

三阴性乳腺癌化疗进展

倪晨 李婷 吴振华 胡夕春

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 三阴性乳腺癌作为乳腺癌的一种特殊亚型, 对内分泌治疗和现有靶向治疗无效, 并且通常复发较早、进展迅速、预后较差。现就三阴性乳腺癌的分子分型及其临床价值、化疗药物和化疗方案以及化疗和潜在的新靶点药物联合方面的最新进展作一综述。

[关键词] 三阴性乳腺癌; 分子分型; 新辅助化疗; 辅助化疗; 姑息化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.04.013

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)04-0316-05

Progress on chemotherapy for triple negative breast cancer NI Chen, LI Ting, WU Zhen-hua, HU Xi-chun (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: HU Xi-chun E-mail: xchu2009@hotmail.com

[Abstract] Triple negative breast cancer (TNBC), as a special molecular subtype of breast cancer, is non-responsive to endocrine therapy or commercially available targeted therapy. It is characterized by early recurrence, rapid progression and poor prognosis. This systemic and comprehensive overview was focused on recent progress on molecular subtyping of triple negative breast cancer and its possible clinical value, chemotherapeutic agents and chemotherapy regimens, and combination of chemotherapy with potential molecular targeting agents.

[Key words] Triple negative breast cancer; Molecular subtypes; Neoadjuvant chemotherapy; Adjuvant chemotherapy; Palliative chemotherapy

乳腺癌是一类异质性疾病, 在形态学、分子生物学、临床表现以及对治疗的反应性上均有所不同。基于乳腺癌的分子表型, 乳腺癌一般被分为4种亚型: 乳腺腔面型、人类表皮生长因子-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)过表达型、正常细胞样型和基底样型^[1]。三阴性乳腺癌是一种特殊亚型的乳腺癌, 特指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及HER-2 3种受体均为阴性的乳腺癌^[2-3]。三阴性乳腺癌在西方人群乳腺癌中占有所有乳腺癌的12%~17%^[4], 非洲裔美国人和非洲女性发病率较高, 可高达50%。亚洲女性发病率与白人女性相似, BRCA1突变患者中更多见^[2]。此类型乳腺癌好发于相对年轻的妇女, 细胞分化差、具有高

度侵袭性。确诊为早期三阴性乳腺癌的患者1~3年内早期复发风险高, 并且绝大多数死亡发生于治疗后的第1个5年内^[5]。

由于三阴性乳腺癌对内分泌治疗及分子靶向治疗不敏感, 因此化疗是三阴性乳腺癌患者主要的全身治疗手段。由于含蒽环和紫杉类药物的方案在早期已应用于早期乳腺癌的术后辅助治疗或新辅助治疗, 疾病发生复发或转移后往往缺乏有效的药物。为了便于临床医师全面了解三阴性乳腺癌, 现将与此相关的基础和临床研究作一总结。

1 三阴性乳腺癌分子分型

三阴性乳腺癌和基底样型乳腺癌有一定的重叠性, 其中约80%为基底样型乳腺癌^[4]。Prat等^[6]分析了412例三阴性乳腺癌患者和473例基

底样型乳腺癌患者，发现其中分别有21.4%和31.5%的患者为非基底样型和非三阴性乳腺癌。基底样型三阴性乳腺癌较非基底样型三阴性乳腺癌，异质性更加显著，预后也更差。非基底样型的三阴性乳腺癌可分为腔面型、HER-2富集型、claudin-low型等亚型，其中HER-2富集型的基因表达谱和一般HER-2阳性乳腺癌一样，但是HER-2低表达且没有扩增。三阴性乳腺癌主要是浸润性导管癌，其还包含一些预后相对较好的特殊组织学类型，如低危(典型)髓样癌、化生性癌及腺样囊性癌等^[7]。

三阴性乳腺癌和基底样型乳腺癌均可以进一步分型。有研究利用mRNA表达谱的聚类分析将三阴性乳腺癌分为以下6个亚型：基底样型1、基底样型2、间充质型、间充质干细胞型、免疫调节型以及雄激素受体阳性型^[8]。间充质型易发生肝转移，基底样亚型易发生肺转移。这些分型对治疗也可能会产生影响，来自基础和早期临床研究的结果提示，基底样亚型对铂类药物的疗效较好，间充质型对PI3K/mTOR抑制剂敏感，雄激素受体阳性型可能从雄激素受体阻断剂比卡鲁胺中获益。

