

贝伐珠单抗相关可逆性后部脑病综合征 文献病例分析

黄光明 张宏亮 黄振光 刘滔滔

广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021

通信作者: 刘滔滔, Email: 58549652@qq.com

【摘要】 **目的** 探讨贝伐珠单抗相关可逆性后部脑病综合征(PRES)的临床特点。 **方法** 检索国内外相关数据库(截至2020年8月),收集贝伐珠单抗相关PRES的病例报告类文献,记录患者的基本信息、贝伐珠单抗应用情况(用法用量、单用或联用、联用方案等)、PRES发生时间、临床表现、影像学特征、干预措施与转归等信息,进行描述性统计分析。 **结果** 纳入分析的患者共25例(来自21篇文献),男性6例,女性19例;年龄6~72岁,中位年龄52岁;原发疾病为结直肠癌者13例,乳腺癌4例,肺腺癌2例,胆管癌、肝癌、卵巢癌、肾癌、肝母细胞瘤和脑胶质母细胞瘤各1例;7例有高血压病史;21例采用贝伐珠单抗联合化疗方案,4例采用贝伐珠单抗单药治疗;PRES发生时间为使用贝伐珠单抗后16 h~196 d,多发生于末次用药后21 d内;主要临床表现包括血压升高(21例),全身强直-阵挛性癫痫发作(17例),持续性头痛、头晕(12例),昏迷(11例),视觉障碍或视力减退(8例),恶心、呕吐(7例),语言障碍或失语(5例)等;24例患者行头部磁共振成像检查,结果提示枕叶、顶叶、额叶、颞叶皮质或小脑出现血管源性脑水肿,1例行头部计算机断层扫描检查示小脑后部轻度萎缩。诊断PRES后,25例患者均停用贝伐珠单抗并接受对症治疗,23例在2~13 d后血压降至参考值范围,有关症状缓解,9 d~10周后影像学复查示脑部病变消失,其中2例症状缓解后因PRES病情再次恶化死亡;2例对症治疗后PRES症状未缓解死亡。2例患者在临床症状和影像学病变完全消失后重启贝伐珠单抗治疗,未再发生PRES。 **结论** 应用贝伐珠单抗至发生PRES的时间跨度较大,多发生于末次用药后21 d内,临床和影像学表现与其他原因所致PRES相似。停用贝伐珠单抗并给予对症治疗后大部分患者转归良好,应警惕病情恶化导致死亡。

【关键词】 后部白质脑病综合征; 药物相关副作用和不良反应; 贝伐珠单抗

基金项目: 国家自然科学基金(81760671)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201125-01174

Literature case analysis of posterior reversible encephalopathy syndrome induced by bevacizumab

Huang Guangming, Zhang Hongliang, Huang Zhengguang, Liu Taotao

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: Liu Taotao, Email: 58549652@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical characteristics of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) induced by bevacizumab. **Methods** Relevant databases at home and abroad were searched as of August 2020 and the case reports of PRES induced by bevacizumab were collected. The basic information of the patients, application of bevacizumab (usage and dosage, single use or combined use, combination regimen, etc.), occurrence time of PRES, clinical manifestations, imaging characteristics, intervention measures and outcomes, etc. were recorded and descriptively analyzed. **Results** A total of 25 patients derived from 21 literature were enrolled in the study, including 6 males and 19 females, aged from 6 to 72 years with a median age of 52 years. The primary diseases were colorectal cancer in 13 patients, breast cancer in 4 patients, lung adenocarcinoma in 2 patients, and each cholangiocarcinoma, liver cancer, ovarian cancer, renal cell carcinoma, hepatoblastoma, and glioblastoma in 1 patient respectively. Seven patients had a history of hypertension. Twenty-one patients were treated with bevacizumab combined with chemotherapy, and the other 4 were treated with bevacizumab alone. PRES occurred from 16 hours to 196 days after first use of bevacizumab, mostly within 21 days after the last medication. The main clinical manifestations included

