

三阴性乳腺癌预后生物标志物研究新进展

曹 钰*, 贾存东#

新疆医科大学第三临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月30日; 录用日期: 2023年10月25日; 发布日期: 2023年11月1日

摘 要

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)与其他乳腺癌亚型相比, 化疗是其主要的治疗方式, 化疗导致的毒副作用以及耐药性使得TNBC患者的远期预后不容乐观。这种情况进一步鼓励接受生物标志物作为有效和精确的TNBC治疗的一些靶向部分迫在眉睫。在本综述中, 我们旨在讨论TNBC以及相关的新兴和已批准疗法中已建立和开发的预后和预测生物标志物的最新进展。

关键词

三阴性乳腺癌, 预后标志物, 危险因素, 治疗靶点

New Advances in Prognostic Biomarker of Triple-Negative Breast Cancer

Yu Cao*, Cundong Jia#

The Third Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 30th, 2023; accepted: Oct. 25th, 2023; published: Nov. 1st, 2023

Abstract

Compared with other subtypes of breast cancer, chemotherapy is the main treatment for triple negative breast cancer (TNBC). The long-term prognosis of TNBC patients is not optimistic due to the toxic side effects and drug resistance caused by chemotherapy. This situation further encourages the acceptance of biomarkers as effective and precise targeting components for TNBC treatment, which is urgent. In this review, we aim to discuss the latest advances in established and developed prognostic and predictive biomarkers in TNBC and related emerging and approved therapies.

*第一作者。

#通讯作者。

Keywords

Triple Negative Breast Cancer, Prognostic Markers, Risk Factors, Treatment Targets

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. TNBC 分子分型

2020 年全球癌症统计报告指出: 乳腺癌以每年 230 多万人的新增趋势成为了发病率最高的癌症[1]。在乳腺癌中, TNBC 约占新发乳腺癌的十分之一到五分之一, 但却是乳腺癌中最具侵袭性和异质性的一种亚型[2]。TNBC 的概念首次由在 2007 年提出, 随着人们对 TNBC 的进一步研究, 发现 TNBC 细胞是一类存在着高度异质性的肿瘤, 单一治疗的效果并不理想。进一步对 TNBC 进行细致分型尤为重要, 从 2011 年 Lehmann [3]等人提出了著名的 VICC 分型到 2019 年, 复旦学者提出了“复旦分型” [4], 实现了巨大的跨越, 然而在当今的临床诊疗中这些亚型并不常规使用。

2. 蛋白质表达作为预测生物标志物

2.1. 表皮生长因子受体(EGFR)

EGFR 是表皮生长因子受体(HER)家族成员之一, 是一种受体酪氨酸激酶, 位于细胞膜表面, 靠与配体结合来激活, 主要参与细胞的血管生成、细胞增殖、转移以及抑制细胞凋亡。研究表明[5]相比其他乳腺癌亚型, TNBC 的 EGFR 表达比例更高, EGFR 在超过 50% 的 TNBC 中表达, 非 TNBC 的 EGFR 表达比例仅为 15% 左右。另外 EGFR 的表达与化疗的耐药性相关, EGFR 在 TNBC 里与预后不良相关, 由此可见, EGFR 可以作为一个潜在的治疗靶点。关于这一想法, 在了一项[6]以 TNBC 细胞系构建的模型中使用 EGFR 抑制剂或与化疗联合运用进行的研究显示, TNBC 细胞系对 EGFR 抑制的敏感性不高, 但吉非替尼增强了 TNBC 细胞对卡铂和多西他赛的反应, 表明吉非替尼、卡铂和多西他赛的三联组合具有协同作用, 但仍需要进一步研究。

2.2. 血管内皮生长因子(VEGFs)

