

曲妥珠单抗共轭复合物治疗人表皮生长因子受体阳性晚期乳腺癌安全性的Meta分析

郭子寒^{1,2*}, 焦园园¹, 范丽萍^{1,2}, 张艳华^{1#}(1.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2.北京大学医学部临床药学与药事管理系, 北京 100191)

中图分类号 R737.9; R979.1⁹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2100-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.31

摘要 目的:系统评价曲妥珠单抗共轭复合物(T-DM1)治疗人表皮生长因子受体(Her-2)阳性晚期乳腺癌的安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库等,收集T-DM1发生不良事件的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Stata 12.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项RCT,合计1 184例患者。Meta分析结果显示,使用T-DM1治疗后,患者的血小板减少发生率为24%[95%CI(16,31)]、低钾血症发生率为14%[95%CI(8,20)]、天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高发生率为24%[95%CI(12,36)]、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高发生率为24%[95%CI(12,36)]、头痛发生率为29%[95%CI(23,36)]、发热发生率为24%[95%CI(17,31)]、鼻衄发生率为23%[95%CI(15,30)]、便秘发生率为23%[95%CI(21,26)]、周围神经病变发生率为14%[95%CI(10,19)]。结论:T-DM1治疗Her-2阳性晚期乳腺癌,可引起患者血小板减少、低钾血症、AST升高、ALT升高、头痛、发热、鼻衄、便秘、周围神经病变的发生,临床应重视对不良反应的防治。由于纳入研究数量较少,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 曲妥珠单抗共轭复合物;人表皮生长因子受体;转移性乳腺癌;安全性;Meta分析

Meta-analysis of the Safety of Ado-trastuzumab Emtansine in the Treatment of Her-2 Positive Advanced Breast Cancer

GUO Zi-han^{1,2}, JIAO Yuan-yuan¹, FAN Li-ping^{1,2}, ZHANG Yan-hua¹(1.Dept. of Pharmacy, Beijing Institute of Cancer Prevention, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research Ministry of Education, Cancer Hospital of Peking University, Beijing 100142, China; 2.Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the safety of ado-trastuzumab emtansine(T-DM1) and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: PubMed, and CJFD were retrieved to collect the RCT of the adverse events of T-DM1. After information collection and quality evaluation, Stata 12.0 was performed for Meta-analysis. RESULTS: There were totally 5 research, including 1 184 patients. The results of Meta-analysis showed, after T-DM1 treatment, the incidence of thrombocytopenia was 24%[95%CI(16,31)], hypokalemia was 14%[95%CI(8,20)], AST increasing was 24% [95%CI(12,36)], ALT increasing was 24%[95%CI(12,36)], headache was 29%[95%CI(23,36)], pyrexia was 24% [95%CI(17,31)], epistaxis was 23% [95%CI(15,30)], constipation was 23% [95%CI(21,26)] and the neuropathy peripheral was 14%[95%CI(10,19)]. CONCLUSIONS: The incidences of thrombocytopenia, hypokalaemia, AST increasing, ALT increasing, headache, pyrexia, epistaxis, constipation and neuropathy peripheral of T-DM1 in the treatment(Trastuzumab) of Her-2 positive Advanced Breast cancer were high and the prevention of adverse events should be emphasized. Due to the less quantity of included studies, it remains to be further verified with large-sample and high-quality RCT.

KEYWORDS T-DM1; Her-2; Metastatic breast cancer; Safety; Meta-analysis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,世界卫生组织国际癌症研究中心发布的2012年全球肿瘤流行病学统计数据显示,2012年全球女性乳腺癌新诊断病例约为167.7万例,死亡病例约为52.2万例,居女性癌症死亡的第2位^[1]。

人表皮生长因子受体(Her-2)阳性(过表达或扩增)是重要的乳腺癌预后判断因子,该类型的乳腺癌进展快、容易复发、

预后不佳。美国食品药品监督管理局(FDA)于2013年2月26日批准新型抗Her-2药物曲妥珠单抗(Trastuzumab)共轭复合物(T-DM1)可用于治疗Her-2阳性晚期乳腺癌。

