DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.23.001
第25卷第23期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 23
2003年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2003

文章编号:1000-5404(2003)23-2063-03

专家论坛

早期乳腺癌临床研究进展

Advances in the clinical research of early breast cancer

姜 军 (第三军医大学附属西南医院乳腺疾病中心,重庆 400038)

在我国乳腺癌发病率呈逐年增高趋势,居女性恶性肿瘤发病率的前2位,成为严重威胁女性健康和生命的严重疾病。虽然乳腺癌的发生机制和病原预防研究无重大突破,随着肿瘤基础和临床理论及相关技术研究的快速发展,乳腺癌的临床诊断和治疗的研究取得了长足的进展,是目前临床研究最深入的恶性肿瘤之一[1]。乳腺癌的自然病程以临床前期最长,约占疾病全程的2/3。早期乳腺癌中多数尚未出现明显包块或肿块较小、症状轻微,早期诊断困难。待乳房出现明显肿块时诊断出乳腺癌,半数以上已有淋巴或血行转移,而远处转移是乳腺癌死亡的主要原因。因此,早期诊断、早期治疗的研究是改善病人预后的最重要措施。

1 与乳腺癌发生相关的癌前病变临床研究进展

乳腺良性疾病癌变是乳腺癌发生的重要原因。大量的流行病学和临床、病理研究证实,乳腺良性疾病经导管上皮一般性增生、不典型增生发展为原位癌和浸润性癌,是乳腺良性疾病癌变的重要途径[2]。乳腺上皮不典型增生与癌变关系及其变化过程中细胞生物学变化规律是肿瘤基础研究重要课题,对临床上预防和早期发现乳腺癌亦有重要实际意义。我们对1976—1996年间614例乳腺囊性增生病经药物治疗后增生性病灶消退不明显者进行手术活检,不典型增生135例(22%),早期癌变41例(6.7%)。对原有上皮不典型增生者2~10年后又出现症状而再手术48例,不典型增生程度加重13例,癌变14例。发现乳腺增生病局限性增厚不随月经周期改变同时经系统药物治疗不能改善者,40岁以上出现乳腺增生病症状者不典型增生发生率明显增高。将乳腺增生病病理组织学变化分为小叶增生、导管扩张、硬化性腺病、大汗腺样化生、纤维组织增生致腺瘤样结构形成、小叶内淋巴细胞浸润和导管或腺泡上皮细胞增生7种类型进行分析,仅上皮细胞增生与乳腺癌发生有关,癌变均在Ⅲ级不典型增生的基础上发生,其它6种组织学类型中无不典型增生者与早期癌变间无明显关系。从第1次手术发现有乳腺上皮不典型增生至再次发现乳房包块或局限性增厚而第2次手术病理证实乳腺上皮不典型增生程度加重为期2~7年,发现乳腺早期癌变为2~10年[3]。对乳腺导管上皮细胞不典型增生病变的细胞超微结构[4]、受体状态[5]、增殖特点、癌基因产物和肿瘤相关抗原表达的变化[6]等几个方面初步研究提示:不典型增生在一定程度上可以代表癌变的起始和过渡阶段,乳腺上皮不典型增生向癌转变包括了一系列能够辨认的过程,从一般性增生经不典型增生到乳腺癌乳腺上皮细胞发生了一系列变化,包括细胞结构、功能及表型的各种改变[6]。动物乳腺癌及癌前病变模型和临床研究显示乳腺增生病癌变的可能过程是:乳腺在疾病因素和性激素的共同作用下导管或腺泡上皮细胞增生,增生上皮细胞的雌激素受体含量增加。在多种因素(遗传、激素、环境、代谢等)作用下,上皮细胞的结构、功能和代谢特点均发生变化,发展成为不典型增生细胞。在促进因素作用下不典型增生逐渐加重最终可发生癌变[7,8]。不典型增生向乳腺癌发展的过程中可能存在不同的演变过程,不典型增生进一步发展,部分发展成为乳腺癌并保留雌激素受体,成为激素依赖性乳腺癌;部分的发展过程中出现去分化而失去雌激素受体,发展为激素非依赖性乳腺癌[9]。

