

中图分类号: R969.3; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)14-0116-03

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.14.026



吉非替尼致 *CYP2D6* 基因中间代谢型肺腺癌患者肝损伤 药学监护实践

穆瑶¹, 罗建^{2△}

(1. 重庆大学附属涪陵医院, 重庆 408099; 2. 重庆市武隆区人民医院, 重庆 408500)

摘要:目的 探讨临床药师参与肿瘤患者药物性肝损伤(DILI)防治的药学监护作用。方法 总结临床药师参与的1例 *CYP2D6* 基因中间代谢型肺腺癌患者使用吉非替尼诱发急性 DILI 的药学监护实践。临床药师结合患者的病史、治疗史及肝毒性表现(3级),判定急性 DILI 可能性最大,且与吉非替尼的关联性为“很可能”,建议暂时停用吉非替尼片,并给予多烯磷脂酰胆碱注射液静脉滴注及复方甘草酸苷胶囊保肝治疗,同时行药物代谢酶基因多态性检测。结果 医师采纳临床药师建议,调整治疗方案。药物代谢酶基因多态性检测结果示 *CYP2D6**10/*10 纯合突变型,提示患者 *CYP2D6* 基因为中间代谢型(酶活性部分降低),其余代谢酶基因无突变。且后续治疗用药由吉非替尼片换为盐酸埃克替尼片,患者转氨酶基本正常。出院后随访,患者胸部 CT 检查示病灶较入院时基本无变化,肝功能正常。结论 临床药师发挥专业所长,充分运用循证证据,在不良反应鉴别分析、相关药物治疗方案拟订方面给予医师建议,可最大限度地保障患者用药的合理性、有效性、安全性,在临床药物治疗中发挥了积极作用。

关键词:肺腺癌;吉非替尼;急性药物性肝损伤;药学监护;安全用药

Pharmaceutical Care of Liver Injury Induced by Gefitinib in a Lung - Adenocarcinoma Patient with Intermediate Metabolic *CYP2D6* Gene

MU Yao¹, LUO Jian²

(1. Chongqing University Fuling Hospital, Chongqing, China 408099; 2. Chongqing Wulong People's Hospital, Chongqing, China 408500)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists' practice in pharmaceutical care of tumor patients in the prevention and treatment of drug - induced liver injury (DILI). **Methods** The clinical pharmacists' practice in pharmaceutical care of a lung - adenocarcinoma patient with intermediate metabolic *CYP2D6* gene occurring acute DILI induced by gefitinib was summarized. Based on the patient's medical history, treatment history and hepatotoxicity (grade 3), clinical pharmacists determined that the patient's adverse drug reaction was most likely acute DILI, and was "very likely" associated with gefitinib. They suggested that Gefitinib Tablets should be temporarily stopped, and Polyene Phosphatidylcholine Injection should be given intravenously and Compound Glycyrrhizin Capsules should be taken orally for hepatoprotective treatment, and gene polymorphism testing of drug metabolism enzyme should be performed at the same time. **Results** Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists and adjusted the treatment plan. The result of gene polymorphism testing of drug metabolism enzyme was *CYP2D6**10/*10 homozygous mutant, which indicated that the *CYP2D6* gene of the patient was intermediate metabolic (the enzyme activity partially decreasing), and the other metabolic enzyme genes were not mutant. In the follow - up treatment, the drug was changed from Gefitinib Tablets to Icotinib Hydrochloride Tablets, and the patient's aminotransferase level was basically normal. During the follow up after discharge, the patient's chest lesion of CT examination was similar to that on admission, and the liver function was normal. **Conclusion** Clinical pharmacists give full play to their professional expertise, make full use of evidence - based evidence, and provide physician suggestions in the identification, analysis of adverse reactions and formulation of relevant drug treatment plans, which can ensure the rationality, effectiveness and safety of drug use for patients to the greatest extent, and play a positive role in clinical drug treatment.

