

- 阻滞在老年胸腔镜肺癌根治术中的应用效果 [J]. 新乡医学院学报, 2024, 41 (3): 270-274.
- [11] 周珊珊, 蓝海珍, 徐毓, 等. 右美托咪定联合肺保护性通气策略对肺癌根治术患者氧化应激, 炎症反应和免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (3): 454-458.
- [12] 孙颜, 王向辉, 任丹琪, 等. 右美托咪定对老年患者胸腔镜肺癌根治术后肺部并发症及炎症反应的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2022, 42 (10): 2510-2515.
- [13] 吴迪, 李俊青, 袁浩, 等. 右美托咪定对老年肺部手术患者术后谵妄发生率, 脑氧代谢的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32 (14): 71-76.
- [14] 谢爽, 李繁. 胸腔镜下肺癌根治术全身麻醉患者血流动力学及苏醒质量与右美托咪定给药时机的关系 [J]. 川北医学院学报, 2023, 38 (9): 1178-1182.
- [15] 赵敏, 刘洋. 不同剂量布托啡诺联合右美托咪定超前镇痛对胸腔镜下肺癌根治术患者血流动力学参数的影响分析 [J]. 贵州医药, 2023, 47 (4): 541-542.

[文章编号] 1007-0893(2024)12-0103-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.12.031

双靶治疗与恩美曲妥珠单抗对乳腺癌根治术后患者心功能的影响

杨晓楠 张 杰 郝春芳*

(天津市肿瘤医院空港医院, 天津 300000)

[摘要] 目的: 探讨双靶治疗与恩美曲妥珠单抗 (TDM1) 对乳腺癌患者心功能的影响。方法: 选取天津市肿瘤医院空港医院 2022 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期间诊断为表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性早期乳腺癌患者 40 例, 随机分为对照组 (双靶治疗) 和观察组 (TDM1 治疗), 各 20 例。21 d 为 1 个治疗周期, 两组患者均治疗至满 1 年或副反应无法耐受终止治疗。比较两组患者治疗前后左心室射血分数 (LVEF)、心肌肌钙蛋白 I (c-TnI)、B 型钠尿肽 (BNP)、谷草转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平。结果: 治疗后, 观察组患者心脏指标检测结果均优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者均未出现严重致治疗终止的心脏不良事件。结论: 采用双靶治疗和 TDM1 治疗早期乳腺癌是安全可行的, TDM1 对心脏毒性更小。

[关键词] 乳腺癌; 曲妥珠单抗; 帕妥珠单抗; 恩美曲妥珠单抗

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** B

乳腺癌是迄今为止女性中最常见的癌症, 也是全球女性癌症相关死亡的主要原因。人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 是表皮生长因子受体酪氨酸激酶家族中的一种跨膜蛋白, 当 HER2 基因不能正常工作并表达异常水平的 HER2 蛋白时, 它会促进乳腺癌的发生^[1]。HER2 阳性乳腺癌患者具有侵袭性, 已知与较高的复发风险和较低的生存率相关^[2], 近年来已研发的靶向药物, 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、恩美曲妥珠单抗 (trastuzumab emtansine, TDM1)、奈拉替尼、吡咯替尼和德曲妥珠

单抗等, 改善了 HER2 阳性乳腺癌患者的无进展生存期和总生存期^[3-4]。但药物治疗引起的心脏毒性成为一个新的关键问题, 是公认的其最主要不良反应, 临床表现为左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 降低和 / 或心力衰竭。尽管靶向治疗可显著提高乳腺癌患者的生存率, 但不良反应可能意味着需要中止治疗。为了更好更安全地治疗乳腺癌, 确定 HER2 靶向药物与心脏毒性相关的风险至关重要。本研究选取 40 例乳腺癌患者, 开展随机对照研究, 该研究的主要目的是比较双靶治疗 (曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗) 和 TDM1

[收稿日期] 2024 - 03 - 22

[作者简介] 杨晓楠, 女, 住院医师, 主要研究方向是乳腺癌。

[*通信作者] 郝春芳 (E-mail: hcf3706@163.com; Tel: 13163066219)

治疗对早期 HER2 阳性乳腺癌患者的心脏毒性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取了天津市肿瘤医院空港医院 2022 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期间诊断为 HER2 阳性早期乳腺癌患者 40 例，随机分为对照组和观察组，各 20 例。比较两组患者的年龄、绝经人数、肿瘤分期等资料，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。本研究经医学伦理委员会审批通过 (LWK-2023-0004)。

