

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.08.023

# 含曲妥珠单抗化疗方案对内蒙古地区乳腺癌患者左室射血分数的影响

金高娃,李全福

## Influence of Chemotherapy Regimen Combined Trastuzumab on LVEF in Innermongolia Breast Cancer Patients

Jin Gaowa, Li Quanfu

Department of Oncology, Erdousi Central Hospital, Erdousi 017000, China

Corresponding Author: Li Quanfu, E-mail: Quanfu\_li@sohu.com

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the variation of LVEF(left ventricular ejection fraction) and cardiotoxicity in Innermongolia breast cancer patients who received chemotherapy regimen combined trastuzumab. **Methods** Follow up the breast cancer patients' LVEF at the interval 3 months from the first beginning of trastuzumab to the 12 months after the last dose of trastuzumab since October 2008 to December 2011. **Results** The LVEF level decreased 5.5% when finished trastuzumab treatment in both adjuvant chemotherapy group or salvage chemotherapy group. The LVEF level in 3 of the patients decreased more than 10% while had no any heart failure symptoms. Two patient developed palpitations after 12 months of trastuzumab treatment while had normal LVEF level. **Conclusion** From the results of LVEF change for the patients accepted trastuzumab treatment combined adjuvant chemotherapy or salvage chemotherapy, the treatment is safe to the patients. LVEF is a suitable parameter to evaluate the safety of the treatment method, while it's value in predicting early cardiotoxicity is limited.

**Key words:** Trastuzumab; Breast cancer; Left ventricular ejection fraction

**摘要:目的** 通过随访内蒙古地区接受含曲妥珠单抗化疗方案的乳腺癌患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)变化趋势,了解其对预测患者心脏毒性的临床意义。**方法** 对2008年10月—2011年1月期间接受含曲妥珠单抗化疗方案的22例乳腺癌患者治疗基线,治疗期间直至治疗结束后12月时对LVEF变化趋势进行随访。**结果** 接受曲妥珠单抗治疗12月时辅助治疗组LVEF下降5.5%,解救化疗组下降5.5%,下降水平 $\geqslant 10\%$ 有3例,占14%,但均未出现心前区不适、胸闷等症状,2例患者在完成曲妥珠单抗治疗12月后出现间歇发作心前区不适、胸闷症状,但LVEF值随访未见异常;**结论** 临床随访显示以LVEF作为心脏功能监测指标,曲妥珠单抗无论联合辅助化疗还是解救化疗方案对患者均显示良好的安全性,但在早期预测患者心功能不全方面可能价值有限。

**关键词:** 曲妥珠单抗; 乳腺癌; 左室射血分数

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)08-0973-03

## 0 引言

人表皮生长因子受体2(HER-2)是乳腺癌明确的预后指标和疗效预测指标<sup>[1]</sup>。曲妥珠单抗(赫赛汀,herceptin)是以人表皮生长因子受体-2(HER-2)为靶点的人源化单克隆抗体,主要通过拮抗HER-2信号转导网络的传递而发挥抑制细胞生长作用。作为乳腺癌治疗领域第一个分子靶向药物,曲妥珠单抗已成为HER-2阳性乳腺癌的基本治疗组成<sup>[2]</sup>。尽管和传统化疗药相比,曲妥珠单抗的安全性较高,

但随着几个大型临床试验的终结,以及在临床应用时间的延长,其所引起的心脏毒性日益受到国内外学者的关注<sup>[3]</sup>。有专家建议<sup>[1]</sup>,在对患者的既往史、体格检查、心电图和超声心动图左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)基线进行评估后,才能应用曲妥珠单抗,使用期间应该定期监测心功能。我们就含曲妥珠单抗化疗方案对内蒙古地区乳腺癌患者左室射血分数影响的随访情况报告如下。

## 1 资料和方法

对内蒙古鄂尔多斯地区2008年10月—2011年1月期间在我院接受含曲妥珠单抗化疗方案的乳腺癌患者治疗基线,治疗期间直至治疗结束后12月时的LVEF变化趋势进行入组随访,了解其对预测患者心脏毒性的临床意义。

