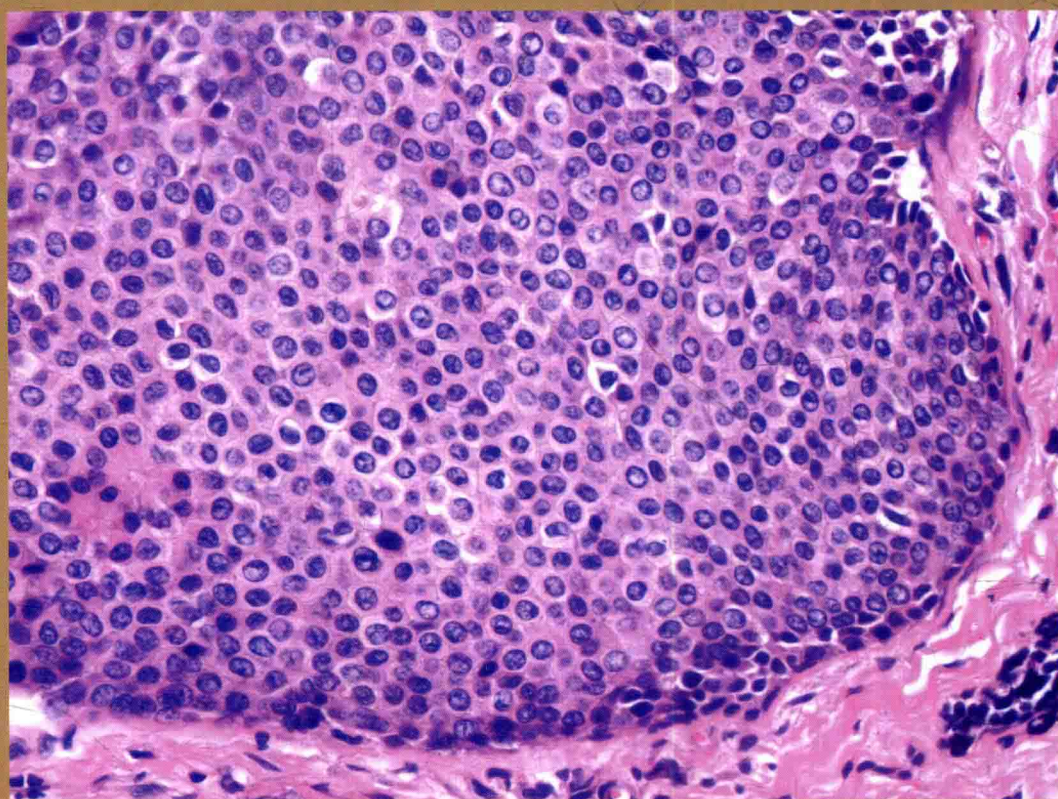


乳腺原位癌

Breast Carcinoma *in Situ*

主编 邵志敏 沈镇宙



复旦大学出版社

乳腺原位癌

Breast Carcinoma *in Situ*

主编 邵志敏 沈镇宙

 复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

乳腺原位癌/邵志敏,沈镇宙主编. —上海: 复旦大学出版社, 2017. 9
ISBN 978-7-309-13252-6

I. 乳… II. ①邵…②沈… III. 乳腺癌-原位癌-诊疗 IV. R737.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 224891 号

乳腺原位癌

邵志敏 沈镇宙 主编
责任编辑/肖 芬

复旦大学出版社有限公司出版发行
上海市国权路 579 号 邮编: 200433

网址: fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售: 86-21-65642857 团体订购: 86-21-65118853

