

## • 案例分析 •

## 伊立替康致重度骨髓抑制 1 例与 UGT1A1 基因多态性相关性分析

覃艳玲<sup>1</sup>, 罗红梅<sup>2</sup>, 黄光明<sup>3△</sup>

(1. 扶绥县人民医院药学部, 广西 崇左 532100; 2. 藤县人民医院药学部, 广西 梧州 543300; 3. 广西医科大学第一附属医院药学部, 广西 南宁 530021)

**【摘要】** 广西医科大学第一附属医院收治 1 例伊立替康致重度骨髓抑制患者, 为 UGT1A1 \* 6 纯合突变型、UGT1A1 \* 28 野生型结直肠癌患者, 应用伊立替康、亚叶酸钙联合氟尿嘧啶方案治疗。临床药师通过参与其治疗过程, 应用循证药学方法查阅相关文献, 分析 UGT1A1 基因多态性与伊立替康药物不良反应的关系后提出用药调整建议和用药监护, 调整用药方案后患者后续抗肿瘤治疗未再出现严重骨髓抑制等不良反应。UGT1A1 基因纯合突变或杂合突变可导致 UGT1A1 对 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)的代谢能力减弱, 导致伊立替康剂量依赖性毒性。对存在 UGT1A1 基因突变患者, 建议降低伊立替康剂量。临床药师应依据 UGT1A1 基因多态性基本理论并结合患者实际情况制定个体化用药方案, 协助医生优化治疗方案, 保障患者化疗方案及时、有效。

**【关键词】** 伊立替康; 重度骨髓抑制; UGT1A1 基因多态性; 相关性研究; 病例报告

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2024. 23. 035

**中图法分类号:** R979. 1; R735. 3+7

**文章编号:** 1009-5519(2024)23-4134-04

**文献标识码:** B

伊立替康是喜树碱的半合成衍生物, 在大多数恶性肿瘤中均具有一定的抗癌活性<sup>[1]</sup>, 其常见不良反应主要为迟发性腹泻、急性胆碱能综合征及血液学毒性, 但该药不良反应个体差异大<sup>[2]</sup>。有研究表明, UGT1A1 基因多态性是导致个体不良反应差异的主要因素之一<sup>[3]</sup>。广西医科大学第一附属医院收治 1 例 UGT1A1 \* 6 基因纯合突变型直肠癌患者, 应用伊立替康化疗后出现严重骨髓抑制伴发热, 临床药师分析了 UGT1A1 基因多态性与伊立替康药物不良反应的关系后提出了用药调整建议和用药监护, 为临床提供了优质的药学服务, 现报道如下。

## 1 临床资料

患者, 男, 70 岁。因直肠癌术后化疗后 11 个月余需继续治疗于 2022 年 10 月 6 日收入广西医科大学第一附属医院。2021 年 9 月患者因排便习惯改变半年收入广西医科大学第一附属医院胃肠外科, 行直肠癌根治术, 术后病理检查显示(直肠)低分化腺癌。免疫组织化学、基因监测结果显示, 肿瘤细胞 CDX-2(+), LCK(+), BRAF V600E(-), Ki-67(70%), MSH2(+), MSH6(+), MLH1(+), PMS2(+), 提示微卫星稳定, KRAS, BRAF, NRAS 突变, UGT1A1 \* 6 纯合突变型、UGT1A1 \* 28 野生型。2021 年 10 月 29 日至 2022 年 4 月 16 日予以奥沙利铂、亚叶酸钙联合氟尿嘧啶(mFOLFOX6)方案治疗, 即第 1 天给予奥沙利铂 140 mg 静脉滴注、亚叶酸钙 600 mg 静脉

