

ment of the National Kidney Foundation(NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease(NIDDK)[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(4): 617-622.

[15] Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramapril; the HOPE randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2001, 134: 629-636.

[16] Matthew F, Yu Y, Khan KT, et al. A prospective study of micro-albuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population[J]. Am J Epidemiol, 2004, 159(3): 284-293.

[17] 潘柏申. 心脏标志物的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(1): 124-126.

[18] Li L, Takemura G, Li Y, et al. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. Circulation, 2006, 113(4): 535-543.

[19] Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency[J]. N Engl J Med, 2006, 354: 131-140.

[20] Cice G, Benedetto AD, D'Isa S, et al. Effects of telmisartan added to angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure; a double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(21): 1701-1709.

(收稿日期: 2010-12-20 修回日期: 2011-03-15)

· 综 述 ·

三阴性乳腺癌研究新进展

范原铭¹综述, 顾玲²审校

(1. 重庆市长寿区人民医院外科 401220; 2. 重庆市江北区石马河社区卫生服务中心普外科 400021)

关键词: 流行病学; 三阴性乳腺癌; 病理学; 化疗; 分子靶向治疗; 基因治疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.20.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)20-2070-04

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 在中国占全身各种恶性肿瘤的 7%~10%, 其发病率呈逐年上升趋势。部分大城市报道乳腺癌占女性恶性肿瘤之首位^[1]。通常经过免疫组化检测后雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)以及人表皮生长因子受体 2(HER2)均表达阴性的乳腺癌患者则由于其缺乏特异的靶向治疗, 预后较差, 故有学者为此提出了三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)的概念。本文着重阐述三阴性乳腺癌的流行病学、病理学、临床特点以及治疗预后等相关方面的新进展。

1 三阴性乳腺癌的流行病学特点

Anders 等统计数据表明: 全球每年约 100 万妇女确诊为乳腺癌, 其中约 17% 为三阴性乳腺癌。2009 年大约有 192 370 例美国女性被诊断为乳腺癌, 三阴性乳腺癌的患者占 15% 以上, 并且常见于较为年轻的绝经前非洲裔美国及西班牙妇女。Sant Antonio 乳腺中心的研究表明非洲裔美国女性三阴性乳腺癌的发病率为白人妇女的 2 倍左右。而在 ER/HER2 双阳性及 ER+/HER2- 病例组中则不能观察到这样的差异^[2]。韩国报道的三阴性乳腺癌比例为 14.7%^[3], 日本则为 15%^[4]。中国目前尚无多中心、大样本的相关研究数据报道。但有报道称其比例应低于黑种人, 且高于白种人^[5]。不同种族间的发病率差异是否基因及其突变是造成这些差异的根本原因。Lakhani 等^[6]提出: 具有乳腺癌 1 号基因(BRCA1)突变基因的患者可能更易于罹患三阴性乳腺癌, 并且其多为基底细胞样型(basal-like phenotype, BP)。Livasy 等^[7]指出: 三阴性乳腺癌常有 BRCA1 和 p53 的突变, 并且约 50% 的病例高表达表皮生长因子受体(EGFR)。所以, 分子生物学水平的相关研究对于解释三阴性乳腺癌的分布及发病率差异似乎能给出较为满意的答案。

2 三阴性乳腺癌的病理和分子学特点

在乳腺癌的病理分型中, 导管型排在第 1 位, 小叶型第 2

位, 髓样癌较为少见。不同的分型主要是利用形态学以及分子生物学的方法来明确。2000 年 Perou 等^[8]通过 cDNA 微阵列技术分析来自 42 个乳腺癌患者 65 份手术切除标本的基因表达特征, 将乳腺癌分为 5 种亚型: 导管 A 型, 导管 B 型, HER2 过表达型, BP 和正常乳腺样型。Ismail-Khan 和 Bui^[9]曾指出大约 85% 的三阴性乳腺癌是 BP 型。但 BP 乳腺癌的区分主要是利用形态学方面的技术, 而三阴性乳腺癌则是通过免疫组化的方法来明确。两者间存在着交错重叠, 但越来越多的研究表明三阴性乳腺癌并非 BP 天然的替代者。

