· 讲座 ·

三阴性乳腺癌的临床特点及治疗进展

廖仕翀 喻莉 李金芯 孙圣荣

近年来,乳腺癌已经成为女性最常见的恶性肿瘤之一,在美国平均每 8 位妇女就有 1 人受其影响[1]。仅 2009 年,美国新增加约 192 370 例患者,有 40 170 例死亡报道[2]。近 10 年,随着基因芯片和免疫组织化学技术的发展,乳腺癌已经被证明是由不同基因表达谱组成的一类恶性疾病。根据不同的基因表达谱可以将乳腺癌分成不同的亚型。根据 Sorlie 和 Hu 等[3-4]的研究,乳腺癌可以被分成管腔 A 型(luminal subtype A)、管腔 B 型(luminal subtype B)、HER-2 过表达型(HER-2 positive subtype)、基底细胞型(basal-like subtype)和正常型(normal-like)。

基底细胞型乳腺癌(basal-like subtype breast cancer,BLBC)因其病死率远远超过其他亚型而备受关注。基因芯片表明基底细胞型以低表达雌孕激素受体和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2,HER-2)相关基因为特征,这与三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer,TNBC)极为相似。因此常常将两者等同起来,其实这并不完全正确。多项研究表明三阴性乳腺癌有着独特的临床特点以及预后,本文将着重介绍 TNBC 的定义、临床病理学特征、治疗策略以及最新的治疗进展。

1 三阴性乳腺癌的定义及分子特征

如上所述,TNBC 与 BLBC 十分相似,因此有必要阐明两者之间的关系。TNBC 是基于免疫组织化学染色雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)和 HER-2 这 3 种乳腺肿瘤标记物表达均为阴性的乳腺癌。虽然 TNBC 与 BLBC 的免疫组织化学染色结果相似,但它是由不同基因表达谱组成的异质性肿瘤;而 BLBC 的确诊主要通过基因芯片,该疾病是由肿瘤标志物以及分子特征完全一致的同质性肿瘤组成。两者关系十分密切,有文献报道高达 80% 的 TNBC 由基底细胞型组成,两者之间的免疫表型和分子特征十分相似,在一些情况下可以将两者等同起来[3]。

基底细胞型乳腺癌基因谱几乎与正常乳腺基底膜以及肌上皮细胞基因表

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.01.014

作者单位:430014 武汉,华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院重症医学科(廖仕翀、喻莉);430061 武汉,武汉大学人民医院乳甲外科(孙圣荣);430071 武汉,武汉大学医学部(李金芯)

达谱一致,高表达细胞周期蛋白 E、钙粘蛋白、CD10、P63 及高分子质量细胞角蛋白。此外,77% 的 BLBC 还高表达表皮生长因子受体(epidermal growth-factor receptor,EGFR)、酪氨酸激酶受体(c-kit)以及胰岛素样生长因子受体 1(insulin-like growth factor,IGF-1)。由于很大一部分 TNBC 与 BLBC 存在着重叠(图 1),因此上述细胞表面标志物在 TNBC 中也高表达(表 1),而这些标志物也极有可能成为靶向治疗的位点。

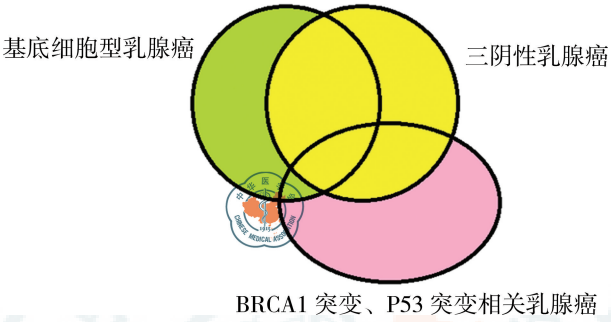

图 1 手术组和非手术组的生存曲线

表 1 三阴性乳腺癌分子特征

三阴性乳腺癌分子	免疫组织化学特征及基因表达谱
阳性表达	CK5/6、CK17、c-kit、P53、P16、Cyclin E、EGRF
阴性表达	ER、PR、HER-2、Cyclin D1、Rb

CK:细胞角蛋白;c-kit:酪氨酸激酶受体;P53,P16:P53、P16 抑癌基因;Cyclin:细胞周期蛋白;EGFR:表皮生长因子受体;Rb:视网膜母细胞瘤基因

此外,高达 90% 的乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1,BRCA1)突变的乳腺癌为 TNBC 和 BLBC,伴随 BRCA1 突变的乳腺癌也高表达 BLBC 的标志物。Turner 等[5]的研究表明 TNBC 组中 BRCA1 的 mRNA 含量远低于非三阴性乳腺癌组,而 BCRA1 的抑制子 ID4 的含量是对照组的 9 倍,充分说明 BRCA1 的失活是导致 TNBC 的原因之一。

