

乳腺癌患者曲妥珠单抗治疗的耐受性及心功能监测

黄平, 陈俊英, 陈占红, 黄健, 郑如珍, 曹文明, 邵喜英, 蔡菊芬, 王晓稼
(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 观察乳腺癌患者曲妥珠单抗治疗过程中的临床耐受性及心脏安全性。[方法] 对 *Her-2* 基因过表达 82 例女性乳腺癌患者在曲妥珠单抗使用过程中进行心电图监测。记录出现的心脏相关症状。采用超声心动图法, 分别于曲妥珠单抗使用前 1 个月及使用后每 3 个月监测 1 次左室射血分数(LVEF)。[结果] 曲妥珠单抗使用过程中心脏相关症状主要为胸闷、心悸及呼吸困难。心电图异常主要表现为 ST-T 段改变、窦性心动过速、传导阻滞、窦性心动过缓。以上不良事件的程度绝大多数为 I~II 度。监测 3、6、9、12、15 个月时的 LVEF 均值分别为 $69.93\% \pm 5.72\%$ 、 $70.64\% \pm 5.12\%$ 、 $71.03\% \pm 5.31\%$ 、 $70.29\% \pm 5.10\%$ 、 $69.08\% \pm 5.84\%$, 与基线时比较均有下降, 但均未出现低于 50% 的病例。在监测 15 个月过程中, LVEF 平均下降幅度介于 $4.35\% \sim 2.10\%$ 之间。监测 3、6、9、12、15 个月时 LVEF 下降幅度 $\geq 16\%$ 患者的比例分别为 4.00%、2.99%、2.17%、2.78% 和 4.35%。蒽环类药物经治的患者在曲妥珠单抗使用第 3、6、9、12、15 个月监测到 LVEF 下降 $\geq 10\%$ 的比例分别为 15.40%、11.90%、14.30%、22.7% 和 20.00%。并没有发现明显高于未使用过蒽环类的患者。[结论] 乳腺癌患者在曲妥珠单抗治疗期间都伴随着 LVEF 水平的降低, 但是随着治疗时间的延长并没有发现 LVEF 的进行性下降, 患者的总体耐受性良好, 说明治疗期间的定期监测十分重要。

关键词: 曲妥珠单抗; 耐受性; 心脏毒性; 左室射血分数; 药物治疗; 乳腺肿瘤

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)12-0930-05

Tolerance and Cardiac Function Monitoring During Trastuzumab Treatment for Breast Cancer Patient

HUANG Ping, CHEN Jun-ying, CHEN Zhan-hong, et al.
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose]: To observe the clinical tolerance and cardiac safety of trastuzumab in the treatment for breast cancer patients. [Methods] ECG monitoring were carried out in the process of the treatment of trastuzumab in 82 female cases with breast cancer with *Her-2* gene overexpression, and heart associated symptoms were recorded. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was monitored by echocardiography 1 month before treatment of trastuzumab and every 3 months after treatment of trastuzumab. [Results] Trastuzumab related cardiac symptoms were mainly chest distress, palpitation and dyspnea. The common electrocardiographic abnormalities were ST-T segment change, sinus tachycardia, conduction block, and sinus bradycardia, majority with degrees I or II. The mean value of LVEF at the time of 3, 6, 9, 12 and 15 months were $69.93\% \pm 5.72\%$, $70.64\% \pm 5.12\%$, $71.03\% \pm 5.31\%$, $70.29\% \pm 5.10\%$, $69.08\% \pm 5.84\%$, respectively, lower than the baseline, but there were no case with LVEF less than 50%. During 15 months of monitoring, LVEF declined average in $4.35\% \sim 2.10\%$. Patients with LVEF decline $\geq 16\%$ in monitoring of 3, 6, 9, 12, 15 months accounted for 4.00%, 2.99%, 2.17%, 2.78% and 4.35% respectively. LVEF decline $\geq 10\%$ at monitoring of 3, 6, 9, 12, 15 months were found respectively at 15.40%, 11.90%, 14.30%, 22.70% and 20.00% of patients with anthracycline treatment before trastuzumab use. No case with LVEF significantly higher than the patients without anthracycline treatment was found. [Conclusion] A decrease in LVEF level might be found in breast cancer patients treated with trastuzumab, but with the prolonged treatment time, LVEF progressive decrease does not appear, and the patients are well-tolerable. Periodic monitoring during trastuzumab treatment is very important.

