

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research紫杉醇和卡铂联合双靶化疗治疗 *HER2* 阳性
转移性乳腺癌的临床研究Clinical trail of paclitaxel and carboplatin combined with dual targets in the
chemotherapy treatment of *HER2* – positive metastatic breast cancer亓小改^a, 毛 沛^a, 杜 雯^a,
刘松岭^b, 杨 蕾^b(康复大学 青岛中心医院/青岛市中心医院, a.
肿瘤科; b. 乳腺外科, 山东 青岛 250022)QI Xiao – gai^a, MAO Pei^a,
DU Wen^a, LIU Song – ling^b,
YANG Lei^b(a. Department of Oncology; b.
Department of Breast Surgery, Qingdao
Central Hospital, University of Health
and Rehabilitation Sciences/Qingdao
Central Hospital, Qingdao 250022,
Shandong Province, China)基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项基
金资助项目 (320.6750.2023 – 18 –
108)作者简介: 亓小改 (1986 –), 女, 主治医师, 主要
从事胸部肿瘤和乳腺肿瘤方面的临
床工作和研究通信作者: 刘松岭, 主任医师
MP: 13954271212

E – mail: qi328710@163.com

摘要:目的 观察曲妥珠单抗注射剂 + 帕妥珠单抗注射剂 (HP) 双靶联合紫杉醇
注射剂 (白蛋白结合型) + 卡铂注射剂与单独联合紫杉醇注射剂化疗方案治疗
人表皮生长因子受体 2 (*HER2*) 阳性转移性乳腺癌的临床疗效和安全性。方法将患者根据治疗方法分为对照组与试验组。对照组用 HP 双靶 (注射用曲妥
珠单抗, 首剂 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、之后 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 帕妥珠单抗注射液首剂 840 mg、之
后 420 mg) 联合紫杉醇注射剂 ($125 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) 方案化疗; 试验组在对照组基础上
加用卡铂注射剂 (药时曲线下面积为 6), 21 d 为 1 周期, 共 6 个周期。比较 2 组
患者的临床疗效、肿瘤标志物水平和生存获益情况, 并进行安全性评价。**结果**
本研究共纳入 106 例, 其中对照组 52 例, 试验组 54 例。治疗后, 试验组和对照
组的客观缓解率分别为 74.07% (40 例/54 例) 和 53.85% (28 例/52 例), 糖类抗
原 15 – 3 (CA153) 分别为 (21.82 ± 3.22) 和 (23.56 ± 3.43) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$; 癌胚抗原
(CEA) 分别为 (2.22 ± 0.53) 和 (2.51 ± 0.63) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; 血管内皮生长因子 A
(VEGFA) 分别为 (53.51 ± 7.44) 和 (57.43 ± 8.04) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 三叶因子 1
(TFF1) 分别为 (1.51 ± 0.43) 和 (1.74 ± 0.59) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 试验组的上述指标与对
照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 抗药抗体 (ADA) 阳
性率分别为 3.85% 和 1.85%; 中和抗体 (NAB) 阳性率分别为 1.92% 和 1.85%,
2 组间比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。试验组的中位无
进展生存期 (PFS) 为 14.5 月, 显著高于对照组的 11.3 月; 试验组的中位总生存
期 (OS) 为 30.0 月, 显著高于对照组的 25.4 月 (均 $P < 0.05$)。试验组和对照
组的生存率分别为 75.93% 和 57.69%, 在统计学上差异有统计学意义
($P < 0.05$)。治疗期间, 试验组患者发生脱发 34 例 (62.96%)、恶心 25 例
(46.30%)、呕吐 19 例 (35.19%), 对照组患者发生脱发 43 例 (82.69%)、恶
心 11 例 (21.15%)、呕吐 8 例 (15.38%), 试验组患者的恶心、呕吐发生率均显著高
于对照组, 脱发发生率显著低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** HP 双靶联合紫杉
醇注射剂 + 卡铂注射剂化疗方案相较于单独联合紫杉醇注射剂化疗方案能够更
为有效降低 *HER2* 阳性转移性乳腺癌患者肿瘤标志物水平, 改善患者的近期疗
效和远期预后, 同时, 2 组的血清免疫原性特征相似。**关键词:** 紫杉醇注射剂; 卡铂注射剂; 双靶; 乳腺癌; 人表皮生长因子受体 2; 化疗
方案

