

· 专家论坛 ·

乳腺导管内癌的基础与临床研究： 一个应倍加重视的领域

牛昀

导管内癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)似乎是已被熟知的一种乳腺肿瘤性疾病。但值得注意的是,近二十年来由于乳房 X 线筛查的普及以及磁共振成像的发展,在欧美国家 DCIS 占新确诊乳腺癌病例的百分率由 5% 明显上升到 20% ~ 30%^[1-3]。在中国,近年来随着健康普查率的提高,导管内癌的检出率也显著增高,达到 7.8% ~ 18.8%。DCIS 有两个重要的特性:(1)作为一种浸润前病变,发生浸润性癌的危险是未患 DCIS 者的 4 ~ 10 倍;(2)未经治疗的 DCIS 约有 50% ~ 60% 并不发生浸润^[4]。在病理学概念上它依然属于导管内增生性病变^[5],为此,原有的治疗模式可能存在过度治疗的问题^[4,6]。面对大量出现的病例,中国乳腺肿瘤界的学者们对 DCIS 的基础与临床研究应倍加重视。本文从几个侧面介绍一下国际上关于 DCIS 研究的一些新理念和进展。

1 乳腺 DCIS 免疫分型的探讨

乳腺癌的传统分型依据是形态学变化。最新的 WHO 乳腺癌组织学分类(2003 版)^[5]列出了至少三十余种不同的浸润性乳腺癌类型,但尚未达成一致的非浸润性癌前病变分型。以往多以生长排列方式和核异型为标准将 DCIS 分为高分化、中分化、低分化亚型。在评价复发危险度和进展为浸润性癌危险度的前瞻性研究中已证实这种分型是有价值的。然而,观察介于中间状态的中分化亚型的变化仍是一个难题;DCIS 的异质性也常常导致亚型的改变^[7]。2000 年斯坦福大学 Perou 等^[8]通过基因表达芯片研究提出乳腺癌分子分型观点引起了学术界的关注。荷兰 Meijnen 等^[9]于 2008 年开始探索免疫组织化学检测是否可以成为 DCIS 分型的途径、是否可用多种标记物建立与 Perou 等的浸润性乳腺癌分子分型相类似的 DCIS 免疫分型,以完善原有的形态学分类,继而增进对 DCIS 异质性的认识。

Meijnen 等^[9]用 163 例高、中、低分化的 DCIS 标本制成组织芯片,用免疫组织化学法检测 16 种标记物:ER, PR, 雄激素受体(AR), Bcl-2, p53, HER-2, 类胰岛素生长因子受体, E-钙黏附素, 上皮膜抗原(EMA), CA125, 角蛋白 5/6、14、19, 表皮生长因子受体, S100 和 CD31 的表达。通过无监督层级聚类分析,作者提出根据 ER、PR、AR、Bcl-2、p53 和 HER-2 6 种标记物的表达可将 DCIS 分成两大类型,即 ER/Bcl-2 阳性组(腺腔型)和 ER/Bcl-2 阴性组(非腺腔型),并且根据这 6 种标记物的表达情况再继续分 5 种亚类。ER/Bcl-2 阳性组 3 种亚类,即 AR 阳性组($n=33$)、AR 阴性组($n=40$)及混合组($n=34$),共有 34 例高分化 DCIS。ER/Bcl-2 阴性组中的 HER-2 阳性亚类($n=34$)主要包括 31 例低分化病变;ER/Bcl-2、HER-2 三者均阴性亚类($n=8$)中,1 例 CK5/6 阳性,2 例 p53 阳性。中分化的 DCIS 免疫组织化学染色结果与高分化 DCIS 类似,二者与低分化 DCIS 比较差异均有统计学意义($P < 0.001$),推测在形态学上中分化 DCIS 的生物学特性更接近高分化 DCIS。

DCIS 免疫分型与浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)的免疫分型具有一致性,体现了不同亚型的 DCIS 发展为 IDC 有各自不同的通路。这种有别于传统组织学分型的更深层意义正在探讨之中,有望成为颇具临床应用价值的新分型。

