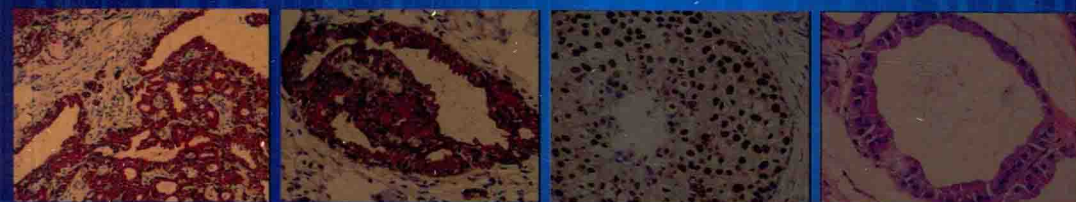


乳腺癌 与导管内增生及癌前病变 诊断与鉴别诊断

主 编 王刚平 梁云爱 张作峰 侯素君

主 审 Dr.Zongxian CAO (America)



乳腺癌与导管内增生及癌前病变 诊断与鉴别诊断

主 编:王刚平 梁云爱 张作峰 侯素君

主 审: Dr. Zongxian CAO(America)

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

内容提要

本书共分13章,50余万字,按照最新版WHO乳腺肿瘤分类(2012版)诊断标准,重点阐述乳腺癌、乳腺导管增生性病变及乳腺癌前驱病变的临床病理学诊断与鉴别诊断,其中对免疫组织化学分子标记物在乳腺癌前病变、早期癌诊断、鉴别诊断和治疗中的应用作了详细阐述,还对乳腺的胚胎发育、乳腺癌及癌前病变的检查方法作了概括性阐述。随文大量的实物图、病理组织学图片(HE切片、免疫组织化学图片)、影像学图片(超声、钼靶X线等)等,直观,易懂,临床、影像学、病理学及分子标记物免疫组织化学染色诊断结合,既吸收了现在WHO的最新版诊断标准和现在国内诊断标准,又加入作者的临床实践经验,对正确理解乳腺癌及乳腺导管增生及乳腺癌前驱病变的诊断及鉴别诊断大有帮助。本书主要面向病理科及普外科、影像科、肿瘤科医师和在校医学生、研究生,较适用于住院医师规范化培训第一阶段和第二阶段的医生。

图书在版编目(CIP)数据

乳腺癌与导管内增生及癌前病变诊断与鉴别诊断/王刚平等主编.

—北京:军事医学科学出版社,2014.1

ISBN 978-7-5163-0388-7

I. ①乳… II. ①王… III. ①乳腺癌—诊疗
②乳腺增生—癌前状态—诊断 IV. ①R737.9 ②R655.804

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第290572号

策划编辑:李俊卿

责任编辑:曹继荣

出版人:孙宇

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)66931051,66931049,81858195

编辑部:(010)66931039

传真:(010)63801284

网址:<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:787mm×1092mm 1/16

印张:20.5

字数:502千字

版次:2014年2月第1版

印次:2014年2月第1次

定价:88.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

编委会名单

主 编:王刚平 梁云爱 张作峰 侯素君

主 审:Dr. Zongxian CAO(美国)

副主编:张 红 张 玲 刘加秀 许崇国

郑来坤 袁安海 王运霞 陈为兰

郭小艳 李常山 陈忠泉 李洪波

赵金慧 梅 岚 许京中 王 莉

贺玉芬 陈 英

编 者:袁宗怀 张永刚 尹 强 安传国

刘 涛 王修娟 李传彬 张 刚

胡莉莉 马 玉 王为胜 王 瑜

丁海霞 梁粉花 赵一诺 王 玲

林 慧 王春晖 田胜花 张秀香

王伟光 郑成彩 李宜国

序 一

近年来临床病理学内容有了很大的拓展,其中诊断模式的转变和进步带来亚专科病理学的兴起,内容日益深入细化。乳腺上皮增生性病变非常复杂,与乳腺原位癌的鉴别非常困难,至20世纪末以前持续困扰国际病理学多年,是乳腺传统组织学诊断中的难点。随着大病例组长期随访研究,国际上对该组疾病及其与乳腺癌发生的危险性的认识大大提高,诊断问题也随之得到解决。但是目前我国,尤其是基层医院仍存在相关病理学诊断问题。本专著正是针对该问题,在吸收国际先进知识的基础上,融入了作者丰富的实践经验写成,对于提高我国基层医院医师对乳腺疾病的认识和病理学诊断具有实际参考价值和积极意义。

