

## 曲妥珠单抗辅助治疗26例HER2阳性乳腺癌患者长期心脏毒性观察

付强<sup>①</sup> 夏曙<sup>①</sup> 黎春蕾<sup>②</sup> 于世英<sup>①</sup>

**摘要** 目的:研究HER2阳性乳腺癌患者应用曲妥珠单抗治疗的心脏远期毒性反应。方法:收集31例可手术且HER2阳性表达乳腺癌患者,HER2阳性表达定义为免疫组织化学方法(3+)或荧光原位杂交方法确认HER2基因扩增,其中26例接受每3周1次的曲妥珠单抗治疗,首次以负荷剂量8 mg/kg给药,后每3周6 mg/kg维持治疗;采用心脏二维超声定期监测左心射血分数(LVEF),评估心脏毒性反应。结果:曲妥珠单抗首次用药后随访期79~104个月,中位随访90个月,26例患者接受曲妥珠单抗治疗6个月和12个月为2例,1年治疗为14例,2年为10例。2例出现症状性左心射血分数下降,降幅超过10%,且1例伴有高血压患者出现心衰症状,经对症处理1年后LVEF值仍为41%。辅助化疗使用过蒽环类对比未使用过蒽环类药物LVEF均值治疗前为(64.38±5.25)%,使用1年后为(61.58±4.97)%,使用5年后为(60.04±5.73)%( $P>0.05$ )。结论:曲妥珠单抗总体安全性良好,心脏毒性虽为可逆性,但对具有高血压及心脏疾患的老年乳腺癌患者,仍须注意评估与监测。

**关键词** 乳腺癌 曲妥珠单抗 心脏毒性

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.23.021

### Analysis of Long-term Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in HER2-positive Breast Cancer Patients

Qiang FU<sup>1</sup>, Shu XIA<sup>1</sup>, Chunlei LI<sup>2</sup>, Shiyong YU<sup>1</sup>

Correspondence to: Shiyong YU; E-mail: syyu@tjh.tmu.edu.cn

<sup>1</sup>Cancer Center, <sup>2</sup>Department of Medical Ultrasound, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Hua Zhong University of Science and Technology, Wuhan430030, China

**Abstract Objective:** To investigate long-term cardiotoxicity in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer treated with trastuzumab. **Methods:** We gathered operable, HER2-positive breast cancer patients in Tongji Hospital from January 2002 to January 2005. HER2 positive was defined protein expression (3+) measured by immunohistochemistry or Her2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization. A total of 26 cases received 6 mg/kg of trastuzumab every 3 weeks after a loading dose of 8 mg/kg. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured for regular monitoring and assessment of cardiotoxicity. **Results:** All cases were followed up 79 months to 104 months after the first trastuzumab administration. The median follow-up time was 90 months. Two patients were treated with trastuzumab for less than 1 year, 14 cases were treated for 1 year, and 10 cases were treated for 2 years. A symptomatic decline in LVEF occurred in 2 cases, representing a decrease of more than 10%. In addition, 1 case with hypertension manifested symptoms of heart failure and an LVEF value at 41% after 1 year of cardiac treatment. Comparison between adjuvant chemotherapy with anthracycline and chemotherapy without anthracycline obtained the baseline mean LVEF value of 64.38% ± 5.25%. The value was 61.58% ± 4.97% after 1 year of trastuzumab treatment and 60.04% ± 5.73% after 5 years of trastuzumab treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Trastuzumab administration was generally safe, with reversible cardiac toxicity. However, this treatment should be evaluated and monitored in elderly breast cancer patients with hypertension and heart disease.

