

本实验应用具有高特异性和高灵敏性的实时定量 PCR 技术和 Western blotting 技术,分别从基因水平和蛋白水平检测 PPAR- γ 在正常皮肤成纤维细胞和增生性瘢痕成纤维细胞中的表达。结果提示 PPAR- γ mRNA 和蛋白在正常皮肤成纤维细胞和增生性瘢痕成纤维细胞中均有表达,但在增生性瘢痕成纤维细胞中表达较正常皮肤成纤维细胞低。表明 PPAR- γ 可能在增生性瘢痕形成中发挥着重要的作用,参与了增生性瘢痕的形成过程。本实验为进一步研究瘢痕形成机制提供一定了实验基础,同时有望为瘢痕纤维化的临床治疗提供新的靶点。

参考文献

- Reddy RC. Immunomodulatory role of PPAR- γ in alveolar macrophages[J]. J Invest Med, 2008, 56(2): 522-527
- Pascual G, Sullivan AL, Ogawa S, *et al.* Anti-inflammatory and antidiabetic roles of PPAR- γ [J]. Novartis Found Symp, 2007, 286: 183-196
- Gregor M, Bran, Uhlrich R, *et al.* Keloids: current concepts of pathogenesis[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2009, 24(3): 283-293
- Zingarelli B, Cook JA. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a new therapeutic target in sepsis and inflammation[J]. Shock, 2005, 23(5): 393-399
- Zhang GY, Cheng T, Zheng MH, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) agonist inhibits transforming growth factor- β 1 and matrix production in human dermal fibroblasts[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010, 63(7): 1209-1216
- Zafiriou S, Stanners SR, Saad S, *et al.* Pioglitazone inhibits cell growth and reduces matrix production in human kidney fibroblasts[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(3): 638-645
- Maeda A, Horikoshi S, Gohda T, *et al.* Pioglitazone attenuates TGF- β 1-induced induction of fibronectin synthesis and its splicing variant in human mesangial cells via activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ [J]. Cell Biol Int, 2005, 29(6): 422-428
- Zou R, Xu G, Liu XC, *et al.* PPAR- γ agonists inhibit TGF- β 1-PKA signaling in glomerulosclerosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(1): 43-50
- Masamune A, Kikuta K, Satoh M, *et al.* PPAR agonists prevent TGF- β 1/Smad3 signaling in human hepatic stellate cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 350(2): 385-391
- Sun K, Wang Q, Huang XH. PPAR γ inhibits growth of rat hepatic stellate cells and TGF β -induced connective tissue growth factor expression[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(6): 715-723
- Wang Z, Xu JP, Zheng YC, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor γ inhibits hepatic fibrosis in rats[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2011, 10(1): 64-71
- Aoki Y, Maeno T, Aoyagi K, *et al.* Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand suppresses bleomycin-induced acute lung injury and fibrosis[J]. Respiration, 2009, 77(3): 311-319
- Milam JE, Keshamouni VG, Phan SH, *et al.* PPAR- γ agonists inhibit profibrotic phenotypes in human lung fibroblasts and bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(5): L891-901

(收稿:2011-07-02)

(修回:2011-08-23)

多中心性乳腺导管内癌的诊治分析

史东波 周官保 柯孔亮

摘要 目的 探讨多中心性乳腺导管内癌的临床特点,以提高早期诊断率。**方法** 回顾分析笔者医院 2000 年 1 月~2010 年 12 月诊治的 24 例多中心性乳腺导管内癌患者的临床资料。**结果** 本组 24 例患者中 5 例伴有乳头溢液,19 例术前体检无阳性发现。在术前 X 线钼靶摄影检查的阳性率为 87.5%,主要特点是存在弥漫性、多发性钙化灶;MRI 的阳性率为 33.3%,B 超无阳性发现。经术中冷冻切片检查证实多中心性乳腺导管内癌后,均行全乳房切除和同侧腋窝淋巴结清扫术。**结论** X 线钼靶摄影检查早期多中心性乳腺导管内癌主要特点是存在多发性、散在的细小钙化,该疾病虽然病变范围广泛但仍属早期肿瘤,经手术、放化疗等综合治疗后预后良好。

