

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.04.004
文章编号: 1005-8982 (2025) 04-0017-05

乳腺肿瘤专题·论著

曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合TEC新辅助治疗 中晚期HER-2阳性乳腺癌对保乳成功率的影响*

朱媛媛¹, 葛琴², 钱生勇¹, 施海芹¹

(南通市肿瘤医院 1.药剂科, 2.放疗科, 江苏 南通 226000)

摘要: 目的 探讨曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合TEC(多西他赛+表柔比星+环磷酰胺)新辅助治疗中晚期人类表皮生长因子受体2(HER-2)阳性乳腺癌对保乳成功率的影响。**方法** 回顾性选取2019年3月—2021年3月在南通市肿瘤医院就诊的92例中晚期HER-2阳性乳腺癌患者, 根据不同治疗方案分为研究组和对照组, 每组46例。对照组接受TEC方案进行新辅助化疗+曲妥珠单抗, 研究组在对照组基础上接受帕妥珠单抗治疗。对比两组肿瘤标志物多肽特异性抗原(TPS)血清多肽特异性抗原(TPS)、癌胚抗原(CEA)、临床疗效、保乳成功率、不良反应及预后情况。**结果** 研究组治疗前后TPS、CEA的差值均高于对照组($P < 0.05$)。研究组客观缓解率、疾病控制率均高于对照组($P < 0.05$)。研究组保乳成功率高于对照组($P < 0.05$)。两组中性粒细胞I、II级和III、IV级减少率、血小板I、II级和III、IV级减少率、胃肠道I、II级和III、IV级反应发生率、肾功能损伤I、II级和III、IV级反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组无进展生存期(PFS)生存曲线比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合TEC新辅助治疗HER-2阳性乳腺癌的效果显著, 降低TPS、CEA, 有利于提高保乳成功率, 较为安全, 但随访1年PFS差异较小。

关键词: 乳腺癌; 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗; 保乳成功率; 多肽特异性抗原

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Effect of trastuzumab and pertuzumab combined with TEC neoadjuvant therapy on the success rate of breast conservation in advanced HER2-positive breast cancer*

Zhu Yuan-yuan¹, Ge Qin², Qian Sheng-yong¹, Shi Hai-qin¹

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Radiotherapy, Nantong Cancer Hospital,
Nantong, Jiangsu 226000, China)

Abstract: Objective To observe the effect of trastuzumab and pertuzumab combined with TEC (docetaxel + epirubicin + cyclophosphamide) neoadjuvant therapy on the success rate of breast preservation in advanced human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer. **Methods** Ninety-two patients with advanced HER2-positive breast cancer diagnosed and treated in our hospital from March 2019 to March 2021 were retrospectively selected. They were divided into the study group and the control group according to different treatment plans, with 46 cases in each group. The control group received the TEC regimen as neoadjuvant chemotherapy, combined with trastuzumab. The study group received pertuzumab in addition to the treatment in the control group. The serum levels of tissue polypeptide specific antigen (TPS) and carcinoembryonic antigen (CEA), clinical efficacy, success rate of breast conservation, adverse reactions and prognosis of the two groups were

收稿日期: 2024-09-05

* 基金项目: 江苏省卫生健康委员会医学科研面上基金(No: M2022061)

[通信作者] 施海芹, E-mail: 13862959205@163.com; Tel: 13862959205

compared. **Results** The differences in the levels of TPS and CEA before and after treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The objective response rate and disease control rate of the study group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The success rate of breast conservation in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the study group and the control group in terms of the rates of grades I and II as well as grades III and IV of neutropenia, thrombocytopenia, gastrointestinal reactions and renal injury ($P > 0.05$). There was no significant difference in the progression-free survival (PFS) between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The combination of trastuzumab and pertuzumab with TEC as neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer demonstrates significant efficacy, effectively reducing TPS and CEA levels, improving the success rate of breast conservation, and showing a favorable safety profile. However, the difference in the 1-year PFS was minimal during follow-up.

