

2014,90(4):73,1-11.

[18] Kuroda Y, Dezawa M. Mesenchymal stem cells and their subpopulation, pluripotent muse cells, in basic research and regenerative medicine [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2014,297(1):98-110.

[19] Fernandez Tde S, de Souza Fernandez C, Mencialha AL. Human Induced pluripotent stem cells from basic research to potential clinical applications in c-ancer [J]. *Biomed Res Int*, 2013,2013:430290.

[20] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. *Cell*, 2006,126(4):663-676.

[21] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors [J]. *Cell*, 2007,131(5):861-872.

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.16.045

[22] Medrano JV, Ramathal C, Nguyen HN, et al. Divergent RNA-binding proteins, DAZL and VASA, induce meiotic progression in human germ cells derived in vitro [J]. *Stem Cells*, 2012,30(3):441-451.

[23] Niu Z, Hu Y, Chu Z, et al. Germ-like cell differentiation from induced pluripotent stem cells (iPSCs) cell biochemistry and function [J]. *Cell Biochem Funct*, 2013,31(1):12-19.

[24] Medrano JV, Simon C, Pera RR. Human germ cell differentiation from pluripotent embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2014,1154:563-578.

(收稿日期:2014-11-08 修回日期:2015-02-10)

狄诺塞麦治疗恶性肿瘤骨转移研究进展

赵蔚, 彭亚琪 综述, 任庆兰[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院肿瘤科 400016)

[关键词] 骨肿瘤; 狄诺塞麦; RANK/RANKL/OPG 轴

[中图分类号] R730.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)16-2276-04

骨是大部分实体肿瘤的常见转移部位,其中以乳腺癌及前列腺癌尤为常见^[1-2]。恶性肿瘤骨转移可导致严重骨相关事件(skeletal related event, SRE)发生, SRE 在病变局部表现为骨痛、病理性骨折、脊髓压缩性骨折、膀胱、直肠及生殖系统的功能障碍等, 全身性改变包括高钙血症及肾衰竭等^[2-3]。

由此可见骨转移瘤所致的 SRE 严重影响患者的生活质量、生存时间,并增加了患者的经济压力^[4],因此选择合理有效的治疗手段非常重要。恶性肿瘤骨转移的治疗方法多包括药物治疗、放射治疗、手术治疗以及分子靶向治疗,各项治疗措施疗效各异^[3],其中靶向治疗是针对疾病发生发展过程中起关键作用的某个信号转导通路,抑制或逆转疾病的发生发展,而将不良反应降至最低。近年来在这个思路的指导下各种新药层出不穷,在多种疾病的治疗上也取得了里程碑式的进展^[5-6]。本文主要探讨近年新上市的一种针对骨转移中重要信号通路细胞核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of NF κ B, RANK)/RANK 配体(RANK ligand, RANKL)/骨保护因子(osteoprotegerin, OPG)轴(RANK/RANKL/OPG 轴)的分子靶向药物狄诺塞麦的作用机制、目前应用于临床的疗效及前景。

1 恶性肿瘤骨转移机制

骨转移的发展过程中存在 4 个基本要素:癌细胞,成骨细胞,破骨细胞以及提供癌细胞生长的骨基质^[2]。100 多年前, Stephen Paget 提出“种子和土壤”假说,即转移性癌细胞(即种子)更倾向于在富含营养物质的骨基质(即土壤)中定植,这些营养物质包括纤维母细胞生长因子、转化生长因子 β 、胰岛素样生长因子 I 和 II、血小板源生长因子和骨形成蛋白等,当破骨细胞通过分泌蛋白酶等增进骨吸收的同时,大量生长因子也随之释放,成为癌细胞生长的沃土^[1]。

