

## عوامل زمینه‌ساز سرطان التهابی پستان

دکتر حمیدرضا علیزاده اطاقور\*، دکتر سیدعباس میرمالک\*\*، دکتر مصطفی حسینی\*

دکتر مریم حاجی لو\*\*\*، ناهید محمد زاده\*\*\*\*، طلیعه زاهدی\*\*\*\*، کتایون رئیسی دهکردی\*\*\*\*

### چکیده:

انجمن سرطان آمریکا به طور تخمینی اعلام کرده است که سالانه ۲۰۰ هزار خانم به سرطان پستان مبتلا می‌شوند که در این میان ۷-۱ درصد آنان مبتلا به مهاجم‌ترین نوع آن یعنی سرطان التهابی پستان هستند. در ایران سرطان پستان شایعترین سرطان در بین زنان می‌باشد و ۲۱/۴ درصد از تمامی سرطان‌های زنان را شامل می‌شود. عوامل محیطی و ژنتیک در ایجاد این بیماری نقش مهمی دارند که می‌توان از شرایط محیطی مؤثر، افزایش سن، وضعیت اقتصادی اجتماعی و از عوامل ژنتیکی، نژاد و جهش را نام برد. بعضی سرطان‌های التهابی از نوع مجرای مهاجم هستند. تشخیص این نوع خاص از سرطان پستان به طور اخص به صورت کلینیکی است. ماموگرافی، سونوگرافی، MRI، PET/CT از جمله روش‌های تشخیصی در سرطان التهابی پستان هستند که هر کدام اطلاعاتی در زمینه‌ای خاص در اختیار ما قرار می‌دهد. امروزه پیشرفت‌هایی در ارتباط با رویکردهای درمانی آن اعم از شیمی درمانی قبل از عمل شده است که مشخصاً بقای بیماران سرطان التهابی پستان را افزایش داده است.

### واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، ماستکتومی

### زمینه و هدف

سرطان در بین زنان بوده است.<sup>۲</sup> انجمن سرطان آمریکا آمار سرطان پستان در آمریکا و در سال ۲۰۱۳ را اینچنین تخمین می‌زند:

- ۲۳۲۳۴۰ مورد جدید سرطان مهاجم پستان در خانم‌ها
- ۶۴۶۴۰ مورد جدید سرطان در جای مجاری پستان

سرطان پستان به سرطانی اطلاق می‌شود که از بافت‌های پستانی، اغلب از سلول‌های پوشاننده مجاری شیری (داکتال) و همچنین لوبول‌های اطراف مجاری (لوبولار) منشاء می‌گیرد.<sup>۱</sup> سرطان پستان ۲۲/۹ درصد تمام سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد و در سال ۲۰۰۸ مسبب ۱۳/۷ درصد مرگ‌های ناشی از

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک  
تلفن: ۸۸۷۸۷۵۶۱

Email: SAM@Mirmalek.net

\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)

\*\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

\*\*\* پزشک عمومی، دانشجوی دکتری تخصصی روانشناسی سلامت، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بین الملل کیش

\*\*\*\* دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

تاریخ وصول: ۱۳۹۲/۰۲/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۱۴

تشخیص این نوع خاص از سرطان پستان به طور اخص به صورت کلینیکی است که شایعترین یافته در آن قرمزی و تورم است که آن هم به علت مسدود شدن مسیر لنفاوی توسط سلول‌های آدنوکارسینوم است. به دلیل یافته‌های کلینیکی غیرمعمول آن معمولاً با التهاب پستان و تشخیص‌های دیگر اشتباه می‌شود که این مسأله منجر به تشخیص و درمان تأخیری بیماری خواهد شد.<sup>۱۳-۱۵</sup>

نبود یافته‌های بررسی آسیب‌شناسی تهاجم به عروق لنفاوی تشخیص سرطان التهابی پستان را کنار نمی‌گذارد و مبتلایان حتی بدون این یافته و با تشخیص کلینیکی، می‌بایست تحت درمان تهاجمی قرار گیرند.<sup>۱۶</sup>

از سال ۱۹۹۰ بروز سرطان التهابی پستان افزایش و بقاء مقدار اندکی بهبود یافته است. همچنین تفاوت‌های اساسی نژادی در زمینه‌های، سن هنگام تشخیص، میزان بروز برحسب سن و بقاء مشاهده شده است.<sup>۱۷</sup>

### عوامل زمینه‌ساز

شرایط محیطی و ژنتیک را می‌توان از فاکتورهای ایجاد این بیماری نام برد.

