1例晚期乳腺癌并发甲状腺癌患者重启蒽环类药物化疗的药学监护Δ

张广全[1,2*]，鹿　琦[3]，燕　丹[2]，徐思露[2#]（1.常州市肿瘤医院药事科，江苏 常州　213032；2.江苏省肿瘤医院/江苏省肿瘤防治研究所/南京医科大学附属肿瘤医院药学部，南京　210009；3.徐州市肿瘤医院药剂科，江苏 徐州　221005）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)12-1527-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.12.20

摘　要　目的　探讨晚期乳腺癌并发甲状腺癌患者重启蒽环类药物的药学监护思路。**方法**　临床药师全程参与1例晚期乳腺癌合并甲状腺癌患者的治疗过程，为患者提供个体化用药建议。考虑患者存在多种抗肿瘤药物原发耐药，临床药师建议重新启用EC解救方案（静脉滴注表柔比星140 mg和环磷酰胺1 g，d_1，21 d为一周期），并结合患者体重变化估算表柔比星终生累积剂量及最佳化疗疗程；针对患者化疗期间促甲状腺激素（TSH）水平异常波动可能增加心脏毒性发生风险的问题，临床药师建议根据TSH目标范围和检测结果，采取“前快后慢”的左甲状腺激素钠片剂量调整策略。**结果**　医师采纳药师建议；临床药师协助医师重启以蒽环类药物为基础的7周期联合治疗方案。期间患者未出现明显心脏不良事件，病情稳定；左甲状腺素钠片加量后患者TSH水平稳步下降，未出现相关不良反应。**结论**　对多种抗肿瘤药物原发耐药的乳腺癌并发甲状腺癌患者，在必要时可重新启用蒽环类药物，但启用前应进行基线心功能检查及甲状腺激素水平检测，并结合患者既往病史开展心脏毒性风险评估。临床药师应积极发挥专业优势，对此类患者开展全程药学监护，保障患者用药安全。

关键词　蒽环类药物；乳腺癌；甲状腺癌；药学监护；临床药师

Pharmaceutical care of reactivating anthracycline chemotherapy in a patient with advanced breast cancer combined with thyroid cancer

ZHANG Guangquan[1,2], LU Qi[3], YAN Dan[2], XU Silu[2] (1. Dept. of Pharmaceutical Administration, Changzhou Cancer Hospital, Jiangsu Changzhou 213032, China; 2. Dept. of Pharmacy, Jiangsu Cancer Hospital/Jiangsu Institute of Cancer Research/the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China; 3. Dept. of Pharmacy, Xuzhou Cancer Hospital, Jiangsu Xuzhou 221005, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the pharmaceutical care of reactivating anthracycline chemotherapy in patients with advanced breast cancer complicated with thyroid cancer. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the whole treatment process of a patient with advanced breast cancer complicated with thyroid cancer and provided personalized medication recommendations. Considering that the patient currently has multiple primary anti-tumor drug resistance, clinical pharmacists recommend reactivating the EC rescue protocol (intravenous infusion of epirubicin hydrochloride 140 mg+cyclophosphamide 1 g, d_1, 21 days for a cycle). The cumulative lifetime dose of epirubicin and the optimal course of chemotherapy was estimated according to the body weight change of the patient. Given the issue that abnormal fluctuation of thyroid stimulating hormone (TSH) level during chemotherapy may increase the risk of cardiac toxicity, clinical pharmacists suggest adopting a dose adjustment strategy of “fast first and slow later” for Levothyroxine sodium tablet according to the target range of TSH and test results. **RESULTS** The doctors adopted the pharmacists’ suggestion; the clinical pharmacists assisted the doctors in reactivating the anthracycline-based 7-cycle combination regimen, during which the patient had no significant cardiac adverse events and was repeatedly evaluated as stable. TSH decreased steadily after Levothyroxine sodium tablets were added, and no

