

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.03.018

· 个案报告 ·

曲妥珠单抗致罕见过敏性反应一例并文献复习

A case of trastuzumab for rare allergic reaction and literature review

胡康, 孙素红, 程晓明, 杨伟明(遵义医学院附属医院 甲状腺乳腺外科, 贵州 遵义 563000)

曲妥珠单抗(trastuzumab), 商品名: 赫赛汀(herceptin), 是HER-2过表达型乳腺癌的针对性治疗药物, 是以HER-2为靶点的人源化单克隆抗体, 主要通过拮抗HER-2信号通路的传递而发挥抑制细胞生长的作用。在HER-2阳性(即扩增)乳腺癌患者新辅助、术后辅助和晚期解救治疗中, 曲妥珠单抗能够显著提高疗效、改善患者OS, 已经成为该类乳腺癌治疗的核心药物^[1]。目前曲妥珠单抗使用中常见的不良反应主要有发热、恶心、呕吐、输注反应、头痛、乏力、呼吸困难、皮疹和肌痛等。大量的临床研究数据^[2]也显示, 长期使用曲妥珠单抗有增加心脏毒性的风险, 如左心室功能不全、心律失常、高血压、症状性左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低、症状性心衰、心肌病甚至心源性死亡等。然而, 罕见对曲妥珠单抗发生严重过敏反应者, 2014年7月遵义医学院附属医院甲状腺乳腺外科遇到一例, 现结合文献复习, 报告如下。

1 病例资料

患者女性, 45岁, 既往无过敏病史。患者确诊乳腺浸润性导管癌, 行乳腺癌改良根治术后依据病理结果常规行AC-T-H(吡柔比星+环磷酰胺-多西他赛-曲妥珠单抗)方案化疗。于2014年7月7日进入曲妥珠单抗方案第一个疗程, 先输注10 mg地塞米松预防过敏, 于晚21时输注曲妥珠单抗(上海罗氏制药有限公司, 440 mg/支, 分装批号: SH0040)440 mg(溶于250 ml生理盐水中), 输注顺利完成, 无不适。23:30时出现全身瘙痒难忍, 伴心悸。查体: 体温37.8℃, 心率128次/min, 血压110/78 mmHg, 血氧饱和度95%, 全身未见皮疹等体征。予以地塞米松10 mg静脉输注、非那根50 mg肌内注射。15 min后患者全身瘙痒加重, 并伴有呼吸困难; 查体: 血压88/55 mmHg, 血氧饱和度80%, 余无变化。立即给予吸氧、肾上腺素1 mg静脉注射、地塞米松10 mg静脉注射, 补液处理, 患者病情逐渐平稳。第2天中午11时, 输注平衡液500 ml治疗过程中, 患者又感心悸、呼吸急促、腹部稍疼痛、双耳瘙痒难忍, 烦躁。查体颜面部稍发红并见散在皮疹, 考虑过敏反应, 予以地塞米松10 mg

静脉输注、非那根25 mg肌内注射后缓解。心电图、心肌酶等检查无异常。第3天中午11时, 患者输入5%葡萄糖溶液500 ml过程中再次出现心悸、气促。查体: 体温正常, 心率103次/min, 呼吸25次/min, 血压101/49 mmHg, 血氧饱和度95%, 全身可见散在皮肤红疹, 腹部、背部多处可见红斑丘疹, 腹部轻压痛。予以地塞米松10 mg静脉输注、非那根25 mg肌内注射。10 min后出现大汗淋漓、腹痛难忍, 查体: 心率97次/min, 血压79/41 mmHg, 血氧饱和度80%, 立即予以多巴胺、泮托拉唑静脉输注。皮肤科专科会诊后考虑急性荨麻疹并过敏性休克。立即予以肾上腺素0.5 mg皮下注射、地塞米松10 mg静脉注射、氯化可的松200 mg静脉输注, 氮卓斯汀2 mg、左西替利嗪5 mg口服并炉甘石洗剂外涂, 输注胶体及晶体液扩容。治疗后患者生命体征逐渐恢复正常, 症状消失。规律使用上述抗过敏药物治疗后未再发生类似症状, 病情稳定3 d后出院, 后未再继续使用曲妥珠单抗, 亦未发生相关症状。随访3年无类似症状发生。

2 讨论

曲妥珠单抗作为第一个靶向HER-2的人源化单克隆抗体, 改变了HER-2过表达型乳腺癌患者的预后, 影响了乳腺癌的诊治模式, 是乳腺癌药物治疗的重要突破。其在临床中的地位日益巩固, 使用愈加广泛。然而, 使用中不断有新的并发症发生。严重过敏反应是后果凶险的并发症之一。

本病例患者既往无过敏史, 体质尚佳。系首次使用曲妥珠单抗, 输液通道采用当日建立的锁骨下静脉通道, 输液过程完全按照说明书操作。考虑过敏反应是由曲妥珠单抗引起。而曲妥珠单抗的不良反应主要有发热、心功能障碍、水肿、腹泻、关节

【基金项目】 贵州省科技合作计划项目基金资助(No. LH-20167479)。Project supported by the Science and Technology Cooperation Program Fund of Guizhou Province Science and Technology Department (No. LH-20167479)

