

普拉替尼致血小板减少1例分析

唐浩淳¹, 夏铮铮¹, 余 涵², 孟 璿¹

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院 (广东深圳 518116)
2. 重庆医科大学药学院 (重庆 400016)

【摘要】 本文报道 1 例 58 岁转染重排融合阳性的晚期非小细胞肺癌女性患者, 规律服用普拉替尼 400 mg, qd 抗肿瘤治疗后发生 4 级血小板减少症。治疗前患者血象正常, 连续服用普拉替尼 27 d 后血小板计数 (Plt) 明显降低, 最低降至 $14 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 对症处理后无明显改善。考虑为普拉替尼所致不良反应, 立即停药, 同时给予对症处理, 此后患者情况逐渐好转, 10 d 后 Plt 回升至 $94 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。患者血象逐渐平稳后调整普拉替尼剂量重启抗肿瘤治疗。临床药师通过不良反应关联性评价判定很可能是普拉替尼引起的小血小板减少症, 并监护患者对症治疗, 且在患者 Plt 恢复正常后提出重启普拉替尼的剂量调整建议。该病例提示临床使用普拉替尼时应警惕血小板减少不良反应, 做好药学监护, 发生不良反应后及时进行用药分析和对症处理。

【关键词】 普拉替尼; 血小板减少; 药品不良反应

Analysis of a case of thrombocytopenia induced by pralsetinib

Hao-Chun TANG¹, Zheng-Zheng XIA¹, Han YU², Jun MENG¹

1. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, Guangdong Province, China

2. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Jun MENG, Email: qzzmj@163.com

【Abstract】 In this paper, a case of a 58-year-old *RET* fusion of positive patient with advanced non-small cell lung cancer, who appeared grade 4 thrombocytopenia after receiving pralsetinib 400 mg qd regularly for anti-tumor therapy, was reported. Before the treatment, the patient's hemogram was normal. After continuous administration of pralsetinib for 27 days, the patient's platelet count (Plt) began to decrease dramatically, reaching the lowest level of $14 \times 10^9 \cdot L^{-1}$. Even symptomatic treatment aimed at increasing platelet did not result in significant improvement. After conducting an adverse reaction causality assessment for thrombocytopenia, it was considered to be an adverse reaction induced by pralsetinib. Therefore, pralsetinib treatment was temporarily suspended and symptomatic treatment was given. Subsequently, the patient's condition gradually improved, and the Plt recovering to $94 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 10 days later. After the patient's hemogram gradually stabilized, the dosage of pralsetinib was adjusted to restart

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202308016

基金项目: 深圳市高水平医院建设专项经费资助

通信作者: 孟璿, 硕士, 主任药师, Email: qzzmj@163.com

anti-tumor therapy. Clinical pharmacists determined that platinum-induced thrombocytopenia was likely to be caused by platinum through the association evaluation of adverse reactions, monitored the patient for symptomatic treatment, and proposed dosage adjustment suggestions for restarting platinum after the patient's Plt returned to normal. This case suggests that the clinical use of platinum should be vigilant against thrombocytopenia adverse reactions, do a good job of pharmaceutical care, and timely drug analysis and symptomatic treatment after adverse reactions.

【Keywords】 Pralsetinib; Thrombocytopenia; Adverse drug reaction

普拉替尼为新型小分子激酶抑制剂，对野生型转染重排（rearranged during transfection, *RET*）、致癌性 *RET* 融合以及突变均有高度效力和选择性，在治疗 *RET* 融合阳性晚期非小细胞肺癌上获得了优异的疗效^[1]。2021年3月24日普拉替尼胶囊获得国家药品监督管理局批准上市，成为全球第二款获批上市的高选择性 *RET* 抑制剂^[2-3]，用于既往经铂类化疗 *RET* 融合局部晚期和转移性非小细胞肺癌成年患者的治疗。本文报道1例普拉替尼导致血小板减少症的病例，探讨不良反应的可能发生机制、处置以及药学建议等，为临床安全用药提供参考。本研究已获得中国医学科学院肿瘤医院深圳医院伦理委员会的批准（伦理编号：KYLX2022-204），并取得患者的知情同意。

