

乳腺癌导管内干预的研究进展*

陈创^① 王冠楠^{①②} Saraswati Sukumar^② 汪媛^① 孙圣荣^①

摘要 随着对乳腺癌生物学行为的深入认识,乳腺癌的根治术正向微创术式转变。对于早期乳腺癌特别是乳腺导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)或癌前病变的患者,构建创伤性小、全身毒性低的干预措施是目前亟待解决的问题之一。乳腺癌导管内干预是通过乳腺天然的哺乳导管开口,借助合适的载体对乳腺导管系统病变进行诊疗干预,从而实现乳腺癌的微创治疗。将乳腺癌导管内干预与靶向治疗、内分泌治疗及免疫治疗等相结合,有望进一步提高精准治疗效果。结合我国乳腺癌患者临床病理特点,将纳米技术、分子影像技术及基因测序技术有机结合,进行乳腺癌导管内干预的机制研究,是临床应用、基础研究的重点内容之一。本文主要对乳腺癌导管内干预的研究进展进行综述。

关键词 乳腺癌 导管内干预 微创 纳米医学

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.04.370

Advances in intraductal therapy for breast cancer prevention and treatment

Chuang CHEN¹, Guannan WANG^{1,2}, Saraswati Sukumar², Yuan WANG¹, Shengrong SUN¹

Correspondence to: Shengrong SUN; E-mail: sun137@sina.com

¹Department of Breast and Thyroid Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; ²Department of Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore 21287, USA

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 8141781)

Abstract The understanding of the biological behavior of breast cancer has deepened, hence, local treatments for breast cancer have changed from resection to minimally invasive surgery. For patients with early breast cancer, constructing a minimally invasive intervention with low systemic toxicity is a problem, especially for cases involving precancerous lesions. Intraductal therapy for breast cancer, which is performed by inserting reagents through breastfeeding openings using suitable carriers, is a promising, accurate, and minimally invasive method for breast cancer prevention and treatment. The combination of intraductal therapy with new therapeutic strategies, such as targeted therapy, endocrine therapy, and immunotherapy, might improve the therapeutic effect. Moreover, the mechanisms of intraductal therapy for breast cancer incorporate nanotechnology, molecular imaging, and gene sequencing. Intraductal therapy is based on clinical and pathologic characteristics of Chinese breast cancer patients, and such characteristics must be determined prior to clinical application. This article mainly discusses the research progress of breast intraductal intervention.

Keywords: breast cancer, intraductal intervention, minimally invasive, nanotechnology

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,同时也严重威胁着全球女性的生存。据全球及中国癌症统计数据表明^[1-2],乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤,占新发癌症患者的25%。随着对乳腺癌生物学行为的深入认识及科技的进步,乳腺癌的诊疗取得了重大进步。乳腺导管内干预(intraductal therapy)是通过乳腺天然的哺乳导管开口,借助合适的载体对乳腺导管系统病变进行诊疗干预,实现乳腺疾病的微创诊疗。目前,最常应用于临床的是乳腺导管内镜,通过显微内镜对分支乳管病变进行诊疗。选择适宜的药物载体,通过乳腺导管给予药物或干预措施,有望实现对乳腺癌的预防及治疗。本文主要对乳腺癌导管

