

放疗后使用贝伐珠单抗致气管纵隔瘘1例并文献复习[△]

杜中英^{1*}, 柳芳², 崔慧娟^{3#} (1. 青岛市第八人民医院药学部, 山东青岛 266100; 2. 中日友好医院药学部, 北京 100029; 3. 中日友好医院中西医结合肿瘤内科, 北京 100029)

中图分类号 R969.3; R562.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)12-1500-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.12.15



摘要 目的 为肿瘤患者安全使用贝伐珠单抗提供参考。方法 回顾性分析临床药师参与的1例放疗后使用贝伐珠单抗致气管纵隔瘘患者的治疗过程,并检索PubMed、Elsevier Science Direct、Springer Link、Wiley Online Library、中国知网、万方数据等数据库,收集贝伐珠单抗致相关呼吸道瘘的案例,分析气管纵隔瘘的形成原因。结果与结论 临床药师参考相关文献,结合瘘口形成位置并考虑其与贝伐珠单抗使用时间的关联性,考虑该病例可能为贝伐珠单抗致相关气管纵隔瘘,建议患者停用贝伐珠单抗并行支架植入术。患者因个人原因拒绝植入支架,但停药3个月后其气管纵隔瘘有所改善。结合收集到的16例贝伐珠单抗致呼吸道瘘患者的资料可以推测,在放疗基础上使用贝伐珠单抗可能是气管纵隔瘘发生的原因,其机制可能与贝伐珠单抗可抑制新生血管形成、影响伤口愈合有关。这提示对于接受过放疗的患者,在使用贝伐珠单抗时,临床药师要加强用药监护和用药教育;临床药师除关注该药致高血压、出血等常见不良反应外,还应重视呼吸道瘘等罕见但可危及生命的不良反应,以保证患者的用药安全。

关键词 贝伐珠单抗;放疗;气管纵隔瘘;呼吸道瘘;临床药师

A case of tracheomediastinal fistula associated with bevacizumab after radiation and literature review

DU Zhongying¹, LIU Fang², CUI Huijuan³ (1. Dept. of Pharmacy, Qingdao Eighth People's Hospital, Shandong Qingdao 266100, China; 2. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 3. Oncology Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide reference for safe use of bevacizumab in tumor patient. **METHODS** Retrospective analysis was performed for a case of tracheomediastinal fistula caused by bevacizumab after radiotherapy in which clinical pharmacist participated. Retrieved from PubMed, Elsevier Science Direct, Springer Link, Wiley Online Library, CNKI and Wanfang database, the cases of respiratory fistula caused by bevacizumab were collected, and the causes of respiratory fistula were analyzed. **RESULTS & CONCLUSIONS** Referring to relevant literatures, combined with the formation position of fistula and considering its correlation with the use time of bevacizumab, considering that it may be bevacizumab related tracheomediastinal fistula, clinical pharmacists recommended that patients stopped bevacizumab and underwent stent implantation. The patient refused to implant stent for personal reasons, but the tracheomediastinal fistula improved 3 months after drug withdrawal. Combined with the data of 16 patients with respiratory fistula caused by bevacizumab, it could be inferred that the use of bevacizumab on the basis of radiotherapy may be the cause of tracheomediastinal fistula; the mechanism may be related to bevacizumab inhibiting angiogenesis and affecting wound healing. This suggests that for patients who have received radiotherapy, clinical pharmacists should strengthen medication monitoring and medication education when using bevacizumab; clinical pharmacists should not only pay attention to the common adverse reactions such as hypertension and bleeding caused by the drug, but also pay attention to rare but life-threatening adverse reactions such as respiratory fistula, so as to ensure the safety of drug use.

