

標靶藥物治療常見副作用及其處理: Management of pulmonary side effect

張時杰

國立陽明大學附設醫院胸腔內科

肺癌近年來都是國人癌症死因的前二名，肺癌分成小細胞和非小細胞，而非小細胞通常是肺癌的主要組織型。這個疾病被發現時常常已經是局部侵犯期或是晚期，主要是因為早期並無什麼明顯的徵狀，在過去晚期肺癌大概一年的存活率只有 10-20%，不過現在有一些新的化療藥物，改了新的化療藥之後，已經讓存活率增加一倍，一年的存活率大概改善到 30-40%。

大部分晚期肺癌接受傳統化學治療後，他的平均大概存活時間是 10 個月。不過我們還是可以看到治療上有新的發展，特別是在標靶藥物這一塊，目前很多癌症都會有所謂上皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor)的異常，特別是肺腺癌，在動物實驗中，帶有上皮生長因子受體基因突變的老鼠，可以導致老鼠的肺部發生侵襲性的肺腺癌。在台灣、日本、韓國、香港、中國、義大利的肺腺癌研究中，可以發現肺腺癌的腫瘤細胞，在上皮生長因子受體基因突變的比例大概有 10%~40%，而且大家可以發現，亞洲人種突變的比例非常高約 40%，在歐美的部份可以發現大約是 10%，針對這些帶有上皮生長因子受體基因突變的患者用標靶藥物(上皮生長因子受體-酪胺酸激酶抑制劑 epidermal growth factor receptor-tyrosine-kinase inhibitor)來治療的話，會發現當腫瘤抑制的效果會非常好，而且非常持久，但是當病人的腫瘤沒有帶有這樣基因突變的時候，這個腫瘤對標靶藥物的療效就會非常差。

艾瑞莎(一種上皮生長因子受體-酪胺酸激酶抑制劑)於 2002 年 7 月那時候在日本開始上市，大概過了半年，就報導有病人出現有肺毒性(間質性肺炎)，當中還有病人死於呼吸衰竭。由於臨床上使用這些標靶藥物基本上還是很安全，主要的副作用是皮疹、甲溝炎或是輕微的腹瀉，但是這些都是可以用簡單的藥物來處理的副作用。所以間質性肺炎是一個不常見的副作用，在日本曾進行了一個世代研究(cohort study)，發現在日本約有 3.5%的病人接受艾瑞莎治療時會發生這樣非常嚴重的肺毒性，其中也顯示其危險因子包括男性、抽菸者、有慢性肺病病史，這些都是肺癌病人使用標靶藥物增加間質性肺病的風險，而此副作用發生的時間點大概都是在開始服藥前面的四週，到後面之後發生肺毒性的比例就跟傳統的化療藥沒有什麼太大的差異。

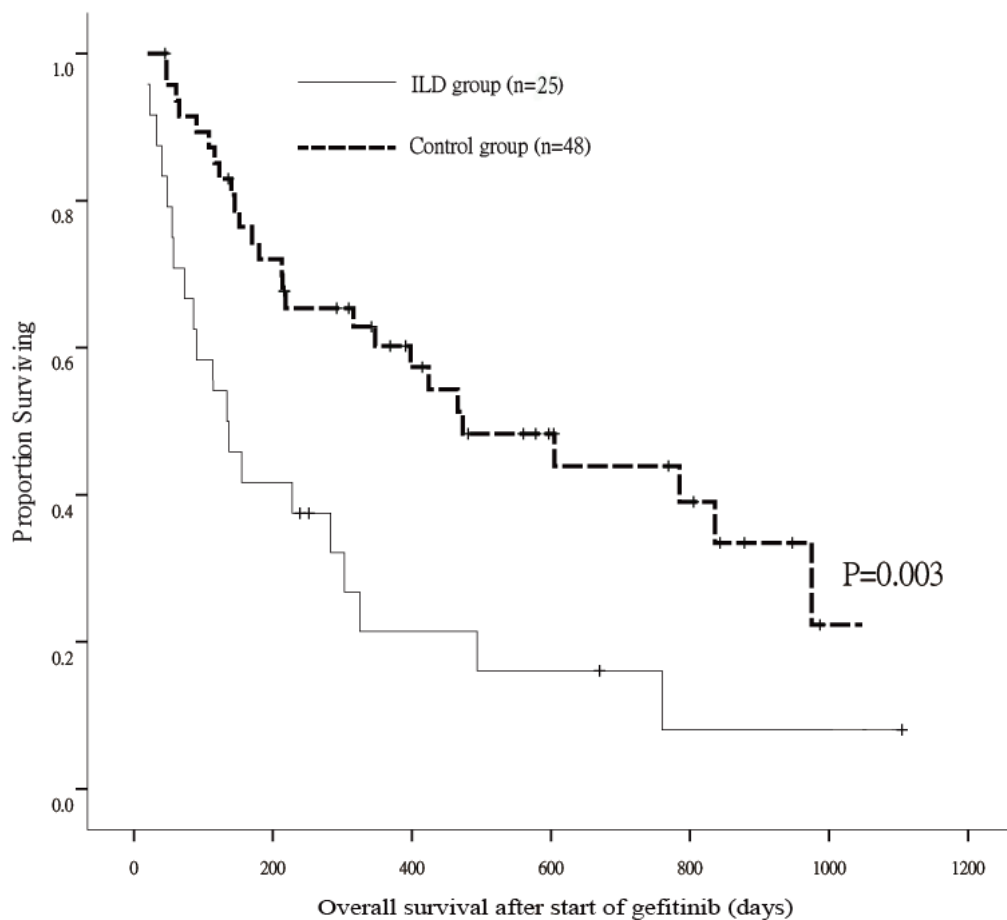
除了日本有詳細標靶藥物間質性肺病的資料外，台灣並沒有這方面的資料以供臨床醫師參考。所以本人利用工作閒暇之餘分析了這方面的資料，從 2004 年到 2009 年在台灣北部兩家醫學中心還有我們醫院(區域教學醫院)，大概搜集了 1080 個使用過艾瑞莎的病人，發現我們國人間質性肺炎發生率並沒有像外國學者所說的台灣只有 0.17%，而是相對較高的 2.3%，主要發生的時間點也是在開始服藥前面的四週，且嚴重的影響病人的預後，這些發生間質性肺毒性的病人，院內死

