

乳腺导管内乳头状瘤的病理诊断及恶变风险评估

甘富礼

青海省中医院病理科 青海 西宁 810000

【摘要】：乳腺导管内乳头状瘤 (intraductal papilloma, IDP) 是乳腺导管上皮来源的常见良性肿瘤，占乳腺良性肿瘤的 5%~10%，其核心临床特征为乳头溢液与乳腺肿块，且存在明确的恶变潜能。本文系统梳理第 5 版 WHO 乳腺肿瘤分类标准下 IDP 的病理诊断体系，包括组织形态学分型、特征性表现及免疫组化鉴别要点，重点分析临床病理特征、分子标志物及遗传背景等恶变相关风险因素，构建多维度风险评估框架。研究表明，IDP 总体恶变率约为 6%~8%，其中外周型、伴不典型增生及 Ki-67 高表达的病例恶变风险显著升高。本文旨在为临床病理医师提供标准化诊断路径与精准风险分层依据，以指导个体化治疗决策与随访管理，降低漏诊误诊率及恶变相关不良预后。

【关键词】：乳腺导管内乳头状瘤；病理诊断；恶变风险；免疫组化；风险评估

DOI:10.12417/2705-098X.26.05.026

引言

乳腺导管内乳头状瘤作为乳腺常见的上皮性良性肿瘤，其临床表型复杂多样，部分病例因缺乏典型症状而延误诊断，且存在进展为恶性肿瘤的潜在风险，一直是乳腺疾病领域的研究热点。随着乳腺影像学技术的普及与病理诊断水平的提升，IDP 的检出率呈逐年上升趋势，但其病理诊断中的鉴别难点及恶变风险的精准评估仍困扰着临床实践^[1]。

围绝经期女性雌激素分泌紊乱被认为是 IDP 发生的核心诱因，该群体的发病占比超过 70%，且中央型与外周型 IDP 在临床特征与恶变风险上存在显著差异。第 5 版 WHO 乳腺肿瘤分类已明确将 IDP 归为乳腺乳头状肿瘤范畴，与乳头状导管原位癌、包裹性乳头状癌等恶性病变形成明确鉴别体系，但实际诊断中仍需结合形态学特征与免疫组化指标进行综合判断^[2]。近年来，关于 IDP 恶变风险的研究逐渐深入，除传统的临床病理因素外，分子遗传学特征如 TP53 突变、PIK3CA 扩增等也被证实与恶变进程密切相关^[3]。

准确的病理诊断是评估恶变风险的前提，而科学的风险分层直接决定治疗方案的选择。对于单纯中央型 IDP，局部手术切除后预后良好，但外周型或伴不典型增生的病例可能需要扩大切除范围并加强随访监测。因此，本文基于最新临床病理研究进展，系统阐述 IDP 的病理诊断标准、鉴别要点及恶变风险评估体系，为临床提供兼具学术严谨性与实践指导性的参考依据，这对提高乳腺疾病诊疗水平、改善患者预后具有重要意义。

1 乳腺导管内乳头状瘤的病理诊断

1.1 病理分型与形态学特征

根据第 5 版 WHO 乳腺肿瘤分类标准，IDP 主要分为中央型与外周型两大亚型，其形态学特征具有显著差异性。中央型 IDP 多为单发病灶，起源于乳晕区大导管，瘤体直径通常在 0.5~3.0cm 之间，呈息肉状突入导管腔，表面光滑且边界清晰，切面可见囊性扩张的导管内充满乳头状突起，部分伴有血性液

体渗出。镜下观察可见肿瘤由纤维血管轴心及被覆上皮构成，上层呈双层结构，即内层腺上皮与外层肌上皮，细胞形态规则，无明显异型性，核分裂象罕见^[4]。

外周型 IDP 大多起源于乳腺外周部分的终末导管小叶单位，一般呈现多发病灶，瘤体相对较小，直径大多小于 1cm，在临床触诊时很难被发现，多数是借助影像学检查偶然被检测出来，它的组织学特征是乳头状结构分支更为细密，部分区域可看到导管扩张以及腺上皮增生，双层上皮结构依旧基本得以保留，不过局部可能会出现肌上皮细胞减少的情况。外周型 IDP 的乳头状结构有时会因为间质纤维化而变得不典型，形成硬化性导管乳头状瘤，这需要与浸润性癌进行鉴别^[5]。

