

Clinical Advances in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer

Hao Fu, Yingchen Shi, Weiwei Yang*

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: *1625498008@qq.com

Received: Jul. 3rd, 2019; accepted: Jul. 18th, 2019; published: Jul. 25th, 2019

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) is associated with a high risk of recurrence and generally a bad prognosis. More than one-third of patients with TNBC will present distant metastases during the course of their disease. Although chemotherapy has been the main treatment option for metastatic TNBC for a long time, this scenario has changed recently with the advent of the polyadenosinediphosphate-ribose polymerase inhibitors (PARPis) for patients harbouring a mutation in the BRCA genes (BRCAmut) and also with the results of immunotherapy in patients with PD-L1-positive tumours. The present manuscript proposes a treatment algorithm for patients with metastatic TNBC based on the currently available, most relevant literature on the topic. For patients with a BRCAmut and able to tolerate chemotherapy, we recommend initiating treatment with platins (carboplatin/cisplatin) and to start PARPis at disease progression. For patients with PD-L1-positive tumours (PD-L1 expression on tumour-infiltrating immune cells $\geq 1\%$), we recommend first-line treatment with nab-paclitaxel and atezolizumab, when available. In patients without a BRCA mutation and with PD-L1-negative tumours, we recommend single agent chemotherapy with taxanes (paclitaxel or docetaxel) as a first-line treatment. In patients with a high disease burden or who are very symptomatic, combinations such as anthracyclines plus cyclophosphamide or platins with taxanes are valid options. Chemotherapy should be maintained until the occurrence of disease progression or limiting toxicities. After progression to first-line chemotherapy, anthracyclines are an option for patients who received taxanes and *vice versa*. For patients who progressed to taxanes and anthracyclines, or who present contraindications to these agents, fluorouracil/capecitabine, eribulin, gemcitabine, cisplatin/carboplatin, vinorelbine and ixabepilone are alternatives. The treatment of TNBC is constantly evolving, and the inclusion of patients in ongoing trials evaluating new targeted agents, immunotherapy and predictive biomarkers should be encouraged, in an attempt to improve metastatic TNBC treatment outcomes.

Keywords

Chemotherapy, Immunotherapy, BRCA Mutations, Triple-Negative Breast Cancer

*通讯作者。

转移性三阴性乳腺癌临床治疗进展

符 号, 史颖晨, 杨卫卫*

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: 1625498008@qq.com

收稿日期: 2019年7月3日; 录用日期: 2019年7月18日; 发布日期: 2019年7月25日

摘 要

三阴性乳腺癌(TNBC)的复发风险高,预后差。超过三分之一的TNBC患者在发病过程中会出现远处转移。尽管长久以来化疗为主要治疗转移TNBC方案,然而,随着用于携带BRCA基因突变(BRCAMut)的患者的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPis)的问世,以及PD-L1阳性肿瘤患者的免疫治疗结果,这种情况发生了变化。本文在现有相关文献的基础上,综述了一种针对转移性TNBC患者的治疗方法。对于BRCAMut患者和能够耐受化疗的患者,我们建议使用铂(卡铂/顺铂)开始治疗,并在疾病进展时开始使用PARPis。对于PD-L1阳性肿瘤患者(PD-L1在肿瘤浸润免疫细胞上的表达 $\geq 1\%$),我们建议在可行的情况下,采用紫杉醇钠和阿特珠单抗一线治疗。对于无BRCA突变和PD-L1阴性肿瘤的患者,我们建议单用紫杉醇(紫杉醇或多西他赛)作为一线治疗。在疾病负担高或症状严重的患者中,联合使用蒽环类药物加环磷酰胺或铂类药物与紫杉烷类药物是有效的选择。化疗应持续到疾病进展或限制毒性的发生。对于一线化疗后进展的患者,蒽环类药物是接受紫杉烷类药物治疗后的患者的一种选择,反之亦然。对于进展到紫杉醇和蒽环类药物的患者,或对上述药物有禁忌症的患者,氟尿嘧啶/卡培他滨、艾里布林、吉西他滨、顺铂/卡铂、长春瑞滨和伊沙哌酮是替代药物。TNBC的治疗正在不断发展,应鼓励患者纳入正在进行的评估新的靶向药物、免疫治疗和预测生物标志物的试验,以改善转移性TNBC治疗的结果。

