1例阿来替尼致ALK阳性NSCLC患者罕见不良反应的药学监护Δ

杜中英[1]*，郑兆红[1]，魏　亮[2]，侯秋雨[2]#（1.青岛市第八人民医院药学部，山东 青岛　266100；2.青岛市第八人民医院心胸外科，山东 青岛　266100）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）02-0247-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.02.22

摘　要　目的　为间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的安全用药提供参考。**方法**　临床药师参与1例ALK阳性NSCLC患者服用阿来替尼后，出现双侧胸腔积液并发溶血性贫血的诊治过程。针对患者胸腔积液、溶血性贫血等症状，临床药师排查患者的既往用药史和疾病史，以及可能存在药物相互作用的因素；同时根据患者服用阿来替尼与胸腔积液和溶血性贫血的时间相关性，建议停用阿来替尼，待患者相关症状改善后，建议减量使用阿来替尼。但该患者再次出现双侧胸腔积液和溶血性贫血，临床药师根据诺氏评估量表评估阿来替尼与双侧胸腔积液、溶血性贫血的相关性后，建议永久停用阿来替尼，并与临床医生共同建议患者更换为恩沙替尼。**结果**　临床医生采纳临床药师的建议。换药后，该患者的胸腔积液消退，溶血性贫血症状改善。阿来替尼与双侧胸腔积液、溶血性贫血的相关性均为“确定”。**结论**　临床药师通过参与ALK阳性NSCLC患者的药学监护，协助临床医生制定个体化用药方案，保障了患者用药的安全性。

关键词　阿来替尼；胸腔积液；溶血性贫血；药学监护

Pharmaceutical care for rare ADR in a patient with ALK-positive non-small cell lung cancer induced by alectinib

DU Zhongying[1], ZHENG Zhaohong[1], WEI Liang[2], HOU Qiuyu[2] (1. Dept. of Pharmacy, Qingdao Eighth People's Hospital, Shandong Qingdao 266100, China; 2. Dept. of Cardio-thoracic Surgery, Qingdao Eighth People's Hospital, Shandong Qingdao 266100, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for safe drug use in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS** Clinical pharmacists participated in the diagnosis and treatment of a patient with ALK-positive NSCLC who developed bilateral pleural effusion and hemolytic anemia after taking alectinib; regarding symptoms such as pleural effusion and hemolytic anemia in the patient, clinical pharmacists investigated the patient's history of medication and disease, as well as potential drug interaction; to consider the correlation between the patient's use of alectinib and the duration of pleural effusion and hemolytic anemia, clinical pharmacists suggested that clinical doctors discontinued alectinib and used reduced dose treatment after the pleural effusion improved, but the patient suffered from bilateral pleural effusion and hemolytic anemia again; after evaluating the correlation between alectinib and bilateral pleural effusion and hemolytic anemia using the Naranjo's assessment scale, clinical pharmacists recommend permanent discontinuation of alectinib and jointly recommend replacement with ensartinib with clinical physicians. **RESULTS** Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. The pleural effusion subsequently regressed and hemolytic anemia improved after replacing the drug. The correlation between alectinib and bilateral pleural effusion and hemolytic anemia was confirmed. **CONCLUSIONS** Clinical pharmacists participate in pharmaceutical monitoring of ALK-positive NSCLC patients, assist clinical doctors in developing personalized medication recommendations, and ensure the safety of patient medication.

KEYWORDS　alectinib; pleural effusion; hemolytic anemia; pharmaceutical care

间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）是一种跨膜受体酪氨酸激酶，可在多种恶性肿瘤中发生变异或与其他癌基因融合，是肿瘤的致癌驱动基因，5%～7%的非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者的ALK为阳性[1]。目前，治疗ALK阳性NSCLC的靶向药物主要为ALK-酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI），在我国已上市的ALK-TKI包括克唑替尼（第一代），阿来替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼（第二代）以及劳拉替尼（第三代）5种药物。有研究发现，与克唑替尼相比，阿来替尼可显著延长患者的无进展生存期和中枢神经系统疾病的进展时间[2]，且经济性较好[3]。此外，《中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）指南》也推荐阿来替尼为治疗ALK阳性晚期NSCLC的首选药物。该药常见的不良反应（adverse reaction，ADR）包括胃肠道反应、水肿、肌痛、贫血、胆红素升高、皮疹等[4]，临床对这些ADR已有