关键词 导管内癌 X 线钼靶摄影检查 MRI

Diagnosis and Treatment on Ductal Carcinoma in Situ. Shi Dongbo, Zhou Guanbao, Ke Kongliang. Department of Oncology, Ningbo No. 1 Hospital, Zhejiang 315000, China

作者单位:315000 宁波第一医院肿瘤科

Abstract Objective To discuss the clinical characteristics of multicenter ductal carcinoma in situ to improve the rate of early diagnosis. **Methods** A total of 24 cases of multicenter ductal carcinoma in situ were analyzed retrospectively from January 2000 to December 2010 in our hospital. **Results** Among the 24 patients, 5 cases were presented with nipple discharge, 19 cases were found with negative findings. In the preoperative X-ray mammography examination, the positive rate was 87.5%, mainly characterized by a diffuse, multiple calcification. MRI positive rate was 33.3%, and B ultra had no positive results. After confirmed multicentric ductal carcinoma in situ by the intraoperative frozen section examination, all had total mastectomy and ipsilateral axillary lymph node dissection. **Conclusion** X-ray mammography examination of early multi-center breast ductal carcinoma in situ mainly characterized by a diffuse, multiple small calcified lesions, lesions of the disease. Although the range was broad, it was still early-stage tumor. After surgery, radiotherapy and chemotherapy, the prognosis is good after combined treatment.

Key words Ductal carcinoma in situ; X-ray mammography examination; MRI

乳腺导管内癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)是非浸润性原位乳腺癌,肿瘤细胞主要侵犯乳腺导管系统,极少引起浸润和淋巴结转移^[1]。多中心性是指乳腺多个象限分别发生乳腺导管内癌,各病灶间由正常乳腺组织所间隔。虽然 DCIS 病变广泛,但预后较其他乳腺癌好^[2]。随着肿瘤诊断技术的迅猛发展,超声诊断、CT 以及磁共振成像技术(MRI)在肿瘤诊断中的运用,尤其是乳腺 X 线钼靶检查对细小钙化灶的检出率较高,不但提高了 DCIS 的诊断准确性,而且增加了对该疾病的认识^[3]。本研究对笔者医院收治的 24 例多中心性 DCIS 的临床诊治资料进行总结分析,现将总结分析结果汇报如下。

对象与方法

1. 对象:本研究收集整理笔者医院 2000 年 1 月~2010 年 12 月诊治的 24 例多中心性 DCIS 患者的临床资料,患者均为女性,平均年龄 44.5±5.4 岁,15 例在左侧,9 例在右侧。主要临床表现有:22 例患者体检未触及明显肿块,2 例患者于乳腺上方触及腺体增厚变硬,分别为 4.5cm×3.0cm 及 3.0cm×2.0cm 大小范围,另有 5 例患者出现少量乳头血性溢液,其余 17 例患者无明显阳性表现。
2. 检查方法:所有患者均采用乳腺 B 超、X 线钼靶摄影检查,活检及术中冷冻切片检查,术后予免疫组织学检查。

结 果

1. 影像学检查:术前 24 例患者均进行双侧乳腺 B 超及乳腺 X 线钼靶摄影检查。乳腺 X 线钼靶摄影检查中 5 例患者出现少量乳头血性溢液,均为单侧单乳管,未进行溢液涂片细胞学检查和乳管导管镜检查。2 例患者在 X 线钼靶摄影检查加乳腺溢液导管造影检查中发现乳腺导管内存在占位性病变(8.3%),沿乳腺导管走向存在沙粒状钙化者 3 例(12.5%)。双侧乳腺 B 超检查中提示明显阳性表现者主要表现为界限不清、血供丰富的肿块影,局部结构紊乱和钙化灶等;13 例患者进行了核磁共振成像检查中提示恶性病灶者主要表现为不规则肿块,呈毛