该书作者是在我国基层医院长期从事一线实际工作的优秀中青年临床病理医师,其长期持续的努力学习和积极进取精神尤其难能可贵。

李挺

北京大学教授,博士生导师,主任医师

北京大学第一医院病理科主任

中国医师协会病理医师分会总干事

北京医学会病理学分会常委

北京大学住院医师规范化培训专家委员会病理学组长

2013年11月于北京

序 二

乳腺导管内增生性病变是一组细胞学形态和组织学结构多样的增生病变,是乳腺病理学诊断的难点,它们与乳腺癌相关程度不同,发生的危险性增加也不同,其中一些病变是浸润性乳腺癌的危险因素,而另外一些病变则是真正的癌前驱病变。国际上近十年来对乳腺导管内增生性病变、癌前病变与乳腺癌的认识有了较快发展,对其遗传分子生物学的研究也在不断深化。

本书按照现行的 2012 年第四版 WHO 乳腺肿瘤病理分类最新诊断标准,编者加入了大量的临床实践经验,同时吸收了国际上许多乳腺临床病理研究最新成果,对乳腺癌与导管内增生及癌前病变的诊断与鉴别诊断作了细致深入的阐述,提高对乳腺癌特别是癌前驱病变诊断的可重复性,对临床和病理医师提高诊断水平有较大帮助。

Zhu Cao

8/17/2013.

前言

目前乳腺癌已成为我国女性最常见的恶性肿瘤之一,发病速度也高出发达国家水平,早预防、早诊断、早干预是降低乳腺癌发病率的关键。乳腺癌及癌前病变早期症状隐匿,导管内增生性病变进展为乳腺癌的风险也各不相同,普通导管增生是正常人群的1.5倍,非典型导管增生为3~5倍,导管原位癌为8~10倍;一些病变是危险因素,而另一些病变则是真正的癌前驱病变。乳腺癌与癌前病变诊断、鉴别诊断隐藏着很多陷阱,是乳腺病理专业临床病理医师面临的难题和挑战。传统诊断方法由于医师主观差异太大而受限,近年来免疫表型和分子遗传学研究推动了“肿瘤性增生”研究的深入和诊断的准确性。

本书引用最新版WHO诊断标准、国际上疑难病理诊断丛书和参照现在的临床诊疗操作规范,加入我们的临床经验,用详尽的文字描述和大量图片阐述乳腺癌、导管内增生性病变的形态学特征及分子标记物免疫组织化学在乳腺癌前病变、早期癌诊断、鉴别诊断和治疗中的应用,兼顾了一定的理论与临床结合,便于病理科与临床间相互理解。本书借鉴引用了一些国内外专家学者的研究成果,力求博采众家之长,并努力做到在参考文献中加以体现,但由于编写时间跨度较长,难免遗漏,在此对这些专家学者付出的辛勤汗水表示衷心的感谢!

本书出版应特别感谢北京大学第一医院病理科主任李挺教授和美国Dr. Cao对于该书编写给予的指导和百忙中欣然为本书作序。Dr. Cao引用了国际上诊断新思路、新进展,还对书稿进行了仔细审校;军事医学科学出版社对本书的出版给予了高度重视;各编者单位也给予

了热情支持和提供了宝贵的临床资料。在此,特向各位专家教授表示衷心感谢!

由于编者水平所限,纰漏和错误之处在所难免,诚望专家和同道们谅解并提出宝贵意见。

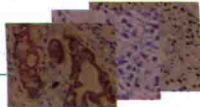
编 者
2014 年 1 月

目 录

第一章 乳腺疾病概述	(1)
第一节 乳腺癌及癌前驱病变基础知识	(1)
第二节 乳腺癌概述	(4)
第三节 ASCO/CAP 乳腺癌 HER2 检测指南(2013 年)更新简介	(19)
第二章 乳腺解剖、发生及发育异常	(24)
第一节 乳腺胚胎学发生	(25)
第二节 乳腺解剖组织学结构	(26)
第三节 不同时期的乳腺发育及月经周期乳腺的变化	(31)
第四节 乳腺发育异常	(37)
第五节 男性乳腺发育	(39)
第三章 乳腺基本病理改变	(42)
第一节 上皮增生性病变	(43)
第二节 乳腺化生性病变	(48)
第四章 乳腺免疫表型	(51)
第一节 乳腺免疫表型分析原则	(51)
第二节 乳腺定向干细胞分化及其免疫表型	(52)
第三节 免疫组化在乳腺良、恶性病变鉴别中的应用	(54)
第四节 分子标志物免疫组织化学检测	(60)
第五章 乳腺疾病检查方法	(79)
第一节 乳房临床外科检查	(79)
第二节 乳腺 X 线影像学检查	(85)
第三节 超声影像学乳腺检查	(95)
第四节 MRI 乳腺检查	(102)
第五节 乳腺病理学检查	(107)
第六章 乳腺导管内增生性病变	(109)
第一节 乳腺导管内增生性病变概述	(109)
第二节 普通型导管增生	(115)
第三节 柱状细胞病变和平坦型上皮非典型增生	(133)
第四节 非典型导管增生	(141)