Keywords: breast cancer; trastuzumab and pertuzumab; success rate of breast conservation; polypeptide specific antigen

乳腺癌通常起源于乳腺组织中的乳腺导管或乳腺小叶上的细胞,并随着时间的推移向周围组织扩散,甚至可以转移到其他身体部位,形成远处转移^[1-2]。临床研究表明,人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阳性乳腺癌是一种具有较高侵袭性和转移倾向的乳腺癌亚型,5 年生存率仅有 20%,总体中位生存期 2 ~ 3 年^[3-4]。过去几十年针对 HER-2 阳性乳腺癌的治疗得到了显著改善,其中靶向治疗药物曲妥珠单抗和帕妥珠单抗成为关键的治疗策略之一。曲妥珠单抗是一种针对 HER-2 受体的抗体药物,通过抑制 HER-2 信号通路的激活来抑制癌细胞的生长和扩散^[5]。而帕妥珠单抗则与曲妥珠单抗具有互补的机制,也是一种抗 HER-2 的抗体药物,可以增强治疗效果^[6]。TEC 方案(多西他赛+表柔比星+环磷酰胺)是在针对乳腺癌的治疗中,联合使用 3 种化疗药物来加强治疗效果^[7-9]。临床试验和研究证明了 TEC 方案在新辅助治疗晚期 HER-2 阳性乳腺癌中的有效性^[10]。这种联合治疗方案在肿瘤缩小、手术切除前的治疗期间,可以显著缩小肿瘤体积,提高手术切除的可能性,并提高无病生存率和总生存率。然而,关于曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合 TEC 方案对有保乳意愿患者的保乳成功率影响仍缺乏大规模的随机对照试验。因此本研究在既往研究基础上,进一步探讨曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合 TEC 新辅助治疗中晚期 HER-2 阳性乳腺癌对保乳成功率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2019 年 3 月—2021 年 3 月在南通市

肿瘤医院就诊的 92 例中晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者,根据不同治疗方案分为研究组和对照组,每组 46 例。纳入标准:①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)》^[11]中 HER-2 阳性乳腺癌诊断标准;②TNM 分期 III a 期、III b 期;③免疫组织化学法检测显示 HER-2(2+)后,行原位杂交法检测显示扩增;④年龄 > 18 岁;⑤卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS) > 70 分。排除标准:①非首诊确诊;②合并宫颈癌等其他器官或组织恶性肿瘤;③心肺功能不全或入组前 1 个月内接受心肺外科手术;④肝肾功能障碍;⑤精神病或严重意识障碍;⑥妊娠或哺乳期女性;⑦对研究药物不耐受;⑧对本研究单抗药物过敏;⑨男性乳腺癌;⑩无保乳意愿。两组年龄、体质量指数和 TNM 分期构成比较,经 t/Z 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准(批号:2018-003-01),患者及其家属均签署知情同意书。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($n=46$)

组别	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/ ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	TNM 分期 例	
			III a 期	III b 期
研究组	37.19 ± 1.12	22.79 ± 1.03	26	20
对照组	37.45 ± 1.09	23.06 ± 1.12	25	21
t/Z 值	0.926	0.988	0.265	
P 值	0.358	0.327	0.607	

1.2 方法

保乳手术前进行 TEC 方案新辅助化疗。方案为:使用多西他赛(国药准字:H20070427,石家庄石药集团有限公司)60 mg/m^2 、表柔比星(国药准字:

H20123260,山东新时代药业有限公司)30 mg/m²、环磷酰胺(国药准字:H32020857,江苏恒瑞医药股份有限公司)200 mg/m²进行静脉注射,21 d为1个周期,共3个周期。对照组在此基础上采用曲妥珠单抗治疗,曲妥珠单抗(国药准字:J20110020,上海罗氏制药有限公司)首次静脉滴注给药剂量8 mg/kg,21 d为1个周期,后续维持给药剂量4 mg/kg。研究组在对照组基础上采用帕妥珠单抗治疗。帕妥珠单抗(国药准字:S20180029,上海罗氏制药有限公司)初始剂量840 mg,静脉滴注60 min,每3周重复给药1次,维持给药剂量420 mg,静脉滴注30~60 min,21 d为1个周期。研究组帕妥珠单抗+曲妥珠单抗维持给药3个周期、对照组曲妥珠单抗维持给药3个周期后,根据临床实际确定是否手术。

