

## · 综述 ·

## 炎性乳腺癌诊治进展

罗舟 章佳新 符德元 祝玉祥 崇梅红

炎性乳腺癌(inflammatory breast cancer, IBC)是一种少见的局部晚期乳腺癌,约占乳腺恶性肿瘤发病率的1%~6%<sup>[1]</sup>。自1924年Lee<sup>[2]</sup>首次运用“炎性”一词描述临床上一类乳腺皮肤红肿、橘皮样改变且预后差的乳腺病变以来,临床上对IBC的认识不断深入,目前临床上将IBC主要分为原发性IBC和继发性IBC两类。原发性IBC是指起病初期就已累及乳腺皮肤使得乳腺皮肤表现出红、肿、热、痛等炎性特征的乳腺癌;继发性IBC主要指在原发性IBC、已存在癌性肿块、非IBC乳腺癌术后局部复发的基础上因疾病进展而导致皮肤红肿、皮温升高伴橘皮样变的乳腺恶性肿瘤<sup>[3]</sup>。

约有50% IBC患者临床体检、影像学检查无法发现明显肿块,且因与乳腺炎存在相似的临床表现,使得IBC的及时诊断存在困难,并且因IBC疾病进展快、恶性程度高等原因,大约30% IBC患者确诊时已发生远处转移<sup>[4]</sup>。

随着以蒽环类为主化疗方案、放射治疗、分子靶向治疗等多学科联合治疗,IBC患者预后情况有所改善。本文对于近年来IBC诊治进展进行简要综述,以探求IBC合理的治疗方案指导临床实践、改善IBC患者的预后。

## 1 病理诊断

IBC是一个临床诊断名称,不是一个独立的病理诊断类型,其组织学类型无特殊性,各种组织学类型的乳腺癌都可见IBC。IBC特征性的临床表现是因肿瘤栓子阻塞了真皮淋巴管导致的。虽然需要活组织检查明确病理诊断及真皮淋巴管内癌栓情况,但IBC的诊断主要基于临床表现,且只有不足70%的IBC患者真皮淋巴管内可见癌栓<sup>[5]</sup>,故真皮淋巴管内见癌栓并不是IBC诊断的必要条件。

免疫组织化学检查发现,大多数的IBC患者

表现为HER-2扩增型和三阴性乳腺癌<sup>[3,6]</sup>。激素受体缺失也是IBC患者预后较差的原因之一。

IBC是一种发展迅速、转移潜能高的乳腺恶性肿瘤,研究显示大约70%的患者确诊时其疾病还局限在患侧乳腺及同侧区域淋巴结范围内,其中55%~85%患者已经发生腋窝淋巴结的转移<sup>[7]</sup>。

## 2 IBC治疗

1974年以前,IBC的治疗主要以局部治疗为主(手术或放射治疗),当时IBC患者预后极差,5年OS不足5%,中位生存时间约为15个月,IBC因此被称作对患者的死亡宣判<sup>[8]</sup>。其后经过30多年的不断探索,临床上对于IBC患者的治疗趋向于多学科联合诊治,治疗模式也从单纯的局部治疗转变为联合治疗模式。研究表明近20年来IBC患者预后情况有所改善,但相对于非IBC局部晚期乳腺癌患者,其预后仍然较差<sup>[9]</sup>。

### 2.1 化疗

IBC乳房皮肤真皮层淋巴管大量癌栓,大多数患者伴有腋窝淋巴结严重转移,导致手术无法保证乳房皮肤切缘阴性,并且腋窝淋巴结清扫难度较大,故目前推荐先行术前新辅助化疗,以达到局部降期和清除全身微小转移灶的目的,为后期手术提供条件。

