

转移性结直肠癌患者靶向药物治疗心血管不良反应的观察及护理对策*

唐雪苗, 石思梅

(中山大学肿瘤防治中心, 广东广州, 510080)

[摘要] **目的** 观察转移性结直肠癌患者靶向药物治疗心血管不良反应发生情况及总结护理经验。**方法** 对 61 例 (651 次) 接受西妥昔单抗治疗和 43 例 (425 次) 接受帕尼单抗治疗的转移性结直肠癌患者加强心血管不良反应评估筛查, 监测血压、血胆固醇、血糖, 饮食控制, 嘱患者戒烟和适当运动等措施, 同时强化护士心血管不良反应防范意识。**结果** 61 例 (651 次) 接受西妥昔单抗治疗和 43 例 (425 次) 接受帕尼单抗治疗患者中, 分别有 32 例次和 18 例次发生胸痛、心悸、呼吸困难等心血管不良反应, 除 1 例次为 3 级不良反应事件需处理外, 其余均为 1 级或 2 级, 无需处理, 均缓解。**结论** 转移性结直肠癌患者靶向药物治疗过程中, 加强心血管不良反应评估筛查与风险管理, 同时强化护士心血管不良反应防范意识, 对降低患者心血管不良反应的发生具有积极的意义。

[关键词] 转移性结直肠癌; 靶向药物; 心血管; 不良反应; 护理

[中图分类号] R473.73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8283(2019)05-0057-05 **[DOI]** 10.3969/j.issn.1671-8283.2019.05.012

Management of cardiovascular adverse reactions in metastatic colorectal cancer patients treated with targeted drug therapy

Tang Xuemiao, Shi Simei//Modern Clinical Nursing, -2019, 18(5):57.

(Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, 510080, China)

[Abstract] **Objective** To summarize the nursing experience in nursing metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with cardiovascular adverse reactions treated with targeted drugs. **Methods** A total of 61 mCRC patients were treated with cetuximab (651 times) and a total of 43 mCRC patients with panitumumab (425 times). Nursing care consisted of strengthening the assessment and screening of cardiovascular adverse reactions, monitoring blood pressure, blood cholesterol and blood glucose, controlling diet, instructions on their quitting smoking and appropriate exercise. Meanwhile, education strategies were employed to improve the awareness of nurses in prevention of cardiovascular adverse reactions. **Results** The case numbers of chest pain, palpitation and dyspnea in 61 mCRC patients treated with cetuximab (651 times) and in 43 mCRC patients treated with panitumumab (425 times) were 32 and 18, respectively. Almost all cases of cardiovascular adverse reactions were at grade 1 or 2, requiring no clinical treatment, except 1 case at grade 3. **Conclusions** Chest pain, palpitation, dyspnea or other cardiovascular adverse reactions could occur in mCRC patients during targeted drug therapy. The strengthened management of evaluation, screening and risk management for cardiovascular adverse reactions, and the implementation of the nursing model that emphasizes prevention, early detection and early treatment can be used to reduce the incidence of cardiovascular adverse reactions in patients treated with targeted drug therapy.

[Key words] metastatic colorectal cancer; targeted drug; cardiovascular, adverse reactions; nursing

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率分别位于第 3 位和第 4 位。大约 60% 患者确诊时已为转移性结直肠癌,其 5 年生存率常低

于 50%^[1]。近 20 年来,由于一线化疗方案及靶向药物的规范化应用,使转移性结直肠癌的治疗获得了重大突破。作为表皮生长因子受体抑制单克隆抗体的西妥昔单抗、帕尼单抗等药物的应用使患者的中位生存期提高了一倍,5 年生存率提高了 20%^[2]。在临床诊疗和护理中,两种药物常见的剂量限制性毒性已有较多的循证依据和成熟的应对策略,然而其心血管毒性却常常被忽略^[3]。目前,由