blood pressure elevation (in 21 patients), generalized tonic-clonic seizures (in 17 patients), persistent headache and dizziness (in 12 patients), coma or disturbance of consciousness (in 11 patients), visual impairment or vision loss (in 9 patients), nausea and vomiting (in 6 patients), language impairment or aphasia (in 5 patients), etc. Twenty-four patients underwent head magnetic resonance imaging and the results showed that vasogenic brain edema occurred in occipital lobe, parietal lobe, frontal lobe, cerebellum, or temporal cortex; one patient underwent head computed tomography examination and the result showed mild atrophy of the posterior cerebellum. After the diagnosis of PRES, all the 25 patients stopped taking bevacizumab and received symptomatic treatments. Twenty-three patients had normal blood pressure and relieved symptoms 2-13 days later with imaging examinations showing disappeared brain lesions after 9 days to 10 weeks (2 of which finally died because their condition of PRES worsened later), and the other 2 patients died because their symptoms were not relieved after symptomatic treatments. Two patients resumed bevacizumab treatment after the clinical symptoms and brain lesions in imaging examination disappeared completely, and PRES did not recur.

Conclusions The time from the application of bevacizumab to the occurrence of PRES is various, mostly within 21 days after the last application. The clinical and imaging manifestations of PRES induced by bevacizumab are similar to those of PRES caused by other factors. After stopping bevacizumab and receiving symptomatic treatments, most patients could have a good prognosis. It should be alert to the deterioration of the PRES which can lead to death.

【Key words】 Posterior leukoencephalopathy syndrome; Drug-related side effects and adverse reactions; Bevacizumab

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81760671)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201125-01174

可逆性后部脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 是一种以高血压、头痛、精神错乱、视力障碍和癫痫发作为临床特征的综合征,影像学表现为双侧大脑半球(尤其是后脑部)白质出现对称性可逆性水肿,常发生于罹患高血压性脑病、先兆子痫以及接受免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗的患者^[1]。贝伐珠单抗 (bevacizumab) 是重组人源化免疫球蛋白 G1 (IgG1) 单克隆抗体,通过抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与其受体的结合而影响血管渗透性及血管内皮细胞的迁移与存活,发挥抑制肿瘤血管生成、生长及转移的作用,属于肿瘤分子靶向药物。

2004 年 2 月,美国食品药品监督管理局批准贝伐珠单抗用于治疗转移性结直肠癌。2010 年,该药在我国上市。目前,贝伐珠单抗的适应证已逐渐扩展至非鳞状非小细胞肺癌、脑神经胶质瘤、晚期肾细胞癌、卵巢癌和宫颈癌等恶性肿瘤^[2]。2006 年,Glusker 等^[3]报道 1 例 59 岁女性转移性肾癌患者在应用 7 个周期 (1 次/2 周) 贝伐珠单抗治疗后发生 PRES,认为 PRES 与贝伐珠单抗有关。目前贝伐珠单抗在国内应用广泛^[4],应对该药相关 PRES 保持高度警惕。为提高国内同道对 PRES 的认识,我们检索国内外有关数据库,收集贝伐珠单抗相关 PRES 的病例报告类文献,就该不良反应的临床特点进行了汇总分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“贝伐珠单抗/安维汀”“可逆性后部脑病综合征”“可逆性脑后部白质病变综合征”为中文检索词,“bevacizumab/avastin”“posterior reversible encephalopathy syndrome”“reversible posterior leukoencephalopathy syndrome”为英文检索词,检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase 和 Wiley Oline Library 数据库 (截至 2020 年 8 月 31 日),收集贝伐珠单抗相关 PRES 的病例报告类文献。纳入标准:(1)文献作者判定 PRES 与贝伐珠单抗相关;(2)临床资料相对完整。排除标准:(1)文献类型非病例报告;(2)重复发表或含重复发表内容;(3)临床资料不完整。

