

· 临床医学 ·

赫赛汀联合紫杉类化疗药治疗转移性乳腺癌

白晓蓉, 杨碎胜, 张斌明

[摘要] 目的 评价赫赛汀联合紫杉类化疗药治疗 HER2 过表达的转移性乳腺癌的疗效及不良反应。方法 应用赫赛汀联合紫杉类化疗药治疗复发转移性乳腺癌患者 18 例。结果 2 例完全缓解病例, 3 例部分缓解, 4 例病情稳定, 9 例病情进展, 总有效率为 14%。最常见不良反应为流感样症状, 少数患者有心脏不适。结论 赫赛汀可以作为治疗 HER2 过表达的转移性乳腺癌的有效药物。

[关键词] 赫赛汀; 人表皮生长因子受体; 转移性乳腺癌

[中图分类号] R73711

[文献标识码] B

[文章编号] 1681202X(2009)052027322

乳腺癌作为一种女性常见的恶性肿瘤, 随着肿瘤规范化治疗的进展, 其病死率正逐年下降, 这种趋势的出现除了早期乳腺癌的诊断水平提高之外, 更大的原因是由于乳腺癌全身综合治疗的进展, 尤其近年来在生物学治疗上取得的成绩。生物学治疗通常是直接作用于导致恶性表型的靶点目标, 从而抑制肿瘤的生长, 导致肿瘤的死亡, 所以生物治疗可能是根治恶性肿瘤的最终办法。赫赛汀(herceptin), 是重组的人源化抗 HER2 的单克隆抗体^[1]。我科在 2005 年开始第一次给予 18 位转移性乳腺癌患者赫赛汀联合紫杉类化疗药治疗。现将资料总结如下。

1 资料与方法

111 一般资料 选择 2005 年 2 月至 2008 年 12 月我科收治的女性转移性乳腺癌患者 18 例, 年龄 35 ~ 56 岁, 中位年龄 42 岁。全部病例经病理证实为乳腺癌, 有可测量或可评价病灶。肿瘤组织经免疫组化检测 HER2 过表达(+ + +), 免疫组化法 IHC 方法检测 HER2 为(+ +), FISH 复查结果为(+ +) 以上。全部患者选用上海罗氏产赫赛汀注射液, 完成 4 周治疗后我院及原医院复查。

112 方法 采用赫赛汀(herceptin) 与紫杉类化疗药联合给药, 赫赛汀(herceptin) 首次给药剂量为 4 mg/kg 静脉注射, 以后每周 2 mg/kg 静脉注射, 18 例患者中有 6 例联合多西紫杉醇(TXT), 12 例联合

紫杉醇(PTX), 其中 TXT 用量为 75 mg/kg 静脉注射, d1, PTX 用量为 175 mg/kg 静脉注射, d1。21 天 1 周期。在赫赛汀(Herceptin) 给药前预防性应用了地塞米松 10 mg。紫杉类药物按常规预处理。

113 疗效评价标准 化疗 4 周期后复查 X 线片、CT、全身骨扫描检查, 与第一次检查对比。疗效按 WHO 制订的统一标准分为: 完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化或病情稳定(NC)、病情进展(PD), 其中 2 例完全缓解病例, 3 例部分缓解, 4 例病情稳定, 9 例病情进展, 总有效率为 14%。

2 结果

18 例患者接受了至少 4 次赫赛汀静脉输注治疗。其中所有病例接受治疗后出院随访 3 年, 有 2 例患者用药至病情进展后停药。18 例病例中, 2 例 CR, 3 例 PR, 4 例 NC, 9 例 PD, 总有效率为 14%。5 例有效患者中, 用药后最短起效时间为 4 周, 最长为 10 周。药物的不良反应: 2 例患者第 1 次输注后出现明显胸闷气短、心悸症状, 6 例出现四肢骨骼、肌肉酸痛, 3 例出现流感样症状, 所有的不良反应都不影响日常生活, 给予对症处理后很快缓解。18 例患者均未观察到血液学毒性, 无肝、肾功能受损表现。

3 讨论

人类乳腺癌研究中, 人类表皮生长因子受体家族(Her) 是研究最深入的生物学因子之一, 其中 HER2 与乳腺癌的发生发展转移和预后关系密切^[2]。研究证实 20% ~ 30% 的原发性浸润性乳腺癌中可以观察到 HER2 的基因扩增和过度表达^[3]。

