

三阴性乳腺癌分子分型与个体化治疗

王雅杰 应明真 陈天然

〔作者简介〕 王雅杰,上海第二军医大学附属长海医院肿瘤科主任医师,博士生导师,国家卫生和计划生育委员会肿瘤规范化治疗专家组成员、国家卫生和计划生育委员会抗肿瘤药物规范应用专家组成员、上海市抗癌协会理事、中国抗癌协会胃肠间质瘤专业组副主任委员、中国抗癌协会临床专业委员会学术委员。近5年来先后承担国家自然科学基金等国家和省部级科研课题10余项,发表论著136篇,培养硕士、博士及博士后50余名,牵头制订了多项中华医学会恶性肿瘤诊治指南和国家卫生和计划生育委员会恶性肿瘤诊治的国家行业标准,长期从事乳腺癌的基础与临床研究。

摘要 三阴性乳腺癌因缺乏乳腺癌重要的生物学标志物 ER、PR 和 HER-2 的阳性表达而命名,但三阴性乳腺癌的生物学特征仍然呈高度异质性。按其功能特征可归纳为5类分子分型:①以 DNA 修复缺陷或生长因子为途径的基底细胞样三阴性乳腺癌;②以上皮-间充质转化和肿瘤干细胞为特征的间质样三阴性乳腺癌;③免疫调节型三阴性乳腺癌;④雄激素受体过表达的管腔/分泌型三阴性乳腺癌;⑤人类表皮生长因子2型受体(HER-2)富集型三阴性乳腺癌。本文就已有文献进行回顾,针对每一亚型的主要生物学调控途径,讨论可能的治疗靶点,以明确三阴性乳腺癌分子分型在个体化治疗中的潜在意义。

关键词 三阴性乳腺癌 分型 治疗

中图分类号 R737

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.001

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)占有乳腺癌的10%~20%,该类乳腺癌生物学行为特殊,异质性强,其共同特征为:雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)表达缺失,缺乏人表皮生长因子2型受体(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)的扩增。确诊为TNBC的患者因为缺乏有效的生物治疗靶点,2年内疾病的复发风险远高于其他亚型患者,亟需新的生物学标志物指导治疗决策和预后判断^[1]。目前已有的三阴性乳腺癌分子分型标准主要有内在 PAM50 亚型、低紧密连接蛋白 claudin-low 亚型、Burstin 4 类分型和 Lehmann 7 类分型。

基于临床试验设计的 TNBC 分子分型主要有:①基底细胞样三阴性乳腺癌(basal-like triple-negative breast cancer, BL-TNBC),主要特点是 DNA 修复缺陷,过表达生长因子通路相关蛋白;②间质样三阴性乳腺癌(mesenchymal-like triple-negative breast cancer, ML-TNBC),有上皮间质转化(epithe-

lial to mesenchymal transition, EMT)和肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)的特征;③免疫相关的三阴性乳腺癌(immune-associated TNBC, I-TNBC);④管腔/分泌型三阴性乳腺癌(luminal/apocrine TNBC, LA-TNBC),雄激素受体(androgen receptor, AR)过表达;⑤人类表皮生长因子2型受体富集的三阴性乳腺癌(HER-2-enriched TNBC, HER-2e TNBC)。

一、基底细胞样三阴性乳腺癌(BL-TNBC)

1. BL-TNBC 的分子病理特征:在所有 TNBC 中,最主要的分子亚型是 BL-TNBC,约占总体 TNBC 的25%~80%。已经发布的定义根据免疫组织化学(IHC)特性(CK5/6⁺、EGFR⁺、ER⁻、HER-2⁻)或全基因组基因表达谱(gene-expression profiling, GEP),并未形成明确共识^[2]。根据 Lehmann 等的研究, BL-TNBC 可以进一步分成两个亚型,基底细胞样1型(BL1)和基底细胞样2型(BL2)。研究表明 BL1 亚型大量富集细胞周期相关基因和 DNA 损伤修复途径基因,提示肿瘤的高增殖性。25%的散发性乳腺癌有 DNA 修复缺陷,主要是当双链 DNA 断裂发生时同源重组(HR)修复基因缺陷,与 BRCA1 或 BRCA2 基因突变携带者的遗传缺陷类似,统称为 BRCAness 亚型^[3,4]。另一方面, BL2 亚型是特异性富含 EGF 等生长因子信号转导途径基因,此外还有 MET 途径以及 IGF1R 途径。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81372854, 81102010);上海市科委基础研究重点项目(13NM1401504);上海市重点学科建设项目(B905);上海市科委医学引导项目(15411966200);第二军医大学附属长海医院教学改革基金资助项目(CHJG2015013)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院

