

奥妥珠单抗相关不良反应的防治研究[△]

李 岩^{1*}, 闫雨婷^{1,2}, 陈 佳³, 李 轶¹, 谢 诚¹, 朱建国¹, 夏 凡^{1#} (1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏苏州 215006; 2. 南京医科大学附属第一医院药学部, 南京 210029; 3. 苏州大学附属第一医院血液科, 江苏苏州 215006)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0893-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.027



摘 要 奥妥珠单抗是全球首个人源化、糖基化修饰的Ⅱ型抗 CD20 单克隆抗体,与Ⅰ型 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗相比,滤泡性淋巴瘤患者使用奥妥珠单抗获益显著。临床试验数据显示,中国人群使用奥妥珠单抗的输液反应、血小板减少及中性粒细胞减少等相关不良反应发生率更高。本文从奥妥珠单抗常见的相关不良反应类型和机制、防治措施及黑框警告内容进行系统性综述,旨在为真实世界安全用药提供相关参考。

关键词 奥妥珠单抗; CD20; 不良反应; 预防; 治疗

Prevention and Treatment of Obinutuzumab Related Adverse Drug Reactions[△]

LI Yan¹, YAN Yuting^{1,2}, CHEN Jia³, LI Yi¹, XIE Cheng¹, ZHU Jianguo¹, XIA Fan¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 210029, China; 3. Dept. of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT Obinutuzumab is the first humanized, glycosylation-modified type Ⅱ anti-CD20 monoclonal antibody in the world. Compared with rituximab (type Ⅰ anti-CD20 monoclonal antibody), obinutuzumab is more effective in the treatment of follicular lymphoma. Clinical trial data have shown a higher incidence of adverse drug reactions related to infusion reactions, thrombocytopenia and neutropenia with the use of otuzumab in the Chinese population. This thesis systematically reviews the common types, mechanisms of related adverse drug reactions, preventive measures and black box warnings of obinutuzumab related adverse drug reactions, with the aim of providing relevant references for safe medication in the real world.

KEYWORDS Obinutuzumab; CD20; Adverse drug reactions; Prevention; Treatment

奥妥珠单抗是一种新型的经糖基化改造的Ⅱ型人源化抗 CD20 单克隆抗体,于 2021 年 6 月正式获得国家药品监督管理局批准上市,与化疗联合用于初治的Ⅱ期伴有巨大肿块、Ⅲ期或Ⅳ期滤泡性淋巴瘤成人患者,以及至少达到部分缓解患者的单药维持治疗。与Ⅰ型抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗相比,奥妥珠单抗通过糖基化修饰的可结晶片段(Fc),大大增强了抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用及抗体依赖性细胞介导的吞噬作用,同时有效缓解了利妥昔单抗耐药的问题^[1-2]。虽然奥妥珠单抗疗效显著,但其不良反应也不容忽视,前期临床研究结果表明,我国患者的输液反应、血小板减少、中性粒细胞减少症、感染等的发生率较高,分别为 64%、40%、72%、36%^[3-4]。药品说明书中奥妥珠单抗相关不良反应罗列较多,

大部分属于一般不良反应,症状较轻,基础对症治疗不会严重干扰临床的药物治疗,而严重输液反应发生率高,会干扰临床药物治疗,严重者甚至危及生命。骨髓抑制和肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)方面,需要临床注意加强血常规监测,值得临床治疗时更加关注。患者用药后机体免疫功能低,感染风险高,要求临床密切注意防范,尽早经验性抗菌药物治疗,必要时加以糖皮质激素。心脏毒性方面,要求临床关注患者心功能及水化情况,提前预防,避免出现严重心功能异常而干扰临床药物治疗。另外,美国食品药品监督管理局(FDA)针对奥妥珠单抗的黑框警告提示,乙型肝炎病毒(HBV)再激活可导致爆发性肝炎、肝衰竭甚至死亡,进行性多灶性脑白质病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)无特异性,致死率高且无常规治疗手段,值得临床诊疗注意。鉴于目前奥妥珠单抗在国内应用经验较少且尚无相关不良反应的系统研究,本文以奥妥珠单抗上述常见的、严重的可能影响患者临床治疗的相关不良反应为出发点,具体阐述其类型、机制、发生率、预防及治疗措施等,为临床安全用药提

