

世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列

World Health Organization Classification of Tumours

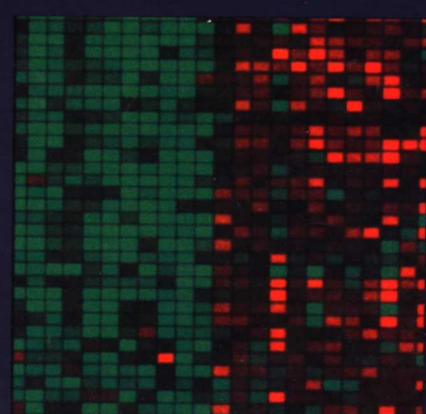
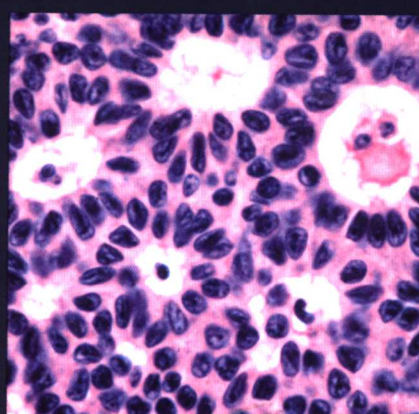
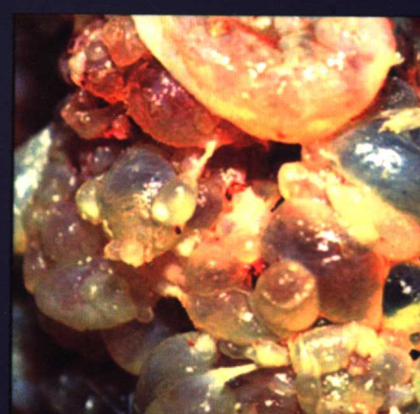
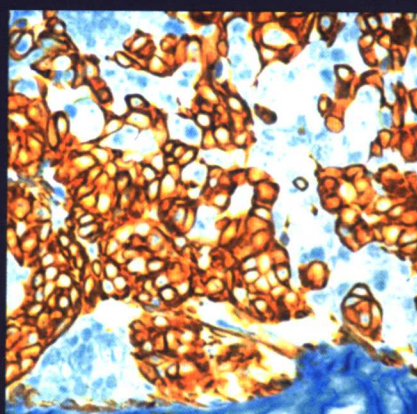
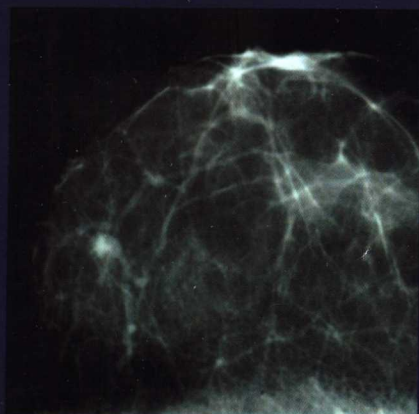


# 乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学

## Pathology & Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs

原著 Fattaneh A. Tavassoli

Peter Devilee



人民卫生出版社



世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列

World Health Organization Classification of Tumours



国际癌症研究机构 (IARC)

# 乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学

## Pathology & Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs

原著 Fattaneh A. Tavassoli Peter Devilee

译者 (按姓氏汉语拼音排序)

程虹 (第四军医大学基础部病理学教研室)

戴林 (北京大学医学部病理学系)

郭双平 (第四军医大学基础部病理学教研室)

贺慧颖 (北京大学医学部病理学系)

刘柏麟 (第四军医大学基础部病理学教研室)

沈丹华 (北京大学人民医院病理科)

薛卫成 (北京大学人民医院)

杨邵敏 (北京大学医学部病理学系)

张传山 (第四军医大学基础部病理学教研室)

审校 (按姓氏汉语拼音排序)

皋岚湘 (北京军区总医院病理科)

黄受方 (首都医科大学附属北京友谊医院病理科)

阚秀 (北京大学人民医院病理科)

廖松林 (北京大学医学部病理学系)

孙耘田 (中国医学科学院肿瘤医院病理科)

薛卫成 (北京大学人民医院病理科)

人民卫生出版社

Pathology & Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs

©国际癌症研究机构, 2003年

所有权利保留。世界卫生组织的出版物享受通用版权惯例第二版规定的版权保护。

本书使用的名称和资料不代表世界卫生组织秘书处对任何国家、地区、城市或区域的法定状态及其主权, 或边界的看法。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品, 并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较, 已为世界卫生组织所认可或推荐。除差讹和遗漏外, 专利产品第一个字母均用大写字母, 以示区别。

本书作者对内容负责。

世界卫生组织不保证本书中的信息是绝对完整和正确的, 也不对由于书中内容而造成的损害负责。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学/程虹等译.

—北京: 人民卫生出版社, 2006. 7

ISBN 7-117-07718-2

I. 乳... II. 程... III. ①乳腺癌-病理学②乳腺癌-遗传学③女性生殖器-肿瘤-病理学④女性生殖器-肿瘤-遗传学 IV. R737

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 060551 号

### 乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学

译者: 程虹 等

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮编: 100078

网址: <http://www.pmph.com>

E-mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印刷: 北京人卫印刷厂

经销: 新华书店

开本: 889×1194 1/16 印张: 33.25

字数: 952 千字

版次: 2006 年 7 月第 1 版 2006 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07718-2/R·7719

定价: 199.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”图书  
翻译专家委员会

名誉主任委员 刘彤华

名誉副主任委员 李维华 廖松林

主任委员 丁华野

副主任委员 李青

委员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈辉树	崔全才	高岩	皋岚湘	何祖根
黄受方	黄啸原	江昌新	阚秀	刘红刚
孟宇宏	沈丹华	孙耘田	谭郁彬	王鲁平
夏同礼	徐庆中	虞积耀	张建中	周小鸽
邹万忠				

