药学管理与信息

药物临床前啮齿动物致癌试验肿瘤合并的基本原则和标准概述

Overview of Rationale and Criteria for Combining Neoplasms for Evaluation of Preclinical Rodent Carcinogenicity Studies

钱　庄，张亚群，李言川，陈晓俊，吕建军*
（益诺思生物技术南通有限公司，江苏南通 226133）

QIAN Zhuang, ZHANG Yaqun, LI Yanchuan, CHEN Xiaojun, LYU Jianjun*
(*InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., Nantong 226133*)

摘要：在药物临床前安全性评价啮齿动物致癌试验中，肿瘤性病变是判断药物是否具有潜在致癌作用的重要依据。接触某些化学物质可刺激机体发生增生性病变，甚至形成良性肿瘤，并可进展为恶性肿瘤。分析一个致癌试验中的肿瘤数据时，某些情况下将同一器官或组织或者不同器官或组织中形态学相似的良性和恶性肿瘤的发生率合并进行统计分析是合理的，特别是一些全身性肿瘤。该文简要介绍美国国家毒理学项目中心推荐的啮齿动物致癌试验肿瘤合并的基本原则、区分良性和恶性肿瘤及细分肿瘤的意义，以及肿瘤合并标准，以期为我国药物临床前安全性评价啮齿动物致癌试验的结果分析和基于“证据权重”进行药物的潜在致癌作用判断提供一定参考。

关键词：啮齿动物；致癌试验；肿瘤；合并

中图分类号：Q95-33　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2022)12-1803-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.12.018

一种化学物质或候选药物的潜在致癌作用主要是通过啮齿动物（主要是大鼠和小鼠）的长期致癌试验结果来确定的[1—2]。啮齿动物致癌试验中，一些常见肿瘤的发生发展是从增生性病变开始，经良性肿瘤进展到恶性肿瘤的过程，而且啮齿动物有些重要肿瘤性病变是全身性的，例如淋巴瘤和白血病。自建立致癌试验评价体系以来，毒理学家及病理学家经常面对的问题是如何评价肿瘤的统计学意义和生物学意义，能否将发生在同一器官（或组织）的肿瘤，或不同器官（或组织）中但形态学相似的肿瘤的发生率进行合并来统计分析。合并或不合并均可能会影响致癌性评价的结果[3]。在致癌试验中，如果给药组动物出现同一细胞来源的良性和恶性肿瘤，且发生率明显升高，当单独分析时，上述良性或恶性肿瘤与对照组动物的发生率相比在统计学上没有显著性差异；然而，当合并上述良性和恶性肿瘤的发生率数据时，与对照组动物相比，总发生率可能具有显著性差异。某一特定的化学物质或候选药物能诱导良性肿瘤向恶性肿瘤转化，统计学具有显著性差异，而总发生率却不增加，这种情况可被视为有致癌性。但是，当将上述案例中良性与恶性肿瘤合并进行统计学分析所得的结果无显著性差异时，意味着这种化学物质或候选药物会被判定为无致癌性。因此，在这种情况下合并良性和恶性肿瘤将导致假阴性结果。这些情况表明，在评价啮齿动物致癌试验时，良性和恶性肿瘤合并与否必须基于具体情况具体分析的原则来进行。

基于此，较优的选择是对同一细胞来源的良性肿瘤和恶性肿瘤同时进行单独和合并分析。这在分析具有相同组织起源但表现出不同形态或细胞特征

收稿日期：2022-05-26

基金项目：江苏省新药一站式高效非临床评价公共服务平台建设项目(BM2021002)

作者简介：钱　庄(1991—)，男，硕士，助理研究员，从事临床前药物安全性评价毒性病理学诊断。

通信作者：吕建军(1970—)，男，博士，主任药师，从事临床前药物安全性评价毒性病理学诊断。

E-mail：jjlv@innostar.cn

的肿瘤时同样适用[4]。

本研究的目的在于简要介绍美国国家毒理学项目（National Toxicology Program，NTP）中心推荐的啮齿动物致癌试验肿瘤合并的基本原则、区分良性和恶性肿瘤及细分肿瘤的意义，以及肿瘤合并标准，以期为我国药物临床前安全性评价啮齿动物致癌试验的结果分析和基于“证据权重”进行药物的潜在致癌作用判断提供一定参考。

