

基于FAERS数据库的MET-TKIs上市后相关药品不良反应信号挖掘



王美飒^{1,2}, 韩秋爽³, 高 靓², 蒋 媛², 陈 喆¹

1. 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)
2. 天津市人民医院 (南开大学第一附属医院) 药学部 (天津 300121)
3. 天津市药品医疗器械化妆品不良反应监测中心 (天津 300191)

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 挖掘 4 种间质 - 上皮转换因子酪氨酸激酶抑制剂 (MET-TKIs) 的风险信号, 为该类药品的临床安全用药提供参考。方法 使用 OpenVigil 2.1 数据平台, 获取 FAERS 数据库中 4 种 MET-TKIs 从 FDA 批准上市起至 2024 年 7 月 1 日的药品不良事件 (ADE) 报告数据。采用比例失衡法中的报告比值比法 (ROR) 和比例报告比值比法 (PRR) 进行数据挖掘, 利用《国际医学用语词典》(23.1 版) 中药物不良反应术语集的首选系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对挖掘到的风险信号进行分类和描述。结果 共挖掘出 4 种 MET-TKIs 卡马替尼、特泊替尼、克唑替尼和卡博替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告分别为 2 109、319、9 272、22 902 例, 去除产品问题、社会环境、各类损伤、中毒、操作并发症和各种手术及医疗操作等无关信号后获得阳性信号数分别为 63、41、64、407 个, 共累及 SOC 分别为 14、10、16、19 个。4 种 MET-TKIs 累及的 SOC 存在一定的差异, 如卡博替尼在“皮肤及皮下组织类疾病”的 ADE 信号及克唑替尼在“眼器官疾病”均远多于其他 3 种 MET-TKIs。其相同之处主要集中在“全身性疾病及给药部位各种反应”“胃肠道疾病”和“呼吸系统、胸及纵隔疾病”。本研究还挖掘到说明书中未收录的 ADE, 如卡马替尼和特泊替尼引起的耳聋、克唑替尼引起的肺水肿、卡博替尼引起的间质性肺疾病等。结论 本研究获得的常见 ADE 信号与说明书具有一定的一致性, 证明了该研究方法的可靠性。临床应用该类药物时应注意对其 ADE 的监测, 并警惕说明书未提及的 ADE 信号, 及时采取防治措施, 确保临床用药安全。

【关键词】间质 - 上皮转换因子酪氨酸激酶抑制剂; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 不良事件信号挖掘; 比例失衡法; 药物警戒

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Signal mining of adverse drug reaction related to MET-TKIs after marketing based on FAERS database

WANG Meisa^{1,2}, HAN Qiushuang³, GAO Liang², JIANG Yuan², CHEN Zhe¹

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

2. Department of Pharmacy, Tianjin Union Medical Center (The First Affiliated Hospital of Nankai University), Tianjin 300121, China

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202409058

基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心面上课题项目 (WKZX2023CX210003)

通信作者: 陈喆, 博士, 副主任药师, Email: gigichen7@126.com

3. Tianjin Adverse Reaction Monitoring Center for Drugs Medical Devices and Cosmetics, Tianjin 300191, China
Corresponding author: CHEN Zhe, Email: gigichen7@126.com

【Abstract】Objective To mine risk signals for four mesenchymal-epithelial transition factor tyrosine kinase inhibitors (MET-TKIs) using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and provide reference for the clinical safety of these medications. **Methods** The adverse event (ADE) reports for four MET-TKIs were extracted from the FAERS database using the OpenVigil 2.1 platform, covering data from FDA approval up to July 1, 2024. The data mining was performed using the reporting odds ratio (ROR) and the proportional reporting ratio (PRR) methods. The risk signals were classified and described based on the preferred system organ classification (SOC) and preferred terms (PT) from the International Medical Dictionary (version 23.1). **Results** A total of 2 109, 319, 9 272 and 22 902 ADE reports were identified for 4 MET-TKIs capmatinib, tepotinib, crizotinib and cabozantinib, respectively. After excluding unrelated signals such as product issues, social environment factors, various injuries, poisoning, procedural complications, and medical operations, 63, 41, 64 and 407, positive signals were found, respectively, involving SOCs of 14, 10, 16 and 19. The notable differences were observed in the SOCs affected by the four MET-TKIs. For instance, cabozantinib had more ADE signals related to “skin and subcutaneous tissue disorders”, while crizotinib showed higher occurrences in “eye disorders” compared to the other three MET-TKIs. Similarities among the drugs were noted in “systemic disorders and administration site reactions”, “gastrointestinal disorders”, and “respiratory, thoracic, and mediastinal disorders”. The study also identified ADE not included in the product labeling, such as hearing loss with capmatinib and tepotinib, pulmonary edema with crizotinib, and interstitial lung disease with cabozantinib. **Conclusion** The common ADE signals identified in this study are consistent with those in the product labeling, confirming the reliability of the research methods. Clinicians should monitor ADEs when using these drugs and remain vigilant for ADE signals not mentioned in the product labeling, taking timely preventive measures to ensure the clinical safety.

