

曲妥珠单抗联合长春瑞滨或吉西他滨对人类表皮生长因子受体2阳性乳腺癌患者的临床观察

胡雪¹, 李玮², 孟永鹏³

1. 汉中市三二〇一医院, 陕西 汉中 723000

2. 汉中市中心医院 药剂科, 陕西 汉中 723000

3. 渭南市中心医院 外科, 陕西 渭南 714000

摘要: **目的** 探讨曲妥珠单抗联合长春瑞滨或吉西他滨对人类表皮生长因子受体2 (HER-2) 阳性乳腺癌患者的临床研究。**方法** 选择2012年1月—2015年12月汉中市三二〇一医院收治的103例HER-2阳性乳腺癌患者, 根据随机数字表法, 分为A组(49例)及B组(54例), A组给予曲妥珠单抗联合长春瑞滨, B组给予曲妥珠单抗联合吉西他滨, 21 d为1个疗程, 共用4~6个疗程。观察两组的实体瘤疗效、健康生存质量、治疗后1、2年生存率、总生存时间、无进展生存时间及毒副反应。**结果** A组部分缓解率及客观有效率明显高于B组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组完全缓解、疾病稳定及病情进展对比无统计学意义。A组的健康生存质量评分明显高于B组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A组治疗后1、2年的生存率高于B组, A组的总生存期及无进展生存时间长于B组, 但差异无统计学意义。两组毒副反应对比无统计学意义。**结论** 与吉西他滨联合曲妥珠单抗对比, 长春瑞滨联合曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌患者的部分缓解率、客观有效率及健康生存质量较高, 且毒副反应患者可耐受, 值得临床推广应用。

关键词: 曲妥珠单抗; 长春瑞滨; 吉西他滨; HER-2阳性乳腺癌; 毒副反应

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 03-0505-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.023

Clinical investigation of trastuzumab combined with different chemotherapy drugs in treatment of HER-2 positive breast cancer

HU Xue¹, LI Wei², MENG Yongpeng³

1. Hanzhong City No. 3201 Hospital, Hanzhong 723000, China

2. Pharmacy Department, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China

3. Surgery Department, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical investigation of trastuzumab combined with different chemotherapy drugs in treatment of HER-2 positive breast cancer. **Methods** 103 cases with HER-2 positive breast cancer were divided into A group (49 cases) and B group (54 cases) according to random number table method, A group were given vinorelbine and trastuzumab, B group were given gemcitabine and trastuzumab, the solid tumor efficacy, healthy quality of life, survival rates after treatment for 1 and 2 year, total survival time, progression-free survival time and toxic side effects of two groups were observed. **Results** The partial remission rate and objective efficiency of A group were higher than B group ($P < 0.05$), the complete urgency, disease stability, and disease progression of two groups had no significant difference; the healthy living quality of A group was higher than B group ($P < 0.05$). The survival rates after treatment for 1 and 2 year of A group was higher than B group, the overall survival, progression-free survival and toxic side effects of two groups had no significant difference. **Conclusion** Compared with gemcitabine and trastuzumab, the vinorelbine and trastuzumab had higher partial remission rate, objective efficiency and healthy quality of life, and the toxic side effects could be tolerated, which could be worth of clinical promotion.

Key words: Trastuzumab; Vinorelbine; Gemcitabine; HER-2 positive breast cancer; toxic side effects

