

• 妇科病专题

曲妥珠单抗联合化疗对人表皮生长因子受体-2 阳性转移性乳腺癌患者免疫功能及肿瘤标志物水平的影响

叶惠兰

(射阳县人民医院肿瘤科, 江苏 盐城 224300)

【摘要】目的 探讨曲妥珠单抗联合多西他赛对人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阳性转移性乳腺癌患者疗效, 免疫功能及血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 153 (CA153)、组织多肽特异性抗原 (TPS) 水平的影响。**方法** 选取射阳县人民医院 2019 年 1 月至 2022 年 5 月收治的 66 例 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者, 按照随机数字表法分为参照组 (采用多西他赛注射液静脉滴注) 和试验组 (采用注射用曲妥珠单抗联合多西他赛注射液静脉滴注), 每组 33 例。两组患者均治疗 6 个疗程, 并随访 4 周。比较两组患者临床疗效, 治疗前后血清 CEA、CA153、TPS, 外周血 T 细胞亚群 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 百分比), 炎症因子 [白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)] 水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 试验组患者临床总有效率为 75.76%, 较参照组的 51.52% 显著升高; 治疗后两组患者血清 CEA、CA153、TPS、炎症因子水平均较治疗前显著降低, 且两组对比试验组更低; 治疗后两组患者外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 百分比均较治疗前显著降低, 而两组对比试验组更高 (均 $P<0.05$); 两组患者治疗前后外周血 $CD8^+$ 百分比组内与组间比较, 以及不良反应总发生率两组间比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。**结论** 对于 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者, 应用曲妥珠单抗联合多西他赛治疗可降低患者血清肿瘤标志物水平, 抑制炎症反应, 治疗效果更佳, 且对机体免疫功能影响更小, 药物安全性较高。

【关键词】 人表皮生长因子受体-2; 乳腺癌; 曲妥珠单抗; 多西他赛; 肿瘤标志物; 免疫功能

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.05.0007.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.05.003

人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阳性乳腺癌为一种具有特殊生物学行为的乳腺癌, 相较于其他乳腺癌, 该类型乳腺癌恶性程度更高, 复发和转移率也更高, 患者预后较差。现阶段, 化疗为治疗 HER-2 阳性乳腺癌的首选方式, 通过多西他赛化疗可有效将肿瘤细胞杀灭, 控制患者疾病进展, 但单纯化疗效果不明显^[1]。分子靶向药物可直接作用于癌细胞的某些位点, 其中曲妥珠单抗作为一种靶向药物, 通过与肿瘤细胞上的 HER-2 蛋白特异性结合, 阻断 HER-2 表达, 从而抑制 HER-2 阳性乳腺癌患者体内肿瘤细胞的增殖, 具有靶向性好、耐受性好等优势^[2]。基于此, 本研究旨在探讨曲妥珠单抗联合化疗治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌的临床效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将射阳县人民医院 2019 年 1 月至 2022 年 5 月收治的 66 例 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者分为两组, 各 33 例。参照组患者年龄 40~70 岁, 平均 (55.00±6.50) 岁; 病程 1~6 年, 平均 (3.50±0.43) 年。试验组患者年龄 41~69 岁, 平均

(55.00±6.45) 岁; 病程 2~5 年, 平均 (3.50±0.40) 年。比较两组患者年龄、病程等一般资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: TNM 分期为 III~IV 期者; 符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017 年版)》^[3] 中的相关诊断标准, 且经穿刺活检为 HER-2 阳性者; 有化疗、分子靶向治疗指征者等。排除标准: 自身免疫性疾病者; 预计生存期 <6 个月者; 合并重要脏器病变者; 内分泌疾病者; 有化疗史者等。本研究经射阳县人民医院医学伦理委员会批准实施, 所有 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 给予参照组患者多西他赛注射液 (辰欣药业股份有限公司, 国药准字 H20093647, 规格: 0.5 mL : 20 mg) 75 mg/m² 静脉滴注, 治疗第 1 天给药, 1 次 /3 周, 持续 3 周为 1 个疗程。给予试验组患者曲妥珠单抗联合化疗: 化疗方案同于参照组, 并给予患者注射用曲妥珠单抗 [Genentech Inc., 注册证号 J20180073, 规格: 440 mg (20 mL) /瓶] 静脉滴注, 治疗第 1 天给药, 首次剂量为 4 mg/kg 体质量, 之后 2 mg/kg 体质量, 1 次 / 周, 3 周为 1 个疗程。两组患者均治疗 6 个疗程后随访 4 周。

