

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРИТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ НА ФОНЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ТРАСТУЗУМАБОМ

П.В. Голубев<sup>1\*</sup>, Е.С. Кузьмина<sup>2</sup>, М.В. Гелетко<sup>3</sup>, С.А. Голубева<sup>4</sup>, А.А. Пайчадзе<sup>4</sup>, Р.С. Сыдыкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Обнинск

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>4</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

## A CLINICAL CASE OF CRITICAL THROMBOCYTOPENIA DURING TREATMENT WITH TRASTUZUMAB

P.V. Golubev<sup>1\*</sup>, E.S. Kuzmina<sup>2</sup>, M.V. Geletko<sup>3</sup>, S.A. Golubeva<sup>4</sup>, A.A. Paichadze<sup>4</sup>, R.S. Sydykova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Center – the branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

<sup>2</sup> Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup> P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – the branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

\* E-mail: golubev194@gmail.com

### Аннотация

Рак молочной железы занимает лидирующую позицию по частоте возникновения среди других онкологических заболеваний у женщин. Около 15% новообразований относятся к люминальному, HER2-позитивному молекулярному подтипу и отличаются наличием положительной экспрессии рецепторов гормонов эстрогена и прогестерона, а также рецептора эпидермального фактора роста (HER2). Лечение пациентов с таким подтипом стало наиболее эффективным с появлением таргетной терапии. Препарат трастузумаб продемонстрировал эффективность в ходе клинических испытаний: он увеличивает общую выживаемость и снижает риск развития рецидива. Нежелательные явления со стороны данного препарата регистрируются редко, среди них: кардиотоксичность, анемия, нейтропения. В статье приводится описание клинического случая появления такого грозного осложнения, как тромбоцитопения тяжелой степени, на фоне применения трастузумаба.

**Ключевые слова:** трастузумаб, тромбоцитопения, рак молочной железы, таргетная терапия.

### Abstract

Breast cancer occupies a leading position in terms of occurrence among other oncological diseases in women. About 15% of neoplasms belong to the luminal, Her2-positive molecular subtype and are characterized by the presence of positive expression of estrogen and progesterone hormone receptors, as well as epidermal growth factor receptor (Her2). Targeted therapy applied in patients with such subtype has brought the most effective outcome. Trastuzumab has demonstrated good results in clinical trials, increasing the overall survival rate and reducing the risk of relapses. Side-effects of such preparation are recorded rarely, among them: cardiotoxicity, anemia, neutropenia. In the article, the authors describe a clinical case of such serious complication as severe thrombocytopenia during the treatment with trastuzumab.

**Keywords:** trastuzumab, thrombocytopenia, breast cancer, targeted therapy.

*Ссылка для цитирования: Голубев П.В., Кузьмина Е.С., Гелетко М.В., Голубева С.А., Пайчадзе А.А., Сыдыкова Р.С. Клинический случай критической тромбоцитопении на фоне таргетной терапии трастузумабом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2026; 1: 128–131.*

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у женского населения как в нашей стране, так и в мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, примерно 99% случаев рака молочной железы возникает у женщин и только около 0.5–1% случаев – у мужчин [1]. Принципы

лечения рака данной локализации у мужчин идентичны таковым среди женской популяции. В зависимости от биологических характеристик, наиболее часто (примерно 70% от всех случаев РМЖ) встречающиеся опухоли – люминальные, которые характеризуются экспрессией рецепторов эстрогенов и/или прогестерона и обладают потенциальной чувствительностью к гормонотерапии. Также выделяется HER2-позитивный

тивный рак, который характеризуется чувствительностью к таргетной анти-HER2-терапии. В отличие от предыдущих двух подтипов, трижды негативный рак молочной железы не демонстрирует экспрессию рецепторов стероидных гормонов и HER2-рецепторов [2].

Мировым стандартом лечения гормонопозитивного HER2-положительного РМЖ является химио-таргетная терапия с включением препаратов платины, таксанов, трастузумаба и пертузумаба [3–5].

В настоящей статье представлен клинический случай тяжелой тромбоцитопении на фоне таргетной терапии трастузумабом.

### Клинический случай

Пациент – мужчина, 75 лет. В апреле 2023 г. впервые отметил уплотнение в правой грудной железе. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), в центральном отделе правой грудной железы располагается округлое образование диаметром ~40 мм. Выполнена биопсия образования, гистологически определен инвазивный неспецифицированный рак молочной железы, G2. По данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования: РЭ (рецепторы эстрогена) – 8 баллов, РП (рецепторы прогестерона) – 7 баллов, HER2 – 2+, (FISH отрицательный) Ki67 – 27%. По данным комплексного обследования, данных об отдаленном метастазировании не получено.

