

Ruxianai
Zonghe Zhiliao

乳腺癌 综合治疗

主 编 唐 金 海
凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

Ruxianai
Zonghe Zhiliao

乳腺癌 综合治疗

主 编：唐金海

编 委：（按姓氏笔画排名）

于金明 于泽平 王 水

王永胜 左文述 冯继锋

刘宝瑞 李素宜 陈龙邦

陈宝安 唐金海 曹苏生

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

乳腺癌综合治疗 / 唐金海主编. —南京: 江苏科学技术出版社, 2008. 1

ISBN 978-7-5345-5669-2

I. 乳... II. 唐... III. 乳腺癌—治疗 IV. R737.95

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 145047 号

乳腺癌综合治疗

主 编 唐金海

责任编辑 傅永红

编辑助理 郝慧华

责任校对 郝慧华

责任监制 曹叶平

出版发行 江苏科学技术出版社(南京市湖南路 47 号, 邮编: 210009)

网 址 <http://www.pspress.cn>

集团地址 凤凰出版传媒集团(南京市中央路 165 号, 邮编: 210009)

集团网址 凤凰出版传媒网 <http://www.ppm.cn>

经 销 江苏省新华发行集团有限公司

照 排 南京紫藤制版印务中心

印 刷 盐城印刷总厂有限责任公司

开 本 787 mm×1 092 mm 1/16

印 张 33

插 页 4

字 数 720 000

版 次 2008 年 1 月第 1 版

印 次 2008 年 1 月第 1 次印刷

标准书号 ISBN 978-7-5345-5669-2

定 价 70.00 元(精)

图书如有印装质量问题, 可随时向我社出版科调换。

编写人员名单

(按姓氏笔画排名)

丁跃进	王磊	王金华	韦达	冯继锋
曲渊	朱向帆	庄一平	刘元华	李建彬
李桂梅	吴建中	何侠	沈文荣	张彤
张宜勤	张莉莉	张能芳	陆建伟	陈森清
周大庆	孟爱凤	赵建华	赵祥生	胡亦钦
侯宁	俞乔	秦建伟	顾慧	钱志英
钱新华	徐池	徐晓明	徐新宇	高岭
高长明	郭震	唐金海	黄新恩	曹国春
龚建平	韩晶	蔡明明	谭旭艳	薛开先

序 言

在我国,乳腺癌已严重影响妇女的健康和生命,给社会和家庭带来了很大的负担。与西方发达国家乳腺癌发病率增高而死亡率却在下降的趋势不同,我国乳腺癌发病率和死亡率均呈明显上升的趋势。研究探讨科学、规范的诊疗理论对提高乳腺癌的诊断和治疗水平具有积极意义。

近年来,随着现代肿瘤学的发展,乳腺癌的治疗理念已发生了根本性的改变,治疗模式从单一的手术治疗发展到现在以手术为主的多学科综合治疗模式。这种治疗模式对不同临床病理特征、不同临床分期分类的肿瘤患者显示出积极的作用,充分体现个体化、人性化的治疗理念,对提高乳腺癌治愈率、降低死亡率以及改善患者的生活质量有着重大意义,同时也为其他实体瘤的治疗起到了示范作用。

江苏省肿瘤医院建院 30 多年来,始终将乳腺癌作为重点研究课题,经过几代人的努力,积累了较为丰富的资料和经验,现已成为江苏省乳腺肿瘤重要的医、教、研中心之一。主编唐金海教授多年来一直从事乳腺癌的基础研究和临床工作,在乳腺癌的早期诊治和规范化综合治疗等方面进行了深入研究,也是我国肿瘤多学科规范化综合治疗的积极倡导者和推动者。

本书汇集了国内乳腺专业著名专家和学者的集体智慧,将理论与实践、传统和创新有机结合,在乳腺癌诊疗方面形成了独特的、系统性的见解,将有利于推动乳腺癌诊断和治疗的规范化、科学化和合理化进程。本书的可贵之处在于编者将自身的临床实践与国内外最新的研究进展有机地结合起来,充分体现了乳腺癌个体化、规范化综合治疗的理念。相信本书可对我国乳腺癌的防治研究有所裨益。

