



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

电话：029-85323243

版权所有

网址：<http://www.yfyx.com/structure/index>

翻印必究

2022年6月

第13卷第3期

抗肿瘤药物个体化用药

一、抗肿瘤药物治疗药物监测（TDM）的必要性

肿瘤已经成为严重影响人类健康的重大疾病之一。目前肿瘤是大部分国家 30~60 岁居民死亡原因的前 2 位，预计至 2040 年全球每年新发肿瘤患者的病例将达到 2700 万人，与目前相比上升 50%。其中发展中国家新发肿瘤病例增长幅度远高于发达国家。通常所指的抗肿瘤药物多为细胞毒类化疗药物，其最早应用于临床，但其疗效不佳，毒副作用显著。近年来，随着科学技术的进步，分子靶向及单克隆抗体类的抗肿瘤药物越来越多的应用于临床，显著提高了患者疗效，然而距离理想的治疗效果仍具有一定的差距。抗肿瘤药物的精准用药仍存在以下问题：

（1）大多数抗肿瘤药物根据体重或体表面积给予固定剂量，且通常保持不变，而在出现严重不良反应的病例中，治疗剂量的调整也是经验性的。

（2）抗肿瘤药物在体内的药动学个体间差异较大，同种药物在不同个体间的清除率差异高达 50%，影响因素较多，所以在治疗时常出现剂量不足导致疗效不佳或超剂量导致毒副反应严重的问题。

（3）抗肿瘤药物长期治疗可能会疗效降低，发生耐药。为了提高肿瘤治疗的疗效，有必要针对不同的肿瘤患者设计个体化治疗方案。

（4）肿瘤属于重症疾病，其给药方案与患者心、肝、肾等器官的功能水平密切相关，其治疗效果将直接决定患者的生存治疗甚至预期寿命。因此有必要对抗肿瘤药物进行个体化治疗。

二、抗肿瘤药物的 TDM 现状

甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶等药物的治疗药物监测已具有国际共识，而近年来国内外指南也推荐对小分子靶向药物及大分子单克隆抗体药物进行 TDM。但目前抗肿瘤治疗药物监测进展缓慢，开展抗肿瘤药物监测的医院也相对较少。仅少部分药物如甲氨蝶呤、氟尿嘧啶类和伊马替尼等抗肿瘤药物的药动学和药效学关系已经比较明确，临床 TDM 也比较成熟，可以用于指导临床用药。但其他多数抗肿瘤药物的 TDM 还需进一步研究。基于体表面积或体重的给药方案很难达到良好的疗效，甚至增加不良反应的发生风险。基于血药浓度与药效和毒性的相关性，血药浓度-时间曲线下面积（AUC）与稳态血药浓度比给药剂量更能反映药效和毒性。除给药方案外，临床抗肿瘤药物的联合使用、肿瘤的类型及患者自身生理、病理基础也会影响疗效和毒性。由于抗肿瘤药物及肿瘤患者的特殊性，TDM 在制定个体化方案的过程中发挥重要作用，也面临严峻挑战。但是目前国内外 TDM 研究还多停留在理论层面，临床实践较少。

三、抗肿瘤药物的 TDM

我院临床药学期开展 TDM 工作，并根据检测结果对患者提供精准的个体化用药指导，以提高临床用药的有效性和安全性。目前我院开展的监测药物已达 65 种，其中对 15 种抗肿瘤药物实施了“以 TDM 为依据的剂量调整”，可提高疗效，降低严重不良反应。已开展的抗肿瘤药物监测项目见附表。

