

帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体 -2 阳性乳腺癌的临床效果评价

祝志强

(徐州医科大学附属医院甲乳外科, 江苏 徐州 221004)

【摘要】目的 探讨帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体 -2 (HER-2) 阳性乳腺癌的临床疗效, 以及对患者肿瘤标志物水平和生活质量的影响。**方法** 回顾性分析 2019 年 6 月至 2022 年 6 月徐州医科大学附属医院收治的 99 例 HER-2 阳性乳腺癌患者的临床资料, 根据治疗方式不同分为 A 组 (49 例, 常规化疗结合曲妥珠单抗治疗) 和 B 组 (50 例, 在 A 组基础上联合帕妥珠单抗治疗), 两组患者均治疗 4 个疗程, 并随访 1 年。比较两组患者临床疗效, 治疗前后的肿瘤标志物水平、生活质量, 以及不良反应发生情况和复发、转移情况。**结果** B 组患者客观缓解率高于 A 组; 与治疗前比, 治疗后两组患者循环肿瘤细胞 (CTC) 阳性率、血清糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 153 (CA153)、胸苷激酶 1 (TK-1) 水平均降低, 且 B 组患者血清 CA125、CA153、TK-1 水平均低于 A 组; 与治疗前比, 治疗后两组患者生命质量测定量表 (QLQ-C30) 各项得分均升高, 且 B 组均高于 A 组; B 组患者转移率低于 A 组 (均 $P < 0.05$)。两组疾病控制率、CTC 阳性率、复发率比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌临床疗效较好, 可降低患者肿瘤标志物水平, 提高生活质量, 降低复发及转移风险, 且不会增加药物不良反应, 具有较高的安全性。

【关键词】 人表皮生长因子受体 2; 乳腺癌; 帕妥珠单抗; 曲妥珠单抗; 肿瘤标志物

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.07.0081.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.07.026

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 与家族遗传、晚婚晚育、绝经时间等有关, 可对患者造成较大的不良影响。人表皮生长因子受体 -2 (HER-2) 阳性乳腺癌与一般的乳腺癌具有相同表现, 但其癌细胞内部的 HER-2 基因存在高度表达状态。目前, 国内对于 HER-2 阳性乳腺癌患者多以靶向药物治疗为主, 曲妥珠单抗是一种用于治疗恶性肿瘤的靶向药物, 是抗 HER-2 的单克隆抗体, 可通过阻止人体表皮生长因子在 HER-2 上的附着以阻断

癌细胞生长, 从而抑制由于 HER-2 过度表达造成的肿瘤细胞增殖, 但由于 HER-2 阳性乳腺癌更易在治疗过程中产生耐药性, 导致部分患者在接受治疗后仍出现了病情进展^[1]。帕妥珠单抗是第一个被称作人表皮生长因子受体 (HER) 聚化抑制剂的单克隆抗体, 同为针对 HER-2 靶点的靶向药物, 其能够通过竞争性与 HER-2 结合以阻断其下游信号通路, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 促进肿瘤细胞凋亡^[2]。基于此, 本研究旨在探讨帕妥珠单抗联合

