良事件(ADE),其中胃肠道穿孔是与AAs使用相关的严重甚至致命的ADE,FDA将其纳入了黑框警告。已有学者研究不同大分子单靶点AAs与消化道穿孔发生的关系^[6],但未将这类药物进行对比,并缺乏真实世界的研究数据。不良事件自发呈报系统是目前世界上最主要的ADE监测方法,研究者可从其中获取药物在真实世界中的安全性数据。自发呈报系统的信号检测也是发现上市后药品不良反应(ADR)的重要数据来源。本研究中基于FDA不良事件报告系统(FAERS)对大分子单靶点AAs的ADE进行信号检测,以探讨其在真实世界中发生消化道穿孔的临床特征及差异,为临床用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、阿柏西普为药物检索词,以国际医学词典23.0版(MedDRA 23.0)中的消化道穿孔首选语(PT)“胃肠穿孔”“肠穿孔”“大肠穿孔”“小肠穿孔”“胃穿孔”“直肠穿孔”“憩室穿孔”“十二指肠穿孔”“回肠穿孔”“十二指肠溃疡穿孔”“食道穿孔”“胃溃疡穿孔”“空肠穿孔”“胃溃疡穿孔”“肠溃疡穿孔”“下胃肠道穿孔”“上胃肠道穿孔”“腹股沟疝穿孔”“回肠溃疡穿孔”“大肠溃疡穿孔”“食道溃疡穿孔”“消化性溃疡穿孔”“咽穿孔”“胆管穿孔”为ADE检索词,采用Openvigil 2.1在线工具检索FAERS中2004年1月至2023年3月的相关数据,提取“Raw_data”中患者的基本信息,包括“ISR”“Case_ID”“Drug name”“Event”“Outcome”“Indication”“Gender”“Reporter country”“Age_in_Report”“Role_Code”“Date received”。

1.2 数据处理

根据FDA推荐的方法对提取数据进行去重处理,“Case_ID”相同时选择最新的“FDA_DT”,“Case_ID”和“FDA_DT”均相同时选择较大的“ISR”,筛选并保留“Role_Code”中的主要怀疑药品(PS)数据。经去重后的数据通过“ISR”搜索原始病例报告,逐一核对报告内容,进一步去除重复病例,记录原始病例报告中患者的发病时间(“EVEN_DT”和“START_DT”之差),剔除其中数据缺失和录入错误(“EVEN_DT”早于“START_DT”)的信息。

1.3 数据分析

采用SPSS 25.0统计学软件描述性分析提取数据中与消化道穿孔存在统计学相关性的大分子单靶点AAs,分析其临床特征,其中患者年龄、上报国家、适应证等分类变量用频数和百分比(%)表示,发病时间符合偏态分布的以中位数和范围表示。采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比(PRR)法评价贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、阿柏西普与消化道穿孔的关联性,比例失衡法四格表见表1,计算公式和判断标

准见表 2。当 ROR 法和 PRR 法检测结果均为阳性时，则判定为可疑信号。ROR 值和 PRR 值越大，则信号关联度越强。

表 1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportional method			
药物类别	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表 2 计算公式与判断标准

Tab. 2 Calculation formulas and judgment criteria		
分析方法	计算公式	判断标准
ROR 法	$ROR = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3, ROR \geq 2, 95\%CI > 1$, 则提示生成 1 个阳性信号
PRR 法	$PRR = [a(c + d)] / [c(a + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2(a + b + c + d)] / [(a + b)(a + c)(c + d)(b + d)]$	$a \geq 3, PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$, 则 提示生成 1 个阳性信号

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

检索到贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、阿柏西普 3 种临床常见大分子单靶点 AAs 相关 ADE 报告 82 685 份，涉及患者 82 685 例。经去重后获得与消化道穿孔相关 ADE 报告 1 203 份，涉及患者 1 203 例。报告主要来自北美洲(39. 24%)、亚洲(31. 67%)、欧洲(20. 87%)；2004 年至 2023 年大分子单靶点 AAs 相关 ADE 的年报告数分别为 19 份、30 份、42 份、27 份、55 份、44 份、49 份、68 份、90 份、47 份、60 份、70 份、58 份、171 份、81 份、80 份、51 份、75 份、72 份、14 份。详见表 3。