收稿日期:2011-09-23;修回日期:2012-01-30

基金项目:内蒙古卫生厅基金资助项目(2010280)

作者单位:017000 内蒙古鄂尔多斯,内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院肿瘤科

通信作者:李全福,E-mail:Quanfu\_li@sohu.com

作者简介:金高娃(1962-),女,本科,主任医师,主要从事肿瘤同期放化疗临床研究

### 1.1 随访条件

(1)均为病理确诊的 HER-2 阳性乳腺癌患者, HER-2 阳性的定义可以是标准免疫组织化学(++)或原位荧光杂交法(FISH)阳性。如果免疫组织化学检测显示 HER-2 (+++), 可以直接判断为 HER-2 阳性; 如果免疫组织化学检测显示 HER-2 (++), 应该再进行 FISH 检测加以明确。如果免疫组织化学检测显示 HER-2(+)或 HER-2(-), 则判断为 HER-2 阴性。

(2)临床各期乳腺癌患者, 如为腋淋巴结阴性的早期乳腺癌要求原发肿瘤>0.5 cm, 所有患者至少接受曲妥珠单抗治疗 12 月。

### 1.2 病例资料

22 例患者均为女性浸润性导管癌, 中位年龄 47 岁, 年龄范围 28~65 岁。辅助治疗组中 17 例为乳腺癌改良根治术后接受辅助化疗联合曲妥珠单抗治疗 12 月, 起始剂量强度为 8 mg/(kg·3w), 以后改为 6 mg/(kg·3w), 其中左乳癌 9 例, 右乳癌 8 例; I 期 2 例, II A 期 6 例, II B 期 5 例, III C 期 4 例; 接受左侧胸壁放疗 4 例, 其中 1 例为保乳手术放疗。16 例患者为环磷酰胺联合表柔比星四周期、续贯多西紫杉醇四周期, 其中 1 例续贯紫杉醇四周, 1 例患者在续贯多西紫杉醇伊始发生过敏反应, 改为续贯希罗达四周期; 16 例患者在第四周期开始接受曲妥珠单抗治疗, 1 例患者在完成续贯多西紫杉醇四周后序贯曲妥珠单抗治疗; 5 例解救化疗组中 3 例患者为改良根治术后辅助化疗后病情进展二线化疗联合曲妥珠单抗治疗至少 12 月; 2 例患者为接受新辅助化疗后改良根治术后辅助化疗后病情进展二线化疗联合曲妥珠单抗治疗至少 12 月, 给药方法同曲妥珠单抗辅助治疗组, 22 例患者中 1 例伴有轻度高血压, 1 例患者伴有 II 型糖尿病, 其余均无高血压、糖尿病、心脏病等内科并发症。

### 1.3 监测方法

符合随访条件的患者在接受曲妥珠单抗治疗基线时, 治疗期间每 3 月直至治疗结束后 12 月, 采用超声监测 LVEF 变化趋势, 为避免操作手法造成的误差, 每次由两名指定的心脏超声副主任医师负责监测, 取平均值作为监测数据。若患者有无症状性心功能不全, 监测频率应提高至每 6~8 周 1 次。出现下列情况时, 应停止曲妥珠单抗治疗至少 4 周, 并每 4 周检测 1 次 LVEF: (1)LVEF 较治疗前绝对数值下降≥16%; (2)LVEF 低于该检测中心正常范围, 并且 LVEF 较治疗前绝对数值下降≥10%。但如果 4~8 周内 LVEF 回升至正常范围或 LVEF 较治疗前绝对数值下降≤15%, 可恢复使用曲妥珠单抗。如 LVEF 持续下降>8 周, 或因心肌病而停止

曲妥珠单抗治疗 3 次以上者, 应永久停止使用曲妥珠单抗。

### 1.4 统计学方法

赫赛汀治疗后不同时间组间数值采用均数±标准差表示。所有数据采用 SPSS18.0 软件进行统计学处理。统计学方法使用多样本均数两两比较方差分析,  $\chi^2 = 0.05$  作为检验标准。

