

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research安罗替尼联合新辅助化疗对老年三阴性乳腺癌
患者的临床研究Clinical trial of anlotinib combined with neoadjuvant chemotherapy in elderly
patients with triple – negative breast cancer金臻^a, 刘昭^b, 韩亚东^c,
刘钊^a, 张家新^a(徐州医科大学附属医院 a. 甲乳外科; b. 核医
学科; c. 普外科, 江苏 徐州 221000)JIN Zhen^a, LIU Zhao^b,
HAN Ya – dong^c, LIU Zhao^a,
ZHANG Jia – xin^a(a. Thyroid and Breast Surgery
Department; b. Department of Nuclear
Medicine; c. General Surgery
Department, Affiliated Hospital of Xuzhou
Medical University, Xuzhou 221000,
Jiangsu Province, China)

作者简介: 金臻(1989 –), 女, 副主任医师, 主要
从事乳腺癌耐药机制与靶向干预及
甲状腺分子分型与精准治疗体系构
建方面的临床工作和研究

通信作者: 刘昭, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13852045643
E – mail: xyfjrwkzj@163. com

摘要:目的 研究盐酸安罗替尼胶囊联合新辅助化疗(NAC)对老年三阴性乳腺癌(TNBC)患者的临床疗效和安全性。**方法** 将术前行NAC且接受乳腺癌改良根治术的老年TNBC患者,根据治疗方法分为对照组和试验组。对照组行TEC方案术前新辅助治疗,试验组在对照组的基础上,予以盐酸安罗替尼胶囊口服每次12 mg、每日1次,每用药2周停药1周,共治疗4周期。比较2组患者糖类抗原153、癌胚抗原、生长分化因子3、糖类抗原19 – 9、Ki – 67阳性占比、环氧化酶 – 2、血管内皮生长因子、骨涎蛋白、催乳素、胰岛素样生长因子、临床疗效及长期生存情况,并进行安全性评价。**结果** 共纳入93例患者,对照组48例、试验组45例。治疗后,对照组和试验组的客观缓解率分别为43.75%(21例/48例)和64.44%(29例/45例),疾病控制率分别为70.83%(34例/48例)和88.89%(40例/45例),糖类抗原(CA)153分别为(24.59 ± 3.57)和(22.21 ± 3.86) U · mL⁻¹,生长分化因子3(GDF3)分别为(117.53 ± 18.29)和(102.24 ± 15.47) ng · L⁻¹,癌胚抗原(CEA)分别为(4.19 ± 0.85)和(3.72 ± 0.64) ng · L⁻¹,Ki – 67阳性占比分别为37.50%和17.78%,环氧化酶 – 2水平分别为(88.73 ± 21.64)和(74.38 ± 19.51) ng · L⁻¹,血管内皮生长因子水平分别为(38.23 ± 7.15)和(34.74 ± 6.32) ng · L⁻¹,无进展生存率分别为33.33%(16例/48例)和46.67%(21例/45例),试验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。试验组和对照组在化疗期间的药物不良反应有贫血、食欲降低、中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、头痛、高血压、恶心呕吐、乏力、甲状腺激素升高、腹泻、便秘、感染、脱发、肝肾功能受损、手足综合征。对照组和试验组的药物不良反应总发生率分别为64.58%(31例/48例)、71.11%(32例/45例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组和试验组总生存率分别为60.42%(29例/48例)和68.89%(31例/45例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 老年TNBC患者应用盐酸安罗替尼胶囊与NAC联合治疗方案,展现出良好的疗效,可改善Ki – 67阳性占比及血清COX – 2、血管内皮生长因子水平,改善长期生存情况,安全性高。

