

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.023

聚乙二醇多柔比星脂质体联合双靶向药物治疗人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌患者临床研究*

祝琴,李远平,赵雪云,黄亮,董鹏

(四川省乐山市人民医院甲乳外科,四川乐山 614000)

摘要:目的 探讨聚乙二醇多柔比星脂质体(PLD)联合双靶向药物治疗人表皮生长因子受体2(HER-2)阳性乳腺癌的临床疗效,以及对患者心脏功能的影响。方法 选取医院2018年1月至2020年1月收治的HER-2阳性乳腺癌患者116例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各58例。观察组患者给予PLD联合双靶向药物序贯治疗,对照组患者给予表柔比星联合双靶向药物序贯治疗,均以21d为1个周期,连续治疗4个周期。结果 观察组客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为70.69%和86.21%,均显著高于对照组的46.55%和70.69%($P < 0.05$);治疗后,两组患者心脏功能指标脑利钠肽(BNP)、MB型肌酸激酶同工酶(CK-MB)、左室射血分数(LVEF)的水平均无显著差异($P > 0.05$);观察组和对照组患者心脏毒性发生率相当(6.90%比10.34%, $P > 0.05$);观察组患者脱发发生率为13.79%,显著低于对照组的34.48%($P < 0.05$);观察组患者的口腔黏膜炎、手足综合征发生率分别为41.40%和39.66%,均显著高于对照组的13.79%和18.97%($P < 0.05$)。结论 PLD联合双靶向药物序贯治疗HER-2阳性乳腺癌的临床疗效更好,且不增加心脏毒性作用。

关键词:聚乙二醇多柔比星脂质体;双靶向药物;乳腺癌;人表皮生长因子受体2;临床疗效;心脏功能

中图分类号:R969.4;R979.1 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2022)21-0095-04

Clinical Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Combined with Dual-Target Drugs in the Treatment of Patients with HER-2-Positive Breast Cancer

ZHU Qin, LI Yuanping, ZHAO Xueyun, HUANG Liang, DONG Peng

(Department of Thyroid and Breast Surgery, The People's Hospital of Leshan, Leshan, Sichuan, China 614000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) combined with dual-target

*基金项目:四川省科技计划项目[21YYJC2379]。

第一作者:祝琴,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为甲状腺、乳腺肿瘤的诊治,(电子信箱)zhuqin8508@163.com。

2020,12(3):323-331.

[2] ITO Y, FUJITANI K, SAKAMAKI K, et al. QOL assessment after palliative surgery for malignant bowel obstruction caused by peritoneal dissemination of gastric cancer: a prospective multi-center observational study [J]. Gastric Cancer, 2021, 24(5): 1131-1139.

[3] 李静,朴金霞,刘金钰,等. 紫杉醇周疗在晚期复发卵巢癌合并恶性肠梗阻中的应用体会[J]. 国际医药卫生导报, 2020,26(22):3436-3438.

[4] MORGAN RD, STAMATOPOULOU S, MESCALLADO N, et al. Screening tool for malignant bowel obstruction in relapsed, metastatic ovarian cancer [J]. ESMO Open, 2019, 4(2): e000463.

[5] 黄乘龙,程雨曦,魏正强,等. 生长抑素治疗肠梗阻临床疗效评价[J]. 中国药业, 2020, 29(24): 55-57.

[6] 杨友友,周春姣,陈娟,等. 中药保留灌肠治疗粘连性肠梗阻疗效评价[J]. 新中医, 2019, 51(7): 47-52.

[7] 李媛,孙锁锋. 中药灌肠治疗晚期肝癌肠梗阻疗效观察[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2019, 31(6): 438-441.

[8] 于世英,王杰军,王金万,等. 晚期癌症患者合并肠梗阻治疗的专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(8): 637-640.

[9] BADDELEY E, BRAVINGTON A, JOHNSON M, et al. Development of a core outcome set to use in the research and assessment of malignant bowel obstruction: protocol for the RAMBO study [J]. BMJ Open, 2020, 10(6): 154.

[10] 从云,夏黎明,许泽亚. 夏黎明以“通”立法治疗恶性肠梗阻[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(10): 1832-1834.

