

[文章编号] 1007-7669(2024)08-0636-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.08.12

奥希替尼相关性间质性肺疾病 28 例文献分析

傅振玲, 孙华瑜

(衢州市人民医院 药学部, 浙江 衢州 324000)

[关键词] 奥希替尼; 间质性肺疾病; 病例报告

[摘要] 目的 分析奥希替尼相关性间质性肺疾病(ILD)的发生规律和特点。方法 检索 2015 年 11 月至 2023 年 6 月中国知网、维普、万方及 PubMed 数据库收录的奥希替尼相关 ILD 的个案报道, 提取相关数据进行分析。结果 共筛选出个案报道 25 篇, 涉及奥希替尼相关性 ILD 患者 28 例, 男性 14 例, 女性 14 例, 年龄 32~86 岁。4 例患者在奥希替尼治疗前序贯使用了 PD-1 抑制剂, 21 例患者在用药 3 个月内发生 ILD, 25 例患者停药或减量后症状缓解, 3 例患者死亡。结论 奥希替尼应用 3 个月内需密切防范 ILD 的发生, 尤其是序贯使用 PD-1 抑制剂的患者。出现 ILD 后立即停药是改善转归的关键。

[中图分类号] 00

[文献标志码] A

Analysis of 28 cases of osimertinib related interstitial lung disease based on literature review

FU Zhen-ling, SUN Hua-yu

(Department of Pharmacy, the People's Hospital of Quzhou, Quzhou ZHEJIANG 324000, China)

[KEY WORDS] osimertinib; interstitial lung disease; case report

[ABSTRACT] AIM To analyze the general patterns and characteristics of osimertinib related interstitial lung disease (ILD). METHODS The case reports of osimertinib related ILD from CNKI, VIP, Wanfang and PubMed database between November 2015 to June 2023 were searched and analyzed. RESULTS A total of 25 case reports were enrolled, involving 28 cases with ILD, 14 male and 14 female cases, aged 32 to 86 years old. PD-1 inhibitors were used sequentially in 4 patients before administering osimertinib, 21 patients developed ILD in 3 months, 25 patients experienced symptom relief after discontinuation reduction medication, and 3 patients died. CONCLUSION ILD should be closely guarded in 3 months of the application of osimertinib, especially these patients who received the sequence treatment of PD-1 inhibitors. The key to improving the prognosis is to stop using osimertinib immediately after ILD.

奥希替尼(osimertinib)是首个口服的第三代表皮生长因子受体靶向酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs), 其结构中的丙烯酰胺基与 EGFR 基因催化域

ATP 结合位点边缘的 C797 形成共价结合, 从而与特定的 EGFR 突变[包括 19 号外显子缺失(19del)、21 号外显子 L858R 突变和 20 号外显子 T790M 突变]进行不可逆结合, 抑制癌细胞的增殖, 主要用于治

[收稿日期] 2023-08-09

[接受日期] 2024-03-15

[作者简介] 傅振玲, 女, 主管药师, 学士, 主要从事临床药学研究, E-mail: 276784489@qq.com

[责任作者] 孙华瑜, E-mail: 2422654296@qq.com

疗 *EGFR* 突变的非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 患者^[1]。奥希替尼由阿斯利康公司研发, 2015 年 11 月由美国食品和药物管理局 (FDA) 批准上市; 2017 年 3 月国家药品监督管理局 (NMPA) 加速批准了该药的进口申请, 在中国获批上市; 2020 年 12 月, 该药通过国家医保药品准入谈判, 作为 *EGFR* 相关突变形式的 NSCLC 患者的一线治疗药物被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》。一项全球奥希替尼的临床试验 (AURA3) 研究结果显示, 奥希替尼最常见的不良反应有腹泻 (41%)、皮疹 (34%)、皮肤干燥 (23%) 和甲沟炎 (22%), 多数轻微且易耐受^[2]。随着奥希替尼在临床的广泛应用, 相关性间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 的报道日益增多, 了解该不良反应的临床特征有助于早期识别和处置, 避免发生严重后果, 为此本研究收集国内外文献报道的奥希替尼相关性 ILD 个案报道进行分析。

