

抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识

抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会

通信作者:马飞,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科,北京 100021,Email:drmafei@126.com;代华平,国家呼吸医学中心 国家呼吸临床研究中心 中国医学科学院呼吸病学研究院 中日友好医院呼吸与危重症学科,北京 100029,Email:daihuaping@ccmu.edu.cn

【摘要】 药物引起的间质性肺病(DILD)是抗肿瘤药物临床应用中常见的肺部不良反应之一。近年来,随着临床肿瘤学的快速发展,大量新型抗肿瘤药物获得批准上市并广泛应用于临床,抗肿瘤药物相关间质性肺病的发病率也随之呈现逐年升高的趋势。DILD 临床表现多样且缺乏特异性诊断标准,如果处理不当可导致治疗暂停或中断,甚至可危及患者生命。由中国临床肿瘤学、呼吸病学、影像学、药理学、病理学和放疗领域的多位专家共同组成的抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会对抗肿瘤药物相关间质性肺病的诊治与管理进行多次研讨,最终达成抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识。共识内容涵盖抗肿瘤药物相关间质性肺病的流行病学、发病机制、临床表现、诊断标准、治疗原则及多学科协作等多个方面,旨在提高临床医师对抗肿瘤药物相关间质性肺病的认识水平,规范临床诊治,倡导对肿瘤患者全方位、全周期的全程健康管理,从而改善患者预后及生活质量。

【关键词】 恶性肿瘤; 药物引起的间质性肺病; 抗肿瘤药物; 诊断; 治疗

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2021-I2M-1-014)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220412-00244

Expert consensus on the diagnosis and treatment of anticancer drug-induced interstitial lung disease

Anticancer Drug-induced Interstitial Lung Disease Management Group

Corresponding authors: Ma Fei, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: drmafei@126.com; Dai Huaping, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, National Center for Respiratory Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100029, China, Email: daihuaping@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Drug-induced interstitial lung disease (DILD) is the most common pulmonary adverse events caused by anti-cancer treatment. In recent years, with the development of clinical oncology, a large amount of novel anti-cancer drugs have been approved and widely used in clinical practice, and the incidence of anti-cancer drug related DILD is gradually increasing. DILD lacks specific clinical manifestations or diagnostic criteria. If not treated properly, it may leads to interruption or discontinuation of anti-cancer treatment, or even become life threat in severe cases. Therefore, the Anti-cancer Drug-induced Interstitial Lung Disease Management Group have reached a consensus on the diagnosis and management of anti-cancer DILD after several rounds of discussion. This consensus aims to improve clinicians' awareness of anti-cancer drug related-DILD and proposes an algorithm for the diagnosis and treatment of this disease, and to improve patients' prognosis and quality of life.

【Key words】 Malignant tumor; Drug-induced interstitial lung disease; Anticancer drug; Diagnosis; Treatment

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences(2021-I2M-1-014)

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220412-00244

药物引起的肺损伤是药物在呼吸系统包括气道、肺实质、肺血管以及胸膜等部位出现的不良反应的总称。药物性肺损伤的临床表现和累及部位多种多样,其中最常见药物性肺损伤是药物引起的间

质性肺病(drug-induced interstitial lung disease, DILD)^[1-2]。近年来,随着新型抗肿瘤药物的不断涌现,如酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)、哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of

rapamycin, mTOR) 抑制剂、抗体药物偶联化合物 (antibody-drug conjugate, ADC) 及免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 等, 抗肿瘤药物相关间质性肺病的发病率呈逐年升高的趋势^[1]。然而, 与药物性肝损伤和肾损伤相比, 药物性肺损伤目前在临床上远未引起足够的重视^[3]。

由于 DILD 临床表现多样且缺乏特异性的诊断方法, 且很容易与肺部原发疾病以及肺部肿瘤进展、感染性疾病或其他系统疾病引起的肺部症状混淆, 临床上对 DILD 的误诊和漏诊时有发生^[2]。如果处理不当, 可能导致治疗暂停或中断, 严重者甚至危及患者生命。因此, 肿瘤科医师正确认识、鉴别并及时处理抗肿瘤药物性肺损伤极其重要。在此, 我们联合呼吸科、肿瘤科、影像科、病理科、放疗科及药学专家就 DILD 的诊断、治疗等方面展开讨论, 并最终达成抗肿瘤药物相关间质性肺病管理共识, 以供同行参考。

一、流行病学

1880 年加拿大医师首次在尸检中发现过量海洛因可导致急性肺水肿, 这是最早报道的与药物相关的肺部损伤^[4]。直到 1972 年国外学者才系统描述了 20 多种药物与肺部损伤的关系, 此后, 药物性肺损伤逐渐被认识和报道^[5]。目前已知有超过 1 300 种药物与肺部疾病的发生有关^[1], 其中抗肿瘤药物为导致间质性肺疾病的常见药物。化疗药物如博来霉素、环磷酰胺、甲氨蝶呤等, 小分子靶向药物如 TKI 类 (吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等)、mTOR 抑制剂 (依维莫司、西罗莫司等), ICI 类药物如帕博利珠单抗、阿替利珠单抗等以及近几年涌现的 ADC 类药物如恩美曲妥珠单抗、T-DXd 等, 均可导致不同程度的间质性肺病 (表 1)。

表 1 不同类别抗肿瘤药物所致间质性肺病的发生率 (%)

抗肿瘤药物类别	间质性肺病发生率
化疗药物 ^[6]	1.0~40.0
TKI 类药物 ^[7-10]	0.4~5.3
mTOR 抑制剂 ^[11-12]	3.0~54.0
ICI 类药物 ^[13-17]	0.9~3.6
ADC 类药物 ^[18-19]	1.9~15.8

注: TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; ICI: 免疫检查点抑制剂; ADC: 抗体药物偶联化合物

二、抗肿瘤药物相关间质性肺病的发病机制

抗肿瘤药物所致间质性肺病的发病机理尚未完全明确, 目前认为可能的机制主要包括直接细胞不

良反应作用和免疫介导的损伤^[20-24]。首先, 细胞毒性药物可以直接损伤 I 型肺泡上皮细胞、毛细血管内皮细胞或气道上皮细胞; 其次, 药物可作为半抗原或模仿宿主自身抗原来激活免疫细胞, 从而引起一系列免疫反应^[20]。这两种机制可能受到多种宿主和环境因素的影响, 包括年龄、肺部基础疾病、药物代谢或免疫相关基因的遗传易感性等, 最终综合参与 DILD 的发病过程。