外埠邮购: 86-21-65109143 出版部电话: 86-21-65642845

上海丽佳制版印刷有限公司

开本 787×1092 1/16 印张 20.75 字数 465 千

2017 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-13252-6/R · 1635

定价: 140.00 元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社有限公司出版部调换。

版权所有 侵权必究

主 编

邵志敏 沈镇宙

学术秘书

陈嘉健 复旦大学附属肿瘤医院

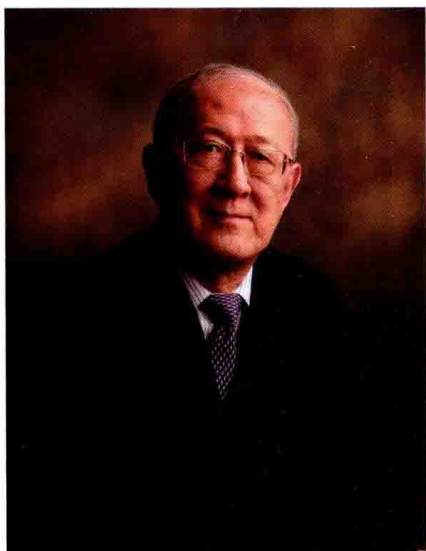
编 者（按姓氏笔画排序）

于宝华	复旦大学附属肿瘤医院	沈菊平	复旦大学附属肿瘤医院
马金利	复旦大学附属肿瘤医院	沈镇宙	复旦大学附属肿瘤医院
王 研	复旦大学附属肿瘤医院	张莹莹	复旦大学附属肿瘤医院
王中华	复旦大学附属肿瘤医院	陈 盛	复旦大学附属肿瘤医院
王维格	复旦大学附属肿瘤医院	邵志敏	复旦大学附属肿瘤医院
王碧芸	复旦大学附属肿瘤医院	周晓燕	复旦大学附属肿瘤医院
水若鸿	复旦大学附属肿瘤医院	郝 爽	复旦大学附属肿瘤医院
刘 引	复旦大学附属肿瘤医院	柳光宇	复旦大学附属肿瘤医院
刘哲斌	复旦大学附属肿瘤医院	侯意枫	复旦大学附属肿瘤医院
江一舟	复旦大学附属肿瘤医院	俞晓立	复旦大学附属肿瘤医院
汤立晨	复旦大学附属肿瘤医院	贾晓青	复旦大学附属肿瘤医院
阮 淼	复旦大学附属肿瘤医院	徐晓丽	复旦大学附属肿瘤医院
李 婷	复旦大学附属肿瘤医院	殷文瑾	上海交通大学附属仁济医院
杨文涛	复旦大学附属肿瘤医院	唐绍娴	复旦大学附属肿瘤医院
杨昭志	复旦大学附属肿瘤医院	梁茜子	复旦大学附属肿瘤医院
肖 毅	复旦大学附属肿瘤医院	葛慧娟	复旦大学附属肿瘤医院
吴 灵	复旦大学附属肿瘤医院	谢一兆	复旦大学附属肿瘤医院
余科达	复旦大学附属肿瘤医院		



邵志敏 首批教育部“长江学者奖励计划”特聘教授、复旦大学特聘教授。现任复旦大学肿瘤研究所所长、乳腺癌研究所所长，复旦大学附属肿瘤医院大外科主任兼乳腺外科主任；中国抗癌协会乳腺癌专业委员会常委、中华医学会肿瘤学分会副主任委员、上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会名誉主任委员、上海市医学会肿瘤专科委员会主任委员、第八届亚洲乳腺癌协会主席及St.Gallen乳腺癌大会专家团成员。

主要从事乳腺癌的临床和基础研究，建立适合中国人群的早期筛查和诊疗流程，开展临床试验，改善乳腺癌患者的预后，科研重点为乳腺癌的转化研究和乳腺癌转移机制研究等。已发表有关乳腺癌研究的论著近350篇，其中SCI收录100余篇，被世界医学文献引用逾3 000次；主编专著4部。多次获得卫生部科技进步一等奖，上海市科技进步一、二、三等奖，国家科技进步二等奖，教育部科技进步一、二等奖，领衔团队分别入选教育部创新团队、上海市乳腺肿瘤重点实验室、上海市教委“重中之重临床医学中心B类”项目及上海市重要疾病联合攻关项目。先后主持国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金、“十五”攻关课题，卫生部临床重点项目、“211”工程II期、“985”课题、“973”课题及其他省部级项目30余项。



沈镇宙 肿瘤外科学教授、博士生导师。

现任复旦大学附属肿瘤医院外科名誉主任、终身教授，上海市乳腺肿瘤临床医学中心主任。曾兼任中国抗癌协会副理事长、中华医学会肿瘤学会副主任委员、上海市抗癌协会理事长、上海中华医学会肿瘤学会主任委员、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会副主任委员及肉瘤专业委员会主任委员等。

主要研究方向为乳腺癌的早期诊断、综合治疗、个体化治疗及相关基础研究。曾多次应邀在国内外讲学，并担任国际及国内一些重要专业会议的大会主席。现任《中国癌症杂志》主编及10余种国内外杂志副主编及编委。作为主编出版专著6部，副主编2部，参与《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》(2011年版)的编写。在国内外期刊发表文章160余篇。

