

乳腺癌新辅助治疗研究前景

热娜姑丽·吾守尔¹, 卜艾力·阿卜敦米吉提², 孙祝生^{1*}

¹新疆医科大学第五附属医院甲乳外科, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第五附属医院心血管内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月13日; 录用日期: 2023年10月8日; 发布日期: 2023年10月13日

摘要

近年来, 乳腺癌新辅助治疗逐渐开始成为研究重点。新辅助治疗是在术前对患者进行系统治疗, 相同方案和疗程的新辅助治疗与辅助治疗的效果是一样的。乳腺癌新辅助治疗方案的选择与分子分型密切相关, 临床工作中, 需要根据各型乳腺癌的分子生物学及临床特征选择合适的治疗方案。本文就不同分子分型乳腺癌的新辅助治疗进展进行综述。

关键词

乳腺癌, 新辅助治疗, 内分泌治疗, 靶向治疗

Research Prospects for Neoadjuvant Treatment for Breast Cancer

Renagul-Wushouer¹, Buaili-Abudumijitiz², Zhusheng Sun^{1*}

¹Department of Thyroid and Breast Surgery, Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Cardiovascular Disease, Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 13th, 2023; accepted: Oct. 8th, 2023; published: Oct. 13th, 2023

Abstract

In recent years, the neoadjuvant therapy of breast cancer has gradually begun to become the focus of research. Neoadjuvant therapy is the systematic treatment of patients before surgery, and the effect of neoadjuvant therapy with the same regimen and course is the same as adjuvant therapy. The selection of neoadjuvant therapy for breast cancer is closely related to molecular classifica-

*通讯作者。

tion. In clinical work, it is necessary to choose appropriate treatment options according to the molecular biology and clinical characteristics of each type of breast cancer. This review summarizes the progress of neoadjuvant therapy in breast cancer with different molecular types.

Keywords

Breast Cancer, Neoadjuvant Therapy, Endocrine Therapy, Targeted Therapy

Copyright © 2023 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

乳腺癌是全世界女性中最常见的癌症[1]，也是世界各地女性癌症死亡的主要原因[2]。在过去的几年中，新辅助治疗(NAT)作为乳腺癌治疗的重要组成部分，目前仍处于不断的发展，应用日益广泛。新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)是指患者术前先接受化疗、靶向治疗或内分泌治疗，然后再进行手术治疗的策略，目前已成为局部晚期乳腺癌患者的标准治疗模式和大多数 II~III 期人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2 阶段)阳性(HER2+)和三阴性(triple-negative breast cancer, TNBC)乳腺癌患者的优选治疗模式[3]。有项通过 MRI 评估乳腺癌新辅助化疗的疗效实验表明，比较两组新辅助化疗前后 MRI 指标的变化显示新辅助化疗后病变的最大直径比以前明显减小。表观扩散系数(ADC)显著增加，时间强度曲线(TIC)显示从 III 型到 II/I 型和从 II 型到 I 型的转变，MRI 可以指示乳腺癌病变、ADC 和 TIC 型的最大直径[4]。因此可知 NAT 可以降低乳房原发肿瘤分期，使不可手术的局部晚期病人可以实现手术切除，需要接受乳房切除者获得保乳手术机会，适合保乳手术者获得更好的美容效果，甚至将来还有可能免除乳房手术。NAT 还可以使腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)降期，使需要接受腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)病人可能避免 ALND 及其并发症。同时，NAT 也能帮助指导个体化辅助放疗，联合分子分型、肿瘤负荷及 NAT 疗效个体化确定辅助放疗人群及靶区；NAT 还可以评估和改善预后，通过病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)、残余肿瘤负荷(residual cancer burden, RCB), Neo-Bioscore、Ki-67 等指标评估预后并指导后续全身治疗；同时也能起到体内药敏试验的作用，通过疗效评估，加快新药或新治疗方案的研究、生物学标记物预测疗效的转化研究，对于 NAT 无效病人可以及时更换无交叉耐药方案，有可能提高 pCR 率，改善预后[5]。