关键词

化疗, 免疫治疗, BRCA突变, 三阴性乳腺癌

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 前言

目前,大约 15%的乳腺癌被归为三阴性乳腺癌(TNBC),这一亚型与临床侵袭性和预后不良有关。超过三分之一的 TNBC 患者会出现远处转移,包括复发性或新生转移性疾病[1]。长期以来,化疗是转移性 TNBC 唯一有效的治疗方法。然而,随着用于携带 BRCA 基因突变(BRCAMut)的患者的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPis)的问世,以及 PD-L1 阳性肿瘤患者的免疫治疗结果,这种情况发生了变化。在本文中,考虑到 PARPis 和免疫疗法的出现,我们将在现有的大多数文献的基础上,总结一种用于转移性 TNBC 患者一线治疗的方案(图 1)[1][2]。

2. 化疗

一线化疗药物中最活跃的是蒽环类药物和紫杉烷类药物,它们既可以作为单一药物使用,也可以作

为联合治疗方案的一部分。虽然化疗药物的联合用药提高了客观反应率，但也会增加毒性反应，在某些情况下，与单一药物相比，联合用药无任何生存优势[2]。因此，在选择单药或联合用药时，必须考虑患者的病情、不良事件风险、既往化疗方案、疾病负担和患者偏好等变量。根据国际准则，对于大多数患者，我们推荐紫杉类作为一线治疗(紫杉醇或多西他赛) [3]。然而，对于疾病负担高或症状严重的患者，联合使用蒽环类药物联合环磷酰胺或铂类药物联合紫杉烷类药物是较为有效的选择。化疗应维持到病情进展或者出现毒性反应，也可以根据患者的喜好进行选择，并可根据具体情况暂停治疗[3]。

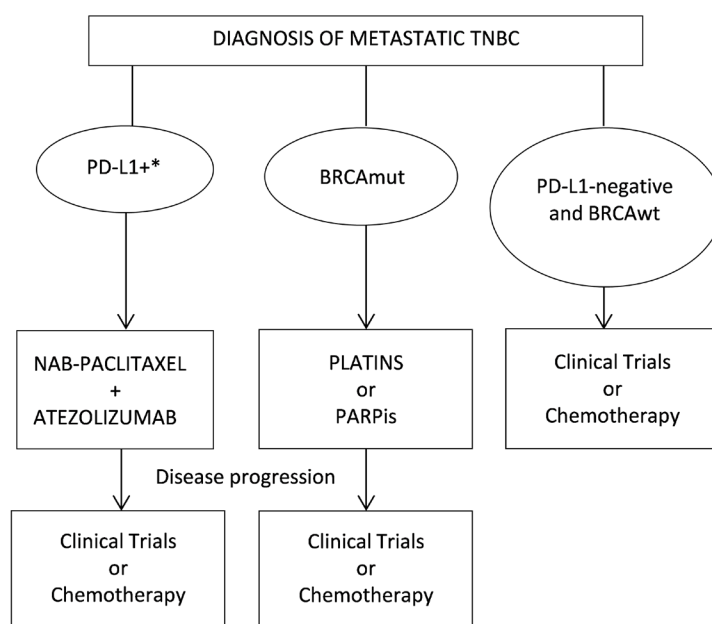


Figure 1. [1] [2] Treatment algorithm for metastatic TNBC patients considering the incorporation of PARPis and immunotherapy. *Defined as PD-L1 expression on tumour-infiltrating immune cells $\geq 1\%$ of the tumour area. BRCAmut, BRCA mutations; BRCAwt, BRCA wild type; PARPis, polyadenosinediphosphate-ribose polymerase inhibitors; PD-L1, programmed death receptor ligand 1; TNBC, triple-negative breast cancer

