

# 甲磺酸奥希替尼片治疗晚期肺腺癌致急性充血性心力衰竭 1 例

唐倩雯 徐倩

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 上海 200025)

**关键词** 甲磺酸奥希替尼片;充血性心力衰竭;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(2021)11-0782-03

**DOI:**10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.015

## 1 病例资料

患者男,86岁,既往有高血压、冠心病、结肠恶性肿瘤史,规律服用阿司匹林、贝那普利、螺内酯等药物,无吸烟史。2019年8月无明显诱因出现胸闷气喘不适,社区医院CT平扫示:胸腔大量积液,两肺多发结节,肝内、右肾多发低密度影。血清学检查:癌胚抗原(CEA)1 010.71 ng·ml<sup>-1</sup>,糖类抗原(CA)125 237.8 U·ml<sup>-1</sup>,CA 199 379.5 U·ml<sup>-1</sup>。行胸腔穿刺引流后胸水送我院免疫组化标记提示肺腺癌,免疫组化:异型细胞,TTF-1(+),NapsinA(部分细胞+),CK7(+),Ki-67(5%+),PGM-1(组织细胞+);肺癌9基因突变检测:人类表皮生长因子受体(EGFR)外显子21位点(EGFR L858R)突变。给予吉非替尼片250 mg qd治疗,患者胸闷气喘症状改善。2019年12月随访,肿瘤标志物CEA 754.41 ng·ml<sup>-1</sup>,CA125 69.8 U·ml<sup>-1</sup>,CA199 183.9 U·ml<sup>-1</sup>。排除治疗禁忌,继续给予吉非替尼片治疗。2020年6月5日,患者体检影像学提示骨转移,怀疑吉非替尼耐药,外周血ddPCR检测,EGFR第20号外显子T790M未见基因突变。考虑患者身体机能评分低,无法进行组织活检,血液样本送检存在30%假阴性。6月9日给予甲磺酸奥希替尼片(阿斯利康制药有限公司,批号:1811188)80 mg qd治疗。7月24日血清学检查:CEA 457.4 ng·ml<sup>-1</sup>,CA199 84.82 U·ml<sup>-1</sup>;10月23日复查:CEA 322.2 ng·ml<sup>-1</sup>,CA199 78.22 U·ml<sup>-1</sup>。肿瘤标志物水平连续下降,胸部CT检查肿瘤无进展。11月8日夜间患者咳嗽频繁、心动过缓、呼吸衰竭,急救入院。实验室检查:B型利钠肽(BNP)1 002 pg·ml<sup>-1</sup>,高敏肌钙蛋白T 0.061 ng·ml<sup>-1</sup>,肌钙蛋白I 0.05 ng·ml<sup>-1</sup>;电解质:钠 149 mmol·L<sup>-1</sup>,钾 3.30 mmol·L<sup>-1</sup>,氯 110

mmol·L<sup>-1</sup>;心脏彩超示:左心室射血分数(LVEF)低于40%。诊断为急性心力衰竭,立即给予注射用环磷腺苷葡胺180 mg,ivd,qd,呋塞米40 mg iv,治疗后患者无气喘,复测BNP 600 pg·ml<sup>-1</sup>。考虑急性心衰为奥希替尼片所致不良反应,予停药,治疗1周后11月15日生命体征平稳出院。出院后重启奥希替尼治疗,剂量改为40 mg qd,患者无明显不适,2周后调整剂量为80 mg qd。12月30日夜间患者再次突发心衰收治入院,治疗后维持奥希替尼40 mg,未再发生心脏不适。2021年2月25日患者因肿瘤进展,恶病质死亡。

