

HER-2过表达型乳腺癌新辅助治疗1例

徐忆苏, 张清*

暨南大学附属第一医院乳腺外科, 广东 广州

收稿日期: 2024年10月1日; 录用日期: 2024年10月26日; 发布日期: 2024年11月5日

摘要

乳腺癌居女性恶性肿瘤发病率的第1位, 人类表皮生长因子受体2 (human epiderma growth factor receptor-2, HER-2)过表达型的患者病情进展迅速, 易发生淋巴结、骨骼、脑等多器官转移。本文回顾性分析1例临床分期为T4N1M0的HER-2过表达型乳腺癌患者, 新辅助化疗、靶向治疗后行乳腺癌根治术, 术后病理分期为ypTisN0M0, 后行化疗、靶向及放疗, 观察其疗效, 并回顾分析相关文献。该患者随诊至今暂无转移复发。

关键词

HER-2过表达型乳腺癌, 新辅助治疗, 乳腺癌改良根治术

A Case Report of Neoadjuvant Therapy for HER-2 Over-Expressing Breast Cancer

Yisu Xu, Qing Zhang*

Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Oct. 1st, 2024; accepted: Oct. 26th, 2024; published: Nov. 5th, 2024

Abstract

Breast cancer ranks the first place in the incidence of female malignant tumors. Patients with HER-2 over-expressing breast cancer progress rapidly, and lymph node, bone, brain and other organs are prone to metastasis. A case of HER-2 over-expressing breast cancer with clinical stage of T4N1M0 was retrospectively analyzed. After neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy, modified radical mastectomy was performed. The pathological stage was ypTisN0M0, and then followed by chemotherapy, targeted therapy and radiotherapy. The patient has no metastasis or recurrence.

*通讯作者。

Keywords

HER-2 Over-Expressing Breast Cancer, Neoadjuvant Therapy, Modified Radical Mastectomy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

HER-2 是表皮生长因子受体(EGFR/ErbB)家族成员之一,与表皮生长因子受体相关但不同,该基因已被证明在人类乳腺癌细胞系中扩增[1]。HER-2 过表达与更具侵袭性的疾病表型相关,是影响乳腺癌预后的一个重要因素,大约有 25%~30%左右的乳腺癌患者,受到体内癌细胞 HER-2 基因过表达的影响,容易产生化疗耐药,手术治疗后仍有较高复发及转移的风险[2],HER-2 阳性乳腺癌患者术后复发转移时间出现双峰,且复发转移高峰出现得早,第一峰常常在术后第 1 年内出现,第二峰在术后第 5 年出现。HER-2 阳性乳腺癌发生中枢神经系统(CNS)转移的终生风险高达 50% [3]。

2. 病历摘要

2.1. 基本资料及检查

患者,女,70岁,因“发现左乳头皮肤破溃3天”于2022年09月29日收治于暨南大学附属第一医院。入院检查:双肺下叶纤维条索灶;主动脉粥样硬化;胸腰椎退行性变;双侧苍白球生理性钙化;左肾小囊肿,其余检查未见明显异常。辅助检查:双乳B超提示左乳一个实性低回声光团,范围约42mm×96mm×88mm,内回声不均,可见簇状强光点,形态不规则,后方回声衰减(BI-RADS V类),左侧腋窝及左侧锁骨下窝探及多个不均质回声光团,最大约18mm×31mm×29mm,皮髓质分界不清,可见多个低回声光团融合。钼靶检查提示左乳外上象限可见不规则团片状肿块影,边界不清,内部及周围散在簇状、斑点状不规则钙化(BI-RADS IVC类),左侧腋窝见多发增大淋巴结,较大者大小约23mm×19mm。

2.2. 专科查体

双乳对称,左乳头凹陷、破溃,伴红肿,可见黄绿色粘稠样液体渗出,左乳外上象限可触及大小约40mm×90mm×90mm肿物,质硬,边界不清,活动度差,双侧腋窝及锁骨上、下窝未触及肿大淋巴结。

2.3. 诊断及治疗

初步诊断:1)左乳Ca?;2)左乳房肿物性质待查。入院后,行左乳肿物穿刺活检术,术后病理:(左乳肿物穿刺物)乳腺浸润性癌,免疫组化:ER(-),PR(-),CerbB2(3+),AR约90%(+),E-cad(+),P63(-),CK5/6(-),ki67约60%(+)。术前破溃行三程新辅助化疗,方案为法玛新90mg+环磷酰胺0.8g-多西他赛注射液100mg(AC-T),赫赛汀360mg+帕捷特840mg(HP)靶向治疗后,患者自觉红肿、渗出逐渐好转,包块逐渐变小变软,自诉不能触及包块,遂于我院乳腺外科行左侧乳腺癌根治性切除术+同侧腋窝淋巴结清扫术,术后病理:1)(左乳腺+左腋窝脂肪淋巴组织)镜下见少量残余乳腺高级别导管原位癌组织,及多灶性钙化,间质明显纤维化及大量淋巴细胞等慢性炎性细胞浸润,环周皮肤切缘、乳头及基底切缘未见癌累及。2)(左腋窝淋巴结18粒)均未见癌转移(0/18)。病理分期:ypTisN0M0,术后完成四程化疗,方案为表柔比星90mg+环磷酰胺0.8g-多西他赛注射液100mg(AC-T),靶向(帕捷特420mg+汉