【Keywords】 Mesenchymal-epithelial transition factor tyrosine kinase inhibitors; Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; Adverse event signal mining; Disproportionality analysis; Pharmacovigilance

肺癌是一种高发病率、高致死率的恶性肿瘤^[1]。最新全球癌症数据统计显示, 2020 年全球肺癌新发病例 220 万例, 死亡病例 180 万例, 居死亡人数第 1 位^[2]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有所有肺癌的 85%, 是肺癌中最常见的病理类型^[3]。随着分子生物学的发展, NSCLC 中越来越多的基因位点突变得到极大的关注, 如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 以及间质-上皮细胞转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, MET) 等^[4]。

MET 基因是 NSCLC 重要的驱动基因, 存在 MET 14 外显子跳跃突变 (METex14)、MET 基因扩增、基因融合、过表达和错义突变等多种活化形式^[5]。肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) / 细胞间质-上皮转换因子

(cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-MET) 信号通路可以在配体-受体水平被靶向 HGF (HGF 拮抗剂) 或 HGF 受体的药物 (如抗 c-MET 受体单克隆抗体) 阻断, 或在酪氨酸激酶水平被小分子 MET 激酶抑制剂阻断^[6]。间质-上皮转换因子酪氨酸激酶抑制剂 (mesenchymal-epithelial transition factor tyrosine kinase inhibitors, MET-TKIs) 目前研究较多, 对 NSCLC 具有最大的治疗潜力。其作用机制是通过靶向 c-MET 受体激酶结构域的 ATP 结合口袋, 抑制细胞内酪氨酸激酶的磷酸化, 从而阻断 HGF/c-MET 信号通路中的信号传导发挥作用^[7]。根据药物的结构特征及结合方式, MET-TKIs 通常被分为 3 种类型: I 型抑制剂, 属于 ATP 竞争性抑制剂, 该类抑制剂与 ATP 结合口袋作用, 又分为 Ia 型多靶点激酶抑制剂, 代表药物为克唑替尼, 以及 Ib 型高选择性激酶抑制剂, 主要包括卡马替尼、特泊替尼等; II 型抑制剂,

属于 ATP 竞争性多靶点抑制剂，该类抑制剂不仅占据 ATP 结合位点，还能结合 ATP 口袋中激酶的非活性构象，以卡博替尼为代表。III 型抑制剂，属于非 ATP 竞争性抑制剂，它结合在 ATP 口袋外，如 Tivantinib^[8]。MET-TKIs 通常耐受性良好，然而在临床使用过程中患者也会出现如恶心、外周水肿、呕吐、食欲下降、疲劳和呼吸困难等不良反应，影响患者的生存质量和用药依从性^[9]。随着 MET-TKIs 研究的深入和临床使用量的增加，这类药物的不良反应需要引起临床更多的关注和重视。

目前，尚未有研究对 MET-TKIs 上市后不良事件进行报道和对比，本研究基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS）数据库对 4 种 MET-TKIs 真实世界药品不良事件（adverse drug events, ADE）进行信号挖掘和分析，以期为该类药物临床合理用药及 ADE 管理提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据获取与处理

本研究数据来自 FAERS 数据库。FAERS 数据库是公开发布的数据库，收集了全球不同地区自发上报的 ADE 报告，其数据每季度更新一次^[10]。OpenVigil 2.1 是经过德国基尔大学学者验证的药物警戒在线工具。本研究应用 OpenVigil 2.1 平台检索 FAERS 数据库，分别以卡马替尼、特泊替尼、克唑替尼和卡博替尼的药品通用名为主题检索词，具体为“Capmatinib”“Tepotinib”“Crizotinib”“Cabozantinib”。收集 4 种药物从 FDA 批准上市起（卡马替尼、特泊替尼、克唑替尼和卡博替尼分别为 2020 年 5 月 6 日、2021 年 2 月 3 日、2011 年 8 月 26 日、2012 年 11 月 29 日）至 2024 年 7 月 1 日的 ADE 报告，收集和统计纳入 ADE 报告的呈报时间、患者性别和年龄、呈报国家或地区等信息。根据《国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）（23.1 版）中药物不良反应术语集的首选术语（preferred term, PT）和首选系统器官分类（system organ class, SOC）对 ADE 进行分类和描述^[11]。此外，为减少适应证偏倚的影响（即将处方药物的适应证报告为 ADE），本研究将与药物适应证相关的 PT 从分析中剔除。数据提取、筛选、处理流程见图 1。

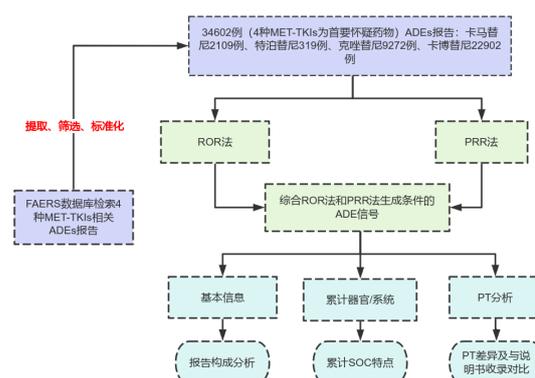


图1 数据提取、筛选和处理流程图

Figure 1. The flow chart of data extraction, screening and processing

1.2 信号检测

按“1.1”项下方法获得相关数据并处理后，采用比例失衡法中的报告比值比（reporting odds ratio, ROR）和比例报告比（proportional reporting ratio, PRR）对 ADE 报告进行信号检测。基于比例失衡法四格及 2 种方法的计算公式，筛选出 MET-TKIs 潜在的 ADE 信号^[12]。将 ROR 法中 95% 的可信区间（confidence interval, CI）下限大于 1 且报告数不少于 3 例的事件和 PRR 法中 $PRR \geq 2$ 、 ≥ 4 且报告数不少于 3 例，即生成 1 个可疑信号，ROR 及其 95%CI 下限的数值越大，说明信号强度越大^[13-14]。

2 结果

2.1 ADE 报告构成情况

经过数据筛选，共得到 4 种 MET-TKIs 为首要怀疑药物的 ADE 报告共 34 602 例，其中卡马替尼 2 109 例、特泊替尼 319 例、克唑替尼 9 272 例、卡博替尼 22 902 例，其严重事件（例如死亡、危及生命、住院、致残、致畸等）相关报告分别为 1 021、116、2 611、3 840 例，分别占 48.41%、36.36%、28.16% 和 16.77%。4 种 MET-TKIs 的 ADE 报告数最多的国家均为美国，分别为 1 260 例（59.74%）、132 例（41.38%）、5 190 例（55.97%）和 15 798 例（68.98%）。在性别构成上（除性别信息缺失），4 种 MET-TKIs 的 ADE 男性均多于女性。在正确登记年龄信息的 ADE 报告中，均为 60 岁以上人群居多，分别为 1 463 例（69.37%）、227 例（71.16%）、3 846 例（41.48%）和 7 586 例（33.12%），具体 ADE 报告病例特征基本信息见表 1。

