

阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌不良反应的护理*

徐一玲¹, 张甜甜¹, 方申存¹, 夏广惠²

(南京市胸科医院 1 呼吸内科; 2 护理部, 江苏南京, 210029)

[摘要] **目的** 探讨阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效及不良反应, 总结护理经验。**方法** 收集 2016 年 1 月–2018 年 1 月本院收治的 32 例接受阿帕替尼治疗的晚期 NSCLC 患者, 治疗 1 个月后观察疗效, 同时监测患者治疗期间出现的不良反应, 并做好针对性护理工作。**结果** 32 例服用阿帕替尼患者中, 5 例部分缓解(partial remission, PR), 20 例稳定(stable disease, SD), 7 例部分疾病进展(progressive disease, PD), 总体有效率为 15.6%, 疾病控制率为 78.1%。阿帕替尼治疗不良反应: 19 例(占 59.4%)患者发生高血压, 11 例(占 34.4%)患者发生蛋白尿, 10 例(31.3%)患者发生手足综合征, 7 例(占 21.9%)患者发生口腔黏膜炎, 4 例(占 12.5%)患者发生血小板减少, 3 例(占 9.4%)患者发生贫血, 2 例(占 6.3%)患者发生中性粒细胞减少。**结论** 阿帕替尼治疗晚期 NSCLC 疗效确切, 治疗过程分析不良反应发生的原因, 并给予针对性的护理措施, 减轻患者不良反应, 提高治疗耐受性, 从而让患者顺利度过治疗过程。

[关键词] 非小细胞肺癌; 阿帕替尼; 不良反应; 护理

[中图分类号] R473.73 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-8283(2019)02-0063-05 **[DOI]** 10.3969/j.issn.1671-8283.2019.02.013

Nursing care to advanced non-small cell lung cancer patients treated with apatinib

Xu Yiling¹, Zhang Tiantian¹, Fang Shencun¹, Xia Guanghui²//Modern Clinical Nursing, -2019, 18(2): 63.

(1. Respiratory Medicine; 2. Nursing Department, Nanjing Chest Hospital, Nanjing, 210029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of apatinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and summarize nursing experience. **Methods** The histories of 32 consecutive patients with advanced NSCLC treated with apatinib from January 2016 to January 2018 were retrospectively reviewed and analyzed. After one-month treatment, efficacy and adverse reactions were regularly monitored and targeted nursing cares were well implemented. **Results** Among 32 patients treated with apatinib, 5 had partial remission (PR), 20 stable disease (SD), and 7 progressive disease (PD). The overall effective rate was 15.6%, and the disease control rate was 78.1%. Adverse reactions of apatinib included: hypertension in 19 patients (59.4%), proteinuria in 11 patients (34.4%), hand-foot syndrome in 10 patients (31.3%), oral mucositis in 7 patients (21.9%), thrombocytopenia in 4 patients (12.5%), anemia in 3 patients (9.4%) and neutropenia in 2 patients (6.3%). **Conclusions** Apatinib is effective in the treatment of advanced NSCLC. Analyzing the causes of adverse reactions and giving targeted nursing cares can reduce the incidence of adverse reactions, alleviate the pain of patients, and successfully complete the treatment.

[Key words] NSCLC; apatinib; adverse events; nursing

肺癌是全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 其中近 80% 肺癌患者是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 70%~80% 患者确诊时已属晚期, 其平均生存时间 6~8 个月^[1]。全身化

疗对晚期非小细胞肺癌患者的疗效已进入瓶颈期, 中位生存期时间仅为 10~16 个月^[2]。目前, 多种抗血管生成药物包括贝伐单抗和恩度等, 已经广泛应用于晚期 NSCLC 的治疗上, 延长了患者的生存时间及提高了患者的生活质量^[3]。阿帕替尼是国内自主研发的用于治疗晚期胃癌的小分子抗血管生成的靶向药物, 2014 年获得国家食品药品监督管理局批准上市。近年来, 研究发现^[4], 阿帕替尼在晚期 NSCLC 的二线后的治疗上疗效确切, 但是不良反应发生率较高, 常见的不良反应包括: 高血压、蛋白尿和手足综合征等。上述不良反应, 如防治不当

