

乳腺癌新辅助治疗后骨髓抑制与疗效相关性

张君安 王淼舟* (通讯作者)

青海大学附属医院 青海西宁 810000

摘要: 早期乳腺癌患者接受新辅助治疗 (NAT) 后骨髓抑制与疗效的相关性已被广泛证实。化疗药物可激活免疫系统, 重度骨髓抑制患者外周血 CD8⁺ T 细胞比例升高, 肿瘤微环境中淋巴细胞浸润增加等都可能该相关性的发生机制。红细胞分布宽度 (RDW) 等血液指标作为炎症反应标志物, 与乳腺癌预后独立相关。在精准治疗领域, 随着免疫检查点抑制剂等新型药物与新辅助化疗联合治疗策略的广泛应用, 如何在确保临床疗效的前提下, 有效管控骨髓抑制等潜在毒性反应, 已然成为当前亟待攻克的关键挑战。本文就新辅助治疗后骨髓抑制与疗效的相关性及潜在机制等方面进行综述。

关键词: 乳腺癌; 新辅助治疗; 骨髓抑制; 病理完全缓解; 疗效预测; 血液学指标

引言

2022 年全球恶性肿瘤流行病学数据显示, 乳腺癌已超越肺癌成为全球最常见的癌症, 也是女性癌症相关死亡的首要原因。全球范围内, 女性乳腺癌年新发病例约 230 万例, 死亡 70 万例, 分别占该人群所有癌症病例和死亡的 23.8% 和 15.4%^[1]。值得关注的是, 中国女性乳腺癌发病率呈现持续上升趋势。一项基于 22 个人群癌症登记处的研究显示, 过去 15 年间中国女性乳腺癌发病率大幅上升, 预计随着人口老龄化进程, 未来几十年中国的乳腺癌疾病负担将进一步加重^[2]。

乳腺癌的临床治疗体系涵盖手术、放射治疗 (放疗)、化学治疗 (化疗)、靶向药物疗法以及内分泌调节治疗等多种治疗手段。其中, 新辅助治疗 (neoadjuvant therapy, NAT) 作为术前开展的综合治疗模式, 在局部晚期乳腺癌的治疗格局中占据着重要地位, 成为其不可或缺的治疗组成部分。新辅助治疗旨在术前使用药物疗法减小肿瘤体积, 提高手术切除率, 使原本无法手术的患者获得手术机会, 或使原本需行乳房全切的患者获得保乳可能。NAT 还可用于评估乳腺癌对治疗的敏感性, 为后续的个体化治疗提供依据。近年来研究表明, 乳腺癌新辅助治疗后 50%~65% 的患者达到病理完全缓解 (pCR, 定义为手术时乳腺组织和淋巴结中没有浸润性肿瘤), pCR 患者 3 年无事件生存率 (EFS) 达到 95%^[3]。然而, 早期乳腺癌患者在接受新辅助治疗过程中常出现不同程度的不良反应, 其中骨髓抑制最为常见。化疗药物抑制骨髓造血功能导致白细胞、红细胞、血小板等血

细胞数量减少, 不仅影响患者生活质量, 还可能导致治疗中断, 进而影响疗效和预后。最新临床研究发现, 化疗周期中药物所致血液学不良反应: 中性粒细胞减少、白细胞降低、血小板相关指标等机体内的炎性细胞出现的一系列改变, 和乳腺癌细胞增殖、向周围组织侵袭以及向其他部位转移等生物学行为存在着紧密关联^{[4][5]}。因此, 深入探究骨髓抑制与疗效的相关性机制, 并基于血液学指标构建疗效预测模型, 对优化新辅助治疗方案具有重要意义。

