

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.046

◇ 医院药学 ◇

克唑替尼相关食管溃疡的药学服务

戎佩佩¹, 刘虹²作者单位:¹武汉大学人民医院药学部, 湖北 武汉 430060; ²孝感市第一人民医院药剂科 湖北 孝感 432100

摘要:目的 探讨肿瘤内科临床药师药学服务切入点。方法 报告了国内首例报道的克唑替尼相关食管溃疡, 临床药师查阅资料并应用药学知识分析克唑替尼相关食管溃疡的发生原因, 为临床提供不良反应的解决措施, 并为病人进行用药教育。结果 临床药师辅助医生为病人处理了克唑替尼相关不良反应, 使病人的生存质量得到提高。结论 临床药师以处理肿瘤病人药品不良反应为切入点, 可优化靶向治疗的临床疗效。

关键词:食管疾病; 肺肿瘤; 药物疗法管理; 克唑替尼; 食管溃疡

Pharmaceutical services of crizotinib-related esophageal ulcer

RONG Peipei¹, LIU Hong²Author Affiliations: ¹Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China;²Department of Pharmacy, Xiaogan First People's Hospital, Xiaogan, Hubei 432100, China

Abstract: **Objective** To explore how to carry out pharmaceutical services for patients. **Methods** The first case of Crizotinib-related esophageal ulcer in China was reported. Clinical pharmacists analyzed the causes of Crizotinib-related esophageal ulcer, provided solutions for adverse reactions, and gave medication education for patients. **Results** Clinical pharmacists assisted the doctors to deal with the Crizotinib-related adverse drug reactions, which improved the quality of life of patients. **Conclusion** Clinical pharmacists can optimize the therapeutic effect of targeted therapy by dealing with the adverse drug reactions.

Key words: Esophageal diseases; Lung neoplasms; Medication therapy management; Crizotinib; Esophageal ulcer

克唑替尼是一种口服酪氨酸激酶抑制剂, 可抑制间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK), 肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGFR/c-MET)和c-ros肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶(ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase, ROS1)等信号通路, 是晚期ALK阳性或ROS1阳性非小细胞肺癌病人的标准一线治疗方案^[1]。克唑替尼在其I、II、III期临床研究中均表现出良好的耐受性, 主要不良反应为视力障碍(71%)、腹泻(61%)和水肿(49%)^[2]。本研究报道了国内首例克唑替尼相关食管溃疡的发生原因及处理方案, 为临床药师开展相关药学实践提供参考。

1 病例分析

女, 64岁, 无吸烟史。2017年因体检发现左肺占位, 活检示肺腺癌, 遂行左肺全切术, 术后行4周期辅助化疗。病人3个月前复查胸CT提示进展, 入武汉大学人民医院治疗。因纵隔淋巴结肿大压迫食管、气管, 病人自觉吞咽不畅且伴咳嗽不适、间断气喘。入院行左颈淋巴结穿刺活检, 免疫组化提示ALK阳性, 开始服用克唑替尼胶囊(Pfizer Ltd, 生产批号X65349, 规格250 mg×60粒/瓶), 250 mg, 每12

小时一次。用药3周后, 病人诉气喘等症状稍有缓解, 但同时出现烧心不适。行上消化道碘水造影未见明显器质性改变。胃镜提示: 食管距门齿25 cm至齿状线上方可见多条纵行黏膜缺损, 长径大于5 mm, 相互融合, 范围大于食管环周3/4。病人否认既往存在胃食管反流等消化道基础疾病, 排除其他合并用药后(见表1), 参照国家药品不良反应监测中心评分法, 认为其食管溃疡症状可能系病人服用克唑替尼所致。停药3 d后, 病人诉烧心症状好转。改为剂量减半服药(250 mg, 每天), 3 d后再次出现烧心症状, 后换用塞瑞替尼(450 mg, 每天一次), 病人未再出现不适, 出院后继续服用塞瑞替尼。

表1 肺全切术后肺癌病人除克唑替尼外的合并用药情况

药物	剂量	频次
胸腺五肽注射液	2 mg	每天
磷酸可待因片	300 mg	每8小时
乳果糖口服液	10 g	每天

注: 胸腺五肽注射液(北京世桥生物, 生产批号1802007, 规格10毫克/支), 磷酸可待因片(青海制药厂, 生产批号20180433, 规格30 mg×20片/盒), 乳果糖口服液(荷兰Abbott Biologica, 生产批号356983, 规格15 mL×6支/盒)