表1 FAERS中4种MET-TKIs的ADE报告病例基本特征 [n (%)]
Table 1. Basic characteristics of the reported ADE cases related to the 4 MET-TKIs in FAERS [n (%)]

| 分类 | 卡马替尼 (n=2 109) | 特泊替尼 (n=319) | 克唑替尼 (n=9 272) | 卡博替尼 (n=22 902) |
|-------------|----------------|--------------|----------------|-----------------|
| ADE类型 | | | | |
| 严重 | 1 021 (48.41) | 116 (36.36) | 2 611 (28.16) | 3 840 (16.77) |
| 非严重 | 1 088 (51.59) | 203 (63.64) | 6 661 (71.84) | 19 062 (83.23) |
| 上报国家 (前10位) | | | | |
| 美国 | 1 260 (59.74) | 132 (41.38) | 5 190 (55.97) | 15 798 (68.98) |
| 印度 | — | — | 876 (9.45) | 382 (1.67) |
| 日本 | 52 (2.47) | 90 (28.21) | 566 (6.10) | 3 268 (14.27) |
| 中国 | — | — | 329 (3.55) | — |
| 法国 | 96 (4.55) | — | 281 (3.03) | 597 (2.61) |
| 加拿大 | 22 (1.04) | — | — | 477 (2.08) |
| 荷兰 | 35 (1.66) | — | — | — |
| 英国 | — | 14 (4.39) | — | — |
| 比利时 | — | 13 (4.08) | — | — |
| 德国 | — | 13 (4.08) | — | — |
| 性别 | | | | |
| 男性 | 1 049 (49.74) | 171 (53.61) | 4 552 (49.09) | 15 233 (66.51) |
| 女性 | 834 (39.54) | 132 (41.38) | 3 627 (39.12) | 6 204 (27.09) |
| 未知 | 226 (10.72) | 16 (5.01) | 1 093 (11.79) | 1 465 (6.40) |
| 上报时间 | | | | |
| 2011年 | — | — | 211 (2.27) | — |
| 2012年 | — | — | 898 (9.68) | — |
| 2013年 | — | — | 813 (8.78) | 34 (0.15) |
| 2014年 | — | — | 842 (9.08) | 73 (0.32) |
| 2015年 | — | — | 889 (9.59) | 183 (0.80) |
| 2016年 | — | — | 856 (9.23) | 192 (0.84) |
| 2017年 | — | — | 736 (7.94) | 1 523 (6.65) |
| 2018年 | — | — | 768 (8.28) | 3 014 (13.16) |
| 2019年 | — | — | 881 (9.50) | 2 858 (12.48) |
| 2020年 | 225 (10.66) | — | 604 (6.51) | 2 313 (10.10) |
| 2021年 | 663 (31.44) | 74 (23.20) | 678 (7.31) | 3 282 (14.33) |
| 2022年 | 767 (36.37) | 112 (35.11) | 631 (6.81) | 4 856 (21.20) |
| 2023年 | 454 (21.53) | 133 (41.69) | 465 (5.02) | 4 574 (19.97) |
| 2024年 | 663 (31.44) | 74 (23.20) | 678 (7.31) | 3 282 (14.33) |
| 年龄 (岁) | | | | |
| ≤18 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 115 (0.50) |
| 19~35 | 3 (0.14) | 0 (0.00) | 67 (0.72) | 213 (0.93) |
| 36~59 | 50 (2.37) | 16 (5.02) | 2 382 (25.69) | 2 306 (10.07) |
| ≥60 | 1 463 (69.37) | 227 (71.16) | 3 846 (41.48) | 7 586 (33.12) |
| 缺失 | 593 (28.12) | 76 (23.82) | 2 977 (32.11) | 12 682 (55.38) |

注：“—”表示未报道。

2.2 ADE信号发掘结果

对 4 种 MET-TKIs 为首要怀疑药品的 ADE 信号进行筛选，删除与药物治疗无关以及受原发病影响的 ADE 后，获得阳性信号数分别为卡马替尼 63 个、特泊替尼 41 个、克唑替尼 64 个和卡博替尼 407 个，按照报告数进行前 30 位排序，结果见表 2。4 种 MET-TKIs 排名前 30 的 PT 均包含食欲减退、肝脏毒性、肺部炎症、外周肿胀、肾功能损害、恶心、呕吐、腹泻等。但 4 种 MET-TKIs 的 ADE 信号也有一定的差

异，如卡马替尼引起的听觉减退，特泊替尼引起的肾衰、中毒性肾病，克唑替尼引起的心动过缓、心力衰竭和视觉损害和卡博替尼引起的掌跖红肿综合征、水疱，这些 ADE 信号均未在除该药物以外的其他 3 种 MET-TKIs 排名前 30 的 PT 中出现。本研究还挖掘到说明书中未收录的 ADE，如卡马替尼引起的听觉减退、耳聋，特泊替尼引起的耳聋、肾衰，克唑替尼引起的肺水肿，以及卡博替尼引起的间质性肺疾病、水疱等。

