

# 三阴性乳腺癌及其研究进展

朱鸿静<sup>1</sup>, 张春梅<sup>2</sup>, 杨清<sup>1</sup>, 陈广业<sup>1</sup>, 周仕娴<sup>2</sup>综述, 李敏<sup>2</sup>△ 审校

(1. 荣昌县人民医院病理科, 重庆 402460; 2. 江津区中心医院病理科, 重庆 402260)

关键词: 三阴性乳腺癌; 生物学特征; 化疗; 靶向治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)17-2350-03

乳腺癌是一种异质性非常高的肿瘤,它在分子生物学特征、病理及免疫表型和对治疗的反应等多方面都存在着明显的差异。三阴性乳腺癌(triple negative breast carcinoma, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)均阴性表达的乳腺癌,被认为是一种独立的临床病理类型,具有侵袭性强、预后差的特点。由于内分泌治疗和针对 HER-2 的靶向治疗对其几乎无效,故其治疗手段极其受限,探索新的治疗靶点成为当务之急。本文就近年来该类型乳腺癌的研究进展进行综述。

## 1 病理及生物学特征

基于基因芯片检测技术, Perou 等<sup>[1]</sup>将乳腺癌分为 5 个亚型: (1) luminal A (ER+, PR+, HER2-); (2) luminal B (ER+, PR+, HER2+); (3) HER2 过表达型 (ER-, PR-, HER2+); (4) 正常乳腺样型 (normal like); (5) 基底细胞样型 (basal like)。有趣的是, 几种亚型肿瘤其基因的表达, 与存在于正常乳腺组织中不同分化阶段的上皮细胞有着惊人的相似性, 见图 1, 不同亚型的乳腺癌的分子表型(图右侧)与正常乳腺组织中不同分化阶段的上皮细胞(图左侧)显示出显著的相似之处。这些研究结果高度提示, 正常乳腺上皮的不同细胞都可以发生基因突变, 而不同细胞发生基因突变从而产生不同亚型的乳腺癌。此外, 肿瘤也可以进行“重新编程”, 而从一种亚型变成其他的亚型<sup>[2-3]</sup>。

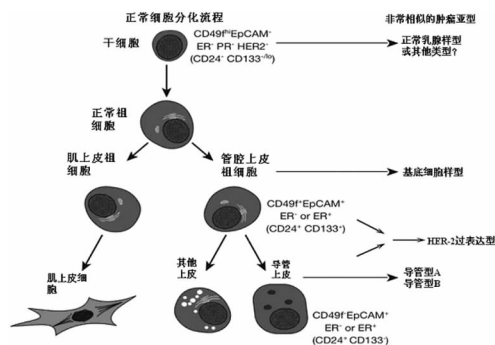


图 1 正常乳腺组织与不同亚型的乳腺癌的分子表型的比较

乳腺癌中有一部分表现为 ER、PR 和 HER2 都阴性, 即 TNBC, 而 TNBC 大多数表现为基底细胞样乳腺癌。但是, 基底细胞样乳腺癌与 TNBC 并不完全等同, 基底细胞样乳腺癌几乎都表达细胞角蛋白(CK5/6)和表皮生长因子受体 EGFR (epidermal growth factor receptor), 但 TNBC 有部分不表达; TNBC 患者中约 70%~90% 是基底细胞样乳腺癌, 而只有约 75% 的基底细胞样乳腺癌是 TNBC, 其余的表达 ER 或 PR, 或

