

[10] 南晓伟,韩松,郭卫东. 内蒙古自治区 2011—2015 年肾综合征出血热流行特征分析[J]. 中国当代医药, 2017, 24 (6):153-155.

[11] MUTNYKH E S, DZAGUROVA T K, BERNSHTEIN A D, et al. The epidemiological, epizootological, and etiological characteristics of the 2006 — 2007 outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Tambov Region[J]. Vopr Virusol, 2011, 56(6): 43-47.

[12] LLOYD G, BOWEN E T W, JONES N, et al. HFRS outbreak associated with lab rats in UK[J]. Lancet, 1984, 323(8387):1175-1176.

[13] CVETKO L, MARKOTIC A, PLYUSNINA A, et al. Puumala virus in Croatia in the 2002 HFRS outbreak. [J]. J Med Virol, 2005, 77(2):290-294.

[14] HEYMAN P, COCHEZ C, DUCOFFRE G, et al. Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome: an analysis of the outbreaks in Belgium, France, Germany, the Netherlands and Luxembourg in 2005[J]. Euro Surveill, 2007, 12(5): E15-E6.

[15] 韩莹,韩秀云,林小晖. 汉坦病毒的研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(17):3021-3024.

[16] CAI L, ZHANG H, GAO L D, et al. Cloning and expression of hantavirus nucleoprotein gene of Hunan03 and its immunogenicity[J]. Chin J Zoonoses, 2016, 32(8): 711-716.

[17] JONSSON C B, FIGUEIREDO L T M, VAPALAHTI O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(2):412-441.

[18] 张海林,张云智. 中国汉坦病毒基因型及分布[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2011, 22(5):417-420.

[19] PLYUSNIN A, SIRONEN T. Evolution of hantaviruses: co-speciation with reservoir hosts for more than 100 MYR[J]. Virus Res, 2014, 187(8):22-26.

[20] 邢远,蔡正华,侯铁军,等. 3 090 例肾综合征出血热患者临床特征及发病危险因素分析[J]. 中华地方病学杂志, 2013, 32(1):91-94.

[21] LIU H, BO Y I, QING L I, et al. Investigation of the aggregate incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in a working place[J]. Dis Surveill, 2008, 23(4): 212-214.

[22] YU X J, TESH R B. The Role of Mites in the Transmission and Maintenance of Hantaan Virus (Hantavirus; Bunyaviridae)[J]. J Infect Dis, 2014, 210(11):1693-1699.

[23] 周航,牟笛,李昱,等. 2011—2013 年中国肾综合征出血热流行特征分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2015, 30(3): 166-167.

[24] 王芹,周航,韩仰欢,等. 中国 2005—2008 年肾综合征出血热监测及疫情分析[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(6):675-680.

[25] GUO G, JUN X U, HUANG L, et al. Nucleic acid detection and genotyping analysis of Hantavirus among rodents in Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China[J]. Chin J Vector Biol Control, 2013, 24(2):144-146.

[26] YUN L I, SHI L L, LIU J N, et al. S gene sequence analysis of Hantavirus carried by the Rattus norvegicus from Qinhuangdao port[J]. Chin J Vector Biol Control, 2017, 28(5):487-489.

[27] KRÜGER D H, SCHÖNRICH G, KLEMPA B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection[J]. Human Vaccines, 2011, 7(6):685-693.

[28] 程林峰,张芳琳,徐志凯. 肾综合征出血热新型疫苗研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2011, 13(6):459-462.

[29] LI C, FENG L, LIANG M F, et al. Hantavirus-like particles generated in CHO cells induce specific immune responses in C57Bl/6 mice[J]. Vaccine, 2010, 28(26):4294-4300.

[30] LI J, YE Z X, LI K N, et al. HSP70 gene fused with Hantavirus S segment DNA significantly enhances the DNA vaccine potency against hantaviral nucleocapsid protein in vivo[J]. Vaccine, 2007, 25(2):239-252.

