

porter OCTN1[J]. Pharmaceutical Research, 2010, 3(1): 1-9.

[5] Alderwick LJ, Birch HL, Mishra AK, et al. Structure, function and biosynthesis of the Mycobacterium tuberculosis cell wall; arabinogalactan and lipoarabinomannan assembly with a view to discovering new drug targets [J]. Biochemical Society Transactions, 2007, 35(5): 1325-1328.

[6] Lee RE, Li W, Chatterjee D, et al. Rapid structural characterization of the arabinogalactan and lipoarabinomannan in live mycobacterial cells using 2D and 3D HR-MAS NMR: structural changes in the arabinan due to ethambutol treatment and gene mutation are observed[J]. Glycobiology, 2005, 15(2): 139-151.

[7] Leemans JC, Thepen T, Weijer S, et al. Macrophages play a dual role during pulmonary tuberculosis in mice[J]. Infectious Disease, 2005, 191(1): 65-74.

[8] Singh A, Gupta R, Vishwakarma RA, et al. Requirement of the mymA operon for appropriate cell wall ultrastructure and persistence of Mycobacterium tuberculosis in the spleens of guinea pigs [J]. J Bacteriol, 2005, 187: 4173-4186.

[9] Santiago Y, Chan E, Liu PQ, et al. Targeted gene knock-out in mammalian cells using engineered zinc-finger nucleases[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(15): 5809-5814.

[10] Chen XY, Li CY, Ma Y, et al. Study on Gene Knock out in Mycobacterium BCG[J]. Tuber Thor Tumor, 2004, 9(3): 187-192.

[11] Cheruvu M, Plikaytis BB, Shinnick TM, et al. The acid-induced operon Rv3083-Rv3089 is required for growth of Mycobacterium tuberculosis in macrophages [J]. Tuberculosis, 2007, 87(1): 12-20.

[12] Beste DJV, Espasa M, Bonde B, et al. The Genetic Requirements for Fast and Slow Growth in Mycobacteria [J]. BCG Growth Rate Control, 2009, 4(4): 1-9.

[13] Kana BD, Ghordhan BG, Downing KJ, et al. The resuscitation-promoting factors of Mycobacterium tuberculosis are required for virulence and resuscitation from dormancy but are collectively dispensable for growth in vitro [J]. Mol Microbiol, 2008, 67(3): 672-684.

[14] Qu YQ, Bao L, Zhao JL, et al. Construction of the targeting vector of Rv0901 gene in Mycobacterium Tuberculosis [J]. Sichuan physio-science magazine, 2003, 25(1): 21-24.

[15] Pang X, Vu P, Byrd TF, et al. Evidence for complex interactions of stress-associated regulons in an mprAB deletion mutant of Mycobacterium tuberculosis [J]. Microbiology, 2007, 153(Pt 4): 1229-1242.

[16] Yao GH, Linsong Yang, Yayi hou, et al. Phenotype and functions of spleen dendritic cells in rick-knockout mice [J]. International Immunopharmacology, 2010, 10(2): 130-133.

[17] Kerkhofs S, Denayer S, Haelens A, et al. Androgen receptor knockout and knock-in mouse models [J]. J Mol Endocrinol, 2009, 42(1): 11-17.

(收稿日期: 2012-06-15)

三阴性乳腺癌研究和治疗进展

陈 宇 综述, 张献全 审校(重庆医科大学附属第二医院肿瘤科 400010)

【关键词】 三阴性乳腺癌; 原发性乳腺癌; 靶向治疗
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 23. 046 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)23-2996-03

乳腺癌是美国妇女最常见的恶性肿瘤和第 2 大癌症死因, 2009 年中估计有 192 370 个新发诊断病例同年死亡 40 170 人。尽管从 1990 年以来乳腺癌的病死率已经有了明显的下降, 但在年龄 20~59 岁的女性中乳腺癌仍然是癌症死亡的主要原因^[1]。三阴性乳腺癌 (TNBC) 在乳腺癌中大致占到 15%^[2]。TNBC 是指雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 均阴性的乳腺癌。到目前为止还没有特别有效的针对 TNBC 的靶向药物治疗^[3], 在绝经前的妇女和非洲裔的妇女有较明显的偏聚性^[4], BRCA1 相关的乳腺癌与 TNBC 表型的乳腺癌有明显的重叠。

