

PD-1 抑制剂联合瑞戈非尼治疗结直肠癌患者 药物不良反应的护理

李千红,李艳,张赛娜

摘要: 对 126 例转移性结直肠癌患者接受治疗过程中出现的 37 例(29.37%)药物不良反应,包括皮肤毒性反应 10 例、消化道反应 10 例、疲乏 8 例、口腔黏膜炎 4 例、高血压 3 例、血小板减少 2 例,给予严密观察,准确分级,并根据分级实施针对性的护理措施。经及时发现和处置后,22 例患者不适症状均得到缓解,顺利完成治疗;15 例终止或放弃治疗。

关键词: 结直肠癌; 晚期肿瘤; PD-1 抑制剂; 瑞戈非尼; 不良反应; 护理

中图分类号: R473.73 **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2023.15.027

Nursing care of patients developing adverse reactions from combination regimen of PD-1 inhibitor and Regorafenib for colorectal cancer

Li Qianhong, Li Yan, Zhang Saina.

Department of Digestive Oncology, Cancer Hospital, Tianjin Medical University; National Cancer Clinical Medical Research Center; Tianjin Key Laboratory of "Cancer Prevention and Treatment"; Tianjin Cancer Clinical Medical Research Center, Tianjin 300060, China

Abstract: In 126 cases of metastatic colorectal cancer patients treated with combination regimen, 37 cases (29.37%) developed adverse drug reactions, including 10 cases of skin toxic reactions, 10 cases of gastrointestinal reactions, 8 cases of fatigue, 4 cases of oral mucositis, 3 cases of hypertension, and 2 cases of thrombocytopenia. The cases were closely observed, accurately graded, and targeted nursing measures were implemented according to the gradings. After timely detection and treatment, 22 patients' symptoms were relieved and combination treatment was successfully completed, while 15 cases terminated or aborted treatment.

Key words: colorectal cancer; advanced cancer; PD-1 inhibitor; Regorafenib; adverse reactions; nursing

近年来全球结直肠癌患者发病率和病死率逐年上升,其病死率位居第二位,占全球癌症死亡病例的 9.4%^[1]。我国结直肠癌发病率和病死率分别占全世界的 18.6%和 20.1%,均居世界第一位,且保持上升趋势^[2-3],患者的生存受到严重威胁,生活质量明显降低。目前经过奥沙利铂、伊立替康治疗失败的结直肠癌患者,指南推荐瑞戈非尼单药,有效率 1.0%^[4]。免疫治疗只推荐用于错配修复蛋白缺陷,但对于错配修复蛋白完整的肠癌有效率≤4.0%^[5-6]。2019 年美国临床肿瘤学会年会报道免疫治疗联合瑞戈非尼治疗错配修复蛋白完整的结直肠癌,其有效率可达 36%^[7]。瑞戈非尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,作为一种新型靶向抗肿瘤药物,最常见不良反应包括皮肤反应、高血压、肝功能损伤、蛋白尿、腹泻、疲劳等^[4]。程序性细胞死亡蛋白-1(Programmed Cell Death-1,PD-1)抑制剂是抗肿瘤免疫治疗相关研究最多、临床应用发展最快的一类免疫检查点抑制剂^[8],

其常见不良反应包括免疫性皮炎、甲状腺功能异常、皮肤不良反应、发热等^[9]。二者联合应用不良反应种类及严重程度可能会叠加,因此护理人员对该方案不良反应的观察与护理极为重要。2020 年 1 月至 2021 年 6 月我院收治的 126 例晚期结直肠癌患者应用 PD-1 抑制剂联合瑞戈非尼治疗,37 例出现不良反应,护理总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 37 例患者中,男 26 例,女 11 例;年龄 26~73(55.57±11.08)岁。患者均经病理诊断确诊为晚期结直肠癌,且已接受过奥沙利铂、伊立替康方案为主的基础治疗失败,临床分期ⅢB~Ⅳ期。患者无严重心、肺、肝功能障碍,急性感染等,体力活动状态(Performance Status,PS)评分 0~1 分。

