

曲妥珠单抗联合化疗治疗 34 例晚期乳腺癌的疗效观察*

【作者】 刘炬 蔡瑞刚 王佳玉 袁芃 马飞 樊英 李俏 张频 李青 徐兵河**

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所内科 (北京 100021)

【摘要】 背景 国外已有多项研究证实曲妥珠单抗联合化疗治疗晚期乳腺癌疗效优于单独应用。中国乳腺癌患者与国外乳腺癌患者相比有不同的发病和临床特征。目的 观察曲妥珠单抗联合化疗治疗晚期乳腺癌的疗效和毒性。方法 2001 年 2 月至 2006 年 2 月期间我院内科以曲妥珠单抗单药以及曲妥珠单抗联合化疗治疗乳腺癌患者 34 例,中位化疗周期数为 3 个周期(1~7)。曲妥珠单抗中位用药时间为 14 周(2~128)。结果 可评价疗效和毒性 34 例,完全缓解 3 例,部分缓解 7 例,稳定 15 例,病变进展 9 例,总有效率 29.4%,中位疾病进展时间为 7 个月,一线治疗的有效率为 38.4%,临床获益率 84.6%。二线及三线治疗的有效率为 23.1%,临床获益率为 53.8%。结论 曲妥珠单抗联合化疗是治疗人表皮生长因子受体 2 过表达晚期乳腺癌较好的治疗方法。

【关键词】 曲妥珠单抗; HER-2; 化疗; 乳腺癌

【中图分类号】 R979.12; R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0026-04

乳腺癌是女性患者最常见的恶性肿瘤,随着发病率的升高以及发病年龄的年轻化,乳腺癌越来越对女性的健康和生活质量造成威胁。在乳腺癌患者中,20%~30%的患者人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)过表达,这部分患者的预后比 HER-2 阴性患者差^[1-3]。

曲妥珠单抗(赫赛汀)是人源化的单克隆抗体,作用靶点在 HER-2,其抗肿瘤作用的机制可能在于抗体介导的细胞毒作用、阻断信号传导和抑制二聚体的形成^[4-6]。

国外的多项临床研究表明:曲妥珠单抗联合化疗与单独应用相比,有效率提高,疾病进展时间(TTP)延长^[7-11]。紫杉醇是最先证实与曲妥珠单抗联合优于单药紫杉醇的化疗药物^[12],随后的体外研究证实紫杉醇与曲妥珠单抗有相加作用,而长春瑞滨(NVB)、多西他赛(TXT)、顺铂(DDP)与曲妥珠单抗有协同作用^[13]。由于曲妥珠单抗是一种靶向治疗药物,只有 HER-2 过表达的患者才能从中获益。临床工作中,HER-2 过表达指免疫组织化学法(IHC)检测 3 个加号或 FISH(原位荧光杂交)

检测阳性的患者。虽然 HER-2 过表达的患者术后辅助应用曲妥珠单抗已被证实能减少复发率和提高无瘤生存率,复发及转移性乳腺癌患者一线治疗应用曲妥珠单抗联合化疗也已成为常规,但由于价格昂贵,曲妥珠单抗尚未在国内广泛应用。曲妥珠单抗的临床治疗资料均来自于国外的研究。本文总结的是我院应用曲妥珠单抗治疗晚期 HER-2 过表达的乳腺癌患者的临床资料。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2001 年 2 月至 2006 年 2 月经中国医学科学院肿瘤医院治疗的晚期乳腺癌患者 34 例,全部为女性。患者的一般资料见表 1。其中 33 例患者经免疫组织化学法检测 HER-2 为 +++;1 例患者经 FISH 法检测 HER-2 为阳性,中位年龄 46.5 岁,范围 31~66 岁,全部为浸润性导管癌患者。雌激素受体(ER)或孕激素受体(PR)阳性患者 19 例;ER、PR 均阴性患者 15 例。31 例患者接受术后辅助化疗:14 例患

* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(2004AA22Z3T63)

** 通信作者:主任医师、教授、博士生导师,主要从事肿瘤内科治疗以及乳腺癌临床及基础研究

者术后辅助化疗方案含蒽环类药物,4 例方案中含紫杉类药物,12 例方案中含蒽环类和紫杉类药物,3 例方案中不含蒽环类或紫杉类药物。3 例患者未行术后辅助化疗。18 例患者行他莫昔芬辅助内分泌治疗。1 例患者行芳香酶抑制剂辅助内分泌治疗。中位无瘤生存时间 20 个月(95% CI: 12.8 ~ 27.1)。