表 1 两组患者临床资料比较 ($n = 20, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄 $\bar{x} \pm s$, 岁	绝经人数 n (%)	肿瘤分期 / n (%)		淋巴结阳性 n (%)	HR 阳性 n (%)
			I 期	II 期		
对照组	51.00 ± 2.00	10(50)	9(45)	11(55)	12(60)	9(45)
观察组	53.00 ± 3.00	11(55)	10(50)	10(50)	11(55)	8(40)

注：HR — 激素受体。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 均经过病理组织学检查确诊为乳腺癌患者；(2) 接受了乳腺癌根治手术；(3) 没有远处转移；(4) 病历资料完整；(5) 患者及其家属均知情并同意参与本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 妊娠、哺乳期患者；(2) 伴有心脏病史 (即既往心肌梗死或心肌病等)；(3) 肝、肾等脏器功能不全者；(4) 2 个及以上部位恶性肿瘤者；(5) 不能配合者；(6) 参加其他临床试验及有肿瘤远处转移者。

1.3 方法

两组患者均由手术医师实施乳腺癌根治术治疗。

1.3.1 对照组 术后予双靶治疗方案，曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗方案，曲妥珠单抗 (罗氏制药有限公司，国药准字 S20181016) 首次 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，后续 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，静脉滴注；帕妥珠单抗 (罗氏制药有限公司，国药准字 S20180029)，首次 840 mg ，后续 420 mg ，静脉滴注，21 d 为 1 个周期，连续治疗直至满 1 年或副反应无法耐受。

1.3.2 观察组 术后予 TDM1 治疗方案，TDM1 (罗氏制药有限公司，国药准字 S20200002)， $3.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，静脉滴注。21 d 为 1 个周期，连续治疗直至满 1 年或副反应无法耐受。

1.4 观察指标

(1) 心脏指标：治疗前及治疗后第 3 个周期监测心脏功能相关指标，包括左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 和 B 型钠尿肽 (brain natriuretic peptide, BNP)，心肌酶指标包括谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、肌酸

激酶 (creatinine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 (creatinine Kinase-MB, CK-MB)。检测方法：LVEF—心脏多普勒超声，实验室指标：均采集清晨空腹静脉血 3 mL，离心 ($4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 10 min, 离心半径 15 cm) 采取血清后保存，进行血清心肌酶和 BNP、cTnI 的检测，测定心肌酶采用酶速率法，cTnI、BNP 的测定采用全自动化学发光免疫分析法。(2) 其他不良反应：记录两组患者消化道反应、腹泻、皮疹、骨髓抑制等不良反应情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 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 两组患者治疗前后 LVEF 比较

两组患者治疗前 LVEF 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，两组患者治疗 3 个周期后的 LVEF 均较治疗前下降，但观察组患者 LVEF 高于对照组，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 LVEF 比较 ($n = 20, \bar{x} \pm s, \%$)

组别	治疗前	治疗 3 个周期后
对照组	64.60 ± 1.93	62.00 ± 1.55 ^a
观察组	64.95 ± 2.23	63.60 ± 1.57 ^{ab}

注：LVEF — 左心室射血分数。
与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组治疗 3 个周期后比较，^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后心脏标志物比较

两组患者治疗前血清 c-TnI、BNP 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，两组患者治疗 3 个周期后的 c-TnI 较治疗前升高，但两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；两组患者治疗 3 个周期后的 BNP 水平较治疗前升高，但治疗 3 个周期后观察组患者 BNP 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后心脏标志物比较

($n = 20, \bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)

组别	时间	c-TnI	BNP
对照组	治疗前	7.13 ± 4.31	16.20 ± 6.06
	治疗 3 个周期后	9.24 ± 4.46 ^c	31.08 ± 2.27 ^c
观察组	治疗前	7.08 ± 4.52	13.65 ± 4.97
	治疗 3 个周期后	9.19 ± 3.96 ^c	21.09 ± 2.32 ^{cd}

注：c-TnI — 心肌肌钙蛋白 I；BNP — B 型钠尿肽。
与同组治疗前比较，^c $P < 0.05$ ；与对照组治疗 3 个周期后比较，^d $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后心肌酶指标水平比较

两组患者治疗前心肌酶指标水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，两组患者治疗 3 个周期后血清 LDH、

CK、CK-MB 水平较治疗前升高，但两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；两组患者血清 AST 水平较治疗前升高，

但治疗 3 个周期后观察组患者 AST 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后心肌酶指标水平比较 ($n = 20, \bar{x} \pm s, U \cdot L^{-1}$)

组别	时间	CK	CK-MB	AST	LDH
对照组	治疗前	163.75 ± 2.67	2.97 ± 0.50	24.45 ± 1.43	177.65 ± 6.41
	治疗 3 个周期后	266.45 ± 44.08 ^e	4.56 ± 0.61 ^e	29.50 ± 0.82 ^e	204.85 ± 7.32 ^e
观察组	治疗前	174.80 ± 17.29	2.83 ± 0.47	22.80 ± 0.99	172.05 ± 6.42
	治疗 3 个周期后	224.10 ± 16.30 ^e	4.18 ± 0.67 ^e	24.80 ± 0.87 ^{ef}	210.10 ± 8.64 ^e

