

· 综述 ·

乳腺癌相关成纤维细胞的研究进展

陈珊珊 姚和瑞

恶性肿瘤严重威胁着全人类的健康与生命。近年来,肿瘤基础研究领域的一个重要进展是发现肿瘤微环境对肿瘤生物学行为的调控,即不再认为肿瘤的发生、发展仅与肿瘤细胞有关,而是肿瘤细胞与间质成分构成的肿瘤微环境相互作用的结果。肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts, TAFs)是肿瘤间质的主要成分,参与肿瘤的结构支持并可分泌多种细胞因子。越来越多的研究者认为 TAFs 不仅仅是肿瘤结构的机械性支持,而且通过多种信号途径直接参与肿瘤的发生及发展。笔者就 TAFs 的来源、功能及其在乳腺癌中的作用进行综述。

1 TAFs 的来源及特征

1.1 TAFs 的来源

(1)20 世纪 90 年代的研究已证实,间质内的成纤维细胞在难以修复的组织损伤或慢性炎症等因素刺激下可活化为 TAFs;血管平滑肌细胞和周细胞亦可转化为 TAFs^[1]。(2)近几年研究发现,发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的肿瘤细胞^[2]以及内皮细胞也可能转化成为 TAFs^[3]。肿瘤细胞发生 EMT,并通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)下调上皮钙黏着蛋白(E-cadherin)的表达,促使上皮细胞向间质细胞转化。(3)来源于骨髓的 CD34⁺干细胞也可转化成为 TAFs。Quante 等^[4]的最新研究证实至少有 20% 的 TAFs 来源于骨髓及间充质干细胞。

1.2 TAFs 的特征

形态及标志:TAFs 的形态与正常成纤维细胞相似,呈长梭形,核不规则,细胞质中含有多种收缩纤维蛋白、丰富的粗面内质网、细胞间连接和纤维连接蛋白(fibronectin, FN)。TAFs 可合成分泌蛋白质、胶原纤维、弹性纤维、网状纤维及有机基质等,除表达间质细胞的标志物波形蛋白(vimentin)外,还表达其特征性标志物平滑肌肌动蛋白 α (α -smooth muscle actin, α -SMA)。这是其

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.03.013

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30973505,30945201);广东省科技计划资助项目(2009B030801005);广州市科技计划资助项目(2009Y-C011-1)

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤科

通信作者:姚和瑞, E-mail: yaoherui@163.com

与正常成纤维细胞的本质性区别。

基因和染色体状态:TAFs 常携带突变的抑癌基因,如第 10 号染色体缺失的同源性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, PTEN)、P53 (protein 53) 基因,并出现杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)^[5]。P53 突变被认为与乳腺癌蒽环类化疗疗效不佳及耐药有关。Kurose 和 Neta 等在浸润性乳腺癌的间质成纤维细胞中发现约有 30% 的 TAFs 发生 PTEN^[6]及 P53 点突变^[6-7]。Weber 等^[8]则在乳腺癌易感基因 1/2(breast cancer susceptibility protein 1/2, BRCA1/2) 阳性乳腺癌 TAFs 中发现 EGFR 突变,提示 TAFs 可能与肿瘤酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)治疗的敏感性有关。1998 年 Macintosh 等^[9]在 18 例人类前列腺癌活检标本中检测出发生 LOH 的 TAFs,同时约 33% 的癌旁成纤维细胞中也出现 LOH。随后在乳腺癌^[10]、结肠癌^[11]、卵巢癌^[12]等多种肿瘤中也发现 TAFs 存在 LOH。另外,与癌旁成纤维细胞相比,TAFs 常存在不同程度的染色体缺失、复制及重排^[13]。Qiu 等^[14]通过单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)基因芯片研究分析,在部分卵巢癌患者的 TAFs 中发现第 22 号染色体缺失,并在乳腺癌 TAFs 中发现第 7、10 号染色体扩增。

