

三阴性乳腺癌新辅助化疗的研究进展

宋 昱¹, 梁兆言^{2*}

¹延安大学附属医院腺体血管外科, 陕西 延安

²延安大学第一临床医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年8月30日

摘 要

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)均无表达的一类乳腺癌, 与其他分子类型乳腺癌相比, TNBC对新辅助化疗(neo-adjuvant chemotherapy, NAC)的完全病理缓解率较高, 效果较好。然而, 超过一半的TNBC患者没达到完全病理缓解, 预后较差。本文对目前三阴性乳腺癌新辅助化疗的相关文献进行了复习, 对新近的研究进展进行了总结。

关键词

三阴性乳腺癌, 新辅助化疗, 分子类型, 研究进展

Research Progress of Neo-Adjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer

Yu Song¹, Zhaoyan Liang^{2*}

¹Glandular Vascular Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²First Clinical Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Aug. 21st, 2024; published: Aug. 30th, 2024

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) is a subtype of breast cancer that lacks expression of estrogen

*通讯作者。

文章引用: 宋昱, 梁兆言. 三阴性乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 66-70.

DOI: 10.12677/acm.2024.1492429

receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2). Compared to other molecular types of breast cancer, TNBC shows a higher rate of complete pathological response and better outcomes with neoadjuvant chemotherapy (NAC). However, over half of TNBC patients do not achieve complete pathological response, resulting in poor prognosis. This article reviews the current literature on neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer and summarizes recent research advancements.

Keywords

Triple-Negative Breast Cancer (TNBC), Neo-Adjuvant Chemotherapy (NAC), Molecule Type, Research Progress

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

世界卫生组织国际癌症研究机构的统计数据显示, 乳腺癌现已成为全球发病率最高的恶性肿瘤, 其中三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)的定义是缺乏雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 的乳腺癌亚型, 占乳腺癌总发病率的 10%~20%, 是最具侵袭性的乳腺癌亚型。该癌症难治性、复发率、远端转移率均高[1]。常规治疗虽存在一定疗效, 但比较其他亚型乳腺癌的预后差异较显著。新辅助化疗(neo-adjuvant chemotherapy, NAC)已成为 TNBC 的标准治疗方式, 可使不可手术的乳腺癌患者获得手术机会, 不可行保乳术的患者获得可保乳机会。新辅助化疗在一定程度上可改善该癌症对机体健康、生命安全等的影响, 能改善乳腺病变组织体积、占位情况, 抑制恶性肿瘤细胞侵袭, 延长患者的生存期。目前, 三阴性乳腺癌的新辅助化疗方式多样, 期间所用的药物类型不同, 效果略有差异。本文就该领域的最新研究进展进行综述[2]。

2. 三阴性乳腺癌的疾病特点及分型

1) TNBC 是一类异质性非常显著的恶性乳腺肿瘤。根据目前研究, TNBC 发病机制尚不明确, 可能与肥胖、机体性激素水平、生活环境等多种因素有关。目前研究已证实性激素水平异常对乳腺腺体状态有一定影响, 与许多乳腺疾病的发病及进展相关, 乳腺恶性病变的发生与机体性激素水平有一定相关性。有研究表明肥胖人群的雌激素在较高水平, 并将对乳腺上皮细胞产生影响, 从而诱发恶性病变。此外, 生活环境对乳腺恶性病变存在诸多影响[3]。由于 TNBC 早期发病无特异性症状, 多数患者无法及时发现并就诊, 仅少数经体检早期发现, 导致错过最佳治疗时机。目前治疗包括手术、放疗、化疗 3 种。手术能有效切除病灶, 目前仍是常用治疗手段。放疗是对病灶释放放射性物质, 以达到消杀恶变细胞, 使肿瘤病灶萎缩、坏死。化疗能对肿瘤细胞进行消杀、抑制恶性病变进程, 可在一定程度上改善癌症对患者的影响。3 种方法各有优劣, 对患者进行治疗时应根据患者情况制定个性化治疗方案。