作者简介: 祝志强, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 甲状腺、乳腺疾病的规范化诊疗。

- [2] 杨金辉, 孙建涛, 郝彤彤. 超微经皮肾镜与输尿管软镜对直径 2~3 cm、高 CT 值肾结石的治疗价值比较 [J]. 中国实用医刊, 2019, 46(16): 37-39.
- [3] 张东兴, 沈洪亮, 刘文辉, 等. <3 cm 肾结石行输尿管软镜钬激光碎石术的疗效与安全性评估 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 26(8): 664-667.
- [4] 叶章群, 邓耀良, 董诚, 等. 泌尿系结石 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 247-248.
- [5] 赵慧, 韩胜, 杜凌云, 等. FURL、D-PCNL 单用或联合治疗 <2 cm 肾结石的效果差异及对 VAS 评分、术后并发症的影响 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39(6): 1023-1027.
- [6] 梁国栋. 经尿道输尿管软镜与经皮肾镜碎石取石术治疗直径 2~4 cm 肾结石的安全性和近期效果比较研究 [J]. 河南外科学杂志, 2024, 30(1): 133-135.
- [7] 付汉川, 晋学飞, 李宏岩. 2 种微创方法治疗 CT 值 $\leq 1\ 200$ HU 的 2~4 cm 肾结石的疗效对比 [J]. 中国微创外科杂志, 2023, 23(8): 576-580.
- [8] 江超. 输尿管软镜钬激光碎石术与微通道经皮肾镜钬激光碎石术治疗输尿管上段结石的对比研究 [J]. 基层医学论坛, 2024, 28(4): 51-54.
- [9] 胡小剑, 郑亮, 张志刚, 等. 输尿管软镜碎石术与无管化微创经皮肾镜取石术治疗 2 cm 及以下肾结石疗效对比 [J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(12): 1457-1459.
- [10] 程全科, 王凯, 吴国英, 等. 经皮肾镜取石术与软性输尿管镜碎石术治疗 1.5~2.2 cm 肾结石疗效比较 [J]. 实用医药杂志, 2021, 38(5): 435-438.

曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌的临床疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 6 月至 2022 年 6 月徐州医科大学附属医院收治的 99 例乳腺癌患者的临床资料，根据治疗方式不同分为 A 组（49 例）和 B 组（50 例）。A 组患者中 TNM 分期^[3]：Ⅱ期 36 例，Ⅲ期 13 例；年龄 47~76 岁，平均（60.48±5.78）岁；肿瘤直径 2~7 cm，平均（4.64±1.87）cm。B 组患者中 TNM 分期：Ⅱ期 40 例，Ⅲ期 10 例；年龄 49~77 岁，平均（61.68±5.47）岁；肿瘤直径 2~8 cm，平均（4.71±1.75）cm。比较两组患者一般资料，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），可比。诊断标准：参照《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南 2018.V1》^[4]中的相关诊断标准。纳入标准：（1）符合上述诊断标准；（2）病理学检查结果显示 HER-2 阳性；（3）首次诊断为乳腺癌；（4）无远处器官转移；（5）病灶可测量。排除标准：（1）合并肝、肾功能障碍；（2）心脏功能不全；（3）合并其他恶性肿瘤；（4）有远处器官转移。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 A 组实施常规化疗方案结合曲妥珠单抗治疗。常规化疗方案：紫杉醇注射液（北京协和药厂有限公司，国药准字 H10980069，规格：5 mL：30 mg）135~175 mg/m²、注射用卡铂（山东北大高科华泰制药有限公司，国药准字 H37020118，规格：0.1 g/支）0.3 g/m²，静脉滴注，1 次/疗程，紫杉醇给药前 6、12 h 口服地塞米松片（福州海王福药制药有限公司，国药准字 H35021170，规格：0.75 mg/片）15 mg；注射用曲妥珠单抗（上海复宏汉霖生物制药有限公司，国药准字 S20217019，规格：60 mg/瓶），首个疗程药物剂量为 8 mg/kg 体质量，之后调整为 6 mg/kg 体质量，静脉滴注给药，1 次/疗程。B 组在 A 组基础上联合帕妥珠单抗治疗。常规化疗方案及曲妥珠单抗使用方法同 A 组，帕妥珠单抗注射液 [Roche Diagnostics GmbH，注册证号 SJ20180029，规格：420 mg（14 mL）/瓶]，首个疗程药物剂量为 840 mg，之后调整为 420 mg，静脉滴注给药，1 次/疗程。所有患者均以 21 d 为 1 个疗程，总治疗时间为 4 个疗程，并通过门诊及电话形式对患者持续随访 1 年。

1.3 观察指标 （1）临床疗效。治疗后根据《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南 2018.V1》^[4]对患者临床疗效进行评估，分为完全缓解（肿瘤病灶及病症消失）、部分缓解（基线病灶长径总和缩小≥30%）、稳定（基线病灶长径总和缩小<30%，或基线病灶长径总和增加<20%）及进展（基线病灶长径总和增加≥20%，最小