2 新辅助化疗

三阴性乳腺癌总体相对于非三阴性乳腺癌，病理学完全缓解(pathological complete remission, pCR)率较高^[9-10]。达到pCR的三阴性乳腺癌患者的预后和非三阴性乳腺癌患者达到pCR的预后虽差异无统计学意义，但是未达到pCR的三阴性乳腺癌患者的预后明显较差，因而全部三阴性乳腺癌的预后总体较差。

紫杉类和蒽环类化疗药物是目前治疗三阴性乳腺癌有效的药物组合。有研究显示，两药联合治疗的pCR率为25.9%，3年和5年总生存(overall survival, OS)率分别为77.7%和59.1%^[11]。除紫杉类和蒽环类化疗药物联合外，有研究显示两药序贯方案在三阴性乳腺癌患者中同样有效，该方案能使73%的三阴性乳腺癌患者达到pCR；但该试验为小样本试验，三阴性乳腺癌患者仅有11例^[12]。依沙匹隆治疗三阴性乳腺癌的疗效较好，新辅助治疗非三

阴性乳腺癌的pCR为18%，而三阴性乳腺癌达26%。

铂类和抗血管生成药物是除紫杉、蒽环类外的重要选择。三阴性乳腺癌存在一定的DNA损伤修复障碍，提示其对烷化剂及铂类等作用于DNA的药物较为敏感。有研究显示，BRCA-1突变的三阴性乳腺癌患者对铂类药物更为敏感^[13-14]。但也有研究显示，即使不经BRCA-1突变检测，经4个疗程的单药顺铂化疗后三阴性乳腺癌的pCR率仍可达到22%^[15]。

另外，针对三阴性乳腺癌患者，一系列前瞻性研究正在开展，其中还包括了西妥昔单抗(EGFR单抗)、依维莫司(mTOR抑制剂)、PARP1抑制剂和贝伐珠单抗等靶向药物，需要等待进一步的结果来决定是否改变临床实践。

3 辅助化疗

早期三阴性乳腺癌预后较差，预后因素和非三阴性乳腺癌也不完全相同，如主要预后因素是淋巴结状态，但转移淋巴结数目的多少对预后影响不大。对三阴性乳腺癌患者，将蒽环类和紫杉类药物纳入辅助化疗方案已经基本达成共识，但总体预后仍较差。剂量密集化疗可作为选择，但铂类药物和抗血管生成药物在三阴性乳腺癌辅助治疗中至今仍无证据支持。

在FINXX研究中，全组意向性人群分析主要和次要研究终点的结果均为阴性，即在多西他赛、表柔比星和环磷酰胺方案中加入卡培他滨并不能提高患者的无复发生存率(recurrence-free survival, RFS, $HR=0.79$, 95% CI : 0.60~1.04, $P=0.087$)；TX/CEX组和T/CEF组的5年RFS分别为86.6%和84.1%。但亚组分析提示三阴性乳腺癌患者及初诊时已有3个以上淋巴结转移的患者可以从卡培他滨的辅助化疗中获益，提高其乳腺癌特异性生存($HR=0.64$, 95% CI : 0.44~0.95, $P=0.027$)和RFS^[16]。USON01062试验比较了4个周期AC方案(多柔比星+环磷酰胺)序贯4个周期T方案(多西他赛)与4个周期AC方案序贯4个周期TX方案(多西他赛+卡培他滨)辅助化疗的疗效，中位随访5年，结果显示，AC→TX组患者的OS显著优于AC→T组

($P=0.011$), 提示三阴性乳腺癌患者可从含卡培他滨的辅助化疗方案中获益。国内1项多中心Ⅲ期CBCSG 010研究旨在评估卡培他滨在三阴性乳腺癌辅助治疗中的价值, 其研究结果将进一步提供其安全性和疗效数据。

