

基于美国 FAERS 数据库的仑伐替尼在不同实体瘤中的药品不良事件信号挖掘[△]

宋海驰^{1*}, 张 敏¹, 刘 静², 唐宗伟^{1#}, 陈万一^{1#*} (1. 重庆大学附属肿瘤医院药学部, 重庆 400030; 2. 遵义医科大学第二附属医院药剂科, 贵州 遵义 563000)

中图分类号 R979.1; R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)10-1242-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.020



摘要 目的: 挖掘仑伐替尼在不同实体瘤中的药品不良事件(ADE)信号, 为临床决策提供参考。方法: 使用 OpenVigil 2.1 平台, 检索自仑伐替尼上市至 2024 年 3 月 31 日美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中的仑伐替尼相关 ADE 报告。综合采用报告比值比法、比例报告比值比法、贝叶斯可信传播神经网络法和多项伽马-泊松缩量评估法, 挖掘仑伐替尼相关 ADE 信号。结果: 共纳入 16 195 份 ADE 报告, 涵盖仑伐替尼的 5 个适应证。发现药品说明书中未提及的 ADE 信号, 包括在肝细胞癌患者中出现的肝性脑病、恶性肿瘤进展及高氨血症, 在子宫内膜癌患者中出现的间质性肺疾病, 在肾细胞癌患者中出现的间质性肺疾病、甲状腺功能减退症、肾上腺功能不全, 以及在甲状腺癌患者中出现的心肌梗死、心力衰竭等。药品说明书中常见 ADE 如高血压和体重下降在肝细胞癌中信号较弱, 表明 ADE 的发生因适应证而异。结论: 仑伐替尼相关 ADE 的发生因瘤种而异, 提示应针对不同恶性肿瘤患者采取不同的 ADE 管理措施。

关键词 仑伐替尼; 药品不良事件; 信号挖掘; 适应证; FAERS 数据库

Signals Mining of Lenvatinib-Related Adverse Event in Different Solid Tumors: a Pharmacovigilance Study Based on the U. S. FAERS Database[△]

SONG Haichi¹, ZHANG Min¹, LIU Jing², TANG Zongwei¹, CHEN Wanyi¹ (1. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the adverse drug event (ADE) signals of lenvatinib in different solid tumors, and to provide reference for clinical decision-making. **METHODS:** OpenVigil 2.1 was used to retrieve lenvatinib-related ADE reports from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from drug launch to Mar. 31st, 2024. Reporting odds ratio, proportional reporting ratio, Bayesian credible propagation neural network and multi-item gamma poisson shrinker were used to mine lenvatinib-related ADE signals. **RESULTS:** A total of 16 195 ADE reports were enrolled, including 5 indications of lenvatinib. Some signals not mentioned in the drug instructions were found, including hepatic encephalopathy, malignancy progression and hyperammonemia in patients with hepatocellular carcinoma, interstitial lung disease in patients with endometrial cancer, interstitial lung disease, hypothyroidism, and adrenal insufficiency in patients with renal cell carcinoma, and myocardial infarction and heart failure in patients with thyroid cancer. Commonly reported ADE such as hypertension and weight loss were less prevalent in hepatocellular carcinoma, suggesting the occurrence of ADE varies among indications. **CONCLUSIONS:** The occurrence of ADE of lenvatinib varies by cancer type, suggesting that different ADE management measures should be taken for patients with different cancers.

KEYWORDS Lenvatinib; Adverse drug event; Signal mining; Indications; FAERS database

仑伐替尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 可靶向血

管内皮生长因子受体 (VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 和血小板衍生长因子受体 (PDGFR)^[1]。自 2012 年起, 仑伐替尼陆续获批用于甲状腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌和子宫内膜癌, 2021 年, 日本药品医疗器械综合管理机构 (PMDA) 批准其用于不可切除胸腺癌^[1]。仑伐替尼在多种实体瘤中显示出抗肿瘤活性, 目前正在进行多个恶性肿瘤类型的临床试验, 包括非小细胞肺癌、胆道癌、转移性黑色素瘤等^[2]。仑伐替尼的给药剂量因适应证而异, 用于甲状腺癌的推荐剂量为 24 mg, 肾细胞癌为 18 mg, 子宫内膜癌为 20 mg, 肝细胞癌为 12 mg (≥60 kg) 或 8 mg (<60 kg), 均为 1 日 1 次; 而

