

乳腺癌综合治疗专题

• 综述 •

炎性乳腺癌分子研究及治疗进展

肖春花 综述 龚芸 付丽 审校

炎性乳腺癌(inflammatory breast cancer, IBC)很少见,约占乳腺癌总数的 2%~5%。但自 20 世纪 90 年代以来发病率呈上升趋势^[1]。其特点为起病快、进展迅速,预后差,临床症状类似急性乳腺炎,因此不容易被及时明确诊断。如果不采用新辅助化疗而仅采用单纯外科或外科加局部放射治疗,局部复发率高;尽早明确诊断,采用包括全身新辅助化疗的多种方法进行联合治疗,则能明显改善预后。随着 IBC 动物移植模型的建立、转移相关基因的分子机制研究及高通量基因芯片和组织芯片技术的应用,学者们对 IBC 浸润转移的研究已深入到分子水平,并由此推动了新辅助化疗结合靶向治疗的治疗模式。笔者的综述着眼于 IBC 浸润转移的分子生物学机理和治疗进展。

1 IBC 的临床病理特征及分子基础

IBC 的临床表现类似急性乳腺炎,乳房快速增大、变硬、触痛、皮肤红肿热及橘皮样改变累及至少 1/3 乳房,伴或不伴有乳腺内肿块。在乳腺钼靶片上可能仅表现为乳腺密度弥漫增高,因此易漏诊^[2]。超声影像大多表现为边缘不规则的低回声肿块,皮肤增厚水肿。磁共振成像(MRI)可提高乳房肿块与皮肤改变的检测敏感性,但并不具有特异性,因为局部晚期乳腺癌(locally advanced breast cancer, LABC)和乳腺炎均有类似改变。

癌细胞弥漫性阻塞皮肤淋巴管导致引流受阻是 IBC 炎性样临床表现的基础,而不是真正的炎症反应。病理学上皮肤淋巴管内癌栓是 IBC 的特征性表现,但只在不到 70% 的 IBC 中见到,因此不是确诊 IBC 必须具备的病理依据。临床、流行病学及生物学研究资料提示 IBC 是生物学上有别于 LABC 的一个类型^[3]。病理学上 IBC 不具有特定的组织学类型,但通常显示为高组织学分级和核分级,以及较非 IBC 更显著的血管淋巴管侵犯。与 LABC 相比,IBC 多表现为雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)阴性,以及人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)蛋白过表达或基因扩增^[4]。

IBC 极易侵犯血管、淋巴管,但其分子学基础尚不明确。有研究表明,IBC 可能是黏附分子、血管生长因子及瘤细胞释放蛋白因子等多种因素协同作用的结果^[5]。E-钙黏蛋白是钙依赖转膜糖蛋白,对维持上皮细胞的黏附至关重要。Colpaert 等^[5]报道 35 例 IBC 患者,其中 33 例呈强 E-钙黏蛋白表达,而且 E-钙黏蛋白在淋巴管内的癌栓中也高表达,表明 E-钙黏蛋白对增加肿瘤细胞间黏附以及形成和稳固癌栓是必须的。体外研究发现抗 E-钙黏蛋白抗体使瘤细胞团内细胞间黏附降低;此抗体使 IBC 移植模型(MARY-X)肺淋巴血管内的癌栓松散、消失,而 MARY-X 转染了显性负突变的 E-钙黏蛋白则导致减弱肿瘤生长及减少淋巴血管内癌栓形成^[6]。MUC1 可能是 IBC 血管淋巴管内转移的另一个关键因素。MUC1 是细胞表面的糖蛋白,也是血管内皮细胞表面的一个黏附受体(E-选择素)的配体,MUC1 上一个由 sialyl-LewisX/A 组成的结构是 E-选择素的结合位点。Alpaugh 等^[7]的研究显示,MARY-X 细胞表达的 MUC1 有 sialyl-LewisX/A 缺陷,肿瘤细胞因此不能黏附到血管内皮细胞,从而促使癌栓游离于循环之中,为肿瘤细胞弥散创造了条件。表达 E-钙黏蛋白和有缺陷 MUC1 的联合作用可能是 IBC 凶险生物学行为的分子基础之一。另外,在血管及淋巴管生成的研究中,Colpaert 等^[5]发现 IBC 内血管密度及内皮细胞增殖率均增高,其中薄壁的未成熟血管达 90%,致使肿瘤细胞更易穿越。Bieche 等^[8]用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测到 IBC 中血管生成因子和细胞因子表达上调。这些因子是血管内皮生长因子(VEGF)、血栓素 A₂(TBXA₂R)、前列腺素内过氧化物合酶 2/环氧化酶 2(PTGS2/COX2)、THBD/thrombomodulin、ANGPT2/angiopoietin2、白细胞介素 6(IL-6)、CCL3/MIP1A (C-C motif chemokine 3/Macrophage Inflammatory Protein-1)和 CCL5/RANTES (C-C motif chemokine-5/regulated upon activation normal T cell expressed and secreted)。Van der Auwera 等^[9]用 RT-PCR 证实 IBC 中淋巴管生成因子(VEGF-C、VEGF-D、Flt-4 (fms-related tyrosine kinase 4)、Prox-1 (prospero homeobox protein 1)和 LYVE-1 (lymphatic vessel endothelial receptor 1))的表达显著高于非 IBC。动物模型显示过表达 VEGF-C 和 VEGF-D 的肿瘤细胞可诱导肿瘤内部和肿瘤周边的淋巴管生成,有利于其扩散转移,而抗 VEGF 受体的抗体可以阻止淋巴管生成和淋巴结转移^[10]。

