

· 不良反应 ·

83 例西妥昔单抗联合放化疗不良反应分析

刘孟娟^a, 周陈西^{a*}, 王增^a, 朱利明^b(浙江省肿瘤医院, a.药剂科, b.化疗科, 杭州 310022)

摘要: 目的 分析西妥昔单抗不良反应 (ADR)发生的规律及特点。方法 利用浙江省肿瘤医院病区药房系统统计 2007 年 1 月—2010 年 6 月期间西妥昔单抗的患者用药情况, 登录电子病历系统对 83 例肿瘤患者使用该药后所出现的 ADR 进行回顾性调查, 并对其发生率、出现时间、临床表现等进行统计和分析。结果 西妥昔单抗 ADR 发生率为 61.4%, 发生的平均时间 19 d, ADR 出现的平均累积剂量 970 mg·m⁻², 最常见的 ADR 为痤疮样皮疹, 发生率为 59.0%。结论 西妥昔单抗治疗前后应给予有效的干预, 尽量减少药物的 ADR, 为临床治疗的顺利进行提供保证。

关键词: 靶向治疗; 西妥昔单抗; 药品不良反应

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)05-0485-04

Analysis of Adverse Effect Induced by Cetuximab Combined with Radio-Chemotherapy in 83 Cancer Patients

LIU Mengjuan^a, ZHOU Chenxi^{a*}, WANG Zeng^a, ZHU Liming^b(Zhejiang Cancer Hospital, a.Department of Pharmacy, b.Department of Chemotherapy, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the characteristics and regularity of adverse drug reaction(ADR) induced by cetuximab. **METHODS** Medication information of patients treated by cetuximab from January 2007 to June 2010 were retrospectively investigated by inpatient pharmacy dispensing system, then ADRs induced by cetuximab as well as relative ADR incidence rate, emergence time, clinical manifestation in 83 patients were analyzed. **RESULTS** The ADR incidence rate of cetuximab was 61.4%. The average of ADR emergence time was 19 days, the average accumulated dose when ADR occurred was 970 mg·m⁻², the most common ADR was acneiform eruptions whose incidence rate was 59.0%. **CONCLUSION** Effective intervention treatment should be given before and after cetuximab therapy, so as to make the ADR incidence rate minimum and offer potent guarantee for clinical treatment.

KEY WORDS: targeted therapy; cetuximab; adverse drug reaction

西妥昔单抗(cetuximab, 商品名为爱必妥)由德国默克公司生产, 2004年FDA批准了将西妥昔单抗与伊立替康联合应用于晚期和难治性转移性肠癌。2006年7月22日在中国正式上市。西妥昔单抗是特异性针对表皮生长因子受体(EGFR)的IgG1单克隆抗体, 单药治疗有效, 联合放、化疗有显著增强化疗或放疗的疗效, 并具有很好的治疗耐受性, 但仍有皮疹、过敏、腹泻等不良反应(ADR)。现对我院2007年1月—2010年6月期间单用或联合放化疗使用西妥昔单抗治疗的患者进行回顾性调查分析, 了解其使用情况, 观察其ADR的发生情况, 为临床治疗的顺利进行提供保证。

1 资料与方法

1.1 资料

2007年1月—2010年6月期间, 浙江省肿瘤医院

应用西妥昔单抗联合放化疗的83例患者。男66例, 女17例; 年龄30~78岁, 平均年龄54岁。结肠腺癌13例, 直肠腺癌21例, 十二指肠腺癌1例; 鼻咽癌22例, 其他头颈部鳞癌17例; 肺癌3例; 胃癌3例; 食管癌2例; 胆囊癌1例; 合并有高血压20例, 糖尿病3例。除19例以外, 64例均至少有一个部位可测量转移病灶, 治疗前肝肾功能无明显异常, 血常规正常值范围, 心电图正常, 均有放化疗指标。59例有完整的影像学资料, 可进行疗效评价。

