

甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌的不良反应及其危险因素分析

马颖林,刘敏,乐凯迪,闫加庆,董斌,王梦洋,李莹,李国辉*

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 药剂科,北京 100021

【摘要】目的 评估真实世界中乳腺癌患者使用甲苯磺酸拉帕替尼的安全性,分析发生不良反应的危险因素,为甲苯磺酸拉帕替尼在乳腺癌患者中的安全使用提供参考。**方法** 回顾性分析中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院2016年11月至2020年1月期间接受甲苯磺酸拉帕替尼治疗的乳腺癌患者资料,收集患者的基本病历资料及治疗期间发生的不良反应发生情况,采用logistic回归分析患者的临床特征及不良反应的相关性。**结果** 本研究共纳入135例患者,其中92例(68.15%)发生不良反应,大部分为1级或2级,最常见不良反应为腹泻(16.08%)、皮疹(15.58%)及手足综合征(11.56%)。多因素logistic回归分析显示,初始服药剂量为500~1000 mg患者相比1250 mg患者发生不良反应的风险降低($OR=3.198, 95\%CI:1.424\sim7.184, P=0.005$);既往接受手术的患者相比未接受手术的患者发生不良反应的风险增加($OR=6.309, 95\%CI:1.484\sim26.820, P=0.013$)。**结论** 甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌的不良反应可耐受,初始服药剂量和手术史是发生不良反应的危险因素。

【关键词】 甲苯磺酸拉帕替尼;乳腺癌;不良反应;危险因素

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)02-0046-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.02.009

Analysis of adverse reactions and risk factors of lapatinib ditosylate in the treatment of breast cancer

MA Ying-lin, LIU Min, LE Kai-di, YAN Jia-qing, DONG Bin, WANG Meng-yang, LI Ying, LI Guo-hui*

Department of Pharmacy, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

【Abstract】 Objective To evaluate the safety of lapatinib ditosylate in breast cancer patients in real world, analyze the risk factors of adverse reactions, and provide reference for the safe use of lapatinib ditosylate in breast cancer patients. **Methods** We conducted a retrospective analysis of breast cancer patients treated with lapatinib ditosylate in Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College from November 2016 to January 2020. The basic characteristics and adverse reactions were collected. The correlation between clinical characteristics and ADRs was analyzed by logistic regression. **Results** A total of 135 patients were included in this study. Among them, 92 patients (68.15%) had adverse reactions, most of which were grade 1 or grade 2. The most common ADRs were diarrhea (16.08%), rash (15.58%), and hand foot syndrome (11.56%). Multivariate logistic regression analysis showed that patients with an initial dose of 500–1000 mg had a lower risk of adverse reactions than patients with 1250 mg ($OR=3.198, 95\%CI:1.424\sim7.184, P=0.005$); patients with surgery history had an increased risk of adverse reactions compared with patients without surgery ($OR=6.309, 95\%CI:1.484\sim26.820, P=0.013$). **Conclusion** The adverse reactions of lapatinib ditosylate in the treatment of breast cancer are tolerable, the initial dose and surgery history are the risk factors for adverse reactions.

【Key words】 lapatinib ditosylate; breast cancer; adverse reactions; risk factor

乳腺癌是全球女性最常见的癌症,也是癌症相关死亡的主要原因^[1-2]。20%~25%的乳腺癌患者存在

人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)的过表达,该受体的过表达

*通信作者:李国辉,硕士,主任药师,研究方向:医院药学及药事管理。E-mail:lg0603@126.com

与癌症复发风险的增加及不良预后相关^[3]。目前HER-2靶向治疗已成为转移性乳腺癌的重要治疗手段,可改善HER-2阳性转移性乳腺癌患者的生存情况^[4-5]。抗HER-2的药物如曲妥珠单抗、甲苯磺酸拉帕替尼等已广泛应用于HER-2阳性乳腺癌的治疗。甲苯磺酸拉帕替尼是一种针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)和HER-2的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI),可抑制HER-2的下游信号通路^[6],目前已有临床研究证实,甲苯磺酸拉帕替尼治疗HER-2阳性乳腺癌具有良好的有效性和安全性^[7-9]。由于在临床试验前研究者对入组患者设定严格标准,收集的不良反应有限,目前对于甲苯磺酸拉帕替尼在真实世界中不良反应的研究也较少。因此本研究通过回顾性分析甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌的不良反应及其危险因素,为该药在乳腺癌患者中的合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2016年11月至2020年1月期间在中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院接受甲苯磺酸拉帕替尼治疗的乳腺癌患者病历资料。

