

## BRCA1/BRCA2 相关性乳腺癌的全身治疗\*

【作者】 樊英 徐兵河\*\*

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 (北京 100021)

【摘要】 人类乳癌易感基因 1/人类乳癌易感基因 2 相关性乳腺癌与三阴性乳腺癌在分子表型上有很多相似之处,这类乳腺癌治疗手段有限,患者预后差。近年来,随着对肿瘤病因学和相关信号传导通路研究的深入,对其临床、病理、生物学特征、治疗及预后有了较深入的认识,由此开发出一系列药物,并相继进入不同阶段的临床研究。

【关键词】 BRCA1/BRCA2;突变;三阴性乳腺癌;靶向治疗

【中图分类号】 R576; R459.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0048-03

人类乳癌易感基因 1/人类乳癌易感基因 2 (BRCA1/BRCA2) 相关性乳腺癌是指与 BRCA1/BRCA2 突变相关的乳腺癌,虽然 BRCA1/BRCA2 突变与乳腺癌的关系,尤其是与家族性乳腺癌的关系在 20 世纪 90 年代就已经得到证实,但是由于发病率不高,认识程度不够并没有得到太多的重视<sup>[1]</sup>。近 10 年,随着医学遗传学的发展,特别是近几年通过基因微阵列技术了解到此类乳腺癌存在多个亚型,而其中一个亚型基底样乳腺癌(basal-like breast cancer)作为一个新的特殊类型成为研究热点<sup>[2]</sup>。基底样乳腺癌临床常表现为三阴性,即雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)均为阴性,它与 BRCA1/BRCA2 相关性乳腺癌在分子表型上有很多相似之处,使得 BRCA1/BRCA2 相关性乳腺癌也得到了越来越多的关注,取得了一定的研究进展,尤其表现在全身治疗方面。

### 1 特征和预后

目前很多研究均表明遗传性 BRCA1 相关性乳腺癌与三阴性乳腺癌和基底样乳腺癌不仅在免疫组织化学检测表型上相似而且基因表达也相近<sup>[3-4]</sup>,临床常表现为激素受体阴性,高分级,Ki-67 过表

达,CK5/6 表达等<sup>[5]</sup>。80%~90% 的 BRCA1 相关性乳腺癌都是三阴性的,因此理论上有一定的类推性。这类患者因为激素受体阴性,HER-2 阴性,治疗手段有限,尤其是对晚期患者而言,化疗是目前批准的唯一治疗方法。早期研究认为 BRCA1/BRCA2 突变的乳腺癌预后更差,但近年来的研究显示其与散发性乳腺癌预后并无差异。在以色列进行的一项大样本的回顾性群体研究中,随访时间 > 10 年,76 例 BRCA1 突变者与 1189 例没有突变的乳腺癌患者相比,总生存率没有差异(HR 0.76, 95% CI:0.45~1.3)<sup>[6]</sup>。相反,在接受化疗的患者中,BRCA1 突变的患者 10 年生存率为 71%,没有突变的患者生存率为 46%(HR 0.48, 95% CI:0.19~1.21)。一项欧洲的队列研究也未发现 BRCA1 相关性乳腺癌的无肿瘤生存率差异<sup>[7]</sup>。

### 2 化疗进展

由于 BRCA1 和 BRCA2 基因表达的蛋白参与双链 DNA 的修复过程,但当作用于 DNA 的物质(化疗药物,辐射等)引起 DNA 双链的损伤,因为 BRCA1/BRCA2 突变会致使蛋白表达下调或功能减弱,导致 DNA 双链修复的过程受到抑制,从而诱导细胞凋亡等下游信号传导。因此,理论上 BRCA1/

\* 基金项目:国家自然科学基金(30972934)

