

1例安罗替尼致严重血小板降低伴皮下出血的病例分析

冯文娟 周文强*

宝鸡市第三人民医院, 陕西 721004

摘要: 1例57岁女性患者在确诊肺腺癌后, 经多方案化疗后症状有所缓解, 后因白细胞降低及贫血, 病情危重, 无法耐受化疗, 给予盐酸安罗替尼胶囊治疗。规律服药3月后, 因气短来院就诊, 血常规检查报危急值: 血小板 $5 \times 10^9/L$, 全身多处皮肤黏膜可见散在出血点, 同时伴肉眼可见血尿, 考虑为盐酸安罗替尼导致血小板降低引发出血所致。立即停用盐酸安罗替尼, 给予对症治疗, 一周后患者病情未见好转, 出现进行性加重, 家属拒绝进一步治疗, 要求出院。

关键词: 安罗替尼; 血小板降低; 出血; 非小细胞肺癌; 药品不良反应

Analysis of a Case of Severe Thrombocytopenia with Subcutaneous Hemorrhage Caused by Anlotinib

Wen-Juan Feng*, Wen-Qiang Zhou

The Third People's Hospital of Baoji City, Shannxi 721004 China

Abstract: A 57-year-old female patient was diagnosed with lung adenocarcinoma. Her symptoms were relieved after multiple regimens of chemotherapy. Later, because of leukopenia and anemia, the patient was in critical condition and could not tolerate chemotherapy. She was treated with anlotinib hydrochloride capsules. After taking the medicine regularly for 3 months, she came to the hospital due to shortness of breath. The critical value of routine blood examination was: platelets $5 \times 10^9/L$. Many bleeding points were seen in multiple skin and mucous membranes throughout the body, and hematuria was visible with the naked eye. It was considered to be caused by bleeding due to thrombocytopenia caused by anlotinib hydrochloride. Anlotinib hydrochloride was discontinued immediately and symptomatic treatment was given. The patient's condition did not improve after one week and there was progressive exacerbation. The family refused further treatment and asked to be discharged.

Keywords: Anlotinib; thrombocytopenia; hemorrhage; non-small cell lung cancer; adverse drug reactions

一、前言

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤, 目前我国其发病率和死亡率居恶性肿瘤首位, 肺癌中80%-85%左右为非小细胞肺癌(NSCLC)。近年来, 靶向治疗在非小细胞肺癌的治疗中发挥重要的作用, 但现有的靶向药物在基因突变阴性患者的治疗中却无法获益。而我国自主研发的1.1类新药盐酸安罗替尼在前期的临床试验中, 对晚期的NSCLC患者显示了其特有的疗效。但作为刚上市不久的新药, 对于其安全性仍需进一步观察。本文就安罗替尼在临床应用中导致严重的血小板降低伴皮下出血的一份病例做以分析, 以期今后临床的治疗用药提供参考。

二、病史摘要

患者, 女性, 57岁, 2018年6月因气短症状明显入院治疗, 胸水查见肺腺癌细胞, 行胸膜活检后诊断为肺腺癌(T4N3M1), 已出现肺内、胸膜、心包及淋巴结转移, EGFR基因突变检测阴性。给予重组人血管内皮抑制素注射液胸腔注射局部治疗, 培美曲塞(0.8g, ivgtt, d1)+顺铂(60mg, ivgtt, d2)全身化疗, 症状缓解出院。2018年7月20日因白细胞降低1天来院住院。入院时血常规检查示: 白细胞 $0.9 \times 10^9/L \downarrow$, 红细胞 $2.3 \times 10^{12}/L \downarrow$, 血红蛋白 $67g/L \downarrow$, 血小板 $107 \times 10^9/L \downarrow$, 患者病情危重, 评估患者现状无法耐受化疗, 给予输血、纠正贫血、升白细胞等对症治疗, 待血常规大致正常后, 于2018年8月2日出院, 出院时复查血小板 $226 \times 10^9/L$ 。出院后给予盐酸安罗替尼胶囊治疗, 12mg, po, qd。期间患者服药规律, 未进行复查。

