

恩沙替尼、安罗替尼、培美曲塞、唑来膦酸 联用致重度贫血1例

郑婷婷¹, 王晓芳², 徐 钰², 张 威¹, 甄健存¹

1. 首都医科大学附属北京积水潭医院药剂科 (北京 100035)
2. 首都医科大学附属北京积水潭医院呼吸与危重症医学科 (北京 100035)

【摘要】 1 例 42 岁男性 IV 期右肺腺癌患者, 病史 9 年, 既往曾予多种化疗和靶向药物, 因疾病进展, 靶向治疗调整为盐酸恩沙替尼胶囊, 联合安罗替尼、培美曲塞二钠和唑来膦酸抗肿瘤治疗。患者连续服用恩沙替尼胶囊 82 d 后, 无明显诱因突发乏力, 血红蛋白从用药前的 $132 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $59 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 确诊为重度贫血, 考虑与恩沙替尼、安罗替尼、培美曲塞以及唑来膦酸相关, 不良反应关联性评价为“可能”。经停药、对症支持治疗后, 入院第 6 天血红蛋白恢复至 $97 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。恩沙替尼在我国上市时间较短, 出现重度贫血的相关报道较少。该病例提示临床治疗中应重点关注使用经验较为有限的药物, 及时发现其少见的不良反应。

【关键词】 恩沙替尼; 安罗替尼; 培美曲塞; 唑来膦酸; 重度贫血; 药品不良反应

A case of severe anemia induced by ensartinib, anlotinib, pemetrexed and zoledronic acid

Ting-Ting ZHENG¹, Xiao-Fang WANG², Yu XU², Wei ZHANG¹, Jian-Cun ZHEN¹

1. Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China

Corresponding author: Jian-Cun ZHEN, Email: zhenjiancun@163.com

【Abstract】 A 42-year-old male patient with stage IV right lung adenocarcinoma was diagnosed for 9 years, and he was treated with multiple chemotherapy and targeted drugs. Due to disease progression, the targeted therapy was adjusted to ensartinib hydrochloride capsules combined with anlotinib, pemetrexed disodium and zoledronic acid. After 82 days of continuous administration of ensartinib, the patient had sudden fatigue without obvious inducement, and the hemoglobin decreased from $132 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ before the administration of ensartinib to $59 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$. The patient was diagnosed as severe anemia, which was considered to be related to ensartinib, anlotinib, pemetrexed and zoledronic acid, and the association of adverse reactions was evaluated as "possible". After drug withdrawal and symptomatic support treatment, the hemoglobin recovered to $97 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ on the 6th day of admission. Ensartinib has been approved for marketing in China for a short time, and there are few reports of severe anemia. Reminder of this case, key attention should be paid to some drugs with limited use experience in clinical treatment, in

order to find some adverse reactions with low incidence.

【Keywords】 Ensartinib; Anlotinib; Pemetrexed; Zoledronic acid; Severe anemia; Adverse drug reactions

盐酸恩沙替尼胶囊是首个也是目前唯一获批上市的国产新一代间变性淋巴瘤激酶（ALK）抑制剂，能作为三磷酸腺苷（ATP）类似物进入细胞内，竞争性抑制 ALK 与 ATP 的结合，阻断酪氨酸激酶的磷酸化过程，从而抑制癌细胞生长、增殖、生存等信号通路的传导，最终诱导癌细胞凋亡^[1]。盐酸恩沙替尼于 2020 年 11 月获国家药品监督管理局批准上市^[2]，虽然该药上市时间较短，但用药过程中潜在的不良反应越来越受到关注。本文报道 1 例恩沙替尼联用安罗替尼、培美曲塞、唑来膦酸致晚期肺腺癌患者严重贫血的病例，探讨患者严重贫血与恩沙替尼以及其他抗肿瘤药物的相关性，以期为临床用药提供参考。本研究已取得患者及家属的书面知情同意，同时在首都医科大学附属北京积水潭医院医学伦理委员会备案。