赫赛汀是一种重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体,选择性的作用于 HER2 受体的细胞外部位,其对高表达 HER2 的乳腺癌的治疗可以通过两个途径起作用:(1)赫赛汀与 HER2 受体有很好的亲和力,并能有效产生抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用 ADCC 和细胞介导的细胞毒作用,从而有效地抑制人体内 HER2 受体高表达的乳腺癌细胞的生长,HER2 受体表达正常的细胞却无影响。(2)赫赛汀能特异性结合 HER2 蛋白,抑制 HER2 络氨酸激酶信号传导系统,从而影响 CyclinD 活性,抑制肿瘤细胞从 G₀ 期向 S 期和 S 期向 G₀ 期的转化,抑制肿瘤细胞的增殖活性,通过影响肿瘤细胞内肌动蛋白和微丝蛋白的活性,抑制肿瘤细胞的活动能力。还能增加 HER2 高表达肿瘤细胞对肿瘤坏死因子和多柔比星及紫杉醇类化疗药的敏感性^[5]。

赫赛汀单药疗效与化疗药物相近,但无化疗药物常见的脱发、黏膜炎、血液学毒性等不良反应,具有很好的耐受性。我们观察到的主要不良反应是与药物输注相关的寒战、发热及轻度恶心等症状,与文献报道基本一致。这些反应多具有自限性,且寒战、发热多发生于给予负荷剂量的过程中或输注结束后的短时间内,而且寒战、发热可给予地塞米松、非那根、退热药物处理,上述症状可很快缓解,考虑到有患者在输注负荷剂量赫赛汀时,可能出现寒战、发热症状,根据我们的经验,可提前预防性给予地塞米松、非那根等药物预防。赫赛汀用药中一个值得注意的不良反应是心脏毒性,本研究中有 2 例患者用药后出现心悸、气短症状,未再继续用药,症状自行缓解,提示临床用药前要考虑患者的心脏功能,可行超声心动检查左心室射血分数以监测用药,保证患者安全。另外,本研究赫赛汀(Herceptin)联合紫杉类化疗每周用药方案结果显示,该方案也是安全可接受的。

由于赫赛汀治疗是以 HER2 为靶点的靶向性治疗,只有 HER2 过表达的患者应用该药才可能有效,因此 HER2 检测的准确性就显得尤为重要。目前,测定 HER2 表达的方法主要有荧光原位杂交法(FISH)和免疫组化法(IHC)。我院应用赫赛汀治疗的要求是免疫组化法(IHC)方法检测 HER2 至少为(+++),如果免疫组化法 IHC 方法检测

HER2 为(++),则用 FISH 复查,如果 FISH 结果为++以上,方可考虑用赫赛汀治疗。

大量的研究证实 HER2 高表达的乳腺癌患者平均生存期为 3 年,而 HER2 阴性的乳腺癌患者平均生存期为 6~7 年,并且 HER2 过表达的乳腺癌患者对标准化疗和内分泌治疗反应差。因此,HER2 过表达常预示乳腺癌患者的预后不良。本研究表明,应用赫赛汀联合紫杉类化疗药治疗 HER2 高表达的复发转移性乳腺癌,治疗总体有效率达 20%。国外已经完成的赫赛汀 I、II 期临床试验结果显示,赫赛汀单药治疗的总有效率为 13%~20%,一线治疗的有效率为 25%,二线及二线以上治疗的有效率为 15%,本研究总有效率为 14%,与上述研究结果符合。对于赫赛汀治疗乳腺癌的各类实验结果,我们不难发现,无论是单药还是联合方案,其疗效都不高,分析其原因,可能有以下:(1)在 HER2 高表达的乳腺癌中,HER2 的信号传导通路可能未被活化。(2)赫赛汀可能并不是 HER2 信号传导通路的最佳阻滞剂。(3)赫赛汀只是部分 HER2 受体的阻滞剂。(4)HER2 受体可能与其他受体共同参与了其信号传导通路。(5)HER2 高表达的乳腺癌血液中可能存在一定的 HER2 蛋白与血液中的赫赛汀结合,影响了疗效。所以在探讨赫赛汀治疗乳腺癌的过程中还有许多的未知,但是随着对乳腺癌生物学行为和基因水平的了解的深入,我们相信,乳腺癌的生物学治疗将取得更大的成就。

[参考文献]

- 1 王涛,江泽飞,宋三泰,等.单药赫赛汀治疗复发转移性乳腺癌.中华肿瘤杂志,2004,26(7):430-432.
- 2 狄根红,沈镇宙,邵志敏.赫赛汀在转移性乳腺癌治疗中的应用和进展.实用肿瘤杂志,2003,18(6):163-164.
- 3 江泽飞,宋三泰.乳腺癌分子靶向治疗临床研究进展.中华肿瘤杂志,2003,25(3):56-58.
- 4 Stem DF, Heffeman PA, Weinberg RA. p185, a product of the neu proto-oncogene, is a receptorlike protein associated with tyrosine kinase activity. Mol Cell Biol, 1986, 6: 1729-1740.
- 5 Lobrisch C, Picoart M. HER2/neu as a predictive factor in breast cancer. Clin Breast Cancer, 2001, 2: 129-135.