亡率高達五成，相較於未發生間質性肺毒性的病人有較差的存活率(圖一)，而且一旦發生之後，病人也失去了一個很有效的標靶藥物治療選項。

在日本人的分析中也指出，如果發生了間質性肺病之後，胸部影像上的呈現是雙側肺部的嚴重浸潤加上有纖維化，其死亡率也會較高，在我們的資料也顯示這樣的案例也同樣有較差的預後，這些病人幾乎都在院內死亡，這是在影像上一個重要的預後因子。治療上，對於藥物引起的肺炎，基本上要趕快停藥，要趕快給他氧氣治療，一部分的病人可能要插管使用呼吸器來支持治療。

基本上在適合的肺腺癌病人(帶上皮生長因子受體基因突變)使用這個藥的確很有效，可以帶給病人很多生活品質上的改善，但服藥的前四週要特別小心，是否有出現呼吸困難、發燒、咳嗽加劇等情形，以減少發生間質性肺病時的一些風險及提早診斷。另外一個就是胸部影像上的發現，真的發生這樣間質性肺病，可以藉由我們的經驗或是日本人的經驗，可以利用這樣的方式來預測預後，最重要的還是在前面使用時要非常小心，如果病人有出現新的呼吸道方面的症狀，或是出現一些你覺得不太對的地方，就要趕快先停藥，趕快仔細評估。

圖一： 間質性肺炎對使用艾瑞莎病患存活率的影響



:

參考文獻

1. Shih-Chieh Chang, Cheng-Yu Chang, Jin-Yuan Shih. The role of epidermal growth factor receptor mutations and epidermal growth factor receptor-tyrosin kinase inhibitors in the treatment of lung cancer. **Cancers** 2011;3(2):2667-2678.
2. Li-Chiao Kuo, Po-Chou Lin, Ko-Fan Wang, Mei-Kang Yuan, Shih-Chieh Chang. Successful treatment of gefitinib-induced acute interstitial pneumonia with high-dose corticosteroid: a case report and literature review. **Medical Oncology** 2011;28(1):79-82.
3. Shih-Chieh Chang, Cheng-Yu Chang, Chiung-Yu Chen, Chong-Jen Yu. Successful erlotinib rechallenge after gefitinib-induced acute interstitial pneumonia. **Journal of Thoracic Oncology** 2010;5(7):1105-1106
4. Mei-Kang Yuan, Cheng-Yu Chang, Shih-Chieh Chang, Shu-Ju Chang, Gau-Jun Tang, Yu-Feng Wei, Yu-Chang Liu, Cheng-Yu Chen, Chong-Jen Yu (2011) Imaging patterns and prognosis of patients with gefitinib-related interstitial lung disease. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics** 2011;49(10):587-593.
5. Shih-Chieh Chang, Cheng-Yu Chang, Shu-Ju Chang, Mei-Kang Yuan, Yi-Chun Lai, Yu-Chang Liu, Cheng-Yu Chen, Li-Chiao Kuo, Chong-Jen Yu (2010) Gefitinib-related interstitial lung disease in Taiwanese patients with non-small cell lung cancer. **Clinical lung cancer** 2013 Jan 14(1):55-61.