

阿来替尼致不良反应的文献分析[△]

刘 慧^{1*}, 刘 源¹, 黄宇涵², 刘 艳³, 蔡灯塔^{4#} (1. 商丘市第一人民医院药学部, 河南 商丘 476900; 2. 商丘医学高等专科学校药学院, 河南 商丘 476900; 3. 河南省省立医院药学部, 郑州 451161; 4. 河南大学第一附属医院药学部, 河南 开封 475000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)16-2019-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.16.17



摘 要 目的: 探讨阿来替尼致不良反应(ADR)的发生规律和临床表现特点, 为其临床安全使用提供参考。方法: 检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science 和 Embase 数据库, 检索时限均为建库/建站起至 2021 年 3 月 1 日, 收集关于阿来替尼致 ADR 的个案报道, 采用描述性统计方法, 对纳入文献中患者的一般情况、ADR 发生时间、累及器官/系统、临床表现、治疗和转归等进行归纳、分析。结果: 共纳入文献 17 篇, 涉及患者 17 例, 其中男性 4 例(23.53%)、女性 13 例(76.47%); 平均年龄为(61.82 ± 14.18)岁; 患者来自 5 个国家/地区, 以美国最多(41.18%)。ADR 主要发生在用药后 30 d 内(52.94%), 所致 ADR 主要累及皮肤及其附件系统(35.29%), 其次为呼吸系统(23.53%)、泌尿系统(11.76%)、心血管系统(11.76%)、胃肠系统(11.76%)、血液系统(5.87%), 其中脱发、胰腺炎和十二指肠穿孔均为药品说明书未记载的 ADR。17 例患者出现 ADR 后, 2 例患者没有停用阿来替尼; 15 例患者停用阿来替尼且部分患者给予对症及支持治疗, 其症状均好转, 其中 10 例症状好转后重启阿来替尼治疗, 8 例未再出现 ADR。结论: 女性患者及 50 岁以上患者使用阿来替尼更易发生 ADR, 且发生时间多在用药后 1 个月内。其 ADR 累及多个器官/系统, 以皮肤及其附件系统和呼吸系统为主, 应特别关注脱发、胰腺炎和十二指肠穿孔等 ADR。

关键词 阿来替尼; 不良反应; 个案报道; 文献分析

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Alectinib

LIU Hui¹, LIU Yuan¹, HUANG Yuhang², LIU Yan³, CAI Dengta⁴ (1. Dept. of Pharmacy, Shangqiu First People's Hospital, Henan Shangqiu 476900, China; 2. School of Pharmacy, Shangqiu Medical College, Henan Shangqiu 476900, China; 3. Dept. of Pharmacy, Henan Provincial Hospital, Zhengzhou 451161, China; 4. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the regularity and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by alectinib, and to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP, PubMed, Web of Science and Embase database during the inception to Mar. 1st, 2021, case reports of alectinib-induced ADR were collected, summarized and analyzed with descriptive statistical analysis method in terms of general information, occurrence time of ADR, involved organ/system, clinical manifestations, treatment and outcome, etc. **RESULTS:** A total of 17 literatures were included, involving 17 patients. Among them, 4 cases (23.53%) were males, and 13 cases (76.47%) were females. The mean age of the patients was (61.82 ± 14.18) years old. The patients were from 5 countries/regions, among which America took the largest ratio (41.18%). Most ADR occurred within 30 days (52.94%) after therapy. ADR mainly involved skin and its appendants (35.29%), followed by respiratory system (23.53%), urinary system (11.76%), cardiovascular system (11.76%), gastrointestinal system (11.76%) and blood system (5.87%); hair loss, pancreatitis and duodenal perforation belonged to ADRs not recorded in the drug instructions. After 17 patients suffered from ADR, 2 patients still continued to use alectinib, while 15 patients withdrew alectinib and some patients received symptomatic and supportive treatment, and their symptoms improved. Among them, 10 patients restarted alectinib treatment after their symptoms improved, and 8 patients did not suffer from ADR again. **CONCLUSIONS:** Female patients and patients over 50 years old are more likely to suffer from ADR after using alectinib, and most of ADR occur within 1 month after treatment. ADR involves many organs/systems, mainly skin and its appendants. Special attention should be paid to ADR such as hair loss, pancreatitis and duodenal perforation.