2 TAFs 的活化与生物学功能

2.1 TAFs 的活化

2.1.1 创伤、慢性炎症、缺氧及电离射线的作用:TAFs 在损伤及慢性炎症刺激下可被活化。在修复及炎症反应中起着关键性作用的 TGF- β 可上调成纤维细胞 α -SMA 的表达^[15]。缺氧可诱导腱糖蛋白-C(tenascin-C, TN-C) 表达,从而通过 Ras/促分裂素原活化蛋白激酶(Ras/ mitogen-activated protein kinases, Ras/MAPK)及 Wnt 等多种信号通路调控肿瘤间质的结构及状态,使 TAFs 活化^[16]。Ohuchida 等^[17]提出,电离射线可致成纤维细胞活化、正常细胞癌变并发生局部浸润与转移。这可能与射线诱导 TGF- β 活化而引起间质结构和成分改变有关。

2.1.2 衰老及内分泌失衡:老化的成纤维细胞可出现胶原蛋白增生及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达的改变,从而活化并诱导癌基因异常表达。雌、孕激素可通过调节神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)及 TGF- β 的合成和分泌以激活成纤维细胞,从而调控肿瘤-间质反应。

2.1.3 肿瘤细胞的直接作用以及基因突变或染色体异常:肿瘤细胞可通过产

生血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、FGF、白细胞介素-1 刺激成纤维细胞活化并分泌 HGF, 激活 c-Met 通路, 以促进肿瘤增殖、浸润及远处播散。家族性结肠息肉病患者存在腺瘤样结肠息肉易感基因(adenomatous polyposis coli, APC)突变, 体内的成纤维细胞存在 10、18 号染色体缺失。Hosein 等^[13]在原代乳腺癌 TAFs 中发现染色体缺失和重排, 而在同一病例的癌旁成纤维细胞则未发现此现象。

2.2 TAFs 的生物学功能

正常成纤维细胞在炎症及创伤刺激下激活, 通过分泌胶原蛋白、FN 及 MMPs 等成分, 参与调节炎症及创伤修复, 修复完成后迅速恢复常态。1999 年 Olumi 等^[18]在前列腺癌中证实 TAFs 能通过分泌 MMPs、TN-C 及透明质酸等因子促进正常上皮癌变。之后在乳腺及膀胱动物模型中也发现类似的现象。随后, Kaminski 等^[19]进一步证实 TAFs 可分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)、FGF、PDGF、HGF 及 MMPs 等因子, 刺激前列腺癌细胞的增殖、迁移和转移。TAFs 也可增加核 β -链蛋白(β -catenin)及 TN-C 表达以激活 Wnt 通路, 并上调 HGF/c-Met 通路, 增强结肠癌细胞的侵袭性^[20]。HGF 可作用于内皮细胞的 c-Met, 直接引起血管内皮细胞增殖和迁移。HGF 与其受体 c-Met 结合后可致多种蛋白磷酸化, 激活一系列信号并产生促细胞分裂、迁移、分化以及抑制细胞凋亡等生物学作用, 因此 TAFs 可通过 HGF 参与肿瘤的发生、发展。

TAFs 还可通过分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、FGF、HGF、TGF- β 和 MMP-2 等因子诱导 EMT 以增强肿瘤细胞的侵袭性^[21]。TAFs 可分泌间质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)与其特异性趋化因子受体-4(chemokine receptor 4, CXCR4)相互作用, 促进肿瘤生长^[22]。SDF-1 还可上调 PDGF 的表达, 与 VEGF 共同促进前列腺癌及难治性淋巴瘤等肿瘤的血管生成^[23]。此外, TAFs 还能增强前列腺癌细胞的球囊形成能力, 促进干细胞特性改变^[24]。肿瘤细胞发生迁移时, 其细胞外连接缺失, 运动能力显著增强。TAFs 可通过分泌成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)直接或间接溶解与其相邻的肿瘤细胞外基质, 参与肿瘤间质重建, 促进肿瘤的局部浸润及远处侵袭。Zhang 等^[25]还认为卵巢上皮癌中 TAFs 数量的多少与疾病恶性程度、淋巴结及大网膜转移率、肿瘤微血管及淋巴管密度密切相关。Ohuchida 等^[17]研究发现放射治疗诱导活化的 TAFs 可促进胰腺癌的浸润及远处转移, 这可能与电离射线所致 c-Met 表达升高以及 TGF- β 1 的活化有关。