通讯作者:王雅杰,电子邮箱:yajiewa0459@163.com

BL - TNBC 是乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解率(pCR)最高的亚型之一^[5]。对于有 BRCA - 突变的 BL - TNBC,以 DNA 修复缺陷的为靶点的靶向治疗前景广阔。然而,在 BL1 亚群和 BL2 亚群中 pCR 存在着较大差异(51% vs 0)。所以在临床用药时需要考虑两者的区别,并在大样本人群中进行前瞻性的队列验证。可以推测,BL2 肿瘤表现出受体酪氨酸激酶途径激活的特征,表明了这种亚型可能需要与其他富含生长因子/受体酪氨酸激酶途径的亚型合并,如同质样三阴性乳腺癌。

2. BL - TNBC 的治疗:靶向 DNA 修复缺陷是对 BRCA 突变的 BL - TNBC 1 种有前景的治疗方式。由于 BRCA1 - mRNA 低表达和 BRCA1 甲基化作用,体细胞或遗传性 DNA 修复缺陷的乳腺癌对于含铂药物的化疗具有良好的药物反应率(RRs)^[6,7]。基于铂类药物的化学治疗明显增加了 TNBC 患者的 pCR 率,而有肿瘤家族史和 BRCA 阳性的患者相比于其他人群具有较高的 pCR 反应率(49% ~ 64%)。在转移性乳腺癌组,含有 BRCA 基因突变的患者对卡铂的反应性比多西他赛更好。假使在 TBCR009 试验中 BRCA 相关性乳腺癌的特征(通过同源重组缺陷检测)成为铂类敏感有效标志物,而在 TNT III 期试验中铂类的反应性并未得到预测^[8-10]。这些数据支持 BRCA 突变的 TNBC 使用含铂方案。因此,卡铂已纳入 TNBC 患者的联合治疗中,患者使用该治疗前应进行 BRCA 基因相关性检测。

DNA 损伤反应和修复机制的改变可导致基因组不稳定和癌变,同时也为高增殖性的基底细胞样三阴性乳腺癌提供了潜在的靶向目标。事实上,同源重组缺陷已被证明可以增加乳腺癌细胞对 PARP 抑制剂的敏感度,导致细胞周期阻滞和凋亡。临床前数据证明了 PARP 抑制剂 olaparib 在 BRCA 突变细胞系中的抗癌活性,并在 II 期临床试验后期予以确认。Iniparib 的 III 期临床研究中未达到这一目标,阴性结果证实了其对 PARP 的弱抑制性。新的高度有效的 PARP 抑制剂,如 bmn - 673 仍在早期研发中,结果令人期待。I - SPY2 早期试验表明,当 veliparib 和卡铂分别加入标准新辅助化疗方案时,将完全缓解率增加了 1 倍。CDK 抑制剂通过增加 DNA 损伤,为 BRCA 野生型细胞中使用 PARP 抑制剂提供了治疗方案^[11,12]。因此,联合治疗可能会提高非 BL1 - TNBC 中针对 DNA 修复的靶向疗法的敏感度,并可用于诱导病理性缓解。

二、间质样三阴性乳腺癌(MSL - TNBC)

