

奥希替尼致重度血小板减少一例并文献复习

梁冰^{1*} 胡洁^{2*}

1. 昆山市中医医院呼吸科 江苏昆山 215300

2. 复旦大学附属中山医院呼吸科 上海 200030

摘要: 奥希替尼一线治疗表皮生长因子受体突变的非小细胞肺癌目前已被广泛应用, 奥希替尼靶向治疗非小细胞肺癌的副作用小, 无进展生存期长而广受临床欢迎。但口服奥希替尼致重度血小板减少临床罕见。复旦大学附属中山医院呼吸科收治了一例奥希替尼致重度血小板减少的患者, 给予升血小板、糖皮质激素、成分输血后好转, 同时文献回顾了药物性血小板减少的相关知识。

关键词: 奥希替尼; 重度血小板减少; 肺腺癌

1. 病例资料

患者, 男, 64岁, 因“确诊左上肺腺癌10月余”入院。既往有乙肝、高血压病史。患者2020年11月初因“发现右锁骨上淋巴结肿大”于当地医院查胸部CT: 左肺上叶尖后段肿块, 最大直径12cm*8.5cm。进一步完善正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)示: 右颈部淋巴结1.2cm, SUVmax 2.8; 左肺尖肿块3.6cm*2.3cm, SUVmax 4.8; 6组淋巴结1.4cm*0.7cm, SUVmax 2.8。2020-11-12于复旦大学附属中山医院行右锁骨上淋巴结切除术, 术后病理: 考虑转移低分化腺癌。2020-11-23行支气管超声导向鞘(Endobronchial ultrasonography with a guid sheath, EBUS-GS)引导肺活检术(transbronchus lung biopsy, TBLB), 病理示(左上肺前段活检)低分化腺癌, 免疫组化BGR-1(+), INI-1(+), CK-7(+), TTF-1(+), NapsinA(+), Ki-67(10%阳性), P40(-), P63(-), ALK{克隆号5A4}(-), ROS-1(-)。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因检测第21外显子存在点突变(L858R), 完善相关检查, 确诊为: 支气管肺癌, 原发性, 周围型, 左上肺, 腺癌, C-T1cN3M0, III B期, EGFR 21外显子L858R+, PS 0分。于2020-12-09至2021-02-05行4周期PP方案(培美曲塞700mg D1+ 顺铂110mg D1, q3w)化疗, 期间曾出现骨髓抑制, 白细胞下降CTCAE 1级, 中性粒细胞下降CTCAE 2级。疗效评估为SD。2021-03-04至2021-04-20于当地医院放疗: 靶区: GTV: 左上肺结节; PGTV-boost: GTV外放0.3; PGTV: GTV外放0.8; 90% PGTV-boost: 66Gy/20f;

95PGTV: 56Gy/20f。2020-04-20入院评估疗效评估为SD, 予奥希替尼80mg qd口服靶向治疗, 出院后曾出现白细胞及血小板减少的CTCAE 2级, 对症处理后好转。2021-07-30外院检测血常规白细胞 $3.99 \times 10^9/L$, 血红蛋白182g/L, 血小板 $15 \times 10^9/L$, 予暂停奥希替尼, 予重组人血小板生成素升血小板、输血等治疗, 血小板为 $19 \times 98g/L$ 。遂2021-08-18入住我科。查体: T: 36.3℃, P: 85次/分, R: 18次/分, BP: 156/84mmHg, 神志清, 精神可, 呼吸平稳, 周身皮肤无出血及黄染, 口唇无紫绀, 两肺呼吸音清, 未及明显干湿啰音, 心律齐, 腹平软, 双下肢不肿。入院诊断为: 支气管肺癌, 原发性, 周围型, 左上肺, 腺癌, C-T1cN3M0, III B期, EGFR 21外显子L858R(+), PS 0分; 慢性乙型肝炎; 高血压病。

入院后: 血常规示白细胞 $5.9 \times 10^9/L$, 血小板 $42 \times 10^9/L$, 血红蛋白117g/L, 肝肾功能正常, 胸部CT: 左上肺MT, 较前片2021-06-21相仿, 两肺气肿伴肺大泡, 右中肺部分不张。腹部CT: 肝及双肾囊肿。治疗上予重组人血小板生成素注射液(特比奥、巨和粒)、甲基泼尼松龙(80mg*3d, 40mg*4d)、静注丙种球蛋白10g*5d等对症治疗后无好转。住院期间血常规情况如表1。2021-08-24予骨髓穿刺及活检: 未见肿瘤细胞及幼稚细胞, 造血三系中, 巨核系细胞、有核红细胞数目稍减少, 形态分步未见异常, 粒细胞数目、形态及分布未见异常, 免疫组化未见特殊病变, 经血液科会诊: 考虑骨髓抑制, 建议使用TPO/TPO-R激动剂治疗。2021-09-03起加用马来酸阿伐曲泊帕片60mg qd口服升血

小板治疗。09-06 患者诉皮肤抓挠后出现皮下出血, 双膝部皮下出血明显, 血小板仍偏低, 9月10日申请并输注血小板 10U, 患者无过敏、发热不适, 皮下出血好转, 血小板上升后于9月14日出院。出院后继续口服马来酸阿伐曲泊帕片升血小板, 定期复查血常规, 血小板均在 $50 \times 10^9/L$ 。

表 1 患者住院期间血常规指标变化情况

Time	WBC (* $10^9/L$)	PLT (* $10^9/L$)	Hb (g/L)
8月18日(d1)	5.9	42	117
8月20日(d3)	4.45	43	121
8月23日(d6)	4.75	24	119
8月25日(d8)	4.92	25	104
8月27日(d10)	6.21	25	89
8月30日(d13)	4.54	25	85
9月02日(d16)	3.87	25	98
9月06日(d20)	4.07	18	89
9月13日(d27)	2.50	59	87

