

- [9] Sikorska HM, Fuks A, Gold P, et al. Carcinoembryonic antigen [A]. Sell S. Serological cancer markers [M]. Totowa, NJ: Humana Press, 1992: 47 - 97.
- [10] 胡惠芳, 杨永青. 156 例乳腺癌术后动态检测血清 CA15 - 3 和 CEA 的临床分析 [J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18 (5): 351 - 353.
- [11] 陆云飞, 向俾庭. 血清 TSGF、CA153、CA125 及 CEA 联合检测对乳腺癌的诊断价值 [J]. 广西医科大学学报, 2006, 23 (2): 173 - 175.
- [12] KL Cheung, CRL Graves, JFR Robertson. Tumor marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer [J]. Cancer Treat Rev 2000, 26: 91 - 102.
- [13] MJ Duffy, Denis Evoy. CA 15 - 3: Uses and limitation as a biomarker for breast cancer [J]. Clin Chimica Acta, 2010, 411: 1869 - 1874.
- [14] Wojtacki J, Kruszewski WJ, Sliwinska M, et al. Elevation of serum CA15 - 3 antigen; an early indicator of distant metastasis from breast cancer [J]. Retrospective analysis of 733 case [J]. Przel LEK, 2001, 58 (6): 498 - 501.
- [15] Schuurman JJ, Bong SB, Einarsson R. Determination of serum tumor markers TPS and CA 15 - 3 during monitoring of treatment in metastatic breast cancer patients [J]. Anticancer Res, 1996, 16 (4B): 2169 - 2172.
- [16] 刘峰. CA15 - 3、CA125、CEA 联合检测对乳腺癌的诊断价值 [J]. 中国社区医师, 2010, 32 (12): 158.
- [17] 王永斌, 马世兴, 谢燃. 血清 CA125 在诊断卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌的临床价值 [J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18 (6): 481 - 482.
- [18] Lamera R. CA19 - 9; GICA gastrointestinal cancer antigen [A]. Sell S. Serological cancer markers [M]. Totowa, IN: Humana Press, 1992: 309 - 339.
- [19] 邱志远, 许文林, 奚艳, 等. 蛋白芯片技术检测肿瘤标志物对乳腺癌治疗的临床价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17 (12): 2386 - 2389. (编校: 张西敏)

吉非替尼致间质性肺炎并文献回顾

罗长琴, 王丽娜, 李雨遥, 吕美玲, 周小娟, 田涛, 杨谨

Interstitial pneumonia induced by gefitinib induced and literature review

LUO Changqin, WANG Lina, LI Yuyao, LV Meiling, ZHOU Xiaojuan, TIAN Tao, YANG Jin

The Department of Clinical Oncology, No. 1 Affiliated Hospital, Medical College, Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China.

【Abstract】 Objective: To explore the clinical characteristics and treatment strategies of interstitial pneumonia induced by gefitinib for patients with advanced non - small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** The detailed clinical data of one NSCLC patient with interstitial pneumonia induced by gefitinib was reported. The case report and review about interstitial pneumonia induced by gefitinib for patients with NSCLC were reviewed. Clinical characteristics, mechanism and treatment strategies of this rare disease were analyzed. **Results:** Characteristics of this patient with interstitial pneumonia, domestic and foreign literature were analyzed. Old, male patients with long smoking history, high smoking index and adenocarcinoma (especially the bronchoalveolar carcinoma) are more likely to occurred interstitial pneumonia during takeing gefitinib. The onset time of gefitinib - induced interstitial pneumonia is about 1 - 2 months. The clinical manifestations are chest tightness, shortness of breath, progressive dyspnea, severe hypoxemia, and even respiratory failure. Diffuse infiltration shadow and alveolar interstitial shadow can be seen on chest tomography. Timely judgement and gefitinib withdrawal should be applied. High - dose glucocorticoid, oxygen inhalation therapy, and anti - infective therapy should be administered. **Conclusion:** Once interstitial pneumonia induced by gefitinib occurred, gefitinib should be timely discontinued. Most patients should be alleviated. The early interstitial pneumonia is not an absolute index to permanent discontinuation of gefitinib. Benefit and hazard of this drug for patients should be comprehensively considered.