△ 基金项目:中国研究型医院学会药物评价专委会临床重点药品的使用监测和评价研究专项课题(No. Y2022FH-YWPJ01-102)

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:869122131@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:sabvsmass@sina.com

供相关参考。

1 奥妥珠单抗常见的不良反应类型、机制及防治

1.1 奥妥珠单抗的输液反应

输液反应为奥妥珠单抗特征性不良反应,常见临床表现为发热、寒战、恶心、头痛、疼痛、瘙痒、低血压、咳嗽、支气管痉挛、心房颤动等,部分患者可能有皮疹、血管炎等症状,通常在首次输注后 24 h 内出现,部分首次接受奥妥珠单抗治疗的患者可在 1 h 或更短时间内发生输液反应,输液反应发生率随输液周期增加而降低^[5-6]。在 GOYA III 期研究中,利妥昔单抗、奥妥珠单抗联合化疗致输液反应的发生率分别为 23.5%、36.1%,其中 3—5 级输液反应的发生率分别为 2.2%、7.5%,由此可见,奥妥珠单抗有更高的输液反应发生率^[7]。Freeman 等^[8]报道,高达 5.4% 的患者因输液反应需永久终止奥妥珠单抗的治疗。奥妥珠单抗致输液反应的发生机制可能与 B 淋巴细胞快速耗竭及白细胞介素 8、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 等细胞因子的大量释放有关。糖基化修饰的 Fc 片段可增强与自然杀伤细胞上的免疫球蛋白 G 的 Fc 片段受体 III (FcγR III) 的亲合力,引起细胞因子释放后发生输液反应。奥妥珠单抗首次输注后可减少 84% 的 CD19⁺ B 淋巴细胞和 97% 的免疫表型为 CD16⁺ 56⁺ 的自然杀伤细胞数量,同时伴有细胞因子的大量释放,后续输注周期中则未观察到明显的细胞因子释放^[9]。奥妥珠单抗致输液反应的发生机制受生物学、免疫学等多方位因素影响,细胞因子释放理论可能仅为发生机制之一,是否有其他潜在发生机制还需进一步探索。

研究结果显示,肾功能不全(肌酐清除率<50 mL/min)、高龄、疾病累积评分<8 分及骨髓受累患者可能是输液反应的高风险人群^[10]。Illidge 等^[11]发现,CD20 高表达或 FcγR III 高表达的患者发生重度输液反应的风险可能更高。但鉴于目前奥妥珠单抗临床数据较少,实际输注过程中应多因素判断患者是否为输液反应高风险人群。为降低输液反应发生风险,可在奥妥珠单抗输注前预防用药,通常在首次输注周期前 1 h 静脉注射糖皮质激素类药物,前 30 min 口服解热镇痛药和抗组胺药。具体预防方法见图 1。也有 CLL11 研究提出,将奥妥珠单抗 1 000 mg 首次输注剂量拆分为 2 d 给药(100 mg,第 1 日;900 mg,第 2 日),结果显示,仅 1 例患者发生了≥3 级输液反应,拆分剂量给药法可能是临床有效的预防方法之一^[12]。奥妥珠单抗致输液反应可能引起低血压症状,慢性高血压患者应在奥妥珠单抗输注前 12 h 至输注后 1 h 内暂停服用抗高血压药,对于急性高血压危象风险患者,应综合评估停药的获益与风险。此外,首次输注期间以低输注速率(25~50 mg/h)开始输注同样可降低输液反应发生率^[13]。患者出现轻至中度的输液反应时,应对症治疗,必要时降低输注速率或暂停给药。对于出现重度输液反应的患者,应及时停药,必要时给予吸氧、0.9% 氯化钠注射液、抗胆碱能药物、糖皮质激素类药物等治疗^[14-15]。

1.2 奥妥珠单抗相关骨髓抑制

骨髓抑制是奥妥珠单抗常见的不良反应,主要临床表现包括中性粒细胞减少、血小板减少、白细胞减少和血红蛋白减少。奥妥珠单抗用药后补体大量激活和细胞因子大量释放引起的免疫调节机制,可能是导致骨髓抑制发生的主要机制。同时,奥妥珠单抗与血小板上免疫球蛋白 G 的 Fc 片段低亲和

