

曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛对晚期三阳性乳腺癌一线治疗的临床疗效

曹宇*, 孙萍#

青岛大学附属烟台毓璜顶医院, 山东 烟台

收稿日期: 2022年7月17日; 录用日期: 2022年8月16日; 发布日期: 2022年8月23日

摘要

目的: 比较曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛及曲妥珠单抗联合多西他赛、卡培他滨一线治疗晚期三阳性乳腺癌患者的临床疗效。方法: 回顾性分析毓璜顶医院2019年1月至2020年6月收治的40例晚期三阳性乳腺癌患者临床病理资料。观察组采用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛的化疗方案, 对照组采用曲妥珠单抗联合多西他赛、卡培他滨的化疗方案, 两组患者均为20例。结果: 至观察结束时, 所有患者均完成化疗(4~6周期), 观察组治疗有效率为40%明显高于对照组有效率5%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组、对照组无进展生存时间分别为 18.20 ± 0.643 个月、 10.20 ± 0.835 个月, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 在晚期三阳性乳腺癌的一线治疗中, 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛相比于曲妥珠单抗联合多西他赛、卡培他滨能显著提高患者临床疗效及生活质量, 但其不良反应发生率也更高。

关键词

三阳性, 乳腺癌, 曲妥珠单抗, 帕妥珠单抗

Clinical Efficacy of Trastuzumab, Pertuzumab and Docetaxel as First-Line Treatment for Metastatic Triple-Positive Breast Cancer

Yu Cao*, Ping Sun#

Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Jul. 17th, 2022; accepted: Aug. 16th, 2022; published: Aug. 23rd, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 曹宇, 孙萍. 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛对晚期三阳性乳腺癌一线治疗的临床疗效[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7808-7814. DOI: 10.12677/acm.2022.1281125

Abstract

Objective: To compare the efficacy of first-line treatment with trastuzumab, pertuzumab plus docetaxel and trastuzumab plus docetaxel, capecitabine in patients with advanced triple-positive breast cancer. **Methods:** A retrospective study was conducted on 40 patients with advanced triple positive breast cancer treated from January 2019 to June 2020 in the Yuhuangding hospital. The chemotherapy regimen of trastuzumab and pertuzumab plus docetaxel was used in the observation group, and the chemotherapy regimen of trastuzumab plus docetaxel and capecitabine was used in the control group (20 patients in both groups). **Results:** By the end of observation, all patients had completed chemotherapy (4~6 cycles), and the overall response rate (ORR) was 40% in the observation group, which was significantly higher than the ORR of 5% in the control group ($P < 0.05$). The progression free survival time was 18.20 ± 0.643 months in the observation group and 10.20 ± 0.835 months in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** In the first-line treatment of metastatic triple-positive breast cancer, the combination of trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel has significantly improved clinical outcomes and quality of life compared with trastuzumab plus docetaxel and capecitabine but also has a higher incidence of adverse effects.

Keywords

Triple-Positive, Breast Cancer, Trastuzumab, Pertuzumab

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

根据全球癌症统计数据, 乳腺癌已成为发病率最高的肿瘤, 占总癌症病例数的 11.7%, 其死亡率是 6.9%, 仍是导致癌症死亡的主要原因之一[1]。乳腺癌是一种异质性疾病, 具有丰富的基因型和多样性的表型[2] [3]。人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌约占全部乳腺癌的 15%~20% [4], 具有更强的侵袭性, 可导致疾病的不良预后[5]。在 HER2 阳性乳腺癌中, 激素受体(hormone receptors, HR)阳性约占 50%, 包括表达雌激素受体(estrogen receptor, ER)和/或孕激素受体(progesterone receptor, PR) [6]。HR 阳性肿瘤具有低分化、低增值率和预后较好的特点[7]。其中对于 HER2、ER、PR 均阳性的乳腺癌又称为三阳性乳腺癌, 在乳腺癌中约占 10%的比例[8]。曲妥珠单抗是一种特异性靶向 HER2 人源化单克隆抗体, 可明显改善 HER2 阳性乳腺癌的生存预后[9] [10]。曲妥珠单抗无论是作为单药使用还是联合化疗, HR 状态均不影响其临床效果[6]。晚期 HER2 阳性乳腺癌的临床试验中表明, 应用两种药物靶向 HER2 的生存预后要明显优于一种靶向药[11] [12]。本文旨在观察曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛对晚期三阳性乳腺癌一线治疗的临床疗效。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本文采用回顾性分析, 收集 2019 年 1 月至 2020 年 6 月毓璜顶医院肿瘤内科收治晚期三阳性乳腺癌作为观察对象, 其中观察组 20 例接受曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛化疗方案, 对照组 20 例接