【Key words】 gefitinib; interstitial pneumonia; glucocorticoid

Modern Oncology 2012, 20 (09): 1858 - 1862

【摘要】 目的: 探讨吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌所致间质性肺炎的临床特点和治疗策略。 **方法:** 报告 1

【收稿日期】 2012 - 03 - 04

【修回日期】 2012 - 03 - 23

【作者单位】 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科, 陕西 西安 710061

【作者简介】 罗长琴 (1986 -), 女, 陕西安康人, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤内科诊疗工作。 E - mail: luochangqing. 3019@ yahoo. com. cn

【通讯作者】 杨谨 (1970 -), 女, 黑龙江哈尔滨人, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 副教授, 主要从事肿瘤早期分子诊断和生物靶向治疗的研究。 E - mail: dryangjinla@ yahoo. com. cn

例吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌所致间质性肺炎的临床资料,并进行系统文献回顾,对吉非替尼所致间质性肺炎的临床特点,机理和治疗进行分析。**结果:**综合本病例患者特点和国内外文献分析,老年男性、长期吸烟史、吸烟指数高、腺癌、特别是细支气管肺泡癌患者在服用吉非替尼期间更容易发生间质性肺炎,发生时间多在服药后1-2月,临床表现以胸闷、气短、进行性呼吸困难为特点,伴有严重低氧血症,甚至呼吸衰竭。影像学检查以双肺弥漫性浸润性阴影及蜂窝状间质改变为代表,及时判断病因并停药,给予糖皮质激素、吸氧、抗感染等对症处理可缓解。**结论:**一旦发现吉非替尼所致的间质性肺炎应及时停药,大多数患者病情可缓解,早期可控制的间质性肺炎,不是永久停用吉非替尼的绝对指标,应根据患者的获益和药物治疗相关风险综合考虑。

【关键词】吉非替尼;间质性肺炎;糖皮质激素

【中图分类号】R730.53 **【文献标识码】**A

【文章编号】1672-4992-(2012)09-1858-05

DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2012.09.30

吉非替尼(Gefitinib, 易瑞沙, ZIressa, ZDI1893)是 AstraZenica 公司开发,用于治疗晚期非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC)的选择性表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,通过竞争性与EGFR酪氨酸激酶结合,抑制其活性,进而阻断EGFR介导的肿瘤细胞信号传导,抑制肿瘤细胞的增殖与转移,促进肿瘤细胞的凋亡^[1]。2002年7月该药在日本上市,2003年5月美国食品和药品管理局(FDA)批准该药用于NSCLC的治疗。目前获批的适应证为治疗既往接受过化疗或不适于化疗的局部晚期或转移性的NSCLC以及一线治疗存在EGFR基因特定位点突变的晚期NSCLC^[2]。在全球范围的临床研究和上市应用中,间质性肺疾病是吉非替尼引起的少见、但可致命的严重不良反应。本文对吉非替尼所致的1例典型的间质性肺炎进行报道,并回顾了过去9年来相关文献,就吉非替尼所致的间质性肺炎的临床特点,机理和治疗进行总结,为临床安全用药提供参考。