از جهت تأثیر عوامل محیطی سه مؤلفه مهم سن، وضعیت اجتماعی اقتصادی در این نوع سرطان قابل بررسی است که بدین صورت ارزیابی می‌شود:

سن: میزان سرطان التهابی پستان با افزایش سن تا ۶۵ سالگی افزایش می‌یابد و از آن سن به بعد با افزایش سن کاهش می‌یابد، در صورتی که میزان سرطان التهابی پستان با تهاجم موضعی وسیع به طور یکنواخت با افزایش سن افزایش می‌یابد.<sup>۱۸</sup>

در کل نسبت به سرطان پستان غیر التهابی، مبتلایان به این سرطان در سنین پایین‌تر تظاهر می‌یابند، با افزایش خطر متاستاز در زمان تشخیص همراه هستند و بقای کوتاه‌تری دارند.<sup>۱۹</sup>

وضعیت اجتماعی اقتصادی: سرطان التهابی پستان ارتباط تنگاتنگی با وضعیت اجتماعی اقتصادی فرد دارد، بطوری که با کاهش وضعیت اجتماعی اقتصادی شیوع آن افزایش می‌یابد.

نژاد: بطور مشخص این نوع سرطان در زنان آفریقایی آمریکایی و آفریقای شمالی و شرق میانه شایعتر است.<sup>۱۱</sup> نهایتاً مشخصه آسیب‌شناسی این نوع سرطان تهاجم سلول‌های کارسینوماتوز به عروق لنفاوی پوستی است.

• ۳۹۶۲۰ مرگ خانم‌ها بر اثر سرطان پستان<sup>۲</sup>  
انجمن سرطان آمریکا به طور تخمینی اعلام کرده است که سالانه ۲۰۰ هزار خانم به سرطان پستان مبتلا می‌شوند که در این میان ۷-۱ درصد آنان مبتلا به مهاجم‌ترین نوع آن یعنی سرطان التهابی پستان است.  
سرطان التهابی پستان بیماری نادر و بسیار مهاجم است که در آن سلول‌های سرطانی عروق لنفاوی را مسدود می‌کنند. بیشتر سرطان‌های التهابی پستان از نوع مجرای مهاجم هستند. این سرطان بسیار سریع رشد می‌کند و در زمان تشخیص مرحله III یا IV هستند. بعضی از ویژگی‌های دیگر سرطان التهابی در زیر آمده است:

- میانگین سنی ۵۷ سال
- در نژاد آفریقایی آمریکایی بیشتر از سفید پوستان
- در زنان چاق بیشتر دیده می‌شود
- گیرنده هورمونی منفی هستند (سه گیرنده منفی)<sup>۴-۶</sup>

### علائم

تورم، قرمزی و تغییرات پوستی (حفره‌دار شدن، رنگ ارغوانی، چین‌خوردگی و...) که بخش اعظم پستان مبتلا را درگیر می‌کند.

معمولاً فاقد توده است، اما می‌تواند توده حاوی مایع لمس شود. از دیگر علائم می‌توان به افزایش سریع اندازه پستان، احساس سوزش و سنگینی و همچنین دردناک بودن لمس پستان مبتلا اشاره کرد.<sup>۷ و ۸</sup>

سرعت رشد را می‌توان به عنوان عامل افتراق‌دهنده نوع اولیه این سرطان از نوع ثانویه دانست.<sup>۹</sup>

از آن جایی که سرطان التهابی پستان یکی از سرطان‌های نادر است، مطالعات کلینیکی بر روی آن بسیار دشوار است.<sup>۱۰</sup>

این نوع سرطان به مراتب مهاجم‌تر و کشنده‌تر از سایر سرطان‌های پستان است. گرچه چگونگی این سرعت پیشرفت و متاستاز نامشخص است، اما به نظر می‌رسد علت این کشنده بودن به طبیعت مهاجم این نوع سرطان، ارتباط مستقیم آن با سیستم لنفاوی و همچنین نبود توده قابل لمس در معاینه حین تشخیص برمی‌گردد.<sup>۹ و ۱۱</sup> یکی از تشخیص‌های افتراقی این بیماری لنفوم غیر هوچکین اولیه است که می‌تواند تظاهرات کاملاً مشابهی با سرطان التهابی پستان داشته باشد. ولی درمان و پیش‌آگهی آن کاملاً متفاوت است.<sup>۱۲</sup>

## ژنتیک

سرطان التهابی پستان یک سرطان آنوپلوئیدی پیشرفته، با جهش‌های فراوان و افزایش بیان در ژن P53، سطوح بالا و عملکرد نامناسب مولکول E-cadherin است.<sup>۲۰</sup> مولکول E-cadherin در توده‌های تومورال سرطان التهابی پستان بیان می‌شود.<sup>۲۱،۲۲</sup>

اگرچه در سایر انواع تومورها از دست دادن E-cadherin و کسب N-cadherin بخشی از فرآیند تبدیل اپی‌تلیالی به مزانشیمی می‌باشد که همراه با بیان فاکتورهای همانندسازی از جمله TWIST1 و SNAH نیز هست،<sup>۲۳-۲۵</sup> با این حال در سرطان التهابی پستان، E-cadherin همچنان در پیدایش تومور و بقاء نقش دارد.<sup>۲۶،۲۷</sup>

نشان داده شده است که بیان E-cadherin در توده‌های سرطان التهابی پستان همراه با افزایش بیان CDH1 بوده است که این ژن از طریق سرکوب بیان ZEB1 (یک سرکوبگر بیان E-cadherin) اثر خود را اعمال می‌کند.