1　肿瘤合并的基本原则

在确定是否需要进行肿瘤合并之前，必须使用国际通用的一致性术语。美国毒性病理学会（Society of Toxicologic Pathology，STP）、日本毒性病理学会（Japanese Society of Toxicologic Pathology，JSTP）、英国毒性病理学会（British Society of Toxicologic Pathology，BSTP）和欧洲毒性病理学会（European Society of Toxicologic Pathology，ESTP）等联合发起的病变术语和诊断标准的国际协调（International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions，INHAND）项目，目前已经发表了大鼠和小鼠[5—19]、犬[20]、小型猪[21]、非人灵长类以及兔的增生性病变和非增生性病变的标准化术语和诊断标准的系列文章[22—23]。对大鼠和小鼠的 15 个系统或脏器的增生性病变和非增生性病变术语、诊断标准和鉴别诊断都进行了详细说明，并简要介绍了小型猪、犬、非人灵长类和兔各系统非增生性病变和常见增生性病变。

为了评价某一化学物质或候选药物的潜在致癌性，NTP 制定了啮齿动物致癌试验肿瘤合并的基本原则，下面简要介绍 4 项主要考虑因素。

1.1　良性和恶性肿瘤的区分不是必须的

良性和恶性肿瘤，本质上是一种人为的主观划分。这种考虑主要基于以下 2 个事实。①鉴别良性和恶性肿瘤的形态学标准具有较强的主观性和随意性。事实上，对于某些病变，很难区分增生性病变和肿瘤。例如，大鼠的垂体病变、小鼠甲状腺滤泡细胞病变、大鼠甲状腺 C 细胞病变，以及小鼠和大鼠肾上腺皮质病变等。②对于一些肿瘤而言，有大量的证据表明其发生和进展可能是一个连续性过程，从增生性病变到良性肿瘤，再从良性肿瘤进展到恶性肿瘤。小鼠表皮病变、大鼠食管和前胃病变、大鼠膀胱尿路上皮病变等均具有较为典型的连续性过程。因此，将肿瘤形成的不同阶段划分为相互独立的不同类别，可能会混淆致癌性判断。

1.2　细分并单独分析同一细胞来源但分化及形态不同的肿瘤并非更有效

同一细胞来源的肿瘤可能表现出不同的细胞分化、转化或多种形态特征。根据这些肿瘤的主要细胞类型或形态特征进行细分，并对其进行单独分析，可能会使潜在的致癌作用更加明显或更不明显。

上皮基底细胞、外耳道皮脂腺、包皮腺和阴蒂腺等均可分化形成不同类型的肿瘤。例如，上皮基底细胞能够分化成多种类型的表皮细胞或附属器细胞[24]。另外，也有许多同一细胞来源的肿瘤表现出不同的形态学生长模式。例如，乳腺和内分泌器官肿瘤可呈囊性、乳头状或实体性生长。

1.3　判断增生性病变经良性肿瘤向恶性肿瘤的进展较困难

目前，大多数致癌试验使用啮齿动物作为实验对象，时间和资源都不允许对某一特定的“良性”肿瘤进行连续或多重切片，以确定是否存在恶性肿瘤区域。同样，大多数致癌试验也很少会按照时间顺序设计多时间点的剖检，来确定是否存在非肿瘤性病变向肿瘤性病变的转变。因此，在致癌试验中判断是否存在增生性病变经良性肿瘤向恶性肿瘤的进展较困难。

1.4　肿瘤的良性和恶性区别与其有害作用间关联不明显

部分良性肿瘤对机体生命的威胁与其对应的恶性肿瘤是等同的。如口腔或食道鳞状细胞乳头状瘤可能阻碍食物的摄入，并最终导致动物因饥饿而死亡；中枢神经系统或椎骨的良性肿瘤也可导致动物最终因饥饿和（或）尿毒症而死亡；胸腺瘤可引起肺受压迫、心脏移位，导致呼吸和循环衰竭。血管瘤若破裂可导致致命性的失血。上述案例表明部分肿瘤的良性和恶性区别与其有害作用间的关联并不明显。

2 区分良性和恶性肿瘤及细分肿瘤的意义

在致癌试验中，仅简单地将病变诊断为肿瘤，或只记录最严重的病变，而没有区分良性和恶性肿瘤以及对肿瘤进行细分的做法是错误的，原因如下。

①恶性肿瘤意味着更严重的疾病过程，并表明其不可逆性。区分良性和恶性肿瘤至少可以提供证据表明某种肿瘤具有侵袭性，而更细致的肿瘤数据有利于解释致癌性及用于人类的风险评估。