KEYWORDS Alectinib; Adverse drug reaction; Case report; Literature analysis

△ 基金项目: 河南省 2021 年科技发展计划(No.212102311019)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: liuhui-03192011@126.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: caidengta@126.com

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最为常见的组织学类型, 随着肿瘤相关信号通路研究的不断深入, 众多驱动基因突变与 NSCLC 发生的关系得以证实^[1-3]。研究发现, *ALK* 融合基因突变在

NSCLC患者中的发生率为5%~7%,是NSCLC的重要作用靶点之一^[4]。与*ALK*融合基因无重排相比,*ALK*融合基因重排的NSCLC患者更容易出现脑转移,其中约7.5%的*ALK*融合基因阳性NSCLC患者初诊即发现脑转移,且约30%的无脑转移患者在病情进展时也会出现脑转移,*ALK*融合基因阳性患者的中位总生存期约为3个月,患者预后差^[5]。阿来替尼是第二代间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)抑制剂,具有高血脑屏障通透性和中枢神经系统(central nervous system, CNS)渗透性,对*ALK*融合基因阳性患者肿瘤细胞的抑制率是克唑替尼的5倍^[6]。此外,与克唑替尼相比,阿来替尼还可显著延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和CNS疾病的进展时间^[7-8]。阿来替尼于2015年在美国获批上市,于2018年8月15日在我国获批上市,主要用于*ALK*融合基因阳性局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗,其药品说明书中常见的不良反应(adverse drug reaction, ADR)有胃肠道反应、间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD)、肝毒性、肌痛等。由于阿来替尼较好的临床疗效使得其临床应用越来越广泛。近年来,国内外陆续出现了关于阿来替尼致ADR的个案报道,但尚无系统性的汇总研究。为此,本文对国内外阿来替尼致ADR的个案报道进行归纳、分析,以期为其临床安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“阿来替尼”“不良反应”等为中文检索词,以“alectinib”“case”“adverse”“induced”“related”等为英文检索词分别检索中国知网、万方数据、维普网和PubMed、Web of Science、Embase数据库,检索时限均为建库/建站起至2021年3月1日。文献纳入标准包括:(1)ADR与阿来替尼相关;(2)患者基本信息、临床表现及治疗等资料相对完整;(3)文献语种为中文和英文。排除标准包括:(1)非病例报道类文献;(2)重复发表或含重复病例的文献;(3)临床资料不完整的文献。

1.2 方法

由2位研究者按纳入与排除标准独立进行文献筛选,交叉核对后选定纳入文献,如遇到分歧则通过讨论解决。采用Excel 2016软件提取并记录患者的相关信息,包括性别、年龄、国家/地区、阿来替尼用法用量、ADR发生时间、ADR累及器官/系统、临床表现、治疗与转归等。应用SPSS 19.0软件对收集到的资料进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

本研究共纳入文献17篇,涉及患者17例,其中男性

4例(23.53%)、女性13例(76.47%),男女比例为1:3.25;年龄为34~85岁,平均年龄为(61.82±14.18)岁,详见表1。

表1 17例患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of gender and age in 17 cases				
年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
31~40	0	2	2	11.76
>40~50	0	1	1	5.88
>50~60	3	2	5	29.41
>60~70	0	2	2	11.76
>70	1	6	7	41.18
合计,例	4	13	17	100

2.2 国家/地区分布

17例患者分别来自5个国家/地区,其中以美国最多,为7例(41.18%),其次是日本5例(29.41%)、中国3例(17.65%),巴西和非洲各1例(5.88%)。

2.3 阿来替尼用法用量

17例患者均为口服给药,其中14例(82.35%)的给药剂量为每次600 mg,每天两次(bid);2例(11.76%)的初始给药剂量为每次300 mg, bid,后维持剂量为每次600 mg, bid;1例(5.88%)的给药剂量为每次300 mg, bid。

