

三阴性乳腺癌诊断和治疗策略

陈 凯, 张永强, 张学忠*

内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2024年7月21日; 录用日期: 2024年8月13日; 发布日期: 2024年8月23日

摘 要

三阴性乳腺癌(TNBC)因其侵袭性、有限的治疗选择和与其他乳腺癌亚型相比更差的预后, 在肿瘤学中带来了重大挑战。这篇全面的综述探讨了TNBC的治疗和诊断前景, 重点介绍了当前的策略、新兴疗法和未来方向。精准医疗方法为基于肿瘤生物学的定制治疗提供了机会, 但多组学数据的整合和临床实施带来了挑战, 需要创新的解决方案。尽管存在这些挑战, 但正在进行的研究工作和合作计划为改善TNBC的结果和推进治疗策略带来了希望。通过解决TNBC生物学的复杂性并开发有效的治疗方法, 可以实现个性化治疗, 最终改善TNBC患者的生活。持续的研究、临床试验和跨学科合作对于实现这一愿景和在TNBC管理方面取得有意义的进展至关重要。

关键词

三阴性乳腺癌, 治疗挑战, 诊断挑战, 免疫治疗, 精准医疗

Diagnosis and Treatment Strategy of Triple-Negative Breast Cancer

Kai Chen, Yongqiang Zhang, Xuezhong Zhang*

The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao Inner Mongolia

Received: Jul. 21st, 2024; accepted: Aug. 13th, 2024; published: Aug. 23rd, 2024

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) poses a major challenge in oncology because of its invasiveness, limited treatment options and worse prognosis compared with other breast cancer subtypes. This comprehensive review explores the therapeutic and diagnostic prospects of TNBC, with a focus on current strategies, emerging therapies, and future directions. Precision medical methods

*通讯作者。

provide opportunities for customized treatments based on tumor biology, but the integration of multi-omics data and clinical implementation pose challenges that require innovative solutions. Despite these challenges, ongoing research and collaborative plans bring hope for improving the outcomes of TNBC and advancing treatment strategies. By addressing the complexity of TNBC biology and developing effective treatment methods, personalized treatment can be achieved, ultimately improving the lives of TNBC patients. Continuous research, clinical trials, and interdisciplinary collaboration are crucial for achieving this vision and making meaningful progress in TNBC management.

Keywords

Triple-Negative Breast Cancer, Treatment Challenge, Diagnosis Challenge, Immunotherapy, Precision Medicine

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

三阴性乳腺癌(TNBC)是肿瘤学领域的一大挑战,其特点是侵袭性强、治疗方案有限、与其他乳腺癌亚型相比预后较差[1]。TNBC的定义是雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER2)表达缺失,因此对其他乳腺癌亚型中常用的靶向疗法无反应。尽管乳腺癌研究和治疗取得了进展,但TNBC仍然是全球发病率和死亡率的重要原因。TNBC是一组具有不同分子特征和临床行为的异质性肿瘤。TNBC往往在晚期阶段出现,更有可能早期转移到远处器官,如肺、肝和脑,与其他乳腺癌亚型相比,其预后较差[2]。TNBC表现出分子异质性,包含几种不同的亚型,具有不同的生物学特征和治疗反应。基底样TNBC以基底细胞角蛋白(CK5/6、CK14、CK17)的表达为特征,是最常见的亚型,与基底样乳腺癌具有分子相似性。其他亚型包括间充质、免疫调节和腔内雄激素受体(LAR)亚型,每种亚型都有独特的分子特征和临床意义[3]。TNBC的发病机制涉及多种信号通路失调,包括PI3K/AKT/mTOR、MAPK/ERK和JAK/STAT通路,从而驱动肿瘤增殖、侵袭和转移。准确诊断TNBC对于指导治疗决策至关重要,然而,在区分TNBC与其他乳腺癌亚型以及评估TNBC肿瘤内的肿瘤异质性方面存在挑战。免疫组织化学(IHC)通常用于确定ER、PR和HER2状态;然而,IHC与基因表达谱之间的不一致凸显了当前诊断方法的局限性。此外,肿瘤内异质性和TNBC肿瘤内稀有亚群的存在带来了额外的诊断挑战,需要开发更精确、更全面的诊断工具[3]。由于缺乏特定的靶向疗法,TNBC管理主要依赖于多模式方法,包括化疗、手术和放射疗法。新辅助化疗通常用于降低肿瘤分期,增加保乳手术的可能性,然后进行辅助化疗以降低复发风险[4]。尽管初始反应率较高,但相当一部分TNBC患者会出现疾病复发和转移,这凸显了对新治疗策略的需求。在分子生物学、免疫疗法和精准医疗的推动下,TNBC治疗领域正在迅速发展。新兴的靶向疗法,包括PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂有望改善TNBC患者的预后。此外,基因组分析、液体活检和新型成像技术的整合可以实现针对个体肿瘤生物学和患者特征的个性化治疗方法。研究人员、临床医生和制药公司之间的合作对于克服与TNBC相关的治疗和诊断挑战并改善患者预后至关重要。TNBC是一种复杂且异质性的疾病实体,与独特的治疗和诊断挑战有关。尽管乳腺癌研究和治疗取得了重大进展,但TNBC仍然是一个艰巨的临床问题,凸显了对创新治疗方法和精准医疗策略的迫切需求。通过合作应对这些挑战,临床界可以努力为TNBC患者改善预后并提高生