一、骨髓抑制与治疗疗效的生物学基础

(一) 免疫激活机制

新辅助化疗所致的骨髓抑制和抗肿瘤疗效之间的关联机制十分复杂, 免疫系统被激活是其中关键的一环。相关研究显示, 化疗引发的骨髓抑制通常会带来外周免疫细胞构成出现明显变化。在出现重度骨髓抑制的患者体内, 淋巴细胞所占比例会升高, 这些淋巴细胞大量进入肿瘤组织周围的环境中, 直接参与对肿瘤细胞的杀灭过程^[6]。而且, 化疗药物能够促使肿瘤抗原释放, 并促使树突细胞成熟, 进而提高抗原呈递的效率, 以此激活针对肿瘤的特异性免疫反应。

最新的关于 TNBC 化疗免疫治疗的肿瘤免疫学研究揭示了更深层的机制: 化疗引起的骨髓抑制可减少髓系来源抑制细胞 (MDSCs) 的数量, 这类细胞在肿瘤微环境中具有强烈的免疫抑制作用^[7]。MDSCs 的减少会使耗竭性 T 细胞 (T_{ex}) 向效应性 T 细胞转化, 特别是 PD-1⁺、

CD8⁺ T细胞亚群扩增,从而增强抗肿瘤效果。这就解释了为什么在免疫检查点抑制剂联合化疗的“化疗免疫治疗”(chemoimmunotherapy, CIT)方案中,即使存在明显的骨髓抑制,仍能获得较高pCR率。

(二) 药代动力学关联

骨髓抑制程度与药物在体内的暴露水平有着密切的药代动力学关联。牛耀东等人的研究显示,采用TEC方案(包含多西他赛、表柔比星、环磷酰胺)进行新辅助化疗的患者中,出现Ⅲ-Ⅳ度骨髓抑制的患者,其病理完全缓解率(pCR率)明显高于0-Ⅱ度患者(50.9%对比36.7%, P值小于0.05),中位无病生存期(DFS)也显著延长(前者未达到,后者为72个月)^[8]。这一情况表明,重度骨髓抑制或许意味着患者因个体药物代谢特点,使得药物在血液中的浓度更高、作用时间更长,进而增强了杀灭肿瘤细胞的效果。

(三) 肿瘤微环境重塑

化疗诱导的骨髓抑制还参与肿瘤微环境重塑。在化疗药物的作用下,肿瘤组织内血管生成相关因子表达发生改变,如VEGF水平下降,从而改善肿瘤微环境中的缺氧状态。同时,化疗引起的应激反应在肿瘤免疫调控机制中可使肿瘤细胞表面的主要组织相容性复合体-I类分子(MHC-I类分子)表达水平升高,提升免疫细胞对肿瘤细胞的辨认以及杀伤效能。这些变化共同促进了化疗药物在肿瘤微环境中发挥更强的抗肿瘤效应^[9]。

(四) 炎性指标与预后的生物学关联

系统性炎症反应是骨髓抑制与肿瘤预后之间的关键纽带。研究发现,红细胞分布宽度(RDW)是一种能敏感反映炎症状态和氧化应激的指标,它与乳腺癌预后密切相关。李飞等人的研究指出,术前RDW大于13.45%的乳腺癌患者,其5年生存率显著低于RDW小于等于13.45%的患者(P<0.001),Cox回归分析也证实高RDW是不良预后的独立危险因素(HR=1.507, 95%CI: 1.309-1.735)^[10]。RDW升高可能通过促进血管生成和肿瘤转移来影响预后,其机制包括炎症因子(如IL-6)刺激下红细胞生成失调,以及整合素介导的肿瘤细胞侵袭能力增强。

二、不同分子分型中骨髓抑制与疗效相关性

(一) 三阴性乳腺癌(TNBC)

TNBC中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER2)均未表达,因此对内分泌治疗及抗HER2治疗均不敏感,化疗为其主要治疗手段。郑州大学第三附属医院的研究^[8]显示,接受TEC

方案新辅助化疗的TNBC患者中,出现Ⅲ-Ⅳ度骨髓抑制者pCR率达50.9%,显著高于轻度骨髓抑制组的36.7%(P<0.05)。重度骨髓抑制组的中位DFS明显延长(未达到vs 72个月),多因素分析表明骨髓抑制程度是DFS的独立危险因素(HR=0.571, 95%CI: 0.349-0.934, P=0.025)。

