



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.17  
文章编号: 2095-1264(2025)05-0693-04

## 1 例达拉非尼联合曲美替尼致发热、水肿伴静脉血栓病例分析

赵隆芳, 张 鑫, 陶东红, 万齐华\*  
(西宁市第一人民医院临床药学科, 青海 西宁, 810000)

**摘要:** 1 例 61 岁女性非小细胞肺癌患者接受达拉非尼(150 mg, 每天 2 次)联合曲美替尼(2 mg, 每天 1 次)治疗, 用药 2 个月后发现发热、下肢水肿伴静脉血栓。达拉非尼与曲美替尼被批准用于 BRAF V600E 突变晚期非小细胞肺癌的一线治疗, 常见不良反应为发热、疲乏、恶心、呕吐等, 引起静脉血栓的报道较少。本文就 1 例达拉非尼联合曲美替尼致发热、下肢水肿伴静脉血栓的病例进行分析, 提醒临床医生和药师使用该治疗方案时注意发热、末梢水肿及静脉血栓事件的发生, 为防治不良反应、提高用药安全性提供参考。

**关键词:** 达拉非尼; 曲美替尼; 发热; 水肿; 静脉血栓

**中图分类号:** R734.2; R730.6 **文献标识码:** A

### A case report of fever, edema, and venous thrombosis induced by dabrafenib combined with trametinib

ZHAO Longfang, ZHANG Xin, TAO Donghong, WAN Qihua\*  
(Department of Clinical Pharmacy, the First People's Hospital of Xining, Xining, 810000, Qinghai, China)

**Abstract:** A 61-year-old female patient with non-small cell lung cancer (NSCLC) was treated with dabrafenib (150 mg twice day) combined with trametinib (2 mg once day). Two months after initiation of therapy, the patient developed fever, lower limb edema, and venous thrombosis. Dabrafenib and trametinib are approved for the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with BRAF V600E-mutation, the common adverse reactions include fever, fatigue, nausea and vomiting, while venous thrombosis has been rarely reported. This article presents a case of fever, lower limb edema, and venous thrombosis associated with the combination of dabrafenib and trametinib, aiming to alert clinicians and pharmacists to the potential occurrence of such adverse events, including fever, peripheral edema, and venous thromboembolism during treatment. It may serve as a reference for adverse reaction prevention and management to improve medication safety.

**Keywords:** Dabrafenib; Trametinib; Fever; Oedema peripheral; Thrombosis

## 0 前言

2018 年, 美国国家综合癌症网络和欧洲医学肿瘤学会指南将达拉非尼(dabrafenib)与曲美替尼(trametinib)联合方案(以下简称“D+T”)作为 BRAF V600 突变晚期或转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的首选治疗方案<sup>[1-2]</sup>。

2023 年, 中国临床肿瘤学会 NSCLC 诊疗指南也将 D+T 联合治疗作为 BRAF V600E 突变晚期 NSCLC 的一线治疗方案<sup>[3]</sup>。随着 D+T 联合治疗逐渐应用于临床, 其引起的不良事件值得关注。既往报道中, D+T 联合治疗的不良反应以发热最为常见。本文报道 1 例 D+T 联合治疗致发热、水肿伴静脉血栓的病例, 结合真实世界研究中的 AE 临床数据, 以期 D+T

