



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.16  
文章编号: 2095-1264(2023)04-0502-07

## 临床药师参与 1 例妊娠期乳腺癌治疗方案选择实践<sup>★</sup>

覃倩婷, 黄玉玲<sup>\*</sup>

(柳州市妇幼保健院 药学部, 广西 柳州, 545001)

**摘要: 目的** 对 1 例妊娠期乳腺癌患者的药物治疗及药学监护过程进行分析讨论, 以期为此类特殊患者的临床治疗决策提供参考。**方法** 结合 1 例妊娠期乳腺癌患者在孕期行化疗的病例, 依据循证证据, 从化疗指征、化疗方案选择和化疗药物调整、止吐方案等方面进行分析和讨论, 并对患者进行药学监护。**结果** 根据循证结果为患者制定了治疗方案, 患者顺利完成 5 个周期化疗, 无明显不良反应, 末次化疗 1 个月后剖腹娩出一女婴, 母婴状况良好, 产后继续抗肿瘤治疗。**结论** 临床药师应发挥自身优势, 为特殊患者提供个体化药学服务, 在多学科诊疗中体现价值。

**关键词:** 妊娠期; 乳腺癌; 药学服务; 临床药师

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A

## Pharmaceutical practice of clinical pharmacists in the selection of therapeutic regimen for a patient with gestational breast cancer<sup>★</sup>

QIN Qianting, HUANG Yuling<sup>\*</sup>

(Department of Pharmacy, Liuzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Liuzhou, 545001, Guangxi, China)

**Abstract: Objective** To provide some reference for clinical decision making in breast cancer patients during pregnancy by analyzing and discussing the process of drug treatment and pharmacological care of one patient. **Methods** A case of a pregnant breast cancer patient who underwent chemotherapy during pregnancy was analyzed and discussed based on evidence-based medicine in terms of chemotherapy indications, chemotherapy regimen selection and chemotherapy drug adjustment, antiemetic regimen, and pharmacological care of the patient. **Results** A treatment plan was developed for the patient based on evidence-based medicine. The patient completed five courses of chemotherapy with no significant adverse reactions and delivered a baby girl by caesarean section one month after the last chemotherapy. Both the patient and the baby were in good condition and the patient continued antitumor treatment after delivery. **Conclusion** Clinical pharmacists should give full play to their own advantages, provide individual pharmaceutical care for special patients, and reflect their value in multidisciplinary diagnosis and treatment.

**Keywords:** Pregnancy; Breast cancer; Pharmaceutical care; Clinical pharmacist

### 前言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 严重威

胁女性健康。妊娠期乳腺癌是指在妊娠及产后 1 年内发生的乳腺癌<sup>[1]</sup>, 不及时诊治会导致病情进展甚至转移, 但相关诊治手段会对胎儿健康产生影响,

<sup>★</sup>基金项目: 广西卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z20170512)。

作者简介: 覃倩婷, 女, 主管药师, 研究方向: 抗肿瘤药物的合理应用。

<sup>\*</sup>通信作者: 黄玉玲, 女, 副主任药师, 研究方向: 抗感染药物的合理应用、药事管理。

因此,妊娠期乳腺癌的诊治更加棘手。研究显示,妊娠期乳腺癌的发病率约为 37.4/10 万,占有乳腺癌的 0.2%~3.8%<sup>[2]</sup>。因此,目前有关妊娠期乳腺癌的诊断、治疗和结局的前瞻性研究资料十分有限。随着我国女性生育年龄的增长和生育政策的改变,我国妊娠期乳腺癌的发病率也呈逐年升高趋势<sup>[3]</sup>,亟需更多的临床资料提供参考。本文就临床药师参与的 1 例妊娠合并乳腺癌患者的治疗,结合文献报道和循证医学证据,从患者保胎和治疗意愿的权衡、治疗方案的选择以及药学监护等方面进行分析讨论,以期为此类特殊患者的临床治疗决策提供一定参考。

