

· 病例报告 ·

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂用于多重靶向治疗耐药的 HER-2 阳性晚期乳腺癌一例

边莉 郭芸菲 张会强 王涛 江泽飞

在 HER-2 阳性晚期乳腺癌的临床治疗中,抗 HER-2 靶向药物曲妥珠单抗(赫赛汀)及拉帕替尼的应用显著改善了患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和 OS^[1],然而,有些患者在接受靶向治疗过程中先后出现曲妥珠单抗及拉帕替尼治疗耐药,对于此类多重靶向治疗耐药的患者仍然需要持续抑制 HER-2 治疗。本科于 2010 年 9 月 6 日应用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂对 1 例多重靶向治疗耐药的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者进行了治疗,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者,女性,年龄 50 岁,2007 年 10 月发现左侧乳房外下象限有一个 3.0 cm×2.5 cm 肿物,超声及乳腺 X 线检查提示恶性病变,术前临床分期:T₂N₀M₀,II_A 期。2007 年 10 月 26 日患者在外院行左侧乳腺癌改良根治术,术后病理证实为左侧乳腺浸润性导管癌,组织学 II 级,区域淋巴结转移 1/16,免疫组织化学结果:ER(-)、PR(-)及 HER-2(+++),术后行 6 个周期的 CEF(环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶)辅助化疗,未行放射治疗。2009 年 8 月患者出现肺、骨、淋巴结转移,DFS 为 22 个月;2009 年 10 月开始在本院治疗,至 2010 年 3 月行 6 个周期的曲妥珠单抗联合紫杉醇解救治疗[紫杉醇 300 mg(180.7 mg/m²),第 1 天静脉滴注;曲妥珠单抗 440 mg,第 1 天静脉滴注;21 d 为 1 个周期],同时开始用唑来膦酸治疗(4 mg 静脉滴注,每 28 d 使用 1 次),治疗过程中病情稳定。2010 年 2 月患者出现疾病进展,至疾病进展时间(time to progression, TTP)为 4 个月。2010 年 4~8 月期间患者接受 6 个周期的拉帕替尼联合卡培他滨解救治疗[卡培他滨 3500 mg(2071 mg/m²),每日分 2 次口服,第 1~14 天;拉帕替尼 1250 mg,口服,1 次/d;21 d 为 1 个周期],治疗过程中疾病稳定,2010 年 7 月出现疾病进展,TTP 为 4 个月。此时患者对曲妥珠单抗及拉帕替尼多重抗 HER-2 治疗

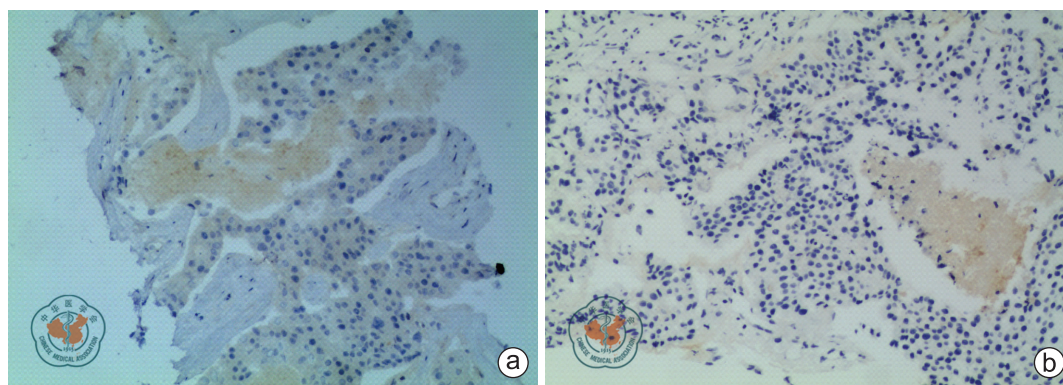
耐药,对其行左侧锁骨下淋巴结转移灶穿刺活组织检查,免疫组织化学检查结果为 ER(-)、PR(-)及 HER-2(+++),耐药相关生物标志物:第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因(PTEN)表达缺失,EGFR 表达阴性(图 1)。2010 年 9 月至 2011 年 5 月患者接受长春瑞滨、曲妥珠单抗联合依维莫司(mTOR 抑制剂)解救治疗[长春瑞滨 40 mg(25 mg/m²),静脉滴注,每周 1 次;曲妥珠单抗 260 mg(4 mg/kg),此后 130 mg(2 mg/kg),每周 1 次;依维莫司 5 mg 口服 1 次/d,21 d 为 1 个周期],治疗 2 个周期开始出现肿瘤缩小(图 2),共治疗 12 个周期,至 2011 年 5 月末出现疾病进展,TTP 为 8.5 个月。