1 病例资料

患者，男，42 岁，身高 174 cm，体重 73 kg。因“确诊右肺腺癌 9 年余，乏力 2 天”于 2022 年 4 月 6 日入院。2013 年 2 月患者因“咳嗽加重”行胸片示右下肺野内带结节影，2013 年 6 月正电子发射断层显像-X 线计算机断层成像（PET-CT）示：右肺下叶前基底段占位性病变，氟代脱氧葡萄糖（FDG）局限性摄取增高，考虑恶性肿瘤。病理和基因检测结果示低分化腺癌，ALK 位点存在突变，临床诊断为右肺腺癌。2013 年 7 月—2022 年 1 月先后多次住院，接受过培美曲塞+贝伐珠单抗、培美曲塞+卡铂+贝伐珠单抗、培美曲塞+卡铂、培美曲塞单药等方案化疗，以及克唑替尼胶囊、阿来替尼胶囊、塞瑞替尼胶囊和安罗替尼胶囊等靶向治疗。2022 年 1 月 10 日常规检查，血红蛋白（Hb） $132\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。1 月 14 日，因肿瘤标志物癌胚抗原（CEA）呈倍数增长，考虑疾病进展，口服靶向治疗调整为盐酸恩沙替尼胶囊（贝达药业股份有限公司，100 mg 规格对应批号：A210803，25mg 规格对应批号：A210919）225 mg，po，qd。同时继续联合盐酸安罗替尼胶囊（正大天晴药业集团股份有限公司，

批号：210902183）10 mg，po，qd（服用 2 周停 1 周）、注射用培美曲塞二钠（齐鲁制药有限公司，批号：1K0175B34）900 mg，ivd，once 和注射用唑来膦酸浓溶液（Novartis Pharma Schweiz AG，批号：SATN9）4 mg，ivd，once。2 月 14 日，复查 Hb $110\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ；3 月 13 日，复查 Hb $92\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。4 月 4 日患者无明显诱因出现乏力，无发热，4 月 6 日为进一步诊治收入呼吸内科病房。患者既往肺癌病史 9 年；边缘叶脑炎（抗体阴性）病史 6 月余，予糖皮质激素、丙戊酸钠治疗后好转；高血压病病史 6 年，血压最高 150/110 mmHg，间断口服硝苯地平控释片 30 mg，po，qd，酒石酸美托洛尔片 50 mg，po，qd；高脂血症 6 年，规律口服阿托伐他汀 20 mg，po，qn。患者既往有青霉素过敏史，无家族遗传病史。

入院体检：T $36.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，P 84 次/min，R 20 次/min，BP 114/67 mmHg；神清，精神可，呼吸平稳；血常规：WBC $3.18\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ，N 53.5%，RBC $1.79\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}\downarrow$ ，Hb $59\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}\downarrow$ ，Plt $244\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ；肝功能：ALT $25\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ，AST $24\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ，AKP $109\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ；肾功能：SCr $230\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$ 。临床诊断：肺恶性肿瘤[右肺低分化腺癌，T1N3M1c，IV 期，ALK 阳性，体力状态（PS）评分 1 分；多发淋巴结转移、双肾上腺转移、脑转移、肝转移、多发性骨转移；贫血（重度）；边缘叶脑炎（抗体阴性）；肾功能异常；高血压 2 级（中危）；高脂血症。

4 月 6 日入院后，予停用恩沙替尼、安罗替尼；暂停予培美曲塞和唑来膦酸。间断给予输注悬浮红细胞（4 月 6 日和 4 月 7 日各输注 2 单位）和人促红素注射液 10 000 IU，ih（4 月 8 日、4 月 11 日和 4 月 13 日各使用 1 次）改善贫血，除患者长期口服药物阿托伐他汀、美托洛尔和硝苯地平外未予其他药物。4 月 8 日（停药 2 d 后），Hb $76\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，较前有所升高。4 月 12 日（停药 6 d 后），Hb 回升至 $97\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，患者于 4 月 13 日出院。出院后继续随访，5 月 5 日（停药 29 d 后）Hb $110\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，基本恢复至正常水平。5 月 27 日，Hb $93\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，SCr $190\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，肌酐清

除率 $46 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。5月31日恢复化疗和口服靶向药物治疗，5月31日、6月22日和7月13日分别予培美曲塞 900 mg ，d1单药化疗，同时继续规律使用盐酸安罗替尼胶囊抑制血管生成，唑来

