

# 三阴性乳腺癌的治疗研究进展

王立志(综述), 邢晓静(审校)

作者单位: 110122 沈阳, 中国医科大学

作者简介: 王立志(1993-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 乳腺癌的内科治疗。E-mail: 270103912@qq.com

通讯作者: 邢晓静(1974-), 女, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肿瘤转移的临床及基础研究。E-mail: 13940066477@163.com

**[摘要]** 三阴性乳腺癌(TNBC)是一类强异质性的乳腺恶性肿瘤, 具有不同于其他类型乳腺癌的独特生物学特征及病理学特征, 其雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体-2(HER-2)的免疫组化标记均为阴性。由于其缺乏相应的激素受体和HER-2表达, TNBC早期和术后的主要治疗方法为含蒽环类和紫杉类药物的新辅助化疗, 但对于已发生复发或转移的患者仍缺乏有效的治疗方案, 故TNBC的治疗仍是医学界的难题。该文对TNBC的治疗研究进展作一综述。

**[关键词]** 三阴性乳腺癌; 亚型; 耐药性; 靶点; 免疫疗法

**[中图分类号]** R 737 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)12-1283-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.12.25

**Advances in therapeutic research of triple-negative breast cancer** WANG Li-zhi, XING Xiao-jing. *China Medical University, Shenyang 110122, China*

**[Abstract]** Triple-negative breast cancer(TNBC) is a highly heterogeneous breast cancer with unique biological and pathological characteristics different from other types of breast cancer. Its immunohistochemical markers of estrogen receptor(ER), progesterone receptor(PR) and human epidermal growth factor receptor 2(HER-2) are all negative. Due to the lack of the corresponding hormone receptors and HER-2 expression, up to now, the main early and postoperative treatment of TNBC is neoadjuvant chemotherapy containing anthracyclines and taxanes. However, there is still no effective treatment plan for the patients with recurrence or metastasis of TNBC, so the treatment of TNBC is still a thorny problem in the medical field. In this paper, the research progress in the treatment of TNBC is reviewed.

**[Key words]** Triple-negative breast cancer(TNBC); Subtypes; Drug resistance; Targets; Immunotherapy

乳腺癌已成为我国女性最常见的恶性肿瘤, 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)尤为棘手。TNBC发病率占全部侵袭性乳腺癌10%~20%, 患者被确诊时年纪较轻, 肿瘤级别高、体积大、有丝分裂系数高, 病情分期晚<sup>[1]</sup>。同样经过手术及术后美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的指南化疗和新辅助化疗的患者, 三阴性患者组的无病生存率(disease-free survival, DFS)及总生存率(overall survival, OS)均低于非三阴性患者组<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>显示TNBC患者与非TNBC患者相比术后复发风险更高, 且发生得更早, 远端转移风险更高, 更易发生内脏转移和组织转移(包括脑), 肿瘤突变负荷大, 肿瘤淋巴结浸润更常见, 预后差。由于TNBC缺乏雌激素受体(estrogen

receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)的表达, 常规的内分泌治疗及靶向药物曲妥珠单抗(赫赛汀)治疗难以达到预期治疗效果, 可选用的治疗手段有限。与此同时, 因TNBC肿瘤细胞微环境中肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)浸润程度较高, 故免疫治疗手段将成为其新兴治疗手段。本文就TNBC的治疗研究新进展作简要综述, 旨在为今后的治疗提供思路。

## 1 TNBC的亚型及特点

**1.1 Lehmann分型** 2011年Lehmann等<sup>[4]</sup>通过对21组共计587例TNBC患者进行聚类分析, 将TNBC分为基因表达谱和本体均有别的6种亚型, 即2种基底样亚型(basal-like subtype, BL)基底样1型(basal-like

