1例奥希替尼致间质性肺炎患者再用EGFR-TKI治疗的病例分析Δ

陈永邦[1,2*]，万　宁[1]，王　冰[1,3]，彭丽君[4]，杨　宁[4]，萧伟斌[1]，谢　菲[1]，张建萍[2#a]，季　波[1,5#b]（1.中国人民解放军南部战区总医院临床药学科，广州　510010；2.暨南大学药学院，广州　511436；3.南方医科大学药学院，广州　510515；4.中国人民解放军南部战区总医院肿瘤科，广州　510010；5.国家老年疾病临床医学研究中心（解放军总医院）广东分中心，广州　510010）

中图分类号　R974；R734.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）05-0595-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.16

摘　要　目的　以奥希替尼为例，探讨患者使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）类药物并出现间质性肺炎（IP）后，再次使用EGFR-TKI类药物的方法。**方法**　对1例使用奥希替尼后出现IP的患者的IP治疗和再使用EGFR-TKI的方案进行分析，并结合文献报告的病例特点及本病例特征进行文献复习。**结果**　该患者因奥希替尼治疗而出现的IP在经过治疗后症状有所缓解，在使用阿美替尼联合激素作为再使用EGFR-TKI的方案后，患者IP的症状亦无加重，但因患者出现疾病进展，停用了阿美替尼。IP发生后需及时处理，应立即停用EGFR-TKI并给予对症治疗。**结论**　可采取更换EGFR-TKI、调整EGFR-TKI剂量和联合使用激素等的方式再使用EGFR-TKI靶向治疗。EGFR-TKI致IP的不良反应较少发生，但仍需密切观察。如在改用其他EGFR-TKI后亦需密切监测不良反应与疗效，以便及时调整患者的治疗方案。

关键词　奥希替尼；间质性肺炎；表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂；不良反应

Case analysis of a patient with osimertinib-induced interstitial pneumonia who re-used EGFR-TKI therapy

CHEN Yongbang[1,2], WAN Ning[1], WANG Bing[1,3], PENG Lijun[4], YANG Ning[4], XIAO Weibin[1], XIE Fei[1], ZHANG Jianping[2], JI Bo[1,5]（1. Dept. of Clinical Pharmacy, General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou 510010, China; 2. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 511436, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 4. Dept. of Oncology, General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou 510010, China; 5. Guangdong Branch Center, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Chinese PLA General Hospital), Guangzhou 510010, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the way to re-use epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) in patients with EGFR-TKI-induced interstitial pneumonia (IP), using osimertinib as an example. **METHODS** The IP treatment regimen and re-use of EGFR-TKI regimen in a patient who developed IP after the use of osimertinib were analyzed. And a literature review was made by combining the characteristics of the cases which reported in the literature and the characteristics of this case. **RESULTS** The patient's IP symptoms due to treatment with osimertinib had resolved after treatment. The patient's IP symptoms also did not worsen after using almonertinib in combination with hormones as re-use of EGFR-TKI regimen. However, almonertinib was discontinued as the patient experienced disease progression. The adverse reactions of IP needed to be dealt with in time, the EGFR-TKI should be discontinued and symptomatic treatment should be given. **CONCLUSIONS** EGFR-TKI targeted therapy could be re-selected by replacing EGFR-TKI, adjusting the dose of EGFR-TKI, and using hormones in combination. EGFR-TKI-induced adverse drug reactions of IP are rare, but need to be observed closely. If other EGFR-TKI is used, close monitoring of adverse reactions and curative effects are also required in order to adjust the patient's treatment plan in time.

