

fect Disord,2016(190):187-192.

[23] Taylor MK,Larson GE,Lauby MD. Genetic variants in serotonin and corticosteroid systems modulate neuroendocrine and cardiovascular responses to intense stress[J]. Behav Brain Res,2014(270):1-7.

[24] Yamakawa K,Matsunaga M,Isowa T, et al. Serotonin transporter gene polymorphism modulates inflammatory cytokine responses during acute stress[J]. Sci Rep,2015(5):13852.

[25] Fudalej S,Kopera M,Wolynczyk-Gmaj DA, et al. Association between FKBP5 functional polymorphisms and completed suicide[J]. Neuropsychobiology,2015,72(2):126-131.

[26] Jimenez-Treviño L,Blasco-Fontecilla H,Braquehais MD, et al. Endophenotypes and suicide behaviour[J]. Actas Esp Psiquiatr,2011,39(1):61-69.

• 综 述 •      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.040

### 三阴乳腺癌临床靶向治疗进展\*

刘楚羽 综述,谢明均<sup>△</sup>审校

(西南医科大学临床医学院,四川泸州 646000)

[关键词] 乳腺肿瘤;化学疗法,辅助;受体,雌激素;受体,孕酮;三阴乳腺癌;临床靶向治疗;综述

[中图分类号] R737.9      [文献标识码] A      [文章编号] 1671-8348(2017)02-0261-03

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer,TNBC)是指在乳腺癌中表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2,HER2/neu)、雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)均未在肿瘤中表达的一种肿瘤亚型,但是在临床上这一类型的往往伴有乳腺癌易感基因BRCA、CK5/6、EGFR等基因位点的突变。现在临床上针对TNBC的全身治疗方式仍然主要为化疗,但是其患者结果往往易复发,预后差,生存率低。根据TNBC的特异性可以将其的所具有的靶点分类,并为患者提供特异性的靶点或者多靶点治疗。最新统计数据显示,2015年乳腺癌的新发病率占中国新发肿瘤15%<sup>[1]</sup>,全年乳腺癌的发病率、病死率在小于45岁女性原发性肿瘤中居第1位<sup>[2]</sup>。TNBC的发病率约占总体乳腺癌的15.0%~23.8%。新发病患以年轻患者居多,而大多患者往往诊断时肿瘤发展迅速且伴有局部淋巴结侵犯。国内的TNBC患者与非TNBC患者的5年无病生存率分别为73.7%与80.8%,而总生存率分别为88.5%与92.8%( $P=0.025$ , $P=0.010$ )。这些患者部分在诊断时就已发生了肝、肺、淋巴结转移,术后往往不能取得良好的结果。并且预后普遍较差,病死率高。因为TNBC在对比于非TNBC的异质性、生长周期不同等因素,一线治疗仍是细胞毒性疗法。目前认为,TNBC对化疗药物敏感性并不低于非TNBC,或者有的更高,其预后差的原因与其生物学特性和缺乏有效的治疗手段有关。现就TNBC临床靶向治疗进展治疗进展综述如下。

**1 TNBC的靶向治疗基础**

目前,绝大多数学者认为,乳腺癌细胞生长的环境主要由

内皮细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、免疫细胞和基质细胞,以及细胞外基质等因素共同供给。通过基因标记对乳腺癌进行分型,包括luminal型、HER-2/neu(+)型和basal-like型。在目前的治疗环境下,3种亚型的乳腺癌存在明显的预后差异<sup>[3]</sup>。TNBC约占basal-like型的78%,TNBC的5年生存率约为77%。现在诊断应用Nielsen等提出的在免疫组织化学中检测出HER2(-)、ER(-)、PR(-)、EGFR(+)和CK5/6(+),即为basal-like型乳腺癌的“五标志物法”<sup>[4]</sup>。该方法为TNBC提供了分子水平上的诊断基础,并为分子靶向治疗提供了依据。目前临床上对TNBC与basal-like型并不能良好鉴别。值得提出的是,在微阵列基因谱中分析基因突变位点所得到的是basal-like型,而通过免疫组织化学染色查看组织是否表达该蛋白着色可以区分是否为TNBC,在TNBC的前提下通过免疫组织化学方式表达EGFR与CK5/6的表型分为基底样的TNBC(BL-TNBC)和非基底样的TNBC(Non-BL-TNBC),而EGFR与CK5/6在BL-TNBC中均呈高表达。与basal-like型相比,TNBC是在生物学行为上直接导致了临床上患者的不良预后。

