

· 病例报道 · 病案分析 ·

# 甲磺酸阿帕替尼引起肺间质纤维化致死亡 1 例

胡廷婷 徐珽

(四川大学华西医院临床药学部药剂科 成都 610041)

**关键词** 甲磺酸阿帕替尼片;肺间质纤维化;死亡;药品不良反应

**中图分类号:**R979.1 **文献标识码:**B

**文章编号:**1005-0698(2019)10-0691-03

## 1 病例资料

患者,女,53岁,因“咳嗽、咳痰、胸闷、呼吸困难”于2017年1月8日入院。2016年5月患者外院检查提示:左肺下叶腺癌伴左侧斜裂、双肺门及纵隔淋巴结、双肺、肝及全身骨多发转移(cT4N3M1 IV期),基因检测:EGFR(-) ALK-V(-) C-MET(-)。2016年5月27日开始行腰椎放疗(3 600cGy/18f),2016年6月2~29日行2周期注射用培美曲塞二钠+注射用顺铂+贝伐珠单抗注射液治疗,疗效评价病情进展。2016年7月26日~10月19日行4周期多西他赛注射液+注射用顺铂治疗,期间疗效评价病情稳定。2016年11月24日胸、腹部增强CT:与旧片比较,肝脏出现新增转移病变,肺部病灶明显进展。2016年12月9日放弃化疗,自行服用甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:160604KG)850 mg qd。2016年12月29日患者出现咳嗽、咳痰、胸闷、呼吸困难,伴进行加重,为进一步治疗入医院肿瘤科。否认既往高血压、糖尿病、间质性肺炎等病史;否认食物、药物过敏史。体检:T 36.8℃,P 99次/min,R 22次/min,BP 122/83 mmHg;神志清楚,慢性病容,端坐位呼吸,胸廓未见异常,双肺叩诊呈浊音,双肺呼吸音低,未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音。余查体无阳性体征。实验室检查:肝功能、肾功能、电解质、血糖正常,血常规:WBC  $8.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 67.3%,降钙素原 0.20 ng · ml<sup>-1</sup>。血气分析(未吸氧):pH 7.525,二氧化碳分压(PCO<sub>2</sub>) 29.3 mmHg,氧分压(PO<sub>2</sub>) 65.5 mmHg。心肌标志物:尿钠素 291 pg · ml<sup>-1</sup>,肌钙蛋白-T 17.4 ng · L<sup>-1</sup>。胸水彩超示:双侧胸腔积液,右侧 8.8 cm,左侧 6.9 cm。胸片示:左侧气胸,肺组织压缩性约 50%。双肺纹理增多,散在斑片条索影,炎性病变可能。右侧少量胸腔积液。痰培养及痰涂片均未检出致病菌。入院诊断:①左肺下叶腺癌伴左侧斜裂、双肺门及纵隔淋巴结、双

肺、肝及全身骨多发转移(cT4N3M1 IV期)EGFR(-) ALK-V(-) C-MET(-);②双侧胸腔积液;③左侧气胸;④肺部感染?

入院后给予注射用头孢哌酮/舒巴坦钠 3 g,ivd,q8h,多索茶碱注射液 300 mg,ivd,qd,盐酸氨溴索注射液 30 mg,ivd,qd,以及持续鼻导管吸氧 4 L · min<sup>-1</sup>、右侧胸腔穿刺置管引流、左侧胸腔闭式引流等对症治疗。治疗 7 d 后,病情无好转,血压波动在 106~121/79~96 mmHg,心率波动在 123~134 次/min,胸闷、呼吸困难症状较前加重,伴痰中带血。急查心肌标志物:尿钠素 2 071 pg · ml<sup>-1</sup>,肌钙蛋白-T 15.9 ng · L<sup>-1</sup>;血气分析(吸氧):pH 7.412,PCO<sub>2</sub> 40.7 mmHg,PO<sub>2</sub> 103.8 mmHg,血氧饱和度 98%。胸片提示:较前比较病灶增多。考虑患者胸闷、呼吸困难等症状为药物相关肺间质改变所致,临床药师建议停用甲磺酸阿帕替尼片,并加用吡非尼酮胶囊改善肺间质纤维化。医生采纳临床药师建议,停用甲磺酸阿帕替尼片,给予吡非尼酮胶囊 200 mg,po,tid,改鼻导管吸氧为面罩吸氧 10 L · min<sup>-1</sup>,并给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg,ivd,qd 抗炎,注射用卡络磺钠 60 mg,ivd,qd 止血,安置心电监护。5 d 后,患者胸闷、呼吸困难症状仍未见明显改善,2017年1月15日 15:40 突发呼吸困难加重,监测生命体征:血压 122/92 mmHg,血氧饱和度 98%,心率 133 次/min,呼吸 30 次/min。急查心肌标志物:尿钠素 2 963 pg · ml<sup>-1</sup>,肌钙蛋白-T 32.7 ng · L<sup>-1</sup>。立即予盐酸吗啡注射液 10 mg sc,尼可刹米注射液 0.5 g im,盐酸洛贝林注射液 10 mg im 以缓解症状,后患者出现呼之不应,对光反射迟钝。反复交待抢救的重要性,患者家属表示理解,但拒绝行进一步抢救措施。患者夜间血氧饱和度出现进行性下降,1月16日 00:21 出现对光反射消失,呼之不应,瞳孔散大,大动脉搏动未扪及,心电监护示:血氧饱和度测不出,血压测不出,呼吸测不出,心电图呈一条直线,宣布临床死亡。出院诊断:①左肺下叶腺癌伴左侧斜裂、双肺门及纵隔淋巴结、双肺、肝及全身骨多发转移(cT4N3M1 IV期)EGFR(-) ALK-V(-) C-MET(-);②双侧胸腔积液;③左侧气胸;④肺间质纤维化。

