

达可替尼治疗肺腺癌出现甲横沟和尿酸升高1例

张又红^{1*}, 王桂华^{2#}

¹湖南中医药大学研究生院, 湖南 长沙

²长沙市中心医院肿瘤科, 湖南 长沙

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月6日; 发布日期: 2023年5月15日

摘要

目的: 报道1例达可替尼治疗肺腺癌后出现甲横沟和尿酸升高。方法: 描述1名90岁的肺腺癌晚期患者经基因检测提示EGFR 21号外显子突变, 予以达可替尼靶向治疗后出现副反应。结果: 达可替尼靶向治疗1月后出现口腔溃疡、腹泻、手指和脚趾开裂并疼痛, 复查实验室检查异常的有血红蛋白、淋巴细胞绝对值、白蛋白、钙、癌胚抗原较基线资料下降, 尿酸较前升高。双手手指出现甲横沟。结论: 密切观察达可替尼治疗肺腺癌的副反应, 及时调整治疗方案。

关键词

达可替尼, 肺腺癌, 甲横沟, 尿酸

A Case of Nail Transverse Groove and Elevated Uric Acid in Lung Adenocarcinoma Treated with Dacomitinib

Youhong Zhang^{1*}, Guihua Wang^{2#}

¹Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan

²Department of Oncology, Changsha Central Hospital, Changsha Hunan

Received: Apr. 11th, 2023; accepted: May 6th, 2023; published: May 15th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张又红, 王桂华. 达可替尼治疗肺腺癌出现甲横沟和尿酸升高 1 例[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7461-7465. DOI: 10.12677/acm.2023.1351041

Abstract

Objective: To report for the first time a case of elevated nail transverse groove and uric acid after dacomitinib treatment for lung adenocarcinoma. **Methods:** A 90-year-old patient with advanced lung adenocarcinoma with genetic testing suggesting EGFR21 exon mutation developed side effects after targeted treatment with dacomitinib. **Results:** After 1 month of dacomitinib-targeted therapy, he developed oral ulcers, diarrhea, cracked and painful fingers and toes, and abnormal laboratory tests on review included decreased hemoglobin, absolute lymphocyte values, albumin, calcium, and carcinoembryonic antigen compared with baseline data, and increased uric acid compared with previous data. Transverse nail grooves appeared in the fingers of both hands. **Conclusion:** The side effects of dacomitinib for lung adenocarcinoma should be closely observed and the treatment regimen should be adjusted in a timely manner.

Keywords

Dacomitinib, Lung Adenocarcinoma, Transverse Nail Sulcus, Uric Acid

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肺癌在我国恶性肿瘤发病率和死亡率均位居第一[1], 其中非小细胞肺癌(nonsmall cell lung cancer, NSCLC)约占 85% [2]。大多数 NSCLC 患者被诊断为晚期, 预后较差[3]。分子靶向治疗疗效和安全性较好[4] [5] [6] [7], 作为驱动基因突变阳性的晚期 NSCLC 的主要治疗手段之一。目前晚期 NSCLC 的靶向药物主要是针对 EGFR 基因突变、ALK 和 ROS1 基因重排患者。达可替尼是第二代 EGFR 抑制剂, 广泛应用于具有 EGFR 突变的第 19 外显子缺失或第 21 L858R 外显子突变的 NSCLC [8]。EGFR 调控肿瘤细胞的凋亡、分化、增殖和血管的新生[9], 在本例肺腺癌患者中达可替尼通过抑制 EGFR 磷酸化产生抗肿瘤的作用。而在发挥抗肿瘤作用的同时产生了令患者不可耐受的多个副反应, 副反应中患者出现甲横沟和尿酸升高, 作者未见文献报道, 具体案例如下。

