

乳腺癌 现代基础与临床

谷俊朝 阮祥燕 编著

中国科学技术出版社

乳腺癌现代基础与临床

谷俊朝 阮祥燕 编著

中国科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

乳腺癌现代基础与临床/谷俊朝 阮祥燕 编著. —北京: 中国科学技术出版社, 2005. 8
ISBN 7—5046—3823—4

I. 乳… II. ①谷…②阮… III. 乳腺癌——现代基础与临床 IV. R·235

中国版本图书馆(CIP)数据核字(2005)第037426号

乳腺癌现代基础与临床

谷俊朝 阮祥燕 编著

*

中国科学技术出版社出版

(北京市海淀区中关村南大街16号, 邮编100081)

泰山文印中心印刷

全国各地新华书店经销

*

787×1092 1/16 13印张 字数:338千字

2005年8月第1版第1次印刷

ISBN7—5046—3823—4/R·235

印数:0001—1500册

定价:40.00元

前言

乳房是女性的重要器官,除基本的生理功能——哺乳外,另一重要的功能为女性的第二性征或女性美感魅力的主要表现形式。然而,女性乳房也是较多发生疾病的部位,尤其乳腺癌,是妇女最常见恶性肿瘤之一,近年来发病率呈明显的上升趋势,在一些大、中城市,已跃居女性恶性肿瘤的首位或第二位,全国每年约有4万余人死于本病,对妇女身心健康威胁甚大。因此,积极采取各种措施以控制乳腺癌的发生和发展,已是医务工作者的当务之急。

早在1757年法国Le Dran即说过有希望“治愈”乳腺癌,历经三个多世纪,乳腺癌的诊治虽已发生很大的变化,但依然是危害女性的重要疾病之一,至今尚未能解释乳腺癌的全部生物行为,也无统一的理想治疗方案。

妇女发生乳腺癌的高危因素已经明确,包括家族史、晚孕、延长的雌激素史(绝经期延迟)、肥胖和一些少见因素诸如乳房的放射线照射等。对于有上述高危因素的妇女应加以注意,她们发生乳腺癌的机会比不具备这些因素者多。乳腺癌研究正取得进展。关于其生物学性质的研究已取得了更多的实质性结果,其中包括有生物学标记比如雌激素受体、孕激素受体、多倍体、癌基因和抑癌基因等。

先后用于临床的乳腺疾病诊断方法不下十余种,从减小损伤、保护外形和降低转移风险角度,可分为损伤性和非损伤性两大类。非损伤性诊断包括视诊、触诊、液晶膜热图、远红外线热图、微波测温、冷强光透照、近红外线扫描、B超、磁共振、乳腺导管纤维内视镜、乳头溢液涂片细胞学检查、乳腺导管冲洗液肿瘤标志物检测、毛发分子结构和微量元素检测。损伤性:包括X线摄影(放射线损伤)、钼靶软X线摄影、X线静电摄影(干板摄影)、乳腺导管造影、囊肿气造影、CT、ECT、放射免疫显像。细胞学诊断:包括细针针吸细胞学检查、流式细胞和自动图像分析检测DNA状况和细胞周期、体外基因扩增(PCR)检测微转移、细胞凋亡与增殖比例检测、粗针针吸病理检查。活组织检查:切除活检、切取活检。分子生物学检测:肿瘤标志物、遗传易感基因、细胞凋亡、端粒酶等。

在治疗方面,保乳是近年讨论最多的话题,欧美国家报道,肿瘤大小、部位、腋窝淋巴结及病理类型并不影响保乳治疗。在美国保乳手术占全部乳腺癌手术的一半以上,日本超过30%,我国还不到10%。尽管保乳手术与全乳房切除、根治术具有相当的疗效,并有保留乳房外形,避免根治术带来的各种并发症及心理影响等优点,但仍存在不低的远期复发和远处转移率。因此,对于多中心癌灶及钼靶片呈多处微小钙化者不宜行保留乳房手术,且术中应严格监测切缘的镜下残癌。另外保留乳头乳晕复合体、腋窝淋巴结清扫、手术后结合放疗、联合治疗等方面也取得了大量研究成果。

新辅助化疗(NC)原为对不能切除的Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌的治疗措施,现认为术前化疗具有治疗微转移灶,使癌细胞的增殖与凋亡平衡(休眠),降低肿瘤分期,抑制术后残余癌细胞的生成和增殖等作用。NC不仅能使巨大癌块减量、降期,部分患者得以手术切除,即使中期患者也能增加其选择保乳术式的机会。

作用于分子靶点的新型抗肿瘤药物开始发掘。氟氧嘧啶和紫杉类药物是治疗乳腺癌的两大基本药物,为增加药物局部浓度和减轻其毒、副作用,对其前体或同类药物的研究日渐增多。

随着三苯氧胺、促黄体激素释放激素类似物、芳香化酶抑制剂类新药的开发,使联合内分泌治疗及内分泌化疗的应用更具针对性。

曲妥珠单抗 Herceptin 是目前用于乳腺癌最有效的单抗药物,是 C-erbB2(HER2/neu)的拮抗剂。也是基因治疗的典型代表 1999 年美国 FDA 批准上市,国内已进行了临床应用。

乳腺癌是一种多发性微小病灶所组成的疾病,根据其特点和临床表现采用不同的特殊疗法可以治愈之,即使不能完全治愈,也可延长患者生命。未来的任务易通过使用乳腺癌的基础生物学新知识,发展生物学标记物,寻找更好的疗法以改善乳腺癌总的治愈效果。只有当医师掌握了已有的多种诊断和治疗方法后,他们才可能对女性乳腺癌患者进行合理有效的处理。

为此,我们以较新的理论成果和临床实践为基础,倾心撰写,对乳腺癌的基础和临床实践进行了较全面、系统的阐述。若广大临床工作者能籍此书对乳腺癌的基础与临床方面认识有所提高,将是我们莫大的荣幸!

