



紫杉醇联合Herceptin或表阿霉素治疗Her-2/neu阳性乳腺癌患者的临床疗效

Herceptin(主要成分是trastuzumab)是针对Her-2受体的高纯度重组DNA衍生的人源化单克隆抗体,对于人表皮生长因子受体2(Her-2)阳性的转移性乳腺癌有较好的疗效,是第一个以癌基因为靶点的针对Her-2阳性表达的转移性乳腺癌患者的分子靶向治疗药物。单用Herceptin对Her-2/neu过度表达的转移性乳腺癌患者有较好的效果[1][2],与紫杉醇(TAX)、诺维本、健泽和顺铂等化疗药联合应用后疗效优于单用Herceptin或单用化疗者[3][4][5]。我中心自2000年6月至2004年12月共使用Herceptin联合TAX治疗的32例乳腺癌病人,取得了满意的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究方案选取Herceptin联合TAX治疗的32例Her-2/neu阳性表达乳腺癌患者作为研究组,41例表阿霉素(EPI)联合TAX治疗的Her-2/neu阳性表达乳腺癌患者作为对照组。共收集73例患者,均为女性,年龄26~78。(44.78±9.99)岁。Herceptin联合TAX治疗组的32例患者中,其中Her-2/neu(+)3例,Her-2/neu(++)14例,Her-2/neu(+++)15例;EPI联合TAX化疗组的41例患者中分别为12例,11例和18例。

1.2 检测方法

所有研究对象均于清晨空腹抽取静脉血5 ml,离心后取血清,于-20℃保存备用。标本收集分别于第1次在化疗前,第2次化疗后或者第四次化疗前。即每3个周期行1次肿瘤标志物评估,把第1次化疗前的标本定义为治疗前,第3次化疗后或者第四次化疗前的标本定义为治疗后。该研究方案的血清肿瘤标志物检查均采用酶联免疫吸附方法检测。测定结果参考值:CA153为0~30 U/ml;CA125为0~35 U/ml;TPS为≤80U/L;CEA为0~5 mg/ml。

1.3 治疗方法

Herceptin联合TAX治疗组:Herceptin 首剂4 mg/kg,静滴,以后2 mg/kg,每周1次,连续应用至少超过2月,TAX 135 mg/m²,静滴,每3周1次,TAX治疗期间每30 min测量1次血压,共测量6次;EPI联合TAX化疗组:TAX 135 mg/m²,静滴,第1天,EPI 50 mg/m²,静滴,第2天,每3周重复。化疗前均用雷赛隆3 mg预防恶心、呕吐反应,并给予正规预防过敏处理。

1.4 临床疗效评价标准

73例患者按美国癌症研究所制定的RECIST疗效评估方法(2000年)[6]:完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD),总有效率(RR)=CR+PR。疗效评定依据CT或PET-CT等影像学检查,治疗2个周期后开始评估。

1.5 统计学分析

采用SPSS10.0统计学软件,实验结果用均数±标准差,计数资料进行 χ^2 检验,计量资料采用配对t检验,

2 结果

2.1 研究组和对照组的比较

2.1.1 临床疗效的比较 研究组治疗乳腺癌的客观有效率、临床受益率均明显高于对照组，同时，研究组的无效率也明显比对照组低，而且根据统计分析显示两者之间的临床疗效存在着显著性差异(χ^2 检验， $P < 0.05$ ，表1)。

表 1 研究组和对照组临床疗效的比较

Tab.1 Chi-square test for comparison of the therapeutic effects between the study and control groups

Chemotherapy regimen	n	RR(%)	SD(%)	PD(%)	χ^2	P
Herceptin+TAX	32	18(56.3)	9(28.1)	5(15.6)	6.273	0.043
TAX+EPI	41	12(29.3)	14(34.1)	15(36.6)		

CR: Complete remission; PR: Partial remission; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; RR: Total response =CR+PR;
TAX: Taxol; EPI: Epirubicin

