



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.05

文章编号: 2095-1264(2024)03-0289-08

## 1 例转移性结直肠癌患者三线治疗的综合药学照护<sup>\*</sup>

李秦川<sup>1</sup>, 田姗姗<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>成都市第二人民医院, 四川 成都, 610017; <sup>2</sup>遵义医科大学, 贵州 遵义, 563000)

**摘要:** **目的** 探讨 1 例转移性结直肠癌患者(mCRC)三线治疗的综合药学照护,为 mCRC 患者三线治疗的药学照护提供参考建议。**方法** 以临床病例为依据,依托在线离线(O2O)药学服务新模式,对患者实施综合药学照护;结合 mCRC 患者三线治疗现状,探索药物治疗管理方法。**结果** 患者在临床医师与临床药师的协作下顺利完成 3 个周期的治疗,获得了实验室指标上的改善。**结论** 临床药师通过综合药学照护可以协助临床医师诊疗,促进临床用药合理化和个体化,达到安全、有效、经济的治疗目标。

**关键词:** 转移性结直肠癌; 三线治疗; 瑞戈非尼; 综合药学照护

**中图分类号:** R735.3 **文献标识码:** A

## Comprehensive pharmaceutical care for a patient with metastatic colorectal cancer treated with third-line therapy<sup>\*</sup>

LI Qinchuan<sup>1</sup>, TIAN Shanshan<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, 610017, Sichuan, China;

<sup>2</sup>Zunyi Medical University, Zunyi, 563000, Guizhou, China)

**Abstract: Objective** To explore the comprehensive pharmaceutical care for a metastatic colorectal cancer (mCRC) patient with third-line therapy, and provide suggestions for pharmaceutical care in third-line therapy of mCRC. **Methods** Based on a case and relied on the new model of O2O (Online To Offline) pharmaceutical service, comprehensive pharmaceutical care was carried out for the patient. The method of medication therapy management was explored according to the situation of the third-line therapy for mCRC patients. **Results** The patient completed three courses of treatment successfully and obtained improvement in laboratory indexes with the cooperation of clinicians and clinical pharmacists. **Conclusion** Clinical pharmacists can assist clinicians in diagnosis and treatment, promote the rationalization and individualization of clinical medication, and achieve the aim of safe, effective and economical treatment through comprehensive pharmaceutical care.

**Keywords:** Metastatic colorectal cancer; Third-line therapy; Regorafenib; Comprehensive pharmaceutical care

### 0 前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤,据《2020 年全球癌症统计数据》显示,CRC 的死亡率居全球癌症死亡第 2 位<sup>[1]</sup>。据统计,CRC

是我国恶性肿瘤死亡率最高的 5 种肿瘤之一<sup>[2]</sup>。CRC 的恶化特征是出现肿瘤转移,而一旦确诊为转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)则应当依据患者个体化特征开展相应治疗。目前,大部分 mCRC 患者在接受标准一、二线治疗后,常因

<sup>\*</sup>基金项目:中国药学会科技开发中心科普项目(CMEIKPYJ00802)。

作者简介:李秦川,女,硕士,主管药师,研究方向:临床药学和药事管理。

疾病进展需进行三线治疗,常用的三线治疗药物有曲氟胸苷(TAS-102)、瑞戈非尼、呋喹替尼等。瑞戈非尼是一种小分子抑制剂,可抑制RET、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、KIT、FGFR1等多个酪氨酸激酶作用靶点的活性<sup>[3]</sup>。但早期研究显示,瑞戈非尼具有一系列不良反应(adverse reaction, ADR)<sup>[4-6]</sup>。近年来,我国也报道了与瑞戈非尼相关的ADR<sup>[7]</sup>。本文以1例mCRC患者三线治疗为例,通过全程药学照护对患者整个用药过程进行药学干预,协助临床医师处理瑞戈非尼相关ADR,使患者获得了安全、有效的治疗。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病史摘要** 患者,女,63岁,身高145 cm,体重40 kg,体表面积1.27 m<sup>2</sup>,因“直肠癌术后3年余,肝转移化疗后8月余”入院,KPS评分80分。患者于2015年确诊直肠癌,遂行直肠癌手术,术后未行放疗,未规律复查。2017年7月,患者因肛周区疼痛不适就诊于成都市第六人民医院,腹部+盆腔MRI示术后复发,10月21日行奥沙利铂+卡培他滨方案化疗1周期,10月26日—12月4日行放疗,同步卡培他滨口服化疗(1 g bid po d1-5 qw)。2017年12月22日、2018年1月12日行奥沙利铂+卡培他滨方案化疗2周期,复查胸腹部CT,病灶评价疾病稳定(stable disease, SD)。2018年5月23日、6月20日行替吉奥(40 mg bid d1~14)联合贝伐珠单抗(300 mg d1)化疗2周期,后未行放疗。