Key words: lung adenocarcinoma; gefitinib; acute drug - induced liver injury; pharmaceutical care; safe drug use

目前,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)已被各指南推荐用于晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的一线治疗^[1]。吉非替尼为TKI类的常用药,但常见肝损伤不良反应^[2],有学者认为,*CYP2D6*基因多态性可能与吉非替尼诱导的肝损伤有关。现总结临床药师参与的1例 *CYP2D6* 基因中间代谢型(IM型)肺腺癌患者使用吉非替尼诱发药物性肝

损伤(DILI)的药学监护实践,以为临床药学监护工作的高效开展及提高用药安全性提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,59岁,身高154 cm,体质量48 kg,体质量指数(BMI)20.24 kg/m²,体表面积1.46 m²。2020年5月10日因“右上肺低分化腺癌伴纵隔、颈部淋巴结

第一作者:穆瑶,女,满族,硕士,主管药师,研究方向为抗肿瘤药物临床药学,(电子信箱)397506631@qq.com。

△通信作者:罗建,男,汉族,大学本科,主管药师,研究方向为抗肿瘤药物临床药学及医院药学,(电子信箱)273453207@qq.com。

转移”拟行化学药物治疗(简称化疗)收治入院。患者2020年3月行正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)示,“右上肺叶尖段周围型肺癌,累及相邻胸膜;颈根部、右肺门、纵隔多发淋巴结转移”,遂行右上肺穿刺活检,结果示“(右上肺)低分化腺癌”,基因检测示“EGFR第19号外显子缺失突变”。4月15日予化疗方案[注射用培美曲塞二钠(0.8g)+注射用洛铂(40mg,次日)静脉滴注],化疗1周期后无不良反应,血常规及生化指标正常。4月30日至5月10日口服吉非替尼片,每次250mg,每日1次。既往无肝肾病史。

入院后体格检查示,体温36.5℃,脉搏88次/分,呼吸频率19次/分,血压120/73mmHg(1mmHg=0.133kPa),疼痛数字法(NRS)评分0分,美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分1分。血常规检查无异常。血清癌胚抗原(CEA)水平由服药前的8.36ng/mL降至2.79ng/mL。胸部CT检查结果示,右肺上叶尖段结节状密度增高影(约26mm×37mm),较3月的PET-CT检查结果(约35mm×54mm)稍缩小,纵隔及右侧肺门区多发淋巴结较前缩小,依据实体瘤疗效评价标准,疗效为完全缓解。肝功能检查示,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)505.47U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)233.90U/L,总胆红素(TBiL)15.58μmol/L,碱性磷酸酶(ALP)83.7U/L,依据美国卫生和公共服务部发布的常见不良反应术语评定标准(CTCAE,5.0版)提示3级肝毒性。

临床药师结合患者的病史及治疗史,加之已出现3级肝毒性表现,判定急性DILI可能性最大,且与吉非替尼相关,与医师协商后,建议暂时停药吉非替尼片,并给予多烯磷脂酰胆碱注射液697.5mg静脉滴注、每日1次,联合口服复方甘草酸苷胶囊(每次2粒、每日3次)保肝治疗,同时行药物代谢酶基因多态性检测。医师采纳建议,调整治疗方案。

5月28日,药物代谢酶基因多态性检测结果示CYP2D6*10/*10纯合突变型,提示患者CYP2D6基因为IM型(酶活性部分降低),其余代谢酶基因未发现突变。临床药师建议后续治疗方案换用盐酸埃克替尼片,起始剂量每次125mg,每日3次。6月5日,复查血清转氨酶基本正常(ALT46.75U/L,AST37.24U/L)。出院后随访时嘱其继续口服盐酸埃克替尼片。期间复查肝功能未见明显异常,胸部CT检查示病灶基本无变化。患者肝功能指标变化情况见图1。

2 讨论

2.1 急性DILI与吉非替尼的关联性评价

参照《药物性肝损伤诊治指南》(2015版)及《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》(2014版),该患者符合DILI诊断。结合其病史及治疗史,临床药师判定急性