(收稿日期:2018-01-04 修回日期:2018-05-17)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 20. 045

乳腺导管原位癌研究进展*

买志福,郭文家 综述,柴晓波[△]审校

(中国人民解放军兰州总医院检验科,兰州 730050)

关键词:乳腺导管原位癌; 浸润性导管癌; 肌上皮细胞; 免疫组织化学

中图法分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)20-3142-04

乳腺导管原位癌(DCIS)是在形态学、免疫组织化学、分子水平及临床生物学行为方面具有显著异质性的病变,世界卫生组织定义其为一种局限于乳腺导管-

小叶内的肿瘤性病变,特征是上皮细胞增生,细胞学具有非典型性^[1-2]。钼靶筛查普及后,DCIS 发病率显著上升,在 50 岁以上女性更明显,最新数据提示约占

* 基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(147RJZA027)。

[△] 通信作者, E-mail:290325239@qq.com。

所有新诊断乳腺癌的 20%^[3]; 2016 年美国约有 6.1 万例新诊断的 DCIS。我国 DCIS 的发病率尚不清楚。

大多数 DCIS 患者不会复发, 由于现在没有可靠的手段能识别 DCIS 复发或进展为浸润性癌的风险, DCIS 患者可能被过度治疗或治疗不足, 需要借助一些手段区分真正高风险与低风险的 DCIS^[4]。传统的评估 DCIS 复发风险的因素包括肿块可触及、体积大、组织学级别高、切缘距离肿瘤近或切缘阳性、年龄小于 50 岁^[5]。研究者一方面需要筛选出不能从辅助治疗中获益的低风险患者, 避免过度治疗, 节约医疗成本; 另一方面需要找出高复发风险的 DCIS, 通过最适合的治疗手段降低其复发风险、评估风险, 进行个体化治疗^[6-7]。本文对 DCIS 的发生发展、分子生物学特征及最新进展作一论述。

1 DCIS 是否为 IDC 的前驱病变

DCIS 是否为浸润性导管癌 (IDC) 的前驱病变一直是学者争论不休的问题, 人们普遍认为 DCIS 是 IDC 的前驱病变有以下几个原因: (1) IDC 相邻组织经常存在 DCIS, 且二者的基因表达谱也很相似, 但是从流行病学来看, 切除 DCIS 后并没有降低 IDC 的发生率^[8]; (2) 目前大多 DCIS 是通过乳腺影像筛查检测出来, 这也导致了乳腺癌的过度诊断, 从而掩盖了因为 DCIS 切除而降低的乳腺癌发生率^[9]; (3) 加拿大国家乳腺癌筛查研究 (CNBSS) 长期随访诊断为 DCIS 的女性 5、10、15、20 年累计乳腺癌发病率及发生概率, 结果显示 DCIS 患者与健康对照组相比, 发生 IDC 的风险明显提高, 但诊断 DCIS 随访 20 年后, 超过 80% 的女性仍然没有发生浸润性乳腺癌^[10]。因此, 有学者认为 DCIS 并不是 IDC 的前驱病变, 且在一些 DCIS 复发的患者中可以看到浸润性癌成分。此外, 实验数据表明, DCIS 病变中已经存在肿瘤干细胞, 提示乳腺癌的侵袭性表型在癌前病变阶段就已出现。

2 DCIS 的组织发生学

低核级和高核级 DCIS 可能源自两个完全不同的发生途径。平坦型上皮非典型增生 (FEA) 与非典型导管增生 (ADH) 发生相关, 可能是 ADH 的前驱病变, 因此, 也是低核级 DCIS 的前驱病变。比较基因组杂交对同时性和异时性 DCIS 和 IDC 病变检测显示, 二者几乎有相同的基因组改变。并且发现低核级 DCIS 与 16q、17p 缺失有关, 而高核级 DCIS 与 13q 缺失、11q13 及 17q12 的高水平扩增有关^[11]。基因表达微阵列技术进一步证实 DCIS 是一种异质性病变, 并且根据其分子特征提出了新的分型, 即 ADH、DCIS, 低核级 IDC 有相同的基因表达谱, 为雌激素受体 (ER) 表达型, 而高核级 DCIS 和高核级的 IDC 具有相同的基因表达谱, 与核分裂活性和细胞周期相关。一般来说, 低核级 DCIS 经过一个很长的潜伏期后可发展为分化良好的 IDC, 而高核级 DCIS 病变经过一个比较短的时间则进展为分化差的 IDC。Hanne 应用

43 基因的 panel 可以很好地区分低核级和高核级 DCIS。最近, SOPIK 等^[12]应用一个 74-基因微列阵能够将 97% 的 DCIS 和 95% 的 IDC 很好地区分开, 且认为 DCIS 不同的分子亚型为不同分子类型 IDC 的前驱病变。然而, 从 DCIS 向 IDC 的转变过程中, 并没有表现出明显的特定基因改变。相反, 最明显的转录改变发生在正常上皮发展为 DCIS 的阶段, 早于局部浸润的发生过程。总之, 分子数据表明, 从本质上来说, 同时发生的 DCIS 和 IDC 非常相似。

