

# 曲妥珠单抗联合含紫杉类方案治疗HER-2阳性 晚期乳腺癌的临床研究

郭继红 徐兵河 马飞 樊英 袁芃 王佳玉 李青 张频

北京协和医学院, 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科, 北京 100021

[关键词] HER-2阳性; 晚期乳腺癌; 曲妥珠单抗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.07.015

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)07-0557-04

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 随着发病率的升高及发病年龄的年轻化, 乳腺癌越来越对女性的健康造成威胁。25%~30%的乳腺癌患者过度表达HER-2<sup>[1]</sup>。HER-2蛋白是与表皮生长因子受体同源的相对分子质量为 $185 \times 10^3$ 的跨膜酪氨酸激酶。曲妥珠单抗是抗HER-2的人源化单克隆抗体, 在HER-2过表达的晚期乳腺癌患者中与化疗联合显示出较好疗效<sup>[2]</sup>。

紫杉醇的作用机制是特异地结合到小管的 $\beta$ 位上, 导致微管聚合成团块和束状并使其稳定, 这些作用能抑制微管网的正常重组, 对G<sub>2</sub>和M期细胞敏感。多西他赛的作用机制与紫杉醇相同, 稳定微管作用比紫杉醇大2倍, 并能诱导微管束的装配, 但不改变原丝数量, 是细胞周期特异性药物, 将细胞阻断于M期。紫杉醇单药用于晚期乳腺癌平均有效率为44%, 多西他赛单药治疗晚期乳腺癌有效率为23%~65%<sup>[3]</sup>, 紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗晚期乳腺癌有效率为59%<sup>[4]</sup>。多西他赛联合曲妥珠单抗治疗晚期乳腺癌有效率为59.3%<sup>[5]</sup>。

本研究旨在观察医科院肿瘤医院应用曲妥珠单抗联合含紫杉类方案治疗HER-2阳性晚期乳腺癌患者的疗效与安全性, 现将结果报告如下。

## 1 资料和方法

2001年2月—2012年2月医科院肿瘤医院应用曲妥珠单抗联合含紫杉类方案治疗的晚期乳腺癌患者58例, 均为女性。其中曲妥珠单抗联合紫杉醇或多西他赛单药方案治疗的28例, 曲妥珠单抗联合多西他赛+顺铂/卡铂治疗的11例, 曲妥珠单抗联合多西他赛+卡培他滨治疗的19例。曲妥珠单抗的应用为3周方案(首次8 mg/kg, 后每次6 mg/kg)或每周方案(首次4 mg/kg, 后每次2 mg/kg)。

应用RECIST 1.0实体瘤评价标准评价临床疗效, CTCAE 3.0毒性评价标准评价治疗的不良反应。应用SPSS 16.0软件进行数据分析, 应用Kaplan-Meier法计算总

生存(OS)和无进展生存(PFS), 此研究中生存期定义为复发或转移至死亡或未次随访的日期, 无进展生存期为开始应用曲妥珠单抗至疾病进展或死亡。随访至2012年11月1日, 随访时间9.7~145.6个月, 中位随访时间61.4个月。

## 2 结果

### 2.1 临床特点

58例晚期乳腺癌患者均为女性, 其中7例首诊时为晚期乳腺癌, 51例为术后复发转移。年龄26~64岁, 中位年龄49岁。浸润性导管癌54例, 浸润性小叶癌1例, 单纯癌1例, 其他病理类型2例。ER、PR均为阴性的24例, ER和(或)PR阳性的34例。转移部位: 1个部位转移25例, 2个部位转移25例,  $\geq 3$ 个部位转移8例。有内脏转移37例, 无内脏转移21例。一线35例, 二线10例, 三线5例, 四线及以上8例(表1)。

