

主 编 王晓稼 杜向慧
副主编 刘 健 陈占红
主 审 江泽飞

乳腺癌内科 综合治疗策略 与临床实践

*Comprehensive Treatment Strategy and
Clinical Practice on Breast Cancer*



本书受(浙江省胸部肿瘤诊治技术重点实验室)资助
(2012年吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金)

乳腺癌内科综合治疗策略与临床实践

Comprehensive Treatment Strategy and Clinical Practice on Breast Cancer

主 编 王晓稼 杜向慧

副主编 刘 健 陈占红

主 审 江泽飞



军事医学科学出版社

图书在版编目(CIP)数据

乳腺癌内科综合治疗策略与临床实践 / 王晓稼, 杜向慧主编.
- 北京: 军事医学科学出版社, 2014.9
ISBN 978-7-5163-0485-3

I. ①乳… II. ①王… ②杜… III. ①乳腺癌-治疗
IV. ①R737.905

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 193599 号

乳腺癌内科综合治疗策略与临床实践

策划编辑: 夏庆民 李俊卿 责任编辑: 戴丽琼 李霞

出版: 军事医学科学出版社

地址: 北京市海淀区太平路 27 号

邮编: 100850

联系电话: 发行部: (010)66931049

编辑部: (010)66931039, 66931038, 66931053

传真: (010)63801284

网址: [http:// www.mmssp.cn](http://www.mmssp.cn)

印装: 中煤涿州制图印刷厂北京分厂

发行: 新华书店

开本: 889mm × 1194mm 1/16

印张: 26.75

字数: 782 千字

版次: 2014 年 9 月第 1 版

印次: 2014 年 9 月第 1 次

定价: 85.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者, 本社发行部负责调换

编委会

主 编:王晓稼 杜向慧

副主编:刘 健 陈占红

编 委:(以姓氏拼音排列)

蔡菊芬	曹文明	陈 波	陈俊青	陈占红	丁 凌
杜向慧	干 群	韩 娜	黄 健	黄 平	黄伟炜
黄 圆	季永领	江子芳	孔祥鸣	雷 蕾	林 咏
刘 健	刘淑英	楼彩金	卢红阳	吕晓皑	吕章春
覃 晶	邵喜英	盛李明	史 钟	王 蓓	王升晔
王 嫻	王晓稼	王跃珍	王 卓	叶魏武	应 倩
俞新燕	张鹏海	郑亚兵	周 霞		

序 一

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在美国,每8位妇女一生至少会有一人患乳腺癌,成为女性发病率最高的恶性肿瘤,死亡率仅次于肺癌,位居癌症死因的第2位。随着社会经济的发展,以及饮食和生活习惯的改变,我国女性乳腺癌的发病率亦逐年升高,在北京、上海等大中城市,乳腺癌也位居女性恶性肿瘤发病首位。虽然乳腺癌的发病率呈不断上升的趋势,但随着诊断手段的改进,以及人们对乳腺癌认识的不断提高,乳腺癌患者得到早期发现、早期诊断和早期治疗,其治愈率不断提高。而且,随着对乳腺癌生物学特征研究的不断深入,乳腺癌采取了分子诊断、分子分型和分类治疗,乳腺癌治疗更注重个体化综合治疗,也使得乳腺癌的生存期和生活质量同步提高,因此,欧美国家乳腺癌的死亡率早在20世纪90年代起就呈现下降的趋势。

美国著名乳腺肿瘤专家 B.Fisher 早年就提出乳腺癌一发生就是一种全身性疾病,应该重视乳腺癌的全身治疗手段,特别是辅助化疗和内分泌治疗。自从意大利学者 Bonadona 教授倡导 CMF 辅助化疗以来,有长达30年的随访数据证实,术后辅助化疗显著提高了乳腺癌患者术后5年、10年甚至20年的生存率。同样,在辅助化疗基础上,辅助内分泌治疗(他莫昔芬5年)进一步提高了激素受体阳性乳腺癌患者术后各时期的生存率。由于新药的不断诞生,特别是分子靶向药物的临床应用,晚期乳腺癌患者的生存期明显延长,生活质量显著改善,晚期乳腺癌患者整体的5年生存率达到了20%以上,一些复发后的患者甚至能长期生存。

近年来,乳腺肿瘤内科治疗逐渐成为一门新兴的、独立的学科,为肿瘤内科实践增添了一些新的理念与观念,启发了其他肿瘤的临床实践与探索。如分子分型与分类治疗,靶向治疗及其联合、解救治疗后的维持治疗,肿瘤是慢性病与全程管理理念等。本书对乳腺癌内科综合治疗方面作了较全面的阐述,注重理论与实践相结合,反映了当今乳腺癌内科综合治疗的发展和方向,是肿瘤内科医生、特别是乳腺专科医生重要的参考书。

郑树

2014年7月

序 二

随着我国工业化进程加快、生活水平提高和生活方式改变,乳腺癌发病率呈快速上升趋势,是中国女性中发病率第1位的恶性肿瘤,其发病率每年以3%~4%的速度递增。随着筛查、早期诊断技术、规范化综合治疗手段的进步,乳腺癌患者预后较之以往得到大幅度改善,但仍有部分患者最终因为乳腺癌复发转移而丧失生命。

早在20世纪70年代,以CMF为代表的乳腺癌术后辅助化疗方案,奠定了术后辅助化疗改善乳腺癌患者生存的基石。随后有了80年代含蒽环类药物方案及90年代含紫杉类药物(与蒽环类药物联合或序贯)方案,所有这些术后辅助化疗方案都有比较高级别的循证医学证据。对于激素受体阳性乳腺癌,术后辅助化疗基础上给予辅助内分泌治疗能进一步改善患者的生存。绝经前激素阳性乳腺癌患者术后他莫昔芬辅助治疗5年(或者10年)是标准选择,而绝经后患者选择第3代芳香化酶抑制剂已经成为新的标准。