1 病例资料

患者，女，58岁，身高157 cm，体重55 kg，Karnofsky's 体力状态（KPS）评分90分，2021年3月确诊“左肺上叶腺鳞癌并左肺门、纵隔淋巴结、左侧锁骨上淋巴结、心包、肝及全身多发骨转移”，初诊即IVb期。3月19日患者组织基因检测示：*KIF5B-RET*（k15:R12），丰度24.68%。TMB 2.99个突变/Mb；MSS；PD-L1 TPS 0%，提示患者 *RET* 基因融合阳性。患者确诊后开始口服塞尔帕替尼胶囊（美国礼来制药公司，规格：80 mg/粒）160 mg，bid 治疗，并每月皮下注射地舒单抗 120 mg 抑制骨质破坏。2个月后复查CT提示肿瘤缩小，5个月后复查提示双肺门及纵隔多发淋巴结较前饱满，于中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院行姑息性放疗。11月30日患者复查提示疾病进展，出现胸腔积液，12月17日和12月20日予顺铂30 mg 胸腔灌注，未行其他治疗。2022年1月24日患

者门诊就诊，诉近半月左下肢疼痛，影响睡眠，予塞来昔布胶囊0.2 g，bid 口服7 d，同时予每月1次的地舒单抗120 mg 皮下注射。1月29日患者一般状况良好，未诉任何不适，血常规检查：WBC $4.94 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N $2.78 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Plt $194 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。开始口服普拉替尼胶囊（Catalent CTS, LLC；规格：100 mg/粒；批号不详）400 mg，qd 治疗。2月14日血常规示：WBC $1.47 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N $0.21 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Plt $34 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，诊断为4级骨髓抑制，3级血小板减少。未停用普拉替尼，予重组人粒细胞集落刺激因子（G-CSF）、重组人血小板生成素（rhTPO）及输血治疗。2月15日血常规示：WBC $1.14 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N $0.29 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Plt $22 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。患者诉牙龈间断出血。继续使用G-CSF和rhTPO。2月16日血常规示：WBC $1.03 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N $0.28 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Plt $94 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。继续G-CSF治疗，暂停rhTPO。2月17日Plt降至 $67 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，再次给予rhTPO治疗后未改善。2月18日、19日WBC与N持续升高，骨髓抑制恢复至2级，但Plt持续下降（图1）。2月20日血常规示：WBC $3.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N $3.31 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Plt $18 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，患者仍诉牙龈出血，且便后出现鲜红色滴血少许。停用G-CSF，再次给予输注血小板和rhTPO治疗，Plt短暂升高后又下降。2月25日Plt $17 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，仍处于4级血小板减少。停用普拉替尼，同时给予输注血小板、rhTPO、重组人白介素-11（rhIL-11）治疗。2月26日患者诉出血症状较前好转，Plt $63 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，此后1周Plt未再出现明显下降，血小板减少在2~3级之间波动。考虑普拉替尼停药时间过长可能导致肿瘤进展，于3月3日重启普拉替尼，剂量从100 mg开始递增，期间使用rhIL-11维持Plt水平。3 d后，

患者 $\text{Plt } 94 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，调整普拉替尼剂量为 200 mg，之后未再出现血小板减少。3 月 13 日患者 $\text{Plt } 443 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，但 $\text{ALT } 100.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ， $\text{AST } 61.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，提示肝功能异常，因此将普拉替尼调整为 200/100 mg，qd 交替服用。3 月 25 日复查血常规示： $\text{Plt } 211 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，较前有明显下降，

但尚处于正常范围，故未给予特殊处理。3 月 31 日 $\text{Plt } 116 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，低于正常范围，但未达到 1 级血小板减少症的程度。3 月 31 日患者出现急性脑梗死，转至外院继续治疗。

