

乳腺肿瘤的 诊断与治疗

主 编 胡作为

RUXIAN ZHONGLIU DE
ZHENDUAN YU ZHILIAO



中原出版传媒集团
中原传媒股份公司

 河南科学技术出版社

乳腺肿瘤的诊断与治疗

RUXIAN ZHONGLIU DE ZHENDUAN YU ZHILIAO

主 审 陈焕朝

主 编 胡作为

副主编 周燕萍 王 兵 刘亚琪 钟敏钰

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 兵 王 珊 孔 娜 付 伟

刘亚琪 关江锋 孙易娜 李 彬

杨 航 宋海斌 周良发 周燕萍

胡作为 钟敏钰 骆 曼 高 岚

黄 琳 覃双来 程三珍 燕国丽

魏崇霞

河南科学技术出版社

• 郑州 •

内容提要

本书分 26 章,结合大量最新的临床和基础研究,介绍了乳腺肿瘤的流行病学、病理组织学,乳腺癌的生长与扩展,乳腺癌与激素受体,乳腺增生性改变与癌前病变,乳腺肿瘤细胞学检查、病理组织学诊断,乳腺癌的分期、临床诊断、手术治疗、放射治疗、化学药物治疗、内分泌治疗、靶向治疗、生物治疗、中医中药治疗、乳腺癌术后的康复治疗等,以及特殊类型乳腺癌、乳腺其他恶性肿瘤、乳腺良性肿瘤、乳腺肥大与类瘤疾病、乳房重建与整形、乳腺癌病人的护理、乳腺癌的二级预防与普查、乳腺癌病人的随访等方面内容。本书内容翔实、涵盖广泛,科学性和实用性强,对于从事乳腺肿瘤诊断治疗的临床工作人员具有较高的参考价值。

图书在版编目 (CIP) 数据

乳腺肿瘤的诊断与治疗 / 胡作为主编. — 郑州: 河南科学技术出版社, 2018. 9
ISBN 978-7-5349-9151-6

I. ①乳… II. ①胡… III. ①乳腺肿瘤—诊疗 IV. ①R737. 9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 049838 号

出版发行: 河南科学技术出版社

北京名医世纪文化传媒有限公司

地址: 北京市丰台区丰台北路 18 号院 3 号楼 511 室 邮编: 100073

电话: 010-53556511 010-53556508

策划编辑: 张怡泓

文字编辑: 韩 志

责任审读: 周晓洲

责任校对: 龚利霞

封面设计: 吴朝洪

版式设计: 王新红

责任印制: 陈震财

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 全国新华书店、医学书店、网店

开 本: 787 mm×1092 mm 1/16 印张: 31.5 字数: 770 千字

版 次: 2018 年 9 月第 1 版 2018 年 9 月第 1 次印刷

定 价: 178.00 元

如发现印、装质量问题,影响阅读,请与出版社联系并调换

前言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其发病率居女性恶性肿瘤的首位,死亡率居恶性肿瘤的第四位。最近的流行病学研究显示,我国乳腺癌发病率呈逐年上升趋势,预计在 2021 年 55—69 岁女性乳腺癌发病率可上升为 100/10 万,生存者可达 50 万人。同时初始发病年龄呈现年轻化趋势。

随着医学和生物学等生命科学的不断进步,乳腺癌的治疗方法也在不断改进和完善,从以手术治疗为主的模式逐渐发展成为手术、化疗、放疗、靶向治疗及生物治疗的多学科综合治疗。特别是随着对乳腺癌生物学行为的深入研究,外科治疗也经历了从最大的可耐受手术到最小最有效手术的演变过程。药物的治疗也是经历了最初的细胞毒性药物治疗、内分泌治疗,到现在的分子靶向药物治疗。进入 21 世纪后,乳腺癌的治疗已经进入了个体化多学科综合治疗时代。同时随着普查及随访的推广,越来越多的早期乳腺癌患者得以及时诊治,乳腺癌的生存时间显著延长,死亡率降低了 20%,治疗效果不断提高。

本书结合大量最新的临床和基础研究,从乳腺肿瘤诊断与治疗的多个方面入手,具体包括乳腺肿瘤的流行病学、病理组织学,乳腺癌的生长与扩展,乳腺癌与激素受体,乳腺增生性改变与癌前病变,乳腺肿瘤细胞学检查,乳腺肿瘤病理组织学诊断,乳腺癌的分期、临床诊断、手术治疗、放射治疗、化学药物治疗、内分泌治疗、靶向治疗、生物治疗、中医中药治疗以及特殊类型乳腺癌、乳腺其他恶性肿瘤、乳腺良性肿瘤、乳腺肥大与类瘤疾病、乳腺癌术后的康复治疗、乳房重建与整形、乳腺癌病人的护理、乳腺癌的二级预防与普查、乳腺癌病人的随访等。内容全面,涵盖广泛,是一本乳腺肿瘤综合防治的专著,对于临床工作具有较高的参考价值。

