

临床药师对1例口腔癌新辅助化疗的药学监护

毛棉, 蒋刚*

(四川省肿瘤医院 药学部, 成都 610041)

【摘要】目的: 探讨临床药师参与化疗所致不良反应患者的药学监护切入点。**方法:** 描述性分析临床药师参与1例口颊鳞癌患者行 TPF 新辅助化疗方案后出现腹泻及发热性中性粒细胞缺乏的药物治疗过程。**结果:** 临床药师根据患者病情变化, 结合相关指南, 协助医师制定个体化治疗方案, 患者病情好转。**结论:** 临床药师参与医疗团队进行药学监护, 有利于减轻患者严重不良反应的发生。

【关键词】 药学监护; 临床药师; 发热性中性粒细胞减少; 腹泻

【中图分类号】 R969

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)03-0082-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.021

Pharmaceutical care for a patient with mouth neoplasms after neoadjuvant chemotherapy

MAO Mian, JIANG Gang*

(Department of Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610041, China)

【Abstract】Objective: To explore the approaches for a clinical pharmacist participating in pharmaceutical care for adverse reactions after chemotherapy. **Methods:** Clinical pharmacists involved in the treatment of diarrhea and febrile neutropenia in one patient with oral squamous cell carcinoma after TPF neoadjuvant chemotherapy was analyzed descriptively. **Results:** Clinical pharmacists assisted physicians to develop individualized treatment protocol according to the relevant guidelines to improve patient condition. **Conclusion:** Clinical pharmacist should participate in the healthcare team and conduct pharmaceutical care to reduce the incidence of serious adverse reactions in patients.

【Key words】 Pharmaceutical care; clinical pharmacist; febrile neutropenia; diarrhea

化疗可能导致严重并发症, 而肿瘤患者对于化疗反应不尽相同, 化疗后出现不良反应各有差异, 包括粒细胞缺乏, 消化道反应, 严重感染等, 会增加患者医疗费用, 降低生活质量, 影响后续治疗的实施。笔者针对口颊鳞癌患者化疗后出现的不良反应, 分析临床药师在药物治疗中的药学监护点, 以期提高药物治疗的安全性和有效性。

1 病例资料

患者舒某, 女, 73岁, 因“发现口腔溃疡1月余”入院。1月前, 患者发现口腔溃疡, 自服药物后无明显好转, 遂就诊于四川省肿瘤医院, 门诊活检示: 左口颊鳞癌。患者患病以来, 精神食欲尚可, 大小便未见异常, 体重无明显改变。患者既往史、个人

史、婚育史、家族史无特殊。入院查体: 张口度Ⅲ指, 张口型正常, 口腔清洁度可, 下颌大部分牙齿缺损, 部分仅见残根, 左口颊区饱满, 中份见一径约3 cm的隆起区域, 质韧, 表面呈菜花样, 触痛阳性, 肿块向前及左上颌第一磨牙, 向后达翼颌韧带前份, 上下未及牙龈沟, 左下牙龈沟饱满, 其余口腔黏膜未见明显缺损及肿块, 左颈部可扪及稍大淋巴结。入院诊断为左口颊鳞癌。入院后完善相关检查, 胸片、生化、血常规、凝血图、心电图未见明显异常。颌面+颈部增强CT示: ①左侧口颊区软组织不均匀增厚并强化, 口颊癌需结合临床活检。②左侧颌下数个增大淋巴结, 大者紧贴邻近左颌下腺, 淋巴结转移; 另双侧颌下及颈部数个小及稍大淋巴结。颌面+颈部增强MRI示: ①左口颊团状

〔收稿日期〕2016-07-19

〔作者简介〕毛棉, 女, 硕士; 研究方向: 临床药学; Tel: (028)85420338; E-mail: maokefei_0703@163.com

〔通讯作者〕* 蒋刚, 男, 研究方向: 医院药学; Tel: (028)85420338; E-mail: jiang379@139.com

异常信号,符合口颊癌改变,累及邻近上下牙槽。

②左侧颌下间隙及左颈动脉鞘旁多发淋巴结增大,部分淋巴结内坏死,多系转移。右颌下及右颈小淋巴结,随访。排除化疗禁忌证后行 TPF 方案新辅助化疗,具体用药为:多西他赛 100 mg iv d1+ 顺铂 30 mg iv d1~3+ 氟尿嘧啶 0.5g iv d1~5, 21d 为 1 疗程。