2. 案例描述

患者男, 90 岁, 因“确诊肺癌 11 月余”入院。患者体检发现肺部占位性病变, 颈胸腹部增强 CT 示右肺上叶后段可见一团块密度增高影, 大小约 3.3*3.0*4.2 cm, 边界不清, 边缘可见短毛刺。密度不均, 内可见点状高密度影, 增强后可见不均匀强化, 右肺上叶支气管、右上肺动脉受压粘连, 邻近胸膜粘连, 邻近右肺上叶后段可见小片状密度增高影, 边界不清。双肺可见散在微小结节影, 较大者位于左肺上叶尖后段, 大小约 0.4*0.4 cm。纵膈可见两肺门多个肿大、稍大淋巴结影, 最大位于气管前间隙, 大小约 1.5*1.3 cm, 部分可见钙化。颈 7 椎体可见斑片状稍高密度影, 边缘模糊。胸 12 椎体上缘可见类圆形低密度影, 边界清楚。右侧第 3、7 肋骨后段可见小片高密度影。肝实质内可见多个小结节状低密度影, 最大位于肝 S8/4, 大小约 2.1*1.6 cm, 边界不清, 增强后未见明显强化。头颅磁共振示左侧额部颅板下强化灶, 转移? 脑膜瘤? 右肺占位穿刺活检考虑低分化腺癌, 免疫组化示: ALK (-), CD (56), CEA (+), CgA (-), CK5/6 (-), CK7 (+), Syn (-), EGFR (+), Ki-67 (约 5%), NapsinA (+), P40 (-), P53 (+), P63

(-), TTF-1 (+), NSE (-), 基因检测示 EGFR21 外显子突变。血常规示血红蛋白(Hb) 119 g/L, 淋巴细胞绝对值 1.03, 肝功能示白蛋白(Alb) 31 g/L, 电解质示钙(Ca) 2.05 mmol/L, 肾功能示尿酸(UA) 370 umol/L, 癌胚抗原(CEA) 69.91 ng/mL。初步诊断: 右肺腺癌 cT2NXM1c 期。根据基因检测结果, 予以达可替尼(多泽润, 批号 H20190036, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany 生产) 45 mg qd 靶向治疗。在此期间未予以放化疗、其他药物治疗。服用 1 月后出现腹泻, 每天 2~3 次黄色稀水样便, 口腔溃疡、手指和脚趾开裂伴疼痛, 双手手指的甲横沟(见图 1), 将达可替尼减量至 30 mg qd。复查实验室指标异常的有血常规示 Hb 110 g/L, 淋巴细胞绝对值 0.98, 肝功能示 Alb 28 g/L, 电解质示 Ca 2.02 mmol/L, 肾功能示 UA 509 umol/L, CEA 30.5 ng/mL。胸部 CT 示患者复查右上肺肿块较前缩小。50 天后上述症状较前无明显好转, 将达可替尼减量至 15 mg qd。服用 20 天后上述症状较前无明显好转, 予以停用达可替尼。