作者简介: 赵隆芳, 女, 副主任药师, 研究方向为医院药学。

\*通信作者: 万齐华, 男, 副主任药师, 研究方向为临床药学。

联合治疗的安全性管理提供一定参考。

## 1 病例资料

患者女,61岁,2022年9月无明显诱因出现咳嗽咳痰,咳少量白色黏痰,伴胸闷、气短。2022年10月行胸腔穿刺引流术,共引出5 000 mL暗血性液体,病理结果示:含癌细胞,非小细胞来源,细胞分化差,考虑腺癌。免疫细胞结果:TTF-1(+)、NapsinA(部分细胞+)、Ki67(热区>10%),结合细胞形态,符合腺癌。细胞块:癌细胞量少,免疫表型肺腺癌表达不确定。2023年1月行肺穿刺活检术,病理结果示:(右肺)非小细胞肺癌,结合形态学及免疫组化结果,符合腺癌;建议行基因检测。免疫组化结果:AE1/AE3(+)、CK7(-)、Ki67(热区30%)、TTF-1(肺泡上皮+)、P40(-)、NapsinA(+)、SYN(-)、CD56(-)。2023年3月7日基因检测示BRAF V600突变,遂给予甲磺酸达拉非尼胶囊(商品名:泰菲乐,生产厂家:诺华制药,规格:75 mg/粒)150 mg口服,每天2次;联合曲美替尼片(商品名:迈吉宁,生产厂家:诺华制药,生产批号:FF3T,规格:2 mg/片)2 mg口服,每天1次。2023年5月1日患者出现双下肢水肿,5月5日辅助检查示:随机血糖 $19.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、糖化血红蛋白(HbA1c)8.2%、血清白蛋白水平 $24.11 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、D-二聚体 $7.63 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ;下肢动脉超声示:右下肢股总静脉、股浅静脉、股深静脉、腘静脉内血栓形成,右下肢皮下软组织水肿;胸部CT示:右肺上叶及两肺下叶片状高密度影,考虑感染。5月6日给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠3 g静脉滴注,每12小时1次,疗程5天;低分子肝素钙注射液5 000 IU皮下注射,每12小时1次。5月7日—21日间断使用复方氨基酸注射液、人血白蛋白注射液等纠正低蛋白血症,期间左下肢水肿逐渐恢复,右下肢仍呈凹陷性水肿,右下肢髌骨中点上10 cm处腿围45~48 cm,髌骨中点下5 cm腿围34~37 cm。5月8日患者出现发热,最高体温 $38.8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,5月9日—19日,患者体温 $38.3\sim 39.0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,无寒战、畏寒等伴随症状,期间给予莫西沙星、亚胺培南西司他丁、头孢哌酮钠舒巴坦钠静脉滴注。5月18日患者停用D+T治疗,5月21日—29日无发热,体温 $36.0\sim 36.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,5月28日右下肢髌骨中点上10 cm处腿围38 cm,髌骨中点下5 cm腿围31 cm。5月29日患者出院,住院期间拒绝行肺动脉CTA检查。院外随访1年,患者未再使用D+T治疗,随访期间未出现发热症状。

## 2 讨论

### 2.1 关联性评价

本例患者为62岁女性,结合患者病史及用药史进行不良反应关联性评价:①患者出现发热、水肿、静脉血栓是达拉非尼和曲美替尼已知的不良反应;②发热、水肿伴静脉血栓于用药后出现;③停药并对症治疗,患者体温低于 $37.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,下肢水肿逐渐减轻;④排除原发病或其他药物引起的发热、水肿等;⑤后续治疗未再使用达拉非尼和曲美替尼。因此,判定患者发热与达拉非尼和曲美替尼“很可能”相关,下肢水肿伴静脉血栓“可能”相关。

### 2.2 联合治疗引起发热的临床研究报道与处理措施

一项纳入84例BRAF V600E突变肺癌患者的多中心、非随机、开放标签试验结果表明,使用达拉非尼单药治疗后不良反应为发热、疲乏、恶心、呕吐、腹泻、皮肤干燥、食欲下降、水肿、皮疹、寒战、出血、咳嗽和呼吸困难,多以1~2级为主,3~4级发生率较低<sup>[4]</sup>。一项研究基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库分析了8 476例使用D+T治疗的患者共9 712例不良事件报告,主要不良反应为发热、死亡、疾病进展、寒战、疲劳、皮疹等<sup>[5]</sup>。

目前已有多项临床试验证实,发热是D+T治疗最常见的不良反应,国内外专家共识已发布其处理措施和管理流程<sup>[6-7]</sup>。我国专家共识将D+T联合治疗导致的发热综合征定义为:体温 $\geq 38 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 或发冷、寒战、盗汗或流感样症状;处置流程为:出现发热或上述任一症状,患者应中断D+T治疗并立即就医,由专科医师、感染科医师、药师等进行多学科病情评估,依据发热严重程度及48小时内症状改善情况给予解热镇痛药物(如布洛芬、对乙酰氨基酚)和小剂量糖皮质激素(如泼尼松等),提出了间歇性给药、预防性使用糖皮质激素及恢复靶向治疗的具体方案,如无效可考虑调整给药剂量(表1)。本例患者接受D+T治疗60天内出现发热,入院后体温高达 $38.8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,结合患者症状及影像学检查,考虑肺部感染,经头孢菌素类、喹诺酮类及碳青霉烯类抗菌药物治疗,体温仍未下降;停用D+T治疗后,患者体温逐渐恢复正常。