资料与方法

资料来源 以“奥希替尼”及“间质性肺疾病”、“间质性肺炎”为中文检索词, 检索中国知网、维普和万方数据库, 以“osimertinib”和“interstitial lung disease”、“interstitial pneumonia”为英文检索词, 检索 PubMed 数据库, 收集奥希替尼相关性 ILD 的个案报道。检索时间为 2015 年 11 月至 2023 年 6 月。

分析方法 按照纳入与排除标准进行文献筛选和资料提取, 详细阅读相关个案报道, 提取患者国籍、性别、年龄、奥希替尼用药情况、ILD 发生情况、临床治疗干预及转归等相关信息。文献纳入标准: (1) 原始资料为国内外公开发表的文献; (2) 患者基本信息及用药信息等临床资料相对完整; (3) ILD 与奥希替尼相关。剔除标准: (1) 临床研究或综述性文献; (2) 重复发表的文献; (3) 临床信息不全的文献。

结 果

基本情况 共检索到符合纳入标准的文献 25 篇^[3-27], 其中英文文献 21 篇, 中文文献 4 篇。共涉及患者 28 例, 其中日本 9 例, 中国 9 例, 德国 5 例, 美国 4 例, 巴西 1 例; 男性 14 例, 女性 14 例; 年龄 32~86 岁, 平均 58 岁。28 例 NSCLC 患者中, *EGFR* 突变形式为 19del 者 8 例, L858R 突变者 3 例, T790M 突变者 2 例, 19del 和 T790M 突变者 7 例, L858R 和 T790M 突变者 6 例, 19del、L858R 和 T790M 突变者 1 例, 19del、T790M 和 *TP53* 突变者 1 例。21 例描述了吸烟史情况,

其中 16 例无吸烟史, 5 例有吸烟史。

用药情况 25 例患者描述奥希替尼给药剂量, 均为 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的初始标准剂量, 4 例患者在奥希替尼治疗前使用了 PD-1 抑制剂^[5, 8, 17, 23], 其中使用度伐利尤单抗 1 例^[17], 纳武利尤单抗 2 例^[5, 8], 具体药物不详 1 例^[23]。

临床特点 28 例奥希替尼相关性 ILD 中, 发生时间最短为用药后 1 周, 最长为用药 9 个月后, 中位时间为 62 d。发生时间 ≤ 3 个月、4~6 个月、 >6 个月分别为 21 例 (75%)、4 例 (14%)、3 例 (11%)。其临床表现为呼吸困难 15 例、咳嗽 13 例、呼吸急促 7 例、全身乏力 2 例、发热 4 例、胸痛 2 例、呼吸衰竭 2 例、胸闷 1 例和咳痰 1 例, 大部分患者有两种以上症状。胸部 CT 扫描结果显示, 双肺弥漫性或多发的磨玻璃影 19 例、斑片状实变 9 例、牵引性支气管扩张 2 例和小叶间隔增厚 2 例。11 例描述了支气管肺泡灌洗液分析检查结果, 提示以淋巴细胞为主者 8 例, 以嗜酸粒细胞为主者 2 例, 以淋巴细胞和嗜酸粒细胞为主者 1 例, 均未检出细菌、病毒等微生物。4 例描述了支气管镜肺活检结果, 3 例以淋巴细胞浸润为主、1 例以嗜酸粒细胞为主。4 例检查了涎液化糖链抗原-6 (KL-6) 数值, 均显著升高 ($725 \sim 2310 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)。

