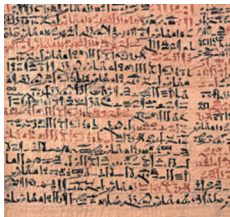


乳腺癌前世·今生

乳腺癌历史

公元前 2500 年

史上对乳腺癌的最早记录：来自古埃及的医书。书中描述了 48 种外科问题，包括“乳房上膨胀的肿瘤”。但当时的医生除了诊断，没有治疗方法。



公元 1000 年



开始接受外科手术治疗乳腺癌的可能性及局限性。11 世纪的著名外科医生 Abu al-Qasim al-Zahrawi 写到，“当（肿瘤）能被完全切除，尤其是肿瘤处在早期病灶较小时，乳腺癌可能被治愈。但是当肿瘤存在已久并且很大时，你应该随它去。我自己从来没能治愈这种肿瘤，我也没有看到其他人成功过。”



公元 1590 年

法国外科医生 Barthélemy Cabrol 提出晚期乳腺癌可通过切除乳房以及其下的胸大肌治愈。在接下来的几个世纪中，其他人一直没有放弃对这种理念各种变体的尝试，但结果惨淡。

1896 年：最早的放疗

芝加哥奈曼医学院的医学生 Emil Grubbe，组装出了最早的 X 线设备。一位同事注意到了格拉比手上的射线灼伤，提出 X 射线可能能够用来对付不健康的组织。之后，格拉比的机器用来放射一位名叫 Rose Lee 的乳腺癌患者，这是史上有记载的最早的肿瘤放射治疗。

1956 年：乳腺 X 线照相技术

罗伯特·伊根开始开发乳腺 X 线照相设备，检测触诊不能发现的小肿瘤。至 20 世纪 70 年代，乳腺 X 线照相已经成为了普遍的筛查方法。

专家视点

乳腺癌治疗：从粗放到集约转化

▲福建医科大学附属协和医院乳腺外科 张捷 宋传贵

乳腺癌的治疗模式正经历着从既往寻求尽可能多样化治疗手段的“粗放型”往追求更为精准的、有效的“集约型”方向转化；针对不同个体，制定精准化、个体化的治疗方案是当今医学的发展方向。

大数据：临床突破的基础

“Big hopes for big data”一文提到：大数据时代，整合大量的癌症基因组学信息及临床资料，将有望描绘出完整的肿瘤基因图谱，筛选治疗靶点并转化为临床应用。基于基因内在的表达差异，乳腺癌被分为至少 4 个分子亚型，但即使同一亚型的肿瘤，对药物的反应及预后等仍存在许多差异；进一步细分还需大数据支持下，

进一步整合基因组学分析，方能更加做到精准。

仅有基于此，才可能像“Marked progress”一文所提出有效的生物学预测标志，以区别高危及低危的导管原位癌（DCIS），避免对其过度治疗或治疗不足。针对 DCIS，鉴于尚无有效可靠的生物学标记可区分其危险程度，因此现阶段谈论 DCIS 避免手术还为时尚早。

筛查：制定个性化方案

“The risk of over diagnosis”从亲历者的角度讲述了影像筛查可能带来的心理和生理负担。“Don't Look Now”一文利用加拿大的研究数据，显示常规影像学检查，并不带来生存获益，反而导致假阳性率增高，涉嫌过度诊疗。

医学行为应把握适度

原则，但目前否定乳腺癌筛查的意义似乎并不可取，特别是在中国。筛查不仅是筛查过程本身，也是健康关注意识的建立过程，我们不仅要通过提高治疗水平来改善中晚期乳腺癌患者的生存；同样要尽可能筛查出早期患者，做到二级预防。权衡利弊，美国癌症协会（ACS）

免疫治疗：希望与困难并存

“Another shot at cancer”一文介绍了对乳腺癌免疫治疗的全景展望：虽存争议，更显希望。反对者主要认为大部分乳腺癌，肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）水平低，可能对免疫治疗无反应；即使少数 TIL 高表达者，还需进一步区分其亚型，才有现实意义。目前大量临床试验聚焦于“乳腺癌的肿瘤

和美国预防服务工作组（USPSTF）将钼靶筛查的起始年龄定为 45 岁和 50 岁。

考虑到我国乳腺癌的发病高峰较国外提前，目前，《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2015 版）》建议对 40~49 岁人群进行每年 1 次，50~69 岁人群每 1~2 年 1 次的钼靶筛查。

1975 年：联合治疗成为医疗标准

美国国家乳腺与肠外科辅助治疗研究计划（NSABP）显示，外科手术联合化疗比单用外科手术疗效更好。联合治疗成为了医疗标准。

1990 年：BRCA 基因发现



Mary-Claire King 及同事发现了抑癌基因 BRCA1 突变和乳腺癌卵巢癌风险升高之间的联系。这一发现改变了人们对遗传影响对肿瘤的思考。随后的研究发现另一个基因 BRCA2 的突变也会增加患癌风险。如今，一些 BRCA 突变阳性的患者选择乳腺切除来降低罹患癌症的风险，包括安吉丽娜·茉莉。

2000 年：分子分型

Charles Perou 等指出，根据 DNA 突变，乳腺癌可以被分为不同的临床亚型。新的分子分型使得医生能够选择有效的治疗方法。

2009 年：筛查的再思考

美国预防服务工作组推荐女性在 50 岁时应进行乳腺 X 线照相检查，之后每 2 年 1 次。这与之之前女性应从 40 岁开始接受每年 1 次的筛查相去甚远，引发了筛查如何平衡不必要的治疗伤害和肿瘤漏诊风险的思想。

2015 年：任重道远

2015 年，乳腺癌的生存率达到前所未有的高度。未来继续研究更精准的和最小化不良反应的治疗策略。



宋传贵 教授

靶向治疗：克服耐药是挑战

“Eyes on the target”一文详细介绍了最具代表性的精准治疗方案——针对 HER2 基因的靶向治疗，极大提高了乳腺癌患者的生存率，

但如何克服耐药及进行耐药后的治疗，仍是严峻挑战。针对 HSP90 过表达、PI3KCA 突变等的一系列耐药机制研究，将为突破肿瘤耐药的瓶颈带来希望。非抗 HER2 的靶向药物，如 mTOR 抑制剂、PARP 抑制剂、CDK4/6 抑制剂等在临床研究中显示出良好的应用前景，未来的靶向治疗将不仅限于单一靶点，也会发展到针对多靶点的联合靶向治疗。

（下转第 21 版）



近日，刊载在《自然》杂志上的“Outlook”（视点）文章，对乳腺癌发展历史、治疗和研究进展及未来的方向等进行了系统性阐述。（Nature.2015 年 11 月 19 日在线版）

乳腺癌可能是世界上研究最深入的恶性肿瘤。2012 年约 170 万女性被诊断为乳腺癌，使这一肿瘤成为全球范围的重点研究对象。

本期特约宋传贵、谢小明教授，针对这一系列文章进行细解。