

中图分类号: R969.3; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)10-0124-04
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.10.027



奥希替尼超剂量致血小板减少症 1 例并文献分析*

纪文^{1,2}, 冯阿磊¹, 杨哲¹, 张文^{1△}

(1. 山东第一医科大学附属省立医院, 山东 济南 250021; 2. 山东省青岛市胶州中心医院, 山东 青岛 266300)

摘要:目的 为临床安全使用奥希替尼提供参考。方法 回顾性分析山东第一医科大学附属省立医院收治的 1 例左肺腺癌伴表皮生长因子受体(EGFR)p. L858R 基因突变患者超剂量使用奥希替尼致血小板减少的治疗过程。检索 PubMed、中国知网、万方、维普等数据库(自建库起至 2023 年 4 月 25 日)相关文献探讨其发生机制及临床治疗对策。结果 患者服用奥希替尼 80 mg/d 2 年余, 发生脑膜转移后加量至 160 mg/d, 24 d 后发生血小板减少症(3 级)。考虑“很可能”为奥希替尼超量所致(诺氏不良反应评估量表评分为 7 分), 遂停用奥希替尼, 16 d 后血小板计数恢复正常。分析文献可知, 奥希替尼致血小板减少症可能的机制包括干扰血小板生成或激活过程, 受到抑制的肿瘤细胞与血小板之间可能存在致病反馈通路, 以及影响内源性血小板生成素水平。该药品不良反应发生时, 需暂停或减量相关药物, 推荐给予重组人白细胞介素 11 或重组人血小板生成素等治疗。结论 对于脑膜转移患者, 高剂量奥希替尼能有效提高血脑屏障通透率, 最大限度地抑制肿瘤生长, 但超剂量使用过程中, 临床医务人员需更加关注血小板减少症的发生, 增强安全用药意识, 结合患者病情及时对症处理。

关键词:酪氨酸激酶抑制剂; 奥希替尼; 超剂量; 血小板减少症; 表皮生长因子受体; 基因突变; 药学监护

Thrombocytopenia Induced by Overdose of Osimertinib: A Case Report and Literature Analysis

Ji Wen^{1,2}, Feng Alei¹, Yang Zhe¹, Zhang Wen¹

(1. Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong, China 250021; 2. Jiaozhou Central Hospital, Qingdao, Shandong, China 266300)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of osimertinib in clinical practice. **Methods** The treatment process of a patient with left lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor (EGFR) p. L858R gene mutation experiencing thrombocytopenia induced by overdose of osimertinib in the Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University was retrospectively analyzed. The relevant literature in the PubMed, CNKI, WanFang, VIP and others from the inception of these databases to April 25, 2023 was searched to explore the mechanism of this adverse drug reaction (ADR) and clinical countermeasures. **Results** After taking 80 mg/d of osimertinib for more than two years, the patient developed meningeal metastasis, and thrombocytopenia (grade three) occurred when she took at a more dosage of 160 mg/d for 24 d. The ADR was considered to be probably related to the overdose of osimertinib (the Naranjo's ADR evaluation scale was seven points), so the osimertinib was discontinued, and then the patient's platelet count returned to the normal after 16 d. Literature analysis showed that the possible mechanisms of thrombocytopenia induced by osimertinib included interference with platelet generation or activation, possible pathogenic feedback pathways between suppressed tumor cells and platelets, and effects on endogenous thrombopoietin level. When this ADR occurred, we should stop the relevant drugs or reduce the dosage, and give the treatment such as recombinant human interleukin - 11 or recombinant human thrombopoietin. **Conclusion** For patients with meningeal metastasis, high-dose osimertinib can effectively improve blood-brain barrier permeability and inhibit tumor growth. However, during the overdose use of osimertinib, clinical medical personnel need to pay more attention to the occurrence of thrombocytopenia, enhance the awareness of safe medication, and give the timely and symptomatic treatment based on the patient's condition.