1. MSL - TNBC 的分子病理特征:无论是间叶细胞,还是间充质干细胞,或低紧密连接蛋白亚型通常预示 TNBC 亚群有间充质样特征,富集 EMT 和肿瘤干细胞的生物调节基因。有趣的是,大多数间充质干细胞样(MSL)的病例通常被认为是正常亚群,然而,当采用 PAM50 检测时,大多数间充质(M)肿瘤被归类为基底样。由此可以看出,MSL 和间充质样亚群有重叠性,然而,间充质肿瘤大多数是免疫抑制基底样肿瘤(BLIS)。乳腺癌上皮细胞在 EMT 过程中获得了表达间充质标志物的能力,同时也失去了关于维持细胞连结的上皮相关基因的表达。与 EMT 标志物相比,在 TNBC 细胞中高表达波形蛋白和低表达上皮细胞钙黏蛋白可能会使其分成一个间充质 TNBC 亚群。从信号通路角度而言,在 TNBC 中频繁过度表达的 EGFR 与其他的酪氨酸激酶受体一样,例如,c - MET、成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子(IGF)、血小板源性生长因子,与 EMT 有密切联系。其他途径,包括转化生长因子 β (TGF - β),Notch 和 Wnt/ β - catenin 信号通路,也与 EMT 相关,且大部分的这些通路在 ML - TNBC 中富集。间充质细胞也含有肿瘤干细胞样特征,具有转移潜能。在 Neve 等的乳腺癌细胞株分析中,描述了 CSC 样表达特征的 TNBC 细胞群。此外,在乳腺癌细胞中 CSC 表达或间充质标志物的表达与化疗耐药有关。与 EMT 表型一致的 CSC 样特征,由很多信号路径驱动,比如 MAPK 和 Wnt 路径,因此这些通路的抑制剂应该配合标准化疗使用的。很多前瞻性的靶向 EMT 和靶向 CSC 的治疗仍在早期临床研究阶段^[13,14]。

Wnt/ β - catenin 信号通路的激活与 CD44⁺/CD24⁻的表达存在关联。已获美国食品药品监督管理局通过的 Wnt 路径抑制剂包括维生素 D₃、非甾体类抗炎药和一些抗生素(如盐霉素)。但临床应用前景还不明确。Notch 信号通路在乳腺肿瘤干细胞的维持中也有至关重要的作用,因此可潜在治疗 ML - TNBC。到目前为止,两种 Notch 抑制剂已被开发用于肿瘤: γ - 分泌酶抑制剂(GSIs)和 Delta 样配体 4 单克隆抗体(mAbs)。在临床研究中,发现 GSIs 能使化疗抵抗的细胞群重新致敏,包括 CSC 样肿瘤细胞。更重要的是,研究表明 TNBC 中常见 Notch 受体的 PEST 域突变,导致 Notch 路径对 GSI 敏感^[15,16]。鉴于 TNBC 中 Hedgehog 配体、GLI 和 SMO 也存在上调,这些通路也有作为治疗靶点的机会。然而,还没有进行过

ML - TNBC方面的临床研究。

2. MSL - TNBC 的治疗:在 MSL - TNBC 中,因为 c - MET 信号能够调控 EMT 和 CSC 亚型,以此通路为治疗靶标也可能有效。最近研究表明,间质分泌的肝细胞生长因子能够激活 c - MET 通路并导致 EGFR - TKIs 耐受,这种效应已在非小细胞肺癌中得到充分证实。此外,EGFR 和 c - MET 共抑制在临床前期模型中证实能够抑制肿瘤生长。但是,c - MET 的初期实验结果并不令人满意,在非选择性的转移性三阴乳腺癌患者中,给予 c - MET 抑制剂 Onartuzumab 联合紫杉醇/贝伐珠单抗并不会延长无进展生存期^[17]。或许在进一步了解通路并尽可能扩大目标人群的基础上,对于过表达 c - MET 相关基因的 BL2 - TNBC 患者,这条通路的未来仍然具有探索潜力。

TGF - β 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 诱发的间质上皮转化 (MET) 能够逆转 CD44⁺ 阳性乳腺癌细胞的 EMT,很有发展潜力。Trabectedin 是一种拮抗 TGF - β 2 mRNA 的反义寡聚脱氧核苷酸,其初期研究表明,在过表达 TGF - β 2 配体的实性肿瘤中有显著疗效^[18]。

三、免疫相关 TNBC (I - TNBC)