همچنین این پروسه با سرکوب مسیر TGF-B (یک مسیر اصلی آپوپتوزیس) از طرق مختلف نیز همزمانی داشته است.<sup>۲۸</sup>

عملکرد نرمال P53 تحت دو مکانیزم مختل می‌شود:

- جهش مستقیم
  - جداسازی و تجزیه سیتوپلاسمی پروتئین‌ها
- بیشتر مطالعات شواهدی از افزایش بیان ژن c-erbB2 در این سرطان نشان نمی‌دهد. همچنین در بیان ژن‌های EGFR و cathepsin D، تفاوتی بین IBC و NIBC وجود ندارد.<sup>۲۰</sup> تحقیقات برای مشخص کردن ویژگی‌های بیوشیمیایی این سرطان مطرح‌کننده یافته‌های ذیل است:

- عدم بیان ژن‌های LIBC و WISP3
- افزایش بیان VEGF، bFGF و Flt-1 (با نقش رگ‌زایی و پرعروقی فراوان این تومورها)

- افزایش بیان مسیرهای Rho GTPase، افزایش تولید NF-kB<sup>۲۱،۲۵</sup> و caveolin-1, 2

فعال شدن NF-kB در IBC منجر به کاهش بیان گیرنده استروژن می‌شود که این امر بیانگر ارتباط متقابل ER و NF-kB می‌باشد. فعال شدن NF-kB تنها مختص IBC نبوده و در تمام تومورهای گیرنده منفی پستان یافت شده است.<sup>۲۹</sup>

- حذف لوکوس 8q24 (که با افزایش ریسک متاستاز همراه است) و همچنین می‌توان به عنوان عامل پیش‌آگهی ارزیابی شود.<sup>۲</sup>

- جهش ژن BRCA2 که باعث نوع فامیلی (مادر و دختر) می‌شود و بسیار خطرناک است.<sup>۳۰</sup>

- عدم بیان ژن LIBC (مستول فنوتیپ التهابی این سرطان)<sup>۳۱</sup>

- افزایش پروتئین معکوس بعلت افزایش فعالیت رسپتور تیروزین کیناز و Alk (Anaplastic Lymphoma Kinase)

- AMPK و PDK1 و Jak1\_stat3

## ویروس تومور پستانی انسانی (HMTV)

اخیراً در طی مطالعه‌ای این ویروس در ۷۱٪ از زنان آمریکایی مبتلا به IBC یافت شده است که با فنوتیپ بدخیم‌تری از سرطان نیز همراه بوده است.<sup>۳۲</sup>

مطالعه دیگری در این زمینه دو گونه (۴۶۲ و ۵۴۱) آنزیم RNase L (که به عنوان بیومارکر سرطان پروستات مرتبط با ویروس است) را در HBC مورد بررسی قرار داده است که تفاوتی بین IBC و NIBC در بیان این ژن وجود نداشت. همچنین گونه ۴۶۲ در نوع NIBC یافت نشد. بعلاوه شواهدی از ویروس HMTV در توده‌های IBC یافت نشد.<sup>۳۳</sup>

## روش‌های تشخیصی

به علت شباهت Locally Advanced Breast Cancer (LABC) و التهاب پستان به سرطان التهابی پستان تشخیص آن همواره مورد بحث بوده است.<sup>۳۴</sup>

سرطان التهابی پستان دارای ویژگی‌هایی است که تشخیص آن را از سرطان غیرالتهابی پستان افتراق می‌دهد که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- بالا S-phase fraction
- گرید بالا
- آنوپلوئیدی
- احتمال کمی گیرنده‌های هورمونی

گرچه همچنان ماموگرافی اولین تست تشخیصی درخواست شده توسط پزشکان در این زمینه است، اما روش‌های دیگر نیز مهم هستند که به آنها به اختصار خواهیم پرداخت.

علت ارجحیت ماموگرافی در این نکته است که نه فقط شواهد حمایت‌کننده از تشخیص را فراهم می‌کند، بلکه می‌تواند ضایعات داخل پستانی و توسعه موضعی و منطقه‌ای را نیز بررسی کند، ضمن آنکه هر دو پستان به صورت قرینه بررسی می‌شود. سونوگرافی هم التهاب را نشان می‌دهد اما

سرطان التهابی پستان از گذشته بطور قطع کشنده تداعی می شده است. درمان های موضعی (جراحی یا پرتو درمانی) باعث بهبود اندک نجات طولانی مدت بیماران شده است، در حالیکه درمان ترکیبی با افزایش چشمگیر این متغیر همراه بوده است، بطوری که امروزه یک سوم از مبتلایان نجات طولانی مدت خواهند یافت.<sup>۱۶</sup>

امروزه رویکردهای درمانی چند مدلی به نظر مناسبترین انواع رویکردها در این زمینه بحساب می آیند، بطوری که زمان و نقش جراحی، پرتو درمانی و شیمی درمانی هنوز جزء مسائل بحث برانگیز است.<sup>۳۹</sup>

