DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.05.010

乳腺囊性增生病癌变过程中部分因素变化的意义

姜 军 詹新恩 谷成明 黄朴厚 (第三军医大学西南医院普通外科) 630038
柳凤轩 (第三军医大学西南医院病理科) 630038

提 要 检测乳腺囊性增生病(FCD)经不典型增生到癌变部分因素的变化。结果提示:从因明显FCD症状活检至癌变为2～10年;从Ⅱ级以上不典型增生到临床癌变需2～7年;癌变率为3.1%。FCD患者存在性激素分泌调控失常,血浆雌激素和催乳素含量增加,导致上皮细胞增生。乳腺一般性增生细胞的DNA含量和超微结构与正常乳腺上皮细胞相似;无肿瘤相关抗原及异常基因产物表达。而发生在一般性增生基础上的不典型增生则呈现细胞基因物质DNA含量增加,部分为超4C的多倍体细胞;同时出现细胞膜和细胞核超微结构异常;雌激素受体含量增加,对性激素的依赖性和敏感性增强;部分不典型增生细胞出现胚胎性肿瘤相关抗原和异常基因产物表达。随不典型增生程度加重至乳腺癌,上述诸因素的变化趋势具有明显规律性。提示FCD上皮细胞从一般性增生经不典型增生至乳腺癌为细胞生物学连续逐渐变化的过程。部分不典型增生细胞中具有癌倾向的细胞生物学行为异常和表型变化与乳腺癌发生密切相关。细胞核DNA含量等异常变化及程度可作为乳腺癌前病变发展程度的客观标志。

关键词 乳腺囊性增生病;乳腺肿瘤;雌激素类;催乳素;DNA含量;抗原
中图法分类号 R655.8;R737.9

乳腺囊性增生病(FCD)在妇女中发病率较高。多数研究证实本病是一种癌前病变[1,2],但其癌变过程及其机制的研究报告较少。如何从大量"癌前病变"中发现那些可能和将要癌变的病例,以预防和早期发现乳腺癌更是临床工作中亟待解决的问题。1985年以来我们经临床及病理随访,并采用放射免疫分析、荧光组化、免疫组化、超微结构观察和DNA含量测定等方法,对本病经不典型增生癌变过程中的几个因素进行研究。总结报告如下:

1 材料与方法

1.1 研究内容(表1)

表1 病例选择及研究方法

Tab 1 The amount of cases and the items inverstigated

	Histological observation	Esradiol progesterone	Prolactin	Estrogen receptor	Ultrastructre observation	DNA content	Y antigen	IAP
FCD	325 (second biopsy 28)	105	65	26	30	35	51	51
BC	—	—	35	40	35	40	52	53
NB	—	56	30	—	5	5	5	5
Total	325	161	130	66	70	80	108	109