临床上应用于IBC术前新辅助治疗的化疗方案主要以蒽环类化疗药为基础的化疗方案,主要包括4个周期氟尿嘧啶+多柔比星+环磷酰胺(FAC)→4个周期紫杉醇/多西他赛(P/T)、4个周期表柔比星+环磷酰胺(EC)→4个周期多西他赛(T)、多西他赛+表柔比星(TE)等。究竟哪一种方案能够获得更高的临床缓解率,研究发现TE方案与FAC方案疗效相当,FAC序贯紫杉类药物治疗相对FAC方案虽然临床缓解率相当(82%比74%),但前者能获得更高的pCR率(25%比10%),并且能够延长激素受体阴性IBC患者的中位生存时间和DFS间<sup>[10]</sup>,这提示蒽环类药物序贯紫杉类药物治疗方案更适合IBC患者的术前治疗。术前化疗是否有效是IBC患者评价患者预后

的重要因素( $P=0.003$ ),术前化疗无反应患者相对完全缓解 IBC 患者( $HR=5.76$ ; 95%  $CI$ : 2.09 ~ 15.84) 以及部分缓解患者( $HR=3.40$ ; 95%  $CI$ : 1.27 ~ 9.10) 有更高的死亡风险<sup>[11]</sup>。既然 IBC 是一类恶性程度高、转移潜能强的疾病,那么是否可以通过增大化疗药物剂量、增加化疗次数来提高患者的疗效? 法国 PEGASE 系列研究结果给出了否定的答案: 经过术前化疗达到 pCR 的患者能够获得更好的预后,但是增加化疗次数(>4 次)或加大化疗剂量并不能提高 pCR 率 OS,反而会加重骨髓抑制等化疗毒性<sup>[12]</sup>。如何进一步改善 IBC 患者的预后,术后维持化疗是否能够成为一种选择,2000 年开始的 PEGASE 07 3 期临床试验正在进行,结果尚未公布。然而对于术前化疗无反应的患者,有研究认为术后更换无交叉耐药的化疗方案进一步治疗能够改善此类患者的预后<sup>[13]</sup>。

IBC 是一种高转移潜能的局部晚期乳腺癌,全身辅助治疗明显改善了 IBC 患者的预后,但相对非 IBC 乳腺癌患者预后仍较差<sup>[14]</sup>,如何提高化疗疗效还需进一步研究和探索。

## 2.2 手术

大多数 IBC 患者确诊时已伴有腋窝淋巴结的转移。一项由多个国家乳腺癌专家经过多年研究和讨论达成的共识指出,乳腺癌改良根治术是经过术前化疗后唯一推荐的手术方式,同时指出在无法保证皮肤切缘阴性的前提下就接受手术是不恰当的治疗选择,对于此类患者建议行术前放疗治疗后再决定是否行后续手术,并且保留乳房手术只应在临床试验的情况下进行<sup>[15]</sup>。最近的一项研究结果则显示对于新辅助化疗反应良好的 IBC 患者可以选择行乳腺癌保留乳房手术<sup>[16]</sup>,只是此项研究结果受限于其样本量较少,还有待更多的研究结果确认。尽管腋窝淋巴结清扫对于 IBC 患者是合理的选择,但是前哨淋巴结活组织检查是否适用于 IBC 患者还存在争议。

手术治疗对于患者能够带来多大的生存获益? 近期的一项研究指出: 综合治疗模式中手术治疗能够有效控制局部复发( $P=0.04$ ),并不能提高生存率和延长 DFS<sup>[17]</sup>。早期的研究结果显示,在化疗反应不佳的人群中手术能够有效控制局部复发率(手术组 16.3% 比非手术组 35.7%),差异有统计学差异<sup>[18]</sup>,那么可以引申出的猜想就是: 对于经过新辅助化疗得到很好临床缓解的 IBC 患者,可以不需要接受手术治疗,只需接受放疗治疗,并且这样的临床选择可以保持乳房的外观。但是 IBC 患者化疗后接受手术治疗可

以清除原发灶、降低肿瘤负荷,所以对于以上猜想是否可行,还需进一步研究证实。对于 IV 期 IBC 患者,研究证明手术治疗是能够提高患者的生存率( $P<0.0001$ )和延缓疾病进展( $P<0.0001$ )的<sup>[19]</sup>。