Δ**基金项目**　青岛市医药卫生科研计划项目（No.2023-WJZD094，No.2021-WJZD113）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：肿瘤药物合理应用。电话：0532-87627411。E-mail：duzhongying1017@126.com

＃**通信作者**　主任医师，硕士。研究方向：胸部肿瘤的诊断和治疗。电话：0532-87627506。E-mail：houqiuyu@163.com

充分的认识，而胸腔积液和溶血性贫血是阿来替尼罕见且可能影响疗效的ADR，临床对其了解有限。目前仅有1篇国外文献报道了阿来替尼可致双侧胸腔积液[5]，8篇国外文献报道了阿来替尼可引起溶血性贫血[6—13]，而双侧胸腔积液并发溶血性贫血尚未有报道。本文报道了临床药师参与1例ALK阳性NSCLC患者服用阿来替尼后，出现双侧胸腔积液并发溶血性贫血的诊疗过程，并对其实施药学监护，旨在为阿来替尼的安全合理用药提供参考。

1 病例资料

患者男性，85岁，体重90 kg，身高186 cm，体表面积2.1 m^2，2023年3月4日因“胸闷憋气1周余”入青岛市第八人民医院。患者3个月前于本院行左肺下叶切除术，术后病理诊断为NSCLC pT1cN2M0 ⅢA期，组织基因检测显示ALK阳性。根据2022版CSCO《非小细胞肺癌诊疗指南》推荐ⅢA期NSCLC术后：辅助化疗±放疗（Ⅰ级推荐）。该患者因年龄原因拒绝化疗，寻求靶向药物治疗。临床医生结合EVIDENCE[14]和ADAURA[15]研究：表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）敏感突变ⅢA期NSCLC术后推荐埃克替尼或奥希替尼靶向治疗，考虑ALK阳性ⅢA期NSCLC患者术后辅助阿来替尼靶向治疗可能获益。与患者沟通后，患者同意使用阿来替尼。该患者于2022年12月20日开始服用盐酸阿来替尼胶囊600 mg，每天2次，疗程2年，并被嘱服药期间规律复查血常规、肝肾功能、胸部CT。入院辅助检查胸部CT示双侧胸腔积液并双肺膨胀不全；胸部彩超示右侧胸腔见8.5 cm液性暗区，左侧胸腔见2.1 cm液性暗区；血红蛋白80.00 g/L，总胆红素56.50 μmol/L。该患者既往有糖尿病史2余年，现服用盐酸二甲双胍缓释片0.5 g，每天2次，血糖控制尚可；无食物药物过敏史，无吸烟饮酒史，无其他不良嗜好。

入院诊断：（1）双侧胸腔积液；（2）贫血；（3）高胆红素血症；（4）左肺恶性肿瘤；（5）糖尿病。

2 ADR药学监护

2.1 阿来替尼与胸腔积液的相关性评价

2023年1月16日，患者服用阿来替尼26 d后胸部CT首次发现少量单侧胸腔积液，未予特殊处理。2023年3月4日，入院胸部CT示双侧胸腔积液并双肺膨胀不全，入院全面检查结果示心脏彩超和心电图正常，肺部CT未见结核多形性病变和炎性病变，连续两次胸腔积液病理提示未见肿瘤细胞，其他相关指标检查结果见表1（↑表示高于正常值，↓表示低于正常值）。临床药师根据《胸腔积液诊断中国专家共识》排除心力衰竭性胸腔积液、结核性胸腔积液、肺炎旁胸腔积液、恶性胸腔积液可能。同时，临床药师参考相关文献[5]，结合胸腔积液与阿来替尼使用时间的相关性，初步认为胸腔积液可能是阿来替尼相关ADR，建议停用阿来替尼，临床医师采纳建议。

