

曲妥珠单抗联合蒽环类及紫杉类方案在乳腺癌新辅助化疗中安全性的观察和分析

谢奕彪* 边莉 王涛 张少华 吴世凯 宋三泰 江泽飞

解放军307医院乳腺肿瘤科, 北京100071

【关键词】 乳腺癌; 新辅助化疗; 不良反应

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2012.05.015

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2012)05-0396-03

人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor, HER-2)是乳腺癌明确的预后指标, HER-2阳性的乳腺癌具有恶性度高、预后差等特点, 应用曲妥珠单抗能够有效的提高pCR率。NOAH临床研究证实, 新辅助化疗中采用曲妥珠单抗联合AT方案对比单纯化疗能显著提高pCR率($P=0.002$)^[1]。目前相关的研究报道相对较少, 由于蒽环类和曲妥珠单抗均存在心脏毒性, 尽管最新的Meta分析认为, 新辅助化疗阶段曲妥珠单抗联合蒽环类药物不增加心脏毒性风险^[2], 但是在新辅助化疗阶段针对HER-2阳性的乳腺癌患者如何安全地从曲妥珠单抗联合化疗中获益成为广泛关注的问题。为此, 本研究总结27例HER-2阳性的乳腺癌患者接受表柔比星及多西紫他赛联合曲妥珠单抗(ATH方案)新辅助治疗中的相关数据, 旨在为HER-2阳性患者新辅助化疗阶段的治疗提供新的选择。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取解放军307医院乳腺肿瘤科2008年12月—2011年12月经病理确诊的乳腺癌患者27例, 均为女性, 年龄34~59岁, 平均年龄45.6岁, 均为免疫组化检测HER-2(+++)或FISH检测阳性, 肿瘤长径为3~5 cm, 17例患者有腋窝淋巴结转移, 10例患者行前哨淋巴结活检术未见淋巴结转移。无既往心脏相关疾病史, 未接受过化疗及纵隔放疗。

1.2 研究方法

所有患者均行ATH新辅助化疗方案, 具体剂量为表柔比星75 mg/m²联合多西他赛75 mg/m², 同时给予曲妥珠单抗4 mg/m², 21 d为1个周期。

按RECIST 1.0标准, 4个周期评价疗效, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和疾病稳定(SD)。监测肿瘤缩小情况以及手术后病理是否达到病理完全缓解(pCR)。

化疗过程中监控患者的心脏毒性相关症状, 做心电图及心脏超声检查, 根据疗效及心脏症状调整方案周期数。

表1 27例原发性乳腺癌患者的基本情况表

Tab. 1 Clinicopathological characteristics and clinical outcomes of the 27 primary breast cancer

Characteristic	n	Percent age/%
Age at diagnosis/year		
Mean±standard deviation	45.4±7.43	
Median	45	
Range	34.00-59.00	
Histologic type		
Invasive ductal carcinoma	27	100
Lymph node metastasis		
Yes	17	63
No	10	37
ER status		
Positive	14	51.9
Negative	13	48.1
PR status		
Positive	14	51.9
Negative	13	48.1
HER-2 status		
+++	19	70.4
++	8	29.6
Response of NST		
CR	2	7.4
PR	22	81.5
SD	3	11.1
pCR		
Yes	8	29.6
No	14	51.9
No surgery	5	18.5

NST: Neoadjuvant systemic therapy; pCR: Pathologic complete response.

*: 军医进修学院, 北京 100853

通信作者: 江泽飞 E-mail:jiangzeifei@medmail.com.cn

1.3 仪器

使用Eclipse-850型心电图记录仪，描记纸速为25 mm/s，电压设定为1 mV，患者入院后在每次化疗期间分别描记十二导心电图，由专业人员对比分析每个周期心电图改变的类型。

2 结 果

2.1 患者完成新辅助治疗周期数统计

大部分患者常规完成ATH新辅助方案4个周期，部分患者不能耐受4个周期治疗，也有部分患者耐受性良好，完成超过4个周期ATH新辅助治疗(表2)。

表 2 新辅助完成周期数目统计

Tab. 2 Cycles count of NST

Parameter	Cycle			Total
	<4	4	>4	
Case	5	18	4	27
Percentage/%	18.5	66.7	14.8	100

NST: Neoadjuvant systemic therapy.

表 3 患者心脏毒性症状及心电图情况

Tab. 3 Cardiac toxicity and ECG change

Patient	Symptom	ECG change	BNP change/pg·mL ⁻¹			LVEF
			Base line	ATH×2	TH	
Number 1	Chest distress and breath holding after action	Normal ECG	86	151	158.4	58%
Number 2	Chest distress and breath holding after action	Atrial premature beats, PVC II degree AVB	116.2	437.1	35.9	59%
Number 3	Chest distress and cardiopalmus	Normal ECG				63%
Number 4	Chest distress and breath holding after action	Sinus tachycardia				72%
Number 5	Normal	Atrial premature beats				66%
Number 6	Normal	Sinus tachycardia, ST-T segment change				69%

PVC: Premature ventricular contraction; AVB: Atrial ventricular block.