由于D+T联合治疗最常见的不良反应是发热,

表1 剂量调整梯度

Tab. 1 Dose adjustment gradient

剂量调整	达拉非尼 (每天2次)/mg	曲美替尼 (每天1次)/mg
第1次	100	1.5
第2次	75	1
第3次	50	永久停药
第4次	永久停药	

约 50% 以上的患者在治疗过程中出现不同程度的发热症状。本例患者发热的出现时间与用药时间高度一致,且停药后发热症状消失,提示发热与药物相关性较大。药师在临床实践中应及时识别发热症状,并根据指南采取相应处理措施,如调整给药剂量、暂停给药、给予解热镇痛药物及抗感染治疗等。

### 2.3 联合治疗引起水肿、静脉血栓的临床研究报道

检索中国知网、万方数据库(截至 2024 年 5 月),尚无 D+T 治疗后发生水肿伴静脉血栓的病例报道。两项随机临床试验(NCT01584648、NCT01597908,  $n=559$ )提示,在接受 D+T 治疗的黑色素瘤患者中,108 例(19.3%)出现末梢水肿,其中 4 例(0.7%)为 3~4 级<sup>[8]</sup>;另一项多中心、双盲、III 期随机对照试验(NCT01584648)结果表明,D+T 组( $n=209$ )有 22 例(10.5%)发生末梢水肿,其中 2 例(1.0%)为 3 级,而达拉非尼组( $n=211$ )有 4 例(1.9%)发生末梢水肿<sup>[9]</sup>。一项多队列、多中心、非随机、开放标签研究(BRF117019、NCT02034110,  $n=206$ )结果显示,使用 D+T 联合治疗的患者中,44 例(21.4%)发生了末梢水肿<sup>[10]</sup>。肺癌患者的末梢水肿发生率高于其他肿瘤患者。一项纳入 93 例 BRAF V600E 突变肺癌患者的多中心、开放标签、II 期临床试验(NCT01336634)中,依据 5 年随访结果,35 例患者(37.6%)出现末梢水肿,其中 32 例(34.4%)为 1 级,3 例(3.2%)为 2 级<sup>[11]</sup>。本例患者入院查体示双下肢凹陷性水肿,停用 D+T 治疗后,左下肢水肿逐渐消退,右下肢水肿缓解不佳,考虑与右下肢静脉血栓形成有关。综上所述,末梢水肿是 D+T 治疗的常见不良反应之一。本例患者在治疗过程中出现明显的双下肢凹陷性水肿,尤其是右下肢持续性水肿,考虑与药物治疗及静脉血栓形成有关。因此,临床应用 D+T 联合治疗时,药师应密切监测患者的水肿情况,评估水肿的严重程度,并为医师提供相应的处理策略,如调整药物剂量、给予利尿剂及低分子肝素治

疗等。

曲美替尼药品说明书记载,在两项黑色素瘤临床试验( $n=435, 420$ )中,D+T 联合治疗导致的静脉血栓栓塞事件发生率分别为 2% 和 2.8%。在一项针对肺癌患者的 II 期临床试验( $n=93$ )中,D+T 组有 4 例(4.3%)发生血栓栓塞事件[深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)/肺栓塞(pulmonary embolism, PE)],其中既往未使用药物治疗的患者有 2 例(5.6%)发生血栓栓塞事件,1 例为肾动脉血栓,另 1 例为脾血栓<sup>[12]</sup>。一项西班牙多中心回顾性研究纳入 182 例 BRAF 突变晚期肺癌患者,48 例患者(26.4%)共发生 72 次血栓栓塞事件,其中 69% 发生在疾病诊断后,82% 为静脉血栓,包括 33 次 PE 和 16 次 DVT<sup>[13]</sup>。基于以上研究,D+T 联合治疗可能引发血栓栓塞事件,故判定本例患者发生右下肢静脉血栓可能与 D+T 治疗相关。依据曲美替尼药品说明书,若曲美替尼治疗期间出现静脉血栓栓塞事件,对于单纯性 DVT 或 PE,建议暂时停药;若血栓事件改善至 0~1 级,以较低剂量恢复给药;若未改善,则永久停药。本例患者停药后拒绝再次启动治疗。虽然静脉血栓发生率相对较低,但在接受 D+T 治疗的患者中仍有报道,尤其是存在血栓风险因素的患者,更应警惕药物引起的血栓事件。本例患者在治疗过程中出现右下肢静脉血栓,停药后有所缓解,提示静脉血栓与药物治疗可能存在一定关联,故药师在临床治疗中应注意监测患者的凝血功能,及时识别血栓相关症状,并协助医师调整治疗方案。