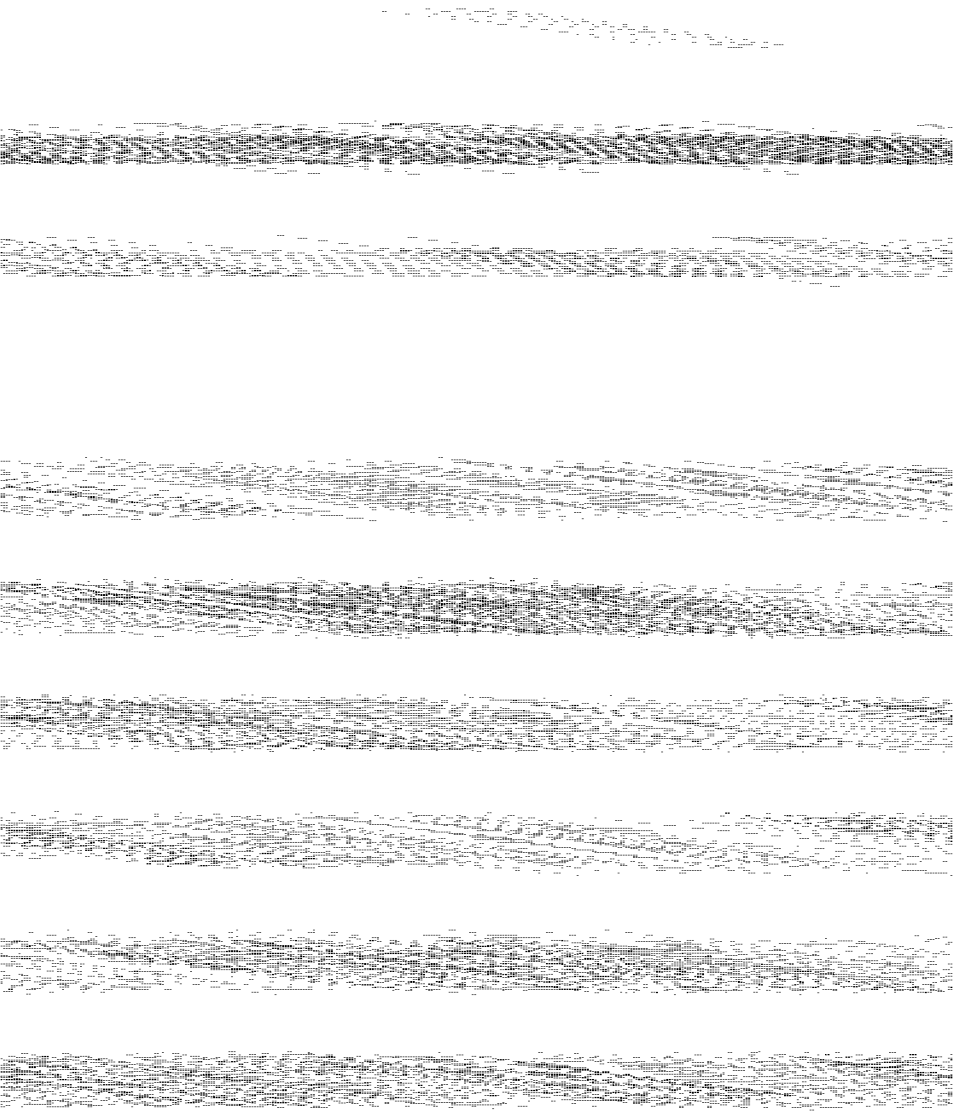
(The data in the table is the number of cases)

其中正常乳腺组织取自乳腺纤维腺瘤旁,经病理检查证实的正常组织。正常人血清来自健康、无乳腺疾病的献血员。

1.2 组织学观察方法分类标准

(1)FCD不典型增生程度分级:根据Page[3]的分级标准略加修改,将乳腺导管或腺泡上皮增生程度分为3级。其中Ⅰ级为一般性增生,Ⅱ、Ⅲ级为不典型增生。(2)FCD早期癌变的标准:在上皮细胞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

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net



?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2000EX 型透射电镜观察。每例观察 50 个细胞。从超微结构的数量变化和发育情况两方面评定超微结构分化程度。重点观察桥粒，缝隙连接，镶嵌连接，微绒毛，线粒体，内质网，游离核糖体，高尔基复合体，微丝，溶酶体，胞质内腔，及核规则度，异染色质，核仁和核/浆比例等。

1.7 细胞核 DNA 染色及显微分光光度计扫描测定方法

用甲醛固定组织，石腊包埋切片，Feulgen 染色法行 DNA 染色。Leitz 公司 MPV-3 型显微分光光度计、单波扫描法对单个细胞核 DNA 进行定量测定，每个标本测量 100 个细胞核，在同一张切片中测定正常小淋巴细胞 20 个，取其均值作为二倍体 DNA 含量(2C)的对照值，用同步联接的 POP－11/03 电子计算机计算所测样本细胞核 DNA 含量并绘出直方图。

1.8 组织中抗血型 Y 抗原及免疫抑制性酸性蛋白抗原表达检测

应用石腊包埋切片，ABC 免疫酶标组化法染色。(其中抗 Y 抗原单克隆抗体由日本东京国立癌研究中心病理部生产；抗 IAP-2 单克隆抗体由第四军医大学西京医院消化内科技术中心实验室生产。ABC 试剂盒为美国 Victor Laborctory 生产)。光镜观察，细胞浆或胞膜呈黄色至棕色染色为阳性；在 10 倍物镜下计数，凡阳性细胞在 5%以上者为阳性病例。

1.9 统计方法

(1)二维列联表分析；(2)单因素方差分析；(3)双因素方差分析；(4)Welch 检验。

2 结果

2.1 325 例乳腺囊性增生病临床及病理检验结果

按上皮细胞增生程度分级，Ⅰ级 251 例(77.23%)；Ⅱ级 53 例(16.30%)；Ⅲ级 16 例(4.92%)。5 例癌变均在Ⅲ级不典型增生基础上发生。按年龄分组，上皮细胞增生程度有随年龄增长而加重趋势。经二维列联表分析，相差非常显著(见表 2)。经 2～10 年随访再活检 28 例，均在同侧，4 例上皮增生程度加重。另 5 例癌变者为临床 1 期，无腋淋巴结转移，其首次活检标本均有Ⅲ级以上不典型增生(见表 3)。