2.1.2 两种不同方案疗效与Her-2/neu表达的关系 研究组治疗乳腺癌的疗效与Her-2/neu的表达率成正相关，其临床有效率随Her-2/neu的阳性表达率的增加而增加；而对照组的临床疗效则不同，与Her-2/neu是否高表达无关，统计学分析也显示无显著性差异(χ^2 检验， $P > 0.05$ ，表2、3)。

表 2 Herceptin+TAX 疗效与 Her-2/neu 表达的关系
Tab.2 Relationship of the expression of Her-2/neu with the effect of chemotherapy with Herceptin and TAX

Her-2/neu	n	RR(%)	SD(%)	PD(%)	P
+	1	0	0	1(100.0)	0.048
++	9	4(44.4)	2(22.2)	3(33.3)	
+++	22	14(63.6)	7(31.8)	1(4.5)	
total	32	18(56.3)	9(28.1)	5(15.6)	

表 3 EPI+TAX 疗效与 Her-2/neu 表达的关系

Tab.3 Relationship of expression of Her-2/neu to the effect of chemotherapy with TAX and EPI

Her-2/neu	n	RR(%)	SD(%)	PD(%)	P
+	12	1(8.3)	5(41.7)	6(50.0)	0.422
++	11	4(36.4)	3(27.3)	4(36.4)	
+++	18	7(38.9)	6(33.3)	5(27.8)	
total	41	12(29.3)	14(34.1)	15(36.6)	

2.2 Herceptin联合TAX方案化疗前后血清肿瘤标志物变化

2.2.1 Herceptin联合TAX方案化疗前后血清肿瘤标志物比较 乳腺癌患者经Herceptin+TAX方案化疗后，其常用血清肿瘤标志物水平与化疗前比较有不同程度降低，特别是CA153、TPS及CEA等可见有显著性差异(P<0.05)，而CA125与治疗前相比则无显著性差异(配对t检验，P>0.05，表4)。

表 4 Herceptin 联合 TAX 方案化疗前后血清肿瘤标志物比较

Tab.4 Comparison of serum tumor markers after Herceptin and TAX chemotherapy (n=32)

Tumor markers		Herceptin+TAX	P
CA153(U/ml)	Pre-therapy	74.09±71.49	0.001
	Post-therapy	36.97±35.99	
CA125(U/ml)	Pre-therapy	35.02±54.94	0.346
	Post-therapy	54.35±108.60	
TPS(U/ml)	Pre-therapy	454.92±396.20	0.043
	Post-therapy	282.06±325.80	
CEA(mg/ml)	Pre-therapy	9.89±14.39	0.015
	Post-therapy	5.47±14.44	

2.2.2 Herceptin联合TAX的临床疗效评估与肿瘤标志物改变量的关系 应用Herceptin联合TAX的方案治疗的乳腺癌患者，CA153、TPS及CEA的改变量在不同疗效组中符合统计学分析存在显著性差异(P<0.05)，而血清肿瘤标志物CA125则无显著性差异(单向方差分析，P>0.05，表5)。

表 5 Herceptin 联合 TAX 的临床疗效评估与肿瘤标志物改变量的关系

Tab.5 Relationship of the changes of tumor markers with the clinical therapeutic effect of Herceptin and TAX

Tumor markers difference	Curative effect				P
	RR(n=18)	SD(n=9)	PD(n=5)	Total(n=32)	
CA153	60.46±68.30	16.04±23.41	-9.00±16.53	37.12±59.36	0.025
CA125	-8.19±124.88	-6.46±33.24	-82.60±163.13	-19.33±114.17	0.416
TPS	361.34±439.74	-67.56±352.17	-72.96±480.72	175.85±463.70	0.028
CEA	7.83±9.46	2.72±4.25	-4.99±11.98	4.39±9.70	0.022