RhoC-GTPase 是一种在乳腺癌中表达的癌基因,参与细胞骨架重建,增加细胞移动浸润,诱导肌动蛋白纤维和局部黏附成分形成。它在 IBC 中的表达远远高于 LABC(90%比 38%)。Kleer 等^[11]发现 RhoC-GTPase 过表达与高组织学分级、淋巴结阳性、激素受体阴性及 HER-2 阳性相关,是预后不佳的指标,也是对蒽环类化疗不敏感的因子。与此相反,WNT-1 inducible signaling pathway protein 3(WISP3)基因在大多数 IBC(80%)不表达。体外

研究显示当 IBC 细胞株(SUM149)中 WISP3 表达增高时,其迁移、浸润和增殖力下降;而靶向敲除 WISP3 可增加 RhoC 的表达从而促进浸润转移^[12]。这些结果表明 WISP3 有抑制肿瘤生长转移的能力,RhoC 和 WISP3 表达互为平衡调节着 IBC 癌细胞浸润及转移。这两个基因有可能成为 IBC 预后判断指标和治疗靶点。

最近将高通量基因表达和组织芯片应用于 IBC 基因表达研究。Van Laere 等^[13]采用 cDNA 芯片分析 19 例 IBC 和 40 例非 IBC 的基因表达,发现 115 个基因在 IBC 过表达,其中 20 个过表达基因中 3 个与 IGF 信号相关。核转录因子 KB(NF-KB)为细胞增殖、凋亡和迁移的重要调节子。Van Laere 等^[14]采用 cDNA 芯片发现 IBC 中的 NF-KB 表达较非 IBC 增高。这一发现随后被 RT-PCR 证实。可见,NF-KB 转录因子通路在 IBC 进展中发挥重要作用,靶向抑制 NF-KB 可能有治疗前景。

2 IBC 动物移植模型和细胞系的分子研究应用

IBC 研究常用的移植模型为 MARY-X 和 WIBC-9。其中,MARY-X^[15]为裸鼠 IBC 移植模型,高表达 E-钙黏蛋白和缺陷型 MUC1,具有 E-钙黏蛋白⁺/CD44⁺/CD24^{-/low}的高转移潜能干细胞表型,而且 ER、PR、HER-2 阴性及 EGFR 阳性。另一移植模型 WIBC-9 表现为 ER、PR 阴性,HER-2 基因扩增和血管因子如白细胞介素-8(IL-8)、VEGF、基础纤维母生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)、血管形成因子 13(angiopoietin 13)、Flt-1、Tie-1、和 Tie-2 表达上调^[16]。SUM-149 和 SUM-190 来源于原发 IBC 细胞系,能够在裸鼠形成肿瘤。采用比较基因组杂交和差异显示技术发现,这两个细胞系在染色体 3p21~p14、6p、8p22、11q、13q14 和 17q21 位点发生改变,而这些染色体位点的改变促进了相关基因的研究^[17]。IBC 动物移植模型和细胞系的建立为 IBC 分子生物学研究提供了有力工具。更多的 IBC 体内移植模型及细胞株有待进一步建立。