T-DM1对Her-2阳性晚期乳腺癌疗效确切^[2],但在使用过程中出现了血小板减少、低钾血症、天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、周围神经病变等毒副作用,而目前还没有关于T-DM1治疗Her-2阳性晚期乳腺癌不良反应的系统评价。为此,笔者对T-DM1发生率较高的不良反应进行了Meta分析,评价了T-DM1的安全性,以为临床治疗提供循证参考。

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:010-88196338。E-mail:13391567440@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药物经济学及血药浓度监测研究等。电话:010-88121122。E-mail:Zyh8812@163.com

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT), 病例系列研究(Case-series study), 无论发表与否; 语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 ①年龄>18岁; ②组织学或细胞学上诊断为局部晚期或转移性乳腺癌患者; ③Her-2阳性。

1.1.3 干预措施 每3周给予T-DM1 1次, 每次3.6 mg/kg, 30~90 min内静脉滴注完成。

1.1.4 结局指标 以不良反应发生情况为指标。

1.1.5 排除标准 ①无法提取试验数据的研究; ②重复发表或同一研究的临床试验; ③I期临床试验; ④患者合并使用其他药物。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed, www.clinicaltrials.gov及中国期刊全文数据库, 检索时限为各数据库建库起至2014年12月。检索词: "Kadcyla" "Trastuzumab emtansine" "Trastuzumab-MCC-DM1" "T-DM1" "Ado-trastuzumab emtansine" "曲妥珠单抗" "美坦辛"。检索均采用全文检索的方式。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

文献筛选、资料提取和质量评价均由两位研究者独立完成, 出现疑问或意见不统一时, 通过讨论或征求第三方专家意见协助解决。提取内容主要包括研究对象特征(临床试验注册号、研究类型、样本量)、治疗方案(药物名称、剂量、给药途径)和各种不良反应的发生例数。

采用Chocrane风险偏倚评估工具对纳入的RCT研究进行质量评价, 包括选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚和其他偏倚^[3]。对于病例系列研究, 参考STROBE声明的条目进行质量评分, 包括22个条目, 即文章的题目和摘要(条目1)、引言(条目2~3)、方法(条目4~12)、结果(条目13~17)、结论(条目18~21)及其他信息(条目22), 每个条目符合计为1分, 总分≥7为高质量研究^[4]。

1.4 统计学方法

采用Stata 12.0统计软件进行统计分析。当各研究结果间无统计学异质性($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$)时, 采用固定效应模型进行Meta分析; 反之, 采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析的检验水准为 $\alpha = 0.05$ ^[5]。计数资料以95%可信区间(CI)表示。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共检索到相关研究64项, 经逐层筛选后, 最终纳入5项研究, 其中3项为RCT^[6-8], 2项为病例系列研究^[9-10], 共计1184例患者。按试验分期, 2项为III期试验^[6-7], 3项为II期试验^[8-10]。3项RCT均拆分为2个病例系列研究。各研究中样本量最小为69例, 最大为490例; 所有患者均为每3周给药1次, 每次3.6 mg/kg。

2.2 纳入研究的方法学质量评价结果

3项RCT采用Chocrane风险偏倚评估工具进行质量评价^[6-8], 结果见表1; 2项病例系列研究采用STROBE声明的条目进行质量评分^[9-10], 结果见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 各项不良反应发生率 5项研究显示, 相比于传统的治疗方案, T-DM1大部分不良反应发生率较低且程度较轻, 但血

表1 纳入RCT的方法学质量评价结果

Tab 1 Methodology quality evaluation of included RCT

第一作者及发表年份	选择偏倚		实施偏倚	测量偏倚	随访偏倚	报告偏倚	其他偏倚
	随机数列生成	分配隐藏					
Roche HL(2009) ^[6]	低风险	不清楚	高风险	不清楚	高风险	不清楚	不清楚
Roche HL(2011) ^[7]	低风险	不清楚	高风险	不清楚	高风险	不清楚	不清楚
Roche HL(2008) ^[8]	低风险	不清楚	高风险	不清楚	低风险	不清楚	不清楚

表2 纳入病例系列研究的方法学质量评价结果

Tab 2 Methodology quality evaluation of included case-series studies

第一作者及发表年份	题目和摘要	引言	方法	结果	结论	其他	STROBE评分
Genentech, InC(2007) ^[9]	0	1	3	2	0	1	7
Genentech, InC(2008) ^[10]	0	1	3	2	0	1	7

