

紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌效果观察

刘欣,周芙蓉,毕经旺

(济南军区总医院,济南 250031)

摘要:目的 探讨紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性转移性乳腺癌(MBC)的疗效和安全性。方法 对12例HER2阳性MBC患者予紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗。每8周复查1次,参照2000年实体瘤疗效评价标准进行疗效判定,按照美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC3.0版)评价毒副反应。结果 完全缓解2例、部分缓解5例、稳定3例、疾病进展2例,客观有效率为58.33%,中位肿瘤进展时间为18个月,中位总生存时间为23个月;毒副反应主要表现为Ⅰ~Ⅱ度骨髓抑制和消化道反应。结论 紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗HER-2阳性MBC近期疗效好、安全,其远期疗效有待于扩大样本量进一步研究。

关键词:曲妥珠单抗;紫杉醇;表皮生长因子受体-2;转移性乳腺癌

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**B **文章编号:**1002-266X(2011)03-0071-02

据报道,20%~30%的乳腺癌患者存在人类表皮生长因子受体-2(HER-2)基因扩增及编码蛋白过度表达,且此类患者大多数对化疗和内分泌治疗不敏感。曲妥珠单抗是针对HER-2的人源化单克隆抗体,于1998年在美国被批准用于治疗HER-2过表达的转移性乳腺癌(MBC)。体外研究显示,曲妥珠单抗和紫杉醇具有协同作用^[1]。2008年5月~2010年6月,我们应用紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗HER-2阳性MBC患者12例,效果满意。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 同期收治的MBC患者12例,均为女性,年龄26~63岁、中位年龄44.5岁。均经病理组织学检查确诊,荧光标记原位杂交(FISH)检测均显示HER-2阳性,肿瘤转移部位为1~4个。入组标准:无局部治疗指征,至少有1个可测量病灶;预计生存期>3个月;美国东部肿瘤协作组(ECOG)一般状况评分≤2分;心电图、肝肾功能和血常规基本正常,超声心动图检查示左心室射血分数(LVEF)≥60%。排除有脑转移、不能控制的高血压及心功能不全者。入组前经蒽环类药物化疗8例、卡培他滨治疗2例、长春瑞滨治疗2例。

1.2 治疗方法 均予紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗:紫杉醇135 mg/m²静滴,d1、d8、d15,每4周为一周期;曲妥珠单抗静滴,首次4 mg/kg,其后每周1次、2 mg/(kg·次),连续使用8~52周(中位时间24周)。

1.3 疗效及毒副反应判定 每8周复查1次,参照

2000年实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行疗效判定:所有目标病灶消失为完全缓解(CR);基线病灶长径总和缩小<30%为部分缓解(PR);基线病灶长径总和缩小但未达PR或增加但未达疾病进展(PD)为稳定(SD);基线病灶长径总和增加>20%或出现新病灶为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),肿瘤进展时间(TTP)指患者自入组至明确出现肿瘤进展的时间;总生存期(OS)指患者自入组至死亡的时间。按照美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC3.0版)评价毒副反应。

2 结果

2.1 疗效 全组12例均可评价疗效(其中二线治疗11例、二线以上治疗1例),CR 2例、PR 5例、SD 3例、PD 2例,RR为58.33%、DCR为88.9%;TTP为18个月,OS为23个月。

2.2 毒副反应 主要表现为骨髓抑制、皮疹、消化道反应及肝功能损害,其中Ⅰ~Ⅱ度白细胞减少6例,Ⅰ度皮疹或皮肤瘙痒1例,Ⅰ~Ⅱ度消化道反应(恶心)4例,Ⅱ度肝功能损害1例。以上毒副反应均在对症处理后好转或消失,未影响继续用药。全组未见Ⅲ/Ⅳ度毒性,亦无治疗相关性死亡,未发现心脏毒性。

3 讨论

临床实践证实,HER-2阳性的MBC患者治疗较为棘手。曲妥珠单抗是一种人源化抗HER-2单克隆抗体,目前单药已作为一线或二线方案用于乳腺癌治疗,有效率为11%~26%^[2]。主要作用机制包

