

贝伐珠单抗治疗转移性结直肠癌不良反应的 Meta 分析

杜震, 于勇, 张伟(中国医科大学附属第一医院药学部, 沈阳 110001)

摘要: 目的 评价贝伐珠单抗联合化疗在转移性结直肠癌(mCRC)中不良反应的发生率, 并分析各种不良反应的总体风险。方法 制定文献纳入、排除标准, 全面检索 Cochrane Library, Pubmed, EMBASE, CNKI, CBM 以及万方数据库, 纳入相关文献。采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 专用软件进行数据合并与统计分析。结果 共纳入 7 项研究($n=3\,493$), 贝伐珠单抗联合化疗组患者 1 889 例, 单纯化疗组患者 1 604 例。比较各项不良反应的发生率, 结果接受贝伐珠单抗治疗的 mCRC 患者患高血压($RR=3.93, P<0.001$)、蛋白尿($RR=3.76, P=0.009$)、胃肠穿孔和瘘管($RR=4.10, P=0.02$)、3~4 级的出血($RR=1.94, P=0.01$)和血栓栓塞($RR=1.33, P=0.008$)的危险性增高; 肺栓塞($RR=0.78, P=0.44$)、中性粒细胞减少($RR=1.15, P=0.14$)和腹泻($RR=1.17, P=0.09$)等风险在两组中无明显差别。所有 3~4 级的不良反应($RR=1.16, P<0.001$)在贝伐珠单抗联合化疗组轻度增加。两组 mCRC 患者中治疗相关的致死性不良反应发生率相当($RR=1.09, P=0.74$), 贝伐珠单抗治疗组患者因不良反应中断治疗($RR=1.25, P=0.003$)的风险更高。结论 与单纯接受化疗相比, 接受贝伐珠单抗联合化疗治疗的 mCRC 患者出现高血压、蛋白尿、胃肠穿孔、血栓栓塞和出血的危险性更高, 但并未增加致死性不良反应发生率。

关键词: 结直肠癌; 贝伐珠单抗; 不良反应; Meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)06-0542-06

Adverse Events of Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis

DU Zhen, YU Yong, ZHANG Wei(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To quantify the risk of bevacizumab-related adverse effects in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). **METHODS** Randomized controlled clinical trials (RCTs) of bevacizumab plus chemotherapeutic agents for patients with mCRC from the databases of Cochrane Library, Pubmed, EMBASE, CNKI, CBM and Wanfang Database for investigating side effects were retrieved. Then the methodological quality of included studies were evaluated. Meta-analysis was performed with the Review Manager 5.1. **RESULTS** It was retrieved seven out of 198 eligible papers encompassing 3 493 patients. The relative risk of hypertension ($RR=3.93, P<0.001$), gastrointestinal perforations ($RR=4.10, P=0.02$), proteinuria ($RR=3.76, P=0.009$), thrombosis events ($RR=1.33, P=0.008$) and bleeding ($RR=1.94, P=0.010$) were significantly increased in the bevacizumab group. There was no statistical difference in pulmonary embolism ($RR=0.78, 95\% \text{ CI } 0.42-1.46, P=0.44$), leukopenia ($RR=1.15, 95\% \text{ CI } 0.95-1.40, P=0.14$), grade 3-4 diarrheas ($RR=1.17, 95\% \text{ CI } 0.98-1.40, P=0.09$) between both groups. The grade 3-4 adverse events slightly increased in the bevacizumab group ($RR=1.16, 95\% \text{ CI } 1.09-1.24, P<0.001$). There was no statistical difference in fatal adverse events between both groups. **CONCLUSION** These results show that the risks of hypertension, gastrointestinal perforations, thrombosis, proteinuria and bleeding of bevacizumab group were higher than the chemotherapy alone group. However, bevacizumab did not increase the incidence of fatal adverse events compared with chemotherapy alone.