所有细胞的生长都需要氧气和营养物质, 新血管的形成有助于提供这些底物, 癌细胞也不例外。血管生成的关键促进因素是 VEGF, 因此 VEGF 可被视为有潜力的抗癌靶点。研究发现 VEGF 在 30%~60% 的 TNBC 患者中过度表达[7], 还观察到 VEGFR 在存在突变的 p53 基因的情况下被激活, 活化的 VEGFR 进一步刺激 JAK2/STAT3 信号通路, 有利于癌细胞增殖、迁移、血管生成和化学耐药性[8], 是 TNBC 的不良预后标志物。贝伐珠单抗是目前常见的 VEGF 抑制剂, 关于在 TNBC 的治疗中是否能以贝伐珠单抗做为基础的靶向药物, 大量研究未能得出一致的结论, 其中 RIBBON-2 试验证明了在人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性患者中 PFS 和 OS 均得到显著改善[9], 然而另一些研究, 比如 BEATRICE 研究[10]未能显示贝伐珠单抗的优势, 反而大大增加了毒副作用。

2.3. 雄激素受体(AR)

乳腺癌中 AR 广泛表达, 只是不同亚型的表达率有所差异, 已有研究证明 AR 也是反应乳腺癌预后

的指标之一[11]。约 30%~35%的 TNBC 病例中 AR 过度表达, 其中 LAR 型中 AR 表达水平更是远远超过其他亚型, 因此 AR 可能成为 TNBC 的一个治疗靶点。Enzalutamide 是目前临床上常见的 AR 抑制剂, MDV3100-11 临床研究[12]评估了抗雄激素药物治疗局部晚期或转移性乳腺癌的作用, 验证了 AR 抑制剂在 TNBC 中的治疗前景。虽然 AR 在 TNBC 的发展中起着至关重要的作用, 但 AR 对 TNBC 患者的预后影响仍存在争议, 需要后续更大规模的临床研究提供依据。

3. RNA 表达作为 TNBC 的预后生物标志物

TNBC 中关于 RNA 和 microRNA (miRNA)生物标志物的数据正在不断发展。MiRNA 是循环长度为 17~27 个核苷酸的非编码 RNA 分子, 其调节致癌途径中涉及的基因(如癌基因和肿瘤抑制基因)的转录后表达。有研究表明, miRNA 表达模式已被确定为诊断、预后和个性化治疗的潜在生物标志物[13]。有学者通过生物信息技术建立了一个 miRNA 特征风险模型[14], 一共包含 8 种 miRNA (miR-139-5p, miR-10b-5p, miR-486-5p, miR-455-3p, miR-107, miR-146b-5p, miR-324-5p 和 miR-20a-5p), 该模型可以帮助临床医生预测 TNBC 患者术后复发的风险, 提前进行干预。

4. DNA 表达作为 TNBC 预后生物标志物

4.1. 乳腺癌基因 1/2 (breast cancer1/2, BRCA1/2)

乳腺癌基因(BRCA)是抑癌基因, 主要参与 DNA 损伤修复、细胞周期调控、维持基因组稳定性等重要生理过程[15], 被证实是 TNBC 的预测生物标志物。进一步显示, BRCA1/2 携带者的 TNBC 患者发生对侧乳腺癌的风险较高(约为 50%)。随着对 DNA 损伤修复通路认知的加深, 明确了 DNA 单链修复通路主要依赖聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP), DNA 双链修复主要是通过同源重组修复, 而 BRCA 是同源重组修复的关键基因, 基于“合成致死”理论研发了 PARP 抑制剂。多项研究表明[16]: 在晚期 TNBC 的背景下, PARP 抑制剂对比标准单药化疗, 可以带来更好的疗效和安全性并且显著延长患者的生存时间。

4.2. TP53 突变

TP53 是位于 17 号染色体上的基因, 主要编码 p53 转录因子蛋白, 当 DNA 损伤发生时, p53 转录增加, 促进细胞周期停滞并允许 DNA 修复或凋亡。TP53 也是乳腺癌中最常见的突变基因之一, 在 TNBC 中突变率约 80%。TP53 突变导致遗传不稳定和杂合性丧失的概率更高, 并且 p53 蛋白表达可能因突变类型而异。一些研究试图确定 TP53 突变对 TNBC 预后的影响, 但由于 p53 的表达不同, TP53 作为预后生物标志物的状态价值尚不清楚[17]。由于 TP53 在 TNBC 病例中的高突变率, 因此它可以作为抗肿瘤治疗的候选靶点。近几年已经创造了几种靶向突变 p53 的化合物: APR-246, PK11007, 和 COTI-2 等已被证明可以重新激活突变体 p53 并恢复野生型特性。