2 乳腺 DCIS 分子遗传学研究的进展

一些学者从分子遗传学角度研究了乳腺 DCIS 的生物学特性和演化机制,经比较基因组杂交检测发现,DCIS 基因组染色体 DNA 的异常包括 1q、6q、8q、17q、19q、20q 和 XqDNA 增益以及 8p、13q、16q、17p 和 22q 缺失。这些异常多与 IDC 中所证实的一致,为 DCIS 是浸润性癌的浸润前病变理论提供了依据^[5,10]。但纯型 DCIS 的特异性变化以及各个亚型的基因组改变还不清楚,故加州大学 Hwang 等^[11]对 34 例纯型 DCIS、12 例伴有 DCIS 的 IDC 以及 146 例 IDC 进行比较基因组杂交检测。他们发现纯型 DCIS 与伴有 DCIS 的 IDC 似乎有同样的染色体异常,高/中分化 DCIS 多见 16q 的丢失,低分化 DCIS 多见 17q 的增益,两组比较差异有明显的统计学意义,支持 DCIS 具有遗传学进展性,不同分化级别的病变有明显不同的遗传学改变。上述染色体变化区域可能含有潜在的治疗靶点和预后标志物,从此处深入探究 DCIS 将会有更重要的发现。

更进一步的分子遗传学研究是在 2007 年,美国 Ellsworth 等^[12]为探讨 DCIS 三种分化亚型是组织学上相延续的病变还是各自独立的疾病,以建立区别于形态学分型的分子分型,对 DCIS 的等位基因不稳定性(allelic imbalance, AI)进行了分析。作者选用乳腺癌常出现变化的 26 个染色体区 52 个微卫星

标志物,检测了100例DCIS(高、中、低分化各为18、35、47例)DNA样本。结果显示AI总体的增加趋势与DCIS分级的增加有关,在低分化组AI发生频率明显增高,高、中分化组之间差异无统计学意义。在低分化组中,6q25~q27、8q25、9p21、13q14和17p13.1的AI发生频率明显增多,而在高分化组,AI的变化在16q22.3~q24.3更为有意义。AI表现形式也支持DCIS沿两条不同遗传学通路演变的发展模式。这些有意义的发现提示AI检测可在分子遗传学水平进行DCIS的分级,高、中分化病例归属同一种非低分化的DCIS类型,而低分化DCIS似乎是一种遗传学上更具恶性的疾病,它不与高、中分化病变相延续,有其单独的遗传学变化谱系,表现出独特的生物学性质。这一新的发现也有助于病理医师给出更为准确的诊断分型,使临床个体化治疗更直接、更适宜。

3 乳腺DCIS与雄激素受体相关性的研究

AR在乳腺癌发生中的作用已引起学者们的注意^[13]。有流行病学研究发现增加血清雄激素水平与绝经后女性患乳腺癌的危险明显相关;雌激素睾酮联合使用的激素替代疗法比单独使用雌激素发生乳腺癌的危险也明显增高;AR在IDC、DCIS、小叶癌、BRCA基因突变乳腺癌和乳腺派杰病中多有表达,尤其是多数DCIS病例不但表达ER、PR也表达AR,提示AR和其他类固醇激素一样在DCIS发生、发展中起着重要的促进作用^[14-15]。

