

乳腺癌研究进展专题

· 综述 ·

基底细胞样乳腺癌的研究进展

仲雷 张建国 王永胜

近年来,乳腺癌已经成为威胁女性生命健康的恶性肿瘤之首。随着对乳腺癌生物学行为研究的不断深入,学者们逐渐发现原发性乳腺癌无论在组织形态、免疫表型,还是治疗敏感度上都存在着很大的差异性,是一种高度异质性的恶性肿瘤。因而,目前临床常用的组织形态学分类已经不能完全满足现有诊治的全面需求。人类基因组计划、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SPN)计划的完成和基因芯片技术的不断完善,为乳腺癌的分子分型提供了更为确切的科学基础,同时也为乳腺癌患者个体化治疗提供了更为精确的诊治依据。基底细胞样乳腺癌(basal-like breast carcinoma, BLBC)是乳腺癌分子分型中的一种特殊亚型,因其基因表型独特且恶性程度高、预后差,近年来已成为国内外乳腺癌研究的热点之一。

1 乳腺癌分型、分类的特点

人类乳腺癌是起源于乳腺各级导管或腺泡的上皮组织的一种恶性肿瘤。目前国内外关于乳腺癌的组织学分类标准繁多,尚无统一标准。1983 年中国乳腺癌病理分类协作组根据组织形态学改变将乳腺癌分为非浸润性、早期浸润、浸润性和其他少见类型癌 4 大类,其中浸润性癌又分为特殊型和普通型。2003 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)公布了新的乳腺肿瘤组织学分类,将非浸润性癌划入癌前病变一类,不设早期浸润癌类,乳腺真正的癌仅指浸润性癌,各种浸润性癌只做分型,不再分类,并对乳腺肿瘤从流行病学、临床、病理、治疗、预后及遗传学等多方面进行了解释。新版 WHO 分类虽然有许多优点,但其中也有一些值得进一步探讨与商榷的问题。该分类整体性、系统性较欠缺;某些肿瘤的命名与归类不近合理;新版分类回避了以往 WHO 分类中一些常见而传统的病变,在应用新分类诊断这些病变时往往无所适从;没有强调正确病理诊断、分型、分期必须的基本条件。目前国内病理学工作者在实际工作中应用此新分类方法正处于学习、理解、掌握标准、结

基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(11541149)

作者单位:150086 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第二医院乳腺外科(仲雷、张建国);250177 济南,山东省肿瘤医院乳腺中心(王永胜)

通信作者:张建国, E-mail: zhangjiang43@hotmail.com

合实际的接轨过渡阶段。但随着肿瘤学研究的进展,逐渐发现临床分期和病理类型都相同的乳腺癌患者,采用同一种治疗方案,治疗的敏感性和预后常存在很大差异性,这种差异性被广泛认为是由于乳腺癌关键基因的异常表达所造成的。这使得乳腺癌的组织病理学分类方法面临巨大的挑战,在分子水平上对乳腺癌进行分类,使患者临床个体化治疗受益最大成为必然。

伴随对人类疾病与基因表达关系研究的不断深入,2000 年 Perou 等^[1]采用基因芯片技术首次对人类乳腺组织标本进行基因表达谱分析,并利用聚类分析方法根据基因表达谱的差异对乳腺癌进行了分子分型。随后的进一步深入研究^[2],对多组基因芯片数据进行了比较,根据 cDNA 组织芯片基因表型将乳腺癌分为 5 种分子亚型,即腺腔 A 型(luminal subtype A)、腺腔 B 型(luminal subtype B)、正常乳腺样型(normal breast-like subtype)、HER-2 过表达型(HER-2 over-expression subtype)以及基底细胞样型(basal-like subtype)。其中每一种分型都具有独立的生物学行为和临床预后^[3]。这标志乳腺癌的现代临床病理学诊断已经从单纯的形态学诊断转入形态学与分子表达特征相结合的诊断。BLBC 是指具有基底细胞基因表型并且伴有不同程度的表达基底细胞角蛋白和(或)肌上皮标记物的乳腺癌,其具有独特的基因表型和形态特点。回顾性研究证实,BLBC 患者更易发生远处转移,无病生存期与总体生存率均较其他分子亚型的患者差^[4-5]。

