

舒尼替尼致不良反应的文献分析

廖彬池^{1*}, 杜婧^{2#}(1.国家食品药品监督管理总局高级研修学院,北京 100073;2.国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心,北京 100061)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4932-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.10

摘要 目的:为舒尼替尼临床安全使用提供参考。方法:以“舒尼替尼”“不良反应”等为检索词,检索2006年1月—2017年3月PubMed、维普、中国知网和万方数据库关于舒尼替尼致不良反应(ADR)文献的个案报道和病例系列报道,筛选后采用回顾性研究的方法,对患者基本情况、疾病信息、ADR累及器官/系统及临床表现、ADR关联性评价及转归进行统计分析。结果:共纳入文献57篇,涉及66个病例,其中新的不良反应15例;患者中男性34例(51.52%)、女性32例(48.48%),男女比例为1.06:1,平均年龄(63.4±10.5)岁。舒尼替尼主要用于治疗肾透明细胞癌,占65.15%;其次是胃肠间质瘤,占21.21%。用药8~14 d和22~28 d时ADR发生率最高(27.27%、22.73%)。ADR累及器官/系统以内分泌系统为主(25.76%),主要临床表现为甲状腺功能减退;其次为皮肤及其附件(21.21%)和血液淋巴系统(16.67%),主要临床表现为手足综合征和血小板减少症(以4度骨髓抑制为主)。因果关系评价为肯定9例,很可能57例。舒尼替尼致ADR停药后自然好转的有14例(21.21%);停药并经药物治疗后好转的有27例(40.91%);需经手术治疗,严重延长病程或治疗后仍有后遗症的有17例(25.76%);死亡的有8例(12.12%)。结论:舒尼替尼所致的不良反应涉及全身多个器官/系统,不乏严重致死病例;在临床用药过程中应加强观察监测,及时处理ADR,保障患者安全。

关键词 舒尼替尼;不良反应;文献分析

Literature Analysis of Sunitinib-induced ADR

LIAO Binchi¹, DU Jing²(1. Institute of Executive Development, China Food and Drug Administration, Beijing 100073, China; 2. Center for Food and Drug Inspection, China Food and Drug Administration, Beijing 100061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for safe use of sunitinib in clinic. **METHODS:** Using “sunitinib”“ADR” as retrieval words, retrieved from PubMed, VIP, CNKI and Wanfang database during Jan. 2006-Mar. 2017, case reports and case series reports about sunitinib-induced ADR were collected and screened. In retrospective study, general information of patients, disease information, involved organs or systems, clinical manifestations, ADR association evaluation and outcomes were analyzed statistically. **RESULTS:** A total of 57 literatures were included, involving 66 cases, among which there were 15 new ADR. There were 34 male (51.52%) and 32 female (48.48%), with ratio of 1.06:1. Average age of patients was (63.4±10.5) years old. Sunitinib was mainly used for suprarenal epithelioma, accounting for 65.15%; followed by gastrointestinal stromal tumors, accounting for 21.21%. The incidence of ADR was the highest during 8-14 d (27.27%) and 22-28 d (22.73%) of medication. Organs/systems involved in ADR mostly were endocrine system (accounting for 25.76%). Main clinical manifestation was hypothyroidism, followed by diseases of skin and subcutaneous tissue (21.21%), diseases of the blood lymphatic system (16.67%) which mainly manifested as hand foot syndrome and thrombocytopenia (mainly being 4 degree bone marrow suppression). There were 9 cases of definite causal relationship and 57 cases of probable causal relationship. Fourteen cases of sunitinib-induced ADR were recovered after drug withdrawal (21.21%); 27 cases were recovered after drug withdrawal and drug therapy (40.91%); 17 cases had sequel after surgery, prolonging disease course and therapy (25.76%); there were 8 death cases (12.12%). **CONCLUSIONS:** Sunitinib-induced ADR involve various organs/systems, and there are fatal cases. In the process of clinical medication, we should strengthen the observation and monitoring, timely ADR disposal to guarantee the safety of patients.

