

三阴性乳腺癌的生物学特征和治疗策略

莫文菊, 杨红健

(浙江省肿瘤医院乳腺外科, 浙江杭州 310022)

[摘要] 根据免疫组化结果,将受体 ER、PR 和 HER2 均为阴性的乳腺癌称为三阴性乳腺癌,其生物学特征不同于其他乳腺癌的分子亚型,表现为肿瘤发展快、更具侵袭性、治疗后出现复发的时间短、内脏转移多见等特点。受体 ER、PR 和 HER2 均为阴性,内分泌及曲妥珠单抗治疗无效,如何制定有效的治疗策略成为临床研究重点。

[关键词] 三阴性乳腺癌;基底细胞样;治疗

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2010)09(c)-015-02

临床上将受体 ER、PR 和 HER2 均为阴性的乳腺癌归为一个独立的乳腺癌类型,称为三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer,TNBC),约占浸润性乳腺癌的 10%~16.3%^[1-2],好发于 40 岁以下的妇女。因其具有侵袭性强、预后差等特点,成为近几年研究的热点。本文针对三阴性乳腺癌的生物学特征及治疗策略做一综述。

1 生物学特征

1.1 TNBC 与 Basal-like 亚型

2000 年美国斯坦福大学 Perou CM 等^[3]通过 cDNA 微阵列技术分析,将乳腺癌分为 5 型,分别是 Luminal A 型; Luminal B 型;正常乳腺样型;HER2 过表达型和基底细胞型。

许多研究经常将三阴性乳腺癌与基底样乳腺癌相混淆。三阴性乳腺癌与基底样乳腺癌有重叠性,但二者并不等同。三阴性乳腺癌是根据免疫组化染色的结果而作出的定义,而基底样乳腺癌是通过基因芯片技术根据其基因表达特征而定义的^[3]。基底样乳腺癌除了受体 ER、PR 和 HER2 均为阴性外,通常还表达 CK5、CK6、CK17、Vimentin、EGFR、Nestin 等^[4-6]基因,这些基因产物作用于细胞增殖、细胞迁移、抑制凋亡及细胞浸润各环节。二者是根据不同的检测方法得出的定义。

1.2 TNBC 与 BRCA1 相关性乳腺癌

BRCA1 突变乳腺癌与 TNBC 在分子水平和表型特征上有相似之处,包括 ER⁻、EGFR、Ki-67、p53、CK5 和 CK6⁺突变,核分级较高,预后差等特点^[7],ER⁻、PR⁻、HER2⁻的比例高。BRCA1 主要起到通过同源重组修复突变的双链 DNA 的作用,缺乏 BRCA1 将导致 DNA 修复中容易发生错误,导致基因的不稳定性,增加患乳腺癌风险,现已肯定突变的 BRCA1 基因是早发性乳腺癌的易感基因,80%的遗传性乳腺癌家族中发现有该基因的突变。研究提示三阴性乳腺癌和基底细胞样乳腺癌中 BRCA1 通路存在功能缺陷^[8]。

研究发现烷化剂、铂类和丝裂霉素 C 等是能与 DNA 双链交叉连结的药物^[9],以及依托铂苷、博来霉素等能使 DNA 双链断裂的药物,都对 BRCA1 突变乳腺癌细胞有显著的杀伤作用,而紫杉类和长春碱类等作用于微管的则被认为是不敏感药物^[10]。这对三阴性乳腺癌的治疗有一定的指导意义。

2 治疗策略

三阴性乳腺癌患者对内分泌治疗和靶向治疗(曲妥珠单抗)无效,针对三阴性乳腺癌的治疗,研究提出很多治疗策略,大致归为以下几种。

于与其他化疗药物联合应用,以提高疗效,这给某些因耐药问题而苦于无合适药物可用的患者带来了希望。

[参考文献]