1. I - TNBC 的分子病理特征:免疫相关亚型的免疫细胞基因产物表达丰富,包括免疫细胞信号通路 (B、T 以及 NK 细胞),细胞因子信号通路,抗原递呈以及核心免疫信号转导通路。紧密连接蛋白低表达的肿瘤会高表达免疫系统反应基因 (B 细胞, T 细胞以及 CD8 标签)。此外, Burstein 等利用一个 RNA 为基础基因表达谱,识别出一个预后良好的被称为基底样免疫激活型的 (BLIA) 的亚型。在免疫相关型 TNBC 中, BLIA 的 CTLA - 4 相对于其他基因来说过表达最明显。虽然不同的研究组对此型的分析有一点差异,但是可以明确的是 TNBC 的某些亚型具有免疫系统相关的调节特性。免疫反应特性与免疫细胞渗透加强密切相关并且会导致 TNBC 临床预后良好。肿瘤浸润的淋巴细胞可能能够预测新辅助化疗的反应性^[19]。以免疫为基础的治疗在乳腺癌中进展迅速,特定的免疫系统反应基因扩增和 (或) 免疫通路富集是否能够预测治疗的有效性尚待进一步研究。由于缺乏证据,有以上特性的肿瘤均被归入一个总的免疫亚型中。

2. I - TNBC 的治疗:免疫检查点途径是一系列复杂的细胞间相互作用来防止 T 细胞在正常条件下过度激活。细胞毒 T 淋巴细胞抗原 4 的活化 (CTLA -

4) 和程序性细胞死亡 - 1 (PD - 1), 可负性调节 T 细胞活性,逃避宿主免疫反应。在 I - TNBC 亚型,抑制这两个负调控的检查点,可明显增强 T 细胞抗肿瘤活性。两个 CTLA - 4 - 单抗 ipilimumab 和 tremelimumab,已经在乳腺癌中进行评估,但没有确切的实验证明其对各亚型三阴性乳腺癌有效。PD - 1 和它的配体 PD - L1,约在 20% TNBC 过度表达。抗 PD - 1 和抗 PD - L1 - 单抗阻断此配体受体间的相互作用,从而增强 T 细胞免疫反应。抗 PD - 1 和抗 PD - L1 的靶向要在 TNBC 的临床研究正在进行中,有良好的应用前景。另外,抑制 PTEN 基因导致 PD - L1 上调表达,表明针对 PI₃K 通路的药物可能在三阴性乳腺癌中提高抗肿瘤适应性免疫反应^[20]。如何在三阴性乳腺癌中联合运用细胞信号通路抑制剂以及免疫检查点封锁药物,尚需要进一步探索。

四、管腔/分泌型 TNBC (LA - TNBC)

1. LA - TNBC 的分子病理特征:LA - TNBC,尽管缺乏 ER 和 PR 表达,但富含激素调节途径。事实上,AR 过度表达可替代 ER 表达作为类固醇相关信号通路的一个主要成分。这个亚组,其中包括 LAR、管腔 A - B、Burstein's LAR 和分子分泌亚型,具有共同特征,包括高管腔基因的表达,缺乏基底细胞角蛋白标志物和低增殖率。在癌细胞中的至少 10% 的核染色定义为 AR - 阳性,约占 1/3 TNBCs,且预示着有较好的预后。有趣的是,管腔/分泌型 TNBC 术前化疗后观察到仅有 6% ~ 10% 的低完全缓解率,但预后趋势较好^[21]。

2. LA - TNBC 的治疗恩杂鲁胺:LAR 比其他亚型对口服 AR 抑制剂比卡鲁胺的敏感度更好,最近的 II 期临床研究证实了这种药物对 ER /PR 阴性的且 AR 阳性的乳腺癌患者在 24 周的临床受益率为 19%。新一代抗雄激素恩杂鲁胺 (enzalutamide) 治疗 AR 阳性进展期三阴性乳腺癌在 16 周时取得了 42% 临床受益率。另一个雄激素受体调节剂 enobosarm,对转移性 AR 阳性乳腺癌也达到了 35% 的临床获益率。最近的数据表明,即使表达相对较低的 AR 的非 LAR 亚型也可受益于 AR 靶向治疗。多方努力致力于简化 AR 在乳腺癌中的检测和发展有效的 AR 靶向治疗^[22]。