Key words: tyrosine kinase inhibitor; osimertinib; overdose; thrombocytopenia; epidermal growth factor receptor; gene mutation; pharmaceutical care

奥希替尼是应用于表皮生长因子受体(EGFR)突变的第3代酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 是EGFR基因突变非小细胞肺癌(NSCLC)患者的一线治疗药物, 也是第1代、第2代EGFR TKI耐药后T790突变NSCLC的有效治疗药物, 能延长患者的无进展生存期(PFS)和总生

存期^[1]。临床普遍关注的奥希替尼药品不良反应(ADR)有QT间期延长和间质性肺病等, 常见的ADR为腹泻、皮疹等, 致重度血小板减少症报道较少。在此, 报道山东第一医科大学附属省立医院收治的1例接受奥希替尼一线治疗的NSCLC患者, 在超剂量口服奥希替尼

*基金项目: 国家重点研发计划课题[2020YFC2008902]。

第一作者: 纪文, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)81402456@qq.com。

△通信作者: 张文, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)zhangwen_jyk@126.com。

后出现血小板减少症,并结合相关文献,探讨奥希替尼致该ADR的临床特点及管理对策,以提高临床对奥希替尼致ADR的认识,促进临床安全用药。

1 临床资料

患者,女,50岁,2023年2月17日因“两侧肋肋持续疼痛5月余”入院。患者2020年4月因憋闷、咳嗽、咳痰于外院就诊,确诊肺腺癌。送检“左主支黏膜”查见肺腺癌。基因检测示EGFR基因第21号外显子L858R突变,颅脑核磁共振(MR)平扫+增强提示脑转移。给予甲磺酸奥希替尼80 mg/d,2个月后脑转移灶消失,疗效评估为部分缓解(PR)。患者既往无高血压、糖尿病史,无合并用药,无药物、食物过敏史。

入院体格检查示,体温36.1℃,心率95次/分,呼吸频率24次/分,血压107/70 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。两侧第10~12肋间区域明显压痛,余无明显异常。胸及全腹CT平扫增强显示,左肺上叶肺门旁见截面积约4.0 cm × 4.6 cm软组织肿块,左肺上叶中心型肺癌累及上叶肺动脉、伴远侧肺组织阻塞性不张、双肺多发转移瘤,大者截面约2.8 cm × 2.8 cm。颅脑MR平扫+增强+磁共振弥散加权成像(DWI)示,脑实质内及部分脑膜多发异常强化灶,结合病史,考虑为转移瘤MR表现。疗效评估为疾病进展(PD),合并脑膜转移及骨转移。行支气管镜检查,结合免疫组化及病史,病理符合肺腺癌。实验室检查血常规结果见表1(其中WBC为白细胞计数,RBC为红细胞计数,PLT为血小板计数,Hb为血红蛋白);尿常规、肝肾功能检查未见异

常。基因检测结果显示,EGFR p. L858R第21号外显子错义突变,TP53 p. P151T第5号外显子错义突变。

入院诊断:左肺腺癌(T2bN3M1c IV期)伴EGFR p. L858R突变。

2 治疗经过

2月17日至19日,给予患者对症止痛治疗及营养支持,并制订具体治疗方案。2月20日,患者诉全身多处疼痛难耐,行胸腰椎转移灶、脑膜转移灶放射治疗(单次剂量300 cGy,共10次),并将奥希替尼加量至160 mg/d,同时予地舒单抗抑制骨破坏、盐酸羟考酮缓释片止痛治疗,患者头痛和腰痛减轻后出院。24 d后(3月16日),患者自述头痛、呕吐减轻,但因乏力、头晕再次入院,次日复查血常规示,WBC及PLT明显降低;心肌酶、尿常规、肝肾功能无异常。当日起给予人粒细胞刺激因子注射液300 μg皮下注射(ih),重组人血小板生成素注射液(商品名特比澳)15 000 U ih,口服海曲泊帕乙醇胺片5 mg/d。3月19日复查血常规,PLT进一步降低,次日行骨髓穿刺活检,结果显示三系(红细胞、白细胞、血小板)造血细胞均可见,巨核细胞数量及形态未见明显异常。3月21日,将口服海曲泊帕乙醇胺片5 mg/d改为口服艾曲泊帕乙醇胺片50 mg/d,联合重组人血小板生成素注射液15 000 U/d继续升血小板治疗。3月23日,复查血常规示PLT仍在降低,考虑为奥希替尼加量引起的血小板减少症(分级为3级)。3月24日,停用奥希替尼,其余治疗不变。3月27日,复查血常规示PLT稍有所回升,但头晕、呕吐加重,重影加重,疑病情进展,将奥希替尼改为伏美替尼160 mg/d并继续升血小板治疗,其余治疗方案未变。4月3日,复查血常规示PLT明显回升,至4月8日恢复正常。停用奥希替尼后,患者PLT逐渐恢复正常,头痛加重考虑为脑膜转移所致脑水肿引起,同时考虑单用伏美替尼难以控制病情,于4月6日给予甘露醇并加量至250 mL每8 h 1次,给予信迪利单抗200 mg+培美曲塞800 mg二线方案治疗,患者头痛症状缓解,血常规正常,无特殊不适。4月11日,患者出院。经随访,患者病情暂稳定。治疗过程中血常规各项指标变化见表1。

