

三阴性乳腺癌耐药机制的研究进展

张卜娟^{1,2}综述,陈晓品^{1△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科,重庆 400016;2. 重庆大学附属三峡医院肿瘤科,重庆 404100)

摘要:乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年上升。临床上根据受体的表达情况,将乳腺癌分为 3 种类型:激素受体阳性乳腺癌、表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌(TNBC)。TNBC 相对于其他两种分型,具有复发率高、病死率高和侵袭性强的临床特点。与另外两种类型乳腺癌可以内分泌或特定靶向药物治疗不同,TNBC 缺乏特定的表达受体,所以对于 TNBC 的患者,目前临床上把化疗作为最主要的治疗手段,且化疗药物极易产生耐药,预后极差。本文将主要从 TNBC 的治疗现状及耐药机制进行综述,旨在通过对 TNBC 治疗现状和耐药机制的研究,为探索新的治疗方向提供参考。

关键词:三阴性乳腺癌; 治疗现状; 耐药机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.020

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2020)23-2908-04

文献标识码:A

Research progress on drug resistance mechanism of triple negative breast cancer

ZHANG Bojuan, CHEN Xiaopin

(1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Oncology, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404100, China)

Abstract: Breast cancer is one of the most common malignant tumors in women, and its incidence is increasing year by year. Clinically, according to the expression of receptors, breast cancer is divided into three types: hormone receptor (HR) positive breast cancer, human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) positive breast cancer and triple negative breast cancer (TNBC). Compared with the other two types, TNBC has the clinical characteristics of high recurrence rate, high mortality and strong invasiveness. Unlike the other two types of breast cancer that can be treated with endocrine or specific target drugs, TNBC lacks specific expression receptors. Therefore, for patients with TNBC, chemotherapy is the most important treatment, and chemotherapy drugs are very easy to produce resistance, and the prognosis is very poor. This article will mainly review the current treatment status and drug resistance mechanism of TNBC, aiming to provide reference for exploring new treatment direction by studying the treatment status and drug resistance mechanism of TNBC.

Key words: triple negative breast cancer; treatment status; resistance mechanisms

乳腺癌作为女性最常见的恶性肿瘤之一,每年夺走 45 万人的生命^[1]。临床上根据受体的表达情况,通常把乳腺癌分为 3 种类型^[2]。第 1 种类型是激素受体(HR)阳性乳腺癌,该类型又可以细分为导管 A 型和导管 B 型乳腺癌。其中,导管 A 型乳腺癌是指患者的雌激素受体(ER)或孕激素受体(PR)表达为阳性,表皮生长因子受体 2(HER-2)表达为阴性,基因 Ki-67 的表达率小于 14%^[3];而导管 B 型乳腺癌是指患者的 ER 或 PR 表达为阳性,HER-2 表达为阴性,基因 Ki-67 的表达率大于或等于 14%。HR 阳性乳腺癌是 3 种类型中预后最好的^[4],其 5 年生存率大于 85%^[5],远远高于另外两种类型。第 2 种类型是

HER-2 阳性乳腺癌,是指患者的 HER-2 表达为阳性而 HR 表达为阴性,该型患者的 5 年生存率约为 40%^[5],明显低于 HR 阳性乳腺癌患者。第 3 种类型是三阴性乳腺癌(TNBC),即患者的 ER、PR 及 HER-2 表达均为阴性,该型患者由于缺少有效的药物治疗靶点,因此治疗效果较差,其 5 年生存率小于 15%^[5],远远低于 HR 阳性乳腺癌患者。

1 TNBC 的临床和病理生理学特征

1.1 TNBC 的临床特征 与其他 2 种分型的乳腺癌相比,TNBC 的发病年龄偏小,多见于初潮及足月孕龄较早的女性^[6]。此外该型乳腺癌复发率高,生存期短^[7]。患者的腋窝淋巴结通常不会肿大,确诊时临床

△ 通信作者, E-mail: cxp640910@163.com。

本文引用格式:张卜娟,陈晓品. 三阴性乳腺癌耐药机制的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(23): 2908-2911.