者过度表达 HER2<sup>[4-5]</sup>, 见图 2。最初定义“基底细胞样”这个术语是因为, 这类肿瘤与正常乳腺基底上皮细胞表达的分子相似。然而, 管腔祖细胞也表达一些基底细胞的标记, 比如 CK5/6。管腔祖细胞是从多潜能乳腺基底细胞干细胞的演变而来, 它可以通过快速分裂产生 ER 阳性或者阴性的导管上皮; 同时, 管腔祖细胞似乎很可能是产生基底细胞样乳腺癌的一个关键靶细胞<sup>[6]</sup>。有研究发现, BRCA1 基因突变携带者更容易发展成基底细胞样乳腺癌, 而 BRCA1 基因突变携带者在突变为癌以前, 其管腔祖细胞的细胞数量增多, 且表现出异常的生长特性<sup>[7]</sup>。最近的一项研究使用小鼠模型提供了令人信服的证据, 他们发现管腔祖细胞是 BRCA1 相关肿瘤的来源<sup>[8]</sup>。BRCA1 和 BRCA2 基因突变的特点是受损 DNA 通过同源重组进行修复。BRCA1 的异常表达与家族性乳腺癌的发生密切相关, 40%~50% 的遗传性乳腺癌与 BRCA1 的异常表达相关, 而在乳腺癌和卵巢癌都高发的家族中, 约 80% 的患者都有 BRCA1 基因的异常表达<sup>[1]</sup>。最近公布的数据表明, 散发性 TNBC 中也可能高达 20% 的病例出现 BRCA 基因的突变, 特别是 BRCA1<sup>[9]</sup>。这表明 BRCA1 和 TNBC 的发展有明确的相关性, 这种关联具有重要的临床指导意义, 提示科研人员可以探索一些作用于 BRCA1 基因的化疗药物和靶向治疗药物。

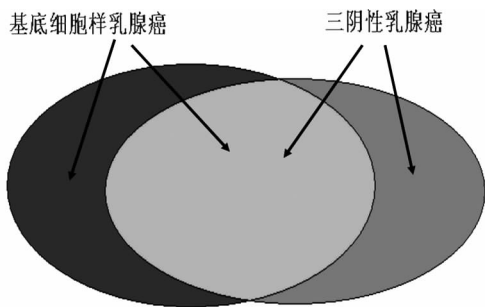


图 2 基底细胞样乳腺癌与 TNBC 的关系示意图

## 2 TNBC 的临床特征

TNBC 在所有浸润性乳腺癌中约占 10.4%~18.6%, 而在非洲裔美国妇女中这一比例高达 20.8%, 并且 TNBC 比其他类型乳腺癌的发病年龄更小<sup>[10-12]</sup>。Carey 等<sup>[13]</sup>的研究结果与之相符, 他们发现在所有具有基底细胞样形态的 TNBC 癌症患者中, 绝经前非洲裔妇女占 39.0%, 而绝经前的非非洲裔妇女只占 16.0%。我国学者报道的 TNBC 占浸润性乳腺癌的比例不尽一致, 其中, 罗忠兵等<sup>[14]</sup>回顾了中山大学肿瘤防治中心 2000~2002 年 1 125 例乳腺癌手术病例中, 140 例为 TNBC, 占 12.4%; 丁振等<sup>[15]</sup>收集了南京军区福州总医院 2005 年 1 月至 2008 年 11 月的浸润性乳腺癌 579 例中 TNBC 为 91 例(占 15.72%); 贾晓华等<sup>[16]</sup>统计的天津医科大学手术治疗的 920

例乳腺癌,其中 TNBC 为 127 例,占 13.8%;而欧江华等<sup>[17]</sup>分析新疆地区的 333 例乳腺癌根治术标本中,TNBC 高达 82 例,占 24.62%。出现这种差异可能与其统计标本量的大小,以及其所处不同的区域环境以及饮食习惯等诸多因素相关;总的来讲,我国 TNBC 患者发病年龄较其他类型更小。

