

1 例乳腺癌患者药物治疗致肺损伤的病例分析与监护

朱秋燕 王金丽 陈伯华

(南通大学附属医院药学部 江苏南通 226001)

摘要 1例乳腺癌患者使用3周期多西他赛和曲妥珠单抗(TH方案)治疗后出现活动后气促,后逐渐缓解。第4周期TH方案治疗后再次出现气促,胸部影像学显示肺部损伤,予头孢西丁和地塞米松治疗后好转,地塞米松停药后肺损伤加重。临床药师参与其药物性肺损伤的诊断,推荐使用甲泼尼龙继续规范治疗,患者渐好转出院。药师定期随访,出院25d后肺部病变基本吸收。

关键词 乳腺癌;药物性肺损伤;多西他赛;曲妥珠单抗;药品不良反应;药学监护

中图分类号:R97 **文献标识码**:A **文章编号**:1005-0698(2019)11-0749-04

Case Analysis and Pharmaceutical Care of Lung Injury Caused by Drug Therapy in a Breast Cancer Patient

Zhu Qiuyan, Wang Jinli, Chen Bohua

Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

ABSTRACT One patient with breast cancer developed exertional shortness of breath after 3 cycles of docetaxel and trastuzumab treatment, which gradually relieved. When the two drugs were used again in the fourth cycle, shortness of breath recurred. The chest imaging showed lung injury. After treatment with cefoxitin and dexamethasone, the lung injury was improved, which was aggravated again after withdrawal of dexamethasone. Clinical pharmacists participated in the diagnosis of drug-induced lung injury. Methylprednisolone was recommended to continue the standard treatment. The patient gradually improved and was discharged. Pharmacists followed up regularly. Pulmonary lesions of the patient were basically absorbed 25 days after discharge.

KEY WORDS Breast cancer ;Drug-induced lung injury; Docetaxel; Trastuzumab; Adverse drug reaction; Pharmaceutical care

药物性肺损伤(drug-induced lung injury, DLI)是指由药物的使用引起的肺损伤,不仅包括处方药,还包括非处方药、草药、补充剂和非法麻醉药等^[1]。根据流行病学资料,接受抗肿瘤药物治疗的患者中约有10%发生肺毒性^[2]。严重的DLI若得不到及时诊断、规范治疗,其死亡率较高。本文将对临床药师参与1例乳腺癌患者接受多西他赛联合曲妥珠单抗给药后出现DLI的治疗过程进行总结分析,以期对相关患者的药学监护提供参考。

1 病例资料

患者,女,34岁,因“右乳癌术后五月余”于2017年5月23日入院。患者2016年12月7日行右乳癌改良根治术,术后病理示:肿块大小2 cm×2 cm×1.5 cm,浸润性导管癌Ⅲ级,切缘未见癌累及,

腋窝淋巴结(1/20)见癌转移。免疫组化示:雌激素受体(ER)(30%+),孕激素受体(PR)(80%+),人类表皮生长因子受体2(Her-2)(++),Ki67(40%+),荧光原位杂交技术(FISH)检测:Her-2阳性。2016年12月29日~2017年3月1日予EC方案(盐酸表柔比星150 mg+环磷酰胺1.0 g)化疗4周期。3月22日CT示:右乳术后,左上肺磨玻璃样影(ground-glass opacity, GGO)。3月22日~5月3日予TH方案[多西他赛140 mg+曲妥珠单抗(首次568 mg,后续426 mg),4周为1个周期]化疗3周期。5月15日出现活动后胸闷气促,后逐渐缓解。既往史无特殊,否认接触有毒物质,否认近期感冒史。本次入院患者一般情况可。入院体检:T 36.2℃,P 78次/min,R 18次/min,BP 108/64 mmHg;身高159 cm,体重70 kg,体表面积1.76 m²;右胸部术后观,双肺呼

吸音清,未闻及明显啰音。血常规、肝肾功能、凝血功能、电解质、心肌标志物正常范围。癌胚抗原(CEA)系列:细胞角蛋白19片段 $2.38 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。心脏彩超示:各心腔大小及大血管内径未见异常,彩色血流肺动脉瓣少量返流。入院诊断为右乳腺癌术后(pT1N1M0,IIA期)。