## 2 结果

22 例接受含曲妥珠单抗方案化疗的乳腺癌患者中, 17 例乳腺癌改良根治术后接受辅助化疗的患者仍处于无病生存期; 5 例解救化疗患者中, 1 例持续使用曲妥珠单抗于 2011 年 3 月死于肝功能衰竭, 其余在接受治疗或随访。22 例患者中接受曲妥珠单抗治疗后, LVEF 下降<5% 者 5 例, 5%≤LVEF ≤10% 14 例, 3 例患者 LVEF 值下降>10%, 但均未出现心前区不适、胸闷等症状, 其中 2 例患者出现间歇发作心前区不适, 胸闷症状, 但 LVEF 值和心电图随访未见异常, 结果见表 1。

表 1 辅助治疗组和解救化疗组左室射血分数变化趋势(%)

Table 1 Trend of LVEF variation in adjuvant chemotherapy group and salvage chemotherapy group(%)

Groups	n	Base Line	6 months	12 months	Follow up 12 months
Adjuvant chemotherapy	17	61.2±3.22	59.65±4.8	56.5±7.47	61.5±3.87
Salvage chemotherapy	5	56.5±10.07	54±9.86	51±12.08	55±9.64

Note:LVEF: left ventricular ejection fraction; statistic results:  $P > 0.05$

## 3 讨论

人表皮生长因子受体 2(HER-2)是乳腺癌明确的预后指标和疗效预测指标。第一个靶向 HER-2 的人源化单克隆抗体——曲妥珠单抗的问世, 改变了 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后, 影响了乳腺癌的诊治模式, 是乳腺癌药物治疗的重大突破。但同时针对 HER-2 受体的靶向治疗时, 也会抑制连接心肌细胞膜和细胞质间重要的 T 管系统局部较高浓度的 HER-2 受体, 通过调节心肌细胞 BCL-X 蛋白水平诱导凋亡, 并可以使预防活的心肌细胞发生不可逆性丢失的 gpl30 因子和神经调节蛋白依赖性通路封闭, 使心肌细胞发生损伤<sup>[4-5]</sup>。

大约 25%~30% 的乳腺癌患者存在 HER-2 基因扩增, 且预示更短的无病生存期和总生存期<sup>[6]</sup>。美国国立癌症研究所发现针对 HER-2 阳性的乳腺癌患者联合曲妥珠单抗的辅助治疗 NCCTG-N9831 和 NSABP B-31 两项随机临床试验, 2005 年 4 月中位随访 2 年联合数据分析显示联合曲妥珠单抗化疗

可以降低 52% 复发风险, 明显延长无病生存期, 降低 33% 的死亡风险。与传统化疗药相比, 曲妥珠单抗的安全性较高, 但随着几个大型临床试验的完成, 以及临床应用时间的延长, 其可引起的左室射血分数降低, 有、无症状心衰等心脏毒性得以证实, 且发生心衰患者的 5 年生存率类似于转移性乳腺癌患者, 所以曲妥珠单抗治疗引起的心脏毒性日益受到国内外学者的关注<sup>[4]</sup>。

