

HER2 阳性妊娠相关性乳腺癌新辅助治疗有效 1 例报道

A Case of HER2 Positive Pregnancy-Associated Breast Cancer Effectively Treated with Neoadjuvant Therapy // LIU Na, TANG Hui-min, HUANG Wen-he

刘娜, 唐慧敏, 黄文河

(厦门大学附属翔安医院, 福建 厦门 361100)

主题词: 妊娠相关性乳腺病; HER2; 乳腺癌; 新辅助疗法; 疗效
中图分类号: R737.9 文献标识码: B
文章编号: 1671-170X(2023)03-0252-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.03.B014

妊娠相关性乳腺癌 (pregnancy-associated breast cancer, PABC) 又称妊娠期与哺乳期乳腺癌, 是指妊娠期间及分娩后 1 年内确诊的乳腺癌。近年来, 由于二、三胎政策的放开及平均生育年龄的增长, PABC 发病率逐年升高。在临床上, PABC 患者行新辅助治疗的时机与方案选择存在较多顾虑和争议。本文报道 1 例新辅助治疗妊娠期确诊的 HER2 阳性乳腺癌患者, 从药物治疗时机、治疗方案选择以及后续治疗等方面进行分析讨论, 期待为 PABC 患者的临床治疗决策提供一定的参考。

1 临床资料

患者, 女性, 28 岁, 以“发现右乳肿物 3 个月余”为主诉入院。患者入院时妊娠中期, 母亲曾确诊乳腺癌。入院查体: 右乳外侧可触及一直径 7.0 cm×7.0 cm 肿物, 质硬, 边界不清, 活动度欠佳; 右侧腋窝可触及一 2.0 cm×2.0 cm 大小淋巴结, 质硬, 边界不清, 右侧锁骨上下未触及明显肿大淋巴结。

肿瘤标志物 CA125: 3040 U/mL, CA153: 2364 U/mL。辅助检查: 乳腺超声示右乳外上象限一 6.5 cm×3.0 cm 低回声区, 边界不清, 形态不规则, 呈分叶状, 内可见强回声 (Figure 1), 内部及周边可见血流。右侧腋下

可见多个低回声结节。

结合患者病史、体格检查及辅助检查结果, 右侧乳房肿物为恶性肿瘤的可能性大, 遂行右乳肿物粗针穿刺活检。病理诊断为右乳浸润性导管癌, 组织学 II 级, ER(+, 约 50%, 中等), PR(+, 约 90%, 强), HER2 (3+), Ki-67(+, 约 50%) (Figure 2)。腋窝淋巴结细针穿刺活检, 疑为癌细胞。

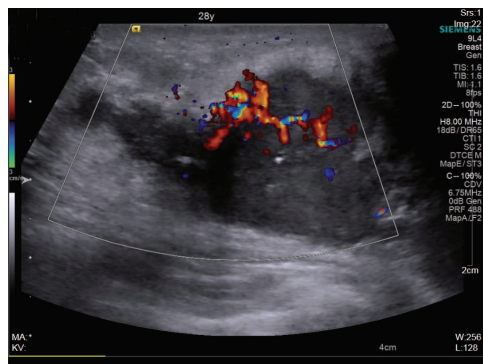


Figure 1 Ultrasound images of breast cancer

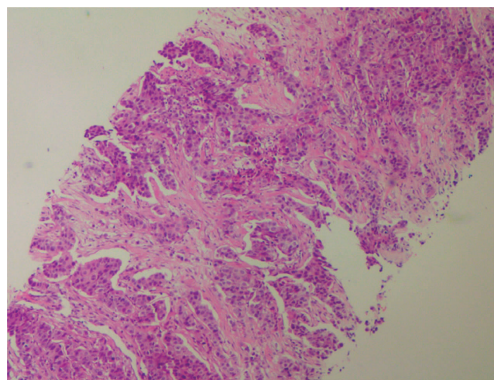


Figure 2 Pathological information before neoadjuvant chemotherapy (HE×200)

