

我院伊立替康用于晚期恶性肿瘤致不良反应56例分析

李鹏^{1*}, 石萍^{1#}, 王真¹, 杨志祥² (1.重庆市中山医院渝中院区药剂科, 重庆 400013; 2.重庆市中山医院渝中院区肿瘤科, 重庆 400013)

中图分类号 R969.3; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0635-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.18

摘要 目的:探讨临床应用伊立替康致药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性研究方法,收集2011年6月—2015年1月我院应用伊立替康的56例晚期恶性肿瘤患者出现ADR的相关信息,按照性别、年龄、病种、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、用药情况、ADR累及器官/系统、临床表现以及转归情况等进行描述性统计分析。结果:56例患者发生ADR累及器官/系统以骨髓造血系统所占比例最高(100%),其次为消化系统;其中I~II级ADR占87.20%,III~IV级ADR占12.80%。64.50%的ADR在用药1周内发生。ADR转归情况方面,85.71%(48/56)的患者给予支持治疗后恢复,继续后续周期化疗,其余8例给予药物减量并对症治疗后好转。结论:伊立替康采用规范化疗方案给药剂量,其临床耐受性良好,ADR多数表现轻微且对症处理均可恢复。应加强对患者随访,防止严重ADR的发生。

关键词 伊立替康;药品不良反应;合理用药;分析

Analysis of 56 cases of ADR Induced by Irinotecan in Advanced Malignant Cancer Patients of Our Hospital

LI Peng¹, SHI Ping¹, WANG Zhen¹, YANG Zhixiang² (1.Dept. of Pharmacy, Chongqing Zhongshan Hospital Yuzhong Branch, Chongqing 400013, China; 2.Dept. of Oncology, Chongqing Zhongshan Hospital Yuzhong Branch, Chongqing 400013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the characteristics and regularities of the adverse drug reactions (ADRs) induced by irinotecan, in order to provide reference for clinical application. METHODS: In retrospective study, 56 cases of irinotecan-induced ADR collected from our hospital during Jun. 2011-Jan.2015 were analyzed statistically in respects of gender, age, disease types, ECOG score, medication, organs/systems involved in ADR, clinical manifestations, outcome, etc. RESULTS: All 56 patients suffered from ADR, among which the percentage of hematopoietic system accounted for the highest (100%), and followed by digestive system; the grade I - II ADRs accounted for 87.20%, the grade III - IV ADRs accounted for 12.80%. 64.50% of ADRs occurred within 1 week. In respect of conversion, 85.71% (48/56) of the patients recovered with supportive care and continued chemotherapy, the remaining 8 cases had to reduce the dose of chemotherapy and then recovered. CONCLUSIONS: With regular dose, irinotecan is well tolerated. Since ADRs induced by irinotecan are slight, all the ADRs are well managed. It is important to enhance follow-up observations of patients to prevent some serious ADRs.

KEYWORDS Irinotecan; Adverse drug reactions; Rational drug use; Analysis

伊立替康是一种强效脱氧核糖核酸(DNA)拓扑异构酶 I 抑制剂,通过与拓扑异构酶 I 和 DNA 结合,形成稳定的复合物,从而引起DNA链断裂,抑制DNA复制,抑制细胞增殖。伊立替康于1998年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于治疗转移性结直肠癌。随后研究证明其可以单独或与其他药物联合用于治疗其他实体肿瘤,如胃癌、肺癌、卵巢癌以及宫颈癌等^[1-3]。随着临床上伊立替康的广泛应用,其带来的药品不良反应(ADR)也日益受到重视。其常见的ADR主要是胃肠道反应和血液学毒性^[4],其他还可出现神经系统、皮肤及其附件等毒副反应。国内对于伊立替康在多种肿瘤应用中的耐受性及ADR特点,笔者收集了我院2011年6月—2015年1月采用伊立替康化疗所致ADR的病例,共计56例患者,通过

对相关数据进行汇总分析,为临床规避其ADR发生风险及合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性调查研究方法,收集我院肿瘤科2011年6月—2015年1月采用伊立替康化疗所致ADR的56例恶性肿瘤患者,利用Excel软件对患者性别、年龄、病种、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、用药情况、ADR累及器官/系统及临床表现以及转归情况等数据进行描述性统计学分析。