1 病史回顾

患者,男,62岁,职工,以“右肺癌术后1年余,发热伴气短1天”之主诉入院。患者于2010年7月因体检发现右肺上叶占位,于2010年8月16日行“右肺上叶切除+纵隔淋巴结清扫术”,术后病理(右肺上)高-中分化腺癌,大部分为细支气管肺泡癌,肿瘤大小为3.5cm×3cm×2cm,癌组织未突破肺膜,支气管断端未见癌,肺门淋巴结及送检淋巴结未见癌转移(I_b期pT_{2a}N₀M₀),术后未行任何治疗。2011年6月无明显诱因出现咳嗽,咯白色黏痰,伴间断性痰中带血,行胸腹部CT示(图1A):双肺散在多发小结节影,提示双肺转移。遂于2011年7月27日行化疗:培美曲塞0.8g d₁+顺铂50mg/d₁₋₂,4周期化疗后胸部CT疗效评估PD(图1B)。鉴于患者的EGFR基因突变结果为19号外显子缺失,18、20、21号外显子未见突变。K-RAS基因突变结果13、61号外显子未见突变。遂于2011年11月10日行吉非替尼分子靶向治疗,250mg口服,每日1次。2011年12月10日胸部CT疗效评估PR(图1C)。患者于2012年1月9日因受凉后出现发热,体温波动在37.6℃-38.8℃,发热前无寒战,伴刺激性咳嗽,咯出少量黄色黏痰,进行性加重伴胸闷气短,无胸痛咯血,无腹痛、腹泻,食纳夜休差,大小便正常。既往体健,否认高血压、心脏病及糖尿病等慢性病史,否认肝炎、结核等急慢性感染病史。个人史及吸烟20余年,每日40支,戒烟13年,吸烟指数800。体格检查:T 38.2℃,P 124次/分,R 41次/分,Bp 130/80mmHg,SpO₂ 88%。甲床及口唇发绀。双肺可闻及细小湿啰音及干啰音,以右下肺为著。双踝

及双肘关节背侧可见大片红斑,丘疹,伴鳞屑及瘙痒,以双踝关节为著。入院检查见表1;胸部CT示:两肺间质性炎症,两侧胸水,致两肺膨胀不良(图1D)。给予吸氧,心电监测,暂停服用吉非替尼,同时给予头孢哌酮/舒巴坦抗感染(3.0 bid),多索茶碱平喘(0.2 qd)、雾化吸入祛痰、地塞米松雾化吸入(5.0mg bid)、乙酰半胱氨酸抗肺间质纤维化、保肝、保护胃黏膜、输注蛋白及提高免疫力治疗、预防真菌感染(氟尿嘧啶漱口,调整肠道菌群)、继续痰细菌学检查。治疗10天后,发热消失,咳嗽较前明显减轻,咯出少量白色黏痰,胸闷气短明显减轻,P 76次/分,R 22次/分,SpO₂ 92%,无发绀、双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音、四肢皮疹明显消退。实验室检查见表1。胸部CT示两肺间质性炎症吸收,右侧胸腔积液吸收,左侧胸腔积液减少,左侧胸膜肥厚(图1E)。根据患者疗效和间质性肺炎恢复情况,现患者再次在严密监测下服用吉非替尼,前两周调整剂量为吉非替尼250mg,两天一次,同时乙酰半胱氨酸抗肺间质纤维化,患者除皮疹再次出现,无明显不良反应,先恢复至原来剂量,目前已随访1月,病情稳定,再次复查胸部CT无间质性肺炎反复和肿瘤进展(图1F)。

表1 治疗前后检查结果的对比

Tab.1 Contrast test results before and after treatment

Before	After
Complete Blood Count	Complete Blood Count:
WBC 13.47 × 10 ⁹ /L	WBC 11.1 × 10 ⁹ /L
NEUT% 76%	NEUT% 50.74%
Biochemical Examination	Biochemical Examination:
AST 131U/L	AST 63U/L
ALT 181U/L	ALT 104U/L
GGT 56U/L	GGT 49U/L
TBIL 23.7μmol/L	TBIL 19.2μmol/L
DBIL 9.8μmol/L	DBIL 4.4μmol/L
ALB 33g/L	
Arterial Blood Case	Arterial Blood Case:
pO ₂ 51mmHg	pO ₂ 65.2mmHg
pCO ₂ 27mmHg	pCO ₂ 32.1mmHg
pH 7.44	pH 7.415
ECG: sinus tachycardia	Blood Culture: (-)
GM Test: (-)	Sputum Culture: (-)
PCT Test: <0.5ng/ml	Phlegm Fungi Smear: (-)
Sputum Smear	Phlegm Fungi Training: (-)
Gram positive coccus + + /	
GNB + /	
Sputum Culture: (-)	
Phlegm Fungi Smear: (-)	
Phlegm Fungi Training: (-)	

