

# 赫赛汀与化疗药物联合应用治疗转移性乳腺癌疗效分析

赵 怡 章 骏 杨志刚 王 群

**【摘要】** 目的 探讨赫赛汀与化疗药物联合应用治疗转移性乳腺癌的临床疗效及安全性。方法 对 4 例人类表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性转移性乳腺癌患者给予赫赛汀初始剂量 4 mg/kg 静脉滴注,之后 2 mg/kg,每周 1 次,连续使用;异长春花碱(NVB)25 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 15 min,第 1、5 天;顺铂(DDP)70 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 3 h,第 1~3 天。每 4 周为 1 个疗程,至少进行 2 个疗程,观察患者的疗效及不良反应。结果 4 例患者的生存时间为 18~30 个月,中位生存时间为 25 个月。治疗 2 个疗程后,有效率为 75.0%,疾病控制率为 100.0%;主要毒性为消化道反应及 I~II 度白细胞减少,未观察到心脏毒性。结论 赫赛汀与 NVP 等化疗药物联合治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌具有较好的疗效与安全性,值得临床推广。

**【关键词】** 转移性乳腺癌;赫赛汀;化疗;人类表皮生长因子受体-2

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1001-5930(2012)02-0171-03

## The Clinic Effect of Herceptin Combined with Chemotherapy on Metastatic Breast Cancer

ZHAO Yi, ZHANG Jun, YANG Zhi-gang, et al. Department of Surgical Oncology, Shidong Hospital, Yangpu District, Shanghai, 200438

**【Abstract】 Objective** To explore clinical effect and safety of herceptin combined with chemotherapy on metastatic breast cancer. **Methods** 4 cases of human epidermal growth factor receptor-2(HER2) over-expressing metastatic breast cancer patients were given treatment as follow: herceptin (4 mg/kg on day 0, followed by 2mg/kg weekly), vinorelbine(25 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and day 5 respectively), cisplatin(20 mg/m<sup>2</sup> on day 1-3) and 5-FU (1.0g on day 1-3). The treatment was repeated every 4 weeks, and the treatment effect was evaluated after 2 courses of treatment. **Results** The survival time was 18~30 months, and the median survival time was 25 months. After 2 courses of treatment, the effect rate and disease control rate was 75% and 100%, respectively. The major toxicities were gastrointestinal toxicity and the grade I~II leucopenia. No cardiac toxicity was observed. **Conclusion** Chemotherapy combined with Herceptin has good curative effect with acceptable toxicities in the treatment of metastatic breast cancer.

**【Key words】** Metastatic breast cancer; Herceptin; Chemotherapy; Human epidermal growth factor receptor-2(HER-2)

(The Practical Journal of Cancer, 2012, 27; 171~173)

乳腺癌是女性最常见的死亡原因之一,位居女性恶性肿瘤首位。近年来的发病率逐年上升,且呈年轻化趋势<sup>[1]</sup>。研究发现<sup>[2]</sup>,15%~20%的乳腺癌患者存在人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2,HER-2)基因扩增及蛋白质过度表达,且其与患者的预后密切相关。赫赛汀作为 1 种以癌基因为靶点的分子靶向药物,尤其适用于 HER-2 阳性的转移性乳腺癌,但其单药治疗时存在一定的心脏毒性。我们对 4 例 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者采用赫赛汀与化疗药物联合应用的治疗方法,旨在探讨该方案的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

4 例患者均为我科收治的 HER-2 阳性乳腺癌转移患者,均为女性,且经手术或病理检查确诊。年龄 39~67 岁,中位年龄 56 岁。免疫组织化学法检测 HER-2 呈中、高阳性表达,且通过 Fish 检测为阳性。Kamofsky 评分 $\geq 60$ 分;预计生存期超过 3 个月;治疗前心电图、肝肾功能和血常规基本正常,超声心动图测量的左心室射血分数(LVEF) $\geq 60\%$ ;病变部位:侵及 1 个器官或部位者 2 例,2 个者 1 例,超过 3 个者 1 例;肺转移 2 例,肝转移 1 例,淋巴结转移 1 例。所有患者均接受过术后辅助化疗,其中 CEF 方案 3 例,ET 方案 1 例。4 例患者均为术后首次出现复发、转移。

## 1.2 方法

所有患者均于治疗前常规行颈静脉或锁骨下静脉置管术,以避免静脉炎。具体化疗方案:赫赛汀首次给予 4 mg/kg 负荷量静脉滴注,之后 2 mg/kg 静脉滴注,每周 1 次,连续使用;异长春花碱(NVB)25 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 15 min,第 1、5 天;顺铂(DDP)70 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 3 h,第 1~3 天。每 4 周为 1 个疗程,至少进行 2 个疗程。治疗期间,每周检查心电图、心脏超声、血常规及肝功能,并检测 LVEF。若患者出现症状性充血性心力衰竭(CHF),或无症状性 LVEF 降低,与基线相比 >15% 或低于正常下限,则中止治疗。所有患者每 8 周复查肿瘤变化情况,进行疗效评估。