KEYWORDS　osimertinib; interstitial pneumonia; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors; adverse drug reactions

Δ **基金项目**　广东省基础与应用基础研究基金项目（No. 2021A515012251）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：1095358653@qq.com

#a **通信作者**　副教授，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：zhangjessica88@163.com

#b **通信作者**　主任药师，硕士。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：jbjenny@sina.com

间质性肺炎（interstitial pneumonia，IP）是一组主要累及肺间质和肺泡腔而致肺泡毛细血管功能单位丧失的弥漫性肺疾病的总称，其主要临床表现为进行性加重的呼吸困难，通气功能障碍伴弥散功能降低、低氧血症和影像学上的双肺弥漫性病变[1]。由表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors，EGFR-TKI）引起的IP的发生率虽然偏低，但患者预后较差，同时亦可能对患者的生命安全造成严重威胁[2]。奥希替尼是第三代EGFR-TKI，适用于一线治疗存在*EGFR*基因特定位点突变的晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者，以及第一/二代EGFR-TKI治疗失败的*T790M*阳性患者。奥希替尼可通过竞争与EGFR酪氨酸激酶结合，抑制该酶活性，进而阻断EGFR介导的肿瘤细胞信号转导，抑制肿瘤细胞的增殖与转移，最终促进肿瘤细胞的凋亡[2]。

相较于传统化疗，伴有*EGFR*基因19外显子缺失突变或21外显子L858R置换突变的NSCLC癌患者使用EGFR-TKI靶向治疗的临床获益更大且更为安全[3]；而该类人群接受以程序性死亡蛋白1（programmed death-1，PD-1）抑制剂为代表的免疫治疗的临床获益则不如*EGFR*基因野生型人群理想[4]。可见，EGFR-TKI对于伴*EGFR*基因突变的患者而言是最佳的治疗药物。因IP而永久停用EGFR-TKI对使用EGFR-TKI疗效获益明显的患者是一个损失。本文拟通过介绍1例因使用奥希替尼出现IP后再使用EGFR-TKI的患者的诊疗经过，结合文献回顾，分析讨论使用EGFR-TKI出现IP后再使用EGFR-TKI的措施，为EGFR-TKI的临床使用提供参考和借鉴。

1　患者资料

1.1　病例摘要

男性患者，66岁，身高168 cm，体质量48 kg，身体质量指数17.8 kg/m^2，体表面积1.54 m^2。

患者于2020年12月开始出现无明显诱因的腰痛，间有咳嗽，咯痰少，无咯血，伴有渐进性消瘦。患者于2021年4月13日查肿瘤标志物示癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）＞1 500.0 ng/mL，后行CT检查示右肺下叶占位并双肺多发转移瘤，纵隔、右侧肺门区淋巴结肿大，左肾上腺结节影，部分椎体病理性压缩骨折，考虑全身多发骨转移；同时行CT引导下骨穿刺活检，纤维组织内见异型腺体。结合影像学检查与病理检查，诊断为Ⅳ期右下肺腺癌，TMN分期是cT2N2M1（脑、双肺、骨、肝、左肾上腺）。2021年5月6日，基因检测结果示患者存在*EGFR*基因21外显子L858R突变，遂在前期（4月27日）接受1个周期培美曲塞二钠+顺铂联合贝伐珠单抗治疗后，于5月6日开始口服奥希替尼80 mg/d并于5月18日起行胸腰椎转移灶局部放疗。6月3日，患者复查CT示右肺下叶外基底段结节灶，较前新增，考虑炎性结节可能，给予抗感染治疗14 d，复查感染病灶缩小。患者在服用奥希替尼第1个月时（6月18日）曾出现Ⅳ度血小板减少，经对症治疗后症状缓解。

患者自6月25日出院以来，精神一般，食欲一般，睡眠欠佳，活动后气促症状加重，偶有腰痛，间有咳嗽，咯少许血痰，二便正常，近期体质量无明显变化。

患者平素体质良好，否认高血压、糖尿病等慢性疾病史和肝炎等传染病史；有吸烟史20年，每天2包左右，2021年4月初已戒烟；无饮酒、药物依赖史，饮食无偏好亦无有害粉尘吸入史。

