

## 论著

文章编号:1000-5404(2012)20-2060-03

### EGFR-TKIs 治疗晚期非小细胞肺癌并发间质性肺炎 4 例报告并文献复习

杨庆玲\*, 刘 翩\*, 王 斌, 李运成, 范 晔, 吴国明 (400037 重庆, 第三军医大学新桥医院呼吸内科, 全军呼吸内科研究所, 全军呼吸病研究重点实验室)

**[摘要]** **目的** 总结表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)在治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中所致间质性肺炎的临床表现、诊断和治疗。**方法** 回顾性分析我科4例晚期NSCLC患者靶向治疗药物致间质性肺炎的临床表现、诊断、治疗经过及转归。**结果** 4例晚期NSCLC患者均接受了化疗,并分别因化疗后病情进展或不能耐受进一步化疗而口服吉非替尼或厄洛替尼,在EGFR-TKIs治疗后30d内出现呼吸困难、咳嗽和低氧血症,并发间质性肺炎,其中3例病情进展迅速,因呼吸衰竭死亡,提示其预后凶险。**结论** 对接受EGFR-TKIs治疗的患者,一旦出现呼吸困难和咳嗽,应及时进行胸部CT、肺功能、血气分析等相关检查。该类间质性肺炎预后凶险,病死率很高,一旦确诊间质性肺炎,应立即停用EGFR-TKIs,并及时予以足量激素及氧疗等对症治疗,必要时进行呼吸支持,才有可能改善其预后。

**[关键词]** 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;间质性肺炎

**[中图分类号]** R563.13;R734.2;R979.1

**[文献标志码]** A

### Interstitial pneumonia in EGFR-TKIs-treated non-small-cell lung cancer: report of 4 cases and review of the literature

Yang Qingling, Liu Pian, Wang Bin, Li Yuncheng, Fan Ye, Wu Guoming (Department of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

**[Abstract]** **Objective** To identify the clinical features, diagnosis and treatment of interstitial pneumonia related to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) which were used in advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Retrospective analysis was carried out in 4 cases with NSCLC who developed interstitial pneumonia after EGFR-TKIs therapy in our department from March 2007 to September 2011. Their clinical features, diagnosis, treatment and outcome were analyzed. **Results** The 4 patients had previously received chemotherapy until disease progression or unacceptable toxicity and then turned to receive gefitinib or erlotinib orally. However, within 30 d after the treatment, the patients suffered from dyspnea, cough and hypoxemia and developed interstitial pneumonia. Three patients died of respiratory failure due to rapid disease progression, which reflected the poor prognosis of the interstitial pneumonia. **Conclusion** EGFR-TKIs-related interstitial pneumonia is with poor prognosis and high mortality. Timely chest CT scanning, pulmonary function testing, blood gas analysis and other tests should be performed as soon as dyspnea, cough and hypoxemia are seen. Relevant treatment such as discontinuation of EGFR-TKIs immediately, use of corticosteroids, oxygen therapy and respiration supporting when necessary, can probably improve the prognosis and survival of patients.

**[Key words]** non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitors; interstitial pneumonia

Yang Qingling and Liu Pian are first authors who contributed equally to the article. Corresponding author: Wu Guoming, Tel: 86-23-68774603, E-mail: guoming\_wu@sina.com

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤,其病死率也居恶性肿瘤的首位,其中85%为非小细胞肺癌(non-

small cell lung cancer, NSCLC),且大多数患者在初次诊断时已发生转移。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)为晚期NSCLC新的靶向治疗药

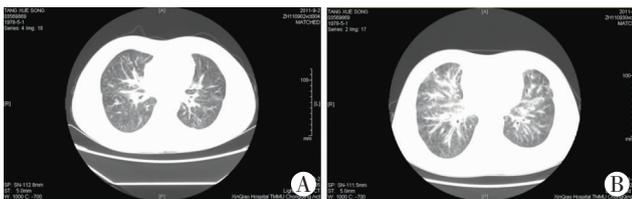
**[通信作者]** 吴国明,电话:(023)68774603, E-mail: guoming\_wu@sina.com

\*: 同等贡献者

物,部分患者可以获得很好的疗效,主要受益对象为EGFR基因突变者<sup>[1]</sup>。目前常用于临床的EGFR-TKIs有吉非替尼和厄洛替尼,其主要不良反应为皮肤反应和腹泻。间质性肺炎是吉非替尼和厄洛替尼罕见的可以致命的不良反应。为提高临床医师对该类副作用的诊治水平,现将我科4例服用厄洛替尼或吉非替尼后发生间质性肺炎的晚期NSCLC患者临床资料报告如下。