KEYWORDS bevacizumab; radiation; tracheomediastinal fistula; respiratory fistula; clinical pharmacists

贝伐珠单抗(bevacizumab, Bev)是全球首个上市的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)靶向药,可通过阻止VEGF与其受体结合来抑制

内皮细胞的增殖及新生血管的生成,进而发挥抗肿瘤作用;此外,该药还可促进化疗药物从血液系统进入到肿瘤组织,提高化疗药物在肿瘤组织中的浓度,增强其抗肿瘤效果^[1-2]。Bev被广泛用于非小细胞肺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤的临床治疗^[3]。由于VEGF在正常血管生成过程中也具有重要的调控作用^[4],故在应用Bev抑制VEGF时会引发一些不良反应,如高血压、出血、伤口愈合障碍、血栓、胃肠道穿

△ 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No.首发2018-2-4065)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物安全与合理应用。E-mail: duzhongying1017@126.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师,博士。研究方向:肿瘤中西医结合治疗。电话:010-84205733。E-mail: cuihj1963@sina.com

孔、动脉血栓栓塞等。目前,临床已对这些常见的不良反应有了较为充分的认识,但对Bev带来的一些罕见且危及生命的毒副作用仍了解有限,如充血性心力衰竭、可逆性后部白质脑病综合征、呼吸道痿等^[5-6]。其中,呼吸道痿以气管纵隔痿更为罕见,现仅见美国学者Thawani等^[7]和Castro-Varela等^[8]各报道过1例,但两例患者均未接受放疗。本文报道了临床药师参与的1例放疗后使用Bev致气管纵隔痿患者的治疗过程,并通过检索相关文献来总结分析该药致相关呼吸道痿的形成特点,探讨本例气管纵隔痿的形成原因,以期为肿瘤患者安全使用Bev提供参考。

1 治疗过程

患者为女性,年龄为63岁,身高为158 cm,体质量为59 kg,临床诊断为气管腺样囊性癌cT4NxM1c IVB期。患者于2017年初出现不明原因喘息、咳嗽;于2017年4月行正电子发射断层成像-计算机断层扫描术(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)示气管分叉上方气管壁软组织密度影伴葡萄糖代谢增高,考虑恶性;于同年5月10日行气管肿瘤切除、气管重建术,术后病理回报“腺样囊性癌,侵犯支气管壁”,另送淋巴结检查未见转移。

2017年10月20日,患者行胸部计算机断层扫描术(computed tomography, CT)示气管下段管壁不规则增厚,气管壁结节增大,提示疾病进展(progressive disease, PD),遂行胸部放疗(64 Gy×32次),胸部辐射分布等剂量线图见图1。

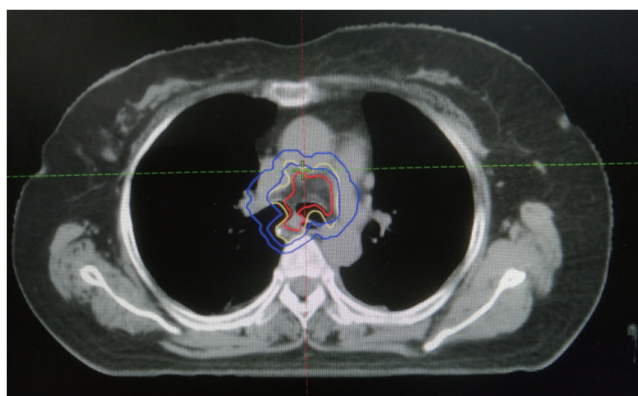
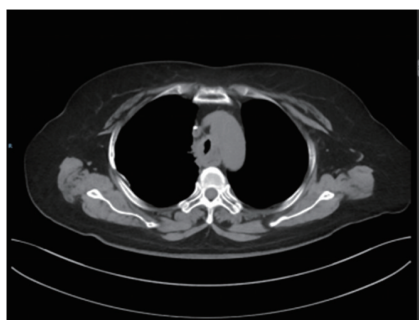


图1 患者胸部辐射分布等剂量线(2017年11月7日)