2.4 ADR发生时间

17例患者中,阿来替尼致ADR发生的最短时间为用药后10 d,最长为21个月,其中有9例(52.94%)发生在用药后30 d内,详见表2。

表2 17例患者ADR的发生时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR in 17 cases		
发生时间(用药后),d	例数	构成比,%
1~30	9	52.94
31~60	3	17.65
61~90	0	0
91~180	3	17.65
>180	2	11.76

2.5 ADR累及器官/系统、临床表现、治疗与转归

17例患者中,阿来替尼致ADR累及器官/系统以皮肤及其附件系统最为多见,其次为呼吸系统、泌尿系统、心血管系统、胃肠系统、血液系统^[9-25]。17例患者中,15例出现ADR后停用阿来替尼,且部分患者给予对症及支持治疗,15例患者均好转,其中10例症状好转后重启阿来替尼治疗,8例未再出现ADR,详见表3。

2.6 ADR关联性评价

17例患者中,给予关联性评价结果的有9例,分别为肯定1例、很可能8例;其余8例均未给予关联性评价结果。笔者根据我国ADR相关性评价标准对所有文献报道的患者统一进行ADR关联性再评价^[26],结果,肯定2例^[20-21]、很可能13例^[10-19,22-23]、可能2例^[9,24]。

表3 17例患者ADR报告的统计结果

Tab 3 Statistical results of ADR case reports of 17 cases

累及器官/系统	序号	性别	年龄,岁	原发疾病	ADR	临床表现	治疗与转归	ADR 分级*	ADR 关联性
皮肤及其附件系统(35.29%)	1 ^[9]	女	54	肺腺癌	脱发 ^a	用药60 d出现轻度脱发,3~4个月脱发症状加重	未行特殊处理	1级	—
	2 ^[10]	女	71	肺腺癌	斑丘疹	用药14 d出现躯干、背部、手臂、小腿、头皮、面部斑丘疹(面积超30%),并伴嘴唇肿胀	停药并给予甲泼尼龙、雷尼替丁药物治疗,1周后皮疹消失,经脱敏治疗后阿来替尼维持剂量为每次300 mg, bid,未再出现皮疹症状	3级	—
	3 ^[11]	女	34	肺腺癌	斑丘疹	用药17 d出现躯干、双下肢、面部、手、脚掌心水肿性红斑	停药并给予地塞米松、曲安奈德和氢化可的松乳膏和抗组胺类药物对症治疗,2周后皮疹逐渐消退,换用布加替尼治疗,未再出现皮疹症状	—	很可能
	4 ^[12]	女	39	肺腺癌	EM	用药11 d出现胸前部、背部、上臂和耳廓不规则红斑,并伴瘙痒、低热,3 d后斑块累及全身,病理检查示EM	停药并给予泼尼松和抗组胺类药物,4 d后斑块逐渐消退,3个月后因肿瘤进展重新启动阿来替尼联合泼尼松治疗,阿来替尼剂量逐渐增加至每次200 mg, bid,未再出现皮疹症状	—	很可能
	5 ^[13]	女	57	肺腺癌	斑丘疹	用药12 d出现颈部、面部和背部红色皮疹伴瘙痒	停药并给予甲泼尼龙药物治疗后症状好转,7 d后皮疹症状消退,21 d后重启阿来替尼治疗,剂量逐渐增加至每次600 mg, bid,未再出现皮疹症状	3级	肯定
呼吸系统(23.53%)	6 ^[14]	女	76	肺腺癌	皮疹	用药10 d出现双臂、面部和背部红斑	停药并给予激素、抗组胺药物治疗,7 d后皮疹症状消退,4周后重启阿来替尼治疗,剂量逐渐增加至每次600 mg, bid,未再出现皮疹症状	3级	—
	7 ^[15]	男	54	肺腺癌	ILD	用药30 d出现肌痛、咳嗽、呼吸困难,胸部CT示弥散性网状间质影和双侧胸腔积液,支气管镜活检示ILD	停药并给予抗菌药物、大剂量激素等对症治疗,2个月重启阿来替尼治疗,每次300 mg, bid,未再发生ILD	4级	很可能