既往高血压病史2年余,血压最高150 mmHg,口服氨氯地平(2.5 mg qd)降压,血压控制可。

入院体检:体温36.5℃,呼吸20次/分,心率82次/分,血压122/75 mmHg。肿瘤标志物检测:癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)338.3 ng·mL<sup>-1</sup>↑、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)430.2 U·mL<sup>-1</sup>↑。糖类抗原检测:CA50 180 U·mL<sup>-1</sup>↑。B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、心功能、血常规、尿常规、肝功能检查等未见明显异常。辅助检查:胸部CT示双肺内多发转移结节较上次(2018年7月11日)增多、增大。头腹部MRI示:(1)直肠癌术后复查,左下腹壁见造瘘口,骶前间隙直肠区域团块样改变;(2)双肺散在转移瘤;(3)肝脏各叶大小、比例未见异常,实质内见多发类圆形长T1长T2信号影,较大,约1.1 cm,部分考虑囊肿,部分性质待定。

入院诊断:(1)直肠癌术后复发肝转移化疗后放疗后(IV期);(2)高血压1级,中危。治疗方案:结合患者辅助检查结果,考虑疾病进展(progressive disease, PD),建议行化疗,患者拒绝。故建议患者口服瑞戈非尼靶向治疗,患者接受。

**1.2 治疗经过** 患者有高血压病史,既往服用由慢性、特殊性疾病门诊开具的氨氯地平降压,血压控制良好。但患者入院时未携带抗高血压药物,故临床医师为患者开具了同类抗高血压药物硝苯地平控释片,患者于2019年3月1日开始服用,血压控制良好。患者于2019年3月9日在院内开始第1周期靶向治疗(治疗期间血压变化见图1),又分别于4月7日、5月28日在院外进行了第2、3周期靶向治疗。患者于2019年6月17日结束第3周期靶向治疗,治疗期间体重较前减少2 kg。患者靶向治疗期间主要治疗用药见表1。

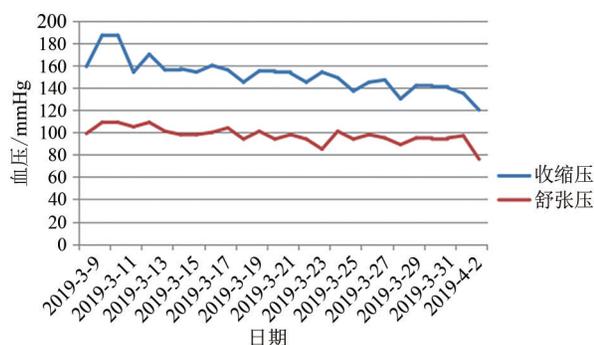


图1 靶向治疗期间血压变化图

Fig. 1 The changes of blood pressure during targeted therapy

**1.3 研究方法** 患者通过重特大疾病审核通道向临床药师提交瑞戈非尼治疗方案申请材料,临床药师接受申请,采集患者基本信息,建立药学服务档案,对患者进行评估后决定对患者启动临床药师药学照护模式<sup>[8]</sup>。临床药师以临床病例为依据,依托在线离线(Online to Offline, O2O)药学服务新模式(互联网/通讯+药学查房/药学服务门诊),开展综合药学照护;采用描述性研究方法分析患者药学监护全过程,描述患者服用瑞戈非尼后出现的不良反应与对症治疗措施,进而获得mCRC患者三线治疗的综合药学照护意义。

