

曲妥珠单抗联合多西紫杉醇治疗 Her-2 阳性乳腺癌的临床研究

周永安, 刘训碧*

黄石市中心医院(普爱院区) 乳腺肿瘤外科, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 探析注射用曲妥珠单抗联合多西紫杉醇注射液治疗人类表皮生长因子受体 2 (Her-2) 阳性乳腺癌的临床疗效。**方法** 选取黄石市中心医院(普爱院区) 2011 年 2 月—2015 年 2 月收治的乳腺癌患者 86 例作为研究对象, 所有患者按照就诊顺序编号分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组静脉滴注多西紫杉醇注射液 75 mg/m², 1 h 内滴完, 间隔 21 d 重复给药, 共给药 4 次。治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用曲妥珠单抗, 将曲妥珠单抗溶于 250 mL 生理盐水中, 首次剂量 4 mg/kg, 90 min 内滴完, 之后维持 2 mg/kg, 1 次/周。观察两组的客观有效率、疾病控制率, 同时比较治疗前后 Her-2 表达、细胞凋亡相关因子水平和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组的客观有效率、疾病控制率分别为 60.5%、81.4%, 70.0%、88.4%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 Her-2 (++)、(+++) 比例显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组 Caspase-3、DcR3、COX-2 水平均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组不良反应均以胃肠道反应、皮疹、白细胞减少、疲倦、心脏毒性等为主, 但各种不良反应发生率的差异无统计学意义。**结论** 注射用曲妥珠单抗联合多西紫杉醇注射液治疗 Her-2 阳性乳腺癌具有较好的临床疗效, 可有效弱化 Her-2 表达, 降低细胞凋亡相关因子水平, 安全性佳, 值得推广应用。**关键词:** 注射用曲妥珠单抗; 多西紫杉醇注射液; 乳腺癌; 客观有效率; 疾病控制率; Her-2 表达; Caspase-3; DcR3; COX-2
中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)06 - 0863 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.031

Clinical study on trastuzumab combined with docetaxel in treatment of Her-2 positive breast cancer

ZHOU Yon-gan, LIU Xun-bi

Department of Breast Cancer Surgery, Puai Hospital of Central Hospital of Huangshi, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Trastuzumab Injection combined with Docetaxel Injection in treatment of Her-2 positive breast cancer. **Methods** Patients (86 cases) with breast cancer in Puai Hospital of Central Hospital of Huangshi from February 2011 to February 2015 were selected according to study subjects, were divided into control group and treatment group, and each group had 43 cases. Patients in the control group were iv administered with Docetaxel Injection 75 mg/m², dripped off within 1 h, repeated administration with interval of 21 d, accounted to four times. Patients in the treatment group were iv administered with Trastuzumab Injection on the basis of the control group, diluted with normal saline into 250 mL. Its first dosage was 4 mg/kg, dripped off within 90 min, then maintained at 2 mg/kg, once weekly. After treatment, the objective effective rate and control rate of disease were evaluated, and expression of Her-2, levels of apoptosis associated factors, and incidence of adverse reactions were compared. **Results** After treatment, the objective effective rate and control rate of disease in the control and treatment groups were 60.5%, 81.4%, and 70.0%, 88.4%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the proportion of Her-2 (++)、(+++) expressions and levels of Caspase-3, DcR3, and COX-2 in the two groups were significantly decreased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The main adverse reactions in two groups were gastrointestinal reactions, skin rash, white blood cell reduction, fatigue, and cardiac toxicity, but there were no significant differences between two groups. **Conclusion** Trastuzumab Injection combined with Docetaxel Injection has clinical curative effect in treatment of Her-2 positive breast cancer, can effectively weaken the expression of HER-2, reduce the levels

收稿日期: 2016-05-03

作者简介: 周永安(1980—), 男, 主治医师, 本科, 从事肿瘤外科疾病的诊疗。Tel: 13597715218 E-mail: zcf0135@163.com

*通信作者 刘训碧(1982—), 工作于黄石中心医院(普爱院区)乳腺肿瘤外科2病区。

of apoptosis related factors, decrease the incidence of adverse reactions, which is of great clinical application value.