DOI: 10.13699/j.cnki.1001 – 6821.2025.20.007

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

文章编号: 1001 – 6821 (2025) 20 – 2887 – 06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of 2
chemotherapy regimens in the treatment of metastatic breast carcinoma
with overexpression of human epidermal growth factor receptor 2
(*HER2*): one was the dual – targeted therapy with herceptin injection +

pertuzumab injection (herceptin + pertuzumab, HP) combined with paclitaxel injection (albumin-bound) + carboplatin injection, and the other was HP dual-targeted therapy combined with paclitaxel injection alone. **Methods**

Patients were divided into control group and treatment group based on the treatment regimen. Control group received HP dual-targeted therapy (herceptin for injection: initial dose of $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, followed by $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; pertuzumab injection: initial dose of 840 mg, followed by 420 mg) combined with paclitaxel injection ($125 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) for chemotherapy. Treatment group additionally received carboplatin injection with an area under the curve (AUC) of 6 on the basis of the treatment regimen of control group, with 21 days as one cycle, for a total of 6 cycles. The clinical efficacy, levels of tumor markers, survival benefits of the 2 groups were compared, and safety evaluation was also conducted. **Results** The control and treatment groups comprised 52 and 54 subjects, respectively. After treatment, the objective response rates of the treatment group and the control group were 74.07% (40 cases/54 cases) and 53.85% (28 cases/52 cases), respectively, the carbohydrate antigen 15-3 (CA153) levels were (21.82 ± 3.22) and (23.56 ± 3.43) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the carcinoembryonic antigen (CEA) were (2.22 ± 0.53) and (2.51 ± 0.63) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the levels of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) were (53.51 ± 7.44) and (57.43 ± 8.04) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; trefoil factor 1 (TFF1) were (1.51 ± 0.43) and (1.74 ± 0.59) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; there were significant differences in the above indexes between experimental group and control group (all $P < 0.05$); the positive rates of anti-drug antibody (ADA) were 3.85% and 1.85%, respectively and the positive rates of neutralizing antibody (NAB) were 1.92% and 1.85% respectively, without statistically significant differences (all $P > 0.05$). The median progression free survival (PFS) of treatment group was 14.5 months, which was significantly higher than that of control group (11.3 months); the median overall survival (OS) of treatment group was 30.0 months, which was significantly higher than 25.4 months of control group (all $P < 0.05$). Survival advantage was observed in treatment group (75.93%) compared to control group (57.69%), with statistically significant difference ($P < 0.05$). During treatment, 34 patients (62.96%) in treatment group experienced alopecia, 25 (46.30%) had nausea and 19 (35.19%) had vomiting; in control group, 43 patients (82.69%) had alopecia, 11 patients (21.15%) had nausea, and 8 patients (15.38%) had vomiting. Compared with control group, treatment group had statistically significantly higher incidence of nausea and vomiting, and statistically significantly lower incidence of alopecia (all $P < 0.05$). **Conclusion** Compared with the regimen of HP dual-targeted therapy combined with paclitaxel injection alone, the regimen of HP dual-targeted therapy combined with paclitaxel injection + carboplatin injection can more effectively reduce the levels of tumor markers in patients with *HER2*-positive metastatic breast cancer, improve the short-term and long-term efficacy and prognosis of patients, and the two regimens have similar serum immunogenic characteristics.