[基金项目] * 本课题为广东省医学科学技术研究基金项目,项目编号为 A2016156。

[收稿日期] 2019-02-14

[作者简介] 唐雪苗 (1977-),女,广东汕尾人,主管护师,本科,主要从事临床护理工作。

于国际心脏肿瘤学会对抗肿瘤药物治疗相关性心脏病的理念推广,已有研究者开始探讨表皮生长因子受体抑制剂分子靶向治疗的心血管安全性,但其心血管不良反应的预防措施尚未明确^[4-5]。本院2016年7月至2018年6月分别采用了西妥昔单抗和帕尼单抗对转移性结直肠癌进行治疗,本文将其在治疗过程中心血管不良反应发生情况及护理经验进行总结,以期在两药在临床使用中制订心血管安全性的相关护理措施提供循证依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年7月至2018年6月本院收治的拟行靶向药物治疗的转移性结直肠癌患者104例。纳入标准:① ≥ 18 岁;②组织学/细胞学确诊结肠/直肠转移性腺癌;③预计生命期限 ≥ 3 个月;④已经接受过胸腺苷合成酶抑制剂治疗后的疾病进展(临床或放射学判断)或不能耐受含伊立替康和奥沙利铂的化疗方案治疗;⑤1年内无有临床意义的心血管疾病或症状;⑥知情同意治疗、检查及随访。排除标准:①3个月前接受过表皮生长因子受体抑制剂治疗;②合并其他恶性肿瘤、严重躯体疾病或脏器损害。本组患者中,有61例(651次)接受西妥昔单抗治疗,男41例,女20例,年龄26~75岁,平均 (54.82 ± 6.32) 岁;结肠癌31例,直肠癌30例;病理分期^[6]:IVA期25例,IVB期36例。43例(425次)接受帕尼单抗治疗,男30例,女13例,年龄18~73岁,平均 (52.75 ± 6.61) 岁;结肠癌20例,直肠癌23例;病理分期^[6]:IVA期17例,IVB期26例。

1.2 给药方法

61例患者每周接受1次西妥昔单抗静脉滴注,首次治疗剂量为400mg/每平方米体表面积给药,滴注时间 ≥ 2 h;后续每周按250mg/每平方米体表面积给药,滴注时间 ≥ 1 h。43例患者每2周接受1次帕尼单抗静脉滴注,治疗剂量为6mg/kg,首剂滴注时间为60min,后续每次按30min给药。

1.3 心血管不良反应的判断

依据美国国立癌症研究所常见不良反应事件评价标准(National Cancer Institute's Common Ter-

minology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 4.03版中心脏疾患和血管疾患不良反应的名称、定义及分级标准,观察和判断表皮生长因子受体抑制剂单克隆抗体(EGFRI-mAb)靶向治疗的心血管不良反应事件的发生及其严重程度,其中胸痛为因心肌氧供不足导致的胸骨下不适,分3级,I级为轻度疼痛;II级为中度疼痛,影响工具性日常生活活动;III级为静息时痛,影响个人日常生活活动。心悸为心脏无规则或强有力的搏动引起的不适感,分2级,I级为轻微,无需治疗;II级为需要治疗。呼吸困难分5级,I级为中度活动时呼吸短促;II级为少量活动时呼吸短促,影响工具性日常生活活动;III级为休息时呼吸短促,个人自理能力受限;IV级为危及生命,需要紧急干预;V级为死亡^[7]。

2 结果

2.1 治疗情况 在西妥昔单抗治疗组中,治疗疗程中位数为9次(4~28次),总疗程数为651次,中位随访时间为13.9个月(9~17个月);在帕尼单抗治疗组中,治疗疗程中位数为10次(3~32次),总疗程数为425次,中位随访时间为14.5个月(10~17个月)。

