

酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤 不良反应及处理共识



扫码阅读电子版

中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会

通信作者:曹晖,Email:caohuishcn@hotmail.com,电话:021-68383751

【摘要】 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)提高了胃肠间质瘤(GIST)患者的生存率,但其不良反应会影响剂量强度,从而影响临床疗效。迄今为止,还没有关于TKI相关不良反应的指南或共识发表。因此,中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会组织了专家讨论会,由外科学、肿瘤学、心脏病学、皮肤病学、肾病学、内分泌学、眼科学等方面的专家进行讨论,根据TKI相关不良反应的临床症状及其发病机制,形成基于证据和经验的共识,提出治疗建议,以指导临床实践中治疗TKI相关的不良反应。

【关键词】 胃肠间质瘤; 酪氨酸激酶抑制剂; 不良反应

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.001

以伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)显著改善了转移性胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)患者的生存期,并已在临床实践中广泛使用。药物的长期足量应用是保证其临床疗效的重要因素,因此,合理处理TKI带来的治疗相关不良反应,对更好地发挥药物的疗效具有重要的临床意义。常见的TKI相关不良反应见表1。由于部分治疗相关不良反应临床表现独特,同时缺乏明确的诊疗规范,对TKI的临床应用造成了一定影响。因此,中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会广泛征求不良反应相关学科临床专家的建议,制定本版共识,用于指导TKI治疗GIST不良反应的合理处理,提高药物治疗疗效。

一、水肿和水钠潴留

水肿和水钠潴留是伊马替尼治疗最常见的不良反应之一,见于74.1%的患者(3~4级占1.4%)^[1]。水肿和水钠潴留常表现为眶周水肿或双下肢水肿。

眶周水肿通常不需要特殊治疗。有研究报道,低盐饮食、局部应用类固醇药物或应用利尿剂可缓解症状^[2]。对于轻度全身性或周围性水肿患者,应进行定期监测,仔细评估体质量状况^[3]。当患者1周内体质量增加超过3 kg时,需限制食盐摄入^[4]。必要时,应用利尿剂。若支持治疗有效,无需让患者对伊马替尼减量或停药。当患者发生严重水潴留(肺水肿、胸膜/心包积液、腹水)或短期内体质量迅速增加时,须立即应用利尿剂、或增加利尿剂用量(须防止电解质紊乱);伊马替尼应暂时停药。当水肿得到控制之后,可减量恢

复伊马替尼治疗(须维持利尿剂治疗)^[5]。水潴留可加重或导致心衰,对合并有心脏病、心力衰竭风险或肾衰竭病史的患者,须密切监测,及时评估并治疗任何有心力衰竭或肾衰竭体征或症状的患者。接受舒尼替尼治疗的患者水肿较伊马替尼少,多为1~2级^[6]。

二、消化道反应

恶心、呕吐是伊马替尼、瑞戈非尼和舒尼替尼治疗GIST最常见的早期毒性反应^[7]。恶性和呕吐常伴随出现,多为1~2级。可能为药物刺激胃肠道、嗜铬细胞释放神经递质而引起迷走神经和交感神经兴奋、从而刺激呕吐中枢导致呕吐;还有部分患者为预期性呕吐^[8]。伊马替尼治疗GIST恶心发生率为52.4%(3~4级占1.4%),呕吐发生率为12.9%(3~4级占0.7%)^[1];瑞戈非尼的恶心发生率为16%(3~4级占1%)^[9];舒尼替尼的恶心发生率为24%(3~4级占1%),呕吐发生率为16%(3~4级占1%)^[10]。对于1~2级恶心、呕吐患者可不作特殊处理,或嘱患者清淡饮食,食用易消化、偏酸的食物以及果汁等,避免进食甜和油腻食物。若出现3~4级恶心、呕吐,需予以减量或停药,治疗上可予甲氧氯普胺、氯丙嗪、5-羟色胺受体阻滞剂联合地塞米松止吐等处理,待症状恢复至≤1级后再恢复TKI的治疗。

腹泻为靶向药物的常见不良反应,呈剂量依赖性^[11]。具体机制不详。伊马替尼治疗后腹泻的发生率为44.9%(3~4级占2%)^[1];瑞戈非尼的腹泻发生率为40%(3级占5%)^[9];舒尼替尼的腹泻发生率为29%(3~4级占3%)^[10]。对于1~2级腹泻,无需调整剂量,或嘱患者清淡、易消化、富含维生素的食物,可酌情予以益生菌调节肠道菌群,黄连素、蒙脱石散、洛哌丁胺止泻等处理。对于3~4级腹泻,建议停药,并给予益生菌、蒙脱石散、洛哌丁胺,同时补充水电解质以及营养物质,并调整饮食,避免进食生冷辛辣刺激以及油腻的食物,多进食低纤维、高蛋白饮食。至腹泻恢复至≤1级后再恢复TKI用药,必要时酌情降低药物剂量。

