

# 赫赛汀治疗 Her-2 阳性乳腺癌 56 例疗效和毒性观察

钟慕仪, 张爱玲, 吴丽华, 袁领勤, 吴清时

(广东省东莞市人民医院乳腺科, 广东东莞 523808)

**[摘要]** 目的: 观察赫赛汀(Herceptin)治疗人类表皮生长因子受体 2(Her-2)过度表达晚期乳腺癌的临床疗效。方法: 将 56 例 Her-2 过度表达的晚期乳腺癌患者随机分成 3 组, 其中组 1 为赫赛汀单药组( $n=18$ ), 首次剂量为赫赛汀 4 mg/kg 静脉注射, 以后改为每周 2 mg/kg 静脉注射, 维持 1 年; 组 2( $n=20$ )为联合化疗组, 联合多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>, 每 3 周给药 1 次, 维持至治疗结束。赫赛汀的用法为 4 mg/kg 静脉注射, 共联合化疗治疗 4 次, 4 周期化疗结束后, 每月维持治疗剂量 4 mg/kg 静脉注射, 共 4 次; 组 3( $n=18$ )为对照组给予常规化疗药物治疗。结果: 1、2 两组使用赫赛汀治疗的乳腺癌患者客观缓解率(RR)分别为 50.0%和 83.3%, 肿瘤进展时间(TTP)分别为 5.8 个月和 10.4 个月, 两个用药组临床疗效与对照组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论: 赫赛汀单药和联合化疗治疗 Her-2 过度表达的晚期乳腺癌均有较好的临床疗效, 其中赫赛汀联合化疗治疗乳腺癌效果更显著。

**[关键词]** 赫赛汀; 乳腺癌; 人类表皮生长因子受体 2; 过度表达

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1673-7210(2011)03(a)-071-02

## Efficacy and toxicity of Herceptin in treating 56 patients with Her-2 positive breast cancer

ZHONG MUYI, ZHANG AILING, WU LIHUA, YUAN LINGQIN, WU QINGSHI

(Department of Breast, the People's Hospital of Dongguan City, Dongguan 523808, China)

**[Abstract] Objective:** To observe the efficacy and toxicity of Herceptin in treating 56 patients with Her-2 positive breast cancer. **Methods:** 56 patients with Her-2 positive breast cancer were randomly divided into 3 groups. There were single-agent group, combined-group and control group. Single-agent group ( $n=18$ ), Herceptin was given 4 mg/kg, then 2 mg/kg, for 1 year; Combined-group ( $n=20$ ), Docetaxel was given 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 week, and Herceptin was given 4 mg/kg. The patients accepted 4 times of chemotherapy in total. After the first chemotherapy, Herceptin was keep on therapy every month with the dose of 4 mg/kg, and it was used in 4 times, too; Control group ( $n=20$ ), patients were given the general chemotherapy. **Results:** In the two groups of the therapy with Herceptin, objective remission rate of group 1 and group 2 was 50.0% and 83.3% respectively, and the TTP was 5.8 months and 10.4 months respectively. The clinical curative effects of the two groups using Herceptin were better than that of the control group, which had remarkable difference ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Both Herceptin in single agent and combined with the chemotherapy drug are effective in the treatment of Her-2 positive advanced breast cancer, and Herceptin combined chemotherapy could obtain more significant effect in treating breast cancer.

**[Key words]** Herceptin; Breast cancer; Her-2; Overexpression

人表皮生长因子受体 2(Her-2)阳性是指 Her-2(+++)或 Her-2(++)而经 FISH/CISH 检测呈基因扩增。Her-2 蛋白过度表达在乳腺癌中达 25%~30%, 与乳腺癌生存期密切相关, 常预示较差的预后<sup>[1]</sup>。赫赛汀(Herceptin)为重组人源化单克隆抗体类药物, 是第 1 个针对 Her-2 阳性转移性乳腺癌以癌基因为靶点的分子靶向性药物, 它与肿瘤细胞的人表皮生长因子受体 2 具有高度亲和力, 能有效限制过度表达 Her-2 的异常功能, 故可被用于 Her-2 阳性的转移性乳腺癌的治疗<sup>[2]</sup>。现将我院 2003 年 1 月~2009 年 1 月使用赫赛汀单药或联合化疗药物治疗晚期乳腺癌 Her-2 阳性患者 56 例的临床结果报道如下:

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

收集我院 2003 年 1 月~2009 年 1 月经病理组织学及影像学检查明确诊断的晚期乳腺癌患者 56 例, 年龄 32~67 岁。

根据乳腺癌 TNM 分期标准, III 期 37 例, IV 期 19 例。肿瘤均经免疫组化检测 Her-2 为阳性。肝、骨、肺、脑、胸膜、淋巴结等器官的转移情况: 转移部位数目: 1 个 25 例(44.6%), 2 个 16 例(28.6%),  $\geq 3$  个 15 例(26.8%)。Her-2 过度表达状态(+++)者 35 例(62.5%), (++)而 FISH 检查呈扩增状态者 21 例(37.5%)。

#### 1.2 方法

将 56 例患者随机分成三组, 组 1 为赫赛汀单药组, 组 2 为赫赛汀与多西他赛化疗药联合使用组, 组 3 为对照组。组 1: 首次剂量为赫赛汀负荷剂量 4 mg/kg 静脉注射, 以后改为每周 2 mg/kg 静脉注射, 维持 1 年。组 2: 联合多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>, 每 3 周给药 1 次, 维持至治疗结束。赫赛汀为 4 mg/kg 静脉注射, 共治疗 4 次, 4 周期化疗结束后, 每月维持治疗剂量 4 mg/kg 静脉注射, 共 4 次。组 3: 给予常规化疗药物, 未使用赫赛汀。

### 1.3 疗效观察

治疗期间每周进行全血细胞计数,肝、肾功能,心肌酶等检测,每3周复查心脏彩超,检测左心室射血(LVEF)分数。如果患者出现血象的严重变化或肝肾功能的严重损害,或无症状性LVEF降低,低于正常下限,与基线相比超过15%,或出现症状性充血性心力衰竭,或出现严重过敏反应,则中断治疗。在治疗过程中经预处理,患者基本能完成治疗计划。对单用赫赛汀4周或完成2周期化疗的患者进行1次临床疗效的评价。临床疗效观察指标按WHO实体瘤疗效评定标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD),以CR和PR为有效<sup>[3]</sup>。

### 1.4 副作用判断标准

毒副作用按WHO I~IV度毒副作用评价标准<sup>[4]</sup>评价。

### 1.5 统计学处理

全部数据使用SPSS 13.0软件统计,应用Kaplan Meier统计中位疾病进展时间(TTP),Log rank 检验进行分析。

## 2 结果

### 2.1 三组临床疗效比较

使用赫赛汀进行治疗的两组临床结果显示,单用赫赛汀治疗组(组1)和联合化疗(组2)的客观缓解率(RR%=CR%+PR%)分别为50.0%和83.3%,联合化疗组(组2)比单用赫赛汀治疗(组1)能显著提高晚期乳腺癌患者的缓解率( $P<0.05$ );肿瘤进展时间(TTP)分别为10.4个月和5.8个月,而两治疗组(组1、组2)与对照组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。远期疗效仍在进一步随访中。见表1。

表1 三组临床疗效比较[n(%)]

Tab.1 Comparison of clinical efficacy of three groups [n(%)]

组别	例数	CR	PR	NC	PD	RR(%)
对照组	18	1(5.6)	4(22.2)	5(27.8)	8(44.4)	27.8
组1	20	8(40.0)	2(10.0)	8(40.0)	2(10.0)	50.0
组2	18	9(50.0)	6(33.3)	2(11.1)	1(5.6)	83.3