表 2 FCD 首次活检病例年龄与乳腺上皮细胞增生程度的关系

Tab 2 Age and hyperplasia degree of epithelia in the first biopsy of FCD

Age	Hyperplasia degree of epithelia			
	Grade Ⅰ	Grade Ⅱ	Grade Ⅲ	Carcinogenesis
<20	23(2.57)	0(－2.2)	0(－1.11)	0
20～	109(4.52)	9(－3.23)	0(－3.05)	0
30～	62(－1.10)	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
Total	251	53	16	5

Analysis of two dimensional contingency table X＝43.5 P <0.00001 () probability value P0.05＝1.96

表 3 再次活检乳腺上皮增生程度变化

Tab 3 Changes of hyperplasia degree of epithelia first biopsy vs second biopsy

First biopsy	Second biopsy			
	Grade Ⅰ	Grade Ⅱ	Grade Ⅲ	Carcinogenesis
Grade Ⅰ	16	3	—	—
Grade Ⅱ	—	3	1	4
Grade Ⅲ	—	—	—	1

2.2 雌二醇、孕酮测定结果

FCD 105 例在卵泡期、排卵期和黄体期各时相共 123 人次，血浆 E_2 与 P 浓度见表 4。在卵泡期 FCD 组 E_2 浓度明显高于对照组(P <0.05)，其它时相 E_2、P 浓度在二组之间无显著差异。

表 4 血浆雌二醇(E_2)、孕酮(P)测定结果

Tab 4 Result of plasma level of estradiol (E_2) and progesterone (P) (mean± s)

	E_2 (pmol/L)				P (nmol/L)			
	No.	control group	No.	FCD group	No.	control group	No.	FCD group
Follicular phase	25	280.08±189.63	42	560.73±349.80※	25	6.88±10.02	39	7.01± 7.52
Ovulatory phase	16	842.90±553.71	25	705.81±244.57	16	8.48± 5.82	24	16.03±17.98
Luteal phase	31	700.85±691.90	56	569.63±327.38	31	47.04±21.63	50	43.52±27.17

※ P <0.05

2.3 血清催乳素含量测定结果

各组催乳素含量见表 5。经单因素方差分析，乳腺囊性增生病组血清催乳素含量明显增高(P <0.05)，乳腺癌组则进一步增高(P <0.01)；而乳癌经手术切除后与正常对照间无显著差别(P >0.05)。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 5　血清催乳素(RPL)测定结果

Tab 5　Result of plasma level of prolactin (RPL) (ng/ml)

Group	No.	RPL $\bar{x} \pm s$
Normal control	30	8.43±2.72
Fibrocystic disease	65	16.62±3.19※
Breast cancer preoperation	20	26.42±8.42※※
Breast cancer postoperation	15	7.16±2.60△

※ $P<0.05$，※※ $P<0.01$；△ $P>0.05$

2.4　组织雌激素受体检测结果

乳腺囊性增生病阳性率为 10/14(71.43%)；不典型增生Ⅰ级阳性率为 11/12(91.67)%；乳腺癌组阳性率为 26/40(65%)。

2.5　细胞超微结构观察结果

(1)正常乳腺 5 例，乳腺囊性增生病上皮增生Ⅰ级 10 例；二者细胞超微结构相似，无明显发育不良及异常结构。(2)上皮增生Ⅱ级 15 例，超微结构变化为：微绒毛紊乱，缝隙连接及镶嵌连接减少，桥粒发育不良。部分增生细胞间出现原始腺腔样结构。线粒体、高尔基复合体、内质网及游离核糖体增多，细胞核增大，形态及大小不规则，异染色质增多，核仁突出，核/浆比例增大。(3)上皮增生Ⅲ级 5 例，细胞膜结构去分化现象加重，核形态不规则，异染色质明显增多，呈斑块状；核仁增大，核浆比例进一步增大。部分Ⅲ级不典型增生细胞膜和胞核超微结构与乳腺癌细胞相似。(4)乳腺癌 35 例，其组织学分化程度与细胞超微结构分化程度基本一致。随组织学分化程度降低，超微结构去分化现象加重，并可见各种超微结构异常。