3 讨 论

对初诊为乳腺癌的患者，手术治疗不再是唯一的选择，针对有保乳手术意向的患者或不适合手术的局部晚期乳腺癌患者，新辅助治疗能够降低临床分期，使患者获得手术切除或者保乳手术的机会，也可以有效地观察药物敏感性，避免无效治疗的长期延续，同时新辅助治疗后达到pCR的患者，其无病生存期和总体生存期均可获得明显的提高^[3-4]。

HER-2过表达患者具有生物学恶性度高，生存期短，预后不良等特点，随着曲妥珠单抗在辅助治疗和解救治疗中的应用逐渐成为常规，HER-2阳性患者的预后获得了明显改善^[5]。近年来有文献报道，在HER-2阳性患者的新辅助治疗阶段加入曲妥珠单抗能够提高新辅助治疗的有效率，可提高pCR率30%~70%^[6-7]。

对HER-2阳性的乳腺癌患者，新辅助治疗中应用推荐的AT方案同时联合曲妥珠单抗，能够提高有效率。在本科室收治的接受ATH方案新辅助化疗的患者中，CR 2例，PR 22例，SD 3例，而经术后病理证实，pCR率为

2.2 患者新辅助治疗疗效统计

患者经过4个周期治疗后根据肿瘤大小进行疗效评价，其中CR 2例，PR 22例，SD 3例。pCR率为29.6%。

2.3 新辅助治疗患者出现心脏毒性及异常心电图情况

在全部新辅助治疗患者中，共有3例患者出现心脏毒性相关症状，主要表现为心悸、胸闷，严重时出现活动后憋气等左心衰表现，4例患者出现心电图变化，主要表现为房早、室早。治疗过程中，2例患者出现明显的B型钠酸肽(BNP)水平升高现象，同时伴随出现明显胸闷，憋气症状，均不能耐受ATH方案，序贯至多西紫杉醇联合曲妥珠单抗(TH)新辅助治疗。4例出现心脏症状患者序贯至TH治疗后继续监测患者心脏相关情况，症状明显改善，2例出现BNP变化的患者在序贯至TH辅助治疗方案后症状较前明显改善，复查BNP较前明显下降(表3)。

29.6%，与文献报道的数据相似^[8]。

尽管蒽环类和曲妥珠单抗都具有心脏毒性，均会引起充血性心力衰竭表现，但是在严格的患者管理和监控下，蒽环类和曲妥珠单抗的联合应用同样是安全可行的，在这27例新辅助治疗患者中，经ATH方案2个周期治疗后仅有4例患者出现了胸闷、憋气、心悸等心脏相关症状，对这些患者复查心电图显示均不同程度的出现了窦性心动过速、室早、房早等心电图变化。BNP是一种由心房产生的一种心源性激素，在早期检测由蒽环类药物引起的心肌毒性方面具有重要的作用。本研究中，2例患者BNP明显升高，尽管针对这些患者行心脏超声检查，左室射血分数均高于50%，但基于临床症状、心电图及心肌标志物的改变，仍然将这些患者停用ATH方案提前序贯至多西他赛联合曲妥珠单抗的方案中。有2例患者未出现心脏症状，仅在治疗过程中复查心电图显示出现室早，非特异性ST-T段升高等表现，左室射血分数均>60%，对这样的患者在密切监控心脏症状的情况下，患者安全完成了4个周期ATH新辅助治疗，心电图未出现进一步变化，

提示这些患者完全可以耐受蒽环类联合曲妥珠单抗的治疗。

所有27例患者在接受ATH方案治疗后均序贯至TH方案进行治疗,治疗中继续监测患者的心脏毒性相关情况,所有患者均未出现心脏相关症状,心脏超声结果显示左室射血分数均>60%,其中22例患者顺利接受手术治疗,未出现心脏相关症状,提示蒽环类联合曲妥珠单抗治疗在短期心脏毒性方面是安全的,但是蒽环类和曲妥珠单抗均可引起远期的心脏损害,心脏相关的症状和改变有可能在治疗几年后出现。因此,针对这部分患者我科还将进行远期随访,评价其远期安全性。

综上所述,化疗联合曲妥珠单抗的新辅助治疗方案能够提高HER-2阳性乳腺癌患者的有效率和pCR率,而针对有心脏毒性的蒽环类药物和曲妥珠单抗的联合应用,应当密切观察患者的症状,心电图变化,心肌标志物改变及心脏左室射血分数,在严格的临床管理下,新辅助治疗的ATH方案可以安全地联合应用。

[参 考 文 献]

- [1] 江泽飞,邵志敏,徐兵河. 人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(2): 158-160.
- [2] 廖宁,张国淳,李学瑞,等. 联合曲妥珠单抗的新辅助化疗方案用于HER2阳性乳腺癌的Meta分析[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(5): 943-945.
- [3] MAURI D, PAVLIDIS N, IOANNIDIS J P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 188-194.
- [4] VAN DER HAGE J A, VAN DE VELDE C J, TUBIANA-HULIN M, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 [J]. J Clin Oncol, 2001, 19: 4224-37.
- [5] DEMONTY G, BERNARD-MARTY C, PUGLISI F, et al. Progress and new standards of care in the management of HER-2 positive breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2007, 43: 497-509.
- [6] LAZARIDIS G, PENTHEROUDAKIS G, PAVLIDIS N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: accumulating evidence of efficacy, synergy and safety [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 66: 31-41.
- [7] VON MINCKWITZ G, KAUFMANN M, KUMMEL S, et al. Integrated meta-analysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane ± trastuzumab containing chemotherapy [J]. Cancer Res, 2009, 69(Suppl 2): 79.
- [8] LAZARIDIS G, PENTHEROUDAKIS G, PAVLIDIS N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: accumulating evidence of efficacy, synergy and safety [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 66: 31-41.

(收稿日期: 2012-02-03 修回日期: 2012-04-17)