

- PLoS Biol*, 2005, 3(4): 672 - 687.
- [17] Michael LF, Wu Z, Cheatham RB, et al. Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(7): 3 820 - 3 825.
- [18] Wende AR, Huss JM, Schaeffer PJ, et al. PGC-1 $\alpha$  coactivates PDK4 gene expression via the orphan nuclear receptor ERR $\alpha$ ; A mechanism for transcriptional control of muscle glucose metabolism [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(24): 10 684 - 10 694.
- [19] Herzig S, Long F, Jhala US, et al. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1 [J]. *Nature*, 2001, 413(6 852): 179 - 183.
- [20] Rhee J, Inoue Y, Yoon JC, et al. Regulation of hepatic fasting response by PPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1); requirement for hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  in gluconeogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(7): 4 012 - 4 017.
- [21] Cao W, Collins QF, Becker TC, et al. P38 mitogen-activated protein kinase plays a stimulatory role in hepatic gluconeogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52): 42 731 - 42 737.
- [22] Louet JF, Hayhurst G, Gonzalez FJ, et al. The coactivator PGC-1 is involved in the regulation of the liver carnitine palmitoyltransferase I gene expression by cAMP in combination with HNF4 $\alpha$  and cAMP-response element-binding protein (CREB) [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(41): 37 991 - 38 000.
- [23] Koo SH, Satoh H, Herzig S, et al. PGC-1 promotes insulin resistance in liver through PPAR- $\alpha$ -dependent induction of TRB-3 [J]. *Nat Med*, 2004, 10(5): 530 - 534.
- [24] Zhang Y, Castellani LW, Sinal CJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) regulates triglyceride metabolism by activation of the nuclear receptor FXR [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(2): 157 - 169.
- [25] Lin J, Wu H, Tarr PI, et al. Transcriptional co-activator PGC-1 $\alpha$  drives the formation of slow-twitch muscle fibres [J]. *Nature*, 2002, 418(6 899): 797 - 801.
- [26] Tiraby C, Tavernier G, Lefort C, et al. Acquisition of brown fat cell features by human white adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(35): 33 370 - 33 376.
- [27] Ek J, Andersen G, Urhammer SA, et al. Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to Type II diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(12): 2 220 - 2 226.
- [28] Hara K, Tobe K, Okada T, et al. A genetic variation in the PGC-1 gene could confer insulin resistance and susceptibility to Type II diabetes [J]. *Diabetologia*, 2002, 45(5): 740 - 743.
- [29] 单莉, 王辰, 纪立农, 等. PGC1 基因 Gly482Ser 多态性与 2 型糖尿病的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2006, 14(2): 103 - 104.

[文章编号] 1000-2200(2008)02-0251-03

· 综述 ·

## 乳腺癌乳头乳晕复合体隐匿浸润的研究进展

彭德峰 综述, 王圣应 审校

[关键词] 乳腺肿瘤; 乳头乳晕复合体; 肿瘤转移; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 737.9 [文献标识码] A

乳腺癌是最常见和最严重的乳腺疾病, 在美国每年大约有 12 万新发乳腺癌病例<sup>[1]</sup>。近年来, 我国乳腺癌的发病率逐年上升。目前我国对早期乳腺癌的治疗仍是以手术(特别是以乳腺癌根治术)为主的综合治疗, 虽然能够提高患者的生存率, 但在日益讲究生活质量的今天, 该治疗方式存在很大的缺陷。而保留乳头乳晕复合体(nipple-areolar complex, NAC)的乳腺癌改良根治术<sup>[2]</sup>将有利于患者乳房重建、术后保持形体的相对完整及提高患者的生活质量, 这就要求对乳腺癌 NAC 癌浸润规律有更深入的认识, 本文对此研究进展作一综述。

### 1 NAC 的概念及国内外研究 NAC 隐匿浸润的相关问题

1.1 NAC 的取材与癌浸润率 乳头乳晕复合体是一个解剖学概念, 是由乳头及其周围的乳晕和乳晕下薄层的组织构成的复合结构。关于 NAC 的概念, 学者们<sup>[2-4]</sup>对乳头乳晕部分的认识是统一的, 认识上的差异主要体现在乳晕下组织的厚度上, 也就是研究中对 NAC 乳晕下组织的取材深度。有文献报道取材的深度为 4 ~ 20 mm, 从而导致了研究结果中

