

· 论著 ·

曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗HER2阳性乳腺癌患者临床疗效研究

齐艳姝* 傅鉴乾 黄如意

厦门市第五医院肿瘤内科(福建 厦门 361101)

【摘要】目的 探讨曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗HER2阳性乳腺癌患者临床疗效。**方法** 选取2020年6月-2021年11月我院收治的HER2阳性乳腺癌患者94例, 根据治疗方案分为观察组(n=47)和对照组(n=47), 对照组采用曲妥珠单抗靶向治疗, 观察组采用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗。从入院日开始, 治疗2个月。比较入院当日及治疗后治疗有效率、血清学指标及不良反应发生率。**结果** 观察组血清组织多肽特异性抗原(TPS)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原153(CA153)水平、不良反应发生率均显著低于对照组, 治疗有效率高于对照组, 差异有统计学意义(P值均<0.05)。**结论** 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗可有效降低HER2阳性乳腺癌患者的肿瘤标志物表达水平, 提升治疗有效率, 减少并发症的发生, 值得临床推荐。

【关键词】 曲妥珠单抗; 帕妥珠单抗; HER2阳性乳腺癌

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.1.031

Clinical Efficacy Study of Trastuzumab in Combination with Patuximab Targeted Therapy for HER2-positive Breast Cancer Patients

Qi Yan-shu*, FU Jian-qian, HUANG Ru-yi.

Department of Medical Oncology, Xiamen No. 5 Hospital, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of trastuzumab combined with patuximab targeted therapy in patients with HER2-positive breast cancer. **Methods** Ninety-four HER2-positive breast cancer patients admitted to our hospital from June 2020 to November 2021 were selected and divided into the observation group (n=47) and control group (n=47) according to different treatment plans, the control group was treated with trastuzumab targeted therapy, and the observation group was treated with trastuzumab combined with patuximab targeted therapy. The treatment started on the day of admission and lasted for 2 months. Compare the treatment effective rate, serological indexes and the incidence of adverse reactions on the day of admission and after treatment. **Results** The serum tissue polypeptide specific antigen (TPS), carcinoembryonic antigen (CEA), glycan antigen 153 (CA153) levels and the incidence of adverse reactions of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the effective rate of treatment was higher than that of the control group, and the differences were statistically significant (all P-values <0.05). **Conclusion** Trastuzumab combined with patuximab targeted therapy can effectively reduce the expression level of tumour markers in patients with HER2-positive breast cancer, enhance the therapeutic efficiency and reduce the occurrence of complications, which is worthy of clinical recommendation.

Keywords: Trastuzumab; Patuximab; HER2-positive Breast Cancer

乳腺癌是常见于绝经期妇女的恶性肿瘤, 居于女性恶性肿瘤第一位, 全球恶性肿瘤病死率第二位, 发病率高且风险大, 对于全球女性影响极大, 已确诊乳腺癌患者中约有20%~25%的患者表现为表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性^[1]。HER2能够调节细胞的增殖、凋亡等功能, HER2阳性乳腺癌表现为更强的致病性, 且疾病预后更差^[2]。目前临床治疗乳腺癌的主要方法为化疗, 但化疗不但成本高, 而且会同步损伤机体其他正常细胞组织, 导致多种不良反应。随着生物学水平发展, 有靶向疗法可以作用于肿瘤细胞的特定部位, 靶向疗法也可以减少对正常细胞的损伤。曲妥珠单抗是针对于HER2阳性乳腺癌的第一代抗体, 可靶向作用于HER2, 显著改善患者预后^[3]。帕妥珠单抗是临床研究出第二代针对HER2标靶的抗体, 研究显示其与曲妥珠具有协同作用^[4]。本研究主要探讨曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗HER2阳性乳腺癌的疗效, 意在为临床提供进一步指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月-2021年11月我院收治的94例HER2阳性乳腺癌患者作为研究对象。

纳入标准: 病理学检查确证为HER2阳性乳腺癌者; 未接受过化疗者; 年龄<70岁者; 知情同意参与研究者。排除标准: 患有肝肾功能不全和心血管疾病的患者; 伴有其他部位肿瘤者; 对研究涉及药物过敏者。拒绝参与本研究者。经医院伦理委员会批准。将研究对象根据不同治疗方案分为观察组(n=47), 对照组(n=47)。观察组年龄37~65岁, 平均(55.46±2.28)岁, 病程(3.56±1.03)年, 体重指数(21.49±2.48)kg/m²; 对照组年龄36~66岁, 平均(55.15±2.49)岁, 病程(3.72±1.46)年, 体重指数(21.20±2.49)kg/m²。两组年龄、病程等一般资料比较无统计学意义(P值均>0.05)。

1.2 方法 两组患者均常规给予化疗, 化疗过程中监测血压, 心率, 体温的生命体征, 维持水电解质平衡, 如有异常立即停止。曲妥珠单抗静脉滴注, 首次治疗剂量为8mg/kg, 之后剂量调整为6mg/kg。帕妥珠单抗首次治疗剂量为840mg/kg, 之后剂量调整为420mg/kg。每周治疗1次, 共治疗2个月。

