

非小细胞肺癌患者吡咯替尼超适应证用药安全性的回顾性研究

唐浩淳, 孟 璐, 夏铮铮, 任灵芝

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深圳医院药学部 (广东深圳 518116)

【摘要】目的 评价吡咯替尼超适应证用于人表皮生长因子受体 (*HER2*) 突变非小细胞肺癌 (NSCLC) 的安全性。**方法** 回顾性收集某肿瘤专科医院 2020 年 1 月—2022 年 12 月收治的使用马来酸吡咯替尼片治疗 *HER2* 突变 NSCLC 的住院患者相关资料进行分析, 内容包括患者信息、用药信息及药品不良反应 (ADR) 发生情况等, 评价其临床用药安全性。**结果** 共收集 46 例使用吡咯替尼的 *HER2* 突变 NSCLC 患者病历资料, 其中男 19 例, 女 27 例。42 例患者出现 ADR, 发生率为 91.30%, 常见 ADR 包括胃肠毒性、皮肤毒性和肝脏毒性等, 大部分为轻度和中度毒性。**结论** 吡咯替尼超适应证用于 *HER2* 突变 NSCLC 发生 ADR 很常见, 但程度较轻, 安全性较好, 大部分 ADR 经及时对症处理后可耐受。

【关键词】 非小细胞肺癌; 吡咯替尼; 药品不良反应; 安全性; 超适应证

A retrospective study on the safety of off-indication use of pyrotinib in patients with non-small cell lung cancer

Hao-Chun TANG, Jun MENG, Zheng-Zheng XIA, Ling-Zhi REN

Department of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, Guangdong Province, China

Corresponding author: Jun MENG, Email: qzzmj@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the safety of off-indication pyrotinib for *HER2*-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A retrospective study was used to analyze the data of inpatients using pyrotinib maleate for the treatment of *HER2*-mutated NSCLC from January 2020 to December 2022 in a cancer hospital, including patient information, medication information and occurrence of adverse reactions, etc., and its clinical drug safety was evaluated. **Results** A total of 46 cases of *HER2*-mutated NSCLC patients treated with pyrotinib were collected, including 19 males and 27 females. Adverse reactions occurred in 42 patients, with an incidence rate of 91.30%. Common adverse reactions included gastrointestinal toxicity, skin toxicity, and liver toxicity, and most of the adverse reactions were mild and moderate. **Conclusion** Adverse reactions of off-indication use of pyrotinib in *HER2*-mutated NSCLC are

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202311006

基金项目: 广东省颐养健康慈善基金会项目 (JZ2022029); 深圳市高水平医院建设专项

通信作者: 孟璐, 硕士, 主任药师, Email: qzzmj@163.com

common, but the degree is relatively mild, and the safety is good. Most of the adverse reactions can be tolerated after timely symptomatic treatment.

【Keywords】 Non-small cell lung cancer; Pyrotinib; Adverse drug reaction; Safety; Off-indication