手术治疗是 IBC 综合治疗中重要组成部分,其能够有效控制局部复发,但是如何根据 IBC 患者的不同情况选择适当的手术处理方式仍是需要慎重考虑的问题。

## 2.3 放射治疗

根据 2014 年《NCCN 乳腺癌指导实践指南》,局部晚期乳腺癌患者需要接受放射治疗。IBC 患者的放射治疗分为术前或术后放疗,其照射区域都应含患侧胸壁/乳房、同侧腋窝、锁骨区、内乳区。考虑术前放疗治疗增加术后皮瓣坏死可能,故术前放疗主要用于术前化疗无法保证切缘阴性的患者,推荐患侧乳房术前照射剂量 60 ~ 90 Gy,淋巴引流区域的照射剂量: 无淋巴转移推荐 50 Gy,淋巴转移患者 60 ~ 63 Gy<sup>[20-21]</sup>。放射治疗策略也有传统的每天一次照射、每天两次照射等多种形式,如何选择尚无理论实践依据,还需进一步研究证实。

## 2.4 靶向治疗

15% ~ 25% 乳腺癌患者的 HER-2 基因过表达,IBC 患者 HER-2 基因过表达比例相对较高<sup>[22]</sup>。曲妥珠单抗是作用于 HER-2 的分子靶向药物,研究表明联合曲妥珠单抗抗体的术前辅助化疗 pCR 率达到 32.7% ~ 48.4%<sup>[23-24]</sup>,显著高于未联合曲妥珠单抗抗体治疗组的 19.3%<sup>[25]</sup>。拉帕替尼同样是一种作用于表皮生长因子的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可作为曲妥珠单抗抗体治疗失败的另一选择。最近的一项研究显示,对于 HER-2 阳性的转移性乳腺癌一线治疗,拉帕替尼联合紫杉醇效果要弱于曲妥珠单抗抗体,表现为较短的疾病进展时间和更严重的不良反应<sup>[26]</sup>,故在联合用药选择中,还是推荐曲妥珠单抗抗体作为一线治疗药物。

HER-2 基因过表达能够激活下游 VEGF 的表达<sup>[27]</sup>,贝伐珠单抗是抑制 VEGF 的药物,可以作为 IBC 治疗的一种选择。BEVERLY-2 试验结果显示,入组的 52 例 IBC 患者接受术前 4 个周期氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺序贯 4 个周期多西他赛新辅助治疗(4 个周期 FEC→4 个周期 T),贝伐珠单抗(15 mg/kg, 1 ~ 8 个周期,每 3 周 1 次,共 24 周)、曲妥珠单抗(5 ~ 8 个周期,每 3 周 1 次),其中 33 例(63.5%)患者



达到 pCR<sup>[28]</sup>,提示联合贝伐珠单抗克隆抗体的术前辅助治疗是一种有效地治疗方案,可作为 HER-2 阳性 IBC 患者术前治疗的选择。

靶向治疗药物的联合应用明显提高了 IBC 患者术前化疗缓解率,显著提高了 pCR 率,患者预后也因此得到改善,但是曲妥珠单抗克隆抗体所带来的心功能损伤等危害也是临床注意的问题。

## 2.5 内分泌治疗

IBC 患者的内分泌治疗原则与非 IBC 乳腺癌患者原则一致,但是考虑到 IBC 恶性程度较高,以及基于 ATAC 和 BIG-198 研究结果<sup>[29-30]</sup>,对于绝经前患者的内分泌治疗策略还是推荐行卵巢功能抑制(手术、放射治疗、药物去势)+芳香化酶抑制剂,但疗效有待研究证实。