subtype 1, BL-1) 和基底样 2 型 (basal-like subtype 2, BL-2)、免疫调节型 (immunomodulatory subtype, IM)、间充质型、间充质干细胞型 (mesenchymal stem-like subtype, MSL) 和管腔雄激素受体型 (luminal androgen receptor subtype, LAR), 旨在为 TNBC 的各亚型提供个体化治疗依据。TNBC 通常被认为等同于基底样型乳腺癌, 2011 年 St Gallen 国际专家共识<sup>[5]</sup>指出 TNBC 与基底样型乳腺癌有 80% 的重叠, 基因芯片数据库显示二者基因表达方面不一致率达 20% ~ 30%<sup>[6]</sup>。Prat 等<sup>[7]</sup>着手研究基底样型乳腺癌中非三阴肿瘤的分子学特征, 发现在 mRNA 水平上除 HER-2 扩增子外, 三阴组与非三阴组肿瘤亚型的基因表达差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。2016 年, Lehmann 团队<sup>[8]</sup>再次通过组织病理学定量分析和激光捕获显微切割技术将原来的 TNBC 6 种亚型改进为 4 种, 即 BL-1、BL-2、M 和 LAR, 并证实了在诊断年龄、分级、局部和远处进展, 以及组织病理学上的差异。之前定义的 IM 型和 MSL 型中的转录物分别来自淋巴细胞浸润和肿瘤相关间质细胞, 各亚型 TNBC 患者经过相似的新辅助化疗后, 完全缓解率有所不同 (CI 95%), 其中 BL-1 型 TNBC 的病理完全缓解率最高。基底样型乳腺癌 (包括 BL-1 和 BL-2 型) 的细胞扩增基因和 DNA 损伤应答基因的高表达暗示着基底样型乳腺癌患者将受益于针对高增殖性肿瘤的靶向治疗药物, 如抗有丝分裂药物和 DNA 损伤剂。对 Affymetrix 公司的 CEL 公共数据库进行分析, LAR 型乳腺癌的雄激素基因标志物和管腔细胞角蛋白高表达, 对抗雄激素治疗敏感<sup>[9]</sup>。研究<sup>[10]</sup>证明抗雄激素药物如度他雄胺, 作为化疗方案的联合用药, 对雄激素受体 (androgen receptor, AR) 阳性乳腺癌患者治疗起协同作用。故针对 AR 的治疗可能为此型乳腺癌提供新的内分泌治疗策略。与此同时, AR 阳性患者多伴 PI3K (phosphoinositide 3-kinase) 基因突变<sup>[11]</sup>, 将 AR 抑制剂与 PI3K $\alpha$  抑制剂进行联合使用, 对 TNBC 治疗作用更佳<sup>[12]</sup>。

**1.2 Burstein 分型** 基因组研究分析, TNBC 异质性扩展已超出传统的免疫组化分类, 于是 Burstein 等<sup>[13]</sup>用 mRNA 的表达和 DNA 分析, 将 TNBC 分为 4 类: LAR、间充质型、免疫抑制基底样型 (basal-like immunosuppressed subtype, BLIS) 和免疫活化基底样型 (basal-like immune-activated subtype, BLIA)。Burstein 根据免疫信号将 Lehmann 分型<sup>[8]</sup>中的 BL-1 和 BL-2 重新分为 BLIS 和 BLIA, 并通过数据库证实 BLIS 型预后最差, 而 BLIA 型预后最佳。对基底样型乳腺癌免

疫调节特定靶点的发现, 有望为今后的分子靶向治疗及免疫治疗方案提供思路。

## 2 TNBC 治疗的新靶点

**2.1 CCL20** 目前, 紫杉烷类 (紫杉醇、多西他赛等) 的新辅助化疗方案在 TNBC 的治疗中广泛应用, 但对紫杉烷类的耐药严重影响了 TNBC 患者的 OS。CCL20 (C-C motif chemokine ligand 20) 或称 MIP3 $\alpha$ , 与 CCR6 亲和力强, 形成 CCL20/CCR6 通路为肿瘤药物治疗提供靶点, 同时 CCL20 能够促进肿瘤微环境产生免疫抑制, 在肿瘤的生长和转移中起到一定作用<sup>[14]</sup>。CCL20 的过高表达使肿瘤细胞能够促进 ABCB1 转录为外排泵, 将更多的化疗药物排出胞外, 从而促使细胞耐药性的产生。同时 CCL20 的高表达显著促进 CD44<sup>+</sup> 标记的乳腺肿瘤干细胞的群体扩增, 这就解释了虽然 TNBC 增殖活性高、对初始化疗敏感, 但患者 OS 并没有提高。陈为龙博士和秦媛媛博士的团队<sup>[15]</sup>揭示了 CCL20 通过影响乳腺肿瘤干细胞来促进 TNBC 对紫杉烷类产生耐药性的机制。此研究结果<sup>[15]</sup>表明 CCL20 的表达与紫杉烷的新辅助化疗效果呈负相关, 同时 CCL20 及其激活的下游通路能够作为 TNBC 化疗耐药的指示物或新型治疗靶点, 有望用来改进治疗策略, 改善乳腺癌患者生存。