近来,美国Hanley等^[13]在184例乳腺癌中研究AR的潜在作用,分析AR蛋白表达与肿瘤进展(DCIS发展至IDC)、DCIS核分级(高级与非高级)、ER、PR、HER-2表达和分子分型即细胞角蛋白分型、三联阴性分型以及ER/HER-2分型的相关性。研究发现:高级别-IDC和高级别-DCIS与ER(13%~30%)相比更多表达AR(55%~92%),而且更常见AR阳性/ER阴性病例(63%高级别-DCIS,39%高级别-IDC)。由此作者推测AR可能成为治疗高级别-IDC和高级别-DCIS的靶点,提出AR应该成为乳腺癌的常规临床检测指标。西班牙Gonzalez等^[16]对相关机理进行了探讨。作者检测了28例纯型DCIS和31例邻近浸润性癌的DCIS病例的AR、雄激素诱导蛋白载脂蛋白D(apolipoprotein D, ApoD)和胃蛋白酶原c(pepsinogen C, PepC)的表达,发现在女性乳腺癌中存在高的AR表达率,而在正常乳腺组织AR阴性,进一步证实AR对乳腺癌的发生与ER、PR一样起着潜在的作用;在纯型DCIS和邻近浸润性癌的DCIS病例中,ApoD阳性病例百分数间比较差异无统计学意义(64.3%比54.8%);然而,在那些邻近浸润性癌的DCIS病例中AR阳性病例百分数明显高于那些纯型的DCIS(93.5%比60.9%, $P=0.009$)。在纯型DCIS或邻近浸润性癌的

DCIS 中, AR 表达不与那些经典的预测参数诸如形态学亚型、分化程度或生物学指标如 ER、PR、HER-2、ApoD 和 PepC 相关。这一结果提示, AR 表达可作为预测 DCIS 发生浸润的独立指标。有学者推测其机制是因为 AR 能够正调控金属基质蛋白酶(MMPs)的活性并通过破坏 IV 型胶原导致浸润的发生, 所以 AR 的表达能够反映肿瘤浸润进展状况^[16]。由上述可预测 AR 与 DCIS 的形成和进展研究以及 AR 与 DCIS 的治疗和预后研究将是新的突破点。

4 乳腺 DCIS 行前哨淋巴结活检必要性的争议

近十年来, 前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)活检^[17]越来越多地被用来排除腋窝淋巴结转移, 但由于已明确 DCIS 不会引起腋淋巴结转移, 一般不必行腋窝淋巴结清扫, 因此 DCIS 的 SLN 处理方案尚未达成共识。美国 Fuhrman 等^[18]于 2007 年撰文介绍了 SLN 定位活检在 DCIS 处理方案中所引起的争议。使用 SLN 技术去评价一个没有转移潜能的恶性病变似乎是荒谬的, 但它是两个因素所引发: 首先, 一些初诊为 DCIS 病例的最后诊断证明是浸润性癌; 第二, SLN 状况是最好的预测预后因子, 临床医师希望通过 SLN 活检确定分期和治疗计划。为了解释这个问题, George 等对 DCIS 处理方案中两个最重要的病理组织学事件进行了评估: 其一, 乳房肿块与其引流区 SLN 的关系; 其二, 影像学引导下的粗针穿刺活检(core needle biopsy, CNB)会低估肿物在乳腺中实际累及的范围。评估的结果使得 George 等认为 DCIS 行 SLN 定位活检有重要用途, 应作为 DCIS 全乳切除手术的一个部分, 以免遇到术后在全乳切除标本中发现浸润性癌的窘境。SLN 还应被用于那些与浸润性癌密切相关的 DCIS 高危病例和通过 CNB 诊断为 DCIS 的病例, 以避免第 2 次手术。然而, 对于经组织切除活检证实为纯型 DCIS 或经 CNB 诊断确认无与浸润癌共存特征的 DCIS, 可不必检测 SLN。

欧洲肿瘤研究院的 Intra 等^[19]为评价 SLN 活检在纯 DCIS 中的应用价值, 对 1996 ~ 2006 年收治的 DCIS 病例进行 SLN 检查, 并且将有微浸润的病例排除在外。结果仅 12 例(1.4%) DCIS 检出微转移, 其中 7 例微转移灶大小为 2 mm, 4 例检出单个肿瘤细胞(0.2 mm), 11 例经腋窝淋巴结清扫未发现其他阳性淋巴结。由此 Intra 等提出: 因为 DCIS 与转移低度相关, 不应该将 SLN 活检作为标准程序用在所有 DCIS 患者的治疗中, 只在组织学上疑有浸润癌灶时才使用 SLN 活检。但法国 Sakr 等^[20]最近的研究显示, 在 61 例由 CNB 初步诊断为 DCIS 的全乳切除标本中, 20% 经病理检查发现微浸润或浸润, 15% 有 SLN 转移, 这些升级为浸润性癌和有 SLN 转移者多是体积 > 3 cm 的肿瘤。经统计学分析, 初步诊断为 DCIS 的病例中, 肿瘤 > 3 cm 是唯一有意义的预测因子