Δ **基金项目**　国家自然科学基金青年科学基金项目（No.81703596）；常州市科技局科技计划项目（No.CJ20229035）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：抗肿瘤临床药学。电话：0519-69807007。E-mail：609139631@qq.com

\# **通信作者**　主管药师，硕士。研究方向：抗肿瘤临床药学。E-mail：jsszlyy_xusilu@sina.com

adverse reaction related to TSH inhibition was observed. **CONCLUSIONS** Patients with primary drug-resistant breast cancer complicated with thyroid cancer may be reactived anthracyclines if necessary, but baseline cardiac function and thyroid hormone levels should be tested before initiation, and cardiac toxicity risk assessment should be performed in combination with the patient's history. Clinical pharmacists should actively exert their professional advantages to carry out whole-process pharmaceutical care for such patients, so as to ensure the safety of drug use for patients.

KEYWORDS anthracycline; breast cancer; thyroid cancer; pharmaceutical care; clinical pharmacist

三阴性乳腺癌是一种高危型乳腺癌，主要发生在绝经前的年轻女性中，具有侵袭性强、预后差、易局部复发和远处转移、生存率低等特点[1]。近年来，甲状腺和乳腺并发肿瘤的发生率有所增加，多项研究表明两者之间存在潜在的双向致病关系[2]。目前，三阴性乳腺癌治疗首选蒽环类和紫杉类化疗药物，但蒽环类药物可导致剂量限制性心脏毒性，严重影响治疗效果和患者的生存质量；而甲状腺癌切除术后易引起甲状腺功能紊乱，亦可增加心血管不良事件发生风险[3]。鉴于蒽环类药物在早期乳腺癌中的广泛应用及其累积心脏毒性，晚期乳腺癌并发甲状腺癌患者重新启用蒽环类药物时，应重点针对其心脏安全性风险开展用药监护。本文报道了1例临床药师参与的晚期乳腺癌合并甲状腺癌患者重启蒽环类药物的全程药学监护过程，以期为保障此类患者的用药安全提供参考。

1 病史摘要

患者女，58岁，身高165 cm，体重75 kg，体表面积1.85 m^2，体重指数（body mass index，BMI）27.55 kg/m^2，入院诊断为左乳癌术后左锁骨和左锁骨区淋巴结、左侧胸壁多发转移（rT2N3M1，Ⅳ期，三阴性）。

患者于2014年10月24日行左乳癌改良根治术，病理提示为浸润性导管癌，腋窝淋巴结5枚（3枚见癌转移）。免疫组化检查结果示雌激素受体（estrogen receptor，ER）（－）、孕激素受体（progesterone receptor，PR）（－）、人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor-2，HER-2）（2+）、增殖细胞标志物Ki-67增殖指数检测阳性率约40%；荧光原位杂交技术（fluorescence in situ hybri-dization，FISH）检测结果示*Her-2*基因无扩增。乳腺癌术后复发风险分级为高危（区域淋巴结转移3枚，ER阴性且PR阴性），术后行EC-T方案（注射用盐酸表柔比星+注射用环磷酰胺序贯紫杉醇注射液）辅助化疗8周期，具体剂量不详，彼时术后未行放疗及强化辅助治疗。

患者于2015年4月行甲状腺癌切除术，术后病理示右叶甲状腺乳头状癌，周围脂肪组织内见小团癌细胞，中央区淋巴结1枚（见癌转移）、右喉返神经上淋巴结1枚（见癌转移），目前规律口服左甲状腺素钠片50 μg，qd。患者既往有高血压病史1年，目前规律口服厄贝沙坦片150 mg，qd；糖尿病病史1年，规律口服盐酸二甲双胍片0.5 g，bid+格列齐特缓释片30 mg，qd；既往无冠心病、心律失常等慢性病史；否认药物及食物过敏史。

