

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.09.027

# 1 例妊娠期乳腺癌的循证治疗与药学监护

尹茜, 占美, 徐珽<sup>△</sup>

(四川大学华西医院临床药学部<药剂科>, 四川 成都 610041)

**摘要:**目的 探讨临床药师在妊娠期乳腺癌治疗中的药学服务。方法 临床药师利用循证方法参与1例妊娠期乳腺癌的药物治疗过程,并对患者进行药学监护、随访等药学服务。结果 根据循证结果为患者制订了治疗方案,患者完成1个周期化疗,1个月后顺产女婴,产后继续抗肿瘤治疗。结论 临床药师需要提高自身业务水平,在多学科诊疗中发挥作用,为疑难危重患者提供更全面的药学服务。

**关键词:**妊娠期;乳腺癌;临床药师;循证医学;药学服务

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)09-0083-03

## Evidence-Based Treatment and Pharmaceutical Care for a Case of Pregnancy-Associated Breast Cancer

Yin Qian, Zhan Mei, Xu Ting

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical pharmacist's pharmaceutical care in the treatment of pregnancy-associated breast cancer (PABC). **Methods** Clinical pharmacist had participated in the whole process of medication treatment in a patient with PABC by using evidence-based methods, and carried out pharmaceutical care and follow-up services. **Results** According to the evidence-based results, the treatment plan was formulated for the patient. The patient completed a cycle of chemotherapy, and one month later, the patient gave birth to a baby girl, she continued to have antitumor treatment. **Conclusion** Clinical pharmacists need to improve their professional skills and play a role in the multidisciplinary diagnosis and treatment, so as to provide more comprehensive pharmaceutical care for difficult and critically patients.

**Key words:** pregnancy; breast cancer; clinical pharmacist; evidence-based medicine; pharmaceutical care

妊娠期乳腺癌是指在妊娠及产后1年内发生的乳腺癌,发病率低,每10万孕妇中有2.4%~7.3%合并乳腺癌,通常发生在32~38岁年龄段<sup>[1]</sup>。既往认为这是一种预后很差的乳腺癌类型,但随着病例数量的增多,逐渐发现妊娠期乳腺癌与同年龄段相同临床分期的乳腺癌相比,预后无明显差异,且前者很少出现转移。乳腺癌的治疗手段主要有手术、放射治疗(放疗)、化学治疗(化疗)、靶向治疗、内分泌治疗等。妊娠期乳腺癌在选择药物时,既要考虑提高母亲的治疗效果,又要保证胎儿的相对安全,充分考虑胎儿的月龄,避免使用致畸可能性大的药物,选择最适合的治疗时机及治疗方案、用药剂量、辅助用药等。对于这类患者,尤其需要肿瘤科、乳腺科、产科、新生儿科、药剂科等多学科团队的综合协作治疗,共同保障患者在整个肿瘤治疗阶段和孕期的安全。在此报道了临床药师对1例妊娠期乳腺癌患者的会诊和后期药学监护与随访的过程和体会。

### 1 病例介绍

患者,女,33岁,身高172 cm,体质量72 kg,孕28周,无意中触及右乳包块,于外院行粗针穿刺,病理提示“浸润性导管癌”。于2016年8月22日入院,胎动正常,无

腹痛,无麻醉禁忌,但围术期仍存在早产、影响胎儿发育等不可预知的风险,患者考虑后决定手术。8月26日,在我院乳腺外科行“右乳淋巴显像+右乳前哨淋巴结切除活检术+右乳单纯切除术+右腋窝1-2水平淋巴结清扫术+任意皮瓣整复术”,术后给予硫酸镁抑制宫缩1 d,术后恢复可。于9月12日入肿瘤科拟行进一步治疗。既往流产3次(G<sub>3</sub>P<sub>0</sub>),余无特殊。入院体格检查:右乳缺如,右侧腋窝保留引流管1根,引流通畅,左乳未见明显异常。腹部呈孕30周外形。

