

表皮生長因子受體—酪氨酸激酶抑制劑所導致之間質性肺疾病

王喬弘 陳彥昌

臺北市立聯合醫院仁愛院區 內科部胸腔科

摘要

表皮生長因子受體—酪氨酸激酶抑制劑 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 為現今治療後期非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer) 的重要標靶藥物。然而，約有 1% 的 EGFR-TKI 使用者會發生藥物引起之間質性肺部疾病 (interstitial lung disease)。EGFR-TKI 所引發之間質性肺部疾病可導致嚴重之後遺症，甚至可能致命，而且早期診斷與早期停止 EGFR-TKI 可以明顯改善患者的預後，因此臨床醫療工作者應對於此一臨床狀況的診斷與處置了然於胸。有鑒於此，本文針對發表於 2018 年 9 月 30 以前之相關於此類間質性肺部疾病的文獻進行系統性之探討與報告，以期精進我輩對於後期肺癌病人之照護能力。

關鍵詞：表皮生長因子受體—酪氨酸激酶抑制劑 (Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)
非小細胞肺癌 (Non-small-cell lung cancer)
間質性肺部疾病 (Interstitial lung disease)

引言

肺癌為國內癌症死因第一位¹，其中非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer) 約佔 80%，大部分患者於診斷非小細胞肺癌時已屬後期肺癌，亦即腫瘤已無法以手術切除或是已經轉移至其它器官²。以往治療此類患者僅能仰賴化學治療與放射線治療；但自從針對細胞表皮生長因子受體特有的突變所發展出之酪氨酸激酶抑制劑 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 被證實能增進具有特定 EGFR 突變之後期非小細胞肺癌的患

者之反應率 (response rate) 與無惡化存活時間 (progression free survival)^{3,4}，EGFR-TKI 於近幾年已取代傳統的化學治療，成為許多後期非小細胞肺癌患者的第一線治療藥物。

EGFR-TKI 所造成之常見副作用大多相當輕微 (例如：皮疹與腹瀉)⁵。然而，約有 1% 的 EGFR-TKI 使用者會發生藥物引起之間質性肺部疾病 (interstitial lung disease)^{6,7}，而且發生此類間質性肺部疾病的患者甚至可能因此死亡。但是患者若因為發生間質性肺部疾病即不再使用 EGFR-TKI 治療其腫瘤，便只能接受腫瘤治療效果較差、副作用更多、且間質性肺部疾病發生

率更高之化學治療與放射治療^{8,9}，如此雖可避免此類間質性肺部疾病的發生，卻也縮短了患者的腫瘤無惡化存活時間。

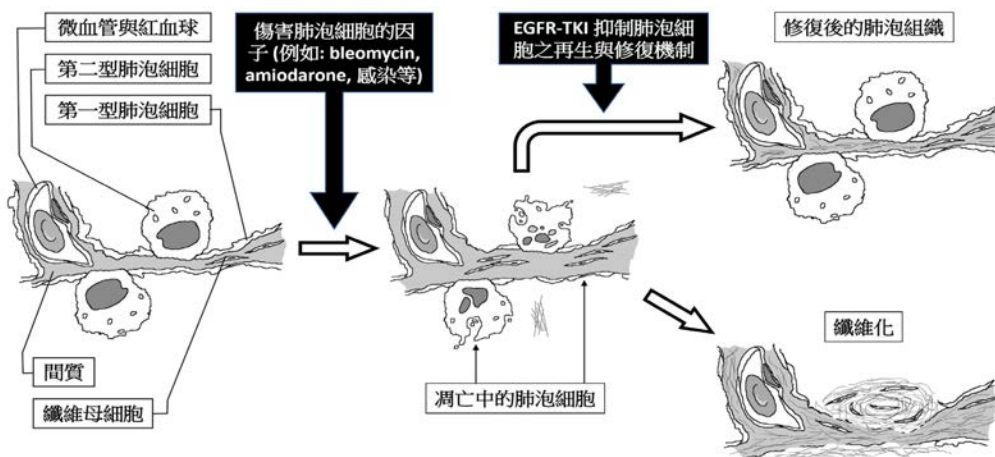
有鑒於此，基於2018年9月30日以前所發表之相關研究結果之文獻，本文將討論EGFR-TKI相關之間質性肺部疾病的發生率、預後、病理機轉、診斷標準與處置，也特別探討首次發生此類間質性肺部疾病並停止EGFR-TKI後，臨床醫師該如何繼續治療患者之非小細胞肺癌。由於EGFR-TKI引發之間質性肺部疾病之死亡率偏高，而後期非小細胞肺癌之預後也不佳，臨床醫師若能對此類間質性肺部疾病的臨床病程與預後了然於胸，不僅能提供後期非小細胞肺癌患者更符合實證醫學的照護，同時也能提供EGFR-TKI使用者於發生間質性肺部疾病後，更加符合近年來極力倡導之醫病共享決策 (shared decision-making) 的照護。