2.6　DNA 含量测定结果

正常乳腺上皮细胞核 DNA 96%为 2C，4%为 4C，无超 4C 细胞。乳腺囊性增生病上皮增生Ⅰ级细胞 DNA 含量的直方图分布与正常乳腺上皮细胞相似($P<0.05$)；随不典型增生程度加重至乳腺癌，细胞核 DNA 含量逐渐增加，直方图分布增宽，各组间相差显著($P<0.01$)，(见表 6)。

表 6　不同乳腺组织细胞核 DNA 含量检测结果

Tab 6　Result of DNA content in different breast tissues

Groups	No. cases	No. cells	AU	$\bar{x} \pm s$
Normal breast	5	500	11.08～12.98	11.93±0.31
FCD grade Ⅰ	10	1000	9.51～15.17	12.03±0.65
FCD grade Ⅱ	10	1000	12.31～19.92	15.05±0.87
FCD grade Ⅲ	10	1000	16.14～34.53	22.68±1.83
Carcinogenesis	5	500	21.40～42.32	29.95±1.15
BC grade Ⅰ	13	1300	18.16～31.23	25.22±1.15
BC grade Ⅱ	14	1400	27.88±45.88	35.89±1.58
BC grade Ⅲ	13	1300	32.79～86.12	46.33±3.80

2.7　免疫组化检测结果

2.7.1　抗 Y 抗原单克隆抗体免疫组化检测结果：正常乳腺组织及乳腺囊性增生上皮增生Ⅰ级均无 Y 抗原表达。Ⅱ、Ⅲ级不典型增生、癌变和乳腺癌各组 Y 抗原阳性率分别为 22.8%、43.8%、60%和 78.8%。经统计学处理乳腺癌 Y 抗原阳性率显著高于良性疾病($P<0.05$)，见表 7。

表 7　不同乳腺组织 Y 抗原表达的差别

Tab 7　Expression of Y antigen in different breast tissues

Groups	No. cases	Positive	%
Normal breast	5	0	0.0
FCD grade Ⅰ	12	0	0.0
FCD grade Ⅱ	18	5	22.2
FCD grade Ⅲ	16	7	43.8
Carcinogenesis	5	3	60.0
Breast cancer	52	41	78.8
Total	108	56	51.8

2.7.2　抗 IAP 单克隆抗体免疫组化检测结果：正常乳腺组织为阴性；乳腺囊性增生病上皮增生Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级，癌变和乳腺癌各组 IAP 表达阳性分别为 8.3%、33.3%、56.3%、80.0%和 92.5%。乳腺癌阳性率显著高于良性疾病组($P<0.01$)，见表8。

表 8　不同乳腺组织 IAP 表达的差别

Tab 8　Expression of IAP-2 in different breast tissues

Groups	No. cases	Positive	%
Normal breast	5	0	0.0
FCD grade Ⅰ	12	1	8.3
FCD grade Ⅱ	18	6	33.3
FCD grade Ⅲ	16	9	56.3
Carcinogenesis	5	4	80.0
Breast cancer	53	49	92.5
Total	109	69	63.3

3　讨论

乳腺囊性增生病与乳腺癌的关系一直为人们所重视。临床及病理研究证实，经活检确定的乳腺囊性增生病发生乳腺癌的危险比普通人群高 1.4～4.8 倍[2]，其中不典型增生与癌发生密切相关[3]。本组资料经 325 例连续活检病例的临床及病理分析证实，本病经一般性增生至乳腺癌是一个逐渐演变的病理过程。随年龄增高不典型增生病例增加，40 岁以上组癌变增加，癌变率为 3.1%。10 例癌变均在Ⅰ级以上不典型增生基础上发生，而其它组织学类型中无不典型增生者均未

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

见癌变。再活检资料表明，同一病例不典型增生逐渐加重至癌变为一连续过程。从有明显乳腺囊性增生病症状至早期癌变为2～10年；5例首次活检为Ⅰ级以上不典型增生至临床诊断为早期癌为2～7年[5]。提示不典型增生是癌变过程中重要的过渡阶段。

对乳腺良恶性疾病外周血性激素含量测定发现，乳腺囊性增生病患者催乳素明显高于正常[6]；在卵泡期雌二醇含量明显增高。提示本病有下丘脑－垂体－卵巢轴分泌功能失调[7]。对乳腺组织雌激素受体检测提示，乳腺囊性增生病雌激素受体含量增加，而在不典型增生组进一步增加；且对性激素的依赖性和敏感性增强[8]。女性性激素分泌增高导致乳腺上皮持续受刺激，可能是引起乳腺导管和腺泡上皮增生的重要原因之一。