1.2 治疗方案

单用西妥昔单抗的4例; 联合化疗48例; 联合放疗9例; 联合放化疗的22例。70例联合化疗、放化疗患者的化疗方案为西妥昔单抗联合伊立替康二线治疗14例; DF方案8例; FOLFOX方案6例; XELOX3、TPF方案5例; 顺铂、FORFIRI、FOLFIRI

作者简介: 刘孟娟, 女, 主管药师 Tel: 13777461065
Tel: 13777461055 E-mail: lzh0408@yahoo.com.cn

E-mail: zxr1998@yahoo.com.cn

*通信作者: 周陈西, 男, 主管药师

方案4例；多西他赛、奥沙利铂、奈达铂3例；其余为联合吉西他滨、吉非替尼、希罗达、PF、MP、CF、FOLFORI、TC、GP、PC方案以及FOLFIRI、DF、XELIRI方案序贯使用各1例。治疗时间最短为2周，最长为36周。

1.3 给药剂量及方法

所有患者均采用肘前静脉留置针用药，输注药物前30 min均采取预处理方式，包括给予抗组胺药异丙嗪25 mg、苯海拉明20 mg肌肉注射以及地塞米松5~10 mg肌肉注射或静脉给药抗过敏，化疗前5-羟色胺类药静脉推注预防性止吐。按体表面积，西妥昔单抗起始剂量均为400 mg·m⁻²，维持剂量250 mg·m⁻²，每周1次。每周用药时，均先予100 mg滴注，滴注时间不少于40 min，观察患者无异常反应后滴入剩余的剂量，每100 mg滴注时间不少于20 min。西妥昔单抗低温保存(2~8℃)，使用前勿振荡、稀释，用无菌注射器将所需药量抽至真空容器或塑料袋中，输注时必须使用0.2 μm或0.22 μm微孔径过滤器进行过滤。整个输注过程须严格控制滴速，心电图监护仪监测生命体征至输注结束2 h。

1.4 评价标准

根据患者电子病历资料，调查其治疗情况、ADR情况、血液学和生化指标等常规检查，治疗前、治疗中及结束时的MRI或CT扫描以及临床治疗组的评价。近期客观疗效参照RECIST 1.1版实体肿瘤客观疗效评定标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进展(PD)。毒副反应评价采用美国毒性反应评价标准(CTC 3.0)分为0~IV级，其中皮疹根据2007年我国肿瘤学家达成的专家共识^[1]，将其严重程度分为三级。根据中国卫生部药物不良反应监察中心制定的药品不良反应标准，因果关系评价分为肯定、很可能、可能和可疑。

1.5 统计学方法

将调查数据输入Excel软件，进行分类统计分析。采用SPSS 15.0软件进行率的比较，*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADR 发生率

根据患者治疗过程中，西妥昔单抗的起始用药时间；ADR出现时间、类型；合并用药情况；患者的临床状况、其他治疗情况；以及暂停或停止使用西妥昔单抗后，ADR的临床表现等情况的分析，参照药品不良反应标准可得，83例患者中由西妥昔单

抗所引起 ADR 的共 51 例，ADR 发生率 61.4%(51/83)。按每发生一种 ADR 为一个例次计算，共发生 ADR 71 例次，其中肯定 10 例次、很可能 59 例次、可能 2 例次。各类型 ADR 发生率见表 1。

表 1 西妥昔单抗 ADR 及发生率(*n*=83)

Tab 1 Adverse effect rate induced by cetuximab(*n*=83)

类型	分级				发生率/%
	I 级	II 级	III 级	IV 级	
痤疮样皮疹	23	20	6	-	59.0
过敏	5	2	0	0	8.4
甲沟炎	5	1	0	0	7.2
手足综合症	1	0	1	0	2.4
腹泻	0	1	1	0	2.4
乏力	2	0	0	0	2.4
窦性心律不齐，室早	1	1	0	0	2.4
心悸胸闷，胸口干燥	1	0	0	0	1.2

2.2 ADR 发生时间及临床表现

51 例 ADR 发生于距首次用药 0~108 d，平均时间 19 d，中位时间 5 d。ADR 出现的累积剂量为 105~2 900 mg·m⁻²，平均累积剂量 970 mg·m⁻²，中位累积剂量 650 mg·m⁻²。