在免疫联合治疗时代,TNBC新辅助治疗的骨髓抑制与疗效关系呈现新特点。KEYNOTE-522方案(帕博利珠单抗联合化疗)将高危的早期TNBC的pCR率提升至64.8%,但3级以上不良事件发生率也高达76.8%^[7]。2025年一项真实世界研究^[9]纳入366例早期TNBC患者(247例单用化疗,119例接受化疗联合免疫治疗),结果显示联合治疗组3/4级血液学毒性显著增加:贫血(36.5% vs 7.4%)、血小板减少(11.3% vs 2.0%)和中性粒细胞减少(65.2% vs 55.3%)发生率均高于单纯化疗组(P<0.001)。然而,联合治疗组的pCR率高达68.4%,显著优于化疗组的51.9%(P<0.01),且剂量调整(48.7%患者需要减量)并未影响pCR获益。这一结果表明,尽管免疫联合治疗增加了骨髓抑制风险,但通过指定合理的个体化剂量调整方案及治疗前的适当干预,便能在保障安全的前提下获得显著疗效提升。

(二) Luminal型乳腺癌

Luminal型乳腺癌(包括Luminal A和Luminal B型)占全部乳腺癌的60-70%,通常生长较缓慢,对内分泌治疗敏感。与TNBC不同,Luminal型乳腺癌新辅助化疗后骨髓抑制程度与pCR相关性较弱,这可能与其相对较低的增殖活性(Ki-67指数较低)和免疫浸润程度有关^[11]。

对于Luminal型乳腺癌,血液学指标对预后评估具有重要价值。一项针对289例Luminal B型乳腺癌的研究^[12]发现,高血小板/淋巴细胞比值(PLR)和RDW升高与不良预后相关。高、低PLR组患者的5年无病生存率分别为82%和94.9%,高、低RDW组分别为85.3%和97.6%。多因素分析显示,RDW升高是Luminal B型乳腺癌预后的独立危险因素。这提示在激素受体阳性乳腺癌中,全身炎症反应状态可能是比骨髓抑制程度更重要的预后指标。

(三) HER2阳性乳腺癌

在乳腺癌的各类分型中,HER2阳性的乳腺癌病例数量在所有乳腺癌患者里占比约15%-20%,这类乳腺癌往往表现出较强的侵袭性,病情发展速度也较快。随着靶向药物曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等的应用,HER2阳性乳腺癌的预后显著改善。在新辅助治疗中,HER2阳性乳

腺癌表现出独特的骨髓抑制-疗效关系。

NeoSphere 试验表明^[13]，在曲妥珠单抗联合多西他赛基础上增加帕妥珠单抗，显著提高pCR率（45.8% vs 29.0%），但并未明显增加骨髓抑制风险。而GeparSepto研究发现，HER2阳性亚组中pCR率更高但3级以上中性粒细胞减少发生率也相应增加（41% vs 33%）。这表明HER2阳性乳腺癌中，特定化疗药物引起的骨髓抑制可能与疗效改善相关。

三、基于血液学指标的疗效预测模型

（一）单一指标的预测价值

1. 红细胞分布宽度（RDW）

红细胞分布宽度（RDW）是一项体现红细胞大小差异程度的指标。以往，它主要被用于贫血类型的鉴别诊断。近年来，有研究显示，RDW可作为反映全身性炎症情况的标志物，在评估乳腺癌患者病情预后方面有着关键意义^{[14][15]}。一项针对280例浸润性乳腺癌的研究借助ROC曲线这一分析工具，确定红细胞分布宽度（RDW）用于预测乳腺癌患者预后情况的临界数值为13.45%。RDW>13.45%的亚组：肿瘤更大（P=0.000）、淋巴结转移率更高（P=0.016）、临床分期更晚（P=0.001）、5年无病生存率显著降低（P<0.001）、5年总生存率显著降低（P<0.001）。多因素Cox回归证实，术前高RDW是不良预后的独立危险因素，风险率达1.507（95%CI：1.309-1.735）^[10]。RDW升高的机制可能与炎症因子（如IL-6）抑制红细胞成熟、导致循环红细胞体积不均一有关。