Key words: paclitaxel injection; carboplatin injection; dual-targeted therapy; breast cancer; human epidermal growth factor receptor 2; chemotherapy regimen

乳腺癌是一种高异质性肿瘤,临床上常将其分为 Luminal A、Luminal B、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*) 阳性和三阴性乳腺癌 4 种分型^[1]。乳腺癌中有 20% ~ 30% 患者呈 *HER2* 阳性,*HER2* 基因的表达与乳腺癌的恶性及病情发展程度关系密切,影响治疗效果和预后^[2]。曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗 (herceptin + pertuzumab, HP) 双靶为 *HER2* 阳性晚期乳腺癌一线首选治疗方案^[3], 对大部分患者有治疗作用。当前临床实践常在常规新辅助化疗基础上联合抗 *HER2* 靶向治疗,HP 双靶新辅助化疗方案治疗 *HER2* 阳性乳腺癌能有效提高

临床疗效,降低肿瘤标志物水平^[4]。患者接受临床常用的辅助化疗药物紫杉类和铂类治疗可以获得较好的病理学完全缓解率,延长生存时间^[5]。本研究旨在探索 HP 双靶联合紫杉醇 + 卡铂与单独联合紫杉醇化疗方案治疗 *HER2* 阳性转移性乳腺癌的临床疗效和安全性,以期作为化疗方案的选择提供参考。

材料、对象与方法

1 研究对象

2022 年 2 月至 2024 年 2 月以我院收治的 *HER2*

阳性转移性乳腺癌患者纳入为研究对象。本研究经康复大学青岛中心医院伦理委员会批准(伦理批号: KY202509101)。

诊断与纳入标准 ①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版)》^[6]中关于 *HER2* 阳性转移性乳腺癌的诊断标准,且发现存在复发、转移或确诊为不可手术切除的Ⅳ期 *HER2* 阳性乳腺癌;②经病理证实 *HER2* 阳性;③至少有一个可测量病灶者;④年龄 ≥ 18 岁;⑤东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG)评分^[7] 0~2分;⑥血液、心肺功能、肝肾功能检查基本正常;⑦初次使用双靶向治疗联合化疗;⑧临床资料完整。

排除标准 ①存在或疑似脑转移或任何其他中枢神经系统转移者;②合并其他种类的恶性肿瘤者;③合并认知障碍和精神类疾病者;④合并严重感染性疾病、免疫系统疾病者;⑤未得到控制的高血压等基础疾病者;⑥凝血功能异常者。

2 药品、试剂与仪器

注射用曲妥珠单抗,规格:每瓶 440 mg/20 mL,批号: BH20223019,注册证号:国药准字 SJ20181017,瑞士罗氏制药公司生产;帕妥珠单抗注射液,规格:每瓶 420 mg/14 mL,批号: H0364B01,注册证号:国药准字 SJ20180029,瑞士罗氏制药公司生产;注射用紫杉醇(白蛋白结合型),规格:每瓶 100 mg,批号: 119635T,批准文号:国药准字 H20183044,河北石药集团欧意药业有限公司生产;注射用卡铂,规格:每瓶 50 mg,批号: TP390712,批准文号:国药准字 H10920028,济南齐鲁制药有限公司生产;血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)和三叶因子 1(trefoil factor 1, TFF1)试剂盒,均由上海将来实业股份有限公司生产;抗药抗体(antidrug antibody, ADA)检测试剂盒,武汉艾美捷科技有限公司生产。

BS-200 生化分析仪,深圳迈瑞生物医疗产品;TGL-16M 离心机,上海卢湘仪离心机仪器有限公司产品;Opticsmate 多功能酶标仪,杭州优米仪器产品。

3 分组与治疗方法

根据治疗方法将纳入的患者分为对照组和试验组。试验组用 HP 双靶联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)+注射用卡铂方案化疗,注射用紫杉醇(白蛋白结合型) $125 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ +注射用卡铂[药时曲线下面积(area under the drug time curve, AUC)为 6] +帕妥珠单抗注射液按 840 mg(首剂)与 420 mg(后续)的剂量方案+注射用曲妥珠单抗按 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (首剂)与