## 2 讨论

甲磺酸阿帕替尼是第一个证实胃癌中具有良好抑瘤作用的口服小分子血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TKI)抑制药,2014年10月在国内批准上市,适用于既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌患者。甲磺酸阿帕替尼上市后,甲磺酸阿帕替尼单药或者联合其他化疗药物治疗肺癌、乳腺癌及其他消化系统癌等多种肿瘤的基础实验和临床研究正在积极开展<sup>[1]</sup>。甲磺酸阿帕替尼常见不良反应包括血液学毒性(白细胞减少、粒细胞减少和血小板减少)和非血液学毒性(高

血压、蛋白尿、手足皮肤反应),多数能通过减少剂量或暂时停药而缓解,患者耐受性好<sup>[2,3]</sup>。本患者使用甲磺酸阿帕替尼后导致肺间质纤维化实属罕见。

仔细回顾本患者病史及治疗经过,根据药品与不良反应因果关系评价方法<sup>[4]</sup>对甲磺酸阿帕替尼与肺间质纤维化之间的关系进行分析:①患者使用甲磺酸阿帕替尼片前(2016年11月24日)复查胸、腹部增强CT未提示间质性肺炎或肺间质纤维化;入院后患者无发热、查白细胞正常、中性粒细胞百分率正常、降钙素原轻度升高、痰培养及痰涂片未检出致病菌、胸片未提示感染可能,因此患者疾病本身或感染因素导致死亡可能性小;②本患者使用甲磺酸阿帕替尼片20d后出现咳嗽、咳痰、胸闷、呼吸困难等,符合肺间质纤维化的临床症状,并与杨庆龄等<sup>[5]</sup>报道的一致,因此两者之间具有一定时间关联性;③甲磺酸阿帕替尼为EGFR-TKI抑制药的一种,推测可能与其他EGFR-TKI抑制药吉非替尼、厄洛替尼等一样,可导致罕见的肺间质纤维化<sup>[5-7]</sup>。综上,本患者的死亡可能与甲磺酸阿帕替尼片所致肺间质纤维化相关。

目前肺间质纤维化发病分子机制尚不确定,相关研究表明可能与以下因素有关:①EGFR-TKI抑制EGFR磷酸化可引起激活子蛋白AP-1的活化,从而产生大量白细胞介素6(IL-6),IL-6通过诱导肺成纤维细胞的成熟,最终导致肺间质纤维化的发生<sup>[8]</sup>。②EGFR-TKI还能抑制激酶c-Kit的活性,发挥抗肿瘤作用。研究显示,c-Kit也表达于组织损伤修复过程中的成纤维细胞,与机体纤维化过程有关<sup>[9]</sup>。③EGFR-TKI抑制药在抑制肿瘤新生血管形成的同时可能正好损害了细支气管肺泡上皮细胞的修复能力,从而加重肺损伤,最终导致肺间质纤维化<sup>[10,11]</sup>。此外,合并高危因素(如粉尘接触史、放化疗史、肺部基础疾病等)引起肺泡损伤的患者使用EGFR-TKI抑制药会增加肺间质纤维化的发生概率<sup>[12]</sup>。然而遗憾的是,各临床试验及国内外文献尚未有甲磺酸阿帕替尼关于肺间质纤维化的报道,此不良反应需要更多的临床观察和研究来探索。