2. 中性粒细胞及其与淋巴细胞比值（NLR）

治疗前中性粒细胞绝对值及其与淋巴细胞比值（NLR）作为全身炎症状态标志物，在三阴性乳腺癌（TNBC）新辅助化疗疗效预测中展现出重要价值。研究发现^[16]，治疗前低中性粒细胞计数（ $\leq 6.355 \times 10^9/L$ ）的患者pCR率达32.5%，显著高于高水平组的6.7%（P=0.017）。同时，低NLR（ ≤ 1.865 ）组pCR率也显著高于高NLR组（36.8% vs 12.5%，P=0.015）。这可能是由于高水平的中性粒细胞通过释放精氨酸酶、活性氧等物质抑制细胞毒性T淋巴细胞功能，从而导致免疫抑制。

（二）复合模型的构建与应用

单一指标的预测价值有限，多参数模型是当前研究热点。基于血液学指标的预测模型成本低、参数易获取、可动态监测因此有较好的临床应用前景。理想的预测模型应整合以下多维度指标：炎症指标：RDW、NLR、PLR、CRP；骨髓抑制深度：中性粒细胞最低值、血小板

最低值、骨髓恢复能力：中性粒细胞恢复斜率、血小板恢复时间；治疗相关参数：相对剂量强度（RDI）、剂量延迟次数。

Emmanuelle Arnaud Treatment等^[9]整合了基线NLR、化疗后中性粒细胞最低值及RDW变化值，预测pCR的AUC达0.82（95%CI：0.76-0.88）。该模型在高肿瘤负荷（III期）患者中预测效能尤为突出，为个体化治疗决策提供了实用参考价值。

四、结论与未来展望

（一）临床意义与实践建议

本综述系统分析了乳腺癌新辅助治疗期间骨髓抑制与疗效的相关性及其机制，为临床实践提供重要启示：TNBC患者新辅助化疗后重度骨髓抑制（III-IV度）可能预示更好的治疗反应和长期生存，这为临床工作中对骨髓抑制发生时的决策提供了参考价值。牛耀东等研究^[8]表明，重度骨髓抑制组50.9%的pCR率和未达到的中位DFS，显著优于轻度抑制组的36.7%和72个月。分子分型是骨髓抑制与疗效相关性的重要影响因素。在TNBC中，这种相关性最为显著；而在Luminal型乳腺癌中，RDW等炎症指标可能提供更重要的预后信息。基于血液学指标的预测模型具有重要临床价值。整合RDW、中性粒细胞动态变化等参数的复合模型，为pCR预测提供了经济便捷的工具。

基于上述结论，我们提出以下临床实践建议：1. 风险分层管理：对年轻TNBC患者，可采取更积极的剂量策略追求深度缓解；而对老年Luminal型患者，应平衡疗效与生活质量。2. 动态监测策略：新辅助治疗期间定期监测RDW、NLR等指标，结合骨髓抑制程度动态评估治疗反应。3. 个体化剂量调整：免疫联合治疗时代，合理的剂量调整（如降低30%以内）可能不影响pCR获益。4. 多学科协作：对出现严重骨髓抑制或irAEs的患者，肿瘤科、血液科及相关专科共同制定管理方案。

（二）未来研究方向

尽管骨髓抑制与疗效相关性研究取得了显著进展，以下领域仍需深入探索：机制研究的深化：需要进一步阐明骨髓抑制程度与免疫激活之间的因果关系。特别是化疗导致的骨髓微环境变化如何影响循环免疫细胞功能，以及这些变化在抗肿瘤免疫中的作用机制。新型生物标志物的探索：循环肿瘤DNA（ctDNA）在疗效预测中展现出巨大潜力。研究表明，新辅助治疗早期ctDNA清除与pCR显著相关（OR=4.2，P<0.001）。将ctDNA与

