

曲妥珠单抗治疗乳腺癌根治术后 人表皮生长因子受体 2 阳性患者的临床研究

胡林燕, 单辉国, 周雪峰
(东台市人民医院肿瘤科, 江苏 盐城 224200)

摘要: **目的** 探讨乳腺癌根治术后人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性患者采用曲妥珠单抗治疗对血清人类表皮生长因子受体 2 胞外片段 (HER2 ECD)、糖类抗原 153 (CA153)、癌胚抗原 (CEA) 水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将 2015 年 1 月至 2019 年 4 月东台市人民医院收治的 90 例乳腺癌根治术后 HER2 阳性患者分为对照组 (45 例) 与试验组 (45 例)。给予对照组患者表柔比星 + 环磷酰胺 + 多西他赛化疗方案治疗, 21 d 为 1 个疗程, 连续用药 4 个疗程; 试验组患者在对照组的基础上联合曲妥珠单抗治疗, 21 d 为 1 个疗程, 连续用药 1 年。两组患者均定期随访 1 年。对比两组患者临床疗效, 治疗前后血清 HER2 ECD、CA153、CEA 水平, 治疗期间不良反应发生情况, 随访 1 年后的生存情况。**结果** 相较于对照组患者疾病控制率的 77.78%, 试验组 (93.33%) 显著上升; 相较于治疗前, 治疗后两组患者血清 HER2 ECD、CA153、CEA 水平均显著下降, 且试验组显著低于对照组; 随访 1 年, 试验组患者无进展生存占比、1 年生存率显著高于对照组 (均 $P < 0.05$); 试验组患者不良反应总发生率高于对照组, 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 乳腺癌根治术后 HER2 阳性患者采用妥珠单抗治疗, 可显著提高临床疗效, 降低血清肿瘤标记物, 提高患者生存率, 且不增加不良反应。

关键词: 乳腺癌根治术; 人表皮生长因子受体 2; 曲妥珠单抗; 肿瘤标记物

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0035.03

乳腺癌是临床中较为常见的女性高发的一种恶性肿瘤, 具有较高的发病率与病死率, 近年来, 在乳腺癌患者中, 有 20%~30% 的患者伴有人表皮生长因子受体 2 (HER2) 过表达的情况, 部分患者行腺体切除术后 HER2 阳性表达的发生概率仍较高, 而 HER2 阳性表达患者的预后一般较差^[1]。表柔比星、环磷酰胺、多西他赛主要通过干扰细胞有丝分裂和分裂期间细胞功能所必需的微管网络进行干扰, 从而起到抗肿瘤作用, 但临床实践证实其化疗效果并不理想^[2]。目前, 靶向抗肿瘤药物在乳腺癌根治术后 HER2 阳性治疗中被广泛应用。曲妥珠单抗作为一种靶向药物, 可选择性作用于 HER2 的细胞外部位, 从而阻断癌细胞的生长, 起到针对性抗癌效应^[3]。本研究旨在探讨乳腺癌根治术后 HER2 阳性患者采用曲妥珠单抗治疗的临床效果, 现将研究结果作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将 2015 年 1 月至 2019 年 4 月东台市人民医院收治的乳腺癌根治术后 HER2 阳性患者分为对照组 (45 例) 和试验组 (45 例), 所有患者均为女性。其中对照组患者年龄 40~70 岁, 平均 (59.17±3.75) 岁; TNM 分期^[4]: II b 期 28 例, III a 期 12 例, III b 期 5 例。试验组患者年龄 41~68 岁, 平均 (59.05±3.58) 岁; TNM 分期: II b 期 29 例, III a 期 10 例, III b 期 6 例。对比两组患者一般资料, 差异无统计学

意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2011 版)》^[5] 中的相关诊断标准; 经检查确诊为 HER2 阳性者; 女性; 无药物过敏史者等。排除标准: 伴有精神类疾病与认知障碍者; 合并心、肝、肾等严重功能障碍者; 伴有其他恶性肿瘤者等。本研究已经东台市人民医院医学伦理委员会审核并批准, 且患者及家属均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 给予对照组患者单纯化疗方案: 注射用盐酸表柔比星 (海正辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20030260, 规格: 50 mg/支) 静脉滴注, 剂量 75 mg/m², 第 1 天, 1 次/d; 注射用环磷酰胺 (江苏盛迪医药有限公司, 国药准字 H32020857, 规格: 0.2 g/支) 静脉滴注, 剂量 500 mg/m², 第 1 天, 1 次/d; 随后序贯多西他赛注射液 (浙江万晟药业有限公司, 国药准字 H20051045, 规格: 2.0 mL: 80 mg) 静脉滴注, 剂量 75 mg/m², 第 1 天, 1 次/d, 21 d 为 1 个周期, 共治疗 4 个周期。试验组患者采用单纯化疗方案联合注射用曲妥珠单抗 [Roche Pharma (Schweiz) Ltd., 注册证号 J20180073, 规格: 440 mg/瓶] 治疗, 初次负荷量 8 mg/kg 体质量, 用 0.9% 氯化钠溶液溶解后静脉滴注, 之后调整为 6 mg/kg 体质量, 1 次/7 d, 21 d 为 1 个周期, 连续用药 1 年。两组患者均定期随访 1 年。