基金项目: 厦门市医疗卫生计划指导性项目 (3502Z20214ZD1132)
通信作者: 黄文河, E-mail: huangwenhe2009@163.com
收稿日期: 2022-12-22; 修回日期: 2023-03-09

患者诊断为右乳浸润性导管癌,cT₃N₂M₀ III A期,分子分型为三阳性(HER2、ER 和 PR 阳性)。经多学科综合讨论确定综合治疗方案:①促胎肺成熟1周后于34周提前终止妊娠。②妊娠结束后行新辅助靶向联合化疗后行手术治疗,术后再行辅助靶向治疗、辅助放疗和辅助内分泌治疗等综合治疗。

患者2021年4月分娩后行6个疗程TCbHP方案新辅助化疗,在化疗的第1天给予多西他赛75 mg/m²+卡铂AUC 6+曲妥珠单抗首剂8 mg/kg,之后6 mg/kg+帕妥珠单抗首剂840 mg,之后420 mg,21 d为1个治疗周期,连续治疗6个周期。治疗第1~3天辅以护胃、护肝、止吐、补液等对症支持治疗,化疗过程中动态监测血常规,出现II度及以上骨髓抑制时给予升白治疗,整体化疗过程顺利,无严重不良反应,肿瘤最大径缩小48%,疗效评价为部分缓解(partial response, PR)。新辅助治疗后,于2021年9月行右乳癌改良根治术。术后病理提示:右乳浸润性导管癌,大小2.5 cm×1.8 cm×1.2 cm,组织学分级II级,伴5%导管原位癌,腋窝淋巴结见癌转移(4/32)。新辅助治疗反应的评估:外上象限原发灶肿瘤 Miller-Payne 分级2级。免疫组化:浸润癌 ER(+,约80%,中等-强),PR(+,约70%,中等-强),HER2(2+),Ki-67(+,约20%)(Figure 3)。术后诊断:右乳浸润性导管癌ypT₂N₂M₀ III A期,三阳性(HER2、ER 和 PR 阳性)。

术后患者接受放疗,照射区域包括右锁骨上区、胸壁淋巴引流区,剂量D_T 50 Gy,2 Gy/次,共25次,同时完成为期1年的HP方案辅助靶向治疗。现患者接受芳香化酶抑制剂联合卵巢功能抑制内分泌治疗及序贯奈拉替尼强化靶向治疗中。随访至今,患者

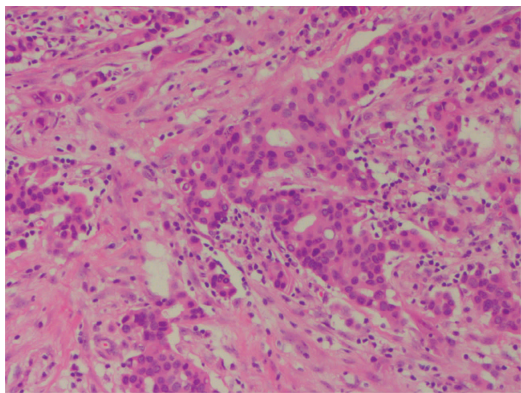


Figure 3 Pathological information after neoadjuvant chemotherapy (HE×400)