活质量。

2. TNBC 的分子亚型和发病机制

TNBC 的发病机制涉及多种信号通路失调, 导致肿瘤发生、进展和转移[5]。与 TNBC 发病机制有关的关键通路包括: PI 3 K/AKT/m TORP 通路: 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)通路失调在 TNBC 中很常见, 导致细胞增殖、存活和侵袭增加。AKT 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号的激活促进了 TNBC 中的肿瘤生长和转移。MAPK/ERK 通路: 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的异常激活, 特别是细胞外信号调节激酶(ERK)通路, 与 TNBC 发病机制有关。失调的 MAPK/ERK 信号传导促进 TNBC 肿瘤中的细胞增殖、存活和转移。JAK/STAT 通路: Janus 激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)通路的失调导致 TNBC 肿瘤发生和进展。JAK/STAT 信号的激活促进 TNBC 中的细胞增殖、侵袭和免疫逃避。分子亚型 TNBC 的发病机制和分子机制多样而复杂, 反映了这种恶性疾病的异质性。进一步研究 TNBC 的分子驱动因素及其临床意义对于开发靶向疗法和改善患者预后至关重要。

3. 三阴性乳腺癌的诊断挑战

准确诊断三阴性乳腺癌(TNBC)对于指导治疗决策和预测患者预后至关重要[1]。然而, TNBC 的诊断存在一些挑战, 包括识别特定生物标志物、评估肿瘤异质性以及与其他乳腺癌亚型的区分。免疫组织化学(IHC): 免疫组织化学通常用于确定乳腺癌组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2 (HER2)的表达。TNBC 的定义是缺乏 ER、PR 和 HER2 表达; 然而, 由于观察者之间的差异以及 IHC 与基因表达谱之间的不一致, IHC 结果的解释可能具有挑战性。此外, TNBC 肿瘤内激素受体的异质表达可能导致取样错误和肿瘤亚型的错误分类。分子成像技术: 分子成像技术, 如正电子发射断层扫描(PET)和磁共振成像(MRI), 在 TNBC 诊断和分期中发挥着作用。使用针对葡萄糖代谢的放射性示踪剂(例如 18F-氟脱氧葡萄糖)的 PET 成像可以检测 TNBC 患者的原发性肿瘤和转移性病变。同样, 动态对比增强 MRI 提供有关肿瘤血管的功能信息, 并可帮助制定治疗计划。然而, 这些成像方式可能无法可靠地区分 TNBC 和其他乳腺癌亚型或评估肿瘤异质性。诊断挑战需要多学科方法和互补诊断模式的整合。液体活检和新一代测序等新兴技术有望提高 TNBC 诊断的准确性和精确度。液体活检能够检测外周血中的循环肿瘤细胞(CTC)和游离 DNA (cfDNA), 提供有关肿瘤动态和治疗反应的实时信息。同样, 新一代测序可以对 TNBC 肿瘤进行全面的分子分析, 识别可操作的基因变异并指导靶向治疗选择[6]。由于肿瘤生物学的复杂性, 准确诊断 TNBC 仍然是一项临床挑战以及当前诊断工具的局限性。应对这些挑战需要持续的研究努力以及临床医生、病理学家和研究人员之间的合作, 以开发针对 TNBC 患者的更可靠、更全面的诊断策略。

4. TNBC 的治疗策略

三阴性乳腺癌(TNBC)的治疗面临巨大挑战, 因为其缺乏特定的分子靶点, 例如雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2 (HER2), 而这些靶点在其他乳腺癌亚型中很常见。因此, TNBC 治疗主要依赖于多模式治疗, 包括化疗、手术和放射治疗, 以及新兴的靶向治疗和免疫治疗药物[7]。