1.2 方法

由 2 位研究者按照纳入和排除标准进行文献检索和筛选,核对后选定纳入的文献,遇到分歧经讨论解决。采用 Excel (2013 版) 软件制表,记录患者的基本信息 (国籍、性别、年龄、原发疾病等),贝伐珠单抗应用情况 (用法用量、单用或联用、联用方案等),以及 PRES 的发生时间、临床表现、影像学特征、干预措施及转归。

对收集到的临床数据进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献收集和患者基本情况

共收集到贝伐珠单抗相关 PRES 病例报告 21 篇^[3,5-24],报道患者 25 例,国籍为美国者 9 例,法

国 6 例,日本、中国各 2 例,澳大利亚、荷兰、墨西哥、土耳其、爱尔兰、新加坡各 1 例;男性 6 例(24%),女性 19 例(76%);年龄 1 例为 6 岁,24 例(96.0%)为 31~72 岁,中位年龄 52 岁;原发疾病为结直肠癌者 13 例,乳腺癌 4 例,肺腺癌 2 例,胆管癌、肝癌、卵巢癌、肾癌、肝母细胞瘤和脑胶质母细胞瘤各 1 例;9 例既往血压正常,7 例血压高于参考值上限,9 例未描述血压情况。见表 1。

2.2 贝伐珠单抗应用情况

25 例患者均有用药情况记录,单用贝伐珠单抗者 4 例(例 1、9、10、16);联用贝伐珠单抗与化疗方案者 21 例,其中联用 FOLFOX 方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)者 5 例,联用改良 FOLFOX (mFOLFOX6,药物相同但剂量和给药持续时间不同)方案者 3 例,联用紫杉醇者 3 例,联用 FOLFIRI 方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康)者 2 例,联用 GEMOX 方案(吉西他滨+奥沙利铂)者 2 例,联用 XELOX 方案(卡培他滨+奥沙利铂)、GP 方案(吉西他滨+顺铂)、氟尿嘧啶、培美曲塞、阿霉素脂质体和替莫唑胺者各 1 例。见表 1。

25 例患者使用贝伐珠单抗的途径均为静脉滴注。12 例患者有用药剂量和频次记录,5 mg/kg、1 次/2 周者 4 例,7.5 mg/kg、1 次/2 周者 2 例,10 mg/kg、1 次/2 周者 2 例,15 mg/kg、1 次/3 周者 2 例,300 mg/次、1 次/2 周者 2 例;13 例无用药剂量和频次记录。见表 1。

2.3 PRES 发生时间

25 例患者均有开始使用贝伐珠单抗至发生 PRES 的时间记录,最短者发生在首次用药后 16 h(例 20),最长者为用药后 196 d(例 16),中位发生时间为 81 d;PRES 发生与末次使用贝伐珠单抗的时间间隔为 1~21 d。见表 1。

2.4 PRES 临床表现

25 例患者中,23 例有发生 PRES 时血压记录,其中 21 例(91%)血压升高(8 例既往血压正常,7 例血压高于参考值上限,6 例无血压情况描述),最高达 240/140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),其中收缩压 \geq 140 mmHg、舒张压 \geq 90 mmHg 者 16 例,收缩压 \geq 140 mmHg、舒张压 $<$ 90 mmHg 者 5 例;17 例(68%)出现全身强直-阵挛性癫痫发作;12 例(48%)出现持续性头痛、头晕;11 例(44%)出现昏迷;8 例(32%)出现视觉障碍或视力减退;7 例(28%)出现恶心、呕吐;5 例(20%)出现语言障碍或失语;3 例(12%)出现发热(体温 37.7~38.2 °C);1 例(4%)出