受曲妥珠单抗联合多西他赛、卡培他滨的化疗方案。见表 1。

纳入标准: 1) 诊断时患者年龄为超过 18 岁且小于 70 岁女性; 2) 经组织学证实为晚期乳腺癌, HER-2、ER、PR 经免疫组化证实均阳性; 3) 根据 RECIST 1.1 标准, 至少有一个可测量病灶存在; 4) 患者各器官及心脏功能正常, 预计生存期不少于 12 周; 5) 受试者自愿加入本研究, 签署知情同意书, 有良好的依从性。

排除标准: 1) 同时接受其他抗肿瘤药物治疗; 2) 既往曲妥珠单抗治疗失败的患者; 3) 已知对本方案药物有过敏史者, 有免疫缺陷病史; 4) 合并严重的心脏、肝脏、肾脏疾病等, 既往有明确的神经或精神障碍史, 包括癫痫或痴呆等。5) 化疗期间严重不耐受, 无法坚持至少 4 个周期。

Table 1. Clinical data of two groups of patients

表 1. 两组患者临床资料

	观察组	对照组	P 值
年龄			
≤50 岁	8	9	0.749
>50 岁	12	11	
远处转移部位			
骨转移	8	3	0.197
肺转移	3	2	
肝转移	1	1	
脑转移	2	4	
多发转移	6	10	

2.2. 方法

观察组: 曲妥珠单抗初始 8 mg/kg (后续 6 mg/kg) d1 + 帕妥珠单抗初始 840 mg (后续 420 mg) d1 + 多西他赛 75 mg/m² d1。每 3 周 1 次化疗周期, 共进行 4~6 个化疗周期。

对照组: 曲妥珠单抗初始 8 mg/kg (后续 6 mg/kg) d1 + 多西他赛 75 mg/m² d1 + 卡培他滨 1000 mg/m², b.i.d.d1~14。每 3 周 1 次化疗周期, 共进行 4~6 个化疗周期。

2.3. 观察指标

1) 化疗结束后, 对靶病灶行影像学检查, 使用实体瘤疗效判定标准(RECIST1.1)。完全缓解(CR): 肿瘤病灶完全消失; 部分缓解(PR): 肿瘤体积缩小率 ≥ 50%; 稳定(SD): 肿瘤体积缩小率 0%~49%或肿瘤体积增长 ≤ 25%; 进展(PD): 肿瘤体积增长 > 25%。疾病控制 = CR + PR + SD; 治疗有效 = CR + PR。2) 记录患者的疾病无进展生存时间, 从该方案用药开始至疾病进展时间。3) 采用乳腺癌生存质量量表(QLQ-C30)对患者的生活质量进行评价, 包括 30 个条目, 分为躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能、总体健康, 患者完成自我评价后将每个维度得分进行线性转化, 使得分保持在 0~100 分, 得分越高, 表明患者的生活质量越高。4) 比较两组患者不良反应情况, 包括消化道反应、骨髓抑制、脱发、乏力、白细胞减少、发热。