荣获国家科技进步二等奖、卫生部科技进步一等奖、中华医学科技奖、上海市科技进步奖、上海市临床医学科技奖、第四届中国医师奖、中国抗癌协会“为中国抗癌事业作出突出贡献的优秀专家”奖，以及复旦大学校长奖等多项奖励。曾两次被评为全国卫生系统先进工作者及上海市劳动模范。



前言

“原位癌”的名称在以往只出现在教科书中,临床上很少遇到。20世纪80年代时分析我院(复旦大学附属肿瘤医院)2000余例乳腺癌手术治疗的患者中没有一例是原位癌。80年代后,随着钼靶等影像学诊断及穿刺、定位活检等方法的发展,我们对原位癌的认识不断提高,因而原位癌的发现逐步增加,临床在80年代后也逐渐有报道。90年代中期我院所有乳腺癌病例中原位癌占2%,而近年已逐步上升到所诊治病例的15%以上。

对原位癌的诊断及治疗尚有争议,主要是对原位癌的生物学特性未完全掌握。原位癌有时可在局部维持很长时间;有时肿瘤较大,但病理仍为原位癌;在向浸润性癌发展过程中也有不同阶段,如微小浸润、灶性浸润,但诊断标准尚未完全统一。

同样对原位癌的诊断标准及治疗方法也有很多争论。例如,原位癌的诊断标准及与浸润性癌的关系;原位癌手术范围是否与浸润性癌相同;行保乳手术时切缘的范围应距肿瘤多少距离,腋窝淋巴结的处理及术后辅助治疗,如放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗是否需要应用等,引起临床医师及患者的困惑。

目前,原位癌的诊断仍以形态学为主,而对病因及遗传学的研究较少,今后尚需进一步研究其生物学特性与浸润性癌的关系,尤其是小叶原位癌是否可以有预防发展成浸润性癌的措施。当然,原位癌可早期诊断、早期治疗,绝大部分患者能达到治愈。

以往关于乳腺癌的专著及教科书主要介绍浸润性癌,对原位癌的介绍甚少。实际上,浸润性癌与原位癌的发展、诊治、生物学特性及处理方法并不相同。本书拟就当前现有的有关原位癌的一些认识、多学科综合治疗原位癌的一些经验做一些介绍,仅供大家参考。期待今后基础及临床工作者能增加合作,深入了解原位癌的生物学特性,为原位癌的早诊、早治及预防等做进一步研究,希望本书能起到抛砖引玉的作用。

邵志敏 沈镇宙

2017年8月



目录

第一章 乳腺的解剖结构及生理调节

1

第一节 乳腺的解剖结构 / 1

- 一、大体解剖学 / 1
- 二、组织形态学 / 6

第二节 乳腺生理学 / 8

- 一、胚胎及婴幼儿期乳腺的发生和发育 / 8
- 二、青春期乳腺的发育 / 10
- 三、月经周期中乳腺的生理变化 / 11
- 四、妊娠期乳腺的生理变化 / 12
- 五、哺乳期乳腺的生理变化 / 12
- 六、绝经期乳腺的生理变化 / 14

