

曲妥珠单抗治疗 45 例 HER-2 阳性乳腺癌安全性的初步观察

350014 福州 福建省肿瘤医院乳腺内科

林琳, 刘健¹, 李娜妮, 陈心华, 陈丽敏, 吴凡, 李重颖, 黄伟伟, 洪熠, 郑弘宇, 施纯政

【摘要】目的 探讨 HER-2 阳性乳腺癌患者应用曲妥珠单抗治疗的安全性。**方法** 45 例 HER-2 阳性乳腺癌患者接受 3 周 1 次的曲妥珠单抗治疗, 首次以负荷剂量 8 mg/kg 给药, 然后每 3 周给予 6mg/kg 静脉滴注, 观察其毒副反应, 特别是对心脏功能的影响。**结果** 45 例中接受治疗 >1 年为 4 例(8.9%), 6~12 个月为 17 例(37.8%), <6 个月为 24 例(53.3%)。有 2 例在第 1 次用药时出现寒战和发热; 6 例患者治疗后左心射血分数下降, 其中 2 例下降超过 10%; 19 例治疗过程中出现轻度 ST-T 波改变, 但未出现心力衰竭。**结论** 曲妥珠单抗对 HER-2 阳性国人乳腺癌患者心脏功能有一定影响, 应在治疗中注意监测观察, 但总体安全性良好。

【关键词】 乳腺癌; HER-2 阳性; 曲妥珠单抗; 安全性

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2010)11-0996-03

Primary safety analysis of trastuzumab in 45 cases of HER-2 positive breast cancer patients

LIN Lin, LIU Jian, LI Na-ni, CHEN Xin-hua, CHEN Li-min, WU Fan, LI Chong-ying, HUANG Wei-wei, HONG Yi, ZHENG Hong-yu, SHI Chun-mei. Breast Medical Department, Fujian Provincial Tumor Hospital, Fuzhou 350014, China

Corresponding author: LIU Jian, E-mail: liujianfj@yahoo.com.cn

【Abstract】Objective This study was to analyze the safety of trastuzumab combined with chemotherapy in 45 cases of Chinese HER-2 positive breast cancer patients. **Methods** Forty-five patients with HER-2 positive breast cancer were enrolled in the study. Trastuzumab combined with chemotherapy was administered every 21 days. The initial dose was 8 mg/kg, and the subsequent dose was 6mg/kg. The side effects of these patients were analyzed, especially cardiotoxicity. **Results** There were 4 patients (8.9%) achieved >12 months, 17 patients (37.8%) achieved 6-12 months, 24 patients (53.3%) achieved <6 months. Two patients had shivering and fever during the first infusion with trastuzumab. Left ventricular ejection fraction(LVEF) level dropped in 19 cases after the treatment with trastuzumab, and 2 of them decreased more than 10%, however, no cardiac failure was observed. **Conclusion** Trastuzumab shows a satisfactory safety profile in Chinese patients with HER-2 positive breast cancer. However, the potential cardiotoxicity of trastuzumab should be carefully monitored during therapy.

【Key Words】 Breast cancer; HER-2 positive; Trastuzumab; Safety

近几十年来, 乳腺癌的发病率在世界范围内呈上升趋势, 乳腺癌已成为女性最常见的恶性肿瘤之一^[1]。HER-2/neu(C-erb-B2) 基因是乳腺癌的主要致病相关基因, 大约有 20%~30% 的乳腺癌患者 HER-2 阳性, 这与患者的不良预后关系密切^[2]。曲妥珠单抗(Trastuzumab) 是一个重组的人源化抗 p185 HER-2 的单克隆抗体, 与 HER-2/neu 蛋白有高度的亲和力, 单药治疗对 HER-2 阳性乳腺癌有一定的效果^[3]。国际多中心研究已经证实, 曲妥珠单

抗对 HER-2 阳性的乳腺癌术前新辅助和术后辅助及复发转移的乳腺癌治疗均有良好的疗效。2010 年 NCCN 指南推荐曲妥珠单抗可用于 HER-2 阳性乳腺癌的新辅助、辅助和复发转移的治疗^[4]。本文回顾性分析本科室 45 例乳腺癌经曲妥珠单抗每 3 周 1 次注射方案治疗的安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2007 年 12 月至 2010 年 2 月在福

