

抗血管生成药物

临床不良反应处理手册



扫一扫下载指南原文

前言

肺癌是目前全球最常见和致死率最高的恶性肿瘤。2018年全球肺癌新发病例高达209万余例，肺癌造成的死亡人数高达176万余例¹。肺癌是我国男性最常见的癌症，2018年我国约有77.4万的新增肺癌病例，约有69万人死于肺癌²。其中，非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的组织学类型，在肺癌病例中占比超过80%³。由于NSCLC的侵袭性较高，且缺乏有效的早期筛查方案，导致我国68%的肺癌患者确诊时已是晚期⁴。

以铂类为基础的双药化疗方案是治疗晚期NSCLC的传统标准方案，但其5年生存率依然很低，一般不足5%⁵。过去几十年间，越来越多的证据显示新生血管生成在多种实体肿瘤的生长、增殖和转移中发挥着关键作用，抑制血管生成已成为有效的抗肿瘤治疗靶点⁶。抗血管生成药物可作用于肿瘤微环境，使现有肿瘤血管退化，同时抑制肿瘤新生血管生成。临床数据显示，抗血管生成药物与其他NSCLC系统治疗药物(包括化疗、小分子靶向治疗、免疫治疗)联合使用可发挥更好的抗肿瘤作用，延缓耐药，且不良反应可管理⁶。

目前已有3个抗血管生成药物在我国获批用于治疗晚期NSCLC患者，包括靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-VEGF受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的大分子单克隆抗体贝伐珠单抗⁷、重组人血管内皮抑制素⁸和靶点包括VEGFR的小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)安罗替尼⁹。

随着我国抗血管生成药物的不断发展，以及药物可及性的不断提高，抗血管生成药物成为晚期NSCLC患者不可或缺的治疗手段之一。本手册的制定将有助于指导我国肺癌治疗相关临床科室合理使用抗血管生成药物，进一步提高我国肺癌规范化诊疗水平。

1. GLOBOCAN 2018 (IARC) , Available at:<http://gco.iarc.fr/>.
2. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/160-china-fact-sheets.pdf>.
3. Cufer T, et al. Expert Rev Anticancer Ther, 2014, 14(10):1189-1203.
4. Han BH. Presented by Baohui Han.16th WCLC, 2015.
5. Gettinger S, et al. N Engl J Med 2015;373:1627-1639.
6. Herbst RS, et al. J Clin Oncol. 2005 May 10;23(14):3243-56.
7. 贝伐珠单抗注射液说明书，修改日期 2015年7月1日。
8. 重组人血管内皮抑制素注射液说明书.修改日期 2006年6月19日。
9. 盐酸安罗替尼胶囊说明书，核准日期 2018年5月11日。

目录

高血压患者的筛选及管理.....	1
蛋白尿患者的筛选及管理.....	2
血栓栓塞患者的筛选及管理.....	3
出血患者的筛选及管理.....	4
老年患者管理.....	5
伴脑转移患者管理.....	7
伴胸腔积液患者管理.....	9

高血压患者的筛选及管理



<150/100mmHg

控制
监测

高血压患者的筛选

高危患者：

- 1) 对治疗前伴有高血压的患者，血压应稳定控制在150/100mmHg以下；
- 2) 对于已有高血压并发症的患者(如脑血管意外、肾病等)需谨慎，如需使用建议请专科医生会诊后决定。

