

1 例结肠癌晚期患者化疗联合靶向治疗的药学监护

李然 刘颖 张艳华*

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 (北京 100142)

【摘要】目的：探讨结肠癌晚期患者化疗联合靶向治疗的方案及药学监护，促进药物合理应用。**方法：**以 1 例结肠癌晚期患者的诊治过程为例，针对化疗药物及靶向药物的选择、不良反应的处理等进行药学监护。**结果：**患者应用 FOLFIRI 方案联合贝伐珠单抗治疗，治疗过程中出现窦性心动过缓、腹泻等不良反应，通过药师的药学监护，及时发现并解决了患者药物治疗中的问题，为临床用药提供了建议。**结论：**临床药师对肿瘤患者进行药学监护，有利于安全、合理用药。

【关键词】结肠癌；氟尿嘧啶；靶向治疗；窦性心动过缓；药学监护

【中图分类号】 R978.7；R512.62

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.014

Pharmaceutical Care for One Advanced Colon Cancer Patient Treated with Chemotherapy and Target Therapy

LI Ran, LIU Ying, ZHANG Yan-hua*. Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

【Abstract】Objective: To discuss the pharmaceutical care of patients with advanced colon cancer treated with chemotherapy and target therapy. **Methods:** The pharmaceutical care on a colon cancer patient treated with chemotherapy and target therapy was implemented and explored. We focused on the selection of chemotherapy and target drugs, and the monitoring of adverse reactions. **Results:** The patient underwent the chemotherapy of FOLFIRI and combined with bevacizumab. During the therapy, the patient had adverse reactions as diarrhea and sinus bradycardia. Through the pharmaceutical care, we discovered and solved the clinical problem on time, and provide the pharmaceutical reference for the rational use of medicines. **Conclusion:** The approaches for clinical pharmacists participating in pharmaceutical care on patients with colon cancer can improve therapeutic efficacy and safety.

【Keywords】 colon cancer; fluorouracil; target therapy; sinus bradycardia; pharmaceutical care

大多数抗肿瘤药物在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时，对机体正常组织、器官也造成了不可避免的损伤，甚至导致患者死亡。分子靶向药物作用于肿瘤细胞表面特异性抗体或肿瘤细胞内特殊信号转导通路，最大限度地减少对正常组织的损伤，但同时也存在自身独特的不良反应。及时发现并正确应对化疗及靶向治疗相关不良反应是肿瘤专科临床药师的关注的工作之

一。本文介绍临床药师对 1 例结肠癌晚期患者化疗联合靶向治疗后发生窦性心动过缓的药学监护，并对此类患者的药学监护点进行总结。

1 病史摘要

宋某，女，52 岁，结肠癌术后 1 年，肝转移癌术后 1 年余，XELOX 方案（奥沙利铂 + 卡培他滨）化疗 9 周期后，拟再次化疗。

* 通讯作者：张艳华 E-mail:zyh8812@163.com

患者 2012 年 3 月于外院发现肝占位, 具体临床表现不详, 行右肝部分切除, 术后病理提示中分化腺癌, 符合转移性腺癌改变。术后 2 周因腹部 CT 示结肠占位就诊于北京大学肿瘤医院。PET-CT 检查提示乙状结肠局部肠壁增厚伴代谢活跃, 考虑结肠癌, 突破浆膜可能, 同时伴双肺多发转移结节。2012 年 4 月 24 日行姑息乙状结肠癌切除术 + 降结肠造瘘术, 术后病理示(乙状结肠)隆起型中分化腺癌, 大小 $4.5 \times 3 \text{ cm}$, 侵透浆膜层, 无脉管癌栓, 肠周淋巴结未见癌转移(0/14)。术后分期 pT4N0M1。患者术后行 8 周期 XELOX (奥沙利铂 + 卡培他滨) 方案化疗, 具体方案: 奥沙利铂 $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 200 mg , ivgtt, d1, 卡培他滨 $1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, 1.5 g , po, bid, d1~14, 用药后患者出现骨髓抑制 II 度, 未见其他不良反应, 4 周期后疗效评价为疾病稳定 (SD), 于 2012 年 11 月 30 日结束末次化疗。2013 年 3 月 12 日复查腹部 CT 示肝内新见多发低密度占位, 考虑转移。行 K-RAS 基因检测为野生型。