关键词: 盐酸安罗替尼胶囊; 新辅助化疗; 三阴性乳腺癌; 细胞增殖核抗原; 环氧化酶 – 2

DOI: 10.13699/j.cnki.1001 – 6821.2025.21.006

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

文章编号: 1001 – 6821(2025)21 – 3032 – 06

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of anlotinib combined with neoadjuvant chemotherapy (NAC) in elderly patients with triple – negative breast cancer (TNBC). **Methods** Elderly patients with TNBC who underwent NAC followed by modified radical mastectomy were enrolled and divided into control group and treatment group based on

their treatment regimens. Control group received the TEC regimen as preoperative NAC, while treatment group received additional oral administration of anlotinib hydrochloride capsules (12 mg once daily, in a 2-weeks-on/1-week-off cycle) for 4 cycles. Carbohydrate antigen 153 (CA153), carcinoembryonic antigen (CEA), growth differentiation factor-3 (GdF3), carbohydrate antigen 19-9, Ki-67 positive rate, cyclooxygenase-2 (COX2), vascular endothelial growth factor (VEGF), bone sialoprotein, prolactin, insulin-like growth factor-1, clinical efficacy and long-term survival outcomes were compared between the two groups, and the safety was conducted. **Results** A total of 93 patients were enrolled and divided into control group ($n=48$) and treatment group ($n=45$). After treatment, the objective response rates (ORR) were 43.75% (21 cases/48 cases) in control group and 64.44% (29 cases/45 cases) in treatment group, respectively; while the disease control rates (DCR) were 70.83% (34 cases/48 cases) and 88.89% (40 cases/45 cases), respectively; CA 153 levels were (24.59 ± 3.57) and $(22.21 \pm 3.86) \mu \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; GdF3 levels were (117.53 ± 18.29) and $(102.24 \pm 15.47) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; CEA levels were (4.19 ± 0.85) and $(3.72 \pm 0.64) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the Ki-67 positivity rates were 37.50% and 17.78%, respectively; COX-2 levels were (88.73 ± 21.64) and $(74.38 \pm 19.51) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; VEGF levels were (38.23 ± 7.15) and $(34.74 \pm 6.32) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the progression-free survival (PFS) rates were 33.33% (16 cases/48 cases) and 46.67% (21 cases/45 cases), respectively. Statistically significant differences were observed in all the above indicators between the two groups (all $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$). The adverse drug reactions during chemotherapy in treatment group and control group included anemia, decreased appetite, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, headache, hypertension, nausea and vomiting, fatigue, elevated thyroid hormones, diarrhea, constipation, infection, alopecia, impaired liver and kidney function, and hand-foot syndrome. The total incidence of adverse drug reactions was 64.58% (31 cases/48 cases) in control group and 71.11% (32 cases/45 cases) in treatment group, with no statistically significant difference between the groups ($P > 0.05$). The overall survival (OS) rate was 60.42% (29 cases/48 cases) in control group and 68.89% (31 cases/45 cases) in treatment group, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Anlotinib combined with NAC regimen for elderly TNBC patients shows good efficacy, can improve Ki-67 positive rate and serum COX-2 and vascular endothelial growth factor levels, improve long-term survival, and has high safety.

Key words: anlotinib capsule; neoadjuvant chemotherapy; triple-negative breast cancer; nuclear associated antigen Ki67; cyclooxygenase-2

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是一种特殊的临床病理类型,在全部乳腺癌病例当中所占比例大致为15%,患者5年生存率明显偏低,发生转移后其中位生存时间常不足6个月^[1]。临床中, TNBC患者通常会在接受手术治疗前开展新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC),其目的在于有效控制TNBC病情进展,促使肿瘤体积缩小,最终实现患者预后状况的改善^[2]。安罗替尼在乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤中显示出良好疗效,且治疗过程中引发的胃肠道反应、肝肾功能损害、骨髓抑制等药物不良反应较轻^[3]。细胞增殖核抗原(nuclear associated antigen Ki67, Ki-67)与乳腺癌患者的早期转移和复发等情况存在密切关联。在乳腺癌组织中,环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达上调,与患者的淋巴结转移以及组织学分级等有关^[4]。因此,本研究旨在探讨老年TNBC患者应用安罗替尼与NAC联合

治疗的效果,以期为临床应用提供参考。

材料、对象与方法

1 病例收集

2020年1月至2024年8月以本院收治的术前行NAC且接受乳腺癌改良根治术的老年TNBC患者入选为研究对象。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准(伦理批号:XYFY2024-KL102-01)。

诊断与纳入标准 符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)》^[5]中关于TNBC的诊断标准,孕激素受体、雌激素受体以及人表皮生长因子受体2均为阴性的乳腺癌。①所有患者均在术前完成NAC后,再进行手术治疗;②至少存在1个可评估或可测量病灶;③所有患者均为女性,年龄 ≥ 60 岁;④肿瘤分期为II~III期,美国东部肿瘤协作组体力状

