

11-20

- 5 Su YT, Chang HI, Shyue SK, *et al.* Emodin induces apoptosis in human lung adenocarcinoma cells through a reactive oxygen species - dependent mitochondrial signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(2):229-241
- 6 Huang J, Wu LJ, Tashiro S, *et al.* Bcl-2 up-regulation and P-p53 down-regulation account for the low sensitivity of murine L929 fibrosarcoma cells to oridonin-induced apoptosis[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(11):2068-2074
- 7 王心华, 甄永苏. 大黄素抑制人高转移巨细胞肺癌 PG 细胞的肿瘤转移相关性质[J]. *癌症*, 2001, 20(8):789-793
- 8 Shieh DE, Chen YY, Yen MH, *et al.* Emodin-induced apoptosis through p53-dependent pathway in human hepatoma cells[J]. *Life Sci*, 2004, 74(18):2279-2290
- 9 Kuo PL, Hsu YL, Nq LT, *et al.* Rhein inhibits the growth and induces

the apoptosis of Hep G2 cells[J]. *Planta Med*, 2004, 70(1):12-16

- 10 Yu CX, Zhang XQ, Kang LD, *et al.* Emodin induces apoptosis in human prostate cancer cell LNCaP[J]. *Asian J Androl*, 2008, 10(4):625-634
- 11 李慧, 杨洁, 康迅雷, 等. 大黄素提高砷剂抑癌效果的体内研究[J]. *上海第二医科大学学报*, 2005, 25(7):666-670
- 12 Huang XZ, Wang J, Huang C, *et al.* Emodin enhances cytotoxicity of chemotherapeutic drugs in prostate cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(3):468-475
- 13 Liu K, Park C, Li S, *et al.* Aloe-emodin suppresses prostate cancer by targeting the mTOR complex 2[J]. *Carcinogenesis*, 2012, [Epub ahead of print]

(收稿日期:2012-04-05)

(修回日期:2012-05-21)

乳腺癌癌前病变的筛查手段研究进展

杨 梓 张喜平 欧敬民

作为乳腺癌发生发展的重要阶段,从乳腺癌高危人群的角度看,筛查乳腺癌癌前病变比对乳腺癌的早期诊断更具有吸引力。在癌症的“多阶段发展模式”中,从“正常”到“非典型增生”的过程是可逆的,即逆转乳腺癌的癌前病变进一步预防乳腺癌的发生发展,这也是研究乳腺癌筛查手段的最终目标。本文以介绍国内外公认的普检三联手段为基础,结合阐述了活检术的最新进展,并介绍了一些对乳腺癌癌前病变具有特异性的筛查手段,希望对临床工作者有一定帮助。

一、乳腺良性疾病与乳腺癌癌前病变的相关性

癌变是一个复杂的发展过程,与饮食习惯、生活方式、职业环境、遗传学等方面息息相关,而这些因素最初对组织产生影响引起的乳腺疾病在一定程度上也可能提示癌变的发生发展,从而为及早发现乳腺癌的癌前病变提供线索。美国密尼苏达州曾对诊断为良性乳腺疾病的 9087 位女性患者进行随访,结果不明家族史的女性发展为乳癌的相对危险度为 1.18

(1.01~1.37),低家族遗传背景的女性相对危险度为 1.43(1.15~1.75),高家族遗传背景的女性相对危险度为 1.93(1.85~1.32),证明我们熟知的良性乳房病变与乳腺癌的发病风险相关^[1]。国内学者大多赞同 Dupont 等^[2]1985 年在新英格兰医学杂志上发表的超过 1 万例随访 17.5 年的结果,主要着力于研究乳腺的不典型增生与癌变的关系。就具体乳腺疾病来看,乳腺导管内乳头状瘤是导管上皮组织和间质的一种增生性改变,临床表现主要为乳头溢液和乳房肿块,已有临床实验研究表明它可能是癌前病变的一种形式,主张应早期手术,乳腺区段切除为治疗常用方法^[3]。

在乳腺增生病中普遍认为癌变发生率较低的乳腺囊肿,亦被报道有发生癌变的可能性^[4]。综上所述,为患有乳腺良性疾病的人群进行乳腺癌癌前病变的筛查,既可以避免误诊或延迟诊断的发生,又可以尽早的在癌变阶段早手术、早治疗,对于提高患者的生存率有极大的意义。

