

文章编号:1005-6947(2008)05-0477-03

· 动态 · 进展 ·

乳腺癌癌前病变及早期乳腺癌诊断与治疗

唐利立, 夏婷

(中南大学湘雅医院 乳腺科, 湖南 长沙 410008)

摘要:近年来乳腺癌癌前病变及早期乳腺癌的诊断及治疗取得了显著进展。目前公认的癌前病变有:(1)小叶及导管不典型增生;(2)柱状上皮不典型增生;(3)小叶原位癌;(4)乳头状病变;(5)异常增生放射状疤痕。p53和HER2可用于监测其转变为癌的过程。切除癌前病变是最有效的治疗方法。早期乳腺癌可通过普查、乳腺检查、影像学检查、导管内窥镜、肿瘤标志物及病理学检查诊断。局部切除加放疗、单纯乳房切除、局部切除加根据激素受体情况酌情内分泌治疗是原位癌主要治疗方法。早期浸润性乳腺癌推荐保乳根治术+术后放疗、酌情化疗和/或内分泌治疗,可以避免致残性的手术,获得好的生活质量及长期存活。 [中国普通外科杂志,2008,17(5):477-479]

关键词: 乳腺肿瘤/诊断; 乳腺肿瘤/治疗; 癌前病变; 早期; 预后

中图分类号: R 737.9

文献标识码: A

乳腺癌的发病机制尚未十分明了,提高乳腺癌的生存期和治愈率,除了改进治疗方法之外,提高乳腺癌的早期诊断率是不容忽视的一个重要方面。近年来,关于乳腺癌癌前病变和早期乳腺癌的诊断和治疗有了长足进展,概述于下。

1 乳腺癌癌前病变

1.1 乳腺癌癌前病变的定义及诊断

乳腺癌癌前病变的研究在乳腺癌的早期诊断和治疗中有重要意义。目前认为乳腺癌癌前病变的发病机制主要是源于正常终末导管-小叶单位的上皮细胞^[1],异常增生是由于一些生长调控机制改变导致的增生的失衡。现在公认的乳腺癌癌前病变有:(1)小叶及导管不典型增生;(2)柱状上皮不典型增生;(3)小叶原位癌;(4)乳头状病变;(5)异常增生放射状疤痕^[2-3]。

不典型增生和小叶原位癌等癌前病变触诊常常难以发现,影像学改变常常既不典型也没有特异性,对大部分癌前病变的诊断较为困难。目前绝大多数癌前病变的诊断主要依靠组织学检查。细针穿刺在过去30年间一直是一种十分重要的检查手段,但对癌前病变患者不适用。癌前病变常以多中心性的形式存在,细针穿刺的阳性率偏低。采用B超引导下空心针活检(core needle biopsy)可以取得足够多组织送病理学检查而得到准确的诊断,准确率可达97.3%^[4]。

单个或多发的乳头状病变以乳头溢液为典型症状,通常是棕色的乳头分泌物或者是在内衣上发现棕色的血

迹,在乳头周围各个区轻轻的挤压很容易的引发渗液,并可协助确定乳头状瘤累及导管的部位。钼靶照片常常是阴性的,而B超有时可以发现相对应的导管扩张。必要时行纤维导管镜检查。

异常增生放射状疤痕在钼靶片上与乳腺癌十分相似。常在钼靶片上被误认为是浸润性癌。只有病理检查才能作最后的诊断。

1.2 癌前病变的分子生物学研究进展

目前,对乳腺癌癌前病变的基因改变以及生物学标志的研究显示,在某些组织学上显示为良性病变的乳腺癌亚型中,基因改变出现早。这些病变组织表现出明显的雌激素受体阳性,正常细胞逐渐出现增生,直至转变为原位癌。

p53基因的变异在乳腺癌癌前病变的发生和发展中起到一定作用。其机制可能是通过抑制程序性细胞凋亡,促进细胞增生,影响DNA修复,克隆表达。因此,在乳腺癌癌前病变中测定p53将可能做为判定预后的重要指标。

近期,所有有关乳腺癌前期病变的HER-2的基因研究似乎都表明,细胞的增殖及活力的增加都与这个癌基因的扩增和过表达有关。乳腺癌癌前病变的HER-2基因及Ki67测定将可能成为一个判定预后的重要指标^[5]。

1.3 癌前病变的治疗

乳腺癌癌前病变确诊后需要治疗。切除癌前病变时,在切除范围上,不仅考虑到疾病的治疗,还要考虑美容问题。(1)异常增生的放射状疤:它常表现为一个小的病灶。需要准确的术前定位以确保在手术中不会遗留病变。手术中冷冻活检是必须的,以确定浸润性癌是否存在,并要做好前哨淋巴结活检的准备。(2)乳头状病变:手术可在局麻下进行。切除的范围既要离乳头足够远以保证乳头区域的完整,又要保证切除包含乳头状瘤的组织,如果在多个导管内发现了乳头状瘤,则应切除包括乳

