

中图分类号: R969.3; R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)18-0117-03
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.028



1例卵巢癌铂耐药复发患者含铂化疗方案药学监护实践

陶小芳¹, 陈欢^{2△}

(1. 重庆大学附属黔江医院, 重庆 409000; 2. 重庆大学附属涪陵医院, 重庆 408000)

摘要:目的 探讨卵巢癌铂耐药复发患者化学药物治疗(化疗)方案的选择。方法 回顾性分析重庆大学附属涪陵医院收治的1例卵巢癌铂耐药复发患者的治疗过程。临床医师初步拟订化疗方案为注射用紫杉醇(白蛋白结合型)+奥沙利铂。但临床药师会诊时询问病史发现,患者近2次化疗后均出现手、脚麻木,偶有针刺样感,且症状逐渐加重。根据患者用药史、相关指南及临床循证证据,结合其不良反应发生时间,考虑为紫杉醇引起的神经毒性,且奥沙利铂也有较强的神经毒性,与主管医师讨论后建议调整化疗方案为紫杉醇脂质体+卡铂。**结果** 医师采纳建议。患者化疗期间生命体征平稳,未出现明显的手、脚麻木等神经毒性反应,复查电解质、肝肾功能、血常规等均无异常。**结论** 临床药师参与卵巢癌铂耐药复发患者含铂化疗方案选择可为患者提供个体化的用药方案,保证患者用药的安全性、有效性,并为类似患者的治疗和管理提供参考。

关键词: 卵巢癌; 铂耐药; 复发; 药学监护; 临床药师

Pharmaceutical Care of a Patient with Platinum - Resistant Recurrent Ovarian Cancer Treated by Platinum - Based Chemotherapy Regimen

TAO Xiaofang¹, CHEN Huan²

(1. Qianjiang Hospital of Chongqing University, Chongqing, China 409000; 2. Fuling Hospital of Chongqing University, Chongqing, China 408000)

Abstract: Objective To investigate the selection of chemotherapy regimens for patients with platinum - resistant recurrent ovarian cancer. **Methods** The treatment process of a patient with platinum - resistant recurrent ovarian cancer admitted to the Fuling Hospital of Chongqing University was retrospectively analyzed. The clinical physicians formulated a chemotherapy regimen consisting of Paclitaxel for Injection (Albumin Bound) + oxaliplatin. However, during the pharmaceutical consultation, the clinical pharmacists inquired about the patient's medical history and found that she had experienced numbness in the hands and feet after the last two rounds of chemotherapy, with occasional needle - like sensations, and the symptoms gradually worsened. Based on the patient's medication history, relevant guidelines, clinical evidence - based evidence, it was considered that the above adverse drug reactions (ADRs) were the neurotoxic reactions induced by paclitaxel according to the occurrence time of ADRs. Due to the strong neurotoxicity of oxaliplatin, the clinical pharmacists suggested adjusting the chemotherapy regimen to paclitaxel liposomes + carboplatin after discussion with physicians - in - charge. **Results** The physicians adopted the suggestions. The patient's vital signs remained stable during chemotherapy, and there was no obvious neurotoxic reaction such as numbness in the hands or feet; re - examinations of electrolytes, liver and kidney function, blood routine showed no abnormality. **Conclusion** Clinical pharmacists' participation in the selection of platinum - based chemotherapy regimens for patients with platinum - resistant recurrent ovarian cancer can provide individualized medication regimens, ensure the safety and effectiveness of medication, and provide a reference for the treatment and management of similar patients.

Key words: ovarian cancer; platinum resistance; recurrence; pharmaceutical care; clinical pharmacist

妇科肿瘤中卵巢癌病死率较高,严重威胁女性的健康^[1],临床确诊时多为晚期,手术联合化学药物治疗(简称化疗)是其主要治疗方式。近年来,抗血管生成靶向药物、多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂应用于上皮性卵巢癌疗效较好^[2]。复发病例(特别是铂耐药、原发耐药、无乳腺癌易感基因突变及同源重组缺陷阴性的患者)的用药也已成为临床关注重点^[3]。临床药师参与1例卵巢癌铂耐药复发患者化疗方案的制订和调整,分析和讨论了该类患者使用含铂化疗方案的可行性及开展化疗药物药学监护的重要性,以期为类似患