NAC 浸润率的不同。Smith 等<sup>[5]</sup>报道 541 例, 取材深度乳晕下 5 mm, 浸润率 12.20%; Lagios 等<sup>[6]</sup>报道 149 例, 取材深度 4 mm, 浸润率 60.40%; Anderson 等<sup>[7]</sup>报道 40 例, 取材深度 10 mm, 浸润率 50%; Menon 等<sup>[8]</sup>报道 33 例, 取材深度 12 mm, 浸润率 57.58%; Suehiro 等<sup>[9]</sup>报道 65 例, 取材深度 20 mm, 浸润率 36.92%; Laroga 等<sup>[10]</sup>报道 286 例, 取材深度不详, 浸润率 5.6%; 黄晓辉等<sup>[11]</sup>报道 40 例, 取材深度 20 mm, 浸润率 17.5%。因此, 有理由认为合理的取材深度才能够真实反映出 NAC 浸润的规律。我们结合乳腺癌改良根治术, 术者游离皮瓣的厚度一般保持在皮下 3 ~ 5 mm<sup>[2]</sup>, 也就是说, 皮下 5 mm 以外的脂肪组织、腺体在乳腺癌根治术中都是要被切除的。鉴于此, 笔者拟定义 NAC 为乳头、乳晕及乳晕下 5 mm 的组织进行研究。

1.2 影响 NAC 癌浸润的因素 既往文献报道的与 NAC 隐匿浸润的相关因素主要有: 患者的年龄, 肿瘤的位置、大小, 肿瘤距乳头或乳晕的距离, 肿瘤的病理类型、分期, 乳房皮肤及乳头、乳晕区有无异常临床表现, 以及腋窝淋巴结是否有转移等。与 NAC 隐匿浸润有关的因素有: 肿瘤距乳头或乳晕的距离, 乳头乳晕区临床表现(乳头溢液、内陷等), 肿瘤大小, 肿瘤病理分期, 肿瘤组织学类型, 淋巴结有无转移, 年龄等。其中多数学者认为肿瘤距乳头或乳晕的距离(D)是与

[收稿日期] 2006-11-03

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤外科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 彭德峰(1980-), 男, 硕士, 住院医师。

NAC 浸润有关的重要因素,有些学者报道当 D 值大到一定程度后,NAC 受累可能性极小,甚至为 0。Kissin 等<sup>[12]</sup>报道 100 例,当  $D > 2$  cm 后 NAC 浸润为 0,而 Verma 等<sup>[13]</sup>报道 26 例,Vyas 等<sup>[14]</sup>报道 140 例均认为当  $D > 2.5$  cm,NAC 浸润率为 0。可以看出 NAC 浸润为 0 时 D 的下限值有所不同,这可能与不同学者病例选择标准不同、样本数量不同有关。笔者认为 D 值的测量方法是很重要的,有的学者把肿瘤中心距乳头距离定义为 D 值,有的学者把肿瘤中心距乳晕的距离定义为 D 值,得出的结论不尽一致。笔者通过分析认为可能是 D 值的测量方法不同导致了结果的不同。如果按照上述两种测量方法,D 值已经包括了肿瘤的半径和(或)乳晕的半径,而每一位患者这两个半径的大小是不尽相同的。因此,D 值就不能够真实反映肿瘤距 NAC 的距离。笔者把 D 值的定义为测量肿瘤边缘距乳晕边缘的直线距离,希望排除肿瘤半径和乳晕半径的干扰,如实得出 D 值与 NAC 癌浸润的规律。所以,笔者认为有必要对 D 值的测量方式以及 D 值与 NAC 浸润之间的关系作进一步研究。

