



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.22

文章编号: 2095-1264(2022)02-0272-05

## 1 例奥希替尼致神经毒性不良反应报道

杨 飒<sup>1</sup>, 蒲兴祥<sup>2</sup>, 王倩之<sup>2</sup>, 龚 倩<sup>3</sup>, 邬 麟<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>湘乡市人民医院 药剂科, 湖南 湘潭, 411300; 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 <sup>2</sup>胸部内二科, <sup>3</sup>药学部, 湖南 长沙, 410013)

**摘要:** 1 例 *EGFR* 21 外显子 L858R 错义突变的 IV 期肺腺癌患者服用埃克替尼 16 个月后疾病进展, 基因检测结果为 T790M 突变。改用第三代表表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 奥希替尼治疗 4 个月后出现行为异常, 6 个月后返院复查脑部 MRI 示脑转移瘤较前减少并缩小, 但出现脑白质疏松, 后于外院就诊期间发生癫痫, 经分析考虑为奥希替尼所致神经毒性。本文首次报道了奥希替尼的罕见神经毒副作用, 旨在提醒临床使用奥希替尼须警惕神经毒性。

**关键词:** 奥希替尼; 神经毒性; EGFR-TKIs; 肺腺癌

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

### A case report of osimertinib-induced neurotoxicity

YANG Sa<sup>1</sup>, PU Xingxiang<sup>2</sup>, WANG Qianzhi<sup>2</sup>, GONG Qian<sup>3</sup>, WU Lin<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup> Department of Pharmacy, Xiangxiang People's Hospital, Xiangtan, Hunan, 411100, China; <sup>2</sup> Department of Thoracic Medical Oncology II, <sup>3</sup> Department of Pharmacy, Hunan Cancer Hospital / the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

**Abstract:** A patient with stage IV lung adenocarcinoma harboring a missense mutation in *EGFR* 21 exon L858R had disease progressed after treatment with icotinib for 16 months, and then the gene test showed a T790M mutation. Then the patient was treated with the third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) osimertinib, and developed abnormal behavior four months later. Six months later, the brain MRI showed the metastatic encephalomas reduced and shrunk as compared with before, but with leukoaraiosis. Later, seizures occurred during treatment in another hospital. After analysis, the occurrence of epilepsy was considered as neurotoxicity caused by osimertinib. This article first reported the rare neurotoxic side effects of osimertinib, aiming to remind the neurotoxicity of osimertinib in clinical use.

**Keywords:** Osimertinib; Neurotoxicity; EGFR-TKIs; Lung adenocarcinoma

### 前言

肺癌在我国恶性肿瘤中的发病率及死亡率均居首位, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell carcinoma, NSCLC) 约占 85%<sup>[1]</sup>。30%~50% 的 NSCLC 患者确诊时已是晚期, 无法进行手术切除治疗。因此, 其临床治疗多以化疗为主, 但效果不尽如人意。

随着分子靶向药物的快速发展, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 成为治疗 *EGFR* 敏感突变的一线治疗药物, 然而, 相当一部分 *EGFR* 敏感突变 NSCLC 患者治疗 10~12 个月后会产生产获得性耐药, 其中 60% 为 T790M 突变导致<sup>[2]</sup>。奥希替尼为第三代 EGFR-TKI, 2017 年 3 月 24 日经

作者简介: 杨飒, 女, 硕士, 药师, 研究方向: 肿瘤药学。

\*通信作者: 邬麟, 男, 博士, 教授, 研究方向: 肺癌。

国家药品监督管理局批准上市,既可用于 *EGFR* 19 外显子缺失或 21 外显子(L858R)置换突变的局部晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗,还可用于既往 *EGFR*-TKIs 治疗期间或治疗后出现疾病进展及 *EGFR* 20 外显子 T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC [3]。奥希替尼最常见的不良事件为腹泻(47%)、皮疹(40%)、恶心(22%)和食欲下降(21%)<sup>[4-5]</sup>。随着其临床应用的增多,药品相关不良反应也逐渐凸显。本文报道 1 例肺腺癌患者使用奥希替尼治疗导致神经毒性的严重药品不良反应,提示临床应关注奥希替尼罕见的神经毒性反应,及时给予对症处理。