2 基底细胞样乳腺癌的病理学特点

2.1 基底细胞样乳腺癌的形态学特点

研究发现,BLBC 具有一些独特的病理形态学特征,主要表现为:癌细胞呈合体细胞样,核仁明显,核分裂多见,核质比增大,呈巢状或片状排列,细胞间界限不清楚,组织学分级多为Ⅲ级;癌细胞呈膨胀性、推挤性、非浸润性生长,肿瘤与周围组织分界较清楚;癌细胞间缺乏腺管样结构,常伴有“缎带样”肿瘤结构及地图样坏死或粉刺样坏死,并组成所谓“腔道”结构;肿瘤中心胶原化瘢痕或出现无细胞性纤维化区,肿瘤周边或癌细胞之间有不同程度的淋巴细胞浸润,还常可见到透明细胞、梭形细胞及鳞状上皮分化^[6-7]。BLBC 的病理形态学特征目前还没完全认识清楚,所以上述特征并非出现在每一个病例中。

2.2 基底细胞样乳腺癌的免疫表型

基因表型研究发现,BLBC 常出现 17p、20p、20q 的扩增及 4q、7q、8q、13q、14q、16p、17q、19q 和 Xp 的缺失,尤其是特征性 16p、17q、19q 的缺失^[8]。尽管基因表型是鉴定 BLBC 的金标准,但鉴定成本昂贵,对标本质量要求较高,难以在临床工作中被常规使用。因此,寻找到能够替代基因表型分析的免疫组

组织化学标记物便成为诊断 BLBC 最好的途径之一。正常乳腺组织的结构功能单位为终末导管小叶单位。乳腺导管及小叶上皮系统由特化的两层上皮细胞衬覆,内层为腺上皮细胞,外层为基底/肌上皮细胞。成熟的腺上皮细胞表达腺上皮型细胞角蛋白,而基底/肌上皮细胞表达基底细胞角蛋白和肌上皮相关蛋白。目前,多数学者支持 BLBC 起源于干细胞,它具有向腺上皮和肌上皮双向分化潜能。因此, BLBC 在表达基底细胞型角蛋白的同时几乎全部表达腺上皮标记物^[9]。目前,研究发现与 BLBC 相关的标记物主要包括以下几大类:基底细胞角蛋白(如 CK5、CK5/6、CK7、CK14 和 CK17),肌上皮相关蛋白[如 p63、calponin、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)和 CD10]^[10],细胞移动和黏附相关分子[如 P2 钙粘素、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)14、laminin5 和 fascin],肿瘤抑制基因[如 p53 和神经生长因子受体(nerve growth factor receptor, NGFR)]^[11],酪氨酸激酶受体[如 MET、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和 Kit],干细胞相关蛋白(nestin)以及膜转换蛋白(caveolin)等。近年来,多数研究支持典型 BLBC 的免疫表型为 ER、PR 和 c-erbB-2 阴性,即三联阴性(triple negative),同时表达基底细胞型角蛋白(包括 CK5/6、CK14 或 CK17),并认为 CK5/6 是其中确定 BLBC 最有效的标记物^[12]。但也有研究显示部分 BLBC 并非完全符合三联阴性^[13]。因此,在实际工作中也有部分学者采用 ER、c-erbB-2 二联阴性,与一种基底细胞型细胞角蛋白阳性(CK5、CK5/6、CK14 或 CK17)作为鉴定 BLBC 的标准^[14]。