3 讨论

乳腺癌是常见的恶性肿瘤，严重威胁着妇女健康。近来，通过对乳腺癌生物学特性的进一步认识，靶向治疗药物运用于乳腺癌患者的治疗中后，分子靶向药物在乳腺癌治疗中取得显著疗效。Herceptin是一种抗原癌基因表达产物Her-2/neu受体的人源化单克隆抗体，现已查明，Her-2基因与乳腺癌细胞增殖有关，大约25%~30%的乳腺癌病人伴有Her-2的过度表达[7]。而Her-2阳性患者在疾病进展时间、生存期、化疗有效率等方面均明显差于Her-2阴性患者[8]。Herceptin对Her-2过度表达的肿瘤细胞能显著下调Her-2受体的表达，逆转细胞的恶性表型，抑制Her-2过度表达的乳腺癌细胞生长。但当Herceptin附着在乳癌细胞时，会阻碍乳腺癌细胞扩散；Herceptin可能的副作用，除了心衰外，包括疼痛、虚弱、恶心或呕吐、腹泻、头痛、呼吸困难、红疹及生出有缺陷的胎儿。因此怀孕妇女不被建议使用Herceptin；在使用Herceptin之前及期间，病患必须对心脏病仔细监控。由于Herceptin费用较贵，临床使用受到限制。

3.1 两种不同方案临床疗效的比较

通过对体外培养的Her-2/neu高表达的乳腺癌细胞株BT-474、SK-BR-3研究发现，Herceptin不仅能抑制其生长，而且能增强紫杉醇和阿霉素的细胞毒性，尤以与紫杉醇的协同作用更加突出。由于其疗效肯定，Herceptin联合TAX目前已成为国内外治疗转移性乳腺癌的常用的解救性方案之一[9]。本研究资料发现：Herceptin联合TAX治疗乳腺癌的客观有效率为56.25%；临床受益率为84.38%。均明显优于EPI联合TAX的治疗组，这个结果进一步验证了上述的生物化疗模式。国外临床研究发现Herceptin治疗的有效率与乳腺癌细胞Her-2/neu表达状况密切相关，免疫组化检查Her-2/neu(+)患者，基本无效，Her-2/neu(+++)的乳腺癌的疗效明显优于Her-2/neu(++)的患者。本研究分析可知：Her-2/neu(++)患者应用Herceptin联合TAX治疗的有效率为44.4%，而Her-2/neu(+++)患者治疗有效率高达63.6%。对照组中，Her-2/neu(+)患者治疗的有效率为8.3%，而Her-2/neu(++)、Her-2/neu(+++)患者治疗的有效率分别为36.4%和38.9%，其治疗疗效明显低于研究组，且Herceptin联合TAX治疗Her-2/neu(+++)的患者的有效率明显优于Her-2/neu(++)的患者，统计分析可知其临床疗效与Her-2/neu表达有显著性差异(P<0.05)。

3.2 Herceptin联合TAX方案化疗前后血清肿瘤标志物变化

对于恶性肿瘤的治疗，疗效好坏的评估不仅可以依靠影像学检查、临床症状的表现，而且还可以借助肿瘤标志物的手段。当治疗效果较好时，相应的肿瘤标志物可表现为稳定或是可有不同程度的下降，当疗效差时则表现为相应肿瘤标志物的上升。Senapad等[10]对33例晚期卵巢癌(III-IV期)病人先行6个周期的化疗，然后手术。于第1、3、5次化疗及手术前各测定血清TPS和CA125浓度。结果显示，化疗后TPS水平呈线性下降。Carreca及Ng等曾在1993年报道，在对患者的治疗有效的情况下，有60%的患者的TPS水平在治疗后2~3周开始减少，而CA153和CEA在同期均有27%的患者有减少。我们通过对73例乳腺癌患者的回顾性研究可知，乳腺癌患者经Herceptin联合TAX方案化疗后，血清肿瘤标志物CA153、CA125、TPS及CEA的水平均有不同程度的