TKIs 引起 ILD 之機轉

間質性肺部疾病乃指於肺部實質所發生的發炎與纖維化病變，該狀況可以影響間質組織、肺部血管、甚至肺泡¹⁰。雖然目前並無直接證據能夠解釋EGFR-TKI是如何造成間質性肺部疾病，但是依據其它已知之間質性肺部疾病發生的生理機轉以及關於EGFR-TKI之動物試驗所發現的間接證據，學者們仍有提出兩個假說，藉以說明EGFR-TKI造成間質性肺部疾病的兩種可能之病理機轉：

其一，當患者發生間質性肺部疾病時，於急性滲出期 (acute exudative phase) 最常見的組織病理學上的表現為瀰漫性肺泡損傷 (diffuse alveolar damage) 併有玻璃膜形成 (hyaline membrane formation)，之後再進展至慢性發炎，有學者根據此一組織病理學上的發現而提出假說認為，EGFR-TKI使用者因為持續性的暴露於某一種抗原或是其肺部組織失去抗發炎的機制而導致持續發炎，而持續性的發炎加強了纖維母細胞的活性而造成肺實質的纖維化¹¹。

另一種假說則指出，當持續受損的上皮之再生功能受到EGFR-TKI干擾時，並不需要透過持續性的發炎反應，纖維母細胞便會受到刺激而引發纖維化 (圖一)。這個假說是基於Suzuki等人所進行之動物試驗的結果所提出，該試驗發現透過抑制EGFR的磷酸化 (phosphorylation) 可以減緩上皮細胞再生，進而增強bleomycin所造成的肺部纖維化的形成¹²。儘管這第二個解釋EGFR-TKI造成之間質性肺部疾病的假說可能為真，但這個機轉可能只不過是造成此類間質性肺部疾病的多個因素之一而已，因為研究者發現針對外顯子 (exon) 20 上的T790M突變而發展出的稱為osimertinib之第三代EGFR-TKI雖然於體外 (in vitro) 對於野生型 (wide-type) 的EGFR有較諸其它EGFR-TKIs更低的影響¹³，使用osimertinib的患者卻沒有明顯降低的間質性肺部疾病發生率，患者甚至可能在使用其它EGFR-TKI一段時間沒有發生



圖一：EGFR-TKI 造成間質性肺部疾病的第二種假說機轉 (與慢性組織發炎無關之機轉)。

間質性肺部疾病，但因為腫瘤產生 T790M 的突變而改用 osimertinib 時便發生間質性肺部疾病¹⁴⁻¹⁷。當然，這個 osimertinib 的例子可能不足以推翻第二個假說，而僅僅顯示了第三代的 EGFR-TKI 是透過另一種不同於第二個假說的機轉而造成間質性肺部疾病。另外，Suzuki 等人的試驗是先以 bleomycin 刺激鼠類的肺部發生纖維化 (pulmonary fibrosis)，再給予 EGFR-TKI；然而，臨床上使用 EGFR-TKI 而發生間質性肺部疾病的患者，有許多是在尚未使用 EGFR-TKI 時，沒有發現任何間質性肺部疾病或肺部發生纖維化的證據¹⁸。總而言之，目前並不確定 EGFR-TKIs 是透過何種機轉造成間質性肺部疾病。

發生時間與發生率

根據過去針對使用 gefitinib 的日本患者的研究，一般認為大多數 EGFR-TKI 引發之間質性肺部疾病是發生於使用藥物後的 4 週之內^{19,20}。而根據一個針對台灣 1080 位患者的回溯性研究，因為使用 gefitinib 而引發之間質性肺部疾病的患者中，約有 44% 的患者是發生在開始使用藥物的 4 週內，而約有 84% 的患者是在開始使用藥物的 8 週內發生²¹。