## 编者的话

自 2000 年以来，设在法国里昂的国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 陆续出版了 10 册“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”丛书。该丛书将每一类型肿瘤视为一种独立疾病，采用了形态学、免疫表型、遗传学特点、临床表现和影像学技术来定义一种独立疾病。该丛书除了重点介绍各系统肿瘤病理组织学分类/分型外，对免疫组织化学和分子遗传学问题有了更多的表述，而且更加强病理诊断和临床的联系，为肿瘤工作者提供了人类肿瘤组织学和遗传学分型全新的准则，为监测治疗反应和临床结果的试验设计提供了不可缺少的指导。因此，病理科医师、肿瘤科医师与遗传学家应熟悉该系列图书。该分类虽然尽可能地将不同观点体现出来，但仍可能存在某些有争议的问题和不足，有待进一步的完善。

“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”的中文版翻译得到了许多病理学专家的大力支持和帮助，在此特向他们表示衷心的感谢。由于翻译时间仓促，难免会存在一定的问题，希望读者提出宝贵意见。

# 目录

<b>第 1 章 乳腺肿瘤</b> .....	1	<b>第 4 章 子宫体肿瘤</b> .....	271
WHO 乳腺肿瘤组织学分类 .....	2	WHO 子宫体肿瘤组织学分类 .....	272
乳腺癌 TNM 分类 .....	4	子宫体非滋养细胞肿瘤 TNM 和 FIGO	
浸润性乳腺癌 .....	6	分类 .....	274
小叶瘤变 .....	64	妊娠滋养细胞肿瘤 TNM 和 FIGO 分类 .....	275
导管内增生性病变 .....	69	上皮性肿瘤和相关病变 .....	276
微小浸润癌 .....	82	间叶性肿瘤和相关病变 .....	291
导管内乳头状肿瘤 .....	85	上皮和间叶混合性肿瘤 .....	306
良性上皮增生 .....	91	妊娠滋养细胞疾病 .....	312
肌上皮病变 .....	99	性索样, 神经外胚层及神经内分泌肿瘤,	
间叶性肿瘤 .....	104	淋巴瘤及白血病 .....	319
纤维上皮性肿瘤 .....	118	子宫体的继发性肿瘤 .....	321
乳头肿瘤 .....	124		
恶性淋巴瘤和转移性肿瘤 .....	127	<b>第 5 章 子宫颈肿瘤</b> .....	325
男性乳腺肿瘤 .....	131	WHO 子宫颈肿瘤组织学分类 .....	326
		子宫颈癌的 TNM 和 FIGO 分类 .....	328
<b>第 2 章 卵巢和腹膜肿瘤</b> .....	137	上皮性肿瘤 .....	329
WHO 卵巢肿瘤组织学分类 .....	138	间叶性肿瘤 .....	352
WHO 腹膜肿瘤组织学分类 .....	140	混合性上皮和间叶肿瘤 .....	357
卵巢肿瘤 TNM 和 FIGO 分类 .....	141	宫颈黑色素细胞性、生殖细胞性、淋巴性	
表面上皮-间质肿瘤 .....	142	和转移性肿瘤 .....	361
性索-间质肿瘤 .....	180		
生殖细胞肿瘤 .....	202	<b>第 6 章 阴道肿瘤</b> .....	365
混合性生殖细胞-性索-间质肿瘤 .....	219	WHO 阴道肿瘤组织学分类 .....	366
卵巢网肿瘤和瘤样病变 .....	223	阴道癌的 TNM 和 FIGO 分类 .....	367
卵巢杂类肿瘤和瘤样病变 .....	225	上皮性肿瘤 .....	368
淋巴瘤和白血病 .....	237	间叶性肿瘤 .....	378
卵巢的转移性肿瘤 .....	239	混合性上皮间叶性肿瘤 .....	384
腹膜肿瘤 .....	244	黑色素细胞、神经外胚层、淋巴组织和	
		转移性肿瘤 .....	386
<b>第 3 章 输卵管和子宫韧带肿瘤</b> .....	253		
WHO 输卵管肿瘤组织学分类 .....	254	<b>第 7 章 外阴肿瘤</b> .....	393
WHO 阔韧带和其他子宫韧带肿瘤组织学		WHO 外阴肿瘤组织学分类 .....	394
分类 .....	255	外阴癌 TNM 分类 .....	395
输卵管癌的 TNM 和 FIGO 分类 .....	256	上皮性肿瘤 .....	396
输卵管肿瘤 .....	257	间叶性肿瘤 .....	409
子宫韧带肿瘤 .....	264	黑色素细胞性肿瘤 .....	415
		生殖细胞、神经外胚层、淋巴样组织肿瘤	

# 乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学

和转移性肿瘤 .....	418	遗传性非息肉病性结肠癌 .....	447
第 8 章 遗传性肿瘤综合征 .....	421	共济失调性毛细血管扩张症 .....	451
乳腺癌和女性生殖器官癌症的家族性		撰稿人 .....	454
聚集 .....	422	图表来源 .....	459
BRCA1 综合征 .....	424	参考文献 .....	461
BRCA2 综合征 .....	434	索引 .....	514
Li-Fraumeni 综合征 .....	440		
Cowden 综合征 .....	444		





## 第 1 章

# 乳腺肿瘤

(tumours of the breast)

乳腺癌是最常见的人恶性肿瘤之一，约占妇女全部癌症的 1/4。此癌与西方生活方式有关，因此，乳腺癌发病率以经济发达国家最高。其他的危险因素包括月经初潮早和生育晚。乳腺癌的另一个特征是具有明显的遗传易感性。在一些国家，由于能早期发现和先进的治疗，死亡率已经开始下降。cDNA 表达图谱的使用有可能成为预测病人个体临床生物学行为的有效指标。

浸润性乳腺癌的分类及组织学亚型已成功确立。目前，较为困难的问题在于乳腺的浸润前病变的分类，而这类病变由于乳房 X 线照相术的应用，其发现率明显增加。为了更好地懂得这些病变的自然史，本 WHO 工作组认为，需要进一步的临床随访和遗传学资料来加以证实。