KEYWORDS Sunitinib; ADR; Literature analysis

舒尼替尼(Sunitinib)是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂,其作用靶点包括血小板衍生生长因子受体

(PDGFR α 、PDGFR β)、血管内皮生长因子受体(VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3)、干细胞因子受体(KIT)、Fms样酪氨酸激酶3 (FLT3)、1型集落刺激因子受体(CSF1R)和神经胶质细胞系衍生的神经营养因子受体(RET)等^[1]。舒尼替尼于2006年1月在美国上市,2007

* 讲师,硕士。研究方向:药品生产监管。电话:010-63316259。E-mail:13061682@qq.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:药品核查。电话:010-87559051。E-mail:duj@cfdi.org.cn

年11月经原食品药品监督管理局批准在我国上市,其目前的适应证包括:甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤(GIST),不能手术的晚期肾细胞癌(RCC),不可切除的、转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤(pNET)。其在临床应用的疗效确切,但是也引起许多药品不良反应(ADR),国内外都有致死的严重的ADR的个案报道。基于此,笔者收集国内外舒尼替尼致ADR的个案报道,对其进行整理和分析,了解其作用机制及处理方式,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索PubMed、中国知网(CNKI)、万方和维普数据库,中文以“舒尼替尼/索坦”并“不良反应”或“1例/几例”或“病例”,英文以“Sunitinib/sutent”并“Adverse reaction”、“Case report”或“Case series”等为检索词,检索时间为2006年1月1日—2017年3月31日。将检索结果导入EndNote X7软件进行进一步筛选。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)舒尼替尼致ADR的个案病例;(2)舒尼替尼引起的群体ADR病例报道或病例系列。

排除标准:(1)病例报道中记录用药原因、剂量、经过、ADR症状及处理情况不完整的病例报道;(2)无法确定ADR与舒尼替尼直接相关的病例报道;(3)除中英文外以其他语言发表的文献;(4)综述性文献及重复报道病例。

1.3 方法

采用回顾性研究方法,应用Excel 2010软件提取患者的基本情况、用药原因、给药途径及剂量、ADR发生的时间、ADR累及器官/系统及临床表现、ADR评价与转归等有效信息并进行统计分析。

2 结果

2.1 检索结果

在PubMed数据库中,检索出有关舒尼替尼致ADR的英文文献共165篇,经纳入、排除标准筛选后纳入文献共48篇,涉及病例数56例。在3个中文数据库中检索出有关舒尼替尼致ADR的文献共102篇,经纳入、排除标准筛选后纳入文献共9篇,涉及病例数10例。

2.2 患者基本情况

共纳入患者66例,其中男性34例(占51.52%)、女性32例(占48.48%),男女比例为1.06:1;平均年龄(63.4±10.5)岁。患者的性别与年龄分布见表1。

2.3 用药原因

在66例患者中,舒尼替尼主要用于治疗肾透明细胞癌,占总例数的65.15%;其次是治疗GIST,占总例数的21.21%,详见表2。

2.4 给药途径及剂量

59例根据说明书适应证用药的患者中,舒尼替尼在治疗GIST和肾透明细胞癌的剂量是50 mg/d;在治疗胰腺神经内分泌瘤时为37.5 mg/d,给药途径均为口服。7

表1 患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age

年龄,岁	ADR例数			构成比,%
	男性	女性	合计	
21~30	0	1	1	1.52
31~40	1	2	3	4.55
41~50	1	3	4	6.06
51~60	11	5	16	24.24
61~70	12	15	27	40.91
71~80	9	6	15	22.73
合计	34	32	66	100

表2 舒尼替尼治疗疾病分布

Tab 2 Distribution of primary diseases treated by sunitinib

疾病	例次	构成比,%
肾透明细胞癌	43	65.15
GIST	14	21.21
转移性乳腺癌	2	3.03
肝癌	2	3.03
胰腺神经内分泌瘤	2	3.03
肺癌	2	3.03
纤维黏液肉瘤	1	1.52
合计	66	100

例超适应证用药的患者中,2例轻移性乳腺癌患者使用的剂量分别是37.5、50 mg/d,2例肝癌与2例肺癌患者使用的剂量为37.5 mg/d,1例纤维黏液肉瘤患者使用的剂量为50 mg/d;没有患者的使用剂量超过说明书推荐剂量。

2.5 ADR发生的时间

舒尼替尼在治疗GIST和肾透明细胞癌的疗程是连续使用4周,休息2周;在治疗胰腺神经内分泌瘤时一直服药,没有停药期。舒尼替尼所致的ADR都是发生在用药过程中,最快是在用药后第4天,最慢发生在连续用药的第27个月。其中,在用药8~14 d和22~28 d时ADR发生率最高(27.27%,22.73%),详见表3。