全书三十余万字,共二十一章。第一章介绍了乳腺的解剖及生理;第二至第四章分别论述了乳腺癌的病因、病理学分型和乳腺癌的生物学特性;第五章为乳腺癌的癌前病变;第六章介绍了乳腺癌的临床表现及分期;第七章为乳腺疾病的临床检查;第八章介绍了乳腺癌的辅助检查;第九和第十章阐述了乳腺癌的诊断和鉴别诊断;第十一至十六章详细介绍了乳腺癌的手术治疗、化学治疗、放射治疗、生物免疫治疗、内分泌治疗以及乳腺癌的其他治疗;第十七章为乳房再造;第十八章介绍了乳腺癌的护理;第十九章论述了乳腺癌预后因素;第二十章介绍了乳腺癌的发展及转移的研究进展;第二十一章为乳腺癌的预防;

本书内容新颖,翔实,注重理论与实践结合,可作为各级医务人员、医学院校教师和相关科研工作者的参考读物。

编写过程中时间紧、任务重,加上作者水平有限,虽几经编著者相互评阅和编辑精心审校,仍难免有不当之处,敬请读者海涵并指正。本书的出版得到了中国科学技术出版社的大力支持,在此表示感谢!乳腺癌的研究进展迅速,新的成果不断出现,希望各位同道将掌握的最新信息及时与作者交流,以便再版时参考。

谷俊朝 阮祥燕

二〇〇五年三月于北京

目 录

第一章 乳腺的解剖及生理	(1)
第一节 乳腺的发育	(1)
第二节 乳房的应用解剖	(2)
第三节 内分泌与乳腺	(5)
第四节 乳汁分泌	(6)
第二章 乳腺癌的病因	(8)
第一节 病因学概论	(8)
第二节 遗传易感基因与乳腺癌	(8)
第三节 错配修复基因 MSH2 与乳腺癌	(10)
第三章 乳腺癌的病理学分型	(13)
第一节 乳腺癌的病理组织学分类及分级	(13)
第二节 乳腺癌的病理形态类型	(14)
第四章 乳腺癌的生物学特性	(19)
第一节 乳腺肿物	(19)
第二节 乳癌的局部扩散	(20)
第三节 淋巴路转移的有关问题	(20)
第四节 血行扩散	(21)
第五节 种植转移	(22)
第五章 癌前病变	(23)
第一节 癌前病变与多阶段演进发病模式的确立	(23)
第二节 乳腺癌的基因检测	(24)
第六章 乳腺癌的临床表现及分期	(26)
第一节 乳腺癌的病史	(26)
第二节 乳腺癌的临床表现	(27)
第三节 乳腺癌的分期	(31)
第四节 特殊类型的乳腺癌	(33)
第七章 乳腺疾病的临床检查	(36)
第一节 乳腺疾病检查的重要性	(36)
第二节 乳腺疾病检查的最佳时间	(36)
第三节 乳腺检查的方法及要点	(36)
第四节 乳腺的自我检查	(38)
第五节 早期乳腺癌的检查	(40)
第八章 乳腺癌的辅助检查	(41)
第一节 乳腺钼靶 X 线诊断	(41)

第二节	乳腺导管 X 线造影	(43)
第三节	乳腺超声波诊断	(43)
第四节	乳腺近红外线透照仪诊断	(44)
第五节	乳腺冷光透照仪诊断	(45)
第六节	乳腺红外热像图检查	(45)
第七节	乳腺液晶诊断	(46)
第八节	乳腺的 CT 检查	(46)
第九节	乳腺的 MRI 检查	(48)
第十节	与乳腺癌有关的实验室检查	(50)
第九章	乳腺癌的诊断概论	(53)
第一节	乳腺癌的诊断方法	(53)
第二节	早期乳腺癌的诊断	(55)
第三节	晚期乳腺癌的诊断	(56)
第十章	乳腺癌的鉴别诊断	(57)
第一节	乳腺肿块的鉴别诊断	(57)
第二节	乳头溢液的鉴别诊断	(58)
第三节	冰冻切片乳腺良恶性病变的鉴别诊断	(60)
第四节	乳腺癌临床上的鉴别诊断	(62)
第五节	炎性乳腺癌的鉴别诊断	(63)
第十一章	乳腺癌的手术治疗	(65)
第一节	乳腺癌手术前准备	(65)
第二节	麻醉方式	(66)
第三节	手术方式	(67)
第四节	常见的手术并发症及其处理	(76)
第五节	乳腺癌癌前病变的手术治疗进展	(77)
第六节	哨兵淋巴结活检与手术治疗	(78)
第七节	乳腺癌手术治疗进展	(80)
第十二章	乳腺癌的化学治疗	(82)
第一节	化疗药物的分类	(82)
第二节	抗肿瘤药物的毒副作用及防治	(84)
第三节	细胞动力学及临床应用	(85)
第四节	乳腺癌的化疗方法	(86)
第五节	乳腺癌多药耐药性逆转的研究进展	(93)
第十三章	乳腺癌的放射治疗	(96)
第一节	放射治疗的理论基础	(96)
第二节	放射治疗对乳腺癌的敏感性及作用	(98)
第三节	乳腺癌放射治疗的适应证和禁忌证	(99)
第四节	乳腺癌的放射治疗实施	(99)
第五节	放射性损伤的治疗	(105)