高血压患者的管理

监测指标：

- 1) 用药期间密切监测血压；
- 2) 停药后仍应规律性地监测血压*。

*虽然贝伐珠单抗引起的高血压多发生于治疗开始的1年内，但对于治疗期间曾发生高血压或原有高血压加剧的患者，在治疗停止之后仍应规律性地监测血压。

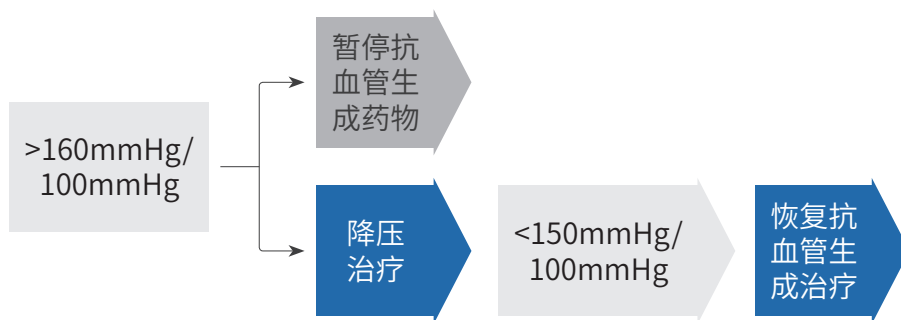


>160/100mmHg

降压治疗

高血压处理原则：

- 1) 积极治疗高血压，按照高血压治疗原则处理，予以适当降压药物；
- 2) 若患者发生中度以上的高血压(收缩压高于160mmHg，舒张压高于100mmHg)，应暂停抗血管药物并给予降压治疗，直至血压恢复到低于150/100mmHg方可恢复抗血管治疗。同时建议专科门诊。



>1个月

高血压仍未控制

高血压危象

永久停药指征：

- 1) 高血压经治疗1个月仍未控制；
- 2) 发生高血压危象。

蛋白尿患者的筛选及管理

蛋白尿患者的筛选

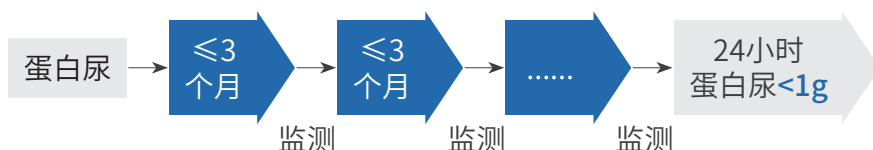
高危患者：

- 1) 肾病综合征的患者；
- 2) 对治疗前尿蛋白2+及以上的患者，规律进行尿蛋白定量和定性检测，经治疗后降至1级可以使用，必要时请专科医生指导。

蛋白尿患者的管理

监测指标：

- 1) 用药期间密切监测尿蛋白定量和定性检测的变化；
- 2) 用药期间出现蛋白尿的患者，在终止抗血管药物治疗后仍应至少每3个月检测一次24小时尿蛋白，直至24小时尿蛋白<1g。



蛋白尿处理原则：

- 1) 尿蛋白2+的患者，若24小时尿蛋白>2g，暂停抗血管生成药物治疗，并在下次治疗前检测24小时尿蛋白，直至24小时尿蛋白<2g才可以继续使用抗血管药物。同时建议专科门诊。



永久停药指征：

- 1) 尿蛋白2+及以上患者，若24小时尿蛋白>2g持续时间超过3个月；
- 2) 肾病综合征24h蛋白尿水平>3.5g的患者，且经治疗难以恢复。



24小时尿蛋白<1g
监测



24小时尿蛋白>2g
暂停抗血管生成药物治疗



>3个月
24小时尿蛋白>2g
肾病综合征

血栓栓塞患者的筛选及管理



D2聚体检测

血栓栓塞患者的筛选

高危患者：

- 1) 既往无血栓栓塞事件的患者，但年龄大于65岁；
- 2) 发生过血栓栓塞事件的患者，无论年龄是否大于65岁；
- 3) 近期有大手术史；
- 4) 有房颤史；
- 5) 血管支架植入史。

血栓栓塞患者的管理

监测指标：

- 1) 每次治疗前检测血D2聚体；
- 2) 随时观察动脉血栓栓塞和静脉血栓栓塞相关症状；
- 3) 定期增强胸部CT复查。



3级以上深静脉血栓 暂停抗血管生成药物

血栓栓塞处理原则：

- 1) 3级及以下的静脉血栓，在开始低分子肝素后可以继续抗血管生成治疗；
- 2) 3级以上深静脉血栓，暂停抗血管生成药物，积极抗凝治疗。若抗凝疗效稳定，则在专科会诊后可考虑重新开始抗血管生成治疗；



- 3) 如出现消化道出血、脑出血等，积极请专科医生会诊帮助治疗。



动脉血栓

永久停药指征：

- 1) 发生任何级别的动脉血栓事件；
- 2) 发生4级静脉血栓栓塞，经治疗疗效不佳；
- 3) 3级或以下血栓事件但是抗凝效果不佳，并再次栓塞。

出血患者的筛选及管理

出血患者的筛选

高危患者：

- 1) 伴有空洞或者中央型鳞癌等高出血风险患者；
- 2) 凝血功能障碍的患者；
- 3) 有消化性溃疡史或者曾经消化道出血的患者；
- 4) 长期大量使用抗凝药物的患者。