1.3 治疗有效率 按实体瘤临床疗效评价标准^[5]分为: 完全缓解(complete remission, CR): 病灶消失, 病理性淋巴结短轴值降至<10mm; 部分缓解(partial remission, PR): 病灶长直径总和减少≥30%; 疾病进展(progressive disease, PD): 病灶

【第一作者】齐艳姝, 女, 主治医师, 主要研究方向: 乳腺肿瘤方向。E-mail: etgh20221115@163.com

【通讯作者】齐艳姝

直径总和增加 $\geq 20\%$ ，绝对值增加 $\geq 5\text{ mm}$ ，或出现新病灶。病情稳定(stable disease, SD): 介于PR和PD之间。临床总缓解率(overall response rate, ORR)ORR=(CR+PR) $\times 100\%$ 。

1.4 血清学指标 治疗前及治疗后，于患者晨起空腹时采取静脉血5ml，离心后采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤标志物：组织多肽特异性抗原(tissue polypeptide specific antigen, TPS)、糖类抗原153(cancer-associated glycoprotein Antigen, CA153)、癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)。

1.5 不良反应发生情况 记录治疗过程中两组患者不良反应(恶心呕吐、骨髓抑制等)的发生情况。

1.6 统计学处理 使用SPSS 22.0软件进行数据分析，计量资料(血清TPS、CEA、CA153水平)用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表述；计数资料(治疗有效率、不良反应发生率)用[n(%)]表述，组间行 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 时，差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗有效率比较 治疗后，观察组治疗有效率为87.23%，对照组治疗有效率为70.21%；观察组治疗有效率显著高于对照组($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组血清学指标水平比较 治疗前，两组血清TPS、CEA、CA153水平无差异(P 值均 > 0.05)；治疗后，两组血清TPS、CEA、CA153水平低于治疗前，且观察组血清TPS、CEA、CA153水平低于同期对照组(P 值均 < 0.05)，见表2。

2.3 两组不良反应发生情况比较 治疗后，观察组不良反应发生率为8.51%，对照组不良反应发生率为21.28%；观察组不良反应发生率显著低于对照组(P 值 < 0.05)，见表3。

表1 两组治疗有效率比较[例(%)]

组别	N	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组	47	32(68.09)	9(19.15)	4(8.51)	12(25.53)	41(87.23)
对照组	47	24(51.06)	9(19.15)	8(17.02)	6(12.77)	33(70.21)
χ^2 值						5.397
P 值						0.012

表2 两组血清学指标水平比较

组别	例数	时间	TPS(IU/ml)	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA153(IU/ml)
对照组	47	治疗前	450.36 \pm 71.36	9.36 \pm 2.54	71.23 \pm 11.24
		治疗后	365.03 \pm 62.61a	5.32 \pm 1.03a	52.06 \pm 8.72a
χ^2 值			5.635	6.387	6.217
P 值			0.021	0.034	0.015
观察组	47	治疗前	451.67 \pm 71.64	9.72 \pm 2.31	71.36 \pm 11.68
		治疗后	253.70 \pm 54.81ab	3.14 \pm 1.60ab	34.68 \pm 5.62ab
χ^2 值			4.208	6.317	5.176
P 值			0.027	0.010	0.003

注：与治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较^b $P < 0.05$ 。

表3 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	N	恶心呕吐	肝功能损伤	骨髓抑制	心功能损伤	不良反应发生率
观察组	47	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	0(0.00)	4(8.51)
对照组	47	5(10.64)	1(2.13)	2(4.26)	2(4.26)	10(21.28)
χ^2 值						5.698
P 值						0.013

3 讨论

乳腺癌为女性群体中高发的恶性肿瘤，其恶性程度高，且病情进展快，对女性的健康产生极大威胁。研究显示^[6]：20%~30%的乳腺癌中都存在HER2基因的过度表达，HER2基因肿瘤细胞的

侵袭性和预后有关，HER2阳性的乳腺癌患者常表现为更高的肿瘤转移率及病死率，因此临床对此乳腺癌十分重视。针对乳腺癌肿瘤细胞有多种化疗方案进行治疗，但化疗通常表现为全身治疗，会对周边正常组织细胞产生损伤，不但影响机体免疫力，而且对疾病的治愈和预后也产生影响^[7]。目前临床倾向于使用靶向药物治疗。为了减少化疗对身体的损伤，降低对免疫功能的影响，曲妥珠单抗对HER2有较强的特异靶向性，帕妥珠单抗作为临床研究出的第2个针对HER2的抗体，与曲妥珠单抗有协同作用^[8]。