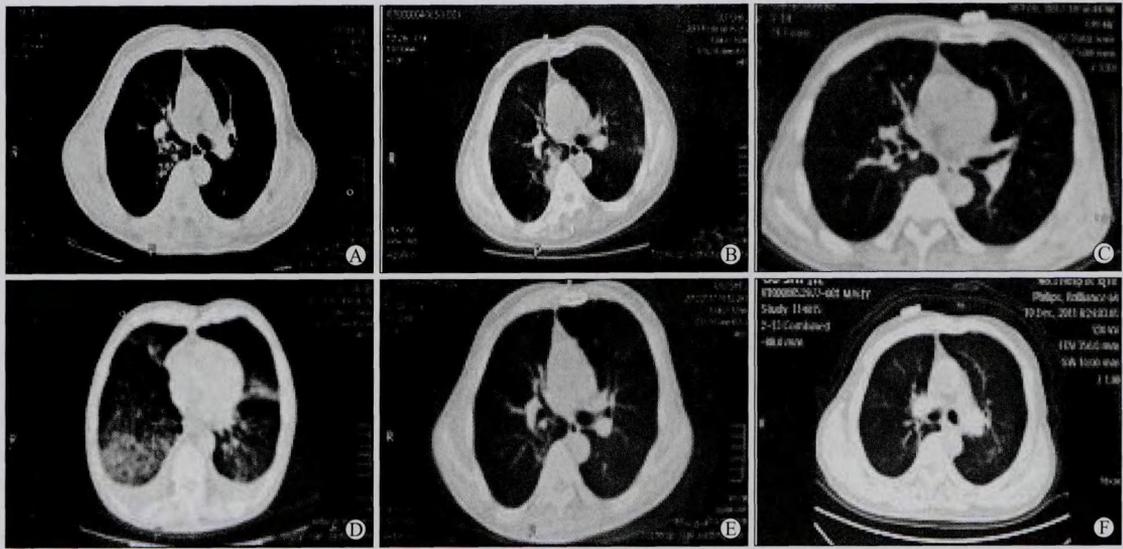


图1 患者治疗前后肺部原发灶和间质性肺炎变化

A. 治疗前,双肺散在多发小结节影;B. 四周期化疗后双肺结节影明显增多,增大; C. 服用吉非替尼1月后,双肺结节影明显减少,部分消失; D. 服用吉非替尼60天后出现间质性肺炎(发作当天拍片);E. 停药后七天,间质性肺炎明显缓解; F. 再次口服吉非替尼1月后复查,无间质性肺炎和疾病进展。

Fig. 1 Comparison of the change of lung primary tumor and interstitial pneumonia before and after treatment

A. Before chemotherapy, double lung nodules are scattered in multiple shadows; B. 4 cycles of chemotherapy, therapeutic effect is PD; C. 30 days after the last administration of Gefitinib, therapeutic effect is PR; D. 60 days after the last administration of gefitinib, appear interstitial pneumonia; E. After 7 days treatment, interstitial pneumonia significant relief; F. After 30 days again treatment of gefitinib.

2 文献回顾

结合本病例,我们检索了国内外关于吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌所导致的间质性肺炎的个案报道和相关的文

献综述,对近九年已报道吉非替尼治疗致间质性肺炎临床特征进行了初步分析(见表2)。

表2 近九年国内外23例吉非替尼致间质性肺炎病例临床特征

Tab. 2 The clinical characteristics of of interstitial pneumonia induced by gefitinib treatment over the past nine years