磷酸抑制骨吸收，未再使用恩沙替尼。

患者使用恩沙替尼治疗前后血常规监测情况见图1，合并用药情况见表1。

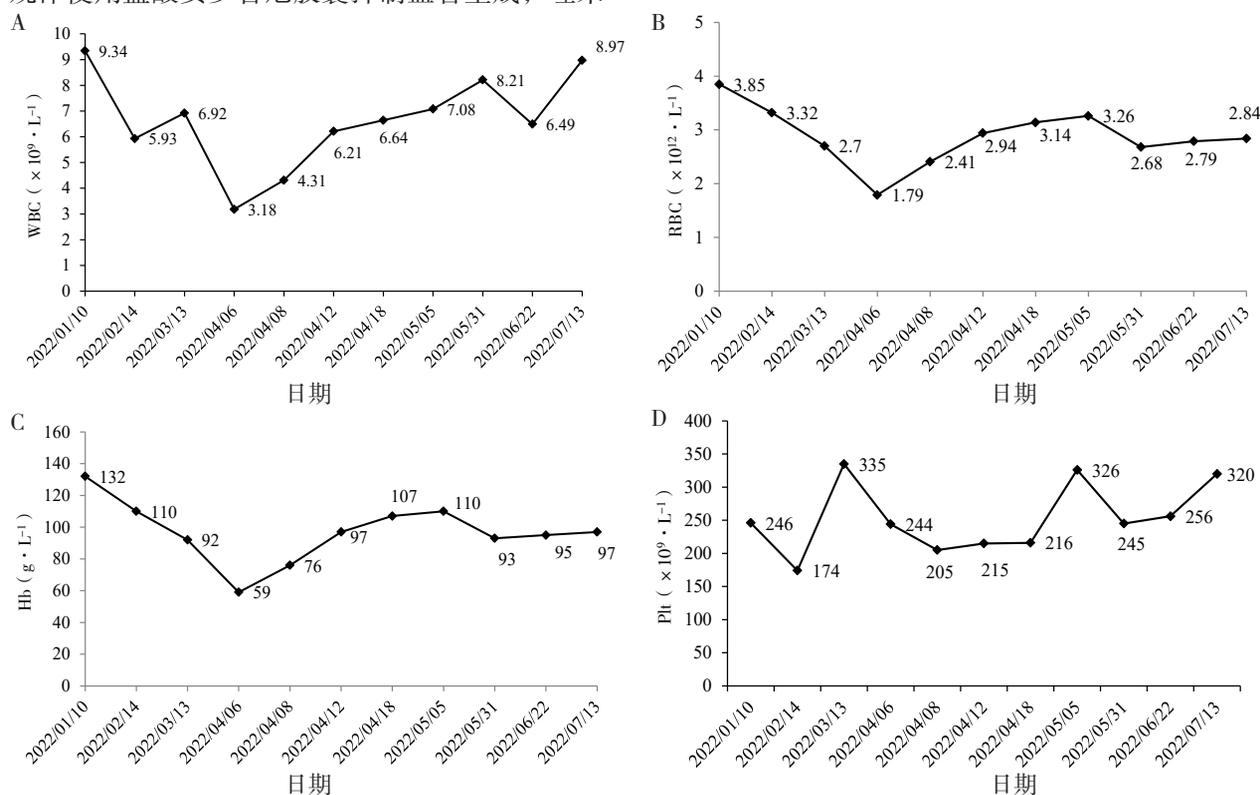


图1 使用恩沙替尼胶囊治疗前后血常规变化情况

Figure 1. Changes of blood routine before and after taking ensartinib capsules

注：A. WBC；B. RBC；C. Hb；D. Plt

表1 使用恩沙替尼胶囊治疗前后合并用药情况

Table 1. Combination of drugs before and after taking ensartinib capsules

用药日期	药品名称	用法用量
2021年11月16日、12月15日、2022年1月10日、2月14日、3月13日	注射用培美曲塞二钠	900 mg, ivd, once (单药化疗5周期)
2021年11月16日、12月15日、2022年1月10日、2月14日、3月13日	注射用唑来磷酸	4 mg, ivd, once
2021年11月16日—2022年4月6日	盐酸安罗替尼胶囊	10 mg, po, qd (服用两周停1周)
2022年1月14日—4月6日	盐酸恩沙替尼胶囊	225 mg, po, qd
2022年4月8日、4月11日、4月13日	人促红素注射液	10 000 IU, ih, once
2022年4月12日	注射用唑来磷酸	4 mg, ivd, once
2022年5月31日、6月22日、7月13日	注射用培美曲塞二钠	900 mg, ivd, once (单药化疗3周期)
2022年5月31日、7月13日	注射用唑来磷酸	4 mg, ivd, once
2022年5月31日—7月13日	盐酸安罗替尼胶囊	10 mg, po, qd (服用两周停1周)