刺状,回声不均,动态强化曲线为流出型或平台型,病灶均为多中心性^[4]。具体数据详见表 1。

表 1 影像学检查结果[n/N(%)]

检查方法	影响特点	检查结果
X 线钼靶摄影	未发现明显肿块阴影	22/24(91.7)
	局部腺体结构紊乱纠集	2/24(8.3)
	有钙化灶存在	21/24(87.5)
	多发性、散在的细小钙化灶	20/24(83.3)
	密集钙化灶者	1/24(4.2)
B 超	阳性表现	16/24(66.7)
MRI	恶性病灶	4/13(33.3)

2. 手术及病理结果:本组 24 例患者术前 8 例行病灶 Mammotome 旋切活检,16 例术前 B 超定位后予切除活检,均行术中冷冻切片检查,证实为多中心性 DCIS,2 例存在微浸润。所有病例即行 I 期全乳切除术,10 例患者行腋窝前哨淋巴结检测,其中阴性 8 例,2 例阳性患者及未前哨淋巴结检测的 14 例患者行同侧腋窝淋巴结清扫术。术后病理诊断再次确认本组 24 例病例均为多中心性 DCIS,最终 4 例患者(4/24,16.7%)存在微浸润^[5]。

3. 术后治疗及随访:24 例患者术后恢复良好,无手术并发症发生。4 例淋巴结转移患者术后行化疗和放疗,化疗方案为 EC,共 6 疗程,8 例雌/孕激素受体阳性患者,口服三苯氧胺治疗。1 例 Her-2 阳性表达患者予化疗联合应用曲妥珠单抗治疗。所有患者进行随访,平均随访时间 5 年。随访期间无死亡、复发或转移病例。

讨 论

DCIS 是乳腺原位癌,仅局限在导管内,早期缺乏明显的症状及阳性体征,很难被发现,多在常规体检中行 B 超及乳腺 X 线钼靶摄影检查偶然发现^[4]。多中心性 DCIS 发病机制目前还不清楚,可能源于导管内播散或起始就是多灶性,如果未能及时发现,可很

快发展成晚期浸润性导管癌。随着诊断技术的发展,诊疗水平的提高,B超和X线钼靶摄影检查手段是非常有助于临床诊断的重要方法,近年,乳腺MRI检查也被越来越多地应用到乳腺疾病的诊断中^[5]。分析我院的多中心性乳腺导管内癌患者的诊疗资料发现,术前X线钼靶摄影检查的阳性率为87.5%,主要特点是多发性、散在的细小钙化灶,B超阳性率为66.7%,MRI的阳性率仅为33.3%。相比彩色B超检查、MRI,因X线钼靶摄影检查在发现钙化方面有绝对优势,因此是目前公认的诊断早期乳腺癌,尤其是DCIS的有利工具。一般乳腺癌钙化的特征体现在以下几个方面^[6]:①钙化的形态:泥沙样、分枝状、针尖样簇状钙化常是恶性的可靠征象;②钙化的数量:恶性钙化常在10个以上,特别是当泥沙样钙化数量>30个时,则表示癌的可能性很大;③钙化的密度:与良性钙化相比,恶性钙化群的平均密度相对较低,有时甚至呈不易被发现的“潜在钙化”,这可能是乳腺癌病程较短,钙盐含量较低的缘故;④钙化的密集度:密集度即单位面积内钙化的数量,恶性概率随着密集度的增高而增高。当钙化数量>20个/平方厘米时,常提示乳腺癌;⑤钙化的分布:当钙化沿着导管方向密集分布。提示恶性的可能性极大。本组病例有21例钼靶发现钙化灶,以多发性、散在的细小钙化灶为主,因此,我们在临床工作中,应提高对乳腺散在的细小钙化灶的警惕,并结合B超、MRI检查,高度怀疑DCIS者,可考虑手术活检。