$6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (后续)的剂量方案,每 21 d 完成 1 个完整治疗周期,接受为期 6 个周期的联合治疗方案,静脉滴注白蛋白紫杉醇(各治疗周期第 1 d、第 8 d)、卡铂和 HP 双靶(各治疗周期第 1 d)。对照组用 HP 双靶联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)方案化疗,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)和 HP 双靶剂量、使用时间和试验组一致,21 d 为 1 个周期,共完成 6 个周期。每 2 个化疗周期结束后行影像学检查,评估疗效。

4 观察指标与疗效评价

肿瘤标志物水平^[8] 于治疗前后抽取 2 组患者肘静脉血 5 mL,以 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后,取上清液,测定糖类抗原 15-3(carbohydrate antigen 15-3 in serum, CA153)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平,用酶联免疫法测定 VEGFA 和 TFF1 水平。

免疫原性特征^[9] 于治疗前后采集患者血液,以 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后,取血清,用配体结合式(ligand binding assays, LBA)的定量分析方法测定 2 组患者血清中靶向药物浓度。采集的血样基于 ADA、中和抗体(neutralizing antibody, NAB)和桥式酶联免疫吸附法评估 2 组患者血清免疫原性特征。

临床疗效评价^[10] 所有化疗结束后,参考实体瘤评价标准:完全缓解(complete response, CR)为病灶均消失;部分缓解(partial response, PR)为病灶减少 $\geq 30\%$;疾病进展(progressive disease, PD)的确立需满足所有靶病灶直径总和较基线期增长超过 20%,且该增长的绝对值最低达到 5 mm 或经影像学检查确认有新发病灶;疾病稳定(stable disease, SD)为病灶直径和缩小,既不满足 PR 又不满足 PD 标准,介于 2 者之间。疾病控制率(disease control rate, DCR)通过统计达到 SD、PR 和 CR 的病例总数在纳入分析总病例数中所占比例进行计算;客观缓解率(objective response rate, ORR)则通过统计实现 PR 与 CR 的病例数之和在总病例数中的占比进行量化评估。

生存获益情况^[11] 以电话、门诊、住院等方式进行随访,以首次治疗日期为随访开始时间,随访截止至 2025 年 1 月 31 日,随访时间 11~35 个月,中位随访时间 23 个月,前 6 个月每个月随访 1 次,此后,每 3 个月随访 1 次,分析各组无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)。PFS 为开始治疗至首次 PD 或任何原因死亡的时长,OS 为从开始治疗至死亡或末次随访时间。

安全性评价^[8] 记录 2 组患者脱发、中性粒细胞减少、贫血、恶心、呕吐等药物不良反应发生情况。

5 统计学处理

用SPSS 26.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用独立样本 t 检验。计数资料率(%)表示,2 组间比较用 χ^2 或 Fisher 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 120 例,按照治疗方案分为试验组和对照组,每组 60 例,根据排除标准及倾向性评分匹配分析后,对照组剔除 8 例,试验组剔除 6 例,最终纳入 106 例,其中对照组 52 例,试验组 54 例。2 组患者的年龄、体质量指数、绝经状态、病理类型、病情、转移情况、ECOG 评分、HER2 状态、既往治疗药物等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者肿瘤标志物水平的比较

治疗后,试验组和对照组患者的 CA153、CEA、VEGFA 和 TFF1 均显著下降($P < 0.001$),且试验组均显著低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表 2。

3 2 组患者免疫原性特征的比较

试验组和对照组患者的基线 ADA 和 NAB 阳性率与治疗诱导 ADA 和 NAB 阳性率比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