三、皮疹

舒尼替尼相关的皮疹发生率较低,为10%~15%,且通常反应轻微;而伊马替尼相关皮疹的发生率为35%左右,且3级或以上者可达10%^[12-13]。同时,后者皮疹发生率随剂量增加而增加,接受高剂量800 mg/d治疗者,其发生率可达46.6%^[12]。导致伊马替尼相关皮肤反应的发生机制尚不清楚。由于普遍高发且与剂量相关,提示皮疹可能与伊马替尼

表 1 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)相关不良反应汇总表

不良反应	相关的 TKI	症状	机制	临床处理	TKI 剂量调整或停药
水肿和水钠潴留	伊马替尼	眶周及下肢浮肿	PDGFR 抑制及组织间压升高	限制盐分摄入,利尿药	偶尔需要
消化道反应	伊马替尼,舒尼替尼,瑞戈非尼	恶心、呕吐、腹泻	诱导神经递质释放,迷走神经及交感神经激活	止吐药,止泻药	很少需要
皮疹	伊马替尼,舒尼替尼	斑疹、斑丘疹	抑制代谢通路	外用乳液,抗组胺药,类固醇药物	有时需要
眼部症状	伊马替尼	眶周水肿,流泪,结膜出血	PDGFR 抑制,间质压升高,球结膜水肿	类固醇药物,利尿药	不需要
高血压	舒尼替尼,瑞戈非尼	血压升高	内皮素轴激活,肾素抑制	血管紧张素转化酶抑制剂,血管紧张素 II 受体阻滞剂	有时需要
手足综合征	舒尼替尼,瑞戈非尼	手足掌侧红斑、蜕皮、疼痛	TKI 直接毒性,血管内皮生长因子受体和 PDGFR 抑制导致创伤修复抑制	外用乳膏,角膜溶解乳膏,润肤剂,止痛药	经常需要
乏力	伊马替尼,舒尼替尼,瑞戈非尼	乏力	5-羟色胺神经递质失调,炎性细胞因子累积,神经肌肉功能退化	锻炼,营养支持	很少需要
蛋白尿	舒尼替尼,瑞戈非尼	24 h 尿蛋白升高	血管内皮生长因子受体抑制	血管紧张素转化酶抑制剂,血管紧张素 II 受体阻滞剂	有时需要
口腔炎	舒尼替尼,瑞戈非尼	疼痛、水肿、红斑、溃疡、烧灼感	血管内皮生长因子受体抑制	口腔护理,止痛药	有时需要
心脏毒性	舒尼替尼,瑞戈非尼	Q-T 间期延长,左室射血分数降低	AMPK 和 PDGFR 抑制	血管紧张素转化酶抑制剂,利尿药	经常需要
甲状腺功能减退	舒尼替尼	临床或亚临床的甲状腺功能减退	甲状腺腺体重构,甲状腺过氧化物酶活性抑制,甲状腺滤泡密度下降	左旋甲状腺素钠	不需要
肝肾毒性	伊马替尼,舒尼替尼,瑞戈非尼	转氨酶升高,肌酐升高	HBV 病毒再激活,血管内皮生长因子受体抑制	抗病毒治疗,甘草酸	有时需要
毛发改变	伊马替尼	色素减退、睫毛粗长症、多毛症、脱发、眉毛/睫毛脱落	KIT 信号通路抑制	无	不需要
间质性肺病	伊马替尼	不明原因发热,咳嗽,呼吸困难,低氧	过敏反应,PDGFR 抑制	足量皮质类固醇,抗生素	大多需要永久停药
血液学毒性	伊马替尼,舒尼替尼,瑞戈非尼	贫血,粒细胞缺乏,血小板降低	表达 KIT 的造血干细胞抑制	铁剂,集落刺激因子,促红细胞生成素	有时需要

的药理作用有关,而非超敏反应。PDGFR、酪氨酸激酶介导的代谢途径抑制(如 c-kit)可能参与这些皮肤不良反应的病理生理过程^[14]。伊马替尼相关皮疹通常表现为红色斑疹或斑丘疹,可以发生在治疗开始后任何时间,但以治疗开始的第 1 周较为常见,并好发于前臂或躯干,可伴有瘙痒、脱屑^[15]。有研究显示,女性发生率更高^[14]。罕见的严重病例可发生性表皮坏死松解症或史蒂文斯-约翰逊综合征(大疱性