KEY WORDS: colorectal cancer; bevacizumab; adverse event; Meta-analysis

近年来, 我国结直肠癌的发病率和死亡率明显上升。据全国肿瘤登记中心数据显示, 2006 年我国结直肠癌发病率为 29.1/10 万, 死亡率为 13.4/10 万, 位于肺癌和胃癌之后, 是引起我国居民肿瘤相关死亡的第 3 大病因^[1]。近年来, 以贝伐

珠单抗为代表的分子靶向药物逐渐在临床广泛应用, 使转移性结肠直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)治疗的有效率和生存期明显提高^[2-3]。

贝伐珠单抗是一种重组的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆

作者简介: 杜震, 男, 硕士, 主管药师 Tel: 13700004043 E-mail: cmu_duzhen@yahoo.cn

抗体。多个Ⅱ期、Ⅲ期随机临床试验表明,贝伐珠单抗与化疗药联合应用可以提高 mCRC 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR),无疾病进展时间(progression-free survival, PFS)和中位生存时间(overall survival, OS)^[2-9]。但因 VEGF 在正常血管功能和生理性血管生成中也起着重要作用^[10],当其被贝伐珠单抗阻断,会影响正常血管内皮细胞生成和增殖,从而引起人体一系列的不良反应,包括创口愈合障碍、出血、血栓形成、胃肠道穿孔、中性粒细胞减少和蛋白尿等,甚至引起与治疗相关的死亡发生^[11]。Nalluri 等^[12]和 Zhu 等^[13]分别对贝伐珠单抗在 mCRC 患者中导致高血压、蛋白尿和血栓栓塞的风险进行了系统评价, Galfrascoli 等^[14]也对贝伐珠单抗所有已报道的不良反应及其在 mCRC 患者中使用的风险与获益进行了系统评价,但这 3 篇报道并未涉及贝伐珠单抗致死性不良反应的发生率,也并未纳入 2008 年后的研究结果,且检索语言限于英文文献,对贝伐珠单抗在国人 mCRC 患者中的安全应用,还需要结合国内文献报道。为进一步研究贝伐珠单抗在 mCRC 治疗中不良反应的发生率、致死性不良反应发生率和各不良反应的总体风险,笔者对贝伐珠单抗在 mCRC 治疗中应用的已发表的国内外随机对照试验进行 Meta 分析。

1 资料和方法

1.1 文献检索

检索 2003 年 1 月—2011 年 8 月在 Pubmed, Medline, CancerLit 以及 Embase databases 和 Cochrane Library, 中国生物医学文献数据库 (CBM), 中国期刊全文数据库 (CNKI) 以及万方数据库发表的对比 mCRC 患者中单独使用化学疗法和联合使用化疗及贝伐珠单抗的随机对照试验。中文检索词包括贝伐珠单抗、贝伐单抗、安维汀、结直肠癌、结直肠肿瘤;英文检索词包括 bevacizumab(or Avastin®), chemotherapy, colorectal cancer or neoplasm or tumour, adverse event(s), advanced or metastatic。同时还检索了截止至 2011 年 8 月以下机构的随机对照试验:美国临床肿瘤学会 (ASCO), 美国临床肿瘤协会胃肠科 (ASCO GI), 欧洲肿瘤大会 (ECCO), 欧洲肿瘤协会 (ESMO)。为尽量避免漏查文献,对入选文献的参考文献进行二次检索,相关综述、会议、摘要文章均被检索以发现可能合格的文献,同时辅以手

工检索相关期刊,并用 Google scholar 搜索引擎在互联网上查找相关文献。

1.2 纳入研究筛选

研究纳入标准如下:①研究设计:随机对照试验,无论是否采用盲法,均与纳入;②研究对象:经病理组织学或细胞学证实为 mCRC,分型明确;③干预措施:单独化疗与化疗联合贝伐珠单抗的对照;④结局指标:联合疗法与单纯化疗的不良反应,包括治疗相关死亡,不良反应导致治疗中断、高血压、蛋白尿、出血(任何部位,包括胃肠道)、动静脉血栓、肺栓塞、腹泻、穿孔/瘘管(任何部位,包括胃肠道)和白细胞减少等;⑤语种:英文或者中文。

研究排除标准:①未提供充分原始数据及样本量过小的研究;②回顾性研究等非随机对照研究;③研究对象及干预措施不符合入选标准;④未提供足够的安全性资料。符合以上任意 1 条者均予以排除。