## 1 病例介绍

患者,女,34 岁,身高 163 cm,体重 79 kg,体表面积 1.9 m<sup>2</sup>,因“妊娠 22 周,发现右乳肿块 3 月余,确诊右乳腺癌 1 日”于 2020 年 11 月 5 日入院。患者 3 个月前无意中发现右乳肿块,约花生大小。6 日前门诊乳腺超声提示右侧乳腺实性结节伴钙化(BI-RADS 4a):右侧乳腺 10 点方向腺体边缘见低回声,大小约 17 mm×17 mm×12 mm,形态不规则,边界不清,纵横比<1,内回声不均匀,内可见散在强回声光点及光斑,边缘可见成角,后方回声稍增强。彩色多普勒血流显像(color Doppler flow imaging, CDFI):低回声周边及内部未见明显血流信号回声。右侧腋窝内见数个淋巴结回声,最大者 15 mm×8 mm,皮髓质分界清,彩超未见明显异常血流信号。行右乳肿物穿刺活检术,病理提示(右乳)浸润性导管癌 II 级,免疫组化:ER(弱-中等阳,50%)、PR(中等阳,55%)、C-erbB-2(3+)、AR(弱-中等阳)、Ki67(+,45%)、E-Cad(+),P120(膜+),P53 散在弱阳性、P63(-)、CK5/6(-)、CK8/18(+),SMA(-)、SYN(-)、CgA(-)。入院体格检查:KPS 评分 90 分,双乳对称,外观正常,局部皮肤完整,双侧乳头无内陷,皮肤无红肿、破溃、流脓,无橘皮样变或酒窝征,皮温不高;右乳外上可触及大小约 20 mm×10 mm 肿块,质硬,边界欠清,活动度欠佳,无压痛;按压双侧乳头无溢液;双侧腋窝及锁骨上区未触及肿大淋巴结。入院后行腋窝淋巴结穿刺活检提示腋窝淋巴结未见癌转移。诊断:右乳浸润性导管癌(cT1N0M0) I 期 Luminal B(HER-2 阳性)。辅助检查:产科四维 B 超示单活胎,左枕前位相当于孕 21 周 3 天,胎盘 0 级,胎儿脐动脉血流比值未见异常,心电图示窦性心

律,T波倒置(Ⅲ,aVF,V3),心脏彩超示三尖瓣反流(轻度),左室舒张功能及收缩功能未见明显异常,腹部彩超考虑脂肪肝可能,余未见明显异常。既往史:曾行甲状腺右叶切除手术,无家族遗传史,否认食物药物过敏史及烟酒史。

## 2 治疗经过

患者诊断妊娠期乳腺癌,保胎意愿强烈,治疗需同时考虑妊娠期乳腺癌患者的疗效及腹中胎儿的安全,遂组建多学科会诊,包括临床药师、乳甲外科、产科、新生儿科、超声科及放射科,共同就患者实际情况制定个体化治疗方案。会诊围绕抗肿瘤方案中手术、放疗、全身治疗及药物对妊娠妇女和胎儿的影响,治疗方案、药物剂量、疗程、化疗和分娩时机、是否能哺乳以及治疗监护注意事项等问题展开讨论。在药物治疗方案上,临床药师通过循证方法检索文献资料,并结合患者病情,建议行 4 周期多柔比星+环磷酰胺后序贯 4 周期紫杉醇+1 年曲妥珠单抗+1 年帕妥珠单抗+卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)+5 年他莫昔芬治疗,其中靶向及内分泌治疗产后执行,医生采纳。

在与患者及家属充分沟通并签署知情同意的情况下予以治疗。患者安置中心静脉导管后,于 2020 年 11 月 13 日行第 1 周期多柔比星+环磷酰胺化疗(多柔比星脂质体 60 mg 静脉滴注,第 1 天;环磷酰胺 1 100 mg 静脉滴注,第 1 天;21 天为 1 个周期);化疗前 30 min 予静推 8 mg 昂丹司琼、口服 7.5 mg 地塞米松预防恶心呕吐,化疗前 1 天及化疗当天予 500 mL 葡萄糖氯化钠注射液水化,2020 年 11 月 15 日予皮下注射 300 μg 重组人粒细胞刺激因子。化疗前查患者腹部超声、胎儿超声、胎心、胎动无异常,心脏彩超提示三尖瓣反流(轻度),左室舒张功能及收缩功能未见明显异常;糖类抗原、癌胚抗原、凝血功能、电解质、肝功能正常;血常规:白细胞(white blood cell, WBC) 10.86×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>、红细胞(red blood cell, RBC) 3.79×10<sup>12</sup> L<sup>-1</sup>,余无异常;肾功能:血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN) 1.89 mmol·L<sup>-1</sup>、肌酐 33 μmol·L<sup>-1</sup>,余无异常。2020 年 11 月 15 日复查血常规:WBC 7.94×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>、RBC 3.41×10<sup>12</sup> L<sup>-1</sup>、血红蛋白(hemoglobin, HB) 101 g·L<sup>-1</sup>,WBC、RBC、HB 较前稍下降。此后分别于 2020 年 12 月 4 日、2020 年 12 月 25 日、2021 年 1 月 15 日按第 1 周期方案继续完成 3 周期化疗。2021 年 2 月 5 日序贯使用 495 mg 紫杉醇