第六节	乳腺癌放射治疗进展	(107)
第十四章	乳腺癌的生物免疫治疗	(109)
第一节	基本原理	(109)
第二节	特异性主动免疫	(113)
第三节	非特异性主动免疫治疗	(114)
第四节	细胞因子及细胞因子疗法	(117)
第五节	免疫活性细胞过继免疫疗法	(118)
第六节	单克隆抗体及其耦联物	(118)
第七节	乳腺癌的基因治疗	(119)
第十五章	内分泌治疗	(122)
第十六章	乳腺癌的其他治疗	(127)
第一节	乳腺癌的介入治疗	(127)
第二节	乳腺癌的心理干预治疗	(128)
第三节	中医中药治疗	(132)
第四节	纳米技术在乳腺癌治疗中的应用	(141)
第十七章	乳房再造	(144)
第一节	自体组织再造乳房	(144)
第二节	人工假体乳房再造	(148)
第三节	乳头乳晕的重建	(149)
第四节	乳房再造术并发症及其处理	(149)
第十八章	乳腺癌护理	(152)
第一节	乳腺癌的心理护理	(152)
第二节	术后护理	(156)
第三节	乳腺癌放疗护理	(157)
第四节	饮食调节	(158)
第十九章	乳腺癌预后因素	(159)
第一节	传统的临床与病理预后因素	(159)
第二节	乳腺癌预后标志物	(162)
第三节	细胞增殖活性与预后	(168)
第四节	癌基因及其产物与预后	(169)
第五节	肿瘤血管的形成与预后	(172)
第二十章	乳腺癌的发展及转移	(174)
第一节	CD44 V6	(174)
第二节	端粒酶与乳腺癌	(174)
第三节	乳腺癌血管生成与浸润转移	(176)
第四节	乳腺癌转移抑制基因 BRMS1	(178)
第二十一章	乳腺癌的预防	(180)
第一节	乳腺癌预防概论	(180)
第二节	乳腺癌的三级预防	(181)

第三节 番茄红素与乳腺癌的预防	(183)
第四节 大豆与乳腺癌的预防	(185)
第五节 乳腺癌癌前病变的阻断治疗	(188)
主要参考文献	(190)

第一章 乳腺的解剖与生理

第一节 乳腺的发育

乳房是人类和哺乳动物的特征,是一个外胚层器官。起源于皮肤,由表皮局部增厚而成。其结构近似皮脂腺,是一种变异的汗腺,功能活动近似汗腺。乳房的发育历经胚胎期、幼儿期、青春期、月经期、妊娠期、哺乳期、断乳期、绝经期、老年期等不同阶段。作为内分泌激素的靶器官,乳房在各个时期,均处于机体内分泌激素特别是性激素的影响下,由于不同时期机体内分泌对乳腺的影响不同,故各期乳房的表现也各有其特点。随着卵巢的周期性变化而发生相应的变化。

一、胚胎期乳腺

乳腺发生于胚胎腹面的原始表皮。当胚胎发育至第6周时,沿躯干前壁两侧的乳线部位,有多处外胚叶细胞因局部增殖而变厚,形成乳腺始基的嵴。其下层为富有腺管的中胚叶细胞。至胚胎第9周时,除胸前区一对乳腺始基继续发育外,两乳线上的其他乳腺始基逐渐萎缩。此时胸前区乳腺始基的外胚叶细胞向间胚叶细胞组织中下陷形成凹状结构,表皮层的基底细胞也随着增生而同时下降,形成乳芽。至胚胎第3个月时,乳芽即发育成乳管。同时其下端出现数个基底细胞,形成小叶芽,即乳腺腺泡的前驱结构。至胎儿6个月时,乳管继续增殖、分支,形成15~20个实性上皮索,伸入表皮内。这些上皮索至胎儿9个月时形成管腔,其末端有小团的基底细胞,即乳腺小叶的前身。乳头下结缔组织逐渐增生使乳头外突这种结构在出生后基本维持原状,至青春发育期在雌激素的作用下才进一步发育。

二、幼儿期乳腺

包括新生儿和婴幼儿两个阶段。

(一)新生儿期

不论男女,由于母体的雌激素进入婴儿体内,约60%的新生儿期乳腺有某种程度的生理活动。表现为乳腺肿胀、硬结,乳头可有乳汁样分泌物。一般在出生后3~4d出现,1~3周后逐渐消失。称为生理性乳腺肥大。镜下所见为乳腺增生样改变。

(二)婴幼儿期

婴幼儿期乳腺为静止状态,表现为乳管上皮萎缩,呈排列整齐的单层柱状或立方状,管腔狭窄或闭塞,乳管周围结缔组织玻璃样变。这种静止状态女孩略不同于男孩,女孩偶可见乳管上皮增生的残余改变。