2 主要治疗过程

2021年4月起患者诉左腋窝处疼痛，2021年11月15日于外院行锁骨下肿物穿刺活检术，病理检测结果示：结合病史考虑（左前胸壁）转移性乳腺癌；免疫组化检测结果示：ER（－），PR（+，约50%），Her-2（1+）。2021年11月10日至2022年6月30日期间，患者多次调整解救治疗方案（表1），复查胸部增强计算机断层扫描（computed tomography，CT）均提示疾病进展。2022年7月6日起行放疗，具体剂量：第2个肿瘤靶区（PGTV2）51 Gy/17f。

表1 患者晚期乳腺癌解救治疗方案调整过程

治疗时间	药物治疗方案	用药时长/周期	疗效评估
2021-11-10至2022-01-13	紫杉醇注射液300 mg，d_1+卡铂注射液300 mg，d_1、d_8，静脉滴注，21 d为一周期	2	疾病进展
2022-01-14至2022-02-06	注射用盐酸吉西他滨1.8 g，d_1、d_8+注射用洛铂50 mg，d_1，静脉滴注，21 d为一周期	1	疾病进展
2022-02-07至2022-04-13	注射用盐酸吉西他滨1.8 g，d_1、d_8+注射用洛铂50 mg，d_1，静脉滴注+口服甲磺酸阿帕替尼片0.25 g，qd，21 d为一周期	2	疾病进展
2022-04-14至2022-05-06	甲磺酸艾立布林注射液2.6 mg，d_1、d_8+替雷利珠单抗注射液200 mg，d_1，静脉滴注，21 d为一周期	1	疾病进展
2022-05-07至2022-06-30	注射用维迪西妥单抗120 mg，d_1，静脉滴注+口服盐酸安罗替尼胶囊12 mg，qd，14 d为一周期	3	疾病进展

2022年8月15日，患者因病情进展再次入院诊治。患者为三阴性乳腺癌晚期，既往经多线解救化疗后肿瘤仍快速进展，考虑该患者对多种抗肿瘤药物原发耐药，目前可选择的化疗药物品种较为局限，鉴于患者辅助治疗效果较佳，临床药师与医师讨论后决定重新启用以蒽环类药物为基础的联合方案。临床药师通过药学问诊发现，该患者术后EC-T方案具体剂量不详，影响蒽环类药物的疗程确定，故在查阅文献后建议医师根据患者实际体重估算表柔比星终生累积剂量，进而确定最佳给药剂量和疗程。随后，临床药师协助医师根据患者病史及既往治疗史对该患者进行了心脏毒性风险评估，结果为

高危，需对其加强早期监测，并应在化疗前完善心功能相关检查。患者心电图示窦性心律、部分T波改变；心脏彩超示轻度主动脉关闭不全，左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）61%，左室短轴缩短率32%；实验室检查结果示心肌肌钙蛋白T（cardiac troponin T，cTnT）6.50 pg/mL、B型钠尿肽（type B natriuretic peptide，BNP）27.72 pg/mL。结合患者既往病史及基线心功能状况，排除禁忌后予患者EC方案化疗，具体为：注射用盐酸表柔比星140 mg，静脉滴注，d_1+注射用环磷酰胺1 g，静脉滴注，d_1，21 d为一周期。临床药师同时制定了药学监护计划，积极开展用药宣教，告知患者蒽环类药物心脏不良事件的相关症状，以便患者早期识别。

2022年11月13日，患者入院行第5周期化疗。入院实验室检查结果示促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）88.1 mIU/L、游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT_3）4.51 pmol/L、游离甲状腺素（free thyroxine，FT_4）17.6 pmol/L。患者TSH显著升高（正常值为0.27～4.2 mIU/L），FT_3、FT_4正常，提示其存在亚临床甲状腺功能减退，且该患者为甲状腺癌切除术后，为降低复发风险亦应常规进行TSH抑制治疗。临床药师查房后指出，该患者甲状腺功能的长期异常波动可能导致心血管系统不良反应，增加蒽环类药物的用药风险，建议调整左甲状腺素钠片剂量为100 μg，qd，并定期复查血清TSH和FT_4，根据检测结果再缓慢增加剂量，逐步达到TSH抑制治疗的目标范围。医师采纳该建议。2023年2月14日，患者TSH稳步下降至21.6 mIU/L，药师建议调整左甲状腺素钠片剂量为125 μg，qd，并嘱患者在当地医院内分泌科定期随访。