二、普检三联手段

本文所谓普检三联手段,即是指目前国内外公认的、在临床筛查乳腺癌癌前病变最常用到的 3 种手段:临床体格检查、全数字钼靶检查、超声检查。其三联意义在于这些手段各自有它们不可替代的地位。而影像学检查在临床筛查乳腺癌的癌前病变应用则

基金项目:浙江省 151 人才基金资助项目(2010382)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学 2007 级中医 2 班(杨梓);310006 杭州,浙江省肿瘤医院乳腺肿瘤外科(张喜平);200092 上海交通大学医学院附属新华医院普外科(欧敬民)

通讯作者:张喜平,硕士生导师,电子信箱:zxp99688@vip.163.com;欧敬民,硕士生导师,电子信箱:jingminou@163.com

更为广泛,随着影像设备的改进,一些技术也随之产生了相应的变化,特别是高频超声和全数字化钼靶的发展将直接关系到临床诊断和下一步诊疗计划,因此下文将着重论述相关研究进展以配合临床工作需要。

1. 临床体格检查:乳腺癌癌前病变指的是乳腺不典型增生阶段,除了可能进展为隐匿性乳腺癌以外,有相当一部分的乳腺增生疾病都有临床特征,可表现为乳房肿块、乳头溢液等。乳腺临床体检具有操作简单,易教易懂的特点,只要有专业的宣传就能自行体检,从而达到筛查的较高境界——“全民体检”。对河北省6家医院的乳腺癌患者进行回顾性问卷调查发现,在发现乳房有异常情况的方式中,常规体检占10.67%,定期乳房自检占1.12%,偶尔触摸发现占61.27%,亲属或朋友患病后提示占3.37%,出现其他临床症状后发现的占23.6%^[5]。该研究同时发现乳腺癌患者的文化程度和乳房自检率呈正比,而未坚持每月进行乳房自检的原因大多是不够重视和缺乏技能两类。另有全国部分地区的调查显示,绝大部分妇女认为有必要对乳腺癌的预防措施进行宣传,其中最受欢迎的宣传途径是电视^[6,7]。由此可见,大部分妇女的态度表示愿意得到有关乳腺癌科普知识的资料,我们再结合这些妇女的自检行为可以观察到在宣传预防以及自检乳腺癌的方法及重要性方面还有待进一步改善,希望今后可以利用大众传媒和社区宣传等方式,向群众进行相关的科普教育,以减少乳腺癌的发病率。

2. 全数字化钼靶检查:近年来,全视野数字化乳腺摄影技术(full-field digital mammography, FFDM)即全数字化钼靶已经应用于临床,较普通钼靶摄影提供更多诊断信息,尤其在显示微小钙化灶上具有其他检查无法比拟的优势。据报道FFDM可以对乳腺癌最常见的征象“结节”显示清晰,而对于一些早期乳腺癌唯一X线征象表现为钙化灶的患者更为适用^[8]。另有国外文献报道澳大利亚全国乳腺癌普查提供乳腺钼靶计划为40岁以上的妇女进行大规模的筛选^[9]。总的来说乳腺钼靶摄影在国内外都被视为筛选乳腺癌的早期检查手段,FFDM的应用对于检测微小钙化灶以及结节等癌变征象更为准确清晰,成为筛选乳腺癌癌前病变的一种重要手段。

3. 超声检查:现今乳腺超声不仅仅局限于检查,更作为一种影像学手段运用于复杂的乳腺疾病中。如高频超声联合彩色多普勒血流显像(CDFI)可以检测病灶的血流分布情况及阻力指数。邓爱华^[10]报道

高频超声、CDFI、超声引导下自动活检术3者连用可显著提高筛查正确率。此外,超声造影目前已经被应用于鉴别乳腺病灶的良恶性,较CT造影操作的成功率高,国内有研究显示超声造影能使乳腺良恶性病灶在形态、边界、周围扭曲或穿入血管、内部造影剂分布及病灶内充盈缺损等方面均有显著性差异,相比于CT造影而言超声造影更注重显示病灶血供的分布情况^[11]。另有报道称超声弹性成像在反应肿物的硬度方面来鉴别肿物的良恶性也有较高的敏感性,建议可以和超声造影相互补充^[12]。另一方面,自动乳腺全容积扫查(automated breast volume scanner, ABVS)系统是对常规手动超声检查的发展,并且可以自动进行三维重建,同步获得整个乳腺包括矢状面和冠状面的图像,真正实现乳腺容积超声断层显示,有助于提高乳腺病灶的发现率^[13]。国外研究亦证明这种超声检测优于数字化钼靶,其诊断敏感性甚至高达100%,当然前提为在已被数字化钼靶筛选过的人群中进行二次筛查^[14]。综上所述,超声技术的发展朝着高分辨率、高特异性以及数字化、自动化的趋势发展。