沈镇宙

前言

我国乳腺癌防治任务日趋严峻,防治策略在不断地改进和提高,已从 20 世纪的“寻找和消灭”逐渐演进到 21 世纪的“靶点与控制”方式。乳腺癌基础研究和临床实践日新月异,也促使我们乳腺专业医师必须不断学习、不断总结,才能使乳腺癌的治疗水平不断提高。虽然乳腺癌个体化、规范化综合治疗已成为当前乳腺癌的治疗共识;但如何体现乳腺癌治疗中局部治疗与全身治疗的统一,生存时间与生存质量的统一,仍是亟待探索与完善的课题,也是本书探讨的内容。

本书结合编者多年来的临床实践经验,借鉴国内外的最新研究进展,系统阐述了乳腺癌个体化、规范化综合治疗的理念。内容主要包括乳腺癌的基础研究与临床实践,涉及流行病学、分子生物学理论、药物治疗学进展,以及乳腺癌的早期诊断、综合治疗原则和策略等。希望本书对专科医师提高诊疗水平有所帮助。

在本书编写过程中,尽管我们做了很大的努力,但受编者经验和水平所限,遗漏和不足在所难免,敬请指正。同时,也希望广大医务工作者能对本书提出宝贵意见,以便今后修订和完善。

本书出版之际,谨向为本书编撰倾注了大量心血的参编人员以及对本书编写给予关心和支持的黎介寿院士、沈镇宙教授、睢元庚教授等专家表示衷心感谢!

唐金海

目 录

CONTENTS

第一章 乳腺癌的流行病学及预防	1
第一节 乳腺癌的流行特征	1
第二节 乳腺癌的危险因素及预防因素	5
第三节 乳腺癌的预防研究	16
第二章 乳腺癌的细胞与分子生物学	25
第一节 概 述	25
第二节 细胞周期与肿瘤	28
第三节 细胞凋亡与肿瘤	32
第四节 乳腺癌相关基因	35
第五节 性激素与乳腺癌	39
第六节 乳腺癌细胞分子生物学研究进展与应用前景	43
第三章 抗乳腺癌药的药理学基础	55
第一节 抗乳腺癌药物的药理学基础	55
第二节 乳腺癌治疗药物	60
第三节 乳腺癌辅助治疗药物	81
第四节 乳腺癌耐药机制的研究	98
第五节 乳腺癌治疗药物的研究进展	118
第四章 乳腺癌的临床诊断	127
第一节 病史、症状和体征	127
第二节 临床分期	129
第三节 临床分期与预后的关系	132
第四节 诊断与鉴别诊断	133
第五章 乳腺癌的影像学诊断	139
第一节 超声检查	139

CONTENTS

第二节	X线检查	152
第三节	冷光红外线双光源检查	165
第四节	CT检查	170
第五节	MRI检查	177
第六节	核素检查及 PET(PET-CT)	188
第七节	分子影像学	191
第八节	乳腺穿刺活检术	196
第六章	乳腺癌的病理学诊断	205
第一节	正常乳腺的组织结构	205
第二节	乳腺癌的病理大体检查	206
第三节	乳腺癌的组织学分类、分级与分期	207
第四节	乳腺癌的细胞学检查	212
第五节	乳腺癌放疗、化疗及激素治疗的病理组织学改变	214
第六节	病理学实验技术在乳腺癌中的运用	216
第七节	乳腺癌的病理学研究进展	224
第七章	乳腺癌的实验室检查	229
第一节	乳腺癌的实验室常规检查	229
第二节	乳腺癌常用肿瘤标志物的检测	234
第三节	乳腺癌实验室检查的研究进展	249
第八章	乳腺癌的综合治疗策略	271
第一节	乳腺癌治疗的一般原则	271
第二节	组织学早期乳腺癌	274
第三节	可手术乳腺癌	277
第四节	初治晚期与复发转移的乳腺癌	303
第九章	乳腺癌的外科治疗	315
第一节	乳腺癌外科手术演变	315