2. HER2+乳腺癌新辅助治疗

结合目前临床应用较广的指南及共识，大多数认为 HER2 阳性型局部晚期乳腺癌，如当肿瘤负荷较大(如浸润灶 > 3~5 cm)或伴有区域淋巴结转移时可考虑优选新辅助治疗方案，单独的 HER2 阳性不作为新辅助治疗的依据。自从曲妥珠单抗作为首个治疗 HER2 阳性型乳腺癌的靶向药物问世，之后又有一系列抗 HER2 靶向治疗药物相继应用于临床研究及治疗，包括小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)如拉帕替尼、来那替尼，抗 HER2 分子异源二聚化的药物帕妥珠单抗以及曲妥珠单抗-细胞毒性的共偶联物(T-DM1) [6]。曲妥珠单抗是一种抗 HER2 分子靶向治疗，推荐用于 HER2 阳性癌症患者和乳腺肿瘤大于 1 cm 的患者联合辅助化疗。曲妥珠单抗不应与 AC 同时使用，因为心力衰竭是两种药物相关的不良事件。由于缺乏证据支持该药物单独使用的疗效，不推荐不使用化疗的曲妥珠单抗单药治疗。有前瞻性数据表明，每

周辅助紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗低风险 HER2 阳性 BC 的疗效。对于淋巴结阳性癌的高危患者,在曲妥珠单抗的基础上加入另一种抗 HER2 分子靶向治疗药物帕妥珠单抗。已发现帕妥珠单抗可改善侵袭性疾病患者 DFS,而不会增加不良事件的发生率。抗 HER2 药物的最佳用药时间为 1 年。一个数据集显示,曲妥珠单抗后用奈拉替尼治疗 1 年可改善 DFS。是否给予奈拉替尼治疗应综合考虑复发风险、不良事件和高费用。根据以往的临床试验,推荐使用 T-DM1 (曲妥珠单抗 emtansine)治疗新辅助全身治疗后伴有残留疾病的 HER2 阳性 BC [7]。近期单剂和双剂 HER2 导向治疗的 HER2-NST 试验表明,曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合化疗时,pCR 率最高。这种改进的 pCR 率是否转化为改进的 OS 和 DFS 还有待观察[8]。

3. 三阴性乳腺癌(Triple-Negative Breast Cancer, TNBC)