出现最早的 ADR 为 1 例过敏反应，于首次用药，输注 80 mg(输注 57 min，累积剂量 105 mg·m⁻²) 时出现无意识抽搐，双手发抖，心慌、烦躁。其余 5 例发生于首次输注西妥昔单抗的当日，另 1 例为第二次输注时发生。4 例发生在输注途中，3 例发生在输注后 5~7 h。表现为寒战、低烧、面色苍白、心率加快、胸闷气促。

49 例痤疮样皮疹 1~7 d 出现的 14 例；8~14 d，13 例；15~21 d，8 例；22~28 d，5 例；28 d 以上 10 例，最迟为应用 10 周，第 98 天出现的 II 级皮疹。出现 ADR 的累积剂量为 400~2 500 mg·m⁻²，平均累积剂量 815 mg·m⁻²，中位累积剂量 650 mg·m⁻²。皮疹初起时除 3 例为 II 级外，其余均为 I 级。I 级皮疹均分布于颜面部，如唇周、两颊和鼻翼两侧毛孔粗大，油脂分泌旺盛的地方；II~III 级皮疹向颈部、前胸、后背部蔓延，2 例还分布于双上肢，除均伴瘙痒外，3 例伴有疼痛，8 例化脓，4 例出现皮肤干燥、皮肤鳞屑样改变等症状。

最迟出现的 ADR 为联合 PC 方案使用 6 周期(108 d)，累积剂量 2 900 mg·m⁻² 时的 I 级甲沟炎合并 I 级手足综合症，临床表现为手足麻木，手指甲沟有破裂。其余 5 例甲沟炎分别于第 28，34，37，55，59 天出现，平均累积剂量 1 900 mg·m⁻²。另 1 例手足综合症为联合多西他赛方案，使用 37 d

出现左足第二趾见 3 mm 大小溃疡,无化脓,累积剂量 1 150 mg·m⁻²。

2 例腹泻为西妥昔单抗首次输注,而其他化疗药还未使用的第 2 天出现。2 例心脏毒性于第 8, 38 天,累积剂量为 550, 1 400 mg·m⁻²,且在输注西妥昔单抗过程中出现,1 例窦性心律不齐,频发早搏,部分三联律,T 波改变。1 例胸闷气短,窦性心律不齐,室早。另 1 例为联合放疗,用药 23 d 后,累积剂量 1 150 mg·m⁻²时出现胸闷,胸口干燥。

2.3 疗效与皮肤反应

83 例患者可进行疗效评价的 59 例,病例资料均检索至 2010 年 8 月 31 日,其中有皮肤反应的为 38 例,与疗效的关系见表 2。

表 2 皮肤反应在各疗效评价中的构成比

Tab 2 Constituent ratio of skin effect in every response evaluation

疗效	可评价例数	皮肤反应				合计	构成比/%
		I 级	II 级	III 级	IV 级		
CR	8	4	2	0	0	6	73.1
PR	18	6	6	1	0	13	
SD	20	4	7	4	0	15	57.6
PD	13	3	1	0	0	4	

2.4 ADR 的治疗和转归

51 例发生西妥昔单抗 ADR 中,3 例患者(1 例 III 级皮疹;1 例 III 级皮疹合并 1 度甲沟炎;1 例连续 2 次出现心悸心前区不适,频发室早,T 波改变)因不能耐受 ADR 而停用西妥昔单抗。7 例患者(2 例 III 级皮疹,1 例出现胸闷气短,窦性心律不齐,室性早搏;2 例 II 级皮疹;1 例 I 级皮疹合并 I 级甲沟炎;1 例 III 级手足综合症)暂停西妥昔单抗靶向治疗,对症处理后好转。7 例过敏反应通过及时暂停输注,予以激素、抗组胺药 H₁ 受体阻断剂对症治疗后期症状缓解。待症状缓解后,减慢速度继续输注,未再出现过敏反应;在以后的治疗中亦未再出现。6 例 III 级皮疹均经抗感染治疗,局部使用红霉素软膏、喜辽妥、表皮生长因子凝胶以及百多邦后恢复。I~II 级痤疮样皮疹仅 7 例对症处理外,其余未做特殊处理,随着治疗的进行,逐渐好转;其中 6 例具有反复性。6 例甲沟炎安尔碘涂擦,局部使用抗生素软膏。3 例心脏毒性反应给予吸氧,营养心肌,1 例缓解,暂停及停用各 1 例。腹泻患者使用易蒙停,首次加倍使用,后 q2 h 口服 2 mg,直到症状消失 12 h 后停止。