人表皮生长因子受体-2 (*HER2*) 基因突变在肺癌患者中占 1%~4%^[1-4], 是一种较为少见的肿瘤驱动基因, 以外显子 20 的插入突变最为常见。目前对于 *HER2* 突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者常用的治疗手段以化疗为主, 但疗效欠佳, 常规抗 *HER2* 靶向治疗药物在这类患者中也未显示出理想的疗效。吡咯替尼是我国自主研发的泛-ErbB 受体酪氨酸激酶抑制剂, 能够抑制 *HER1*、*HER2* 和 *HER4* 通路, 已被国家药品监督管理局 (NMPA) 批准用于治疗 *HER2* 阳性乳腺癌。近年来, 吡咯替尼超适应证治疗 *HER2* 突变 NSCLC 的疗效得到越来越多临床试验的证实。如 Zhou 等^[5] 的研究表明, 吡咯替尼单药治疗二线及以上 *HER2* 突变 NSCLC 患者客观缓解率 (ORR) 为 30%, 中位无进展生存时间 (PFS) 为 6.9 个月, 中位总生存期 (OS) 为 14.4 个月。然而真实世界中吡咯替尼超适应证用于 *HER2* 突变 NSCLC 患者的安全性仍未知, 其不良反应 (ADR) 的类型和发生率与吡咯替尼说明书报道的是否一致有待研究。因此本研究回顾性分析某肿瘤专科医院 2020 年 1 月—2022 年 12 月 *HER2* 突变 NSCLC 患者一线化疗无效后超适应证使用吡咯替尼的一般情况、用药信息及 ADR 发生情况, 以期进一步验证真实世界中吡咯替尼超适应证用于 *HER2* 突变 NSCLC 患者中的安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性调查的设计方法, 收集 2020 年 1 月—2022 年 12 月某肿瘤专科医院使用马来酸吡咯替尼片 [江苏恒瑞医药股份有限公司; 规格: 160 mg/片, 批号: 191115KD、191018KD; 规格: 80 mg/片, 批号: 191121KD、201107KL] 治疗 *HER2* 突变 NSCLC 的住院患者相关资料。纳入的患者应同时具备以下条件: 组织学或细胞学证实有 *HER2* 突变的 NSCLC、既往至少接受过 1 种或 1 种以上全身化疗。排除美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 > 1 分、预期寿命 < 3 个月的患者。

本研究为单中心研究, 已获得中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院伦理委员会审核和批准 (伦理编号: KYLX2022-204), 本研究仅回顾性收集患者的诊疗信息, 不涉及随访程序, 已被豁免全部患者的知情同意。

1.2 资料收集

查阅电子病历系统中符合“1.1”项下条件患者的一般资料 (年龄、性别、西医诊断、合并基础疾病等)、用药信息 (药品名称、剂量、联合其他抗肿瘤药物情况等)、吡咯替尼相关 ADR (症状和体征、分级评价等)、ADR 治疗与转归情况等, 将数据录入事先设计好的数据表中。采用双人核对, 将数据表格与原始病历进行对照, 保证数据的规范性、准确性、真实性。

1.3 吡咯替尼相关 ADR 的收集与评价

收集调查时间段患者开始服用吡咯替尼后发生所有 ADR 的情况, 并记录 ADR 的症状和体征、关联性评价、分级评价等。具体由 1 位研究者一方面通过病历中首页、病程记录或不良反应记录收集 ADR 情况, 另一方面通过影像学检查和实验室指标等判断可疑的 ADR, 此过程均有第 2 位研究者进行复核及确认。

1.3.1 ADR 关联性评价标准

按《药品不良反应报告和监测管理办法》^[6] 中的相关规定, 凡病历中提到患者有不适症状的和影像学检查、实验室指标等较基线有异常的均列入可疑 ADR 进行关联性评价, 纳入关联性评价结果为肯定、很可能、可能的 ADR。

1.3.2 ADR 类型、症状和分级

根据马来酸吡咯替尼片药品说明书, 吡咯替尼相关 ADR 类型包括胃肠毒性、皮肤毒性、血液毒性、肝肾毒性与其他等类型, 基于美国国家癌症研究所制定的《常见不良事件评价标准 (CTCAE)》^[7] 5.0 版, 将毒性分为 5 个级别: 1 级, 轻度毒性; 2 级, 中度毒性; 3 级, 重度毒性; 4 级, 危及生命的毒性; 5 级, 与毒性相关的死亡。

1.4 统计学分析

采用描述性统计方法, 计数资料以 $n(\%)$ 表示。

2 结果

2.1 患者一般信息

2020年1月—2022年12月共收集46例使用马来酸吡咯替尼片的HER2突变NSCLC患者的病历资料,患者年龄范围为42~73岁,中位年龄为59岁,一般信息见表1。

2.2 吡咯替尼使用情况

46例患者使用马来酸吡咯替尼片均为400 mg, po, qd(餐后30 min内),每天同一时间服药。3例(6.52%)患者使用吡咯替尼同时联合其他抗肿瘤药物,包括培美曲塞、紫杉醇、卡铂或顺铂。吡咯替尼单药使用的病例为43例(93.48%)。