本书不足之处,真诚地希望各位专家读者提出宝贵意见。希望本书的出版能为推动我国乳腺癌的防治工作起到积极的作用。

胡作为
2017 年 1 月

目 录

第 1 章 乳腺肿瘤的流行病学	(1)
第一节 乳腺癌流行的现状与趋势	(1)
第二节 乳腺癌的非饮食危险因素	(3)
第三节 乳腺癌的饮食相关危险因素	(5)
第四节 乳腺癌的分子生物学研究	(6)
第五节 乳腺肿瘤的治疗进展	(10)
第六节 乳腺癌的预防措施	(12)
第七节 基因咨询及高危患者的处理	(13)
第 2 章 乳腺肿瘤病理组织学	(19)
第一节 乳腺胚胎发生及其组织学	(19)
第二节 乳腺增生性病变组织学	(20)
第三节 乳腺良性肿瘤组织学	(21)
第四节 乳腺癌前病变病理及分子生物学	(25)
第 3 章 乳腺癌的生长与扩展	(32)
第一节 乳腺癌的淋巴管转移	(32)
第二节 乳腺癌的血行转移	(33)
第 4 章 乳腺癌与激素受体	(35)
第一节 雌激素受体的生物学特性	(35)
第二节 激素受体的检测	(38)
第三节 雌激素受体检测的临床意义	(43)
第 5 章 乳腺增生性改变与癌前病变	(46)
第一节 乳腺增生性病变	(46)
第二节 癌前病变	(48)
第 6 章 乳腺肿瘤影像学检查	(50)
第一节 乳腺钼靶 X 线摄影检查	(50)
第二节 乳腺超声检查	(53)
第三节 乳腺 MRI 检查	(57)
第四节 乳腺 CT 检查	(61)
第五节 乳腺 PET-CT 检查	(63)
第六节 乳腺癌患者骨密度检查	(65)

第七节 隐匿性乳腺癌的检测方法	(66)
第八节 乳腺癌相关肿瘤标志物的检测	(68)
第7章 乳腺肿瘤细胞学检查	(74)
第一节 乳腺肿块细针吸细胞学检查	(74)
第二节 乳头溢液细胞学及影像学检查	(75)
第三节 细胞学辅助诊断技术	(76)
第8章 乳腺肿瘤病理组织学诊断	(80)
第一节 乳腺肿瘤活检	(80)
第二节 雌、孕激素受体的检测及其临床应用	(81)
第三节 人类表皮生长因子受体-2(HER-2)检测及临床应用	(83)
第四节 乳腺癌常用的免疫生化指标及临床应用	(85)
第五节 腋下淋巴结隐性转移的检测及临床意义	(95)
第9章 乳腺癌的分期	(101)
第一节 临床分期	(102)
第二节 组织学分级与分型	(106)
第三节 分子分型	(111)
第四节 基于病理基础的乳腺癌复发风险分级	(114)
第10章 乳腺癌的临床诊断	(118)
第一节 乳腺癌的临床表现	(118)
第二节 乳腺癌的检查	(120)
第三节 乳头溢液及导管冲洗液的检测	(125)
第11章 乳腺癌的手术治疗	(128)
第一节 乳腺癌外科治疗的进展概述	(128)
第二节 乳腺癌根治术	(131)
第三节 乳腺癌扩大根治术	(133)
第四节 乳腺癌的改良根治术	(136)
第五节 乳房单纯切除术	(139)
第六节 保留乳房的乳腺癌切除术	(140)
第七节 前哨淋巴结活检技术	(142)
第八节 乳腺癌术后病理诊断报告规范	(146)
第12章 乳腺癌的放射治疗	(150)
第一节 放射治疗的基本原理和设备	(150)
第二节 乳腺癌的放射治疗技术	(153)
第三节 乳腺癌保乳术后的放射治疗	(155)
第四节 乳腺癌乳房切除术后的放射治疗	(160)
第五节 局部晚期乳腺癌的放射治疗	(163)
第六节 复发转移性乳腺癌的放射治疗	(164)
第七节 乳腺癌放疗后的不良反应及处理	(165)
第八节 乳腺癌放射治疗的进展	(166)

第 13 章	乳腺癌的化学药物治疗	(170)
第一节	化学药物治疗	(170)
第二节	乳腺癌术后辅助化疗	(176)
第三节	术前新辅助化疗进展	(180)
第四节	晚期乳腺癌化学治疗进展	(183)
第五节	常用化疗方案	(186)
第六节	化学药物常见不良反应及防治	(188)
第七节	乳腺癌常用化疗药物	(192)
第 14 章	乳腺癌的内分泌治疗	(256)
第一节	乳腺癌内分泌治疗的特性	(256)
第二节	乳腺癌内分泌治疗的主要药物	(257)
第三节	辅助内分泌治疗	(264)
第四节	新辅助内分泌治疗	(269)
第五节	晚期乳腺癌的内分泌治疗	(272)
第六节	乳腺癌内分泌治疗常见的不良反应	(274)
第 15 章	乳腺癌的靶向治疗	(282)
第一节	概述	(282)
第二节	乳腺癌常用靶向治疗药物	(288)
第三节	HER-2 阳性乳腺癌的靶向治疗	(293)
第四节	抗血管生成药物在晚期乳腺癌中的作用	(296)
第五节	靶向治疗常见不良反应及防治	(297)
附:人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识		(300)
第 16 章	乳腺癌的生物治疗	(308)
第一节	乳腺癌的基因异常及相关抗原	(308)
第二节	乳腺癌特异性免疫治疗	(309)
第三节	乳腺癌的基因治疗	(310)
第四节	免疫化疗	(312)
第五节	免疫放疗	(315)
第 17 章	乳腺癌的中医中药治疗	(320)
第一节	中医对乳腺癌的认识	(320)
第二节	乳腺癌中医治疗的基本原则	(321)
第三节	乳腺癌的中医症候分型	(323)
第四节	乳腺癌的中医辨证论治	(324)
第五节	常用抗癌中草药	(337)
第六节	常用抗癌中药制剂	(357)
第七节	乳腺癌术后常见并发症的中医治疗	(361)
第 18 章	特殊类型乳腺癌	(374)
第一节	妊娠、哺乳期乳腺癌	(374)
第二节	男性乳腺癌	(375)