Case number	Age (years)	Sex	Pathology	Smoking history (years)	Appear time (d)	Radiation history	Prognosis (glucocorticoid)
1	75	Male	Adenocarcinoma	*	12 ^[3]	No	Relief
2	60	Male	Adenocarcinoma	*	40 ^[4]	8Gy	Die
3	55	Male	Adenocarcinoma	*	210 ^[5]	No	Relief
4	59	Male	Adenocarcinoma	20	23 ^[6]	No	Relief
5	75	Male	Adenocarcinoma	14	2 ^[7]	No	Die
6	59	Male	Adenocarcinoma	No	60 ^[8]	No	Die
7	41	Female	Adenocarcinoma	No	20 ^[9]	No	Relief
8	74	Female	Adenocarcinoma	No	5 ^[10]	No	Relief
9	55	Male	Adenocarcinoma	35	42 ^[11]	No	Relief
10	60	Female	Adenocarcinoma	No	34 ^[12]	No	Relief
11	57	Male	Adenocarcinoma	*	90 ^[13]	No	Relief
12	74	Female	Adenocarcinoma	No	15 ^[14]	No	Relief
13	77	Female	Adenocarcinoma	*	20 ^[15]	No	Relief
14	28	Female	Adenocarcinoma	No	25 ^[16]	No	Relief
15	50	Male	Adenocarcinoma	30	38 ^[17]	60Gy	Relief
16	65	Male	Adenocarcinoma	40	2 ^[18]	No	Die
17	73	Male	Squamous carcinoma	Long	60 ^[19]	No	Relief
18	81	Male	Adenocarcinoma	Long	Again 13 ^[20]	No	Die
19	66	Female	Adenocarcinoma	No	55 ^[21]	No	Relief
20	51	Female	Adenocarcinoma	No	56 ^[22]	No	Relief
21	70	Male	Adenocarcinoma	No	43 ^[23]	44Gy	Relief
22	58	Female	Adenocarcinoma	No	38 ^[24]	No	Relief
23	79	Male	Adenocarcinoma	*	25 ^[25]	No	Die

注: * 为资料未提供。1-14 为国外吉非替尼致间质性肺炎的个案报道中的资料;15-23 为国内所报道的吉非替尼致间质性肺炎病例中的资料。

Note: * Information not provided. 1-14 for the data of interstitial pneumonia case report induced by gefitinib abroad; 15-23 for the data of interstitial pneumonia case report induced by gefitinib in China.

3 讨论

3.1 吉非替尼致间质性肺炎的临床特点

间质性肺炎(Interstitial Pneumonia),是一组主要累及肺间质、肺泡和(或)细支气管的肺部弥漫性疾病,属于弥漫性实质性肺疾病(Diffuse Parenchymal lung Disease),间质性肺炎的主要临床表现为活动性呼吸困难,肺功能检查出现限制性通气障碍及弥散功能降低,伴低氧血症,患者可出现胸闷、干咳、发绀等症状、影像学检查示双肺弥漫性浸润性阴影及蜂窝状间质影,主要以渗出性改变为主,表现为双侧中下肺的外周散在分布的实质性病变阴影及磨玻璃阴影;随后渗出性病变更迅速进展,由肺的外周向中轴水平、由中下肺向上肺扩展,且肺的间质系统均有明显改变,小叶间隔、小叶内间隔及中轴间质的增厚。胸部高分辨率计算机断层扫描(HRCT)、肺泡灌洗液细胞学和手术肺活检是诊断急性间质性肺炎重要的三项检查方法。患者服用吉非替尼后,排除其它因素如心功能衰竭、肺部感染、肿瘤进展、特别是癌性淋巴管炎等,再加上影像学检查,就可诊断为吉非替尼致间质性肺炎。

3.2 吉非替尼致间质性肺炎的机制

吉非替尼导致间质性肺炎的确切机制尚不明确,可能为药物直接在肺内代谢造成肺毒性损害,也可能为药物引起的免疫反应,表皮生长因子(EGF)是维持气道上皮更新和修复的重要调节,能抑制肺泡巨噬细胞的趋化性,从而调控炎症反应和免疫反应,吉非替尼与EGFR结构域中高度保守的ATP结合位点竞争性结合EGFR,选择性抑制EGFR酪氨酸激酶活性,阻断EGFR信号转导系统,将位于下游的ras-raf-MAPK系统功能封闭,从而阻断EGF诱导的体外肿瘤细胞的生长,促进凋亡,同时抗血管生成。吉非替尼对EGFR酪氨酸激酶的抑制作用加重了肺部损伤,它在抑制肿瘤组织EGFR活性的同时,也抑制气管上皮细胞的生长,抑制其损伤的修复,并使免疫炎症反应失控,这可能是导致急性间质性肺炎的原因之一,原有肺部并存疾病及曾经有过放射性肺炎者,即使病情稳定,但因有肺泡损伤基础,使用吉非替尼可诱发间质性肺炎^[26]。