滴注、氟尿嘧啶 600 mg 静脉注射, 从第 2 天开始持续静脉滴注氟尿嘧啶 46 h, 总量 3 800 mg, 治疗 6 次。期间病情稳定。2022 年 9 月 24 日因肿瘤复发收入广西医科大学第一附属医院肿瘤科, 给予伊立替康、亚叶酸钙联合氟尿嘧啶(FOLFIRI)方案治疗, 即第 1 天给予伊立替康 300 mg 静脉滴注、亚叶酸钙 600 mg 静脉滴注、氟尿嘧啶 600 mg 静脉注射, 从第 2 天开始持续静脉滴注氟尿嘧啶 46 h, 总量 3 800 mg。2022 年 9 月 29 日查血常规: 白细胞(WBC)  $3.37 \times 10^9 L^{-1}$ , 中性粒细胞(N)  $1.69 \times 10^9 L^{-1}$ , 血红蛋白(Hb) 105 g/L, 血小板计数(Plt)  $165 \times 10^9 L^{-1}$ 。给予聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液 6 mg 预防粒细胞缺乏后出院。2022 年 10 月 6 日患者因发热, 最高体温 39.4 °C 联系医生后收入广西医科大学第一附属医院。患者否认药物、食物过敏史。入院诊断: 直肠癌术后化疗后(低分化腺癌 rT4N2bM1 IV 期)。入院查体: 体温 38.5 °C, 脉搏 79 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 165/93 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 体力状态评分(PS) 1 分, 疼痛数值评定量表评分 0 分, 身高 172 cm, 体重 54 kg, 体表面积 1.66 m<sup>2</sup>。心、肺、腹、肝、肾等检查均无明显异常。生化检查: WBC  $0.57 \times 10^9 L^{-1}$ , N  $0.28 \times 10^9 L^{-1}$ , Hb 85 g/L, Plt  $113 \times 10^9 L^{-1}$ , C 反应蛋白(CRP) 76 mg/L, 肝、肾功能及电解质、血糖、血脂、心肌酶等检查未见明显异常。根据《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南

△ 通信作者, E-mail: 513080380@qq.com.

(2020 版)》,本例患者属于Ⅳ级粒细胞缺乏合并发热。医生立即予以重组人粒细胞刺激因子注射液 300  $\mu\text{g}$ 、每天 1 次升 WBC,哌拉西林他唑巴坦 4.5 g、每 8 小时 1 次预防感染。2022 年 10 月 8 日患者体温 37.0  $^{\circ}\text{C}$ ,复查血常规:WBC  $1.92 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,N  $0.64 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,Hb 98 g/L,Plt  $131 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,CRP 42 mg/L。2022 年 10 月 10 日患者体温恢复正常,复查血常规:WBC  $2.87 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,N  $1.76 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,Hb 107 g/L,Plt  $154 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,CRP 20 mg/L。2022 年 10 月 12 日复查血常规:WBC  $5.07 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,N  $3.76 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,Hb 126 g/L,Plt  $178 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,CRP 14 mg/L,停止升 WBC 及预防感染治疗。计划择日给予第 2 周期化疗,考虑上周期患者化疗后出现Ⅳ级骨髓抑制,医生邀请临床药师会诊,咨询是否需更改方案或调整相关药物剂量,临床药师应用循证药学方法查询文献,收集资料,仔细分析患者前后化疗的用药变化,并结合患者属 UGT1A1 \* 6 纯合突变型、UGT1A1 \* 28 野生型的基因检测结果,考虑该骨髓抑制可能与伊立替康的关系较大,根据《2022 CSCO 结直肠癌诊疗指南》,对基因检测为 UGT1A1 \* 6 纯合突变型、UGT1A1 \* 28 野生型患者应用伊立替康化疗,若出现严重骨髓抑制,建议降低 20%伊立替康剂量以减少对骨髓的伤害,并对患者用药过程及用药后进行药学监护。医生采纳了临床药师建议,2022 年 10 月 14 日给予第 2 周期 FOLFIRI 方案治疗,即第 1 天给予伊立替康 250 mg 静脉滴注、亚叶酸钙 600 mg 静脉滴注、氟尿嘧啶 600 mg 静脉注射,从第 2 天开始持续静脉滴注氟尿嘧啶 46 h,总量 3 800 mg。2022 年 10 月 17 日查血常规:WBC  $4.37 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,N  $2.01 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,Hb 125 g/L,Plt  $135 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,以聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液 6 mg 预防粒细胞缺乏后出院。2022 年 12 月 12 日患者为完成第 3 次化疗再次收入广西医科大学第一附属医院,入院前 1 周及入院时查血常规恢复正常,顺利完成下一个周期化疗。