1.3 观察指标 ①治疗后的临床疗效。参照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2011 版)》^[5] 中的相关

标准对两组患者治疗后的临床疗效采取评估,完全缓解(CR):靶向病灶完全消失,淋巴结直径 $<10\text{ mm}$;部分缓解(PR):靶向病灶直径与治疗前比减少超过30%;疾病控制(SD):靶向病灶直径与治疗前比减少在30%以下;疾病进展(PD):靶向病灶直径与治疗前比增加20%或病灶数量增加。疾病控制率 $=(\text{CR}+\text{PR}+\text{SD})$ 例数/总例数 $\times 100\%$ 。②治疗前后血清肿瘤标记物水平。分别抽取两组患者空腹静脉血5 mL,进行离心操作(3 000 r/min, 10 min),分离血清,应用酶联免疫吸附实验法检测血清人类表皮生长因子受体2胞外片段(HER2 ECD)、糖类抗原153(CA153)、癌胚抗原(CEA)水平。③治疗期间不良反应。包括腹泻、肝功异常、皮疹、恶心呕吐等。④生存情况。比较两组患者无进展生存情况与1年生存率。

1.4 统计学方法 应用SPSS 20.0统计软件分析处理数据,近期疗效、不良反应、生存情况为计数资料,以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;肿瘤标记物水平为计量资料,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 相较于对照组患者疾病控制率(77.78%),试验组(93.33%)显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病控制
对照组	45	8(17.78)	15(33.33)	12(26.67)	10(22.22)	35(77.78)
试验组	45	10(22.22)	22(48.89)	10(22.22)	3(6.67)	42(93.33)
χ^2 值						4.406
P 值						<0.05

2.2 肿瘤标记物水平 相较于治疗前,治疗后两组患者血清HER2 ECD、CA153、CEA水平均显著下降,且试验组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 不良反应 试验组患者不良反应总发生率高于对照组,但组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表2 两组患者血清肿瘤标记物比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	例数	HER2 ECD(ng/mL)		CA153(U/mL)		CEA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	30.02 \pm 5.08	20.27 \pm 3.74*	40.04 \pm 4.62	30.41 \pm 3.62*	24.81 \pm 2.81	8.13 \pm 1.41*
试验组	45	30.03 \pm 5.16	12.14 \pm 3.26*	40.05 \pm 4.56	25.25 \pm 3.41*	24.95 \pm 2.47	4.84 \pm 1.02*
t 值		0.009	10.992	0.010	6.960	0.251	12.682
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。HER2 ECD:人类表皮生长因子受体2胞外片段;CA153:糖类抗原153;CEA:癌胚抗原。

表3 两组患者不良反应比较[例(%)]

组别	例数	腹泻	肝功异常	皮疹	恶心呕吐	总发生
对照组	45	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	4(8.89)
试验组	45	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	5(11.11)
χ^2 值						0.000
P 值						>0.05

2.4 生存情况 随访显示,试验组患者无进展生存32例(71.11%),显著高于对照组的21例(46.67%),差异有统计学意义($\chi^2=5.553$, $P<0.05$);试验组患者1年生存率为100.00%(45/45),对照组患者为86.67%(39/45),试验组显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.464$, $P<0.05$)。

3 讨论

现今,手术是治疗乳腺癌的主要方式,但因患者病情较为复杂,单纯手术效果并不理想,通常术后需辅助放疗等方式,以此提高手术效果,改善患者预后。然而对于乳腺癌根治术后HER2阳性患者来说,单纯化疗的效果并不显著,应积极探索治疗更加有效的方式^[6]。

曲妥珠单抗属于靶向抗肿瘤药物,可直接对HER2原癌基因产生作用,有助于延长患者生存期,该药可对HER2细胞外部产生直接作用,能够抑制相关酶活性,导致原癌基因失去活性,进而削弱肿瘤细胞的侵袭能力,使肿瘤增殖细胞被抑制,且发生腹泻、肝功能异常等的概率较低^[7]。上述数据结果可知,治疗后,试验组患者疾病控制率、无进展生存占比、1年生存率显著高于对照组,提示曲妥珠单抗治疗乳腺癌根治术后HER2阳性,可显著提高患者临床疗效,提高生存率,且不增加不良反应。

HER2 ECD属于人表皮生长因子受体家族的一员,其水平升高,乳腺癌患者无进展生存期缩短,生存率下降;CA153是诊断和监测患者术后复发的最佳指标,其水平与病情严重程度呈正相关;CEA是一种含有多糖的蛋白复合物,会在部分恶性肿瘤患者血清中异常升高。曲妥珠单抗是针对细胞核HER2基因调控细胞表达的p185糖蛋白而研制的重组DNA衍生的人源化IgG型单克隆抗体,通过对生长因子结合的竞争性抑制机制,HER2受体表达

噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗 在慢性阻塞性肺疾病治疗中的应用研究

吴永强

(万宁市人民医院呼吸内科, 海南 万宁 571541)

摘要: **目的** 探究对慢性阻塞性肺疾病患者采取噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗, 对患者肺功能及血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平的影响。**方法** 按随机数字表法将万宁市人民医院 2019 年 3 月至 2020 年 8 月收治的 78 例慢性阻塞性肺疾病患者分为对照组 (39 例, 在常规治疗的基础上给予布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 (II) 治疗) 和试验组 (39 例, 在对照组的基础上联合噻托溴铵吸入粉雾剂进行治疗)。入院后均予以两组患者常规治疗, 两组患者均以 3 个月为治疗周期。比较两组患者治疗后的临床疗效, 治疗前后慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分、圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分、6 min 步行距离 (6 MWT)、肺功能指标及血清 MMP-9、IL-8、IL-17 水平。**结果** 治疗后, 试验组患者临床总有效率为 94.87%, 高于对照组的 76.92%; 治疗后, 两组患者 CAT、SGRQ 评分, 血清 MMP-9、IL-8 和 IL-17 水平与治疗前比均降低, 且试验组低于对照组; 治疗后, 两组患者 6 MWT 与治疗前比均延长, 且试验组长于对照组; 两组患者 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平均高于治疗前, 且试验组高于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 对慢性阻塞性肺疾病患者采取噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗, 能够缓解临床症状, 改善患者呼吸功能, 且具有降低炎症因子水平的作用, 治疗效果较为理想。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 噻托溴铵; 布地奈德福莫特罗; 肺功能; 白细胞介素-8; 基质金属蛋白酶-9; 白细胞介素-17

中图分类号: R563

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0037.04

慢性阻塞性肺疾病属于呼吸内科的常见疾病, 以呼吸道气流受限为特征, 咳嗽、咳痰、胸闷喘息及呼吸困难为其主要临床症状, 如未获得及时有效的治疗, 则可导致患

者肺通气功能障碍, 部分严重患者还可并发呼吸衰竭、肺性脑病等疾病, 严重威胁患者的生命健康。目前布地奈德福莫特罗为临床上治疗慢性阻塞性肺疾病的常用药物, 其

作者简介: 吴永强, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸内科相关疾病的诊治。

的下调或对 HER2 受体信号传导途径的干扰, 提高肿瘤细胞对化疗的敏感性^[8]。上述数据结果可知, 治疗后, 试验组患者血清肿瘤标记物水平均显著低于对照组, 提示曲妥珠单抗治疗乳腺癌根治术后 HER2 阳性, 可有效降低患者血清肿瘤标记物水平, 提高治疗效果。

综上, 乳腺癌根治术后 HER2 阳性患者采用曲妥珠单抗治疗, 可显著提高临床疗效, 提高生存率, 降低血清肿瘤标记物水平, 且不增加不良反应, 具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 吕勉, 潘小明, 王慧玲, 等. 循环肿瘤细胞数量的变化情况对 HER2 阳性早期乳腺癌患者治疗效果及预后的影响 [J]. 癌症进展, 2019, 17(14): 1659-1663.
- [2] 董懿, 王钢乐, 曹技磊. 曲妥珠单抗联合新辅助化疗治疗 HER2 阳性乳腺癌的临床疗效及对患者生存质量的影响 [J]. 癌症进展, 2019, 17(19): 2299-2301.
- [3] 周洁, 田春琴, 钟敏. 曲妥珠单抗治疗乳腺癌腺体切除术后

HER2 阳性患者的近远期疗效及安全性 [J]. 癌症进展, 2019, 17(17): 2026-2029.

- [4] 薛卫成, 阚秀. 介绍乳腺癌 TNM 分期系统 (第 6 版) [J]. 诊断病理学杂志, 2008, 15(3): 161-164.
- [5] 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 (2011 版) [J]. 中国癌症杂志, 2011, 5(21): 367-417.
- [6] 徐巧萍, 朱洁瑾, 刘坚, 等. HER-2 阳性乳腺癌患者 2 种新辅助化疗方案的药物经济学评价 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(8): 985-992.
- [7] 黄文发, 严颖, 张如艳, 等. 曲妥珠单抗和拉帕替尼在辅助曲妥珠单抗治疗后一线复发的 HER2 阳性晚期乳腺癌治疗中疗效的比较 [J]. 肿瘤, 2020, 33(9): 641-649.
- [8] 辛灵, 张虹, 张爽, 等. 多西他赛 + 卡铂联合曲妥珠单抗方案对早期人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌的新辅助治疗效果 [J]. 中华外科杂志, 2021, 59(3): 222-227.
- [9] 严婕, 何建怀, 胡雄强. 曲妥珠单抗、吉西他滨、紫杉醇联合疗法对转移性乳腺癌患者血清肿瘤标志物和免疫功能的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(6): 919-922.