纳入标准:接受甲苯磺酸拉帕替尼治疗的所有乳腺癌患者,包括门诊和住院患者,不限定是否为首次使用,由医师根据临床医疗实践合理处方。排除标准:病历资料不完整的患者;后期电话随访中,拒绝随访或2次随访均无法取得联系的患者。

1.2 方法

1.2.1 数据采集 基于该院电子病历系统,收集入组患者的基本人口学信息、疾病信息、用药信息及发生不良反应的相关信息。

1.2.2 安全性评价 依据国家癌症研究所常见不良反应事件评价标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)5.0版^[10],记录患者服用甲苯磺酸拉帕替尼后发生的不良反应情况,依据我国《药品不良反应报告和监测工作手册》^[11],对不良反应与甲苯磺酸拉帕替尼的关联性作出评价,分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价及无法评价6个级别,其中肯定、很可

能及可能判定为与甲苯磺酸拉帕替尼相关。

1.2.3 统计分析 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示,计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌患者发生不良反应的影响因素采用多因素logistic回归分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

本研究共纳入135例患者,平均年龄为(54.10±11.39)岁,中位年龄为56岁,平均BMI为(23.75±3.47) kg/m²,绝经前患者30例,绝经后患者105例,主要为Ⅳ期乳腺癌患者(99.26%),见表1。

表1 纳入患者的基本资料($n=135$)

类别	例数	占比(%)
年龄(岁)		
<65	113	83.70
≥65	22	16.30
月经状态		
绝经前	30	22.22
绝经后	105	77.78
激素受体状态		
ER(+)	67	49.63
PR(+)	65	48.15
HER(+)	132	97.78
TNM临床分期		
I~Ⅲ期	1	0.74
Ⅳ期	134	99.26
转移部位数目(个)		
0	1	0.74
1	29	21.48
2	42	31.11
≥3	63	46.67
常见转移部位		
肺	62	45.93
骨	61	45.19
肝	59	43.70
脑	35	25.93

注:ER表示雌激素受体;PR表示孕激素受体;HER表示人表皮生长因子受体;TNM分期标准是美国癌症研究会与国际抗癌联盟联合制定的肿瘤分期方法

2.2 甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌发生不良反应情况

本研究中,135例患者中有92例(68.15%)发生不良反应,共199例次,大部分为1级或2级,3级以上不良反应为17例次(8.54%),发生率较高的不良反应为腹泻(16.08%)、皮疹(15.58%)及手足综合征(11.56%),见表2。

表2 甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌发生不良反应情况[n(%)]

不良反应	所有级	≥3级
一般状况		
乏力	14(7.04)	0(0.00)
精神及神经系统		
头痛或头痛头晕	1(0.50)	0(0.00)
周围神经病变	2(1.01)	0(0.00)
消化系统		
腹泻	32(16.08)	1(0.50)
口腔黏膜炎	16(8.04)	2(1.01)
食欲减退	8(4.02)	0(0.00)
恶心	4(2.01)	0(0.00)
呕吐	2(1.01)	0(0.00)
胃肠道反应	9(4.52)	0(0.00)
肝功能不全	17(8.54)	0(0.00)
转氨酶升高	5(2.51)	0(0.00)
胆红素升高	6(3.02)	0(0.00)
呼吸道、胸腔和纵膈		
声音嘶哑	1(0.50)	0(0.00)
咳嗽	2(1.01)	0(0.00)
心血管系统		
心慌、心悸	3(1.51)	0(0.00)
皮肤及皮下组织系统		
手足综合征	23(11.56)	8(4.02)
皮疹	31(15.58)	0(0.00)
指(趾)甲异常改变	6(3.02)	0(0.00)
血液系统		
骨髓抑制	13(6.53)	5(2.51)
白细胞计数降低	2(1.01)	0(0.00)
中性粒细胞计数降低	2(1.01)	1(0.50)
合计	199(100.00)	19(9.55)