态评分(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG)^[6]为0~1分;⑤患者未接受过其他抗肿瘤治疗;⑥有完整的临床病历、病理资料、样本或组织及随访数据。

排除标准 ①存在周围器官、组织转移或远处转移者;②合并器官功能障碍、严重感染性疾病或其他恶性肿瘤者;③有肝肾功能不全者;④有自身体质易过敏及对研究药物过敏者;⑤存在缺乏必要的检查化验结果者;⑥合并认知障碍和精神类疾病者。

2 药品、试剂与仪器

盐酸安罗替尼胶囊,规格:每粒12 mg,批号:200810183,批准文号:国药准字H20180004,江苏正大天晴药业集团股份有限公司生产;注射用环磷酰胺,规格:每瓶0.2 g,批号:202205221、202301221,批准文号:国药准字H32020857,江苏恒瑞医药股份有限公司生产;地塞米松片,规格:每片0.75 mg,批号:lb20118,批准文号:国药准字H33020822,浙江仙琚制药股份有限公司生产;多西他赛注射液,规格:每支0.5 mL/20 mg,批号:200104BV,批准文号:国药准字H20020543,江苏恒瑞医药股份有限公司生产;注射用盐酸表柔比星,规格:每支10 mg,批号:20088511,批准文号:国药准字H19990280,浙江瀚晖制药有限公司生产;糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)153、生长分化因子3(growth differentiation factor 3, GDF3)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、COX-2、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨涎蛋白(bone sialoprotein, BSP)、CA19-9、催乳素(prolactin, PRL)和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,均由江西江蓝纯生物试剂有限公司生产。

EnVision Nexus 酶标仪,上海瑞孚迪生物医学有限公司产品;STAR 全自动免疫组化染色机,厦门艾德生物医药科技股份有限公司产品。

3 分组与治疗方法

按治疗方法,将患者分为对照组和试验组。在化疗前1 d,化疗当天及化疗后1 d,2组患者均口服糖皮质激素地塞米松片,每次7.5 mg,每天2次,防止患者在化疗期间发生呕吐和过敏反应。对照组患者行TEC方案术前新辅助治疗,静脉滴注75 mg·m⁻²剂量的多西他赛注射液、75~100 mg·m⁻²剂量的盐酸表柔比星注射液、600 mg·m⁻²剂量的注射用环磷酰胺,以3周为1个完整的治疗周期,共进行4个周期的治疗。试验组在对照组治疗的基础上,予以盐酸

安罗替尼胶囊口服,每次服用12 mg,每日1次,连续用药2周,后进行1周的停药,以3周为1个治疗周期,共完成4个周期的治疗。所有患者均在NAC治疗结束4周后进行手术。

4 观察指标与疗效判定

肿瘤标志物水平^[7] 于NAC治疗前、治疗结束2周后,收集患者在空腹状态下的静脉血5 mL,离心分离血清,用ELISA法测定CA153、CEA、GDF3和CA19-9水平。

Ki-67 阳性占比及血管生成相关因子水平^[8]

于NAC治疗前、治疗结束2周后,分别取活检组织,用免疫组织化学法检测Ki-67的阳性表达情况,Ki-67≥14%为阳性,Ki-67<14%为阴性;用ELISA法测定COX-2和VEGF水平。

乳腺癌相关指标^[9] 于NAC治疗前、治疗结束2周后,分别用ELISA法测定BSP、PRL和IGF-1水平。

临床疗效评价^[10] 完全缓解表现为病灶全部消失,病理淋巴结直径在10 mm以内;基线病灶长径总和减少超过30%则定义为部分缓解;而增长至少20%,或有1个新病灶则归类为疾病进展;介于部分缓解、疾病进展之间的状态则归类为疾病稳定。完全与部分缓解患者总数在所有接受治疗的患者中所占的百分比则为客观缓解率(objective response rate, ORR);完全与部分缓解以及疾病稳定患者总数在所有接受治疗的患者中所占的百分比则为疾病控制率(disease control rate, DCR)。

安全性评价^[11] 记录在新辅助治疗过程中所有患者的药物不良反应发生情况。

长期生存情况^[12] 通过病历、电话、短信和回院复查等方式随访获得患者术后病理情况、生存状况,随访时间自治疗起开始计算,随访日期截止至2025年2月28日。记录无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)。