多型红斑)^[15]。舒尼替尼治疗的相关皮肤不良反应最常见为皮肤干燥(干燥症),发生率可达 16%,通常为轻度。而舒尼替尼相关皮疹可表现为面部和(或)躯干上的炎性毛囊丘疹和脓疱,或脂溢性皮炎样皮疹,类似于与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂相关的皮疹,但发生率较低,且更温和^[16]。

皮肤干燥一般无需治疗或可使用保湿乳液外涂。伊马

替尼相关的轻度至中度皮疹患者,口服抗组胺药和局部激素类软膏可缓解症状。效果不佳者,可以口服糖皮质激素治疗^[15]。反复出现的3级或以上皮疹,应该中断伊马替尼并予以激素治疗,直到皮疹完全消退,再重新尝试低剂量开始恢复伊马替尼治疗。对于4级药疹,伊马替尼应停药,并予以强的松1 mg/kg起始量,以后逐渐减少到20 mg/d维持治疗。在没有替代治疗选择的情况下,伊马替尼可考虑从低剂量开始尝试恢复^[15]。值得注意的是,恢复用药后患者可能会再次出现皮疹,少数病例会发生药物超敏反应综合征,出现剥脱性皮炎和大疱性表皮松解,严重时甚至会危及生命,需要引起临床医师重视。

四、眼部症状

眶周水肿是伊马替尼最常见的眼部不良反应,发生率可达70%^[1]。眼周软组织中的表皮树突样细胞可表达c-kit和PDGFR。通过抑制PDGFR,伊马替尼可降低间质压力并增加毛细血管转运,从而导致水肿^[17-18]。伊马替尼第二常见的眼部症状为溢泪,发生率约为20%^[19]。溢泪的假设机制包括结膜化学反应导致眼表刺激和泪液分泌过多、眶周水肿导致泪泵功能障碍、结膜松弛阻塞泪点以及泪膜中药物的分泌^[20]。再次,结膜出血也较常见,在没有骨髓抑制或全身出血倾向的患者中,其发生率可达11%^[21-22]。有报道提示,EGFR、SLC22A1、SLC22A5和ABCB1基因的单核苷酸多态性与伊马替尼相关眶周水肿和结膜出血相关^[22]。此外,影响视神经、黄斑和视网膜导致视力受损的并发症并不常见,但伊马替尼确实存在。体外实验观察到,伊马替尼通过抑制PDGFR信号通路,可损害视网膜神经节细胞的存活^[23]。也有文献报道,罕见的眼部不良反应还包括视盘水肿、视神经功能障碍、复发性视神经炎、黄斑囊样水肿和视网膜水肿^[24-26]。

眶周水肿和溢泪都可以应用局部类固醇和全身利尿剂改善^[27]。严重的眶周水肿导致视物障碍可通过整形手术去除过度的眶周皮肤和脂肪组织^[28]。结膜出血可自行缓解,也可以局部使用类固醇^[29]。视盘水肿和视神经功能障碍停药可逐渐恢复^[23];黄斑水肿和视网膜水肿在伊马替尼停药后可消退,全身应用类固醇可改善视神经炎^[24]。

五、高血压

接受舒尼替尼治疗的GIST患者,高血压的总发生率为11%,3~4级者为3%;而在伊马替尼治疗者中伴发高血压鲜有报道^[10,30-31]。而在中国人群中,服用舒尼替尼的GIST患者高血压的总发生率可高达28.8%,而3~4级高血压者与西方报道相似,占3.4%^[32]。TKI导致高血压的机制包括:舒尼替尼通过激活内皮素轴抑制肾素,降低肾小球滤过率和增加水钠潴留等,从而导致高血压的发生^[33-35]。

舒尼替尼治疗前应测量基线血压,在治疗期间应密切监测血压,特别是在治疗的前期及有高血压史的患者。抗高血压治疗的目标在于控制血压在140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下。一旦出现2级以上高血压,建议服用抗高血压药,推荐应用血管紧张素转化酶抑制剂(如卡托普利、依那普利、贝那普利及西拉普利等)或血管紧张素Ⅱ受体阻滞