化疗第 1~3 天患者诉未解大便,略有厌食,无明显恶心、呕吐、腹泻、腹胀等不适。患者由于进食少,故予开塞露 20 mL 塞肛。第 4 天液体输注完后,患者出现腹痛,临时予山莨菪碱针 5 mg im 后稍有缓解,同时予床旁彩超:腹部未见明显异常。测血糖:8.6 mmol·L⁻¹。予补液治疗。第 5 天停用氟尿嘧啶,患者再次出现腹痛,予山莨菪碱针 5 mg im 后缓解。患者进食差,并且拒绝安置胃管。第 7 天复查血常规示:WBC 1.89×10⁹·L⁻¹, PLT 91×10⁹·L⁻¹, NE 0.66×10⁹·L⁻¹;生化检验基本正常。患者出现Ⅲ°骨髓抑制,予重组人粒细胞刺激因子注射液 300 μg ih qd 升白细胞治疗。第 9 天复查血常规:WBC 1.02×10⁹·L⁻¹, PLT 98×10⁹·L⁻¹, NE 0.12×10⁹·L⁻¹;CRP 110.37mg·L⁻¹。同时患者出现发热,最高温度为 39.2℃,有畏寒,无咳嗽、咳痰、尿频、尿急等不适,略有腹痛腹泻,送大便常规,示阴性;送血培养。患者出现Ⅳ°骨髓抑制伴发热,考虑诊断为发热性中性粒细胞减少,故予头孢曲松钠针 2 g iv qd 预防感染,加用重组人粒细胞集落刺激因子注射液 150 μg ih qd,复方氨基酸注射液 250 mL iv qd、脂肪乳剂注射液 20% 250 mL iv qd 加强营养支持,蒙脱石散 3g po tid 止泻。对患者进行保护性隔离,定时进行紫外线消毒,定期通风,减少家属探望,保持卫生清洁。第 10 天患者腹泻好转,体温最高 38℃,血常规示:WBC 2.36×10⁹·L⁻¹, PLT 114×10⁹·L⁻¹, NE 0.67×10⁹·L⁻¹;CRP 76.82mg·L⁻¹。第 11 天患者体温恢复正常。第 14 天患者一般情况好转,血常规恢复正常,血培养示 5 d 无细菌生长,患者好转出院等待下一阶段治疗。患者入院期间具体血常规情况见表 1。

2 用药分析及药学监护

2.1 化疗方案

患者为 73 岁老年女性,体表面积 1.40 m²,左口颊鳞癌诊断明确,分期为 T₂N₁M₀。头颈部肿瘤

表 1 患者化疗前后血常规变化

时间	WBC(10 ⁹ ·L ⁻¹)	PLT(10 ⁹ ·L ⁻¹)	Hg(g·L ⁻¹)	NE(10 ⁹ ·L ⁻¹)	占比(%)
化疗前	6.95	246	134	3.75	54.0
化疗第 5 天	5.79	134	140	3.72	64.3
化疗第 6 天	3.13	97	132	2.18	69.7
化疗第 7 天	1.89	91	133	0.66	34.9
化疗第 9 天	1.02	98	127	0.12	12.0
化疗第 10 天	2.36	114	117	0.67	28.2
化疗第 12 天	4.58	125	128	1.22	39.4
化疗第 14 天	10.24	133	136	5.77	80.2

的治疗随着时代发展,从传统的单纯手术治疗转向手术、化疗及放疗的多学科综合治疗^[1]。在头颈部肿瘤中,化疗虽然对于降低远处转移发生率的意义有限,但是通过化疗,可以快速缩小肿瘤负荷,为后续局部治疗创造有利条件,并且有助于检验肿瘤生物学行为,为后续治疗模式的选择提供依据。有研究探讨了新辅助化疗在头颈部肿瘤中的作用,在基于 PF 方案的新辅助化疗方案中,共纳入 8 个随机对照试验(RCT),Meta 分析显示虽然新辅助化疗对局部复发率没有统计学意义,但可以减低远处转移,提高总生存率^[2]。研究对比了 TPF 方案和 PF 方案作为新辅助化疗治疗局部晚期头颈部肿瘤,纳入 5 个 RCT 共 1772 名局部晚期头颈部肿瘤患者,中位随访时间为 4.9 年。Meta 分析显示对比 PF 新辅助化疗方案,TPF 新辅助化疗方案可以降低死亡率、疾病进展、局部复发率和远处转移率,提高总生存率和无进展生存期,差异均有统计学意义^[3]。而对于口腔癌患者,郭海鹏等^[4]综述了新辅助化疗对于口腔癌患者生存率的影响,共纳入 15 项研究进行分析,结果显示,新辅助化疗与单纯手术或手术后放疗组在总体、3、5 年生存率均无统计学意义,其中对于Ⅲ、Ⅳ期口腔癌患者的生存率差异也无统计学意义。但纳入有 10 项回顾性研究,化疗方案不尽相同,存在一定的发表偏倚。头颈部肿瘤种类较多,对于下咽癌喉癌等肿瘤的治疗,患者要求保留器官功能,多选择放化疗。口腔癌患者行新辅助化疗的疗效与安全性还需进一步探讨。

