有重要意义。如果 ANGPTL3 在人体内的作用与研究鼠所得的作用一致，那么阻抑它的活性可以作为降脂治疗很重要的靶点。ANGPTL3 的阻滞剂不仅可以用于治疗糖尿病脂代谢紊乱，还可以治疗代谢综合征的患者，特别是家族性的高脂血症、脂代谢紊乱所致高血压、与中心性肥胖相联的脂代谢紊乱。

关键词：血管生成素样蛋白 3；脂代谢紊乱；2 型糖尿病
中图法分类号：R341 文献标识码：A

参考文献：

[1] Conklin D, Gilbertson D, Taft D W, *et al*. Identification of a mammalian angiopoietin-related protein expressed specifically in liver[J]. Genomics, 1999, 62(3): 477 - 482.
[2] Inaba T, Matsuda M, Shimamura M, *et al*. Angiopoietin-like protein 3 mediates hypertriglyceridemia induced by the liver X receptor[J]. J Biol Chem, 2003, 278(24): 21344 - 21351.
[3] Kaplan R, Zhang T, Hernandez M, *et al*. Regulation of the angiopoitin-like protein 3 gene by LXR[J]. J Lipid Res, 2003, 44(1): 136 - 143.
[4] Koishi R, Ando Y, Ono M, *et al*. Angptl3 regulates lipid metabolism in mice[J]. Nat Genet, 2002, 30(2): 151 - 157.
[5] Shimamura M, Matsuda M, Kobayashi S, *et al*. Angiopoietin-like protein3, a hepatic secretory factor, activates lipolysis in adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 301(2): 604 - 609.
[6] Shimizugawa T, Ono M, Shimamura M, *et al*. ANGPTL3 decreases very low density lipoprotein triglyceride clearance by inhibition of lipoprotein lipase[J]. J Biol Chem, 2002, 277(37): 33742 - 33748.
[7] Ando Y, Shimizugawa T, Takeshita S, *et al*. A decreased expression of angiopoietin-like 3 is protective against atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. J lipid Res, 2003, 44(6): 1216 - 1223.
[8] Camenisch G, Pisabarro M T, Sherman D, *et al*. ANGPTL3 stimulates endothelial cell adhesion and migration *via* integrin alpha *v* beta 3 and induces blood vessel formation *in vivo*[J]. J Biol Chem, 2002, 277(19): 17281 - 17290.

（编辑 陈聪连）

综述

文章编号：1000-5404(2005)05-0463-03

多原发性乳腺癌

Multiple primary breast carcinoma

张 毅 综述，姜 军 审校 （第三军医大学西南医院乳腺疾病中心，重庆 400038）

近年来，随着乳腺癌早期诊断技术的提高及生存时间的延长，乳腺癌的多原发性发生率也呈增高趋势。乳腺癌的多原发性主要表现在双侧乳腺癌与单侧多中心性乳腺癌，后者与目前日益增多的保留乳房手术有密切关系，多原发性乳腺癌在临床特性及诊断治疗上有其独特的特点，下面就此作一综述。

1 多原发性恶性肿瘤概念

多原发性恶性肿瘤（multiple primary malignant neoplasm, MPMN）是指一个患者同时或先后发生两个以上原发性恶性肿瘤，可以是同一器官、组织来源，也可以是不同的器官、组织来源。多原发恶性肿瘤分为同时性多原发性与异时性多原发性恶性肿瘤，一般将第一原发恶性肿瘤发生、诊疗后，半年内又出现另一原发恶性肿瘤，称为同时性多原发性恶性肿瘤，半年后又出现另一原发恶性肿瘤，称为异时性多原发性恶性肿瘤。

对于多原发性恶性肿瘤的诊断标准，许多文献报道不完全一致。目前国内文献[1]应用的标准是：①每个肿瘤均为恶性。②肿瘤发生在不同部位，两者不相连续。③有其独特的形态特点。④每个肿瘤一般有其特有的转移途径。