4.3. PI3K/AKT/mTOR

PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路参与调节细胞的代谢、活动、增殖等过程, 与其相关联的许多关键基因突变均能激活该通路[18]。有研究发现, PIK3CA 基因也是 TNBC 患者中常见的突变基因, 在 TNBC 患者中总突变率约为 10%, 因此 PI3K 下游的 AKT、mTOR 有成为 TNBC 的靶向治疗的潜力。Ipatasertib 是一种高选择性的 pan-AKT 抑制剂, LOUITS 实验[19]显示 Ipatasertib 联合紫杉醇对比单用紫杉醇一线治疗 TNBC 可延长患者的无进展生存时间(PFS), 而在 PIK3CA/AKT1/PTEN 变异亚组中更是显著延长。另一种口服小分子 AKT 抑制剂 Capivasertib 在治疗 TNBC 患者时, 与紫杉醇联合用于一线治疗可改善 PFS

和 OS, 在携带 PIK3CA、AKT 或 PTEN 突变的肿瘤患者中也得出了同样的结论。

5. TNBC 免疫治疗的生物标志物

5.1. 程序性细胞死亡 1 配体 1 (PD-L1)

乳腺癌的发生、发展和复发均与免疫功能障碍有关, 程序性细胞死亡蛋白 1 (PD1)程序性细胞死亡 1 配体 1 (PD-L1)是 NK 细胞、B 细胞、活化的细胞毒性 T 细胞和血管内皮细胞中的跨膜蛋白, 其与程序性死亡配体 1 (PDL1)或程序性死亡配体 2 (PDL2)结合, 两者都存在于肿瘤细胞和肿瘤浸润免疫细胞上。这种相互作用诱导 T 细胞抑制, 从而通常介导肿瘤对免疫微环境的自我耐受和逃避。PDL1 通常在约 20% 的 TNBC 中表达, 与预后不良特征有关。IMPassion 130 [20]研究导致 FDA 首次批准 atezolizumab 作为 PDL1 (PDL1 \leq 1%)阳性肿瘤转移性 TNBC 的一线治疗。患者随机接受 nab-紫杉醇联合或不联合阿替利珠单抗, PDL1 阳性亚组的 PFS 和 OS 均获益显著。随后 IMpassion131 是一项 Atezolizumab 联合紫杉醇一线治疗晚期三阴性乳腺癌的国际多中心 III 期临床试验, 结果显示 Atezolizumab 联合紫杉醇组未能显著改善无进展生存期(PFS), 次要终点总生存(OS)也呈现负面趋势, 因此建议临床实践中不应用紫杉醇代替白蛋白结合型紫杉醇。在 TNBC 新辅助化疗方面, Atezolizumab 联合白蛋白结合型紫杉醇和基于蒽环类药物的化疗的新辅助治疗可显著提高病理完全缓解率, 安全性也可接受[21]。除此之外, 研究者也开始探索免疫检查点抑制剂在早期 TNBC 联合治疗的结果。

5.2. 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)

乳腺癌中肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的数量是改善患者生存率的可靠预后因素已被证实, 尤其是在 TNBC 和 HER2 过表达这两种亚型中。TIL 在大约 20%的 TNBC 病例中高度表达, TIL 既存在于肿瘤内, 也存在于邻近组织基质中。虽然 T 细胞是主要的 TIL 群体, 但 T 细胞亚群的定量和定性差异与患者预后之间的关系仍然未知[22]。在一项 MATE 分析中显示: 在早期 TNBC 中, 丰富的 TIL 与更好的生存结局显著相关, 鉴于高 TIL 与早期 TNBC 长期结局改善的关联, 未来的研究应包括将其用作预后生物标志物, 以指导治疗降级, 同时该结果支持在未来的乳腺癌研究中将免疫疗法与常规疗法相结合[23]。基于有希望的预后数据, 2019 年圣加仑国际共识指南推荐 TNBC 常规表征 TIL, 然而, 这种做法尚未被采纳为护理措施的标准。