3.3 本病例特点和经验教训

本病例为老年男性,既往体健,患者有长期吸烟史,吸烟指数为800,已戒烟13年,细支气管肺泡癌双肺转移,行培美曲塞二钠联合顺铂一线治疗失败。患者的EGFR基因和K-RAS基因结果显示为吉非替尼靶向治疗适宜人群,在服用吉非替尼1个月后双肺转移瘤明显缓解。分析近年来相关文献可以看出,在影响缓解率和预后的因素中,性别、病理分型及吸烟史的重要性已得到肯定,女性、腺癌(尤其是肺泡细胞癌)、无吸烟史的患者预后较好,可以提高患者生存质量。但结合本病例,我们发现即使是男性,长期吸烟的腺癌患者,只要基因检测符合吉非替尼适应证,同样可以取得满意疗效,说明在疗效上,EGFR突变状态可能是最终的决定性因素。

在吉非替尼致间质性肺炎的相关报道中病理类型大多为腺癌、个别为鳞癌。我们从2003年至2012年检索到14例与吉非替尼致间质性肺炎相关的国外个案报道,均有独特之处,但病理检查结果基本为腺癌、男性、吸烟者。结合国内近九年9篇关于吉非替尼致间质性肺炎报道的病例分析结果基本与国外一致,患者发生间质性肺炎时间多在吉非替尼治

疗后的24天到42天,最短为2天,最长达三个月。本例患者在服用第60天,受凉后突发呼吸困难,听诊双肺可闻及湿罗音,以双下肺为著,偶可闻及干啰音,血常规示白细胞水平较高,血气分析提示I型呼吸衰竭,胸部CT示两肺间质性炎症。综上根据临床表现及影像学分析,该患者无慢性肺病史,未行放疗,胸部CT影像学提示间质性改变,与1月前比较变化明显;患者口服吉非替尼后还同时出现皮疹、肝功能受损等不良反应。故诊断为吉非替尼所致的间质性肺炎。

文献^[27]回顾性分析接受吉非替尼治疗的1976例NSCLC,患者的临床资料,结果显示有70例(3.5%)发生间质性肺炎,其中31例(1.6%)死亡,所有患者均有胸部放射治疗史^[28]。有学者总结了2300例使用吉非替尼患者的临床资料,发现间质性肺炎在日本的发生率为2.0%,在美国为0.3%,大约有1/3的患者死于间质性肺炎^[29]。资料显示,在世界范围内吉非替尼所致间质性肺炎的发生率和病死率分别为0.4%和0.12%,在日本分别为1.0%-2.0%和0.4%-0.5%^[30],间质性肺炎在日本发病率较高的原因可能是日裔患者或者亚裔具有特异的敏感性基因。

本例患者间质性肺炎治疗好转后,在吉非替尼剂量减半观察两周后再次恢复至原剂量,同时服用乙酰半胱氨酸,目前病情稳定,说明可控制的间质性肺炎出现后不是停用吉非替尼的绝对指标,在严密监测下,应根据患者的获益和药物治疗相关风险综合考虑。表中第18例患者为中断后,继续服药的患者,再次服药后13天出现了严重的间质性肺炎,此患者在初次临床试验为发现严重副作用,停一段时间后再次服用而发生间质性肺炎,推测Iressa诱发的间质性肺炎可能与免疫相关,即第1次用药后诱发体内产生抗体,再次用药后产生抗原抗体反应,形成免疫复合物而致病,本例患者未观察到相似的情况,说明吉非替尼存在一定个体反应的差异性。