内干预进展进行综述。

1 乳腺癌导管内干预的理论基础

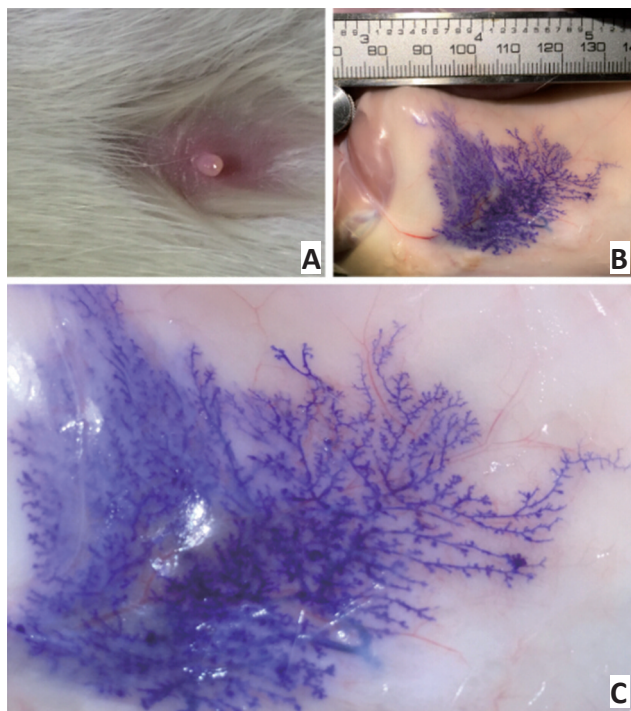
人类乳腺由15~20个乳腺导管-腺叶系统组成,汇聚于乳头,每个乳头包含5~9个乳管开口^[3-5]。大鼠及小鼠的乳腺解剖结构与人存在较大差异,大鼠为单一导管-腺叶系统(图1)。病变腺叶(sick lobe)理论提示^[5],乳腺癌是一种腺叶疾病(lobe disease),广泛存在于病变所属的整个导管系统中。根据该理论推测,单纯实施乳腺肿块的局部切除术并不足以切除所有病变,通过乳腺导管内干预将药物注入整个病变导管系统中,理论上有望实现乳腺癌的预防和治疗干预,特别是乳腺导管原位癌(ductal carcino-

作者单位:①武汉大学人民医院乳腺甲状腺外科(武汉市430060);②美国约翰霍普金斯大学医学院肿瘤学科

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81471781)资助

通信作者:孙圣荣 sun137@sina.com

ma in situ, DCIS) 或癌前病变 (如导管不典型增生或小叶原位癌)。因此, 乳腺癌导管内干预有望进一步实现乳腺癌预防及治疗的精准化及微创化, 提高患者的生存质量, 推动乳腺癌的个体化治疗。



A. Nipple; B. Mammary gland; C. Breast duct

图1 大鼠乳腺癌模型的导管内干预研究

Figure 1 Intraductal therapy for breast cancer in rat model

2 乳腺癌导管内干预的临床研究

近几十年来, 乳腺癌导管内干预一直是研究的目标之一。日本学者在甲基亚硝脒 (N-methyl-NV-nitrosourea, MNU) 诱导的大鼠乳腺癌动物模型中, 对乳腺导管内及腹腔内注射紫杉醇的疗效进行对比研究, 结果表明乳腺导管内给药组的乳腺癌发生率显著降低^[6]。Murata 等^[7]进行了 4-羟基他莫昔芬 (4-hydroxytamoxifen) 和脂质体多柔比星 (pegylated liposomal doxorubicin, PLD) 对乳腺癌导管内干预效果的研究。该研究在 MNU 诱导的大鼠乳腺癌模型和自发性 HER-2/neu 转基因小鼠乳腺癌模型中, 将 PLD 注入两种动物模型中的乳腺导管内, 在缩小肿瘤体积、消除癌前病变及预防新的病变出现等方面, 乳腺导管内干预组较静脉注射组疗效更佳, 且血清 PLD 水平显著较低, 无明显全身毒性反应及乳腺组织学改变。这些研究表明, 乳腺癌导管内干预有望作为早期乳腺癌治疗的一种新模式。Stearns 等^[8]进一步对临床常用卡铂 (carboplatin)、纳米紫杉醇 (nanoparticle-paclitaxel, Abraxane)、PLD、5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和氨甲喋呤 (methotrexate) 5 种化疗药物在乳腺癌导管内干预效果进行评估, 与对照组相比 5 种化疗药物的乳腺导管

