

· 药物与临床 ·

临床药师参与晚期直肠神经内分泌瘤患者的药学服务

赵全凤, 龚玉竹², 谢赣丰², 夏培元¹, 唐敏¹ (陆军军医大学第一附属医院 1. 药学部, 2. 肿瘤科, 重庆 400038)

[摘要] 目的 探讨临床药师在晚期直肠神经内分泌瘤患者抗肿瘤治疗中的作用。方法 临床药师参与 1 例晚期直肠神经内分泌瘤患者的药学服务过程中, 结合患者实际情况, 从用药的有效性和安全性方面提供治疗方案建议, 并进行全程药学监护。结果 依维莫司可引起高血糖的严重不良反应, 用药时需注意监测; 阿帕替尼可作为晚期直肠神经内分泌瘤患者后线化疗的选择。结论 新型抗肿瘤药物不良反应的监护和缺乏循证药学证据的情况下, 后线如何选择抗肿瘤药物, 是临床药师工作的切入点, 此对提高晚期直肠神经内分泌瘤患者的用药安全性和有效性方面起着重要作用。

[关键词] 晚期直肠神经内分泌瘤; 依维莫司; 阿帕替尼; 药学服务

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)06-0559-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.017

Clinical pharmacists involved in the pharmaceutical care of patients with advanced rectal neuroendocrine tumor

ZHAO Quanfeng¹, GONG Yuzhu², XIE Gangfeng², XIA Peiyuan¹, TANG Min¹ (1. Department of pharmacy, 2. Department of Oncology, Southwest Hospital, First Affiliated Hospital to Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Objective To investigate the role of clinical pharmacists in anti-tumor therapy in patients with advanced rectal neuroendocrine tumors. Methods Clinical pharmacists participated in the pharmacy service of a patient with advanced rectal neuroendocrine tumor. Combined with the actual situation of the patient, the clinical pharmacist provided advice on the efficacy and safety of the medication and conducted full-course pharmaceutical care. Results Everolimus can cause serious adverse reactions of hyperglycemia and should be monitored when using drugs. Apatinib can be used as a choice for posterior chemotherapy in patients with advanced rectal neuroendocrine tumors. Conclusion In the case of monitoring the adverse effects of new anti-tumor drugs and lack of evidence-based pharmacological evidence, how to choose anti-tumor drugs in the posterior line is the entry point for clinical pharmacists' work, which plays an important role for improving the safety and efficacy of the drug use of patients with advanced rectal neuroendocrine tumors.

[Key words] advanced rectal neuroendocrine tumor, everolimus, apatinib, pharmaceutical services

胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumor, GEP-NET)是一组起源于神经外胚层含神经内分泌颗粒, 原发于胃黏膜、小肠和大肠、直肠或胰腺的肿瘤^[1]。直肠癌是亚裔人群最好发部位, 且近年来其发病率逐年升高, 是胃肠道肿瘤中发病率仅次于大肠癌的肿瘤^[2]。晚期转移性直肠神经内分泌瘤的后线治疗方案缺乏, 虽然, 新型抗肿瘤药物众多, 但由于抗肿瘤药物在杀伤肿瘤细胞的同时, 也可能引起正常组织或细胞损害, 故其不良反应风险较高。我院临床药师通过参与 1 例晚

期直肠神经内分泌瘤患者的药物治疗和全程服务, 在此过程中临床药师所做的药学服务工作和发挥的作用可为同仁们参考借鉴。

1 临床资料

患者男性, 50 岁, 体重 80 kg, 身高 181 cm。2011 年 7 月于我院普外科行“腹腔镜直肠类癌根治术(Miles)”, 术后病理诊断(直肠)类癌, Ki67 阳性细胞数 10%, 分级为 NET G2。术后定期复查, 截止 2013 年 7 月未见明显复发征象。2014 年 6、7 月复查影像学检查均提示肝转移、盆腔淋巴结转移。考虑该患者病情进展, 遂予以 24 周期奥曲肽微球 30mg im, q4w 治疗, 治疗期间整体病情评估示缓慢进展。2016 年 7 月入院体检诊断 2 型糖尿病。

2016 年 10 月患者于我院复查考虑双肺新发转

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81802117)

[作者简介] 赵全凤, 药师, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学, Email: zhaoquanfeng@126.com