现腹痛、腹泻;出现舌麻和耳聋各 1 例(各 4%)。见表 1。

2.5 PRES 的影像学表现

25 例患者发生 PRES 后均进行了影像学检查,其中 24 例行头部 MRI 检查,结果显示枕叶(21 例)、顶叶(17 例)、额叶(9 例)、小脑(6 例)、颞叶(2 例) T2 弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)或液体衰减反转恢复序列成像(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)呈高强度信号,提示血管源性脑水肿,符合 PRES 的影像学改变;1 例行头部 CT 检查,结果显示小脑后部轻度萎缩。见表 1。

2.6 PRES 的治疗与转归

发生 PRES 后 25 例患者均停用贝伐珠单抗并接受对症治疗,21 例有较为详细的 PRES 干预措施记录,19 例接受降压治疗,其中单用降压药者 8 例,降压药+抗癫痫药 5 例,降压药+镇静药 2 例,降压药+降颅压药 2 例,降压药+镇静药+抗癫痫药 1 例,降压药+机械通气 1 例;另 2 例患者分别接受镇静药+降颅压药和镇静药+机械通气等治疗。降压药物包括钙离子通道阻滞剂尼卡地平(4 例)、氨氯地平(4 例)、尼莫地平(2 例),利尿药呋塞米(2 例)、氢氯噻嗪(2 例)、螺内酯(1 例),血管扩张药拉贝洛尔(2 例)、米诺地尔(1 例)、乌拉地尔(1 例)、胍屈嗪(1 例),血管紧张素转换酶抑制剂依那普利(3 例), β 受体阻滞剂美托洛尔(2 例),以及血管紧张素受体 II 阻滞剂氯沙坦(1 例);镇静、抗癫痫药物包括左乙拉西坦(4 例)、地西洋(2 例)、劳拉西泮(2 例)和苯巴比妥(1 例);降颅内压药包括地塞米松(2 例)和甘露醇(2 例)。21 例有较详细干预措施记录的患者中,17 例在接受对症治疗 2~13 d 后病情好转,血压降至参考值范围,头痛消失,视力障碍、癫痫发作等逐渐缓解,9 d~10 周后影像学检查脑部病变完全消失;2 例(例 10、18)分别在接受对症治疗第 4、3 天再次出现血压升高、癫痫发作并继发脑梗死,分别于症状好转后第 7 和 11 天死亡;2 例(例 9、15)接受对症治疗后血压控制不佳、意识、脑部病变未恢复,分别于发病后 6 和 26 d 死于 PRES。2 例(例 19、24)分别在临床症状和影像学检查示脑部病变完全消失后 1 和 3 个月,在严格控制血压的情况下重启贝伐珠单抗治疗,未再发生 PRES。

3 讨论

Telemsani 等^[25]对 26 例 VEGF 抑制剂所致 PRES 的分析发现,34.9%(9/26)的患者有高血压病史,认

表1 25例贝伐珠单抗相关可逆性后部脑病综合征患者的主要临床资料

Tab 1 Main clinical data of bevacizumab-induced posterior reversible encephalopathy syndrome in 25 patients