- [1] Scagliotti GV. Pemetrexed plus carboplatin or oxaliplatin in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Semin Oncol*, 2005, 32(2Sup-P12):55-58.
- [2] Adjei AA. Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed[J]. *Clin Lung Cancer*, 2004, 5(Suppl 2):51-55.
- [3] Thodtmann R, Depenbrock H, Dumez H, et al. Clinical and pharmacokinetic phase study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(10):3009-3016.
- [4] Chattopadhyay S, Zhao R, Krupenko SA, et al. The inverse relationship between reduced folate carrier function and pemetrexed activity in a human colon cancer cell line[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(2):438-449.
- [5] Janne PA, Simon GR, Langer CJ. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9):1465-1471.
- [6] Taylor P, Castagneto B, Dark G, et al. Single-agent pemetrexed for chemonaïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(7):764-771.

- [7] 陈治宇, 许立功. 抗肿瘤新药——培美曲塞[J]. *中国新药与临床杂志*, 2009, 24(2):143-147.
- [8] 曾国颖, 徐巧玲, 傅得兴. 多靶点抗肿瘤新药——培美曲塞二钠[J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(2):148.
- [9] 刘洪霞. 培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌的效果观察[J]. *中国医药导报*, 2009, 6(17):121.
- [10] 杨剑霞. 晚期非小细胞肺癌患者培美曲塞化疗的护理[J]. *器械护理*, 2008, 14(2):78.
- [11] 毕书婷. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 45 例近期疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2009, 47(36):54-55, 97.
- [12] 陆婷. 化疗患者的心理问题及护理干预[J]. *实用临床医药杂志(护理版)*, 2008, 3(2):28.
- [13] 卢秀芳, 张玲芳, 沈青香, 等. 护理干预在改善肿瘤患者化疗期睡眠质量中的运用[J]. *实用临床医药杂志(护理版)*, 2009, 5(4):15.
- [14] 蔡银峰. 紫杉醇联合顺铂化疗的临床观察及护理[J]. *中国临床保健杂志*, 2008, 11(4):438.

(收稿日期: 2010-06-07)

2.1 化疗

2.1.1 化疗方案的选择 目前报道的对三阴性乳腺癌的化疗方案选择有:含铂类如 TC 方案(紫杉醇联合卡铂);非铂类方案如单药紫杉醇或联合卡培他滨或蒽环类药物及最近报道的 FLN 方案(氟尿嘧啶+甲酰四氢叶酸+长春瑞滨),其有效率在 46%~57%^[11-13],但尚无大样本多中心随机对照研究报告。

高剂量化疗(high-dose chemotherapy,HDC)及剂量密集型化疗给三阴性乳腺癌的治疗带来了希望,但需前瞻性临床研究进一步证实。

2.1.2 新的化疗药物 埃博霉素(epothilones)是近来新发现的一种具有紫杉醇样作用的药物,具体机制为抗有丝分裂,促进微管蛋白聚合,稳定微管。虽然埃博霉素的作用机制与紫杉醇相似,但在许多方面优于紫杉醇:抗癌活性优于紫杉醇;能抑制所有的对紫杉醇抗药的或对紫杉醇过敏的肿瘤细胞;对一些多种药物耐药的恶性肿瘤患者依然有效;不受细胞排毒蛋白的作用,故不存在紫杉醇类的抗药性问题。

埃博霉素类代表药物为伊沙匹隆(ixabepilone),可与微管蛋白结合而导致肿瘤细胞的有丝分裂受阻,最终使肿瘤细胞凋亡。伊沙匹隆和紫杉类相比,具有全新的化学结构,具有不同的微管结合位点,因此具有更强的抗肿瘤活性。而且,伊沙匹隆不易导致肿瘤耐药。因此为三阴性乳腺癌的治疗提供了一个新的契机。

2.2 分子靶向治疗

2.2.1 贝伐单抗(Bevacizumab,Avastin) 贝伐单抗作为一种人源化单克隆抗体,实质上是血管内皮生长因子抑制剂。美国 FDA 已批准贝伐单抗与紫杉醇联合作为 HER2 阴性乳腺癌的一线治疗方案。目前贝伐单抗联合卡铂、阿霉素、紫杉醇或单药治疗晚期三阴性乳腺癌的临床试验(NCT00528567、NCT00479674、NCT00608972)正在进行中。