本世纪以来,乳腺癌治疗进入了分子分型指导下的分类治疗和个体化治疗。近年来,各类指南或共识都是以乳腺癌分子分型为基础、以循证医学为依据,指导术后(新)辅助化疗、内分泌治疗和分子靶向治疗,甚至乳腺癌解救治疗。即使是复发转移的晚期乳腺癌患者,只要坚持规范治疗和正确的分子分型,合理、有序地采用以化疗、内分泌治疗及分子靶向治疗为基础的综合治疗,兼顾药物的毒性和患者的生活质量,坚持维持治疗和全程管理理念,就有可能显著改善患者的生活质量,并延长患者的生存期。

随着基因组学、蛋白质组学及生物信息学研究的异军突起,兴起了转化医学研究的热潮,临床转化性研究成果将为个体化治疗提供新的依据,结合大规模随机临床试验和荟萃分析的结果,进一步推进临床规范化综合治疗和个体化治疗。

《乳腺癌内科综合治疗策略与临床实践》一书作者,在阅读大量文献,参照各类指南与共识的基础上,结合自身临床实践经验,对乳腺癌内科治疗和临床实践中的系统问题进行了分类阐述,其中个别问题逐渐被临床关注,如乳腺癌患者合并妊娠、糖尿病、肝炎等的处理。本书内容新颖、实用,对从事乳腺肿瘤治疗与相关研究的医生、研究生具有重要的参考价值。

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会主任委员



2014年7月

前言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，综合治疗使乳腺癌患者的生存大幅提高，其中包括局部治疗（手术与放疗）和全身治疗（化疗、内分泌治疗、生物靶向治疗、抗骨转移的双膦酸盐与核素治疗等）。早期乳腺癌综合治疗包括术前新辅助（neoadjuvant）治疗、手术和术后辅助（adjuvant）治疗等，其疗效实际是一种综合的效果。因此，在选择各种辅助治疗手段的时候，必须以循证医学证据或者最新的临床指引为依据。为了体现分子分型基础上的分类治疗，本书以独立的章节分别阐述 Luminal 样型、HER-2 阳性型和三阴性（triple-negative breast cancer）亚型乳腺癌的特征与治疗，包括辅助内分泌治疗、抗 HER-2 靶向治疗（trastuzumab）和化疗等治疗。晚期乳腺癌患者由于其复发转移的方式各不相同，综合治疗手段和模式千差万别，需要个体化，本书也以独立章节分别阐述了新型抗 HER-2 靶向药物 [lapatinib、trastuzumab emtansine（T-DM1）、pertuzumab]、内分泌治疗药物、mTOR 抑制剂（everolimus）、抗血管生成药物（bevacizumab），以及临床转化研究进展等。由于缺少高级别、大样本的临床研究数据，临床指南无法给予明确的方案。

肿瘤内科医生必须了解晚期乳腺癌与早期乳腺癌治疗目的有本质的区别，前者无法治愈，治疗的目的是延缓肿瘤生长、改善生活质量。尽管如此，这些综合治疗同样具有两面性，即治疗“疗效”和因治疗带来的身体“损伤”，而且，避免过度治疗是晚期乳腺癌治疗时刻应关注的问题，辅助治疗则首先保证疗效。为了让乳腺肿瘤内科医生更好地掌握肿瘤内科基础理论与临床技能，本书增设了抗肿瘤药物常见不良反应预防与处理、常见急诊与处理（癌痛控制、上肢淋巴水肿、中枢神经系统转移及骨转移等）、乳腺癌伴随合并症（肝炎与糖尿病等）治疗策略等。本书作为乳腺肿瘤内科的专业书籍，注重理论，更强调实践，是乳腺肿瘤内科医生、研究生、护士等相关医护人员必备的专业工具书。

本书如有疏漏和不当之处，敬请各位读者与同仁指正。

目 录

第 1 章	乳腺癌病因学研究	(1)
第 2 章	乳腺癌预防性治疗	(13)
第 3 章	乳腺癌综合治疗策略	(23)
第 4 章	家族性乳腺癌	(30)
第 5 章	乳腺癌术后辅助化疗策略	(48)
第 6 章	乳腺癌术后辅助内分泌治疗策略	(63)
第 7 章	HER-2 阳性乳腺癌辅助治疗	(78)
第 8 章	乳腺癌术后辅助放疗	(88)
第 9 章	乳腺癌新辅助治疗策略	(101)
第 10 章	乳腺癌治疗全程管理理念与实践	(121)
第 11 章	Luminal 型晚期乳腺癌内科治疗	(141)
第 12 章	HER-2 阳性晚期乳腺癌内科治疗	(148)
第 13 章	三阴性乳腺癌特性及其治疗策略	(160)
第 14 章	mTOR 抑制剂与乳腺癌	(181)
第 15 章	抗血管生成药物与乳腺癌	(200)
第 16 章	乳腺癌局部复发治疗策略	(211)
第 17 章	乳腺癌骨转移诊治策略	(224)
第 18 章	乳腺癌中枢神经转移治疗	(237)
第 19 章	乳腺癌分子标志物与临床转化研究	(252)
第 20 章	抗肿瘤药物耐药机制与逆转策略	(263)
第 21 章	乳腺癌常见急诊与处理	(287)
第 22 章	乳腺癌伴随合并症治疗策略	(302)
第 23 章	妊娠期相关性乳腺癌诊治策略	(317)
第 24 章	乳腺癌患者护理与康复	(327)
第 25 章	抗肿瘤药物常见不良反应预防与处理	(335)
第 26 章	乳腺癌治疗过程中的心脏损伤	(383)
第 27 章	实验设计与常用统计分析方法	(399)

第一节 乳腺癌的发病状况

第二节 乳腺癌内在病因

- 1 家族性乳腺癌
- 2 乳腺增生
- 3 基因多态性
- 4 卵巢功能与生育因素
- 5 糖尿病

第三节 乳腺癌外在病因

- 1 环境雌激素效应与乳腺癌
- 2 激素替代与口服避孕药
- 3 生活方式、饮食习惯

第四节 植物雌激素的保护作用

每年,美国癌症协会将汇总国立癌症研究所、美国疾病控制和预防中心(CDC)以及北美癌症登记协会的发病数据和来自于美国国家卫生统计中心的死亡率数据,估计美国当年的癌症新发病例数和死亡人数,以及癌症的发病率、死亡率和生存率等。各国也有相似的数据定期公布,以指导本国肿瘤防治工作。