至於間質性肺部疾病之發生率，根據美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration) 針對 gefitinib 上市後的安全性分析報告，在 50,005 位 gefitinib 的使用者中，約有 1% 之使用者發生間質性肺部疾病，其中日本族群之發生率約為 2%，西方族群的發生率則約為 0.3%，且於使用藥物後，日本族群較西方族群更快發生間質性肺部疾病⁶。此外，根據一個針對台灣 gefitinib 使用者所進行的研究，則是發現有 2.3% 的間質性肺部疾病發生率²¹。關於這種不同族群間之間質性肺部疾病發生率的差異，一般認為是肇因於某些特定族群對於間質性肺部疾病的基因感受性增加的結果²²。至於針對個別的 EGFR-TKIs 所導致之間質性肺部疾病的發生率是否也有差異的議題，則是有研究發現，相較於 gefitinib，其它的 EGFR-TKIs (包含 erlotinib, afatinib, osimertinib, lapatinib) 之間質性

肺部疾病發生率並無明顯增加^{7, 17}。另外，基於 Nakagawa 等人針對 erlotinib 的研究，間質性肺部疾病的發生率會隨著使用 erlotinib 的時間增加而逐漸減低²³。

危險因子

具有某些危險因子的 EGFR-TKIs 使用者，較容易發生間質性肺部疾病，這些危險因子與傳統化學治療所造成間質性肺部疾病的危險因子相同²⁴。這些危險因子包括：使用藥物前已有慢性間質性肺部疾病或肺部纖維化、過去曾發生肺部感染、同時併有心臟疾病、男性、年紀超過 55 歲、有吸菸之個人史、日常體能狀態較差 (WHO performance status ≥ 2)、電腦斷層掃描顯示正常肺部容積較少、非小細胞肺癌診斷確定至開始使用藥物之間隔較短、沒有接受過化學治療、同時接受放射線治療、以及血清白蛋白數值較低者²²⁻³⁰。Ando 等研究者發現具有較多危險因子的患者除了較容易發生間質性肺部疾病外，其腫瘤對於 gefitinib 的反應也比較差²⁵。

在上述的危險因子中，又以使用藥物前已有慢性間質性肺部疾病或肺部纖維化為最重要之危險因子³¹。根據 AstraZeneca 針對 29 位發生間質性肺部疾病前接受過高解析度電腦斷層掃描 (high resolution computed tomography) 的 gefitinib 使用者的研究，約有 40% 發生間質性肺部疾病的患者於使用藥物前已有病因不明性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis)；這個危險因子的重要性不僅是因為其患者發生間質性肺部疾病的風險較高，該研究也發現患有病因不明性肺纖維化的 gefitinib 使用者發生間質性肺部疾病時的死亡率 (58%)，也比沒有病因不明性肺纖維化的對照組的死亡率 (18%) 還要高出許多²²。