Subject words: trastuzumab; tolerance; cardiac toxicity; left ventricular ejection fraction; drug therapy; breast neoplasms

曲妥珠单抗(trastuzumab)是一种针对 *Her-2/neu*

郑如珍现工作单位杭州市肿瘤医院。

通讯作者: 王晓稼, 主任医师, 博士; 浙江省肿瘤医院化疗中心, 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号 (310022); E-mail: wxj88851@yahoo.com.cn。

收稿日期: 2012-09-25; **修回日期:** 2012-11-19

基因的单克隆抗体靶向药物, 在 *Her-2* 阳性(扩增)乳腺癌患者新辅助、术后辅助和晚期解救治疗中, 能够显著提高有效率, 并改善患者总生存期, 已经成为该类亚群乳腺癌治疗的核心药物, 即使在曲妥珠单

抗治疗过程中进展的复发转移性患者,后续治疗方案仍应以曲妥珠单抗为基础^[1]。曲妥珠单抗最常见的不良反应主要是发热、恶心、呕吐、输注反应、头痛、乏力、呼吸困难、皮疹和肌痛等,随后的输注会逐渐耐受,而曲妥珠单抗可能引起的心脏毒性是临床重点关注的问题,策略上主要是避免曲妥珠单抗合并蒽环类抗生素同时应用,使用过程中定期监测左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),并根据指南以 LVEF 值为依据调整曲妥珠单抗的用药节奏,以避免或降低心脏毒性的发生率。本文通过对 82 例使用曲妥珠单抗乳腺癌患者的长期观察随访,采用 LVEF 监测等手段评估曲妥珠单抗治疗的长期安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2005 年 1 月至 2010 年 5 月在浙江省肿瘤医院住院并使用曲妥珠单抗治疗(包括单药使用曲妥珠单抗及曲妥珠单抗与非蒽环类细胞毒药物联用)的 *Her-2* 基因过表达女性乳腺癌患者 82 例,平均年龄(46.5±9.3)岁,中位年龄 45 岁,KPS 评分均大于 60 分,无先天性心脏病及心肌梗死病史,接受曲妥珠单抗治疗前 LVEF 大于 50%,既往曾用蒽环类药物 59 例(71.95%),使用的累积剂量未达到最大耐受量。曾接受放疗 43 例(52.44%)。

1.2 曲妥珠单抗给药方法

严格按照曲妥珠单抗说明书使用,曲妥珠单抗初次负荷量 4mg/kg(每周)或 8mg/kg(每 3 周),90min 内静脉输入。如初次负荷量可耐受,以后可选择 2mg/kg(每周)或 6mg/kg(每 3 周)用法,并于 30min 内输完。如联合化疗,曲妥珠单抗用药与化疗药物可在同一天使用,或按各自疗程周期进行。本组曲妥珠单抗最长使用 60 个月以上,最短使用 5 个月,平均使用时间 14 个月,中位使用时间 12 个月。

1.3 症状记录及心电图监测

分别于曲妥珠单抗使用前的 1 个月内行心电图检查,确定基线水平,使用 1 个月后再行心电图检查,并记录在治疗期间出现的的心脏相关症状,如胸闷、心悸、呼吸困难等。后续使用期间,如出现心脏相关症状,每月复查心电图。在 82 例病例中,3、6、9、12、

15 个月的监测数据病例分别有 75、67、46、36、23 例。

1.4 LVEF 的监测

采用超声心动图法,分别于曲妥珠单抗使用前的 1 个月内(确定治疗前 LVEF 基线)及曲妥珠单抗使用期间及停药后均为每 3 个月监测 1 次,采集 LVEF 数据,要求患者前来检查心超采集 LVEF 值允许的时间窗为±1 个月,LVEF 测定的同时可行常规心超检查。