Nielsen 等^[10]发现大部分乳腺癌细胞表达低分子量的细胞角蛋白, 包括 CK7、CK8、CK18 和 CK19 等。Parikh 等^[11]发现 CK19 作为一种导管上皮细胞标记物, 其表达缺失和乳腺癌的局部复发明显相关, 并且与远处转移及总生存率相关。CK19 在三阴性乳腺癌中的阳性表达率高达 95.9%, 而在浸润性胆管癌和黏液腺癌的阳性表达率为 100%。因此, 可以通过 CK19、CK5/6、CK14 的染色结果将三阴性乳腺癌分为两类: 一类是预后较差的基底型, 另一类是预后较好的包括黏液腺癌、髓样癌在内的非基底型。除此之外, 雄激素受体、ADP-核糖聚合酶 1(PARP1)以及蛋白激酶 B 等分子标记物都可以从分子水平了解三阴性乳腺癌的特征, 从而指导临床治疗^[12]。

Srlie 等^[13]指出: 促有丝分裂原活化蛋白激酶 K(MAPK)属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能被多种细胞信号激活, 活化后的信号通过细胞外调节蛋白激酶(ERK)等下游分子信号传导到核内, 作用于核内转录因子, 调节基因在细胞增殖、分化和凋亡中起关键作用。Eralp 等^[14]的研究显示, MAPK 在三阴性乳腺癌中的阳性表达率为 34.9%, 而 MAPK 过表达者常对蒽环类化疗药物敏感。另外, Turner 和 Reis-Filho^[16]的研究发现三阴性乳腺癌患者广泛表达小分子热休克蛋白- $\alpha\beta$ -晶体蛋白。 $\alpha\beta$ -晶体蛋白的过表达不依赖 EGF 和 anchorage 的细胞生长及增加细胞迁移和浸润。故 $\alpha\beta$ -晶体蛋白的过表达是乳腺癌一个

独立的预后因子,提示预后不良。

前面提到三阴性乳腺癌在不同人群中的分布比例有差异性,而这种差异主要来源于于基因水平的改变。目前,大量的实验结果证明三阴性乳腺癌和基底细胞乳腺癌与 BRACA1 通路严格有关。BRACA1 基因染色体 17q12-21,编码的蛋白含有 1 863 个核酸残基,它在双链 DNA 断裂修复中发挥重要作用^[16]。三阴性乳腺癌中大约有 30% 伴 BRACA1 基因突变。BRACA1 基因突变可以导致遗传不稳定,增加患者肿瘤发生和转移的风险^[17]。

PTEN(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)作为惟一新发现的抑癌基因,位于 10q23.3,转录产物为 515 kb mRNA。它可能通过去磷酸化参与细胞调控。因此,PTEN 可能与酪氨酸激酶竞争共同的底物,在肿瘤的发生、发展中起重要作用。Cleator 等^[18]报道约 80% 的三阴性乳腺癌表达 PTEN,故这类患者可能对于辅助化疗更敏感,生存率更高。

1991 年人类首次从黑色素瘤细胞中发现并克隆了第一个黑色素瘤相关抗原基因(melanoma associated antigen, MAGE)。NY-ESO-1 抗原是近年发现的一种肿瘤特异性抗原,属于癌症睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA)家族。Curigliano 检测了三阴性乳腺癌细胞 MAGE-A 及 NY-ESO-1 的表达率,分别为 26% 和 18%,均显著高于非三阴性乳腺癌组($P=0.04$)。

3 三阴性乳腺癌的临床特点

三阴性乳腺癌以侵袭性的临床表现为特征,与其他类型相比,有着最差的总生存率和无病生存期^[19];腋窝淋巴结转移率低,但肺转移的发生较早;局部复发率高,复发危险多发生在治疗后的 1~3 年内,大多数患者在 5 年内死亡^[20]。在临床病理学方面,三阴性乳腺癌拥有肿瘤直径大、肿瘤细胞多存在中央坏死、有较高的增殖活性^[21]。另外, MRI 检查通常发现约 97% 的三阴性乳腺癌为肿块型病变^[22]。