1.3 纳入研究质量评价

纳入研究文献的质量按照“随机对照试验报告规范——CONSORT 声明^[15]”所提供的 22 条标准对各入选文献质量进行量化评价。针对 CONSORT 声明中的各条标准,如果入选文献中明确满足为 2 分;部分满足为 1 分;含糊不清或未提及者则为 0 分。如果某条标准不适用于该研究,则该条标准不记入评分范围。如 22 条标准全部满足则为 44 分并以百分数计算(0%~100%),高分值的文献质量相对较高。对每一篇文献的质量评价采取双人平行评价的方法。

1.4 数据提取

2 位研究者分别独立阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的研究进行全文阅读以最终确定是否符合纳入标准。2 位评价者交叉核对纳入试验的结果,对有分歧而难以确定是否纳入的试验通过讨论或由第 3 位评价者决定其是否纳入。研究过程中所有分歧都已通过讨论解决。

1.5 统计学分析

阅读文献,按照 Meta 分析要求整理数据,建立数据库并核校数据,对数据进行定量合成。评价指标主要为各种不良反应发生率,严重的和危及生命的(3~4 级)不良反应发生率,导致治疗中断的不良反应发生率,致死性不良反应发生率等。

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件进行统计学分析。

本研究不良反应分析采用 RR 值为效应统计量,各效应指标均以 95%可信区间(confidence intervals, CI)表示。统计学异质性采用 Cochran's Q 检验和 I^2 统计量分析。双侧 $P \geq 0.10$ 为各研究间不存在明显的异质性,采用固定效应模型合并数据;如果各研究间存在明显的异质性($P < 0.10$),则分析其异质性的来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析。若各研究组之间存在统计学异质性而无临床或方法学异质性时,采用随机效应模型合并数据。

2 结果

2.1 检索结果

初检文献 198 篇,阅读标题、摘要,排除不符合要求的文献 164 篇,阅读全文排除文献 27 篇,最终纳入 Meta 分析文献 7 篇,共 3 493 例患者:贝伐珠单抗联合化疗组 1 889 例,单纯化疗组 1 604 例。

2.2 纳入研究的基本特征

最终纳入研究的文献共 7 篇,其中 6 篇英文文献,1 篇中文文献。其中贝伐珠单抗联合 IFL 研究 2 篇^[4-5],联合 FU/LV 研究 2 篇^[6-7],联合 FOLFOX4 或者 XELOX 文献 1 篇^[8],联合 FOLFOX4 文献 1 篇^[3],联合 CapeOx 文献 1 篇^[9]。所有被纳入的研究均经过随机化并且 7 篇中的 3 篇报告了随机化的具体方法^[3-4,8],其中 2 篇报告了分组情况的隐藏方法^[4,8]。根据“随机对照试验报告规范——CONSORT 声明”^[15]对入选的文献进行方法学质量评价,7 篇文献的平均得分为 72.57%(58.0%~82.0%)。除文献[9]外,所有文献都具备相似的患者基线条件并且描述了监测不良事件的方法。计算每个贝伐珠单抗组中报告具体数据的不良事件所占的百分比,被具体分析的不良反应约占 75%,其中 2 篇文献仅详细报告了 47%的不良事件^[3,8]。3 篇文献给出了每种不良事件包括 3~4 级和所有级别的发生率^[3-4,8]。