目前,TNBC治疗选择有限,预后较差。TNBC的基因组分析为靶点的筛选提供了机会,并且TNBC的基因解码为解决生物学靶点的相关亚型方面提供了可靠的保障<sup>[5]</sup>。而随着研究的深入,这些研究结果可以被转换成有效的靶向治疗选择。

**1.1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)在TNBC中的靶向治疗** EGFR是跨膜酪氨酸激酶生长因子受体,在正常组织中参与细胞的增殖和分化,并且参与

\* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16ZD048)。 作者简介:刘楚羽(1989—),住院医师,在读硕士,主要从事三阴性乳腺癌的靶向免疫治疗方面研究。 △ 通信作者,E-mail:xiege003@sina.com。

了正常组织细胞的黏附与移动,保持细胞的正常生命活动,激活了许多下游细胞信号转导通路。basal-like 型乳腺癌是目前在总的乳腺癌中被研究最多的一种分子亚型,往往高表达 EGFR,而且 TNBC 中的绝大部分为 EGFR 过表达,这也与 TNBC 的预后不良有明显关系,EGFR 在未来有可能成为靶向治疗 TNBC 的靶点之一<sup>[4-8]</sup>。针对 EGFR 的单抗西妥昔(Cetuximab)的一项临床试验对比了患者在单独使用 Cetuximab 或在此基础上联合卡铂化疗之后的情况<sup>[9]</sup>。Cetuximab 在收集的 TNBC 患者的细胞毒性疗法的总反应率提升了 10%。试验中发现患者的总生存期和无进展生存期并没有得到显著的改善,可能的原因是在治疗前未能确认收集到的患者肿瘤组织中是否存在 EGFR 的过表达情况。而在最近的一项研究中表明,拉帕替尼(lapatinib)除了是 HER2 和 EGFR 双重酪氨酸激酶抑制剂之外,也同时抑制了 TNBC 细胞中 CIP2A/PP2A/Akt [蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A)] 的信号转导<sup>[10]</sup>。主要呈剂量和时间依赖性方式抑制 CIP2A 和 p-Akt,从而诱导 TNBC 细胞系显著凋亡。lapatinib 在研究中发现对异种移植肿瘤(MDA-MB-468)的小鼠的抗肿瘤活性,主要作用是就像磷酸化 Akt 那样抑制 CIP2A 从而抑制肿瘤的生长或迁移。

**1.2 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]在 TNBC 中的靶向治疗** BRCA 基因的突变在 TNBC 患者的组织细胞中大多存在。因为 BRCA 基因在突变过程中产生了 DNA 单链,这个 DNA 单链除了剪切途径外,在同源重组的过程中并不能得到修复。而 PARP 与 BRCA 一样在 TNBC 的发生、转移与免疫逃逸中起到十分重要的作用,因为 PARP 在体内可以通过识别断裂的单链后进行剪切修复。由于 BRCA 中的突变产生的单链同源重组修复的方式并没有明显作用,因此其中的单链就可以和 PARP 的抑制剂产生一种合成致死效应,从而产生抑瘤作用。在一项临床调查中显示,PARP 还能加强放疗对肿瘤细胞的效果,并且在 DNA 甲基化药物拓扑异构酶 I 的抑制剂与铂化合物的使用情况都得到了明显的改善<sup>[11]</sup>。维尼帕尼(veliparib)是一种新型的 PARP1 和 PARP2 的口服抑制剂,可与替莫唑胺(temozolomide)协同作用于治疗 TNBC<sup>[12]</sup>。PARP 的抑制剂奥拉帕尼(Olaparib)已被发现具有用于治疗与受损的 DNA 修复能力,且在 FDA 的批准下开始应用于治疗晚期卵巢癌的患者,未来有可能在同源重组修复(HRR)途径缺陷的相关癌症的治疗中产生作用。一项新的研究指出,组蛋白脱乙酰酶 HDACs (HDACs)是通过调节 HRR 相关基因的表达,促进 HRR 介导的亚核灶的精确装配<sup>[13]</sup>。HDACs 抑制剂是一种可以通过抑制 DNA 修复从而治疗癌症的治疗剂,并且 HDACs 的抑制可以通过发挥阻断 HRR 基因的途径以提高 PARP 抑制剂的抗肿瘤效能。而且在 Olaparib 和伏立诺他(SAHA)的共同作用下,协同抑制了 TNBC 细胞中的表达功能性磷酸酶和张力蛋白同源基因(PTEN)的生长,从而达到治疗效果。

