

[文章编号] 1007-0893(2024)07-0082-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.07.023

曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的临床疗效分析

罗清华 李华水

(福建省立医院, 福建 福州 350000)

[摘要] 目的: 探究曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 阳性晚期乳腺癌的疗效及对患者血清肿瘤标志物的影响。方法: 选取福建省立医院 2022 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 46 例 HER-2 阳性晚期乳腺癌女性患者, 采用随机分组法分为观察组和对照组, 各 23 例。对照组给予曲妥珠单抗联合多西他赛治疗, 观察组给予曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗。比较两组患者临床疗效、血清肿瘤标志物水平、不良反应发生情况。结果: 观察组患者临床总有效率为 86.96%, 高于对照组的 60.87%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清糖类抗原 (CA) 153、癌胚抗原 (CEA)、组织多肽特异性抗原 (TPS) 水平相较于治疗前均降低, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者效果更好, 且能显著降低患者血清肿瘤标志物水平, 安全性高。

[关键词] 晚期乳腺癌; 人表皮生长因子受体 2 阳性; 曲妥珠单抗; 长春瑞滨; 多西他赛

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** B

乳腺癌是一种常见于中老年妇女的恶性肿瘤, 其发病机制尚不明确, 虽然乳腺癌的早期诊断率得到了极大的提升, 但部分患者在发现时已经出现了转移, 且 5 年生存率极低^[1]。部分乳腺癌患者是人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阳性乳腺癌, HER-2 作为一种原癌基因, 其表达水平与肿瘤发生密切相关。已有研究显示 HER-2 高表达与肿瘤发生发展及转移呈正相关, 且 HER-2 阳性肿瘤患者易复发, 5 年生存率低, 急需有效的治疗手段^[2-3]。目前, 以 HER-2 为靶标的乳腺癌治疗已成为研究热点, 作为重要靶标, HER-2 也是评价疗效及预后的重要指标^[4]。曲妥珠单抗作为一种用于乳腺癌的分子靶向药物, 可有效改善 HER-2 阳性乳腺癌患者的总生存期和无病生存期, 药物安全有效。多西他赛为一种半合成紫杉醇类抗肿瘤药物, 为各种化疗方案的常用化疗药物。多西他赛联合化疗能有效杀伤肿瘤细胞, 控制病情发展^[5]。长春瑞滨是一类具有抗肿瘤活性的半人工生物碱类化合物, 临床效果也比较显著^[6]。目前, 联合治疗已成为常用的乳腺癌治疗方法, 然而在特定的应用中如何联合药物还没有统一的结论^[7]。血清肿瘤标志物因其操作简单、快速、无创、易获取、适合动态监控等优点, 在乳腺癌的早期诊断中得到了越来越多的应用。因此, 本研究分析曲妥珠单抗

与长春瑞滨联用在治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌中的作用, 并与曲妥珠单抗与多西他赛联用的疗效及对患者血清肿瘤标志物的影响进行比较, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取福建省立医院 2022 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 46 例 HER-2 阳性晚期乳腺癌女性患者, 采用随机分组法分为观察组和对照组, 各 23 例。对照组患者年龄 42~76 岁, 平均 (65.12 ± 3.29) 岁; 病程范围 1~5 年, 平均 (3.21 ± 0.21) 年; 6 例浸润型导管癌, 14 例小叶癌, 3 例黏液腺癌; TNM 分期: 14 例 III 期, 9 例 IV 期; 转移情况: 14 例多部位转移, 9 例单部位转移。观察组患者年龄 42~76 岁, 平均 (65.05 ± 3.24) 岁; 病程范围 1~5 年, 平均 (3.21 ± 0.22) 年; 5 例浸润型导管癌, 16 例小叶癌, 2 例黏液腺癌; TNM 分期: 16 例 III 期, 7 例 IV 期; 转移情况: 13 例多部位转移, 10 例单部位转移。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《当代乳腺癌的诊断与治疗》^[8]中对乳腺癌的诊断标准, 且经病理检查确诊为

[收稿日期] 2024-02-16

[作者简介] 罗清华, 女, 主管药师, 主要研究方向是临床药学。

TNM 分期为 III ~ IV 期者；(2) 经免疫组织化学和原位杂交法检测结果为 HER-2 阳性者；(3) 依从性良好者；(4) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 存活时间不超过 3 个月的患者；(2) 合并感染性疾病、呼吸衰竭或严重脏器损害的患者；(3) 对本研究中使用的药物过敏；(4) 发生全身急慢性感染者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 对照组给予曲妥珠单抗联合多西他赛治疗。给予注射用曲妥珠单抗(瑞士 F.Hoffmann-La Roche Ltd., 国药准字 J20080053) 静脉滴注, 第 1 天给药剂量为 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 之后为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 1 次 \cdot 周⁻¹。第 1 天给予多西他赛(桂林晖昂生化药业, 国药准字 H20094179) 静脉滴注, 剂量为 $75 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$, 每周 1 次。连续 3 周为 1 个疗程。治疗时间为 6 个疗程。