三、临床表现

不同类型抗肿瘤药物相关间质性肺病的疾病进程差异较大, 可在用药后短时间内出现, 如数日到数周, 也可缓慢发生, 如用药后数月^[25]。DILD 缺乏特异性的临床表现, 轻症患者可无明显临床症状 (一般通过影像学检查发现), 随着病情进展, 可能出现干咳、逐渐加重的劳力性呼吸困难, 有些患者可出现乏力、发热、皮疹等全身症状^[26]。DILD 亦缺乏特异性体征, 可能的体征包括呼吸频率增快、口唇发绀等。肺部听诊通常正常, 部分患者可闻及湿性啰音或 Velcro 啰音等^[3]。对既往有肺部基础疾病的患者, 在使用抗肿瘤药物过程中, 若出现原有呼吸系统症状和 (或) 体征加重, 需排查 DILD^[3]。

四、辅助检查

(一) 影像学 and 病理学检查

目前, 不论是影像学检查还是血清学或病理学检查, 对 DILD 的诊断均无特异性。尽管如此, 影像学检查仍在诊断 DILD 中扮演着非常重要的角色, 尤其是胸部高分辨率 CT (high-resolution computed tomography, HRCT) 在评估肺部异常表现、病变范围及随诊观察等方面起着重要作用。DILD 常见的影像学 (图 1) 与病理学表现详见表 2。

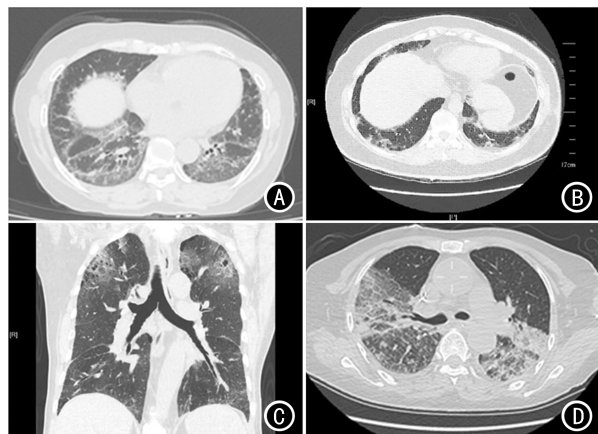


图 1 药物引起的间质性肺病胸部高分辨率 CT 表现 A: 非特异性间质性肺炎样改变; B: 机化性肺炎样改变; C: 过敏性肺炎样改变; D: 弥漫性肺泡损伤样改变

表 2 DILD 常见影像学及病理学表现

病变类型	胸部 HRCT 表现	病理学表现
弥漫性肺泡损伤(急性间质性肺炎或急性呼吸窘迫综合征)样改变 ^[27-32]	渗出期出现双侧广泛磨玻璃影和气腔实变;纤维化阶段出现牵引性支气管扩张,肺容量减少	肺泡腔衬覆透明膜,Ⅱ型肺泡上皮增生,肺泡间隔增宽,疏松纤维组织增生,但病理很难观察到具有丰富透明膜的急性期或渗出期
普通型间质性肺炎样改变 ^[27-29,33-36]	形成蜂窝状、牵引性支气管扩张和牵引性细支气管扩张,可同时出现毛玻璃影和细网状影	致密纤维化;有纤维母细胞灶;病变呈斑片状分布,位于肺周边部及胸膜下,可见正常肺组织;伴或不伴肺蜂窝变
非特异性间质性肺炎样改变 ^[27-29,33-36]	双肺弥漫分布,中下肺为主,呈磨玻璃影和网格影为主,伴或不伴牵拉性支气管扩张	纤维化成纤维细胞灶均匀分布,纤维细胞灶不明显或不存在;肺泡间隔与支气管周围间隙内存在淋巴细胞和浆细胞
机化性肺炎样改变 ^[27-29,31,36]	支气管血管周围和(或)周围分布的多灶性斑片状实变影,可出现“反晕征”	肺泡腔及呼吸性细支气管内息肉样增生的纤维母细胞及黏液样基质
嗜酸性粒细胞性肺炎样改变 ^[27-29,31,36]	单侧或双侧,非节段性实变或磨玻璃影;多呈一过性改变	大量嗜酸性粒细胞充满肺泡腔,其中可能也含有纤维蛋白和一些红细胞
过敏性肺炎样改变 ^[27-29,31,36]	双肺磨玻璃影、边界不清楚的小叶中心结节,马赛克征象	细支气管及其周围肺组织富细胞性炎症及松散肉芽肿

注: DILD:药物引起的间质性肺病; HRCT:高分辨率 CT

1. 怀疑 DILD 患者进行胸部 CT 检查的时间:对于应用抗肿瘤药物的患者,需密切关注其呼吸系统症状的变化,如果患者有新发的呼吸系统症状或原有症状加重且与抗肿瘤药物暴露之间存在时间关联时,需尽早进行胸部 CT 检查,建议行 HRCT 检查。HRCT 较常规胸片更为敏感(敏感度>90%)且能更清晰显示肺间质的改变,故可用于早期发现肺间质受累,并帮助鉴别可能的药物相关性肺损伤与肿瘤进展、其他感染性疾病等^[37]。部分患者可能无明显呼吸系统症状,在常规的肿瘤随访检查中,如发现肺部新发病变,需引起充分的重视;如果该患者有抗肿瘤药物治疗史,需考虑到该肺部新发病变是否与抗肿瘤药物治疗相关。

2. 胸部 CT 检查的频率:患者在使用可能引起 DILD 的抗肿瘤药物时,目前没有足够的证据支持需缩短胸部 CT 检查的间隔,因此,仍建议临床上在使用可能引起 DILD 的抗肿瘤药物前行胸部 CT 平扫检查,留取基线资料,后续按照常规肿瘤监测的频率进行影像学评估即可。除肿瘤患者的常规影像学评估外,当患者出现呼吸系统症状,即使只是轻度症状,均需加以重视并建议尽早进行胸部 HRCT 检查。

3. DILD 患者后续 CT 随访频率:DILD 患者治疗后 CT 随访频率主要取决于 DILD 的病变类型。对于呼吸系统症状进行性加重的患者,建议适当提高 HRCT 检查的频率;对于以慢性纤维化病变为主要改变的 DILD,可考虑每 3~6 个月进行 1 次 HRCT 检查^[38]。

4. 气管镜检查:对于有抗肿瘤药物治疗史,出现呼吸系统症状且 CT 发现肺部新发病灶的患者,

建议尽早进行气管镜检查。根据美国胸科学会和欧洲呼吸病学会(American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS)的联合推荐,支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)虽然对 DILD 的确诊无明确价值,但有助于排除感染、肺泡出血或肿瘤等原发病,从而辅助呼吸道疾病的诊断、病情监测和预后判断^[39],故有条件的单位可行 BALF 细胞总数和分类计数检测。

