



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.16

文章编号: 2095-1264(2024)05-0621-06

基于 FAERS 的伊马替尼相关皮肤不良反应 信号挖掘与分析

宫竹君^{1,2}, 周红², 韩勇², 刘宇³, 杨晨曦¹, 袁拥华^{1*}

(¹重庆医科大学药学院, 重庆, 400016; ²华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部, 湖北武汉, 430022;

³重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆, 400016)

摘要: 目的 基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 挖掘并分析伊马替尼相关皮肤不良反应信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 利用《国际医学用语词典》(MedDRA) 查询系统器官分类 (SOC) 为皮肤及皮下组织类疾病的首选语 (PT), 提取数据库中相关病例, 数据去重后, 采用报告比值比 (ROR) 法和比例报告比值 (PRR) 法进行信号检测与分析。**结果** 提取到伊马替尼相关皮肤及皮下组织类疾病的药物不良事件 (ADE) 报告 2 797 份, 其中, 女性患者较多 (55.27%), 年龄分布以 45~64 岁为主 (24.60%), 严重不良结局占 28.20%。检出 40 个可疑 ADE 信号, 其中信号强度较高的有坏死性脂膜炎 ($n=7$, ROR=121.33, 95% CI: 49.47~297.60)、假卟啉症 ($n=21$, ROR=31.21, 95% CI: 19.85~49.08)、皮肤脆弱 ($n=23$, ROR=18.75, 95% CI: 12.28~28.64)、角化不全 ($n=11$, ROR=22.70, 95% CI: 12.26~42.04)、皮肤色素减退 ($n=22$, ROR=11.56, 95% CI: 7.54~17.72) 等。此外, 本研究还发现了 20 个说明书中未提及的 ADE, 包括皮肤脆弱、角化不全、坏疽性脓皮病、坏死性脂膜炎、棘皮症等。**结论** 伊马替尼与较多皮肤不良反应相关, 对于说明书未提及的 ADE, 临床医生在使用时应警惕并及时识别, 以保证患者安全用药。

关键词: 伊马替尼; 皮肤不良反应; 数据挖掘; 信号检测; 药物警戒

中图分类号: R730.6; R969.3 **文献标识码:** A

Signal mining and analysis of imatinib-related cutaneous adverse reactions based on FAERS

GONG Zhujun^{1,2}, ZHOU Hong², HAN Yong², LIU Yu³, YANG Chenxi¹, YUAN Yonghua^{1*}

(¹College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China; ²Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, Hubei, China; ³Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Abstract: Objective To explore and analyze the signals of imatinib-associated cutaneous adverse drug reactions based on American FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), and to provide reference for safe drug use in clinical practice. **Methods** Using *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) to query the preferred terms (PT) of the system organ classes (SOC) as skin and subcutaneous tissue disorders, and extracting the relevant cases from the FAERS. After deduplication of the data, the signals were detected and analyzed by reporting odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method. **Results** A total of 2 797 related adverse drug events (ADEs) reports were obtained. Most of them were female patients (55.27%). The age distribution was mainly 45~64 years old (24.60%). Reports with serious adverse outcome accounted for 28.20%. The signal detection results showed that ROR method and PRR method detected

基金项目: 中国药学会医院药学专委会青年人才项目 (CPA-Z05-ZC-2021-003); 重庆医科大学“基于一流专业的临床药
学实践课程创新团队”(重医大发【2022】26号)。

作者简介: 宫竹君, 女, 硕士研究生, 药师, 研究方向为临床药学。

*通信作者: 袁拥华, 女, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为临床药学。

40 suspicious ADE signals at the same time, among which the signals with high intensity were necrotizing panniculitis ($n=7$, ROR=121.33, 95% CI: 49.47~297.60), pseudoporphyria ($n=21$, ROR=31.21, 95% CI: 19.85~49.08), skin fragility ($n=23$, ROR=18.75, 95% CI: 12.28~28.64), parakeratosis ($n=11$, ROR=22.70, 95% CI: 12.26~42.04), skin hypopigmentation ($n=22$, ROR=11.56, 95% CI: 7.54~17.72) etc. In addition, 20 ADEs not mentioned on the drug label were found, including skin fragility, parakeratosis, pyoderma gangrenosum, necrotizing panniculitis and acanthosis. **Conclusion** Imatinib was associated with many skin adverse reactions, and clinicians should be vigilant and timely identify the ADEs not yet mentioned on the drug label when using imatinib, so as to ensure safe medication for patients.