这些改变的基础是细胞核DNA?含量的异常及基因改变导致某些癌基因和抑癌基因表达产物增加[10],其结果使部分异常细胞具有癌变倾向的表型变化不断积累,可能使其在内外促进因素的参与下最终发生癌变。对这些变化的进一步深入研究有助于阐明在部分乳腺癌发生过程中癌前阶段的一些变化规律及其机制。我们的系列得出初步结论是:乳腺癌前阶段上皮不典型增生部分细胞生物学变化可检测,部分癌前病变发展过程可监测。但是,目前尚未能发现乳腺癌发生过程的基因改变规律[11]。乳腺良性疾病癌变的病因学的最终结果等待突破,乳腺癌的发生是一个复杂过程,本研究初步观察所见乳腺不典型增生细胞的细胞生物学和分子生物学改变的多样性反映了乳腺癌发生可能并非以单一的程序发展。为什么组织形态学相同的不典型增生病变经长期随访,仅部分发生癌变?对其中的各种动态变化和体内、外因素影响的作用目前所知甚少。尚缺乏能用于所有乳腺癌前病变临床监测的可靠标志物,均值得进一步深入研究。乳腺癌前治疗研究亦值得重视。

2 乳腺癌早期诊断方法研究进展

目前尚无确切的早期乳腺癌的定义和统一诊断标准[12]。现代观点认为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)后90%以上可获得长期生存。因此,病理组织学诊断早期乳腺癌主要包括导管原位癌,和导管内癌早期浸润,以及肿瘤直径小于或等于0.5 cm的微小乳腺癌。而组织学确定的早期乳腺癌对医生的临床早期诊断帮助不大。根据乳腺癌的自然病程特点,临床上提出T_0期乳腺癌的概念,即将扪不到肿块的乳腺癌作为临床早期乳腺癌,其中包括原位癌和部分浸润性癌。在乳腺癌尚未出现明显临床可触及包块之前诊断出乳腺癌是临床研究的重要进展之一。随着生物医学工程,电子和计算机技术的广泛应用,新的放射诊断、超声诊断技

作者简介:姜 军(1955—),男,黑龙江省哈尔滨市人,博士,主任医师,教授,主要从事乳腺甲状腺疾病方面的研究,发表论文60余篇。电话:(023)68754160

收稿日期:2003-08-26;修回日期:2003-09-30

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

术等不但极大提高了临床早期诊断水平，乳腺微小病灶的精确定位活检技术的进步使临床尚扪不到包块的早期乳腺癌得以准确定位诊断，并为临床治疗提供了客观可靠的指导。

在美国等发达国家，通过定期普查和X线摄片等使早期无症状乳腺癌诊断率明显提高。在国内目前早期乳腺癌的诊断率仍很低，除尚不具备组织大规模乳癌普查的条件外，重视不够是重要原因之一。表现为具备早期诊断知识的人员少、临床装备与其他学科比较明显不足，临床研究的重点较多集中在对治疗措施的改进和研究方面，而对早期诊断的研究相对不够深入，对我国早期乳腺癌的特点和诊断方法较少系统研究[13]。