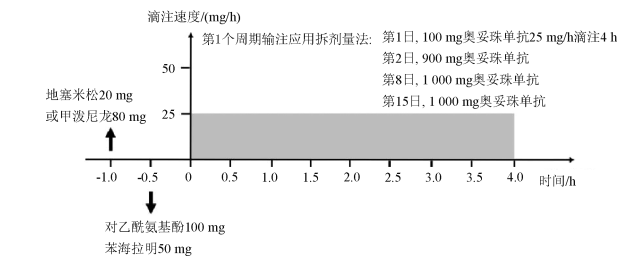


图 1 奥妥珠单抗致输液反应的常见预防方法

力受体 II A (FcγR II A) 结合后,可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用诱导血小板降解,从而导致急性血小板减少症的发生^[16]。奥妥珠单抗单药、联合化疗致中性粒细胞减少和血小板减少的总发生率分别约为 61.7%、32.3%,其中 3—5 级不良反应发生率分别为 53.7%、16.8%^[17];部分患者可能在输注 24 h 内发生急性血小板减少症^[18]。使用奥妥珠单抗期间,应每周至少监测 1~2 次血常规,首个治疗期间可适当增加监测频率。对于出现骨髓抑制的患者,应及时参照相应指南给予粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素等治疗,严重时可考虑延缓或停止奥妥珠单抗治疗^[19]。

1.3 奥妥珠单抗相关感染

接受奥妥珠单抗治疗的患者因疾病本身及药物因素而免疫功能低下,极易发生细菌、真菌或病毒感染,其中最常见的临床表现为粒细胞缺乏伴发热、肺部感染和尿路感染^[20]。奥妥珠单抗对大量 B 细胞耗竭的同时可能也会影响 T 细胞的免疫作用,进而增加患者感染风险。GALLIUM III 期研究结果显示,奥妥珠单抗联合化疗致 3—5 级感染的总不良反应发生率为 20%,其中严重不良反应/事件占比高达 18.2%^[4]。鉴于奥妥珠单抗相关感染的程度均较为严重,患者的早期影像学检查和干预尤为重要。对于用药过程中发生感染的患者,应及时进行危险分层判断和耐药评估,尽早开始经验性抗菌药物治疗,必要时予以糖皮质激素等药物处理^[21]。

1.4 奥妥珠单抗相关心脏毒性

奥妥珠单抗有致心脏毒性发生的可能性,具体可表现为心绞痛、心律失常、心力衰竭及心动过速等。GOYA III 期研究^[7]及 GALLIUM III 期研究^[4]均显示,奥妥珠单抗致心脏毒性的发生率不受蒽环类药物暴露的影响,表明奥妥珠单抗致心脏毒性的发生机制独立于已知机制。奥妥珠单抗引起的细胞因子释放,可能会进一步影响心脏功能或导致现有心脏疾病恶化。既往研究结果显示,利妥昔单抗联合化疗致 3—5 级心脏毒性的发生率为 1.0%~2.8%,而奥妥珠单抗联合化疗该不良反应发生率可高达 4.4%~10%,患有基础心脏疾病和已发生输液反应的患者是其高危因素^[4,7,12]。临床治疗过程中,应密切监测该类患者的心脏功能及水化情况,避免发生液体滞留。如已发生严重或危及生命的心律失常等心脏相关不良反应,应停止奥妥珠单抗的治疗,并及时给予患者钠通道阻滞剂、β 受体阻断剂、利尿剂等药物对症治疗。

1.5 奥妥珠单抗相关 TLS

TLS 是一种由肿瘤细胞自发或治疗诱导裂解而引起的代谢异常疾病,临床可表现为高钾血症、高磷血症、高尿酸血症和低钙血症等^[22]。奥妥珠单抗首次输注时,肿瘤细胞大量坏