A. Bev用药前(2021年3月2日)



B. Bev用药后(2021年7月20日)



C. 停用Bev后(2021年11月3日)

图2 患者胸部CT图像

2020年10月19日,患者门诊复查胸部CT示双肺多发大小不等结节,较前增多、增大,考虑转移瘤;左侧第3~4肋骨骨桥局部软组织密度影,较前新发,左侧胸膜增厚。同年12月24日,行CT引导下左侧第3前肋肿物穿刺,病理回报“腺样囊性癌,考虑转移”。2021年1月12日、2月8日分别行一线PC方案化疗(注射用培美曲塞二钠800 mg, d₁+注射用卡铂450 mg, d₂, 静脉滴注, 21 d为1个周期),治疗结束后评价疗效为PD。2021年3月4日、26日分别行二线TP方案化疗[注射用紫杉醇(白蛋白结合型)200 mg, d_{1,s}+顺铂注射液40 mg, d₁₋₃, 静脉滴注, 21 d为1个周期],治疗结束后评价疗效为疾病稳定(stable disease, SD)。2021年4月15日、5月10日分别行第3、4周期TP方案化疗,但患者在第4周期出现严重的恶心、呕吐,下周期遂将顺铂改为奈达铂,治疗结束后评价疗效为PD。考虑患者PD,故后续治疗加入Bev。2021年6月7日、28日行第5、6周期TP+Bev方案化疗[注射用紫杉醇(白蛋白结合型)200 mg, d_{1,s}+注射用奈达铂120 mg, d₂+Bev注射液300 mg, d₁, 静脉滴注, 21 d为1个周期]。2021年7月20日为行下周期化疗收治入院,入院后患者诉咳嗽、咳痰加重,行胸部CT检查,与2021年3月2日胸部CT(图2A)对比,疑似存在气管纵隔痿(图2B)。2021年7月22日,患者于局麻下行支气管镜检查,气管纵隔痿诊断明确(图3)。临床药师参考相关文献^[7-8],结合痿口形成位置并考虑其与Bev使用时间的关联性,初步认为可能为Bev相关气管纵隔痿,与医师沟通后,建议患者植入气管支架。但患者及家属表示因个人原因放弃支架植入。后续治疗中,临床药师建议停用Bev,继续行TP方案化疗[注射用紫杉醇(白蛋白结合型)200 mg, d_{1,s}+注射用奈达铂120 mg, d₂, 静脉滴注, 21 d为1个周期]。3个月后,胸部CT示气管纵隔痿有所改善(图2C)。

2 患者气管纵隔痿发生原因分析

气管纵隔痿是一种罕见病,发病率为0.005%,但病死率较高^[9-10]。致病因素中,小部分为发育畸形^[11-12],大部分为气管或纵隔淋巴瘤^[13-14]、放疗或激光治疗^[15-16]、化疗^[17-19]、Bev相关治疗^[7-8]、外科手术^[20-23]等获得性因素。此外,肿瘤位置是评价肿瘤性痿形成的重要因素。研究



→:瘘口位置

图3 支气管镜示气管纵膈瘘图像(2021年7月22日)

指出,由肿瘤生长侵袭或相关治疗引起肿瘤组织消解所致的瘘口大多发生在肿瘤及其相邻器官间^[13-19]。本例患者出现气管纵膈瘘位置与肿瘤生长位置不相符,故临床药师推测气管纵膈瘘应该不是由肿瘤生长侵袭或者肿瘤组织经治疗后消解所致。本例患者使用2个周期Bev后出现气管纵膈瘘,提示可能与Bev的使用存在时间相关性,并且停用Bev后气管纵膈瘘有所改善,与已有案例报道一致^[7-8]。临床药师结合国家不良反应监测中心不良反应关联性评价方法,推测本例患者气管纵膈瘘很可能是由Bev引起的。但上述文献报道的2例患者均未接受过放疗^[7-8],而本例患者瘘口形成位置在放疗辐射区域内,考虑到放疗也是导致气管纵膈瘘形成的高危因素^[16],故推测本例患者气管纵膈瘘的形成可能与放疗也有一定的关联。相关学者认为,放疗后Bev相关气管食管瘘的发生机制可能与放疗和Bev联合治疗使新生血管受损、伤口愈合受阻有关^[24-27]。

3 文献复习

临床药师以“贝伐珠单抗”“瘘”为中文检索词,以“bevacizumab”“fistula”为英文检索词,检索PubMed、Elsevier Science Direct、Springer Link、Wiley Online Library、中国知网、万方数据等数据库中发表于2021年9月前的且题目、标题或关键词包含上述检索词的所有文献,排除不符合呼吸道瘘的案例报道,阅读全文,筛选出Bev相关呼吸道瘘病例,共计16例^[7-8,24-34],详见表1。

从表1可以看出,16例与Bev相关的呼吸道瘘患者中,包含气管食管瘘9例、气管纵膈瘘2例、气管-纵膈-实质-胸膜瘘1例、气管瘘1例、支气管食管瘘1例、气管实质瘘1例、支气管胸膜瘘1例,其中气管食管瘘报道相对较多,可能与Bev易引起食管炎、食管狭窄、食管糜烂等相关^[18,28]。从呼吸道瘘形成时间来看,上述病例都发生在使用Bev治疗后,但时间长短不一,最短的发生在化

