论　著

妇科恶性肿瘤患者铂类抗肿瘤药物新的不良反应

王　静[1,3]，王凤蝶[1,4]，黎　丹[1,5]，冯国纹[1,6]，王丹青[2]，陈　力[1]

1.四川大学华西第二医院 药学部/循证药学中心（成都 610041）；2.四川大学华西第二医院 妇产科（成都 610041）；3.绵阳四〇四医院药学部（绵阳 621000）；4.四川大学华西医院眉山医院（眉山市人民医院） 药学部（眉山 620010）；5.毕节市第一人民医院 药学部（毕节 551700）；6.阆中市人民医院 药学部（阆中 637400）

【摘　要】目的 总结四川大学华西第二医院3年妇科恶性肿瘤患者使用铂类抗肿瘤药物发生药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）的病例情况，分析其新的ADR发生特点，以提高临床用药安全。**方法** 收集四川大学华西第二医院2019年10月1日至2022年9月30日上报至国家药品不良反应监测系统中的铂类ADR报告，回顾性分析患者一般资料、使用药物种类、原患疾病等信息，计算相关ADR发生率和占比。**结果** 近3年共上报134例铂类抗肿瘤药物的ADR，其中妇科恶性肿瘤患者125例，新的ADR报告数为51例（40.80%）。其中又以卵巢癌居多（58.82%）；51～60岁年龄组发生ADR以及新的ADR例数最多，占比均大于40%；不同铂类抗肿瘤药物新的ADR占比在38%～50%之间，且关联性大部分为很可能相关（94.12%）；该类药物新的ADR发生时间集中在24 h内（88.24%），主要累及器官或系统为过敏（全身反应）占72.55%，神经系统次之（35.29%）。**结论** 妇科恶性肿瘤患者使用铂类抗肿瘤药物发生新的ADR概率较大，发生时间较为迅速，年龄集中在51～60岁，不同铂类药物新的ADR主要累及系统具有一定特点，临床药师及临床医护人员应注意识别、积极处理、及时上报和总结，为后续进一步提高临床用药安全提供参考。

【关键词】妇科恶性肿瘤；铂类抗肿瘤药物；药物不良反应

【中图分类号】R711　　**文献标志码**　A　　DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.010

New adverse reactions to platinum-based anti-tumor drugs in gynecological cancer patients

WANG Jing[1,3], WANG Fengdie[1,4], LI Dan[1,5], FENG Guowen[1,6], WANG Danqing[2], CHEN Li[1]

1.*Department of Pharmacy/Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 2. *Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 3.*Department of Pharmacy, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang 621000, China*; 4.*Department of Pharmacy, Meishan Hospital of West China Hospital of Sicuan University, Meishan 620010, China*; 5. *Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Bijie City, Bijie, 551700, China*; 6.*Department. of Pharmacy, Langzhong Peolple's Hospital, Langzhong 637400, China*

【Abstract】Objective To sort out the cases of adverse drug reactions (ADRs) in gynecological cancer patients in West China Second University Hospital of sichuan University using platinum-based anti-tumor drugs in our hospital over the past three years, and to analyze the characteristics of new ADRs, so as to promote clinical safety of drug use. **Methods** Platinum-based ADR reports submitted to National Center for ADR Monitoring system by West China Second University Hospital of Sichuan University from October 1, 2019 to September 30, 2022 were retrospectively collected. General information of patients, drug types used, primary diseases and other information were summarized, and the incidence and proportion of related ADRs were calculated. **Results** In the past three years, 134 cases of platinum-based anti-tumor drug ADRs were reported in our hospital, among which 125 cases were gynecological cancer patients with original disease, 51 cases (40.80%) were reported as new ADRs, and ovarian cancer patients were the majority (58.82%). The number of ADR and new ADR cases in 51 ~ 60 years old group was the largest, accounting for more than 40%. The proportion of new ADRs of different platinum-based anti-tumor drugs was between 38% and 50%, and most of the correlations were very likely (94.12%). The occurrence time of new ADR of these drugs was concentrated within 24 h (88.24%), and the main organ or system involved was allergy (systemic reaction) (72.55%), followed by nervous system (35.29%). **Conclusion**s Gynecological cancer patients who use platinum-based anti-tumor drugs are at high risk of new ADRs, which occur rapidly and are concentrated in the 51 ~ 60 age group. The different platinum-based drugs had certain characteristics in terms of the systems they affect. Clinical pharmacists and medical staff should be attentive to recognizing, actively treating, timely reporting, and summarizing ADRs to provide guidance for improving clinical drug safety in the future.