特殊类型的 IDP 包含不典型导管乳头状瘤，其形态学特征是局部上皮细胞出现轻度到中度的异型性，细胞排列紊乱，形成实性或者筛状结构，肌上皮细胞局部缺失，并且不典型区域范围超过 3mm 或者占比超过 30%。这类病变在形态学上处于良性 IDP 与乳头状癌之间，是恶变风险升高的关键标志，诊断时要严格控制细胞异型性程度与病变范围这两个核心指标。

1.2 免疫组化鉴别诊断

免疫组化技术是 IDP 病理诊断与鉴别诊断的关键手段，核心指标主要用于明确上皮细胞类型、鉴别良恶性及排除其他类似病变。腺上皮细胞标志物 CK7、EMA 呈阳性表达，肌上皮细胞标志物 p63、CK5/6、SMA 则可清晰显示双层上皮结构的完整性，这是鉴别 IDP 与乳头状癌的核心依据。在良性 IDP 中，肌上皮细胞标志物呈连续阳性表达，而乳头状癌中肌上皮细胞完全缺失或呈散在分布。

雌激素受体 (ER) 与孕激素受体 (PR) 在 IDP 中的表达具有重要诊断价值，多数良性 IDP 的腺上皮细胞 ER、PR 呈强阳性表达，而伴不典型增生或恶变的病例其表达水平可能降低或缺失。Ki-67 增殖指数是评估细胞增殖活性的重要指标，良性 IDP 的 Ki-67 指数通常低于 5%，若指数超过 10% 则提示增

殖活性增高,需警惕恶变风险。此外,HER2蛋白在IDP中多为阴性表达,若出现阳性表达需进一步通过FISH检测确认是否存在基因扩增,以排除HER2富集型乳腺癌的可能。

对于硬化性导管乳头状瘤,免疫组化检测可有效鉴别假性浸润与真性浸润。在假性浸润区域,肌上皮细胞标志物仍呈间断性阳性表达,而真性浸润癌区域则无肌上皮细胞存在,且癌细胞会出现ER、PR表达下调及Ki-67指数显著升高。在实际诊断工作中,联合应用p63、CK5/6、ER、Ki-67四项指标可使IDP的诊断准确率达到85%以上,有效减少误诊率。

与相似病变的鉴别诊断

IDP需要和多种乳腺病变相互鉴别,首先是乳头状导管原位癌,其核心鉴别点是肌上皮细胞完全没有,上皮细胞异型性明显,呈现单层或者多层排列,核分裂象较多见,并且ER、PR表达大多时候是阴性或者弱阳性,Ki-67指数升高,包裹性乳头状癌呈现出边界清晰的结节状病灶,被纤维结缔组织包膜包裹,内部乳头状结构缺少纤维血管轴心,上皮细胞异型性明显,没有肌上皮细胞层,容易和中央型IDP混淆,需要借助免疫组化明确肌上皮细胞状态来鉴别。

乳腺囊性增生病和IDP的鉴别要点在于前者大多表现为双侧乳房多发结节,伴有周期性胀痛,病理上以导管扩张、囊性变以及腺上皮普通型增生为主,没有典型的乳头状结构,而且乳头溢液大多是浆液性而非血性,导管扩张症以导管较大扩张、管腔内充满脂样物质为特点,上皮细胞没有乳头状增生,并且大多时候伴有炎症细胞浸润,临床会出现乳头内陷与局部红肿疼痛,和IDP的无痛性乳头溢液表现不一样。