第三节	隐匿性乳腺癌	(378)
第四节	乳腺导管内原位癌	(380)
第五节	炎性乳腺癌	(382)
第六节	乳腺 Paget 病	(384)
第七节	三阴性乳腺癌	(386)
第 19 章	乳腺其他恶性肿瘤	(393)
第一节	乳腺肉瘤	(393)
第二节	乳腺恶性淋巴瘤	(394)
第三节	乳腺癌肉瘤	(395)
第四节	乳腺间叶组织恶性肿瘤	(396)
第 20 章	乳腺良性肿瘤	(398)
第一节	乳腺纤维瘤	(398)
第二节	单纯型纤维腺瘤	(402)
第三节	巨大纤维腺瘤	(403)
第四节	乳腺大导管内乳头状瘤	(409)
第 21 章	乳腺肥大与类瘤疾病	(413)
第一节	乳腺肥大症	(413)
第二节	乳腺导管扩张症	(414)
第三节	乳腺脂肪坏死	(416)
第四节	乳腺结核	(418)
第 22 章	乳腺癌术后的康复治疗	(421)
第一节	上肢水肿的康复	(421)
第二节	上肢功能障碍的康复	(424)
第三节	心理康复	(426)
第四节	性功能康复	(429)
第五节	生育康复	(432)
第六节	营养康复	(436)
第七节	康复的社会-家庭支持	(438)
第 23 章	乳房重建与整形	(447)
第一节	乳房再造术	(447)
第二节	背阔肌肌皮瓣乳房再造术	(449)
第三节	腹直肌肌皮瓣乳房再造术	(452)
第四节	横位胸腹移位皮瓣乳房再造术	(455)
第五节	健侧乳房皮肤组织复合瓣乳房再造术	(456)
第六节	臀大肌肌皮瓣乳房再造术	(456)
第七节	乳头乳晕缺失再造术	(458)
第八节	乳房再造术并发症及其处理	(459)
第九节	乳房再造术后的护理	(460)
第 24 章	乳腺癌病人的护理	(462)

第一节	心理护理·····	(462)
第二节	外科治疗的护理·····	(465)
第三节	化疗的护理·····	(469)
第四节	放射治疗的护理·····	(473)
第五节	中医护理·····	(476)
第六节	晚期病人的护理·····	(479)
第 25 章	乳腺癌的二级预防与普查·····	(483)
第一节	二级预防的意义·····	(483)
第二节	普查的方法·····	(484)
第 26 章	乳腺癌病人的随访·····	(488)
第一节	随访的目的·····	(488)
第二节	随访的时间间隔·····	(488)
第三节	随访的内容·····	(489)
第四节	随访的效率·····	(490)

第1章 乳腺肿瘤的流行病学

第一节 乳腺癌流行的现状与趋势

乳腺癌是女性最常见的肿瘤之一,全世界每年约有120万名妇女患乳腺癌,50万人死于乳腺癌。在西欧、北美等发达国家,乳腺癌发病率占女性恶性肿瘤首位,其发病率近年来在全球范围内呈上升趋势。我国虽然是乳腺癌低发国家,其发病情况也呈上升趋势。近年来,我国乳腺癌的发病率以每年2%的速度逐年递增,尤其是京、津、沪等大城市尤为明显。1990年全球30万乳腺癌死亡病例,多数发生在发达国家,每年死亡率由北欧的27/10万到亚洲的4/10万。研究发现,日裔美国人的第一代女儿乳腺癌发生率增加,提示在解释乳腺癌全球危险性差异方面环境与生活方式比遗传因素有较大的意义。

20世纪90年代以来,中国的乳腺癌发病率增长速度是全球的两倍多,城市地区尤为显著。截至2008年,中国总计169 452例新发浸润性乳腺癌,44 908例死于乳腺癌,分别占到全世界的12.2%和9.6%。中国乳腺癌全年检出人数是欧洲(2008年共计332 000例,总人口约为4.98亿人)的一半,与美国(2008年共计182 000例,总人口约为3.04亿人)基本相当。如果这一趋势保持不变,到2021年,中国乳腺癌患者将高达250万,发病率将从不到60/10万女性(年龄在55—69岁之间)到超过100/10万女性。

全球肿瘤流行病学统计数据(GLOBOCAN)认为,乳腺癌是中国女性最常见的癌症,年龄标化率(ASR)为每10万人21.6例。根据中国国家肿瘤登记中心的数据,乳腺癌是城市女性最常见的癌症,是农村女性第四大常见癌症。城市地区的ASR(34.3/10万女性)是农村地区的2倍(17.0/10万女性)。社会经济发达的沿海城市发病率最高,广州乳腺癌ASR为46.6/10万女性,这一比率与日本接近(ASR:42.7/10万女性)。相反,在中西部欠发达地区,乳腺癌ASR可低于7.94例/10万女性。在中国,诊断为乳腺癌的平均年龄为45—55岁,比西方女性更加年轻。来自上海和北京的数据显示乳腺癌的两个发病高峰,第一个出现在45—55岁,另一个出现在70—74岁,并且诊断为乳腺癌的中位年龄有逐渐增大的趋势。2008年,中国16.6%的乳腺癌患者年龄 $\geq$ 65岁(美国为42.6%),到2030年,这一数字将提高到27.0%。之所以会出现45—55岁这个特定发病高峰,也许是因为存在着出生队列效应。在多数出生队列中普遍存在着月经和生育模式变化,以及其他生活方式和环境因素影响。相似的出生队列效应在中国台湾和香港地区已经有报道,这一效应使得危险因子作用在年龄较轻的女性中凸显。

自20世纪50年代,乳腺癌发病率在很多低发病风险国家及高发病风险的西方国家持续上升。一些高发病风险人群近来的发病增高可能与乳腺X线摄像技术的大量应用有关,美国

就是其中一个很好的例子。同样的情况也发生在瑞典、英格兰和威尔士。在传统上的低乳腺癌发病国家,如日本、新加坡及中国的城市地区,其乳腺癌发病率在近几十年几乎增加了一倍。