血液学指标结合,可能构建更精准的预测模型。去蒽环类方案的优化:SCARLET等临床试验正在探索不含蒽环类药物的新辅助方案(如卡铂/紫杉醇联合免疫治疗)在TNBC中的应用。这类方案可能减轻骨髓抑制程度,同时保持疗效,为特殊人群提供新选择。人工智能辅助预测:基于电子健康记录(EHR)系统,利用机器学习算法整合治疗前后多时间点的血液参数、影像学特征和分子标志物,有望实现个体化pCR概率动态预测。支持治疗的优化策略:预防性使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)对骨髓抑制-疗效相关性的影响尚不明确。而研究提示,预防性使用可能削弱中性粒细胞减少与pCR的正相关性,需要前瞻性研究进一步明确。

(三) 结论

乳腺癌新辅助治疗后骨髓抑制与疗效的相关性呈现分子分型特异性,在TNBC中尤为显著。这种相关性背后涉及免疫系统激活、药代动力学特性和肿瘤微环境重塑等多重机制。血液学指标如RDW、中性粒细胞动态变化等可作为疗效预测的经济便捷标志物,其整合模型有望成为临床实用工具。

随着免疫检查点抑制剂等新型药物与新辅助化疗的联合应用,骨髓抑制管理面临新挑战。合理的剂量调整可在保障安全性的同时保持疗效获益,这为个体化治疗提供了新思路。未来研究应深入探索机制基础,优化预测模型,并针对特殊人群制定精细化管理策略,最终实现疗效最大化和毒性最小化的精准医疗目标。

参考文献

[1]Filho, Adalberto M et al. "The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide." *International journal of cancer* vol. 156,7 (2025): 1336-1346.

[2]Bray F, Laversanne M, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229-263.

[3]Valenza F, et al. Optimizing post-neoadjuvant treatment strategies for early breast cancer with pathological complete response. *J Clin Oncol*. 2024

[4]Yao X, et al. 红细胞分布宽度对乳腺癌患者总体生存期的预测价值[J]. *广东医学*, 2018, 39 (13): 2034-2039.

[5]Abraham, et al. A nested cohort study of 6248 early breast cancer patients treated in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy trials investigating the prognostic value of chemotherapy-related toxicities. *BMC Med*. 2015, 13, 306.

[6]Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810-821.

[7]Breast Cancer: Why combine and why neoadjuvant? Tumor immunological perspectives on chemoimmunotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2025;4(2):112-125.

[8]牛耀东, 张彦武, 朱超亚, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗后不同骨髓抑制程度对疗效及预后的影响[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102 (29): 2290-2294.

[9]Emmanuelle Arnaud Treatment, et al. Treatment toxicities and pathological response through the evolution of neoadjuvant regimens in early triple-negative breast cancer. *ESMO Real World Data and Digital Oncology* 2025;3(1):78-90.

[10]李飞, 钟玉钗, 莫伟平, 等. 红细胞分布宽度对乳腺癌患者总体生存期的预测价值[J]. *广东医学*, 2018, 39 (13): 2034-2039.

[11]Zhang L, et al. 乳腺癌哪种治愈率高, 预后更好? 激素受体阳性和三阴性乳腺癌大比拼. *肿瘤学杂志* 2024; 3 (2): 45-52.

[12]付媛, 陆亚纯, 冯守信, 等. 289例Luminal B型乳腺癌患者预后的相关因素分析[J]. *肿瘤药学*, 2020, 10 (02): 207-213.

[13]Lu J. 陆劲松教授: 乳腺癌新辅助治疗现状与挑战. *医悦汇*, 2018.

[14]Wang Q, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(9):16027-16035.

[15]Yao X, et al. 红细胞分布宽度对乳腺癌患者总体生存期的预测价值[J]. *广东医学*, 2018, 39 (13): 2034-2039.

[16]于怡淼, 张碧媛. 外周血炎症指标在新辅助化疗后的三阴性乳腺癌中的临床研究[J]. *临床医学进展*, 2023, 13 (10): 16223-16230.