剂(如氯沙坦钾、缬沙坦、伊贝沙坦及替米沙坦等)。由于舒尼替尼主要在肝脏通过细胞色素氧化酶CYP3A4介导代谢,而钙通道拮抗剂(如地尔硫卓、维拉帕米、尼群地平、硝苯地平)可抑制CYP3A4,从而导致舒尼替尼血液浓度增高,增加不良反应发生率^[12,36]。故不推荐应用钙通道拮抗剂治疗高血压。通常,高血压不需要停用舒尼替尼或减量,但是一旦出现高血压危象(收缩压>200 mmHg或舒张压>110 mmHg),需要暂停服用舒尼替尼,直至血压得到控制。

六、手足综合征

手足综合征容易发生于舒尼替尼与瑞戈非尼治疗过程中,在两种TKI药物治疗中的发生率分别为13.5%~25.0%与56.0%。多发生于TKI治疗4周之后,是导致出现药物剂量调整的主要原因之一;在伊马替尼治疗中极少发生^[9-10,37-38]。手足综合征主要表现为:双侧手掌和足底呈现的红斑,可伴发感觉异常或与感觉异常同时出现的红斑部位皮肤剥脱和疼痛,导致正常活动和行走障碍;区域性皮肤过度角化,尤其是足底部,可伴结茧^[39]。手足综合征发生的可能机制包括:(1)部分药物由汗液代谢,因此,皮肤反应容易发生于手掌与足底的汗液分泌部位;(2)TKI对血管内皮生长因子受体与PDGFR的抑制导致手足皮肤小创伤的修复困难;(3)TKI对皮肤的直接毒性^[3]。

患者教育是手足综合征治疗的第一环节,需要让患者在接受TKI治疗前了解手足综合征的发生及临床表现,有利于在症状发生的早期阶段给予治疗。角质溶解剂膏与润肤膏有助于缓解皮肤角质化并保护皮肤,柔软的鞋子与手套可吸收局部压力从而改善手足症状,合并明显疼痛症状时可口服止痛药减轻不适。重组人成纤维生长因子与重组人表皮生长因子可能对皮肤组织损伤的修复有一定帮助作用,对于2~3度的手足综合征,往往需要短期暂停TKI的使用,对于症状严重的患者,可能需要永久下调TKI的剂量。对于舒尼替尼,37.5 mg/d持续给药方式对比50 mg/d(4/2)给药方式,可以降低手足综合征的发生程度^[37]。

七、乏力

乏力为伊马替尼、瑞戈非尼和舒尼替尼常见的不良反应,因常与其他症状伴随出现,相对于其他不良反应,临床上容易被忽视,但其严重影响患者的生活质量^[40]。乏力的原因较为复杂,机制并不完全明确,考虑为药物引起5-羟色胺神经递质失调,肌肉代谢产物异常堆积,神经肌肉功能退化,相关细胞因子如炎症因子的产生等有关^[41-42]。伊马替尼乏力发生率为34.7%(均为1~2级)^[1]、瑞戈非尼乏力发生率为39%(3级占2%)^[9]、舒尼替尼则为34%(3级占5%)^[10]。

对于1~2级乏力,无需剂量调整。对于3~4级乏力,需要积极对症处理。可予以适度的锻炼,如瑜伽^[43]以及一些物理治疗如推拿按摩、针灸^[44-45]。但是对于存在骨转移、血小板下降症、贫血、发热或活动感染的患者需要谨慎对待,同时可予以心理干预,营养支持等处理。对于重度乏力患者,可适当予以精神兴奋类药物如莫达非尼(modafinil)治疗,但对于轻中度乏力患者,药物治疗似乎无效^[46]。

八、蛋白尿

血管内皮生长因子信号通路抑制剂是目前广泛用于晚期肾癌、结直肠癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤的靶向药物,其主要作用是抑制血管生成,包括大分子的单克隆抗体如贝伐珠单抗与小分子TKI如阿西替尼、舒尼替尼和索拉菲尼等。

蛋白尿是血管内皮生长因子信号通路抑制剂常见的不良反应之一。蛋白尿的发生率在不同类型癌症人群中存在差异。根据24 h尿蛋白(24 h UTP)定量,将蛋白尿程度分为3级:1级蛋白尿定义为24 h UTP <1.0 g;2级蛋白尿定义为24 h UTP 为1.0~3.4 g;3级蛋白尿定义为24 h UTP \geq 3.5 g^[47]。其中肾癌患者发生重度蛋白尿的风险最高,而在结直肠癌中蛋白尿风险最低^[48]。小分子TKI诱导蛋白尿的发生率,目前无确切的临床试验数据。在接受舒尼替尼治疗的患者中,轻度无症状蛋白尿的发生率为21%~63%,而在肾癌患者中发生重度蛋白尿的比例高达6.5%^[49]。血管生成抑制剂类药物导致的蛋白尿多为无症状性,并呈现剂量和时间依赖性^[50]。另外,肿瘤病理类型、肾脏基础疾病、合并使用肾毒性药物以及患者的种族和年龄等,也影响蛋白尿的发生发展。

