

吉非替尼所致间质性肺病文献分析与对策探讨

金辉 王陈翔 周子晔

(温州医科大学附属第一医院药学部 浙江温州 325000)

摘要 目的:探讨吉非替尼致间质性肺病(ILD)的危险因素,为临床安全用药提供参考。**方法:**检索国内外吉非替尼引起的ILD报道文献共222篇,剔除资料缺失及重复报道的文献,对剩余文献中的患者一般资料、吉非替尼用药情况、实验室检查、ILD发生时间及相关症状、治疗和转归进行统计,采用单因素方差分析法分析吉非替尼致死的危险因素。**结果:**纳入分析文献52篇,涉及67例患者,其中男性38例,女性29例,年龄范围在28~85岁。ILD发生时间为用药后2~210d,2周内死亡的有11例。ILD的主要临床表现为呼吸困难、咳嗽、发热,伴典型的胸部CT改变。67例患者经相关治疗,好转46例,死亡21例。单因素方差分析显示性别、吸烟史、ILD出现时间和是否及时停药等4项因素可能成为ILD致死的危险因素。**结论:**吉非替尼致间质性肺病不良反应致死率高,需引起临床高度重视,早发现早治疗,采取正确的措施改善ILD患者的预后。

关键词 吉非替尼;间质性肺病;严重不良反应;文献综述;危险因素

中图分类号:R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)05-0359-05

Analysis and Countermeasure of Interstitial Lung Disease Induced by Gefitinib

Jin Hui, Wang Chenxiang, Zhou Ziye

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To analyze the risk factors of interstitial lung disease (ILD) induced by gefitinib and provide reference for clinical safe medication therapy. **Methods:** A total of 222 domestic reports of ILD caused by gefitinib were retrieved. The data missing and repeated reports were excluded. The general information of patients, the use of gefitinib, the laboratory examination, the occurrence time of ILD and its related symptoms, treatment and outcome were analyzed on the remaining literature. Single factor analysis of variance was used to analyze the risk factors of death by gefitinib. **Results:** There were 52 articles included in the analysis, involving 67 patients, including 38 males and 29 females, with the age range of 28-85 years. The occurrence time of ILD was 2-210 days and 11 patients died within two weeks. The main clinical manifestations of ILD were dyspnea, cough and fever, with typical chest CT changes. 46 patients' conditions were improved after correlation treatment but 21 patients died. Univariate analysis of variance showed that sex, smoking history, the occurrence time of ILD and whether to stop taking drugs in time might be the risk factors of death by ILD. **Conclusion:** The adverse drug reactions of ILD induced by gefitinib had a high mortality rate, which required important clinical attention. Correct measures should be taken like early detection and early treatment to improve the prognosis of ILD patients.

KEY WORDS Gefitinib; Interstitial lung disease; Serious adverse drug reactions; Literature review; Risk factor

肺癌是一类起源于支气管黏膜上皮的恶性肿瘤。2018年《临床医师癌症杂志》发表了“2018年全球癌症发病死亡率统计数据”,数据表明肺癌是发病率(11.6%)和死亡率(18.4%)第一位的恶性肿瘤^[1]。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌80%以上,且超过2/3的患者确诊时已处于中晚期,失去手术治疗机会,其5年生存率低于17%^[2]。吉非替尼(gefitinib)属苯胺喹唑啉衍生物,是最早应用于治疗NSCLC的选择性表皮生长因子受体(epi-

dermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),它通过可逆性地与EGFR酪氨酸激酶催化区域上的Mg-ATP位点的结合,阻断EGFR自身和底物的磷酸化,切断与肿瘤细胞的生长、增殖、血管生长、抗凋亡相关的信号通路,进而抑制肿瘤细胞的生长^[3]。25%的NSCLC患者存在EGFR突变,亚裔患者高达51.4%,文献已证实,吉非替尼能显著改善EGFR突变患者的无病生存时间^[4]。随着吉非替尼治疗NSCLC地位日益的突出,

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(编号:2018KY519);浙江省自然科学基金项目(编号:LYY19H310007)

