

三阴性乳腺癌的生物学特点和治疗进展

高运宾 冀学宁

【关键词】 乳腺癌, 三阴性; 雌激素受体; 孕激素受体; 人类表皮生长因子受体 2

中图分类号: R 737.9 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2012)05-0417-03

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。在欧美国家, 乳腺癌发病率居女性癌瘤的首位。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体2(HER2)均为阴性的乳腺癌类型, 约占乳腺癌的15%。由于其侵袭性强、预后差、缺乏有效治疗成为近几年研究的热点。本文就其生物学特点和近年来的治疗进展做一综述。

1 TNBC 的生物学特点

1.1 TNBC 和基底样细胞型乳腺癌 2000年, Perou^[1]等采用 cDNA 微阵列技术将乳腺癌分为5个亚型: 导管A型, 导管B型, HER2 过表达型, 正常乳腺样型和基底细胞样型。

尽管 TNBC 和基底样癌经常互用, 但二者并不一样。TNBC 定义分为浸润性导管癌和其他组织类型(髓样癌、鳞癌和黏液癌), 浸润性导管癌再分为基底细胞样癌和非基底细胞样癌, 基底细胞癌约85%是 TNBC, 但并非全是 TNBC^[2]。研究表明, 基底样乳腺癌 HER2 阳性率为10%, ER 阳性率为12%, 组织学分级为3级的占84%, 中位肿瘤大小 >2 cm, 40%有腋窝淋巴结转移^[3]。基底样癌的有用的免疫组化标志物有 CK5、CK6、CK14、CK8/CK18、p63、P-钙粘蛋白、波形蛋白、EGFR1、C-kit 和 IGF1^[2], 而大部分 TNBC 可以表达一种或多种以上的标志物。二者确实存在生物性的不同, Yamamoto 等将 TNBC 分两型, 基底细胞型(表达 CK5/6 和/或 EGFR)和非基底细胞型(不表达 CK5/6 和/或 EGFR), 免疫组化标志物在二者的鉴别中有一定的意义^[4]。

1.2 TNBC 和 BRCA1 基因突变乳腺癌 BRCA 基因突变的病人具有患乳腺癌、肠癌、胰腺癌、前列腺癌的风险。BRCA 基因产物与 DNA 的修复机制相关。BRCA1 和 BRCA2 功能缺陷的细胞不能有效的修复断裂的 DNA 双链, 这可能是其致癌倾向性增加的原因^[5]。另外, BRCA1 基因突变乳腺癌与 TNBC 有许多相同之处, 一般都显示 ER(-), CK5/6(+), Ki67(+), EGFR(+), p53 基因突变, 高组织学分级, 预后差, 易转移及局部复发等。

2 TNBC 的治疗

目前, 并没有针对 TNBC 的特异的分子靶向治疗药物, 但研究证实化疗确实对其有效。对几项化疗药研究的析因分析显示, TNBC 患者对细胞毒类药物的辅助化疗能最大获益^[6]。与此相似, 当对 TNBC 和 HER2 过表达患者实行新辅助化疗时, 可使其获得较好的缓解率, 但并不能提高它的总生存。究其原因主要是, 没有达到完全缓解的 TNBC 患者比其他类型的乳腺癌患者更早出现复发^[5]。

2.1 化疗

2.1.1 铂类 有类似烷化剂双功能基因的作用。可与 DNA 直接结合, 导致 DNA 双链断裂。顺铂和细胞毒类药物一直以来都被联合应用于新辅助化疗, 表柔比星和 5-氟尿嘧啶合用时病理完全缓解率为 40%^[7]。近来, 一些临床和亚临床试验表明铂类药物也许对一些 TNBC 病人比较敏感, 但铂类对 TNBC 的敏感性是否优于其他类型的乳腺癌还存有争议^[8]。Sirohi 等^[9]报道了 TNBC 病人应用铂类新辅助化疗后的临床缓解率为 88%, 而其他类型的乳腺癌为 55%。但与其他类型乳腺癌相比, TNBC 的 5 年总生存率仍然要低。正在进行的 II 期乳腺癌的临床试验(NCT00483223), 旨在对顺铂或卡铂在转移性乳腺癌病人的缓解率和铂类敏感性的蛋白标志物 p63/p73 的表达进行评估。而正在英国进行的临床 III 期试验(NCT00532727) 将 400 例 TNBC 妇女随机给予卡铂或多西他赛, 旨在研究 TNBC 病人中卡铂是否比多西他赛更具有优势^[5]。