4 姑息化疗

4.1 化疗药物

由于含蒽环和紫杉类药物的方案在新辅助治疗或术后辅助治疗中的应用, 使得患者在疾病复发转移时常常对其已经耐药。复发或转移性三阴性乳腺癌的一、二和三线化疗的中位有效持续时间分别只有12、9和4周左右, 因此寻找其他有效的化疗药物成为关键。如上所述, 铂类药物可以与双链DNA交联, 阻滞DNA复制、转录并最终导致细胞死亡, 因此铂类药物是三阴性乳腺癌治疗的有效选择。与铂类不同, 吉西他滨属细胞周期特异性抗肿瘤药物。有研究显示吉西他滨和顺铂联合具有协同效应, 可增强细胞毒作用, 并克服顺铂的耐药性^[17]。

1项单中心回顾性试验研究^[18]显示, 与非三阴性乳腺癌相比, 三阴性乳腺癌者接受吉西他滨与顺铂(GP)治疗后的中位PFS较长(5.3个月 vs 1.7个月, $P=0.058$), 提示该方案对三阴性乳腺癌较非三阴性乳腺癌具有更好的疗效。另有少数研究将吉西他滨与其他铂类联合, 如Maisano等^[19]开展的Ⅱ期试验中对31例蒽环和紫杉类治疗后发生转移的三阴性乳腺癌患者, 给予吉西他滨及卡铂(GC)一线治疗, 中位随访时间34个月后, 发现GC方案治疗缓解率达32%, 中位疾病进展时间(time to progression, TTP)和OS分别为5.5个月和11个月; Ⅲ/Ⅳ级血液学毒性如中性粒细胞减少(56%)、血小板减少(33%), 非血液学毒性如肝转氨酶升高(19%)及乏力(10%), 总体不良反应可耐受, 无治疗相关性死亡。尽管铂类药物为主方案尚未确立为一线标准治疗方案, 但是由于缺乏有效方案, 吉西他滨与铂类联合方案目前已成为转移性三阴性乳腺癌的主要临床治疗选择之一。

除与铂类联合外, 少数研究尝试将吉西他

滨与非铂类药物联合治疗转移性三阴性乳腺癌。如Aogi等^[20]在日本的转移性或不可手术的局部晚期乳腺癌患者中研究了吉西他滨联合紫杉醇一线治疗的疗效及安全性。入组62例患者中包含三阴性乳腺癌患者14例, 在接受了平均7.5个疗程的GT方案化疗后, 客观有效率为35.7%, 中位TTP 6个月(1.4~7.3个月)。总体人群中最常见的Ⅲ级及以上的不良反应包括中性粒细胞减少(82.1%)、白细胞减少(62.5%), 但试验中无粒缺性发热发生, 无需血小板输注治疗, 另外ALT升高的发生率为14.3%, 可能与该试验入组了近1/3的肝转移患者有关。该试验结果提示GT方案在日本的晚期乳腺癌包括三阴性乳腺癌患者中, 有一定疗效且不良反应可耐受。并且该研究者认为, 作为晚期乳腺癌患者的有效治疗之一的GT联合方案同样可用于转移性三阴性乳腺癌人群。除此以外, 临床不乏将吉西他滨与其他非铂类药物如长春瑞滨、卡培他滨等联合应用于转移性乳腺癌的尝试, 但都缺乏在转移性三阴性乳腺癌中的研究结果。

此外, 笔者正开展一项Ⅲ期临床试验, 旨在比较GT与GP方案一线治疗晚期三阴性乳腺癌的PFS, 同时也可临床提供关于吉西他滨联合顺铂方案更确切全面的疗效和安全性数据。

4.2 化疗联合靶向治疗

随着靶向药物在HER-2阳性乳腺癌中的成功应用, 人们更希望在三阴性乳腺癌亚组人群中找到有效的治疗靶点, 以期进一步改善其生存。

重组人源化单克隆抗体贝伐珠单抗可抑制肿瘤血管生成, RIBBON-2 Ⅲ期临床研究在HER-2阴性患者中比较了贝伐珠单抗联合单药化疗(包括紫杉类、吉西他滨、卡培他滨、长春瑞滨)与单药化疗相比的疗效和安全性, 入选人群中超过1/5为转移性三阴性乳腺癌患者^[21]。试验结果显示, 除长春瑞滨组外, 各治疗亚组中联合贝伐珠单抗者均有不同程度的PFS获益, 且各组间差异无统计学意义($P=0.2843$); 贝伐珠单抗联合单药化疗与单药化疗在OS方面差异无统计学意义(18.0个月 vs 6.4个月, $HR=0.90$;