2.2 骨髓抑制

患者采用 TPF 方案进行新辅助化疗,Nagy、Vermorken、Posner 等^[5-7]研究发现 TPF 方案相比 PF 方案有较高的Ⅲ-Ⅳ°中性粒细胞缺乏的发生率,需要使用重组人粒细胞刺激因子对症支持治

疗,以防止重度感染的发生。骨髓抑制是由于骨髓造血干细胞遭受细胞毒药物的毒性进而产生的一种最为常见和较为严重的急性不良反应,主要表现为白细胞减少和中性粒细胞缺乏^[8]。白细胞降低的发生时间一般为化疗后4~10 d,平均为7 d左右,低谷持续为1~2 d。中性粒细胞降低的发生时间多在化疗后5~8 d,均呈“U”型变化^[9]。多西他赛通过加强微管蛋白聚合作用和抑制微管解聚作用,形成稳定非功能性维管束,从而抑制肿瘤细胞的有丝分裂,且骨髓抑制的风险较高^[10]。临床药师可以通过及时监测血常规及生化,提前预估患者发生骨髓抑制情况,降低发生严重感染的几率。患者使用重组人粒细胞刺激因子注射液300 μg ih qd后血象继续下降,中性粒细胞绝对值为 $0.12 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, IV°骨髓抑制,故加用重组人粒细胞集落刺激因子注射液150 μg ih qd,告知患者可能发生骨痛等不适,可对症处理。同时提醒医师重组人粒细胞刺激因子对血象的影响可能出现回升后再一次降低的现象,停药指针为中性粒细胞绝对值为 $5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或白细胞总数达 $10.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 以上。患者第14天血常规提示白细胞 $10.24 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞绝对值为 $5.77 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,体温恢复正常,停用重组人粒细胞刺激因子。

2.3 化疗相关性腹泻

患者化疗第1~3天未解大便,出现便秘症状,考虑患者由于进食少,纤维补充不足,建议予以开塞露塞肛,患者顺利解出大便。第4天患者出现腹痛情况,剧烈的腹痛可能是腹泻的早期症状。故建议医师停用化疗药物氟尿嘧啶。2014年癌症化疗中腹泻诊疗的指南^[11]明确提出氟尿嘧啶是最容易导致腹泻的化疗药物之一,影响因素包括女性、年龄较大、正常的体重指数、白种人和糖尿病。同时基因差异也可能导致不同的药物毒性作用,比如由

DPYD突变导致的二氢嘧啶脱氢酶缺乏症可能降低氟尿嘧啶的清除率,增加暴露量^[12]。第9天患者出现轻度腹泻,1天3次,略成形,送大便常规,示阴性,基本排除感染相关性腹泻,从给药时间可排除抗生素相关性腹泻,氟尿嘧啶导致的化疗相关性腹泻可能性大。指南^[11]推荐对于1级腹泻患者可予以观察或洛哌丁胺进行治疗。若患者腹泻无好转,建议使用洛哌丁胺进行止泻治疗。患者服用蒙脱石散后,未再腹泻。

2.4 中性粒细胞减少伴发热

中性粒细胞缺乏指外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $< 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,或预计48 h后ANC $< 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;严重中性粒细胞缺乏指ANC $< 0.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。发热指单次口腔温度测定 $\geq 38.3^\circ C$,或 $\geq 38.0^\circ C$ 持续超过1 h^[13]。严重粒细胞缺乏出现严重感染的风险非常高,即使采取积极抗菌药物的治疗,死亡率仍达14%^[14]。美国感染病学会于2010年更新了中性粒细胞缺乏伴发热患者治疗指南,推荐应用多国癌症支持治疗学会评分系统进行评估进行分层治疗^[15]。美国临床肿瘤学会(ASCO)发布了《2013年成人恶性肿瘤中性粒细胞减少伴发热抗菌药物预防和门诊管理临床指南》,要求使用MASCC评分系统或Talcott规则对并发症进行评估^[16]。患者中性粒细胞缺乏,并伴有发热,免疫功能低下,感染的症状和体征并不典型,病原菌和感染灶不明确,但需要重视黏膜屏障受损导致消化道感染的发生。结合我国致病菌谱情况以及我国《2012年中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》^[13],患者属于高危患者,住院患者推荐经验性静脉给予哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、碳青霉烯类、头孢吡肟或头孢他啶,并且根据病情变化及培养结果调整抗菌药物。临床药师推荐选用头孢曲松抗感染治疗,虽然对于院内

