

• 妇科病专题

# 曲妥珠单抗联合新辅助化疗对人类表皮生长因子受体 -2 阳性乳腺癌患者预后影响因素分析

王晓娜, 韩樱松, 吴 鹏

(北京市普仁医院普外科, 北京 100062)

**【摘要】目的** 研究曲妥珠单抗联合新辅助化疗 (NACT) 对人类表皮生长因子受体 -2 (HER-2) 阳性乳腺癌患者的预后影响因素, 为临床治疗该疾病提供参考。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2017 年 12 月北京市普仁医院接受 NACT 治疗的 223 例 HER-2 阳性浸润性乳腺癌患者的临床资料, 根据是否联合曲妥珠单抗治疗, 将患者分为非治疗组 (83 例) 和治疗组 (140 例)。统计分析两组患者的临床特征, 随访期间统计患者肿瘤复发、远处转移、死亡情况; 使用 Cox 比例风险回归模型分析患者死亡的影响因素。**结果** 治疗组导管原位癌残留、术后辅助化疗、Miller-Payne (MP) 分级 1~2 级的患者占比均显著低于非治疗组; 患者的随访时间为 38~62 个月, 中位随访时间 57 个月, 治疗组患者复发率、远处转移率及死亡率均显著低于非治疗组 ( $P<0.05$ ); Cox 比例风险回归模型单因素和多因素分析结果显示,  $T_{1-2}$  分期、放疗及 MP 分级是影响 NACT 后 HER-2 阳性乳腺癌患者死亡的独立影响因素 ( $HR=0.716, 0.583, 1.142$ , 均  $P<0.05$ )。**结论** 曲妥珠单抗联合 NACT 可降低 HER-2 阳性乳腺癌患者的复发、远处转移及死亡风险; T 分期、放疗及 MP 分级 1~2 级是影响 NACT 治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者死亡的独立危险因素, 可根据上述因素采取相应措施进行干预, 提高患者生存率, 改善预后。

**【关键词】** 乳腺癌; 曲妥珠单抗; 新辅助化疗; 人类表皮生长因子受体 -2; 预后

**【中图分类号】** R737.9

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.05.0019.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.05.007

乳腺癌是导致全球女性死亡的重要原因。人表皮生长因子受体 -2 (HER-2) 在部分浸润性乳腺癌患者中存在 HER-2 蛋白过表达和基因扩增现象, 与 HER-2 阴性乳腺癌患者比较, HER-2 阳性乳腺癌患者预后更差, 恶性程度高, 且总生存时间 (OS) 短, 远处转移和死亡风险更高<sup>[1]</sup>。针对 HER-2 的单克隆抗体曲妥珠单抗, 可选择性地对 HER-2 蛋白细胞外区域产生作用, 调节 HER-2 阳性肿瘤细胞释放的拓扑异构酶 I 表达, 抑制肿瘤细胞增殖; 此外, 曲妥珠单抗还可以激活固有免疫细胞以杀灭肿瘤细胞, 临床上已经将其用于非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌等多种 HER-2 阳性肿瘤的治疗, 持续抗 HER-2 治疗可有效抑制癌细胞的增殖<sup>[2]</sup>。HER-2 靶向治疗显著改善了新辅助化疗 (NACT) 对 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后, 近年来已证实 NACT 后患者可实现病理完全缓解 (pCR)<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨曲妥珠单抗联合 NACT 治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者预后影响因素, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2017 年 12 月北京市普仁医院接受 NACT 治疗的 223 例 HER-2 阳性

浸润性乳腺癌患者的临床资料, 根据 NACT 是否联合曲妥珠单抗治疗, 将患者分为非治疗组 (83 例) 和治疗组 (140 例)。诊断标准: 参照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2008 版)》<sup>[4]</sup> 中的相关标准。纳入标准: 符合上述诊断标准者; 初次治疗者; 肿瘤分期为  $T_{1-3}$ 、 $N_{1-3}$ 、 $M_0$  者; 接受 NACT 治疗者; HER-2 蛋白阳性表达者; 临床相关资料完整者等。排除标准: 合并其他恶性肿瘤者; 存在远处转移者; 对曲妥珠单抗过敏者等。本研究经院内医学伦理委员会批准。