2.1.2 伊沙匹隆 和紫杉醇类似, 伊沙匹隆能特异的结合到小管的 β 位上, 导致微管聚合并使其稳定, 从而导致细胞周期的停滞和细胞的凋亡^[10]。伊沙匹隆可应用于紫杉醇耐药的病人。几项临床 II、III 期试验证实, 新辅助化疗中, 伊沙匹隆在 TNBC 患者病理完全缓解率为 26%, 而在非 TNBC 中为 15%。在伊沙匹隆和卡培他滨联合化疗的 II 期研究中, TNBC 患者的 ORR 是 23%, 而 III 期试验的汇总分析结果显示, TNBC 患者的客观缓解率(ORR)为 31%^[11]。伊沙匹隆和卡培他滨联合化疗的中位无进展生存期为 4.2 个月, 明显高于卡培他滨单药化疗^[12]。

2.1.3 艾日布林 艾日布林是非紫杉烷类微管抑制剂, 可与微管蛋白结合抑制有丝分裂, 使细胞周期停滞于 G2/M 期, 破坏有丝分裂纺锤体, 最终诱导肿

作者单位: 116001 贵州省遵义医学院研究生学院, 大连大学附属中山医院肿瘤一科(高运宾); 大连大学附属中山医院肿瘤一科(冀学宁)

通信作者: 冀学宁, Email: xueningji@googlemail.com

瘤细胞凋亡。一项 762 例难治性转移性乳腺癌患者参与的 III 期临床试验 (NCT00388726) 将患者按 2:1 的比例随机分为艾日布林治疗组和 TPC 组 (自己选择治疗方式)。结果显示应用艾日布林组的病人总生存期明显延长 (13.1 vs 10.6 个月, $P = 0.041$)⁽¹³⁾。而参与试验的病人中有 20% 为 TNBC 患者, 该试验的亚群分析迄今还未见报道。

2.2 放疗 丹麦学者从 3 083 例高危乳腺癌患者中随机抽取了 1 000 例给予术后放疗, 结果显示未接受放疗的 TNBC 患者的总病死率和远处转移率有所增加⁽¹⁴⁾。Haffty 等⁽¹⁵⁾对包括 117 例 TNBC 在内的 482 例乳腺癌患者进行分析, 以观察其局部区域复发和远处转移的差别。所有患者于保乳术后都接受了放疗。结果显示, 中位随访期为 7.9 年, 482 例患者中有 53 例乳腺复发, 10 例淋巴结复发, 77 例远处复发, 69 例死亡。与其他类型乳腺癌相比, TNBC 的无远处转移生存率、总生存率、特异性生存率都较差。但在局部控制率方面, TNBC 和其他类型乳腺癌并无显著性差异 (83% vs 83%)。这表明放疗对局部控制有一定作用。Parikh 等⁽¹⁶⁾通过组织芯片技术对经保乳手术和放疗的 TNBC 患者预后进行评价。结果显示 TNBC 的肿瘤复发时间和同侧乳腺复发时间都较短, 其 5 年总生存和无远处转移率也较差。

2.3 靶向治疗 虽然 TNBC 不能接受内分泌治疗和针对 HER2 阳性患者的赫赛汀的靶向治疗, 但 TNBC 大多表达 EGFR 和 C-kit。随着人们对 TNBC 研究的深入, 抑制增殖信号通路的药物, 抑制激酶受体的药物, 或者一些第二信使抑制剂都可能成为潜在的治疗靶点。