表2 MET-TKIs的ADE信号强度排序前30
Table 2. ADE signal intensity ranked in the top 30 of MET-TKIs

| SOC | PT | 卡马替尼 | | | 特泊替尼 | | | 克唑替尼 | | | 卡博替尼 | | |
|-------------------|-------|------|-----------------------|---------------------|------|-------------------------|---------------------|------|----------------------|---------------------|-------|-------------------------|---------------------|
| | | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) |
| 代谢及营养类 疾病 | 食欲减退 | 77 | 4.99 (3.97, 6.28) | 4.82 (230.99) | 12 | 4.74 (2.66, 8.46) | 4.58 (30.36) | 187 | 2.75 (2.38, 3.18) | 2.71 (201.79) | 1 979 | 12.44 (11.87, 13.04) | 11.33 (1 834.14) |
| | 液体滞留 | 31 | 9.80 (6.86, 13.98) | 9.64 (230.98) | 5 | 9.74 (4.02, 23.5) | 9.59 (30.38) | — | — | — | — | — | — |
| | 脱水 | 23* | 3.29 (2.18, 4.97) | 3.26 (34.03) | 4* | 3.53 (1.32, 9.47) | 3.50 (4.87) | — | — | — | 365 | 4.23 (3.89, 4.79) | 4.27 (904.21) |
| 耳及迷路类 疾病 | 听觉减退 | 22* | 4.15 (2.72, 6.32) | 4.11 (48.85) | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 耳聋 | 16* | 7.35 (4.49, 12.03) | 7.29 (80.46) | 3* | 9.12 (2.92, 28.46) | 9.03 (14.16) | — | — | — | — | — | — |
| 肝胆系统疾病 | 肝脏毒性 | 15 | 7.80 (4.69, 12.98) | 7.74 (81.25) | 3 | 8.11 (2.60, 25.30) | 8.03 (12.12) | 65 | 6.03 (4.73, 7.71) | 5.99 (264.59) | 555 | 5.68 (4.93, 6.55) | 5.63 (27.66) |
| | 肝脏疾病 | 12 | 6.58 (3.73, 11.62) | 6.54 (50.86) | 3 | 6.55 (2.10, 20.43) | 6.49 (8.99) | — | — | — | — | — | — |
| | 肝功能异常 | 42 | 3.11 (1.84, 5.26) | 3.09 (17.82) | 4 | 5.45 (2.03, 14.62) | 5.39 (10.26) | 224 | 4.30 (3.46, 5.35) | 4.27 (201.61) | 473 | 17.73 (16.16, 19.46) | 17.34 (701.95) |
| 各类检查 | 血肌酐升高 | 36 | 8.93 (6.41, 12.42) | 8.76 (239.53) | 13 | 20.39 (11.69, 35.59) | 19.51 (210.29) | 68 | 3.72 (2.93, 4.72) | 3.69 (130.93) | — | — | — |
| | 血钠降低 | — | — | — | 3 | 16.23 (5.20, 50.66) | 16.07 (28.65) | — | — | — | — | — | — |
| 各类神经系统 疾病 | 血压升高 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1 301 | 12.22 (11.54, 12.93) | 11.50 (1 226.93) |
| | 味觉障碍 | 10* | 3.726 (2.00, 6.94) | 3.71 (17.18) | — | — | — | 125 | 6.22 (5.21, 7.42) | 6.13 (530.80) | 743 | 51.65 (47.82, 55.78) | 49.81 (3 200.94) |
| | 味觉倒错 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 360 | 7.15 (6.44, 7.95) | 7.04 (1 837.19) |
| | 味觉丧失 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 329 | 19.63 (17.56, 21.94) | 19.33 (547.17) |
| 各种肌肉骨骼及 结缔组织疾病 | 关节肿胀 | 85 | 9.18 (7.38, 11.42) | 8.78 (579.45) | — | — | — | — | — | — | 801 | 3.64 (3.39, 3.91) | 3.53 (1 457.13) |

续表2

| SOC | PT | 卡马替尼 | | | | 特泊替尼 | | | | 克唑替尼 | | | | 卡博替尼 | | | |
|-----------------|------------------------|------|-------------------------|---------------------|-----|--------------------------|---------------------|--------|------------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|------|----------------|---------------------|--|
| | | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | |
| 呼吸系统、胸 及纵膈疾病 | 呼吸困难 | 107 | 3.09 (2.54, 3.76) | 2.96 (139.7) | 3 | 28.87 (9.24, 90.16) | 28.57 (54.52) | 45 | 2.19 (1.63, 2.94) | 2.19 (27.85) | 596 | 14.33 (13.18, 15.56) | 13.94 (645.95) | | | | |
| | 咳嗽 | 55 | 2.72 (2.08, 3.56) | 2.67 (56.35) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | | | |
| | 胸腔积液 | 29 | 8.73 (6.04, 12.60) | 8.59 (186.85) | 8 | 14.99 (7.42, 30.28) | 14.60 (88.23) | 136 | 8.24 (6.95, 9.77) | 8.18 (837.97) | 333 | 3.17 (2.67, 3.76) | 3.16 (192.74) | | | | |
| | 肺部炎症 | 21 | 8.41 (5.14, 13.78) | 8.35 (95.99) | 5 | 15.81 (6.52, 38.29) | 15.55 (54.27) | 72 | 9.47 (7.50, 11.95) | 9.39 (528.163) | 362 | 8.05 (7.25, 8.94) | 7.92 (149.89) | | | | |
| | 肺水肿 | 15 | 5.59 (3.36, 9.29) | 5.55 (51.39) | 4 | 9.24 (3.44, 24.81) | 9.13 (21.40) | 57 | 4.51 (3.47, 5.85) | 4.48 (150.48) | — | — | — | | | | |
| | 间质性肺疾 病 | 81 | 3.59 (2.88, 4.49) | 3.48 (141.94) | 5 | 9.13 (3.77, 22.11) | 8.99 (27.98) | 84 | 6.03 (4.86, 7.48) | 5.98 (342.32) | 390* | 2.82 (2.44, 3.25) | 2.80 (217.27) | | | | |
| | 肺栓塞 | — | — | — | — | — | — | 86 | 2.95 (2.39, 3.65) | 2.92 (107.49) | — | — | — | | | | |
| | 内分泌系统 疾病 | — | — | — | — | — | — | 41 | 3.19 (1.59, 6.37) | 3.18 (9.85) | 352 | 17.13 (15.38, 19.07) | 16.85 (504.48) | | | | |
| | 皮肤及皮下 组织类疾病 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1 358 | 78.88 (74.35, 83.68) | 73.69 (838.61) | | | | |
| | 全身性疾病 及给药部位 各种反应 | 水肿 | — | — | — | — | — | — | — | — | 990* | 26.64 (24.94, 28.44) | 25.39 (219.91) | | | | |
| 皮疹 | | — | — | — | 9 | 2.15 (1.11, 4.18) | 2.11 (4.29) | — | — | 726 | 2.09 (1.95, 2.26) | 2.06 (399.20) | | | | | |
| 外周肿胀 | | 253 | 22.32 (19.53, 25.51) | 19.27 (4 360.02) | 15 | 7.32 (4.35, 12.32) | 6.99 (71.63) | 144 | 2.85 (2.41, 6.85) | 2.81 (166.86) | 541* | 2.43 (2.18, 8.71) | 2.41 (278.78) | | | | |
| 死亡 | | 338* | 4.92 (4.37, 5.53) | 4.17 (847.50) | 70* | 7.27 (5.55, 9.52) | 5.73 (280.31) | 1 774* | 5.89 (5.59, 6.22) | 4.79 (556.38) | — | — | — | | | | |
| 疲劳 | | 215 | 4.09 (3.54, 4.71) | 3.71 (436.38) | 7 | 5.55 (2.62, 11.75) | 5.44 (21.20) | 47 | 5.51 (2.62, 11.57) | 5.50 (21.38) | 3 249 | 5.73 (5.52, 5.95) | 4.98 (1 051.00) | | | | |
| 全身性水肿 | | 24 | 38.97 (25.95, 58.49) | 38.45 (824.71) | 4 | 38.14 (14.19, 102.49) | 37.62 (108.02) | — | — | — | — | — | — | | | | |
| 外周水肿 | | 176 | 39.36 (33.65, 46.04) | 35.54 (599.03) | 34 | 47.26 (33.02, 67.66) | 41.74 (1310.88) | 474 | 7.52 (6.569, 8.569) | 7.32 (1 194.38) | 341* | 2.43 (2.18, 2.70) | 2.41 (278.79) | | | | |