**2.2 乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, BRCA)** 与聚 ADP 核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂 BRCA 是与遗传性乳腺癌的发生直接相关的基因, 包括 BRCA1、BRCA2。BRCA 编码的蛋白能影响 dsDNA 的同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR)、参与细胞周期的调控、基因转录调节等。当肿瘤细胞受到化疗药物介导 DNA 损伤时, 若细胞中的 BRCA 基因发生缺失突变, 便不能发挥 HRR 功能, 细胞死亡。多数 TNBC 存在 BRCA1/2 的缺失或突变<sup>[16]</sup>, 对能破坏 DNA 结构的药物敏感, 与其他抑制 DNA 修复的药物联用可产生合成致死效应。PARP 是 DNA 单链损伤修复的关键酶, 能识别并结合到 DNA 断裂位置, 通过碱基切除 (base excision repair, BER) 途径参与 DNA 单链损伤修复过程。如果肿瘤细胞存在 BRCA1/2 突变, PARP 抑制剂的敏感性随之增强, 对肿瘤细胞造成合成致死作用, 从而达到抗肿瘤目的。PARP 抑制剂奥拉帕尼 (olaparib) 使得肿瘤细胞的 DNA 单链断裂无法修复, 同时复制停滞, 最终导致肿瘤细胞死亡, 因此对卵巢癌<sup>[17]</sup> 和 TNBC<sup>[18]</sup> 均有一定疗效。Tutt 等<sup>[19]</sup> 的临床试验结果显示, 经奥拉帕尼治疗后, 60% 有

BRCA1/2 基因突变的 TNBC 患者达到部分缓解 (PR), 35% 病情稳定与单药化疗相比较, 疗效差异某种程度上达到预期。2018 年奥拉帕尼已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于 BRCA 基因突变的 HER-2 阴性乳腺癌, 开启了乳腺癌靶向治疗的新天地, 但 PARP 抑制剂相比化疗能不能有更显著的优势有待进一步探索。抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) IMMU-132 由两部分组成, 一部分是针对滋养层抗原-2 (TROP-2) 靶点的 IgG 抗体, 另一部分是化疗药 SN-28, 其靶向精准, 作用高效, 且药代动力学特征可预测, 在 8~10 mg/kg 的用药剂量下毒性可控<sup>[20]</sup>。Starodub 等<sup>[21]</sup> 的首次在体试验证实了 IMMU-132 在多种实体肿瘤治疗过程中的有效性。经临床评估, IMMU-132 能有效延长患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 并可在经过多次治疗的转移性 TNBC 患者中产生长期而持久的应答, 有效率约为 33%<sup>[22]</sup>, 在三线及以上治疗难治及复发的 TNBC 方面获得 FDA 突破性疗法认证。Thomas 等<sup>[23]</sup> 的离体试验证实, PARP 抑制剂可增效 IMMU-132 对 TNBC 细胞系生长的抑制作用, 二者产生“合成致死”效应, 将 IMMU-132 与 PARP 抑制剂联合使用较单药化疗有更显著的抗癌效果, 也为今后的治疗提供潜在的临床获益。

