

乳腺癌早诊早治关键技术的研究与应用

肖怀远, 郝希山*

天津医科大学肿瘤医院, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室,
天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

摘要 当前, 乳腺癌已成为威胁中国女性生命健康的最大杀手, 并且发病率还在逐年升高。早发现、早诊断并接受及时的治疗, 对于改善乳腺癌患者的治疗效果、减少患者的经济负担和国家的卫生支出具有重要的意义。通过介绍郝希山院士团队多年来围绕乳腺癌的早诊早治探索关键技术的优化和应用, 展示构建适合中国的乳腺癌早诊早治体系所取得的成果。

关键词 乳腺癌; 早诊早治; 关键技术

当前, 乳腺癌已成为威胁中国女性生命健康的最大杀手, 发病率逐年升高。国家癌症中心最新数据显示, 2015年中国乳腺癌新发病例约30.4万例, 居女性恶性肿瘤发病首位; 死亡病例7.0万例, 居女性恶性肿瘤死亡第5位^[1]。GLOBOCAN2020数据预测: 2020年中国女性乳腺癌新发病例将达到41.6万, 死亡例数将达到11.7万^[2]。开展筛查, 以期早期发现并进行规范化的治疗是提高乳腺癌治愈率的最佳途径, 这对于改善乳腺癌患者的治疗效果、减少患者的经济负担和国家的卫生支出具有重要的意义。世界卫生组织已明确如果在早期得以发现并得到充分治疗, 诸如乳腺癌等癌症可以被治愈^[3]。

郝希山团队多年来围绕乳腺癌的早诊早治探索关键技术的优化和推广应用, 从乳腺癌预防、早期乳腺癌的规范化治疗及乳腺癌的精准分子分型

和预后预测等方面, 积极建立和优化乳腺癌早诊早治体系, 对提高乳腺癌的早诊率、降低死亡率, 提升中国乳腺癌防治的综合水平有重要意义。

1 制定适合中国人群特点的乳腺癌规律性筛查方案

早诊早治是提高乳腺癌治愈率的最佳途径, 而筛查是发现早期乳腺癌的有效方法。当前, 中国女性乳腺癌早期发现的比率低, 中晚期乳腺癌比例明显高于欧美发达国家, 且中国女性乳腺癌发病高峰年龄起始于40~50岁之间^[4-5], 比西方国家年轻5~10岁。同时, 中国女性乳腺体积普遍偏小, 多属于致密型乳腺, 绝经前乳腺癌患者占总数的近50%, 与欧美发达国家主要以老年患者为主的特点有明显

收稿日期: 2019-09-27; 修回日期: 2020-02-20

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2015BAI12B15)

作者简介: 肖怀远, 研究实习生, 研究方向为科研管理, 电子邮箱: xiaohuaiyuan@126.com; 郝希山(通信作者), 主任医师、教授, 中国工程院院士, 研究方向为肿瘤防治, 电子邮箱: xishanhao@sina.com

引用格式: 肖怀远, 郝希山. 乳腺癌早诊早治关键技术的研究与应用[J]. 科技导报, 2021, 39(7): 75-78; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.

07.007

区别。由于中国女性乳腺癌发病率与西方国家有显著差异,因而现行的以欧美乳腺癌治疗指南为蓝本的中国乳腺癌治疗指南和共识在某种程度上并不符合中国实际情况。所以,制定适合中国女性乳腺癌发病特征的筛查方案势在必行。