5. 肺组织病理活检:疑诊 DILD 患者是否应该进行肺组织病理活检取决于临床情况,如果患者的实验室检查和影像学表现不能明确特定的肺损伤类型,或者根据鉴别诊断不同,需要给予明显不同的治疗策略(如 DILD 与肺部感染或恶性肿瘤进展),有些情况可能需要进行肺活检。对于高度怀疑肿瘤进展的患者,病理活检是非常重要的诊断依据。此外,活检的病理类型可对后续药物治疗的疗效起到评估作用。

(二)其他检查

其他实验室检查包括血液学检查、血气分析、肺功能检查等,在 DILD 的诊断与鉴别诊断以及患者整体疾病状况的评估中可起到一定辅助作用(表 3)。

五、诊断与鉴别诊断

1. 多学科协作:抗肿瘤药物相关间质性肺病的诊断与管理是临床实践中重大的挑战,因肿瘤本身种类繁多,治疗药物亦是多种多样,且不同患者和不同药物在肺损伤的出现时间、药物累积剂量及临床表现等方面均存在差异,因此抗肿瘤药物相关间质性肺病情况非常复杂,在这种情况下,多学科协作管

表 3 DILD 其他检查概览

实验室检查	简述
血液检查	单纯的血液检测结果不能用于诊断 DILD,但在 DILD 的诊断和病理研究中可以起到辅助作用,血液检查包括 ESR、CRP、LDH、KL-6 和过敏反应标志物的检测等
血气分析	动脉血气分析通常包括 pH 值、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、HCO ₃ ⁻ 、BE 等,是判断机体是否存在酸碱平衡失调以及缺氧和缺氧程度的可靠指标
肺功能检查	肺功能检查通常包括:用力肺活量、1 s 用力肺活量、最大呼气中段量、总肺活量、功能残气量、肺泡容量、一氧化碳的弥散能力、一氧化碳传递系数等;轻度疾病时肺功能检查可能正常,但严重间质性肺疾病时肺活量和弥散能力可能会显著下降

注: DILD:药物引起的间质性肺病; ESR:红细胞沉降率; CRP:C-反应蛋白; LDH:乳酸脱氢酶; KL-6:涎液化糖链抗原; pH:酸碱度; PaO₂:动脉血氧分压; PaCO₂:动脉血二氧化碳分压; HCO₃⁻:碳酸氢根; BE:剩余碱

理显得尤为重要。

在 DILD 的诊断、治疗与管理中,由肿瘤科、呼吸科、放射科、病理科医师和药剂师共同参与组成的多学科团队(multi-disciplinary team, MDT)通过审阅病历及对影像学或病理进行阅片讨论后给出诊断,可提高 DILD 诊断的准确性,特别是在 HRCT 和病理组织学类型不一致的患者中,MDT 可提高 DILD 诊断的准确性。对于疑似 DILD 的患者,建议组织 MDT 对该类患者进行共同协作和管理。此外,经 MDT 讨论后考虑 DILD 可能性大时,激素治疗有效,亦可侧面支持 DILD 的诊断。

MDT 对于 DILD 的早期发现、准确诊断、全程管理及预后改善等方面均具有重要意义。当患者采用抗肿瘤药物治疗后出现新发的胸闷、气短、咳嗽(多以干咳为主)或原有呼吸系统症状加重、肺部阴影持续不缓解等,且怀疑与抗肿瘤药物相关时,建议及时进行 MDT 联合会诊评估,以共同制定管理决策。

2. 诊断标准:在诊断抗肿瘤药物相关间质性肺

病时,临床医师需要谨记很多抗肿瘤药物均可引起肺部损伤,且可发生在用药的任何时段,甚至是治疗完成后。当接受抗肿瘤治疗的患者出现肺部新发病变时,需考虑到 DILD 的可能,同时需要进行一系列鉴别诊断。Fleischer 学会在总结既往药物相关间质性肺病诊断标准之后,提出如下诊断标准:(1)影像学检查提示肺部新发病变;(2)肺部病变与药物治疗在时间上呈正相关;(3)除外其他引起肺部病变的病因^[27]。

3. 鉴别诊断:抗肿瘤药物治疗可能会对患者造成一系列不良反应,如骨髓抑制、其他脏器功能受损等。同时,肿瘤患者还可能接受其他抗肿瘤治疗,如放射治疗。因此,抗肿瘤药物相关间质性肺病的鉴别诊断较为复杂,包括肺部感染、肿瘤进展、肿瘤肺转移、放射性肺炎、肺出血、肺水肿以及其他脏器功能异常引起的肺部疾病等(表 4)。

