

# 奥希替尼联合卡铂致 血小板减少 1 例

郑婷婷<sup>1</sup> 叶晓芬<sup>2</sup> 金美玲<sup>3</sup> 蔡映云<sup>2</sup> 吕迁洲<sup>2</sup>

(1. 北京市积水潭医院药剂科 北京 100035;

2. 复旦大学附属中山医院药剂科;

3. 复旦大学附属中山医院呼吸科)

**关键词** 奥希替尼;卡铂;血小板减少;药品不良反应

**中图分类号**:R979.1 **文献标识码**:B

**文章编号**:1005-0698(2020)01-0070-02

## 1 病例资料

患者,男,66岁。身高175 cm,体重83 kg;因“确诊左肺腺癌9月余,拟行第4周期化疗”入院。患者9个月前经肺穿刺活检诊断左肺腺癌(伴多发颅内转移)。病理提示:表皮生长因子受体(EGFR)基因第19外显子存在点突变。于2018年6月开始甲磺酸奥希替尼片(阿斯利康制药有限公司,规格:80 mg/片,批号不详)80 mg,po,qd靶向治疗。靶向治疗6月余,随访血常规等指标基本正常,但病灶较前增大,评估后调整治疗方案为继续靶向治疗(奥希替尼80 mg,po,qd),同时联合化疗(PP方案,三周方案)。2019年1月3日予以第一周期化疗(培美曲塞990 mg ivd,d1+顺铂120 mg ivd,d1)。化疗后第12天,血常规示WBC  $2.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,Plt  $10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,给予升白细胞和升血小板对症治疗。10 d后WBC  $7.97 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 77.3%,Plt  $39 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。1月26日复查血常规:WBC  $5.96 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 81.7%,Plt  $80 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。肾功能SCr  $143 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。遂1月29日调整第二周期化疗方案为培美曲塞800 mg ivd,d1+卡铂200 mg ivd,d1。化疗后WBC和Plt未出现明显降低。2月19日复查血常规:WBC  $4.56 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 74.6%,Plt  $81 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。2月20日继续第三周期化疗(培美曲塞800 mg ivd,d1+卡铂200 mg ivd,d1)。化疗后第19天,血常规:WBC  $4.12 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 68%,Plt  $47 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。门诊予白细胞介素-11治疗。3月14日入院。体检:T 36.3℃,P 110次/min,R 20次/min,BP 113/87 mmHg;神清,精神可,呼吸平稳;口唇无紫绀,全身浅表淋巴结无肿大;双肺叩诊清音,听诊呼吸音清;律齐。腹部平软,肠鸣音3次/min;双下肢无水肿。血常规:WBC  $4.67 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 83.9%,Plt  $49 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ;肝功能:ALT 25 U·L<sup>-1</sup>,AST 32 U·L<sup>-1</sup>,AKP 97 U·L<sup>-1</sup>;肾功能:SCr  $122 \mu mol \cdot L^{-1}$ ;胸部CT:左肺上叶恶性肿瘤(MT),较前进展;

头颅MRI:脑内多发转移性MT,较前缩小。临床诊断:原发性支气管肺癌[左上肺腺癌,cT2aN3M1b(脑),IVa期,EGFR19del,PS 0分];肾功能不全。

入院后,结合患者左肺上叶病灶较前进展,评估为病情进展,建议患者行肺穿刺再次检查左肺病灶病理。由于患者血小板水平较低,给予重组血小板生成素(30 000 IU,ih,qd)升血小板治疗。监测血常规情况见表1。

**表 1 患者住院期间血常规指标变化情况**

时间	Hb (g·L <sup>-1</sup> )	WBC (×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	Plt (×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )
3月14日(入院d1)	97	4.67	49
3月18日(入院d5)	95	3.51	35
3月20日(入院d7)	93	3.41	25
3月22日(入院d9)	96	3.12	25

患者血小板水平较低,且在积极升血小板治疗同时持续下降。3月22日,入院第9天Plt  $25 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。医生与药师共同探讨该病例,认为卡铂虽然可引起骨髓抑制,导致血小板明显减少,但目前已停药1个月,而积极升血小板治疗同时Plt仍在下降,考虑不能排除奥希替尼导致血小板减少的可能性。遂停用奥希替尼。3月25日,奥希替尼停用3 d后,Plt  $62 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,较前有所升高。患者于当日出院。出院后继续随访,4月2日,奥希替尼停用11 d后,Plt  $249 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,恢复至正常水平。4月3日,奥希替尼停用第12天,患者行CT引导下经皮肺穿刺,再次检查明确左肺病灶病理。

