

乳腺导管不典型增生与癌变的关系

第三军医大学第一附属医院普通外科 姜 军 唐新思 病理科 柳凤轩

〔摘要〕 本文总结经手术活检确诊的女性乳腺囊性增生病325例。将乳腺导管或腺泡上皮增生程度分为三级。首次活检Ⅰ级77.29%，Ⅱ级16.3%，Ⅲ级4.92%，早期癌变5例。经2~7年随访，再次活检28例，上皮增生程度加重4例；另有5例原Ⅲ级以上增生者发生癌变。上皮不典型增生程度有随年龄增长而加重趋势。癌变病例主要发生在40岁以上年龄组。癌变率为3.1%。本文探讨了可能导致不典型增生上皮细胞癌变的部分机制和临床治疗措施。

关键词：乳腺囊性增生病 上皮不典型增生 乳腺癌

乳腺囊性增生病是否癌前病变一直存在争论。本文总结我院1976年1月至1986年12月手术活检确诊的乳腺囊性增生病325例。就临床和病理有关问题进行讨论。

材料与方法

1. 一般资料：全组均为女性，年龄11~53岁。平均32.9岁。左153例，右166例，双侧6例。均有乳房疼痛及局限性乳腺腺体增厚或包块，21例伴有乳头溢液。病程1周至20年，平均12.3月。取病变明显部位活检，门诊随访。首次手术后2~7年28人因又出现乳腺包块或可疑乳腺癌而再次活检。

2. 病理组织学分类及上皮细胞增生程度分级：复习全部病理组织切片，除外乳腺纤维腺瘤、乳管内乳头状瘤、感染性炎症等其它良性病变。将病理组织学结构分为导管或腺泡上皮增生、小叶增生、导管扩张、硬化性腺病、大汗腺样化生、纤维组织增生致腺瘤样结构形成和小叶内淋巴细胞浸润。并根据Page⁽¹⁾的分级标准略加修改，将导管和腺泡上皮细胞增生程度分为三级：Ⅰ级，腺泡或导管上皮细胞增生大于2层而少于4层，分化良好（图1）；Ⅱ级，上皮细胞增生超过4层，突向管腔内相互桥接或完全充满管腔，但极性存在，伴有轻度异型性（图2）；Ⅲ级，导管扩张，细胞簇集成乳头状或充满管腔，排列紧密，有明显异型性的不典型增生（图3）。上述三级中Ⅱ、Ⅲ级为不典型增生。乳腺囊性增生病早期癌变的标准：在上皮Ⅲ级不典型增生基础上，如有少数导管内明显异型性增生的上皮细胞突破基底膜侵入间质，或有上皮不典型增生管腔内坏死征象属早期癌变（图

4）。结果经电子计算机统计处理。

结 果

首次活检325例中，按病理组织结构分类仅92例（28.3%）以一种组织学改变为主，余均有二种以上类型混合出现。常见小叶增生、导管扩张、纤维结缔组织增生和淋巴细胞浸润等改变同时存在于一个标本中；导管或腺泡上皮细胞增生病变呈多灶性分布。按上皮增生程度分级：Ⅰ级251例（77.23%），Ⅱ级53例（16.30%），Ⅲ级16例（4.92%）。Ⅱ级以上不典型增生发生在小叶腺泡者6例占8.7%（Ⅱ级4例、Ⅲ级2例）；发生在导管63例占91.3%（Ⅱ级49例，Ⅲ级14例）。早期癌变5例。在七种组织学改变中仅以上皮细胞不典型增生改变与乳腺癌有密切关系，5例早期癌变均在Ⅲ级不典型增生基础上发生。而其它六种组织学类型无Ⅲ级以上不典型增生时与早期癌变间无明显相关。按年龄分组，上皮增生程度有随年龄增长而加重趋势。30岁以下者Ⅰ级明显多于30岁以上各组，而40岁以上者Ⅱ、Ⅲ级明显多于40岁以下各组。经二维列联表分析，相差非常显著（ $P < 0.001$ ）。癌变均在40岁以上组（见表1）。