(白蛋白结合型),化疗前 30 min 予静推 8 mg 昂丹司琼预防呕吐。患者妊娠期间化疗过程顺利,未见明显不适,粒细胞、凝血功能、左室射血分数无异常,胎儿 B 超未见明显异常,胎动良好。患者孕 37 周 3 天在无明确诱因下出现阴道流液,于 2021 年 2 月 28 日剖腹娩出一活女婴,体重 3.25 kg, Apgar 评分 10 分,一般情况良好。2021 年 3 月 11 日、2021 年 3 月 31 日、2021 年 4 月 22 日继续行紫杉醇序贯治疗,并联合曲妥珠单抗(首次 8 mg·kg<sup>-1</sup>,之后 6 mg·kg<sup>-1</sup>)、帕妥珠单抗(首次 840 mg,之后 420 mg)治疗。患者于 2021 年 4 月 22 日完成多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇化疗,2021 年 5 月 16 日完成曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶治疗后,于 2021 年 5 月 20 日行右乳癌保乳术+右腋窝前哨淋巴结活检术。术后病理:乳腺组织未见明确癌组织,自检皮肤组织未见癌,送检淋巴结(右腋窝前哨淋巴结)未见癌(0/5),新辅助治疗效果评价为病理完全缓解。术后予曲妥珠单抗、帕妥珠单抗双靶联合内分泌治疗(注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球 3.75 mg 皮下注射, q4w; 枸橼酸他莫昔芬片 10 mg/次口服, bid)。因化疗、靶向及内分泌治疗不宜母乳喂养,遂告知患者产后行人工喂养。

### 3 药物治疗方案循证分析

**3.1 循证检索方法** 通过计算机检索 Cochrane Library、PubMed、MEDLINE、UpToDate、NCCN、中国知网等,检索范围包括系统评价、Meta 分析、随机对照研究、指南,检索词为 breast cancer、pregnancy、pregnancy-associated breast cancer、guideline、meta-analysis、randomized control trial、clinical trial、systematic review。书籍参考《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南 2020 版》《肿瘤治疗药学监护路径》《妊娠和哺乳期胎儿和新生儿风险药物参考指南第 11 版》。

**3.2 化疗指征** 蒽环类和紫杉类药物是治疗乳腺癌的一线化疗药物,而以注射用多柔比星和紫杉醇注射液为例,其说明书明确提示孕妇禁用。本病例为 34 岁青年女性,妊娠 22 周,患者既希望能够得到积极正规的治疗,又有强烈保住腹中胎儿的愿望。因此,需要权衡利弊来决定患者的治疗方案。

动物实验表明,几乎所有抗肿瘤药物都有致畸作用。化疗损伤 DNA,干扰 DNA 的复制、修复和染色体的分离过程,许多化疗药物能诱导基因突变、染色体断裂与重排或非整倍体产生<sup>[4]</sup>。化疗对胎儿的影响取决于化疗药物作用的时间、到达胚胎或胎

