

· 临床研究 ·

曲妥珠单抗对 HER2 阳性乳腺癌患者术后辅助治疗的临床观察

徐金明,黎可,陈轩,童富云,饶伟,徐美玲

(重庆市涪陵中心医院普通外科 408000)

摘要:目的 曲妥珠单抗对人类表皮生长因子受体 2(HER2)阳性乳腺癌患者术后辅助治疗的效果和安全性。方法 选择 2006 年 5 月至 2011 年 12 月在本院接受乳腺癌根治术患者 136 例,随机分为治疗组和对照组,治疗组 68 例,术后完成常规辅助化疗和(或)放疗后,每 3 个月随访观察。给予每 3 周 1 次的曲妥珠单抗辅助治疗,其中曲妥珠单抗首次以负荷剂量 8 mg/kg 给药,然后每 3 周给予 6 mg/kg 静脉滴注,21 d 为一个疗程。对照组 68 例,观察两组患者临床疗效。结果 治疗组完全缓解、病情进展、5 年生存期的患者百分比与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 曲妥珠单抗是 HER2 阳性乳腺癌患者术后有效的治疗手段,可延长患者的生存期,不良反应轻,患者可以耐受。

关键词:乳腺肿瘤;曲妥珠单抗;肿瘤辅助疗法

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.09.026

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)09-1025-02

Clinical observation on trastuzumab in postoperative adjuvant therapy of HER2-positive breast cancer

Xu Jinming, Li Ke, Chen Xuan, Tong Fuyun, Rao Wei, Xu Meiling

(Department of General Surgery, Fuling District Central Hospital, Chongqing 408000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect and safety of trastuzumab in postoperative adjuvant therapy of HER2-positive breast cancer. **Methods** 136 patients with breast cancer radical mastectomy in this hospital from May 2006 to December 2011 were selected and randomly divided into the treatment group(68 cases) and control group(68 cases). The treatment group was given trastuzumab once every 3 weeks as the adjuvant therapy. The initial loading dose was 8 mg/kg, and the subsequent dose was 6 mg/kg by intravenous drip once every 3 weeks, with 21 d as a treatment course. The efficacy and side effects were observed in the two groups. **Results** The complete remission(CR), progress disease(PD) and 5-year survival rate in the treatment group had statistical difference compared with the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Trastuzumab is effective in postoperative treatment of HER2-positive breast cancer, which extends the survival duration with mild adverse reactions. The patients are tolerable.

Key words: breast neoplasm; trastuzumab; neoadjuvant therapy

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。近年来,部分地区发病率已超过宫颈癌,居女性肿瘤首位,严重威胁女性身心健康^[1]。人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)属于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族中的一员,在 20%~30% 乳腺癌患者中过表达。HER2 阳性的患者病情更加严重,更有可能累及淋巴结,降低雌激素受体(ER)的表达并增加对激素治疗的耐受性,且预后不良^[2]。曲妥珠单抗(trastuzumab)是一个重组的人源化抗-P185 HER2 的单克隆抗体,与 HER2/neu 蛋白有高度的亲和力,单药治疗对 HER2 阳性乳腺癌有一定的效果^[3]。1998 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准曲妥珠单抗用于治疗转移性乳腺癌。2006 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐 HER2 阳性的早期乳腺癌患者术后应用曲妥珠单抗。现将本院收治的 136 例乳腺癌根治术患者采用曲妥珠单抗治疗的疗效和安全性报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2006 年 5 月至 2011 年 12 月在本院接受乳腺癌根治术早期乳腺癌患者 136 例,随机分为治疗组和对照组,治疗组 68 例,年龄 30~65 岁,平均 47 岁。其中,绝经后 7 例,ER/PR 阳性 44 例。术后完成常规辅助化疗和/或放疗后,给予每 3 周 1 次的曲妥珠单抗辅助治疗,其中曲妥珠单抗首次以负荷剂量 8 mg/kg 给药,然后每 3 周给予 6 mg/kg 静脉滴注,21 d 为一个疗程。对照组 68 例,年龄 27~65 岁,平均 45 岁。其中绝经后 9 例,ER/PR 阳性 41 例,术后完成常规辅助化疗和(或)放疗后,每 3 个月随访观察。所有患者均为女性,经手术病理检查证实为浸润性导管癌。纳入标准:(1)经手