死。肿瘤细胞溶解使细胞内核酸大量释放,在黄嘌呤氧化酶作用下转换为黄嘌呤,产生尿酸;细胞内钾离子、磷酸盐同样大量释放,间接导致钙离子沉积,最终导致电解质失衡^[23]。GREEN III期研究中,奥妥珠单抗单药或联合化疗治疗慢性淋巴细胞白血病患者,TLS的总发生率为6.4%^[17]。肿瘤负荷高和肌酐清除率<70 mL/min的肾功能不全患者是 TLS 发生的高风险人群。TLS 可导致肾动脉血管收缩、灌注损伤、磷酸钙和尿酸沉积,因此,在奥妥珠单抗首次输注前应充分水化并给予别嘌醇、非布司他等抗尿酸药物或拉布立酶等尿酸氧化酶。TLS 的治疗方法 与预防方法相似,除积极水化以保证高尿流量和降尿酸治疗外,还应密切关注患者的电解质情况,如有异常,及时调整^[24]。奥妥珠单抗相关 TLS 的防治方案见表 1。

表 1 奥妥珠单抗相关 TLS 的防治方案		
药物/治疗措施	预防	治疗
水化	①2 500~3 000 mL/(m ² ·d)低渗或等渗盐液;②输注前 24~48 h 开始至输注完成 48~72 h	①液体量:3 L/(m ² ·d);尿量:100 mL/(m ² ·h);②尿量不达标时,呋塞米 0.5 mg/kg
别嘌醇	中低危患者:300~500 mg/(m ² ·d),7 d	不适合治疗
拉布立酶	高危患者:0.2 mg/(kg·d),5~7 d (不适用于 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的患者)	0.2 mg/(kg·d),3~7 d

2 奥妥珠单抗的美国 FDA 黑框警告

黑框警告是美国 FDA 用于提示上市药品严重不良反应或其他特殊问题的最严重的警告类型,旨在为患者获益与风险的正确评估提供参考^[25]。奥妥珠单抗在 2013 年经美国 FDA 批准上市时即带有 2 个黑框警告,分别为 HBV 再激活和 PML^[26]。

2.1 HBV 再激活

HBV 再激活是指既往 HBV 表面抗原(HBsAg)阴性、乙型肝炎核心抗体(HBcAb)阳性的情况下,HBV 复制突然增加,而导致血清 HBV DNA 水平快速升高或 HBsAg 转为阳性。常见临床表现为氨基转移酶水平升高,严重时可导致爆发性肝炎、肝衰竭甚至死亡^[27]。奥妥珠单抗致 HBV 再激活的发生率为 0.3%~2.3%^[7,28]。但由于其可能出现严重或威胁生命的用药风险而被美国 FDA 黑框警告。男性、免疫功能低下、应用免疫抑制剂、血清 HBV DNA 水平高、长期使用类固醇激素的患者发生 HBV 再激活的风险更高^[29]。因此,使用奥妥珠单抗前,应检测患者的 HBsAg 及 HBcAb 表达情况以避免 HBV 再激活,对于 HBsAg 阴性但 HBcAb 阳性的患者,更应检测血清 HBV DNA 水平以判断预防用药时机。对于 HBsAg 阳性或 HBsAg 阴性但 HBcAb 阳性的患者,应在奥妥珠单抗治疗前 1~3 周或开始时进行抗病毒预防治疗,可选择恩替卡韦和替诺福韦,并在奥妥珠单抗治疗结束后 12 个月才可停止,同时 在治疗期间及治疗结束后 6~12 个月应密切监测患者各项乙肝指标^[29-30]。若患者已发生 HBV 再激活,则应根据患者临床表现的严重程度判断是否需要中断治疗,而当患者氨基转移酶水平<5 倍正常值下限时,或当黄疸患者血清丙氨酸转氨酶和(或)天冬氨酸转氨酶水平>3 倍正常值上限时应中断治疗^[30]。

2.2 PML

PML 是一种由潜伏的多瘤病毒(JC 病毒)重新激活引起的严重的、可致命的中枢神经系统脱髓鞘疾病。奥妥珠单抗致 PML 发生的现有案例报告较少,但因该不良反应致死率高

且无常规治疗手段而被美国 FDA 黑框警告^[31]。PML 的初始临床表现通常包含认知功能障碍、失语、运动或感觉功能障碍、癫痫发作等神经系统症状。PML 的发生机制主要与细胞免疫反应、低丙种球蛋白血症和中枢神经系统 γ 干扰素的缺失有关^[32]。目前,可用血浆置换、静脉注射免疫球蛋白、抗病毒药物、鞘内注射阿糖胞苷、5-羟色胺 2A 受体拮抗剂和甲氟喹等治疗 PML,但患者获益并不显著^[33]。对于已发生 PML 的患者,应及时停止奥妥珠单抗的使用,避免持续免疫抑制作用。