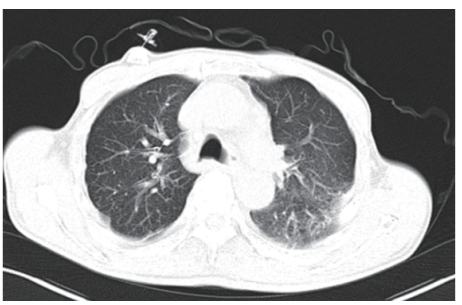
1.2　本次入院临床诊治过程和疾病转归

患者于8月13日入院，主诉腰痛8个月，肺腺癌3个月余，气促、咳嗽1周，入院后行胸腔穿刺置管术引流右侧胸腔积液以减轻气促症状，同时给予止痛、止咳对症治疗；鉴于患者当前尚未出现奥希替尼的禁忌证或出现疾病进展（progressive disease，PD），继续予甲磺酸奥希替尼片80 mg，口服，qd治疗。

入院第4天，患者复查CT示肺内及脑转移灶均缩小，疗效评价为部分缓解（partial response，PR）；同时CT检查示左肺出现IP（图1A）。由于患者本次住院期间体温正常，且8月14日血常规检查未发现白细胞、中性粒细胞水平异常，遂考虑肺炎症状与靶向治疗有关。根据IP的分级标准[3]（表1），判定其为Ⅱ级，故暂停用奥希替尼，每天予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg静脉滴注治疗，同时加强止吐、护胃支持治疗。入院后第11天至第25天，患者气促、胸闷症状较前改善，激素用量逐步减少，在此期间的用药如下：甲泼尼龙片20 mg，口服，qd（8月23日－8月30日）；甲泼尼龙片10 mg，口服，qd（8月31日－9月6日）；醋酸泼尼松片5 mg，口服，qd（9月7日－9月9日）。期间检查发现患者CEA、鳞状上皮细胞癌抗原、胃泌素释放肽前体、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白19片段等肿瘤标志物较前稍高，考虑肿瘤进展的可能，故于9月4日开始给予甲磺酸阿美替尼片110 mg，口服，qd治疗。9月7日，患者复查CT示左肺炎症较前稍吸收（图1B）。入院第28天，患者气促、咳嗽、胸腔积液症状反复，病情加重，故将醋酸泼尼松片剂量增加至20 mg，口服，qd。入院第35天，患者出院，并予口服甲磺酸阿美替尼片（110 mg，qd），并同步口服醋酸泼尼松片（20 mg，qd，1周后逐步减量，每周减量5 mg至最后激素用量为0）治疗。经糖皮质激素联合阿美替尼治疗1个月后，患者IP的症状并未出现恶化或加剧，但于10月8日复查疗效提示患者出现肿瘤脑转移，考虑为EGFR-TKI耐药，遂改用培美曲塞二钠联合贝伐珠单抗继续治疗。患者NSCLC用药诊疗经过如图2所示。



A.停用奥希替尼前(8月16日)



B.停用奥希替尼后(9月7日)

图1　患者胸部CT图像

表1　IP的分级标准

分级	症状	活动能力	影像学改变	治疗干预
1	无症状;仅临床检查发现	正常	<25%	无需干预
2	有症状(咳嗽、呼吸困难等)	工具性日常生活活动[a]受限	25%～50%	需要药物治疗
3	症状严重	个人日常生活自理活动[b]受限	>50%～75%	需氧疗
4	危及生命的呼吸功能衰竭	卧床	>75%	紧急抢救(如气管插管或气管切开)
5	死亡			