【Key words】Gynecological cancer; Platinum-based anti-tumor drugs; Adverse drug reaction

基金项目：四川省科技厅重点研发项目（2020YFS0131，2016FZ0081）；卫生健康发展促进项目（BJHA-CRP-068）；新锐肿瘤支持治疗课题研究项目（cphcf-2022-109）

通信作者：陈　力，E-mail：chenl_hxey@scu.edu.cn

引用本文：王静，王凤蝶，黎丹，等. 妇科恶性肿瘤患者铂类抗肿瘤药物新的不良反应[J]. 西南医科大学学报，2023，46(3)：233-236. DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.010

2020年全球新发妇科恶性肿瘤近140万例，其中宫颈癌60.4万例，子宫内膜癌41.7万例，卵巢癌31.4万例[1-3]。我国卵巢癌发病率居全球首位[4]，且与年龄增长相关[5]，同时该病死亡率居妇科肿瘤第一位[6]，在妇科恶性肿瘤化疗中，以铂类为主或以铂类为基础的方案占绝大多数[7-14]。铂类抗肿瘤药物属细胞周期非特异性药物，主要引起DNA链间交叉联结而影响其合成，以抑制癌细胞。临床上常用药物主要有卡铂、顺铂、奥沙利铂、奈达铂等，此类药物在作用于肿瘤细胞的同时也会对人体正常细胞组织造成破坏，进而产生药物不良反应（adverse drug reaction，ADR），ADR的发生不仅会影响疾病治疗效果，还会降低患者的生活质量，甚至增加患者的心理负担[15]。该类药物的药品说明书中记载的ADR主要包括胃肠道反应、肝肾损害、血液毒性等，但在临床真实事件中还出现了不少新的ADR，值得关注。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》[16]，新的ADR定义为：①药品说明书中未载明的不良反应；②说明书中已有描述，但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的，按照新的药品不良反应处理。

本研究就近3年四川大学华西第二医院妇科恶性肿瘤患者使用铂类药物发生新的ADR情况进行了分析，为临床快速识别该类药物ADR提供参考，进一步促进临床合理安全用药，并为相关药品说明书的完善提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究资料来自于四川大学华西第二医院2019年10月1日至2022年9月30日上报至国家药品不良反应监测系统关于铂类抗肿瘤药物致ADR的报告病例，纳入原患疾病为妇科恶性肿瘤的病例，剔除重复的报告编号及重要信息记录不全的病例。同时，结合全部使用铂类抗肿瘤药物的妇科恶性肿瘤患者的病程记录，以获取相关信息。

1.2 研究方法

回顾性收集国家药品不良反应监测系统中的铂类ADR报告，整理铂类ADR报告中患者的一般资料，使用的药物种类（包括：顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂），原患疾病（宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等），ADR发生时间、累及器官或系统，ADR的严重程度等信息。ADR关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价6级，本研究关联性评价数据来源于ADR上报单位的关联性评价。

2 结果

2.1 妇科恶性肿瘤患者ADR发生情况

2019年10月1日至2022年9月30日，共上报了134例铂类抗肿瘤药物的ADR，其中原患疾病为妇科恶性肿瘤的患者125例，而这125例妇科恶性肿瘤患者中发生新的ADR为51例，占比为40.80%，类型均为新的一般。发生新的ADR患者中，以卵巢癌患者居多，占比达58.82%，见图1。

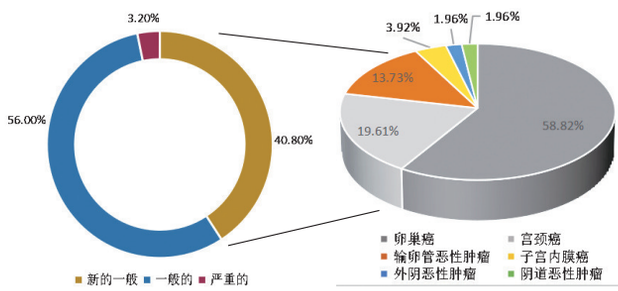


图1 妇科恶性肿瘤患者ADR发生情况

Figure 1 Occurrence of ADR in gynecological malignant tumor patients

2.2 ADR患者基本情况

使用铂类抗肿瘤药物发生ADR的125例患者中，发生ADR最多和发生新的ADR最多的年龄组均为51～60岁，见表1。

表1 ADR患者不同年龄分布情况

Table 1 Age distribution of ADR patients

年龄（岁）	ADR患者数	占比（%）	新的ADR患者数	占比（%）
0～40	17	13.60	8	15.69
41～50	39	31.20	16	31.37
51～60	52	41.60	21	41.18
＞60	17	13.60	6	11.76
总数	125	100.00	51	100.00