## 1.3 观察指标

1.3.1 疗效评定 根据 1997 年 WHO 制定的实体瘤近期疗效评价标准进行评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD),其中以 CR + PR 计算有效率,CR + PR + SD(≥6 个月)计算疾病控制率。生存期:从接受该治疗之日起至死亡为止。

1.3.2 不良反应 按 WHO 抗癌药物不良反应评价标准进行安全性评估,分为 0~IV 度。心脏毒性定义为:①有症状的 CHF 伴 LVEF 下降 ≥10%;②无症状的 CHF 伴 LVEF 下降 ≥15% 或 LVEF 下降不足 10% 但降至基线的 45% 以下。

## 2 结果

### 2.1 疗效

所有患者均获得随访,随访时间 1~3 年,赫赛汀治疗时间为 12~52 周,中位时间为 40 周,其中 1 例治疗 12 周,2 例治疗 40 周,1 例治疗 52 周。生存时间为 18~30 个月,中位生存时间为 25 个月。治疗 8 周时,4 例患者中 PR 3 例(75.0%),SD 1 例(25.0%),无 PR 及 PD 者,有效率为 75.0%,疾病控制率为 100.0%;治疗 16 周时,1 例 PR 患者复查肿瘤变化情况为 CR,1 例 PR 患者在 12 周时因经济原因停止赫赛汀治疗,之后 12 周出现病情进展,24 周后死亡。治疗 24 周时,SD 患者进展为 PD;治疗 52 周时,3 例患者中 CR 2 例,SD 1 例,有效率为 66.6%。

### 2.2 不良反应

随访期间,全组患者不良反应相对较轻,主要不良反应包括非血液毒性和血液毒性,前者主要为 3 例恶心呕吐、1 例便秘及 1 例腹泻等消化道反应,2 例皮疹,发热、寒战、疼痛及肝功能损害各 1 例;后者主要为骨髓抑制,均表现出贫血、白细胞减少,为 I~II 度;以上

不良反应均经对症处理后好转或消失,无需停药。全组未发现心脏毒性,亦无治疗相关性死亡。

## 3 讨论

HER-2 作为 1 种促癌基因,参与细胞生长、分化和存活的调控,而 HER-2 阳性是乳腺癌转移和复发的高危因素。研究发现,HER-2 阳性的乳腺癌恶性程度与侵袭性较高,对内分泌治疗和放疗不敏感,且易对化疗药物产生耐药性,预后较差<sup>[3]</sup>。赫赛汀的主要活性成分是曲妥珠单抗,它是 1 种重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体,可选择性地作用于 HER-2 的细胞,通过抑制 HER-2 蛋白表达而达到抑制肿瘤细胞增殖的目的<sup>[4]</sup>。Romond 等<sup>[5]</sup> 研究显示,赫赛汀可明显改善 HER-2 阳性乳腺癌患者的自然病程,使总生存和无病生存率分别提高 35%、50%,但由于赫赛汀存在一定的心脏毒性,故其安全性和耐受性已成为学者关注的焦点。

目前,多数学者主张对 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者采用赫赛汀与化疗药物联合方案进行治疗<sup>[6]</sup>,但对与何种化疗药物合用为最佳尚未完全清楚<sup>[7]</sup>。本研究采用赫赛汀 + NVB + DDP 治疗方案,结果显示,治疗 8 周时的客观有效率为 75.0%,疾病控制率为 100.0%,且随着治疗时间的延长,出现 1 例 CR 患者,高于王涛等<sup>[8]</sup> 单用赫赛汀的治疗的有效率(25%);还可延长患者的生存期,提示化疗药物是赫赛汀有协同作用,其可能是赫赛汀通过 Her-2 受体介导的细胞内信号促进肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,或通过改变 Her-2 表达,增加肿瘤细胞对赫赛汀易感性。本研究还发现,1 例患者因经济原因在 12 周后停用赫赛汀,导致病情进展并死亡,再次证实了赫赛汀的有效性,同时也与该药的停药反应有关,故一般至少使用 1 年,或直至病情进展为止<sup>[9]</sup>。