2.3.1 PARP 抑制剂 PARP 是参与核苷酸切除修复的酶, 并且可以监测单链 DNA 的断裂。PARP 抑制剂可以通过减低单链 DNA 断裂的修复来导致 DNA 双链的断裂, 而这在 BRCA1 缺陷的细胞中是不能修复的。临床前证据提示 BRCA1 缺陷的细胞对 PARP 抑制剂特别敏感⁽¹⁷⁾。一项关于 PARP 抑制剂单药治疗 BRCA1 和 BRCA2 相关的转移性乳腺癌的 II 期试验, 显示有 41% 的患者有一定的缓解⁽¹⁸⁾。O'Shaughnessy 等⁽¹⁹⁾对化疗的乳腺癌患者添加 PARP 抑制剂后对其预后的影响做了研究。在一个随机的临床 II 期试验中, 发现在卡铂和吉西他滨联合化疗之外添加 PARP 抑制剂 BSI-201 可以显著提高缓解率和无进展生存期。基于以上研究, 开展了随机的 III 期试验, 但联合治疗组仅延长了患者的无进展生存期 (5.1 vs 4.1 个月, $P = 0.027$), 而总生存期并无改善 (11.8 vs 11.1 个月, $P = 0.2847$)。

2.3.2 EGFR 抑制剂 研究显示 50% ~ 60% TNBC 有 EGFR 表达, 因此抗 EGFR 的药物可以用于治疗 TNBC。Carey 等⁽²⁰⁾进行了一项随机的 II 期试验, 将转移的 TNBC 患者分为西妥昔单抗单药组和西妥昔

单抗加卡铂组。西妥昔单抗加卡铂组比西妥昔单抗单药组具有更高的缓解率 (17% vs 6%) 和临床获益率 (31% vs 10%)。但两组患者的中位无进展生存期较差 (2 vs 2 个月)。另一项随机 II 期试验研究将转移性乳腺癌患者随机分为两组, 一组给予伊立替康和卡铂, 另一组除给予伊立替康和卡铂外还给予西妥昔单抗⁽²¹⁾。这个实验中有 78 例是 TNBC 患者。给予西妥昔单抗的 TNBC 患者比对照组有更高的缓解率 (49% vs 30%), 但无进展生存期的改善并不显著 (5.1 vs 4.7 个月)。且比对照组发生腹泻、血小板减少、中性粒减少的机率更大。

2.3.3 抗血管生成的靶向治疗 抗血管生成治疗在肿瘤的治疗中有积极的意义。VEGF 是血管生成和内皮细胞生长中的重要分子, 在 TNBC 的瘤内表达水平比其他类型乳腺癌要高⁽²²⁾。然而, 抗血管生成的单一疗法在乳腺癌治疗中效果并非太好。贝伐单抗针对 VEGF 的人源化单克隆抗体, 在几项转移性乳腺癌的 III 期临床试验中被证实有效。在 E2100 的研究中, 患者被随机分为贝伐单抗加紫杉醇组和紫杉醇单药组。与紫杉醇单药组相比, 贝伐单抗组的总缓解率 (48% vs 33%) 和中位无进展生存期 (11.4 vs 5.8 个月) 都要高, 但两组的总生存期相似 (26.7 vs 25.2 个月, $P = 0.16$)。该研究共有 763 例患者参与, 其中 TNBC 患者 233 例。TNBC 组的无进展生存期达到了 10.2 个月, 而对照组为 4.7 个月⁽⁵⁾。尽管美国 FDA 取消了贝伐单抗在乳腺癌中的适应症, 但美国 NCCN (国立综合癌症网络) 指南仍把贝伐单抗作为 TNBC 的治疗药物选择。

酪氨酸抑制剂激酶 (TKI) 能抑制 VEGF 受体的磷酸化从而阻断内皮细胞 VEGF 受体信号途径的活化, 抑制内皮细胞增殖, 促进凋亡。舒尼替尼是一种口服、多靶点 TKI, 可以抑制 VEGF 受体、血小板衍生生长因子受体、干细胞因子受体和集落刺激因子。一项关于舒尼替尼的 II 期试验显示 TNBC 患者的缓解率为 15%⁽²⁴⁾。但一项 III 期研究表明, 与对照组相比, 舒尼替尼联合多西他赛并没有增加乳腺癌患者的无进展生存期和总生存期⁽²⁵⁾。