2.3 甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌发生不良反应危险因素分析

单因素分析结果显示,手术史、治疗方案和初始服药剂量是发生不良反应的危险因素($P<0.05$),见表3。

表3 甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌的不良反应单因素分析

类别	未发生不良反应例数	发生不良反应例数	χ^2 值	P值
年龄(岁)			0.993	0.319
<65	34	79		
≥65	9	13		
BMI(kg/m ²)			0.004	0.095
<25	25	55		
≥25	18	37		
ECOG评分			0.110	0.740
0~1	39	85		
≥2	4	7		
既往高血压病史			2.249	0.134
有	14	19		
无	29	73		
既往糖尿病史			0.561	0.454
有	5	7		
无	38	85		
过敏史			2.271	0.132
有	1	8		
无	42	84		
乳腺癌家族史			0.046	0.829
有	10	19		
无	33	69		
不详	0	4		
放疗史			0.447	0.504
有	25	59		
无	18	33		
手术史			6.647	0.010
有	36	89		
无	7	3		
化疗线数			2.363	0.124
1~2	5	21		
≥3	38	71		
治疗方案			7.714	0.021
与卡培他滨联合	16	51		
与其他药物联合	25	41		
甲苯磺酸拉帕替尼单药治疗	2	0		
初始服药剂量(mg/d)			8.025	0.005
500~1000*	19	19		
1250	24	73		

注:ECOG表示美国东部肿瘤协作组体能状况评分;*表示初始服药剂量为500或750或1000 mg/d

多因素 logistic 回归分析结果显示, 初始服药剂量为 500~1000 mg 患者相比 1250 mg 患者发生不良反应的风险显著降低; 既往接受手术的患者相比未接受手术的患者发生不良反应的风险显著增加, 见表 4。

表 4 多因素 logistic 回归分析

类别	B 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR(95%CI)
初始剂量	1.163	0.413	7.929	0.005	3.198(1.424~7.184)
手术史	1.842	0.738	6.223	0.013	6.309(1.484~26.820)

3 讨论

HER-2 是一种跨膜糖蛋白受体, 细胞内结构域具有酪氨酸激酶活性, 与乳腺癌的发生、发展密切相关^[12]。HER-2 过表达的乳腺癌患者生存率较低、恶性程度较高、病情进展快、容易对内分泌治疗及化疗产生耐药作用^[13]。随着 HER-2 单克隆抗体如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗及甲苯磺酸拉帕替尼等药物的应用, 显著改善了 HER-2 过表达乳腺癌患者的预后^[14-15]。甲苯磺酸拉帕替尼是一种新型小分子 TKI, 对 EGFR 和 HER-2 均有抑制作用, 能克服 EGFR 上调的补偿机制, 且对配体依赖性和非依赖性信号传导均有抑制作用。

本研究作为一项真实世界的研究, 旨在观察甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌过程中发生的不良反应, 与一项多中心 III 期临床研究^[16]对比发现, 本研究不良反应的发生率(腹泻 16.08% 比 54.00%, 皮疹 15.58% 比 24.00%, 手足综合征 11.56% 比 64.00%)均较低, 可能与纳入患者的条件及甲苯磺酸拉帕替尼服药剂量相关, III 期临床研究中纳入患者的 ECOG 评分均为 0~1 分, 服药剂量为 1250 mg/d, 本研究中纳入患者 ECOG 评分 0~1 分的患者占 91.85%, ≥2 分占 8.15%, 服药剂量为 1250 mg/d (71.86%)、1000 mg/d (24.44%)、750 mg/d (2.96%) 和 500 mg/d (0.74%)。

通过单因素分析和多因素 logistic 回归分析结果显示, 初始服药剂量和手术史是发生不良反应的危险因素, 初始服药剂量越大, 发生不良反应的风险越大; 既往接受过手术的患者相对未接受过手术的患者发生不良反应的风险增加, 差异有统计学意义。甲苯磺