## 2 讨 论

**2.1 化疗所致骨髓抑制的评价与分析** 骨髓抑制是化疗最常见的限制性不良反应,而中性粒细胞减少症是骨髓抑制性化疗最严重的血液毒性。通过查询本例患者既往化疗方案和化疗后骨髓抑制情况,结果显示,该患者共应用 mFOLFOX6 方案化疗 6 个周期,整个治疗期间未出现过Ⅲ级以上骨髓抑制情况。2022 年 9 月 24 日患者因肿瘤复发改为 FOLFIRI 方案化疗,尽管出院前给予了聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液预防骨髓抑制,但患者仍在化疗后 12 d 出现粒细胞缺乏伴发热。根据亚叶酸钙说明书,该药不会导致骨髓抑制等血液相关不良反应,氟尿嘧啶、伊立替康说明书明确提及可导致不同程度的骨髓

抑制,因此,本例患者的严重骨髓抑制应该是氟尿嘧啶、伊立替康共同作用的结果。通过分析患者前后使用的 2 种化疗方案,除将奥沙利铂改为伊立替康外,氟尿嘧啶和亚叶酸钙厂家、规格和用药剂量均未有变化,根据药品不良反应评定原则,临床药师考虑该患者严重骨髓抑制与伊立替康的相关性更大。2022 年 10 月 14 日患者第 2 周期应用 FOLFIRI 方案化疗时将伊立替康剂量下调 20%,其他药物剂量未变,至第 3 次住院化疗整个过程患者未出现骨髓抑制。根据 2 次 FOLFIRI 化疗方案的对比,结合伊立替康用药剂量改变与患者骨髓抑制程度变化,临床药师进一步肯定该严重骨髓抑制不良反应主要与伊立替康相关,严重程度与其剂量相关。

**2.2 UGT1A1 基因多态性与伊立替康不良反应的关系** UGT1A1 是 UGT 家族中的一种活性酶,其表达水平与伊立替康不良反应密切相关<sup>[4]</sup>。有研究表明,UGT1A1 酶活性与 UGT1A1 基因多态性密切相关,尤其是 UGT1A1 \* 6、UGT1A1 \* 28 2 种基因,其中 UGT1A1 \* 6、UGT1A1 \* 28 基因多态性主要包括野生型、杂合型、纯合型 3 种<sup>[5]</sup>。GAO 等<sup>[6]</sup>认为,UGT1A1 \* 6 突变与应用伊立替康导致严重中性粒细胞减少症显著相关。PENG 等<sup>[2]</sup>对 106 例结直肠癌患者进行的回顾性分析结果显示,UGT1A1 \* 6 纯合突变患者(100.00%,2/2)严重血液学毒性发生率明显高于杂合型患者(33.30%,7/21)和野生型患者(7.23%,6/83),差异有统计学意义( $P=0.011$ ),在严重腹泻患者中 3 种基因型比较,差异无统计学意义( $P=0.608$ )。一项纳入 11 项研究亚洲人群的系统评价结果显示,UGT1A1 \* 6 纯合突变患者出现严重中性粒细胞减少症的风险是野生型患者的 4.4 倍,杂合子突变患者严重中性粒细胞减少症的风险是野生型患者的 2 倍,而 UGT1A1 \* 6 纯合子和杂合子突变均并未增加发生严重腹泻的风险<sup>[7]</sup>。本例患者基因检测为 UGT1A1 \* 6 纯合突变型、UGT1A1 \* 28 野生型,使用伊立替康化疗后出现Ⅳ级骨髓抑制,而未出现严重腹泻,与 PENG 等<sup>[2]</sup>和 GAO 等<sup>[6]</sup>的研究结果一致,进一步证实 UGT1A1 \* 6 纯合突变型增加了伊立替康导致严重血液毒性的风险性。