### 3 TNBC 的治疗现状

关于 TNBC 的最佳治疗没有达成明确的共识,TNBC 的治疗多参照非 TNBC 的治疗方法。目前,传统的手术、放疗、化疗的治疗模式依然是 TNBC 治疗的主要手段。化疗基本上也是系统性治疗的唯一选择,传统化疗方案主要是以紫杉醇类/蒽环类为基础,但是整体疗效仍不理想<sup>[18]</sup>,临床上约 20.0%~30.0% 的患者对以上两类药物产生耐药<sup>[19]</sup>。新辅助化疗后行外科手术切除乳房并行同侧腋窝淋巴结清扫术,有助于评价某种化疗方案对于 TNBC 的化疗效果,从而为 TNBC 选择适当的化疗方案提供参考依据。前面的研究中已经提及 BRCA1 基因与 TNBC 有极大的相关性,很大部分的 TNBC 存在 BRCA1 基因突变,而针对 BRCA1 基因突变的体外研究实验也证实丝裂霉素、博来霉素和依托泊苷等,尤其是铂类药物对 BRCA1 基因突变的乳腺癌比较敏感。Sirohi 等<sup>[20]</sup>的新辅助化疗研究发现,TNBC 对含铂类药物的反应率明显高于其他类型。这些结果提示,用铂类进行新辅助化疗对 TNBC 患者有很大的治疗潜力。研究者们还进一步发现,对于部分药物出现耐药的 TNBC,运用铂类药物和其他药物联合仍然有很好的疗效。夏炎春等<sup>[21]</sup>采用多西他赛联合顺铂方案治疗 18 例蒽环类耐药的晚期 TNBC 患者,取得较好的疗效,其中临床完全缓解 0 例,部分缓解 7 例(38.9%),病情稳定 8 例(44.4%),病情出现进展 3 例(16.7%),总有效率为 38.9%;疾病控制率为 83.3%。张明辉等<sup>[22]</sup>观察 34 例吉西他滨联合顺铂治疗蒽环类及紫杉醇类耐药的转移性 TNBC,其中临床完全缓解 5.9%(2/34),部分缓解 35.3%(12/34),病情稳定 41.2%(14/34),病情出现进展 17.6%(6/34),总有效率为 41.2%。综上所述,铂类或许成为 TNBC 治疗的一个新的方向,但是这还需要更多病例,更大范围的临床试验来验证。

### 4 TNBC 新的治疗靶点

有限的可用治疗选项,以及本病一般预后较差,激发了研究者极大的兴趣去寻找新的分子标记,以作为潜在的治疗目标。一些新颖的药物类研究正处于研发或临床试验阶段,这些研究更加强调区分肿瘤关键性的分子标记,以确保靶向疗法能顺利应用到合适的临床试验患者中。苏书娟等<sup>[23]</sup>研究发现,EGFR 和 VEGFR 在 TNBC 组的表达显著高于非 TNBC 组,提示这可能成为治疗 TNBC 的新靶点和突破口。EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂包括埃罗替尼和吉非替尼都进入了临床试验,其临床治疗效果尚不能肯定,虽然已有个别研究证实其有效<sup>[24]</sup>。贝伐单抗是 VEGFR 特异性抑制剂,已经被 FDA 批准用于 HER2 阴性的晚期乳腺癌;而贝伐单抗在 TNBC 中应用的临床试验也正在进行中<sup>[25]</sup>。此外,DNA 损伤修复阻断剂,如 ADP 核糖聚合酶 1(PARP1)阻断剂 olaparib 等也还处于临床研究阶段<sup>[26]</sup>。最新研究成果表明,P16 基因可能与 TNBC 的不良预后密切相关,这一发现或许为攻克该肿瘤带来新的希望<sup>[27]</sup>。随着研究的进一步深入,只要找到确切的作用靶点,那么针对性的生物治疗将带给患者极大的益处。

### 5 小结与展望

TNBC 由于其在乳腺癌中所占比重较大,发病年龄相对年轻,而且分级高,侵袭性强,复发及转移率高等特点,已经引起

越来越多的研究者重视。由于最常见的 3 个标记物表达缺失,其内分泌治疗和 HER2 靶向治疗基本无效,所以对新的治疗方法的需求就显得尤为急迫。新辅助化疗和靶向治疗是很好的研究方向,同时由于乳腺癌的异质性,在治疗过程中临床医生应该重视个体差异,重视个体化针对性治疗。总之,伴随分子生物学的发展,对 TNBC 这一亚型的认识会越来越清晰,更多的富有成效的治疗手段必将成为广大患者的福音。