1.2 治疗

1.2.1 曲妥珠单抗的给药方式 首次剂量 $4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉滴注,第 2 周开始 $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉滴注。与化疗联合应用者,化疗第 1 天开始治疗。化疗 2 周期后评价疗效。如果患者为部分缓解(CR)、完全缓解(PR)、稳定(SD),则化疗进行 4 周期。如果患者疾病进展(PD)则停用曲妥珠单抗改用其他治疗。

1.2.2 治疗方案 曲妥珠单抗单药治疗 5 例,曲妥珠单抗联合化疗的主要方案包括:NVB 15 例,NVB + 卡培他滨 2 例,NVB + 卡铂 1 例,NVB + DDP 1 例,NVB + 丝裂霉素 1 例,TXT + 吉西他滨 2 例,TXT + 异环磷酰胺 1 例,紫杉醇 + 异环磷酰胺 1 例,TXT + DDP 1 例,TXT 单药 1 例,卡培他滨单药 2 例,吉西他滨单药 1 例。

1.2.3 评价标准 疗效按 WHO 实体瘤评价标准分为 CR、PR、SD 和 PD,CR + PR 为有效率。毒性作用按 WHO 急性及亚急性毒性标准分为 0(无)、I(轻度)、II(中度)、III(重度)、IV(威胁患者生命)5 级。TTP 指曲妥珠单抗治疗开始至肿瘤出现进展的时间。

1.3 统计学分析

数据统计分析软件采用 SPSS 11.0。分类资料均以百分率进行描述,TTP 及生存分析采用 Kaplan-Meier 法。

2 结果

2.1 近期疗效及临床获益率

34 例患者均可评价疗效及毒性。全组患者总的有效率为 29.4%,临床获益率(CBR,PR + CR + SD ≥ 6 个月)为 58.8%,中位 TTP 7 个月,中位生存 27 个月。一线治疗的有效率为 38.4%,临床获益率为 84.6%,大于二线治疗;中位 TTP 一线与二至三线治疗接近,大于四线治疗中位 TTP 略短(表

1)。在治疗方案上,曲妥珠单抗单药组在有效率、临床获益率 CBR、TTP 上低于曲妥珠单抗联合化疗组(表 2)。

表 1 曲妥珠单抗在晚期乳腺癌患者中的疗效

治疗情况	全组患者	一线	二~三线	> 四线
病例数	34	13	13(2 个单药)	8(3 个单药)
中位化疗周期	3.0(2~4)	4.0(3~5)	3.0(2~4)	2.0(1~3)
中位治疗时间(周)	14(2~128)	18	16	8
CR	3	2	1	0
PR	7	3	2	2
SD	15	7	5	3
PD	9	1	5	3
RR	10(29.4%)	5(38.4%)	3(23.1%)	2(25%)
CBR	22(64.7%)	11(84.6%)	7(53.8%)	4(50%)
mTTP	7.0(4.7~9.3)	7.0(5.2~8.8)	7.0(4.3~9.7)	5.0(2.9~7.1)
mOS	27(9.8~44.2)	27.0(未达到)	19.0(12.8~25.2)	14.0(7.9~20.1)

表 2 曲妥珠单抗单药及与不同化疗方案联合治疗晚期乳腺癌的疗效

治疗情况	曲妥珠单抗	曲妥珠单抗 + NVB	曲妥珠单抗 + 紫杉类药物
病例数	5	20	6
中位化疗周期	0	3(2~4)	4(2~6)
中位治疗时间(周)	24(8~24)	12(4~128)	12(6~72)
CR	0	3	0
PR	1	4	2
SD	1	10	2
PD	3	3	2
RR	1(20%)	7(35%)	2(33.3%)
CBR	2(40%)	14(70%)	4(66.7%)
mTTP	5.0(1.8~8.2)	6.0(3.1~8.9)	7.0(2.2~11.8)
mOS	中位随访 9 个月时未达到	19.0(13.1~24.9)	40.0(0~82.1)