儿的药物剂量以及干扰细胞代谢的方式等<sup>[5]</sup>。细胞毒药物在孕妇不同孕期(早孕、中孕和晚孕)的毒性作用是不同的。受精后 14 天内使用细胞毒性药物对胚胎的影响为“全”或“无”,即胚胎死亡或正常发育<sup>[4]</sup>。在受精后 3~8 周化疗可导致显著的畸形,尤其是心脏、四肢、腭、神经管、眼睛和耳朵<sup>[6]</sup>。单用化疗药物致胎儿畸形的风险为 7%~17%,而联合化疗致胎儿畸形的风险增加到 25%<sup>[4]</sup>。因此,在妊娠的最初 3 个月内化疗是禁忌的,孕中期和孕晚期化疗一般被认为相对安全,但仍然存在损伤胎儿的可能,因为眼睛、性腺、中枢神经和造血系统在妊娠中晚期仍会继续发育<sup>[5]</sup>。本例患者妊娠 22 周,虽然处于妊娠中晚期,但接受化疗后胎儿仍有一定的致畸风险。

由于没有充分的理论数据支持患者接受化疗,我们又查阅了相关真实世界研究。最近的研究已经得出结论,妊娠期化疗不会损害胎儿的认知发展。一项评估妊娠期恶性肿瘤孕产妇和新生儿结局的多中心前瞻性队列研究表明,在孕中晚期进行化疗并未给妊娠恶性肿瘤的母亲及其胎儿和出生后的儿童带来不利影响,且可降低妊娠恶性肿瘤母亲的病死率<sup>[7]</sup>。一项包含 130 例妊娠期乳腺癌患者的前瞻性研究表明,患有乳腺癌的孕妇可以接受与非孕妇相当的治疗,大多数在母亲妊娠期内接受化疗的儿童没有表现出明显的并发症<sup>[8]</sup>。另一项包含 1 100 万新生儿的队列研究表明,尽管诊断为乳腺癌的妊娠妇女更容易早产,但这些新生儿先天性异常、生长受限或胎儿死亡的风险并未增加<sup>[9]</sup>。综上所述,本例患者可以考虑积极化疗的同时继续维持妊娠。

**3.3 化疗方案选择** 妊娠期乳腺癌的治疗原则应遵循非妊娠患者的治疗指南,治疗应以治愈为目的,同时做部分调整以保护胎儿。

蒽环类和紫杉类药物是治疗乳腺癌的一线化疗药物<sup>[10]</sup>。目前通常推荐 FAC 联合方案(氟尿嘧啶+环磷酰胺+多柔比星)用于妊娠 3 个月以上乳腺癌患者的化疗<sup>[11]</sup>。Berry 等<sup>[12]</sup>报告了 24 例乳腺癌患者妊娠 12 周后使用环磷酰胺、氟尿嘧啶和多柔比星治疗,胎儿无异常或宫内发育受限。另有多项研究显示,胎儿在宫内暴露于蒽环类药物的风险并未增加<sup>[6, 8, 13]</sup>。妊娠期使用紫杉类药物未增加宫内胎儿风险和新生儿不良事件,紫杉醇类药物可作为妊娠期乳腺癌患者最佳治疗方案中的重要选择<sup>[14]</sup>。因此,本例患者的化疗药物选择多柔比星联合环磷

酰胺,并序贯紫杉醇。由于激素受体阳性的妊娠合并乳腺癌患者使用雌激素受体调节剂(他莫昔芬等)会导致自然流产、出血、畸形、死胎以及女婴妇科肿瘤风险增高,且辅助内分泌治疗一般不与辅助化疗同时使用<sup>[15-16]</sup>,故内分泌治疗应于产后执行。此外,本例患者 HER2 基因过表达,可选择的靶向治疗药物主要为曲妥珠单抗、帕妥珠单抗<sup>[10]</sup>。根据曲妥珠单抗药品说明书,在妊娠期使用可导致羊水过少,胎儿肺部发育不良、骨骼异常和新生儿死亡,故不推荐曲妥珠单抗在妊娠期使用。在获得更多信息之前,同样建议妊娠期不要使用帕妥珠单抗,临床药师建议在产后开始使用,且使用期间不应母乳喂养。

由于患者为妊娠期乳腺癌,在选择紫杉类药物时,需要考虑药物的胎盘转运和由此产生的胎儿暴露。药代动力学研究显示,紫杉醇(白蛋白结合型)与紫杉醇注射液相比,在胎盘中的药物暴露无显著差异<sup>[17]</sup>。紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、多西他赛