患者使用普拉替尼前后的 Plt 变化情况见图 1。

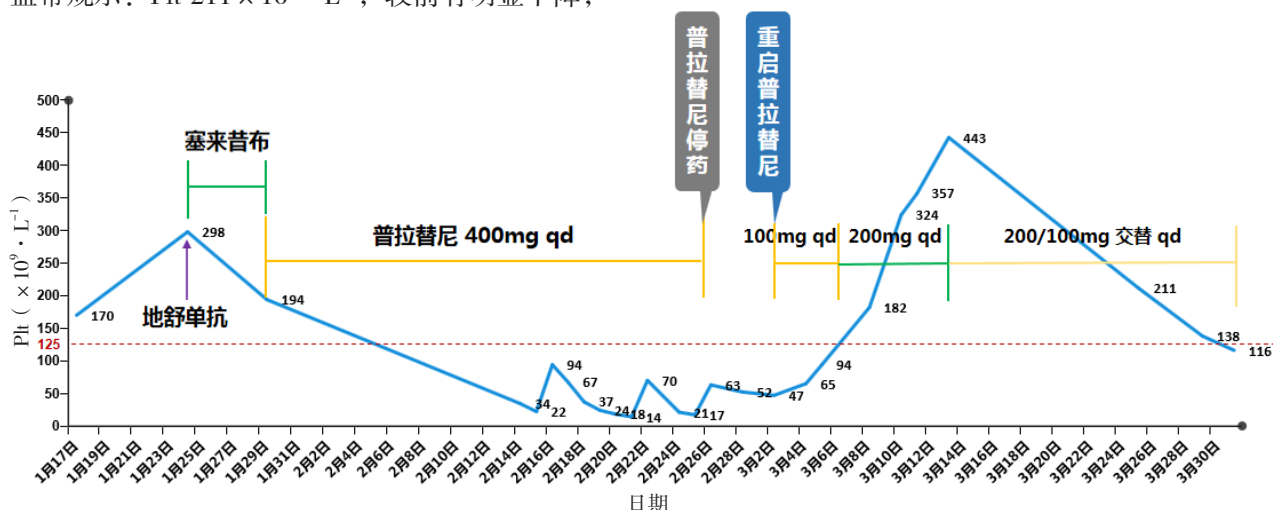


图1 普拉替尼给药期间患者 Plt 变化情况

Figure 1. Changes in Plt of patients during administration of pralsetinib

2 讨论

2.1 药品不良反应关联性评价

患者 1 月 29 日开始服用普拉替尼时 Plt 正常，2 月 14 日发生 3 级血小板减少，不良反应发生与用药具有时间相关性。普拉替尼 II 期临床试验 ARROW 研究^[4]中，纳入的 438 例 *RET* 变异的实体瘤患者中有 $\geq 2\%$ 的患者发生血小板减少症需要中断给药；另一项纳入 220 例转移性 *RET* 融合阳性非小细胞肺癌患者的研究^[5]中，发生 1~4 级血小板减少的患者占 27%，其中 3~4 级减少发生率为 3.2%，提示血小板减少是普拉替尼的已知不良反应。在暂停普拉替尼并给予输注血小板和 *rhTPO* 对症治疗患者 Plt 逐渐恢复正常。重启普拉替尼治疗后，虽下调剂量（100 mg，qd）后未再出现血小板减少，但尚不清楚若使用原剂量（400 mg，qd）重启治疗是否会再次发生血小板减少。

合并用药中，患者自 2021 年 3 月—2022 年 1 月 24 日每月 1 次皮下注射地舒单抗。既往使用地舒单抗治疗后均未出现不适，且地舒单抗说明书中也没有血小板减少不良反应的记载，因此不考虑地舒单抗引起血小板减少的可能性。患者

2022 年 1 月 24—30 日服用了塞来昔布，期间 Plt 正常，因此也可排除塞来昔布引起血小板减少的可能性。且患者在服用普拉替尼期间未出现骨转移加重等可能影响 Plt 的病情变化。综上所述，该患者发生血小板减少症与普拉替尼的关联性评价结果为很可能。

2.2 普拉替尼引起血小板减少的机制探索

血小板减少是普拉替尼治疗非小细胞肺癌常见的不良反应之一，本例患者确诊肺癌同时合并骨转移，且既往接受过姑息性放疗和顺铂胸腔灌注，这些因素都对患者的骨髓造血功能有一定损伤，增加了血小板减少发生的可能。除了患者可能存在的引发 Plt 降低的高危因素外，普拉替尼诱发血小板减少的机制尚未十分明确。