表 3 大分子单靶点抗血管生成剂 ADE 报告基本信息(*n* = 1 203)

Tab. 3 Basic information of ADE reports of macromolecular single - target anti - angiogenesis agents (<i>n</i> = 1 203)			
	项目	报告数(份)	占比(%)
涉及药品	贝伐珠单抗	1 120	93. 10
	雷莫芦单抗	68	5. 65
	阿柏西普	15	1. 25
报告地区	北美洲	472	39. 24
	亚洲	381	31. 67
	欧洲	251	20. 86
	南美洲	23	1. 91
	大洋洲	20	1. 66
	非洲	7	0. 58
	未知	49	4. 07

2.2 ADE 信号分析

采用 ROR 法和 PRR 法评价贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、阿柏西普与消化道穿孔的关联性，结果贝伐珠单

抗、雷莫芦单抗均检测到阳性信号，其中雷莫芦单抗信号最强 [*ROR* = 18. 07, 95%*CI* (14. 20, 23. 00), *PRR* = 17. 55]，阿柏西普未检测到阳性信号。详见表 4。

表 4 大分子单靶点抗血管生成剂致消化道穿孔的信号强度分析

Tab. 4 Signal intensity of gastrointestinal perforation caused by macromolecular single - target anti - angiogenesis agents			
药物	报告数量(份)	<i>ROR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>PRR</i> (χ^2)值
贝伐珠单抗	1 120	13. 45(12. 65, 14. 29)*	12. 39(11 800. 54)*
雷莫芦单抗	68	18. 07(14. 20, 23. 00)*	17. 55(1 046. 96)*
阿柏西普	15	0. 52(0. 31, 0. 86)	0. 52(6. 29)

注：*为阳性信号。

Note：* refers to the positive signals.

2.3 ADE 临床特征

发病年龄与性别：发生消化道穿孔的患者中，贝伐珠单抗女性患者占比较高(44. 02%)，雷莫芦单抗男性患者占比较高(66. 18%)；贝伐珠单抗相关消化道穿孔的发病年龄为 6~90 岁，平均(61. 28 ± 12. 01)岁，中位年龄为 62 岁；雷莫芦单抗相关消化道穿孔的发病年龄为 30~87 岁，平均(64. 57 ± 11. 48)岁，中位年龄为 66 岁；排除未知年龄的患者，56~69 岁为贝伐珠单抗(25. 45%)和雷莫芦单抗(32. 35%)的高发病年龄段。详见表 5。

适应证与穿孔部位：贝伐珠单抗主要发生于消化系统肿瘤(42. 05%)，其次为泌尿生殖系统肿瘤(24. 02%)、呼吸系统肿瘤(12. 77%)，穿孔部位主要为大肠(17. 50%)；雷莫芦单抗亦主要发生于消化系统肿瘤(72. 06%)，其次为呼吸系统肿瘤(8. 82%)、心血管系统肿瘤(1. 47%)，穿孔部位主要为胃食管(26. 47%)。详见表 5。

发病时间：贝伐珠单抗的发病时间为 0~1 292 d，平均(96. 22 ± 136. 59)d，中位发病时间为 53 d，高发病时间段为 51~100 d(8. 04%)；雷莫芦单抗的发病时间为 8~294 d，平均(61. 04 ± 65. 56)d，中位发病时间为 32 d，高发病时间段为 21~50 d(25. 00%)。详见表 5。

临床结局：贝伐珠单抗与雷莫芦单抗发生消化道穿孔的死亡率分别为 37. 59% 和 41. 18%，均较高。详见表 5。

3 讨论

3.1 死亡率与发病时间

在抗 VEGF 治疗期间，消化道穿孔为罕见且可能危及生命的 ADE。本研究结果显示，贝伐珠单抗、雷莫芦单抗致消化道穿孔的死亡率较均高(分别为 37. 59% 和 41. 18%)。WICHELMANN 等^[7]研究发现了 2 874 例贝伐珠单抗诱发的消化道穿孔病例，占 2004 年 1 月至 2021 年 7 月报告的所有 ADR 的 1%，总体死亡率很高(40. 3%)。