بنظر می رسد که القاء شیمی درمانی می تواند یک علامت پیش بینی کننده باشد، بخصوص از آن جایی که بیمارانی که به القاء شیمی درمانی پاسخ نمی دهند در معرض خطر بالاتری از متاستازهای دوردست بخصوص در استخوان و سیستم اعصاب مرکزی هستند و بقای کوتاهتری خواهند داشت.<sup>۴۰</sup>

تحقیقات نشان می دهند که القاء شیمی درمانی استفاده شده قبل از درمان موضعی منطقه ای میزان بقای ۵ ساله را افزایش می دهند، البته این درمان با درمان های موضعی منطقه ای مثل جراحی یا پرتو درمانی بایستی همراه باشد. در مورد استفاده از شیمی درمانی کمکی هنوز مطالعات بیشتری لازم است. به نظر می رسد پیشرفت های درمانی بیشتر از طریق القای تشدید شده شیمی درمانی امکان پذیر است.<sup>۱۳</sup>

ترکیبات دارویی جدید در شیمی درمانی و یا شیمی درمانی دوز بالا به همراه پشتیبانی مغز استخوان اتولوگ در مورد افزایش بقای بیماران در دست بررسی است.<sup>۴۱</sup>

برای شروع بهترین درمان القاء شیمی درمانی بر پایه داروی آنتراسیکلین است.

پس از آن یک درمان موضعی (جراحی یا پرتو درمانی) بسته به نظر پزشک و شرایط بیمار تعیین می شود.<sup>۴۲ و ۴۳</sup>

از آنجایی که در برخی مطالعات نشان داده شده است که جراحی ماستکتومی که منجر به دست یافتن به یک حاشیه منفی شده است، قبل از پرتو درمانی، باعث افزایش بقا شده است<sup>۴۴</sup> و نیز در برخی دیگر میزان بقاء یکسان در بین این دو گروه را ذکر کرده اند،<sup>۴۵ و ۴۶</sup> در حال حاضر هر دو درمان فوق به عنوان درمان منطقی موضعی در نظر گرفته می شوند.

در بیمارانی که تحت عمل ماستکتومی قرار می گیرند، شواهد حاکی از آن است که برداشتن عقده لنفاوی پیش قراول، قابلیت پیشگویی درگیری عقده های لنفاوی زیر بغلی را ندارد و اگرچه عمل ماستکتومی در این افراد می بایست با برداشتن

برای توده ها و گره های لنفاوی تشخیصی تر است. نقش MRI هم از نقطه نظر تشخیصی و هم پایش بیمار هنوز نیز بحث برانگیز است.<sup>۳۵</sup>

اگرچه در هر صورت MRI نقش حیاتی در تشخیص های افتراقی بیماری دارد.

MRI های مکرر بخصوص تصاویر T2 weighted در این خصوص بسیار کمک کننده است.<sup>۳۵</sup>

توده های متعدد کوچک و ناهمگن و افزایش ضخامت منتشر پوست نکات کلیدی در MRI است که از ویژگی های مشخص سرطان التهابی پستان است که این ویژگی ها آن را از ماموگرافی متمایز ساخته است.<sup>۳۶</sup>

برای بیمارانی که به تازگی تشخیص سرطان التهابی پستان گذاشته شده است، PET/CT اطلاعات مهمی در ارتباط با درگیری غدد لنفاوی و مکان های غیر منتظره و متاستازهای دوردست در اختیار ما قرار می دهد. ضمن آن که استفاده از PET/CT برای مرحله بندی سرطان پستان در حال افزایش است.<sup>۳۷</sup>

در نهایت گرچه بیوپسی اطلاعات مهمی را برای تشخیص فراهم می کند، اما انجام آن برای تشخیص الزامی نیست.<sup>۱۴</sup>

بر اساس معیار بین المللی مؤلفه های زیر جهت تشخیص سرطان التهابی پستان در نظر گرفته شده است:

- شرح حال از شروع ناگهانی قرمزی، تورم و یا پوست پرتقالی شدن، گرمی پستان، با یا بدون لمس توده
- شرح حال از ترک خوردن، مسطح شدن یا فرو رفتگی نیپل ممکن است داده شود
- شرح حال از تشخیص التهاب پستان و عدم پاسخ به درمان آنتی بیوتیکی برای حداقل یک هفته
- شرح حال شکایت کمتر از ۶ ماه
- در معاینه درگیری حداقل یک سوم پستان به شکل قرمزی

- در معاینه لمس توده احتمالی با یا بدون لمس عروق لنفاوی موضعی منطقه ای با یا بدون نابهنجاری نیپل پستان

- تأیید آسیب شناسی به کمک بیوپسی سوزنی<sup>۳۸</sup>

## روش های درمانی

همان طور که ذکر شد سرطان التهابی پستان یک سرطان نادر است و به علت نادر بودن آن مطالعات آینده نگر در این زمینه بسیار مشکل است.