图 1. [1] [2] PARPis 与免疫治疗联合治疗转移性 TNBC 患者的方案。*定义为肿瘤浸润免疫细胞上 PD-L1 表达 \geq 肿瘤面积的 1%。BRCAmut BRCA 突变；野生型；聚腺苷二磷酸核糖聚合抑制剂；PD-L1，程序性死亡受体配体 1；TNBC，三阴性乳腺癌

在一线化疗进展后，如果以前没有使用过蒽环类药物，那么对于患者接受紫杉烷类药物也是一种选择，反之亦然[2]。在 TNBC 中还有其他几种活性药物，如氟尿嘧啶/卡培他滨、艾里布林、吉西他滨、顺铂/卡铂、长春瑞滨和伊沙比酮。这些药物可以作为在使用蒽环类药物和/或紫杉烷治疗期间进展，或在一线治疗中对蒽环类药物和/或紫杉烷有禁忌症的患者的首选治疗。同时，应考虑每种药物的特异性和安全性，为每位患者选择最佳治疗方案。由于卡培他滨是口服药物，所以对于那些希望避免频繁到医院就诊并能够坚持自我治疗的患者来说，卡培他滨是一种较为合适的治疗药物[2]。

3. BRCA 突变的患者

目前，多达 20% 的 TNBC 患者存在 BRCA 基因突变(BRCA1 和 BRCA2) [4]。BRCA 编码的蛋白参与 DNA 双链断裂修复，是同源重组途径的一部分[5]。因此，具有 BRCA 突变的细胞具有受损的 DNA 修复系统。铂是一种烷基化试剂，通过与 DNA 结合，诱导多个单链断裂而发挥作用，导致细胞凋亡和死亡。两种能导致 DNA 损伤的不同机制(铂导致单链断裂和 BRCAmut 无法有效修复双链断裂)的协同作用被称

为合成致死性,这是铂对 BRCAmut 患者潜在益处的理论基础。一项 20 例 BRCA1mut 转移性乳腺癌患者的单臂 II 期临床研究支持这一理论,此研究使用单药顺铂(75 mg/m²/3 周,6 个周期)的总有效率为 80%,中位进展时间为 12 个月[6]。在一项乳腺癌 BRCA1/BRCA2 突变和三阴性乳腺癌 BRCAness 亚组-TNT 卡铂治疗 III 期试验中,376 例转移性 TNBC 患者 1:1 随机接受卡铂(曲线下面积(AUC) 6/3 周)或多西紫杉醇(100 mg/m²/3 周)治疗。卡铂与多西紫杉醇的客观有效率(本研究的主要终点)相似(31.4% vs 34.0%; p = 0.66)。然而,在 BRCAmut 患者亚组中(n = 43),与接受多西他赛的患者相比,接受卡铂治疗的患者反应率更高(68% vs 33%; 中位无进展生存期(PFS)更长(6.8 个月 vs 4.4 个月; p = 0.002) [7]。

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)是一类在 DNA 单链断裂修复中起重要作用的蛋白质。通过与 PARP 结合并阻断其功能,parpi 干扰单链 DNA 断裂的修复;因此,合成致死性的概念也适用于使用 parpi 的 BRCAmut 患者[8]。在两项不同的 III 期试验中,与研究者选择的化疗方案相比,PARPi 改善了转移性 BRCAmut 和人表皮生长因子受体 2 (HER2)阴性患者的中位 PFS: 在 OLYMPIAD 研究中(N = 302),中位 PFS 为 7.0 个月的奥拉帕尼(300 毫克每日两次) vs 4.2 个月的化疗(HR 0.58; 95% CI 0.43 to 0.80; p < 0.001); 在 EMBRACA 研究中(N = 431),中位 PFS 为 8.6 个月的塔拉唑帕尼(每天 1 毫克)与 5.6 个月的化疗(HR 0.54; 95% CI 0.41~0.71; p < 0.001) [9] [10]。在这两项研究中,≥3 级的血液学毒性在 PARPi 中更常见,而非血液学毒性在化疗中更常见[11]。值得注意的是,这些试验中没有将 PARPi 与铂基化疗相比,尽管,在上述两项研究中的奥拉帕尼和塔拉唑帕尼在铂基的患者中都是有效的(在 OLYMPIAD 中,以前使用过[neo]铂基药物的患者,如果自上次使用以后至少间隔 12 个月,是可以使用 PARPi 的;而如果在使用铂类药物治疗转移性疾病期间没有发生疾病进展,则允许使用 PARPi 治疗;在 EMBRACA 研究中,如果患者在最后一次[neo]辅助性铂类给药后至少有 6 个月的无病间隔,则允许使用 PARPi;而如果在此之前使用铂治疗转移性疾病期间没有发生疾病进展,则允许使用 PARPi [9] [10]。