[基金项目] * 本课题为江苏省卫生计生委科研项目, 项目编号 Q201614。

[收稿日期] 2018-05-26

[作者简介] 徐一玲 (1987-), 女, 安徽人, 护师, 本科, 主要从事肿瘤科护理工作。

[通信作者] 张甜甜, 护士长, 主管护师, 本科, E-mail: fang1984@aliyun.com。

会增加患者的痛苦,甚至导致治疗中止,缩短患者的生存时间。本院于2016年1月-2018年1月对应用阿帕替尼治疗的32例晚期NSCLC患者治疗过程发生不良反应情况进行分析,并采取针对性护理措施,均得到缓解,现将治疗及护理情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2016年1月-2018年1月,本院收治的32例晚期NSCLC患者,男19例,女13例,年龄28~78岁,平均 (65.0 ± 7.2) 岁。癌症类型:肺腺癌27例,鳞癌4例,腺鳞癌1例。治疗情况:6例接受过放疗+化疗,20例接受过化疗,5例接受过分子靶向治疗,1例未接受过任何治疗。8例患者有高血压病史,4例患者有糖尿病病史,1例有冠心病病史。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准:细胞学或组织学证实为非小细胞肺癌者;有完善的实验室检查和影像学检查,包括B超、CT和MRI等评估肺癌分期,肺癌分期为IV期者;接受阿帕替尼治疗时间超过1个周期者。排除标准:同时接受其他治疗方案,包括放疗、化疗和免疫治疗者;有严重肝肾功能障碍或骨髓抑制者。

1.3 方法

阿帕替尼治疗前,所有患者均接受过胸部CT、头颅CT或MRI、腹部B超或CT、血常规、尿粪常规以及生化等检查。阿帕替尼(江苏恒瑞制药有限公司)餐后半小时口服,每日1次,每次500mg,连续服药至疾病进展或出现严重不良反应至停药,1个月为1个疗程。32例患者接受1~8.5个疗程治疗,中位数2.2个疗程。

1.4 评价标准

治疗1个月后,按照WHO疗效评价标准对治疗效果进行评价^[5],疗效分为部分疾病进展(progressive disease,PD)、稳定(stable disease,SD)、部分缓解(partial remission,PR)和完全缓解(complete remission,CR)。有效率(objective response rate, ORR) = CR + PR / 总病例数,疾病控制率(disease control rate, DCR) = CR + PR + SD / 总病例数。不良反

应评价采用美国国立癌症研究所常见毒性分级标准3.0版^[6],抗癌药物毒性反应分为0~IV级。

2 结果

2.1 治疗效果

32例服用阿帕替尼患者中,5例PR,20例SD,7例PD,总体有效率为15.6%(5/32),疾病控制率为78.1%(25/32)。

2.2 不良反应

患者阿帕替尼治疗NSCLC不良反应分级情况见表1。由表1可见,32例NSCLC患者接受阿帕替尼治疗,25例患者发生不良反应,不良反应发生率为78.1%。其中19例患者发生高血压,发生率为59.4%;11例患者发生蛋白尿,发生率为34.4%;10例发生手足综合征,发生率为31.3%;7例发生口腔黏膜炎,发生率为21.9%;4例发生血小板减少,发生率为12.5%;3例发生贫血,发生率为9.4%;2例发生中性粒细胞减少,发生率为6.3%。

表1 患者阿帕替尼治疗NSCLC不良反应

不良反应	分级情况		
	1~2级	3级	合计
高血压	12(37.5)	7(21.9)	19(59.4)
蛋白尿	6(18.8)	5(15.6)	11(34.4)
手足综合征	8(25.0)	2(6.3)	10(31.3)
口腔黏膜炎	4(12.5)	3(9.4)	7(21.9)
血小板减少	2(6.2)	2(6.3)	4(12.5)
贫血	2(6.3)	1(3.1)	3(9.4)
中性粒细胞减少	1(3.1)	1(3.1)	2(6.3)

3 讨论

3.1 阿帕替尼治疗晚期NSCLC疗效和不良反应分析

血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)目前被认为与恶性肿瘤的血管生成关系最为密切。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过刺激VEGFR-2发生自体磷酸化,引发一系列的信号转导级联反应,从而引起肿瘤的增殖、浸润和转移。阿帕替尼主要作用靶点为VEGFR-2,通过抑制VEGF与VEGFR-2结合,从而抑制肿瘤新生