**1.3 原癌基因酪氨酸蛋白激酶(Src)的靶向治疗** Src 作为原癌基因是人类第一个发现的具有内在酪氨酸激酶活性的人类癌基因。Src 蛋白作为一种非受体酪氨酸激酶,参与介导了生长、黏附、趋化因子等多条下游信号通路<sup>[14]</sup>。Src 原癌基因参与细胞增殖、分化、迁移等多个细胞过程,表达产物 Src 蛋白是一种膜相关蛋白激酶,并且无需受体的信号传导,与 Src 原癌基因一样在肿瘤形成和进展中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。与 EGFR 和 ERK 相比, SFK (Src 家族激酶)在 TNBC 中较其他乳腺癌亚型更具活性,也是一个治疗 TNBC 的潜在性的靶点。而另一种

可以口服的 SRC 激酶的抑制剂达沙替尼(Dasatinib),在一项研究中已经被证明在选择性地抑制 basal-like 型 TNBC 的生长过程中取得明显效果<sup>[16]</sup>,在单独使用或与 Cetuximab 及顺铂联用的时候,能够显著减少 TNBC 细胞的生长及转移<sup>[17]</sup>。在 Kurebayashi 等<sup>[18]</sup>的研究中意外发现, Dasatinib 应用于 TNBC 可以减少具有醛脱氢酶-1 的细胞数目,意味着它能够杀死干细胞样细胞。而其他的研究也显示 Dasatinib 可明显抑制 TNBC 的生长,所以 Src 或许会成为未来治疗 TNBC 的潜在靶点之一。

## 2 TNBC 靶向治疗潜在可能的方向

除上述治疗方法之外,值得提出的是针对 PI3K/AKT/mTOR 细胞通路的抑制作用。一项研究表明,在 30% 的 TNBC 患者的组织中存在 PTEN 蛋白缺失,从而激活 mTOR 信号通路及其下游信号转导,而且大多数认为在 TNBC 中高表达的上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)对激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路起着关键作用,并且 EpCAM 高表达降低了肿瘤细胞对放疗的敏感性,在一定程度上还促进了 TNBC 的浸润和转移<sup>[19-20]</sup>。EpCAM 在 TNBC 转移灶和原发灶中都呈高表达态势,所以 PI3K/AKT/mTOR 细胞通路在治疗 TNBC 显得尤为重要。还有针对雄激素受体(AR)与血管内皮生长因子受体(VEGFR)等的 TNBC 靶向治疗<sup>[21]</sup>,雄激素(LAR)亚型的细胞系对雄激素受体拮抗剂比卡鲁胺及 PI3K 抑制剂更为敏感<sup>[22]</sup>。也有文献指出,随着诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的调节,导致肿瘤侵袭性增加,这可能与患者的 TNBC 不良预后相关。

需要注意的是,因为 TNBC 相对于其他乳腺癌亚型来说其异质性尤为突出,所以往往某个单一的靶向治疗方案对 TNBC 患者的疗效往往不尽人意,在进行个体化靶标治疗的同时,多靶点方向的治疗也具有相当的意义。最近的文献指出,一种新颖的口服 SKLB646 小分子化合物可以同时抑制 SRC/RAF/VEGFR2,这样的一种新颖的多靶点的治疗药物或模式或者在完全缓解率、复发率上可能取得较好的疗效,也是以后 TNBC 可能的治疗方式之一<sup>[23]</sup>。有意思的是,一项针对 TNBC 的光热治疗<sup>[24]</sup>。在近红外(NIR)之下,顺铂的化疗毒性和叶酸(FA)肿瘤靶向能力的结合,这种纳米粒子能够显著抑制 TNBC 肿瘤细胞的生长。与此同时,利用单克隆抗体 RS7 靶向细胞表面抗原 Trop-2,同时携带依立替康的活性代谢产物 SN-38 的 Sacituzumab govitecan(IMMU-132)已经被美国 FDA 批准用于治疗 TNBC。