2.3 铂类抗肿瘤药物ADR发生情况

不同铂类药物ADR发生率均小于2%，但新的ADR占比均较大，范围在38%～50%之间，见表2。铂类抗肿瘤药物与患者新的ADR关联性大部分为很可能（48例，94.12%），其余为肯定（3例，5.88%）。

表2 不同铂类药物ADR发生情况

Table 2 Occurrence of ADRs of different platinum drugs

药物名称	使用患者例数	ADR发生例数	ADR发生率（%）	新的ADR发生例数	新的ADR发生率（%）	新的ADR占比[a]（%）
卡铂	10 891	55	0.51	22	0.20	40.00
顺铂	12 940	47	0.36	19	0.15	40.43
奥沙利铂	795	10	1.26	5	0.63	50.00
奈达铂	1 232	13	1.06	5	0.41	38.46
合计	25 858	125	0.48	51	0.20	40.80

注：a新的ADR占比＝新的ADR发生例数/ADR发生例数×100。

2.4 新的ADR发生时间分布情况

铂类抗肿瘤药物新的ADR发生时间集中于两个

时间段，分别为10～30 min、1～24 h，在24 h内发生新的ADR的占比达88.24%（共45例）。不同铂类药物新的ADR发生高峰时间，见图2。

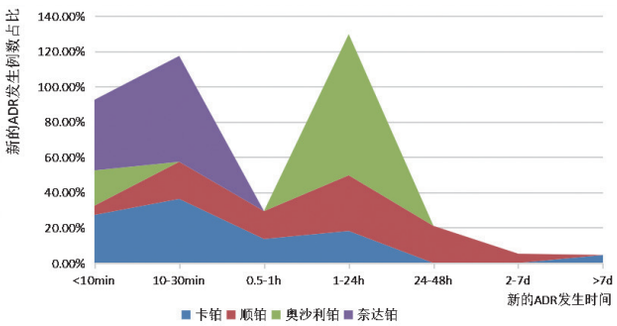


图2 新的ADR发生时间分布

Figure 2 Time distribution of new ADRs

2.5 新的ADR累及器官或系统及临床表现

铂类抗肿瘤药物新的ADR主要累及器官或系统包括：过敏（全身反应）、神经系统、消化系统、口咽部、循环系统，其中以过敏全身反应为最多（72.55%），神经系统次之（35.29%）；各系统新的ADR的主要临床表现见表3。

3 讨论

3.1 妇科恶性肿瘤患者ADR发生情况

根据国家药品监督管理局对新的ADR的定义，说明书是判断该ADR是否为新的ADR的标准[17]。本文妇科恶性肿瘤患者使用铂类抗肿瘤药物发生新的ADR的概率较高，达40.80%，这提示患者发生的ADR在相应药品说明书中未描述或程度不一样，相关厂家的药品说明书完善空间较大。在新的ADR病例中卵巢癌患者占比已超50%（58.82%，见图1），占比较大，这可能与我国卵巢癌发病率较高[4]，同时本院为三甲专科医院，妇科肿瘤患者较多有关。卵巢癌以上皮性最为常见[7]，而该类恶性肿瘤绝大多数发生于50岁以后[18]，这与本研究结果相对应，在该年龄阶段相应ADR和新的ADR发生率亦较高（41.60%，41.18%）。但在有关卵巢癌的年龄-时期-队列模型分析中发现，60～69岁年龄段的发病率上升最为快速[19]，是否后续相关研究结果发生变化，尚需通过更大样本量研究进行相应验证。