	8 ^[16]	女	76	肺腺癌	ILD	用药30 d出现进行性呼吸困难,胸部CT示双肺多发弥散性磨玻璃影	停药并给予激素、机械通气等对症治疗,1个月重启阿来替尼治疗,剂量逐渐加量至每次450 mg, bid,未再发生ILD	4级	很可能
	9 ^[17]	女	46	肺腺癌、高血压、慢性肾衰竭	ILD	用药30 d出现干咳、气短,胸部CT示ILD	阿来替尼减量至每次300 mg, bid,并联合大剂量激素治疗,肺部症状缓解	—	很可能
	10 ^[18]	女	75	肺腺癌	ILD	用药102 d胸部CT示双肺多发弥散性磨玻璃影	停药,定期随访,胸部CT示症状好转	1级	—
泌尿系统(11.76%)	11 ^[19]	男	72	肺腺癌、2型糖尿病	急性肾衰竭	用药35 d出现肌酐值和尿素氮值升高、无尿、高钾血症	停药并给予连续性静脉-静脉血液滤过治疗,肾功能恢复24 h后再次给予阿来替尼,2 d后再次出现肌酐值升高,停药并换用塞瑞替尼治疗,未再出现肌酐值升高	4级	很可能
	12 ^[20]	女	68	肺腺癌	间质性肾炎	用药12个月出现蛋白尿、血尿和下肢水肿,病理检查示弥散性间质性肾炎	停药并给予激素治疗后好转,重新启动阿来替尼治疗后再次出现肌酐升高,永久停药	—	—
心血管系统(11.76%)	13 ^[21]	女	71	肺腺癌	心动过缓	未有心脏病疾病史,用药60 d动态心电图示窦性心动过缓(平均心率为44次/min,最慢心率为32次/min)	停药,7 d后心率恢复至60次/min,阿来替尼剂量减至每次450 mg, bid;5 d后再次出现窦性心动过缓(心率为50次/min),再次停药并给予宁心宝胶囊治疗,5 d后心率恢复至69次/min,阿来替尼剂量减至每次450 mg, bid,未再出现上述症状	—	—
	14 ^[22]	男	59	肺腺癌	心动过缓	未有心脏病疾病史,用药5个月出现昏迷,心率缓慢,动态心电图示窦性心动过缓	停药,48 h心率缓慢症状恢复后给予植入式心律转复除颤器和比索洛尔,后重启阿来替尼治疗,每次600 mg, bid,未再出现心动过缓	—	—
胃肠道系统(11.76%)	15 ^[23]	男	52	肺腺癌	胰腺炎 ^a	用药6个月出现便血、难治性恶心、呕吐,并伴上腹部疼痛,三酰甘油水平>5 680 mg/dL(用药前三酰甘油水平为420 mg/dL,既往有饮酒史)	停药并给予胰岛素、抗感染、血浆置换等对症治疗后好转	4级	很可能
血液系统(5.87%)	16 ^[24]	女	62	肺腺癌	十二指肠溃疡穿孔 ^a	用药30 d出现左上腹部疼痛,呼吸急促,腹部CT示十二指肠溃疡穿孔	停药并给予吸氧、禁食、抗感染、保护胃黏膜等治疗后好转,换用布加替尼治疗	—	很可能
	17 ^[25]	女	85	肺腺癌	溶血性贫血	用药21个月出现呼吸困难,Hb为7.3 g/dL,LDH为281 U/L,T-Bil为2.6 mg/dL	停药,给予输血治疗后好转	—	—

注:“a”表示药品说明书中未提及;“*”表示按美国国立癌症研究所不良事件常用术语评价标准进行分级;EM为多形性红斑;Hb为血红蛋白;LDH为乳酸脱氢酶;T-Bil为总胆红素;“—”表示文献未提及

Note: “a” means not mentioned in the drug instruction; “*” means classifying according to the evaluation standard of common terms of adverse events of National Cancer Institute; EM means erythemamultiforme; Hb means hemoglobin; LDH means lactic dehydrogenase; T-Bil means total bilirubin; “—” means not mentioned in the literature

