文章编号:1000-5404(2007)21-2083-03

论著

# 全乳大切片观察新辅助化疗后乳腺癌浸润性生长特征变化

张 毅[1],周 艳[1],郭美琴[1],郭德玉[2],封传悦[1],姜 军[1] (第三军医大学西南医院:[1]乳腺中心,[2]病理学研究所,重庆 400038)

**提 要:目的** 探讨乳腺癌的浸润特征及新辅助化疗对乳腺癌浸润特点的改变。**方法** 采用全乳大切片技术对比研究病理分期为Ⅰ~Ⅲ期93例行术前化疗与31例未行术前化疗乳腺癌的浸润特征。**结果** 对照组皮肤皮下浸润阳性35.5%,发生大导管浸润者25.8%,对肿瘤周围血管浸润者38.7%,肿瘤微血管计数(MVD)17.2±9.5;新辅助化疗后皮肤皮下浸润阳性9.7%,大导管浸润阳性8.6%,肿瘤周围血管浸润阳性11.8%,MVD 8.0±4.4,各项指标均明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 新辅助化疗显著减轻乳腺癌对周围组织的浸润,可增加保乳机会。

**关键词**:乳腺癌;全乳大切片;新辅助化疗
**中图法分类号**:R446.8;R730.23;R737.9 **文献标识码**:A

# Infiltrating characteristics of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: whole breast serial subsection observation

ZHANG Yi[1], ZHOU Yan[1], GUO Mei-qin[1], GUO De-yu[2], FENG Chuan-yue[1], JIANG Jun[1] ([1]Breast Disease Center, [2]Institute of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract: Objective** To study the infiltrating characteristics of breast cancer and the influence of neoadjuvant chemotherapy to it. **Methods** The whole breast subserial section technique was used to study infitrating characteristics in 93 cases of breast cancer with neoadjuvant chemotherapy and 31 cases without from June 2005 to August 2006. **Results** In those without neoadjuvant chemotherapy, skin-subcutaneous tissue involvement was 35.5%, big duct involvement 25.8%, invasion to blood vessel around tumor 38.7% and tumor microvascular density (MVD) was (17.2±9.5). In those with neoadujvant chemotherapy, skin-subcutaneous tissue involvement was 9.7%, big duct involvement 8.6%, blood vessel invasion 11.8% and tumor MVD was (8±4.4). Every index after neoadjuvant chemotherapy was significantly lower ($P<0.05$). **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy can abate infiltration to peripheral tissues of breast cancer and raise the chance of breast conserving therapy.

**Key words**: breast cancer; whole breast subserial section; neoadjuvant chemotherapy

临床研究证实新辅助化疗可使乳腺癌肿瘤显著缩小而增加保留乳房手术机会[1]。本研究利用全乳房次连续大切片技术全面系统地观察肿瘤化疗前与化疗后的浸润性生长特征改变,为乳腺癌新辅助化疗提供理论依据,对乳腺癌临床治疗有指导意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集我院2005年6月至2006年8月乳腺癌手术全乳标本,术前均行空芯针穿刺活检获得准确病理结果,均为女性患者,年龄27~83岁,平均44.6岁;其中行新辅助化疗93例为化疗组(化疗无效者不纳入组),未作化疗者31例为对照组。

### 1.2 病理类型及病理分期

入组病例病理类型为浸润性非特殊性癌,包括浸润性导管癌及浸润性小叶癌,对照组浸润性导管癌28例,浸润性小叶癌3例,化疗组浸润性导管癌85例,浸润性小叶癌8例。病例临床分期为术后根据病理结果分期,Ⅰ~Ⅲ期,对照组1期9例,2期14例,3期8例;化疗组1期49例,2期32例,3期12例,分期方法参照AJCC 2003乳腺癌病理分期方法[2]。

### 1.3 全乳次连续大切片制作

以肿瘤为中心至乳头切开乳房,一半送常规病理检查,另一半标本冷冻24 h,向旁边每隔5 mm划一条平行线,直至乳房边缘,按划线(手工)切开乳房制成5 mm组织薄片,修剪腺体周围脂肪组织,依次编号。将组织片浸入10%福尔马林中固定48 h,丙酮和无水乙醇分别脱水12 h和24 h,再分别用氯仿和