3.2 铂类抗肿瘤药物新的ADR发生特点

本研究结果发现，不同铂类抗肿瘤药物ADR发生率均小于2%，低于其他文献报道的铂类药物ADR发生率[20-22]。可能原因：门诊患者出现的ADR没有及时上报，住院患者上报ADR积极性不足。值得注意的是，在整体ADR发生率不高的前提下，新的ADR占比不低且关联性相对较大，说明医护人员在上报ADR时对新的ADR上报比较重视，值得肯定；同时也提示对其他类型ADR的上报有进一步改进空间，临床药师后续可针对后者进行更多的宣讲和指导。另外，大多数新的ADR在输注时或输注完毕24 h内发生，反应较迅速，症状明显，医护人员较容易识别；但少部分新的ADR在1 d后发生，甚至在7 d以后发生，即迟发反应，容易被患者或临床医师忽略，本研究在1 d后发生的新的ADR主要有喉痛、腹痛、呕吐、便秘、尿痛、皮疹、皮肤发红/肿胀、皮肤脱落、口腔溃疡，可为临床后续识别相应ADR提供参考。

3.3 新的ADR累及器官或系统及临床表现

本研究中的4种铂类抗肿瘤药物发生的新的ADR均以过敏反应最多，主要表现为：呼吸困难、胸闷、发热、皮疹、皮肤肿胀。查看几类铂类药品相关厂家说明书，或未提及过敏反应，或相关描述过于简单，故该类ADR被归类至新的一般进行了上报。该类反应占比较大，相关厂家应当对这部分内容进行补充完善，以更好地提醒临床安全使用。其次，新的ADR累及神经系统的主要表现为口唇、面部、双手等局部麻木、皮肤刺痛、视力异常，其中局部麻木在报告中出现相对较多，特别是奥沙利铂，这可能与奥沙利铂在神经毒性剂量累积及一过性钙依赖的钠通道功能失调有关[23-24]；该类不良反应在药物输注过程中或输注完毕后几小时内均可能发生，且会导致说话困难或行动困难，给患者日常生活带来极大困扰，应予以重视，尽早发现，适时停药或者药物干预。此外，消化系统的反应以顺铂发生占比较大，且有出现呕血的案例，临床在应用该药时需注意胃肠道反应对治疗的影响，及时给予止吐等药物干预以改善患者相关症状[25]。而口咽喉部位的不良反应主要表现为咽喉不适（异物感、疼痛、发痒）、声音嘶哑，该

表3 新的ADR累及器官或系统及临床表现

Table 3 New ADRs involved organs or systems and clinical manifestations

累及器官/系统	卡铂（n/%）	顺铂（n/%）	奥沙利铂（n/%）	奈达铂（n/%）	总数（n/%）	临床表现
过敏（全身反应）	18（81.82）	11（57.89）	3（60.00）	5（100.00）	37（72.55）	呼吸困难，胸闷、发热、皮疹、皮肤肿胀
神经系统	7（31.82）	5（26.32）	4（80.00）	2（40.00）	18（35.29）	口唇、面部、双手等局部麻木、皮肤刺痛、视力异常
消化系统	3（13.64）	9（47.37）	0（0.00）	1（20.00）	13（25.49）	腹痛、恶心、呕吐、便秘、稀便、呕血
口咽喉	4（18.18）	3（15.79）	2（40.00）	1（20.00）	10（19.61）	咽喉不适、声音嘶哑、口腔溃疡
循环系统	3（13.64）	2（10.53）	1（20.00）	0（0.00）	6（11.76）	心动过速、血压升高
其他	0（0.00）	3（15.79）	0（0.00）	1（20.00）	4（7.84）	乏力、尿痛、紫绀
总数	22（100.00）	19（100.00）	5（100.00）	5（100.00）	51（100.00）	

类反应较为特别，且在新的ADR占比为19.61%，值得关注。妇科恶性肿瘤专业临床药师在进行用药监护时应注意患者有无类似情况发生，以期尽早识别ADR，及时与临床医生沟通，避免出现严重ADR病例。

4 结论

本研究以四川大学华西第二医院近3年上报的ADR病例进行汇总分析，发现妇科恶性肿瘤患者使用铂类抗肿瘤药物发生新的ADR的概率较大，发生时间较为迅速，年龄集中在51～60岁，不同铂类药物新的ADR主要累及系统具有一定特点，但仍需更大样本研究。临床药师应熟悉相关药物可能发生的ADR及特殊ADR，并在查房、会诊等临床工作中密切关注ADR发生情况，同时提醒、指导医护人员对相应的ADR进行整理上报，提高ADR上报率，继而更能真实反应实际情况；此外，医护药三方面医务人员应进一步联合协同，从各个环节减少ADR的发生，进一步提高临床用药安全性。