* 通讯作者: 周文强, 1992年2月, 男, 汉族, 陕西宝鸡人, 现任宝鸡市第三人民医院药师, 本科。研究方向: 药学专业。

2018年10月24日患者因气短1日来院就诊,血常规检查报危急值:血小板 $5 \times 10^9/L$,查体:全身多处皮肤黏膜可见散在出血点,同时伴肉眼可见血尿,考虑为VEGFR-TKI盐酸安罗替尼导致血小板降低引发出血所致。立即停用盐酸安罗替尼,给予输血小板(一个治疗量,iv,qd)替代治疗,配合皮下注射白介素-11(3mg,ih,qd)及重组人血小板生成素注射液(15000u,ih,qd),治疗6日,10月29日急查血常规示:白细胞 $10.4 \times 10^9/L \uparrow$,红细胞 $2.63 \times 10^{12}/L \downarrow$,血红蛋白 $79g/L \downarrow$,血小板 $7 \times 10^9/L \downarrow$,患者双下肢水肿,全身可见出血点及瘀斑,病情未见好转,出现进行性加重,向家属告知病情,家属拒绝进一步治疗,要求出院。本文已获取患者的知情同意,将其临床资料公开,以供医务工作者学习。

三、分析与讨论

(一) 盐酸安罗替尼简述

盐酸安罗替尼是我国自主研发的肿瘤领域的原研创新药,于2018年5月9日正式上市,该药适用于既往接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗。对于存在表皮生长因子受体(EGFR)基因突变或间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的患者,在开始盐酸安罗替尼治疗前应接受过相应的标准靶向药物治疗后进展或不可耐受、且至少接受过2种系统化疗后复发或进展^[1]。

针对NSCLC患者的治疗方案,一、二线治疗可选择靶向治疗、含铂两药化疗或免疫治疗等。三线及后线治疗手段有限,目前仍无标准的治疗方案,盐酸安罗替尼的出现让这一难题有了重要突破。安罗替尼是一种新型的口小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)药物,它能够强烈抑制血管新生相关的血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)所介导的下游信号通路,干预内皮细胞的增殖、迁移、及形成管腔的能力,进而抑制微小血管的形成,并且能通过干细胞因子受体(c-Kit)激酶干预肿瘤细胞本身的多个生物学过程。所以,相比于其他TKI类药物,安罗替尼具有高效与选择性,具有很高的临床价值。研究发现,盐酸安罗替尼能够显著降低癌内微血管的数量,有效抑制移植瘤的生长^[2-3]。临床研究结果也证实了盐酸安罗替尼可显著延长晚期NSCLC患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)^[4]。

(二) 药品不良反应相关性分析

ALTER0303研究探索了安罗替尼用于至少二线治疗后肿瘤进展的NSCLC患者的疗效和安全性,在药物导致的不良反应方面与其他靶向药物基本类似,像常见不良反应有高血压、皮疹或干燥、皮肤发痒、腹泻、疲劳等,罕见不良反应有严重出血、心脏病、血块、胃肠穿孔等。其中安罗替尼所导致的小血小板计数降低发生率在所纳入的294例Ⅲ期临床研究者中为10.20%, ≥ 3 级发生率为1.02%,并且统计得出,大部分不良事件出现在50天以内(治疗2个周期内)^[5]。

2012年CFDA药品不良反应监测中心发布《药品不良反应报告和监测工作手册》,依据不良反应事件分析的五条原则,将关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价6级^[6]。

本例患者在2018年7月20日之前及该次住院期间病情稳定,出院前也复查血常规,显示血小板计数正常,在接受安罗替尼序贯治疗2月余就出现全身多处皮肤黏膜可见散在出血点,并且报血小板危急值。根据判定标准评估:1.用药与不良反应出现有无合理的时间关系:有合理的时间关系;2.不良反应是否符合该药的不良反应类型:药品说明书有该不良反应相关描述;3.停药或减量后,反应是否消失或减轻:未消失或减轻;4.再次使用该药是否再次出现同样反应:未再使用该药;5.反应是否可用并用药的作用、患者病情进展、其他治疗的影响来解释:不排除患者肿瘤骨转移浸润骨髓或其他影响因素。