乳腺癌的发病率从时间趋势来看,1980年到2000年20年间,全世界乳腺癌的新发病例增加了101.4%。我国原本属于乳腺癌的低发地区,但是近20年间的发病速度增长之快值得注意。20世纪80年代,我国乳腺癌的新发病例数仅为3.1万人,2000年已增至12.6万人,其增长速度高于乳腺癌高发国家或地区,也高于世界年均增长速度。

在地域方面,根据世界卫生组织的报道,乳腺癌高发的地理走向仍是北美、北欧、西欧等地区最为高发,澳大利亚、南欧、东欧、新西兰、热带南美、北非等地区和国家较为高发,而亚洲和非洲的发病率相对较低。在我国,存在明显的地域差异,上海、天津、北京等经济较发达地区发病率较高。

乳腺癌的死亡率,无论从世界范围还是我国,除了少数地区的死亡率呈上升趋势外,乳腺癌的死亡率普遍呈下降趋势。这可能与人们生活方式的改变及早期诊断率提高和治疗方式的改进等有关。

据统计,我国每年女性乳腺癌发病16.9万人,发病率在女性恶性肿瘤中占第一位,我国女性乳腺癌每年死亡约4.5万人,是女性第六位最常见的恶性肿瘤死亡原因。由于乳腺癌早期诊断率的提高和治疗方法的改善,各地乳腺癌的生存率均有不同程度的提高。我国学者唐志柳、白洁等对2000—2010年我国乳腺癌流行状况系统性综述,地域范围包括北京市、上海市、甘肃省、河南省、江苏省、山东省、杭州市、沈阳市和香港特别行政区。结果显示,2000—2006年我国女性乳腺癌粗发病率为6.96/10万~71.46/10万。其中,2000年北京地区18个区县女性乳腺癌粗发病率为6.96/10万,2005年为14.38/10万,增加1.07倍。2000年上海市区女性乳腺癌粗发病率(56.2/10万)是同期北京地区的8.07倍,是2001—2002年北京4个城区的1.40倍,而2004年上海市女性乳腺癌粗发病率为71.46/10万,是同期北京地区(13.33/10万)的5.36倍。此外,2003—2006年香港女性乳腺癌标化发病率也高于1999—2003年水平。

2000—2009年我国女性乳腺癌粗死亡率为2.68/10万~11.85/10万,我国人口标化死亡率为2.67/10万~7.90/10万。粗死亡率和中国人口标化死亡率的低值均上升,尤其是从2.68/10万上升至8.31/10万,但粗死亡率的高值变化不明显,而中国人口标化死亡率的高值有下降趋势。辽宁省沈阳市与江苏省女性乳腺癌粗死亡率与标化死亡率较高,河南省较低。IARC预计,到2030年我国女性乳腺癌发病数可达到23.4万例,发病数上升幅度比2008年增长31.15%,因乳腺癌死亡7.0万例,死亡数上升幅度达47.94%。

中国女性乳腺癌发病在全球处于比较低的水平,但呈逐年增高的趋势。随着 socioeconomic 发展,女性生活方式发生显著改变,乳腺癌相关危险因素普遍存在。预计未来较长一段时期我国乳腺癌的发病率和死亡率还将持续上升,尤其在农村地区,由于原有基数低,使得未来发病率和死亡率上升速度会明显高于城市地区。农村地区普遍存在诊断和筛查机会缺乏,会使乳腺癌的生存率城乡差距加大,死亡率上升势头难以遏制。由于中国人群在遗传、环境和生活方式等方面与欧美乳腺癌高发地区有显著的差异,对中国女性乳腺癌病因的探究一直是肿瘤流行病学关注的热点。

我国乳腺癌研究和防控的基础应建立在一个完善的疾病监测登记系统之上,如有可能,针对乳腺癌的特点应增加更多特征性的登记内容,如诊断分期、分子分型、组织病理学,开展乳腺

癌筛查的地区应建立筛查登记系统,收集参与筛查乳腺癌相关危险因素,不仅能从个体角度评估乳腺癌危险度,而且能更好地掌握人群乳腺癌危险因素的流行状况,为有针对性的防控措施提供依据。

乳腺癌可以通过人群筛查,及早发现、诊断、治疗,以显著改善病人生存质量。普及人群的乳腺癌筛查,无论现在还是未来很长一段时间,都是我国乳腺癌防控的重点。在考虑筛查方案时,乳腺癌发病率的城乡差异以及各地卫生资源的配置及其可及性是非常重要的影响因素。进一步提高农村地区乳腺癌诊断和治疗的水平,在农村地区推广乳腺癌筛查的适宜技术,有望缩小目前存在的乳腺癌生存状况的城乡差异。乳腺癌发病率高,而乳腺癌的生存率普遍高于其他大多数癌症,使乳腺癌长期生存者数量持续增长,在癌症患者中所占比例很高。比如上海女性癌症存活患者中 1/3 为乳腺癌患者。这些患者不仅需要长期医疗和康复服务,对疾病本身及其治疗带来的长期不良反应进行规范有效的临床干预,而且还有应对心理、情感、家庭、回归社会等问题的种种需求,需要家庭和社会的多方位关注和支持。

第二节 乳腺癌的非饮食危险因素

乳腺癌的危险因素很多,但是迄今为止,国内外学者仍未能明确其主要致病因素,但达成共识的是多个危险因素的叠加势必会导致乳腺癌危险性的增加。

乳腺癌的危险因素病因学调查研究表明:乳腺癌的非饮食危险因素与年龄、遗传因素、月经婚育史、良性乳腺疾病史等密切相关。其中,乳腺良性疾病病史是乳腺癌的最主要危险因素之一,尤其是增生性乳腺疾病。乳腺患有严重非典型上皮增生的妇女比没有此类疾病的妇女患乳腺癌的危险性高 4~5 倍,可触到的囊肿、复杂的纤维腺瘤、乳腺导管乳头状瘤、硬化性腺病及中、重度的上皮增生都有可能增加患乳腺癌的危险性。