**Keywords** Breast cancer; Trastuzumab; Cardiotoxicity

临床上20%~30%乳腺癌患者存在HER2阳性表达,HER2不仅是乳腺癌预后的高危因素,而且也是治疗的关键靶点,抗HER2受体的单克隆抗体-曲妥珠单抗(商品名赫赛汀)即是针对该靶点的有效治

疗药物。在晚期转移性乳腺癌中曲妥珠单抗明显提高患者治疗效果,同时对早期乳腺癌术后辅助治疗同样带来明显的生存获益,但曲妥珠单抗导致的心脏毒性不容忽视,虽然其为可逆性,但目前临床应用

作者单位:①华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心(武汉市430030);②超声影像科

通信作者:于世英 syyu@tjh.tmu.edu.cn

时间较短,心脏远期毒性尚不确定。因此本研究通过对一组乳腺癌患者术后辅助治疗进行长期观察,来探讨曲妥珠单抗的远期心脏毒性反应的监测与处理。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本组31例取自2002年1月至2005年1月我院行乳腺癌根治术或改良根治术的I~III期女性浸润性乳腺癌患者,所有标本均经免疫组化法(IHC)检测为HER2(3+)或(2+),HER2(2+)者经FISH确认HER2基因扩增。其中26例具有完整资料,平均年龄54.4岁(38~66岁)。26例患者接受术后化疗4~6个周期,以AC(EC)或FAC(FEC)方案为主,I期及部分IIa期患者行CMF方案;有16例患者行术后辅助放疗,12例为左胸壁照射,4例为右胸壁照射,放疗标准为肿瘤直径>4 cm和(或)腋窝淋巴结>4枚;ER阳性和(或)PR阳性19例均接受三苯氧胺内分泌治疗5年;所入选患者均接受曲妥珠单抗辅助治疗,在放化疗完成后进行,伴或不伴同步内分泌治疗,首次以负荷剂量8 mg/kg给药,后每3周6 mg/kg维持治疗(表1)。所有患者从用曲妥珠单抗第1日起开始进入监测随访期,用药开始后前5年每6个月进行1次心脏二维超声检查,5年后每年进行1次心脏二维超声检查,随访截止日期为2012年4月30日。

### 1.2 HER2检测与ER、PR检测

HER2阳性表达定义为免疫组织化学法测定结果为HER2(3+)或免疫组织化学法HER2(2+)者且FISH确定为阳性。ER和PR阳性表达定义为免疫组织化学法>10%肿瘤细胞核染色。

### 1.3 统计学分析

应用SPSS 13.0软件包进行统计分析,LVEF值采用描述性统计分析,组间均数比较采用方差分析。

## 2 结果

### 2.1 随访结果

26例患者从曲妥珠单抗用药开始后进行定期随访,首次用药时间为2003年9月,最后1例用药为2005年9月。随访期79~104个月,中位随访90个月;接受小于曲妥珠单抗1年治疗2例(分别为6个月和10个月),1年治疗14例,2年治疗10例。所有患者均完成5年以上随访。在随访期间,2例(7.7%)死于乳腺癌疾病进展;4例(15.4%)出现复发转移,其中3例再次接受曲妥珠单抗的再治疗。

### 2.2 心脏安全性评估

26例患者中3例使用过紫杉醇,18例用过蒽环类(阿霉素或表阿霉素)。使用曲妥珠单抗前行心脏

超声检查(LVEF>50%),治疗前LVEF均数(64.38±5.25)%,心电图检查结果基本正常;使用曲妥珠单抗1年后,14例患者出现LVEF下降,但降幅均未超过10%,且均在50%以上,有3例患者降幅超过5%,但患者无自觉症状,并且心电图正常,1年LVEF均数(61.58±4.97)%;使用曲妥珠单抗5年后,LVEF均数(60.04±5.73)%,2例出现明显LVEF下降,降幅大于10%,心电图示ST段下移,心肌缺血,其中1例伴有胸闷,心慌等心功能不全症状,且该例患者既往有高血压病史,经心血管内科药物治疗后(ACEI)症状改善。1个月后复查,无高血压病史患者LVEF恢复正常;而合并高血压史患者LVEF在第6~7年随访中,一直波动在41%~43%,直至第8年随访,LVEF恢复至49%,仍未能恢复至50%以上。

