

尽管表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）以其可喜的疗效和新药物研发速度推动非小细胞肺癌（NSCLC）靶向治疗迈入新时代，但其表现出的毒副反应也越来越不容忽视。如何规范化处理 TKI 的毒副反应，提高患者的生活质量，延长生存期是每个临床医生都面临的挑战。针对该问题，2017 CSCO- 东方肿瘤精准医学论坛上，周彩存教授分享了肺癌靶向治疗常见毒副反应处理相关经验。

EGFR-TKI 毒副作用精准管理指日可待

▲ 同济大学附属上海市肺科医院 周彩存

稳居王座 疗效好适用广的 EGFR-TKI

EGFR 基因突变是 NSCLC 中最常见的突变类型，占总体人群的 28%，其中亚裔（约 50%）、非吸烟者、腺癌、女性、ALK、K-RAS 突变阴性人群

中 EGFR 突变更为常见。

自 2007 年发现吉非替尼在 NSCLC 中的疗效优势以来，EGFR-TKI 新药不断出现，应用领域更广泛，疗效更好，

适应证范围也更广，几乎所有患者在治疗过程中都使用了 EGFR-TKI，奠定了 EGFR-TKI 在 NSCLC 领域的“王者地位”。

美中不足 不容忽视的毒副反应

尽管 EGFR-TKI 的疗效毋庸置疑，但是随着 EGFR-TKI 适用范围的扩大和用药时间的延长，其毒副作用的发生也越来越引起关注，包括痤疮样皮疹、肝损伤、口腔黏膜炎及甲沟炎等。EGFR-TKI 类靶向药的安全性管理成为困

扰临床医生和患者一大难题。

2015 年，日本一项药物安全性数据研究汇总分析了 21 篇 II 期或 III 期前瞻性临床试验、共 1468 例 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者，根据 EGFR-TKI 类型对严重（≥ 3 级）毒副作用的数据。结果显

示，EGFR-TKI 靶向药 ≥ 3 级不良反应事件中，第一代 EGFR-TKI 主要表现为肝毒性和间质性肺炎，而第二代靶向药物中，皮疹和腹泻更多见。因此，临床使用这两种 EGFR-TKI 时应注意分别预防和处理。

逐个击破 常见毒副作用的处理

☆ 皮疹

EGFR-TKI 类药物在对突变的 EGFR 产生作用的同时，也会影响野生型的 EGFR 信号传导，而上皮组织中存在大量 EGFR，患者服用 EGFR-TKI 后，会影响上皮组织中 EGFR 信号传导，皮肤代谢受阻，则会引发炎症，形成皮疹。皮疹一般发生于服用 EGFR-TKI 后两周内，皮疹的发生根据发生的部位，主观症状，对日常生活的影响和感染情况又分为轻中重度（图 1），临床需区别对待。

预防皮疹的发生，首先要确保服药方法正确，即餐前 1 h 或餐后 2 h 口服。并从治疗开始，即 2 次/d 全身使用不含酒精的润肤乳液。减少日晒时间，外露的皮肤使用防晒用品。需要注意的是，如果发生皮疹，不要立即停止治疗，可根据皮疹的分级考虑处理方法、减少 EGFR-TKI

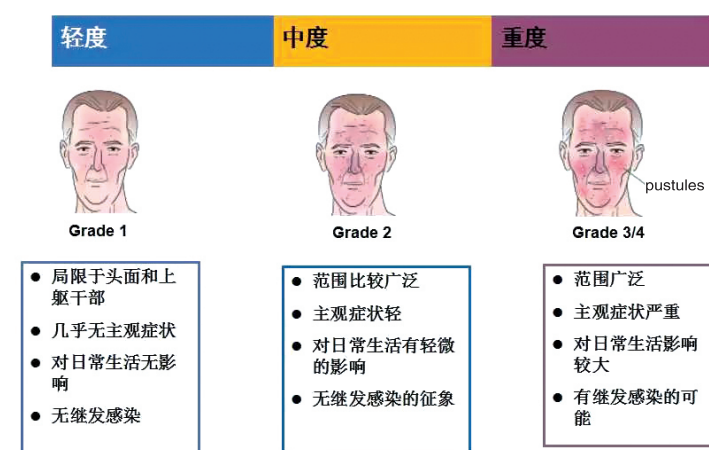


图 1 痤疮样皮疹的分级

用量或推迟治疗，根据皮疹治疗共识处理皮疹。

☆ 腹泻

腹泻也是 EGFR-TKI 最常见毒副反应之一，发生率较高，但大多数患者症状较轻，属于轻中度腹泻，3 级以上腹泻的发生率较低。值得注意的

是，第二代阿法替尼腹泻的发生率明显高于第一代 TKI（67%~100%），临床应用时应格外关注（表 1）。

☆ 肝损伤

研究表明，吉非替尼的肝损伤明显多于其他 TKI，CYP2D6 和 CYP3A5 的代谢酶出现弱代谢型（PM 型）可能与吉非替尼的肝毒性相关。

一般来说，EGFR-TKI 肝损伤的预防和处理应注意：（1）密切监测：肝损伤可发生于 TKI 治疗后 7 d~6 个月内；（2）避免合并使用抑制 CYP3A4 酶的药物；（3）详细询问病史：病毒性肝炎、酒精性肝病等病史，有肝病病史患者，慎选吉非替尼；（4）保肝、糖皮质激素、营养支持等。



