



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.16

文章编号: 2095-1264(2024)01-0100-04

# 1 例胰腺癌伴重度肾功能不全血液透析患者的药学监护<sup>\*</sup>

王春晖<sup>1</sup>, 石培琪<sup>2</sup>, 梅清华<sup>2</sup>, 吴 薇<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>复旦大学附属中山医院, 上海, 200032; <sup>2</sup>广东省第二人民医院, 广东 广州, 510317)

**摘要:** **目的** 探讨胰腺癌患者维持血液透析期间抗肿瘤治疗的可行性及治疗方案的选择。**方法** 临床药师对 1 例胰腺癌患者维持血液透析期间化疗病例进行病情分析, 并查阅文献, 根据患者肾功能状态, 协助医生制定合理的抗肿瘤方案。**结果** 患者在接受吉西他滨或替吉奥单药个体化治疗后未出现严重不良反应, 化疗结束后不适症状较前明显改善, 肿瘤标志物较前下降。**结论** 临床药师应积极参与胰腺癌患者维持血液透析期间个体化治疗方案的制定及实施, 保障患者安全用药, 为后续临床实践提供参考。

**关键词:** 胰腺癌; 透析; 化疗; 肾功能不全

**中图分类号:** R735.9; R969.3 **文献标识码:** A

## Pharmaceutical care for a pancreatic cancer patient with severe renal insufficiency undergoing hemodialysis<sup>\*</sup>

WANG Chunhui<sup>1</sup>, SHI Peiqi<sup>2</sup>, MEI Qinghua<sup>2</sup>, WU Wei<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China; <sup>2</sup>Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou, 510317, Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To investigate the feasibility of antitumor therapy and the choice of treatment options during maintenance hemodialysis for patients with pancreatic cancer. **Methods** The clinical pharmacist analyzed the condition of a case of pancreatic cancer patient undergoing dialysis treated with chemotherapy, reviewed the literature and assisted the doctor to formulate reasonable anti-tumor regimen according to the patient's renal function. **Results** After given individualized treatment with single gemcitabine or S-1, the patient had obvious improvement in discomfort and a significant decrease in tumor markers compared to before. No serious adverse reactions were observed. **Conclusion** Clinical pharmacists should involve in the formulation and implementation of individualized treatment for pancreatic cancer patients during dialysis, so as to ensure the medication safety for patients and to provide reference for subsequent clinical practice.

**Keywords:** Pancreatic cancer; Dialysis; Chemotherapy; Renal dysfunction

胰腺癌是最致命的恶性肿瘤类型之一, 5 年生存率仅约 10%, 转移患者的中位生存期不足 1 年<sup>[1]</sup>。药物治疗仍是恶性肿瘤治疗最重要的手段之一, 而肾脏是药物排泄的主要部位, 若肾功能损伤或透析无法清除药物, 不良反应可能会加重; 透析清除过

快, 则药物浓度低于有效浓度而无法发挥抗肿瘤作用。常用胰腺癌治疗药物如氟尿嘧啶类、吉西他滨、紫杉醇类、铂类等, 一方面可能使患者肾功能恶化, 另一方面其经肾脏排泄, 肾功能不全患者会受到影响。本文回顾临床药师参与 1 例胰腺恶性肿瘤

<sup>\*</sup>基金项目: 上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划(沪卫人事[2022]65 号); 上海市临床重点专科项目(shslc-zdk06504)。

作者简介: 王春晖, 男, 主管药师, 研究方向: 抗肿瘤临床药学, 药源性疾病。

<sup>\*</sup>通信作者: 吴薇, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 抗肿瘤临床药学。