## WHO 乳腺肿瘤组织学分类

<b>上皮性肿瘤</b>		<b>小叶原位癌</b>	8520/2
浸润性导管癌, 非特殊类型	8500/3	导管内增生性病变	
混合型癌		普通型导管增生	
多形性癌	8022/3	平坦型上皮非典型增生	
伴破骨巨细胞的癌	8035/3	非典型性导管增生	
伴绒毛膜特征的癌		导管原位癌	8500/2
伴黑色素细胞特征的癌		<b>微小浸润癌</b>	
浸润性小叶癌	8520/3	导管内乳头状肿瘤	
小管癌	8211/3	中心型乳头状瘤	8503/0
浸润性筛状癌	8201/3	外周型乳头状瘤	8503/0
髓样癌	8510/3	非典型性乳头状瘤	
黏液癌和富于黏液的其他肿瘤		导管内乳头状瘤	8503/2
黏液癌	8480/3	囊内乳头状瘤	8504/2
囊腺癌和柱状细胞黏液癌	8480/3	良性上皮增生	
印戒细胞癌	8490/3	腺病及其亚型	
<b>神经内分泌肿瘤</b>		硬化性腺病	
实性神经内分泌癌		大汗腺腺病	
非典型类癌	8249/3	盲管腺病	
小细胞/燕麦细胞癌	8041/3	微腺性腺病	
大细胞神经内分泌癌	8013/3	腺肌上皮腺病	
浸润性乳头状癌	8503/3	放射状瘢痕/复杂硬化性病变	
浸润性微乳头状癌	8507/3	腺瘤	
大汗腺癌	8401/3	管状腺瘤	8211/0
化生性癌	8575/3	泌乳腺瘤	8204/0
纯上皮化生性癌	8575/3	大汗腺腺瘤	8401/0
鳞状细胞癌	8070/3	多形性腺瘤	8940/0
腺癌伴梭形细胞化生	8572/3	导管腺瘤	8503/0
腺鳞癌	8560/3	<b>肌上皮病变</b>	
黏液表皮样癌	8430/3	肌上皮增生症	
上皮/间叶混合性化生性癌	8575/3	腺肌上皮腺病	
富于脂质癌	8314/3	腺肌上皮瘤	8983/0
分泌型癌	8502/3	恶性肌上皮瘤	8982/3
嗜酸细胞癌	8290/3	<b>间叶性肿瘤</b>	
腺样囊性癌	8200/3	血管瘤	9120/0
腺泡细胞癌	8550/3	血管瘤病	
富于糖原透明细胞癌	8315/3	血管周细胞瘤	9150/1
皮脂腺癌	8410/3	假血管瘤样间质增生	
炎症型癌	8530/3		
小叶瘤变			



肌纤维母细胞瘤	8825/0	导管周围间质肉瘤, 低度恶性	9020/3
纤维瘤病 (侵袭性)	8821/1	乳腺错构瘤	
炎性肌纤维母细胞瘤	8825/1		
脂肪瘤	8850/0	乳头部肿瘤	
血管脂肪瘤	8861/0	乳头腺瘤	8506/0
颗粒细胞瘤	9580/0	汗管腺瘤	8407/0
神经纤维瘤	9540/0	乳头 Paget 病	8540/3
施万细胞瘤	9560/0		
血管肉瘤	9120/3	恶性淋巴瘤	
脂肪肉瘤	8850/3	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	9680/3
横纹肌肉瘤	8900/3	Burkitt 淋巴瘤	9687/3
骨肉瘤	9180/3	结外边缘区 MALT 型 B 细胞淋巴瘤	9699/3
平滑肌瘤	8890/0	滤泡性淋巴瘤	9690/3
平滑肌肉瘤	8890/3		
		转移性肿瘤	
<b>纤维上皮性肿瘤</b>			
纤维腺瘤	9010/0	男性乳腺肿瘤	
叶状肿瘤	9020/1	男性乳腺发育	
良性	9020/0	癌	
交界性	9020/1	浸润性	8500/3
恶性	9020/3	原位性	8500/2

<sup>1</sup> 肿瘤名称后的编码为肿瘤学国际疾病分类编码 (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O<sup>921</sup>), 肿瘤名称为医学系统化命名 (Systematized Nomenclature of Medicine, SNOMED [<http://snomed.org>])。生物学行为编码为: /0 为良性肿瘤, /1 为交界性或生物学行为未定肿瘤, /2 为原位癌或上皮内肿瘤 III 级, /3 为恶性肿瘤。



## 乳腺癌 TNM 分类

### TNM 临床分期<sup>1,2</sup>

#### T——原发肿瘤

TX	不能测量的原发肿瘤
TO	无原发瘤证据
Tis	原位癌
Tis (DCIS)	导管原位癌
Tis (LCIS)	小叶原位癌
Tis (Paget)	不伴肿瘤的乳头 Paget 病
注：伴肿瘤的乳头 Paget 病依据肿瘤大小进行分期	
T1	肿瘤最大直径 ≤ 2.0cm
T1mic	微小浸润最大直径 ≤ 0.1cm <sup>a</sup>
T1a	肿瘤最大直径 > 0.1cm 而 ≤ 0.5cm
T1b	肿瘤最大直径 > 0.5cm 而 ≤ 1.0cm
T1c	肿瘤最大直径 > 1.0cm 而 ≤ 2.0cm
T2	肿瘤最大直径 > 2.0cm 而 ≤ 5cm
T3	肿瘤最大直径 > 5.0cm
T4	不论肿瘤大小，直接侵犯胸壁或皮肤就定义为 T4a~T4d

注：胸壁包括肋骨、肋间肌和前锯肌，但不包括胸肌

T4a	侵犯胸壁
T4b	乳腺皮肤水肿（包括桔皮样变）或溃疡，或同一乳腺皮肤卫星结节
T4c	兼备 T4a 和 T4b
T4d	炎症型癌 <sup>b</sup>

注：<sup>a</sup>微小浸润指癌细胞突破基底膜，侵入邻近周围组织，但病灶最大直径 ≤ 0.1cm；当存在多个微小浸润病灶时，以最大病灶的大小来对微小浸润进行分期（不能使用全部病灶的总和值）；应注意多灶性微小浸润的存在，因其与多发性浸润癌有关联。