及婴儿均体健。

2 讨论

患者为年轻女性,妊娠期发现乳房肿物,且肿物不断增大,经影像学检查及穿刺组织病理学检查诊断为局部晚期乳腺癌,根据乳腺癌相关指南^[1]推荐,需行术前新辅助治疗。

2.1 新辅助治疗时机选择

在保障乳腺癌治疗效果的同时应为胎儿的正常分娩做出充分考虑。根据患者乳腺癌分期及分型,推荐术前新辅助化疗联合靶向治疗,但PABC临床诊治专家共识等提出妊娠期不宜行靶向治疗^[2]。妊娠34周后胎肺已趋于成熟,若无先天畸形,可提前人工分娩。现有研究表明,妊娠期靶向治疗可能导致羊水减少、胎儿发育异常等后果,妊娠期化疗可能导致妊娠期高血压、胎儿发育受限、新生儿体重减轻以及早产等问题^[3]。NCCN指南指出妊娠35周后及计划分娩前3周内的患者行乳腺癌新辅助治疗容易出现胎膜早破、先兆流产、胎儿骨髓抑制等情况,可能增加分娩后母亲及新生儿的感染和出血风险^[4]。分娩后行新辅助化疗联合靶向治疗患者可更多获益,治疗最佳时机为患者孕期34周分娩后进行。

2.2 新辅助化疗方案选择

患者乳腺恶性肿瘤直径大于2 cm,伴有腋窝淋巴结转移,为局部晚期乳腺癌,治疗前已结束妊娠且停止哺乳。NeoSphere、PEONY及KRISTINE等临床试验研究结果提示,新辅助阶段使用双靶联合化疗可取得更高病理缓解率,且耐受性和安全性好^[5-7]。结合NCCN、CSCO及ASCO等乳腺癌诊治指南,患者术前新辅助治疗方案采用6个疗程TCbHP新辅助化疗联合靶向治疗。在治疗期间,针对患者可能出现的化疗药物、靶向药物相关不良反应(如粒细胞减少、过敏反应、心悸、恶心呕吐等)均进行了预防性对症治疗,化疗过程未出现严重药物相关性不良事件。

2.3 手术时机选择

本例患者新辅助化疗过程中肿瘤持续性缩小,化疗效果佳,遂完成6个疗程新辅助化疗后行手术治疗。

2.4 术后强化辅助方案选择

在新辅助治疗足疗程的前提下,患者术后病理

提示乳腺癌新辅助治疗未达到 pCR,但肿瘤大小较基线缩小 48%,退缩明显。依据 ExteNET 研究^[8]结果,患者继续完善为期 1 年的 HP 方案辅助靶向治疗后序贯 1 年奈拉替尼强化辅助治疗。

2.5 术后辅助内分泌治疗及卵巢功能抑制剂治疗

SOFT 和 TEXT 临床研究结果显示,对于绝经前激素受体阳性乳腺癌患者,依西美坦联合卵巢功能抑制剂可进一步降低乳腺癌复发风险,改善患者的疾病预后。本例患者化疗后激素水平仍为绝经前状态,予依西美坦联合卵巢功能抑制剂治疗。

综上,妊娠期间乳腺组织的特殊生理性改变使 PABC 的诊断容易延误,临床治疗需兼顾母体的疗效及子代的安全。目前 PABC 的治疗仍是临床一大挑战。PABC 的治疗涉及到胎儿或新生儿安全、患者预后及遗传学等方面,需多学科综合讨论分析,以患者实际情况为基础,制订个性化的治疗方案,为患者治疗及胎儿或新生儿的安全性提供更大的保障。

参考文献:

- [1] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组. 妊娠相关性乳腺癌临床诊治专家共识(2020 版)[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(5): 321-325.
Chinese Society of Breast Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical treatment of pregnancy-associated breast cancer (2020 Edition)[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2020, 14(5): 321-325.
- [2] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组. 中国妊娠期与哺乳期乳腺癌临床实践指南(2022 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(2): 146-150.

- Chinese Society of Breast Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Clinical practice China guidelines for breast cancer during pregnancy and lactation (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2022, 42(2): 146-150.
- [3] Peccatori FA, Lambertini M, Scarfone G, et al. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidence[J]. Cancer Biol Med, 2018, 15(1): 6-13.
- [4] Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(4): 452-478.
- [5] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 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[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1): 25-32.
- [6] Shao Z, Pang D, Yang H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for patients with early or locally advanced ERBB2-positive breast cancer in Asia: the PEONY phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(3): e193692.
- [7] Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. 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[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 115-126.
- [8] Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12): 1688-1700.