转移性癌细胞不能直接破坏骨质,其发生转移首先要激活破骨细胞分化成熟,再由破骨细胞介导骨质吸收造成肿瘤性骨质破坏才能进一步在局部继续种植生长,此时涉及一个重要的信号转导通路,即 RANK/RANKL/OPG 轴。RANK 是 RANKL 刺激破骨细胞分化和成熟的惟一靶受体,在破骨细胞膜上的表达数量也是相对稳定的;人 RANKL 属于肿瘤坏死因子(TNF)超家族成员, RANKL 基因编码两种形式的 II 型跨膜蛋白和一种分泌蛋白,在体内 RANKL 主要以膜结合蛋白的形式存在,主要由成骨细胞、骨髓基质细胞表达,可与破骨细胞表面 RANK 结合后促进破骨细胞前体分化成熟,此外, RANKL 还高表达于淋巴结、胸腺、肺,在脾、淋巴细胞、骨骼肌、胃及甲状腺等器官组织也可检测到表达。OPG 亦属于 TNF 受体家族成员,是一种分泌型糖蛋白,同样为 RANKL 的受体,在多数器官中 OPG 均高度表达,它通过与 RANKL 结合竞争性阻断 RANKL/RANK 的相互作用,抑制破骨细胞分化、减少骨吸收^[3-4,7]。

破骨细胞膜上的 RANK 数量较为稳定,几乎没有哪种骨诱导因子能影响它的表达^[5],因此骨组织局部微环境中 RANKL 和 OPG 表达的相对水平(即 RANKL/OPG)是决定破骨细胞形成及活性的关键,其最终决定骨的吸收和形成,若 OPG 表达水平高于 RANKL,则破骨细胞形成受抑;若 OPG 表达水平低于 RANKL,则破骨细胞形成活跃。体内许多因素均可以通过改变 OPG 及 RANKL 表达水平来调控破骨细胞活性^[8],有研究表明严重溶骨性破坏的患者 RANK/RANKL/OPG 比值比对照组明显升高,提示 OPG 表达减少或 RANKL 表达增加与溶骨性骨破坏密切相关^[9]。

因此,在恶性肿瘤骨转移时骨组织破坏的主要机制是肿瘤

细胞上调破骨细胞活性,促进骨吸收,导致骨组织发生溶骨性破坏,被破坏的骨基质释放出多种细胞因子,这些细胞因子又促进肿瘤细胞在骨基质中生长,进而促进肿瘤细胞在骨组织中侵袭性生长,释放出更多细胞因子,形成恶性循环。在恶性肿瘤骨转移的过程中,破骨细胞的激活是关键步骤,而其中 RANK/RANKL/OPG 轴发挥了重要作用^[3-4,7]。

2 狄诺塞麦作用机制

狄诺塞麦是一种人源性靶向 RANKL 的单克隆抗体,其对人类 RANKL 具有高亲和力和特异性^[7]。最初主要用于绝经后妇女骨质疏松以增加患者骨密度,降低患者骨折风险,2010 年 11 月狄诺塞麦正式由 FDA 批准用于预防实体瘤骨转移患者的 SRE^[10]。其作用机制与前面所讲的骨转移机制密切相关,因为作为 RANKL 受体之一的 OPG 属于 TNF 受体家族成员,正常情况下仅与多余的 RANKL 相结合,从而达到 RANK/RANKL/OPG 通路的相对平衡^[3,4,7],而狄诺塞麦为 RANKL 的人源性单克隆抗体,其通过竞争性与 RANKL 结合,阻断了 RANK/RANKL 结合,从而阻断肿瘤骨转移最关键的破骨细胞激活这一步骤,进而阻断了恶性肿瘤骨转移的通路。目前临床已广泛应用于乳腺癌、前列腺癌、骨巨细胞瘤、肾癌、泌尿系统肿瘤等实体肿瘤预防骨相关事件,以期提高患者生活质量,并且证实起到一定的疗效^[1-5]。

3 狄诺塞麦预防 SRE 作用

狄诺塞麦通过预防癌症患者的骨质流失,从而可以达到预防 SRE。一个大型前列腺癌试验显示狄诺塞麦组和安慰剂组之间的骨密度(bone mineral density, BMD)存在显著的差异,狄诺塞麦组增加的 BMD 与安慰剂组之间存在差异;同样的,狄诺塞麦在减少椎体骨折率方面也存在优势^[11]。在另一个大型乳腺癌试验(HALT-BC)中包括激素受体阳性且正在接受辅助性芳香化酶抑制剂治疗的乳腺癌患者,其腰椎 BMD 也较安慰剂组有所增加,且其骨转换标志物有所降低,而以上两个试验中两组之间不良事件的发生没有差异^[12]。