第一节 乳腺癌的发病状况

2013年,美国女性乳腺浸润性癌新发病例约234 580例,乳腺癌死亡人数约为40 030例。2004~2008年间,美国乳腺癌发病率在所有种族/民族中趋于稳定,从20世纪90年代初以来,美国乳腺癌的死亡率已经下降,但美国印第安人/阿拉斯加土著人死亡率一直保持稳定而不降低。2012年,美国新发乳腺癌病例中位年龄61岁,其中50岁以下女性乳腺癌约占20%,65岁以上者约占40%,当年美国乳腺癌存活病例数总计超过290万例。

我国尽管不是乳腺癌的高发区域,但是,随着生活环境的恶化和女性生活方式、膳食结构的改变,乳腺癌的发病率呈明显上升趋势,并有年轻化的趋向。在过去二三十年中,我国乳腺癌总体发病率快速上升,一些大城市已经表现出接近西方国家的态势,成为威胁妇女生命和健康的头号杀手。此外,我国乳腺癌的发病率和死亡率同步呈上升趋势,而美国2004年起发病率开始下降。历史上,美国妇女一生患乳腺癌的概率最高达到了1/7,而最新报告为1/8(12.15%)。上述成绩得益于美国20世纪70年代推行并普及乳腺癌早期筛查计划、乳腺癌风险评估模型和预防性治疗的尝试等举措。此外,随着乳腺癌综合治疗,特别是内分泌治疗与生物靶向治疗等广泛应用,乳腺癌患者的生存率不断提高,自1990年起美国乳腺癌的死亡率开始下降。我国尽管属于乳腺癌低发病国家,但形势仍不容乐观,当务之急是立足现状、面向未来,规范现有的诊治手段,充分吸取西方国家乳腺癌防治取得的成果、经验。

第二节 乳腺癌内在病因

乳腺癌的发病因素复杂,是多种因素综合作用的结果,至今还无法用已知的单因素或多因素模型来全面解释乳腺癌的发生和发展机制与过程,总体上乳腺癌的“一级预防”仍无从着手。但是通过对已知的乳腺癌高危因素进行筛查和早期发现,已经使西方国家的乳腺癌死亡率显著降低。乳腺癌90%~95%为散发性,真正家族性乳腺癌仅占5%~10%,这其中也仅一半是由BRCA1或BRCA2基因突变造成。可见,绝大多数乳腺癌患者的病因仍未明确。目前认为乳腺癌主要的危险因素包括年龄增大、初潮年龄早、绝经时间晚和初次妊娠时年龄较大等,其他潜在相关的危险因素包括良性乳腺疾病、辐射、内源性激素水平高、肥胖、环境化合物、缺少运动、喜高脂高蛋白少食大豆制品、激素替代疗法、饮酒、不哺乳、口服避孕药、糖尿病等(表1-1)。

1 家族性乳腺癌

家族性乳腺癌(familial breast cancer, FBC)是乳腺癌在一个家系中具有遗传的倾向性,可代代相传,构成肿瘤的家族聚集现象,并且肿瘤可累及双侧或其他器官(如卵巢、前列腺等)。约占全部乳腺癌的5%~10%,其根本原因是遗传基因突变或变异,表现为原癌基因的激活或肿瘤抑制基因的失活,目前只明确其中50%与BRCA1和BRCA2有关,其中BRCA1为35%~85%,BRCA2为20%~60%,已经开展相应的筛查与预防性干预可使家族性乳腺癌的发病率和死亡率明显降低。肿瘤的遗传易感性并非如一般的遗传病那样代代相传,而是成为易患肿瘤的遗传倾向性,其基因可以来自父母的任意一方,突变基因携带者一生中患乳腺癌的风险增加59%,发病年龄提前5~10年,更多发生双侧乳腺癌,并更易患卵巢或前列腺癌等第二原发肿瘤。

1994年先后发现导致家族性乳腺癌的BRCA1和BRCA2基因分别位于17q21和13q12~q13,其中20%~30%的家族性乳腺癌患者是由BRCA1基因突变引起,10%~20%的患者有BRCA2基因突变,

表 1-1 增加女性乳腺癌发病风险的相关因素

风险因素	相关因素
>4.0	年龄 活检证实的不典型增生 证实有乳腺癌相关的遗传性基因突变(<i>BRCA1</i> 和/或 <i>BRCA2</i>) 乳房 X 线检查提示致密性乳腺 个人有乳腺癌史
2.1~4.0	内源性雌激素和睾酮水平增高 绝经后出现骨密度高 胸部接受过高剂量射线 两名一级亲属患乳腺癌
1.1~2.0	饮酒 德系犹太后裔 初潮年龄早(<12 岁) 身高高 经济状况好 足月妊娠年龄晚(>30 岁) 停经迟(>55 岁) 不哺乳 未曾生育 绝经后肥胖/成人体重增加 一名一级亲属患乳腺癌 子宫内膜癌、卵巢癌和肠癌个人史 最近和长期以“雌激素与孕激素”作激素替代治疗 最近使用口服避孕药

为常染色体显性遗传。*BRCA1* 和 *BRCA2* 均为大基因,正常状态下 *BRCA1* 和 *BRCA2* 这两种基因负责修补受损的 DNA,是肿瘤的抑制基因。其基因组 DNA 长度分别为 100kb 和 70kb,基因的 cDNA 长度分别为 7.8kb 和 11.4kb。目前已经有 700 多个 *BRCA1* 突变体和 300 多个 *BRCA2* 突变体被识别。美国 *BRCA1/2* 携带者在乳腺癌患者中约占 7%,中国妇女乳腺癌患者中 *BRCA1/2* 基因突变发生率为 8%~10%,而在德系犹太妇女中,10%的乳腺癌以及 35%的 40 岁以前诊断出的乳腺癌与 *BRCA1* 和 *BRCA2* 有关。具有 *BRCA1* 基因突变的妇女发生乳腺癌的风险为 59%~87%,具有 *BRCA2* 基因突变妇女发生乳腺癌的风险为 38%~80%,为普通人群风险的 10 倍。欧美国家已经严格挑选一些遗传性乳腺癌家族,对其全长编码序列进行突变分析,找出可应用于大面积筛查突变点。美国已经大面积通过对有乳腺癌家族史的患者和家系中正常女性成员进行 *BRCA1* 基因突变检测,对携带 *BRCA1* 基因突变的正常女性进行严密随访和监测,做到乳腺癌早发现、早诊断和早治疗。如最近美国影星安吉丽娜·朱莉在接受 *BRCA1/BRCA2* 基因突变检测后进行预防性乳腺切除术。因此,我们也应该模仿西方国家的经验进行人群筛查与重点监控,对家族性乳腺癌做到“三早”。国内邵志敏研究了上海地区家族性乳腺癌中 *BRCA1/BRCA2* 基因的突变位点及携带情况,丰富了中国人人群中 *BRCA* 基因的突变谱,并为未来的临床基因检测提供了筛查模式。