## 2 结果

**2.1 药学监护重要节点** 临床药师对本例患者启动药学照护模式后,对患者进行了O2O药学服务(图2)。药学监护重要节点如下:

(1)首次用药前:采集患者基本信息,评估患者基线水平,对处方进行事前审核,对患者进行用药教育,告知线上服务方式,预约下次就诊时间。

(2)出现 ADR 时:药师协助临床医师进行对症

处理及调整治疗方案。

(3)每个疗程结束后:药师对患者进行随访,了解患者的用药体验,及时为患者提供用药相关答疑服务,增加患者对药物的了解程度。

表 1 患者靶向治疗期间主要治疗用药

Tab. 1 The main therapeutic drugs during the targeted therapy

疗程	开始用药日期	治疗药物	用药方案	停药日期	临床药师干预
第 1 周期 (院内治疗)	2019-3-1	硝苯地平控释片	30 mg po qd	2019-3-9	
	2019-3-4	复方苦参注射液	20 mL ivgtt qd	2019-3-15	
		瑞戈非尼片	120 mg po qd	2019-3-18	
	2019-3-9	硝苯地平控释片	30 mg po bid	2019-3-11	血压骤升,增加用药频次抗高血压
		蒙脱石散	3 g po tid	2019-3-11	
	2019-3-11	复方谷氨酰胺肠溶胶囊	0.4 g po tid	2019-3-12	蒙脱石散止泻效果不佳,换用谷氨酰胺
		硝苯地平控释片	60 mg po bid	2019-3-18	
	2019-3-18	瑞戈非尼片	80 mg po qd	2019-3-30	考虑 3 级 ADR(高血压),将瑞戈非尼下调 1 个剂量水平
		硝苯地平控释片	30 mg po bid	2019-3-30	
		2019-3-30	硝苯地平控释片	30 mg po qd	—
第 2 周期 (院外治疗)	2019-4-7	瑞戈非尼片	80 mg po qd	2019-4-19	
		硝苯地平控释片	30 mg po bid	2019-4-19	
	2019-4-19	硝苯地平控释片	30 mg po qd	2019-4-25	考虑 3 级 ADR(腹泻、乏力),停用瑞戈非尼,对症处理
	2019-4-25	瑞戈非尼片	80 mg po qd	2019-5-4	
		硝苯地平控释片	30 mg po bid	2019-5-4	
第 3 周期 (院外治疗)	2019-5-4	硝苯地平控释片	30 mg po qd	—	
	2019-5-28	瑞戈非尼片	80 mg po qd	2019-6-4	
		硝苯地平控释片	30 mg po bid	2019-6-17	
	2019-6-4	瑞戈非尼片	120 mg po qd	2019-6-17	
	2019-6-17	硝苯地平控释片	30 mg po qd	—	

## 2.2 综合药学照护内容

### 2.2.1 安全性

(1)该患者使用瑞戈非尼的适应证。瑞戈非尼适应证为曾接受过以氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂为基础的化疗,与曾接受过或不能接受抗 VEGF 治疗的 mCRC 患者。本例患者曾接受过直肠癌一、二线治疗,既往治疗见病史摘要,具有使用瑞戈非尼的适应证。

(2)瑞戈非尼 ADR 及可控性。早期研究显示,瑞戈非尼具有一系列 ADR。CORRECT 研究中,与瑞戈非尼相关的 ADR 发生率高达 93%<sup>[4]</sup>。在亚洲患者中,ADR 发生率增加至 97%,常见 ADR 发生率

由高至低依次为手足皮肤反应(78%)、腹泻(23%)、乏力(19%)、高血压(16%)<sup>[5]</sup>。裴育莹等<sup>[9]</sup>对 2012—2018 年国外瑞戈非尼致 ADR 的文献进行回顾性分析,发现瑞戈非尼引起的 ADR 以消化系统为主(33.77%),其次是皮肤损害(25.97%)。虽然瑞戈非尼可引起一系列 ADR,但只要临床采取适宜的预防和治疗措施,大部分 ADR 都是可控的<sup>[10]</sup>。值得注意的是,本例患者患有基础疾病——高血压,故需要考虑瑞戈非尼对患者血压的影响。首先,瑞戈非尼虽然可能引起血压升高,但其并不是发生率最高的 ADR,且患者平素血压控制良好。其次,瑞戈非尼