出血患者的管理

监测指标：

- 1) 在整个治疗期间，对所有患者密切监测大便隐血、凝血指标、血压及相关临床症状体征等。

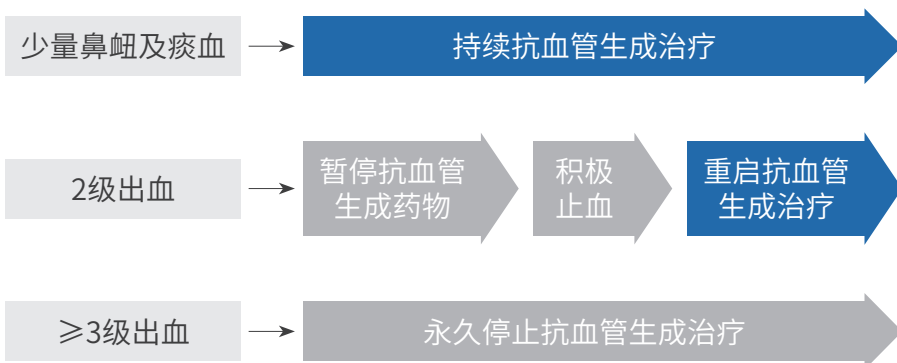
出血的处理原则：

选择适合的患者对于防止严重肺出血/咯血具有重要的意义。处理原则包括：

- 1) 少量鼻衄及痰血的患者可以不用处理，也可以鼻腔内涂或口服三七粉、云南白药等，不需要停用抗血管药物；
- 2) 2级出血建议暂停抗血管药物并积极止血后可以考虑继续使用抗血管药物。

永久停药指征：

- 1) 3级及以上出血。



隐血、凝血、血压
监测



2级出血
暂停抗血管生成药物



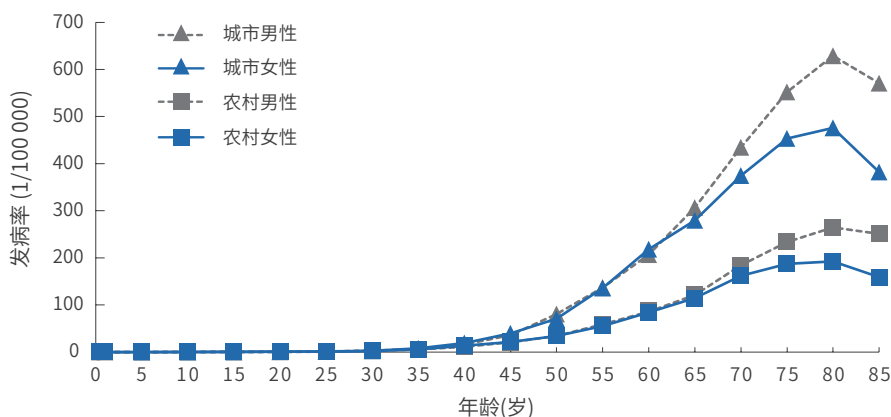
3级及以上出血



70-80岁达到
发病高峰

老年患者的发病情况及预后：

肺癌的发病率随着年龄升高而升高，50岁后，中国肺癌发病率快速升高，70-80岁达到发病高峰。由于老年患者常伴有多种合并症，影响功能状态、健康状况及肿瘤症状，同时增加合并用药及相关风险^{1,2}。