一、年龄、性别和婚育史

年龄的增长是乳腺癌发生的主要危险因素,年龄不同乳腺癌的发生率不同, ≤ 39 岁为 0.4%,40—59 岁为 3.86%,60—69 岁为 3.51%, ≥ 70 岁为 6.95%。Jemal 等在 2008 年的癌症统计中报告:12.28% 的乳腺癌患病是由于年龄大造成的,而绝经前妇女的发病率仅为 4%。女性患乳腺癌的危险性是男性的 100 倍。众多研究表明,女性初潮年龄晚、未生育、生育过多以及绝经年龄晚均是乳腺癌的危险因素。在北美和欧洲典型的西方国家,年龄相关的乳腺癌有很高发病率,在亚洲和非洲则发病率较低,但是菲律宾马尼拉癌症登记中心例外。1995 年,在马尼拉开始的随机对照实验通过选择性钼靶进行临床乳腺检测筛查,有 151 168 名妇女入组,其目标是评价乳腺癌的增加与已知的危险因素的相关性。增加的危险因素有受教育水平($OR = 1.9, 95\%CI 1.1 \sim 3.3$),未生育($OR = 5.0, 95\%CI 2.5 \sim 10.0$,未生育的与生育 5 个或更多孩子的相比),首产年龄晚($OR = 3.3, 95\%CI 1.3 \sim 8.3$,年龄 > 30 岁与年龄 < 20 岁相比)。

二、激素

雌激素是重要的致肿瘤激素,在乳腺癌形成过程中它可以影响细胞生长和增殖。雌激素是通过一系列酶代谢的,包括 COMT,它可以将儿茶酚雌激素转变成生物学上没有危险的甲

氧基雌激素。一些研究证实了雌激素和细胞周期增长的关系是通过 CCND1 的转录实现的, COMT 和 CCND1 的多态性影响编码蛋白的活性。Onay UV 等证实了 CCND1 的高酶活性的基因型与乳腺癌风险的增加有关($OR=1.3, 95\%CI\ 1.0\sim1.69$), 杂合型 COMT 和它高度酶活性的基因型也与乳腺癌的患病风险有关。

最近, 美国乳腺癌的发病率开始以 3.1% 的速度递减, 总体降低了 12%, 女性健康组织实验研究表明: 乳腺癌发病率降低的主要原因是绝经后雌激素治疗应用的显著减少。

一个最常见的乳腺癌病因学因素是外源性激素的暴露, 包括口服避孕药(Ocs; 尤其是在绝经前的病例中) 和激素替代治疗(HRT; 尤其是绝经后的病例中)。最近的数据提示接受口服避孕药 1 年的妇女与从来没服用过或者短期服用过的妇女相比, 乳腺癌的相对危险度(related risk, RR) 可达 1.5。一般来说, 接受 HRT 的患者比没有接受 HRT 的患者乳腺癌年发病率高 2%。妇女健康倡议(women's health initiative, WHI) 和其他关于 HRT 和乳腺癌危险因素流行病学研究均发现绝经前妇女(提示子宫和卵巢仍正常)应用激素替代治疗时患乳腺癌风险最大, 且与雌激素的剂量有关。因此, 虽然 Ocs 和 HRT 可用于月经周期的控制、生活质量以及症状的控制是合理的, 但是雌激素应尽可能低剂量短时间的应用。

三、遗传因素

与其他癌症一样, 乳腺癌是遗传和环境影响的最终结果。约 5% 的乳腺癌归因于熟知的遗传因素, 另有 10%~15% 的病例有家族倾向。可能的遗传相关因素包括基因突变(如致癌基因和在 BRCA1、BRCA2 和 P53 的 DNA 修复过程中 DNA 的突变), 通常是常染色体为主(即 50% 的妇女有遗传基因, 这些遗传一半是来自父亲——所谓的创始作用)和高度的渗透(导致基因的症状)。源自遗传症状的肿瘤常发生在幼年时期(因为个体存在癌症形成所必需的“双重打击”这个重要因素)并且有很高的双侧乳腺癌发生率(包括同时和异时发生), 而双侧乳腺癌在散发病例是罕见的。10%~15% 的乳腺癌被认为与家族史的相关风险增加有关, 直系亲属有 2 人患乳腺癌的女性患乳腺癌的 RR 是 4~6, 发生双侧乳腺癌的 RR 升高到 6 以上。

突变基因的携带者每年发生乳腺癌的风险是 1.4%~4%, 最典型的为 BRCA1 和 BRCA2 的突变。携带有突变的 BRCA1 和 BRCA2 妇女终生的乳腺癌发生风险分别为 36%~87% 和 45%~84%。例如, 在德系犹太妇女(有很强的乳腺癌家族史的群体)的研究中, 对侧乳腺癌发生为 15/54 BRCA1 和 BRCA 2 个突变者(28%), 对照组仅为 8/118(7%) 的非携带者。

除了 BRCA1、BRCA2 和 HER2 等基因外, 其他乳腺癌相关基因也有报道。X 线修复交叉互补群组 1(the X-ray repair cross-complementation group 1, XRCC1) 蛋白在基底切除修复中有重要作用。Meta 分析表明, 399Gln 等位基因可能通过隐性等位基因与乳腺癌风险相关。细胞周期检测点激酶 2(CHEK2) 在细胞核中起肿瘤抑制作用, 它可以阻断细胞增殖并在 DNA 双链断裂时激活 DNA 修复。功能失调的 CHEK2 1100delC 失去了这种能力。