### 2.2 毒副作用

56例患者中20%~30%患者出现轻微副反应,如发热、寒战、乏力等,通常发生在首次注射赫赛汀时,对症处理后均可好转。1例心率加快, $T>39.5^{\circ}\text{C}$ ,并在随后治疗中未出现上述症状。赫赛汀组患者未观察到血液学毒性反应,无肝、肾功能损害表现。

## 3 讨论

Dent等<sup>[5]</sup>发现,Her-2过度表达的乳腺癌恶性程度和侵

袭性高,易对化疗药物产生耐药性,对内分泌治疗和放疗亦不敏感,预后较差。赫赛汀作为第1个以Her-2为靶点的分子靶向治疗药物,与Her-2受体有高度亲和力,其主要作用机制有:①与Her-2受体的细胞外片段结合,致使细胞在G阶段的生长终止,故复制能力被减弱。②能够通过下调Her-2,使受体的二聚化受到破坏;另外可通过下游P13K通路的信号传导,发挥治疗作用。P27Kipl因而不被磷酸化,并能够进入细胞核内抑制cdk2的活性,使细胞的生命周期终止。③可以通过诱导抗血管生成因子以及抑制血管生成因子来达到抑制血管生成的作用。动物实验证实<sup>[6]</sup>,赫赛汀与多西他赛联用时的抑癌率是其单药抑癌率的2~3倍。使用赫赛汀进行治疗的两组临床结果显示,赫赛汀单药治疗组(组1)和联合化疗组(组2)的客观缓解率均比对照组显著增加,TTP均比对照组显著延长,两治疗组与对照组之间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),其中赫赛汀联合化疗药物治疗能更显著提高患者的缓解率,延长疾病进展时间,特别是在临床治疗中笔者观察到联合用药组毒副反应发生率更低,可能是由于联合用药时用药间隔时间增加的缘故。可见赫赛汀联合化疗药物治疗Her-2过度表达的晚期乳腺癌是值得推荐的临床治疗措施。

综上所述,赫赛汀单药治疗和联合化疗药物治疗Her-2过度表达的晚期乳腺癌均有较好的临床疗效,其中赫赛汀联合化疗治疗乳腺癌效果更显著。

### [参考文献]

- [1] Slamon DJ, Godolphin W, Jones L A, et al. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer [J]. Science, 1989, 244 (4905):707-712.
- [2] 茅卫东,陆向东,林峰,等.曲妥珠单抗联合PC方案治疗Her-2/neu高表达转移性乳腺癌的临床观察[J].右江民族医学院学报.2009,(6):1010-1011.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2008版)[J].中国癌症杂志,2009,19(6):467.
- [4] 王泽海,孔莉,于金明.肿瘤化疗不良反应与对策[M].济南:山东科学技术出版社,2002:4-7.
- [5] Dent S, Verma SH, Latreille J, et al. The role of Her-2 targeted therapies in women with Her-2 overexpressing metastatic breast cancer [J]. Curr Oncol, 2009, 16(4):25-35.
- [6] Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-Her-2 antibody (herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against Her-2/neu overexpressing human breast cancer xenografts [J]. Cancer Res, 1998, 58(13):2825-2830.

(收稿日期:2010-12-28)

## 本刊药物与临床栏目介绍

论文重点介绍药物在临床应用的新进展和联合用药的方法、效果、优势以及不良反应,并从药理作用方面阐述联合用药的合理性,以提高合理用药水平;或与同类药物比较其优点、不良反应或经济价值优劣等;以及老药新用等,并能为临床医师用药提供指导。须附300字符以内的中英文摘要(采用结构式摘要:目的、方法、结果、结论),文中的图序、图题、图注、表序、表题、表注须有中英文对照。英文表达要规范准确,符合医药英文学术表达习惯。标引关键词3~8个。参考文献的引用数目应不低于6条,且近两年的文献应占30%以上。

来稿请寄:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-601《中国医药导报》杂志社

邮政编码:100025

电 话:010-59679061

传 真:010-59679056

E-mail:yyzx99@163.com