2.2 心血管不良反应发生情况 在西妥昔单抗治疗的651次用药中,有32例次(4.9%)发生心血管不良反应,其中胸痛6例次、心悸15例次、呼吸困难8例次以及临床有意义的心律失常3例次。在帕尼单抗治疗的425次用药中,有18例次(4.2%)发生心血管不良反应,包括胸痛3例次、心悸8例次、呼吸困难5例次以及临床有意义的心律失常2例次。

3 讨论

3.1 转移性结直肠癌患者靶向药物治疗心血管不良反应发生情况的分析

西妥昔单抗是IgG1的人/鼠源化嵌合单克隆抗体,帕尼单抗是IgG2的人单克隆抗体,作为表皮生长因子受体抑制剂单克隆抗体,两者均靶向表皮生长因子受体细胞外区域,与表达于结直肠癌细胞表面的表皮生长因子受体相关结构域特异性结合,竞争性阻断相应的配体、防止下游通路激活,从而诱导癌细胞的调亡,发挥抗肿瘤作用^[3]。目

前,靶向药物所致心脏毒性不良反应多被归为 II 型心脏毒性,表现为非剂量依赖性的可逆性心血管损伤^[8]。研究表明^[9-10],西妥昔单抗和帕尼单抗导致心脏毒性不良反应的机制可能与干扰了对心肌细胞的生理和发育起重要作用的表皮生长因子受体家族及配体通路、药物本身的抗血管生成特性以及抑制表皮生长因子受体通路所致的电解质失衡,包括镁离子、钙离子和钾离子等有关。虽然靶向药物本身所致的心血管损伤具有可逆性的表现,但由于肿瘤本身可能造成的多器官损伤以及其他抗肿瘤药物或非抗肿瘤药物的心血管毒性累积,心血管疾病已成为肿瘤幸存者除复发转移外的第二大死因^[4],且患者可能因心血管严重不良事件而提前终止治疗^[11]。对于转移性结直肠癌患者来说,由于器官累及、前期抗肿瘤药物使用以及年龄等因素,已存在发生心血管毒性的高危因素。心血管不良反应发生将增加患者的治疗费用、延长住院时间。故目前研究重点多为探讨风险因素,通过预防筛查,最大可能避免治疗风险发生^[12]。本院在对转移性结直肠癌患者靶向药物治疗中加强心血管不良反应评估筛查与风险管理,实施预防与早发现、早处理并重的护理模式,除 1 例发生 2 级呼吸困难的患者,顾虑药物反应而停止使用靶向药物、改变治疗策略外,其余患者均在症状缓解后完成了预期治疗目标。

3.2 护理

3.2.1 强化护士防范意识 定期组织护士学习靶向药物治疗的相关知识,使其明白抗肿瘤药物(包括化疗、分子靶向药物和免疫检查点抑制剂)或放射治疗均可导致抗肿瘤药物治疗相关性心脏病的发生,严重可影响正在治疗的肿瘤患者及幸存者的预后和生活质量^[13];指导护士学习掌握美国国立癌症研究所常见不良反应事件评价标准中涉及的心血管不良事件的症状、体征、分级和护理要求,强调充分评估、严密监测的重要性,使其加强心血管相关不良反应防范意识,对患者进行全面评估、加强对发生心血管不良反应的高危因素的监测,做好心血管不良反应的护理。

3.2.2 心血管不良反应评估筛查

3.2.2.1 治疗前评估 本组初步明确拟接受西妥

昔单抗或帕尼单抗单药治疗的转移性结直肠癌患者有 112 例。患者入院后,首先由责任护士对其家庭及个人的心血管疾病和症状史、重要脏器(心脏、肝、肾)实验室检查结果、治疗前(基线期)心电图检查结果、现有治疗和生活方式可能带来的风险等进行全面评估,评估结果显示,有临床干预的心血管疾病或症状史 6 例、有异常心电图和实验室检查结果 4 例、单克隆抗体过敏 2 例;再由包括医生、护士及心电图室人员组成的团队共同评估,排除 2 例单克隆抗体过敏患者、2 例经药物调整后血压仍不稳定的 II 级高血压的患者、1 例不稳定性心绞痛患者、1 例 QTC 间期大于 460ms 的患者、1 例频发室早的患者和 1 例有过脑卒中病史的患者,最终纳入 104 例心电图检查结果正常的患者实施单克隆抗体单药治疗。