基金项目:第三军医大学西南医院临床创新基金(SWH2006B011)
Supported by the Clinical Innovation Fund of Southwest Hospital of Third Military Medical University (SWH2006B011)
作者简介:张 毅(1969-),男,河南新乡市人,博士,主治医师,主要从事乳腺外科治疗方面的研究。电话:(023)68765779
通讯作者:姜 军,电话:(023)68754160
收稿日期:2006-12-26;修回日期:2007-07-18

二甲苯浸泡，然后浸蜡、石蜡包埋。Leitz1400 型轮转切片机进行全乳切片，切片厚度 8 μm，进行 HE 染色及免疫组化染色。

### 1.4 大切片显微镜下观察

1.4.1 肿瘤组织形态学特点 HE 染色观察包括癌周围距离肿瘤边缘 0.5～1 cm 的组织特点及癌灶中央组织结构特征变化；观察癌组织对皮肤皮下组织的浸润，包括肿瘤直接浸润皮肤皮下和皮肤皮下血管、淋巴管内癌栓；观察肿瘤细胞沿乳头乳晕大导管浸润。

1.4.2 肿瘤对周围微血管、毛细血管的浸润 HE 染色配合 CD34 免疫组化染色观察。

1.4.3 测量肿瘤组织内 MVD 计数 CD34 免疫组织化学染色后，肿瘤微血管计数参照 Weidner 等[3]的方法，在切片中随机选 10 个高倍视野，观察肿瘤微血管计数，平均值即每张切片肿瘤微血管(MVD)计数。

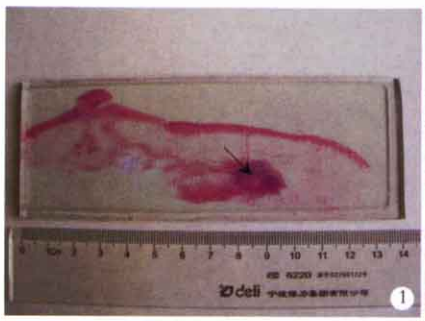
### 1.5 统计学分析

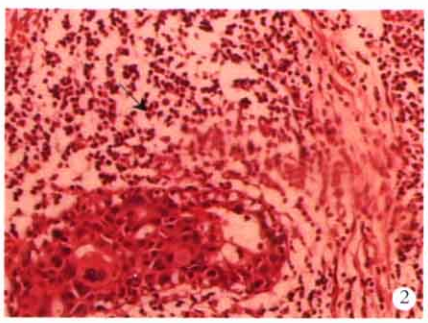
采用 SPSS 12.0 统计软件进行 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 肿瘤浸润的组织形态学特征

两组病例进行大切片观察，见图 1。未化疗组肿瘤呈浸润性生长，肿瘤细胞密集，癌周间质组织内可见癌细胞浸润。化疗组组织形态上主要有两种类型：一种为肿瘤分布较集中，癌周见大量肿瘤坏死后特点，表现为失去正常组织结构，同时伴有大量炎细胞浸润及纤维组织增生，偶可见癌细胞浸润，本类型共有 75 例，占 80.6%，见图 2；另外一种类型表现为肿瘤团散在分布，周围可见大量炎细胞浸润及纤维组织增生。共有 18 例，占 19.4%，见图 3。





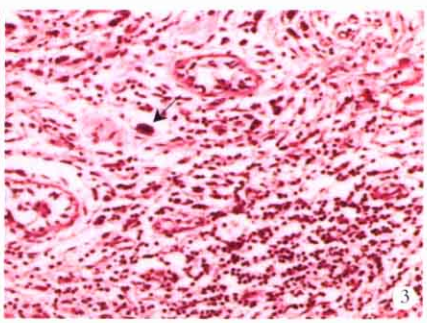


**图 1** 乳腺癌全乳大切片

**图 2** 化疗组肿瘤集中分布型乳腺癌组织学观察 ↓：癌周浸润的大量炎细胞 (HE×200)

**图 3** 化疗组肿瘤团散在分布型乳腺癌组织学观察 ↓：坏死灶中散在分布的癌细胞团 (HE×100)

### 2.2 对皮肤皮下组织的浸润特征

对两组患者全乳标本进行大切片观察，对照组 35 例中对皮肤皮下有浸润者共 11 例(35.5%)，表现为肿瘤浸润腺体以及外皮下脂肪组织、Cooper 韧带及皮肤，见图 4。临床出现皮肤改变者 6 例，表现为皮肤内陷 3 例、皮肤隆起 2 例及橘皮样改变 1 例。化疗组 93 例皮肤皮下有浸润者 8 例(9.7%)，与对照组相比有显著性差异($P<0.01$)。皮肤改变者 2 例，表现为皮肤内陷和皮肤隆起各 1 例。