1.2 治疗相关不良反应

此例患者在第 2 周期治疗的第 1 周发生 2 度口腔炎(表现为口腔疼痛及溃疡),暂停长春瑞滨和依维莫司治疗 5 d,口腔炎减轻至 1 度后以原剂量继续治疗。在第 3 周期治疗的第 1 周,口腔炎加重至 3 度(表现为口腔疼痛、溃疡,无法经口腔摄入足够饮食),暂停长春瑞滨和依维莫司治疗 9 d,口腔炎再次减轻至 1 度后将药物剂量下调至长春瑞滨 19 mg/m²、依维莫司 2.5 mg/d,此后患者口腔炎逐渐缓解。

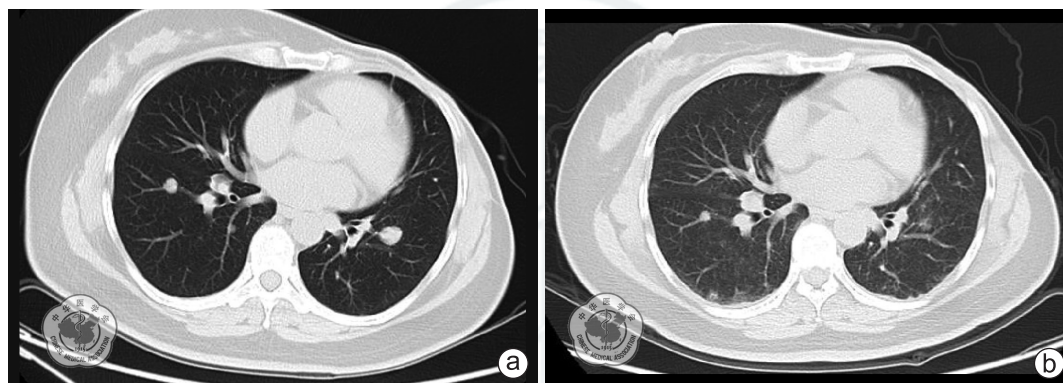
2 讨论

HER-2 阳性晚期乳腺癌患者应用抗 HER-2 靶向治疗发生耐药阻碍了患者继续从治疗中获益^[2]。此例患者发生转移后一线解救治疗应用了曲妥珠单抗联合靶向治疗与紫杉醇化疗联合的方案,治疗失败后二线解救治疗更换为拉帕替尼联合卡培他滨的方案,治疗过程中均未见肿瘤缩小,TTP 均为 4 个月。患者先后发生曲妥珠单抗、拉帕替尼治疗耐药,此时,淋巴结转移灶穿刺标本经组织学检测,耐药相关生物标记物 PTEN 表达为阴性。Wang 等^[3]研究提示 PTEN 缺失以及磷酸肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)通路功能失调与曲妥珠单抗及拉帕替尼耐药均具有相关性。此例患者曲妥珠单抗及拉帕替尼治疗均未取得临床获益,并且均已耐药,且 PTEN 表达缺失。临床上存在一群与此病例状况相似的患者,这些患者仍需要继续治疗,但应如何进行下一步治疗呢?