伴重度肾功能不全血液透析患者接受抗肿瘤治疗的药学监护,根据药物的药代动力学特点选择安全有效的治疗药物,以期为临床用药提供参考。

## 1 病例资料

患者,女,65岁。2020年10月10日外院CT提示胰腺肿块,行腹腔镜下胰腺穿刺探查术,结合病理和影像学检查诊断为胰腺导管腺癌Ⅲ期。2020年10月24日查肌酐 $90\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,患者体力状况评分:1分。2020年11月6日起我院行2周期吉西他滨 $1.4\ \text{g}\ \text{d}1$ 、 $\text{d}8$ 联合紫杉醇 $180\ \text{mg}\ \text{d}1$ 、 $\text{d}8$ 治疗(21 d为1周期)。2020年12月26日查24 h尿蛋白定量 $0.21\sim 0.51\ \text{g}$ ,24 h尿量 $1.5\ \text{L}$ ,肌酐水平 $235\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,肌酐清除率 $19\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。2020年12月28日肾脏彩超示双肾慢性肾病、双肾多发囊肿、两侧肾多发结石。行肾穿刺活检病理:高血压肾损伤、慢性间质性肾炎,诊断为慢性肾脏病4期,予复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、前列地尔等保肾治疗。2021年1月29日至2021年3月26日行3周期白蛋白结合型紫杉醇 $160\ \text{mg}\ \text{d}1$ 、 $\text{d}8$ 治疗(21 d为1周期)并序贯放疗。2021年4月8日行左侧颈内静脉长期导管置入,术后每周3次(周一、周三、周五)血液透析。2021年6月18日至2021年11月13日行第4~10周期白蛋白结合型紫杉醇 $160\ \text{mg}$ 治疗(方案同前),此期间肌酐水平在 $434\sim$

$523\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内波动,肌酐清除率在 $7\sim 9\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 范围内波动(图1)。因胰颈部肿瘤侵犯周围血管较前进展,医师考虑予吉西他滨或氟尿嘧啶类治疗,咨询临床药师治疗方案调整建议。药师查阅文献后提出2个方案:(1)可予60%标准剂量吉西他滨( $600\ \text{mg}\ \text{d}1$ 、 $\text{d}8$ ,21 d为1周期),化疗结束后24 h进行血液透析治疗;(2)替吉奥 $40\sim 50\ \text{mg}$ ,每周3次,每次透析后给药。医师征求患者意愿后,选择第1个方案,于2021年12月11日行吉西他滨 $600\ \text{mg}$ 单药治疗。2021年12月16日患者出现右腹饭后绞痛不适,12月18日肌酐水平 $497\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,肌酐清除率 $8\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,血小板计数 $68\times 10^9\ \text{L}^{-1}$ ,中性粒细胞数 $1.5\times 10^9\ \text{L}^{-1}$ ,降钙素原 $1.04\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,高敏感C反应蛋白 $53.1\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,提示为中性粒细胞缺乏伴感染,暂停抗肿瘤治疗,予抗感染治疗后各项指标好转(图1)。因患者疾病进展,并强烈要求继续抗肿瘤治疗(体力状况评分:2分),且拒绝接受静脉注射,医师与药师再次讨论抗肿瘤方案。2022年4月8日在感染有效控制和血小板恢复后开始口服替吉奥 $40\ \text{mg}\ \text{tiw}$ ,每次透析后给药。2022年9月9日糖类抗原 $19\sim 9$ 较口服替吉奥前显著下降,腹盆腔CT评估病灶稳定。口服替吉奥期间,患者肌酐水平在 $317\sim 506\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内波动,肌酐清除率在 $7\sim 13\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 范围内波动,相对稳定(图1)。