[11] 赵良辰,伍家鸣,孟金成,等. “复方积雪草灌肠剂”治疗恶性肠梗阻[J]. 江苏中医药, 2020, 52(12): 76-77.

[12] 王骁,李兆星,范焕芳,等. 恶性肠梗阻的中西医结合治疗进展[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(5): 1101-1105.

[13] 王艳国,任凤蛟,肖侠,等. 刮痧疗法疾病谱研究[J]. 天津中医药, 2019, 36(12): 1175-1180.

[14] 韩莉. 穴位刮痧结合腹部按摩对骨折术后便秘的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52(10): 1262-1263.

[15] CUSIMANO MC, SAJEWYCZ K, NELSON M, et al. Supported self-management as a model for end-of-life care in the setting of malignant bowel obstruction: A qualitative study [J]. Gynecologic Oncology, 2020, 157(3): 745-753.

[16] 邱娟娟,许月萍,于恩光,等. 自制丹香乳癖散外敷联合天宗穴刮痧对肝郁痰凝型乳癖患者证候积分及毒副反应的影响[J]. 中华全科医学, 2020, 18(1): 122-124.

(收稿日期:2021-08-10;修回日期:2022-02-25)

drugs in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER - 2) - positive breast cancer, and its effect on the cardiac function of patients. **Methods** A total of 116 patients with HER - 2 - positive breast cancer admitted to the hospital from January 2018 to January 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 58 cases in each group. The patients in the observation group were given the sequential treatment of PLD combined with dual - target drugs, while the patients in the control group were given the sequential treatment of epirubicin combined with dual - target drugs. Both groups were treated for four continuous cycles with 21 d as a cycle. **Results** The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 70.69% and 86.21% respectively, which were significantly higher than 46.55% and 70.69% in the control group respectively ($P < 0.05$). After treatment, the cardiac function indexes such as brain natriuretic peptide (BNP), creatinine kinase isoenzyme - MB (CK - MB) and left ventricular ejection fraction (LVEF) levels in the observation group were similar to those in the control group ($P > 0.05$). The incidence of cardiotoxicity in the observation group was similar to that in the control group (6.90% vs. 10.34%, $P > 0.05$). The incidence of alopecia in the observation group was 13.79%, which was significantly lower than 34.48% in the control group ($P < 0.05$). The incidences of oral mucositis and hand - foot syndrome in the observation group were 41.40% and 39.66% respectively, which were significantly higher than 13.79% and 18.97% in the control group respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** The sequential treatment of PLD combined with dual - target drugs in the HER - 2 - positive breast cancer is more effective, and it does not increase the cardiotoxicity.

Key words: pegylated liposomal doxorubicin; dual - target drug; breast cancer; human epidermal growth factor receptor 2; clinical efficacy; cardiac function

乳腺癌是危害女性健康的常见恶性肿瘤,人表皮生长因子受体2(HER - 2)阳性乳腺癌为乳腺癌的重要亚型,占乳腺癌的15%~20%,恶性程度高、侵袭性强,患者往往预后不良^[1]。蒽环类药物为肿瘤化学治疗(简称化疗)的常用药物,多柔比星属蒽环类药物,通过干扰核酸的合成与转录,阻止mRNA的形成,从而抑制肿瘤细胞的增殖。随着多柔比星剂量的积累,心脏毒性反应明显增多,导致其临床使用受限^[2]。聚乙二醇多柔比星脂质体(PLD)是通过脂质体外壳的包裹作用,使化疗药物靶向作用于肿瘤部位,降低心肌药物浓度,从而减轻心脏的毒副作用^[3]。靶向治疗能进一步提高HER - 2阳性乳腺癌患者的疗效,曲妥珠单抗能与HER - 2结合,阻断HER - 2基因表达,从而抑制肿瘤细胞增殖;但不能阻止HER - 2/HER - 3二聚体形成,易发生肿瘤细胞逃逸,导致HER - 2阳性乳腺癌存在复发风险。帕妥珠单抗与曲妥珠单抗具有协同促进作用,能以互补形式阻断HER - 2信号传导,增加抗肿瘤效果^[4]。《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2021年》强调,HER - 2阳性乳腺癌的新辅助化疗中,凡符合单靶向治疗的均可考虑双靶向治疗。蒽环类药物和靶向药物都有心脏毒性,联用的安全性有待考察。本研究中探讨了PLD联合双靶向药物治疗HER - 2阳性乳腺癌的临床疗效,以及对患者心脏功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范(2021年版)》中乳腺癌相关诊断标准^[5];经免疫组