**1.2 治疗方法** 所有患者均接受蒽环联合紫杉类 NACT 方案治疗: 注射用盐酸多柔比星 [辉瑞制药 (无锡) 有限公司, 国药准字 H20013334, 规格: 10 mg/支] 60 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天静脉滴注; 紫杉醇注射液 (北京协和药厂有限公司, 国药准字 H20083786, 规格: 10 mL : 60 mg) 175 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天静脉滴注; 注射用异环磷酰胺 (哈尔滨三联药业股份有限公司, 国药准字 H20084196, 规格: 1.0 g/支) 600 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天静脉滴注, 21 d 为 1 个疗程, 共治疗 4 个疗程。治疗组患者在上述治疗的基础上联合注射用曲妥珠单抗 [Genentech Inc., 注册证号 J20180073, 规格: 440 mg (20 mL) /瓶]

治疗，初次负荷量为 4 mg/kg 体质量，之后 2 mg/kg 体质量，1 次 / 周，共治疗 12 周。NACT 后经影像学检查，均达到完全缓解，结束后 3~4 周两组患者均进行手术治疗，保乳手术患者于术中和术后前哨淋巴结阳性需进行腋窝淋巴结清扫；对于肿瘤直径大于 5 cm、保乳手术、切缘阳性、腋窝淋巴结阳性患者建议进行放疗；雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）阳性者进行内分泌治疗。

**1.3 观察指标** ①统计并比较两组患者年龄、T 分期、ER、PR 阳性情况、手术方法、是否腋窝淋巴结清扫、是否放疗、是否导管原位癌残留（采用超声检查）、是否内分泌治疗、是否术后辅助化疗、Miller-Payne（MP）分级<sup>[5]</sup>（根据 NACT 后患者肿瘤细胞减少的比例分为 1~5 级，1 级表示肿瘤细胞未减少，5 级表示未见浸润癌细胞）等临床特征。②对两组患者进行随访，统计患者死亡和复发情况。③使用 Cox 比例风险回归模型对经 NACT 治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者的生存情况进行单因素和多因素分析。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用  $\chi^2$  检验；患者生存情况影响因素采用 Cox 比例风险回归模型进行分析，以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床特征情况比较** 治疗组导管原位癌残留、术后辅助化疗、MP 分级 1~2 级的患者占比均显著低于非治疗组，差异均有统计学意义（均  $P<0.05$ ）；两组患者年龄、T 分期、ER、PR 阳性情况、手术方法、腋窝淋巴结清扫、放疗、内分泌治疗等情况经比较，差异均无统计学意义（均  $P>0.05$ ），见表 1。

**2.2 两组患者随访情况比较** 患者的随访时间为 38~62 个月，中位随访时间为 57 个月，末次随访时间为 2022 年 6 月。随访过程中，治疗组、非治疗组中局部复发分别为 3、7 例；发生远处转移分别为 2、6 例；非治疗组 1 例同时存在局部复发和远处转移；治疗组、非治疗组死亡分别为 1、6 例。治疗组患者肿瘤复发率、远处转移率、死亡率分别为 2.14%（3/140）、1.43%（2/140）、0.71%（1/140），非治疗组患者肿瘤复发率、远处转移率、死亡率分别为 9.64%（8/83）、8.43%（7/83）、7.23%（6/83），治疗组复发率、远处转移率及死亡率均显著低于非治疗组，差异均有统计学意义（ $\chi^2=4.747、4.917、5.289$ ，均  $P<0.05$ ）。

**2.3 影响 NACT 后 HER-2 阳性乳腺癌患者生存情况的单因素分析** 本研究中共有 7 例患者死亡，单因素分析结果显示，T<sub>1-2</sub> 分期、放疗及 MP 分级 1~2 级是影响 NACT 治疗后 HER-2 阳性乳腺癌患者预后的相关因素，差异均

表 1 两组患者临床特征情况比较 [例 (%)]