a:工具性日常生活活动包括做饭、购买杂物或衣服、使用电话、理财等;b:日常生活自理活动包括沐浴、穿衣、吃饭、上厕所、服药等活动,即非卧床患者能够从事的活动

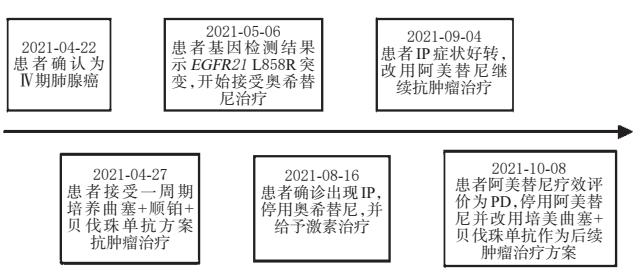


图2　患者NSCLC用药诊疗经过

2　分析和讨论

2.1　患者出现IP的影响因素分析

奥希替尼常见的不良反应包括腹泻、恶心、便秘、口腔炎、皮疹、皮肤干燥、瘙痒、血细胞计数减少,相较于第一/二代EGFR-TKI,奥希替尼引起的3级及以上不良反应发生率更低,且不良反应严重程度也较低[5],但需注意的是,奥希替尼致IP的发生率高于第一代EGFR-TKI[6]。

本例患者于2021年5月6日开始接受奥希替尼治疗,3个月后出现气促、咳嗽症状,胸部CT示肺部出现间质炎症且伴有胸腔积液。对比之前在外院8月4日的CT结果,8月16日复查胸腹部增强CT示右肺下叶内基底段肺旁软组织较前稍缩小,纵隔淋巴结较前缩小,奥希替尼疗效评价为PR,可排除肿瘤进展,同时该患者在停用奥希替尼并使用甲泼尼龙琥珀酸钠进行抗炎治疗后,气促、咳嗽症状得到缓解。采用诺氏评估量表,临床药师将患者药物不良反应(adverse drug reaction,ADR)发生过程有序地纳入ADR评估体系(表2),最终得分为6分,说明患者IP的不良反应很可能是由奥希替尼引起的。

使用EGFR-TKI后出现IP的危险因素主要包括——(1)基本特征:男性、年龄≥55岁、吸烟、体能状态(performance status,PS)评分≥2分;(2)心肺功能状态:既往有肺纤维化或慢性阻塞性肺炎、伴心脏疾病、肺部的正常面积≤50%、既往出现IP;(3)既往化疗方案:有1年内的放化疗史、接受EGFR-TKI治疗的同时联用免疫检查点抑制剂;(4)种族:日本地区患者使用EGFR-TKI后出现IP的发病率更高[3,7—12]。

本病例患者为男性,有近期放化疗史(3个月前接受放疗)、吸烟史(20年吸烟史)、年龄≥55岁、PS评分>2分等EGFR-TKI相关性IP的危险因素,因此使用EGFR-TKI后出现IP的风险较大,但对于伴有多个危险因素的患者能否继续使用EGFR-TKI尚无指南或文献证据作出明确的解答。

2.2　后续抗肿瘤方案确定

2.2.1　有效性方面　患者于9月1日行辅助检查,结果显示,其CEA、鳞状上皮细胞癌抗原、胃泌素释放肽前体、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白19片段等肿瘤标志物较前稍升高,阻塞性肺炎范围较前增大,不排除肿瘤进展可能,需要考虑加用抗肿瘤药物进行治疗。考虑到该患者存在*EGFR*基因21外显子L858R突变,在使用了3个月的奥希替尼治疗后疗效评价为PR,提示EGFR-TKI的治疗有效;同时,相较于传统化疗,EGFR-TKI对患者无进展生存时间的改善更为显著[3],加之发生IP后继续接受小分子靶向药物治疗者的总生存期(overall survival,OS)要长于更换化疗方案治疗者[13],因此临床药师建议患者继续使用EGFR-TKI治疗效果可能更佳。