在使用过程中可能引发超敏反应,化疗前需进行相应的预处理,而紫杉醇(白蛋白结合型)的 I、II、III 期临床试验已经证实,该药使用过程中较少发生严重超敏反应,无需进行预处理,这使得本例孕妇避免暴露于预处理药物<sup>[18]</sup>。另外,GBG69 研究<sup>[19]</sup>结果提示,新辅助治疗中,紫杉醇(白蛋白结合型)比溶剂型紫杉醇有更高的完全缓解率,同时能够改善患者的无病生存期。基于该研究,2020 年 CSCO 乳腺癌诊疗指南建议可以选择紫杉醇(白蛋白结合型)用于乳腺癌新辅助治疗。因此,本病例患者选用紫杉醇(白蛋白结合型),但该剂型的周围神经毒性较大,治疗期间需关注患者神经方面的不良反应。本例患者使用期间并未发生明显不良反应。

通过查阅文献、指南等资料(表 1)及药学、产科、乳甲外科等多学科会诊,建议药物治疗方案为:4 周期多柔比星+环磷酰胺后序贯 4 周期紫杉醇(白蛋白结合型)+1 年曲妥珠单抗+1 年帕妥珠单抗+OFS+5 年他莫昔芬,其中靶向及内分泌治疗产后执行。

表 1 妊娠期乳腺癌常用化疗药物文献汇总

Tab. 1 Literature summary of the commonly used chemotherapy drugs for breast cancer during pregnancy

药物	妊娠分级	文献	发表时间	国家/组织	文献类型
蒽环类	D	FRAMARINO-DEI-MALATESTA 等 <sup>[6]</sup>	2017	意大利	综述
		CARDONICK 等 <sup>[8]</sup>	2010	美国	前瞻性队列研究
		DURRANI 等 <sup>[11]</sup>	2018	沙特阿拉伯	综述
		BERRY 等 <sup>[12]</sup>	1999	美国	回顾性观察研究
		GZIRI 等 <sup>[13]</sup>	2012	比利时	前瞻性队列研究
		PECCATORI <sup>[14]</sup>	2013	欧洲肿瘤内科学会	临床指南
紫杉类	D	PECCATORI <sup>[14]</sup>	2013	欧洲肿瘤内科学会	临床指南
		ALI S 等 <sup>[17]</sup>	2021	美国	体外研究
		UNTCH 等 <sup>[19]</sup>	2019	美国临床肿瘤学会	前瞻性队列研究
氟尿嘧啶	D	DURRANI 等 <sup>[11]</sup>	2018	沙特阿拉伯	综述
		BERRY 等 <sup>[12]</sup>	1999	美国	回顾性观察研究
环磷酰胺	D	DURRANI 等 <sup>[11]</sup>	2018	沙特阿拉伯	综述
		BERRY 等 <sup>[12]</sup>	1999	美国	回顾性观察研究

注:文献检索中支持在妊娠期使用的蒽环类包含多柔比星、表柔比星、吡柔比星;紫杉类包含紫杉醇、多西他赛、紫杉醇(白蛋白结合型)。

Note: Anthracyclines supported in the literature search for use in pregnancy include doxorubicin, epirubicin, and pirarubicin; Taxanes includes paclitaxel, docetaxel, and paclitaxel (albumin-bound).

**3.4 化疗时机选择** 由于非妊娠女性延迟 3~6 个月再开始化疗会降低化疗的长期价值,对于需化疗的乳腺癌孕妇,考虑到在妊娠中期或晚期进行化疗胎儿先天性畸形的发生率较低,建议此时化疗<sup>[20]</sup>。为保证母亲在末次化疗后获得骨髓缓解期,降低感染和出血的风险,防止新生儿骨髓抑制的发生<sup>[10]</sup>,

建议在分娩前 3~4 周避免化疗<sup>[21]</sup>。妊娠期化疗容易导致早产,中位生产时间大约为 36 周,因此建议在妊娠 33 周后暂停化疗。

**3.5 辅助药物的选择** 患者化疗时可能发生不同程度的恶心呕吐。经评估,本例患者的化疗方案存在高致吐风险。对于高致吐风险方案,国内外指南

均建议使用三联方案,即包括地塞米松、5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂、NK-1受体拮抗剂的联合方案<sup>[22]</sup>。