三、青春期乳腺

青春期乳腺亦称青春发动期,为性变化开始到成熟的阶段,历时约3~5年。这个阶段开始的早迟因种族不同而有差别。月经来潮才为性器官和性腺完全成熟的标志。

(一)女性乳腺

此时乳腺在卵巢性激素的作用下,生长迅速,乳腺、乳晕、乳头相继增大,乳头下可触及盘状硬结;乳晕、乳头着色增加。约1年左右乳腺成盘状并逐渐发育成均匀的圆锥形。镜下组织学改变与婴儿期大致相同,唯范围甚广。整个乳管系统及管周围组织一致发展,乳管末端的细胞增生成群,形成细胞芽,此时并无末端导管及小叶形成。整当月经来潮时,小导管末端的基底细胞增生,形成乳腺小叶芽,以后逐渐有管腔形成,最终生成乳腺小叶结构,此时乳腺完全成熟。青春期乳腺若受到雌激素的过度刺激,或乳腺组织反应特别敏感,就可能引起乳腺组织的过度增生而形成乳腺肥大。若刺激和反应仅局限乳腺某一部分,则可形成“乳腺纤维瘤”。

(二)男性乳腺

男性乳腺发育晚于女性,发育程度低而不

完全,时间短。大部分的男性此期内可在乳手下触及硬结,轻度触痛,系生理性改变。

四、月经期乳腺

(一)月经前期(增生期)

自停经数日后直到下次月经来期前为止的这段时间称月经前期。此期乳管上皮细胞增生,变大,管腔扩张,新腺泡形成。至增生末期,乳管和乳腺小叶内可见有少量分泌液;小叶内导管上皮细胞肥大,有的呈空泡状,管周结缔组织水肿,苍白,并可见淋巴细胞浸润。此期至月经来潮前达高峰。临床表现为乳腺增大,触之有结节感,同时伴有轻度胀痛或触痛。

(二)月经后期(复原期)

在月经来潮后,乳腺呈退行性变化,小叶上皮分泌减少,细胞萎缩、脱落,管腔变窄或闭塞,管周组织呈玻璃样变。此时乳腺变小、变软、胀痛或触痛消失,数日后再次进入增生期。有少数女性,因内分泌紊乱,致使乳腺的周期性变化与月经周期的改变未能协调一致。

五、妊娠期乳腺

乳腺增大,直到妊娠中期增大最明显。表现为皮下浅静脉充血扩张,皮肤出现白纹,乳头及乳晕增大并着色增加,皮肤变厚,在乳晕内出现12~15个凸起的乳晕腺。乳晕腺的作用是分泌皮脂以润滑乳头。妊娠早期,末端乳腺管发出上皮芽,其上皮细胞增生,形成新的小叶,小管增加,管腔扩大,因而乳腺腺叶增大;至妊娠中期,腺泡上皮细胞变成内含脂肪的立方状细胞,开始有分泌活动;至妊娠后期,腺泡进一步扩大。腺泡上皮细胞内含分泌空泡,腔内分泌物增多,腺泡相互紧靠,小叶间质因受压减少或消失。

六、哺乳期乳腺

虽然妊娠中期乳腺已有分泌功能,但是正式泌乳开始在产后3~4d。分娩后。再由婴儿吮吸产生反射。催乳素分泌大大增多。在催乳素的作用下已经充分发育成熟的乳腺小叶开始持续性分泌乳汁。哺乳期乳腺小叶和乳管除分泌乳汁的功能外,尚有贮藏乳汁的功能。此期组织学改变为:导管和腺泡更加增多,密集,腺

泡腔明显扩大,其上皮细胞由立方变为校状;胞浆富有分泌物而呈透明状,核圆形,位于其底部或顶部;周围纤维结缔组织极为稀少,内含大量的毛细血管。

七、断乳期

哺乳期后或中断哺乳后数日内,乳腺进入复原期变化,组织学表现为:大部分腺泡开始破裂,细胞内分泌颗粒消失,基底膜中断,彼此融合成较大且不规则的囊腔、腺管萎缩,变细。历时数日,乳腺可恢复至妊娠前状态,但乳晕着色不减退。

八、绝经期乳腺

闭经前若干年,乳腺即全面开始萎缩,腺体缩小。但此时因脂肪组织增厚,乳腺体积反而增大。组织学表现为:乳腺小叶不整,变小和数量减少。接着小叶、小管萎缩及上皮细胞消失,小管腔变窄,管周间质变密。

九、老年期乳腺

妇女50岁以后,乳管周围的软组织增多,并时有钙化现象。小乳管和血管逐渐硬化而闭塞。

第二节 乳房的应用解剖

一、乳房的形态和位置

成年女子未授过乳的乳房多呈半球形,紧张而有弹性,多数略向外方伸突。乳头突出于乳房前中央部,其表面有细小而高低不平的裂状陷窝,内有输乳孔是输乳管开口之处。乳头周围有环形色素沉着区,称乳晕。乳晕区内散在圆形小凸起,为乳晕腺,妊娠时特别清楚。哺乳后的乳腺多有不同程度的下垂。当乳腺2倍于正常乳腺时,称乳腺肥大症(巨乳症)。青春女性乳晕为玫瑰红,孕后及哺乳后呈深褐色;乳晕腺分泌脂状物,润滑乳头;乳头及乳晕皮肤薄弱,神经末梢丰富,哺乳时易发生皲裂,乳头下是输乳管最集中区,当癌肿侵犯某个大导管以及周围淋巴管时,使大导管硬化、挛缩、牵拉乳头形成乳头内陷,为乳腺癌的典型表现之一。