<sup>b</sup>炎症型乳腺癌（T4d）的特征是皮肤弥散的组织硬结，其边缘类似丹毒，通常其下方没有肿块。进行病理学分期时，如果皮肤活检结果阴性，同时也未查出局部原发性癌肿存在，应归为 pTX。皮肤凹陷、乳头内陷或其他皮肤改变，除可见于 T4b 和 T4d 外，也见于 T1、T2、T3，不影响其分类。

#### N——区域淋巴结<sup>3</sup>

NX 区域淋巴结不能被评估（如淋巴结已被

切除）

N0	无区域淋巴结转移
N1	患侧腋窝淋巴结转移，可活动
N2	患侧腋窝淋巴结转移，固定；有患侧内乳淋巴结转移临床征象 <sup>*</sup> ，而没有腋窝淋巴结转移临床征象
N2a	腋窝淋巴结转移，淋巴结彼此间或与其他组织结构固定
N2b	有内乳淋巴结转移临床征象 <sup>*</sup> ，而没有腋窝淋巴结转移临床征象
N3	患侧锁骨下淋巴结转移，伴或不伴腋窝淋巴结转移；或有患侧内乳淋巴结转移临床征象 <sup>*</sup> ，并且显示腋窝淋巴结转移；或患侧锁骨上淋巴结转移，伴或不伴腋窝或内乳淋巴结转移
N3a	锁骨下淋巴结转移
N3b	内乳淋巴结转移伴腋窝淋巴结转移
N3c	锁骨上淋巴结转移

注：<sup>\*</sup>有临床征象=临床检查或影像学检查发现的淋巴结转移（不包括淋巴闪烁造影术）。

#### M——远处转移

MX	远处转移未确定
M0	无远处转移
M1	远处转移

### pTNM 病理分期

#### pT——原发肿瘤

检查原发癌标本时，切缘应无肉眼可见的肿瘤组织，如仅在镜下观察到切缘存在肿瘤组织，病例可归类为 pT。

注：进行 PT 分类时，以浸润成分的测量值为肿瘤的大小，如果原位癌成分很大（如 4cm）而浸润癌成分很小（如 0.5cm），肿瘤应归类为 pT1a。

#### pN——区域淋巴结<sup>4</sup>

pNX	区域淋巴结无法评估（淋巴结未被切除或以前被切除）
pN0	无区域淋巴结转移 <sup>*</sup>
pN1mi	微转移（>0.2mm，但最大直径 ≤ 2mm）



pN1 1~3 个患侧腋窝淋巴结转移, 和/或检测切除的前哨淋巴结发现内乳淋巴结镜下转移, 但无临床征象\*\*

pN1a 1~3 个腋窝淋巴结转移, 至少包括 1 个最大直径>2mm

pN1b 通过检测前哨淋巴结发现内乳淋巴结镜下转移, 但无临床征象

pN1c 1~3 个患侧腋窝淋巴结转移, 并且通过检测前哨淋巴结发现内乳淋巴结镜下转移, 但无临床征象

pN2 4~9 个患侧腋窝淋巴结转移; 或无腋窝淋巴结转移, 但有患侧内乳淋巴结转移临床征象\*\*\*

pN2a 4~9 个腋窝淋巴结转移, 至少包括 1 个直径>2mm

pN2b 有患侧内乳淋巴结转移临床征象, 但无腋窝淋巴结转移

pN3 ≥10 个患侧腋窝淋巴结转移; 或锁骨下淋巴结转移; 或有患侧内乳淋巴结转移临床征象, 并且有≥1 个腋窝淋巴结转移; 或≥3 个腋窝淋巴结转移, 兼有无临床征象的内乳淋巴结镜下转移; 或患侧锁骨上淋巴结转移

pN3a ≥10 个患侧腋窝淋巴结转移 (至少包括 1 个直径>2mm), 或锁骨下淋巴结转移

pN3b 有患侧内乳淋巴结转移临床征象, 并且有≥1 个腋窝淋巴结转移; 或存在≥3 个腋窝淋巴结转移, 通过检测前哨淋巴结发现内乳淋巴结镜下转移, 但无临床征象。

pN3c 锁骨上淋巴结转移

注:\* 区域淋巴结仅有孤立的肿瘤细胞 (ITC) 转移的肿瘤分类为 pN0; ITC 是指单个肿瘤细胞或最大直径≤0.2mm 的小瘤细胞团; 借助免疫组化或分子生物学方法通常可检测到 ITC, HE 染色也可能观察到。ITC 通常不表现典型的肿瘤转移活性 (如增生或间质反应)。

\*\* 无临床征象: 指肿瘤经过临床检查或影像学分析 (不包括淋巴闪烁造影术) 未能被检测出来。

\*\*\* 有临床征象: 指肿瘤经过临床检查或影像学分析 (不包括淋巴闪烁造影术) 或大体病理学检查可被检测出来。

**pM——远处转移**

pM 概念与 M 相一致。

**分期组**

0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II A 期	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II B 期	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N0	M0
III A 期	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
III B 期	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1, N2	M0
III C 期	任何 T	N3	M0
IV 期	任何 T	任何 N	M1

<sup>1</sup> {51, 2976}

<sup>2</sup> 关于 TNM 分类特殊问题请登陆 <http://tnm.uicc.org> 寻求帮助

<sup>3</sup> 区域淋巴结的概念:

①腋窝 (患侧) 淋巴结: 胸部 (Rotter) 淋巴结和沿腋窝静脉及其分支分布的淋巴结, 该区域淋巴结可分为以下几组:

(i) 腋窝底部: 位于胸小肌外侧边缘的淋巴结。

(ii) 腋窝中部: 位于腋窝中部与胸小肌外侧边缘之间的淋巴结及胸部 (Rotter) 淋巴结。

(iii) 腋窝顶部: 位于腋窝顶部的淋巴结和位于腋窝中部与胸小肌中线间的淋巴结, 需除外锁骨旁或锁骨下淋巴结。

注: 乳腺内淋巴结属于腋窝底部淋巴结。

②锁骨下 (锁骨旁) (患侧)。

③乳腺内侧 (患侧): 沿胸内筋膜胸骨边缘分布, 位于肋间的淋巴结。

④锁骨上 (患侧)。

<sup>4</sup> 病理学区域淋巴结分类 (N 分类) 要求至少切除并检查腋窝底部的淋巴结 (I 组)。对一个或多个前哨淋巴结的检查结果也可用于病理分类。如分类仅依据前哨淋巴结活检结果, 而其后无进一步腋窝切除淋巴结的检查结果, 则应设 (sn) 前哨淋巴结检查, 例如 pN1 (sn)。