1 流行病学

全球每年估计有 100 万妇女被诊断出患有乳腺癌, 其中大致有 17 万患有 TNBC^[3]。在这些 TNBC 病例中有 75% 是 basal-like 型。TNBC 在绝经前的非洲裔美国妇女中患病率最高, 最近一份报道指出 39% 的绝经前的非洲裔美国妇女被诊断出患有 TNBC。而在同年龄组的非非洲裔美国妇女中的患病率则要低得多, 大约占 15%。种族的不同或绝经与否导致患病率不同情况并没有在 ER+/HER2+ 亚型或 ER+/

HER2-亚型的乳腺癌中有所发现^[5]。多个其他不同的研究也显示出 TNBC 在非洲裔美国妇女中有更高的比例。而在这些 TNBC 中 75% 是 basal 型。在 2006 年 San Antonio 乳腺癌专题讨论会上, 1 项三阴性侵袭性乳腺癌在不同种族中患病率的研究中就指出非洲裔美国妇女患病率是白人妇女的两倍多。他们还进一步指出 47% 的非洲裔乳腺癌患者是 TNBC, 而白人妇女其比例只有 22%。经过对年龄和诊断分级的调整后, 非洲裔美国妇女罹患 TNBC 的比例是白人妇女的 3 倍多^[2]。

种族的不同导致患病率的差异, 使得作者思考是否是基因的突变导致绝经前的非洲裔美国妇女更易罹患 TNBC。研究发现乳腺癌的妇女中当有种族 BRCA1 突变时就更容易患 TNBC 同时肿瘤分级较高^[6]。基因表达的研究证实了这种现象, 同时发现 BRCA1 相关的乳腺癌在 basal 型乳腺癌中表现出了聚集性^[7]。

2 病理学与分子特征

TNBC 是指对 ER、PR 和 HER2 均无免疫反应的一类乳腺癌。在 TNBC 中 75% 是基底细胞样乳腺癌 (basal 型)。Perou 等^[8]描述了乳腺癌的不同分子亚型。它们根据 cDNA 微点

阵描述了 4 种亚型,包括 basal 型乳腺癌,并且指出大多数的 TNBC 都聚集在 basal 型。多项基因分子表型研究的进展使得乳腺癌的分子诊断获得了更好发展^[7-10]。

乳腺癌的管腔亚型表达大量的管腔细胞角蛋白、管腔上皮细胞的遗传标志和正常的乳腺细胞^[11-12]。基底细胞样乳腺癌表达的管腔细胞角蛋白与基底型的肿瘤相关,因为他们都来自外部的基底层。

对基底细胞样乳腺癌进行形态学检查时发现其是高分期、低分化。通常基底细胞样乳腺癌形态学上的特点是:高核级、高有丝分裂计数以及坏死,就像 3 期的浸润性导管癌。有些有髓样癌或化生性癌的形态学特征。有报道大约 82% 的基底细胞样乳腺癌表达 p53 相比于管腔亚型只有 13%^[9]。

并不是所有的基底细胞样乳腺癌都是 HER2-。一项研究发现大约 23% 的基底细胞样乳腺癌是 HER2+^[13]。因此 HER2 的免疫活性不能用来排除基底细胞样乳腺癌。

3 治疗和预后

与 ER/PR 阳性或 HER2 过表达疾病的患者不同,由于缺少一个分子靶点使 TNBC 的患者系统性治疗只限于细胞毒性化疗。基于 TNBC 与 BRCA1 相关肿瘤的关系以及它们固有的 DNA 修复功能障碍使得 DNA 损伤剂可能有效,但是这项建议只是从小型临床研究结果得来的^[14]。新辅助单一制剂顺铂已经在 TNBC 患者中产生病理完全缓解率(pCRs)^[15]。在一项针对新辅助顺铂在 2 期或 3 期 TNBC 妇女中的治疗有效性和治疗反应的预测中得出如下结论:28 个妇女中有 6 例有病理完全缓解,包括 BRCA1 基因突变的患者,18 例患者有完全或部分临床缓解。顺铂治疗反应较好的因素包括:年轻、低 BRCA1mRNA 表达、BRCA1 启动子甲基化、p53 无义密码子或移码突变、基因 E2F3 的激活表达^[15]。针对 102 例携带 BRCA1 突变的乳腺癌妇女的新辅助化疗的病理完全缓解率的第 2 次回顾性研究发现了更高的病理完全缓解率。在 12 个接受单一制剂顺铂治疗的患者中有 10 个获得了病理完全缓解^[16]。在另一项研究中,新辅助铂类为基础的联合治疗(顺铂、表阿霉素、5-氟尿嘧啶)对 17 例 TNBC 患者中的 15 例产生了病理完全缓解,而在 77 例非 TNBC 患者中只有 39 例产生了病理完全缓解^[17]。其他的细胞毒性疗法也较多采用,表明 TNBC 对化疗是敏感的。在 MD 安德森癌症中心治疗的前瞻性研究发现:新辅助化疗-主要是蒽环类为主联合或不联合紫杉烷类,在 255 例 TNBC 患者中有 57 例产生病理完全缓解(22%),而在非 TNBC 患者中此项比例只有 11%($P=0.034$)。在其他的研究中对 TNBC 患者采取以蒽环类为基础的方案也获得了较高的临床有效率^[16,18]。