2 主要治疗经过

患者入院完善相关检查,于2017年5月24日和5月25日(入院第2天和第3天)分别予曲妥珠单抗(罗氏制药有限公司,批号:N3786B02)426 mg及多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:170118AF)140 mg静滴,同时予异丙嗪注射液、西咪替丁注射液、阿扎司琼注射液、注射用泮托拉唑、地塞米松片辅助治疗。5月26日(入院第4天)患者诉胸闷气促,听诊:双肺有Velcro啰音,BP 103/65 mmHg。CT示:右乳术后,两肺弥漫淡片影,考虑渗出可能;两肺散在纤维化灶,左上肺小钙化灶。血常规:嗜酸细胞(E)0,余正常范围;血气分析:氧分压(PO_2)66 mmHg,氧饱和度(SpO_2)93%,二氧化碳分压(PCO_2)44 mmHg;T-spot检测阴性;1,3- β -D葡聚糖检测(G试验)、半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(GM试验)阴性。考虑DLI可能性大,但血培养结果未出,暂不能排除细菌感染。予吸氧,注射用头孢西丁3 g bid及地塞米松注射液(首剂20 mg,每2 d剂量减半,末次剂量为2.5 mg)静滴治疗,复测血气分析结果正常。6月1日(入院第10天)血培养结果:培养5d无细菌生长;血常规:WBC $1.9 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,N $1.22 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。予重组人粒细胞刺激因子(G-CSF)注射液150 μg ,ih,bid $\times 2$ d。6月2日(入院第11天)患者呼吸道症状较前明显缓解,无胸闷气短。复查CT示:两肺渗出已基本吸收,两肺少许纤维化灶,左上肺小钙化灶。6月3日(入院第12天)血常规:N $4.03 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,继续予G-CSF 150 μg ,ih,st。6月5日(入院第14天)患者一般情况可,无胸闷气短,停用地塞米松。6月6日(入院第15天)11:40患者出现畏寒发热,T 39 $^{\circ}\text{C}$,感胸闷气短,无咳嗽咳痰。听诊:双肺有Velcro啰音。血常规:WBC $13 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,N $9.46 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$;血气分析: PO_2 79 mmHg, SpO_2 93%, PCO_2 39 mmHg;凝血指标:纤维蛋白原 $4.16 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,D-二聚体 $0.69 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;红细胞沉降率(ESR)17.0 mm $\cdot \text{h}^{-1}$;超敏C反应蛋白(hs-CRP)74.5 mg $\cdot \text{L}^{-1}$;血糖、心肌标志物、B型利钠肽、电解质、肝肾功能正常。予吸氧、对乙酰氨基酚

退热,当日复测血气分析: PO_2 93 mmHg, SpO_2 94%, PCO_2 36 mmHg。CT示:两肺弥漫渗出性病变、散在炎性及部分实变较前进展,两肺少许纤维化灶,左上肺小钙化灶。6月7日(入院第16天)临床药师参加会诊意见:考虑药源性肺损伤可能性大,建议继续糖皮质激素治疗,同时完善检查排除病毒感染。当日停用头孢西丁,临床药师建议使用甲泼尼龙,医生采纳,予注射用甲泼尼龙80 mg,ivd,qd。6月9日(入院第18天)患者无发热、胸闷气促稍缓解。6月12日(入院第21天)血培养结果:培养5d无细菌生长;TORCH检查:巨细胞病毒抗体-IgM阴性,巨细胞病毒抗体-IgG阳性;ESR 28.0 mm $\cdot \text{h}^{-1}$;hs-CRP 21.20 mg $\cdot \text{L}^{-1}$;血常规、肝肾功能、电解质基本正常。6月19日(入院第28天)胸闷气促症状缓解,ESR 18.0 mm $\cdot \text{h}^{-1}$,hs-CRP 2.02 mg $\cdot \text{L}^{-1}$,血常规、电解质正常。复查CT:两肺病变较前有吸收。甲泼尼龙递减为60 mg,ivd,qd治疗7d,再减量为40 mg,ivd,qd治疗7d,最后序贯为泼尼松片20 mg,po,bid。7月7日(入院第46天)患者无特殊不适,予出院,出院带药泼尼松片(由20 mg bid梯度递减至10 mg qd直至停药)。药师定期随访患者,2017年8月1日复查CT:两肺弥漫渗出性病变及散在炎症基本吸收,两肺少许纤维化灶。