肿瘤位置、大小和病理类型、分期等与 NAC 浸润率的关系各家报道有所不同。多数学者<sup>[1,3,4]</sup>认为 NAC 浸润率与肿瘤大小有关。也有学者<sup>[5,15]</sup>研究认为 NAC 受累与否与肿瘤大小无明显关系,而与原发肿瘤的位置(乳晕下、多中心、外周)明显相关。Menon 等<sup>[8]</sup>的研究认为 NAC 浸润率与肿瘤大小无关,而与肿瘤类型、年龄有关。在关于与 NAC 浸润的有关因素的研究结果中仍存在较大分歧,有必要进一步探讨。多数学者<sup>[9,12-14,16]</sup>认为,患者出现乳头溢液、内陷、糜烂等异常临床表现时,NAC 浸润率明显增高。NAC 浸润率与淋巴结转移情况以及受累淋巴结数目等明显相关。最近王建丽等<sup>[17]</sup>研究发现,癌周围 3 cm 内即使无光镜下可辨认的癌细胞,却已有基因水平上的“癌变”或“潜在癌变”倾向,为 NAC 隐匿浸润的进一步研究开辟新的思路。

**1.3 NAC 的浸润方式** 发生于 NAC 的肿瘤一般被认为是乳腺其他区域的癌组织侵犯至 NAC 所致(除去较为罕见的原发于乳头乳晕部的 Paget 病),乳腺癌浸润 NAC 的方式一般认为主要有三种形式:(1)经导管内浸润;(2)经间质浸润;(3)经导管与间质混合方式。Suehiro 等<sup>[9]</sup>报道乳腺癌浸润 NAC 主要以导管内方式为主,在研究中发现 NAC 受累有跳跃现象,24 例受累者中,14 例仅乳晕下组织受累,9 例乳头乳晕下组织同时受累,仅 1 例乳头受累。许多学者认为不论何种方式浸润 NAC,原发癌与 NAC 浸润之间是连续的,NAC 受累是乳腺癌在乳房内扩展的结果,因此乳头受累是影响乳腺癌预后的因素之一<sup>[18]</sup>,乳头顶部受累者比仅浸润至乳晕基底者预后更差。王圣应等<sup>[2]</sup>认为可能是由于随着肿瘤的增大,肿瘤内部的“失接触抑制”现象加重,肿瘤内部压力增高,癌细胞之间的细胞黏附分子如钙黏蛋白水平下降,导致细胞黏附力降低,相互分离,伴随着肿瘤细胞分泌各种蛋白溶解酶,溶解细胞外基质成分,造成基底膜缺损,使瘤体外周的癌细胞演进为侵袭力强的亚克隆细胞群,进入导管系统和间质的可能性大大增加,从而增加浸润 NAC 的可能性。而位于中央区肿瘤由于与乳腺导管系统距离较近,又由于中央区导管丰富,所以随着肿瘤的增大很容易突破导管的基底膜,浸润进入导管系统,继续生长后,可造成乳头出现异常的

临床表现,如乳头糜烂、乳头溢液,如若继续浸润至间质,可导致间质纤维组织的降解、缩短,如浸润至乳晕下组织可进一步造成乳头凹陷、乳头歪斜等表现,如浸润至腺体间则可造成乳腺皮肤橘皮样改变。有些学者还提出经淋巴管方式浸润或乳头部位二次原发癌<sup>[16,19]</sup>,经导管内浸润和经间质浸润为主要的两种方式,并可以混合存在。