在提高乳腺癌早期诊断率方面，应注重有关知识的普及宣传，使妇女掌握乳腺自我检查的正确方法，能够在乳腺发生轻微症状和微小变化时及时就诊。在临床上建立乳腺癌在早期扪不到乳房包块的概念，注重研究早期乳腺癌可能出现的临床征象和准确定位活检等的检查方法。我院10余年来诊断早期乳腺癌78例，发现很多乳腺癌在形成肿块前可能出现某些微细的早期变化，如：乳房皮肤轻度凹陷和/或水肿；新近发生的乳头轻微回缩；病理性乳头溢液，乳头糜烂；不随月经周期变化的乳腺局限性增厚；乳腺囊性增生病经药物不能改善的局部增生以及妇女更年期后又出现乳房症状等，均可能是在乳房出现肿块前诊断乳癌的线索。因此提出对临床有可疑症状、体征者，尤其病人有乳腺癌易感因素时，应进一步通过联合检查、综合分析，明确病变的性质及程度，对可疑有不典型增生或癌变者应根据病人的具体情况确定个体化定位及活检方法以明确诊断。根据情况有目的的选用X线钼靶摄片、彩色超声及多谱勒检查、红外乳腺图像分析、乳头溢液脱落细胞学检查和选择性乳腺导管造影等检查进一步确定病变的性质和部位[14]。对于乳腺微小病变，经其它方法检查怀疑为乳腺癌而不能确诊时多需活检确诊。而精确的标定病变部位是准确活检的前提。目前常用的活检定位方法包括X线摄片、B型超声、红外线扫描、针刺定位法和乳腺导管造影及染色等定位方法。无论何种活检定位其基本要求是：定位准确、可靠，能精确标定位置和深度，且不因体位变化而改变，操作方便，组织损伤较小、扩散可能性小。近年我们在上述检查的基础上，采用红外乳腺图像引导下的细针针吸细胞学检查和乳腺导管造影及染色活检等方法，取得定位准确、正确诊断率高的临床效果[15,16]。总之，对怀疑为乳腺癌的乳腺微小病变，应有针对性的采用多种检查手段联合检诊，力争明确病变性质。对仍不能明确者应选择正确的方法定位和活检明确诊断。我院诊断的早期乳腺癌病理学分类结果包括乳腺囊性增生病早期癌变、导管内乳头状瘤癌变或导管内癌、导管癌和腺癌早期浸润、早期髓样癌、和乳腺派杰病等。说明只要临床重视，诊断方法得当，多数乳腺癌均可在临床早期获得诊断。

3 早期乳腺癌治疗的研究进展

在临床治疗方面，乳腺癌的临床治疗观念正在经历根本改变。首先，循证医学的建立使临床研究克服了经验医学的局限，多组长期临床随机对照研究证实乳腺癌是一种易于早期转移的疾病，因此，乳腺癌应作为全身疾病对待，强调综合治疗和个体化治疗。在外科治疗中，较早期乳腺癌病人保留乳房的乳腺癌手术取得与乳腺癌根治术相同的长期预后结果，是20世纪末期乳腺癌临床治疗观念的重大突破性进展。新辅助化疗使临床可手术乳腺癌得以明确肿瘤对化学药物的敏感性，为术后合理的个体化治疗提供了科学方法[17]。建立在长期随访研究结果基础上的化疗、放射治疗和内分泌治疗的科学合理应用使乳腺癌的治愈率和长期生存率明显提高。以生物基因工程等研究带来的乳腺癌研究的各项重大技术突破使各种肿瘤生物治疗研究越来越接近临床应用。目前，以降低乳腺癌复发率和病死率为最重要目的，在综合治疗的基础上缩小手术范围、减少并发症、保护上肢功能和兼顾美观效果并重的新的个体化综合治疗模式正在逐渐取代以往的“以手术为主的治疗”理念。