3 TAFs 在乳腺癌中的作用

3.1 TAFs 与乳腺癌的发生、发展及远处转移

过去的研究已证实受电离射线诱导活化的 TAFs 可促进正常乳腺、前列腺及膀胱上皮发生恶性转化。TAFs 可旁分泌 HGF 增加正常小鼠乳腺癌的发生率,而运用 HGF 的中和抗体阻断其作用后,由 TAFs 诱导的乳腺癌细胞集落的形成明显减少,这说明 TAFs 主要通过 HGF 来促进乳腺癌的发生^[26]。原代乳腺癌 TAFs 比正常乳腺成纤维细胞更能促进乳腺癌的生长及增殖^[27]。TAFs 亦可通过旁分泌 HGF,激活其特异性受体 c-Met 磷酸化,促进乳腺癌细胞增殖及侵袭。TGF- β 对肿瘤的生长具有双重作用。许多肿瘤过表达的 TGF- β 可促进肿瘤的发展及转移。而 TAFs 可旁分泌 TGF- β 诱导基因损伤,刺激乳腺癌细胞的增殖。

乳腺癌常见的转移部位淋巴结、肺、骨髓等组织器官 CXCR4 高表达,这间接说明 SDF-1 可能与乳腺癌远处转移有关^[28]。也有研究直接证实 CXCR4 阳性表达与乳腺癌淋巴结及远处转移相关并影响预后^[29]。TAFs 还可上调 FN 的异构体增强肿瘤的迁移能力,间接增强 HGF/c-Met 信号通路的表达,促进乳腺癌的骨髓微转移^[30]。此外,TAFs 旁分泌的 TGF- β 1 能激活肿瘤细胞内的活化素受体样激酶 5 (activin receptor-like kinase 5, ALK5)、P38 及 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等通路,刺激乳腺癌生长及转移^[31]。

3.2 TAFs 与乳腺癌 EMT 及干细胞特性

EMT 在胚胎发育、创伤修复以及肿瘤转移等过程中起着重要作用,并可能促进肿瘤细胞干性改变。Giannoni 等^[32-33]研究发现 TAFs 可分泌 TGF- β 、MMPs 等诱导炎症微环境,通过核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 及 MAPK 等多种信号通路途径促进乳腺癌细胞 EMT、改变肿瘤干细胞特性,释放活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS),并增强其远处播散的能力。TAFs 也可通过 SDF-1/CXCR4 轴促进乳腺癌 CD44⁺/CD24⁻干细胞比例升高,与其共培养的乳腺癌细胞具有更强的成瘤能力,然而其机制尚未明确^[33]。

3.3 TAFs 与乳腺癌血管生成及治疗耐受

TAFs 分泌的 SDF-1 不仅直接与乳腺癌细胞 CXCR4 受体结合以促进肿瘤生长,而且将大量内皮祖细胞募集到癌巢中,促进血管生成^[22]。SDF-1 还能激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路,从核酸及蛋白水平上调 VEGF 表达。阻断 Akt 信号通路的活化或运用 CXCR4 拮抗剂均可降低 VEGF 蛋白表达,抑制乳腺癌的血管生成及增殖^[34]。Tang 等^[35]研究发现 TAFs 可通过 MMPs 诱导乳腺癌细胞