1.5 相关心脏毒性的评价与处置

监测过程中,对 LVEF 较基线(治疗前)降低的患者进行严密观察,并遵循我国“*Her-2* 阳性乳腺癌治疗专家共识”^[2]和曲妥珠单抗使用说明书(2009 年 3 月 3 日最后修改)中关于心肌病的评价及处理指南:如出现 LVEF 较基线下降达到 16%及以上,或低于 50%并且 LVEF 较治疗前下降≥10%,应停止曲妥珠单抗治疗至少 4 周,并每 4 周检测 1 次 LVEF,患者在 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,LVEF 持续下降超过 8 周,或者 3 次以上因心肌病而停止曲妥珠单抗治疗,应永久停止使用曲妥珠单抗。

1.6 统计学处理

数据分析采用 SPSS16.0 统计软件,对于不同时间点的 LVEF 的数值比较采用 *t* 检验,不同组间 LVEF 下降幅度的比例比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LVEF 的监测数据

82 例使用曲妥珠单抗乳腺癌患者在随访 15 个月的过程中,LVEF 介于 56.71%~84.00%之间。基线时(治疗前)的 LVEF 介于 61.50%~82.43%,平均值达 72.39%±4.88%。监测 3、6、9、12、15 个月时的 LVEF 均值分别为 69.93%±5.72%、70.64%±5.12%、71.03%±5.31%、70.29%±5.10%、69.08%±5.84%,均未出现低于 50%的病例。见表 1。

对于监测 LVEF 数据采用配对 *t* 检验,分析 LVEF 的变化值,监测 3、6、9、12、15 个月时的 LVEF 与基线时比较均有下降,且差异均有统计学意义(P 均<0.05),见表 2。

表 1 乳腺癌患者使用曲妥珠单抗监测期间的 LVEF(%)

监测时间	例数	LVEF 范围	LVEF 均值	LVEF 中位值
基线	82	61.50~82.43	72.39±4.88	72.78
3 个月	75	57.27~84.00	69.93±5.72	70.63
6 个月	67	59.67~83.68	70.64±5.13	70.33
9 个月	46	57.13~84.00	71.03±5.31	71.06
12 个月	36	60.16~81.49	70.29±5.11	70.93
15 个月	23	56.71~80.26	69.08±5.84	69.00

表 2 乳腺癌患者使用曲妥珠单抗 3、6、9、12、15 个月与基线 LVEF 配对比较

观察时间	例数	LVEF 均值(%)			t	P
		基线 LVEF	观察时间的 LVEF	差值		
3 个月	75	72.13±4.89	69.93±5.72	2.19	4.021	<0.001
6 个月	67	72.33±4.48	70.64±5.12	1.68	2.573	0.012
9 个月	46	73.62±4.35	71.03±5.31	2.58	3.808	<0.001
12 个月	36	73.11±3.88	70.29±5.10	2.81	3.257	0.003
15 个月	23	72.24±3.09	69.08±5.84	3.16	2.895	0.008

2.2 LVEF 监测期间变化幅度

本文中,LVEF 变化幅度=(观察月份时的 LVEF-基线的 LVEF)/基线的 LVEF×100%。

在监测 15 个月过程中,LVEF 下降幅度最多者高达 22.41%,也有些病例的 LVEF 是上升的,最高的上升幅度达 18.53%,平均下降幅度介于 4.35%~2.10%之间。见表 3。

监测 3、6、9、12、15 个月时的 LVEF 下降幅度的分布情况见表 4。下降幅度≥10%患者的比例分别为 13.33%、10.45%、15.22%、19.44%和 21.74%;其中

表 3 乳腺癌患者使用曲妥珠单抗监测期间 LVEF 变化幅度(%)

观察时间	例数	LVEF 变化幅度		
		范围	均值	中位值
3 个月	75	-22.41~16.34	-2.92±6.65	-2.74
6 个月	67	-17.81~18.53	-2.10±7.56	-3.23
9 个月	46	-21.41~10.80	-3.40±6.29	-3.09
12 个月	36	-16.64~12.71	-3.69±7.22	-4.28
15 个月	23	-16.60~9.37	-4.35±7.31	-4.10