肿瘤细胞较早的转移在三阴性乳腺癌患者中极为常见,主要表现为通过血液循环转移到肺、肝、脑等脏器。Heitz 等^[23]研究指出大约 13% 的三阴性乳腺癌患者发生脑转移,并且发生时间较早,多在发病后 2 年内。2007 年 Kaplan 发现:尽管按照 NCCN 的方案进行治疗, T₁N₀ 的三阴性乳腺癌患者在接受加倍剂量化疗的情况下,其肿瘤细胞转移率仍高于其他类型的乳腺癌患者 2 倍之多。尽管一些报道称三阴性乳腺癌较其他类型乳腺对化疗有更高的敏感性,但其预后仍然为最差。Hurvitz 等^[24]指出三阴性乳腺癌患者在术后早期对紫杉醇类及蒽环类化疗药物有较好的反应性,但其后表现出了较短的无进展生存期,其主要原因在于三阴性乳腺癌具有较强的转移浸润性。Liedtke 等^[25]的研究表明:当化疗后肿瘤达到完全缓解时,三阴性乳腺癌组与非三阴性乳腺癌组的总体生存率比较差异无统计学意义($P=0.24$)。但如果肿瘤细胞仍有残余时,两组的总生存率有显著差异,三阴性乳腺癌组远低于非三阴性乳腺癌组($P<0.01$)。该研究表明三阴性乳腺癌肿瘤细胞具有更强的细胞增殖率,并且其导致死亡多发生在 3 年内。而 Miller 等^[26]指出进展期三阴性乳腺癌患者即使在接受包括贝伐单抗(bevacizumab)在内的一线药物治疗后,其生存率最多也只有 4 个月。

4 三阴性乳腺癌的治疗新进展

4.1 化疗 Freedman 等^[27]指出:三阴性乳腺癌由于缺乏激素受体及 HER2 表达,故对内分泌治疗及曲妥珠单抗靶向治疗无明显效果,且治疗后局部放疗效果不佳。故目前化疗是主

要治疗手段。

Aogi 等通过临床药物试验后得出结论:作为西方公认的有效化疗方案,吉西他滨联合紫杉醇类药物化疗对日本三阴性乳腺癌患者具有明确的治疗效果。56 例日本乳腺癌患者在接受吉西他滨联合紫杉醇类药物化疗 7.5 个疗程后,肿瘤细胞对药物反应率为 35.7%,平均生存率为 27.1 个月。出现最常见的 3 种不良反应为中性粒细胞减少症(82.1%)、白细胞减少症(62.5%)以及 ALT 升高(14.3%)。

Carey 等^[28]分析不同类型乳腺癌患者对 AC 方案新辅助化疗的疗效,发现 HER2(-)/ER(-) 组乳腺癌对 AC 方案最为敏感,CR 为 29%,PR 为 56%,总有效率达 85%。Torriss 等采用 4 个周期 ECF 方案序贯 3 个周期紫杉醇方案治疗,30 例三阴性乳腺癌患者,有效率为 86%,其中 PCR 40%。26 例患者手术切除,2 年无病生存率为 87.5%。Wang 等^[29]的研究同样证实三阴性乳腺癌患者对蒽环类及紫杉类方案的新辅助化疗较敏感,部分能达到完全缓解。但对新辅助化疗后不能达到完全缓解的患者则复发早、预后差。

Sirohi 等^[30]做了 94 例三阴性乳腺癌的临床药物试验,结果发现含铂化疗方案可以提高三阴性乳腺癌患者的有效率。可能的原因是由于三阴性乳腺癌常伴有 BRCA1 突变,而 BRCA1 的一个主要作用是参与双链 DNA 断裂的修复, BRCA1 缺陷导致这种修复功能的缺失。因此,对导致 DNA 链间交联的药物如烷化剂、丝裂霉素 C 和铂类敏感。Uhm 等^[31]回顾性地研究三阴性乳腺癌患者对含铂化疗方案的反应性。约 106 例三阴性乳腺癌患者在接受 1~2 疗程化疗后其缓解率可达到 39%,与其他类型乳腺癌无明显差别。而其生存时间(19 个月)与其他类型病例生存时间(50 个月)差异有统计学意义($P=0.037$)。这种差异与三阴性乳腺癌具有快速浸润性生长及较强耐药性的特点不无关系。