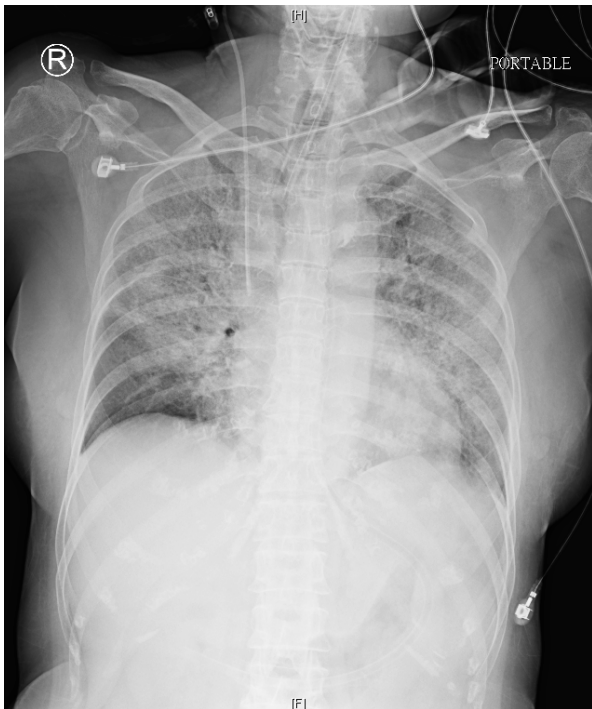
臨床表現與診斷標準

臨床上診斷藥物相關之間質性肺部疾病涉及三個步驟：首先，基於患者病史與臨床症狀懷疑患者可能有藥物相關之間質性肺部疾病；其次，透過影像學之檢查與實驗室檢查排除

其他可能造成相似之肺部實質病變的疾病；最後，若能取得肺部切片，則組織學的表現須符合藥物相關之間質性肺部疾病的診斷。

相較於其它原因所引起之間質性肺部疾病，標靶藥物引起之間質性肺部疾病的臨床症狀與表現並不具有特異性。間質性肺部疾病的早期症狀為呼吸急促 (shortness of breath)，有時可伴隨著咳嗽 (但通常無痰)，其它的相關症狀還包含了疲累、發燒、體重減輕、與低血氧症等³²⁻²⁴。理學檢查可能於聽診時發現有濕囉音 (crackles)、杵狀指 (digital clubbing)；間質性肺部疾病患者的肺功能檢查表現常為限制型的肺功能障礙 (restrictive pattern) 與異常氣體交換 (impaired gas exchange)³⁵。一般而言，標靶藥物引起之間質性肺部疾病的相關症狀表現多為急性發作，但個別患者之臨床表現與嚴重程度，可能因為患者使用之藥物與本身之潛在疾病而有差異²²。

雖然當患者出現間質性肺部疾病之症狀時，胸部 X 光片經常是第一個影像學的檢查 (圖二)，但高解析度電腦斷層掃描對於偵測較微細的實質或間質變化的敏感度較高。高解



圖二：使用 gefitinib 後造成第 4 級肺炎之患者的胸部 X 光片。

析度電腦斷層掃描的結果可能會見到各種間質性肺部疾病的表現，例如：雙側毛玻璃樣陰影 (ground-glass attenuation)、空氣空間實質化 (airspace consolidation)、網狀病變 (reticular lesions)、小葉中心的小結節 (small centrilobular nodules)、小葉間隔增厚 (interlobular septal thickening)、蜂窩狀變化 (honeycombing)、與牽引性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)，而且這些表現通常呈現兩側且散在性的分布³² (圖三)。然而，曾有研究指出，約有超過 40% 的病理組織學上的發現與高解析度電腦斷層掃描上所見之影像表現並不吻合³⁶；也有研究者曾經針對尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia) 分析影像學的診斷與病理診斷的差異性，發現高達 94.7% 的患者被以高解析度電腦斷層掃描診斷為不符合尋常性間質性肺炎之表現者，其肺部切片卻符合尋常性間質性肺炎的病理組織學表現³⁷。而且影像學上的發現並不能用來分別藥物造成的間質性肺部疾病與其他原因所造成的間質性肺部疾病；因此診斷 TKIs 所造成之間質性肺部疾病時，應特別小心排除其他可能造成相似影像表現之因素 (例如：感染、結締組織疾病 [connective tissue diseases]、淋巴管癌病變 [lymphagitic carcinomatosis]、心因性肺積水、過敏反應、肺部出血等)^{38,39}。

組織病理學上的表現可能因為不同藥物而有差異。以 gefitinib 造成之間質性肺部疾病而言，使用者較常見之表現為瀰漫性肺泡損傷，較少見到過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis) 與間質肺炎 (包含非特異性間質肺炎 [nonspecific interstitial pneumonia] 與尋常性間質性肺炎)；而 erlotinib 所造成的間質性肺部疾病則可能有閉塞性細支氣管炎 (bronchiolitis obliterans)、隱原性組織化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia)、或是過敏性肺炎⁴⁰。

針對 EGFR-TKI 所造成之間質性肺部疾病，並沒有具有特異性之實驗室檢查可以直接確定診斷，但有許多實驗室檢查與體液組織之培養可以用來排除感染症、心因性或非心因性肺積水、與肺栓塞等可以造成類似臨床表現之狀況。患者症狀若較輕微，肺功能檢

查 (pulmonary function test) 則是可以應用在區分患者的症狀是肇因於本身既存的阻塞性呼吸道疾病之急性惡化或是間質性肺部疾病相關的限制性呼吸缺陷。至於其它如支氣管肺泡灌洗 (bronchoalveolar lavage)、經支氣管肺部切片 (transbronchial lung biopsy)、與外科手術肺部切片 (surgical lung biopsy) 等診斷方式，也可以幫助排除感染症、淋巴管癌病、與瀰漫性肺泡出血 (diffuse alveolar hemorrhage) 等疾病，藉以更加確定間質性肺部疾病的診斷^{41,42}。