综上所述,奥妥珠单抗的成功研发为 CD20 阳性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者带来了明显获益,但其 3—5 级输液反应、骨髓抑制、感染等不良反应发生率均较高,应引起临床重点关注。此外,HBV 再激活和 PML 不良反应已被美国 FDA 黑框警告。而奥妥珠单抗相关不良反应的发生机制较为复杂,发生率较高,甚至危及生命,必要的高风险人群筛查、合理的预防手段及积极的对症治疗是控制不良反应发生的重要途径。奥妥珠单抗上市以来的真实世界研究数据较少,临床实际应用过程中应积累用药经验,持续探索保障用药安全性的高效措施,使患者最大程度获益。

参考文献

[1] 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会. 奥妥珠单抗临床用药指导原则中国专家共识(2021 年版)[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(10): 581-587.

[2] DAVIES A, KATER A P, SHARMAN J P, et al. Obinutuzumab in the treatment of B-cell malignancies: a comprehensive review [J]. Future Oncol, 2022, 18(26): 2943-2966.

[3] HONG X, SONG Y, SHI Y, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma: a subgroup analysis of Chinese patients enrolled in the phase III GALLIUM study[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(4): 433-440.

[4] MARCUS R, DAVIES A, ANDO K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(14): 1331-1344.

[5] OPAT S, DICKINSON M, CHEAH C Y, et al. Management of patients with follicular lymphoma treated first line with Obinutuzumab [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2019, 15(S3): 3-11.

[6] KIM K W, CHUNG S, LEE S Y, et al. Successful infusion of Obinutuzumab by desensitization: a case of anaphylactic shock during desensitization [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2020, 30(6): 457-459.

[7] VITOLO U, TRNĚNY M, BELADA D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(31): 3529-3537.

[8] FREEMAN C L, DIXON M, HOUGHTON R, et al. Role of CD20 expression and other pre-treatment risk factors in the development of infusion-related reactions in patients with CLL treated with Obinutuzumab [J]. Leukemia, 2016, 30(8): 1763-1766.

[9] FREEMAN C L, MORSCHHAUSER F, SEHN L, et al. Cytokine release in patients with CLL treated with Obinutuzumab and possible relationship with infusion-related reactions [J]. Blood, 2015, 126(24): 2646-2649.

[10] BOURRIER N, LANDEGO I, BUCHER O, et al. Real world risk of infusion reactions and effectiveness of front-line Obinutuzumab

plus chlorambucil compared with other frontline treatments for chronic lymphocytic leukemia[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 148.

[11] ILLIDGE T, KLEIN C, SEHN L H, et al. Obinutuzumab in hematologic malignancies: lessons learned to date[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(9): 784-792.

[12] GOEDE V, FISCHER K, ENGELKE A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study[J]. Leukemia, 2015, 29(7): 1602-1604.

[13] DAWSON K, MORAN M, GUINDON K, et al. Managing Infusion-Related reactions for patients with chronic lymphocytic leukemia receiving Obinutuzumab[J]. Clin J Oncol Nurs, 2016, 20(2): E41-E48.

[14] PRICE M. Acute Infusion-Related reactions: how to recognize and intervene when these reactions occur in practice[J]. Clin J Oncol Nurs, 2021, 25(5): 591-594.

[15] HARA T, SUZUKI R, OHNO A, et al. Safe administration of rituximab for follicular lymphoma after Obinutuzumab infusion-related reaction[J]. Int J Hematol, 2020, 111(4): 585-590.

[16] MECHELFEKH Y, PONTRUCHER A, PAILLASSA J, et al. Obinutuzumab-induced acute thrombocytopenia: report of two cases and review of literature[J]. Br J Haematol, 2023, 202(1): 168-172.

[17] LEBLOND V, AKTAN M, FERRA COLL C M, et al. Safety of Obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase III b GREEN study[J]. Haematologica, 2018, 103(11): 1889-1898.