例号	性别	年龄(岁)	原发疾病	用法用量	联合用药	PRES 发生时间	主要临床表现	血压(mmHg)		影像学检查 病变部位	干预措施 ^c	转归 ^d
								用药前	发病时 ^b			
1 ^[3]	女	59	肾癌	-	无	7周期+8 d	昏迷, 癫痫 ^a	100/70	178/98	额叶、顶叶	降压、抗癫痫	好转
2 ^[5]	女	56	直肠癌	300 mg, 1次/2周	FOLFIRI	3周期+2 d	癫痫 ^a , 昏迷	126/79	126/81	小脑后部	降压、镇静	好转
3 ^[5]	女	58	结肠癌	300 mg, 1次/2周	mFOLFOX6	8周期+13 d	头痛、头晕	115/82	225/135	额叶、颞叶	降压	好转
4 ^[6]	女	60	结肠癌	-	氟尿嘧啶	3周期+14 d	癫痫 ^a	-	-	顶叶、枕叶	镇静、抗癫痫	好转
5 ^[7]	男	6	肝母细胞瘤	5 mg/kg, 1次/2周	GEMOX	7周期+6 d	头痛、头晕, 癫痫 ^a	114/74	160/120	顶叶、枕叶	降压	好转
6 ^[8]	男	49	结肠癌	7.5 mg/kg, 1次/2周	XELOX	3周期+18 d	昏迷, 癫痫 ^a	195/95	180/100	顶叶、枕叶	降压、机械通气	好转
7 ^[9]	女	60	乳腺癌	-	GP	1周期+1 d	头痛、头晕, 失语, 恶心、呕吐, 癫痫 ^a	138/100	150/100	顶叶、枕叶	降压、镇静、抗癫痫	好转
8 ^[10]	女	45	胆管癌	-	GEMOX	4周期+9 d	昏迷, 癫痫 ^a	126/80	194/112	顶叶、枕叶、额叶	降压、镇静	好转
9 ^[11]	女	49	结肠癌	7.5 mg/kg, 1次/2周	无	6周期+21 d	舌麻、恶心、呕吐, 语言障碍, 视力下降, 昏迷	112/81	174/83	顶叶、枕叶	降压、降颅压	6 d后死亡
10 ^[12]	男	72	肺腺癌	-	无	8周期+1 d	恶心、呕吐, 失语, 癫痫 ^a	127/81	164/75	枕叶、小脑	镇静、机械通气	14 d后死亡
11 ^[13]	女	70	结肠癌	-	FOLFOX	4周期+4 d	昏迷	135/95	175/88	顶叶、枕叶	降压	好转
12 ^[14]	男	52	结直肠癌	-	FOLFOX	10周期+14 d	发热, 恶心、呕吐, 视力减退, 腹痛、腹泻, 癫痫 ^a , 昏迷	-	210/109	顶叶、枕叶、额叶	降压	好转
13 ^[15]	男	52	直肠癌	5 mg/kg	FOLFIRI	1周期+15 d	头痛、头晕, 视觉障碍, 失语, 癫痫 ^a	-	150/94	枕叶、顶叶	-	好转
14 ^[16]	女	53	结肠癌	5 mg/kg	FOLFOX	1周期+2 d	癫痫 ^a	-	196/86	枕叶、顶叶	降压、抗癫痫	好转
15 ^[16]	女	51	肺腺癌	-	培美曲塞	5周期+12 d	头痛、头晕, 视力下降, 耳聋, 癫痫 ^a , 昏迷	-	150/90	额叶、枕叶、小脑	降压	26 d后死亡
16 ^[16]	男	60	肝癌	15 mg/kg, 1次/3周	无	9周期+7 d	头痛、头晕, 视觉障碍, 恶心、呕吐	138/100	180/103	顶叶、枕叶	降压	好转
17 ^[16]	女	68	乳腺癌	10 mg/kg, 1次/2周	紫杉醇	10周+1 d	头痛、头晕, 视觉障碍	-	240/140	枕叶	降压、降颅压	好转
18 ^[17]	女	44	结肠癌	-	mFOLFOX6	8周期+1 d	头痛、头晕, 发热, 昏迷, 癫痫 ^a	116/87	188/112	枕叶、顶叶、小脑	降压、抗癫痫	29 d后死亡
19 ^[18]	女	48	结肠癌	-	FOLFOX	4周期+7 d	头痛、头晕, 癫痫 ^a	160/85	190/95	枕叶	降压、抗癫痫	好转
20 ^[19]	女	31	卵巢癌	-	紫杉醇	1周期+16 h	癫痫 ^a	-	125/80	顶叶、枕叶、额叶、小脑	-	好转
21 ^[20]	女	67	结直肠癌	-	mFOLFOX6	1周期+5 d	头痛、头晕, 昏迷, 癫痫 ^a	-	165/103	顶叶、枕叶、额叶	降压、抗癫痫	好转
22 ^[21]	女	72	乳腺癌	7.5 mg/kg, 1次/2周	紫杉醇	2周期+3 d	恶心、呕吐, 视力减退	136/91	150/100	额叶、枕叶、小脑	降压	好转
23 ^[22]	女	33	乳腺癌	15 mg/kg, 1次/3周	阿霉素脂质体	3周期+18 d	头痛、头晕, 恶心、呕吐, 昏迷	100/70	170/80	顶叶、额叶	降压	好转
24 ^[23]	女	46	胶质母细胞瘤	10 mg/kg, 1次/2周	替莫唑胺	6周期+1 d	失语, 癫痫 ^a	162/102	201/117	额叶、枕叶、小脑	-	好转
25 ^[24]	女	68	结肠癌	-	FOLFOX	6周期+7 d	头痛、头晕, 发热, 视力减退	-	-	枕叶、顶叶	-	好转

