

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.04.017

· 个案报告 ·

阿帕替尼联合化疗治疗乳腺癌肉瘤 1 例报告及文献复习

Apatinib combined with chemotherapy for breast carcinosarcoma: a case report and literature review

杨森焱, 谢丹(广州中医药大学第一附属医院 乳腺外科, 广东 广州 510405)

乳腺癌肉瘤(breast carcinosarcoma)是由恶性上皮组织和恶性间叶组织两种成分混合构成的一种特殊类型的恶性肿瘤^[1], 临床较为罕见。该病患者预后较一般类型乳腺癌患者差, 其 5 年生存率约为 49%~68%^[2]。关于乳腺癌肉瘤的治疗, 目前临床上没有明确的指南说明。2017 年 12 月广州中医药大学第一附属医院乳腺外科收治了 1 例复发转移性乳腺癌肉瘤患者, 经阿帕替尼(apatinib)与化疗药物联合治疗后病情得到控制, 但不良反应较为明显, 现报告如下。

1 病例资料

患者, 女, 46 岁, 因发现左乳肿块伴乳头溢血性分泌物半月余于 2017-12-25 入院。既往体健。查体: 见左乳上方单孔血性溢液, 量中、色鲜红。左乳 11 点可扪及一大小约 7.0 cm×7.0 cm 肿物, 质硬、边界清, 活动度一般, 与皮肤及基底无黏连。左腋下可触及一约 2.0 cm×2.0 cm 肿大淋巴结, 质硬、边界清, 活动可。入院后完善胸片和心电图, 肝、胆囊、胰、脾、心、子宫及附件以及甲状腺彩超等均未见异常。2017-12-28 行左乳肿物穿刺术, 术后病理提示: 低分化乳腺恶性肿瘤。2018-01-05 行左乳单纯切除术+前哨淋巴结清除术, 术后病理(图 1A)提示: (1) 左乳化生性癌伴间叶分化, 癌性成分为低分化鳞癌, 间叶成分多为平滑肌肉瘤分化, 局灶可见软骨肉瘤及骨肉瘤; 免疫组化结果显示: CK 部分(+), CK8/13(-), ER(-), PR(-), HER2(-), CD68(-), 波形蛋白(++), SMA(+), S-100(-), HMD45(-), Desmin 局灶(+), Myogenin(-), CD34 血管(+), Ki-67(<70%)。 (2) 前哨、前哨旁淋巴结未见肿瘤转移。术后拟予 EC-T 方案 8 个疗程化疗。2018-01-19、2018-02-09 行 EC 方案 2 个疗程, 患者耐受性良好、无不适。2018-03-22 患者发现左胸手术瘢痕区一肿物, 增大迅速, 伴有咳嗽、气急。查体: 左胸壁伤口周围可见一约 2 cm×2 cm 肿物, 边界清、与皮肤黏连, 左腋下及双侧锁骨上未扪及肿大淋巴结。胸片提示: 左胸腔大量

积液, 双肺多发转移瘤可能。经胸外科会诊后, 行左胸腔闭式引流术。2018-03-23 查胸部 CT(图 1B)提示: 双肺及胸膜下多发大小不等类圆形病灶, 较大的位于右肺门处, 约 7.6 cm×6.1 cm, 考虑为转移瘤, 并右上肺静脉受侵未排; 左侧胸腔少量积液。肝、胆囊、胰、脾、心、子宫及附件彩超未见异常。诊断为: 左乳腺癌肉瘤伴双侧胸膜腔及双肺多发转移。2018-03-23 行左胸壁肿物切除术, 术后病理示: 低分化恶性肿瘤, 符合乳腺癌肉瘤改变; 免疫组化示: CK(++)、波形蛋白(++)、CK5/6(+), P63(+)。2018-03-31 起给予阿帕替尼 250 mg, 2 次/d, 连续服用治疗, 并于 2018-04-04 联合给予多西他赛 90 mg/m², 1 次/3 周(下同)治疗。

2018-04-24 复查胸片提示: 左中下肺野渗出灶较前吸收减少, 双肺多发转移瘤较前变化不大。但患者出现心率增快(90~110 次/min)及血压升高(140/160/90~100 mmHg)。心脏彩超提示: 室壁运动节律性异常, 左室收缩功能减低(EF 39%)。考虑血压升高、心功能损伤为阿帕替尼的副作用, 暂停阿帕替尼治疗, 口服络活喜、沙库巴曲缬沙坦片降血压, 并予地高辛强心, 呋塞米利尿, 曲美他嗪、果糖二磷酸钠营养心肌等治疗。2018-05-12 复查心脏彩超提示: 左室收缩功能正常(EF 58%), 血压仍有轻度升高。2018-05-15 以多西他赛 90 mg/m²行第 5 次化疗。2 d 后恢复阿帕替尼治疗, 剂量调整为 250 mg, 1 次/d。2018-05-28 复查心脏彩超提示: 左室收缩功能减低(EF 46%)。同样考虑系口服阿帕替尼后的不良反应, 再次暂停阿帕替尼治疗, 给予对症治疗后 EF 值恢复至正常范围。2018-06-06 行第 6 疗程化疗, 方案: 多西他赛 90 mg/m²。2 d 后复查胸部 CT(图 1C)提示: 双肺及胸膜下多发病灶较 2018-03-23 的 CT 片明