5 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内及组间比较分别用配对或独立样本 t 检验,计数资料用率(%)表示,比较用 χ^2 检验或Fisher精确概率。用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并进行Log-rank检验。

结 果

1 一般资料

本研究共有93例患者纳入分析,其中对照组

48 例、试验组 45 例。2 组患者的年龄、肿瘤直径、肿瘤淋巴结转移分类、ECOG 评分、病理类型、肿瘤家族史、既往病史等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者肿瘤标志物水平的比较

治疗后,2 组患者的 CA153、CEA、GDF3 和 CA19-9 水平均较治疗前显著降低,且试验组较对照组均显著更低(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患者 Ki-67 阳性占比与血管生成相关因子的比较

治疗后,2 组患者的 Ki-67 阳性占比、COX-2 及 VEGF 水平均较治疗前显著降低,且试验组较对照组均显著更低(均 $P < 0.05$),见表 3。

4 2 组患者乳腺癌相关指标的比较

治疗后,2 组患者的 BSP、PRL 和 IGF-1 水平均较治疗前显著降低,且试验组较对照组均显著更低(均 $P < 0.05$),见表 4。

5 2 组患者的临床疗效比较

治疗后,试验组的 ORR 和 DCR 均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 5。

6 安全性评价

试验组和对照组在化疗期间的药物不良反应均可耐受,未出现因药物不良反应导致化疗终止的情况。对照组 48 例患者中,共有 31 例(64.58%)报告了至少 1 种治疗药物不良反应,包括贫血 23 例(47.92%)、食欲降低 22 例(48.89%)、中性粒细胞减少 14 例(29.17%)、白细胞减少 16 例(33.33%)、血小板减少 13 例(27.08%)、头痛 5 例(10.42%)、高血压 23 例(47.92%)、恶心呕吐 7 例(14.58%)、乏力 13 例(27.08%)、甲状腺激素升高 3 例(6.25%)、腹泻 6 例(12.50%)、便秘 11 例(22.92%)、感染 3 例(6.25%)、脱发 25 例(52.08%)、肝肾功能受损 19 例(39.58%)、手足综合征 18 例(37.56%)。试验组 45 例患者中,共有 32 例(71.11%)报告了至少 1 种治

疗药物不良反应,包括贫血 25 例(51.11%)、食欲降低 19 例(39.58%)、中性粒细胞减少 16 例(35.56%)、白细胞减少 19 例(42.22%)、血小板减少 14 例(31.11%)、头痛 3 例(6.67%)、高血压 29 例(64.44%)、恶心呕吐 8 例(17.78%)、乏力 12 例(26.67%)、甲状腺激素升高 7 例(15.56%)、腹泻

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information between two groups		
Item	Control (<i>n</i> = 48)	Treatment (<i>n</i> = 45)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	68.48 ± 4.32	69.29 ± 4.54
Body mass index(kg · m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	22.62 ± 1.77	22.88 ± 1.91
Tumour diameter(<i>n</i> , %)		
> 5 cm	17(35.42)	19(42.22)
≤ 5 cm	31(64.58)	26(57.78)
Tumor node metastasis classification(<i>n</i> , %)		
II	35(72.92)	31(68.89)
III	13(27.08)	14(31.11)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status score(<i>n</i> , %)		
0	10(20.83)	8(17.78)
1	38(79.17)	37(82.22)
Pathological type(<i>n</i> , %)		
Invasive ductal carcinoma	33(68.75)	32(71.11)
Invasive lobular carcinoma	9(18.75)	6(13.33)
Ductal carcinoma in situ	6(12.50)	7(15.56)
Family history of malignant tumours(<i>n</i> , %)		
Yes	7(14.58)	6(13.33)
No	41(85.42)	39(86.67)
Past medical history(<i>n</i> , %)		
Hypertension	11(22.92)	14(31.11)
Diabetes	8(16.67)	7(15.56)
Others	12(25.00)	16(35.56)
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	124.19 ± 7.75	123.93 ± 7.52
Diastolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	71.98 ± 5.59	72.89 ± 5.40
Heart rate(time · min ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	76.50 ± 6.48	78.18 ± 6.25
Control group: Intravenous infusion of 75 mg · m ⁻² docetaxel injection, 75-100 mg · m ⁻² epirubicin hydrochloride injection, and 600 mg · m ⁻² cyclophosphamide for injection; Treatment group: Oral anlotinib hydrochloride capsules in addition to the control group regimen.		