分期也大多较早^[8]。TNBC 患者的癌细胞转移途径十分特殊,有研究表明,TNBC 的癌细胞器官转移率高于其他两种分型的乳腺癌,其中以肺转移和脑转移较为多见^[9]。

1.2 TNBC 的病理生理学特征 TNBC 的 ER、PR 未表达为预后不良因素,肿瘤较其他两种大,细胞分化程度较差^[10],肿瘤细胞多为 S 期,有丝分裂活性强,异型性明显,侵袭性强、极易发生脉管癌栓。最常见的 TNBC 病理分型是浸润性导管癌^[11],其次是髓样癌。由于该型乳腺癌具有较强的侵入性和转移性,异质性最强,尤其容易侵入血管造成血液播散,因此患者的复发率较高^[12]。

2 TNBC 的治疗现状

2.1 外科手术治疗 对于 TNBC 患者来说,控制肿瘤局部进展的首选手段是外科手术治疗。有针对早期 TNBC 患者的研究表明,改良根治术和保乳术这两种手术方式对于患者的术后复发率及 5 年生存率影响不大^[13],因此,目前临床上大多首选保乳手术作为早期 TNBC 患者的手术治疗方式。

2.2 化疗 由于 TNBC 患者缺乏 ER、PR 和 HER2 受体,不能使用内分泌疗法和特定靶向药物治疗,因此化疗是目前治疗 TNBC 的首选治疗手段^[14]。有研究表明,化疗可以提高 TNBC 患者的总生存率(OS)和病理完全缓解率^[15]。

2.2.1 新辅助化疗 对于晚期和肿瘤远端转移的 TNBC 患者来说,新辅助化疗可以控制肿瘤的局部进展^[16],甚至可以让本来失去手术指征的患者重新具备手术条件。目前的临床治疗方案中,临床医师认可的首选方案是蒽环类药物和紫杉类药物联合使用。由于 TNBC 存在一定的 DNA 损伤修复障碍^[17],致使其对铂类药物和烷化剂较为敏感,因此铂类药物和抗血管生成药物也是治疗 TNBC 的重要选择之一。

2.2.2 辅助化疗 有研究表明,当 TNBC 患者的常规化疗方案(表柔比星、环磷酰胺和多西他赛联合用药)中加入卡培他滨时,患者的无复发生存率并没有显著改变,但是对于腋窝淋巴结转移数量大于 3 个的患者却起到显著的效用^[18]。因此,对于 TNBC 患者的术后化疗,可以以蒽环类药物和紫杉类药物为主,联合卡培他滨等化疗药物来改善患者预后。

2.3 放疗 虽然术后放疗对于控制肿瘤的局部进展具有重要意义,但是 TNBC 患者对于放疗的敏感性却存在一定差异。国外的一项研究通过对大量 TNBC 患者的转录谱验证,发现放射敏感基因标记可以有效判断患者是否对放疗敏感,为患者是否选择术后化疗提供了临床参考^[19]。

2.4 内分泌治疗 在一项针对 287 例 TNBC 患者的临床研究发现,近 1/4 患者的雄激素受体(AR)呈

现阳性^[20],这些 AR 阳性的患者无病生存期和 OS 明显高于 AR 阴性的患者,因此 AR 有希望成为 TNBC 患者的内分泌治疗靶点。

2.5 靶向治疗 有研究表明,约 2/3 的 TNBC 患者表达表皮生长因子受体(EGFR),并且其表达情况与患者的生存率呈现负相关^[21]。有实验显示,TNBC 患者单独使用西妥昔单抗的有效率约为 4%,但是联合使用卡铂后的有效率却高达 28%^[22],这为探索 TNBC 患者的靶向治疗方向提供了参考。

3 TNBC 患者的耐药机制

目前已知的 TNBC 耐药机制主要有 6 种^[23],分别是:(1)化疗药物在 ATP 结合盒(ABC)转运蛋白的作用下从肿瘤细胞流出;(2)过表达的 β -微管蛋白 III 亚群诱导紫杉醇耐药;(3)DNA 修复酶的突变导致肿瘤细胞对化疗药物的敏感性发生变化;(4)参与正常细胞凋亡的基因突变抑制了化疗药物诱导的肿瘤细胞凋亡;(5)乙醛脱氢酶 1(ALDH1)和谷胱甘肽/谷胱甘肽-s-转移酶的作用致使化疗药物失活和降解;(6)核转录因子-kappa B(NF- κ B)信号通路对化疗的影响。此外,激活子蛋白-1(AP-1)、热休克因子 1(HSF-1)、EGFR、肝细胞生长因子(HGF),以及细胞衰老和自体吞噬对 TNBC 耐药机制的影响仍未得到确凿证据证实。