### 2.3 对乳腺乳头乳晕大导管的浸润

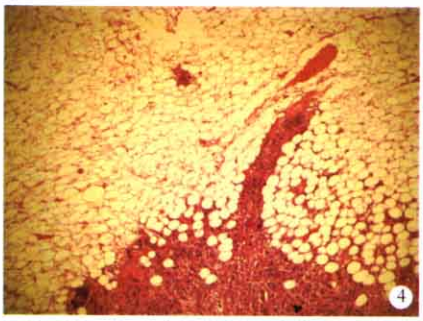
两组病例大切片观察，镜下观察大导管浸润者对照组 8 例(25.8%)，见图 5。化疗组 9 例(8.6%)与对照组相比有显著性差异($P<0.05$)。伴有乳头内陷者对照组 4 例，化疗组在化疗前有 8 例，化疗后 2 例。

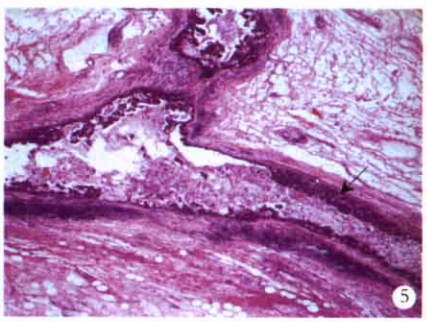
### 2.4 对肿瘤周围血管的浸润

对肿瘤周围血管的浸润包括以下几个方面，对血管壁的浸润、血管内游离癌细胞侵入，部分栓塞和完全栓塞。对照组出现血管浸润者 12 例，占 38.7%。化疗组 11 例，占 11.8%，明显低于对照组($P<0.01$)。见图 6。

### 2.5 肿瘤组织 MVD

微血管在肿瘤组织中分布有异质性，不同区域 MVD 不相同。非癌组织中微血管不予计数。31 例未化疗组每例微血管计数 2～45 个不等，(17.2±9.5)，化疗组每例微血管计数 0～21，(8.0±4.4)。低于未化疗组($P<0.05$)





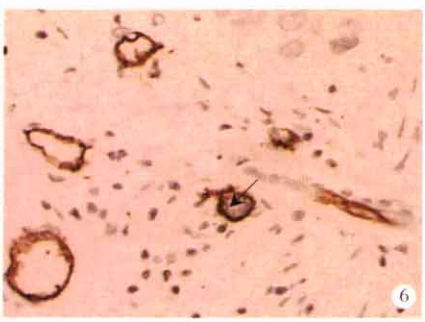


**图 4** 对照组乳腺癌浸润皮下组织肿瘤的光镜观察 (HE×100)

**图 5** 对照组乳腺癌肿瘤组织浸润乳腺大导管的光镜观察 ↓：肿瘤组织浸润乳腺大导管 (HE×200)

**图 6** 对照组乳腺癌肿瘤周围血管内癌栓的光镜观察 ↓：肿瘤周围血管内形成的癌栓 (S-P ×200)

## 3　讨论

全乳腺大切片技术是将手术切除的全乳腺及肿瘤标本整体片状切开、取材,制成大切片进行镜下检查,由于其取材方法及数量的不同,又可分为选择性全乳腺大切片和全乳腺次连续大切片两种[4]。全乳大切片能更好地反映乳腺整体组织学全貌,便于全面观察肿瘤形态特点及对周围组织的浸润特征。在以往的研究中大切片技术主要用于发现多原发性病灶、隐匿性病灶的寻找等研究[5],对大切片技术在乳腺癌浸润性研究方面尚少见报道。目前临床上保留乳房手术增加,我们通过对术前未行化疗乳腺癌与行术前化疗达到PR、CR的乳腺癌大切片进行浸润性生长特性的比较,对乳腺癌手术有一定意义。