[通讯作者] 唐敏, 主管药师, 博士, 研究方向: 临床药学, 医院药学, Email: xnny-yjk@163.com

移,肝脏转移灶较前有所增大,多发性骨转移瘤,评价病情进展。2016年11月12日给予依维莫司片10mg/d治疗,服药期间血糖升高,空腹12~13mmol/L,餐后15~16mmol/L,患者自诉规律口服伏格列波糖+二甲双胍后,血糖得到控制。2017年5月复查评估示病情稳定,2017年8月患者发生酮症酸中毒急诊入当地医院治疗(尿酮体+++),随机血糖25mmol/L,血气分析示pH 7.13, HCO₃⁻ 9.1mmol/L,患者酮症酸中毒缓解后,电话告知临床药师此事,临床药师与临床医师分析后,考虑药源性可能,建议停用依维莫司(生产厂家:诺华制药有限公司,批号:SER16),患者遵医嘱停用依维莫司,自诉出院时血糖控制可(具体不详),出院后未服用降糖药物,后续血糖监测示空腹血糖5~6mmol/L,未再出现血糖较大波动情况。2017年10月复查考虑肿瘤复发,但患者此段时间病情情况较差,未予以化疗。2018年2月患者自行口服1个月依维莫司(10mg/d),期间监测空腹血糖在8~9mmol/L。临床药师药学随访后建议患者停用依维莫司,患者遵医嘱,停用依维莫司后未行降糖治疗,后续暂未出现血糖异常升高情况。

2018年3月复查胸腹部CT示肺部、肝脏病灶进展、多发骨转移瘤较前增多增大,考虑病情进展。鉴于患者体力活动状态(performance status, PS)评分较差(3分),使用卡培他滨1500mg bid单药抗肿瘤治疗。2018年4月复查示病情再次进展,临床药师查阅相关资料发现,目前阿帕替尼用于该患者抗肿瘤治疗的循证证据较充分,建议停用卡培他滨,换用阿帕替尼0.5g qd抗肿瘤治疗。阿帕替尼使用4个月后,2018年8月复查示:双肺结节、纵隔淋巴结均减少;肝脏多发转移瘤,胰腺转移瘤均较前缩小;多发骨转移瘤,较前变化不大,疗效评价为部分缓解(图1)。2018年10、11月患者连续两次影像学评估示肺部、肝脏病灶较2018年4月增大,疗效评估病情进展,使用阿帕替尼的无进展生存期(progression free survival, PFS)约6个月。上述病情评价均根据RECIST1.1标准。患者全程诊疗过程详见图2。

阿帕替尼治疗过程中,主要的不良反应为高血压(使用后约20d左右出现血压升高,血压多在155~170/103~110mmHg左右,2级,予以氯沙坦钾100mg/d口服降压治疗,血压维持在140~145/85~95mmHg)、腹泻(间断出现腹泻,严重时每日约5次,2级,予以蒙脱石散等对症处理后好转)。本文不良反应分级均采用美国CTC标准^[3]。

2 药学监护与讨论

2.1 依维莫司致高血糖

患者出现高血糖主要考虑两方面,一是疾病因素:患者既往患有2型糖尿病,但未服用依维莫司前自诉血糖水平较低,波动较小,故疾病因素可能性较小。二是药源性因素:根据不良反应评价标准,①患者使用依维莫司与其出现高血糖存在时间相关性;②高血糖反应符合依维莫司已知的不良反应;③住院期间停用依维莫司后,未服用降糖药,而患者血糖恢复正常。故推断该患者是依维莫司引起的不良反应。依维莫司致高血糖的机制与其抗肿瘤作用有关,依维莫司是mTOR抑制剂,mTOR通路抑制可引起胰岛细胞功能障碍,胰岛素分泌受损,同时影响葡萄糖代谢,从而导致高血糖^[4]。