Key words: Trastuzumab Injection; Docetaxel Injection; breast cancer; the objective effective rate; control rate of disease; Her-2 expressions; Caspase-3; DcR3; COX-2

乳腺癌为女性高发恶性肿瘤,且呈现年轻化发展趋势。大量研究显示^[1-2],乳腺癌患者存在人类表皮生长因子受体 2 (Her-2) 过表达情况,且其表达程度与患者肿瘤进展程度有较大关系,Her-2 也因此乳腺癌临床治疗、预后评估及复发判断中得到应用。目前,手术依然为乳腺癌主要治疗手段,利于患者生存时间的延长和生活质量的提高。术前新辅助化疗为强化手术疗效的重要手段,成为目前研究热点,引起广泛关注。曲妥珠单抗为人源化抗 Her-2 单克隆抗体,具有靶向性佳、副作用少的优点。有不少临床研究表明^[3-4],曲妥珠单抗在乳腺癌患者术前的应用利于改善病情、优化患者身体状态,积极作用显著。本研究以黄石市中心医院(普爱院区)收治的 Her-2 阳性乳腺癌患者为例,探析曲妥珠单抗在可手术乳腺癌患者中的术前应用价值及对组织 Her-2 表达与细胞凋亡的影响。

1 结果判断

1.1 一般资料

选取黄石市中心医院(普爱院区)2011年2月—2015年2月收治的乳腺癌患者86例作为研究对象,年龄37~58岁,平均(47.6±6.7)岁;体质指数20.1~25.7 kg/m²,平均(22.9±2.7) kg/m²;婚姻状况:4例未婚、82例已婚;肿瘤分期:58例II期、28例III期。

纳入标准:(1)经病理、免疫组化诊断为乳腺癌,为II~III期,具有较大手术可行性;(2)Her-2呈阳性;(3)东部肿瘤协作组(ECOG)评分在0~1分;(4)左心室射血分数>50%;(5)年龄>18岁;(6)经医院伦理委员会同意,患者对研究知情,且签署同意书。

排除标准:(1)肝肾功能异常者;(2)人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体呈阳性者;(3)发生远处转移者;(4)炎性乳腺癌者;(5)已进行过化疗治疗或对化疗药物过敏者;(6)合并影响研究结果的内分泌疾病如甲亢、糖尿病者;(7)孕妇;(8)有既往恶性肿瘤史者。

1.2 药物

多西紫杉醇注射液由法国 Rhone-Poulenc Rorer S.A.公司生产,规格20 mg:0.5 mL,批号20000610;

注射用曲妥珠单抗(商品名赫赛汀)由上海罗氏制药有限公司生产,批号20110007,规格440 mg(20 mL)/瓶,批号S20110008。

1.3 分组与治疗方法

所有患者按照就诊顺序编号分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组年龄40~58岁,平均(46.9±7.1)岁;体质指数20.4~25.7 kg/m²,平均(22.7±2.4) kg/m²;婚姻状况:1例未婚、42例已婚;肿瘤分期:30例II期、13例III期。治疗组年龄37~55岁,平均(48.2±5.5)岁;体质指数20.1~25.3 kg/m²,平均(23.1±2.8) kg/m²;婚姻状况:3例未婚、40例已婚;肿瘤分期:28例II期、15例III期。两组年龄、体质指数、婚姻状况、肿瘤分期等基线资料比较的差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者每次化疗前常规应用地塞米松和5-羟色胺受体阻断剂对化疗副作用进行预防。对照组静脉滴注多西紫杉醇注射液75 mg/m²,1 h内滴完,间隔21 d重复给药,共给药4次。治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用曲妥珠单抗,将曲妥珠单抗溶于250 mL生理盐水中,首次剂量4 mg/kg,90 min内滴完,之后维持2 mg/kg,1次/周。首次给药观察6 h以上,若用药后无明显不良反应,则之后每次用药后观察时间可缩短至2 h。两组完成治疗后行乳腺癌改良根治术。