周彩存教授

干预或静脉用抗生素的中毒性肺炎，则可停用 TKI 2~4 周，待缓解至轻度后可继续使用，如无改善，需停用 TKI，并局部使用复方新霉素软膏 2~3 次/d。

☆ 间质性肺病

间质性肺病是以弥漫性肺实质、肺泡炎和间质纤维化为病理基本改变，以活动性呼吸困难、胸部 X 线示弥漫阴影、限制性通气障碍、弥散功能（DLCO）降低和低氧血症为临床表现的不同类疾病群构成的临床病理实体的总称，也是 TKI 严重的不良反应之一，一般在 EGFR-TKI 治疗后 3~7 周内出现。

主要危险因素包括高龄、WHO 体力状态评分 ≥ 2、吸烟、日本裔（日本人发生率较高）、接受过放射治疗的患者、既往有间质性肺炎病史者等。治疗策略包括停用 EGFR-TKI、支持治疗、吸氧、使用糖皮质激素进行经验性治疗。甲强龙起始剂量通常为 120~320 mg/d（2~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹），分 2~4 次静脉给药，3~7 d；重症者需采用激素冲击疗法：予以甲强龙 1000~2000 mg/d（20~30 mg/kg），分 2~4 次静脉给药，3 d 后减量。

获得疗效后，甲强龙逐步减量，通常每 3 d 减少 40 mg/d，减量至 40~80 mg/d 后改为甲强龙片剂 32~40 mg/d 或强的松 40~60 mg/d（1 mg·kg⁻¹·d⁻¹）口服，3~4 周后口服激素逐步减量，通常是每月减 5 mg/d，低剂量维持 1 年以上。

☆ 口腔黏膜炎

口腔黏膜炎的发生率较高，对患者进食等日常生活质量的影响较大，临床应该积极预防和治疗。对于无症状或轻度口腔黏膜炎（1 级），可局部使用氟羟泼尼松 2~3 次/d；对疼痛可耐受，不影响进食者（2 级），可局部使用氟羟泼尼松 2~3 次/d，口服红霉素 250~350 mg/d 或米诺环素 50 mg/d，无需减少 TKI 药量；而对于疼痛严重，影响进食者（3 级），可将 TKI 停药 2~4 周，到口腔黏膜炎降至 2 级即可继续使用，如无改善，则通用 TKI。氯吡他素软膏 2~3 次/d，口服红霉素 250~350 mg/d 或米诺环素 50 mg/d。

☆ 甲沟炎

由于炎症细胞化学诱导物释放，导致白细胞积聚，并进一步释放大蛋白酶类物质，角质化细胞凋亡，大量凋亡细胞在真皮层下蓄积，从而形成甲沟炎。

临床上，根据甲沟炎的严重程度可给予不同的处理方法。对于轻中度甲沟炎可给予复方新霉素软膏 2~3 次/d，无需减少 TKI 用量，而对于自我照顾性活动受限、需外科

精准管理 并非遥不可及

所谓精准医学，就是依据患者内在生物学信息以及临床症状和体征，对患者实施关于健康医疗和临床决策的量身定制。精准医学具有丰富的学术内涵，更需要落实到具体的临床实践，体现在 EGFR-TKI 靶向药物安全性管理上就是寻找副反应的 Biomarker，减少和避免 TKI 治疗的副反应。

目前，已经有研究证实，CYP2D6、CYP3A5 PM 作为筛查吉非替尼导致严重肝毒性预测因子可行性较好。将来，继续寻找预测皮疹、腹泻、甲沟炎、间质性肺病等其他毒副反应的标志物是广大同道不懈探索的方向。

腹泻分级	处理
1 级：每日大便次数增加少于 4 次	清淡饮食，避免辛辣、油腻等可能加重腹泻的食物
2 级：每日大便次数增加 4~6 次	
3 级：每日大便次数增加 7 次以上失禁需住院治疗日常活动受限	首次出现时即应开始对症治疗，对症处理后仍不能缓解的应减量或停药

表 1 EGFR-TKI 腹泻的分级和处理