

乳腺癌癌前病变的中西医研究近况

□ 李永健* 陈红风

(上海中医药大学附属龙华医院 上海 200032)

摘要 正确认识并治疗乳腺癌癌前病变是降低乳腺癌发病率的关键所在。本文综述国内外近年来在这一领域乳腺癌癌前病变的概念、诊断、动物实验、临床治疗等研究概况。

关键词 乳腺癌 癌前病变 综述 研究进展

全世界每年约有150万妇女发生乳腺癌。我国沿海大城市乳腺癌发病率也在逐年提高。以上海为例,1999年上海市区女性乳腺癌发病率为52.98/10万,比1972年的18.8/10万上升了180.30%^[1],已跃居女性恶性肿瘤中的首位。因此,重视乳腺癌的预防工作将具有现实意义。随着近年来对乳腺癌癌前病变与乳腺癌关系研究的深入,癌前病变越来越受到临床医师的重视,中医药也成为预防乳腺癌的一个重要方面。

1 乳腺癌癌前病变的概念

早在1914年,Ewing^[2]在他的

著作《Precancerous Diseases and precancerous lesions, Especially in breast》中有这样的描述:“乳腺的某些病理状态会导致不同的但却是较高的乳腺癌发生率。”这可看作乳腺癌癌前病变的萌芽。上世纪末提出了“乳腺癌多阶段发生模式”假说:正常→增生→非典型增生→原位癌→浸润癌。非典型性增生是癌变过程中必经的一个阶段,这一阶段在某些因素持续作用下,可以由量变到质变,转化成为恶性肿瘤;但也可能是可逆与可恢复的。可见,癌前病变绝非全部必然转化为癌,而只是较多可能性发展为癌,是有条件的,有的可以长

期停滞不变^[3]。

目前对于癌前病变的概念尚无统一认识。病理学认为,癌前病变系指出现于恶性肿瘤之前、形态学上出现某种程度的非典型增生,但其本身尚不具备恶性特征性改变,或认为某些较易发展成为癌的病变^[4]。WHO规定发展成为恶性的可能性超过20%的各种病变,属癌前病变^[5]。乳腺非典型增生是乳腺增生症的重要类型之一。阚秀认为只有非典型增生才是确切的癌前病变^[6]。目前,国内多数意见认为非典型导管上皮增生、非典型小叶增生及乳腺导管乳头状瘤病为确切的乳腺癌癌前病变^[7]。

* 作者简介 李永健,男,医学博士。研究方向:中西医结合防治乳腺癌。

2 乳腺癌癌前病变的诊断

2.1 乳腺癌癌前病变的临床表现 临床无特殊症状, 部分病人可有乳房不适胀痛, 或无肿块, 乳腺增粗增厚, 呈砂粒或结节状, 无压痛, 少数病人可见乳头溢液, 以浆液性为主。

2.2 病理学诊断 目前其最确切的诊断是病理组织学检查。Page 等^[8]认为乳腺非典型增生诊断标准最基本的一条是增生与原位癌相类似, 但却不足以诊断为原位癌。具体表现为导管高度扩张, 上皮层次增多, 细胞为单一型或两型(存在少数肌上皮细胞), 导管腔隙可为增生的细胞所充塞, 细胞间有推挤及重叠现象, 细胞大小形态可不同, 染色质增加, 偶可见核分裂象; 仍保持着某种程度的极性排列。傅西林^[9]根据其组织结构及细胞的异型程度, 将非典型增生、乳头状瘤病分为轻、中、重度。

2.3 其它辅助诊断 除病理诊断外的诊断虽然为发现早期乳腺癌有重要意义, 但皆为诊断乳腺癌癌前病变起辅助作用。

2.3.1 影像学检查 如钼靶 X 线、近红外线扫描、CT、MRI、ECT、超声、放射免疫显像等。

2.3.2 乳腺导管纤维内窥镜 对于明确病理性溢液的来源, 乳管内视镜检查是一全新的诊断方法, 尤其是原位癌的诊断, 远优于溢液细胞学检查和导管造影^[10]。

2.3.3 细胞学诊断 如细针穿刺抽吸细胞学检查(FNACD)、DNA 流式细胞技术(FCM)、计算机辅助图像分析测定细胞核面积和

DNA 含量、核仁组成区嗜银蛋白测定、凋亡和增殖细胞密度之比、PCR 等。

2.4 与癌前病变诊断有关的肿瘤标志物

2.4.1 C-erbB-2 田艳涛等^[11]用免疫组化法检测 C-erbB-2 基因产物, 表明正常乳腺上皮呈阴性, 随上皮增生异型加重基因表达强度和阳性率同步递增。

2.4.2 PRLR 许多研究显示, 催乳素受体(PRLR)在乳腺组织、良性肿瘤、癌组织中皆有表达, 认为它与乳腺癌的发生发展有密切联系。Gill 等^[12]研究表明在正常乳腺细胞、良性增生的细胞和恶性乳腺癌细胞中 PRLR 的数量有增加倾向。