在实际工作中，经常观察到虽同在一个器官但可以有多个经病理证实确为不同病理类型的恶性肿瘤。随着分子生物学技术的进展，经肿瘤的基因分析认为，即使是相同器官相同病理类型的两个肿瘤，经 PCR 扩增后分析，可发现肿瘤组织的癌基因或抑癌基因片断不同，表明这两个肿瘤起源不同。分子生物学技术使 MPMN 的诊断技术有了进一步的提高。

2 多原发性乳腺癌

由于乳腺是成对器官，也是肿瘤的好发器官，所以有它的特殊性，多原发性乳腺癌包括两种，一是双侧原发性乳腺癌，第二是多中心性乳腺癌。

2.1 双侧原发性乳腺癌

双侧原发性乳腺癌是指同时或先后两侧乳房发生独立的原发性乳腺癌。分为同时性与异时性双侧乳腺癌。同时性是指发现两侧乳腺癌的时间≤6 个月，发现时可以两侧同时存在或在 6 个月内。异时性即间隔时间 > 6 个月，间隔时间最长可以 10 多年至 20 几年。发病率方面，国外报道双侧乳腺癌发病率占所有乳腺癌中 5% ~ 15%[2]，国内报道为 1.7% ~ 6%[3]，可能与随访不严格有关。

2.2 双侧原发性乳腺癌诊断标准

双侧原发性乳腺癌需要与转移到对侧的乳腺癌相区别，因为它们两者在治疗及预后上完全不同。所以，对于双侧原发性乳腺癌也需要制定诊断标准[4,5]：①双侧乳腺癌的病理类型不同。②双侧乳腺癌组织中分别找到原位癌成分，如导管癌、小叶癌等。③双侧乳腺癌病理组织学类型相同，而先发者无局部复发、淋巴道转移及其它远处转。④原发癌好发部位多在外上象限，生长在乳腺实质中，边界不清，常有浸润，转移癌多见于对侧乳腺内侧或尾部脂肪组织中，呈扩张性生长，常为多发。

作者简介：张 毅（1969 - ），男，河南省新乡市人，硕士，主治医师，讲师，主要从事乳腺、甲状腺外科临床及基础方面的研究，发表论文 10 余篇。电话：(023)65366053

收稿日期：2003-08-30；修回日期：2004-10-11

⑤第一原发性乳腺癌治疗后5年以上对侧发生的乳腺癌。

2.3 双侧原发性乳腺癌病因

双侧原发性乳腺癌病因尚不清楚，经认同的主要有以下几点[6]：①易感因素持续存在，主要由于乳腺癌病因不清，在一侧乳腺全切术后，对侧乳腺仍暴露于相同致癌因素下，因此对侧乳腺癌发生机会也较大。②由于乳腺癌早期诊断治疗水平的提高，乳腺癌患者存活时间延长，对侧乳腺癌发生几率增加。③手术、化疗、放疗等治疗手段对患者的免疫机能损害，造成对侧乳腺癌易感性增加，特别是放疗导致对侧乳腺癌的事实已被公认，一般认为放疗导致癌的潜伏期为4年，因而对放疗的适应证应严格掌握。④遗传因素。遗传性乳腺癌占所有乳腺癌中5%～10%，其特点为患者因家族史，发病年龄较早，多与BRCA1及BRCA2基因位点突变有关。具有遗传倾向的患者在一侧乳腺癌治疗后，对侧乳腺癌发病率明显较高。⑤组织学类型与对侧乳腺癌发生也有密切关系，其中小叶癌是对侧发生乳腺癌的高危因素，可能与小叶癌多中心性生长有关。

2.4 治疗与预后

双侧原发性乳腺癌治疗原则与第一原发癌基本相同，即以手术治疗为主的综合治疗。与单侧乳腺癌相比，双侧原发性多原发性乳腺癌的预后无明显差别。无论是行标准根治术或改良根治术或保留乳房手术，它们的预后无显著差异。Fung等[7]报道55例双侧乳腺癌，同时癌12例，异时癌43例，均行保留乳房手术加局部放疗，统计生存率。以第一癌计算5、10年存活率分别为96%和94%，以第二癌计算5、10年存活率分别为96%和92%。Newman等[8]对单侧乳腺癌与双侧乳腺癌预后作了一些列对比研究，5、10年存活率、局部复发及远处转移率，二者相差都不显著，对各种相同临床分期肿瘤进行比较，二者也无明显差别。但Carmichael等[9]报道同时性双侧乳腺癌远期预后较单侧乳腺癌和异时性乳腺癌差。