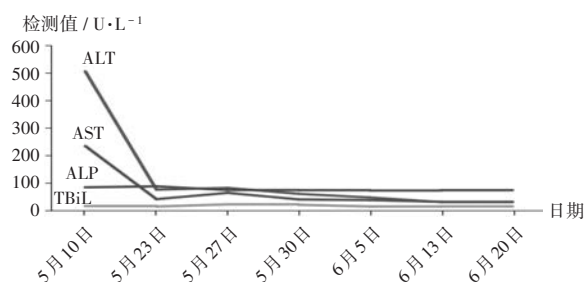


图1 患者肝功能指标变化情况

Fig. 1 Changes of liver function indexes of the patient

DILI与吉非替尼关联性为“很可能”,理由:1)口服吉非替尼后1个月内发生急性DILI;2)吉非替尼的药品说明书中明确指出,其药品不良反应(ADR)发生可累及呼吸系统、皮肤及其附件、消化系统、泌尿系统、循环系统等,大多为可逆型,消化系统中ALT升高较常见,且主要为轻度至中度^[3-4];3)停药后肝功能逐渐好转;4)无其他可引起急性DILI的相关疾病因素;5)联合化疗方案中培美曲塞不经肝脏代谢,AST及ALT水平升高发生率低于5%,而洛铂可导致轻度至中度的肝功能异常,但多数会自动恢复正常。同时,该患者诺氏评估量表得分为6分,肝功能损伤被评价为很可能与吉非替尼有关^[5]。

2.2 吉非替尼引起急性DILI的原因分析

有研究认为,吉非替尼主要由CYP2D6代谢为主要产物O-去甲基代谢物(O-desmethyl gefitinib),此代谢产物的含量与吉非替尼诱导肝损伤密切相关^[6-8]。KOBAYASHI等^[8]发现,亚洲人CYP2D6基因IM型、慢代谢型(PM型)的血浆内O-去甲基代谢物较快代谢型(EM型)少,提示CYP2D6基因突变可能导致吉非替尼清除率降低,从而增加吉非替尼暴露量,导致肝毒性发生率升高。该患者的基因型为IM型(CYP2D6*10/*10纯合突变型),考虑可能由于CYP2D6受抑制后吉非替尼在体内蓄积,从而诱发急性DILI。

2.3 后续治疗方案选择

后续常选择TKI,目前我国已上市的该类物质包括第1代的吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼,第2代的阿法替尼,第3代的奥希替尼。该患者基因检测结果示第19号外显子缺失突变(敏感突变),阿法替尼的疗效相比第1代TKI并无明显优势,但皮疹、腹泻等ADR更严重,故暂不考虑;奥希替尼可用于第1代TKI耐药后EGFR T790M基因突变的NSCLC患者,但该患者使用第1代TKI(吉非替尼)时疾病控制尚可,故也暂不考虑使用。

吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼均有共同的喹唑啉母环,但侧链各不相同,因此可能发生ADR的类型、程度也有不同。其中,吉非替尼的肝毒性发生率约为40%,与厄洛替尼相当,而埃克替尼致肝损伤的发生率

仅为2.8%,低于吉非替尼和厄洛替尼^[9-10]。多项埃克替尼的临床试验证明,第19号外显子缺失突变的患者接受埃克替尼治疗的疗效肯定、疾病风险比显著降低,所有不良事件包括转氨酶升高发生率均较低^[11-13]。且3种第1代TKI药物均不同程度地经肝药酶代谢,但代谢酶略有不同,如埃克替尼代谢则是与CYP2C19有关,这也可作为换药治疗的考虑因素。基于以上循证证据,对于第19号外显子缺失突变的患者,若因肝损伤不能耐受吉非替尼时,选择埃克替尼治疗更具优势。且多项埃克替尼的I期临床试验结果表明,用药剂量100~600 mg患者均可耐受,且不同剂量的疗效无显著差异^[14-15]。

2.4 药学监护建议

结合患者病情及身体状况,对于后续治疗方案及保肝治疗原则,临床药师建议如下。1)目前转氨酶水平大于5倍正常上限值(ULN)(3级肝毒性),需停用吉非替尼,但结合基因检测结果及服用TKI后的疗效,且考虑未见肝实质损伤,可待肝功能恢复正常后再启用TKI类药物。由于患者CYP2D6基因型异常,重启治疗后应换用不经此代谢酶代谢且DILI发生率较小的埃克替尼继续治疗。2)根据《药物性肝损伤诊治指南》(2015版)及《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》(2014版),患者ALT > 3 ULN,且R ≥ 5(R为ALT及ALP实测值分别相对ULN倍数的比值);TbIL < 2.5 ULN,且国际标准化比值(INR) < 1.5,属轻度肝细胞型损伤,可选用甘草酸制剂联合多烯磷脂酰胆碱治疗^[16]。3)埃克替尼的肝毒性发生率低于其他第1代TKI,但其常见ADR(如皮疹、腹泻等)发生率较高,且该患者BMI较低,因此再次行靶向治疗期间,应密切关注其肝功能变化及临床疗效,同时需警惕其他ADR。