3.1 ABC 转运蛋白 ABC 转运蛋白存在于肿瘤干细胞的侧群细胞中,有学者对 TNBC 中的 3 种 ABC 转运蛋白做了大量研究:第 1 种是多重耐药蛋白-1,该蛋白可以诱导蒽环类药物、长春花生物碱和大剂量的甲氨蝶呤耐药,但是对米托蒽醌和紫杉醇类药物不起作用;第 2 种是乳腺癌耐药蛋白,该蛋白会促使阿霉素等药物从肿瘤细胞流出;第 3 种是 P-糖蛋白泵,该蛋白会促使包括紫杉醇类药物在内的多种化疗药物流出肿瘤细胞^[3]。因此要想克服 ABC 转运蛋白导致的耐药性,必须研制出针对 ABC 转运蛋白的抑制剂。

3.2 β -微管蛋白 III 紫杉醇类化疗药物主要作用于微管蛋白的 β 亚基,它可以有效阻止微管蛋白链去极化并且诱导细胞凋亡,紫杉醇类药物的耐药原因是 β -微管蛋白 III 过度表达^[24]。赵研等^[25]研究发现,当使用紫杉醇类药物作为 TNBC 患者的一线用药时, β -微管蛋白 III 的抑制剂可以显著增加患者对紫杉醇类药物的敏感性,同时 β -微管蛋白 III 高度表达的患者更容易出现疾病进展。因此,临床上可以通过检测患者的 β -微管蛋白 III 来评估对紫杉醇类化疗药物的耐药性。

3.3 DNA 修复酶和 DNA 错配修复酶 有研究表明,拓扑异构酶 2 的低水平表达会导致 TNBC 患者对表鬼白毒素和蒽环类药物产生耐药^[26]。此外,SING-HA 等^[27]研究发现,当患者的 DNA 错配修复酶 MLH1 和 MSH2 缺失时,患者会对阿霉素、表柔比星

和米托蒽醌产生耐药。

3.4 细胞凋亡基因 诱导细胞凋亡的基因有 p53、bcl-2、Caspase-3、bcl-x 等^[28],当这些基因发生突变时,诱导细胞凋亡的通路会出现功能障碍,从而导致患者对阿霉素、氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤和微管蛋白抑制剂的耐药。

3.5 ALDH1 和谷胱甘肽/谷胱甘肽-s-转移酶 有研究表明,ALDH1A1 和 ALDH3A1 的过度表达会导致患者对环磷酰胺的耐药,活化的谷胱甘肽-s-转移酶和谷胱甘肽水平的增加则会导致患者对铂类药物和烷化剂的耐药^[29]。

3.6 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 信号通路是化疗药物导致的抗凋亡系统中的重要组成部分,活化的 NF- κ B 会上调抗凋亡蛋白的基因^[30],致使肿瘤产生耐药性。此外,高度表达的 NF- κ B 也会阻碍化疗药物诱导细胞凋亡的过程。有研究表明,当使用双硫仑和铜抑制已经活化的 NF- κ B 信号通路时,TNBC 患者的肿瘤干细胞对紫杉醇类药物的敏感性有显著提高^[31]。

除此以外,一些分子标记物与 TNBC 患者的耐药性也有着紧密联系^[32],例如过度表达的基质金属蛋白酶 9、白细胞介素-6、微管结合蛋白 2 及低表达的组织型纤溶酶原激活物的抑制剂,表明患者对紫杉烷类药物敏感程度较高,此时疗效尚可;而当患者的 α B-晶状体蛋白、GRB-7 蛋白和 P-糖蛋白过度表达时,则表明患者对紫杉烷类药物耐药,那就要考虑更换化疗方案。

3.7 激活子蛋白-1(AP-1) AP-1 是一个复合蛋白转录因子,有研究表明活化的 AP-1 与肿瘤的产生、肿瘤细胞的转移及肿瘤细胞的耐药性有关^[33]。通常细胞中的 AP-1 由 c-jun 和 c-fos 组成 c-jun/c-fos 异源二聚体,有研究发现,c-jun 的 Ser73 磷酸化仅存在于 TNBC 患者的耐药细胞中^[34],这说明 AP-1 与 TNBC 的耐药性有着密切的关系。

3.8 HSF-1 HSF-1 是热休克蛋白(HSPs)表达的重要调控因子之一,HSPs 是多重耐药基因 1(MDR-1)活化部分的重要组成部分之一。李莹^[35]的一份研究报告显示,HSF-1 上的 ser303 磷酸化会导致 HSPs 不断累积,延缓细胞的生长和复苏,使得 TNBC 患者多重耐药基因的高度表达,因此 HSF-1 可能通过 ser303 的磷酸化参与肿瘤细胞的多重耐药。