绝对值增加 5 mm，出现新病灶）。客观缓解率 = 完全缓解率 + 部分缓解率。疾病控制率 = 完全缓解率 + 部分缓解率 + 稳定率。（2）肿瘤标志物。取患者治疗前后空腹静脉血 6 mL，离心（转速 3 000 r/min，时间 10 min）后取上层清液作为血清标本，通过免疫磁珠法检测循环肿瘤细胞（CTC）阳性率（判定标准：CTC>2 个/3.2 mL）；通过化学发光免疫分析法检测糖类抗原 125（CA125）、糖类抗原 153（CA153）水平；通过酶联免疫吸附法检测胸苷激酶 1（TK-1）水平。（3）生活质量。以生命质量测定量表（QLQ-C30）^[5]对患者生活质量进行评估，该量表共 6 个维度，包括躯体、角色、认知、情感、社会及整体健康，各项分值均为 0~100 分，评分越高代表生活质量越佳。（4）不良反应。记录两组患者治疗期间不良反应（胃肠反应、白细胞减少、心悸、味觉改变、骨髓抑制）发生情况。不良反应总发生率为各不良反应发生率之和。（5）复发、转移情况。记录随访期间癌症复发、转移情况。复发标准：治疗后再次出现局部皮瓣结节、肿块、周围淋巴结肿大等症状；血液中肿瘤标志物再次明显升高；影像学检查结果表明出现结节、肿块等；组织或细胞病理学确诊^[4]。转移标准：淋巴结、胸壁出现肿块；超声、CT、MRI 及骨扫描等检查发现存在癌症转移；肿瘤标志物异常升高；组织或细胞病理检查确诊^[4]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验；计量资料经 S-W 法检验证实符合正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 B 组患者客观缓解率高于 A 组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），B 组患者疾病控制率高于 A 组，但经比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），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	稳定	进展	客观 缓解	疾病 控制
A 组	49	2(4.08)	23(46.94)	17(34.69)	7(14.29)	25(51.02)	42(85.71)
B 组	50	9(18.00)	33(66.00)	7(14.00)	1(2.00)	42(84.00)	49(98.00)
χ^2 值						12.305	3.511
P 值						<0.05	>0.05

2.2 两组患者肿瘤标志物水平比较 与治疗前比，治疗后两组患者 CTC 阳性率、血清 CA125、CA153、TK-1 水平均降低，且 B 组患者血清 CA125、CA153、TK-1 水平均低于 A 组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），治疗后 B 组

患者 CTC 阳性率低于 A 组, 但经比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 QLQ-C30 评分比较 与治疗前比, 治疗后两组患者 QLQ-C30 各项得分均升高, 且 B 组均高于 A 组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者不良反应总发生率经比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	胃肠反应	白细胞减少	心悸	味觉改变	骨髓抑制	总发生
A 组	49	13(26.53)	1(2.04)	4(8.16)	3(6.12)	2(4.08)	23(46.94)
B 组	50	11(22.00)	2(4.00)	1(2.00)	4(8.00)	4(8.00)	22(44.00)
χ^2 值							0.086
P 值							>0.05

2.5 两组患者复发、转移情况比较 A 组复发 3 例, B 组复发 0 例, B 组复发率 (0.00%) 低于 A 组 (6.12%), 但经比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.417$, $P>0.05$); A 组转移 13 例, B 组转移 2 例, B 组转移率 (4.00%) 低于 A 组 (26.53%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.772$, $P<0.05$)。

3 讨论

HER-2 阳性乳腺癌恶性程度更高, 具有更强的侵袭性, 晚期癌细胞可发生远处转移, 引起多器官病变, 无法治愈且预后欠佳。曲妥珠单抗主要通过 HER-2 受体的高亲和

力结合, 从而抑制癌细胞的生长扩散, 并可激活免疫系统, 以帮助机体抵抗癌细胞的侵袭, 然而在实际治疗过程中, 单靶治疗的疗效差异与耐药性一直会影响治疗效果^[6]。