## 3 预后

随着化疗方案的创新和新药的应用,IBC 患者的预后是否得到了相应的改善? 2007 年 M. D. Anderson 癌症中心对于 1975~2005 年收治的 398 例 IBC 患者按收治时间分成 1974~1979 年、1980~1989 年、1990~1999 年、2000~2005 年共 4 组,研究结果显示,治疗的进步并没有显著改善 IBC 患者的预后,中位生存时间约 4.2 年,中位 DFS 约 2.3 年<sup>[31]</sup>,但相对于 1974 年以前已明显改善。然而近期一项基于 SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Registry) 中心数据的研究结果则显示近 20 年来,随着治疗手段的提高,IBC 患者的预后得到了改善:其研究选取了从 1990~2010 年间的 7 679 例 III 期 IBC 患者,分成 1990~1995 年、1996~2000 年、2001~2005 年、2006~2010 年共 4 组,2 年肿瘤相关生存率分别为 62%、67%、72%、76% ( $P$  均  $< 0.0001$ ),IBC 患者死亡风险逐年减低 ( $HR=0.98$ , 95%  $CI:0.97 \sim 0.99$ ,  $P<0.0001$ )<sup>[32]</sup>。由于 SEER 研究随访时间短,只能反映短期内 IBC 患者的预后情况,所以以上两项研究结论并不冲突,提示治疗手段的进步改善了 IBC 患者短期生存,但长期生存并未得到明显提高。

由于 IBC 临床表现时常与乳腺炎难以鉴别,延误诊断使得患者未能及时治疗,但有研究表明延迟诊断(从首次就医至确诊 IBC 开始治疗,期限大于 60 d 为延迟)对患者的预后并没有明显影响<sup>[11]</sup>。发病年龄是 IBC 患者预后的影响因素:中位生存时间( $<50$  岁年龄组 56 个月比  $\geq 50$  岁年龄组 15.4 个月,  $P=0.05$ ),中位 DFS( $<50$  岁年龄组 32 个月比  $\geq 50$  岁年龄组 10.5 个月,  $P=$

0.03)<sup>[33]</sup>。Kolarevic 等<sup>[34]</sup>研究表明 IBC 对术前化疗的反应是预后的重要因素,与非 IBC 乳腺癌患者一样,pCR 是预后良好的影响因素。激素受体阳性及 HER-2 过表达是否为患者预后的指示因素尚存在争议。

## 4 结语

IBC 是一种恶性程度高、预后差的少见乳腺癌,经过近 30 年多年综合治疗的应用,患者的预后仍然较差,如何改善 IBC 患者的预后依然是摆在每一位临床医务工作者面前的难题,还需后期治疗策略的革新和更多新药的研发和应用,期待 IBC 患者能有更好的预后。

【关键词】 炎性乳腺肿瘤; 综合疗法; 预后

【中图法分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

## 参 考 文 献

- [1] Dawood S, Ueno NT, Valero V, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early [J]. Cancer, 2012, 118(4):1171-1172.
- [2] Lee BJ, Tannenbaum NE. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of the Memorial Hospital [J]. Surg Gynecol Obstet, 1924, 39:580-595.
- [3] Robertson FM, Bondy M, Yang W, et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(6):351-375.
- [4] Kumar N, Sayed S, Moloo Z, et al. Fine-needle aspiration in suspected inflammatory breast cancer: case series with emphasis on approach to specimen adequacy [J]. Acta Cytol, 2011, 55(3):239-244.
- [5] Dobbs J, Krishnamurthy S, Kyriash M, et al. Confocal fluorescence microscopy for rapid evaluation of invasive tumor cellularity of inflammatory breast carcinoma core needle biopsies [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 149(1):303-310.
- [6] Goldner B, Behrendt CE, Schoellhammer HF, et al. Incidence of inflammatory breast cancer in women, 1992-2009, United States [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(4):1267-1270.
- [7] Woodward WA, Debeb BG, Xu W, et al. Overcoming radiation resistance in inflammatory breast cancer [J]. Cancer, 2010, 116(11):2840-2845.
- [8] Bozzetti F, Saccozzi R, De Lena M, et al. Inflammatory cancer of the breast: analysis of 114 cases [J]. J Surg Oncol, 1981, 18(4):355-361.
- [9] Dawood S, Ueno NT, Valero V, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study [J]. Cancer, 2011, 117(9):1819-1826.
- [10] Sinclair S, Sandra SM. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer [J]. Cancer, 2010, 116(11):2821-2828.
- [11] Hoffman HJ, Khan A, Ajmera KM, et al. Initial response to