化染色显示HER - 2阳性^[6];临床分期 $T_{2-3}N_{0-2}M_0$,符合化疗及分子靶向治疗指征,签署双靶向治疗同意书;卡氏(KPS)评分 > 80 分;存在可测量病灶,耐受治疗;左室射血分数(LVEF) $> 55\%$ 。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过(编号为2017 - 5),患者自愿参加研究并签署知情同意书。

排除标准:其他恶性肿瘤或既往接受过其他方案治疗;严重感染、消化系统疾病、免疫系统疾病、代谢疾病或传染性疾病;心、肝、肾等脏器功能异常;预计生存时间少于12个月;精神疾病,不能配合治疗;中途退出研究或临床资料不全。

病例选择与分组:选取我院2018年1月至2020年1月收治的HER - 2阳性乳腺癌患者116例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各58例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 58$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 58$)

| 组别 | 年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁) | 肿瘤直径 ($\bar{X} \pm s$, cm) | TNM分期(ⅡA期/ ⅡB期/ⅢA期, 例) | 病灶位置 (左侧/右侧, 例) |
|--------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------|
| 观察组 | 53.97 ± 7.18 | 3.01 ± 0.63 | 19/24/15 | 31/27 |
| 对照组 | 52.45 ± 7.35 | 2.96 ± 0.68 | 22/24/12 | 28/30 |
| t/χ^2 值 | 0.957 | 0.428 | 0.553 | 0.310 |
| P 值 | 0.341 | 0.670 | 0.758 | 0.577 |

1.2 方法

对照组患者给予表柔比星联合双靶向药物序贯治

疗,采用E/C序贯T/H/P方案。第1天,给予注射用盐酸表柔比星(辉瑞制药<无锡>有限公司,国药准字H20000496,规格为每支10 mg)100 mg/m²+注射用环磷酰胺(Baxter Oncology GmbH,国药准字HJ20160467,规格为每瓶0.2 g)600 mg/m²。序贯治疗:第1天,给予多西他赛注射液[太极集团四川太极制药公司,国药准字H20103665,规格为每瓶0.5 mL:20 mg(附带溶剂1.5 mL)]90~100 mg/m²;第2天,给予注射用曲妥珠单抗[Roche Pharma (Schweiz) Ltd.,国药准字J20181017,规格为每瓶440 mg:20 mL]首剂量8 mg/kg,之后6 mg/kg+帕妥珠单抗注射液[Roche Pharma (Schweiz) AG,进口药品注册证号S20180029,规格为每瓶420 mg:14 mL]首剂量840 mg,之后420 mg。以21 d为1个周期,连续治疗4个周期。

观察组患者给予PLD联合双靶向药物序贯治疗,采用PLD/C/H/P序贯T/H/P方案。第1天,给予盐酸多柔比星脂质体注射液(石药集团欧意药业公司,国药准字H20113320,规格为每支10 mL:20 mg)30~35 mg/m²+注射用环磷酰胺600 mg/m²;第2天,给予注射用曲妥珠单抗首剂量8 mg/kg,之后6 mg/kg+帕妥珠单抗注射液首剂量840 mg,之后420 mg。序贯治疗:第1天,给予多西他赛注射液90~100 mg/m²;第2天,给予注射用曲妥珠单抗6 mg/kg+帕妥珠单抗注射液420 mg。以21 d为1个周期,连续治疗4个周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:监测心脏功能指标,包括脑利钠肽(BNP)和MB型肌酸激酶同工酶(CK-MB);通过心脏超声检查LVEF,判断治疗前后心脏毒性发生情况。发生以下任何一种情况可判断为心脏毒性:1)LVEF值较

治疗前下降≥10%,且LVEF<53%;2)发生心脏衰竭、急性冠脉综合征或严重心律失常。

疗效判定^[7]:治疗2个周期后,依据《实体瘤疗效评价标准》(RECIST)1.1版评定临床疗效。病灶完全消失为完全缓解(CR),病灶体积缩小≥50%为部分缓解(PR),病灶体积缩小<50%或增长<25%为疾病稳定(SD),病灶体积增长≥25%为疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