帕妥珠单抗是首个针对 HER-2 依赖型结合位点的靶向药物, 其主要通过阻断 HER-2 与其他 HER 家族受体二聚物以抑制 HER-2 信号通路的配体依赖性激活^[7]。本研究中, B 组患者客观缓解率高于 A 组, B 组患者疾病控制率高于 A 组, 但差异无统计学意义; 治疗后 B 组患者 QLQ-C30 各项得分均高于 A 组, 这表明帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌临床疗效较好, 可提高患者生活质量。两种单抗药物能够通过不同的作用机制同时攻击 HER-2 阳性乳腺癌癌细胞的两个不同靶点, 从而更加有效地抑制癌细胞的生长扩散, 避免单一用药时需更高的药物剂量以达到相同的治疗效果, 从而减轻药物不良反应, 使患者获得明显的生存获益的同时也能够减轻治疗痛苦, 从而提高生活质量^[8]。

CA125、CA153 均为临床常用的肿瘤标志物, TK-1 是一种与细胞增殖有关的代谢酶, 可将 DNA 脱氧核苷酸转变为核苷酸, 其与肿瘤细胞的增殖密切相关; CTC 阳性率是一种评估肿瘤细胞扩散风险的方法, 临床多用于评估肿瘤是否发生远处转移^[9]。本研究中, 治疗后 B 组患者血清 CA125、CA153、TK-1 水平及 CTC 阳性率均低于 A 组; B 组患者复发率和转移率均低于 A 组, 这表明帕妥珠单抗联

表 2 两组患者肿瘤标志物水平比较

组别	例数	CTC 阳性 [例 (%)]		CA125(U/mL, $\bar{x} \pm s$)		CA153(U/mL, $\bar{x} \pm s$)		TK-1(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	49	21(42.86)	11(22.45)*	60.31 \pm 6.23	26.37 \pm 3.70*	75.03 \pm 8.74	46.85 \pm 5.86*	8.88 \pm 1.40	5.03 \pm 0.89*
B 组	50	22(44.00)	9(18.00)*	61.03 \pm 6.54	22.21 \pm 3.64*	76.18 \pm 8.01	38.41 \pm 6.92*	9.40 \pm 1.49	3.59 \pm 0.89*
χ^2/t 值		0.013	0.304	0.561	5.639	0.683	6.543	1.789	8.049
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。CTC: 循环肿瘤细胞; CA125: 糖类抗原 125; CA153: 糖类抗原 153; TK-1: 胸苷激酶 1。

表 3 两组患者 QLQ-C30 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	躯体		角色		认知	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	49	44.80 \pm 5.25	63.66 \pm 5.35*	46.16 \pm 4.10	65.27 \pm 4.52*	55.72 \pm 5.55	76.17 \pm 6.19*
B 组	50	44.03 \pm 5.34	66.79 \pm 5.29*	46.20 \pm 4.22	67.59 \pm 4.46*	55.40 \pm 5.39	82.21 \pm 4.59*
t 值		0.723	2.927	0.048	2.571	0.291	5.522
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	情感		社会		整体健康	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	49	39.47 \pm 5.15	72.37 \pm 4.24*	41.44 \pm 5.06	64.84 \pm 5.26*	41.50 \pm 5.23	66.17 \pm 5.09*
B 组	50	39.28 \pm 5.36	75.65 \pm 4.01*	41.18 \pm 5.33	68.02 \pm 4.27*	41.34 \pm 5.33	70.33 \pm 5.10*
t 值		0.180	3.955	0.249	3.306	0.151	4.062
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。QLQ-C30: 生命质量测定量表。