## 2 讨论

非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌85%以上,50%左右在初诊时即为晚期<sup>[1]</sup>。该患者初次靶向治疗10余月后因体检CT显示骨转移提示肿瘤进展,与文献关于吉非替尼治疗后6~12个月耐药一致<sup>[2]</sup>。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)耐药后60%患者会出现EGFR T790M突变。奥希替尼是针对T790M耐药突变的第三代EGFR-TKI,用于治疗EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC<sup>[3]</sup>。给予奥希替尼治疗后患者血清学肿瘤指标持续下降。患者既往存在高血压、冠心病史,入院前规律服用阿司匹林、贝那普利、螺内酯等药物,换用奥希替尼服药5个月后突发急性心衰,停药给予积极治疗后评估出院。减半奥希替尼口服剂量,患者生命体征平稳无明显不适;恢复标准治疗剂量,再次因急性心衰入院,降低治疗剂量心衰好转。患者未进行放疗等其他抗癌治疗,可排除化疗对心肌及外周血管损害的影响,考虑患者存在心脏基础疾病,奥希替尼为发生心衰前后唯一改变因素,药物加剧患者心脏功能恶化,导致无法耐受标准治疗剂量。采用Naranjo评估量表对不良反应与可疑药物进行关联性评分,结果见表1。奥希替尼导致充血性心力衰竭得分为8分,判断为“很可能”<sup>[4]</sup>。

奥希替尼说明书中记载的常见不良反应(≥20%)为腹泻、皮疹、皮肤干燥、指甲毒性和疲劳<sup>[5]</sup>。检索2015年11月~2018年1月国内外公开发表的奥希替尼不良反应相关文献,有综述文献报道严重不良反应个案11例,包括间质性肺病、心衰及QT间期延长<sup>[6]</sup>,药品说明书调整原则为出现此类不良反应后应永久停用。奥希替尼心脏毒性事件主要为QT间期延长,LVEF下降和心力衰竭相对少见。以“奥希替尼”和“心力衰竭”为关键词进行文献检索,2017年Kiura等<sup>[7]</sup>,报告1例78岁女性使用奥希替尼治疗NSCLC,3周后出现充血性心脏衰竭,停药后给予利尿药治疗5d后恢复。Bian等<sup>[8]</sup>发表1例病例报告,85岁非小细胞肺癌伴脑骨转移患者使用奥希替尼治疗,6个月后因感染住院,使用莫西沙星抗感染,突发尖端扭转型室性心动过速导致死亡。2020年JACC报道3例

**表1 奥希替尼与不良反应关联性的 Naranjo 评估量表评分**

相关问题	Naranjo 评分标准			奥希替尼评分		
	是	否	未知	是	否	未知
1. 以前是否有关于此种不良反应确定的研究报告?	+1	0	0	+1	-	-
2. 此种不良反应是否发生于服药之后?	+2	-1	0	+2	-	-
3. 当停药或服用此药之解药, 不良反应是否减轻?	+1	0	0	+1	-	-
4. 该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	+2	-	-
5. 有没有其他原因(此药物以外)可以引起同样的不良反应?	-1	+2	0	-	-	0
6. 当给予安慰剂时, 此项不良反应是否会再度发生?	-1	+1	0	-	-	0
7. 此药物的血中浓度是否达到中毒剂量?	+1	0	0	-	-	0
8. 对此患者而言, 药物剂量与不良反应的程度是否呈正向关系?	+1	0	0	+1	-	-
9. 患者过去对同样或类似药物是否也产生同样的不良反应?	+1	0	0	+1	-	-
10. 此项不良反应是否有客观的证据证明是药品所引起	+1	0	0	-	-	0
总分值				8分		

注:总分值≥9分,表明药物与不良反应的因果关系为肯定的,即具有客观证据及定量检测数据证实;总分值5~8分,为很可能有关;总分值1~4分,为可能有关;总分值≤0分,为可疑或基本无关。

奥希替尼治疗期间发生的心力衰竭<sup>[9]</sup>。国内文献报道1例贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗晚期肺腺癌致心力衰竭<sup>[10]</sup>,考虑贝伐珠单抗 CHF 发生率2%~4%,推测为奥希替尼存在相关心脏毒性,贝伐珠单抗加剧了严重性。