者的治疗和管理提供参考。现报道如下。

1 病例资料

患者,女,61岁,身高154 cm,体质量49 kg,体表面积1.45 m²。因“卵巢癌术后化疗后铂耐药复发,拟行第6次化疗”,2023年6月18日于重庆大学附属涪陵医院住院治疗。患者于2021年3月确诊卵巢癌,予注射用紫杉醇脂质体(简称紫杉醇脂质体)+卡铂6个疗程后予以尼拉帕利维持治疗,维持治疗6个月后糖类抗原125(CA125)逐渐升至144.7 U/mL,考虑铂敏感复发;再次予紫杉醇脂质体+卡铂1个疗程后,加用贝伐珠单抗继

第一作者:陶小芳,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)309172460@qq.com。

△通信作者:陈欢,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)ch520027@163.com。

续化疗2个疗程;2022年6月23日于陆军军医大学第二附属医院行肿瘤细胞减灭术(全子宫切除术+双侧附件切除术+大网膜切除术),术后于7月27日给予紫杉醇脂质体+卡铂+贝伐珠单抗化疗,于8月23日和10月6日在重庆大学附属涪陵医院予同方案化疗2个疗程;后复查CA125正常(18.5 U/mL),治疗评估部分缓解,遂予以贝伐珠单抗维持治疗2个疗程。化疗完成4个月(2023年2月8日)复查CA125示217 U/mL,考虑铂耐药复发,分别于2022年4月12日及2023年2月27日、3月22日予注射用紫杉醇(白蛋白结合型,简称注射用紫杉醇)单药化疗,2023年5月2日及25日分别予注射用紫杉醇+贝伐珠单抗化疗。化疗期间不良反应轻微,予以对症治疗后好转出院。现患者一般情况(包括生理营养、疾病伴随症状、心理状态等)尚可,要求行第6次化疗入院。患者否认高血压、糖尿病等慢性病史,否认结核等传染病史、外伤史、食物药物过敏。

2 治疗经过

患者入院后,入院体格检查示贫血貌,腹部见纵行陈旧性手术瘢痕;妇科专科检查示盆腔空虚,未扪及明显占位。余无异常。查肝功能示,甘油三酯2.48 mmol/L、总胆固醇6.33 mmol/L;肿瘤标志物示,人附睾蛋白735.70 pmol/L,CA125 329.00 U/mL;CT检查示肝Ⅵ段囊性灶。考虑卵巢腺癌Ⅲ期术后铂耐药复发,且化疗5个疗程后CA125下降并不明显,复查增强核磁共振未见明显占位性病灶组织,现患者无铂间期已达8个月(2022年10月6日至2023年6月18日),拟将本次化疗方案更改为注射用紫杉醇+奥沙利铂。临床药师药学查房时再次询问病史,了解患者近2次化疗后出现手、脚麻木,偶有针刺样感,且最后1次化疗后更明显。考虑为紫杉醇所引起的神经毒性,而奥沙利铂不良反应也为强神经毒性,故建议医师将化疗方案调整为紫杉醇脂质体+卡铂。具体为,第1天、2天分别予紫杉醇脂质体210 mg、卡铂500 mg静脉滴注。患者化疗期间生命体征平稳,未出现明显的手、脚麻木等神经毒性反应。2023年6月22日,电解质、肝肾功能等各项指标均无异常;6月23日血常规示,红细胞计数 $3.15 \times 10^{12}/L$,血红蛋白102 g/L,白细胞计数 $4.84 \times 10^9/L$,血小板计数 $77 \times 10^9/L$,6月24日出院。

出院后2周门诊随访,患者手、脚麻木及针刺样症状较前均明显减轻,血常规未见明显异常,CA125较入院时下降(229.00 U/mL),评估疗效较好。

3 讨论

3.1 卵巢癌铂耐药复发予含铂化疗方案的可行性

卵巢癌复发分为铂类敏感型、铂类耐药型、铂类难治型,其中前两者肿瘤复发时间与既往末次化疗时间间隔分别 ≥ 6 个月或 < 6 个月,后者肿瘤在以铂类为基

础的一线治疗中无效。肿瘤细胞减灭术后联合铂类药物化疗是临床治疗卵巢癌的常用方案,但治疗后仍有70%的概率复发,而在初次复发的患者中铂耐药型复发约占25%^[4-5];且随着化疗周期的延长,多数复发性卵巢癌患者最终出现铂耐药^[6]。化疗耐药是目前导致卵巢癌患者预后欠佳和死亡的重要因素,而临床治疗复发性铂耐药卵巢癌尚无特效药物^[7]。