Pritchard 等^[32]指出考虑到三阴性乳腺癌具有较高复发及侵袭风险,即使是瘤体小于 1 cm 的情况下,仍然推荐使用辅助化疗。通常情况下较多使用大剂量蒽环类药物,提高化疗剂量强度。Tan 和 Reis-Filho^[33]提出:尽管使用 CMF 方案可能可以改善三阴性乳腺癌的预后及生存期,但目前仍无试验数据加以佐证。因此,对于蒽环类药物和 CMF 方案谁更优的争论仍在继续。

Gluzl 等的研究将 236 例三阴性乳腺癌患者分为两组:DD 组接受 C₆₀₀M₄₀F₆₀₀ 方案化疗 4 个疗程,HD 组接受 E₉₀C₆₀₀ 2 个疗程 + E₉₀C₃₀₀₀ 三胺硫磷₄₀₀ 2 个疗程。最后结果为:5 年生存率,HD 62%,DD 41% ($P=0.004$);总生存率,HD 76%,DD 61% ($P=0.007$)。由此判断提高化疗药物剂量及强度可能可以提高三阴性乳腺癌的化疗效果。

4.2 分子靶向治疗 肿瘤的分子靶向治疗,是指在细胞分子水平上,针对已经明确的致癌位点(该位点可以是肿瘤细胞内部的一个蛋白分子,也可以是一个基因片段),来设计相应的治疗药物。药物进入体内会特异地选择致癌位点发生作用,通过阻断肿瘤细胞或相关细胞的信号转导,控制细胞基因表达的改变,从而产生抑制或杀死肿瘤细胞。由于三阴性乳腺癌细胞在激素受体及表皮生长因子方面均为阴性,目前,尚无靶向治疗药物大量应用于临床治疗的报道。但由于大部分三阴性乳腺癌高表达 EGFR,因此,EGFR 抑制剂及其单克隆抗体联合化疗治疗或许可以提高其疗效。Tan 和 Swain^[34]的临床试验结果表明夕妥昔单抗联合化疗治疗 EGFR 过表达的三阴性乳腺癌可以提高其客观有效率。而作为 EGFR 酪氨酸激酶常见抑制剂如 Gefitinib,目前,尚无文献报道证实其临床治疗效果。

达沙替尼是 src 通路的抑制剂,它能抑制 C-kit、bcl 激酶,在临床前研究中显示出对三阴性乳腺癌的抑制作用。另外,舒尼替尼作为 VEGFR、PDGFR、KIT 等多种受体的酪氨酸激酶抑制剂,目前已进行 II 期临床研究^[35]。目前,贝伐单抗与紫杉醇联合治疗已被美国 FDA 批准用于 HER2 阴性乳腺癌的一线治疗方案^[36]。

4.3 基因治疗 随着分子生物学及基因技术的飞速发展,近年来关于针对三阴性乳腺癌基因治疗方面的报道开始出现。Telli 和 Ford^[37]指出由于三阴性乳腺癌患者 BRCA1 基因存在突变,经过针对基因转导及突变机制的研究,可以寻找到治疗三阴性乳腺癌的特殊靶点,通过基因修复或基因损伤的技术进行治疗。但针对基因修复技术的临床应用,难以得到有用的实验数据加以佐证。因此,目前更多的关于三阴性乳腺癌基因治疗的报道,均为基因技术与化疗相结合的内容。

聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)是核酶的一种基本组成部分,作为 DNA 单链或双链的传感器,它在 DNA 损伤应答中起关键作用。Griffin 和 Curtin^[38]报道由于化疗药物对肿瘤细胞 DNA 的损伤导致核酶 PARP 大量激活,并促进了 DNA 修复,因此,削弱了药物对肿瘤细胞的杀伤作用。而 PARP 抑制剂能有效阻断 PARP 对 DNA 修复过程的介导,从而增加肿瘤细胞对放疗及烷基化试剂的敏感性。Hashimoto 和 Tamura^[39]对 II 期三阴性乳腺癌患者使用 PARP 抑制剂,并结合卡铂和 2,2-二氟脱氧胞嘧啶核苷的方法用于临床治疗。患者取得了更长的无进展生存时间。并且将该技术应用于基底细胞样型乳腺癌患者后同样可以取得满意效果。Curigliano 报道目前已经有针对三阴性乳腺癌治疗的基因疫苗进入基础研究阶段,但尚无临床应用的报道。

