

早期乳腺癌影像学诊断的研究现状

王东风 综述, 王圣应 审校

[关键词] 乳腺肿瘤; 肿瘤/诊断; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 737.9; R 730.4

[文献标识码] A

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。据西方国家统计, 每 8~9 位妇女就有 1 人患乳腺癌, 且其病死率高, 是妇女死亡的首要原因。乳腺癌在我国占女性各种恶性肿瘤的 7%~10%, 仅次于宫颈癌, 并呈逐年上升趋势, 有学者报道乳腺癌占女性肿瘤之首位^[1]。近年来, 美国乳腺癌的病死率已开始以每年 2.12% 的速度持续下降, 这主要得益于早期诊断和综合治疗的进步。影像学检查对乳腺癌的早期诊断起着不可替代的作用, 自乳腺钼靶机应用以来, 乳腺癌的影像检查方法层出不穷, CT、MRI、放射性核素显像、超声多普勒、数字化乳腺 X 线及正电子发射计算机断层显像技术 (positron emission tomography, PET) 等出现, 提高了乳腺癌的检出率与诊断的准确率^[2]。本文就早期乳腺癌影像学诊断的研究现状作一综述。

1 乳腺 X 线摄影诊断

1.1 钼靶与数字化乳腺 X 线摄影诊断 乳腺 X 线摄影简单、费用低, 对早期乳腺癌具有较高敏感性, 能发现隐匿性及微小乳腺癌, 能研究微小钙化的形态学规律, 是乳腺癌的早期诊断最可靠、最有效的影像检查方法。近几年发展起来的乳腺数字化摄影技术, 由于动态范围宽、对比度高、可进行多种变换等优点, 在乳腺癌的早期诊断中显示出优越性。

早期乳腺癌的 X 线可表现为致密小结节影, 直径为 0.5~1.0 cm, 边缘毛糙可见尖角状突起及“彗星尾征”。微小钙化及成簇钙化影 (每平方厘米 ≥ 5 枚称为成簇钙化) 亦是早期乳腺癌的重要征象, 恶性病变单位面积微小钙化数目较多, 呈现多形性, 可能为癌组织和癌细胞分泌等原因共同作用所致。另外, 临床上 90% 的导管原位癌 (ductal carcinoma in situ, DCIS) 是通过乳腺 X 线摄片发现的, 仅表现为乳腺内钙化, 另有 10% 的患者可伴有肿块。单纯钙化是 DCIS 特征性的 X 线表现。典型的 DCIS 钼靶 X 线表现为不伴肿块的簇状钙化。

乳腺 X 线摄影按美国乳腺影像报告和数据系统 (breast imaging reporting and date system, BI-RADS) (第 3 版) 评估分类分为 5 级: 1 级为阴性或肯定良性; 2 级为良性病变, 不需进一步检查, 若进一步检查将增加焦虑和假阳性; 3 级为可能良性病变, 须要其他诊断方法检查或密切随访 3 个月; 4 级为有可能恶性病变, 阳性预测值为 60%~70%, 须进一步检查, 包括高频 B 超检查和乳腺病理学检查, 若检查为阴性, 应再检查乳腺 X 线摄片, 作出一个全面的确定性诊断报告; 5 级为高度恶性病变, 须病理学诊断或外科手术切除活检。乳腺

X 线摄影的敏感性超过 85%, 特别是能早期诊断乳腺癌, 所以是早期乳腺癌筛查的基本技术。

乳腺导管造影是乳导管疾病最简单有效的检查和诊断方法。乳腺导管内癌征象: 不规则导管内充盈缺损, 导管形态不规则、扭曲、移位, 乳导管中断。其中乳导管中断是乳癌重要征象之一, 单侧乳导管扩张可为乳腺癌唯一征象^[3]。