干预及转归 28 例患者中, 25 例立即停用奥希替尼, 其中 22 例患者给予全身糖皮质激素治疗, 20 例患者症状明显缓解, 2 例患者死亡^[8, 26]; 3 例患者未给予全身糖皮质激素治疗, 其中 2 例患者仅仅停药^[5, 6], 1 例患者给予尼达尼布治疗^[11], 临床症状均明显缓解。另 3 例患者未立即停用奥希替尼, 其中 1 例患者拒绝停药, 经抗感染、止咳治疗症状加重后, 给予机械通气、甲泼尼龙后死亡^[9]; 1 例患者继续用药, 发展为急性呼吸衰竭后停药, 并给予气管切开、机械通气和泼尼松龙后, 肺损伤改善并稳定^[10]; 1 例患者奥希替尼减量给药 (80 mg , 隔日 1 次), 并给予地塞米松后, 症状明显改善^[3]。

因病情需要, 13 例患者待 ILD 明显改善后, 再次使用奥希替尼。其中, 8 例患者在口服糖皮质激素保护的基础上, 第 2 次使用奥希替尼, ILD 未复发; 2 例患者在未全身使用糖皮质激素保护的情况下, 第 2 次使用奥希替尼后 ILD 复发, 在全身使用糖皮质激素后, 第 3 次使用奥希替尼 ILD 未复发^[13, 23]; 3 例患者未全身使用糖皮质激素保护, 第 2 次使用奥希替尼后, ILD 复发 2 例^[5, 18], 未复发 1 例^[14]。7 例患者换用其他 *EGFR*-TKIs (阿美替尼 2 例, 阿法替尼 2 例, 吉非替尼 1 例, 厄洛替尼 1 例, 埃克替尼 1 例), 仅换

用埃克替尼的患者再次发生了 ILD^[27]。

讨 论

纳入本分析的患者平均年龄 58 岁, 男女性别比例为 1:1, 既往以无吸烟史居多 (16/28, 57%)。一项关于奥希替尼临床特征的研究结果表明, 奥希替尼相关性 ILD 与性别及吸烟史无关^[28], 而另一项基于美国 FDA 不良事件报告系统的关于奥希替尼相关性 ILD 的调查分析结果显示, 男性患者发生奥希替尼相关性 ILD 风险更高^[29]。目前, 男性和吸烟史是吉非替尼相关性 ILD 的高危因素已经明确^[30]。奥希替尼作为第三代 EGFR-TKIs, 其结构与第一、二代有明显不同, 奥希替尼相关性 ILD 的危险因素可能有所差异, 需要进一步深入研究。值得关注的是, EGFR-TKIs 相关性 ILD 存在着种族差异, 日本人群在接受 EGFR-TKIs 治疗后更容易发生 ILD, 发生率为 1.6%~4.3%, 而全球仅为 0.3%~1%^[31]。奥希替尼的临床研究也提示日本人群 ILD 发生风险更高。一项日本人群使用奥希替尼的真实世界数据调查结果显示 ILD 发生率高达 6.8%^[28], 而中国人群发病率为 2.6%^[32]。日本人群 EGFR-TKIs 相关性 ILD 风险高可能与遗传易感性有关。

本研究中 4 例患者在奥希替尼治疗前 1 个月左右, 使用过 PD-1 抑制剂。最近几项研究均表明, 奥希替尼与 PD-1 抑制剂同时或序贯使用, 奥希替尼相关性 ILD 发生的风险增加^[28, 33, 34]。需要强调的是, 这种风险的增加仅与奥希替尼有关, 而与其他 EGFR-TKIs 无关, 呈现出非类别特异性特点^[33]。