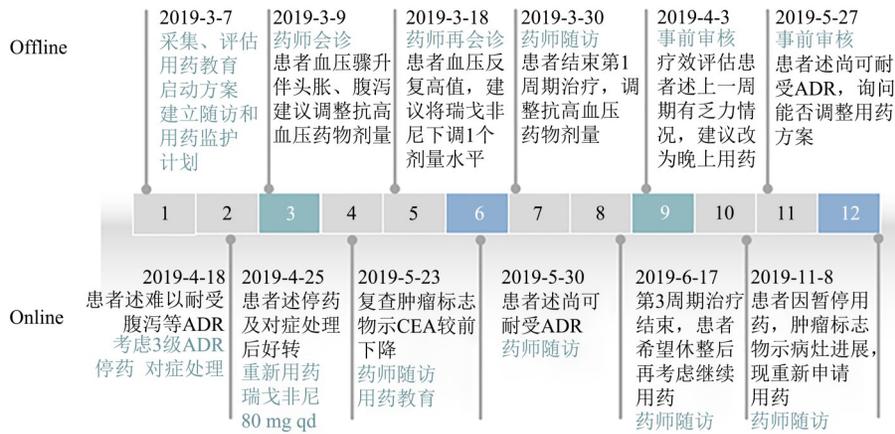


图2 O2O 药学服务时间轴

Fig. 2 The timeline of O2O pharmaceutical care

引起的心血管变化是可逆的，停药后高血压即消失，不具有累加性<sup>[11]</sup>。因此，瑞戈非尼对本例患者血压的影响可控。

(3) ADR 监护。第1周期(2019年3月9日—3月30日):患者于2019年3月9日开始服用瑞戈非尼,用药后血压骤升,伴有头痛、头胀,调整硝苯地平用药频次为bid。此后患者症状反复,考虑将硝苯地平剂量调整为60 mg po bid,患者用药后血压逐渐下降。2019年3月17日患者血压又一次升高(160/100 mmHg),且再度出现头胀的症状。药师使用Naranjo量表评估高血压与瑞戈非尼的相关性,得分为10分(表2),表明高血压和瑞戈非尼之间的相关性是肯定的,因此建议将瑞戈非尼下调1个剂量水平至80 mg qd、硝苯地平剂量对应调整为30 mg bid。2019年3月18日患者用药后血压逐渐恢复至化疗前水平,此后患者无明显不适,血压控制可。2019年3月30日患者结束用药,进入休息期,本周期治疗结束,药师建议调整硝苯地平剂量为30 mg qd,患者血压控制良好。

患者在院外进行后续治疗,药师根据第1周期用药情况,于第2次申请用药时(2019年4月3日),对患者进行了院外用药教育:

- 密切监测血压变化,规律服用抗高血压药物。
- 关注大便性状及频次变化,若再次发生腹泻,及时对症治疗及减少粗纤维食物的摄取。
- 建议患者调整至晚上服用瑞戈非尼,可在一定程度上缓解乏力症状<sup>[12]</sup>。
- 为减少皮肤损害,规律使用对皮肤无刺激性的润肤露并做好防晒措施<sup>[13]</sup>,尽量不要长时间热水浴(避免加重皮肤干燥症状)<sup>[14]</sup>。

第2周期(2019年4月7日—5月4日):患者用药第1周(2019年4月7日—4月14日)出现头胀、乏力明显,可耐受,血压波动在124~157/75~103 mmHg之间;同时,患者出现新的ADR——手足皮肤反应,表现为皮疹、脱屑,不伴有明显疼痛。药师建议密切监测血压变化并规律使用润肤露,尽量减少对手足皮肤的摩擦。用药第2周,患者述腹泻、乏力难以耐受,为3级ADR,临床医师与药师建议停用瑞戈非尼后对症处理,患者接受,自服颠茄磺苄啉片后缓解。患者于2019年4月25日继续服用瑞戈非尼,药师经线上随访知晓患者未将用药时间调整至晚上,再次告知患者晚上服用可缓解乏力,建议患者晚上服用,患者接受。用药第3周,患者无明显头痛、头胀,血压波动在137/92 mmHg左右。本周期用药结束后,患者于心内科门诊复诊后加用比索洛尔控制血压,后血压控制良好。

第3周期(2019年5月28日—6月17日):患者诉用药后血压控制可,腹泻、乏力较上一周期减轻,但手足皮肤反应加重,表现为手臂出现红疹,脚底起老茧、水泡且伴有疼痛,日常生活活动受限。药师建议患者继续止泻治疗,避免2级腹泻长期发生影响其生活质量和日常生活能力;建议患者换用尿素乳膏擦拭皮肤,若疼痛持续,可外用可的松等皮质类固醇激素和外用止痛剂(包括利多卡因)<sup>[10]</sup>。患者接受,按照药师建议处理后手足皮肤反应好转。

**2.2.2 有效性** (1)患者获益性评价。在针对亚洲患者的CONCUR研究中,总生存期(overall survival, OS)为8.8个月(安慰剂组为6.3个月),无进展生存期(progression-free survival, PFS)为3.2个月(安慰