表 2 2 组患者肿瘤标志物水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of tumour marker levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control(<i>n</i> = 48)		Treatment(<i>n</i> = 45)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CA153(U · mL ⁻¹)	36.28 ± 4.37	24.59 ± 3.57 ^{###}	36.84 ± 3.98	22.21 ± 3.86 ^{* * ###}
CEA(ng · L ⁻¹)	7.24 ± 1.67	4.19 ± 0.85 ^{###}	7.09 ± 1.95	3.72 ± 0.64 ^{* * ###}
GDF3(ng · L ⁻¹)	147.86 ± 17.34	117.53 ± 18.29 ^{###}	146.64 ± 18.91	102.24 ± 15.47 ^{* * * ###}
CA19-9(U · mL ⁻¹)	43.19 ± 6.35	30.68 ± 4.89 ^{###}	43.48 ± 5.84	27.76 ± 4.27 ^{* * * ###}

CA: Carbohydrate antigen; CEA: Carcinoembryonic antigen; GDF3: Growth differentiation factor 3; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.01$, ^{*}^{*} $P < 0.001$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

5 例(11.11%)、便秘 9 例(20.00%)、感染 2 例(4.44%)、脱发 27 例(60.00%)、肝肾功能受损 24 例(53.33%)、手足综合征 16 例(35.56%)。2 组患者的药物不良反应总发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

7 2 组患者的长期生活状态比较

截止 2025 年 2 月 28 日,对照组和试验组患者的中位 PFS 分别为 19 和 36 个月,PFS 率分别为 33.33% (16 例/48 例)和 46.67% (21 例/45 例),试验组显著高于对照组($P<0.05$);对照组和试验组患者的中位 OS 分别为 37 和 49 个月,OS 率分别为 60.42% (29 例/48 例)和 68.89% (31 例/45 例),在

统计学上差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1。

表 5 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 5 Comparison of clinical efficacy between two groups($n, \%$)

Item	Control($n=48$)	Treatment($n=45$)
Complete remission	2(4.17)	4(8.89)
Partial remission	19(39.58)	25(55.56)
Stable disease	13(27.08)	11(24.44)
Progressive disease	14(29.17)	5(11.11)
ORR	21(43.75)	29(64.44)*
DCR	34(70.83)	40(88.89)*

ORR: Objective response rate; DCR: Disease control rate; Compared with control group, * $P<0.05$.

表 3 2 组患者细胞增殖核抗原(Ki-67)阳性占比与血管生成相关因子的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of nuclear associated antigen Ki67(Ki-67) expression and angiogenesis-related factors between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=48$)		Treatment($n=45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Ki-67 positive(%)	36(75.00)	18(37.50)###	35(77.78)	8(17.78)*###
COX-2($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	109.54 $\pm$ 24.67	88.73 $\pm$ 21.64###	108.75 $\pm$ 25.19	74.38 $\pm$ 19.51* * ###
VEGF($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	44.76 $\pm$ 8.19	38.23 $\pm$ 7.15###	45.23 $\pm$ 7.95	34.74 $\pm$ 6.32* * ###

Ki-67: Nuclear associated antigen Ki67; COX-2: Cyclooxygenase-2; VEGF: Vascular endothelial growth factor; Compared with control group at the same time, * $P<0.01$, * * $P<0.01$; Compared with before treatment in the same group, ### $P<0.001$.

表 4 2 组患者乳腺癌相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of breast cancer-related indicators between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=48$)		Treatment($n=45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
BSP($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	53.42 $\pm$ 7.64	28.37 $\pm$ 5.69###	53.58 $\pm$ 8.17	24.85 $\pm$ 6.24* * ###
PRL($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	24.57 $\pm$ 7.45	16.39 $\pm$ 6.52###	24.83 $\pm$ 7.58	13.27 $\pm$ 5.36* * ###
IGF-1($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	249.46 $\pm$ 68.51	204.39 $\pm$ 57.24##	250.86 $\pm$ 71.27	179.76 $\pm$ 54.98* * ###

BSP: Bone sialoprotein; PRL: Prolactin; IGF-1: Insulin-like growth factor 1; Compared with control group at the same time, * $P<0.01$, * * $P<0.01$; Compared with before treatment in the same group, ## $P<0.001$, ### $P<0.001$.

