

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.018

· 个案报告 ·

肺癌患者服用甲磺酸阿帕替尼导致药物性肝损伤的一例报告

Drug-induced liver injury caused by apatinib mesylate in a lung cancer patient: a case report

刘全义¹, 王璇²(1. 大理大学第一附属医院药剂科, 云南 大理 671000; 2. 陆军军医大学附属新桥医院药学部, 重庆 400037)

甲磺酸阿帕替尼(apatinib)是我国自主研发的新型口服小分子抗血管生成制剂,可高度选择性地结合并抑制VEGFR-2,阻断VEGF与受体结合,抑制肿瘤血管生成,抑制肿瘤生长^[1-2]。该药于2014年10月被国家食品药品监督管理总局批准上市用于晚期胃癌。2012年报道^[3],阿帕替尼用于晚期NSCLC的II期临床试验发现,与安慰剂组对比,试验组PFS明显延长(4.7 vs 1.9个月, $P < 0.001$)。客观缓解率及疾病控制率亦明显提高(12.2% vs 0, 68.9% vs 24.4%)。阿帕替尼联合传统化疗药物具有增敏作用,且不良反应轻,多为可预期、可耐受和可控的;常见的为高血压、手足综合征、蛋白尿等^[4-5]。不良反应中转氨酶升高虽罕见报道,但肝脏功能的损伤是抗肿瘤药物的剂量限制性毒性之一,是引起剂量调整、停药的重要原因之一;本文就阿帕替尼导致非小细胞肺癌患者转氨酶升高的病例进行报道,引起临床的高度重视,促进合理用药。

1 病例资料

患者,女性,45岁,2016年3月因咳嗽、咳痰,行肺部CT、PET-CT提示:右肺下叶背段肿块影(大小约2.9 cm×2.4 cm, SUVmax为11.7),代谢活性增高,考虑周围型肺癌。于2016年3月7日行“全麻右下肺叶切除+淋巴结清扫术”(术中未见胸膜播散),术后病理提示:右肺非小细胞癌,倾向低分化腺癌,支气管切缘未见癌累及;11s组,2/2;13组,1/2;其余共17枚淋巴结未见转移,EGFR基因检查提示:exon19del突变。术后诊断:原发性支气管肺癌(pT2bN1M0, IIB)。2016年4月1日至2016年7月5日行DP(多西他赛120 mg+奈达铂40 mg D1-3)方案化疗5个周期。2016年7月29日拟行第6个周期化疗时,复查肺部CT提示:右肺门区及右上纵隔区高密度影,右肺上叶小结节灶(约6 mm大小结节),右侧胸腔少许积液;提示患者病情进展。2016年8月13日起服用吉非替尼(易瑞沙,进口)250 mg, qd, 治疗半月余,患者感喘

累,活动症状逐渐加重后停药。2016年9月12日复查肺CT,甲状腺、乳腺超声病情评估提示:病情明显进展且淋巴结转移。2016年9月18日胸水引流液中查见癌细胞;行乳腺包块穿刺活检,提示转移性腺癌;腹部超声提示:肝、胰、脾、双侧肾上腺未见异常,停用吉非替尼片。于2016年10月2日行PP方案(培美曲塞800 mg d1+奈达铂40 mg d1~3化疗)+阿帕替尼250 mg, qd化疗,2016年10月5日阿帕替尼剂量增至500 mg, qd。复查肝功能显示ALT、AST升高,考虑化疗引起的肝功能损伤,给予复方甘草酸苷注射液20 ml, qd静滴,谷胱甘肽片, 0.3 g, tid, 9月10日至10月10日保肝治疗后好转。2016年10月18日患者复查肝功能提示,ALT、AST升高达6倍正常值。2016年10月19日临床药师建议阿帕替尼减量至250 mg, qd,同时给予复方甘草酸苷注射液20 ml, qd,静滴;至10月21日转氨酶下降;10月26日起加门冬氨酸鸟氨酸粉针10 g, qd,静滴;10月29日保肝治疗的同时行第二周期PP+阿帕替尼250 mg, qd化疗。患者于11月13日复查肝功能提示ALT、AST再次升高达6倍正常值,11月14日临床药师建议停用阿帕替尼,并给予还原性谷胱甘肽1.8 g, 1 d,静滴,11月18日加多烯磷脂酰胆碱注射液10 ml, qd,静滴,11月25日转氨酶逐渐降至正常;顺利完成第三、四、五周期化疗,患者症状明显缓解,复查肿瘤标志物、肺部CT等各项指标,患者病情评估稳定。维持治疗中监测肝功能指标正常。详见图1。