美国预防服务工作组(USPSTF)推荐,非东欧德系犹太后裔妇女经遗传评估如果有下列任何一种情况应作 *BRCA* 基因突变检查:

- (1) 两名一级亲属(母亲、姐妹和女儿)患乳腺癌,其中一人在 50 岁之前被确诊。
- (2) 三名或三名以上一、二级亲属(包括祖母、姑姑)被诊断为乳腺癌。
- (3) 一、二级亲属中同时患乳腺癌和卵巢癌者。
- (4) 一级亲属被诊断为双侧乳腺癌。
- (5) 两名或以上的一、二级亲属诊断为卵巢癌。
- (6) 一名男性亲属患乳腺癌。

而德系(东欧)犹太女性后裔如有下列情况应作遗传评估:

(1)患乳腺癌或卵巢癌者。

(2)同侧家系有两名二级亲属患乳腺癌或卵巢癌。

乳腺癌遗传易感性已经被临床流行病学和现代分子生物学研究所证实,资料表明有家族史者乳腺癌发生率较无家族史者明显高,除了 *BRCA1*、*BRCA2* 外,还有 Li-Fraumeni 综合征、Ataxia-Telangiectasia(AT)、Muir-Torre 综合征、Cowden's 综合征和 Peutz-Jeghers 综合征等与家族性乳腺癌均有关。乳腺癌患者的一级亲属患乳腺癌的危险性较普通人群增加 2~3 倍,其中绝经前乳腺癌患者其一级亲属患乳腺癌的危险性较对照组增加了 3 倍,而绝经后患者的一级亲属危险性为 1.5 倍。此外,双侧乳腺癌患者的一级亲属危险性增加 5 倍。因此绝经前患双侧乳腺癌的妇女,其一级亲属乳腺癌危险性增加 9 倍,而绝经后双侧乳腺癌妇女一级亲属危险性增加 4 倍。

对于 *BRCA1/2* 基因突变携带者的选择目前主要有常规随访与监测、内分泌化学药物预防治疗、预防性乳腺切除和卵巢切除,而生活方式的改变对基因突变携带者患乳腺癌的危险影响很小。预防性双侧乳腺切除术能使携带 *BRCA1/2* 基因突变的妇女乳腺癌发生风险降低 95%,预防性双侧输卵管及卵巢切除术不仅能降低卵巢癌发生风险,也能降低约 50%乳腺癌发生风险。2013 年美国预防服务工作组更新了近 10 年 Meta 分析数据,高危及携带 *BRCA1/2* 基因突变的妇女接受预防性乳腺切除术与不接受手术的妇女相比,降低乳腺癌患病风险值分别为 85%和 100%,降低乳腺癌相关死亡率分别为 81%和 100%;接受预防性双侧卵巢及输卵管切除术与不接受手术的妇女相比,乳腺癌发生风险降低 37%~100%,卵巢癌发生风险降低 69%~100%,总死亡率降低 55%~100%。由于家族性乳腺癌 *BRCA1* 和 *BRCA2* 的突变形式有上千种类型,国外已广泛应用于乳腺癌的基因突变和易感性筛查中几个突变热点在中国人群中不一定有意义,因此应该确定中国人家族性乳腺癌 *BRCA1* 和 *BRCA2* 突变的热点,有利于建立中国人乳腺癌风险评估模型,为高危人群的筛查提供良好保证。

研究还表明,卵巢癌等其他恶性肿瘤在某些家族中也有聚集现象,即瘤—乳腺癌综合征家族。较常见的有乳腺/卵巢综合征、Li-Fraumeni 综合征和肉瘤—乳腺癌综合征等,其癌倾向性常以常染色体显性遗传方式传递给下一代,并具有不完全外显及外显程度与年龄有关等特点。Thompson 研究了一组乳腺癌/卵巢癌家族,病例组 4 694 例,对照组 4 622 例,并分 20~44 岁和 45~54 岁两组进行分析,结果表明在 45~54 岁组中有卵巢癌家族史的一级亲属患乳腺癌的危险性为 1.88(95%CI:1.11~1.39),表明卵巢癌家族史是乳腺癌的危险因素之一,但在 20~44 岁组无显著性意义。此外,在二级亲属中均未发现它们与乳腺癌之间有关。

2 乳腺增生

乳腺良性疾病是指除了恶性肿瘤以外组织形态复杂的一组乳腺实质增生性病变的总称,因病变形态的多样性,使其命名杂乱,分类困难。由于早就有研究证实其中的一些类型属于乳腺癌的癌前期病变而被重视,特别是随着生活方式和饮食习惯的逐渐西化,妇女乳腺癌的发病率已越来越高,而乳腺增生是育龄妇女常见的乳腺疾病,多发生于 25~50 岁妇女,35~45 岁为发病高峰,与乳腺癌的发病曲线相吻合。1998 年一篇综合报道(资料截止到 1985 年)发现,只有经活检证实为乳腺上皮异常增生(specific epithelial abnormalities)者,乳腺癌的发生风险才有增加,其中不典型增生(atypical hyperplasia)者风险增加 5 倍,而通常的乳腺上皮增生(proliferative breast disease)患者,乳腺癌风险不增加。为了降低乳腺癌的死亡率,有必要开展早期筛查,针对育龄妇女在不同的年龄阶段根据风险度进行系统筛查与随访,必要时进行细针或粗针活检,早期诊断和及时处理癌前病变,也有利于降低乳腺癌发病率。