2 讨论

根据《药品不良反应报告和监测工作手册》^[3]对该病例严重贫血与盐酸恩沙替尼等可疑药品进

行关联性分析：①患者在使用恩沙替尼 82 d 后出现严重贫血，符合时间相关性。②贫血在恩沙替尼说明书及相关文献资料中均有报道^[4-6]；安罗替尼、培美曲塞和唑来磷酸说明书中也有贫血不

不良反应的记载。③患者停用恩沙替尼、安罗替尼、培美曲塞和唑来膦酸，经对症治疗后 Hb 逐渐恢复。④患者未再次使用恩沙替尼；再次使用安罗替尼、培美曲塞和唑来膦酸后，Hb 轻度降低，未再出现严重贫血。⑤患者在使用恩沙替尼、安罗替尼、培美曲塞和唑来膦酸期间，同时合并阿托伐他汀、美托洛尔和硝苯地平，这 3 种药品为长期用药，既往并未出现该不良反应，且此次住院期间未停用，故排除这 3 种并用药品的影响。⑥患者肺腺癌病史 9 年，期间经历多次化疗和疾病进展，肿瘤化疗相关贫血以及肺癌合并贫血的可能无法除外，这些因素的叠加可能致使患者此次贫血较为严重。综上分析，评估该例患者严重贫血与恩沙替尼、安罗替尼、培美曲塞和唑来膦酸的关联性评价为“可能”。

盐酸恩沙替尼胶囊说明书中记录的最常见不良反应包括：皮疹、恶心、瘙痒、呕吐、疲劳和转氨酶升高，大多数不良反应为 1~2 级。基于 5 项恩沙替尼临床研究的安全性数据汇总，导致暂停治疗的不良反应主要为皮肤相关不良反应、转氨酶升高和胃肠道反应等，其中贫血的发生率为 9.4%，3~4 级贫血发生率为 0%^[7]。文献^[8]报道，同类 ALK 抑制剂贫血发生情况为：赛瑞替尼贫血发生率为 15%，其中 3~4 级为 2%；阿来替尼贫血发生率为 25%，其中 3~4 级为 5%^[9]。ALK 抑制剂引起贫血是相对比较常见的不良反应，目前其发生机制尚未明确，但大多以轻症为主。安罗替尼为多靶点的受体酪氨酸激酶（RTK）抑制剂，主要不良反应为高血压、蛋白尿、乏力、厌食症等，其中贫血发生率为十分常见（≥ 10%）^[10]。培美曲塞为多靶点叶酸拮抗剂，主要不良反应为皮疹、乏力、恶心、食欲减退、肝酶升高，其中贫血的发生率为常见（1%~10%）^[11]。唑来膦酸为双磷酸盐类药物，主要通过抑制骨重吸收发挥作用，主要不良反应为流感样症状、恶心、呕吐，其中贫血发生率为常见（1%~10%）^[12]。这 4 种药品均有贫血的不良反应，联合使用可能一定程度上增加了贫血的发生率和严重程度。此外，肿瘤化疗相关贫血（CRA）主要是指肿瘤患者在疾病进展和治疗过程中发生的贫血，特征表现为外周血中单位容积内红细胞数减少、血红蛋白浓度降低或红细胞比容降低至正常水平以下^[13]。30%~90% 肿瘤患者合并贫血，具体发生率和严重程度与患

者年龄、肿瘤类型、分期、病程、治疗方案、药物剂量及化疗期间是否发生感染等因素相关^[14]。该患者肺腺癌病史 9 年，期间经历多次化疗和疾病进展，CRA 也不能完全除外。因此，多种可能致贫血药物联合应用以及患者本身终末期肿瘤情况，致使患者此次贫血较为严重。