术后病理检查结果:(右乳)浸润性导管癌(3级/低分化)伴导管原位癌(高核级伴粉刺样坏死),乳头下方乳腺组织查见癌累及,局灶脉管内查见癌栓。免疫组化示,ER(+ ,弱,2%),PR(+ ,弱~中,70%),HER2(3+),E-C(+),P120(膜+),CK5/6(-),P63(-),Ki67阳性率约80%;淋巴管内皮D2-40(+),标本四周切缘、基底切缘及皮瓣未见癌累及。淋巴结送检结果显示:“右腋窝1水平LN”(2/11)枚查见癌转移;“右腋窝2水平LN”9枚,“右胸肌间LN”1枚,均未查见癌转移。

### 2 治疗经过

药师参与包括肿瘤科、乳腺外科、产科、新生儿科的

第一作者:尹茜(1987-),女,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电话)028-85422965(电子信箱)693475977@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:徐珽(1973-),男,博士研究生,主任药师,研究方向为医院药学和临床药学,(电话)028-85422965(电子信箱)tingx2009@163.com。

全院多学科会诊。会诊意见:患者乳腺癌诊断明确,免疫组化提示预后不良,目前合并妊娠,且患者既往有3次流产史,可能与基因有关,此次妊娠胎儿情况不可预知。肿瘤分型为复发高危人群,但妊娠未满34周,近期B超提示胎儿神经系统及肺发育未成熟,不适合中止妊娠,有妊娠期化疗指征。

药师通过循证方法检索文献,结果显示,化疗推荐使用蒽环类药物、紫杉类药物(其中,紫杉醇证据多于多西他赛)、环磷酰胺、顺铂,但不推荐使用氟尿嘧啶,不推荐靶向治疗和内分泌治疗。经计算,患者体表面积大约为 $1.82\text{ m}^2$ ,选用AC-T方案,孕期使用环磷酰胺 $1100\text{ mg}$ +表柔比星 $140\text{ mg}$ 进行化疗,4个周期后使用多西他赛+曲妥珠单抗。

### 3 药物治疗方案循证分析

#### 3.1 循证检索

此患者的问题集中在是否需要化疗,产前还是产后化疗,使用何方案化疗等。通过计算机检索Cochrane library, PubMed, Medline, UpToDate等,检索范围包括系统评价、Meta分析、随机对照研究、指南,检索词为breast cancer, pregnancy, pregnancy-associated breast cancer, guideline, meta-analysis, randomized control trial, clinical trial, systematic review。在筛选过程中发现,绝大多数文献都是关于乳腺癌后妊娠的,而乳腺癌合并妊娠的文献少,且缺少前瞻性随机对照研究,主要参考指南、近年发表的质量较高的综述和回顾性研究。

#### 3.2 化疗指征判断

患者术后诊断为右乳浸润性导管癌伴导管原位癌术后(pT3N1Mx),有进行术后辅助化疗指征,但考虑到目前孕周情况,继续治疗可能会对胎儿有不良影响,但不进行治疗又可能严重影响预后。研究结果显示,孕期患者经过治疗的总生存率(overall survival, OS)为78.6%,而未经治疗的OS仅为44.7%<sup>[2]</sup>,表明进行及时治疗很有必要,而新生儿出生体质量与月龄具有相关性,与化疗周期数无关<sup>[3]</sup>。因此,临床药师认为该患者有进行化疗的指征,同时还应尽量延长胎儿在母体中的时间,争取足月生产。

#### 3.3 化疗时机选择

参照非妊娠阶段的乳腺癌患者,一般认为术后6周内开始化疗对患者远期生存无明显影响。需要注意的是,结束最后1个周期化疗的时机也不能太晚,否则会影响临产阶段的骨髓功能,导致新生儿和产妇血细胞过低,增加感染风险。美国国立综合癌症网(NCCN)乳腺癌指南<sup>[4]</sup>推荐,在临产前3周或孕周35周之后不接受化疗。

