

紫杉醇联合拉帕替尼治疗HER-2 阳性晚期乳腺癌的疗效及对患者生活质量的影响

张发良,王雪

上海孟超肿瘤医院肿瘤内科,上海 201800

【摘要】 目的 观察紫杉醇联合拉帕替尼治疗人表皮生长因子受体2 (HER-2)阳性晚期乳腺癌的临床疗效,并探讨其对患者生活质量的影响。**方法** 选择2018年12月至2019年12月上海孟超肿瘤医院肿瘤内科收治的60例HER-2阳性晚期乳腺癌患者为研究对象,按随机数表法分为观察组和对照组,每组30例。对照组采用安慰剂和紫杉醇治疗,观察组采用拉帕替尼与紫杉醇联合治疗。治疗期间观察两组患者的疾病进展情况,所有患者均空腹服药,持续治疗直至疾病进展或不良反应不能耐受。治疗3个月后对两组患者进行随访,评估两组患者近期疗效、健康相关生存质量表(SF-36)评分及不良反应情况。**结果** 观察组患者的治疗总有效率与疾病控制率分别为76.67%、93.33%,明显高于对照组的50.00%、70.00%,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗前,观察组与对照组患者的生活质量评分分别为(58.22±9.23)分、(57.65±10.46)分,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组与对照组患者的生活质量评分分别为(78.21±10.12)分、(71.79±10.24)分,均较治疗前明显改善,且观察组生活质量改善效果优于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);随访期间两组均无死亡病例,且观察组的服药依从性为63.33%,高于对照组的50.00%,不良反应发生率为40.00%,低于对照组的56.67%,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 紫杉醇联合拉帕替尼治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的临床疗效较好,且能一定程度地提高患者的生活质量。

【关键词】 晚期乳腺癌;人表皮生长因子受体2;拉帕替尼;紫杉醇;近期疗效;生活质量

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)13-1652-04

Clinical effect of paclitaxel combined with lapatinib in the treatment of HER-2 positive advanced breast cancer and its effect on the quality of life of breast cancer patients. ZHANG Fa-liang, WANG Xue. Department of Oncology, Mengchao Tumor Hospital, Shanghai 201800, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of paclitaxel combined with lapatinib in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) positive advanced breast cancer, and to explore its impact on the quality of life of breast cancer patients. **Methods** From December 2018 to December 2019, sixty patients with HER-2 positive advanced breast cancer were selected as the study subjects. According to method of random number table, the subjects were divided into the observation group and control group, with 30 cases in each group. The control group was treated with placebo plus paclitaxel, and lapatinib plus paclitaxel were used in the observation group. During the treatment, the disease progression of the two groups was observed. All patients took the medicine on an empty stomach, and the treatment continued until the disease progression or adverse reactions could not be tolerated. Three months after the treatment, the patients in the two groups were followed up to evaluate the short-term efficacy, health-related quality of life (SF-36) score, adverse reactions, and metastasis. **Results** The total effective rate and disease control rate of the observation group were 76.67% and 93.33%, respectively, which were significantly higher than corresponding 50.00% and 70.00% of the control group ($P<0.05$). Before treatment, the quality of life scores of the patients in the observation group was (58.22±9.23) points versus (57.65±10.46) points of the control group ($P>0.05$). After treatment, the quality of life scores of the patients in the observation group and the control group were (78.21±10.12) points and (71.79±10.24) points respectively, which were significantly improved compared with those before treatment ($P<0.05$), and the improvement effect of the quality of life in the observation group was better than that in the control group ($P<0.05$). There was no death in the two groups during the follow-up period, and the compliance of the observation group was 63.33% versus 50.00% of the control group, and the incidence of adverse reactions was 40.00% versus 56.67% of the control group (all $P>0.05$). **Conclusion** Lapatinib combined with paclitaxel can be regarded as a treatment plan for HER2 positive advanced breast cancer, which can improve the quality of life of patients to a certain extent.

