

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.018

❖ 临床研究 ❖

白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗对人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者的疗效

夏蕾, 马文彪

(青海省人民医院乳甲科, 青海 西宁 810007)

【摘要】目的: 探讨白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性的晚期乳腺癌 (ABC) 患者的疗效。**方法:** 选取 60 例 HER2 阳性 ABC 患者为研究对象, 根据不同治疗方式, 将其分为对照组 ($n=30$) 和观察组 ($n=30$)。对照组采用多西他赛联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗治疗; 观察组采用白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗治疗。两组患者均治疗 6 个周期 (以 21 d 为 1 个周期)。比较两组患者临床疗效、生存期、肿瘤标志物水平和不良反应发生情况。**结果:** 观察组客观有效率 (ORR)、临床获益率 (CBR) 均高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者糖类抗原 (CA) 15-3、癌胚抗原 (CEA)、CA125 水平均降低 ($P<0.05$), 且观察组低于对照组 ($P<0.05$); 两组患者 CA15-3、CEA 水平差异均为高效应 [95% CI: 1.142 (4.347 ~ 11.533)、1.485 (1.900 ~ 3.941)], CA125 水平差异为中效应 [95% CI: 0.670 (0.652, 5.048)]。观察组无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 均高于对照组 ($P<0.05$); 两组患者 PFS、OS 水平差异均为弱效应 [95% CI: -2.760 (-4.892 ~ 3.366)、-3.604 (-5.813 ~ 4.353)]。两组患者不良反应发生率无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论:** 白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性 ABC 患者具有明显疗效, 可调节肿瘤标志物分泌, 延长患者生存期, 且具有一定安全性。

【关键词】 白蛋白紫杉醇; 曲妥珠单抗; 帕妥珠单抗; 人表皮生长因子受体 2 阳性; 晚期乳腺癌; 肿瘤标志物

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Effect of albumin paclitaxel combined with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer

XIA Lei, MA Wen-biao

(Department of Lactation, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of albumin paclitaxel combined with trastuzumab and pertuzumab in the therapy of patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) - positive advanced breast cancer (ABC). **Methods:** 60 patients with HER2-positive ABC were selected and divided into control group and observation group according to the different treatment methods. The control group was given the docetaxel combined with trastuzumab and pertuzumab for therapy, and the observation group was given the albumin paclitaxel combined with trastuzumab and pertuzumab for therapy. Both groups were treated for 6 cycles (21 days per cycle). The clinical curative effect, survival time, tumor markers levels and the occurrence of adverse reactions were compared of both groups. **Results:** The objective response rate (ORR) and clinical benefit rate (CBR) of observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The carbohydrate antigen (CA) 15-3, carcinoembryonic antigen (CEA) and CA125 levels after therapy of both groups were decreased in comparison with before therapy ($P<0.05$), and the observation group were lower than the control group ($P<0.05$). The differences of CA15-3 and CEA levels after treatment between the both groups were highly effective [95% CI: 1.142 (4.347 ~ 11.533), 1.485 (1.900 ~ 3.941), $P<0.05$], and CA125 level was medium effective [95% CI: 0.670 (0.652 ~ 5.048)]. The progression free survival (PFS) and overall survival (OS) of observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$), the difference in PFS and OS between the both groups were weakly effective [95% CI: -2.760 (-4.892 ~ 3.366), -3.604 (-5.813 ~ 4.353)]. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Albumin paclitaxel combined with trastuzumab and pertuzumab in the therapy of HER2-positive ABC patients has obvious curative effect, which can adjust the secretion of tumor markers, prolong the survival of patients, and with

基金项目: 青海省卫生计生系统指导性计划项目 (2020-wjzdx-42)

作者简介: 夏蕾 (1986-), 女, 主治医师。E-mail: 18697156696@163.com

通讯作者: 马文彪。E-mail: 82301420qq.com

certain safety.

【Key words】 Albumin paclitaxel; Trastuzumab; Pertuzumab; Human epidermal growth factor receptor 2-positive; Advanced breast cancer; Tumor markers