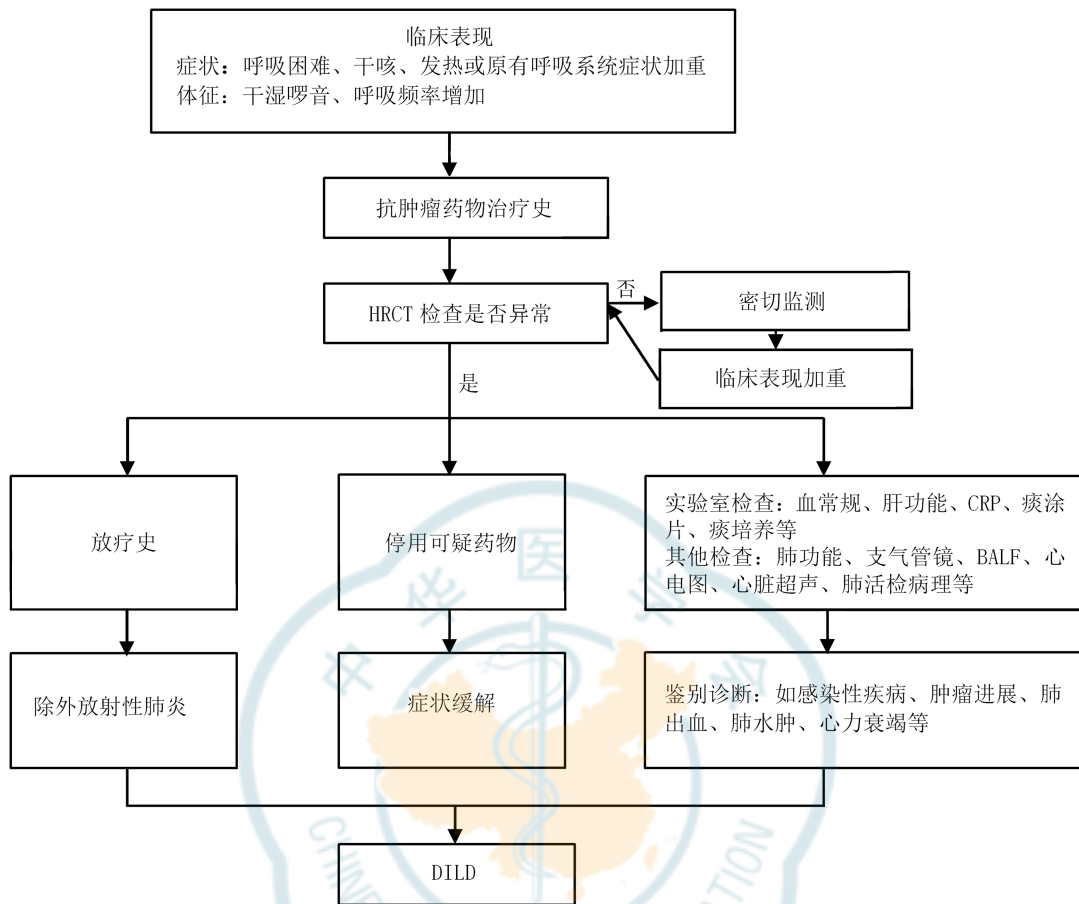
4. DILD 诊断路径图:DILD 诊断路径图见图 2。

六、治疗与管理

表 4 DILD 的鉴别诊断及鉴别方法

鉴别诊断疾病名称	临床表现	鉴别方法
细菌性肺炎 ^a [40-44]	根据感染的病原体不同,症状表现各不相同,常见症状有发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难、出现脓性痰或血痰等,查体可出现呼吸急促,肺实变体征等	可通过实验室检测如血清学检测和微生物培养排除诊断,必要时可行支气管镜 BALF 检查或 NGS 检查以明确病原体
病毒性肺炎 ^a [40-44]	可有发热、头痛、乏力、全身酸痛、咽痛、咳嗽、咳痰等症状,重症患者可出现呼吸急促、口唇发绀、肺部干湿性啰音的体征	呼吸道病毒核酸或抗原阳性,血清病毒抗体滴度检查
真菌性肺炎 ^a [40-44]	主要临床表现是咳嗽、咳多量白色泡沫黏液痰,发热,查体肺部可闻及湿罗音,严重者可有呼吸急促、呼吸困难	当发热对广谱抗生素治疗无反应时需警惕真菌性肺炎,真菌培养为诊断真菌感染的金标准,其他检测方法包括血清学监测如血清特异性抗体检测、BALF 检测等
肿瘤进展(如肺癌、肺转移癌、癌性淋巴管炎等) ^[40-44]	发热、气促、呼吸困难、咳嗽、咳痰等	肿瘤标志物检测,PET-CT 检查提示高代谢病灶,必要时可进行组织病理活检或 NGS 检查
放射性肺炎 ^[40-45]	常见咳嗽、气促或活动后气短,部分患者可见发热症状	影像学结合放疗史排除诊断
其他脏器功能异常(如心功能不全、肺血管异常等) ^[40-44]	与原发疾病相关,如心功能不全可有呼吸气促、端坐呼吸、咳嗽、咳白色或粉红色泡沫痰,双肺可闻及广泛水泡音等症状和体征	结合病史与临床表现进行相关检验检查

注: DILD:药物引起的间质性肺病; BALF:支气管肺泡灌洗液; NGS:二代测序; PET-CT:正电子发射计算机断层扫描; ^a感染性疾病



注：HRCT:高分辨率 CT; DILD:药物引起的间质性肺病; CRP:C-反应蛋白; BALF:支气管肺泡灌洗液

图 2 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊断路径图

(一) 高危人群的识别

根据文献报道, DILD 的非特异性危险因素包括年龄(年龄>60 岁与儿童)、吸烟史、职业暴露史、基线期存在肺部病变(尤其是间质性肺炎)、肺部手术史、呼吸功能下降、肺部放射线暴露史、肾功能损害(药物清除减少导致血药浓度升高)、美国东部肿瘤协作组体能状态评分 ≥ 2 分、低体表面积等^[46]。开始抗肿瘤治疗前, 应进行胸部影像学及血液学检查等, 排查重要的危险因素。对于有高危因素的患者, 在综合考量、权衡获益-风险的情况下, 可在合理范围内尽量选择肺不良反应风险较低的抗肿瘤药物, 并在用药过程中密切监测患者呼吸系统症状体征。

抗肿瘤药物联合治疗可能增加肺不良反应的发生率。厄洛替尼联合吉西他滨治疗胰腺癌, DILD 发生率为 2.1%, 高于单药吉西他滨(0.4%)^[47]。既往研究报道, 吉西他滨单药治疗肺不良反应发生率约为 1.4%, 而与紫杉醇联用时, 肺不良反应发生率可高达 33%^[25]。程序性死亡受体 1 或程序性死亡受体配体 1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂可显著增加肺

损伤发病率, 既往研究报道肺损伤发病率可接近 10%^[48]。联合治疗所致 DILD 往往比单药治疗更严重, 恢复期更长, 临床实践中, 可尽量避免联用肺不良反应发生风险高的药物, 如免疫检查点抑制剂与小分子靶向药物联用^[49]。此外, 研究显示, 联合放疗也可能导致肺不良反应的增加, 如在使用阿那曲唑和紫杉类药物并联合放疗的患者中, 放射性肺炎的发生率可达 29%^[50]。吉西他滨的药物说明书中明确指出, 与放疗联用时, 吉西他滨的使用剂量和最佳安全给药方案尚未确定(避免辐射敏化以及出现严重肺及食道纤维样变性的风险)^[51]。因此, 当放疗与化疗或靶向治疗药物联用时, 应密切监测患者的症状体征, 必要时及时进行 HRCT 检查^[25]。

(二) DILD 的分级

DILD 的严重程度分级有助于对其进行流程化管理。肿瘤科医师在临床实践中常采用如下两种标准进行分级: (1) 美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)免疫治疗相关不良事件中的肺不良反应(肺炎)分级^[52](表 5); (2)

美国国立癌症研究所通用不良事件术语第 5.0 版 (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria Adverse Events, NCI-CTCAE v5.0) 肺炎分级^[53](表 6)。在两种分级中,肺不良反应或肺炎的定义均为肺实质出现局灶性或弥漫性的炎症;前一种分级方式主要侧重于肺部不良反应所影响肺叶的程度,后一种分级临床易用性高^[2]。

表 5 美国临床肿瘤协会免疫相关不良事件
肺不良反应(肺炎)分级

分级(级)	描述
G1	无症状;局限于单个肺叶或<25%的肺实质,仅为临床或诊断所见
G2	有症状;累及 1 个以上肺叶或 25%~50%的肺实质,需要药物治疗干预,影响借助于工具的日常生活活动
G3	重度症状;累及所有肺叶或 50%的肺实质;个人自理能力受限,需吸氧
G4	危及生命的呼吸功能衰竭,需要紧急干预(如气管切开或插管)

