

恩美曲妥珠单抗治疗HER2阳性乳腺癌致血小板下降的临床特点

欧开萍¹, 李俏^{2*}, 罗扬², 张金涛¹, 吕剑虹¹, 侯立杰¹, 杨阳¹

1. 北京市朝阳区三环肿瘤医院 内科, 北京 100122; 2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 内科, 北京 100021

【摘要】目的 探讨恩美曲妥珠单抗(Trastuzumabemtansine, T-DM1)治疗HER2阳性乳腺癌致血小板下降的临床特点。**方法** 回顾性分析北京市朝阳区三环肿瘤医院2020年4—11月接受恩美曲妥珠单抗治疗的HER2阳性乳腺癌患者, 观察不良反应发生情况及所致血小板下降的临床特点。**结果** 共有10例乳腺癌患者使用了恩美曲妥珠单抗。曲妥珠单抗治疗周期2~9个周期, 中位治疗4个周期。3/4级血小板下降6例, 2例患者输注血小板, 所有患者均未使用重组人白介素-11及重组人血小板生成素升血小板治疗。血小板开始下降时间为用药后第5~11天, 中位时间第8天; 血小板最低值发生时间为用药后第7~14天, 中位时间第11天; 血小板下降持续时间5~14 d(5例患者持续5~7 d), 中位下降持续时间8 d。因血小板下降致T-DM1减量2例, 治疗延迟1例, 其余血小板下降均在下一周期治疗前恢复。粒细胞下降2例, 丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶增高3例, 疲乏2例, 关节痛1例, 均为1级; 无治疗相关性出血等严重不良反应。**结论** 恩美曲妥珠单抗总体安全性良好, 最重要的不良事件是血小板减少, 大多数为一过性, 不良反应可控。

【关键词】 恩美曲妥珠单抗; 血小板下降; 不良反应; 乳腺肿瘤

【中图分类号】 R737.9; R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)07-0029-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.07.007

Clinical characteristics of thrombocytopenia induced by Trastuzumabemtansine in HER2-positive breast cancers

OU Kai-ping¹, LI Qiao^{2*}, LUO Yang², ZHANG Jin-tao¹, LV Jian-hong¹, HOU Li-jie¹, YANG Yang¹

1. Department of Medicine, Beijing ChaoyangSanhuan Cancer Hospital, Beijing 100122, China; 2. Department of Medical Oncology, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

【Abstract】Objective To investigate the common adverse events and the clinical characteristics of thrombocytopenia induced by Trastuzumabemtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancers. **Method** The HER2-positive breast cancer patients received T-DM1 treatment in Beijing ChaoyangSanhuan Cancer Hospital from April 2020 to November 2020 were retrospectively observed. The adverse reactions and the clinical characteristics of thrombocytopenia was analyzed. **Results** A total of 10 patients with breast cancer were treated with T-DM1. T-DM1 treatment lasted for 2-9 cycles, with a median of 4 cycles. There were 6 cases grade 3/4 thrombocytopenia, and 2 cases received platelet transfusion. None of the patients received the treatment of recombinant human interleukin-11 and recombinant human thrombopoietin. The onset time of thrombocytopenia was on day 5th to 11th, and the median time was the day 8th. The minimum of thrombocytopenia was on day 7th to 14th, with the median of day 11th. The duration time of thrombocytopenia was on day 5th to 14th (5 cases with 5-7 days), the median was day 8th. One case was treated delayed, and the rest of thrombocytopenia recovered before the next treatment cycle. There were 2 cases of granulocytopenia, 3 cases of elevated alanine/aspartate aminotransferase, 2 cases of fatigue, and 1 case of joint pain with grade 1. There was no serious adverse reactions such as treatment-related bleeding. **Conclusion** T-DM1 is generally safe. The most important adverse event was thrombocytopenia, most of which are transient and can be controlled.

*通信作者: 李俏, E-mail: liqiaopumc@qq.com

[Key words] Trastuzumabemtansine; thrombocytopenia; adverse reaction; breast neoplasms