1.2 治疗方法 患者均采用 PD-1 联合瑞戈非尼治疗,PD-1 抑制剂(信迪利单抗)每个周期接受剂量为 200 mg 静脉输注,每 3 周输注 1 次;瑞戈非尼每日口服 1 次,剂量为 80 mg,服用 3 周,停 1 周,以此往复。接受化疗 1~9 个周期,中位数为 5 个周期。输注前,进行营养状态评估,留取血检验标本,包括血常规、肝肾功能、甲状腺功能、电解质、凝血功能,并行心电图检查等。

1.3 结果 采用 PD-1 抑制剂联合瑞戈非尼治疗的 126 例患者,共完成 968 个化疗周期,疗程最短 1 个,

作者单位:天津医科大学肿瘤医院,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心消化肿瘤内科(天津,300060)

李千红:女,本科,主管护师

通信作者:李艳,zylyxhmk@163.com

科研项目:天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-011A);天津市卫生健康科技项目(TJWJ2021MS007)

收稿:2023-03-02;修回:2023-05-10

最长 13 个,平均治疗周期为 5.26 个。37 例患者发生药物不良反应,发生率为 29.37%;不良反应均根据常见不良反应事件评价标准(CTCAE4.0)进行分级^[10]。其中皮肤毒性反应 10 例,包括手足综合征 8 例及皮疹 2 例;消化道反应 10 例,包括恶心 6 例,呕吐 3 例,腹泻 1 例;疲乏 8 例;口腔黏膜炎 4 例;高血压 3 例;血小板减少 2 例。1 例患者因皮肤毒性反应不能耐受,自动放弃治疗,2 例因肝肾功能衰竭、12 例因疾病进展终止治疗,其余患者经及时发现和处置后,不适症状均得到缓解,顺利完成治疗。

2 护理

2.1 心理护理 本组均为 I~II 线治疗失败的晚期结直肠癌患者,目前 PD-1 抑制剂联合瑞戈非尼治疗均为新药及新的治疗方案,患者对其了解甚少,对药物的疗效和不良反应存在疑虑,甚至对疾病的治疗已经失去信心而产生较大的心理压力^[11]。护理人员积极与患者沟通,听取并相信患者的主诉,取得其信任;通过多种形式的健康教育让患者充分了解 PD-1 抑制剂及瑞戈非尼药物的优点以及治疗方法、注意事项、不良反应及护理措施等,耐心解答患者的疑虑,帮助患者树立战胜疾病的信心。经护理人员有效的心理护理及健康教育,患者均能积极配合治疗。

2.2 用药护理

2.2.1 PD-1 用药护理 本研究 PD-1 药物为信迪利单抗注射液,药品保存于 0~4℃ 冰箱。遵医嘱以 0.9%氯化钠注射液 100 mL 配制。每日固定护士负责 PD-1 药物的配制及输注,在抽吸过程中轻轻倒置药瓶,避免产生泡沫,一经稀释立即使用,从配制到输注完毕不超过 4 h。静脉输注时,选用无菌、无热源、低蛋白结合过滤输液器(过滤孔径 0.5 μm),血管通路均使用中心静脉导管(CVC),用输液泵控制速度,时间为 60 min,液体输注前后均使用 0.9%氯化钠注射液冲洗管路,单独用药,不能与其他药物同路静脉输注^[12]。输注药物时给予心电监护,随时监测患者生命体征,重点观察血压变化。如有不良反应发生立即停药,并通知主管医生处理,余下的液体冰箱内(0~4℃)冷藏可保存 24 h,室温下(20~25℃)保存不超过 6~8 h(包括输注时间)^[13]。

2.2.2 瑞戈非尼用药护理 给予患者低脂早餐,30 min 后服用瑞戈非尼,服用药物时使用专用口服药杯,不可接触手部皮肤,以防止药物对皮肤造成损伤。须整粒吞服,勿掰开、嚼碎,服药后大量饮水,如因呕吐症状出现漏服药,须联系主管医生进行处置。患者出院后护理人员每天利用微信或电话进行追踪回访,询问患者服药及不良反应情况,及时回复和解答患者的疑问,缓解患者紧张焦虑情绪,提高服药依从性。