②当一种化学物质诱导某种肿瘤从良性转变为明确的恶性，在不增加总发生率的情况下，若不将良性和恶性肿瘤分开记录而仅记录肿瘤，或良性和恶性肿瘤同时存在但仅记录恶性肿瘤，则该物质可能被误判为无致癌性。例如，如果在同一动物中同时存在肝细胞腺瘤和肝细胞癌，则两者都应记录。

③多阶段致癌作用研究表明连续的突变与良性肿瘤向恶性肿瘤的进展密切相关[25—26]。因此，区分良性和恶性肿瘤可为特定化学物质的作用机制研究提供有用的信息。

④有些恶性肿瘤发生伊始即为恶性。例如白血病、横纹肌肉瘤、胃肠道的特定上皮性肿瘤、肾母细胞瘤和神经母细胞瘤等。因此，如果仅将其命名为各自器官的肿瘤，而非命名为恶性肿瘤，可能会失去实际意义。

⑤当化学物质的刺激停止时，一些良性肿瘤可能消退为非肿瘤性病变。皮肤致癌试验中乳头状瘤常出现这一现象。其消退的机制尚未明确，但可能较复杂。较高的细胞更新率、血供不足、搔抓、打斗或同类相食以及免疫机制均可能与之有关。由于包裹和肿瘤组织坏死，哈德腺肿瘤也会消退[27]。

⑥对肿瘤进行细分使得发生某一肿瘤的动物品系、时间和处理相关的差异变得更加明显，也有助于不同实验室间结果的比较。

⑦肿瘤是一种复杂性疾病，涉及许多作用机制和方式。若仅将病变诊断为肿瘤将会忽视这一复杂性，且将无法向其他研究者传达决策所需的信息[28]。

3 肿瘤合并标准

NTP 推荐的肿瘤合并标准包括以下内容。

①大量证据表明具有相同组织类型的肿瘤，良性肿瘤可进展为恶性肿瘤。因此，建议将相同组织类型的良性和恶性肿瘤进行合并。

②增生性病变可以单独进行分析。但是，当区分增生性病变与良性肿瘤的标准不明确（即交界性病变），或当这种区分主观性较强且不能反映某一特定病变的生物学意义时，建议将增生性病变和良性肿瘤进行合并。

③不同解剖部位发生的大多数具有相同组织形态类型的肿瘤建议进行合并。

④组织起源相同，但组织形态类型不同的肿瘤也可以进行合并。

依据上述 4 个肿瘤合并标准可以对肿瘤合并与否做出初步判断。在解释潜在致癌性时，上述 4 个肿瘤合并标准所占的科学权重最高，有时可能进行其他肿瘤的合并，但其所占的权重一般较低。

3.1 按照器官和组织合并肿瘤

表 1 按照器官和组织列出了是否适合合并的肿瘤类型，以便更好地了解致癌性证据。表 1 包含 F344 大鼠和 B6C3F1 小鼠中最常观察到肿瘤的器官和组织[24,29—39]，其他品系或种属的啮齿动物可能也适用[5—19]。随着人们对特定器官或组织中肿瘤的生物学行为的深入了解，某些合并可能在将来变得不合适或更合适。此外，在某些情况下通常不合并的病变，如果被认为是合适的，也可以合并分析。例如，合并同一器官中不同组织类型的肿瘤可以建立某种靶器官效应，特别是当确定了一种作用方式（mode of action，MOA）或生物学作用机制时。

3.2 按照解剖部位合并肿瘤

表 2 中列出了 F344 大鼠和 B6C3F1 小鼠按照器官和组织的不同解剖部位分类的肿瘤是否适合合并。需要明确的是，某一特定的组织部位都有例外情况，我们应该把此表看作一般性建议。

在不考虑特定类型的肿瘤时，合并同一给药组动物的所有肿瘤数据来分析评估某一化学物质或候选药物的潜在致癌性是不恰当的（即计数发生任何形态类型的良性和恶性肿瘤的动物数）。因为在大多数大鼠和小鼠的 2 年致癌试验（对照组及给药组动物）中，肿瘤的总体发生率很高（基于 NTP 的历史

表 1　按照器官或组织对大鼠和小鼠的肿瘤进行合并[4,39]

Tab.1　Combining Neoplasms in Rats and Mice According to Organ or Tissue[4,39]