## 浸润性乳腺癌

(invasive breast carcinoma) (图 1.1~1.73)

### 定义

浸润性乳腺癌是一组恶性上皮性肿瘤，其特征为肿瘤浸润邻近的组织，和具有明显的远处转移趋向。这组肿瘤的大多数是腺癌，并且被认为起源于乳腺实质上皮，特别是末端导管小叶单位 (TDLU) 细胞。乳腺癌有多种不同的形态学表型，而且特殊的病理组织学类型，有特定的临床特点和预后意义。

### 流行病学

浸润性乳腺癌是女性最常见的肿瘤，占女性全部恶性肿瘤的 22%，在经济发达国家为 26%，后者发病率超过其他国家 2 倍<sup>2188</sup>。浸润性乳腺癌的发病高危地区在北美、欧洲和澳洲，75 岁前妇女约 6% 发生浸润性乳腺癌。在撒哈拉沙漠以南的非洲、南亚和东亚经济欠发达地区（外加日本），乳腺癌的发病危险要低于经济发达国家，妇女在 75 岁前发生浸润性乳腺癌的概率仅为富裕国家的 1/3。其他地区的妇女发生浸润性乳腺癌的频率介于二者之间。到 2000 年，日本是唯一乳腺癌发病率低的富裕国家。如果乳腺癌被早期发现，那么患者的预后非常乐观。从 20 世纪 70 年代后期开始，西方国家乳腺癌患者的生存期已得到了极大的改善<sup>37,485</sup>，到 90 年代，由于进行人群普查和使用激素辅助治疗，乳腺癌患者的生存期又有了显著的提高。因此，在 80 年代，几个乳腺癌高发国家，如美国、英国和荷兰等，乳腺癌的致死率已经得到控制或下降<sup>3155</sup>。

直至 80 年代早期，发达国家和发展中国家的妇女患乳腺癌的危险逐步增加，尤其发展中国家更是持续上升<sup>3068</sup>。之后发达国家由于乳房 X 线照相术和前述先进治疗方法的应用，乳腺癌的发病率和死亡率都发生了明显改变；后者已再也不能充分反映乳腺癌的潜在危险趋向。

与大多数上皮性肿瘤一样，乳腺癌的发病率随年龄增加而迅速增长。图 1.2 示低（日本）、中

（斯洛文尼亚）、高（美国）三组被选人群的年龄特异性发病率。图中曲线显示了 1 个特征性的形状相，持续升高到妇女绝经期，之后上升趋势或不再上升；老年组之间的区别主要受日本和斯洛文尼亚的分组影响，后两者的乳腺癌发病危险也在增加，主要影响较年轻的一代。如果这种发病趋向持续存在，那么这几代人将保持高发病危险，而且其年龄特异性曲线将与美国接近。

到 90 年代，世界范围内乳腺癌的患病率相差了 10 倍，由于以下因素分布有所不同<sup>2189</sup>。如地理区域不同，迁移人口从乳腺癌低发区迁移到高发区，经过一两代后，其发病率接近迁移居住国家水平<sup>174,1478,3266</sup>。这表明在乳腺癌的病因学方面，环境因素起着重要的作用。

### 病因学

乳腺癌的病因学是多因素的，涉及饮食、生育和激素失衡等。流行病学资料表明，乳腺癌是经济发达国家的一种“富贵病”，与西方国家生活方式密切相关，表现为进食富于动物脂肪和蛋白质的高热量饮食，同时又缺乏体力活动。以这种方式长期生活的国家和地区（北美洲、北欧和澳大利亚），目前乳腺癌的发病率趋于稳定，每年新增病例 70~90/10 万人；而新近才工业化和富裕的国家乳腺癌的发病率和死亡率则显著上升。除乳腺癌外，西方国家的生活方式还是前列腺癌、结肠/直肠癌和子宫内膜癌等的发病高危因素。已经证实，特殊环境的暴露（如辐射、酒精和外源性激素等）在乳腺癌的发病过程中也有一定作用，但危险系数稍低。

较之其他肿瘤，乳腺癌常显示家族聚集特点。两种高外显性基因 (*BRCA1/2*) 与乳腺癌发病密切相关。同时也可推测，在乳腺癌的遗传易感性方面，多基因相互间的作用也发挥着重要作用。

### 生育方式

半个世纪以来，生育问题被认为是妇女乳腺



图 1.1 全球乳腺癌发病率。每年每 100000 人口，年龄-标准发病率（ASR）。引自 Globocan 2000<sup>846</sup>。

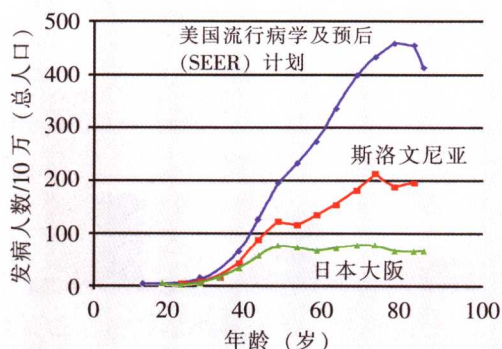
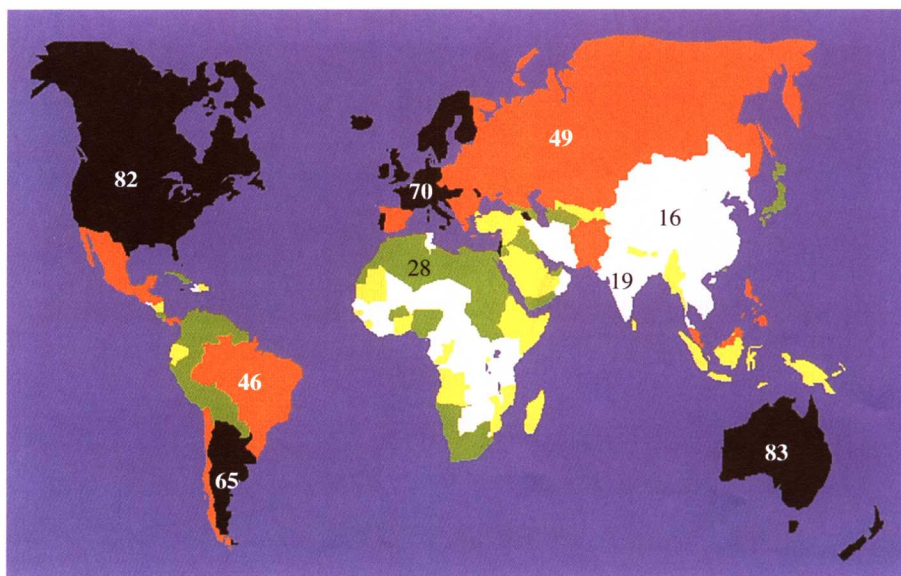