美国国家癌症研究所常见不良反应事件评价标准（CTCAE）^[15]中的贫血分级标准为：1 级：Hb 100 g·L⁻¹~正常值下限；2 级：80~100 g·L⁻¹；3 级：65~80 g·L⁻¹，需要输血治疗；4 级：危及生命，需要紧急治疗。2022 年 4 月 5 日患者 Hb 59 g·L⁻¹，无明显诱因出现乏力，按上述标准该患者为贫血 4 级。根据《中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识（2019 年版）》^[16]和《恩沙替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌专家共识（2022 年版）》^[7]，临床治疗方法包括输血治疗、促红细胞生成素治疗和补充铁剂等。临床医生和药师共同探讨该病例，认为培美曲塞、唑来膦酸和安罗替尼虽然可能贫血，但患者既往多次规律使用这 3 种药物，Hb 虽有轻度降低，但均未出现大幅降低，且目前培美曲塞、唑来膦酸已停药 23 d，入院前 Hb 降至 59 g·L⁻¹，考虑不能排除恩沙替尼、安罗替尼导致贫血的可能性，讨论风险和获益后建议停用盐酸恩沙替尼胶囊和盐酸安罗替尼胶囊，对症予以输注悬浮红细胞和人促红素注射液 10 000 IU，ih，每周 3 次，后续根据贫血缓解情况，评估是否永久停用或减量使用恩沙替尼及其他抗肿瘤药物。该患者停药 6 d 后 Hb 回升至 97 g·L⁻¹，4 月 13 日办理出院，后续由于肿瘤进展和患者意愿，未再使用恩沙替尼。5 月 31 日再次使用培美曲塞、安罗替尼和唑来膦酸，用药后 Hb 93 g·L⁻¹。

综上所述，患者于服用盐酸恩沙替尼胶囊 82 d 后发生严重贫血，提示对于联合化疗和肿瘤终末期健康状况较差的患者，在服用药物时需要密切监测 Hb 等指标。恩沙替尼作为第二代 ALK 抑制剂，在我国获批上市时间较短，其在临床应用中积累的不良反应病例资料有限，出现 4 级严重贫血的相关报道较少，易被忽视。提示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及一些发生率不高的不良反应。

参考文献

- 1 Childress MA, Himmelberg SM, Chen H, et al. ALK fusion partners impact response to ALK inhibition: differential effects on sensitivity, cellular phenotypes, and biochemical properties[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(11): 1724–1736. DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-18-0171.
- 2 国家药品监督管理局. 国家药监局批准盐酸恩沙替尼胶囊上市 [EB/OL]. (2020-11-20) [2022-07-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20201120154321135.html>.
- 3 国家药品监督管理局安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2011-05-04) [2022-07-26]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/202106/t20210629_331741.html.
- 4 王可, 李娟, 孙建国, 等. 间变性淋巴瘤激酶抑制剂不良反应管理西南专家建议 (2021 年版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(12): 815–828. [Wang K, Li J, Sun JG, et al. Recommendations from experts in the management of adverse reactions to ALK inhibitors (2021 Version)[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2021, 24(12): 815–828.] DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.32.
- 5 Yang Y, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(1): 45–53. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30252-8.
- 6 Horn L, Wang Z, Wu G, et al. Ensartinib vs Crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11): 1617–1625. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3523.
- 7 张力, 杨云鹏. 恩沙替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(4): 297–306. [Zhang L, Yang YP. Expert consensus on ensartinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2022, 44(4): 297–306.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00033.
- 8 Soria JC, Tan D, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2017, 389(10072): 917–929. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)30123-x.
- 9 Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829–838. DOI: 10.1056/nejmoa1704795.
- 10 唐亚娟, 孙涛, 张婕, 等. 安罗替尼治疗晚期肿瘤的相关不良事件分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(10): 674–678. [Tang YJ, Sun T, Zhang J, et al. Analysis of related adverse events of amlotinib in the treatment of advanced tumors. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2021, 30(10): 674–678.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.006.
- 11 Miyahara T, Sueoka-Aragane N, Iwanaga K, et al. Severity and predictive factors of adverse events in pemetrexed-containing chemotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(12): 195. DOI: 10.1007/s12032-017-1053-8.
- 12 Coleman R, Burkinshaw R, Winter M, et al. Zoledronic acid[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(1): 133–145. DOI: 10.1517/14740338.2011.540387.
- 13 中国临床肿瘤学会肿瘤相关性贫血专家委员会. 肿瘤相关性贫血临床实践指南 (2015–2016 版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 11(35): 921–930. DOI: 10.7504/nk2015100202.
- 14 Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature[J]. *Am J Med*, 2004, 116(Suppl 7A): 11S–26S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008.
- 15 National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) Version 4.0[EB/OL]. (2009-05-29) [2022-07-26]. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf
- 16 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关性贫血诊治专家共识 (2019 年版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(17): 869–875. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.17.919.

收稿日期: 2022 年 08 月 18 日 修回日期: 2023 年 06 月 02 日
本文编辑: 洗静怡 钟巧妮