另外,还得和乳腺纤维腺瘤鉴别,后者由腺上皮和纤维组织构成,没有乳头状结构与导管扩张,免疫组化显示肌上皮细胞分布均匀,ER、PR表达强度和IDP有差异,在实际诊断中,结合临床症状、影像学表现以及免疫组化指标的综合分析,可有效提高鉴别诊断的准确性,避免把恶性病变误诊为良性IDP或者相反情况。

2 乳腺导管内乳头状瘤的恶变风险评估

2.1 临床病理风险因素

IDP的恶变风险受多种临床病理因素影响,其中亚型分类是最核心的风险指标。大量临床证实,外周型IDP的恶变率显著高于中央型,前者恶变率约为10%~15%,而后者仅为1%~3%,这与外周型IDP多为多发性病灶、易伴随上皮增生有关。患者年龄也是重要的风险因素,50岁以上女性的IDP恶变风险是年轻女性的2.5倍,围绝经期雌激素水平的剧烈波动可能加速病变进展。

肿瘤大小与恶变风险呈正相关,当瘤体直径超过1cm时,恶变风险明显升高,尤其是直径大于2cm的外周型IDP,其恶变率可达20%以上。乳头溢液的性质同样具有提示意义,血性

溢液患者的恶变风险显著高于浆液性或无色溢液者,这是由于乳头状瘤扭转缺血坏死可能诱发上皮细胞异型增生,进而增加恶变概率。此外,手术切除不彻底导致的复发也会增加恶变风险,研究显示复发的IDP病例中,不典型增生发生率与恶变率均显著高于初发病例。

不典型增生的存在是IDP恶变的重要预警信号,伴不典型增生的IDP恶变率可达36%,显著高于无典型增生的病例(5.0%)。不典型增生的程度与范围直接影响风险等级,当不典型区域超过3mm或占比超过30%时,恶变风险会急剧升高,此类病例应按癌前病变进行管理。同时,合并其他高危因素如乳腺家族史、肥胖、长期激素替代治疗等,会进一步增加IDP的恶变风险,临床评估时需综合考量。

2.2 分子遗传学风险标志物

随着分子生物学技术的发展,越来越多的遗传学标志物被证实与IDP的恶变进程密切相关,为风险评估提供了新的维度。TP53基因突变是IDP恶变的关键分子事件,正常情况下TP53基因可调控细胞周期与凋亡,当发生突变时,其抑癌功能丧失,导致细胞异常增殖。研究发现,在IDP恶变的病例中,TP53基因突变率可达35%~45%,显著高于良性IDP病例(<5%),且突变型TP53的表达与细胞异型性程度呈正相关。

PIK3CA基因扩增与IDP的恶变风险也存在密切关联,该基因编码的蛋白参与细胞信号传导通路,其异常扩增可导致细胞增殖失控。免疫组化检测显示,PIK3CA蛋白在伴不典型增生的IDP中阳性表达率约为40%,而在恶变病例中阳性率高达70%以上,提示该标志物可作为评估恶变风险的重要指标。此外,16q23染色体杂合性缺失也是恶性乳头状肿瘤的特异性遗传学改变,可通过荧光原位杂交技术检测,为鉴别良恶性病变提供分子依据。

激素受体相关基因的异常表达同样影响恶变风险,ER α 基因甲基化导致的ER表达下调,会使IDP细胞失去激素依赖性调控,进而增加恶变概率。研究显示,ER阴性的IDP病例恶变率是ER阳性病例的3.2倍,且此类病例多伴随Ki-67高表达,提示细胞增殖活性增强。其他分子标志物如GATA3突变、CDH1基因异常等也被证实与IDP恶变相关,这些标志物的联合检测可进一步提高风险评估的准确性。

2.3 风险分层体系构建

借助对临床病理特征与分子标志物展开综合分析,可把IDP的恶变风险划分成低、中、高三个等级,低风险组主要有中央型单发IDP,瘤体直径小于1cm,没有乳头溢液或者是浆液性溢液,病理检查没有不典型增生,免疫组化显示ER、PR呈强阳性,Ki-67指数小于5%,不存在TP53、PIK3CA异常表达。这类病例恶变率小于2%,治疗主要采取局部手术切除,术后不需要特殊随访,每年进行常规乳腺检查即可。