## 1 病例资料

患者,男,47 岁,2018 年 06 月 25 日因“无明显诱因咳嗽 1 月,于外院确诊左上肺癌 4 天”入住我科。肿瘤标志物检测示:癌胚抗原 125.35 mg·L<sup>-1</sup>、铁蛋白

338.0 ng·mL<sup>-1</sup>。颈胸腹盆 CT 示:双肺弥漫性病变,肺泡癌? 双侧锁骨上区、右肺门及纵隔内多发淋巴结,胸骨及多发胸椎转移瘤。脑部 MRI 示脑内多发占位病变。全身骨显像示多处骨异常放射性浓集灶。会诊外院左肺活检病理:高-中分化腺癌。免疫组化:CK7+、CK20-、ALK+、TTF-1(+)、NapsinA+、Ki-67(10%+)、P40-、CD56-。左肺组织基因检测示 *EGFR* 21 外显子 L858R 错义突变。诊断为:原发性支气管肺癌,左上肺中分化腺癌,cN<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1c</sub> IV 期,骨转移,脑转移,*EGFR* 21 外显子 L858R 错义突变。2018 年 6 月 28 日开始予埃克替尼 125 mg tid 进行治疗,患者依从性高,无明显不良反应。2 个月后复查未达预期疗效,于 2018 年 9 月 4 日—2019 年 9 月 25 日期间予埃克替尼 125 mg tid 联合培美曲塞 800 mg d1 巩固治疗 12 周期,疗效评价为疾病稳定(stable disease, SD),9 月 26 日开始继续予埃克替尼单药 125 mg tid 维持治疗(表 1)。

表 1 化学药物治疗史

Tab. 1 History of chemotherapy

化疗疗程	化疗时间	医院	方案及用药剂量	疗效评估
1	2018.06.28	本院	埃克替尼 125 mg tid	SD
1	2018.09.04	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	NA
1	2018.10.09	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	SD
1	2018.10.29	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	NA
1	2018.11.22	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	SD
1	2018.12.25	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	NA
1	2019.01.16	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	SD
1	2019.02.13	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	NA
1	2019.03.16	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	SD
1	2019.05.17	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	NA
1	2019.06.22	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	SD
1	2019.08.07	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	NA
1	2019.09.25	本院	培美曲塞 800 mg d1+埃克替尼 125 mg tid	SD
1	2019.09.26	本院	埃克替尼 125 mg tid	PD
1	2019.11.14	本院	甲磺酸奥希替尼片 80 mg qd	SD

注:NA 表示未评估。

Note:NA means no assessment.

2019 年 11 月初,患者偶有胡言乱语、意识模糊表现,无视物模糊、眩晕等症状,考虑为脑转移所致。11 月 12 日入院复查,完善脑部 MRI 示脑多发转移瘤较前增多,综合评估疗效为疾病进展(progressive disease, PD)。患者及其家属拒绝肺部穿刺活检行基因检测及脑部局部放疗,抽血送检,基因检