图 1.2 被选人群中不同年龄女性乳腺癌发病率（1988-1993）。引自 M. Parkin 等<sup>2189</sup>。

癌发病的危险因子之一。在初潮早、未生育或生育晚及生育次数少的妇女较易患乳腺癌。未哺乳可能与未生育一样，也是乳腺癌发病的危险因素。此外，绝经晚也增加了乳腺癌的发病危险性<sup>1430</sup>。

这些因素大部分发现在乳腺癌的低危人群，如中国和日本。目前，来自非洲的资料提示，第一胎生育晚、妊娠次数少和哺乳时间短有负面影响<sup>2770</sup>。最近的研究表明，不仅初次生育与乳腺癌有关，妇女在 30 岁前生育也有正性影响<sup>3137</sup>。

关于流产与乳腺癌的关系仍有争论，有研究发现，引产增加了乳腺癌的发病危险。同样，曾经认为具有较强保护作用的哺乳，现在认为其重要性有所降低，只有累积哺乳 2 年以上才有保护作用<sup>435</sup>。

### 外源性激素

两种主要的激素化合物在乳腺癌发病中具有重要意义：口服避孕药和停经替代治疗。研究证据表明，使用复方口服避孕药，特别是新近使用者，罹患乳腺癌的相对风险略有增加，但与使用时间、药物类型和剂量似无关联<sup>1296</sup>。注射孕激素避孕，相对风险从 1.0 增加到 1.3，但无统计学意义<sup>1294</sup>。

对停经后雌激素治疗的流行病学研究表明，目前和新近较长期使用，罹患乳腺癌的风险也略有增加<sup>1298</sup>。有关停经后雌-孕激素治疗作用的研究较少。较之长期单独使用雌激素<sup>1297</sup>，若雌-孕激素联合使用，罹患乳腺癌的相对风险略有增加，但也无统计学意义。值得注意的是，在激素替代治疗者中，考虑到肿瘤的分期、分型和分级，肿瘤预后较乐观<sup>1760</sup>。

### 营养

多吃水果蔬菜或许能略微降低乳腺癌的发病危险<sup>3153</sup>。生长迅速、较高的成人身材，（在一定程度上反映了早年食物摄入总量），可能会增加乳腺癌的发病危险<sup>674</sup>。与总热量摄入高或营养摄入不平衡相关的高体重是绝经后乳腺癌发病的危险因子。总脂肪量以及饱和动物脂肪均可能增加乳腺癌发病的危险<sup>674,3153</sup>。

肉食的摄入可能与乳腺癌风险的增加有关。红肉常常看做是危险因素，而家禽则没有这种关系<sup>3153</sup>。在肉食消费水平不同的国家，危险性与肉食摄入量、牛羊肉或加工肉食品有关，尽管这种