组蛋白乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂能调节前列腺癌的 AR 靶基因,HDAC 抑制剂在三阴性乳腺癌也进行了测试并具有低毒性。此外,体内实验显示 HDAC 抑制剂导致三阴性乳腺癌细胞表达 ER 并对

内分泌治疗敏感。因此,临床 HDAC 抑制剂和芳香化酶抑制剂治疗三阴性乳腺癌患者的试验都在进行中^[23]。

五、HER-2 富集的 TNBC (HER-2e TNBC)

1. HER-2e TNBC 的分子病理特征:6%~8% 的 TNBCs 通过基因芯片的检测被认为是 HER-2e。在 Lehmann 的三阴性乳腺癌分子分类中,HER-2 并未作为 1 个独立的分型,而大部分 HER-2e 肿瘤被归入 LAR 和 BL2 亚组。事实上,HER-2e-TNBC 与 LA-TNBC 有共同特征包括 PI₃KCA 突变和高水平的管腔样基因如 AR。因此,尽管笔者认为这个分组可以独立出来,进一步研究后 HER-2e-TNBC 与 LA-TNBC 可能会被归为 1 组。三阴性乳腺癌微量 HER-2 表达(HER-2 1⁺、HER-2 2⁺)的临床意义尚未可知,HER-2 靶向治疗评价仍有待研究^[24]。

2. HER-2e TNBC 的治疗: NSABP-B31 试验用 IHC 分析乳腺癌样品表明,接受曲妥珠单抗辅助化疗的患者有 10% 是 HER-2 阴性。在该人群中,曲妥珠单抗有临床效益;然而,仍要采取极为谨慎的态度对待这类分析结果^[25]。NSABP B47 III 期试验旨在确定针对 HER-2 低表达的三阴性乳腺癌(IHC 1⁺ 或 2⁺)HER-2 靶向治疗的临床意义。最近的两项 II 期研究表明 HER-2 多肽疫苗 AE37 对于 HER-2 低表达患者受益,尤其是那些三阴性乳腺癌(减少 60% 相对复发)。在三阴性乳腺癌的 III 期研究已经被批准。

六、TNBC 其他潜在治疗靶点

表皮生长因子受体 EGFR 主要在 ML-TNBC、BL-C 和 HER-2e-TNBC 中过表达。EGFR 和其下游信号通路是这些 TNBC 亚群的潜在靶向目标。在 ML-TNBC 异种移植模型中用 EGFR-TKI 诱导 MET 治疗,最终肿瘤消退。非选择性患者使用 EGFR-TKI 中给作为单一疗法没有产生临床受益。与临床前结果一致,三阴性乳腺癌患者中应用 EGFR 单克隆抗体联合化疗表现出较好的 ORRs。补充的数据显示,在 TNBC 中使用 EGFR 抑制剂导致表皮生长因子受体通路轻微抑制,证明有更多的抗性途径被激活。

因为成纤维细胞生长因子 FGF2 配体在 BL-TNBC 中高表达,成纤维细胞生长因子受体 FGFR 在 ML-和 BRCA-TNBC 中高度表达,两种 FGFR 抑制剂正在乳腺癌中进行研究,同时靶向 VEGFRs 和 FGFR 的酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)及泛 FGFR 酪氨酸激酶抑制剂。首先,dovitinib 的 II 期临床试验结果显示,在 FGFR1 扩增的三阴性乳腺癌中使用抗 FGFR

治疗可使病情稳定。其次,由于 FGFR 基因组改变可预测 BCJ398 敏感度,目前临床试验有严格的生物标志物[FGFR1 和(或)FGFR2 的扩增,或 FGFR3 突变]入选标准,但对各种实体瘤较开放。这个方案必需获得足够数量的患者和显著的结果才能证明有效。胰岛素样生长因子受体 IGF1R 相关的信号基因在 ML-TNBC 和 BL-TNBC 中大量富集,在 BL-TNBC 中将这条通路作为靶标治疗可能会非常有效,因为 BRCA 缺陷细胞不像野生型细胞一样可以下调 IGF1R 表达。然而 BRCA 和 IGF1R-1 的血浆浓度都不能作为 IGF1R 靶向治疗的生物学标志物。

