中图分类号：R979.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)08－0095－05
doi:10.3969 / j.issn.1006－4931.2024.08.023

双靶向新辅助药物联合不同化疗治疗 HER－2 阳性乳腺癌临床疗效比较*

陈方红[1]，高　东[1]，张平宇[1]，周　杰[2]，黄　亮[1△]

（1. 四川省凉山彝族自治州第一人民医院，四川 西昌　615000；2. 四川省肿瘤医院·电子科技大学附属肿瘤医院，四川 成都　610000）

摘要：目的　探讨双靶向新辅助药物联合不同化学药物治疗（简称化疗）的方案治疗人类表皮生长因子受体－2（HER－2）阳性乳腺癌的临床疗效。**方法**　选取凉山彝族自治州第一人民医院 2019 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 HER－2 阳性乳腺癌患者 110 例，按治疗方案的不同分为 TcbHP 组和 AC－THP 组，各 55 例。TcbHP 组患者予曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合紫杉类（多西他赛或紫杉醇）和卡铂治疗，以 21 d 为 1 个周期，共治疗 6 个周期；AC－THP 组患者予曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合蒽环类药物（吡柔比星或表柔比星）和环磷酰胺治疗，以 21 d 为 1 个周期，曲妥珠单抗和帕妥珠单抗及其他药物分别治疗 4 个周期，共 8 个周期。**结果**　TcbHP 组患者病理完全缓解率为 61.80%，稍高于 AC－THP 组的 50.90%（$P>0.05$）。治疗后，TcbHP 组恶心，呕吐，腹泻，心脏毒性及手足综合征程度均显著低于 AC－THP 组（$P<0.05$）；各肿瘤标志物［糖类抗原（CA19－9，CA125，CA153），癌胚抗原（CEA）］水平均显著低于 AC－THP 组（$P<0.05$）；左心室射血分数（LVEF）及血清心肌肌钙蛋白 I（cTnI）、肌酸激酶同工酶 MB（CK－MB）、氨基末端脑钠肽前体（NT－proBNP）水平均无明显变化（$P>0.05$），且均显著优于 AC－THP 组（$P<0.05$）。**结论**　TcbHP 方案治疗 HER－2 阳性乳腺癌的疗效与 AC－THP 方案相当，但前者降低肿瘤标志物生成的作用更明显，且心脏毒性风险相对更低。

关键词：化学药物治疗；双靶向药物；新辅助治疗；人类表皮生长因子受体－2；乳腺癌；肿瘤标志物；心脏毒性

Comparison of Clinical Efficacy of Dual－Targeted Neoadjuvant Drugs Combined with Different Chemotherapy Regimens in the Treatment of HER－2 Positive Breast Cancer

CHEN Fanghong[1], GAO Dong[1], ZHANG Pingyu[1], ZHOU Jie[2], HUANG Liang[1]

(1. The First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang, Sichuan, China　615000; 2. Sichuan Cancer Hospital · Cancer Hospital Affiliated to University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China　610000)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of dual－targeted neoadjuvant drugs combined with different chemotherapy regimens in the treatment of human epidermal growth factor receptor－2 (HER－2) positive breast cancer. **Methods**　A total of 110 patients with HER－2 positive breast cancer admitted to the First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture from January 2019 to December 2022 were selected and divided into the TcbHP group and the AC－THP group based on different treatment methods, with 55 cases in each group. The patients in the TcbHP group were treated with trastuzumab and pertuzumab combined with taxanes (docetaxel or paclitaxel) and carboplatin for six cycles, with 21 d as a cycle. The patients in the AC－THP group were treated with trastuzumab and pertuzumab combined with anthracyclines (pirarubicin or epirubicin) and cyclophosphamide

*基金项目：四川省国际科技创新合作 / 港澳台科技创新合作项目［2021YFH0138］。

第一作者：陈方红，女，大学本科，副主任医师，研究方向为肿瘤学，（电子信箱）chenhf18981560082@163.com。

△通信作者：黄亮，男，大学本科，主治医师，研究方向为肿瘤学，（电子信箱）1245335399@qq.com。

Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 28(4 Suppl): 1505－1510.

[13] FUKUTA T, ASAI T, SATO A, et al. Neuroprotection against cerebral ischemia / reperfusion injury by intravenous administration of liposomal fasudil [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 506(1－2): 129－137.