2023年2月14日，患者顺利完成7周期解救化疗，期间多次复查CT提示病情稳定，整个治疗期间未见明显心脏不良事件，但考虑患者目前表柔比星已达最大终身累积剂量，cTnT逐步升高，若继续原方案，心脏剂量限制毒性的发生风险可能显著增加，药师建议停用EC方案，临床医师采纳建议。结合患者经济情况并经患者知情同意后，改予“口服卡培他滨片1 g，bid，$d_{1\sim14}$，21 d为一周期”维持性化疗。临床药师嘱患者出院后应定期复查心肌标志物、心电图、心脏超声等检查，不适随诊。

3 用药分析与药学监护

3.1 解救方案的制定与优化

3.1.1 化疗方案的选择与心脏毒性风险评估

根据《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊断和治疗指南（2022）》，对于复发性无法切除或Ⅳ期三阴性乳腺癌推荐单药化疗或联合化疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性，可选药物包括紫杉类、抗代谢类、微管抑制剂、铂类等[4]。对于既往蒽环类术前/辅助治疗失败的复发转移性乳腺癌患者，推荐首选以紫杉类药物为基础的方案；而对于两者治疗均失败的复发转移性乳腺癌患者，目前尚无标准的化疗方案。值得注意的是，鉴于蒽环类药物在早期乳腺癌中的广泛应用及其累积心脏毒性，其在晚期乳腺癌一线方案的选择中受到限制，国内指南未将其普通剂型列入常规推荐。该患者自2021年4月出现复发转移以来，先后给予包括紫杉类和铂类等药物在内的多线治疗，在短时间内均出现疾病快速进展，提示患者对多种化疗及靶向药物存在原发耐药（原发耐药一般指辅助化疗后1年以内的复发和辅助化疗中的复发；而继发耐药又称为获得性耐药，指辅助化疗结束后1年以上的复发[4]）。《中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识》亦提出，对于未使用过蒽环类药物或使用过蒽环类药物但复发间隔较长的患者，可以在复发转移后选用或再用蒽环类药物，但需进行心功能检查评估[5]。结合患者既往病史、心脏基础状况及个人经济情况，医师和临床药师讨论后一致认为：该患者自2014年予EC-T辅助化疗后直至2021年出现复发转移，考虑继发耐药可能，同时提示辅助治疗有效，可重启EC方案。

蒽环类药物导致的心脏毒性主要表现为心功能不全、心力衰竭、心律失常和心包疾病，尤其是左心功能不全，通常呈现进展性和不可逆性。蒽环类药物的慢性和迟发性心脏毒性具有剂量累积性，故临床使用前应对患者进行充分的心脏毒性风险评估。心脏毒性危险因素目前尚无统一的量化评估标准，实践中多根据临床循证证据及患者自身状况进行综合评估。Meta分析研究表明，蒽环类药物终生累积剂量是其心脏毒性发生的最主要风险因素，高剂量放疗（放射剂量＞30 Gy）和曲妥珠单抗序贯给药与心功能不全的关系亦较为确切；其他高危因素还包括年龄≥65岁，既往心血管病史、吸烟史，肥胖，合并高血压、糖尿病、血脂异常等。本例患者既往接受过蒽环药物化疗及放疗，同时合并肥胖（BMI为27.55 kg/m^2）、高血压、糖尿病等心血管疾病危险因素，心脏毒性危险分层为高危，应进行早期监测和积极预防[6]。该患者首次化疗前行基线心脏评估，临床症状、心电图及超声心动图未见异常，LVEF 61%，cTnT及BNP等生物标志物均正常，提示患者当前心功能良好。

