

曲妥珠单抗联合多西他赛治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌

龚乐明¹, 许琦¹, 李江²

[摘要] 目的 探讨曲妥珠单抗联合多西他赛治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌的疗效和不良反应。方法 采用随机对照实验, 治疗组 21 例, 对照组 22 例, 对象均为 HER2 阳性的转移性乳腺癌患者。对照组仅给予多西他赛化疗, 治疗组给予曲妥珠单抗联合多西他赛方案化疗。结果 治疗组有效率为 71.4% (15/21), 对照组为 31.8% (7/22), 两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生情况无明显差异。结论 曲妥珠单抗联合多西他赛是转移性乳腺癌的有效安全的治疗方案。

[关键词] 曲妥珠单抗; 多西他赛; HER2; 转移性乳腺癌

Effect of trasuzumab combined with docetaxel on metastatic breast cancer with Her2-positive GONG Le-ming¹, XU Qi¹, LI Jiang² (1. The Second Hospital of Yueyang, Yueyang 414000, China; 2. The Affiliated Hospital of Yueyang Vocational and Technical College, Yueyang 414000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of trasuzumab combined with docetaxel as salvage therapy in metastatic breast cancer with Her2-positive. **Methods** Patients of metastatic breast cancer with Her2-positive were randomly divided into trial group (21 patients) and control group (22 patients). Chemotherapy with docetaxel was given to all the patients. Meanwhile, Trastuzumab was given on the chemotherapy cycle in trial group as well as control patients received chemotherapy alone. **Results** The response rate was 71.4% (15/21) in trial group and 31.8% (7/22) in control group ($P < 0.05$). The adverse effects related to trastuzumab were mild and did not need any treatment. **Conclusion** Trastuzumab combined with docetaxel is effective and safe for patients with refractory metastatic breast cancer.

Key words: Trastuzumab; Docetaxel; HER2; Metastatic breast cancer (MBC)

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 近年来, 发病率逐年递增 (10% ~ 15%^[1])。目前, 分子靶向治疗在乳腺癌的治疗中已经相当成熟, 其代表药物曲妥珠单抗 (赫赛汀) 用于治疗 HER2 过表达的转移性乳腺癌 (MBC) 已取得较好的疗效, 而且, 赫赛汀与化疗药物联合应用较单纯的化疗能更有效地延长 HER2 阳性 MBC 患者的生存期。为进一步探讨晚期乳腺癌的治疗方法, 2007 年 1 月-2009 年 6 月, 我院试用赫赛汀联合多西他赛治疗 HER2 阳性的 MBC 患者 21 例, 取得较好效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 43 例均为经病理组织学检查确诊的转移性乳腺癌患者, 且 HER2 状态免疫组化检测均为 + + +, 无局部治疗指征, 至少有 1 个测量病灶; 预计生存期大于 3 个月; KPS 评分大于 70 分; 治疗前血常规和肝肾功能、心电图正常, 心脏彩超检查左心室射血分数大于 60%。初治 8 例, 复治 35 例。复治病例入组前经蒽环类治疗 17 例, 经紫杉醇治疗 13 例, 经吉西他滨治疗 5 例。将全部病例编号后, 采用随机数字表选取相应的随机

数字, 能被 2 整除分为实验组, 否则为对照组。实验组 21 例, 年龄 35 ~ 72 岁, 中位年龄 57.4 岁。其中浸润性导管癌 15 例, 浸润性小叶癌 5 例, 髓样癌 1 例。临床分期均为 IV 期, 皮肤浸润 5 例, 腋窝淋巴结转移 11 例, 锁骨上淋巴结转移 7 例, 肺转移 14 例, 恶性胸腔积液 7 例, 肝转移 6 例, 骨转移 9 例。肿瘤转移部位数为 1 ~ 5 (中位数为 2)。对照组 22 例, 年龄 38 ~ 70 岁, 中位年龄 58.6 岁。其中浸润性导管癌 16 例, 浸润性小叶癌 6 例。临床分期均为 IV 期, 皮肤浸润 6 例, 腋窝淋巴结转移 10 例, 锁骨上淋巴结转移 6 例, 肺转移 15 例, 恶性胸腔积液 8 例, 肝转移 5 例, 骨转移 9 例。肿瘤转移部位数为 1 ~ 5 (中位数为 2), 两组资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 两组均采用多西他赛化疗 (多西他赛 75 mg/m², 静脉滴注, 每 3 周重复)。实验组用上述方案化疗的同时, 用曲妥珠单抗 (赫赛汀) 静脉滴注, 首次 4 mg/kg, 其后每周 1 次, 2 mg/kg, 连续使用。

1.3 评价标准 客观疗效按照 WHO 实体瘤近期疗效评判标准, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、病情稳定 (SD) 和病情恶化 (PD), 以 CR + PR 计算客观有效率 (RR), 以 CR + PR + SD (≥ 6 个月) 计算疾病控制率 (DCR); 每 6 周复查肿瘤变

收稿日期: 2010-03-16

作者单位: 1. 岳阳市第二人民医院肿瘤分院, 岳阳 414000; 2. 岳阳职业技术学院附属医院, 岳阳 414000

化,进行疗效判定。肿瘤进展时间(TTP)指患者自入组至死亡的时间,毒性作用按 WHO 抗肿瘤药急性及亚急性毒性反应分度标准^[2]分为 0(无)、I(轻度)、II(中度)、III(重度)、IV(威胁患者生命)5 级。