Key words: Imatinib; Cutaneous adverse reaction; Data mining; Signal detection; Pharmacovigilance

0 前言

伊马替尼是首个获批的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 可抑制 BCR-ABL、KIT、血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α) 等多种酪氨酸激酶, 主要用于慢性粒细胞白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 和胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 等疾病的治疗^[1]。伊马替尼自上市以来显著改善了患者的临床结局, 生存率较 TKI 前时代大大提高^[2-3], 使 CML 和 GIST 进入慢病管理范畴。该药常见不良反应包括骨髓抑制、水肿、恶心、疲劳、肌肉痉挛和皮疹^[4-5]等, 大多数可耐受^[6]。皮肤毒性是大多数靶向药物的常见不良反应^[7], 伊马替尼最常见的皮肤不良反应为皮疹、水肿和瘙痒^[8-9], 发生率为 9.5%~69.0%^[10-11]。皮肤不良反应严重影响患者生活质量, 降低患者依从性, 进而影响伊马替尼治疗的结局^[12]。随着伊马替尼在临床的使用增加, 可能会出现新的皮肤不良反应。为此, 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) 进一步探究真实世界伊马替尼的皮肤安全性问题, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

FAERS 是世界上最大的不良反应自发报告系统之一, 自 2004 年 1 月 1 日起对公众开放, 并按照季度更新。本研究以伊马替尼通用名“imatinib”检索 FAERS 数据库中的个案安全报告, 同时限制检索条件为首要怀疑 (primary suspect, PS), 提取从 2004 年 1 月 1 日至 2022 年 9 月 30 日上报的伊马替尼不良反应报告, 将下载的文件导入 Microsoft Excel 2010 中进行下一步处理。

FAERS 数据库采用《国际医学用语词典》(Medi-

cal Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 的首选术语 (preferred term, PT) 编码药物不良事件 (adverse drug event, ADE)^[13]。MedDRA 术语集具有固定的 5 级纵向层级结构, 分别为系统器官分类 (system organ classes, SOC)、高位组语 (high level group term, HLG T)、高位语 (high level term, HLT)、PT 和低位语 (lowest level term, LLT)^[14]。本研究筛选数据库中 SOC 为“皮肤及皮下组织类疾病” (skin and subcutaneous tissue disorders, SOC 编码为 10040785) 的 ADE 进行分析 (图 1)。

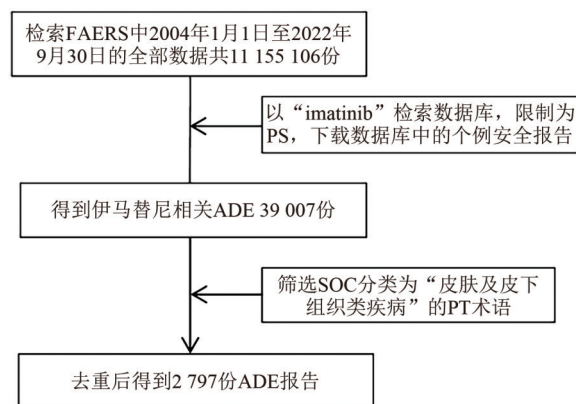


图 1 数据提取及挖掘流程图

Fig. 1 Flow chart of data extraction and mining

1.2 信号挖掘方法

本研究采用比例失衡法中的比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) 法和报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法判别信号。PRR 法使用最早、应用广泛, ROR 法灵敏度较高、偏倚较少^[15]。评价标准为: PRR 法中报告数 $n \geq 3$, $PRR > 2$, $\chi^2 > 4$; ROR 法中报告数 $n \geq 3$, ROR 95% CI 下限 > 1 (表 1-表 2)。

2 结果

2.1 不良反应上报情况

伊马替尼相关皮肤及皮下组织类疾病报告共 2 797 份, 女性患者较多 (55.27%), 年龄主要分布在

表 1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of measures of disproportionality