### 1 临床资料

例1,男性,33岁。因确诊肺腺癌5个月,咳嗽伴呼吸困难10余天,于2011年9月29日入院。无吸烟史。5个月前胸部CT检查考虑左上肺周围型肺癌,双肺轻度间质性改变。左锁骨上淋巴结活检为转移性低分化腺癌,确诊为左上肺腺癌伴双侧锁骨上淋巴结、多处骨转移,IV期。给予紫杉醇+奈达铂4周期化疗,复查胸部CT示:病灶无明显变化,且患者无法耐受继续化疗,患者及家属要求靶向治疗,遂改服吉非替尼250 mg/d。服药第3天,出现呼吸困难伴咳嗽、咳痰加重,未及时就医。服药第12天,因呼吸困难进行性加重伴腹泻入院。复查胸部CT示:双肺斑片状阴影,伴网格样和磨玻璃样改变,下肺较为明显(图1)。血气分析(吸氧3 L/min):pH值7.428,  $p(\text{CO}_2)$  30 mmHg,  $p(\text{O}_2)$  64.5 mmHg,  $\text{HCO}_3^-$  22.20 mmol/L。考虑为吉非替尼所致间质性肺炎并呼吸衰竭。立即停用吉非替尼,并给予甲基强的松龙80 mg 静滴,治疗3 d,呼吸困难无明显缓解,家属要求出院,出院后3 d患者死亡。



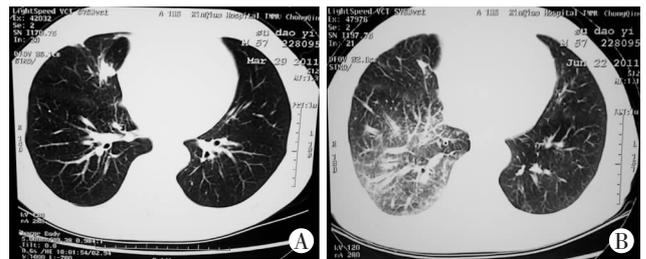
A: 治疗前; B: 治疗后

图1 左上肺腺癌患者吉非替尼治疗前后胸部CT表现

例2,男性,56岁。因确诊肺腺癌5个月余,咳嗽伴气促20余天,于2011年6月22日就诊呼吸科。无吸烟史。5个月前胸部CT检查示:①右下肺块影;②纵隔淋巴结肿大。纤维支气管镜活检病理报告:低分化腺癌,确诊为右下肺腺癌伴纵隔淋巴结、骨转移,IV期。先后行4周期化疗,方案为吉西他滨+奈达铂。因骨髓抑制明显无法耐受进一步化疗,改服厄洛替尼150 mg/d。服药12 d后,患者出现活动后气促、咳嗽,并逐渐加重,26 d后查胸部CT示:右下肺呈条索状及磨玻璃样改变,肿瘤病灶稳定(图2);肺功能:轻度限制性通气功能障碍,肺弥散功能重度降低。考虑为厄洛替尼所致的间质性肺炎,立即停用厄洛替尼,给予泼尼松片45 mg/d口服,经以上处理后呼吸困难症状逐渐减轻,1个月后复查肺功能,恢复正常。后因癌症进展死亡。

例3,女性,61岁。因确诊肺腺癌11个月,呼吸困难10 d,于2010年9月4日入院。无吸烟史。11个月前行胸部CT检查考虑为右下肺恶性肿瘤。左锁骨上淋巴结活检为转移性腺

癌,确诊为右下肺腺癌并左锁骨上淋巴结、右侧胸膜、全身多处骨转移,IV期。先后使用紫杉醇+奈达铂化疗5周期。化疗后病情进展,改服吉非替尼250 mg/d。20 d后患者出现四肢皮肤脱屑、轻度腹泻及呼吸困难。复查胸部CT提示:右肺出现斑片状影。考虑吉非替尼致间质性肺炎,立即停用吉非替尼,给予甲基强的松龙每日80 mg,治疗5 d,患者呼吸困难明显缓解。出院后患者未坚持激素维持治疗,因呼吸困难进行性加重伴咳嗽、咳痰再次入院。胸部CT示:双肺斑片状高密度影,右肺较明显。血气分析:pH值7.377,  $p(\text{CO}_2)$  34.6 mmHg,  $p(\text{O}_2)$  48 mmHg,  $\text{HCO}_3^-$  22.30 mmol/L。给予氧疗、大量激素、营养支持及无创呼吸机辅助通气等治疗,患者病情持续进展,终因呼吸衰竭死亡。