3 基因多态性

乳腺癌易感基因的研究中,除了高外显率的 *BRCA1*、*BRCA2* 以外,在散发性乳腺癌中,一些低外显率的易感基因在乳腺癌的发生、发展、治疗与预后方面也会起到重要的作用,至今,有近一半家族性

乳腺癌的遗传背景尚未明确,其可能是多个基因、多阶段的协同作用。其中,基因多态性与乳腺癌易感关系密切,如参与激素代谢的酶类基因 *CYP* 家族成员(*CYP17*、*CYP19*、*CYP11A1*、*COMT* 等)以及参与致癌物代谢的基因(*GSTM1*、*NAT1*、*NAT2*)和 DNA 损伤修复基因(*ATM*)等都可能参与了乳腺癌的致病过程。目前研究较多的是参与雌激素合成代谢的细胞色素 P450c17(*CYP17*)和芳香化酶 P450(*CYP19*)基因多态性,芳香化酶是雌激素合成最后一步的限速酶,其活性直接决定了绝经后女性乳腺、脂肪和肾上腺等组织中的雌激素水平,与绝经后妇女乳腺癌发生密切相关。*COMT*(catechol-O-methyltransferase)是雌激素代谢解毒的儿茶酚-O-甲基转移酶,常常与 *CYP17* 一起被研究其与乳腺癌易感性的关系。

4 卵巢功能与生育因素

受卵巢分泌的性激素作用,女性乳腺在青春期发育成熟,此外,乳腺细胞也受每月体内激素水平的周期性变化以及妊娠期体内激素水平升高而发生生理性的增生性改变,只有绝经以后,这种周期性激素水平变化才消失,体内性激素水平下降至很低的水平,乳腺细胞增殖分裂也逐渐终止。乳腺癌的发生和卵巢功能及多种生殖因素有着密切的关系,如初潮年龄、月经周期长短、绝经年龄、第一足月产年龄和生育次数、哺乳史等。

4.1 初潮年龄

一般认为,初潮年龄较小(小于 13 岁)妇女患乳腺癌的概率偏大,可能是因为初潮年龄小的育龄期妇女体内性激素水平高,而月经周期较短,使乳腺细胞暴露于内源性激素环境中的时间长、程度高。根据美国的资料估计,女性初潮年龄每推迟 1 岁,其乳腺癌的危险度减少 20%。

4.2 绝经年龄

女性绝经时间延长,实际上就是妇女行经史的延长,与初潮年龄相似,它使乳腺细胞暴露于内源性激素环境中的时间更长,有资料显示,行经史 40 年以上妇女一生中发生乳腺癌的概率比 30 年以下者增加约 1 倍。目前已基本确定停经时间推迟是乳腺癌的危险因素之一,认为女性停经每推迟 1 年,将增加其患乳腺癌的风险约 3%。美国的一项研究发现,45 岁前人工停经(手术或放射卵巢去势)者患乳腺癌的危险性是自然绝经者(55 岁后)的 50%。

4.3 月经周期

研究发现,20~39 岁期间月经周期短的妇女发生乳腺癌的危险性大。一般女性 1 年行经约 13 次,每个规则月经周期中的黄体期雌激素与孕激素均为高水平,月经周期缩短意味着乳腺组织会接受更多次高水平性激素刺激,因此,目前比较一致认为女性月经周期缩短也是乳腺癌危险因素之一。而月经周期延长,无论是否规则,都会降低乳腺癌的发病危险。

4.4 初次足月妊娠年龄

已有足够的流行病学研究发现,未曾生育的妇女发生乳腺癌的危险明显高于生育过的妇女,而且,第一胎足月妊娠的年龄越小,其一生中患乳腺癌的风险也越小。主要原因是第一胎足月妊娠过程促使乳腺上皮趋向成熟,成熟后的乳腺上皮细胞对内外环境因素改变有更强抵御力,保护基因的稳定性。但是,妊娠后乳腺癌危险性降低要经过 10~15 年后才表现出来,相反,在初始的十年内可能表现出危险性的上升。此外,有研究认为生育可以降低女性体内泌乳素(prolactin)水平,整体而言,经产妇女泌乳素水平较未生育者低,绝经前分别为 14.1ng/ml、16.6ng/ml ($P<0.001$),绝经后分别为 9.1ng/ml、10.1ng/ml ($P=0.04$)。

4.5 产次

研究发现高产次的妇女患乳腺癌的概率小,而且两次足月妊娠间隔时间越短,一生中发生乳腺癌的危险性越小。一组 47 项流行病学研究综合分析提示,乳腺癌患者的平均生育次数较正常对照人群少,平均分别为 2.2 次、2.6 次;每一次足月产能够使乳腺癌发生风险降低 7.0% (95% CI: 5.0~9.0, $P<0.0001$),且不管是发达国家或发展中国家,这种作用均存在。

4.6 哺乳史

关于未哺乳妇女易患乳腺癌早有假说。相关研究显示,长时间母乳喂养可以明显减少女性患乳腺癌的危险。也能解释乳腺癌高发区妇女较低发区人群的母乳喂养普及率低、维持时间短。2007年,一组来自30多个国家47个流行病学研究资料,包含50302例浸润性乳腺癌和96973名对照人群,发现乳腺癌患者较对照人群哺乳时间明显缩短(9.8个月 vs 15.6个月),除了每出生一胎降低女性乳腺癌发生率7% (95%CI:5.0~9.0, $P<0.0001$)之外,妇女每12个月哺乳时间,其乳腺癌发生风险降低4.3% (95%CI:2.9~5.8, $P<0.0001$)。其降低程度在发达国家和发展中国家无差别,也与年龄、绝经情况、种族、生育次数、初产年龄、其他个人特征等无关。如果发达国家女性也像发展中国家目前流行的生育次数和哺乳时间,那么,发达国家女性到70岁时,个体发生乳腺癌的风险将降低一半。一项收集至2011年1月的乳腺癌危险因素相关文献Meta分析指出,有哺乳史是降低妇女乳腺癌发生风险的保护因素,OR值为0.72 (95% CI:0.58~0.89)。