2.4.3 Ras 张继增等^[13]认为 Ras 基因 P₂₁ 蛋白对乳腺癌变的早期检测有重要价值。

2.4.4 Bcl-2 李龙山等^[14]研究表明凋亡指数在非典型增生和单纯增生最高, 乳腺癌组织凋亡指数高于正常组织, 认为 Bcl-2 可以抑制乳腺组织的细胞凋亡。

另外还有 P53、c-myc、端粒酶(telomerase)、PCNA、BRCA1 等与癌前病变密切相关。

3 癌前病变的动物模型

乳腺癌癌前病变动物模型符合研究所需, 就必须符合在动物身上和人身上的发展过程要极为相似, 即要有正常→增生→非典型增生→原位癌→浸润癌的阶段过程。Allred 等^[15]概述了乳腺癌癌前病变动物模型的研究情况。癌前病变动物模型最常用的有两种: ①化学诱癌

剂诱导的; ②MCF10AT 细胞株移植造成的癌前病变动物模型。

3.1 化学诱癌剂癌前病变动物模型 化学诱癌剂最常用的是 DMBA 和 MNU。DMBA 所诱导的大鼠模型中乳腺终末导管和终末芽被认为 是癌前病变的标志之一^[16]。杨光伦等^[17]应用 Wistar 雌性大鼠经胃管一次性灌注 DMBA 5mg/只(溶于 2ml 麻油), 建立乳腺癌癌前期病变动物模型。赵洁^[18]、高玉彤等^[19]采用 SD 大鼠按 7mg/100mg 诱发癌前病变模型。吴凯南^[20]、宋爱莉等^[21]用 SD 大鼠按 100mg/kg 诱发癌前病变模型, 结果 DMBA 诱发大鼠乳腺非典型增生造模成功率为 92.5%。

3.2 MCF10AT 细胞株移植模型 MCF10AT 亦名 MCF10-AneoT 细胞, 为癌前病变细胞。是 MCF10A 细胞经 H-Ras T24 突变转染后而得到。MCF10A 来源于 36 岁乳腺纤维瘤妇女的乳腺上皮的良性导管结构^[22]。MCF10AT 是由美国 Karmans 癌症研究所(KCI)研究成功。此模型恰当地反映了从乳腺增生到乳腺癌的病理变化全过程^[23]。将 MCF10AT 细胞株(1×10^7)注射至裸鼠皮下, 即可发生与人体自然历史过程极为相似的过程: 正常→单纯增生→重度增生→非典型增生→原位癌→浸润癌, 且浸润癌包括多种如未分化癌和分化较好的腺癌^[24]。MCF10AT 细胞株裸鼠模型被许多国外学者认为是目前最符合人体癌变过程的乳腺癌癌前病变动物模型^[25]。Visscher 等^[26]研究表明三苯氧胺可抑制 MCF10AT 细胞株乳腺癌癌前病变裸鼠模型。

4 癌前病变的药物治疗

4.1 西医药治疗 抗雌激素治疗

乳腺癌是一种与内分泌关系相当密切的恶性肿瘤，雌激素在乳腺癌的发生、发展中起重要作用。大部分乳腺癌癌前病变在早期即过度表达雌激素受体（ER）。研究已证实^[27]，三苯氧胺（TAM）作为抗雌激素类制剂能降低高危人群中的乳腺癌发生率。

芳香化酶抑制剂治疗 芳香化酶抑制剂有两种类型，一类为甾体类，以酶和底物结合位点为靶点，如依西美坦、福美司坦，可引起循环中雌激素的耗尽；另一类为非甾体类，以细胞色素 P₄₅₀ 芳香化酶为靶点，如阿拉曲唑、来曲唑等。研究表明^[28]，芳香族抑制剂可以通过阻断芳香酶而阻止乳腺癌发生，可能比抗雌激素药物更有效，原因在于它可能具有双重的阻断作用，即在起始期和促进期均能阻断病变向乳癌发展的态势。

另外还有催乳素受体拮抗剂、环氧化酶抑制剂、HER-2 拮抗剂、VEGF 抑制剂、肿瘤细胞诱导分化剂等。

4.2 中医药治疗

4.2.1 中医对乳腺癌癌前病变的认识 按照中医传统理论，乳腺癌癌前病变属于应归中医“乳癖”范畴，但又不同于一般的乳腺增生病；与乳腺癌比较则为“量变”与“质变”的关系。其辨证治疗既要能体现乳腺增生病治疗的一般原则，又与乳腺癌的治疗原则相关续。有学者^[29]认为非典型增生初期阶段以肝郁血瘀为主要矛盾，