[14] 高喜斌，惠　艳，刘　强. Rho 激酶抑制剂的血流动力学急性效应对急性缺血性脑卒中神经介入治疗的影响[J]. 实用老年医学，2020，34(4)：381－385.

[15] 范宏军，罗　伟. 法舒地尔联合尼莫地平治疗脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志，2021，14(18)：86－88.

[16] 邓志宽，吴　静，王若丹，等. 盐酸法舒地尔对急性脑梗死的疗效及其对血清 hsCRP 含量的影响[J]. 中国药业，2010，19(5)：13－15.

[17] 杨　莉，杨玉美，忽胜和，等. 法舒地尔联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果及对血清 SAA、Lp－PLA2 与凝血功能的影响[J]. 河北医药，2021，43(18)：2767－2770.

[18] 高向群，齐世锐，徐焕凤. 法舒地尔联合阿托伐他汀治疗对老年血管性痴呆患者血清 SOD、MDA、Hcy、IFN－γ 表达变化探讨[J]. 临床和实验医学杂志，2021，20(6)：621－624.

（收稿日期：2023－11－28；修回日期：2024－01－19）

for eight cycles (trastuzumab and pertuzumab for four cycles, other drugs for four cycles), with 21 d as a cycle. **Results** The pathological complete remission rate in the TcbHP group was 61.80%, which was slightly higher than 50.90% in the AC - THP group ($P > 0.05$). After treatment, the degree of nausea, vomiting, diarrhea, cardiotoxicity and hand - foot syndrome in the TcbHP group was significantly lower than that in the AC - THP group ($P < 0.05$); the various tumor markers [carbohydrate antigens (CA19 - 9, CA125, CA153), carcinoembryonic antigen (CEA)] levels were significantly lower than those in the AC - THP group ($P < 0.05$); the left ventricular ejection fraction (LVEF), serum cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme - MB (CK - MB), and amino - terminal pro B - type natriuretic peptide (NT - proBNP) levels showed no significant changes ($P > 0.05$), and those were significantly better than those in the AC - THP group ($P < 0.05$). **Conclusion** The efficacy of TcbHP regimen in the treatment of HER - 2 positive breast cancer is similar to that of AC - THP regimen, but the former is more effective in decreasing the tumor marker levels and has lower risk of cardiotoxicity.

Key words: chemotherapy; dual - targeted drug; neoadjuvant therapy; human epidermal growth factor receptor - 2; breast cancer; tumor marker; cardiotoxicity

随着医学技术的不断进步，乳腺癌的治疗策略也在不断改进。人类表皮生长因子受体-2（HER-2）阳性乳腺癌为乳腺癌的一个亚型，其特征是HER-2蛋白在肿瘤细胞表面过表达，导致肿瘤细胞的增殖[1-2]。近年来，双靶向新辅助药物的引入为HER-2阳性乳腺癌的治疗带来新希望。这些药物不仅可针对HER-2蛋白靶向治疗，还能通过不同机制干扰肿瘤细胞的生长和扩散，从而提高疗效[3-4]。化学药物治疗（简称化疗）仍是乳腺癌的重要治疗手段，尤其是在新辅助治疗阶段。化疗虽可通过杀灭肿瘤细胞抑制肿瘤生长，但可能伴恶心、呕吐、脱发等不良反应，甚至可能引发心脏毒性等严重问题[5-7]。因此，如何在提高抗肿瘤疗效的同时减轻毒副作用已成为当前研究的热点。本研究旨在探讨双靶向新辅助药物联合不同化疗方案治疗HER-2阳性乳腺癌的疗效，以期为HER-2阳性乳腺癌患者的个体化治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：病理检查确诊为HER-2阳性乳腺癌；女性；年龄≥18岁；接受乳腺癌新辅助化疗；无自身免疫性疾病或类固醇药物治疗史；对本研究中拟用药物无过敏史。本研究经凉山彝族自治州第一人民医院医学伦理委员会批准（批件号：20181125-1）。

排除标准：合并心力衰竭或心肌梗死等心脏疾病；合并其他恶性肿瘤；妊娠期；精神状态异常。

病例选择与分组：选取四川省凉山彝族自治州第一人民医院2019年1月至2022年12月收治的HER-2阳性乳腺癌患者110例，按治疗方案的不同分为TcbHP组和AC-THP组，各55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（$n = 55$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 55$)