1.3.2 观察组 注射用曲妥珠单抗用法用量与对照组一致, 同时联合使用长春瑞滨注射液(山东北大高科华泰制药有限公司, 国药准字 H20041246) 治疗, 以静脉注射的方式给药, 注射剂量为 $25 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$, 每 3 周用药 1 次, 以 3 周为 1 个疗程, 治疗时间为 6 个疗程。若患者出现粒细胞降为 $(1.0 \sim 1.5) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 使用剂量按照原剂量的 75%; 当粒细胞降到 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 使用剂量随之降至原剂量的 50%; 若粒细胞降为 $0.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 以下, 则应停止使用长春瑞滨。

1.4 观察指标

观察两组患者临床疗效、血清肿瘤标志物水平、不良反应发生情况。(1) 临床疗效。在治疗 6 个月后, 根据实体肿瘤疗效评估标准^[9]对两组患者进行评估。完全缓解: 病灶消失, 持续 4 周以上; 部分缓解: 病灶最大径总和较治疗前减少 30% 以上, 持续 4 周以上; 稳定: 指介于部分缓解和病情进展之间; 进展: 病灶最大径总和增加 20% 以上, 或病理学检查发现新病灶。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 $\times 100\%$ 。(2) 血清肿瘤标志物水平。在治疗前后各抽取 8 mL 空腹静脉血, 离心后分离血清。检测癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、组织多肽特异性抗原 (tissue polypeptide specific antigen, TPS) 和糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA) 153 水平, 以酶联免疫吸附试验法检测, 严格按照各指标的试剂盒说明书进行操作。(3) 不良反应。统计治疗期间不良反应发生情况, 包括骨髓抑制、白细胞计数减少、肝损害以及胃肠道反应。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率为 86.96%, 高于对照组的 60.87%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [$n = 23, n(\%)$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	5(21.74)	9(39.13)	7(30.43)	2(8.70)	14(60.87)
观察组	10(43.48)	10(43.48)	2(8.70)	1(4.35)	20(86.96) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组患者血清 CA153、CEA、TPS 水平相较于治疗前均降低, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

($n = 23, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CA153/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	CEA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TPS/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	治疗前	54.16 ± 10.68	56.32 ± 6.60	26.45 ± 2.51
	治疗后	25.16 ± 5.13^b	10.26 ± 0.96^b	20.16 ± 2.86^b
观察组	治疗前	54.13 ± 10.45	56.26 ± 6.45	26.23 ± 2.18
	治疗后	11.23 ± 1.05^{bc}	6.13 ± 0.57^{bc}	14.52 ± 2.44^{bc}

注: CA—糖类抗原; CEA—癌胚抗原; TPS—组织多肽特异性抗原。

与同组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较 [$n = 23, n(\%)$]

组别	白细胞计数减少	骨髓抑制	肝损害	胃肠道反应	总发生
对照组	2(8.70)	2(8.70)	1(4.35)	1(4.35)	6(26.09)
观察组	2(8.70)	1(4.35)	0(0.00)	1(4.35)	4(17.39)

3 讨论

乳腺癌是一种多发于女性的恶性肿瘤, 该病在女性的发病率仅低于宫颈癌, 其发生可能与饮食不调、遗传因素或者性激素刺激相关^[10]。晚期乳腺癌的恶变程度较高, 发病后患者乳腺皮肤呈现“酒窝”状、乳头会发生回缩或者腋窝淋巴结肿大等, 晚期乳腺癌相较于早期乳腺癌, 患者的临床症状更典型^[11]。HER-2 基因表达和乳腺癌患者的恶性程度和疾病发展的程度密切联系, 通过免疫组化、原位杂交等方法, 发现 HER-2 在恶性乳腺癌中的高表达或扩增率在 18% 左右; HER-2 过表达可引起细胞的异常分化与增殖并减少凋亡^[12]。乳腺癌晚期的治疗和早期、中期不同, 由于 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者情况更加复杂, 治疗方案更加难以确定。

分子靶向药物可以直接作用于肿瘤细胞的某些部位,其中曲妥珠单抗能够特异性地与 HER-2 蛋白结合,从而阻断 HER-2 的过度表达,有效地抑制 HER-2 阳性乳腺癌的生长。多西他赛是一种抗肿瘤药,能够促进小管聚合成稳定的微管,并且可以抑制解聚,从而起到抗肿瘤的功效。长春瑞滨是一种新型的长春花莲素类化合物,经静脉注射后,可通过干预细胞线粒体自噬,发挥抗肿瘤活性,是一种重要的抗肿瘤药物,在临床上具有广阔的应用前景^[13]。