乳房内侧 2/3 位于胸大肌表面,外侧 1/3 超过胸大肌下缘位于前锯肌表面,基底部上缘至 2~3 肋,下缘 6~7 肋。内侧达胸骨旁线,外侧可至腋中线。乳头约在第五肋骨与锁骨中线交界处,指向外下方。大部分人的乳腺外上方向腋窝方向突出形成一尾部,称腋尾。

二、乳房的构造

乳腺为复管泡状腺体,乳房由乳腺、脂肪及结缔组织构成。乳腺由乳腺管和腺小叶组成(图 1-1)。乳房被富有脂肪的结缔组织分隔成 15~20 个囊状叶,称乳腺叶。乳腺叶又被致密的结缔组织分为大小不同,数量不一的若干小叶。小叶中有些长形小管,即腺泡管,管周围有小的囊状膨大即腺泡,腺泡管连同小导管,后者集成较大的导管,最后在每叶汇成一条更大的导管,称输乳管(图 1-2)。输乳管管径一般为 2~3mm,输乳管在近乳头时扩大呈壶腹样膨大,称输乳窦,管径约 5~6mm,输乳窦的末端变细,开口于乳头的输乳孔,输乳窦变细的部分管径仅 0.4~0.7mm。输乳管在到达乳头之前有的已经相互汇合,故输乳管的数目往往比乳腺叶的数目要少。输乳管与乳腺叶均以乳头为中心排列。其中输乳管呈放射状排列,而小叶呈轮辐样放射状排列。

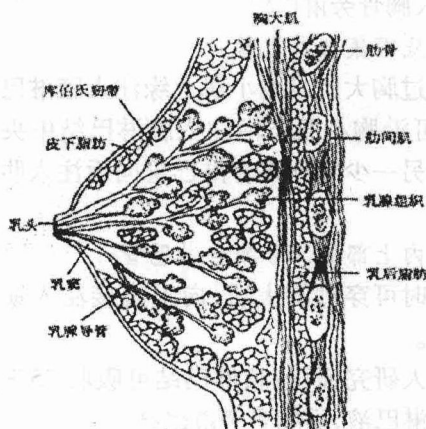


图 1-1 乳房的结构模式图

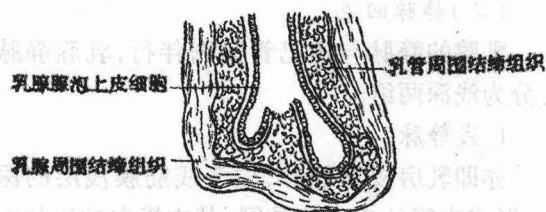


图 1-2 乳管和腺泡周围组织结构模式图

乳腺位于胸部皮下浅筋膜浅层、深层之间,浅筋膜不仅包裹整个乳腺,而且还伸至乳腺组织中,成为乳腺叶间或小叶之间的障碍,这些纤维间隔在乳房上部发育较好。它一端连着皮肤,另一端连着胸肌筋膜,对乳房起着悬吊和固定作用,称乳房悬韧带。乳腺各部组织结构不一,腺泡和腺泡管由立方形或低柱状分泌细胞构成。其外有平滑肌纤维和结缔组织。收集小管到输乳管的壶腹部为单层柱状上皮。输乳管末端狭窄处为移行上皮。输乳管口为复层鳞状上皮。乳头表面覆以角化的复层上皮。

三、血液供应和静脉回流

(一) 供血动脉

乳腺的血液供给主要依靠内乳动脉的第 1 至第 4 个穿支及腋动脉的分支组成。

1. 内乳动脉

几个分支在相应的肋间隙穿出,通过胸大肌进入乳腺内侧缘。其中 1、2 肋间穿支较粗。乳腺癌根治术时应注意结扎该两支动脉。

2. 腋动脉

第 1 分支位于第 1 肋间,经胸小肌上缘向下进入乳腺外上侧。

3. 肩峰动脉

胸肌分支在胸大肌和胸小肌间下行,穿出胸大肌进入乳腺深面。

4. 胸廓外动脉

又称外乳动脉,是由腋动脉发出,经腋窝到达胸大肌外侧及乳腺外侧缘。

以上各动脉在进入乳腺后相互吻合构成动脉网,故实际已无法分清各自供血的范围和区

域。

(二) 静脉回流

乳腺的静脉与淋巴管紧密伴行,乳腺静脉可分为浅深两组。

1. 浅静脉

亦即乳房皮下静脉,位于浅筋膜浅层的深面,形成丰富的皮下静脉网,其中横向的静脉大部分汇集至胸骨边缘,然后穿过胸壁后入胸廓内静脉。少部分与对侧皮下静脉吻合。纵向的静脉多汇集至锁骨上窝,最后注入颈前静脉。