曲优 270 mg)及放疗, 过程顺利, 随访至今未见复发。

3. 讨论

3.1. 回望和前景

在 2011 年的《St.Gallen 早期乳腺癌初始治疗国际专家共识》中, 将免疫组化结果: 雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)阴性, HER-2 阳性的乳腺癌定义为 HER-2 过表达型乳腺癌。对于有症状但没有精确初始诊断的患者, 包括超声、钼靶、磁共振成像(MRI)、ECT 全身骨显像、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)等。空心针穿刺活检可以明确诊断, 包括皮肤、皮下淋巴组织以及肿瘤实质的切取活检也可作为确诊手段。目前文献报告在所有乳腺癌中 HER-2 过表达乳腺癌约占 20%~30% [4]。此类患者肿瘤进展迅速, 更容易发生脑、骨骼、淋巴结等多器官转移。回顾性分析 1153 例可手术乳腺癌的临床病理和随访资料, 结论得出 HER-2 过表达型的预后最差[5], 分子亚型可能为预测乳腺癌的预后提供重要信息, 并可能成为未来乳腺癌个体化治疗的重要依据。治疗概念遵循治愈目的, 需要在多学科环境中作出决定, 同时考虑分子亚型和局部肿瘤负荷。初级常规手术不再是所有患者的最佳选择, 在三阴性和 HER-2 阳性乳腺癌中, 新辅助治疗已成为常用的选择[6]。

3.2. 新辅助治疗

根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)》, 新辅助治疗的定义为未发现远处转移的乳腺癌患者, 在计划中的手术治疗或手术加放疗的局部治疗前, 以全身系统性治疗作为乳腺癌的第一步治疗。乳腺癌的新辅助治疗包括新辅助化疗、靶向治疗及内分泌治疗。在当前临床实践过程中, 乳腺癌新辅助治疗的目的应该从实际的临床需求出发, 以治疗的目的为导向, 主要包括将不可手术乳腺癌降期为可手术乳腺癌, 将不可保乳的乳腺癌降期为可保乳的乳腺癌, 以及获得体内药敏反应的相关信息, 从而指导后续治疗以期改善患者预后, 而并非所有需要行辅助化疗的乳腺癌患者都适合推荐行新辅助化疗[7]。乳腺癌新辅助治疗的方案应当基于患者乳腺癌分子分型、药物可及性、患者的个体情况进行新辅助治疗方案的设计。新辅助治疗方案包括: 化疗联合或不联合靶向治疗(如 HER-2 阳性联合抗 HER-2 治疗、三阴性联合免疫治疗)等。对于拟行新辅助治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者, 应采用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗进行新辅助治疗, 优选的化疗配伍为紫杉类药物联合卡铂(TCbHP、PCbHP), 而蒽环类药物序贯紫杉类药物也是一种可选的方案(EC-THP), 化疗方案主要为传统的含蒽环类药物方案和去蒽环类仅紫杉类药物方案, 蒽环类药物由于心脏毒性一般不与曲妥珠单抗同时使用。

新辅助化疗可缩小原发肿瘤, 减少手术操作所致的肿瘤播散, 降低术后复发, 杀灭亚临床微小转移灶, 了解肿瘤对化疗的敏感度, 其在治疗中的作用已被肯定。Melichar 等人的研究发现新辅助化疗后, 与不表达 HER-2 的 ER 或 PR 阳性肿瘤患者相比, 三阴性乳腺癌和 HER-2 过表达型患者的病理完全缓解率(pCR)更高[8]。Carey 等采用多柔比星及环磷酰胺(AC)方案, 针对 107 例不同分子分型乳腺癌患者进行了新辅助化疗, 患者中 32% 的 HER-2 过表达型达到了 pCR, 而 Luminal 型 pCR 率仅为 7% (P=0.01), 说明蒽环类为基础的化疗方案对 HER-2 过表达型更加有效[9]。