2.3 吡咯替尼相关ADR发生情况

42例发生了ADR, ADR发生率为91.30%。42例发生ADR的患者中,39例(92.86%)为单药使用吡咯替尼,3例(7.14%)为联合其他抗肿瘤药物使用。关联性评价结果显示,41例为“很

可能”,1例为“可能”。

2.3.1 ADR类型与分级

42例患者中,≥3级ADR 14例,没有与毒性相关的死亡(5级)。40例患者发生2种类型ADR;35例发生3种类型ADR;21例发生4种类型ADR;12例发生5种类型ADR。不同类型ADR的发生情况及其发生率见表2,其中胃肠毒性ADR发生率最高。

2.3.2 ADR治疗与转归

42例发生ADR患者中,5例患者无需处理自行好转,36例患者暂停使用吡咯替尼,1例患者发生4级腹泻永久停用吡咯替尼。36例暂停使用吡咯替尼的患者,均于ADR恢复至≤1级后重启吡咯替尼治疗,其中22例按原剂量重启,14例下调剂量重启,且均未再出现类似ADR。

表2 各类型ADR发生情况与发生率
[n(%), n=46]

Table 2. Distribution and incidence of various types of ADRs [n(%), n=46]

表1 患者一般信息[n(%), n=46]
Table 1. General information of patients
[n(%), n=46]

变量	例数(百分比)
性别	
男	19(41.30)
女	27(58.70)
吸烟史	12(26.09)
ECOG评分	
0分	5(10.87)
1分	41(89.13)
临床分期	
IIIB	1(2.17)
IV	45(97.83)
既往化疗线数	
1线	16(34.78)
≥2线	30(65.22)
既往行靶向治疗	10(21.74)
既往行放射治疗	12(26.09)
合并的基础疾病	
无	19(41.30)
高血压	9(19.57)
糖尿病	7(15.22)
乙型病毒性肝炎	5(10.87)
慢性支气管炎	4(8.70)
高血脂	3(6.52)
甲状腺功能减退	3(6.52)
慢性阻塞性肺疾病	1(2.17)

ADR类型	所有级别	≥3级
胃肠毒性		
腹泻	37(80.43)	6(13.04)
呕吐	12(26.09)	0(0)
恶心	9(19.57)	0(0)
食欲下降	10(21.74)	0(0)
皮肤毒性		
皮疹	5(10.87)	0(0)
甲沟炎	4(8.70)	0(0)
血液毒性		
白细胞降低	8(17.39)	3(6.52)
中性粒细胞降低	7(15.22)	2(4.35)
血红蛋白降低	4(8.70)	0(0)
血小板降低	5(10.87)	2(4.35)
肝脏毒性		
AST升高	8(17.39)	1(2.17)
ALT升高	8(17.39)	0(0)
胆红素升高	3(6.52)	0(0)
肾脏毒性		
血肌酐升高	13(28.26)	0(0)
其他		
乏力	5(10.87)	0(0)
头晕	3(6.52)	0(0)
体重降低	6(13.04)	0(0)
血钾降低	1(2.17)	0(0)
三酰甘油升高	1(2.17)	0(0)
间质性肺炎	1(2.17)	0(0)

3 讨论

NMPA 已批准吡咯替尼联合卡培他滨应用于 *HER2* 阳性晚期乳腺癌，但尚未批准用于 NSCLC 适应证，故本研究中吡咯替尼用于 *HER2* 突变 NSCLC 均为超药品适应证用药。*HER2* 突变晚期 NSCLC 患者预后差，临床治疗 *HER2* 突变型 NSCLC 仍以含铂双药化疗为主，但疗效欠佳，亟需新的药物使该类患者生存获益。基于国内关于吡咯替尼治疗 *HER2* 突变型铂类化疗后的晚期肺腺癌的 II 期临床研究^[5] 结果（ORR 为 30%，中位 PFS 为 6.9 个月，中位 OS 为 14.4 个月），中国临床肿瘤学会（CSCO）非小细胞肺癌诊疗指南（2021 版）^[8]（以下简称“指南”）将吡咯替尼作为 *HER2* 突变 NSCLC 后线治疗的 III 级推荐，是该指南唯一纳入用于 *HER2* 突变 NSCLC 的靶向药物。虽本研究纳入的病例均超说明书使用吡咯替尼，但这些患者均存在 *HER2* 突变，且既往曾接受 1 种或 1 种以上全身化疗，属于后线使用吡咯替尼，因此超适应证使用吡咯替尼符合指南推荐。另有一项吡咯替尼联合曲妥珠单抗治疗 *HER2* 突变晚期结直肠癌的前瞻性、多中心 II 期临床试验^[9] 和几例吡咯替尼用于 *HER2* 突变晚期胃癌的个案报道^[10-13] 均显示出其具有良好的抗肿瘤活性和可控的安全性，故对于尚无更好治疗手段的 *HER2* 突变晚期结直肠癌或胃癌，也可充分遵循患者知情同意并在更密切的用药监测和跟踪观察下使用吡咯替尼。