A: 治疗前; B: 治疗后

图2 右下肺腺癌患者厄洛替尼治疗前后胸部CT表现

例4,女性,47岁。因确诊肺腺癌3个月余,活动后气促伴咳嗽半个月,于2007年3月15日入院。无吸烟史。3个月前胸部CT示:右肺门新生物,纵隔淋巴结大,纤维支气管镜病理报告:低分化腺癌。诊断为右上肺腺癌,伴右锁骨上、纵隔淋巴结和胸膜转移,IV期。给予吉西他滨+顺铂2周期化疗后病情进展,改服吉非替尼250 mg/d。服用吉非替尼14 d后,出现呼吸困难伴咳嗽,复查胸部CT示:双肺呈间质性炎症样改变,右肺病灶增大,血气分析:pH值7.371,  $p(\text{CO}_2)$  37.9 mmHg,  $p(\text{O}_2)$  51 mmHg,  $\text{HCO}_3^-$  22.10 mmol/L。考虑为吉非替尼所致间质性肺炎并呼吸衰竭,给予甲基强的松龙40 mg 静滴及吸氧等治疗,并停用吉非替尼,病情一度好转。但患者在病情好转后自行再次口服吉非替尼。5 d后呼吸困难进行性加重,停用吉非替尼,并将甲基强的松龙增至320 mg 冲击治疗,同时予以呼吸机辅助通气,但终因呼吸衰竭死亡。

### 2 讨论

吉非替尼及厄洛替尼均为选择性EGFR-TKIs,通过抑制EGFR的磷酸化而阻断信号转导,从而抑制肿瘤细胞增殖、转移和血管生成,并促进肿瘤细胞的凋亡,达到抗肿瘤的目的,是目前治疗晚期NSCLC的重要手段之一<sup>[1]</sup>。

吉非替尼和厄洛替尼常见的不良反应为皮疹和腹泻,严重的不良反应为间质性肺炎,发生率虽很低,但可以致死。2003年日本学者Okamoto等<sup>[2]</sup>首次报道了使用吉非替尼治疗晚期NSCLC患者并发间质性肺炎,其发生率为1.7%,其中1/3致死。我们检索2003年1月至2012年5月公开发表的关于EGFR-TKIs不

不良反应报道的中、英文文献,对其中致间质性肺炎的文献进行复习。中文期刊检索到有关 EGFR-TKIs 致间质性肺炎的报道 13 篇,死亡 3 例,病死率大约 23% (3/13)<sup>[3-4]</sup>。国外临床研究报道 38 篇,其中病例报道 19 篇,病例报道并文献复习 2 篇。国外文献报道使用 EGFR-TKIs 引起的间质性肺炎全球(日本除外)发生率大约为 1%,而日本达 4%,病死率约为 30%<sup>[5-7]</sup>。台湾学者最新报道台湾地区该类间质性肺炎发生率为 2.3%,病死率为 40%<sup>[8]</sup>。