然而,前期患者使用依维莫司化疗效果尚可,多次评估均为病情稳定,是否停用依维莫司或者不停药而选择减量等方式继续服用该药?临床药师查阅文献后给出会诊意见建议停药:①高血糖发生率较高:相关大样本Ⅱ/Ⅲ期临床试验研究^[5-6]显示,依维莫司致高血糖在神经内分泌肿瘤治疗中的发生率为10%~22%(其中3~4级高血糖发生率为5%~10%),在糖尿病患者中发生率更高。②目前依维莫司在抗肿瘤治疗中致高血糖与其剂量相关性仍不明确。有研究^[7]显示依维莫司致高血糖的发生率与剂量相关,但该研究中高低剂量组依维莫司致严重高血糖的发生率无显著性差异,故推测减量使用也可能无法降低该患者的高血糖风险。③该患者发生高血糖所致的酮症酸中毒并发症,虽然根据随机血糖值(25mmol/L)属3级不良反应,但其已危及患者生命,应归为4级不良反应。依维莫司相关用药建议^[8]中,对于4级不良反应,应永久停止使用依维莫司。综上,不建议继续使用依维莫司。嘱患者停用依维莫司,院外每日监测血糖,当空腹血糖高于7mmol/L,建议行口服二甲双胍治疗,并及时就医。2018年2月患者再次自行服用依维莫司,临床药师通过全程化药学服务,及时电话随访建议停用依维莫司,避免血糖异常不良反应的再次发生。

2.2 阿帕替尼用于晚期转移性直肠神经内分泌瘤

该患者属于无功能性神经内分泌瘤,先后使用长效奥曲肽、依维莫司、卡培他滨治疗后未能抑制进展。目前多线治疗失败患者的后线化疗药物选择仍是一大难题,且此时患者一般情况较差(PS评分3分),迫切需要有效的药物来改善患者的生活质量和延长生存期,而神经内分泌瘤属富血管肿瘤,遂考虑

抗肿瘤血管生成药物治疗的可能。

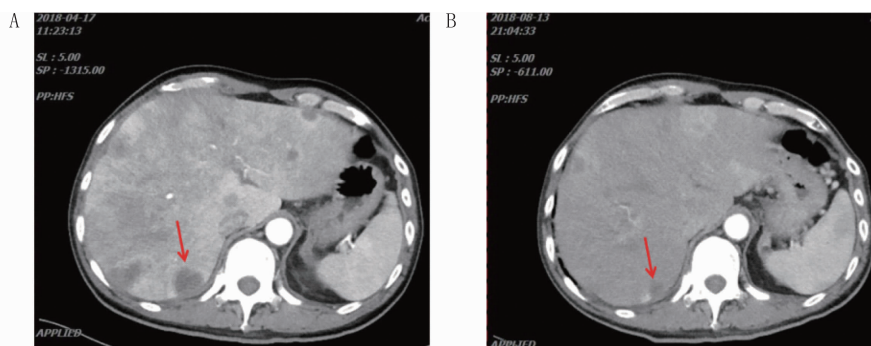


图1 患者对阿帕替尼的应答
A. 2018-04-17的CT影像; B. 2018-08-13的CT影像



图2 患者全程治疗管理时间轴

抗肿瘤血管生成制剂种类繁多,临床药师查阅文献后发现,目前无大样本临床试验讨论晚期直肠神经内分泌瘤如何选用抗肿瘤血管生成制剂,主要参考胃或胰腺神经内分泌瘤,以及其他富血管肿瘤。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)均为肿瘤血管生成的关键驱动因素。目前以 VEGF 为靶点的药物主要分为抗体类 VEGF 抑制剂和小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,

TKI)。抗体类 VEGF 抑制剂以贝伐珠单抗为代表,相关临床研究显示贝伐珠单抗与卡培他滨^[9]、奥曲肽^[10]等联用,用于 G1/G2 进展期神经内分泌瘤均有较好的疾病控制率,但目前暂无贝伐珠单抗单药方案的研究。VEGF 主要通过 VEGFR 的结合和活化显示出促血管生成功能,尤其是 VEGFR-2。贝伐珠单抗仅通过靶向外源性相关途径以阻止其与 VEGFR-2 结合,分析可能是贝伐珠单抗作用靶点单一,而不推荐其单药用于神经内分泌瘤的治疗。近年来小分子多靶点 TKI 在神经内分泌瘤诊治中

的临床研究较多。舒尼替尼是FDA唯一批准用于进展期高分化胰腺神经内分泌瘤(pancreatic neuroendocrine tumor, pNET)的抗肿瘤血管生成制剂。

