



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.18

文章编号: 2095-1264(2024)03-0383-04

## 奥希替尼致间质性肺病 1 例并文献复习

李春梅<sup>1</sup>, 张 英<sup>2</sup>, 赵海明<sup>3</sup>, 赵文瑞<sup>2</sup>, 代亚军<sup>1\*</sup>

(锡林郭勒盟中心医院<sup>1</sup>药学部, <sup>2</sup>影像科, <sup>3</sup>微创介入科, 内蒙古 锡林浩特, 026000)

**摘要:** 报道 1 例 65 岁表皮生长因子受体 19 外显子缺失突变(E746\_A750del)的右下肺腺癌患者, 在服用奥希替尼 100 天后出现间质性肺病。停药后给予吸氧、糖皮质激素治疗后好转, 尝试使用盐酸厄洛替尼片, 未再发生间质性肺病。

**关键词:** 奥希替尼; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 间质性肺病; 肺腺癌

**中图分类号:** R734.2; R730.6 **文献标识码:** A

### A case of interstitial lung disease caused by osimertinib mesylate and literature review

LI Chunmei<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>2</sup>, ZHAO Haiming<sup>3</sup>, ZHAO Wenrui<sup>2</sup>, DAI Yajun<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup> Department of Pharmacy, <sup>2</sup> Department of Imaging, <sup>3</sup> Department of Minimally Invasive Intervention, Xilin Gol League Central Hospital, Xilinhot, 026000, Inner Mongolia, China)

**Abstract:** This report presents a case of a 65-year-old patient with a right lower lobe adenocarcinoma of the lung, who had an exon 19 deletion mutation (E746\_A750del) in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and developed interstitial lung disease after taking osimertinib for 100 days. The patient improved after discontinuing osimertinib and receiving oxygen and glucocorticoid treatment. Then the patient tried erlotinib hydrochloride tablets, and interstitial lung disease did not occur again.

**Keywords:** Osimertinib; Epidermal growth factor receptors-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs; Interstitial lung disease; Lung adenocarcinoma

### 0 前言

肺癌是世界范围内最常见的癌症相关死亡原因, 并且 85% 的肺癌为非小细胞肺癌(non-small cell carcinoma, NSCLC)<sup>[1]</sup>。大多数肺腺癌患者具有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)激活突变, 如 19 外显子缺失和 21 外显子(L858R)置换突变。针对 EGFR 激活突变的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的开发, 改善了许多 NSCLC 患者的预后<sup>[2]</sup>。奥希替尼是第三代 EGFR-TKI, 被批准用于治疗携带 EGFR 激活突变的 NSCLC 患者, 其常见不良反应为腹泻、皮疹、甲

沟炎、口腔黏膜炎等, 而间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是其严重甚至致命的不良反应<sup>[3]</sup>。本文报道了 1 例患者接受奥希替尼治疗 100 天后出现 ILD, 经积极治疗好转后尝试使用盐酸厄洛替尼片, 未再出现 ILD, 并总结了奥希替尼致 ILD 的发生机制和高危因素。

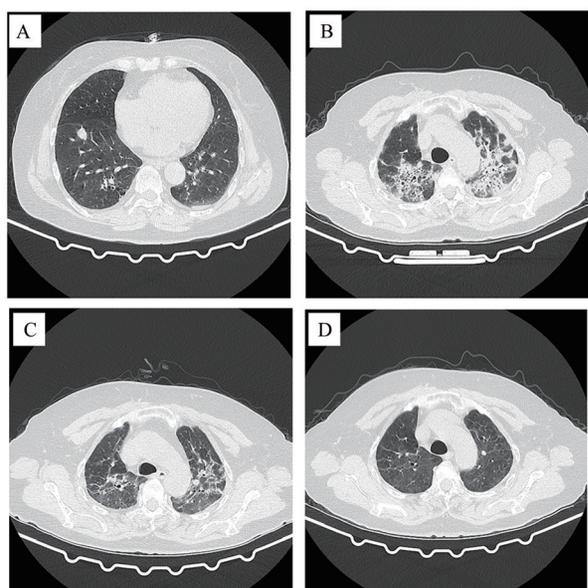
### 1 病例介绍

患者, 女, 65 岁, 2021 年 5 月 20 日因呼吸困难、乏力就诊于我院。胸部 CT 示双肺散在结节影, 右肺下叶近胸膜处结节, 边缘毛糙, 与叶间胸膜牵拉, 大