28 例患者出现奥希替尼相关性 ILD 的中位时间为 62 d, 与相关文献报道^[28]基本相符。ILD 在用药 3 个月内发生者占 75%, 提示用药 3 个月内要重点监测 ILD 不良事件的发生。临床表现为呼吸困难和咳嗽 (以干咳为主), 影像学检查主要为双肺弥漫性或多发的磨玻璃影, 部分患者呈现斑片状实变等组织性肺炎表现。支气管肺泡灌洗液分析及支气管镜肺活检提示, 主要是以淋巴细胞增多为主。4 例患者报道了 KL-6 水平, 均高于正常水平。KL-6 主要由 II 型肺泡细胞和呼吸细支气管上皮细胞分泌, 发生 ILD 时, 大量 KL-6 被释放到外周血, 对判断 ILD 的严重程度和进展有重要的参考价值^[35]。

28 例患者中, 1 例患者仍维持标准剂量继续用药, 症状恶化, 发展为严重的呼吸衰竭, 提示出现 ILD 后应立即停药^[10]。奥希替尼相关性 ILD 的治疗, 建议参考 EGFR-TKIs 不良反应管理专家共识^[36], 对于严重的 ILD, 给予高剂量糖皮质激素或冲击治疗。目前,

国际上对于发生奥希替尼相关性 ILD 后, 再应用奥希替尼或换用其他 EGFR-TKIs 的风险和获益尚无共识。奥希替尼说明书中指出, 一旦出现 ILD 后应永久停药。本调查结果显示, 10 例患者在全身使用糖皮质激素保护下再次使用奥希替尼, 临床获益且在数月的随访中均未再发 ILD; 另外, 有 2 例患者没有全身使用糖皮质激素保护, 在初次和第 2 次使用奥希替尼后均发生了 ILD, 而第 3 次在全身使用糖皮质激素的基础上使用奥希替尼, ILD 未复发^[13, 23]。提示在全身使用糖皮质激素保护的基础上减少奥希替尼剂量, 可能降低 ILD 复发的风险, 与相关真实世界报道结果^[28]一致, 但仍有待于进一步开展高质量临床研究予以证实。2 例患者因 ILD 直接诱发死亡。有研究表明, 奥希替尼相关性 ILD 影像学表现为弥漫性肺泡损伤性 (diffuse alveolar damage, DAD) 死亡的发生率明显高于非 DAD 型, 值得关注^[28]。

本研究中 1 例老年患者因患糖尿病且血糖控制不佳, 临床应用糖皮质激素治疗有禁忌, 给予尼达尼布治疗 ILD 取得显著效果^[11]。尼达尼布是一种口服小分子酪氨酸激酶抑制剂, 靶向作用于酪氨酸激酶受体, 阻断导致肺纤维化的成纤维细胞下游信号激活, 从而达到抗纤维化作用, FDA 已批准尼达尼布作为进行性纤维化 ILD 的首个治疗方法^[37]。

奥希替尼相关性 ILD 发生机制不明确。EGFR 在肺泡 II 型上皮细胞表达, 参与肺泡壁的修复。EGFR-TKIs 通过抑制 EGFR 而影响气管上皮细胞的生长和损伤的修复。另外, 免疫介导的过敏反应可能也参与了 ILD 的发生机制^[36]。

综上所述, 在临床应用奥希替尼的过程中, 尤其是在使用的前 3 个月内以及序贯使用 PD-1 抑制剂的情况下, 如患者出现急性发作和 / 或不明原因的新的或加重的肺病症状 (呼吸困难、咳嗽、发热), 建议及时开展影像学检查和 KL-6 监测, 早期发现和治疗相关性 ILD。一旦出现相关性 ILD, 最关键的是立即停用奥希替尼, 并及时给予糖皮质激素治疗。如需再次使用奥希替尼, 应评估患者的获益及风险, 获得患者知情同意, 在使用糖皮质激素进行保护的基础上, 减少奥希替尼用药剂量, 并加强用药安全监测。

[参 考 文 献]

- [1] 邓翔, 杨玉, 李凯, 等. 第三代 EGFR-TKI 奥希替尼临床研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37 (24): 2514-2517. DENG X, YANG Y, LI K, et al. Clinical research progress of

