

· 专家论坛 ·

## 乳腺癌新辅助治疗与病理活检方式的新变化

阙秀

20 世纪 70 年代, Fisher 等首先提出了乳腺癌是全身性疾病的概念。基于这一理论, 乳腺癌的诊断治疗理念发生了巨大变化<sup>[1]</sup>。新辅助治疗(包括术前化疗、术前内分泌治疗等)应运而生。由此, 乳腺癌患者要求病理检查不通过手术切除取得标本, 但必须得到明确的诊断, 包括肿瘤的组织学分型、分级、是否浸润等, 甚至要求一些免疫组化指标也一并完成。新辅助治疗给乳腺病理活检带来巨大变化, 是病理医师必须面对的巨大挑战。

### 1 新辅助治疗技术的应用

对局部进展期乳腺癌或可手术的无远处转移乳腺癌, 于手术前进行的药物治疗, 称为新辅助治疗。其主要包括新辅助化疗和新辅助内分泌治疗。前者的应用较早, 开展较为广泛, 后者近年也发展很快。这一新的乳腺癌治疗战略与传统模式(术后辅助治疗)相比, 在某种意义上代表了当代乳腺癌诊断治疗理念和方法的进步。

循证医学(evidence-based medicine, EBM)证据表明, 相同的乳腺癌治疗方案, 新辅助化疗与常规辅助化疗具有相同的效果, 但对于病理完全缓解的病例, 其生存率则有显著的提高<sup>[2]</sup>。新辅助化疗的主要作用:(1)对局部进展期乳腺癌, 可使原发灶及转移淋巴结缩小, 甚至消失;(2)使较大的肿瘤缩小, 提高保乳手术率;(3)可以作为体内药物敏感试验, 避免无效方案长时间应用。同时其疗效的评价结果又可以作为选择术后化疗的参考指标。

新辅助化疗的近期疗效是非常显著的。对局部进展期乳腺癌患者新辅助化疗的研究显示, 其总临床有效率(CR + PR)为 47% ~ 88%, 肿瘤的病理完全缓解率(pCR, 即病理检查肿瘤完全消失, 被认为治愈)为 4% ~ 30%<sup>[1]</sup>。Thomas 收集文献表明, 肿瘤缩小 50% 以上者达 80% ~ 90%, 临床完全缓解率为 5% ~ 13%<sup>[3]</sup>。

### 2 新辅助治疗对术前病理诊断的新要求

病理确诊是原发性乳腺癌治疗的前提。以往的常规(传统)方法是手术切除肿物, 同时行冰冻切片病理检查, 如确诊为原发性乳腺癌, 则进行根治性手术, 然后再进行传统的辅助治疗。目前, 在国内外大多较先进的乳腺治疗中心, 特别是

由于乳腺新辅助治疗的要求,手术切除活检已经不再为首选的确诊手段,大多为非手术活检方法所取代。据“圣安东尼奥乳腺癌论坛”2005 和 2006 年资料,在欧美主要乳腺癌治疗中心,其乳腺癌治疗病例中,有 50% ~ 90% 的病例由非手术活检方法确诊<sup>[2]</sup>。

新辅助疗法是在手术前用药,因此在行药物治疗前,必须明确乳腺癌诊断。由于新辅助治疗后有可能肿瘤完全消失,因此在治疗前必须得到病理诊断的全部信息。这些信息包括:病变性质良恶性、组织学分类分型、原位癌或浸润癌、组织学分化分级、钙化情况等,以及提供药物治疗相关因素的免疫组化指标,如 ER、PR、HER-2/neu 等的检查结果。否则,经药物治疗后的手术切除标本,可能已得不到所需要诊断资料,对于 pCR 病例甚至连最基本的诊断结果也无从获取。此时,如果术前的诊断出现质疑,很可能遭遇法律纠纷。因此,术前病理诊断一定要求明确、肯定、可靠。

为了于手术前得到以上足够的信息(注意:必须是“术前”和“足够”),采用的技术通常只有粗针活检。目前广泛应用的是粗针芯活检、真空辅助系统等非手术活检技术方法。

### 3 非手术病理活检——术前病理诊断

如上所述,非手术病理活检(术前病理诊断)包括针芯活检,已有商品化的自动活检枪供使用;真空辅助系统变称 mammotome,也常用来作为组织学诊断的主要工具;另外,还有细针吸取细胞学检查可以应用,但由于不能达到前述病理指标要求,已多为上述两种方法所取代。