表达 VEGF, 阻断 MMPs 可显著降低 VEGF 的表达。

TAFs 分泌的 FN、VEGF、TGF- β 1 和白介素-10 等可增强肿瘤对化疗的耐受。通过 CD8⁺T 细胞介导的靶向成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP) 杀伤 TAFs 后, 可显著逆转多药耐药乳腺癌细胞的生长及转移^[36]。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 抵抗的肿瘤常表现为 CD44⁺/CD24⁻的干细胞表型并发生 EMT。而 TAFs 参与信号通路的激活能抵消 EGFR-TKIs 抗 EGFR 及 MAPK 通路的作用, 促进肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 耐受^[37]。Mercier 等^[38]证实 TAFs 可通过视网膜母细胞瘤基因(retinoblastoma, RB) 通路显著下调人窖蛋白(Caveolin-1, Cav-1) 的表达以促进乳腺癌对他莫昔芬的耐受, 从而影响内分泌治疗的预后, 同时运用 Cav-1 替代疗法可显著逆转 TAFs 的增殖并防止 RB 磷酸化, 从而增强他莫昔芬的疗效。TAFs 和 Cav-1 蛋白表达减少还与乳腺癌的高复发及淋巴结转移相关^[39]。如前所述接受放射治疗后的胰腺癌 TAFs 可能促进肿瘤的浸润及转移, 而关于乳腺癌尚未见类似文献报道。

4 结语

肿瘤微环境中的 TAFs 能促进乳腺癌的发生、发展及转移, 并与肿瘤血管生成以及治疗耐受密切相关。然而, 目前相关研究尚停留于现象阶段, TAFs 促进 EMT、肿瘤干细胞特性、肿瘤血管生成及治疗耐受等机制尚未完全明了。

肿瘤的发生、发展是多种因素在复杂的肿瘤微环境中相互作用的结果。TGF- β 、SDF-1、MMPs 等因子在 TAFs 的活化及其发挥生物学功能方面起关键作用, 可成为今后 TAFs 研究的方向, 针对 TAFs 的靶向治疗无疑可为乳腺癌治疗开辟崭新的途径。综上所述, 靶向 TAFs 的乳腺癌治疗可从以下几方面入手: (1) 阻断 TAFs 发挥其生物学功能的 SDF-1/CXCR4 等信号通路以达到抗肿瘤的目的; (2) 拮抗 TGF- β 、MMPs 等因子以逆转 EMT, 从而预防及治疗肿瘤远处转移及肿瘤干细胞特性的改变; (3) 阻断 TAFs 介导的 Akt 信号通路可对抗肿瘤血管生成, 并使肿瘤血管正常化, 抑制肿瘤增殖; (4) 抑制 TAFs 分泌 VEGF、TGF- β 1 及 FN 等因子以增强肿瘤对化疗等治疗的敏感性。