[18] HAAGE T R, SUROV A, MOUGIAKAKOS D, et al. Successful use of intravenous immunoglobulins in an Obinutuzumab-related acute thrombocytopenia[J]. HemaSphere, 2022, 6(8): e751.

[19] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1): 51-58.

[20] TSE E, LEUNG R Y Y, KWONG Y L. Invasive fungal infections after obinutuzumab monotherapy for refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. Ann Hematol, 2015, 94(1): 165-167.

[21] AAGRE S, PATEL A, KENDRE P, et al. Rituximab-induced interstitial lung disease in a patient with follicular lymphoma: a rare case report[J]. Lung India, 2015, 32(6): 620-623.

[22] FISCHER K, AL-SAWAF O, HALLEK M. Preventing and monitoring for tumor lysis syndrome and other toxicities of venetoclax during treatment of chronic lymphocytic leukemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2020, 2020(1): 357-362.

[23] MIRRAKHIMOV A E, VOORE P, KHAN M, et al. Tumor lysis syndrome: a clinical review[J]. World J Crit Care Med, 2015, 4(2): 130-138.

[24] BARBAR T, JAFFER SATHICK I. Tumor lysis syndrome[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2021, 28(5): 438-446. e1.

[25] SOLOTKE M T, ROSS J S, SHAH N D, et al. Medicare prescription drug plan formulary restrictions after postmarket FDA black box warnings[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2019, 25(11): 1201-1217.

[26] FDA. Warning: hepatitis B virus reactivation and progressive multifocal leukoencephalopathy[EB/OL]. [2023-07-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s000lbl.pdf.

[27] OGAWA E, WEI M T, NGUYEN M H. Hepatitis B virus reactivation potentiated by biologics[J]. Infect Dis Clin North Am, 2020, 34(2): 341-358.

[28] STILGENBAUER S, BOSCH F, ILHAN O, et al. Safety and efficacy of Obinutuzumab alone or with chemotherapy in previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia patients: final analysis of the phase III b GREEN study[J]. Br J Haematol, 2021, 193(2): 325-338.

[29] LAW M F, HO R, CHEUNG C K M, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(28): 6484-6500.

[30] AYGEN B, DEMIR A M, CÜMÜŞ M, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: consensus report[J]. Turk J Gastroenterol, 2018, 29(3): 259-269.

[31] DIAVATI S, ASIMAKOPOULOS J V, GALOPOULOS D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with Obinutuzumab in a patient with non-Hodgkin follicular lymphoma: a case report[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(7): e601-e605.

[32] BERNARD-VALNET R, KORALNIK I J, DU PASQUIER R. Advances in treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. Ann Neurol, 2021, 90(6): 865-873.

[33] FOCOSI D, TUCCORI M, MAGGI F. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies: what do we know after 20 years of rituximab[J]. Rev Med Virol, 2019, 29(6): e2077.

(收稿日期:2023-11-29 修回日期:2024-01-09)

(上接第 892 页)

[17] 陈笑, 方明治. 贝伐珠单抗所致蛋白尿的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(2): 145-148.

[18] KANBAYASHI Y, ISHIKAWA T, TABUCHI Y, et al. Predictive factors for the development of proteinuria in cancer patients treated with bevacizumab, ramucirumab, and aflibercept: a single-institution retrospective analysis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2011.

[19] 李伯妍, 郭代红, 王嘉熙, 等. 1 932 例贝伐珠单抗用药患者相关尿蛋白阳性的自动监测及影响因素分析[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(2): 101-105.

[20] IZZEDINE H, MASSARD C, SPANO J P, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(2): 439-448.

[21] NALLURI S R, CHU D, KERESZTES R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis[J]. JAMA, 2008, 300(19): 2277-2285.

[22] 缪敏, 瞿凯泉, 周娟, 等. 贝伐珠单抗对晚期结直肠癌血清 D-二聚体和纤维蛋白原水平及动静脉血栓栓塞形成的影响[J]. 中国临床研究, 2023, 36(9): 1328-1332.

[23] 王秀清, 詹志翔, 廖凌峰. 贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案治疗转移性直肠癌的临床疗效及不良反应[J]. 癌症进展, 2019, 17(14): 1687-1689, 1696.

(收稿日期:2023-09-13 修回日期:2023-12-25)