2.2.2 EGFR 抑制剂 TNBC 大多高表达 EGFR,西妥昔单抗(cetuximab)是针对 EGFR 的单克隆抗体,1 项 II 期临床试验显示西妥昔单抗联合卡铂(AUC = 2,每周 1 次,连用 3~4 周)作为二线治疗 102 例晚期三阴性乳腺癌,有效率为 18%,临床获益率为 27%,疾病进展时间 2 个月,总生存期 12 个月^[14]。EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂有吉非替尼(Gefitinib),c-IT 抑制剂如伊马替尼(Imatinib)。

2.2.3 达沙替尼(dasatinib) 达沙替尼属多酪氨酸激酶抑制剂,同时作用于 src 和 abl 蛋白,已经被美国 FDA 批准用于治疗包括甲磺酸伊马替尼耐药或不能耐受的慢性骨髓性白血病所有病期(慢性期、加速期、淋巴系细胞急变期和髓细胞急变期)的成人患者。部分临床前实验结果显示了达沙替尼对三阴性乳腺癌细胞敏感。

2.2.4 腺苷二磷酸核糖多聚酶(PARP1) 腺苷二磷酸核糖多聚酶在 DNA 修复和基因组稳定方面起着重要作用。可被癌细胞用来修复 DNA 的损伤,包括由于化疗药物打击所造成

的损伤,而二磷酸腺苷核糖多聚酶阻滞剂相关的药物可以减少这种自我修复的机制,使癌细胞对这种治疗更加敏感,从而加速了癌细胞的死亡。体外实验已经证明抑制 PARP1 可以诱导 BRCA1 缺失或突变细胞选择性凋亡。将 PARP 抑制剂与能导致单链 DNA 断裂的制剂(如 CPT-11、足叶乙甙等)合用理论上能提高疗效^[15]。PARP 抑制剂被尝试应用于治疗传统性难治性三阴性乳腺癌和 BRCA1/2 缺陷的乳腺癌。ZD2281 是 PARP 抑制剂,有关其安全性及抗 TNBC 疗效的 I、II 期临床研究正在进行中(NCT00707707)^[14]。

随着基础与临床研究的进展,三阴性乳腺癌有望取得更好的预后。

[参考文献]

- [1] Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(3): 235-244.
- [2] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer*, 2007, 109(1): 25-32.
- [3] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747-752.
- [4] 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): 5367-5374.
- [5] Sorlie 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*, 2001, 98(9): 10869-10874.
- [6] Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytoker- atins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(6): 1991-1996.
- [7] Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(10): 814-819.
- [8] Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype[J]. *Oncogene*, 2006, 25(43): 5846-5853.
- [9] Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BR- CA tumours[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5(4): 388-393.
- [10] Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, et al. BRCA1 functions as a dif- ferential modulator of chemotherapy-induced apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(19): 6221-6228.
- [11] Chia JW, Ang P, See H. Triple-negative metastatic / recurrent breast cancer: Treatment with paclitaxel/ carboplatin combination chemother- apy[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18): 1086.
- [12] Yi S, Uhm J, Cho E, et al. Clinical outcomes of metastatic breast can- cer patients with triple-negative phenotype who received platinum- containing chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15S): a10 08.
- [13] Zaniboni A, Meriggi F, Rizzi A. Navelbine(N), leucovorin(L), and fluo- rouracil (52FU)(FLN) for triple-negative metastatic breast cancer (TNBC) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (15 Suppl): a1127.
- [14] Kilburn LS. 'Triple negative' breast cancer: a new area for phase III breast cancer clinical trials[J]. *Clin Oncol*, 2008, 20(1): 35-39.
- [15] Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, 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 Suppl): a1009.

(收稿日期:2010-07-07)