深入研究 TAFs 与乳腺癌之间相互作用的机制对进一步认识乳腺癌的生物学行为至关重要, 也可为乳腺癌的治疗提供更多可能, 从而为乳腺癌的临床治疗提供更新的靶点。

【关键词】 乳腺肿瘤; 成纤维细胞; 肿瘤微环境

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Ronnov-Jessen L, van Deurs B, Celis JE, et al. Smooth muscle differentiation in cultured human breast gland stromal cells [J]. *Lab Invest*, 1990,63(4): 532-543.
- [2] Mimeault M, Batra SK. Interplay of distinct growth factors during epithelial-mesenchymal transition of cancer progenitor cells and molecular targeting as novel cancer therapies[J]. *Ann Oncol*, 2007,18(10): 1605-1619.
- [3] Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, et al. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts[J]. *Cancer Res*, 2007,67(21): 10123-10128.
- [4] Quante M, Tu SP, Tomita H, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2011,19(2): 257-272.
- [5] Campbell I, Qiu W, Haviv I. Genetic changes in tumour microenvironments[J]. *Journal Pathol*, 2011,223(4): 450-458.
- [6] Kurose K, Gilley K, Matsumoto S, et al. Frequent somatic mutations in PTEN and TP53 are mutually exclusive in the stroma of breast carcinomas[J]. *Nat Genet*, 2002,32(3): 355-357.
- [7] Moskovits N, Kalinkovich A, Bar J, et al. p53 attenuates cancer cell migration and invasion through repression of SDF-1/CXCL12 expression in stromal fibroblasts[J]. *Cancer Res*, 2006,66(22): 10671-10676.
- [8] Weber F, Fukino K, Sawada T, et al. Variability in organ-specific EGFR mutational spectra in tumour epithelium and stroma may be the biological basis for differential responses to tyrosine kinase inhibitors[J]. *Br J Cancer*, 2005,92(10): 1922-1926.
- [9] Macintosh CA, Stower M, Reid N, et al. Precise microdissection of human prostate cancers reveals genotypic heterogeneity[J]. *Cancer Res*, 1998,58(1): 23-28.
- [10] Fukino K, Shen L, Matsumoto S, et al. Combined total genome loss of heterozygosity scan of breast cancer stroma and epithelium reveals multiplicity of stromal targets[J]. *Cancer Res*, 2004,64(20): 7231-7236.
- [11] Wernert N, Löcherbach C, Wellmann A, et al. Presence of genetic alterations in microdissected stroma of human colon and breast cancers[J]. *Anticancer Res*, 2001,21(4A): 2259-2264.
- [12] Tuhkanen H, Anttila M, Kosma VM, et al. Frequent gene dosage alterations in stromal cells of epithelial ovarian carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2006,119(6): 1345-1353.
- [13] Hosein AN, Wu M, Arcand SL, et al. Breast carcinoma-associated fibroblasts rarely contain p53 mutations or chromosomal aberrations[J]. *Cancer Res*, 2010,70(14): 5770-5777.
- [14] Qiu W, Hu M, Sridhar A, et al. No evidence of clonal somatic genetic alterations in cancer-associated fibroblasts from human breast and ovarian carcinomas[J]. *Nat Genet*, 2008,40(5): 650-655.
- [15] Casey TM, Eneman J, Crocker A, et al. Cancer associated fibroblasts stimulated by transforming growth factor beta1 (TGF-b1) increase invasion rate of tumor cells: a population study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008,110(1): 39-49.
- [16] Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2006,244(2): 143-163.
- [17] Ohuchida K, Mizumoto K, Murakami M, et al. Radiation to stromal fibroblasts increases invasiveness of pancreatic cancer cells through tumor-stromal interactions[J]. *Cancer Res*, 2004,64(9): 3215-3222.
- [18] Olumi AF, Grossfeld GD, Hayward SW, et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium[J]. *Cancer Res*, 1999,59(19): 5002-5011.
- [19] Kaminski A, Hahne JC, Haddouti EM, et al. Tumour-stroma interactions between metastatic prostate cancer cells and fibroblasts[J]. *Int J Mol Med*, 2006,18(5): 941-950.
- [20] Le NH, Franken P, Fodde R. Tumour-stroma interactions in colorectal cancer: converging on beta-catenin activation and cancer stemness[J]. *Br J Cancer*, 2008,98(12): 1886-1893.
- [21] Wels J, Kaplan RN, Rafii S, et al. Migratory neighbors and distant invaders: tumor-associated niche cells[J]. *Genes Dev*, 2008,22(5): 559-574.
- [22] Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion[J]. *Cell*, 2005,121(3): 335-348.

