

· 专家论坛 ·

## 病理诊断在乳腺癌保乳手术中的作用

付丽 郎荣刚

乳房对女性是非常重要的形体标志。因肿瘤而被切除一侧或双侧乳房不仅在肉体上,而且在精神上将对女性造成长久的创伤。改良根治术后的患肢酸痛、淋巴水肿、胸壁畸形等,亦严重影响患者的生活质量。伴随着诊疗水平的进步和生活水平的提高,仅采取乳腺部分切除的保乳手术和保乳手术后并用放射治疗的保乳疗法越来越多,使一些乳腺癌患者的生活质量得到了很大的提高。保乳手术可取得与改良根治术相同的疗效,但不是所有乳腺癌患者均适宜保乳手术,其成功与否需要外科、内科、放射治疗科、影像科及病理科的密切配合,并且病理科的病理诊断在保乳手术中发挥着重要作用。

### 1 保乳疗法的发展及在我国的开展状况

自从 1954 年 Musta Kallio 首先报道乳腺癌行肿瘤局部切除后加放射治疗在腋窝未触及肿大淋巴结的患者中取得较好效果以来,保留乳房的保守手术加辅助性放射治疗、化疗的综合疗法便成了欧美各国早期乳腺癌的主要治疗方法之一。在美国、法国等国家,早期乳腺癌患者接受保乳手术的高达 50% ~ 70%,新加坡达到 70% ~ 80%,日本也达到了 50%。国内从 20 世纪 80 年代起逐渐开展保乳手术加放、化疗综合疗法的临床研究,已有随访 10 年的结果报道,患者 3、5、10 年生存率分别为 99%、94%、80%<sup>[1]</sup>。尽管如此,我国保乳手术仍处于起步阶段,且此种治疗模式的推广亦不尽人意,接受保乳手术的患者不到 10%。究其原因主要有:①医师、患者对保乳手术的可靠性缺乏足够的认识;②缺少可靠的保证保乳手术范围安全性的手段;③外科技术和放射治疗设施等条件的限制;④我国还是发展中国家,患者的第一要求是保住性命,对生活质量的还低于发达国家;⑤保乳手术的美容效果差等。如果能寻求到保证保乳手术范围安全性的手段,其他的问题就会迎刃而解,保乳手术在我国的广泛开展将不再是难题。

### 2 保乳疗法遇到的问题

保乳疗法遇到的最大问题是术后癌复发。目前报道的保乳手术后复发率差异很大<sup>[2-5]</sup>,意大利国立癌症研究院<sup>[6]</sup>报道象限切除术与根治性切除术局部复发率分别为 8.8% 和 2.3% ( $P < 0.001$ )。欧洲癌症研究和治疗组织 10801 试验<sup>[7]</sup>对患者行乳腺癌肿块切除术和改良根治术比较,局部复发率分别为 20% 和 12% ( $P =$

0.001)。报道的复发部位大多在原切口附近,如 Neuschatz 等<sup>[8,9]</sup>报道的 498 例保乳手术,64% 的复发位于原切口附近。复发因素与切缘阳性、广泛的导管内癌成分有关<sup>[10-13]</sup>。如国外文献报道的切缘阴性者 5 年复发率 3% ~ 4%,阳性者 12% ~ 20%<sup>[14-16]</sup>。对于保乳手术后的辅助治疗,Freedman 等<sup>[15]</sup>认为受累切缘为导管内癌与浸润性癌有相同的复发危险性,即使给予放射治疗亦难阻止复发的出现。复发不但给患者造成极大的心理负担和经济负担,而且多数学者认为复发和转移关系密切,Cowen 等<sup>[17]</sup>报道局部复发后发生转移的危险性比无复发病例要高 4.4 倍。天津医科大学附属肿瘤医院乳腺癌防治中心<sup>[18]</sup>对 174 例保乳手术患者进行观察,发现:在给予放射治疗的情况下切缘阳性的 11 例中复发 4 例,切缘阴性的 56 例中仅复发 1 例,两者复发率的差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。另外 5 例切缘阳性者于保乳术后 42 ~ 120 d 行全乳切除术,随访 7 年全部健在。该组患者远处转移 14 例,其中先复发后转移 6 例,占 42.86% (6/14 例),显示局部复发与远处转移关系密切。