乳腺癌(breast cancer, BC)发病早期不具备明显的临床症状,早期诊断率较低;且 BC 一旦发展至晚期,则会导致乳房上皮组织增生失控,甚至出现癌细胞远端转移,对晚期 BC(advanced breast cancer, ABC)患者预后造成严重影响^[1]。人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性 BC 是一种特殊的 BC 亚型,占 BC 的 15%~25%,与其他类型的 BC 相比,其侵袭、转移风险更大、远期预后更差^[2]。由于 HER2 与肿瘤生长具有密切联系,临床上多采用 HER2 靶向药物对 HER2 阳性 ABC 患者进行治疗^[3]。曲妥珠单抗、帕妥珠单抗是临床常用的 HER2 靶向药物,有助于改善 HER2 阳性 ABC 患者的生存时间,且研究^[4]发现,二者联合使用或与化疗药物合用,可进一步提高治疗效果。美国国立综合癌症网络指南^[5]推荐,曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的双靶向联合紫杉醇类药物作为新辅助治疗的一线治疗方案应用于 HER2 阳性 BC 的临床治疗。紫杉醇类药物的水溶性极差,传统紫杉醇、多西紫杉醇的静脉注射难度均较大,注射时需使用助溶剂。而助溶剂的使用,会引起过敏反应、神经毒性等不良反应,且助溶剂在血循环中形成的微小粒可将紫杉醇成分包裹在其中,干扰了药物分布到肿瘤组织,从而影响治疗效果。白蛋白紫杉醇是通过纳米技术将紫杉醇与人体血清白蛋白结合制成的化疗药物,相较于普通紫杉醇药物,其具有更好的治疗疗效及安全性^[6]。白蛋白紫杉醇使用时仅需向瓶内注射生理盐水,无需使用助溶剂,减少了助溶剂所引起的相关不良反应。且与传统紫杉醇、多西紫杉醇相比,白蛋白紫杉醇可提高紫杉醇成分在血液中的生物利用度,有助于缩短输注时间。血清肿瘤标志物检测是临床较为常用的肿瘤诊断、疗效及预后评估方法,糖类抗原(CA)15-3、癌胚抗原(CEA)、CA125 等均属于肿瘤标志物,在 BC 患者中均呈高表达^[7]。本研究拟探讨白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性 ABC 的疗效,并分析该治疗方法对肿瘤标志物的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月至 2020 年 12 月青海省人民医院收治的 60 例 HER2 阳性 ABC 患者为研究对象,根据不同的治疗方式分为对照组和观察组,每组各 30 例。纳入标准:(1)经病理组织学确诊为

ABC,并经免疫组化监测证实为 HER2 呈阳性;(2)首诊 IV 期;(3)复发并转移的患者;(4)患者均知情且签订知情同意书。排除标准:(1)妊娠及哺乳期者;(2)存在精神病史;(3)严重的心脏病患者(左心室射血分数 < 50%);(4)合并严重肝、肾功能不全者;(5)对研究所选药物任何成分过敏者;(6)其他部位肿瘤者。该研究通过医院伦理委员会审核批准。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),且两组患者年龄、体质量指数(BMI)及病程之间的差异为弱效应。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	对照组(n=30)	观察组(n=30)	t/χ^2 值	P值	Cohen's d值
年龄(岁)	57.43 ± 5.74	58.64 ± 6.67	0.753	0.454	-0.194
BMI(kg/m ²)	23.25 ± 1.66	23.15 ± 1.78	0.225	0.823	0.058
病程(月)	23.65 ± 3.39	23.24 ± 3.41	0.467	0.642	0.121
部位			0.067	0.796	-
左侧	15(50.00)	14(46.67)			
右侧	15(50.00)	16(53.33)			
病理分型			-	0.684	-
浸润性导管癌	14(46.67)	10(33.33)			
浸润性小叶癌	11(36.67)	16(53.34)			
黏液腺癌	4(13.33)	3(10.00)			
髓样癌	1(3.33)	1(3.33)			
复发	18(60.00)	16(53.33)	0.271	0.602	-
转移	12(40.00)	14(46.67)	0.271	0.602	-
以往接受过的治疗方式			0.785	0.376	-
手术	17(56.67)	20(66.67)			
放疗	13(43.33)	11(36.67)			
化疗	10(33.33)	14(46.67)			

1.2 方法

对照组采用多西他赛联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗治疗:多西他赛(四川汇宇制药有限公司)静脉滴注 75 mg/m², 1 次/d;曲妥珠单抗(Genentech Inc)亦采取静脉滴注,首剂量为 8 mg/kg, 1 次/d,后续更改为 6 mg/kg;帕妥珠单抗(Roche Diagnostics GmbH),首剂量为 840 mg/次, 1 次/d,后续更改为 420 mg/次。观察组采用白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗治疗:曲妥珠单抗、帕妥珠单抗用量均同对照组,并静脉滴注白蛋白紫杉醇(石药集团欧意药业有限公司)260 mg/m²。两组患者均治疗 6 个周期,以 21 d 为 1 周期。治疗期间时刻对病人临床症状及生命体征进行观察,并记录相关不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 参照实体瘤疗效标准^[8]对两组

患者临床疗效进行评估。完全缓解 (CR): 肿瘤已消失不存在; 部分缓解 (PR): 当前肿瘤大小已不足治疗前一半; 病情稳定 (SD): 当前肿瘤缩小率未超过 50%, 或肿瘤较治疗前增大不超过 25%; 疾病进展 (PD): 有新病灶存在或肿瘤较治疗前增大超过 25%; 客观有效率 (ORR) = (CR + PR) 例数 / 总例数 × 100%, 临床获益率 (CBR) = (CR + PR + SD) 例数 / 总例数 × 100%。