В январе 2024 г. выполнена радикальная мастэктомия справа с перевязкой лимфатических сосудов подмышечно-подключично-подлопаточной области с использованием микрохирургической техники. Гистологическое исследование операционного материала: инвазивная карцинома. По данным ИГХ: РЭ – 7 баллов, РП – 4 балла, HER2 – 2+, (FISH положительный), Ki67 – 42%.

В апреле 2024 г. проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область мягких тканей передней грудной стенки справа (дистанционная лучевая терапия – разовая очаговая доза (РОД) = 2.67 Гр, суммарная очаговая доза (СД) = 40.05 Гр). С учетом стадии опухолевого процесса и объема проведенного лечения показано назначение адъювантной терапии: 4 АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в первый день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в первый день), затем 12 курсов паклитаксела с трастузумабом и пертузумабом, затем трастузумаб и пертузумаб до одного года, гормонотерапия ингибиторами ароматазы на фоне андроген-депривационной терапии (АДТ) до пяти лет. С мая по июль 2024 г. проведено четыре курса адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) по схеме АС. Перенес с явлениями астении первой степени.

По данным контрольного комплексного УЗИ, без признаков прогрессирования заболевания.

29.07.2024 г. выполнено первое введение второго блока АПХТ по схеме Р (паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>) + трастузумаб (8 мг/кг) + пертузумаб (840 мг). Перенес с явлениями астении первой степени, диареей первой степени. Далее 05.08.2024 г. проведено второе введение второго блока АПХТ по схеме Р + трастузумаб + пертузумаб. С 06.08.2024 г. пациент отметил появление диареей до семи раз в день, выраженную слабость, головокружение. В связи с диареей III степени находился на стационарном лечении в течение 16 дней. В связи с развитием гастроинтестинальной токсичности тяжелой степени далее продолжена таргетная терапия трастузумабом в монорежиме.

В плановом порядке пациент поступил 09.09.2024 г. для проведения курса таргетной терапии трастузумабом.

По данным анализов крови при поступлении (до введения трастузумаба), без клинически значимых отклонений (гемоглобин – 105 г/л, тромбоциты –  $156 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $6.28 \times 10^9$ /л, нейтрофилы –  $4.56 \times 10^9$ /л). Введение таргетной терапии перенес без непосредственной токсичности. Однако уже через шесть часов пациент отметил развитие массивного носового кровотечения. Проведена консервативная гемостатическая терапия, тампонада полости носа, достигнут частичный положительный эффект. При лабораторном контроле отмечается тромбоцитопения IV степени ( $1 \times 10^9$ /л). Проведена трансфузия трех доз тромбоконцентрата. По данным контрольного общего анализа крови (ОАК) от 10.09.2024 г., отмечается повышение уровня тромбоцитов до  $20 \times 10^9$ /л, снижение уровня гемоглобина до  $77 \times 10^9$ /л. Признаки носового кровотечения сохранялись. Проведена гемотрансфузия трех доз тромбоконцентрата и одной дозы эритроцитарной взвеси. По данным ОАК от 11.09.2024 г., на фоне выполненных манипуляций отмечен рост гемоглобина до 103 г/л и тромбоцитов до  $34 \times 10^9$ /л. Гемостатическая терапия продолжена. Кроме этого, была начата гормональная терапия глюкокортикостероидами (ГКС): преднизолон 30 мг/сутки.

На фоне приема гормональной терапии ГКС (преднизолон 30 мг в сутки) у пациента отмечались эпизоды подъема АД до 170/100 мм рт. ст., в связи с чем ему была проведена симптоматическая гипотензивная терапия.

По результатам ОАК от 12.09.2024 г.: гемоглобин – 100 г/л, тромбоциты –  $37 \times 10^9$ /л. Проведена гемотрансфузия трех доз тромбоконцентрата, продолжена терапия ГКС. В ОАК от 13.09.2024 г.: гемоглобин – 95 г/л, тромбоциты –  $99 \times 10^9$ /л. На фоне приема ГКС у пациента развилось стойкое повышение АД до значений 180/100. В связи с практически полной нормализацией показателей (ОАК от 14.09.2024 г.: тромбоциты –  $94 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 117 г/л) терапия ГКС была отменена.