表 6 CTCAE 5.0 版本肺炎分级

分级(级)	描述
G1	无症状;仅为临床或诊断所见,无需治疗
G2	有症状;需要治疗干预,影响借助于工具的日常生活活动
G3	重度症状;个人自理能力受限,需吸氧
G4	危及生命的呼吸功能衰竭,需要紧急干预(如气管切开或插管)
G5	死亡

注:CTCAE:不良事件术语

(三) DILD 分级管理原则

DILD 分级管理的总体原则一般为无症状(即 G1 级)患者无需停药,密切监测病情;若病情恶化或出现新的症状(即 G2 级),应立即停止抗肿瘤药物,并予以激素治疗;若症状严重或危及生命(即 G3~G4 级),应永久停止抗肿瘤药物,并予以激素治疗,如需要可考虑其他辅助治疗。根据抗肿瘤药物类型的不同,DILD 管理方案也略有差异^[54-56](表 7)。

1. 激素的合理使用

糖皮质激素需要在停止抗肿瘤药物治疗的基础上使用,常用于 DILD 患者以改善症状和促进肺损伤的修复,尤其是中、重度 DILD 以及 DILD 急性发作时^[44,57]。然而,目前关于 DILD 治疗中激素的剂量和疗程尚缺乏大规模研究结果证实,也尚无临床试验证明糖皮质激素治疗对 DILD 患者的疗效。在抗肿瘤药物治疗的临床实践中,可参考 DILD 分级管理原则,根据患者的基础疾病、合并症、不良反应严重程度以及激素耐受情况进行个体化治疗,以降

低产生潜在并发症的风险。必要时可请呼吸科、内分泌科会诊或进行 MDT 会诊。

2. 除激素以外的疗法

当对激素不敏感或伴有其他基础疾病限制激素使用时,可以选择其他药物进行替代治疗。

(1)免疫抑制剂或生物制剂:对于 ICI 药物引起的间质性肺病且激素治疗 48 h 后症状未缓解的患者,建议接受免疫抑制剂治疗,如吗替麦考酚酯、英利昔单抗或注射免疫球蛋白^[58-59],但是需要注意的是,免疫抑制剂治疗免疫相关不良反应证据主要来自于免疫性结肠炎,其在免疫相关间质性肺病治疗中的作用还需进一步明确。

(2)应用拮抗剂:如果药物代谢周期长、残留成分较多,可以应用拮抗剂,以抑制或减轻肺部损伤,如使用新斯的明拮抗氨基糖苷类抗生素引起的呼吸抑制,使用钙剂拮抗多黏菌素引起的呼吸功能衰竭。

(3)支持治疗:包括吸氧、机械通气、输液、镇静、解痉等。

(4)抗纤维化治疗:纤维化是慢性 DILD 的重要表现,目前临床中较常使用的抗纤维化制剂包括尼达尼布^[60]和吡非尼酮^[61],可延缓特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者肺功能的下降,显著降低急性加重和住院风险,也可改善 IPF 之外的进展性纤维化间质性肺病患者的肺功能受损^[62]。

(5)基础疾病的治疗:对于有基础疾病及危险因素的患者,还应该积极治疗基础疾病,消除 DILD 的危险因素^[63]。

(6)中医治疗:小样本临床研究和动物实验显示,部分单味中药(如丹参、汉防己甲素等)和组方用药(如肺通口服液、肺纤康等)均用于治疗间质性肺病,中药治疗在延长生存期、改善生存质量、缓解临床症状等方面也有一定效果^[64]。

3. DILD 患者治疗后肺功能的康复训练

ATS/ERS 对肺功能的康复训练做出了患者综合干预的康复处方。

(1)耐力训练:骑车或步行运动是肺康复中耐力训练最常用的方式,建议制定一个切实可行的训练计划,最初训练强度通常设置为最大运动能力的 70%~85%。

(2)间歇训练:该训练是耐力训练的改进,高强度运动与定期休息或低强度运动穿插进行,适合因呼吸困难、疲劳或其他症状而难以达到目标强度或持续时间的肺损伤患者。

(3)其他:除运动外一般还包括教育、营养支持

表 7 不同抗肿瘤药物相关间质性肺病的分级管理

分级(级)	TKI 类药物 ^[54]	ICI 类药物 ^[49]	ADC 类药物 ^[18-19]
G1	(1) 密切监测; (2) 如果恶化, 按 G2 级或 G3~4 级治疗	(1) 密切监测, 考虑 3~4 周后复查胸部 CT; (2) 如影像学好转, 密切随访并恢复治疗; (3) 如影像学进展, 升级治疗方案, 暂停 ICI 治疗; (4) 如影像学无改变, 考虑继续治疗并密切随访直至出现新的症状	(1) 暂停给药直至完全恢复; 如果 DILD ≤ 28 d 缓解, 维持原剂量给药; 如果 >28 d 缓解, 将药物剂量降低一级; 如果发生在疗程第 22 天之后, 且在末次给药 49 d 内仍未缓解, 则应停药; 密切监测; (2) 考虑 1~2 周内 (或根据临床指征) 复查影像学; 考虑开始激素治疗 [如 ≥ 0.5 mg/(kg·d) 泼尼松或等效药物] 直至改善, 然后在至少 4 周内逐渐减量; 如果激素治疗后 DILD 仍加重, 则按照 G2 级处理
G2	(1) 暂停 TKI 治疗, 直至 DILD 降至 \leq G1 级; (2) 激素治疗, 起始泼尼松龙剂量为 $0.5\sim 1$ mg/(kg·d) 或等效药物, 持续 2~4 周症状体征恢复后缓慢减量, 总疗程至少 6 周; (3) 胸部 CT \pm 支气管镜和 BALF; (4) 可考虑氧疗	(1) 暂停 ICI 治疗, 直至 DILD 降至 \leq G1 级; (2) 开始激素治疗: 静脉滴注甲泼尼龙 $1\sim 2$ mg/(kg·d) 或等效药物, 治疗 48~72 h 后, 若症状改善, 激素在 4~6 周内按照 $5\sim 10$ mg/周逐步减量; 若症状无改善, 按 G3~4 级反应治疗; (3) 如不能完全排除感染, 需考虑加用经验性抗感染治疗; (4) 3~4 周后复查胸部 CT; 若 DILD 改善至 \leq G1 级, 免疫药物可在评估后使用	(1) 永久性停药; (2) 立即开始使用激素 [至少 1 mg/(kg·d) 泼尼松或等效药物] 治疗至少 14 d, 直到临床症状和影像学检查提示完全缓解, 然后在至少 4 周内逐渐减量, 密切监测症状, 如有临床指征, 再次影像学检查; (3) 如果 5 d 内临床或影像结果加重或没有改善, 考虑增加类固醇的剂量 [如 2 mg/(kg·d) 泼尼松或等效药物], 并可以改为静脉给药 (如甲泼尼龙); (4) 重新考虑其他病因, 并完善检查, 根据临床指征, 逐步升级处理
\geq G3	(1) 建议永久停用 TKI 治疗; (2) 立即开始激素治疗: 泼尼松龙 $1\sim 2$ mg/(kg·d) 或等效药物; 如为 G4 级, 考虑甲泼尼龙 $500\sim 1\ 000$ mg/d 冲击治疗 3 d, 后续泼尼松龙 $1\sim 2$ mg/(kg·d) 或等效药物, 持续 2~4 周症状体征恢复后缓慢减量, 总疗程至少 8 周; (3) 胸部 CT \pm 支气管镜和 BALF; 可考虑经验性抗感染治疗; (4) 氧疗 \pm 机械辅助通气	(1) 永久停用 ICI, 住院治疗; (2) 立即开始激素治疗: 静脉滴注甲泼尼龙 2 mg/(kg·d) 或等效药物, 48 h 后如临床症状改善, 继续治疗至 \leq G1 级, 随后在 4~6 周内逐步减量; 若无明显改善, 可考虑英夫利昔单抗 (5 mg/kg) 静脉滴注 (14 d 后可重复给药) 或吗替麦考酚酯 ($1.0\sim 1.5$ g/次, 2 次/d) 或静脉滴注免疫球蛋白; (3) 如尚未完全排除感染, 建议经验性抗感染治疗, 必要时请呼吸科或感染科会诊; (4) 酌情行肺通气治疗	(1) 永久性停药, 住院治疗; (2) 立即开始经验性大剂量甲泼尼龙静脉滴注治疗 (如 $500\sim 1\ 000$ mg/d, 连续 3 d), 序贯 ≥ 1 mg/(kg·d) 泼尼松 (或等效药物) 至少 14 d 或直至临床症状和影像学检查示完全缓解, 随后在 ≥ 4 周内逐渐减量, 如有临床指征, 再次影像学检查; (3) 如 3~5 d 内临床或影像学表现仍然没有改善, 重新考虑其他病因, 并完善检查, 考虑使用其他免疫抑制剂和 (或) 根据本地临床实践进行治疗