内干预均可显著抑制乳腺癌的产生, 且均未观察到明显的毒性反应。该研究进一步证实了乳腺癌导管内干预的疗效, 为开展临床研究提供了依据。

此外, 另一研究通过乳腺导管内给药的方式, 证实了纳米包裹的姜黄素 (curcumin) 对乳腺癌的预防和治疗作用^[9]。哈佛大学的研究者将 RNA 干扰治疗与纳米技术结合, 通过乳腺导管内给药方式注入 siRNA-纳米颗粒复合物, 实现了对乳腺癌关键基因 HoxA1 的沉默, 从而预防肿瘤的发生^[10]。该研究的基因治疗为乳腺癌导管内干预应用提供了一种新方式。

在上述研究基础上, 对 15 例浸润性乳腺癌患者的乳腺导管内进行 PLD 给药的安全性临床研究, 将 3 个剂量 (2、5、10 mg) 的 PLD 分别注入单个乳头开孔中, 均未发现严重的血液毒性、皮肤毒性及疼痛等不良反应^[8]。该研究证实了乳腺癌导管内干预的临床应用的可行性。

Mahoney 等^[11]对 13 例 DCIS 患者进行了乳腺导管内 PLD 给药的可行性及安全性研究, 对病变区域乳腺导管注入 PLD, 6~8 周后行手术治疗, 结果表明患者的耐受性良好, 无明显严重不良反应。在乳腺癌患者的乳腺导管内进行 PLD 与卡铂给药的研究结果中发现, 该给药方式成功率较高, 患者耐受性良好, 并未发现明显严重不良反应。同时对 PLD 与卡铂的药物代谢动力学进行比较分析显示, 乳腺导管内注射卡铂 30 min 后即达到药物峰值, 且呈剂量依赖性, 而 PLD 吸收相对较慢, 可能更适宜于乳腺导管内给药^[12-13]。该研究为乳腺导管内干预的药物选择提供了参考。

3 乳腺癌导管内干预的基础研究

乳腺癌是一种异质性疾病, 而癌细胞及其微环境在异质性演变中具有重要作用, 构建适宜的乳腺癌模型体系, 有利于准确判断乳腺癌的生物学行为, 制定个体化的医疗策略^[14]。Behbod 等^[15]选择 3 种人乳腺导管原位癌细胞系 (MCF10DCIS.COM、SUM-225 和 FSK-H7), 并将其注入乳腺导管内中, 6~8 周后检测分析显示, 3 种人 DCIS 细胞系均成功实现了乳腺导管内生长, 部分侵入间质中; 亚型分析表明, 构建的乳腺癌模型保持了原有细胞系的亚型特点, 为研究乳腺癌分子亚型的差异和乳腺癌侵袭进展的机制提供了一个有效的方式。

Valdez 等^[16]通过乳腺导管内注射的方式, 将 8 例经处理的 DCIS 患者活检组织的悬浮细胞注入小鼠乳腺中, 构建人乳腺原位癌动物模型。在成功注射的 48 只小鼠乳腺腺体中, 共有 25 只 (52.1%) 小鼠乳腺腺体中出现人原位癌或不典型增生, 8 周后检测其分子谱表达并评估异质性差异, 25 只小鼠乳腺腺体中肿

瘤的分子表达率与人活检标本相似,进一步证实了该方法在保持癌细胞异质性方面的优势,有利于对乳腺癌异质性的研究。

最近,Sflomos等^[17]通过乳腺导管内注射的方式,不仅成功构建了多种乳腺癌细胞系的小鼠乳腺导管内模型,并且重点对ER阳性的MCF-7细胞系的乳腺导管内模型和乳腺脂肪垫模型的差异进行比较研究。该研究结果表明,乳腺导管内模型保持了ER阳性乳腺癌细胞的生物学行为特点,且可对内分泌治疗产生应答。进一步对两种模型的分子表征差异进行分析,发现3 249个差异基因,对基底标志物SLUG的作用也进行了深入分析,并在10例患者标本中进行验证,构建了个体化的乳腺癌导管内模型,为乳腺癌个体化治疗的实施提供了一种极具前景的临床模型。