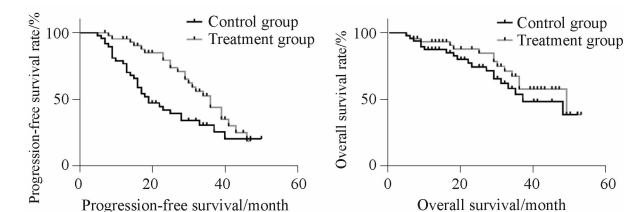


图 1 2 组患者的无进展生存期(PFS)和总(OS)曲线

Figure 1 Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in the two groups

讨 论

TNBC 因缺乏相关受体表达,使得内分泌治疗、靶向治疗效果受限,预后状况较差^[13]。目前,NAC 在局

部晚期乳腺癌患者的术前治疗中得到广泛运用,能够缩小肿瘤体积,降低转移风险并提升手术实施的可能性^[14]。TEC 方案能够干扰癌细胞的 DNA 复制过程,对乳腺癌细胞的增殖与分化产生显著的抑制作用。安罗替尼作为新型多靶点小分子酪氨酸激酶受体抑制剂,其发挥功效主要凭借靶向血管内皮生长因子受体,肿瘤血管生成的进程得以有效阻断,还可以通过抑制多个信号通路,直接作用于肿瘤细胞,协同抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡,在多种实体瘤的临床治疗中显示出优越的广谱抗肿瘤活性^[15]。IGF-1 在乳腺发育调节中发挥关键作用,其异常高表达可激活磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinases B, Akt)等信号通

路,显著提升乳腺癌的发病风险并促进其进展^[16]。PRL 与 TNBC 的发生发展相关;在乳腺癌中,BSP 呈现出异常高表达的特征,其水平与肿瘤侵袭性呈正相关。吴军等^[17]针对 TNBC 患者开展的研究表明,在吉西他滨+顺铂化疗方案基础上予以安罗替尼,患者的 ORR、DCR 明显升高,血清中血管生成相关指标、乳腺癌相关指标及凋亡指标水平均有所改善,提示该项治疗方案能够提升疗效,其机制与抑制血管生成、促进肿瘤细胞凋亡相关。本研究提示,安罗替尼联合 NAC 治疗的效果较好,老年 TNBC 患者的血清肿瘤标志物、乳腺癌相关指标水平均降低,还可改善其长期生存情况,具有较好的安全性,与 LIANG 等^[18]研究结果一致。

肿瘤新生血管形成对 TNBC 的发生与发展影响重大,不仅为肿瘤细胞的快速增殖提供氧气、营养物质;VEGF 能够有效推动血管内皮细胞分裂与增殖活动,促使新血管生成,为肿瘤增殖、转移和侵袭提供有利条件。COX-2 主要通过促进血管生成因子的释放,并通过上调相关炎症介质加剧肿瘤微环境的免疫抑制状态,推动新血管的形成,进而显著提高了癌细胞转移的风险。在早期乳腺癌患者中,若出现 Ki-67 阳性表达,往往意味着预后欠佳,同时其复发风险也会显著升高。本研究显示,接受安罗替尼联合 NAC 治疗后的老年 TNBC 患者 Ki-67 阳性占比、血清 COX-2、VEGF 水平均显著降低;提示联合治疗可通过多途径抑制肿瘤进展,抑制肿瘤微环境中的血管生成及炎症反应,究其原因可能因为安罗替尼能够阻止缺氧条件下活跃的 VEGF 结合血管内皮生长因子受体-2 的进程,切断 VEGF/血管内皮生长因子受体-2 信号通路,该作用可对 VEGF 诱导血管新生进程产生抑制作用,从而阻断肿瘤新生血管的血液供应,使得肿瘤细胞缺乏血供而发生凋亡^[19]。