对于转移性 BRCAmut TNBC 患者,铂类和 PARPi 均是合适的治疗方案。铂类药物成本较低,尽管它们存在静脉注射的不便和潜在的不良事件,如神经病、恶心、耳毒性和血液学毒性。另一方面,PARPi 具有口服的优势,尽管必须考虑到较高的成本和血液学毒性的风险。对于表现良好、无不可控的合并症且被认为对化疗耐受的 BRCAmut TNBC 患者,考虑到 PARPi 在铂基治疗的患者中是有效的,我们推荐使用铂类药物一线治疗(卡铂或顺铂单药)。然而,因为没有有力的数据来指导这些药物的序贯使用,开始治疗就选择 PARPi 也是一个有效的选择。随着 PARPi 等新型药物的出现,BRCAmut TNBC 患者的理想治疗方案还需要在未来的临床试验中进一步探索。

4. 免疫治疗

TNBC 在所有乳腺癌亚型中是具有最高突变可能的类型[12]。更多的突变可能导致合成更多的异常蛋白,这些蛋白可能作为“新抗原”,被抗原呈递细胞识别,最终启动抗肿瘤免疫反应[12]。支持这一假设的是,肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)经常出现在 TNBC 样本中,TILs 水平的升高与预后良好有关[13]。因此,TNBC 被认为是免疫治疗发展的一个有前景的类型。在一项 III 期研究 130 中,902 例转移性 TNBC 未接受过治疗的转移性疾病患者随机按 1:1 接受白蛋白结合紫杉醇(100 mg/m² 每天 d1、8、15 每 28 天)联合阿特珠单抗(840 毫克每 28 天,静脉注射, d1、15)及白蛋白结合紫杉醇联合安慰剂,直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。在总体人群中,在白蛋白结合紫杉醇中联合阿特珠单抗可增加中位 PFS (7.2 月 vs 5.5 月; HR 0.80; 95% CI 0.69 to 0.92; p = 0.002),但总生存率(OS)没有显著提高:阿特珠单抗-白蛋白紫杉醇组 21.3 个月,安慰剂-白蛋白紫杉醇组 17.6 个月(HR 0.84; 95% CI 0.69~1.02; p = 0.08)。然而,PD-L1 阳性患者(定义为 PD-L1 阳性肿瘤浸润免疫细胞上表达 ≥ 1%),阿特珠单抗-白蛋白紫杉醇组中位 PFS (7.5 个月 vs 5.0 个月; HR 0.62; 95% CI 0.49 to 0.78; p < 0.001)和 OS(25 个月 vs 15.5 个月; HR 0.62; 95%

CI 0.45 to 0.86)与安慰剂-白蛋白紫杉醇组均显著提高[14]。阿特殊单抗-白蛋白紫杉醇组 3 级不良事件发生率为 48.7%，安慰剂-白蛋白紫杉醇组为 42.2%，两组最常见的不良事件均为中性粒细胞减少、周围神经病变、疲劳和贫血。阿特殊单抗-白蛋白紫杉醇组有 7.5% 的患者发生了 3 级潜在免疫相关毒性，安慰剂-白蛋白紫杉醇组有 4.3% 的患者发生了 3 级潜在免疫相关毒性[14]。