第三节 调节乳腺发育的分子生物学机制 / 15

- 一、胚胎期调控乳腺发育的分子生物学机制 / 16
- 二、出生后调控乳腺发育的分子生物学机制 / 19
- 三、展望 / 24

第二章 乳腺原位癌的流行病学

26

第一节 乳腺导管原位癌的流行病学 / 26

- 一、发病情况 / 26
- 二、自然病程 / 30
- 三、风险因素 / 31
- 四、分子流行病学 / 33



五、术后复发的危险因素 / 34

第二节 乳腺小叶原位癌的流行病学 / 37

一、发病情况 / 38

二、自然病程 / 40

三、危险因素 / 42

四、分子流行病学 / 43

五、多形性小叶原位癌 / 44

第三章 乳腺原位癌的发展过程及生物学行为

49

一、乳腺原位癌的发展过程 / 49

二、乳腺原位癌的生物学行为 / 53

第四章 乳腺原位癌的病理

60

一、导管原位癌 / 60

二、小叶原位癌 / 65

三、微浸润 / 68

第五章 乳腺原位癌的生物标记物

71

第一节 分子分型及相关蛋白标记物 / 71

一、Her-2 / 71

二、雌激素受体和孕激素受体 / 72

三、Ki-67 / 72

四、TP53 / 72

五、细胞周期蛋白 D1 / 73

六、BCL2 / 73

七、CDH1 / 73

八、其他 / 73

第二节 多基因 mRNA 表达谱 / 74

第三节 基因组改变 / 74

第四节 microRNA / 75

第五节 肿瘤微环境改变 / 75

一、纤维和胶原 / 76

二、基质金属蛋白酶 / 76

三、肌上皮细胞 / 76	
四、免疫细胞 / 77	
五、纤维母细胞 / 77	
第六节 肿瘤内异质性 / 78	
第七节 导管原位癌进展模型 / 79	
一、非依赖性演进模型 / 79	
二、演进瓶颈模型 / 80	
三、多克隆浸润模型 / 80	
第八节 总结与展望 / 81	

第六章 乳腺原位癌病理检查方法 84

第一节 乳腺原位癌标本的病理取材 / 84	
一、标本的固定 / 84	
二、标本的类型和取材 / 84	
第二节 乳腺原位癌的病理报告 / 88	
一、原位癌的大小 / 88	
二、原位癌的组织学类型 / 89	
三、原位癌的组织学分级和坏死 / 90	
四、原位癌的切缘评估 / 91	
五、导管原位癌 ER、PR 和 Her-2 的检测 / 93	

第七章 导管原位癌的影像学表现 98

一、X 线征象 / 98
二、MRI 征象 / 100
三、鉴别诊断 / 102

第八章 乳腺原位癌的超声诊断 104

第一节 超声对乳腺原位癌的诊断价值 / 104	
第二节 乳腺超声检查概述 / 105	
一、患者体位及扫查方法 / 105	
二、仪器设备 / 105	
三、乳腺超声检查的观察内容 / 106	
第三节 正常乳腺超声声像图 / 106	