表5 大分子单靶点抗血管生成剂致消化道穿孔的临床特征[例(%)]
Tab.5 Clinical features of gastrointestinal perforations caused by different macromolecular single - target anti - angiogenesis agents [case (%)]

临床特征		贝伐珠单抗(n = 1 120)	雷莫芦单抗(n = 68)
性别	男	393(35.09)	45(66.18)
	女	493(44.02)	19(27.94)
	未知	234(20.89)	4(5.88)
年龄	< 18 岁	1(0.09)	0(0)
	18~30 岁	12(1.07)	1(1.47)
	31~55 岁	169(15.09)	10(14.71)
	56~69 岁	285(25.45)	22(32.35)
	≥ 70 岁	167(14.91)	18(26.47)
	未知	486(43.39)	17(25.00)
适应证	消化系统肿瘤	471(42.05)	49(72.06)
	泌尿生殖系统肿瘤	269(24.02)	0(0)
	呼吸系统肿瘤	143(12.77)	6(8.82)
	神经系统肿瘤	65(5.80)	0(0)
	皮肤软组织肿瘤	5(0.45)	0(0)
	头颈部肿瘤	2(0.18)	0(0)
	心血管系统肿瘤	1(0.09)	1(1.47)
	未知	164(14.64)	12(17.65)
穿孔部位	消化道穿孔	410(36.61)	25(36.76)
	肠穿孔	270(24.11)	10(14.71)
	大肠穿孔	196(17.50)	3(4.41)
	小肠穿孔	158(14.11)	9(13.24)
	胃食管穿孔	52(4.64)	18(26.47)
	大肠与小肠穿孔	4(0.36)	0(0)
	胆道穿孔	1(0.09)	0(0)
	未知	29(2.59)	3(4.41)
发病时间	0~10 d	85(7.59)	2(2.94)
	11~20 d	35(3.12)	1(1.47)
	21~50 d	88(7.86)	17(25.00)
	51~100 d	90(8.04)	2(2.94)
	101~150 d	49(4.38)	3(4.41)
	151~200 d	29(2.59)	1(1.47)
	201~360 d	40(3.57)	1(1.47)
	> 360 d	15(1.34)	0(0)
	未知	689(61.52)	41(60.29)
结局	死亡	421(37.59)	28(41.18)
	危及生命	114(10.18)	7(10.29)
	致残	4(0.36)	0(0)
	住院	266(23.75)	20(29.41)
	其他	313(27.95)	13(19.12)
	未知	2(0.18)	0(0)

BADGWELL等^[8]研究显示,在1 442例接受过贝伐珠单抗治疗的患者中,24例患者用药后出现胃肠道穿孔,其

发生率为1.7%,30 d死亡率为12.5%。STORANDT等^[9]纳入89例接受贝伐珠单抗治疗患者的研究中,报告的30 d死亡率为36%。HAPANI等^[10]进行的Meta分析中,接受贝伐珠单抗治疗的患者胃肠道穿孔发生率为0.9%,死亡率为21.7%。WANG等^[11]的研究显示,雷莫芦单抗与胃肠道穿孔有关[RR = 2.56, 95%CI(1.29, 5.09), P = 0.07]。SASHEGYI等^[12]的研究显示,雷莫芦单抗致胃肠道穿孔的发生率为1.5%,死亡率为29.8%。可见,消化道穿孔的发生率和死亡率存在差异。在临床非致命结局方面(包括住院、危及生命、致残),贝伐珠单抗和雷莫芦单抗的发生率相似,分别为23.75%和29.41%、10.18%和10.29%、0.36%和0。国外的一项药物警戒研究结果显示,贝伐珠单抗致住院、危及生命、致残的发生率分别为38.4%、3.4%、0.4%^[13],与本研究结果有差异。