对一侧乳腺癌手术切除后对侧乳腺的处理，国内外学者均不主张作对侧预防性切除，主张建立有效的随诊制度，教会患者做乳腺自我检查，发现问题及时就诊，除手法检查外，尚可采用X线钼靶照相，红外线扫描等，争取早期发现，早治疗，如发现对侧乳腺有乳腺组织增厚结节状改变需持积极态度，行增厚腺体切除病检，如有癌变按原发癌处理。如果对侧乳腺不典型增生广泛，则可考虑对侧乳腺切除。

3 多中心性乳腺癌

原发性乳腺癌在单侧乳房生长的方式主要有以下3种方式，即小叶单发性生长、大叶多中心性生长和多大叶多中心性生长。乳腺癌的多中心性特点，与目前不断增多的保乳手术有密切相关。通过对切除的全乳腺标本进行连续切片检查发现，乳腺癌多中心性发生率越来越高，有报道占所有乳腺癌的10%～30%[10]。

3.1 病理学特点

3.1.1 组织学特点　多中心乳腺癌与乳腺病理组织学有密切关联，许多文献对多中心性乳腺癌的病理学特征进行了研究，并作统计学分析，发现小叶癌有明显的多中心性生长特点。Lesser等[11]对880个浸润性乳腺癌标本进行了分析，浸润性导管癌中26%为多中心性，浸润性小叶癌中多中心性占56%，浸润性导管癌+浸润性小叶癌多中心性占57%，髓样癌多中心性占10%，不典型髓样癌为11%。

3.1.2 肿瘤在乳房的位置　多中心性乳癌病灶在整个乳房中，大部分在同一象限内，其中80%以上病例多个病灶在同一象限，10%～20%多原发灶不在同一象限。如果临床发现的肿瘤在中央区时，出现伴有多中心性现象机会就更大，可达到48%[12]。

3.1.3 肿瘤大小　肿瘤大小也与多中心性有关，当肿瘤直径大于4 cm时，发生多中心性的可能性明显增大，肿瘤直径在2～3.9 cm与小于2 cm者多中心性可能性明显差异[12]。

3.1.4 淋巴结状态　腋淋巴结状态与肿瘤是否有多中心性生长现象有密切关系，伴有腋淋巴结转移者乳腺多中心生长的可能性明显增大。

3.1.5 肿瘤缘　有研究表明浸润性导管癌和浸润性不叶癌，肿瘤边缘与乳腺癌多中心性有关，尤其边缘为浸润性者，肿瘤多中心性生长的几率也增大。而髓样癌肿瘤边缘与多中心性无明显关系。

其它：组织学分级，雌激素受体等是否与乳腺癌多中心性相关，在不同文献[13,14]报道中不一致。

3.2 诊断

3.2.1 钼靶X线摄影术　能够直接发现多发性病灶的检出率20%～30%，但可以通过了解是否有多发性钙化灶，对可疑部位定位活检，进一步提高检出率，在国外已成为保乳手术前常规检查。近几年Tc99-闪烁X线摄影术在国外应用也比较普遍。进一步提高了对多中心性乳癌的检出率，对多个病灶检出率约52%[15]。但钼靶X线摄影术缺点为不能明确为多中心病灶还是多发性病灶。

3.2.2 螺旋CT与MRI　文献[16]报道螺旋CT对T1-2期乳癌有很好检出率，对多中心性病灶检出率达65%，明显高于钼靶X线摄影，X线不能发现的多发性病灶中有73%可通过螺旋CT发现。MRI与螺旋CT相似，文献[17]报道为66.8%。