1.4 疗效判定标准

参照1999年制定的实体瘤疗效评价标准^[5]。目标病灶全部消失,为完全缓解(CR);基线病灶的长径总和缩小30%以上,为部分缓解(PR);基线病灶的长径总和增大20%或出现新病灶,为疾病进展(PD);基线病灶长径之和缩小不足30%,或未达PD,为疾病稳定(SD)。

客观有效率=(CR+PR)/总例数

疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 Her-2 表达的测定 于化疗前应用空心针刺肿瘤部位,留取 Her-2 阳性乳腺癌病灶组织。行根治术过程中于术毕在相同位置留取病灶组织,应用免疫组化法检 Her-2,比较治疗前后 Her-2 表达。

1.5.2 细胞凋亡因子水平的测定 于治疗前及根治术前采集外周静脉血 5 mL, 离心留取上清液, 置于 -80 °C 下保存。行 Western-blotting 法检测 Caspase-3、DcR3、COX-2 凋亡相关因子水平。以对照组治疗后的目的基因蛋白水平设置为 100, 对治疗组目的基因的蛋白水平进行计算。

蛋白水平 = 目的蛋白灰度值 / 内参蛋白 β -actin 灰度值

1.6 安全性评价

根据 WHO 所制定的抗癌药物不良反应评价标准^[6]分为 0~4 级, 比较不良反应发生率。

1.7 统计学方法

统计学软件 SPSS 19.0 处理数据, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验, 计数资料行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组、治疗组的客观有效率、疾病

控制率分别为 60.5%、81.4%、70.0%、88.4%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 Her-2 表达比较

治疗后, 两组患者 Her-2 (++)、(+++) 比例显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组细胞凋亡相关因子水平比较

治疗后两组 Caspase-3、DcR3、COX-2 水平均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不良反应

两组不良反应均以胃肠道反应、皮疹、白细胞减少、疲倦、心脏毒性等为主, 但各种不良反应发生率的差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical curative effect

组别	n/例	CR/例	PR/例	PD/例	SD/例	客观有效率/%	疾病控制率/%
对照	43	11	15	4	13	60.5	70.0
治疗	43	15	20	3	5	81.4*	88.4*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 Her-2 表达的比较

Table 2 Comparison on expression of Her-2 between two groups

组别	n/例	观察时间	-		+		++		+++	
			n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
对照	43	治疗前	0	0.0	13	30.2	19	44.2	11	25.6
		治疗后	1	2.3	20	46.5	15	23.2*	7	16.3*
治疗	43	治疗前	0	0.0	15	34.9	16	37.2	12	27.9
		治疗后	2	4.7	30	69.8	7	16.3**	4	9.3**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组细胞凋亡相关因子水平的比较

Table 3 Comparison on levels of apoptosis associated factors between two groups

组别	n/例	观察时间	Caspase-3 水平	DcR3 水平	COX-2 水平
对照	43	治疗前	122.4 ± 9.5	117.8 ± 8.5	127.9 ± 10.3
		治疗后	100.0 ± 7.7*	100.0 ± 6.4*	100.0 ± 6.9*
治疗	43	治疗前	120.3 ± 7.7	115.2 ± 7.4	124.8 ± 9.0
		治疗后	73.9 ± 6.8**	53.5 ± 6.9**	78.4 ± 6.6**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组不良反应的比较 (n=43)

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups (n = 43)

组别	胃肠道反应		皮疹		白细胞减少		疲倦		心脏毒性	
	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	21	48.8	3	7.0	14	32.6	24	55.8	3	7.0
治疗	18	41.9	4	9.3	17	41.9	20	46.5	2	4.7