续表2

| SOC | PT | 卡马替尼 | | | 特泊替尼 | | | 克唑替尼 | | | 卡博替尼 | | |
|---------------|-------|------|------------------------|---------------------|------|-------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|-------|-------------------------|---------------------|
| | | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) |
| 肾脏及泌尿 系统疾病 | 肾功能损害 | 29* | 4.09 (2.84, 5.92) | 4.05 (63.66) | 29* | 27.38 (18.64, 40.22) | 24.70 (637.25) | 119 | 4.22 (3.52, 5.06) | 4.17 (283.75) | 226 | 15.49 (13.56, 17.71) | 15.34 (2918.09) |
| | 肾衰 | — | — | — | 5* | 3.44 (1.42, 8.34) | 3.41 (6.27) | — | — | — | — | — | — |
| 胃肠道系统 疾病 | 中毒性肾病 | — | — | — | 4* | 29.53 (10.99, 79.31) | 29.13 (82.17) | — | — | — | — | — | — |
| | 肾脏疾病 | — | — | — | 3* | 5.16 (1.65, 16.09) | 5.11 (6.25) | — | — | — | — | — | — |
| | 恶心 | 201 | 4.32 (3.73, 5.00) | 3.94 (450.68) | 27 | 3.34 (3.25, 5.73) | 3.14 (460.25) | 609 | 2.95 (2.37, 2.85) | 2.47 (546.41) | 2 098 | 3.58 (3.42, 3.75) | 3.32 (3 471.02) |
| | 呕吐 | 69 | 2.49 (1.96, 3.17) | 2.43 (57.49) | 6 | 2.87 (1.28, 6.45) | 2.83 (5.44) | 414 | 3.06 (2.77, 3.37) | 2.95 (539.09) | 890 | 2.56 (2.39, 2.74) | 2.49 (804.49) |
| | 吞咽困难 | 57 | 10.76 (8.26, 14.01) | 10.44 (476.59) | — | — | — | 115 | 3.99 (3.32, 4.81) | 3.95 (250.72) | — | — | — |
| 腹部不适 | 便秘 | 33 | 2.21 (1.57, 3.12) | 2.19 (20.28) | 3 | 5.36 (1.72, 6.71) | 5.31 (6.64) | 231 | 3.75 (3.29, 4.28) | 3.67 (448.93) | 909 | 5.77 (5.39, 6.16) | 5.55 (3 374.57) |
| | 腹泻 | 29* | 2.28 (1.58, 3.28) | 2.25 (19.11) | 3 | 11.08 (3.55, 34.59) | 10.98 (18.15) | 50 | 3.80 (1.42, 10.08) | 3.78 (5.61) | 412 | 2.79 (2.51, 3.05) | 2.73 (451.25) |
| | 消化不良 | 12 | 7.29 (4.13, 12.88) | 7.25 (58.40) | 24 | 3.41 (2.24, 5.17) | 3.20 (35.12) | 457 | 2.34 (2.13, 2.58) | 2.27 (329.89) | 4 088 | 9.58 (9.26, 9.92) | 7.86 (2 469.54) |
| | 消化不良 | — | — | — | — | — | — | 71 | 2.37 (1.88, 2.99) | 2.36 (54.48) | 347 | 2.15 (1.93, 2.39) | 2.13 (206.25) |
| 血管与淋巴 管类疾病 | 口腔粘膜炎 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1 276 | 30.52 (28.79, 32.36) | 28.68 (3 210.14) |
| | 口腔疼痛 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 579 | 35.25 (32.62, 38.41) | 34.28 (1 738.73) |
| | 血栓形成 | 18* | 2.82 (1.77, 4.49) | 2.80 (19.11) | — | — | — | 53 | 2.01 (1.54, 2.64) | 2.01 (25.75) | — | — | — |
| 深静脉血栓 形成 | — | — | — | — | — | — | 58 | 2.79 (2.15, 3.61) | 2.78 (64.21) | — | — | — | |