第四节 乳腺病变超声描述术语及 BI-RADS 分类 / 108

一、乳腺病变超声描述术语 / 108

二、BI-RADS 分类 / 110

第五节 乳腺原位癌的超声特征 / 112

一、导管原位癌的超声特征 / 112

二、小叶原位癌的超声特征 / 117

第六节 乳腺原位癌的超声特征及与免疫组化的关系 / 118

第七节 超声新技术在乳腺原位癌检查中的应用 / 119

一、弹性成像 / 119

二、造影增强对比成像 / 119

三、三维成像 / 120

第九章 乳腺原位癌的微创活检及细胞学检查

123

第一节 概述 / 123

第二节 乳腺原位癌立体定位粗针活检方法 / 123

一、超声引导下粗针活检 / 123

二、X 线引导下粗针活检 / 126

三、MRI 引导下真空辅助旋切活检 / 128

第三节 乳腺原位癌的细胞学检查 / 128

一、乳腺原位癌细胞学活检的适用范围 / 129

二、乳腺原位癌细胞学活检的操作方法 / 129

第四节 乳腺原位癌微创活检的临床应用 / 129

一、乳腺原位癌微创活检的适应证 / 129

二、乳腺原位癌微创活检的禁忌证 / 130

三、微创活检的并发症及其防治 / 130

第五节 乳腺原位癌微创活检可能存在的问题 / 131

一、准确性与组织学低估 / 131

二、病灶能否完全切除 / 132

三、立体定位活检后的再次活检 / 132

第十章 乳腺导管原位癌的手术治疗

134

一、乳腺导管原位癌(DCIS)外科手术治疗的变化趋势 / 134

二、讨论 DCIS 手术方式的先决条件 / 135

三、纯 DCIS 患者的乳房处理 / 135

- 四、DCIS 患者局部乳房处理的参考模型 / 138
- 五、DCIS 的区域淋巴结处理 / 139
- 六、总结 / 140

第十一章 不可保乳的乳腺原位癌重建策略

142

第一节 乳腺原位癌的重建时机 / 143

- 一、即刻重建与肿瘤安全性 / 143
- 二、即刻重建的优越性 / 143
- 三、各种手术方法的重建时机 / 144

第二节 乳腺原位癌全乳切除的切口选择 / 144

第三节 乳腺原位癌的重建方式选择 / 146

- 一、植入物乳房重建 / 147
- 二、自体组织的乳房重建 / 149

第四节 乳腺原位癌的重建术后并发症的处理策略 / 154

- 一、局部复发 / 154
- 二、植入物相关的并发症 / 154
- 三、双侧不对称 / 154
- 四、自体脂肪移植重建乳房存在的问题 / 156

第十二章 乳腺原位癌的放射治疗

160

- 一、DCIS 的诊断和生物学背景 / 160
- 二、放疗在 DCIS 局部治疗中的地位 / 161
- 三、基于不同复发风险的个体化放疗的决策探讨 / 165
- 四、DCIS 伴微浸润的局部治疗方案探讨 / 169
- 五、放疗新技术在 DCIS 患者保乳术后的应用 / 172

第十三章 乳腺原位癌的化疗与内分泌治疗

176

第一节 概述 / 176

第二节 DCIS 辅助内分泌治疗地位的确立 / 176

- 一、NSABP B-24 / 176
- 二、UK/ANZ / 179

第三节 芳香化酶抑制剂对比他莫昔芬 / 181

- 一、IBIS-II DCIS / 181



二、NSABP B-35 / 183

第四节 DCIS 辅助内分泌治疗的争议和共识 / 185

第十四章 Van Nuys 预后指数及其临床价值

188

一、Van Nuys 预后指数(VNPI)的历史与演变 / 188

二、VNPI 中的关键因素 / 190

三、VNPI 的临床实践 / 192

四、VNPI 的缺陷和前景 / 193

第十五章 乳腺原位癌治疗后对侧乳房的处理

196

第一节 乳腺原位癌治疗后对侧乳房的癌变特点 / 196

一、小叶原位癌(LCIS)治疗后对侧乳房的癌变特点 / 196

二、导管原位癌(DCIS)治疗后对侧乳房的癌变特点 / 196

第二节 乳腺原位癌治疗后对侧乳房的手术处理 / 197

一、LCIS 治疗后对侧乳房的手术处理 / 197

二、DCIS 治疗后对侧乳房的手术处理 / 197

第十六章 乳头部 Paget 病

199

第十七章 乳腺癌的预防

204

第一节 概述 / 204

第二节 乳腺癌的危险因素 / 205

一、不可改变因素 / 205

二、可改变危险因素 / 207

三、潜在可改变危险因素 / 208

四、其他危险因素 / 209

第三节 乳腺癌的风险降低 / 209

一、生活方式 / 209

二、生育相关情况 / 211

三、其他 / 211

第四节 乳腺癌的高危人群筛选模型 / 212

一、改良 Gail 模型 / 212

二、Cuzick-Tyrer 模型 / 213

三、BRCA^{PRO} 模型 / 213

四、风险阈值 / 214

第五节 乳腺癌的化学预防(预防性治疗) / 214

一、选择性雌激素受体调节剂(SERM) / 214

二、芳香化酶抑制剂(AI) / 217

三、ER 阴性乳腺癌的化学预防 / 217

四、其他药物 / 219

五、指南推荐用药 / 220

六、患者依从性 / 221

第六节 乳腺癌的预防性手术 / 221

一、手术指征 / 222

二、手术获益和风险 / 222

第七节 总结 / 223

第十八章 乳腺原位癌的预后 226

一、乳腺原位癌的自然病程及预后 / 226

二、乳腺原位癌预后的影响因素 / 227

第十九章 乳腺原位癌诊疗相关循证医学资料 236

一、外科治疗:何为理想切缘 / 236

二、DCIS 保乳术后辅助放疗 / 242

三、DCIS 术后辅助内分泌治疗 / 246

四、DCIS 之精准治疗 / 248

第二十章 乳腺原位癌典型病例介绍 255

一、病例 1 / 255

二、病例 2 / 257

三、病例 3 / 259

四、病例 4 / 261

第二十一章 小叶原位癌 264

一、流行病学资料 / 265

二、自然病程 / 267



三、病理 / 270

四、临床表现和处理 / 277

第二十二章 乳腺原位癌:过去、现在和展望

287

第一节 乳腺原位癌的研究进程 / 287

一、小叶原位癌 / 287

二、导管原位癌 / 292

第二节 乳腺原位癌的未来 / 299

一、从分子层面深入认识乳腺原位癌的生物学特征和发生发展过程 / 299

二、精准的风险预测模型与乳腺原位癌的个体化治疗 / 306

第一章 乳腺的解剖结构及生理调节

哺乳动物的乳腺对于新生一代乃至整个物种的存活至关重要。在动物世界里,哺育孩子可以为母亲带来许多生理的益处,比如有助于产后子宫复旧;而对新生儿来说,可以从母体获得免疫力。在人类,社会的影响减少了新生儿母乳喂养的广泛实施,也干扰了它理应扮演的生理角色。越来越多的证据表明,母乳喂养无论对于母亲还是孩子都具有十分重要的作用。