对乳腺囊性增生病和乳腺癌细胞核DNA含量测定和超微结构观察发现，在乳腺囊性增生病上皮增生Ⅰ级时，其DNA含量和细胞超微结构与正常乳腺上皮细胞相似；而不典型增生细胞则出现DNA含量增加，部分细胞DNA呈超4C的多倍体；其细胞超微结构出现细胞膜和细胞核的部分结构发育不良及去分化等现象。说明不典型增生中的部分细胞已有基因物质DNA含量的改变和细胞结构及功能变化。细胞核DNA含量增多和多倍体细胞的出现可能是乳腺不典型增生病变组织和细胞形态学等改变的基础[9,10]。

从正常乳腺上皮细胞经一般性增生、不典型增生至乳腺癌，细胞核DNA含量呈递增现象，直方图逐渐增宽，其变化趋势具有一定规律性。在乳腺癌细胞，组织分化程度越低细胞核DNA含量增高越显著，2C和4C细胞越少[11]。结合超微结构变化对照观察发现，细胞核DNA含量增高与细胞超微结构去分化程度呈正相关关系。提示，在生物学上，DNA含量的变化与乳腺癌及癌前病变的细胞分化异常及程度密切相关。乳腺囊性增生病有不典型增生细胞出现DNA含量明显异常者癌变危险性增大；当其DNA含量与乳腺癌细胞相似时，可能预示将有癌变。因此，乳腺良性疾病细胞核DNA含量的异常变化可作为癌前病变发展程度的客观标示[11]。

本组检测了2种抗原在乳腺组织中的表达。Y抗原是受血型H基因调控的岩藻糖基转移酶的产物，主要存在于人类胚胎上皮组织中，在成人绝大部分器官中Y抗原基因呈封闭状态，而在发生癌瘤时可再度表达。因此，认为Y抗原是一种胚胎性肿瘤相关抗原。免疫抑制性酸性蛋白抗原(IAP)是在荷瘤小鼠和癌病人血浆及胸、腹水中分离出的一种正常组织所不具备的酸性糖蛋白，其对细胞和体液免疫均有明显抑制作用。被认为是一种肿瘤异常基因表达产物。检测结果显示，在绝大部分乳腺癌细胞中有这两种抗原表达。同时在部分不典型增生细胞中亦可见Y抗原和IAP抗原表达，而且随着不典型增生程度加重至乳腺癌其阳性率逐渐增高，具有一定规律性。提示部分不典型增生细胞不但有DNA含量的改变，而且已经发生了某些基因调控失常和异常基因产物表达。胚胎性抗原的再度出现在一定程度上反映了不典型增生细胞的幼稚状态；而含有IAP抗原可能避免免疫系统的监视和攻击而不断增殖，使其更易于在致癌因素的作用下进一步发展以至癌变。乳腺囊性增生病不典型增生细胞中这些具有癌倾向的生物学行为异常改变与乳腺癌发生密切相关[12,13]。

乳腺良性疾病癌变是一个有多种因素参与、细胞经历一系列变化的复杂过程，其中的很多机制仍有待进一步研究阐明。本研究结果对于加深不典型增生癌变过程的了解、及对临床病人的重点随访观察，监测乳腺癌的发生具有一定意义。

参考文献

1 Tavassioli FA, NOrris HJ. A comparision of the results of long-tern followup for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breat. Cancer, 1990, 65(3): 518～529

2 Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathmophology, clinical picture and management. Am J Obstet Gynecol, 1986, 154(1): 161～179

3 Page DL. Cancer risk assessment in benign breast biopsies. Human Pahtol, 1986, 17(9): 871～874

4 Gu Chengming, Jiang Jun, Zhan Xinen, et al. Relationship between sex hormone receptors and ultrastructural cellular differentiation in breast cancer: an obsercation in 40 patients. J Med Coll PLA, 1991, 6(1): 88～92