作者简介: 李春梅, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。

\*通信作者: 代亚军, 女, 学士, 主任药师, 研究方向: 医院药学。

小约 15 mm×11 mm(图 1A)。2021 年 6 月 3 日行 CT 引导下经皮穿刺肺肿瘤活检,病理提示肺腺癌。肿瘤组织 EGFR 基因检测显示存在 19 外显子缺失突变(E746\_A750del),诊断为右下肺腺癌 I 期(T1bN0M0)。2021 年 7 月 4 日于微创介入科行氩氦刀冷冻消融术,冷冻肿瘤组织。因考虑消融不完全,家属拒绝继续消融,要求尝试口服靶向药物。遂于 2021 年 7 月 10 日起给予奥希替尼 80 mg 口服,每日 1 次。奥希替尼靶向治疗 100 天后,患者出现咳嗽、呼吸困难 5 天,于 2021 年 10 月 25 日再次就诊于我院微创介入科,否认其他慢性病史和传染病史,否认吸烟史和食物、药物过敏史。



注:(A) 2021 年 5 月 20 日;(B) 2021 年 10 月 25 日;(C) 2021 年 11 月 15 日;(D) 2022 年 5 月 9 日。

Note:(A) May 20, 2021; (B) October 25, 2021; (C) November 15, 2021; (D) May 9, 2022.

图 1 胸部 CT(肺窗)

Fig. 1 Chest CT images (lung window)

2021 年 10 月 25 日入院体格检查示:体温 36.7 °C,呼吸 23 次/分,心率 85 次/分,血压 158/90 mmHg,东部肿瘤合作组-性能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG-PS)评分为 2 分。辅助检查示:白细胞  $5.45 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比 70.2%、CRP  $2.72 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 、降钙素原  $0.045 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$ ;N 端-B 型脑利钠肽前体(N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)  $68.1 \text{ pg} \cdot mL^{-1}$ ;血气分析(鼻导管吸氧  $5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ):动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon diox-

ide, PaCO<sub>2</sub>) 38.4 mmHg、动脉血氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO<sub>2</sub>) 56.1 mmHg、血氧饱和度 0.90、氧合指数 137;胸部 CT 示:双肺磨玻璃渗出影,呈弥散性改变,部分实变,小叶间隔增厚,呈网格状(图 1B)。入院诊断:右下肺腺癌 I 期(T1bN0M0),右下肺腺癌消融术后,ILD(考虑与奥希替尼有关)。立即停用奥希替尼,给予吸氧,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg 静脉滴注,每日 1 次,并注射用奥美拉唑钠等药物积极对症支持治疗。第 2 天实验室检查示:巨细胞病毒抗体、抗核抗体谱、抗中性粒细胞胞质抗体,呼吸道病原 11 项、1,3-β-D 葡聚糖均阴性。2021 年 10 月 31 日,血气分析(鼻导管吸氧  $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ): PaCO<sub>2</sub> 39 mmHg、PaO<sub>2</sub> 88 mmHg、血氧饱和度 0.97、氧合指数 283,呼吸困难较前明显好转,继续原治疗方案。2021 年 11 月 4 日,患者偶有无痰干咳,呼吸困难较前减轻,将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠改为醋酸泼尼松片 50 mg 口服,每日 1 次,并补充钙剂及维生素 D。2021 年 11 月 15 日,患者无明显不适,复查胸部 CT 示:双肺磨玻璃渗出影,呈弥散性改变,部分实变,较前略有好转;少量纤维条索影(图 1C)。当日出院。出院带药:醋酸泼尼松片 40 mg 口服,每日 1 次,每 7 天减量 5 mg,服用至 2022 年 1 月 9 日。患者在院外治疗期间无新发症状。2022 年 1 月 8 日患者返院复查,ECOG-PS 评分为 1 分,偶有活动后呼吸困难,不良事件通用术语评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 版<sup>[4]</sup>评价为 1 级。患者及家属有再次治疗意愿,给予口服盐酸厄洛替尼片 150 mg,每日 1 次。4 个月后复查,全面评估患者病情,2022 年 5 月 9 日胸部 CT 示:双肺散在结节影,基本同前,右肺下叶呈术后改变;双肺磨玻璃渗出影较前明显吸收,可见部分纤维条索影,且较前减少(图 1D)。