恩美曲妥珠单抗(Trastuzumabemtansine, T-DM1)为曲妥珠单抗与微管蛋白抑制药物DM1通过硫醚键链接而成的抗体偶联物(antibody-drug conjugate, ADC), DM1是一种美登素衍生物,其通过与微管蛋白结合而抑制微管聚合、从而诱导细胞周期阻滞导致细胞凋亡。体外研究表明,DM1细胞毒性比紫杉醇高24~270倍,比阿霉素更有效达2~3个数量级^[1]。EMILIA、TH3RESA(BO25734)研究证实,曲妥珠单抗二、三线治疗人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性晚期乳腺癌,能改善患者无进展生存(progression-free survival, PFS)及总生存(overall survival, OS)^[2-3]; KATHERINE研究证实恩美曲妥珠单抗用于新辅助治疗后仍有残存病灶的HER2阳性乳腺癌,能将患者3年无浸润性肿瘤复发生存率(invasive disease-free survival, iDFS)从77.0%提高至88.3%^[4],目前NCCN等指南推荐T-DM1用于新辅助治疗后仍有残存病灶HER2阳性乳腺癌治疗。T-DM1总体安全性较好,但其血小板下降毒性不容忽视,尤其在亚洲人群中。2020年T-DM1在国内上市,本研究回顾性分析了北京市朝阳区三环肿瘤医院应用T-DM1治疗HER2阳性乳腺癌致血小板下降的临床特点。

1 资料与方法

回顾性分析2020年4—11月北京市朝阳区三环肿瘤医院应用T-DM1治疗的HER2阳性乳腺癌患者。纳入标准:①病理证实的原发性HER2阳性乳腺癌,所有患者的病理均经中国医学科学院肿瘤医院病理科医师诊断,HER2阳性定义为免疫组化HER2 3+或荧光原位杂交证实存在HER2基因扩增;②完整的临床病理资料;③至少接受2个周期T-DM1治疗,有动态的血常规、生化、超声心动图等检测报告。排除标准:①合并其他原发肿瘤;②患有原发性血小板减少症等血液系统疾病患者;③治疗前肝功能、心功能不全患者。

1.2 方法

1.2.1 减量方法 任意时间出现4级血小板下降(<

25 g/L)或患者因血小板减少需延迟2次给药,应考虑降低1个剂量水平进行治疗,第一次降低至3 mg/kg,第二次降低至2.4 mg/kg,若仍需降低剂量则终止治疗;任意时间出现3~4级肝毒性或心脏毒性应考虑降低1个剂量水平进行治疗。

1.2.2 不良反应监测 恩美曲妥珠单抗治疗期间从治疗第5天开始监测血常规,常规每周2次,若出现3/4级血小板下降,连续监测直到血小板恢复至 $>75 \times 10^9/L$;每次化疗前完善血常规、生化检查,每2个周期检查心脏超声,监测左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LEVF)。

2 结果

2.1 患者一般情况

共有10例乳腺癌患者使用了恩美曲妥珠单抗,均为女性,年龄33~64岁,中位年龄51岁。病理类型:浸润性小叶癌1例,浸润性癌非特殊型9例;临床分期:Ⅱb期1例,Ⅲa~Ⅲc期2例,7例为Ⅳ期(其中合并骨转移4例,3例为术后辅助治疗;晚期二线治疗3例,多线治疗4例)。T-DM1单药治疗9例,合并帕妥珠单抗辅助治疗1例。单药治疗剂量每次3.6 mg/kg,每21 d一次(21 d为一个治疗周期);联合用药时,T-DM1每次3.6 mg/kg,帕妥珠单抗首次840 mg,第2周期开始420 mg,均每21 d一次。10例患者T-DM1治疗周期2~9个周期,中位治疗4个周期。

2.2 不良反应发生情况

10患者均发生了血小板下降,其中1/2级血小板下降4例,3/4级6例(3级3例,4级3例),因4级血小板下降导致T-DM1减量2例;粒细胞下降2例,均为1~2级;1/2级谷丙/谷草转氨酶增高3例(口服双环醇等药物治疗后恢复正常);疲乏2例,关节痛1例,均为1级。未观察到胆红素升高、周围神经病变、LEVF下降等不良反应。无治疗相关性出血及死亡等严重不良反应。

2.3 血小板下降的临床特点

10例患者均出现不同程度血小板下降,其中1/2级4例、3/4级血小板下降6例(Ⅳ期4例,术后巩固治

疗 2 例)。2 例患者血小板最低值分别为 $14 \times 10^9/L$ 及 $13 \times 10^9/L$, 均为多发骨转移患者, 且均在治疗第 1 周期发生。血小板开始下降时间为用药后第 5 ~ 11 天, 中位时间第 8 天; 最低值出现时间为用药后第 7 ~ 14 天, 中位时间第 11 天。10 例患者血小板最低值均值为 $(42 \pm 22) \times 10^9/L$ ($13 \times 10^9/L \sim 79 \times 10^9/L$); 血小板下降持续时间为 5 ~ 14 d, 中位持续时间为 8 d。分析第 1、2 周期 10 例患者血小板变化, 发现大部分患者第 2 周期血小板最低值高于第 1 周期, 血小板下降未表现剂量累积毒性。10 例患者血小板下降特点见表 1。