【Key words】 Advanced breast cancer; Human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2); Lapatinib; Paclitaxel; Short term efficacy; Quality of life

据国际癌症研究机构调查的数据显示,乳腺癌在全球女性癌症中的发病率已达24.2%,位居女性恶性肿瘤的首位,而我国乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势

势,尤其在经济发达地区。近年来,临床试验药物的研究和治疗策略使得乳腺癌在治疗方面取得了较好的成果^[1]。目前,乳腺癌分为激素受体阳性、表皮生

长因子受体(HER-2)阳性和三阴性乳腺癌,同时这也是诊断和治疗乳腺癌的基础。其中,HER-2在15%~20%的乳腺癌中高表达,具有侵袭性表型,与患者预后不良有显著关系^[2]。目前,特异性单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是两种HER-2的靶向治疗策略,可较好改善HER-2阳性乳腺癌患者的预后^[3]。拉帕替尼是首个被批准使用于HER-2阳性乳腺癌晚期患者的一种口服TKI药物,通过与受体胞内结构域的ATP结合位点结合,阻断HER-1和HER-2酪氨酸激酶活性,从而抑制肿瘤细胞生长^[4-5]。然而,在癌症得以控制的同时,患者的身心健康和生活质量却受到了很大的影响^[6]。本研究旨在探讨拉帕替尼对HER-2阳性晚期乳腺癌的作用及其对患者生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年12月至2019年12月上海孟超肿瘤医院肿瘤内科收治的60例HER-2阳性晚期乳腺癌患者为研究对象。入选标准:①符合HER-2阳性乳腺癌诊断标准者;②重要器官功能基本正常,且均无化疗禁忌者;③乳腺癌首发,预计生存期一年以上者。排除标准:①合并精神疾病、认知障碍者;②伴有重要脏器功能衰竭者。采用随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组30例。两组患者在年龄、体质指数(BMI)、TMN分期及病理分型方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究已通过本院伦理委员会批准,所有患者及其家属均知情并签署书面知情同意书。

表1 两组患者的一般资料情况

| 组别 | 例数 | 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²) | TNM分期(例) | | 病理分型(例) | | |
|--------------|----|------------------------|--|----------|----|---------|-----|------|
| | | | | III | IV | 浸润型导管癌 | 小叶癌 | 黏液腺癌 |
| 观察组 | 30 | 39.25±10.76 | 21.26±2.58 | 5 | 25 | 8 | 12 | 10 |
| 对照组 | 30 | 38.85±11.57 | 20.35±2.02 | 7 | 23 | 7 | 15 | 8 |
| t/χ^2 值 | | 0.138 | 1.521 | 0.417 | | 0.622 | | |
| P 值 | | 0.891 | 0.134 | 0.519 | | 0.430 | | |

1.2 治疗方法 对照组患者采用安慰剂和紫杉醇作为一线治疗,具体方法:饭后口服安慰剂(空心胶囊,生产厂家:上海红星胶丸有限公司;沪药准字F20110009),1次/d;紫杉醇注射液(生产厂家:江苏红豆杉药业有限公司;规格:30 mg/支;国药准字H20067345)75 mg/次,每间隔一周给予一次^[7]。观察组患者采用拉帕替尼与紫杉醇联合用药,具体方法:饭后口服拉帕替尼(生产厂家:葛兰素史克公司;规格:250 mg/片)1 250 mg/(次·d);紫杉醇服药方式同上。治疗期间观察疾病进展情况,口服药物均空腹服用,持续治疗直至疾病进展或不良反应不能耐受。

1.3 观察指标与评价方法

1.3.1 生活质量 对两组患者进行健康相关生存质量表(SF-36)评分^[8],主要包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能和精神健康等8个方面,通过测定患者身体素质的恢复情况和心理状态来评估患者的生活质量水平,以百分制计分,得分越高表示生活质量越高。

1.3.2 服药依从性和不良反应 记录两组患者治疗期间按时服药情况和不良反应,其中,患者的依

从性标准为每周按时服药5~7 d。

1.4 近期疗效判定标准 治疗3个月对两组患者进行随访,由同一医师对所有患者进行相关评估。按照实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST v1.0)对两组患者进行疗效情况统计,包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定、病情进展。其中,完全缓解:病灶消失持续4周以上;部分缓解:病灶最大直径缩小30% 4周以上;疾病稳定:指介于部分缓解和病情进展之间;病情进展:指病灶直径增加20%以上或发现新的病灶。总有效率为完全缓解率与部分缓解率之和,疾病控制率为完全缓解率、部分缓解率与疾病稳定率之和。