3 IBC 新辅助化疗和分子基础

新辅助化疗序贯外科治疗、辅助化疗和放射治疗改善了 IBC 患者的预后,其中化疗效果则是重要的预后因子。Hennessy 等^[18]对 61 例 IBC 患者进行新辅助化疗,结果病理完全缓解(pCR)组的 5 年总生存率(OS)和无瘤生存率(DFS)分别为 82.5%和 78.6%,显著高于有残留病灶的非 pCR 组(37.1%和 25.4%),表明新辅助化疗后 pCR 是判断 IBC 良好预后的指征。Cristofanilli 等^[19]回顾性比较了新辅助化疗中接受蒽环类联合紫杉醇方案的 62 例 IBC 患者和仅接受蒽环类方案的 178 例 IBC 患者,发现 pCR 分别为

25%和 10%($P=0.012$),表明含紫杉醇的新辅助化疗方案可提高 IBC 患者的 pCR。一些研究者对 IBC 患者进行高剂量化疗(high-dose chemotherapy, HDCT),试图延长患者的生存期并提高化疗反应率。最近 Yalamanchili 等^[20]对 28 例 IBC 进行 HDCT,结果平均生存期为 49.5 个月,高于 IBC 患者平均生存期 34.8 个月。Somlo 等^[21]报道 120 例 IBC 患者接受 HDCT,5 年 OS 和 DFS 为 64%和 44%,高于 IBC 患者 5 年平均 OS(30%)和 DFS(21%)。这些实验结果虽然令人鼓舞,但随之而来的不良反应也必须权衡。HDCT 是否可用于常规治疗 IBC 还有赖于前瞻性大样本临床试验。

近年来,有研究表明可用 IBC 基因表达来预测 IBC 患者对新辅助化疗的反应,ER 阴性和 P53 突变与蒽环类新辅助化疗后 pCR 增高相关,HER-2 过表达与紫杉类新辅助化疗后 pCR 增高相关^[22]。Mina 等^[23]检查新辅助化疗后达到 pCR 的 IBC 及相关基因后发现血管生成相关基因[VEGF-C 和 ID1 (Inhibitor of differentiation1)]和浸润相关基因[LRP1 (lipoprotein receptor-related protein 1)、cMet (mesenchymal-epithelial transition factor)、PLAUR (plasminogen activator, urokinase receptor)和基质金属蛋白酶 2(MMP2)]的表达增高与 pCR 降低相关;增殖相关基因[STK15 (serine threonine kinase15)、TPX2 (targeting protein for Xklp2)、BIRC5 (baculoviral IAP repeat-containing 5)、PTPD1 (protein-tyrosine phosphatase)、CDC20 (cell-division cycle protein 20)]及 MMP9 表达增高与 pCR 增高相关。

4 IBC 的靶向治疗

HER-2 是曲妥珠(Trastuzumab)靶向治疗的基因靶点。曲妥珠治疗改善了 HER-2 阳性 IBC 患者的生存。Hurley 等^[24]对 48 例 HER-2 阳性 IBC 进行 12 周多西紫杉醇联合曲妥珠的新辅助治疗,序贯外科、辅助化疗和放射治疗,发现 pCR 患者 4 年 DFS 和 OS 为 81%和 83%,而未联合新辅助曲妥珠治疗组的 4 年 DFS 和 OS 仅为 65%和 73%。最近一项研究报道了对 62 例 HER-2 阳性 IBC 进行新辅助化疗联合新辅助曲妥珠治疗,结果 pCR 为 54.8%,显著高于未联合新辅助曲妥珠治疗组的 19.3%($P=0.004$)^[25]。拉普替尼(Lapatinib)是抑制 HER-2 和 EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂,可诱导 HER-2 阳性以及 HER-2 耐药肿瘤细胞的生长停止和凋亡,对曲妥珠耐药的转移性乳腺癌仍有效。Kaufman 等^[26]对 126 例 HER-2 阳性的 IBC 患者在新辅助化疗联合新辅助曲妥珠治疗耐药后给予拉普替尼单药治疗,结果 39%患者有效,中位无病生存期为 14.6 周。Cristofanilli 等^[27]对 21 例化疗无效的 HER-2 阳性 IBC 患者给予拉普替尼单药治疗 14 d 后序贯紫杉醇 12 周,结果 95%有效。上述研究提示靶向治疗联合化疗可提高 IBC 患者的 pCR,改善