По данным контрольных анализов крови от 17.09.2024 г., отмечается стабилизация уровня тромбоцитов ( $88 \times 10^9$ /л), в остальном – без клинически значимых отклонений.

С учетом распространенности опухолевого процесса, биологического подтипа опухоли, объема ранее проведенного лечения, а также выраженной токсичности, развившейся как на фоне комбинированной химио-таргетной терапии (диарея III степени), так и на фоне монотаргетной терапии трастузумабом (тромбоцитопения IV степени), далее рекомендовано проведение гормонотерапии ингибиторами ароматазы (анастрозол 1 мг или летрозол 2.5 мг в сутки) на фоне АДТ до пяти лет. 18.09.2024 г. пациент был выписан под наблюдение районного онколога.

### Обсуждение

На протяжении длительного времени HER2-положительный рак молочной железы ассоциировался с худшим прогнозом и исходом лечения по сравнению с остальными молекулярными подтипами. Появление таргетной терапии (для данного подтипа в виде препарата трастузумаба) существенно изменило традиционные понятия о тактике ведения и прогнозе таких пациентов. В настоящее время лекарственное лечение HER2-позитивного РМЖ состоит из препаратов платины, таксанов и таргетной терапии, что существенно повлияло на увеличение выживаемости пациентов с данным подтипом [6–8].

Нежелательные явления вследствие данного лечения обычно ассоциируются с химиопрепаратами. Лекарствен-

но-индуцированная тромбоцитопения чаще всего связана с применением препаратов платины, таксанов и составляет от 15 до 30% [9–12].

Кардиотоксичность представляет собой наиболее частое нежелательное явление при лечении трастузумабом. В исследовании HERA нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, которые привели к отмене трастузумаба, наблюдались у 9.4% пациентов в группе двухлетнего лечения и у 5.2% пациентов в группе однолетнего курса лечения. Добавление трастузумаба к химиотерапии привело к увеличению частоты развития лейкопении (с 26 до 41%), инфекционных осложнений (с 29 до 47%) и анемии (с 19 до 27%) [13–15].

По результатам некоторых исследований, применение другого таргетного препарата – пертузумаба ассоциировано с кардиологической токсичностью (5.6%) [15]. В инструкции к препарату пертузумаб наиболее частыми побочными реакциями (> 30%) при применении в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, назначаемым в течение четырех циклов, указываются: алоpecia, нейтропения, диарея и тошнота. Наиболее частыми побочными реакциями 3–4-й степени по NCI-CTCAE v3.0 (> 2%) были нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения и диарея.

Согласно критериям включения лекарственно-ассоциированной тромбоцитопении, в представленном клиническом случае полностью описаны характерные особенности появления тромбоцитопении IV степени, индуцированной приемом трастузумаба (применение препарата предшествовало появлению тромбоцитопении, повторное действие препарата привело к рецидивирующей тромбоцитопении, полное восстановление тромбоцитопении после отмены препарата и назначения ГКС) [20].

Анализ отечественных и зарубежных литературных данных показал, что тромбоцитопения тяжелой степени после применения трастузумаба имеет крайне ограниченное описание в литературе. Несколько случаев, представленных зарубежными коллегами, позволяют проследить схожесть клинических ситуаций при проявлении данной токсичности.

В своем клиническом наблюдении Zeng Xiaoq и соавт. описывают случай тромбоцитопении IV степени после повторного введения трастузумаба. Пациентке был диагностирован HER2-позитивный рак молочной железы и назначено лечение в виде шести циклов химиотерапии доксорубицином и паклитакселом. Последний курс химиотерапии пациентка прошла в октябре 2019 г. Первая доза трастузумаба была введена 7 ноября 2019 г., до лечения количество тромбоцитов составляло  $180 \times 10^9/\text{л}$ . Осложнений и отклонений от нормы не было отмечено в течение следующих 20 дней. Через 21 день пациентка получила вторую дозу трастузумаба (количество тромбоцитов –  $74 \times 10^9/\text{л}$  до введения), после чего была выписана. Шесть часов спустя у нее началось аномальное маточное кровотечение и ее повторно госпитализировали. Лабораторные исследования показали, что количество тромбоцитов составляло  $3 \times 10^9/\text{л}$ . Пациентка не принимала другие препараты, кроме тамоксифена. При комплексном лечении: трансфузии тромбоцитов, глюкокортикостероиды, рекомбинантный человеческий интерлейкин 11, окситоцин и тромбопоэтические препараты (тромбопоэтин 300 ЕД/кг в день), – количество тромбоцитов полностью восстановилось за 11 дней. Было подтверждено, что в этом случае возникла тяжелая тромбоцитопения, вызванная трастузумабом, попытки повторного лечения трастузумабом не предпринимались [21].