因素	治疗组 (140 例)	非治疗组 (83 例)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)			0.068	>0.05
<50	70(50.00)	43(51.81)		
$\geq 50$	70(50.00)	40(48.19)		
T 分期			0.403	>0.05
T <sub>1-2</sub>	134(95.71)	77(92.77)		
T <sub>3</sub>	6(4.29)	6(7.23)		
ER			3.008	>0.05
阳性	53(37.86)	22(26.51)		
阴性	87(62.14)	61(73.49)		
PR			2.318	>0.05
阳性	34(24.29)	28(33.73)		
阴性	106(75.71)	55(66.27)		
手术方法			0.923	>0.05
保乳手术	51(36.43)	25(30.12)		
乳房切除术	89(63.57)	58(69.88)		
腋窝淋巴结清扫			0.027	>0.05
是	76(54.29)	46(55.42)		
否	64(45.71)	37(44.58)		
放疗			1.425	>0.05
是	62(44.29)	30(36.14)		
否	78(55.71)	53(63.86)		
导管原位癌残留			12.634	<0.05
是	28(20.00)	35(42.17)		
否	112(80.00)	48(57.83)		
内分泌治疗			0.082	>0.05
是	55(39.29)	31(37.35)		
否	85(60.71)	52(62.65)		
术后辅助化疗			14.752	<0.05
是	15(10.71)	26(31.33)		
否	125(89.29)	57(68.67)		
MP 分级			14.131	<0.05
1~2	16(11.43)	22(26.51)		
3~4	75(53.57)	48(57.83)		
5	49(35.00)	13(15.66)		

注：ER：雌激素受体；PR：孕激素受体；MP：Miller-Payne。

有统计学意义（ $HR=0.846、0.531、1.127$ ，均  $P<0.05$ ），见表 2。

**2.4 影响 NACT 后 HER-2 阳性乳腺癌患者生存情况的多因素分析** 将单因素分析中差异有统计学意义的因素（T<sub>1-2</sub> 分期、是否接受放疗及 MP 分级）纳入 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析，结果显示，T<sub>1-2</sub> 分期、放

表 2 影响 NACT 后 HER-2 阳性乳腺癌患者生存情况的 Cox 回归模型单因素分析

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI 值
年龄 (<50 岁)	-0.323	0.315	1.051	>0.05	0.724	0.390~1.342
导管原位癌残留	0.578	0.309	3.496	>0.05	1.782	0.972~3.265
ER 阳性	0.498	0.632	0.620	>0.05	1.645	0.476~5.677
PR 阳性	0.117	0.417	0.079	>0.05	1.124	0.496~2.545
保乳手术	0.224	0.203	1.217	>0.05	1.251	0.840~1.862
腋窝淋巴结清扫	0.149	0.091	2.691	>0.05	1.161	0.971~1.387
内分泌治疗	-0.334	0.203	2.708	>0.05	0.716	0.480~1.065
T <sub>1-2</sub> 分期	-0.167	0.057	8.608	<0.05	0.846	0.757~0.946
放疗	-0.633	0.217	8.509	<0.05	0.531	0.012~0.065
术后辅助化疗	-0.018	0.203	0.008	>0.05	0.982	0.659~1.461
MP 分级 1~2 级	0.133	0.030	15.833	<0.05	1.127	1.062~1.195

疗及 MP 分级 1~2 级是影响 NACT 治疗后 HER-2 阳性乳腺癌患者死亡的独立危险因素, 差异均有统计学意义 ( $HR=0.716、0.583、1.142$ , 均  $P<0.05$ ), 见表 3。

表 3 影响 NACT 后 HER-2 阳性乳腺癌患者生存情况的 Cox 回归模型多因素分析

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI 值
T <sub>1-2</sub> 分期	-0.334	0.083	16.201	<0.05	0.716	0.609~0.842
放疗	-0.540	0.126	18.338	<0.05	0.583	0.455~0.746
MP 分级 1~2 级	0.133	0.047	7.981	<0.05	1.142	1.041~1.252