收稿日期: 2018-08-25

第一作者: 胡雪(1984—), 女, 河北邯郸人, 本科, 药剂师, 研究方向为药理学。E-mail: huxue198403@163.com

人类表皮生长因子受体2(HER-2)是一种原癌基因,在细胞生长因子信号传导途径中起到关键作用^[1]。每个人体的正常细胞膜表面都存在少量的HER-2蛋白,而乳腺癌患者中有20%~65%会出现HER-2过表达,其过表达时,会刺激乳腺癌细胞快速增长,增加乳腺癌细胞的侵袭性^[2],因此,HER-2阳性乳腺癌患者具有生存期短、容易复发转移等特点^[3]。HER-2基因在增加疾病复发风险的同时,也成为免疫抗癌治疗的一个靶点,使得针对此靶点的靶向药物在临床上得以应用^[4]。曲妥珠单抗是以HER-2为靶点的靶向治疗药,抑制作用强,安全性高,广泛用于各期HER-2过表达的乳腺癌治疗,化疗联合曲妥珠单抗是HER-2阳性乳腺癌患者的常用治疗方案,可延长乳腺癌患者的生存期,改善其生活质量^[5],有研究表明^[6]使用曲妥珠单抗联合长春瑞滨或卡培他滨是临床上常用的治疗方案,但哪种治疗方案更好,目前临床上缺乏定论,因此,本文探讨了以

上两种方案对HER-2阳性乳腺癌患者的疗效及安全性,以期为临床HER-2阳性乳腺癌的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年1月—2015年12月汉中市三二〇一医院收治的103例HER-2阳性乳腺癌患者,所有患者均符合HER-2阳性乳腺癌的纳入标准:所有患者均经术中病理或穿刺确诊为乳腺癌,术前无转移且术后发现转移;年龄范围为18~64岁;Fish试验确诊为HER-2阳性。排除严重心脑血管疾病者;合并肝肾等脏器功能不全者;甲状腺功能不全者;骨髓抑制者;内分泌系统疾病者;凝血功能障碍者;血液系统疾病者;治疗或随访期间放弃治疗或不配合治疗者。根据随机数字表法,分为A组(49例)及B组(54例),本研究患者的一般资料对比,差异无统计学意义(表1)。本研究所有患者知情同意,且经医院伦理委员会批准同意。

表1 两组患者一般资料对比

Table 1 Comparison on general information between two groups of patients

组别	n/例	平均年龄/岁	平均术后至发现转移时间/月	接受过化疗/例	腋下淋巴结转移/例	病理组织类型/例			远处转移情况/例	
						浸润型 导管癌	小叶癌	黏液腺癌	1个部位 远处转移	多个部位 远处转移
A	49	52.7±9.1	9.5±2.1	47	49	41	6	2	33	16
B	54	51.7±10.2	9.7±2.7	51	54	44	8	2	37	17

1.2 方法

A组给予酒石酸长春瑞滨注射液[齐鲁制药(海南)有限公司生产,国药准字H20093078,规格1 mL:10 mg,批号:2B1F1105004、2B1F1312004、1B1F1308002、2B1F1405001]联合曲妥珠单抗(美国基因科技公司生产,注册证号S20060026,规格20 mL:0.44 g,批号:SH0029、SH0033、SH0039、SH0064)进行治疗,长春瑞滨剂量为25 mg/m²(第1天及第8天),曲妥珠单抗第1天首次剂量为8 mg/kg,之后为6 mg/kg,21 d为1个疗程,共治疗4~6个疗程。

B组给予吉西他滨联合曲妥珠单抗治疗,注射用盐酸吉西他滨[齐鲁制药(海南)有限公司生产,国药准字H20113286,规格0.2 g,批号:121105、130602、140503、150503]剂量为1 000 mg/m²(第1、8、15天),曲妥珠单抗用药方法及剂量与A组相同,21 d为1个疗程,共用4~6个疗程。

两组患者均随访2年。

1.3 观察指标

(1)治疗后采用系统实体瘤疗效评价(RECIST1.0)标准^[7]评价两组的实体瘤疗效:病灶消失持续时间超过4周为完全缓解,病灶最大直径缩小30%持续时间超过4周以上为部分缓解,发现新病灶或病灶直径增加20%以上为病情进展,介于部分缓解及病情进展间为病情稳定,客观有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数。(2)治疗后由同一医师采用健康状况调查量表(SF-36)观察两组患者的健康生存质量,总分为0~100分,分值越高,生活质量越高。(3)对比两组治疗后1、2年生存率、总生存时间及无进展生存时间。(4)对比两组患者的毒副反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS19.0软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验对比分析;计数资料用 n 表示, χ^2 检验对比分析,采用Kaplan-Meier及Log rank检验分析总生存时间及无进展生存时间。