شد. این یافته می‌تواند مطرح‌کننده نقش رژیم درمانی فوق در محدود کردن گسترش سرطان باشد.<sup>۵۲</sup>

### پیش‌آگهی

- تهاجم لنفاوی (مهمترین)
- علائم التهابی شدید
- رسپتور هورمونی منفی
- جهش p53
- مبتلایان در سن پیش‌یائسگی

همگی اینها عوامل پیش‌آگهی بد هستند. همچنین سائز توده به عنوان عامل تعیین پیش‌آگهی در این سرطان مطرح نیست.<sup>۵۴-۵۶</sup>

### بحث و نتیجه‌گیری

همان‌طور که گفته شد سرطان التهابی پستان، سرطانی کاملاً کشنده است، ولی امروزه پیشرفت‌هایی در ارتباط با رویکردهای درمانی آن اعم از شیمی درمانی قبل از عمل شده است که مشخصاً بقای مریض‌های سرطان التهابی پستان را افزایش داده است.<sup>۲</sup> تشخیص این نوع خاص از سرطان پستان به طور اخص به صورت کلینیکی است که شایعترین یافته در آن قرمزی و تورم است که آن هم به علت مسدود شدن مسیر لنفاوی توسط سلول‌های تومور است.<sup>۱۳-۱۵</sup> از جهت تأثیر عوامل محیطی، دو فاکتور مهم سن و وضعیت اجتماعی اقتصادی در این نوع سرطان قابل بررسی است.<sup>۱۱</sup> ماموگرافی اولین تست تشخیصی درخواست شده توسط پزشکان در این زمینه است. سونوگرافی هم التهاب را نشان می‌دهد، اما برای توده‌ها و گره‌های لنفاوی تشخیصی‌تر است. نقش MRI هم از نقطه نظر تشخیصی و هم پایش بیمار هنوز نیز بحث برانگیز است.<sup>۳۵</sup> PET/CT اطلاعات مهمی در ارتباط با درگیری گره‌های لنفاوی و مکان‌های غیر منتظره و متاستازهای دوردست در اختیار ما قرار می‌دهد.<sup>۳۷</sup> امروزه رویکردهای درمانی چندمدلی به نظر مناسب‌ترین انواع رویکردها در این زمینه به حساب می‌آیند، بطوریکه زمان و نقش جراحی، پرتو درمانی و شیمی درمانی هنوز جزء مسائل بحث برانگیز است.<sup>۳۹</sup>

در بیماران سرطان التهابی پستان علی‌رغم درمان‌های ذکر شده کماکان میزان متاستازهای دوردست بالا است. حتی علی‌رغم استفاده از شیمی درمانی نتایج هم‌چنان پابرجا است بخصوص در بیماران با گیرنده‌های هورمونی مثبت.<sup>۵۶</sup> در نهایت حتی در بیمارانی که به شیمی درمانی

غدد لنفاوی زیربغل استاندارد همراه شود، نه عقده لنفاوی پیش‌قراول.<sup>۴۷</sup>

اگر در بیماری افزایش بیان ژن موتاسیون یافته HER2 وجود داشت، یک سال درمان با Trastuzumab انجام می‌دهیم. در بیمارانی که به شیمی درمانی با Trastuzumab پاسخ ندادند با Lapatinib درمان می‌شوند.

تحقیقات تأثیر Lapatinib را در کم کردن علائم بالینی بیمار از جمله درد در کوتاه مدت نشان داده است.<sup>۴۸</sup> امروزه درمان Lapatinib (tykerb) به تنهایی در حال بررسی می‌باشد.

هم‌چنین مطالعات نقش Trastuzumab و Lapatinib را در درمان سرطان التهابی پستان در بیماران (+)HER2 گزارش کرده‌اند.<sup>۴۹</sup>

بطور کلی اخیراً نقش ترکیبات سلولی مولکولی در روند درمانی و پیشگویی‌کننده پررنگ‌تر شده است.

۱. بطوری که نقش GLL1 (Glioma Associated Oncogene Hemologue) به عنوان یک استراتژی درمانی جدید برای بیماران نشان داده شده است.<sup>۵۰</sup>

۲. CTSB (Cystheineprothasecathespin B) یک علامت پیشگویی‌کننده برای غدد لنفاوی متاستاتیک در سرطان التهابی پستان است.<sup>۵۱</sup>

۳. تحقیقات جدید نقش HDAC (Histone Deacetylase) و SAHA (Suberoylanilidehydroxamic Acid) را در درمان سرطان التهابی پستان ذکر کرده‌اند.<sup>۵۲</sup>

۴. اینترلوکین-۶ در درمان سرطان التهابی پستان و بیماری‌های دیگر مثل آرتریت روماتوئید نقش مهمی دارند.