2 讨论

2.1 病人出现食管溃疡的原因分析 食管溃疡的常见症状包括胸骨后疼痛或烧心、吞咽痛。与典型的反流性食管炎病人常具有的持续性反流症状所不同的是,药物性食管溃疡病人的胸部症状一般为突然发作^[3]。多种药物可引起食管溃疡,包括阿仑膦酸钠^[4]、多西环素^[5]、非甾体抗炎药^[6]、茶碱^[7]、氯化钾^[8]、克林霉素^[9]等。溃疡部位常见于食管生理性狭窄或病理性狭窄部位,最常见的损伤部位接近于主动脉弓水平,这是因为该部位受到了主动脉弓的压迫,因此食管的生理性蠕动频率下降。一般而言,药物相关食管溃疡可因病人的服药习惯而加重,如饮水量过少或服药后立即平卧等^[10]。药师认为,以下几种危险因素共同导致该病人出现药物相关食管溃疡,包括病人生理状况、病人服药习惯、药物作用机制等。首先,该病人食管受损部位与纵膈淋巴结肿大部位处于同一水平位置,考虑食管可能受到纵膈淋巴结的压迫而出现食管狭窄和蠕动减少,从而使胶囊的转运受到延迟,进而导致局部药物浓度增加和不良反应加剧。其次,病人服药时饮水量不足(约20 mL),且服药后立即平卧也可能增加药物与食管的接触。Park J等^[11]报道了两例克唑替尼相关食管溃疡,均在足量饮水和站立服药后未再出现食管溃疡症状。此外,已有研究表明,非甾体抗炎药可通过下调肝细胞生长因子受体HGFR/C-MET信号通路,减少溃疡诱导的食管上皮细胞增殖来延迟食管溃疡愈合^[12]。药师认为,克唑替尼作为HGFR/C-MET通路的抑制剂,很可能通过下调该通路抑制了食管上皮细胞对溃疡面的修复。当病人停药后,随着抑制作用的解除,黏膜得到修复,症状得到缓解。

2.2 克唑替尼相关食管溃疡的处理措施 药师向病人强调口服克唑替尼后大量饮水(超过200 mL)的重要性,并向病人强调服药后应保持上半身直立30 min以上。但由于该病人纵膈淋巴结压迫食管的症状难以在短时间内缓解,存在食管溃疡复发的可能,因此药师在对病人进行用药教育的同时,也向医师提出了备选方案。

2.2.1 减量方案 减量是处理药品不良反应的常见措施。在前瞻性研究中,当服用吉非替尼的病人出现严重药品不良反应而减量给药时,低剂量组(250 mg,隔日一次)病人的中位无进展生存期(11.8个月)甚至明显高于标准剂量组(9.9个月),中位生存期(32.7个月)也明显高于标准剂量组(25.3个月)^[13]。这提示我们,当病人因出现药品不良反应而需要降低给药剂量时,减量给药不一定会减少病

人获益。克唑替尼在体内主要经CYP_{3A4}代谢,且为P糖蛋白(P-gp)的底物。因此克唑替尼的血药浓度可能受到CYP_{3A4}酶活性和ABCB1单核苷酸多态性的影响。药师参考Micromedex和Lexicomp两大数据库,排除该病人因药物相互作用导致血药浓度升高的可能。已有研究发现,全TT型(1236TT-2677TT-3435TT)ABCB1多态性位点病人具有显著升高的AUC₀₋₂₄和C_{max}水平,以及严重的不良反应^[14],或可采取减量方式给药。尽管该病人未行药物代谢酶和药物转运体基因检测,但因该病人减半剂量给药3 d后,再次出现烧心症状,药师认为,如进一步减小剂量可能对病人的治疗结局产生不利影响,遂向医师提出了换药方案。

2.2.2 换药方案 阿来替尼是继克唑替尼和塞瑞替尼之后第三个在国内上市的口服ALK抑制剂,其靶点包括ALK重排和RET重排,但不包括C-MET和ROS1重排^[15]。ALEX研究表明,相较于克唑替尼,阿来替尼用于未经治疗的ALK阳性非小细胞肺癌病人可明显改善中位无进展生存期[(34.8比10.9)个月]^[16]。因此,NCCN指南专家组推荐将阿来替尼作为ALK阳性晚期非小细胞肺癌病人的首选一线方案^[1]。塞瑞替尼亦为NCCN指南推荐用于ALK阳性晚期非小细胞肺癌病人的一线可选药物之一,且其靶点包括ALK重排和ROS1重排,不包括C-MET重排^[17],目前亦未见塞瑞替尼相关食管溃疡的报道。药师认为,由于阿来替尼和塞瑞替尼对C-MET通路无抑制作用,换用阿来替尼或塞瑞替尼可作为该病人食管溃疡复发的处理措施。在经济性方面,克唑替尼、塞瑞替尼和阿来替尼目前均无仿制药面世,虽然基于国外数据,使用阿来替尼更具成本效果优势^[18],但随着克唑替尼和塞瑞替尼被纳入国家基本医疗保险目录乙类范围之中,对于本病人而言,选择塞瑞替尼更具有经济学优势。

3 小结

靶向药物的药品不良反应与临床疗效之间的相关性较为复杂。一方面不良反应的发生与药物作用机制密切相关,有时可以是该药物临床有效性的标志物^[19]。另一方面部分不良反应使病人难以耐受治疗,需要用减量、换药、纠正服药方法等措施进行干预。临床药师应在实践中加强对不良反应处理经验的积累,认识到哪些不良反应是仅在治疗早期出现的,哪些是伴随治疗而持续加重的,哪些是可通过常规方法控制的,哪些存在致死性风险的,从而找到应对不良反应的最佳策略,服务于临床。