5 结 语

三阴性乳腺癌作为乳腺癌的一种特殊亚型,拥有其独一无二的分子学及临床特性,在临床治疗过程中同样具有一定的难度。目前,主要的研究方向集中在对三阴性乳腺癌的相关风险因子、生物学活性等方面,而最终的目标则是获得有效的预防及治疗指南。目前,作用于 EGFR、VEGF 及 PARP 等生物靶点抑制剂已经应用于临床或临床实验。随着对相关治疗靶点、肿瘤标记物的研究逐步加深,相信可以设计出更多、更有效的治疗方案,从而增加三阴性乳腺癌的临床治疗有效率,改善患者预后。

参考文献:

- [1] Zheng G, Peng F, Ding R, et al. Identification of proteins responsible for the multiple drug resistance in 5-fluorouracil-induced breast cancer cell using proteomics analysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(10): 1477-1488.
- [2] Jemal A, Siegel IR, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(4): 225-249.
- [3] Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, et al. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer [J]. *Hym Pathol*, 2006, 37(9): 1217-1226.
- [4] Sara M, Bando Y, Takahashi M, et al. Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2008, 97(1): 30-34.
- [5] Lin C, Chen SY, Chen LS, et al. Triple negative breast carcinoma is a prognostic factor in Taiwanese women [J].

- BMC Cancer*, 2009, 18(9): 192-197.
- [6] Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and p53 in patients with mutations in BRAC1 and BRAC2 [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9): 2310-2318.
- [7] Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(2): 264-271.
- [8] Perou CM, Sortlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors [J]. *Nature*, 2000, 406(6): 747-752.
- [9] Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Control*, 2010, 17(3): 173-176.
- [10] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(16): 5347-5367.
- [11] Parikh RR, Yang Q, Higgins SA, et al. Outcomes in young women with breast cancer of triple-negative breast phenotype: the prognostic significance of CK19 expression [J]. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(1): 35-42.
- [12] Shiu KK, Tan DS, Reis-Filho JS. Development of the therapeutic approaches to "triple-negative" phenotype breast cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2008, 12: 1123-1137.
- [13] Srlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 98(19): 10869-10874.
- [14] Eralp Y, Derin D, Ozluk Y, et al. MAPK overexpression is associated with anthracycline resistance and increased risk for recurrence in patients with triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(4): 669-674.
- [15] Jose V, Moyano Joseph R, Evans JR, et al. Alpha B-Crystallin is a novel oncoprotein that predicts poor clinical outcome in breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(1): 261-270.
- [16] Turner NC, Reis-Filho. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype [J]. *Oncogene*, 2006, 25(43): 5846-5853.
- [17] Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(19): 1482-1485.
- [18] Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(3): 235-244.
- [19] Dent R, Trudeau M, Pritchard KJ, et al. Triple negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 4429-4434.
- [20] Tischkowitz M, Burnet JS, Begin LR, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 134-142.