總而言之，由於 EGFR-TKI 所造成之間質性肺部疾病並不具有特異性之臨床表現、實驗室檢查、影像學或組織病理表現，目前建議診斷此類間質性肺部疾病時，應依據下列幾個標準^{30, 41, 43, 44}：

- 一、患者須有使用此類藥物的臨床病史。
- 二、患者於臨床的、影像學的、與組織病理學的表現與之前使用過相同藥物而造成間質性肺部疾病之患者的各類表現相符合。
- 三、須排除其它可能造成相似表現之肺部疾病。

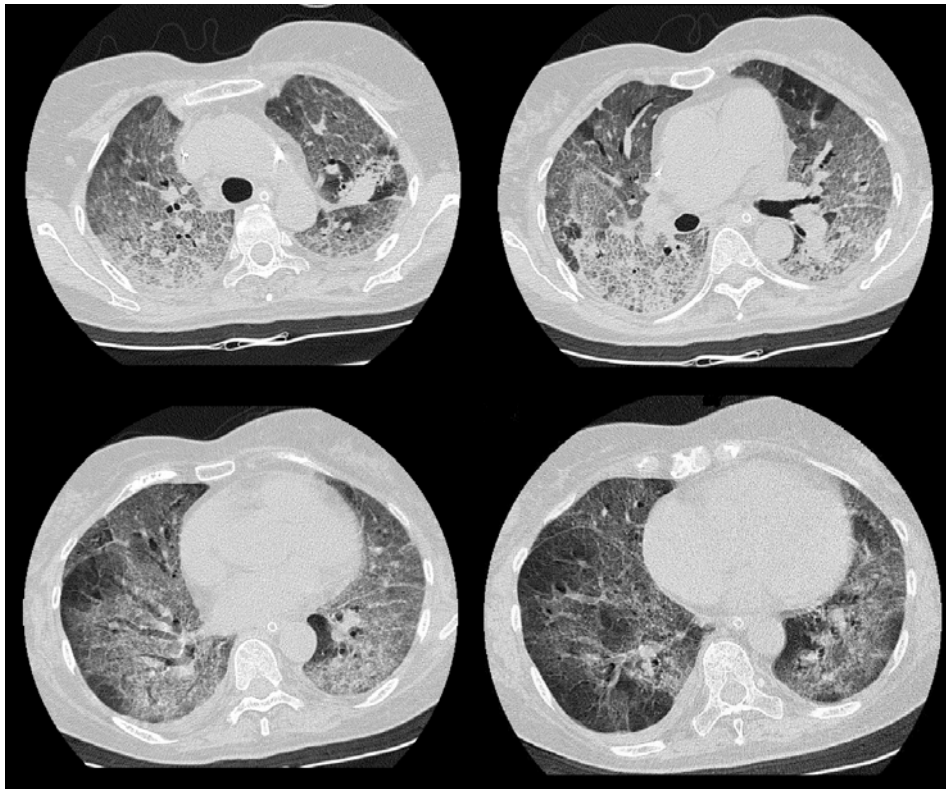
四、患者停藥後症狀改善。

五、患者再次使用相同藥物後，再次發生相似之間質性肺部疾病之症狀與表現 (但不可為了確定診斷而再次使用被懷疑已造成質性肺部疾病之相同藥物，詳見下段“治療與處置”)。

治療與處置

針對 EGFR-TKI 所造成之間質性肺部疾病的治療，並沒有基於具有足夠證據力之臨床試驗結果所制定之臨床指引可以依循，因此目前多以經驗性之類固醇合併支持性的治療為原則。另外，因為 EGFR-TKI 所造成之間質性肺部疾病可以是致命性的，所以停止使用造成間質性肺部疾病之藥物是最重要的處置³²。

目前沒有對照性的臨床研究評估以類固醇治療 EGFR-TKI 造成的間質性肺部疾病是否具有效益。根據過去治療其它藥物所引發之間質性肺部疾病的經驗以及針對 EGFR-TKI 引發之間質性肺部疾病的案例報告，若患者之症狀較嚴重，或症狀在停藥之後持續甚至更加惡化，一般可以使用口服 prednisolone 或靜脈注