4 结语及展望

数十年来,乳腺导管内干预的理念一直是临床研究人员关注的焦点之一,但在临床应用前仍有几个问题亟待解决^[7-8]。1)构建有效的乳腺导管内干预技术体系,包括乳腺导管内注射器械的改进,乳管开口的识别,乳管注射的数量以及注射适应证及时机等;2)筛选合适的药物和治疗靶点。Yoshida等^[18]将HER-2靶向药物曲妥珠单抗(trastuzumab)与 α 粒子放射性核素²²⁵Ac结合,形成trastuzumab-²²⁵Ac复合物,并评估其乳腺癌导管内干预的疗效。结果表明,乳腺导管内干预组疗效更为显著,且无明显肾毒性及体质量减轻;3)患者的选择及接受程度。不同临床分期及分子亚型患者的乳腺导管内干预措施及治疗周期等的选择尚有待研究。乳腺导管内干预安全性也值得深入研究。Chun等^[19]进行了动物乳腺导管内PLD干预的安全性模型研究。结果表明,乳腺导管内注射PLD后,可影响后代哺乳,且有产生恶性肿瘤的风险,可能不适于早期乳腺癌的治疗以及乳腺癌的预防;4)由于大鼠及小鼠的乳腺解剖结构与人存在较大差异,如何构建适宜的动物模型目前尚不清楚。应进一步探讨乳腺癌导管内干预的相关乳腺导管微环境及机制,实现动物模型研究与临床研究的统一。

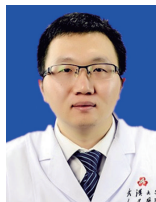
随着乳腺癌保乳术及前哨淋巴结活检技术的普及,乳腺癌患者的肿块局部切除向微创化转变是乳腺外科发展的方向之一。通过乳腺导管内干预实现乳腺癌的预防及癌前病变的治疗,构建创伤性小、全身毒性低的干预措施是目前亟待解决的问题。将乳腺导管内干预与靶向治疗、内分泌治疗及免疫治疗等治疗方式相结合,进一步提高精准治疗效果,是今后研究的方向之一。如何结合我国乳腺癌患者的临