表3 舒尼替尼致ADR发生的时间

Tab 3 The occurrence time of ADR induced by sunitinib

ADR发生的时间,d	例数	构成比,%
1~7	1	1.52
8~14	18	27.27
15~21	7	10.61
22~28	15	22.73
29~42	6	9.09
43~90	3	4.55
91~180	7	10.61
>180	9	13.64
合计	66	100

2.6 ADR累及器官/系统及临床表现

舒尼替尼致ADR累及器官/系统以内分泌系统最多(占25.76%),主要临床表现为甲状腺功能减退;其次为皮肤及其附件(21.21%)和血液淋巴系统(16.67%),主要临床表现为手足综合征和血小板减少症(以4度骨髓抑制为主),其中新的ADR15例,详见表4。

表4 ADR累及系统/器官及临床表现

Tab 4 Organ or system involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例数	构成比, %	临床表现(例)
内分泌系统	17	25.76	甲状腺功能减退(16)、破坏性甲状腺炎(1)
皮肤及其附件	14	21.21	手足综合征(7)、Stevens-Johnson综合征(1)、紫癜性皮炎(1)*、坏疽性脓皮病(1)、皮肤褪色(1)、阴囊红斑(1)*、指甲黄色素沉着(1)*、脂溢性皮炎(1)*
血液及淋巴系统	11	16.67	血小板减少(5)、血栓性血小板减少性紫癜(2)、血栓性微血管病(2)、溶血性贫血(1)*、假性卟啉症(1)*
神经系统	9	13.64	高血胶引起的肝性脑病(4)*、可逆性后部白质脑病综合征(3)、黏液水肿性昏迷(2)
心脏器官	3	4.55	心力衰竭(2)、心脏增大(1)
肾脏及泌尿系统	3	4.55	肾病综合征(3)
肝胆系统	2	3.03	急性胆囊炎(2)*
胃肠系统	2	3.03	食管炎(2)
呼吸系统、胸及纵隔	2	3.03	肺空洞继发肺炎(1)*、肺水肿、胸水(1)*
代谢类	1	1.52	低血糖(1)
耳及迷路类	1	1.52	听觉失常(1)*
各种肌肉骨骼及结缔组织	1	1.52	坏死性筋膜炎(1)
合计	66	100	

注:“*”为说明书未提及的新的ADR

Note:“*” means new ADR not mentioned in drug package inserts

2.7 ADR的评价与转归

根据国家药品不良反应监测中心的ADR因果关系判断标准进行评价,评价为肯定的有9例,很可能有57例。舒尼替尼致ADR停药后自然好转的有14例(21.21%);停药并经药物治疗后好转的27例(40.91%);需经手术治疗,严重延长病程或治疗后仍有后遗症的有17例(25.76%);死亡的有8例(12.12%),详见表5。

3 讨论

本研究共收集到舒尼替尼致ADR的个案/病例系列报道66例,其中我国患者有10例。舒尼替尼在我国上市的时间仅比欧美晚1年,但其ADR的报道数量却远远少于国外,可能是由于舒尼替尼在肾癌中应用最为广泛,而肾癌在欧美的发病率是亚洲的15倍^[2]。

患者性别差异不明显;年龄分布以61~70岁较多发,其原因可能是肾癌、胰腺神经内分泌瘤好发于中老年患者。对于舒尼替尼使用的适应证,根据说明书用药的占89.39%,其余超说明书使用的适应证中的肝癌、转移性乳腺癌、肺癌治疗都有正在进行的II、III期临床试验^[3-5]。服用舒尼替尼后第2周内发生ADR的概率最高。

本研究纳入的66例ADR中,累及器官/系统以内分泌系统最为多见(25.76%),其中有4例患者最终死亡,占有死亡病例的50.00%,提示临床应对此ADR引起充分的重视。舒尼替尼在治疗肾癌的临床研究中报道的引起所有级别甲状腺功能减退的发生率为16%^[6],目前认为引起该ADR的机制包括抑制碘的摄取、破坏性甲状腺炎、破坏过氧化酶活性、抑制转运甲状腺素的跨膜转运体MCT8从而抑制甲状腺素的转运。由于该药本身抗VEGFR的作用使甲状腺血流量降低,从而破坏