3.1.2 剂量与疗程

该患者既往术后辅助治疗采用EC-T方案，因病史缺失无法获取彼时表柔比星的具体给药剂量。由于表柔比星等传统化疗药物的给药剂量多基于体表面积来

确定，患者身高165 cm，术后辅助化疗期间体重不详，医师提出可根据Devine公式（女性）进行估算：理想体重（kg）=45.5+0.91×[身高（cm）-152.4]。结果，理想体重为56.97 kg，而患者自诉辅助治疗时体重约为80 kg，两者差距较大。故医师就注射用盐酸表柔比星累积剂量估算及给药疗程的确定问题向临床药师进行咨询。临床药师根据患者自诉体重计算BMI为29.38 kg/m^2，属肥胖人群。根据美国临床肿瘤协会颁布的《肥胖成人癌症患者全身治疗合适剂量》的推荐，肥胖患者应基于实际体表面积计算细胞毒药物的给药剂量，且给予全剂量的细胞毒药物一般不会有额外的不良反应发生[7]，故临床药师建议以本例患者自诉体重推算体表面积。注射用盐酸表柔比星辅助化疗的推荐剂量为90～100 mg/m^2，一般应足量使用[4]，故该例患者术后辅助化疗时的表柔比星实际累积剂量上限可估算约为1.91 m^2×100 mg/m^2×4=764 mg。

晚期乳腺癌含蒽环类药物方案的最佳疗程尚无明确结论，在临床实践中可通过控制累积剂量和开展心功能监测进行个体化调整。晚期乳腺癌患者的表柔比星推荐剂量为60～90 mg/m^2，考虑到该患者心功能良好，但心脏毒性危险分层为高危，临床药师建议以75 mg/m^{2}作为初始给药剂量。治疗团队最终制定的解救治疗方案为：注射用盐酸表柔比星140 mg，静脉滴注，d_1+注射用环磷酰胺1 g，静脉滴注，d_1，21d为一周期。每周期化疗前行心电图、超声心动图、cTnT及BNP检查，再根据检测结果动态调整剂量强度。治疗周期内，该患者心电图和BNP无明显异常，cTnT随化疗次数逐步升高（见图1）。相关研究发现，接受蒽环类药物治疗与乳腺癌患者体内cTnT的水平升高呈一定相关性，并且cTnT或心肌肌钙蛋白I（cardiac troponin I，cTnI）水平越高，左心收缩功能不全的发生风险越高，提示cTnT可作为早期心脏毒性的有效生物标志物[8]。该患者使用EC方案化疗共计7周期，解救治疗表柔比星的累积剂量为140 mg×7=980 mg，实际总累积剂量达到1 744 mg，化疗期间cTnT逐步升高，提示心脏毒性发生风险可能增加。表柔比星的终生最大累积剂量为900～1 000 mg/m^2，该患者理论最大终身累积剂量为1 665～1 850 mg（体表面积以1.85 m^{2}计），目前实际总累积剂量已基本达到理论最大终身累积剂量，临床药师提出完成7周期化疗后不建议继续使用EC方案，医师采纳临床药师的意见。

3.2 蒽环类药物心脏毒性的防治策略和药学监护

3.2.1 蒽环类药物心脏毒性的防治策略

蒽环类药物导致的心脏毒性存在个体差异性，可能与不同个体间相关代谢基因的差异性有关[9]。除控制累积剂量和加强心功能监测外，采取一定的防治措施对降低心脏毒性的发生率也非常必要。大型临床研究表明，右雷佐生可在细胞内转变为开环螯合剂，干扰铁离子介导的自由基的形成，降低蒽环类药物的心脏毒性，而不影响其抗肿瘤疗效[10]。目前，国内外的多部指南均推荐在首次使用蒽环类药物前给予右雷佐生，以预防其心脏毒性的发生[4]。一项随机试验指出，采用持续静脉泵入（>48 h）的给药方式能够有效降低蒽环类药物致心力衰竭和亚临床心肌损伤的发生率，这可能与降低蒽环类药物的峰浓度有关，但该方法的有效性目前仍存在一定争议[11－12]。辅酶Q_{10}、β受体阻滞剂、*N*-乙酰半胱氨酸、抗氧化剂（维生素C和维生素E）等心脏保护剂也可能具有一定的心脏保护效果，但其作用机制尚需进一步研究[13]。此外，蒽环脂质体剂型具有特异的药动学特点，在心肌分布和累积较少，心脏毒性低于传统剂型。例如，多柔比星脂质体心脏毒性发生风险低于多柔比星传统剂型（7% vs. 26%），美国国立综合癌症网络已将其列入晚期乳腺癌的一线治疗首选[14]。基于此，临床药师建议可选用盐酸多柔比星脂质体注射液替代EC方案中的注射用盐酸表柔比星，但本例患者因多柔比星脂质体的治疗费用较高拒绝使用，故仍采用原化疗方案继续治疗。