三阴性乳腺癌(TNBC)占乳腺癌总数的 15%~20%,其特征是雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体-2 (HER2)均阴性[9],尽管 TNBC 的临床行为更具侵略性,但一些研究现在已经表明,这些癌症患者在新辅助化疗后更频繁地发展为病理完全反应[10],其治疗方案有限。根据国际指南和建议,CT 是局部晚期(II 期或 III 期) TNBC 患者的首选方法[11]。新辅助化疗可以缩小原发肿瘤和区域结节的肿瘤体积,从而为手术治疗提供更多选择。多项试验表明,通过新辅助化疗可以缩小肿瘤体积,从而提高 BCS 率[12]。目前,TNBC 患者接受的是以类固醇和蒽环类药物为基础的联合疗法,以铂为基础的疗法也已使用,但尚未被国家指南批准作为一线疗法[13]。研究表明,TNBC 与乳腺癌基因 1 (BRCA1)突变密切相关,与乳腺癌基因 2 (BRCA2)突变携带者或非携带者相比,BRCA1 突变的乳腺癌患者更容易发生 TNBC。含铂化合物对 TNBC 患者、BRCA 突变患者表现出良好的抗肿瘤活性,且药物毒性较弱,患者能很好地忍受,而且,在预后存在的情况下,与未使用铂类的患者相比,其 DFS、OS 率更高。铂类药物在 TNBC 中的地位日益重要,无论单药或联合化疗对提高 TNBC 患者 pCR 率、改善预后均具有潜在价值,尤其是对于部分紫杉蒽环类药物耐药的 TNBC 患者意义重大。然而,铂类药物在 TNBC 患者综合治疗方案的探索仍然任重道远,要更多循证医学证据的支持[14]。TNBC 被认为是最具免疫原性的乳腺癌亚型,其肿瘤浸润淋巴细胞(肿瘤浸润淋巴细胞, TILs)数目、程序性死二受体 - 配体 1 (程序性细胞死亡配体 1, PD-L1)表达水平和肿瘤突变负荷(肿瘤突变负担, TMB)等指标高于其他亚型乳腺癌,提示 TNBC 的肿瘤微环境(肿瘤微环境, TME)免疫活性较强,这为免疫治疗在 TNBC 中的应用和推提供了一定基础[15]。在既往研究中,PD-L1 表达高的患者曾接受 PD-L1 选择性抑制剂 pembrolizumab 治疗。相反,如果无法检测到 PD-L1,那么化疗基本上是 TNBC 的唯一治疗选择[16]。某项关于 TNBC 新辅助治疗系统评价和 meta 分析表明,新辅助 ChT 后 TNBC 的病理完全缓解(pCR)可预测长期临床获益,可作为提高生存率的中间体。常规新辅助 ChT 方案包括蒽环类药物、环磷酰胺和紫杉烷类药物,然而 PD-1 抑制剂加铂类和蒽环类和紫杉烷类药物的 ChT 是目前改善 TNBC 中 pCR 和 DFS/EFS 最有效的方案。化疗骨干的选择、密切随访和积极对症治疗的患者选择对于 PD-1 抑制剂的抗肿瘤活性至关重要。同时,优化患者选择和采取预防措施对于减少严重不良事件和确保治疗依从性至关重要。这些发现证实了官方肿瘤学指南推荐的治疗策略,并为 TNBC 早期的未来试验设计提供了吉祥的方向[17]。基于基因表达谱,BRCA1/2 基因突变与 TNBC 有关;因此,多聚 ADP 核糖聚合酶(poly ADP 核糖聚合酶, PARP)抑制剂被用作治疗这些突变引起的乳腺癌。这些药物包括奥拉帕尼、维利帕尼、尼拉帕尼、鲁卡帕尼和他拉唑帕尼。目前正在 TNBC 中开展维利帕尼和尼拉帕尼的临床试验,但 FDA 已批准奥拉帕尼和他拉唑帕尼用于 BRCA 突变型 TNBC。TNBC 可能缺乏与乳腺癌相关的常规激素受体,但 TNBC 中还有其他激素受体,如糖皮质激素和雄激素受体 AR 是 TNBC 细胞增殖,侵袭,迁移和凋亡的重要组成部分,所有这些都可能导致疾病并发症。使用靶向 AR 的 AR 抑制剂治疗可能有益于 TNBC。目前,恩杂鲁胺正在临床试验中,在不久的将来可以投入到临床上使用。随着科学技术的不断发展,癌症纳米技术领域引起了很多关注,这将为治疗癌症的

新药和将靶向药物准确运输至靶点的运输系统提供更好的技术支持[18]。然而寻找 TNBC 新的有效治疗方案是目前研究热点, 众多关于 TNBC 新辅助化疗方案的临床试验也正在招募或进行中, 这些临床试验大多针对肿瘤血管生成和遗传不稳定性[19]。新辅助治疗给药模式和方案不同使得 TNBC 患者临床获益有差异, 剂量密集方案还在临床评估中。铂类药物及 PARP 抑制剂在 BRCA 基因突变的 TNBC 新辅助化疗中表现出较好疗效, 但因其在化疗期间全身毒副反应较重, 部分患者无法耐受。目前仍需更多研究来寻找有效的预后预测指标及在治疗中选择合适的给药模式和剂量[20]。TNBC 分子亚型众多, 其分子亚型的分类为分子靶向药物开发铺平了道路, 为临床治疗提供更多选择。随着纳米技术、生物分子技术的不断发展在 TNBC 新辅助治疗中的探索也在不断地深入, 相信将来能够研究出, 更加有效的治疗 TNBC 的治疗方法。