2. 深静脉

(1) 胸廓内静脉的肋间穿支 是乳腺的最大静脉,它汇入同侧无名静脉后。通过右半心直接进入肺毛细血管网,这是乳癌转移至肺的主要径路。

(2) 腋静脉属支 引流乳房深部组织,胸肌和胸壁的血液,汇入锁骨下静脉和无名静脉,然后经右半心直接进入肺毛细血管网,也是乳癌肺转移的重要径路。

(3) 肋间静脉 主要引流乳腺深部的静脉、是乳房最重要的引流静脉,肋间静脉与脊柱静脉相通,右侧肋间静脉主要注入奇静脉。右侧中上部的肋间静脉先注入副半奇静脉,然后再汇入半奇静脉;左侧下部的肋间静脉注入半奇静脉。半奇静脉约平第四胸椎体高度注入上腔静脉。

(4) 椎静脉系统 整个椎管内外均布有椎静脉丛,分为椎内静脉丛和椎外静脉丛。椎静脉丛纵贯整个脊柱,从枕骨大孔至骶管。每个肋间静脉均与椎静脉相互交通,且椎静脉无静脉瓣,压力较肋间静脉低,故肋间静脉很容易注入椎静脉系统。当乳腺癌细胞进

入肋间静脉后,有时尚未进入上腔静脉前,就有可能已进入椎静脉系统。故椎静脉系统是乳腺癌血循环转移的又一个重要途径。由于椎静脉系统上与颅骨、颅内,下与骨盆和股骨上段的静脉丛有广泛吻合,故乳腺癌可能直接发生上述部位的转移。

四、神经分布

乳腺皮肤的感觉;上部来自颈丛第3、4支;

下部来自肋间神经第3、4支以及皮肤侧支。乳头、乳晕和乳腺组织内尚有交感神经纤维支配。乳头、乳晕的感觉最敏锐,在乳头破裂或损伤时,疼痛剧烈。

五、淋巴引流

(一) 乳腺淋巴系统

是由乳腺内淋巴管、乳腺皮肤淋巴管以及区域淋巴结所组成。其淋巴引流方向如图1-3。

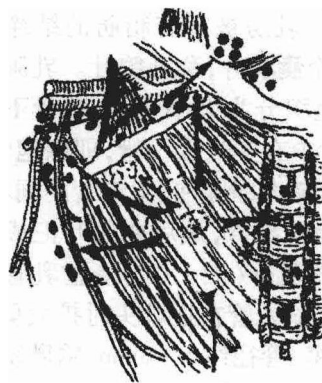


图1-3 乳房淋巴引流方向

1. 外侧部及中央的集合淋巴管

向外上方走行,经胸大肌外侧,沿外侧动、静脉向外上注入腋淋巴结前群及中央群。

2. 内侧集合淋巴管

向内侧走行,穿过胸大肌和第1~5肋间隙,注入胸骨旁淋巴结。

3. 底部集合淋巴管

穿过胸大肌或胸小肌上缘注入腋淋巴结尖群,亦可沿胸小肌下沿注入腋淋巴结中央群和前群。另一少部分集合淋巴管向后注入肋间淋巴结。

4. 内上部的部分集合淋巴管

有时可穿过胸大肌,向上直接注入锁骨上淋巴结。

有人研究证明:腋淋巴结可吸收75%左右的乳腺淋巴液,而胸骨旁淋巴结

可吸收大约25%的乳腺淋巴液。

(二) 区域淋巴结

1. 腋淋巴结

腋淋巴结沿腋窝神经血管排列。解剖学将

其分为:

(1)前群 又称乳腺外侧淋巴结或胸肌淋巴结,平均1.7个。沿胸外侧血管排列,位于腋窝内侧壁第2~4肋浅面。主要接受乳腺中央部、外侧部的淋巴管。

(2)外侧群 又称腋静脉淋巴结群,平均10.7个。位于腋窝外侧壁,沿腋静脉远端排列。接受上肢淋巴回流,其输出淋巴管注入中央淋巴结群。

(3)后群 又称肩胛下淋巴结,平均5.8个。沿肩胛下血管排列,接受前锯肌、背阔肌等处集合淋巴管。输出淋巴管注入中央群以及尖群淋巴结。

(4)中央群 平均12.1个,位于腋窝中央,在腋动脉、腋静脉后下方的结缔组织内。接受腋前群、外侧群以及后群输出淋巴管,直接接受部分乳腺和胸外侧壁集合淋巴管。输出管注入尖群。

(5)尖群 又称锁骨下淋巴结,平均3.5个。位于胸小肌上部,沿腋静脉近端排列,接受所有腋淋巴结以及胸肌间淋巴结的输出淋巴管。

有学者统计表明,乳癌腋淋巴结转移率排列顺序分别是;中央群、外侧群、后群、尖群、前群。

2. 胸肌间淋巴结

平均1.4个,位于胸大、小肌之间。接受乳腺后部及胸大、小肌的淋巴管,其输出淋巴管直接注入尖群淋巴结。也是乳腺癌转移的一个重要途径。改良根治术时应予以清除。

3. 胸骨旁淋巴结

又称内乳淋巴结、平均4个。位于胸骨旁,沿胸廓内动脉、胸廓内静脉排列。接受来自乳腺内侧淋巴管,输出管注入锁骨上淋巴结或胸导管。任何部位的乳腺癌均可发生胸骨旁淋巴结转移。但腋窝无转移时胸骨旁淋巴结转移率不到10%;已有腋窝转移时胸骨旁淋巴结转移率可增加1~2倍。肿瘤位于乳腺内侧时胸骨旁转移率最高。其次是中央部和外侧部。由于胸骨旁淋巴结与肝、腹腔、胸腔有着广泛交通,