奥希替尼导致的心脏毒性机制尚不明确,可能与曲妥珠单抗作用于人 EGFR2 (HER2) 靶点类似<sup>[11]</sup>。心血管事件的发生可能对肿瘤治疗结局产生不可忽视的影响<sup>[12]</sup>。本例患者因奥希替尼严重心脏不良反应导致无法采用标准治疗剂量遏制病情,最终因肿瘤进展死亡。达可替尼作为一种强效二代 EGFR-TKI,对 EGFR 不可逆抑制,且对多个 HER 家族蛋白酪氨酸激酶抑制,是目前惟一在亚裔人群和 EGFR Ex21L858R 突变人群的一线(初始)单药治疗总生存期(OS)获益上战胜一代靶向药吉非替尼的二代 EGFR-TKI,此外,达可替尼对吉非替尼耐药的肺癌细胞也有一定抑制作用<sup>[13]</sup>。但该药治疗相关不良反应发生率较高,皮肤不良事件是导致其永久停药的最常见原因<sup>[14]</sup>。抗血管生成药物作用于肿瘤微环境,与其他 NSCLC 系统治疗药物(包括化疗、小分子靶向治疗、免疫治疗)联合使用可发挥更好的抗肿瘤作用。目前我国获批用于治疗晚期 NSCLC 的抗血管生成药物包括血管内皮生长因子(VEGF)抑制药贝伐珠单抗、重组人血管内皮抑制素和小分子多靶点酪氨酸激酶抑制药安罗替

尼<sup>[15]</sup>。对于老年晚期 NSCLC 患者(年龄≥70岁),三线治疗可选择安罗替尼(I级推荐,2A类证据)<sup>[16]</sup>。安罗替尼由于不具有明显的选择性,其不良反应通常较单靶点药物明显。说明书中记载的最常见的≥3级不良反应是高血压和低血钠症。本例患者自首次因心力衰竭收治入院后长期卧床,结合治疗便捷性首选口服药物。考虑替换方案:①停用奥希替尼换用达可替尼;②奥希替尼联合安罗替尼治疗。但家属考虑患者基础机能和换药风险(可能新增不良反应和无法有效控制病情),均予否定。

本例患者撤药后心衰缓解,与文献报道奥希替尼心脏毒性的可逆性一致<sup>[17]</sup>。有回顾性分析建议用药期间检查肌钙蛋白、BNP 等指标,多普勒超声心动图评估等手段可有助于早期发现奥希替尼等靶向药物的心脏毒性<sup>[12]</sup>。癌症患者发生的心血管风险短期导致抗癌治疗被迫暂停或终止、更换原定一线抗肿瘤方案、甚至加速死亡,长期可导致患者生活质量下降、预期寿命减少等,未来心脏科和肿瘤内科、放疗科等多学科合作将在预防和减少抗肿瘤治疗中心血管不良反应的发生发挥重要作用。

**参 考 文 献**

- 1 Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends-An update[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016,25(1):16-27
- 2 Jackman D, Pao W, Riely GJ. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010,28(2):357-360
- 3 Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018,378(2):113-125
- 4 刘敏,李忠东. 实例探讨药物引起 SJS 或 TEN 的评分方法——Naranjo 评分与 ALDEN 评分比较[J]. 中国药物应用与监测, 2014,11(4):247-249
- 5 邹秀娟,侯坤. 甲磺酸奥希替尼致急性肾衰竭1例[J]. 药物流行病学杂志, 2021,30(2):145-146
- 6 陈泳伍,沈爱宗. 奥希替尼致不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018,38(24):2576-2579
- 7 Watanabe H, Ichihara E, Kano H, et al. Congestive heart failure during osimertinib treatment for epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Intern Med, 2017,56(16):2195-2197
- 8 Bian S, Tang X, Lei W. A case of torsades de pointes induced by the third-generation EGFR-TKI, osimertinib combined with moxifloxacin[J]. BMC Pulm Med, 2020,20(6):181-185
- 9 Patel SR, Brown SN, Kubusek JE, et al. Osimertinib-induced cardiomyopathy[J]. JACC Case Rep, 2020,2(4):

641-645

10 曹莹,俞森权,郑健,高文仓. 贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗晚期肺腺癌致心力衰竭 1 例[J]. 中国肿瘤临床, 2020,47(3):161-162

11 Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer [J]. Cancer Discov, 2014,4(9):1046-1061