表 4 乳腺癌患者使用曲妥珠单抗监测期 LVEF 下降幅度分布

LVEF 下降幅度比例	3 个月(n=75)		6 个月(n=67)		9 个月(n=46)		12 个月(n=36)		15 个月(n=23)	
	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比
>0	19	25.33	21	31.34	11	23.91	9	25.00	4	17.39
-5%~0	29	38.67	20	29.85	21	45.65	11	30.56	8	34.78
-10%~-5%	17	22.67	19	28.36	7	15.22	9	25.00	6	26.09
-16%~10%	7	9.33	5	7.46	6	13.04	6	16.67	4	17.39
<-16%	3	4.00	2	2.99	1	2.17	1	2.78	1	4.35

LVEF 下降幅度≥16%患者的比例分别为 4.00%、2.99%、2.17%、2.78%和 4.35%,见图 1。LVEF 下降幅度达 16%以上患者比例均未超过 5.00%。

2.3 既往蒽环类使用与 LVEF

在曲妥珠单抗使用前曾用过蒽环类药物的患者 3、6、9、12、15 个月 LVEF 下降 10% 以上的比例分别为 15.40%、11.90%、14.30%、22.70%和 20.00%，而未曾用过蒽环类药物患者 LVEF 下降 10% 以上的比例分别为 8.70%、8.00%、16.60%、14.30%和 25.00%，见图 2，均无统计学差异(χ² 值分别为 0.617、0.255、0.125、0.389、0.077,P 均>0.05)。

2.4 曲妥珠单抗使用过程中心脏相关症状

曲妥珠单抗使用过程中,发生胸闷 26 例,I~Ⅲ度分别是 14、8、4 例;心悸 9 例,I~Ⅲ度分别是 4、3、2 例;呼吸困难 5 例,I~Ⅲ度分别是 3、2、0 例。心电图异常表现为 ST-T 段改变(48 例)、窦性心动过速(28 例)、传导阻滞(7 例)、窦性心动过缓等,以上不良事件大多数为 I~Ⅱ度,分

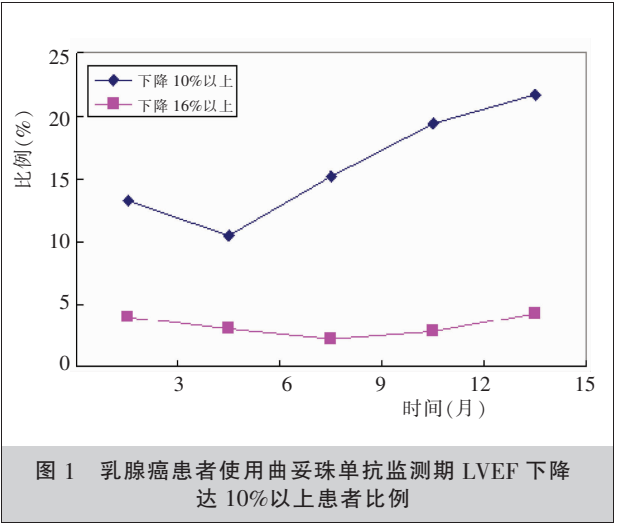
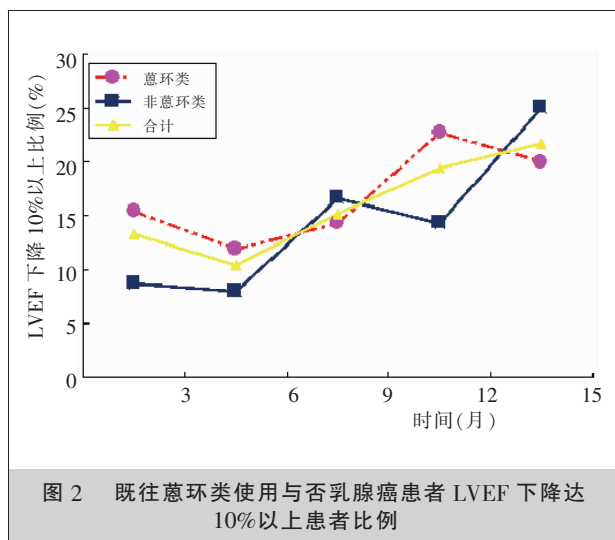