3.9 EGFR 和 HGF EGFR 可以影响 HGF 的活化过程,而活化的 HGF 可以作为 TNBC 的病理学标志物。有研究人员通过对比观察 TNBC 的耐药细胞和非耐药细胞发现,耐药细胞的 EGFR 上的 Tyr-1197、Thr-693 和 Tyr-1110,以及 HGF 上的 Thr-977 位点的磷酸化水平被下调,而非耐药细胞却没有改变^[32],说明 TNBC 耐药细胞对 EGFR 和 HGF 的磷酸化具

有抑制作用,因此可以推测 EGFR 和 HGF 与 TNBC 的耐药机制有关。

3.10 细胞衰老和自体吞噬 肿瘤细胞适宜在偏酸性的环境中生存和增殖,TNBC 具有多种低氧表型,由于低氧会促使环境酸化,因此 TNBC 的肿瘤细胞可以保持较高的生存和生殖活性^[36]。此外,肿瘤细胞在经过化疗后会通过细胞衰老形成保护性的自体吞噬,以维持自身的生存和代谢,而低氧环境会加速细胞衰老和自体吞噬的进程^[37],因此,细胞衰老和自体吞噬与 TNBC 的耐药性也有着密切关联。

4 总 结

TNBC 作为乳腺癌中恶性程度最高、病死率最高、预后最差、生存率最低的类型,治疗方式却很局限,目前最主要的治疗手段还是化疗。然而由于种种耐药机制的产生,化疗的效果大打折扣。通过对 TNBC 耐药机制的研究探索,可以更有针对性地去研究阻止肿瘤细胞耐药的方法,或探索新的治疗方向,例如:新型免疫治疗、靶向治疗等,从而改善 TNBC 患者的治疗效果,提高其生存率。

参考文献

- [1] 苏成,李斌,王可为.术前新辅助化疗对三阴性乳腺癌患者血清 Ki-67、PD-L1 表达的影响[J].陕西医学杂志,2019,48(12):1605-1607.
- [2] 余晶平.吉西他滨联合顺铂治疗紫杉类及蒽环类耐药晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J].中外医学研究,2018,16(36):4-7.
- [3] BADRAN A, TUL-WAHAB A, FAYYAZ S, et al. Small molecular leads differentially active against HER2 positive and triple negative breast cancer cell lines[J]. Med chem, 2019, 15(7):738-742.
- [4] FENG F, ZHANG D J, HAN F K, et al. Downregulation of GATS gene inhibits proliferation, clonogenicity and migration in triple negative breast cancer cells MDA-MB-231 by cell autophagy[J]. Cancer Biomark, 2019, 26(3):261-269.
- [5] 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.
- [6] 何东宁,哈敏文.长春瑞滨联合顺铂治疗蒽环类和(或)紫杉类耐药转移性三阴性乳腺癌的疗效分析[J].肿瘤防治研究,2012,39(6):725-727.
- [7] YANG C Q, LIU J, ZHAO S Q, et al. Recent treatment progress of triple negative breast cancer[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2020, 151:40-53.
- [8] 唐永红. P53 在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义[D].中南大学,2011.
- [9] 曹晓珊,丛斌斌.精准医学时代三阴性乳腺癌治疗的研究进展[J].中国癌症杂志,2019,29(12):971-976.
- [10] 林洁,黄炳臣.多种耐药蛋白在三阴性乳腺癌中表达的临