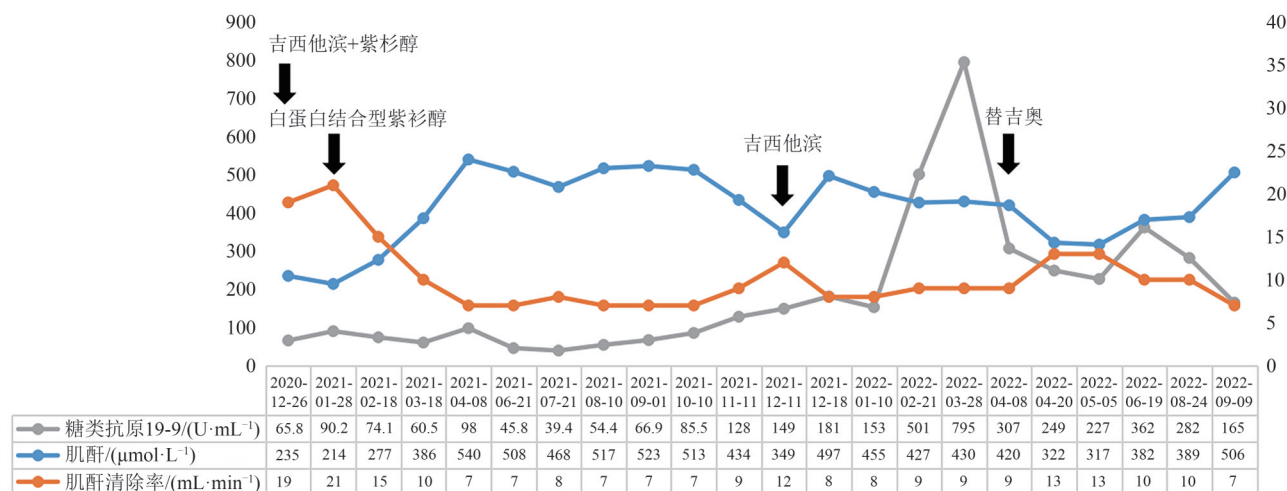


图1 患者肾功能和肿瘤标志物水平变化趋势

Fig. 1 Changes in renal function and tumor biomarkers of the patient

## 2 讨论

### 2.1 血液透析患者可否进行抗肿瘤治疗

肾脏是药物排泄主要途径,肾功能不全可导致代谢物滞留、电解质紊乱,对于严重的肾衰竭患者

需采取透析疗法。抗肿瘤药物往往具有多种不良反应,在透析患者中的安全性数据有限。目前尚无指南明确支持血液透析状态肿瘤患者进行化疗,对终末期肾病患者的抗肿瘤药物使用规范、根据透析疗程的最佳治疗时机、必要的剂量调整亦无建议。

因此,对恶性肿瘤合并肾功能不全患者采取积极抗肿瘤治疗还是暂缓抗肿瘤治疗往往难以抉择。如因肾功能不全使抗肿瘤治疗停止或延迟,病情可能迅速进展,直接影响患者生存期。对于肿瘤本身引起的肾功能不全透析患者,如果治疗后肿瘤得到有效控制,患者肾功能也会逐渐改善。慢性肾功能衰竭血液透析状态和肿瘤互为危险关系<sup>[2]</sup>,因此透析患者在合适的条件下进行抗肿瘤治疗十分必要。

血液透析并非抗肿瘤药物治疗的绝对禁忌,对于透析状态肿瘤患者,如果选择合适的药物,调整剂量及给药时间进行治疗可以保障安全。透析可以清除患者体内积累的有毒代谢物,也可以清除药物<sup>[3]</sup>。如果透析患者适合抗肿瘤治疗,首先,需根据肾功能评估患者可耐受的治疗强度,预防和及时治疗肾功能损伤加重;其次,选择抗肿瘤治疗方案时需注意:避免因肾功能不全,药物全身暴露过量造成严重不良反应,以及避免药物清除过快而影响疗效<sup>[4]</sup>;最后,在抗肿瘤治疗过程中需要密切监测剂量相关肾毒性。

## 2.2 血液透析患者抗肿瘤方案的选择

慢性肾功能衰竭状态可改变药物的吸收、分布、代谢及消除过程,而血液透析也可能导致药物的早期消除,造成潜在剂量不足,从而影响疗效<sup>[3]</sup>。透析的种类、药物的药效学及药代动力学、药物的透析清除率、剂量调整、给药时间及治疗目标都是透析患者进行抗肿瘤治疗需要考虑的因素。

研究表明,透析患者紫杉醇的药代动力学与肾功能正常患者相当,无需调整剂量<sup>[5]</sup>。白蛋白结合型紫杉醇是将紫杉醇与人血清白蛋白载体相结合,主要经肝脏代谢,粪便排泄,少量通过尿液排出,更强效低毒。有病例报告显示,对于血液透析状态胃癌患者,白蛋白结合型紫杉醇安全性良好,减量治疗也可达到部分缓解<sup>[6-7]</sup>。因此,本例患者出现肾功能损伤后选择白蛋白结合型紫杉醇作为维持血液透析期间初始治疗方案可行。

对于体能状态较差的晚期胰腺癌患者,指南推荐使用以氟尿嘧啶类或吉西他滨为基础的方案治疗。考虑到患者为老年人,体能状态较差,同时处于血液透析状态,单药化疗对患者获益可能更大<sup>[8-9]</sup>。但该患者既往紫杉类药物单药治疗后疾病进展。有研究表明,吉西他滨或替吉奥单药治疗是相对安全的治疗方案,两方案的有效率相似<sup>[10]</sup>。替吉奥由替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾组成,氟尿嘧啶分解代谢抑制剂(吉美嘧啶)经尿排泄明显降

低时可导致氟尿嘧啶血药浓度升高,从而加重骨髓抑制等不良反应。此外,终末期肾病患者常伴消化道并发症,口服给药吸收慢且不规则,而静脉给药无吸收过程,起效迅速,生物利用度高,且吉西他滨对肾功能不全患者非绝对禁忌。因此,临床药师建议优先选用安全性相对较高的吉西他滨进行治疗。