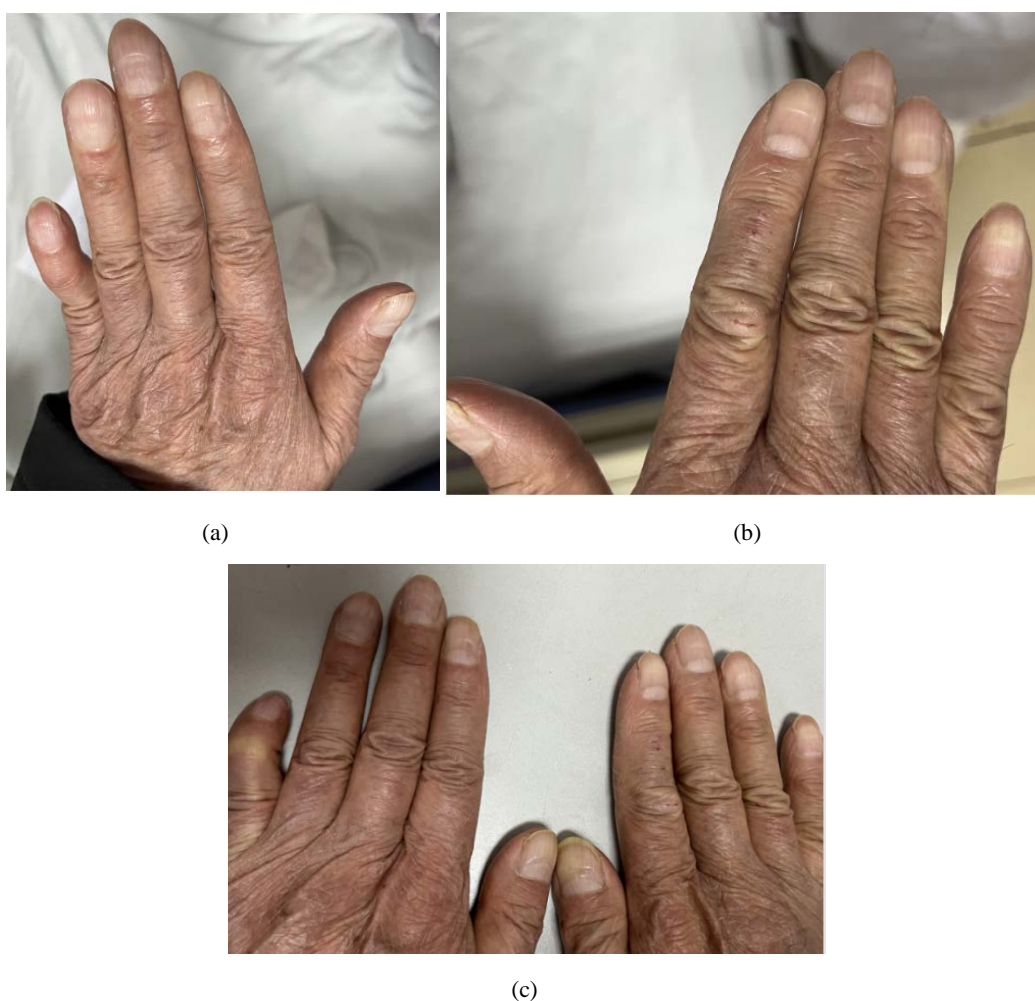


Figure 1. (a): Left hand; (b): Right hand; (c): Transverse nail groove on both hands
图 1. (a): 左手; (b): 右手; (c): 双手出现甲横沟

3. 讨论

达可替尼是晚期肺腺癌伴 EGFR 突变的一线靶向药物, 临床上应用较普遍。达可替尼在靶向治疗中也会出现副反应。达可替尼的药品说明书中有一项随机、开放的 ARCHER1050 试验, 研究纳入 227 名接

受达可替尼治疗 EGFR 21 外显突变的非小细胞肺癌患者, 研究结果发现达可替尼的副反应有胃肠道系统异常(包括腹泻、口腔黏膜炎、恶心、呕吐、便秘和口腔溃疡)、皮肤和皮下组织异常(包括皮疹、甲沟炎、皮肤干燥、脱发、瘙痒、掌趾红肿综合征和皮炎、皮肤皴裂、多毛、皮肤剥脱/剥脱性皮肤反应)、代谢和营养异常(包括食欲减轻和体重减轻)、呼吸系统异常(包括咳嗽、鼻粘膜异常、呼吸困难、上呼吸道感染、间质性肺炎和胸痛)、眼部异常(结膜炎)、视觉系统异常(角膜炎)、肌肉骨骼异常(四肢疼痛和肌肉骨骼疼痛)、全身性异常(乏力和疲乏)、精神异常(失眠)、神经系统异常(味觉障碍)、代谢和营养异常(脱水 1.3%)。实验室检查异常的有血液学(淋巴细胞减少症)、生化指标(丙氨酸氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高、高血糖症、低钙血症、低钾血症、低钠血症、肌酐升高、碱性磷酸酶升高、低镁血症和高胆红素血症)。