了解乳腺的形态学和生理学及其内分泌方面的相互关系,对于了解乳腺癌及包括乳腺原位癌在内的各类乳腺癌前期病变至关重要。

第一节 乳腺的解剖结构

一、大体解剖学

(一) 成年人乳房的位置及外形

成年人乳房上、下位于第2肋和第6肋之间,水平位于胸骨边缘和锁骨中线之间(图1-1)。乳房平均直径10~12 cm,平均中心厚度5~7 cm。乳腺组织伸向腋窝,称为Spence腋尾。乳房的轮廓个体差异较大,但通常是穹隆型,在未产妇更像圆锥,经产妇下垂一些。

乳房由3种主要结构组成,包括皮肤、皮下组织和乳腺组织,后者又包括软组织和间质。软组织分为15~20个区段,最后在乳头处呈放射状汇集。每个区段的引流导管直径2 mm,乳晕下乳窦直径5~8 mm。约有10个主要引流乳汁的导管开口于乳头(图1-2)。

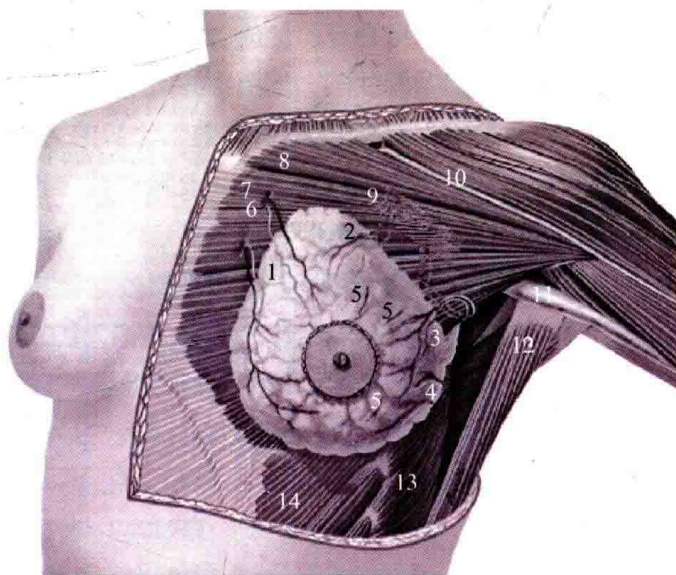


图1-1 正常乳房外形和胸大肌的解剖

1. 内乳动、静脉穿支;2. 胸肩峰动、静脉胸支;3. 胸横动、静脉的外乳支;4. 肩胛下和胸肩峰动、静脉的分支;5. 第3、4、5肋间动、静脉的横支;6. 内乳动、静脉;7. 胸大肌的胸骨头;8. 胸大肌的锁骨头;9. 腋窝动、静脉;10. 头静脉;11. 腋鞘;12. 背阔肌;13. 前锯肌;14. 腹外斜肌

