

临床研究

· 论 著 ·

赫赛汀联合多西他赛或长春瑞滨
治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌比较

宋 谦, 侯晓玮, 李露嘉, 庄兴俊

[摘 要] 目的 比较赫赛汀(Herceptin)联合多西他赛(docetaxel)与联合长春瑞滨(vinorelbine)治疗 HER-2 阳性的转移性乳腺癌的疗效。方法 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者 39 例,赫赛汀的初始剂量为 4 mg/kg,后 2 mg/kg,1 次/周,至少 6 周;多西他赛 75mg/m²,静脉滴注,d2,每 3 周重复,共 6 周期;长春瑞滨 25 mg/m²,静脉滴注,d1、d5,每 3 周重复,共 6 周期。结果 赫赛汀联合多西他赛组的总有效率高于联合长春瑞滨组(78% vs 42%, $P=0.027$),而两组患者临床受益率(85% vs 58%, $P=0.066$)和中位肿瘤进展时间(12 个月 vs 10 个月, $P=0.21$)均无统计学差异。结论 赫赛汀联合多西他赛方案的总有效率优于联合长春瑞滨方案,但赫赛汀联合长春瑞滨方案仍然因其较低的毒副作用及一定的有效率,可以作为治疗 HER-2 阳性的转移性乳腺癌的一线可选择方案。

[关键词] 转移性乳腺癌;赫赛汀;多西他赛;长春瑞滨;HER-2 蛋白

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

Herceptin with either docetaxel or vinorelbine as salvage therapy for patients with HER-2 positive metastatic breast cancer: Comparative study SONG Qian, HOU Xiao-wei, LI Lu-jia, et al. Oncology Department, No. 401 Hospital of PLA, Qingdao, Shandong 266071, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of Herceptin with docetaxel or vinorelbine as salvage therapy for patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. **Methods** The 39 patients treated with either docetaxel or vinorelbine plus Herceptin received Herceptin at initial dose of 4 mg/kg, followed by weekly infusions at the dose of 2 mg/kg. Docetaxel was given at the dose of 75 mg/m² on day 2, every 3 weeks. Vinorelbine was given at the dose of 25 mg/m² on day 1,5, every 3 weeks. All the patients were treated with 6 cycles therapy at least. **Results** Herceptin-docetaxel was superior to Herceptin-vinorelbine in terms of response rate(RR: 78% vs 42%, $P=0.027$), but not in clinical benefit rate (CBR: 85% vs 58%, $P=0.066$) and in median time to progression (TTP: 12 vs 10 months, $P=0.21$). **Conclusion** Herceptin-docetaxel may offer some advantage in terms of response rate compared with Herceptin-vinorelbine. But Herceptin with vinorelbine is still an alternative therapy in treatment of HER-2 positive metastatic breast cancer because of its observed efficacy and less toxicity.

[Key words] Metastatic breast cancer; Herceptin; Docetaxel; Vinorelbine; HER-2 protein

HER-2 蛋白是具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白。在乳腺癌中,约有 20%~30% 的患者 HER-2 蛋白阳性,HER-2 蛋白过度表达与乳腺癌的恶性程度、侵袭性及化疗、内分泌治疗的效果密切相关^[1]。赫赛汀(曲妥珠单抗)是针对 HER-2 蛋白的人源化单克隆抗体,它能特异地与乳腺癌细胞表面表达的 HER-2 受体结合,引起细胞内的多种生物学效应,最终杀伤肿瘤细胞。1998 年被美国 FDA 批准用于治疗 HER-2 阳性的晚期乳腺癌,2007 年美国 NCCN 治疗指南推荐赫赛汀可以用于 HER-2 阳性乳腺癌患者的术后辅助治疗,从而进一步肯定了赫赛汀在 HER-2 阳性乳腺癌治疗中的作用。近年来