表1 26例HER2阳性乳腺癌患者临床特征

Table 1 The clinical characteristics of 26 patients

临床特征	n	%
年龄(岁)		
≤50	9	34.6
>50	17	65.4
分期		
I	6	23.1
II a	9	34.6
II b	5	19.2
III	6	23.1
淋巴结数目(枚)		
0	16	61.5
1~3	6	23.1
>4	4	15.4
肿瘤最大径(cm)		
≤2	6	23.1
2~5	16	61.5
>5	4	15.4
化疗		
CMF方案	8	30.8
蒽环类方案	18	69.2
放疗		
使用	16	61.5
未使用	10	38.5
内分泌治疗		
使用	18	69.2
未使用	8	30.8
合计	26	100.0

LVEF值均数治疗前、1年、5年结果见表2。与是否使用蒽环类药物相比较,组间及组内差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表2 曲妥珠单抗治疗前、治疗后1年及5年LVEF值与蒽环类药物化疗相关分析

Table 2 Correlation analysis of LVEF value and Anthracycline when trastuzumab was given before treatment, treatment after 1 year and 5 years

随访时间	n	LVEF 均值(%)	F	P
治疗前	26	64.38 ± 5.25	0.027	0.64
未用蒽环类	8	64.12 ± 5.94		
使用蒽环类	18	61.89 ± 5.10		
使用后1年	26	61.58 ± 4.97	0.224	0.64
未用蒽环类	8	60.87 ± 5.84		
使用蒽环类	18	61.88 ± 4.68		
使用后5年	26	60.04 ± 5.73	0.466	0.51
未用蒽环类	8	58.88 ± 7.74		
使用蒽环类	18	60.56 ± 4.77		

### 3 讨论

曲妥珠单抗是以HER2为靶点的人源化单克隆抗体,主要通过拮抗HER2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性药物,曲妥珠单抗在临床应用已有10余年的历史,目前已成为和化疗药物联用治疗HER2阳性乳腺癌的标准方案<sup>[1]</sup>。研究发现,HER2阳性乳腺癌在未使用曲妥珠单抗时,与三阴性乳腺癌5年无病生存率无差异<sup>[2]</sup>,随着曲妥珠单抗临床广泛使用,HER2阳性患者预后明显改善<sup>[3]</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长期随访结果报告,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。根据Cochrane数据库检索发现<sup>[4]</sup>,8个大型随机对照研究共11 991例乳腺癌患者,使用曲妥珠单抗后,可增加CHF的风险(RR 5.11, 90%CI: 3.00 ~ 8.72,  $P < 0.000 01$ ),同时也存在LVEF下降的风险(RR 1.83, 90%CI: 1.36 ~ 2.47,  $P = 0.000 8$ )。2002年,美国的心脏评估委员会(CREC)对曲妥珠单抗的心脏毒性标准进行了界定。2009年,英国国立癌症研究所组织肿瘤学和心脏病专家进行讨论,发布了曲妥珠单抗心脏健康管理指南。

本组26例患者在长期随访中发现,发生1例临床典型心衰症状的患者,化疗仅使用CMF方案,在曲妥珠单抗用药结束后5年出现心功能损害,并且伴有明显临床症状。经药物积极控制,症状改善但LVEF并未恢复正常。分析该患者临床特征,年龄59岁,既往有高血压病史,胸壁接受过放疗(但为右胸壁放疗),具备了曲妥珠单抗引起心衰的高危因素<sup>[5]</sup>。从本例患者中也可以看出曲妥珠单抗引起的心功能损害主要为心肌损害,心脏超声结果为左心室扩大及

