

文章编号 1006-8147(2023)04-0440-03

病例报告

肺腺癌合并活动性肺结核患者用药讨论 1 例

张思培¹, 陈丽娟¹, 秦建文², 尹岩²

(天津市胸科医院 1. 药剂科; 2. 呼吸与危重症医学科, 天津 300222)

关键词 肺癌; 肺结核; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 肝药酶

中图分类号 R734.2

文献标志码 B

肺癌是诱发癌症相关死亡的主要原因, 每年导致全世界 180 多万人死亡, 根据组织病理学分型主要分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌, 而非小细胞肺癌根据病理学分型进一步分为腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌等^[1]。目前表皮生长因子受体(EGFR)突变的发现开启了驱动基因指导下的肺癌靶向治疗时代^[2]。针对 EGFR 突变的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)通过内源性配体竞争性结合 EGFR, 抑制酪氨酸激酶活化, 进而阻断 EGFR 信号通路, 最终抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。

肺癌患者可能会合并其他疾病, 有些影响肝药酶的药物如果与 TKI 同时服用, 可能会改变 TKI 的体内暴露, 进而影响治疗效果。在临床诊治中肺癌与肺结核互为影响因素, 对于肺癌合并活动性肺结核的患者, 同时进行抗癌和抗结核治疗十分必要。本文主要讨论抗结核药物利福平与 TKI 类药物的联合应用方案。

1 病例资料

患者, 男性, 61 岁。于 2020 年 11 月起无明显诱因出现咳嗽、咳黄痰, 量不多, 无臭味, 无痰中带血, 无发热, 偶有胸闷。2020 年 12 月 3 日于天津医科大学总医院行 PET-CT 检查, 诊断: (1) 右肺上叶不规则软组织结节, 代谢异常增高, 考虑恶性病变。(2) 右颈部及胸部多发增大淋巴结, 代谢异常增高, 考虑为转移。患者 2020 年 12 月 10 日首次就诊于我院, 门诊查胸部 CT 示: 右肺上叶不规则软组织结节, 右肺下叶不规则空洞性肿块, 胸部多发增大淋巴结, 肺气肿。我院胸外科考虑暂无手术指征, 为进一步诊治收入呼吸与危重症医学科。

患者生于原籍, 长期居住于本地, 无毒品接触史, 无放射物、毒物接触史, 否认冶游史; 否认肝炎、结核、疟疾等传染病史; 否认药物、食物过敏史; 否

认冠心病、糖尿病、支气管哮喘等病史, 高血压病史 2 年余, 最高血压 180/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 目前应用厄贝沙坦氢氯噻嗪片、苯磺酸氨氯地平片控制血压。吸烟 40 年, 约每日 25 支, 现未戒烟, 饮酒, 每次 100 mL, 酒龄 35 年, 现未戒酒。

2020 年 12 月 11 日(入院第 1 天), 患者查体: 神志清醒, 体温 36.4℃, 脉搏 88 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 125/80 mmHg, 发育正常, 营养中等。查血常规示: 白细胞计数(WBC) $5.6 \times 10^9/L$ (3.5~9.5)、中性粒细胞(NE) 66.50% (40~70)、淋巴细胞(LYM) 23.80% (20~50)、单核细胞(MO) 6.10% (3~10)、嗜酸粒细胞(EO) 3.20% (0.5~5)、嗜碱粒细胞(BA) 0.4% (0~1)、红细胞计数(RBC) $4.23 \times 10^{12}/L$ ↓ (4.3~5.8)、血红蛋白(HGB) 139.00 g/L (130~175)、红细胞压积(PCV) 41.30% (40~50)、血小板计数(PLT) $275 \times 10^9/L$ (125~350)。肝功能检查: 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 7.4 U/L (0~41)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 9.4 U/L (0~40)、直接胆红素 2.5 μmol/L (0~3.4)。肺癌五项检查: 癌胚抗原(CEA) 114.40 ng/mL ↑ (0~4.7)、神经元特异性烯醇化酶(NSE) 20.93 ng/mL ↑ (0~16.3)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA211) 2.74 ng/mL (0.1~3.3)、胃泌素释放肽前体(ProGRP) 83.22 pg/mL ↑ (22.1~68.3)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC) 1.82 ng/mL (<2.7)。痰普通细菌培养示肺炎克雷伯菌(+), 予以注射用哌拉西林钠舒巴坦钠 4.5 g(q12 h, 静脉滴注)+盐酸氨溴索葡萄糖注射液 30 mg(q12 h, 静脉滴注)。用药前, 临床药师对患者进行药学问诊, 确定患者既往史和过敏史等, 对患者进行认知教育。同时提示医师抗感染治疗 48~72 h 后进行疗效评估。