1.3.2 肿瘤标志物指标 于治疗前后, 采集两组患者清晨空腹静脉血 3 mL, 离心速率 3 500 r/min, 离心半径 12 cm, 离心 10 min 分离血清, 低温保存于冰箱待测。采用酶联免疫吸附法检测 CA15-3、CEA、CA125 水平。

1.3.3 生存期情况 采用门诊或电话随访, 记录患者无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS)。PFS 是指治疗开始到疾病出现进展、死亡; OS 是指本次开始治疗至末次随访或患者死亡。

1.3.4 不良反应 记录并比较两组患者治疗期间出现的不良反应情况, 包括恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制、窦性心动过速、口腔炎症或溃疡。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计数资料用 [n(%)] 表示, 组间比较用独立样本 χ^2 检验; 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间行独立样本 t 检验, 组内比较用配对样本 t 检验, 并计算效应量 Cohen's d (Cohen's d < 0.200 为弱效应, 0.200 ~

0.490 为低效应, 0.500 ~ 0.790 为中效应, ≥ 0.800 为高效应)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组 ORR、CBR 均高于对照组 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	CBR
对照组 (n=30)	3(10.00)	18(60.00)	3(10.00)	6(20.00)	21(70.00)	24(80.00)
观察组 (n=30)	5(16.67)	23(76.67)	2(6.67)	0(0.00)	28(93.33)	30(100.00)
χ^2 值					5.455	4.630
P 值					0.020	0.031

2.2 两组患者肿瘤标志物水平比较

治疗前, 两组患者 CA15-3、CEA、CA125 水平比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05); 治疗后, 两组患者 CA15-3、CEA、CA125 水平均较治疗前降低 (P < 0.05), 且观察组均低于对照组 (P < 0.05)。治疗前, 两组患者的上述指标水平之间的差异均为弱效应 [95% CI: 0.092 (-3.891 ~ 5.572)、-3.169 (-3.169 ~ 2.747)、-0.095 (-3.339 ~ 2.300)], 治疗后, 两组患者的 CA15-3、CEA 水平均为高效应 [95% CI: 1.142 (4.347 ~ 11.533)、1.485 (1.900 ~ 3.941)], CA125 水平为中效应 [95% CI: 0.670 (0.652, 5.048)]。见表 3。

表 3 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CA15-3 (U/mL)		CEA (ng/mL)		CA125 (U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=30)	51.73 ± 8.74	38.65 ± 7.26 *	25.52 ± 5.18	19.38 ± 1.44 *	39.67 ± 5.46	35.12 ± 4.39 *
观察组 (n=30)	50.89 ± 9.55	30.71 ± 6.63 *	25.73 ± 6.22	16.46 ± 2.38 *	40.19 ± 5.45	32.27 ± 4.11 *
t 值	0.355	4.423	0.142	5.749	0.369	2.596
P 值	0.724	<0.001	0.887	<0.001	0.713	0.012
Cohen's d 值	0.092	1.142	-0.037	1.485	-0.095	0.670
95% CI	-3.891 ~ 5.572	4.347 ~ 11.533	-3.169 ~ 2.747	1.900 ~ 3.941	-3.339 ~ 2.300	0.652 ~ 5.048

* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者生存期比较

观察组 PFS、OS 均高于对照组 (P < 0.05); 两组患者 PFS、OS 之间的差异均为弱效应 [95% CI: -2.760 (-4.892 ~ 3.366)、-3.604 (-5.813 ~ 4.353)]。见表 4。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.002, P = 0.317$)。见表 5。

表 4 两组患者生存期比较 ($\bar{x} \pm s$, 月)

组别	PFS	OS
对照组 (n=30)	14.29 ± 1.55	25.30 ± 1.34
观察组 (n=30)	18.38 ± 1.41	30.35 ± 1.46
t 值	10.691	13.958
P 值	<0.001	<0.001
Cohen's d 值	-2.760	-3.604
95% CI	-4.892 ~ 3.366	-5.813 ~ 4.353

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	骨髓抑制	窦性心动过速	口腔炎症或溃疡	合计
对照组(n=30)	3(10.00)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	7(23.33)
观察组(n=30)	2(6.67)	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)	4(13.33)