5 参考文献

[1] 袁华，佐晶，李宁，等. 妇科肿瘤药物临床研究前沿[J]. 中华肿瘤防治杂志，2022，29(14)：1023-1032.
[2] SIEGEL RL，MILLER KD，FUCHS HE，*et al*. Cancer statistics，2021[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(1)：7-33.
[3] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL RL，*et al*. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(3)：209-249.
[4] 国家癌症中心，国家肿瘤质控中心卵巢癌质控专家委员会. 中国卵巢癌规范诊疗质量控制指标(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志，2022，44(7)：609-614.
[5] 郑玉，孙婷婷，杨国奋. 基于子宫内膜异位的直肠-乙状结肠透明细胞癌合并子宫内膜样腺癌：病例报告[J]. 西南医科大学学报，2021，44(4)：363-369.
[6] 宋亮，王丹青.《中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2019)》解读[J]. 西部医学，2020，32(5)：647-651.
[7] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志，2021，31(6)：490-500.
[8] ARMSTRONG DK，ALVAREZ RD，BACKES FJ，*et al*. NCCN guidelines® insights：ovarian cancer，version 3.2022[J]. J Natl Compr Canc Netw，2022，20(9)：972-980.
[9] National Comprehensive Cancer Network. Cervical cancer(version 1.2023)[EB/OL]. (2022-12-23). https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426.
[10] National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer(version 1.2023)[EB/OL]. (2022-12-22). https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453.
[11] National Comprehensive Cancer Network. Vulvar cancer(version 1.2023)[EB/OL]. (2022-12-22). https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1476.
[12] National Comprehensive Cancer Network. Uterine neoplasms (version 1.2023)[EB/OL]. (2022-12-22). https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473.
[13] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 外阴恶性肿瘤诊断和治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志，2021，31(6)：533-545.
[14] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 阴道恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志，2021，31(6)：546-560.
[15] BLAGDEN SP，COOK AD，POOLE C，*et al*. Weekly platinum-based chemotherapy versus 3-weekly platinum-based chemotherapy for newly diagnosed ovarian cancer (ICON8)：quality-of-life results of a phase 3，randomised，controlled trial[J]. Lancet Oncol，2020，21(7)：969-977.
[16] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号)[EB/OL]. (2011-05-04). http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201105/b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9.shtml.
[17] 国家药品监督管理局. 基本概念：什么是新的药品不良反应?[EB/OL]. (2011-07-05). https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/kpzhsh/kpzhshyp/20110705171201666. html?type=pc.
[18] 李晶，吴妙芳，林仲秋.《FIGO 2021妇癌报告》——卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2022，38(3)：301-309.
[19] 徐杰茹，陈磊，张敏，等. 1990-2019年中国卵巢癌发病与死亡趋势及其年龄-时期-队列模型分析[J]. 中国肿瘤，2022，31(4)：276-283.
[20] 徐伟佳，高勇，叶美玲，等. 某三甲综合医院346例抗肿瘤药物致不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测，2020，17(2)：104-107.
[21] 张晓明，夏银川，杨俊，等. 某三甲综合医院2020年铂类抗肿瘤药物不良反应分析[J]. 肿瘤预防与治疗，2022，35(8)：726-730.
[22] MONK BJ，COLOMBO N，OZA AM，*et al*. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN ovarian 100)：an open-label，randomised，phase 3 trial[J]. Lancet Oncol，2021，22(9)：1275-1289.
[23] 王慧，徐黎，赵丽，等. 126例奥沙利铂不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒，2019，16(2)：110-114.
[24] KANG LM，TIAN YY，XU SL，*et al*. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy：clinical features，mechanisms，prevention and treatment[J]. J Neurol，2021，268(9)：3269-3282.
[25] 黄潞，劳逸，何江涛，等. 阿瑞匹坦联合托烷司琼对晚期肺癌顺铂化疗所致呕吐的临床治疗效果观察[J]. 中国现代药物应用，2022，16(22)：130-132.

(利益冲突：无)

(收稿日期：2023-01-13；修回日期：2023-02-24)