#### 3.1 针芯活检(needle core biopsy, NCB)

针芯活检又称粗针穿刺活检。作者建议称为“针芯活检”或“Core 活检”。活检使用自动活检枪(disposable“gun”或 disposable automatic needles),采用 12~18 G 针头,通常用 14 G(针头外径为 2.0 mm)。为保证穿刺部位的准确性,需在影像学(X 线或 B 超)引导下进行。活检需作皮肤麻醉,肿块需取材 3~5 条,如有微小钙化灶取 10 条。该技术采集很小体积标本,供组织学分析用。

针芯活检已被认为是可靠的。这一技术可以显示病变特征,大部分患者都可以得到明确诊断。与开放活检具有极高符合率,其敏感性达 97% 以上,与术后病理或随访结果的符合率为 94%<sup>[4]</sup>。其可以提供前述乳腺癌新辅助疗法所要求的分型、分级、浸润,以及各种免疫组化指标,从而替代了大部开放性手术冰冻活检及细针细胞学活检。

其局限性在于适应证的选择,对可触及或不可触及的肿物均适用,但对微小钙化灶欠佳。需要注意的是,由于受到取材的限制,NCB 诊断尚存在一定缺陷。有大约 10% 左右的病例针芯活检病理诊断不够准确;对于诊断为导管原位癌的

病例,约有 20% 术后证实有浸润癌;Core 活检诊断为非典型增生(ADH)者,大约 30% ~ 50% 的病例后续切除可找到原位癌或浸润癌<sup>[5-8]</sup>。

乳腺针芯活检技术较复杂,标本组织条很小,病理切片较为困难,需特别熟练的切片技术;诊断医师必须由经验丰富、具备相对复杂乳腺病变知识的医师担当,还须能完成免疫组化用于鉴别诊断。针芯活检可能有误诊断和低诊断,所以也必须由多项检查会诊决定治疗。一个成功的 NCB 检查,必须要有外科医师、影像科医师与病理医师的密切合作<sup>[7]</sup>。

### 3.2 真空辅助针芯活检(acuum assisted needle core biopsy, VANCb)

其通常称 mammotome。某些病例 X 线照相显示异常,特别是怀疑乳腺癌的病例,需要取较大体积的组织才能作出正确地诊断。此时, VANCb 正适合应用。 VANCb 需在影像引导下定位,一般是在特定的数字 X 线影像引导下完成,也可超声引导。利用负压将组织吸入至活检针内,旋转切割成柱状标本。可在不同部位钻取多块标本。

局部皮肤麻醉,做 5 mm 切口。用 8 G 或 11 G 针(外径大于 3.0 mm)。 VANCb 可取 5 ~ 25 块组织芯,也可对病变部位进行小金属丝定位标记。

该检查法的优点为:能获得较大体积的组织提供病理组织学检查,并能迅速排除穿刺部位的血肿,这就保障了标本的高质量。据公布的资料, VANCb 检查的模糊诊断率较低,增加了导管原位癌病变区域小浸润癌的发现率。

这一诊断技术费用较高,对不可触及的病变,特别是微型钙化病例,应谨慎使用。

总之,应根据病变的组织学性质,决定采用何种标本采集方法。

### 3.3 细针吸取细胞学活检(fine needle aspiration cytology, FNAC)

FNAC 为针吸细胞学检查。其较 NCB 节约成本,也节省时间,可立即得到诊断结果。腋下淋巴结肿大者 FNAC 检查也很有帮助。 FNAC 可确定肿瘤良恶性,其假阳性率低于 1%,特异性几乎达 100%;其缺点在于敏感性较低,假阴性率较高,大约 10% ~ 15%。因此,当临床高度怀疑乳腺癌,而 FNAC 报告阴性时,应当重复 FNAC 或作 NCB 检查<sup>[9]</sup>。