**2.3 PI3K 及其下游通路** PI3K 是一种细胞内磷脂酰肌醇激酶, 激活后可对肿瘤细胞产生生物学效应, PI3KCA 基因也是基底样乳腺癌第二常见的突变基因<sup>[24]</sup>。PI3K 的下游因子 AKT 和 mTOR 或将成为靶向治疗的新靶点, PI3K/AKT/mTOR 抑制剂的联合使用在临床前研究中已显示出一定的疗效, 如何最大化地发挥 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂的作用将成为下一步研究的方向<sup>[25]</sup>。有研究显示将 PI3K 抑制剂帕他色替 (ipatasertib) 或 GDC-0032 与抗微血管药物联合化疗, 从抗肿瘤细胞增殖、促肿瘤细胞凋亡及抗转移角度, 均能产生协同作用<sup>[26]</sup>。这种联合疗法能完全抑制 PI3K/MAPK 下游信号通路, 抑制蛋白激活, 并且影响生存素的表达。针对 PI3K 的相关研究结果可观, PI3K 抑制剂将成为新的临床治疗策略, 但部分肿瘤细胞对 PI3K 抑制剂产生耐药性使得临床使用受限, 耐药机制目前尚未明确。

### 3 TNBC 的免疫治疗

**3.1 阿特珠单抗 (atezolizumab)** 近年来肿瘤免疫治疗已成为肿瘤治疗领域中最具前景的治疗方式之一, 通过激活人体内 T 细胞自身免疫起到抗癌作用, 安全性及耐受性高。PD-1 是在 T 细胞表面表达的一

种免疫抑制跨膜蛋白, 肿瘤细胞的表面配体 PD-L1/PD-L2 可以与 PD-1 结合, 同时还能以受体形式与 CD80 结合, 影响 T 细胞功能, 使肿瘤细胞实现免疫逃逸。阿特珠单抗是一种 PD-L1 抑制剂, 能够从配体的角度阻断传导信号, 从而增强抗肿瘤免疫应答。2018 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 发布基于多中心 IMpassion130 试验的研究结果<sup>[27]</sup>, 该研究根据实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 版 (response evaluation criteria in solid tumors version 1.1, RECIST1.1) 标准对转移的 TNBC 患者 PFS 和 OS 进行评估, 阿特珠单抗 + 蛋白结合型紫杉醇治疗与安慰剂 + 蛋白结合型紫杉醇治疗进行对比, 结果显示联合治疗组的 PFS 长于对照组, 在长达 12.9 个月的随访中, 联合治疗组的 OS 也明显延长, 结果有统计学意义。试验结果显示阿特珠单抗的常见副作用同其他化疗方案的副作用相同, 包括脱发、中性粒细胞减少、周围神经病变、乏力、贫血等, 阿特珠单抗组副作用发生率较高<sup>[28]</sup>。但介于其能确实延长患者 PFS, 疗效确切, 目前阿特珠单抗已在中国提交上市申请, 为 TNBC 患者带来福音。

**3.2 帕博利珠单抗 (pembrolizumab)** 帕博利珠单抗常用于晚期黑色素瘤、尿路上皮癌患者的治疗, 近年一项针对 PD-L1 阳性肿瘤患者的 I b 期试验 KEYNOTE-012<sup>[29]</sup>, 实验对象为晚期 TNBC、胃肠道肿瘤、尿路上皮肿瘤及头颈部肿瘤患者, 将 PD-L1 抑制剂帕博利珠单抗每两周一次以 10 mg/kg 剂量单药静脉给药, 结果显示其客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 18.5%, 约为卡培他滨的二倍, 疗效可观。2016 年圣安东尼奥乳腺癌研讨会<sup>[30]</sup> 公布了帕博利珠单抗 Keytruda 联合微管动力学抑制剂甲磺酸艾瑞布林 (eribulin mesylate) Halaven 治疗 TNBC 的一项 I b/II 期临床研究 (NCT02513472), 疗效评估结果显示患者总缓解率 (OR) 达 33.3% ( $n = 13/39$ ; 95% CI: 19.5~48.1)。该联合治疗方法展现出积极疗效, 将为 TNBC 群体带来新的治疗选择。

### 4 结语

综上所述, TNBC 由于缺乏相应的 ER、PR 受体和 HER-2 表达, 被确诊时往往恶性程度高, 且术后复发率、远端转移率高, 预后差。如何更有效地治疗并改善患者预后成为医疗界的研究热点。本文从 TNBC 的基因分型、CCL20、PARP 抑制剂、PI3K 抑制剂、PD-1/L1 抑制剂方面, 对近年来治疗方面的新进展进行阐述。随着科学研究不断深入, 更多药物的上市, 有望在不久的将来更好地解决这个棘手的难题。