尽管 TNBC 患者对化疗敏感,但是其预后仍是较差。Dent 等^[19]发现相对于其他亚型的乳腺癌患者,TNBC 患者的复发风险在快速增加,复发的高峰期时第 1~3 年。TNBC 患者的死亡中位时间也比其他亚型要短,差异有统计学意义(4.2 和 6.0 年, $P<0.01$)。在对 1998~2005 年 1 134 例乳腺癌患者的回顾性分析发现:TNBC 患者的 5 年生存率是 79%,与 ER/PR 阴性 HER-2 过表达的肿瘤患者大致相当,但比 ER/PR 阳性的患者生存率要差^[7]。同样在 MD 安德森癌症中心的患者中,TNBC 患者的 3 年生存率要比非 TNBC 患者显著缩短,差异有统计学意义(74%和 89%; $P<0.01$)。

疾病的复发模式在 TNBC 患者和其他亚型的患者中也有所不同。相对于其他亚型 TNBC 患者有远处复发的高风险,由远处复发到死亡的进展迅速^[10,19]。此外相比于其他亚型 TNBC 患者不大可能经历从局部复发再到远处复发。不论乳

腺癌的类型,最常见的首发远处转移是骨,其次是肺、脑、肝,后者预后最差^[20]。然而据报道,TNBC 和基底细胞样肿瘤相比于骨转移其内脏转移和脑转移有更高的比例^[9,19,21]。

在 1 608 例乳腺癌患者中 TNBC 患者相对于其他亚型有更高的内脏转移率(84%和 61%, $P=0.0003$)。此外,TNBC 患者在确诊后的前 5 年中发生内脏转移风险是其他亚型的 4 倍(危险比[HR]4.0;95%CI 2.7~5.9; $P<0.01$)^[19]在 443 例高分级的乳腺癌患者中,基底细胞样肿瘤患者相对于非基底细胞样肿瘤患者更容易发生脑转移,但不大会发生骨或肝的转移。在另一项对 85 例乳腺癌脑转移的分析发现,基底细胞样表型占其中的 22 例,比其在原发性乳腺肿瘤的所占的比例要高^[22]。

虽然各种单药和联合化疗方案可供选择,但没有对 TNBC 特别有效的。如上所述,在小型的新辅助疗法的研究中细胞毒性药物,包括铂类为基础的疗法和蒽环类显示出了一些疗效^[1,5-17]。因而对转移患者提供了可能的选择。患者接受一线的单剂(67%)或联合化疗(33%)平均 11.9 周(从 0.0~73.1 周),其中 87 个(78%)患者随后接受二线系统性治疗平均时间 9 周(从 0.0~120.9 周)。55 个(49%)患者接受三线治疗平均时间 4 周(从 0.0~59.0 周)。平均的整体生存时间是 13.3 个月(从 0.8~99.8 个月)。多变量分析显示,与较差生存率相关的独立因素包括:最先出现内脏转移、年龄小于 50 岁、无病期小于 1 年和碱性磷酸酶水平升高^[23]。

4 展 望

尽管 TNBC 对化疗敏感,但相对于其他乳腺癌类型,TNBC 更易早期复发,同时内脏转移包括脑转移也很常见。现在正在研究的靶向药物:包括表皮生长因子受体、血管内皮生长因子、聚(ADP-核糖)多聚酶(PARP)抑制剂。

抗血管生成剂贝伐单抗(阿瓦斯丁),单克隆抗体靶向血管内皮生长因子在很多实体肿瘤包括乳腺癌中都有较多应用。Miller 等^[24]证明当将 bevacizumab 加入紫杉醇化疗同单药紫杉醇在对转移性疾病的一线治疗相比较,对无进展生存期改善显著(11.8 和 5.9 个月,[HR]=60; $P<0.01$)。对这项研究中的 TNBC 患者进行回顾发现了相似的改善($HR=53$,95%CI: 0.40~0.70)^[24-25]。大多数的肿瘤学家都认为对于转移性 TNBC 患者的治疗应该将贝伐单抗与一线药物联合使用。

