

·综述·

乳腺癌患者口服依维莫司的不良反应及防治措施*

徐红,肖寒,方乃青

(江南大学附属医院 无锡市第四人民医院 中西医肿瘤科,江苏无锡,214000)

[关键词] 依维莫司,乳腺癌,不良反应

[中图分类号] R47 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8283(2016)12-0055-04 [DOI] 10.3969/j.issn.1671-8283.2016.12.013

Adverse reactions of everolimus in cancer patients and preventive measures

Xu Hong, Xiao Han, Fang Naiqing//Modern Clinical Nursing, -2016,15(12):55.

[Key words] everolimus; breast cancer; adverse reaction

依维莫司(everolimus)是治疗晚期肾癌、晚期胰腺神经内分泌肿瘤、肾血管平滑肌脂肪瘤的靶向治疗药物,也是目前唯一已上市的口服哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂^[1]。自2012年美国FDA(Food and Drug Administration)批准依维莫司可用于绝经后雌激素受体阳性/Her-2阴性的晚期乳腺癌后,越来越多晚期乳腺癌患者在内分泌治疗的基础上口服依维莫司以期提高治疗效果^[2]。依维莫司联合来曲唑能够克服ER(雌激素受体)阳性乳腺癌细胞内分泌治疗耐药^[3-4]。研究证实^[5],HR阳性绝经后晚期乳腺癌患者在非甾体AI治疗失败后使用依西美坦联合依维莫司可产生显著临床获益,依西美坦联合依维莫司组无进展生存期获得

显著延长,无进展生存期分别为11个月和4.1个月。与传统化疗药物相比,口服依维莫司非特异性毒性及血液系统方面的毒性明显减少,但也带来其他不良反应^[6]。笔者现对口服依维莫司常见毒副反应及防护措施进行概述,以提高患者的依从性及生活质量,现总结如下。

1 口服依维莫司的不良反应及防治措施

1.1 口腔炎

口服依维莫司过程中最常见的不良事件是口腔炎^[7],其发生机理和临床表现与放化疗引起的相关黏膜反应不同。口腔炎主要表现为口腔、唇黏膜或舌黏膜的炎症反应或溃疡,患者可表现为局部疼痛或吞咽困难。口腔炎往往会在用药第1周迅速出现,随着治疗时间的延长逐渐好转,发生率下降。严重程度多为1~2级,3级和4级少见。而传统的放化疗导致的黏膜毒性炎症反应,可累及从口腔到肛门的全消化道黏膜,最初为红斑,形态不规

[基金项目] *本课题为江苏省无锡市卫生局项目,项目编号为MD201210。

[收稿日期] 2016-07-07

[作者简介] 徐红(1971-),女,江苏无锡人,主管护师,主要从事恶性肿瘤的中西医结合护理工作。

- [7] 王文著,许明智.焦虑自评量表在精神疾病患者中的因子结构研究[J].广东医学,2009,30(10):1416-1418.
- [8] 王文菁,谭文艳.Zung抑郁自评量表的因子分析[J].广东医学,2011,32(16):2191-2193.
- [9] 邓燕萍,刘雅清,柯熹,等.心理教育课程对围手术期乳腺癌患者智谋的影响[J].现代临床护理,2016,15(5):6-10.

- [10] 吴芙蓉,冯晓蓉,晏翠香,等.聚焦解决模式应用于乳腺癌根治手术效果评价[J].护士进修杂志,2013,28(18):1669-1671.
- [11] 王冬菊,范秀珍.早期综合护理干预对青年乳腺癌患者抑郁及生活质量的影响[J].中国实用护理杂志,2015,31(9):657-660.

[本文编辑:刘晓华]

则,常呈大片融合。常见于放疗的前 2~3 周,4~6 周后缓解^[8-9],而化疗导致的则常见于化疗后的 7~10 d,1~2 周后缓解。在口服依维莫司前嘱患者行口腔检查,对原有口腔疾病进行治疗^[10-11]。

进行健康宣教时应教育口服依维莫司的患者养成良好的口腔卫生及饮食习惯,定期用小苏打水漱口,每餐后使用温和的牙膏和软毛牙刷刷牙,避免口腔接触含有酒精的饮料,避免辛辣刺激、烫的、坚硬或脆的食物破坏口腔黏膜。患者一旦出现轻微的口腔炎,可以告知患者用非酒精漱口液或生理盐水、口泰、康复新液漱口,若口腔疼痛明显,可在溃疡局部涂抹蒙脱石散、粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子,并且含漱局部镇痛药物,例如 10% 葡萄糖+5%利多卡因 20~30 ml,1%普鲁卡因液,也可加皮质类固醇,例如地塞米松、氯倍他索。一项研究表明^[12],非激素类外用抗炎药物氨来咕诺糊剂/贴片或者口服 L-赖氨酸等可能有帮助。如果口腔炎发展至 3~4 级,导致患者不能进食,则应暂时停药,直到症状恢复到 ≤ 1 级,再以较低的剂量重新开始口服依维莫司。