Аналогичный клинический случай описывают Chen Guoping и соавт. Пациентка получала химиотерапию до операции (доцетаксел, эпирубицин и циклофосфамид). Таргетную терапию трастузумабом впервые назначали через три дня после операции, вводили трастузумаб в дозе 8 мг/кг. Через шесть часов после инфузии наблюдалось кровотечение из десен, подкожные экхимозы в зоне операции. Анализы крови показали количество тромбоцитов  $2 \times 10^9/\text{л}$ . При этом была проведена пункция костного мозга для исключения первичной причины снижения тромбоцитов, по результатам которой это было исключено. Переливание свежезамороженной плазмы и тромбоцитов, инъекции человеческого иммуноглобулина и рекомбинантного человеческого тромбопоэтина позволили стабилизировать состояние пациентки [23].

Еще один клинический случай представлен Куньминским медицинским университетом (Китай). 52-летней женщине с HER-2-положительным раком молочной железы после восьми циклов химиотерапии (эпирубицин, циклофосфамид и доцетаксел), радикальной мастэктомии и лучевой терапии далее была назначена таргетная терапия трастузумабом. После первого введения трастузумаба (8 мг/кг) через 24 часа развились диффузные петехиальные кровоизлияния и экхимозы на нижних конечностях, а также кровотечение из десен. По данным анализов крови была выявлена тяжелая тромбоцитопения ( $1 \times 10^9/\text{л}$ ), которая быстро разрешилась после терапии кортикостероидами и переливания тромбоцитов. После восстановления уровня тромбоцитов была предпринята попытка еженедельного введения трастузумаба, однако тромбоцитопения рецидивировала в течение 24 часов. После повторного эпизода тромбоцитопении было принято решение о прекращении попыток введения трастузумаба. Авторы клинического случая предполагают, что у пациентки развилась классическая иммуноопосредованная тромбоцитопения, вызванная лекарственными средствами [22].

В клиническом случае Jara Sanche и соавт. тромбоцитопении предшествовало введение химиотерапии и таргетной терапии (карбоплатин АUC6, доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> и трастузумаб в нагрузочной дозе 8 мг/кг). Авторы исключили введение карбоплатина и доцетаксела как причины возникновения тромбоцитопении, так как только повторное введение трастузумаба способствовало ее появлению [24].

Механизм возникновения трастузумаб-ассоциированной тромбоцитопении изучен крайне мало. Однако в литературе присутствует информация о тромбоцитопении, связанной с введением конъюгатов антитела и лекарственных веществ, таких как трастузумаба эмтанзин и трастузумаба дерукстекал. Основными нежелательными явлениями, связанными с применением данных препаратов, являются кардиотоксичность, поражения легких и желудочно-кишечного тракта [13, 14, 17, 18].

Тромбоцитопения при приеме трастузумаба эмтанзина была описана в исследовании EMILIA. Возникновение данного нежелательного явления происходило в первые два цикла приема препарата и соответствовало III и IV степеням [16, 17].

В исследовании Hirdesh и соавт. было доказано, что трастузумаб эмтанзин не оказывал прямого влияния на активацию и агрегацию тромбоцитов, но заметно ингибировал дифференцировку мегакариоцитов посредством цитотоксического эффекта. Ингибирование происходило при использовании именно конъюгата антитела – лекарство, содержащего эмтанзин, но не при использовании трастузумаба [20].