CHEK2 1100delC 主要在北欧和东欧的后裔中出现, 一些文献报道携带者比非携带者乳腺癌的发病风险增加, 而其他类型的肿瘤则没有增加。Meta 分析证实, CHEK2 1100delC 是个重要的乳腺癌预测基因, 可使乳腺癌的风险增加 3~5 倍。由于 CHEK2 1100delC 在 70 岁的家族性乳腺癌的累积风险和 BRCA1 和 BRCA2 的突变是一致的, 因此在家族性乳腺癌妇女的筛查时 CHEK2 1100delC 基因型 BRCA1 及 BRCA2 突变同时筛查。

四、电离辐射

自16世纪以来,电离辐射诱导人类癌症问题一直受到人们的关注。电离辐射和乳腺癌之间的关系已在多项研究中被证实。乳腺的低剂量辐射,尤其是发生于年轻时期的辐射是一明显的乳腺癌致病因素。发生于30岁以前的影响比较大。随着暴露剂量的增加,乳腺癌发病危险升高,如日本广岛和长崎的原子弹爆炸、肺结核荧光透视法、治疗中的放射治疗。虽然危险度和暴露时的年龄呈负相关,但是在绝经后暴露的危险度却较低。尽管放射治疗致使乳腺癌发病危险度增加不明显(近1%),但是在特定人群如共济失调、毛细血管扩张症患者中就会表现出乳腺癌发病风险升高。

目前,对于磁场暴露与乳腺癌的关系还无定论。一些流行病学研究发现磁场暴露可能增加乳腺癌的危险性,而另一些研究表明,住宅电磁场暴露与乳腺癌并无关联。

第三节 乳腺癌的饮食相关危险因素

病例-对照研究结果显示,高脂肪膳食会增加绝经后妇女乳腺癌的危险性。由于发展中国家女性摄入的能量较低而消耗的能量较高,所以发展中国家乳腺癌的发病率低于发达国家。膳食脂肪与乳腺癌的队列研究的结论不一。膳食类维生素A可抑制乳腺癌细胞的生长,不管在雌激素受体(ER)阳性或阴性的人乳腺癌细胞系,全反式视黄酸和13-顺式视黄酸均能抑制癌细胞生长。在体外培养的人乳腺癌细胞表达过氧化物酶增殖体激动受体 γ (PPAR γ),膳食多不饱和脂肪酸可激活PPAR γ 的表达,在ER阳性或阴性的人乳腺癌细胞系,激活PPAR γ 可导致癌细胞凋亡。在致癌物诱导的小鼠模型,PPAR配体可抑制致癌物的诱导作用。膳食类维生素A和多不饱和脂肪酸可通过核受体PPAR相互促进,有可能在乳腺癌的预防中发挥协同作用。

大豆异黄酮有广泛的生物学活性。首先,可以在体外与雌激素受体结合,因此可竞争性结合雌激素受体位点,起到抗雌激素的作用,大豆异黄酮还可以抑制雄激素向雌激素转换时的关键酶,引起基因表达,如BRCA1和PTEN的变化。此外,大豆异黄酮还有抗增殖、抗血管生成、抗氧化以及抗炎作用,这些结果提示大豆异黄酮可能是预防乳腺癌潜在的药物。流行病学研究表明:大豆异黄酮的摄入在亚洲人群与乳腺癌负相关,但是西方人无此联系。与低量大豆异黄酮摄入者($\leq 5\text{mg/d}$)相比,饮食中大量摄入大豆异黄酮($\geq 20\text{mg/d}$)的亚洲妇女乳腺癌危险因素降低29%,提示在亚洲妇女饮食中大豆异黄酮的消耗水平是乳腺癌的保护性因素。除了大豆异黄酮的消耗水平,异黄酮的形式和食品来源、异黄酮的暴露时间、肿瘤激素受体状态和个体雌马酚生产者状态及激素的作用可能调节大豆异黄酮的吸收与乳腺癌危险的相关性。这些因素可能解释研究结果的不一致性。

维生素D是一种脂溶性维生素,在骨代谢中起重要作用,可能有抗炎和免疫调节作用。最新的流行病学研究观察了低维生素水平和多种疾病状态的关系,低维生素D水平与癌症发病率和死亡率的全面增加有关。

Luo对上海40—70岁的353例乳腺癌和701例土著居民进行分析,在对照组中随着茶叶的消耗量增加,尿液排出物茶多酚的增加,对照组有更高的尿液总茶多酚和茶叶的茶多酚,没有发现乳腺癌和尿茶多酚间的任何剂量反应关系,但发现尿液排出物表儿茶素与乳腺癌的危

险度呈负相关,OR 值和 95%可信区间为 0.59 (0.39~0.88)。在样条回归中,表儿茶素的水平和乳腺癌之间是完全的剂量反应关系,但在低、中度尿液排泄物范围内不明显。因此,高的表儿茶素(为茶叶茶多酚的成分)可能与乳腺癌风险降低有关。

目前对饮酒是否是明确的乳腺癌致病因素尚无定论。同样尚未证实的是吸烟与乳腺癌的关系。但一些流行病学调查指出,被动吸烟及饮酒亦增加乳腺癌的危险度。女性被动吸烟者患乳腺癌的危险性是无被动吸烟者的 2.54 倍;而每天饮酒 3 次以上的妇女患乳腺癌的危险性可增加 50%~70%。Steven 的研究发现,与对照组相比,饮酒每天超过 15g 者患乳腺癌的风险将增加 1 倍,超过 30g 者风险将增加 2 倍。