3 讨论

3.1 患者诊断DLI的依据

根据《2013日本呼吸学会共识声明:药物相关性肺损伤的诊断和治疗》^[1]和原国家食品药品监督管理总局(CFDA)药品不良反应监测中心发布的《药品不良反应报告和监测工作手册》中的判断原则,该患者肺损伤与其使用的多西他赛和曲妥珠单抗关联性分析如下:

患者出现肺部症状之前所使用的药物包括:多西他赛注射液、注射用曲妥珠单抗、异丙嗪注射液、西咪替丁注射液、阿扎司琼注射液、注射用泮托拉唑、地塞米松片。其中多西他赛、曲妥珠单抗均可引起肺炎,据统计,多西他赛导致肺炎的发生率为7%~26%,曲妥珠单抗所致肺炎的发生率为0.4%~0.6%^[3]。其他药物未见相关肺毒性的报道。

既往文献报道,多西他赛的肺毒性主要表现在胸痛气短、呼吸困难、咳嗽、呼吸衰竭、肺炎、支气管痉挛、低氧血症、肺浸润、发热等,一般在治疗后1周至3个月发生。肺部影像学表现包括:双侧肺部网状或网状结节阴影、局灶性实变以及双肺斑片状模

糊影^[2-6]。曲妥珠单抗肺损伤的表现有咳嗽、呼吸困难、心率加快、发烧、低氧血症、呼吸衰竭等,听诊有肺湿啰音。发生肺损伤的时间从首剂使用曲妥珠单抗后3h到19周。肺部影像学表现有:双侧肺部斑片状实变影、磨玻璃影、胸腔积液。部分病例支气管镜肺活检显示淋巴细胞和组织细胞浸润支气管黏膜^[7-13]。此外,Kuip等^[14]报道了1例63岁乳腺癌患者接受多西他赛和曲妥珠单抗(TH方案)治疗2周期后出现发热、干咳、呼吸困难,听诊双肺湿啰音,CT示:双肺多发实变影、肺小叶的GGO。综合治疗后出现呼吸衰竭,最终死亡。尸检显示两肺的间质炎症与药物诱导的肺损伤炎症一致。本例患者2017年3月22日CT示:左上肺GGO,无任何肺部相关不适症状。使用3周期TH方案后第11天(5月15日)曾出现活动后胸闷气促,后逐渐缓解。5月24~25日行第4周期TH方案治疗后第2天患者诉胸闷气促,听诊:双肺有Velcro啰音。CT示:两肺弥漫淡片影,考虑渗出可能;两肺散在纤维化灶,左上肺小钙化灶。患者的临床表现与既往两种药物所致肺损伤文献报道基本相符,同时符合停药后症状缓解、再次给药后症状加重。

该患者既往体健,否认有毒物质接触史,否认近期感冒史。本次入院2017年5月26日该患者第一次出现胸闷气促,根据临床症状、病原体相关检测、凝血功能、心脏彩超、心肌标志物、B型利钠肽等检查结果基本排除感染、心力衰竭、肺出血、肺栓塞、肿瘤肺转移等疾病。

综上,患者发生的肺损伤可判定可能为多西他赛和曲妥珠单抗引起的DLI。该患者停止使用多西他赛、曲妥珠单抗,给予甲泼尼龙治疗后,患者肺损伤好转,说明诊断治疗基本正确。但由于多西他赛和曲妥珠单抗均有肺损伤的报道,且没有明确的诊断试验来鉴别由哪种药物引起,所以该患者的肺部不良反应可能与两者均相关。

3.2 多西他赛和曲妥珠单抗致DLI的可能机制

多西他赛相关肺损伤可能是细胞功能障碍所造成的,细胞功能障碍可引发细胞凋亡,或者通过损害细胞和组织修复程序而导致损伤^[15]。此外,超敏反应也被认为是多西他赛肺损伤的可能发病机制^[3]。目前曲妥珠单抗相关肺损伤的机制还未明确,其直接的肺损伤主要表现在肺泡上皮细胞的破坏。因表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)存在于人类II型肺泡细胞上,Her-2抑制药可能降低了II型肺泡细胞的损伤修复能力。既往有