[△] 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (No. 2024ZDXM025); 中华医学会临床药学会 2023 年度临床药学科研发基金项目 (No. Z-2021-46-2101-2023); 北京康盟慈善基金会医学科研发展基金项目 (No. B21191CS)

* 主管药师。研究方向: 临床药学、药物警戒。E-mail: haichi.song.17@cqu.edu.cn

通信作者 1: 主管药师。研究方向: 临床药学、药物警戒。E-mail: zongwei.tang@cqu.edu.cn

通信作者 2: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 医院药学、药事管理。E-mail: chenwanyi@cqu.edu.cn

PMDA 推荐用于胸腺癌的剂量为 24 mg,1 日 1 次^[1]。仑伐替尼在人体内主要通过细胞色素 P450 酶经肝脏代谢(>80%由 CYP3A4 酶代谢),这可能导致肝细胞癌患者需要降低剂量^[3]。该药在临床试验中显示出可控的耐受性,最常见的药品不良事件(adverse drug event,ADE)为高血压、食欲减退、腹泻、疲劳、乏力、体重下降、恶心和蛋白尿等^[1]。基于真实世界的研究发现,仑伐替尼相关 ADE 发生率略高于药品说明书中所述^[3]。目前已出现与仑伐替尼使用相关的罕见 ADE 报告,凸显了基于临床研究的数据与真实世界情况之间的差异^[4]。此外,仑伐替尼在 5 种肿瘤中的给药剂量不同,可能导致其在治疗不同实体瘤时出现的 ADE 存在差异。因此,研究仑伐替尼在真实世界中用于不同实体瘤时的安全性差异至关重要。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库是一个包含由医疗专业人员、患者和药品制造商提交的药品和生物制品 ADE 报告的数据库。使用 OpenVigil 2.1 平台 (<http://h2876314.stratoserver.net:8080/OV2/search/>) 获取从仑伐替尼上市(2015 年 2 月 13 日)至 2024 年 3 月 31 日的 数据,排除具有相同个体安全报告 (ISR) 代码的报告。经过彻底的数据清洗和标准化处理后,合并数据并去除重复记录,仅纳入仑伐替尼被确定为主要可疑药物的报告。所有 ADE 的名称均按照《监管活动医学词典》(MedDRA) 26.1 分类的首选术语 (PT) 进行标准化。

1.2 统计分析方法

将从 FAERS 数据库中获得的仑伐替尼相关 ADE 报告按瘤种分类,包括肝细胞癌、子宫内膜癌、肾细胞癌、甲状腺癌、胸腺癌和超说明书用药。对报告的特征进行描述性分析,包括性别、年龄组、报告国家和结局,以更全面地理解数据。主要结局包括残疾、住院(初次或延长)、危及生命和死亡。肿瘤部位的人体解剖热图通过 MOAHIT 网络工具 (<https://smuonco.shinyapps.io/MOAHIT/>) 展示^[5]。本研究使用 4 种不同的算法,通过歧化分析来检测潜在的 ADE 信号,并降低假阳性率,包括报告比值比 (ROR) 法、比例报告比值 (PRR) 法、贝叶斯可信传播神经网络法 (BCPNN) 和多项伽马-泊松缩量评估法 (MGPS)。与 ROR 法相比,PRR 法更敏感且容易产生假阳性信号;BCPNN 法擅长数据整合和交叉验证,可早期检测潜在的安全信号;MGPS 法可识别罕见 ADE 并防止过度信号挖掘。本研究使用 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法检测 ADE 信号,同时使用 MGPS 法识别罕见 ADE 并防止过度信号挖掘。所有比例失衡分析算法均基于 2×2 列联表,见表 1。当报告数量≥3 份、ROR 的 95% CI 下限>1、PRR≥2、χ²≥4、信息成分 (IC)-2 倍标准差 (IC-2SD)>0 且 EBGM 的 90% CI 下限 (EB05)>2 时,ADE 被认为与仑伐替尼高度相关。具体计算公式和阈值见表 2。