4 2 组患者临床疗效的比较

试验组患者的 DCR 和 ORR 均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 4。

5 2 组患者生存获益情况的比较

所有患者均随访 11 ~ 35 个月,中位随访时间 23 个月。生存分析显示,试验组的中位 PFS 为 14.5 月,显著高于对照组的 11.3 月(Log - rank $\chi^2 = 5.21, P = 0.02$);截至到 2025 年 1 月 31 日,对照组生存率为 57.69% (30 例/52 例),试验组生存率为 75.93% (41 例/54 例),生存分析显示,试验组的中位 OS 为 30.0 月,对照组的中位 OS 为 25.4 月,试验组 OS 显著

高于对照组(Log - rank $\chi^2 = 6.68, P = 0.01$),见图 1。

6 安全性评价

治疗期间,试验组患者发生脱发 34 例(62.96%)、中性粒细胞减少 27 例(50.00%)、贫血

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information of patients between two groups

Item	Control (n = 52)	Treatment (n = 54)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	53.48 $\pm$ 6.67	54.54 $\pm$ 6.53
Body mass index (kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	22.63 $\pm$ 1.77	22.47 $\pm$ 1.91
Menopausal status (n, %)		
Yes	20 (38.46)	24 (44.44)
No	32 (61.54)	30 (55.56)
Histological type (n, %)		
Invasive ductal carcinoma	48 (92.31)	51 (94.44)
Others	4 (7.69)	3 (5.56)
Disease condition (n, %)		
Relapse and metastasis after treatment	41 (78.85)	45 (83.33)
Stage IV at initial diagnosis	11 (21.15)	9 (16.67)
Metastasis situation (n, %)		
Lymph node metastasis	33 (63.46)	30 (55.56)
Lung metastasis	15 (28.85)	18 (33.33)
Liver metastasis	16 (30.77)	14 (25.93)
Bone metastasis	13 (25.00)	11 (20.37)
Others	6 (11.54)	9 (16.67)
ECOG performance status score (n, %)		
0 point	10 (19.23)	15 (27.78)
1 point	39 (75.00)	35 (64.81)
2 point	3 (5.77)	4 (7.41)
HER2 status (n, %)		
2+ and ISH+	24 (46.15)	31 (57.41)
3+	28 (53.85)	23 (42.59)
Previous therapeutic drugs (n, %)		
Monoclonal antibody	37 (71.15)	41 (75.93)
Taxanes	47 (90.38)	50 (92.59)
Tyrosine kinase inhibitor	29 (55.77)	33 (61.11)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; Control group: HP dual - targeted therapy combined with paclitaxel injection (albumin - bound); Treatment group: HP dual - targeted therapy combined with paclitaxel injection (albumin - bound) + carboplatin injection.

表 2 2 组患者肿瘤标志物水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of tumor marker concentrations between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 52)		Treatment (n = 54)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CA153 (U $\cdot$ mL ⁻¹)	37.72 $\pm$ 4.53	23.56 $\pm$ 3.43 ^{###}	36.47 $\pm$ 4.63	21.82 $\pm$ 3.22 ^{###*}
CEA (μ g $\cdot$ L ⁻¹)	8.46 $\pm$ 1.88	2.51 $\pm$ 0.63 ^{###}	8.34 $\pm$ 1.68	2.22 $\pm$ 0.53 ^{###*}
VEGFA (ng $\cdot$ mL ⁻¹)	110.79 $\pm$ 14.73	57.43 $\pm$ 8.04 ^{###}	107.96 $\pm$ 13.59	53.51 $\pm$ 7.44 ^{###*}
TFF1 (mg $\cdot$ L ⁻¹)	3.42 $\pm$ 1.15	1.74 $\pm$ 0.59 ^{###}	3.39 $\pm$ 1.11	1.51 $\pm$ 0.43 ^{###*}

CA153: Carbohydrate antigen 15-3; CEA: Carcinoembryonic antigen; VEGFA: Vascular endothelial growth factor A; TFF1: Trefoil factor 1; Compared with the control group at the same time, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