表 2 Naranjo 药物不良反应评估量表  
 Tab. 2 The Naranjo adverse drug reaction probability scale

相关问题	评分			评分理由
	是	否	未知	
1. 该 ADR 先前是否有结论性的报告?	1			药品说明书和早期研究中均有瑞戈非尼致血压升高的现象
2. 该 ADR 是否在使用可疑药物后发生?	2			本例 ADR 发生在使用瑞戈非尼之后
3. 该 ADR 是否在停药后或应用拮抗剂后得到缓解?	1			增加抗高血压药物剂量和停用瑞戈非尼后缓解
4. 重新用药后该 ADR 是否又重新出现?	2			重新用药后血压再次出现高值
5. 是否有引起该 ADR 的其他原因?		2		服用瑞戈非尼前患者血压控制良好, 直肠癌与血压升高无直接相关性
6. 应用安慰剂后该 ADR 是否重复出现?			0	未使用安慰剂
7. 血药浓度是否达到中毒浓度?			0	未检测血药浓度
8. 增加或减少药物剂量, 该 ADR 是否随之增强或减弱?	1			减少瑞戈非尼剂量后血压逐渐降至用药前水平
9. 患者既往是否应用同种或同类药物并出现过类似反应?			0	患者既往未使用过同种或同类药物
10. 该 ADR 是否有任何客观依据证实?	1			患者血压检测为客观证据
总评分	10			

剂组为 1.7 个月), 表明瑞戈非尼对亚洲 mCRC 患者可发挥更加显著的生存优势<sup>[5]</sup>。基于这两项 III 期研究, 瑞戈非尼于 2017 年获我国原国家食品药品监督管理局批准用于 mCRC 的治疗。同年, 我国《结直肠癌诊疗规范》推荐三线及以上标准治疗失败患者使用瑞戈非尼<sup>[15]</sup>。综上, 本例患者三线治疗选用瑞戈非尼是适宜的。

(2) 药物治疗评估。药物治疗评估是综合药学照护模式中最重要的一环, 本例患者药物治疗评估内容详见表 3。

**2.2.3 经济性** 患者患病至今 3 年余, 因个人原因拒绝化疗, 故口服靶向药物治疗为最佳治疗方案。目前, 我国 mCRC 三线治疗可供选择的口服靶向药物包括瑞戈非尼和呋喹替尼。制定本治疗方案时, 呋喹替尼尚未被纳入国家医保目录, 按标准剂量计算, 1 个疗程需比瑞戈非尼多支付 5 496 元(表 4)。故从药物经济性层面而言, 瑞戈非尼为本例患者的最佳选择。但当呋喹替尼被纳入国家医保目录后, 患者所需要支付的金额发生了变化。按标准剂量计算, 呋喹替尼的总金额仅约为瑞戈非尼总金额的 1/2。因此, 对于 2019 年 12 月之后拟进行三线治疗的 mCRC 患者而言, 呋喹替尼更具有经济性。

### 3 讨论

**3.1 瑞戈非尼剂量优化** 据国家药品监督管理局的批准资料, 瑞戈非尼的用量为 160 mg qd。但研究显示, 瑞戈非尼引起的 ADR 与 160 mg 剂量之间强相关, 而与 120 mg 和 80 mg 的相关性较小<sup>[16]</sup>。有研究显示, 瑞戈非尼初始剂量为 120 mg 具有良好的耐受性和疗效<sup>[17]</sup>。考虑本例患者既往接受过多种抗肿瘤治疗, 为减少用药风险下调初始用药剂量, 但患者仍然因难以耐受 ADR 而下调剂量至 80 mg, 提示应针对亚洲人群使用瑞戈非尼的最佳治疗方案开展进一步探索和研究。

国外一项关于 mCRC 患者瑞戈非尼剂量优化的研究提出了新的给药方案——剂量递增方案, 即开始服用最低剂量(80 mg·d<sup>-1</sup>), 每周递增 40 mg, 逐渐增至 160 mg·d<sup>-1</sup>, 结果显示, 与标准剂量方案相比, 该方案具有较好的耐受性<sup>[18]</sup>。同时, 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)直肠癌诊疗指南(v3.2019)也额外推荐了瑞戈非尼剂量递增方案<sup>[19]</sup>。结合本例患者的剂量调整方案, 药师认为剂量递增方案可以在减少 ADR 的同时提高患者的依从性, 故后续拟选择瑞戈非尼进行三线治疗的患者可优先考虑剂量递增方案。

