

· 专家论坛 ·

三阴性乳腺癌研究进展:第 31 届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会报道

张保宁 张慧明

第 31 届圣·安东尼奥国际乳腺癌研讨会于 2008 年 12 月 10 日至 12 月 14 日在美国德克萨斯州的圣·安东尼奥市举行。这是关于乳腺癌专题的一次国际性盛会。目前,三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)已经成为国际上乳腺癌研究的新热点。三阴性乳腺癌即表现为雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体-2(HER-2)均阴性表达的乳腺癌,被认为是一种独立的临床病理类型,具有侵袭性强、预后差的特点。本届圣·安东尼奥乳腺癌研讨会所展开的关于三阴性乳腺癌的讨论文稿约 40 篇,涉及到三阴性乳腺癌的基础研究、诊断、治疗、临床特征、预后等方方面面。本文仅对此次会议上讨论的三阴性乳腺癌的研究进展进行简要介绍。

1 三阴性乳腺癌的临床特征

来自不同国家和地区的 TNBC 患者资料在会议期间进行了交流,进一步补充了 TNBC 的临床特征。Shah 回顾性分析了耶鲁 Bridgeport 医院 1999 年至 2006 年的 1827 例乳腺癌病例,发现有 93 例为 TNBC,比较患 TNBC 的非洲裔美国黑人妇女(African-Americans, AA)和白人妇女的临床特点,发现 TNBC 在患乳腺癌的 AA 人群中所占比例明显高于白人妇女(17.58%比 3.7%)。AA 的 TNBC 患者年龄相对年轻(平均年龄 51.78 岁),病期偏晚(Ⅲ期病例占 53.8%),保险状况较差(有 9.68%没有保险),具有更高的局部复发率(4.3%)、远处转移率(19%)和更高的死亡率(17.20%)。以上结果提示不同种族的 TNBC 患者临床特点并不相同。Haque 回顾性分析了 1645 例乳腺癌病例,根据激素受体和 HER-2 情况,比较不同分子亚型乳腺癌的临床特点,发现 HER-2(+)/ER(-)、Luminal B 和 Basal-like(三阴性乳腺

作者单位:100021 北京,中国医学科学院清华大学附属北京协和医学院肿瘤医院腹部外科

通信作者:张保宁, E-mail: cbd@cicams.ac.cn

癌)3 种分子亚型的乳腺癌患者死亡风险高于其他类型的乳腺癌。Lund 等还发现三阴性乳腺癌患者中 AA 妇女比白人有更高的 Cyclin E、pRB、p16、p21 和 AI 的表达水平。而这些蛋白与细胞周期调控和凋亡关系密切,也从另一个侧面说明了不同种族的 TNBC 患者也存在不同的分子生物学特性。TNBC 在不同种族间的这种分子差异在 Bouzyk 等的研究中也得到证实。Kenneche 等对不同分子亚型乳腺癌发生转移的部位进行了比较,发现 HER-2 亚型[ER(-)、PR(-)、HER-2(+)]和 Basal-like 亚型的乳腺癌比其他亚型的乳腺癌更容易发生脑转移,应当采取更有针对性的措施改善这部分患者的预后。Khan 等的研究也证实乳腺癌的三阴状态是发生脑转移的独立危险因素。针对乳腺癌分子分型是否在乳腺癌进展过程中会发生转变,是否非三阴性乳腺癌患者在肿瘤进展过程中变为 TNBC 的问题,Johnson 等分析了 TNBC 患者的临床资料,未发现证据说明存在这种肿瘤分型的转变。

2 三阴性乳腺癌的诊断

在 TNBC 诊断方面,Roepman 等通过对比微阵列技术与免疫组化技术(当采用免疫组化技术不能确定 HER-2 阳性与否时,采用 FISH 技术来辅助鉴定 HER-2 的状态)进行分子分型的准确性,发现微阵列技术能够更准确地确定乳腺癌组织的分子特征。Paranjape 等研究发现 miR-34a 由 P53 共同调节,在组织中与 P53 有正相关的表达水平,在 TNBC 中的表达水平比在 HER-2 亚型中的表达水平低,有可能成为诊断 TNBC 的生物标记。

3 三阴性乳腺癌的治疗

关于 TNBC 的治疗,与会专家介绍了一些新的治疗药物和一些临床试验的初步结果。Finn 等介绍了采用 Dasatinib 治疗 TNBC 的 II 期临床试验(CA180059 试验)。Dasatinib 是一种口服的激酶抑制剂,作用靶点包括 Src 家族激酶。临床前期试验证实,Dasatinib 能够抑制肿瘤细胞增殖和转移活性。基因表达谱显示,Basal-like 型乳腺癌可能对 Dasatinib 治疗敏感。该试验通过对 43 例进展期 TNBC 患者采用 Dasatinib 治疗,发现 Dasatinib 具有对 TNBC 治疗的单药活性,临床有效率为 9.3% (4/43)。Dasatinib 临床应用的剂量、疗程及化疗联合应用方面的研究还有待进一步开展。多聚 ADP 核糖多聚糖(PARP)是一种细胞增殖和 DNA 修复过程中的关键酶,而 BSI-201 是人类 PARP-1 的阻滞剂。在一项采用吉西他滨/卡铂(G/C)联合 BSI-201 治疗 TN-