四、厄洛替尼致严重皮肤溃疡和角膜穿孔的典型案例分析

1. 病例资料

患者，女，60 岁。肺癌脑转移术后 7 月余，肝转移，



西安交大一附院药学部临床药理学室血药浓度测定项目相关信息表

分类	药物名称	建议采血时间	采血管型号	采样量	药物浓度参考值	送样时间	出报告时间
抗肿瘤药 (15)	甲氨蝶呤	给药结束后24h、48h、72h	EDTA抗凝管(紫色)	3 mL	24h: < 10 μmol/L 48h: < 1 μmol/L 72h: < 0.1 μmol/L	周一至周六	送检当天
	伊马替尼	固定剂量或调整剂量连续服药至少30天后, 下一剂给药前采血	EDTA抗凝管(紫色)	3 mL	GIST 谷浓度: >1100 ng/mL CML 谷浓度: >1000 ng/mL	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	吉非替尼	固定剂量或调整剂量连续服药至少30天后, 下一剂给药前采血	EDTA抗凝管(紫色)	3 mL	>200 ng/mL	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	厄洛替尼	固定剂量或调整剂量连续服药至少30天后, 下一剂给药前采血	EDTA抗凝管(紫色)	3 mL	>500 ng/mL	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	埃克替尼	固定剂量或调整剂量连续服药至少30天后, 下一剂给药前采血	无添加剂的干燥真空管(红色)	3 mL	>1000 ng/mL	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	克唑替尼	固定剂量或调整剂量连续服药至少30天后, 下一剂给药前采血	无添加剂的干燥真空管(红色)	3 mL	≥235ng/mL	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	舒尼替尼 (含N-去乙基舒尼替尼)	固定剂量或调整剂量连续服药至少30天后, 下一剂给药前采血	无添加剂的干燥真空管(红色)	3 mL	间歇给药: 谷浓度 ≥ 50 ng/mL 持续给药: 谷浓度 ≥ 37.5 ng/mL	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	伊立替康 (含SN-38, SN-38G)	峰浓度: 输注结束时采血 谷浓度: 输注结束后48h采血	无添加剂的干燥真空管(红色)	3 mL	峰浓度 < 10000 μg/L 谷浓度 > 10 μg/L	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	氟尿嘧啶	静脉滴注开始后18-30 h采血, 且需同时准确记录静脉滴注开始、采血以及滴注结束的时间	EDTA抗凝管(紫色)	3 mL	AUC: 20-30 mg·h/L	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	奥西替尼	固定剂量或调整剂量连续服药至少30天后, 下一剂给药前采血	EDTA抗凝管(紫色)	3 mL	--	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	瑞戈非尼 (含活性代谢物M2, M5)	固定剂量或调整剂量连续服药至少30天后, 下一剂给药前采血	EDTA抗凝管(紫色)	3 mL	--	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	阿帕替尼	固定剂量或调整剂量连续服药至少30天后, 下一剂给药前采血	EDTA抗凝管(紫色)	3 mL	--	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	吡咯替尼	固定剂量或调整剂量连续服药至少30天后, 下一剂给药前采血	EDTA抗凝管(紫色)	3 mL	--	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	紫杉醇	静脉滴注开始24h后采血	无添加剂的干燥真空管(红色)	3 mL	--	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延
	多西他赛	静脉滴注后18-30h内采血	无添加剂的干燥真空管(红色)	3 mL	--	周一至周六	采血后48h内, 节假日顺延

多发骨转移。2020年8月12日行“右侧顶枕叶、左侧颞叶占位性病变”切除术，确认肺鳞癌脑转移。基因检测：EGFR 21号外显子(L858R)突变。给予盐酸厄洛替尼片(特罗凯)联合贝伐珠单抗注射液靶向治疗，服用厄洛替尼3个月后，面部出现皮疹，红肿伴瘙痒，未重视。服药6个月后患者面部皮肤破损，面积逐渐扩大至鼻梁、下巴、耳朵、双肘关节部，并出现局部肛门处皮肤破溃伴疼痛，根据常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版评为2级，给予对症治疗无缓解。厄洛替尼调整给药剂量半月余后，患者左眼球结膜充血、视物模糊、角膜溃疡伴穿孔，根据CTCAE评价标准角膜炎评为4级；颜面、肛周皮肤破损明显，根据CTCAE评为皮肤毒性3级。

2. 不良反应关联性评价分析

患者既往无疾病遗传家族史，无过敏史，给药前无皮肤和眼部不适。用药厄洛替尼3个月后患者逐渐出现面部溃疡，有疼痛感。用药厄洛替尼4个月后患者出现双手肘关节部、臀部肛周皮肤溃烂伴疼痛。用药厄洛替尼6个月后患者面部、双手肘关节部、臀部肛周皮肤溃烂明显，疼痛加重。根据药品不良反应监测关联性评价原则：

① 不良反应的发生时间与厄洛替尼靶向治疗有合理的时间关系；

② 厄洛替尼常见的不良反应为皮疹，一般表现为轻到中度的红斑和脓疱性丘疹，多发生于身体阳光暴露部位，该患者重度皮肤溃疡的发生部位符合文献的报道。厄洛替尼引起的角膜炎和结膜炎较常见，角膜溃疡或穿孔的报告罕见；