\*\* 作者简介:主任医师,教授,博士生导师,主要从事肿瘤内科治疗及乳腺癌的临床及基础研究。

*BRCA2* 突变的乳腺癌对作用于 DNA 的物质应该更加敏感。相反, *BRCA1/BRCA2* 可激活细胞有丝分裂的纺锤体检测点而激活凋亡途径, 使肿瘤细胞对作用于纺锤体的药物(如紫杉类)敏感。*BRCA1* 基因缺失则使肿瘤细胞对主要作用于有丝分裂纺锤体的紫杉类耐药<sup>[8]</sup>。这一点在临床前的细胞研究中得到证实, 但相关的临床研究数据却十分匮乏。Byrski 等进行的回顾性和小样本的前瞻性研究显示: 在 *BRCA1/BRCA2* 突变的乳腺癌患者中, 接受含顺铂的新辅助化疗缓解率高达 90%<sup>[9-10]</sup>。2009 年美国肿瘤学会(ASCO)也有学者报道, 在 *BRCA1* 突变的乳腺癌患者中, 新辅助化疗给予单药顺铂, 病理完全缓解率高达 72%<sup>[11]</sup>。Sirohi<sup>[12]</sup> 回顾性分析了经含铂方案化疗的三阴性乳腺癌患者, 其中晚期三阴性患者的客观缓解率为 41%, 非三阴性患者的客观缓解率为 31% ( $P=0.3$ ), 三阴性乳腺癌患者的无进展生存(PFS)明显延长(6 个月对 4 个月,  $P=0.05$ ), 总生存(OS)两组之间没有显著性差异(11 个月对 7 个月,  $P=0.4$ )。关于紫杉类药物, Susan 等<sup>[13]</sup> 回顾性分析了不同乳腺癌亚组对化疗的敏感性, 发现基底样乳腺癌患者对紫杉醇+多柔比星化疗方案的完全病理缓解率为 45%, 与 HER-2 阳性患者相同, 而 ER 阳性组仅为 6%。这显然与前述 *BRCA1* 相关性乳腺癌患者对紫杉类药物耐药的报告相悖。但是该研究中紫杉类药物是序贯于氟尿嘧啶、多柔比星、环磷酰胺之后使用的, 所以疗效可能是由于多种药物的参与而产生的。有关铂类和紫杉类药物敏感性目前正在进行多个前瞻性国际研究, 包括多西他赛和卡铂的头对头比较<sup>[14]</sup>, 可能为将来更个体化治疗的选择提供更多的依据。

7 因为 *BRCA1/BRCA2* 参与 DNA 的修复, 因此担心有 *BRCA1/BRCA2* 突变的患者化疗的毒性更大。目前这方面的数据很少, 似乎 *BRCA1/BRCA2* 突变的患者化疗相关毒性风险并没有增加。Shanley 等观察了 62 例 *BRCA1/BRCA2* 突变的携带者, 同配对的非突变患者相比, 血液学毒性和胃肠道毒

性并没有差异, 相反, *BRCA2* 突变的患者中性粒细胞减少发生概率更低<sup>[15]</sup>。

### 3 靶向治疗进展

不同于 *BRCA1/BRCA2* 通过同源重组参与双链 DNA 断裂的修复, 聚 ADP 核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)通过碱基剪切修复参与单链 DNA 断裂的修复。当细胞暴露于外界损伤因素, 如化疗药物、辐射等导致 DNA 双链损伤, 如 *BRCA1* 和(或) *BRCA2* 功能正常(未突变), DNA 能得到修复从而避免细胞凋亡; 但当 *BRCA1* 和(或) *BRCA2* 功能异常(突变), PARP 参与 DNA 的修复; 如果 PARP 也被抑制, 则细胞无法修复而诱发程序性凋亡。这就是研发 PARP 抑制剂的理论依据。这称之为“联合致死(synthetic lethality)”, 体外研究已经显示抑制 PARP 能杀伤 *BRCA1/BRCA2* 突变的肿瘤细胞。现在已经有 2 个 PARP 抑制剂进入了临床研究阶段。当首个 PARP 抑制剂 olaparib (AZD2281) 最初进入 I 期临床研究时, 并未选择特定的基因型患者, 但考虑到这一作用机制, 对参加 I 期临床的患者(包括卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌)进行了基因型分析, 结果显示, 在 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变患者中, 63% (12/19) 例患者临床获益, 其中 47% (9/19) 例患者取得了临床缓解, 而没有突变的患者则都未能达到客观缓解<sup>[16]</sup>。这一结果发表在 2009 年的《新英格兰医学杂志》上。鉴于这一结果, 在随后的 II 期临床研究设计中, 一项研究直接选择了既往经过多程治疗的难治性晚期 *BRCA1/BRCA2* 突变的乳腺癌患者, 给予单药 olaparib 400mg, bid 或 100mg, bid, 结果 400mg, bid 组的患者客观缓解率达 41%<sup>[17]</sup>。这是首次报道靶向治疗用于 *BRCA1/BRCA2* 携带的乳腺癌患者。与此相似, 另一个 PARP 抑制剂 BSI-201, 在三阴性乳腺癌中与吉西他滨及卡铂联合应用, 同单用化疗相比, 客观缓解率明显提高(48% 对 16%,  $P=0.002$ ), 中位 PFS(6.9 个月对 3.3 个月,  $P<0.001$ ) 和 OS(12.2 个月对 7.7 个月,  $P=0.005$ ) 延长<sup>[18]</sup>, 相同设计的 III 期临床研究正在进行中。目前全球有 8 个 PARP 抑