## 2 保留 NAC 的乳腺癌改良根治术的适应证及发展

1981 年,樱井最早提出较为完整的保留 NAC 的改良乳腺癌根治术的适应证,但并未包含腋窝淋巴结转移因素。1984 年,阪中在此基础上增加了腋窝淋巴结因素,要求同侧腋窝无可触及的肿大淋巴结。20 世纪 80 年代末以来,保留 NAC 的改良乳腺癌根治术的适应证有放宽趋势。Kissin 等<sup>[12]</sup>认为,肿瘤直径  $< 5$  cm,至乳晕距离  $D > 2$  cm,乳头外观无异常,无溢液,同侧腋窝无可触及的肿大淋巴结者,可考虑保留 NAC。Fisher 等<sup>[20]</sup>认为小的原发性乳晕下或乳晕旁肿瘤无导管内扩散证据,如果能够获得干净外科切缘,乳晕下或乳晕旁肿瘤可采用保留 NAC 的乳腺保守治疗。Paul 等<sup>[21]</sup>对 25 例原发性乳晕下或乳晕旁肿瘤的患者进行了研究,术前无 NAC 受累临床证据或乳头溢液,接受了保留 NAC 的手术,而且保证足够的切缘。平均随访时间 48 个月(18~130 个月),25 例全部存活,24 例在最近随访中无复发;1 例局部复发发生于 78 岁患者,原发肿瘤 1.7 cm,病理为浸润性导管癌,接受保留 NAC 的保乳治疗,腋窝淋巴结 23 枚受累,术后接受放疗。7 年后,常规随访乳腺钼靶 X 线片发现可疑病灶,活检证实为浸润性导管癌,未发现远处转移,接受乳腺切除术。Paul 认为仔细选择患者,保留 NAC 的手术治疗乳晕下癌是可以接受的。2004 年,王圣应等<sup>[2]</sup>为 10 例 I、IIa 期患者进行了保留 NAC 的乳腺癌改良根治术,同期腹直肌肌皮瓣重建乳房,随访 48~72 个月,局部无复发。总结出 I、IIa 期乳腺癌行保留乳头乳晕复合体的改良根治术的适应证:(1)非中央区乳腺癌,肿瘤边缘距乳晕边缘直线距离  $\geq 3$  cm;(2)肿瘤最大径  $\leq 3$  cm;(3)乳头无溢液、无湿疹样改变、无内陷及歪斜等;(4)乳晕无桔皮样改变,未受侵犯;(5)保留的乳头乳晕区皮下组织取样冷冻病理报告无癌细胞浸润。但报道的仅为 10 例。对哪些患者进行保留 NAC 的乳腺癌改良根治术是安全的,尚需积累大样本病例验证之。另外,腹直肌肌皮瓣重建乳房不可避免地造成较大的创伤,可能发生供区腹壁疝,以及移植后局部皮肤的萎缩等负面影响,需要作进一步的改进,能否在保留 NAC 的同时,寻找乳腺邻近部位的肌皮瓣同期进行乳房再造或是术后直接假体填充有待进一步研究其安全性,观察其并发症的发生。

## 3 结语

乳腺癌的外科治疗经历了根治术、扩大根治术、改良根治术、保乳术等多个发展阶段,从而使乳腺癌的治疗,特别是早期乳腺癌的外科治疗方面出现了一些新特点。随着社会的发展,人们生活水平的提高,乳腺癌患者对生活质量的追求不断的提高,特别是对术后形体的完整和美容愿望的不断加强,再加上医疗设备的改进、更新和大众防癌意识的增强,有效的化疗药物的问世以及免疫生物治疗序贯地、合理地参与治疗,将使保留乳房的手术成为乳腺癌外科治疗的一个新趋势。保乳手术和保留 NAC 的改良根治术尚缺乏两者之间

比较,尤其是局部复发的比较,这有待于进一步探讨。

### 【参 考 文 献】

- [1] Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, et al. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma[J]. *Cancer*, 1999, 86(4): 628-637.
- [2] 王圣应, 鲁智, 程新德, 等. 早期乳腺癌保留乳头乳晕复合体的改良根治术——I 期腹直肌肌皮瓣重建乳房[J]. *癌症*, 2004, 23(1): 56-59.
- [3] Tanabe HY, Tai Y, Kiyokawa K, et al. Nipple-areola reconstruction with a dermal-fat flap and rolled auricular cartilage[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1997, 100(2): 431-438.
- [4] Lossing C, Brongro S, Holmstrom H. Nipple reconstruction with a modified S-flap technique[J]. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1998, 32(3): 275-279.
- [5] Smith J, Payne WS, Carney JA. Involvement of the nipple and areola in carcinoma of the breast[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1976, 143(4): 546-548.
- [6] Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, et al. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique[J]. *Am J Surg*, 1979, 138(1): 135-142.
- [7] Andersen JA, Pallesen RM. Spread to the nipple and areola in carcinoma of the breast[J]. *Ann Surg*, 1979, 189(3): 367-372.
- [8] Menon RS, van Geel AN. Cancer of the breast with nipple involvement[J]. *Br J Cancer*, 1989, 59(1): 81-84.
- [9] Suehiro S, Inai K, Tokuoka S, et al. Involvement of the nipple in early carcinoma of the breast[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1989, 168(3): 244-248.
- [10] Laronga C, Kemp B, Johnston D, et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving skin-sparing mastectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6(6): 609-613.
- [11] 黄晓辉, 陈凛. 保留 NAC 的改良乳腺癌根治术肿瘤学危险性研究[J]. *军医进修学院学报*, 2002, 23(2): 128-130.
- [12] Kissin MW, Kark AE. Nipple preservation during mastectomy[J]. *Br J Surg*, 1987, 74(1): 58-61.
- [13] Verma GR, Kumar A, Joshi K. Nipple involvement in peripheral breast carcinoma: A prospective study[J]. *Indian J Cancer*, 1997, 34(1): 1-5.
- [14] Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 1998, 24(1): 15-16.
- [15] Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: A pooled analysis of updated results[J]. *Am J Clin Oncol*, 2005, 28(3): 289-294.
- [16] Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction[J]. *Ann Surg Oncol*, 1998, 5(7): 620-626.
- [17] 王建丽, 马榕, 刘文君, 等. 乳腺癌保留乳房手术切除范围的探讨[J]. *中国肿瘤临床*, 2002, 29(6): 413-415.
- [18] Spear SL, Arias J. Long-term experience with nipple-areola tattooing[J]. *Ann Plast Surg*, 1995, 35(3): 232-236.
- [19] Santini D, Taffurelli M, Gelli MC, et al. Neoplastic involvement of nipple-areolar complex in invasive breast cancer[J]. *Am J Surg*, 1989, 158(5): 399-403.
- [20] Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators[J]. *Cancer*, 1993, 71(6 Suppl): 2141-2150.
- [21] Paul S, Armando E, Giuliano M, et al. Nipple-areolar preservation during breast-conserving therapy for subareolar breast carcinomas[J]. *Arch Surg*, 1996, 131(5): 430-433.