## 2 关联性评价

结合临床分析,患者感染指标均未升高,巨细胞病毒抗体、呼吸道病原 11 项及 1,3-β-D 葡聚糖均阴性,抗核抗体谱、抗中性粒细胞胞质抗体阴性,可排除肺部细菌、真菌、病毒感染和免疫相关性疾病的可能。根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用指南》的关联性评价标准,结合奥希替尼说明书及患者使用奥希替尼后的临床表现、影像学 and 实验室检查结果,临床药师考虑 ILD 与奥希替尼的使用存在明显的时间关系和理论基础,且

该患者在糖皮质激素治疗后,ILD 相关症状明显好转,双肺磨玻璃渗出影明显吸收。因此,考虑本例患者为奥希替尼导致的 ILD,评价为很可能;并且患者双肺弥散性改变,症状较重,影响自理性日常生活活动,需要氧疗,根据 CTCAE 5.0<sup>[4]</sup>,判定本例患者为 3 级 ILD。

### 3 讨论

#### 3.1 奥希替尼致 ILD 的发生率和发生时间

Mamesaya 等<sup>[5]</sup>报告了第 1 例经病理证实的由奥希替尼引起的 ILD,患者服用奥希替尼 31 天后,出现低烧和呼吸短促,支气管肺活检显示主要为淋巴细胞性肺炎,停用奥希替尼 2 个月并在未使用类固醇的情况下,患者症状缓解,胸部 CT 显示双侧弥漫性、微弱磨玻璃样混浊完全消失。Hirashima 等<sup>[6]</sup>报告了接受奥希替尼治疗的 81 例 T790M 阳性晚期 NSCLC 日本患者的亚组分析,5 例患者出现间质性肺病(6.2%),中位发生时间为 79(17~230)天。本例患者发生 ILD 的时间为服药 100 天后,与甲磺酸奥希替尼说明书中记录的中位时间 2.7 个月相近。一项关于 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者使用奥希替尼的全球真实世界研究共纳入 3 015 例患者,有 644 例患者出现不良事件(21%),28 例患者发生 ILD 或肺炎样事件(1%),其中大多数严重程度为轻度或中度(CTCAE5.0 分级为 1 级或 2 级),12 例患者发生 ≥3 级 ILD 或肺炎样事件(<1%),其中 4 例患者有致命的结局(0.13%)<sup>[7]</sup>。YI 等<sup>[8]</sup>对已发表的奥希替尼治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的有效性和安全性研究进行了荟萃分析,发现 ILD 是奥希替尼罕见且严重的不良事件,发生率为 1%~3%。而一项关于日裔 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者使用甲磺酸奥希替尼致 ILD 发病率和放射学特征因素的真实评估研究报告了 245 例(6.8%)患者出现 ILD<sup>[9]</sup>。日裔患者 ILD 发病率高于全球,可能是他们具有特异性敏感基因<sup>[10]</sup>。

#### 3.2 奥希替尼致 ILD 的发生机制和临床特征

ILD 是一组累及肺间质、肺泡腔或细支气管广泛改变,肺功能单位丧失的肺部弥漫性疾病,其临床表现主要包括活动性呼吸困难、限制性通气功能障碍、弥散功能降低和低氧血症。不同种类靶向药物引起的以肺泡、肺间质、细支气管炎症和纤维化为主要表现的弥散性肺疾病被称为靶向药物所致间质性肺疾病(target drug-induced interstitial lung