2.2 毒性

曲妥珠单抗联合化疗方案耐受性良好,无治疗相关性死亡。1 例患者在第七线治疗使用曲妥珠单抗后发生充血性心力衰竭,经治疗好转,最后死于肿瘤进展。2 例患者治疗过程中出现心率增加(每分钟 120 次),治疗结束后恢复。其他毒性主要与联合应用的化疗方案有关(表 3)。

表 3 曲妥珠单抗联合化疗方案治疗晚期乳腺癌的毒性

毒性	0	I	II	III	IV
白细胞下降	6	5	11	10	2
粒细胞下降	7	6	9	8	4
恶心呕吐	10	14	9	1	0
腹泻	30	2	0	0	0
发热	29	4	1	0	0
末梢神经毒性	28	6	0	0	0
脱发	31	1	2	0	0
肝功能损害	28	5	1	0	0
心脏毒性	31	2	0	1	0

3 讨论

复发和转移性乳腺癌患者的姑息治疗中,化疗及内分泌治疗的疗效随着治疗疗程的加长有效率降低。在本研究中,曲妥珠单抗联合化疗治疗的有效率及临床获益率一线治疗大于二线以后治疗,一线治疗临床获益率为 84.6%,二至三线和大于四线治疗临床获益率分别为 53.8% 和 50%。因此,在 HER-2 过表达的晚期乳腺癌的治疗中,早期应用曲妥珠单抗可以取得较高的有效率和临床获益率。值得注意的是,二至三线治疗的患者中位 TTP 与一线治疗相同均为 7 个月。大于四线治疗中位 TTP 为 5 个月,一线治疗与多程治疗后的 TTP 接近,体现出靶向治疗与化疗联合应用的优势。对于大于四线治疗的患者,虽然 8 例患者中有 3 例为单药治疗,仍有 50% 的患者获益,因此曲妥珠单抗对于 HER-2 过表达的乳腺癌患者无论是一线治疗还是在多程治疗后使用,都能为患者带来益处,是一个较好的治疗手段。在另一项研究中,晚期乳腺癌患者采用曲妥珠单抗联合化疗,在治疗进展后继续以曲妥珠单抗联合其他化疗方案治疗,结果随着治疗疗程的加长,有效率逐渐降低,但 TTP 在一线、二线、大于二线均为 6 个月,与本研究的观察一致^[14]。

曲妥珠单抗单药治疗与联合化疗相比,有效率及 CBR 均明显低于联合化疗,而曲妥珠单抗与 NVB 或紫杉类药物联合在有效率、CBR、中位 TTP 方面两者接近。可以认为曲妥珠单抗与 NVB 联合或与紫杉类药物的联合都是较好的治疗方案。

在一项 II 期临床试验中,曲妥珠单抗联合 NVB

一线治疗 56 例复发和转移性乳腺癌患者,有效率为 68%,中位治疗失败时间 5.6 个月,38% 的患者无进展生存 > 1 年。有 1 例患者出现心力衰竭,2 例出现 I 度心脏毒性。在曲妥珠单抗治疗 16 周时复查左心室射血分数(LVEF)可以早期发现将出现严重心脏毒性的患者。本研究中,以曲妥珠单抗联合 NVB 为主的化疗方案治疗的患者有 20 例,其中,一线治疗 9 例,二线 5 例,大于三线 6 例,化疗有效率为 35%,低于上述研究;中位 TTP 为 6 个月,与上述研究接近^[10]。曲妥珠单抗联合紫杉类药物化疗的患者只有 6 例,化疗有效率为 33.3%,中位 TTP 为 7 个月,国外的两项研究中曲妥珠单抗联合 TXT 和紫杉醇治疗复发和转移性乳腺癌患者的化疗有效率分别为 65% 和 36%,但中位 TTP 为 6.8 个月和 7.1 个月,结果与本研究相近^[15-16]。本研究中化疗有效率低的原因可能在于 6 例患者中有 3 例为大于三线治疗。