2.3 不良反应的护理

2.3.1 皮肤毒性反应 以手足皮肤反应最常见,常出现在患者的四肢和躯干,主要表现为麻木感,烧灼感,

红斑肿胀,皮肤起疱,发干或皲裂,脱屑或剥脱,受压部位皮肤变硬等。皮疹发生率为 28%~37%^[14-15]。输注药物前,护理人员提前将可能出现皮肤不良反应的临床表现告知患者,避免出现皮疹时惊慌失措。静脉治疗时遵医嘱应用抗过敏药物,保持匀速泵入;用药后注意观察患者皮肤情况,倾听主诉,及时对皮肤反应进行评估分级和观察记录。本组 10 例患者出现皮肤反应,2 例皮疹,均出现在颜面部及头部,分别在第 1 周期后 7 d、第 3 周期后 4 d 出现,为 1~2 级。护理人员记录皮肤不良反应发生的时间、部位、症状及分级。指导患者外涂尿素软膏,清洗时勿使用碱性洁面产品,避免挤压局部水疱或丘疹部位,以免破溃发生感染。8 例出现手足综合征,其中 5 例为 2 级,分别出现在第 2、5、6、6、7 周期后,主要表现在指端皮肤出现干燥及剥落症状;1 例出现甲床肿胀伴疼痛,告知患者勿需紧张,放松心情。3 例 3 级患者出现手部甲缘皮肤剥脱及疼痛,发生在用药后第 3、6、8 周期。护理人员指导患者忌冷,给予温水及金银花水浸泡,每日 2 次,每次 20 min,浸泡后予甘油甘草外涂,使皮肤保持湿润、柔软,防止皲裂;同时甘油甘草具有抗炎作用,能有效预防和治疗手足综合征。嘱患者保持指甲圆滑,防止搔抓导致感染,保持全身皮肤清洁完整,避免热水烫洗,衣物柔软、宽松。外出时,注意避免太阳光直晒,以免加重皮肤不良反应。出院时给予患者居家健康教育,利用微信推送健康教育内容,告知患者皮肤不良反应多为第 5 周期出现,1 例在第 7 周期后出现,经过精心护理,3 例 3 级患者中 2 例症状缓解,转为 1~2 级;1 例不能耐受,自动放弃治疗;5 例 2 级患者症状好转,未影响后续治疗。

2.3.2 消化道反应 消化道反应是最常见的不良反应,临床表现为食欲减退、恶心呕吐、腹泻等,一般用药后即可出现不同程度的症状。本组有 10 例患者出现消化道反应,其中 9 例恶心呕吐 2 级的患者,4 例出现在用药后第 1 周期,第 3、4 周期后出现各 2 例,1 例第 5 周期输注后出现轻度腹泻。患者入院时护理人员及时对患者进行营养筛查与评估,根据风险等级遵医嘱对症用药。由营养师根据患者所需热量及营养状况给予营养液口服;恶心呕吐患者必要时遵医嘱给予镇吐药物静脉输注或肌肉注射,居家中口服药物阶段遵医嘱配合口服镇吐药物;腹泻患者给予金双歧杆菌口服调节肠道菌群^[16]。护理人员协助营养师给予患者所需能量计算并进行营养指导,进行健康知识宣少量多餐,每日观察排便次数、颜色、形状、量等,指导患者进食低脂少盐少纤维饮食,指导患者居家期间出现恶心呕吐等消化道反应时,可口含姜片、薄荷糖等食物,使用“营养日记”、互联网医院护理咨询等自我管理模式及时解决营养问题。本组患者消化道症状均得到改善。

2.3.3 疲乏 为瑞戈非尼常见不良反应^[17]。患者

出现疲乏症状,可能与癌症本身、甲状腺功能减退严重程度及药物所致不良反应有关。严重疲乏的患者应密切监测其甲状腺功能^[18],注意评估并鉴别。疲乏属于一种自我感受,患者感觉到耗竭的乏力、焦虑,无法集中注意力,影响其日常生活。护理人员指导患者每日保证充足的休息与睡眠,适当活动,避免劳累。每日饮水量 2 500 mL,增加橙子、猕猴桃、柚子等维生素 C 含量高的水果。本组 8 例患者在首次输注后第 4~7 天出现疲乏症状,2 例首次用药前查血检验甲状腺功能指标正常,分别于用药第 4、6 周期复查,其游离三碘甲状腺原氨酸值及游离甲状腺素值均低于正常水平,分别为 1.16~2.15 pmol/L,9.89~11.60 pmol/L,促甲状腺激素值高于正常水平,波动范围在 8.5~25.2 mU/L。另 6 例甲状腺功能维持正常。护理人员给予患者防跌倒等风险安全评估和相关健康教育,衣着宽松、长短合适,穿防滑拖鞋等。帮助患者正确认识疾病的发生、发展及预后,减轻心理压力,积极恢复正常社交能力、适当运动,以减轻疲乏程度,改善生活质量。