2020 年 12 月 12 日(入院第 2 天), 患者肺功能检查示: 通气功能正常, 小气道功能正常。肺弥散量轻度减低, 残气量/肺总量正常。胸部 CT 检查示: (1) 右肺上叶不规则软组织结节, 右上叶尖段支气管远端阻塞, 纵膈及双肺门多发肿大淋巴结。(2) 右下叶背段团片及周围多发结节团片内小空洞, 部分

基金项目 天津市卫生健康委青年人才项目(TJWJ2021QN057)

作者简介 张思培(1992-), 男, 主管药师, 博士, 研究方向: 临床药学; E-mail: zhangsipei1022@163.com。

结节硬结钙化;双肺轻度间质改变,右肺尖散在纤维灶,双肺多发微结节。考虑为右肺恶性肿瘤合并肺结核,诊断尚不明确。医师与药师根据患者目前病情,考虑维持哌拉西林钠舒巴坦钠 4.5 g(q12 h,静脉滴注)、盐酸氨溴索葡萄糖注射液 30 mg(q12 h,静脉滴注)治疗方案。

2020年12月14日(入院第4天),患者及家属同意行气管镜检查,全麻气管镜示:气管通畅,气道黏膜未见明显异常,隆突锐;左侧各级支气管开口通畅,黏膜光滑,管腔内可见中量白色痰块,未见肉芽及纵行皱襞;右侧各级支气管开口通常,右下叶支气管黏膜充血水肿,右下叶背段黏膜凹凸不平,黏膜受侵,触之易出血。于右下叶背段开口处行活检及刷检,涂片送 TB*2, CA*4;行 EBUS 检查可见 4L 区淋巴结肿大,行穿刺活检 1 块,涂片送 TB*2, CA*4。术后患者顺利复苏,安全返回病房。结核感染 T 细胞血浆检查示:干扰素基础水平 0.82 IU/mL、干扰素阳性对照 8.25 IU/mL、TB-干扰素释放试验 8.65 IU/mL、结核感染 T 细胞阳性。4L 区淋巴结活检送检:内见癌组织,结合免疫组化染色结果,为腺型;右下叶背段开口处活检送检:此处为支气管黏膜及黏膜下组织,伴纤维结缔组织增生,部分黏膜上皮高度鳞化及重度不典型增生,其中见增殖性肉芽肿性病变,伴坏死,倾向结核;4L 区淋巴结涂片发现癌细胞(倾向腺型);右下叶背段开口处涂片发现少许异质性及异型细胞。患者病理回报可诊断为右肺腺癌,告知家属后,家属选择行基因检测,等待结果回报决定治疗方案。患者结核感染 T 细胞检测为阳性,右下叶背段活检病理倾向结核,建议请天津市海河医院结核科医师会诊协助诊断。药师提示患者今日复查血常规,结果回报正常,医师嘱维持哌拉西林钠舒巴坦钠 4.5 g(q12 h,静脉滴注)、盐酸氨溴索葡萄糖注射液 30 mg(q12 h,静脉滴注)治疗方案。

2020年12月17日(入院第7天),经天津市海河医院结核科医师会诊,医师建议:(1)取右下叶活检来我院会诊,并行痰结核菌涂片、X-pert 协助诊断。(2)若诊断肺结核,可予抗结核治疗。(3)继续治疗其他疾病。医师嘱今日最后予哌拉西林钠舒巴坦钠 4.5 g(q12 h,静脉滴注)、盐酸氨溴索葡萄糖注射液 30 mg(q12 h,静脉滴注)治疗方案,定明日出院。