1.3 观察指标

①肿瘤标志物:分别于治疗前后抽取患者5~6 mL肘静脉血,以3 000 r/min离心10 min,离心半径13 cm,分离血清后通过电化学发光免疫法检测组织多肽特异抗原(tissue polypeptide specific antigen, TPS),通过酶联免疫吸附试验测定癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)。②临床疗效:参考实体瘤疗效评价标准1.1(RECIST 1.1)^[12]对患者治疗4个月后的疗效进行评估,包括进展(progressive disease, PD)、稳定(stable disease, SD)、部分缓解(partial response, PR)和完全缓解(complete response, CR),客观缓解率=(PR+CR)例数/总例数×100%,疾病控制率=(SD+PR+CR)例数/总例数×100%。③保乳成功率:统计手术后可保留原有的乳房组织而不需要行全乳切除手术的患者数,保乳成功率=保乳成功患者例数/总例数×100%。保乳成功标准:手术后乳房能够支持哺乳,乳房和乳头恢复对触觉、温度和痛觉的感知。活动范围包括伸展、抬举和旋转手臂等动作,而不会受到限制或疼痛。④不良反应:包括中性粒细胞减少、血小板减少、胃肠道反应、肾功能损伤^[13]。⑤生存分析:绘制患者无进展生存期生存曲线。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。Kaplan-Meier绘制生存曲线,比较用Log-rank χ^2 检

验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肿瘤标志物的变化

两组治疗前后TPS、CEA的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),研究组均高于对照组。见表2。

表2 两组治疗前后TPS、CEA的差值比较 ($n=46, \bar{x} \pm s$)

组别	TPS差值/(IU/mL)	CEA差值/(ng/mL)
对照组	178.43 ± 26.89	8.73 ± 2.15
研究组	278.46 ± 24.36	14.38 ± 2.08
t 值	18.698	12.810
P 值	0.000	0.000

2.2 两组临床疗效比较

两组客观缓解率、疾病控制率比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($\chi^2=5.283$ 和 $3.866, P=0.022$ 和 0.049),研究组均高于对照组。见表3。

表3 两组临床疗效比较 [$n=46$, 例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	疾病控制率
对照组	8(17.39)	11 (23.91)	21 (45.65)	6 (13.04)	19 (41.30)	40 (86.96)
研究组	9(19.57)	21 (45.65)	15 (32.61)	1(2.17)	30 (65.22)	45 (97.83)

2.3 两组保乳成功率比较

研究组、对照组保乳成功率分别为78.26%、56.52%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.946, P=0.026$),研究组高于对照组。

2.4 两组不良反应比较

两组中性粒细胞I、II级和III、IV级减少率、血小板I、II级和III、IV级减少率、胃肠道I、II级和III、IV级反应发生率、肾功能损伤I、II级和III、IV级反应发生率比较,经 χ^2 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

2.5 两组无进展生存期生存曲线比较

随访1年,两组均未出现失访,随访率100%,且均未出现死亡事件。随访1年内,研究组腋窝淋巴结转移2例,乳房局部复发4例,无复发生存率86.96%(40/46);对照组腋窝淋巴结转移3例,乳房

表 4 两组不良反应发生率比较 [n=46, 例(%)]

组别	中性粒细胞减少		血小板减少		胃肠道反应		肾功能损伤	
	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级	I、II级	III、IV级
对照组	10(21.74)	8(17.39)	3(6.52)	4(8.70)	11(23.91)	1(2.17)	6(13.04)	1(2.17)
研究组	8(17.39)	6(13.04)	4(8.70)	3(6.52)	9(19.57)	0(0.00)	4(8.70)	1(2.17)
χ^2 值	0.276	0.337	0.155	0.155	0.256	1.011	0.449	1.011
P 值	0.599	0.562	0.694	0.694	0.613	0.315	0.503	0.315

局部复发 6 例,无复发生存率 80.43%(37/46)。两组无进展生存期生存曲线比较,经 Log-rank χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=1.386, P=0.328$)。见图 1。