### 2.2 疗效及生存

全部58例患者均可评价疗效。全组患者共完成856个周期治疗(中位周期数9个, 范围1~83个周期)。完全缓解(CR)3例, 部分缓解(PR)30例, 疾病稳定(SD)17例, 疾病进展(PD)8例。客观有效率(CR+PR)为56.9%, 疾病控制率(CR+PR+SD)为86.2%。中位PFS为12.0个月, 中位OS为53.2个月, 1年生存率为98.1%, 2年生存率为85.8%, 5年生存率为46.2%。

58例患者中, 曲妥珠单抗联合紫杉醇或多西他赛单药治疗共28例, 客观缓解率为52.6%, 疾病控制率为78.6%, 中位PFS为8.0个月, 中位OS为42.0个月。曲妥珠单抗联合多西他赛+铂类/卡培他滨两药治疗共30例, 客观缓解率为60.0%, 疾病控制率为93.3%, 中位PFS为21.0个月, 中位OS为65.9个月。化疗单药及两药方案2组间PFS及OS差异均有统计学意义( $P=0.001$ 和 $P=0.025$ )。58例患者中, 一线及二线治疗共45例, 中位PFS为18.0个月, OS为62.2个月; 三线及二线以上共13例, 中位PFS为8.0个月, OS为53.2个月, PFS差异有统计学意义( $P=0.011$ ), OS差异无统计学意义

( $P=0.902$ )。单因素分析中, 有无内脏转移患者的PFS和OS未显示出统计学差异(表2)。

表 1 58例HER-2阳性晚期乳腺癌患者的临床病理特征

Tab. 1 The clinical and pathological features of 58 patients with advanced HER-2-positive breast cancer

Clinic pathological feature	Cases	Percentage/%
Pathology		
Infiltrating ductal carcinoma	54	93.1
Infiltrating lobular carcinoma	1	1.7
Carcinoma simplex	1	1.7
Others	2	3.4
Histology grade		
I	2	3.4
II	26	44.8
III	8	13.8
Unknown	22	37.9
ER/PR		
Positive	34	58.6
Negative	24	41.4
Metastatic number		
One	25	43.1
Two	25	43.1
Three or more	8	13.8
Visceral metastasis		
Yes	37	63.8
No	21	36.2
Different line		
First line	35	60.3
Second line	10	17.2
Third line	5	8.6
Four line or more	8	13.8
Previous chemotherapy		
Anthracycline	13	22.4
Taxane	3	5.2
Anthracycline+Taxane	36	62.1
None	6	10.3

将单药或联合化疗、几线治疗、几个转移部位、有无内脏转移、既往蒽环类和紫杉醇用药史、激素受体状态作为影响PFS和OS的因素放入COX回归模型, 结果显示化疗单药或两药联合是PFS的独立影响因素(表3), 化疗单药或两药联合方案、一二线或三线及以上和有无内脏转移是OS的独立影响因素(表4)。

### 2.3 不良反应

全部患者均可评价安全性。曲妥珠单抗联合紫杉类方案治疗的耐受性良好, 无治疗相关性死亡。1例因左心室射血分数下降至47%而停药, 该患者曲妥珠单抗用药时间共30个月。2例患者出现心动过速, 心率上升至140次/分, 停止输入曲妥珠单抗1 h后再次缓慢输入, 3例患者曲妥珠单抗用药过程中出现心悸, 减慢输液速度并密切观察, 患者症状缓解, 此5例患者此后无明显心脏不适, 未因心脏毒性减量及停药。5例患者出现发热, 均为首次输入曲妥珠单抗后出现的发热, 后未再出现发热。患者的毒性主要为联合的化疗方案导致的毒性, 应用多西他赛者未出现水钠储溜(表5)。

### 3 讨论

HER-2阳性乳腺癌患者的临床表现常为病情进展迅速, 易于转移, 生存期短。HER-2过表达是独立的预后不良因素。曲妥珠单抗是人源化抗HER-2单克隆抗体, 曲妥珠单抗单药应用于HER-2阳性晚期乳腺癌有效率为15%~26%<sup>[6-7]</sup>, 无论是单药使用还是与某些化疗药物联合, 大多数HER-2阳性患者都可从曲妥珠单抗治疗中获益。随机试验证实, 将曲妥珠单抗加入包括紫杉醇联合或不联合卡铂、多西他赛、长春瑞滨等方案或作为单药用于HER-2阳性乳腺癌, 多数患者均能受益<sup>[2, 7-10]</sup>。

