

中图分类号: R969.4; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)21-0121-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.21.029



1 例伊马替尼致胃肠道间质瘤术后多浆膜腔积液患者的个体化治疗实践*

李厚丽¹, 张迪¹, 马师洋², 安梦娜¹, 王娜^{2△}

(1. 西安交通大学第一附属医院, 陕西 西安 710061; 2. 西安交通大学第二附属医院, 陕西 西安 710004)

摘要:目的 促进伊马替尼的临床安全应用。方法 临床药师参与 1 例伊马替尼致胃肠道间质瘤(GIST)切除术后多浆膜腔积液患者的临床诊疗过程, 结合患者的病史、用药史, 并通过治疗药物监测(TDM)反馈伊马替尼的稳态血药浓度谷值(C_{ssmin})进行药品不良反应关联性评价。对症治疗后, 患者重启伊马替尼治疗, 继续基于 TDM 和疗效调整伊马替尼给药剂量。结果 患者停用伊马替尼 48 h 后, 伊马替尼的血药浓度为 1 556.8 ng/mL, 预测其 C_{ssmin} 为 3 913.8 ng/mL, 远高于 GIST 的推荐治疗浓度(1 100 ng/mL); 继续予以利尿治疗, 病情缓解后带药出院。经 8 次伊马替尼 TDM, 调整剂量为每天 1 次, 每次 0.2 g, 血药浓度稳定在 1 700 ng/mL 左右。结论 临床药师利用 TDM 调整伊马替尼的剂量, 可促进临床 GIST 患者安全使用伊马替尼。

关键词:伊马替尼; 胃肠道间质瘤; 多浆膜腔积液; 治疗药物监测; 临床药师; 个体化治疗

*基金项目: 西安交通大学第一附属医院科研发展基金自由探索创新项目[2021ZYTS-33]。

第一作者: 李厚丽, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)lhl1416@xjtu.edu.cn。

△通信作者: 王娜, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)wangna800322@126.com。

2020, 26(1): 26-33.

[10] GUPTA S, SEETHAPATHY H, STROHBEHN IA, et al. Acute Kidney Injury and Electrolyte Abnormalities After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(1): 63-71.

[11] FAROOQUI N, SY-GO JPT, MIAO J, et al. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury following Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) therapy[J]. Mayo Clin Proc, 2022, 97(7): 1294-1304.

[12] GUTGARTS V, JAIN T, ZHENG J, et al. Acute Kidney Injury after CAR-T Cell Therapy: Low Incidence and Rapid Recovery[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(6): 1071-1076.

[13] Anonymous. Axicabtagene ciloleucel for B-cell lymphoma[J]. Australian Prescriber, 2021, 44(6): 207.

[14] LARSON RC, MAUS MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(3): 145-161.

[15] NEELAPU SS, DICKINSON M, MUNOZ J, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial[J]. Nat Med, 2022, 28(4): 735-742.

[16] LOCKE FL, GHOBADI A, JACOBSON CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1): 31-42.

[17] LOCKE FL, MIKLOS DB, JACOBSON CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(7): 640-654.

[18] GUST J, TARASEVICIUTE A, TURTLE CJ. Neurotoxicity Associated with CD19-Targeted CAR-T Cell Therapies[J]. CNS Drugs, 2018, 32(12): 1091-1101.

[19] THOMPSON JA, SCHNEIDER BJ, BRAHMER J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1. 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(4): 387-405.

[20] GIORGIONI L, AMBROSONE A, COMETA MF, et al. CAR-T State of the Art and Future Challenges, A Regulatory Perspective[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(14): 11803.

[21] KENNEDY LB, SALAMA AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(2): 86-104.

[22] LEE DW, SANTOMASSO BD, LOCKE FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4): 625-638.

[23] 徐佳, 梅恒. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗并发感染的诊疗策略[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(2): 96-100.

[24] BUPHA-INTR O, HAEUSLER G, CHEE L, et al. CAR-T cell therapy and infection: a review[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(6): 749-758.

[25] 孙洁, 陈欣. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心脏毒性研究进展[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(6): 827-830.