吉西他滨可被胞苷脱氨酶快速代谢,半衰期为 42~94 min,在输液开始后 5~11 h 内被完全清除,不会产生蓄积。代谢产物具有活性,在细胞内累积浓度高,在肝脏、肾脏和其他组织中主要代谢为 2',2'-二氟脱氧尿苷(2',2'-difluorodeoxyuridine, dFdU)。dFdU 的消除取决于肾功能,肾功能不全可能导致 dFdU 在体内蓄积的潜在毒性,使 dFdU 的消除半衰期延长 5~10 倍,AUC 更大。但 dFdU 可经透析清除(清除率为 100~150 mL·min<sup>-1</sup>),吉西他滨在血液透析患者中药物动力学参数( $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$ 、AUC)未发生改变<sup>[11-13]</sup>。尽管吉西他滨不是肾功能损害患者的禁忌,但此类患者药代动力学和安全性证据有限,应谨慎使用。

有报道 4 例接受吉西他滨和顺铂治疗的肾功能衰竭血液透析状态肿瘤患者,吉西他滨剂量为 600 mg·m<sup>-2</sup>,d15,每 28 d 为 1 周期,化疗后 24 h 内进行透析,结果显示减量联合治疗血液透析状态肿瘤患者,其耐受性和疗效良好<sup>[14]</sup>。还有报道 1 例老年男性因糖尿病肾病导致慢性肾功能衰竭患者,每周 3 次(周二、周四、周六)血液透析维持治疗,每周五下午使用吉西他滨(1 000 mg·m<sup>-2</sup>,3 次/周期)治疗肝内胆管癌,出现贫血和低血压后调整吉西他滨剂量(为 1 000 mg·m<sup>-2</sup>,2 次/周期,每 3 周为 1 周期),治疗 5 周期后肿瘤评估稳定<sup>[15]</sup>。1 例接受血液透析的男性胰腺癌患者使用 60% 标准剂量吉西他滨(每 2 周 1 次)治疗后,肿瘤标志物水平减半,CT 评估肿瘤稳定,除骨髓抑制外未见其他不良反应,明确了每 2 周 1 次减量吉西他滨治疗在接受血液透析的晚期胰腺癌患者中的有效性和安全性<sup>[16]</sup>。因此,药师建议本例患者按 60% 标准剂量吉西他滨给药,化疗结束后 24 h 内进行血液透析,医师予以采纳,患者在接受吉西他滨单药化疗后肾功能保持稳定。

本例患者后因中性粒细胞缺乏伴感染和血小板减少暂停抗肿瘤治疗,疾病再次进展。患者强烈要求继续抗肿瘤治疗,但拒绝接受静脉注射。医生与药师讨论后考虑尝试替吉奥。替吉奥中的吉美嘧啶约 50% 从尿液排出,肾功能不全患者可在服药后进行血液透析清除氟尿嘧啶和吉美嘧啶,以降低不良反应风险<sup>[17]</sup>。有报道显示,使用替吉奥治疗的

透析状态肿瘤患者可在透析后 0.5 h 口服 40 mg 替吉奥,每周 3 次。1 例患者治疗过程未观察到不良反应,8 个月后评估未复发<sup>[18]</sup>。1 例患者接受治疗 8 个周期,体力状况评分维持为 1 分,除血红蛋白水平降低,未观察到严重不良事件,且治疗 2 个周期后肿瘤标志物水平下降至正常范围,CT 评估肿瘤稳定<sup>[19]</sup>。临床药师建议本例患者在有效控制感染和恢复血小板计数后尝试抗肿瘤治疗,患者口服替吉奥治疗后耐受良好,治疗期间肾功能保持稳定,肿瘤标志物水平较前下降,影像学评估稳定。

### 3 小结

本例患者为晚期胰腺恶性肿瘤伴重度肾功能不全血液透析患者,药师通过查阅指南和文献,结合适应证、透析状态药物药代动力学特征,从优化药物暴露、确保疗效、降低不良反应风险角度出发,建议选择减量吉西他滨为首选治疗方案,治疗后患者肾功能保持稳定。后续根据患者情况,建议尝试替吉奥治疗,结果患者肿瘤控制和耐受良好。尽管证据相对有限,但部分透析患者可在评估肾功能后选择合适的方案进行抗肿瘤治疗,药师可对此提供支持,携手医师通过密切监测保证患者治疗有效和安全。

### 参考文献

[1] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, et al. Pancreatic cancer[J]. *The Lancet*, 2020, 395(10242): 2008–2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.