测示 T790M(+). 2019 年 11 月 14 日开始改为甲磺酸奥希替尼片单药 80 mg qd 治疗,患者脑转移症状缓解。

患者服用奥希替尼期间无明显不良反应,每日口服盐酸羟考酮缓释片 10 mg q12h 予以止痛。2020 年 1 月返院复查,予以伊班膦酸钠 4 mg 静脉滴注护

骨治疗,脑部 MRI 示脑多发转移瘤较前减少并缩小,疗效评价为 SD。3 月,患者出现食欲减退、记忆力严重减退、反应迟钝、偶尔痴呆、行为意识异常如同小孩、经常傻笑、腿脚抽筋无力、走路踉跄等症状,于 5 月 8 日入院复查。肿瘤标志物检测示:甲胎蛋白  $23.32 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、癌胚抗原  $83.45 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、铁蛋白  $382.48 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,其余实验室检查项未见明显异常。颈、胸、腹、盆 CT 示较前相仿,脑部 MRI 示脑多发小结节灶较前减少,出现脑萎缩,脑白质疏松(图 1),未给予特殊处置,停用奥希替尼,5 月 20 日—22 日予唾液酸神经节苷脂  $40 \text{ mg qd}$  治疗后出院。患者后前往综合医院神经内科就诊,完善常规脑电图,未见明显异常。住院期间出现突发性全身抽搐、意识丧失、双眼向右上方凝视、口吐白沫、牙关紧闭、呼吸急促、小便失禁等,临床考虑为癫痫,予地西洋注射液  $50 \text{ mg}$  溶于  $250 \text{ mL}$  氯化钠注射液静脉滴注,约 15 分钟后好转。患者及其家属放弃治疗出院,电话随访患者出院后未再发生癫痫,约 1 个月后患者因疾病进展去世。

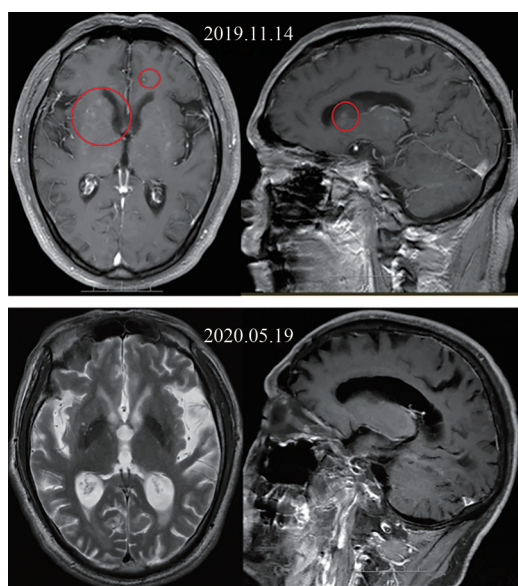


图 1 2019 年 11 月与 2020 年 5 月的脑部 MRI 对比  
Fig. 1 Comparison of brain MRI in November 2019 and May 2020

## 2 讨论

该患者为 IV 期肺腺癌伴 T790M 突变,2019 年 11 月 4 日开始使用奥希替尼,2020 年 3 月(治疗 4 个月)开始出现食欲减退、认知障碍、脑功能障碍等异常行为,5 月入院检查脑部 MRI 示脑转移瘤较前缩

小,出现脑白质疏松。根据 2005 年原国家食品药品监督管理局药品不良反应监测中心发布的不良反应关联性评价结果,初步认定因果评价为“很可能”。其原因如下:(1)具有一定的时间相关性:该患者使用奥希替尼靶向治疗 4 个月后出现神经毒性。王华玉等<sup>[6]</sup>筛选出 20 例奥希替尼相关不良反应文献,通过统计分析得出奥希替尼相关不良反应的发生时间为用药后 9 天至 11 个月,而本例患者的不良反应发生时间约为 4 个月,与奥希替尼的使用相关。(2)其它合并用药无法解释:患者脑转移瘤无进展,不考虑脑转移所致,无既往疾病史,同期使用的药物为伊班膦酸钠注射液和盐酸羟考酮缓释片,检索 PubMed、NCBI、中国知网和万方医学数据库截至 2020 年 6 月收录的文献,未见以上两种药物引起神经毒性的报道。奥希替尼主要经肝脏 CYP3A 酶代谢,与强效 CYP3A4 诱导剂或抑制剂合用可影响体内血药浓度。而伊班膦酸钠和盐酸羟考酮均不是强效 CYP3A4 诱导剂或抑制剂。其中伊班膦酸钠未被骨吸收的部分至今尚无证据证明在动物或人体内被代谢,盐酸羟考酮在体内经 CYP3A4 代谢,可能与奥希替尼竞争肝药酶底物,导致奥希替尼浓度增加,从而使其毒性增加。(3)疾病本身无法解释:患者 2019 年 11 月 14 日开始使用奥希替尼,2020 年 1 月和 5 月返院复查,脑部 MRI 均示脑多发转移瘤较前减少并缩小,提示疾病好转,而 3 月开始出现神经毒性症状,6 月于外院治疗时发生癫痫。(4)患者既往无癫痫病史,且停用奥希替尼后出院未再发生癫痫。经综合评估,奥希替尼导致患者发生神经毒性的可能性大。由于奥希替尼说明书中未收载神经毒性不良反应,而神经毒性若不及时治疗可产生严重后果,因此将其判定为新的严重不良反应。