通讯作者:周子晔 Tel:(0577)55579706 E-mail:red88@163.com

相关药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)也逐渐引起重视,间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是其严重 ADR,致死率高达 13%~22.8%^[5]。本文检索收集国内外文献数据库中吉非替尼致 ILD 的病例报道文献,统计病例的基本情况,同时探讨该药引起 ILD 致死的危险因素及对策,以期给临床医师安全使用吉非替尼提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

采用主题词和自由词相结合的方法,检索词选在“题目”和“摘要”内,以“吉非替尼”、“间质性肺病”、“不良反应”为检索词检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)及万方数据库(Wanfang),以主题词“gefitinib”及“interstitial lung disease”搜索 PubMed 数据库,“article types”中选择“case reports”,文献发表时间为 2000 年 1 月 1 日~2019 年 8 月 1 日,检索时间为 2019 年 8 月 1 日。

1.2 文献纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 ①国内外公开发表的个例报道;②临床药物治疗涉及到 ADR 的研究报道;③经 ADR 关联性评价^[6],用药与 ILD 发生时间顺序合理,停药后反应停止或者好转,再次用药反应再现,有已知文献支持为该药的 ADR 的评定为肯定;有合并用药的,基本排除合并用药引起的评定为很可能;原患疾病进展因素不能排除的评定为可能。纳入上述三个评定等级的文献。

1.2.2 排除标准 ①相关资料严重缺失的文献;②二次分析及重复报道的文献;③联用其他药物,ADR 可能为其他药物引起的文献;④明确无任何 ADR 发生的病例文献;⑤因药品的质量问题或者使用不当导致不良事件的文献。

1.3 筛选文献和数据分析

两位研究者根据纳入和排除标准独立阅读文献摘要对其进行筛选,对存在不同意见的地方相互探讨及参考其他的文献对比解决,得到符合要求的文献。对筛选出的文献逐一阅读全文,记录患者的年龄、性别、基础疾病、病理诊断、既往治疗史、吉非替尼用法用量及合并用药情况、ILD 发生时间、临床表现及实验室检查、治疗及转归等数据。将上述数据录入 Excel 软件,进行描述性统计分析。

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。将患者转归为死亡的列为死亡组,其余为非死亡组,采用单因素分析比较两组间引起死亡的差异。提取前述 Ex-

cel 表格内的有效数据:患者年龄、性别、吸烟史、原发肺癌类型、肺部放化疗史、ILD 出现时间、出现 ILD 是否及时停药、针对 ADR 初始治疗是否采用高剂量激素(统一换算为甲泼尼龙日剂量 ≥ 500 mg)。对可能影响死亡的 8 项因素进行皮尔逊 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,筛选出吉非替尼引发 ILD 致死的高危因素。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索到中、英文文献 222 篇,根据“1.2”项下标准,共纳入研究 52 篇,其中中文 27 篇,英文 25 篇。文献检索流程如图 1。

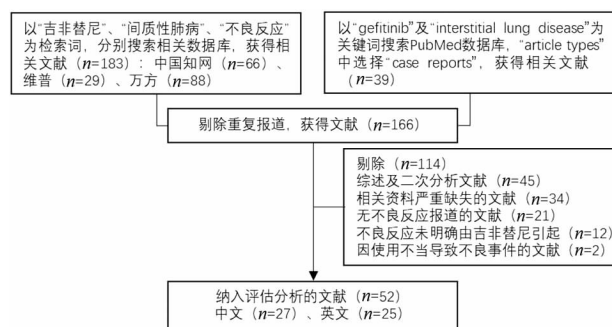


图 1 文献检索流程图

2.2 患者一般情况

52 篇文献涉及 67 例患者,其中男 38 例,女 29 例;年龄最小 28 岁,最大 85 岁。ADR 关联评价为肯定的 6 例,很可能 56 例,可能 5 例。患者中 7 例为肺鳞癌,其余 60 例(89.55%)均为肺腺癌。患者基础疾病包括慢性支气管肺疾病(25 例)、高血压(13 例)、前列腺肥大(3 例)、糖尿病(2 例)、冠心病(1 例)、气胸(1 例)、左下肢静脉栓塞(1 例)等,有明确吸烟史的 26 例(其中 15 例死亡),无吸烟史的 23 例,未提及 18 例。既往有过化疗/放疗的有 41 例,占 61.19%。仅 11 例提及做过 EGFR 基因检测,其中 6 例为 21 外显子 L858R 突变,5 例为 19 外显子基因缺失。