3 分析与讨论

3.1 ADR发生与患者性别和年龄的关系

GLOBOCAN 2018研究数据显示,2018年全球肺癌新增患者达2 093 876例,其中NSCLC占有所有肺癌的85%,男女患者比例为1.89:1^[27]。本研究收集的阿来替

尼所致的ADR报道共计17篇,涉及患者17例,男女比例为1:3.25,提示女性患者对阿来替尼所致ADR可能更为敏感。本研究纳入患者的年龄分布在34~85岁,平均年龄为(61.82±14.18)岁,与我国恶性肿瘤年龄与发病率变化趋势相符^[28]。作为第二代ALK抑制剂,阿来替

尼更易透过血脑屏障,故使用该药治疗时患者的PFS和颅内客观缓解率均显著优于第一代ALK抑制剂克唑替尼^[29]。在2018年中国临床肿瘤学会公布的NSCLC诊疗指南中,阿来替尼被推荐为一线治疗方案^[30]。阿来替尼在美国于2015年获批上市,在我国内2018年获批上市,由于上市时间较短,其临床使用经验不足,故致使本研究纳入的样本量较小。本研究结果显示,女性患者及50岁以上患者使用阿来替尼更易发生ADR,临床应加强药学监护。

3.2 ADR发生与给药时间的关系

本研究统计结果显示,阿来替尼所致的ADR多发生在给药后30 d内,其中皮疹、斑丘疹(4例)和ILD(3例)大多发生在用药10~17 d和30 d。因此,笔者建议临床应重点加强阿来替尼使用后30 d内的药学监护,尤其应重点关注患者是否出现皮肤及其附件系统和呼吸系统ADR。

3.3 皮肤及其附件系统ADR

本研究纳入阿来替尼所致的皮肤及其附件系统ADR共6例,症状包括脱发、斑丘疹、EM、皮疹。其中1例表现为脱发,患者给予阿来替尼三线治疗,给药60 d出现脱发,3~4个月脱发症状加重,未行脑部放射治疗,且治疗期间仅新增阿来替尼1种药物,故考虑ADR由阿来替尼所致。因该患者用药期间未见其他皮肤毒性反应,实验室检查数据亦均在正常范围内,故未行特殊处理。笔者查阅文献和阿来替尼药品说明书中均未发现有脱发ADR的描述,是否是该药新的ADR尚有待进一步临床证实,但临床在使用阿来替尼时应加强对该症状的关注。5例患者表现为斑丘疹、皮疹、EM,经停药并给予激素和抗组胺类药物治疗后,其症状均好转,除1例患者在症状好转后换用布加替尼外其余均重新启动阿来替尼治疗,且均未再发生上述ADR。已有研究报道,阿来替尼致皮肤毒性的原因可能与免疫调控有关,是获得性免疫炎症反应,但具体机制还需进一步研究^[31-32]。本研究纳入的5例患者皮肤反应均始发于前胸、上臂和耳廓等可能暴露在阳光下的部位,后逐渐累及全身。因此,在患者使用阿来替尼后,药师应提醒其注意紫外线防护。此外,在用药过程中,患者一旦出现光敏反应,应及时暂停使用阿来替尼,待皮肤光敏反应消退后再继续用药。

3.4 呼吸系统ADR

临床研究表明,与克唑替尼比较,阿来替尼具有较高的安全性,发生ILD的概率较低且反应较轻(所有级别ILD发生率分别为0.6% vs. 2.4%,3级或4级ILD发生率分别为0.4% vs. 2.0%)^[33]。本研究纳入患者中有4例为阿来替尼致ILD。目前对于阿来替尼致ILD的最佳治疗方法尚不明确,阿来替尼药品说明书建议应立即停

药,如果未发现其他ILD或非感染性肺炎的潜在病因则应永久停药。但有研究报道,在使用阿来替尼治疗期间,若患者发生ILD,可换用另一种ALK抑制剂代替或者继续使用相同剂量的ALK抑制剂,同时联合大剂量糖皮质激素,且此方案不会造成ILD复发^[15-17]。本研究纳入的4例阿来替尼致ILD患者中,有3例经重启或减量使用阿来替尼治疗后均未再出现此ADR。所以对于阿来替尼致ILD患者症状好转后,重启阿来替尼或者使用阿来替尼联合大剂量激素治疗是否会再次引发ILD仍需临床进一步的研究。