患者自发病以来精神睡眠食欲尚好, 二便如常, 体重无明显改变。否认高血压、糖尿病、冠心病、肝炎、肾病、结核等病史, 否认家族性遗传病史及肿瘤病史。否认药物过敏史。

入院诊断: 肝转移癌术后, 乙状结肠癌术后, 肺转移, 肝转移。

诊疗计划: 完善检查, 拟行化疗。

2 临床诊治过程和药学监护

2013 年 6 月 10 日患者体温 36.6°C , 心率 (P) 85 次/分 , 呼吸频率 (RR) 18 次/分 , 血压 (BP) $100/70 \text{ mmHg}$, 身高 160 cm , 体重 62 kg , 体表面积 1.67 m^2 。血常规: 白细胞 (WBC) 计数 $5.02 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞百分比 73.3% , 血红蛋白 (HGB) 126 g/L , 血小板 (PLT) 计数 $82 \times 10^9/\text{L}$, 血小板减少 I 度。血生化: 谷丙转氨酶 (ALT) 12 IU/L , 谷草转氨酶 (AST) 34 IU/L , 肌酐 (Crea) 54 umol/L 。

目前患者无化疗禁忌, 一线 XELOX 方案化疗后进展, 根据 NCCN 指南^[1], 可换用二线 FOLFIRI (伊立替康 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙) 方案化疗, 并可联合应用靶向治疗药物。患者

K-RAS 基因检测为野生型, 靶向治疗可选用抗表皮生长因子受体 (EGFR) 药物西妥昔单抗或抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物贝伐珠单抗。向患者及家属交代用药风险及费用后, 患者选用贝伐珠单抗治疗。

2013 年 6 月 11 日行第 1 周期 FOLFIRI 联合贝伐珠单抗治疗, 具体为伊立替康 $180 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 280 mg , ivgtt, d1, 亚叶酸钙 $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 300 mg , ivgtt, d1, 氟尿嘧啶 600 mg iv , d1, 4000 mg 静脉泵入给药 (civ) 46 h , 贝伐珠单抗 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 3 g , d1, q14d。临床药师给予用药宣教。患者化疗过程顺利, 未诉不适。

2013 年 6 月 12 日化疗第 2 天, 患者一般状态良好, 诉食欲略差, 未诉其他不适, 继续观察病情变化。

2013 年 6 月 13 日化疗第 3 天, 患者逐渐出现心率降低, 最低心率降至 42 次/分 , BP $120/70 \text{ mmHg}$, 血氧饱和度 99% , 无明显头晕、黑朦、胸痛等症状。患者自诉既往无类似病史。停止化疗泵入, 给予心电图检查, 离子、心肌酶谱等检查, 并请 ICU 会诊。心电图显示窦性心动过缓, 未见 ST-T 改变, 电解质正常, 心肌酶 (-)。ICU 医师床旁看过病人后, 给予阿托品注射液 1 mg 分 2 次静脉推注, 查看患者生命体征变化。推注药物后, 患者心率及血压均有所上升, 最高心率 132 次/分 , BP $170/120 \text{ mmHg}$ 。约 30 min 后心率再次逐渐下降至 48 次/分 。医师咨询药师心动过缓是否与患者用药相关。

临床药师对患者所用药物逐一排查。首先考虑作用于血管内皮生长因子的贝伐珠单抗, 因为此类药物较易发生心血管系统方面的不良反应。查阅相关文献, 未查到贝伐珠单抗导致心动过缓的报道, 且临床药师在对北京大学肿瘤医院 2012 年应用贝伐珠单抗治疗的 60 例患者的不良反应的回顾性调查中, 也未发现类似不良反应, 因此考虑与贝伐珠单抗关系不大。伊立替康的急性胆碱能综合征不良反应表现中有早发性腹泻、流泪、出汗、潮红、心动过缓等症状, 但结合患者发生心动过缓的时间为 6 月 13 日, 为给药后的第 2 天, 不符合急性胆碱

能综合征的特点,因此考虑与伊立替康关系不大。而氟尿嘧啶说明书中记录有心脏不良反应,并可导致窦性心动过缓,且患者是在持续泵入氟尿嘧啶时出现了心动过缓,因此考虑本次发生的不良反应与氟尿嘧啶高度相关。建议停止化疗,密切关注患者生命体征变化,必要时予阿托品对症治疗。