95%CI: 0.71~1.14, $P=0.374$ 1)。在客观缓解率(objective response rate, ORR)方面, 紫杉类、吉西他滨和卡培他滨单药联合贝伐珠单抗具有更高的ORR(紫杉类: 48.7% vs 38.3%; 吉西他滨: 32.9% vs 15.0%; 卡培他滨: 35.8% vs 15.4%), 但长春瑞滨单药联合贝伐珠单抗的ORR较低(26.1% vs 52.6%)。但贝伐单抗治疗三阴性乳腺癌的荟萃分析提示, 贝伐单抗在OS方面无显著优势。最近Lobo等^[22]开展的Ⅱ期临床试验, 将吉西他滨和白蛋白紫杉醇联合贝伐珠单抗用于HER-2阴性的转移性乳腺癌一线治疗, 其中入组14例(44.8%)三阴性乳腺癌患者, 经联合治疗后最佳疗效评估, 5例(38.4%)达完全缓解, 4例(30.7%)部分缓解, 2例(6.9%)稳定, 18个月时的PFS率和OS率分别达到10.6%和82.5%, 不良反应包括Ⅲ/Ⅳ级的粒缺性发热、感染、白细胞或血小板减少以及周围神经病变等, 无治疗相关性死亡。该研究提示, 吉西他滨和白蛋白紫杉醇联合贝伐珠单抗治疗在转移性三阴性乳腺癌患者中的疗效值得进一步研究。

由于三阴性乳腺癌中EGFR的高表达, EGFR单克隆抗体西妥昔单抗同样受到关注。但Carey等^[23]的研究显示, 在102例三阴性乳腺癌患者中, 单用西妥昔单抗和西妥昔单抗联合卡铂的有效率分别为6%和16%; 治疗初期既使用西妥昔单抗和卡铂联合方案的有效率为17%; 在13例EGFR通路激活的患者中, 该治疗方案仅5例有效, 提示EGFR通路在三阴性乳腺癌中的价值有限。

多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1(poly adenosine diphosphate-ribose polymerase 1, PARP1)是DNA单链断裂修复的关键酶, 对具有BRCA-1和BRCA-2基因突变的乳腺癌患者更为敏感。PARP1抑制剂Iniparib, 可能阻止三阴性乳腺癌细胞的自身修复, 从而达到杀灭肿瘤细胞的目的。O' Shaughnessy等^[24]的Ⅱ期临床研究比较了吉西他滨、卡铂、Iniparib三药联合与吉西他滨、卡铂联合化疗对转移性三阴性乳腺癌的有效性及安全性。结果显示, 化疗联合Iniparib后可将ORR从32%提高到

52%($P=0.02$), 中位PFS分别为5.9个月和3.9个月($HR=0.59$, $P<0.01$), 中位OS分别达12.3个月与7.7个月($HR=0.57$, $P=0.01$); 两组间不良事件发生率差异无统计学意义。随后进行的更大规模的Ⅲ期临床试验, 却最终未能证实Iniparib联合化疗较单纯吉西他滨和卡铂化疗改善三阴性乳腺癌患者OS和PFS的结论。该研究入组包括一线及二、三线治疗的患者, 总体人群中联合治疗组与单纯化疗组的中位OS分别为11.8个月和11.1个月($HR=0.88$, $P=0.284$), 中位PFS分别为5.1个月和4.1个月($HR=0.79$, $P=0.027$), ORR为34%与30%。亚组分析显示, GC化疗基础上联合Iniparib在一线治疗人群中不能进一步改善PFS、OS, 而二、三线治疗中可能有获益, 此结果仍需进一步研究证实。尽管该研究未能证实PARP1抑制剂在转移性三阴性乳腺癌中的疗效, 但此项试验是目前为止在此亚型人群中最大的Ⅰ期Ⅲ期试验, 其结果至少证明吉西他滨和卡铂双药联合方案是一个安全有效的治疗三阴性乳腺癌方案, 该方案已经收入2013年NCCN指南。