综上,判断该病例出现的血小板计数减少为安罗替尼所致,关联性评价为“可能”。

(三) 不良反应发生机制及文献回顾

目前,安罗替尼导致血小板计数减少/出血的机制尚不明确,可能与血管内皮细胞生长因子(VEGF)有关。VEGF是血管内皮再生的重要调节剂,能维持血管内皮的完整性,VEGF被抑制后,新生血管形成受损,可导致内皮细胞凋亡,或引起结构缺陷,暴露促凝物质,激活血小板,促发凝血反应,导致血栓形成。同时,VEGF被抑制后抗凝平衡被打破,血管内皮更新修复功能丧失,血小板-内皮细胞相互作用紊乱,血小板功能抑制,从而发生血小板计数减少/出血^[2,3,7,8]。

安罗替尼为新上市的药品,目前尚无关于该药品的不良反应报道,查阅同类药物文献进行汇总分析。同样为多靶点酪氨酸激酶抑制剂的舒尼替尼,与安罗替尼作用机制类似,也通过PDGFR、VEGFR、KIT等靶点发挥疗效。通过对舒尼替尼近年来不良反应的文献报道进行统计分析,最后得出,在舒尼替尼所导致的所有器官/系统不良反应中,血液淋巴系统不良反应占16.67%,主要表现为手足综合征和血小板减少症,其中血小板减少不良反应发生5例,发生率为7.58%,并且纳入研究的5例血小板减少都是4度^[9]。也有学者对作用于VEGFR的贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤的不良反应进行分析,纳入35例研究对象进行为期一年的研究,回顾性分析得出,在所有观察者中,出血者所占比率最高,发生

率为25.7%，常见的是鼻出血，其次是消化道出血及泌尿系统出血，血小板减少发生率为17.1%^[10]。

(四) 不良反应处理建议

血管靶向药物导致的常见不良反应，一般的解决建议是用药物进行管理，对症治疗达到缓解；罕见不良反应需进行会诊，治疗前对患者进行评估是否是高危人群。针对安罗替尼所导致的小血小板计数减少/出血，根据美国卫生及公共服务部颁布的《常见不良事件评价标准 (CTCAE4.0)》^[11]，给出如下分级及处理建议，血小板计数降低分级及处理建议见表1，出血分级及处理建议见表2。

表1 血小板计数降低分级及处理建议

不良事件等级	判定标准	剂量调整方案	处理建议
1级	血小板计数在100-75×10 ⁹ /L	维持原有剂量	按计划访视
2级	血小板计数在75-50×10 ⁹ /L	延迟给药，1周内能恢复至 < 2级，维持原有剂量	2-3天1次复查血常规，并建议进行积极治疗，后续访视中，每周复查一次血常规
	血小板计数在75-50×10 ⁹ /L	延迟给药，2周内能恢复至 < 2级，降低一个剂量水平	2-3天1次复查血常规，并建议进行积极治疗，后续访视中，每周复查一次血常规
3级	血小板计数在50-25×10 ⁹ /L	延迟给药，2周内能恢复至 < 2级，降低一个剂量水平	2-3天1次复查血常规，并建议进行积极治疗，后续访视中，每周复查一次血常规
4级	血小板计数在 < 25×10 ⁹ /L	永久性终止治疗	每天复查血常规直至恢复至 ≤ 2级；积极输注单采血小板并进行积极治疗

表2 出血分级及处理建议

不良事件等级	判定标准	剂量调整方案	处理建议
1级	轻度症状，不需要干预	维持原有剂量	如发现出血事件，应及时就诊，积极治疗
2级	中度症状，需要干预	延迟给药，2周内能恢复至 < 2级，降低一个剂量水平	
3级	输血，内窥镜或手术治疗（如止血）	永久性终止治疗	
4级	危及生命呼吸困难或血液动力学障碍；需要插管或紧急治疗		
5级	死亡		

血小板计数减少是安罗替尼等抗肿瘤靶向药物引起的严重的不良反应，临床药师在参与患者治疗方案设计的过程中，应首先对患者进行药理学评估。例如评估患者性别、是否有靶向药物过敏史、是否有吸烟史、肺功能情况、是否前期接受过化疗或有化疗相关不良反应等。当存在血小板计数减少的易感因素时，应严格评估患者用药的获益与风险，谨慎使用靶向药物进行治疗。该患者在接受安罗替尼治疗前，进行过相关化疗，无不良反应发生，后期因机体不能耐受化疗，EGFR基因突变检测阴性，使用安罗替尼进一步治疗，有用药指征且使用合理。