1.5 统计学方法 应用SPSS22.0软件进行数据统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 观察组的总有效率和疾病控制率均高于对照组,且差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者的治疗效果比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 完全缓解 | 部分缓解 | 疾病稳定 | 病情进展 | 总有效率 | 疾病控制率 |
|------------|----|-----------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
| 观察组 | 30 | 5 (16.67) | 18 (60.00) | 5 (16.67) | 2 (6.67) | 23 (76.67) | 28 (93.33) |
| 对照组 | 30 | 2 (6.67) | 13 (43.33) | 6 (20.00) | 9 (30.00) | 15 (50.00) | 21 (70.00) |
| χ^2 值 | | | | | | 4.593 | 5.455 |
| P 值 | | | | | | 0.032 | 0.020 |

2.2 两组患者治疗前后的生活质量评分比较 治疗前,两组患者的生活质量评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的生活质量均较治疗前有明显改善,且治疗后观察组生活质量评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后的生活质量评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | t值 | P值 |
|-----|----|---------------|---------------|-------|-------|
| 观察组 | 30 | 58.22 ± 9.23 | 78.21 ± 10.12 | 7.994 | <0.05 |
| 对照组 | 30 | 57.65 ± 10.46 | 71.79 ± 10.24 | 5.291 | <0.05 |
| t值 | | 0.224 | 2.442 | | |
| P值 | | 0.824 | 0.018 | | |

2.3 两组患者的服药依从性和不良反应比较 随访期间,两组均未发生死亡病例。观察组患者的服药依从性为63.33%,高于对照组的50.00%,但差异无统计学意义($\chi^2=1.086, P>0.05$);观察组患者的不良反应发生率为40.00%,低于对照组的56.67%,但差异无统计学意义($\chi^2=1.669, P>0.05$),见表4。

表4 两组患者的不良反应比较(例)

| 组别 | 例数 | 脱发 | 恶心/腹泻 | 周围神经病变 | 骨髓抑制 | 其他 | 合计(%) |
|-----|----|----|-------|--------|------|----|-------|
| 观察组 | 30 | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | 40.00 |
| 对照组 | 30 | 5 | 1 | 4 | 3 | 4 | 56.67 |

3 讨论

近年来,随着年龄的增长,我国乳腺癌的发病率已呈现出明显的上升趋势,是全球平均增速的两倍,尤其是30岁以后的女性。我国经济发达城市已成为重灾区,以上海的形势最为严峻^[9]。值得注意的是,绝大多数乳腺癌患者并未对此引起足够的重视而错过最佳治疗时间,发现疾病时已被诊断为中晚期,导致患者的治疗效果不尽人意、近期预后情况差,远期生存率及生活质量均下降^[10]。HER-2阳性乳腺癌,尽管已有一些既定的靶向治疗可以提高无进展患者的总生存率,如抑制HER-2活性,但HER-2阳性乳腺癌仍然是导致高死亡率的一个亚型^[11]。同时,乳腺癌的靶向治疗也面临着临床效益递减、治疗费用增加和过度治疗风险的挑战。因此,针对乳腺癌的靶向治疗,特别是免疫治疗虽然没有很好的反应,但一直受到医学界的广泛关注。

在临床试验中,拉帕替尼通常耐受性良好,1~2级的腹泻是最常见的不良反应。虽然主要是轻中度的不良反应,但有相当比例的患者报告中断或中止治疗^[12]。而在一线治疗中,曲妥珠单抗与紫杉醇联合应用耐受性良好,为HER-2阳性转移性乳腺癌患者提供了显著的临床效益。与紫杉醇单独治疗相比,作为一线治疗HER-2过度表达的转移性乳腺癌的Ⅲ期研究发现,曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗疾病进展的时间更长,总有效率更高^[13]。因此,自从首次应用以来,在过去的10