۵. MMPs (Matrix Metallo Protein) یک آنزیم تجزیه‌کننده پروتئین است که نقش مهمی در تهاجم و متاستاز سرطان ایفا می‌کند.

۶. مهارکننده Farnesyltransferase در مطالعات اخیر نشان از اثر داشتن بر بازگرداندن تغییرات فنوتیپی مهاجم در رده‌های سلولی با افزایش بیان ژن RhoC داشته است.<sup>۳۱</sup>

در یک مورد مبتلا به نوع وسیع سرطان التهابی پستان قبل از تزریق شریانی داروهای شیمی درمانی، DFUR ۱۲۰۰ میلی‌گرم به همراه ۱۲۰۰ MPA میلی‌گرم تزریق شد که منجر به بهبود قابل ملاحظه ضایعات التهابی پوست شد. این درمان با تزریق‌های داخل شریانی شیمی درمانی به طور پی در پی ادامه یافت که باعث محو کامل ضایعات پوستی گردید، اما روی توده اثری نداشت. ماستکتومی گسترده انجام

متأسفانه آمار دقیقی از شیوع این نوع سرطان در کشورمان در دسترس نیست. در تجربه چندین ساله جراحان مؤلفین این مقاله روش‌های درمانی مختلف مطروحه به کار رفته است، ولی با توجه به شیوع بسیار کم این نوع سرطان در کشورمان در مورد روش درمانی ارجح اجماع نظر وجود ندارد، ولی همگی اساس درمان را شیمی درمانی و مؤثر در افزایش بقای بیماران می‌دانیم.

پاسخ کامل یا نسبی داده‌اند در صورت عود موضعی درمان جراحی هم بقای آنان را افزایش نخواهد داد. بروز و شیوع سرطان پستان در ایران ۲۲ و ۱۲۰ نفر در هر صد هزار نفر می‌باشد و سن شایع بین ۴۰ تا ۴۹ سال بوده است.<sup>۵۸</sup> در ایران سرطان پستان شایعترین سرطان در بین زنان می‌باشد و ۲۱/۴ درصد از تمامی سرطان‌های زنان را شامل می‌شود.<sup>۵۹</sup>

**Abstract:**

## **The Baseline Causes of Inflammatory Breast Cancer**

*Alizadeh Otaghvar H. R.* <sup>\*</sup>, *Mirmalek A. MD* <sup>\*\*</sup>, *Hoseini M. MD* <sup>\*</sup>, *Hajilou M. MD* <sup>\*\*\*</sup>  
*Mohamadzadeh N.* <sup>\*\*\*\*</sup>, *Zahedi T.* <sup>\*\*\*\*</sup>, *Raesi Dehkordi K.* <sup>\*\*\*\*</sup>

(Received: 21 April 2013      Accepted: 3 Feb 2014)

The American Cancer Society has announced that approximately 200,000 women are diagnosed with breast cancer annually. Among which 1-7% are diagnosed with the most invasive breast cancer type; the Inflammatory Breast Cancer. In Iran, breast cancer is the commonest cancer among women comprising 21.4% of all cancers among females.

Environmental factors and genetic susceptibility play an important role in causing breast cancer. The environmental factors include: aging, and socioeconomic status and the genetic factors include: race, mutation and repetition.

Some inflammatory breast cancers are the invasive ductile type. The diagnosis of this particular breast cancer is specifically determined clinically. Sonography, MRI, PET/CT and Mammography are common ways to diagnose this type of breast cancer. They provide us with specific information in regards to inflammatory breast cancer.

Generally inflammatory breast cancer is fatal but recent improvement in therapeutic approach like Pre-Surgical Chemotherapy has significantly increased the survival rate.

***Key Words: Breast Cancer, Mastectomy***

<sup>\*</sup> *Assistant Professor of General Surgery, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Rasool Akram Hospital, Tehran, Iran*

<sup>\*\*</sup> *Assistant Professor of General Surgery, Tehran Azad University of Medical Science, Booali Hospital, Tehran, Iran*

<sup>\*\*\*</sup> *Ph.D Student of Health Psychology, International Azad University of Kish, Kish, Iran*

<sup>\*\*\*\*</sup> *Medical Student, Bushehr University of Medical Science, Tehran, Iran*