合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌可降低患者肿瘤标志物水平及复发、转移风险。分析其原因可能为,曲妥珠单抗可激活免疫细胞,发挥抗肿瘤作用,并阻断 HER-2 与 HER-2 形成“同源二聚体”,引发非配体途径活化;帕妥珠单抗可阻断 HER-2 下游细胞内信号转导通路,阻断癌细胞增殖信号,并阻断 HER-2 与 HER-3 形成“异源二聚体”,引发配体依赖途径活化,二者联合具有协同效应,可进一步增强抗 HER-2 效果,从而抑制肿瘤增殖生长,降低血清肿瘤标志物水平,从而降低复发和转移风险^[10]。另外,本研究中,两组不良反应总发生率经比较,差异无统计学意义,这提示帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌不会增加药物不良反应,安全性较好,这可能是由于联合用药治疗效果增强,可促进药物进入肿瘤组织发挥药效,从而降低肿瘤组织外药物浓度,因此患者不会因联合用药而明显增加药物不良反应。

综上,帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌临床疗效较好,可降低患者肿瘤标志物水平,提高生活质量,降低复发及转移风险,且不良反应较少,具有较高的安全性。但本次研究样本量较少,仍有待后续进一步纳入更多研究对象分析帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌的确切应用效果。

参考文献

[1] 魏松之,魏淑琴,李铂.新辅助用药帕妥珠单抗 B 曲妥珠单抗在局部晚期、炎症性或早期 her2 阳性老年乳腺癌患者中有效性及安全性[J].中国老年学杂志,2023,43(1):44-47.

[2] 刘恒,李秀楠,王钢乐.曲妥珠单抗与帕妥珠单抗双靶向 B 化疗药物在人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的效果以及影响因素[J].中国医药,2023,18(10):1517-1521.

[3] 杨宝军.HER-2、PCNA 蛋白表达水平与乳腺癌患者 TNM 分期的关联性分析[J].医药论坛杂志,2019,40(3):104-105.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2018.V1[M].北京:人民卫生出版社,2018:25-28.

[5] 唐政,王继伟,张庆云,等.QLQ-BR23 和 EORTC QLQ-C30 测量康复锻炼对乳腺癌患者生命质量的影响[J].复旦学报(医学版),2015,42(5):589-595.

[6] 赵小雪,张钢龄,韩旭,等.人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌应用新辅助治疗的疗效及影响因素分析[J].癌症进展,2023,21(5):512-516.

[7] 陈乜,李永飞,陆澄.曲妥珠单抗和帕妥珠单抗 B 蒽环类药物新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的效果分析[J].临床肿瘤学杂志,2023,28(12):1035-1039.

[8] 唐友琼,张棋,谭道富,等.曲妥珠单抗结合帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌的疗效及对血清 miR-375、miR-30d 表达变化的影响[J].河北医学,2023,29(11):1916-1922.

[9] 张杨,李鹏,刘纲.帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌患者的疗效及对血清 nectin-4 与 TK-1 表达的影响[J].中国医师杂志,2021,23(1):72-76.

[10] 夏蕾,马文飏.白蛋白紫杉醇 B 曲妥珠单抗及帕妥珠单抗对人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者的疗效[J].川北医学院学报,2023,38(11):1522-1525,1567.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《现代医学与健康研究电子杂志》专题栏目约稿通知

为了更好地服务读者,加强各个学科的学术交流,2024 年《现代医学与健康研究电子杂志》继续开设专题栏目,内容包括该专题所涉及领域或学科的临床研究论著,以及对学科研究现状、进展的综述等,请登录本刊网站(<http://xdyx.ijournals.cn>)查询来稿要求。本刊会在杂志上提前预告部分重点专题,希望各学科的专家、学者以及相关的人员踊跃投稿,本刊将优先安排(特别提示:专题的刊出不影响其他来稿的出版)。期待各个专题相关领域的专家、学者能在此分享研究心得,共同促进我国医学学术繁荣。

《现代医学与健康研究电子杂志》2024 年部分重点专题

第 1 期	心内科专题	第 2 期	呼吸内科专题	第 3 期	消化内科专题
第 4 期	神经内科专题	第 5 期	妇科专题	第 6 期	产科专题
第 7 期	骨伤科专题	第 8 期	糖尿病专题	第 9 期	泌尿系统疾病专题