疗后第11天^[24],最长的发生在化疗后40周^[28]。Bev的剂量包括7.5 mg/kg(2例)、10 mg/kg(3例)、15 mg/kg(5例)等,以高剂量(15 mg/kg)居多,提示高剂量Bev可能会增加患者呼吸道瘘的发生风险,但该结论尚需更多大样本的相关研究予以确认。

Nishie等^[24]研究表明,放疗是形成Bev相关呼吸道瘘的重要因素之一。由表1也可以看出,有10例患者进行了放疗,但纳入患者中,呼吸道瘘发生与放疗之间的时间差异较大,最长的发生在放疗后36个月^[34],最短的发生在放疗后1个月^[28]。本例患者在放疗后45个月、使用Bev 2个周期后出现气管纵膈瘘,与Bev的使用存在时间关联性,并且病变位于放射野中,与文献报道的Bev相关呼吸道瘘相符^[28],结合放疗是增加瘘形成关键因素之一^[35],因此可以推测,气管纵膈瘘是Bev罕见且严重的不良反应,放疗可能是增加瘘形成的因素之一。故临床药师建议该例患者停用Bev并植入支架,但患者因个人原因放弃支架植入。

由表1可见,16例患者中,有5例患者(病例4~7、11)在只用Bev单药维持或二线治疗的情况下发生了呼吸道瘘,进一步证实Bev在呼吸道瘘形成过程中的“关键”作用。另11例患者采用了Bev联用化疗药物的方案,这与文献报道的Bev临床应用主要指导策略(联合化疗药物)相符^[36]。但是这11例患者呼吸道瘘的形成是否和化疗药物与Bev的相互作用有关尚未见相关研究。临床药师回顾了本例患者呼吸道瘘形成时的治疗方案:首先,从代谢途径分析,化疗药物(白蛋白结合型紫杉醇+奈达铂)与Bev的药动学过程无相互影响——Bev通过新生儿Fc受体(neonatal Fc receptor, FcRn)介导途径代谢,不通过肾脏和肝脏代谢^[37];白蛋白结合型紫杉醇经细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)亚型CYP2C8、CYP3A4代谢,经尿液和粪便排出^[38-40];奈达铂则主要经肾脏代谢。其次,从呼吸道瘘形成原因分析,文献报道的可引发呼吸道瘘的化疗药物主要有白蛋白结合型紫杉醇+卡铂^[41-44]、吉西他滨+卡铂^[45]、环磷酰胺+阿霉素^[18]、5-氟尿嘧啶+卡铂^[46]、伊立替康+卡铂^[47]、多西他赛+顺铂^[48],其原因可能为化疗药物可通过消解肿瘤组织而引起相邻器官之间形成瘘道,瘘口形成位置通常与肿瘤生长位置相符,且这种情况在食管癌、肺鳞癌患者中较多见^[35],而Bev更多的是引起食管炎、食管狭窄、食管糜烂等,最终导致呼吸道瘘。本例患者气管纵膈瘘形成位置与肿瘤位置不符,推测应该不是化疗药物消解肿瘤组织所引起的,加之其形成时间与Bev的使用时间存在关联性,停用Bev后气管纵膈瘘有所改善,进一步证实本例患者的气管纵膈瘘是由Bev导致。

肿瘤治疗过程中出现呼吸道瘘是一种严重并发症,患者常发生严重刺激性咳嗽、吞咽呛咳,可伴有较严重的肺部感染,预后较差,在未接受适当治疗的情况下,其诊断后的中位生存期仅为1~6周^[49]。一项针对264例