2.3 吉非替尼用药情况

所有患者均为首次服用吉非替尼,用法用量为 250 mg·d⁻¹ po,空腹或者与食物同服。合并用药方面,仅有 23 篇文献提及,其中 13 例患者同时合并使用中药和抗菌药,5 例合并使用氨氯地平、贝那普利、非洛地平,2 例合并使用非那雄胺,2 例合并使用阿司匹林、复方丹参,1 例合并使用雷尼替丁。

2.4 ILD 发生时间、相关症状及实验室检查

吉非替尼致 ILD 的发生时间最短为用药后 2 d,

最长为用药后 210 d, 具体时间分布见表 1。

表 1 吉非替尼所致 ILD 的发生时间及死亡例数分布

出现 ILD 时间(d)	例数	死亡例数	死亡例数占比(%)
2~14	20	11	52.38
15~30	17	3	14.29
31~60	21	4	19.04
61~210	9	3	14.29
合计	67	21	100.00

ILD 的前期临床表现主要为呼吸困难、咳嗽、发热, 血常规提示伴或不伴有白细胞的升高, 有 37 例患者提及血气分析, 其中有低氧血症者 22 例; 呼吸衰竭者 10 例; 呼吸性酸中毒 1 例; 正常 4 例。胸部 CT 有如下提示: ①双肺多见弥漫性浸润性阴影伴少量胸腔积液; ②双肺满布磨玻璃影及结节影, 界限不清; ③两肺出现大量斑片状阴影, 边缘模糊。给予常规抗感染和祛痰治疗无好转, 不能完全用肺部感染及癌症进展来解释。

2.5 出现 ILD 后的治疗与转归

67 例患者中, 62 例在出现 ILD 症状后立即停药, 并采用相关的对症(吸氧、平喘、祛痰、抗感染)与激素治疗, 严重患者行气管插管并呼吸机机械通气治疗。62 例患者中临床症状及影像学表现有好转的 46 例(74.19%), 死亡 16 例(25.81%)。未及时停药的 5 例患者, 虽经相关措施抢救, 最终全部死亡。

2.6 死亡组与非死亡组危险因素比较

结果见表 2。在 $\alpha = 0.05$ 的水平上, 性别、吸烟史、ILD 出现时间及是否及时停药等 4 项因素可能成为吉非替尼引起 ILD 致患者死亡的危险因素。

表 2 吉非替尼引起 ILD 致死的单因素皮尔逊 χ^2 分析

因素	死亡组(例)	非死亡组(例)	χ^2	P
年龄(岁)			3.607	0.058
≥ 70	12	15		
< 70	9	31		
性别			10.477	0.001
男	18	20		
女	3	26		
吸烟史			13.708	0.000
明确提及	15	11		
否认或未提及	6	35		
原发肺癌类型			2.094	0.148
腺癌	18	42		
鳞癌	3	4		
肺部放疗史			0.083	0.773
有	12	29		
无	9	17		
ILD 出现时间(d)			7.415	0.006
≤ 14	11	9		
> 14	10	37		
是否及时停药			11.836	0.001
是	16	46		
否	5	0		
初始治疗是否高剂量激素			1.504	0.220
是	7	9		
否	14	37		

3 讨论

吉非替尼 2002 年首先在日本上市, Okamoto 等^[7]首次报道了因服用吉非替尼而导致严重 ILD 死亡的病例。有资料显示, 世界范围内吉非替尼所致 ILD 的发生率和病死率分别为 0.44% 和 0.12%, 而日本分别 1%~2% 和 0.4%~0.5%, 存在明显种族差异, 原因可能是日裔患者 CYP450 酶的遗传多样性及具有特异的基因敏感性^[8]。本文统计的病例中死亡比例高达 31.34%, 其一证明了 ILD 的高危险性, 需引起临床的足够重视; 其二有可能与严重或致死性 ADR 报告更容易在期刊发表有一定关系, 提示本文的研究具有一定的局限性, 大样本量将是本研究今后的一个方向。