表2 患者发生不良反应的药学监护

不良反应	骨髓抑制	化疗相关性腹泻	中性粒细胞减少伴发热
监护要点	白细胞、中性粒细胞,注意血细胞周期变化	大便性状及实验室检查,排除其他原因所致腹泻	体温、白细胞、中性粒细胞、CRP,分层评估,考虑经验性抗感染治疗可能病原菌及感染部分,及时评估调整用药
监护周期	1-2 d	每日	每日
处理	重组人粒细胞刺激因子	蒙脱石散	头孢曲松抗感染治疗
用药注意	可能发生骨痛	与其他药物或食物分开服用	勿与钙剂合用
临床转归	骨髓抑制恢复	腹泻好转	骨髓抑制恢复,未发热

感染常见致病菌铜绿假单胞菌的覆盖力度不足,但患者感染灶不明确,无咳嗽咳痰,通过肺部听诊及查体可基本排除呼吸道及皮肤软组织感染,考虑消化道或黏膜感染可能性大,铜绿假单胞菌并非腹泻最为可能的致病菌,而头孢曲松可以覆盖大肠埃希菌、克雷伯菌属等大部分肠杆菌科细菌,对沙门菌属也有一定抗菌效果,对链球菌抗菌效果佳。用药2 d后患者体温正常,腹泻好转,CRP下降,抗感染治疗有效。患者体温恢复正常后3 d,血培养提示阴性,及时停用头孢曲松。

3 患者教育

患者为一口颊鳞癌患者,应嘱患者保持口腔卫生,培养良好的口腔卫生习惯,及早洁牙,为后续治疗做好准备。化疗期间多饮水,保证顺铂化疗期间小便量3 000 mL以上,勿食用葡萄、西柚等水果,避免食物与药物相互作用,注意饮食卫生,防止因饮食卫生引起腹泻等。保护性隔离期间,嘱患者注意休息,避免感冒,家属避免频繁探望。患者血常规恢复正常等待下一步治疗期间,需每周复查血常规及生化。

4 小结

肿瘤患者免疫力低下,对化疗反应不一,临床药师需树立“以患者为中心”的理念,根据患者个体情况,从TPF化疗方案入手,分析最为可能导致毒副反应的药物,同时结合相关指南进行用药分析,配合医师和其他医学专业人员为患者提供适宜的个体化治疗方案,选择最为适宜的药物,降低化疗毒副反应的发生,提高患者生活质量,为后续治疗提供保障。同时将对患者的宣教贯彻始终,对于提高药物治疗效果,降低药源性损害有一定的作用。

【参考文献】

- [1] Weems D H, Mendenhall W M, Parsons J T, et al. Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx treated with surgery and/or radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987, 13(10):1483-1487.
- [2] Su X Y, Zheng J W, Zheng G S, et al. Neoadjuvant chemotherapy of cisplatin and fluorouracil regimen in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis[J]. Chin Med J(Engl), 2008, 121(19):1939-1944.
- [3] Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-Cisplatin-Fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(23):2854-2860.
- [4] 郭海鹏, 刘木元, 杨熙鸿, 等. 新辅助化疗对口腔癌生存率影响的Meta分析[J]. 汕头大学医学院学报, 2014, 27(2):100-103.
- [5] Takácsi-Nagy Z, Hitre E, Remenár É, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III-IV unresectable head and neck cancer[J]. Strahlenther Onkol, 2015, 191(8):635-641.
- [6] Vermorken J B, Remenar E, Herpen C V, et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(17):1695-704.
- [7] Posner M R, Hershock D M, Blajman C R, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(17):1705-1715.
- [8] Peterson D E. Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients[J]. NCI Monogr, 1990, 9(9):61-71.
- [9] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999, 23.
- [10] 刘新春, 程玉峰. 实用抗肿瘤药物治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002:1075.
- [11] Andreyev J, Ross P, Donnellan C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer Chemotherapy[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10):447-460.
- [12] Diasio R B, Beavers T L, Carpenter J T. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity[J]. J Clin Invest, 1988, 81(1): 47-51.
- [13] 中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会. 2012年中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8): 693-696.
- [14] Chindaprasit J, Wanitpongpan C, Limpawattana P, et al. Mortality, length of stay, and cost associated with hospitalized adult cancer patients with febrile neutropenia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2):1115-1119.
- [15] Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the infectious diseases society of america[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4):e56-93.
- [16] Flowers C R, Seidenfeld J, Bow E J, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(6):794-810.