的国外多项研究表明,与单纯化疗相比,赫赛汀与化疗药物联合应用,能够大大提高乳腺癌患者的临床受益率^[2,3]。紫杉类药物和长春瑞滨(异长春花碱)均为乳腺癌化疗的有效药物,在国外一些大型的临床研究中,往往将赫赛汀联合紫杉醇或多西他赛作为经典的联合治疗方案,也有部分临床试验研究了赫赛汀联合长春瑞滨治疗 HER-2 阳性的转移性乳腺癌的疗效,这些研究认为,赫赛汀联合长春瑞滨方案治疗乳腺癌也能达到较高的缓解率,因此该联合方案可以作为赫赛汀联合紫杉类药物的有效替代方案而推荐选择^[4-6]。但是,选择上述哪种联合方案能够使 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者更受益,至今仍存有争议,并且国内对上述两种联合方案的疗效对比研究也少见。因此,笔者将所在医院 2006-01~2008-12 使用赫赛汀联合多西他赛或

[作者单位] 266071 山东青岛,401 医院肿瘤科(宋谦,侯晓玮,李露嘉,庄兴俊)

[通讯作者] 侯晓玮, E-mail: hxw0088@yahoo.com.cn

长春瑞滨治疗转移性乳腺癌的疗效进行回顾性分析对比如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料 共入组 39 例乳腺癌患者, 均经病理组织学检查确诊为转移性乳腺癌。HER-2 蛋白状态均经免疫组化检测为 (+++)。中位年龄为 48 岁 (34~65 岁); ER、PR 均为阴性; 至少有一个可评价病灶; 一般状况评分 (PS): 36 例 ≤ 2 分, 3 例 > 2 分。肿瘤中位转移部位为 3 个 (1~6 个)。

1.2 治疗方法及分组 治疗方法: 赫赛汀静脉滴注, 初始剂量为 4 mg/kg, 后 2 mg/kg, 1 次/周, 至少 6 周; 多西他赛 75 mg/m², 静脉滴注, d2, 每 3 周重复, 共 6 周期; 长春瑞滨 25 mg/m², 静脉滴注, d1, d5, 每 3 周重复, 共 6 周期。39 例分为 2 组, 即赫赛汀联合多西他赛组 27 例和赫赛汀联合长春瑞滨组 12 例。

1.3 评价标准 客观疗效按照 RECIST (1.0 版) 标准评定: 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)。总有效 (RR) = CR + PR。临床受益 (CBR) = CR + PR + SD ≥ 6 个月。肿瘤进展时间 (TTP) 为患者开始接受治疗至出现肿瘤进展的时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对数据进行相关分析。组间比较用 χ^2 检验, 生存分析采用 logrank 检验。

2 结果

2.1 疗效 赫赛汀联合多西他赛组共 27 例, 总有效率为 78% (21/27), 患者临床受益率 (CBR) 为 85% (23/27), 其中 CR 5 例 (19%), PR 16 例 (59%), SD 5 例 (19%), PD 1 例 (3%); 赫赛汀联合长春瑞滨组共 12 例, 总有效率为 42% (5/12), 患者临床受益率 (CBR) 为 58% (7/12), 其中 CR 1 例 (9%), PR 4 例 (33%), SD 4 例 (33%), PD 3 例 (25%)。经 χ^2 检验显示赫赛汀联合多西他赛组的总有效率高于联合长春瑞滨组 (78% vs 42%, $P=0.027$), 而两组患者临床受益率无显著性差异 (85% vs 58%, $P=0.066$)。见表 1。

2.2 肿瘤进展时间 赫赛汀联合多西他赛组中位肿瘤进展时间 (TTP) 为 12 个月; 赫赛汀联合长春瑞滨组中位肿瘤进展时间 (TTP) 为 10 个月。经 logrank

检验显示两组的肿瘤进展时间无显著性差异 (12 个月 vs 10 个月, $P=0.21$)。见图 1。

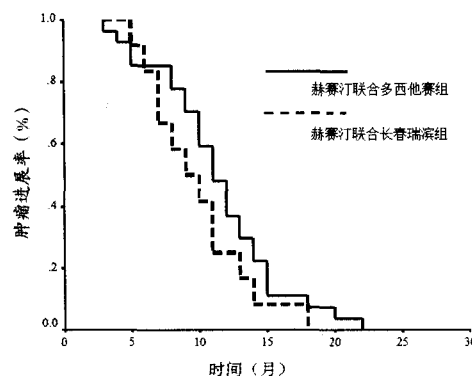


图 1 赫赛汀联合多西他赛及联合长春瑞滨组的肿瘤进展时间 (TTP)