第七章 导管原位癌	(148)
第一节 对导管原位癌的新认识	(148)
第二节 导管原位癌	(150)
第八章 微浸润性癌	(183)
第九章 导管内乳头状病变	(188)
第一节 导管内乳头状病变新进展	(188)
第二节 导管内乳头状瘤	(192)
第三节 乳头状瘤伴非典型增生和导管原位癌	(201)
第四节 导管内乳头状癌	(202)
第五节 包裹性乳头状癌	(208)
第六节 实性乳头状癌	(210)
第十章 小叶癌变	(213)
第十一章 非特殊类型乳腺癌	(226)
第一节 乳腺浸润性癌概述	(226)
第二节 非特殊型浸润性癌	(234)
第十二章 特殊类型的乳腺癌	(239)
第一节 浸润性小叶癌	(239)
第二节 小管癌	(243)
第三节 筛状癌	(245)
第四节 伴髓样特征的癌	(246)
第五节 化生性癌	(251)
第六节 伴大汗腺分化的癌	(256)
第七节 腺样囊性癌	(257)
第八节 黏液表皮样癌	(259)
第九节 多形态癌	(260)
第十节 黏液癌	(261)
第十一节 伴印戒细胞分化的癌	(263)
第十二节 伴神经内分泌分化的癌	(264)
第十三节 低分化神经内分泌癌/小细胞癌	(265)
第十四节 浸润性乳头状癌	(266)
第十五节 浸润性微乳头状癌	(267)
第十六节 炎症型乳腺癌	(268)
第十七节 双侧乳腺癌和非同时性乳腺癌	(270)
第十八节 罕见类型和变异型	(272)
第十三章 乳腺癌及癌前病变的综合治疗	(278)
第一节 癌前病变相关治疗	(278)
第二节 乳腺癌的手术治疗	(280)

第三节 浸润性乳腺癌的综合治疗	(283)
第四节 乳腺癌的靶向治疗	(293)
第五节 乳腺癌的内分泌治疗	(298)
第六节 乳腺癌的化学药物治疗	(302)
第七节 乳腺癌的放射治疗	(306)
参考文献	(310)
后记	(313)



第一章 乳腺疾病概述

第一节 乳腺癌及癌前驱病变基础知识

乳腺癌是人类最常见的肿瘤之一,约占女性所有肿瘤的四分之一。乳腺癌的发生与生活方式有关,其他风险因素还包括早熟、晚育和遗传易感性等,其发病率在经济发达国家最高。近年来,国内乳腺疾病的发病率也明显上升,特别是乳腺癌在国内一些大城市已经占女性恶性肿瘤的第一位,严重威胁广大女性的身心健康,增加了基本医疗负担,带来许多新的社会问题。健康的乳房对女性及她们的家庭乃至社会都有重要的意义。一些国家已经开始采取早观察、早治疗的措施来降低死亡率,目前国内乳腺疾病特别是乳腺癌的临床诊治技术也发展迅速,乳腺钼靶照相筛查日益普及,乳腺导管镜检查、新辅助化疗、内分泌治疗及靶向治疗、前哨淋巴结检查、保乳手术、粗针穿刺及真空旋刀活检治疗等技术不断开展,对传统病理学的诊断观念、诊断思路和工作方法提出了挑战。乳腺癌等乳腺疾病的有效临床治疗来源于早期发现和正确的病理诊断。近几年来,乳腺病理从常规病理、免疫组化疾病分类、命名到基因遗传学检查相继开展。正确早期诊断和鉴别诊断乳腺癌与癌前病变具有重要的临床意义。