乳腺癌在乳房内呈浸润性生长,可对乳房内任何组织进行浸润,对皮肤皮下组织的侵入方式主要有两种,肿瘤直接侵入皮肤皮下,对皮肤皮下血管、淋巴管侵入。我们研究发现乳腺癌对皮肤皮下的浸润也主要是这两种方式。同时我们也发现,术前经过新辅助化疗后皮肤皮下浸润者9.7%,未行术前化疗者皮肤皮下浸润阳性达35.5%,二者有明显差别($P<0.05$),研究表明术前化疗对缓解皮肤皮下组织浸润有效,对临床工作中的指导意义即通过术前化疗可减少皮肤切除范围,增加保留乳房手术的机会。同时对两组浸润形态学观察,发现化疗后肿瘤组织缩小也大多呈中心性缩小,肿瘤周围大量炎细胞浸润及纤维组织增生,呈广泛肿瘤坏死后特征,临床上表现为化疗后肿块缩小,可增加保乳机会,少部分肿瘤缓解未呈中心性,肿瘤细胞团散在分布于坏死灶中,在临床上可能表现为化疗后肿瘤变软,肿瘤分布虽较广泛但对周围组织的浸润明显缓解,在手术时并未增加切除范围,如在保乳手术中病理检查切缘阳性可改行保留乳头乳晕及皮肤的皮下腺体切除术。

Ho等[6]研究发现57%浸润性癌存在乳腺大导管浸润。国内马榕等[7]报道乳腺癌乳头乳晕浸润率为8%~58%,大导管浸润率差异较大可能与取材、病例样本等有关。在我们的研究中未行化疗乳腺癌大导管浸润25.8%左右,行术前化疗后大导管浸润率8.6%左右,表明化疗可减少乳腺癌大导管的浸润,也说明大部分肿瘤缩小呈中心性缩小,大导管浸润率的降低必然也增加保乳机会。

目前对乳腺癌是一种全身性疾病的认识已形成公识,乳腺癌在早期可发生血行播散,本研究中对照组乳腺癌发生血管浸润者占38.7%,肿瘤组织中平均微血管计数较高,表明乳腺癌血行转移机会较高,虽然发生血管浸润的肿瘤细胞可能并不能在远处形成肿瘤,但乳腺癌浸润血管入血是转移的基础。经术前化疗后血管浸润者显著减少到11.8%,肿瘤组织中MVD明显减少。表明术前化疗有效者,肿瘤侵袭性减弱,对血管的浸润也显著减少,同时随肿瘤的缩小,肿瘤内血管减少。因此术前新辅助化疗对减少乳腺癌血行转移,改善预后可能有重要意义。

**参考文献:**


[1] Carlson R W, McCormick B. Update: NCCN breast cancer Clinical Practice Guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2005, 3(Suppl 1): S7-S11.

[2] Lee J E, Park S S, Han W, *et al*. The clinical use of staging bone scan in patients with breast carcinoma: reevaluation by the 2003 American Joint Committee on Cancer staging system[J]. Cancer, 2005, 104(3): 499-503.

[3] Weidner N, Semple J P, Welch W R, *et al*. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma[J]. N Engl J Med, 1991, 324(1): 1-8.

[4] 吴钦穗,郑　曦. 全乳腺大切片技术及其临床意义探讨[J]. 福建医药杂志, 2005, 27(5): 110.

[5] 傅西林. 全乳腺大切片技术及其临床应用[J]. 医师进修杂志, 1999, 22(9): 11-12.

[6] Ho C M, Mak C K, Lau Y, *et al*. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10(2): 102-107.

[7] 马　榕,孙靖中,王建丽, 等. 乳腺癌乳头和乳晕部浸润[J]. 中华外科杂志, 1996, 34(3): 188-191.


(编辑　郭建秀)

## 作者书写数字须知

根据《关于出版物上数字用法的规定》,本刊实行三位分节法(即从小数点算起,向左向右每3位分1节,节间留出一定空隙),废除千分撇分节法(如2,431改为2 431)。但年份、页数、部队编号、仪表型号、标准号不用三位分节法。中文出现的数字,凡属计数数值,一律用阿拉伯数字表示。

本刊编辑部