本研究结果显示,在发病时间方面,由于上报数据的缺失,约60%的患者消化道穿孔发病时间不明。贝伐珠单抗致消化道穿孔的时间较分散,在100 d内的占比为26.61%;雷莫芦单抗致消化道穿孔的时间集中在21~50 d的比例为25.00%。STORANDT等^[9]研究发现,多数消化道穿孔并发症发生在接受了最后1次治疗7周内。一项基于社区病例的观察研究中,1 968例接受贝伐珠单抗联合一线化疗治疗的转移性结直肠癌患者中,68%的穿孔发生于治疗的前60 d^[14]。MATSUMIYA等^[15]研究发现,66.67%的患者在初次使用贝伐珠单抗后立即出现胃肠道穿孔。以上研究表明,消化道穿孔的发生率、死亡率、发生时间均表现出显著差异,可能与这些研究的样本量、药物剂量、肿瘤类型、伴随化疗及其他因素的差异有关。

3.2 发病年龄

有几个可能的因素支持大分子AAs致消化道穿孔中高龄与FAERS中报告的病例频率间有联系。首先,肿瘤的发病率通常随年龄的增长而升高,预计老年人中有更高比例的患者会接受这类药物治疗;其次,高龄患者可能会因消化道黏膜完整性的减弱而更易发生穿孔。高龄与胃黏膜的结构变化有关,TARNAWSKI等^[16]利用透射电子显微照片证明老年大鼠正常胃黏膜被增加的血管周围结缔组织替代,这会显著影响营养和氧气的运输,导致局部缺氧和有毒代谢物的累积。LIU等^[17]的研究表明,与年轻患者相比,老年患者(60~85岁)的胃黏膜血管胶原蛋白和氧化应激增加。KHALIL等^[18]的研究显示,其他疾病如消化性溃疡病和憩室病随年龄的增长发生率会更高,这也会损害胃肠道黏膜的完整性。老年患者伴动脉粥样硬化、高血压、糖尿病等疾病的风险升高,更易导致胃肠道缺血。本研究结果显

示,贝伐珠单抗和雷莫芦单抗致消化道穿孔的平均发病年龄为 (61.28 ± 12.01) 岁、 (64.57 ± 11.48) 岁,中位发病年龄分别为62岁、66岁。STORANDT等^[9]的研究显示,其中位发病年龄为62岁(范围26~85岁),与本研究结果一致。本研究中排除未知年龄的患者,56~69岁为贝伐珠单抗(25.45%)及雷莫芦单抗(32.35%)的高发病年龄段。可见,随着年龄的增长,接受这2种药物治疗的患者胃肠道穿孔发生风险会更高,这在FAERS中的报告也有体现。

3.3 适应证

因上市时间及批准的适应证不同,贝伐珠单抗与雷莫芦单抗发生消化道穿孔的瘤种有差异。消化系统肿瘤患者使用这2种药物发生胃肠道穿孔的比例最高,分别为42.05%和72.06%。相比雷莫芦单抗,贝伐珠单抗治疗泌尿生殖系统肿瘤患者发生消化道穿孔的比例明显较高(24.02%),主要由FDA批准的适应证不同导致。2004年2月,FDA批准贝伐珠单抗联合其他化疗药物可作为转移性结直肠癌的一线治疗药物,并逐渐广泛用于肺癌、肝细胞癌、卵巢癌、宫颈癌等。雷莫芦单抗于2014年在美国首次获批用于治疗晚期或转移性胃/胃食管交界处腺癌^[19]。有研究显示,贝伐珠单抗治疗卵巢癌导致患者肠穿孔的总体发生率为5.4%,高于贝伐珠单抗治疗的结直肠癌患者的2.4%^[20-21]。HWANG等^[22]研究显示,有盆腔放疗史患者接受贝伐珠单抗治疗复发性宫颈癌的化疗方案会显著增加胃肠道穿孔的发生风险,目前尚不清楚结直肠癌和卵巢癌肠穿孔风险的确切差异及具体机制。尽管缺乏流行病学证据来确定肠穿孔的危险因素,但有研究表明,即使未接受贝伐珠单抗治疗,累及肠道的卵巢癌、既往接受过放射治疗及近期手术的患者可能更易发生胃肠道穿孔^[23]。