再活检28例均在同侧，4例上皮增生程度加重，另有5例癌变，均为临床Ⅰ期，无腋淋巴结转移，其首次活检标本均有Ⅲ级以

上上皮不典型增生(见表2)。10例乳腺囊性增生病癌变的临床及病理资料详见表3。

表1 首次活检年龄与乳腺上皮细胞增生程度的关系

年 龄	上皮细胞增生程度			癌变
	I 级	II 级	III 级	
<20	23(2.57)	0(-2.2)	0(-1.11)	0
20~	109(4.52)	0(-3.23)	0(-3.05)	0
30~	62(-1.1)	14(0.15)	7(1.86)	0
40~	45(-4.13)	24(3.99)	5(0.98)	4
>50	12(-2.53)	6(1.57)	4(2.14)	1
总计	251	53	16	5
$X^2=43.5$		$P<0.00001$		
() 中为概率值		$P0.05$ 分位点=1.96		

讨 论

乳腺囊性增生病是雌激素优势,孕激素绝对或相对不足引起乳腺组织增生和复旧不全的结果。在育龄妇女乳腺活检中发病率达30%²⁾。虽然本病是否癌前病变一直存在争论³⁾。大量随访研究已表明经活检证实的乳

表2 再次活检乳腺上皮增生程度变化

首次活检	再 次 活 检			
	I 级	II 级	III 级	癌变
I 级	16	3	—	—
II 级	—	3	1	4
III 级	—	—	—	1

表3. 10例乳腺囊性增生病癌变临床、病理资料

姓 名	年 龄 (岁)	病程	部位	临床表现	病 理 诊 断	再手术 间隔时间	部位	病理诊断	腋淋巴 结转移
龙××	47	8年	右 内上	乳房疼痛 腺体增厚	硬化型腺病、导 管上皮增生恶变 (导管癌早期浸润)	—	—	—	(—)
沈××	46	5年	左 外上	乳房疼痛、 腺体增厚、 乳头溢血	小叶增生、导管上皮 乳头状增生、恶变 (乳头状腺癌)	—	—	—	(—)
蔡××	45	3年	右 外上	乳房疼痛 乳房包块	导管扩张上皮异 型性增生、癌变 (导管内癌)	—	—	—	(—)
刘××	45	2年	左 外上	乳房疼痛 乳房包块 乳头溢液	导管囊性扩张, (浸润性导管癌) 上皮增生恶变	—	—	—	(—)
杨××	44	4年	左上	乳房疼痛、 腺体增厚	小叶增生、导管上 皮增生局灶性恶变 (导管癌早期浸润)	—	—	—	(—)
蒋××	49	2年	右 外上	乳房疼痛 乳房包块	导管囊性增生 大汗腺 化生、上皮增生 I 级	2年	右外上	囊性增生局部 浸润性导管癌	(—)
黄××	52	1月	右上	乳房包块	小叶增生、导管上皮 乳头样增生 I 级	3年	右外上	乳头状腺癌 (较局限)	(—)
林××	45	3年	左 外上	乳房疼痛 乳房包块	囊性增生 I 级 乳汁潴留	7年	左外上	囊性增生恶变 (导管内癌)	(—)
文××	36	2年	左 外上	乳房疼痛、 腺体增厚	导管扩张、上 皮增生 I 级	3年	左外上	乳腺腺瘤病局部恶 变(浸润性导管癌)	(—)
陆××	58	5月	右 外上	乳头溢液 腺体增厚	硬化性腺癌、部分导管上 皮增生 II, 大汗腺化生	2年	右外上	硬化性腺癌恶变 (硬癌)	(—)

腺囊性增生病以后发生乳腺癌的危险比普通人群高1.4~4.8倍⁴⁾,其癌复率国内为8.6~19%⁵⁾;国外为2.5~37%^{6,7)}。本组有10例癌变(3.1%),可能与早期癌变限定较严格和术后随访时间尚短有关。Dupont等⁴⁾证实虽本病发病率较高,但70%不增加以后发生乳腺癌的危险。因此不宜笼统称之为癌前病变。如何从众多病例中找出那些可能癌

变的部分是一个亟待解决的问题。

许多研究提出,导管和腺泡上皮增生和乳头状瘤病是乳腺囊性增生病癌变的最主要成分⁸⁾。近来,进一步强调上皮不典型增生在良性疾病癌变过程中的意义^{1,2,4)}。本组资料显示,10例癌变者均在乳腺导管上皮 I 级以上不典型增生的基础上发生,而占77%的上皮增生 I 级者(无不典型增生)无癌