图 1 乳腺癌患者使用曲妥珠单抗监测期 LVEF 下降达 10%以上患者比例



别为 46、2 例;26、1 例;3、2 例;3、0 例。仅出现 1 例Ⅲ度窦性心动过速和 2 例Ⅲ度传导阻滞。

3 讨论

曲妥珠单抗作为第一个靶向 Her-2 的人源化单克隆抗体,其显著改善了 Her-2 阳性乳腺癌患者的预后与转归,改变了现今乳腺癌的诊治模式,是乳腺癌药物治疗领域的重大突破。但是,大量的临床研究数据也显示了曲妥珠单抗长期使用有增加心脏毒性的风险,如左心室功能不全、心律失常、高血压、症状性 LVEF 降低、症状性心衰、心肌病甚至心源性死亡。既往本国学者对于曲妥珠单抗治疗乳腺癌的安全性做了一定的研究工作^[3,4],发现曲妥珠单抗对于国人心脏功能确实具有一定影响,应在治疗中予以监测观察,但总体安全性较好。本研究中患者治疗过程出现的相关毒性主要为胸闷、心悸及呼吸困难,也有 ST-T 段改变、窦性心动过速、传导阻滞、窦性心动过缓等,但大多数为 I~II 度。定期监测 LVEF 可以反映心脏功能的动态变化。

3.1 常用含曲妥珠单抗方案的心脏毒性可耐受

目前已经报道的 6 个关键性辅助治疗临床试验 (NSABP B-31、NCCTG N9831、BCIRG 006、HERA、FinHer 和 PACS 04) 中,心脏毒性发生率最高的是同时含蒽环类药物的方案,发生率在 1.9%~3.8%,而非蒽环类方案 TCH (docetaxel、carboplatin 和 trastuzumab) 的发生率仅为 0.4%^[5]。但是蒽环类药物

在早期和复发转移性乳腺癌治疗中起非常重要的作用,堪称乳腺癌辅助化疗的基石,辅助化疗明显改善乳腺癌患者的生存,20 世纪 70 年应用 CMF 化疗使乳腺癌患者的绝对生存提高 4.2%,80 年代的含蒽环类方案使得患者在 CMF 基础上再提高了约 4.0%^[6],资料显示与非蒽环类方案相比,蒽环类方案使乳腺癌的 10 年死亡率下降 4.6%,而心脏毒性基本可以接受^[7,8]。

选择蒽环类序贯曲妥珠单抗联合紫杉类作为辅助治疗临床试验中,报道的有症状的或者严重的充血性心力衰竭发生率一般在 4% 以下,无症状的 LVEF 下降在 10%~30% 之间。而在转移性乳腺癌患者中,由于更多的患者可能存在合并症或多种化疗等因素,严重的充血性心力衰竭的发生率会增加,LVEF 下降发生率也多见,临床上必须严格观察和监测 LVEF,并根据 LVEF 下降情况进行对症治疗、暂停治疗和调整用药方案等措施,临床实践证明,有症状和无症状的心脏毒性事件基本上属可逆且可以管理。

但是,事实上目前对于无症状的 LVEF 下降的标准和意义知之甚少,也缺乏更简便、精确的监测心脏功能的指标。因此,已经报道的各个临床研究选用的监测手段和标准各不相同,如 LVEF 降低 >10% 且 LVEF 水平 <55% 或者 LVEF 降低 >5% 且 LVEF 水平 <50%,LVEF 值与基线相比降低 >15% 等^[9],此时需要暂停曲妥珠单抗治疗,予以观察并配合相应的护心治疗。本研究遵循我国 Her-2 阳性乳腺癌治疗专家共识^[2]。由于本研究选择曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者符合指南规定的适应证和合适人群,特别是对患者既往史、体格检查、心电图、超声心动图 LVEF 基线等作全面评估后方接受曲妥珠单抗治疗,治疗期间也严格监测患者的 LVEF,评价心脏功能,及时根据指南进行调整治疗策略,因此,本组患者没有出现因心脏毒性而被迫放弃曲妥珠单抗治疗的病例。

3.2 应用曲妥珠单抗期间应定期监测 LVEF

LVEF 是现今衡量心脏功能的主要指标或手段,能够大致反映心脏毒性的发生情况,预测充血性心力衰竭的发生。本研究总结了平均随访 15 个月的资料,LVEF 值呈正态分布,表明本院 LVEF 检测相对较稳定。本研究患者在使用曲妥珠单抗第 3、6、9、12、15 个月时均监测到 LVEF 较基线显著下降,但