3 基底细胞样乳腺癌的临床特点

根据基因芯片表达谱分析, BLBC 约占全部乳腺癌的 8%~20%,占高级别乳腺癌的 25%左右^[15]。曾经认为 BLBC 患者多发生于年轻人,但最近几项基于免疫组织化学的大样本研究显示 BLBC 患者平均年龄在 47.7~55.0 岁,国内一项研究报道 BLBC 患者的平均年龄为 50.0 岁^[16]。因此 BLBC 患者是否比其他乳腺癌患者发病年龄早尚不完全清楚。BLBC 作为一个独立分子亚型的最重要意义在于它特殊的生物学行为和不良的临床预后。无论是基因表达谱还是免疫表型, BLBC 的临床行为都具有较高的增殖活性和高度的侵袭性。在年龄、淋巴结状态及组织学分级一致的情况下,更易早期复发及转移,其临床缓解期和总生存期要明显缩短^[17]。进一步研究发现, BLBC 的转移方式与其他乳腺癌也不尽相同,它较少转移到腋窝淋巴结和骨,而更倾向于通过血行转移至脑和肺^[18]。这也在一定程度上解释了其临床预后较差的原因。

尽管目前许多研究结果还需进一步证实^[19-20],但已有的直接或间接证据都提示 BLBC 无论从临床特点还是治疗反应上都是具有异质性的肿瘤。目前临床上乳腺癌成熟可靠的治疗方法在 BLBC 患者治疗过程中面临巨大挑战。

因为这类患者对内分泌治疗不敏感,同时又没有相应的靶向治疗方法,这使得系统性化疗成为唯一的可能治疗方案。目前已有较多关于 BLBC 临床治疗的报道^[21],研究发现部分 BLBC 患者可能会从系统的化疗在中受益。Liedtke^[22]等研究发现,高剂量强度的化疗可能使化疗敏感型 BLBC 患者受益更大。另外,一些研究还发现部分 BLBC 患者对目前的乳腺癌常用化疗药物存在高度耐药性,这部分患者预后极差^[23]。近年来,有学者应用 BLBC 患者不同基因表达谱来预测其对新辅助化疗的敏感性,并取得了一定的成果^[24]。另外,由于在 BLBC 中 EGFR 的表达增高,抗 EGFR 单克隆抗体-西妥昔单抗(cetuximab)单药或联合卡铂应用的 II 期临床试验正在三阴性转移性乳腺癌患者中进行。EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼(gefitinib, Iressa)和埃罗替尼(erlotinib, Tarceva)的试验也正在进行中^[25]。目的都在于观察抑制 EGFR 的功能对 BLBC 的治疗效果,希望在靶向治疗 BLBC 方面有所突破^[26]。

BLBC 和遗传性 BRCA1 乳腺癌是一大类密切相关的病变,无论在形态学、基因表达谱还是免疫表型上都具有高度重叠性。BRCA1 基因在保持染色体基因组完整性、基因转录控制、细胞周期检测点调节、X 染色体失活和乳腺发育中都起着重要的作用^[27]。BRCA1 基因突变和 BRCA1 功能相关蛋白基因序列变化均可影响 BRCA1 的肿瘤抑制功能,导致乳腺癌的发生。研究发现,在散发性 BLBC 中,由于 BRCA1 启动子的异常甲基化和(或)BRCA1 抑制因子 ID4 的过表达,因而使 BRCA1-mRNA 和蛋白表达水平明显降低^[28]。另外,BLBC 与 BRCA1 相关性乳腺癌均存在较高频率的 X 染色体异常,特别是 X 染色体的单亲二体型伴 X 染色体小部分区域的高表达^[29]。这些均提示两种肿瘤可能具有某些相同的癌变机制和通路,这也为 BLBC 的治疗提供了新的思路——能否通过调控 BRCA1 通路来对 BLBC 实施治疗^[30]。

目前,国内外对 BLBC 的研究还并不充分,但相信伴随对乳腺癌分子基因表达谱分析及分子分型的应用,将会发现和鉴别出更多的组织类型和治疗的分子靶点,为乳腺癌患者个体化治疗提供更准确可靠的依据,乳腺癌患者的临床治疗将会收到更为理想的疗效。

【关键词】 乳腺肿瘤;基底细胞样

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Perou CM, Sorlie T, Eisen M B, et al. Molecular portrait of human breast tumors. *Nature*, 2000, 406: 747-752.
- [2] Kapp AV, Jeffrey SS, Lanferod A, et al. Discovery and validation of breast cancer subtypes. *BMC Genomics*, 2007, 8: 101.
- [3] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 2006, 295: 2492-2502.
- [4] Carey LA, Dees EC, Sawyer LR, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer

- subtypes. Clin Cancer Res, 2007, 13: 2329-2334.
- [5] Fulford LG, Reis Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. Breast Cancer Res, 2007, 9: R4.
- [6] Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathol, 2006, 19: 264-271.
- [7] Fulford LG, Easton DF, Reis Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. Histopathology, 2006, 49: 22-34.
- [8] Jones C, Nonni A V, Fulford L, et al. CGH analysis of ductal carcinoma of the breast with basaloid /myoepithelial cell differentiation. Br J Cancer, 2001, 85: 422-427.
- [9] Laakso M, Loman N, Borg A, et al. Cytokeratin 5/14 -positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors. Mod Pathol, 2005, 18: 1321-1328.
- [10] Paredes J, Lopes N, Milanezi F, et al. P-cadherin and cytokeratin 5: useful adjunct markers to distinguish basal-like ductal carcinomas in situ. Virchows Arch, 2007, 450: 73-80.
- [11] Olivier M, Langerod A, Carrieri P, et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1794 patients with breast cancer. Clin Cancer Res, 2006, 12: 1157-1167.
- [12] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res, 2004, 10: 5367-5374.
- [13] Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, et al. p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. Virchows Arch, 2005, 447: 688-694.
- [14] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res, 2004, 10: 5367-5374.
- [15] Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. Breast Cancer Res, 2007, 9: R65.
- [16] 皋岚湘, 杨光之, 丁华野, 等. 基底细胞样性浸润性乳腺癌病理形态观察. 中华病理学杂志, 2008, 37: 83-87.
- [17] Rakha EA, Reis Filho JS, Ellis O. Basal-like breast cancer: a critical review. J Clin Oncol, 2008, 26: 2568-2581.
- [18] Hicks DG, Short SM, Prescott NL, et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. Am J Surg Pathol, 2006, 30: 1097-1104.
- [19] Finn RS, Dering J, Ginther C, Wilson CA, et al. Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basal-type/triple-negative breast cancer cell lines growing *in vitro*. Breast Cancer Res Treat, 2007, 105: 319-326.
- [20] Huang F, Reeves K, Han X, et al. Identification of candidate molecular markers predicting sensitivity in solid tumors to dasatinib: rationale for patient selection. Cancer Res, 2007, 67: 2226-2238.
- [21] Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, et al. Triple-negative breast cancer: current status and future directions. Ann Oncol, 2009, 20: 1913-27.
- [22] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol, 2008, 26: 1275-1281.
- [23] Diallo-Danebrock R, Ting E, Gluz O, et al. Protein expression profiling in high-risk breast cancer patients treated with high-dose or conventional dose-dense chemotherapy. Clin Cancer Res, 2007, 13: 488-497.
- [24] Lin Y, Lin S, Watson M, et al. A gene expression signature that predicts the therapeutic response of the basal-like breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat, 2009, 123: 691-699.
- [25] Rakha EA, El Sayed ME, Green AR, et al. Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. Histopathology, 2007, 50: 434-438.
- [26] Burness ML, Grushko TA, Olopade OI. Epidermal growth factor receptor in triple-negative and Basal-like breast cancer: promising clinical target or only a marker? Cancer J. 2010, 16: 23-32.
- [27] Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. Nature, 2000, 408: 429-432.

- [28] Turner NC, Reis Filho J S, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*, 2007, 26: 2126 - 2132.
- [29] Richardson AL, Wang ZC, De Nicolo A, et al. X chromosomal abnormalities in the basal-like human breast cancer. *Cancer Cell*, 2006, 9: 121 - 132.
- [30] Murphy CG, Moynahan ME. BRCA Gene Structure and Function in Tumor Suppression: A Repair-Centric Perspective. *Cancer J*, 2010, 16: 39-47.

(收稿日期: 2010-02-11)

(本文编辑: 明佳)

仲雷, 张建国, 王永胜. 基底细胞样乳腺癌的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2010, 4 (6): 638-643.