2.2.2　安全性方面　因再次使用EGFR-TKI后出现IP的风险较大,为降低再次使用EGFR-TKI后出现IP的发生率,可采取的措施包括以下3项。

(1)改用其他的EGFR-TKI。根据美国FDA规定,一旦确认IP是由奥希替尼、阿法替尼等EGFR-TKI所致,则需永久停用该EGFR-TKI[9]。因此,如继续接受小分子靶向药物治疗需要改用其他的EGFR-TKI,虽然既往出现IP也是EGFR-TKI诱导的IP危险因素,但也有出现IP后改用其他EGFR-TKI治疗未再出现IP的报道[14—15]。

(2)使用EGFR-TKI的同时联合使用糖皮质激素。

表2　奥希替尼引起患者IP的诺氏评估结果

相关问题	得分情况			评分理由
	是	否	未知	
(1)该ADR先前是否有结论性报告?	1			奥希替尼药品说明书提及,其致非日本裔的亚裔患者IP的发生率约为1.2%
(2)该ADR是否是在使用可疑药物后发生的?	2			患者于2021年5月6日开始接受奥希替尼治疗,3个月后出现气促、咳嗽等IP症状,存在时间先后关系
(3)该ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	1			患者于8月14日停用奥希替尼,气促、咳嗽等临床症状于8月25日开始得到缓解,于9月7日复查CT示左肺炎症较前吸收。这提示患者的IP症状在停用奥希替尼后逐渐缓解
(4)该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?			0	患者后续未再使用奥希替尼进行治疗
(5)是否存在其他原因能单独引起该ADR?			0	未知
(6)该ADR是否在应用安慰剂后重复出现?			0	未使用安慰剂
(7)药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?			0	未进行血药浓度监测
(8)该ADR是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	1			停用奥希替尼后IP的症状逐渐缓解
(9)患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?			0	患者既往未曾使用过EGFR-TKI类的药物
(10)是否存在任何客观证据证实该反应?	1			有CT检查证明患者存在IP症状
得分[a]	6			

a:得分≥9分,表明该药物与不良反应的因果关系为肯定的(definite),即具有客观证据及定量检测数据证实;得分5～8分为很可能有关(probable),即具有客观证据或定量检测结果支持;得分1～4分为可能有关(possible),即属于既不能够被充分证实,又不能够被完全否定的情况;得分≤0为可疑的(doubtful),即属于偶然的或基本无关联的情况

Kashiwabara等[2]的研究显示,相较于单用EGFR-TKI的患者,联合使用激素的患者再次发生IP的概率更低。也有报道显示,患者在接受其他EGFR-TKI并联合使用激素后,即使在后续治疗中糖皮质激素的用量逐步减量至0,患者也未再出现IP症状[16]。

(3)调整EGFR-TKI的用量。EGFR-TKI致IP的发生率与EGFR-TKI的用量具有相关性[12],据此,可采取的治疗方法有两种:一种是以低剂量的EGFR-TKI作长期维持治疗;而另一种则是先接受低剂量的小分子靶向药物,再逐步增加靶向药物的剂量。这两种方法都有成功实践,即在发生EGFR-TKI诱导的IP后,患者直接改用奥希替尼40 mg(常规用量的一半)进行长期维持治疗[17],或者将厄洛替尼的剂量从50 mg逐步增加至常规剂量150 mg[18],患者的IP均未再复发。

在本案例中,导致患者出现IP的药物确认为奥希替尼,应永久停用奥希替尼并改用其他的EGFR-TKI。参考三代EGFR-TKI在EGFR突变NSCLC治疗中应用的专家共识(2022年版),相较第一/二代EGFR-TKI,使用以奥希替尼和阿美替尼为代表的第三代EGFR-TKI在延长患者无进展生存期(progression free survival,PFS)和OS的获益更大。与此同时,临床实践显示,阿美替尼的ADR包括消化系统反应、贫血、疲劳、腹痛和皮肤反应(瘙痒和甲沟炎),且在110 mg/d的剂量下尚无IP的相关报道[19－20]。因此,相较其他的EGFR-TKI,选用阿美替尼作为后续治疗的小分子靶向药物更为有效、安全。