表3 药物治疗评估

Tab. 3 Evaluation of drug therapy

评估内容	基线评估 (2019-3-7)	第1次评估 (2019-4-3)	第2次评估 (2019-5-23)	第3次评估 (2019-6-17)
患者状态 <sup>a</sup>	初始	部分改善	改善	稳定
用药 体验	患者是否按时用药	—	能	能
	患者是否愿意继续 用药	—	是	否
血压是否达标 <sup>b</sup>	达标	不达标	达标	达标
症状/体征	无明显不适症状,体征正常	无明显不适症 状,体征正常	无明显不适症状,体征正常	无明显不适症 状,体征正常
实验室检查	血常规、肝功能无异常;肿瘤 标记物 CEA 338.3 ng·mL <sup>-1</sup> ↑, CA199 430.2 U·mL <sup>-1</sup> ↑	血常规、肝功能 无异常	血常规、肝功能无异常;肿瘤 标记物 CEA 307.86 ng·mL <sup>-1</sup> ↓, CA199 176.75 U·mL <sup>-1</sup> ↓	血常规、肝功 能无异常
影像学检查	胸部 CT 示双肺内多发转移性 结节较前(2018 年 7 月 11 日) 增多、增大		患者自述于外院复查示病情 稳定	—
新发现的药物治疗问题	—	患者述用药期 间乏力症状 明显	1. 患者述第 2 周用药时腹泻 症状明显;2. 患者询问能否改 变瑞戈非尼剂量,用药前 10 d 服用 80 mg qd,后 11 d 上调至 120 mg qd	患者表示想要 休整一段时 间再考虑后 续治疗
药师建议	用药教育	调整用药时间	1. 关注大便变化,及时对症治 疗;2. 结合身体情况酌情增减	积极控制血 压,定时复查

注:(a)患者状态:初始:已建立治疗目标,开始新的治疗;改善:治疗进程理想,继续当前治疗;部分改善:治疗进程尚可,需要微调治疗方案;稳定:治疗无明显进展,病灶未进一步进展。(b)平均血压是否达标:患者刚结束的治疗周期中平均血压<140/90 mmHg为达标,否则为不达标。

Note: (a) Patient status: Initial: treatment goals have been established and new treatment has been started; Improvement: the course of treatment was ideal, and the current treatment was continued; Partial improvement: the course of treatment was acceptable, but fine-tuning of the treatment plan was required; Stable: no significant progress after treatment, yet no further progression of the lesion. (b) The standard average blood pressure in the most recently completed treatment cycle was defined as <140/90 mmHg, otherwise, it was considered as not meeting the standard.

表4 瑞戈非尼与呋喹替尼的经济性比较

Tab. 4 Comparison of the economics between regorafenib and fruquintinib

药品名称	规格	国内上市时间	上市价格/(元/盒)	总金额/元	纳入医保时间	医保支付价格/(元/粒)	总金额/元
瑞戈非尼	40 mg/片	2017-05-06	—	—	2018-10-10	196	16 464
呋喹替尼	5 mg/粒	2018-09-05	7 320	21 960	2019-11-28	378	7 938

注:总金额=每日金额×总治疗天数,每日金额按标准剂量计算,总治疗天数按标准疗程计算(瑞戈非尼:160 mg·d<sup>-1</sup>,21 d;呋喹替尼:5 mg·d<sup>-1</sup>,21 d)。

Note: The total amount = daily amount × total treatment days. The daily amount was calculated according to the standard dose, and the total treatment day was calculated according to the standard course of treatment (regorafenib: 160 mg·d<sup>-1</sup>, 21 d, fruquintinib: 5 mg·d<sup>-1</sup>, 21 d).

### 3.2 瑞戈非尼不良反应管理

**3.2.1 乏力** 乏力虽然是瑞戈非尼的 ADR 之一,但其通常源于多种因素(晚期癌症、药物毒性、贫血、合并症等)<sup>[20]</sup>,除予以积极对症治疗外,还应考虑患者是否发生潜在的 ADR——甲状腺功能减退。瑞戈非尼是引起原发性甲状腺功能减退的病因之一,可能机制为拮抗血管内皮细胞生长因子受体(vas-

cular endothelial growth factor receptor, VEGFR),使甲状腺缺血、坏死,进而导致甲状腺功能减退的发生<sup>[21]</sup>。有研究指出,患者出现任何级别的乏力,都应检查血清促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平,若患者有显著的实验室指标异常,可进行相应的激素治疗<sup>[22]</sup>。本例患者因部分原因未在治疗期间监测血清 TSH 水平,但根据现有研