12 Zaborowska-Szmit M, Krzakowski M, Kowalski DM, et al. Cardiovascular complications of systemic therapy in non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Med, 2020,9(5):1268-1286

13 Lau SCM, Batra U, Mok TSK, et al. Dacomitinib in the management of advanced non-small-cell lung cancer [J]. Drugs, 2019,79(8):823-831

14 Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-muta-

tion-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017,18(11):1454-1466

15 Xie C, Wan X, Quan H, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor[J]. Cancer Sci, 2018,109(4):1207-1219

16 Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2018,4(11):1569-1575

17 Ikebe S, Amiya R, Minami S, et al. Osimertinib-induced cardiac failure with QT prolongation and torsade de pointes in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma[J]. Int Cancer Conf J, 2020,10(1):68-71

(2021-03-12 收稿 2021-09-19 修回)

## 《药物流行病学杂志》欢迎订阅 欢迎投稿

《药物流行病学杂志》1992 年创刊,为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,湖北优秀期刊,由湖北省药品监督管理局、中国药学会、武汉大学中南医院共同主办,是此新兴边缘学科在我国乃至亚洲第一本公开发行的专业期刊,为国内各大数据库和《国际药学文摘》等收录,2009 年被遴选进入 WHO 西太平洋地区医学索引。设有**临床用药与评价、药物警戒与安全用药、分子流行病学与个性化治疗、药品风险管理、药物利用与药物经济学、临床药师与用药监护、述评·综述·论坛、病例报道·病案分析、消息·资料及其他根据需要滚动刊出的专题栏目**;大 16 开本,72 页,每月 15 日出版,2022 年每期定价 12 元,全年 144 元。国内统一刊号:CN42-1333/R,邮发代号 38-187。漏订者可向编辑部补订。编辑部地址:湖北省武汉市武昌区东湖路 169 号武汉大学中南医院 9 号楼,邮编:430071;电话:027-67812505。杂志网址:<http://ywlbxb.cnjournals.org>;投稿备份电邮:tg@cnjpe.org。欢迎踊跃投稿!

该刊早在 2003 年就开设杂志独立网站,改造工作流程,自行设计开发了远程稿件处理系统,大大加快了稿件审理流转速度,方便了与作者的信息交互,打破专家地域局限,增加了一批国际编委,权威的审稿专家网络和便捷的信息传递系统,保证了杂志对重要基金项目产文等优质稿件的快速审理和优先及时发表;同行评价水平高,审结周期短,编辑部承诺:在作者密切配合下,70 天内可获知稿件处理结果;省、部级基金或重要成果的首发论文 60 天左右内刊登;国家级基金首发论文 30 天左右刊登。

## 《中国药师》杂志 欢迎订阅 欢迎投稿

《中国药师》1998 年 6 月创刊,为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,湖北医学优秀精品期刊,国内各大检索数据库和《国际药学文摘》收录,2010 年被遴选进入 WHO 西太平洋地区医学索引。设有“研究论文”“药学进展”“药物与临床”“药品监管”“研究报告”“综述”“医药信息”等栏目,国内统一刊号 CN42-1626/R,月刊,大 16 开 180 页,2022 年每期定价 28 元,全年定价 336 元,邮发代号 38-325,漏订者可向编辑部补订。地址:湖北省武汉市武昌区东湖路 169 号武汉大学中南医院 9 号楼《中国药师》编辑部,邮编:430071,电话:027-67812505。杂志网址:<http://zgyszz.cnjournals.org>。投稿备份信箱 tg@zgys.org。欢迎踊跃投稿!

该刊早在 2003 年就开设杂志独立网站,改造工作流程,自行设计开发了远程稿件处理系统,大大加快了稿件审理流转速度,方便了与作者的信息交互,打破专家地域局限,增加了一批国际编委,权威的审稿专家网络和便捷的信息传递系统,保证了杂志对重要基金项目产文等优质稿件的快速审理和优先及时发表;同行评价水平高,审结周期短,成为受作者青睐的重点。编辑部承诺:在作者密切配合下,60 天左右可获知稿件处理结果;省、部级基金或重要成果的首发论文 60 天左右刊登;国家级基金首发论文 30 天左右刊登。