(收稿日期: 2023-09-13; 修回日期: 2024-05-17)

Clinical Pharmacist's Participation in the Individual Treatment for a Patient with Multiple Serous Cavity Effusion Caused by Imatinib After Gastrointestinal Stromal Tumor Surgery

LI Houli¹, ZHANG Di¹, MA Shiyang², AN Mengna¹, WANG Na²

(1. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China 710061; 2. The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China 710004)

Abstract: Objective To promote the safe clinical application of imatinib. **Methods** A clinical pharmacist participated in the clinical diagnosis and treatment process of a patient with multiple serous cavity effusion caused by imatinib after gastrointestinal stromal tumor (GIST) surgery. Based on the patient's medical history and medication history, and the steady-state plasma concentration (C_{ssmin}) of imatinib was fed back through therapeutic drug monitoring (TDM) to evaluate the association between the drug and adverse drug reactions. Imatinib treatment was restarted after symptomatic treatment, and the dose of imatinib was adjusted based on TDM and efficacy. **Results** The concentration of imatinib was 1 556.8 ng / mL after 48 h drug withdrawal, and the predicted C_{ssmin} was 3 913.8 ng / mL, which was much higher than the recommended therapeutic concentration of GIST (1 100 ng / mL). The patient was relieved after receiving diuretic treatment, and discharged with imatinib. After eight times of TDM, the administration scheme of the drug was optimized as 0.2 g each time, once a day, and the plasma concentration was stable at about 1 700 ng / mL. **Conclusion** Clinical pharmacists using TDM to adjust the dose of imatinib can promote clinic safe use of imatinib in GIST patients.

Key words: imatinib; gastrointestinal stromal tumor; multiple serous cavity effusion; therapeutic drug monitoring; clinical pharmacist; individual treatment

胃肠道间质瘤(GIST)是消化道最常见的软组织肉瘤^[1],可发生于整个胃肠道,其发生与c-kit及血小板源性生长因子受体- α (PDGFRA)基因的致瘤性突变密切相关^[2]。伊马替尼为酪氨酸激酶受体抑制剂,能作用于c-kit及PDGFRA,从而抑制GIST的生长,是原发可切除及有中-高危复发风险GIST患者辅助治疗的一线用药,也是治疗不可切除或复发转移性GIST患者的首选药物^[3-5]。伊马替尼的持续性治疗可明显改善GIST患者的预后,延长其生存时间,提高其生存率^[6]。但部分患者服药后可能出现水肿、呕吐、乏力、腹泻、皮疹等药品不良反应(ADR),严重者可致不可逆性器质性损伤,甚至危及生命^[7]。有研究表明,伊马替尼的稳态血药浓度谷值(C_{ssmin})与患者的临床获益及ADR的发生密切相关。通过治疗药物监测(TDM)可实时反馈GIST患者伊马替尼的 C_{ssmin} ,通过比较浓度测定值和治疗目标值(GIST的 $C_{ssmin} \geq 1\,100$ ng / mL)调整剂量,在保证疗效的前提下避免ADR的发生,指导伊马替尼的个体化用药^[8-9]。本研究中以1例甲磺酸伊马替尼致GIST切除术后多浆膜腔积液患者为例,探讨临床药师如何利用TDM参与患者的个体化治疗。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,62岁,身高171 cm,体质量62 kg,确诊“胃间质瘤”。排除手术禁忌证后,于2021年4月15日全身麻醉下行剖腹探查、GIST切除、近端胃、胰体尾、脾、左侧肾上腺联合切除术。病理回报示:胃间充质来源肿瘤,浸润黏膜层。形态学结合免疫组化染色结果示:支持GIST,危险度分级为高度。术后1个月予甲磺酸伊马替尼片[商品名格列卫,Novartis Pharma Produktions

GmbH,国药准字H20150112,规格为每片0.1 g(按 $C_{29}H_{31}N_7O$ 计)]长期口服,每天1次,每次0.4 g。患者饮食不当后出现间断性腹泻,每天3~4次,糊状、水样便交替,伴纳差、乏力、持续性胃阻塞感,偶有上腹部疼痛,进流食后左肩胛区放射疼,进食时咽部异物感,晨起眼睑、双手背水肿,无腹痛、腹胀,无黑便、便血,口服中药后疗效不佳。患者术后多次复查CT平扫,均未见肿瘤复发及转移灶。2021年11月3日,为进一步治疗,门诊以“胃间质瘤术后”收住入院。患者自发病来睡眠可,精神差,体质量下降20 kg。入院体格检查示,体温(T)36.5℃,脉搏(P)96次/分,呼吸频率(R)18次/分,血压(BP)113/78 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。发育正常,营养中等,面容正常,表情自如。上腹紧张,左上腹压痛、无反跳痛,无包块。患者颜面部水肿,四肢正常,双下肢水肿。入院诊断:GIST(术后);Barrett食管;慢性胃炎;反流性食管炎;十二指肠球炎;胆囊结石;高血压3级(高危);前列腺增生。