收稿日期:2007-08-13;修订日期:2008-04-12。

作者简介:唐利立,女,中南大学湘雅医院教授,主要从事乳腺癌的诊断与治疗方面的研究。

通讯作者:唐利立 E-mail: tlli77@medmail.com.cn

头下2~3 cm处腺体内的所有大导管。如果只有1个导管受累,要考虑患者妊娠哺乳的问题,切除可仅限于受累的导管。(3)不典型增生:手术的目的是阻止病变进一步发展。手术范围要尽量小以减少不必要的外科损伤,但所切除的组织也应当足够以进行病理学诊断。手术前应同患者进行讨论,说明手术风险并让患者做出选择。(4)小叶原位癌(LCIS):许多学者认为小叶原位癌并不是恶性病变,应改名为“小叶疾病”更加合适,以避免引起患者及其家属的焦虑。目前处理LCIS有两种选择:一为密切观察、长期随访,加服或者不加服三苯氧胺(TAM)。对于是否应用TAM及其时限应依据患者的情况和药物反应决定。二为不愿意接受上述方案的患者也可选择双侧预防性单纯乳房切除加I期重建术,后者的应用目前已日趋减少^[6]。

2 早期乳腺癌

早期乳腺癌的定义尚未十分明确,广义的早期乳腺癌是指病变处于组织学或临床的早期阶段;癌局限于乳腺,无远处转移,无或甚少淋巴转移;且经局部治疗(根治性切除术)后90%以上可获得长期生存。狭义的早期乳腺癌主要包括:临床摸不到肿块的T0乳腺癌、微小乳腺癌(肿瘤直径 ≤ 0.5 cm),病理组织学为原位癌和早期浸润癌。

2.1 早期乳腺癌的诊断

2.1.1 普查 提高早期乳腺癌诊断率,需要普及乳房保健和早期乳腺癌的相关知识,提高女性的自我保健意识。专业人员进行定期普查是提高乳腺癌早期诊断和治愈的关键。

2.1.2 乳腺检查 早期乳腺癌多数无明显症状,而在健康普查中被发现。部分早期乳腺癌可表现为乳腺肿块或/和乳头溢液,特别是血性溢液;亦可表现为乳腺腺体局限性增厚或乳头糜烂等,但非特异性需进一步确诊。

2.1.3 乳腺的影像学检查 (1)超声检查:7.5~10 MHz高频探头B超对明确乳腺肿块大小、部位、形态及边界情况,尤其是为判断肿物为实性或囊性提供了较好的影像学资料。超声检查在年轻女性和致密型乳房的患者中应用有一定优势,并可以对可疑病例进行动态观察,并可在超声定位下对病灶行穿刺活检或手术切检,对早期乳腺癌的诊断有重要意义^[7]。湘雅医院乳腺科确诊的早期乳腺癌中,专科医生检查结合超声检查所发现者占50.7%。

(2)X线摄影:钼靶X线摄影是早期乳腺癌的主要诊断方法。其主要征象包括小于临床触诊的肿块,局限致密浸润,毛刺和恶性钙化;次要征象包括皮肤增厚和局限凹陷(“酒窝征”),乳头内陷和漏斗征,血运增加,阳性导管征,瘤周“水肿环”,以及彗星尾征等。(3)MRI: MRI的敏感性远高于B超和X线,但对于年青女性致密型乳腺敏感度不高,特别对于微小病灶(直径小于0.5 cm)、多发病灶、病灶位于乳腺中后部者。对典型病变可作出定性诊断,对非典型病变则是进行活检和预防性手术的有力依据^[8]。增强型MRI在恶性肿瘤注入造影剂后,多数病变呈“快进快出”表现,选用快速扫描技术进行动态增强扫描,获得时间-信号强度曲线,有助于良恶性病变的鉴别。早期迅速强化(1 min内)和强化迅速消失高度提

示恶性病变,3 min内出现强化则是恶性病变的重要表现,延长强化(3~5 min)多为良性病变。但MRI仍存在假阴性,对微钙化的显示不如钼靶敏感。

2.1.4 其它检查 (1)导管内窥镜:临床约1%的乳腺癌是以乳头溢液为首发症状。导管内窥镜操作简便,创伤小,可直接观察乳管内的微小病变,也可同时行细胞学检查和对临床未扪及肿块的乳管内微小病变进行诊断和定位,是病理性乳头溢液患者筛查早期乳腺癌的重要方法。(2)肿瘤标志物检查:乳腺癌的标志物包括癌胚抗原,铁蛋白,乳清蛋白,p53基因及蛋白产物,c-erbB-2基因及蛋白产物、CA-153, BRCA1, BRCA2基因等,这些标志物对早期乳腺癌的诊断均有一定价值,但其特异性不强,不能作为确诊乳腺癌的指标。联合应用多项标志物检查,可以提高早期乳腺癌的敏感性和特异性^[9]。