血管的形成,抑制肿瘤的生长和转移。体外研究证实^[7],阿帕替尼对肺癌的裸鼠移植瘤有明显的生长抑制作用。本组治疗结果显示,32例服用阿帕替尼患者中,5例PR,20例SD,7例PD,总体有效率为15.6%(5/32),疾病控制率为78.1%(25/32),效果较好。WU等^[8]报道,阿帕替尼治疗晚期NSCLC的有效率和疾病控制率分别是13.2%和63.2%,最常见的不良反应有高血压、蛋白尿和手足综合征,发生率分别为57.5%、30%、27.5%和22.5%,多数为轻中度,通过减少阿帕替尼剂量或采取针对性的治疗和护理措施,不良反应可以很好地得到控制。FANG等^[9]报道,阿帕替尼治疗晚期NSCLC的有效率为16.7%,疾病控制率为75%,最常见的不良反应包括高血压、蛋白尿、手足综合征和口腔黏膜炎,其发生率分别为55.6%、30.5%、22.2%和11.1%。俞智敏等^[10]报道,阿帕替尼治疗晚期肺癌不良反应较多,主要有发生皮疹、高血压、蛋白尿、手足综合征、口腔黏膜炎和肝功能异常。本组患者阿帕替尼治疗不良反应:19例(占59.4%)患者发生高血压,11例(占34.4%)患者发生蛋白尿,10例(31.3%)患者发生手足综合征,7例(占21.9%)患者发生口腔黏膜炎,4例(占12.5%)患者发生血小板减少,3例(占9.4%)患者发生贫血,2例(占6.3%)患者发生中性粒细胞减少。提示在治疗过程应密切观察患者出现不良反应的情况,及时分析原因并采取针对性的护理措施,减轻患者不良反应,从而提高患者治疗的耐受性,使患者能顺利完成治疗。

3.2 不良反应的护理

3.2.1 高血压 高血压是抗血管生成抑制剂最常见的不良反应之一,它也可引起原有的高血压加重或继发性高血压。阿帕替尼导致高血压的具体机制尚不明确。内皮细胞和血小板分泌NO下降、血管僵硬、内皮素功能紊乱、血管密度异常等因素都可能导致血压增高^[11];肿瘤患者的心理和精神因素也是引起高血压的危险因素。阿帕替尼Ⅲ期临床研究中,高血压的发生率为35.32%,其中3级高血压发生率为4.5%,未见4级高血压发生的报道^[12]。本组患者发生1~2级高血压12例(占37.5%),3级7例(占21.9%)。高血压患者血压控制不佳或有高血压合并血栓病史,应该慎用阿帕

替尼,避免发生心脑血管疾病的意外。1~2级高血压患者,一般通过应用降压药可得到良好的控制,3级及以上的高血压患者需要减少剂量直至停药。在接受阿帕替尼治疗前应该详细询问患者有无心脑血管疾病史。治疗期间密切监测患者血压变化情况,询问患者有无头晕等症状。指导患者戒烟、戒酒,每日控制摄盐量,多食富含钾的食物,例如:土豆、海带、鱼汤及香蕉等,可抵抗钠引起的血压增高作用。本组有8例高血压患者,治疗过程中均出现血压不同程度的增高,通过降压治疗均得到有效控制。护理人员应指导患者按时服用降压药,根据患者每日血压情况调整药物剂量。在降压药物的选择上,根据阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识,推荐使用血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂,不建议采用二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如地尔硫卓和维拉帕米)^[11]。本组19例患者发生高血压,其中1~2级高血压患者中,7例患者通过饮食和运动得到有效的控制,5例患者通过口服血管紧张素转换酶抑制剂得到有效控制;3级高血压患者中,5例通过口服血管紧张素转换酶抑制剂联合钙离子拮抗剂得到控制,2例患者通过减量口服阿帕替尼血压恢复正常水平。