注：CK 一肌酸激酶；CK-MB 一肌酸激酶同工酶；AST 一谷草转氨酶；LDH 一乳酸脱氢酶。
与同组治疗前比较，^e $P < 0.05$ ；与对照组治疗 3 个周期后比较，^f $P < 0.05$ 。

2.4 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 5。

表 5 两组患者不良反应比较 [$n = 20, n(\%)$]

组别	骨髓抑制	消化道反应	皮疹	腹泻	总计
对照组	1(5)	2(10)	1(5)	0(0)	4(20)
观察组	4(20)	1(5)	1(5)	1(5)	7(35)

3 讨论

曲妥珠单抗是首个被批准用于治疗 HER2 阳性乳腺癌的靶向药物，是一种相对安全且耐受性良好的药物。然而其仍有一定的心脏毒性^[5]。心脏毒性，从左心室收缩功能障碍到充血性心力衰竭，被认为是曲妥珠单抗最重要的临床不良反应。与蒽环类药物不同，曲妥珠单抗的心脏毒性不是剂量依赖性的，如果对患者进行适当的管理，实际上是可逆的。其作用机制包括通过抑制信号转导、新血管生成和修复其他治疗引起的脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 损伤的细胞毒性 (2 型心脏毒性)^[6]。在 Slamon 等人具有里程碑意义的研究中，27% 的蒽环类药物和曲妥珠单抗联合治疗的患者出现心功能障碍，16% 的患者出现症状性心力衰竭，而不使用曲妥珠单抗的蒽环类药物患者分别为 8% 和 3%^[7]。在 N9831 和 B-31 的联合分析中，有 5% 的患者计划在蒽环类药物后接受曲妥珠单抗，但由于蒽环类药物相关的 LVEF 下降而最终无法接受曲妥珠单抗^[8]。

帕妥珠单抗通过锚定于 HER2 的胞外结构域 II 而阻止 HER2 异源二聚体的形成，从而影响 HER2 信号通路的激活，阻断致癌信号^[9]，通常被认为比曲妥珠单抗的心脏毒性更小。一项 Meta 分析共纳入 9 项随机对照试验^[10]，涉及 2758 例患者，表明双重 HER2 阻断治疗后的严重不良事件 (serious adverse events, SAEs) 发生率和心脏毒性发生率差异无统计学意义，分别为 1.04 (95% CI: 0.81 ~ 1.33; $P = 0.778$) 和 1.30 (95% CI: 0.81 ~ 2.08; $P = 0.280$)，不会增加 SAEs 发生率或心脏毒性。在对 14 项 II 期研究^[11] 的汇总数据的分析中，无症状的左心

室收缩功能障碍 (left ventricular systolic dysfunction, LVSD) 和心力衰竭 (heart failure, HF) 在接受帕妥珠单抗单药治疗和帕妥珠单抗联合治疗的患者中发生率相似。有研究表明，曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合使用可显著提高乳腺癌患者的无进展生存期和病理完全缓解率，而不影响心脏毒性的发生率^[9]。

新型抗 HER-2 的抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) TDM1 由两种成分组合而成：抗 HER2 受体的单克隆抗体和细胞毒剂，需要细胞经过内吞才能产生药物活性^[12]，可通过受体介导的内吞作用，将细胞毒性复合物靶向递送到表达 HER2 受体的细胞中^[13]。TDM1 被批准用于曲妥珠单抗治疗进展后转移性 HER2 阳性乳腺癌的单药治疗，以及当新辅助曲妥珠单抗不能提供病理完全缓解时的辅助治疗。针对既往治疗过的 HER2 阳性转移性乳腺癌的 3 期 TH3RESA 临床试验指出^[14]，接受 TDM1 或替代疗法 (包括曲妥珠单抗或拉帕替尼加化疗或单独化疗)，观察到 LVEF 下降率较低 (< 2%)。在 EMILIA 试验中，T-DM1 组 (1.7%) 或拉帕替尼 + 卡培他滨组 (1.6%) 的 LVEF 下降发生率较低且相似。III 期 MARIANNE 试验将 TDM1 与 TDM1 + 帕妥珠单抗和曲妥珠单抗 + 紫杉醇进行比较，两种含 TDM1 方案的 LVEF 下降发生率 (分别为 0.8% 和 2.5%) 均低于曲妥珠单抗方案 (4.5%)^[15]。