男性是吉非替尼致 ILD 死亡的明确高危因素^[9], 可能和男性具有吸烟史密切相关。本文的单因素分析结果与以往报道的文献相似, 显示男性和具有吸烟史的病例死亡率明显增高, 可见吸烟与吉非替尼的严重 ADR 后果间存在一定相关性。原发肺癌类型是腺癌还是鳞癌, 没有成为吉非替尼致死的高危因素, 但在 67 例患者中肿瘤病理类型绝大多数为腺癌, 只有 7 例为鳞癌, 是否腺癌患者使用吉非替尼是否更易出现 ILD, 是否与腺癌的生长特性相关? 还是 ILD 与肺腺癌的临床与影像学表现形式相近, 容易误诊? 需要进一步的深入研究探讨。

文献报道患者有化疗或放疗史也可能增加吉非替尼致 ILD 的发生风险^[10]。可能涉及的机制为: EGF 是维持气道上皮更新和修复的重要调节肽, 能抑制肺泡巨噬细胞的趋化性, 从而调控炎症反应和免疫反应。EGFR 广泛存在于各组织中, 但主要在上皮细胞表达。肺组织受射线照射或者化疗药物作用导致内皮细胞损伤, EGFR 原本是参与损伤内皮的修复及愈合的过程, 但是 EGFR-TKI 在抑制肿瘤组织 EGFR 的同时, 也抑制了气管内皮细胞 EGFR 表达, 细胞因子被释放进入血液循环, 诱发 ILD 并加速患者的死亡^[11]。另有研究发现, EGFR-TKI 可显著上调细胞中白细胞介素-6(IL-6)的表达, IL-6 可促进胶原和 α -肌动蛋白的表达^[12], 这两种物质是肺成纤维细胞纤维化的标记物。该研究因此得出结论: EGFR-TKI 上调 IL-6 水平可能是导致 ILD 的重要原因。本文结果显示, 具有放疗史并未成为吉非替尼致死的危险因素。部分患者在初次使用吉非替尼时并未发生 ILD, 停药一段时间后再次使用时, 发生了严重的 ILD, 有文献推测患者首次用药后诱发体内产生某种类似抗

体的物质,再次用药后产生抗原抗体结合,形成免疫复合物等因素而致病^[13]。这种推测为后续的发病机制研究提供了一种研究思路。

使用吉非替尼出现ILD的时间在2~210 d,由表1可知,≤14d发生ILD的20例患者中有11例死亡,占总死亡例数的52.38%;在表2中可以看出,ILD出现时间≤14 d是吉非替尼致死的高危因素,提示ILD出现的时间越早死亡率相对越高,因此早诊断成为良好预后的关键。在诊断思维方面,除了组织病理学的“金标准”外,临床症状及影像学转变也非常重要,高分辨CT是重要的影像学诊断方法^[14]。应告知使用吉非替尼的患者一旦出现呼吸困难、咳嗽、发热等症状,及时就诊,行胸部CT。CT早期主要表现为双侧中下肺的外周可见散在分布的斑片状实变阴影及磨玻璃阴影;中期病变扩散,表现为双侧弥漫分布的磨玻璃影及实变影伴间质增厚;晚期病变迅速恶化,间质纤维化迅速进展,成终末肺^[15]。临床医师在使用吉非替尼治疗时要进行必要的宣教,早期需密切监测,以便及时发现、确诊,及早介入治疗ILD。