组别	年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）	乳腺肿瘤TNM分期[例（%）]	
		Ⅱ期	Ⅲ期
TcbHP组	75.06 ± 5.23	29(52.73)	26(47.27)
AC-THP组	75.12 ± 5.25	32(58.18)	23(41.82)
t/χ^2值	0.06	0.33	
P值	0.95	0.57	

1.2 方法

TcbHP组患者予注射用曲妥珠单抗（上海罗氏制药有限公司，国药准字J20180073，规格为每瓶440 mg），首次剂量为8 mg/kg，之后降至6 mg/kg；帕妥珠单抗注射液（Roche Diagnostics GmbH，进口药品注册证号S20180029，规格为每瓶420 mg），首次剂量为840 mg，之后降至420 mg。予多西他赛注射液（齐鲁制药有限公司，国药准字H20031244，规格为每支0.5 mL∶20 mg），独立使用时剂量为100 mg/m^2，与其他药物联用时为75 mg/m^2；或紫杉醇注射液（扬子江药业集团有限公司，国药准字H20053001，规格为每支5 mL∶30 mg），每次135～175 mg/m^2。卡铂注射液（齐鲁制药有限公司，国药准字H20020181，规格为每支10 mL∶50 mg）5～6 mg/（mL·min）。均静脉滴注，以21 d为1个周期，共治疗6个周期。

AC-THP组患者予注射用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗注射液（剂量同TcbHP组）。均静脉滴注，以21 d为1个周期，治疗4个周期。再予注射用盐酸吡柔比星（深圳万乐药业有限公司，国药准字H10930105，规格为每瓶10 mg）40～50 mg/m^2；注射用表柔比星（山东新时代药业有限公司，国药准字H20123260，规格为每瓶10 mg）100 mg/m^2；注射用环磷酰胺（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H32020857，规格为每瓶0.2 g）600 mg/m^2。均静脉滴注，以21 d为1个周期，治疗4个周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：检测患者血清糖类抗原（CA19-9，CA125，CA153）及癌胚抗原（CEA）等肿瘤标志物水平，

左心室射血分数(LVEF),以及血清心肌肌钙蛋白I(cTnI)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和血清肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)等心肌损伤标志物水平。

疗效判定:统计患者的病理完全缓解情况,即新辅助治疗后乳腺原发病灶无浸润性癌(可允许存在导管原位癌)且区域淋巴结阴性。

安全性:观察治疗期间患者白细胞减少,血小板减少,恶心、呕吐,腹泻,口腔黏膜炎,脱发,心脏毒性,手足综合征等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行χ^2检验或秩和检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。TcbHP组患者病理完全缓解率为61.81%,稍高于AC-THP组的50.90%($P > 0.05$)。TcbHP组未出现心脏毒性。

3 讨论

本研究结果显示,2种治疗方案对HER-2阳性乳腺癌的疗效与文献[8-9]结果类似。TcbHP组的疗效稍优于AC-THP组,可能原因如下。

微管为细胞骨架的重要组成部分,参与细胞分裂过程。紫衫类药物(多西他赛和紫衫醇)通过稳定微管阻止其在细胞分裂中动态聚合和解聚,从而抑制癌细胞的分裂和增殖。并导致癌细胞进入细胞周期的停滞期,从而增加其对辐射和其他化疗药物的敏感

表2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\overline{X} \pm s$, $n = 55$)

Tab. 2 Comparison of serum tumor marker levels between the two groups ($\overline{X} \pm s$, $n = 55$)

组别	CA19-9(U/mL)		CA125(U/mL)		CA153(U/mL)		CEA(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
AC-THP组	59.42±5.02	47.26±3.24*	84.32±8.56	56.11±5.34*	68.32±5.89	47.98±4.68*	15.39±2.49	8.98±1.13*
TcbHP组	59.36±4.93	15.38±2.67*	84.26±8.49	37.82±4.35*	68.17±6.24	33.15±4.06*	15.31±2.46	4.77±0.79*
t值	0.06	56.31	0.04	19.69	0.13	17.75	0.17	22.65
P值	0.95	0.00	0.97	0.00	0.90	0.00	0.87	0.00

注:与本组治疗前比较,*$P < 0.05$。表3同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 2-3).