## References:

1. Anderson WF SC, Chen BE, Hance KW, Levine PH. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Diseases*. 2005(22): 9-23.
2. Bertucci F, Lagarde A, Ferrari A, Finetti P, Charafe-Jauffret E, Van Laere S, et al. 8q24 Cancer risk allele associated with major metastatic risk in inflammatory breast cancer. *PloS one*. 2012; 7(5): e37943.
3. Dawood S CM. Inflammatory breast cancer: what progress have we made? *Oncology (Williston Park)*. 2011; 3(25): 264-70, 73.
4. Dawood S MS, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*. 2011; 3(22): 515-23.
5. Eynden GGL, S. J.; Auwera, I.; Merajver, S. D.; Marck, E. A.; Dam, P.; Vermeulen, P. B.; Dirix, L. Y. et al. "Overexpression of caveolin-1 and -2 in cell lines and in human samples of inflammatory breast cancer". *Breast Cancer Research and Treatment* 2005.
6. Harris JR, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. *Diseases of the Breast: LWW*; 2012.
7. J S. "Breast cancer in the young patient". *The American surgeon* (2010); (12) (76): 1397-401.
8. Li BD SM, Ampil F, et al.; Trimodal therapy for inflammatory breast cancer: a surgeon's perspective. *Oncology*. 2010(79).
9. Taylor GW, Meltzer A. "Inflammatory carcinoma" of the breast. *The American Journal of Cancer*. 1938; 33(1): 33-49.
10. Scotti V DI, Meattini I, Cataldo VD, Cecchini S, Petrucci A, Franzese C, Greto D, Livi L, Bonomo P, Biti G. Department of Radiation-Oncology, University of Florence, Florence, Rev. Management of inflammatory breast cancer: Focus on radiotherapy with an evidence-based approach. *ItalyCancer Treat*. 2012 May.
11. Rowan K. Inflammatory Breast Cancer: New Hopes and Many Hurdles. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101(19): 1302-4.
12. KL Taubman, MBBS, FRACP, MJ McKAY, FRANZCR, PHD. Axillary lymphoma masquerading as inflammatory breast cancer. *Biomedical Imaging and Intervention journal*, 11 July, 2006.
13. B. C. [Inflammatory breast cancer]. [Article in French] Service d'oncologie médicale, centre régional de lutte contre le cancer Henri-Becquerel, Rouen, France. *Bull Cancer*. 1993 Dec; 12(80): 1024-34.
14. Taylor SH WRTUoTMDA. Potential impact of tumor registry rule changes for recording inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2010 Jun; 1(11 Suppl) (116): 2745-7.
15. Bond BE CA, Asci S. Coping with inflammatory breast cancer: women's experiences. *J Psychosoc Oncol*. 2010 Sep; 5(28): 539-59.
16. Giordano SH, Hortobagyi GN. Clinical progress and the main problems that must be addressed. *Breast Cancer Research*. 2003; 5(6): 284-8.
17. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97(13): 966-75.
18. Il'yasova D S-RS, Akushevich I, Akushevich L, Spector N, Schildkraut J. What can we learn from the age- and race/ethnicity-specific rates of inflammatory breast carcinoma? *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Nov; 2(130): 691-7.
19. Levine PH SS, Ries LG, Aron JL. Inflammatory breast cancer: the experience of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *J Natl Cancer Inst*, 1985(74): 291-7.
20. Aziz SA, Pervez S, Khan S, Kayani N, Azam SI, Rahbar MH. Case control study of prognostic markers and disease outcome in inflammatory carcinoma breast: a unique clinical experience. *The breast journal*. 2001; 7(6): 398-404.
21. Kleer CG, van Golen KL, Braun T, Merajver SD. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer. *Modern Pathology*. 2001; 14(5): 458-64.
22. Van den Eynden G, Van der Auwera I, Van Laere S, Colpaert C, Van Dam P, Merajver S, et al. Validation of a tissue microarray to study differential protein expression in inflammatory and non-inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2004; 85(1): 13-22.
23. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009; 139(5): 871-90.
24. Mani SA, Guo W, Liao M-J, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*. 2008;133(4):704-15.
25. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation*. 2009; 119(6): 1420.
26. Tomlinson JS, Alpaugh ML, Barsky SH. An intact overexpressed E-cadherin/ $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin axis characterizes the lymphovascular emboli of inflammatory breast carcinoma. *Cancer research*. 2001;61(13):5231-41.
27. Dong H-M, Liu G, Hou Y-F, Wu J, Lu J-S, Luo J-M, et al. Dominant-negative E-cadherin inhibits the invasiveness of inflammatory breast cancer cells in vitro. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2007; 133(2): 83-92.
28. Fredika M. Genomic Profiling of Pre-Clinical Models of Inflammatory Breast Cancer Identifies a Signature of Epithelial Plasticity and Suppression of