5.3. 癌症疫苗

通过癌症疫苗在乳腺肿瘤环境中唤起主动免疫反应的方法已被引入为最新颖的免疫治疗方法之一。因此, 已经开发出许多用于治疗或预防复发的疫苗, 目前正在 TNBC 患者中进行研究, 但尚未获得任何批准。癌症疫苗的设想早就有学者提出, 但是开发预防性癌症疫苗的难点在于如何避免自身免疫并发症的出现。2010 年发表的一项具有里程碑意义的研究[24]提出了一种新型预防性乳腺癌疫苗的新靶点, 这种疫苗靶向作用于 α -乳清蛋白, 是一种乳腺特异性的泌乳蛋白, 在哺乳后正常、老化的组织中并不会存在, 但却存在于大部分 TNBC 中, 研究者希望他们所开发的疫苗能达到给健康女性注射从而预防三阴性乳腺癌的发生的效应。随着研究的深入, 人们发现一种结构简单的疫苗可减少 TNBC 的生长和转移, 有望用于临床治疗[25]。目前癌症疫苗的研究还在继续, 期待更多更大的研究项目为 TNBC 的治疗带来好的消息。

6. TNBC 中抗体 - 药物偶联物(ADC)的新靶点

人滋养层细胞表面抗原 2 (Trophoblast Cell-Surface Antigen 2, TROP-2)在正常人体组织中表达有限,

但在绝大多数 TNBC 患者中均表达(28), 同时 TROP-2 参与的信号传导通路调节细胞的生长, 过表达将会导致肿瘤具有侵袭性强、预后差的生物学特性, TROP-2 的这些生物学特征奠定了其成为抗肿瘤治疗的基础。戈沙妥珠单抗(SG)是首个针对 Trop-2 靶点的 ADC 药物。IMMU-132-01 研究[26]纳入了既往多线治疗后仍进展的 TNBC 患者接受 SG 治疗, 最终结果显示: TNBC 患者临床获益率, 即获得部分/完全缓解或持续 6 个月以上疾病稳定的患者比例可以达到惊人的 45.4%。另一项实验 ASCENT [27]结果显示 SG 组对比化疗组在客观缓解率(ORR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)均表现突出, 可以说为晚期 TNBC 患者带来了巨大的福音。除 SG 外, 目前还有针对其他靶点的 ADC 药物正在展开临床研究, 并已取得了一定的成果。

7. 结论

作为一种特殊类型的乳腺癌, TNBC 的发病机制目前尚不清楚, 鉴于 TNBC 的异质性, 不太可能用单一固定的方法来治疗, 评估 TNBC 的异质性尤为重要。随着基因组学的不断发展, 传统的 TNBC 治疗手段正在被改变, 靶向治疗、免疫治疗有机会为 TNBC 患者提供新的希望。开发更多现代的基于二代测序(NGS)的生物标志物以继续改善 TNBC 患者的预后仍然迫切需要, 相信未来将迎来一个多种新生物标志物的新时代, 有望改善 TNBC 患者的结局。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [3] Lehmann, B.D., Bauer, J.A., Chen, X., *et al.* (2011) Identification of Human Triple-Negative Breast Cancer Subtypes and Preclinical Models for Selection of Targeted Therapies. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 2750-2767. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>
- [4] Jiang, Y.Z., Ma, D., Suo, C., *et al.* (2019) Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies. *Cancer Cell*, **35**, 428-440.e5.
- [5] Tomas, A., Futter, C.E. and Eden, E.R. (2014) EGF Receptor Trafficking: Consequences for Signaling and Cancer. *Trends in Cell Biology*, **24**, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.11.002>
- [6] Corkery, B., Crown, J., Clynes, M., *et al.* (2009) Epidermal Growth Factor Receptor as a Potential Therapeutic Target in Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **20**, 862-867. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn710>
- [7] Linderholm, B.K., Hellborg, H., Johansson, U., *et al.* (2009) Significantly Higher Levels of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Shorter Survival Times for Patients with Primary Operable Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **20**, 1639-1646. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp062>
- [8] Zhu, X. and Zhou, W. (2015) The Emerging Regulation of VEGFR-2 in Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, **6**, Article No. 159. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00159>
- [9] Brufsky, A.M., Hurvitz, S., Perez, E., *et al.* (2011) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 4286-4293. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1255>
- [10] Cameron, D., Brown, J., Dent, R., *et al.* (2013) Adjuvant Bevacizumab-Containing Therapy in Triple-Negative Breast Cancer (BEATRICE): Primary Results of a Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **14**, 933-942. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70335-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70335-8)
- [11] Jahan, N., Jones, C. and Rahman, R.L. (2021) Androgen Receptor Expression in Breast Cancer: Implications on Prognosis and Treatment, a Brief Review. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **531**, Article ID: 111324. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111324>
- [12] Traina, T.A., Miller, K., Yardley, D.A., *et al.* (2018) Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 884-890.