1.2 计算机辅助 (CAD) 乳腺 X 线摄影诊断 CAD 辅助诊断技术是乳腺像领域中的新进展, 通过计算机将钼靶 X 线片数字化, 再与计算机数据库中的正常乳腺进行比较。CAD 使原片所包含的某些解剖、生理、病理信息显示得更加清晰, 并可选择性加强图像中某些信息, 抑制另一些信息, 使某些视觉难以分辨的结构达到人眼可分辨程度, 从而在一定程度上扩大了人眼的视域, 利于发现早期乳腺癌。乳腺钼靶片的计算机图像处理技术已在乳腺癌早期诊断和良、恶性病变鉴别方面显示出优越性, 特别是经伪彩色处理的图像, 能提高乳腺癌微钙化的发现率。

2 超声显像诊断

超声诊断技术经历了 40 多年的发展, 已在乳腺疾病的诊断上普遍应用, 特别是 7.5 MHz 以上高频小探头的使用, 使声像图的分辨率提高, 同时也大大提高了诊断准确性。超声波对乳腺组织致密者和鉴别肿块的囊实性最有意义, 与 X 线检查有很大的互补性^[4]。乳腺微钙化颗粒是诊断乳腺癌的重要声像特征之一。7.5 MHz 高频探头显示病变的分辨率是 200 μm , 与普通钼靶片分辨率相似。20 MHz 超高频探头的分辨率是 80 μm , 可显著提高微小钙化诊断敏感性。观察病灶区血液供应情况, 对鉴别乳腺肿块的良、恶性有极重要的意义。超声多普勒良性肿块的血流检出率可达 80% 以上, 而恶性肿块的血流检出率可达 95% 以上。对临床来说, 血供丰富提示恶性可能性大。

乳腺良性肿瘤声像特点: 肿块呈圆形、卵圆形, 边界清楚, 回声均匀, 边缘可有少许血流信号。乳腺癌声像特点: 正常乳腺结构破坏, 肿块无完整的包膜, 边界模糊欠规则, 有针芒样回声或成角边缘; 可见到较强回声的微钙化 (沙粒样钙化); 瘤实质血供较丰富。多普勒频谱示: 最大血流速度 (PSV) $> 20 \text{ cm/s}$, 阻力指数 (RI) > 0.7 ^[5]。在评价超声诊断乳腺疾病的作用时, 不能忽略仪器分辨率与检查者人为因素的影响。完整的超声诊断报告至少应包括肿瘤大小、边界与包膜、内部密度、有无强回声与沙粒样微钙化、血供丰富程度等方面的重要参考信息。

Mamotome 是近年来出现的微创乳腺活检系统, 即在超声引导下带针芯穿刺的活检机, 是乳腺癌专用诊断仪器。它具有操作简单、损伤小的特点。由于它与传统细针穿刺 (fine needle aspiration, FNA) 相比, 其定位更准确, 取出的组织量更

[收稿日期] 2008-04-03

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤外一科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 王东风 (1979-), 男, 硕士研究生。

多,因而结果更为可靠。瘤体较小的良性肿瘤可用 Mammotome 吸切,免除了手术切除的痛苦。目前少数大医院已经引进该设备并积累了一定经验^[6]。

超声诊断主要适用于鉴别乳腺病变的特征和乳腺 X 线摄影怀疑病变的进一步检查;引导介入性检查(术前病变、囊肿和组织学检查标本的定位),包括近来超声诊断引导下的针吸细胞学检查或评估等。目前乳腺 X 线摄影联合超声诊断乳腺癌的敏感性达 90%,特异性达 98%,是乳腺影像检查的黄金组合。

3 MRI 检查诊断

随着磁共振技术的发展,乳腺 MRI 尤其是动态增强 MRI 在早期乳腺癌的诊断中显示一定优势。动态增强数字减影技术能较好地去除脂肪高信号对图像评估的影响;能提供清晰、直观的病灶形态学信息;配合最大密度投影(MIP)技术的应用,可显示病灶周边异常血管;应用相应软件描绘 SI-Time 曲线还可评估病灶的血流动力学特点^[7]。

早期乳腺癌病灶形态多表现为片状、团块状强化区域,边界不清,形态欠规则,少数表现为沿导管走行的条带状、树枝状强化,较少为结节或肿块。MIP 图像见早期乳腺癌病灶周边多细小密集血管影,而中晚期乳腺癌病灶周边多可见粗大扭曲的血管影^[8]。