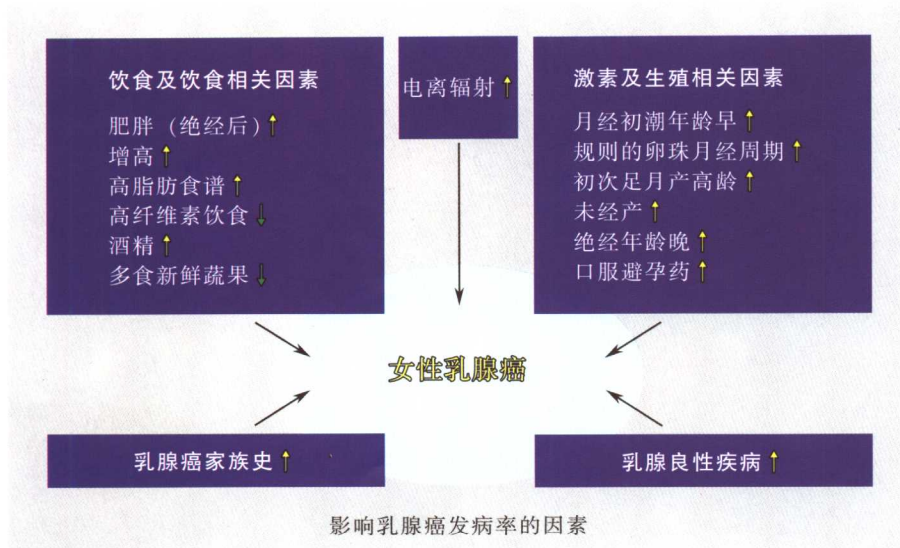


图 1.3 乳腺癌发病过程中涉及的病因学因素。

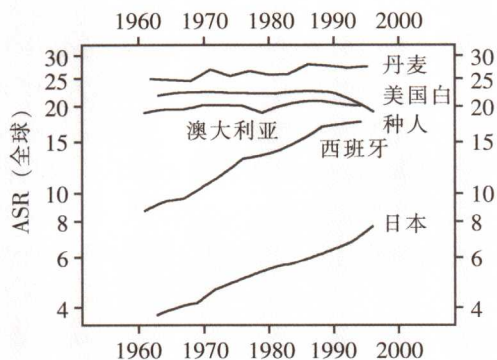


图 1.4 女性乳腺癌死亡率曲线。引自 WHO/NCHS。

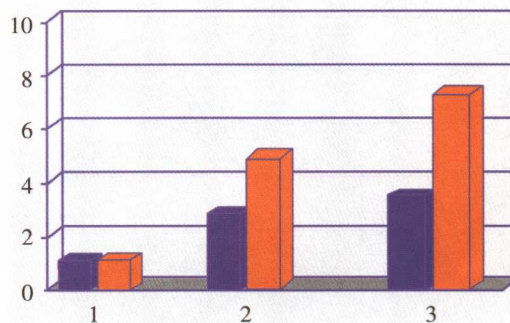


图 1.5 50 岁以下女性，随循环中胰岛素样生长因子 (IGF-1) 水平的增加，乳腺癌风险性分析。蓝柱，IGF-1；橙柱，IGF-1 结合蛋白 (IGFBP-3)。引自 S. E. Hankinson 等<sup>1127</sup>。

关系并不总是具有统计学意义。总之，摄入过多肉食，尤其是红肉或煎炸过的肉与乳腺癌的高风险性有关<sup>674</sup>。

近来的研究认为，对于乳腺癌，无论是蔬菜、水果的预防作用还是摄入脂肪的风险性都可能被有所夸大<sup>804,815,817</sup>。

其他有关因素还未定论，包括长期暴露于污染环境的累积作用，如食物加工过程中在肉中形成的杂环胺以及残留的杀虫剂等。

### 酒精

酒精摄入已较为肯定的被认为会稍微增加乳腺癌的发病危险<sup>2729,3153</sup>。在每天饮酒者中，包括低量摄入者，发现存在剂量反应<sup>1691</sup>。激素的使用或其他潜在的因素，包括遗传学的多态性<sup>2182</sup>，可能对此有一定的调控作用。

### 吸烟

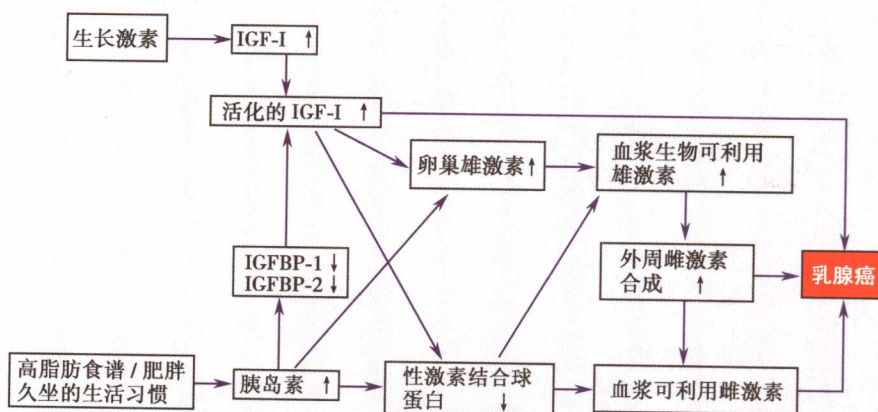
吸烟与乳腺癌之间的关系尚未定论<sup>787,816,784,402</sup>。烟草被认为有抗雌激素的作用，是一种潜在的保护因素<sup>182</sup>。

### 体重

长期以来人们认为，体重对乳腺癌发生的影响取决于绝经情况<sup>1292</sup>。近 30 年多个国家的 100 余项研究表明，绝经妇女体重增加可使乳腺癌的发病风险增加。在很大程度上，这取决于生育、生活方式和体育锻炼的结果，且随着绝经后年龄的增长体重对乳腺癌发生的影响也逐渐增加。

大多数研究表明，体型指数 (BMI) 也与乳腺癌的发生有关<sup>1292</sup>。在 BMI 超过 24kg/m<sup>2</sup> 的绝经后妇女中，乳腺癌的发病率有所增加。在乳腺癌

图 1.6 胰岛素、IGF-1、生物性类固醇与乳腺癌。



发病风险低一中的国家，BMI 的增加，将来可能会成为促进乳腺癌发病率升高的主要因素之一。在乳腺癌高危国家，当 BMI 接近 25kg/m<sup>2</sup> 时，乳腺癌的风险比率趋于稳定，而在发病风险低一中国，乳腺癌的发病风险可能在较广的体重范围内继续升高。在从未使用过激素替代治疗的绝经后女性中，乳腺癌与 BMI 间存在显著相关性，表明身体笨重的妇女由于内源性雌激素水平增加导致肥胖，从而增加了乳腺癌的发病风险。成人体重增加也是绝经后乳腺癌发病率高的危险性指征，特别是针对那些从未使用过激素替代治疗的绝经后女性<sup>1292</sup>。

对于乳腺癌高发人群，绝经前妇女患乳腺癌的概率与 BMI 呈负相关，风险下降与体重增加关系并不密切，只有 BMI 水平达到 28kg/m<sup>2</sup> 时，两者之间才有关联。但是绝经前肥胖妇女的乳腺癌死亡率并不低<sup>1292</sup>。

### 体育锻炼

体育锻炼与乳腺癌之间的关联与绝经情况无关<sup>1292</sup>。从事体育锻炼的妇女，乳腺癌的发病风险降低了约 20%~40%，坚持终身锻炼或绝经后的适度锻炼可能特别有益于健康。对不同的人群，体育锻炼似乎有着相同的作用。尽管终身锻炼是一种愿望，但在绝经后开始娱乐性体育锻炼，对控制体重和降低乳腺癌的发生可能均有益处<sup>1292</sup>。

### 内源性激素

流行病学资料表明，性激素（雄激素、雌激素和孕激素）在乳腺癌的发病过程中起着重要作用。绝经前妇女较之绝经后妇女，卵巢癌的发病

率随年龄上升更加明显，与激素合成有关。乳腺癌发病的危险与乳腺组织直接暴露于雌激素有关，因此，雌激素过量合成是关键所在。体外实验表明，雌激素促进乳腺细胞增生、抑制细胞凋亡；动物实验显示，服用雌激素可增加肿瘤的发展速度。在绝经后妇女，由于血浆中睾酮和雄烯二酮水平增加、性激素结合球蛋白（SHBG）水平下降、雌酮和雌二醇水平升高以及未与性激素结合球蛋白结合的游离雌二醇增加，这些均导致乳腺癌的发病危险进一步增加。