3.2.3 超声检查　超声检查在乳腺癌检查中也有重要意义，对各临床分期的乳腺癌，超声检查准确率达70%～80%[18]，对乳房内多个病灶的检出率也较高，尤其在乳腺癌术后对侧乳腺或保乳术后复查时有重要意义。

3.3 多中心性与保乳手术

由于乳腺癌早期诊断提高，当今乳腺癌手术方式中保留乳房手术占的比例越来越大，国外保乳手术占70%以上，国内保乳手术比率也在增大。但由于乳腺癌的多中心性特点，在保乳手术后未行化疗者局部复发率可达30%～40%，术后行放疗者复发率为8%～19%[19,20]。所以进行保乳手术也有禁忌证，乳腺癌的多中心性是否作为保乳手术禁忌尚无统一认识，由于许多中心性癌表现为原位癌或微小癌，术前明确诊断比较困难，只能通过其它征象表现出来，如术前明确为浸润性小叶癌可作为保乳手术相对禁忌证，由于浸润性小叶癌具有显著多中心性特点，如仅行扩大的局部切除术或区段切除可能会有其它多中心性病灶遗漏，所以浸润性小叶癌最好行改良根治术，如果要行保乳手术，最好行象限切除术，因为绝大多数多中心性病灶在同一象限内。术前X线发现乳房有广泛钙化，最好不行保乳手术，可行改良根治术。

3.4 多中心性乳腺癌预后

早期(T1-T2)多中心性癌与单发癌，在行改良根治术后，无论局部复发、存活率、远处转移等方面都无显著性差异。对于对侧乳腺癌的发生情况，文献报道不一样，有些文献报道多中

心性乳腺癌对侧乳腺癌发生的危险性较高,发生在对侧乳房与同侧乳房只是位置不一样。对保乳手术来说,多中心性乳腺癌较单发乳腺癌局部复发率明显增高,而且保乳手术都需要行根治性放疗,如果去掉放疗这个因素,多中心性乳腺癌保乳手术后复发率可能明显增加。

关键词:多原发性乳腺癌;双侧乳腺癌;多中心性
中图法分类号:R737.9　　**文献标识码**:A

参考文献:

[1] 刘复生,秦德发,王奇璐.多原发癌172例临床病理分析[J].中华肿瘤杂志,1979,1(2):113-118.
[2] Skowronek J, Piotrowski T. Bilateral breast cancer[J]. Neoplasma, 2002, 49(1): 49-54.
[3] 张　毅,姜　军,封传悦,等.双侧原发性乳腺癌雌激素与孕激素受体表达及病理分析[J].第三军医大学学报,2003,25(23):2080-2082.
[4] Leis H P. Bilateral breast cancer[J]. Surg Clin Amer, 1978, 58(4): 833-841.
[5] 毛一冲,乔新民,张庆广.原发性双侧乳腺癌25例临床分析[J].普外临床,1996,5(11):292-294.
[6] 王克有,游凯涛.原发性双侧乳腺癌[J].中国肿瘤临床与康复,1988,5(2):40-42.
[7] Fung M C, Schultz D J, Solin L J, *et al*. Early-stage bilateral breast cancer treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation[J]. Int J Raeiat Oncol Biol Phys, 1997, 38(5): 959-967.
[8] Newman L A, Sahin A A, Cunningham J E, *et al*. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients[J]. Cancer, 2001, 91(10): 1845-1853.
[9] Carmichael A R, Bendall S, Lockerbie L. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours[J]. Eur J Surg Oncol, 2002, 28(4): 388-391.
[10] Uematsu T, Sano M, Homma K. False-positive helical CT findings of multifocal and multicentric breast cancer: is attenuation of tumor useful for diagnosing enhanced lesions[J]? Breast Cancer, 2002, 9(1): 62-68.
[11] Lesser M L, Rosen P P, Kinne D W. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcionma[J]. Surgery, 1982, 91(2): 234-240.
[12] Middliton L P, Vlastos G, Mirza N Q, *et al*. Multicentric mammary carcinoma: evidence of monoclonal proliferation[J]. Cancer, 2002, 94(7): 1910-1916.
[13] Vargas H I, Agbunag R V, Kalinowski A, *et al*. The clinical utility of Tc-99m sestamibi scintimammography in detecting multicentric breast cancer[J]. Am Surg, 2001, 67(12): 1204-1208.
[14] Fowble B. Ipsilateral breast tumor recurrence following breast-conserving surgery for early-stage invasive cancer[J]. Acta Onco, 1999, 38 (Suppl 13): 9-17.
[15] Malur S, Wurdinger S, Moritz A, *et al*. Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasison magnetic resonance mammography[J]. Breast Cancer Res, 2001, 3(1): 55-60.
[16] Uematsu T, Sano M, Homma K, *et al*. Staging of palpable T1-2 invasive breast cancer with helical CT[J]. Breast Cancer, 2001, 8(2): 125-130.
[17] Morris EA. Breast cancer imaging with MRI[J]. Radiol Clin North Am, 2002, 40(3): 443-466.
[18] Hlawatsch A, Teifke A, Schmid M, *et al*. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging[J]. AJR Am J Roentgenol, 2002, 179(6): 1493-1501.
[19] 沈镇宙,邵志敏.现代乳腺肿瘤学进展[M].上海:上海科学技术文献出版社,2002.128-130.
[20] Ohsumi S, Takashima S, Saeki T, *et al*. Breast-conserving therapy consisting of wide excision, axillary dissection, and radiotherapy for early-stage breast cancer: the experience of the National Shikoku Cancer Center [J]. Biomed Pharmacother, 2002, 56(Suppl 1): 196s-200s.