表1 Bev相关呼吸道瘘

序号	第一作者(发表时间)	肿瘤类型	瘘类型	是否放疗	治疗方案	瘘口发现时间		结果
						Bev治疗时间	放疗时间	
病例1	Goodgame(2008年) ^[28]	非小细胞肺癌	气管食管瘘	是	一线:E+P 二线:T+Cb+Bev(15 mg/kg)	二线治疗2个周期后2周	4个月后	/
病例2	Gore(2009年) ^[25]	非小细胞肺癌	气管食管瘘	是	G+Cb+Bev	治疗1个周期后23 d	21个月后	植入支架,1个月后死亡
病例3	Yamada(2010年) ^[26]	非小细胞肺癌	气管瘘	是	一线:D+Pb 二线:T 三线:T+Cb+Bev(15 mg/kg)	三线治疗3个周期后	20个月后	几天后死亡
病例4	Spigel(2010年) ^[28]	非小细胞肺癌	气管食管瘘	是	P(500 mg/m ²)+Cb(AUC=5)+Bev(15 mg/kg) 维持:Bev(15 mg/kg)	治疗34周后	8个多月后	植入支架,生存时间超过10个月 随访期
病例5	Spigel(2010年) ^[28]	非小细胞肺癌	气管食管瘘	是	P(500 mg/m ²)+Cb(AUC=5)+Bev(15 mg/kg) 维持:Bev(15 mg/kg)	治疗40周后	10个月后	放置支架,生存时间超过10个月 随访期
病例6	Spigel(2010年) ^[28]	小细胞肺癌	气管食管瘘	是	治疗:I(60 mg/m ²)+Cb(AUC=4)+Bev(10 mg/kg) 维持:Bev(10 mg/kg)	治疗9个月后(Bev维持5个月)	7个月后	植入支架,随访
病例7	Spigel(2010年) ^[28]	小细胞肺癌	气管食管瘘	是	治疗:I(60 mg/m ²)+Cb(AUC=4)+Bev(10 mg/kg) 维持:Bev(10 mg/kg)	治疗3个月后	1个月后	植入支架,死亡
病例8	Schreiber(2012年) ^[26]	非小细胞肺癌	支气管食管瘘	/	T(175 mg/m ²)+Cb(AUC=6)+Bev(7.5 mg/kg)	化疗1个周期后3周	/	植入支架后不久死亡
病例9	Socinski(2012年) ^[31]	非小细胞肺癌	气管食管瘘	是	诱导治疗:T(225 mg/m ²)+Cb(AUC=6)+Bev(10 mg/kg) 联合治疗:T(45 mg/m ²)+Cb(AUC=2)+Bev(10 mg/kg)	联合治疗3.5个月后	3.5个月后	/
病例10	Nishinari(2014年) ^[23]	乳腺癌	支气管胸膜瘘	否	Bev+T	治疗3个周期后	/	150 d后死亡
病例11	Machuzak(2015年) ^[33]	非小细胞肺癌	气管-纵膈-实质-胸膜瘘	是	一线:T+Cb 二线:Bev	二线治疗6周后	/	植入支架,生存18个月
病例12	Nishie(2018年) ^[24]	非小细胞肺癌	气管食管瘘	否	P(500 mg/m ²)+Cb(AUC=5)+Bev(15 mg/kg)	化疗后第11天	/	植入支架,3个月后死亡
病例13	Thawani(2018年) ^[7]	非小细胞肺癌	气管纵膈瘘	否	一线:P+Cb 二线:P+Bev	使用Bev后,具体不详	/	放弃治疗
病例14	Yamasaki(2018年) ^[6]	非小细胞肺癌	气管实质瘘	是	T+Cb+同步放疗 一线:P+Cb 二线:G 三线:Nev 四线:D 五线:D+Bev	五线治疗11个周期后	36个月后	使用纳武利尤单抗28个月后生存
病例15	Zhang(2020年) ^[7]	非小细胞肺癌	气管食管瘘	是	一线:P(500 mg/m ²)+Pb(75 mg/m ²) 二线:D(75 mg/m ²)+Cb(AUC=5)+Bev(7.5 mg/kg)	二线治疗4个周期后第18天(102 d)	5个月后	植入支架,超过6个月随访期
病例16	Castro-Varela(2021年) ^[8]	非小细胞肺癌	气管纵膈瘘	否	一线:P+Cb+K 二线:T+Cb+Bev+A	使用Bev后,具体不详	/	6 d后死亡

E: 依托泊苷; P: 培美曲塞; T: 紫杉醇; Cb: 卡铂; G: 吉西他滨; D: 多西他赛; Pb: 顺铂; AUC: 药物浓度-时间曲线下面积; I: 伊利替康; Nev: 长春瑞滨; K: 帕博利珠单抗; A: 阿替利珠单抗; /: 文献中未说明具体情况