- the third generation EGFR-KAI osimertinib [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2017, 37 (24): 2514–2517.
- [2] MOK TS, WU YL, AHN MJ, *et al.* Osimertinib or platinum-pemetrexed in *EGFR* T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (7): 629–640.
- [3] NIE KK, ZOU X, GENG CX, *et al.* AZD9291-induced acute interstitial lung disease [J]. *Chin Med J (Engl)*. 2016, 129 (12): 1507–158.
- [4] MATSUMOTO Y, KAWAGUCHI T, YAMAMOTO N, *et al.* Interstitial lung disease induced by osimertinib for epidermal growth factor receptor (*EGFR*) T790M-positive non-small cell lung cancer [J]. *Intern Med*, 2017, 56 (17): 2325–2328.
- [5] 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.
- [6] TACHI H, SHIOZAWA T, SAKAI C, *et al.* Osimertinib-induced interstitial lung disease presenting as eosinophilic pneumonia [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (8): e118–e120.
- [7] MIYAUCHI E, ICHINOSE M, INOUE A. Successful osimertinib rechallenge in a patient with T790M-mutant non-small cell lung cancer after osimertinib-induced interstitial lung disease [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (5): e59–e61.
- [8] TAKAKUWA O, OGURI T, UEMURA T, *et al.* Osimertinib-induced interstitial lung disease in a patient with non-small cell lung cancer pretreated with nivolumab: a case report [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7 (3): 383–385.
- [9] FAN M, MO T, SHEN L, *et al.* Osimertinib-induced severe interstitial lung disease: a case report [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10 (7): 1657–1660.
- [10] HANTSCH M, NIEBLING J, HARING A, *et al.* Life-threatening pneumonitis after first-line treatment with osimertinib for primary T790M mutated non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11 (7): 2044–2047.
- [11] FANG W, HUANG Y, GAN J, *et al.* Nintedanib effect in osimertinib-induced interstitial pneumonia [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (3): e34–e35.
- [12] ITANO J, HIGO H, OHASHI K, *et al.* Successful re-administration of osimertinib in osimertinib-induced interstitial lung disease with an organizing pneumonia pattern: a case report and literature review [J]. *Intern Med*, 2020, 59 (6): 823–828.
- [13] 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: 17588359211018028.
- [14] MOHAMMED T, MANGESHKAR S, RATHMANN J. Successful rechallenge with osimertinib after very acute onset of drug-induced pneumonitis [J]. *Case Rep Oncol*, 2021, 14 (2): 733–738.
- [15] WU L, ZHONG W, 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.
- [16] 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.
- [17] HARADA G, SANTINI FC, CANEDO FSNA, *et al.* Successful osimertinib rechallenge following drug-induced pneumonitis after previous anti-PDL1 exposure [J]. *Ecancermedalscience*, 2019, 13: 970.
- [18] SATO Y, SEKINE A, HAGIWARA E, *et al.* Successful treatment with afatinib following the failure of osimertinib rechallenge with osimertinib-induced interstitial lung disease: a case report [J]. *Respir Med Case Rep*, 2021, 33: 101450.
- [19] PATEL KG, CORBETT RL, KARANJAWALA ZE, *et al.* A case of osimertinib-induced eosinophilic pneumonia [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23 (7): 639–642.
- [20] SYUNYAEVA Z, BERGHOF K, KAUFFMANN-GUERRERO D, *et al.* Late-onset severe pneumonitis under osimertinib [J]. *AME Case Rep*, 2019, 3: 39.
- [21] CHEN W, ZHANG L, SHEN H, *et al.* Successful administration of low-dose almonertinib in a patient with lung adenocarcinoma after osimertinib-induced interstitial lung disease: a case report and literature review [J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34 (3): 460–466.
- [22] KIRIU T, TAMURA D, TACHIHARA M, *et al.* Successful osimertinib rechallenge with steroid therapy after osimertinib-induced interstitial lung disease [J]. *Intern Med*, 2018, 57 (1): 91–95.
- [23] NAGASAKA M, GADGEEL SM. Retreatment with osimertinib following pneumonitis [J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19 (1): e53–e55.
- [24] 陈永邦, 万宁, 王冰, 等. 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 [J]. *中国药房*, 2023, 34 (5): 595–599. CHEN YB, WAN N, WANG B, *et al.* Case analysis of a patient with osimertinib-induced interstitial pneumonia who re-used *EGFR*-TKI therapy [J]. *China Pharm*, 2023, 34 (5): 595–599.
- [25] 谷俊杰, 白帆, 宋兰, 等. *EGFR* 突变非小细胞肺癌患者奥希替尼诱导间质性肺疾病后奥希替尼再挑战: 病例报道 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24 (11): 804–807. GU JJ, BAI F, SONG L, *et al.* Osimertinib re-challenge for *EGFR*-mutant NSCLC after osimertinib-induced interstitial lung disease: a case report [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2021, 24 (11): 804–807.
- [26] 赵天宇, 尹震宇. 非小细胞肺癌接受奥希替尼靶向治疗后出现间质性肺病 1 例报道 [J]. *实用老年医学*, 2021, 35 (2): 211–214.
- [27] 吴小普. 奥希替尼相关间质性肺炎临床特征分析并文献复习