本研究提示:老年 TNBC 患者应用安罗替尼联合 NAC 治疗的效果较好,其血清肿瘤标志物及乳腺癌相关指标水平均降低,可改善 Ki-67 阳性占比及血清 COX-2、VEGF 水平,改善长期生存情况,安全性高。然而,本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,且缺乏分子生物学实验的直接证据,未来需开展前瞻性、多中心、大样本的研究,并结合基础实验,从分子层面深入探讨安罗替尼的具体作用机制,为其临床应用提供更充分的理论依据。

参考文献:

- [1] 郝志晔,卢雯平,钱伟,等. 三阴方治疗三阴性乳腺癌的临床疗效与药理学研究[J]. 世界中医药,2021,16(16):2493—2500.
- [2] 刘云霞,李明,王利苹,等. Hsa_circ0016599 表达水平与三阴性乳腺癌患者新辅助化疗疗效的相关性[J]. 中国临床研究,2024,37(10):1516—1520,1525.
- [3] 谢瑞琪,刘婷,王文梅. 安罗替尼相关口腔黏膜炎 3 例[J]. 中国新药与临床杂志,2023,42(5):326—330.
- [4] 王恒,刘承,马骏,等. 姜黄虎杖汤联合 5 氟尿嘧啶对乳腺癌的影响[J]. 中成药,2025,47(5):1693—1698.
- [5] 《中国癌症杂志》编辑部. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. 中国癌症杂志,2019,29(8):609—680.
- [6] HAN C L, TIAN B W, YAN L J, et al. The effect of age, sex, and eastern cooperative oncology group performance status on the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2024, 24(5):303—312.
- [7] 华梅,翟晓璐,唐翀,等. 结直肠癌患者血清 microRNA-497 的表达及其诊断与预后价值[J/OL]. 实用医学杂志:1—6. 2025-10-31[2025-10-31]. <https://link.cnki.net/urlid/44.1193.R.20251030.1412.018>.
- [8] 周成香,刘健,苟博,等. 不同分子分型乳腺癌超声 BI-RADS 征象分析及其相关性研究[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(11):866—873.
- [9] 周真真,蒋敏,吕竞芳,等. 经前舒颗粒治疗经前期综合征肝郁气滞证双盲随机对照试验[J]. 中华中医药杂志,2025,40(5):2627—2632.
- [10] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; Revised recist guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228—247.
- [11] 古世龙,黄格日勒,栗玉杰,等. 德曲妥珠单抗对比恩美曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌有效性和安全性的 Meta 分析[J/OL]. 中国医院药学杂志:1—8. 2025-11-10[2025-11-11]. <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20251110.1328.002>.
- [12] 白爽,罗国强,张晶. 厄洛替尼联合白蛋白紫杉醇与卡铂治疗 NSCLC 患者的疗效及安全性分析[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2024,31(12):1235—1241.
- [13] 辛国松,刘禹含,侯妍秀,等. 基于 GSDMD 基因介导 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路的粉防己碱诱导三阴性乳腺癌细胞焦亡机制研究[J]. 中草药,2025,56(18):6657—6666.
- [14] 段玉灵,周雪枝,李永义,等. 不同 MRI 测量方式评估乳腺癌新辅助治疗疗效的临床价值[J]. 实用医学杂志,2025,41(14):2152—2159.
- [15] 童刚,华杨,彭薇,等. TACE 联合安罗替尼及信迪利单抗治疗 CNLC IIb~IIIb 期肝癌患者的疗效及安全性评估[J]. 中国癌症杂志,2025,35(5):478—484.
- [16] 刘诗贺. 生酮饮食在肿瘤治疗中的临床应用与研究进展[J]. 生理科学进展,2024,55(1):73—79.
- [17] 吴军,戴明. 安罗替尼联合吉西他滨+顺铂方案治疗三阴性乳腺癌效果分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(8):779—782.
- [18] LIANG Y, LIU J, GE J, et al. Safety and efficacy of anlotinib combined with taxane and lobaplatin in neoadjuvant treatment of clinical stage II/III triple-negative breast cancer in China (the neoALTAL trial): A single-arm, phase 2 trial [J/OL]. *EClinicalMedicine*, 2024, 71:102585. 2024-04-11[2025-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38638401/>.
- [19] 罗莉,黄瑾,苏磊. 卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼或盐酸安罗替尼治疗一线化疗失败晚期 NSCLC 患者的有效性与安全性比较[J]. 山东医药,2024,64(28):82—85.

(收稿日期 2025-05-14)