3.4 预防和治疗

FDA推荐吉非替尼的治疗剂量为250 mg/d,长期服用一般耐受性良好,但存在引起间质性肺炎的风险,应引起临床医师的高度重视,NSCLC患者一般年龄较大,脏器生理功能较差,使用吉非替尼前应对患者进行间质性肺炎危险因素评估,对存在间质性肺炎危险因素和已有肺间质纤维化的患者,慎用吉非替尼,因放疗可导致肺泡损伤,进而诱导间质性肺炎,老年体弱患者在使用吉非替尼联合放疗时,应避免吉非替尼与放疗同步进行,可采用吉非替尼和放疗序贯治疗的方法,以避免发生严重不良反应,使用吉非替尼的患者若出现不能用原发病解释的干咳,胸闷和气急时,应考虑发生间质性肺炎的可能,用药期间应定期进行胸部X线和CT检查,一旦诊断为吉非替尼所致间质性肺炎,须立即停药,同时进行抗感染治疗,预防炎症反应的进展及肺纤维化。Suzuk等^[31]认为治疗间质性肺炎最重要的措施是静脉注射大剂量糖皮质激素(地塞米松或甲泼尼龙),可抑制间质性肺炎向肺纤维化转变,同时给予吸氧、抗感染、抗自由基(给予还原性谷胱甘肽)、止咳化痰、扩张支气管、纠正电解质紊乱、免疫支持治疗等综合对症处理,间质性肺炎如能早期发现并得到及时治疗,一般预后良好。

4 展望

吉非替尼作为第一个进入临床使用的针对EGFR信号传导通路的分子靶向药物给非小细胞肺癌患者带来了希望,

可以肯定的是吉非替尼单药用于治疗化疗失败的晚期非小细胞肺癌是有效的。虽然关于吉非替尼的研究已经取得了一定的进展,但目前还有许多尚需解决的问题,如吉非替尼致间质性肺炎和一些副作用,如何通过充足的科学依据选择最佳的适应人群,从而制定最有效的治疗方案,在吉非替尼发挥最大疗效的同时,最大限度的避免药物治疗的相关风险,以及对于间质性肺炎的预防和患者的后续治疗等一系列问题,需要我们在未来的临床中不断的总结和学习。