3 讨论

西妥昔单抗为人鼠嵌合型单克隆抗体,可结

合 EGFR 以阻止表皮生长因子激活受体,通过抑制与受体相关的激酶的磷酸化和活化而抑制细胞周期进程、诱导凋亡、减少基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子的产生,降低浸润和转移扩散。多项临床试验研究结果证实,西妥昔单抗在非小细胞肺癌、头颈部鳞癌及胃癌等其他恶性肿瘤的治疗中也起着积极的作用,取得了较好的疗效^[2]。

西妥昔单抗最常见的 ADR 为痤疮样皮疹。本组病例中痤疮样皮疹发生率与文献 [3] 报道的 50%~80% 以上相符,居首位。另有报道,其皮肤反应的发生和严重程度与疗效具有相关性,皮肤反应越重的患者,西妥昔单抗治疗有效率越高^[4]。但在本组病例中,最早出现的 1 例皮疹患者及 2 例初起为 II 级皮疹的疗效为 SD,且可评价疗效的 5 例 III 级皮疹患者中有 4 例为 SD。根据表 2, CR+PR 患者与 SD+PD 患者相比,虽更易发生皮肤反应,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。这可能与本研究非随机对照研究,入组患者病种不一,不同疾病间疗效差异大,组间不均衡有关。西妥昔单抗所致痤疮样皮疹,患者的耐受性较好,仅有 14.3% 的皮疹影响到了治疗的正常进行。因此仍建议皮疹出现的早期应及早处理,控制其发展,以免影响治疗。

西妥昔单抗引起过敏反应原因可能是其结构中的鼠源性部分,90% 以上的过敏反应发生在首次输注药物时,仅有少数患者出现于后来的输注过程中^[5]。本组病例中,即使临床采用了常规给予抗组胺类药及每次给药时首瓶减慢滴速等方式来预防过敏及超敏反应,仍有 8.4% 的发生率。过敏反应毒性程度较弱,均为 I~II 级过敏反应,未影响治疗的进行。但在应用该药期间,特别是联合放疗化疗时,要常规给予心电监测、并且予以一级护理,以便能随时观察病情,早期预防或减轻过敏反应的发生。

本调查发现,西妥昔单抗的 ADR 发生率均较低且大多可耐受(I 级~II 级 ADR 的发生率为 88.7%),但仍有 12.0% 的患者不能耐受其毒性反应而暂停及停用。因此西妥昔单抗联合放疗化疗时,还要严密观察药物的毒副作用、及时对症处理,以提高治疗效果。

REFERENCES

- [1] WANG J. Clinical treatment instruction principle of EGFR-related skin adverse effect in China [N]. Chinese Medicine Forum Newspaper, 2008-04-03(B05).
- [2] LV W X, MA S L. Clinical research progress of cetuximab [J].

Med Recapit(医学综述), 2010, 9(16): 1345-1348.

[3] XU J M. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [J]. J Evid Base Med(循证医学), 2006, 6(5): 274-276.

[4] VALLBOHMER D, ZHANG W, GORDON M, et al. Molecular determinants of cetuximab efficacy [J]. Clin Oncol,

2005, 23(15): 3536-3544.

[5] YAN Y, GONG J F, ZHANG X T. Clinical countermeasures of gastrointestinal cancer chemotherapy and targeted therapy drug allergy reaction(25 cases analysis Attached) [J]. Clin Med J(临床药物治疗杂志), 2009, 7(5): 57-60.

收稿日期: 2010-09-25