当乳腺癌沿此途径转移时,上述部位及器官可发生转移。

4. 肋间淋巴结

沿肋间动脉、静脉排列。接受乳腺小部分淋巴液,输出管注入胸导管和锁骨上淋巴结。由于肋间淋巴结与脊椎和胸膜有广泛交通,故乳癌细胞可经此途径转移至胸膜和脊髓。

5. 锁骨上淋巴结

位于锁骨内1/3后方。接受尖群以及肋骨旁大部分淋巴结的输出淋巴液,其输出管注入胸导管或颈静脉角。如果乳癌有锁骨上淋巴结转移时,癌细胞可能已进入静脉系统而达全身,已属晚期。

第三节 内分泌与乳腺

一、乳腺与卵巢激素的关系

卵巢分泌雌激素和孕激素,两者都能促进乳腺组织的发育,雌激素促进乳腺导管生长,孕激素刺激腺泡发育,促进腺小叶形成,但必须有垂体前叶激素的参与,在共同作用下,才能使乳房完全发育。临床上常常遇到新生儿在出生后3~4天,乳腺有增生和分泌现象,见乳房稍胀大,有时有少量乳汁从乳头泌出,这是母体内的雌激素和催乳素在分娩前进入婴儿的体内所致。此称为新生儿乳房生理性肥大。不需治疗,其乳房可恢复到一般婴儿的静止状态。

女孩大约10岁左右,青春发育期开始,卵巢的卵泡成熟,乃分泌大量雌激素,与儿童期相比可增长20倍以上,40岁以后分泌量逐渐减少,40~50岁以后周期性停止。随着雌激素周期性变化,出现了周期性月经来潮,乳腺发育成熟。一般认为,体内的黄体素和雌激素比例失调,即黄体素分泌减少,雌激素的分泌呈相对增多时,可引起乳腺增生病。

二、乳腺与催乳素的关系

催乳素是腺垂体的一种蛋白激素,深入研究发现,催乳素最主要的作用是促进乳房生长发育,发动和维持泌乳。对人类而言,催乳素在

雌激素、孕激素、胎盘生乳素及其他激素的协同作用下,能促进乳腺发育,尤其是妊娠期的乳腺充分发育,为分泌乳汁、哺乳婴儿作好准备。

三、乳腺与肾上腺皮质激素的关系

肾上腺皮质激素对乳腺的发育有重要作用,肾上腺和性腺有相当的重叠作用,肾上腺是雌激素、雄激素和孕酮的来源,后者的功能和结构最接近肾上腺皮质激素,绝经后体内雌激素的来源主要在肾上腺。肾上腺皮质分泌多种激素,男性有肾上腺固酮和雄酮,女性有黄体酮和雌酮,因此当肾上腺皮质增生或发生肿瘤时,可激发幼年期男女乳腺的发育。

四、甲状腺素

甲状腺素对乳腺的作用是间接的,当甲状腺功能减退时,基础代谢率降低,全身发育不良,乳腺也不发育,当垂体前叶分泌促甲状腺素减少时,甲状腺素分泌减少,乳腺发育也受影响。

五、胰岛素

参与了雌激素促使乳腺上皮杆状细胞的分裂,对乳腺生长发育也不可缺少。

六、胎盘生乳素

有助于妊娠期乳腺充分发育,并有催乳作用,有许多证据认为胎盘分泌雌激素、孕酮和一种高效促乳样激素。

第四节 乳汁分泌

一、乳汁的产生

乳汁是由乳腺腺细胞产生。乳腺腺细胞吸收血液中的葡萄糖、乳酸、氨基酸,以及在肝脏中制造的“半成品”,将它们转变为乳糖、乳球蛋白、乳白蛋白、酪蛋白等;吸收血液中的中性脂肪酸,制造成乳汁的脂肪,分散成极细的小滴;再吸收多种无机盐、维生素与其他物质及水分一起制造成乳汁。乳汁在腺细胞内是很小的颗粒,乳腺为顶浆分泌,上皮顶端脱落形成乳汁。在腺泡内聚积起来,在泌乳素作用下、腺泡及末梢导管周围的肌上皮细胞收缩,使乳汁经分支

交叉处增大而均匀进入上一级导管及乳窦。经乳头排出乳汁。

二、乳汁产生的调节

乳汁的分泌受多种因素的影响和调节。

(一)内分泌因素

乳腺细胞膜上有垂体生乳素受体,在细胞浆及细胞核内有雌激素及黄体素的受体。在妊娠前期,在卵巢雌激素及黄体素的作用下,乳腺实质(主要是乳腺小叶)得以充分发育;妊娠中期黄体素相对增多,乳腺进一步发育,导管末端形成一些腺泡;妊娠末期,胎盘形成,并分泌雄激素黄体素,使乳腺腺泡逐渐膨大最终发育完全,为泌乳作好准备工作。但由于大量的雌、孕激素的抑制作用,故除有少量的初乳外,并未开始真正的泌乳。分娩后随着雌、孕激素水平迅速下降,对催乳素抑制作用被解除,催乳素开始分泌和维持泌乳作用。