术或组织病理学检查后确诊为早期乳腺癌;(2)免疫组化检测 HER2(+++);(3)治疗前用标准 12 个电极的心电图作筛选检查,结果均无明显异常;(4)治疗前的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的基线值大于 55%;(5)卡氏评分 60 分以上。两组患者性别、年龄、发病情况等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 按 CTCAE3.0(common terminology criteria for adverse events v 3.0)进行不良反应分级标准记录所有不良反应。每 3 周复查血常规、肝、肾功能和心电图,每 3 个月复查 LVEF。如果 LVEF 下降大于 10%且 LVEF<50%,应考虑停止应用曲妥珠单抗。按照心功能分级(NYHA)标准,出现 III 级或 IV 级心功能不全的患者应停止曲妥珠单抗的治疗。

1.3 疗效评定 按实体瘤客观疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors 1.0, RECIST1.0)标准分为:完全缓解(complete remission, CR):所有目标病灶消失,任何病理性淋巴结(无论是否为目标病灶)的短轴值必须小于 10 mm。部分缓解(partial remission, PR):以基线状态总直径为参照,所有目标病灶直径的总和至少减小 30%。病情进展(progressive disease, PD):以目标病灶直径总和最小值为参照(包括基线下病灶直径总和,假如其为最小值),所有目标病灶直径总和至少增加 20%。另外,直径总和增加的绝对值必须增加至少 5 mm(出现一个或更多的新病灶也可认为是病情进展)。病情稳定(stable disease, SD):以研究过程中目标病灶直径总和的最小值为参照,病灶缩小既不符合 PR,病灶增加也不符合 PD。(CR+PR)作为治疗有效。(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)为疾病控制率(disease control rate, DCR)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行统计学数据处

理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组 CR、PD、DCR、5 年生存期的患者百分比与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1~2。治疗组寒战 2 例 (2.9%), 发热 2 例 (2.9%), LVEF 下降 18 例 (26.47%), 轻度 ST-T 波改变 24 例 (35.29%)。对照组寒战和发热各 2 例 (2.9%)。均发生在第 1 次静脉输注过程中,出现这些反应后暂停曲妥珠单抗,给予地塞米松、异丙嗪等对症治疗,待症状消失后继续曲妥珠单抗治疗,上述不良反应未再出现,未发生严重不良反应;18 例 (26.47%) LVEF 下降,心电图检查正常,患者无自觉症状,所以在密切观察下继续治疗,治疗后 3 个月复查 LVEF 恢复正常;心电图检查有 24 例 (35.29%) 出现轻度的 ST-T 波改变,但是患者无自觉症状,没有停止治疗。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	DCR
治疗组	68	28(41.17)*	21(30.88)	15(22.06)	4(5.88)*	64(94.11)*
对照组	68	13(19.11)	22(32.35)	16(23.53)	15(25.00)	51(75.00)

*: $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 2 两组患者 3、5 年生长期比较 [n (%)]

组别	n	3 年生存期	5 年生存期
治疗组	68	68(100.00)	65(95.59)*
对照组	68	65(95.59)	49(72.06)

*: $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨论

多年来,化疗和内分泌治疗一直是乳腺癌全身治疗的主要手段,在复发转移乳腺癌解救治疗和早期乳腺癌辅助治疗中都取得明确疗效。但是,不同分子亚型的乳腺癌临床病理特征及对不同治疗方案的受益程度和预后均不尽相同^[4-9]。HER2/neu 定位于染色体 17q21,其编码是一种相对分子质量为 185×10^3 的跨膜糖蛋白,具有酪氨酸激酶活性,HER2 过表达见于 20%~30% 的乳腺癌。HER2 过表达导致细胞产生大量含有 HER2 的二聚体进而通过相应的信号传导通路促使肿瘤进展^[2]。