表 1 基于 FAERS 数据库的仑伐替尼 ADE 歧化分析列联表			
项目	目标 ADE	其他 ADE	合计
仑伐替尼	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

表 2 ROR 法、MHRA 法、BCPNN 法及 MGPS 法的算法、公式和阈值

方法	公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3, ROR \text{ 的 } 95\% CI \text{ 下限} > 1$
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$	
	$95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96SE(\ln ROR)}$	
MHRA 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{b/(c+d)}$	$a \geq 3, PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$
	$SE(\ln PRR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}}$	
	$95\% CI = e^{\ln PRR \pm 1.96SE(\ln PRR)}$	
	$\chi^2 = \frac{\left(\left \frac{ad-bc}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \right - \frac{N}{2} \right)^2 N}{\left(\frac{1}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \right)}$	
BCPNN 法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$	$IC - 2SD > 0$
	$E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma+1)(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+c+d+\gamma)(a+b+\alpha+1)(a+c+\beta+1)}$	
	$V(IC) = \frac{1}{(\ln 2)^2} \left\{ \left[\frac{(a+b+c+d)-a+\gamma-\gamma_{11}}{(a+\gamma_{11})(1+a+b+c+d+\gamma)} \right]^2 + \left[\frac{(a+b+c+d)-(a+b)+\alpha-\alpha_1}{(a+b+\alpha_1)(1+a+b+c+d+\alpha)} \right]^2 + \left[\frac{(a+b+c+d)-(a+c)+\beta-\beta_1}{(a+c+\beta_1)(1+a+b+c+d+\beta)} \right]^2 \right\}$	
	$\alpha = \alpha_1 + \alpha_2$	
	$\beta = \beta_1 + \beta_2$	
MGPS 法	$\gamma = \gamma_{11} \frac{(a+b+c+d+\alpha)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+\alpha_1)(a+c+\beta_1)}$	$EB05 > 2$
	$IC - 2SD = E(IC) - 2 \sqrt{V(IC)}$	
	$EBGM = \frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$	
	$SE(\ln EBGM) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$	
	$95\% CI = e^{\ln EBGM \pm 1.96SE(\ln EBGM)}$	

2 结果

2.1 仑伐替尼相关 ADE 报告的临床特征

FAERS 数据库中记录了 2015 年 2 月 13 日至 2024 年 3 月 31 日共 69 148 份 ADE 报告,其中 16 195 份 ADE 报告的主要怀疑药物为仑伐替尼。16 195 份 ADE 报告涵盖了仑伐替尼的 5 个适应证,共 10 912 例患者,包括 3 773 例肝细胞癌患者、3 663 例子宫内膜癌患者、1 879 例肾细胞癌患者、1 475 例甲状腺癌患者和 122 例胸腺癌患者;此外,共发现 5 283 例超说明书用药患者,涉及非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌等。在肝细胞癌、肾细胞癌和胸腺癌的 ADE 报告中,大多数为男性患者;在甲状腺癌的 ADE 报告中,女性患者占 53.02%;肝细胞癌、子宫内膜癌、肾细胞癌、甲状腺癌和胸腺癌患者的中位年龄分别为 69、66、66、67 和 68 岁,大多数患者的年龄>65 岁;每个适应证中,>65 岁患者占比>30%,>40~65 岁患者占比>15%;ADE 报告数最多的是日本,其次是美国、中国、法国和加拿大;患者的主要临床结局为住院,包括初次住院或住院时间延长,占比近 60%,表明仑伐替尼相关 ADE 具有一定的严重性,见表 3。