表1 该患者相关指标检查结果

检验项目	结果	检验项目	结果
红细胞计数	2.40×10^{12} L^{-1}↓	总蛋白	53.00 g/L↓
血红蛋白	80.00 g/L↓	白蛋白	34.20 g/L↓
红细胞压积	24.30%↓	总胆红素	56.50 μmol/L↑
红细胞平均体积	101.40 fL↑	直接胆红素	15.20 μmol/L↑
网织红细胞百分比	5.36%↑	直接抗球蛋白试验（coombs）	阴性（－）

2023年3月28日，患者门诊复查胸部CT示左侧胸腔积液较前减少，右侧胸腔积液吸收。临床药师按照《常见不良反应评定标准（CTCAE）5.0版》评估胸腔积液的不良反应等级为1级，建议阿来替尼减量至450 mg，每天2次，临床医生采纳建议。

2023年4月18，患者因胸闷憋气再次入院，复查胸部CT示双侧胸腔积液较前增多，胸腔积液病理仍未见肿瘤细胞。临床药师查阅相关文献[5]，考虑患者第一次使用阿来替尼后出现双侧胸腔积液，具有时间相关性，停药后好转，重新启用阿来替尼后再次发生双侧胸腔积液，且胸腔积液病理未见肿瘤细胞，故排除恶性胸腔积液可能。临床药师依据诺氏评估量表[16]，得到该ADR评分为9分（表2），判断该患者的双侧胸腔积液与阿来替尼的相关性为“确定”。临床药师建议永久停用阿来替尼，临床医师采纳建议。

2.2 阿来替尼与溶血性贫血的相关性评价

2023年2月28日，该患者服用阿来替尼68 d后，总胆红素升高至77.5 μmol/L（按CTCAE 5.0版分级为3级总胆红素升高）、血红蛋白降至92 g/L（按CTCAE 5.0版分级为2级贫血），临床医生根据阿来替尼说明书考虑可能为阿来替尼引起总胆红素升高和贫血，建议加用熊去氧胆酸胶囊250 mg，每天2次。2023年3月4日，该患者因胸闷憋气入院，入院后检查贫血原因结果显示维生素B_{12}、叶酸、铁蛋白、coombs（阴性）、特种蛋白均正常，排除

表2 阿来替尼与胸腔积液、溶血性贫血的关联性评价结果

相关问题	问题分值			胸腔积液ADR		溶血性贫血ADR	
	是	否	未知	评分理由	得分	评分理由	得分
1.该ADR先前是否有结论性的报告	+1	0	0	文献报道过阿来替尼致胸腔积液案例[5]	+1	文献报道过阿来替尼致溶血性贫血案例[6—13]	+1
2.该ADR是否是在使用可疑药物后发生的	+2	−1	0	发现胸腔积液是在服用阿来替尼26 d后	+2	发现溶血性贫血是在服用阿来替尼68 d后	+2
3.该ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解	+1	0	0	停用阿来替尼后，胸部CT示胸腔积液消退	+1	停用阿来替尼后，溶血性贫血指标改善	+1
4.该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现	+2	−1	0	重新启用阿来替尼后，患者再次出现胸腔积液伴胸闷憋气症状	+2	重新启用阿来替尼后，患者再次发生溶血性贫血	+2
5.是否存在其他能单独引起该ADR的原因	−1	+2	0	否，排除患者既往病史、既往用药史以及药物相互作用对胸腔积液的影响	+2	否，排除患者既往病史、既往用药史以及药物相互作用对溶血性贫血的影响	+2
6.该ADR是否在应用安慰剂后重复出现	−1	+1	0	没有使用安慰剂	0	没有使用安慰剂	0
7.药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	+1	0	0	使用量为常规剂量，未检测血药浓度	0	使用量为常规剂量，未检测血药浓度	0
8.该ADR是否随剂量增加而加重，或随剂量减少而缓解	+1	0	0	阿来替尼减量前后都出现胸腔积液伴胸闷憋气症状，无法评估是否缓解	0	阿来替尼减量前后都出现溶血性贫血，无法评估是否缓解	0
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应	+1	0	0	否	0	否	0
10.是否存在任何客观证据证实该反应	+1	0	0	胸部CT和胸部彩超示胸腔积液	+1	消化科会诊确定为溶血性贫血	+1