2.5 临床药师的价值探讨

患者用药后出现肝功能异常,临床药师通过排除其他原因,考虑吉非替尼诱发的DILI可能性大,结合药物代谢酶基因检测结果,分析该患者的基因型(CYP2D6*10/*10纯合突变型)可能导致吉非替尼在体内蓄积。遂建议换用埃克替尼,并采用剂量递增的治疗方式,同时对保肝方案提出建议,临床医师认可并采纳。同时,临床药师开展药学监护,在保证肿瘤病灶得到基本控制的前提下,使患者获得了最佳疗效。临床药师发挥专业所长,充分运用循证证据,在ADR鉴别分析、相关药物治疗方案拟订方面给予医师建议,最大限度地保障了患者用药的合理性、有效性、安全性,在临床药物治疗中发挥了积极作用。

参考文献

- [1] SHOLL LM, AISNER DL, VARELLA - GARCIA M, et al. Multi - institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the lung cancer mutation consortium experience[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(5): 768 - 777.
- [2] 朱纯凤,叶双林,杨 曦,等. 1例肺腺癌患者服用吉非替尼片致多系统损害的药学监护[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(3): 362 - 365.
- [3] 任张青,王进海,郭晓燕,等. 2005—2014年我国药物性肝损伤临床综合分析[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(5): 284 - 289.
- [4] ZHANG H, LI Q, ZHU X, et al. Association of variability and pharmacogenomics with bioequivalence of gefitinib in healthy male subjects[J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9: 849.
- [5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR - TKI 不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57 - 81.
- [6] KIJIMA T, SHIMIZU T, NONEN S, et al. Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(19): 588 - 590.
- [7] SUZUMURA T, KIMURA T, KUDOH S, et al. Reduced CYP2D6 function is associated with gefitinib - induced rash in patients with Non - small cell lung cancer [J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 568.
- [8] KOBAYASHI H, SATO K, NIHOCA T, et al. Effects of polymorphisms in CYP2D6 and ABC transporters and side effects induced by gefitinib on the pharmacokinetics of the gefitinib metabolite, O - desmethyl gefitinib [J]. Medical Oncology, 2016, 33(6): 57.
- [9] LIU Y, ZHANG Y, FENG G, et al. Comparison of effectiveness and adverse effects of gefitinib, erlotinib and icotinib among patients with non - small cell lung cancer: A network meta - analysis [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4017 - 4032.
- [10] MAEMONDO M, INOUE A, KOBAYASHI K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non - small - cell lung cancer with mutated EGFR [J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380 - 2388.
- [11] SHI Y, ZHANG L, LIU X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non - small - cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double - blind phase 3 non - inferiority trial [J]. Lancet Oncology, 2013, 14(10): 953 - 961.
- [12] 王国群,吴魏芹,王 茜,等. 盐酸埃克替尼联合化疗对比盐酸埃克替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌的回顾性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(5): 727 - 731.
- [13] 董 燕,贾 莉,杨先锋. 埃克替尼治疗不同外显子突变非小细胞肺癌的效果[J]. 中国临床实用医学, 2018, 9(3): 60 - 62.
- [14] WANG HP, ZHANG L, WANG YX, et al. Phase I trial of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in Chinese patients with non - small cell lung cancer [J]. Chin Med J, 2011, 124(13): 1933 - 1938.
- [15] 张 力,任冠军. 盐酸埃克替尼治疗中国非小细胞肺癌患者40例的安全性、耐受性及疗效分析[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(17): 2051 - 2055.
- [16] 赵艳萍,杨 华,黄艳辉,等. 药物性肝损伤针对性治疗的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(23): 2424 - 2427.

(收稿日期:2023-04-26;修回日期:2023-05-10)