另一种理论是雌激素加孕激素学说<sup>255,1446</sup>。与单独使用雌激素的妇女比较，如果在未使用过外源性激素的绝经后妇女的血浆和组织中，雌激素和孕激素水平均增高，可进一步增加乳腺癌发生的危险。对比月经周期的滤泡期与黄体期，发现黄体期乳腺上皮细胞增生更明显，这种现象进一步支持了这种理论。

但在绝经前妇女中的研究显示，尚未发现雄激素、雌激素或孕激素的循环水平与乳腺癌发生之间存在明确的关联<sup>255,1183,2448,2613,2909</sup>。

体重超标和缺乏体育锻炼导致胰岛素耐受性。胰岛素水平的升高会诱发卵巢和/或肾上腺增加性激素，特别是雄激素的合成，降低肝脏合成和循环中的性激素结合球蛋白水平<sup>1376</sup>。特别是在绝经后妇女，血浆中雄激素水平增高导致脂肪组织中雌激素形成增加，从而使雌酮和雌二醇水平升高。有关绝经后妇女，血浆性激素结合球蛋白低水平和雌、雄激素高水平与乳腺癌间的关联，可使用慢性高胰岛素血症的假说来作部分解释<sup>1376</sup>，



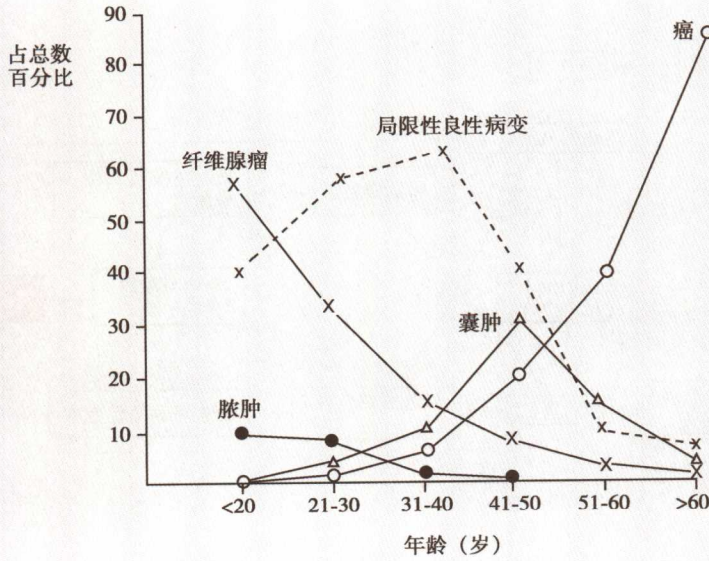


图 1.7 乳腺明显肿块的患者中，良性与恶性乳腺病变的年龄分布。引自 Dixon 和 Sainsbury<sup>707</sup>。

尽管这种解释仅得到有限的支持<sup>661,1377</sup>。胰岛素生长因子 (IGF-1) 和 IGF-结合蛋白 (IGFBP) 水平似可作为乳腺癌的风险指标<sup>1127,1377</sup>。

成人乳腺癌的发病还部分地与母体内的状况有关。妊娠毒血症的预防作用已被认识到<sup>1288</sup>，自从 1950 年，新生儿体重过大就被认为是乳腺癌的危险因素<sup>1857</sup>。同样，在双胞胎中，乳腺癌的发病危险与双胞胎的类型（双卵双生与单卵双生）及双卵双生的双胞胎性别有关<sup>429</sup>。但在中国和美国，对妊娠母亲体内激素水平的研究并没有发现预期的高水平，美国的研究结果甚至与预期相反<sup>1676</sup>。另一个重要阶段是青春期，饮食可以通过直接或间接影响生长速度而起作用<sup>242</sup>。

**某些特殊暴露**

有关特殊暴露与乳腺癌发病间的关系的资料有限。对广岛和长崎妇女长期随访结果提示，核暴露可增加乳腺癌的发病危险，特别是对青春女性<sup>2938</sup>。通过对肺结核患者的治疗和监测也发现了类似现象<sup>304</sup>。有关一次照射还是分次照射与乳腺癌发病的关系尚缺少证据<sup>1678</sup>。对与乳腺癌发病

表 1.1 妇女乳腺疾病的常见临床症状发生频率<sup>288,698</sup>

肿块	60% ~ 70%
疼痛	14% ~ 18%
乳头异常	7% ~ 9%
变形	1%
炎症	1%
家族史	3% ~ 14%

相关的职业及理化暴露的系统性研究还很少，研究结果与原有的观念相反。以前认为，行政管理人员和职员有较高的发病危险<sup>387</sup>。近来认为经常在夜间工作的妇女，由于破坏了生理节律，可增加患癌的危险<sup>632,2556</sup>。

表 1.2 需要专科医生会诊的临床表现

**肿块**

- 任何新近出现的独立的肿块
- 在原有结节上出现的新肿块
- 月经后顽固存在的不对称结节
- 经一个疗程抗生素治疗后不能有效控制的脓肿或炎症
- 囊肿反复被充填或复发(如果患者存在多发性复发性囊肿,而且全科医生掌握了必要的技术,可采取针吸穿刺)

**疼痛**

- 与肿块相关联的疼痛
- 难以控制的疼痛,破坏了生活方式或睡眠,简单的处理如药物或合适的文胸不能使情况得到改善
- 绝经后妇女出现单侧乳腺持续性疼痛

**乳头溢液**

- >50 岁的妇女
- <50 岁的妇女伴有以下情况:
  - 双侧乳头溢液足以浸湿衣服
  - 血性溢液
  - 顽固性单一导管溢液

**乳头皱缩、扭曲、湿疹**

- 皮肤轮廓改变
- 乳腺癌家族史