年里,拉帕替尼在HER-2阳性乳腺癌患者中的重要性有所下降。拉帕替尼的单药治疗主要用在一些Ⅱ期研究中,虽然存在一些不良反应,但是在一些Ⅲ期试验中,与其他抗肿瘤药物的联合应用能显示出更强的疗效^[14]。本研究通过拉帕替尼与紫杉醇联合应用于HER-2阳性乳腺癌患者,发现联合用药的总有效率和疾病控制率均比单用紫杉醇高($P<0.05$)。进一步分析治疗期间两组患者的生活质量,两组患者治疗后的生活质量均较治疗前有明显改善($P<0.05$),且观察组生活质量改善效果优于对照组($P<0.05$)。

然而,随访期间两组虽均未发生死亡病例,但两组患者均发生了脱发、恶心/腹泻、周围神经病变、骨髓抑制等不良反应;且观察组的服药依从性和不良反应发生率均好于对照组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。尽管如此,选定的患者均为乳腺癌首发,由于对疾病的认识不够,患者表现出不同的不良反应和依从性。其次,紫杉醇联合拉帕替尼作为一线治疗药物的有效性和安全性没有完全定义,考虑使用拉帕替尼治疗似乎是合理的,不仅在批准的应用中,而且在以后的应用中,还可能出现进一步的适应证^[15]。再者,无论是在进展期胃癌的一线还是二线治疗中,拉帕替尼已被证明是优于曲妥珠单抗作为迄今为止阻断HER-2治疗的标准。此外,拉帕替尼在靶向阻断HER-2和跨越血脑屏障方面可能比曲妥珠单抗具有更明显的优势^[16]。由于本研究中患者人数较少,因此评估接受拉帕替尼一线治疗的患者的疗效可能不够准确,还有待进一步的研究。

综上所述,拉帕替尼联合紫杉醇治疗HER-2阳性乳腺癌的临床疗效优于紫杉醇单药,并能一定程度的提高患者的生活质量,是一种可供参考的治疗方案。

参考文献

- [1] 乳腺癌已经跃居中国女性肿瘤首位[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(9): 1119.
- [2] HARBECK N. Advances in targeting HER2-positive breast cancer [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2018, 30(1): 55-59.
- [3] Breast cancer targeted therapy: successes and challenges [J]. Lancet, 2017, 389(10087): 2350.
- [4] 罗蒙, 许春景, 孙雨婷, 等. HER2阳性乳腺癌的靶向治疗及其耐药机制[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(3): 283-288.
- [5] VOIGTLAENDER M, SCHNEIDER-MERCK T, TREPEL M. Lapatinib [J]. Recent Results Cancer Res, 2018, 211: 19-44.
- [6] 张岭, 王珏, 陈锐, 等. 紫杉醇与白蛋白结合型紫杉醇在HER2阴性乳腺癌新辅助化疗中的疗效研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(6): 807-811.
- [7] 徐海萍, 储嘉慧, 秦超, 等. 乳腺癌内分泌治疗患者焦虑情况与领悟社会支持和生活质量的相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(14): 909-912.
- [8] 董爱萍, 韩良浩. 乳腺癌患者生活质量测评量表及其应用[J]. 肿瘤, 2017, 37(1): 107-116.
- [9] LI T, MELLO-THOMS C, BRENNAN PC. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: incidence, mortality, survival and preva-