($P < 0.001$)。对于这类病例 SLN 活检均应该被考虑。

DCIS 行 SLN 活检的提倡者是基于高的 SLN 受累率的考虑,反对者不主张 SLN 活检是因为得到低的 SLN 阳性率,形成这种相反的结论通常是因为研究样本量过小。英国 Ansari 等^[21]希望通过 Meta 分析结束这一争论。作者收集了文献报告的 22 个 DCIS 样本组共 3166 病例的 SLN 转移率,用随机效应模型合并分析资料,估测术前最初诊断为 DCIS 病例的 SLN 转移率是 7.4%,而术后诊断证实为 DCIS 病例的 SLN 转移率是 3.7%,比值为 2.11。所以,术前诊断为 DCIS 的病例应该考虑做 SLN。

从病理学角度考虑 CNB 诊断的局限性,笔者认为是否选择 SLN 活检关键在于术前诊断为 DCIS 的方法。在无临床和影像学提示腋窝淋巴结转移征象的前提下,若是通过肿物切除活检和充分的病理学检查诊断为 DCIS 者,可不必行 SLN 活检;但如仅仅由 CNB 诊断的 DCIS, SLN 活检仍是必要的。

5 乳腺 DCIS 行保乳手术的影响因素

直至 2008 年乳腺 DCIS 在其最佳处理方案上仍存在许多争议^[17]。但正如美国放射、外科、病理、外科肿瘤学会 DCIS 治疗规范^[22]中提到的:经历了保乳治疗(breast conservation therapy, BCT)用于 DCIS 可行性和价值的前瞻性大规模随机临床试验 NSABP B-17,并经过了 B-17 试验结束后评价保乳手术及术后放射治疗 DCIS 患者服用三苯氧胺疗效的 NSABP B-24 试验,目前比较公认的 DCIS 标准治疗是 BCT 加放射治疗(如肿物小或有钙化),当激素受体阳性时再给予三苯氧胺^[4]。多数随访结果显示,DCIS 行 BCT 后会出现较高的局部复发率,而复发率很大程度上依赖于手术切缘的情况。笔者认为 DCIS 的病理组织学特点决定了其比浸润性癌更易出现阳性切缘,探讨与切缘阳性密切相关的因素对于 DCIS 保乳手术的成功至关重要。

2006 年荷兰 de Roos 等^[23]报道了直径 ≤ 4 cm 的 DCIS 行保乳手术出现切缘阳性的相关因素。切缘阴性、阳性病例各占一半(51 和 54 例,共 105 例),阳性切缘与钼靶 X 线上肿瘤平均直径 2.1 cm($P = 0.044$)、缺乏细颗粒样钙化、组织学高分级以及病理学肿瘤平均直径 3.2 cm 有关。多元回归分析显示切缘阳性是唯一独立的预测因子($P = 0.010$)。爱尔兰 Dillon 等^[24]研究 135 个接受 BCT 的 DCIS 病例,其中 72% 病例切缘阳性,经再次切除手术 54% 有残余肿瘤。在再次切除时有残留肿瘤的高危病例多是病变直径 > 3 cm 或 DCIS 距切缘距离 ≤ 2 mm。直径 > 3 cm 的病变 84% 有残余肿瘤出现,当 DCIS 距切缘 ≤ 1 、1~2、2~5 mm 时,残余肿瘤分别出现在 62%、64% 和 17% 的病例中。

新加坡 Chuwa 等^[25]报道 1994~2000 年接受 BCT 的 103 例亚洲 DCIS 患

者中位随访 86 个月时有较高的复发率,12 例局部复发,8 例出现对侧乳腺癌,中位复发时间 60 个月,累计 5 年无复发生存率 94%,但无癌症相关死亡。影响局部复发的主要因素是 DCIS 距切缘 ≤ 1 mm 或累及切缘和缺乏辅助放射治疗。亚洲 DCIS 的观察结果也支持切缘情况为独立的局部复发预测因子,优化和改善 DCIS 的局部治疗对于 DCIS 保守治疗的成功有决定性意义。