特别指出,Kabbinavar 等^[7]进行的 II 期临床试验因在两个剂量级别上使用贝伐珠单抗,所以在此 Meta 分析中被作为两个不同的试验进行分析。

2.3 各独立研究结果的异质性检验

纳入研究的 7 篇文献分别以各不良反应为效应指标,采用 Cochran's Q 检验和 I^2 统计量进行异质性检验。各独立研究结果的效应指标之间未明

显的异质性(Cochran's Q 检验, $P \geq 0.10$, $I^2 < 50\%$),数据合并分析均采用固定效应模型。

2.4 数据定量合成

各不良反应发生率和在两组间的风险分析见图 1。贝伐珠单抗联合化疗组的患者患所有级别高血压(RR=3.93, 95%CI 2.83~5.45, $P < 0.001$)和 3~4 级高血压(RR=4.44, 95%CI 2.92~6.74, $P < 0.001$)的风险均明显增高。贝伐珠单抗组患者发生蛋白尿的风险在所有级别蛋白尿中明显增高(RR=3.76, 95%CI 1.40~10.09, $P = 0.009$),在 3~4 级蛋白尿中增高,但无明显统计学意义(RR=2.56, 95%CI 0.86~7.61, $P = 0.09$)。贝伐珠单抗治疗组胃肠穿孔和瘘管(RR 4.10, 95% CI 1.29~13.10, $P = 0.02$)的发生风险明显高于单纯化疗组。同样的,3~4 级的出血(RR 1.94, 95% CI 1.17~3.21, $P = 0.01$)和血栓栓塞(RR 1.33, 95% CI 1.08~1.65, $P = 0.008$)也更多地见于贝伐珠单抗组。两组患者中,肺栓塞(RR=0.78, 95%CI 0.42~1.46, $P = 0.44$)、中性粒细胞减少(RR=1.15, 95% CI 0.95~1.40, $P = 0.14$)、腹泻(RR=1.17, 95%CI 0.98~1.40, $P = 0.09$)等不良反应的危险相当。所有的 3~4 级不良反应在贝伐珠单抗治疗组轻度增加(RR=1.16, 95%CI 1.09~1.24, $P < 0.00001$)。另外,贝伐珠单抗并不增加 mCRC 患者中致死性不良反应的发生率,见图 2(RR=1.09, 95% CI 0.66~1.78, $P = 0.74$),但却增加了因不良反应而致治疗中断(RR=1.25, 95%CI 1.08~1.45, $P = 0.003$)的风险,结果见图 3。

3 讨论

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一。近年来,贝伐珠单抗广泛应用于 mCRC 的一线治疗,包含贝伐珠单抗的化疗方案明显地提高了转移性结直肠癌患者的 ORR, PFS 和 OS,目前尚无其他的靶向治疗药物与化疗联合能够达到相同的效果。但同时,贝伐珠单抗也被报道^[12-13]与多种严重不良反应相关,特别是高血压、胃肠穿孔、血栓栓塞及出血等。本研究显示,在贝伐珠单抗治疗组,3~4 级不良反应发生率较单纯化疗组有明显的轻度增加(RR=1.16, $P < 0.001$)。另外,贝伐珠单抗与化疗联合应用引起的不良反应也导致更多的 mCRC 患者中止治疗,但对于 mCRC 患者,贝伐珠单抗的联合治疗与单纯化疗相比,并不增加致死性不良反应的发生率,绝大部分的不良反应是可控、可逆的。

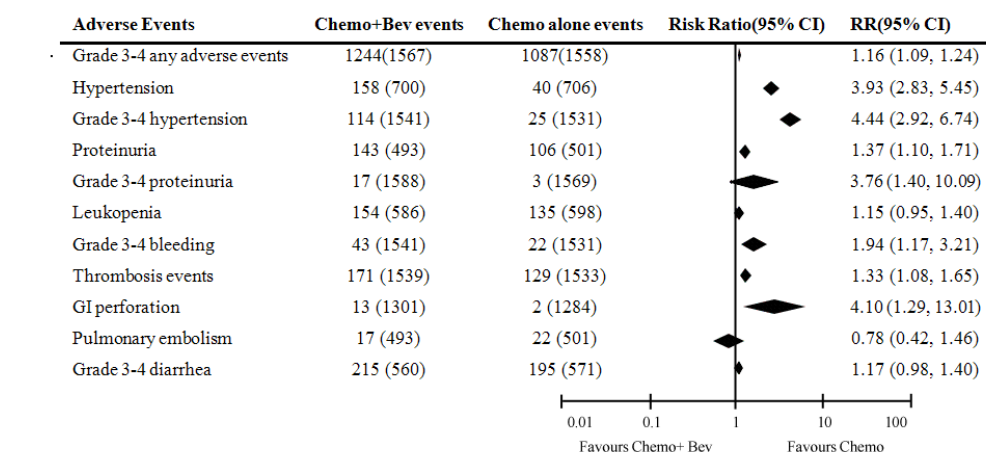


图 1 贝伐珠单抗联合化疗组对比单纯化疗组不良反应的 Meta 分析

Fig 1 Comparison of the incidence of adverse events between bevacizumab plus chemotherapy group and chemotherapy alone group