CA153是一种糖类抗原，常被发现于乳腺癌患者中高水平表达，并被认为是乳腺癌的特异性标志物；TPS、CEA是临床上常用的肿瘤标志物，与肿瘤细胞的发生发展有关，其表达水平能反映肿瘤的发展进程^[9]。因此将CA153、TPS、CEA作为反映肿瘤细胞增殖分化及乳腺癌治疗效果的指标。本研究结果显示：治疗后观察组血清学指标(CA153、TPS、CEA)水平低于对照组，治疗有效率高于对照组。说明曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗可有效降低肿瘤标志物表达水平，抑制肿瘤细胞的生长分化及转移，延缓疾病发展进程。可能因为曲妥珠单抗及帕妥珠单抗是HER2抗体，可与HER2胞外的IV区结合，抑制HER2二聚体产生，阻滞肿瘤细胞内生长因子及其他信号的转导，从而使新分裂增殖的癌细胞停滞于初期，并停止生长^[10]。同时曲妥珠单抗及帕妥珠单抗也能抑制细胞外结构分解，增强细胞内HER-2的降解，从而激活细胞毒性作用，诱导肿瘤细胞凋亡，组织肿瘤细胞发生发展进程^[11]。

有研究表明^[12]：曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗能有效降低对于免疫功能的损害，减少并发症。本研究结果显示：治疗后观察组并发症发生率低于对照组，说明曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗化疗能降低对于机体正常组织及免疫细胞的损伤，避免免疫力大幅度下降，增加感染的风险，从而有效减少恶心呕吐、肝功能损伤、骨髓抑制、心功能损伤等并发症的产生，与上述研究结果一致。可能因为曲妥珠单抗及帕妥珠单抗具有较高的靶向性，可作用于肿瘤细胞内信号通路，能阻碍肿瘤细胞的增殖分化转移，诱导癌细胞凋亡，抑制肿瘤组织中营养血管的形成^[13]。同时，它还可以抑制癌细胞的免疫功能，阻碍其自身的修复过程，并特别增强肿瘤细胞的杀伤能力，从而减少化疗对身体其他组织的损害，抑制肿瘤的发展，降低身体免疫功能下降的幅度，减少化疗引起的不良反应和免疫力大幅下降引起的其他并发症^[14-15]。

综上所述，曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗可有效降低HER2阳性乳腺癌患者的肿瘤标志物表达水平，提升治疗有效率，减少并发症的发生，值得临床推荐。

参考文献

- [1] 曹嘉惠, 郑红梅, 李祥, 等. 吡咯替尼在HER2阳性晚期乳腺癌中的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(13): 953-958.
- [2] 刘斌亮, 谢宁, 欧阳取长. 早期HR阳性/HER2阳性乳腺癌的治疗选择与思考[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(06): 482-487.
- [3] 郑维锋, 卢创新, 杨争艳. HER2阳性乳腺癌靶向药物的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(06): 587-595.
- [4] 何馨彤, 王上, 张紫菁, 等. HER2阳性乳腺癌靶向治疗药物的临床研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2697-2704.
- [5] 连欣, 郭东强, 钱丽霞. HER2阳性乳腺癌患者MRI乳腺背景实质强化特征及其对新辅助化疗疗效的评估[J]. 放射学实践, 2022, 37(06): 723-728.
- [6] 陈璐, 关润年, 周素珠. 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗在HER2阳性乳腺癌的疗效评估[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(07): 1030-1032.
- [7] 贾才凤, 张森, 徐浩, 等. 帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、多西他赛一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的成本-效用分析[J]. 中国药房, 2022, 33(04): 481-486.
- [8] 何新梅, 刘媛媛. 曲妥珠单抗药物临床研究进展[J]. 广东化工, 2022, 49(12): 101-102, 95.
- [9] 马祥敏, 张香梅, 周新平, 等. 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合化疗对HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的真实世界研究[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(01): 46-52.
- [10] 赵玉鹏, 袁晶, 石陆. 白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗与帕妥珠单抗在乳腺癌新辅助治疗中的安全性评价[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(25): 107-110.
- [11] 唐建勋. Her-2阳性乳腺癌患者经曲妥珠单抗与帕妥珠单抗联合化疗的作用研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(20): 1-4.
- [12] 宇春泽, 杨鑫, 谢增泽, 等. 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗对HER2阳性乳腺癌的治疗研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(03): 110-112.
- [13] 邓为上, 李梦婷, 胡佳, 等. 曲妥珠单抗生物类似药对比原研药治疗HER-2阳性乳腺癌有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国药房, 2022, 33(20): 2529-2533.
- [14] 尹峰, 沈辉, 张娟, 等. 增强CT在乳腺癌诊断, 腋窝淋巴结转移诊断中的价值及影像特征观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(7): 93-94.
- [15] 王文玉, 贾欢欢, 聂健利. 曲妥珠单抗治疗晚期乳腺癌的应用效果与血清学指标观察[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(006): 46-48.

(收稿日期: 2023-01-25)

(校对编辑: 姚丽娜)