大多数的 BRCA1 基因相关乳腺癌也是三重阴性和基底细胞样,这使得研究者对 BRCA1 通路在多大程度上影响了零星基底样乳腺癌的生物行为提出了疑问。基底细胞样乳腺癌经常在 DNA doublestrand 有缺陷,导致同源重组修复受阻。BRCA1 缺陷细胞的 DNA 修复缺陷特征使得其对聚(ADP-核糖)多聚酶(PARP1)抑制剂的敏感^[26]。PARP1 基因编码的一个与染色质相关的酶修饰各种核蛋白。这个基因存在于细胞的 DNA 损伤修复的分子事件中。当 PARP1 被抑制,双链 DNA 断裂,在正常情况下将通过同源重组修复。当细胞缺乏 BRCA1 或 BRCA2 都会影响 PARP1 抑制剂的敏感性,导致细胞死亡和凋亡。所以抑制 PARP 的途径应该对 BRCA 基因相关恶性肿瘤患者有益^[27]。不过如上所述,并不是所有的 TNBC 病例都与 BRCA 基因突变有关。

现在有多种针对 TNBC 和基底细胞样乳腺癌的 PARP1 抑制剂正在临床试验,并取得了一些疗效。在 2009 年全美临床肿瘤年会上,BSI-201(PARP 抑制剂)随机第 2 阶段研究的结果表明其对先前接受了二线或一线化疗的 TNBC 患者有益。当 BSI-201 联合吉西他滨和卡铂,相比于吉西他滨和卡铂单独组其临床受益率由 21%提高到了 62%,差异有统计学意

义($P < 0.01$)。此外整体的缓解率在 BSI-201 组是 48% 要明显高于对照组的 16%。相对于吉西他滨和卡铂单独组无进展生存期的 3.3 个月提高到了 BSI-201 组的 6.9 个月。

综上所述, TNBC 患者以伴有恶性肿瘤家族史、容易发生内脏转移及总生存率低为主要特征。由于缺乏针对性的治疗方案, 导致患者的预后普遍较差。因此越来越多的针对这一特殊类型乳腺癌的靶向治疗药物被开发出来并逐步进入临床试验阶段。相信由于这些新药物的不断涌现, 未来 TNBC 的治疗一定会取得更令人满意的结果。

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Impact of triple negative phenotype on breast cancer prognosis. Poster presented at: 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium[J]. 2006, 11(1): 14-17.
- [3] Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(suppl 2): S73-S81.
- [4] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical Review[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2568-2581.
- [5] 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.
- [6] Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer; predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2 [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9): 2310-2318.
- [7] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(14): 8418-8423.
- [8] Sørli T, Perou CM, Fan C, et al. Gene expression profiles do not consistently predict the clinical treatment response in locally advanced breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(11): 2914-2918.
- [9] Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(19): 10869-10874.
- [10] Sørli T, Wang Y, Xiao C, et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms [J]. *BMC Genomics*, 2006, 7: 127.
- [11] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer*, 2007, 109(1): 25-32.
- [12] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 790-800.
- [13] Mallon E, Osin P, Nasiri N, et al. The basic pathology of human breast cancer [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2000, 5(2): 139-163.
- [14] Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, et al. Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(24): 8010-8018.
- [15] 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.
- [16] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3): 375-379.
- [17] Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(11): 1847-1852.
- [18] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8): 2329-2334.
- [19] Dent R, Hanna WM, Trudeau M, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(2): 423-428.
- [20] Patanaphan I, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis [J]. *South Med J*, 1988, 81(9): 1109-1112.
- [21] Hicks DG, Short SM, Prescott NL, et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(9): 1097-1104.
- [22] Gaedcke J, Traub F, Milde S, et al. Predominance of the basal type and HER-2/neu type in brain metastasis from breast cancer [J]. *Mod Pathol*, 20(8)07, 20: 864-870.
- [23] Kassam F, Enright K, Dent R, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design [J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(1): 29-33.
- [24] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(26): 2666-2676.
- [25] Siziopikou KP, Cobleigh M. The basal subtype of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies [J]. *Breast*, 2007, 16(1): 104-107.
- [26] Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(44): 17079-17084.
- [27] 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.