小板减少、低钾血症、AST升高、ALT升高、头痛、发热、鼻衄、便秘、周围神经病变的发生率较高^[6-10]。本文忽略RCT的对照组, 仅参考病例系列研究, 将5项研究不良反应的发生率进行合并分析, 结果详见表3。

表3 各项不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 3 Results of Meta-analysis of ADR rate

不良反应事件	纳入研究数	n	不良反应发生例次	Meta分析统计模型	发生率(95%CI)	异质性
血小板减少	5 ^[6-10]	1184	271	随机效应模型	24%(16, 31)	$P=0.000, I^2=88.6\%$
低钾血症	5 ^[6-10]	1184	126	随机效应模型	14%(8, 20)	$P=0.000, I^2=90.0\%$
AST升高	4 ^[6-8, 10]	1072	204	随机效应模型	24%(12, 36)	$P=0.000, I^2=95.7\%$
ALT升高	4 ^[6-8, 10]	1072	143	随机效应模型	24%(12, 36)	$P=0.000, I^2=95.7\%$
头痛	5 ^[6-10]	1184	320	随机效应模型	29%(23, 36)	$P=0.001, I^2=79.5\%$
发热	5 ^[6-10]	1184	234	随机效应模型	24%(17, 31)	$P=0.000, I^2=87.5\%$
鼻衄	5 ^[6-10]	1184	230	随机效应模型	23%(15, 30)	$P=0.000, I^2=89.2\%$
便秘	5 ^[6-10]	1184	279	固定效应模型	23%(21, 26)	$P=0.100, I^2=48.6\%$
周围神经病变	4 ^[6-8, 10]	781	99	随机效应模型	14%(10, 19)	$P=0.047, I^2=62.3\%$

2.3.2 血小板减少程度亚组分析 本研究选择了相比于传统化疗方案发生率明显增高的血小板减少毒性事件, 按照血小板减少程度进行亚组分析(仅考虑病例系列研究)。5项研究报道了血小板减少发生率, 累计962例T-DM1用药者发生87例次3~4级血小板减少($<50 \times 10^9 L^{-1}$)^[6-10], 采用随机效应模型进行Meta分析, 结果详见图1。由图1可知, 3~4度血小板减少的发生率为8% [95%CI(2, 14), $P=0.000$]。

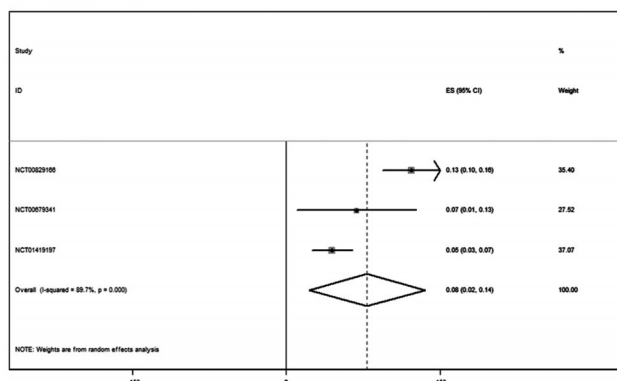


图1 血小板3~4度减少发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of 3-4 thrombocytopenia

3 讨论

T-DM1是一种抗体-药物偶联物(ADC), 也称为免疫偶联物, 属于靶向抗肿瘤药物, 由曲妥珠单抗、交联剂琥珀酰亚胺

酯(SMCC)与微管抑制剂美坦辛衍生物(DM1)3个部分构成^[1]。通过曲妥珠单抗的靶向作用将抗肿瘤药物DM1定向地送达靶细胞中,在加强杀灭癌细胞作用的同时降低对正常组织的杀伤作用。因此,T-DM1大部分不良反应较传统化疗方案发生率较低且程度较轻。