本研究结果显示,观察组患者临床总有效率为 86.96%,高于对照组的 60.87%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清 CA153、CEA、TPS 水平相较于治疗前均降低,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);提示曲妥珠单抗联合长春瑞滨对 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者具有良好的疗效,可有效改善患者的血清肿瘤标志物,且不会增加不良反应的发生,安全性较好。分析原因:曲妥珠单抗是一种针对 HER-2 的单克隆抗体,能明显提高 HER-2 阳性的治疗效果,是首个针对 HER-2 阳性乳腺癌的靶向药物,具有良好的耐受性和靶向性^[14]。在 HER-2 阳性的乳腺癌中,癌细胞生长快,可以在较早的时候出现转移,其具有恶性程度高、易复发等特点,而阻断 HER-2 信号通路是目前抗肿瘤药物研究的热点。长春瑞滨为常见的半合成生物碱,对中、晚期乳腺癌有良好的疗效,能够通过阻断纺锤体的形成,来阻止细胞有丝分裂的过程,从而抑制肿瘤细胞的生长,降低癌细胞的扩散,使患者的症状得到改善,生存期也得到了延长;但因其能与神经轴突微管结合,可能引起近期的神经毒性^[15]。长春瑞滨是晚期乳腺癌化疗的常用药物之一,是新型半合成的生物碱类药物,其主要机制是通过阻滞细胞微管蛋白的聚合,从而使微管解聚,导致细胞分裂停止于有丝分裂中期,从而达到抗肿瘤的目的。长春瑞滨作为单一药物,与多西他赛疗效相差不大,但该药物与曲妥珠单抗之间具有良好协同作用,可较大程度上发挥药物的药理作用。

综上所述,曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者效果更好,且能显著降低患者血清肿瘤标志物水平,安全性高。但因本研究样本量小、研究周期短等原因,还有待进一步的研究。

[参考文献]

[1] 叶惠兰. 曲妥珠单抗联合化疗对人表皮生长因子受体-2 阳

- 性转移性乳腺癌患者免疫功能及肿瘤标志物水平的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7 (5): 7-9.
- [2] 胡雪, 李玮, 孟永鹏. 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 [J]. 药物评价研究, 2019, 42 (3): 505-508.
- [3] 徐静芝, 林桂生. 长春瑞滨或紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗乳腺癌伴人表皮生长因子受体 2 阳性的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2023, 16 (6): 124-127.
- [4] 张钱永, 邱文斌, 陈鹏涛, 等. 曲妥珠单抗联合多西他赛及卡铂对 HER-2 阳性乳腺癌患者无进展生存期的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2023, 16 (10): 80-84.
- [5] 韩艳艳, 是蕾, 杨姗姗. 曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌患者的临床疗效及对生存情况的影响 [J]. 癌症进展, 2022, 20 (12): 1275-1277, 1281.
- [6] 曹宇, 孙萍. 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛对晚期三阳性乳腺癌一线治疗的临床疗效 [J]. 临床医学进展, 2022, 12 (8): 7808-7814.
- [7] 桂秀娟, 赵健丽, 丁林潇潇, 等. 伊尼妥单抗联合吡咯替尼、长春瑞滨治疗原发耐药的 HR+/HER-2+ 晚期乳腺癌 1 例报道 [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52 (5): 465-469.
- [8] 金宗浩. 当代乳腺癌的诊断和治疗 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2000.
- [9] 雷静, 赵周社, 史大鹏, 等. 实体瘤影像学疗效评价标准及其评估进展 [J]. 功能与分子医学影像学 (电子版), 2015, 4 (1): 58-64.
- [10] SANGLIER T, ROSS R, SHI T L, et al. Trastuzumab-based regimens beyond progression: A crucial treatment option for HER-2+ advanced breast cancer [J]. Breast, 2022, 66: 262-271.
- [11] 薛云立, 冯友成. 曲妥珠单抗联合卡培他滨或含紫杉类方案治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的效果分析 [J]. 湖北民族大学学报: 医学版, 2022, 39 (2): 61-65.
- [12] PETERS S, TANG H C, SHAFIQ T, et al. A UK Real-world Evaluation of Efficacy and Toxicity of Second line Trastuzumab Emtansine and Third-line Trastuzumab Deruxtecan in HER-2-positive Advanced Breast Cancer [J]. Clinical Oncology, 2023, 35 (6): e419.
- [13] 叶欣华, 熊戴群, 李金高. 西达本胺联合长春瑞滨软胶囊治疗 HR 阳性、HER-2 阴性晚期乳腺癌的临床研究 [J]. 实用癌症杂志, 2022, 37 (12): 2070-2073.
- [14] 张婷, 刘起鹏, 郭婉莹, 等. 曲妥珠单抗联合术前新辅助化学治疗对乳腺癌患者肿瘤标志物、血管内皮因子和凋亡因子的影响及疗效观察 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37 (11): 1075-1079.
- [15] 严婕, 何建怀, 胡雄强. 曲妥珠单抗、吉西他滨、紫杉醇联合疗法对转移性乳腺癌患者血清肿瘤标志物和免疫功能的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34 (6): 919-922.