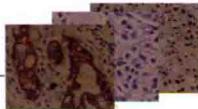
导管内增生性病变是一组细胞形态和组织结构各不相同的增生性病变,通常来源于末梢导管-小叶单位,病变限于乳腺小叶系统内,绝大多数导管内增生性病变起源于末梢导管-小叶单位,极少数起源于较大的输乳管。节段状分布的导管原位癌在导管系统内的病变过程是从起源的 TDLU 向乳头方向发展,可侵入导管系统内某一邻近分支,与进一步发展成浸润性癌的风险上升相关,但风险系数各不相同。UDH 约为参照人群的 1.5 倍,ADH 为 4~5 倍,DCIS 为 8~10 倍。最近的免疫表型和分子遗传学研究对这些病变提出了新的见解,过去长期公认的“正常上皮→增生→不典型增生→原位癌→浸润性乳腺癌”的线性发展模式太过于简单化,各种不同的导管内增生性病变与浸润性乳腺癌之间的内在关系要复杂得多。UDH 与大多数 ADH、DCIS 或浸润性癌之间共同之处很少;ADH 与低级的 DCIS 具有许多共同之处;低级的 DCIS 和高级的 DCIS 通常代表导致不同类型的浸润性乳腺癌的病变,进一步强调它们的异型性;至少有部分伴平坦型上皮不典型的病变是肿瘤性增殖(neoplastic proliferation)。

所谓癌前病变(precancerous lesions),就是指某些病变虽然本身不是恶性肿瘤,但具有发展为恶性肿瘤的潜在可能性,这些病变称为癌前病变。从癌前病变发展为癌,可以经过很长时间。上皮组织的癌前病变,有时可以观察到非典型增生(atypical hyperplasia, dysplasia)、上皮内的原位癌(carcinoma in situ, CIS)。癌前病变可以是获得性的(acquired)或是遗传性的(inherited)。遗传性患者有一些染色体和基因异常,使他们比其他人患某些肿瘤的机会大大增



加;获得性癌前病变则可能与外部因素、某些生活习惯、感染性疾病或一些慢性炎症性疾病有关。非典型增生指细胞增生并出现异型性,但还不足以诊断为恶性的状况。原位癌指限于上皮层内的癌,没有突破基底膜向下浸润。乳腺小叶的导管或腺泡发生癌变而未侵破基底膜者,分别称为导管内原位癌和小叶原位癌。原位癌是早期癌,如能及时发现和治疗,可防止其发展为浸润性癌。肿瘤防治的一个重要工作是建立早期发现原位癌的技术方法。