出现呼吸道瘘的肿瘤患者的研究表明,经诊断并给予适当治疗后,患者的中位生存期只有2.8个月^[35]。目前,临床对该类患者的治疗尚无成熟标准方案,保守治疗^[7]、手术^[15]、支架植入术^[27]、自体脂肪源性干细胞技术^[15]、氩等离子电凝技术^[16]等方法均有报道,但接受上述干预的患者的生存期也很少能超过1年。

临床药师对表1中16例患者的诊治及预后进行分析,结果显示,9例患者接受支架治疗,支架植入后生存期长短不等,最长的为18个月(病例11)^[33],最短的为1个月(病例2)^[25],推测可能与患者肿瘤进展及瘘口严重程度有关;1例接受纳武利尤单抗治疗的患者(病例14)生存期超过28个月^[34];未行治疗的3例患者生存期均较短(病例3、10、16)^[8,30,32]。行支架植入术的患者占比相对较高(56.3%),这与文献报道支架植入是相关指南推荐的肿瘤呼吸道瘘治疗方法相符^[50]。与手术相比,身体虚弱的肿瘤患者对支架植入的耐受度相对较高,而目前新兴技术(如自体脂肪源性干细胞技术^[15]、氩等离子电凝技术^[16])还在探索中,应用有限。病例14提示,免疫检查

点抑制剂可能是呼吸道瘘的治疗方法之一,但个案报道的说服力有限,有待进一步研究。本例患者由于个人原因未行支架植入术,但在随访中发现,停用Bev 3个月,其气管纵膈瘘有所改善,提示临床在发现瘘口后可及时停用Bev。

4 结语

本例患者的发病和治疗过程提示,在放疗基础上使用Bev可能是发生气管纵膈瘘的原因,与文献报道相符^[27-30,33]。其机制可能与Bev可抑制新生血管形成、影响伤口愈合有关^[27]。这提示对于接受过放疗的患者,在使用Bev时,临床药师要加强用药监护和用药教育,使患者充分了解相关知识,并建议在出现咳嗽、咳痰、发热等症状时及时就医;临床药师除关注Bev所致常见不良反应(如高血压、出血、伤口愈合障碍、血栓、胃肠道穿孔、动脉血栓栓塞等)外,还应重视一些罕见但可危及生命的不良反应(如呼吸道瘘等),以保证患者用药安全。但呼吸道瘘的形成与Bev的给药剂量及给药时间的关系、与放疗时间的关系、与其他药物的相互作用等问题