本研究中结果提示，治疗后两组患者 LVEF 均较治疗前下降，但观察组患者 LVEF 高于对照组；血清 BNP 水平较治疗前升高，但治疗 3 个周期后观察组患者 BNP 水平低于对照组；血清 AST 水平较治疗前升高，但治疗 3 个周期后观察组患者 AST 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究结果提供了证据，观察组患者较对照组患者发生心脏毒性的概率更低，对照组治疗方案对心脏功能的损害程度更大。即曲妥珠单抗同时联合应用帕妥珠单抗治疗患者对心脏功能的影响大于 TDM1，就安全性而言，TDM1 更高，本研究结果提示对于有基础心脏病或者在治疗前评估心功能较差的乳腺癌 HER-2 表达阳性患者可以考虑给予 TDM1 治疗，其

他既往无心血管危险因素人群可以适当的考虑给予曲妥珠单抗同时联合应用帕妥珠单抗治疗的方案,进而减少对于心功能障碍的发生,减少平均住院时间,极大地改善该类患者的生活质量。但治疗后两组患者均未出现严重致治疗终止的心脏不良事件,治疗乳腺癌是安全可行的,曲妥珠单抗同时联合应用帕妥珠单抗相较于 TDM1 心脏毒性增加,但两种方案短期均对心脏功能无明显影响,安全性良好。尽管靶向治疗存在一些不可避免的风险,但似乎是可以接受的。而靶向治疗带来的获益远大于风险,能够抑制乳腺癌患者散播亚临床病灶,提升整体抗癌效果,有利于促进乳腺癌患者病情转归,有利于肿瘤细胞的快速凋亡,通过抑制机体内细胞血管新生活性,加速肿瘤细胞凋亡,能够显著提升杀灭机体肿瘤细胞能力,有效杀灭机体肿瘤细胞,阻滞癌细胞生长,且在抑制 HER-2 表达、杀灭机体肿瘤细胞的同时,对正常细胞损伤较小。

但本研究尚存在一些不足,首先样本量不足,需要更大的样本量继续研究,减少误差,增加可信度。另一方面本研究为回顾性分析,未能进行长期随访,对迟发性心脏毒性收集的资料不全,不能完全提供药物性心脏毒性的具体时间分布情况,后续还需要对本研究人群继续随访,以观察药物对心脏功能的远期影响。联合治疗可以显著改善 HER2 阳性乳腺癌患者在晚期和新辅助治疗中的预后,并且耐受性良好。应该设计更多的大规模随机对照试验,以进一步证实双靶治疗和 TDM1 在 HER2 阳性乳腺癌患者中的有效性和安全性。随着靶向治疗方案的使用越来越多,有必要在乳腺癌治疗期间进行强化和严格的心脏监测,以确保在不危及癌症结果或产生不必要医疗费用的情况下实现最高水平的心脏安全。

[参考文献]

- [1] DAI X, XIANG L, LI T, et al. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes [J]. *J Cancer*, 2016, 7 (10): 1281-1294.
- [2] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (6): 791-800.
- [3] DIERAS V, MILES D, VERMA S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): A descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (6): 732-742.
- [4] MARTIN M, HOLMES F A, EJLERTSEN B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (12): 1688-1700.
- [5] SRIKANTHAN K, KLUG R, TIRONA M, et al. Creating a Biomarker Panel for Early Detection of Chemotherapy Related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients [J]. *J Clin Exp Cardiol*, 2017, 8 (3): 507.
- [6] PONDÉ N F, LAMBERTINI M, DE AZAMBUJA E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity [J]. *ESMO Open*, 2016, 1 (4): e000073.
- [7] SLAMON D, EIERMANN W, ROBERT N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (14): 1273-1283.
- [8] LENIHAN D, SUTER T, BRAMMER M, et al. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (6): 1021.
- [9] FASCHING P A, HARTKOPF A D, GASS P, et al. Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: A multicentric analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 173 (2): 319-328.
- [10] DIÉRAS V, BACHELOT T. The success story of trastuzumab emtansine, a targeted therapy in HER2-positive breast cancer [J]. *Target Oncol*, 2014, 9 (2): 111-122.
- [11] BAROK M J, ISOLA J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16 (2): 209.
- [12] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (7): 617-628.
- [13] PONDE N, AMEYE L, LAMBERTINI M, et al. Trastuzumab emtansine (TDM1) associated cardiotoxicity: Pooled analysis in advanced HER2-positive breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 126: 65-73.
- [14] KROP I E, KIM S B, GONZÁLEZ-MARTÍN A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (7): 689-699.
- [15] VICI P, PIZZUTI L, MICHELOTTI A, et al. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (34): 56921-56931.