曲妥珠单抗是针对癌细胞 HER2 基因靶点的第一个分子靶向药物,其问世为乳腺癌临床治疗带来了新的突破。曲妥珠单抗可以降低细胞膜上 HER2 的浓度,从而避免形成同源二聚体和异源二聚体;下调 HER2 受体抑制磷脂酰肌醇-3-激酶和丝裂原活化蛋白激酶,从而抑制细胞周期;激活磷酸酶和张力蛋白同源物造成 Akt 去磷酸化,从而导致生长的停止;降低一种抗细胞凋亡蛋白 Mc-1 的水平,增加 HER2 过表达的乳腺癌细胞系对细胞毒治疗的敏感性,促进细胞的死亡。在体内试验中,曲妥珠单抗也可以抑制血管生成;通过 Fc 区域激活天然杀伤细胞的抗体依赖性细胞毒性来攻击和破坏表达 HER2 的细胞^[10]。

2005 年发表的几个大的国际多中心临床研究显示,HER2 阳性的早期乳腺癌患者术后使用曲妥珠单抗可以明显降低复发风险^[11-14]。NCCN 指南从 2006 版开始推荐 HER2 阳性 (IHC+++ 或 FISH+) 且淋巴结阳性的乳腺癌患者都需要考虑采用含曲妥珠单抗的辅助方案治疗。国外一些研究已经证实曲妥珠单抗单药作为一线或二线治疗方案使用,有效率在 11%~26%^[3]。曲妥珠单抗对非靶细胞杀伤性小,因而,不良反应小^[3],主要的不良反应是心脏不良事件,但是发生率不高。在 HER2 试验中治疗组患者发生严重心脏毒性者比安慰剂组增加了 0.5%^[13]。B-31 和 N9831 试验的结果显示,III、IV 度充血性心力衰竭发生率在曲妥珠单抗治疗组分别是 4.1% 和 2.9%^[14]。同时,B-31 研究还明确了心脏毒性的潜在危险因

素,有关的因素是年龄大于 50 岁、高血压、基础 EF 在正常低值,无关的因素是糖尿病、左胸壁放疗、吸烟、心脏病家族史、服用降脂药等等。

本研究结果 3 年生存率与国外研究结果相似,说明曲妥珠单抗对心脏功能有一定影响,应在治疗中注意监测观察。虽然本组尚未发现明显心功能衰竭的患者,但参照文献大宗病例报道,这一可能性仍应警惕。

综上所述,乳腺癌根治术联合曲妥珠单抗治疗早期乳腺癌临床疗效显著,可延长患者生存期,不良反应可以耐受。但是,本研究的例数不多,尚需更多的大样本的临床观察。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66.
- [2] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene[J]. Science, 1987, 235(4785): 177-182.
- [3] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3): 719-726.
- [4] Wiechmann L, Sampson M, Stempel M. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(10): 2705-2710.
- [5] Carol A, Parise, Katrina R, et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor(ER), progesterone receptor(PR), and the human epidermal growth factor receptor 2(HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. [J]. Breast J, 2009, 15(6): 593-602.
- [6] Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer; use of an immunohistochemical definition in the BCIRG001 trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1168-1176.
- [7] 徐兵河. 复发转移乳腺癌的化学治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(24): 1913-1916.
- [8] 连臻强, 何洁华, 王曦. 乳腺癌不同分子亚型的临床特点和生存分析[J]. 中华乳腺病杂志, 2009, 3(2): 139-146.
- [9] 陈桂秋, 卢一艳, 王丽萍. 乳腺癌分子分型研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6): 1130-1133.
- [10] Ross JS, Fletcher JA. The HER2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy[J]. Oncologist, 1998, 3(4): 237-252.
- [11] 顾军. 乳腺癌术后辅助内分泌治疗研究进展[J]. 医学研究学报, 2012, 25(1): 107-112.
- [12] 牟鹏, 厉红元. 乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(9): 1011-1016.
- [13] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1659-1672.
- [14] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1673-1684.