Johns Hopkins 医学研究所应用蛋白质芯片——飞行时间质谱仪,通过比较0~I期乳腺癌患者(42例)与非乳腺癌患者(含41个健康女性和25个良性乳腺疾病患者)的血清蛋白表达差异,选择其中3个分子质量分别为4.3 kDa, 8.1 kDa, 8.9 kDa的蛋白质作为一组特定的蛋白组合模式进行肿瘤筛选,结果证实该方法诊断乳腺癌的灵敏度为93%,特异性为91%,显示出早期诊断乳腺癌的巨大潜力^[10]。

2.1.5 病理学检查 (1)穿刺细胞学检查:是诊断早期乳腺癌的一种常用的方法。对于X线出现钙化,B超下有边界不清的肿块,而临床体征不明显的可疑病变,可选用细针穿刺细胞学检查。在B超或X线定位下进行穿刺可提高其准确性。其缺点是所取的组织量少,不能很好的了解病变的整体情况。空芯针穿刺可获得较多组织,在确诊的同时,可进行ER, PR, HER-2等检测,以助判断预后及选择化疗方案。必要时可以选用麦默通乳腺活检系统(2)涂片细胞学检查:该检查无创、快捷方便,可重复进行,可作为乳头溢液的首选方法。检查阴性者不能排除恶性病变之可能。(3)肿块切除活检:此方法仍然是目前早期乳腺癌确诊的主要方法之一,基于保乳手术的开展,对切检时无瘤操作要求更高。若高度怀疑恶性,应在切开病灶检查前进行切缘检查以供进一步手术参考。

2.2 早期乳腺癌的治疗

2.2.1 导管原位癌的治疗 早期乳腺癌中,多数为导管原位癌。导管原位癌从组织学分为高度恶性的(称为粉刺型)和低度恶性的(非粉刺型)两类。目前的治疗方法主要有以下3种。

2.2.1.1 局部切除加放射治疗 对于DCIS,病灶切除术是主要的外科治疗方法^[11]。NSABP(The National Surgical Adjuvant Breast Project) B-17的多中心研究结果显示,病灶切除与病灶切除加放疗比较,虽然两者的总生存率相同(94% vs. 95%),但是单纯病灶切除的局部复发率明显高于后者(13.4% vs. 8.2%)^[12]。因此,目前多数学者赞同对于DCIS应行病灶切除+放射治疗。Freedman^[13]报道,术中切缘阴性5年同侧乳腺复发率为0,而切缘阳性5年同侧乳腺复发率则达8%。Fung^[14]报告切缘阴性者复发率为7%,切缘阳性及安全切缘不够者复发率高达29%。现在常用的切缘病理检查方法主要有印片

细胞学、墨水浸泡标本、连续大切片法、切缘多处取样冷冻切片法,前两种方法能更全面的反应切面状况。

2.2.1.2 单纯局部切除术 虽然 NSABP B-17 证实了在局部广泛切除后予以放疗能明显减少局部复发。但是,对于相当一部分 DCIS 患者仅行单纯局部切除仍不失为一适当的治疗方法。目前的选择标准包括病灶 < 25 mm,术中病理切缘为阴性,术后乳腺照片无钙化灶残留。以上资料说明在 DCIS 中部分患者行局部广泛切除术已足够,随着分子学亚型的区分等研究的进展,针对不同类型的 DCIS 选择针对性强的治疗方法将会越来越精确。2006 年 ESMO 会议提出 VNPI (The Van Nuys Prognostic Index) 方案,它定义了三种组织学类型的评分标准,VNPI 评分综合考虑了肿块的病理分型,边缘情况和大小,评分标准见表 1。

VNPI 评分低 (< 5) 的病损只需要局部切除;中等评分的 (5 ~ 7) 需要术后的放疗;评分高 (> 7) 的则需要乳房切除。此评分简单而有吸引力,但是会议也指出,这个标准还需要进一步完善。

表 1 DCIS 的 VNPI 评分标准

评分	1	2	3
大小(mm)	≤ 15	16 ~ 40	≥ 41
边缘(mm)	≥ 10	1 ~ 9	< 1
病理分型	中低风险: 没有坏死	中低风险: 有坏死	高风险: 有或没有坏死