19 例 (35.19%)、恶心 25 例 (46.30%)、呕吐 19 例 (35.19%)、血小板减少 17 例 (31.48%)、周围神经毒性 15 例 (27.78%)、心力衰竭 5 例 (9.26%)；对照组患者发生脱发 43 例 (82.69%)、中性粒细胞减少 18 例 (34.62%)、贫血 15 例 (28.85%)、恶心 11 例 (21.15%)、呕吐 8 例 (15.38%)、血小板减少 13 例 (25.00%)、周围神经毒性 12 例 (23.08%)、心力衰竭

表 3 2 组患者血清免疫原性特征的比较 (n,%)
Table 3 Comparison of immunogenicity characteristics between two groups (n,%)

Group	Positive for ADA		Positive for NAB	
	At baseline	Induced by treatment	At baseline	Induced by treatment
Control (n = 52)	1 (1.92)	2 (3.85)	0 (0.00)	1 (1.92)
Treatment (n = 54)	1 (1.85)	1 (1.85)	1 (1.85)	1 (1.85)

ADA: Antidrug antibody; NAB: Neutralizing antibody.

4 例 (7.69%)。试验组患者恶心、呕吐发生率与对照组比较均显著升高,脱发发生率显著降低 (均 $P < 0.05$),其余在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 4 2 组患者临床疗效的比较 (n,%)
Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups (n,%)

Item	Control (n = 52)	Treatment (n = 54)
CR	5 (9.62)	7 (12.96)
PR	23 (44.23)	33 (61.11)
PD	11 (21.15)	3 (5.56)
SD	13 (25.00)	11 (20.37)
DCR	41 (78.85)	51 (94.44) *
ORR	28 (53.85)	40 (74.07) *

CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; DCR: Disease control rate; ORR: Objective response rate; Compared with the control group, * $P < 0.05$.

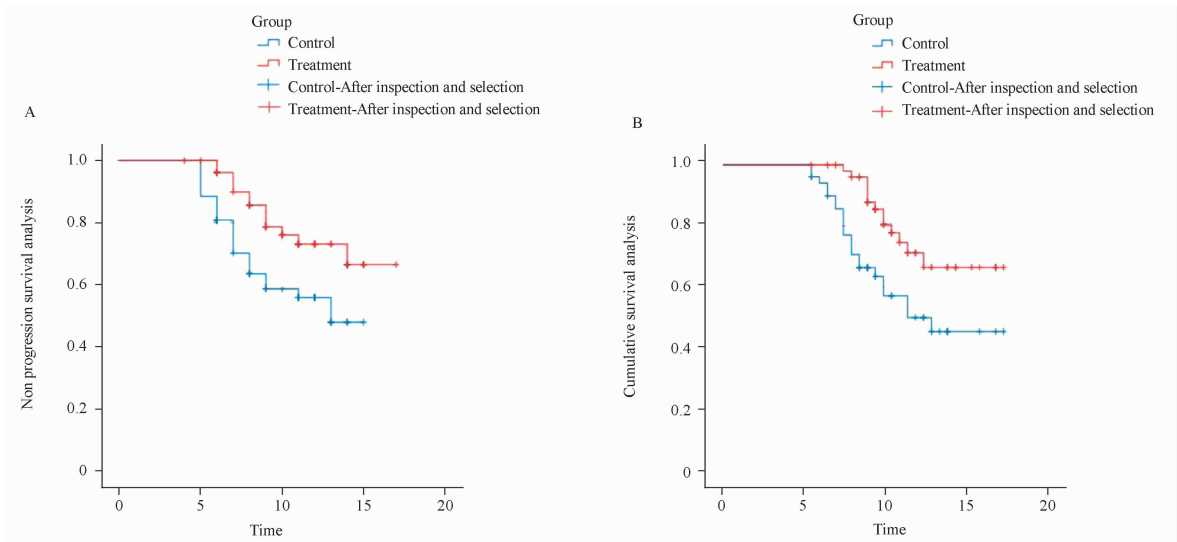


图 1 2 组患者的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 的生存分析图
Figure 1 Survival analysis diagram of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients in the two groups
A: Progression-free survival analysis curve; B: Overall survival analysis curve.