赫赛汀单药使用时的主要不良反应是心脏毒性,表现为无症状 LVEF 下降,其他不良反应还有恶心、头痛、脱发及中性粒细胞缺乏症等,最严重的是全身水肿和中性粒细胞缺乏性败血症。本研究结果并未观察到心脏毒性、CHF 及相关的临床症状,这可能与本研究样本量较少有关。另外,骨髓抑制等血液毒性,明显少于其他相关报道,而这往往是导致治疗延迟、药物剂量减少的主要原因<sup>[10]</sup>。其他治疗相关的不良反应如恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应主要是由化疗药物引起,而发热、寒战和疼痛可能与赫赛汀有关。为防止严重的不良反应发生,在治疗时仍需监测患者的心功能、血

常规等相关生命指标。总之,赫赛汀与 NVP 等化疗药物联合较单纯的化疗更有效,更能延长 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的生存期,且药物不良反应并未增加。在本研究中,因病例数有限,且观察时间相对较短,其远期疗效及安全性还有待进一步深入的研究和评价。

#### 参考文献

- [1] Saxena AK, Kumar s. Management strategies for pain in breast carcinoma patients; current opinions and future perspectives[J]. Pain Pract JT-Pain practice; the official journal of World Institute of Pain, 2007, 7(2): 163.
- [2] 张还珠, 刘 蕊, 李 莹, 等. 曲妥珠单抗联合蒽环类脂质体治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌(附 1 例报道并文献复习)[J]. 广州医学院学报, 2009, 37(3): 49.
- [3] Dent S, Verma SH, Latreille J, et al. The role of HER-2 targeted therapies in woman with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer[J]. Curt Oncol, 2009, 16(4): 25.
- [4] 周 影, 黄嘉玲. 生物制剂赫赛汀在临床应用中的观察与护理[J]. 上海护理, 2006, 6(1): 4748.

- [5] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1673.
- [6] 刘静冰, 秦叔逵, 刘秀峰, 等. 曲妥珠单抗联合吉西他滨治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(10): 916.
- [7] 韦劲松, 李志革, 宋向群, 等. Herceptin 联合化疗治疗 Her-2 过度表达的转移性乳腺癌的初步观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 2(1): 22.
- [8] 王 涛, 江泽飞, 宋三泰, 等. 单药赫赛汀治疗复发转移性乳腺癌[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 26(7): 430.
- [9] 王莉萍, 沈坤炜, 沈镇宙. 赫赛汀在乳腺癌新辅助治疗与辅助治疗中的新进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(4): 241.
- [10] Dent S, Messersmith H, Trudeau M. Gemcitabine in the management of metastatic breast Cancer: a systematic review [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 108(3): 319.

(收稿日期 2011-11-16 修回日期 2012-01-05)

(编辑:甘 艳)

(上接第 157 页)

运化,则体重下降程度低、黏膜及皮肤损伤程度轻;中焦健运,脾胃功能正常,则可改善呕吐的程度;脾“开窍于口”,脾气足则可改善食欲。本研究结果显示,益气养阴方能够改善口干、食欲差、呕吐程度体重下降程度,这与理论相符合;但不能改善张口困难、进食吞咽困难、颈部皮肤损伤及声音嘶哑方面,结果与理论不符,这可能与益气养阴方中相关药物剂量太小及射线对正常照射野皮肤的损伤程度太大有关。

综上所述,益气养阴方能够改善气阴两虚型鼻咽癌患者放疗的生存质量,尤其是放疗过程中所产生的不良反应,如口干、食欲差、呕吐程度、体重下降程度等。

#### 参考文献

- [1] 金 红, 吴湘玮. 养阴益气解毒法治疗鼻咽癌放射反应 110 例临床观察[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25(4): 362.
- [2] 徐伯平, 胡丕丽, 陈 勇, 等. 养阴清热方防治急性放射性毒副反应[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2000, 20(5):

342.

- [3] 陈藜莉, 龙 浩. 自拟益气养阴汤治疗鼻咽癌放疗反应 30 例临床分析[J]. 实用中西医结合临床, 2004, 4(4): 28.
- [4] 石闻光, 侯 炜, 周雍明. 益气养阴活血方治疗鼻咽癌放疗后黏膜反应 30 例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2008, 14(5): 4390.
- [5] 骆华春, 程惠华, 林贵山. 鼻咽癌放射增敏药物的临床研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(4): 430.
- [6] Aaronson NK, Ahmedsai S, Bergman B, et al. The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trails in oncology[J]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85: 365.
- [7] 樊晋川, 何小梅, 陈素君, 等. 鼻咽癌患者生存质量的多因素分析[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33: 209.
- [8] Osoba D, Aaronson NK, Zee B, et al. Modification of the E-ORTC QLQ-C30 (version 2.0) based upon content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer [J]. Quality of Life Research, 1997, 6: 103.

(收稿日期 2011-11-10 修回日期 2012-02-15)

(编辑:吴小红)