肿瘤(tumor, neoplasm)是一大类以细胞异常增殖为特点的疾病,常常在机体局部形成肿块。种类繁多的乳腺肿瘤具有不同的生物学行为和临床表现。良性肿瘤生长缓慢,没有侵袭性或侵袭性弱,不从原发部位播散到身体其他部位,对人体的危害小;恶性肿瘤往往生长迅速,侵袭性强,可以从原发部位播散到身体其他部位,对人体的危害大。肿瘤的形成主要是机体细胞异常增殖的结果,可能还和细胞正常的死亡机制发生障碍有关。这种导致肿瘤形成的细胞增殖称为肿瘤性增殖。非肿瘤性增殖(non-neoplastic proliferation)细胞异常增殖并不会导致肿瘤形成。非肿瘤性增殖见于正常的细胞更新、刺激因子或损伤引起的防御反应或修复,通常是符合机体需要的生物学过程,受到控制,有一定限度。引起细胞增殖的原因消除后一般不再继续增生,增殖的细胞或组织能够分化成熟。非肿瘤性增殖一般是多克隆性的(polyclonal),增殖过程产生的细胞群即使是同一类型的细胞,也并不都来自同一个亲代细胞,而是从不同的亲代细胞衍生而来的子代细胞。肿瘤性增殖与非肿瘤性增殖有重要区别,肿瘤性增殖与机体不协调,对机体有害,一般是单克隆性的(clonal),一个肿瘤中的肿瘤细胞群,由单个发生了肿瘤性转化的亲代细胞经过反复分裂繁殖产生的子代细胞组成,即具有肿瘤的“克隆性”(clonality)。肿瘤细胞的形态、代谢和功能均有异常,不同程度地失去了分化成熟的能力。肿瘤细胞生长旺盛,失去控制,具有相对自主性(autonomy),即使引起肿瘤性增殖的初始因素已消除,仍能持续生长,在引起肿瘤性增殖的初始因素作用下,肿瘤细胞已经发生了基因水平的异常,并且可以稳定地将这些异常传递给子代细胞,所以,即使在引起肿瘤性增殖的初始因素不复存在的情况下,子代细胞仍能持续自主生长。不同肿瘤的生长速度(rate of growth)差别很大。良性肿瘤生长一般较缓慢,肿瘤生长的时间可为数年甚至数十年。恶性肿瘤生长较快,特别是成熟程度低、分化差的恶性肿瘤,可在短期内形成明显的肿块,并容易发生坏死、出血等继发改变。这些继发改变可能与肿瘤血管形成相对不足因而营养供应不足有关。有几个因素可以影响肿瘤生长的动力学。一个是肿瘤细胞的倍增时间(doubling time),亦即从一个细胞分裂繁殖为两个子代细胞所需的时间。研究资料显示,多数恶性肿瘤细胞的倍增时间并不比正常细胞更快。所以,恶性肿瘤生长迅速可能不是主要由肿瘤细胞倍增时间缩短引起的。另一个因素是生长分数(growth fraction),即肿瘤细胞群体中处于增殖状态的细胞的比例。处于增殖状态的细胞,不断分裂繁殖。每一次这样的分裂繁殖过程称为一个细胞周期(cell cycle),由 G_1 、S、 G_2 和M四个期组成。DNA的复制在S期进行。细胞的分裂发生在M期。 G_1 期为S期作准备; G_2 期为M期作准备。恶性肿瘤形成初期,细胞分裂繁殖活跃,生长分数高。随着肿瘤的生长,有的肿瘤细胞进入静止期(G_0 期),停止分裂繁殖。许多抗肿瘤的化疗药物是通过干扰细胞增殖起作用的。因此,生长分数高的肿瘤对于化疗敏感。如果一个肿瘤中非增殖期细胞数量较多,它对化学药物的敏感性可能就比较低。对于这种肿瘤,可以先进行放射治疗或手术,缩小或去除大部分瘤体,这时,残余的 G_0 期瘤细胞可再进入增殖期,从而增加肿



瘤对化学治疗的敏感性。肿瘤的进行性生长及生长速度,与肿瘤细胞的生成和死亡的比例有关。肿瘤生长过程中,由于营养供应和机体抗肿瘤反应等因素的影响,有一些肿瘤细胞会死亡,并且常常以凋亡的形式发生。肿瘤细胞的生成与死亡的比例,可能在很大程度上决定肿瘤是否能持续生长、能以多快的速度生长。促进肿瘤细胞死亡和抑制肿瘤细胞增殖,是肿瘤治疗的两个重要方面。肿瘤有诱导肿瘤血管生成(angiogenesis)的能力。肿瘤直径达到1~2 mm后,若无新生血管生成以提供营养,不能继续增长。肿瘤细胞本身及炎细胞(主要是巨噬细胞)能产生血管生成因子(angiogenesis factor),如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),诱导新生血管的生成。血管内皮细胞和纤维母细胞表面有血管生成因子受体。血管生成因子与其受体结合后,可促进血管内皮细胞分裂和毛细血管出芽生长。因此,抑制肿瘤血管生成可望成为治疗肿瘤的一个新途径。恶性肿瘤生长过程中,其侵袭性增加,肿瘤演进(progression),肿瘤生长速度加快、浸润周围组织和发生远处转移。肿瘤演进与它获得越来越大的异质性(heterogeneity)有关。恶性肿瘤虽然是从一个发生恶性转化(malignant transformation)的细胞单克隆性增殖而来,但在生长过程中,经过许多代分裂繁殖产生的子代细胞,可能出现不同的基因改变或其他大分子的改变,其生长速度、侵袭能力、对生长信号的反应、对抗癌药物的敏感性等方面都可以有差异。这时,这一肿瘤细胞群体不再是由完全一样的肿瘤细胞组成的,也就是说,这些肿瘤细胞是“异质的”,它们是有各自特性的“亚克隆”。在获得这种异质性的肿瘤演进过程中,获得生长优势的细胞压倒了没有生长优势的细胞。最近几十年的研究表明,肿瘤形成是一个十分复杂的过程,是细胞生长与增殖的调控发生严重紊乱的结果。细胞的生长和增殖受许多调节因子的控制,特别是生长因子、生长因子受体,信号传导蛋白和转录因子。肿瘤形成与这些调节因子的基因发生异常有关。