圖三：使用 gefitinib 後造成第 4 級肺發炎之患者之高解析度胸部電腦斷層影像 (與圖二之影像為同一位患者)。

射 methylprednisolone (0.5-1.0 mg/kg/day) 治療；然若患者之症狀快速惡化或是嚴重至即將呼吸衰竭 (impending respiratory failure)，則應考慮使用高劑量之類固醇治療 (連續 3 日，至少每日每公斤 2 毫克的 methylprednisolone，但每日不超過 1 公克)^{17, 19-20, 30, 45-47}。值得一提的是，根據針對台灣患者的研究，於輕微間質性肺部疾病的個案繼續使用 gefitinib 且同時併用類固醇，影像學上於 6 個月的追蹤期間並未有任何改善²¹，這個觀察結果顯示在 gefitinib 的影響下，類固醇對於輕微的間質性肺部疾病的治療效果仍顯不足，但如此的治療方式對於患者整體存活上的影響為何，則是需要更多研究才能查明。

患者一旦因為服用 EGFR-TKI 發生過間質性肺部疾病，一般便不建議再次使用同一種藥物 (rechallenge)。然而由於 EGFR-TKI 常是具 EGFR 突變之晚期非小細胞肺癌病人賴以維持無惡化存活時間的不二之選，成功再次使用藥物之案例也曾經被報告過^{48,49}。另外，Kashiwabara 等研究者回溯性地分析了 110 位 gefitinib 使用者，其中有 11 位因為 gefitinib 造成間質性肺部疾病而停止使用 gefitinib 後再此使用 erlotinib 或是 afatinib 的患者，發現有再次使用 EGFR-TKI 且同時併用 prednisolone 0.5 mg/kg 者的中位整體存活時間 (median overall survival) 較諸沒有再次使用 EGFR-TKI 的患者為長 (15.5 vs. 3.5 months, $p = 0.029$)⁵⁰。因此若能遵循嚴謹的醫病共享決策的精神，於此類間質性肺部疾病的患者身上再次使用同類藥物治療其後期非小細胞肺癌，現階段應該是合理的臨床決策之一。

預後

就 EGFR-TKI 引起之間質性肺部疾病之預後而言，根據兩個現有針對 gefitinib 以及 erlotinib 的上市後的監測研究的發現^{6,23}，因為使用藥物而造成間質性肺部疾病的患者中，約有三分之一的患者因此而死亡。台灣的研究則是發現有 40% 使用 gefitinib 而發生間質性肺部疾病的患者的直接死因為間質性肺部疾病，

但這個明顯高於其它文獻所報告的死亡率，可能是因為回溯性的研究設計所造成的誤差²¹。整體而言，因為此類間質性肺部疾病而死亡的患者大約是所有使用 gefitinib、erlotinib、或是 afatinib 的患者之 1%⁷；雖然 lapatinib 似乎有較低的間質性肺部疾病死亡率⁷，但是目前並無相關之研究針對市面上現有之治療非小細胞肺癌的 EGFR-TKIs 進行風險與效益之評估比較 (risk-benefit assessment)。

嚴重的 EGFR-TKI 所引發之間質性肺部疾病有相當高的死亡率，而且沒有因為發生間質性肺部疾病而死亡之存活患者中，其存活時間 (survival time) 也明顯不如未發生間質性肺部疾病之 EGFR-TKI 使用者³¹。此類間質性肺部疾病之嚴重度可依影像學的表現或是臨床症狀判定：首先，以影像學表而言，Endo 等研究者發現，患者之影像表現若為瀰漫性雙側毛玻璃樣陰影或是伴隨牽引性支氣管擴張的空氣空間實質化，則其死亡率高達 75%⁵¹；台灣的研究則是發現，25 位因為 gefitinib 造成間質性肺部疾病的患者中，有 8 位患者具有此種嚴重程度的影像學表現，其中全數於治療間質性肺部疾病的住院期間死亡²¹。其次，若以臨床症狀而言，根據美國國家癌症研究所 (National Cancer Institute) 所制定的第四版《常見不良事件評價標準》(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, Version 4.0) 之內容，所有被評定為肺發炎 (pneumonitis) 第 4 級以上之嚴重度的患者，亦即發生危及生命之呼吸損害而需要以侵入性治療介入 (例如：氣管內管插入) 以維持呼吸者，最終幾乎全數因此肺發炎而死亡³¹。

總而言之，目前已知導致肺癌患者併發間質性肺部疾病而致命的預測因子包含年紀大於 65 歲、有抽菸之個人史、先前已有間質性肺部疾病病史、電腦斷層掃描顯示正常肺部容積小於 50% 或是連接肋膜之間質性肺部疾病範圍超過 50%²⁴。Hotta 等人則是發現使用藥物後越快發生間質性肺部疾病、影像表現符合急性間質肺炎、與先前已有間質性肺部疾病之病史均為預後不良之因子⁵²。