5 糖尿病

越来越多的证据显示糖尿病与乳腺癌的发病率和死亡率持续升高有关。糖尿病的发病机制中包括了促进细胞增殖和减少细胞凋亡的作用。2013年荷兰学者对自2007年发表的相关研究进行了Meta分析,结果显示Ⅱ型糖尿病不仅增加了乳腺癌发病风险($HR=1.23$),也提高了乳腺癌相关死亡风险($HR=1.38$)。

第三节 乳腺癌外在病因

1 环境雌激素效应与乳腺癌

近年来,环境雌激素对人畜和野生动物的影响越来越受到重视,越来越多的研究证实了其对人类健康的危害,特别是人类生殖能力与癌症。环境雌激素效应(enviromental estrogen effect)最初是指环境中人工合成化学污染物以及现代工业排放物等的雌激素样作用,主要是指有机氯农药、兽用同化激素(anabolic steroids)、多氯联苯(polychlorinated biphenyl, PCB)以及PCDD/PCDF等,这些被统称为持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)。POPs均有雌激素样作用,其雌激素样作用是由芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)介导,还可通过与雌激素受体(ER)“对话”(cross talk),有的也表现为雌激素拮抗作用。由于它们的化学性质十分稳定,体外和体内都不易分解,因而可以通过食物链在人体内蓄积,而且体内这些POPs不与性激素结合球蛋白(SHBG)结合,以游离状态存在而发挥较强的生物活性,且一些化合物本身又具有化学致癌性。可见POPs对人体的危害不可忽视。

我国是农药使用大国,尽管1983年起我国已经禁止生产与使用有机氯农药(organochlorinated pesticides),但是,这些农药分子结构稳定,在土壤中长久不能被分解,加上雨水冲刷,会在江河、平原和近海聚集,并通过食物链富集,其对环境的影响仍不可忽视。由于有机氯农药主要通过干扰雌激素信号传递,使体内内分泌调节紊乱,导致激素靶器官的病变和生殖毒性;加上其对人体有细胞毒性和基因毒性,因而其与乳腺癌的关系不可忽视。尽管外来雌激素化合物如DDT等在乳腺癌病因学中的作用仍有争议,但在乳腺癌发生发展中内源性雌激素起重要作用的前提下,外来雌激素的暴露或雌激素条件增加将导致乳腺癌危险性的增加,特别是在生长发育和青春期的暴露。

二噁英(dioxin)是20世纪含氯有机化学工业和含氯燃料燃烧的副产物,西方发达国家在禁止使用含氯有机化学品后,垃圾焚烧和纸浆的氯漂白等成为二噁英环境污染的主要来源。由于其具有高度亲脂性而容易存在于动物脂肪和乳汁中,因此,鱼、肉、禽、蛋、乳及其制品最易受到污染,而且二噁英化学稳定性强,一旦进入环境或人体,在脂肪中高度溶解并在体内蓄积,较难排出,为持续性环境有机污染物;在人体内半衰期平均达7年之久。

二噁英可以致癌已经成为家喻户晓的事实,也成当今环境致癌物的代名字,历史上曾发生过一系列二恶英环境污染事件。二噁英有环境雌激素效应,能造成男性雌性化与不育等。值得指出的是现代建筑、家具、包装及电气等领域常用的聚氯乙烯(polyvinyl chloride,PVC)材料,以及汽车尾气等将成为二噁英环境污染新的来源。二噁英类致癌物是通过芳烃受体(AhR)介导发挥作用。AhR是一个配体激活的核转录因子,许多有机污染物都是它的配体,核内 AhR 复合物由 AhR 和 Arnt (AhR nuclear translocator,AhR 核易位子)蛋白组成异聚体,该异聚体(AhR/Arnt)结合到芳烃应答基因(AhR-responsive gene)调节区内的二噁英反应元件(dioxin responsive elements,DREs),诱导靶细胞产生一系列生物学效应,其中更多的是通过 AhR-ER 信号通路之间的交互应答促进雌激素信号通路的传递,表现为雌激素样作用或雌激素协同作用。

有作者以抑制性底物杂交(suppression subtractive hybridization,SSH)研究发现,AhR 激动剂(TCDD,diindolylmethane)在乳腺癌 MCF-7 细胞中能下调雌二醇(E_2)诱导的基因表达,并认为其机制可能是由于抑制性 AhR-ER 间“串话”。人们已经发现 AhR 也能介导表现为抑制乳腺癌发生和发展的生物学效应,而不表现为其原型的促雌激素效应,是因为一些雌激素诱导的靶基因(*pS2*,*Cathepsin* 和 *c-fos* 等)启动区均有一个抑制性二恶英反应元件(inhibitory dioxin responsive elements,iDREs),而 *PR* 基因启动区中的 iDREs 无功能。Wilson 等的研究发现 ER 阴性的 MDA-MB-231 细胞对芳烃类(如 TCDD)配体无应答可能与 Arnt 蛋白变异有关,野生型 Arnt 是一个 97kD 的蛋白,mRNA 长度为 2.6kb,而作者用 RT-PCR 分析在该细胞中发现了 1.3kb 的变异体,Western blot 证明其分子量为 36kD,序列分析发现是由于 Arnt 蛋白羧基端第 330~789 位之间的氨基酸丢失,并认为在该细胞和 MDA-MB-435 以及耐阿霉素的 MCF-7 细胞中 Arnt 变异体占优势,可作为乳腺癌的预后因子。

除此之外,还有一类含氯有机化合物——多氯联苯(polychlorinated biphenyl,PCB),在许多行业中被广泛应用;如作为变压器的绝缘液体、农药、油漆、润滑油等产品的添加剂,塑料的增塑剂等。其使用过程中通过废物排放、储油罐泄漏、挥发和沉降等方式造成土壤和水环境的污染。研究还发现植物和水生生物可以吸收多氯联苯,也能通过食物链传递和富集。其有毒并能致癌,通过母体传递给胎儿而致畸,因此对人类健康危害极大,目前各国已普遍减少使用或停止生产多氯联苯。Bonefeld-Jorgensen 等认为 PCBs 是一类无处不在的持久性环境污染物质,部分 PCBs 可通过 AhR 介导,发挥二恶英样作用,干扰人体内分泌系统功能。