1 通讯作者, E-mail: liujianfj@yahoo.com.cn

建省肿瘤医院乳腺内科接受曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性的乳腺癌患者共 45 例,所有病例均经组织病理学检查后确诊为浸润性导管癌,免疫组化或 CISH 或 FISH 检测为 HER-2 阳性,用药前行标准 12 导联的心电图作筛选检查,结果均无明显异常,所有患者在用药前行心脏核素扫描示左室收缩舒张功能大致正常。45 例患者均为女性,中位年龄 44 岁(27~72 岁);绝经前 40 例,绝经后 5 例。

1.2 HER-2 阳性结果判定标准 HER-2 蛋白表达于细胞膜,定位于细胞核者为细胞核内出现棕黄色颗粒即为阳性细胞,定位于细胞膜不完整或完整的棕黄色染色即为阳性细胞,根据肿瘤细胞的染色情况: $\leq 10\%$ 肿瘤细胞染色为(-); $> 10\%$ 肿瘤细胞有不完整胞膜染色为(+), $> 10\%$ 肿瘤细胞有较弱但完整胞膜染色为(++); $> 10\%$ 肿瘤细胞有较强的完整胞膜染色为(+++)。本研究根据 2008 年乳腺癌 NCCN 指南 HER-2 检测标准将免疫组化染色(-)、(+)计为 HER-2 阴性,(++)为 HER-2 状态不详,(+++)为 HER-2 阳性^[5],对于免疫组化检测(++)者应进一步使用 CISH 或 FISH 检测有无 HER-2 基因扩增。本组患者免疫组化检测 HER-2(+++)40 例,HER-2(++)5 例经 CISH 或 FISH 检测为基因扩增,故 HER-2 阳性患者共 45 例。见表 1。

1.3 给药方法 入组的 3 例为术前患者,42 例为术后患者。曲妥珠单抗的首次剂量为 8mg/kg,第 2 次和以后的维持剂量为 6mg/kg,每 3 周给药 1 次。药物溶于生理盐水中 90min 内滴完。患者首次应用曲妥珠单抗观察至少 6h(即在输注完后 4.5h),如果首次应用未出现严重输注反应,第 2 次用药的观察时间可缩短至 2h(即输注完后 30min)。全组患者无合并用药,预计使用时间为 1 年。

1.4 毒副反应的观察和评价标准 治疗过程中按 NCI-CTC 3.0 标准观察和记录所有毒副反应,记录用药前后的血压、脉搏、体温。每 3 周检查血常规、肝肾功能和心电图,每 3 个月复查左心射血分数(LVEF)。如果 LVEF 下降 $> 10\%$ 且 $< 50\%$,应考虑停止应用曲妥珠单抗。按照 NYH 分级标准,出现Ⅲ级或Ⅳ级心功能不全的患者应停止曲妥珠单抗治疗。根据心电图检查报告中 ST-T 段的下移幅度判定心肌劳损程度。

表 1 45 例乳腺癌患者的临床病理特征

临床病理参数	n	百分比(%)
年龄(岁)		
<50	31	68.9
≥ 50	14	31.1
月经状态		
绝经后	5	11.1
绝经前	40	88.9
ER/PR		
阳性	29	64.4
阴性	16	35.6
Ki-67		
<10%	6	13.3
$\geq 10\%$	24	53.3
不详	15	33.3
放疗		
左胸壁	5	11.1
右胸壁	4	8.9
未行放疗	36	80.0
曲妥珠单抗治疗时间		
<6 个月	24	53.3
6~12 个月	17	37.8
>12 个月	4	8.9
先前用过的化疗药物		
蒽环类	1	2.2
紫杉类	17	37.8
蒽环类和紫杉类	7	60.0

2 结果

45 例中接受治疗 > 12 个月者占 8.9%,6~12 个月者占 37.8%,治疗 < 6 个月者占 53.3%。早期停药的患者主要原因为经济原因或疾病进展。45 例中没有因毒副反应而停止治疗的患者。毒副反应总体评价少见,主要毒副反应包括发热、寒战,未观察到血液学毒性、严重的心脏事件及肝功能损害。

2.1 静脉输注相关症状 寒战和发热各 2 例(4.4%),均发生在第 1 次静脉输注过程中,出现这些反应后暂停曲妥珠单抗,给予地塞米松、异丙嗪等对症治疗,待症状消失后继续曲妥珠单抗治疗,上述毒副反应未再出现,未发生严重毒副反应。

2.2 心脏安全性评估 45 例患者中 44 例曾用过紫杉类药物,28 例用过蒽环类药物。入组前的心功能评价、心电图检查、心脏核素扫描检查结果均基本正常(其中 2 例入组前 LVEF 为 49% 及 49.9%)。全组