CONTENTS

第二节	外科治疗原则	322
第三节	外科手术方式	328
第四节	并发症的处理	334
第五节	外科治疗进展	340
第十章	乳腺癌的放射治疗	360
第一节	放射治疗模式	360
第二节	乳腺癌根治术或改良根治术后放射治疗	362
第三节	早期乳腺癌保乳术后的放射治疗	365
第四节	乳腺癌放射治疗新进展	368
第五节	常见并发症的防治和处理	371
第六节	复发和转移乳腺癌的治疗	372
第七节	导管内原位癌(DCIS)的放射治疗	373
第八节	其他特殊类型的乳腺癌放射治疗	378
第十一章	乳腺癌化疗	388
第一节	乳腺癌的辅助化疗	390
第二节	乳腺癌的新辅助化疗	396
第三节	乳腺癌辅助化疗决策工具评价	399
第四节	转移性乳腺癌的化疗	401
第五节	展望	406
第十二章	乳腺癌的内分泌治疗	418
第一节	乳腺癌内分泌治疗的生物学基础	418
第二节	乳腺癌内分泌治疗的原则及策略	420
第三节	乳腺癌内分泌治疗的方法与常用药物的作用机制	420
第四节	乳腺癌内分泌治疗分类	423
第五节	乳腺癌内分泌治疗的联合应用	426

CONTENTS

第十三章 乳腺癌生物治疗	430
第一节 细胞因子及免疫活性细胞输注治疗	430
第二节 乳腺癌的肿瘤疫苗治疗	432
第三节 乳腺癌的分子靶向治疗	433
第四节 乳腺癌的基因治疗	437
第五节 乳腺癌的生物化疗	438
第六节 结束语和展望	438
第十四章 乳腺癌的中医诊治常规	441
第十五章 特殊类型的乳腺癌	447
第一节 炎性乳腺癌	447
第二节 妊娠期乳腺癌	449
第三节 男性乳腺癌	452
第四节 隐匿性乳腺癌	456
第五节 遗传性乳腺癌	459
第六节 Paget 病	463
第七节 双侧乳腺癌	467
第十六章 乳腺癌患者的康复和护理	477
第一节 乳腺癌患者诊疗护理过程中的心理问题及护理干预	477
第二节 乳腺癌围手术期护理	482
第三节 乳腺癌化疗护理	487
第四节 乳腺癌放疗护理	493
第十七章 乳腺癌治疗后的随访	497
第十八章 乳腺癌重要临床试验简介	504
附录	516

第一章

乳腺癌的流行病学及预防

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。在经济发达地区,乳腺癌已成为危害妇女生命和健康的主要恶性肿瘤。影响乳腺癌发病的因素很多,发病机制也非常复杂,随着乳腺癌流行病学和预防研究的发展和深入,已经发现各种环境因素(生物、理化及生活方式因素)与机体的遗传、免疫和激素分泌等因素相互作用,共同参与乳腺的癌变演进过程。10多年来,由于化学预防的应用、早诊技术的普及以及综合治疗水平的提高,尽管乳腺癌发病率仍在上升,但其治愈率或长期生存率却在不断提高,乳腺癌已成为最有希望通过一二级预防的方法得到控制的人类恶性肿瘤。

第一节 乳腺癌的流行特征

一、流行现状

2002 年全世界新发乳腺癌病例 115 万,占女性全部恶性肿瘤新发病例的 23%,其中一半以上的病例发生在工业化国家,欧洲约 36.1 万(占女性癌症的 27.3%),北美洲 23 万(占女性癌症的 31.3%)。全世界每年死于乳腺癌的病例为 41.1 万人,占女性全部癌症死亡病例的 14%,居女性癌症死因的第一位,男女合计居全部癌症死亡病例的第五位。由于发病率较高和预后相对较好,乳腺癌已成为当今世界上流行率最高的癌症,据估计全球在过去 5 年内确诊的病例中,仍然存活的现患病例高达 440 万(全世界男女合计的肺癌现患病例仅为 140 万),而美国的乳腺癌现患病例已经占全部妇女人口的 1.5%。

2002 年,中国女性乳腺癌世界人口年龄调整发病率为 18.7/10 万,世界人口年龄调整死亡率为 5.5/10 万(表 1-1)。从发病率和死亡率来看,我国目前还是乳腺癌的低发国家。

表 1-1 2002 年世界各地(国家)女性乳腺癌年龄调整发病率和死亡率*(1/10 万)