舒尼替尼等药物引起蛋白尿的机制目前还不十分清楚。目前流行的有以下几个理论:血管内皮生长因子通过对肾小球毛细血管内皮细胞的保护作用,在维持肾小球滤过屏障中起着重要作用。舒尼替尼等药物通过抑制血管内皮生长因子的这种保护作用,破坏正常的肾小球滤过屏障而导致蛋白尿。其次,血管内皮生长因子也可通过下调细胞上的紧密连接蛋白,破坏肾小球正常的滤过功能^[51]。最后,血管内皮生长因子信号通路抑制剂可通过抑制裂孔隔膜蛋白nephrin表达,而导致肾病综合征和肾小球血栓性微血管病的发生^[50]。

血管内皮生长因子信号通路抑制剂诱发的蛋白尿目前没有标准的治疗方案。建议在开始舒尼替尼等药物治疗前,所有患者均应接受完整的病史询问、体格检查、尿液分析和尿沉渣等检查。目前多数学者推荐使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体抑制剂(ARB),可能对轻度蛋白尿的患者有效;如果合并高血压,应予以降压治疗^[52-53]。K/DOQI推荐ACEI或ARB类药物作为血管内皮生长因子相关性蛋白尿的一线治疗药物^[54]。对于24 h UTP >3 g的患者,推荐停用舒尼替尼。当尿蛋白水平低于这个水平时,可以重新开始舒尼替尼治疗^[49]。应同时兼顾肿瘤发展和患者整体体质,评价风险-获益趋势,并取得知情同意。

九、口腔炎

靶向药物相关的口腔炎表现为口咽部疼痛、水肿、红斑、溃疡以及服用酸辣食物时出现烧灼感,严重时甚至出现功能障碍,如言语或吞咽困难及味觉丧失。由于其发病机制可能与VEGFR信号通路阻断相关,口腔炎在伊马替尼治疗期间少见,但常见于舒尼替尼或瑞戈非尼治疗期间。舒尼替尼相关的口腔炎发生率为5.0%~40.4%^[55-56]。在GRID三期临床研究中,口腔炎的发生率在瑞戈非尼治疗组有50例(38%),其中3级以上者有2例(2%)^[9]。

口腔炎一般为1~2度,有时并无明确的证据或体征,通常出现于治疗开始后的1.9个月内^[56]。多数情况下不需要剂量调整或停药。由于口腔炎可能导致患者治疗依从性下降,需引起重视并加强口腔护理,改善口腔卫生,避免刺激食物摄入,使用漱口水(如碳酸氢钠漱口水),必要时采用局部或全身止痛药物(如利多卡因凝胶、苯佐卡因或苯达明)^[3]。如果怀疑口腔真菌感染,建议使用制霉菌素漱口,4次/d,周期10 d。若发生3级或4级口腔炎,漱口频率增加至8~12次/d或更高。如果在1周后没有改善,应暂停用靶向药物,待口腔炎恢复为1度,再恢复使用相同剂量的靶向药物。

十、心脏毒性

靶向药物相关的心脏毒性反应包括:无症状的Q-T间期延长,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降,充血性心力衰竭,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和心肌梗死(myocardial infarction, MI)。伊马替尼相关的心脏毒性事件罕见,文献报道的心力衰竭发生率为0.5%~1.7%,一般发生于合并心脏危险因素老年患者(65岁以上)^[57-58]。其机制可能与ABL基因抑制引起的心肌毒性有关^[59]。舒尼替尼相关的心脏毒性事件要高于伊马替尼,其中心力衰竭的发生率据文献报道为2.7%~15.0%^[60-62]。需要引起重视。其可能的机制包括:抑制心肌细胞的AMPK引起的线粒体能量代谢异常^[63]以及抑制心肌细胞的PDGFR信号通路引起的心肌对后负荷压力顺应性下降。关于瑞戈非尼相关的心脏毒性事件的数据有限,在GRID三期临床研究中,瑞戈非尼治疗组有1例(0.8%)发生5级不良反应(心搏骤停)^[9]。