## 参考文献

- 1 Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(2):247-269.
- 2 Qiu J, Xue X, Hu C, et al. Comparison of clinicopathological features and prognosis in triple-negative and non-triple negative breast cancer [J]. J Cancer, 2016, 7(2):167-173.
- 3 Sharma P. Biology and management of patients with triple-negative breast cancer[J]. Oncologist, 2016, 21(9):1050-1062.
- 4 Lehmann BD, Brauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7):2750-2767.
- 5 Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer; highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8):1736-1747.
- 6 Prat A, Perou CM. Deconstructing molecular portraits of breast cancer [J]. Mol Oncol, 2011, 5:5-23.
- 7 Prat A, Adamo B, Cheang MCU, et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer [J]. The Oncologist, 2013, 18(2):123-133.
- 8 Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes; implications for neoadjuvant chemotherapy selection[J]. PLoS One, 2016, 11(6):e0157368.
- 9 Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes [J]. J Pathol, 2014, 232(2):142-150.
- 10 von Wahlde MK, Hülsewig C, Ruckert C, et al. The anti-androgen drug dutasteride renders triple negative breast cancer cells more sensitive to chemotherapy via inhibition of HIF-1 $\alpha$ -/VEGF-signaling [J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(2):160-164.
- 11 Proverbs-Singh T, Feldman JL, Morris MJ, et al. Targeting the androgen receptor in prostate and breast cancer: several new agents in development[J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(3):R87-R106.
- 12 Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors [J]. Breast Cancer Res, 2014, 16(4):406.
- 13 Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 21(7):1688-1698.
- 14 Osuala KO, Sloane BF. Many roles of CCL20: emphasis on breast cancer[J]. Postdoc J, 2014, 2(3):7-16.
- 15 Chen W, Qin Y, Wang Q, et al. CCL20 triggered by chemotherapy hinders the therapeutic efficacy of breast cancer [J]. PLoS Bio, 16(7):e2005869.
- 16 Peshkin BN, Alabek ML, Isaacs C, et al. BRCA1/2 mutations and triple-negative breast cancers[J]. Breast Dis, 2010, 32(1-2):25-33.
- 17 Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(8):852-861.
- 18 Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(9):852-861.
- 19 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.
- 20 Ocean AJ, Starodub AN, Bardia A, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate for the treatment of diverse epithelial cancers: safety and pharmacokinetics [J]. Cancer, 2017, 123(19):3843-3854.
- 21 Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, et al. First-in-human trial of a novel anti-Trop-2 antibody-SN-38 conjugate, sacituzumab govitecan, for the treatment of diverse metastatic solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(17):3870-3878.
- 22 Bardia A, Mayer AI, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(8):741-751.
- 23 Cardillo TM, Sharkey RM, Rossi DL, et al. Synthetic lethality exploitation by an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate, IMMU-132, plus PARP inhibitors in BRCA1/2-wild-type triple-negative breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(13):3405-3415.
- 24 Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2012, 490(7418):61-70.
- 25 Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(2):140-156.
- 26 Morgillo F, Corte CMD, Diana A, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K $\alpha$ )/AKT axis blockade with tasisib or ipatasertib enhances the efficacy of anti-microtubule drugs in human breast cancer cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(44):76479-76491.
- 27 Schmid P. ESMO 2018 presidential symposium-IMPASS130: atezolizumab + nab-paclitaxel in triple-negative breast cancer [J]. ESMO Open, 2018, 3(6):e000453.
- 28 Pter S, Sylvia A, Hope R, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(22):2108-2121.
- 29 Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(21):2460-2467.
- 30 Benson JR, Jatoi I. Highlights of the San Antonio Breast Cancer symposium 2016 [J]. Future Oncol, 2017, 13(15):1291-1295.

[收稿日期 2020-05-06][本文编辑 韦颖 韦所芬]

## 本文引用格式

王立志, 邢晓静. 三阴性乳腺癌的治疗研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2020, 13(12):1283-1286.