系统	器官/组织	肿瘤	合并与否	参考文献
体被系统	皮肤	所有类型的基底细胞肿瘤	是[1)]	[14,24,33]
		鳞状细胞乳头状瘤和鳞状细胞癌	是[1)]	
		鳞状细胞肿瘤和角化棘皮瘤	是	
		鳞状细胞肿瘤和附属器肿瘤	有时[2)]	
	皮下组织	不同类型的良性间叶性肿瘤	否	
		不同类型的恶性间叶性肿瘤	否	
		同一类型的良性和恶性间叶性肿瘤	有时[2)]	
	乳腺	腺瘤和纤维腺瘤	有时[3)]	
		不同类型癌	是	
		腺瘤、腺癌和癌	有时[2)]	
		乳腺纤维腺瘤、皮下组织纤维瘤和纤维肉瘤	有时[4)]	
	包皮腺、阴蒂腺或外耳道皮脂腺	不同类型腺瘤	是	
		不同类型癌	是	
		腺瘤和癌	是	
呼吸系统	鼻腔	鳞状细胞乳头状瘤和鳞状细胞癌	有时[2)]	[10,24,29]
		鳞状细胞肿瘤和腺细胞肿瘤	否	
		感觉神经上皮肿瘤和其他肿瘤	否	
	肺	细支气管肺泡腺瘤和细支气管肺泡癌	是[1)]	
		鳞状细胞肿瘤和细支气管肺泡肿瘤	否	
心血管系统	血管内皮	血管瘤和血管肉瘤	是	[6]
造血系统(大鼠)	—	大颗粒淋巴细胞淋巴瘤(单核细胞白血病和其他类型白血病)	是	[19,24,32]
		所有类型恶性淋巴瘤	是	
		大颗粒淋巴细胞淋巴瘤(单核细胞白血病和所有类型恶性淋巴瘤)	有时	
		所有类型恶性淋巴瘤和组织细胞肉瘤	否	
造血系统(小鼠)	—	所有类型恶性淋巴瘤	是	[19,24,32]
		所有类型恶性淋巴瘤和组织细胞肉瘤	否	
		所有类型恶性淋巴瘤和淋巴细胞白血病	是	
		所有类型白血病	否	
消化系统	口腔、食管和前胃	鳞状细胞乳头状瘤和鳞状细胞癌	是[1)]	[16,24,38]
	腺胃	腺瘤和腺癌	是	
	小肠和大肠	腺瘤性息肉、腺瘤和腺癌	是	
		不同类型良性间叶性肿瘤	否	
		不同类型恶性间叶性肿瘤	否	
		同一类型的良性和恶性间叶性肿瘤	有时[2)]	
	肝	肝细胞腺瘤、肝细胞癌和肝母细胞瘤	是	
		胆管肿瘤和肝细胞肿瘤	否	
		肝细胞肿瘤和血管内皮肿瘤	否	
	胰腺外分泌部	腺泡细胞腺瘤和腺泡细胞腺癌	是[1)]	
泌尿系统	肾	肾小管腺瘤和肾小管癌	是[1)]	[9,24,31]
		尿路上皮乳头状瘤和尿路上皮癌	是[1)]	
		肾小管肿瘤和尿路上皮肿瘤	否	
		间叶性肿瘤和上皮性肿瘤	否	
	膀胱	尿路上皮乳头状瘤和尿路上皮癌	是[1)]	
内分泌系统	垂体	腺瘤和癌	是[1)]	[17,24,34]
	甲状腺	滤泡细胞腺瘤和滤泡细胞癌	是[1)]	
		C细胞腺瘤和C细胞癌	是[1)]	
		滤泡细胞肿瘤和C细胞肿瘤	否	
	胰岛	腺瘤和癌	是[1)]	
	肾上腺	皮质腺瘤和皮质癌	是[1)]	
		皮质肿瘤和被膜下细胞肿瘤(小鼠)	否	
		良性嗜铬细胞瘤和恶性嗜铬细胞瘤	是[1)]	
		皮质肿瘤和髓质肿瘤	否	
		被膜下细胞肿瘤和髓质肿瘤(小鼠)	否	