变。所统计的各种组织学改变中无Ⅱ级以上上皮不典型增生时均未见癌变。提示乳腺囊性增生病仅在Ⅱ级以上不典型增生时癌变危险明显增加。再活检资料提示,同一病例上皮增生、不典型增生逐渐加重至癌变为一连续过程。从很多乳腺癌旁病变中亦常能看到良性病变到癌的移行过程,说明不典型增生是部分乳腺囊性增生病癌变的一个重要过渡阶段。

已有人发现成人未哺乳乳腺分泌液中含有诱变物质^[9]。而囊性扩张导管内常有分泌物长期滞留,致使诱导上皮细胞突变的可能机会增加。本组资料证实,在导管中上皮不典型增生和癌变较多见。说明导管上皮不典型增生与乳腺癌的发生确有密切关系。

乳腺囊性增生病癌变所需时间尚不清楚。有人提出^[10],乳腺良性疾病癌变过程通过可辨认步骤发展,经良性增生、不典型增生、原位癌到浸润性癌,从最早阶段至临床癌出现约15~35年。值得注意的是,本组首次活检病例中20岁以前上皮增生均为Ⅰ级,随年龄组提高,Ⅱ、Ⅲ级不典型增生的例数增多。相差显著,到40岁以后癌变增多,符合癌变规律。本组10例癌变资料显示,从有明显乳腺囊性增生病症状至发现早期癌变为2~10年,5例Ⅱ级以上不典型增生至临床诊为癌变为2~7年(见表3)。

虽然乳腺囊性增生病癌变过程中上皮细胞突变的启动、促进等机制尚不清楚,但通

过经上皮增生加重到癌变过程的部分了解,对于乳腺囊性增生病癌变的一级和二级预防有一定积极意义。本组资料显示,乳腺囊性增生病癌变需要较长时间。因此,在临床上,进一步探索对本病的有效治疗方法,阻止不典型增生加重和发展成癌是一个有意义的课题。而对于症状明显病史较长者,有乳腺局限性增厚、硬块及不随月经周期变化的病灶者,年龄在30岁以上可疑癌变者应行手术活检。当有上皮Ⅱ级以上不典型增生时应重点随访观察,必要时再重复活检,对早期发现乳腺癌有一定价值。

(本文图见封三)

参 考 文 献

1. Page LD. Cancer risk assessment in benign breast biopsies *Human Pathol* 1986; 17 (9): 871
2. Vorherr H. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154 (1): 161
3. Brekowitz GS, et al. *JNCI* 1986; 75 (1): 43 (3): 146
4. Dupont WD, et al. *N Engl J Med* 1985; 312 (3): 146
5. 沈明 实用外科杂志 1986; 6 (1): 605
6. Davis HH, et al. *Cancer* 1964; 17 (8): 957
7. Hutchinson WB, et al. *JNCI* 1980; 65(1): 13
8. 武汉医学院病理学教研室、中山医学院病理教研室、外科病理学 下册,湖北人民出版社,1983; 777
9. Petrakis NL. *Cancer Res* 1980; 40: 188
10. 上海杨浦区肿瘤医院翻译组、妇女癌、癌的流行病学和预防丛书第十五分册,上海翻译出版社 第一版 1986; 33

RELATIONSHIP BETWEEN DUCTAL EPITHELIAL ATYPICAL HYPERPLASIA AND MALIGNANT TRANSFORMATION IN THE BREAST

Jiang Jun et al

Department of General Surgery, First Teaching Hospital, Third Military Medical College

A group of 325 female patients with fibrocystic breast disease confirmed by biopsy were analyzed. The breast lesions were classified into three grades according to the epithelial hyperplasia degree of duct or acinus. of these, Grade I

was 251 cases (77.2%), Grade II 53 cases (16.3%), Grade III 16 cases (4.9%) and the rest 5 cases had early malignant transformation. After 2 to 7 years followed-up, 28 cases had performed another biopsy, 4 of them occurred malignant transformation. we concluded: the extension of atypical hyperplasia may aggravated concomitantly with the age increasing, the frequent age interval of malignant transformation was 40.