2 结果

2.1 两组疗效分析 实验组 21 例,曲妥珠单抗治疗时间为 6~36 周,中位时间为 24 周,多西他赛治疗为 2~6 周期。RR 为 71.4%(见表 1),DCR 为 85.7%,中位 TTP 为 16 个月,中位 OS 为 22 个月。对照组 22 例,多西他赛治疗为 2~6 周期。RR 为 31.8%(见表 1),DCR 为 54.5%,中位 TTP 为 8 个月,中位 OS 为 10 个月。

2.2 不良反应 两组不良反应较轻,主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应、皮疹、发热及肝功能

损害。其中实验组骨髓抑制 12 例(57.1%),为 I~II 度;胃肠道反应 9 例(42.9%),为 I~II 度;皮疹 2 例(9.5%),为 I~II 度;发热 3 例(14.3%),为 I 度;肝功能损害 1 例(4.8%),为 I 度(见表 2)。对照组骨髓抑制 11 例(50.0%),均为 I~II 度;胃肠道反应 8 例(33.3%),为 I~II 度;皮疹 1 例(4.5%),为 II 度;发热 1 例(4.5%),均为 I 度;肝功能损害 1 例(4.5%),为 I 度(见表 2)。以上不良反应均在对症处理后好转或消失,不影响继续用药。两组均未见 III 度以上毒性,亦无治疗相关性死亡,未发现心脏毒性。

表 1 两组疗效分析(例,%)

组别	CR	PR	SD	PD	RR
实验组	2(9.5)	13(61.9)	3(14.3)	3(14.3)	15(71.4)
对照组	0	7(31.8)	5(22.7)	10(45.5)	7(31.8)

表 2 两组不良反应比较(例)

	实验组					对照组				
	骨髓抑制	胃肠道反应	发热	皮疹	肝功能损害	骨髓抑制	胃肠道反应	发热	皮疹	肝功能损害
I 度	8	5	3	1	1	8	4	1	0	1
II 度	4	4	0	1	0	3	4	0	1	0
III 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3 讨论

研究显示,约 20%~30% 的乳腺癌妇女呈 HER2 阳性。另外,在极具侵袭性、化疗疗效很差的乳腺癌中,HER2 水平很高。曲妥珠单抗(赫赛汀)是一种针对乳腺癌 HER2 靶点的靶向治疗药物,针对 HER2 的人源化单克隆抗体,主要作用机制包括下调 HER2 基因,拮抗 HER2 家族的促生长作用,介导抗体依赖细胞毒作用(ADCC),抗血管生成及增强化疗所致的细胞毒作用等^[3,4]。多西他赛是新一代人工半合成抗肿瘤药物,其作用机制是通过作用于微管蛋白系统,促进微管双聚体装配成微管^[5-7],并且防止去多聚化过程,从而使微管稳定,阻滞细胞于 G2 和 M 期,抑制癌细胞的有丝分裂和增殖。在体外抗癌活性试验中,已证实多西他赛的抗癌活性是紫杉醇的 1.3~12 倍。临床研究表明,对于蒽环类耐药乳腺癌,多西他赛有效率比紫杉醇更高,是目前蒽环类耐药乳腺癌的二线治疗中最有效的药物^[8]。既往试验研究表明,赫赛汀与化疗药物联合,较单纯化疗更能有效延长 HER2 阳性 MBC 患者生存期,且不良事件发生率未见明显增加。

目前,乳腺癌的主要治疗药物为蒽环类及紫杉醇,这两种药物失败后,通常治疗较困难。有研究表明,蒽环类及紫杉醇治疗失败的 MBC 患者再化疗的有效率为 33.0%~38.3%^[9]。通过对以上

临床病例的观察研究,表明赫赛汀联合多西他赛治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌,无论是有效率还是生存期都明显高于单纯化疗,且毒副反应无明显增加,患者耐受性良好,证实了赫赛汀联合多西他赛,对于 HER2 阳性的转移性乳腺癌是合理、安全、有效的治疗方法,值得研究和推广。

参考文献:

- [1] Chow LW, Loo WT. The differential effects of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil on apoptotic marker(CPP-32), pro-apoptotic protein[p21(WAF-1)] and anti-apoptotic protein(bcl-2) in breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 80(3): 239-244.
- [2] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 995.
- [3] Stern M, Herrmann R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 54(1): 11-29.
- [4] Mehra R, Burtess B. Antibody therapy for early-stage breast cancer: trastuzumab adjuvant and neoadjuvant trials[J]. Expert Opin Biol Ther, 2006, 6(9): 951-962.
- [5] 陈伟光, 李梅, 李艳薇. 多西他赛联合吡柔比星的新辅助化疗方案治疗乳腺癌的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(10): 1672-1673.
- [6] 王洪刚, 张玮. 多西他赛致过敏性休克一例[J]. 实用药物与临床, 2008, 11(2): 102.
- [7] 牟玲, 孟令新, 尹强, 等. 多西他赛一线治疗老年晚期非小细胞肺癌临床分析[J]. 中国医药, 2010, 5(2): 100-102.
- [8] 陈炳光, 钟志联, 赵鹏, 等. 多西他赛联合卡培他滨二线治疗转移性乳腺癌 26 例[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(23): 3749-3751.
- [9] Yardley DA. Activity of ixabepilone in patients with metastatic breast cancer with primary resistance to taxanes[J]. Clin Breast Cancer, 2008, 8(6): 487-492.