床病理特点^[20],将纳米技术、分子影像技术^[21-22]及基因测序技术有机结合,进行乳腺癌导管内干预的机制研究,是深入认识乳腺癌异质性,推动乳腺癌个体化治疗的重点内容之一。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Love SM, Barsky SH. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited[J]. Cancer, 2004, 101(9):1947-1957.
- [4] Tot T. DCIS, cytokeratins, and the theory of the sick lobe[J]. Virchows Arch, 2005, 447(1):1-8.
- [5] Going JJ, Mohun TJ. Human breast duct anatomy, the 'sick lobe' hypothesis and intraductal approaches to breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 97(3):285-291.
- [6] Okugawa H, Yamamoto D, Uemura Y, et al. Effect of periductal paclitaxel exposure on the development of MNU-induced mammary carcinoma in female S-D rats[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 91(1):29-34.
- [7] Murata S, Kominsky SL, Vali M, et al. Ductal access for prevention and therapy of mammary tumors[J]. Cancer Res, 2006, 66(2):638-645.
- [8] Stearns V, Mori T, Jacobs LK, et al. Preclinical and clinical evaluation of intraductally administered agents in early breast cancer[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(106):106ra108.
- [9] Chun YS, Bisht S, Chenna V, et al. Intraductal administration of a polymeric nanoparticle formulation of curcumin (NanoCurc) significantly attenuates incidence of mammary tumors in a rodent chemical carcinogenesis model: Implications for breast cancer chemoprevention in at-risk populations[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(11):2242-2249.
- [10] Brock A, Krause S, Li H, et al. Silencing HoxA1 by intraductal injection of siRNA lipidoid nanoparticles prevents mammary tumor progression in mice[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(217):217ra2.
- [11] Mahoney ME, Gordon EJ, Rao JY, et al. Intraductal therapy of ductal carcinoma in situ: a presurgery study[J]. Clin Breast Cancer, 2013, 13(4):280-286.
- [12] Love SM, Zhang W, Gordon EJ, et al. A feasibility study of the intraductal administration of chemotherapy[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2013, 6(1):51-58.
- [13] Zhang B, Love SM, Chen G, et al. The safety parameters of the study on intraductal cytotoxic agent delivery to the breast before mastectomy[J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26(5):579-587.
- [14] Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, et al. Clinical management of breast cancer heterogeneity[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(7):381-394.
- [15] Behbod F, Kittrell FS, LaMarca H, et al. An intraductal human-in-mouse transplantation model mimics the subtypes of ductal carcinoma in situ[J]. Breast Cancer Res, 2009, 11(5):R66.
- [16] Valdez KE, Fan F, Smith W, et al. Human primary ductal carcinoma in situ (DCIS) subtype-specific pathology is preserved in a mouse intraductal (MIND) xenograft model[J]. J Pathol, 2011, 225(4):565-573.
- [17] Sflomos G, Dormoy V, Metsalu T, et al. A preclinical model for ER α -positive breast cancer points to the epithelial microenvironment as determinant of luminal phenotype and hormone response[J]. Cancer Cell, 2016, 29(3):407-422.
- [18] Yoshida T, Jin K, Song H, et al. Effective treatment of ductal carcino-

- ma in situ with a HER-2- targeted alpha-particle emitting radionuclide in a preclinical model of human breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(22):33306-33315.
- [19] Chun YS, Yoshida T, Mori T, et al. Intraductally administered pegylated liposomal doxorubicin reduces mammary stem cell function in the mammary gland but in the long term, induces malignant tumors[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 135(1):201-208.
- [20] Chen C, Sun S, Yuan JP, et al. Characteristics of breast cancer in Central China, literature review and comparison with USA[J]. Breast, 2016, 30:208-213.
- [21] Chen C, Peng J, Sun SR, et al. Tapping the potential of quantum dots for personalized oncology: current status and future perspectives [J]. Nanomedicine(Lond), 2012, 7(3):411-428.
- [22] Wang LW, Peng CW, Chen C, et al. Quantum dots-based tissue and in vivo imaging in breast cancer researches: current status and future perspectives[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 151(1):7-17.
- (2016-11-29 收稿)
(2017-02-06 修回)
(编辑:张侃 校对:郑莉)



作者简介

陈创 专业方向为乳腺导管内干预诊疗以及纳米多功能探针成像技术的临床应用和基础研究。
E-mail:99161305@qq.com

• 读者 • 作者 • 编者 •

高危型 HPV 载量与分型检测对宫颈高级别病变预测价值的 前瞻性队列研究

高危型人乳头瘤病毒(hrHPV)是子宫颈癌的主要致病因素,故 hrHPV 检测作为子宫颈癌筛查的重要方法已被广泛认可。如何筛查出真正的危险人群,以及 hrHPV 初筛阳性者分流方法的探索是目前研究的热点。《中国肿瘤临床》2016 年第 9 期“临床研究与应用”栏目中来自江西省妇幼保健院肿瘤科李隆玉教授的团队针对江西农村地区同一人群的病毒载量和亚型进行分析,比较 hrHPV 载量和 hrHPV 亚型检测对预测高级别病变的发生,以期发现真正的风险人群,为 hrHPV 初筛阳性患者的管理提供参考,特别是为经济落后地区的监测提供科学依据。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公告号(扫描文章下方二维码)查看。



——本刊编辑部