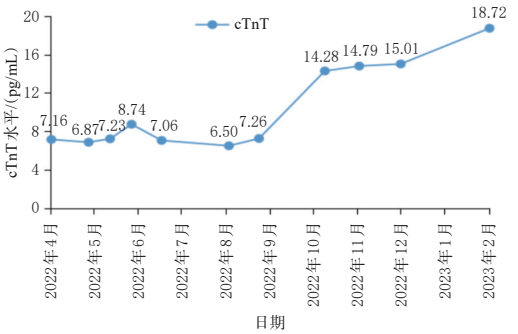


图1 患者治疗期间cTnT水平变化

3.2.2 重启蒽环类化疗的药学监护

本例患者在治疗方案选择时，若使用蒽环类药物可能导致累积心脏毒性，不使用蒽环类药物则目前几乎已无药可用，导致肿瘤进展。临床医师与临床药师讨论并经患者及家属充分知情同意后考虑再次尝试启用蒽环类药物化疗。临床药师查阅相关资料，制定了重启蒽环类药物化疗的全程药学监护计划（表2），以最大限度地降低患者心脏毒性的发生风险。同时，治疗期间临床药师与患者保持密切沟通，积极向患者及家属开展用药宣教，定期随访，提高患者对药物不良反应的认知程度。

3.3 化疗期间甲状腺功能异常的药学监护

在临床实践中先后罹患甲状腺癌和乳腺癌的患者并不少见，乳腺和甲状腺均为激素依赖性内分泌器官，

表2　患者重启蒽环类药物治疗期间的药学监护计划

治疗阶段	药学监护类型	具体内容
治疗前	追溯疾病史和用药史	了解患者既往是否有心血管疾病、是否接受过蒽环类药物化疗(累积剂量)或放疗
	开展全面的心血管评估及风险分级	(1)详细询问患者年龄、吸烟、肥胖及糖尿病/血脂异常等病史;(2)了解患者目前用药情况,如是否合并使用曲妥珠单抗或小分子酪氨酸激酶抑制剂等;(3)进行基线心功能检查和评估,包括心电图、超声心动图、LVEF、BNP及cTnT等相关检查,必要时行放射性核素显像或心脏磁共振成像
治疗中	心电监护	滴注蒽环类药物时需行心电监护,密切监测,若出现心悸、胸闷或其他心脏症状应及时检查和评估
	合并用药分析及不良反应鉴别	注意合并药物,并注意鉴别药物不良反应与疾病本身的症状
	心脏评估高风险时的预防用药分析	(1)推荐首次使用蒽环类药物前应用右雷佐生,蒽环类药物与右雷佐生的剂量比为1:(10～20);(2)改变给药方式为持续泵注(持续时间48～96 h)或改变蒽环类药物剂型为脂质体剂型;(3)必要时可选用其他的心脏保护剂,如辅酶Q_{10}、*N*-乙酰半胱氨酸、抗氧化剂(维生素C和维生素E)等
治疗后	随访	(1)化疗后随访患者心功能情况和症状体征,注意慢性/迟发性心脏毒性的识别和诊断;(2)每周期治疗前复查患者心功能,对比基线心功能数据(LVEF、cTnT等),进行心脏安全性评估;(3)完善血常规及生化检查,必要时根据肝肾功能等指标调整给药剂量
	用药教育	患者和家属在接受蒽环类药物前,应该被充分告知潜在的心脏毒性类型及表现;治疗期间需有家属陪护,在出现不良事件相关症状时,应该及时向治疗团队报告,以便早期识别、尽快处理