2 治疗经过

患者入院后的实验室检查回报示,红细胞计数(RBC) 3.32×10^{12} / L,血红蛋白(Hb)105 g / L,血小板计数(PLT) 369×10^9 / L,红细胞比容(HCT)33.6%,提示巨幼细胞性贫血(轻度)。泌尿系统彩超示,前列腺增生,腹腔积液(中量)。心脏彩超示,心包积液(少量),胸腔积液(少量)。胸腹部及盆腔CT平扫示,左侧胸腔积液伴左肺下叶膨胀不良,腹腔积液,盆腔积液,胸腹壁渗出性病变。超声胃镜示,腹腔积液,近端胃切除术后,残胃炎伴胆汁反流。2021年11月5日,行超声引导下腹腔穿刺抽液。腹腔积液常规示,黏蛋白定性+1,分叶核细

胞百分比34%，颜色为淡黄色。腹腔积液生化示，腹腔积液葡萄糖10.05 mmol/L。暂时排除GIST复发可能。患者患GIST后口服甲磺酸伊马替尼片治疗，出现水肿不排除为ADR，患者已停药2 d，临床药师建议可监测伊马替尼的血药浓度，临床医师采纳。9:00采血，测定伊马替尼血药浓度为1 556.8 ng/mL。因患者已停药48 h，根据浓度推算公式，推算患者正常用药时的 C_{ssmin} 为3 913.8 ng/mL，远高于GIST患者推荐 C_{ssmin} 阈值(1 100 ng/mL)。伊马替尼血药浓度过高，与水肿、呕吐、腹泻、乏力等ADR的发生密切相关，高度怀疑其心包积液、腹腔积液、胸腔积液、盆腔积液为ADR所致。患者停药3 d后，眶周、下肢水肿明显好转，继续停药，并予氢氯噻嗪片(每天1次，每次12.5 mg)利尿治疗。2021年11月9日，患者体液潴留症状明显减轻，腹腔积液减少，停止静脉用药，出院。出院后小剂量起始恢复甲磺酸伊马替尼片抗肿瘤治疗，每天1次，每次0.2 g，定期监测伊马替尼血药浓度，根据疗效和监测结果调整给药剂量。

3 讨论

3.1 ADR 关联性评价

此例患者既往无家族疾病史，无过敏史，现病史为GIST术后。接受伊马替尼治疗前，无腹泻、纳差、乏力和水肿；使用伊马替尼后，出现间断性腹泻，并逐渐出现纳差、乏力，体质量下降20 kg。入院后辅助检查示，心包积液、腹腔积液、胸腔积液、盆腔积液。根据我国ADR监测中心关联性评价方法进行如下评价：1)此例患者使用伊马替尼与ADR的出现有合理的时间逻辑关系；2)伊马替尼药品说明书注明有水潴留、眼睑水肿、腹泻、食欲减退、疲劳等ADR，患者症状符合药品说明书中记载的已知ADR症状；3)停用伊马替尼后，眶周、下肢水肿明显好转，对症进行利尿治疗后，体液潴留症状明显减轻；4)CT平扫及超声引导下腹腔积液穿刺抽液，暂排除GIST复发可能；5)基本可以排除合并用药、病情进展等其他因素导致该ADR的可能性。因此，评价伊马替尼与该患者发生多浆膜腔积液的关系为“很可能”。同时，临床药师根据世界卫生组织-乌普萨拉监测中心(WHO-UMC)评定法^[10]评估患者ADR的发生与伊马替尼的相关性亦为“很可能”。采用Hartwig's Severity Assessment Scale^[11]对ADR的严重程度进行评价，结果为“严重”。

3.2 伊马替尼 ADR 与血药浓度

欧洲内科肿瘤学会(ESMO)及美国国立综合癌症网络(NCCN)伊马替尼用法用量均推荐口服，每天1次，每次0.4 g，作为原发可切除和复发、转移及原发不可切除GIST的一线治疗方案^[3,5]。伊马替尼主要有血液学ADR(白细胞计数、Hb、PLT减少等)及非血液学ADR

