

# 1 Case of Hepatic Injury Induced by Crizotinib

Qin Hu, Kewu Wang, Tao Zhang

The Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu Anhui  
Email: huqin2007001@163.com

Received: Sep. 1<sup>st</sup>, 2017; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2017; published: Sep. 21<sup>st</sup>, 2017

---

## Abstract

Analysis of a case of the treatment of ALK gene positive non-small cell lung cancer caused liver injury by Crizotinib, and the effect of partial response was still achieved after reduction, suggesting that our clinical diagnosis and treatment should be individualized.

## Keywords

Crizotinib, Drug Liver Injury, Lung Cancer

---

# 克唑替尼致肝损伤1例诊治经过

胡 琴, 王可武, 张 涛

安徽省芜湖市第二人民医院, 安徽 芜湖  
Email: huqin2007001@163.com

收稿日期: 2017年9月1日; 录用日期: 2017年9月14日; 发布日期: 2017年9月21日

---

## 摘 要

分析1例克唑替尼治疗ALK基因阳性非小细胞肺癌导致肝损伤, 予以减量后仍然达到PR (部分缓解partial response)的疗效, 提示我们临床诊疗应个体化对待。

## 关键词

克唑替尼, 药物性肝损伤, 肺癌

---

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

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

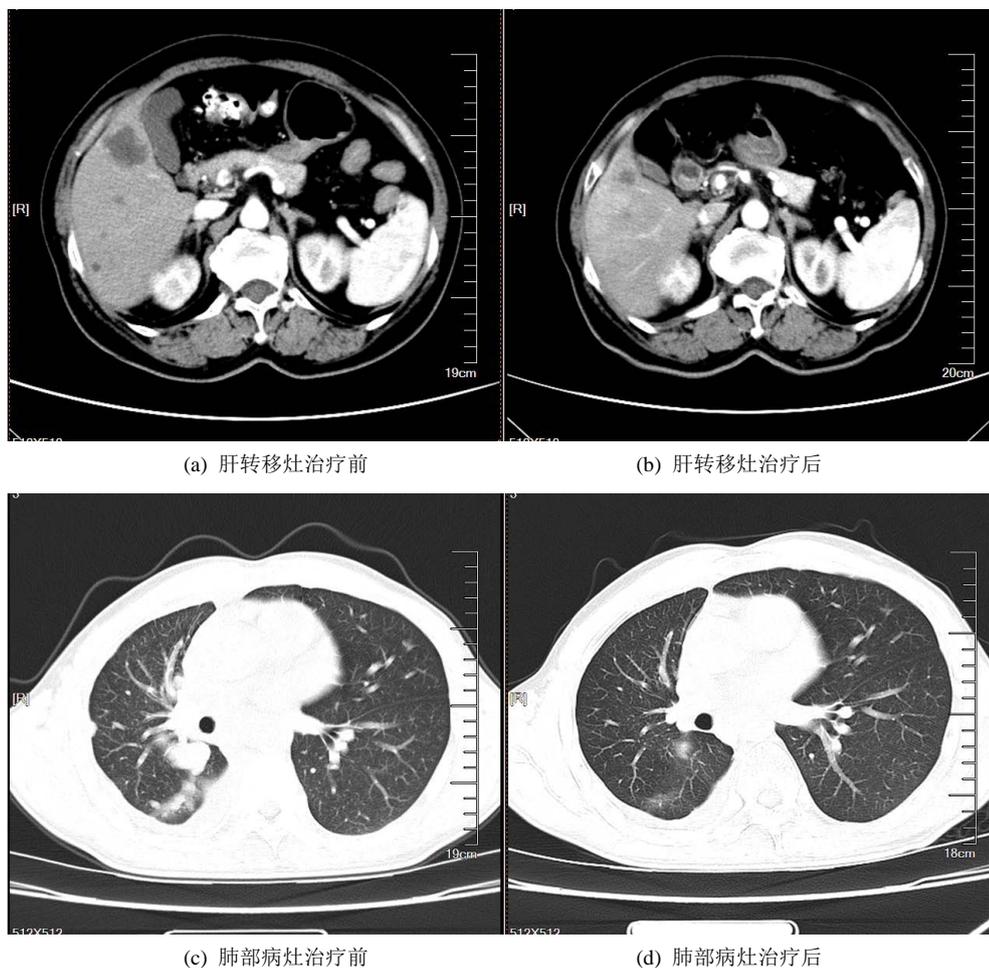
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 病例资料