收缩功能减低,发生时间在用药后5年,且ACEI类药物治疗1年,至今LVEF值仍未恢复。美国MD.Anderson肿瘤中心曾报道曲妥珠单抗发生脏损害的发生时间为用药后4年,一般经心血管专科用药后1.5个月后恢复<sup>[6]</sup>。而本例患者至今左心功能仍未恢复,除本身年龄因素及高血压病史影响外,曲妥珠单抗的影响也不容忽视。可能原因为在高血压对心肌应激反应基础上,曲妥珠单抗对心肌细胞应激反应进一步增强<sup>[7]</sup>,从而导致心室结构变化所引起。Yood等<sup>[8]</sup>研究发现,乳腺癌患者接受有心脏毒性药物治疗(蒽环类和曲妥珠单抗)和无心脏毒性药物治疗相比,经过3年随访,发生心脏事件(包括心衰,心率失常和心肌缺血)的比例分别为16%和8%,因此建议伴随心脏基础疾病的乳腺癌患者尽可能减少心脏毒性药物的使用。

同时也应看到,本组使用蒽环类化疗药物与否,对LVEF值似乎并无较大影响,LVEF值总体呈略微下降趋势,基线时均值(64.38±5.25)%降至5年随访时的(60.04±5.73)%,约4%的降幅,除2例患者外其他并未出现心脏损伤的症状或体征。但本研究病例数相对较少,且随访时间仍不够长,还需要进一步随访以观察曲妥珠单抗是否存在更远时期的心功能损害。尽管曲妥珠单抗在乳腺癌辅助治疗的多项研究中报道导致慢性充血性心衰(CHF)的发生率为4%,而且其心肌损伤可逆转,即使发生CHF,也有近80%的患者可经抗心衰治疗后好转<sup>[9]</sup>。但在2012年AACR年会上来自美国弗吉尼亚联邦大学的研究发现,癌症幸存者进行长期生存随访,51%死于癌症,49%死于其他原因,其中非癌症死亡的首要原因是心血管疾病<sup>[10]</sup>。因此,对于能够长期生存的乳腺癌患者而言,心脏安全问题不容忽视。

随着长期随访观察,具有高血压及心脏疾患的老年高龄乳腺癌患者本身出现慢性心功能损伤的风险较高<sup>[11]</sup>,在使用曲妥珠单抗时,须权衡利弊,对于具有心功能损伤高危因素患者应通过治疗前和治疗中的心脏功能严密评估和监测,同时需要心脏超声科,心血管内科等多学科协作,才能有效预防曲妥珠单抗引起的心功能损害。同时在我们的前期研究中发现蒽环类药物对于HER2阳性患者获益有限<sup>[12]</sup>,因此曲妥珠单抗序贯于蒽环类药物之后或者联用心脏毒性更小的化疗药物如DCH方案也值得进一步探讨<sup>[13]</sup>。将来的临床研究更应注重探索更多早期可预测心脏事件的标记物,如心房利钠肽、肌钙蛋白、C反应蛋白等<sup>[14]</sup>,以进一步保障HER2阳性乳腺癌患者用药安全。

## 参考文献

- Doyle DM, Miller KD. Development of new targeted therapies for breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2008, 15(1):49-56.
- 张勤,刘红,赵晶.人表皮生长因子受体-2在雌孕激素双阴性乳腺癌中的表达及作用[J].*中国肿瘤临床*,2011,38(3):138-142.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14):1273-1283.
- Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 4:CD006243.
- 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):257-259.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31):7820-7826.
- Verma S, Ewer MS. Is cardiotoxicity being adequately assessed in current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer[J]? *Ann Oncol*, 2011, 22(5):1011-1018.
- Yood MU, Wells KE, Alford SH, et al. Cardiovascular outcomes in women with advanced breast cancer exposed to chemotherapy[J]. *Pharmacoeconomics Drug Saf*, 2012, 21(8):818-827.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16):1673-1684.
- Ning Y, Shen Q, Herrick K, et al. Cause of death in cancer survivors. *AACR Annual Meeting*, 2012, Abstract:LB-339.
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1231-1238.
- 付强,于世英.HER2和ER/PR双阳性表达的I~III期乳腺癌患者生存分析[J].*中国肿瘤临床*,2009,36(18):1051-1053.
- Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Is there an ideal way to combine trastuzumab with chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(34):4474-4476.
- Morris PG, Chen C, Steingart R, et al. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(10):3490-3499.