地区	发病率	死亡率
北美	99.4	19.2
西欧	84.6	22.3
澳大利亚、新西兰	84.6	19.4
北欧	82.5	22.6

续 表

地区	发病率	死亡率
南欧	62.4	18.1
南美	46.0	15.1
东欧	42.6	17.9
中、西太平洋群岛	41.6	19.4
南非	33.4	16.3
东亚	33.3	14.3
加勒比海	32.9	12.7
日本	32.7	8.3
西非	27.8	19.6
中美	25.9	10.5
东南亚	25.5	11.8
北非	23.2	16.7
西南太平洋群岛	22.1	10.5
中南亚	21.8	11.1
东非	19.5	14.1
中国	18.7	5.5
中非	16.5	12.1

* 世界人口年龄调整率

二、时间趋势

在大多数国家,乳腺癌的发病率正在呈现上升趋势,尤其在原来发病率低的地区,其上升的幅度较大。1990年后,全球发病率每年以大约0.5%的幅度在增加,依据这个增加的速度,到2010年全球乳腺癌新发病例将达到140万。我国是乳腺癌增长速度最快的国家,据收录在五大洲发病率中的我国7个地区肿瘤登记资料,我国乳腺癌增加的幅度每年高达3%~4%。与2000年相比,2005年我国妇女各年龄组的乳腺癌发病率均有上升,其中45~64岁年龄段的发病率上升特别显著(表1-2)。国内外专家估算,我国2000年乳腺癌新发病例为12.1万人,2005年为16.8万人,比2000年增加了38.5%,是女性癌症中增长最快的恶性肿瘤。我国乳腺癌增加幅度中的11.0%归因于人口的变化,其余的27.5%归因于危险因素。东亚地区国家的乳腺癌增加速度普遍较快,如果参照中国和东亚其他国家乳腺癌增长的幅度,东亚地区以每年3%的增长率计算,到2010年全球乳腺癌新发病例将达到150万。

表 1-2 中国 2000 年和 2005 年女性乳腺癌各年龄组发病率(1/10 万)

	0~44 岁	45~54 岁	55~64 岁	65~74 岁	75 岁以上
2000 年	9.2	59.6	50.6	37.3	29.7
2005 年	11.6	78.7	61.4	42.4	30.2

三、地区分布

全世界乳腺癌发病率有较大的地区差异,经济发达国家(日本除外)的乳腺癌发病率普遍较高,年龄调整发病率最高的是北美(99.4/10 万)。东欧、南美、南非和西亚的乳腺癌发病率虽处于中等水平,但乳腺癌仍是这些地区女性最常见的癌症。乳腺癌发病率较低的地区多数在非洲(南非除外)和亚洲,发病率最低的是中非(16.5/10 万),中非的发病率与北美相比相差 6 倍(表 1-1)。在经济发达国家或地区,乳腺癌年龄调整相对生存率平均为 73%,在发展中国家或地区平均为 57%,西方国家乳腺癌生存率较高,其中美国 1995~2000 年乳腺癌 5 年生存率高达 89%,其原因是有系统的筛查计划,得益于早期发现、早期诊断和早期治疗。由于富裕的发达国家的乳腺癌相对生存率较高,发展中国家的生存率较低,因而在世界范围内乳腺癌死亡率的差异远低于发病率的差异。非洲和太平洋岛屿的乳腺癌死亡率与欧洲没有太大的差别。

我国部分地区 1993~1997 年的肿瘤发病和死亡登记资料显示,乳腺癌发病率也有较大的地区差别,最明显的特征是城市的乳腺癌发病率显著高于农村,其中上海市的乳腺癌发病率是扶绥的 11.6 倍,死亡率是扶绥的 3.3 倍。与全世界各地区间的乳腺癌死亡率分布的差异相类似,我国各地区间的乳腺癌死亡率差异,也远低于发病率的差异(表 1-3)。

表 1-3 我国部分地区 1993~1997 年女性乳腺癌发病率和死亡率*

登记地区	发病率	死亡率
哈尔滨	25.0	6.6
北京	24.6	6.0
天津	25.0	5.1
上海	28.9	8.2
武汉	18.1	6.0
磁县	7.4	2.9
林州	5.1	3.4
临朐	9.4	4.8
启东	7.7	4.3
嘉善	9.2	4.2
长乐	7.4	5.0
扶绥	2.5	2.5