虽然白蛋白紫杉醇联合阿特唑利单抗还没有在临床应用，但它作为一种有前景的治疗策略被考虑用于 PD-L1 阳性的转移性 TNBC 患者。正在进行的研究正在进一步评估新的免疫治疗药物和潜在的生物标志物，以预测转移性 TNBC 患者的免疫治疗反应[15]。

5. 结论与展望

多年来，化疗一直是转移性 TNBC 患者治疗的基础。然而，更低毒性和更有效的策略，如 PARPis 和免疫疗法，正在改变这种模式。然而，随着 PARPis 等新型药物的出现，BRCAmut TNBC 患者的理想治疗方案还需要在未来的临床试验中进一步探索。虽然白蛋白紫杉醇联合阿特唑利单抗还没有在临床应用，但它作为一种有前景的治疗策略被考虑用于 PD-L1 阳性的转移性 TNBC 患者。目前，新的靶向药物、免疫治疗和预测生物标志物的开发正在进行中，有望在未来几年优化转移性 TNBC 患者的治疗。

参考文献

- [1] Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, K.I., *et al.* (2007) Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research*, **13**, 4429-4434. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>
- [2] Zeichner, S.B., Terawaki, H. and Gogineni, K. (2016) A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer*, **10**, 25-36. <https://doi.org/10.4137/BCBCR.S32783>
- [3] Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., *et al.* (2018) 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*, **29**, 1634-1657. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192>
- [4] Gonzalez-Angulo, A.M., Timms, K.M., Liu, S., *et al.* (2011) Incidence and Outcome of BRCA Mutations in Unselected Patients with Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **17**, 1082-1089. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2560>
- [5] Yoshida, K. and Miki, Y. (2004) Role of BRCA1 and BRCA2 as Regulators of DNA Repair, Transcription, and Cell Cycle in Response to DNA Damage. *Cancer Science*, **95**, 866-871. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x>
- [6] Byrski, T., Dent, R., Blecharz, P., *et al.* (2012) Results of a Phase II Open Label, Non-Randomized Trial of Cisplatin Chemotherapy in Patients with BRCA1-Positive Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **14**, R110. <https://doi.org/10.1186/bcr3231>
- [7] Tutt, A., Tovey, H., Cheang, M.C.U., *et al.* (2018) Carboplatin in BRCA1/2mutated and Triple-Negative Breast Cancer BRCAness Subgroups: The TnT Trial. *Nature Medicine*, **24**, 628-637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
- [8] Ashworth, A. and Lord, C.J. (2018) Synthetic Lethal Therapies for Cancer: What's Next after PARP Inhibitors? *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 564-576. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0055-6>
- [9] Litton, J.K., Rugo, H.S., Ettl, J., *et al.* (2018) Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 753-763. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>
- [10] Robson, M., Im, S.-A., Senkus, E., *et al.* (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 523-533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
- [11] Poggio, F., Bruzzone, M., Ceppi, M., *et al.* (2018) Single-Agent PARP Inhibitors for the Treatment of Patients with BRCA-Mutated HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESMO Open*, **3**, e000361. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000361>
- [12] Liu, Z., Li, M., Jiang, Z., *et al.* (2018) A Comprehensive Immunologic Portrait of Triple-Negative Breast Cancer. *Translational Oncology*, **11**, 311-329. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.01.011>
- [13] Denkert, C., von Minckwitz, G., Darb-Esfahani, S., *et al.* (2018) Tumourinfiltrating Lymphocytes and Prognosis in Different Subtypes of Breast Cancer: A Pooled Analysis of 3771 Patients Treated with Neoadjuvant Therapy. *The Lancet Oncology*, **19**, 40-50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30904-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X)
- [14] Schmid, P., Adams, S., Rugo, H.S., *et al.* (2018) Atezolizumab and Nabpaclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast

Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2108-2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>

- [15] Vikas, P., Borchering, N. and Zhang, W. (2018) The Clinical Promise of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Management and Research*, **10**, 6823-6833. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S185176>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org