(水肿、水钠潴留、恶心、呕吐、腹泻、皮疹等)。其中，水肿和水钠潴留是该药最常见的ADR，常表现为眼睑或双下肢水肿，严重时表现为肺水肿、胸膜或心包积液、腹腔积液等，具有剂量依赖性。此外，乏力、腹泻、贫血等也是伊马替尼的ADR，其发生的严重程度与药物的剂量相关^[7,12]。

与药物剂量相比，血药浓度与药理作用的相关性更佳，检测伊马替尼的 C_{ssmin} 对于GIST的用药指导和剂量调整有重要指导意义^[8-9]。对于晚期GIST患者，若伊马替尼的 $C_{ssmin} < 1\ 100$ ng/mL，则疾病快速进展^[13]。且对于晚期和辅助治疗的GIST患者，伊马替尼的 C_{ssmin} 与骨髓抑制、水肿、呕吐、乏力、贫血、皮疹等ADR的发生密切相关^[14-15]。有研究表明，当伊马替尼的 $C_{ssmin} > 3\ 180$ ng/mL时，Ⅲ/Ⅳ级ADR的发生率较高^[16]。因此，血药浓度过高与伊马替尼ADR的发生显著相关。但受基因多态性、环境、病理生理等多重因素的影响，不同患者服用伊马替尼后的 C_{ssmin} 可相差7~40倍，且临床合用的多种药物可影响其体内代谢过程^[17]。鉴于此，国内外相关指南和共识均指出，推荐伊马替尼一线治疗、ADR较重及未遵医嘱用药的患者实行TDM，通过TDM及时监测患者的 C_{ssmin} ，经比较浓度测定值和治疗目标值能更早判断患者是否存在治疗失败、疗效不佳或过量中毒的风险，可进一步调整剂量，对指导个体化用药、改善临床预后具有重要意义。

此例患者为GIST术后，长期口服标准剂量伊马替尼。临床药师查阅文献^[5,7]，并结合患者的体格检查结果和用药史，初步判断临床症状为ADR。虽然患者已停药2 d，但为进一步确认，依然建议临床医师进行伊马替尼TDM。临床医师采纳临床药师的建议，2021年11月5日9:00采血，测定伊马替尼的随机血药浓度为1 556.8 ng/mL。采用Bayesian最大后验概率(MAP)，通过公式计算 C_{ssmin} 为3 913.8 ng/mL，远高于GIST的推荐治疗目标值^[8]。继续停用伊马替尼，予利尿治疗，患者体液潴留症状明显减轻，腹腔积液减少，停用静脉用药，出院，出院诊断为多浆膜腔积液(药物相关)。临床医师考虑患者本次入院系伊马替尼ADR所致，用药期间疾病无复发或进展，可继续伊马替尼治疗。临床药师建议小剂量重启伊马替尼药物治疗，定期进行TDM，根据疗效和监测结果调整给药方案，临床医师采纳。嘱患者出院后继续口服伊马替尼，每天1次，每次0.2 g。

3.3 TDM 指导下伊马替尼的个体化用药

TDM指导下药物剂量的调整是基于对药物血药浓度直接测量而进行的实时反馈，通过直接比较浓度测定值和治疗目标值而调整剂量。整合TDM于疾病的临床治疗过程，将有助于实现药物治疗的个体化、精准

化。伊马替尼初始剂量一般为每天1次,每次0.4 g,推荐GIST患者进行伊马替尼TDM,以TDM结果指导用药^[8-9]。监测时机:1)常规GIST患者连续服用相同剂量药物28 d血药浓度达稳态后,开始首次TDM;2)如需调整剂量,推荐伊马替尼进行剂量调整28 d后再次进行TDM;3)早期服用伊马替尼出现严重ADR的患者可尽早开展TDM。TDM监测频率:1)推荐开始服药前3个月,每个月监测1次;2)随后每3~6个月监测1次;3)血药浓度稳定后,可适当延长监测周期;4)进行TDM时,采血时间为末次服药后22~26 h。