2 三阴性乳腺癌的临床病理学特点

TNBC 的临床特点包括发病年龄早、肿瘤体积大、病理等级高和早期出现复发转移等。而且,TNBC 患者的肿瘤无论处于何种分期,其预后均较非三阴性乳腺癌差。

在病理形态学上,TNBC 与 BLBC 高度一致。两者的相似特征包括以下几点:(1)BLBC 病理分级高,绝大部分处于Ⅲ期;(2)大部分肿瘤无导管形成,并且肿瘤细胞之间缺乏基质;(3)有丝分裂相增多,平均每 10 个高倍镜视野有 45 个分裂相,且细胞核质比增高;(4)推挤性边缘,并且边缘有大量间质淋巴细胞浸润;(5)多数肿瘤可见区域性坏死,绝大部分肿瘤都可见中心胶原化瘢痕。并且,绝大部分 TNBC 为恶性程度高的导管癌和混合型肿瘤[6]。

也有流行病学研究发现 TNBC 发病年龄明显低于其他类型的乳腺癌,且差异有统计学意义[7]。国内也有研究得出了相似的结论[8]。此外,TNBC 的发病率在种族之间也存在差异。研究发现非洲裔的美国妇女是 TNBC 的好发人群,并且发现绝经前妇女 TNBC 发病率高于绝经后妇女[9-10]。

随着研究的深入,研究者发现 TNBC 发病的危险因素也与传统乳腺癌危险因素存在差异。卡罗莱纳乳腺癌研究中心研究发现产次的增加和初产年龄早均能够提高 TNBC 的发病率;其次,初潮年龄早、腹部脂肪沉积、体质量指数(BMI)及腰臀比增加也是 TNBC 的危险因素;此外,抑制泌乳以及减少母乳喂养时间和次数均是引起 TNBC 高发的因素,而通过母乳喂养和减肥可以避免 TNBC 的发生[11]。Dolle 等[12]还发现服用口服避孕药1 年以上的妇女发生 TNBC 的概率比一般人高出 2.5 倍以上。

与其他类型的乳腺癌相比,TNBC 的肿瘤恶性程度更高,肿瘤体积更大,5 年内内脏及中枢神经系统转移率高出 4 倍,尤其是前 3 年复发转移达到高峰[13-14]。而乳腺癌最常见的骨转移和肺转移在 TNBC 中明显降低。但是,关于其是否有腋窝淋巴结转移还是存在争议。文献报道 TNBC 恶性程度高易发生腋窝淋巴结转移[13-14];而 Tischkowitz 等[15]却发现在 393 例 TNBC 患者中淋巴结转移相对较少,其阳性、阴性及失访者比例分别为 38%、52% 和 10%,不过这可能与 TNBC 肿瘤体积大、易早期发现及早期治疗有关。

3 治疗

3.1 化疗

因 TNBC 的 ER、PR 和 HER-2 表达均为阴性,故激素治疗及针对 HER-2 的靶向治疗都对其无效,化疗为主要治疗方式。此外,TNBC 患者大部分为 BRCA1 基因突变携带者,BRCA1 功能包括参与基因组的稳定、调节细胞周期等,其中最重要的是通过同源重组参与基因修复,因此 BRCA1 失活也将增加那些破坏 DNA 的化疗药物敏感性。

目前,治疗 TNBC 主要推荐以蒽环类以及蒽环类+紫杉醇为基础的化疗,但是,蒽环类是否真的有益于 TNBC 现在还没有一个明确的答案。理论上蒽环类主要作用靶位点为包含拓扑异构酶Ⅱα和 DNA 修复机制异常的肿瘤。虽然 TNBC 大多为 BRCA1 的携带者,但是 TNBC 很少表达拓扑异构酶Ⅱα,因此蒽环类药物的作用将大打折扣。安德森癌症中心的一项研究表明,蒽环类药物为基础的新辅助化疗在三阴性乳腺癌患者中完全缓解率远高于非三阴性乳腺癌患者(22% 比 11%, $P=0.034$)[16];在另一项回顾性研究中,研究者发现使用包含蒽环类药物化疗的 TNBC 组病理完全缓解率为 17%,远高于对照组 4%($P=0.004$)[17]。此外,Di Leo 等[18]的 meta 分析发现使用蒽环类药物治疗

的 TNBC 的预后优于 CMF 方案。但是 NCIC-CTG MA5 试验却发现 CEF 方案在 TNBC 组的有效率弱于 CMF 方案(51% 比 71%),不过两者在总生存率上没有明显差别[19]。

多数 TNBC 患者中都会出现 P53 突变,而 P53 突变可以作为使用紫杉醇类药物的指征,因此,理论上紫杉醇可应用于 TNBC 的治疗。然而,临床上应用紫杉醇治疗 TNBC 还存在争议,例如 CALGB 9344[20]和 CALGB9342[21]试验表明,包含紫杉醇的化疗方案能够增加 TNBC 患者的无瘤生存率和总生存率;而 CALGB9433[22]试验却并不支持这种观点。