DFS 和 OS。为进一步改善 IBC 患者的预后,今后的研究应着眼于探索更多更特异的治疗靶点。

5 炎性乳腺癌的切除、前哨淋巴结活检及乳房重建

IBC 由于皮肤受侵犯,不适于进行保留皮肤的根治切除术。根治术通常在新辅助治疗完成后 2~3 周进行。皮肤的炎性样改变应已完全消退,否则应考虑加用术前局部放射治疗。根治术时切除的皮肤范围既要广,又要保证无张力皮肤缝合,否则妨碍术后放射治疗。必要时,可做皮瓣移植。

腋窝淋巴结状态是评估预后的重要指标。前哨淋巴结活检(sentinal lymph node biopsy, SLNB)通常用于临床上腋窝淋巴结阴性的非 IBC 患者,尤其是未接受新辅助化疗的患者。但大多数 IBC 患者(55%~85%)腋窝淋巴结阳性^[1]。IBC 患者的癌细胞可能阻塞淋巴管从而阻止了 SLNB 示踪剂进入淋巴结,影响评估前哨淋巴结的准确性。此外,新辅助化疗可能改变淋巴系统结构和功能,导致 SLNB 假阴性达 11%~18%^[28]。因此对 IBC 患者做 SLNB 不合适,需要进行腋窝淋巴结清扫来提高局部控制率。近年来超声引导细针穿刺已有效地用在临床上淋巴结阴性的患者,较可靠地证实淋巴结转移情况,从而指导临床治疗方案^[29]。

出于对 IBC 皮肤淋巴管侵犯以及肿瘤复发的考虑,目前对 IBC 患者进行即刻乳房重建存在争议^[30]。同时 IBC 患者术后放射治疗会造成重建乳房外形改变,影响重建乳房的美学效果^[31]。因此,多数学者认为 IBC 患者不适合即刻乳房重建,而应延期进行。

综上所述,近来的研究和临床实践已提高了 IBC 患者的预后,但还不理想。今后需要对 IBC 浸润转移的分子机制进行广泛深入的研究,为进一步提高 IBC 的预后奠定基础。

【关键词】 乳腺肿瘤;转移相关基因;新辅助化疗;靶向治疗

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the Surveillance, Epidemiology and End Results program at National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 966-975.
- [2] Yang WT, Le Petross HT, Macapinlac H, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. Breast Cancer Res Treat, 2008, 109: 417-426.
- [3] Anderson WF, Chu KC, Chang S, et al. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinomas: distinct clinicopathologic entities? J Clin Oncol, 2003, 21: 2254-2259.
- [4] Lê MG, Arriagada R, Bahi J, et al. Are risk factors for breast cancer similar in women with inflammatory breast cancer and in those with non-inflammatory breast cancer? Breast, 2006, 15: 355-362.