该组结果显示,保留乳房癌复发的首要危险因子是癌的残留,它直接导致保乳手术的失败,其次是残留癌对放射治疗的敏感性欠佳,从而导致保乳疗法的失败。术后癌复发除与切除范围、术后是否放射治疗及随访时间长短等有关外,更重要的是与保乳手术适应证的选择、保乳手术标本切缘情况等有直接的关系<sup>[18-21]</sup>。因此,如何在缩小手术范围的同时保证安全有效地切除肿瘤,是保乳疗法亟待解决的问题,是对病理医师的新挑战。

### 3 病理诊断在保乳疗法中的价值

保乳疗法成功与否与病例的选择有重要关系<sup>[21]</sup>。病理医师根据乳腺癌的生物学特征、乳腺癌的组织学类型及肿瘤脉管侵犯的情况,从病理学的角度为临床筛选适宜保乳手术的病例提供重要的信息。

保乳手术原则上必须保证切缘阴性。切缘阳性者复发率明显高于阴性者,即使术后给予放射治疗,如果残存癌不敏感亦难阻止复发<sup>[10,18]</sup>。保乳手术不仅术中要求将肉眼能见的肿瘤切除干净,还要求镜下标本的绝对周切缘(absolute margin,标本的切离端表面)无肿瘤细胞浸润。这是除病理以外其他医疗技术难以做到的,因此病理诊断在保证保乳手术成功方面发挥关键作用。

保乳手术后的放射治疗、内分泌治疗、化疗及靶向治疗等,都需要详细的病理检查指标。保乳手术后的病理检查和诊断不仅反映肿瘤的类型、范围、分级、分期、脉管浸润、淋巴结、受体情况等,还反映切除标本的相对周切缘(relative margin,距切缘 5 mm 以内)、皮肤侧及基底侧的切缘情况,为术后治疗、判断预后提供信息。

## 4 国内外对保乳手术标本的术中、术后取材和诊断的现状

### 4.1 保乳手术中切缘标本的取材和诊断

目前国内外对保乳手术切缘标本进行的术中细胞学印片或病理学冰冻快速检查,多为选择性取材,如对保乳标本的乳头侧、内侧、外侧及远端部分取材,或根据术者的观察取其可疑部位进行术中检查。这种取材和诊断方法的优点是:取材少,时间短,患者的经济负担小,在一定程度上反映保乳手术切缘情况。其缺点是:术中选择性切缘标本病理学冰冻检查具有很大的盲目性,不能全面反映整个周切缘的情况,切缘阳性者漏诊的可能性极大;如果经术后病理诊断证实切缘阳性而使患者面临再次手术,不仅延误了患者的治疗时间,同时也增加了患者的身心和经济负担。

天津医科大学附属肿瘤医院乳腺病理研究室<sup>[21]</sup>采用的是术中“立体定位全切片”病理取材、诊断法,即对手术标本的周切缘全部取材检查,其切缘的阳性检出率明显高于选择性取材,极大降低了切缘癌的漏诊率。同时,术中“立体定位全切片”病理取材、诊断法还能定位阳性部位、范围、病理类型,以指导手术医师决定进一步治疗方案。如在该室诊断的 28 例切缘阳性患者中有 6 例因阳性切缘的范围广泛而直接改为根治术;17 例根据冰冻报告中立体定位所示的阳性部位行切缘追加扩大手术,其中 15 例患者追加切除的切缘经冰冻检查证实为阴性而做了保乳手术,2 例患者追加切除的切缘经冰冻检查证实仍阳性而改为根治手术。术中“立体定位全切片”取材、诊断法,虽然取材块数(平均 9.12 块)较对照组(平均 3.92 块)多,但与患者再次手术时面临的身心痛苦和经济负担相比,代价要小得多。另外,保乳手术一般都是在等待冰冻检查结果的同时行前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫,这恰好给“立体定位全切片”冰冻取材和诊断提供了充足的时间。

### 4.2 保乳手术后切缘标本的取材和诊断

近年国内外对保乳手术后标本的取材主要有 5 种方法:第 1 种是从外向内逐层(剥橘皮样)取材;第 2 种是平行于肿瘤与乳头端连线逐块取材;第 3 种采取周切缘全取材加选择性基底部取材;第 4 种为对可疑部位取材检查;第 5 种是大切片检查。上述病理取材和诊断方法能在不同程度上反映保乳手术标本切缘情况,但都存在这样或那样的不足,例如,剥橘皮样取材和平行于肿瘤与乳头端连线逐块取材,这两种取材方法虽都做到标本的全面取材,但却忽视了乳腺导管系统趋向乳头呈放射状排列的解剖学特点,从而存在着在两个相邻取材面间有导管内癌成分漏诊的可能性,尤其是使癌向乳头侧的导管内传播成分容易漏诊,而这一项是能否保留乳头的决定性因素。周切缘全取材加选择性基底部取材存在着以下弊端:①以剥橘皮方式对周切缘全取材,厚度约 2 mm 左右,易使距切离端 2 ~ 5 mm 间的癌组织漏诊,从而阳性检出率低;②基底部取材是选择性的,不能代表