### 3 用药管理

药师应加强对患者及家属的用药教育,详细解释 D+T 治疗可能引起的不良反应及处理措施。通过宣教,使患者能够识别不良反应并及时就医,从而提高用药安全性。对接受 D+T 治疗的患者,药师应为其建立完善的不良反应监测体系,包括体温监测、肢体水肿监测、血栓管理等,并定期随访,记录并评估患者用药情况。此外,对于多病共患、多重用药的复杂病例,药师应积极与医师沟通,参与个体化治疗和不良反应管理方案的制定,提供专业的药学建议。

### 4 小结

D+T 联合治疗在使肿瘤患者获得更长生存期的同时,也伴随着不良事件的增加,最常见的不良反

应为发热、寒战、乏力等,多为1~2级。而本例患者在治疗过程中还发生了水肿伴静脉血栓事件(3级),提示对于有较高血栓风险的BRAF V600突变肿瘤患者,使用D+T治疗期间应密切监测凝血功能,警惕是否出现发热、下肢水肿、皮温升高等症状。药师应做好用药教育和不良反应监测工作,协助临床医师制定个体化治疗方案,保障患者用药安全。

### 参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer Version 5. 2021 [EB/OL]. [2024-07-01]. <http://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detailcategory=1&id=1450>.
- [2] PLANCHARD D, POPAT S, KERR K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Suppl 4): iv192-iv237. DOI: 10.1093/annonc/mdy275.
- [3] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 中国晚期非小细胞肺癌 BRAF 突变诊疗专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(4): 279-290. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230117-00030.
- [4] PLANCHARD D, KIM T M, MAZIERES J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 642-650. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2.
- [5] 石亚飞, 李艳慧, 陈伟, 等. 基于 FAERS 数据库的甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼致药品不良事件信号挖掘[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(4): 492-497. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.023.
- [6] THAWER A, MILLER W H Jr, GREGORIO N, et al. Management of pyrexia associated with the combination of dabrafenib and trametinib: Canadian consensus statements [J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(5): 3537-3553. DOI: 10.3390/curroncol28050304.
- [7] 黄硕涵, 尹月, 黄萍, 等. BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂相关发热综合征的医-药-患共管模式专家共识[J]. *中国药学杂*

- 志, 2023, 58(16): 1524-1530. DOI: 10.11669/cpj.2023.16.012.
- [8] ROBERT C, GROB J J, STROYAKOVSKIY D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 626-636. DOI: 10.1056/NEJMoa1904059.
- [9] LONG G V, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9992): 444-451. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4.
- [10] SUBBIAH V, KREITMAN R J, WAINBERG Z A, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(5): 1103-1112. DOI: 10.1038/s41591-023-02321-8.
- [11] PLANCHARD D, BESSE B, GROEN H J M, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1): 103-115. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.011.
- [12] PLANCHARD D, SMIT E F, GROEN H J M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF<sup>V600E</sup>-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1307-1316. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
- [13] APARICIO I, IRANZO P, REYES R, et al. Brief report: High incidence of peridiagnosis thromboembolic events in patients with BRAF-mutant lung cancer [J]. *Thromb Res*, 2023, 232: 133-137. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.11.007.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 赵隆芳, 张鑫, 陶东红, 等. 1 例达拉非尼联合曲美替尼致发热、水肿伴静脉血栓病例分析[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(5): 693-696. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.17.

Cite this article as: ZHAO Longfang, ZHANG Xin, TAO Donghong, et al. A case report of fever, edema, and venous thrombosis induced by dabrafenib combined with trametinib [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(5): 693-696. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.17.