注 PRES: 可逆性后部脑病综合征; FOLFOX: 氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂; 1 mmHg=0.133 kPa; FOLFIRI: 氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康; mFOLFOX6: 改良FOLFOX; GEMOX: 吉西他滨+奥沙利铂; XELOX: 卡培他滨+奥沙利铂; GP: 吉西他滨+顺铂; -: 原始文献中未记录; ^a: 强直-阵挛性; ^b: 发生PRES时; ^c: 诊断PRES后均停用贝伐珠单抗; ^d: 例9、18症状好转后死于PRES恶化, 例9、15死于PRES

为高血压病史可能是导致 PRES 的重要因素之一。本研究中 16 例有血压情况记录的患者中, 7 例 (43.8%) 有高血压病史。Seet 和 Rabinstein^[26]报道 12 例贝伐珠单抗相关 PRES 患者中 10 例 (83.3%) 采用联合用药方案, 以贝伐珠单抗联用奥沙利铂和氟尿嘧啶者最多, 提示联合应用贝伐珠单抗与化疗药物可增加 PRES 发生风险。本研究结果显示, 贝伐珠单抗相关 PRES 患者中采用贝伐珠单抗联合化疗方案治疗者占 84% (21/25)。

贝伐珠单抗说明书记载, 该药的用法用量为 5~15 mg/kg 静脉滴注, 1 次/2~3 周。本研究中 12 例有用药情况详细记录患者的用法用量均符合说明书规定, 提示使用规范剂量的贝伐珠单抗也可导致 PRES。

Tlemsani 等^[25]报道, 15 例患者使用贝伐珠单抗至发生 PRES 的时间为 1~238 d, 中位时间为 67 d; 本研究结果显示, PRES 发生于使用贝伐珠单抗后 16 h~196 d, 中位时间为 81 d。Eryilmaz 等^[27]研究显示, PRES 可发生于使用贝伐珠单抗的任意期间, 使用该药后发生 PRES 的潜伏期为 16 h~28 d, 85.7% (18/21) PRES 发生于贝伐珠单抗的半衰期 (11~50 d, 约 20 d) 内。本研究结果显示, 25 例患者发生 PRES 时距末次使用贝伐珠单抗的时间为 1~21 d。

PRES 的发生机制尚不完全明确。目前认为, 血压急剧上升可造成脑血管自动调节功能障碍, 使具有扩张血管作用的前列腺素合成减少, 脑血管收缩和内皮细胞受损, 导致脑缺血和血管性水肿^[28]。Steehgs 等^[29]报道, 高血压是 PRES 最常见的临床表现, 61% (69/113)~80% (86/108) 的患者发生 PRES 时出现严重高血压。本研究结果显示, 91% (21/23) 的患者出现不同程度的血压升高。Higa 和 Abraham^[30]认为贝伐珠单抗导致高血压的原因与其抑制一氧化氮和前列环素生成、降低毛细血管密度有关。