**2.3 UGT1A1 基因检测指导伊立替康用药** 大量研究表明,UGT1A1 纯合突变或杂合突变患者应用伊立替康后不良反应发生率显著增加,且与给药剂量有关<sup>[2-8]</sup>。原因是 UGT1A1 基因纯合突变或杂合突变导致 UGT1A1 对 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)的代谢能力减弱,导致伊立替康剂量依赖性毒性,对 UGT1A1 基因突变患者,建议伊立替康减量化疗<sup>[9-13]</sup>。因此,食品药品监督管理局在伊立替康说明书中增加了“在用药前对 UGT1A1 基因多态性进行

检测的建议”的内容。《2022 NCCN 临床实践指南：直肠癌》也推荐，接受伊立替康治疗的患者治疗前应完善 UGT1A1 基因检测，以预测患者是否会发生严重的粒细胞缺乏或迟发性腹泻，推荐 FOLFIRI 方案的伊立替康标准剂量为  $180 \text{ mg/m}^2$ ，每 2 周重复，对 UGT1A1 基因突变者建议适当降低伊立替康剂量<sup>[12]</sup>。《2022 CSCO 结直肠癌诊疗指南》推荐，伊立替康、卡培他滨联合贝伐单抗方案的伊立替康标准剂量为  $200 \text{ mg/m}^2$ ，对 UGT1A1 \* 28、UGT1A1 \* 6 为纯合变异型或双杂合变异型者伊立替康推荐剂量为  $150 \text{ mg/m}^2$ <sup>[13]</sup>。KONAKA 等<sup>[9]</sup>对伊立替康治疗 UGT1A1 杂合患者的最佳剂量研究结果显示，与野生型全剂量比较，杂合和纯合突变患者需降低伊立替康剂量，最佳剂量约为标准剂量的 80%。FUJII 等<sup>[10]</sup>在一项关于 UGT1A1 基因多态性与伊立替康用药剂量的研究中，给予杂合子组和野生型组伊立替康的初始剂量为  $150 \text{ mg/m}^2$ ，纯合子组降低 20%，剂量为  $120 \text{ mg/m}^2$ ，结果显示，尽管纯合子组患者初始剂量减少，但 3 组患者不良事件发生率、肿瘤治疗反应或治疗失败率无差异。表明对 UGT1A1 基因纯合子突变的结直肠癌患者伊立替康剂量减少 20%，在保证治疗有效性的同时可降低不良反应发生率。本例患者基因多态性为 UGT1A1 \* 6 纯合突变型、UGT1A1 \* 28 野生型，体表面积为  $1.66 \text{ m}^2$ ，应用 FOLFIRI 方案第 1 次化疗时伊立替康剂量为  $300 \text{ mg}$ ，换算为  $180 \text{ mg/m}^2$ ，不符合 UGT1A1 \* 6 纯合突变型 FOLFIRI 方案的伊立替康推荐剂量。由于伊立替康给药剂量为野生型基因的标准剂量，因此，本例患者在用药后发生严重骨髓抑制，导致 IV 级 WBC、N 减少。根据 KONAKA 等<sup>[9]</sup>和 FUJII 等<sup>[10]</sup>的研究结果，临床药师建议 FOLFIRI 方案第 2 周期化疗时将伊立替康用药剂量降低 20%，调整为  $150 \text{ mg/m}^2$ ，若患者化疗后再次出现严重骨髓抑制，可继续降低伊立替康剂量。医生采纳了相关建议，降低 20% 伊立替康用药剂量，患者在此剂量化疗后未再出现骨髓抑制不良反应，顺利完成了后续化疗。表明伊立替康不良反应与基因多态性相关，因此，临床医生在用药过程中应根据患者 UGT1A1 基因型检测结果，并结合患者既往化疗后不良反应发生情况适当调整伊立替康给药剂量。