对于预防 SRE,目前临床上广泛应用于恶性肿瘤骨转移的药物为双磷酸盐类。而理论上讲,因狄诺塞麦是 RANKL 的人源化单克隆抗体,与体内的天然封闭性抗体 OPG 相当,故其亲和力强;因其在体内只与 RANKL 结合,而不与其他 TRAIL 或 TNF 相结合,故其特异性比 OPG 高;因其生物半衰期长于 OPG,可以在体内作用更长时间,故用药周期长;因其为人源化单克隆抗体,在体内不会产生中和性抗体,故几乎不会产生耐药^[7]。以上几个方面均优于目前广泛应用的双磷酸盐类。

从临床试验的相关结果看。在 I 期试验中对狄诺塞麦的药物安全性,药代动力学和药效学与双磷酸盐类进行比较,结果显示狄诺塞麦的骨转化标志物呈剂量-依赖的方式快速减少,并且其安全好,患者更加耐受^[13]。另外,两个独立的 II 期试验评估了狄诺塞麦对乳腺癌患者骨转移多次给药方案的疗效和安全性,结果显示在初次接受治疗的乳腺癌骨转移患者中狄诺塞麦对于抑制骨转移的进展,较第四代双磷酸盐更有优势^[14]。有 III 期试验直接比较了狄诺塞麦和唑来膦酸在转移性乳腺癌患者中的作用,狄诺塞麦主要延迟的是首次发生 SRE 的时间;此外,狄诺塞麦显著降低了多发的 SRE(由分析随后发生的 SRE 的时间得出)的风险;而两个处理之间的严重不良事件的发生率相似,更重要的结论是唑来膦酸组更易出现发热、骨痛、关节痛、肾衰竭等,而狄诺塞麦发生了更多的是低钙血症、牙痛,而不是下颌骨坏死(ONJ)^[15]。在 Fizazi 等^[16]的试验中,对比了唑来膦酸和狄诺塞麦在前列腺癌中的作用,结果

显示狄诺塞麦组首次发生 SRE 的时间比唑来膦酸组延迟。而在急性药物反应和肾毒性方面,狄诺塞麦也比唑来膦酸更安全^[16]。以上各项试验结果表明狄诺塞麦在减少骨质流失,延迟首次发生 SRE 的时间等方面有明显效果,并且其安全性及效果均明显优于双磷酸盐。

4 狄诺塞麦预防骨转移的作用

对于人们更为期待的总生存期(OS),狄诺塞麦并无显著优势。虽然从理论上来说干扰骨的 RANKL/RANK/OPG 轴就有可能阻断骨转移的通路,延缓骨转移进展。同时在 1 项晚期乳腺癌的动物模型中狄诺塞麦减轻了骨的肿瘤负荷,阻碍了肿瘤进展,延长了小鼠的生存期^[17]。但是,在 1 项 III 期试验中,对于目前无骨转移但具有骨转移的高危因素且已行去势治疗的前列腺癌患者中,狄诺塞麦组与安慰剂组相比,其 OS 组间并无差异,但狄诺塞麦显著延迟了骨转移的时间,延长了无骨转移的生存时间,其中位的平均无骨转移生存时间增加^[18],但更多的动物实验及临床实验结果也未达到预期效果。目前较为普遍的解释是因为破骨细胞的激活并非只有 OPG、RANKL、RANK 的参与,还有许多相关的因子,如 M-CSF 和 sRANKL 等均参与调节破骨细胞的激活,而狄诺塞麦只是阻断了 RANKL/RANK/OPG 轴这条途径的其中一个因子。但狄诺塞麦目前取得的临床效果足以鼓舞人们通过这一通路去找到更多的靶点,从而找到针对骨转移更多的治疗方式。此外,既然对无骨转移的生存时间有所延长,表明其至少对于骨转移过程的抑制是有积极作用的,也恰恰说明恶性肿瘤骨转移的总生存时间与骨转移的早晚并不是完全成比例的,这也提示对于总生存时间的延长,或许应该把出现在骨转移之前的某些微环境的变化作为突破口。