a: 第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因 (PTEN) 表达缺失; b: 表皮生长因子受体 (EGFR) 表达阴性

图 1 左侧锁骨下淋巴结转移灶 PTEN 和 EGFR 的免疫组织化学染色结果 (Envision $\times 10$)



a: 治疗前; b: 治疗 2 个周期后肿瘤明显缩小

图 2 加用依维莫司治疗前后患者肺部转移灶的 CT 检查结果

为了解决这个问题,研究者试图从 PI3K/Akt 通路的下游分子 mTOR 靶点寻求抗 HER-2 靶向治疗耐药患者的治疗方法。回顾文献, Lu 等^[4]进行的临床前研究结果表明,使用 mTOR 抑制剂依维莫司能够恢复 PTEN 缺失的曲妥珠单抗耐药细胞对曲妥珠单抗治疗的敏感性;同时,曲妥珠单抗可以消除依维莫司导致的 Akt 活化,从而增强依维莫司的抗肿瘤作用,说明两者具有协同抗肿瘤作用。II 期临床研究也显示, mTOR 抑制剂依维莫司联合曲妥珠单抗和化疗治疗曲妥珠单抗耐药的患者取得了疗效^[5]。后续研究证实曲妥珠单抗耐药以及拉帕替尼疗效不佳均与 PI3K/Akt/mTOR 活化相关^[6-7],因此, mTOR 成为了克服抗 HER-2 治疗耐药的重要治疗靶点。

对于此例曲妥珠单抗及拉帕替尼多线抗 HER-2 治疗耐药的转移性乳腺癌患者,笔者采用继续曲妥珠单抗治疗的同时加用 mTOR 抑制剂依维莫司,同时联合长春瑞滨的治疗方案,患者治疗 2 个周期开始出现肿瘤缩小,并且疗效维持了 8.5 个月,取得了临床获益。此例 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的临床特征和治疗经过提示:对于曲妥珠单抗及拉帕替尼多重抗 HER-2 靶向治疗效果不佳并且已经双重耐药的患者亚群,可以在继续曲妥珠单抗或拉帕替尼治疗同时加用 mTOR 抑

制剂,这种联合用药有望成为克服曲妥珠单抗和(或)拉帕替尼耐药的重要治疗策略。

【关键词】 抗药性, 耐药; 乳腺肿瘤; mTOR 抑制剂; 曲妥珠单抗; 拉帕替尼

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 B

参考文献

- [1] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(2): 158-160.
- [2] 王涛, 江泽飞. 乳腺癌分子靶向治疗进展、困境和出路[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(5): 517-524.
- [3] Wang L, Zhang Q, Zhang J, et al. PI3K pathway activation results in low efficacy of both trastuzumab and lapatinib[J]. BMC Cancer, 2011, 11: 248.
- [4] Lu CH, Wyzomierski SL, Tseng LM, et al. Preclinical testing of clinically applicable strategies for overcoming trastuzumab resistance caused by PTEN deficiency[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(19): 5883-5888.
- [5] Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(13): 2278-2287.
- [6] Nahta R, O'Regan RM. Evolving strategies for overcoming resistance to HER-2-directed therapy: targeting the PI3K/Akt/

mTOR pathway[J]. Clin Breast Cancer, 2010, 10 (Suppl 3): S72-78.

resistance[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2012, 12 (2): 151-162.

- [7] Gayle SS, Arnold SL, O' Regan RM, et al. Pharmacologic inhibition of mTOR improves lapatinib sensitivity in HER-2-overexpressing breast cancer cells with primary trastuzumab

(收稿日期:2012-12-13)

(本文编辑:罗承丽)

边莉,郭芸菲,张会强,等. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂用于多重靶向治疗耐药的 HER-2 阳性晚期乳腺癌一例 [J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2013,7(5):386-388.