乳腺癌不仅可以在原发部位浸润性生长、累及邻近器官或组织,而且还可以通过多种途径扩散到身体其他部位。这是恶性肿瘤最重要的生物学特点,也是导致患者死亡的主要原因。随着恶性肿瘤不断长大,肿瘤细胞常常沿着组织间隙、淋巴管、血管或神经束连续地浸润生长,破坏邻近器官或组织而直接蔓延(direct spreading)。肿瘤局部浸润和蔓延的机制比较复杂,大致归纳为四个步骤:① 癌细胞表面黏附分子减少。正常上皮细胞表面有各种细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs),它们之间的相互作用,有助于使细胞黏附在一起,阻止细胞移动。肿瘤细胞表面黏附分子减少,使细胞彼此分离(detachment)。② 癌细胞与基底膜的黏着(attachment)增加。正常上皮细胞与基底膜的附着是通过上皮细胞基底面的一些分子介导的,如层粘连蛋白(laminin, LN)受体。癌细胞有更多的LN受体,并分布于癌细胞的整个表面,使癌细胞与基底膜的黏着增加。③ 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解(degradation)。癌细胞产生蛋白酶(如IV型胶原酶),溶解细胞外基质成分(如IV型胶原),使基底膜产生局部缺损,让癌细胞通过。④ 癌细胞迁移(migration)。癌细胞借阿米巴样运动通过基底膜缺损处移出。癌细胞穿过基底膜后,进一步溶解间质结缔组织,在间质中移动。到达血管壁时,又以相似的方式穿过血管的基底膜进入血管。恶性肿瘤细胞从原发部位侵入淋巴管、血管或体腔,迁徙到其他部位,继续生长,形成同样类型的肿瘤,这个过程称为转移(metastasis)。通过转移形成的肿瘤称为转移性肿瘤(metastatic tumor)或继发肿瘤(secondary tumor);原来的肿瘤称为原发肿瘤(primary tumor)。转移是恶性的确凿证据,但并非所有恶性肿瘤都会发生转移。例



如,皮肤的基底细胞癌,多在局部造成破坏,但很少发生转移。恶性肿瘤转移通过以下几种途径:①淋巴道转移(lymphatic metastasis),肿瘤细胞侵入淋巴管,随淋巴流到达局部淋巴结(区域淋巴结)。例如,乳腺外上象限发生的癌常首先转移至同侧的腋窝淋巴结,形成淋巴结的转移性乳腺癌。肿瘤细胞先聚集于边缘窦,以后累及整个淋巴结,使淋巴结肿大,质地变硬,切面常呈灰白色。由于瘤组织侵出被膜,有转移的淋巴结可以相互融合成团。局部淋巴结发生转移后,可继续转移至淋巴循环下一站的其他淋巴结,最后可经胸导管进入血流,继发血道转移。②血道转移(hematogenous metastasis),瘤细胞侵入血管后,可随血流到达远处的器官,继续生长,形成转移瘤。由于静脉壁较薄,同时管内压力较低,故瘤细胞多经静脉入血。少数亦可经淋巴管间接入血。血道转移时,肿瘤细胞的运行途径与血栓栓塞过程相似。乳腺血道转移相对少见。形态学上,转移性肿瘤的特点是边界清楚,常为多个,散在分布,多接近于器官的表面。位于器官表面的转移性肿瘤,由于瘤结节中央出血、坏死而下陷,可形成所谓“癌脐”。转移是恶性肿瘤的独有的生物学特点。在分子遗传学水平,目前尚未发现一个单独的、负责肿瘤转移的基因。有些基因如上皮钙黏素(E-cadherin)和组织金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)基因,其产物有抑制肿瘤转移的作用,可视为转移抑制基因。黏附分子 CD44 可能与血行播散有关。在结肠癌,变异型 CD44(如 CD44V6)高表达提示高转移潜能。转移抑制基因 nm23(non-metastasis, nm)其表达水平降低与乳腺癌的侵袭和转移能力有关。

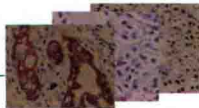
(王刚平 梁云爱)

第二节 乳腺癌概述

乳腺癌是女性最常见的癌症,占女性所有癌症的 22%,在发达国家达 26%,其发病率是女性其他部位癌症的两倍之多。北美、欧洲和澳大利亚等生活富裕人口是高风险人群,妇女在 75 岁以前患乳腺癌的人数达到 6%。早期检出的浸润性乳腺癌预后非常好,到 20 世纪 90 年代由于人口普查的开展和激素辅助治疗的应用才使乳腺癌患者生存率有了极大提高。发展中国家乳腺癌的发病率一直持续上升,由于乳房钼靶 X 线摄影技术的问世,乳腺癌患者生存率大幅提高。