流行病学证据表明,高脂肪、低蔬菜、体重指数大、体脂含量高等因素可增加女性乳腺癌的发病率。

特殊饮食因素在乳腺癌病因中的作用尚未完全明了。曾有饮食脂肪的摄入导致了西方国家乳腺癌高发病率的假说,并对该假说抱有很高的热情,这很大程度是基于最微弱的流行病学证据形式——生态学的相关性研究。中年或晚年生活中脂肪摄入与乳腺癌的发病风险有很大关系这一观念,在前瞻性研究和 WHI 试验的结果中得不到支持。与体育活动相关的高能量摄入,可加速儿童时期的生长发育和月经初潮的开始,并导致中年时期中体重增长,因此可以明显地增加乳腺癌发病风险。这些能量平衡的作用显然在乳腺癌发病率的国际差异方面起了很重要的作用。有一些证据表明,类胡萝卜素或富含类胡萝卜素食物中其他化合物可以适度地降低乳腺癌的发病率,但这些发现并不是结论性的,还需要进一步斟酌。乙醇摄入是最明确的乳腺癌的特殊饮食风险因素,研究表明即使是轻度的乙醇摄入也为内源性雌激素水平的升高提供了一种可能的机制,因此支持了因果关系的解释。关于童年和青少年时期饮食与数十年以后的乳腺癌的发病风险的假说会更难得到证明。虽然如此,有明确的证据可以证明,通过避免成年时期体重增长和限制乙醇摄入可降低乳腺癌的发病风险。有些证据显示,将饱和脂肪替换为单不饱和脂肪可能会降低乳腺癌发病风险,同时也可降低冠心病的发病风险。

第四节 乳腺癌的分子生物学研究

正常乳腺细胞发生恶变的关键是遗传物质 DNA 发生了结构性改变,从而使正常细胞获得了异常的遗传特性。早期的改变只表现在细胞核酸、蛋白质、酶分子结构水平和细胞代谢的变化,长期致癌因素的刺激所导致的损伤,超过了机体的自我修复的限度,逐步开始了由量变到质变的过程。由于其代谢特征发生了变化,细胞分裂的繁殖能力明显增强,成熟分化的能力明显减弱,最终出现了变异的分化增生。这种变异程度经细胞的多次遗传后越来越加剧,逐步形成了其特有的生长方式,并以这种方式无限制地繁殖,最后摆脱了机体的控制而成为不可逆的乳腺癌。

一、家族性乳腺癌分子生物学改变

近年来对遗传倾向明显的家族性乳腺癌的研究进展很快,已定位克隆了 2 个相关基因 BRCA1(位于 17q21)、BRCA2(位于 13q12)。它们的结构完全不同,但资料表明它们在生物学功能、肿瘤发生机制以及流行病学特征等方面都有很多相似之处。

1. BRCA1、2 分别编码两个较大的蛋白质。BRCA1 蛋白有 1863 个氨基酸残基,BRCA2

蛋白有 3418 个氨基酸残基。它们具有复杂的结构功能域,在体内完成多种相似的生物学功能。如都有 DNA 结合结构域,可作为转录因子对相应的基因转录起调控作用,而且 BRCA1 表达量及其蛋白磷酸化水平随细胞周期时相而波动。它们还能与 Rad51(一种 RecA 同源蛋白)相互作用,而在 DNA 的损伤修复过程中发挥功能。

2. BRCA 的突变可影响其转录调控及损伤修复功能。这是获得肿瘤易感性的主要原因。也就是说 BRCA 突变的直接后果是导致了基因组的不稳定性,使细胞对环境变化的敏感性增加,多种突变包括原癌基因突变在细胞内累积,而最终发生恶性转化。这一过程有别于其他抑癌基因如 Rb 经二次突变而直接导致肿瘤的发生的机制。

3. BRCA1 突变见于 45% 的家庭性乳腺癌患者, BRCA2 突变出现频率略低(35%)。携带有不同 BRCA 突变的妇女患乳腺癌的危险性大致相当。50 岁时为 50%~60%, 70 岁时为 80% 左右。但 BRCA1 突变携带者合并卵巢癌的风险要高,而男性乳腺癌患者只具有 BRCA2 的突变。

4. 散发乳腺癌病例中尚未观察到 BRCA 的突变,而只有相应染色体区域的杂合缺失(LOH),说明家族性乳腺癌与散发性乳腺癌在发生机制上有所不同。

二、散发性乳腺癌分子生物学改变

(一) DNA 扩增

DNA 扩增是乳腺癌及其他恶性肿瘤中的常见现象,扩增的区域有些已证明属原癌基因,有些属生长因子和(或)其受体,有些则功能未明。

1. c-myc c-myc 位于 8q24 区域,编码一个核蛋白,具有 HLH 及亮氨酸拉链结构域。作为一个转录调控因子控制细胞的正常增殖分化及凋亡,但受调控的基因尚未被确认。15%~25% 的乳腺癌患者有 c-myc 的扩增,常见于最初的原位癌病变,而在肿瘤转移过程中并非持续存在。最近一个 c-myc 启动子结合蛋白(MPB1)基因被定位在 1p35-pter 区域。MPB1 与 c-myc 的 P2 启动子结合下调 c-myc 的转录。因此当 MPB1 功能异常时还可见没有扩增的 c-myc 高表达现象。提示 c-myc 的扩增及高表达是乳腺癌发生早期一种重要的遗传物质改变。

2. c-erbB-2 c-erbB-2 属于 ERBB 基因家族,所有 ERBB 家庭成员的过度表达都可能与乳腺癌有关,c-erbB-2 的扩增则最为显著,可见于 30% 的乳腺癌病例。Stark 等进行的有 293 例患者参加的患者-对照研究表明,c-erbB-2 的扩增与恶性肿瘤发生危险的中度增高有关[危险率(HR)=2.2]。临床观察及实验研究表明 c-erbB-2 是一个肿瘤转移促进基因,它的扩增、高表达与乳腺癌的浸润扩散有关,而且该类肿瘤对激素治疗反应较差。