整个基底的情况;③不能提供肿瘤的全体情况(如组织学类型及比例,导管内传播的范围,脉管侵犯情况等)。除此之外,前3种方法都很难做到立体定位,不利于临床确定阳性部位。第4种对可疑部位取材更不能保证保乳手术成功。第5种大切片取材法虽能达到全面观察的目的,但平行于肿瘤与乳头端连线的取材存在着在两个相邻取材面间有导管内癌成分漏诊的可能性,而且还存在需要特殊切片机,固定、脱水、浸蜡时间长,切片制作难度大,取材前标本冷冻影响切片质量等问题,从而限制了其的推广和使用。天津医科大学附属肿瘤医院乳腺病理研究室<sup>[21]</sup>对保乳术后标本进行“立体定位全切片”取材、诊断,采用垂直于乳腺导管走行的横切面取材,将整个标本每隔 3~5 mm 做一个切面制成切片观察,使癌的导管内传播漏诊率降到最低,其切缘(部分术后的切缘是指相对周切缘)的阳性检出率为 34.52% (29/84 例),明显地高于对照组(周切缘全取材加选择性基底部取材)的阳性切缘检出率 11.95% (27/226 例),而且不论术中采取何种切缘检查方式,术后“立体定位全切片”取材的阳性切缘检出率均高于选择性取材。此外,“立体定位全切片”取材、诊断还可全面提供切除标本的另外两切缘(皮肤侧和基底侧)癌的侵犯情况,从整体观察、分析标本内肿瘤的组织类型、各类型所占比例、有否癌的导管内传播、有否癌的脉管侵袭以及多中心癌的发生情况等,从而为决定术后的辅助治疗、预测癌的复发等提供病理学依据。这种病理取材和诊断方法考虑了乳腺导管系统向乳头方向呈辐射状分布的特点和肿瘤向乳头方向进展为主的生物学特性。另外,对保乳手术标本采取的“立体定位全切片”取材和诊断,可使术中未采取此方法取材和诊断病例(即选择性切缘冰冻诊断和未行术中切缘冰冻诊断的病例)的阳性切缘得以发现,从而能对患者及时采取扩大手术等治疗,减少保乳手术后的复发。随访资料显示,3 例术后选择性病理取材切缘阴性的患者分别于术后 6、15、28 个月局部复发。可想而知,如果那些术中及术后经“立体定位全切片”诊断切缘阳性的患者被漏诊而没有及时采取必要的措施,其复发率将是怎样? 值得深思!

#### 4.3 切缘阴性的判断标准

目前关于“周切缘阴性”的定义仍存在争议。Neuschatz 等<sup>[8]</sup>报道一组 498 例保乳手术资料,经 12 年随访显示:阴性切缘距切离端 > 5 mm 者局部复发率为 0,阴性切缘距切离端 < 2 mm 者复发率为 9%,阴性切缘距切离端 2~5 mm 者复发率为 5%,而绝对切缘阳性者复发率达 17%。当阴性切缘距切离端 ≤ 2 mm 和绝对切缘阳性时,即使增加局部放射治疗剂量,晚期复发率仍较高。天津医科大学附属肿瘤医院依据前期观察并参考欧美国家的研究,将保乳手术周切缘阴性的标准定为术中标本切离端没有癌,术后癌最先进展的部分至切离端 5 mm 以上没有癌(要加上术中冰冻组织的厚度),且考虑到绝对周切缘和相对周切缘的问题,在判断为切缘阳性时,要求注明阳性部位距标本切离端的距离<sup>[21]</sup>。由于该组病例

随访时间较短,并未显示出癌最先进展的部分与切离端距离不同的病例间复发率的差别。但“立体定位全切片”检查可以准确定位癌与切离端的距离,随着随访时间的延长,癌和切离端之间的距离与预后的关系将会得出有力的数据。