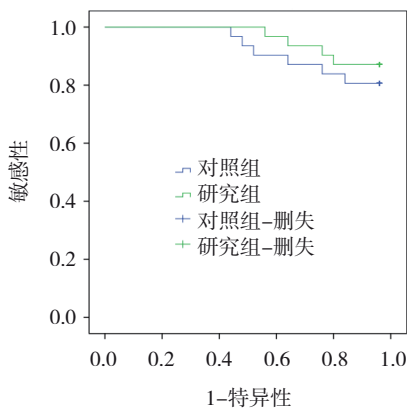


图 1 两组无进展生存期生存曲线

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其可能以多种方式表现,如乳房肿块、乳房变形、乳头溢液、皮肤改变(如红肿、皱缩),以及乳腺区域的疼痛或不适^[14-16]。曲妥珠单抗、帕妥珠单抗是早期临床中治疗 HER-2 阳性乳腺癌的一线分子靶向药物,曲妥珠单抗可与 HER-2 受体胞外段 IV 区结合,减少 HER-2 相关异源二聚体的形成,发挥抗肿瘤作用^[17];帕妥珠单抗作为新型 HER-2 分子靶向药物,可靶向作用于 HER-2 的胞外域配体结合区,阻断 HER-2 受体信号的传导,从而抑制肿瘤细胞的增殖^[18]。本研究观察曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合 TEC 新辅助治疗中晚期 HER-2 阳性乳腺癌的临床疗效,期望为延长中晚期 HER-2 阳性乳腺癌生存时间提供一定的科学依据。

本研究结果中,研究组客观缓解率(65.22%)比对照组(41.30%)高,研究组疾病控制率(97.83%)比对照组(86.96%)高,提示曲妥珠单抗和帕妥珠单抗

联合 TEC 新辅助治疗中晚期 HER-2 阳性乳腺癌近期疗效显著,可能原因为相较于 TEC 新辅助治疗,曲妥珠单抗作为我国一类较为成熟的应用于乳腺癌靶向治疗的生物制剂,可与 HER-2 的胞外结构域结合,选择性阻断 HER-2 信号传导通路,发挥强效抗肿瘤特性,且在我国医学领域应用极为广泛^[19-21]。TPS 是细胞角蛋白 18 片段上的 M3 决定簇,在细胞增殖周期的 S 晚期和 G₂ 期随着 DNA 和蛋白质的合成,角蛋白生成量增加。当细胞代谢凋亡时角蛋白中可溶部分被大量释放入血,因此 TPS 可反映肿瘤细胞的分裂增殖活性^[22]。如果治疗后 CEA 水平下降或保持在正常范围内,通常表示治疗有效,反之 CEA 水平升高可能暗示疾病的复发或进展^[23]。本研究结果提示,曲妥珠单抗和帕妥珠单抗可降低中晚期 HER-2 阳性乳腺癌血清 TPS、CEA 水平;妥珠单抗和帕妥珠单抗可提高中晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者的保乳成功率。有研究指出,与多西他赛+表柔比星、紫杉醇等为基础的治疗方案相比,曲妥珠单抗和帕妥珠单抗可提高乳腺癌患者的保乳成功率^[24-25]。本研究结果中,两组 I ~ IV 级中性粒细胞减少、血小板减少、胃肠道反应、肾功能损伤发生率对比无显著差异,提示曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合 TEC 新辅助治疗中晚期 HER-2 阳性乳腺癌安全可靠。

综上所述,曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合 TEC 新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的效果显著,可降低 TPS、CEA,有利于提高保乳成功率,较为安全。然而,本研究中统计的不良反应情况主要由化疗导致,靶向治疗产生的不良反应情况还需要在未来的研究中进行更深入的分析。另外,本研究为回顾性研究,在患者的选取中主要以现有数据的完整性和可用性为目的,这可能会导致样本不具有代表性,在未来的研究中,还需通过扩大样本量等方式继续研究以验证本研究结论。

参 考 文 献 :