2 讨论

2.1 阿帕替尼的剂量选择

根据患者病理结果为肺腺癌,EGFR exon19del突

【作者简介】 刘全义(1987-),女,硕士,主管药师,主要从事抗肿瘤药物治疗的临床药学研究,E-mail:lqy122139@126.com

【通信作者】 王璇(WANG Xuan, corresponding author),女,硕士,副主任药师,主要从事抗肿瘤药物治疗的临床药学研究,E-mail:263665519@qq.com

变,经TKI、DP方案多线化疗失败,根据《肺癌临床应用实践指南》推荐^[9],选用含铂双药为基础的化疗加阿帕替尼的化疗方案,该方案可延长生存期,改善患者预后,可以作为该患者的多线治疗失败后的治疗方案。

该患者使用的阿帕替尼剂量低于说明书剂量,可鉴定为超说明书用药^[10],I期临床试验数据表明,阿帕替尼的最大耐受剂量为850 mg/d,750 mg/d为最佳推

荐剂量^[11];当剂量超过1 g/d时,出现剂量限制性毒性。在晚期三阴性乳腺癌(IIa、IIb)临床试验中研究发现,IIa期患者使用750 mg/d的剂量时,36%患者出现剂量限制性毒性;IIb期试验调整剂量为500 mg/d时,患者耐受较好。通过对IIb组的临床观察发现,药物浓度减少后的药物不良反应减少和程度减轻,且不影响药物疗效^[12]。所以,该患者选择从小剂量开始服用,以提高患者的药物依从性。

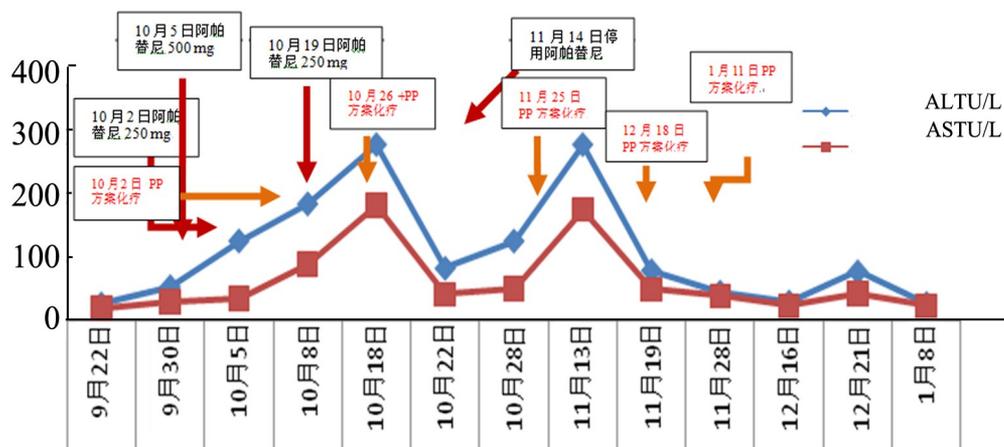


图1 患者ALT、AST变化及相应用药的示意图

2.2 阿帕替尼引起药物性肝损伤的分析

该患者45岁,根据患者的治疗过程并结合RUCAM标准评分^[13],患者评分为6分,很可能为口服甲磺酸阿帕替尼导致的急性药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)。该病例2016年10月18日血清ALT(199.1) $>$ 2倍的正常值上限,ALP(117.3)正常, $R=(ALT/ALT\text{正常标准值上限})/(ALP/ALP\text{标准值上限})=(199.1/40)/(117.3/135)=5.73$,按照《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》^[14]及美国胃肠病学会临床指南^[12]对急性DILI分型的判断标准,均判断该患者为肝细胞型肝损伤。根据加拿大国家癌症研究所(NCIC)制定的常见毒性反应分级标准(CTC)和《阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识》^[15]推荐的剂量调整原则进行方案调整,以后患者耐受良好,未再出现肝损伤。

2.3 阿帕替尼导致肝毒性的可能机制

目前阿帕替尼在非鳞非小细胞肺癌、乳腺癌、肝癌及结直肠癌等多种实体瘤中进行的II/III期临床试验^[12,16]中仅少数患者出现转氨酶升高,其中多数为丙氨酸转移酶升高,且都是轻度、可控的、可耐受的。引起药物性肝损伤的机制尚未阐明,可能的作用机制有:(1)药物及代谢产物对肝脏的毒性损害;(2)经线粒体或酶的作用产生氧自由基和亲和基团作用引起的肝细胞特异性反应;(3)阿帕替尼抑制肝脏血管