表 1 10 例患者血小板下降的临床特点

指标	范围(中位数)	均值($\bar{x} \pm s$)
开始下降时间(d)	5 ~ 11(8)	8.00 ± 1.89
出现最低值时间(d)	7 ~ 14(11)	10.00 ± 2.36
下降持续时间(d)	5 ~ 14(8)	7.80 ± 2.70
第 1 周期最低值($\times 10^9/L$)	13 ~ 79(42.00)	42.20 ± 22.57
第 2 周期最低值($\times 10^9/L$)	27 ~ 81(53.50)	52.50 ± 18.75

2.4 治疗措施及转归

治疗措施: 1/2 级血小板下降给予临床观察; 出现 3/4 级血小板下降患者给予金薯叶止血合剂升血小板治疗, 10 mL 口服, 3 次/d。对 2 例治疗第 5 天即出现 4 级血小板下降者考虑不排除免疫相关反应, 给予地塞米松 10 mg 静冲连续 5 d, 丙种球蛋白 5 g 静脉滴注连续 5 d。血小板 $< 15 \times 10^9/L$ 者给予血小板 1 个治疗量输注, 次日监测血常规, 若血小板 $> 20 \times 10^9/L$ 继续监测。所有患者均未使用白介素-11 及重组人血小板生成素。治疗转归: 因 4 级血小板下降导致 T-DM1 减量 2 例, 均为多发骨转移患者, 减量为 3 mg/kg 后耐受良好, 未再出现 4 级血小板下降; 其中 1 例患者出现 4 级血小板下降第 2 周期 T-DM1 未减量, 后续仅出现 3 级血小板下降; 除 1 例患者在下一周期治疗前未恢复, 出现治疗延迟 3 d 外, 其余患者均恢复 ≤ 1 级。未发生出血、死亡等严重不良反应。

3 讨论

T-DM1 目前主要用于 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗后未达病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)的辅助治疗及晚期 HER2 阳性乳腺癌的二线及多线治疗。T-DM1 总体安全性较好, 主要不

良事件包括血小板减少及肝毒性。国外报道 T-DM1 不良反应多为血小板减少, 且程度较轻^[5-7], 治疗患者所有级别的血小板减少发生率约为 25% ~ 31%, ≥ 3 级发生率约为 2% ~ 15%^[8]。但其在亚洲人群中血小板减少发生风险更高, 所有级别发生率达 52.5% ~ 69.8%, ≥ 3 级发生率约为 29.8% ~ 45%^[9]。国外研究表明, T-DM1 引起的血小板下降通常为—过性, 一般在用药第 8 天血小板计数最低^[10]。本文观察 10 例经 T-DM1 治疗 HER2 阳性乳腺癌患者, 最为显著的不良反应为血小板下降, 10 例患者中 3/4 级血小板下降 6 例, 占 60%, 发生率高于文献报道的 29.8% ~ 45%, 分析原因与 10 例患者中多数患者为多程治疗后或合并多发骨转移患者, 基线骨髓功能差有关。10 例经 T-DM1 治疗患者血小板下降多为—过性, 中位第 11 天出现最低值, 患者均在下周期治疗恢复至 ≤ 1 级, 与文献报道基本一致^[10]。另连续观察 2 周期, T-DM1 所致血小板下降与化疗有所不同, 未表现剂量累积毒性, 10 例患者中 8 例第 2 周期血小板最低值反而高于第 1 周期。其他不良反应包括粒细胞下降、谷丙/谷草转氨酶增高、疲乏、关节痛等, 均为 1 级。因样本量少, 仅观察 10 例患者, 未观察到 LEVF 下降、心律失常等心脏毒性。

目前 T-DM1 相关血小板减少症的机制尚未阐明, 研究认为可能与巨核细胞内吞 T-DM1 相关, 内吞后在胞内释放的 DM1 影响巨核细胞的分化, 最终导致巨核细胞成熟障碍和产板功能损伤有关^[11]; 另临床试验中发现第一代促血小板生成剂聚乙二醇化重组人巨核细胞生长衍生因子(pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor, PEG-rHuMGDF)可诱导产生 IgG 中和性抗体, 引起或加重血小板减少甚至引起严重、持续性血小板降低^[12]。重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)属于第一代促血小板生成剂, 全球临床试验 500 例患者中 1 例患者在接受 5 个周期的治疗后出现—过性的、低滴度的抗体, 有部分抑制血小板生成素的作用, 但并不能证明为中和性抗体; 中国临床试验 81 例患者接受 rhTPO 治疗, 3 例(3.7%)出现低滴度抗 rhTPO 抗体, 无中和性^[13-14]。国内文献有应用 rhTPO 后产生持续性血小板下降的个案报道^[15]。