#### 3.4 化疗方案选择

多数化疗药物都是亲脂性好的小分子化合物,容易

通过胎盘屏障,避开容易致畸的妊娠早期,妊娠期化疗还是有可能的。妊娠中晚期暴露在化疗下的胎儿出生畸形率为3.8%,与普通人群相比无明显差异<sup>[5]</sup>。德国一项研究表明,有197例妊娠期妇女接受了化疗,其中50%出现了早产,而正常人群的早产率5%~10%<sup>[2]</sup>。乳腺癌患者早产率高可能与疾病、化疗暴露、患者心态等因素相关<sup>[6]</sup>。

化疗涉及药物的妊娠分级多数为D级,甚至X级,目前没有最优选择。孕中晚期,胎儿器官分化已经完成,致畸风险较孕早期大大降低,但神经系统等仍在发育之中,依然可能受到影响。针对此情况,又缺少文献质量很高的循证证据,药师的用药建议主要参考英国皇家妇产科医师学院(RCOG)的妊娠与乳腺癌指南(2011年版),而指南建议也是基于观察性研究的结果,孕早期禁止化疗,孕中期选用蒽环类药物相对安全,而紫杉类的药物证据更少,适用于淋巴结阳性或有转移高风险的患者<sup>[7]</sup>。有一项前瞻性研究随访了62例孕期暴露在化疗药物下的儿童,心脏功能并无异常<sup>[8]</sup>。对于激素受体阳性患者,他莫昔芬可在产后使用。

此患者HER2基因过表达,有使用曲妥珠单抗的指征。肾脏也是一个HER2受体高表达的部位,曲妥珠单抗对肾脏的影响可能会导致羊水过少或直接的胎儿肾脏损害<sup>[9]</sup>。其药品说明书提示可能导致肺发育不全、骨骼异常甚至新生儿死亡,故妊娠期应避免使用;通过乳汁排泄的情况尚不明确,但人IgG可分泌进入乳汁。因此,需要权衡利弊来决定是否放弃哺乳或停止用药。

可见,孕期蒽环类药物应用相对较多,而紫杉醇类和环磷酰胺的数据都较少。考虑到患者复发风险较大,药师与医师团队选择了AC方案作为孕期化疗方案,在4个周期AC后,患者已生产,换为TH继续4个周期。同时,这个方案也是NCCN乳腺癌指南推荐HER2受体阳性患者使用,且刚好可以避开在孕期使用曲妥珠单抗,既保障了胎儿安全,又保证了母亲的治疗效果。

#### 3.5 化疗药物剂量选择

妊娠期患者的化疗药物剂量目前没有明确的参考依据。Loibls等<sup>[10]</sup>综述了近年来妊娠期乳腺癌患者的治疗情况,认为紫杉醇透过胎盘转运的量非常少,有一些小样本的研究显示可根据实际体质量用药;蒽环类药物透过胎盘转运的虽然比紫杉醇多,但药代动力学参数与未妊娠的情况相比并无差异。考虑到药物剂量与不良反应成正相关,孕期体质量偏大,药师建议根据化疗当时实际体质量每周单独计算用药剂量,可酌情适当减小。

#### 3.6 辅助用药妊娠分级

对于高复发风险的患者,选择剂量密集型治疗方案疗效更好,但需要应对更大的化疗毒副反应。此患者使

用的环磷酰胺和表柔比星剂量不大,都属中度致吐风险,根据 NCCN 止吐指南<sup>[11]</sup>,推荐使用 5-羟色胺(5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂和地塞米松进行预防性止吐。RCOG 妊娠与乳腺癌指南也推荐 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂和地塞米松用于妊娠期,均有大量数据证实可以安全使用。口服止吐药阿瑞吡坦的妊娠分级为 B 级,但目前使用的报道还不多。集落刺激因子在孕期的应用目前仍缺少足够的证据来证明其安全性和有效性,有回顾性研究表明,孕期使用集落刺激因子对新生儿无不良影响<sup>[12]</sup>。

#### 4 药学监护和随访

妊娠期用药,药物的吸收、分布、代谢可能都会有所不同,需要加强监护。既需要持续关注患者的血常规、肝肾功能,还需要监测胎动情况。另外,需要注意的是,表柔比星和曲妥珠单抗都有一定的心脏毒性。使用蒽环类药物前,需要做超声心动图;合用曲妥珠单抗,需要加强监护,且每 3 个月进行 1 次左心室射血分数(LVEF)复查,治疗结束后每半年复查 1 次。