表 2 58例HER-2阳性晚期乳腺癌患者的疗效及生存

Tab. 2 The efficacy and survival of 58 patients with advanced HER-2-positive breast cancer

	n	Efficacy/%				PFS		OS		Survival rate/%		
		CR	PR	SD	PD	Median/month	P value	Median/month	P value	1 year	2 year	5 year
Chemotherapy regimen												
H+TXT/PTX	28	7	47	25	21	8.0	0.001	42.0	0.025	95.8	78.6	28.5
H+TXT+X/Platinum	30	3	57	33	7	21.0		65.9		100	92.0	63.9
Different line												
First and second lines	45	2	56	31	11	18.0	0.011	62.2	0.902	97.5	83.5	51.2
Third line or more	13	16	38	23	23	8.0		53.2		100	92.3	37.3
Visceral metastasis												
Yes	37	3	57	24	16	14.0	0.928	41.8	0.194	97.0	80.0	42.4
No	21	9	43	38	10	12.0		63.6		100	94.7	51.5
All	58	5	52	29	14	12.0	-	53.2	-	98.1	85.8	46.2

H: Trastuzumab; TXT: Docetaxel; PTX: Paclitaxel; X: Capecitabine; Platinum: Cisplatin or Carboplatin; CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; PFS: Progression free survival; OS: Overall survival.

表 3 影响PFS的COX多因素回归分析

Tab. 3 Prognostic factor for PFS analyzed by Cox multivariate regression model

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0%CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Monotherapy or combined therapy	-1.083	0.336	10.401	1	0.001	0.339	0.175	0.654

表4 影响OS的COX多因素回归分析

Tab. 4 Prognostic factor for OS analyzed by COX multivariate regression model

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>	95.0%CI for <i>Exp(B)</i>	
							Lower	Upper
Monotherapy or combined therapy	-1.874	0.541	12.013	1	0.001	0.153	0.053	0.443
Different line	-1.141	0.539	4.491	1	0.034	0.319	0.111	0.918
Visceral metastasis	0.946	0.440	4.623	1	0.032	2.575	1.087	6.100

表5 58例患者不良反应

Tab. 5 Adverse events among 58 patients

Adverse events	Grade				
	0	1	2	3	4
Hematologic toxicity					
Leukopenia	21	5	23	6	3
Neutropenia	25	4	13	8	8
Thrombocytopenia	54	2	2	0	0
Hypochromia	48	7	3	0	0
Non-hematologic toxicity					
Nausea and vomiting	19	19	19	1	0
Diarrhea	57	1	0	0	0
Aminotransferase	49	6	3	0	0
Bilirubin	55	3	0	0	0
Hair loss	27	22	9	-	-
Fever	54	3	1	0	0
Peripheral polyneuritis	43	14	1	0	0
Hand-foot syndrome	48	7	3	0	0

对于HER-2阳性且激素受体阴性的转移或复发乳腺癌患者,推荐一线使用曲妥珠单抗联合某些化疗药或者单药方案<sup>[2,6-7]</sup>。

Leyland-Jones等<sup>[4]</sup>进行的II期临床研究显示,曲妥珠单抗联合紫杉醇用于晚期乳腺癌治疗的客观缓解率为59%,疾病控制率为81%,中位PFS为12.2个月。HERNATA研究中,应用曲妥珠单抗联合多西他赛治疗晚期乳腺癌患者共143例,客观缓解率为59.3%,中位至疾病进展时间(TTP)为12.4个月,中位生存期35.7个月,1年生存率88%<sup>[5]</sup>。本研究中58例曲妥珠单抗联合含紫杉方案治疗的客观缓解率为56.9%,疾病控制率为86.2%,中位PFS为12.0个月,中位生存期为53.2个月,1年生存率为98.1%。客观缓解率及PFS与文献报道基本一致,本研究中患者的总生存略优于文献报道。

