



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.018

· 病例报告 ·

阿帕替尼联合 GP 方案治疗巨块型局部晚期乳腺癌一例

黄世芬 燕冰雪 何方 夏云霞 赵达 令晓玲

[关键词] 乳腺癌; 局部晚期; 阿帕替尼; 吉西他滨; 顺铂

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] B

患者,女,55岁,因“左乳肿块进行性增大,破溃渗血伴胸部疼痛1个半月”于2017年6月13日就诊于兰州大学第一医院。患者于2016年6月29日因发现左乳肿块于外院就诊,乳腺超声检查结果显示左侧乳腺实性占位[乳腺超声影像报告和数据系统(BI-RADS)4级,55 mm×60 mm],伴左侧腋窝淋巴结肿大。遂行左乳肿块穿刺术,术后病理结果提示:(左乳)浸润性癌,非特殊类型,Ⅲ级,伴大片凝固坏死。免疫组化结果:ER(+ +, 30%),PR(-),Her-2(+ +),Ki-67(70%)。2016年7月~10月行FEC方案(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺)化疗3个周期,按照RESIST 1.1^[1]评价为部分缓解(PR)。建议手术治疗,患者拒绝,且未返院继续治疗。2016年11月患者肿块较前明显增大,遂就诊于外院,2016年11月~2017年3月行DN方案(多西他赛、长春瑞滨)化疗3个周期,疗效评价为PR。建议手术治疗,患者再次拒绝,遂行托瑞米芬60 mg 每日1次口服内分泌治疗。2017年4月底,患者左乳肿块进行性增大,破溃渗血伴胸部疼痛,遂来我院就诊。入院体格检查:生命体征平稳,心、肺、腹检查未见明显异常。专科体格检查:左侧胸壁可见巨大肿块,呈“菜花状”膨胀性生长,大小约30 cm×25 cm,累及整个左侧乳房,未见乳头乳晕结构,肿块固定,表面破溃有渗血、渗液,伴有恶臭。完善血常规、肝肾功能、心电图、心脏超声等检查未见明显异常。浅表淋巴结超声检查结果:左侧锁骨上窝淋巴结肿大,左侧腋窝多发淋巴结肿大。胸部CT检查结果:左侧乳腺区巨大菜花样软组织肿块,局部皮肤增厚,纵隔及左侧腋窝多发增大淋巴结,考虑乳腺癌(图1)。头腹部CT、骨扫描检查结果未见明显转移病灶。会诊既往外院病理结果提示:(左乳)浸润性癌,非特殊类型,Ⅲ级(图2)。免疫组化结果:ER(+ +),PR(-),Her-2(+),Ki-67(60%)。患者明确诊断:局部晚期乳腺癌(LABC),左侧Luminal B型浸润性癌,临床分期:cT4N3M0ⅢC期。经院内多学科会诊后于2017年6月16日行GP方案(吉西他滨1.4 g 静脉滴注d_{1,8};顺铂60 mg 静脉滴注d₁,30 mg 静脉滴注d₂;每3周1次)再次化疗,同时联合阿帕替尼500 mg 每日

1次连续口服治疗。在第1周期化疗的第4天,患者左乳肿块局部渗出减少(图3A),在第1周期化疗的第8天,左乳肿块局部缺血坏死(图3B),之后肿块逐渐缩小。联合治疗2个周期后,菜花状肿块坏死脱落,左乳11点方向可见一大小约10 cm×10 cm破溃区,其内可见肉芽组织(图3C)。阿帕替尼用药期间患者出现3级高血压,使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)降压治疗后血压恢复正常,阿帕替尼减量为250 mg 每日1次,余治疗过程中仅见轻微不良反应,患者均可耐受。联合治疗2个周期后疗效评价为PR,但是肿块贴近胸壁尚无法手术切除,继续行上述方案治疗,4个周期GP方案化疗后给予单药阿帕替尼的维持疗法(250 mg 每日1次)。单药阿帕替尼治疗1个月后,局部破溃创面消失,可见再生上皮及瘢痕(图3D)。之后患者拒绝来院进一步治疗。定期电话随访,患者均未规律服用阿帕替尼,且于2018年12月起停药。2019年5月,患者因左乳肿块再次增大并左上肢肿胀疼痛再次就诊,体格检查:胸壁破溃,伴有恶臭,左上肢肿胀活动受限,颈部多发肿块。浅表淋巴结超声检查:左侧颈根、左侧腋窝、双侧锁骨上肿大淋巴结。建议住院治疗,患者及家属均拒绝,要求仅给予对症止痛治疗。后患者于2019年10月死亡。回顾治疗过程,该患者三线阿帕替尼联合GP方案治疗的无进展生存(PFS)期为18个月。