综上所述，UGT1A1 基因纯合突变或杂合突变导致 UGT1A1 对 SN-38 的代谢能力减弱，导致伊立替康剂量依赖性毒性。对准备接受伊立替康单药或联合治疗方案的患者，如条件允许，临床医生需尽可能获取患者 UGT1A1 基因型检测结果，并根据检测结果慎重考虑伊立替康给药剂量，从而最大限度地减轻毒性的同时使患者获得最佳疗效。本例患者为 UGT1A1 \* 6 纯合突变型、UGT1A1 \* 28 野生型结直

肠癌患者，首次应用 FOLFIRI 方案后出现严重骨髓抑制伴发热，临床药师通过循证药学的方法查询相关文献，依据伊立替康代谢酶基因多态性基本理论，并结合患者实际情况，制定个体化、合理化的用药及监护方案，在保障疗效的同时确保了患者后续治疗的用药安全，提高了患者生活质量和治疗依从性。

## 参考文献

- [1] 马钰,胡静,刘宝瑞,等.伊立替康的临床应用研究进展[J].肿瘤基础与临床,2016,29(6):541-545.
- [2] PENG H,DUAN Z,PAN D,et al.UGT1A1 gene polymorphism predicts irinotecan-induced severe neutropenia and diarrhea in chinese cancer patients [J].Clin Lab,2017,63(9):1339-1346.
- [3] YANG Y,ZHOU M,HU M,et al.UGT1A1 \* 6 and UGT1A1 \* 28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity:A meta-analysis[J].Asia Pac J Clin Oncol,2018,14(5):e479-e489.
- [4] PAULÍK A,NEKVINDOVÁ J,FILIP S.Irinotecan toxicity during treatment of metastatic colorectal cancer:Focus on pharmacogenomics and personalized medicine [J].Tumori,2020,106(2):87-94.
- [5] NEGORO Y,YANO R,YOSHIMURA M,et al.Influence of UGT1A1 polymorphism on etoposide plus platinum-induced neutropenia in Japanese patients with small-cell lung cancer [J].Int J Clin Oncol,2019,24(3):256-261.
- [6] GAO J,ZHOU J,LI Y,et al.UGT1A1 6/28 polymorphisms could predict irinotecan-induced severe neutropenia not diarrhea in Chinese colorectal cancer patients[J].Med Oncol,2013,30(3):604.
- [7] LIU X,CHENG D,KUANG Q,et al.Association of UGT1A1 \* 28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer:A meta-analysis in Caucasians[J].Pharmacogenomics J,2014,14(2):120-129.
- [8] CHENG L,LI M,HU J,et al.UGT1A1 \* 6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity:A system review and meta-analysis in Asians[J].Cancer Chemother Pharmacol,2014,73(3):551-560.
- [9] KONAKA K,SAKURADA T,SAITO T,et al.Study on the optimal dose of irinotecan for pa-



tients with heterozygous uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) [J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(11):1839-1845.

- [10] FUJII H, YAMADA Y, WATANABE D, et al. Dose adjustment of irinotecan based on UGT1A1 polymorphisms in patients with colorectal cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 83(1):123-129.
- [11] INNOCENTI F, SCHILSKY R L, RAMÍREZ J, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with

cancer[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(22):2328-2334.

- [12] NCCN colorectal cancer panel members. NCCN guidelines for colorectal cancer (version 3, 2022)[EB/OL]. (2022-03-16)[2022-05-10]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
- [13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南 2022[M]. 北京:人民卫生出版社, 2022:79-80.