BC 的 II 期多中心随机开放性试验研究中, O' Shaughnessy 等进行了 G/C 联合 BSI-201 和只用 G/C 治疗 TNBC 的对比研究, 目前仅有 50 例患者入组, 可以观察到 BSI-201 与 G/C 联合应用安全, 患者能够很好的耐受。患者出现的不良反应, 主要是由于 G/C 引起。但是, 其治疗效果还有待进一步研究。Thor 等进行体内试验和离体实验研究证实采用治疗糖尿病的药物二甲双胍可以抑制 TNBC 细胞增殖, 诱导细胞周期停滞和细胞凋亡, 而二甲双胍对其他亚型的乳腺癌细胞没有这种作用。给裸鼠异种接种 Basal 细胞系 MDA-MB-231, 观察二甲双胍的治疗效果, 发现用二甲双胍治疗的裸鼠肿瘤生长明显缓慢, 生存期延长, 在异种移植前使用二甲双胍效果优于移植后使用, 提示使用二甲双胍可能是治疗 TNBC 的一种新方法。Abe 等回顾性分析了 369 例接受新辅助化疗的乳腺癌患者的临床资料, 比较 TNBC 和非三阴性乳腺癌患者接受新辅助化疗后的治疗效果, 发现 TNBC 治疗疾病进展 (progressive disease, PD) 率高于非三阴性乳腺癌。Rugo 等对两项临床试验 (046 试验和 048 试验, JCO, 2007) 进行了合并分析, 在预先接受 AT 方案化疗的 1973 例转移性乳腺癌患者中随机分为接受卡培他滨加新型抗肿瘤药物 Ixabepilone (Ixe) 治疗组和仅接受卡培他滨治疗组。在两组的 TNBC 患者中, 发现 Ixe + G/C 治疗组的无进展生存得到改善, 表现出改善总生存的趋势, 但并没有产生有统计学意义的总生存率提高。目前, Ixe + G/C 是第一个治疗进展期 TNBC 获得无进展生存显著改善的联合治疗方案。Zaky 等比较了 TNBC 接受保乳治疗和非保乳治疗的疗效, 发现 TNBC 患者接受保乳治疗比非保乳治疗明显增加了局部复发率和远处转移率。由于随访期较短, 保乳治疗并未显著影响生存率。

4 三阴性乳腺癌的预后

Alexander 等研究了 TNBC 组织中 DNA 修复蛋白的表达, 发现: TNBC 中 XPF (xeroderma pigment- osum pomplement group F)、pMK2、MLH 和 FANCD2 (fanconi anemia, complementation group D2) 4 种蛋白的表达水平比其他亚型乳腺癌低, TNBC 肿瘤细胞的基因组稳定性降低; 这 4 种蛋白的表达水平与无病生存时间有显著的相关性, 可作为 TNBC 预后的生物标记。脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 是脂肪酸生物合成的关键酶, 在正常组织中微量表达, 但近来研究发现, 在性激素相关的肿瘤组织中, FAS 常有异常升高的表达。Kang 等对 FAS 是否能够作为 TNBC 的预后标志进行了研究: FAS 高表达的浸

润性乳腺癌更容易表现为 TNBC; 在 138 例 TNBC 中, FAS 阳性的患者总生存和无病生存期均短于 FAS 阴性的患者, 提示 FAS 可能成为判断 TNBC 患者预后的一个指标。Kim 等研究认为小于 40 岁的可手术的浸润性乳腺癌患者中, HER-2 亚型患者的预后最差, TNBC 次之, 由于非三阴性乳腺癌患者中 HER-2 亚型的不良预后, 使小于 40 岁的可手术的浸润性乳腺癌患者中, 肿瘤的三阴性并没有成为影响预后的因素。

5 新的三阴性乳腺癌治疗靶点

寻找 TNBC 新的治疗靶点成为本次会议的热点之一。来自北威尔士 Georgia 癌症中心医学院的 Samuel 教授介绍了联合应用组蛋白去乙酰化酶阻滞剂(histone deacetylase inhibitor, HDI)和 Aururo 激酶阻滞剂(aururo kinase inhibitor, AKI)可能成为治疗 TNBC 的新药物。Samuel 等将 Aururo A 扩增的 TNBC 细胞进行体外 HDI 和(或)AKI 处理, 发现联合 HDI 和 AKI 可以诱导 TNBC 细胞凋亡。MUC1 是一种肿瘤抗原, 在包括乳腺癌在内的多种分化的肿瘤中均有表达。Miedler 等研究发现, 大多数早期 TNBC 中也均有 MUC1 的表达, 初步的研究提示, 可以考虑研制以 MUC1 为基础的肿瘤疫苗来治疗早期的 TNBC。Saxena 等发现瘦素(leptin)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)信号传导之间能够双向相互作用。这种新发现的机制很可能激活表皮生长因子受体(EGFR), 而赋予 TNBC 细胞的侵袭性能。采用 EGFR 阻滞剂来抑制瘦素和 IGF-1 的促进肿瘤进展作用, 可能成为治疗 TNBC 的新途径。Elsberger 等研究发现 Src 基因家族和 TNBC 疾病进展相关, 提示 Src 基因家族可能成为 TNBC 治疗的一个有效靶点。Linderholm 等分析了 36 例 TNBC 病例的临床资料, 发现绝经前腋窝淋巴结阴性的 TNBC 的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平明显高于其他类型的乳腺癌, 复发后的生存期明显短于 ER/PR(+)、HER-2(-)的患者, 但与 HER-2(+)的患者没有区别, 提示阻滞 VEGF 的表达可能是治疗 TNBC 的靶点。

【关键词】 三阴性乳腺癌; 临床特征; 诊断; 治疗; 预后

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

(收稿日期: 2008-12-31)

(本文编辑: 范林军)