≥9分：肯定；5～8分：很可能；1～4分：可能有关；≤0分：可疑。

缺铁性贫血、维生素B_{12}缺乏症、叶酸缺乏症，患者血红蛋白降低、网织红细胞百分比增高、乳酸脱氢酶增高、胆红素增高，以间接胆红素增高为主，符合溶血性贫血的诊断标准（部分相关指标检查结果见表1）。临床药师参考相关文献[7-8]，同时结合阿来替尼与溶血性贫血时间的相关性，考虑可能为阿来替尼引起的溶血性贫血（推翻临床医生此前推测阿来替尼引起总胆红素升高和贫血的结论）。临床药师建议若重新启用阿来替尼则需加强监测患者的溶血性贫血指标，临床医生采纳建议。2023年3月28日，停用阿来替尼24 d后，该患者的溶血性贫血指标改善，开始减量服用阿来替尼450 mg，每天2次。2023年4月18日，复查再次出现溶血性贫血症状（图1）。临床药师依据诺氏评估量表[16]，得到该ADR评分为9分（表2），判断该患者的溶血性贫血与阿来替尼的相关性为“确定”。临床药师建议永久停用阿来替尼，临床医生采纳建议。

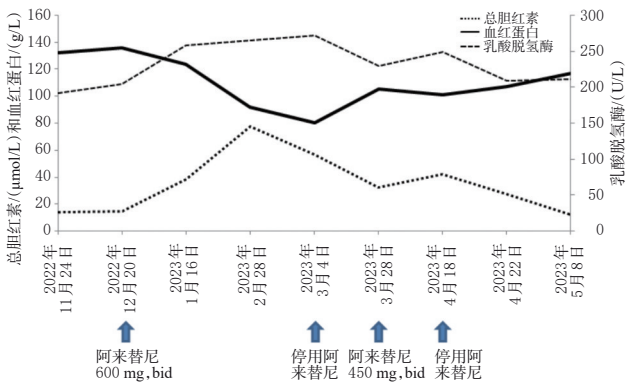


图1　患者血清中总胆红素等指标的变化趋势

2.3　药物相互作用

药物相互作用会影响体内代谢，ADR发生率也会因合用药物而发生改变[17]。临床药师通过梳理该患者出现胸腔积液、溶血性贫血前的合并用药情况，同时阅读药品说明书和相关文献后发现，均未提及二甲双胍可引起胸腔积液和溶血性贫血，且该患者使用二甲双胍已有2年余。此外笔者查阅文献也尚未见有阿来替尼和二甲双胍在体内相互作用的报道，笔者进一步从两药的药代动力学推测，两者不存在相互作用，因阿来替尼主要在肝脏内代谢，细胞色素P450 3A4是其代谢的主要酶，且大多数经粪便排泄[18]，而二甲双胍主要在小肠吸收，不被肝脏代谢，以原型从尿中排出[19]。但是两者联用时是否会存在体内相互作用尚需进一步探讨。

2.4　患者随访

2023年5月8日，患者永久停用阿来替尼20 d后，临床药师随访结果显示，该患者胸腔积液好转，溶血性贫血的相关指标恢复正常（图1）。临床药师与临床医生共同查阅文献后，建议患者用药更换为恩沙替尼，服用恩沙替尼3个月后，该患者未再出现双侧胸腔积液和溶血性贫血，提示患者出现的双侧胸腔积液并发溶血性贫血与阿来替尼相关。

3　讨论

3.1　阿来替尼致胸腔积液

阿来替尼致胸腔积液的报道较少，目前仅有Ulhoi等[5]报道了1例56岁男性Ⅵ期NSCLC患者服用阿来替尼3个月后出现双侧胸腔积液，用药更换为布加替尼后，胸腔积液消退，但该文未描述阿来替尼的具体用药剂量，因此阿来替尼致胸腔积液是否存在剂量依赖效应未知。本研究中，1例ALK阳性NSCLC患者服用阿来替尼26 d后出现单侧胸腔积液，72 d后出现双侧胸腔积液，且阿来替尼用药剂量从600 mg，每天2次调整为450 mg，每天2次后，仍发生双侧胸腔积液。这提示临床在使用阿来替尼时需定期复查胸部CT，若患者在用药期间出现呼吸困难、胸闷憋气症状时应及时就医，在排除其他继发因素后考虑为药物引起胸腔积液时应及时减量或停药。目前针对使用ALK-TKI后出现胸腔积液，临床一般建议更换为其他ALK-TKI[5]。阿来替尼引起胸腔积液的机制尚不清楚，尚需进一步研究。