3 讨论

BC 在女性恶性肿瘤发病中排名第一位^[9]。BC 早期并无典型的临床症状,患者容易忽视而未去医院就诊,导致肿瘤随着时间的迁移进一步生长,到出现明显的症状时,疾病已发展至晚期,癌细胞会向全身扩散,威胁患者生命;而大部分 ABC 患者不具有根治手术的治疗指征,通常只能采用化疗或靶向药物进行治疗。BC 的发病率呈逐年升高的趋势,研究^[10]显示有 5% 以上的患者在临床确诊时已出现远处转移,经过治疗后仍有 50% 的患者发生复发和转移。HER2 是一种原癌基因,在正常乳腺中含量极少,具有酪氨酸激酶活性,是 BC 常见的分子标志物之一^[11]。HER2 阳性 ABC 具有较高的复发和转移率,预后相对较差,且 5 年存活率不足 30%^[12]。因此,通过对 HER2 阳性 ABC 患者采取抗 HER2 治疗,对患者预后改善及其生存期的延长有重要意义。

曲妥珠单抗为抑制 HER2 基因的人源性单克隆抗体,其能够与 HER2/neu 受体细胞外片段产生结合作用,诱导肿瘤细胞停滞于 G1 期,从而抑制细胞复制;同时,曲妥珠单抗可结合 HER2 受体,阻碍同源、异源 HER2 二聚体的形成,进而达到抗肿瘤的目的^[13]。帕妥珠单抗是一种针对 HER2 细胞外第二结构域的重组人源化克隆抗体,可结合 HER2 受体,阻碍肿瘤细胞的生长;相较于曲妥珠单抗,帕妥珠单抗对 HER1-HER2 和 HER2-HER3 复合物形成的抑制作用更强^[14]。紫杉醇是从短叶紫杉中提取获得,其可以抑制微管解聚,造成微管排列异常,从而诱导肿瘤细胞死亡。白蛋白紫杉醇为不需要溶剂的一种紫杉醇制剂,主要是借助人体内的血清白蛋白把具有疏水性质的紫杉醇分子保存在仅有 130 nm 大小的纳米颗粒内。白蛋白通过与白蛋白结合膜受体蛋白结合,提高紫杉醇的摄取能力,增强药物的跨内皮转运,提高输送效率,使药物在肿瘤组织中积累,从而提高抗肿瘤效果^[15-16]。据报道^[17],当以相同剂量给药时,白蛋白紫杉醇可比紫杉醇高 1.3 倍的浓度递送至肿瘤部位,发挥更强效的体外抗肿瘤作用。

BC 发生发展过程中,持续增殖的癌细胞,会促进 CA15-3、CEA、CA125 等肿瘤标志物合成增加,而这些标志物可通过作用于肿瘤细胞周期,起到调节

细胞增殖的作用^[18]。本研究显示,观察组 ORR、CBR、PFS、OS 均高于对照组;两组 CA15-3、CEA、CA125 水平均较治疗前降低,且观察组均低于对照组;两组不良反应发生率无差别。可见白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性 ABC 具有明显疗效,可抑制肿瘤标志物分泌,延长患者生存期,并具有一定安全性。曲妥珠单抗与帕妥珠单抗作用机制各有不同,前者主要是与跨膜结构域结合,对 HER2 二聚化产生抑制作用;而后者可与二聚化结构域结合,抑制 HER2 与其他 HER 家族受体的异源二聚化^[19]。研究^[20]显示,上述两种单抗其作用机制进行互补,在辅助治疗中联用可提高患者生存期。此外,在曲妥珠与帕妥珠单抗的治疗基础上,使用白蛋白紫杉醇可通过白蛋白受体与肿瘤细胞外间质中含有半胱氨酸分泌蛋白,可将肿瘤组织内的药物浓度进一步提高,更有助于增加抗肿瘤作用,从而有效抑制肿瘤标记物的合成,延长患者生存时间;且还能够减少药物在肿瘤组织外的浓度,因此不会增加不良反应,具有较好的安全性。白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗治疗,可提高抗癌作用,有效延长患者生存时间,且不会因为增加药物而引起更多的不良反应,具有较高的安全性,可保证患者的获益最大化。

综上,白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性 ABC 具有明显疗效,可调节肿瘤标志物分泌,延长患者生存期,并具有一定安全性。

参考文献

- [1] 李梅,郑绥丽,刘楚. 超声造影 TIC 定量参数在乳腺癌分期早期诊断中的应用[J]. 中南医学科学杂志,2022,50(3):388-390,394.
- [2] 霍翔,吴兵,方德根,等. HER2 阳性乳腺癌新辅助化疗疗效的影响因素及列线图预测模型建立[J]. 川北医学院学报,2023,38(1):126-129,136.
- [3] Swain SM,Shastry M,Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions[J]. Nature Reviews Drug Discovery,2023,22(2):101-126.
- [4] 段海波,胡倩,林颖欣,等. 曲妥珠单抗联合拉帕替尼及多西紫杉醇一线治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的安全性和有效性[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(18):3159-3163.

(下转第 1567 页)