3.2.2.2 治疗时评估 抗肿瘤靶向药物的使用、肿瘤自身的发展及个体的自身发展均可使转移性结直肠癌患者体内的内环境不断发生变化,基线的全面筛查评估并不能排除机体随着时间的推移和治疗的进行发生心血管疾病或相关危险因素发生的可能性,因此,在周期性靶向药物治疗的同时,进行治疗时评估可一定程度上对心血管不良反应的发生和发展进行预防。本组患者每周期用药前 1d 给予心电图检查、血液学检查和用药前后心肌酶谱检查。心电图变化是心功能异常最直观的表现之一,可用于预测心血管不良反应事件的发生^[14]。在治疗过程中,最常见的心电图异常表现为非特异性 ST 段改变和 QTC 延长。在用药过程中,严密观察心电图波形变化、听取患者主诉,必要时遵医嘱在治疗间期增加了 1 次心电图监测;对所有出现心电图异常表现的患者,均在治疗结束后每月复查心电图。至治疗后 10 个月,61 例行接受西妥昔单抗治疗患者中有 3.3%($n=2$)和 43 例行帕尼单抗治疗患者中有 7.0%($n=3$)心电图变化尚未恢复至治疗前基线水平,患者无特异主诉,经多学科综合评估后,患者只需在抗肿瘤疗效评估时按常规复查心电图、无需额外监测心电图变化。当患者主诉不适以及心电监护或心电图显示异常波形时,均需暂停药物输注、通知医生,在医护的共同观察和评估下,先评定不良反应的分级,再根据分级进

行相应的处理。本组患者在采用西妥昔单抗治疗的 651 次中有 32 例次 (4.9%), 帕尼单抗治疗的 425 次用药中有 18 例次 (4.2%) 发生心血管不良反应, 共包括胸痛 9 例次、心悸 23 例次、呼吸困难 13 例次以及临床有意义的心律失常 5 例次, 其中, 除西妥昔单抗治疗组中有 1 例胸痛达到 3 级水平, 停止当次西妥昔单抗的输注, 并在给予低流量吸氧、延长心电监护和硝酸甘油舌下含服后症状缓解; 其余 1 级或 2 级不良反应的患者无需作特殊处理症状缓解。

3.2.3 风险因素的监测与控制 对于转移性结直肠癌患者来说, 包括血脂、血压、血糖异常及肥胖、吸烟、缺乏运动锻炼、不良的饮食习惯、年龄的增长以及抗肿瘤药物的使用, 均是心血管不良反应发生的风险因素, 因此, 在靶向药物治疗过程中, 通过监测、预防、控制并存的护理干预, 可规避心血管不良反应的发生^[15]。

3.2.3.1 血压监测与控制 由于表皮生长因子受体抑制剂单克隆抗体具有抗血管生成特性, 且在输注过程中可导致体内细胞因子的释放, 引起一过性或持久性的血压变化^[3]。血压升高是心血管疾病的重要风险因素之一, 因此在治疗过程中, 应加强对血压的监测^[16]。测评基线水平时, 有 4 例合并高血压患者, 指导患者及照顾者每天定时、定位、定臂测量并记录血压数值; 输注药物前 5~15min、输注期间每 15~30min、输注后 5~15min 以及患者有不适主诉时使用心电监护监测患者血压, 与正常血压值和患者基线血压值相比, 本组患者尚未有血压相关不良反应的发生, 也未有合并高血压的患者因血压波动需调整药物。在输注药物过程中, 行西妥昔单抗治疗患者中有 5 例患者发生一过性血压升高和 1 例患者发生一过性血压降低; 行帕尼单抗治疗患者中有 2 例患者发生一过性血压升高, 无需特殊处理, 患者血压均恢复基线水平。