另一种能运用于 TNBC 的化疗药物是铂类。虽然很少对乳腺癌患者运用铂类药物进行化疗,但是,将铂类运用于 BRCA1 突变为特征的 TNBC 却取得了较好的疗效。一项铂类药物单独应用于三阴性乳腺癌新辅助化疗的研究发现,铂类药物能够提高患者的病理完全缓解率,并且绝大部分三阴性乳腺癌患者都有临床完全缓解或者部分缓解[23]。此外,含铂类的新辅助化疗能够提高肿瘤对化疗的反应性以及无进展生存率[24]。

目前,绝大部分研究都表明三阴性乳腺癌是一种对化疗较为敏感的肿瘤,虽然现阶段传统的化疗方案治疗 TNBC 远非完美,但是它仍是目前治疗的最主要办法。

3.2 靶向治疗

到目前为止,仍然没有十分成熟的靶向治疗运用于临床。但随着 TNBC 分子特征研究的深入,越来越多的潜在位点被运用于靶向治疗新药的研发,比如舒尼替尼、西妥昔单克隆抗体、厄洛替尼、达沙替尼和多聚二磷酸腺苷核糖聚合物酶[poly(ADP-ribose)polymerase,PARP]抑制剂等(表 2)。

表 2 三阴性乳腺癌新型靶向治疗

靶位点	靶向治疗药物
EGFR 位点	西妥昔单克隆抗体、厄洛替尼等
抗血管形成	舒尼替尼等
DNA 修复机制受损	PARP 抑制剂(BSI-201、AZD2281),ET-743
PI3K/AKT	mTOR 抑制剂

EGFR:表皮生长因子受体;PI3K/AKT:磷脂酰肌醇-3 羟基激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶;PARP:多聚二磷酸腺苷核糖聚合物酶;mTOR:酪氨酸和雷帕霉素靶点

由于多数 TNBC 表达 EGFR,研究者在离体实验中比较了 EGFR 抑制剂对不同类型乳腺癌细胞的敏感性,实验发现 TNBC 对其最为敏感[25],并且发现在 TNBC 细胞系中使用吉非替尼能够显著增加卡铂与多西他赛的疗效[26]。现阶段,EGFR 抑制剂的运用还停留在临床试验阶段,目前发现西妥昔单克隆抗体(能特异性与 EGFR 结合)与卡铂治疗乳腺癌有协同作用,其联合化疗组比单纯化疗组的疗效增加约 19%,不过该组化疗不良反应也明显高于单纯化

疗组[27]。最新的Ⅱ期临床试验 BALI-1 的结果也表明卡铂联合西妥昔单克隆抗体治疗 TNBC 的缓解率高于单用卡铂组,并且能够降低疾病进展的风险并延长无瘤生存率(3.7 个月比 1.5 个月,$P=0.030$)[28]。尽管如此,目前使用 EGFR 抑制剂仍存在争议,因为在结肠癌中发现 K-ras 和 b-raf 基因突变对抗 EGFR 抗体有抵抗性。

BRCA1 突变导致基因修复异常也是一些药物作用的靶位点。因为缺乏 BRCA1 时肿瘤细胞通过同源重组修复受损基因通路被阻断,细胞主要通过非同源末端连接(non-homologous end joining,NHEJ)的方式修复 DNA,而 NHEJ 通路主要依赖 PARP-1,因此 PARP-1 抑制剂理论上为 TNBC 的另一靶向治疗药物。细胞实验已经证实了 PARP-1 抑制剂的抗肿瘤作用[29]。BSI-201(PARP-1 抑制剂)Ⅱ期临床试验提示使用 BSI-201 能够提高 TNBC 患者的无进展中位生存时间(6.9 个月比 3.3 个月)和总生存率(9.2 个月比 5.7 个月),且差异均有统计学意义[30]。

治疗 TNBC 的另一热点集中在如何抑制肿瘤的血管形成。由于肿瘤生长需要足够营养和氧供,抑制血管形成能有效切断其能量来源,因此,该类药物在抗肿瘤中有光明的应用前景。其他靶位点包括 c-kit、酪氨酸和雷帕霉素靶点(Mammalian target of rapamycin,mTOR)等,针对这些靶位点的治疗还需更多的试验来验证其抗肿瘤的有效性。