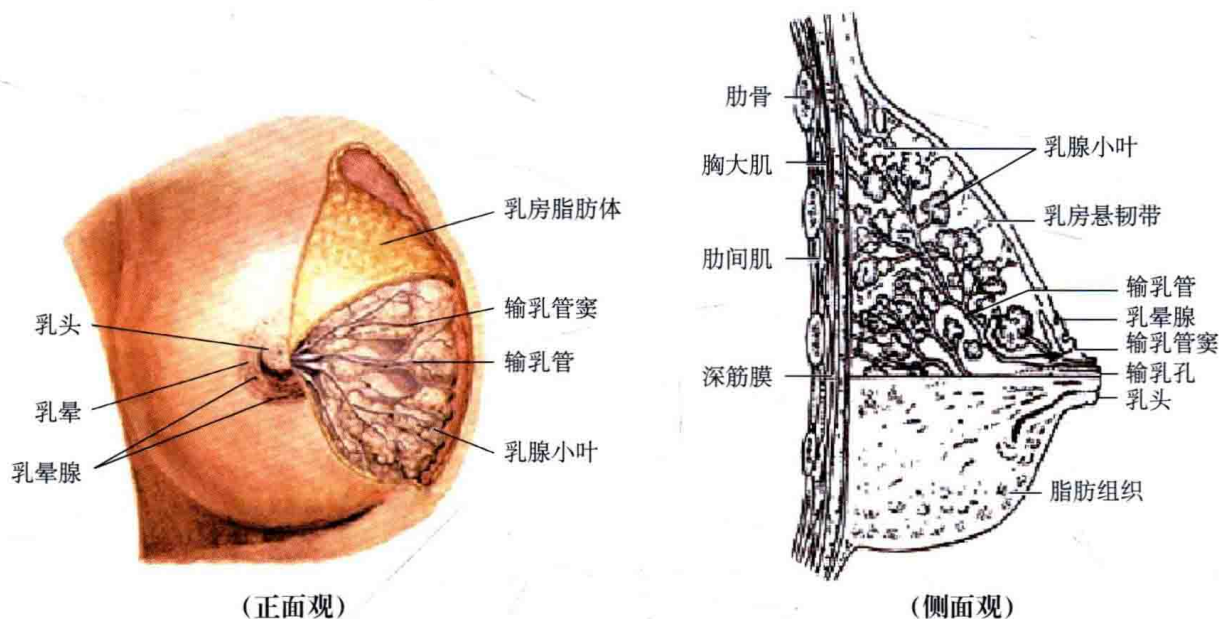


图 1-2 正常乳房结构

导管系统的命名尚未统一。分支系统可以合理方式命名,从乳头的集合导管开始,延伸至每一个小泡的导管。每根导管引流 20~40 个小叶组成的腺叶。每一个小叶又由 10~100 个腺泡或管状囊状分泌小体组成。乳房纤维组织和皮下组织包含脂肪、结缔组织、血管、神经和淋巴管。

乳房的皮肤很薄,包含毛囊、皮脂腺和汗腺。非下垂乳房的乳头位于第 4 肋间,含有丰富的感觉神经末梢,包括 Ruffini 样小体和 Krause 球。皮脂腺和汗腺显露于外,但毛囊却并非如此。乳晕呈环状,有色素沉着,直径 15~60 mm。位于乳晕周围的蒙氏结节由蒙哥马利腺(简称蒙氏腺, Montgomery 腺)导管开口形成的隆起。蒙氏腺是能够分泌乳汁的大皮脂腺,它代表了一种介于汗腺和乳腺的中间状态。筋膜组织发育成乳腺,浅筋膜发展成乳腺并和 Camper 腹浅筋膜相延续。乳腺下层为胸深筋膜,覆盖着胸大肌的大部和前锯肌。连接于这两层筋膜之间的是纤维束(Cooper 韧带),自然支撑乳房。乳腺癌或者其他伴有纤维化的病变(如慢性炎症或外伤以后)的乳房疾病侵及乳房悬韧带时,该韧带的挛缩会引起表面皮肤的凹陷。

由于近年来导管清洗和乳腺内镜下直视导管技术的进展,使得临床上与乳头相关的解剖结构日益清晰化。Love 和 Barsky 使用 6 种不同的方法来检查导管的解剖,发现 90% 以上的乳头包含 5~9 种导管开口,通常分为中央群和外周群。中央群导管并不是像之前认为的那样以典型的方式从乳头延伸,而是从乳头返回到胸壁。另外,还发现每一个乳孔跟一个独立的非网状导管系统相交,然后延伸到终末导管小叶单位。Rusby 等前瞻性研究了乳房切除标本的乳头。导管的中位数为 23,发现其远少于乳头的导管开口数量。这项研究表明,许多导管实际上共用乳头表面开口,也解释了乳头表面导管开口数量和实际导管数之间的差距。

有证据表明导管癌和小叶癌都出现于终末导管小叶单位。Stolier 和 Wang 研究了乳房切除标本的 32 个乳头。其中 29 个乳头没有发现终末导管小叶单位,3 个乳头有终末导管小叶单位。当面对乳头顶附近时,发现所有的终末导管小叶单位位于乳头底部。由于对导管内部组织结构的进一步了解和治疗兴趣的增加,对导管和乳头解剖的认识也会增多,这对指导临床实际工作具有重要意义。