表 3 仑伐替尼相关 ADE 报告的临床特征[份(%)]						
项目	特征	肝细胞癌(n=3 773)	子宫内膜癌(n=3 663)	肾细胞癌(n=1 879)	甲状腺癌(n=1 475)	胸腺癌(n=122)
性别	女性	679 (18.00)	3 637 (99.29)	476 (25.33)	782 (53.02)	49 (40.16)
	男性	2 773 (73.50)	0 (0)	1 257 (66.90)	578 (39.19)	63 (51.64)
	未知	321 (8.51)	26 (0.71)	146 (7.77)	115 (7.80)	10 (8.20)
年龄/岁	<18	2 (0.05)	0 (0)	2 (0.11)	1 (0.07)	0 (0)
	18~40	29 (0.77)	23 (0.63)	23 (1.22)	30 (2.03)	0 (0)
	>40~65	792 (20.99)	1 117 (30.49)	504 (26.82)	382 (25.90)	20 (16.39)
	>65	1 664 (44.10)	1 360 (37.13)	690 (36.72)	670 (45.42)	38 (31.15)
	未知	1 286 (34.08)	1 163 (31.75)	660 (35.13)	392 (26.58)	64 (52.46)
	日本	2 577 (68.30)	1 890 (51.60)	1 052 (55.99)	676 (45.83)	113 (92.62)
报告国家	美国	306 (8.11)	1 068 (29.16)	352 (18.73)	360 (24.41)	8 (6.56)
	中国	178 (4.72)	23 (0.63)	3 (0.16)	94 (6.37)	0 (0)
	法国	67 (1.78)	94 (2.57)	26 (1.38)	64 (4.34)	0 (0)
	加拿大	58 (1.54)	198 (5.41)	36 (1.92)	15 (1.02)	0 (0)
	其他	568 (15.05)	388 (10.59)	408 (21.71)	259 (17.56)	1 (0.82)
	未知	19 (0.50)	2 (0.05)	2 (0.11)	7 (0.47)	0 (0)
结局	残疾	17 (0.45)	20 (0.55)	11 (0.59)	10 (0.68)	0 (0)
	住院(初次或时间延长)	2 306 (61.12)	2 182 (59.57)	1 178 (62.69)	873 (59.19)	87 (71.31)
	危及生命	88 (2.33)	100 (2.73)	57 (3.03)	32 (2.17)	1 (0.82)
	死亡	711 (18.84)	342 (9.34)	200 (10.64)	260 (17.63)	7 (5.74)
	其他	548 (14.52)	784 (21.40)	324 (17.24)	220 (14.92)	22 (18.03)
	未知	103 (2.73)	235 (6.42)	109 (5.80)	80 (5.42)	5 (4.10)