目前,高频超声已被广泛运用于乳腺疾病的诊断,特别对于处于妊娠期、哺乳期中的以及年轻妇女人群超声检测具有极大的优势,超声造影与超声弹性成像可辅助超声鉴别诊断肿物的良恶性,其中超声造影在显示恶性肿瘤走行迂曲、形态不规则的新生血管网方面较敏感,而新生血管的生成往往又早于肿瘤的形态学变化。因此,在筛查癌前病变上具有特殊意义。此外,ABVS的出现则更体现出超声的优越性,不仅可以避免因手动操作而导致的漏诊,还能显示乳腺组织恶性病灶的特征性表现,对筛查乳腺癌癌前病变有很大帮助。而CDFI的发展可以对乳腺肿块的血供丰富程度及其动脉流速和阻力指数等参数进行辨识,从而有助于对乳腺癌癌前病变的筛查,若能联合自动活检术便能准确鉴别其良恶程度。前文同时也指出临床调查人群已进行过数字化钼靶摄影的筛查,可见在临床上超声和数字化钼靶摄影常常相互辅助共同为筛查乳腺癌癌前病变做出贡献。

三、活检术

目前临床常用的活检术包括乳腺空心针穿刺活检和Mammotome微创旋切活检术。随着影像学的快速发展,这两种活检术均能结合各种先进的影像学技术如前文所述的超声、钼靶片等等以形成定位准确、操作简便的微创活检术。如有报道指出乳腺X线立体定位穿刺活检(stereotactic core needle biopsy, SC-

NB) 诊断早期乳腺癌的敏感度为 84.6%, 特异性为 100.0%, 假阴性率为 15.4%^[15]。而随着真空辅助乳腺活检术的发展, Mammotome 微创旋切活检术似乎更有优势, 该旋切系统利用真空抽吸泵通过内套针的运动重复多次的将切取标本运出体外。据报道在国外发达国家 Mammotome 技术已经取代了瘢痕活检诊断, 在我国也开始普遍应用于乳腺病灶的诊治^[16], 有文献报道对钼靶筛查中发现钙化灶的 21 例病患应用 Mammotome 技术穿刺活检后确诊乳腺癌 4 例, 另外 17 例表现为乳腺增生, 其中 3 例伴有不同程度的导管上皮增生, 可见该技术对于筛查乳腺癌癌前病变有较高特异性。柳光宇等利用 X 线立体定位活检技术对乳腺空心针穿刺活检和微创旋切活检术进行比较评估, 发现在 361 例临床试验中乳腺空心针穿刺活检的诊断敏感率为 92%, 微创旋切活检术的敏感率则达到 100%, 并且后者对病变的低估率明显低于前者。因此, Mammotome 微创旋切活检术在作为筛查手段方面更具有优势。

总的来说, 虽然对于临床筛查癌前病变的病人来说, 侵入性检查的接受性比较低, 特别对于不属于高危人群的年轻女性来说, 选择侵入性检查的可能较小, 然而侵入性检查为确诊癌前病变, 阻断肿瘤组织的发生发展有着不可替代的作用。毕竟临床体检和影像学检查并不能完全确诊癌变的发生, 一个完整的诊断过程应当包括临床体检、影像学检查和穿刺活检, 而介入影像学能够较好的结合检、诊、疗 3 个阶段, 是筛查乳腺癌癌前病变的一个较高境界。