除上所述,术前进行 BRCA 基因突变的检测可为预测有否保乳手术失败(局部复发或同侧新发原发癌)提供重要信息。2006 年美国 Uyei 等^[26]经多变量分析发现,BRCA 基因突变携带者适于选择预防性乳房切除。2008 年希腊 Fatouros 等^[27]报道 BRCA 基因突变携带者行保乳术后甚至放射治疗后有高的复发率或出现对侧乳腺癌(共占 39%)。已知 BRCA2 基因的突变属于特异性微缺失,BRCA1 基因的突变则属于特异性微插入和点突变,但 BRCA2 基因的功能还不很清楚。2007 年希腊 Roukos 等^[28]研究预防性乳房切除术乳腺组织中 BRCA 生物学缺失细胞的作用,结果显示这种 BRCA 基因突变携带者如果仅进行了保乳手术,癌症复发的危险明显增加。因而这些国外学者提出 BRCA2 突变的检测结果对决定 DCIS 的手术方式可能更有参考意义。

但笔者认为由于中国人家族性乳腺癌 BRCA 基因突变阳性检出率偏低,散发性乳腺癌中 BRCA1 突变率更低、BRCA2 突变较为罕见,因此在中国将 BRCA2 作为治疗方案依据指标之一值得商榷。由于 DCIS 的生物学特性,为其确定保乳手术的适应证确实应比 I、II 期浸润性癌更加严格,把家族史和患者年龄(≤ 35 岁)作为必须考虑的因素是有意义的。

6 问题与展望

DCIS 是一种影像学特征、组织学形态及分子学特性不同的异质性疾病,这种差异表现在自然病程的不同特点及最佳应对方案的不同效果,也引起了不断的争议和质疑。应该承认,对于这种乳腺疾病生物学机制和临床行为的认识还远不清楚,例如:DCIS 的本质是属于“癌”还是“增生”?能否预测哪些 DCIS 患者将会或何时会发生浸润?有否临床可用的预测浸润发生的标志物?能否确定 DCIS 的分子亚型和免疫亚型,籍以达到更保守、更安全、更有效的个体化处理?有的学者正在尝试低创伤性疗法或在探讨可避免放射治疗的某些亚型或是研究曲妥珠单抗克隆抗体在 DCIS 应用的可能性等^[4]。正如 Kuerer 等^[29]所设想的:当讨论 DCIS 时,应使用“预防”而不是“治疗”这个词,也就是说对 DCIS 真正需要研究的策略是如何预防浸润的发生。这是一个新的挑战 and 新的机遇,也许现在就是弄清 DCIS 的时代。