毒性方面,虽然有 1 例患者出现心力衰竭,但不能肯定是由曲妥珠单抗直接引起,患者在第七线治疗时使用曲妥珠单抗,而且治疗后心力衰竭症状得到控制,最后死于 PD。有 2 例患者用药后出现心率增加,治疗结束后恢复,其他毒性主要与联合应用的化疗方案有关。在单独应用曲妥珠单抗的 5 例患者中,1 例出现 I 度的白细胞下降,1 例出现 I 度的发热。关于曲妥珠单抗的心脏毒性,文献报道 40 例患者经曲妥珠单抗加 TXT 化疗,4 例 LVEF 下降 10%^[16]。对于原有基础心脏疾患和多程化疗的患者,或治疗后心率明显增加的患者,LVEF 是检测心脏毒性的较好手段。总体上,曲妥珠单抗治疗耐受性良好。

本研究 5 例继续应用曲妥珠单抗治疗的患者中,1 例患者治疗 13 个月后死亡,4 例患者治疗后至今已随访 30、33、36、61 个月,仍生存。有研究认为 HER-2 过表达的患者能从持续的曲妥珠单抗治疗中获益,治疗进展的患者更换化疗方案继续联合曲妥珠单抗仍可从治疗中获益^[14]。对于经济条件不能承受曲妥珠单抗治疗的患者,后续治疗可以考虑化疗或内分泌治疗。

【参考文献】

- [1] 乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38: 836-840.
- [2] 徐兵河. 晚期乳腺癌的治疗原则与策略[J]. 中国医药导报, 2010, 7: 6-8.
- [3] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32: 158-160.
- [4] Yarden Y, Baselga J, Miles D. Molecular approach to breast cancer treatment[J]. Semin Oncol, 2004, 31: 6-13.
- [5] Esteva FJ. Monoclonal antibodies, small molecules, and vaccines in the treatment of breast cancer[J]. Oncologist, 2004, 9: 4-9.
- [6] Bianco AR. Targeting c-erbB2 and other receptors of the c-erbB family: rationale and clinical applications[J]. J Chemother, 2004, 16: 52-54.
- [7] Ligibel JA, Winer EP. Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer[J]. Semin Oncol, 2002, 29: 38-43.
- [8] Thomssen C. Trials of new combinations of Herceptin in metastatic breast cancer[J]. Anticancer Drugs, 2001, 12: 19-25.
- [9] Vogel CL, Franco SX. Clinical experience with trastuzumab (herceptin)[J]. Breast J, 2003, 9: 452-462.
- [10] Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and Vinorelbine as first-line therapy for Her2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm[J]. J Clin Oncol, 2003, 21: 2889-2895.
- [11] Winer EP, Burstein HJ. New combinations with herceptin in metastatic breast cancer[J]. Oncology, 2001, 61: 50-57.
- [12] Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. Trastuzumab-based combination therapy for breast cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5: 81-96.
- [13] Jahanzeb M. Trastuzumab-Based Combinations in Metastatic Breast Cancer: How to Make a Choice[J]. Clinical Breast Cancer, 2003, 1: 28-38.
- [14] Rupert Bartsch, Catharina Wenzel, Dagmar Hussian, et al. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: An observational study[J]. BMC Cancer, 2006, 6: 63-73.
- [15] Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 2786-2792.
- [16] Sato N, Sano M, Tabei T, et al. Combination docetaxel and trastuzumab treatment for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter, phase-II study[J]. Breast Cancer. 2006, 13: 166-171.

影响三阴性乳腺癌疗效及预后的分子生物学因素*

【作者】 张灵小 徐兵河

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所内科 (北京 100021)

【摘要】 三阴性乳腺癌的治疗极为困难, 疗效差。这部分患者除化疗外尚无其他有效的全身治疗措施, 并且疗效和预后也存在差异, 依靠现有的临床和病理指标难以对三阴性乳腺癌患者进行个体化治疗和预后分析。近年来, 文献报道应用分子生物学指标, 进行三阴性乳腺癌的分子病理分型和基因分型, 以指导治疗及判断预后, 从而改善三阴性乳腺癌患者的生存率。

【关键词】 乳腺癌; 三阴性; 疗效; 预后; 分子生物学

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0029-06

三阴性乳腺癌(triple negative breast carcinoma, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2,

HER-2)均为阴性的乳腺癌。作为乳腺癌中的一种类型, TNBC 具有特殊的生物学行为和临床病理特征^[1]。其侵袭性强, 易于复发转移, 预后差, 受到广泛的关注和研究。

* 基金项目: 国家自然科学基金(30972934)