3 DCIS 的分子分型

IDC 的几种分子亚型 [Luminal A 型、Luminal B 型、人表皮生长因子受体 2 (HER2+) 型、基底细胞样型] 在 DCIS 中同样存在, 但比例不同。与 IDC 相比, Luminal B 型, HER2+ 型在 DCIS 中明显更高; 低核级 DCIS 与 ER 阳性、Luminal A 型相关, 高核级 DCIS 与 ER 阴性、HER2 阳性、基底细胞样型相关。一项系统评价 (2011 年) 回顾了 ER、孕激素受体 (PR)、HER2 表达是否能作为 DCIS 患者复发的独立预后因子, 但结论仍然不一致^[13]。目前, 传统的分子分型指标能不能区分和预测 DCIS 患者的复发与进展风险, 需进一步研究。基底样亚型与管腔亚型相比, 局部复发的风险较高。DCIS 的 HER2 的表达与乳腺癌始发和进展有关。HER2 在伴/不伴坏死的高核级 DCIS 中常高表达^[14]。HER2 通过促进肿瘤干细胞形成导致乳腺癌的发生。DCIS 表达 HER2 与外科切除术后未放疗患者的复发有关。单纯手术治疗的 DCIS 中, HER2 的表达与较高的复发率及多年后发生 IDC 相关^[15]。

4 DCIS 转变为 IDC 的机制

4.1 肌上皮细胞缺失理论 肌上皮细胞、基质细胞、血管供应和细胞介导的免疫机制在原位癌到浸润癌转化过程中均发挥了重要作用。DCIS 和 IDC 之间鉴别的关键在于 DCIS 存在肌上皮细胞, 缺乏肌上皮细胞被认为是浸润性癌的标志。肌上皮细胞在正常乳腺组织和乳腺肿瘤中的生物学表现是不同的。肌上皮细胞在 DCIS 中作为上皮细胞浸润和血管发生的抑制剂。免疫组织化学标记检测有无肌上皮细胞, 如 p63、calponin、SMA、CD10、CK5/6、S-100 和平滑肌肌球蛋白重链作为判断浸润的标准^[16]。平滑肌肌球蛋白重链、CD10 和 CK5/6 对 DCIS 相关的肌上皮细胞的敏感性低于 SMA、p63 和 calponin, 在具有坏死、多形性小叶原位癌和高核级 DCIS 中的表达显著降低。与这些肿瘤相反, 经典小叶原位癌和低核级 DCIS 强烈并连续表达肌上皮细胞标记物^[17]。这项研究表明根据病变和标记物的应用可以很显著地显示出其异质性, 并强调了使用多种抗体的重要性。目前还不知道免疫组织化学异质性以及在浸润前期肌上皮细胞减少和缺失的原因。有学者提出关于肌上皮细胞缺失机制的两种理论, 第一种假说认为肿瘤上皮细胞中

的遗传变化可能最终选择具有浸润性质的克隆,其可以逃离导管,扩散到基质中,并且随后扩增;第二种假说认为 DCIS 肌上皮细胞的表型变化,连同基质炎细胞和肌纤维母细胞的增生,导致导管的破坏和肿瘤上皮细胞释放到周围基质中。许多在正常肌上皮细胞表达的特异性基因,如 CTK14、CTK17、催产素受体(OXTR)和表皮生长因子受体(EGFR),在缺乏肌上皮细胞的 DCIS 中缺失或显著下调。

4.2 基质微环境和相关基因改变 从 DCIS 到 IDC,肿瘤上皮细胞并没有表现出显著的基因改变。由于 DCIS 与 IDC 之间缺乏基因组的改变,促使研究者致力于分析基质微环境介导的浸润机制。肿瘤相关的间质细胞可以分泌血管内皮生长因子、白细胞介素-6 和白细胞介素-8,从而促进血管生成和乳腺癌进展^[18]。与之相反,从 DCIS 到 IDC 的进展过程中,肿瘤相关基质细胞表现出明显的基因表达变化。在 IDC 进展中所有类型的细胞均发生了基因表达的变化,从而影响了肌上皮细胞变化^[19]。

有学者在模型系统中更多地阐明了肿瘤细胞及其周围基质之间的相互作用。确定了巨噬细胞反应和成纤维细胞反应特征的 DCIS 2 种不同的基质标记,这些基因存在于浸润性癌和原位癌的亚群中。结果显示具有巨噬细胞反应特征的 DCIS 具备更高侵袭性的表型,表现为高核级 DCIS,ER 及 PR 阴性,而成纤维细胞增生却未显示此相关性,表明微环境是肿瘤进展的驱动因素。