安全性:记录患者用药期间白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、口腔黏膜炎、手足综合征、脱发等不良反应发生情况。依据美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC)3.0版进行分级。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。观察组患者发生心脏毒性反应4例(6.90%),对照组发生6例(10.34%),组间无显著差异($\chi^2 = 0.438, P = 0.508$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n=58]

| 组别 | CR | PR | SD | PD | 客观缓解 | 疾病控制 |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组 | 16(27.59) | 25(43.10) | 9(15.52) | 8(13.79) | 41(70.69) | 50(86.21) |
| 对照组 | 11(18.97) | 16(27.59) | 14(24.14) | 17(29.31) | 27(46.55) | 41(70.69) |
| χ^2 值 | | | | | 6.966 | 4.130 |
| P值 | | | | | 0.008 | 0.042 |

表3 两组患者心脏功能指标水平比较($\bar{X} \pm s, n=58$)

Tab. 3 Comparison of cardiac function index levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n=58$)

| 组别 | CK-MB(ng/mL) | | BNP(pg/mL) | | LVEF(%) | |
|-----|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 14.27 ± 4.36 | 15.18 ± 4.53 | 73.67 ± 12.07 | 76.03 ± 10.58 | 68.57 ± 7.76 | 66.53 ± 7.69 |
| 对照组 | 14.46 ± 4.28 | 15.93 ± 4.77 | 74.65 ± 13.15 | 77.11 ± 11.64 | 67.32 ± 8.41 | 64.93 ± 8.13 |
| t值 | 0.267 | 0.895 | 0.428 | 0.520 | 0.539 | 1.491 |
| P值 | 0.790 | 0.372 | 0.669 | 0.604 | 0.591 | 0.139 |

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=58]

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n=58]

| 组别 | 白细胞减少 | 血小板减少 | 恶心呕吐 | 口腔黏膜炎 | 手足综合征 | 脱发 |
|------------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组 | 9(15.52) | 5(8.62) | 15(25.86) | 24(41.40) | 23(39.66) | 8(13.79) |
| 对照组 | 6(10.34) | 2(3.45) | 21(36.21) | 8(13.79) | 11(18.97) | 20(34.48) |
| χ^2 值 | 1.375 | 2.083 | 3.041 | 12.495 | 9.609 | 8.467 |
| P值 | 0.503 | 0.555 | 0.385 | 0.006 | 0.022 | 0.015 |

3 讨论

乳腺癌的发病率逐年升高,且呈年轻化趋势,严重威胁着女性的身体健康^[8],临床采取化疗、靶向治疗、内分泌治疗、手术、放射治疗等方法综合治疗,科学选择药物治疗方案对提高疗效尤为重要^[9]。蒽环类化疗药物是治疗乳腺癌的一线药物,临床疗效良好,但因其细胞毒性作用,临床应用受到较大限制。PLD和表柔比星均

为阿霉素的异构体,在临床被用作乳腺癌的基础化疗药物。PLD是由脂质体包裹的多柔比星,相较于传统蒽环类药物,半衰期更长,毒性特征有所不同,被推荐用于乳腺癌的治疗^[10]。

HER-2阳性患者可采用化疗联合靶向治疗^[11]。曲妥珠单抗和帕妥珠单抗是抗HER-2单克隆抗体药物,能阻断细胞间信号的传递,降解HER-2受体,抑制上皮细胞增殖,从而达到抗肿瘤目的^[12-13]。本研究中,观察组患者的ORR和DCR均显著高于对照组,提示观察组的临床疗效更好,有助于控制病情进展。分析原因,PLD靶向性较强,可快速聚集于肿瘤部位,增加肿瘤组织的药物浓度,抗肿瘤作用较强;双靶向药物阻断了HER-2的信号转导,改变了乳腺癌的自然病程,促进了肿瘤细胞的凋亡,极大地提高了HER-2阳性乳腺癌的疗效。