这与本病例报道的副反应基本一致。但有 2 个副反应作者未见文献报道: 1、达可替尼治疗后实验室检查异常指标中尿酸较基线值升高, 这在以往未见报道。2、达可替尼治疗肺腺癌晚期患者手指出现一横向凹槽, 学者将其称之为甲横沟, 在肝硬化、低白蛋白血症、缺铁性贫血等疾病中可以观察到指甲的形态学变化[10]。研究[10]报道了化疗后、代谢紊乱、系统性疾病(包括糖尿病)、手部受伤并伴有神经和肌腱损伤、婴儿在子宫内损伤后出生时会出现甲横沟。甲横沟还可见于少汗性外胚层发育不良[11]。最重要的病因是药物。雷佐生治疗银屑病后[12]、氨苯砜治疗麻风病[13]后出现甲横沟。研究发现化疗后的甲横沟是循环给药时指甲生长受到抑制的结果。这种抑制很可能是由于抗有丝分裂药物引起的甲基质营养减少[14][15]。鉴于该患者无上述易致甲横沟的疾病病史, 也从未使用过化疗药物等上述药物, 因此我们推测达可替尼通过抑制 EGFR 从而导致患者出现甲横沟, 这需要后续做更多的临床研究。

每个药物都会有副反应, 我们应该多去发现药物的副反应, 避免患者出现副反应后影响生活质量。本病例报道的是达可替尼治疗肺腺癌晚期的副反应, 其中患者双手手指的甲横沟和尿酸升高, 这影响了患者的美观, 也使患者增加了痛风的风险。最终我们选择及时停用药物。这告诉我们在临床过程中需密切观察达可替尼治疗肺腺癌的副反应, 及时调整治疗方案。

参考文献

- [1] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3): 145-149.
- [2] Miller, K.D., Siegel, R.L., Lin, C.C., et al. (2016) Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 271-289. <https://doi.org/10.3322/caac.21349>
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., et al. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [4] Kris, M.G., Johnson, B.E., Berry, L.D., et al. (2014) Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA*, **311**, 1998-2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>
- [5] Papadimitrakopoulou, V.A., Mok, T.S., Han, J.Y., et al. (2020) Osimertinib versus Platinum-Pemetrexed for Patients with EGFR T790M Advanced NSCLC and Progression on a Prior EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor: AURA3 Overall Survival Analysis. *Annals of Oncology*, **31**, 1536-1544. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2100>
- [6] 姬巧霞, 张红斌, 王愿, 赵敏. 晚期非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变的危险因素及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的疗效分析[J]. 中国医药, 2023, 18(2): 211-215.
- [7] Bach, D.H., Kim, D., Bae, S.Y., et al. (2018) Targeting Nicotinamide N-Methyltransferase and miR-449a in EGFR-TKI-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer Cells. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **11**, 455-467. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.03.011>
- [8] Mok, T.S., Cheng, Y., Zhou, X., et al. (2018) Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib with Gefitinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2244-2250. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994>
- [9] Sabbah, D.A., Hajjo, R. and Sweidan, K. (2020) Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **20**, 815-834. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200303123102>

-
- [10] Ben-Dayana, D., Mittelman, M., Floru, S., *et al.* (1994) Transverse Nail Ridgings (Beau's Lines) Induced by Chemotherapy. *Acta Haematologica*, **91**, 89-90. <https://doi.org/10.1159/000204261>
- [11] Ermertcan, A.T., Yaşar, A., Kayhan, T., *et al.* (2011) Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Associated with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Annals of Dermatology*, **23**, S8-s10. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.S1.S8>
- [12] Tucker, W.F. and Church, R.E. (1984) Beau's Lines after Razoxane Therapy for Psoriasis. *Archives of Dermatology*, **120**, 1140. <https://doi.org/10.1001/archderm.1984.01650450022008>
- [13] Patki, A.H. and Mehta, J.M. (1989) Dapsone-Induced Erythroderma with Beau's Lines. *Leprosy Review*, **60**, 274-277. <https://doi.org/10.5935/0305-7518.19890034>
- [14] Hood, A.F. (1986) Cutaneous Side Effects of Cancer Chemotherapy. *Medical Clinics of North America*, **70**, 187-209. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30976-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30976-2)
- [15] Requena, L. (1991) Chemotherapy-Induced Transverse Ridging of the Nails. *Cutis*, **48**, 129-130.