此型占乳腺非典型增生总人数的65%。继续发展，直至由重度非典型增生向原位癌转变，冲任失调这一病机改变同时成为机体的主要矛盾。祖国医学认为冲任二脉起于胞宫。冲任之气血，上行为乳，下行为月水，若冲任失调，气血瘀滞，积聚于乳房胞宫，或乳痛或月事紊乱，气滞血瘀痰凝而导致乳内结块。

目前对乳腺癌癌前病变的中医药研究大多数没有将乳腺非典型增生与乳腺一般增生分开，而是将其放在总的乳腺增生病中进行，这将直接影响中医药对癌前病变的临床治疗效果。陈前军等^[30]提出，其诊断、治疗不能完全按照“乳癖”诊疗方案，而应通过传统理论与现代分子生物学研究成果相结合，制订出相关的诊断、辨证、治疗标准。这些标准必须具备两个特点，即科学性与临床可操作性。

4.2.2 中医药对病人和动物模型的干预 有学者^[31]将患者钼靶 X 线的特征与病理进行比较并进行长期的临床随访，探索了乳腺癌癌前病变钼靶 X 线的特点，在此基础上研究中医药周期疗法（经前疏肝，经后补肾）对乳腺癌癌前病变钼靶 X 线的影响及其对黄体期 E₂、P 分泌的影响。结果显示对钼靶 X 线分期改善率为 91.8%。消癖口服液与三苯氧胺对乳腺高频 X 线影像的改善均有一定作用，且可降低黄体期 E₂ 水平，但对 P 影响不大。认为消癖口服液可能对乳腺癌癌前病变具有阻断与逆转作用，而降低黄体期 E₂ 水平是干预治疗乳腺癌癌前病变的重要机制之一。

这在一定程度上提示中医药对乳腺癌癌前病变可能有阻断与逆转作用，表明中医药阻断与逆转乳腺癌癌前病变的可行性。进一步研究表明，疏肝补肾类中药对乳腺增生患者的内分泌系统有调节作用，甚至对整个神经-内分泌-免疫系统具有调节作用。这为中医药阻断与逆转乳腺癌癌前病变奠定了临床基础。研究表明，疏肝活血类中药可降低雌激素绝对值，促进雌激素在肝脏的代谢，抑制泌乳素分泌，以调整内分泌平衡，阻断乳腺增生的发展。

我们课题组^[32]在陈红风教授的领导下，在国内首先成功建立乳腺癌癌前病变 MCF-10AT 动物模型。并以调理冲任、疏肝活血中药乳宁冲剂对其进行干预治疗，结果表明乳宁冲剂对 MCF-10AT 乳腺癌癌前病变模型裸鼠移植瘤的生长有一定的抑制作用，可使非典型增生细胞向正常细胞转化，使浸润癌的发生率减少、发展过程减缓。在体外实验中研究发现乳宁冲剂对 MCF-10AT 细胞株的生长有一定抑制作用和诱导凋亡作用。上述结果为中医药阻断和逆转乳腺癌癌前病变提供了实验与理论依据。

5 小结

综上所述，我们可以得出以下结论：

（1）乳腺癌癌前病变绝非全部必然转化为癌，而只是较多可能性发展为癌，是有条件的，有的可以长期停滞不变或者可逆的、可恢复的。

（2）乳腺癌癌前病变的概念

多数学者集中于乳腺导管、小叶非典型增生与乳腺导管内乳头状瘤病。

(3) 乳腺癌癌前病变的诊断以病理诊断最为确切,其余诊断只能起参考意义。

(4) 与癌前病变关系最密切的基因为 C-erbB-2、Bcl-2、Ras、PRLR 等。

(5) 乳腺癌癌前病变的动物模型多集中于化学诱癌剂诱导和 MCF10AT 细胞株移植模型,而以后者更佳。

(6) 中医药在乳腺癌癌前病变的阻断和逆转治疗方面具有很大的潜力和发展前景,加强这方面的研究,对降低乳腺癌的发病率和死亡率及提高患者生存率,提高人类尤其是妇女的健康水平都具有重要意义。

参考文献

- [1] 郑莹,李德录,向泳梅,等.上海市区乳腺癌流行现状及趋势分析[J]. 外科理论与实践,2001,6(4):219-221.
- [2] Ewing J. Precancerous Diseases and precancerous lesions, Especially in breast. Med Record [M]. 1994, 86: 951-958.
- [3] Lakhani SR. The transition from hyperplasia to invasion carcinoma of the breast [J]. J Pathol, 1999, 187(3): 272-278.
- [4] 傅西林. 乳腺癌癌前病变的病理诊断. 中国实用外科杂志 [J], 2000, (5): 310.
- [5] 俞孝廷. 肿瘤病理学基础 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 75.
- [6] 阙秀. 乳腺癌癌前病变 [J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(5): 261.
- [7] 傅西林. 乳腺肿瘤. 见: 刘复生, 刘彤华主编. 肿瘤病理学 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997: 1599.
- [8] Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study