【作者简介】 杨森焱(1993-), 女, 硕士生, 住院医师, 主要从事中医药治疗乳腺疾病的研究, E-mail: 820303915@qq.com

【通信作者】 谢丹(XIE Dan, corresponding author), 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事中医药治疗乳腺疾病的研究, E-mail: xie-dan@21cn.com

显减少、减小,右肺门处病灶较前缩小,大小70 mm×50 mm。患者病情稳定。2018-06-10恢复口服阿帕

替尼,后转至肿瘤医院继续治疗。

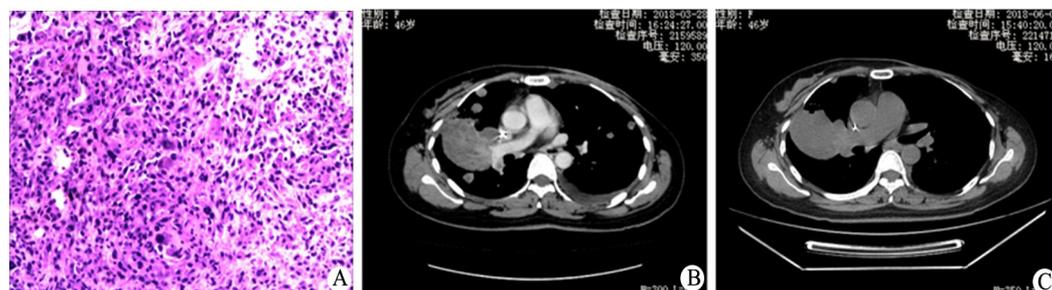


图1 乳腺癌肉瘤H-E染色(A,×100)及阿帕替尼治疗前(B)、后(C)CT变化

2 讨论

乳腺癌肉瘤作为较罕见的乳腺恶性肿瘤之一,其发病率占有所有乳腺癌发病率的0.12%~3%^[3]。目前,该病的治疗尚无特效药物。阿帕替尼是一种小分子VEGFR酪氨酸激酶抑制剂,它能高度选择性地结合并抑制细胞内VEGFR-2的ATP结合位点,从而阻断下游信号通路转导,达到抑制肿瘤血管生成的目的^[4]。细胞毒性药物耐药的发生与细胞膜表面的ATP结合盒式蛋白(ATP-binding cassette protein, ABC)转运体有关,ABC可将细胞毒性药物从细胞内排出,从而减弱药物的细胞毒作用^[5-6]。研究^[7-8]证实,阿帕替尼可以通过抑制ABC转运蛋白的外排作用从而达到增敏、减少耐药的目的,尤其对紫杉烷类药物有明显效果。TIAN等^[9]研究证实,阿帕替尼与紫杉醇、阿霉素联用可显著抑制肺癌及肠癌裸鼠移植瘤的生长。本例患者于术中发现肿瘤血供丰富,在行EC方案2个疗程后迅速出现胸壁局部复发及肺部远处转移,提示患者化疗耐药可能性大。遂考虑在化疗的基础上联合应用阿帕替尼,以期得到更好的临床疗效。循证医学证实,阿帕替尼在多种恶性肿瘤中具有一定的疗效和生存获益,如胃癌、肺癌、乳腺癌、肉瘤等。在晚期胃癌的III期临床试验^[10]中,阿帕替尼组患者的mOS和mPFS较安慰剂组显著延长(均 $P<0.05$)。在阿帕替尼治疗非小细胞肺癌的II期临床试验^[11]中,疗效亦优于安慰剂组(mPFS 4.7 vs 1.9个月, $P<0.01$)。由HU等^[12]开展的针对晚期三阴性或非三阴性乳腺癌患者选择阿帕替尼治疗的II期多中心研究中,PFS达3.3~4个月,OS达10个月($P<0.05$)。在一项II期单臂临床研究^[13]中,阿帕替尼治疗化疗失败的IV期骨和软组织肉瘤的PFS达7.93个月,3个月DCR达81.39%,显示出良好的疗效。因此,基于以上研究成果,期望在化疗联合阿帕替尼能在乳腺癌肉瘤的治疗中带来一定临床疗效。