### 参考文献

- [1] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752.
- [2] Lim E, Wu D, Pal B, et al. Transcriptome analyses of mouse and human mammary cell subpopulations reveal multiple conserved genes and pathways[J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(2): 21.
- [3] Visvader JE. Cells of origin in Cancer[J]. Nature, 2011, 469(7330): 314-322.
- [4] Bertucci F, Finetti P, Cervera NA, et al. How basal are triple-negative breast cancers? [J]. Int J Cancer, 2008, 123(1): 236-240.
- [5] 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.
- [6] Visvader JE. Keeping abreast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumorigenesis [J]. Genes Dev, 2009, 23(22): 2563-2577.
- [7] Lim E, Vaillant F, Wu D, et al. Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers[J]. Nat Med, 2009, 15(8): 907-913.
- [8] Molyneux G, Geyer FC, Magnay FA, et al. BRCA1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2010, 7(3): 403-417.
- [9] Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu SY, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple Receptor-Negative breast Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(5): 1082-1089.
- [10] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast Cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt 1): 4429-4434.
- [11] Morris GJ, Naidu S, Topham AK, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database[J]. Cancer, 2007, 110(4): 876-884.
- [12] Duffy MJ, McGowan PM, Crown J. Targeted therapy for triple-negative breast Cancer: where are we? [J]. Int J Cancer, 2012, 131(11): 2471-2477.
- [13] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast Cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study[J]. JAMA, 2006, 295(21): 2492-2502.
- [14] 罗忠兵, 龙浩, 马国伟, 等. 140 例三阴乳腺癌病例分析[J]. 赣南医学院学报, 2009, 29(3): 332-335.
- [15] 丁振, 余宗阳, 陈曦, 等. 三阴性乳腺癌的临床病理特征及生存分析[J]. 医药论坛杂志, 2012, 33(11): 20-23.
- [16] 贾晓华, 孙保存, 张丹芳, 等. 127 例三阴乳腺癌临床特点分析[J]. 山东医药, 2011, 51(47): 27-29.
- [17] 欧江华, 蒋威华, 倪多, 等. 新疆地区三阴性乳腺癌临床特征及预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(18): 1159-1162.
- [18] Reis-Filho JS, Tutt A. Triple negative tumours: a critical review

- [J]. *Histopathology*, 2008, 52(1): 108-118.
- [19] 陈彦帆, 韦燕, 龚建忠, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗萘环类及紫杉类耐药的转移性三阴乳腺癌临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(10): 1977-1979.
- [20] Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast Cancer[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(11): 1847-1852.
- [21] 夏炎春, 赵瑜, 王俊丽. 多西他赛联合顺铂治疗萘环类耐药的晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2012, 25(4): 289-291.
- [22] 张明辉, 张清媛, 赵曙, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗耐药三阴性晚期乳腺癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(1): 46-49.
- [23] 苏书娟. EGFR 和 VEGF 在三阴乳腺癌[J]. *中国医学创新*, 2012, 9(33): 8-10.

- [24] Bartsch R, Ziebermayr R, Zielinski CC, et al. Triple-negative breast Cancer[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2010, 160(7/8): 174-181.
- [25] Miller K, Wang ML, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(26): 2666-2676.
- [26] Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast Cancer; unmet medical needs[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(3): 627-636.
- [27] Sahin I, Ararat E, Altundag K. BRCA-deficient and triple negative breast cancers: is olaparib effective in both subtypes? [J]. *J BUON*, 2011, 16(1): 184-185.

(收稿日期: 2014-04-28)

## • 综 述 •

## CD64 在诊断新生儿感染性疾病中的研究进展

李 焯 综述, 华 川 审校

(中国人民解放军第二五二医院检验科, 河北保定 071000)

关键词: 感染; CD64; 新生儿

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)17-2352-02

新生儿的免疫系统发育尚不完善, 免疫力低下, 极易发生感染。目前我国新生儿常见的疾病中, 感染仍是引起新生儿死亡的重要原因之一<sup>[1]</sup>。由于新生儿感染症状不典型, 无主诉, 所以, 在早期诊断新生儿感染中, 寻找一种敏感、可靠的理想指标就显得十分重要。近些年以来, 随着人们对中性粒细胞表面 CD64 表达的研究, 其在临床上的应用越来越受人们所重视。

CD64 是 IgG Fc 片段的受体 1, 能够识别免疫球蛋白, 对 IgG 单体具有高亲和力, 可介导体液免疫和细胞免疫, 对感染性疾病具有早期的诊断的价值。正常生理情况下, CD64 在中性粒细胞呈低水平表达, 但当机体处于感染状态时, CD64 的表达可增加 5~10 倍<sup>[2]</sup>。因此, 被广泛应用于临床感染性疾病的检测。本文重点就 CD64 在新生儿感染中的表达和应用进展作一综述。

