

引用本文:黄毅,李磊,王桢,等.嗜酸性粒细胞作为乳腺癌病人曲妥珠单抗相关输注反应的预测指标价值分析[J].安徽医药,2023,27(4):763-766.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.029.

◇临床医学◇



嗜酸性粒细胞作为乳腺癌病人曲妥珠单抗相关输注反应的预测指标价值分析

黄毅,李磊,王桢,曹迟

作者单位:黄山市人民医院甲乳病外科,安徽 黄山 245000

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82103261);皖南医学院校级科研项目(JXYY202259)

摘要: **目的** 探讨嗜酸性粒细胞作为乳腺癌病人曲妥珠单抗相关输注反应的预测价值。**方法** 回顾性分析黄山市人民医院2019年1月至2021年12月174例连续住院女性病人,均接受初始8 mg/kg曲妥珠单抗治疗量,评估输注反应(IRs)发生情况。**结果** 136例病人符合纳入研究条件,在27.9%(38/136)病人中观察到IRs,多因素logistic分析结果显示体质量指数 ≥ 24 kg/m²和嗜酸性粒细胞百分比 $\leq 2\%$ 是病人发生IRs的危险因素,嗜酸性粒细胞百分比预测IRs的曲线下面积为0.75[95%CI:(0.65,0.85)],当截断值为2.05时,灵敏度和特异度分别为86.4%和54.5%;联合BMI后预测IRs的曲线下面积提高至0.80(0.72,0.88),其对应的灵敏度和特异度分别为78.8%和72.8%。**结论** 低嗜酸性粒细胞百分比可作为乳腺癌病人曲妥珠单抗相关输注反应的预测因素。

关键词: 嗜酸性粒细胞; 乳腺肿瘤; 输注,静脉内; 曲妥珠单抗; 输注反应

Value of eosinophil percentage as a predictor of trastuzumab related infusion response in breast cancer patients

HUANG Yi, LI Lei, WANG Zhen, CAO Chi

Author Affiliation: Department of Breast-Thyroid Surgery, The People's Hospital of Huangshan City, Huangshan, Anhui 245000, China

Abstract: **Objective** To explore the value of eosinophils as a predictor of trastuzumab-associated infusion reactions (IRs) in patients with breast cancer. **Methods** A total of 174 consecutively hospitalized female patients from January 2019 to December 2021 in the People's Hospital of Huangshan City who received the initial dose of trastuzumab at 8 mg/kg were retrospectively analyzed to evaluate the incidence of IRs. **Results** One hundred and thirty-six patients were eligible for inclusion and IRs was observed in 27.9% (38/136) of patients. Univariate analysis showed that BMI ≥ 24 kg/m² and low eosinophil percentage ($\leq 2\%$) were associated with IRs ($P=0.008$). The area under the curve for predicting IRs by eosinophil percentage was 0.75 [95%CI: (0.65,0.85)], with a sensitivity and specificity of 86.4% and 54.5%, respectively, when the cut-off value was 2.05; the area under the curve for predicting IRs by combining BMI increased to 0.80 (0.72,0.88), and the corresponding sensitivity and specificity were 78.8% and 72.8%, respectively. **Conclusion** Eosinophil percentage can be used as predictive markers of trastuzumab-associated IRs in breast cancer patients.

Key words: Eosinophils; Breast neoplasms; Infusions, intravenous; Trastuzumab; Infusion reactions

曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体,靶向人表皮生长因子受体-2(HER2)蛋白的胞外结构域,可显著改善HER2过表达的乳腺癌病人预后^[1]。与其他单克隆抗体一样,曲妥珠单抗经常引起输注反应(infusion reactions, IRs),其中大多数发生在第一次输注时,大多数由曲妥珠单抗引起的IRs症状较轻,如寒战、发热、恶心、头痛、皮疹和瘙痒,虽然严重反应较少见,但这些反应如果没有及时干预,有可能造成致命后果^[2]。在输注曲妥珠单抗时通常不需要预处理,我们需要筛选出有可能发生IRs的病人进行提前干预。预先接受含有非甾体抗炎药栓剂治

疗的病人可以降低因曲妥珠单抗引发的寒战或发热发生率^[3],但有研究显示接受直肠双氯芬酸钠预处理的病人IRs仍很常见^[4],表明经直肠双氯芬酸钠使用并不足以抑制IRs发生,某些病人需要更进一步进行预防。