【参考资料】

- [1] Von Pawel J. Gefitinib (Iressa, ZD 1839): a novel targeted approach for the treatment of solid tumors [J]. Bull Cancer, 2004, 91 (5): E70 - 76.
- [2] 蒋敏,钱晓萍,刘宝瑞. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17 (10): 2026 - 2029.
- [3] Teramoto Shinji, Yamamoto Hiroshi, Ouchi Yasuyoshi. Clinical efficacy and toxicity of gefitinib in patients with lung cancer [J]. Lancet, 2003, 361 (9373): 1992 - 1993.
- [4] Sumpter Kate, Harper - Wynne Catherine, O'Brien Mary. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib [J]. Lung Cancer, 2003, 43 (3): 367 - 368.
- [5] Umemura Shigeki, Kishino Daizo, Tabata Masahiro, et al. Systemic tumor embolism mimicking gefitinib (IRESSA) - induced interstitial lung disease in a patient with lung cancer [J]. Int Med, 2005, 44 (9): 979 - 982.
- [6] Suzuki Masaru, Asahina Hajime, Konishi Jun, et al. Recurrent Gefitinib - induced interstitial lung disease [J]. Int Med, 2008, 47 (6): 533 - 536.
- [7] Aoe Keisuke, Hiraki Akio, Murakami Tomoyuki, et al. Sudden onset of interstitial lung disease induced by gefitinib in a lung cancer patient with multiple drug allergy [J]. Anticancer Res, 2005, 25 (1B): 415 - 418.
- [8] Neil C, Janet Cogswell, Jin K, et al. Side effects and good effects from new chemotherapeutic agents [J]. J Clin Oncol, 2012, 23 (10): 2423 - 2428.
- [9] Qing Tian, Liang - an Chen. Erlotinib achieved part response in a disease on - small cell lung cancer patient with gefitinib - induced interstitial lung [J]. Case reports in Oncol, 2011, 4 (3): 464 - 466.
- [10] Kuo Li - Chiao, Lin Po - Chou, Wang Ko - Fan, et al. Successful treatment of gefitinib - induced acute interstitial pneumonitis with high - dose corticosteroid: a case report and literature review [J]. Med Oncol, 2011, 28 (1): 79 - 82.
- [11] Seto Takashi, Seki Nobuhiko, Uematsu Kazutsugu, et al. Gefitinib - induced lung injury successfully treated with high dose corticosteroids [J]. Respirology, 2006, 11 (1): 113 - 116.
- [12] Ohyanagi Fumiyoshi, Ando Yuichi, Nagashima Fumio, et al. Acute gefitinib - induced pneumonitis [J]. Int Clin Oncol, 2004, 9 (5): 406 - 409.
- [13] Kitajima Hiroko, Takahashi Hiroki, Harada Kazutoki, et al. Gefitinib - induced interstitial lung disease showing improvement after cessation: disassociation of serum markers [J]. Respirology, 2006, 11 (2): 217 - 220.
- [14] Sakoda Yoritake, Kitasato Yasuhiko, Kawano Yuko, et al. A case of alveolar hemorrhage caused by gefitinib [J]. Jpn Resp Society, 2011, 49 (7): 506 - 510.
- [15] Goto Yasushi, Hojo Masayuki, Takeda Yuichiro, et al. Gefitinib corticosteroids is induced interstitial pneumonitis - addition of intravenous cyclophosphamide to valuable treatment option: A case report [J]. Med Oncol, 2010, 2 (3): 753 - 755.
- [16] Fukui Tomoya, Otani Sakiko, Hataishi Ryuji, et al. Successful rechallenge with erlotinib in a patient with EGFR - mutant lung adenocarcinoma who developed gefitinib - related interstitial lung disease [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 65 (4): 803 - 805.
- [17] 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 - 311.
- [18] 彭巍,高杰,缪丽燕. 吉非替尼诱发肺间质纤维化及肝损害死亡 [J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11 (6): 429 - 431.
- [19] 冯仲珉,曹阳,孙利敏,等. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌指骨转移引起间质性肺炎 1 例 [J]. 大连医科大学学报, 2008, 30 (6): 588 - 589.
- [20] 崔慧娟,黄琼,陈豫. 吉非替尼致间质性肺炎 1 例 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12 (3): 235 - 237.
- [21] 梁洪享,黄燕,丁罡,等. 吉非替尼致间质性肺炎 1 例 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25 (1): 162.
- [22] 黄捷晖,张艳,郑建. 吉非替尼致间质性肺炎 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26 (11): 878 - 879.
- [23] 王伟兰,孙艳. 口服吉非替尼同步放疗致间质性肺炎 1 例 [J]. 药学与临床研究, 2008, 16 (6): 506 - 507.
- [24] 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.
- [25] 曹淑芳,邓青南,张德明. 表皮生长因子受体抑制剂 IRES A 致间质性肺炎 1 例 [J]. 广东药学院学报, 2004, 20 (3): 304 - 305.
- [26] 高璇,李智平. 吉非替尼致间质性肺疾病及其防治 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13 (3): 165 - 169.
- [27] Takamochi K, Suzuki K, Bashar AH, et al. Readministration of gefitinib in a responder after treatment discontinuation due to gefitinib - related interstitial lung disease: a case report [J]. Med Case Rep, 2007, 1: 138.
- [28] Tsuboi M, Le Chevalier. Interstitial lung disease in patients with non - small lung cancer treated with epidermal factor receptor inhibitors [J]. Med Oncol, 2006, 23 (2): 161 - 170.
- [29] Cersosimo RJ. Gefitinib: an adverse effects profile [J]. Exp Drug Safety, 2006, 5 (3): 469 - 479.
- [30] Maemondo M, Minegishi Y, Okinaga S, et al. First - line gefitinib therapy for elder advanced non - small cell lung cancer patients with epidermal factor receptor mutations: multicenter phase II trial [J]. Clin Oncol, 2009, 27 (9): 1394 - 1400.
- [31] Suzuki R, Hasegawa Y, Baba K, et al. A phase II study of single - agent gefitinib as first - line therapy with stage IV non - small - cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2006, 94 (11): 1599 - 1603.

(编校:张西敏)