- [21] Yuli C, Shao N, Rao R, et al. BRCA1a has antitumor activity in TN breast, ovarian and prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2007, 26(41): 6031-6037.
- [22] Chen JH, Agrawal G, Feig B, et al. Triple-negative breast cancer; MRI features in 29 patients[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(12): 2042-2043.
- [23] Heitz F, Haeter P, Traut A, et al. Cerebral metastasis (CM) in breast cancer with focus on triple-negative tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1010-1017.
- [24] Hurvitz SA, Allen HJ, Moroosse RL, et al. A phase II trial of docetaxel with bevacizumab as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer(TORI B01)[J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10(4): 307-312.
- [25] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26: 1275-1281.
- [26] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(26): 2666-2676.
- [27] Freedman GH, Anderson PR, Li T, et al. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast conserving surgery and radiation[J]. *Cancer*, 2009, 115(5): 946-951.
- [28] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple-negative paradox primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8): 2329-2334.
- [29] Wang S, Yang H, Tong F, et al. Response to neoadjuvant therapy and disease free survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 30(2): 255-258.
- [30] Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(11): 1847-1852.
- [31] Uhm JE, Park YH, Yi SY, et al. Treatment outcomes and clinicopathologic characteristics of triple-negative breast cancer patients who received platinum-containing chemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(6): 1457-1462.
- [32] Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, et al. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(2): 453-461.
- [33] Tan DS, Reis-Filho JS. Comparative genomic hybridisation arrays: high-throughput tools to determine targeted therapy in breast cancer[J]. *Pathobiology*, 2008, 75(2): 63-74.
- [34] Tan AR, Swain SM. Therapeutic strategies for triple-negative breast cancer[J]. *Cancer J*, 2008, 14(6): 343-351.
- [35] Kilburn LS. Triple negative breast cancer; a new area for phase III breast cancer clinical trials[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2008, 20(1): 35-39.
- [36] Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11): 1806-1810.
- [37] Telli ML, Ford JM. Novel treatment approaches for triple-negative breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10(Suppl 1): 16-22.
- [38] Griffin RJ, Curtin NJ. The role of inhibitor poly-ADP-ribose polymerase as resistance modifying agent in cancer therapy[J]. *Biochimie*, 2005, 77: 408-422.
- [39] Hashimoto K, Tamura K. Breakthrough breast cancer treatment--PARP inhibitor, BRCA, and triple negative breast cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2010, 37(7): 1187-1191.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-02-19)

(上接第 2051 页)

的进行 患者在抗肿瘤治疗的过程中都不同程度上存在不良反应, 提高患者的身体素质可避免抗肿瘤治疗中的不良反应的发生或降低不良反应的程度^[4]。在本病例中通过加强肠内营养治疗, 降低了患者放、化疗期间高代谢反应和不良反应的程度, 进一步改善了患者对放、化疗的顺从性, 增加了患者对放、化疗的敏感性和耐受能力, 保证了患者放、化疗的正常进行^[5]。

3.3 肠内营养治疗有助于对保护肿瘤患者的肝、肾功能、提高免疫力的作用 在抗肿瘤治疗中因治疗所产生的不良反应对患者的肝、肾功能及免疫力都有一定的损坏^[6-7]。从本病例可以看到, 给予肠内营养治疗对缓减患者肝、肾功能的损伤, 维持体内总蛋白、清蛋白以及血红蛋白的水平, 提高免疫力都有一定的作用。可以说, 肠内营养治疗对提高患者的营养状况, 延长生命具有一定的促进作用。

综上所述, 给予肿瘤患者个性化肠内营养治疗, 提供适宜的能量和优质氨基酸, 有助于稳定患者的生命体征, 有助于维护患者的各项生化指标的的正常和提高自身的免疫力, 保证抗肿瘤治疗的顺利实施。实践证明, 肠内营养的运用在临床肿瘤综合治疗中是安全、有效的。研究肿瘤营养学在临床中的运用, 有助于肿瘤综合治疗在临床上的顺利进行和提高患者的生

存质量。

参考文献:

- [1] 荫士安, 汪之顷 主译. 现代营养学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 134-178.
- [2] 葛可佑. 中国营养科学全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 106-204.
- [3] 黎介寿. 肿瘤营养学的兴起及临床应用[J]. *临床营养通讯*, 2004, 24(3): 104-106.
- [4] 蔡东联. 实用营养学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 74-125.
- [5] 李苏宜. 肿瘤内科的临床营养支持治疗[N]. *中国医学论坛报*, 2009-11-06.
- [6] 林锋. 恶性肿瘤患者营养支持的纷争与共识[J]. *临床营养学现状*, 2009, 1(1): 76-79.
- [7] 江志伟, 黎介寿, 李宁. 恶性肿瘤患者的肠内营养支持[J]. *临床营养学现状*, 2009, 1(3): 46-47.

(收稿日期: 2010-10-22 修回日期: 2011-02-21)