2.4. 统计学方法

数据采用 SPSS26.0 软件分析: 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 行 t 检验; 计数资料采用率(%)表示, 采用 Pearson χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义; 生存分析使用 Kaplan-Meier 生存曲线进行分析。

3. 结果

3.1. 两组患者近期治疗疗效的对比

完成 4~6 个化疗周期后, 观察组的疾病控制率为 95%, 对照组为 85% ($P = 0.292$)。观察组的治疗有效率为 40%, 对照组有效率为 5%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of short-term therapeutic effects between the two groups

表 2. 两组患者近期治疗疗效对比

组别	N	CR	PR	SD	PD	疾病控制	治疗有效
观察组	20	0	8	11	1	19 (95%)	8 (40%)
对照组	20	0	1	16	3	17 (85%)	1 (5%)
χ^2						1.111	7.025
P 值						0.292	0.008

3.2. 两组患者无进展生存时间的对比

在本研究中使用 LogRank 检验对比两组患者无进展生存时间, 观察组的中位无进展生存时间为 18.2 个月, 95% 置信区间为 16.939~19.461 个月; 对照组的中位无进展生存时间为 10.2 个月, 95% 置信区间为 8.563~11.837 个月。差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

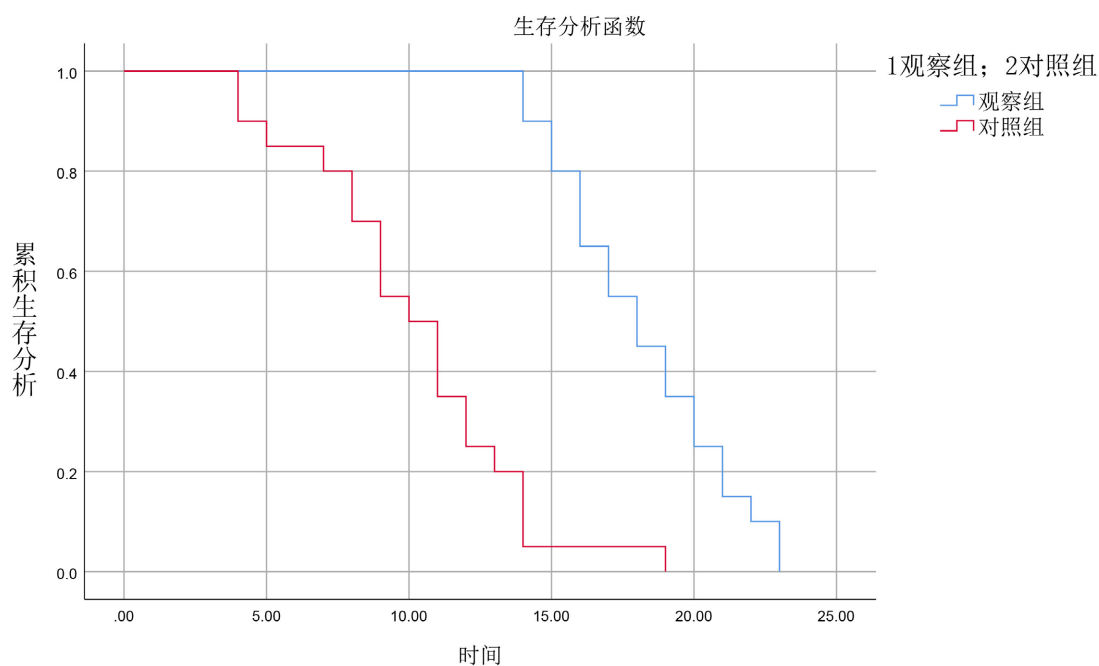


Figure 1. Comparison of progression free survival between the two groups

图 1. 两组患者无进展生存期对比

3.3. 两组患者生存质量的对比

完成化疗后, 观察组患者的生存质量明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of quality of life between the two groups after treatment**表 3.** 治疗后两组患者生存质量对比