5 姜 军，詹新恩，柳凤轩. 乳腺导管不典型增生与癌变的关系. 肿瘤防治研究，1990，17(3)：133～135

6 谷成明，姜 军，黄朴厚，等. 乳腺疾病血清催乳测定的临床意义. 第三军医大学学报，1989，11(4)：274～276

7 黄朴厚，詹新恩，谷成明. 雌二醇、孕酮与良性乳腺疾病的关系. 中华外科杂志，1988，26(11)：644～645

8 谷成明，黄朴厚，詹新恩，等. 乳腺良恶性疾病性激素受体演变机制初探. 肿瘤防治研究，1989，16(3)：145～148

9 姜 军，詹新恩，柳凤轩，等. 乳腺不典型增生癌变过程中DNA含量及超微结构变化规律的研究. 中华外科杂志，1992，30(11)：658

10 姜 军，詹新恩，柳凤轩，等. 乳腺腺病不典型增生与乳腺癌

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

细胞超微结构变化的研究. 中国肿瘤临床,1993,20(11):805～807

11 姜 军,詹新恩,柳凤轩,等. DNA定量检测在乳腺腺病不典型增生与乳腺癌诊断中的价值. 中华外科杂志,1991,29(12):781～783

12 Jiang Jun, Zhan Xinen, Liu FengXuan, et al. Significance of blood type Y antigen expression in breast adenosis and cancer. J Med Coll PLA,1990,5(3):242～245

13 姜 军,詹新恩,柳凤轩. 免疫抑制性酸性蛋白在乳腺腺病和乳腺癌中的分布及其意义. 实用肿瘤杂志,1990,5(1):22～24

(收稿:1993-11-03;修回:1994-09-16)

The significance of certain factors in the carcinomatous degeneration of fibrocystic disease of breast

Jiang Jun, Zhan Xinen, Gu Chengming, Liu Fengxuan, Huang Puhou (Department of General Surgery and Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract The changes of certain factors in the degeneration of fibrocystic disease (FCD) through atypical hyperplasia (AH) to breast cancer (BC) were observed in patient and in normal subjects as well to serve as the control. It was found that it generally took 2～10 years for FCD to trsansform into BC and 2～7 years for AH to BC. The carcinogeneic rate of FCD was 3.1%. In FCD cases, there was an increase of plasma level of estradiol and prolactin, which can stimulate the epithelial cells of the breast to proliferate. The DNA content and the ultrastructure of the epithelial cells with general proliferation in FCD were similar to those of normal breasts (NB) and no expression of tumor-related antigen or abnormal gene expression product was found. But those cells with AH, which developed on the basis of general proliferation, showed an increase of DNA content and abnormal ultrastructures of the cell membrane and nucleus. The AH cells also showed an increase of estrogen receptors which were dependent on and sensitive to sex hormones more significantly than the normal cells. The expression of embryonic Y antigen and IAP-2 was found in some of the AH cells and the expression became more intense along with the progress of AH until BC occurred. These changes occurred quite regularly in most of the cases. The findings suggest that the changes from FCD to B C is a gradual continuous biological process. In some of the AH cells, the abnormal biological behavior of cancer tendency and the phenotypic changes are closely related to the development of BC. It is believed that the abnormal changes and intensity of DNA content and other parameters can be used as objective signs to predict the occurrence of BC.

Key words fibrocystic disease of breast; breast neoplasms; Estradiol prolactin; DNA content; antigens

腹部肿瘤放射治疗引起肠道反应的护理

Nurse care of intestinal reaction induced by radiation therapy of abdominal tumors

刘素琴* 陈 霞 (第三军医大学西南医院肿瘤科) 630038

腹部放疗多引起消化道反应,良好的护理使病人减轻病痛,完成放疗,促进恢复。腹部肿瘤放疗病人(男105例,女148例),无论经^{60}Co治疗,深部X线治疗,两者合用,全部病例均发生不同程度的消化道反应。这里,仅就我院53例肿瘤患者,探讨护理要点及其依据。

1 一般临床观察

最突出的放疗后消化道反应是腹痛、腹泻,这也是放射性肠炎的最早症状。开始出现肠炎的时间如表1。每日腹泻的次数在4次以下34例(64%),5～10次15例(29%),11次以上4例(7%)。大便性状列于表2。

表1 开始出现肠炎症状的放疗后时间

放射后时间	1周	2周	3周	4周	停止放射后	合计
例数	7	16	11	3	16	53
%	15	30	20	5	30	100

表2 不同性状大便的发生例数

大便性状	黄色稀便	粘液便	绿色水样便	泡沫样便	含膜样物	肉眼血便	合计
例数	15	16	12	2	2	6	53
%	28	30	22	4	4	12	100

(下转343页)

* 现在西南医院门诊特诊室

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net