括下调 HER-2 基因、拮抗 HER-2 家族的促生长作用、介导抗体依赖性细胞毒作用、抗血管生成及增强化疗所致细胞毒作用等。紫杉类药物目前广泛用于复发 MBC 患者解救治疗和术后辅助治疗中,但 HER-2 过表达能否预测肿瘤细胞对紫杉类药物的反应目前尚无定论。多数研究认为,HER-2 过表达与乳腺癌细胞系对紫杉类药物耐药增加有关;但 Sjostrom 等^[3]对紫杉醇治疗 MBC 的回顾性分析显示,HER-2 过表达并不能预测肿瘤细胞对紫杉类药物的敏感性。研究显示,对 HER-2 过度表达的 MBC 患者,紫杉醇与 HER-2 抑制剂 Heceptin 联用较紫杉醇单药治疗可提高缓解率、延长病情进展出现时间和 OS^[4,5]。本组大多数患者已接受 2 个或 2 个以上的解救方案治疗,估计预后差,且治疗反应或对后续化疗的持久反应可能性低。结果经紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗后 RR 为 58.33%、DCR 为 88.9%、TTP 为 18 个月、OS 为 23 个月,且毒副反应较轻。提示紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性的 MBC 疗效较好,且患者耐受性较好。文献报道,曲妥珠单抗单药或与紫杉类药物联用时患者可能出现心室功能不全及 NYHA(纽约心脏病协会)分级 II~IV 级充血性心衰(CHF),尤其是在蒽环类化疗以后给药时。但本组未观察到 CHF 相关临床症状,可能与曲妥珠单抗应用时间相对较短有关。据报道,曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性 MBC 过程中部分患者可出现脑转

移,可能机制为过度表达 HER-2 的肿瘤对中枢神经系统有偏嗜性,更易引发颅内转移;曲妥珠单抗可延长患者生存期,但作为大分子单克隆抗体不能透过血脑屏障、对脑部转移灶防治作用差。一般不推荐出现脑转移的患者继续使用曲妥珠单抗。本组因研究时间较短,暂未发现脑转移患者。

综上所述,紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性 MBC 近期疗效好、安全,其远期疗效有待于扩大样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] Slamon DJ, Leylan-Jones B, Hak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792.
- [2] Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, et al. First line single-agent Herceptin(H) therapy for women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer(MBC)[J]. Eur J Cancer, 2000, 36(Suppl 5): S53.
- [3] Sjostrom J, Callan J, Von Boguslawski K, et al. CerebB2 expression does not predict response to docetaxel or sequential methotrexate and 5 fluorouracil in advanced breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2002, 38(4): 535-542.
- [4] De Laurentiis M, Cancellaro G, Zinno L, et al. Targeting HER-2 as a therapeutic strategy for breast cancer: a paradigmatic shift of drug development in oncology[J]. Oncol, 2005, 16(Suppl 4): 7-13.
- [5] Kirsch DG, Ledeza CJ, Mathews CS, et al. Survival after brain metastasis from breast cancer in the trastuzumab era[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(9): 2114-2116.

(收稿日期:2010-10-08)

· 经验交流 ·

长春西汀注射液与复方磷酸氢钾注射液存在配伍禁忌

沈海珍, 邱颂微

(无锡市人民医院, 江苏无锡 214073)

2010 年 10 月,我们在临床药物配制过程中发现长春西汀注射液与复方磷酸氢钾注射液混合后注射器内出现乳白色浑浊。为进一步验证两药之间是否存在配伍禁忌,我们进行了以下试验:以 1 ml 注射器先后抽取长春西汀注射液及复方磷酸氢钾注射液各 0.1 ml,结果注射器内液体立刻呈现乳白色混浊,将两种药物抽吸顺序更换后仍出现上述反应,放置 1、24 h 后仍可见乳白色混浊,经摇荡不能消除。

小结:长春西汀注射液为无色澄明液体,属吲哚类生物碱,可显著改善脑梗死后遗症、脑出血后遗症、动脉硬化症

等诱发的各种症状,且患者耐受性良好;复方磷酸氢钾注射液为无色澄明液体,主要用于完全胃肠外营养疗法中磷剂的补充。临床常规配伍禁忌表中并未注明两者配伍情况,但上述试验证实长春西汀注射液与复方磷酸氢钾注射液确实存在配伍禁忌,临床确需联用两种药物时应以其他注射液间隔滴注或用生理盐水冲洗输液管道,并在药物输注过程中严密观察患者反应,确保用药安全。

(收稿日期:2010-10-05)