2.2 仑伐替尼相关 ADE 的信号挖掘

使用 ROR、PRR 和 IC-2SD 值对 5 个瘤种中所有仑伐替尼相关 ADE 的原始数据进行歧化分析。在肝细胞癌患者中,报告数排序居前 10 位的 PT 包括食欲减退[345 份,ROR=2.30 (95%CI=2.00~2.64),PRR=2.15,IC-2SD=0.62]、肝性脑病[263 份,ROR=4.68 (95%CI=3.91~5.60),PRR=4.35,IC-2SD=1.15]、恶性肿瘤进展[211 份,ROR=3.76 (95%CI=3.11~4.55),PRR=3.56,IC-2SD=0.98]、肿瘤出血[65 份,ROR=3.14 (95%CI=2.27~4.35),PRR=3.09,IC-2SD=0.66]、高氨血症[60 份,ROR=4.98 (95%CI=3.41~7.28),PRR=4.90,IC-2SD=0.94]、肿瘤溶解综合征[44 份,ROR=2.37 (95%CI=1.63~3.44),PRR=2.35,IC-2SD=0.34]、胆管炎[42 份,ROR=3.20 (95%CI=2.13~4.81),PRR=3.17,IC-2SD=0.56]、C 反应蛋白升高[36 份,ROR=3.93 (95%CI=2.48~6.22),PRR=3.89,IC-2SD=0.64]、脑梗死[36 份,ROR=3.02 (95%CI=1.96~4.67),PRR=3.00,IC-2SD=0.47] 和肝癌破裂[33 份,ROR=3.24 (95%CI=2.05~5.14),PRR=3.22,IC-2SD=0.49]。值得注意的是,这些 ADE 信号在其他疾病患者中很少观察到。子宫内膜癌、肾细胞癌和甲状腺癌患者表现出相似的 ADE 信号,如高血压、蛋白尿、心肌梗死、心力衰竭、血小板计数减少、间质性肺疾病、甲状腺功能减退症和肾上腺功能不全,这些表现与肝细胞癌患者明显不同。肝细胞癌患者中的肝性脑病(263 份,ROR=4.68 (95%CI=3.91~5.60),PRR=4.35,IC-2SD=1.15,EB05=2.17)、肾细胞癌患者中的间质性肺疾病(97 份,ROR=6.61 (95%CI=5.13~8.53),PRR=6.23,IC-2SD=1.73,EB05=3.39)、肾上腺功能不全(75 份,ROR=6.25 (95%CI=4.70~8.31),PRR=5.97,IC-2SD=1.63,EB05=3.20)和蛋白尿(67 份,ROR=3.38 (95%CI=2.56~4.46),PRR=3.27,IC-2SD=1.03,EB05=2.09)因为同时满足 4 种算法标准,被确定为强 ADE 信号。不同瘤种中仑伐替尼的 ADE 信号(报告数排序居前 5 位)见表 4。

2.3 超说明书用药

由于仑伐替尼在多种实体瘤中显示出抗肿瘤活性,其在临床实践中被广泛超说明书使用,包括食管腺癌(182 份)、非小细胞肺癌(182 份)、头颈部鳞状细胞癌(135 份)、骨肉瘤(80 份)和胃腺癌(76 份)。仑伐替尼相关 ADE 报告中的肿瘤发生部位见图 1,颜色越深,表示上报次数越多。值得注意的是,ADE 的类型似乎与原发肿瘤病变的部位密切相关。例如,在非小细胞肺癌患者中,发现下呼吸道炎症,肺栓塞,咯血和心脏、呼吸骤停是仑伐替尼相关的 ADE;在头颈部鳞状细胞癌患者中,最常报告的仑伐替尼相关 ADE 包括肿瘤出血、高血压、咯血和口腔出血等。

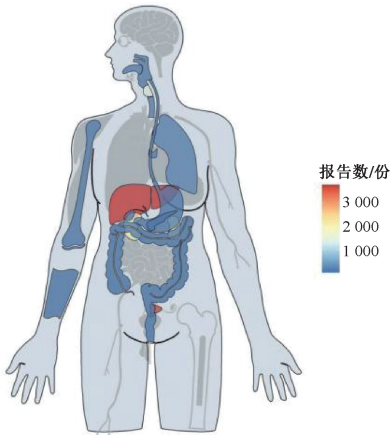


图 1 仑伐替尼相关 ADE 报告中的肿瘤发生部位

3 讨论

本研究分析了 FAERS 数据库中 16 195 例仑伐替尼上市后的 ADE 报告,概述了不同瘤种与 ADE 之间的关系。研究观察到肝细胞癌和肾细胞癌中 ADE 的发生人群以男性患者为主,分别占 73.50%和 66.90%,这与上述 2 种恶性肿瘤的发病率一致。此外,还发现仑伐替尼的 5 个适应证相关 ADE 报告

表 4 不同瘤种中仑伐替尼的 ADE 信号(报告数排序居前 5 位)