3.2.3.2 血糖、血脂监测和饮食控制 由于血糖升高或糖尿病是冠心病、中风和肾脏疾病的重要原因; 高胆固醇患者会增加心脏疾病发作和中风的风险; 高体重指数可作为抗肿瘤药物心血管毒性的危险因素; 消化道肿瘤疾病本身因素可引起营养风险^[17], 因此需在治疗期间, 注重对血糖和血脂

等指标的监测, 适时进行饮食干预。在基线水平时, 行西妥昔单抗治疗的患者有 4 例合并糖尿病、3 例血糖升高、1 例肥胖、8 例总胆固醇高, 其中 3 例同时有低密度脂蛋白胆固醇高; 行帕尼单抗治疗患者有 1 例合并糖尿病、4 例血糖升高、7 例总胆固醇高, 其中 2 例同时有低密度脂蛋白胆固醇高。在治疗前, 告知患者不恰当的饮食可影响电解质、血压、血脂、血糖和体重, 进而对肿瘤及心血管疾病发生与发展产生影响。在没有相关食物过敏和禁忌的前提下, 责任护士根据美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 癌症幸存者指南^[18]和美国临床肿瘤学会推荐^[19]对每位患者及其照顾者进行饮食指导, 鼓励患者多吃蔬菜、水果、鱼类、豆类、坚果类食物, 减少谷类及红肉类食物食入, 并且避免使用动物油、辛辣调味料烹调以及采用煎、炸、烤、焗等易过度烹饪的方式, 保持食材的自然、新鲜。派发糖尿病饮食指导手册给基线测评时糖尿病及血糖高的患者, 讲解高血糖饮食选择及血糖监测知识和技能, 同时, 根据每次治疗前实验室检查的电解质、蛋白、肝酶、血糖及胆固醇水平进行针对性及巩固性的饮食指导, 并为 3 例患者申请了营养会诊。在治疗期间, 基线测评时的 15 例总胆固醇高的患者整体胆固醇水平逐步下降, 除 2 例仅总胆固醇仍高于正常值外, 其余 13 例指标均在正常范围内; 血糖升高患者血糖控制稳定; 所有患者在整个治疗期间体重波动不超过 2kg。

3.2.3.3 戒烟 主动吸烟和被动吸烟都是肿瘤患者及幸存者心血管疾病的最重要风险因素之一^[16]。基线水平时, 男性患者中有 3 例 (2.9%) 仍有吸烟行为; 女性患者中有 13 例 (12.5%) 接受了被动吸烟, 其中有 8 例来自于照顾者。告知患者及照顾者吸烟是心血管疾病以及多种肿瘤的独立危险因素, 对于已戒烟的患者给予充分的肯定和鼓励; 对于仍在吸烟的 3 例男性患者, 在治疗前动员患者戒烟, 在治疗过程中不断强化戒烟的重要性、实时监测患者是否有吸烟行为, 3 例患者均戒烟; 对于接受被动吸烟的女性患者, 告知其应主动避免被动吸烟, 并动员照顾者戒烟和避免在患者面前吸烟, 在患者治疗过程中, 有 3 例照顾者成功戒烟。

3.2.4 适当运动锻炼 运动锻炼可帮助患者降低血压、减轻体重、降低血脂水平、降低患糖尿病或血糖升高的风险、改善心肺功能^[16,18]。肿瘤患者从诊断开始,应根据身体功能,保持规律运动、避免长时间久坐不动,治疗期间保持每周进行至少150min中等强度的运动^[18]。在治疗开始前,告知患者及照顾者缺乏规律的运动锻炼是心脏疾病的重要危险因素,使患者能认识运动锻炼的意义;向患者说明在无运动禁忌症时可进行日常性低强度活动,包括步行、拉伸练习、快走、缓慢上下楼梯、日常家务等;指导患者根据自身感觉和症状进行行走活动,每天至少行走6000步,但进行长跑、跳绳、游泳或其他体育项目时应先咨询主管医生或康复科医生,避免过度运动。本组患者中,有54例(51.9%)患者表示可坚持每天6000步步行锻炼,并尝试慢跑、拉伸练习、游泳等;60例(57.7%)患者表示每日积极参与了家务活动。