生成,影响肝脏血流及肝功能;另有文献^[17]报道阿帕替尼及其代谢产物经细胞色素P450酶代谢分解,P450酶存在基因多态性,酶的活性易受到联用药物的诱导或抑制从而影响肝脏的功能;此外,抗癌药物杀死肿瘤细胞的同时,对肝细胞也产生细胞毒性^[7]。该患经过多线、长疗程联合化疗,剂量累积,肝细胞敏感性增加、耐受性和储备能力下降,多重因素增加肝细胞损伤的风险。

目前大量临床试验数据表明,阿帕替尼对多种类型恶性肿瘤的治疗都展现出较好的发展前景,特别是针对亚洲的晚期恶性肿瘤患者。有足够的证据表明,经多线治疗失败后,阿帕替尼抗肿瘤的疗效和药物不良反应等耐受性好。但仍需要对药物剂量、不良反应等方面进行仔细评估;治疗时可从小剂量开始,逐渐增加剂量,提高患者的药物依从性。本例患者出现肝损伤后,临床药师及时分析药物和肝损伤的相关性,及时调整药物剂量,积极保肝治疗,使患者不良反应降至最低,保证疗程的顺利完成。

[关键词] 甲磺酸阿帕替尼;药物不良反应;药物性肝损伤

[中图分类号] R730.51 [文献标识码] D

[文章编号] 1007-385X(2019)02-0246-03

[参考文献]

[1] DING J, Chen X, DAI X J, et al. Simultaneous determination of apa-

- tinib and its four major metabolites in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study[J]. *J of Chromatogr*, 2012, 895(7): 108-115. DOI:10.1016/j.jchromb.2012.03.027.
- [2] ZHANG H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9(11): 6075-6081. DOI: 10.2147 / DDDT.S97235.
- [3] ZHANG L, SHI M Q, HUANG C, et al. A phase II, multicenter, placebo-controlled trial of apatinib in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer(NSCLC) after two previous treatment regimens[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): Abst7548. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.7548.
- [4] LI J, QIN S, XU J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016(3): 35-38. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995.
- [5] LI J, QIN S, XU J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219-3225. DOI:10.1200/JCO.2013.48.8585.
- [6] ALBERTO M E, LUCAS M F, PAVELKA M, et al. The second-generation anticancer drug Nedaplatin: a theoretical investigation on the hydrolysis mechanism[J]. *Phys Chem B*, 2009, 113(43): 14473-14479. DOI:10.1021/jp9056835.
- [7] SCAGLITI G V, KOASIK C, DARK G G, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first line treatment in advanced non small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(2Pt1): 690-696. 无DOI
- [8] ZINNER R G, FOSSELLA F V, GLADISH G W, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first line treatment of advanced non small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2005, 104(11): 2449-2456. 无DOI
- [9] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, inc. NCCN clinical practice guidelines in oncology non-small-cell lung cancer(Version6.2018) [EB/OL]. <https://www.nccn.org/professionals/>.
- [10] 中国药学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. *药物不良反应杂志*, 2017, 17(2):101-103. DOI:10.3760/cma. j.issn.1008-5734.2015.02.011.
- [11] LI J, ZHAOX, CHEN L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel-selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(529): 1-8. DOI:10.1186/1471-2407-10-529.
- [12] HU X, ZHANG J, XU B, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8): 1961-1969. DOI:10.1002/ijc.28829.
- [13] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. *中华消化杂志*, 2007, 7(11): 765-767. 无DOI
- [14] 于世英, 姚阳. 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识[M]. 14版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 46-46. DOI:10.3760/j.issn.1000-8039.2014.23.013.
- [15] 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. 无DOI
- [16] QIN S K. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A phase II randomized, open-label trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15-Suppl): 17-20. DOI: 10.1200 / jco. 2014.32.15_suppl.4019.
- [17] 姜金方, 陈笑艳, 钟大放. 我国研发的小分子酪氨酸激酶抑制剂的药物代谢研究[J]. *药学报*, 2016, 51(2): 248-256. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2015-0998.

[收稿日期] 2018-09-17

[修回日期] 2018-12-14

[本文编辑] 黄静怡