4 结语

三阴性乳腺癌是一种恶性程度高、预后差的乳腺癌亚型,免疫组织化学特征为激素受体和 HER-2 表达均阴性,分子特征类似于 BLBC,多数表达 EGFR、P53 和 c-kit 等,并且伴随 BRCA-1 的突变。正是由于这些特征,激素治疗和 HER-2 的靶向治疗均对其无效,传统的化疗仍然是 TNBC 的主要治疗手段。目前一些针对三阴性乳腺癌的靶向治疗新药不断问世,如西妥昔单克隆抗体、厄洛替尼、达沙替尼、PARP 抑制剂等,但这些药物大多数仍处于临床试验阶段,抗肿瘤疗效还有待证实。随着乳腺癌基因表达谱和分子特征研究不断深入,针对不同类型乳腺癌患者的个性化治疗将不断完善。

【关键词】 三阴性乳腺癌;基底细胞型乳腺癌;基因表达谱;化学治疗;靶向治疗

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】**A

参考文献

[1] Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer[J]. Lancet Oncol,2001,2(3):133-140.

[2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009[J]. CA Cancer J Clin,2009,59(4):225-249.

[3] Sorlie T,Tibshirani R,Parker J,et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets[J]. PNAS,2003,100(14):8418-8423.

[4] Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms[J]. BMC

Genomics,2006,7(7):96.

[5] Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer[J]. Oncogene, 2007,26(14):2126-2132.

[6] Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. Mod Pathol,2006,19(2):264-271.

[7] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study [J]. JAMA,2006,295(21):2492-2502.

[8] 韩晓蓉,郜红艺,王颀,等. 三阴性乳腺癌的临床病理特点(附 35 例报告) [J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009, 3(1):16-21.

[9] Bauer K, Brown M, Cress R, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER-2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer registry[J]. Cancer,2007,109(9):1721-1728.

[10] Morris G, Naidu S, Topham A, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: A single-institution compilation compared with the National Cancer Institute´s Surveillance, Epidemiology, and End Results database[J]. Cancer,2007,110(4):876-884.

[11] Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat,2008, 109(1):123-139.

[12] Dolle JM, Daling JR, White E, et al. Risk actors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2009,18(4):1157-1166.

[13] Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases[J]. Cancer,2008,113(10):2638-2645.

[14] 王姝姝. 三阴性乳腺癌患者远处复发转移的位置及临床结果:高发的脑转移率[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009,3(1):113-117.

[15] Tischkowitz M, Brunet JS, Begin LR, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer[J]. BMC Cancer,2007,7(24):134.

[16] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol,2008,26(8):1275-1281.

[17] Bidard FC, Matthieu MC, Chollet P, et al. p53 status and efficacy of primary anthracyclines/alkylating agent-based regimen according to breast cancer molecular classes[J]. Ann Oncol,2008,19(7):1261-1265.

[18] Di Leo A, Isola J, Piette F, et al. A meta-analysis of phase Ⅲ trials evaluating the predictive value of HER-2 and topoisomerase Ⅱ alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy[J]. Cancer Res,2009,69(12):705.

[19] O´Malley FP, Chia S, Tu D, et al. Topoisomerase Ⅱ alpha protein and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy with CEF compared to CMF in the NCIC CTG randomized MA. 5 adjuvant trial[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011,128(2):401-409.

[20] Jacquemier J, Penault-Llorca F, Mnif H, et al. Identification of a basal-like subtype and comparative effect of epirubicin-based chemotherapy and sequential epirubicin followed by docetaxel chemotherapy in the PACS 01 breast cancer trial: 33 markers studied on tissue-microarrays (TMA) [J]. J Clin Oncol,2006,24(3):509 .

[21] Harris LN, Broadwater G, Lin NU, et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: results from CALGB 9342[J]. Breast Cancer Res,2006,8(6):66.

[22] Ellis P, Barret-Lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase Ⅲ, randomised controlled trial[J]. Lancet,2009,373(9676):1681-1692.

[23] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol,2010,28(7):1145-1153.

[24] Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2008,19(11):1847-1852.

[25] Hoadley KA, Weigman VJ, Fan C, et al. EGFR associated expression profiles vary with breast tumor subtype[J]. BMC

Genomics,2007,8(31):258.

[26] Corkery B, Crown J, Clynes M, et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol,2009,20(5):862-867.

[27] O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja S, et al. 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(6):32.

[28] Baselga J, Gomez P, Awada A, et al. The addition of cetuximab to cisplatin increases overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase Ⅱ study (BALI-1)[J]. Ann Oncol,2010,21(4): 2740.

[29] Finn RS, Lau A, Kalous O, et al. Pre-clinical activity of the PARP inhibitor AZD2281 in human breast cancer cell lines and in combination with DNA damaging agents[J]. Cancer Res,2009,69(16):1038.

[30] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Efficacy of BSI-201,a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol,2009,27(18): 793.

(收稿日期:2010-11-10)
(本文编辑:罗承丽)

廖仕翀,喻莉,李金芯,等.三阴性乳腺癌的临床特点及治疗进展[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2012,6(1):91-97.