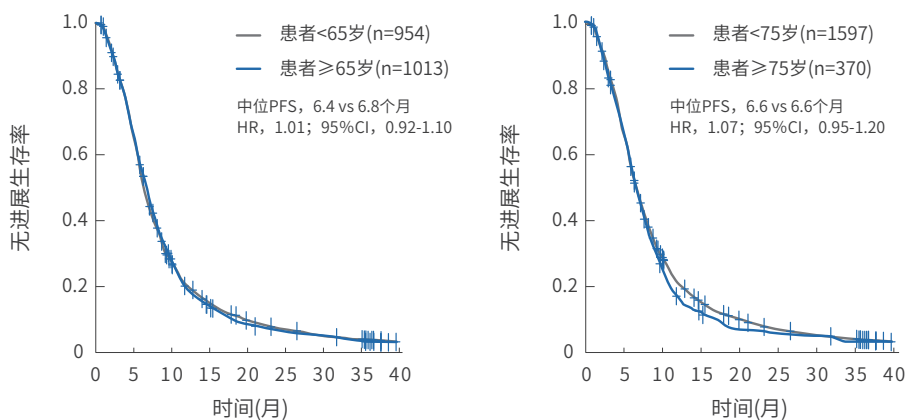


疗效和安全性结果与
年轻患者相似

老年患者抗血管生成治疗的现状及获益：

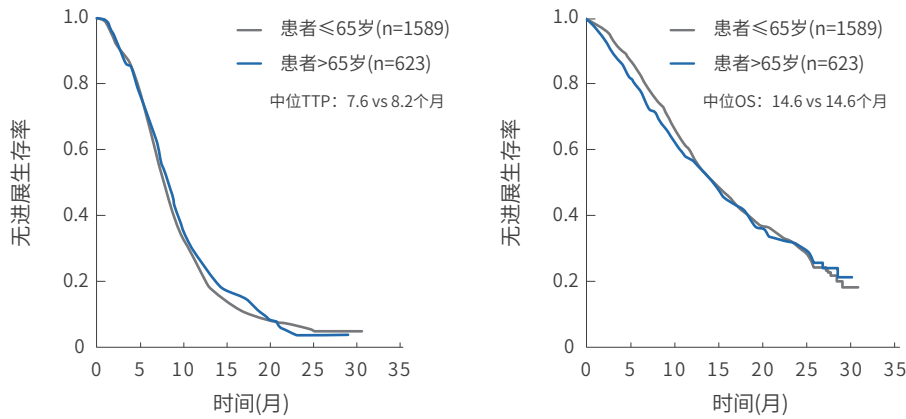
ARIES及SAiL研究老年亚组结果显示，贝伐珠单抗治疗老年患者的疗效和安全性结果与年轻患者相似^{3,4}。

ARIES研究老年亚组的PFS结果



老年患者管理

SAiL研究老年亚组的TTP和OS结果



老年患者的综合评估:

2014年，欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)和国际老年肿瘤学会(SIOG)共同更新了《EORTC/SIOG非小细胞肺癌老年患者管理共识》。共识推荐，使用一种以老年综合评估(CGA)为基础的方案来评估老年患者，评估指标包括功能状态、合并症、认知功能、精神健康状态、疲劳状态、社会功能、营养状态及老年综合征等。该方法可用于评估老年患者的预期寿命、监测健康问题、改善治疗结局及患者依从性^{5,6}。

老年患者的抗血管生成治疗推荐:

目前，国内外指南推荐以卡铂为基础的双药化疗方案治疗体能状态良好的晚期老年NSCLC患者，体能状态不良的患者可选择单药化疗；抗血管生成药物在老年患者中的应用存在争议，治疗前应综合评估患者的风险获益比^{5,7}。

随着抗血管生成药物在老年患者中的证据不断累积，《晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗的中国专家共识》推荐晚期老年非鳞NSCLC患者，一线治疗可选择含贝伐珠单抗方案[2A]，老年晚期NSCLC患者三线治疗可选择安罗替尼单药[2A]⁸。

1. Wanqing C, et al. Thoracic Cancer. 2015;6:209-215.
2. Gridelli C, et al. Ann Oncol. 2006 May;17 Suppl 5:v72-8.
3. Wozniak A J, et al. Clinical Oncology, 2015, 27(4):187-196.
4. Laskin J, et al. J Thorac Oncol. 2012;7(1):203-11.
5. Pallis AG, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1270-83.
6. van Veggel BA, et al. Expert Opin Pharmacother. 2015 May;16(7):1021-34.
7. Planchard D, et al. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29 (Supplement_4): iv192-iv237.
8. Han B, Li K, et al. JAMA ONCOL. 2018 Nov 1;4(11):1569-1575.



肺癌脑转移

脑转移患者的发病情况及预后：

原发性肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，脑部是肺癌最常见的远处转移部位之一。其中10%~15%的非小细胞肺癌(NSCLC)患者在初诊时已发生脑转移，在整个疾病病程中约50%的患者会发生脑转移，并且驱动基因阳性的肺癌患者脑转移发生率更高。NSCLC患者发生脑转移后其生活质量明显降低，自然生存期仅为1~2个月，传统的手术和放疗后的生存期也只有3~6个月¹。因此，亟需新型治疗方法提高脑转移患者的生存时间。