临床怀疑DCIS患者,术前行活检,术中快速冷冻切片能准确诊断多中心性DCIS,但对于明确是否存在微浸润有一点的困难。本组患者术前冷冻切片检查仅2例存在微浸润,而术后常规病理切片提示4例存在微浸润,提示冷冻切片对微浸润的诊断有一定的局限性。原则上DCIS的治疗不需要清扫腋窝淋巴结,但考虑到DCIS患者病变广泛,存在多中心性,术中冷冻不能及时发现微浸润的可能,故一旦发现多中心性DCIS,我们均行患侧乳腺切除加腋窝淋巴结清扫。近几年我们开展了腋窝前哨淋巴结检测,对前哨淋巴结阴性的患者,不予淋巴结清扫。因为研究发现,乳腺癌腋窝淋巴结转移是有序发生的,前哨淋巴结是原发乳腺癌最早可能发生转移的第1个(站)淋巴结,前哨淋巴结能够准确预测腋窝淋巴结状况,成为随访观察存活率的有效评估指标^[7,8]。若其无转移,那么腋窝内其他淋巴结也应该无肿瘤,手术范围不必再进一步扩大进行。反之,前哨淋巴结若有转移,则其他淋

巴结发生转移的可能性很大,需要扩大手术范围,清扫腋窝淋巴结,以明确肿瘤分期,控制癌肿复发^[9]。本组病例有10例患者进行了前哨淋巴结检测,其中8例淋巴结阴性患者,避免了无谓的淋巴结清扫。

Han等^[10]认为,DCIS患者属于癌前病变,术后无需放化疗。但我们认为该类患者病变广泛,存在多中心性病灶,对高危的淋巴结转移患者应予放化疗。对于雌/孕激素受体表达阳性患者,应予他莫昔芬为主的内分泌治疗,能显著改善预后,特别是降低对侧乳腺癌的发病率。Her-2表达阳性患者是否需要应用曲妥珠单抗治疗,目前还没有相关报道。

总之,在临床工作中要提倡X线钼靶摄影检查的合理应用,结合乳腺B超、MRI检查,早期发现DCIS。多发性、散在的细小钙化点是多中心性DCIS的特征表现,应引起我们的高度重视。由于该病病变广泛,同时存在微浸润及淋巴结转移的可能,需要行全乳切除,术中可行前哨淋巴结检测,根据前哨淋巴结情况决定是否行腋窝淋巴结清扫,术后根据激素受体、淋巴结转移情况、Her-2表达情况决定是否内分泌治疗及放化疗。该疾病虽然病变范围广泛但仍属早期乳腺癌,经手术、放化疗等综合治疗预后良好。

参考文献

- 1 钱秀珍. 乳腺导管内癌22例诊治分析[J]. 苏州大学学报:医学版, 2006, 26(5):861-862
- 2 王怡, 富丽娜, 许萍, 等. 超声诊断乳腺导管内癌的价值探讨[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(10):1479-1480
- 3 李萍, 刘思良, 王建红, 等. 超声对乳腺导管内癌的诊断价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2009, 20(11):857-858
- 4 金丹, 龚建平, 陆之安. 乳腺钼靶摄片中的钙化灶对乳腺导管内癌的诊断价值[J]. 苏州大学学报:医学版, 2010, 30(5):1112-1113
- 5 肖秀娣, 武正炎, 陈建华, 等. 乳腺导管内癌的诊断与治疗(附46例报告)[J]. 实用临床医药杂志, 2008, 12(6):84-85
- 6 刘现军, 金东岭, 席丰, 等. 乳腺导管内癌中Ezrin和Survivin表达及临床病理意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(1):69-71
- 7 李曦洲, 隋金珂, 谢铁群, 等. 乳腺导管内癌和浸润性导管癌中骨桥蛋白的表达及意义[J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(1):49-52
- 8 Tang Y, Xu F, Tao K, et al. Clinical applications of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast: a dilemma[J]. Tohoku J Exp Med, 2011, 224(1):1-5
- 9 佟凌霞, 谭岩, 陈丽萍. 乳腺导管内癌的超声表现与病理对照研究[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(7):1068-1069
- 10 Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an analysis of 255 cases[J]. Breast J, 2011, 17(3):223-229

(收稿:2011-07-04)

(修回:2011-08-22)