方法	目标 ADE	其他 ADE	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表 2 信号检测算法

Tab. 2 The algorithm of signal detection

方法	公式
ROR 法	$ROR=ad/c/b$ $95\% CI=e^{\ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$
PRR 法	$PRR=a(c+d)/c(a+b)$ $\chi^2=(ad-bc)^2/(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$

45~64 岁(24.60%),疾病类型以各型白血病(45.55%)和 GIST(18.13%)为主,有 28.20% 发生了严重不良结局,结局以住院或住院时间延长为主(表 3)。

2.2 信号检测结果

在 FAERS 数据库中,采用 PRR 法和 ROR 法同时检测到 40 个可疑 ADE 信号,根据 MedDRA 进行 HLTG 分类排序,将挖掘到的可疑信号划分为 6 个 HLTG。结果显示,HLTG 中表皮及真皮状况检测到的 ADE 报告数最多($n=348$),其次为各类皮肤色素异常($n=117$)和皮肤及皮下组织类疾病($n=63$)。ROR 95% CI 下限最高的 10 个 ADE 信号为坏死性脂膜炎(49.47)、假卟啉症(19.85)、皮肤脆弱(12.28)、角化不全(12.26)、皮肤色素减退(7.54)、棘皮症(5.42)、黑皮病(4.88)、皮肤色素脱失(4.43)、瘢痕脱发(4.14)和苔癣样角化病(3.69)。根据 MCDEX 合理用药系统,伊马替尼说明书中“皮肤和皮下组织疾病”项未提及的 ADE 有 20 个(表 4)。

3 讨论

本研究通过对 FAERS 数据库中伊马替尼相关皮肤及皮下组织类疾病进行挖掘与分析,为临床及时识别和处理皮肤相关不良反应提供参考。伊马替尼引起的皮肤毒性具有剂量依赖性,主要发生在 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 或更高剂量时^[16-17]。然而,伊马替尼血药浓度似乎与皮疹的发生无关联^[18-19],提示皮肤毒性存在个体差异。有研究显示女性患者的皮疹发生率更高^[20],与本研究结果相同,然而,也有研究发现皮疹与性别并无关联^[18]。水肿和红斑是最常见的不良反应,其机制为伊马替尼抑制血管表达 PDG-

表 3 伊马替尼 ADE 报告的人口学信息

Tab. 3 Demographic information of ADE related to imatinib

人口学信息	病例数 (%)
性别	
男	1 089(38.93)
女	1 546(55.27)
未知	162(5.79)
年龄/岁	
≤17	31(1.11)
18~44	206(7.36)
45~64	688(24.60)
65~74	425(15.19)
≥75	295(10.55)
未知	1 152(41.19)
疾病类型	
各型白血病	1 274(45.55)
胃肠道间质瘤	507(18.13)
系统性肥大细胞增生症	11(0.39)
嗜酸性粒细胞增多综合征	7(0.25)
骨髓增生异常综合征	7(0.25)
隆突性皮肤纤维肉瘤	4(0.14)
其他恶性肿瘤	158(5.65)
其他	44(1.57)
未知	785(28.07)
结局	
住院或住院时间延长	482(17.23)
死亡	199(7.11)
危及生命	61(2.18)
残疾	44(1.57)
需干预以防止永久损伤	2(0.07)
先天异常	1(0.04)
其他	1 204(43.05)
未知	804(28.75)

FR α 导致毛孔压力增加^[21]。此外,伊马替尼可诱导 IL-31 和 IL-33 的释放,从而导致瘙痒^[16]。皮肤色素异常也较常见,其中,色素减退的发生机制为伊马替尼可阻断 c-Kit 信号通路和干细胞因子刺激的 c-Kit 信号通路,从而使特异性表达 c-Kit 的黑色素细胞合成黑色素受阻^[22];色素沉着可能与 c-Kit 或其他激酶突变、药物导致的表皮细胞毒性反应或黑色素和铁螯合的药物代谢物沉积有关^[23]。本研究还发现了 20 个说明书中未提及的 ADE,其中 ROR 95% CI 下限较高的 10 个 ADE 为坏死性脂膜炎、假卟啉症、皮肤脆弱、角化不全、皮肤色素减退、棘皮症、黑皮病、皮肤色素脱失、瘢痕脱发和苔癣样角化病,临床应注意识别以上不良反应。国内已有伊马