酸拉帕替尼说明书的推荐剂量为 1250 mg, 每日 1 次。有研究表明, 甲苯磺酸拉帕替尼与曲妥珠单抗及紫杉醇联合治疗转移性乳腺癌时服药剂量为 750 mg/d 的腹泻发生率低于 1000 mg/d^[13], 联合用药推荐适宜剂量为 750 mg/d, 与曲妥珠单抗联合用药时剂量可增加至 1000 mg/d^[12-13], 抗肿瘤活性良好且不良反应可耐受。Bonnefoi 等^[17]研究发现, 甲苯磺酸拉帕替尼与多西紫杉醇联合治疗 HER-2 阳性非转移性乳腺癌 II 期时, 每日服用 1000 和 1250 mg 甲苯磺酸拉帕替尼, 药动学结果显示, 2 种服药剂量的血药浓度相似, 但 1250 mg/d 的停药率较高, 因此建议服药剂量为 1000 mg/d。本研究多采用联合治疗方案, 与紫杉醇和 (或) 曲妥珠单抗联合用药的患者有 52 例 (38.52%), 其中初始服药剂量为 1250 mg/d 的患者为 34 例, 因此对于联合治疗方案中甲苯磺酸拉帕替尼初始服药剂量的选择也应进一步探索。本研究还发现, 既往接受过手术的患者相比未接受过手术的患者服用甲苯磺酸拉帕替尼后发生不良反应的风险增加。接受过手术的患者通常会经历术前和术中的心理应激、麻醉刺激以及手术伤害, 可能会导致身体应激能力差, 用药后发生不良反应较多, 且反应程度严重^[18]。

综上所述, 本研究评估了真实世界中甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌患者发生不良反应的情况及分析了发生不良反应的危险因素, 提示甲苯磺酸拉帕替尼治疗乳腺癌的不良反应可耐受, 安全性较好, 初始服药剂量和手术史是发生不良反应的危险因素。但本研究是一项单中心、单臂、非随机化研究, 纳入的病例数量有限, 存在一定的局限性, 后续将进一步扩大样本量研究甲苯磺酸拉帕替尼在临床使用中的安全性, 改善患者的生活质量, 提高用药依从性。

【参考文献】

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1):7-30.
- [3] 薛鸿, 岳鹏, 刘晶晶, 等. T-DM1 治疗 Her-2 阳性晚期或转移性乳腺癌有效性及安全性的 meta 分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(9):726-732.
- [4] Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review [J]. J Clin Oncol,

- 2010, 28(1): 92-98.
- [5] Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(6):CD006242.
- [6] 李欣怡,王皓,曾晨欣,等. 乳腺癌的分子靶向药物治疗研究进展[J]. 肿瘤药学, 2020,10(3):257-263.
- [7] Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial[J]. J Clin Oncol, 2016,34(10):1034-1042.
- [8] Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: a systematic review and pooled analysis[J]. Eur J Cancer, 2017, 84: 141-148.
- [9] Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I, et al. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(36): 4504-4511.
- [10] U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [EB/OL]. (2017-11-27) [2022-04-01]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
- [11] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2005-09-24) [2022-04-01]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_zdyz/202009/t20200924_47831.html.
- [12] Leon-Ferre RA, Perez EA, Hillman DW, et al. N083E (Alliance): long-term outcomes of patients treated in a pilot phase II study of docetaxel, carboplatin, trastuzumab, and lapatinib as adjuvant therapy for early-stage HER2-positive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 182(3): 613-622.
- [13] Esteva FJ, Franco SX, Hagan MK, et al. An open-label safety study of lapatinib plus trastuzumab plus paclitaxel in first-line HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Oncologist, 2013, 18(6):661-666.
- [14] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2017,377(2): 122-131.
- [15] de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10): 1137-1146.
- [16] Xu B, Yan M, Ma F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021,22(3): 351-360.
- [17] Bonnefoi H, Zaman K, Debled M, et al. An European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase I study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive locally-advanced/inflammatory or large operable breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(2):281-289.
- [18] 来晓玲. 术后应用头孢噻肟致药品不良反应的综合护理干预研究[J]. 中国药业, 2013, 22(5):89-90.

收稿日期:2022-04-13 本文编辑:任洁