disease, TDILD)<sup>[11-12]</sup>。奥希替尼引起的 ILD 虽然少见,但往往是致命的。TDILD 组织病理学上的表现主要是弥散性肺泡损伤,与死亡有直接关联<sup>[13]</sup>。奥希替尼致 ILD 的发生机制尚不明确,EGFR 广泛分布于各组织中,在维持气道上皮及其更新中具有重要的生理作用;同时,其也表达于 II 型肺上皮细胞,参与肺泡壁的重建与修复。奥希替尼为第三代 EGFR-TKI,在抑制肿瘤组织中 EGFR 表达的同时,可干扰上皮细胞的生长和迁移,并改变细胞因子的表达,导致炎症细胞募集和组织损伤;还可阻断 EGFR 磷酸化,进而阻止受损上皮细胞再生和增殖,加重免疫炎症反应,这可能是奥希替尼致 ILD 的主要原因之一<sup>[14-15]</sup>。

#### 3.3 奥希替尼致 ILD 的诊断和治疗特点

ILD 的临床表现包括咳嗽、急性/亚急性呼吸困难、发热、胸痛、疲劳等<sup>[16]</sup>。本例患者临床表现为咳嗽、咳痰、呼吸困难。研究显示,关于 EGFR-TKIs 诱导的 ILD,可通过以下 4 点协助诊断:(1)症状的出现与服用 EGFR-TKIs 具有时间相关性;(2)排除肺部感染;(3)影像学表现为双侧、弥漫性或斑片状间质和/或肺泡混浊,无明显的肺癌进展证据;(4)病理结果与 ILD 一致<sup>[17]</sup>。因病理组织获得较困难,EGFR-TKIs 致 ILD 的诊断往往基于临床和影像学表现,目前尚无规范化的治疗指南,治疗原则主要是停用可疑药物,给予糖皮质激素、吸氧、抗感染及免疫支持治疗等。Itano 等<sup>[18]</sup>报道,1 例 75 岁右侧胸膜癌老年女性服用奥希替尼 6 个月后出现咳嗽,胸部 CT 示左肺下叶有斑片状实变,光晕征象反转,支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)以淋巴细胞为主(58.5%),CD4/CD8 为 0.2,细菌、真菌、病毒等感染指标均为阴性,给予醋酸泼尼松龙治疗后症状缓解,在醋酸泼尼松龙逐渐减量的过程中,ILD 未再进展。

#### 3.4 奥希替尼致 ILD 的危险因素和监护特点

目前已有研究报道,奥希替尼致 ILD 的潜在危险因素包括男性、年龄 ≥55 岁、ECOG-PS 评分 ≥2 分、存在对侧肺转移、1 年内放疗史、吸烟史、既往 EGFR-TKIs 治疗史、预先存在的间质性肺炎、慢性阻塞性肺疾病、肺传染性疾病、共存心脏病、既往有程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂治疗史、正常肺面积 <50%,其中,预先存在的间质性肺炎是其独立危险因素<sup>[19-20]</sup>。因此,临床应用奥希替尼时,应仔细甄别患者的危险因素,并对其

出现的咳嗽、呼吸困难、发热、胸痛等症状提高警惕,及时复查胸部CT,一旦怀疑为奥希替尼所致ILD,应尽快停药,并给予吸氧、糖皮质激素、抗感染等对症支持治疗。

靶向药物的开发和应用给肿瘤患者带来了更多的希望,尤其是第三代EGFR-TKIs,是既往治疗过的T790M突变阳性晚期NSCLC患者的有利治疗选择,但其导致的ILD也日益受到关注。在治疗过程中,应监测患者新发的咳嗽、胸痛、呼吸困难等症状,及时完善胸部CT,警惕ILD的发生,及时发现并予以治疗,提高用药安全性。