患者,男,41岁,2015年10月无明显诱因下出现咳嗽、咳痰,无痰血、胸闷、胸痛、气促、发热、盗汗等不适。于外院就诊,胸部CT示:右侧胸腔积液,右肺肿块。行胸腔闭式引流,引流出胸水送检病理并包埋。(胸水包埋)见少许异型细胞,结合酶标符合腺癌,肺源性,CK(+),Calretinin(-),D2-40(-),ck5/6(-),NapsinA(+),TTF-1(+),ck7(+),WT-1(-),CEA(+),CD15(-)。2015-11-09行AC(培美曲塞0.8卡铂670mg)方案化疗3周期,末次化疗时间:2015-12-28,2016年2月肺部CT提示病情进展,3月1日行多西他赛120mg+安维汀600mg化疗2周期疗效评价PR,因出现4度骨髓抑制,予以减量25%继续化疗2周期,疗效评价维持PR。后因骨髓抑制予以安维汀维持治疗。2016年8月复查腹部彩超示肝脏转移灶。2016-08-23日行紫杉醇280mg单药化疗2周期,化疗后3度骨髓抑制,末次化疗时间:2016-09-27,2周期疗效评价PD并出现肝区疼痛。之后自购PD1抑制剂治疗(具体不详),患者肝区疼痛明显,服用奥施康定80mg q12h。2016年11月患者来我科就诊,2016-11-17胸腹部CT:左肺Ca侵犯纵隔伴肺内、纵隔淋巴结多发转移,右侧胸膜增厚伴胸腔积液(部分包裹);右肺中下叶多发炎症心包腔少量积液;右腋窝淋巴结增大;胸椎密度异常,转移可能;肝脏多发转移及腹膜后多发淋巴结肿大。2016-11-20给予唑来膦酸抑制骨转移,2016-11-22给予肝穿刺活检术,标本送基因检测:EGFR KRAS BRAF ERBB2 PIK3CA均未检测到突变,而ALK基因融合阳性(FISH检测),提示在常规剂量下患者对克唑替尼敏感性可能性较高。2016-12-05日始患者口服克唑替尼片250mg bid,服药一周余后患者疼痛明显好转服用奥施康定。2016-12-30日复查胸腹部CT显示肺部及肝脏肿瘤明显缩小达PR。2016-12-30查谷丙转氨酶312U/L,谷草转氨酶204U/L,考虑药物性肝损伤,给予减量克唑替尼为250mg qd并使用异甘草酸镁及还原性谷胱甘肽保肝药物,2017-01-06复查谷丙转氨酶904U/L,谷草转氨酶463U/L,患者转氨酶继续升高大于5倍正常值,胆红素正常范围,予以停用克唑替尼。患者此时乏力明显,低蛋白血症,予以异甘草酸镁及还原性谷胱甘肽、水飞蓟宾保肝治疗并加强营养支持治疗。2017-01-09谷丙转氨酶1133U/L,谷草转氨酶669U/L,胆红素仍正常,患者转氨酶继续升高,告知可能出现急性肝衰竭可能,请消化科会诊继续原方案保肝治疗。2017-01-16谷丙转氨酶838U/L,谷草转氨酶284U/L,患者转氨酶明显下降,继续保肝治疗。停用克唑替尼后患者再次出现肝区疼痛症状,重新服用奥施康定达60mg q12h,2017-02-01复查谷丙转氨酶67U/L,谷草转氨酶58U/L,患者及家属治疗愿望强烈,充分沟通后在保肝治疗前提下重新克唑替尼250mg qd治疗,2017-02-07谷丙转氨酶128U/L,谷草转氨酶149U/L,白蛋白32.5g/L;考虑患者转氨酶继续上升,予以克唑替尼250mg qd服两日停一日,并继续异甘草酸镁及还原性谷胱甘肽、水飞蓟宾保肝治疗,同时需服用奥施康定止痛治疗。2017-03-06复查胸、腹部CT提示病情进展。经反复权衡,继续服用克唑替尼250mg qd治疗并加强保肝治疗,动态监测肝功能。2017-04-15日复查胸、腹部CT示肿瘤缩小。之后继续口服克唑替尼联合保肝药物治疗。期间曾试图加量为克唑替尼250mg bid和qd交替使用,试用一周后患者转氨酶上升明显继续改为250mg qd口服,2017-04-24谷丙转氨酶140U/L,谷草转氨酶71U/L,之后复查肝功能基本在正常值三倍以内,且患者症状缓解,停药止痛药物。2017-07-20胸腹部CT:右肺Ca侵犯纵隔伴肺内、纵隔淋巴结多发转移,右侧胸膜增厚伴胸腔积液(部分包裹);右肺下叶部分肺不张部分胸椎体及右侧部分肋骨骨质密度异常,考虑转移性病变。肝脏多发结节及腹膜后多发淋巴结肿大,考虑转移性病变。疗效评价PR(见图1)。目前患者仍服用克唑替尼250mg qd,