3 文献分析

3.1 奥希替尼临床应用与超剂量使用

奥希替尼是一种口服不可逆的EGFR TKI,常规剂量为80 mg/d,用于EGFR基因突变患者一线治疗的PFS,优于常规意义上的第1代EGFR TKI的一线治疗,且不易因发生T790M突变产生耐药而出现疾病进展^[1]。一项Meta分析结果显示,对于EGFR基因突变NSCLC患者的治疗,奥希替尼在PFS方面较第1代、第2代EGFR TKI单一疗法获益更大,与阿法替尼加西妥昔单

表1 患者血常规各项指标变化情况

Tab. 1 Results of blood routine test in the patient

时间	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)
2月17日	8.36	4.27	149.00	124
2月27日	4.72	4.60	170.00	132
3月8日	3.00	4.35	183.00	125
3月17日	1.47	4.38	47.00	130
3月18日	6.46	4.28	43.00	125
3月19日	10.74	4.29	36.00	127
3月21日	3.72	4.25	32.00	123
3月23日	2.43	4.13	31.00	120
3月24日	3.01	4.08	32.00	118
3月25日	3.09	4.01	30.00	116
3月27日	4.52	3.90	39.00	115
3月31日	4.21	4.07	46.00	121
4月3日	4.20	4.70	64.00	128
4月5日	4.28	6.51	85.00	126
4月8日	4.44	6.71	127.00	130
4月10日	7.57	4.08	167.00	120

抗和吉非替尼加培美曲塞相比也有显著获益^[2]。FLAURA研究显示,与第2代EGFR TKI相比,奥希替尼中枢神经系统(CNS)的渗透性明显更好^[3]。COLCLOUGH等^[4]使用临床前模型研究了EGFR TKI的脑渗透活性,发现奥希替尼在所有EGFR TKI中表现出最佳的血脑屏障通透性,故更建议奥希替尼作为脑转移患者的一线治疗选择。对于奥希替尼的超剂量使用,BLOOM研究显示,对于EGFR基因突变的肺癌伴脑膜转移患者,奥希替尼加量至160 mg/d,客观缓解率(ORR)达62%,缓解持续时间(DOR)为15.2个月,对CNS疗效更佳,且不良事件发生率与既往报道一致^[5]。另有研究显示,2013年10月至2020年1月的来自8个机构的105例晚期EGFR基因突变肺癌患者予奥希替尼80 mg/d治疗后,出现CNS进展,将剂量增加至160 mg/d有一定获益,CNS控制持续3~6个月,对孤立性脑膜进展的患者更有效,且未报告3级或更严重的不良事件^[6]。表明对于EGFR基因突变脑膜转移的NSCLC患者,奥希替尼超剂量使用可作有效治疗途径。

3.2 既往报道病例分析

检索PubMed、中国知网、万方、维普等数据库(自建库起至2023年4月25日),仅有4例肺癌患者出现奥希替尼相关性血小板减少症的报道^[7-10],详见表2。4例报道中奥希替尼口服剂量均为80 mg/d,其中2例分别联合了卡铂和西格列汀,这2种药物均为导致PLT下降的可疑药物,可能会加重奥希替尼导致血小板减少症,后期经停药及升血小板治疗,PLT回升;1例患者病情较重,经停药和减量等调整后,仍因病情进展而死亡;1例患者二线单用奥希替尼致PLT减少,纠正PLT后改用阿美替尼,肿瘤稳定,PLT正常。未见文献报道超剂量奥希替尼引起血小板减少症的不良反应病例。