提前预测IRs发生对预防严重IRs至关重要,Thompson等^[5]研究表明高体质量指数(BMI)和远处转移与曲妥珠单抗相关IRs发生存在一定关联,BMI值增加的病人IRs发生率升高是否与体质量增加或其他潜在机制而使用较大剂量的曲妥珠单抗有关尚不清楚。目前认为IRs是由促炎症细胞因子如肿

瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL)-5/6诱发^[6],但评估IRs与实验室检查相关结果之间关系的研究鲜有报道,确定初始使用曲妥珠单抗导致IRs的危险因素有助于适当预防。本研究目的是探寻接受曲妥珠单抗治疗的乳腺癌病人IRs发生的预测标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究对2019年1月至2021年12月于黄山市人民医院就诊的乳腺癌女性住院病人进行回顾性分析,所有病人均接受8 mg/kg的初始曲妥珠单抗[商品名赫赛汀, Roche Pharma (Schweiz) Ltd,进口药品注册证号S20181016、S20181017],静脉使用时间90 min。纳入标准:①年龄>18岁;②HER2阳性浸润性乳腺癌;③首次接受曲妥珠单抗治疗且在治疗第1 d仅使用曲妥珠单抗,旨在准确评估曲妥珠单抗的耐受性。排除标准:①曾使用帕妥珠单抗、溶剂型紫杉醇、多西他赛、抗组胺类药物、类固醇或任何非甾体抗炎药;②使用曲妥珠单抗前体温高于37℃;③合并心脑血管等严重器质性疾病或精神疾病。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人及其近亲属对研究方案知情并签署知情同意书。

1.2 研究方法 收集病人的病历资料包括:年龄、BMI、药物过敏、吸烟史、临床分期、化疗情况(新辅助、辅助、晚期挽救治疗),实验室检查数据和IRs发生情况。本研究中,IRs定义为使用曲妥珠单抗结束后24 h内出现一个或多个以下症状:发热、寒战、恶心、头痛、面部潮红或呼吸困难,这些症状按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准4.0版进行分级。

1.3 统计学方法 使用IBM SPSS 22.0软件进行统计分析,其中计数资料采用 χ^2 检验,如不满足 χ^2 检验条件,则采用Fisher确切概率法进行分析;连续变量符合正态分布,组间比较采用 t 检验;并采用多因素logistic回归分析(Enter法)分析乳腺癌病人曲妥珠单抗相关IRs的危险因素,使用ROC曲线评估临床效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病人特征 在研究期间,共174例病人接受初始曲妥珠单抗治疗,其中38例被排除在研究之外:①32例病人在IRs发生前使用帕妥珠单抗、溶剂型紫杉醇、多西他赛、白蛋白紫杉醇、抗组胺药物、对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药;②4例病人在首次接受曲妥珠单抗治疗前3 d内未行血常规检测;③2例病人在输注曲妥珠单抗前体温超过37℃。最后136例病人数据被纳入本研究,并对其数据进行分析。纳入本研究病人接受均在用药第1天使用曲妥珠单抗8 mg/kg,第2天使用药物包括多西紫杉醇(75 mg/m²)、白蛋白紫杉醇(260 mg/m²)、帕妥珠单抗(840

mg)其中一种或多种。见表1。

表1 乳腺癌136例的基线临床特征

临床特征	数据	临床特征	数据
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.14 $\pm$ 12.59	化疗方案(联合用药)/例	
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.62 $\pm$ 4.50	帕妥珠单抗+多西紫杉醇	24
治疗类型/例		帕妥珠单抗+白蛋白紫杉醇	16
新辅助	30	多西紫杉醇	63
辅助	96	白蛋白紫杉醇	33
挽救性	10		

注: BMI为体质量指数。

2.2 乳腺癌病人曲妥珠单抗相关IRs危险因素分析 在接受初始曲妥珠单抗治疗的病人中,IRs的发生率在24.3%(33/136)。16例出现发热,13例出现恶心,4例出现发热和寒战。33例IRs中有30例出现在曲妥珠单抗输注2 h内,所有症状程度为3级或以下。单因素分析结果显示BMI ≥ 24 kg/m²与IRs发生相关[OR=2.71, 95%CI: (1.21, 6.07), $P=0.013$],此外嗜酸性粒细胞百分比 $\leq 2\%$ 与IRs显著相关[OR=2.79, 95%CI: (1.23, 6.36), $P=0.013$]。这些因素被认为是IRs的预测因素。将单因素分析中差异有统计学意义的变量[BMI(<24 kg/m²=0, ≥ 24 kg/m²=1),嗜酸性粒细胞百分比(>2%=0, $\leq 2\%$ =1)]为自变量,是否发生IRs(否=0,是=1)作为因变量,采用Enter法引入变量进行多因素logistic回归分析,结果显示BMI ≥ 24 kg/m²(OR=3.13)和嗜酸性粒细胞百分比 $\leq 2\%$ (OR=3.20)是病人发生IRs的独立危险因素。见表2,3。