(编辑　张大春)

(上接457页)

者病情稍好转,1例出现股骨头塌陷趋势,可能需要行外科手术治疗。

2.3　相关化验

6例患者出院后化验即发现有血脂升高,第7个月正规治疗时7例患者均出现血脂升高和高凝低纤溶状态。

2.4　针对骨坏死的相关治疗

出院早期未予特殊重视,继续服用钙剂,全休状态,第3个月MRI检查出现异常后减负运动(拐杖或轮椅),出院7个月左右予积极针对骨坏死的临床治疗。

3　讨论

对56例SARS临床治愈患者的跟踪调查中,共发现7例骨坏死患者,出现骨坏死与年龄、性别、急性期病情轻重无明显相关,与激素用量有关,这与屈辉[1]报道不一致,由于我们病例数偏少,这有待进一步论证。我们发现激素用量较大及疗程较长的2例患者的确出现骨坏死,故分析在激素剂量一般情况下出现骨坏死的几率有一定的个体差异,但如果激素剂量较大、疗程较长,激素剂量与骨坏死之间可能还是有关系。

激素治疗引起骨坏死机制目前学说很多[2],本组中的多数患者在出院后即发现有高脂血症,同时在出院7个月左右化验时均出现高凝低纤溶状态,至于激素应用后多长时间即可出现高脂血症及高凝低纤溶状态没有进行前瞻性检查,急性期应用降脂治疗和及时开始改善微循环治疗对骨坏死有否预防作用尚不明确。同时该7例患者在临床出院后感到髋关节不适及关节酸痛明显或MRI检查发现异常后才进行减负行走,我们分析这与诱发出现骨坏死可能有一定关系。目前人们尚不能排除骨坏死的出现与SARS疾病本身也有一定关系,但从骨坏死与急性期SARS病情轻重无明显差异,骨坏死的出现可能与SARS疾病本身关系不大。

不难看出激素治疗SARS后骨坏死有相当高的发病率,故对SARS患者激素的应用应该慎之又慎,一旦应用激素,应对其副作用进行长期周密的监测和积极的预防。

关键词:SARS;激素;骨坏死
中图法分类号:R681.025　　**文献标识码**:B

参考文献:

[1] 屈　辉.重视SARS病人激素治疗后的骨坏死[J].中国全科医学,2003,6(7):567.
[2] 文良元,黄公怡.创伤性和激素性股骨头坏死的病理学研究及进展[J].中华骨科杂志,1997,17(2):140-143.

(编辑　汪勤俭)