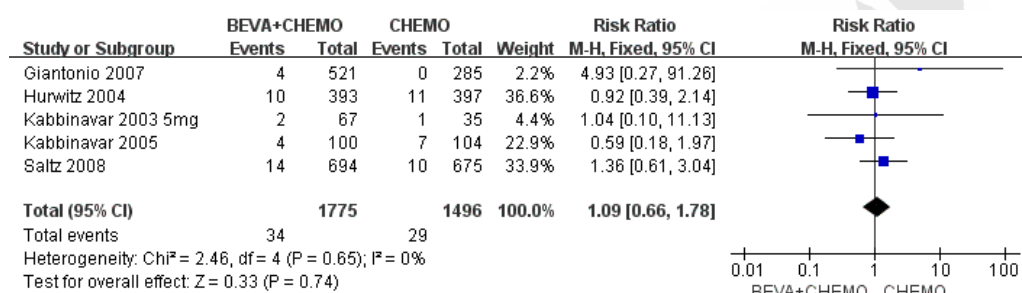


图 2 致死性不良反应的 Meta 分析

Fig 2 Meta-analysis of fatal adverse events between both groups

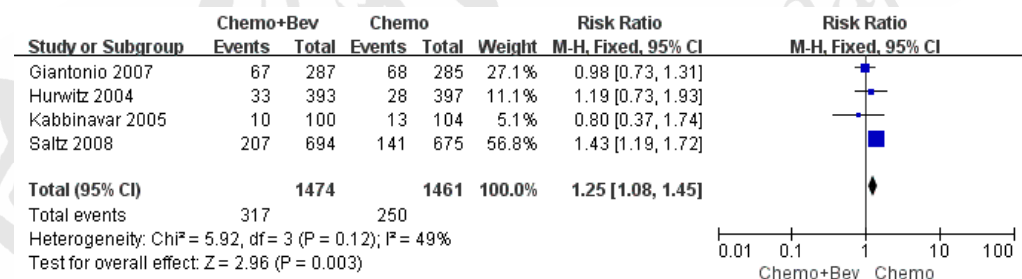


图 3 不良反应致治疗终止 Meta 分析

Fig 3 Meta-analysis of treatment discontinuation events between both groups

贝伐珠单抗联合化疗组的患者患所有级别高血压和 3~4 级高血压的风险均明显增高。在本研究中, 7.4%(114/1541)的患者出现 3~4 级高血压, 是对照组的近 4 倍。发生高血压的机制尚不明确, 可能与 VEGF 受体被阻断后引起血管内皮功能紊乱和毛细血管变薄有关^[16]。首次使用贝伐珠单抗时即可出现血压升高的症状, 已知的患者出现高血压的平均时间是开始治疗后的 4~5 个月^[17], 因此, 无论患者之前有无高血压病史, 在使用贝伐珠单抗之前以及整个治疗过程中监测患者血压都是非常必要的。达到 3 级高血压需要增加或调整降压

药物, 在必要时需要联合两种或两种以上药物治疗。来自 KOZLOFF 研究^[18]的 1 445 例患者的试验数据显示, 在开始治疗前已患有高血压的患者中, 贝伐珠单抗治疗期间 55%仅需要 1 种降压药物, 38%需要 2 种, 8%的患者需要联合 3 种以上降压药物。尽管在贝伐珠单抗治疗过程中, 高血压的发病率高, 造成大量患者减量或停药, 但是这一不良反应基本上没有生命危险, 仅有 2 项研究报道的 3 例患者因高血压而死亡^[18]。此外, 大型的多中心研究^[18-19]显示, 接受贝伐珠单抗治疗出现高血压反应的患者可以观察到更加明显的疗效,

尤其是 ORR 和 PFS 可以得到明显改善^[18-19], 由此可以推测, 高血压可能是贝伐珠单抗疗效的预测指标之一。

蛋白尿在贝伐珠单抗治疗组患者中也有轻度增加, 但仅有少数 3~4 级不良反应发生, 无肾病综合症发生的报道。大部分患者无症状并可以用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)控制。考虑到高血压与蛋白尿之间存在着统计学上的联系, 在临床治疗中应该包括同时治疗这两个问题的药物: 早期给予 ACEI 和血管紧张素 II 受体拮抗剂应该作为首选疗法。