都还需要进一步研究分析。

参考文献

- [1] WILLETT C G, BOUCHER Y, DI TOMASO E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer[J]. *Nat Med*, 2004, 10(2):145-147.
- [2] DICKSON P V, HAMNER J B, SIMS T L, et al. Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(13):3942-3950.
- [3] 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.
- [4] STUTTFELD E, BALLMER-HOFER K. Structure and function of VEGF receptors[J]. *IUBMB Life*, 2009, 61(9):915-922.
- [5] GRESSETT S M, SHAH S R. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management[J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(3):490-501.
- [6] 余文韬, 王怡鑫, 蒋刚. 贝伐珠单抗不良反应的文献计量分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(2):190-193.
- [7] THAWANI R, THOMAS A, THAKUR K. Tracheo-mediastinal fistula: rare complication of treatment with bevacizumab[J]. *Cureus*, 2018, 10(4):e2419.
- [8] CASTRO-VARELA A, MOLINA S, GROSU H B. Tracheo-mediastinal fistula formation after endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration while on bevacizumab treatment[J]. *Cureus*, 2021, 13(3):e14189.
- [9] MARCHESI R, MERCADANTE S, PAGLINO G, et al. Tracheal stent to repair tracheal laceration after a double-lumen intubation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(3):1001-1003.
- [10] MIÑAMBRES E, BURÓN J, BALLESTEROS M A, et al. Tracheal rupture after endotracheal intubation: a literature systematic review[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(6):1056-1062.
- [11] WONG-GIBBONS D L, ROMITTI P A, SUN L X, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol and esophageal atresia ± tracheo-esophageal fistula[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2008, 82(11):776-784.
- [12] BROSENS E, PLOEG M, VAN BEVER Y, et al. Clinical and etiological heterogeneity in patients with tracheo-esophageal malformations and associated anomalies[J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(8):440-452.
- [13] CHOUDHARY C, GILDEA T R, SALMAN R, et al. Management of tracheo-mediastinal fistula using self-expanding metallic stents[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(5):1800-1802.
- [14] HUANG C L, CHEN H C, HUANG H C, et al. Tracheo-mediastinal fistula caused by non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(Suppl):599-601.
- [15] ALVAREZPD, GARCÍA-ARRANZ M, GEORGIEV-HRISTOV T, et al. A new bronchoscopic treatment of tracheo-mediastinal fistula using autologous adipose-derived stem cells[J]. *Thorax*, 2008, 63(4):374-376.
- [16] UCER M, ORDU C, PILANCK N, et al. Tracheo-mediastinal fistula in a patient with lung adenocarcinoma and its treatment with Argon plasma coagulation: a case report[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2014, 93(23):e156.
- [17] MCCARTHY J, HAMEL J. Tracheal-mediastinal fistula post-chemoradiation therapy[J]. *West J Emerg Med*, 2014, 15(7):876-877.
- [18] 劳妙婵, 高兴林, 郭纪全, 等. 化疗后气管/支气管-纵隔瘘一例并文献分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41(2):149-153.
- [19] KORPANTY G, ALKEN S, SMYTH L, et al. Broncho-esophageal fistula in a patient with stage III B non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(10):1622.
- [20] WEISS G, WEX C, LIPPERT H, et al. Successful endoscopic treatment of a postoperative tracheo-mediastinal fistula caused by anastomotic insufficiency after esophageal resection with fibrin glue[J]. *Pol Przegl Chir*, 2015, 86(11):537-539.
- [21] BONOMI P, FABER L P, WARREN W, et al. Postoperative bronchopulmonary complications in stage III lung cancer patients treated with preoperative paclitaxel-containing chemotherapy and concurrent radiation[J]. *Semin Oncol*, 1997, 24(4 Suppl 12):S12-123-S12-129.
- [22] TORRE W, SIERRA A. Postoperative complications of lung resection after induction chemotherapy using paclitaxel (and radiotherapy) for advanced non-small lung cancer[J]. *J Cardiovasc Surg(Torino)*, 2002, 43(4):539-544.
- [23] CAO M, FU Y J, XIAO X Y, et al. Bronchopleural fistula following a video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy after neoadjuvant therapy of pembrolizumab: a case report and literature review[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24):1691.
- [24] NISHIE K, YASUO M, KITAGUCHI Y, et al. Bevacizumab-induced tracheoesophageal fistula in a patient suffering from lung cancer with bulky subcarinal lymph node: a case report[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2018, 80(1):129-134.
- [25] GORE E, CURREY A, CHOONG N. Tracheoesophageal fistula associated with bevacizumab 21 months after completion of radiation therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(12):1590-1591.
- [26] SCHREIBER J, WALDBURG N. Bronchoesophageal fistula and fatal hemoptysis after bevacizumab-containing chemotherapy without radiation in lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32):e324.
- [27] ZHANG T, YANG Y, CHENG G W, et al. Tracheoesophageal fistula associated with bevacizumab after thoracic ra-