考虑到本例患者的IP症状尚未完全缓解,同时也为减少再次使用EGFR-TKI后IP复发的风险,故其在接受阿美替尼治疗时同时使用了糖皮质激素;鉴于其IP症状较为反复,故将口服醋酸泼尼松片的剂量上调至20 mg/d,在出院1周后每周减量5 mg,直至停用。

虽然调整EGFR-TKI的剂量也是减少再次使用EGFR-TKI后出现IP的一项措施,但鉴于本例患者改用的阿美替尼的常规剂量是110 mg/d,如减量使用(110 mg,qd调整为55 mg,qd),治疗用量将减少50%,目前尚无在该剂量下阿美替尼仍有抗肿瘤效果的报道;同时考虑到若患者在接受阿美替尼治疗后出现病情进展,则无法准确判断是由阿美替尼使用剂量不足还是由阿美替尼耐药所致。因此,本次治疗不对患者使用的阿美替尼剂量进行调整。

2.3　患者后续治疗计划

一项Ⅰ期剂量递增研究显示,阿美替尼剂量递增至220 mg/d后,有1例患者出现IP,因此对于出现IP后再使用EGFR-TKI的患者,临床仍需在服药期间注意其IP症状的再次出现以及恶化[19]。本例患者在改用阿美替尼治疗后气促、咳嗽、胸腔积液等症状出现反复,临床在注意该患者在服药期间是否再次出现IP症状的同时,亦需观察阿美替尼的治疗效果,若无明显疗效,病情出现进展,应参考《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2021》选用含铂双药化疗联合或不联合贝伐珠单抗作为患者后续的治疗方案。经糖皮质激素联合阿美替尼1个月后,该患者气促、咳嗽症状较前相仿,伴有右侧胸痛,复查胸腹部CT及胸腹超声示其左上IP较前相仿,右肺结节较前增大。这提示阿美替尼的使用不会增加该患者的IP症状,再使用EGFR-TKI且采取的措施是可行的。然而,该患者颅脑核磁检查示脑内出现新发转移灶,评价阿美替尼抗肿瘤治疗疗效为PD,小分子靶向药物耐药,停用阿美替尼,考虑患者体质较差且此前接受培美曲塞二钠联合贝伐珠单抗治疗能够耐受,遂改用培美曲塞二钠联合贝伐珠单抗作为患者后续抗肿瘤治疗方案。

3　结语

IP是奥希替尼等EGFR-TKI引起的严重ADR,当患者确诊IP后应立即停用EGFR-TKI,及时给予足量的糖皮质激素并进行止血、防感染等对症治疗,同时也需加

强对患者呼吸道的护理，积极的对症治疗对改善患者IP的预后有重要的意义。

而患者是否使用其他的EGFR-TKI作为后续治疗方案，需评价先前使用EGFR-TKI的疗效，同时确认患者是否存在EGFR-TKI过敏史、吸烟史、肺功能情况、前期接受过放疗或合并有放射性肺炎等的危险因素，严格评估其用药的获益与风险。如继续接受EGFR-TKI进行靶向治疗，在患者IP症状改善后，可考虑更换为其他EGFR-TKI治疗、减少EGFR-TKI剂量、使用EGFR-TKI的同时联合使用糖皮质激素等的方式重新使用EGFR-TKI，而在用药期间亦需密切监测疗效及ADR，若患者再次出现EGFR-TKI致IP或病情进展，应马上停用EGFG-TKI并调整患者后续的治疗方案。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志，2016，39(6)：427-432.

[2] KASHIWABARA K，SEMBA H，FUJII S，et al. Outcome in advanced non-small cell lung cancer patients with successful rechallenge after recovery from epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-induced interstitial lung disease[J]. Cancer Chemother Pharmacol，2017，79(4)：705-710.

[3] 胡洁，林丽珠，骆肖群，等. EGFR-TKI不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志，2019，22(2)：57-81.

