

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.023

克唑替尼治疗非小细胞肺癌致严重药品 不良反应影响因素分析*

王 文¹, 吴仕平¹, 谭鑫宇², 张 欢², 王怡鑫^{3△}, 程祝忠³

(1. 四川省遂宁市中心医院, 四川 遂宁 629000; 2. 四川省遂宁市中医院, 四川 遂宁 629000; 3. 四川省肿瘤医院·电子科技大学医学院附属肿瘤医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨克唑替尼治疗非小细胞肺癌致严重药品不良反应(ADR)的危险因素。方法 回顾性分析四川省肿瘤医院2017年1月至2018年6月使用过克唑替尼且发生ADR的临床资料,对可能引起严重ADR的危险因素进行多因素非条件Logistic回归分析。结果 单因素分析结果显示,患者年龄、是否有内科合并症和药物服用持续时间为ADR发生危险因素;对筛选出的影响因素进行非条件Logistic回归分析,患者年龄和内科合并症对克唑替尼致严重ADR的发生均有显著影响($P < 0.05$)。结论 临床应用克唑替尼会导致严重ADR,尤其是高龄和有内科合并症的患者应积极对症治疗。

关键词:克唑替尼;药品不良反应;非条件Logistic回归分析;影响因素

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0072-03

Influencing Factors of Severe Adverse Drug Reaction Caused by Crizotinib in the Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

WANG Wen¹, WU Shiping¹, TAN Xinyu², ZHANG Huan², WANG Yixin³, CHENG Zhuzhong³

(1. Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, China 629000; 2. Suining Traditional Chinese Medicine Hospital, Suining, Sichuan, China 629000; 3. Sichuan Cancer Hospital, University of Electronic Science and Technology of China Affiliated Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of severe adverse drug reaction(ADR) caused by crizotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. **Methods** The clinical data of patients with ADR caused by crizotinib from January 2017 to June 2018 in Sichuan Cancer Hospital were analyzed retrospectively, and the risk factors that might cause severe ADR were analyzed by multi-factor unconditional Logistic regression. **Results** The results of univariate analysis showed that age, medical complications and duration of medication were the risk factors of ADR. The selected influencing factors were analyzed by unconditional logistic regression analysis, the results showed that the patient's age and medical complications had significant effect on the occurrence of severe ADR caused by crizotinib ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical application of crizotinib can lead to severe ADR, especially in elderly patients with medical complications, they should be actively treated symptomatically.

Key words: crizotinib; adverse drug reaction; unconditional Logistic regression analysis; influencing factors

晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者除ALK突变影响肿瘤细胞的生长外,c-met异常表达也调节肿瘤细胞增殖。美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐克唑替尼用于ALK融合突变和c-met基因突变的NSCLC患者^[1];克唑替尼可作用于ROS-1基因突变的患者^[2]。目前,克唑替尼广泛用于吉非替尼、厄洛替尼等人表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂耐药并有ALK突变的NSCLC患者,疗效显著^[3]。本研究中探讨克唑替尼治疗非小细胞肺癌致严重药品不良反应(ADR)相关危险因素,为临床安全、有效使用克唑替尼,以及预防药品不良反应提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 调查对象

调取四川省肿瘤医院2017年1月至2018年6月使用克唑替尼胶囊(商品名赛可瑞,美国辉瑞制药有限公司,国药准字H20130076,规格为每粒250 mg)250 mg,每日2次,直至疾病进展,肾功能异常或无法耐受而减量至每日1次的患者的临床资料。104例患者中发生严重ADR的共39份。因克唑替尼大多数均为口服,院外治疗,发生严重ADR的界定标准为患者不能耐受腹泻、呕吐、视觉异常、恶心、咳嗽、晕眩等症状返院,需对症治疗,或中性粒细胞减少,低蛋白血症和白细胞降低达Ⅲ度以上,转氨酶升高到标准值的3倍以上,肌酐清除率

*基金项目:四川省科技厅重点项目[2017JY0082]。

第一作者:王文,主治医师,研究方向为全科医学,(电子信箱)18408989@qq.com。

△通信作者:王怡鑫,副主任药师,研究方向为医院药学和临床药学,(电子信箱)122066692@qq.com。

低于标准值,视为克唑替尼严重 ADR 的病历^[4]。

1.2 方法

采用回顾性调查分析,查阅相关病历资料,从药物过敏史、药物服用时间、既往药物治疗情况、体质指数(BMI)、肝肾功能、年龄、性别、内科并发症(高血压、糖尿病等)、克唑替尼服用剂量和时间等^[5-6]进行信息收集。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件中非条件 Logistic 回归模块对数据进行回归分析。以是否发生 ADR 为因变量,以药物过敏史、原患疾病时间、性别、年龄、服用剂量和时间、既往治疗情况、BMI、肝肾功能等因素为自变量进行单因素分析。年龄和 BMI 作为计数变量,采用两样本 t 检验对发生组和未发生组进行统计学分析,对其余计量变量的因素进行非条件 Logistic 回归分析^[7]。