3 讨论

目前, 虽然仍缺少国际上大规模的临床对比试验, 新版的乳腺癌治疗指南仍将赫赛汀联合多西他赛及长春瑞滨均作为一线有效的治疗^[7], 列入 HER-2 阳性的转移性乳腺癌的治疗方案中, 这实际上意味着大多数研究机构认可此 2 种联合方案具有相同的治疗疗效。但是在本研究中, 笔者发现, 相比较与赫赛汀与长春瑞滨联合方案, 经赫赛汀与多西他赛联合治疗的转移性乳腺癌患者具有更高的缓解率和更长的生存时间, 而两组患者的肿瘤进展时间并无显著差异。对此结果, 笔者又作了进一步的分析, 认为产生这两组方案疗效差异的原因如下: 首先, 接受赫赛汀联合多西他赛治疗的患者组中, 大部分为初治的转移性乳腺癌, 且大多发生内脏转移, 转移病灶大多为 3 个或以上, 而赫赛汀联合长春瑞滨组的部分患者为既往曾接受紫杉类药物化疗失败的二线治疗患者, 可能已对化疗药物产生耐药而导致疗效欠佳。这两组患者特点方面的差异可能导致疗效比较的统计学结果产生偏倚。其次, 笔者此项回顾性研究所入组的患者数较少, 并且其中大部分患者为 2008 年之后的新患者, 临床观察时间短, 这些因素都可能造成统计学上的差异。

虽然本研究的最终结果发现赫赛汀联合多西他赛较联合长春瑞滨的疗效更好, 但是实际上笔者

表 1 赫赛汀联合多西他赛组和联合长春瑞滨组疗效

	赫赛汀联合多西他赛组 (n=27)		赫赛汀联合长春瑞滨组 (n=12)		χ^2 值	P 值
	例数	%	例数	%		
RR (CR+PR)	23	85	5	42	4.875	0.027
CR	5	19	1	9		
PR	16	59	4	33		
SD	5	19	4	33		
PD	1	3	3	25		
CBR (CR+PR+SD ≥ 6 个月)	23	85	7	58	3.374	0.066

在研究中仍然证实了赫赛汀联合长春瑞滨治疗转移性乳腺癌的有效性。长春瑞滨是一种长春碱类药物,对乳腺癌细胞有相当高的活性,作为一线治疗,长春瑞滨的有效率能够达到 35%~50%,即使在二线治疗中其疗效也可达到 16%~30%^[8]。笔者的研究结果显示,赫赛汀联合长春瑞滨的总有效率为 60%,其中有 1 例患者达到完全缓解,远优于单用长春瑞滨化疗的有效率。并且该联合方案并无多西他赛特异性的过敏反应,而且不加重心脏毒性、胃肠道反应、骨髓抑制及脱发等不良反应的发生率也较联合多西他赛组低。因此,笔者认为,虽然赫赛汀联合多西他赛作为经典联合方案用于治疗 HER-2 阳性的转移性乳腺癌,并且其疗效可能高于联合长春瑞滨方案,但是后者仍然因其较低的毒副作用及一定的有效率,可以作为治疗 HER-2 阳性的转移性乳腺癌的一线可选择方案。

【参考文献】

[1] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer[J].

Science, 1989,244(4905):707-712.

[2] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. First-line herceptin monotherapy in metastatic breast cancer[J]. Oncology, 2001,61 (suppl 2):37-42.

[3] Fornier M, Esteva FJ, Seidman AD. Trastuzumab in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic breast cancer [J]. Semin-Oncol, 2000,27(6 suppl 11):38-45.

[4] Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2001,19(10):2722-2730.

[5] Chan A, Martin M, Untch M, et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial[J]. Br J Cancer, 2006,95(7):788-793.

[6] Chan A. A review of the use of trastuzumab (Herceptin) plus vinorelbine in metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2007, 18 (7):1152-1158.

[7] National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. Breast Cancer Version, 2011,(1):72.

[8] Domenech GH, Vogel CL. A review of vinorelbine in the treatment of breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2001,2(2):113-128.