3 讨论

乳腺癌属于恶性肿瘤, 发生于乳腺上皮细胞组织, 其治疗方法有手术、放化疗及内分泌治疗等, 且化疗为主要治疗方法。HER-2 高表达是乳腺癌患者病情进展的重要原因, 并且是判断乳腺癌预后的独立指标, 曲妥珠单抗是 HER-2 阳性乳腺癌的一线靶向治疗药物, 通过抑制患者 HER-2 基因的过度表达, 阻碍病情的进展。曲妥珠单抗属于抗 HER-2 的单克隆抗体, 可附着于 HER-2 上, 从而阻止人体表皮生长因子附着在 HER-2 上, 抑制癌细胞的生长, 同时其还可以刺激机体自身的免疫细胞去摧毁癌细胞, 主要应用于 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌患者的治疗, 且有研究显示, 采用曲妥珠单抗进行辅助化疗, 可有效降低患者的复发率和死亡率<sup>[6]</sup>。

本研究中首先对是否接受曲妥珠单抗治疗的两组患者的临床特征进行比较, 结果显示, 治疗组导管原位癌残留、术后辅助化疗、MP 分级 1~2 级的患者占比均显著低于非治疗组, 提示曲妥珠单抗联合 NACT 治疗 HER-2 阳性患者可降低患者导管原位癌残留的风险, 提高 MP 分级, 且可减少术后辅助化疗的应用, 疗效确切。在对患者进行随访的过程中, 治疗组肿瘤复发率、远处转移率、死亡率均

显著低于非治疗组, 表明在进行新辅助化疗时联合曲妥珠单抗可使乳腺癌患者的复发率和死亡率降低。孙愚等<sup>[7]</sup>对 HER-2 阳性乳腺癌患者的研究中也发现, 新辅助化疗联合曲妥珠单抗后患者的无病生存期和 OS 均长于单纯化疗组。曲妥珠单抗能够作用于 HER-2 受体的胞外部分, 使 HER-2 与其他 HER 家族基因形成异源二聚体的过程被阻断, 对丝氨酸、苏氨酸激酶等酶的活性产生抑制作用, 导致原癌基因失活, 从而阻止癌症的发生。

本研究中 Cox 回归模型分析发现, T<sub>1-2</sub> 分期、放疗及 MP 分级 1~2 级是影响接受 NACT 后 HER-2 阳性乳腺癌患者生存情况的独立因素。分析原因在于, T 分期越高提示患者肿瘤越大、侵袭程度越高, 患者预后相对更差; T 分期可以通过肿瘤大小对微小转移病灶和孤立性肿瘤结节进行判断, 以腋窝淋巴结转移数目作为分期的重要元素, 能够客观评价淋巴结转移对预后的影响<sup>[8]</sup>。而放疗作为乳腺癌综合治疗的重要方式, 其利用放射线能够将癌细胞杀死, 控制人体内癌细胞的 DNA 复制、分裂及增殖, 减缓肿瘤的发展速度, 减轻患者的病痛; 对于具有放疗适应证患者进行放疗后可以降低其乳腺癌的复发风险, 降低患者死亡风险<sup>[9]</sup>。MP 分级是评估乳腺癌患者治疗前后肿瘤细胞减少比例的重要参数, 分级越高提示细胞减少越多; MP 分级 5 级表明患者接受 NACT 治疗后原肿瘤部位已无浸润性癌细胞, 治疗效果达到了完全缓解, 患者的复发风险较其他 MP 分级更低, 且远期生存率更高, 预后良好。

邵婉婷等<sup>[10]</sup>在对 HER-2 阳性乳腺癌患者采用曲妥珠单抗联合新辅助化疗的治疗效果及其预后影响因素的研究中发现, 采用靶向联合化疗方案治疗的患者, 其 OS 和无病生存期均长于单纯化疗的患者; 同时通过分析发现, 原发肿瘤大小、初诊与术后淋巴结情况及 MP 分级均是 HER-2 阳性乳腺癌患者 OS 和无病生存期的影响因素。