由于酪氨酸激酶抑制剂（TKI）有广泛的激酶靶谱，因此大多数 TKI 不可避免地具有脱靶效应。而血小板功能依赖于 *Tec*、*Btk*、*SFK*、*Lyn*、*Fyn*、*Syk* 等酪氨酸激酶的活性，目前这些酪氨酸激酶已被证明能够被 TKI 所抑制，如伊马替尼可以抑制存在于血小板中的血小板衍生生长因子受体（*PDGFR*），从而阻滞其下游的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B（*PI3K/Akt*）和有丝分裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（*MAPK/Erk*）

信号通路,促进巨核细胞凋亡,最终导致血小板减少^[6]。达沙替尼通过抑制 SFK、plc2 和 PI3K 信号通路,导致血小板减少和功能障碍。作为和普拉替尼同样能够抑制 RET 酪氨酸激酶活性的多靶点 TKI,舒尼替尼则可阻断血管内皮细胞生长因子受体 (VEGFR)、PDGFR、c-kit、CSF-1R、FLT3 和 RET 激酶,并且被证明能够作用于血小板上的 RET 酪氨酸激酶,表现为出血反应^[7]。从其他 TKI 的作用机制中得到启发,普拉替尼导致血小板减少的机制很可能是其脱靶效应使得血小板上的 RET 酪氨酸激酶活性受到抑制,从而抑制血小板功能,进而导致其减少。

2.3 普拉替尼引起血小板减少症的对症治疗

肿瘤治疗期间发生血小板减少症会增加患者出血风险、延长住院时间、增加医疗费用^[8],甚至影响后续治疗,严重时可导致死亡。另外还会导致抗肿瘤治疗药物的剂量强度降低、时间推迟,甚至治疗中止,从而影响抗肿瘤疗效,对患者的长期生存产生不利影响^[9],因此肿瘤治疗相关血小板减少症的管理十分关键,而靶向药物所致血小板减少症的处理目前尚未有更具针对性的办法。靶向治疗毒性管理的总原则是尽早诊断、密切监测、分级管理,对于血小板减少症,治疗期间需密切监测血常规,追踪患者是否有出血倾向,明确血小板减少症的级别,并依据级别选择相应的治疗手段。本例患者在 Plt 降低同时伴有牙龈出血和便后鲜红色滴血,严重程度达到 4 级,需要输注血小板,同时给予 rhTPO 升高 Plt。之后患者 Plt 逐渐回升,但仍在 2~3 级间波动,因此继续使用 rhIL-11 使 Plt 恢复至正常。对于没有合并出血症状的患者,指南推荐 $Plt \leq 10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时,可输注血小板,和(或)联合 rhTPO/rhIL-11 治疗; $10 \times 10^9 \cdot L^{-1} < Plt < 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时,可使用 rhTPO 或 rhIL-11; $75 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq Plt < 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时,密切监测 Plt 及出血情况即可。

需要注意的是,在患者使用 rhTPO、rhIL-11 治疗期间,Plt 若过度升高可导致血栓形成,大多数肿瘤患者又是血栓的高危人群,因此更应密切监测其 Plt 变化,以便及时停药,谨防血栓形成^[9]。根据 rhTPO 和 rhIL-11 说明书,用药后如 Plt 升至 $100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 以上,或 Plt 绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时应及时停药。

2.4 普拉替尼的重启治疗与剂量调整

对于肿瘤治疗相关血小板减少症进行干预的目的是避免因 Plt 下降引起抗肿瘤治疗时机延迟和(或)剂量降低;提升抗肿瘤治疗周期内 Plt 的最低值,以减少和避免血小板输注,防止出血事件的发生。在进行临床管理时,不仅需要提升 Plt,还应针对其具体发生原因进行对因治疗^[10]。本例患者服用普拉替尼后发生 4 级血小板减少,且伴有明显出血症状,出血分级为 3 级。根据普拉替尼说明书。发生 3 级出血,推荐暂停服用普拉替尼直至出血恢复至 0~1 级或基线水平;而发生 4 级血小板减少则应暂停服药直至不良反应改善至 ≤ 2 级后降低剂量重新恢复给药。剂量从 400 mg 以 100 mg 为梯度开始下调,对于无法耐受 100 mg, qd 给药的患者应永久停用本品^[11]。本例患者停用普拉替尼 1 周后,虽然血小板减少未恢复至 2 级,但由于肿瘤发生进展的可能性较大,也出于用药安全性的考虑,从低剂量 100 mg, qd 开始重启普拉替尼治疗,在患者能够耐受的情况下,以 100 mg 的梯度逐渐增量,没有直接以说明书推荐剂量 300 mg 给药。