1.2 非感染性肺炎

mTOR 抑制剂的其中一个常见的不良反应是与 T 细胞介导的迟发型超敏反应相关的非感染性肺炎,一般在开始治疗后 2~6 个月出现,并且随着口服时间的延长,发生率增加,从 1 个月时的 6%,增加到 4 个月时的 32%^[13]。口服依维莫司若出现发热、咳嗽或呼吸困难,应警惕发生非感染性肺炎的可能性^[14]。但非感染性肺炎需要与上呼吸道感染、感染性肺炎等疾病相鉴别,可通过临床、CT、血常规、痰培养及特异性血清学监测、支气管灌洗液的检测等手段进行鉴别。但一些特殊感染,如真菌的临床症状和影像学改变可以与依维莫司相关的间质性肺炎相类似,有时难以鉴别^[15-16]。

个别患者可能出现严重的非感染性肺炎,但大部分患者为轻到中度,配合积极的诊断治疗其是可逆和可控的。口服依维莫司前进行肺功能检查^[17],特别是存在基础肺病的患者,如已有肺间质性病变或重度 COPD(慢性阻塞性肺病)的患者需慎重选择依维莫司^[18];已经开始口服依维莫司的患者,在治疗过程中定期复查胸部 CT,复查频率最初 1~2 个月 1

次,若未发生非感染性肺炎可逐步延长至 3~6 个月 1 次;口服依维莫司无症状、仅有影像学异常的 1 级非感染性肺炎患者,无需调整依维莫司剂量,仅需严密监测;日常生活受影响、需要吸氧的 2 级和 3 级患者暂停口服依维莫司,使用激素治疗,待症状恢复后,重新开始较低剂量口服;症状未改善或加重至 4 级的患者,应永久停用依维莫司^[19]。

1.3 感染

依维莫司最初被用来预防肾移植和心脏移植手术后的排斥反应^[20],因此其作用机制除了抗肿瘤外,还有免疫抑制作用。并且晚期乳腺癌患者经过多个疗程的放化疗,免疫功能低下,继发感染的风险大大增加。研究显示^[21],依维莫司最常见的感染为肺炎、咽炎、鼻窦炎、尿路感染、支气管炎。间质性肺炎的患者由于使用激素控制肺部间质性改变,使患者可继发多种感染,包括真菌、结核等。

健康宣教时提示患者一旦发生发热、咳嗽、白细胞计数升高等症状,需要及时汇报医师,以排除感染的可能性^[22];活动性感染的患者必须在控制感染症状后再开始口服依维莫司;口服依维莫司过程中出现的 1 级轻微感染的患者,积极使用抗生素基础上依维莫司剂量不变,2 级局部感染或 3 级全身感染的患者暂缓依维莫司治疗,经抗感染治疗恢复到 ≤ 1 级,再开始原剂量治疗^[23],反复出现 2 级以上感染应从较低剂量重新开始口服,出现重症感染的患者需停用依维莫司^[24]。

1.4 乙型肝炎

我国是“慢性乙肝”(以下简称乙肝)大国,mTOR 信号的激活可反馈抑制 HBV 相关肿瘤形成过程中的 HBsAg 合成,因此,在使用 mTOR 抑制剂依维莫司可“激活”乙肝病毒^[25]。使用依维莫司前,乳腺癌患者均应检测乙肝、丙肝指标和肝功能,如 HBsAg 和/或 HBcAb 阳性患者应查 HBV-DNA 拷贝,决定是否需要同时进行抗乙肝病毒治疗。

1.5 高血糖

口服依维莫司可发生糖脂代谢紊乱,高血糖发生率可达 25~75%^[26]。患者出现高血糖时,指导其饮食和运动,积极调整血糖。通过饮食控制和增加运动后血糖仍不能下降者,可给予口服药物或者胰岛素使用^[27-28]。积极控制血糖的意义还在于可以

减少依维莫司可引起的感染风险,特别是当出现非感染性肺炎而使用大剂量糖皮质激素的患者,更容易出现血糖的升高。

1.6 代谢失调

雌激素是影响女性血脂调节的主要因素,乳腺癌患者长时间接受内分泌治疗,受卵巢功能抑制和AI的双重作用,雌激素水平大幅减退,增加血脂相关事件的发生^[29]。在使用依维莫司时,可能会联合内分泌治疗药物,这更进一步影响血脂的代谢。若患者在进行饮食控制的基础上,不能很好的调整血脂水平,则应使用降脂药物辅助以维持正常的血脂水平^[30]。

2 小结

口服依维莫司出现不同程度的不良反应包括口腔炎、非感染性肺炎、感染、乙肝、高血糖和代谢失调。使用依维莫司前,应了解患者的肺部疾病史和肝炎病史,进行肺功能、肝功能、血糖、血脂等检测,评估治疗可能存在的风险。并进行充分的医患沟通,告知患者可能出现的不良反应。患者在出现相关症状或者体征时,可以及时告知医生,及时处理,从而增加患者口服依维莫司的依从性,改善患者的生活质量,从而保证治疗的顺利进行。