表5 舒尼替尼引起ADR的转归及处理

Tab 5 Outcome and treatment of ADR induced by sunitinib

结局转归	例数	构成比, %	临床表现(例)	对症处理
自然好转	14	21.21	血小板减少症(3)、手足综合征(2)、紫癜性皮炎(1)、肺水肿、胸水(1)、食管炎(1)、阴囊红斑(1)、黏液水肿性昏迷(1)、指甲黄色素沉着(1)、脂溢性皮炎(1)、低血糖(1)、听觉失常(1)	停药
对症处理好转	27	40.91	甲状腺功能减退(8)、高血胶引起的肝性脑病(4)、手足综合征(2)、可逆性后部白质脑病综合征(3)、血小板减少症(2)、血栓性血小板减少性紫癜(2)、心力衰竭(2)、Stevens-Johnson综合征(1)、皮肤褪色(1)、黏液水肿性昏迷(1)、食管炎(1)	左甲状腺素钠 灌肠剂、乳果糖、左亚叶酸钙 局部激素 抗惊厥 促血小板生成素 血浆置换 卡维地洛、赖诺普利 抗组胺、局部激素 莫米松软膏 激素 洋托拉唑
严重延长病程/后遗症	17	25.76	手足综合征(2)、甲状腺功能减退(4)、肾病综合征(3)、血栓性微血管病(2)、急性胆囊炎(2)、坏疽性脓皮病(1)、假性卟啉症(1)、破坏性甲状腺炎(1)、坏死性筋膜炎(1)	局部激素、尿素 左甲状腺素钠 激素、利尿、透析、补充蛋白 输血 胆囊切除术、抗炎 碱化甘油 胡萝卜素、绿茶提取物 左甲状腺素钠 噻拉西林钠他唑巴坦钠、克林霉素、万古霉素
死亡	8	12.12	甲状腺功能减退(4)、心脏增大(1)、溶血性贫血(1)、肺空洞继发肺炎(1)、手足综合征(1)	左甲状腺素钠 美托洛尔、利尿药 抗菌药物、血浆置换 抗菌药物 磺胺嘧啶银、激素
合计	66	100		

甲状腺的功能,大部分患者补充甲状腺素即可改善症状。目前有研究认为,使用舒尼替尼发生甲状腺功能减退的患者可能疗效更好,且同时使用甲状腺素治疗并不影响舒尼替尼的疗效^[7],故发生此ADR时需根据患者的情况以及对甲状腺素治疗的反应进行权衡是否需要减少舒尼替尼的剂量或者停药。

ADR累及器官/系统其次为皮肤及其附件(14例,21.21%),最主要的临床表现为手足综合征(7例),在整个疗程中症状呈剂量依赖性,大都在停药后迅速缓解^[8]。一般对症处理的药物包括激素、尿素软膏、润肤剂等。而阴囊红斑、脂溢性皮炎属于说明书未提及的新的ADR,该2例患者均停药后自然好转。

ADR累及血液及淋巴系统的主要临床表现为血小板减少和贫血,本研究纳入的5例血小板减少都是4度,通过停药或使用促血小板生成素均缓解。亚洲患者舒尼替尼致3/4级血小板减少的发生率为21.9%~55.0%,高于欧美人群,原因与亚洲人群三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族(ABCG)2、PDGFR基因多态性有关^[9]。此类ADR患者中有1例溶血性贫血患者死亡,溶血性贫血

与假性卟啉症都是新的罕见的ADR,在临床使用时应予以关注。

累及神经系统的ADR中,可逆性后部白质脑病综合征在说明书中有相关报道,发生此ADR的3例患者都有癫痫发作和影像学证据,经过停药和抗惊厥治疗均好转。本研究有4例为高血胺引起的肝性脑病,为新的ADR;舒尼替尼引起的肝损伤较常见,对于肝功能损伤的患者可能引起蛋白质代谢紊乱导致的高血胺,但肝功能正常的患者同样也可能因为使用舒尼替尼引起高血胺^[10],从而引起肝性脑病,发生时可选择的方式包括使用灌肠剂、乳果糖和左亚叶酸钙。发生高血胺的机制尚不明,故对于使用舒尼替尼的患者建议常规监测血胺。