因为 TNBC 中 Her2、ER、PR 都未表达,而实际上其支持 TNBC 生长关键的因素或信号通路还未能发现,临床上常见的内分泌治疗及其他手段难以有效的节制肿瘤的生长,而且部分如 BRCA、EGFR 等基因突变过表达,针对部分位点的靶向抑制剂未能取得预期的结果。在临床上 TNBC 的患者缺乏一个有效的治疗方式,这就导致了内脏转移率高、易复发、生存率低下的特点。目前新的靶标在不断地被发现,最近新的一项研究指出,常规化疗结合索拉非尼(sorafenib)、Cetuximab、lapatinib,以及 PARP 抑制剂相对来取得了较好的效果<sup>[25]</sup>;而且单个靶点的抑制也换成了个性化的特异性单个或者多个靶点的抑制,靶向药与细胞毒性药物的偶联。针对 TNBC 发生迁移的机制也在不断探索中,各个手段目前还存在于基础或动物试验中,也确实存在相当多的问题需要得到解决。但是在未来一段时间内, TNBC 的靶向治疗原则、方向、手段都能得到充分的发展,靶向治疗与其他手段结合的多因素综合治疗个性化的新辅助治疗也会让患者在未来受益。

## 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Qin T, Zeng YD, Qin G, et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33972-33981.
- [3] Pala EE, Bayol U, Keskin EU, et al. Determination of HER2 and p53 mutations by sequence analysis method and EGFR/Chromosome 7 Gene Status by fluorescence in situ hybridization for the predilection of targeted therapy modalities in immunohistochemically triple negative breast carcinomas in turkish population[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(4): 1223-1227.
- [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] Vidula N, Rugo HS. Translating the molecular message of triple-negative breast cancer into targeted therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1511-1513.
- [6] Zheng MW, Zhang CH, Chen K, et al. Preclinical evaluation of a novel orally available SRC/Raf/VEGFR2 inhibitor, SKLB646, in the treatment of triple negative breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(3): 366-378.
- [7] Ciminno A, Halushka M, III P, et al. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is overexpressed in breast cancer metastases[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(3): 701-708.
- [8] Sood N, Nigam JS. Correlation of CK5 and EGFR with clinical copathological profile of triple-negative breast cancer[J]. *Patholog Res Int*, 2014: 141864.
- [9] Baselga J, Gomez P, Greil R, et al. Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(20): 2586-2592.
- [10] Liu CY, Hu MH, Hsu CJ, et al. Lapatinib inhibits CIP2A/PP2A/p-Akt signaling and induces apoptosis in triple negative breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9135-9149.
- [11] Hastak K, Alli E, Ford JM. Synergistic chemosensitivity of triple-negative breast cancer cell lines to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition, gemcitabine, and cisplatin[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20): 7970-7980.
- [12] Isakoff SJ, Overmoyer B, Tung NM, et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolamide for metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010(28): 1019.
- [13] Min A, Im SA, Kim DK, et al. Histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), enhances anti-tumor effects of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor olaparib in triple-negative breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2015(17): 33.
- [14] Moschetta M, Telegrafo M, Rella L, et al. Let's go out of the breast: prevalence of extra-mammary findings and their characterization on breast MRI[J]. *Euro J Radio*, 2014, 83(6): 930-934.
- [15] Mayer EL, Krop IE. Advances in targeting SRC in the treatment of breast cancer and other solid malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(14): 3526-3532.
- [16] Finn RS, Bengala C, Ibrahim N, et al. Dasatinib as a single agent in triple-negative breast cancer: results of an open-label phase 2 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21): 6905-6913.
- [17] Kim EM, Mueller K, Gartner E, et al. Dasatinib is synergistic with cetuximab and cisplatin in triple-negative breast cancer cells[J]. *J Surg Res*, 2013, 185(1): 231-239.
- [18] Kurebayashi J, Kanomata N, Moriya T, et al. Preferential antitumor effect of the Src inhibitor dasatinib associated with a decreased proportion of aldehyde dehydrogenase 1-positive cells in breast cancer cells of the basal B subtype[J]. *BMC Cancer*, 2010(10): 568.
- [19] Gonzalez-Angulo AM, Blumenschein GR. Defining biomarkers to predict sensitivity to PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(4): 313-320.
- [20] Ni J, Cozzi P, Hao J, et al. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is associated with prostate cancer metastasis and chemo/radioresistance via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(12): 2736-2748.
- [21] Gucalp A, Tolane S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5505-5512.
- [22] Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11): 1810-1816.
- [23] Abramson VG, Lehmann BD. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy[J]. *Cancer*, 2015, 121(1): 8-16.
- [24] Feng B, Xu Z, Zhou F, et al. Near infrared light-actuated gold nanorods with cisplatin-polypeptide wrapping for targeted therapy of triple negative breast cancer[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(36): 14854-14864.
- [25] Clark O, Botrel TE, Paladini L, et al. Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Core Evid*, 2014(9): 1-11.