曲妥珠单抗作为 HER-2 阳性乳腺癌的基本治疗药物近年在内蒙古地区开始使用, 我们随访发现, 无论辅助化疗还是解救化疗联合曲妥珠单抗, 患者从接受曲妥珠单抗治疗开始到 6 月和 12 月时 LVEF 较基线水平均有下降, 治疗 12 月时辅助治疗组和解救化疗组均下降 5.5%, 对接受曲妥珠单抗治疗基线到治疗 6 月、12 月直至结束后 12 月时 LVEF 水平进行统计学分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 在我们的观察随访时间内, 各组间 LVEF 值变化未出现统计学意义, 这可能同样本量较小有关。22 例患者中较基线水平下降  $\geq 10\%$  的有 3 例, 占 14%, 这与乳腺癌国际研究组 (BCIRG) 006 试验报道在阿霉素联合环磷酰胺序贯多西他赛联合曲妥珠单抗组 LVEF 下降  $> 10\%$  发生率为 18% 基本一致<sup>[7]</sup>。但我们所观察到的 22 例患者均未出现因 LVEF 下降而停止使用曲妥珠单抗的现象, 而且 22 例患者在治疗结束后 12 月 LVEF 均恢复到治疗前基线水平, 验证了曲妥珠单抗临床使用的安全性较高, 其心脏毒性是可逆性的, 这与美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组 (NSABP) B-31 试验随访 5 年显示使用曲妥珠单抗辅助治疗的患者其心脏事件的发生率不随时间而增加, 心脏毒性可逆性的结论一致<sup>[8]</sup>。我们观察到解救化疗组 LVEF 水平低于辅助治疗组, 这同既往接受蒽环类药物化疗, 造成的心脏毒性有关, 与曲妥珠单抗在转移患者中较辅助治疗组中心脏毒性发生率较高的报道相一致<sup>[9]</sup>。多项研究还证实曲妥珠单抗导致慢性充血性心衰 (CHF) 的危险因素包括年龄、有无需要治疗的高血压病、LVEF 基线水平、阿霉素联合环磷酰胺方案化疗后的 LVEF 以及胸壁是否接受过放疗有关<sup>[5,8]</sup>。我们临床实践中观察到 3 例患者 LVEF 下降水平  $\geq 10\%$ , 2 例发生在辅助治疗组, 1 例发生在解救化疗组, 其中 1 例既往接受过左侧胸壁照射, 未合并其余高危因素。由于我们观察的患者例数较少, 随访时间较短, 所以未进行危险因素的分层分析, 22 例患者均未出现慢性充血性心衰。但其中 2 例无任何心脏病史患者在接受曲妥珠单抗辅助治疗后 12 月

出现间歇发作心前区不适、胸闷症状, LVEF 值和心电图随访未见异常, 这提示我们单凭 LVEF 值监测心脏毒性可能会低估心脏损伤, LVEF 值正常者可能会有亚临床的心功能损伤, 有必要联合生化标志物进行检测。

总之, 通过我们临床观察显示以 LVEF 作为心脏功能监测指标, 曲妥珠单抗无论联合辅助治疗还是解救化疗方案对患者均显示良好的安全性, 但在早期预测患者心功能不全方面可能价值有限。

#### 参考文献:

- [1] Jiang ZF, Shao ZM, Xu BH. Experts guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 diagnosis and treatment in breast cancer [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2010, 32(2): 158-60. [江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(2): 158-60.]
- [2] Li XL, Wang YQ. Trastuzumab-induced cardiotoxicity and strategies for prevention and treatment [J]. Yao Wu Bu Liang Fan Ying Za Zhi, 2009, 11(4): 257-9. [李晓玲, 王育琴. 曲妥珠单抗心脏毒性及防治策略 [J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(4): 257-9.]
- [3] Zhang XQ, Liu PX. Adverse reactions of targeted agents and their prevention and treatment in breast carcinoma [J]. Guo Ji Zhong Liu Xue Za Zhi, 2009, 36(4): 276-9. [张晓清, 刘鹏熙. 乳腺癌靶向治疗药物的不良反应及其防治 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2009, 36(4): 276-9.]
- [4] Guglin M, Cutro R, Mishkin JD. Trastuzumab-induced cardiomyopathy [J]. J Card Fail, 2008, 14(5): 437-44.
- [5] Guglin M, Hartlage G, Reynolds C, et al. Trastuzumab-induced cardiomyopathy: not as benign as it looks? A retrospective study [J]. J Card Fail, 2009, 15(8): 651-7.
- [6] Fuller SJ, Sivarajah K, Sugden PH. ErBB receptors, their ligands, and the consequences of their activation and inhibition in the myocardium [J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 44(5): 831-54.
- [7] Costa RB, Kurra G, Greenberg L, et al. Geyer CE. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer [J]. Ann Oncol, 2010, 21(11): 2153-60.
- [8] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABPB-31 [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(31): 7811-9.
- [9] Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(25): 4107-15.

〔编辑:刘红武;校对:杨卉〕