该患者目前属于快速进展期,而相关研究显示舒尼替尼对于慢进展型疗效优于快进展型^[11]。索拉非尼同属口服多靶点TKI,但相关II期研究结果显示^[12],索拉非尼用于高分化的胃肠胰神经内分泌瘤的临床疗效欠佳。帕唑帕尼是国外近年来批准用于肾癌和软组织肉瘤等富血管肿瘤的小分子TKI,Grande的研究结果显示^[13],帕唑帕尼单药在晚期转移性胃肠胰神经内分泌瘤中均有较好的疾病控制率,但既往使用过mTOR抑制剂(依维莫司等)或其他TKI药物的患者的无进展生存期显著降低。结合患者既往化疗史(既往使用过依维莫司)和病情状态(目前处于快速进展期),上述药物均不适用。

阿帕替尼是新一代的小分子TKI,作用靶点与上述几种小分子TKI类似,但主要区别是其对VEGFR-2具有高度选择性从而发挥强效的抗血管作用。2014年被批准用于晚期胃癌的治疗,目前在肝癌、软组织肉瘤等富血管实体瘤中均有II/III期临床试验结果。最新的一项阿帕替尼用于晚期神经内分泌瘤的真实世界研究^[14]中,阿帕替尼作为晚期神经内分泌瘤的后线治疗具有较好的疾病控制率,且阿帕替尼属我国自主研发新药,临床研究人群主要以亚洲人为主,药物获得性高,且药物经济学成本相对较低。

综上,结合患者病情、前期化疗史及药物经济学等因素,目前阿帕替尼可能是最佳选择。因此,临床药师与临床医师汇总文献研究结果后,建议选用阿帕替尼靶向治疗。本案例中患者使用阿帕替尼后评估示病情缓解,共获得约6个月PFS,虽在阿帕替尼治疗中,患者出现了高血压和腹泻(2级),但通过药学监护等均得到缓解。

3 结语

本案例是一例肿瘤专科临床药师拓展临床药学服务,参与晚期直肠神经内分泌瘤患者全程化药学监护的案例。尤其在患者出现药源性不良反应以及抗肿瘤药物后线选择循证证据缺乏的情况下,临床药师结合患者病情,查阅相关文献,协助临床医师优化药物治疗方案,发挥了应有的作用。

【参考文献】

- [1] 徐建明,梁后杰,秦叔逵,等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10): 927-946.
- [2] DASARI A, SHEN C, HALPERIN D, et al. Trends in the in-

cidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(10): 1335-1342.

- [3] U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. November 27, 2017.
- [4] MORVIDUCCI L, ROTA F, RIZZA L, et al. Everolimus is a new anti-cancer molecule; Metabolic side effects as lipid disorders and hyperglycemia[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 143: 428-431.
- [5] FAZIO N, BUZZONI R, DELLE FAVE G, et al. Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors; RADIANT-4 lung subgroup analysis[J]. Cancer Sci, 2018, 109(1): 174-181.
- [6] LIU C T, CHEN M H, CHEN J S, et al. The efficacy and safety of everolimus for the treatment of progressive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a multi-institution observational study in Taiwan[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2016, 12(4): 396-402.
- [7] GUO Z H, JIAO Y Y, YI Z M, et al. Increased risk of hyperglycemia associated with the use of everolimus in patients with cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Chin Pharm Sci, 2015, 24(5): 326-335.
- [8] 依维莫司临床安全管理专家小组. 依维莫司临床安全管理专家意见[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22): 2694-2700.
- [9] KUNZ P L, KUO T, ZAHN J M, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15_suppl): 4104.
- [10] YAO J C, GUTHRIE K A, MORAN C, et al. Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon Alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors; SWOG S0518[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15): 1695-1703.
- [11] FAIVRE S, NICCOLI P, CASTELLANO D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors; updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study[J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 339-343.
- [12] CASTELLANO D, CAPDEVILA J, SASTRE J, et al. Sora-fenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour; a phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumour Group (GETNE0801) [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(18): 3780-3787.
- [13] GRANDE E, CAPDEVILA J, CASTELLANO D, et al. Pazo-panib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish task force group for neuroendocrine tumors (GETNE) [J]. Ann Oncol, 2015, 26(9): 1987-1993.
- [14] CHEN C, GONG X L, LIAO F, et al. A real world study of efficacy and safety with apatinib therapy in advanced neuroendocrine carcinoma patients[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): e14567.

[收稿日期] 2019-05-08 [修回日期] 2019-10-28

[本文编辑] 陈盛新