乳腺导管不典型增生与癌变的关系

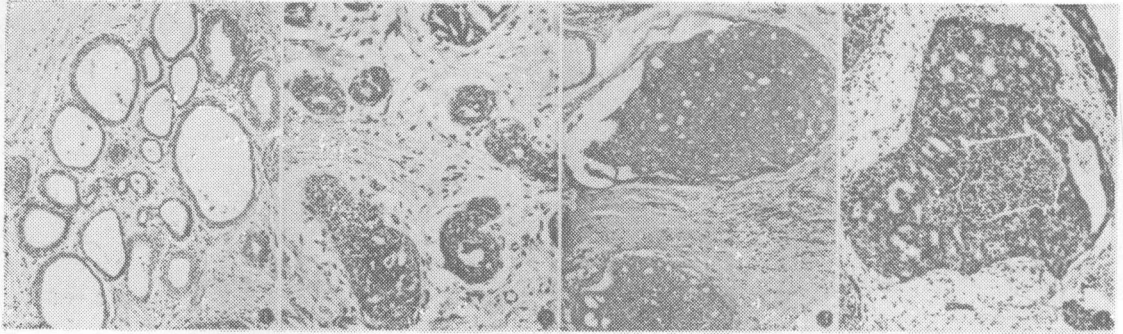


图 1：乳腺纤维腺病上皮增生Ⅰ级 $\times 110$ ；

图 2：乳腺纤维腺病上皮增生Ⅱ级 $\times 110$ ；

图 3：乳腺纤维腺病上皮增生Ⅲ级 $\times 110$ ；

图 4：乳腺纤维腺病癌瘤 $\times 110$ ；

胃粘膜相关淋巴组织恶性淋巴瘤

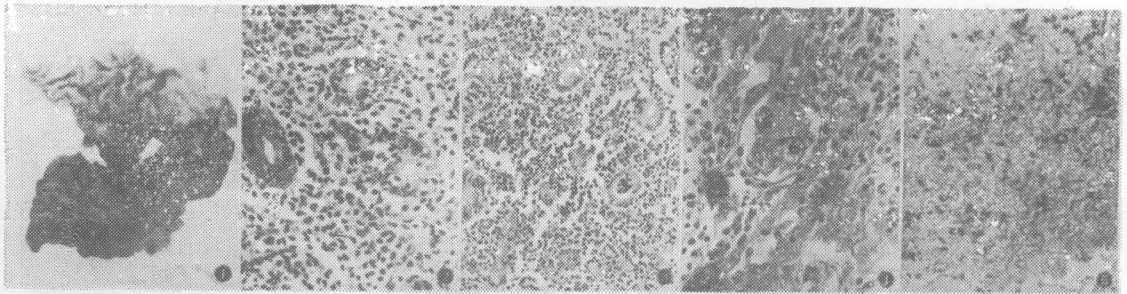


图 1：息肉结节型：胃粘膜粗大似脑回状改变；图 2：胃镜活检标本。瘤细胞侵入腺上皮层内。HE $\times 400$ ；

图 3：瘤细胞侵犯腺上皮并于腺腔内形成瘤细胞团。HE $\times 200$ ；图 4：富有组织细胞性MALT-ML，出现

R-S样细胞。HE $\times 400$ ；图 5：IgG阳性细胞呈弥漫分布。PAP $\times 200$ 。

小细胞肺癌的组织学亚型与疗效和生存关系的探讨

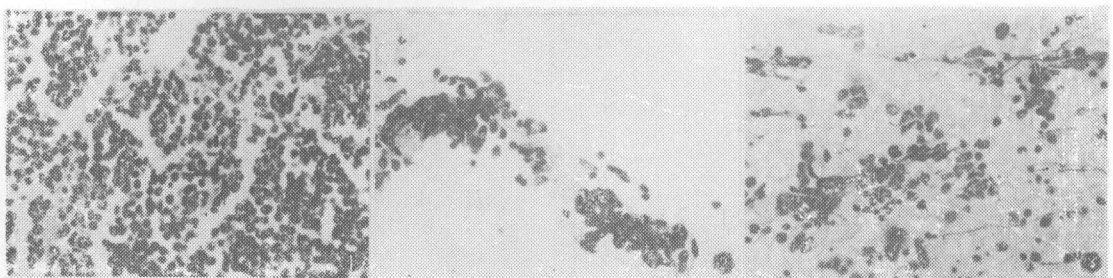


图 1：燕麦细胞型；

图 2：中间细胞型；

图 3：混合细胞型