- <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3495>
- [13] Borsos, B.N., Páhi, Z.G., Ujjfaludi, Z., *et al.* (2022) BC-miR: Monitoring Breast Cancer-Related miRNA Profile in Blood Sera—A Prosperous Approach for Tumor Detection. *Cells*, **11**, Article No. 2721. <https://doi.org/10.3390/cells11172721>
- [14] Hong, H.C., Chuang, C.H., Huang, W.C., *et al.* (2020) A Panel of Eight microRNAs Is a Good Predictive Parameter for Triple-Negative Breast Cancer Relapse. *Theranostics*, **10**, 8771-8789. <https://doi.org/10.7150/thno.46142>
- [15] Clark, S.L., Rodriguez, A.M., Snyder, R.R., *et al.* (2012) Structure-Function of the Tumor Suppressor BRCA1. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **1**, e201204005. <https://doi.org/10.5936/csbj.201204005>
- [16] Robson, M., Im, S.A., Senkus, E., *et al.* (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, **377**, 523-533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
- [17] Duffy, M.J., Synnott, N.C. and Crown, J. (2018) Mutant p53 in Breast Cancer: Potential as a Therapeutic Target and Biomarker. *Breast Cancer Research and Treatment*, **170**, 213-219. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4753-7>
- [18] Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I.I., *et al.* (2020) PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 173. <https://doi.org/10.3390/ijms22010173>
- [19] Kim, S.B., Dent, R., Im, S.A., *et al.* (2017) Ipatasertib plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel as First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (LOTUS): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 1360-1372. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30450-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30450-3)
- [20] Carter, J.M., Polley, M.Y.C., Leon-Ferre, R.A., *et al.* (2021) Characteristics and Spatially Defined Immune (Micro)landscapes of Early-Stage PD-L1-Positive Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **27**, 5628-5637. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0343>
- [21] Mittendorf, E.A., Zhang, H., Barrios, C.H., *et al.* (2020) Neoadjuvant Atezolizumab in Combination with Sequential Nab-Paclitaxel and Anthracycline-Based Chemotherapy versus Placebo and Chemotherapy in Patients with Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion031): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **396**, 1090-1100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31953-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31953-X)
- [22] Kathleen Cuningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab), Savas, P., Virasamy, B., *et al.* (2018) Single-Cell Profiling of Breast Cancer T Cells Reveals a Tissue-Resident Memory Subset Associated with Improved Prognosis. *Nature Medicine*, **24**, 986-993. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0078-7>
- [23] Ibrahim, E.M., Al-Foheidi, M.E., Al-Mansour, M.M., *et al.* (2014) The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, **148**, 467-476. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3185-2>
- [24] Jaini, R., Kesaraju, P., Johnson, J.M., *et al.* (2010) An Autoimmune-Mediated Strategy for Prophylactic Breast Cancer Vaccination. *Nature Medicine*, **16**, 799-803. <https://doi.org/10.1038/nm.2161>
- [25] Amedei, A., Asadzadeh, F., Papi, F., *et al.* (2020) A Structurally Simple Vaccine Candidate Reduces Progression and Dissemination of Triple-Negative Breast Cancer. *iScience*, **23**, Article ID: 101250. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101250>
- [26] Bardia, A., Mayer, I.A., Vahdat, L.T., *et al.* (2019) Sacituzumab Govitecanhziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **380**, 741-751. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213>
- [27] Bardia, A., Hurvitz, S.A., Tolaney, S.M., *et al.* (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1529-1541. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>