- [J]. Cancer. 1985, 55(11): 2698-708.
- [9] 傅西林. 病理组织学诊断. 见: 中国抗癌协会编. 《新编常见恶性肿瘤诊治规范·乳腺癌分册》[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999. 23.
- [10] Okazaki A, Okazaki M, Hirta K, et al. Progress of ductoscopy of the breast [J]. Nippon Cekagakai Zasshi, 1996, 97(5): 357.
- [11] 田艳涛, 李树玲, 傅西林. 乳腺乳头状瘤病及其癌变组织 c-erbB-2 及 p53 蛋白表达的免疫组化研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 1997, 119(5): 342-345.
- [12] S Gill, D Peston, BK Vonderhaar, et al. Expression of prolactin receptors in normal, benign, and malignant breast tissue: an immunohistological study [J]. J Clin Pathol. 2001, 54: 956-966.
- [13] 张继增, 范顺才, 刘华福. ras 癌基因产物 P21 在乳腺良、恶性病变中的表达 [J]. 中华病理学杂志, 1994, 23(5): 302-303.
- [14] 李龙山, 孙东植, 孙抒, 等. 乳腺癌及其癌前病变中细胞凋亡与 p53、bcl-2 蛋白的表达 [J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(5): 329-332.
- [15] Allred DC, Medina D. Introduction: models of premalignant breast disease [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2000, 5(4): 339-340.
- [16] Henry J. Thompson, Meenakshi Singh. Rat models of premalignant breast disease [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2000, 5(4): 409-420.
- [17] 杨光伦, 姚榛祥. 外源性雌激素及三苯氧胺对大鼠乳腺肿瘤前期病变的作用 [J]. 中华普通外科杂志, 2001, 16(2): 110-112.
- [18] 赵洁, 田庆伟, 王永明. 绿茶儿茶素对诱发乳腺癌大鼠免疫功能的影响 [J]. 天津医科大学学报, 2002, 8(4): 454-456.
- [19] 高玉彤, 张乃鑫, 赵天如, 等. 绿茶儿茶素对于 DMBA 诱发大鼠乳腺肿瘤前增生的抑制作用 [J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(8): 579-582.
- [20] 吴凯南, 林辉, 孔令泉, 等. 云芝多糖对乳腺非典型增生及血管生成的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2001, 18(4): 372-373.

- [21] 宋爱莉, 叶林, 李静蔚, 等. 乳复汤对乳腺非典型增生病理结合造模大鼠微循环的影响 [J]. 山东中医杂志, 2003, 22(10): 622-625.
- [22] Miller FR. Xenograft models of premalignant breast disease [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2000, 5(4): 379-391.
- [23] Dawson PJ, Wolman SR, Tait L, et al. A models for the evolution of cancer from proliferative breast disease [J]. AM J Path. 1996, 148: 313-3191.
- [24] Peng X, Wood S, Bratescu L, et al. Retinoids suppress premalignant MCF10AT but not malignant MCF10CA1a breast epithelial cells in vivo. Role of retinoic acid receptor beta2 expression [J]. Cancer Lett. 2005, 222(2): 153-163.
- [25] Heppner GH, Wolman SR. MCF-10AT: A Model for Human Breast Cancer Development [J]. Breast J. 1999, 5(2): 122-129.
- [26] Visscher DW, Nanjia MP, Heppner G, et al. Tamoxifen suppresses histologic progression to atypia and DCIS in MCF10AT xenografts, a model of early human breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2001, 65(1): 41-47.
- [27] Telang NT, Bradlow HL, Osborne MP. Effect of tamoxifen on mammary preneoplasia: relevance to chemopreventive intervention [J]. Cancer Detect Prev. 1994, 18(4): 313-321.
- [28] Sourla A, Luo S, Labrie C, et al. Morphological changes induced by 6-month treatment of intact and ovariectomized mice with tamoxifen and the pure antiestrogen EM-800 [J]. Endocrinology. 1997, 138(12): 5605-5617.
- [29] 李琳. 乳腺非典型增生疾病的中医辨治思路 [J]. 江苏中医药, 2003, 25(3): 3-5.
- [30] 陈前军, 王-安, 司徒红林, 等. 中医药防治乳腺癌新的切入点 [J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(8): 3-4.
- [31] 司徒红林, 陈前军. 消癖 1~6 号口服液干预治疗乳腺癌癌前病变的研究 [J]. 肿瘤防治杂志, 2002, 9(2): 176-178.
- [32] 李永健. 乳宁冲剂干预 MCF-10AT 细胞及其乳腺癌癌前病变模型的实验研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2006.