本研究中曲妥珠单抗联合紫杉类化疗单药治疗的客观缓解率为52.6%,疾病控制率为78.6%,中位PFS为8.0个月,中位OS为42.0个月。曲妥珠单抗联合多西他赛+铂类/卡培他滨两药方案治疗的疾病缓解率60.0%,疾病控制率为93.3%,中位PFS为21.0个月,中位OS为65.9个月。两药方案较单药方案显示出更好的缓解率和更长的PFS及OS,2组间PFS及OS的差异均有统计学意义。多因素分析亦显示化疗单药或者两药联合是PFS和OS的独立影响因素。提示曲妥珠单抗联合两药化疗方案较单药方案疗效更好,生存期更长。提示临床医师在患者可耐受的情况

下,给予患者曲妥珠单抗联合含紫杉类两药化疗方案可能更好。

在58例患者中,一线和二线治疗的患者共45例,三线及以上13例。一、二线治疗的中位PFS为18.0个月,中位OS为62.2个月;三线及以上的中位PFS为8.0个月,中位OS为53.2个月;2组间PFS的差异有显著统计学意义,OS未显示统计学差异。多因素分析未能显示出曲妥珠单抗几线治疗是PFS的独立影响因素,但曲妥珠单抗几线治疗是OS的独立影响因素,提示曲妥珠单抗早期应用可改善患者总生存。单因素分析显示有无内脏转移在PFS及OS上差异均无统计学意义,而在多因素分析显示有无内脏转移是OS的独立影响因素。提示有内脏转移患者的总生存期短,而无内脏转移者的总生存期长。

不良反应方面,以化疗药物导致的血液毒性及非血液毒性为主。关于曲妥珠单抗的心脏毒性,文献显示4.7%的患者应用曲妥珠单抗后出现心功能不全,1%的患者因严重不良反应导致停药<sup>[6]</sup>。本研究中58例患者,1例因左心室射血分数下降至47%导致停药,2例出现心动过速,3例出现心悸。1例患者用药时间超过5年,耐受性仍良好。HERNATA研究中<sup>[5]</sup>,36.0%的患者出现3~4级白细胞减少,本研究中15.5%的患者出现3~4级白细胞减少。本研究中患者总体耐受性良好,未出现毒性相关死亡事件。

综上所述,曲妥珠单抗联合含紫杉类方案治疗

HER-2阳性晚期乳腺癌具有较好疗效, 曲妥珠单抗联合含紫杉类两药化疗方案优于单药化疗方案, 一二线使用优于三线及以上使用, 患者耐受性良好, 值得临床推荐。

#### [参 考 文 献]

- [1] SLAMON D J, CLARK G M, WONG S G, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene [J]. *Science*, 1987, 235(4785): 177-182.
- [2] SLAMON D J, LEYLAND-JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. *New Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-792.
- [3] TWELVES C. Docetaxel weekly with metastatic breast cancer [J]. *Onkologie*, 2007, 30(8-9): 407-408.
- [4] LEYLAND-JONES B, GELMON K, AYOUB J P, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(21): 3965-3971.
- [5] ANDERSSON M, LIDBRINK E, BJERRE K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3): 264-271.
- [6] COBLEIGH M A, VOGEL C L, TRIPATHY D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(9): 2639-2648.
- [7] VOGEL C L, COBLEIGH M A, TRIPATHY D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(3): 719-726.
- [8] SEIDMAN A D, BERRY D, CIRINCIONE C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(10): 1642-1649.
- [9] BURSTEIN H J, KESHAVIAH A, BARON A D. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study [J]. *Cancer*, 2007, 110(5): 965-972.
- [10] 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(18): 2786-2792.

(收稿日期: 2013-11-14 修回日期: 2014-05-28)