（续表 1）

系统	器官/组织	肿瘤	合并与否	参考文献
生殖系统	卵巢或睾丸	所有类型生殖细胞肿瘤	是	[12,15,24,36—37]
		所有类型间质肿瘤	是	
		生殖细胞肿瘤和间质肿瘤	否	
	子宫和子宫颈	腺瘤和腺癌	是	
		间质息肉和间质肉瘤	是	
		间质肿瘤和子宫内膜肿瘤	否	
	前列腺	腺瘤和癌	是[1)]	
神经系统	一	不同类型神经胶质瘤	是	[8,24,35]
		神经胶质瘤和髓母细胞瘤	否	
		颗粒细胞肿瘤和神经胶质瘤	否	
		神经细胞肿瘤和神经胶质瘤	否	
		所有类型脑膜瘤和其他中枢神经系统肿瘤	否	
骨骼系统	一	骨肿瘤和软骨肿瘤	有时[2)]	[5,24,30]

注：[1)] 在评价致癌性反应或相关类型细胞的混合肿瘤时，增生的发生率也考虑在内；[2)] 若在某一试验中观察到连续性；[3)] 一般情况下，因这些肿瘤来源于乳腺的不同部位，故不应进行合并，但当腺瘤或肿瘤发生于纤维腺时，应与其他乳腺腺瘤和肿瘤合并；[4)] 当纤维瘤和纤维肉瘤起源自乳腺时。

表 2 大鼠和小鼠不同解剖部位的同种组织形态类型肿瘤的合并 [4]

Tab.2 Combining Neoplasms of the Same Histomorphogenic Type from Different Anatomic Sites in Rats and Mice[4]

组织或解剖部位	合并与否
皮肤	是
皮肤附属器	是
纤维结缔组织	是
平滑肌	是[1)]
骨骼肌	是
骨	是
软骨	是
内皮	是
呼吸道	有时[2)]
消化道	有时[3)]
淋巴网状组织	是
尿路上皮	是
神经系统（胶质细胞、神经元和神经鞘）	是

注：[1)] 啮齿动物的平滑肌肿瘤，除胃肠道和生殖道的平滑肌肿瘤需要单独分析外，其他部位发生的均可合并；[2)] 呼吸道中，喉、气管和主支气管出现相同细胞来源的肿瘤通常可以合并，周围型肺肿瘤（细支气管肺泡肿瘤）应单独分析，而鼻腔肿瘤通常不与呼吸道其他部位的肿瘤进行合并；[3)] 消化道中，舌、食管和前胃的鳞状细胞肿瘤通常可以合并，小肠不同部位上皮来源的肿瘤一般也可以合并，大肠不同部位（盲肠和结肠）上皮来源的肿瘤也可以合并，组织形态相似的小肠和大肠肿瘤，有时可合并来评估整个肠道，但腺胃肿瘤通常需要单独分析。

数据，大鼠为 80%～100%，小鼠为 50%～70%），因此，使用上述分析方法仅能够识别出很少的致癌性物质。

3.3 不同组织中常见细胞类型肿瘤的合并

毒性病理学家非常关心的另一个问题是如何处理那些发生于多种解剖部位且具有相同组织起源的肿瘤。这些肿瘤都是全身性的，有时用统计学分析在单个器官的发生率，结果显示不具有显著性差异，但如果把肿瘤的发生率合并后进行统计，有时便具有统计学显著性差异。过去，啮齿动物致癌试验常见的恶性淋巴瘤便是如此。现如今，为了更加方便地对此类肿瘤进行统计学分析，致癌试验中很多全身性肿瘤均被归类于某一系统中，例如恶性淋巴瘤、组织细胞肉瘤及造血细胞肿瘤等全部被归在淋巴造血系统之中。

4 总结和展望

本文介绍了 NTP 推荐的啮齿动物致癌试验肿瘤合并的基本原则、区分良性和恶性肿瘤及细分肿瘤的意义，以及肿瘤合并标准。在药物临床前安全性评价啮齿动物致癌试验中确定某一化学物质或候选药物是否具有潜在致癌性的“证据权重”时，必须考虑多种因素[40]。这些因素包括剂量 - 反应关系、检测指标是否可变、对肿瘤潜伏期的影响和肿瘤类型。最高的权重便是诱发多种有剂量相关性的恶性肿瘤，以及相应潜伏期的缩短。若某一化学物质或候选药物只在高剂量组动物中使良性肿瘤的发病率增加，而这种良性肿瘤的发生率变化很大，且潜伏期没有变化，可以认为此类变化对致癌性的评估权重较低。通过合并和单独评估恶性肿瘤和良性肿瘤，研究者能更清楚地确定某一化学物质或候选药物的