究, 仍然建议患者在治疗开始之前进行血清 TSH 基线水平检测, 治疗期间动态监测血清 TSH 水平。

**3.2.2 高血压** 在选用瑞戈非尼治疗的恶性肿瘤患者中, 高血压的发生率为 27.8%~67.7%<sup>[4, 23]</sup>。目前, 抗血管生成药物(VEGF 抑制剂)引起高血压的机制尚无定论, 其可能的机制与 NO 释放减少、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 增多及氧化应激等相关<sup>[24]</sup>。依据目前的机制学说, 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂、二氢吡啶类钙通道阻滞剂在治疗 VEGF 抑制剂引起的高血压方面各有优劣<sup>[25]</sup>: (1) ACEI/ARB 可减少 VEGF 引起的蛋白尿, 并存在额外的抵抗微血管网络稀薄和抗血管生成作用, 但总体降压效果较弱; (2) 利尿剂由于具有腹泻风险, 通常不鼓励使用<sup>[10]</sup>; (3) 二氢吡啶类钙通道阻滞剂可显著缓解 VEGF 引起的 NO 释放减少和 ET-1 激活而导致的高度血管收缩, 但可通过促进 VEGF 配体产生而促进血管生成; (4) 非二氢吡啶类钙通道阻滞剂可影响 VEGF1 的代谢, 导致血浆浓度升高(抑制 CYP3A4 同工酶), 通常不用于控制由 VEGF 引起的高血压<sup>[26]</sup>; (5) 其他药物, 如 NO 类似物或 ET-1 抑制剂, 主要针对 VEGF1 导致的 NO 减少和 ET-1 增多, 具有较好的抗高血压效果, 但具体特性及功效有待研究。目前尚无首选抗高血压药物种类推荐, 故临床应根据患者病史、用药史、高血压级别等综合选择。

**3.2.3 手足皮肤反应** 皮肤不良反应虽不致命, 但极易影响患者的生活质量<sup>[27]</sup>。日常生活中, 大多数患者通常会忽略对手足皮肤的预处理。因此, 药师对患者的用药教育格外重要。药师应建议患者早期预防措施从皮肤检查开始, 软化、去除老茧, 减少压力和摩擦; 换用合适、柔软的鞋子; 每日用温水浸泡手足部; 规律使用润肤霜擦拭手足部<sup>[20, 28]</sup>。若发生与瑞戈非尼相关的手足皮肤反应, 应按严重程度分级后给予适宜治疗。

**3.2.4 腹泻** 腹泻的发生率并不高, 且多为低级别<sup>[4-6]</sup>。但腹泻常伴随腹痛、腹胀、大小便失禁等症状, 直接影响患者生活质量。目前, 针对癌症治疗引起的腹泻, 洛哌丁胺仍是普通患者的一线治疗药物。洛哌丁胺初始治疗剂量为 4 mg (4 h/次), 每日剂量不可超过 16 mg; 若 24 h 后腹泻未缓解, 可调整剂量为 2 mg·h<sup>-1</sup>, 并加用抗生素预防感染; 若 48 h 后

仍未缓解, 可选用奥曲肽或鸦片酊等进行二线止泻治疗<sup>[29]</sup>。当然, 暂停瑞戈非尼或下调其剂量水平也十分重要, 临床需根据患者的 ADR 分级和耐受程度选择正确的停药及剂量调整时机。

本例患者使用瑞戈非尼进行了 3 个周期的治疗, 治疗过程中出现了乏力、高血压、腹泻、手足皮肤反应, 在临床医师悉心诊疗和药师综合药学照护的共同努力下, 患者顺利完成本阶段治疗, 进入下一周期治疗。