表 4 基于皮肤及皮下组织类疾病 PT 术语的信号检测结果

Tab. 4 Results of signal detection of the PTs based on the skin and subcutaneous tissue disorders

HLGT	可疑 ADE 信号	报告数	PRR(χ^2)	ROR(95% CI)
表皮及真皮状况 (n=348)	皮肤病损	89	2.25(59.79)	2.25(1.83~2.77)
	中毒性皮疹	34	2.63(32.49)	2.63(1.88~3.69)
	皮肤毒性	28	3.68(51.18)	3.68(2.53~5.34)
	皮肤脆弱*	23	18.74(343.92)	18.75(12.28~28.64)
	剥脱性皮炎	22	2.38(16.12)	2.38(1.57~3.63)
	假卟啉症	21	31.20(521.28)	31.21(19.85~49.08)
	血疱*	20	4.22(45.17)	4.22(2.71~6.56)
	扁平苔藓*	19	5.17(58.57)	5.17(3.28~8.14)
	黄色皮肤	17	2.16(9.39)	2.16(1.34~3.48)
	剥脱性皮疹	16	3.90(31.21)	3.90(2.38~6.4)
	天疱疮*	14	2.28(8.72)	2.28(1.35~3.86)
	角化不全*	11	22.69(190.26)	22.70(12.26~42.04)
	皮肤敏感化*	7	4.81(17.18)	4.82(2.28~10.17)
	皮肤病	6	6.21(20.78)	6.22(2.77~13.97)
	表皮坏死*	5	2.89(4.37)	2.89(1.2~6.97)
	出汗不良性湿疹	5	6.31(16.92)	6.31(2.60~15.32)
	苔藓样变*	4	8.52(18.93)	8.52(3.15~23.08)
	玫瑰糠疹	4	7.03(14.67)	7.03(2.60~18.97)
	硬化性苔藓*	3	4.04(4.09)	4.04(1.29~12.64)
各类皮肤色素异常 (n=117)	色素沉着障碍	40	4.15(91.05)	4.15(3.04~5.68)
	皮肤色素减退	22	11.55(193.05)	11.56(7.54~17.72)
	皮肤色素沉着过度	22	2.29(14.58)	2.29(1.51~3.49)
	皮肤色素脱失	16	7.27(78.18)	7.27(4.43~11.96)
	白癜风*	8	2.67(6.71)	2.67(1.33~5.37)
	黄褐斑*	5	5.22(12.83)	5.22(2.15~12.65)
	黑皮病	4	13.33(32.42)	13.33(4.88~36.42)
皮肤及皮下组织类疾病 (n=63)	坏疽性脓皮病*	16	4.02(32.76)	4.02(2.45~6.58)
	结节性红斑*	14	2.77(13.98)	2.77(1.64~4.7)
	皮肤糜烂*	14	3.33(20.25)	3.33(1.96~5.64)
	皮下气肿*	8	5.49(24.51)	5.49(2.72~11.06)
	坏死性脂膜炎*	7	121.31(490.11)	121.33(49.47~297.6)
	冗长肉芽组织*	4	3.51(4.82)	3.51(1.31~9.42)
角质化及营养障碍性皮肤疾病 (n=44)	皮肤萎缩*	21	2.61(19.05)	2.61(1.7~4.01)
	苔藓样角化病*	17	5.97(64.00)	5.97(3.69~9.66)
	棘皮症*	6	12.28(49.05)	12.28(5.42~27.86)
皮肤附属物各种状况 (n=28)	指甲变色	21	3.41(33.04)	3.42(2.22~5.25)
	指甲营养不良	4	5.33(9.86)	5.33(1.98~14.35)
	瘢痕脱发	3	13.22(21.63)	13.22(4.14~42.17)
皮肤血管异常 (n=23)	皮下出血	14	2.32(9.15)	2.32(1.37~3.93)
	皮肤水肿	9	5.89(31.12)	5.89(3.04~11.41)

注:*表示说明书未提及的 ADE。

Note:* means the ADE not included in the drug specification.