1.2 给药方法

患者应用药物:盐酸伊立替康注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20020687,规格:40 mg/支);5-氟尿嘧啶注射液(西南药业股份有限公司,批准文号:国药准字H50020128,规格:0.25 g/支);顺铂注射液(云南个旧生物药业有限公司,批准文号:国药准字H53021741,规格:10 mg/支)。

* 主管药师。研究方向:药学。电话:023-63515395。E-mail: 38476786@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:药事管理。电话:023-63515395。E-mail:anny821127@126.com

表2 56例晚期恶性肿瘤患者一般特征

Tab 2 General characteristics of 56 advanced malignant cancer patients

临床特征	例数	构成比, %
肿瘤类型		
结肠癌	16	28.57
直肠癌	10	17.86
小细胞肺癌	8	14.29
非小细胞肺癌	2	3.57
胃癌	7	12.50
卵巢癌	8	14.29
宫颈癌	5	8.93
ECOG评分		
0~1分	48	85.71
2分	8	14.29
治疗方案		
伊立替康单药	12	21.43
联合用药	44	78.57

表3 伊立替康致ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Systems or organs involved in irinotecan-induced ADRs and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现	ADR 分级				合计	构成比, %
		I级	II级	III级	IV级		
骨髓造血系统	白细胞减少	23	20	7	6	56	100
	血小板减少	9	5	1	0	15	26.79
	血红蛋白减少	6	0	0	0	6	10.71
	消化系统						
消化系统	早发性腹泻	3	1	0	0	4	7.14
	迟发性腹泻	6	0	3	1	10	17.86
	恶心呕吐	6	3	0	0	9	16.07
	腹痛	3	2	0	0	5	8.93
	便秘	4	2	0	0	6	10.71
	肝肾功能损害	4	0	0	0	4	7.14
神经系统	末梢性神经炎	6	0	0	0	6	10.71
	皮肤及其附件						
皮肤及其附件	脱发	14	8	3	0	25	44.64
	全身性反应						
全身性反应	发热	3	0	0	0	3	5.36
	乏力	12	3	0	0	15	26.79

2.3 ADR发生时间和转归

伊立替康所致ADR发生时间中,最快为用药后当天出现,多为恶心、呕吐,约64.50%的ADR在用药1周内发生。轻微ADR一般在化疗结束后一段时间内可自行缓解或消失;对于一些较严重的ADR,需要加强对症支持处理。85.71%(48/56)的患者给予支持治疗后恢复,继续后续周期化疗;而其余8例患者给予药物减量并对症治疗好转。针对III~IV级ADR的处理措施主要包括预防使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)以及规范使用洛哌丁胺(易蒙停)对抗迟发性腹泻等,所有患者ADR转归良好,无治疗相关性死亡发生。

3 讨论

ADR是药物临床应用的重要关注点。化疗药物在抗肿瘤治疗的同时,对机体引发的ADR一直是困扰医师的问题。伊立替康是喜树碱类衍生物化疗药物,目前在临床上作为晚期大肠癌的一线治疗药物,且可用于胃癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌以及转移性卵巢癌和宫颈癌的治疗。随着伊立替康的临床应用日益广泛,我们在关注其临床治疗缓解率的同时,还应对其安全性进行评价,以不断提高其合理用药水平。

3.1 血液系统ADR表现

骨髓抑制是临床伊立替康主要ADR之一。研究报道采用

1.2.1 结直肠癌 (1)单药治疗:伊立替康 300 mg/m²,d₁,每3周1次;(2)联合用药:伊立替康 180 mg/m²,d₁;四氢叶酸钙 400 mg/m²,静脉滴注 2 h, d₁;5-氟尿嘧啶 0.4 g/m²,静脉推注(四氢叶酸钙之后用);氟尿嘧啶 2.4 g/m²,持续静脉灌注 46 h,每2周1次。