患者出院后于天津市海河医院结核科就诊,医师结合患者痰结核菌涂片、痰培养、PPD 试验、X-pert 等结果诊断其为肺结核,随后制定 HRE 方案抗结核治疗:异烟肼(isoniazid)0.3 g Qd、利福平(ri-

fampicin)0.45 g Qd、乙胺丁醇(ethambutol)0.75 g Qd。肺癌基因检测结果回报示:EGFR 出现 G719S L861Q 突变。患者右肺上叶肿瘤大小约 1.8 cm×1.7 cm(T1),右颈部以及胸部淋巴结转移(N3),无远处转移(M0),Ⅲb 期。综上,该患者为肺腺癌Ⅲb 期合并活动性肺结核。医师与临床药师联合制定患者个体化用药方案,依据基因检测结果,宜选择针对 EGFR 突变的小分子 EGFR-TKI。该患者抗结核治疗方案中的利福平为强效肝药酶诱导剂,不宜与经肝药酶系统代谢的药物同服,而针对 EGFR 突变的二代 EGFR-TKI 药物阿法替尼(Afatinib)极少经肝细胞色素 P450 的酶促反应代谢,受利福平影响轻微,并且相比于一代 EGFR-TKI,其与靶点的结合是不可逆的,对肿瘤细胞生长的抑制作用更强。

患者遵医嘱自 2021 年 1 月 11 日起口服马来酸阿法替尼片(40 mg Qd)抗癌治疗,马来酸阿法替尼片为第二代 EGFR-TKIs,是新型苯胺唑啉衍生物,以 4-氨基唑啉林为基础结构,另外包含一个亲电的迈克尔受体系统。最常见的不良反应为腹泻和皮肤相关不良事件以及口腔炎和甲沟炎,不常见的不良反应为间质性肺病(ILD)、角膜炎和胰腺炎。依据《EGFR-TKI 不良反应管理》专家共识^[3],临床药师嘱患者在 EGFR-TKI 治疗期间应低脂低纤维饮食,忌食用咖啡因、酒精、奶制品、脂肪、纤维、橘子汁、葡萄汁以及辛辣食物,少食多餐;不得服用泻药,除非有医嘱。若患者发生腹泻,应对照 EGFR-TKI 相关性腹泻的处理措施做相关处理^[4]。临床药师提示患者若出现气短、气促、呼吸困难等 ILD 样症状,需及时来院就诊并由医师仔细评估以确定患者是否适合继续药物治疗。此外,抗结核药物的不良反应包括肝损害、胃肠道反应、肾损害、中枢神经系统损害、视神经损害、周围神经损害、血液系统损害、运动系统损害等,临床药师嘱患者给予高度重视,若必要时及时采取干预措施。

2021年3月8日,患者住院复查,口述规律口服马来酸阿法替尼片抗癌治疗联合 HRE 方案抗结核治疗两个月,胸部 CT 示右肺上叶癌灶较前减小,头腹 CT 未见转移灶,右肺下叶背段空洞较前减小。临床药师嘱患者继续口服马来酸阿法替尼片(40 mg Qd)抗癌治疗联合抗结核治疗,并动态观察肝酶变化。

2 讨论

肺癌患者抗肿瘤治疗过程中多伴有免疫力低下,会为结核病的新发或复发创造条件^[5]。而结核分枝杆菌感染复发后自发愈合形成的肺瘢痕,能够通过触发炎症和组织修复过程的循环,为肺部肿瘤发

生创造有利的环境,因此肺结核可能是诱发肺癌的独立影响因素^[6-7]。研究表明,肺结核患者肺癌发病率比非肺结核患者高约 11 倍^[8]。临床对于肺癌合并肺结核的患者,应以挽救生命为原则,优先治疗威胁生命的疾病,控制病情进展。其中非活动性肺结核患者应以治疗肺癌为主,活动性肺结核患者应尽早应用抗结核药物,有报道证实同时进行抗肿瘤及抗结核治疗是安全有效的^[9]。

肺癌的传统治疗方式包括手术治疗以及放疗等,但有其局限性,如今肺癌治疗已步入个体化治疗时代,肺癌的分子靶向治疗是根据肺癌发生过程中的不同靶点而开发出来的治疗手段。靶向药物与传统治疗相比,治疗效果好且不良反应少。其中以蛋白酪氨酸激酶为靶点的 TKI 被认为是目前最有前景的靶向药物之一。