2013 年 6 月 14 日患者心率仍偏慢,波动在每分钟 47~50 次, BP 约 105/70 mmHg。行 Holter 检查。继续观察。患者自造瘘口排出稀水样便约 400 mL,考虑不除外伊立替康导致的迟发性腹泻,嘱患者口服洛哌丁胺首剂 4 mg,之后每 2 h 服 2 mg,至少服药 12 h (服药 6 次),直到最后一次水样便后继续用药 12 h。用药后患者未再排稀便。

2013 年 6 月 16 日患者心率较前略有上升,波动在约每分钟 58~62 次,较稳定。未诉明显不适。Holter 结果回报:平均心率 56 次/分,无 >2 000 毫秒的停搏,部分时间窦性心动过缓,偶发房性期前收缩。

患者中止化疗后心率有所提高并逐渐稳定, Holter 结果未见明显异常,同意出院。建议下周期治疗期间严密监测生命体征变化。患者未再返院治疗。

3 病例分析和讨论

3.1 化疗及靶向治疗方案的选择

患者肝转移癌术后发现乙状结肠癌及肺转移,行乙状结肠癌姑息术,术后一线XELOX方案化疗8周期后再次出现肝脏多发转移灶,提示病情进展。患者为结肠癌晚期,肝、肺转移,不可切除,根据NCCN结肠癌临床实践指南^[1],对晚期或转移性结肠癌的化疗,如患者可耐受高强度治疗,初始治疗XELOX方案失败后可选用FOLFIRI或伊立替康联合贝伐珠单抗、阿柏西普,对于K-RAS基因野生型患者还可选用西妥昔单抗或帕尼单抗。目前阿柏西普及帕尼单抗还未在我国批准上市。患者K-RAS基因检测为野生型,靶向治疗可选用抗EGFR药物西妥昔单抗或抗VEGF药物贝伐珠单抗。向患者

交代2药可能发生的不良反应,西妥昔单抗常见不良反应为痤疮样皮疹、头痛、结膜炎、腹泻、恶心呕吐、腹痛、发热和甲沟炎等,皮肤毒性最为常见,80%以上的患者可发生,其中约15%较严重,主要表现为痤疮样皮疹和瘙痒、干燥病、皮肤脱屑、多毛症或指甲异常,也有可能发生过敏反应。贝伐珠单抗较重要的不良反应为高血压、胃肠道穿孔、出血、血栓栓塞、伤口愈合并发症、蛋白尿等。考虑到治疗费用,患者及家属同意应用贝伐珠单抗治疗。鉴于患者所用化疗方案及靶向治疗方案,临床药师就用药期间可能出现的药物不良反应及注意事项对患者进行了宣教,提示患者在出现以下状况时应及时告知医生对症处理。例如,在用药第1天可能会出现腹痛、流泪、流涕、流涎、出汗、寒战、头晕等症状;用药后可能出现腹泻,表现为大便性状改变及大便次数增多等伊立替康导致的急性胆碱能综合征及迟发型腹泻等的症状;另外,两次化疗期间应按要求定期监测血压及血尿常规和血生化,及时发现可能出现的低血压、尿蛋白、骨髓抑制等相关药物不良反应。

3.2 氟尿嘧啶导致心动过缓

患者化疗第3天出现窦性心动过缓,心率最低42次/分,无明显头晕、黑朦、胸痛等临床症状。药师怀疑为氟尿嘧啶导致的不良反应。有文献报道1例氟尿嘧啶联合放疗的61岁直肠癌晚期男性患者,无心脏相关病史,放疗同时静脉滴注氟尿嘧啶化疗,剂量为 $225\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 。第12次用药后患者出现头晕和疲劳,检查发现心率降至48次/分,血压及其他生命体征正常,无其他不适症状。心电图示窦性心动过缓伴ST段升高,但无T波倒置。心肌酶谱正常。立即停止氟尿嘧啶输注。第二天患者症状缓解,心电图恢复,继续行放疗,未发生其他不适^[2]。

另一文献报道了6例患者应用氟尿嘧啶联合顺铂方案后发生了窦性心动过缓,方案中氟尿嘧啶持续静脉泵入给药4d。6例患者均为第1或2周期用药,均在用药后2~4d发生无症状的窦性心动过缓,未予特殊处理后好转。2例