1.1 开展全国最大规模的乳腺癌筛查研究

近20年来,郝希山团队先后主持开展了针对城市妇女的中央财政转移支付乳腺癌筛查、针对农村妇女的国家重大公共卫生“两癌”筛查项目中的乳腺癌筛查和中国多中心乳腺癌优化筛查方案研究等女性乳腺癌群体筛查项目,人群覆盖全国30余省市,200多个县(市、区),完成对126万人的筛查,其中城市项目、农村项目以及多中心项目实际筛查人数分别为398184人、828530人、33234人,建立了国内长期随访的女性乳腺癌筛查队列。通过筛查获取了中国乳腺癌群体筛查的基础数据,特别是中国多中心乳腺癌优化筛查方案研究项目结合同期中国乳腺癌临床就诊人群的肿瘤特征,初步评价中国女性乳腺癌筛查的可行性、初步筛查效果,以及不同的乳腺癌筛查方法,包括乳腺临床触诊、乳腺超声及乳腺X线等3种筛查方法全覆盖、互盲法、同步进行的群体性乳腺癌筛查对照研究的灵敏度、特异度等准确性信息,确定了超声在乳腺癌筛查中的价值等。通过筛查证实筛查可以显著提高早期乳腺癌的发现比例,发现的乳腺癌患者相比临床就诊的分期更早。同时,参考世界卫生组织(WHO)干预研究的成本效果评价原则,开展中国女性乳腺癌筛查卫生经济学评价,并得到了符合成本效果评价标准且效果最大的筛查方案。

1.2 建立适于中国女性的乳腺癌高危人群发病风险预测模型

乳腺癌具有明显的家族聚集性,携带BRCA突变基因已成为欧美国家预测乳腺癌发病风险的证据并采取积极干预措施。但中国人群BRCA突变与欧美人群有显著差异。目前遗传性乳腺癌易感基因检测多数局限于BRCA1/2基因,并且易感基因的热点突变信息多来源于欧美国家,亟待构建中国女性遗传性乳腺癌筛选模型。基于此,郝希山团队自主研发了适合中国女性的6基因预测试剂盒,包

括BRCA1、BRCA2、TP53、PTEN、STK11、BAP1基因。目前已完成714例乳腺癌患者、乳腺癌高危女性和健康人外周血样本的高通量测序检测。利用该试剂盒检出的23个可能致病性突变位点中,有9个新发现的突变位点为中国人群所特有,进一步丰富了中国人人群中乳腺癌易感基因突变谱。该试剂盒的应用显著提高了乳腺癌遗传性高危个体乳腺癌的检出率。

1.3 研究制定首部以人群为基础的《中国女性乳腺癌筛查指南》

历经2年多的研讨修订,郝希山团队在分析总结所承担的中国女性乳腺癌筛查项目的数据及研究结果的基础上,参考了欧美及东亚等国的最新的乳腺癌筛查指南,并结合中国当前经济社会发展实际水平,分别从筛查起始年龄、筛查方法、筛查时间间隔3方面,针对中国女性乳腺癌一般风险人群和高危风险人群制定完成了中国首部以人群为基础的《中国女性乳腺癌筛查指南》。指南推荐筛查起止年龄45~69岁,比欧美提早5岁;携带致病性突变的高风险女性,筛查年龄提前至35岁;一般风险女性的主要推荐乳腺X线筛查,X线阴性的致密性乳腺女性,补充超声检查;一般风险人群建议2年1次筛查,40~44岁的其他高危风险女性推荐每年1次的超声检查等^[6]。该指南于2019年8月17日在重庆召开的中国肿瘤学大会(CCO)上正式发布。作为首部以人群为基础的乳腺癌筛查指南,将有利于提高中国女性乳腺癌的早诊率,降低死亡率,对进一步规范中国群体乳腺癌筛查,有效地提高乳腺癌患者远期治愈率具有重要意义。未来,在指南的推广过程中,将会开展大样本的筛查研究,根据发现的问题,更新完善,不断探索适合中国女性特点的乳腺癌筛查循证医学证据,提高乳腺癌的早诊率、治愈率,造福中国女性患者。