2 结果

2.1 两组患者的实体瘤疗效对比

A组的部分缓解率及客观有效率明显高于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组完全缓解、疾病稳定及病情进展对比无统计学差异。见表2。

2.2 两组健康生存质量评分对比

治疗后A组的健康生存质量评分为(72.8±10.5)分,B组为(65.4±11.2)分,A组的健康生存质量

评分明显高于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组治疗后1、2年生存率、总生存时间及无进展生存时间对比

A组治疗后1、2年的生存率高于B组,但组间对比无统计学意义;A组的总生存期及无进展生存时间长于B组,但组间差异无统计学意义。见表3。

2.4 两组毒副反应对比

两组毒副反应对比差异无统计学意义。见表4。

表2 两组患者的实体瘤疗效对比

Table 2 Comparison on curative effect of solid tumor between two groups of patients

组别	n/例	完全缓解		部分缓解		疾病稳定		病情进展		客观有效率/%
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	
A	49	0	0	25	51.0	12	24.4	12	24.6	51.0
B	54	0	0	15	27.8*	21	38.9	18	33.3	27.8*

与A组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs A group

表3 两组治疗后1、2年生存率、总生存时间及无进展生存时间对比

Table 3 Comparison on 1 and 2 year survival rate, total survival time and progression free survival time between two groups after treatment

组别	n/例	生存率/%		总生存时间/月	无进展生存时间/月
		1年	2年		
A	49	93.9	83.7	47.8	9.5
B	54	90.7	79.6	44.3	8.1

表4 两组毒副反应对比

Table 4 Comparison on toxic and side effects between two groups

组别	n/例	胃肠道反应		白细胞减少		脱发		静脉炎		肝功能损伤		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/%	
A	49	23	46.9	24	49.0	40	81.6	2	4.1	19	41.3	0
B	54	26	48.1	28	51.9	48	88.9	3	5.6	25	46.3	0

3 讨论

乳腺癌占女性癌症死亡相关病因的第2位,按特殊基因表达不同,分为5种不同亚型乳腺癌,包括Luminal B、Luminal A、Claudin-low、Basal-like及HER-2阳性^[8]。HER-2基因在正常状态下常处于非激活状态,主要参与集体组织细胞生长繁殖,若HER-2受到致癌因素作用时,会使其基因表达及结构发生变化,从而具有肿瘤转化活性,导致细胞增殖,促进细胞的恶性转化^[9]。曲妥珠单抗是HER-2癌基因的人源化单克隆抗体,获得了NCCN指南推荐^[10],常用于HER-2高表达的转移性乳腺癌的治疗^[11-12];吉西他滨与长春瑞滨均可联合曲妥珠单抗药物治疗HER-2阳性乳腺癌,目前这两种方案哪种

更好缺乏定论,因此,本研究通过对比不同化疗药物联合曲妥珠单抗对HER-2阳性乳腺癌的治疗效果,以期对HER-2阳性乳腺癌的合理治疗提供依据。

表2结果表明,A组的部分缓解率及客观有效率明显高于B组($P < 0.05$),表明长春瑞滨联合曲妥珠单抗对HER-2阳性乳腺癌的疗效优于吉西他滨。吉西他滨为细胞周期特异性药物,可用于蒽环类、紫杉类药物治疗无效后的治疗,可作用于肿瘤细胞DNA合成中的S期,可阻断对DNA从G₁期向S期合成,在机体内形成磷酸化物,促使肿瘤细胞DNA链形成错配,从而阻断DNA合成^[13];长春瑞滨可结合微管蛋白,阻碍肿瘤细胞在有丝分裂中微管形