(2011-09-19收稿)

(2012-01-29修回)

(本文编辑:杨红欣)

(上接第1948页)

积变化作为标准的RECIST评价标准可能不能完全适用于血管内皮抑素的疗效评价。在杨岩琳等<sup>[8]</sup>对新辅助治疗乳腺癌的研究中,治疗后彩色多普勒下有血流减少而无体积变化的病灶仍有较好的病理缓解率。张翠翠等<sup>[9]</sup>对抗血管生成药物相关研究进行分析后也提出抗肿瘤生成药物的肿瘤体积缩小常迟于血供的抑制,仅依靠测量肿瘤大小变化常低估了疗效。本研究治疗后评价为稳定的25例病例中,观察组病例可更长时间保持无疾病进展状态(6.7个月 vs. 4.6个月),显示了获益趋势,但病例数较少,未进行统计学分析。因此,如何更有效准确的评价血管内皮抑素的疗效,值得我们进一步探讨研究。不良反应方面,血管内皮抑素副作用主要与抗血管生成有关,既往研究<sup>[5-7,10]</sup>曾有极少数出血、血压异常及心电图变化、左室射血分数下降的病例报告。在本研究中,观察组中未出现上述与抗血管生成相关的不良反应;与对照组比较,化疗不良反应发生率及程度均无明显差异,未增加化疗不良反应。可见,重组人血管内皮抑素联合GP方案治疗转移性三阴性乳腺癌具有协同作用,提高疗效,未增加不良反应,可改善患者的生存质量,值得延长随访并扩大病例数进一步研究。

## 参考文献

- Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative,

and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry[J]. *Cancer*, 2007, 109(9):1721-1728.

- Chew HK, Doroshow JH, Frankel P, et al. Phase II studies of gemcitabine and cisplatin in heavily and minimally pretreated metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13):2163-2169.
- Stemmler HJ, diGioia D, Freier W, et al. Randomised phase II trial of gemcitabine plus vinorelbine vs gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine plus capecitabine in patients with pretreated metastatic breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2011,104(7):1071-1078.
- Somali I, Alacacioglu A, Tarhan MO, et al. Cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in taxane/anthracycline-resistant metastatic breast cancer[J]. *Chemotherapy*, 2009, 55(3):155-160.
- 王万金,孙燕,刘永煜,等.重组人血管内皮抑素联合NP方案治疗晚期NSCLC随机、双盲、对照、多中心III期临床研究[J].*中国肺癌杂志*,2005,8(4):283-290.
- 刘秀峰,秦叔逵,王琳,等.恩度与化疗联合治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察[J].*临床肿瘤学杂志*,2007,12(4):241-245.
- 袁霞,张东生,袁中玉,等.联合化疗在HER-2阴性乳腺癌肝转移中的临床应用[J].*癌症进展杂志*,2007,5(6):604-605.
- 杨岩琳,周晓东,罗二平,等.超声对恩度联合新辅助化疗治疗乳腺癌的疗效观察[J].*西北国防医学杂志*,2010,31(1):40-49.
- 张翠翠,王晶,李凯.抗血管生成疗效的评价:新标准还有多远[J].*临床肿瘤学杂志*,2011,16(10):951-955.
- 覃晶,张海鹏,钱新宇,等.重组人血管内皮抑素联合化疗心脏毒性的分析[J].*中国肿瘤临床*,2008,35(1):12-14.

(2012-02-09收稿)

(2012-05-31修回)

(本文编辑:邢颖)