两者可能存在某种联系,但目前尚无明确结论[15]。甲状腺乳头状癌预后良好,一般可手术切除,术后需常规给予左甲状腺激素钠片进行抑制治疗——根据术后疾病风险分层,需将TSH指标降至较低的水平(0.1～2.0 mIU/L),以减少疾病的复发和死亡率。该患者予EC化疗期间TSH水平波动较大(图2),这一方面可能与肿瘤或化疗药物对机体的损耗,导致甲状腺激素的机体需求异常有关;另一方面,也可能与机体的损害使甲状腺激素的摄取能力下降有关[16]。甲状腺功能的长期异常波动除会增加甲状腺癌的复发和死亡率外,也可能增加患者的心血管风险。一项观察性研究表明,TSH长期处在低水平(＜0.02 mIU/L)可能导致亚临床甲状腺功能亢进,进而影响心功能,增加心血管事件的发生率,尤其是对高龄患者进行TSH抑制治疗更易影响其心功能,如升高心房颤动的发生率等[17]。而甲状腺功能减退则可能抑制心肌酶的活性,引起心肌细胞损伤,降低心肌收缩力,亦可增加心血管疾病的发生风险[18]。因此,根据TSH抑制目标和检测结果动态调整左甲状腺激素钠片给药剂量,可在降低甲状腺癌复发风险同时进一步降低患者蒽环类药物心脏毒性的发生风险。

根据美国甲状腺学会的相关指南,TSH抑制治疗首选左甲状腺素钠片,50岁以上成人起始剂量一般为50 μg/d,每4～6周再根据血清TSH和FT_4检测结果缓慢增加治疗剂量[19]。该患者TSH升高,FT_3、FT_4水平正常,考虑存在亚临床甲状腺功能减退;而随访期的TSH抑制治疗目标为0.5～2.0 mIU/L,化疗期间TSH检测值亦远高

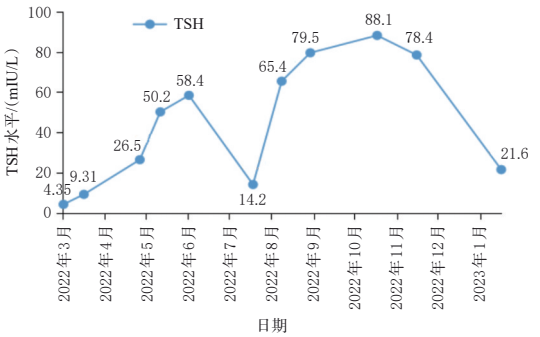


图2　患者治疗期间TSH水平变化

于目标值,以上两种情况均提示需增加左甲状腺素钠片给药剂量。临床药师查阅文献后发现,TSH与FT_4之间呈现非线性负对数关系。为快速达到左甲状腺素钠片的目标剂量[1.5～2.5 μg/(kg·d)],临床药师建议可选择"前快后慢"的剂量调整策略,即首次调整可加量至100 μg(2片),qd;4周后复查TSH及FT_4,若TSH未达标可加量至125 μg(2.5片),依次类推,直至确定TSH维持于目标范围。医师采纳了临床药师的建议,治疗后期患者TSH稳步下降(图2),未发生抑制治疗的相关不良反应。临床药师嘱患者剂量调整期间如出现心慌、出汗等外源性亚临床甲亢症状应及时就诊,以便及时调整左甲状腺激素钠片的用药剂量。