在5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂中,只有昂丹司琼在妊娠人群中进行过安全性研究<sup>[23-24]</sup>。一项涉及180万余例妊娠患者的队列研究表明,早期妊娠使用昂丹司琼总体上不会增加胎儿心脏畸形和先天畸形的风险,虽然唇腭裂风险增加,但绝对风险差异较小<sup>[25]</sup>。因此,推荐本例患者使用5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂止吐时可优先选择昂丹司琼。糖皮质激素在孕10周内使用,唇腭裂风险轻度升高,孕10周后无腭缺陷风险,孕中晚期可短期使用,但不宜长期使用<sup>[26]</sup>。NK-1受体拮抗剂阿瑞吡坦、福沙吡坦的妊娠分级为B级,但目前使用的报道较少,可酌情选用。患者实际使用昂丹司琼与地塞米松两联止吐方案,可能存在止吐强度不足,突破性呕吐风险增加,但考虑到福沙吡坦循证证据较少,价格较高,结合患者意愿暂不使用。化疗过程中患者在此止吐方案下未发生呕吐,一般情况良好。

使用化疗药物可能会导致患者出现不同程度的骨髓抑制,而目前仍缺少足够的证据证明在孕期应用集落刺激因子的安全性和有效性,尽管有回顾性研究表明,孕期使用集落刺激因子对新生儿无不良影响<sup>[27]</sup>。此外,有报道称妊娠期间化疗方案为多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇,引起中性粒细胞减少的风险为中低风险,且未合并其他危险因素<sup>[28]</sup>,故而可不预防性使用重组人粒细胞刺激因子。

#### 4 药学监护和随访

多柔比星属于发泡性化疗药物,注射处药物外溢可引起组织溃疡和坏死,输注过程中可能发生静脉炎、手足综合征等。为了减少不良反应的发生风险,本团队在患者化疗前行中心静脉导管置管,使用多柔比星前15 min至化疗结束后15 min内进行局部冰敷。在使用环磷酰胺前、中、后3天需保证水化液体量至少达到3 L,同时使用碳酸氢钠碱化尿液;为预防出血性膀胱炎,可在环磷酰胺输注的第0、4、8 h使用美司钠。实际化疗期间未使用美司钠,水化量不足3 L,因此更需关注患者的肾功能及尿液情况,警惕出血性膀胱炎的发生。患者妊娠期化疗期间肌酐在33 μmol·L<sup>-1</sup>左右,根据Cockcroft-Gault肌酐清除率公式计算肌酐清除率为264 mL·min<sup>-1</sup>,考虑妊娠期生理变化引起。肌酐清除率高可能会降低活性药物浓度,但药物剂量调整的相关参考文

献较少,因此未做相应剂量调整。多柔比星、环磷酰胺及昂丹司琼均可通过CYP3A4酶代谢,嘱患者化疗期间避免食用葡萄柚或含葡萄柚的饮料,以免发生相互作用<sup>[29-30]</sup>。

随着化疗的进行,需重点监护患者以下指标:(1)心功能:蒽环类药物的使用会导致心脏毒性叠加,加之妊娠期心脏负荷加重,应定期监测心功能。(2)凝血功能:患者妊娠期合并肿瘤,血液处于高凝状态,正在使用的抗肿瘤药物可致机体静脉血流瘀滞和血管内皮损伤,加重高凝状态,导致静脉血栓栓塞症,因此需要定期监测凝血功能、D-二聚体水平。根据相关指南共识<sup>[31]</sup>,该患者妊娠相关静脉血栓栓塞症的危险因素评分为3分,建议从孕28周起开始预防血栓,药物干预首选低分子肝素;同时妊娠期应保持一定活动量、合理饮食;产后充分补充水分防止脱水,及早下床活动促进血液流动等。(3)血常规:化疗患者骨髓抑制最低点通常出现在化疗后7~14天,因此患者出院后需每周复查血常规,同时还需定期复查肝肾功能,如有异常应及时就医治疗。随访患者,胎儿足月生产,体重3.25 kg, Apgar评分10分,一般情况良好。