参考文献:

- [1] PAPLOMATA E, O'REGAN R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6(4): 154-166.
- [2] 郭芸菲,边莉,王涛,等.依维莫司治疗多线解救治疗失败后激素受体阳性晚期乳腺癌疗效分析[J].*解放军医学院学报*, 2015, 36(6): 545-552.
- [3] BOULAY A, RUDLOFF J, YE J, et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(14): 5319-5328.
- [4] BEERAM M, TAN Q T, TEKMAL R R, et al. Akt-induced endocrine therapy resistance is reversed by inhibition of mTOR signaling [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(8): 1323-1328.
- [5] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 520-529.
- [6] FAIVRE S, KROEMER G, RAYMOND E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(8): 671-688.
- [7] 王文娜,黄镜,罗健,等.依维莫司用于食管癌和胃癌的研究进展[J].*癌症进展*, 2014, 12(2): 108-112.
- [8] 赵茜,郑晓宇.优质护理对鼻咽癌患者调强适形放疗副作用的防治效果分析[J].*中国肿瘤外科杂志*, 2014, 6(4): 271-272.
- [9] 王琮,贾英杰教授治疗鼻咽癌放疗后副作用经验采撷[J].*四川中医*, 2011, 29(2): 17-18.
- [10] WUKETICH S, HIENZ S A, MAROSI C. Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(1): 175-183.
- [11] SURESH A V, VARMA P P, SINHA S, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6(4): 448-451.
- [12] PETERSON M. Management of adverse events in patients with hormone receptor-positive breast cancer treated with everolimus: observations from a phase III clinical trial [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2013, 21(8): 2341-2349.
- [13] 王键玮,陶海涛,汪进良,等.依维莫司用于晚期恶性肿瘤的不良反应分析[J].*中国药物应用与监测*, 2015, 12(2): 101-104.
- [14] YAO J C, SHAH M H, ITO T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 514-523.
- [15] TSUKAMOTO T, SHINOHARA N, TSUCHIYA N, et al. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1 [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(1): 17-24.
- [16] 任成山,钱桂生.特发性间质性肺炎的现代概念及研究进展[J].*中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2010, 3(4): 276-284.
- [17] 权蓉丹.间质性肺炎及其肺功能检查的特点[J].*中国医药指南*, 2015, 13(17): 278-279.
- [18] WHIDA, CSMUSP, ENDOM, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus-therapy for advanced renal cell carcinoma [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010, 182(3): 396-403.
- [19] 周爱萍.依维莫司临床安全管理性管理专家意见[J].*中国新药杂志*, 2013, 23(22): 2694-2700.
- [20] 任佚,封宇飞,胡欣.雷帕霉素靶蛋白抑制剂依维莫司的药理作用和临床评价[J].*中国新药杂志*, 2013, 22(17), 1994-1997.
- [21] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 520-529.

[22] 欧开萍, 马飞, 桑蝶, 吕剑虹. 依维莫司治疗乳腺癌致间质性肺炎临床分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(4): 76-80.

[23] XU B, WU Y, SHEN L, et al. Two-dose-level confirmatory study of the pharmacokinetics and tolerability of everolimus in Chinese patients with advanced solid tumors[J]. J Hematol Oncol, 2011, 4(1): 1-7.

[24] MOTZER R J, BARRIOS C H, KIM T M, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(25): 2765-2772.

[25] Teng C F, Wu H C, Tsai H W, et al. Novel feedback inhibition of surface antigen synthesis by mammalian target of rapamycin (mTOR) signal and its implication for hepatitis B virus tumorigenesis and therapy[J]. Hepatology, 2011, 54(4): 1199-1207.

[26] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 520-529.

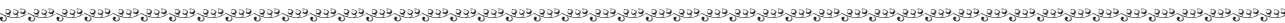
[27] LEBWOBL D, THOMAS G, H A L, et al. Research and innovation in the development of everolimus for oncology[J]. Expert Opinion on Drug Discovery, 2011, 6: 323-338.

[28] WULLSCHLEGER S, LOEWITH R, HALL M N. TOR signaling in growth and metabolism [J]. Cell, 2006, 124(3): 471-474.

[29] 江泽飞, 徐兵河, 邵志敏. 乳腺癌内分泌治疗专家共识与争议[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(9): 772-776.

[30] 武之洋. 依维莫司在肿瘤治疗中代谢相关不良反应的系统性综述和荟萃分析[D]. 山东: 山东大学, 2015: 27-29.

[本文编辑: 李彩惠]



· 信 息 ·

2017 年《现代临床护理》订阅订户信息表

工作单位:		邮编:
订阅人姓名:	收件人姓名:	邮编:
收件人地址:		
联系电话(区号):		
汇款金额: 元	汇票收据号:	
汇款方式: <input type="checkbox"/> 邮局报刊发行 <input type="checkbox"/> 邮局个人汇款 <input type="checkbox"/> 编辑部		
备 注:		