因T-DM1所致血小板下降多为一过性,且担心中和抗体导致持续性血小板下降风险,10例患者均未使用rhTPO。治疗上对于3级血小板下降给予金薯叶止血合剂升血小板治疗,对2例治疗第5天即出现4级血小板下降者T-DM1地塞米松、丙种球蛋白,血小板输注等支持治疗,第2周期T-DM1减量至3 mg/kg后耐受良好,为3级血小板下降,未引起治疗延误及中断。所有患者均未出现治疗相关性出血及死亡等严重不良反应。10例患者中,2例多发骨转移患者均在第7天即出现Ⅳ度血小板下降,因未行骨髓活检检查,该2例患者不排除骨髓转移情况,提示在多发骨转移患者尤其是多线治疗后患者,骨髓功能差,且有骨髓转移可能,可考虑首次用药下调剂量,以免引起严重血小板下降并发出血甚至危及生命等不良事件。

目前专家共识针对T-DM1引起的血小板下降治疗建议:当出现≥2级血小板减少时,给予rhTPO和(或)重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL11)治疗^[16]。若经常规升血小板治疗后效果不佳,应请血液科医师会诊除外中和抗体或其他原因导致的持续性血小板下降,给予相应检测和处理方案。中国少量临床经验显示,持续性血小板减少使用艾曲波帕治疗大部分患者有效。

综上所述,10例患者使用T-DM1总体安全性良好,主要不良事件是血小板减少,且多持续时间短,自行恢复且不影响下周期的治疗,对于多发骨转移多线治疗后患者,因骨髓功能较差,可在初次应用时下调剂量。因rhTPO长期应用有可能产生中和抗体导致持续血小板下降,临床上应谨慎使用。在大多数患者中,T-DM1不良事件可通过剂量调整进行管理。

【参考文献】

- [1] Junttila T T, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011,128(2):347-356.
- [2] Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumabemtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6):732-742.
- [3] Krop I E, Kim S B, González-Martín A, et al. TH3RESA study collaborators. Trastuzumabemtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):689-699.
- [4] Hurvitz S A, Martin M, Jung K H, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase iii kristine study [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(25):2206-2216.
- [5] Fabi A, De Laurentiis M, Caruso M, et al. Efficacy and safety of T-DM1 in the 'common-practice' of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study [J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 64481-64489.
- [6] Yan H, Yu K, Zhang K, et al. Efficacy and safety of trastuzumabemtansine (T-DM1) in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): a Meta-analysis of randomized controlled trial [J]. Oncotarget, 2017, 8(60):102458-102467.
- [7] Jacot W, Pons E, Frenel J S, et al. Efficacy and safety of trastuzumabemtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 157(2): 307-318.
- [8] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. EMILIA Study Group. Trastuzumabemtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 367(19):1783-1791.
- [9] Watanabe J, Ito Y, Saeki T, et al. Safety evaluation of trastuzumab emtansine in Japanese patients with HER2-positive advanced breast cancer [J]. In Vivo, 2017, 31(3):493-500.
- [10] Diéras V, Harbeck N, Budd G T, et al. Trastuzumabemtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: an integrated safety analysis [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(25):2750-2757.
- [11] Uppal H, Doudement E, Mahapatra K, et al. Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumabemtansine (T-DM1) [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(1):123-133.
- [12] Li J, Yang C, Xia Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin [J]. Blood, 2001, 98(12):3241-3248.
- [13] Kuter D J, Begley C G. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies [J]. Blood, 2002, 100(10):3457-3469.
- [14] Vadhan-Raj S, Verschraegen C F, Bueso-Ramos C, et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer [J]. Ann Intern Med, 2000, 132(5):364-368.
- [15] 祁巧玲, 俞平, 房文通, 等. 临床药师参与1例T-DM1致血小板Ⅳ度降低及其治疗的案例分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2019, 12(16):377-379.
- [16] 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组, 中国乳腺癌靶向治疗药物安全管理共识专家组. 中国乳腺癌靶向治疗药物安全管理专家共识 [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(12):993-1006.

收稿日期:2020-12-30 本文编辑:杨昕