【关键词】 乳腺; 导管内癌

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Li C I, Daling J R, Malone K E. Age-specific incidence rates of *in situ* breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14:1008 – 1011.
- [2] Kepple J, Henry Tillman R S, Klimberg V S, *et al.* The receptor expression pattern in ductal carcinoma *in situ* predicts recurrence *Am J Surg*, 2006, 192:68 – 71.
- [3] Tsikitis V L, Chung M A. Biology of ductal carcinoma *in situ* classification based on biologic potential. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29:305 – 310.
- [4] Boughey J C, Gonzalez R J, Bonner E, *et al.* Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Oncologist*, 2007, 12:1276 – 1287.
- [5] Tavassoli F A, Devilee P. Intraductal Proliferative Lesions: Pathology and genetics of tumors of the breast and female genetic organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2003:63 – 73.
- [6] Patani N, Cutuli B, Mokbel K. Current management of DCIS: a review. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 111:1 – 10.
- [7] Ma X J, Salunga R, Tuggle J T, *et al.* Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100:5974 – 5979.
- [8] Perou C M, Sorlie T, Eisen M B, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406:747 – 752.
- [9] Meijnen P, Peterse J L, Antonini N, *et al.* Immunohistochemical categorization of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Brit J Cancer*, 2008, 98:137 – 142.
- [10] Boecker W, Buerger H, Schmitz K, *et al.* Ductal epithelial proliferations of the breast: a biological continuum? Comparative genomic hybridization and high-molecular-weight cytokeratin expression patterns. *J Pathol*, 2001, 195:415 – 421.
- [11] Hwang E S, DeVries S, Chew K L, *et al.* Patterns of chromosomal alterations in breast ductal carcinoma *in situ*. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:5160 – 5167.
- [12] Ellsworth R E, Ellsworth D L, Love B, *et al.* Correlation of levels and patterns of genomic instability with histological grading of DCIS. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14:3070 – 3077.
- [13] Hanley K, Wang J, Bourne P, *et al.* Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from *in situ* to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast. *Human Pathology*, 2008, 39:386 – 392.
- [14] Rody A, Diallo R, Poremba C, *et al.* Androgen receptor expression in ductal carcinoma *in situ* of the breast: not a helpful marker for classification such as estrogen receptor alpha and progesterone receptor. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005, 13:25 – 29.
- [15] Kepple J, Henry Tillman R S, Klimberg V S, *et al.* The receptor expression pattern in ductal carcinoma *in situ* predicts recurrence. *Am J Surg*, 2006, 192:68 – 71.
- [16] Gonzalez L O, Corte M D, Junquera S, *et al.* Expression of androgen receptor and two androgen-induced proteins (apolipoprotein D and pepsinogen C) in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Histopathology*, 2007, 50:866 – 887.
- [17] Sakorafas G H, Farley D R, Peros G, *et al.* Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev*, 2008 May 17. [Epub ahead of print]
- [18] Fuhrman GM. Pro: SLNB in DCIS. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14:1005 – 1006.
- [19] Intra M, Rotmensz N, Veronesi M P, *et al.* Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Ann Surg*, 2008, 247:315 – 319.
- [20] Sakr R, Antoine M, Barranger E, *et al.* Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma *in situ* upstaged to invasive carcinoma. *Breast J*, 2008, 14:55 – 60.
- [21] Ansari B, Ogston S A, Purdie C A, *et al.* Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Br J Surg*, 2008, 95:547 – 554.
- [22] American College of Radiology. Practice guideline for the management of ductal carcinoma *in situ* of the breast (DCIS). J

- Am Coll Surg,2007,205:145 – 161.
- [23] de Roos M A, Groote A D, Pijnappel R M, *et al.* Small size ductal carcinoma *in situ* of the breast: predictors of positive margins after local excision. *Int Surg*,2006,91:100 – 106.
- [24] Dillon M F, Mc Dermott E W, O'Doherty A, *et al.* Factors affecting successful breast conservation for ductal carcinoma *in situ*. *Ann Surg Oncol*,2007,14:1618 – 1628.
- [25] Chuwa E W, Tan V H, Tan P H, *et al.* Treatment for ductal carcinoma *in situ* in an Asian population: outcome and prognostic factors. *ANZ J Surg*,2008,78:42 – 48.
- [26] Uyei A, Peterson S K, Erlichman J, *et al.* Association between clinical characteristics and risk-reduction interventions in women who underwent BRCA1 and BRCA2 testing: a single-institution study. *Cancer*,2006,107:2745 – 2751.
- [27] Fatouros M, Baltoyiannis G, Roukos D H. The predominant role of surgery in the prevention and new trends in the surgical treatment of women with BRCA1/2 mutations. *Ann Surg Oncol*,2008,15:21 – 33.
- [28] Roukos D H. Prognosis of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1555 – 1556.
- [29] Kuerer H M, Wiechmann L S, Pusztai L. DCIS of the breast: a look towards discovery and advancements in the field. *Ann Surg Oncol*,2007,14:3033 – 3034.

(收稿日期:2008-08-15)

(本文编辑:范林军)

牛昀. 乳腺导管内癌的基础与临床研究:一个应倍加重视的领域[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2008,2(6):626 – 633.