- (附 1 例报道) [D]. 右江民族医学院, 2023.
- [28] GEMMA A, KUSUMOTO M, SAKAI F, *et al.* Real-world evaluation of factors for interstitial lung disease incidence and radiologic characteristics in patients with *EGFR* T790M-positive NSCLC treated with osimertinib in Japan [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (12): 1893–1906.
- [29] LI Z, ZOU W, YUAN J, *et al.* Gender differences in adverse events related to osimertinib: a real-world pharmacovigilance analysis of FDA adverse event reporting system [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 31: 1–8.
- [30] 程 军, 叶根深. 吉非替尼致间质性肺病 49 例文献分析 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35 (2): 145–148. CHENG J, YE GS. Analysis of 49 cases of interstitial lung disease induced by gefitinib based on literature review [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2016, 35 (2): 145–148.
- [31] SHAH RR. Tyrosine kinase inhibitor-induced interstitial lung disease: clinical features, diagnostic challenges, and therapeutic dilemmas [J]. *Drug Saf*, 2016, 39 (11): 1073–1091.
- [32] CHENG Y, HE Y, LI W, *et al.* Osimertinib versus comparator *EGFR* TKI as first-line treatment for *EGFR*-mutated advanced NSCLC: FLAURA China, a randomized study [J]. *Target Oncol*, 2021, 16 (2): 165–176.
- [33] UCHIDA T, KAIRA K, YAMAGUCHI O, *et al.* Different incidence of interstitial lung disease according to different kinds of *EGFR*-tyrosine kinase inhibitors administered immediately before and/or after anti-PD-1 antibodies in lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10 (4): 975–979.
- [34] KOTAKE M, MURAKAMI H, KENMOTSU H, *et al.* High incidence of interstitial lung disease following practical use of osimertinib in patients who had undergone immediate prior nivolumab therapy [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (3): 669–670.
- [35] YAMAKAWA H, HAGIWARA E, KITAMURA H, *et al.* Serum KL-6 and surfactant protein-D as monitoring and predictive markers of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (2): 362–371.
- [36] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. *EGFR*-TKI 不良反应管理专家共识 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22 (2): 57–81. Chinese Society of Lung Cancer of Chinese Anti-Cancer Association. *EGFR*-TKI ADR management chinese expert consensus [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2019, 22 (2): 57–81.
- [37] 苏 建, 曾林祥. 非小细胞肺癌抗血管生成治疗新药: 尼达尼布 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38 (11): 653–657. SU J, ZENG LX. A new anti-angiogenic drug in treatment of non-small cell lung cancer: nintedanib [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2019, 38 (11): 653–657.