一、病因

乳腺癌的病因是多因素的,涉及饮食、生育及相关激素失调等方面。乳腺癌与生活方式有关,摄入富含动物脂肪和蛋白质的高热量饮食、缺乏身体锻炼等,而近年来一些迅速工业化和发达国家的乳腺癌发病率和死亡率均明显上升。特殊的环境接触对乳腺癌发生所起的作用已被证实,但对发病风险影响较低。相对大多数其他肿瘤来说,乳腺癌患者易表现有家族聚集性。目前已证实两个贯穿乳腺癌发病过程的基因(BRCA1/2)与乳腺癌发病风险显著上升有关。但是有学者预测乳腺癌遗传易感性存在多基因作用。



1. 生育史

妇女生育史一直被认为是乳腺癌发生的风险因素。一些月经早潮、未生育或已生育但子女不多、第一胎晚龄的妇女易患乳腺癌。不孕症也是风险因素之一,可能是由于缺乏哺乳。绝经时间晚也可能使风险增加。第一胎晚龄、怀孕次数减少和哺乳时间缩短等因素是负面影响,最近的资料提示,任何胎次妊娠年龄而不仅是第一胎均与乳腺癌发病风险相关,30岁以前生育具有保护作用。超过2年的长期持续哺乳具有较强的保护作用。

2. 内源性激素

流行病学研究的许多证据显示性激素(雄激素、雌激素、孕激素)对乳腺癌的发生起重要作用。绝经前妇女乳腺癌的发病率逐年递增速度(每年8%)高于绝经后妇女(每年2%),后者卵巢不再合成雌激素和孕激素,卵巢合成的雄激素也逐渐减少;绝经后妇女血液中雌激素和睾酮的浓度与乳腺癌的发病风险呈明确正相关性。综合性前瞻数据显示激素水平与乳腺癌的正向相关性明显,独立于妇女的肥胖水平及其他风险因素。WHO报道的一项健康研究最新分析显示,激素水平最高的1/4人群乳腺癌的发病风险是激素水平最低1/4人群的3~4倍,主要发生ER阳性的乳腺癌。绝经前妇女的卵泡雌二醇总浓度和游离浓度升高,与乳腺癌风险的增高相关。睾酮浓度升高也是如此,但是与孕酮和性激素结合球蛋白(SHBG)无关。无论是绝经前或绝经后妇女,催乳素浓度的升高与乳腺癌的发病风险增高相关,尤其是ER阳性乳腺癌。初期的研究显示,正常高限水平的胰岛素样生长因子(IGF)与绝经前(而非绝经后)乳腺癌相关,但进一步分析IGF通路中18个基因的常见遗传变异显示,单核苷多态性(SNP)与IGF和IGFBP3的浓度变化存在微弱相关(产生3.9%的波动),与乳腺癌的风险没有显著相关性。

3. 外源性激素

(1)口服避孕药:既往认为口服避孕药会增加乳腺癌的发病风险,因为含有超过正常水平的雌激素和孕酮(一种合成的孕激素,类似于黄体酮)。来自50多项研究(53 000例)的综合数据显示,口服避孕药与乳腺癌风险的增高基本没有关系,包括使用口服避孕药超过10年的妇女。然而,目前或近期使用(距最后使用小于10年)者比从未使用者的发病风险略有增高。正在使用者和未使用者的相对风险比是1.24(风险增加24%),停止使用后1~4年和5~9年的相对风险分别为1.16和1.07。IARC认为口服雌-孕激素避孕药是一类致癌物,美国的近期研究发现,目前的使用者发病风险无升高,可能与避孕药的配方变化有关。

(2)绝经后激素替代治疗:过去30年间,有多项流行病学研究探讨了绝经后雌激素的使用与乳腺癌的发病风险相关性。风险升高者主要见于两组人群:长期使用者和正在使用者。单独使用雌激素者与雌激素加孕酮共用者对发病风险的影响程度不同。