在生化水平上,有证据表明,c-erbB-2 的扩增和过表达导致多种影响肿瘤恶性表型的二级分子(如酪氨酸激酶、MAPK、AKT)的上调。而这些分子大多是 c-erbB-2 调节网络中的组成分子,它们的基因多定位于 c-erbB-2 增强子染色体的 12q12~21 段。在此过程中,c-erbB-2 和它所表达的蛋白的上调与功能性 c-erbB-2 的信号传递是相关的。尽管正常乳腺组织的细胞膜上只有 20 000~50 000 个 c-erbB-2 受体,但有 40~1001 种因子可以调控 c-erbB-2 基因的增强表达,使它可以多达 2 000 000 个。

c-erbB-2 作为肿瘤组织中的高危标志物,有研究表明 c-erbB-2 的多态性和激活与乳腺癌的发生有关。Xie 等最近的研究表明,c-erbB-2 在跨膜部位编码区的多态性会诱发乳腺癌,他们用 PCR 和限制片段长度多态性的方法,证明 c-erbB-2 基因在 655 密码子处的突变可能是乳

腺癌发生的重要生物学标志物,特别是在年轻的女性中。

3. 11q13 11q13 的扩增可见于 15%~20% 乳腺癌患者,并显示与淋巴结转移及预后不良有关。在该区域不到 1500 kb 范围内已克隆鉴定出数个可能与乳腺癌及其他恶性肿瘤相关的候选基因。

(1)CCND1 编码 Cyclin D1:其功能是与 CDK4 激酶作用使 Rb 蛋白磷酸化调节细胞周期 G1-S 的过度。Cyclin D1 的过度表达可能是乳腺癌发生的一个因素。

(2)GSTP1 编码 π 型谷胱甘肽 S 转移酶:是一种具有解毒作用的胞浆蛋白,其过度表达可能会增加肿瘤细胞对细胞毒性药物的抗药性。

(3)FGF3 和 FGF4:两者均编码纤维母细胞生长因子(FGF)。然而在 FGF3 及 FGF4 扩增的瘤组织中并没有检测到 FGF 的表达,其在乳腺癌发生过程中的作用有待研究。

(4)EMS1:也是乳腺癌中一个位于 11q13 区域具有高拷贝数的基因,但其蛋白质产物还未被鉴定。

4. 其他区域的扩增 应用细胞核型分析,比较基因组杂交(CGH)、荧光原位杂交(FISH)等方法,还鉴定出多个与乳腺癌有关的染色体扩增区域,如:20q13、17q22-24、13q31 等,提示在这些区域内还可能存在着与乳腺癌发生有关的重要基因。

(二)抑癌基因缺失

1. P53 基因 P53 基因是研究较多的一个抑癌基因。P53 蛋白的生理功能是调节细胞周期,并参与细胞对 DNA 损伤的反应。不同的诱变剂可使 P53 基因产生不同的突变,而不同的突变又导致了表型各异的乳腺癌。野生型 P53 是具有活性的主要抑癌基因,参与细胞周期和细胞增殖的调节,与乳腺癌的发生、发展关系密切,与乳腺癌组织细胞类型、分化程度、临床分期、术后复发有明显相关性。肿瘤分化越差,恶性程度越高,P53 的阳性表达率越高;晚期(Ⅲ-Ⅳ期)患者的 P53 阳性率明显高于早期(Ⅰ-Ⅱ期)患者;肿瘤复发者明显高于未复发者。另外,已证实 P53 的表达与雌孕激素受体的阳性表达呈负相关。

2. P16 基因 该基因定位于人类第 9 号染色体上(又称 9P21、MTS1),属多肿瘤抑制基因。P16 由 3 个外显子和 2 个内含子组成,其蛋白产物为 15.8Kb 的单链多肽,称之为 P16 蛋白,为 S100 系列的钙结合蛋白。P16 作为抑制蛋白,可与 CyclinD 竞争,通过与 CDK4 结合,抑制 CDK4 的活性,使肿瘤细胞不能从 G1 期进入 S 期,从而阻止细胞增殖,也就是说 P16 基因直接参与细胞周期的调控。周期蛋白 CyclinD 的过表达或 P16 蛋白的缺失,均可打破细胞分裂过程中周期蛋白和抑制蛋白之间的平衡,从而刺激细胞分裂,使细胞分裂增殖失控,向癌变发展。研究证实,60% 的乳腺癌细胞系可见基因的纯合缺失。P16 失活的主要机制是基因纯合缺失、点突变,DNA 原位高度甲基化亦可能使基因失活。P16 失活可导致 P16 蛋白表达缺失,使其抑制肿瘤增生的能力降低。乳腺癌细胞 P16 的阳性率与肿瘤病理分期、分级及预后有明显相关性,其随肿瘤的病理分期、分级的升高而降低。P16 阴性乳腺癌患者的病死率明显高于阳性者。

3. P15 基因 该基因亦位于 9P21 染色体上,其产物和 P16 有 90% 的同源性。P15 蛋白含 137 个氨基酸,能与 CDK4 结合,抑制 CDK4 与相应的 CyclinD 结合成激活的 CyclinD-CDK4 复合物。在肿瘤的形成过程中,P16、P15 在细胞分裂增殖的调节中可互相发挥作用。在乳腺癌和其他肿瘤中 P16 缺失比 P15 缺失更常见,P16 缺失不一定总伴有 P15 缺失,而 P15 缺失总伴有 P16 缺失,由此说明,P16 基因可能是 9P21 染色体异常的真正靶点。P15 与 P16