5 狄诺塞麦预防及治疗肿瘤的作用

狄诺塞麦除了阻断介导肿瘤诱导引起的骨质破坏外,还有研究显示,它也参与肿瘤的发生和转移^[19]。大型流行病学研究显示,绝经后妇女应用雌孕激素联合的激素替代疗法较单独使用雌激素替代疗法增加了患乳腺癌的风险^[20],这表明孕酮对乳腺癌的形成是一种重要的危险因素,而孕酮可能致癌的确切机制目前仍然不是很清楚,但通过观察发现孕酮通过 RANKL/RANK/OPG 轴间接影响肿瘤的形成过程^[6]。然而,根据目前间接的临床证据,狄诺塞麦对肿瘤形成的预防效果虽然相对较小^[12,21],但其最终定论必须等待目前正在进行的 ABCSG-18 和 D-CARE 研究结果才可以得出明确的结论^[6]。

骨巨细胞瘤(GCTB)是一种富含巨细胞的骨病变,一般来说,它被定义为良性病变,大部分的病灶为局限性,首选手术治疗,如果手术治疗效果欠佳或者不能手术的患者,局部放射治疗也是有效的,但放射治疗也为局部治疗,其远期效果仍然需要进一步的临床试验支持,还有部分 GCTB 被世界卫生组织定义为“侵袭性潜在恶性病变”,这些 GCTB 常常出现肺转移,多部位复发或者出现功能异常而不能手术切除,从而造成治疗上的选择难题^[22],而狄诺塞麦的出现则为 GCTB 的治疗提供了新的突破。经研究证明破骨细胞样巨细胞的聚集与间充质细胞均表达 RANKL^[23],RANKL 的表达也是 GCTB 引起侵袭性骨损害的原因,而狄诺塞麦通过竞争性抑制 RANK-RANKL 信号通路从而抑制破骨细胞活性,甚至消灭巨细胞^[24]。

在 1 项 II 期临床试验中,狄诺塞麦可使治疗后复发或难切除 GCTB 患者的肿瘤成分出现明显改变、骨破坏减少^[23];另外一项 II 期临床试验研究显示对于无法手术(如肿瘤位于骶骨或

脊柱,或出现肺转移的多发病灶等)或接受挽救手术的 GCTB 患者使用狄诺塞麦,其疾病进展控制率较高^[25];而对于不适合手术或手术部位较复杂的 GCTB,狄诺塞麦治疗可以增加手术机会或者使手术操作更简单^[22]。以上试验均提示狄诺塞麦对于骨巨细胞瘤的治疗是有一定价值的,为临床治疗提供了新的选择,但因为 GCTB 为一种慢性疾病,目前的相关临床试验数据还不能给出狄诺塞麦最佳的用药时间,是否有利于最终治疗等,我们目前仍然需要更多的数据来支持和解决这些临床上更为复杂的问题。

6 展 望

狄诺塞麦主要用于治疗转移性骨肿瘤,其在许多方面优于目前临床使用较广的双磷酸盐类,但其应用于骨转移的癌症患者中预防 SRE 甚至有可能预防恶性肿瘤的形成显得越来越重要,其正处于相关临床试验阶段,有望将其应用于更多的疾病治疗,比如在 GCTB 中的应用,仍有待进一步研究^[6-7]。本文所综述的分子靶向药物即狄诺塞麦只是阻断了 RANK/RANKL/OPG 轴这条途径的其中一个因子,预测其可能通过这条通路找到更多的靶点,从而找到针对骨转移更多的治疗方式^[26]。基于提高患者生存质量,以及疾病本身治疗意义来讲,对狄诺塞麦的研究会越来越深入,其应用范围也一定会越来越广泛,比如目前已有资料显示其应用于类风湿性关节炎前景可观,日本已进入 II 期临床试验,相信很快就会有应用于更多其他领域。