(二)婴儿吮吸乳头的刺激

反射地引起催乳素的分泌和释放以维持乳汁的形成,该反射传入下丘脑,与室旁核及视上核发生联系,可引起垂体后叶分泌催产素,催产素则作用于腺泡的肌上皮细胞和乳管周围肌细胞,使其收缩而排出乳汁,乳汁的排空又有利于刺激乳汁的继续分泌。停止哺乳后因没有吮吸乳头的刺激,则反射性的催乳素释放中止,乳汁不能排出,乳汁积聚使局部压力增高,而导致乳汁分泌减少;同时没有吮吸刺激对下丘脑催乳素抑制因子的抑制作用也被解除,催乳素的分泌因此减少,乳汁形成就减少,乃至停止。可见按时哺乳吮吸刺激乳头何等重要。

(三)影响催乳素分泌及其发挥泌乳作用的各种因素

均可能影响到乳汁的正常分泌,如精神创伤、焦虑、烦恼、恐惧不安、暴怒、忧郁等情绪变化,可能由于到达神经垂体并释放催乳素的神经刺激受到阻止所致,也可能是交感神经兴奋,释放肾上腺素,使乳房血管收缩的缘故。临床上见到肾上腺素可阻断乳汁排出,但不能抑制催乳素对离体乳腺的影响。其他因素:如产妇生活环境及规律的改变,突然过于劳累或进行

长途跋涉、产前乳房发育差,或乳房既往患过严重疾病,乳腺组织受到过破坏,产妇食欲不振或营养饮食差等均可对乳汁的分泌有一定影响。

第二章 乳腺癌的病因学

第一节 病因学概论

乳腺癌的病因尚不十分清楚,遗传、激素、免疫与各种环境因素(理化、生物因子、生活方式等)相互作用,可能共同参与乳腺的癌变与演进过程。

一、外源因素

病毒与人类恶性肿瘤病因学关系的研究已有 90 多年历史,Bittner 于 1936 年首次证明小鼠含有致瘤病毒 MMTV 的乳汁(乳汁因子)可将乳腺癌传给子代;近年来虽然大量的血清流行病学研究和临床实验研究证据支持某些病毒如一些 MMTV 病毒亚型与某些人类乳腺癌可能有密切的关系,但是迄今为止尚未能在肿瘤组织中分离出完整的病毒颗粒与基因序列。有学者认为:致瘤性病毒可能在人类肿瘤发病过程中的特定时期发挥一定的作用,即"hit and run"学说;但作为一种致癌因素单独作用尚不足以引起肿瘤,可能还需要其他因素参与并协同作用,如细胞特异的丝裂原刺激、免疫抑制、遗传与某些化学因素等。电离辐射对曾暴露于核辐射的二战后日本妇女中乳腺癌高发现象的研究表明:电离辐射可能是乳腺癌比较明确的致癌因素,其对敏感期乳腺组织的作用已经得到确定;随着钼靶作为目前首选物理学检查手段广泛应用于高危人群的筛查与亚临床期乳腺癌的早期发现,有学者认为应对该检查所可能带来的负面作用加以综合考虑与重新评估,依据是该检查仅能使少数妇女获益,而以增加所有受检者辐射暴露累积剂量为代价;尤其是对射线高度敏感,DNA 修复系统有缺陷的人群须慎重考虑。乳腺作为一种长期不断增生的特殊敏感组织,尤其是青春期与哺乳期乳腺对各种理化因子较为敏感,因此在选择钼靶检查的适应证范围时

应加以评估。环境类雌激素化合物随着环境污染加剧,食品、生活用品中类雌激素化合物均对易感人群具有不可忽视的影响。

二、内源因素

激素人们很早就认识到激素尤其是女性激素在乳腺癌发生与发展过程中起非常重要的作用,女性激素合成、代谢生化过程中的各种关键酶的量 and 功能异常与乳腺癌有较直接的关系。过度肥胖可使外周组织来源的雌激素合成增加,对绝经后妇女乳腺癌发生有重要影响;细胞色素 P450 系统的 CYP19、CYP17、HSD17B1 编码的芳香化酶等是雌激素合成代谢的限速酶,新近的研究表明乳腺癌组织中芳香化酶活性比正常组织、外周血高数十倍,检测组织中原位激素含量和活性与相关基因表达可以为准确诊断与疗效评价提供可靠的参考依据。有学者推测雌激素作为刺激乳腺组织分裂增殖的重要因子,对不同年龄时期妇女的乳腺组织可能有明显不同作用;避孕药中雌、孕激素的比例异常对敏感乳腺组织的异常刺激与累积效应;以及随着年龄增长,基因突变发生的频率与数量不断增加并累积放大及基因之间的复杂相互作用与调控失衡,过高的雌激素水平对绝经妇女乳腺组织的持续刺激,可能是导致部分妇女患乳腺癌的高危因素。遗传与基因多态性越来越多的分子流行病学、动物模型与实验室研究提示:外源性化合物代谢酶系统(CYPs)、芳香化酶(CYP19、CYP17)、错配修复基因(RXCC)及脆性基因等基因多态性(Polymorphism)现象与特定高危人群乳腺癌危险性相关。

第二节 遗传易感基因与乳腺癌

家族性乳腺癌的发生率占乳腺癌的 5% ~