4. 结论

总体来讲, 根据乳腺癌的分子分型决定是否需要新辅助治疗以及选择合适的治疗方案。乳腺癌的新辅助治疗虽然取得了较大进展, 但仍有不足。三阴性乳腺癌的恶性程度高且预后差, 与其他类型乳腺癌相比现有治疗方案仍没有办法提高三阴性乳腺癌患者的 pCR。这些均需要在今后研究中探索, 进一步完善乳腺癌新辅助治疗机制[21]。

参考文献

- [1] Wang, H. and Mao, X. (2020) Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 2423-2433. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S253961>
- [2] Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M. and Khan, A.U. (2017) Awareness and Current Knowledge of Breast Cancer. *Biological Research*, **50**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- [3] 毕钊, 王永胜. 乳腺癌新辅助治疗后局部区域处理降阶梯策略[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2023, 44(4): 249-253.
- [4] Liu, Y.G., Wu, M.X., Tan, W.Y., et al. (2022) Efficacy Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer by MRI. *Contrast Media & Molecular Imaging*, **2022**, Article ID: 4542288. <https://doi.org/10.1155/2022/4542288>
- [5] 毕钊, 王永胜. 乳腺癌新辅助治疗策略与手术时机[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(11): 1220-1225.
- [6] 艾宪程, 徐翔宇. HER-2 阳性局部晚期乳腺癌新辅助靶向治疗的研究进展[J]. 当代医学, 2021, 27(23): 190-194.
- [7] Shien, T. and Iwata, H. (2020) Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **50**, 225-229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- [8] Gallagher, K.K. and Ollila, D.W. (2019) Indications for Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *Advances in Surgery*, **53**, 271-292. <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2019.04.013>
- [9] 陈安莉, 沈浩元, 王舒. 三阴性乳腺癌新辅助治疗的临床研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(3): 566-571.
- [10] Derakhshan, F. and Reis-Filho, J.S. (2022) Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annual Review of Pathology*, **17**, 181-204. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042420-093238>
- [11] Burstein, H.J., Curigliano, G., Loibl, S., et al. (2019) Estimating the Benefits of Therapy for Early-Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **30**, 1541-1557. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235>
- [12] Chaudhary, L.N., et al. (2018) Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? *Surgical Oncology Clinics of North America*, **27**, 141-153.
- [13] Moore-Smith, L., Forero-Torres, A. and Stringer-Reasor, E. (2018) Future Developments in Neoadjuvant Therapy for Triple-Negative Breast Cancer. *The Surgical Clinics of North America*, **98**, 773-785. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.04.004>
- [14] 黄美玲, 李南林. 三阴性乳腺癌新辅助化疗中铂类的地位[J]. 医学争鸣, 2019, 10(3): 15-17.
- [15] 何李华, 朱秀之, 江一舟. 三阴性乳腺癌免疫治疗研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(8): 842-853.
- [16] Sher, N.M., et al. (2022) Effects of Lipid Based Multiple Micronutrients Supplement on the Birth Outcome of Under-

weight Pre-Eclamptic Women: A Randomized Clinical Trial. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **38**, 219-226.
<https://doi.org/10.12669/pjms.38.1.4396>

- [17] Lin, Y.-Y., Gao, H.-F., Yang, X., *et al.* (2022) Neoadjuvant Therapy in Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, **66**, 126-135.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.006>
- [18] Obidiro, O., Battogtokh, G. and Akala, E.O. (2023) Triple Negative Breast Cancer Treatment Options and Limitations: Future Outlook. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 1796. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071796>
- [19] 张磊. 三阴性乳腺癌新辅助化疗研究进展[J]. 中国处方药, 2021, 19(9): 21-22.
- [20] 何建林, 梅振宇, 盛勇, 等. 三阴性乳腺癌新辅助治疗研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2018, 10(5): 330-332.
- [21] 张亚楠, 宋晓宇, 汪胤, 等. 乳腺癌新辅助治疗研究进展[J]. 癌症进展, 2022, 20(22): 2284-2288.