2 激素替代与口服避孕药

2.1 激素替代疗法

在西方国家,绝经后妇女普遍使用激素替代疗法(hormone replacement therapy,HRT)缓解更年期综合征、减少骨质疏松、降低胆固醇和减少心血管事件等。最近的资料显示 HRT 并没有心血管方面的益处,使用者有所减少。学者普遍认为,激素替代疗法导致乳腺癌发病危险升高,在使用 5 年后其患乳腺癌危险性将增高 35%,在停用激素替代疗法 5 年后,发病危险恢复至正常水平。同时使用雌激素和孕激素的激素替代疗法可能比仅使用雌激素的激素替代疗法有更高的乳腺癌发生风险,而且认为雌激素与孕激素的序贯联合($E_2 \rightarrow E_2+P$)比同时 E_2+P 更危险。已有研究报告认为 HRT 中加入孕激素会增加乳腺癌的风险。总体上说 HRT 增加乳腺癌发病风险仍有较大争议。

2.2 口服避孕药(oral contraceptives,OCs)

OCs 使用是否增加乳腺癌的风险一直是关注的问题,总体而言,只在一些特殊的人群和特殊的条件下会有明显影响。一般而言,这种危险性在停用口服避孕药 10 年后恢复至正常水平。2007 年的 Meta 分析,收集了 1980 年以来关于绝经前女性使用 OCs 的病例对照研究共 34 个,发现 OCs 使用增加了乳腺癌发生风险,OR 为 1.19(95% CI:1.09~1.29),经产妇和未生育者均增加,其 OR 值分别为 1.29(95% CI:1.20~1.40)和 1.24(95% CI:0.92~1.67);对于未生育者,口服避孕药使用时间长短不影响增加风险的程度,但是,对于经产妇,在第 1 次足月产(first full-term pregnancy,FFTP)之前服用以及 FFTP

前较长时间(≥ 4 年)服用均明显增加乳腺癌的发病危险,OR 分别为 1.44(95%CI:1.28~1.62)和 1.52(95%CI:1.26~1.82),而第 1 次足月产之后服用者 OR 仅为 1.15(95%CI:1.06~1.26)。2010 年的 Meta 分析,收集了 54 项来自乳腺癌荷尔蒙协作组的流行病学研究,研究包括 53 297 例乳腺癌患者及 100 239 名健康女性,研究发现 20 岁以前服用 OCs 的妇女与 20 岁以后服用的相比,会导致乳腺癌患病风险逐年增加(30 岁以前的 RR 值为 1.95;30~34 岁的 RR 值为 1.54;35~40 岁的 RR 值为 1.27),不同 OCs 的剂量或不同 OCs 的联合使用均不影响风险数值。2013 年的 Meta 分析,收集了 2000~2012 年期间 8 项关于评估 OCs 使用是否增加携带 *BRCA1/2* 基因突变女性乳腺癌发生风险的研究,结果显示 OCs 使用对于 *BRCA1/2* 基因突变女性可能有致癌风险,OR 为 1.21(95%CI:0.93~1.58)。因此,对于非高危人群妇女,正常婚育后口服避孕药并不增加患乳腺癌的风险。甚至有研究认为,使用口服避孕药女性的乳腺癌较不使用者乳腺癌更不易进展。近期也有研究发现,如果女性曾暴露于雌激素合成物治疗环境下,如口服避孕药或者预防流产等,那么她们的乳腺腺体及生殖细胞的遗传表象将发生改变,从而增加母体自身及女儿的乳腺癌发生风险。

3 生活方式、饮食习惯

流行病学研究还没有证实某种生活方式增加乳腺癌发病率。有力的证据是,日本女性移民到美国后,其乳腺癌发病率显著升高,推测其乳腺癌发病危险增加的原因可能是西化的生活方式(特别是饮食习惯改变),主要是脂肪摄入增加、缺少素食、饮酒以及肥胖等。

3.1 脂肪摄入

目前还不清楚减少摄入脂肪是否可以降低乳腺癌的发病率,而且大多数的研究都显示中年饮食脂肪摄入与乳腺癌危险无关。一项脂肪饮食干预的荟萃分析发现,减少饮食中的脂肪摄入可以显著降低血清雌二醇水平。美国的一项前瞻性随访达 20 年(1980~2000 年)的研究,以反复问卷形式对 80 375 名(3537 例新发病例)美国妇女进行脂肪饮食等调查,结果显示,绝经后妇女饮食中总脂肪和特定种类脂肪摄入量均与乳腺癌的危险增高无关。但是,腰围在 35 英寸(88.9cm)或以上的参与者乳腺癌发生危险显著降低($P=0.04$),可能与该人群采取低脂饮食干预有关。此外,绝经期前的脂肪摄入量也与绝经后乳腺癌发生危险无关。

3.2 肥胖

肥胖(通常定义为 BMI 大于 30kg/m^2)与乳腺癌发病的机制可能与体内瘦素和胰岛素样生长因子(IGF)的表达异常有关。目前公认绝经后妇女的肥胖与乳腺癌发病危险增高相关,可能与绝经后卵巢功能丧失,体内芳香化酶活性高,使外周脂肪组织雌激素产生明显增加,相反,绝经前妇女的肥胖却可能与乳腺癌发病危险低相关。目前研究显示肥胖因素主要在两个阶段与乳腺癌发病有关,一是青春前期(5~10 岁),二是绝经后的妇女。有规律的运动、合理的脂肪摄入(单一不饱和脂肪酸;橄榄油)和体重减轻可以降低绝经后女性发生乳腺癌的危险。血清中雌激素、胰岛素和 IGF 水平的降低可能使这些女性乳腺癌发病危险降低。

3.3 吸烟与饮酒

吸烟可导致绝经前妇女体内的雌激素水平降低,从而使绝经期提前,但在吸烟者中尚未发现乳腺癌发病危险降低。有一项研究显示,与不吸烟者相比,嗜烟者患乳腺癌的死亡危险更高。