表3 两组患者LVEF及血清心肌损伤标志物水平比较($\overline{X} \pm s$, $n = 55$)

Tab. 3 Comparison of LVEF and serum myocardial-injury marker levels between the two groups ($\overline{X} \pm s$, $n = 55$)

组别	LVEF(%)		cTnI(μg/L)		CK-MB(U/L)		NT-proBNP(pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
AC-THP组	67.53±4.31	56.28±6.02*	0.083±0.013	0.290±0.025*	16.98±1.24	38.51±1.67*	94.92±20.94	217.95±41.56*
TcbHP组	67.48±4.33	66.16±5.13	0.085±0.012	0.091±0.015	17.26±1.31	17.86±1.42	93.78±21.43	94.56±20.33
t值	0.06	9.26	0.84	49.60	1.15	69.86	0.28	19.78
P值	0.95	0.00	0.41	0.00	0.26	0.00	0.78	0.031

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 55$]

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 55$]

ADR及分级		AC-THP组	TcbHP组	Z值	P值	ADR及分级		AC-THP组	TcbHP组	Z值	P值
白细胞减少	0级	7(12.73)	3(5.45)			口腔黏膜炎	0级	34(61.82)	41(74.55)		
	1-2级	45(81.82)	48(87.27)	1.01	0.32		1-2级	21(38.18)	14(25.45)	1.43	0.15
	3-4级	3(5.45)	3(5.45)				3-4级	0(0)	0(0)		
血小板减少	0级	7(12.73)	7(12.73)			脱发	0级	24(43.64)	17(30.91)		
	1-2级	45(81.82)	41(74.55)	0.80	0.43		1-2级	28(50.91)	28(50.91)	1.92	0.06
	3-4级	3(5.45)	7(12.73)				3-4级	3(5.45)	10(18.18)		
恶心、呕吐	0级	3(5.45)	3(5.45)			心脏毒性	0级	49(89.09)	55(100.00)		
	1-2级	45(81.82)	52(94.55)	7.51	0.02		1-2级	6(10.91)	0(0)	2.51	0.02
	3-4级	7(12.73)	0(0)				3-4级	0(0)	0(0)		
腹泻	0级	0(0)	45(81.82)			手足综合征	0级	24(43.64)	48(87.27)		
	1-2级	45(81.82)	10(18.18)	77.27	0.00		1-2级	21(38.18)	7(12.73)	25.00	0.00
	3-4级	10(18.18)	0(0)				3-4级	10(18.18)	0(0)		

性[10-11]。而卡铂能与DNA相互作用对其造成损伤，干扰癌细胞的DNA复制和修复。紫衫醇与之联用可能协同抑制了其对癌细胞的增殖与分化[12-13]。治疗后，两组患者的血清肿瘤标志物水平均明显下降，且TcbHP组低于AC－THP组。这些指标水平在HER－2阳性乳腺癌患者中的变化主要与细胞的过度增殖与分化相关[14]，这种细胞增殖和分化可能导致糖类抗原（如CA19－9，CA125，CA153）及其他蛋白质（如CEA）的释放增加[15-16]。证明TcbHP方案抑制细胞异常增殖分化的效果较AC－THP方案更佳，且未见更多的正常细胞损伤和毒副作用。

两组治疗后均出现不同程度的不良反应，其中白细胞减少、血小板减少、口腔黏膜炎及脱发发生率组间无显著差异，而AC－THP组恶心、呕吐，腹泻，心脏毒性及手足综合征发生率及严重程度均显著高于TcbHP组。其中，TcbHP组未出现心脏毒性，而AC－THP组出现6例1－2级心脏毒性。可能因为TcbHP组用药相较AC－THP组对心肌细胞的损伤和副作用更小[17-18]。TcbHP组患者治疗后的LVEF，cTnI，CK－MB，NT－proBNP水平均无显著变化，AC－THP组患者的LVEF显著低于TcbHP组，cTnI，CK－MB，NT－proBNP水平均显著高于TcbHP组。LVEF为评估心脏泵血功能的关键指标之一，LVEF下降可能表明心脏的泵血功能受到影响。而血清cTnI，CK－MB，NT－proBNP为评估心肌功能和心脏健康的重要生物标志物。cTnI和CK－MB均为心肌损伤的标志物，在心肌细胞受损时释放入血，其水平的变化可反映心肌损伤程度，尤其在心肌梗死的诊断中具有关键作用。NT－proBNP则是心力衰竭的标志物，在心脏扩张和负荷增加时被释放，以帮助减轻体液潴留和心脏负荷，其水平升高提示发生了心力衰竭[19]。以上结果均证实，相较TcbHP方案，AC－THP方案会对心功能造成更多的负面影响。但本研究中样本量较少，且相对单一，后续仍需更多实验性研究以证实不同化疗方案联合双靶向新辅助药物治疗HER－2阳性乳腺癌的疗效，以及对肿瘤标志物、心脏毒性的影响。