### 参考文献

- [1] MORIKAWA K, TANAKA H, ITANI H, et al. Hypothesis generative head-to-head study comparing efficacy of afatinib and osimertinib based on immunological biomarkers in Japanese NSCLC patients with EGFR mutations (Heat on Beat study) [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920967254. DOI: 10.1177/1758835920967254.
- [2] ISOBE K, YOSHIZAWA T, SEKIYA M, et al. Quantification of BIM mRNA in circulating tumor cells of osimertinib-treated patients with EGFR mutation-positive lung cancer [J]. *Respir Investig*, 2021, 59(4):535-544. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.03.010.
- [3] XIE X H, WANG X W, WU S M, et al. Fatal toxic effects related to EGFR tyrosine kinase inhibitors based on 53 cohorts with 9, 569 participants [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(8): 4057-4069. DOI: 10.21037/jtd-19-4000a.
- [4] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27)[2023-04-03].[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).
- [5] MAMESAYA N, KENMOTSU H, KATSUMATA M, et al. Osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with anti-PD1 antibody [J]. *Investig N Drugs*, 2017, 35(1): 105-107. DOI: 10.1007/s10637-016-0389-9.
- [6] HIRASHIMA T, SATOUCHI M, HIDA T, et al. Osimertinib for Japanese patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: a pooled subgroup analysis [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2884-2893. DOI: 10.1111/cas.14120.
- [7] DE MARINIS F, WU Y L, DE CASTRO G Jr, et al. ASTRIS: a global real-world study of osimertinib in >3 000 patients with EGFR T790M positive non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(26): 3003-3014. DOI: 10.2217/fon-2019-0324.
- [8] YI L L, FAN J S, QIAN R L, et al. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: a meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1): 284-294. DOI: 10.1002/ijc.32097.
- [9] GEMMA A, KUSUMOTO M, SAKAI F, et al. Real-World Evaluation of Factors for Interstitial Lung Disease Incidence and Radiologic Characteristics in Patients With EGFR T790M-positive NSCLC Treated With Osimertinib in Japan [J]. *J*

*Thorac Oncol*, 2020, 15(12): 1893-1906. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.08.025.

- [10] OHE Y, IMAMURA F, NOGAMI N, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(1): 29-36. DOI: 10.1093/jjco/hyy179.
- [11] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会, 马飞, 代华平, 等. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 8(7): 693-702.
- [12] 张剑, 沈维娜, 季冬梅, 等. 实体瘤中靶向药所致间质性肺病管理的复旦大学附属肿瘤医院标准[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(4): 241-249. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.001.
- [13] 王慧, 宗晓福. 肿瘤靶向药物相关的间质性肺病的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(4): 372-376. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.04.019.
- [14] 谷俊杰, 白帆, 宋兰, 等. EGFR 突变非小细胞肺癌患者奥希替尼诱导间质性肺疾病后奥希替尼再挑战: 病例报道[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(11): 804-807. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.39.
- [15] OHMORI T, YAMAOKA T, ANDO K, et al. Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 792. DOI: 10.3390/ijms22020792.
- [16] HÄNTSCHEL M, NIEBLING J, HÄRING A, et al. Life-threatening pneumonitis after first-line treatment with osimertinib for primary T790M mutated non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(7): 2044-2047. DOI: 10.1111/1759-7714.13476.
- [17] HE Y Y, ZHOU C C. Tyrosine kinase inhibitors interstitial pneumonitis: diagnosis and management [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(Suppl 3): S318-S320. DOI: 10.21037/tlcr.2019.05.02.
- [18] ITANO J, HIGO H, OHASHI K, et al. Successful re-administration of osimertinib in osimertinib-induced interstitial lung disease with an organizing pneumonia pattern: a case report and literature review [J]. *Intern Med*, 2020, 59(6): 823-828. DOI: 10.2169/internalmedicine.3689-19.
- [19] GEMMA A, KUSUMOTO M, KURIHARA Y, et al. Interstitial lung disease onset and its risk factors in Japanese patients with ALK-positive NSCLC after treatment with crizotinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(4): 672-682. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.022.
- [20] OHE Y, KATO T, SAKAI F, et al. Real-world use of osimertinib for epidermal growth factor receptor T790M-positive non-small cell lung cancer in Japan [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(8): 909-919. DOI: 10.1093/jjco/hyaa067.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 李春梅, 张英, 赵海明, 等. 奥希替尼致间质性肺病 1 例并文献复习[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(3): 383-386. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.18.

Cite this article as: LI Chunmei, ZHANG Ying, ZHAO Haiming, et al. A case of interstitial lung disease caused by osimertinib mesylate and literature review[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(3): 383-386. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.18.