3.4 穿孔部位

由于ADR上报的局限性,本研究中约37%的上报结果为消化道穿孔,未明确穿孔部位;贝伐珠单抗与雷莫芦单抗致肠穿孔、胃食管穿孔的发生率分别为24.11%和14.71%、4.64%和26.47%,贝伐珠单抗肠穿孔的发生率较高,雷莫芦单抗胃食管穿孔的发生率较高,主要与上市时批准的适应证有关。据报道,这2种药物导致胃肠道穿孔发生率排名前3的部位为结肠、小肠和胃,其中结肠最常见^[24]。也有研究发现,40%的穿孔发生在胃肠道现有肿瘤部位^[8,10]。WICHELMANN等^[7]的研究显示,55.2%的消化道穿孔发生在大肠。贝伐珠单抗致胃穿孔相对罕见,可能是由于胃壁的厚度较肠壁的厚度大^[9]。

3.5 发病机制

关于消化道穿孔的确切发病机制仍不清楚,已提

出了AAs诱导穿孔的几种机制,这些机制可能与VEGF抑制引起的微循环功能障碍有关。有研究显示,贝伐珠单抗可能通过稳定肿瘤血管系统及降低渗透性和间质压力来促进肿瘤消退和坏死,从而有效进行化疗,但也会导致肿瘤细胞侵入胃肠道浆膜,随后发生坏死,使患者易发生肠道穿孔^[25]。动物模型研究中发现,贝伐珠单抗抑制肠吻合口血管生成,减少肠吻合口组织中肌动蛋白(α -SMA)的积累和胶原沉积,可能影响肠吻合口的愈合^[26]。在正常成年小鼠中,抑制VEGF信号2~3周会导致34%~46%的肠绒毛毛细血管退化^[27],这可能会导致肠壁内微穿孔的形成。另外,AAs还可调节一氧化二氮、前列环素和血小板功能,这都可能影响肠道内的微循环,从而发生穿孔;AAs可抑制或诱导凝血因子,导致内脏或肠系膜小血管血栓形成,从而导致肠缺血和穿孔;AAs还可加剧胃肠道内现有小溃疡的进展,从而导致穿孔^[28]。

3.6 本研究局限性

本研究仍存在一定局限性。1)由于FAERS为自发呈报模式,存在漏报、上报信息不完整、上报信息不规范等情况。本研究中约有37%的患者未明确区分胃肠道穿孔部位,有60%以上患者的发病时间不明,这对临床特征的分析有一定影响。2)FAERS中仅有发生ADE的患者数量,缺少使用AAs患者的总数,故无法确定其导致消化道穿孔的实际发病率。3)本研究中通过Open-vigil 2.1在线工具提取相关数据,此工具易操作,但可能导致重要病例报告删除或报告重复的情况,其样本量远低于原始数据。

3.7 小结

消化道穿孔是大分子单靶点AAs治疗肿瘤的罕见但可能致命的并发症,用药前应评估患者的病史(憩室炎史、多次腹部手术史或肿瘤病史)和身体状况。目前暂无明确识别大分子单靶点AAs治疗期间发生消化道穿孔风险的建议,使穿孔的早期识别和治疗较困难。故保持高度的临床意识至关重要,这类药物用药后出现急性腹痛的患者,无论治疗持续时间长短,均需及时给予早期复苏和手术干预,以增加生存机会。对于有危险因素慢性病患者,应考虑预防性管理,以延长预期寿命。

参考文献

- [1] LIN LF, LI ZY, YAN L, et al. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990 - 2019 [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 197.
- [2] MERIC - BERNSTAM F, LARKIN J, TABERNERO J, et al. Enhancing anti - tumour efficacy with immunotherapy combina-