参考文献

- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Version 5 [Z]. (2018-11-21) [2018-12-01]. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/cancers.aspx#nsccl>.
- [2] SOLOMON BJ, MOK T, KIM DW. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [3] KIM SH, JEONG JB, KIM JW, et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(31): 10994-10999.
- [4] SAKAIDA H, YUASA H, FUKUTOME K, et al. Pharyngolaryngeal ulcers associated with the improper use of alendronate [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2017, 44(6): 762-765.
- [5] SASAKI Y, SUZUKI T, ZAI H, URITA Y. Esophageal ulcer associated with inappropriately taken doxycycline: A benign mimicker of esophageal cancer [J]. *J Gen Fam Med*, 2017, 18(4): 171-172.
- [6] YAP PR, GOH KL. Non - Steroidal Anti - Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Dyspepsia [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(35): 5073-81.
- [7] SHAIKH YM, KHAN AH, RAO N. Phyllocontin (theophylline) induced esophagitis [J]. *J Pak Med Assoc*, 1993, 43(9): 183.
- [8] MAESAKA K, TSUJII Y, SHINZAKI S. Successful treatment of drug-induced esophageal ulcer in a patient with chronic heart failure: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(48): e13380.
- [9] BESTARI MB, AGUSTANTI N, ABDURACHMAN SA. Clindamycin - Induced Esophageal Injury: Is It an Underdiagnosed Entity [J]. *Clin Med Insights Case Rep*, 2019, 12: 1179547619884055. DOI: 10.1177/1179547619884055. eCollection 2019.
- [10] ZOGRAFOS GN, GEORGIADOU D, THOMAS D, et al. Drug-induced esophagitis [J]. *Dis Esophagus*, 2009, 22: 633-637.
- [11] PARK J, YOSHIDA K, KONDO C, et al. Crizotinib-induced esophageal ulceration: a novel adverse event of crizotinib [J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(3): 495-6.
- [12] BAATAR D, JONES MK, PAI R, KAWANAKA H, et al. Selective cyclooxygenase-2 blocker delays healing of esophageal ulcers in rats and inhibit ulceration-triggered c-Met/hepatocyte growth factor receptor induction and extra cellular signal-regulated kinase 2 activation [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160: 963-72.
- [13] SATOH H, INOUE A, KOBAYASHI K. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(8): 1413-7.
- [14] FUJIWARA Y, HAMADA A, MIZUGAKI H, et al. Pharmacokinetic profiles of significant adverse events with crizotinib in Japanese patients with ABCB1 polymorphism [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(8): 1117-1123.
- [15] PETERS S, CAMIDGE DR, SHAW AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829-838.
- [16] ADDEO A, METRO G. First-line alectinib for ALK-positive lung cancer: is there room for further improvement [J]. *Drugs Context*, 2018, 7: 212537.
- [17] SORIA JC, TAN DSW, CHIARI R. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10072): 917-929.
- [18] CARLSON JJ, SUH K, ORFANOS P, WONG W. Cost Effectiveness of Alectinib vs. Crizotinib in First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *Pharmacoeconomics*, 2018, 36(4): 495-504.
- [19] UOZUMI S, ENOKIDA T, SUZUKI S. Predictive Value of Ce5tuximab-Induced Skin Toxicity in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and NECK [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 616.

(收稿日期: 2019-02-21, 修回日期: 2019-12-06)

◇ 编读往来 ◇

参考文献引用操典

有行家归纳参考文献具有提示研究起点、知识承续、鸣谢归誉、学术评价、预测分析、文献检索、学术论证、著作权保护、学术规范、节约篇幅等十项功能。

参考文献的合理引用包括内容的恰当引用、文中的合理标识、文末的正确著录三方面。近屡遇作者引用文献不合理。或引用参考文献与正文内容不相关、甚至于观点相迥异;或将中文文献有意无意间著为外文;或未能将外文文献署名、页码格式调整为规范的中文期刊著录形式;又或,未能在正文按序标注参考文献、正文文献作者名与文献表不吻合、文献表著录项目残缺、错误甚至杜撰,更或者,参考文献引用撤销论文、非法出版物。

细节,细节,还是细节。谨此,作者诸君一定要遵守参考文献引用原则,执行GB/T 7714-2015《信息与文献:参考文献著录规则》,按照期刊稿约要求,认真审核、正确著录参考文献。参考文献的引用操典还有:参考文献成为正文表述的一部分则可以不上标序号;摘要中不标注参考文献;同一参考文献序号要相同;勿引二次参考文献;电子类、页码为ID编码的新型参考文献均宜加注DOI、引用信息源址;规范缩写外文作者名刊名、正确拼写外文文题。

此外,评价式引用,参考文献有两个作者的,正文写成“赵滨红、郭丽萍认为”或“Abaroguo and Tabansi-Ochuogucs报道”类语句,三个或更多作者时只写第一作者,后加“等”字样;那独著——自然是著录全名了。

(郝希春)