续表2

| SOC | PT | 卡马替尼 | | | 特泊替尼 | | | 克唑替尼 | | | 卡博替尼 | | |
|--------|------|------|-------------|------------------|------|---------------------|------------------|------|--------------------|------------------|------|-------------|------------------|
| | | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) | 报告数 | ROR (95%CI) | PRR (χ^2) |
| 心脏器官疾病 | 心包积液 | — | — | — | 3* | 11.87 (3.81, 37.05) | 11.76 (19.74) | 64 | 9.50 (7.42, 12.16) | 9.43 (470.85) | — | — | |
| | 心动过缓 | — | — | — | — | — | — | 105 | 3.49 (2.71, 4.51) | 3.48 (103.38) | — | — | |
| | 心力衰竭 | — | — | — | — | — | — | 72 | 2.87 (2.28, 3.62) | 2.85 (84.86) | — | — | |
| 眼器官疾病 | 视觉损害 | — | — | — | — | — | — | 259 | 6.14 (5.42, 6.95) | 5.98 (1 067.15) | — | — | |

注：“*”表示未出现在说明书中的PT；“—”表示未出现在排名前30的PT。

2.3 MET-TKIs的ADE信号累积SOC

去除产品问题、社会环境、各类损伤、中毒、操作并发症和各种手术及医疗操作等无关信号后，卡马替尼、特泊替尼、克唑替尼和卡博替尼共累及SOC分别为14、10、16、19个，具体见表3。4种MET-TKIs的ADE信号主要集中于“全身性疾病及给药部位各种反应”“胃肠道疾病”“呼吸系统、胸及纵隔疾病”和“代谢及营养类疾病”。此外，特泊替尼在“肾脏及泌尿系统疾病”、克唑替尼在“眼器官疾病”以及卡博替尼在“皮肤及皮下组织类疾病”中也有较多信号。

3 讨论

随着新药上市的数量和速度的不断提升，上市后的药品安全风险变得尤为重要^[15]。药物警戒制度是药品上市后安全性监管的重要环节，特别是药品不良反应监测和不良反应报告制度，可有效评价药品的安全性，为临床安全用药提供参考数据^[16]。本研究基于FAERS数据库对4种MET-TKIs真实世界ADE进行信号挖掘和对比分析。

3.1 MET-TKIs ADE报告构成情况分析

本研究通过FAERS数据库对4种MET-TKIs的ADE信号进行挖掘。在性别信息中，4种药物ADE报告中男性均多于女性，这可能由肺癌发病率男性高于女性所致^[17]。在年龄信息中，4种药物ADE占比最高的均为>60岁患者群体，主要考虑与肺癌的发病年龄以及老年人易发生不良反应有关^[18]。报告国家主要集中在美国、法国、日本、荷兰等国家，其中美国的ADE报告占比最高，这可能由于FAERS上报系统主要使用人群来自美国。

3.2 MET-TKIs风险信号分析

本研究显示4种MET-TKIs风险信号主要集中在“全身性疾病及给药部位各种反应”“胃肠道疾病”和“呼吸系统、胸及纵隔疾病”等。

多项临床研究显示几种MET-TKIs最常见的不良反应是外周水肿，通常有50%~63%的患者在应用时会出现外周水肿^[9]。在本研究中，4种MET-TKIs排名前30的ADE信号均出现了外周水肿、外周肿胀等风险信号，其中卡博替尼引起外周水肿和外周肿胀在说明书中并未出现。外周水肿ADR风险信号强度为特泊替尼>卡马替尼>克唑替尼>卡博替尼，外周肿胀风险信号强度为

表3 MET-TKIs相关ADE风险信号的SOC情况 [n (%)]
Table 3. SOC of risk signals of adverse events related to MET-TKIs [n (%)]

| SOC | 卡马替尼 | 特泊替尼 | 克唑替尼 | 卡博替尼 |
|-----------------------------|---------------|-------------|---------------|----------------|
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 254 (10.06) | 54 (8.19) | 639 (6.29) | 1 834 (4.22) |
| 胃肠系统疾病 | 403 (15.95) | 59 (8.95) | 2 069 (20.38) | 14 074 (32.35) |
| 各类检查 | 134 (5.30) | 57 (8.65) | 782 (7.70) | 4 686 (10.77) |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 1 307 (51.74) | 338 (51.29) | 3 096 (30.49) | 6 464 (14.86) |
| 感染及侵袭性疾病 | — | — | 90 (0.89) | 333 (0.77) |
| 各类神经系统疾病 | 21 (0.83) | — | 201 (1.98) | 1 611 (3.70) |
| 心脏器官疾病 | — | 7 (1.06) | 219 (2.16) | 4 (0.01) |
| 眼器官疾病 | 4 (0.16) | — | 589 (5.80) | — |
| 代谢及营养类疾病 | 153 (6.06) | 37 (5.61) | 274 (2.70) | 2 848 (6.55) |
| 肝胆系统疾病 | 48 (1.90) | 10 (1.52) | 254 (2.50) | 855 (1.97) |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状) | — | — | 1 614 (15.90) | — |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 85 (3.37) | — | 12 (0.12) | 1 834 (4.22) |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 6 (0.24) | 19 (2.88) | 12 (0.12) | 6 645 (15.27) |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | 35 (1.39) | 72 (10.93) | 152 (1.50) | 352 (0.81) |
| 血管与淋巴管类疾病 | 29 (1.15) | — | 129 (1.27) | 1 154 (2.65) |
| 生殖系统及乳腺疾病 | — | — | — | 104 (0.24) |
| 内分泌系统疾病 | — | — | — | 615 (1.41) |
| 血液及淋巴系统疾病 | — | — | 22 (0.22) | 13 (0.03) |
| 耳及迷路类疾病 | 41 (1.62) | 6 (0.91) | — | 28 (0.06) |
| 精神病类 | 6 (0.24) | — | — | 51 (0.12) |
| 免疫系统疾病 | — | — | — | 6 (0.01) |