1.2.2 非小细胞肺癌 顺铂 30 mg/m²,d₁、d₈、d₁₅、d₂₂;伊立替康 65 mg/m²,d₁、d₈、d₁₅、d₂₂,每6周1次。

1.2.3 小细胞肺癌 伊立替康 65 mg/m²,d₁、d₈;顺铂 80 mg/m²,d₁,每3周1次。

1.2.4 胃癌 伊立替康 180 mg/m²,d₁;四氢叶酸钙 400 mg/m²,静脉滴注 2 h, d₁;5-氟尿嘧啶 0.4 g/m²,静脉推注(四氢叶酸钙之后用);氟尿嘧啶 2.4 g/m²,持续静脉灌注 46 h,每2周1次。

1.2.5 卵巢癌 伊立替康 250 mg/m²,d₁,每3周1次。

1.2.6 宫颈癌 伊立替康 60 mg/m²,d₁、d₈;顺铂 80 mg/m²,d₁,每3周1次。

1.3 药物相关 ADR 的判定及分级

判定 ADR 是否与药物有关采用 Karch 和 Lasagna 所提出的标准^[9]:(1)ADR 是在用药后还是在用药同时发生的;(2)是否符合该种药物的 ADR 类型;(3)停药后是否有所改善;(4)再次使用该药时是否重复出现和得到再次治疗;(5)反应能否用已知疾病的特征和其他治疗解释。根据符合上述 5 项条件的多少,判断为“肯定”“很可能”“可能”“可疑”和“否定”,具体判断过程由经管医师和上级医师共同判定,并记入随访登记系统。本次研究纳入的 ADR 评定为“肯定”“很可能”的数据。

ADR 评价标准:参考世界卫生组织(WHO)标准分 5 级评价,0 级为无 ADR;I 级为轻度 ADR,患者较易接受,仅引起轻微不适,不影响日常生活;II 级为中度 ADR,稍影响正常生活但能耐受,不需处理;III 级为重度 ADR,有客观表现或体征,明显影响生活,不能耐受,需卧床休息和处理;IV 级为危及患者生命。

2 结果

2.1 患者一般情况和特征

56 例采用伊立替康化疗的 ADR 患者中,男性 31 例,女性 25 例;年龄 21~70 岁,平均年龄(52.25±10.25)岁。发生 ADR 患者年龄及性别分布见表 1。肿瘤类型包括:结直肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌;ECOG 评分均为 0~2 分。56 例晚期恶性肿瘤患者一般特征见表 2。

表1 发生 ADR 患者年龄及性别分布

Tab 1 Age and gender distribution of patients in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比, %
21~30	1	2	3	5.36
31~40	4	3	7	12.50
41~50	5	6	11	19.64
51~60	12	8	20	35.72
61~70	9	6	15	26.78
合计,例	31	25	56	
构成比, %	55.36	44.64		100

2.2 ADR 累及器官/系统及临床表现

发生 ADR 的患者主要临床表现是骨髓抑制相关表现和消化系统反应,详见表 3,以骨髓造血系统所占比例最高(100%);其中 I~II 级 ADR 占 87.20%,III~IV 级 ADR 占 12.80%。

伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(FOLFIRI)方案治疗晚期结肠直肠癌Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少的发生率为15~32%^[6]。本研究表明,骨髓造血系统ADR为100%,Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少占7.93%,给予G-CSF升白细胞治疗后可恢复至正常,部分患者需预防使用G-CSF保障化疗周期实施。而骨髓造血抑制如中性粒细胞减少的发生与剂量强度呈正相关,剂量强度越大的患者可能越易发生中性粒细胞的减少^[7]。因此,对于出现Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制的患者应及时调整用药剂量,在保障疗效的同时警惕蓄积毒性致造血障碍的出现,部分患者必要时需行骨髓穿刺术了解造血状态。