5 DCIS 的临床预后指标

临床处理 DCIS 的困境主要在于依靠传统的临床病理学指标并不能准确预测哪些患者有较高的复发率。研究者应用分子芯片分析侵袭性肿瘤的风险评估取得了巨大进展;但 DCIS 在临床实践中的应用研究相对滞后。最近,修正的乳腺癌相关 21 基因检测技术[Oncotype DX(Genomic Health,CA,USA)]对于 DCIS 复发评分进行了改进^[20]。这个 RT-PCR 反应是基于 Oncotype DX12 浸润复发评分体系^[21]。该算法使用 7 个癌症相关基因(Ki67、STK15、Survivin、CCNB1、MYBL2、PR、GSTM1)和 5 个内参基因生成一个得分,量化累积局部复发的可能性(预测 DCIS 10 年后进展为 IDC 及局部复发的风险)^[22]。ECOG 实验结果显示,327 例 DCIS,术后未放疗,30%接受他莫昔芬治疗,预测出低风险组 10 年复发率为 10.6%,中风险组为 26.7%,高风险组为 25.9%。这两项研究显示低风险组的复发率仍然较高,没有考虑放疗因素的影响,该评分能不能区分真正的 DCIS 风险,还未在临床实践中使用,需进一步研究验证。最近一项研究进一步证明了 Oncotype DX 评分在 DCIS 预后中的价值,对 718 例 DCIS 单纯进行保乳手术治疗的患者进行了有效验证。选取 571 例切缘阴性的蜡块用于研究,中位随访 9.6 年,100 例出现局部复发(57 例

IDC,44 例 DCIS)。采用 Oncotype DX DCIS 评分进行回顾分析,10 年的局部复发的风险估计分别为低风险 12.7%、中风险 27.8%和高风险 33.0%^[23]。

ER 是目前唯一可进行有效临床实践验证的生物标志物,《美国国家综合癌症网络(NCCN)实践指南》建议将 ER 作为 DCIS 常规诊断检测,75%~80%的 DCIS 表现 ER 阳性。因此,ER 常用于确定 DCIS 患者是否接受激素治疗。然而,美国临床肿瘤学会(ASCO)更新委员会得出的结论是,目前的资料还不足以推荐 DCIS 患者根据 ER 状态使用他莫昔芬治疗^[24-25]。此外,虽然 PR 往往与 ER 同时检测,但 PR 和 DCIS 的关系目前还很少有报道^[26]。因此,病理学家应该决定将哪些有用的指标报告给临床医生。

6 结 论

随着 DCIS 发病率的增加,病理工作者将发挥越来越重要的作用。病理工作者需要提供重要的病理信息指导 DCIS 患者的治疗决策,并确定复发和进展到浸润性癌的风险。DCIS 是一组异质性病变,临床工作者需要更好地了解 DCIS 发生、发展的分子机制,以帮助患者选择更好的治疗。DCIS 的各种细胞组分(包括肿瘤上皮细胞、肌上皮细胞和基质细胞)的生物学改变决定其是否将进展为浸润性癌^[13]。从 DCIS 到 IDC 的进展是非常复杂的分子事件^[27]。因此,基于传统组织学的分子分型定义 DCIS 可能是一种更准确的解释 DCIS 异质性、预测疾病进展的风险以及患者对治疗反应差异性的有效方法。克服肿瘤异质性将是识别 DCIS 进展驱动基因的主要挑战。

参考文献

- [1] SOPIK V, NAROD S A. DCIS and Breast Cancer: Challenging the Paradigm[J]. Ann Surg, 2018, 268(1): e17.
- [2] GUMP F E, JICHA D L, OZELLO L. Ductal carcinoma in situ (DCIS): a revised concept[J]. Surgery, 1987, 102(5): 790-795.
- [3] DOYLE A J, PRAKASH S, WANG K, et al. DCIS of the breast: the value of preoperative MRI[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2016, 60(2): 194-198.
- [4] LEEPER A D, DIXON J M. DCIS of the breast: Are we over-diagnosing it? Are we over-treating it? [J]. Maturitas, 2011, 68(4): 295-296.
- [5] FISHER C S, KLIMBERG V S, KHAN S, et al. Margin index is not a reliable tool for predicting residual disease after breast-conserving surgery for DCIS[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(11): 3155-3159.
- [6] MORROW M, VAN ZEE K J. Margins in DCIS: does residual disease provide an answer[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(11): 3423-3425.
- [7] MCCORMICK B. It is time to personalize local treatment options for women with "good risk" DCIS[J]. Breast J, 2018, 24(3): 231-242.
- [8] STEINMAN S, BOURNE P, YANG Q, et al. Some DCIS