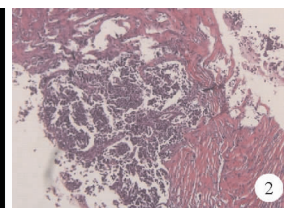


图1 2017年6月13日患者胸部CT检查结果 图2 2017年6月15日患者左乳肿块病理检查结果[苏木素-伊红(HE)染色,×200]

讨论

LABC是指肿瘤直径>5 cm、肿瘤累及皮肤或胸壁、伴有腋窝淋巴结融合固定或同侧锁骨上淋巴结转移,但在临床上未发现远处转移的一类乳腺癌^[2]。LABC常无法直接进行根治性手术切除,进行术前治疗使其原发病灶迅速缩小,局部控制后,争取手术根治是LABC的标准治疗方案。LABC术前化疗的一线药物常选蒽环联合或序贯紫杉类,蒽环紫杉类治疗失败或耐药的患者可选择吉西他滨、长春瑞滨、卡培他滨和铂类药物等。

基金项目:甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室资助项目(zdsyskfkt-201706);兰州市科技局资助项目(2019-ZD-42)

作者单位:730000 兰州,兰州大学第一临床医学院(黄世芬、燕冰雪、何方、夏云霞);兰州大学第一医院肿瘤内科(赵达、令晓玲);兰州大学第一医院东岗院区肿瘤科(赵达、令晓玲)

通讯作者:令晓玲,E-mail:ldyy_lingxl@lzu.edu.cn

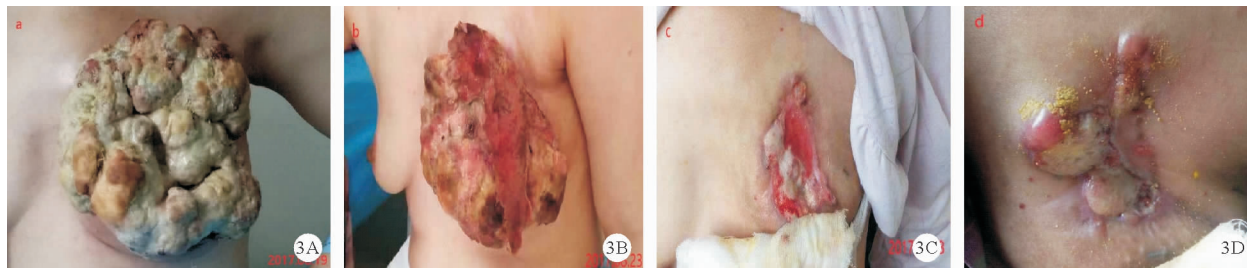


图3 患者联合方案治疗后左乳肿块脱落[A:阿帕替尼联合 GP 方案第 1 周期化疗的第 4 天(2017 年 6 月 19 日);B:阿帕替尼联合 GP 方案第 1 周期化疗的第 8 天(2017 年 6 月 23 日);C:阿帕替尼联合 GP 方案 2 个周期治疗后(2017 年 8 月 8 日);D:单药阿帕替尼维持治疗 1 个月后(2017 年 11 月 18 日)]

本例患者为经治的巨块型 LABC,分子分型为 Luminal B 型,选择 GP 方案的分析如下:(1)托瑞米芬内分泌治疗仅 1 个月,病情很快进展,考虑对内分泌药物原发耐药。(2)肿瘤短期内生长迅速,需要尽快控制疾病进展,改善生活质量,此时内分泌治疗起效缓慢,多选择化疗;(3)患者既往已经使用过蒽环、紫杉类及长春瑞滨等治疗,且肿瘤呈外生性生长,瘤体巨大伴破溃渗出,肿瘤负荷大,单药化疗很难控制病情,需要联合化疗,而顺铂属于细胞周期的非特异性药物,癌细胞对其细胞毒性作用敏感。因此三线治疗时给予 GP 方案。

肿瘤的生长离不开丰富的血供,同时肿瘤的增大会促进新生血管生成,因此在巨大肿块型肿瘤患者中抗血管生成的意义重大^[3]。抗血管生成药物是靶向治疗中的一类药物,具有抑制肿瘤血管生成、促使肿瘤血管正常化及重新编辑肿瘤免疫微环境的作用^[4]。阿帕替尼是一种高选择竞争性结合血管内皮生成因子受体-2(VEGFR-2)胞内 ATP 结合位点药物,与其他小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)相比具有更高的抑制血管生成活性^[5,6]。Hu 等^[7]的研究表明,阿帕替尼单药对非三阴性乳腺癌患者显示出良好的疗效,中位 PFS 期达 4.0 个月。本例患者为巨块型 LABC,因此在化疗基础上联用阿帕替尼强化治疗。