2.3 嗜酸性粒细胞百分比、BMI和两者联合指标预测IRs的ROC曲线分析 对初次接受曲妥珠单抗的病人BMI和嗜酸性粒细胞百分比连续变量及两者联合指标预测IRs情况进行ROC曲线绘制,其评价见表4。

ROC曲线AUC比较, BMI+嗜酸性粒细胞百分比>嗜酸性粒细胞百分比>BMI。单项指标检测时,嗜酸性粒细胞百分比的AUC面积为0.75,截断值为2.05时灵敏度和特异度分别为86.4%和54.5%。BMI的AUC面积为0.57,截断值为23.85时,灵敏度和特异度分别为54.5%和70.9%。BMI和嗜酸性粒细胞百分比联合预测的AUC面积增加至0.80,灵敏度和特异度分别为78.8%和72.8%。

3 讨论

本研究中IRs的发生率为24.3%,低于既往报道^[7],这可能与纳入研究时首日仅适用曲妥珠单抗相关。低嗜酸性粒细胞百分比和高BMI可能与IRs有关,33例IRs中有30例发生在输注曲妥珠单抗2 h内,Thompson等^[5]研究报道在曲妥珠输注期间,平均65 min内发生IRs,与之研究相符。另外Tokuda等^[8]

表2 曲妥珠单抗相关输注反应(IRs)的单因素分析

资料	IRs(n=33)	Non-IRs(n=103)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.33±11.41	52.76±12.97	(0.39)	0.533
体质量指数/例			6.09	0.013
<24 kg/m ²	16	74		
≥24 kg/m ²	17	29		
体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$)	53.85±9.76	53.02±11.18	(0.15)	0.703
过敏史/例			1.45	0.228
有	4	6		
无	29	97		
吸烟史/例			1.39	0.239
有	3	4		
无	30	99		
临床四期/例			0.19	0.660
有	3	7		
无	30	96		
白细胞计数/例			0.05	0.820
<4.0×10 ⁹ /L	8	23		
≥4.0×10 ⁹ /L	25	80		
血红蛋白计数/例			1.72	0.189
<110 g/L	10	20		
≥110 g/L	23	83		
血小板计数/例			2.09	0.148
≤300×10 ¹² /L	20	76		
>300×10 ¹² /L	13	27		
中性粒细胞百分比/例			1.91	0.167
≤70%	26	68		
>70%	7	35		
淋巴细胞百分比/例			0.72	0.396
≤30%	25	70		
>30%	8	33		
单核细胞百分比/例			1.08	0.299
≤7.0%	27	75		
>7.0%	6	28		
嗜酸性粒细胞百分比/例			6.22	0.013
≤2.0%	22	43		
>2.0%	11	60		

表3 曲妥珠单抗相关输注反应的多因素分析

变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR 95%CI	P值
体质量指数	1.14	0.43	6.97	3.13(1.34, 7.29)	0.008
嗜酸性粒细胞百分比	1.16	0.44	7.01	3.20(1.35, 7.55)	0.008

表4 体质量指数(BMI)、嗜酸性粒细胞百分比和两种指标联合预测输注反应(IRs)的ROC曲线结果

项目	AUC(95%CI)	灵敏度/%	特异度/%
BMI	0.57(0.45, 0.69)	54.5	70.9
嗜酸性粒细胞百分比	0.75(0.65, 0.85)	86.4	54.5
BMI+嗜酸性粒细胞百分比	0.80(0.72, 0.88)	78.8	72.8

的研究显示非甾体抗炎药用前发热或寒战的发生率6.1%,这是由于大多数病人在评估IRs前同时接受了皮质类固醇预处理,IRs率将低于本研究结果。

在接受曲妥珠单抗治疗的日本病人中,IRs发生率1.7%,这一差异可以解释为既往接受过曲妥珠单抗治疗和无严重IRs的病人被纳入之前的研究^[9]。作为恩美曲妥珠单抗引起IRs的发病机制与曲妥珠单抗相同,本研究的标志物也可应用于预测恩美曲妥珠单抗初始给药的输注反应。