1.3 观察指标 ①治疗后判定临床疗效,包括完全缓解:HER-2 阳性转移性乳腺癌患者病灶完全消失且维持 ≥ 4 周;部分缓解:HER-2 阳性转移性乳腺癌患者目标病灶基线长径之和减少 $\geq 30\%$,且维持 ≥ 4 周;疾病稳定:HER-2 阳性转移性乳腺癌患者目标病灶基线长径之和减少 $<30\%$,或者病灶基线长径之和增大 $<20\%$;疾病进展:HER-2 阳性转移性乳腺癌患者目标病灶基线长径之和增大 20% 及以上,或者出现新病灶^[4]。计算两组患者临床总有效率,总有效率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②抽取患者静脉血 5 mL 置于离心管中,离心取血清(3 000 r/min,10 min),采用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 153(CA153)、组织多肽特异性抗原(TPS)水平。③采血方法同②,应用流式细胞仪(美国贝克曼公司,型号:CytoFLEX)检测外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分比。④采血、血清制备、指标检测方法同②,对血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平进行检测。⑤分别记录参照组和试验组患者白细胞计数降低、肝损害、骨髓抑制、恶心呕吐等发生情况,以评估两种方式治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌的安全性。

1.4 统计学方法 通过 SPSS 22.0 统计学软件对本研究数据进行计算处理,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;本研究计量资料经 S-W 法检验均符合正态分布,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 两组患者临床疗效比较 两组间临床总有效率比较,试验组更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效
参照组	33	3(9.09)	14(42.42)	14(42.42)	2(6.06)	17(51.52)
试验组	33	5(15.15)	20(60.61)	7(21.21)	1(3.03)	25(75.76)
χ^2 值						4.190
P 值						<0.05

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 较治疗前,治疗后两组患者肿瘤标志物水平均显著降低,且组间比较,试验组更低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者 T 细胞亚群比较 治疗后两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 百分比均较治疗前显著降低,而试验组上述指标显著高于参照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组患者外周血 CD8⁺ 百分比组内与组间比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者炎症因子水平比较 治疗后两组患者炎症因子水平均显著低于治疗前,且组间比较,试验组更低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较 两组间不良反应总发生率比较(18.18%和 27.27%),差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

3 讨论

HER-2 阳性乳腺癌与其他类型乳腺癌比较,恶性程度更高,预后更差,而该类患者若出现转移的情况,通常情况下无法进行手术切除,需采用化疗以尽可能地控制肿瘤生长。多西他赛可与游离的微管蛋白结合,促进微管双聚体装配成微管,抑制其解聚,可稳定微管状态,使细胞停滞在细胞周期的 G2 及 M 期,最终抑制癌细胞的有丝分裂与增殖,但部分患者会出现耐药、对化疗药物不敏感的问题。

表 2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CEA($\mu\text{g/L}$)		CA153(U/mL)		TPS($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	33	55.28 \pm 6.55	9.83 \pm 0.87*	52.11 \pm 10.23	24.50 \pm 5.21*	24.12 \pm 2.80	19.21 \pm 3.40*
试验组	33	55.32 \pm 6.61	5.59 \pm 0.72*	53.02 \pm 10.92	9.72 \pm 1.02*	25.01 \pm 2.76	13.89 \pm 3.22*
t 值		0.025	21.568	0.349	15.993	1.300	6.526
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。CEA:癌胚抗原;CA153:糖类抗原 153;TPS:组织多肽特异性抗原。

表 3 两组患者 T 细胞亚群比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	33	62.31 \pm 5.62	52.91 \pm 5.45*	31.20 \pm 4.94	23.12 \pm 5.02*	29.42 \pm 5.96	28.92 \pm 6.12
试验组	33	61.98 \pm 5.65	56.21 \pm 5.52*	31.23 \pm 4.92	26.88 \pm 4.87*	29.45 \pm 5.94	29.09 \pm 6.15
t 值		0.238	2.444	0.025	3.088	0.020	0.113
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(ng/mL)		IL-8(ng/mL)		TNF- α (μ g/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	33	41.29 \pm 5.82	28.96 \pm 4.78*	3.63 \pm 0.26	2.35 \pm 0.38*	1.74 \pm 0.26	1.26 \pm 0.25*
试验组	33	42.08 \pm 5.85	21.43 \pm 4.32*	3.65 \pm 0.27	1.61 \pm 0.35*	1.75 \pm 0.24	0.87 \pm 0.18*
t 值		0.550	6.714	0.307	8.228	0.162	7.273
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。IL-6：白细胞介素 -6；IL-8：白细胞介素 -8；TNF- α ：肿瘤坏死因子 - α 。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	白细胞计数降低	肝损害	骨髓抑制	恶心呕吐	总发生
参照组	33	2(6.06)	1(3.03)	1(3.03)	2(6.06)	6(18.18)
试验组	33	2(6.06)	2(6.06)	2(6.06)	3(9.09)	9(27.27)
χ^2 值						0.776
P 值						>0.05