讨论

帕妥珠单抗与曲妥珠单抗构成的双靶向治疗方案通过高选择性识别 *HER2* 受体胞外区的不同抗原表位,形成协同性空间阻断效应,有效中断 *HER2* 介导的下游通路,抑制肿瘤细胞增殖、存活和转移,同时可激活免疫细胞杀伤肿瘤细胞,发挥抗肿瘤作用^[12]。在可评估的患者中接受卡铂/白蛋白结合型紫杉醇治疗,其 ORR 为 100%,在中位随访时间 28.5 个月时,PFS 为 16.7 个月,OS 延长^[13]。既往研究显示,白蛋

白紫杉醇联合 HP 双靶对比多西他赛联合 HP 双靶治疗 *HER2* 阳性晚期乳腺癌患者具有明显疗效,可调节肿瘤标志物分泌,延长患者生存期,且具有一定安全性^[14]。本研究比较了 HP 双靶联合紫杉醇 + 卡铂方案与联合单独紫杉醇方案,发现化疗后试验组患者 DCR、ORR、PFS 和 OS 均显著高于对照组,提示 HP 双靶联合紫杉醇 + 卡铂方案的近期疗效和远期预后较好。
传统上常使用实体瘤临床疗效评价标准 RECIS 结合肿瘤标志物检测来评价抗肿瘤治疗应答。这些标志物既可产生于肿瘤组织与机体免疫微环境的相互作用,

也可源自肿瘤细胞的直接分泌,CA125、CEA 和 TFF1 均在卵巢癌组织中高表达,可作为卵巢癌的诊断标志物^[15]。研究发现,VEGFA 水平的升高能够介导卵巢癌的进展^[16]。LOPRESTI 等^[17]运用新辅助紫杉醇和卡铂联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗方案治疗 HER2 阳性乳腺癌发现,在治疗前判定需要腋窝淋巴结清扫术的 18 例患者中,有一半通过新辅助治疗转为临床淋巴结阴性,且没有患者残留的乳腺肿瘤大于 2 cm。在本研究中,2 种方案化疗后,试验组患者的 CA153、CEA、VEGFA 和 TFF1 水平均显著低于对照组,与上述研究结果相似,HP 双靶联合紫杉醇 + 卡铂化疗方案能明显降低患者血清肿瘤标志物水平,抑制肿瘤的生长。

抗体药物进入机体后会触发机体免疫反应,产生 ADA,药物的免疫原性通常指其诱发机体产生 ADA 的能力,抗体药物的免疫原性与药物自身特点、患者的免疫状态、给药途径及给药剂量等相关^[18]。ADA 阳性的患者因治疗失败中断参与治疗的发生率显著高于 ADA 阴性的患者,其持续缓解率也表现出明显的降低趋势^[19]。在本研究中,2 组患者基线 ADA 和 NAB 阳性率和治疗诱导 ADA 和 NAB 阳性率在统计学上差异均无统计学意义,说明 2 组患者的免疫状态是相似的,保证了疗效比较的可靠性,且试验组在引发免疫反应的风险上,与对照组比较在统计学上差异均无统计学意义,提示其免疫原性风险可控。在安全性方面,HP 双靶和紫杉醇的基础上联合卡铂未显著增加患者的药物不良反应总发生率。

本研究提示:与 HP 双靶单独联合紫杉醇化疗方案相比,HP 双靶联合紫杉醇 + 卡铂方案能够更为显著降低患者肿瘤标志物水平,改善患者的近期疗效与远期预后,2 者的免疫原性特征相似。本研究证实了 HP 双靶联合紫杉醇 + 卡铂治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌可带来显著的生存获益,且安全性可控,为临床治疗提供了新的化疗选择。但本研究存在单中心、样本量有限等局限性,需推进大样本、多中心并包含长期随访的临床研究。

参考文献:

- [1] 袁烈,周维英,周端方,等. 雷公藤红素通过激活内质网应激介导的细胞凋亡发挥抗 ER + 乳腺癌的作用[J]. 陆军军医大学学报,2023,45(19): 2065—2073.
- [2] 张至惠,胡述博,王志峰,等. 补肾活血汤联合曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌临床疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 世界中医药,2019,14(4): 993—996.
- [3] 赋能专科建设—共创健康中国多学科专家委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,杨森龙,等. 乳腺癌多学科诊疗标准与规范(2023 年版)[J]. 中国癌症杂志,2023,33(12): 1188—1203.