2 开展早期乳腺癌的规范化、精准化治疗研究

伴随乳腺癌筛查的开展,发现早期乳腺癌的比例不断提高,保乳手术加放疗成为当今经典的治疗

方案。郝希山团队分析2007—2016年完成的6892例保乳手术,发现患者10年总生存率为86.4%,与德国慕尼黑大学类似研究报道的86.7%几近相同^[7]。同时,总结757例不同分子类型的保乳手术病例发现,患者5年总生存率高达96.7%,证实不同分子分型的乳腺癌,保乳手术后都取得了良好的治疗效果^[8]。建立了中国乳房再造个体化应用方案与评价体系,开展了4种不同类型的个体化乳房再造方案,即腹壁皮瓣再造、背阔肌再造、腹直肌再造和即刻假体再造,完成了中国最大组的1856例再造手术,建立了全国最大的乳房再造病例数据库。此外,团队还开展乳腺癌乳房再造个体化方案与评价体系研究,在再造的过程中,采用计算机辅助光学测量系统,精确测量乳房三维形态及体积,进行精准术前设计,模拟术后效果,保证再造乳房在不同姿势下与健侧乳房相似且对称。1856例再造手术患者5年总生存率97%,达到国际领先水平。同时,执笔制定国内首个《乳腺癌切除后乳房再造临床技术指南》和《乳腺肿瘤整形与乳房重建专家共识(2018年版)》,为临床外科医生提供了最权威、最规范的技术指导和参考。研究团队总结10余年临床经验完成首部论著《乳腺肿瘤整形实践与思考》。此外,研究团队还建立了对于术后1~3枚腋窝淋巴结阳性是否放疗的评估模型,可将术后高复发风险的患者分选出来,补加放疗,该成果被美国临床肿瘤学会(ASCO)诊治指南引用^[9]。

3 开展乳腺癌防治探索

郝希山团队积极开展乳腺癌防治的探索,建立不同临床病理特征的乳腺癌预测基因群和评估模型。分别构建了含79基因、8基因和6基因乳腺癌相关基因群,从而将各病理类型乳腺癌进行分子分型,依照不同基因类型进行个体化精准化治疗,指导临床个体化治疗,提高患者生存质量和生存率。研究团队与中国科学院计算技术研究所合作,基于深度学习的医疗图像分类技术,建立乳腺癌影像计算机辅助诊断平台,开展人工智能的乳腺癌X线诊断效能研究等。

4 结论

郝希山团队通过乳腺癌群体筛查、个体化精准诊疗、基因检测、保乳手术及乳房再造等全领域关键技术的研究,有力地促进了中国乳腺癌总体防治水平的提高,该研究部分成果获得了2018年度天津市科技进步特等奖,对改善女性生命健康起到了积极作用。

参考文献(References)

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] World Health Organization. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020[EB/OL]. (2021-02-04)[2021-04-28]. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=160&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-group-0-3
- [3] 世界卫生组织. 关于癌症的10个事实[EB/OL]. (2013-01-01) [2019-09-17]. <https://www.who.int/features/factfiles/cancer/facts/zh/index7.html>.
- [4] Jia M, Zheng R, Zhang S, et al. Female breast cancer incidence and mortality in 2011, China[J]. Journal of Thoracic Disease, 2015, 7(7): 1221.
- [5] Zuo T T, Zheng R S, Zeng H M, et al. Female breast cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. Thoracic Cancer, 2017, 8(3): 214-218.
- [6] 郝希山, 佟仲生, 陈可欣, 等. 中国女性乳腺癌筛查指南[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(9): 429-431.
- [7] Corradini S, Reitz D, Pazos M, et al. Mastectomy or breast-conserving therapy for early breast cancer in real-life clinical practice: outcome comparison of 7565 cases. cancers (basel), 2019, 11(2): 160.
- [8] Mu L, Liu Y, Xiao M, et al. No association between triple-negative breast cancer and prognosis of patients receiving breast-conserving treatment[J]. Oncology Letters, 2017, 14(6): 7862-7872.
- [9] Lu C, Xu H, Chen X, et al. Irradiation after surgery for breast cancer patients with primary tumours and one to three positive axillary lymph nodes: yes or no?[J]. Currere Oncology, 2013, 20(6): 585-592.

Research and application of key technologies for early diagnosis and treatment of breast cancer

XIAO Huaiyuan, HAO Xishan*

Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Abstract Breast cancer is the leading killer to Chinese women, and the incidence is still rising. Early diagnosis and treatment is of great significance to improve the patients' care, reduce the economic burden of patients and the national health care spending. This paper mainly introduces the achievements of Professor Hao Xishan's team in building the early diagnosis and treatment system of breast cancer.

Keywords breast cancer; early diagnosis and treatment; strategies ●



(责任编辑 徐丽娇)