组别	N	躯体功能	角色功能	情绪功能	认知功能	社会功能	总体健康
实验组	20	60.39 ± 2.72	66.16 ± 2.23	67.74 ± 2.74	77.32 ± 1.85	69.26 ± 2.01	65.12 ± 1.98
对照组	20	54.10 ± 3.01	62.45 ± 2.43	64.53 ± 2.38	74.52 ± 1.63	67.33 ± 2.12	60.84 ± 1.88
t		7.695	5.558	4.711	4.441	3.117	6.375
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.006	0.000

3.4. 两组患者不良反应发生率的对比

在化疗过程中, 观察组消化道不良反应发生率最高, 占 35%, 骨髓抑制、脱发、发热、白细胞减少、乏力等不良反应均有发生; 对照组患者骨髓抑制不良反应发生率最高, 为 30%, 消化道反应、脱发、发热、白细胞减少等不良反应均有发生。总体来说观察组不良反应发生率较对照组高。见表 4。

Table 4. Comparison of adverse reactions in two groups during treatment**表 4.** 治疗过程中两组患者发生不良反应对比

组别	消化道反应	骨髓抑制	脱发	乏力	白细胞减少	发热
观察组	7 (35%)	4 (20%)	4 (20%)	1 (5%)	2 (10%)	4 (20%)
对照组	3 (15%)	6 (30%)	2 (10%)	0	1 (5%)	2 (10%)

4. 讨论

本研究结果表明, 在晚期三阳性乳腺癌的一线治疗中, 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛相较于曲妥珠单抗联合多西他赛、卡培他滨能显著提高患者的中位无进展生存时间及生存质量[13]。CLEOPATRA III 期临床试验表明, 在晚期 HER2 阳性乳腺癌的一线治疗中, 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛组的中位无进展生存时间为 18.7 个月, 而曲妥珠单抗联合多西他赛组的中位无进展生存时间为 12.4 个月[14]。ALTERNATIVE III 期临床试验结果显示, 拉帕替尼联合曲妥珠单抗联合芳香化酶抑制剂治疗晚期 HER2 阳性/HR 阳性乳腺癌的中位无进展生存时间为 11 个月, 相较于拉帕替尼联合芳香化酶抑制剂组中位无进展生存时间 8.3 个月及曲妥珠单抗联合芳香化酶抑制剂组 5.7 个月均有显著优势[15]。本文中观察组中位无进展生存时间为 18.2 个月, 对照组为 10.2 个月, 对照组患者中多发转移情况较观察组多 20%, 且样本量较少。