#### 4.4 切片和诊断的难度及病理医师的负担

病理诊断是金标准,正确的病理诊断是正确治疗的第一步。病理诊断要求误诊率不得超过 5%,尤其在术中冰冻诊断中,病理医师的压力可想而知。此外还经常遇到如下问题:①定位取材困难。由于标本的标记不清楚,或颜料涂抹后的标本分不清乳腺和脂肪等。所以送检的标本以不染色,明确标记乳头侧,并注明切除标本在乳腺中的位置即可。②制片困难。乳腺的脂肪组织比较多,尤其是乳腺萎缩的标本,所取切缘肉眼基本都是脂肪(乳腺呈白色斑点状或线状)。这种情况下需将冰冻切片机内冷冻头温度调至  $-45^{\circ}\text{C}$ ,并稍增加切片厚度即可解决。③诊断困难。个别病例导管内病变的良恶性鉴别在石蜡切片上都存在着一定的困难,依靠冰冻切片诊断难度就更大了。对这部分病例的处理原则是:病理医师除结合肿瘤的形态学改变,癌的导管内进展的先端部异型程度等特性进行判断外,还要将具体情况与手术医师及时沟通,以决定其后面的处理方案。

## 5 结语

综上所述,保乳手术或保乳疗法的成功,除手术医师外还需病理、影像学、放射治疗及肿瘤内科等医师的密切协作,其中病理医师的工作非常重要。各科医师应共同努力,规范保乳治疗,使保乳疗法能取得满意的局部控制率和远期生存率,使越来越多的乳腺癌患者受益。

【关键词】 病理诊断;乳腺肿瘤

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

#### 参考文献

- [1] 张涛,张保宁,余子豪,等.保乳手术在乳腺癌治疗中的应用.中国癌症杂志,2004,14:555-557.
- [2] Ohsumi S, Sakamoto G, Takashima S, *et al.* Long-term results of breast-conserving treatment for early-stage breast cancer in Japanese women from multicenter investigation. *Jpn J Clin Oncol*, 2003, 33:61-67.
- [3] Pendlebury S C, Ivanov O, Renwick S, *et al.* Long-term review of a breast conservation series and patterns of care over 18 years. *ANZ J Surg*, 2003, 73:577-583.
- [4] Horst K C, Smitt M C, Goffinet D R, *et al.* Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer*, 2005, 5:425-438.
- [5] Mirza N Q, Vlastos G, Meric F, *et al.* Ductal carcinoma *in situ*: long term results of breast conserving therapy. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7:656-664.
- [6] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 347:1227-1232.
- [7] Van Dongen J A, Voogd A C, Fentiman I S, *et al.* Long term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92:1143-1150.

- [8] Neuschatz A C, Dipetrilo T, Safaii H, *et al.* Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer*, 2003, 97: 30 – 39.
- [9] Fowble B, Solin L J, Schuhz D J, *et al.* Breast recurrence following conservative surgery and radiation: pattern of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 19: 833 – 842.
- [10] Kokubo M, Mitsumori M, Ishikura S, *et al.* Results of breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Am J Clin Oncol*, 2000, 23: 499 – 505.
- [11] Fisher B, Wickerham D L, Deutsch M, *et al.* Breast tumor recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent NSABP findings. *Semin Surg Oncol*, 1992, 8: 153 – 160.
- [12] Gage I, Recht A, Gelman R, *et al.* Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33: 245 – 251.
- [13] Voogd A L, Peterse J L, Crommelin M A, *et al.* Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. *Eur J Can*, 1999, 35: 1828 – 1837.
- [14] Kurtz J M, Amalric R, Brandone H, *et al.* Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. *Cancer*, 1989, 63: 1912 – 1917.
- [15] Freedman G, Fowble B, Hanlon A, *et al.* Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44: 1005 – 1015.
- [16] Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V, *et al.* Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47: 305 – 312.
- [17] Cowen D, Jacquemier J, Houvenaeghel G, *et al.* Local and distant recurrence after conservative management of “very low-risk” breast cancer are dependent events: a 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41: 801 – 807.
- [18] 孟洁, 宁连胜. 乳腺癌保留乳腺手术后肿瘤复发及转移的相关因素. *中华外科杂志*, 2003, 41: 278 – 281.
- [19] 郎荣刚, 傅西林, 牛昀, 等. 乳腺癌象限切除标本的大切片研究. *中国肿瘤临床*, 2001, 28: 251 – 253.
- [20] 石松魁, 郎义芳, 傅西林, 等. 0 – II 期乳腺癌外科保乳治疗的疗效观察. *中国肿瘤临床*, 2002, 29: 46 – 48.
- [21] 付丽. 从病理角度探讨乳腺癌的保乳疗法. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27: 383 – 384.

(收稿日期: 2007-01-15)

(本文编辑: 张毅)