#### 5 小结

在本病例中,患者面临两个选择:其一,立即终止妊娠,专心进行乳腺癌治疗;其二,在妊娠的同时开始化疗,但对胎儿有潜在的危险。十多年前,国内医生和患者对这种“特殊时期”肿瘤的认识还远远不够,大多会选择终止妊娠后再进行乳腺癌治疗。随着临床医生乳腺癌诊疗经验的积累,加上对国内外研究成果的学习,终止妊娠后抗肿瘤治疗已经不是唯一的选择。

然而,怀孕期间乳腺癌的诊疗对患者和医务人员来说仍然是一个很大的挑战。抗肿瘤药物在FDA妊娠期用药安全分级中属于D级或X级,药物上市前研究并未纳入妊娠期群体,因此该类患者的抗肿瘤治疗均属于超说明书用药。而超说明书用药的前提一定是在充分证据支持的基础上权衡利弊,保障患者利益最大化,并需充分考虑患者的知情权和自主决定权等。针对该类患者,应充分评估抗肿瘤治疗的风险和益处以及患者的生育意愿,为母亲和胎儿争取尽可能好的结果。

在本例患者的整个治疗期间,临床药师重点评估了药物对患者和胎儿的风险,结合循证医学和循

证药学证据,与临床医师共同制定治疗方案;关注药物相互作用及抗肿瘤药物可能导致的不良反应及相应处理措施,同时对患者进行用药教育和随访。临床药师通过参与妊娠期乳腺癌患者的临床治疗实践,对患者进行药学监护,有助于提高药物治疗的安全性和有效性,体现临床药师在临床治疗中的价值。然而,本病例也有不足之处:患者抗肿瘤治疗和娩出胎儿仅仅只是开始,我们仍需持续关注和随访患者的预后及婴儿远期中枢神经系统、心脏、听力相关疾病及生长发育情况。这也需要肿瘤科、产科、新生儿科和家庭医生等多学科团队共同参与患者的全程个体化治疗管理,为患者生命健康安全保驾护航。