5 总 结

三阴性乳腺癌作为乳腺癌的一种特殊亚型, 对内分泌治疗及抗HER-2治疗无效, 化疗是其唯一可用的药物治疗, 但目前仍没有统一标准的化疗方案。早期三阴性乳腺癌的主要药物是蒽环类和紫杉类, 其他化疗药物的循证医学的证据尚不足。在转移性三阴性乳腺癌治疗中, 哪些化疗药物联合疗效更具优势, 我国正在进行的Ⅲ期随机临床研究有望为此提供更多的循证医学依据。以紫杉类药物为基础的方案和吉西他滨联合卡铂方案已经收录到NCCN指南推荐方案中, 其他临床常用的药物有卡培他滨、长春瑞滨等。

三阴性乳腺癌具有不同的分子病理及基因亚型, 遗传多样性则导致该类患者对药物治疗的反应存在较大差异性, 因此, 无论是化疗还是靶向治疗, 都应积极探索其适合的亚组人群和预测药物疗效的预测因子, 通过真正的个体化治疗改善三阴性乳腺癌患者的疗效。

[参 考 文 献]

- [1] PEROU C M, SORLIE T, EISEN M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J] . *Nature*, 2000, 406(6797): 747-752.
- [2] BRENTON J D, CAREY L A, AHMED A A, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? [J] . *J Clin Oncol*, 2005, 23(29): 7350-7360.
- [3] CAREY L A, DEES E C, SAWYER L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes [J] . *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8): 2329-2334.
- [4] FOULKES W D, SMITH I E, REIS-FILHO J S. Triple-negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2010, 363(20): 1938-1948.
- [5] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD K I, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence [J] . *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1): 4429-4434.
- [6] PRAT A, ADAMO B, CHEANG M C, et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer [J] . *Oncologist*, 2013, 18(2): 123-133.
- [7] GOLDHIRSCH A, WOOD W C, COATES A S, 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.
- [8] LEHMANN B D, BAUER J A, 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.
- [9] GUARNERI V, BROGLIO K, KAU S W, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors [J] . *J Clin Oncol*, 2006, 24(7): 1037-1044.
- [10] CAREY L A, DEES E C, SAWYER L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes [J] . *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8): 2329-2334.
- [11] WU J, LI S, JIA W, et al. Response and prognosis of taxanes and anthracyclines neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer [J] . *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(10): 1505-1510.
- [12] WARM M, KATES R, GROSSE-ONNEBRINK E, et al. Impact of tumor biology, particularly triple-negative status, on response to pre-operative sequential, dose-dense epirubicin, cyclophosphamide followed by docetaxel in breast cancer [J] . *Anticancer Res*, 2010, 30(10): 4251-4259.
- [13] BYRSKI T, HUZARSKI T, DENT R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(2): 359-363.
- [14] 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.
- [15] SILVER D P, RICHARDSON A L, EKLUND A C, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1145-1153.
- [16] JOENSUU H, KELLOKUMPU-LEHTINEN P L, HUOVINEN R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial [J] . *J Clin Oncol*, 2012, 30(1): 11-18.
- [17] HEINEMANN V, QUIETZSCH D, GIESELER F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3946-3952.
- [18] KOSHY N, QUISPE D, SHI R, et al. Cisplatin-gemcitabine therapy in metastatic breast cancer: Improved outcome in triple negative breast cancer patients compared to non-triple negative patients [J] . *Breast*, 2010, 19(3): 246-248.
- [19] MAISANO R, ZAVETTIERI M, AZZARELLO D, et al. Carboplatin and gemcitabine combination in metastatic triple-negative anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer patients: a phase II study [J] . *J Chemother*, 2011, 23(1): 40-43.
- [20] AOGI K, YOSHIDA M, SAGARA Y, et al. The efficacy and safety of gemcitabine plus paclitaxel combination first-line therapy for Japanese patients with metastatic breast cancer including triple-negative phenotype [J] . *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(5): 1007-1015.
- [21] BRUFISKY A M, HURVITZ S, PEREZ E, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2011, 29(32): 4286-4293.
- [22] LOBO C, LOPES G, BAEZ O, et al. Final results of a phase II study of nab-paclitaxel, bevacizumab, and gemcitabine as first-line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(2): 427-435.
- [23] CAREY L A, RUGO H S, MARCOM P K, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2615-2623.
- [24] O'SHAUGHNESSY J, OSBORNE C, PIPPEN J E, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 205-214.

(收稿日期: 2013-09-10 修回日期: 2013-12-05)