* 1/10 万,世界标准人口调整

四、人群分布

1. 年龄分布

由表 1-2 可见,各年龄组段乳腺癌发病率差异较大,其中发病率最高的是 45~54 岁年龄组,在此年龄段之后,发病率逐渐下降。

2. 移民

从乳腺癌低发国家或地区移居到高发国家或地区的移民,特别是在年轻时即已移居的移民,其发病率和死亡率的上升趋势十分明显。例如移居美国旧金山的华裔女性乳腺癌的发病率是上海妇女的 4 倍,其第二代的发病率接近当地居民的水平。墨西哥人移居美国后,其乳腺癌的死亡率是原籍妇女的 3.4 倍(表 1-4)。移民的乳腺癌发病率和死亡率变化说明社会环境因素对乳腺癌的发生有较大影响。

表 1-4 在美国的移民乳腺癌的标化死亡率(1/10 万妇女)

移民原籍	原籍国女性乳腺癌死亡率	女性移民的乳腺癌死亡率
墨西哥	4.0	13.4
波兰	7.1	20.3
前南斯拉夫	7.3	15.5
匈牙利	12.5	23.0
前捷克和斯洛伐克	13.9	21.9
芬兰	14.1	20.3
意大利	15.0	19.5
奥地利	16.9	25.5
挪威	17.4	18.6
瑞典	20.3	21.7
爱尔兰	20.7	33.1
加拿大	24.2	27.3
英国	24.4	22.2

3. 婚产情况

早在 1700 年 Ramazzini 就发现修女患乳腺癌的危险性超过一般人,提出乳腺癌与婚姻状况有关。1842 年 Stern 等的调查结论是,修女与一般妇女乳腺癌发病之比为 5:1。Ernster 等综合美国第三次全国癌症调查(1969~1971 年)资料,发现乳腺癌发病率在单身妇女中最高。我国姚凤一(1980 年)报道,单身妇女患乳腺癌的机会是已婚妇女的 4 倍。其实,婚姻状况与乳腺癌发生之间的关系,实质上是生育状况与乳腺癌发生之间的关系。研究表明,婚后生育的妇女患乳腺癌的危险性比非生育妇女低,足月妊娠生育对乳腺癌的发生有保护作用。1970 年 MacMabon 等研究认为,第一胎生育年龄早,对乳腺癌的发生有保护作用。但第一胎的生育年龄如果在 30 岁以上,其乳腺癌发生的相对危险性升

高。我国 1979~1980 年的调查也证明了这一点(表 1-5)。

表 1-5 乳腺癌与生育第一胎时年龄的关系病例-对照研究

生育第一胎时年龄	病例组/例	对照组/例	RR
≤20 岁	101	135	0.74
21~25 岁	215	249	0.86
26~30 岁	162	146	1.12
>30 岁	59	31	1.91
未生育	57	34	1.68
观察总例数	594	595	

第二节 乳腺癌的危险因素及预防因素

一、概述

乳腺癌的发病受社会、经济和精神心理因素的影响,体现生物-社会-心理医学模式的多因素作用。乳腺癌发病的地区分布特征以及移民的乳腺癌发病率或死亡率变化均说明社会经济环境暴露是乳腺癌发生的主要原因。在发达国家,遗传因素包括主要的易感基因(BRCA1,BRCA2)可以解释 10%的乳腺癌病例,但这些易感基因的分布频度太低,难以解释乳腺癌发病的世界性差异。方亚等对我国近年来有关乳腺癌危险因素的案件对照研究进行了 Meta 分析,结果显示目前我国与乳腺癌发病相关的主要因素依次为:良性乳腺疾病史、生活精神刺激、不哺乳、肿瘤家族史、月经周期、初潮年龄、产次、初产年龄、初婚年龄、体重等。

二、生理生殖因素

1. 月经

美国的一项有 2 908 个病例和 3 180 名对照的大样本病例对照研究发现,月经初潮年龄与乳腺癌的发生风险呈显著负相关,初潮年龄大于 15 岁的妇女乳腺癌的发生风险比初潮年龄小于 12 岁者低 23%;绝经前妇女的乳腺癌发生风险是绝经后妇女的 1.3 倍。绝经年龄大于 55 岁者乳腺癌的发生风险是 45 岁以前绝经者的 1.22 倍;40 岁以前切除双侧卵巢的妇女其乳腺癌的发生风险与 50~54 岁自然绝经的妇女相比减少 45%。我国北京、天津、上海、重庆、武汉、广州六大城市的病例对照研究合并分析结果显示,初潮年龄晚是乳腺癌的保护性因素。