3 讨论

目前,临床尚未明确 Her-2 阳性乳腺癌发病机制,多数学者认为主要与正常乳腺上皮细胞发生非典型增生病变有关^[5],引起细胞凋亡机制紊乱、细胞生存时间延长,进而发展为恶性 Her-2 阳性乳腺癌细胞。术前化疗指于局部治疗(放疗或手术)前对恶性肿瘤患者进行系统性、全身性的细胞毒性药物治疗,以降低肿瘤细胞活力、减少播散、消除微小转移灶,为手术创造有利条件。术前化疗在恶性肿瘤患者中的应用已经获得临床肯定^[6]。

曲妥珠单抗为人源化单克隆抗体,可通过阻滞细胞周期、抑制血管生成的方式发挥抗肿瘤作用^[7]。为了探析曲妥珠单抗在可手术乳腺癌 Her-2 阳性患者中的应用效果及对 Her-2 表达及细胞凋亡的影响,本研究治疗组在给予多西紫杉醇注射液同时联合应用曲妥珠单抗,并设置多西紫杉醇注射液作为对照,结果显示治疗组经治疗后客观有效率为 81.4%,疾病控制率为 88.4%,均高于对照组。同时对照组治疗前后 Her-2 (+)、(++)、(+++) 比例差异无统计学意义,表明对照组治疗前后 Her-2 的表达无明显变化。治疗组治疗后 Her-2 (++)、(+++) 表达患者大幅减少,Her-2 (+) 则明显增加,前后差异有统计学意义,提示曲妥珠单抗的应用可减弱患者 Her-2 表达。曲妥珠单抗为 Her-2 单克隆抗体,可降低细胞膜上 Her-2 浓度,避免同源及异源二聚体的形成,通过丝裂原活化蛋白激酶及抑制磷脂酰肌醇-3-激酶的途径抑制细胞周期,有效杀灭乳腺癌肿瘤细胞,靶向性强为其区别于其他化疗药物的最大优势^[8-9]。有研究显示^[10],曲妥珠单抗联合多西紫杉醇具有协同作用,可强化术前辅助化疗的疗效。肿块大小的变化为恶性肿瘤近期疗效的直接评价,本研究中治疗组客观有效率、疾病控制率均高于对照组,提示曲妥珠单抗的应用对恶性肿瘤的抑制和治疗作用得到加强。

凋亡相关因子的表达异常与恶性肿瘤进展有直接关系,其中 Caspase-3 为影响哺乳动物细胞凋亡

情况的关键蛋白酶,在细胞凋亡蛋白酶级联反应中发挥关键作用。机体正常状态下,Caspase-3 的存在主要为无活性形式,细胞凋亡时会被激活为活性形式。有研究显示^[11],Caspase-3 对肿瘤细胞凋亡有重要影响,其过表达对肿瘤细胞生长有较大促进作用。DcR3 为肿瘤坏死因子受体,在多种恶性肿瘤中广泛存在,其表达越强,与相关配体结合并阻断细胞凋亡的能力越强。COX-2 为参与前列腺素合成的限速酶,研究发现^[12],乳腺癌组织 COX-2 异常表达,且与乳腺癌进展密切相关。目前已知其在多种恶性肿瘤中高表达。本研究中治疗组治疗后 Caspase-3、DcR3、COX-2 等凋亡相关因子表达情况与对照组相比均更弱,表明治疗组中曲妥珠单抗的应用在诱导细胞凋亡方面也有积极作用,术前化疗利于促进肿瘤细胞凋亡,于治疗有益。此外,本研究为明确曲妥珠单抗应用的安全性,对两组治疗期间的不良反应进行观察,结果显示两组不良反应均以胃肠道反应、皮疹、白细胞减少、疲倦、心脏毒性为主,各项不良反应发生率的差异无统计学意义,提示曲妥珠单抗的应用并未大幅增加不良反应,安全性佳。有文献报道^[13],心脏毒性为曲妥珠单抗的主要不良反应,对患者左心室功能有一定影响。本研究中,治疗组出现 3 例、对照组出现 2 例心脏毒性病例,患者左心室射血分数有轻度降低,但未引起严重心功能不全,可见其心脏毒性并不强,目前显示较为安全。本研究出于安全考虑,所纳入病例的左心室射血分数均 > 50%,因而研究结果也仅证实该药在左心室功能正常人群的耐受范围内,对于本身合并左心室功能异常的患者是否可能引起心功能不全则有待进一步探索,因而在左心室功能异常的乳腺癌患者中,曲妥珠单抗的使用还需慎重。廖宁等^[14]的研究显示,曲妥珠单抗联合紫杉醇可延长乳腺癌 Her-2 阳性患者的无疾病进展生存时间和总生存时间,本研究未对患者进行随访,因而暂未评价远期疗效,为本研究不足之处。