【作者简介】 胡康(1978-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事乳腺癌的基础与临床研究

【通信作者】 胡康(HU Kang, corresponding author), E-mail: hk_2005911@126.com

痛、肌肉疼痛、乏力、失眠等,其中心脏毒性是曲妥珠单抗最主要的不良反应。单药曲妥珠单抗所致的无症状性LVEF下降的发生率为3%,严重的慢性心力衰竭发生率为0.6%。而与化疗联合时,心脏毒性的发生率明显升高^[3]。本例患者行心电图及心肌酶检查无明显异常,且皮肤过敏体征明显,判断为其过敏所致。曲妥珠单抗引起的严重过敏反应并致休克者临床罕见。本例患者症状反复,迁延3 d,呈加重趋势而未及时治疗处理与临床评估不足、既往无相关经验教训、未引起足够重视相关。当皮肤相关过敏体征表现突出时才以专科评估并治疗,病情得以控制并治愈。在本科既往使用曲妥珠单抗者未见出现此类症状,无相关经验教训,同时医生的警惕性不高,治疗不够主动,致使病情逐渐加重,最终出现休克。

曲妥珠单抗无论单用还是与其他药做联合化疗,副反应都较轻,患者耐受性好,包括死亡等严重副反应发生率仅0.25%^[4]。主要的副反应为输液相关症状,多在首次用药时发生,通常给予醋氨酚、苯海拉明、静脉用皮质激素或中止曲妥珠单抗输注可有效控制上述症状。如果患者在输液过程中出现呼吸困难或严重低血压,应立即中断输液,严密观察直至症状缓解;如出现过敏、血管性水肿或急性呼吸窘迫综合征,应立即停止曲妥珠单抗静脉滴注^[5]。曲妥珠单抗最明显的不良反应为心脏毒性^[6-7],单用或与化疗药联合,都会引起心功能不全,其发生率为2%~10%。发生机制为其导致可逆性的心肌细胞功能障碍,而不出现心肌坏死。本例患者在输注完曲妥珠单抗后出现过敏反应,前后迁延3 d,在药物过敏反应中罕见。查看曲妥珠单抗的药物说明书,不良反应中红斑及皮疹的发生率为极常见,而临床中观察并非如此,严重过敏反应者更为罕见。缪景霞等^[8]、贾荣娣等^[9]分别报道过1例曲妥珠单抗过敏反应,前者出现休克症状,后者未出现休克,积极治疗后均好转。向纯明^[10]报道1例多种不良反应病例,经积极处理后好转。2013年,美国FDA批准用于治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的曲妥珠单抗共轭复合物(adotrastuzumab emtansine, T-DM1)也存在严重过敏反应的并发症可能^[11]。

笔者认为,对于曲妥珠单抗使用中发生的相关并发症应引起足够重视,针对发生的严重过敏病例,需细心关注症状及体征,积极处理,避免出现严重后果,威胁患者生命。发生严重过敏反应等并发症者,则应依据曲妥珠单抗药物说明书,立即停用,杜绝再次发生,保障患者生命安全。

[关键词] 曲妥珠单抗;过敏反应;休克;乳腺癌;不良反应

[中图分类号] R737.9; R730.54 **[文献标识码]** B

[文章编号] 1007-385X(2018)05-0317-02

[参考文献]

- [1] SLAMON D, EIERMANN W, ROBERT N, et al. Adjuvant trastuzumab in Her-2-positive breast cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2011,365(14): 1273-1283[2017-11-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3268553/>. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383.
- [2] 黄平,陈俊英,陈占红,等. 乳腺癌患者曲妥珠单抗治疗的耐受性及心功能监测[J]. *肿瘤学杂志*, 2012, 18(12): 930-934.
- [3] SUTER T M, PROCTER M, VAN VELDHUISEN D J, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3859-3865. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1611.
- [4] PARENTI D L. Important drug warning[J/OL]. 2000, 10(letter)[2017-11-06]. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2000/enbrel2.htm>.
- [5] 胡夕春,王佳蕾. 曲妥珠单抗(赫赛汀)最新临床研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2004, 2(6): 45-50. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2004.06.012.
- [6] 陈阳燕,樊再雯. 曲妥珠单抗相关心脏毒性1例并文献复习[J]. *中国药物应用与监测*, 2013, 10(6): 359-361.
- [7] 罗伟杰,冯刚,余婷婷. 赫赛汀导致左心功能不全1例[J]. *黑龙江医药科学*, 2015, 38(1): 148-150. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2015.01.069.
- [8] 缪景霞,宋双,李春艳. 赫赛汀致过敏性休克1例报道[J]. *护理学报*, 2009, 16(6A): 32. DOI:10.3969/j.issn.1008-9969.2009.11.030.
- [9] 贾荣娣,徐遥. 曲妥珠单抗引起过敏样反应[J]. *药物不良反应杂志*, 2011,13(3): 198-199. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2011.03.026.
- [10] 向纯明. 曲妥珠单抗引起多重不良反应员例报告[J]. *中国实用医药*, 2012,7(27):195-196.
- [11] 周宏萍,白秋江,郑敏. HER2阳性晚期乳腺癌治疗新药一曲妥珠单抗共轭复合物[J]. *医药导报*, 2014, 1(33): 79-81.

[收稿日期] 2017-12-10

[修回日期] 2018-03-19

[本文编辑] 党瑞山