注: DILD: 药物引起的间质性肺病; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; ICI: 免疫检查点抑制剂; BALF: 支气管肺泡灌洗液; *ADC 药物的管理原则参考 T-DXd 相关间质性肺病或非感染性肺炎管理指南; 此处为不同抗肿瘤药物相关间质性肺病的总体管理原则, 具体药物间可能存在差异, 建议参考药物说明书

和心理支持等。

以上康复训练可改善呼吸系统疾病患者的肺功能, 提高生活质量, 运动过程中适当监测血氧饱和度, 对于训练期间血氧饱和度 $<85\%$ 的患者进行氧疗, 目标是维持血氧饱和度 $>88\%$ ^[65]。

4. 预后

药物相关间质性肺病患者的预后因药物和个体差异而异, 总体而言, 大多数轻度及中度药物相关间质性肺病患者的预后良好。ICI 类药物所致间质性肺病中, 超过 2/3 的患者可通过停药或使用激素治疗得到缓解或治愈, 对激素反应不佳的患者预后较差^[37]; TKI 类药物所致间质性肺病出现较快, 但程度一般较轻, 且对激素反应良好^[7-10]; 而 ADC 类药物所致间质性肺病一般在治疗半年左右发生, 有部分 \geq G3 级间质性肺病, 但整体可控^[18-19]。

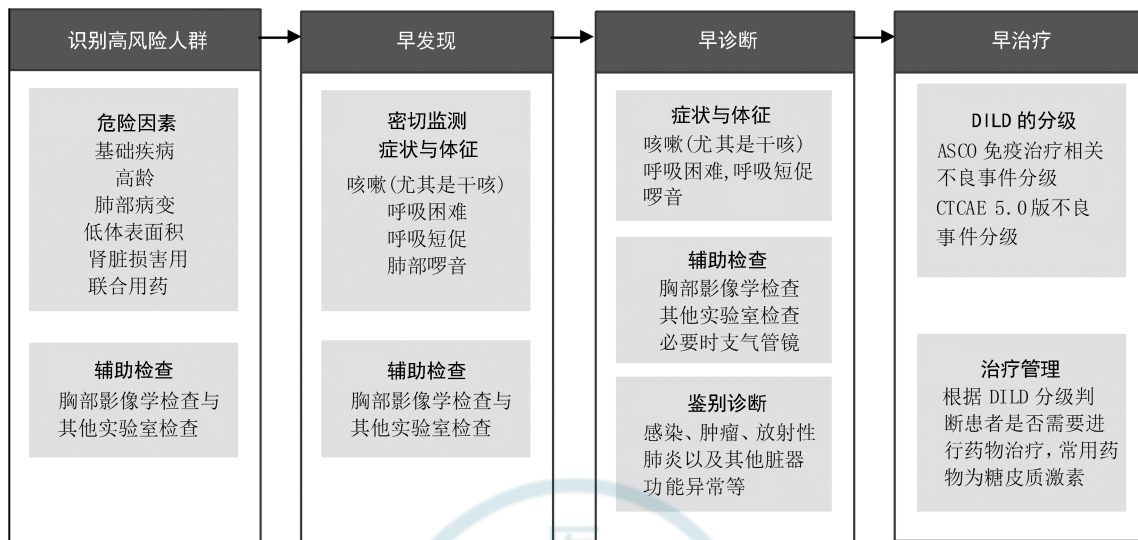
(四) 抗肿瘤药物相关间质性肺病管理流程图

抗肿瘤药物相关间质性肺病管理流程图见图 3。

七、总结

近年来, 随着新型抗肿瘤药物不断涌现并进入临床, 抗肿瘤药物相关肺损伤的发病率呈逐年增高的趋势, 其中 DILD 是肿瘤治疗所引起的常见肺损伤之一。DILD 的发病机制目前尚不清楚, 临床症状、体征、影像学及血清学或病理学检查均无特异性, 易漏诊误诊。如诊断或治疗不及时甚至可能危及患者生命, 需引起广大临床医师, 尤其是肿瘤科医师的重视。

在临床工作中, 对 DILD 保持高度警惕, 及早识别高危人群, 做到早预防、早发现、早诊断、早治疗, 将有助于减少 DILD 的发生率和致死率, 改善患者预后, 延长生存, 进一步提高肿瘤患者的生活质量。因此, 提高对抗肿瘤药物相关间质性肺病的认识和诊治水平, 组建并推行 MDT 模式, 实现对肿瘤患者的全方位、全周期的全程健康管理显得尤为重要和迫切。