在发达国家，对早期乳腺癌行保留乳房的手术加术后放射治疗已占主导地位[18]。国内亦已有部分单位开展保留乳房的手术，但随访时间尚较短，并缺少严格的随机分组对照研究[19]。早期乳腺癌中多原发癌的发生率尚不清楚，如何在临床上明确是否有多发癌灶等问题亦未得到解决。这些问题是限制保留乳房手术广泛开展的原因之一。我们为研究早期乳腺癌的组织学类型、多发癌比率和浸润转移状况。对已诊断的78例早期乳腺癌，除早年1例行典型根治术外，43例采取全乳切除加腋窝淋巴结清扫的手术方式，仅1例检出有2个癌灶，但有2例为浸润性导管癌沿导管扩散（临床表现均为血性乳头溢液）、另2例髓样癌直径大于3 cm。34例行保留乳房乳癌切除加腋窝淋巴结清扫。淋巴结转移8/78例，未见有所谓“跳跃性转移情况”。术后根据情况性放射治疗和化疗，已临床随访观察1~15年，仅1例术后1年后局部复发再行改良根治术，余均无瘤生存，取得了较好的临床治疗效果。早期乳腺癌的腋窝淋巴结转移规律及如何确定须行淋巴结清扫病例一直是临床研究的热点问题。近年对“前哨”淋巴结的研究显示，腋窝中下群淋巴结阴性而有上群淋巴结转移者很少。我院用美蓝染色对85例临床Ⅰ、Ⅱ期乳腺癌和23例早期乳腺癌行前哨淋巴结检测。探索术前经远红外扫描标记前哨淋巴结，检出94例，术中检出102例，与腋窝及锁骨下淋巴结一同送病理检查，4例前哨淋巴结转移，其中2例同时有中下群单个淋巴结转移。85例临床Ⅰ、Ⅱ期乳腺癌39例所取前哨淋巴结阳性（其中10例为用免疫组化法检出淋巴结微小转移），另2例漏检，因未认识到前哨淋巴结可为一枚以上，仅取一个前哨淋巴结为阴性，而另外的前哨淋巴结有转移。27例有腋窝淋巴结转移。以上有限的资料支持，可用前哨淋巴结探查决定是否行腋窝淋巴结清扫。当然我们希望积累更多病例、进一步延长随访时间，以期能够得出在我国妇女早期乳腺癌发生、浸润和转移等规律及其相应治疗原则的确定性意见。

乳腺癌临床研究已经摆脱了经验医学的局限，新的理论、技术和临床治疗理念不断发展，使诊断和治疗现状发生重大变化，循证医学的研究结果使我们的治疗理念更加科学化、规范化和个体化，不但改变了人们对肿瘤生物学行为的认识，而且明显改善了乳腺癌的治疗效果。同时对临床工作者提出了新的更高的要求。因此，跟踪世界乳腺癌早期诊断和治疗研究前沿，及时了解与乳腺癌相关的基础和临床研究进展，掌握临床预防乳腺癌发生方法、提高早期诊断水平，明确肿瘤浸润、转移特点等肿瘤生物学特性及影响乳腺癌治疗效果的因素，改变外

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

科手术技术和综合治疗理念，同时努力研究我国乳腺癌发生的特点、临床规律和社会需要，使病人能够得到及时诊断和正确、恰当的治疗，更好的为广大病人提供最佳服务是对临床医生的基本要求。