注：“—”表示未报道。

卡马替尼>特泊替尼>克唑替尼>卡博替尼。全身水肿方面风险信号强度卡马替尼>特泊替尼，克唑替尼和卡博替尼在前30排序中未检测到风险信号。MET-TKIs引起水肿详细机制尚未明确，有研究显示可能是由于对HGF/MET信号通路的影响，HGF是一种促血管生成的蛋白，可影响血管通透性^[19]。MET-TKIs会抑制HGF/MET信号通路，破坏血管内皮的通透性平衡，引起血管、淋巴和间质之间的液体紊乱，促进水肿的发生^[20]。不同的MET-TKIs引起水肿的时间不同，使用特泊替尼约8周后出现水肿^[21]，卡马替尼3.5~5个月，克唑替尼约2个月^[9]。在临床使用中，对于出现轻度水肿的患者，可以首先考虑使用压力袜、抬高肢体、加强锻炼、减少盐的摄入等方式改善。如水肿影响到正常生活治疗或出现肺水肿时，可考虑使用利尿剂呋塞米进行干预治疗。若水肿严重程度加剧，应减量或停药，直至水肿消退^[22-23]。

胃肠道系统不良反应也是MET-TKIs常见的不良反应之一，多项临床研究中患者症状主要表现为轻度至中度恶心(26%~46%)、呕吐(6%~29%)、腹泻(9%~39%)和便秘

(20%)^[24-27]。在本研究中，4种MET-TKIs排名前30的ADE信号均出现恶心、呕吐、便秘和腹泻等风险信号。恶心方面，4种MET-TKIs信号强度基本相似，卡马替尼最强；呕吐方面克唑替尼信号强度最强；腹泻方面风险信号强度卡博替尼>卡马替尼>特泊替尼>克唑替尼；便秘方面信号强度卡博替尼>特泊替尼>克唑替尼>卡马替尼。尽管临床研究显示，MET-TKIs所致的胃肠道毒性大多为轻度至中度，但临床使用仍需注意，以减少对生活质量的影响^[28]。胃肠道毒性通常不需减量或停药，对于出现胃肠道不良反应的患者，可以建议MET-TKIs与食物一起服用。

呼吸系统、胸及纵隔疾病虽没有水肿和胃肠道系统不良反应常见，但可能会给患者带来严重的后果。多项临床研究显示，在接受MET-TKIs卡马替尼、替泊替尼或克唑替尼治疗NSCLC患者中，有2.2%~4.5%发生间质性肺炎，0.4%~1.8%为3级以上的间质性肺炎，0.3%~0.5%患者死亡^[9]。在本研究中，4种MET-TKIs排名前30的ADE信号均出现间质性肺炎，其中卡博替尼引起间质性肺炎未在说明书中出现，风险信号强度为特泊

替尼>克唑替尼>卡马替尼>卡博替尼。临床应用中如果怀疑药物性间质性肺病,应及时请专科医生进行生物学检查、肺功能检查、支气管肺泡灌洗和支气管镜检查,以协助诊断^[29]。

除上述 ADE 信号外,还有一些方面值得临床应用关注,如 MET-TKIs 对肝脏功能的影响,临床研究报道,在接受 MET-TKIs 治疗的 NSCLC 患者中,会出现不同程度的肝功能损伤,以及肝酶升高^[27]。本研究中卡博替尼引起的肝功能异常信号明显高于其他 3 个 MET-TKIs。MET-TKIs 引起的耳及迷路类疾病仅在卡马替尼和特泊替尼中检测到信号,均未在说明书中提及。此外,还需关注一些不良反应,如克唑替尼对心脏器官和眼器官的影响,临床使用克唑替尼时需要警惕其造成的心动过缓、心力衰竭、视觉障碍等;以及卡博替尼对皮肤及皮下组织的影响,可能会引起掌跖红肿综合征、水泡、皮疹等。

3.3 研究局限性

本研究仍存在一定的局限性:① FAERS 数据库是一个用于收集自发呈报 ADE 的数据库,呈报人员复杂,收集到的报告信息存在缺失和错误的可能性;②报告的数据主要来源于美国,所得结果是否适用于我国人群还需进一步研究证实;③ FAERS 数据库更新不及时,可能导致数据滞后;④本研所得 ADE 信号仅代表信号与 MET-TKIs 存在关联性,并不能确定 ADE 与 MET-TKIs 之间的因果关系;⑤本研究无法提供明确的证据,证明 MET-TKIs 和 ADE 之前潜在的生物学机制;⑥本研究使用了 ROR 法和 PRR 法,可以减少偏倚,但仍可能存在假阳性信号引起分析的偏差。

3.4 小结

本研究基于 FAERS 数据库,采用 ROR 法和 PRR 法对 4 种 MET-TKIs 上市后的 ADE 报告进行分析。共挖掘出 4 种 MET-TKIs 卡马替尼、特泊替尼、克唑替尼和卡博替尼为首要怀疑药物的 ADE 阳性信号数分别为 63、41、64、407 个, SOC 分别为 14、10、16、19 个,共同处主要集中在全身性疾病、胃肠道疾病和呼吸系统、胸及纵隔疾病。同时,还挖掘到多个未被说明书收录的 PT,包括卡马替尼引起的听觉减退、耳聋,特泊替尼引起的耳聋、肾衰,克唑替尼引起的肺水肿,以及卡博替尼引起的间质性肺疾病、水疱等。这提示在临床使用 MET-TKIs 时,及时识别