4　结语

蒽环类药物在早期乳腺癌的广泛应用使其在晚期治疗方案选择中受到明显限制,心脏毒性是其最主要的剂量累积限制性毒性。本文中,临床药师对1例晚期乳腺癌合并甲状腺癌患者重启蒽环类药物的治疗过程进行了全程化的药学监护,以蒽环类药物的心脏毒性为切入点,针对解救方案的制定与优化、心脏毒性的防治策略及乳腺癌合并甲状腺癌术后甲状腺功能异常等情况进行了全面的个体化药学监护服务,保障了患者的用药安全。

参考文献

[1] LIN N U, VANDERPLAS A, HUGHES M E, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network[J]. Cancer, 2012, 118(22): 5463-5472.

[2] IKEDA Y, KIYOTANI K, YEW P Y, et al. Germline PARP4 mutations in patients with primary thyroid and breast cancers[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(3): 171-179.

[3] DELITALA A P, FANCIULLI G, MAIOLI M, et al. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease[J]. Eur J Intern Med, 2017, 38: 17-24.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊断和治疗指南2022[M].北京:人民健康出版社,2022:95-103.
Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer 2022[M]. Beijing: People's Health Publishing House,2022:95-103.

[5] 张剑.中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识[J].癌症,2021,40(11):475-485.
ZHANG J. Expert consensus of anthracycline drugs in the treatment of breast cancer in China[J]. Chin J Cancer, 2021,40(11):475-485.

[6] LOTRIONTE M, BIONDI-ZOCCAI G, ABBATE A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity[J]. Am J Cardiol, 2013,112(12):1980-1984.

[7] RENEHAN A G, HARVIE M, CUTRESS R I, et al. How to manage the obese patient with cancer[J]. J Clin Oncol, 2016,34(35):4284-4294.

[8] MICHEL L, MINCU R I, MAHABADI A A, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail,2020,22(2):350-361.

[9] ROBERT J, MORVAN V L, SMITH D, et al. Predicting drug response and toxicity based on gene polymorphisms [J]. Crit Rev Oncol Hematol,2005,54(3):171-196.

[10] MACEDO A V S, HAJJAR L A, LYON A R, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer[J]. JACC Cardio Oncol, 2019, 1(1):68-79.

[11] CORREMANS R, ADÃO R, DE KEULENAER G W, et al. Update on pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2019,46(3):204-215.

[12] LIPSHULTZ S E, GIANTRIS A L, LIPSITZ S R, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 acute lymphoblastic leukemia protocol[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(6): 1677-1682.

[13] 胡志强,余文韬,姚文秀,等.抗肿瘤药物致心脏毒性及其防治措施的研究进展[J].中国药房,2020,31(2):250-256.
HU Z Q, YU W T, YAO W X, et al. Research progress on cardiotoxicity caused by antineoplastic drugs and its prevention and treatment measures[J]. China Pharm, 2020, 31(2):250-256.

[14] O'BRIEN M E R, WIGLER N, INBAR M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase Ⅲ trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl(CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2004, 15(3): 440-449.

[15] CHEN S, WU F, HAI R, et al. Thyroid disease is associated with an increased risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Gland Surg, 2021, 10(1): 336-346.

[16] 岑福俊,杨剑波.乳腺癌患者甲状腺激素和自身抗体的水平及临床意义[J].癌症进展,2019,17(18):2180-2182,2191.
CEN F J, YANG J B. The levels and clinical significance of thyroid hormone and autoantibody in breast cancer patients[J]. Oncol Prog,2019,17(18):2180-2182,2191.

[17] KLEIN HESSELINK E N, KLEIN HESSELINK M S, DE BOCK G H, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study[J]. J Clin Oncol,2013,31(32):4046-4053.

[18] LIM H J, AHN S H, HONG S, et al. The relationship between subclinical thyroid disease and cardiovascular disease risk score in Koreans[J]. J Korean Med Sci,2017,32(10):1626-1632.

[19] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid,2016,26(1):1-133.

(收稿日期:2023-12-18 修回日期:2024-05-11)
(编辑:孙 冰)