本病例因奥希替尼加量致血小板减少,两者呈时间相关性,停药后血小板有回升趋势,根据诺氏不良反应评估量表,本病例血小板减少症与奥希替尼“很可能”有关。

3.3 奥希替尼致血小板减少症的机制

奥希替尼致血小板减少症原因尚不明确,虽然轻度的血小板减少可作为EGFR TKI靶向治疗总生存期的预测指标,但严重血小板减少通常会导致停药^[7]。

已知血小板与其他细胞类型相比显示出高酪氨酸激酶活性,在血小板活化过程中,酪氨酸磷酸化是关键信号传导机制之一。虽然TKI对靶向激酶具有较高的亲和力,但鉴于巨核细胞和血小板中存在靶向或相关脱靶酪氨酸激酶,TKI很可能会干扰血小板的形成或激活过程^[11]。另外,血小板衍生长因子(PDGF)不仅会影响血小板生成,还参与外周细胞的募集和成熟,以稳定新的肿瘤血管^[12],与EGFR协同激活p21活化蛋白激酶,进而影响肿瘤发生^[13],EGFR TKI治疗可能会影响PDGF,从而影响血小板生成。

此外,肿瘤细胞和血小板之间可能存在致病反馈回路。研究表明,肿瘤通过多种分子途径刺激血小板产生和活化,活化的血小板又可促进肿瘤生长^[14]。故被EGFR TKI抑制的肿瘤细胞可能启动反馈机制抑制血小板的产生和激活。

另外,EGFR TKI对内源性血小板生成素(TPO)的影响也可能是奥希替尼致血小板减少的另一条途径。有研究显示,TPO能通过调控EGFR信号促进癌细胞增殖和迁移,EGF诱导的EGFR和磷酸化表皮生长因子受体(P-EGFR)降解会在TPO过表达细胞中延迟和减弱,当TPO被抑制时会观察到相反的效果。研究者认为,EGFR基因转录变化是由于EGFR降解变化而产生的补偿反应,而当EGFR mRNA水平以与TPO和P-EGFR水平相反的方式变化时,存在负反馈机制,当EGFR降解率连续变化时,癌细胞可能会通过修改EGFR的转录过程进行补偿^[15]。可推测,EGFR TKI直接阻断EGFR的激活可能干扰了TPO与EGFR间的反馈机制,从而引起内源性TPO的减少导致血小板减少。

3.4 临床对策

在临床管理方面,参照《肿瘤治疗相关性血小板减少症的临床管理专家共识》^[16],建议当发生TKI导致的严重肿瘤治疗相关性血小板减少症(CTR)时,需暂停或减量相关药物,推荐给予重组人白细胞介素11(rhIL-11)或重组人血小板生成素(rhTPO)进行治疗,直至PLT > 75 × 10⁹/L。如果rhIL-11和rhTPO疗效不佳,可考虑给予促血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)治疗。若暂停用药3周内CTR改善为0-2级,可原剂量

表2 既往报道病例分析

Tab. 2 Analysis of previously reported cases

序号	年龄(岁)	性别	分期	剂量(mg/d)	既往TKI使用	联合用药	最低PLT(×10 ⁹ /L)	治疗方式	转归
1	66	男	cT2aN3M1b(脑)IVa期	80	否	卡铂	25	停用奥希替尼	停药3d后PLT回升
2	57	女	cT2aN2M1a(骨)IV期	80	是	贝伐珠单抗	37	停用后再次减量至40mg/d,启用后PLT降至21×10 ⁹ /L,再次停用	死亡
3	64	女	pT2aN1M1a IVa期	80	是	无	24	停用奥希替尼,输注PLT后回升至72×10 ⁹ /L,改用阿美替尼	肿瘤稳定,PLT稳定
4	70	女	T4N2BMO IIIb期	80	否	西格列汀	3	停用奥希替尼和西格列汀,输注血小板	PLT恢复正常,重新启用奥希替尼