3 TNBC 的预后

TNBC 是一种高危性乳腺癌, 其预后较差, 预后因素与其他类型的乳腺癌不尽相同。Tischkowitz 等⁽²⁶⁾研究发现表达 CK5/6 伴或不伴 EGFR 阳性的肿瘤类型, 其远期预后往往较差。而 Nogi 等⁽²⁷⁾的回顾性研究显示, EGFR 的表达或许是 TNBC 患者不利的预后标志。Rakha 等⁽²⁸⁾对 1 944 例浸润性乳腺癌患者进行了回顾性研究, 其中 TNBC 患者占 16.3%。结果显示在 TNBC 中, 肿瘤大小、淋巴结和雄激素受体是最有用的预后标志。

4 小结与展望

尽管 TNBC 对化疗敏感,但与其他类型乳腺癌相比, TNBC 更容易复发和转移。加之其无法从目前较成熟的靶向治疗和内分泌治疗中获益,因此,新的治疗方法成为必要。随着对 TNBC 研究的深入,相信会筛选出更加有效的治疗药物,从而改善 TNBC 预后。

(冀学宁,医学博士。大连大学附属中山医院肿瘤一科主任医师,教授,硕士研究生导师。承担国家自然科学基金、复旦大学创新基金、大连市卫生局课题、大连大学院长基金等多项项目。曾作为访问学者在德国 Mainz 大学肿瘤部工作。发表论文 25 篇,参编著作 1 部。曾获汤钊猷-上海建行肝癌优秀论文三等奖,全国第 3 届中青年肿瘤学术会议优秀论文二等奖,大连市科技进步一等奖,大连市卫生局新技术奖等奖项。Email: xueningji@ gmail. com)

参考文献

- [1] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature* 2000, 406(6797): 747-752.
- [2] Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Control* 2010, 17(3): 173-176.
- [3] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer [J]. *N Engl J Med* 2009, 360(8): 790-800.
- [4] Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes [J]. *Clin Cancer Res* 2009, 15(7): 2302-2310.
- [5] Santana-Davila R, Perez EA. Treatment options for patients with triple-negative breast cancer [J]. *J Hematol Oncol* 2010, 3: 42.
- [6] Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 [J]. *J Clin Oncol* 2003, 21(8): 1431-1439.
- [7] Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel [J]. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008, 62(4): 667-672.
- [8] Isakoff SJ. Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents [J]. *Cancer J* 2010, 16(1): 53-61.
- [9] Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol* 2008, 19(11): 1847-1852.
- [10] Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents [J]. *Nat Rev Cancer* 2010, 10(3): 194-204.
- [11] Perez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat* 2010, 121(2): 261-271.
- [12] Rak Tkaczuk KH. Ixabepilone as monotherapy or in combination with capecitabine for the treatment of advanced breast cancer [J]. *Breast Cancer (Auckl)* 2011, 5: 1-14.
- [13] Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study [J]. *Lancet* 2011, 377(9769): 914-923.
- [14] Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group [J]. *J Clin Oncol* 2008, 26(9): 1419-1426.
- [15] Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol* 2006, 24(36): 5652-5657.
- [16] Parikh RR, Housman D, Yang Q, et al. Prognostic value of triple-negative phenotype at the time of locally recurrent, conservatively treated breast cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72(4): 1056-1063.
- [17] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy [J]. *Nature* 2005, 434(7035): 917-921.
- [18] Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial [J]. *Lancet* 2010, 376(9737): 235-244.
- [19] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Efficacy of BSI-201, a poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II study [C]. *ASCO Meeting Abstracts* 2009, 27(18S): 3.
- [20] Carey L, Rugo H, Marcom P, et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer [J]. *J Clin Oncol* 2008, 26(15): 1009.
- [21] O'Shaughnessy J, Weckstein D, Yukulja S. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat* 2007, 106: 308.
- [22] Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol* 2009, 20(10): 1639-1646.
- [23] Miller K, Wang M, Galow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med* 2007, 357(26): 2666-2676.
- [24] 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): 1810-1816.
- [25] Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, et al. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol* 2012, 30(9): 921-929.
- [26] Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer [J]. *BMC Cancer* 2007, 7: 134.
- [27] Nogi H, Kobayashi T, Suzuki M, et al. EGFR as paradoxical predictor of chemosensitivity and outcome among triple-negative breast cancer [J]. *Oncol Rep* 2009, 21(2): 413-417.
- [28] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer* 2007, 109(1): 25-32.

收稿日期: 2012-04-24