## 4 总结

肿瘤患者往往长期处于癌痛和抗肿瘤药物毒性的双重痛苦中, 因此, 临床药师在对此类患者开展综合药学照护时, 应注意: (1) 参与患者治疗方案制定时, 应充分考虑药物 ADR 和患者经济状况, 力求以最少的 ADR 和最适合患者经济状况的治疗方案获取最大疗效; (2) 临床药师只有保持终身学习的态度, 才能为患者提供精准的药学服务。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 等. 中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1): 32-34. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.006.
- [3] 王明森, 刘正平, 侯良玉, 等. 小分子抑制剂瑞戈非尼的药理和临床概述[J]. 药学研究, 2015, 34(10): 617-620. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.051.
- [4] GROTHEY A, VAN CUTSEM E, SOBRERO A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381(9863): 303-312. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
- [5] LI J, QIN S K, XU R H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(6): 619-629. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
- [6] VAN CUTSEM E, MARTINELLI E, CASCINU S, et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study[J]. Oncologist, 2019, 24(2): 185-192. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0072.
- [7] 邱刚, 苏颖杰, 王萌萌, 等. 瑞戈非尼致转移性直肠癌患者血压升高 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(13): 1697-1698. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.13.020.
- [8] 李秦川, 刘春, 叶永琴. 基于药物治疗管理服务的综合药学照护模式初探[J]. 中国药师, 2019, 22(2): 291-295. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.02.025.

- [9] 裴育莹, 高宇, 娄彦妮. 瑞戈非尼致不良反应的文献回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(6): 616–619. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2019.06.16.
- [10] DE WIT M, BOERS-DOETS C B, SAETTINI A, et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(3): 837–846. DOI: 10.1007/s00520-013-2085-z.
- [11] EWER M S, EWER S M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(10): 564–575. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.121.
- [12] BROSE M S, FRENETTE C T, KEEFE S M, et al. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(Suppl 2): S1–S16. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.01.001.
- [13] GALIMONT-COLLEN A F S, VOS L E, LAVRIJSEN A P M, et al. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(5): 845–851.
- [14] BELUM V R, CERCEK A, SANZ-MOTILVA V, et al. Dermatologic adverse events to targeted therapies in lower GI cancers: clinical presentation and management[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2013, 14(3): 389–404. DOI: 10.1007/s11864-013-0254-4.
- [15] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(10): 1089–1103. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.10.01.
- [16] XIE G F, GONG Y Z, WU S, et al. Meta-analysis of regorafenib-associated adverse events and their management in colorectal and gastrointestinal stromal cancers[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(8): 1986–1998. DOI: 10.1007/s12325-019-01013-5.
- [17] OSAWA H. Response to regorafenib at an initial dose of 120 Mg as salvage therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(3): 365–372. DOI: 10.3892/mco.2017.1145.
- [18] BEKAIH-SAAB T S, OU F S, AHN D H, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1070–1082. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30272-4.
- [19] BENSON A B 3rd, VENNNK A P, AL-HWARY M M, et al. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6[J/OL]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(7): 806–815. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0032.
- [20] SASTRE J, ARGILÉS G, BENAVIDES M, et al. Clinical management of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(11): 942–953. DOI: 10.1007/s12094-014-1212-8.
- [21] MAKITA N, IIRI T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis[J]. *Thyroid*, 2013, 23(2): 151–159. DOI: 10.1089/thy.2012.0456.
- [22] GROTHEY A, GEORGE S, VAN CUTSEM E, et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care[J]. *Oncologist*, 2014, 19(6): 669–680. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0059.
- [23] DEMETRI G D, REICHARDT P, KANG Y K, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 295–302. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
- [24] LANKHORST S, KAPPERS M H W, VAN ESCH J H M, et al. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1): 135–145. DOI: 10.1089/ars.2013.5244.
- [25] 王金爽, 韩正祥. 抗血管生成靶向药物治疗肿瘤引起高血压的机制及研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 800–804. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.05.038.
- [26] KOLLMANNSBERGER C, SOULIERES D, WONG R, et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects[J]. *Can Urol Assoc J*, 2007, 1(2 Suppl): S41–S54. DOI: 10.5489/cuaj.67.
- [27] JATOI A, NGUYEN P L. Do patients die from rashes from epidermal growth factor receptor inhibitors? A systematic review to help counsel patients about holding therapy[J]. *Oncologist*, 2008, 13(11): 1201–1204. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0149.
- [28] KHAN G, MOSS R A, BRAITEH F, et al. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: implications for optimal patient management[J]. *Cancer Manag Res*, 2014, 6(6): 93–103. DOI: 10.2147/CMAR.S52217.
- [29] BENSON A B 3rd, AJANI J A, CATALANO R B, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2918–2926. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.132.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 李秦川, 田姗姗. 1例转移性结直肠癌患者三线治疗的综合药学照护[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(3): 289–296. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.05.

Cite this article as: LI Qinchuan, TIAN Shanshan. Comprehensive pharmaceutical care for a patient with metastatic colorectal cancer treated with third-line therapy[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(3): 289–296. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.05.