从本例患者的使用情况来看,阿帕替尼联合化疗导致的心脏毒性也相对较大。患者既往无心脑血管病史,在阿帕替尼联合多西他赛治疗1个月后,出现左心室射血分数(LVEF)一度下降低于50%,并出现气促、乏力,在停药并给予对症处理后,LVEF可回升至正常范围。后续减量使用阿帕替尼(250 mg, 1次/d),并给予多西他赛化疗1程后,LVEF则又再次下降($<50%$)。在阿帕替尼II、III期临床研究中^[10,14],发生率 $\geq 5%$ 的不良反应该大多数为1/2级,耐受性良好,包括蛋白尿(44.36%)、继发性高血压(36.32%)、手足综合征(27.35%)、腹泻(10.31%)、血小板减少(23.32%)等。3/4级不良反应最常见的有继发性高血压(7%)、手足综合征(6%)、蛋白尿(4%)和出血(4%)等。心脏毒性并非阿帕替尼常见的不良反应,在阿帕替尼治疗晚期胃癌的III期临床研究^[15]中,治疗组和安慰剂组分别发生5例(2.84%)和1例(1.10%)心电图异常,大多数的不良反应可以通过下调阿帕替尼剂量、支持及对症处理以及暂停给药可得到控制。多西他赛单药治疗最常见的不良反应为血液学毒性,以中性粒细胞减少最为多见(96%);心脏毒性以心律失常为主,多西他赛100 mg/m²、75 mg/m²导致的心律失常分别为4.1%和2.5%,均为轻中度,毒性可逆转、不蓄积^[16]。考虑到本例患者既往无心脑血管病史,在使用阿帕替尼联合多西他赛化疗后才出现心功能损伤,暂停用药物后可恢复,关联性较大。因此,本例患者心功能损害可能为阿帕替尼与多西他赛联合应用所致。对此毒副反应,研究^[17]认为阿帕替尼应慎用于有心脏病的患者;用药期间严密监测心电图及心功能,如用药后出现3/4级不良反应,可下调剂量继续用药,如不良反应仍持续,建议停药(LVEF $<50%$ 的患者建议停药)。

综上,阿帕替尼联合化疗在乳腺癌肉瘤的治疗中有一定疗效,能一定程度延缓患者的病情进展。但因其心脏毒性比较明显,患者耐受性较差,临床应

用时还需进一步探索应对阿帕替尼心脏毒性的有效措施。

[关键词] 乳腺癌肉瘤;阿帕替尼;化疗;不良反应

[中图分类号] R737.9;R730.5 [文献标识码] B

[文章编号] 1007-385X(2018)04-0479-03

[参考文献]

- [1] MELE M, JENSEN L L, VAHL P, et al. Breast carcinosarcoma: clinical and pathological features[J]. *Breast Dis*, 2015, 35(3): 211-215. DOI:10.3233/BD-150402.
- [2] YAKAN S, SARI E, ERKAN N, et al. Breast carcinosarcomas[J]. *J Breast Health*, 2014, 10(3): 161-165. DOI:10.5152/tjbh.2014.2197.
- [3] TAMURA N, KINOSHITA T. A cast of metaplastic carcinoma of the breast[J/OL]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41: 1045[2018-09-28]. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyr107>. DOI:0.1093/jjco/hyr107.
- [4] HICKLIN D J, ELLIS L M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5): 1011-1027. DOI:10.1200/JCO.2005.06.081.
- [5] PEREZ-TOMAS R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(16): 1859-1876. DOI:10.2174/092986706777585077.
- [6] OZBEN T. Mechanisms and strategies to overcome multiple drug resistance in cancer[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(12): 2903-2909. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.02.020.
- [7] MI Y J, LIANG Y J, HUANG H B, et al. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20): 7981-7991. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-0111.
- [8] TONG X Z, WANG F, LIANG S, et al. Apatinib (YN968D1) enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic drugs inside population cells and ABCB1-overexpressing leukemia cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(5): 586-597. DOI:10.1016/j.bcp.2011.12.007.
- [9] TIAN S, QUAN H T, XIE C Y, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(7): 1374-1380. DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.01939.x.
- [10] LI J, QIN S K, XU J M. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI:10.1200/JCO.2015.63.5995.
- [11] ZHANG L, SHI M, HUANG C, et al. A phase II multicenter placebo-controlled trial of apatinib in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after two previous treatment regimens[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 7548[2018-09-28]. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/7548.
- [12] HU X C, CAO J, HU W W, et al. Multicenter phase II study of apatinib non-triple-negative metastatic breast cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 820[2018-09-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237755/>. DOI:10.1186/1471-2407-14-820.
- [13] LI F, LIAO Z, YANG Y, et al. Efficacy and safety of apatinib in stage IV sarcomas: experience of a major sarcoma center in China [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 64471-64480[2018-09-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610018/>. DOI:10.18632/oncotarget.16293.
- [14] SHAN F, MIAO R, XUE K, et al. Controlling angiogenesis in gastric cancer: a systematic review of anti-angiogenic trials[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(2): 598-607. DOI:1016/j.canlet.2015.12.023.
- [15] 涂艳, 彭枫. 阿帕替尼治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(12): 545-548. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.12.304.
- [16] 沙红玉, 郑文文, 郭晨煜, 等. 多西他赛所致不良反应报告分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(6): 536-539. DOI:10.13286/j.cnki.chinhosppharmacy.2015.06.16.
- [17] 时佳琪, 刘超, 张艳桥, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗恶性肿瘤的临床不良反应分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(4): 191-195. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.04.269.

[收稿日期] 2018-10-30

[修回日期] 2019-02-03

[本文编辑] 党瑞山