- 床意义[J]. 右江医学, 2018, 46(5): 538-542.
- [11] 喻晓丹, 龙晨蒙, 何兆忠, 等. LIF-AKT 途径对三阴性乳腺癌细胞阿霉素耐药的影响及机制研究[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(4): 541-544.
- [12] DAI X F, MA R, ZHAO X J, et al. Epigenetic profiles capturing breast cancer stemness for triple negative breast cancer control[J]. *Epigenomics*, 2019, 11(16): 1811-1825.
- [13] LIU F, ZHUANG L, WU R X, et al. MiR-365 inhibits cell invasion and migration of triple negative breast cancer through ADAM10[J]. *J BUON*, 2019, 24(5): 1905-1912.
- [14] TOVEY H, CHEANG M C U. Identifying biomarkers to pair with targeting treatments within triple negative breast cancer for improved patient stratification[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(12): 1864.
- [15] KIM J E, KIM B G, JANG Y, et al. The stromal loss of miR-4516 promotes the FOSL1-dependent proliferation and malignancy of triple negative breast cancer[J]. *Cancer lett*, 2020, 469: 256-265.
- [16] 王露玉, 狄琳娜, 吕明明, 等. 自噬在三阴性乳腺癌中的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(3): 172-176.
- [17] LI Z B, ZHANG X, HOU C X, et al. Comprehensive identification and characterization of somatic copy number alterations in triple-negative breast cancer[J]. *Inte J Oncol*, 2020, 56(2): 522-530.
- [18] 郑清平, 李静, 冯景. 三阴性乳腺癌耐药机制的研究探索[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(10): 1375-1378.
- [19] 盛佳钰, 陈红凤. MK2206 对三阴性乳腺癌顺铂耐药细胞增殖及耐药性的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(4): 251-258.
- [20] YE H I J, ESAKOV E, LATHIA J D, et al. Phosphorylation of the histone demethylase KDM5B and regulation of the phenotype of triple negative breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17663.
- [21] 高丽花, 茅国新, 顾术东, 等. 紫杉类联合吉西他滨方案一线治疗蒽环类耐药的晚期三阴性乳腺癌的疗效[J]. 江苏医药, 2016, 42(21): 2377-2378.
- [22] 徐晓丹. Runx2 通过 TGF- β 相关信号通路调控 CD44⁺/CD24⁻ 乳腺癌干细胞促进三阴性乳腺癌化疗耐药[D]. 安徽医科大学, 2019.
- [23] BLACKLEY E F, LOI S. Targeting immune pathways in breast cancer; review of the prognostic utility of TILs in early stage triple negative breast cancer (TNBC) [J]. *Breast*, 2019, 48(Suppl 1): S44-S48.
- [24] 吴娜. EGFR/FGFR2 转换介导三阴性乳腺癌耐药的作用机制研究[D]. 天津医科大学, 2017.
- [25] 赵妍, 孙雅丽, 聂鑫. 三阴性乳腺癌的基因、蛋白表达特点及病理、影像学表现[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(16): 2656-2659.
- [26] 闵寒. 三阴性乳腺癌耐药相关基因的表达及临床病理特征分析[D]. 宁夏医科大学, 2018.
- [27] SINGHA P K, PANDESWARA S, GENG H, et al. Increased Smad3 and reduced Smad2 levels mediate the functional switch of TGF- β from growth suppressor to growth and metastasis promoter through TM6P/PM6P1 in triple negative breast cancer[J]. *Genes Cancer*, 2019, 10(5/6): 134-149.
- [28] ZIAEI E, SAGHAIEDEHKORDI A, DILL C, et al. Targeting triple negative breast cancer cells with novel cytotoxic peptide-doxorubicin conjugates[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(12): 3098-3106.
- [29] TAN B, KANOKO M, TAN G, et al. Dimensional analysis of CD44^{High} CD24^{Low} and Ki67 in triple negative breast cancer[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(4): 526-528.
- [30] 张磊, 林晓萌, 曹哲丽, 等. 山奈酚诱导三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中乳腺癌耐药蛋白的表达并下调抗肿瘤药物对 MDA-MB-231 细胞的杀伤作用[J]. 科学技术与工程, 2019, 19(20): 91-96.
- [31] XU Z, LIU C, ZHAO Q, et al. Long non-coding RNA CCAT2 promotes oncogenesis in triple negative breast cancer by regulating stemness of cancer cells[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104628.
- [32] MITTAL L, ARYAL U K, CAMARILLO I G, et al. Effective electrochemotherapy with curcumin in MDA-MB-231-human, triple negative breast cancer cells: a global proteomics study [J]. *Bioelectrochemistry*, 2020, 131: 107350.
- [33] CANO-CORTES M V, NAVARRO-MARCHAL S A, RUIZ-BLAS M P, et al. A versatile theranostic nanodevice based on an orthogonal bioconjugation strategy for efficient targeted treatment and monitoring of triple negative breast cancer[J]. *Nanomedicine*, 2020, 24: 102120.
- [34] 徐钰驹. CDCA4 调控 MCF-7/ADM 乳腺癌耐阿霉素细胞株增殖及凋亡的研究[D]. 广西医科大学, 2018.
- [35] 李莹. YAP1 抑制剂在三阴性乳腺癌紫杉醇耐药中的作用机制[D]. 天津医科大学, 2019.
- [36] TAN A S, YEONG J P S, LAI C P T, et al. The role of Ki-67 in Asian triple negative breast cancers: a novel combinatory panel approach[J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(6): 709-725.
- [37] 邓榆薇, 路丹. miRNAs 在三阴性乳腺癌多药耐药性中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(23): 4304-4307.

(收稿日期: 2020-09-19 修回日期: 2020-10-15)