3.2 消化系统ADR表现

伊立替康所致ADR中,消化系统ADR发生率亦高,主要表现在早发性和迟发性腹泻、恶心呕吐及黏膜炎^[8]。使用伊立替康导致的腹泻多发生在用药24 h之后,故称迟发性腹泻。国外有研究报道,应用伊立替康单药(300 mg/m²)3周时,迟发性腹泻总发生率为23.9%~54.3%^[9];林莉等^[10]研究联合应用伊立替康(180 mg/m²)2周时,Ⅱ~Ⅲ级迟发性腹泻的发生率为22.9%。本研究中胃肠道系统ADR比例较高,Ⅲ~Ⅳ级ADR主要即为迟发性腹泻,较国内既往研究结果稍低。腹泻发生时间与给药方案有关,通常发生在每3周方案用药后的第5天,每周方案则是发生在用药后的第11天。若腹泻超过5~7 d,常有致死性的危险,包括脱水、电解质紊乱等。因此,对于伊立替康所致腹泻需要积极处理,及早干预。目前研究报道,伊立替康所致迟发性腹泻的发生与剂量强度无明显相关性,UGT1A1基因启动子多态性是腹泻危险因素^[11],国内外已把UGT1A1多态性检测作为应用含伊立替康化疗方案前评估腹泻相关风险的主要手段之一。

3.3 其他

其他常见ADR包括脱发、末梢性神经炎、发热、全身乏力等。本研究患者出现末梢性神经炎多与联合用药有关,不排除ADR叠加可能。上述ADR经及时对症支持处理,损害大部分可逐步控制或消除,患者药物耐受总体良好。

研究中伊立替康所致的ADR,多数ADR较为轻微,Ⅰ~Ⅱ级ADR占87.20%,Ⅲ~Ⅳ级中迟发型腹泻和骨髓抑制占比基本与国内既往研究报道结果相一致。在不同类型的恶性肿瘤用药中,ADR也基本一致。进一步分析严重的ADR患者可以发现,剂量相关是出现重度毒副作用的主要原因,提示未来应充分评估患者一般状况及化疗获益后可考虑给予个体化伊立替康给药剂量。

综上所述,临床不同癌症患者对于伊立替康总体耐受性较好,药物安全性尚可。个体化用药是临床未来应用伊立替康的最佳选择。

参考文献

[1] Torino F, Sarmiento R, Gasparini G. The contribution of

targeted therapy to the neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013,87(3):283.

- [2] Mack PC, Gandara DR, Lara PN Jr. Efficacy and toxicity differences in lung cancer populations in the era of clinical trials globalization: the "common arm" approach[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012,12(12):1591.
- [3] Nagao S, Miwa M, Maeda N, et al. Clinical features of neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a single-institution retrospective review[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015,25(7):1300.
- [4] Huisman SA, Bijman-Lagcher W, IJzermans JN, et al. Fasting protects against the side effects of irinotecan but preserves its anti-tumoreffect in Apc15lox mutant mice[J]. *Cell Cycle*, 2015,14(14):2333.
- [5] 李博,高蕊,李睿,等.药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究讨论[J]. *中国新药杂志*, 2014,23(12):1465.
- [6] Iwamoto S, Hazama S, Kato T, et al. Multicenter phase II study of second-line cetuximab plus folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI) in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the FLIER study[J]. *Anticancer Res*, 2014,34(4):1967.
- [7] Yoshino T, Yamazaki K, Gotoh M, et al. Safety and pharmacokinetics of second-line ramucirumab plus FOLFIRI in Japanese patients with metastatic colorectal carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2015,35(7):4003.
- [8] Dias MM, McKinnon RA, Sorich MJ. Impact of the UGT1A1*28 allele on response to irinotecan: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics*, 2012,13(8):889.
- [9] Kurucu N, Sari N, Ilhan IE. Irinotecan and temozolamide treatment for relapsed Ewing sarcoma: a single-center experience and review of the literature[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015,32(1):50.
- [10] 林莉,徐建明,王岩,等.贝伐单抗联合伊立替康为主方案一线治疗转移性结肠直肠癌的临床评价[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010,32(10):786.
- [11] Galehdari H, Saki N, Mohammadi-Asl J, et al. Meta-analysis diagnostic accuracy of SNP-based pathogenicity detection tools: a case of UGT1A1 gene mutations[J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2013,4(2):77.

(收稿日期:2015-09-28 修回日期:2015-12-07)

(编辑:李 劲)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