值得一提的是,由于该方法的假阴性率较高,不能分析组织学结构,不能完全满足新辅助疗法的需要,因而目前有被 NCB 或 VANCb 取代的趋向,即有由“细针针吸”转“粗针穿刺”的倾向。然而,也有专家认为, FNAC 对于某些病例,特别是对乳腺癌普查具有应用价值。但实际上, FNAC、NCB、VANCb 各有其用途。

FNAC 检查的准确性取决于下列 3 种因素:(1)标本细胞量足够,取材病变部位准确;(2)正确地操作,包括针吸、涂片及染色等;(3)细胞学资料的正确解释。

### 3.4 NCB、VANCb、FNAC 的并发症

FNAC、NCB、VANCb 没有明显的并发症。但也应考虑到某些可能出现的问题

题,如疼痛、血肿、气胸、病变梗死、间质反应性变化等。NCB、VANCB 检查病变完全梗死时有发生,特别是纤维腺瘤、囊内乳头状癌等。

至于是否可能出现肿瘤细胞沿针道种植或远处扩散,一直为学者所关注,也确有个别种植转移的报道。但大量研究表明,非手术病理活检不会增加肿瘤转移的风险,不影响患者的预后,特别是穿刺后紧接着进行化疗,更加保证了其安全性。

穿刺后,常常可在主瘤块旁,原先穿刺部位,沿针道出现细胞岛,伴纤维母细胞及组织细胞反应,可能成为错误诊断的原因,误认为是间质性肿瘤或转移性癌。此时对针道的认识,对确定是否细胞移位很重要。有时见到一团乳头状病变细胞或导管原位癌细胞移位,则很像浸润癌,此时应当注意确定 FNAC、NCB、VANCB 检查的操作部位。这种移位现象的临床意义尚不明确,应尽量避免诊断为浸润癌。导管原位癌患者行 NCB 检查时,可能观察到淋巴引流管或淋巴结边缘窦内有上皮细胞栓子,但不引起组织反应,不能证明是转移<sup>[8]</sup>。

4 与乳腺癌新辅助疗法疗效相关的病理因素

一些学者进行研究,试图探寻一些肿瘤相关因子,用以预测新辅助化疗的效果。Thomas 等提出<sup>[3]</sup>,下列因素可能与新辅助化疗的效果有一定关系(表 1)。

表 1 乳腺癌新辅助疗法疗效相关的病理因素<sup>[3]</sup>

疗效预测因子	病理因素
对新辅助化疗反应恒定良好指示因子	高核级,分化差的肿瘤
对新辅助化疗反应欠佳的指示因子	高分化的肿瘤
对新辅助化疗反应较好的相关因子	ER 阴性;核分裂指数高;核分裂素染色阳;凋亡指数增高;Bcl-2 降低等
对新辅助化疗反应不佳的相关因子	ER 阳性; HER-2/neu 过表达; p53 基因突变;Bax 低

由表 1 可以看出,某些乳腺癌的病理生物学因素可能与新辅助化疗的治疗效果有一定关系。肿瘤的组织学分级或核级反映的是最有影响的因素。pCR 患者几乎全部为分化差的肿瘤<sup>[10]</sup>。有文献报道,高核级、高肿瘤增生率(包括核分裂指数,Ki-67 检测等)与 pCR 有一定关系。此外,ER、HER-2/neu、Bcl-2、p53 等的检测也有一定帮助。

5 新辅助治疗后手术切除标本检查

如前所述,乳腺癌经新辅助治疗后,可收到良好的效果,肿瘤可缩小,甚或完全消失。由于患者各种因素不同,其治疗效果也必然存在差异。治疗效果的评价

价,在很大程度上,最后需要由病理来完成,特别是(手术切除标本)对 pCR 的鉴定。

### 5.1 治疗效果的病理分析

新辅助治疗的疗效评价是病理医师必须面对的课题。但到目前为止,尚没有一个公认的分级标准。本文介绍一种常用的 Miller&Payne 分级法(表 2)<sup>[11]</sup>。