(3)无拮抗雌激素治疗:目前或近期使用无拮抗雌激素者,乳腺癌的发病风险显著升高。而且长期使用者的风险最高。与从未使用过激素的绝经后妇女相比,过去使用过激素者其相对风险是,使用1~4年者相对风险为1.1;使用5~9年者相对风险为1.3;使用10~14年者相对风险为1.2;使用15年以上者相对风险为1.6。停止使用激素治疗5年后,不论使用时间的长短,风险均无显著升高。肥胖妇女的内源性激素水平通常较高,故这种风险的增加对于瘦弱的妇女更明显。绝经后激素治疗的不良反应主要限于成年体重无增加的妇女。在子宫切除术



的妇女中并未发现乳腺癌风险增高。Chen 及其同事发现乳腺癌的发病风险在使用无拮抗雌激素治疗 10 年以上才会升高,使用 20 年以上者,乳腺癌发病相对风险为 1.42(95% CI:1.05 ~ 2.07),所发生的乳腺癌以 ER 阳性为主。有关激素使用的即刻风险缺少数据,因为既往的研究并未区分现时使用与既往使用。

(4) 雌激素加孕酮:从 1980 ~ 2000 年,在雌激素治疗中加入孕酮越来越成为常态,这就避免和削弱了单纯雌激素造成的子宫内膜增生和子宫内膜癌发病风险。常规治疗的孕酮剂量没有保护性的对抗乳腺癌的作用。事实上,WHI 研究显示使用雌激素加孕酮的妇女,乳腺癌的发病风险显著升高,并且与使用时间的长短存在正向相关。此外,雌激素加孕酮的不良反应在 WHI 研究中被低估。英国对百万妇女研究的结果提示:与从未使用过激素治疗的妇女相比,正在使用仅含雌激素成分的妇女,乳腺癌的相对风险是 1.30(95% CI:1.22 ~ 1.38);而使用雌激素加孕酮配伍者,相对风险是 2.00(95% CI:1.91 ~ 2.09),这种差异是显著的。重要的是,来自 WHI 研究的最新数据显示,联合使用雌激素加孕酮者,乳腺癌的死亡率高。由于雌激素与孕酮联合使用近年才得以盛行,因此目前很难评估不同的配方、剂量、进度对乳腺癌发病风险的影响。来自英国百万妇女研究的结果认为,雌激素的剂量或给药方式(包括口服和药膏)对乳腺癌风险的影响很小。综合现有的证据,IARC 认为雌激素与孕酮联合使用可以致癌。此外,无拮抗的雌激素治疗增加了乳腺癌的风险,风险的增高与持续时间有关。更重要的是,低体重、低雌激素水平的瘦弱妇女,风险的增高最显著。

4. 肥胖

肥胖与乳腺癌的关系取决于停经状态:在乳腺癌高发的发达国家,身体肥胖指数与绝经前乳腺癌发病风险呈反比,而与绝经后乳腺癌发病风险呈正比。无论是病例对照研究或对列研究,均揭示肥胖(测量体重指数)与绝经前乳腺癌发病率存在微弱的负相关性。高体重绝经前妇女(包括正常体重高限)容易出现月经周期不规则,增加无排卵不孕的几率,提示其乳腺癌低风险与排卵周期较少、卵巢激素刺激较少有关。体重指数与绝经后妇女乳腺癌的发病率存在微弱正相关性,年轻时或绝经后体重的激增对乳腺癌发病风险的影响更显著,2002 年 IARC 的结论是超重和肥胖可引起绝经后乳腺癌,绝经后体重下降能有效降低乳腺癌的发病率,尤其是 ER 阳性肿瘤,减重 10 kg 以上且无反弹者,乳腺癌发病风险降低 40%。

5. 运动

IARC 评估过运动与乳腺癌的相关性,经常运动会降低乳腺癌的发病风险,下降达 20% ~ 40%。多数研究发现两者之间存在剂量效应,研究主要针对绝经后乳腺癌,但是运动对绝经前乳腺癌也有保护作用。最近的证据显示运动的保护效应独立于人种和民族。终生保持运动或绝经后坚持少量运动大有好处。身体运动对于不同的人群有着相同的作用。尽管终生保持运动是最好的选择,绝经后开始一些休闲运动也许对体重的控制和降低乳腺癌发病风险均有好处。

6. 特殊接触

接受辐射者尤其是处于青春期的女性其乳腺癌发病风险增加,但是目前缺乏证据认为接受分次 X 线照射与一次 X 线照射与发病风险之间存在差异;结核病的治疗与监测均与乳腺癌发病风险相关。从事与特殊化学或物理因素接触的职业可增加发病风险。许多流行病学研究