在所有的不良反应中, 胃肠道穿孔是更加危险的不良事件, 有威胁生命的可能。本研究显示, 胃肠穿孔的发生风险与贝伐珠单抗的使用明显相关。这种风险在结直肠癌患者中更加显著, 可能与肿瘤的浸润和坏死对肠壁的破坏有关^[20-21]。仔细了解每位患者的病史对预测哪些患者更易发生胃肠穿孔有重要意义, 包括憩室炎和溃疡的既往史, 辐射暴露史、结肠镜检查史等。此外, 在治疗的初期即应开始关注是否有穿孔的迹象, 因为大多数胃肠穿孔发生在治疗早期, 一般在治疗最初的 6 个月之内^[14,21-22]。

3~4 级的出血也更多地见于贝伐珠单抗组。其发生机制可能与病理学类型、肿瘤坏死、空洞形成及肿瘤靠近大血管有关^[20], 尤以轻微的、短暂的鼻出血为多见。VEGF 是血管内皮再生的重要调节剂, 因此拮抗 VEGF 的作用可能降低内皮的再生能力, 导致出血。

本研究中, 贝伐珠单抗联合疗法并不增加 mCRC 患者肺栓塞、中性粒细胞减少、腹泻等不良反应出现的风险。

总之, 与单纯接受化疗相比, 接受贝伐珠单抗治疗的 mCRC 患者出现高血压、蛋白尿、胃肠穿孔、血栓栓塞和出血的危险性更高, 但威胁生命的不良事件风险与单纯化疗组相当, 且概率较低。以后的研究应进一步关注于患者不良反应的预测, 以避免和/或早期控制与贝伐珠单抗治疗相关的不良反应。

REFERENCES

- [1] HEN W, ZHANG S, ZOU X. Estimation and projection of lung cancer incidence and mortality in China [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2010, 13(5): 488-493.

- [2] SALTZ L, CLARKE S, DIAZ-RUBIO E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(12): 2013-2019.
- [3] GIANONIO B, CATALANO P, MEROPOL N, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(12): 1539-1544.
- [4] HURWITZ H, FEHRENBACHER L, NOVOTNY W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2335-2342.
- [5] STATHOPOULOS G, BAZTZIOU C, TRAFALIS D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study [J]. Oncology, 2010, 78(5/6): 376-381.
- [6] KABBINAVAR F, SCHULZ J, MCCLEOD M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16): 3697-3705.
- [7] KABBINAVAR F, HURWITZ H, FEHRENBACHER L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(1): 60-65.
- [8] SALTZ L, CLARKE S, DIAZ-RUBIO E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(12): 2013-2019.
- [9] LV Q, FENG G G. Bevacizumab combined with CapeOx in treatment of advanced colorectal cancer [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2011, 20(18): 2213-2215.
- [10] FERRARA N, GERBER H, LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors [J]. Nat Med, 2003, 9(6): 669-676.
- [11] GRESSETT S, SHAH S. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management [J]. Ann Pharmacother, 2009, 43(3): 490-501.
- [12] NALLURI S, 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.
- [13] ZHU X, WU S, DAHUT W, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(2): 186-193.
- [14] GALFRASCOLI E, PIVA S, CINQUINI M, et al. ORION Collaborative Group. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(4): 286-294.
- [15] SCHULZ K, ALTMAN D, MOHER D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2010, 1(2): 100-107.
- [16] MOURAD J, GUETZ G, DEBBABI H, et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation [J]. Ann Oncol, 2008, 19(5): 927-934.
- [17] VERNOESE M, MOSENKIS A, FLAHERTY K T, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006 [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(9): 1363-1369.
- [18] KOZLOFF M, YOOD M, BERLIN J, et al. Investigators of the

BRiTE study. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study [J]. *Oncologist*, 2009, 14(9): 862-870.

- [19] DE S A, CARLOMAGNO C, PEPE S, et al. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(5): 1207-1213.
- [20] YANG J C, HAWORTH L, SHERRY R, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth

factor antibody, for metastatic renal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(5): 427-434.

- [21] SCAPPATICCI F, SKILLINGS J, HOLDEN S, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(16): 1232-1239.
- [22] 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.

收稿日期: 2011-10-13