結論

由於 EGFR-TKI 所造成之間質性肺部疾病之預後相當差，因此臨床工作者應特別監測 EGFR-TKI 使用者之呼吸系統的症狀以及其胸腔影像學上的變化。針對間質性肺病高危險群的病人(年紀大於 65 歲、有抽菸史、先前已有間質性肺部疾病病史、接受過多次的化學治療或放射線治療)²⁴，務必於患者開始使用 EGFR-TKI 時便進行早期監測。因為此一狀況大多發生在開始使用藥物的 8 週之內²¹，故開始治療後，可每 2 至 4 週追蹤胸部 X 光。並加強衛教病患，若出現乾咳、呼吸急促、低血氧等症狀，宜盡速就醫。以期能早期發現，盡速停藥，進而降低此併發症帶來之高死亡率。

目前針對台灣族群中因為使用 EGFR-TKI 而發生 ILD 之大規模研究並不足夠，本文所引用之文獻的研究對象多為日本族群，其研究結果(包含治療經驗)可能無法全盤適用於台灣族群。在證據不足的現況下，當臨床醫師建議病患使用 EGFR-TKI 之前、病患使用藥物後發生 ILD 時、以及考慮是否要再次使用 EGFR-TKI 於曾經發生 ILD 的患者時，都應詳盡告知患者與家屬各種可能性與後果，以體現醫病共享決策之精神，協助患者與家屬於患者發生急性呼吸衰竭時，做出最符合患者冀求之醫療決策。

參考文獻

1. 台灣衛生福利部統計處，中華民國106年死因統計，中華民國107年10月，<https://www.mohw.gov.tw/dl-47804-eb15eaf5-ddfc-40b3-8217-fbbf75508e88.html>
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
3. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
4. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-8.
5. Forsythe B, Faulkner K. Overview of the tolerability of gefitinib (IRESSA) monotherapy: clinical experience in non-small-cell lung cancer. *Drug Saf* 2004; 27: 1081-92.
6. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA drug approval summary: Gefitinib (ZD1839)(Iressa (R)) tablets. *Oncologist* 2003; 8: 303-6
7. Chen YM, Luo YH. Interstitial Lung Disease Induced by Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Diagnosis, Workup, and Management. *J Palliat Care Med* 2015; 5: 204.
8. Chen YM. Update of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Chin Med Assoc* 2013; 76: 249-457.
9. Armour A. Gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: Clinical experience in patients of Asian origin. *Asia-Pacific journal of clinical oncology* 2007; 3: 66-78.
10. Mehrad B, Strieter RM. Fibrocytes and the pathogenesis of diffuse parenchymal lung disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5(Suppl 1): S22.
11. Liu V, White DA, Zakowski MF, et al. Pulmonary toxicity associated with erlotinib. *Chest* 2007; 132: 1042-4.
12. Suzuki H, Aoshihara K, Yokohori N, Nagai A. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition augments a murine model of pulmonary fibrosis. *Cancer Res* 2003; 63: 5054-9.
13. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4: 1046-61.
14. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1643-52.
15. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-40.
16. Khozin S, Weinstock C, Blumenthal GM, et al. Osimertinib for the treatment of metastatic epidermal growth factor T790M positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2131-5.
17. 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. *Intern Med* 2017; 56: 2325-8.
18. Kataoka K, Taniguchi H, Hasegawa Y, Kondoh Y, Kimura T, Nishiyama O, Imaizumi K, Kawabe T, Kume H, Shimokata K. Interstitial lung disease associated with gefitinib. *Respir Med* 2006; 100: 698-704.
19. Müller NL, White D, Jiang H, Gemma A. Diagnosis and management of drug-associated interstitial lung disease. *Br J Cancer* 2004; 91: S24-30.
20. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1348-57.
21. Chang SC, Chang CY, Chang SJ, et al. Gefitinib-related interstitial lung disease in Taiwanese patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013; 14: 55-61.
22. Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br J Cancer* 2004; 91: S18-S23.
23. Nakagawa K, Kudoh S, Ohe Y, et al. Postmarketing surveillance study of erlotinib in Japanese patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): an interim analysis of 3488