PRES 典型的影像学特点为双侧大脑半球后部顶枕区、额叶、颞叶、小脑等区域出现可逆性水肿, MRI 检查可见上述区域 T2 DWI 或 FLAIR 呈高强度信号^[31]。本研究 24 例患者行 MRI 检查结果均符合 PRES 影像学特征。提示患者出现 PRES 症状时, 应尽早进行头部 MRI 扫描, 以明确诊断, 及时给予干预。

Vaughn 等^[32]对癌症患者使用贝伐珠单抗和索拉非尼等药物后出现的 PRES 进行了分析, 指出即

使 PRES 患者表现为轻度血压升高, 也应给予降压治疗, 对于有癫痫发作的 PRES 患者, 即使表现为单次癫痫发作也应给予抗惊厥治疗。纳入本研究的 25 例 PRES 患者中, 23 例经停用贝伐珠单抗并给予降压、降颅压、抗癫痫、镇静等对症治疗后症状缓解, 但其中 2 例在症状好转后再次出现血压升高、癫痫发作并继发脑梗死致死亡; 2 例接受对症治疗效果不佳, 最终死于 PRES。提示 PRES 患者症状缓解后, 仍可能出现病情再度恶化, 临床医师应保持警惕, 密切关注患者病情, 避免再度恶化。

综上所述, 开始应用贝伐珠单抗至发生 PRES 的时间跨度较大, 但多发生于末次用药后 21 d 内, 贝伐珠单抗所致 PRES 的临床表现与其他原因所致 PRES 相似, MRI 检查示颅内后脑部 T2 DWI 或 FLAIR 呈高强度信号, 停用贝伐珠单抗并给予对症治疗后大部分患者预后良好, 少数患者可因病情持续或再度恶化导致死亡。临床医师和临床药师应了解该不良反应的特点, 在应用贝伐珠单抗的过程中提高警惕, 加强用药监护, 保障患者的用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shankar J, Banfield J. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review[J]. *Can Assoc Radiol J*, 2017, 68(2): 147-153. DOI:10.1016/j.carj.2016.08.005.
- [2] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102017. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102017.
- [3] Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(9): 980-982. DOI: 10.1056/NEJMc052954.
- [4] 周振兴, 宋军民, 陈姬华, 等. 贝伐珠单抗在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. *药学进展*, 2015, 39(7): 525-532. Zhou ZX, Song JM, Chen JH, et al. Research progress of bevacizumab in tumor therapy[J]. *Prog Pharm Sci*, 2015, 39(7): 525-532.
- [5] Wang W, Zhao LR, Lin XQ, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by bevacizumab plus chemotherapy in colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(21): 6691-6697. DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6691.
- [6] Massey J. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) with sub-arachnoid haemorrhage after bevacizumab and 5-FU[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 40: 57-59. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.01.005.
- [7] Levy CF, Oo KZ, Fireman F, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a child treated with bevacizumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(5): 669-671. DOI: 10.1002/pbc.21866.
- [8] Koopman M, Muller EW, Punt CJA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by bevacizumab: report of a case[J]. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51(9): 1425-1426. DOI: 10.1007/s10350-008-9282-8.