- [1] 高欣丽,王淑晓,王锡辉,等.雷公藤甲素脂质体对乳腺癌的抑制作用及其对PI3K/Akt/Cyclin D1信号通路的影响[J].中国医药工业杂志,2024,55(5):704-712.
- [2] 仇小丹,张翼,白玉.基于单细胞代谢组学的他莫昔芬抗乳腺癌作用机制研究[J].质谱学报,2024,45(6):785-792.
- [3] 赵晓萌,邵硕,郑宁,等.IVIM、DKI联合DCE-MRI的影像组学在预测乳腺癌HER-2表达状态中的应用价值[J].磁共振成像,2024,15(7):105-111.
- [4] 孙同辉,芦梓楠,宋海涛,等.曲妥珠单抗辅助治疗对T1N0M0期人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌远期生存影响的真实世界研究[J].中华肿瘤杂志,2023,45(1):101-107.
- [5] 沈利霞,文俊杰,陈玲玲.曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶向治疗用于HER2阳性乳腺癌的疗效及安全性分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2023,26(2):133-137.
- [6] 魏松之,魏淑琴,李铂.新辅助用药帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗在局部晚期、炎症性或早期her2阳性老年乳腺癌患者中有有效性及安全性[J].中国老年学杂志,2023,43(1):44-47.
- [7] 于伟伟,郭晨辉,刘爱霞.EC-wP、EC-T和TEC新辅助化疗方案治疗乳腺癌的疗效比较[J].癌症进展,2023,21(4):458-461.
- [8] 张恕芳,李妍,刘伦,等.ABCB1基因型对紫杉烷类药物用于乳腺癌疗效和安全性影响的Meta分析[J].中国药房,2024,35(10):1254-1259.
- [9] 谷晓娟,谢昱伟,李萌,等.养正透邪祛毒法联合NAC方案化疗对三阴性乳腺癌患者疗效、T细胞亚群及癌因性疲乏的影响[J].中国医院用药评价与分析,2024,24(9):1059-1062.
- [10] 钟慕仪,邓润枢,陈丽娟,等.TEC新辅助化疗方案对不同亚型乳腺癌患者的疗效观察[J].中国地方病防治杂志,2016,31(11):1291-1292.
- [11] 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(2019年版)[J].中国癌症杂志,2019,29(8):609-679.
- [12] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [13] U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): version 4.0[EB/OL]. (2017-11-27)[2021-06-20]. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.
- [14] 阮思蓓,熊小明,赵梓亦,等.MicroRNA-26b下调MALAT-1抑制乳腺癌MCF-7细胞恶性生物学行为的机制研究[J].中国现代医学杂志,2024,34(12):17-23.
- [15] 蔡秋妍,凌雨,张晓洁,等.乳腺癌患者血清NLR、CA199水平与诺丁汉预后指数的关系研究[J].中国现代医学杂志,2024,34(13):85-90.
- [16] 刘瑞东,王泽鹏,冯晓东,等.针刺对乳腺癌化疗后癌因性疲乏模型小鼠肠-脑轴相关因子的影响[J].中国现代医学杂志,2024,34(8):21-27.
- [17] 牟微娜,邵琰,李肖亮.西黄胶囊联合曲妥珠单抗治疗表皮生长因子受体2阳性晚期乳腺癌临床研究[J].新中医,2023,55(3):163-167.
- [18] 贾才凤,张森,徐浩,等.帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、多西他赛一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的成本-效用分析[J].中国药房,2022,33(4):481-486.
- [19] 胡赛男,张莉莉.跨线曲妥珠单抗联合不同化疗方案治疗HER2阳性晚期乳腺癌的临床研究[J].肿瘤防治研究,2016,43(1):39-44.
- [20] 曹萌,刘相麟,刘喆赢,等.汉曲优®与帕妥珠单抗联合化疗新辅助治疗HER-2阳性乳腺癌疗效和安全评价[J].中国临床研究,2022,35(3):319-324.
- [21] 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.
- [22] 胡耀峰,郭晶,任栋梁,等.赫赛汀AC-TH化疗方案治疗Her-2阳性乳腺癌对血清Her-2-ECD、TPS及远期疗效的影响[J].中华实验外科杂志,2023,40(1):77.
- [23] 刘人杰.曲妥珠单抗治疗HER-2阳性中晚期乳腺癌的效果及对患者血清CEA、CA153水平的影响[J].医学信息,2021,34(16):125-127.
- [24] 马祥敏,张香梅,周新平,等.曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合化疗对HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的真实世界研究[J].肿瘤防治研究,2022,49(1):46-52.
- [25] 林虹霞,刘小平,邓铖.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.

(李科 编辑)

本文引用格式: 朱媛媛,葛琴,钱生勇,等.曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合TEC新辅助治疗中晚期HER-2阳性乳腺癌对保乳成功率的影响[J].中国现代医学杂志,2025,35(4):17-21.

Cite this article as: ZHU Y Y, GE Q, QIAN S Y, et al. Effect of trastuzumab and pertuzumab combined with TEC neoadjuvant therapy on the success rate of breast conservation in advanced HER2-positive breast cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(4): 17-21.