该院自2019年7月起使用二维液相色谱法对临床GIST患者开展伊马替尼TDM^[18]。截至2023年12月,共监测240例GIST患者的伊马替尼血药浓度标本,其中男115例,女125例;仅1例住院患者,其余均为门诊患者。测定结果中,有4例患者的伊马替尼浓度低于检测限($< 33.5 \text{ ng/mL}$),经随访发现,为患者未遵医嘱用药所致;其余236例患者的伊马替尼血药浓度波动范围为 $129.9 \sim 3\,626.6 \text{ ng/mL}$,平均 $1\,393.8 \text{ ng/mL}$,血药浓度低于 $1\,100 \text{ ng/mL}$ 的患者有79例,高于 $2\,000 \text{ ng/mL}$ 的有35例。可见,伊马替尼的临床检测结果表现出极大的个体差异,患者服药过程中非常有必要进行常规TDM,基于TDM进行剂量调整可在保证临床疗效的同时降低剂量依赖性ADR的发生率,对于提高GIST患者伊马替尼用药的安全性和有效性具有重要意义。

3.4 患者出院后个体化用药监护实践

此例患者出院时医嘱为口服伊马替尼,每天1次,每次0.2 g。临床药师对患者及其家属进行用药教育,嘱其定时定量服药,不能随意间断和减量,1周后复查伊马替尼血药浓度,根据检查结果调整用药方案。患者出院后第11天,门诊就诊时进行伊马替尼TDM,血药浓度为 562.57 ng/mL ,无水肿、乏力等不适。考虑药物尚未达稳态血药浓度,且患者无明显ADR发生,可继续维持原剂量给药,嘱其3周后再次测定伊马替尼血药浓度。临床药师继续追踪患者伊马替尼TDM情况,及时与临床医师沟通血药浓度监测结果,调整给药剂量(每天1次,每次0.2~0.4 g),并对患者持续进行电话回访。经过8次监测,患者伊马替尼给药剂量调整为每天1次,每次0.2 g,血药浓度稳定在 $1\,700 \text{ ng/mL}$ 左右,临床疗效较好,且ADR可耐受。

3.5 药师的价值

伊马替尼的 C_{ssmin} 与GIST临床疗效和ADR的发生显著相关,推荐服用伊马替尼的GIST患者进行TDM。此例患者的药物治疗过程中,临床药师发挥专业优势,协助临床医师对伊马替尼ADR进行分析,并利用TDM参与患者个体化用药方案的制订,保障了患者的用药安

全,促进了临床合理用药,充分体现了临床药师的药学服务价值。

参考文献

- [1] BLAY JY, KANG YK, NISHIDA T, et al. Gastrointestinal stromal tumours[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):22.
- [2] CORLESS CL, BARNETT CM, HEINRICH MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(12):865–878.
- [3] VON MEHREN M, KANE JM, RIEDEL RF, et al. NCCN Guidelines® Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2. 2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(11):1204–1214.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 消化系统肿瘤用药的临床应用——2022版新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(二)[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(5):48–66.
- [5] CASALI PG, BLAY JY, ABECASSIS N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO – EURACAN – GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(1):20–33.
- [6] AL-SHARE B, ALLOGHBI A, AL HALLAK MN, et al. Gastrointestinal stromal tumor: a review of current and emerging therapies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2021, 40(2):625–641.
- [7] 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会. 酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤不良反应及处理中国专家共识(2022版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(8):997–1013.
- [8] 张玉, 缪丽燕. 胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(20):2041–2049.
- [9] CLARKE WA, CHATELUT E, FOTOOHI AK, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Consensus Guidelines for Imatinib Therapy[J]. Eur J Cancer, 2021, 157:428–440.
- [10] 魏戌, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18):2744–2747.
- [11] HARTWIG SC, SIEGEL J, SCHNEIDER PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions[J]. Am J Hosp Pharm, 1992, 49(9):2229–2232.
- [12] 蒋同勇, 梁茂本. 甲磺酸伊马替尼药品不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2019, 28(12):108–110.
- [13] DEMETRI GD, WANG Y, WEHRLE E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable / metastatic gastrointestinal stromal tumors[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(19):3141–3147.
- [14] XIA Y, CHEN S, LUO M, et al. Correlations between imatinib plasma trough concentration and adverse reactions in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer, 2020, 126 (Suppl 9):S2054–S2061.
- [15] ZHUANG W, XIE JD, ZHOU S, et al. Can therapeutic drug