上海和江苏的研究显示月经初潮年龄早,增加乳腺癌发生的风险。沈阳的研究结果显示月经经期不规则、行经期长等是乳腺癌的危险因素,而月经初潮晚对乳腺癌有保护作用

用。月经是体内激素水平变化的反映,女性月经初潮早、行经期长、绝经迟都会提高女性体内的雌激素水平。乳腺暴露于内源性雌激素作用的时间越长,乳腺癌的发生风险越大。目前,普遍认为初潮年龄早、初潮与初产间隔时间长、月经周期短、月经紊乱、有痛经、绝经晚等是乳腺癌的危险因素。

2. 生育

初胎活产年龄大、足月产次少、未生育等是乳腺癌的危险因素,而初潮年龄大、活产数多、有哺乳史则是乳腺癌的保护性因素。第一胎生育在 35 岁以后的妇女与第一胎生育在 20 岁之前的妇女相比,乳腺癌的发生风险可增加 3 倍,这可能是因为第一次妊娠较早,导致乳腺上皮发生一系列变化而较早地成熟,而成熟后的乳腺上皮细胞具有更强的抗突变能力。江苏的研究发现随着活产数的增加乳腺癌的危险性逐步降低,与活产数为 1 相比,活产数为 2、3 和 ≥ 4 的 OR 值分别为 0.58 (95% CI: 0.41~0.82)、0.51 (95% CI: 0.31~0.83) 和 0.29 (95% CI: 0.16~0.49);而随首胎活产年龄的增加,乳腺癌的危险性增加,首胎活产年龄 ≥ 27 岁者患乳腺癌的危险性是 ≤ 22 岁的 2.43 倍;有活产者中,无哺乳史者乳腺癌发病风险升高 (OR=1.99, 95% CI: 1.31~3.04)。河南新乡地区的研究也显示有哺乳史者的乳腺癌发病风险显著降低 (OR=0.55, 95% CI: 0.31~0.97)。也有研究认为初次活产年龄大的妇女,发生雌激素受体 ER 阳性及 ER 阴性乳腺癌的风险均增加,多胎生育 (≥ 2 胎) 可增加 ER 阳性乳腺癌的发病风险,但可降低 ER 阴性乳腺癌的发病风险。

3. 流产

早在 1957 年 Segi 等就报道人工流产可增加乳腺癌的发病风险。其后有多项研究结果显示人工流产与乳腺癌发病风险增加有关,研究者们认为早期终止妊娠可能使增殖的乳腺细胞因为性激素水平的突然降低而停留在增殖的某一阶段,使它们处于对致癌物质敏感性增高的状态。但是,也有大量研究认为人工流产与乳腺癌发病风险的增加无关。英国 2004 年发表的一项研究结果表明,无论是人工流产还是自然流产都不会增加女性患乳腺癌的风险。而我国 2006 年发表的 2 个病例对照研究结果均显示,有流产史显著增加乳腺癌的发病风险,其中江苏的研究显示有流产史者患乳腺癌的风险较无流产史者增加了 65%,并且危险性随流产数的增加而增加;沈阳的研究结果显示人工流产和自然流产均有统计学意义,OR 分别为 4.579 和 5.521 (P 均 < 0.05)。目前人工流产与乳腺癌发病风险关系的国内外研究结果尚不一致,还需要结合其他因素进一步研究。

三、激素

1. 雌、孕激素

激素是调节机体发育、维持组织器官正常生理功能的重要物质。在疾病或某些原因引起内分泌失调的情况下,由于激素的不平衡,可使靶组织细胞异常增生、转化和癌变。乳腺是激素应答性器官,内源性和外源性雌、孕激素对乳腺的发育均有重要影响,目前已经公认体内激素是刺激正常和恶性乳腺上皮细胞增生的主要因素。前述的生理、生育因素与乳腺癌发病风险的关系实质上就是机体内源性激素的暴露与乳腺癌发病的关系。