表 2 新辅助化疗后治疗效果的病理组织学  
评估(分级)<sup>[11]</sup>

病理分级	免疫组化
1 级	无变化,或有的恶性细胞出现某些改变,但无细胞总量的减少
2 级	肿瘤细胞数轻微减少,但细胞总数依然很高,至多减少 30%
3 级	肿瘤细胞数减少大约 30% ~ 90% 之间
4 级	肿瘤细胞明显消失,仅尚存于小细胞团,或广泛散在的细胞残留,肿瘤细胞数减少 90% 以上
5 级	肿瘤部位切片,无肿瘤细胞可查出,仅见血管细微间质残留(此间质中常含有巨噬细胞),但导管原位癌可以存在

1~4 级为部分病理反应;5 级为完全病理反应;仅残留导管原位癌列入完全病理反应

### 5.2 病理学示肿瘤消失(pCR)的证据

据不同文献报道,乳腺癌经新辅助治疗后,达到 pCR 几率差别甚大,为 4% ~ 30%<sup>[1]</sup>。之所以出现如此大的差距,其原因除选取病例、治疗方案、统计方法等可能不相同外,作者认为可能是病理医师掌握 pCR 诊断标准不同所致。

如果仅在临床和影像学检查认为肿物消失的情况下,病理医师将切除的标本随意切取几块,查不到肿瘤,即确定为肿瘤消失,其 pCR 率就一定会较高。

严格地讲,病理诊断肿瘤完全消失,应当掌握一定的标准。首先,在乳腺癌新辅助治疗前,进行明确定位,一定保证术后取材标本确实是原先肿瘤部位。当前有特制的金属丝,穿刺时即固定于肿瘤处。也可以用特殊染料标定肿瘤位置。病理检查标本时,应从该定位部采取足够标本。此时则要求临床医师和影像科医师的密切配合。其次,最好能发现癌肿消失的确切证据,如变性坏死的肿瘤细胞或坏死组织,可见组织细胞或泡沫细胞的存在,或出现明显的纤维母细胞增生或纤维化等。如果尚有原位癌残存,仍可诊断 pCR<sup>[11]</sup>。

## 6 结语

乳腺癌新辅助治疗对病理医师提出了新的要求,要求术前病理诊断一定要确切肯定。术后病理诊断肿瘤完全消失最好有确切证据;严格防止否定术前乳腺癌诊断的情况出现,以防止法律纠纷。病理学为乳腺癌新辅助治疗的疗效做出较为

科学的评价,应为确定 pCR 制定较为客观的诊断标准。

【关键词】 乳腺癌; 新辅助治疗; 病理活检

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

#### 参考文献

- [1] 佟富中,程林. 乳腺癌治疗的热点问题——新辅助化疗的实践思考. 乳腺病杂志,2005,3:4-8.
- [2] 欧阳涛. 当代乳腺癌诊断和治疗理念的变化趋势. 中华病理学杂志,2007,36:217-219.
- [3] Buchholz T A, Hunt K K, Whitman G, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma; multidisciplinary considerations of benefits and risks. Cancer,2003,98:1150-1160.
- [4] 郭会芹,孙耘田. 乳腺粗针穿刺活检的临床病理应用. 中华病理学杂志,2004,33:277-279.
- [5] Putt T C, Pinder S E, Elston C W, *et al*. Breast Pathology Practice: most common problems in a consultation service. Histopathology,2005,47:445-457.
- [6] Rao A, Parkere S, Ratzere E, *et al*. Atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by 11-gauge directional vacuum-assisted biopsy. Am J Surg, 2002,184:534-537.
- [7] Mendez I, Andreu F J, Saez E, *et al*. Ductal carcinoma *in situ* and atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed at stereotactic core biopsy. Breast J,2001,7:14-18.
- [8] Wells C A. European guidelines of quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Edition-4, 6, quality assurance guideline for pathology. Italy: EUSOMA,2006:219-256.
- [9] 舒仪经,阚秀. 细针吸取细胞病理学. 北京:人民卫生出版社,2000:146-220.
- [10] Fisher E R, Wang J, Bryant J, *et al*. Pathobiology of preoperative chemotherapy: finding from the national surgical adjuvant breast and bowel (NSABP) protocol B-18. Cancer,2002,95:681-695.
- [11] Ogston K N, Miller I D, Payne S, *et al*. A new histological grading system to response of breast cancer to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. Breast,2003,12:320-327.

(收稿日期:2007-11-05)

(本文编辑:张毅)