2) TNBC 根据基因表达微阵列分为 6 种类型: 基底样 1 型(basal-like 1, BL1), 基底样 2 型(BL2), 免疫调节型(immunomodulatory, IM), 间充质型(mesenchymal, M), 间充质样干细胞型(mesenchymal stem-like, MSL)和管样雄激素受体型(luminal androgen receptor, LAR)。

3. 三阴性乳腺癌的新辅助化疗药物类型

3.1. 蒽环类、紫杉烷类

根据现行乳腺癌诊疗指南, TNBC 新辅助化疗 I 级推荐为紫杉联合蒽环方案, 及 TAC、AT 两种方案。蒽环类、紫杉烷类药物在新辅助化疗中属于基础治疗用药, 蒽环类抗肿瘤药物包括多柔比星、表柔比星、吡柔比星、柔红霉素等, 在血液系统恶性肿瘤、实体肿瘤治疗中均有显著功效。作为一线治疗药物, 蒽环类特点突出, 具有抗瘤谱广、有效性高、抗瘤作用明显等优点, 因此在抗肿瘤治疗中应用广泛, 药物机制为通过嵌入 DNA 双链的方式, 从而抑制恶性肿瘤细胞的基因复制、RNA 合成等, 从而达到干扰肿瘤细胞增长、管控肿瘤体积的目的[4]。紫杉烷类抗肿瘤药物治疗中常用药物有紫杉醇、多西他赛, 其机制为诱导和促使微管蛋白合成微管, 抑制干扰细胞微管, 进而抑制微管正常循环, 干预肿瘤细胞分裂。紫杉烷类药物的生物活性高、水溶性强, 且毒副作用低, 其成分对肿瘤拮抗具有高选择性, 因此具有一定的用药安全性。紫杉联合蒽环方案用于三阴性乳腺癌新辅助化疗, 其效果较显著, 新辅助化疗疗效基本可达预期, 因此应用较多[5]。

3.2. 铂类

铂类药物因其具有较强的抗肿瘤功效, 因此在恶性肿瘤治疗中同样应用广泛。铂类抗癌药物属于细胞周期非特异性药物, 主要通过进入肿瘤细胞后与 DNA 形成 Pt-DNA 加合物, 从而介导肿瘤细胞坏死或凋亡, 进而产生抗癌效果, 使病情、病程等得以减缓。自 1978 年第一代铂类药物顺铂在美国上市, 目前共有三代铂类药物, 常见的为五种: 一代顺铂, 二代卡铂、奈达铂, 三代铂奥沙利铂、洛铂。顺铂在临床上拥有重要地位, 其价格低廉, 作用明确, 主要通过肾脏代谢。抗癌活性高, 交叉耐药性少, 有利用联合用药。卡铂是顺铂衍生物, 作用机制同顺铂。特点是化学稳定性好, 溶解度比顺铂高 16 倍, 临床上可以和多种抗癌药物联合应用[6]。但应注意卡铂与顺铂具有交叉耐药性。奈达铂为第 2 代铂类抗肿瘤药物, 由于奈达铂与顺铂没有完全交叉耐药, 因此, 对顺铂耐药者使用奈达铂仍有效。奥沙利铂也属于铂类药物, 但是在药效、药动力、抗肿瘤谱及细胞毒性方面与顺铂、卡铂等存在较大差异[7]。奥沙利铂是铂类药物中对癌细胞杀伤作用最强的药物, 也是第一个抵抗肿瘤细胞耐药性的铂类药物。洛铂为 1:1 非对映异构体混合物。具有水溶性好、抗瘤谱广、抗癌活性强、与其他铂类无交叉耐药性及毒副作用低等优点。根据文献报道, 大多数随机研究中结果建议加入卡铂。