③ 患者治疗期间曾经停用厄洛替尼，面部溃疡及疼痛症状有明显缓解的症状；再次口服厄洛替尼后，面部溃疡及疼痛症状再次加重，且眼部受累明显；

④ 目前，无贝伐珠单抗出现皮肤和眼部不良反应的报道，且不能用该药的作用机制及患者原患疾病解释所发生的不良反应。因此，该患者评价厄洛替尼与发生皮肤溃疡及角膜穿孔的关系为“肯定”。

3. 血药浓度对不良反应的影响

临床药师查房问诊获知该患者每日服药时间为10:00，且舌下含服，服药方式错误。舌下含服无首过消除，药物可以通过毛细血管壁被吸收，吸收完全、速度较快。分析患者的错误服药方式可能会提高药物的血药浓度，增加了不良反应发生率。因此，临床药师建议测定其血药浓度。

患者2021年3月31日入院，最后一次服用厄洛替尼的时间为3月28日10:00，分别于3月31日8:30、4月3日7:30、4月4日9:40采血，测定厄洛替尼血药浓度分别为556.355、26.791、2.12 ng/mL。根据药动学模型计算患者服药后的谷浓度(C_{min})和峰浓度(C_{max})。得出3月29日 C_{min} 和3月30日 C_{min} 分别为3566、1585 ng/mL；3月28日 C_{max} 为11095 ng/mL。远高于已报到的厄洛替尼 C_{max} 大于2297 ng/mL时易发生3级或4级不良反应。文献报道厄洛替尼浓度高于2000 ng/mL为过度暴露，厄洛替尼推荐的目标浓度为1200~2000 ng/mL，平均血药浓度为1565.9 ng/mL。因此，该患者不良反应是由于过高的药物暴露量所引发，属于A型不良反应。药物过暴露可能与错误服药方式或年龄有关。

4. 临床药师加强对患者的药学监护

随着医疗与科技的发展，新型抗肿瘤药物层出不穷，靶向治疗、免疫治疗是现阶段的热门研究，该类药物上市时间短。与传统化疗药相比，其不良反应具有不同的特点，严重的和新的不良反应未曾被临床医师熟知。因此，临床药师作为治疗团队一员，加强该类药品不良反应监测是必要的，药物治疗期间应严密观察患者的临床症状、病情变化、相关实验室检查结果和影像学改变等，一旦出现药品相关不良反应，应及时采取有效救治措施，最大程度减少对患者身体及心理损害。

针对服用厄洛替尼的老年患者，临床药师建议：

① 可调整起始剂量为每日100 mg，其余按说明书正确服用该药；

② 监测血药浓度，用药第15日后监测厄洛替尼的 C_{min} ，并根据患者 C_{min} 调整用药剂量，使其稍高于500 ng/mL，从而避免出现过度暴露的风险；

③ 建议在第15日后评估临床毒性，早期若发生多种2级或任何3级毒性的情况下应减少剂量。

五、伊马替尼治疗胃间质瘤致多浆膜腔积液的病例

1. 病例资料

患者，男，62岁。确诊“胃间质瘤”。2021年4月15日行剖腹探查、胃间质瘤切除、近端胃、胰体尾、脾、左侧肾上腺联合切除术，病理回报：胃间充质来源肿瘤，浸润黏膜层，形态学结合免疫组化染色结果支持胃间质瘤，危险度分级为高度。术后1月予长期口服甲磺酸伊马替尼片，0.4g qd。服药后患者间

断性腹泻伴胃不适感、乏力、纳差，体重下降 20kg。

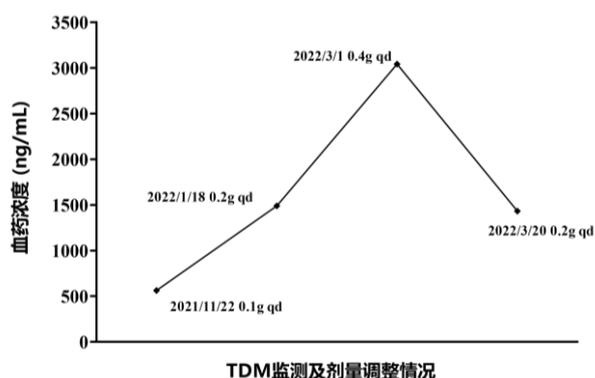
2. 临床检查

患者颜面部水肿，双下肢轻度水肿。泌尿系彩超示腹水中量；心脏彩超示心包积液少量，胸腔积液少量；胸腹部及盆腔 CT 平扫示腹水，盆腔积液，胸腹壁渗出性病变；超声胃镜示腹水；术后患者多次复查 CT 平扫未见肿瘤复发及转移灶。2021.11.5 行超声引导下腹腔积液穿刺抽液，暂排“胃间质瘤”复发可能。