3.5 泌尿系统ADR

本研究纳入阿来替尼所致的泌尿系统ADR共2例,分别为急性肾衰竭和间质性肾炎。临床研究报道,阿来替尼致3级及以上肾功能受损发生率为1.7%,中位发生时间为3.7个月^[34]。纳入分析的2例患者ADR发生时间分别为用药35 d和12个月。阿来替尼相关肾毒性可通过停药或减少剂量缓解^[35]。本研究纳入的2例患者均给予停用阿来替尼治疗及对症治疗,均未再出现泌尿系统ADR。

3.6 心血管系统ADR

本研究纳入患者中有2例为阿来替尼致心血管系统ADR,且其均未有心脏疾病病史,用药后均出现心率减慢,考虑是由阿来替尼所致。2例患者中,1例出现心动过缓(平均心率为44次/min,最慢心率为32次/min)后停药,7 d后心率恢复至60次/min,阿来替尼减量至每次450 mg, bid, 5 d后再次出现窦性心动过缓(心率为50次/min),再次停药并给予中成药宁心宝胶囊治疗,5 d后心率恢复至69次/min,再继续使用阿来替尼治疗,每次450 mg, bid, 未再发生此ADR。阿来替尼作为相对安全的第二代ALK抑制剂,其Ⅱ、Ⅲ期临床试验报道的心动过缓发生率为11%^[36-37]。引发心动过缓的作用机制可能是阿来替尼抑制hERG基因编码的快速延迟整流钾离子通道的活性,进而影响心脏动作电位的复极过程,并导致QT间期延长,从而致使患者心律失常^[21]。因此笔者建议,临床应定期监测使用阿来替尼治疗的患者的心率和血压,对于有症状但不危及生命的窦性心动过缓者,应暂停使用阿来替尼,直至其恢复为无症状心动过缓或心率不低于60次/min。

3.7 胃肠系统ADR

本研究纳入患者中有2例为阿来替尼致胃肠系统ADR,其中有1例患者使用阿来替尼后引起高三酰甘油血症,进而引发急性胰腺炎,为新发ADR。尽管NP28761临床研究报道,使用阿来替尼的患者中有3.4%(3/87)出现三酰甘油水平升高,且2%的患者出现了3级高三酰甘油血症,但未有胰腺炎的报道^[34]。影响三酰甘油水平的因素有很多,包括饮酒、肥胖、甲状腺功能减退、糖尿病、高三酰甘油血症家族史和使用β受体阻滞剂

等^[23]。本研究纳入的患者既往有饮酒史,用药前三酰甘油水平为420 mg/dL,6个月后三酰甘油水平>5 680 mg/dL并诱发胰腺炎。该患者在治疗期间仅使用阿来替尼1种药物,故考虑ADR由阿来替尼导致,经停药、血浆置换等处理后症状好转。这提示患者使用阿来替尼后,临床药师应提醒其禁酒并常规监测三酰甘油、淀粉酶和脂肪酶水平,并密切关注三酰甘油水平升高的患者。本研究纳入的17例患者中有1例用药1个月后出现左上腹部疼痛、呼吸急促,腹部CT示十二指肠溃疡穿孔,排除其他致胃肠穿孔的因素后,考虑该ADR与阿来替尼有关,也是新发ADR。但目前关于阿来替尼致胃肠道穿孔ADR的机制尚不明确,还需临床进一步探讨。该ADR尽管罕见但应引起临床重视。

3.8 血液系统ADR

本研究纳入患者中有1例为阿来替尼致溶血性贫血,目前认为药源性溶血性贫血发生机制主要有4种:(1)半抗原型;(2)免疫复合物型;(3)自身抗体型;(4)非免疫性蛋白吸附型^[38]。该患者一线给予培美曲塞治疗,有研究表明,培美曲塞可促进淋巴细胞活化,诱导自身抗体的产生^[39],加用阿来替尼等靶向药物时会抑制自身抗体的产生从而引起贫血性溶血的发生。虽然这种ADR发生率不高,但仍需临床加强关注。