参考文献

- [1] Yuasa T, Yamamoto S, Urakami S, et al. Denosumab: a new option in the treatment of bone metastases from urological cancers[J]. *Onco Targets Ther*, 2012, 5(5): 221-229.
- [2] Rolfo C, Raez LE, Russo A, et al. Molecular target therapy for bone metastasis: starting a new era with denosumab, a RANKL inhibitor[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(1): 15-26.
- [3] Santini D, Procopio G, Porta C, et al. Vincenzi B et al: natural history of malignant bone disease in renal cancer: final results of an Italian bone metastasis survey[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83026.
- [4] So A, Chin J, Fleshner N, et al. Management of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer and bone metastases: Incorporating new agents into clinical practice[J]. *Can Urol Assoc J*, 2012, 6(6): 465-470.
- [5] Yoneda T, Tanaka S, Hata K. Role of RANKL/RANK in primary and secondary breast cancer[J]. *World J Orthop*, 2013, 4(4): 178-185.
- [6] Drooger JC, van der Padt A, Sleijfer S. Denosumab in breast cancer treatment[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 717(1/3): 12-19.
- [7] Narayanan P. Denosumab: a comprehensive review[J]. *South Asian J Cancer*, 2013, 2(4): 272-277.
- [8] Casas A, Llombart A, Martin M. Denosumab for the treatment of bone metastases in advanced breast cancer[J]. *Breast*, 2013, 22(5): 585-592.
- [9] Arrigoni C, De Luca P, Gilardi M, et al. Direct but not indirect co-culture with osteogenically differentiated human bone marrow stromal cells increases RANKL/OPG ratio

in human breast cancer cells generating bone metastases [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13(1): 238.

- [10] El-Amm J, Freeman A, Patel N, et al. Bone-Targeted therapies in metastatic Castration-Resistant prostate cancer: evolving paradigms[J]. *Prostate Cancer*, 2013, 2013: 210686.
- [11] Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8): 745-755.
- [12] Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30): 4875-4882.
- [13] Kamby C, Tarp S, Mellemgaard A, Christensen R, et al. Prevention of skeletal related events in patients with bone metastases from solid tumours[J]. *Ugeskr Laeger*, 2014, 176(8A): 1-5.
- [14] Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20): 6690-6696.
- [15] Martin M, Bell R, Bourgeois H, et al. Bone-related complications and quality of Life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(17): 4841-4849.
- [16] Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study[J]. *Lancet*, 2011, 377(9768): 813-822.
- [17] Canon JR, Roudier M, Bryant R, et al. Inhibition of RANKL blocks skeletal tumor progression and improves survival in a mouse model of breast cancer bone metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(2): 119-129.
- [18] Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Damiao R et al: denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9810): 39-46.
- [19] Armstrong AP, Miller RE, Jones JC, et al. Dougall WC: RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes[J]. *Prostate*, 2008, 68(1): 92-104.
- [20] Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(6): 573-587.
- [21] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Vadhan-Raj S et al: randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer(excluding breast and prostate cancer)or multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 1125-1132.

- [22] Skubitz KM. Giant cell tumor of bone; current treatment options[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15(3): 507-518.
- [23] Thomas D, Carriere P, Jacobs I. Safety of denosumab in giant-cell tumour of bone[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 815.
- [24] Panzica M, Luke U, Omar M, et al. New therapy approaches for giant cell tumors[J]. *Unfallchirurg*, 2014, 117(10): 883-891.
- [25] Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents

with giant cell tumour of bone; interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): 901-908.

- [26] Huh JE, Lee WI, Kang JW, et al. Formononetin attenuates osteoclastogenesis via suppressing the RANKL-induced activation of NF- κ B, c-Fos, and nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1 signaling pathway[J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(11): 2423-2431.

(收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2015-03-16)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.16.046

三阴性乳腺癌最新治疗及研究进展*

袁业伟 综述, 孙治君[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院三腺外科 400010)

[关键词] 三阴性乳腺癌; 病理学特征; 治疗方法

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)16-2279-04

乳腺癌是全世界最常见的一种女性恶性肿瘤^[1], 约占女性恶性肿瘤的 15%^[2], 其病死率约为 20%, 其复杂性和异质性体现在组织学形态、细胞起源、突变、转移潜能、疾病分级、治疗反应性及临床表现等方面^[3]。