化疗期通常不建议哺乳,因为化疗可能会有药物透过乳汁,使婴儿骨髓抑制,增加感染风险。但 RCOG 妊娠与乳腺癌指南中提到,在化疗开始之前的短暂时间,也可以进行哺乳,这样对产妇的心理和婴儿的健康都是有好处的。化疗一旦开始,则需要停止哺乳。随访患者,婴儿早产,33 周+5 d 顺产,体质量 2 170 g,身高 42 cm,患者拒绝母乳喂养。母婴随访半年,母亲在化疗过程中出现过 1 次术区感染,其余情况均正常。

#### 5 小结

妊娠期恶性肿瘤发病率低,但随着人们生育时间的推迟,发病率可能会随之增加。有研究回顾,瑞典 1963 年至 2007 年的肿瘤患病情况,妊娠期发病率最高的 3 种恶性肿瘤分别为恶性黑色素瘤、乳腺癌和宫颈癌<sup>[13]</sup>。目前,国内也有部分关于妊娠期宫颈癌和乳腺癌化疗的案例报道<sup>[14-15]</sup>,越来越倾向于在不终止妊娠的情况下进行抗肿瘤治疗。妊娠期恶性肿瘤的治疗需要兼顾母亲和胎儿两方面,尽量避开致畸高危的时间窗,结合患者的具体病情和孕周,应用相对安全的药物进行治疗。整个治疗过程,可能会在不同临床科室,甚至不同医院就诊,需要多学科团队的协作,治疗和随访要持续到整个孕期及产后的抗肿瘤治疗。

此例患者在选择治疗药物时,临床药师应用循证方法寻找治疗方案,对患者实施全面的药学监护,起到积极作用。在临床工作时,使用循证证据与医生团队沟通,更有说服力,是临床药师工作中的“好武器”。老年、儿童、妊娠妇女,以及肝肾功能不全患者都是临床药师在工作中需要重点监护的对象。临床药师需要多积累临床经验,进一步提高自身业务水平,与时俱进,在多学

科诊疗中发挥作用,为疑难危重患者提供更全面的药学服务。

#### 参考文献:

- [1] Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study[J]. BJOG, 2012, 119(13): 1572-1582.
- [2] Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women  $\leq 35$  years[J]. Cancer, 2009, 115(6): 1174-1184.
- [3] Loible S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(9): 887-896.
- [4] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1. 2017[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 433-451.
- [5] Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2013, 40(3): 559-571.
- [6] Yu HH, Cheung SY, Leung CY, et al. Current management of pregnancy-associated breast cancer[J]. Hong Kong Med J, 2017, 23(4): 387-394.
- [7] RCOG Green-top guideline No. 12. Pregnancy and breast cancer[J]. UK Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011, 13: 2-17.
- [8] Gziri MM, Hui W, Amant F, et al. Myocardial function in children after fetal chemotherapy exposure. A tissue Doppler and myocardial deformation imaging study[J]. Eur J Pediatr, 2013, 172(2): 163-170.
- [9] Córdoba O, Llurba E, Saura C, et al. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes[J]. Breast, 2013, 22(4): 515-519.
- [10] Loibis S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(8): 1145-1153.
- [11] Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2. 2017[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(7): 883-893.
- [12] Cardonick E, Irfan F, Torres N. The use of Neupogen (filgrastim) or Neulasta (pegfilgrastim) during pregnancy when chemotherapy is indicated for maternal cancer treatment[J]. J Cancer Ther, 2012, 3(2): 157-161.
- [13] Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I, et al. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study[J]. Cancer, 2015, 121(12): 2072-2077.
- [14] 叶欣, 周晓云, 籍敏, 等. 妊娠期乳腺癌临床实践探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(2): 128-131.
- [15] 王雪玮, 王昕, 高纪东. 妊娠期乳腺癌的诊断与治疗[J]. 中国医刊, 2017, 52(2): 20-22.

(收稿日期: 2017-08-29; 修回日期: 2018-01-30)