临床常采用三联或四联方案治疗肺结核,其中异烟肼与利福平不可或缺,利福平常用给药方案为 0.45 g Qd,其在人体内的吸收速度较快,通常在 2 h 内。对于肺癌合并活动性肺结核的患者,当联合利福平与口服抗癌药时,利福平作为 CYP3A4 诱导剂可能大幅降低口服抗癌药物的体内暴露,导致抗癌药物疗效减弱或失效^[10]。临床常见用于肺癌治疗的 TKI 药物代谢途径如表 1 所示,针对 EGFR 突变的吉非替尼由肝细胞色素 P450 的 CYP3A4 代谢,与利福平同服令吉非替尼 AUC 下降 83%;厄洛替尼的代谢途径主要通过 CYP3A4,少量由 CYP1A2 和肺同工酶 CYP1A2,与利福平同时给药时令厄洛替尼的药时曲线下面积下降 69%^[11];埃克替尼主要通过 CYP2C19 和 CYP3A4 途径代谢,奥希替尼通过 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢,两者体内代谢均受利福平影响;阿法替尼虽不经 CYP3A4 代谢,但其为 ABCB1/G2 底物和抑制剂。在健康人群中,服用阿法替尼前 1 h 应用 P 糖蛋白(P-gp)抑制剂利托那韦,可使阿法替尼药时曲线下面积提高约 48%、C_{max} 增加 39%。据报道阿法替尼与 P-gp 诱导剂利福平同时应用,其药时曲线下面积、C_{max} 分别降低 34%和 22%^[12]。

抗结核药物利福平主要通过两方面影响 TKI 疗效,首先利福平的肝药酶诱导作用会干扰肝细胞色素 P450 系统,提高 TKI 代谢速率,从而降低靶向药疗效;其次部分 TKI 为 ABCB1/G2 底物,利福平作为 P-gp 诱导剂与 ABCB1/G2 底物同时应用会降低靶向药的药时曲线下面积与 C_{max}。因此当肺癌合并活动性结核患者有必要同时服用利福平与 TKI 时,应当通过交错服药方式,间隔至少 2 h 以减少药

物间相互作用。针对临床常见的联合用药情况,临床药师需根据患者所用药物的代谢机制给予指导建议,不断提高临床用药的安全性和有效性。

表 1 肺癌常见 EGFR-TKI 药物代谢系统及药物药时曲线下面积受利福平影响程度

TKI 药物	代谢系统
吉非替尼	CYP3A4
厄洛替尼	CYP3A4 为主,少量经 CYP1A2 和肺同工酶 CYP1A2
埃克替尼	CYP2C19 与 CYP3A4
达克替尼	CYP2D6 为主,少量经 CYP3A4
阿法替尼	极少经酶促反应代谢
奥希替尼	CYP3A4/5
阿美替尼	CYP3A4
伏美替尼	CYP3A4

注:EGFR:表皮生长因子受体;TKI:酪氨酸激酶抑制剂

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] KE E E, WU Y L. EGFR as a pharmacological target in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: where do we stand now?[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(11): 887-903.
- [3] 胡洁, 林丽珠, 骆肖群, 等. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57-81.
- [4] CALIFANO R, TARIQ N, COMPTON S, et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK[J]. Drugs, 2015, 75(12): 1335-1348.
- [5] 廉娟雯, 许家玲, 华涛, 等. 恶性肿瘤继发结核患者的临床特征及相关因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(3): 254-259.
- [6] SU V Y, YEN Y F, PAN S W, et al. Latent tuberculosis infection and the risk of subsequent cancer[J]. Medicine, 2016, 95(4): e2352.
- [7] HO J C, LEUNG C C. Management of co-existent tuberculosis and lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 122: 83-87.
- [8] YU Y H, LIAO C C, HSU W H, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(1): 32-37.
- [9] HIRASHIMA T, TAMURA Y, HAN Y, et al. Efficacy and safety of concurrent anti-cancer and anti-tuberculosis chemotherapy in cancer patients with active mycobacterium tuberculosis: a retrospective study[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 975.
- [10] SRINIVAS N R. Pharmacokinetic interaction of rifampicin with oral versus intravenous anticancer drugs: challenges, dilemmas and paradoxical effects due to multiple mechanisms[J]. Drugs R D, 2016, 16(2): 141-148.
- [11] RAKHIT A, PANTZE M P, FETTNER S, et al. The effects of CYP3A4 inhibition on erlotinib pharmacokinetics: computer-based simulation (SimCYP) predicts *in vivo* metabolic inhibition[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2008, 64(1): 31-41.
- [12] WIND S, GIESSMANN T, JUNGNIK A, et al. Pharmacokinetic drug interactions of afatinib with rifampicin and ritonavir[J]. Clin Drug Investig, 2014, 34(3): 173-182.

(2022-12-27 收稿)