**Figure 1.** CT findings of liver and lung lesions before and after the treatment of Crizotinib  
**图 1.** 克唑替尼治疗前后肝脏和肺部病灶 CT 表现

已办理慈善赠药，生活质量高，无疼痛，仍需要服用甘草酸二胺胶囊及水飞蓟宾保肝治疗。

## 2. 案例分析

ALK 最早是在间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)的一个亚型中被发现的，因此定名为间变性淋巴瘤激酶(anaplasticlymphoma kinase, ALK)。在非小细胞肺癌(NSCLC)的患者中，ALK 基因重排的阳性率约 3%~5% [1]，在腺癌、从未吸烟或少量吸烟的患者中，EML4-ALK 融合机率较高，且与 ALK 阴性的非小细胞肺癌患者相比，阳性患者的年龄相对较轻。克唑替尼 2011 年在美国上市，为第一个用于治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌的靶向治疗药物。研究发现克唑替尼显著改善 ALK 阳性 NSCLC 患者的生存期、反应率和有效期，同时具有较好的安全性[2] [3]。临床应用克唑替尼的不良反应主要有肝损伤、间质性肺炎、QT 间期延长、心动过缓以及视觉障碍、胃肠道反应等[4]。一项 31 例 EML4-ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者接受克唑替尼治疗的研究中，产生的不良反应大部分为 I~II 级不良反应，III~IV 级的不良反应主要包括转氨酶升高(16.1%)、恶心呕吐(3.2%)、便秘(3.2%)、白细胞降低(3.2%)和口腔黏膜炎(3.2%)；克唑替尼的毒性可被大部分患者耐受，但也有少数患者因不能耐受药物毒性而停止服药，大部分患者接受克唑替尼 250 mg bid 的治疗，其中 1 例(3.2%)患者因出现了 4 级转氨酶升高而使用克唑替尼 200 mg，每日 2 次治疗[5]。

对于本病例, 该患者青年男性, 平素无饮酒不良嗜好, 无病毒性肝炎病史, 服用克唑替尼前肝功能正常, 服用克唑替尼时未服用其他药物, 在服用克唑替尼 3 周后出现肝损伤, 减量后(250 mg qd)肝转氨酶仍继续上升, 后予以暂时停用并加强保肝治疗, 之后逐渐下降直至恢复正常。由此可见患者肝损伤与服用克唑替尼时间一致, 虽然伴有肝脏转移瘤, 但从病史诊治经过中, 可以排除为肝脏转移所致的肝损伤, 诊断为克唑替尼所致的肝损伤。该患者虽然出现 IV 级转氨酶升高, 但胆红素始终未升高, 所以非终身停药指征, 可以再重新使用, 后期减量并保肝治疗下, 一直维持半量(250 mg qd)口服, 副作用可以耐受, 复查提示有效, 试图加量, 但肝转氨酶升高明显, 这也提醒我们应该个体化治疗, 对于个体来说, 其耐受剂量可能为最适剂量, 同样可以达到治疗量的作用。

### 3. 结论

目前, 关于 ALK 抑制剂致肝损伤机制尚未完全阐明, 类似的报道及回顾研究较少。作为临床医师, 在日常工作中应熟悉药物可能出现的副反应, 密切随访患者的生化指标并及时调整治疗方案, 避免严重肝损害的发生。

### 参考文献 (References)

- [1] Doval, D., Prabhaskar, K., Patil, S., *et al.* (2015) Clinical and Epidemiological Study of EGFR Mutations and EML4-ALK Fusion Genes among Indian Patients with Adenocarcinoma of the Lung. *OncoTargets and Therapy*, **5**, 117-123.
- [2] Gadgeel, S.M., Gandhi, L., Riely, G.J., *et al.* (2014) Safety and Activity of Alectinib against Systemic Disease and Brain Metastases in Patients with Crizotinib-Resistant ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer (AF-002JG): Results from the Dose-Finding Portion of a Phase 1/2 Study. *The Lancet Oncology*, **15**, 1119-1128. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70362-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70362-6)
- [3] Shaw, A.T., Kim, D.W., Nakagawa, K., *et al.* (2013) Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 2385-2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>
- [4] 毕国放, 梁宇光, 曲恒燕. 克唑替尼在非小细胞肺癌治疗中耐药问题的研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(10): 952-955.
- [5] 宋玲玲, 刘红梅, 黄媚娟, 等. 克唑替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效分析[J]. 华西医学, 2016, 31(1): 43-47.

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [pi@hanspub.org](mailto:pi@hanspub.org)