## 2 讨论

该患者肺恶性肿瘤(MT)未侵犯骨髓,近期无感染,无导致Plt降低的疾病因素。从患者自身分析,考虑是否存在免疫相关血小板减少症(ITP)。ITP为临床排除性诊断,须排除其他继发性血小板减少症<sup>[1]</sup>。从药物角度分析,根据患者出现Plt降低的时间,首先考虑可能为化疗药物卡铂所致。文献报道,以铂类为基础的实体瘤化疗血小板减少症(CIT)发生率约为55.4%<sup>[2]</sup>。其中卡铂的CIT发生率约为35%~62%,血小板减少通常在用药后21 d达最低点,在用药后28 d左右恢复<sup>[3]</sup>。但该患者入院时已停用卡铂22 d,且入院后9 d行升血小板治疗,Plt仍在降低,考虑除卡铂外,可能还有其他导致血小板减少的原因存在。回顾患者的用药史,奥希替尼的应用与血小板减少存在时间相关性,也符合奥希替尼已知的不良反应,停药后未再使用,患者Plt逐渐升高,因此评估血小板减少与奥希替尼的关联性为“可能”。卡铂的联合使用可能加重了血小板减少,其关联性评价结果为“可能”。其他药物的应用与不良反应的发生无直接相关性。

奥希替尼引起的血小板减少曾有文献报道。在一项覆

盖44个研究中心,纳入210例使用奥希替尼患者的AURA II期研究中,17例(8%)患者出现1~2度血小板减少,1例(<1%)出现3度血小板减少<sup>[4]</sup>。在另一项纳入201例使用奥希替尼患者的AURA II期拓展研究中,23例(11%)患者出现1度血小板减少,2例(1%)出现≥3度血小板减少<sup>[5]</sup>。尽管奥希替尼引起3度血小板减少的发生率不高<sup>[6,7]</sup>,但该患者已连续使用奥希替尼9个月且目前联合化疗,可能存在剂量累加效应和联合用药对骨髓抑制的叠加效应,继而引起血小板持续减少。

患者既往几次化疗后也出现过血小板降低,给予对症治疗可以恢复,未停用奥希替尼。为什么奥希替尼持续用药9个月还会引起血小板减少?文献报道药源性血小板减少症(DITP)发病时间因药物及其作用机制不同而异,时间短者用药后数小时发病,一般在用药后1~2周发病,时间长者可能数周至数月发病<sup>[8]</sup>。目前的研究认为DITP主要有3种发病机制,即免疫性血小板减少症、非免疫性血小板减少症、骨髓抑制性血小板减少症<sup>[9,10]</sup>。而奥希替尼引起血小板减少的具体机制尚不明确,可能由于该药上市时间较短,且出现≥3度血小板减少发生率较低,引起DITP相关病例报道较少。Oqata等<sup>[11]</sup>曾报道了1例78岁老年肺腺癌患者使用奥希替尼80 mg, po, qd, 31周后出现严重的全血细胞减少,继续治疗3周后全血细胞进一步降低,后予停用奥希替尼。综合药品不良反应关联性评价和骨髓活检结果,判断为奥希替尼引起的再生障碍性贫血。该病例与本病例类似的是,患者均在奥希替尼使用较长时间后出现血液系统不良反应。也就是说,奥希替尼引起的血小板减少可能在数月后出现。本文患者既往使用9个月奥希替尼靶向治疗和3个周期化疗,可能导致机体骨髓系统处于更为敏感的状态,奥希替尼可能存在一定的剂量累加效应,同时与卡铂的共同作用导致发生较为严重的3度血小板减少。

对于抗肿瘤治疗期间出现的血小板减少,临床往往更关注化疗药物,而易忽略其他联用药物的影响<sup>[12]</sup>。奥希替尼作为第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI),2017年3月在我国获批上市,其在临床应用中积累的不良反应病例资料有限,出现3度血小板减少的相关报道较少,易被忽视。临床药师在参与药物治疗过程中,不仅要关注常见的不良反应,还要关注一些使用经验较为有限的药物,以及一些发生率不高的不良反应,用全面的药学知识,助力临床综合分析现象背后的本质原因,为临床决策提供有效的药学信息支持。

## 参 考 文 献

- 1 Liu XG, Bai XC, Chen FP, et al. Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia[J]. Int J Hematol, 2018, 107(6): 615-623
- 2 Wu Y, Aravind S, Ranganathan G, et al. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007[J]. Clin Ther, 2009, 31(2): 2416-2432
- 3 FDA. Carboplatin Injection [EB/OL]. (2012-03-14) [2019-07-19] [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/077139Orig1s016lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/077139Orig1s016lbl.pdf)
- 4 Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): 1643-1652
- 5 Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(12): 1288-1296
- 6 Yi L, Fan J, Qian R, et al. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis[J]. Int J Cancer, 2019, 145(1): 284-294
- 7 Oh DK, Ji WJ, Kim WS, et al. Efficacy, safety, and resistance profile of osimertinib in T790M mutation-positive non-small cell lung cancer in real-world practice[J]. PLoS One, 2019, 14(1): e210225
- 8 都丽萍, 梅丹. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(6): 414-419
- 9 Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia[J]. J Pharm Pract, 2014, 27(5): 430-439
- 10 De Silva E, Kim H. Drug-induced thrombocytopenia: Focus on platelet apoptosis[J]. Chem Biol Interact, 2018, 284: 1-11
- 11 Ogata H, Yamamoto Y, Harada T, et al. Severe aplastic anemia during osimertinib therapy in a patient with EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(5): e46-e47
- 12 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(9): 714-720 (2019-08-20 收稿 2019-11-16 修回)