[4] MASUDA K，HORINOUCHI H，TANAKA M，et al. Efficacy of anti-PD-1 antibodies in NSCLC patients with an *EGFR* mutation and high PD-L1 expression[J]. J Cancer Res Clin Oncol，2021，147(1)：245-251.

[5] 娄安琦，杜琪，余俊先. 奥希替尼与第一、二代EGFR-TKIs治疗EGFR突变晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的Meta分析[J]. 中国临床药学杂志，2020，29(4)：285-289.

[6] 张丛惠，崔小康，彭婷婷，等. 奥希替尼治疗EGFR突变的晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的Meta分析[J]. 中国药物警戒，2021，18(2)：178-183.

[7] SAKURADA T，KAKIUCHI S，TAJIMA S，et al. Characteristics of and risk factors for interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer[J]. Ann Pharmacother，2015，49(4)：398-404.

[8] MAMESAYA N，KENMOTSU H，KATSUMATA M，et al. Osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with anti-PD1 antibody[J]. Invest New Drugs，2017，35(1)：105-107.

[9] SHAH R R. Tyrosine kinase inhibitor-induced interstitial lung disease：clinical features，diagnostic challenges，and therapeutic dilemmas[J]. Drug Saf，2016，39(11)：1073-1091.

[10] LONG K，SURESH K. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy[J]. Respirology，2020，25(Suppl 2)：72-79.

[11] XIE X H，WANG X W，WU S M，et al. Fatal toxic effects related to EGFR tyrosine kinase inhibitors based on 53 cohorts with 9 569 participants[J]. J Thorac Dis，2020，12(8)：4057-4069.

[12] OHMORI T，YAMAOKA T，ANDO K，et al. Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung injury[J]. Int J Mol Sci，2021，22(2)：792.

[13] KASHIWABARA K，SEMBA H，FUJII S，et al. Re-administration of chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer who recovered from chemotherapy-induced interstitial lung disease[J]. In Vivo，2018，32(4)：851-857.

[14] WU L Q，ZHONG W J，LI A，et al. Successful treatment of EGFR T790M-mutant non-small cell lung cancer with almonertinib after osimertinib-induced interstitial lung disease：a case report and literature review[J]. Ann Transl Med，2021，9(11)：950.

[15] NISHIMA S，MIYANAGA A，SAITO S，et al. Successful treatment with afatinib after osimertinib-induced interstitial lung disease in a patient with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Intern Med，2021，60(4)：591-594.

[16] TANI T，NAOKI K，ASAKURA T，et al. Successful treatment of non-small-cell lung cancer with afatinib and a glucocorticoid following gefitinib- and erlotinib-induced interstitial lung disease：a case report[J]. Mol Clin Oncol，2016，5(4)：488-490.

[17] BICKERT C，KAHNERT K，KAUFFMANN-GUERRERO D，et al. Osimertinib rechallenge under steroid protection following osimertinib-induced pneumonitis：three case studies[J]. Ther Adv Med Oncol，2021，13：1758835921-1018028.

[18] BUGÉS C，CARCERENY E，MORAN T，et al. Interstitial lung disease arising from erlotinib treatment in a Caucasian patient[J]. Clin Lung Cancer，2015，16(2)：e1-e3.

[19] LU S，WANG Q M，ZHANG G J，et al. Abstract CT190：a multicenter，open-label，single-arm，phase Ⅱ study：the third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor almonertinib for pretreated EGFR T790M-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (APOLLO)[J]. Cancer Res，2020，80(16_Supplement)：CT190.

[20] YANG J C，CAMIDGE D R，YANG C T，et al. Safety，efficacy，and pharmacokinetics of almonertinib (HS-10296) in pretreated patients with EGFR-mutated advanced NSCLC：a multicenter，open-label，phase 1 trial[J]. J Thorac Oncol，2020，15(12)：1907-1918.

（收稿日期：2022-08-18　修回日期：2023-01-20）

（编辑：刘明伟）