替尼引起皮肤苔藓样变的病例报道^[24]。伊马替尼引起的皮肤不良反应表现多样,机制复杂,确切的

机制有待进一步研究。

尽管伊马替尼引起的皮肤不良反应大多呈自

限性,但也需要及时处理,防止不良临床结局发生。对于轻中度皮疹,患者无需中断或减少药物剂量,局部使用类固醇、抗生素、润肤剂和口服抗组胺药可以缓解症状^[21, 25-26]。对于严重皮疹,如史蒂文斯-约翰逊综合征等,需要停药并予以激素治疗,待好转后逐渐减少激素用量,并尝试使用低剂量伊马替尼治疗^[20, 26]。此外,有研究报道,采用口服脱敏疗法可降低患者的皮肤反应性,从而可耐受伊马替尼治疗^[27]。医务人员在治疗过程中应注意与患者及时沟通,使其了解可能发生的不良反应,防止因发生皮肤不良反应而导致依从性下降或治疗中断,进而导致肿瘤进展^[28-29]。定期血药浓度监测或随访有助于评估患者的依从性。

本研究存在一定局限性:FAERS 是自发不良事件报告系统,可能存在漏报或过度报告等情况;研究结果可能存在一定偏倚,确切的不良反应需要科学的临床研究进一步验证;本研究仅限于 FAERS 上报的 ADE 信息,可能导致阳性信号值偏低;本研究收录的数据皆为国外上报的不良反应数据,需要针对我国人群的更全面的临床研究加以证实。尽管如此,本研究通过数据挖掘法对伊马替尼相关皮肤不良反应进行挖掘与分析,可为医务人员识别伊马替尼相关皮肤毒性和安全用药提供一定参考。

参考文献

[1] COHEN P, CROSS D, JÄNNE P A. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(7): 551-569. DOI: 10.1038/s41573-021-00195-4.

[2] BEN-AMI E, DEMETRI G D. A safety evaluation of imatinib mesylate in the treatment of gastrointestinal stromal tumor [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(4): 571-578. DOI: 10.1517/14740338.2016.1152258.

[3] KANEKO M, EMOTO S, MURONO K, et al. Neoadjuvant imatinib therapy in rectal gastrointestinal stromal tumors [J]. *Surg Today*, 2019, 49(6): 460-466. DOI: 10.1007/s00595-018-1737-5.

[4] YOSHIFUJI K, SASAKI K. Adverse events and dose modifications of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1021662. DOI: 10.3389/fonc.2022.1021662.

[5] DEN HOLLANDER D, DIRKSON A R, VERBERNE S, et al. Symptoms reported by gastrointestinal stromal tumour (GIST) patients on imatinib treatment: combining questionnaire and forum data [J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(6): 5137-5146. DOI: 10.1007/s00520-022-06929-3.

[6] VENER C, BANZI, AMBROGI F, et al. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(12): 2723-2735. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001329.

[7] VIGARIOS E, EPSTEIN J B, SIBAUD V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors [J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(5): 1713-1739. DOI: 10.1007/s00520-017-3629-4.

[8] PENN E H, CHUNG H J, KELLER M. Imatinib mesylate-induced lichenoid drug eruption [J]. *Cutis*, 2017, 99(3): 189-192.

[9] ALEXANDRIS D, ALEVIZOPOULOS N, MARINOS L, et al. Lichenoid drug eruption associated with imatinib mesylate therapy [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2023, 29(1): 252-257. DOI: 10.1177/10781552221096846.

[10] KAGIMOTO Y, MIZUASHI M, KIKUCHI K, et al. Lichenoid drug eruption with hyperpigmentation caused by imatinib mesylate [J]. *Int J Dermatol*, 2014, 53(3): e161-e162. DOI: 10.1111/ijd.12174.

[11] GHOSH S K. Generalized lichenoid drug eruption associated with imatinib mesylate therapy [J]. *Indian J Dermatol*, 2013, 58(5): 388-392. DOI: 10.4103/0019-5154.117315.

[12] ZHANG M, LI L X, SUN H, et al. Imatinib-associated skin rash is related to treatment outcome in patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(1): 117-125. DOI: 10.21037/jgo-22-65.

[13] TIEU C, BREDER C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardized MedDRA queries [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385. DOI: 10.1007/s40264-018-0706-7.