2 结果

2.1 一般资料

本次共调查 104 份病历,未发生 ADR 患者平均年龄为 (56.83 ± 8.53) 岁,发生过敏患者平均年龄为 (63.41 ± 9.46) 岁;未发生 ADR 患者 BMI 平均值为 $(23.58 \pm 2.48) \text{ kg/m}^2$,发生 ADR 组患者 BMI 平均值为 $(23.92 \pm 2.25) \text{ kg/m}^2$;男 50 例(48.08%),女 54 例(51.92%);过敏史 10 例(9.60%),其中 2 例(5.10%)发生严重 ADR;既往使用靶向药物吉非替尼、厄洛替尼或埃克替尼的患者数分别为 50 例(48.08%),27 例(25.96%),27 例(25.96%),严重 ADR 分别发生 19,11,9 例;服用剂量多以 250 mg、每日 2 次为主,共 94 例(90.38%),低剂量的患者仅有 1 例发生严重 ADR;服药时间大于 3 个月 88 例(84.62%),其中发生严重 ADR 共 34 例;有内科并发症的共 24 例(23.08%),其中 19 例发生严重 ADR;服药前化疗患者 28 例(26.92%),其中 9 例发生严重 ADR。

2.2 单因素分析

将病历分为发生严重 ADR 组和未发生严重 ADR 组,对可能影响严重 ADR 结果的两组计数变量(年龄和 BMI)进行 t 检验;对可能影响结果的其他计量变量进行 χ^2 检验。 t 检验结果显示,是否发生严重 ADR 的两组患者年龄有显著差异,BMI 无差异; χ^2 检验结果显示,服用靶向药物时间和是否有内科并发症对结果影响有显著差异,其余各变量对严重 ADR 的发生无显著影响。单因素分析结果见表 1。

2.3 多因素分析

以单因素分析所得的关联为基础,以患者年龄、服用靶向药物时间和是否有内科并发症为自变量进行多因素非条件 Logistic 回归分析。Logistic 回归分析结果显

表 1 克唑替尼严重 ADR 影响因素单因素分析结果

因素	数量(例)	平均值	百分比(%)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	未发生	65	56.83	-3.655	0.000 0
	发生	39	63.41		
BMI(kg/m^2)	未发生	65	23.58	-0.712	0.478 0
	发生	39	23.92		
性别	男	50	48.08	0.618	0.431 8
	女	54	51.92		
过敏史	否	94	90.38	1.579	0.209 0
	是	10	9.62		
既往药物使用情况	吉非替尼	50	48.08	1.374	0.241 1
	厄洛替尼	27	25.96	0.034	0.854 7
	埃克替尼	27	25.96		
服药起始肝功能	正常	98	94.23	2.613	0.106 0
	轻度异常	6	5.77		
服用剂量	250 mg bid	94	90.38	1.573	0.210 0
	250 mg qd	10	9.62		
服用时间	≥ 3 个月	88	84.62	10.498	0.001 2
	< 3 个月	16	15.38		
内科并发症	无	80	76.92	17.910	0.000 0
	有	24	23.08		
服药前是否化疗	无	76	73.08	0.052	0.819 0
	有	28	26.92		

注:bid 为每日 2 次,qd 为每日 1 次。

示,以是否发生严重 ADR 为因变量,患者年龄、服用靶向药物时间和是否有内科并发症为协变量,方法选择为“输入”,结果见表 2。

表 2 多因素非条件 Logistic 回归分析结果

因素	β	S. E.	Wald 值	自由度	P 值	Exp(β)
服用时间	0.123	0.636	0.037	1	0.847	1.130
内科并发症	1.934	0.558	11.994	1	0.001	6.915
年龄分布	0.719	0.347	4.288	1	0.038	2.053
常量	-2.877	1.181	5.938	1	0.015	0.056

3 讨论

由单因素分析结果可知,克唑替尼致严重 ADR 组平均年龄 63.41 岁,未发生组为 56.83 岁,平均高 6.58 岁,因此,年龄是严重 ADR 发生较重要的因素^[8]。单因素分析 BMI 可知,两组患者平均 BMI 差异很小,而 BMI 与体表面积成正相关,说明本研究纳入患者 BMI 基线较一致,因此 BMI 对分析结果影响不明显。

发生严重 ADR 患者的性别无差异,说明 ADR 可能与性别无关;仅有 10 例患者记录有药物过敏史,但发生严重 ADR 组和未发生组无显著差异,说明患者其他药物过敏史与克唑替尼严重 ADR 的发生关系不明显,可能与克唑替尼药物作用靶点和作用机制有关^[9]。

克唑替尼临床主要用于吉非替尼、厄洛替尼等第 1

代 EGFR 受体拮抗剂耐药并有 ALK 突变的 NSCLC 患者,故既往药物使用情况可能会对克唑替尼导致严重 ADR 有影响,特别是在使用 EGFR 受体拮抗剂导致皮疹的患者,可能会有更高的发生可能性。单因素分析结果中,3 种既往使用第 1 代 EGFR 受体拮抗剂的患者发生严重 ADR 的数量无显著差异,说明前期 EGFR 受体拮抗剂的应用对克唑替尼至严重 ADR 的发生无必然联系。因克唑替尼作用靶点不同^[10],其导致 ADR 的作用机制也不同,因此本研究结果证实了肿瘤靶向药物的位点不同,其 ADR 的发生原理和结果均有差异。