3.2.2 蛋白尿 蛋白尿是抗血管生成药物的常见不良反应之一,在阿帕替尼临床研究中,蛋白尿的发生率为44.36%,2~3级蛋白尿的发生率为18.9%^[11]。本组患者发生1~2级蛋白尿6例(18.8%),3级5例(占15.6%)。阿帕替尼可能破坏肾小球内皮细胞,导致肾小球通透性增高,滤出大量的蛋白,超过了肾小管重吸收能力,最终导致了蛋白尿^[11]。蛋白尿的发生通常没有症状,呈可逆性,不损害肾脏功能,减量或停药后可自行好转。一般不需要药物处理。对于具有潜在的肾脏疾病患者,包括肾切除手术后,高血压病、糖尿病等疾病的患者,需要严密观察和随访;对于肾功能不全的患者,尤其是肾功能不全2~3期的患者应慎用,用药期间密切监测尿常规和肾功能。用药后2月内每半个月检查尿常规或24h尿蛋白定量,以后每月检查1次,如发生蛋白尿就立刻就医。本组6例1~2级蛋白尿患者均未进行药物治疗,通过饮食控制和定期监测,其中4例恢复正常,2例由2级降至1级;5

例3级蛋白尿患者通过减量口服阿帕替尼、饮食调整和中药治疗,均明显好转。

3.2.3 手足综合征 手足综合征主要表现为手足的烧灼感、麻木感、红肿、皮肤皲裂、起疱以及脱屑,具有皮肤角化的特征,通常为双侧性,主要发生在手足的受力区^[11]。严重的可发生皮肤剥脱和溃疡,疼痛难忍,影响工作生活。手足综合征的发生机制尚不清楚,可能与阿帕替尼的剂量有关。研究报告^[11],阿帕替尼治疗 NSCLC 手足综合征的发生率为 27.35%,其中 2~3 级发生率为 14.6%,未见 4 级及以上的报道。本组患者发生 1~2 级手足综合征 8 例(占 25.0%),3 级 2 例(占 6.3%)。服药期间告知患者应该避免手足的机械性摩擦和损伤,穿透气的鞋袜及使用软鞋垫,避免手足的剧烈运动。手足注意保湿,使用含尿素成分的护肤品护理手足皮肤,戒烟、戒酒,避免食入辛辣刺激性食物。轻度的手足综合征不需要处理;如果出现中度及以上的手足综合征,应减少药物剂量直至停药。同时,需要加强手足皮肤的护理,包括保持皮肤清洁、避免感染、摩擦和压力,使用含尿素软膏和类固醇成分的乳液涂擦。疼痛的患者给予口服塞来昔布和维生素 B₆ 对症治疗,局部也可使用抗生素或硫酸镁浸泡患处^[11,13]。本组 8 例 1~2 级手足综合征患者通过给予手足保湿、限制运动和穿透气鞋袜及鞋垫均在 1~2 月内缓解;2 例 3 级手足综合征患者通过给予阿帕替尼减量、口服塞来昔布和维生素 B₆,以及外用泼尼松软膏和克林霉素软膏,均得到明显缓解。

3.2.4 口腔黏膜炎 口腔黏膜炎也是抗血管生成药物的常见不良反应,多发生在一般情况差的患者身上。本组患者发生 1~2 级口腔黏膜炎 4 例(占 12.5%),3 级 3 例(占 9.4%)。由于晚期患者免疫力低下以及靶向药物一定程度上降低了口腔黏膜的再生能力,从而导致口腔黏膜炎症的发生^[14]。餐后使用漱口液漱口,使用软毛牙刷,避免口腔黏膜继续损伤;可使用西瓜霜喷剂或康复新口服液含漱;疼痛影响进食的给予利多卡因漱口后进食。本组 4 例 1~2 级口腔黏膜炎患者通过口腔护理自行缓解;3 例 3 级口腔黏膜炎患者通过药物减量、口腔护理和含漱康复新口服液得到完全治愈。