注: DILD:药物引起的间质性肺病; ASCO:美国临床肿瘤协会; CTCAE:不良事件术语

图3 抗肿瘤药物相关间质性肺病管理流程图

顾问 王辰(国家呼吸医学中心 国家呼吸临床研究中心 中国医学科学院呼吸病学研究院 中日友好医院呼吸中心)、徐兵河(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)

执笔人 代华平(国家呼吸医学中心 国家呼吸临床研究中心 中国医学科学院呼吸病学研究院 中日友好医院呼吸与危重症学科)、马飞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)、任雁宏(国家呼吸医学中心 国家呼吸临床研究中心 中国医学科学院呼吸病学研究院 中日友好医院呼吸与危重症学科)、陈闪闪(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)、李逸群(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 陈起航(北京医院放射科)、陈闪闪(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)、崔久嵬(吉林大学第一医院肿瘤科)、代华平(中日友好医院呼吸与危重症学科 国家呼吸医学中心 国家呼吸临床研究中心 中国医学科学院呼吸病学研究院)、翟青(复旦大学附属肿瘤医院药剂科)、冯继锋(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、冯瑞娥(北京协和医院病理科)、郭军(北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科)、胡夕春(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、黄红兵(中山大学肿瘤防治中心)、蒋捍东(上海交通大学医学院附属仁济医院呼吸科)、金征宇(中国协和医科大学北京协和医院放射科)、李国辉(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院药剂科)、李惠萍(同济大学附属上海市肺科医院呼吸科)、李静(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院影像科)、李逸群(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)、厉红元(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科)、刘天舒(复旦大学附属中山医院肿瘤内科)、罗群(广州医科大学附属第一医院呼吸内科)、马飞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)、孟婕(中南大学湘雅三医院呼吸与危重症医学科)、欧阳取长(湖南省肿瘤医院乳腺内科)、潘跃银(安徽省立医院肿瘤化疗科)、任雁宏(国家呼吸医学中心 国家呼吸临床研究中心 中国医学科学院呼吸病学研究院 中日

友好医院呼吸与危重症学科)、沈琳(北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科)、史业辉(天津市肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、斯璐(北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科)、孙涛(辽宁省肿瘤医院乳腺内科)、Tong Sun(耶鲁大学医学院病理学)、汤大北(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、滕月娥(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、佟仲生(天津市肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、王建卫(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院影像科)、王淑莲(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院放射治疗科)、王树森(中山大学附属肿瘤医院内科)、姚煜(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)、应红艳(北京协和医院肿瘤内科)、应建明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院病理科)、张惠兰(华中科技大学同济医院呼吸内科)、张剑(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张小田(北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科)、张永强(北京医院肿瘤内科)、赵卫红(解放军总医院派驻第一医学中心肿瘤中心肿瘤内科病区)、周爱萍(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院内科)、周彩存(同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科)、周承志(广州医科大学附属第一医院呼吸科)、周建英(浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科)、朱军(北京大学肿瘤医院淋巴瘤科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review[J]. J Clin Med, 2018, 7(10): 356. DOI:10.3390/jcm7100356.
- [2] 张剑, 沈维娜, 季冬梅, 等. 实体瘤中靶向药所致间质性肺病管理的复旦大学附属肿瘤医院标准[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(4): 241-249. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.001.
- [3] Zhang J, Shen WN, Ji DM, et al. FUSCC criteria for the management of targeted drug-induced interstitial lung disease in solid tumors[J]. Chin Oncol, 2021, 31(4): 241-249. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.001.
- [4] 徐作军. 应加强对药物性肺损伤的重视和认识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(10): 721-723. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-0939.2017.10.001.

- Xu ZJ. Enhance the importance and knowledge of drug-induced lung injury[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2017, 40(10):721-723. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.10.001.
- [4] Sternbach G, William Osler; narcotic-induced pulmonary edema [J]. *J Emerg Med*, 1983, 1(2):165-167. DOI:10.1016/0736-4679(83)90052-5.
- [5] Rosenow EC 3rd. Drug-induced pulmonary disease[J]. *Dis Mon*, 1994, 40(5):253-310. DOI:10.1016/0011-5029(94)90025-6.
- [6] Li L, Mok H, Jhaveri P, et al. Anticancer therapy and lung injury: molecular mechanisms[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(10):1041-1057. DOI:10.1080/14737140.2018.1500180.
- [7] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2):213-222. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
- [8] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27):3327-3334. DOI:10.1200/JCO.2012.44.2806.
- [9] Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2443-2450. DOI:10.1093/annonc/mdx359.
- [10] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2380-2388. DOI:10.1056/NEJMoa0909530.
- [11] Willemsen AE, Grutters JC, Gerritsen WR, et al. mTOR inhibitor-induced interstitial lung disease in cancer patients: Comprehensive review and a practical management algorithm[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(10):2312-2321. DOI:10.1002/ijc.29887.
- [12] Gong CC, Xiao Q, Li Y, et al. Everolimus-related pneumonitis in patients with metastatic breast cancer: incidence, radiographic patterns, and relevance to clinical outcome[J]. *Oncologist*, 2021, 26(4):e580-e587. DOI:10.1002/onco.13594.
- [13] Chuzi S, Tavora F, Cruz M, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9:207-213. DOI:10.2147/CMAR.S136818.
- [14] Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2377-2385. DOI:10.1093/annonc/mdx286.
- [15] Chan KK, Bass AR. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management[J]. *BMJ*, 2020, 369:m736. DOI:10.1136/bmj.m736.
- [16] Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials[J]. *Chest*, 2017, 152(2):271-281. DOI:10.1016/j.chest.2017.04.177.
- [17] Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature[J]. *Cancer*, 2018, 124(2):271-277. DOI:10.1002/encr.31043.
- [18] Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12):1143-1154. DOI:10.1056/NEJMoa2115022.
- [19] Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. LBA1 trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(5):S1287-S1288. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2087.
- [20] Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches[J]. *Respir Res*, 2012, 13(1):39. DOI:10.1186/1465-9921-13-39.
- [21] Delaunoy LM. Mechanisms in pulmonary toxicology[J]. *Clin Chest Med*, 2004, 25(1):1-14. DOI:10.1016/S0272-5231(03)00122-9.
- [22] Ohta H, Chiba S, Ebina M, et al. Altered expression of tight junction molecules in alveolar septa in lung injury and fibrosis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(2):L193-L205. DOI:10.1152/ajplung.00349.2010.
- [23] Ryzfeldt A. Drug-induced inflammatory responses to the lung[J]. *Toxicol Lett*, 2000, 112-113:171-176. DOI:10.1016/S0378-4274(99)00281-7.
- [24] Chatman LA, Morton D, Johnson TO, et al. A strategy for risk management of drug-induced phospholipidosis[J]. *Toxicol Pathol*, 2009, 37(7):997-1005. DOI:10.1177/0192623309352496.
- [25] Sadowska AM, Specenier P, Germonpre P, et al. Antineoplastic therapy-induced pulmonary toxicity[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(8):997-1006. DOI:10.1586/14737140.2013.817684.
- [26] Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: patterns and management [J]. *Radiographics*, 2019, 39(7):1923-1937. DOI:10.1148/rg.2019190036.
- [27] Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et al. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the fleischner society[J]. *Chest*, 2021, 159(3):1107-1125. DOI:10.1016/j.chest.2020.11.027.
- [28] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(5):e44-e68. DOI:10.1164/rccm.201807-1255ST.
- [29] Desai SR, Prosch H, Galvin JR. Plain film and HRCT diagnosis of interstitial lung disease[M]. *Cham*: Springer, 2019.
- [30] Akira M, Suganuma N. Acute and subacute chemical-induced lung injuries: HRCT findings[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(8):1461-1469. DOI:10.1016/j.ejrad.2014.04.024.
- [31] Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, et al. Hypersensitivity pneumonitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):65. DOI:10.1038/s41572-020-0191-z.
- [32] Obadina ET, Torrealba JM, Kanne JP. Acute pulmonary injury: high-resolution CT and histopathological spectrum[J]. *Br J Radiol*, 2013, 86(1027):20120614. DOI:10.1259/bjr.20120614.
- [33] Batra K, Butt Y, Gokaslan T, et al. Pathology and radiology correlation of idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Hum Pathol*, 2018, 72:1-17. DOI:10.1016/j.humpath.2017.11.009.
- [34] Zare Mehrjardi M, Kahkouee S, et al. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review[J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1071):20160723. DOI:10.1259/bjr.20160723.
- [35] Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia[J]. *Radiographics*, 2013, 33(7):1951-1975. DOI:10.1148/rg.337130057.
- [36] Salvatore M, Smith ML. Cross sectional imaging of pulmonary fibrosis translating pathology into radiology[J]. *Clin Imaging*, 2018, 51:332-336. DOI:10.1016/j.clinimaging.2018.06.013.
- [37] Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2):1700050. DOI:10.1183/13993003.00050-2017.
- [38] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6):788-824. DOI:10.1164/rccm.2009-040GL.
- [39] American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the