乳腺 MRI 对微小针尖状钙化不敏感,显示钙化正是钼靶摄影的优势,故乳腺 MRI 影像分析应结合 X 线摄影来提高诊断准确率。动态增强磁共振成像(DCE-MRI)可动态观察及评估乳腺癌的新生血管,通过反映肿瘤的血管生成情况,还可监测、评价乳腺癌药物治疗后的早期效果。大多数学者认为,乳腺 MRI 检查,如早期迅速明显强化和强化迅速消失,形态不规则,呈星芒状或蟹足状,与周围组织分界不清,内部不均匀或边缘强化,则高度提示乳腺恶性病变。如早期延迟、缓慢强化,形态规则,与周围组织分界清晰、甚至具有完整包膜、呈均匀或弥漫性斑片样强化则多提示良性病变^[9]。

由于 MRI 检查费用高,时间长,且 DCE-MRI 需要静脉注射造影剂,属有创检查,因此更多应用于高危人群,如有明显的乳腺癌家族史和 BRCA1 携带妇女的筛查以及乳腺癌保乳治疗前后的评估。

4 CT 检查诊断

CT 的横断面扫描可消除重叠干扰,使解剖结构显示清晰,可发现致密乳腺中的病灶,并能通过测量 CT 值来鉴别囊性、实性及脂肪性肿块,准确显示乳腺内原发病灶形态、大小和部位,为乳腺癌的分期和选择治疗方案提供了可靠依据。CT 扫描过程中乳腺保持自然下垂状态,避免了人工压迫和遗漏边缘小病灶。螺旋 CT 可对乳腺多层面检查,并且可利用 MIP、多平面重建(MPR)以及 3D 重建,提供更多、更详实的信息。

增强 CT 扫描尤其是快速、动态增强扫描有助于隐性乳腺癌的发现、良恶性肿块的鉴别及供血血管的显示。乳腺癌增强扫描有“快进快出”的特点,与平扫比较,在注射造影剂后 1 min、3 min、8 min 扫描,1 min、3 min 时病变明显强化,8 min 扫描不再继续强化,敏感性高达 100%,特异性达 83.3%。也有报道用 1.5 倍或 2 倍造影剂量,注射后 15 ~ 30 min 扫描,可见乳腺癌延迟强化。

近年来多层螺旋 CT(MSCT)的应用不仅可以观察病灶增强后改变的程度,还可以进行详细的形态学和血流动力学研究(包括病灶的轮廓及边缘特征和强化模式、时间-密度曲线)^[10,11]。由于分辨率高,对于较小乳房及深部病灶,螺旋 CT 优于钼靶摄影。

CT 除检查费高及需使用碘造影剂外,其致命缺点为 X 线辐射剂量大,传统 CT 机扫描射线剂量在乳腺数字摄影的 10 倍以上,更何况螺旋 CT 的动态扫描需四期扫描。故目前 CT 检查常作为 X 线摄影的补充检查和对早期乳腺癌的保乳手术术前准确评估的方法^[12]。

5 PET/CT 诊断

PET 是正电子发射计算机断层显像,利用放射性核素会产生原子核衰变而释放出正电子(Positron)之原理,故又称之为 PET。恶性肿瘤细胞的葡萄糖代谢、DNA 合成和氨基酸的利用明显高于正常组织细胞,PET 利用这些变化,再由计算机软件将变化信号收集集成影像。肿瘤组织摄取利用葡萄糖、氨基酸的能力明显高于正常组织而呈阳性显像,从而 PET 可以发现和诊断早期肿瘤。PET 能确定小至 5 ~ 7 mm 病变的性质。定量分析:是以标准摄取率(SUR)又称标准摄取值(SUV)来表示,即病变局部多聚葡萄糖(FDG)浓度与机体平均 FDG 浓度(注射剂量/体重)的比值。良性病变 SUR < 2.5,如 SUR > 2.5 提示恶性病变可能。PET 是利用细胞内生化及代谢作用显示癌灶,但无边界位置;CT 是利用细胞外形态、大小改变显示癌灶,早期太小难辨认。PET/CT 融合机在 PET 的代谢功能影像基础上,改进了 CT 早期解剖定位不清的缺陷,同时获得解剖和功能影像,从而进行早期诊断,精确确定原发病灶与转移病变部位,观察治疗前后变化^[13,14]。