3. TDM 指导下的临床用药

患者系胃肠道间质瘤（GIST），口服伊马替尼治疗，出现水肿不排除药物不良反应，已停用伊马替尼 2 天，临床药师建议可监测伊马替尼血药浓度。2021.11.5 晨 9:00 采血测定伊马替尼血药浓度为 1556.8ng/ml，因患者已停药 48h，根据浓度推算公式，患者正常用药时稳态谷浓度为 3913.8ng/ml，远高于 GIST 患者建议谷浓度 1100ng/ml。伊马替尼浓度过高，与骨髓抑制、水肿、呕吐、乏力等不良反应发生密切相关。高度怀疑患者现心包积液、腹腔积液、胸腔积液、盆腔积液系用药不良反应所致，患者停药 3 天后眶周、下肢水肿明显好转，继续停药伊马替尼，予利尿对症治疗。

2022.11.9 患者一般情况良好，准予出院，出院后小剂量起始恢复伊马替尼治疗（0.1g，qd），定期监测伊马替尼血药浓度，根据检验结果调整用药剂量。



4. 问题讨论

4.1 为何要对使用伊马替尼的胃肠间质瘤患者进行治疗药物监测（TDM）？

- 伊马替尼药动学特征个体差异大，稳态谷浓度（ C_{ss} ）、AUC 和清除率（CL）的个体间变异分别为 25%~64%、21%~66%、17%~88%， C_{ss} 和 AUC 个体内变异分别高达 69%和 12%；

- GIST 患者伊马替尼 C_{ss} 与临床疗效和不良反应显著相关；

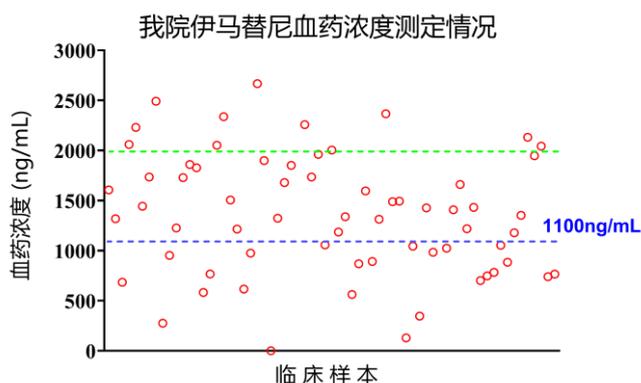
- 对于晚期 GIST 患者，若伊马替尼 $C_{ss} < 1100\text{ng/mL}$ ，疾病将快速进展，若 $C_{ss} > 1100\text{ng/mL}$ ，无进展生存期将显著延长；
- 伊马替尼服药依从性差的患者血药浓度显著降低，可能对临床结局产生影响。
- 水肿、白细胞减少等不良反应与伊马替尼血药浓度过高相关。

- 基于 TDM 进行剂量调整可在保证临床疗效的同时降低剂量依赖性不良反应发生率。

4.2 伊马替尼进行 TDM 的监测时机？

- 推荐伊马替尼 C_{ss} 作为监测指标指导 GIST 患者剂量调整；
- 推荐 GIST 患者连续服用相同剂量伊马替尼 28d 后开始首次血药浓度监测；
- 推荐伊马替尼进行剂量调整后 28d 再次监测血药浓度；
- 建议早期服用伊马替尼出现严重不良反应者，可尽早开展监测；
- 推荐伊马替尼起始服药前 3 个月，每月监测 1 次；随后每 3~6 个月监测 1 次；浓度稳定后，可适当延长监测周期；
- 进行 TDM 时，采血时间为末次服药后 22-26h。

5. 我院 GIST 患者伊马替尼的 TDM 临床实践



- 我院目前共监测了 67 例患者的伊马替尼药物浓度；其中门诊患者 66 例，住院患者 1 例；
- 药物浓度参考值： $C_{ss} > 1100\text{ng/mL}$ ；
- 血药浓度总体达标率为 64%， $C_{ss} < 1100\text{ng/mL}$ 患者 24 例；
- 血药浓度达标患者中， $C_{ss} > 2000\text{ng/mL}$ 患者 13 例，浓度过高易导致剂量依赖性不良反应的发生。