在对接受靶向治疗的患者进行药理学监护时，临床药师要加强对患者血细胞指标的观察，并告知患者一旦出现血细胞计数低于正常值、皮肤散在出血点、血尿等症状时应及时就诊，以利于及时诊断和早期治疗。

在临床治疗中确诊血小板计数减少引发出血后立即停用EGFR-TKI，根据具体情况采取积极对症治疗，当PLT < 10×10⁹/L，有严重出血或出血风险时，给予紧急治疗：血小板输注、静注免疫球蛋白、大剂量甲泼尼龙、促血小板生成药物、重组人活化因子Ⅶ，对于非紧急情况下的一线治疗采用：糖皮质激素（大剂量地塞米松或泼尼松）或静注免疫球蛋白，二线治疗为：1. 促血小板生成药物；2. 抗CD20单克隆抗体；3. 脾切除等^[7,12]。该患者PLT < 10×10⁹/L，威胁患者生命，属于4级不良反应，需永久性终止使用安罗替尼，并行对症处理。该患者停药后给予输血小板替代治疗，配合皮下注射白介素-11及重组人血小板生成素注射液治疗多日，病情未见好转，出现进行性加重，向家属告知病情，家属拒绝进一步治疗，要求出院。

安罗替尼作为非小细胞肺癌的三线治疗方案，具有重要的意义。然而作为新上市的药品，医务人员及患者对其安全性往往认识不足。本文从药品不良反应发生的关联性、用药后的药理学监护、出现药品不良反应后的处理等方面，对于一例患者使用安罗替尼后出现严重血小板降低及出血的不良反应进行分析，旨在引起医务人员对其安全性的重视。此外，也提示临床药师可通过参与用药方案制定、开展用药教育、实施药理学监护、及时处理药品不良反应等方面进一步提升医疗质量，保障患者用药安全。

参考文献：

- [1]正大天晴药业集团股份有限公司,盐酸安罗替尼胶囊说明书[Z]. (2018-05-08). <https://www.cttq.com/product/zhongliu-detail-25102.htm>.
- [2]Lin B, Song X, Yang D, Bai D, Yao Y, Lu N. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1[J]. *Gene* 2018;654:77-86.
- [3]Xie C, Wan X, Quan H, Zheng M, Fu L, Li Y, Lou L. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor[J]. *Cancer Sci* 2018;109(4):1207-1219.
- [4]Li K, Han BH, Wang QM, Zhang L, Shi JH, Wang ZH, Cheng Y, He JX, Shi YK, Chen WQ, Wang XW, Luo Y, Nan KJ, Jin FG, Li BL, Wang J. OS outcomes to anlotinib in patients(pts) with refractory NSCLC of both wild-type(WT) and mutant EGFR[J]. *J Clin Oncol* 2018;36:15_suppl,e21013-e21013.
- [5]Han BH, Li K, Wang QM, Zhao YZ, Zhang L, Shi JH, Wang ZH, Cheng Y, He JX, Shi YK, Chen WQ, Wang XW, Luo L, Nan KJ, Jin FG, Li BL, Chen YL, Zhou JY, Wang DL. Third-line treatment:A randomized,double-blind,placebo-contr-olled phase III ALTER-0303 study-Efficacy and safety of anlotinib treatment in patients with refractory advanced NSCLC[J]. *J Clin Oncol* 2017;35:15_suppl,9053-9053.
- [6]CFDA.药品ADR报告和监测工作手册[EB/OL].[2013-12-15]. http://www.cdr-adr.org.cn/xzxx/hyzt/hyzt2013nd/201304/t20130426_5436.html.
- [7]吴军.抗肿瘤血管生成药物不良反应的发生机制及处理[J].*医学综述*, 2016,22(16):3154-3157.
- [8]中国医师协会肿瘤医师分会,中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会,中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会.盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌专家共识[J].*中华医学杂志*, 2018,98(44):3561-3567.
- [9]廖彬池,杜婧.舒尼替尼致不良反应的文献分析[J].*中国药房*, 2017,28(35):4932-4935.
- [10]史芳.贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤的不良反应临床分析[J].*医学理论与实践*, 2017,30(23):3502-3503.
- [11]CTCAE v4.0, Common Terminology Criteria for Adverse Events[EB/OL].[2011/09/01]http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/sum-mer_group/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009.pdf.
- [12]中华医学会血液学分会止血与血栓学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].*中华血液学杂志*, 2016,37(2):89-93.