患者窦缓持续时间 (HR<50bpm) >24h, 后未再用药。4 例患者窦缓持续时间在 5~24h, 再次用药未发生类似不良反应^[3]。

心脏毒性是氟尿嘧啶已知的不良反应, 最早由 Gaveau 于 1969 年发现, 文献报道最多的为房颤和 ST-T 改变, 最常见的症状是胸痛。氟尿嘧啶注射液说明书记录偶见用药后心肌缺血, 可出现心绞痛和心电图变化, 如证实为心血管不良反应 (心律失常、心绞痛、ST 段改变) 应停药。氟尿嘧啶的心脏毒性可能与剂量和给药方案相关, 早期静脉团注给药 (bolus) 时心脏毒性的发生率为 1.6%~3.0%, 而随着给药方式的改变, 长期 4~5d 的持续静脉泵入给药 (civ) 心脏毒性的发生率可达 7.6%~18.0%^[4]。在氟尿嘧啶导致的心脏毒性中心律失常约占 11%~55%, 多数情况下为心动过速, 而心动过缓发生较少, 国内未查到相关文献报道。氟尿嘧啶的心脏毒性发生机制尚不明确, 有假说认为可能与药物诱发冠脉痉挛或药物释放血管加压物质介导免疫反应或对心肌和心包的直接毒性有关^[5]。心脏毒性的危险因素包括已有心脏疾病或纵膈放疗以及药物的输注时间延长, 但没有这些因素的患者也可能出现^[6]。因此, 对于应用氟尿嘧啶治疗的患者, 特别是对于既往存在心脏疾患、曾有纵膈放疗史或应用氟尿嘧啶持续静脉泵注, 应关注可能发生的心脏毒性, 如出现心脏相关不良反应表现, 如胸痛、心律

失常等应及时停药, 对症处理。

本患者为应用氟尿嘧啶持续静脉泵入第 1 周期, 化疗第 3 天出现无症状窦性心动过缓, 停用药物后自行缓慢恢复, 考虑为氟尿嘧啶导致的心脏不良反应。本病例提示临床在患者治疗期间不但应关注胃肠道反应、骨髓抑制、过敏等常见不良反应, 对于少见或罕见的不良反应也应提高警惕。另外, 氟尿嘧啶的心脏不良反应是否与其血药浓度相关目前还没有明确证据, 对于出现心脏毒性的患者是否可监测其血药浓度以指导药物应用还有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7(8):778-831.
- [2] Lee AD, McKay MJ. Symptomatic 5-fluorouracil-induced sinus bradycardia[J]. Intern Med J, 2011, 41(7): 566-570.
- [3] Talapatra K, Rajesh I, Rajesh B, et al. Transient asymptomatic bradycardia in patients on infusional 5-fluorouracil[J]. J Cancer Res Ther, 2007, 3(3):169-171.
- [4] Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T, et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: Incidence, clinical characteristics and long-term follow-up[J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35(5):265-270.
- [5] Clavel M, Simeone P, Grivet B. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: Review of the literature, 5 new cases[J]. Presse Med, 1988, 17(33):1675-1678.
- [6] 希恩.C. 斯威曼. 马丁代尔药物大典 [M]. (35 版). 李大魁, 金有豫, 汤光, 等, 译. 北京: 化学工业出版社, 2009.

《临床药物治疗杂志》欢迎投稿

《临床药物治疗杂志》是北京市食品药品监督管理局主管、北京药学会主办的公开对国内外发行的专业学术类双月刊, 为中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊, 进入中国知网 (CNKI) 光盘版、网络版, 多次获得北京市科协优秀期刊资助。

本刊将于 2015 年始增页至 96 页, 仍为双月刊。增页后, 杂志可为您提供更为广阔交流平台。无论是临床药物治疗的典型病例、最新进展、指南解读、政策法规, 还是临床治疗药物的合理应用、安全评价、疗效分析、新药述评等, 在这里, 我们探讨一切与临床用药相关的话题; 无论是临床医生、临床药师、临床护师, 还是新药研发专家, 在这里, 我们为您提供一个相互交流学习的平台。作者可登陆本刊网站 www.lcywzlzz.com 进行投稿。

期待您的参与!