或下调剂量恢复用药;若暂停用药大于3周仍未改善为0-2级,则需永久停药。规范管理CTRTR以保证肿瘤患者治疗的有效性及其安全性。

有研究显示,伏美替尼也可考虑用于CNS进展的挽救治疗,具有良好的疗效和可接受的安全性,且致血小板减少的发生率相对较低^[17],这也许可作为奥希替尼致血小板减少后的替代治疗方案。

4 结语

奥希替尼致血小板减少症为已知ADR,发生率较高,但报道较少,显示对患者治疗造成较大影响,而3级以上的血小板减少症的发生率虽然很低,若不有效干预,会严重影响治疗进程。本病例确诊肺腺癌脑转移后,给予奥希替尼80 mg/d靶向治疗,复查疗效评价为PR,用药2年余发生脑膜转移,疗效评价为PD,增加奥希替尼剂量至160 mg/d为超剂量用药,患者症状缓解,但PLT降低,发展为血小板减少症(3级),在权衡药物的疗效与ADR并结合患者病情后,考虑停止奥希替尼治疗,并给予对症治疗,患者病情稳定。脑膜转移的临床反应对药物的脑脊液浓度更敏感,高剂量奥希替尼能有效提高血脑屏障通透率,增加脑脊液中的药物浓度,最大限度地抑制肿瘤生长,给患者的症状缓解和生存带来更多获益。但在超剂量使用奥希替尼过程中,临床医务人员需更加关注血小板减少症的发生,加强对EGFR TKI的ADR的认识,增强安全用药意识。

参考文献

[1] RAMALINGAM SS, YANG JC, LEE CK, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 841-849.

[2] ZHAO Y, LIU J, CAI X, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2019, 367(10): 15460.

[3] BALLARD P, YATEA JW, YANG Z, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5130-5140.

[4] COLCLOUGH N, CHEN K, JOHNSTRÖM P, et al. Preclinical Comparison of the Blood-brain barrier Permeability of Osimertinib with Other EGFR TKIs[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 189-201.

[5] YANG JCH, KIM SW, KIM DW, et al. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive

Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6): 538-547.

[6] PIPER-VALLILLO AJ, ROTOW JK, AREDO JV, et al. High-Dose Osimertinib for CNS Progression in EGFR+ NSCLC: A Multi-Institutional Experience[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(6): 100328.

[7] HU Y, QUAN YP, DUAN YW, et al. Aumolertinib effectively reduces clinical symptoms of an EGFR L858R-mutant non-small cell lung cancer case coupled with osimertinib-induced severe thrombocytopenia: a case report[J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34(3): 455-459.

[8] TAN X, CHEN S, HE L, et al. Successful osimertinib rechallenge after severe thrombocytopenia caused by osimertinib combined with sitagliptin: a case report[J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34(6): 791-796.

[9] 郑婷婷, 叶晓芬, 金美玲, 等. 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, 29(1): 70-71.

[10] 高志强, 马美丽, 顾爱琴, 等. 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.

[11] TULLEMANS BME, HEEMSKERK JWM, KUIJPERS MJE. Acquired platelet antagonism: off-target antiplatelet effects of malignancy treatment with tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(9): 1686-1699.

[12] HUANG XL, KHAN MI, WANG J, et al. Role of receptor tyrosine kinases mediated signal transduction pathways in tumor growth and angiogenesis - New insight and futuristic vision[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 180: 739-752.

[13] HE H, LEVITZKI A, ZHU HJ, et al. Platelet-derived growth factor requires epidermal growth factor receptor to activate p21-activated kinase family kinases[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(29): 26741-26744.

[14] SCHMIED L, HOGLUND P, MEINKE S. Platelet-mediated protection of cancer cells from immune surveillance - possible implications for cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 640578.

[15] ZOU ZF, FAN XX, LIU Y, et al. Endogenous thrombopoietin promotes non-small-cell lung carcinoma cell proliferation and migration by regulating EGFR signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12): 6644-6657.

[16] 中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组. 肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识[J]. *肿瘤*, 2021, 41(12): 812-827.

[17] XU Z, HAO X, WANG Q, et al. Intracranial efficacy and safety of furmonertinib 160mg with or without anti-angiogenic agent in advanced NSCLC patients with BM/LM as salvage therapy[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 206.

(收稿日期:2023-06-20;修回日期:2023-11-30)