4 小结

综上所述,加强转移性结直肠癌患者在靶向药物治疗中的心血管不良反应评估筛查与风险管理,同时强化护士心血管不良反应防范意识,对降低使用靶向药物治疗患者心血管不良反应的发生具有积极的意义。

参考文献:

- [1] VAN CUTSEM E, NORDLINGER B, CERVANTES A, et al. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment[J]. Ann Oncol, 2010, 21(15): 93-97.
- [2] 薛颖, 李琦. 结直肠癌的靶向治疗及其耐药机制[J]. 医药专论, 2017, 38(11): 721-726.
- [3] CHAUDHARY P, GAJRA A. Cardiovascular effects of EGFR (epidermal growth factor receptor) monoclonal antibodies[J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2010, 8(3): 156-163.
- [4] LENNEMAN C G, SAWYER D B. Cardio-Oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment[J]. Circ Res, 2016, 118(6): 1008-1020.
- [5] 袁铭, 刘彤. 酪氨酸激酶抑制剂抗肿瘤治疗相关心脏毒性研究进展[J]. 药学进展, 2018, 42(7): 512-516.
- [6] AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. AJCC cancer staging manual[M]. 8th Ed. Switzerland: Springer Nature, 2017: 256-269.
- [7] 美国卫生及公共服务部, 国立卫生研究院, 国家癌症研究所. 常见不良反应事件评价标准[S]. 2009: 6-12, 173-176.
- [8] BHAVE M N, AKHTER N, ROSEN S T. Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy[J]. Oncology (Williston Park), 2014, 28(6): 482-490.
- [9] PERROTTE P, MATSUMOTO T, INOUE K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice[J]. Clin. Cancer Res, 1999, 5(2): 257-265.
- [10] FAKIH M. Anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: time for an individualized approach? [J]. Anti-cancer Ther, 2008, 8(9): 1471-1480.
- [11] PFISTER DG, Su YB, KRAUS D H, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(7): 1072-1078.
- [12] 刘畅, 鲁智豪, 沈琳. 消化道肿瘤靶向治疗的心脏毒性研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(2): 58-66.
- [13] GLASS C K, MITCHELL RN. Winning the battle, but losing the war: mechanisms and morphology of cancer-therapy-associated cardiovascular toxicity[J]. Cardiovasc Pathol, 2017, 30: 55-63.
- [14] 薛剑. 化疗药物心脏毒性危险因素与预测因素分析[D]. 北京: 军事医学科学院, 2015.
- [15] MOSLEHI J J. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies[J]. N Engl J Med, 2016, 375(15): 1457-1467.
- [16] MONTAZERI K, UNITT C, FOODY JM, et al. ABCDE steps to prevent heart disease in breast cancer survivors[J]. Circulation, 2014, 130(18): e157-e159.
- [17] LENIHAN DJ, KOWEY PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors[J]. The Oncologist, 2013, 18(8): 900-908.
- [18] DENLINGER C S, SANFT T, BAKER KS, et al. Survivorship, Version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15: 1140-1163.
- [19] Narod A. A Menu for Cancer Risk Reduction? Five truths about the role of food and diet in cancer prevention [EB/OL]. (2017-12-01) [2018-12-11]. https://www.asco.org/about-asco/press-center/cancer-perspectives/menu-cancer-risk-reduction?et_cid=39046191&et rid=463715101&linkid=Read+more.

[本文编辑: 郑志惠]