2.3.4 口腔黏膜炎 瑞戈非尼可产生氧自由基或启动转录因子活化而对黏膜表面造成直接 DNA 损伤,进而引起口腔炎。本组 4 例患者在第 4 周期用药后出现口腔黏膜炎 2 级。住院期间每日 2 次口腔护理,指导患者每 1~2 小时用生理盐水漱口,并使用口腔抑菌消毒液漱口,取 3~5 mL 漱口液,含服 5~10 min,并进行缩唇动作,切勿吞咽,每日至少 4 次,周期 10 d。在进食前含服利多卡因注射液减轻疼痛,以免影响进食。本组患者经过 5~7 d 的治疗护理,口腔黏膜炎症状好转,均未影响进食与治疗。

2.3.5 高血压 其原因主要是药物对血管内皮生长因子的抑制作用,虽然具体机制尚不完全明确,但新生血管生成障碍、内皮细胞功能受损,或肾素-血管紧张素-醛固酮系统紊乱等均与其有关^[19]。瑞戈非尼导致的心血管系统变化是可逆的,通常在停药后高血压消失,而目前并没有治疗瑞戈非尼诱发高血压的特效药。但临床使用硝苯地平控释片控制血压后并不影响患者的治疗。本组患者高血压发病率为 2.38%,低于相关研究(12.12%)^[20],可能与患者既往无高血压病史有关。3 例在第 2 周期输注时出现高血压 2 级,血压最高达 165~170/105~110 mmHg,遵医嘱给予硝苯地平控释片 30 mg 口服,40~60 min 后血压恢复至 130~138/75~86 mmHg。输注时须持续心电监护监测血压变化,输注后连续观察 1 h,患者血压正常方可撤除。出院前护理人员须告知患者每日晨起及睡前 2 次准确监测血压变化并记录,入院时将记录内容交给医生或药师。若出现血压升高,立即联系主管医生。提醒患者出现血压变化时,卧床休息,避免发生安全相关风险。

2.3.6 血小板减少 骨髓抑制是最严重的化疗后反

应,本组 1 例骨髓抑制患者,血小板为 $(89\sim93)\times 10^9/L$,出现在第 3 周期。遵医嘱给予白介素-1 13 mg 皮下注射,每周监测血常规,密切观察血小板变化。给予患者相关饮食宣教,如摄取充足的营养与保障充足的睡眠,维持体内的免疫功能;使用软毛刷刷牙,防止牙龈出血;减少亲友探视,以预防感染;沐浴时勿使用搓澡巾搓洗皮肤,勤修剪指(趾)甲。经过精心护理,2 d 后患者血小板恢复正常,未影响后续治疗。出院后追踪回访时,督促患者按时复查血常规。

3 结论

PD-1 抑制剂联合瑞戈非尼对基础治疗失败的晚期结直肠癌患者有较好疗效,但因治疗引起的不良反应不容忽视,及时发现,给予针对性的护理措施非常重要。且应用此方案患者多数时间在家中服药,护理人员需利用互联网做好追踪回访工作,并加强患者的心理护理,以减轻不适症状,提高治疗依从性。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Cl, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Cl, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [4] Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib-mono-therapy for previously treated metastatic colorectal cancer (COR-RECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381(9863): 303-312.
- [5] O'Neil B H, Wallmark J M, Lorente D, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189848.
- [6] Le D T, Uram J N, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509-2520.
- [7] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(18): 2053-2061.
- [8] 吕欣阳, 任秀宝. PD-1 抑制剂癌症治疗中的肝脏毒性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 27(6): 691-697.
- [9] 王蕊, 朱冰洁, 刘颖. 抗 PD-1 单克隆抗体治疗晚期肺癌不良反应的观察与护理[J]. 护士进修杂志, 2020, 35(2): 138-140.
- [10] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2010, 32(2): 142-144.
- [11] 曹倩, 李因茵, 聂婷婷, 等. 双抗靶向 CIK 细胞序贯 PD-1