以“奥希替尼”、“AZD9291”、“Osimertinib”为关键词检索万方数据、中国知网、维普网、PubMed、NCBI 等国内外数据库发现, Lin 等<sup>[7]</sup>报道了 1 例使用奥希替尼 22 天后发生 Stevens-Johnson 综合征,经伤口护理及激素治疗逐渐愈合; Forte 等<sup>[8]</sup>报道了 1 例使用奥希替尼 4 个月后发生弥漫性肺泡出血,经机械通气及激素治疗后好转出院;另有奥希替尼联合其它药物导致心脏毒性,因治疗无效死亡的报道<sup>[9-10]</sup>。目前未发现奥希替尼相关神经毒性的报道,对于其他 EGFR-TKIs 所致神经毒性,俞燕华<sup>[11]</sup>报道了 1 例吉非替尼致不可逆性神经性耳聋。

脑白质病变和癫痫均属于神经毒性。脑白质

病变是一种大脑白质的结构性改变,分为脑室周围白质病变和深层/皮层下白质病变<sup>[12-13]</sup>。本例患者为脑室周围白质病变。研究显示,脑白质疏松与认知能力下降、脑功能障碍等有关<sup>[14]</sup>。Johnson 等<sup>[15]</sup>证明了早期脑白质病变与迟发型癫痫的高度相关性。目前,对于脑白质病变的发病机制尚无定论。有研究者认为,脑转移患者的血脑屏障功能障碍不仅会使多种物质外渗到实质细胞中,还会与神经递质和细胞受体相互作用,从而产生局部或全身炎症反应<sup>[16-17]</sup>,提示奥希替尼可能通过血脑屏障与特定的神经递质或细胞受体结合,从而产生神经毒性。而且,脑转移患者肿瘤细胞的分子和遗传特征与全身性肿瘤不同,受体在脑疾病患者中的表达也可能不同<sup>[17]</sup>。因此,对于脑转移患者,临床须更加重视放射性坏死、脑水肿、脑病以及癫痫发作等神经毒性<sup>[18]</sup>。

癫痫是一种反复发作的神经系统疾病,发作时大多伴有脑局部病灶神经元兴奋性过高引起阵发性异常高频放电并向周围扩散导致大脑功能短暂失调的综合征。根据《临床诊疗指南——癫痫病分册(2015 修订版)》,癫痫发作应具有三个因素:(1)临床表现:患者于外院住院期间出现意识丧失、强直、阵挛等症状,符合癫痫发作表现;(2)起始和终止的形式:该患者的发作具有突发突止、短暂一过性的特点;(3)脑部异常过度同步化放电:对于颅内占位性患者,应结合脑电图和 CT 检查证实。本例患者既往无癫痫病史,癫痫发作前常规脑电图未见明显异常,遗憾的是未进行动态脑电图及 CT 检查,且癫痫发作后患者及家属放弃治疗。癫痫的常见获得性病因包括脑肿瘤、颅脑损伤、神经变性等。本例患者使用奥希替尼后脑转移瘤较前好转,并出现脑白质病变,推测可能是奥希替尼所致神经毒性诱发的癫痫。

目前,临床对于 EGFR-TKIs 致神经毒性尚无推荐治疗方法<sup>[19]</sup>。基于奥希替尼其它相关不良反应使用糖皮质激素治疗后好转的案例,我们大胆推测,或许对于神经毒性也可尝试激素治疗<sup>[8]</sup>。针对本例患者的神经毒性,我们采用停药处理及神经营养支持治疗。我们认为,在使用 EGFR-TKIs 时,除了积极预防腹泻及皮疹等常见不良反应,医护人员还需警惕可能出现的神经毒性,及时发现并停药,尽早给予对症治疗。