3.2　阿来替尼致溶血性贫血

溶血性贫血主要由红细胞破裂引起[20]。溶血性贫血诊断标准主要包括——（1）血红蛋白水平达贫血标准（成年男性血红蛋白＜120 g/L，成年女性血红蛋白＜110 g/L）。（2）至少符合以下一条：网织红细胞百分比＞4%或绝对值＞$120\times10^{9}L^{-1}$；结合珠蛋白＜100 mg/L；总胆红素≥17.1 μmol/L（以非结合胆红素升高为主）。（3）与服用药物具有时间相关性[21]。本研究中，该患者服用阿来替尼26 d后出现总胆红素升高（按CTCAE 5.0版分级为1级总胆红素升高），68 d后血红蛋白降至92 g/L（按CTCAE 5.0版分级为2级贫血），这与文献报道的服用阿来替尼后出现溶血性贫血的中位时间为56（34～98）d相符[9]。此外，3期ALEX研究表明，阿来替尼引起的贫血（20%）和高胆红素血症（15%）发生率较高，这也间接证实了阿来替尼可引起溶血性贫血[22]。这提示临床在使用阿来替尼时应定期监测患者的血液学指标，及早发现异常，将有助于早期诊断和实现个体化安全用药管理，对于出现溶血性贫血的患者应及时减量或停药，停药后可更换为其他ALK-TKI[5]。

目前，阿来替尼引起溶血性贫血的机制尚有争议：Okumoto等[6]根据患者出现溶血性贫血具有逐渐进展性贫血和血管外溶血特征，认为溶血性贫血属于免疫性自身抗体型溶血，其机制可能为通过脱靶多激酶抑制作用来干预B细胞活化，诱导免疫应答[23]。El Sayed[7]和Misawa[8]等根据患者的coombs（阴性），认为溶血性贫血属于非免疫性溶血性贫血，其机制可能与红细胞氧化应激有关，这与Gullapalli等[13]发现阿来替尼可诱导红细胞形态学变化，导致棘细胞增多，红细胞变形性降低，随后发生溶血性贫血的观点相符。而Dores等[9]则认为，虽然患者coombs为阴性，但仍不能排除存在5%～10%免疫性溶血性贫血可能。综上，阿来替尼引起溶血性贫血可能与之前报道的溶血性贫血特点不同，其机制尚需进一步研究，这可为其是否能使用糖皮质激素治疗提供依据。

4　结语

阿来替尼作为治疗ALK阳性晚期NSCLC的一线药物，虽然其耐受性良好，但在我国上市时间较短，临床安

全性数据相对缺乏。本文报道了1例ALK阳性NSCLC患者服用阿来替尼后出现双侧胸腔积液并发溶血性贫血，临床药师参与了该患者的诊治过程。在药学监护过程中，临床药师密切监测患者的胸部CT和溶血性贫血指标变化，协助临床医生制定个体化用药方案，提高了患者用药的安全性。但对于阿来替尼引起胸腔积液和溶血性贫血的具体机制尚不清楚，尤其是阿来替尼引起的溶血性贫血是免疫性溶血性贫血还是非免疫性溶血性贫血尚无法辨别。

参考文献

[1] DU X, SHAO Y, QIN H F, et al. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Thorac Cancer, 2018, 9(4): 423-430.

[2] ZHOU C C, KIM S W, REUNGWETWATTANA T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5): 437-446.