对于卵巢癌铂耐药复发,在以往观念中,铂耐药患者再用铂化疗疗效欠佳,一般推荐非铂单药化疗;但在真实世界中,却是非铂药物疗效欠佳。ZHANG等^[8]的单中心研究表明,针对复发性和铂耐药性的上皮性卵巢癌,奥沙利铂的联合化疗仍有效,且疗效更好,副作用可耐受。多西他赛、吉西他滨和奥沙利铂联合治疗铂和紫杉醇预处理的上皮性卵巢癌的Ⅱ期药物临床试验证实^[9],与目前的标准方案相比,多西他赛、吉西他滨和奥沙利铂的联合疗效较好,且毒性未显著增加,特别是对于含铂治疗后早期复发的患者。此外,国内1个小样本研究显示,多西他赛+洛铂化疗的患者中位无进展生存时间为5个月,与铂敏感复发患者相当(8个月)^[10]。《2023 NCCN卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》^[11]推荐对于铂耐药患者可使用卡铂、奥沙利铂和顺铂,但不适用于铂难治患者(即暂停化疗后3个月内复发的患者)。

一项随机试验研究中,复发性卵巢癌患者(之前最多有2个基于铂的方案)无铂间期为6~12个月,随机接受卡铂/聚乙二醇化脂质体多柔比星(PLD)或曲贝替定/PLD,复发后再接受铂治疗;使用曲贝替定/PLD方案延长无铂间隔期,从而延长了复发性卵巢癌患者的总生存期^[12]。由此提出,非铂方案延长无铂间隔期可恢复铂敏感性并对患者有益的假设。故无铂间期是卵巢癌复发治疗成功的重要预测指标^[13]。

本例患者经过紫杉醇脂质体+卡铂化疗、尼拉帕利维持治疗后,铂敏感复发;行肿瘤细胞减灭术后,予紫杉醇脂质体+卡铂+贝伐珠单抗化疗,出现铂耐药复发;给予无铂方案(注射用紫杉醇单药治疗或注射用紫杉醇+贝伐珠单抗化疗)5个疗程后,CA125下降不明显。结合既往化疗效果考虑,注射用紫杉醇+贝伐珠单抗方案未使CA125明显上升,认为有一定效果(或仅为疾病未进展);考虑到患者既往使用含铂方案时疗效较好,且无铂间期已达8个月,结合指南^[11]及临床循证证据,可再次给予含铂方案进行化疗。目前,针对铂耐药复发患者给予含铂方案,其循证证据等级最高的为奥沙利铂^[14-15],故临床药师与主管医师讨论后,为患者拟订化疗方案为注射用紫杉醇+奥沙利铂。

3.2 针对神经毒性不良反应调整化疗方案的必要性

紫杉醇是目前临床常用的抗肿瘤药物,在卵巢癌、

食管癌、乳腺癌及非小细胞肺癌治疗中均有一定的疗效,常见不良反应有骨髓抑制、神经毒性、消化道反应、过敏反应和肌肉疼痛、关节疼痛等^[16]。其神经毒性可能是由于紫杉类药物可抑制微管蛋白解聚导致微管功能障碍,临床表现为急性暂时性神经毒性和慢性长期性神经毒性2种类型。患者通常以周围神经病变为主要表现,包括运动和感觉神经病变,如肢体麻木、触觉丧失、疼痛灼热,呈手套-袜套样改变,罕见癫痫大发作、晕厥、共济失调等^[17]。紫杉醇神经毒性的发生主要与累积剂量和强度有关,还与年龄、种族、肿瘤大小、是否合并使用同样有神经毒性的药物、是否有其他基础神经疾病等有关。

奥沙利铂是第3代铂类,与其他铂类相比,具有高效、低毒、不交叉耐药的特点,因其独特的化学结构,成为首个抵抗肿瘤细胞耐药性的铂类药物^[15]。与第1代、第2代铂类相比,其神经毒性更强,可能是因其释放出的草酸能螯合游离的钙离子,影响了钠离子通道,进而导致严重的神经毒性^[15]。张梅梅等^[18]通过检索2000年至2023年关于化疗诱发神经毒性的文献,发现奥沙利铂为出现频率最高的化疗药物。其化疗神经毒性为剂量限制性不良反应,严重影响患者的后期治疗及生活质量。