2. 讨论

奥希替尼因其穿透血脑屏障的能力较第一、二代 EGFR-TKIs 更强, 目前已成为 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌患者的临床一线治疗。III 期 FLAURA 研究^[1]的数据显示: 奥希替尼作为一线用药, 在 PFS 方面具有明显优势(18.9 个月 vs 10.2 个月)^[1-2], 并且在有 / 无中枢神经系统转移的患者中均显示出了 PFS 优势^[1-2]。在安全性方面, FLAURA 研究的数据显示奥希替尼作为一线治疗, 主要 3 级及以上不良反应包括: 腹泻、皮疹、痤疮及甲沟炎^[1-3]。在 AURA、FLAURA 研究中并未发现血小板减少的不良事件的报告^[2]。而在现实世界中, 奥希替尼导致血小板下降并不少见, 但出现 4 度下降的报道却较罕见。

本例患者为 III B 期肺癌患者, 综合治疗后出现重度血小板减少, 同步化放疗期间曾出现 CTCAE2 级, 主要表现为白细胞及中性粒细胞下降, 故考虑血小板减少与化放疗无关。后期予奥希替尼靶向维持治疗后即出现血小板下降, 结合病史及骨髓活检提示肿瘤未侵犯骨髓, 未发现血液系统疾病。故目前主要考虑口服奥希替尼后引起的药物性血小板减少症。

药物性血小板减少症 (drug-induced thrombocytopenia, DITP) 是因某些药物致使外周血中血小板减少 (低于正常值) 而导致的出血性疾病^[4]。重症者血小板计数小于 $50 \times 10^9/L$ ^[4]。DITP 按药物作用机制分为: 免疫性血小板减少症、非

免疫性血小板减少症及骨髓抑制性血小板减少症^[3-4]。若为免疫性 DITP 则常伴有巨核细胞成熟障碍; 若为骨髓抑制性 DITP, 则骨髓相分析常见巨核细胞减少。发病时间因药物作用机制不同而异, 骨髓抑制性药物多在疗程后期剂量足够时发病, 多数免疫性血小板减少症发生在用药 24 h、7 d, 少数药物因可在体内长期滞留, 可于数周乃至数月后引起血小板减少^[4-7]。曾有病例报道使用奥希替尼 9 月后出现 3 度血小板减少^[5], 与本例患者相似, 均是在用药数月后出现, 而本例患者骨髓活检见巨核细胞稍减少, 且故考虑为骨髓抑制性血小板减少。

药源性血小板减少一般是可逆的, 如果怀疑血小板减少是药物引发时, 应立即停药。一般停药后患者的血小板均能恢复, 如停药后 2-6 周内血小板未有明显回升, 应考虑其他疾病问题。不良反应病情严重患者可考虑静脉输注血小板、激素治疗及静脉输注免疫球蛋白治疗^[8]。本例患者发现血小板重度下降后及时停药, 但可能是口服奥希替尼时间较长, 骨髓抑制明显, 初期给予激素及免疫球蛋白治疗后缓解不明显, 后期患者有皮下出血, 输注血小板后稍有改善, 出院后继续口服 TPO/TPO-R 抑制剂后改善。

综上所述, 随着奥希替尼的临床一线使用率增加, 奥希替尼的副作用亦呈现增多趋势, 医师需重视奥希替尼相关的副作用, 不仅仅包括常见的皮疹、痤疮、腹泻等, 亦需关注少见的水小板减少症、间质性肺炎等。如病人接受奥希替尼治疗的初期即密切监测血常规的变化, 一旦发现重度血小板减少, 应及时停药; 或者选择其他的对于血小板的影响可能小的三代 EGFR TKI 药物。但是, 如为轻度血细胞减少, 可尝试重新减量启动奥希替尼, Di Marino 等^[9]发现一例口服奥希替尼治疗后出现全血细胞减少, 予奥希替尼减量至每日 40mg, 而患者表现出疾病的持久稳定。

参考文献:

- [1] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR mutated advanced non-small cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.
- [2] 高志强, 马美丽, 顾爱琴, 施春雷. 奥希替尼治疗 EGFR T790M 阳性晚期肺腺癌患者出现重度血小板减少 1 例 [J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(12): 2902-2908.
- [3] 秦伟, 王晓雪, 杜雯雯, 等. 药源性血小板减少症的研究进展 [J], 中国医院用药评价与分析, 2017,

17(5):578—579.

[4] 梅国城, 李敏, 周红梅, 等. 美洛西林钠致口腔多发性血疱 1 例 [J]. 国际口腔医学杂志, 2009, 36, (2): 159-161.

[5] 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.

[6] 郑婷婷, 叶晓芬, 金美玲, 蔡映云, 吕迁洲. 奥希替尼联合卡铂致血小板减少 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2020, 1(29):70-71.

[7] 梅国城, 李敏, 周红梅, 曾昕, 侯晓辉, 林梅. 美洛西林钠致口腔多发性血疱 1 例 [J]. 国际口腔医学杂志, 2009, 36(2):159-161.

[8] 常馨予, 郭桂明. 喹诺酮类药物致血小板减少不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(4):227-230.

[9] Di Marino, P, Chiapperino, C, Primavera, FC, et al. Pancytopenia During Osimertinib Treatment in a Patient with EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Onco Targets Ther.* 2022; 15:407-410.

作者简介:

姓名: 梁冰 (1987—), 性别: 女, 民族: 汉, 河北省迁安市, 学历: 硕士研究生, 单位: 昆山市中医医院, 职位: 主治医师, 研究方向: 肺癌的综合治疗

基金项目: 苏州市科技发展计划 (民生科技) 项目: (SYS2020066)