- diotherapy in non-small cell lung cancer: a case report[J]. *Medicine*(Baltimore), 2020, 99(17): e19878.
- [28] SPIGEL D R, HAINSWORTH J D, YARDLEY D A, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 43-48.
- [29] GOODGAME B, VEERAMACHANENI N, PATTERSON A, et al. Tracheo-esophageal fistula with bevacizumab after mediastinal radiation[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(9): 1080-1081.
- [30] YAMADA H, SHIGEMORI W, RYUJIN Y, et al. Tracheal fistula associated with bevacizumab 20 months after mediastinal radiation[J]. *BMJ Case Rep*, 2010, 2010: bcr082-0103284.
- [31] SOCINSKI M A, STINCHCOMBE T E, MOORE D T, et al. Incorporating bevacizumab and erlotinib in the combined-modality treatment of stage III non-small-cell lung cancer: results of a phase I/II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32): 3953-3959.
- [32] NISHINARI Y, KASHIWABA M, UMEMURA A, et al. Pulmonary hilar lymph node metastasis of breast cancer induced bronchopleural fistula and superior vena cava syndrome[J]. *Am J Case Rep*, 2014, 15: 492-495.
- [33] MACHUZAK M S, SANTACRUZ J F, JABER W, et al. Malignant tracheal-mediastinal-parenchymal-pleural fistula after chemoradiation plus bevacizumab: management with a Y-silicone stent inside a metallic covered stent[J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2015, 22(1): 85-89.
- [34] YAMASAKI M, DAIDO W, FUNAISHI K, et al. Nivolumab therapy for lung cancer with tracheo-parenchymal fistula: a case report[J]. *Medicine*(Baltimore), 2018, 97(50): e13739.
- [35] BALAZS A, KUPCSULIK P K, GALAMBOS Z. Esophagorespiratory fistulas of tumorous origin: non-operative management of 264 cases in a 20-year period[J]. *Eur J Cardio Thorac Surg*, 2008, 34(5): 1103-1107.
- [36] 张轶雯, 方罗, 钟里科, 等. 贝伐珠单抗在我院抗肿瘤治疗中的应用分析[J]. *中国药房*, 2018, 29(16): 2252-2256.
- [37] HARDIANSYAH D, NG C M. Minimal physiologically-based pharmacokinetic model to investigate the effect of pH dependent FcRn affinity and the endothelial endocytosis on the pharmacokinetics of anti-VEGF humanized IgG1 antibody in cynomolgus monkey[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 125: 130-141.
- [38] XU L, ZUCH C L, LIN Y S, et al. Pharmacokinetics and safety of bevacizumab administered in combination with cisplatin and paclitaxel in cynomolgus monkeys[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(4): 607-614.
- [39] RAHMAN A, KORZEKWA K R, GROGAN J, et al. Selective biotransformation of taxol to 6 α -hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8[J]. *Cancer Res*, 1994, 54(21): 5543-5546.
- [40] VAISHAMPAYAN U, PARCHMENT R E, JASTI B R, et al. Taxanes: an overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Urology*, 1999, 54(6A Suppl): 22-29.
- [41] KHAROF A J, CHOONG N, WANG D, et al. Continuous-course reirradiation with concurrent carboplatin and paclitaxel for locally recurrent, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head-and-neck[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2): 690-695.
- [42] CHENG N N, LIU Y, ZHAO G Q, et al. Phase I trial of intensity-modulated hyperfractionated radiotherapy boost with concurrent chemotherapy immediately following standard chemoradiotherapy in patients primarily with advanced intra-thoracic/cervical esophageal squamous cell carcinomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(2): 340-348.
- [43] LEE C C, YEO C M, NG W K, et al. T4 cervical esophageal cancer cured with modern chemoradiotherapy: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(10): 1950-1957.
- [44] CHANG J Y, VERMA V, LI M, et al. Proton beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: final results of a phase 2 study[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8): e172032.
- [45] ABUGROUN A, AHMED F, SINGH N, et al. Late onset chemo/radiation induced tracheoesophageal fistula in squamous cell cancer of the lung[J]. *World J Oncol*, 2017, 8(5): 171-173.
- [46] MOTOYAMA S, HOSONO Y, MARUYAMA K, et al. A case of thoracic esophageal cancer with invasion of the main Bronchus in which long-term survival with high quality of life was achieved through chemoradiotherapy, esophageal bypass and then additional chemotherapy[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2007, 34(13): 2283-2285.
- [47] SOHN J H, CHOI H J, CHANG J, et al. A phase II trial of fractionated irinotecan plus carboplatin for previously untreated extensive-disease small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2006, 54(3): 365-370.
- [48] OZEKI T, ASANO M, FUJIMOTO N, et al. Esophago-bronchial fistula in a patient with squamous cell carcinoma of the lung: a case report[J]. *Case Rep Oncol*, 2017, 10(2): 553-557.
- [49] REED M F, MATHISEN D J. Tracheoesophageal fistula[J]. *Chest Surg Clin N Am*, 2003, 13(2): 271-289.
- [50] JIAO D C, YAO Y, ZHANG Q H, et al. Effectiveness and safety of a newly designed partially covered tracheal metallic Y-shaped stent for the treatment of high cervical gastro-tracheal or tracheo-esophageal fistula: a retrospective observational study[J]. *Medicine*(Baltimore), 2021, 100(11): e25132.

(收稿日期:2021-11-09 修回日期:2022-03-30)
(编辑:孙 冰)