肺部疾病史或者肿瘤侵犯肺部的患者使用曲妥珠单抗发生严重肺部不良反应的概率更大^[7]。

3.3 DLI的治疗与药学监护

根据《2013日本呼吸学会共识声明:药物相关性肺损伤的诊断和治疗》^[1],中度肺损害(PO_2 60~80 mmHg)建议立即停用可疑药物,给予 $0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 泼尼松龙或等效的其他糖皮质激素。初始治疗剂量建议维持2~4周,然后逐步减量。患者本次住院期间首次出现胸闷气促时 PO_2 66 mmHg,为中度肺损害。患者(体重70 kg)使用地塞米松理论剂量为 $5.25\sim 10.5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。但患者地塞米松实际使用首剂20 mg,每2 d剂量减半,末次剂量为2.5 mg,共使用10 d,其使用剂量及疗程均欠合理,所以患者再次出现胸闷气促。临床药师参与会诊,结合患者病情、临床表现、实验室检查结果,考虑DLI可能性大,糖皮质激素起始剂量偏大,疗程过短,建议继续予糖皮质激素规范治疗。地塞米松为长效激素,抗炎效力强,作用时间长,但对下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制作用明显,不宜长疗程用药。临床药师建议选择中效激素:如泼尼松、甲泼尼龙等,临床医生接受建议,予甲泼尼龙静滴治疗26 d后序贯为口服泼尼松片,期间患者胸闷气促症状逐步缓解,CT示两肺病变较前有吸收。出院25 d后复查CT示肺部病变基本吸收。

4 小结

DLI发生率低,早期肺损害不易发现,但严重的肺损害如肺纤维化死亡率高,必须高度重视。多西他赛联合曲妥珠单抗是Her-2阳性乳腺癌的常用治疗方案,然而两药均可引起肺毒性。本文报道1例多西他赛和曲妥珠单抗治疗后出现DLI的乳腺癌患者,临床药师通过查阅文献,结合病程,帮助医师判断DLI的可能性;并对DLI的治疗药物及疗程提出了积极的建议,最终患者症状逐步缓解。该病例提示临床药师对使用可致肺损伤药物的患者应给予密切关注,帮助患者了解相关风险以及常见症状如干咳、进行性呼吸困难,以识别早期毒性症状;一旦发现可疑DLI,应积极协助医生及时停用相关药物,给予必要的治疗和处理。

参 考 文 献

- 1 Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries[J]. *Respir Investig*, 2013, 51(4):260-277

- 2 Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, et al. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(3):372-379
 - 3 Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors [J]. *Chest*, 2008, 133(2):528-538
 - 4 Leimgruber K, Negro R, Baier S, et al. Fatal interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration in a patient with hormone-refractory prostate cancer [J]. *Tumori*, 2006, 92(6):542-544
 - 5 伍延婷, 闫亚玲. 71例多西他赛不良反应报告分析 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(3):608-610
 - 6 陈锐, 高楚蒙, 岳明. 多西紫杉醇致肺损害 1例 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(7):602
 - 7 Vahid B, Mehrotra A. Trastuzumab (Herceptin)-associated lung injury [J]. *Respirology*, 2006, 11(5):655-658
 - 8 Radzikowska E, Szczepulska E, Chabowski M, et al. Organising pneumonia caused by transtuzumab (Herceptin) therapy for breast cancer [J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(3):552-555
 - 9 Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6):1063-1070
 - 10 Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16):1673-1684
 - 11 Sugaya A, Ishiguro S, Mitsuhashi S, et al. Interstitial lung disease associated with trastuzumab monotherapy: A report of 3 cases [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(2):229-232
 - 12 Pepels MJ, Boomars KA, van Kimmenade R, et al. Life-threatening interstitial lung disease associated with trastuzumab: case report [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(3):609-612
 - 13 Abulkhair O, El MW. Delayed Paclitaxel-trastuzumab-induced interstitial pneumonitis in breast cancer [J]. *Case Rep Oncol*, 2011, 4(1):186-191
 - 14 Kuip E, Muller E. Fatal pneumonitis after treatment with docetaxel and trastuzumab [J]. *Neth J Med*, 2009, 67(6):237-239
 - 15 编辑部. 加拿大警告多西他赛的呼吸相关严重不良反应 [J]. *中国药物评价*, 2013, 30(2):76
- (2019-07-15 收稿 2019-09-30 修回)