3.3. 吉西他滨、卡培他滨

此两种药物在 TNBC 晚期治疗中应用率较高, 是一线化疗药物。吉西他滨是新的胞嘧啶核苷衍生物, 此药物作用机制为药物经代谢进入恶性肿瘤细胞的基因, 对细胞核苷酸还原酶产生抑制, 进而降低细胞内脱氧核苷三磷酸酯, 从而抑制肿瘤细胞复制、增殖, 因此该药物对多种类型实体肿瘤有明显的治疗作用[8]。卡培他滨是一种抗代谢类药物, 这类药物通过抑制 DNA 或 RNA 合成中所需的嘌呤、嘧啶, 抑制 DNA、RNA 以及蛋白质的正常功能以达到抑制肿瘤细胞的生长和复制的目的。卡培他滨作为口服嘧啶类前体抗肿瘤药物, 广泛应用于胃癌、结直肠癌和乳腺癌等肿瘤。药物经口服给药后先在小肠吸收, 转运至肝脏后水解为具有抗肿瘤活性的氟尿嘧啶[9]。卡培他滨在肝脏内代谢之后, 可转运至体内不同组织中, 而肿瘤组织中胸苷磷酸化酶活性高, 可将大量代谢产物水解为氟尿嘧啶, 从而阻止肿瘤细胞生长。因此卡培他滨常用于晚期原发性乳腺癌、转移性乳腺癌治疗。其作为五氟尿嘧啶口服抗癌药物, 能对其他类型化疗药物未见成效的恶性肿瘤产生治疗作用, 药物以抑制细胞分裂、对性肿瘤细胞蛋白质合成进行抑制的方式干预肿瘤生长, 有显著杀灭癌细胞的功效。以吉西他滨、卡培他滨对三阴性乳腺癌实施新辅助化疗, 有一定治疗作用, 但部分患者用药不良反应明显, 该类药物的用药价值、疗效等尚不明确, 仍需

进一步的临床研究[10]。

3.4. 血管内皮细胞生长因子(VEGF)抑制剂

VEGF 抑制剂阻止了肿瘤新生血管的生成。有研究表明, NAC 方案中增加贝伐珠单抗可显著增加 TNBC 亚组患者 pCR 率。尽管贝伐单抗在欧洲等国家依然是 TNBC 治疗推荐的新辅助药物, 但其确切疗效让仍存在争议[11]。

3.5. 抗微管药物

在细胞毒性药物中, 多西紫杉醇(docetaxel)可能是最著名的微管抑制剂之一。多西紫杉醇与其类似物紫杉醇共享相同的 β -微管蛋白紫杉烷结合位点, 但显示出更有效的抗肿瘤活性。它通过与游离 β -微管蛋白结合并诱导微管聚合来发挥其活性, 从而导致细胞周期停滞和死亡[12]。伊沙匹隆(ixabepilone)是埃博霉素 B 的 β -内酰胺类似物, 以与紫杉醇类似但不完全相同的方式结合微管蛋白, 并在含有 P-糖蛋白表达或突变微管蛋白的紫杉醇抗性细胞中表现出强大的细胞毒活性, 能够通过稳定微管及诱导细胞周期停滞, 最终引起细胞凋亡。基础研究显示对紫杉醇耐药的细胞使用伊沙匹隆仍然有效[13]。

3.6. 靶向药物

现今多数研究目的为发现 TNBC 发病机制及分子标志物, 致力于发现 TNBC 的靶向治疗药物, 提高 TNBC 预后。

4. 展望

根据目前研究, 一般均认为 TNBC 患者比其他分子类型乳腺癌的预后差, 术后短期内复发率较高。蒽环联合紫杉的化疗方案因其有较好的效果及安全性较高, 是 TNBC 治疗中的标准治疗方案, 但不同的给药模式及剂量所带来的临床获益有所差异[14]。铂类药物在治疗 BRCA 突变的乳腺癌中表现出较好的疗效, 但因其细胞毒反应较重。仍然需要更多的实验及研究来探究如何在治疗前选择对铂类敏感的人群及治疗中选择合适的给药模式和剂量[15]。卡培他滨、吉西他滨等药物在晚期转移性 TNBC 辅助治疗中有良好的疗效。虽然其在 TNBC 新辅助治疗的研究中也有不错的表现, 但同时也增加了不良事件的风险。单纯的新辅助化疗虽然有较高的 pCR 率, 但部分患者仍面临治疗失败的可能, 未达到 pCR 的患者普遍预后较差[16]。一些研究显示, TNBC 复杂的生物特性与多条信号通路相关。虽然目前临床上仍然没有一种有效的靶向药物能够用于治疗 TNBC [17]。TNBC 缺乏细胞表面标志物使其对靶向药物反应率较低, 目前缺乏明确的靶向治疗药物, TNBC 作为一种病理及临床异质性的乳腺癌[18], 分子生物学的分类逐步揭示了各个亚型包含不同的分子通路, 为靶向治疗提供了新的视角, 也为进一步的个体化治疗提供基础[19]。因此 TNBC 是否存在新的有效治疗方案是目前的研究热点[20]。