本例患者拟行注射用紫杉醇+奥沙利铂化疗,但经药学会诊发现,患者近2次化疗后均出现手、脚麻木,偶有针刺样感,且症状逐渐加重,最后1次尤为明显。结合其用药史及不良反应发生的时间,考虑为紫杉醇引起的神经毒性。由于奥沙利铂也有较强的神经毒性,临床药师与主管医师经讨论后,决定选择神经毒性较小的化疗方案。研究显示,紫杉醇脂质体+卡铂在降低相关不良反应发生率方面明显优于注射用紫杉醇+卡铂。说明紫杉醇脂质体不良反应较注射用紫杉醇小;而卡铂本身为卵巢癌一线化疗药物,不良反应较顺铂小(尤其在肾毒性方面),且几乎不发生神经毒性。综合考虑,最后给予紫杉醇脂质体+卡铂进行化疗。

3.3 小结

对于卵巢癌术后耐药复发患者,在结合患者既往化疗史详细评估治疗效果后,可根据相关指南和循证证据给予含铂化疗方案;且应重视化疗方案的不良反应,结合患者的药品不良反应史,根据同类药物之间的区别,为其制订合理的个体化化疗方案。

参考文献

[1] 邓黎,梁志清. 卵巢癌手术治疗新进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2019,11(10):12-15.
[2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)卵巢癌诊疗指南2023[M]. 北京:人民卫生出版社,2023:8.
[3] 韩超,孔为民. 2021年《国际妇产科联盟(FIGO)妇科恶性肿瘤指南》联合《美国国立综合癌症网络(NCCN)指南》

解读卵巢癌、输卵管癌及原发性腹膜癌的诊治进展[J]. 中国临床医生杂志,2022,50(3):270-274.
[4] 鲍伊婷,尧良清,袁蕾. 肿瘤细胞减灭术在复发性卵巢癌中的应用进展[J]. 中国妇幼保健,2023,38(24):4973-4976.
[5] 郑双双,刘国艳. 铂耐药复发性卵巢癌的治疗进展[J]. 天津医科大学学报,2021,27(3):310-315.
[6] 牛星燕,张冬萍,彭芸花. 卵巢癌铂耐药机制及相关靶向治疗研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(6):661-663.
[7] 蒋琴,徐杰,严科. 卵巢癌铂耐药复发相关临床因素研究[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(11):1287-1290.
[8] ZHANG G, LI XP, LIU BJ, et al. Oxaliplatin - based combination chemotherapy is still effective for the treatment of recurrent and platinum - resistant epithelial ovarian cancer: results from a single center[J]. Chin Med J(Engl),2013,126(23):4477-4482.
[9] SELIGER G, MUELLER LP, KEGEL T, et al. Phase 2 Trial of Docetaxel, Gemcitabine, and Oxaliplatin Combination Chemotherapy in Platinum - and Paclitaxel - Pretreated Epithelial Ovarian Cancer [J]. International Journal of Gynecological Cancer,2009,19(8):1446-1453.
[10] 李新春,李璇花. 洛铂联合多西他赛治疗复发性卵巢癌的疗效[J]. 中南大学学报(医学版),2014,39(11):1131-1136.
[11] 卢淮武,叶栋栋,吴斌,等.《2023 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2023,39(1):58-67.
[12] COLOMBO N, GADDUCCI A, SEHOULI J, et al. INOVATYON / ENGOT - ov5 study: Randomized phase III international study comparing trabectedin / pegylated liposomal doxorubicin (PLD) followed by platinum at progression vs carboplatin / PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6 - 12 months after last platinum line [J]. British Journal of Cancer, 2023, 128(8):1503-1513.
[13] GONZÁLEZ - MARTÍN A. Update on randomized trials on recurrent disease[J]. Annals of Oncology,2013,24(Suppl 10):x48-x52.
[14] 广东省药学会. 铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识[J]. 今日药学,2019,29(9):577-585.
[15] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤铂类药物临床应用指南[J]. 协和医学杂志,2021,12(6):881-901.
[16] 唐宗虎. 紫杉醇注射液不良反应及临床合理用药分析[J]. 临床合理用药杂志,2022,15(20):170-172.
[17] 陈春燕,朱青梅,杨东亮,等. 国家集采白蛋白结合型紫杉醇仿制药的不良反应及危险因素分析[J]. 中国临床药理学杂志,2023,32(1):23-27.
[18] 张梅梅,龔志成,陈艳琰,等. 奥沙利铂致神经毒性的中西医认知及中药防治研究进展[J]. 中国中药杂志,2023,48(17):4610-4619.

(收稿日期:2023-11-22;修回日期:2024-04-22)