瘤种	ADE 信号	报告数/份	ROR(95%CI)	PRR	IC-2SD	EB05
肝细胞癌	食欲减退	345	2.30 (2.00~2.64)	2.15	0.62	1.52
	肝性脑病	263	4.68 (3.91~5.60)	4.35	1.15	2.17
	恶性肿瘤进展	211	3.76 (3.11~4.55)	3.56	0.98	1.95
	肿瘤出血	65	3.14 (2.27~4.35)	3.09	0.66	1.57
	高氨血症	60	4.98 (3.41~7.28)	4.90	0.94	1.88
子宫内膜癌	高血压	415	3.15 (2.56~3.88)	2.85	0.32	1.15
	甲状腺功能减退症	197	5.45 (3.74~7.95)	5.16	0.37	1.08
	不适	173	2.90 (2.12~3.97)	2.79	0.20	1.03
	血小板计数减少	161	2.32 (1.72~3.14)	2.25	0.12	0.99
	间质性肺疾病	127	15.83 (7.38~33.96)	15.20	0.43	0.81
肾细胞癌	高血压	158	2.37 (1.98~2.84)	2.22	0.75	1.69
	间质性肺疾病	97	6.61 (5.13~8.53)	6.23	1.73	3.39
	甲状腺功能减退症	76	2.28 (1.77~2.93)	2.21	0.62	1.56
	肾上腺功能不全	75	6.25 (4.70~8.31)	5.97	1.63	3.20
	发热	69	2.20 (1.69~2.86)	2.14	0.57	1.50
甲状腺癌	高血压	186	6.81 (5.21~8.89)	5.90	1.04	1.93
	蛋白尿	83	21.53 (11.44~40.54)	20.10	1.21	1.72
	心肌梗死	36	14.10 (6.26~31.77)	13.70	0.86	1.36
	心力衰竭	32	10.92 (5.02~23.77)	10.66	0.76	1.35
	血小板计数减少	31	5.63 (3.03~10.46)	5.51	0.55	1.33
胸腺癌	高血压	17	29.03 (3.78~223.25)	23.22	0.07	0.29
	食欲减退	14	7.48 (2.07~26.99)	6.37	-0.33	0.27
	不适	10	15.42 (1.93~123.03)	13.66	-0.52	0.26
	血小板计数减少	8	12.00 (1.47~97.96)	10.93	-0.18	0.54

中,>40 岁患者的占比较高。分析原因,一方面,肝细胞癌、子宫内膜癌、肾细胞癌、甲状腺癌和胸腺癌在年轻人中并不常见;另一方面,老年患者由于身体状况恶化,可能更容易发生 ADE。日本报告的 ADE 数量排序居第 1 位,其次为美国,可能是因为仑伐替尼在上述国家使用更广泛,且 ADE 报告意识更强。

与药品说明书中提供的信息相比,仑伐替尼在真实世界中出现了越来越多的 ADE。本研究结果表明,ADE 信号与原发肿瘤病变的位置密切相关,这一细节未在药品说明书中充分体现。在肝细胞癌患者中,肝性脑病、恶性肿瘤进展、高氨血症、肿瘤溶解综合征、胆管炎、C 反应蛋白升高、脑梗死和肝癌破裂被确定为具有统计学意义的 ADE 信号;相反,药品说明书中常见的 ADE 如高血压、体重下降、发声困难和甲状腺功能减退症的信号强度较弱。在子宫内膜癌患者中,高血压、甲状腺功能减退症和不适是常见的 ADE,与药品说明书中提供的安全性数据一致;此外,本研究发现间质性肺疾病和肾上腺功能不全也是子宫内膜癌中的重要 ADE 信号。在肾细胞癌患者中,包括间质性肺疾病、甲状腺功能减退症、肾上腺功能不全、发热、心力衰竭、心肌梗死和肺栓塞在内的 ADE 信号未列在药品说明书中。对于甲状腺癌的治疗,除了高血压和蛋白尿外,还应警惕心肌梗死和心力衰竭等发生。在胸腺癌患者中,从 FAERS 数据库中获得 ADE 信号与药品说明书一致,可能归因于胸腺癌是近期获批的适应证,仍需要更多的真实世界数据。