综上所述，TcbHP方案治疗HER－2阳性乳腺癌的疗效与AC－THP方案相当，但前者降低肿瘤标志物生成的作用更明显，且心脏毒性风险相对更低。

参考文献

[1] 张　华，李　志，袁　杰，等. HER2阳性乳腺癌病人肿瘤特异性死亡风险预测模型构建及验证[J]. 中国实用外科杂志，2023，43(7)：796－802.

[2] 姜菁华，王　岩，马庆功，等. 吡咯替尼或来那替尼联合卡培他滨治疗HER－2阳性晚期乳腺癌疗效及安全性的Meta分析[J]. 现代肿瘤医学，2022，30(17)：3115－3120.

[3] 程　瑞，纪文鑫，周　灿，等. HER－2阳性乳腺癌新辅助治疗的热点问题与研究进展[J]. 中国普通外科杂志，2023，32(5)：771－781.

[4] 岳瑞雪，胡崇珠，郝　鑫，等. 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合不同化疗方案新辅助治疗HER－2阳性乳腺癌真实世界疗效及安全性观察[J]. 中国肿瘤临床，2023，50(5)：248－254.

[5] 肖晶晶，黄美玲，延常姣，等. Her－2阳性乳腺癌新辅助化疗联合靶向治疗获得病理完全缓解的影响因素[J]. 实用医学杂志，2022，38(5)：542－546.

[6] 裴　蓓，成　琳，许凌云. 不同新辅助化疗方案对人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌患者免疫指标和肿瘤微环境的影响研究[J]. 中国全科医学，2023，26(27)：3435－3440.

[7] 祝　琴，李远平，赵雪云，等. 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[J]. 中国药业，2022，31(21)：95－98.

[8] 赵伟志，赵　薇，杨小兵，等. 浸润性乳腺癌组织HER2与Ki67联合表达与蒽环类化疗药物的疗效及预后相关[J]. 南京医科大学学报（自然科学版），2021，41(6)：873－878.

[9] LI XL，SUN QM，DING H，et al. A randomized controlled study of a combination of internal and external treatments for albumin paclitaxel－related peripheral neurotoxicity：A randomized controlled：A study protocol[J]. Medicine，2022，101(51)：e32252.

[10] FU D. Efficacy and Safety of Paclitaxel and Cisplatin in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer by Different Means of Administration[J]. Preventive Medicine Research，2021，10(1)：1－4.

[11] ZHAO S，TANG Y，WANG R，et al. Mechanisms of cancer cell death induction by paclitaxel：an updated review[J]. Apoptosis，2022，27(9－10)：647－667.

[12] ASHRAFIZADEH M，MIRZAEI S，HASHEMI F，et al. New insight towards development of paclitaxel and docetaxel resistance in cancer cells：EMT as a novel molecular mechanism and therapeutic possibilities[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy，2021，141：111824.

[13] ARUN BK，HAN HS，KAUFMAN B，et al. Efficacy and safety of first－line veliparib and carboplatin－paclitaxel in patients with HER2－advanced germline BRCA＋breast cancer：Subgroup analysis of a randomised clinical trial[J]. European Journal of Cancer，2021，154：35－45.

[14] LIU HC，LI HM，ZHANG J，et al. Correlation of TBK1，AR，and other serum cancer－related biomarkers in breast cancer patients：An observational study[J]. Medicine，2022，101(33)：e29996.

[15] GAUGHRAN G，AGGARWAL N，SHADBOLT B，et al. The utility of the tumor markers CA15.3，CEA，CA－125 and CA19.9 in metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Management，2020，9(4)：BMT50.

[16] PERRIER A，BOELLE PY，CHRÉTIEN Y，et al. An updated evaluation of serum sHER2，CA15.3，and CEA levels as biomarkers for the response of patients with metastatic breast cancer to trastuzumab－based therapies[J]. PLoS One，2020，