(1) 化疗: 化疗在三阴性乳腺癌(TNBC)的治疗中起着至关重要的作用, 三阴性乳腺癌是一种以侵袭性行为 and 有限的治疗选择而闻名的亚型。人们已经在新辅助和辅助治疗中探索了各种化疗药物和方案, 以改善疗效对于 TNBC 患者来说, 新辅助化疗有助于缩小肿瘤, 从而允许采用更保守的手术方法, 并可能改善长期结果。化疗仍然是治疗所有阶段 TNBC 疾病的重要组成部分。正在进行的很多研究旨在优化化疗方案、识别预测性生物标志物并探索新的治疗策略, 以改善这种侵袭性乳腺癌亚型患者的预后。

(2) 外科手术: 手术仍然是 TNBC 治疗的基石, 其主要目标是实现肿瘤完全切除和局部疾病控制。根据

肿瘤大小、位置和患者偏好,手术选项包括保乳手术(乳房肿瘤切除术)或乳房切除术。可以进行前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫术以评估淋巴结受累情况并指导辅助治疗决策。在某些情况下,可以进行新辅助化疗以降低肿瘤分期并促进保乳手术。(3) 放射治疗:它在乳腺癌(包括三阴性乳腺癌)的治疗中起着至关重要的作用。三阴性乳腺癌往往更具侵袭性,缺乏特定的靶向治疗方法,因此放射治疗是多学科治疗的重要组成部分。术前放疗,无论是单独放疗还是与化疗联合放疗,都具有作为 TNBC 有价值的治疗方法的潜力,在局部控制和生存结果方面具有优势,同时保持可控的毒性特征。然而,需要进一步研究以优化治疗方案并更好地了解术前放疗对 TNBC 的长期影响。

5. 未来的方向和挑战

(1) 联合疗法:虽然联合疗法前景光明,但确定最佳组合和排序仍然是一项挑战。整合基因组、转录组和蛋白质组数据以识别可预测治疗反应和耐药性的可靠生物标记对于患者分层和个性化治疗至关重要。此外,临床前模型和计算建模方法可以帮助预测协同效应并指导联合疗法的临床试验设计。(2) 生物标志物鉴定:定义免疫疗法反应的预测性生物标志物是一项重大挑战。虽然 PD-L1 表达与某些肿瘤的反应有关,但其在 TNBC 中的效用尚不确定。需要验证肿瘤突变负荷(TMB)和免疫细胞浸润等生物标志物。了解潜在的耐药机制,包括肿瘤免疫逃避和 T 细胞耗竭,对于制定克服耐药性和提高反应率的策略至关重要。(3) 精准医学:整合多组学数据可以全面了解 TNBC 生物学,但挑战复杂数据集的分析需要先进的生物信息学工具和机器学习算法。先进的生物信息学工具和机器学习算法对于确定可行的治疗目标和开发治疗反应的预测模型是必不可少的。此外,研究人员、数据科学家和生物信息学家之间的合作对于标准化数据分析流程和在研究联盟之间共享见解至关重要。(4) 临床实施:将精准医疗方法转化为临床实践需要克服各种挑战。生物标记物的可靠验证、检测方案的标准化以及分子分析基础设施的建立对于在三阴性乳腺癌中成功实施精准医疗至关重要。此外,肿瘤学家、病理学家、遗传咨询师和医疗保健管理人员之间的跨学科合作对于将分子分析整合到常规临床护理中并优化三阴性乳腺癌患者的治疗决策也是必不可少的。

参考文献

- [1] 林森,王强,唐瑞俊,等. 复康灵治疗三阴性乳腺癌新辅助化疗患者的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(1): 157-163.
- [2] Li, Y., Su, P., Wang, Y., Zhang, H., Liang, Y., Zhang, N., *et al.* (2019) Impact of Histotypes on Preferential Organ-Specific Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Medicine*, 9, 872-881. <https://doi.org/10.1002/cam4.2759>
- [3] 李浩然,张英,李丽霞. miRNA 在三阴性乳腺癌转移机制中的研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(6): 191-194.
- [4] 胡喜娥,杨振宇,薛景毅,等. 单细胞测序在三阴性乳腺癌新辅助化疗中的应用研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(3): 221-226.
- [5] 朱淑晨. FAC 与 TEC 新辅助化疗方案治疗乳腺癌的近期疗效比较[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2022, 39(4): 449-450.
- [6] Tierno, D., Grassi, G., Scomersi, S., Bortul, M., Generali, D., Zanconati, F., *et al.* (2023) Next Generation Sequencing and Triple-Negative Breast Cancer: Insights and Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, Article 9688. <https://doi.org/10.3390/ijms24119688>
- [7] 左泽锦,田廷伦,罗婷. 乳腺癌免疫治疗进展[J]. 华西医学, 2023, 38(11): 1766-1769.