对癌症发生起作用的激素主要是一些能够促进细胞生长的激素,包括雌激素、孕激素以及垂体产生的促性腺激素、促甲状腺激素、催乳素、雄激素等。目前虽无直接证据说明雌激素是引发乳腺癌的直接因素,但有间接证据支持雌激素对乳腺癌的发生有促进作用。例如:①初潮年龄早、绝经年龄晚、首次妊娠过晚等可能通过增加雌激素的累积暴露而增加乳腺癌的发病风险。②选择性雌激素受体调节剂(如雷洛昔芬)治疗雌激素受体阳性乳腺癌有效。③绝经前妇女卵巢切除可减少乳腺癌的发生率。④采用切除卵巢的方法治疗绝经前妇女乳腺癌有效。

雌激素作用于乳腺上皮细胞,可促进细胞 DNA 合成,诱发乳腺芽体成熟。在乳腺癌变发生发展过程中,雌激素可分别与不同的核受体结合,激活或抑制相关靶基因的转录和表达,导致正常细胞表型及生物学特性的改变,诱发肿瘤生成。雌激素也可通过与细胞膜上的受体结合,促进肿瘤细胞增殖并延长其生命周期。此外,雌激素的某些代谢产物具有基因毒性,可诱发基因突变,最终导致乳腺癌的发生。

孕激素通过与特异性受体结合,可以调控乳腺组织的正常发育。而孕激素与乳腺癌变之间的关系尚难定论,以往的研究认为:雌激素促进乳腺肿瘤细胞增殖,而孕激素抑制乳腺细胞增殖。但最近的研究发现孕激素也可明显地抑制乳腺肿瘤细胞的凋亡。

LeMon 等提出乳腺癌发生的雌三醇(E_3)比值假说,亦即尿中雌三醇浓度与雌酮(E_1)和雌二醇(E_2)之和的比值 $E_3/(E_1 + E_2)$ 愈高则乳腺癌危险性愈低,即认为 E_3 有抑癌作用,而 E_1 和 E_2 有促癌作用。此假说可以解释生育第一胎年龄早对乳腺癌有保护作用的流行病学现象;妇女在怀孕 7、8、9 三个月时 E_3 大量增加, $E_3/(E_1 + E_2)$ 比值增大,说明足月妊娠才有保护作用。进一步比较 $E_3/(E_1 + E_2)$ 发现,亚洲的年轻妇女此值高于北美的年轻妇女,这一发现可以解释乳腺癌在北美高发、亚洲低发的现象。测定血中雌激素水平还可说明性激素与乳腺癌的关系。有人测定了乳腺癌患者与对照组的血浆性激素水平,发现绝经后妇女乳腺癌患者 E_1 浓度显著高于对照组。还发现睾酮浓度在绝经前或绝经后乳腺癌患者中也均高于对照组。通过血清游离雌激素水平测定发现,发生乳腺癌的妇女在确诊前其血中游离 E_2 水平显著高于对照组,提示乳腺癌的发生与雌激素长期对乳腺上皮刺激作用有关。

乳腺癌有激素依赖性和非激素依赖性癌之分。约 2/3 的乳腺癌具有多种激素受体,对一种或多种激素有依赖作用,其中雌激素受体阳性率最高。另 1/3 乳腺癌不含任何激素受体。应用激素受体测定法可提供病因线索、治疗对策和评价预后。

2. 口服避孕药

Brinton 等的研究结果显示,在 <45 岁的妇女中,连续使用口服避孕药 6 个月或以上妇女的乳腺癌发病相对危险度为 1.3(95% CI: 1.1~1.5),使用 10 年或以上者相对危险度增加到 2.2(95% CI: 1.2~4.1),18 岁以前就口服避孕药且连续服用 10 年以上者的乳腺癌发病相对危险度为 3.1(95% CI: 1.4~6.7)。K McPherson 等的研究显示,在口服避孕药期间和停药 10 年内的发病风险稍有增加,在停药 10 年以后不增加发病风险,而在 20 岁以前就开始服用避孕药将增加乳腺癌的发病风险。但是,也有多项前瞻性研究结果显示口服避孕药几乎不增加妇女乳腺癌的发病风险。我国河南新乡地区的研究中,在