患者一旦出现ILD首先要停用吉非替尼,且不能再用。本文结果显示,出现ILD后是否及时停药为吉非替尼致死的危险因素,5例患者未停药,预后全部为死亡。这可能和临床医师对ILD认识不足、早期确诊困难等有关系。ILD的治疗方案,以往认为首选静脉注射大剂量皮质激素,要足量足疗程的使用;同时要给予吸氧、抗感染、抗自由基、止咳化痰、扩张支气管、纠正电解质紊乱、免疫支持等综合对症治疗,必要时进行呼吸机支持。本文研究结果显示是否初始治疗就应用大剂量激素未成为吉非替尼致死的危险因素,但几乎所有的治疗方案都含有激素,激素用量的个体化将更好的治疗ILD。有文献报道静注环磷酰胺是治疗吉非替尼所致肺损伤的有效方法^[16],这为临床抢救重症患者提供了一个方法。在正确的指导原则处理下,本文资料显示中有将近7成的患者预后良好。

综上所述,本文单因素分析显示患者性别为男性、具有吸烟史、ILD出现时间早及是否及时停药共4个指标成为吉非替尼引起ILD致患者死亡的危险因素。虽然肺部是否存在放疗造成的伤害并未成为ILD致死的危险因素,但可能会增加ILD的发生概率,高龄也并非禁忌,临床医师在使用吉非替尼前要仔细评估患者的基本情况,排除致死的危险因素,谨慎合理使用。在使用吉非替尼的过程中,要密切

观察,尤其是使用早期,对于出现不能用疾病进展来解释的呼吸困难、发热、咳嗽等症状要高度重视,定期行高分辨率的CT检查,有助于及早确诊。一旦确诊,必须马上停药并且不再继续使用。在ILD的早期及时使用皮质激素的个体化治疗方案,同时针对出现的相关症状,抗炎抗感染恢复肺功能治疗。目前吉非替尼引起ILD的致死率非常高,但在对危险因素精确的排除下,逐步掌握ILD的临床特点,结合高效及时的诊断和正确的治疗,患者的预后也会越来越好。

参 考 文 献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424
- 2 黄超, 金颢, 田宏. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌患者的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(2):70-73
- 3 薛静, 孙海凤, 吴涛, 等. 吉非替尼一线治疗EGFR突变型晚期肺腺癌的临床研究[J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(4):56-60
- 4 宋芳华, 罗蒙, 范宁, 等. 双氢青蒿素联合吉非替尼抑制肺腺癌细胞周期和迁移能力的体外研究[J]. *武警医学*, 2019, 30(3):228-232
- 5 Shi L, Tang J, Tong L, et al. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(2):231-239
- 6 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11-01) [2017-12-15] http://www.cdr-adr.org.cn/xzxx/hyzt/hyzt2013nd/201304/t20130426_5436.html
- 7 Okamoto I, Fujii K, Matsumoto M, et al. Diffuse alveolar damage after ZD1839 therapy in a patient with non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2003, 40(3):339-342
- 8 高璇, 李智平. 吉非替尼致间质性肺疾病及其防治[J]. *药物不良反应杂志*, 2011, 13(3):165-168
- 9 Beom SH, Kim DW, Sim SH, et al. Gefitinib-induced interstitial lung disease in Korean lung cancer patients [J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(1):88-97
- 10 Cataldo VD, Gibbons DL, Román Pérez-Soler PD, et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10):947-955
- 11 Min JH, Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight [J]. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 2011, 68(5):1099-1109

- 12 Ishiguro Y, Ishiguro H, Miyamoto H. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition up-regulates interleukin-6 in cancer cells and induces subsequent development of interstitial pneumonia[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(4): 550-559
- 13 崔慧娟, 黄琼, 陈豫. 吉非替尼致间质性肺炎 1 例[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(3): 235-236
- 14 Walsh SL, Hansell DM . High-resolution CT of interstitial lung disease: a continuous evolution[J]. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine*, 2014, 35(1): 129-144
- 15 武春燕, 邹全梁, 朱巍. 1 例吉非替尼导致的间质性肺疾病 CT 诊断及文献复习[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(9): 1742-1744
- 16 Goto Y , Hojo M , Takeda Y , et al. Gefitinib-induced interstitial lung disease-addition of intravenous cyclophosphamide to corticosteroids is a valuable treatment option: A case report[J]. *Medical Oncology*, 2010, 27(3): 753-755
- (2019-12-03 收稿 2020-03-10 修回)