3.2.5 骨髓抑制 阿帕替尼的骨髓抑制表现为中性粒细胞减少、贫血及血小板减少,可导致感染、乏力、头晕及出血等表现。本组患者发生 1~2 级血小板减少 2 例(占 6.2%),3 级 2 例(占 6.3%);患者发生 1~2 级贫血 2 例(占 6.3%),3 级 1 例(占 3.1%);患者发生 1~2 级中性粒细胞减少 1 例(占 3.1%),3 级 1 例(占 3.1%)。服药期间定期监测患者血常规,避免去公共场所,如果必须外出戴好口罩,做好防护措施;保持室内空气流通,保持室内湿度和温度适中,避免诱发呼吸道感染;指导患者注意休息,进食高蛋白、高热量和易消化的食物,如红枣、花生和鸡汤等;当出现中重度骨髓抑制,给予使用粒细胞集落刺激因子,必要时使用抗生素预防感染发生^[15]。患者在治疗期间中,护士必须严格执行无菌原则,并加强实施“手卫生”制度。本组 2 例 1~2 级血小板减少患者均未减量口服阿帕替尼,通过针对性的护理措施、进食高蛋白和高热量的食物均自行恢复;2 例 3 级血小板减少患者给予阿帕替尼减量和白介素-11 注射均恢复正常水平;1 例 3 级贫血患者通过减量阿帕替尼,并给予补充铁剂和高能量易消化食物,血红蛋白恢复正常;1 例 3 级中性粒细胞减少患者给予注射 3d 粒细胞集落刺激因子恢复正常。

4 小结

阿帕替尼片是口服小分子抗血管生成抑制剂,主要通过抑制肿瘤血管生成,发挥抗肿瘤作用。本组治疗结果显示,阿帕替尼治疗晚期 NSCLC 疗效较好。阿帕替尼治疗晚期 NSCLC 不良反应包括:高血压、蛋白尿、手足综合征、口腔黏膜炎和骨髓抑制等。因此,在阿帕替尼临床治疗过程中,护理人员需要密切观察患者出现的不良反应,及时分析原因并采取针对性护理措施,使不良反应得到有效的控制,促使患者能够按时按量服药,完成治疗。

参考文献:

- [1] 方申存,张映铭,张梅玲.中性粒细胞与淋巴细胞比率在评估晚期非小细胞肺癌患者预后的价值[J].临床肺科杂志,2018,23(7):1202-1209.
- [2] BRADBURY P, SIVAJOHANATHAN D, CHAN A, et al. Postoperative adjuvant systemic therapy in completely

resected non-small-cell lung cancer: a systematic review [J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(3):259-273.

[3] ZHAO Y, ADJEI A A. targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor [J]. Oncologist, 2015, 20(6):660-673.

[4] SONG Z B, YU X M, LOU G Y, et al. Salvage treatment with apatinib for advanced non-small-cell lung cancer [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10(3):1821-1825.

[5] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准—RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2):85-91.

[6] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3):176-181.

[7] LIN C, WANG S S, XIE W W, et al. Apatinib inhibits cellular invasion and migration by fusion kinase KIF5B-RET via suppressing RET/Src signaling pathway [J]. Oncotarget, 2016, 7(37):59236-59244.

[8] WU F Y, ZHANG S J, XIONG A W, et al. A phase ii clinical trial of apatinib in pretreated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(6):e831-e842.

[9] FANG S C, ZHANG M L, WEI G Q, et al. Apatinib as a third- or further- line treatment in patients with advanced NSCLC harboring wild-type EGFR [J]. Oncotarget, 2017, 9(6):7175-7181.

[10] 俞智敏, 陈美华, 张沂平, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肺癌不良反应的护理观察 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 9(37):314-316.

[11] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 9(20):841-847.

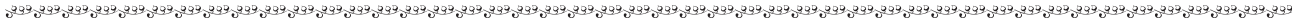
[12] LI J, QIN S K, XU J, et al. Randomized, Double-blind, placebo-controlled phase iii trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13):1448-1454.

[13] 张亦芹, 王蕊. 替吉奥联合阿帕替尼治疗晚期胃癌不良反应的观察和护理 [J]. 护士进修杂志, 2018, 33(2):138-139.

[14] 徐慧颖, 李亚洁, 廖晓艳. 口腔黏膜炎护理研究进展 [J]. 护理研究, 2008, 17(3):1505-1507.

[15] 韦汝琼, 李高华, 卢晓, 等. 培美曲塞维持治疗晚期非小细胞肺癌的不良反应观察及护理 [J]. 现代临床护理, 2015, 14(5):48-50.

[本文编辑: 刘晓华]



2019 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:		