- chemotherapy, not delay in diagnosis, predicts overall survival in inflammatory breast cancer cases [J]. *Am J Clin Oncol*, 2014, 37(4):315-321.
- [12] Viens P, Tarpin C, Roche H, et al. Systemic therapy of inflammatory breast cancer from high-dose chemotherapy totargeted therapies [J]. *Cancer*, 2010, 116(11):2829-2836.
- [13] Horváth Z, Torday L, Hitre E, et al. Inflammatory breast cancer-comparing the effectivity of preoperative docetaxel-epirubicine protocol to conventional anthracycline-containing chemotherapy to achieve clinical benefit and complete pathological response [J]. *Pathol Oncol Res*, 2011, 17(3):541-550.
- [14] Ardavanis A, Scorilas A, Tryfonopoul D, et al. Multidisciplinary therapy of locally far-advanced or inflammatory breast cancer with fixed perioperative sequence of epirubicin, vinorelbine, and fluorouracil chemotherapy, surgery, and radiotherapy: long-term results [J]. *Oncologist*, 2006, 11(6):563-573.
- [15] Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer; consensus statement for standardized diagnosis and treatment [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3):515-523.
- [16] Bonev V, Evangelista M, Chen JH, et al. Long-term follow-up of breast conserving therapy in inflammatory breast cancer patients treated with neojuvant chemotherapy [J]. *Am Surg*, 2014, 80(10):940-943.
- [17] Abrous-Anane A, Savignoni A, Daveau C, et al. Management of inflammatory breast cancer after neo-adjuvant chemotherapy [J]. *Cancer Radiother*, 2011, 15(8):654-662.
- [18] Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 1997, 4(6):452-461.
- [19] Akay CL, Ueno NT, Chisholm GB, et al. Primary tumor resection as a component of multimodality treatment may improve local control and survival in stage IV inflammatory breast cancer [J]. *Cancer*, 2014, 120(9):1319-1328.
- [20] Scotti V, Desideri I, Meattini I, et al. Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(2):119-124.
- [21] Bourcier C, Pessoa EL, Dunant A, et al. Exclusive alternating chemotherapy and radiotherapy in nonmetastatic inflammatory breast cancer: 20 years of follow-up [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2):690-695.
- [22] Turpin E, Bieche I, Berthaeau P, et al. The increased incidence of ERBB2 over expression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer [J]. *Oncogene*, 2002, 21(49):7593-7597.
- [23] von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase II GeparQuattro study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12):2015-2023.
- [24] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. *Lancet*, 2010, 375(9712):377-384.
- [25] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33):5529-5537.
- [26] Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer; final results of NCIC CTG MA.31 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14):1574-1583.
- [27] Vermeulen PB, van Golen KL, Dirix LY. Angiogenesis, lymphangiogenesis, growth pattern, and tumor emboli in inflammatory breast cancer: a review of the current knowledge [J]. *Cancer*, 2010, 116(11):2748-2754.
- [28] Pierga JY, Petit T, Delozier T, et al. Neoadjuvant bevacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2-positive breast cancer (BEVERLY-2): an open-label, single-arm phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(4):375-384.
- [29] Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12):1135-1141.
- [30] Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(26):2747-2757.
- [31] Gonzalez-Angulo AM, Hennessy BT, Broglio K, et al. Trends for inflammatory breast cancer: is survival improving? [J]. *Oncologist*, 2007, 12(8):904-912.
- [32] Dawood S, Lei X, Dent R, et al. Survival of women with inflammatory breast cancer; a large population-based study [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(6):1143-1151.
- [33] Ahmed S, Lawrence J, Stewart JH, et al. Does age predict outcome in patients with inflammatory breast cancer? [J]. *Am Surg*, 2014, 80(8):E221-224.
- [34] Kolarevic D, Tomasevic Z, Dzodic R, et al. Clinical and pathological response to induction chemotherapy used as a prognostic factor in inflammatory breast cancer [J]. *J BUON*, 2012, 17(1):21-26.

(收稿日期:2015-05-30)

(本文编辑:宗贝歌)