通过流行病学研究, 绝经前女性易患乳腺癌, 尤其是年轻的非裔美国女性。50 岁以下非裔美国女性乳腺癌中三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC) 可达 39%, 同一年龄段白人女性约 16%。亚洲女性发病率与白人女性相近, 以 BRCA1 基因突变患者更多见。TNBC 与基底样型乳癌类似, 但并不等同, TNBC 代表了一种在分子分型、病理特性和临床特征更特殊的类型^[4]。通过基因表达谱, TNBC 进一步分为基底样型(39%~54%), 低紧密连接蛋白型(25%~39%), HER-2 过表达型(7%~14%), 导管 B 型(4%~7%), 导管 A 型(4%~5%), 正常乳腺型(1%)。基底样型 TNBC 对化疗最敏感, 临床完全缓解(cCR) 为 19%, 其次 HER-2 过表达型 cCR 为 9%, 导管 B 型 cCR 为 7%, 其他类型 cCR 很少^[5]。基于 ER、PR 和 HER-2 受体状态的肿瘤分类对于乳腺癌治疗效果评价及管理很有必要^[6]。

乳腺癌主要的治疗方式包括手术治疗、化疗、放疗、内分泌治疗和生物靶向治疗, TNBC 通常预后不佳, 由于是侵袭性肿瘤类型, 对化疗敏感, 缺少临床确切的内分泌和靶向治疗方案^[7]。因此, TNBC 需要更高要求的治疗方案^[8]。为便于临床医师更全面地了解和治疗 TNBC, 现将与 TNBC 相关的最新治疗及研究进展综述如下。

1 外科手术治疗

对于 TNBC 来说, 目前外科手术治疗仍是局部控制的优先选择方案。TNBC 虽然局部复发率高, 但早期 TNBC 行乳房切除术或保乳术后给予相宜剂量的放疗, 二者的局部情况无明显差异。所以, 对于早期 TNBC 倾向于较小手术范围、创伤

少的保乳手术治疗。对于切缘阳性或边缘不确定的患者, 提倡乳腺癌根治手术, 因为这类患者术后即使结合放、化疗, 仍旧存在较高的复发转移风险^[9]。

TNBC 与生俱来的高侵袭性特点决定复发转移的风险难以规避, 而转移性 TNBC, 应与其他亚型的乳腺癌一样, 首先考虑减轻症状和可能发生的并发症, 避免其他疾病可能带来的威胁。相关证据支持转移性乳腺癌只考虑切除原发部位的肿瘤, 但是这个证据是从一项回顾性分析中得到的, 临床运用时应慎重考虑。乳腺癌转化治疗研究联盟为了探索乳腺切除术在转移性乳腺癌中的预期作用, 已经着手于此项研究, 估计在指导将来治疗方案的选择上会有一定作用。

2 化疗

化疗能抑制癌细胞增殖改善乳腺癌患者预后, 化疗对 TNBC 有较高的总缓解率及病理缓解率, 大量的临床试验已经证实, TNBC 对以蒽环类和紫杉类为基础的化疗方案敏感, 且相比其他亚型具有更高的敏感性。

2.1 新辅助化疗

经大量临床试验论证以蒽环类和紫杉类为基础的方案是目前最为认可和常用的。研究表明以蒽环类为基础同时或序贯给予紫杉类药物, 能够大幅度提高反应率。另一项研究也表明, 序贯使用多西他赛也能有效提高反应率, 与单用表柔比星(ADM) 或环磷酰胺相比, 虽然在无疾病进展时间和总生存时间上无明显差异, 但是总体而言, 获得病理完全缓解的患者则可以得到更好的临床治疗效果。鉴于 TNBC 对新辅助化疗有很高的敏感性, 故早期可手术的、局部晚期的和不可手术的患者, 都可使用新辅助化疗使肿瘤得到局部控制, 而新辅助化疗首选蒽环类联合紫杉类的药物组合。新辅助化疗周期目前尚无定论, 研究显示随着新辅助化疗周期由 3 个延长至 6 个后病理完全缓解得到有效提高, 但更长的周期与疗效并不呈正相

* 基金项目: 重庆市教育委员会资助项目(KJ1400228)。 作者简介: 袁业伟(1987-), 住院医师, 硕士, 主要从事三腺外科(乳腺、甲状腺方向)研究。 [△] 通讯作者, Tel: 13608312792; E-mail: cq_sunzj@sina.com。