参考文献

- [1] 许关麟, 李建文, 黄胜超, 张远起. 乳腺癌新辅助化疗耐药性研究进展[J]. 广东医学, 2024(7): 1-7.
- [2] 张芳. 三阴性乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2024, 41(2): 137-138.
- [3] 段帅, 地力木拉提·艾斯木吐拉, 王海燕, 郭晨明. 三阴性乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解影响因素[J]. 中国临床研究, 2024, 37(3): 354-358.
- [4] 高宇, 陈海玲, 王心悦, 戴志晨, 余诗奕, 孙海舰, 孙海波. 乳腺癌新辅助化疗联合免疫治疗临床研究进展[J]. 癌症进展, 2023, 21(23): 2560-2564+2587.
- [5] 邵笛, 余天剑, 邵志敏. 三阴性乳腺癌精准治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(11): 1629-1638.
- [6] 杨柳, 季福庆, 张明坤, 王哲, 张聚良. 三阴性乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解的影响因素预测模型构建[J]. 解

放军医学杂志.

- [7] 韩佳雯, 苏婷婷, 徐元兵, 胡超华. 肿瘤浸润淋巴细胞在三阴性乳腺癌新辅助化疗预测价值研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(19): 1011-1016.
- [8] 石少庆, 宋丽丽. 紫杉醇联合卡铂方案在三阴性乳腺癌新辅助化疗中的治疗效果及对患者变化的影响[J]. 医学信息, 2023, 36(2): 145-148.
- [9] 李林容, 李炎, 孙强. 三阴性乳腺癌临床治疗进展[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(1): 177-183.
- [10] 杜宏洋, 张艳. 三阴性乳腺癌的超声诊断进展[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(14): 187-190.
- [11] 黄佳旭, 黄锴源, 孙何兴, 梁元科, 林豪雨. 三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效预测研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(6): 729-734.
- [12] 吕思琦. 血清 VEGF 在三阴性乳腺癌新辅助化疗中的应用价值[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [13] 陈艳宇, 傅思莹, 赵文珍, 龙中华, 周扬帆, 彭芳. 紫杉醇联合卡铂方案在三阴性乳腺癌新辅助化疗中的治疗效果及对患者病理变化的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(7): 1477-1480.
- [14] 章杰, 王蓓, 吕晓皓. 不同证型三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(9): 740-742.
- [15] 谢广东, 江一舟, 邵志敏. 三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效预测标志物研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(6): 503-506.
- [16] 王少军, 苏乌云. 三阴性乳腺癌治疗研究进展[J]. 癌症进展, 2017, 15(5): 480-483.
- [17] 李晓琰, 曹彧, 王玉颖, 金锋. 乳腺癌新辅助化疗 PCR 与生存获益的研究进展[J]. 现代肿瘤学, 2017, 25(3): 502-505.
- [18] 李林, 朱明智, 王芳, 吕鹏威, 郭广成, 韩明利, 王楠, 熊有毅, 陈卓, 余维纳, 谷元廷. 多西他联合卡铂方案在三阴性乳腺癌新辅助化疗中的疗效分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2016, 29(4): 314-315.
- [19] 张蓉, 裴波, 李明, 陈德滇. 三阴性乳腺癌含铂类新辅助化疗的研究进展[J]. 中国肿瘤外志, 2016, 8(1): 43-47.
- [20] 梁璟慧, 吴毓东, 杨丽萍. 三阴性乳腺癌新辅助化疗的最新进展[J]. 中华乳腺病杂志(电), 2015, 9(4): 270-274.