在三阳性乳腺癌中, HR、HER2 的表达情况与疾病的特异性相关[16]。在曲妥珠单抗联合来曲唑治疗晚期三阳性乳腺癌的临床研究中表明, 与 HER2 阴性/HR 阳性乳腺癌相比, 三阳性乳腺癌患者更难从内分泌治疗中获益[17]。三阳性乳腺癌的特异性特征不仅表现在内分泌抵抗, 也表现为对 HER-2 治疗的抵抗。在 TBCRC006 研究中证明, 相对于 HER2 阳性/HR 阴性乳腺癌, 三阳性乳腺癌也同样更难从抗 HER2 治疗中获益, 其 ER 阳性的 PCR 率为 21%, ER 阴性的 PCR 率为 36% [18]。内分泌治疗已成为晚期 HR 阳性乳腺癌患者中的基础, 但内分泌治疗耐药是很多患者面临的重要问题。研究表明, HER2 过表达是导致 HR 阳性乳腺癌内分泌耐药的机制之一[19]。目前尚没有比较靶向 HER2 治疗联合内分泌治疗及靶向治疗联合化疗治疗三阳性乳腺癌的临床试验。本文旨在为晚期三阳性乳腺癌提供一个可避免导致内分泌耐药的治疗方式, 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合化疗亦可作为晚期三阳性乳腺癌一线治疗的方案之一。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Perou, C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B., *et al.* (2000) Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature*, **406**, 747-752. <https://doi.org/10.1038/35021093>
- [3] Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., *et al.* (2021) Breast Cancer. *The Lancet*, **397**, 1750-1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
- [4] Loibl, S. and Gianni, L. (2017) HER2-Positive Breast Cancer. *The Lancet*, **389**, 2415-2429. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5)
- [5] Ross, J.S., Slodkowska, E.A., Symmans, W.F., *et al.* (2009) The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine. *Oncologist*, **14**, 320-368. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0230>
- [6] Brufsky, A., Lembersky, B., Schiffman, K., *et al.* (2005) Hormone Receptor Status Does Not Affect the Clinical Benefit of Trastuzumab Therapy for Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, **6**, 247-252. <https://doi.org/10.3816/CBC.2005.n.027>
- [7] Bardou, V.J., Arpino, G., Elledge, R.M., *et al.* (2003) Progesterone Receptor Status Significantly Improves Outcome Prediction over Estrogen Receptor Status Alone for Adjuvant Endocrine Therapy in Two Large Breast Cancer Databases. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 1973-1979. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.099>
- [8] Howlader, N., Altekruse, S.F., Li, C.I., *et al.* (2014) US incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *Journal of the National Cancer Institute*, **106**, dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
- [9] Dawood, S., Broglio, K., Buzdar, A.U., *et al.* (2010) Prognosis of Women with Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 92-98. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9844>
- [10] Kreutzfeldt, J., Rozeboom, B., Dey, N., *et al.* (2020) The Trastuzumab Era: Current and Upcoming Targeted HER2+ Breast Cancer Therapies. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 1045-1067.
- [11] Blackwell, K.L., Burstein, H.J., Storniolo, A.M., *et al.* (2012) Overall Survival Benefit with Lapatinib in Combination with Trastuzumab for Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results from the EGF104900 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2585-2592. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725>
- [12] Swain, S.M., Miles, D., Kim, S.B., *et al.* (2020) Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA): End-of-Study Results from a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 519-530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
- [13] Mierzynska, J., Taye, M., Pe, M., *et al.* (2020) Reference Values for the EORTC QLQ-C30 in Early and Metastatic Breast Cancer. *European Journal of Cancer*, **125**, 69-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.031>
- [14] Swain, S.M., Kim, S.B., Cortés, J., *et al.* (2013) Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA Study): Overall Survival Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **14**, 461-471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)
- [15] Johnston, S.R.D., Hegg, R., Im, S.A., *et al.* (2021) Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade with Lapatinib plus Trastuzumab in Combination with an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women with HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results of Alternative. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 79-89. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01894>
- [16] Alqaisi, A., Chen, L., Romond, E., *et al.* (2014) Impact of Estrogen Receptor (ER) and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Co-Expression on Breast Cancer Disease Characteristics: Implications for Tumor Biology and Research. *Breast Cancer Research and Treatment*, **148**, 437-444. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3145-x>
- [17] Marcom, P.K., Isaacs, C., Harris, L., *et al.* (2007) The Combination of Letrozole and Trastuzumab as First or Second-Line Biological Therapy Produces Durable Responses in a Subset of HER2 Positive and ER Positive Advanced Breast Cancers. *Breast Cancer Research and Treatment*, **102**, 43-49. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9307-8>
- [18] Rimawi, M.F., Mayer, I.A., Forero, A., *et al.* (2013) Multicenter Phase II Study of Neoadjuvant Lapatinib and Trastuzumab with Hormonal Therapy and without Chemotherapy in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: TBCRC 006. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1726-1731. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.8027>

- [19] Bedard, P.L., Freedman, O.C., Howell, A., *et al.* (2008) Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer: Are Signal Transduction Inhibitors the Answer? *Breast Cancer Research and Treatment*, **108**, 307-317.
<https://doi.org/10.1007/s10549-007-9606-8>