- [9] Cacho-Diaz B, Lorenzana-Mendoza NA, Salmeron-Moreno K, et al. Chemotherapy-induced posterior reversible encephalopathy syndrome: three case reports[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(19): e15691. DOI: 10.1097/MD.00000000000015691.
- [10] Chang Y, Mbeo G, Littman SJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with concurrent bevacizumab, gemcitabine, and oxaliplatin for cholangiocarcinoma [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2012, 43(3): 505-507. DOI: 10.1007/s12029-011-9279-8.
- [11] Eryilmaz MK, Mutlu H, Salim DK, et al. Fatal posterior reversible leukoencephalopathy syndrome associated coma induced by bevacizumab in metastatic colorectal cancer and review of literature[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(6): 806-810. DOI: 10.1177/1078155215611048.
- [12] Lazarus M, Amundson S, Belani R. An association between bevacizumab and recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient presenting with deep vein thrombosis: a case report and review of the literature[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2012, 2012: 819546. DOI: 10.1155/2012/819546.
- [13] Frantzen L, Rondeau-Lutz M, Mosquera F, et al. Reversible posterior encephalopathy syndrome and cardiomyopathy after bevacizumab therapy[J]. *Rev Med Interne*, 2016, 37(1): 50-52. DOI:10.1016/j.revmed.2015.04.011.
- [14] Sharma P, Abbas MK, Huynh M. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) presenting as status epilepticus: a case report and literature review[J]. *Conn Med*, 2016, 80(8): 475-478.
- [15] Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(10): 1475-1478. DOI: 10.1001/archneur.63.10.1475.
- [16] Chanal E, Boulefour W, Rivoirard R, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): about 4 cases[J]. *Presse Med*, 2019, 48(10): 1026-1031. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.08.019.
- [17] Katada E, Mitsui A, Sasaki S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after a variety of combined chemotherapies containing bevacizumab for metastatic colon cancer[J]. *Intern Med*, 2018, 57(16): 2403-2407. DOI:10.2169/internal-medicine.0284-17.
- [18] Hamid M, Ghani A, Micaily I, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after bevacizumab therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2018, 8(3): 130-133. DOI:10.1080/20009666.2018.1478563.
- [19] Abbas O, Shamseddin A, Temraz S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after bevacizumab therapy in a normotensive patient[J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013: bcr2012007995. DOI: 10.1136/bcr-2012-007995.
- [20] Miyamoto S. Bevacizumab-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with metastatic colorectal cancer[J]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 2014, 111(4): 743-747.
- [21] Scalfani F, Giuseppe G, Mezynski J, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(26): e257-e259. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8942.
- [22] Bürki, F, Badie K, Bartoli P, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with bevacizumab/doxorubicin regimen[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65(5): 793-794. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03119.x.
- [23] Lou E, Turner S, Sumrall A, et al. Bevacizumab-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and successful retreatment in a patient with glioblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(28): e739-e742. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.1865.
- [24] Peter S, Hausmann N, Schuster A, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and intravenous bevacizumab [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 36(1): 94-96. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2007.01658.x.
- [25] Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents[J]. *Target Oncol*, 2011, 6(4): 253-258. DOI: 10.1007/s11523-011-0201-x.
- [26] Seet RC, Rabinstein AA. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome following bevacizumab treatment[J]. *QJM*, 2012, 105(1): 69-75. DOI: 10.1093/qjmed/hcr139.
- [27] Eryilmaz MK, Mutlu H, Salim DK, et al. Fatal posterior reversible leukoencephalopathy syndrome associated coma induced by bevacizumab in metastatic colorectal cancer and review of literature[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(6): 806-810. DOI: 10.1177/1078155215611048.
- [28] Lee VH, Wijidicks EFM, Manno EM, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(2): 205-210. DOI: 10.1001/archneur.2007.46.
- [29] Steeghs N, Rabelink TJ, Op TRJ, et al. Reversibility of capillary density after discontinuation of bevacizumab treatment[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1100-1105. DOI: 10.1093/annonc/mdp417.
- [30] Higa GM, Abraham J. Biological mechanisms of bevacizumab-associated adverse events[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(7): 999-1007. DOI: 10.1586/era.09.68.
- [31] Casey SO, Sampaio RC, Michel E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions[J]. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(7): 1199-1206.
- [32] Vaughn C, Zhang L, Schiff D. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2008, 10(1): 86-91. DOI: 10.1007/s11912-008-0013-z.

(收稿日期:2020-11-25)

(本文编辑:李菁锦)