survivin、caspase-3 在脑胶质瘤的表达及 survivin ASODN 对 U251 细胞的影响(正文见第 147 页)

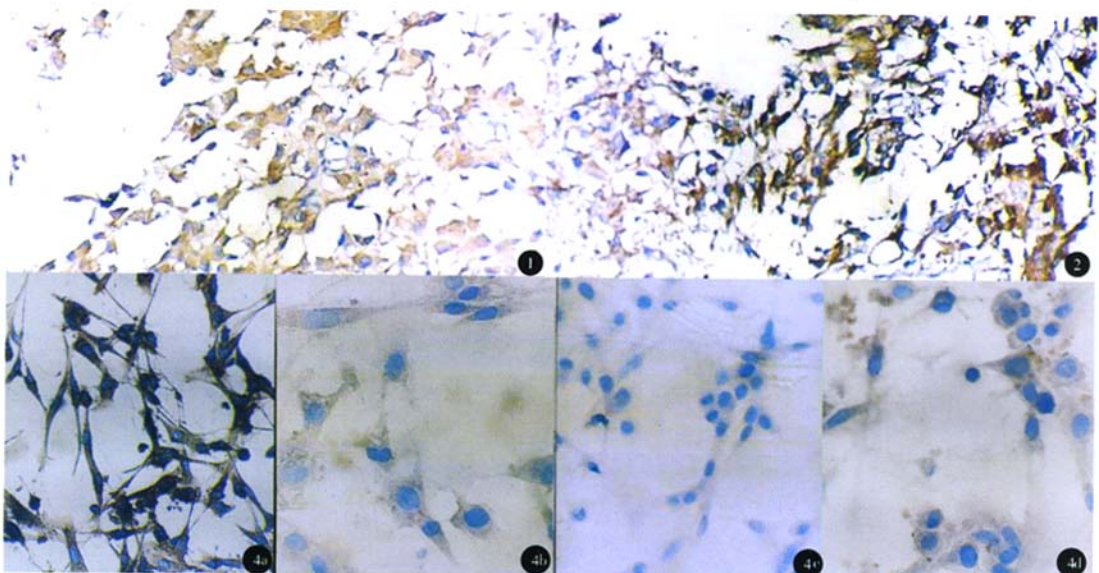


图 1 survivin 蛋白免疫组化阳性(10×40) 图 2 caspase-3 蛋白免疫组化阳性(10×40) 图 4 转染前后 survivin、caspase-3 免疫组化(A:转染前 survivin 强阳性;B:转染后 survivin 阳性;C:转染前 caspase-3 阴性;D: survivin 转染后 caspase-3 阳性, 20×40)