患者在接受靶向药物治疗期间,出现呼吸困难和疲劳症状时需要考虑进行心脏功能的评估。对有冠脉疾病病史的患者,在接受舒尼替尼药物治疗之前应进行超声心动图测量基线LVEF,并在舒尼替尼治疗期间密切监测血压和LVEF,对合并高血压者积极采用包括ACEI类药物在内的降压治疗。对有慢性心力衰竭症状的患者,应联用ACEI类药物及利尿剂。对心力衰竭诊断明确的患者,应中断舒尼替尼治疗,在心功能恢复后应权衡治疗获益与风险,必要时小剂量恢复治疗。对于舒尼替尼治疗期间LVEF下降低于50%、但并无心力衰竭临床症状的患者,可以考虑:(1)中断舒尼替尼治疗数周;(2)舒尼替尼减量;(3)服用心脏药物同时密切监测心功能^[3]。

十一、甲状腺功能减低

舒尼替尼致甲状腺功能减退(甲减)的发生率较高,国外文献报道有53%~85%的服药者可出现临床或亚临床的甲状腺功能减退症^[64-66]。舒尼替尼致甲减的机制尚不明确。有研究发现,在舒尼替尼治疗期间,¹²³I的甲状腺摄取率是减少的,但在治疗结束后,大部分恢复正常。提示其引起甲状腺功能减退的可能机制是甲状腺组织对碘摄取的障碍^[67]。有研究者认为,舒尼替尼破坏甲状腺腺体是其导致甲减的主要发病机制^[68]。此外,舒尼替尼对甲状腺过氧化物酶活性有抑制作用而减少甲状腺激素的合成^[69]。亦有研究者认为,舒尼

替尼的抗血管生成作用可能是造成甲状腺毛细血管密度降低的原因,并因此导致甲状腺毒性反应^[70]。还有体外实验证实,舒尼替尼可抑制细胞增值信号通路的转染重排/乳头状腺癌激酶(RET/PTC),该酶在维持甲状腺正常生理功能中起重要作用^[71-72]。从而诱发甲状腺功能减退。舒尼替尼所致甲状腺功能异常多在服药早期即出现,多为一过性的甲状腺毒症临床表现,如乏力加重、心悸等。但随着治疗周期的延长,进而出现甲减的相关表现,如畏寒、嗜睡等,严重时可能发生黏液性水肿昏迷。甲状腺功能减退的平均时间为50周,甲状腺功能减退的风险随着舒尼替尼治疗时间的延长而增加。有时仅凭临床表现,可能无法及时、准确诊断甲减,有必要定期监测甲状腺功能。多项研究发现,服用舒尼替尼后发生甲减的患者,中位无进展生存期长于甲状腺功能正常者^[73-75]。因此,有学者提出,将甲状腺功能作为评估舒尼替尼治疗肿瘤的疗效指标之一^[76-77]。

患者在舒尼替尼治疗前应检查甲状腺功能,如既往患有甲状腺疾病,先予以治疗。在治疗期间应监测促甲状腺激素(TSH)水平^[78-80]。最佳的TSH监测频率和时间尚未确定。舒尼替尼所致甲状腺毒症大多不伴有临床症状并具有自限性,通常是不必要改变舒尼替尼剂量或中断的。但若出现较严重的甲状腺毒症或甲状腺危象相关症状,则需停用舒尼替尼并给予干预治疗。较严重的甲减患者可应用甲状腺激素替代治疗,常用的替代药物多为左甲状腺素钠。

十二、肝肾功能损伤

靶向药物治疗期间,可见肝酶升高^[7]。GIST患者中,伊马替尼致肝功能异常的发生率约为5.4%(3~4级占2.7%)^[1]。严重的肝毒性可导致患者肝脏衰竭或死亡^[81-82]。靶向药物治疗开始前、每个治疗周期以及临床需要时,应监测肝功能。对肝功能损害患者应密切监测其肝功能,轻度肝功能异常通常可耐受,无需减药或停药;对于转氨酶持续维持至正常范围2.5至5倍之间的患者,应完善相关检查明确病因;若转氨酶持续升高,须仔细评估,予以减药或停药。若发生严重肝功能不良反应,胆红素升高至正常范围上限3倍或转氨酶升高正常上限5倍者,应停止靶向药物治疗^[2];直到上述指标分别降到正常范围上限1.5倍或2.5倍以下之后,方可继续减量服用。伊马替尼每日剂量应该从400 mg减少到300 mg,舒尼替尼发生严重肝损害的概率少于伊马替尼,可在原剂量基础上减少12.5 mg重新开始治疗^[79]。