蒽环类药物可引起多种心脏毒性反应,其病理机制可能与自由基生成、药物毒物代谢、拓扑异构酶Ⅱ损伤、心肌线粒体DNA损伤等有关^[14-15]。曲妥珠单抗与蒽环类药物均有心脏毒性作用,两者可否联用尚存在争议^[16]。临床监测心脏毒性的指标包括心肌酶、BNP及LVEF等,其中心肌酶和BNP是判断心肌损伤的金标准,LVEF可预测心力衰竭,但敏感度较低。本研究结果表明,治疗前后两组患者血清CK-MB,BNP,LVEF水平和心脏毒性反应发生率均无显著差异,提示PLD联合双靶向药物序贯治疗不会增加心脏毒性作用。分析原因,可能是由于PLD外部为双亲性磷脂分子,在血液中主要以脂质体形式存在,不能通过正常组织血管间隙,但可进入肿瘤组织,提高药物的靶向性,降低对心肌等正常组织的毒性作用。观察组患者的脱发发生率显著低于对照组,口腔黏膜炎和手足综合征的发生率显著高于对照组。这可能是由于PLD药物释放缓慢,半衰期延长,手足及皮肤毛细血管丰富,药物可渗透进入皮肤角质层,导致皮肤红肿、发热及发炎,提高了皮肤毒性风险。但本研究中未见骨髓抑制等危及生命的严重不良反应,多数药物相关毒副作用均可控,故PLD应属相对安全、有效的新辅助化疗药物。

综上所述,PLD联合双靶向药物序贯治疗HER-2阳性乳腺癌的临床疗效确切,且不增加心脏毒性作用。

参考文献

[1] 段海波,胡倩,林颖欣,等. 曲妥珠单抗联合拉帕替尼及多西紫杉醇一线治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的安全性和有效性[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(18):3159-3163.
[2] CHOWDHURY N, CHAUDHRY S, HALL N, et al. Targeted

Delivery of Doxorubicin Liposomes for Her-2⁺ Breast Cancer Treatment [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2020, 21(6):202.

- [3] 刘蜀蓉,赵佳莉,黄娟,等. 含聚乙二醇化脂质体多柔比星方案治疗老年患者外周T细胞淋巴瘤的疗效及不良反应分析[J]. 老年医学与保健,2021,27(5):921-924.
[4] 胥润,杜正贵. HER-2阳性乳腺癌抗HER-2双靶向治疗的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志,2021,28(4):544-550.
[5] 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(2021年版)[J]. 中国癌症杂志,2021,31(10):954-1040.
[6] 《乳腺癌HER2检测指南(2019版)》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2019版)[J]. 中华病理学杂志,2019,48(3):169-175.
[7] LALCHANDANI UR, SAHAI V, HERSBERGER K, et al. A Radiologist's Guide to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [J]. Curr Probl Diagn Radiol, 2019, 48(6):576-585.
[8] 吴睿,王峰,刘杰. 紫杉醇联合顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌的疗效及对血清凋亡蛋白酶激活因子-1和增殖细胞核抗原水平的影响[J]. 中国药业,2020,29(23):66-69.
[9] LOIBLS, POORTMANS P, MORROW M, et al. Breast cancer [J]. Lancet, 2021, 397(10286):1750-1769.
[10] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 聚乙二醇化脂质体多柔比星不良反应管理中国专家共识(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志,2020,42(8):617-623.
[11] KORDE LA, SOMERFIELD MR, CAREY LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(13):1485-1505.
[12] 林红霞,刘小平,邓斌. 帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和长春瑞滨治疗老年人表皮生长因子受体2阳性转移性乳腺癌的临床效果[J]. 中国医药,2022,17(3):345-348.
[13] 中国医药教育协会乳腺癌个案管理师分会. 乳腺癌靶向药物静脉输注规范专家共识[J]. 中华医学杂志,2021,101(16):1143-1148.
[14] OBASI M, ABOVICH A, VOJB, et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Causes Control, 2021, 32(12):1395-1405.
[15] DEMPSEY N, ROSENTHAL A, DABAS N, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies [J]. Breast Cancer Res Treat, 2021, 188(1):21-36.
[16] 周金妹,胡晓,张会强,等. 曲妥珠单抗联合蒽环类药物对HER2阳性乳腺癌患者心脏功能影响临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2019,26(10):707-712.

(收稿日期:2022-01-05;修回日期:2022-05-06)