中风险组有中央型 IDP 伴有局部轻度不典型增生、外周型单发 IDP、瘤体直径在 1 至 2cm、血性乳头溢液等状况，免疫组化显示 Ki-67 指数在 5%至 10%，ER、PR 为阳性，没有明确分子遗传学异常。该组恶变率大概是 8%至 12%，治疗需要进行扩大范围手术切除，术后每 6 个月做一次乳腺影像学检查，持续 2 年，之后转为常规随访。

高风险组包含外周型多发 IDP、伴有中度至重度不典型增生、瘤体直径大于 2cm、复发型 IDP 等病例，免疫组化显示 Ki-67 指数大于 10%，ER、PR 为阴性或者弱阳性，存在 TP53 突变、PIK3CA 扩增等分子异常。这类病例恶变率高达 25%至 36%，治疗需要进行象限切除术或者乳房部分切除术，术后需要每 3 至 6 个月做一次全面检查，涉及乳腺超声、钼靶、肿瘤标志物检测等，必要时进行分子标志物监测，以便能早期发现恶变迹象。

3 结论与展望

乳腺导管内乳头状瘤的病理诊断以及恶变风险评估属于一项系统性工程，需要把病理形态学、免疫组化指标以及分子遗传学特征结合起来进行综合判断，第 5 版 WHO 分类标准给病理诊断提供了明确的框架，中央型与外周型 IDP 的形态学差异以及免疫组化标志物的合理运用，是提升诊断准确性的关键

所在。临床病理因素像亚型分类、肿瘤大小、不典型增生程度等与分子标志物比如 TP53、PIK3CA、Ki-67 等的联合检测，可实现恶变风险的精准分层，为治疗方案的选择提供科学依据。

当前，IDP 的诊断与风险评估仍旧存在一些急需解决的问题，比如不典型增生的诊断标准还没有完全统一，部分分子标志物的检测方法缺少标准化流程，这些都有可能影响诊断的一致性以及风险评估的准确性。未来随着人工智能辅助诊断技术的应用，有望实现病理切片的自动化分析以及不典型增生的精准识别，提高诊断效率和准确性，多中心大样本研究的开展将会明确各类风险因素的权重，为风险分层体系的优化提供更充分的证据支持。

分子生物学技术的持续进步将为 IDP 的精准诊疗带来新的突破，基于分子分型的个体化治疗方案可能会成为未来的发展方向。例如针对 PIK3CA 扩增的病例，MTOR 抑制剂等靶向药物的使用可能降低恶变风险，而 ER 阳性的高风险病例，内分泌治疗也许能有效预防恶变发生，总之 IDP 的病理诊断与恶变风险评估需要多学科协作，不断整合最新研究成果，才可为患者提供最优质的诊疗服务，最终实现乳腺疾病的早诊早治以及预后改善。

参考文献:

- [1] 孙强.乳腺导管内乳头状瘤临床诊疗规范解析[J].中华乳腺病杂志(电子版),2023,17(2):89-94.
- [2] 中华医学会乳腺外科学分会.乳腺导管内乳头状瘤诊疗专家共识(2022 版)[J].中国实用外科杂志,2022,42(5):521-526.
- [3] 刘佳明.第 5 版 WHO 乳房肿瘤分类解读与临床病理应用[J].临床与实验病理学杂志,2021,37(11):1301-1305.
- [4] 李崖青,付丽.乳腺乳头状肿瘤的病理诊断进展[J].中华病理学杂志,2024,53(3):278-282.
- [5] 张小红,刘文清,刘海涛.乳腺导管内乳头状瘤恶变风险因素的 Meta 分析[J].中国肿瘤临床,2023,50(8):403-408.