题，单纯进行化疗的效果不理想^[5]。

曲妥珠单抗是靶向治疗 HER-2 阳性乳腺癌的单克隆抗体，主要作用于 HER-2 受体，通过阻断 HER-2 所介导的细胞增殖和细胞生存信号转导通路，消灭肿瘤细胞，缩小肿瘤体积，从而抑制血清肿瘤标志物的释放，对治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌具有特异性^[6-7]。CEA 是恶性肿瘤细胞膜的结构蛋白，可在乳腺癌组织中表达，并分泌于体液中，对于病情预测和疗效判定具有较高的临床价值；CA153 为乳腺癌重要的特异性标志物，多数乳腺癌患者机体内的血清 CA153 水平会明显升高；TPS 水平与乳腺癌组织恶性程度关系密切，肿瘤细胞增殖活跃期间其水平呈明显高表达。本研究两组临床疗效和肿瘤标志物检测结果显示，相较于参照组，治疗后试验组患者的血清 CEA、CA153、TPS 水平显著降低，临床总有效率显著升高，提示曲妥珠单抗联合多西他赛治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌的效果更好，可显著改善患者肿瘤标志物水平。

乳腺癌患者普遍存在免疫抑制，T 淋巴细胞是反映机体免疫系统活性的细胞，T 细胞亚群水平降低提示免疫功能下降^[8]。IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子水平升高会调节细胞间黏附作用，促进肿瘤的特异性抗原表达，同时促使肿瘤新生血管的生成，参与 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者体内肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[9]。本研究中统计学结果显示，治疗后试验组患者血清炎症因子水平低于参照组，外周血 CD3⁺、CD4⁺ 百分比均显著高于参照组，组间不良反应总发生率比较（18.18% 和 27.27%），差异无统计学意义，表明结合曲妥珠单抗可减轻对患者的免疫损伤，减轻炎症反应，且不会明显增加药物不良反应。分析原因可能为，除乳腺癌患者自身存在免疫抑制外，化疗也可破坏机体的正常免疫细胞细胞，导致机体免疫力低下，而曲妥珠单抗产生的抗体依赖性细胞毒效应可促使 HER-2

阳性转移性乳腺癌患者体内免疫细胞聚集，从而杀死肿瘤细胞，对机体免疫功能进行改善，缓解体内炎症反应，且该药还具有高选择性、高效、低毒的特点，可以克服患者对化疗的耐受，安全性较好^[10]。

综上，对于 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者，应用曲妥珠单抗联合多西他赛可降低患者血清肿瘤标志物水平，抑制炎症反应，治疗效果更佳，且对机体免疫功能影响更小，药物安全性较高，值得临床推广及应用。

参考文献

[1] 冯凌飞, 贺曾. 赫赛汀联合多西他赛对人表皮生长因子受体 -2 阳性转移性乳腺癌的临床疗效 [J]. 安徽医药, 2020, 24(10): 2095-2098.

[2] 王晓梅, 王松芝, 欧江华. 曲妥珠单抗联合 TC 方案治疗 HER-2 过度表达乳腺癌的效果及安全性 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(11): 104-107.

[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 (2017 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.

[4] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.

[5] 李芳芳, 高超. 多西他赛、卡铂联合曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌的疗效 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(3): 133-136.

[6] 刘长青. 曲妥珠单抗联合多西他赛治疗 HER2+ 转移性乳腺癌的疗效 [J]. 当代医学, 2019, 25(9): 79-81.

[7] 刘淑珍, 温涛, 陈伟焱. 曲妥珠单抗联合多西他赛对乳腺癌的疗效分析 [J]. 中国药物与临床, 2015, 15(11): 1550-1552.

[8] 沈春燕, 金晓新, 王淑玲. 曲妥珠单抗联合 GEM、CAP 化疗对 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者血清 T 细胞亚群、TPS 水平及生存质量的影响 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(19): 93-97.

[9] 李柱, 童刚领, 王树滨. 肿瘤相关性炎症因子对曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌预后及疗效的影响 [J]. 癌症进展, 2017, 15(7): 814-817.

[10] 惠广盈, 郭艳绒, 阮稳稳. 曲妥珠单抗联合多西他赛对 HER-2 阳性中晚期乳腺癌患者血清肿瘤标志物及免疫功能的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(11): 1180-1183.