- [5] Colpaert CG, Verrmeulen PB, Benoy I, et al. Inflammatory breast cancer shows angiogenesis with high endothelial proliferation rate and strong E-cadherin expression. *Br J Cancer*, 2003, 88: 718-725.
- [6] Tomlinson JS, Alpaugh ML, Barsky SH, et al. An intact overexpressed E-cadherin/ α , β -catenin axis characterizes the lymphovascular emboli of inflammatory breast carcinoma. *Cancer Res*, 2001, 61: 5231-5241.
- [7] Alpaugh ML, Tomlinson JS, Ye Y, et al. Relationship of sialyl-Lewis(x/a) underexpression and E-cadherin overexpression in the lymphovascular embolus of inflammatory breast carcinoma. *Am J Pathol*, 2002, 161: 619-628.
- [8] Bieche I, Lerebours F, Tozlu S, et al. Molecular profiling of inflammatory breast cancer: identification of a poor-prognosis gene expression signature. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 6789-6795.
- [9] Van der Auwera I, Van Laere SJ, Van den Eynden GG, et al. Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus noninflammatory breast cancer by real-time reverse transcriptase-PCR gene expression quantification. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 7965-7971.
- [10] He Y, Rajantie I, Pajusola K, et al. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. *Cancer Res*, 2005, 65: 4739-4746.
- [11] Kleer CG, Griffith KA, Sabel MS, et al. RhoC-GTPase is a novel tissue biomarker associated with biologically aggressive carcinomas of the breast. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 93: 101-110.
- [12] Kleer CG, Zhang Y, Pan Q, et al. WISP3 and RhoC guanosine triphosphatase cooperate in the development of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2004, 6: R110-R115.
- [13] Van Laere S, Van der Auwera I, Van den Eynden G, et al. Distinct molecular phenotype of inflammatory breast cancer compared to non-inflammatory breast cancer using Affymetrix-based genome-wide gene-expression analysis. *Br J Cancer*, 2007, 97: 165-174.
- [14] Van Laere SJ, Van der Auwera I, Van den Eynden GG, et al. NF- κ B activation in inflammatory breast cancer is associated with oestrogen receptor downregulation, secondary to EGFR and/or ErbB2 overexpression and MAPK hyperactivation. *Br J Cancer*, 2007, 97: 659-669.
- [15] Xiao Y, Ye Y, Yearsley K, et al. The lymphovascular embolus of inflammatory breast cancer expresses a stem cell-like phenotype. *Am J Pathol*, 2008, 173: 561-574.
- [16] Shirakawa K, Tsuda H, Heike Y, et al. Absence of endothelial cells, central necrosis, and fibrosis are associated with aggressive inflammatory breast cancer. *Cancer Res*, 2001, 61: 445-451.
- [17] Lerebours F, Bieche I, Lidereau R. Update on inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2005, 7: 52-58.
- [18] Hennessy BT, Gonzalez Angulo AM, Hortobagyi GN, et al. Disease-free and overall survival after pathological complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer*, 2006, 106: 1000-1006.
- [19] Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer*, 2007, 110: 1436-1444.
- [20] Yalamanchili K, Lalmuanpuui J, Waheed F, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in stage IIIB inflammatory breast cancer. *Anticancer Research*, 2008, 28: 3139-142.
- [21] Somlo G, Frankel P, Chow W, et al. Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose-intense chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1839-1848.
- [22] von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, et al. Clinical response after two cycles compared to HER-2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative

- chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res*, 2008, 10:1-11.
- [23] Mina L, Soule SE, Badve S, et al. Predicting response to primary chemotherapy: gene expression profiling of paraffin-embedded core biopsy tissue. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 103:197-208.
- [24] Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24:1831-1838.
- [25] Baselga J, Semiglazo V, Manikhas GM, et al. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH(Neoadjuvant Herceptin) phase III trial. *Eur J Cancer Suppl*, 2007, 5:193.
- [26] Kaufman B, Trudeau M, Awada A, et al. Lapatinib monotherapy in patients with HER-2-overexpressing relapsed or refractory inflammatory breast cancer: final results and survival of the expanded HER-2⁺ cohort in EGF103009, a phase II study. *Lancet Oncol*, 2009, 4:581-588.
- [27] Cristofanilli M, Boussen H, Baselga J, et al. A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as a neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer(IBC). *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 100: s5.
- [28] Hidar S, Bibi M, Gharbi O, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer. *Int J Surg*, 2009, 2:1-7.
- [29] Davis JT, Brill YM, Simmon S, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of clinically negative lymph nodes versus sentinel node mapping in patients at high risk for axillary metastasis. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13:1545-1552.
- [30] Singletary SE. Surgical management of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol*, 2008, 35:72-77. oncology consideration. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9:820-821.

(收稿日期:2009-06-15)

(本文编辑:罗承丽)

肖春花. 炎性乳腺癌分子研究及治疗进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2010, 4(2):155-161.