3.9 ADR关联性

笔者对17例患者进行ADR关联性再评价结果显示,有2例患者^[13,24]的ADR关联性评价结果与文献报道不一致,其原因可能为诺氏评估量表(纳入文献均采用诺氏评估量表进行关联性评价)与我国ADR相关性评价标准有所差异。

综上所述,阿来替尼作为第二代ALK抑制剂,虽然疗效确切,但其ADR也不容忽视。本研究分析表明,女性患者及50岁以上患者使用阿来替尼更易发生ADR,且发生时间多在用药后30 d内。其ADR累及多个器官/系统,以皮肤及其附件系统和呼吸系统为主,应特别关注脱发、胰腺炎和十二指肠穿孔等药品说明书未记载的ADR,以确保临床安全用药。

参考文献

[1] 吴婷婷,任春霞,朱李飞,等.埃克替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展[J/OL].中国新药与临床杂志,2021:1-10 [2021-07-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1746.R.20210721.1714.002.html>.
[2] 中华医学会病理学分会.非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南:2021版[J].中华病理学杂志,2021,50(4):323-332.
[3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南[S].北京:人民卫生出版社,2020:91-131.
[4] 苏洁之,许铁峰,郑立平,等.克唑替尼治疗间变淋巴瘤激

酶基因阳性晚期肺腺癌的临床观察[J].中国药房,2019,30(2):240-243.
[5] GADGEEL S M, SHAW A T, GOVINDAN R, et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(34):4079-4085.
[6] LIN J J, ZHU V W, YODA S, et al. Impact of EML4-ALK variant on resistance mechanisms and clinical outcomes in ALK-positive lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(12):1199-1206.
[7] PELLEGRINO B, FACCHINETTI F, BORDI P, et al. Lung toxicity in non-small-cell lung cancer patients exposed to ALK inhibitors: report of a peculiar case and systematic review of the literature[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19:e151-e161.
[8] COSTA R B, COSTA R L B, TALAMANTES S M, et al. Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(31):22137-22146.
[9] KOIZUMI T, FUKUSHIMA T, GOMI D, et al. Alectinib-induced alopecia in a patient with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. Case Rep Oncol, 2016, 9(1):212-215.
[10] ANDERSON B E, LUCZAK T S, RIES L M, et al. Successful alectinib desensitization in a patient with anaplastic lymphoma kinase-positive adenocarcinoma of the lung and alectinib-induced drug rash[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(8):2028-2030.
[11] FAROOQ S, NARALA S, PACHA O. Alectinib-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome[J]. JAAD Case Rep, 2020, 6(12):1339-1341.
[12] KIMURA T, SOWA-OSAKO J, NAKAI T, et al. Alectinib-induced erythema multiforme and successful rechallenge with alectinib in a patient with anaplastic lymphoma kinase-rearranged lung cancer[J]. Case Rep Oncol, 2016, 9(3):826-832.
[13] SEEGOBIN K, MAJEED U, LOU Y, et al. Patients with high-grade alectinib-induced skin rash: how do we desensitize these patients: a case report and review of literature[J]. SAGE Open Med Case Rep, 2020, 8:1-5.
[14] SHIRASAWA M, KUBOTAA M, HARADA S, et al. Successful oral desensitization against skin rash induced by alectinib in a patient with anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma: a case report[J]. Lung Cancer, 2016, 99:66-68.
[15] GADOTTI L L, NOGUEIRA AMORIM CANEDO F S, RIBEIRO M F S A, et al. Successful drug rechallenge following severe acute alectinib-induced interstitial lung disease in a patient with advanced ALK-rearranged lung ade-