降低,特别是CA153、TPS及CEA等均具有显著性差异($P<0.05$),而CA125则由于敏感性稍差,无显著性差异($P>0.05$)。本研究实验结果与文献报道一致。本研究得知,血清肿瘤标志物变化情况随疗效的变化而变化,其中,CA153、TPS及CEA的量随着治疗疗效越好而变化越大,而且均符合统计学分析的存在显著性差异($P<0.05$),而血清肿瘤标志物CA125则无显著性差异($P>0.05$)。这个结果验证了肿瘤标志物可用于恶性肿瘤治疗疗效的评估,也让常用肿瘤标志物的作用进一步发挥。

CA125是一种广谱的肿瘤标志物,在与肿瘤的临床疗效相关性方面表现出一定的惰性。对于CA125在乳腺癌中发生和复发的相关性方面一直以来就存在一定的争议。汤钊猷报道其在乳腺癌中的阳性率为20%^[11],Berruti^[12]和Krammer^[13]等均证实CA125与乳腺癌复发存在相关性,但Arjun等^[14]通过检测1542例成年女性中的CA125,发现CA125的升高与乳腺癌的发生及复发并无相关性。本研究侧重于Arjun的观点。

综上所述,乳腺癌患者经Herceptin+TAX方案化疗后,疗效明显优于TAX联合EPI治疗组;Her-2/neu(+++)的乳腺癌患者有效率高于Her-2/neu(++)的乳腺癌患者。乳腺癌肿瘤标志物的变化可以部分反映化学治疗疗效,其血清肿瘤标志物水平均有不同程度的降低;肿瘤标志物作为疗效评价有一定的临床价值。由于本研究病例数有限,尚难以定论,仍需临床进一步的深入观察。

参考文献:

- [1]周爱萍. 乳腺癌靶向治疗: Herceptin的研究进展[J]. 国外医学·肿瘤学分册, 2000, 8(4): 167-70.
- [2]Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1996, 14(3): 737-44.
- [3]Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer[J]. Oncology, 2001, 61 (Suppl2): 37-42.
- [4]宋海珠, 罗荣城. Herceptin治疗转移性乳腺癌的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2002, 9(2): 144-5.
- Song HZ, Luo RC. Progress of the therapy of metastatic breast cancer of herceptin[J]. Chin J Cancer Biother, 2002, 9(2): 144-5.
- [5]Fornier M, Esteva FJ, Seidman AD. Trastuzumab in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic breast cancer[J]. Semin Oncol, 2000, 27(6 Suppl 11): 38-45.
- [6]孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 第4版, 北京: 人民卫生出版社, 2003. 107-13.
- [7]Hayes DF, Thor AD. c-erbB-2 in breast cancer: Development of a clinically useful marker[J]. Semin Oncol, 2002, 29(3): 231-45.
- [8]Aziz A, Pervez S, Khan S, et al. Significance of immunohistochemical c-erbB-2 product localization pattern for prognosis in human breast cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2001, 7(3): 190-6.
- [9]Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts[J]. Cancer Res, 1998, 58(13): 2825-31.
- [10]Senapad S, Neungton S, Thirapakawong C, et al. Predictive value of the combined serum CA125 and TPS during chemotherapy and before second-look laparotomy in epithelial ovarian cancer[J]. Anti-cancer Res, 2000, 20(2B): 1297-300.
- [11]汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海医科大学出版社, 1993. 3549.
- [12]Berruti A, Tampellini M, Torta M, et al. Prognostic value in predicting overall survival of two mucin markers: CA15-3 and CA125 in breast cancer patients at first

relapse of disease[J]. Eur J Cancer, 1994, 30A(14): 2082-4.

[13]Krammer S, Raff U, Jager W, et al. CA125 as an indicator of pleural metastases in breast cancer[J]. Anticancer Res, 1996, 16(5B): 3165- 8.

[14]Arjun MD, Thomas MD, Steven PD. Serum CA125 elevation and risk of clinical detection of cancer in asymptomatic postmenopausal women[J]. Cancer, 1999, 85(9): 2068-72.

[回结果列表](#)