仑伐替尼相关 ADE 的病因复杂,包括几种潜在机制。(1)抗血管生成作用导致的血管内皮功能障碍可能是仑伐替

尼诱导高血压的潜在机制^[4]。(2)仑伐替尼可调节肾小球内的内皮功能,导致水钠潴留和高血压^[6]。一项回顾性研究结果显示,高血压与更长的生存期显著相关,高血压被认为是良好预后的预测因子^[7]。(3)肾小球结构的改变和滤过功能的障碍导致肾素产生减少,从而导致蛋白尿,而其他 ADE 如心肌梗死、心力衰竭和急性肾损伤也与蛋白尿的风险相关^[7-9]。(4)仑伐替尼对 PDGFR 的抑制可能导致血小板减少,导致肿瘤相关出血和脑血管意外的发生^[10]。(5)VEGFR 和 PDGFR 的抑制损害了甲状腺的微循环,造成甲状腺滤泡损伤,导致甲状腺功能减退症^[8]。(6)仑伐替尼还可通过破坏血管生成而导致肾上腺损伤和功能不全^[11]。(7)疲劳在接受仑伐替尼治疗的患者中很常见,可能与情绪困扰、睡眠障碍、与疾病相关的并发症(如体重下降和贫血)以及疾病进展有关^[12-14]。疲劳和食欲减退均是与不良预后相关的独立危险因素^[12-13]。

目前,关于仑伐替尼安全性的研究主要包括 Meta 分析或临床试验,缺乏基于真实世界数据对每个适应证和超说明书使用的情况进行全面的研究。本研究结果表明,肝细胞癌与其他适应证之间在 ADE 信号挖掘方面存在显著差异,这一观察结果具有重要意义。肝细胞癌通常伴随 1 种或多种代谢紊乱,包括高血压、糖尿病、脑梗死和低蛋白血症等^[15]。高血压作为肝细胞癌的常见合并症,在 FAERS 数据库中未被识别为 ADE 信号。一项研究结果表明,由于仑伐替尼在肝细胞癌患者中与血清蛋白的高结合率(96.6%~98.2%),在低血清白蛋白条件下,其组织迁移可能增加,表明合并肝细胞癌可能对仑伐替尼的暴露产生显著影响^[16]。有研究评估了仑伐替尼暴露与剂量限制性毒性之间的关系,基于暴露-安全性关系的证据,肝细胞

癌患者的仑伐替尼推荐谷浓度为 40~70 ng/mL,而甲状腺癌中仑伐替尼的目标谷浓度范围为 42~88 ng/mL^[17-18]。此外,在临床实践中,由于担心潜在的 ADE,某些医师倾向于为患者启动较低的剂量,尤其是体重约 60 kg 的患者,这可能导致暴露量的降低,从而与其他适应证患者的 ADE 表现出一些区别^[14,18-19]。比较仑伐替尼在子宫内膜癌、肾细胞癌、甲状腺癌和胸腺癌中的 ADE 发现,除高血压外,其 ADE 的类型似乎与原发肿瘤病变的位置密切相关。甲状腺功能减退症、血小板计数减少和间质性肺疾病是子宫内膜癌中的主要 ADE;而间质性肺疾病、甲状腺功能减退症和肾上腺功能不全在肾细胞癌中占主导地位;蛋白尿、心肌梗死和心力衰竭在甲状腺癌中较为普遍。上述 ADE 信号与原发性疾病存在潜在关联,在胸腺癌和超说明书用药中也发现了类似的趋势。因此,在使用仑伐替尼治疗各种类型的恶性肿瘤时,必须注意对不同的 ADE 进行管理。

此外,本研究也存在一些局限性。(1)FAERS 数据库作为自发报告系统,不同报告者对 ADE 的解释不同,导致研究结果存在偏差。(2)有限的数据库阻碍了本研究获取全面的 ADE 信息。例如,缺乏患者实验室检查结果,如白蛋白水平,可能对 ADE 的发生产生重大影响。(3)本研究中使用的歧化分析方法基于仑伐替尼与 ADE 之间的统计相关性,未能完全捕捉二者在真实世界中的因果关系,需要进一步的前瞻性研究加以验证。

综上所述,本研究基于真实世界数据分析了仑伐替尼在不同实体瘤中的 ADE 信号,发现存在部分药品说明书未列出的 ADE。此外,本研究观察到仑伐替尼不同适应证的 ADE 信号存在显著差异,表明其 ADE 的发生因瘤种而异。因此,针对不同类型的恶性肿瘤,应采取不同的 ADE 管理措施,这对提升仑伐替尼的治疗管理水平至关重要。

参考文献

[1] MOTZER R J, TAYLOR M H, EVANS T R J, et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(4): 383-400.