[2011-10-08 收稿,2011-11-09 修回] [本文编辑:韩仲琪 王庆法]

个案与短篇

颅内顶枕部中线旁小血肿 致顽固性高颅压 1 例

许 鹏,张荣伟,刘元钦

[中图分类号] R651.1*5

[文献标识码] B

患者,男,27 岁。因头部外伤 2 h 入院。患者于 2011-02-20 头部受刀伤,当即出现短暂意识不清,清醒后感头痛明显,伴逆行性遗忘,无恶心、呕吐,外耳道、口鼻腔无出血,CT 示:右枕可见刺入颅骨刀尖,右额顶部颅板下少量高密度影,考虑积血,入笔者所在医院行开瓣减压清创,术后恢复可,有轻度头痛,四肢活动正常,于术后 13 d 出现头痛并左手指麻木,行腰穿,测脑脊液压力为 230 mmH₂O。CT 检查示:右侧额顶部颅板下可见新月形低密度影,予甘露醇静脉滴注 250 ml,4 次/d;速尿 20 mg,4 次/d 脱水,及激素、白蛋白治疗,症状未减轻,头痛渐加重,麻木加重致左臂及左侧面部,行影像学检查见额顶部硬膜下积液持续增大。患者于术后 28 d 晨突发剧烈头痛,左上肢不能活动,并左侧嘴角流涎。查体:意识清楚,言语正常,双侧瞳孔等大同圆,瞳孔对光反射灵敏,鼻唇沟左侧较右侧浅,伸舌左偏,左上肢运动障碍,肌张力正常,左侧腹壁反射及提睾反射未引出,双侧病理反射未引出。腰穿测脑脊液压力为 250 mmH₂O。行头颅 MR 示:额顶部长 T₁ 长 T₂ 信号影,中线明显向左侧移位。立即行硬膜下水肿钻孔

引流术,并置管引流出淡黄色液体。引流积液减压后,患者症状明显减轻,左上肢可轻微活动。术后经引流管向积液腔注入尿激酶,引流出淡红色液体,连续治疗 3 d 后,左上肢活动正常,左手握力略差。腰穿测脑脊液压力 160 mmH₂O,复查 CT 见左侧顶部颅板下方新月形低密度影明显减小。继续住院治疗 4 d 后,患者康复出院。

本例患者为青年男性,有颅内积血灶,无颅内高压,无肢体运动障碍,刀伤处开骨瓣清创减压术后患者恢复可,四肢活动正常。脑部原发损伤不影响正常功能,术后 CT 示右额顶部颅板下少量高密度影,考虑原发受伤灶出血流入额顶部颅板下,患者于术后 2 周后出现临床症状,持续颅内高压,药物强力脱水治疗无明显效果,至术后第 4 周临床症状加重并出现肢体运动障碍,分析其原因为:脑部原发伤血液流入额顶部颅板下近中线处形成小血肿,随时间积液腔逐渐增大,且腔内积血分解,含铁血黄素沉积,积液腔包围桥静脉使其痉挛,压迫并刺激矢状窦及颗粒小凹,造成静脉回流障碍及脑脊液回流障碍,致使脑细胞缺氧并发生水肿及脑灌注压增高,使颅内压增高,且靠近中线处,横跨右侧中央前回并影响皮层运动区功能,出现剧烈头痛及左上肢运动功能障碍。钻孔引流术及尿激酶冲洗积液后,解除积液腔压迫及含铁血黄素刺激作用,症状明显减轻,颅压下降。综上可得出结论:近中线旁小血肿可致顽固性颅内高压。笔者认为对于顶枕部中线旁小血肿只要有压迫静脉窦产生顽固性高颅压者应尽早手术,不能完全按照原来划分的颅内血肿手术标准。手术方式可使用钻孔引流等方式去除血肿解除压迫及刺激作用。对于非手术治疗者应采取 CT 动态观察,防止高颅压引起脑疝。

[2011-05-23 收稿,2011-06-20 修回]

[本文编辑:王 茜]

[作者单位] 250031 山东济南,济南军区总医院神经外科,全军神经外科专科中心(许鹏,张荣伟,刘元钦)