[14] ZHAO-WONG A C, 朱丽琳. 监管活动医学词典术语集简介与应用[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(1): 74-78. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2022.01.16.

[15] CANDORE G, JUHLIN K, MANLIK K, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases [J]. *Drug Saf*, 2015, 38(6): 577-587. DOI: 10.1007/s40264-015-0289-5.

[16] MUSOLINO C, ALLEGRA A, MANNUCCI C, et al. Possible role of interleukin-31/33 axis in imatinib mesylate-associated skin toxicity [J]. *Turk J Haematol*, 2015, 32(2): 168-171. DOI: 10.4274/tjh.2014.0021.

[17] LEE W J, LEE J H, WON C H, et al. Clinical and histopathologic analysis of 46 cases of cutaneous adverse reactions to imatinib [J]. *Int J Dermatol*, 2016, 55(5): e268-e274. DOI: 10.1111/ijd.13111.

[18] HUANG X, CHEN L H, LIU L, et al. Untargeted metabolomics analysis reveals the potential mechanism of imatinib-induced skin rash in patients with gastrointestinal stromal tumor [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112728. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112728.

[19] ZHANG Q, XU J H, QIAN Y, et al. Association of imatinib plasma concentration and single-nucleotide polymorphisms with adverse drug reactions in patients with gastrointestinal stromal tumors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(12): 2780-2787. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0498.

[20] KHOKAR A, MALIK U, BUTT G, et al. Cutaneous manifestations in chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib [J]. *Int J Dermatol*, 2019, 58(9): 1098-1101. DOI: 10.1111/ijd.14562.

[21] MÜHL S, EHRCHEN J, METZE D. Blistering and skin fragility due to imatinib therapy: loss of laminin and collagen IV as a possible cause of cutaneous basement membrane instability [J]. *Am J Dermatopathol*, 2018, 40(5): 371-374. DOI: 10.1097/

- DAD.0000000000001063.
- [22] WANG Y, ZHAO Y, LIU L, et al. Inhibitory effects of imatinib mesylate on human epidermal melanocytes [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2014, 39(2): 202–208. DOI: 10.1111/ced.12261.
- [23] DI TULLIO F, MANDEL V D, SCOTTI R, et al. Imatinib-induced diffuse hyperpigmentation of the oral mucosa, the skin, and the nails in a patient affected by chronic myeloid leukemia: report of a case and review of the literature [J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(7): 784–790. DOI: 10.1111/ijd.13931.
- [24] LUO J R, XIANG X J, XIONG J P. Lichenoid drug eruption caused by imatinib mesylate in a Chinese patient with gastrointestinal stromal tumor [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(9): 719–722. DOI: 10.5414/CP202577.
- [25] KIM E J, RYU M H, PARK S R, et al. Systemic steroid treatment for imatinib-associated severe skin rash in patients with gastrointestinal stromal tumor: a phase II study [J]. *Oncologist*, 2020, 25(11): e1785–e1793. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0953.
- [26] 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会. 酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤不良反应及处理中国专家共识(2022版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(8): 997–1013. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220523-00292.
- [27] PENZA E, BIGNARDI D, BERGAMASCHI M, et al. Hypersensitivity to imatinib: successful desensitization in a skin test-positive patient [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2018, 28(6): 424–426. DOI: 10.18176/jiaci.0304.
- [28] OGATA K, KIMURA A, NAKAZAWA N, et al. Long-term imatinib treatment for patients with unresectable or recurrent gastrointestinal stromal tumors [J]. *Digestion*, 2018, 97(1): 20–25. DOI: 10.1159/000484102.
- [29] QUINTÁS-CARDAMA A, KANTARJIAN H, CORTES J. Imatinib and beyond—exploring the full potential of targeted therapy for CML [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(9): 535–543. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.112.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 宫竹君, 周红, 韩勇, 等. 基于 FAERS 的伊马替尼相关皮肤不良反应的信号挖掘与分析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(5): 621–626. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.16.

Cite this article as: GONG Zhujun, ZHOU Hong, HAN Yong, et al. Signal mining and analysis of imatinib-related cutaneous adverse reactions based on FAERS [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 621–626. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.16.