- [4] 李婷,高晓鹏. 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶联合新辅助化疗治疗 HER2 阳性乳腺癌患者的疗效与安全性[J]. 中国药物应用与监测,2025,22(5): 806—809.
- [5] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会普通外科学分会,等. 局部进展期甲状腺癌新辅助治疗中国专家共识(2023 版)[J]. 中国实用外科杂志,2023,43(8): 841—848.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)[J]. 中国癌症杂志,2023,33(12): 1092—1187.
- [7] TOMASIK B, BIENŃKOWSKI M, BRAUN M, *et al.* Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥ 2 - systematic review and Meta - analysis [J/OL]. *Lung Cancer*, 2021, 158: 97—106. 2021 - 08 - 31 [2025 - 04 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144405/>.
- [8] 乔丽莉,胡童,吕萍,等. 清热解毒消癥汤结合解救治疗对晚期乳腺癌临床疗效、肿瘤标志物、中医证候积分影响研究[J]. 中华中医药学刊,2023,41(8): 214—217.
- [9] 罗扬,孙涛,邵志敏,等. AK - HER2 与参照药治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的疗效、体内代谢特征、安全性和免疫原性比较:一项多中心、随机、双盲 III 期等效性临床试验[J]. 中国癌症杂志,2024,34(2): 161—175.
- [10] 沈锋. 帕博利珠单抗对于微卫星高度不稳定或错配修复缺陷肿瘤的疗效:来自 II 期 KEYNOTE - 158 研究的最新分析[J]. 中国肿瘤临床,2023,50(15): 769—773.
- [11] 吴昕煜,黄香. 真实世界艾立布林治疗 HER2 阴性转移性乳腺癌的疗效及安全性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2023,43(2): 236—242.
- [12] 羊海露,许薇,黄琰菁. 长期生存的 HER2 阳性晚期转移性乳腺癌 1 例病例报告及文献复习[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2024,31(6): 639—643.
- [13] PARISI A, PALLUZZI E, CORTELLINI A, *et al.* First - line carboplatin/nab - paclitaxel in advanced ovarian cancer patients, after hypersensitivity reaction to solvent - based taxanes: A single - institution experience[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(1): 158—162.
- [14] 夏蕾,马文彪. 白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗对人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者的疗效[J]. 川北医学院学报,2023,38(11): 1522—1525, 1567.
- [15] WAN Q, LIU Y, LV B, *et al.* Correlation of molecular tumor markers CA125, HE4, and CEA with the development and progression of epithelial ovarian cancer[J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(6): 1197—1205.
- [16] 冯敏,袁烁,黄艳茜,等. 基于网络药理学和细胞实验探讨桂枝茯苓丸对卵巢癌的作用[J]. 中成药,2023,45(9): 3081—3090.
- [17] LOPRESTI M L, BIAN J J, SAKR B J, *et al.* Neoadjuvant weekly paclitaxel and carboplatin with trastuzumab and pertuzumab in HER2 - positive breast cancer: A Brown University Oncology Research Group (BrUOG) study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 189(1): 93—101.
- [18] 陈敏,方翼. 双特异性抗体的免疫原性[J]. 中国临床药理学与治疗学,2021,26(10): 1208—1212.
- [19] 夏凡,丁肖梁,缪丽燕. 抗体药物的药学监护[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(14): 1577—1581. (收稿日期 2025 - 05 - 14)