[2] HAO Z L, WANG P. Lenvatinib in management of solid tumors [J]. *Oncologist*, 2020, 25(2): e302-e310.

[3] ZHOU J X, WEI Z P, ZHENG Y, et al. Disproportionality analysis of Lenvatinib-caused gastrointestinal perforation in cancer patients: a pharmacovigilance analysis based on the US Food and Drug Administration adverse event reporting system [J]. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(10): 1133-1140.

[4] CHENG C, NAYERNAME A, CHRISTOPHER JONES S, et al. Wound healing complications with Lenvatinib identified in a pharmacovigilance database[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(8): 1817-1822.

[5] ZHOU C Z, LIN A Q, LI M, et al. MOAHIT: a web tool for visualizing tumor multi-omics data with human anatomy heatmaps [J/OL]. *bioRxiv*. (2022-09-09) [2025-06-26]. <https://doi.org/10.1101/2022.09.07.506938>.

[6] SUETA D, SUYAMA K, SUETA A, et al. Lenvatinib, an oral multi-kinases inhibitor, -associated hypertension; potential role of

vascular endothelial dysfunction[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 260: 116-120.

[7] HAMNVIK O P R, CHOUEIRI T K, TURCHIN A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway[J]. *Cancer*, 2015, 121(2): 311-319.

[8] ANCKER O V, WEHLAND M, BAUER J, et al. The adverse effect of hypertension in the treatment of thyroid cancer with multi-kinase inhibitors[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 625.

[9] KANDULA P, AGARWAL R. Proteinuria and hypertension with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(12): 1271-1277.

[10] SHIMOSE S, IWAMOTO H, NIIZEKI T, et al. Clinical significance of adverse events for patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with Lenvatinib; a multicenter retrospective study[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1867.

[11] DE LEO S, TREVISAN M, MONETA C, et al. Endocrine-related adverse conditions induced by tyrosine kinase inhibitors[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2023, 84(3): 374-381.

[12] CABANILLAS M E, TAKAHASHI S. Managing the adverse events associated with Lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Semin Oncol*, 2019, 46(1): 57-64.

[13] TAKAHASHI S. Fatigue and its management in cancer patients undergoing VEGFR-TKI therapy[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(3): 397-406.

[14] KIMURA M, YAMADA S, GO M, et al. Identifying risk factors of dose reduction or treatment discontinuation due to fatigue or gastrointestinal symptoms in patients receiving Lenvatinib treatment for hepatocellular carcinoma [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2024: 10781552241281900.

[15] REED N, GLEN H, GERRARD G, et al. Expert consensus on the management of adverse events during treatment with Lenvatinib for thyroid cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2020, 32(5): e145-e153.

[16] AOKI T, KOKUDO N, MATSUYAMA Y, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(3): 532-542.

[17] NAGAHAMA M, OZEKI T, SUZUKI A, et al. Association of Lenvatinib trough plasma concentrations with Lenvatinib-induced toxicities in Japanese patients with thyroid cancer[J]. *Med Oncol*, 2019, 36(5): 39.

[18] NODA S, IIDA H, FUJIMOTO T, et al. Exploratory analysis of target concentration of Lenvatinib in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 88(2): 281-288.

[19] NODA S, MORITA S Y, TERADA T. Dose individualization of oral multi-kinase inhibitors for the implementation of therapeutic drug monitoring[J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(7): 814-823.

(收稿日期:2025-06-26 修回日期:2025-07-22)