- American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(2):277-304. DOI:10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
- [40] Mattila JT, Fine MJ, Limper AH, et al. Pneumonia. treatment and diagnosis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(Suppl 4):S189-S192. DOI:10.1513/AnnalsATS.201401-027PL.
- [41] Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening[J]. *Am Fam Physician*, 2015, 91(4):250-256.
- [42] Ancion A, Lopez R, D'Orío V, et al. Embolie pulmonaire aiguë; paradoxes, jugements et évidences[J]. *Rev Med Liege*, 2018, 73(5-6):319-325.
- [43] Komiya K, Akaba T, Kozaki Y, et al. A systematic review of diagnostic methods to differentiate acute lung injury/acute respiratory distress syndrome from cardiogenic pulmonary edema[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):228. DOI:10.1186/s13054-017-1809-8.
- [44] Tsuchiya N, Griffin L, Yabuuchi H, et al. Imaging findings of pulmonary edema; Part 1. Cardiogenic pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome[J]. *Acta Radiol*, 2020, 61(2):184-194. DOI:10.1177/0284185119857433.
- [45] Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(1):137-143. DOI:10.1016/s0360-3016(01)01715-1.
- [46] Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease[J]. *Open Respir Med J*, 2012, 6:63-74. DOI:10.2174/1874306401206010063.
- [47] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15):1960-1966. DOI:10.1200/JCO.2006.07.9525.
- [48] Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death 1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7):709-717. DOI:10.1200/JCO.2016.68.2005.
- [49] Shannon VR, Anderson R, Blidner A, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-related adverse events: pulmonary toxicity[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(12):6145-6157. DOI:10.1007/s00520-020-05708-2.
- [50] Pramana A, Browne L, Cox H, et al. Pulmonary fibrosis following breast adjuvant radiation therapy: the modifying effects of endocrine and chemotherapy (PULP FICTion)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(3):S106. DOI:10.1016/j.ijrobp.2015.07.255.
- [51] 美国礼来制药公司. 注射用盐酸吉西他滨说明书[EB/OL]. (2021-07-20) [2022-04-20]. <https://www.lillymedical.cn/zh-cn/oncology/gemzar>.
- Eli Lilly and Co. Instructions for gemcitabine hydrochloride for injection[EB/OL]. (2021-07-20) [2022-04-20]. <https://www.lillymedical.cn/zh-cn/oncology/gemzar>.
- [52] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17):1714-1768. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [53] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2022-04-20]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/etc.htm
- [54] 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. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01.
- Chinese Anti-Cancer Association. EGFR-TKI ADR management Chinese expert consensus[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2019, 22(2):57-81. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01.
- [55] 中国临床肿瘤学会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021.
- Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines for toxicity management related to immune checkpoint inhibitors[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [56] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4):387-405. DOI:10.6004/jncn.2022.0020.
- [57] Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries[J]. *Respir Investig*, 2013, 51(4):260-277. DOI:10.1016/j.resinv.2013.09.001.
- [58] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1):95. DOI:10.1186/s40425-017-0300-z.
- [59] Trinh S, Le A, Gowani S, et al. Management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a minireview of current clinical guidelines[J]. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2019, 6(2):154-160. DOI:10.4103/apjon.apjon_3_19.
- [60] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22):2071-2082. DOI:10.1056/NEJMoa1402584.
- [61] King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22):2083-2092. DOI:10.1056/NEJMoa1402582.
- [62] Johansson KA, Chaudhuri N, Adegunsoye A, et al. Treatment of fibrotic interstitial lung disease: current approaches and future directions[J]. *Lancet*, 2021, 398(10309):1450-1460. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01826-2.
- [63] 田桂珍 王静, 高占成. 药物性肺损伤[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- Tian GZ, Wang J, Gao ZC. Drug-induced lung injury[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [64] 杨兆庚. 中医药治疗间质性肺病的研究概况[J]. *上海中医药杂志*, 2003, 37(4):60-64. DOI:10.3969/j.issn.1007-1334.2003.04.028.
- Yang ZG. Progress of the treatment of interstitial lung diseases by Chinese medicine[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2003, 37(4):60-64. DOI:10.3969/j.issn.1007-1334.2003.04.028.
- [65] Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(8):e13-e64. DOI:10.1164/rccm.201309-1634ST.

(收稿日期:2022-04-12)