[3] 齐冉，高胜男，刘旭婷，等. 间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌治疗药物经济性的系统评价[J]. 中国药房，2022，33(11)：1368-1373.
QI R, GAO S N, LIU X T, et al. Systematic review of the economical efficiency of drugs for anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer [J]. China Pharm, 2022, 33(11): 1368-1373.

[4] PAIK J, DHILLON S. Alectinib: a review in advanced, ALK-positive NSCLC[J]. Drugs, 2018, 78(12): 1247-1257.

[5] ULHOI M P, SORENSEN B S, MELDGAARD P. Alectinib-induced pleural and pericardial effusions in ALK-positive NSCLC[J]. Case Rep Oncol, 2021, 14(3): 1323-1327.

[6] OKUMOTO J, SAKAMOTO S, MASUDA T, et al. Alectinib-induced immune hemolytic Anemia in a patient with lung adenocarcinoma[J]. Intern Med, 2021, 60(4): 611-615.

[7] EL SAYED R, TEHFE M, BLAIS N. Successful treatment with brigatinib after alectinib-induced hemolytic anemia in patients with metastatic lung adenocarcinoma: a case series[J]. Curr Oncol, 2022, 30(1): 518-528.

[8] MISAWA K, NAKAMICHI S, IIDA H, et al. Alectinib-induced severe hemolytic anemia in a patient with ALK-positive non-small cell lung cancer: a case report[J]. Onco Targets Ther, 2023, 16: 65-69.

[9] DORES G M, NAYERNAMA A, CHENG C, et al. Hemolytic anemia following alectinib reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System [J]. Am J Hematol, 2022, 97(4): E129-E132.

[10] LEE C S, SULLIVAN K. Alectinib-induced hemolytic anemia[J]. J Oncol Pharm Pract, 2023, 29(5): 1251-1254.

[11] YUAN Y, MAPP S, XU W. Two cases of marked red cell anisopoikilocytosis and haemolysis with alectinib, an anaplastic lymphoma kinase inhibitor[J]. Br J Haematol, 2020, 190(5): 642.

[12] AERTS R, BRIJS J, VAN NIEUWENHUYSE T, et al. Hemolytic anemia caused by alectinib, an anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor: a case report[J]. Curr Probl Cancer Case Rep, 2022, 7: 100176.

[13] GULLAPALLI V, XU W, LEWIS C R, et al. A multicentre case series of alectinib-related erythrocyte membrane changes and associated haemolysis[J]. J Hematop, 2021, 14(2): 131-136.

[14] HE J X, SU C X, LIANG W H, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage Ⅱ-ⅢA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(9): 1021-1029.

[15] WU Y L, TSUBOI M, JOHN T, et al. A plain language summary of results from the ADAURA study: osimertinib after surgery for patients who have early-stage EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2021, 17(35): 4827-4835.

[16] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.

[17] 孔宪彬，任永慧，孔宪彩. 泮托拉唑的不良反应及与其他药物的相互作用[J]. 中国实用医药，2023，18(17)：133-135.
KONG X B, REN Y H, KONG X C. Adverse reactions of pantoprazole and interactions with other drugs[J]. China Pract Med, 2023, 18(17): 133-135.

[18] ZHAO D H, CHEN J, CHU M M, et al. Pharmacokinetic-based drug-drug interactions with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a review[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 1663-1681.

[19] SCHEEN A J. Clinical pharmacokinetics of metformin[J]. Clin Pharmacokinet, 1996, 30(5): 359-371.

[20] DHALIWAL G, CORNETT P A, JR TIERNEY L M. Hemolytic anemia[J]. Am Fam Physician, 2004, 69(11): 2599-2606.

[21] 国家卫生健康委员会. 自身免疫性溶血性贫血诊疗指南：2022年版[J]. 全科医学临床与教育，2022，20(5)：388-390.
The National Health Commission Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia: 2022 edition[J]. Clin Educ Gen Pract, 2022, 20(5): 388-390.

[22] PETERS S, CAMIDGE D R, SHAW A T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 829-838.

[23] LAVALLADE H D, KHODER A, HART M, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling[J]. Blood, 2013, 122(2): 227-238.

（收稿日期：2023-08-15　修回日期：2023-12-05）
（编辑：陈　宏）