### 参考文献

- [1] BERIWAL S, RUNGRUANG B, SORAN A, et al. Comparison of locoregional recurrence with mastectomy vs. breast conserving surgery in pregnancy associated breast cancer (PABC) [J]. *Cancers (Basel)*, 2009, 1(1): 12–20. DOI: 10.3390/cancers1010012.
- [2] JOHANSSON A, STENSHEIM H. Epidemiology of pregnancy-associated breast cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1252: 75–79. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9\_9.
- [3] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组, 吴克瑾, 陈青, 等. 中国妊娠期与哺乳期乳腺癌临床实践指南(2022版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(2): 146–150. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.02.05.
- [4] 刘红, 张国楠. 妊娠期化疗的安全性评估[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(10): 1167–1171. DOI: 10.19538/j.fk2018100123.
- [5] CARDONICK E, IACOBUCCI A. Use of chemotherapy during human pregnancy [J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(5): 283–291. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4.
- [6] FRAMARINO-DEI-MALATESTA M, SAMMARTINO P, NAPOLI A. Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus? [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 777. DOI: 10.1186/s12885-017-3772-9.
- [7] 段娟, 陈龙, 范悦玲, 等. 妊娠期恶性肿瘤孕妇和新生儿结局的前瞻性队列研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(5): 328–332. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2017.05.002.
- [8] CARDONICK E, DOUGHERTY R, GRANA G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes [J]. *Cancer J*, 2010, 16(1): 76–82. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181ce46f9.
- [9] SHECHTER MAOR G, CZUZOJ-SHULMAN N, SPENCE A R, et al. Neonatal outcomes of pregnancy-associated breast cancer: population-based study on 11 million births [J]. *Breast J*, 2019, 25(1): 86–90. DOI: 10.1111/tbj.13156.
- [10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer, Version 6, 2020 [EB/OL]. (2020-09-08) [2020-10-06]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
- [11] DURRANI S, AKBAR S, HEENA H. Breast cancer during pregnancy [J]. *Cureus*, 2018, 10(7): e2941. DOI: 10.7759/cureus.2941.
- [12] BERRY D L, THERIAULT R L, HOLMES F A, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(3): 855–861. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.855.
- [13] GZIRI M M, DEBIÈVE F, DE CATTE L, et al. Chemotherapy during pregnancy: effect of anthracyclines on fetal and maternal cardiac function [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012, 91(12): 1465–1468. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01524.x.
- [14] PECCATORI F A, AZIM H A, JR O, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(Suppl 6): vi160–vi170. DOI: 10.1093/annonc/mdt199.
- [15] ISAACS R J, HUNTER W, CLARK K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy—case report and literature review [J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 80(3): 405–408. DOI: 10.1006/gyno.2000.6080.
- [16] TEWARI K, BONEBRAKE R G, ASRAT T, et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero [J]. *Lancet*, 1997, 350(9072): 183. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)24029-8.
- [17] ALI S, ALBEKAIRI N A, AL-ENAZY S, et al. Formulation effects on paclitaxel transfer and uptake in the human placenta [J]. *Nanomedicine*, 2021, 33: 102354. DOI: 10.1016/j.nano.2020.102354.
- [18] 辛文秀, 黄萍, 卢晓阳, 等. 紫杉醇制剂超敏反应预处理指导意见[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(8): 1023–1027. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.08.025.
- [19] UNTCH M, JACKISCH C, SCHNEEWEISS A, et al. NAB-paclitaxel improves disease-free survival in early breast cancer: GBG 69–GeparSepto [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2226–2234. DOI: 10.1200/JCO.18.01842.
- [20] SHAO C C, YU Z G, XIAO J, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 746. DOI: 10.1186/s12885-020-07248-8.
- [21] ZEMLICKIS D, LISHNER M, DEGENDFER P, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166(3): 781–787. DOI: 10.1016/0002-9378(92)91334-7.
- [22] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(11): 16–26. DOI: 10.12037/YXQY.2019.11-04.
- [23] DAMKIER P, KAPLAN Y C, SHECHTMAN S, et al. Ondansetron in pregnancy revisited: assessment and pregnancy labelling by the European Medicines Agency (EMA) & Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(4): 579–582. DOI: 10.1111/bcpt.13541.
- [24] ROBSON S, MCPARLIN C, MOSSOP H, et al. Ondansetron and metoclopramide as second-line antiemetics in women with nausea and vomiting in pregnancy: the EMPOWER pilot factorial RCT [J]. *Health Technol Assess*, 2021, 25(63): 1–116. DOI: 10.3310/hta25630.
- [25] HUYBRECHTS K F, HERNÁNDEZ-DÍAZ S, STRAUB L, et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring [J]. *JAMA*,

- 2018, 320(23): 2429–2437. DOI: 10.1001/jama.2018.18307.
- [26] SKULADOTTIR H, WILCOX A J, MA C, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100(6): 499–506. DOI: 10.1002/bdra.23248.
- [27] CARDONICK E, IRFAN F, TORRES N. The use of neupogen (filgrastim) or neulasta (pegfilgrastim) during pregnancy when chemotherapy is indicated for maternal cancer treatment [J]. *J Cancer Ther*, 2012, 2012: 157–161. DOI: 10.4236/JCT.2012.32021.
- [28] 秦叔逵, 马军. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南(2021)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(7): 638–648.
- [29] GABIZON A, SHMEEDA H, BARENHOLZ Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: review of animal and human studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(5): 419–436. DOI: 10.2165/00003088–200342050–00002.
- [30] DE JONGE M E, HUITEMA A D R, RODENHUIS S, et al. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(11): 1135–1164. DOI: 10.2165/00003088–200544110–00003.
- [31] 顾蔚蓉, 李笑天. 妊娠相关静脉血栓栓塞症防治策略及中国实践[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(6): 578–584. DOI: 10.19538/j.fk2017060108.

校稿: 于静 王娟

**本文引用格式:** 覃倩婷, 黄玉玲. 临床药师参与 1 例妊娠期乳腺癌治疗方案选择实践[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(4): 502–508. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2023.04.16.

**Cite this article as:** QIN Qianting, HUANG Yuling. Pharmaceutical practice of clinical pharmacists in the selection of therapeutic regimen for a patient with gestational breast cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(4): 502–508. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2023.04.16.