肾毒性靶向药物治疗期间偶见肾毒性,但仍需警惕。靶向药物长期治疗可能导致肾功能减退,目前有急性肾损伤、慢性肾脏病、蛋白尿以及肾病综合征相关不良反应报告^[83]。在基线时对所有患者进行肾功能检查,并在每个周期治疗开始前和结束时行肾功能检查,对肾功能状况评价。当出现肾功能受损时,建议请肾脏专科医生会诊,适当评估考虑停药。

十三、毛发改变

一项关于靶向药物TKI不良反应的汇总分析表明,毛发色素异常发生率为14%,包括色素减退、睫毛粗长症、多毛症、脱发、眉毛/睫毛脱落。接受舒尼替尼治疗的患者毛发脱

色发生率为15.2%^[84]。而服用伊马替尼的患者毛发色素异常相对罕见。研究者认为,发生毛发改变的机制可能是TKI抑制KIT信号通路,减少了毛发的色素形成;同时TKI抑制了黑色素合成过程中的酪氨酸酶和酪氨酸酶相关蛋白酶1^[16]。对于接受TKI治疗的患者,医师需在治疗前仔细告知患者发生一系列毛发改变的可能性。此外,舒尼替尼相关的毛发异常通常为轻度反应,通常具有自限性,且停药之后可以好转^[84]。

十四、间质性肺病

在TKI治疗胃肠间质瘤的过程中,间质性肺病是相对罕见的药物不良反应,但一经发现,需要临床医师给予足够的重视和恰当及时地治疗。日本一项纳入5 000例慢性粒细胞性白血病和500例GIST接受伊马替尼治疗的患者研究表明,间质性肺病的发病率为0.5%,其中GIST患者间质性肺病发生率为0.8%^[85]。从全球范围有限的文献来看,间质性肺病发病率呈现出男性高于女性、亚洲人种高于其他人种的趋势^[86]。目前已有证据表明,治疗前已合并有间质性肺病患者,是发生TKI诱导的间质性肺病的危险因素^[87]。

目前,TKI诱导的间质性肺病的病因仍然存在争议,主要有药物过敏反应、TKI的药理学作用、PDGF受体抑制引起肺纤维化以及炎性细胞浸润等学说^[88-89]。TKI诱导的间质性肺病的临床表现非特异性,常在接受TKI治疗后的数月内出现不明原因的发热、咳嗽、呼吸困难、低氧血症,或外周嗜酸性粒细胞增多症。发生间质性肺病的患者胸部X线片、CT以及高分辨率CT检查,通常可表现为典型的间质性肺病改变,即肺部弥漫性病变,如磨玻璃状、斑片状、结节状影,小叶间隔增厚、细网格样改变等。

治疗TKI诱导的间质性肺病患者是否成功,依赖于快速而正确的诊断。服用TKI患者若出现间质性肺病的临床表现,一旦排除感染等其他原因或高度怀疑TKI诱导的间质性肺病,应给予的治疗措施包括立即停用TKI、短暂的支持治疗、必要时使用抗生素以及足量、及时使用糖皮质激素^[90]。TKI诱导的间质性肺病严重程度各异,但总体上对糖皮质激素治疗反应良好^[90]。待TKI诱导的间质性肺病症状缓解、影像学检查提示疾病缓解后,通常情况下采取更换其他治疗方案;但也有大量研究表明,之前对TKI治疗有效的肿瘤患者或无其他治疗方案可选的患者,可在服用糖皮质激素的前提下继续安全使用原剂量TKI药物或TKI减量使用。若该类患者继续使用TKI,须慎重考虑患者个体风险获益比,并密切随访患者病情变化^[90]。

十五、血液系统不良反应

1. 贫血:GIST患者在初诊或TKI治疗中都可伴有贫血,特别是在服用高剂量(800 mg/d)伊马替尼患者中,3~4级贫血发生率为16.7%^[91]。而服用舒尼替尼者3~4级贫血发生率为6.2%^[10]。GIST患者可伴有由于肿瘤导致的消化道出血、或由于小肠切除铁吸收障碍而导致的缺铁性贫血、或由于胃切除及小肠切除导致维生素B₁₂或叶酸缺乏而致的巨幼细胞性贫血。理论上,TKI治疗会抑制骨髓中表达KIT的造血干细胞。