45 例患者在接受曲妥珠单抗治疗后复查心脏核素扫描, 6 例 LVEF 下降, 其中 3 例 LVEF < 50%, 分别是 49%、48% 和 46% (不包括入组前 LVEF < 50% 的 2 例)。2 例 LVEF 下降 > 10%, 心电图检查正常, 患者无自觉症状, 在密切观察下继续治疗, 治疗后 3 个月复查 LVEF 恢复正常。1 例 LVEF 不仅下降 > 10% 且 LVEF 为 46%, 故终止治疗。心电图检查有 19 例出现轻度的 ST-T 波改变, 但患者无自觉症状, 未终止治疗。全组未出现有症状的心功能不全, 治疗前后 NYH 心功能分级均为 I 级。

3 讨论

1987 年 Slamon 等^[2]确立了 HER-2 是有别于肿瘤大小、淋巴结及激素受体外的乳腺癌重要预后因子, 同时 HER-2 也是肿瘤复发和生存期长短的独立预后因子, HER-2 的过表达往往提示肿瘤恶性程度高、进展迅速、无病生存期和总生存期缩短。由于 HER-2/neu 蛋白位于细胞表面, 易被抗体接近, 故 HER-2 蛋白可作为乳腺癌分子治疗的一个靶点。目前针对 HER-2 蛋白靶向治疗的最主要手段为单克隆抗体, 曲妥珠单抗即是此类分子靶向治疗药物的代表。

HER-2 基因扩增是乳腺癌中最常见的遗传性损伤。由于分子靶向治疗针对的是肿瘤细胞内某一个发生了变化的蛋白质分子、核苷酸片段或基因产物进行治疗, 所以理论上只攻击肿瘤细胞, 而不影响正常细胞的功能。曲妥珠单抗是人源化的抗 HER-2 单克隆体, 本身异源性低, 对非靶细胞杀伤性小, 因而副作用小, 主要的毒副作用是心脏不良事件, 但是发生率不高。在 HERA 试验中治疗组患者发生严重心脏毒性者比安慰剂组增加了 0.5%^[6]。B-31 和 N9831 试验的结果显示, 3、4 级充血性心力衰竭发生率在曲妥珠单抗治疗组分别是 4.1% 和 2.9%^[7]。B-31 研究还明确了心脏毒性的潜在危险因素包括年龄 > 50 岁、高血压、基础射血分数在正常低值。无关因素包括糖尿病、左胸壁放疗、吸烟、心脏病家族史、服用降脂药等。第 32 届圣安东尼奥乳腺癌大会报道了两项长期随访大型临床试验 (NCCTG9831 和 BCIRG-006) 随访 5 年的结果, 对 HER-2 阳性乳腺癌术后辅助治疗联合应用曲妥珠单抗治疗 1 年的患者, 至少 80% 仍无病生存, 这从另一方面表明, 长

期使用曲妥珠单抗治疗是安全的, 包括联合曲妥珠单抗治疗具备心脏安全性。

本组 45 例的回顾性分析结果与国外研究结果相似。在治疗后复查 LVEF 的 45 例中, 6 例 (13.3%) LVEF 下降, 其中 2 例下降超过 10%。此外, 45 例中的 19 例在治疗过程中曾出现 ST-T 波改变。这些结果说明曲妥珠单抗对心脏功能有一定影响, 应在治疗中注意监测。虽然本组尚未发现明显心功能衰竭的患者, 但参照文献大宗病例报告, 这一可能性仍应警惕。此外, 本组仅 2 例出现寒战和发热, 且症状轻微, 对症处理后好转, 未影响曲妥珠单抗的治疗。本组也未发现其他器官功能毒性。

本研究结果显示, 对于 HER-2 阳性患者术后辅助应用曲妥珠单抗应注意监测, 警惕对心脏的影响。从本组治疗经验来看, 曲妥珠单抗较少造成心功能损害, 对大多数患者而言是安全的。但是本研究的例数不多, 尚需大样本的临床观察。

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66.
- [2] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene [J]. Science, 1987, 235(4785): 177-182.
- [3] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first line treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3): 719-726.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer treatment guidelines 2006 [M]. NCCN Guidelines & Clinical Resources [2010-02-25]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [5] Sasa M, Bando Y, Takahashi M, et al. Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer [J]. J Surg Oncol, 2008, 97(1): 30-34.
- [6] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1659-1672.
- [7] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1673-1684.

收稿日期: 2010-03-06; 修回日期: 2010-05-12