## 参考文献

- [1] YOSHIDA Y, MURAYAMA T, SATO Y, et al. Gender differences in long-term survival after surgery for non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 64(6): 507-514. DOI: 10.1055/s-0035-1558995.
- [2] RAMALINGAM S S, JÄNNE P A, MOK T, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1369-1378. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70452-8.
- [3] TANG Z H, LU J J. Osimertinib resistance in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Cancer Lett*, 2018, 420: 242-246. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.004.
- [4] MEZQUITA L, VARGA A, PLANCHARD D. Safety of osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(12): 1239-1248. DOI: 10.1080/14740338.2018.1549222.
- [5] SULLIVAN I, PLANCHARD D. Osimertinib in the treatment of patients with epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10(6): 549-565. DOI: 10.1177/1753465816670498.
- [6] 王华玉, 杜芑, 刘乐, 等. 甲磺酸奥希替尼不良反应文献分析 [J]. *中国药房*, 2019, 30: 391-396. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.03.22
- [7] LIN Y T, CHU C Y. Osimertinib-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer Amsterdam Neth*, 2019, 129: 110-111. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.12.030.
- [8] FORTE M J, SANGANI R G. Emerging risk profile of lung cancer therapy: diffuse alveolar hemorrhage from osimertinib [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2019, 2019: 6185943. DOI: 10.1155/2019/6185943.
- [9] BIAN S, TANG X M, LEI W. A case of torsades de pointes induced by the third-generation EGFR-TKI, osimertinib combined with moxifloxacin [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20: 181. DOI: 10.1186/s12890-020-01217-4.
- [10] 曹莹, 俞森权, 郑健, 等. 贝伐单抗联合奥希替尼治疗晚期肺腺癌致心力衰竭 1 例 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47: 161-162.
- [11] 俞燕华. 吉非替尼致神经性耳聋 1 例 [J]. *医药导报*, 2019, 38: 1098-1099.
- [12] LIN J, WANG D, LAN L, et al. Multiple factors involved in the pathogenesis of white matter lesions [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9372050. DOI: 10.1155/2017/9372050.
- [13] SILVENNOINEN K, WAGHORN A J, BALESTRINI S, et al. Drug-resistant epilepsy, early-onset hypertension and white matter lesions: a hidden paraganglioma [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(6): e228348. DOI: 10.1136/bcr-2018-228348.
- [14] ISHIBASHI M, KIMURA N, ASO Y, et al. Effects of white matter lesions on brain perfusion in patients with mild cognitive impairment [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 168: 7-11. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.02.030.
- [15] JOHNSON E L, KRAUSS G L, LEE A K, et al. Association between white matter hyperintensities, cortical volumes, and late-onset epilepsy [J]. *Neurology*, 2019, 92(9): e988-e995. DOI: 10.1212/wnl.0000000000007010.

- [16] BOS P D, ZHANG X H, NADAL C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain [J]. *Nature*, 2009, 459 (7249): 1005–1009. DOI: 10.1038/nature08021.
- [17] FOUR M, CACHEUX V, TEMPIER A, et al. PD1 and PDL1 expression in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma are frequent and expression of PD1 predicts poor survival [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4): 487–496. DOI: 10.1002/hon.2375.
- [18] HORTA E, BONGIORNO C, EZZEDDINE M, et al. Neurotoxicity of antibodies in cancer therapy: a review [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 188: 105566. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105566.
- [19] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(2): 57–81. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01.  
收稿日期: 2020-07-31 校稿: 李征 于静

**本文引用格式:** 杨飒, 蒲兴祥, 王倩之, 等. 1 例奥希替尼致神经毒性不良反应报道 [J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(2): 272–276. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.22.

**Cite this article as:** YANG Sa, PU Xingxiang, WANG Qianzhi, et al. A case report of osimertinib-induced neurotoxicity [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(2): 272–276. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.22.