成,抑制了肿瘤细胞的生长^[14],可能是由于长春瑞滨与吉西他滨作用靶点不同^[15],长春瑞滨抑制HER-2基因的效果更好。

A组的健康生存质量明显高于B组,表3结果表明,A组治疗后1、2年的生存率高于B组,但组间对比无统计学意义;A组的总生存期及无进展生存时间长于B组。表明相较于吉西他滨,长春瑞滨可改善HER-2阳性乳腺癌患者的生存期、总生存期及无进展生存时间,肯定了长春瑞滨联合曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌的疗效。两组的胃肠道反应、白细胞减少、脱发、静脉炎、肝功能损伤及心脏毒性等毒性反应对比无统计学意义,但在对症治疗后均好转,所有患者均完成治疗。曲妥珠单抗单药应用或与紫杉类药物联用时,可能会出现II~IV级充血性心力衰竭或心功能不全^[16],本文两组均未发现心脏毒性,可能与吉西他滨或长春瑞滨的低心脏毒性有关,也与多数入组患者使用曲妥珠单抗时间较短有关。

综上所述,与吉西他滨联合曲妥珠单抗对比,长春瑞滨联合曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌患者的部分缓解率、客观有效率及健康生存质量较高,且毒副反应患者可耐受,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 周宁,周洋,唐勇. 曲妥珠单抗联合紫杉醇+替吉奥二线治疗HER-2阳性转移性晚期胃癌的疗效[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(1): 79-82.
- [2] 胡月珍. 曲妥珠单抗与蒽环类药物不同联合治疗方案对乳腺癌的疗效及患者心脏功能的影响[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(10): 1684-1686.
- [3] 王灿,丁昊. 曲妥珠单抗、卡铂及多西他赛联合治疗乳腺癌的疗效及安全性评价[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(11): 1896-1898.
- [4] 周永安,刘训碧. 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[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 863-867.
- [5] 段羊羊,井明晰,徐君南,等. 乳腺癌分子靶向治疗现状[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(3): 202-206.
- [6] 周子平,陆剑豪. 靶向药物联合阿霉素靶向制剂治疗HER-2阳性乳腺癌的效果及安全性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9): 1265-1268.
- [7] 虞敏,彭世军,周勇,等. 曲妥珠单抗联合紫杉醇新辅助化疗对HER-2阳性乳腺癌病灶内细胞增殖、侵袭的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(20): 2818-2821.
- [8] 张艳秋,孙立柱,王映凡,等. 曲妥珠单抗联合内分泌维持治疗HR和HER-2阳性晚期乳腺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(5): 427-431.
- [9] 宋敏,赵静,陈丽艳,等. 曲妥珠单抗联合多西紫杉醇在HER-2阳性晚期乳腺癌中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(6): 1152-1155.
- [10] 何杨,彭玉珍,方芳. HER-2阳性乳腺癌术后辅助治疗的临床疗效和预后分析[J]. 皖南医学院学报, 2017, 36(4): 333-337.
- [11] 赵庆丽,马骥. 阿司匹林联合曲妥珠单抗对HER-2阳性乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 23(12): 1091-1095.
- [12] 高丽,胡文辉. 拉帕替尼联合紫杉醇治疗曲妥珠单抗治疗失败的HER-2阳性乳腺癌的临床观察[J]. 河北医学, 2016, 22(7): 1118-1121.
- [13] 孙愚,李帅,罗婷,等. 曲妥珠单抗联合新辅助化疗对HER-2阳性乳腺癌患者近远期疗效的影响[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(8): 1355-1356.
- [14] 崔剑锋. 曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗HER-2阳性晚期乳腺癌患者的疗效分析[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(7): 759-762.
- [15] 胡赛男,张莉莉. 跨线曲妥珠单抗联合不同化疗方案治疗HER2阳性晚期乳腺癌的临床研究[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(1): 39-44.
- [16] 吕游,王笑月,史超凡,等. 两种化疗方案对转移性乳腺癌外周血T细胞亚群和临床预后影响的比较[J]. 武警医学, 2017, 28(6): 605-608.