PI₃K/AKT/mTOR 信号通路靶向治疗在 TNBC 治疗中同样具有前景,PI₃KCA 基因的突变在 luminal-A,HER-2e 和 luminal-B 亚型中发生率分别高达 45%、39% 和 29% 以上。初始数据表明这些突变使癌细胞对 PI₃K/AKT/mTOR 抑制剂更为敏感。颇具争议的是磷酸酶基因(PTEN)的缺失可以预测治疗效率。I 期试验显示在三阴性乳腺癌中(TNBC) I 类泛-PI₃K 抑制剂可以使疾病稳定或者是部分缓解。同时,在 PI₃KCA 突变的乳腺癌中 β-保守的 PI₃K 抑制剂显示出有希望的临床有效性。双重 PI₃K 和 mTOR 抑制剂 NVP-BEZ235Z 在 ML-TNBC 和 LA-TNBC 细胞系中都有很有效。其敏感度在 I 期研究中得到确认。在未来,应该更多地研究标志物来更精确的判断 PI₃K 突变和 PTEN 缺失所起的作用,以及筛选将会从靶向治疗中受益患者。

MAPK 信号通路靶向治疗 MEK 抑制剂在 ML-TNBC 中发挥有效的作用,这是因为在该亚型中 ERK1/2 信号通路是过表达的。如果所有乳腺癌中只有 2% 存在 BRAF 突变和 5% 存在 KRAS 突变,RAS-like 转录程序使 BL-TNBC 在临床前模型中对 MEK 抑制剂敏感。相反地,MEK 抑制剂不应该被用于 LA-TNBC,因为 PTEN 缺失意味着 MEK 抑制剂作用效率降低。PI₃K/AKT/mTOR 与 RAS/RAF/MEK/ERK 之间存在着 1 个明显的反馈回路,这具有直接的临床意义,因为 MEK 抑制剂诱导 PI₃K 激活,反之亦然。而且抑制 MAPK 的活性可以恢复雌激素受体(ER)的表达和体外激素治疗的反应。尽管 MEK 抑制剂单独的使用可能并不能有效的治疗 TNBC,但是在 TNBC 综合治疗中使用这种药物可能会有临床效果。

目前市场上有 3 种抗血管生成的药物,anti-VEGF-A mAbs(如 bevacizumab),pan-VEGFR TKI

(如 sunitinib、sorafenib pazopanib) 和 VEGF-trap (如 aflibercept)。FDA 撤消了对 bevacizumab 用于治疗乳腺癌的审批,因为安维汀在治疗乳腺癌方面的效率不高并且在全球乳腺癌人群中引发不良反应。作为辅助,在化疗过程中添加安维汀治疗,在未筛选的 TNBC 患者中并不能提高无病生存率。Meta 分析 3 个 III 期试验表明安维汀可以将转移性 TNBC 进一步恶化的风险降低 35%。有趣的是,低紧密连接蛋白表达亚型、基底样和 HER-2 富集型 TNBC 显示出 VEGF 样血管生成的特点。数据表明 VEGFA 水平在 BL-TNBC 和 HER-2e-TNBC 组织样本中表达比 ML-TNBC 更高。目前还没有血管生成抑制剂预测性的生物学标志物。为了获得更多相关性结果,通过使用抗血管生成药物提高治疗效果,需要使用预测性的生物学标志物来预选患者。

P53 在 HER-2e-TNBCs、LA-TNBCs 中的突变率分别是 100%、85% 和 40%。可以直接或间接地将 P53 通路作为靶向目标。例如,MDM2 抑制剂可以在非突变的肿瘤中重新激活 P53 的抑制肿瘤的功能。有缺陷的 P53 调节的细胞修复导致细胞依赖于 G₂-M 期,从而为在 TNBC 中将细胞凋亡作为靶向目标提供了 1 项治疗策略。许多以细胞凋亡作为靶向目标的药物目前正在实体瘤中试验,并且被认为是 TNBC 治疗中有希望应用的药物。