PET 对原发性乳腺癌诊断的灵敏度和特异性均相当高。PET 对 > 1 cm 的乳腺肿块是一种良好的定性诊断方法,因其费用相对较高,目前未将其作为乳腺原发肿块定性诊断的常规方法。但对那些临床检查或常规影像学检查难以进行确诊或无明确诊断结论者,PET 应作为其乳腺肿块定性诊断的选择,特别是对于那些不愿接受创伤性诊断的患者。PET 还可以较其他常规方法相对准确地判定乳腺内是否存在多发病灶,并可以帮助医生判断乳腺癌的生物学行为,为手术方式的选择提供帮助,同时其对于原发灶及转移灶的检查有利于肿瘤分期^[15]。

乳腺癌的诊断通常采用临床、影像学检查及组织学活检的“三联”方式,选择乳腺影像学检查方法应以有效诊断为原则,以经济、简便为前提,以准确、无创为目标,合理应用,优化选择。随着医疗设备和诊断技术的不断进步,一个由 X 线、超声、CT、MRI、核素显像及影像引导下穿刺活检组成的乳腺影像学诊断体系已逐渐形成,并且正在向着早期、准确、无创或微创的诊断目标发展。我们相信,伴随着乳腺影像学诊断体系的形成与完善,早期乳腺癌的诊断率将大大提高,必将进一步实现提高乳腺癌患者的生存率和生存年限,降低死亡率这一肿瘤学家们所力求的目标。

【参 考 文 献】

- [1] 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,2002:3-5.
- [2] Agnese DM. Advances in breast imaging[J]. Surg Technol Int,

- 2005,14:51-56.
- [3] Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, et al. Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity[J]. Radiology, 2004, 232(2):585-591.
- [4] 鲍润贤主编. 中华影像医学(影像卷)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:124-128.
- [5] Zdemir A, Kilic K, Ozdemir H, et al. Contrast-enhanced power Doppler sonography in breast lesions: effect on differential diagnosis after mammography and gray scale sonography[J]. J Ultrasound Med, 2004, 23(2):183-195.
- [6] Chen SC, Yang HR, Hwang TL, et al. Intraoperative ultrasonographically guided excisional biopsy or vacuum-assisted core needle biopsy for nonpalpable breast lesions[J]. Ann Surg, 2003, 238(5):738-742.
- [7] 赵俊京, 王红光, 李智岗, 等. 乳腺 CR 技术规范探讨[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(3):427-429.
- [8] Gibbs P, Liney GP, Lowry M, et al. Differentiation of benign and malignant sub-1 cm breast lesions using dynamic contrast enhanced MRI[J]. Breast, 2004, 13(2):115-121.
- [9] 徐丽莹, 孔祥泉, 徐海波, 等. 早期乳腺癌动态增强 MRI 诊断[J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(10):617-618.
- [10] Tozaki M, Kobayashi T, Uno S, et al. Breast-conserving surgery after chemotherapy: value of MDCT for determining tumor distribution and shrinkage pattern[J]. Am J Roentgenol, 2006, 186(2):431-439.
- [11] Izzo L, Stasolla A, Basso L, et al. Characterization of tumoral lesions of the breast: preliminary experience with multislice spiral CT[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2005, 24(2):209-215.
- [12] Suga K, Yamamoto S, Tangoku A, et al. Breast sentinel lymph node navigation with three-dimensional interstitial multidetector-row computed tomographic lymphography[J]. Invest Radiol, 2005, 40(6):336-342.
- [13] Smyczek-Gargya B, Fersis N, Dittmann H, et al. PET with [¹⁸F] fluorothymidine for imaging of primary breast cancer: pilot study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(5):720-724.
- [14] Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, et al. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: report of the staging breast cancer with PET Study Group[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2):277-285.
- [15] Bellon JR, Livingston RB, Eubank WB, et al. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2004, 27(4):407-410.