在本研究中，胃肠毒性、血液毒性和肝脏毒性发生率较高，其中吡咯替尼联合化疗的 3 例患者均发生了胃肠毒性、血液毒性和肝脏毒性。在批准吡咯替尼用于 *HER2* 阳性晚期乳腺癌的 II、III 期临床试验^[14-16] 中，腹泻是最常见的 ADR，所有级别腹泻发生率为 96.88%（372/384）， ≥ 3 级为 28.39%（109/384）。本研究虽然也观察到腹泻为最常见的 ADR（所有级别腹泻发生率为 80.43%， ≥ 3 级为 13.04%），但发生率和严重程度均低于上述临床试验。究其原因，可能是上述临床试验中吡咯替尼用于 *HER2* 阳性晚期乳腺癌须联合卡培他滨，而本研究 93.48%（43/46）病例为单药使用吡咯替尼。卡培他滨常见的不良反应为胃肠道毒性、血液毒性和肝脏毒性，与吡咯替尼联用后毒性可叠加。国内关于吡咯替尼治疗

HER2 突变型铂类化疗后的晚期肺腺癌的 II 期临床研究^[5] 结果显示，吡咯替尼引起 ADR 的发生率为 91.7%，与本研究结果基本一致。在腹泻、血肌酐升高、呕吐、体重减轻、贫血、皮疹和甲沟炎方面，文献研究^[5] 的相关发生率略高，而在 ALT 升高、AST 升高、恶心、白细胞减少和乏力方面，本研究的发生率略高。

本研究发现 1 例患者发生了间质性肺炎，这是吡咯替尼药品说明书未记载的 ADR，在批准吡咯替尼用于 *HER2* 阳性晚期乳腺癌的 II、III 期临床试验^[14-16] 中也未收集到间质性肺炎的 ADR。发生间质性肺炎的患者为 61 岁男性，单药使用吡咯替尼，既往有慢性阻塞性肺病，其他无特殊。既往存在慢性阻塞性肺病是否可能增加吡咯替尼导致间质性肺炎的风险？目前尚不明确，但这类患者在服用吡咯替尼期间应格外警惕间质性肺炎的发生。

根据药品说明书和《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2022 年版）》^[17]，吡咯替尼治疗过程中如患者出现 ADR，可通过暂停给药、降低剂量或停止给药进行管理。对于腹泻、皮肤 ADR 可首先进行对症治疗并密切观察。一些持续存在的 2 级 ADR 也可能需要多次暂停用药和（或）降低剂量。如暂停给药后受试者仍有临床不可控制（即临床治疗或观察 ≤ 14 d 后仍存在，出现 ≥ 2 次）的不良事件，则在暂停后恢复用药时应减少一个水平的剂量，吡咯替尼下调剂量依次为 400 mg，qd \rightarrow 320 mg，qd \rightarrow 240 mg，qd，允许下调最低剂量为 240 mg，qd，如 240 mg，qd 仍不能耐受者则须永久停用。本研究中，36 例患者暂停吡咯替尼，其中 22 例按原剂量（400 mg，qd）重启，14 例下调剂量（320 mg，qd）重启，均未再出现类似 ADR。另有 1 例患者出现了 4 级腹泻，根据说明书给予永久停用吡咯替尼。