- tions[J]. *Lancet*, 2021, 397(10278): 1010 – 1022.
- [3] AZAM M, HUDG A, UY PP, et al. Safety of endoscopy in patients undergoing treatments with antiangiogenic agents: A 5 – year retrospective review[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2022, 14(7): 416 – 423.
- [4] RIBATTI D. The Fundamental Contribution of Judah Folkman in the Setting of Angiogenesis Assays[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2206: 15 – 25.
- [5] 高君伟, 程学芳, 冯婷婷, 等. 新型抗肿瘤药物不良反应分析及药学监护[J]. *上海医药*, 2022, 43(S2): 140 – 158.
- [6] DA SILVA WC, DE ARAUJO VE, LIMA EMEA, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta – Analysis[J]. *BioDrugs*, 2018, 32(6): 585 – 606.
- [7] WICHELMANN TA, ABDULMUJEEB S, EHRENPREIS ED. Bevacizumab and gastrointestinal perforations: a review from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(10): 1290 – 1297.
- [8] BADGWELL BD, CAMPE 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.
- [9] STORANDT MH, TRAN NH, EHRET CJ, et al. Gastrointestinal perforation after bevacizumab: a multi – site, single – institution study with a focus on survival[J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1): 177.
- [10] 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.
- [11] WANG Z, ZHANG J, ZHANG L, et al. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients receiving ramucirumab: a Meta – analysis of randomized controlled trials [J]. *J Chemother*, 2016, 28(4): 328 – 334.
- [12] SASHEGYI A, ZHANG YW, LIN Y, et al. Comment on: Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients receiving ramucirumab: a Meta – analysis of randomized controlled trials[J]. *J Chemother*, 2017, 29(1): 62 – 64.
- [13] GU TQ, JIANG AM, ZHOU CZ, et al. Adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors and bevacizumab: A pharmacovigilance analysis[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(3): 480 – 495.
- [14] HEDRICK E, KOZLOFF M, HAINSWORTH J, et al. Safety of bevacizumab plus chemotherapy as first – line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated results from a large observational registry in the US (BRiTE) [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24((18 Supple)): 3536.
- [15] MATSUMIYA H, TODO Y, YAMAZAKI H, et al. Bevacizumab – related gastrointestinal perforation in patients with three or more prior chemotherapy regimens: A real – world experience [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(3): 377 – 380.
- [16] TARNAWSKI AS, AHLUWALIA A. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury and delayed healing: Clinical implications[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(42): 4721 – 4727.
- [17] LIU L, LIU Y, CUI J, et al. Oxidative stress induces gastric submucosal arteriolar dysfunction in the elderly [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48): 9439 – 9446.
- [18] KHALIL HA, YOO J. Colorectal Emergencies: Perforated Diverticulitis (Operative and Nonoperative Management) [J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(4): 865 – 868.
- [19] TANG LX, WANG T, ZHANG QQ, et al. Safety and Efficacy of Treatment with / Without Ramucirumab in Advanced or Metastatic Cancer: A Meta – Analysis of 11 Global, Double – Blind, Phase 3 Randomized Controlled Trials [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 2476469.
- [20] 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.
- [21] GORDON MS, CUNNINGHAM D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy [J]. *Oncology*, 2005, 69(Suppl 3): 25 – 33.
- [22] HWANG WY, CHANG SJ, KIM HS, et al. Gastrointestinal / genitourinary perforation and fistula formation with or without bevacizumab in patients with previously irradiated recurrent cervical cancer: a Korean multicenter retrospective study of the Gynecologic Oncology Research Investigators Collaboration (GORILLA) group (GORILLA – 1001) [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 603.
- [23] BRANDES AA, BARTOLOTTI M, TOSONI A, et al. Practical management of bevacizumab – related toxicities in glioblastoma [J]. *Oncologist*, 2015, 20(2): 166 – 175.
- [24] YOSHIMOTO T, YOSHIKAWA K, HIGASHIJIMA J, et al. Bevacizumab – associated intestinal perforation and perioperative complications in patients receiving bevacizumab [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2020, 4(2): 151 – 155.
- [25] RIZWAN R, FEUERSTADT P. Bad blood: ischemic conditions of the large bowel [J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2022, 38(1): 72 – 79.
- [26] NAKAMURA H, YOKOYAMA Y, UEHARA K, et al. The effects of bevacizumab on intestinal anastomotic healing in rabbits [J]. *Surg Today*, 2016, 46(12): 1456 – 1463.
- [27] KAMBA T, TAM BYY, HASHIZUME H, et al. VEGF – dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(2): H560 – H576.
- [28] BRANDES AA, BARTOLOTTI M, TOSONI A, et al. Practical Management of Bevacizumab-Related Toxicities in Glioblastoma [J]. *Oncologist*, 2015, 20(2): 166 – 175.

(收稿日期: 2024 – 03 – 04; 修回日期: 2024 – 10 – 02)