- TGFβ Signaling. *Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2012.
29. Robert L. Inflammatory Breast Cancer is Associated with Hyperactivated Mitogen Activated Kinase. *Journal of Autacoids*. 2012.
  30. Jimenez A, Growney A, Behrens G, Corbridge C, Chapman D, Usha L. Hereditary Inflammatory Breast Cancer Associated With BRCA2 Mutation: A Rare Disease Presentation in Mother and Daughter. *Clinical advances in hematology and oncology: H&O*. 2012; 10(6): 402.
  31. Van Golen KL, Davies S, Wu ZF, Wang Y, Bucana CD, Root H, et al. A novel putative low-affinity insulin-like growth factor-binding protein, LIBC (lost in inflammatory breast cancer), and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype. *Clinical Cancer Research*. 1999; 5(9): 2511-9.
  32. Pogo BGT, Holland JF, Levine PH. Human mammary tumor virus in inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2010; 116(S11): 2741-4.
  33. Nokes BT, Cunliffe HE, LaFleur B, Mount DW, Livingston RB, Futscher BW, et al. In Vitro Assessment of the Inflammatory Breast Cancer Cell Line SUM 149: Discovery of 2 Single Nucleotide Polymorphisms in the RNase L Gene. *Journal of Cancer*. 2013; 4(2): 104.
  34. Bowes MP. The Role of Imaging in Diagnosing and Managing the Treatment of Inflammatory Breast Cancer.
  35. Uematsu T. MRI findings of inflammatory breast cancer, locally advanced breast cancer, and acute mastitis: T2-weighted images can increase the specificity of inflammatory breast cancer. *Breast cancer*. 2012; 19(4): 289-94.
  36. Le-Petross HT, Cristofanilli M, Carkaci S, Krishnamurthy S, Jackson EF, Harrell RK, et al. MRI features of inflammatory breast cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2011; 197(4): W769-W776.
  37. Walker GV, Niikura N, Yang W, Rohren E, Valero V, Woodward WA, et al. Pretreatment staging positron emission tomography/computed tomography in patients with inflammatory breast cancer influences radiation treatment field designs. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2012; 83(5): 1381-6.
  38. Dawood S, Merajver S, Viens P, Vermeulen P, Swain S, Buchholz T, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*. 2011; 22(3): 515-23.
  39. Scotti V, Desideri I, Meattini I, Cataldo VD, Cecchini S, Petrucci A, et al. Management of inflammatory breast cancer: Focus on radiotherapy with an evidence-based approach. *Cancer Treatment Reviews*. 2012.
  40. Kolarevic D, Tomasevic Z, Dzodic R, Gavrilovic D, Zegarac M. Clinical and pathological response to induction chemotherapy used as a prognostic factor in inflammatory breast cancer. Single institution experience. *Journal of BU ON: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2012; 17(1): 21.
  41. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *Journal of clinical oncology*. 1992; 10(6): 1014-24.
  42. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at MD Anderson Cancer Center. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1997; 40(4): 321-9.
  43. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(3):515-23. Epub 2010/07/07.
  44. Curcio LD, Rupp E, Williams WL, Chu DZ, Ellenhorn JD, Somlo G, et al. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer—a reassessment of margin status. *Annals of surgical oncology*. 1999; 6(3): 249-54.
  45. Mourali N, Tabbane F, Muenz LR, Behi J, Moussa FB, Jaziri M, et al. Ten-year results utilizing chemotherapy as primary treatment in nonmetastatic, rapidly progressing breast cancer. *Cancer investigation*. 1993; 11(4): 363-70.
  46. De Boer R, Allum W, Ebbs S, Gui G, Johnston S, Sacks N, et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: Is there a place for surgery? *Annals of Oncology*. 2000; 11(9): 1147-53.
  47. Stearns V, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2002; 9(3): 235-42.
  48. Kaufman B, Wu Y, Amonkar M, Sherrill B, Bachelot T, Salazar V, et al. Impact of lapatinib monotherapy on QOL and pain symptoms in patients with HER2+ relapsed or refractory inflammatory breast cancer. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26(5): 1065-73.
  49. Yamauchi H, Ueno NT. Targeted therapy in inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2010; 116(S11): 2758-9.
  50. Thomas Z, Gibson W, Sexton J, Aird K, Ingram S, Aldrich A, et al. Targeting GLI1 expression in human inflammatory breast cancer cells enhances apoptosis and attenuates migration. *British journal of cancer*. 2011; 104(10): 1575-86.
  51. Nouh MA, Mohamed MM, El-Shinawi M, Shaalan MA, Cavallo-Medved D, Khaled HM, et al. Cathepsin B: a potential prognostic marker for inflammatory breast cancer. *Journal of translational medicine*. 2011; 9(1): 1.

52. Robertson FM, Woodward WA, Pickei R, Ye Z, Bornmann W, Pal A, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid blocks self renewal and homotypic aggregation of inflammatory breast cancer spheroids. *Cancer*. 2010; 116(S11): 2760-7.
53. Kusama M, Koyanagi Y, Sekine M, Serizawa H, Ebihara Y, Hirota T, et al. A case of inflammatory breast cancer successfully treated with 5'-DFUR and MPA]. *Gan to kagaku ryoho Cancer and chemotherapy*. 1994; 21(12): 2049.
54. Riou G, Lê MG, Travagli JP, Levine AJ, Moll UM. Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993; 85(21): 1765-7.
55. Palangie T, Mosseri V, Mihura J, Campana F, Beuzeboc P, Dorval T, et al. Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *European Journal of Cancer*. 1994; 30(7): 921-7.
56. Chevallier B, Asselain B, Kunlin A, Veyret C, Bastit P, Graic Y. Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer*. 1987; 60(4): 897-902.
57. Rehman S, Reddy CA, Tendulkar RD. Modern Outcomes of Inflammatory Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2012.
58. Harirchi I, Jarrahi AM, Ebrahim M, Najafi M, Mohagheghi A, Mousavi SM, Brest Cancer in Iran an epidemiological review. *Breast j* 2007, 13(4): 383-91.
59. Noroozi A, Jomand T, Tahmasebi R (2010). Determinants of Breast Self-Examination Performance among Iranian.