从本例患者的治疗情况来看,阿帕替尼联合 GP 方案治疗乳腺癌局部肿块疗效显著。阿帕替尼联合 GP 方案治疗 2 个周期左乳巨型肿块完全脱落,考虑主要与阿帕替尼抗血管生成药物的作用相关。阿帕替尼引起肿块脱落的主要机制为选择性抑制 VEGFR-2 的酪氨酸激酶活性,从而抑制 PI3K-AKT-mTOR 和 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路,减少肿瘤血管生成,阻断肿瘤血供,导致瘤体缺血坏死^[8-13]。另一方面,表明阿帕替尼与常规化疗存在协同或叠加作用,从而增加抗肿瘤效果。本例患者后续拒绝进一步治疗,仅使用阿帕替尼单药维持治疗,PFS 期达 18 个月,表明阿帕替尼单药治疗具有很好的抗肿瘤作用。

此例患者为反复治疗的巨块型 LABC,阿帕替尼联合 GP 方案三线治疗取得如此显著的疗效,临床上比较少见。但本例患者的治疗仍存在一些遗憾:患者对疾病认知差,两次拒绝行手术治疗,且未按时化疗,肿块很快再次增大,导致疾病恶化为无法直接手术治疗的巨块型 LABC。阿帕替尼联合 GP 方案治疗后肿块迅速脱落,疗效显著。若患者按时化疗,后续给予局部放疗很可能达到治愈。但患者拒绝进一步治疗,导致疾病再次进展。虽然患者仅口服阿帕替尼单药维持治疗 PFS 期达到

18 个月,但患者的生活质量严重降低,最终死亡。

综上,本病例提示,阿帕替尼对于未行手术的乳腺局部呈外生性生长的巨块型肿瘤,可迅速使肿块脱落,近期效果显著,远期也可延长 PFS 期,值得临床进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Eisenhauer EA, 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.
- [2] Garg PK, Prakash G. Current definition of locally advanced breast cancer [J]. Curr Oncol, 2015, 22(5): e409-e410.
- [3] Pralhad T, Madhusudan S, Rajendrakumar K. Concept, mechanisms and therapeutics of angiogenesis in cancer and other diseases [J]. J Pharm Pharmacol, 2003, 55(8): 1045-1053.
- [4] 牛志成, 何东伟. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(9): 1012-1018.
- [5] 叶青, 江泽飞. 三阴性乳腺癌精准治疗的机遇 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(24): 1074-1077.
- [6] 李义慧, 周洋, 刘媛媛, 等. 应用 PEM-D 系统评估阿帕替尼治疗晚期乳腺癌患者后整体身心变化及疗效观察 [J]. 中国医药, 2020, 15(6): 894-897.
- [7] Hu X, Cao J, Hu W, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 820.
- [8] Huang M, Huang B, Li G, et al. Apatinib affect VEGF-mediated cell proliferation, migration, invasion via blocking VEGFR2/RAF/MEK/ERK and PI3K/AKT pathways in cholangiocarcinoma cell [J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 169.
- [9] Peng H, Zhang Q, Li J, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 17220-17229.
- [10] Sharma S, Guru SK, Manda S, et al. A marine sponge alkaloid derivative 4-chloro faspaplysin inhibits tumor growth and VEGF mediated angiogenesis by disrupting PI3K/Akt/mTOR signaling cascade [J]. Chem Biol Interact, 2017, 275: 47-60.
- [11] Chin HK, Horng CT, Liu YS, et al. Kaempferol inhibits angiogenic ability by targeting VEGF receptor-2 and downregulating the PI3K/AKT, MEK and ERK pathways in VEGF-stimulated human umbilical vein endothelial cells [J]. Oncol Rep, 2018, 39(5): 2351-2357.
- [12] Ducreux M, Österlund P, Pignon JP. Angiogenesis inhibition in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer-A definite conclusion? [J]. Semin Oncol, 2017, 44(2): 129-131.
- [13] Asati V, Mahapatra DK, Bharti SK. PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives [J]. Eur J Med Chem, 2016, 109: 314-341.

(收稿日期: 2020-08-07)

(本文编辑: 余晓曼)