和监测 ADE 至关重要,特别是说明书中未涵盖的严重不良事件,医务人员应及时上报不良事件,识别药品潜在风险。综上所述,临床应用 MET-TKIs 时除考虑疗效外,还应结合该类药物 ADE 发生特点和患者疾病情况进行个体化给药,最大程度保证患者用药安全,提高患者生存质量。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 2 Bade BC, Dela CC. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 1–24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
- 3 Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: A review[J]. *JAMA*, 2019, 322(8): 764–774. DOI: 10.1001/jama.2019.11058.
- 4 Stravopodis DJ, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Vistas in non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment of kinome and signaling networks[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(7): 2002–2005. DOI: 10.7150/ijbs.83574.
- 5 Remon J, Hendriks L, Mountzios G, et al. MET alterations in NSCLC—current perspectives and future challenges[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(4): 419–435. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.10.015.
- 6 Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM. MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(12): 834–848. DOI: 10.1038/nrm3012.
- 7 Fu J, Su X, Li Z, et al. HGF/c-MET pathway in cancer: from molecular characterization to clinical evidence[J]. *Oncogene*, 2021, 40(28): 4625–4651. DOI: 10.1038/s41388-021-01863-w.
- 8 Wang C, Li J, Qu L, et al. Discovery of D6808, a highly selective and potent macrocyclic c-Met inhibitor for gastric cancer harboring MET gene alteration treatment[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(22): 15140–15164. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00981.
- 9 Cortot A, Le X, Smit E, et al. Safety of MET tyrosine kinase inhibitors in patients with MET exon 14 skipping non-small cell lung cancer: a clinical review[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(3): 195–207. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.01.003.
- 10 Zhai Y, Ye X, Hu F, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System[J]. *J ImmunoTher Cancer*, 2019, 7(1): 286. DOI: 10.1186/s40425-019-0754-2.
- 11 Peng L, Xiao K, Ottaviani S, et al. A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib[J]. *Expert Opin Drug Safe*, 2020, 19(11): 1505–1511. DOI: 10.1080/14740338.2020.1799975.
- 12 周洁, 张晋萍, 汪思亮, 等. 基于 FAERS 数据库维奈克拉不良事件信号挖掘[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(23): 2675–2679.

- [Zhou J, Zhang JP, Wang SL, et al. Adverse event signals mining for venetoclax based on FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2023, 43(23): 2675–2679.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2023.23.13](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.23.13).
- 13 Bohm R, Bulin C, Waetzig V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: the search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(11): 4421–4431. DOI: [10.1111/bcp.14868](https://doi.org/10.1111/bcp.14868).
 - 14 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796–803. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
 - 15 Zhao Y, Wang T, Li G, et al. Pharmacovigilance in China: development and challenges[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(4): 823–831. DOI: [10.1007/s11096-018-0693-x](https://doi.org/10.1007/s11096-018-0693-x).
 - 16 Song H, Pei X, Liu Z, et al. Pharmacovigilance in China: evolution and future challenges[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(2): 510–522. DOI: [10.1111/bcp.15277](https://doi.org/10.1111/bcp.15277).
 - 17 Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(11): 1206–1218. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00444-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00444-8).
 - 18 Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2011, 23(2): 137–145. DOI: [10.1053/j.semtcvs.2011.07.001](https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2011.07.001).
 - 19 Puccini A, Marin-Ramos NI, Bergamo F, et al. Safety and tolerability of c-MET inhibitors in cancer[J]. Drug Saf, 2019, 42(2): 211–233. DOI: [10.1007/s40264-018-0780-x](https://doi.org/10.1007/s40264-018-0780-x).
 - 20 Largeau B, Cracowski JL, Lengelle C, et al. Drug-induced peripheral oedema: an aetiology-based review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(8): 3043–3055. DOI: [10.1111/bcp.14752](https://doi.org/10.1111/bcp.14752).
 - 21 Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(6): 1117–1126. DOI: [10.1158/1078-0432](https://doi.org/10.1158/1078-0432).
 - 22 Reed M, Rosales AS, Chioda MD, et al. Consensus recommendations for management and counseling of adverse events associated with lorlatinib: a guide for healthcare practitioners[J]. Ad Ther, 2020, 37(6): 3019–3030. DOI: [10.1007/s12325-020-01365-3](https://doi.org/10.1007/s12325-020-01365-3).
 - 23 Ahn L, Alexander T, Vlassak S, et al. Tepotinib: management of adverse events in patients with MET exon 14 skipping non-small cell lung cancer[J]. Clin J Oncol Nurs, 2022, 26(5): 543–551. DOI: [10.1188/22.CJON.543-551](https://doi.org/10.1188/22.CJON.543-551).
 - 24 Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations[J]. N Engl J Med, 2020, 383(10): 931–943. DOI: [10.1056/NEJMoa2004407](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407).
 - 25 Seto T, Ohashi K, Sugawara S, et al. Capmatinib in Japanese patients with MET exon 14 skipping-mutated or MET-amplified advanced NSCLC: GEOMETRY mono-1 study[J]. Cancer Sci, 2021, 112(4): 1556–1566. DOI: [10.1111/cas.14826](https://doi.org/10.1111/cas.14826).
 - 26 Lu S, Fang J, Li X, et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring MET exon 14 skipping alterations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(10): 1154–1164. DOI: [10.1016/S2213-2600\(21\)00084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00084-9).
 - 27 Drilon A, Clark J W, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration[J]. Nat Med, 2020, 26(1): 47–51. DOI: [10.1038/s41591-019-0716-8](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8).
 - 28 Andreyev HJ, Davidson SE, Gillespie C, et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer[J]. Gut, 2012, 61(2): 179–192. DOI: [10.1136/gutjnl-2011-300563](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300563).
 - 29 Yoneda KY, Scranton JR, Cadogan MA, et al. Interstitial lung disease associated with crizotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: Independent review of four PROFILE trials[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(5): 472–479. DOI: [10.1016/j.clcc.2017.03.004](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.03.004).

收稿日期: 2024年09月14日 修回日期: 2025年01月03日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