之前一项研究表明,BMI为30 kg/m²及更高和四期疾病是IRs的危险因素^[5],本研究高BMI被证实为一个危险因素,但是体质量变化与IRs发生无明显相关,意味着更大剂量的曲妥珠单抗并不一定会发生更多IRs,相对肥胖才是IRs发生的危险因素。同时本研究中四期乳腺癌与IRs无关,晚期肿瘤病人常出现肿瘤热^[10],这被认为是IL-6和TNF- α 引起,这些细胞因子被认为与IRs相关,因此晚期肿瘤可能是IRs的高风险因素。本研究排除了有37℃及以上的发热或定期服用扑热息痛或非甾体抗炎药病人,使用扑热息痛或非甾体抗炎药治疗癌性疼痛或肿瘤发热的四期病人有可能被排除在研究之外。本研究纳入的IV期乳腺癌病例较少也有一定的关系。

本研究为探讨嗜酸性粒细胞百分比是否可以作为IRs的一项实验室预测指标,采用ROC曲线发现,嗜酸性粒细胞百分比的曲线下面积是0.75。当嗜酸性粒细胞百分比为2.05时,此时预测IRs发生的灵敏度和特异度分别为86.4%和54.5%,同时联合BMI后,曲线下面积增加至0.80,灵敏度为95.1%,特异度为36.4%,说明嗜酸性粒细胞百分比预测效能较为显著,可以作为预测IRs发生的一项辅助指标。

虽然关于单克隆抗体引起的IRs发病机制仍有很多争议,但之前一份研究显示,巨噬细胞是IRs的关键介质^[11],巨噬细胞可以分为经典的M1巨噬细胞或选择性活化的M2巨噬细胞,M1巨噬细胞产生促炎细胞因子,如TNF- α 和IL-6,而M2巨噬细胞分泌抗炎细胞因子,如IL-10和转化生长因子- β ^[12],因此,M2巨噬细胞可能会抑制M1巨噬细胞的功能。最近报道指出嗜酸性粒细胞是IL-4的主要生产者,而IL-4是影响脂肪组织M2极化的重要因素^[13]。因此,低嗜酸性粒细胞水平可导致IL-4的缺乏,从而导致组织巨噬细胞极化为M1,增加IL-6和TNF- α 的分泌,因此,低嗜酸性粒细胞百分比可能在IRs的发生中发挥作用。这与本研究结果显示相符合。

相反,只有一项研究报道高嗜酸性粒细胞百

分比是IRs的危险因素^[14],该研究是针对接受西妥昔单抗治疗的病人,西妥昔单抗只有70%的人源性抗体,被归类为嵌合单克隆抗体^[15],相比之下,曲妥珠单抗95%是人源性,被归类为人源化单克隆抗体,其免疫原性低于嵌合抗体^[16]。此外,西妥昔单抗诱导的IRs也被认为与预先存在的针对半乳糖- α -1,3半乳糖的半球蛋白E有关^[17]。总的来说,由于西妥昔单抗引起的IRs更容易受到过敏反应的影响,嗜酸性粒细胞是过敏性炎症反应的主要效应细胞^[18],因此IRs的危险因素与曲妥珠单抗相关的危险因素不同。

本研究存在一定局限性,首先数据来源于单一机构的小队列研究,样本量较少。第二,本研究纳入白细胞、淋巴细胞、血小板等提示机体炎症反应的生物学指标对预测IRs的发生无明显相关,可以考虑增加C-反应蛋白、纤维蛋白原等炎症指标进一步探讨与IRs发生的相关性。第三,目前研究进一步证实在嗜酸性粒细胞百分比截断值为2.05时临床预测效能更大,同时基于慢性阻塞性肺疾病加重的研究^[19-20],及慢阻肺可能是由局部炎症引起,外周血嗜酸性粒细胞百分比降低极有可能与组织中嗜酸性粒细胞降低有关^[21],考虑临床检查中嗜酸性粒细胞比值的检测因素,本研究将低嗜酸性粒细胞百分比组的特征定义为嗜酸性粒细胞百分比 $\leq 2\%$,后续需要在更大样本量上对截断值进行进一步验证。