- [23] Shimoda M, Mellody KT, Orimo A. Carcinoma-associated fibroblasts are a rate-limiting determinant for tumour progression [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2010,21(1): 19-25.
- [24] Liao CP, Adisetiyo H, Liang M, et al. Cancer-associated fibroblasts enhance the gland-forming capability of prostate cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2010,70(18): 7294-7303.
- [25] Zhang Y, Tang H, Cai J, et al. Ovarian cancer-associated fibroblasts contribute to epithelial ovarian carcinoma metastasis by promoting angiogenesis, lymphangiogenesis and tumor cell invasion[J]. *Cancer Lett*, 2011,303(1): 47-55.
- [26] Tyan SW, Kuo WH, Huang CK, et al. Breast cancer cells induce cancer-associated fibroblasts to secrete hepatocyte growth factor to enhance breast tumorigenesis[J]. *PLoS ONE*, 2011,6(1): e15313.
- [27] Hawsawi NM, Ghebeh H, Hendrayani SF, et al. Breast carcinoma-associated fibroblasts and their counterparts display neoplastic-specific changes[J]. *Cancer Res*, 2008,68(8): 2717-2725.
- [28] Dewan MZ, Ahmed S, Iwasaki Y, et al. Stromal cell-derived factor-1 and CXCR4 receptor interaction in tumor growth and metastasis of breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2006,60(6): 273-276.
- [29] 许建华, 叶凯, 郑正荣, 等. 乳腺癌趋化因子受体 CXCR4 的表达及其意义[J]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2009,3(3): 309-316.
- [30] Nicola MH, Bizon R, Machado JJ, et al. Breast cancer micrometastases: Different interactions of carcinoma cells with normal and cancer patients' bone marrow stromata[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2003,20(5): 471-479.
- [31] Stuelten CH, Busch JI, Tang BW, et al. Transient tumor-fibroblast interactions increase tumor cell malignancy by a TGF-beta mediated mechanism in a mouse xenograft model of breast cancer[J]. *PLoS ONE*, 2010,5(3): e9832.
- [32] Giannoni E, Bianchini F, Calorini L, et al. Cancer associated fibroblasts exploit reactive oxygen species through a proinflammatory signature leading to epithelial mesenchymal transition and stemness[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011,14(12): 2361-2371.
- [33] Huang M, Li Y, Zhang H, et al. Breast cancer stromal fibroblasts promote the generation of CD44(+)CD24(-) cells through SDF-1/CXCR4 interaction[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010,29: 80.
- [34] Liang Z, Brooks J, Willard M, et al. CXCR4/CXCL12 axis promotes VEGF-mediated tumor angiogenesis through Akt signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007,359(3): 716-722.
- [35] Tang Y, Nakada MT, Kesavan P, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer stimulates tumor angiogenesis by elevating vascular endothelial cell growth factor and matrix metal loproteinases[J]. *Cancer Res*, 2005,65(8): 3193-3199.
- [36] Loeffler M, Kruger JA, Niethammer AG, et al. Targeting tumor-associated fibroblasts improves cancer chemotherapy by increasing intratumoral drug uptake[J]. *J Clin Invest*, 2006,116(7): 1955-1962.
- [37] Mink SR, Vashistha S, Zhang W, et al. Cancer-associated fibroblasts derived from EGFR-TKI-resistant tumors reverse EGFR pathway inhibition by EGFR-TKIs[J]. *Mol Cancer Res*, 2010,8(6): 809-820.
- [38] Mercier I, Casimiro MC, Wang CG, et al. Human breast cancer-associated fibroblasts (CAFs) show caveolin-1 downregulation and RB tumor suppressor functional inactivation-Implications for the response to hormonal therapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008,7(8): 1212-1225.
- [39] Witkiewicz AK, Dasgupta A, Sotgia F, et al. An absence of stromal caveolin-1 expression predicts early tumor recurrence and poor clinical outcome in human breast cancers[J]. *Am J Pathol*, 2009,174(6): 2023-2034.

(收稿日期:2010-12-21)

(本文编辑:罗承丽)

陈珊珊,姚和瑞. 乳腺癌相关成纤维细胞的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2012,6(3): 315-321.