- nocarcinoma[J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(3): e481-e486.
- [16] HUANG J R, CHOU C W, CHAO H S. Successful rechallenged of alectinib after remission of severe alectinib-induced interstitial lung disease[J]. J Oncol Pharm Pract, 2021, 27(5): 1311-1314.
- [17] HWANG A, ISKANDAR A, DASANU C A. Successful re-introduction of alectinib after inducing interstitial lung disease in a patient with lung cancer[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(6): 1531-1533.
- [18] IKEDA S, YOSHIOKA H, ARITA M, et al. Interstitial lung disease induced by alectinib: CH5424802/RO5424802 [J]. Jpn J Clin Oncol, 2015, 45(2): 221-224.
- [19] RAMACHANDRAN P, MORCUS R, TAHIR M, et al. Alectinib (Alecensa)-induced reversible grade IV nephrotoxicity: a case report and review of the literature[J]. J Med Case Rep, 2018, 12(1): 303.
- [20] NAGAI K, ONO H, MATSUURA M, et al. Progressive renal insufficiency related to ALK inhibitor, alectinib[J]. Oxf Med Case Rep, 2018, 2018(4): 130-133.
- [21] 孟昭婷, 张翠翠, 左冉, 等. ALK 阳性非小细胞肺癌患者口服阿来替尼所致心动过缓 1 例[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(20): 1079-1080.
- [22] GINWALLA M, BATTULA S, DUNN J, et al. Termination of electrocution-induced ventricular fibrillation by an implantable cardioverter defibrillator[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2010, 33(4): 510-512.
- [23] RAO A, REDDY A, DINUNNO C, et al. Life-threatening hypertriglyceridemia-induced pancreatitis related to alectinib successfully treated by plasmapheresis: a review of the literature on metabolic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(6): 1533-1537.
- [24] PATEL M, KHALID B, GHANI S. Alectinib-associated perforated duodenal ulcer[J]. Am J Ther, 2020[2021-05-10]. <http://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001301>.
- [25] OKUMOTO J, SAKAMOTO S, MASUDA T, et al. Alectinib-induced immune hemolytic anemia in a patient with lung adenocarcinoma[J]. Intern Med, 2021, 60(4): 611-615.
- [26] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. [2020-05-10]. http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzz/hyzz2013nd/201304/t20130426_5436.html.
- [27] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [28] 周燕荣. 从数据质量看信息价值: 读《中国癌症发病率与死亡率, 2012》[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(7): 10-12[2020-05-10]. <http://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7372.2016.07.003>.
- [29] PAIK J, DHILLON S. Alectinib: a review in advanced, ALK-positive NSCLC[J]. Drugs, 2018, 78(12): 1247-1257.
- [30] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 91-131.
- [31] TAKAHASHI R, KANO Y, YAMAZAKI Y, et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome[J]. J Immunol, 2009, 182(12): 8071-8079.
- [32] IWAI S, SUEKI H, WATANABE H, et al. Distinguishing between erythema multiforme major and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis immunopathologically[J]. J Dermatol, 2012, 39(9): 781-786.
- [33] MORCOS P N, BOGMAN K, HUBEAUX S, et al. Effect of alectinib on cardiac electrophysiology: results from intensive electrocardiogram monitoring from the pivotal phase II NP28761 and NP28673 studies[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(3): 559-568.
- [34] OU S I, GADGEEL S M, BARLESI F, et al. Pooled overall survival and safety data from the pivotal phase II studies(NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2020, 139: 22-27.
- [35] SHIMADA M, FUKUDA M, FUKUDA M, et al. Adverse renal effects of anaplastic lymphoma kinase inhibitors and the response to alectinib of an ALK⁺ lung cancer patient with renal dysfunction[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 3211-3214.
- [36] SHAW A T, GANDHI L, GADGEEL S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(2): 234-242.
- [37] HIDA T, NOKIHARA H, KONDO M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer(J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10089): 29-39.
- [38] 何彦侠, 赵慧敏, 薛兵. 药源性溶血性贫血临床及误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(6): 1-4.
- [39] SCHAEER D A, GEEGANAGE S, AMALADAS N, et al. The folate pathway inhibitor pemetrexed pleiotropically enhances effects of cancer immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(23): 7175-7188.

(收稿日期: 2021-04-16 修回日期: 2021-07-26)

(编辑: 邹丽娟)