本研究结果表明,BMI和嗜酸性粒细胞百分比是乳腺癌病人曲妥珠单抗相关IRs的预测因素,在BMI ≥ 24 kg/m²和嗜酸性粒细胞百分比 $\leq 2\%$ 的病人应用曲妥珠单抗时,我们需要给予额外的监测和用药,以减少可能发生的输注反应。

参考文献

- [1] VOLK AL, MEBRAHTU A, KO BK, et al. Bispecific antibody molecule inhibits tumor cell proliferation more efficiently than the two-molecule combination[J]. *Drugs R D*, 2021,21(2):157-168.
- [2] ROSELLÓ S, BLASCO I, GARCÍA FABREGAT L, et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2018,29(Suppl 4):iv260.
- [3] TANZ R, MEILLAN N, LIBERT N, et al. Successful readministration of trastuzumab after severe immune reactions in two breast cancer patients[J]. *Invest New Drugs*, 2014,32(3):573-574.
- [4] TAKAHASHI M, TAKAHASHI K, MATSUMOTO S, et al. Low eosinophil percentages as a new predictive marker for infusion reactions due to trastuzumab[J]. *Anticancer Res*, 2020,40(7):4047-4051.
- [5] THOMPSON LM, ECKMANN K, BOSTER BL, et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab[J]. *Oncologist*, 2014,19(3):228-234.
- [6] ISABWE GAC, DE LAS VECILLAS SANCHEZ L, CASTELLS M. Management of adverse reactions to biologic agents[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2017,38(6):409-418.
- [7] JAGOSKY M, TAN AR. Combination of pertuzumab and trastuzumab in the treatment of her2-positive early breast cancer: a review of the emerging clinical data[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2021,13:393-407.
- [8] TOKUDA Y, SUZUKI Y, OHTA M, et al. Compassionate use of humanized anti-HER2/neu protein, trastuzumab for metastatic breast cancer in Japan[J]. *Breast Cancer*, 2001,8(4):310-315.
- [9] WATANABE J, ITO Y, SAEKI T, MASUDA N, 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] KUMAR AK, SATYAN MT, HOLZBEIERLEIN J, et al. Leukemoid reaction and autocrine growth of bladder cancer induced by paraneoplastic production of granulocyte colony-stimulating factor—a potential neoplastic marker: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2014,8:147.
- [11] GOODMAN SB, PAJARINEN J, YAO Z, et al. Inflammation and bone repair: from particle disease to tissue regeneration[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019,7:230.
- [12] XIAO M, HE J, YIN L, et al. Tumor-associated macrophages: critical players in drug resistance of breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2021,12:799428.DOI:10.3389/fimmu.2021.799428.
- [13] WEN T, ROTHENBERG ME. The regulatory function of eosinophils[J]. *Microbiol Spectr*, 2016,4(5):10.
- [14] TOUMA W, KORO SS, LEY J, et al. Risk factors for and premedications to prevent cetuximab-induced infusion reactions in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2014,50(9):895-900.
- [15] MEZZANO V, GIVIANA-BIANCHI P, PICARD M, et al. Drug desensitization in the management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies and chemotherapy[J]. *BioDrugs*, 2014,28(2):133-144.
- [16] CHAMES P, VAN REGENMORTEL M, WEISS E, et al. Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future[J]. *Br J Pharmacol*, 2009,157(2):220-233.
- [17] CHUNG CH, MIRAKHUR B, CHAN E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose[J]. *N Engl J Med*. 2008,358(11):1109-1117.
- [18] LEGRAND F, LANDOLINA N, ZAFFRAN I, et al. Siglec - 7 on peripheral blood eosinophilia: surface expression and function[J]. *An allergy*, 2019,74(7):1257-1265.
- [19] DISANTOSTEFANO RL, HINDS D, LE HV, et al. Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US population-based COPD cohort[J]. *Respir Med*, 2016,112:88-96.
- [20] ÇOBAN AĞCA M, AKSOY E, DUMAN D, et al. Does eosinophilia and neutrophil to lymphocyte ratio affect hospital re-admission in cases of COPD exacerbation?[J]. *Tuberk Toraks*, 2017,65(4):282-290.
- [21] 吕明珠,陈全景,庞永琴,等.呼吸道合胞病毒感染的毛细支气管炎患儿血清半胱氨酰白三烯、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、免疫球蛋白E及血清炎性因子检测的临床价值[J]. *安徽医药*, 2022,26(2):365-368.

(收稿日期:2022-02-14,修回日期:2022-03-21)