[2] 李彩霞. 慢性肾功能衰竭维持血液透析患者的死亡原因及其影响因素分析[J]. *黑龙江科学*, 2020, 11(16): 39–41.

[3] SILVESTRIS N, ARGENTIERO A, COSMAI L, et al. Management of targeted therapies in cancer patients with chronic kidney disease, or on haemodialysis: an Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)/Società Italiana di Nefrologia (SIN) multidisciplinary consensus position paper [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 140: 39–51. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.016.

[4] JANUS N, LAUNAY-VACHER V, THYSS A, et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(2): 501–507. DOI: 10.1093/annonc/mds344.

[5] PEDRAZZOLI P, SILVESTRIS N, SANTORO A, et al. Management of patients with end-stage renal disease undergoing chemotherapy: recommendations of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) and the Società Italiana di Nefrologia (SIN) [J]. *ESMO Open*, 2017, 2(3): e000167. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000167.

[6] YAMAMOTO T, MIYAZAKI T, KURASHIMA Y, et al. A case report of successful chemotherapy with tegafur/gimeracil/oteracil and nab-paclitaxel for gastric cancer with chronic renal failure [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(6): 735–738.

[7] MATSUI M, ARATANI K, TAKAMI N, et al. Successful treat-

ment with nab-paclitaxel for stage IV gastric cancer in an elderly patient on hemodialysis [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2020, 47(13): 2421–2423.

[8] 中国临床肿瘤学会. 中国临床肿瘤学会常见恶性肿瘤诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 402–413.

[9] NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma (V1. 2022) [DB/OL]. <http://www.nccn.org>.

[10] LIU G F, LI G J, ZHAO H. Efficacy and Toxicity of Different Chemotherapy Regimens in the Treatment of Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: A Network Meta-Analysis [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(1): 511–523. DOI: 10.1002/jcb.26210.

[11] HANN A, NOSALSKI E, HERMANN P C, et al. Chemotherapeutic agents eligible for prior dosing in pancreatic cancer patients requiring hemodialysis: a systematic review [J]. *Clin Nephrol*, 2018, 90(2): 125–141. DOI: 10.5414/CN109327.

[12] KIANI A, KÖHNE C H, FRANZ T, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 51(3): 266–270. DOI: 10.1007/s00280-003-0574-3.

[13] JANUS N, THARIAT J, BOULANGER H, et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(7): 1395–1403. DOI: 10.1093/annonc/mdp598.

[14] CHANG P Y, DAI M S, HO C L, et al. Administration of gemcitabine and cisplatin in cancer patients with renal failure under hemodialysis [J]. *J BUON*, 2013, 18(4): 1058–1061.

[15] MATSUMOTO K, OKAMOTO K, NAMURA Y, et al. Chemotherapy with gemcitabine for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma in a patient undergoing maintenance hemodialysis [J]. *Clinical journal of gastroenterology*, 2021, 14(5): 1511–1516.

[16] TAKAKURA K, KOIDO S, TAKAHARA A, et al. Long-term management of gemcitabine in a patient with advanced pancreatic cancer undergoing haemodialysis [J]. *J Chemother*, 2014, 26(6): 369–372. DOI: 10.1179/1973947813Y.0000000150.

[17] INOUE K, NAGASAWA Y, YAMAMOTO R, et al. Severe adverse effects of 5-fluorouracil in S-1 were lessened by haemodialysis due to elimination of the drug [J]. *NDT Plus*, 2009, 2(2): 152–154. DOI: 10.1093/ndtplus/sfn195.

[18] TOMINAGA K, HIGUCHI K, OKAZAKI H, et al. Safety and efficacy of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug, for a chronic renal failure patient maintained on hemodialysis [J]. *Oncology*, 2004, 66(5): 358–364. DOI: 10.1159/000079483.

[19] TOMIYAMA N, HIDAKA M, HIDAKA H, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of S-1 in a hemodialysis patient with advanced gastric cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(4): 807–809. DOI: 10.1007/s00280-009-1216-1.

校稿: 王娟 于静

本文引用格式: 王春晖, 石培琪, 梅清华, 等. 1 例胰腺癌伴重度肾功能不全血液透析患者的药学监护[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(1): 100–103. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.16.

Cite this article as: WANG Chunhui, SHI Peiqi, MEI Qinghua, et al. Pharmaceutical care for a pancreatic cancer patient with severe renal insufficiency undergoing hemodialysis[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 100–103. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.16.