累及心脏器官的ADR一般较严重,故建议对于有基础心脏疾病的患者,应对其左室射血分数(LVEF)及临床症状和体征进行基线评估,随后定期监测。对于心动过缓或有电解质紊乱的患者应该常规监测血钾和血镁的浓度。累及肾脏和泌尿系统的ADR都为肾病综合征,其机制可能为:舒尼替尼会扰乱足状突细胞-VEGF轴信号通路,VEGF主要由足状突细胞表达,血管内皮生长因子受体(VEGFR)也存在于正常肾小球毛细血管,故舒尼替尼会抑制肾小球毛细血管的内皮孔及肾小球毛细血管上皮细胞的增殖,引起蛋白尿^[11],处理方式包括使用激素、透析、利尿等。本研究中的4例患者通过停药及以上处理均有所好转,但是严重延长了病程,增加了治疗费用,故在治疗中还应监测尿常规,早期干预、尽早减量或停药。

舒尼替尼引起的急性胆囊炎为说明书未提及的新的罕见ADR,纳入的2例患者均无胆结石病史。舒尼替尼引起胆囊炎的机制可能为:舒尼替尼主要经肝微粒体细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4代谢,生成代谢产物N-脱乙基舒尼替尼(SU012662),SU012662和舒尼替尼具有相似的生物活性。舒尼替尼的半衰期为40~60 h,SU012662的半衰期为80~110 h,半衰期的差异造成患者胆囊内蓄积高浓度的SU012662,其血管生成作用可引起胆囊局部缺血、坏死,损害胆囊功能^[12];另外舒尼替尼可引起患者血脂代谢异常^[13],从而造成肝脏胆汁中胆固醇及胆盐比例失调,使胆固醇沉淀析出,造成梗阻。该2例患者均停药,先行抗炎治疗、禁食,均未达到好的效果,遂行胆囊切除术。由此提示,当患者服用舒尼替尼后发生右上腹疼痛,医师可考虑胆囊炎,及时行腹部B超排查。

综上所述,舒尼替尼导致的ADR累及全身多个器官/系统,且不乏致死性严重的ADR^[14]。临床药师、医师应加强用药过程中的观察监测,出现ADR时及时调整剂量或停药处理,以减少ADR引发的严重后果,从而提高医疗质量,保障患者安全。

参考文献

- [1] 朱孝芹,叶敏.多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼[J].中国新药与临床杂志,2007,26(6):474-478.
- [2] Angela G, Hannah H, Germaine W, et al. Metastatic renal cell carcinoma: update on epidemiology, genetics, and therapeutic modalities[J]. *Immunotargets Ther*, 2013, 2: 73-90.
- [3] Andrew X, Dan G, Dushyant Y, et al. Development of sunitinib in hepatocellular carcinoma: rationale, early clinical experience, and correlative studies[J]. *Cancer J*, 2009, 15(4):263-268.
- [4] Mark A, Silvia N, Julie R, et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4):650-656.
- [5] Bing S, Xin Z, Lijuan D, et al. Sunitinib as salvage treatment including potent anti-tumor activity in carcinomatous ulcers for patients with multidrug-resistant metastatic breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36):57894-57920.
- [6] Pani F, Atzori F, Baghino G, et al. Thyroid dysfunction in patients with metastatic carcinoma treated with sunitinib: is thyroid autoimmunity involved? [J]. *Thyroid*, 2015, 25(11):1255-1261.
- [7] Bianchi L, Rossi L, Tomao F, et al. Thyroid dysfunction and tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma[J]. *Endocr Relat Cancer*. 2013, 20(5):233-245.
- [8] Robea C, Sofia JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(7):491-500.
- [9] 盛锡楠,孔艳,汤欢,等. PDGFR 基因多态性与舒尼替尼治疗晚期肾透明细胞癌致血小板减少的相关性分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(38):2988-2991.
- [10] Shea YF, Chiu WY, Mok MY. Sunitinib-induced hyperammonaemia in a patient with pancreatic neuroendocrine tumour[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(4):327-329.
- [11] Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(5):707-16.
- [12] Zhang J, Han C, Zhu H, et al. miR-101 inhibits cholangiocarcinoma angiogenesis through targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5):1629-1639.
- [13] 郭刚,付振红,欧阳金芝,等. 舒尼替尼对晚期肾癌患者血脂和尿酸代谢的影响及相关因素分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2013, 28(5):325-333.
- [14] 王之舟,闫素英,曾红,等. 舒尼替尼治疗肾细胞癌致不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2015, 26(5):644-647.

(收稿日期:2017-08-13 修回日期:2017-10-25)

(编辑:晏妮)