## • 妇科病专题

## 免疫检查点抑制剂在宫颈癌中的研究进展

胡 阳, 陈亚君\*

(长江大学附属荆州医院肿瘤科, 湖北 荆州 434020)

【摘要】宫颈癌源于子宫颈上皮内病变, 是女性最为常见的恶性肿瘤, 晚期或复发转移性宫颈癌的预后较差, 目前临床可用的治疗方法很少。近年来, 免疫疗法为宫颈癌的治疗带来新希望, 通过对晚期、复发性、转移性宫颈癌进行程序性死亡蛋白 1 配体 (PD-L1) 检测, 对 PD-L1 阳性的宫颈癌患者采用免疫检查点抑制剂治疗取得了较好的效果, 且已经成为该类患者治疗的一线首选方案。本文就宫颈癌的发病机制, 免疫检查点的作用机制, 免疫检查点抑制剂的临床应用及联合其他疗法的应用情况, 以及治疗期间的不良反应等方面进行综述, 以期为宫颈癌的治疗提供参考。

【关键词】宫颈癌; 免疫检查点抑制剂; 程序性死亡蛋白 1; 程序性死亡蛋白 1 配体

【中图分类号】R711.74

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.05.0022.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.05.008

作者简介: 胡阳, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 陈亚君, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤。E-mail: 1296400673@qq.com

因此, MP 分级可用来预测曲妥珠单抗联合新辅助化疗后 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后情况, 临床上应根据 HER-2 阳性乳腺癌患者的 T<sub>1-2</sub> 分期、是否进行放疗及 MP 分级对患者进行筛选, 对 T 分期较高、未接受放疗及 MP 分级较低的患者及时采取术后辅助化疗等措施, 以改善患者的预后。

综上, 曲妥珠单抗联合 NACT 治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者可降低患者复发风险; T<sub>1-2</sub> 分期、放疗及 MP 分级 1~2 级是 NACT 治疗 HER-2 阳性乳腺癌影响患者死亡的独立危险因素, 可根据上述因素采取相应措施进行干预, 提高患者的预后效果。但本研究也存在一定局限性, 首先本研究为回顾性分析, 易导致选择偏倚; 其次, 患者化疗方案并未完全均衡, 为了方便统计将单独使用蒽环类或紫杉类化疗者进行了合并, 这种差异可能影响最终研究结果准确性; 另外本研究受患者数量限制和随访时间的影响, 未进行亚组分析, 今后值得更大样本量的前瞻性研究, 进一步明确该结论。

## 参 考 文 献

- [1] NAGARAJ G, MA C X. Clinical challenges in the management of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: a literature review[J]. Adv Ther, 2021, 38(1): 109-136.
- [2] 秦文婧, 张双林. 雌激素受体、孕激素受体及原癌基因 Her-2 在肺腺癌中的表达 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(12): 8-10.
- [3] 伍雁琦, 罗婷. 激素受体 / 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌治疗研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(8): 1028-1032, 1036.
- [4] 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): 448-474.
- [5] 李诚, 张亚因, 张雅婷, 等. 乳腺癌新辅助化疗 Miller/Payne 分级病理疗效相关预测因子分析 [J]. 潍坊医学院学报, 2020, 42(3): 218-221.
- [6] 韩逸群, 樊英, 陈闪闪, 等. 跨线曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌疗效分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(6): 71-75.
- [7] 孙愚, 李帅, 罗婷, 等. 曲妥珠单抗联合新辅助化疗对 HER-2 阳性乳腺癌患者近远期疗效的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(8): 1355-1356.
- [8] 姜朋丽, 付彤, 武盼盼, 等. 不同 T 分期乳腺癌患者分子分型与腋窝淋巴结转移的关系及其临床意义 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2016, 42(1): 144-148.
- [9] DUMA M N, BAUMANN R, BUDACH W, et al. Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO) [J]. Strahlenther Onkol, 2019, 195(10): 861-871.
- [10] 邵婉婷, 付彤, 武盼盼, 等. Her-2 阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗联合新辅助化疗的效果评价及其预后影响因素分析 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2016, 42(2): 351-357.