[文章编号] 1000-2200(2009)04-0367-03

· 综述 ·

p38 MAPK 与心肌缺血性损伤及其治疗

叶云 综述, 祝晓光 审校

[关键词] 心肌疾病; 心肌缺血; 信号转导; p38; 丝裂原活化蛋白激酶; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 542.2 [文献标识码] A

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导系统是细胞内主要的信号转导系统,可将细胞外信息传递到细胞内,介导细胞产生各种反应。各种细胞外信号,包括紫外线照射、细菌脂多糖、热休克、缺血再灌注损伤、活性氧、高渗状态、细胞因子等均能激活 MAPK^[1]。p38 信号途径是 MAPK 家族中的重要组成部分,同时 p38 是 MAPK 信号通路中主要的应激活化蛋白激酶。p38 MAPK 信号转导通路参与了机体的炎症、应激、休克和创伤等,也参与了细胞的生长、分化、发育和凋亡。心肌缺血性损伤引起的细胞凋亡与信号转导的关系及其相关性治疗日趋为人们所重视,本文就 p38 MAPK 信号转导通路与心肌缺血性损伤的相关性及治疗中的作用作一综述。

1 p38 MAPK 研究概况

p38 MAPK 是 1993 年首次由 Han 等^[2]用脂多糖刺激白细胞而分泌的一种磷酸化蛋白激酶。1994 年,从小鼠的肝脏 cDNA 文库中筛选到编码 p38 MAPK 的克隆,克隆编码由 360 个氨基酸组成的 38 kDa 蛋白。对 p38 基因进行序列分析发现, p38 基因与酿酒酵母 HOG1 基因编码的 MAPK 分子有 51% 的同源性。目前已发现 p38 MAPK 有 4 个异构体亚

型,分别为 p38 α 、p38 β 、p38 γ 、p38 δ ,不同亚型的分布具有组织特异性。p38 α 广泛存在,如胎盘、小脑、骨髓、甲状腺、外周白细胞和肝脏等;p38 β 在脑组织含量最丰富,其次是心肌中分布也很丰富;p38 γ 主要存在于骨骼肌中;p38 δ 主要存在于唾液腺、肾上腺和脑垂体等腺体组织中。不同亚型氨基酸个数不同,但同源性超过 50%^[3]。p38 MAPK 的特异性抑制剂是吡咯咪唑类复合物,如 SB203580、SB216995、SB220025、SB282 和 VK199 等,这些抑制剂可阻断 p38 MAPK 的激活作用,不同的抑制剂可特异性抑制 p38 MAPK 家族中不同的成员^[4]。

2 p38 MAPK 生物学特性

p38 MAPK 通过多级激酶的级联反应把细胞外信号向细胞内传递:MAPKK 激酶-MAPK 激酶-MAPK。MAPK 激酶可能包括肿瘤生长因子激活激酶,凋亡信号调节激酶,混合谱系激酶 3。MAPK 激酶可能包括 MKK3、MKK4 和 MKK6。激活的 p38 MAPK 磷酸化激活转录因子 ATF1、ATF2、cAMP 反应蛋白和 MAPK 激活蛋白激酶 2,它们又进一步使底物磷酸化,现已鉴定的底物包括:转录因子 C/EBP 同源蛋白 10、热休克蛋白 27 和 NF- κ B 等。p38 MAPK 可磷酸化 Ca²⁺ 依赖性磷脂酶 A2 和 C/EBP 同源蛋白,增加葡萄糖的类似物 2-脱氧葡萄糖摄入细胞,由于经纯化的 p38 及其 cDNA 克隆可与吡咯咪唑类化合物结合,其结果能抑制炎症介质的产生,所以 p38 也被称为抑制细胞的抗炎药物结合蛋白。

[收稿日期] 2007-12-14

[作者单位] 蚌埠医学院 药理学教研室,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 叶云(1982-),男,硕士研究生。