烟草暴露作为肺癌发病的主要原因之一,其同时也与三分之一所有肿瘤相关死亡有关。烟草中含有许多化学物质,其中不乏乳腺致癌物质。虽然最初乳腺癌不被认为是一个与烟草有关的癌症,但是过去几十年来,越来越多的研究证据显示主动和被动吸烟在乳腺癌病因中所起的作用。除了大量的独立科学研究结果以外,一些社会专业机构包括美国公共卫生部、国际癌症研究机构、加州环境保护署、加拿大卫生联合机构等均肯定了主动吸烟与乳腺癌发病的相关性,尤其是长期大量吸烟与初始吸烟年龄较小;被动吸烟是绝经前女性罹患乳腺癌的危险因素之一。

长期饮酒史是导致癌症发生的一个重要因素,除上消化道肿瘤、肝癌、肠癌外,也包括乳腺癌。每

天饮用小于 400ml 啤酒增加乳腺癌风险约 4%, 每天饮用大于 1200ml 啤酒将增加乳腺癌风险约 40%~50%。此外, 经常饮酒会增加乳腺癌的死亡风险。目前研究显示, 体内一些受体(如 ER- α , E-cadherin, p16)DNA 的甲基化发生异常与酒精摄入增加有关, 从而间接导致乳腺癌的发生。携带 C677T 亚甲基四氢叶酸还原酶突变基因的绝经后妇女如果长期大量饮酒, 体内叶酸代谢将发生变化, 最终引起叶酸缺乏, 成为乳腺癌发生的一个危险因素。另外, 绝经后妇女体内的雌激素信号通路容易受到酒精的干扰, 导致血液中雌激素水平升高, 又可以促使 DNA 甲基化发生异常, 这可能是过量饮酒导致乳腺癌的另一个发病机制。

3.4 蔬菜和水果

摄入富含抗氧化剂类胡萝卜素的蔬菜与绝经前女性乳腺癌发病危险降低相关。维生素 D 衍生物和类视黄醇都可以降低 IGF-1 水平并加速细胞凋亡。IGF-1 水平的升高与乳腺癌发病危险的升高相关。意大利一项纳入 3000 例无淋巴结转移的小乳腺癌患者的研究比较了合成维生素 A 类似物芬维 A 胺和安慰剂的作用。结果发现, 总体而言, 该药物对乳腺癌再发没有预防作用, 但它却和绝经前女性的乳腺癌再发危险显著降低相关, 与绝经后女性乳腺癌再发危险升高相关。2013 年意大利一项纳入 26 项研究的综述显示, 尽管维生素类对抗乳腺癌的生物学机制是合理存在的, 但是目前仍没有足够依据证实维生素补充剂对乳腺癌的预防作用。

3.5 辐 射

辐射是电离辐射(ionizing radiation)的简称, 主要是指产生电离效应的高能电磁辐射(如 γ 射线、X 射线等)和粒子辐射, 而不包括声、热和低能电磁辐射(如无线电波)。从肿瘤发病风险角度讨论的辐射主要是指医学检查与治疗时的 X 射线和特定工作或生活环境中放射性物质的 γ 射线等, 而对于非电离辐射(如输电线路的电磁场、收音机与电视机的辐射波、雷达、手机辐射和微波炉等)暂不是目前重点关注的问题; 此外, 人为的或无意的核辐射无疑会导致人体各种肿瘤发生的增加。女性暴露于有中高剂量的电离辐射环境中可能增加乳腺癌的发生风险已经被广泛关注, 特别是在绝经前的暴露史有更高的风险。辐射增加乳腺癌风险已经有许多研究可以证明, 如二战时期日本原子弹爆炸妇女幸存者、淋巴瘤或其他良恶性疾病需要放射治疗、结核或脊柱疾病治疗过程中需要定期作 X 射线检查等的女性患者乳腺癌发生率增加。上述研究中还提示辐射诱发乳腺癌产生是由于女性乳腺本身是对放射很敏感的组织, 其诱发并形成肿瘤大概需要至少 5~10 年的时间, 乳腺癌风险性高低直接与其暴露的辐射量强度有关, 这些都说明辐射与乳腺癌有密切的关联, 特别是要关注女性受到辐射暴露的年龄和是否是 *BRCA1* 及 *BRCA2* 携带者。

辐射与乳腺癌关系目前存在许多误区。我们既不能随意夸大辐射的危害而放弃必要的医学检查, 如高危妇女定期的乳腺 X 射线摄片筛查; 但是也要尽量避免辐射暴露, 特别是减少青少年时期的辐射暴露, 医学治疗与检查时候尽量保护乳腺等敏感组织, 以减少一生中的辐射累积剂量。研究显示, 一次乳腺 X 射线摄片检查的放射剂量约 0.3cGy, 假如一个女性年轻时期接受了 10 次检查, 累计 3cGy, 但流行病学研究发现 20cGy 以下的辐射暴露未增加乳腺癌风险; 另外, 有研究提示女性年轻时期接受 100cGy 的辐射, 平均增加乳腺癌发病风险约 40%, 相当于 RR 为 1.4。增加风险 40% 相当于一个女性终生未生育或初潮年龄早(11 岁以前)或绝经晚的发病风险。因此, 一个年轻时期接受 10 次乳腺摄片的女性其增加乳腺癌风险约 1.2%, RR 仅为 1.012, 这样低的风险在人类流行病学研究中无法被测出。另外, 关于放射技术人员、核电厂工作人员及周围居民以及空姐等辐射至今没有风险增加的报告。

目前关注最多的是 *BRCA1* 及 *BRCA2* 携带女性辐射暴露增加乳腺癌发生风险的研究结果, 因为 *BRCA1* 及 *BRCA2* 是一种 DNA 修复功能的基因, 基因突变使 DNA 损伤增多, 易导致肿瘤发生增加。Andrieu(2006 年)报告了回顾性队列关于胸部 X 射线摄片对 *BRCA* 携带者乳腺癌发生风险的研究结果, 发现可增加乳腺癌发生风险(HR=1.54, $P=0.007$), 其中年龄 ≤ 40 岁有更高的风险(HR=1.97, $P<0.001$); 尤其是 20 岁之前有辐射暴露史者进一步增加乳腺癌风险, HR 高达 4.64($P<0.001$)。早在 1977 年美国 NCI 一致同意推行健康女性乳腺 X 射线摄片筛查计划, 才改进了 X 射线摄片机器, 使乳腺组