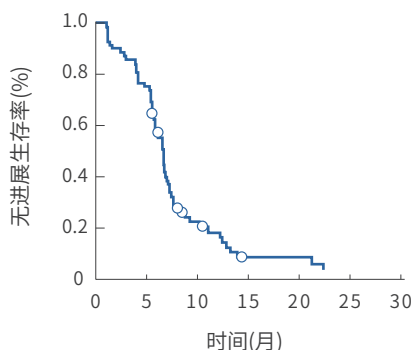


效果良好
安全性佳

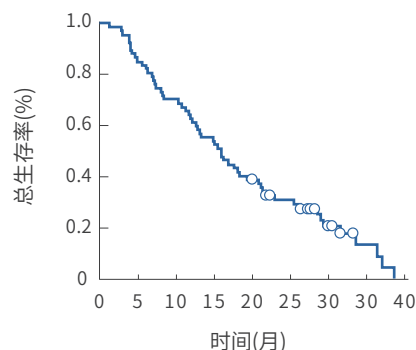
脑转移患者抗血管生成治疗的现状及获益：

BRAIN是一项前瞻性非对照II期临床试验，评估67例接受贝伐珠单抗联合卡铂+紫杉醇一线治疗的非鳞NSCLC患者的疗效及安全性，结果显示，贝伐珠单抗一线/二线治疗脑转移患者的效果良好²。系统文献综述也证实，NSCLC脑转移患者接受贝伐珠单抗治疗后，颅内出血风险未显著增加³。

贝伐珠单抗方案一线治疗患者的
中位PFS



贝伐珠单抗方案一线治疗患者的
中位OS



伴脑转移患者管理

脑转移患者的抗血管生成治疗推荐：

肺癌脑转移患者的治疗应该在全身治疗的基础上，进行针对脑转移的治疗，包括手术、全脑放疗、立体定向放射治疗、化疗和分子靶向治疗在内的多学科综合治疗，其目的是治疗转移病灶、改善患者症状、提高生活质量，最大程度地延长患者生存时间^{4,5}。

分级分型	临床神经症状+神经影像学+CSF细胞学 +GPA分级分型 同时推荐完善CSF二代测序				
分类	EGFR/ALK/ROS1驱动基因阳性	EGFR/ALK野生型			
	多发病灶合并神经症状	颅内病灶≤3	颅内病灶>3		
一线治疗	TKI	放疗/手术	SRT/手术	有症状	无症状
		含铂双药化疗 (腺癌推荐培美曲塞)±贝伐单抗	WBRT/SMART 序贯含铂双药化疗 (腺癌推荐培美曲塞)±贝伐单抗	含铂双药化疗 (腺癌推荐培美曲塞)±贝伐单抗	
TKI治疗后进展	合并T790M突变：Osimertinib 合并MET扩增：EGFR-TKI联合MET抑制剂 不合并T790M突变： Osimertinib/大剂量厄洛替尼(包括脉冲疗法)/ 最新TKI(拥有高CNS渗透性，例如AZD3759)				
疾病进展	放疗 鞘内化疗 系统化疗 免疫治疗	WBRT/SMART 鞘内化疗 免疫治疗			

1. 梁晓华等. 中国癌症杂志. 2019; 29(1): 71-79.
2. Besse B, et al. Clin Cancer Res. 2015; 21(8): 1896-1903.
3. Sandler A, et al. Lung Cancer. 2012; 78(1): 1-7.
4. 石远凯等. 中国癌症杂志. 2017; 20(1): 1-13.
5. 中国临床肿瘤学会、中国抗癌协会肺癌专业委员会. 循证医学. 2018; 18(4): 193-200.

SMART：同期加量调强放疗

伴胸腔积液患者管



恶性胸腔积液



有效控制胸腔积液

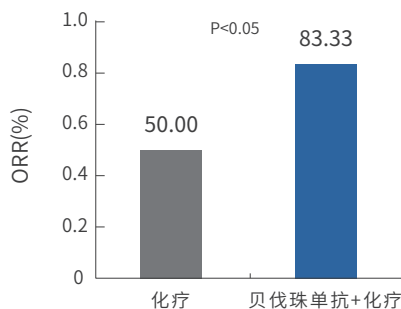
伴胸腔积液患者的发病情况及预后：

恶性胸腔积液(MPE)管理是临床工作中经常遇到的问题，MPE是晚期NSCLC的常见并发症之一，15%的NSCLC患者会伴发MPE¹⁻⁴。一旦出现MPE，表明肿瘤已发生转移或进展至晚期，患者预期寿命将显著缩短，MPE诊断后患者的中位生存期为3个月-12个月。同时影响患者呼吸功能，导致呼吸困难和发绀等临床症状，严重降低患者生活质量¹。