6 例患者肝功能轻度异常,ALT/AST 升高不足 2 倍,临床为保证患者得到及时治疗,仍使用克唑替尼,其中 1 例出现了严重的腹泻,其余并未发生严重 ADR。由单因素分析结果可知,轻度肝功能异常并未导致严重 ADR 发生率增加,但本研究中肝功能异常的病例数较少,还需要纳入更多病例才能得出更可靠的结论。我院临床治疗一般 3 个月需要进行大型检查,评估治疗效果,而 ADR 发生与持续应用时间有一定关系^[11],因此以 3 个月评估疗效时作为分界,来判断累积服用时间长短是否与严重 ADR 发生相关。通过单因素分析,服用时间的长短与严重 ADR 的发生率成正相关,服药时间越长,特别是连续服用超过 3 个月评估期,发生严重 ADR 的概率越高。

24 例患者有内科常见并发症,其中高血压 6 例,合并糖尿病 7 例,合并慢性阻塞性肺疾病 3 例,8 例患者同时患有高血压和糖尿病。通过单因素分析,24 例患者严重 ADR 发生率较普通患者有显著差异。存在基础疾病的患者,其身体病理生理状态发生变化,且高血压等需长期服用的药物可能与克唑替尼引起不可预料的生物效应,导致严重 ADR 发生概率增加。

28 例患者在服用克唑替尼前进行了化疗,方法包括紫杉醇 + 铂类、吉西他滨 + 铂类和培美曲塞二钠 + 铂类。化疗的毒副作用较大,对患者身体状况有一定影响,也可能间接导致服用克唑替尼严重 ADR 的发生。化疗患者与未化疗患者服用克唑替尼发生严重 ADR 的比例无显著差异,也反映靶向药物的 ADR 主要与靶点的生物效应更相关。

由多因素非条件 Logistic 回归分析可知,内科并发症和年龄对是否发生严重 ADR 有显著影响。其中,内科

并发症的患者服用克唑替尼发生严重 ADR 的概率是无并发症患者的 6.915 倍;在控制其他因素条件下,患者

年龄每增加 1 岁,发生严重 ADR 的风险提高 2.053 倍^[12]。

克唑替尼累积居前 3 位的 ADR 分别为呼吸系统损害(32.3%)、胃肠道系统损害(25.8%)和心律及心率紊乱(12.9%)^[10];我院服用克唑替尼严重 ADR 的主要为腹泻、恶心呕吐、视觉异常、晕眩和粒细胞减少;针对腹泻,临床可应用蒙脱石散等止泻药对症处理;恶心呕吐可口服或注射 5-HT₃ 受体拮抗剂;对于粒细胞减少,可在医院注射长效或短效粒细胞刺激因子,并定期复查血常规;对于严重视觉异常,应经专科医师会诊评估后对症治疗,必要时停药。

综上所述,克唑替尼临床疗效显著,但应密切观察服药后 ADR 的发生情况,尤其是有内科并发症和高龄患者,如导致严重 ADR 不能耐受,嘱患者及时返院就诊。

参考文献:

- [1] ETTINGER DS, WOOD DE, AKERLEY W, et al. Non-small cell lung cancer[J]. JNCCN, 2015, 13(5): 515-524.
- [2] SHAW AT, OU S HI, BANG YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 371(21): 1963-1971.
- [3] CAMIDGE DR, BANG YJ, KWAK EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study[J]. The lancet oncology, 2012, 13(10): 1011-1019.
- [4] 田方圆, 吴斌, 占美, 等. 克唑替尼治疗非小细胞肺癌有效性和安全性的系统评价[J]. 华西医学, 2017, 23(7): 993-999.
- [5] 朱玲娜, 程军, 汪龙. 克唑替尼致不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(23): 2104-2107.
- [6] 周承志, 秦茵茵, 谢展鸿, 等. EGFR 野生型肺腺癌患者一线化疗方案选择影响因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(18): 1239-1243.
- [7] 徐西岳, 朱新群, 刘小静. 妇科恶性肿瘤患者 TC 方案化疗后发生重度骨髓抑制的影响因素[J]. 郑州大学学报(医学版), 2016, 51(5): 657-660.
- [8] 林志强, 王大璇, 章宝燕. 医院集中监测法在呼吸内科住院患者药品不良反应监测中的应用[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(4): 249-253.
- [9] 朱玲娜, 程军, 汪龙. 克唑替尼致不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(23): 2104-2107.
- [10] 张瑜, 彭枫. 克唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(11): 774-778.
- [11] 王怡鑫, 蒋刚, 蔡红. 我院 2010 年 623 例药品不良反应报告分析[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(9): 459-461.
- [12] 陈彬, 张玲, 徐海燕. 影响非小细胞肺癌骨转移患者预后的非条件 Logistic 回归分析[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(1): 79-81.

(收稿日期: 2019-02-12)

本栏目由

重庆药友制药有限责任公司

协办