是随着治疗时间的延长并没有发现 LVEF 的进行性下降,患者的总体耐受性良好,同时也体现了治疗期间的定期监测十分重要。

如何能够更好地监测曲妥珠单抗治疗期间的心脏功能,Cardinale 等^[10]报道了 troponin I (TNI)能够预测患者曲妥珠单抗诱导的心脏毒性(trastuzumab-induced cardiotoxicity, TIC)、LVEF 的降低和心脏毒性的恢复情况等,251 例患者使用曲妥珠单抗治疗后 17%(42 例)患者出现了 TIC,并发现在 TNI 升高的患者中,TIC 发生率更高(62% vs 5%, $P<0.001$),且恢复率更低(35% vs 100%, $P<0.001$)。经过多因素分析显示,TNI 升高是独立的不良预后指标($HR=22.9$, $P<0.001$)。

3.3 既往蒽环类使用与 LVEF 发生

由于紫杉类药物的问世,使得与蒽环类方案相比,蒽环类联合紫杉类的辅助化疗方案能进一步提高绝对生存 5.1%,对于 Her-2 阳性乳腺癌患者,为了避免因蒽环类与曲妥珠单抗同时应用导致的心脏毒性显著增加,临床上常常选择序贯应用或者替换蒽环类药物的策略,在解救治疗中,既往蒽环类累积剂量高的患者或者有心脏疾病史者,曲妥珠单抗使用期间更应该密切观察和监测 LVEF。

既往的临床资料提示年龄、既往曾使用蒽环类、接受过左侧胸壁放射治疗、既往存在的心脏功能障碍均为曲妥珠单抗使用后可能造成心脏损害的危险因素。既往蒽环类使用的累积剂量与发生心脏毒性的累积风险呈正相关,阿霉素的累积剂量从 400mg/m² 提高到 500mg/m² 时,累积的心脏毒性发生率从 5% 以下上升到 16%^[11]。此外,不同的蒽环类药物,心脏毒性发生率不同,表阿霉素较传统阿霉素的心脏毒性明显降低,还有脂质体阿霉素和吡喃阿霉素等新型蒽环类的心脏毒性相对较低。

本研究中,蒽环类药物经治的患者在曲妥珠单抗使用第 3、6、9、12、15 个月监测到 LVEF 下降 $\geq 10\%$ 的比例,并没有明显高于未使用过蒽环类的患者。说明蒽环类经治并非是曲妥珠单抗诱导心脏毒性预测的单一指标。只要蒽环类的累积剂量不接近限制性毒性剂量,大多数患者可以正常、安全地全程使用曲妥珠单抗治疗。

综上所述,曲妥珠单抗单独或者联合化疗使用

总体的耐受性良好,心脏毒性发生率低且可逆,但是治疗前的全身评估、治疗期间的严密监测(特别是 LVEF)以及必要的治疗干预至关重要,而长期心脏毒性的预测和监测方法仍需进一步探索。

参考文献:

- [1] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in Her-2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (14): 1273-1283.
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. Her-2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(4): 314-318.
- [3] 林琳, 刘健, 李娜妮, 等. 曲妥珠单抗治疗 45 例 Her-2 阳性乳腺癌安全性的初步观察 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(11): 996-998.
- [4] 任庆, 伍靖武, 熊锐华, 等. 曲妥珠单抗联合化疗治疗 Her-2 过表达转移性乳腺癌 40 例 [J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(3): 175-177.
- [5] Costa RB, Kurra G, Greenberg L, et al. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for Her-2-positive early breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(11): 2153-2160.
- [6] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (E-BCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. *Lancet*, 2005, 365: 1687.
- [7] Peto R. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. The worldwide overview: new results for the systemic adjuvant therapies [A]. *San Antonio Breast Cancer Symposium* [C]. San Antonio, TX: CTRC-AACR, 2007.
- [8] Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(5): 816-827.
- [9] 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.
- [10] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (25): 3910-3916.
- [11] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials [J]. *Cancer*, 2003, 97 (11): 2869-2879.