关键词：早期癌腺癌；早期诊断；癌前病变
中图法分类号：R737.9 文献标识码：A

参考文献：

[1] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, *et al*. Twenty-year follow-up of a randomized stady comparing breast cancer-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 347(16): 1227－1232.
[2] Rosai J. Borderline epithelial lesions of breast[J]. Am J Surg Pathol, 1991, 15(2): 209－221.
[3] 姜 军，詹新恩，柳凤轩. 乳腺导管不典型增生与癌变的关系[J]. 肿瘤防治研究 1990, 17(3): 133－135.
[4] 姜 军，詹新恩，柳凤轩. 乳腺囊性增生病不典型增生与乳腺癌细胞超微结构变化的研究[J]. 中国肿瘤临床 1993, 20(11): 805－808.
[5] 姜 军，陈意生，詹新恩. 乳腺上皮不典型增生和乳腺癌雌激素受体变化及其意义[J]. 第三军医大学学报 1997, 19(4): 321－323.
[6] Jun J, Zan X E, Gu C M, *et al*. The significance of certain factors in the malignant degeneration of fibrocystic disease of breast[J]. J Med Coll PLA, 1994, 9(2): 149－154.
[7] Schnitt S J, Connolly J L, Tavassoli F A, *et al*. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria[J]. Am J Surg Pathol, 1992, 16(12): 1133－1143.
[8] 姜 军，陈意生，詹新恩，柳凤轩. DMBA 诱导大鼠乳腺癌发生过程的组织形态学研究[J]. 中国肿瘤临床，1998, 25(6): 436－438.
[9] Gu C M, Zhan X E, Jiang J, *et al*. Relationship between sex hormone receptors and ultrastructural differentiation in breast cancer[J]. J Med Coll PLA, 1991, 6(1): 88－92.
[10] 姜 军，詹新恩，柳凤轩，等. DNA 含量定量检测在乳腺腺病不典型增生与乳腺癌诊断中的价值[J]. 中华外科杂志，1991, 29(12): 781－783.
[11] 姜 军，詹新恩，陈意生，等. 乳腺囊性增生病不典型增生细胞中基因产物变化与乳腺癌发生的关系[J]. 中华外科杂志，1997, 35(10): 639.
[12] Singletary S E, Allred C, Ashley P, *et al*. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(17): 3628－3636.
[13] 姜 军. 重视诊断扪不到包块的乳腺癌[J]. 中国普外基础与临床杂志，1999, 6(5): 304.
[14] 姜 军，詹新恩. 选择性乳腺导管造影术对乳头溢诊断液的意义[J]. 普外临床，1992, 7(2): 73－76.
[15] 姜 军，詹新恩. 扪不到肿块的乳腺癌的诊断和意义[J]. 普外临床，1992, 7(2): 65－69.
[16] 姜 军，詹新恩，张 毅，等. 乳腺癌早期诊断和手术方式病例讨论[J]. 中国实用外科杂志，2000, 20(5): 316－317.
[17] 姜 军，杨新华，张 毅，等. 临床Ⅰ、Ⅱ期乳腺癌术前短程化疗的意义[J]. 中国实用外科杂志，2003, 23(10): 608－610.
[18] Fisher B, Anderson S, Bryant J, *et al*. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 347(16): 1233－1241.
[19] 张保宁，余子豪. 乳腺癌保留乳房手术的几个关键问题[J]. 中华肿瘤杂志，2001, 11(6): 523－524.

（编辑 栾 嘉）

文章编号：1000-5404(2003)23-2065-01

个案与短篇

半导体激光经巩膜睫状体光凝治疗难治性青光眼的初步研究

Treatment of uncontrolled glaucoma by transscleral cyclophotocoagulation using a semiconductor diode laser

余 涛，阴正勤，谢汉平，黄小勇 （第三军医大学附属西南医院眼科，重庆 400038）

2003 年 3 月至 2003 年 7 月，我院采用半导体激光经巩膜睫状体光凝(Transscleral cyclophotocoagulation, TSCPC)治疗各类难治性青光眼 13 例 13 只眼，现就其临床疗效和安全性进行初步评价。

1 对象和方法

纳入对象标准：① 药物治疗无效，眼压＞ 31 mmHg（眼压测量用修氏眼压计）；② 视力低于 0.02；③ 出献严重眼痛、头痛症状及角膜失代偿病变；④ 不适合眼外滤过性手术。共入选 13 例患者，男 9 例，女 4 例，年龄 12～79 岁；其中原发性闭角型青光眼（绝对期）2 例，眼钝挫伤后继发青光眼 3 例（因角膜水肿，房角情况不清），新生血管性青光眼 4 例，玻璃体切割术后继发青光眼 2 例（均为硅油眼，因视功能不佳放弃取硅油），烧伤后继发青光眼 2 例。

方法：取仰卧位，球后麻醉，应用半导体激光系统（IRIS 公司 Oculight Slx 型）G 探头，使其底板与眼球的曲面相吻合，底板前缘与角膜缘重叠，其光纤头恰位于角膜缘后 1.2 mm 处，设置激光功率和脉冲时间，发射激光。1 个月后如眼压仍高可重复治疗。

标准：在不用或局部加用抗青光眼药物治疗下，眼压≤21 mmHg 且除外眼球萎缩，为治疗成功；眼压＞21 mmHg 或眼球萎

作者简介：余 涛（1974－），女，重庆市人，硕士，医师，主要从事视网膜疾病研究。电话：(023)68754402
收稿日期：2003-07-17；修回日期：2003-09-20

（下转 2068 页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net