我们共应用 EGFR-TKIs 治疗 223 例,4 例发生 EGFR-TKIs 所致的间质性肺炎,发生率 1.8%,其中死亡 3 例(75%),发生率低于日本,高于全球平均水平,与台湾报道的相近,而病死率明显高于文献[1-2, 5-8]报道的 30%~40%,提示预后凶险,也有一些经验和教训与同行分享。例 2 在服厄洛替尼 12 d 后,出现呼吸困难、咳嗽,曾就诊于我院其他科室,但接诊医师缺乏这方面的经验,没有及时判断有并发间质性肺炎的可能。20 余天后,患者症状加重,就诊于我院呼吸内科,才考虑到间质性肺炎的可能,经胸部 CT 和肺功能检查,符合间质性肺炎的改变,在停用厄洛替尼和应用糖皮质激素治疗后,症状好转,肺功能恢复正常。例 1 在应用吉非替尼前肺部已存在轻微间质性改变,但患者家属强烈要求应用靶向治疗,在服吉非替尼 3 d 后,即感呼吸困难和咳嗽,12 d 后,呼吸困难明显加重,血气分析提示存在呼吸衰竭,但家属因自身原因最终放弃治疗。例 3 发生间质性肺炎后,经皮质激素治疗,曾一度好转,但因患者畏惧激素的副作用,自行过早停用激素后,间质性肺炎加重,最终因呼吸衰竭死亡。例 4 在服吉非替尼 14 d 后出现呼吸困难和咳嗽,诊断为间质性肺炎,经停用吉非替尼和应用皮质激素治疗后,症状明显缓解,但患者又自行服吉非替尼后,病情再次加重,救治无效死亡。本组 4 例间质性肺炎多发生在应用靶向药物 30 d 内,例 1 出现症状较早,与其本身在服吉非替尼前肺部已存在轻微的间质性改变有关。台湾学者报道发生间质性肺炎的时间在应用吉非替尼后 3~654 d,平均 41 d<sup>[8]</sup>。因此,在应用 EGFR-TKIs 前 1 个月要特别注意间质性肺炎的发生,以后也不能放松警惕。该类间质性肺炎主要表现为服 EGFR-TKIs 后出现呼吸困难伴咳嗽和低氧血症,部分患者伴发热<sup>[2,5-8]</sup>。本组 4 例患者均有呼吸困难(100%),3 例伴咳嗽和低氧血症(75%),与文献[8]报道相似。本组死亡 3 例,病死率达 75%,与存在一些特殊情况有关,例 1 服用吉非替尼前肺部已有间质性改变,例 3 自行过早停用激素,例 4 在病情好转后再次服用吉非替尼。

及时诊断和及早治疗 EGFR-TKIs 所致的间质性肺炎是改善该类患者预后的关键。根据我们的经验和文献报道,在 EGFR-TKIs 治疗过程中应加强对患者呼吸症状的观察和随访,特别是高危患者,如一般情况差,原有间质性改变、非一线治疗和对 EGFR-TKIs 疗效不好者<sup>[2,5-8]</sup>。一旦出现间质性肺炎首先要停用 EGFR-TKIs,且不能再用。例 4 的治疗经过及转归充分说明了停用 EGFR-TKIs 对这类间质性肺炎的转归是非常重要的。皮质激素是治疗这类间质性肺炎最重要的措施之一,剂量需要根据病情轻重来确定,台湾学者推荐甲强的松龙的初始剂量为 2.4 mg/kg<sup>[8]</sup>,要特别注意的是有效后,不宜过早停药。例 3 死亡可能与过早自行停用激素有关。故作为临床医师应详细向患者交代激素在这类间质性肺炎治疗中的重要性和必要性。

总之,对接受 EGFR-TKIs 靶向治疗的患者,医师要增强对间质性肺炎这一毒副反应的认识,提高警惕,加强对患者呼吸症状的观察,并告知患者一旦出现呼吸困难、咳嗽,应及时就诊,并进行胸部 CT、肺功能和血气分析等相关检查,以利于及时诊断和早期治疗。确诊后须立即停用 EGFR-TKIs,及时、足量使用激素及氧疗等对症治疗,必要时进行呼吸支持,对改善患者预后是非常重要的。

#### 参考文献:

- [1] Cataldo V D, Gibbons D L, Perez-Soler R, *et al.* Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10): 947-955.
- [2] 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): 339-442.
- [3] 周燕,戴吉,祝永忠,等. 吉非替尼致间质性肺炎 CT 影像分析[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(12): 61-62, 封3.
- [4] 粟毅,彭丽,吴亚梅. 吉非替尼维持治疗非小细胞肺癌致间质性肺炎 1 例[J]. *重庆医学*, 2011, 40(3): 310.
- [5] Hotta K, Kiura K, Takigawa N, *et al.* Comparison of the incidence and pattern of interstitial lung disease during erlotinib and gefitinib treatment in Japanese Patients with non-small cell lung cancer: the Okayama Lung Cancer Study Group experience[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(2): 179-184.
- [6] Del-Castillo Y, Espinosa P, Bodi F, *et al.* Interstitial lung disease associated to erlotinib treatment: a case report[J]. *Cases J*, 2010, 3: 59.
- [7] Lind J S, Smit E F, Grunberg K, *et al.* Fatal interstitial lung disease after erlotinib for non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(9): 1050-1053.
- [8] Chang S C, Chang C Y, Chang S J, *et al.* Gefitinib-Related Interstitial Lung Disease in Taiwanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, [Epub ahead of print].

(收稿:2012-05-20;修回:2012-07-22)

(编辑 王 红)