综上所述,曲妥珠单抗联合多西紫杉醇治疗

Her-2 阳性乳腺癌具有较好的临床效果, 可有效弱化 Her-2 表达, 降低细胞凋亡相关因子水平, 安全性佳, 值得推广应用。

参考文献

- [1] 李辉斌, 吴坤河, 陈文静, 等. 172 例乳腺浸润性癌 HER-2 免疫组化与 FISH 技术检验对比研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(8): 1818-1821.
- [2] 姚孜琪, 姜 达. HER-2 过表达型乳腺癌的分子生物学基础及治疗进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(6): 1407-1410.
- [3] 张 禹, 于世英, 庄 亮, 等. 曲妥珠单抗抑制辐射诱导下的乳腺癌细胞系 SKBR3 细胞的 Her-2 核转运过程研究 [J]. 肿瘤研究与临床, 2011, 23(11): 729-732.
- [4] 李艳玲, 李 艳, 杨青峰. 曲妥珠单抗及多西他赛联合护理干预治疗转移性乳腺癌 HER-2 强表达患者 75 例 [J]. 中国药业, 2015, 24(21): 209-211.
- [5] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [6] 陈桂芳, 杨 军. 抗癌药物的不良反应(上) [J]. 适宜诊疗技术, 1994, 12(3): 31.
- [7] 袁美芹, 郭坤霞, 刘奎灿, 等. 乳腺导管原位癌的超声征象和 X 线摄影表现与 ER、PR、HER-2 的关系 [J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2014, 8(6): 23-27.
- [8] 陈伟财, 何劲松, 吴恢升, 等. TCH 与 TAC 新辅助化疗在 HER-2 过表达乳腺癌中的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(6): 373-376.
- [9] 李 伟, 潘 燕, 李学军. HER2 阳性乳腺癌治疗药物曲妥珠单抗耐药机制及新一代靶向药物研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(1): 48-51.
- [10] 陈贤玉, 王昆华. 曲妥珠单抗 1 治疗 HER-2 过表达乳腺癌的研究进展 [J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(12): 145-148.
- [11] 姜文国, 李 毅, 张胜华, 等. 内皮抑素-力达霉素辅基蛋白融合蛋白对乳腺癌、胰腺癌和食管癌的靶向性研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(8): 917-920.
- [12] 刘 君, 杨艳芳, 顾 林, 等. 曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗中的应用研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(16): 1065-1068.
- [13] 胡爱侠, 孙淼淼, 陈奎生. HER-2、p16、p53 蛋白在乳腺浸润性导管癌中的表达及意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(9): 959-962.
- [14] 袁美芹, 郭坤霞. 乳腺导管原位癌超声征象及其与 Her-2、Ki-67 表达的相关性 [J]. 临床超声医学杂志, 2015, 17(11): 770-771.
- [15] 郭子寒, 焦园园, 范丽萍, 等. 新型抗 Her-2 药物曲妥珠单抗共轭复合物治疗乳腺癌安全性的系统评价 [J]. 中国药物应用与监测, 2015, 12(6): 339-342.
- [16] 廖 宁, 张国淳, 李学瑞, 等. 新辅助紫杉醇联合曲妥珠单抗在表皮生长因子受体 2 阳性可手术乳腺癌患者中的疗效及安全性评价 [J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(7): 544-547.