肺间质纤维化主要表现为进行性加重的呼吸困难,伴限制性通气功能障碍和气体交换障碍,导致低氧血症、甚至呼吸衰竭,且缺乏有效的临床治疗手段,患者预后差。《2016年特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》<sup>[13]</sup>指出,可以酌情使用下列药物进行治疗:①吡非尼酮:具有抗炎、抗纤维化和抗氧化特性,能够显著地延缓用力呼气肺活量下降速率,可能在一定程度上降低病死率。②尼达尼布:是一种多靶点酪氨酸激酶抑制药,能够抑制血小板衍化生长因子受体、血管内皮生长因子受体及成纤维细胞生长因子受体。尼达尼布能够显著地减少特发性肺纤维化患者用力呼气肺活量下降的绝对值,一定程度上缓解疾病进程。③高剂量N-乙酰半胱氨酸:高剂量N-乙酰半胱氨酸(1 800 mg·d<sup>-1</sup>)在特发性肺纤维化患者体内可以转化为谷胱甘肽前体,间接提高肺脏上皮细胞衬液中谷胱甘肽水平,起到抗氧化作用,改善特发性肺纤维化患者的咳嗽症状。也有文献报道使用糖皮质激素治疗肺间质纤维化<sup>[14]</sup>。给予本患者“糖皮质激素

联合吡非尼酮”治疗肺间质纤维化疗效不佳,可能由以下几个原因共同所致:①气胸面积大(占50%),基础肺功能差;②肿瘤广泛进展,身体素质低下;③合并甲磺酸阿帕替尼所致的肺间质纤维化。

综上所述,甲磺酸阿帕替尼是一把双刃剑,既有正面的临床治疗作用,也具有不同程度的不良反应。为了能及时规避已知或潜在的药品不良反应,保障用药安全,这就要求必须对甲磺酸阿帕替尼所可能发生的不良反应有明确的认识。由于甲磺酸阿帕替尼上市时间短、上市前I、II、III期临床试验样本量的制约,对其不良反应的认识非常局限,因此,必须通过甲磺酸阿帕替尼的上市后监测,即IV期临床试验,弥补上市前临床试验缺乏的资料和信息,完成对甲磺酸阿帕替尼的全面评价。此外,对于接受甲磺酸阿帕替尼治疗的患者,医生要提高对肺间质纤维化这一不良反应的警惕,密切关注患者呼吸道症状的变化,并嘱咐患者一旦出现呼吸困难、咳嗽,应及时就诊,并进行胸部CT、肺功能和血气分析等相关检查,以利于及时诊断和早期治疗。确诊后应立即停用甲磺酸阿帕替尼,并给予激素、吡非尼酮及呼吸支持等对症治疗。临床药师应该关注药学前沿和治疗进展,掌握甲磺酸阿帕替尼合理应用及不良反应知识,做好合理用药宣教及药物不良反应监护,保障用药安全。在此患者的诊治过程中,临床药师积极参与并提出停用甲磺酸阿帕替尼片、加用吡非尼酮胶囊等建议,自身也积累了肺间质纤维化的处理和临床经验,进一步体现了临床药师参与多学科交叉合作模式对于复杂疾病诊疗的重要性和必要性。

### 参 考 文 献

- 1 冯久桓, 秦叔逵, 王琳. 甲磺酸阿帕替尼的研究现状与进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(4): 345-356
- 2 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847
- 3 谢燕瑾, 沈雨蓉, 陈玲, 等. 阿帕替尼不良反应3例及文献回顾[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(8): 1021-1024
- 4 魏晶, 王瑜歆. 药品与不良反应因果关系评价方法[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(10): 600-603
- 5 杨庆龄, 刘翩, 王斌, 等. EGFR-TKIs治疗晚期非小细胞肺癌并发间质性肺炎4例报告并文献复习[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(20): 2060-2062
- 6 Hotta K, Kiura K, Takigawa N, et al. Comparison of the incidence and pattern of interstitial lung disease during erlotinib and gefitinib treatment in Japanese Patients with non-small cell lung cancer; the Okayama Lung Cancer Study Group experience[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(2): 179-184
- 7 Shi L, Tang JF, Tong L, et al. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. Lung Cancer, 2014, 83(2): 231-239
- 8 Ishiguro Y, Ishiguro H, Miyamoto H. Epidermal growth fac-

- tor receptor tyrosine kinase inhibition up-regulates interleukin-6 in cancer cells and induces subsequent development of interstitial pneumonia[J]. *Oncotarget*, 2013,4(4):550-559
- 9 Fuehrer NE, Marchevsky AM, Jagirdar J. Presence of c-KIT-positive mast cells in obliterative bronchiolitis from diverse causes[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009,133(9):1420-1425
- 10 Luo C, Lv M, Li Y, et al. Gefitinib-induced interstitial pneumonia: A case report and review of the literature[J]. *Exp Ther Med*, 2014,7(4):855-859
- 11 Ter Heine R, Van den Bosch RT, Schaefer-Prokop CM, et al. Fatal interstitial lung disease associated with high erlotinib and metabolite levels. A case report and a review of the literature[J]. *Lung Cancer*, 2012,75(3):391-397
- 12 Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(16):2549-2556
- 13 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016,39(6):427-432
- 14 Tani T, Naoki K, Asakura T, et al. Successful treatment of non-small-cell lung cancer with afatinib and a glucocorticoid following gefitinib and erlotinib induced interstitial lung disease: A case report[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016,5(4):488-490