四、乳管镜检查

针对以乳头溢液为特征的乳腺患者, 应用乳管镜检查不失为一种筛查的好方法, 即经扩张的溢液乳管口观察溢液导管及其分支的管壁、管腔结构以采集病变部位的图像。较乳头溢液细胞学检查, 乳管镜的漏诊率要低的多, 据报道单纯经乳管镜诊断的病理符合率达 73.9%。值得注意的是在此报道中最终确诊的 12 例乳腺癌患者里除 1 例患者术前可扪及肿块外, 其余患者均为以乳头溢液作为唯一临床症状的 T₀ 期乳腺癌患者。由此可见乳管镜能够更加直观地发现乳管内微小病变, 还能联合彩色 B 超引导以及穿刺针病理活检等技术做出更准确的诊断。

五、展 望

如今乳腺癌已经成为女性肿瘤疾病中最大的杀手, 筛查乳腺癌的癌前病变对于早期发现诊断乳腺癌和做好二级预防工作有重要的现实意义。然而要将

筛查乳腺癌的癌前病变标准化和规范化, 不仅需要科研工作者对筛查手段的深入实验研究, 更有必要在临床探索出一系列实用性强准确率高方便广大群众的筛查方案。本文提供了从良性乳腺疾病人群联系到乳腺疾病癌变的可能, 从包括体格检查、数字化钼靶、超声手段在内的普检三联手段, 到空心针穿刺或 Mammotome 技术活检筛查, 从乳管镜结合彩超引导发现乳腺癌早期事件等思路, 希望能有助于筛查工作的顺利进行。

参考文献

- 1 Scott Gptlieb. 良性乳腺疾病的女性面临更高的癌变风险[J]. 英国医学杂志: 中文版, 2006, 9(3): 141 - 142
- 2 Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease[J]. N Engl J Med, 1985, 312(3): 146 - 151
- 3 张建国, 仲雷, 郭宝良, 等. 乳腺导管内乳头状瘤癌变的诊治: 附 22 例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(1): 41 - 43
- 4 马守霞. 乳腺巨大囊肿合并导管内乳头状瘤癌变 1 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(21): 5280
- 5 董沛, 米光明, 杨兰兰, 等. 乳腺患者乳房检查行为及影响因素分析[J]. 医学研究与教育, 2010, 27(1): 54 - 55, 62
- 6 张薇, 任涛, 阳小玲, 等. 绵阳市涪城区女性乳腺癌相关知识及态度初步分析[J]. 实用预防医学, 2010, 17(5): 908 - 909
- 7 曾明慧, 禄韶华. 兰州市七里河区人群乳腺癌认知调查及健康教育对策[J]. 中国自然医学杂志, 2010, 12(2): 144
- 8 姚晓新, 杨立娟, 王俊明, 等. 全数字化摄影对 5800 名女性乳腺影像检查结果分析[J]. 现代医用影像学, 2009, 18(3): 129 - 132
- 9 Cawson JN, Malara F, Kavanagh A, et al. Fourteen - gauge needle core biopsy of mammographically evident radial scars: is excision necessary? [J]. Cancer, 2003, 97(2): 345 - 351
- 10 邓爱华. 高频彩色多普勒超声联合自动活检术在乳腺防癌普查中的应用价值[J]. 中国癌症防治杂志, 2009, 3(1): 249 - 250
- 11 汪晓虹, 王怡, 许萍, 等. 乳腺良性病灶的实时灰阶超声造影征象研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2010, 16(3): 246 - 249
- 12 肖晓云, 罗葆明, 智慧. 超声弹性成像与超声造影对乳腺病灶鉴别诊断价值的研究[J]. 中国医疗器械信息, 2009, 15(3): 11 - 14
- 13 张芹, 胡滨, 胡兵, 等. 自动乳腺全容积扫描系统的临床应用[J]. 中国介入影响与治疗学, 2011, 1(8): 54 - 55
- 14 Zanella PA, Robim AF, Oliveira TM, et al. Breast ultrasound diagnostic performance and outcomes for mass lesions using Breast Imaging Reporting and Data System category 0 mammogram[J]. Clinics (Sao Paulo), 2011, 66(3): 443 - 448
- 15 姚武, 黄丽萍, 杨升平, 等. 立体定位穿刺活检术在诊断乳腺微小病变中的临床价值[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(10): 821 - 822
- 16 Rajan S, Wason AM, Carder PJ. Conservative management of screen - detected radial scars: role of mammotome excision [J]. J Clin Pathol, 2011, 64(1): 65 - 68

(收稿日期: 2011 - 06 - 26)

(修回日期: 2011 - 07 - 22)