GIST患者需监测血清铁离子、铁蛋白、转铁蛋白、总铁结合力、叶酸、维生素B₁₂及黄疸指标等,轻度贫血(1级,血红蛋白95 g/L至正常值下限)患者不需要特殊处理。2级或以上贫血患者(血红蛋白<94 g/L)根据不同的病因给予不同的治疗:缺铁性贫血者可口服硫酸亚铁或静脉注射铁剂;巨幼粒细胞贫血患者可补充维生素B₁₂和叶酸。由于促红细胞生成素和促红细胞生成素蛋白的人工合成衍生物阿法达贝汀可潜在增加血栓发生,Meta分析提示可增加病死率^[92-93]。因而,只有当权衡利大于弊时,才考虑应用。输血只能暂时纠正贫血,且增加输血反应、病毒感染、铁过载等风险,故除了重度贫血或急性失血,一般不推荐。贫血时不需要暂停或调整TKI剂量。急性失血往往是由于肿瘤所导致的消化道或腹腔盆腔出血,可给予患者急诊手术,一旦出血控制,继续原剂量TKI治疗。

2. 中性粒细胞减少:接受TKI治疗的GIST患者常可伴有中性粒细胞减少,但以1~2级为主,服用伊马替尼者的3~4级中性粒细胞发生率为7%,服用舒尼替尼者为10%。通常出现在治疗后的6周内,以后维持在稳态水平^[1,10,12]。

伴有1~2级中性粒细胞减少的GIST患者,不需要特别治疗,继续予以TKI原剂量治疗。对于3~4级中性粒细胞减少者,可给予粒细胞集落刺激因子(granulocyte colonystimulating factor, G-CSF),同时暂停TKI治疗,直到中性粒细胞 $>1.5 \times 10^9/L$,随后给予原剂量TKI治疗。对于反复出现3~4级中性粒细胞减少或出现粒细胞缺乏性发热者,TKI剂量可考虑下降一个级别,如伊马替尼从400 mg/d调整为300 mg/d,舒尼替尼剂量由50 mg/d调整为37.5 mg/d。在动物模型中,某些研究提示,G-CSF会降低抗血管内皮生长因子治疗的疗效,故G-CSF及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子在抗血管内皮生长因子治疗药物如舒尼替尼或瑞格非尼所致的白细胞减少中的应用,可能要重新经临床评价^[92]。

3. 血小板减少:血小板减少在接受伊马替尼治疗的GIST患者中少见,3级者仅为1.3%,但在舒尼替尼治疗者中相对

较多,3~4级为5.7%^[1,10,12]。

轻中度血小板减少(1~2级)者,不需要特殊治疗,可继续原剂量TKI治疗。如果出现3级以上的血小板减少(血小板计数 $<50 \times 10^9/L$),可给予重组人促血小板生成素或IL-1,同时暂停服用TKI直至血小板计数 $>75 \times 10^9/L$,随后给予原剂量TKI治疗。对于反复出现3~4级血小板减少者,可调整TKI剂量,如伊马替尼从400 mg/d调整为300 mg/d,舒尼替尼剂量由50 mg/d调整为37.5 mg/d。

TKI治疗带来的不良反应在每个患者个体身上表现会有所差异,临床医生需结合患者TKI治疗的目的、疗效、耐受程度、不良反应类型及严重程度,综合评估,进行及时、有效地干预,保障TKI治疗疗效,同时提高患者生活质量。

编写委员会成员(按姓氏拼音排序):曹晖(上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科)、谷伟军(中国人民解放军总医院内分泌科)、李健(北京大学肿瘤医院肿瘤内科)、林天龙(上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科)、刘秀峰(东部战区总医院八一医院肿瘤内科)、陆平(上海交通大学医学院附属仁济医院皮肤科)、潘剑(四川大学华西口腔医院口腔颌面外科)、沈莉菁(上海交通大学医学院附属仁济医院血液科)、汪明(上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科)、吴欣(中国人民解放军总医院普通外科)、徐皓(南京医科大学附属第一医院普通外科)、张波(四川大学华西医院普通外科)、张冬(中国人民解放军总医院肾脏内科)、张美霞(四川大学华西医院眼科)、张信华(中山大学附属第一医院胃肠外科)、邹静(上海交通大学医学院附属仁济医院呼吸科)、周焯(复旦大学附属肿瘤医院胃外科)

本文英文版已发表在World Journal of Gastroenterology, 2018, 24(46): 5189-5202. DOI: 10.3748/wjg.v24.i46.5189.

参 考 文 献(略)

(收稿日期:2019-06-11)

(本文编辑:卜建红)

·读者·作者·编者·

本刊对文稿中统计学符号撰写的要求

按GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定,所有统计学符号一律采用斜体排印。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。