## Заключение

Тромбоцитопения, ассоциированная с введением трастузамаба, является редким нежелательным явлением. Однако стоит предположить, что количество схожих клинических случаев будет увеличиваться в связи с широким применением препарата в реальной клинической практике. Анализ литературы позволил выяснить, что благоприятного исхода после возникновения критической тромбоцитопении, индуцированной назначением трастузамаба, можно добиться использованием в том числе и глюкокортикостероидов. Также стоит обратить внимание на то, что механизм возникновения данного осложнения до конца не изучен. Новые исследования этиологии лекарственно-индуцированной тромбоцитопении на фоне введения трастузамаба помогут минимизировать риск ее возникновения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Breast [Электронный ресурс] // Globocan – 2022. – URL: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0\\_1&mode=population&cancers=&sort\\_by=value1&sexes=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0_1&mode=population&cancers=&sort_by=value1&sexes=1).
2. Семиглазов В.Ф. Многоликая биология рака молочной железы: поиски адекватного лечения // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т. 3. – С. 5–10. [Semiglazov V.F. Diverse biology of breast cancer: search for adequate treatment // Malignant Tumours. – 2016. – V. 3. – P. 5–10. In Russian]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-5-10.
3. Cortés J. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer // New England Journal of Medicine. – 2022. – V. 386. – No 12. – P. 1143–1154. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022.
4. Bradley R. et al. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials // The Lancet Oncology. – 2021. – V. 22. – No 8. – P. 1139–1150. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00288-6.
5. Wang R. et al. Longer follow-up on clinical outcomes of weekly paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – V. 36. – No 15. – P. 13005–13005. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e13005.
6. Patel A. et al. The Changing Paradigm for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer // Cancers. – 2020. – V. 12. – P. 2081. DOI: 10.3390/cancers12082081.
7. Howlander N. et al. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2018. – V. 27 (6). – P. 619–626. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.
8. Maximiano S. et al. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer // BioDrugs. – 2016. – V. 30. – P. 75–86. DOI: 10.1007/s40259-016-0162-94.
9. Shaw J.L. et al. The incidence of thrombocytopenia in adult patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematologic malignancies // Eur. J. Haematol. – 2021. – V. 106. – P. 662–672. DOI: 10.1111/ejh.13595.
10. Poggio F. et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis // Ann. Oncol. – 2018. – V. 29. – P. 1497–1508. DOI: 10.1093/annonc/mdy127.
11. Minckwitz G. et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2014. – V. 15. – P. 747–756. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70160-3.
12. Markman M. Management of toxicities associated with the administration of taxanes // Expert Opinion on Drug Safety. – 2003. – V. 2 – No 2. – P. 141–146. DOI: 10.1517/14740338.2.2.141.
13. De Azambuja E. et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the herceptin adjuvant trial (BIG 1-01) // JCO. – 2014. – V. 32. – P. 2159–2165. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.9288.
14. Mazzotta M. et al. Long-Term Safety and Real-World Effectiveness of Trastuzumab in Breast Cancer // J. Clin. Med. – 2019. – V. 8. – P. 254. DOI: 10.3390/jcm8020254.
15. Sodergren S.C. et al. Systematic Review of the Side Effects Associated with Anti-HER2-Targeted Therapies Used in the Treatment of Breast Cancer, on Behalf of the EORTC Quality of Life Group // Targ. Oncol. – 2016. – V. 11. – P. 277–292. DOI: 10.1007/s11523-015-0409-2.
16. Lenihan D. et al. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab // Ann. Oncol. – 2012. – V. 23 – No 3. – P. 791–800. DOI: 10.1093/annonc/mdr294.
17. Modi S. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer // New England Journal of Medicine. – 2020. – V. 382. – No 7. – P. 610–621. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510.
18. Saura C. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01) // Ann. Oncol. – 2024. – V. 35. – No 3. – P. 302–307. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.12.001.
19. LoRusso P.M. et al. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer // Clin. Cancer Res. – 2011. – V. 17. – No 20. – P. 6437–6447. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0762.
20. Uppal H. et al. Potential Mechanisms for Thrombocytopenia Development with Trastuzumab Emtansine (T-DM1) // Clin. Cancer Res. – 2015. – V. 21. – No 1. – P. 123–133. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2093.
21. Xiaoqi Z. et al. Trastuzumab-Induced Severe Thrombocytopenia: A Case Report and Literature Review // Chinese Medical Sciences Journal. – 2020. – V. 35 – No 4. – P. 377–382. DOI: 10.24920/003799.
22. Wang X. et al. Severe thrombocytopenia induced by trastuzumab rechallenge: a case report and literature review // J. Clin. Pharm. Ther. – 2021. – V. 46. – P. 1173–1177. DOI: 10.1111/jcpt.13406.
23. Chen G. et al. Acute thrombocytopenia induced by trastuzumab due to complement reaction: A case report // Front. Med. (Lausanne). – 2022. – V. 6. – No 9. DOI: 10.3389/fmed.2022.1037493.
24. Jara Sánchez C. et al. Drug-induced thrombocytopenia induced by trastuzumab: a special challenge in a curable disease // Ann. Oncol. – 2009. – V. 20. – No 9. – P. 1607–1608. DOI: 10.1093/annonc/mdp374.