开展三阴性乳腺癌的个体化治疗,需要全面了解分子信号转导通路和肿瘤微环境的变化,同时还要了解免疫系统以及治疗手段对于致癌通路和微环境的影响。随着生物学的研究进展,新的 TNBC 亚型不断涌现。然而,过多的亚分型会产生孤立的 TNBC,无法设计有力的临床实验对此类疾病进行研究。现有的研究主要集中在 4 个主要的功能通路:DNA 修复缺陷,EMT 和 CSC,免疫相关,雄激素受体过表达。虽然多数研究已经探索了 TNBC 的基因表达谱,但是对于 TNBC 仍然难以明确分组并给予有效的临床靶向治疗。不拘泥于已发表数据,积极寻找新的靶向目标,是获得准确的 TNBC 亚组的希望所在。明确分子靶点临床转化的意义,比如 BRCA1/2 的突变、AR 途径是 TNBC 研究有价值的方向。基于基因表达谱/扩增的生物分类将丰富 TNBC 的治疗靶点,为个体化治疗带来新的希望。

参考文献

1 Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) - negative, progesterone receptor (PR) - negative,

and HER2 - negative invasive breast cancer, the so - called triple - negative phenotype: a population - based study from the California cancer Registry[J]. Cancer, 2007, 109:1721 - 1728

2 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, 10:5367 - 5374

3 Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of "BRCAness" in sporadic cancers[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4:814 - 819

4 Ossovskaya V, Wang Y, Budoff A, et al. Exploring molecular pathways of triple - negative breast cancer[J]. Genes Cancer, 2011, 2: 870 - 879

5 Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11:5678 - 5685

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

7 Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin (Cb) and/or bevacizumab (B) to neoadjuvant weekly paclitaxel (P) followed by dose - dense AC on pathologic complete response (pCR) rates in triple - negative breast cancer (TNBC): CALGB 40603 (Alliance)[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(1): 13 - 21

8 Minckwitz GV, Hahnen E, Fasching PA, et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin - containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple - negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto [J]. J Clin Oncol, 2014, 32:5s

9 Isakoff SJ, He L, Mayer EL, et al. Identification of biomarkers to predict response to single - agent platinum chemotherapy in metastatic triple - negative breast cancer (mTNBC): correlative studies from TBCRC009[J]. J Clin Oncol, 2014, 32:5

10 Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012) [J]. SABCS, 2014, 3:1

11 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 - ofconcept trial [J]. The Lancet, 2010, 376:235 - 244

12 Mateo J, Ong M, Tan DSP, et al. Appraising iniparib, the PARP inhibitor that never was - what must we learn? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10:688 - 696

13 Ueno NT. Targeting EGFR in Triple Negative Breast Cancer [J]. J Cancer, 2011, 2:324 - 328

14 Thiery JP. Epithelial - mesenchymal transitions in tumour progression [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2:442 - 454

15 Chang J, Landis M, Schott A, et al. Targeting intrinsically - resistant breast cancer stem cells with gamma - secretase inhibitors [J]. Cancer Res, 2010, 69:48

16 Wang K, Zhang Q, Li D, et al. PEST domain mutations in Notch receptors comprise an oncogenic driver segment in triple - negative breast cancer sensitive to a γ - Secretase inhibitor [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21:1487 - 1496

方案。

本研究的不足在于仅在体外细胞株上了解褪黑素联合顺铂的化疗方案的疗效,并未用于临床研究。顾良红等已发现褪黑素能够引起胃癌小鼠血清 caspase - 3 表达升高。基于褪黑素本在临床上已普遍用于促睡眠治疗上,今后笔者将设计褪黑素联合顺铂治疗胃癌患者的临床实验,这将为褪黑素在胃癌治疗中提供可靠的实验依据。