2.2.1.3 乳房单纯切除 现时,由于应用乳腺 X 线摄片普查乳腺癌,使得临床未扪及肿块的微小病灶得以发现。加之对于乳腺癌的深入研究,新的治疗理念和治疗方法不断涌现。目前对于 DCIS 的治疗,取决于癌细胞浸润的区域,大多数 DCIS 推荐的主要治疗方法是保留乳房手术和/或内分泌治疗和/或放射治疗。但对于一些多中心病灶、肿块较大的 DCIS 以及粉刺样的 DCIS,仍主张行乳房单纯切除^[15]。

2.2.2 早期浸润性乳腺癌的治疗 原位癌早期浸润,或者是有浸润的微小乳腺癌,现阶段推荐的处理方法是保乳根治术(局部切除+腋淋巴结清扫及分期)+术后放疗,并酌情化疗和/或内分泌治疗^[16]。保乳根治术要求做到以下两点:(1)切口隐蔽外形美观;(2)切除完整干净,局部切除切缘阴性。腋窝淋巴结清扫目前是保乳根治术的重要组成部分,有关前哨淋巴结活检能否取代腋窝淋巴结清扫,已获专家共识,进一步研究在进行中。保乳根治术绝对禁忌证:(1)多原发病灶,而且位于乳房不同象限者;(2)BUS 或 X 线钼靶影像上提示病变范围广泛;(3)切缘阳性,扩大切除仍不能达到切缘阴性;(5)曾接受过乳腺放疗;(5)妊娠早,中期者,妊娠晚期可予分娩后放疗故可选择保乳。保乳根治术相对禁忌证:(1)患有胶原血管疾病者,不能耐受放疗者;(2)肿瘤部位和大小,文献报道肿瘤直径 > 3 cm,肿瘤边缘距乳头 < 2 cm 者不适合保乳。但是肿瘤大小与乳房大小的比例,以及患者的意愿也是重要的考虑因素^[17]。

综上所述,早期诊断乳腺癌,可以避免致残性的根治手

术,获得好的生活质量。通过合理性的综合性治疗,则可以达到满意的长期存活。

参考文献:

[1] Julio E Celis, José MA Moreira, Irina Gromova, *et al.* Characterization of breast precancerous lesions and myoepithelial hyperplasia in sclerosing adenosis with apocrine metaplasia [J]. *Molecular Oncology*, 2007, 1(1): 97 - 119.

[2] Sewell CW. Pathology of high-risk breast lesions and ductal carcinoma in situ [J]. *Radiologic Clinic of North America*, 2004, 42(5): 821 - 830.

[3] Jacob TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Non malignant lesions in breast core needle biopsies; to excise or not to excise? [J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(9): 1095 - 1110.

[4] 赵红梅, 王雁, 张恒伟, 等. 超声引导下空心针活检术对乳腺肿块的诊断价值 [J]. *山东医学*, 2006, 46(16): 47 - 48.

[5] Stoll BA. Premalignant breast lesions; role for biological markers in predicting progression to cancer. *Eur J Cancer*, 1999, 35(5): 693 - 697.

[6] Costa A. Precancerous lesions of the breast [J]. *Annals of Oncology*, 2006, 17(10): 271 - 273.

[7] 唐利立, 廖妮, 肖莹, 等. 高频超在中国致密型乳腺的乳腺癌筛查中的应用 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15(10): 732 - 735.

[8] Heywang SH, Beck R. Contrast-Enhanced MRI of the breast [M]. Heidelberg: Springer-Verlag, 1996. 95 - 103.

[9] Harris JR, Lippman ME, Morrow M, *et al.* Diseases of the Breast [M]. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 1999. 101 - 118.

[10] Li J, Zhang Z, Rosenzweig J, *et al.* Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer [J]. *Clin Chem*, 2002, 48(8): 1296 - 1304.

[11] Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, *et al.* Ductal Carcinoma in Situ of the Breast [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(14): 1430 - 1441.

[12] Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, *et al.* Pathologic findings from NSABP eight-year update of Protocol B-17 [J]. *Cancer*, 1999, 86(3): 429 - 438.

[13] Freedman GM, Fowble BL, Hanlon AL, *et al.* A close or positive margin after mastectomy is not an indication for chest wall irradiation except in women aged fifty or younger [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41(3): 599 - 605.

[14] Fung MC, Schultz DJ, Solin LJ. Early-stage bilateral breast cancer treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation; the University of Pennsylvania experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 38(5): 959 - 967.

[15] Dlawrence Wickerham. Ductal carcinoma-in-situ [J]. *Oncology*, 2001, 19(18): 98 - 100.

[16] Gordon F, Schwartz. The current treatment of ductal carcinoma in situ [J]. *The Breast Journal*, 2001, 7(5): 308 - 310.

[17] 张勇, 秦贤举, 倪旭东, 等. 乳癌保乳手术适应证的探讨 [J]. *中国临床医学*, 2003, 10(5): 733 - 735.