制药处于不同阶段的研发过程中。

*BRCA1* 相关的修复通路中的不同基因,如 ATM、RAD51 和 CHEK2 等对维护基因组稳定性方面也有重要作用。而且,*BRCA1* 相关的 DNA 修复通路并不是 *BRCA1/BRCA2* 突变乳腺癌中唯一的机制,与 *BRCA1* 相关的其他 DNA 修复通路如核酸切除修复(NER)通路,碱基错配修复(MMR)通路,非同源末端结合(NHEJ)修复通路以及这些通路上的因子如 ERCC1、XRCC1 等对乳腺癌的发生和对治疗的反应性也可能有影响。

#### 4 结论与展望

由于 *BRCA1/BRCA2* 突变的乳腺癌患者受体内阴性的概率更高,因而化疗的重要性可能比非突变患者更大。临床前和早期的一些临床数据提示:突变的患者对化疗药物的反应性存在差异,有选择性地使用还需要更多的数据支持。PARP 抑制药应用是 *BRCA1/BRCA2* 相关性乳腺癌治疗领域近年来取得的令人振奋的研究进展,极有可能改变将来的临床实践。随着对肿瘤病因学和相关信号传导通路的深入研究,必将开发出更多的靶向治疗药物,从而极大地丰富 *BRCA1/BRCA2* 相关性乳腺癌患者的全身治疗选择。

#### 【参考文献】

- [1] 徐兵河. 乳腺癌[M]. 北京:北京大学医学出版社,2005.
- [2] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100:8418-8432.
- [3] Lakhani SR, Reis - Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of *BRCA1* status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11:5175-5180.
- [4] Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline *BRCA1* mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95:1482-1485.
- [5] Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal - like phenotype of *BRCA1* - related breast cancer[J]. Cancer Res, 2004, 64:830-835.
- [6] Rennert G, Bisland - Naggen S, Barnett - Griness O, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations[J]. N Engl J Med, 2007, 357:115-123.

- [7] Brekelmans CT, Tilanus - Linthorst MM, Seynaeve C, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from *BRCA2* - , *BRCA1* - and non - *BRCA1/2* families as compared to sporadic breast cancer cases[J]. Eur J Cancer, 2007, 43:867-876.
- [8] Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, et al. The role of *BRCA1* in the cellular response to chemotherapy. J Natl Cancer Inst, 2004;96:1659-68.
- [9] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Response to neo - adjuvant chemotherapy in women with *BRCA1* - positive breast cancers[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 108:289-296.
- [10] 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, 115:359-363.
- [11] Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin in *BRCA1* - positive breast cancer patients[J]. Program and abstracts of the 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, Florida ( Abstract 502 ).
- [12] Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum - based chemotherapy in triple - negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2008, 19:1847-1852.
- [13] Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple - negative breast cancer: therapeutic options[J]. The Lancet Oncol, 2007, 8:235-244.
- [14] Triple negative trial; a randomised phase III trial of carboplatin compared to docetaxel for patients with advanced oestrogen receptor - progesterone receptorhuman epidermal growth factor receptor two - breast cancer. 2007, controlled - trials. ISRCTN97330959 (15 April 2008, date last accessed).
- [15] Shanley S, McReynolds K, Ardern - Jones A, et al. Acute chemotherapy-related toxicity is not increased in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers treated for breast cancer in the United Kingdom[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12:7033-7038.
- [16] Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP - ribose) polymerase in tumors from *BRCA* mutation carriers[J]. N Engl J Med, 2009, 361:123-134.
- [17] Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. "Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in *BRCA* - deficient advanced breast cancer"[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: Abstract CRA501.
- [18] OShaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Updated results of a randomized phase II study demonstrating efficacy and safety of BSI - 201, a PARP - inhibitor, in combination with gemtatiabine/carboplatin in metastatic triple negative breast cancer (abstract 3122) [J]. J Clin Oncol. ( suppl; abstr 3 ).