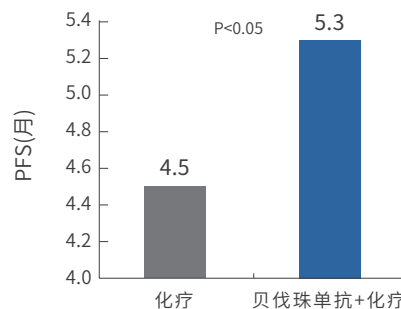
伴胸腔积液患者抗血管生成治疗的现状及获益：

研究显示，MPE患者的血清VEGF水平明显升高，反之，VEGF可促进新生血管生成，提高血管渗透性，进而导致MPE形成。因此，抑制VEGF的靶向药物可改善MPE患者预后²⁻⁴。一项临床研究纳入72例伴发恶性胸腔积液的晚期转移性非鳞癌NSCLC患者，评估局部胸腔灌注贝伐珠单抗联合顺铂的治疗疗效，结果显示，贝伐珠单抗治疗显著提高胸腔积液控制率，延长PFS⁵。

贝伐珠单抗联合化疗 vs 化疗的ORR



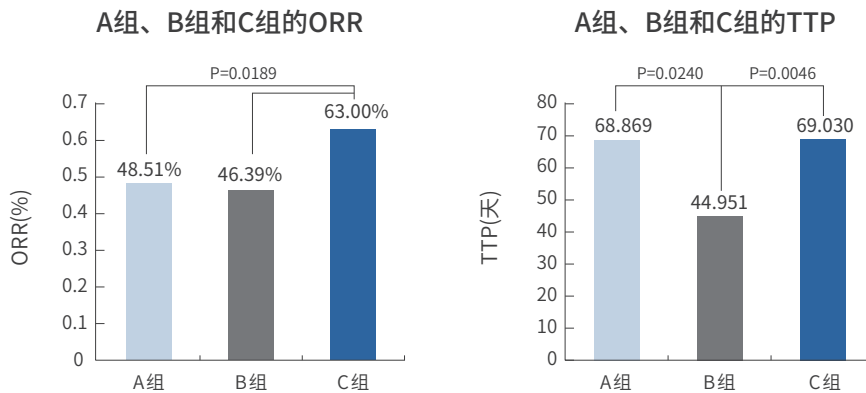
贝伐珠单抗联合化疗 vs 化疗的PFS



ORR=完全缓解+部分缓解，完全缓解定义为积液完全消失，且维持≥4周；部分缓解定义为积液减少≥50%，症状改善，残留积液不再增加，且维持≥4周

伴胸腔积液患者管

另外，2017年，一项中国前瞻性、随机对照、多中心III期临床研究纳入317例伴中等量以上恶性胸腹腔积液的患者，旨在观察和确证腔内应用重组人血管内皮抑制素注射液(恩度)和/或顺铂治疗恶性胸腹腔积液的有效性和安全性。结果显示，恩度单药组(A组)、顺铂单药组(B组)和恩度联合顺铂组(C组)的ORR分别为48.51%、46.39%和63.00%($P=0.0373$)，两两比较，C组较A、B组高($P=0.0189$)；对于血性胸腔积液，A、C组ORR分别为71.42%和88.88%，均显著优于B组的40.00%($P=0.0013$)。A、B、C组的中位TTP分别为68.869天、44.951天和69.030天($P=0.0121$)，两两比较，A、C组的中位TTP均长于B组($P=0.0240$ ， $P=0.0046$)。安全性方面，A组不良事件发生率显著低于B组($P=0.0005$)，B、C组之间差异无统计学意义($P=0.2866$)^[6]。



伴胸腔积液患者的抗血管生成治疗推荐：

目前，国内外指南中尚无针对伴胸腔积液NSCLC患者的抗血管生成治疗推荐。基于现有证据，《晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗的中国专家共识》推荐伴有恶性胸腔积液的晚期非鳞NSCLC患者，可在全身治疗的基础上局部使用贝伐珠单抗或者重组人血管内皮抑制素[2B]。

1. 刘玉杰等. 中国癌症杂志. 2019; 22(2): 118-124.
2. Rebeiro CCS, et al. *Respirology*. 2009;14: 1188-93.
3. Sack U, et al. *Eur Respir J*. 2005;25(4):600-4.
4. Dvorak HF. *J Clin Oncol*. 2002;20:4368-80.
5. Du N, et al. *Oncol Rep*. 2013 Jun;29(6):2332-40.
6. 秦叔逵, 等. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(3): 193-202.