潜在致癌性。

原则上可将科学上具有合理性的任何一组肿瘤或任何部位发生的肿瘤合并在一起分析。但是，这些合并的生物学意义必须建立在上述肿瘤合并标准及基本原则的背景下加以考虑。良性和恶性肿瘤都应被纳入定性风险评估的证据权重之中，在定量风险评估过程中如何正确使用这些数据还存在较多争议。良性肿瘤可能会消退或进一步进展为恶性肿瘤，也可为偶发性或是致死性肿瘤。因此，良性和恶性肿瘤的数据必须根据具体情况具体分析的原则进行评估，以便在定量风险评估中确定最合适的分析方法。

参考文献：

[1] HAYES A W，KRUGER C L. Hayes' principles and methods of toxicology［M］. 6th edition. Boca Raton: CRC Press, 2014: 1275-1286.

[2] VAN DER LAAN JW, BUITENHUIS WH, WAGENAAR L, *et al*. Prediction of the carcinogenic potential of human pharmaceuticals using repeated dose toxicity data and their pharmacological properties［J］. *Front Med*, 2016, **3**: 45.

[3] 张素才, 谷玲玲, 姚大林, 等. 新药非临床安全性评价中啮齿动物致癌试验结果分析要点[J]. 中国新药杂志, 2018, **27**(23): 2755-2764.

[4] MCCONNELL E E, SOLLEVELD H A, SWENBERG J A, *et al*. Guidelines for combining neoplasms for evaluation of rodent carcinogenesis studies［J］. *J Natl Cancer Inst*, 1986, **76**(2): 283-289.

[5] FOSSEY S, VAHLE J, LONG P, *et al*. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse skeletal tissues (bones, joints, and teeth)［J］. *J Toxicol Pathol*, 2016, **29**(3 Suppl): 49S-103S.

[6] BERRIDGE B R, MOWAT V, NAGAI H, *et al*. Non-proliferative and proliferative lesions of the cardiovascular system of the rat and mouse［J］. *J Toxicol Pathol*, 2016, **29**(3 Suppl): 1S-47S.

[7] RUDMANN D, CARDIFF R, CHOUINARD L, *et al*. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse mammary, Zymbal's, preputial, and clitoral glands［J］. *Toxicol pathol*, 2012, **40**(6 Suppl): 7S-39S.

[8] KAUFMANN W, BOLON B, BRADLEY A, *et al*. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse central and peripheral nervous systems［J］. *Toxicol Pathol*, 2012, **40**(4 Suppl): 87S-157S.

[9] FRAZIER K S, SEELY J C, HARD G C, *et al*. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse urinary system［J］. *Toxicol Pathol*, 2012, **40**(4 Suppl): 14S-86S.

[10] RENNE R, BRIX A , HARKEMA J, *et al*. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract［J］. *Toxicol Pathol*, 2009, **37**(7 Suppl): 5S-73S.

[11] THOOLEN B, MARONPOT R R, HARADA T, *et al*. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system［J］. *Toxicol Pathol*, 2010, **38**(7 Suppl): 5S-81S.

[12] CREASY D, BUBE A, DE RIJK E, *et al*. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse male reproductive system［J］. *Toxicol Pathol*, 2012, **40**(6 Suppl): 40S-121S.

[13] GREAVES P, CHOUINARD L, ERNST H, *et al*. Proliferative and non-proliferative lesions of the rat and mouse soft tissue, skeletal muscle and mesothelium［J］. *J Toxicol Pathol*, 2013, **26**(3 Suppl): 1S-26S.

[14] MECKLENBURG L, KUSEWITT D, KOLLY C, *et al*. Proliferative and non-proliferative lesions of the rat and mouse integument［J］. *J Toxicol Pathol*, 2013, **26**(3 Suppl): 27S-57S.

[15] DIXON D, ALISON R, BACH U, *et al*. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse female reproductive system［J］. *J Toxicol Pathol*, 2014, **27**(3/4 Suppl): 1S-107S.

[16] NOLTE T, BRANDER-WEBER P, DANGLER C, *et al*. Nonproliferative and proliferative lesions of the gastrointestinal tract, pancreas and salivary glands of the rat and mouse［J］. *J Toxicol Pathol*, 2016, **29**(1 Suppl): 1S-124S.