参考文献

- 1 Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(23 Suppl): 274s - 275s
- 2 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, *et al*. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *New Eng Med*, 2006, 355(1): 11 - 20
- 3 Bang Y - J, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al*. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2 - positive advanced gastric or gastro - oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open - label, randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2010, 376(9742): 687 - 697
- 4 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, *et al*. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first - line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 4991 - 4997
- 5 Leja - Szpak A, Jaworek J, Pierzchalski P, *et al*. Melatonin induces pro - apoptotic signaling pathway in human pancreatic carcinoma cells (PANC - 1) [J]. *J Pineal Res*, 2010, 49(3): 248 - 255
- 6 Lv D, Cui PL, Yao SW, *et al*. Melatonin inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in pancreatic cancer cells[J]. *Chinese J Cancer Res*, 2012, 24(4): 310 - 316
- 7 Zhang S, Qi Y, Zhang H, *et al*. Melatonin inhibits cell growth and

migration, but promotes apoptosis in gastric cancer cell line, SGC7901 [J]. *Biotechnic & Histochemistry*, 2013, 88(6): 281 - 289

- 8 Bubenik GA. Review: gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance [J]. *Diges Dis Sci*, 2002, 47(10): 2336 - 2348
- 9 Bubenik G. Thirty four years since the discovery [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(2): 33 - 51
- 10 Xu L, Liu H, Zhang H, *et al*. Growth - inhibitory activity of melatonin on murine foregastric carcinoma cells in vitro and the underlying molecular mechanism [J]. *Anato Rec*, 2013, 296(6): 914 - 920
- 11 Xu L, Jin Q, Gong X, *et al*. Anti - gastric cancer effect of melatonin and Bcl - 2, Bax, p21 and p53 expression changes [J]. *Shengli Xue bao: Acta Physiolo Sin*, 2014, 66(6): 723 - 729
- 12 Ordoñez R, Carbajo - Pescador S, Prieto - Dominguez N, *et al*. Inhibition of matrix metalloproteinase - 9 and nuclear factor kappa B contribute to melatonin prevention of motility and invasiveness in HepG2 liver cancer cells [J]. *J Pineal Res*, 2014, 56(1): 20 - 30
- 13 徐丽, 金清东, 宫喜, 等. 褪黑素的抗胃癌效应及其引起的 Bcl - 2, Bax, p21 和 p53 的表达变化 [J]. *生理学报*, 2014, 6: 012
- 14 Xin Z, Jiang S, Jiang P, *et al*. Melatonin as a treatment for gastrointestinal cancer: a review [J]. *J Pineal Res*, 2015, 58(4): 375 - 387
- 15 Cervantes A, Roda D, Tarazona N, *et al*. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(1): 60 - 67
- 16 Lenz HJ. Pharmacogenomics and colorectal cancer. New trends in cancer for the 21st century [M]. New York: Springer, 2006: 211 - 231
- 17 Herskovic A, Russell W, Liptay M, *et al*. Esophageal carcinoma advances in treatment results for locally advanced disease: review [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1095 - 1103

(收稿日期:2015 - 07 - 03)

(修回日期:2015 - 07 - 15)

(上接第 5 页)

- 17 Mueller KL, Madden JM, Zoratti GL, *et al*. Fibroblast - secreted hepatocyte growth factor mediates epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance in triple - negative breast cancers through paracrine activation of Met [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14: R104
- 18 Oettle H, Hilbig A, Seufferlein T, *et al*. Trastuzumab (AP 12009) in the treatment of patients with advanced tumors: Completion of dose - escalation and first efficacy data [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 2611
- 19 Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, *et al*. Tumor - infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without Carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2 - positive and triple - negative primary breast cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 983 - 991
- 20 Mittendorf EA, Philips AV, Meric - Bernstam F, *et al*. PD - L1 expression in triple - negative breast cancer [J]. *Cancer Immunol Res*,

2014, 2: 361 - 370

- 21 McNamara KM, Yoda T, Takagi K, *et al*. Androgen receptor in triple negative breast cancer [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 133: 66 - 76
- 22 Barton VN, D' Amato NC, Gordon MA, *et al*. Multiple molecular subtypes of triple - negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(3): 769 - 778
- 23 Tate CR, Rhodes LV, Segar HC, *et al*. Targeting triple - negative breast cancer cells with the histone deacetylase inhibitor panobinostat [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14: 79
- 24 Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2012, 490: 61 - 70

(收稿日期:2016 - 01 - 20)

(修回日期:2016 - 02 - 22)