- patients (POLARSTAR). *J Thorac Oncol* 2012;7: 1296-303.
24. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1348-57.
 25. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2006;24:2549-56.
 26. Hotta K, Kiura K, Tabata M, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib: an analysis of risk factors and treatment outcomes in Okayama Lung Cancer Study Group. *Cancer J* 2005;11:417-24.
 27. Hotta K, Kiura K, Takigawa N, et al. Comparison of the incidence and pattern of interstitial lung disease during erlotinib and gefitinib treatment in Japanese Patients with non-small cell lung cancer: the Okayama Lung Cancer Study Group experience. *J Thorac Oncol* 2010;5:179-84.
 28. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 2004;45:93-104.
 29. Beom SH, Kim DW, Sim SH, et al. Gefitinib-Induced Interstitial Lung Disease in Korean Lung Cancer Patients. *Cancer Res Treat* 2016;48:88-97.
 30. Saito Y, Gemma A. Current status of DILD in molecular targeted therapies. *Int J Clin Oncol* 2012;17:534-41.
 31. Fujimoto D, Kato R, Morimoto T, et al. Characteristics and prognostic impact of pneumonitis during systemic anti-cancer therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *PLoS One* 2016;11:e0168465.
 32. Wallis A, Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. *Br Med J* 2015;350:1-12.
 33. Vahid B, Marik P. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008;133:528-38.
 34. Min JH, Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. *Cancer Chemother Pharmacol* 68: 1099-109.
 35. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
 36. Cleverley JR, Sreaton NJ, Hiorns MP, Flint JDA, Müller NL. Drug induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 2002;57: 292-9.
 37. Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2016; 47:1189-97.
 38. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE. Drug-induced lung injury. *Semin Roentgenol* 2002;37:72-81.
 39. Merad M, Le Cesne A, Baldeyrou P, Mesurolle B, Le Chevalier T. Docetaxel and interstitial pulmonary injury. *Ann Oncol* 1997;8:191-4.
 40. Min JH, Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1099-109.
 41. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63 Suppl 5: v1-58.
 42. Poletti V, Poletti G, Murer B, Saragoni L, Chilosi M. Bronchoalveolar lavage in malignancy. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:534-45.
 43. Camus P. Interstitial lung disease: Drug induced infiltrative lung diseases. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. 4th ed. London: B.C. Decker, Hamilton, Ontario, Canada; 2003; 485-584.
 44. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25:479-519, vi.
 45. Luo C, Lv M, Li Y, Liu P, Yang J. Gefitinib-induced interstitial pneumonia: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med* 2014;7:855-9.
 46. Karaoka K, Taniguchi H, Hasegawa Y, et al. Interstitial lung disease associated with gefitinib. *Respir Med* 2006; 100:698-704.
 47. Seto T, Seki N, Uematsu K, et al. Gefitinib-induced lung injury successfully treated with high-dose corticosteroids. *Respirology* 2006; 11:113-6.
 48. Arakawa N, Tsujita A, Saito N, Ishikawa S, Ohno S. Successful erlotinib rechallenge after both gefitinib- and erlotinib-induced interstitial lung diseases. *Respirol Case Rep* 2013 Sep;1:17-9.
 49. Nakamichi S, Kubota K, Horinouchi H, et al. Successful EGFR-TKI rechallenge of leptomeningeal carcinomatosis after gefitinib-induced interstitial lung disease. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:422-5.
 50. Kashiwabara K, Semba H, Fujii S, Tsumura S. 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. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79:705-10.
 51. Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer* 2006;52:135-40.
 52. Hotta K, Kiura K, Tabata M, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib: an analysis of risk factors and treatment outcomes in Okayama Lung Cancer Study Group. *Cancer J* 2005;11:417-24.

Epidermal Growth Factor Receptor-tyrosine Kinase Inhibitor Related Interstitial Lung Disease

Chiao-Hung Wang, and Yen-Chang Chen

Division of Chest, Department of Internal Medicine, Taipei City Hospital, Renai Branch

The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) is the most important target therapy used to treat non-small-cell lung cancer to date. However, it has been reported that approximately 1% of the EGFR-TKI users developed interstitial lung disease, and some of them ended up with severe morbidity and even mortality. With an early diagnosis and treatment of this type of interstitial lung disease, the outcomes of the patients affected significantly improve. As such, it is important for all clinicians to always keep in mind this possible, serious complication of using EGFR-TKIs and how the condition is best managed. In this article, we aim at improving healthcare practitioners' abilities to manage this EGFR-TKI associated interstitial lung disease by producing a systemic review on the literature published before 30th of September, 2018. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 181-189)