[17] BRÄNDLI-BAIOCCO A, BALME E, BRUDER M, *et al*. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse endocrine system［J］. *J Toxicol Pathol*, 2018, **31**(3 Suppl): 1S-95S.

[18] RAMOS M F, BAKER J, ATZPODIEN E A, *et al*. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse special sense organs (ocular[eye and glands], olfactory and otic)［J］. *J Toxicol Pathol*, 2018, **31**(3 Suppl): 97S-214S.

[19] WILLARD-MACK C L, ELMORE S A, HALL W C, *et*

al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse hematolymphoid system [J]. *Toxicol Pathol*, 2019, **47**(6): 665-783.

[20] WOICKE J, AL-HADDAWI M M, BIENVENU J G, *et al*. International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria (INHAND): nonproliferative and proliferative lesions of the dog [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, **49**(1): 5-109.

[21] SKYDSGAARD M, DINCER Z, HASCHEK W M, *et al*. International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria (INHAND): nonproliferative and proliferative lesions of the minipig [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, **49**(1): 110-228.

[22] COLMAN K, ANDREWS R N, ATKINS H, *et al*. International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria (INHAND): non-proliferative and proliferative lesions of the non-human primate (*M. fascicularis*) [J]. *J Toxicol Pathol*, 2021, **34**(3 Suppl): 1S-182S.

[23] BRADLEY A E, WANCKET L M, RINKE M, *et al*. International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria (INHAND): nonproliferative and proliferative lesions of the rabbit [J]. *J Toxicol Pathol*, 2021, **34**(3 Suppl): 183S-292S.

[24] MOHR U. International Classification of Rodent Tumors. The Mouse [M]. Berlin: Springer, 2001.

[25] LV S H, NIU Y, WEI L, *et al*. Chromosomal aberrations and genetic relations in benign, borderline and malignant phyllodes tumors of the breast: a comparative genomic hybridization study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, **112**(3): 411-418.

[26] MASTORIDES S, MARONPOT R R. Carcinogenesis [M]// HASCHEK W M, ROUSSEAUX C G, WALLIG M A. Handbook of Toxicologic Pathology. Second Edition. San Diego: Elsevier, 2002: 83-122.

[27] SHELDON W G, CURTIS M, KODELL R L, *et al*. Primary Harderian gland neoplasms in mice [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1983, **71**(1): 61-68.

[28] HASEMAN J K. Evaluating consistency in the interpretation of NTP rodent cancer bioassays: an examination of mouse lung tumor effects in the 4-MEI study [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2013, **66**(1): 109-115

[29] MOHR U. International classification of rodent tumours, part Ⅰ — the rat. Vol. 1: respiratory system [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1992.

[30] MOHR U. International classification of rodent tumours. part Ⅰ — the rat. vol. 3: urinary system [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1992.

[31] MOHR U. International classification of rodent tumours. part Ⅰ — the rat. vol. 3: urinary system [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1992.

[32] MOHR U. International classification of rodent tumours. part Ⅰ — the rat. vol. 4: haematopoietic system [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1993.

[33] MOHR U. International classification of rodent tumours. part Ⅰ — the rat. vol. 5: integumentary system [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1993.

[34] MOHR U. International classification of rodent tumours. part Ⅰ — the rat. vol. 6: endocrine system [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1994.

[35] MOHR U. International classification of rodent tumours. part Ⅰ — the rat. vol. 7: central nervous system; heart; eye; mesothelium [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1994.

[36] MOHR U. International classification of rodent tumours. part Ⅰ — the rat, vol. 8: male genital system [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1997.

[37] MOHR U. International classification of rodent tumours. part Ⅰ — the rat, vol. 9: female genital system [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1997.

[38] MOHR U. International classification of rodent tumours, part Ⅰ — the rat. vol. 10: digestive system [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1997.

[39] BRIX A E, HARDISTY J F, MCCONNELL E E. Combining neoplasms for evaluation of rodent carcinogenesis studies [M]// HSU C H, STEDEFORD T. Cancer risk assessment: chemical carcinogenesis, hazard evaluation, and risk quantification. NewYork: John Wiley & Sons, 2010: 699-715.

[40] BOURCIER T, ROY D. Addressing positive findings in carcinogenicity studies [M]// GRAZIANO M J, Kram D J. Genotoxicity and carcinogenicity testing of pharmaceuticals. Switzerland: Springer Cham, 2015: 159-182.