普拉替尼 I 期临床试验结果^[12]显示,给药剂量在 60 mg, qd 以上时,普拉替尼的血浆浓度能达到 90% 抑制浓度 (IC_{90});而当给药剂量在 300 mg, qd 以上时,脑脊液中即可达到 IC_{90} ,该剂量对于合并脑转移的患者更具优势。因此采用 100 mg, qd 开始重启治疗,对于肿瘤治疗疗效的影响不大。

2.5 小结

本文报道了 1 例普拉替尼导致血小板减少症的病例。普拉替尼在我国上市时间短,临床经验较少,临床药师积极参与临床会诊,对可能发生的不良反应和药物相互作用进行重点监护,协助临床医师对已出现的严重血液学毒性进行全程管理,对药物剂量调整方案和不良反应的治疗方案提出建议,并对患者进行相关宣教,为患者建立后续治疗的信心和提高依从性。

参考文献

- 1 高青云,苏俊威,肖法嫒,等. RET 融合阳性晚期非小细胞肺癌治疗进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(12): 853-861. [Gao QY, Su JW, Xiao FM, et al. Advances in the treatment of RET fusion-positive advanced non-

- small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2021, 24(12): 853–861.] DOI: 10.3779/j.issn.1009–3419.2021.101.43.
- 2 Markham A. Pralsetinib[J]. First Approval Drugs, 2020, 80(17): 1865–1870. DOI: 10.1007/s40265–020–01427–4.
 - 3 Wright KM. FDA approves pralsetinib for treatment of adults with metastatic RET fusion–positive NSCLC[J]. Oncology (Williston Park), 2020, 34(10): 406–406, 431. DOI: 10.46883/ONC.2020.3410.0406.
 - 4 Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion–positive non–small–cell lung cancer including as first–line therapy: update from the ARROW trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33(11): 1168–1178. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.002.
 - 5 Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion–positive non–small–cell lung cancer (ARROW): a multi–cohort, open–label, phase 1/2 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 959–969. DOI: 10.1016/S1470–2045(21)00247–3.
 - 6 Blog: Tyrosine kinase inhibitors can have an effect on platelet function[EB/OL]. <https://plateletservices.com/2020/04/blog-tyrosine-kinase-inhibitors-can-have-an-effect-on-platelet-function/>.
 - 7 Grey W, Chauhan R, Piganeau M, et al. Activation of the receptor tyrosine kinase RET improves long–term hematopoietic stem cell outgrowth and potency–ScienceDirect[J]. Blood, 2020, 136(22): 2535–2547. DOI: 10.1182/blood.2020006302.
 - 8 王理伟. 《肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识》述评[J]. 肿瘤, 2021, 41(12): 828–831. [Wang LW. Comments on consensus on clinical management of cancer therapyrelated thrombocytopenia[J]. Tumor, 2021, 41(12): 828–831.] DOI: 10.3781/j.issn.1000–7431.2021.2112–0945.
 - 9 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. DOI: 10.3781/j.issn.1000–7431.2021.2111–0882.
 - 10 Network NCC. NCCN Clinical practice guidelines in oncology hematopoietic Growth Factors version 4.2021[EB/OL]. (2021–05–20) [2021–08–08]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493>.
 - 11 FDA. GAVRETO (pralsetinib)[EB/OL]. (2022–09–28) [2023–05–11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213721s007lbl.pdf.
 - 12 Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, et al. Precision targeted therapy with BLU–667 for RET–driven cancers [J]. Cancer Discov, 2018, 8(7): 836–849. DOI: 10.1158/2159–8290.CD–18–0338.
- 收稿日期: 2022年06月24日 修回日期: 2023年05月12日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