慢性阻塞性肺部疾病合并肺部感染患者CRP、PCT、TLR4的表达及其临床意义

李朝晖,李复红,韩蓓,吕凌

渭南市中心医院呼吸与危重症医学科,陕西 渭南 714000

【摘要】 **目的** 探讨C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和Toll样受体4 (TLR4)在慢性阻塞性肺部疾病(COPD)合并肺部感染患者中的表达及临床意义。**方法** 收集2017年9月至2019年9月在渭南市中心医院就诊的COPD患者78例,根据患者是否合并肺部感染分为感染组32例和非感染组46例。两组患者入院后均测定肺功能指标[第一秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)],均采用COPD患者自我评估测试(CAT)问卷评估,均采集清晨空腹静脉血,检测血清PCT、CRP,分离外周血单核细胞并检测TLR4 mRNA表达;采用受试者工作特征曲线(ROC)评价CRP、PCT、TLR4诊断老年COPD合并肺部感染的效能。**结果** 感染组和非感染组患者的FEV₁ [(2.12±0.47) L vs (2.88±0.61) L]、FVC [(2.77±0.42) L vs (3.60±0.53) L]、PEF [(336.10±70.57) L/min vs (401.52±75.94) L/min]比较,感染组明显低于非感染组,差异均有统计学意义(P<0.05);感染组和非感染组患者的血清CRP [(74.38±12.70) mg/L vs (31.25±6.83) mg/L]、PCT [(1.61±0.44) μg/L vs (0.38±0.09) μg/L]、TLR4 mRNA [(7.62±2.25) vs (2.96±0.73)]比较,感染组明显高于非感染组,差异均有统计学意义(P<0.05);感染组和非感染组患者的CAT评分[(23.26±5.18)分 vs (16.72±3.85)分]、住院天数[(18.20±3.72) d vs (10.55±2.40) d]比较,感染组明显高于或长于非感染组,差异均有统计学意义(P<0.05);血清CRP、PCT及TLR4水平与CAT评分均呈显著正相关(r=0.39、0.54、0.47, P<0.05);ROC曲线分析结果显示,CRP、PCT及TLR4三者联合诊断COPD合并肺部感染的AUC均大于CRP、TLR4单独诊断,差异有统计学意义(P<0.05),但三者联合诊断COPD合并肺部感染的AUC与PCT单独诊断比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** COPD合并肺部感染患者CRP、PCT、TLR4水平明显升高,3项指标联合检测有助于鉴别诊断COPD合并肺部感染。

【关键词】 慢性阻塞性肺部疾病;肺部感染;C-反应蛋白;降钙素原;Toll样受体4;鉴别诊断

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)13-1655-04

Expression and clinical significance of CRP, PCT, and TLR4 in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary infection. Li Chao-hui, Li Fu-hong, HAN Bei, LV Ling. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the expression and clinical significance of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and Toll-like receptor 4 (TLR4) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary infection. **Methods** A total of 78 COPD patients who admitted to Weinan Central Hospital from September 2017 to September 2019 were selected as the research subjects. According to presence or absence of pulmonary infection, they were divided into the infection group (32 cases) and non-infection group (46 cases). After admission, pulmonary function indexes (forced expiratory volume in 1 second [FEV₁], forced vital capacity [FVC], peak expiratory flow [PEF]) in

通讯作者:吕凌,E-mail:wndjt538@163.com

lence [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 159(3): 395-406.

[10] PARK SH, ITO K, OLCOTT W, et al. PTK6 inhibition promotes apoptosis of Lapatinib-resistant Her2(+) breast cancer cells by inducing Bim [J]. Breast Cancer Res, 2015, 17(1): 86.

[11] 水岢嵘. 靶向治疗药物对乳腺癌患者临床疗效及安全性评价[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(16): 86-87.

[12] 严颖, 邸立军, 李惠平, 等. 拉帕替尼治疗HER2阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性[J]. 肿瘤, 2016, 36(11): 1246-1253.

[13] MEISEL JL, ZHAO J, SUO A, et al. Clinicopathologic factors associated with response to neoadjuvant anti-HER2-directed chemotherapy in HER2-positive breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2019, pii: S1526-8209(19)30683-30684.

[14] GÓMEZ HL, NECIOSUP S, TOSELLO C, et al. A phase II randomized study of lapatinib combined with capecitabine, vinorelbine, or gemcitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer with progression after a taxane (latin American cooperative oncology group 0801 study) [J]. Clin Breast Cancer, 2016, 16(1): 38-44.

[15] O'SHEA J, CREMONA M, MORGAN C, et al. A preclinical evaluation of the MEK inhibitor refametinib in HER2-positive breast cancer cell lines including those with acquired resistance to trastuzumab or lapatinib [J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85120-85135.

[16] XUHONG JC, QI XW, ZHANG Y, et al. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer [J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(10): 2103-2119.

(收稿日期:2020-01-09)