(收稿日期:2024-01-31 修回日期:2024-08-22)

## • 案例分析 •

# 丛状纤维黏液瘤 1 例病例报道\*

庞艳萍<sup>1</sup>, 胡明利<sup>2</sup>, 王 丰<sup>1</sup>, 刘 瑞<sup>1</sup>, 刘兴月<sup>1</sup>, 杨胜波<sup>3△</sup>

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550000; 2. 贵州中医药大学第二附属医院肝胆胰脾外科, 贵州 贵阳 550000; 3. 贵州中医药大学第二临床医学院, 贵州 贵阳 550000)

**[摘要]** 丛状纤维黏液瘤也称为丛状血管黏液样肌成纤维细胞肿瘤, 是一种罕见的胃肠道间叶来源肿瘤, 诊断主要依据病理学证据。回顾性分析贵州中医药大学第二附属医院收治的 1 例丛状纤维黏液瘤患者的诊疗过程, 并查阅相关文献, 对其病理特点、诊断及鉴别诊断进行了讨论分析。

**[关键词]** 丛状纤维黏液瘤; 丛状血管黏液样肌成纤维细胞肿瘤; 胃肠道间叶来源肿瘤; 病例报告

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.23.036

**文章编号:**1009-5519(2024)23-4137-04

**中图法分类号:**R735.2

**文献标识码:**B

丛状纤维黏液瘤(PF)2007年首次被报道<sup>[1]</sup>, 2010年被世界卫生组织认定, 截至目前, 在全球范围内仅见 100 多例报道。大多数 PF 起源于胃窦和幽门区, 因其呈特征性丛状生长方式, 间质黏液样基质, 富含薄壁血管, 在胃窦和幽门前区域形成分叶壁内/黏膜下肿块, 组织学特征是扁平纺锤体至卵形细胞的丛状生长, 嵌入富含小血管的黏液样基质中。病变通常为多细胞性。虽然有黏膜和血管浸润的记录, 但尚未报告转移或恶性转化。贵州中医药大学第二附属医院收治 1 例手术切除胃肠道间叶来源肿瘤并诊断为 PF 患者, 总结其诊疗过程, 描述其临床特征、组织病理学和免疫组织化学(免疫组化)表达情况, 并讨论 PF 的病理特点、诊断及鉴别诊断, 以期为今后 PF 的诊治提供参考依据。

## 1 临床资料

患者, 女, 49 岁。因发现腹腔内占位性病变 20<sup>+</sup> d 收入贵州中医药大学第二附属医院。入院 20<sup>+</sup> d 前

患者因咳嗽、咳痰就诊于当地医院进行胸部 CT 检查显示胰腺-胃部可见一占位性病变, 为求进一步确诊及治疗, 遂就诊于贵州中医药大学第二附属医院。入院查体: 患者神志清, 精神可, 无明显腹痛、腹胀、恶心、呕吐、口干、口苦、恶寒、发热、黄疸、心慌、胸闷、胸痛等。饮食可, 睡眠欠佳, 二便调。行全腹部增强 CT 检查显示胰尾部前方及胃底后方占位, 考虑为良性肿瘤性病变, 来源于腹膜后可能性大。见图 1。无痛肠镜检查显示结肠多发息肉。无痛胃镜检查: (1)慢性非萎缩性胃炎伴局灶糜烂; (2)胃多发隆起; (3)胃息肉(已钳平)。见图 2。腹腔占位性肿物考虑为畸胎瘤可能性更大, 手术指征明确。完善术前检查后排除手术禁忌证, 行腹腔镜胃包块切除术、胃修补术联合肝活检术。术中腹腔镜入腹见肝大小正常, 色暗, 肝脏表面凹凸不平, 质硬, 边缘钝, 胃、十二指肠、结肠、小肠未见明显异常, 超声刀分离部分粘连, 打开胃结肠韧带, 遇血管予 homlock、夹闭后离断, 显露胃大弯、胃

\* 基金项目: 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(QZYY2017-102)。

△ 通信作者, E-mail: 3881200@qq.com。