## 1 CD64 生物学功能

CD64 是免疫球蛋白(IgG)Fc 段受体之一, 它能准确识别 IgG Fc 片段, 而它的表达受细胞因子的调节, 是连接体液免疫和细胞免疫的桥梁<sup>[3]</sup>。在外周血中, CD64 主要分布在树突状细胞, 巨噬细胞及单核细胞的表面, CD64 可通过抗体依赖的细胞毒作用、细胞吞噬作用和免疫复合物清除作用, 从而实现病原体的清除<sup>[4]</sup>。通常情况下, 中性粒细胞 CD64 的表达水平是非常低的, 一旦受到  $\gamma$  干扰素和粒细胞集落刺激因子, 或者细菌细胞壁的脂多糖等因子刺激, 它在中性粒细胞的表面就会大量表达, 不但受体数目剧增, 而且氧化新陈代谢和脱颗粒也会提高。在一般情况下, 当内毒素或细菌侵入机体时, CD64 受到刺激后 4~6 h 内即可升高<sup>[5]</sup>。CD64 通过同 IgGFc 段相结合从而提高了 Hck 和 Lyn 激酶活性, 并迅速增强激酶磷酸化, 同时也促进了酪氨酸磷酸化蛋白 P72 与 P95 及丝裂原活化蛋白激酶的移位, 参与完成了信号转导, 从而进一步促发细胞内各种重要生物机制, 例如抗体依赖细胞毒性作用, 呼吸爆发等, 从而起到了抗菌作用。但当病毒及支原体, 或衣原体感

染时不升高, 因此, CD64 诊断细菌性感染具有很高的特异度。

## 2 CD64 在新生儿感染中的应用

2.1 CD64 在新生儿败血症中的应用 新生儿败血症起病隐匿, 缺乏特异性, 病情进展快, 是导致新生儿死亡的重要原因之一, 发病率和病死率都很高, 目前重症监护室中的患儿, 至少有 1/3~1/2 的患者最终被诊断为败血症<sup>[6]</sup>。因此早期诊断是改善预后的关键。正常情况下, CD64 仅少量表达, 但是当机体发生细菌感染时表达可大量增加, 并与免疫球蛋白 Fc 片段结合介导细胞毒作用, 和细胞吞噬作用细胞因子的释放<sup>[7]</sup>。研究发现 CD64 在败血症发生后的 0~24 h 内均保持明显升高。这个时间窗有利于早期诊断新生儿败血症, 并且有助于感染程度的判断。郝玲等<sup>[8]</sup>通过对 36 例新生儿败血症患者的研究发现, 在败血症组的中性粒细胞 CD64 的表达要明显高于非感染组和健康组, 且诊断新生儿败血症的敏感度和特异度高达 95.7% 和 95.8%。并得出结论 CD64 可作为新生儿败血症早期诊断的指标。另有报道证实, 外周血中性粒细胞表面 CD64 的表达水平不仅在发生感染时显著升高, 而且还与感染程度密切相关, 当 CD64 的临界值为 4.29 时, 诊断败血症的敏感度和特异度分别为 88.9% 和 87.5%<sup>[9]</sup>。败血症患者经抗菌药物治疗 2 周后, CD64 的表达水平也与治疗前有显著的下降, 但此时仍然高于非感染组和健康组, 即当病情好转感染得到控制时, CD64 表达会有显著的降低, 但仍需一段时间才能降到正常范围。因此, CD64 也可作为观察疗效和指导临床用药的可靠指标。CD64 诊断新生儿败血症较白细胞计数、C 反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)等常用感染指标, 有很大优势。常用指标在创伤手术及其他非感染或病毒感染时, 也可增高, 受影响的因素过多, 导致其单独诊断新生儿败血症的特异度不高。研究发现 CD64 表达的程度在足月儿、年长儿和成人之间无差异, CD64 表达水平的升高在革兰阳性菌和革兰阴性菌感染之间无差异<sup>[10]</sup>。以上都说明 CD64 的表达水平是判断新生儿, 特别是早产儿严重的细菌性感染的一个有效指标。而且 Allen 等<sup>[11]</sup>