总之，吡咯替尼片超适应证用于 *HER2* 突变 NSCLC 发生 ADR 较为常见，但程度较轻，安全性较好，大部分 ADR 经及时对症处理后可耐受。鉴于吡咯替尼导致腹泻发生率高，临床医生和药师应嘱咐患者吡咯替尼治疗期间要格外关注排便性状和频率的变化，发现大便不成形后，尽早开始抗腹泻治疗，可选用洛哌丁胺或蒙脱石散。如出现持续的 3 级腹泻、或 1~2 级腹泻伴并发症（ ≥ 2 级的恶心、呕吐、发热、便血或脱水等）时，患者应立即联系医师并接受治疗上的指导，尽早

开始对症治疗。发生腹泻后可根据剂量调整指导原则进行处理。对于治疗期间频繁发生腹泻的患者，应警惕发生严重腹泻的可能。本研究为一项单中心回顾性研究，所收集的吡咯替尼相关信息主要来源于患者的病程记录与相关用药记录，信息资料完整性和详细程度可能会对研究结果有一定的影响，需要今后收集更多高质量的信息资料进一步研究，如在收集病历信息的基础上加用随访的方式来充实患者的不良反应信息。

参考文献

- Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: a report from the Lung Cancer Mutation Consortium[J]. *Cancer*, 2017, 123(21): 4099–4105. DOI: 10.1002/encr.30869.
- Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1642–1646. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4235.
- Sonobe M, Manabe T, Wada H, et al. Lung adenocarcinoma harboring mutations in the ERBB2 kinase domain[J]. *J Mol Diagn*, 2006, 8(3): 351–356. DOI: 10.2353/jmoldx.2006.050132.
- Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours[J]. *Nature*, 2004, 431(7008): 525–526. DOI: 10.1038/431525b.
- Zhou C, Li X, Wang Q, et al. Pyrotinib in HER2-mutant advanced lung adenocarcinoma after platinum-based chemotherapy: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(24): 2753–2761. DOI: 10.1200/JCO.20.00297.
- 原中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 (卫生部令第81号)[S]. 2011.
- National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE v5.0)[EB/OL]. (2017-11-27) [2023-01-15]. <http://info.morimt.net/39/50.pdf>.
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 63–116.
- Fu X, Ying J, Yang L, et al. Dual targeted therapy with pyrotinib and trastuzumab for HER2-positive advanced colorectal cancer: a phase 2 trial[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(3): 1067–1074. DOI: 10.1111/cas.15660.
- Wu J, Li L, Qin J, et al. Case report: durable clinical response to third-line pyrotinib after resistance to trastuzumab in a gastric cancer patient[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 780577. DOI: 10.3389/fonc.2021.780577.
- Huang LT, Ma JT, Zhang SL, et al. Durable clinical response to pyrotinib after resistance to prior anti-HER2 therapy for HER2-positive advanced gastric cancer: a case report[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1453. DOI: 10.3389/fonc.2019.01453.
- Wang X, Zeng Y, Zhang J, et al. The durable effect of pyrotinib plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive gastric cancer with brain metastases: a case report and literature review[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 940263. DOI: 10.3389/fonc.2022.940263.
- Li X, Gu X, Xu J, et al. Sustained clinical benefit of pyrotinib combined with capecitabine rescue therapy after trastuzumab resistance in HER2-positive advanced gastric cancer: a case report[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3983–3989. DOI: 10.2147/OTT.S310421.
- Ma F, Ouyang Q, Li W, et al. Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29): 2610–2619. DOI: 10.1200/JCO.19.00108.
- 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30702-6.
- Yan M, Bian L, Hu X, et al. Pyrotinib plus capecitabine for human epidermal factor receptor 2-positive metastatic breast cancer after trastuzumab and taxanes (PHENIX): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 Study[J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2020, 1: 13. DOI: 10.21037/tbcr-20-25.
- 国家卫生健康委合理用药专家委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2022年版)[EB/OL]. (2022-12-29) [2023-04-12]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.

收稿日期: 2023年04月13日 修回日期: 2023年06月18日
 本文编辑: 洗静怡 杨燕