HER-2 过表达与乳腺癌的发病机制有关, 是患者预后的关键标志物和决定因素。曲妥珠单抗/赫赛汀(TZ)是一种靶向 HER-2 的重组人源化单克隆抗体, 引入临床实践显著改善了 HER-2 过表达肿瘤的自然病程, 并改变了这些女性的护理标准。TZ 的临床效用首先是在 HER-2 过表达型转移性乳腺癌(MBC)的治疗中建立的, 并在生活质量和数量方面得到认可。Patani 等人的前瞻性随机对照试验一致证明 TZ 在辅助治疗中对早期乳腺癌(EBC)的疗效, 无病生存期(DFS)和总生存期(OS)显著改善, TZ 的新兴作用包括新辅助治疗和进行性疾病的治疗。TZ 耐受性良好且安全, 但相关的心功能不全仍然是一个重要的临床问题[10]。

在局部晚期、炎症性或早期 HER-2 过表达型乳腺癌女性中使用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗新辅助靶向治疗具有较好的疗效和安全性。Gianni 等人肯定了帕妥珠单抗或曲妥珠单抗联合多西他赛以及帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合化疗在新辅助治疗中的疗效[11]。Hurvitz 等人在一项 3 期试验中发现新辅助全身化疗加靶向治疗使更多 HER-2 过表达乳腺癌患者达到病理完全缓解[12]。

3.3. 展望

本例报告中该患者为 HER-2 过表达型乳腺癌, 经过新辅助化疗和靶向治疗后, 术后病理提示为高级别导管原位癌, 临床疗效已有一定程度改善, 新辅助治疗后的手术和放疗显著改善了生存结果, 该患者随诊至今暂无转移复发。随着 HER-2 过表达型乳腺癌发病机制的不断探索, 我们可以进一步了解该疾病的分子机制, 并开发出更加有效和个体化的治疗方案, 以提高患者的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] Marra, A., Chandralapaty, S. and Modi, S. (2024) Management of Patients with Advanced-Stage HER2-Positive Breast Cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **21**, 185-202. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00849-9>
- [2] Wildiers, H., Tryfonidis, K., Dal Lago, L., Vuylsteke, P., Curigliano, G., Waters, S., et al. (2018) Pertuzumab and Trastuzumab with or without Metronomic Chemotherapy for Older Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (EORTC 75111-10114): An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *The Lancet Oncology*, **19**, 323-336. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30083-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30083-4)
- [3] Donnelly, S.M., Paplomata, E., Peake, B.M., Sanabria, E., Chen, Z. and Nahta, R. (2013) P38 MAPK Contributes to Resistance and Invasiveness of HER2-Overexpressing Breast Cancer. *Current Medicinal Chemistry*, **21**, 501-510. <https://doi.org/10.2174/0929867320666131119155023>
- [4] Chariyalertsak, S., Purisa, W. and Vinyuvat, S. (2011) HER-2/Neu Amplification Determined by Real-Time Quantitative PCR and Its Association with Clinical Outcome of Breast Cancer in Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **12**, 1703-1706.
- [5] Yang, Q., Chen, J., Li, H.J., Yu, M., Tian, C.X. and Lü, Q. (2011) Clinical Features and Prognosis Analysis of Different Breast Cancer Molecular Subtypes. *Chinese Journal of Oncology*, **33**, 42-46.
- [6] Harbeck, N. and Gnant, M. (2017) Breast Cancer. *The Lancet*, **389**, 1134-1150. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31891-8)
- [7] 邵志敏. 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): 1092-1186.
- [8] Melichar, B., Hornychová, H., Kalábová, H., Bašová, H., Mergancová, J., Urmínská, H., et al. (2012) Increased Efficacy of a Dose-Dense Regimen of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Carcinoma: A Retrospective Analysis. *Medical Oncology*, **29**, 2577-2585. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0195-y>
- [9] Carey, L.A., Dees, E.C., Sawyer, L., Gatti, L., Moore, D.T., Collichio, F., et al. (2007) The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes. *Clinical Cancer Research*, **13**, 2329-2334. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1109>
- [10] Patani, N. and Mokbel, K. (2010) Herceptin and Breast Cancer: An Overview for Surgeons. *Surgical Oncology*, **19**, e11-e21. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2008.11.001>
- [11] Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y., Roman, L., Tseng, L., Liu, M., et al. (2012) Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Women with Locally Advanced, Inflammatory, or Early HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Randomised Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **13**, 25-32. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70336-9)
- [12] Hurvitz, S.A., Martin, M., Symmans, W.F., Jung, K.H., Huang, C., Thompson, A.M., et al. (2018) Neoadjuvant Trastuzumab, Pertuzumab, and Chemotherapy versus Trastuzumab Emtansine plus Pertuzumab in Patients with HER2-Positive Breast Cancer (KRISTINE): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **19**, 115-126. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30716-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30716-7)