- is different molecularly from DCIS with co-existing IDC [J]. Breast J, 2008, 14(1): 122-125.
- [9] LEHOTSKA V, RAUOVA K, VANOVCANOVA L. Multiparametric MRI analysis of morphologico-functional features of DCIS-correlation with grade of nuclear atypia[J]. Neoplasma, 2018, 65(3): 389-397.
- [10] ALVARADO R, LARI S A, ROSES R E, et al. Biology, treatment, and outcome in very young and older women with DCIS [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(12): 3777-3784.
- [11] JOHNSON C E, GORRINGE K L, THOMPSON E R, et al. Identification of copy number alterations associated with the progression of DCIS to invasive ductal carcinoma [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 133(3): 889-898.
- [12] SOPIK V, NAROD S A. Common genetic susceptibility to DCIS and invasive ductal carcinoma [J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1): 60-65.
- [13] MASOOD S. New insights from breast pathology: should we consider low grade DCIS not a cancer [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(Suppl 1): S93-S94.
- [14] ZOMBORI T, CSERNI G. Elastic stains in the evaluation of DCIS with comedo necrosis in breast cancers [J]. Virchows Arch, 2018, 472(6): 1007-1014.
- [15] YOUNGWIRTH L M, BOUGHEY J C, HWANG E S. Surgery versus monitoring and endocrine therapy for low-risk DCIS: The COMET Trial [J]. Bull Am Coll Surg, 2017, 102(1): 62-63.
- [16] SANGER N, ENGELS K, GRAF A, et al. Molecular markers as prognostic factors in DCIS and small invasive breast cancers [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2014, 74(11): 1016-1022.
- [17] RUSSELL C A. Molecular profiling for DCIS [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2014, 12(9): 611-613.
- [18] FRANK S, DUPONT A, TEIXEIRA L, et al. Ductal carcinoma in situ (DCIS) treated by mastectomy, or local excision with or without radiotherapy: a monocentric, retrospective study of 608 women [J]. Breast, 2016, 25(1): 51-56.
- [19] KUERER H M. Navigating treatment controversies for DCIS in the era of genomic profiling and active surveillance trials [J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(4): 386-387.
- [20] LEAL C, LOPES C. Grading systems for DCIS [J]. Am J Clin Pathol, 2002, 117(4): 664.
- [21] SHELLEY H E, THOMPSON A. What can molecular diagnostics add to locoregional treatment recommendations for DCIS? [J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(4): 249-252.
- [22] BARTOVA M, ONDRIAS F, MUY-KHENG T, et al. COX-2, p16 and Ki67 expression in DCIS, microinvasive and early invasive breast carcinoma with extensive intra-ductal component [J]. Bratisl Lek Listy, 2014, 115(7): 445-451.
- [23] LIN C Y, MOONEY K, CHOY W, et al. Will oncotype DX DCIS testing guide therapy? A single-institution correlation of oncotype DX DCIS results with histopathologic findings and clinical management decisions [J]. Mod Pathol, 2018, 31(4): 562-568.
- [24] FAUSTO P, BARNI S. Benefit of tamoxifen in estrogen receptor positive DCIS of the breast [J]. Gland Surg, 2012, 1(1): 3-4.
- [25] KARAVITES L C, KANE A K, ZAVERI S, et al. Tamoxifen acceptance and adherence among patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) treated in a multidisciplinary setting [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2017, 10(7): 389-397.
- [26] VANDENBUSSCHE C J, CIMINO-MATHEWS A, PARK B H, et al. Reflex estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) analysis of ductal carcinoma in situ (DCIS) in breast needle core biopsy specimens: an unnecessary exercise that costs the united states \$ 35 million/y [J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(8): 1090-1099.
- [27] GRIMM L J, SHELLEY HWANG E. Active surveillance for DCIS: the importance of selection criteria and monitoring [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(13): 4134-4136.

(收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-05-15)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.046

新生儿先天性梅毒检测与预防研究进展

刘 晶^{1,2}, 杨会娟²综述, 裴 林^{1△}审校

(1. 北京大学人民医院检验科, 北京 100044; 2. 北京市普仁医院检验科 100062)

关键词: 先天性梅毒; 梅毒螺旋体; 兔睾丸感染试验; 新生儿

中图法分类号: R759.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)20-3145-05

梅毒是目前临床常见的性传播疾病之一,是由梅毒螺旋体(TP)感染引起的慢性、系统性传播疾病。该病的传染性强,危害极大,可侵犯全身各组织器官。

早期梅毒主要侵犯皮肤黏膜,晚期可侵犯心血管、神经等系统,造成心血管梅毒和神经性梅毒,严重危害患者身心健康^[1]。目前,孕产妇梅毒仍然是全球公共