血小板减少是T-DM1临床治疗中最常见的不良反应,同时也是一个剂量限制性的不良反应,初始治疗开始前和每次给药前均需监测血小板,当血小板计数 $<50 \times 10^9 L^{-1}$ 时需暂时中止治疗直至血小板升至 $75 \times 10^9 L^{-1}$ 以上。T-DM1对血小板的激活和聚集没有直接影响,但它可以通过细胞毒效应阻止巨核细胞的分化。T-DM1进入体内后,不依赖于Her-2受体,被巨核细胞内吞后释放细胞毒性药物DM1,成熟的巨核细胞长期暴露于T-DM1会导致细胞骨架结构的破坏^[12]。而巨核细胞是正常骨髓中的一种能生成血小板的成熟细胞,成熟的巨核细胞边缘部分破裂脱落后形成血小板,因此巨核细胞骨架结构的破坏会导致血小板生成的减少。

除前文提及的不良反应外,临床中还观察到左心室功能障碍、间质性肺炎和过敏反应等严重的不良反应。有研究报道,接受T-DM1治疗的患者中有1.8%的患者会发生左心室功能不全^[13],虽然发生率较低,但是有可能成为潜在的严重不良反应。因此,T-DM1治疗前和每隔3个月需评估左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)。如果常规监测LVEF $<40\%$,或位于 $40\% \sim 50\%$ 之间但较基线值绝对值下降 10% ,则需暂时中止T-DM1治疗;约3周内重复评估LVEF,若LVEF无改善或进一步降低则永久停用。对于出现间质性肺炎的患者则应永久停用T-DM1,同时患者在首次输注T-DM1时,要密切关注可能出现的过敏反应^[14]。

本研究的不足之处在于:(1)检索资料时只检索到正式发表的研究,未能检索到未发表的阴性结果的研究,这在一定程度上会导致发表偏倚;(2)部分不良反应的分级数据无法获得,所以无法对所有不良反应按级别进行亚组分析;(3)除了检索到血小板减少机制的相关文献,还没有检索到其他探讨低钾血症、转氨酶升高等不良反应发生机制的文献,需要今后进一步查找相关文献进行完善。

综上所述,T-DM1治疗Her-2阳性晚期乳腺癌患者可引起血小板减少、低钾血症、AST升高、ALT升高、头痛、发热、鼻衄、便秘、周围神经病变的发生,临床应重视对不良反应的防治。由于纳入研究数量较少,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No. 11 [EB/OL].(2013-12)[2014-12-14]. <http://globocan.iarc.fr>.

[2] Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):689.

[3] Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0, chapter8: assessing risk of bias in included studies* [C/OL]. (2011-03) [2014-12-10].<http://www.cochrane->

handbook.org.

[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. *J Clin Epidemiol*, 2014, 12(12):1495.

[5] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials [J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(30):177.

[6] Roche HL. An open-label study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer[EB/OL]. (2014-01-07) [2014-12-01].<https://www.clinicaltrials.gov>.

[7] Roche HL. A study of trastuzumab emtansine in comparison with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy[EB/OL]. [2014-04-03][2014-12-01].<https://www.clinicaltrials.gov>.

[8] Roche HL. A study of the efficacy and safety of trastuzumab emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1) vs. trastuzumab (Herceptin®) and Docetaxel (Taxotere®) in patients with metastatic HER2-positive breast cancer who have not received prior chemotherapy for metastatic disease [EB/OL]. (2013-12-08) [2014-12-01].<https://www.clinicaltrials.gov>.

[9] Genentech. A study of trastuzumab emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1) administered intravenously to patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer[EB/OL]. (2013-02-22) [2014-12-01]. <https://www.clinicaltrials.gov>.

[10] Genentech. A study of trastuzumab-MCC-DM1 administered intravenously to patients with HER2-positive metastatic breast cancer[EB/OL]. (2013-05-23) [2014-12-01]. <https://www.clinicaltrials.gov>.

[11] Junttila TT, 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.

[12] Uppal H, Doudement E, Mahapatra K, et al. Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumab emtansine (T-DM1) [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 11(4):1.

[13] Welslau M, Dieras V, Sohn JH, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer[J]. *Cancer*, 2014, 120(5):642.

[14] FDA. Drug information: KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansine) for injection, for intravenous use [EB/OL]. (2014-07-11) [2014-12-17].<https://www.fda.gov>.

(收稿日期:2015-01-06 修回日期:2015-03-29)

(编辑:申琳琳)