

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00853

不同近似分子亚型的乳腺癌保乳术手术切缘的选择

冯丹^{1△}, 刘猛^{2△}, 王良哲³, 蔡清萍^{2*}

1. 第二军医大学长海医院肿瘤科, 上海 200433
2. 第二军医大学长征医院普通外科, 上海 200003
3. 第二军医大学长征医院病理科, 上海 200003

[摘要] **目的** 分析乳腺癌保乳术中不同距离切缘状态与雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及 HER-2 表达的相关性, 探讨不同近似分子亚型乳腺癌保乳术合适的阴性切缘距离。**方法** 入组 80 例接受保乳术的乳腺癌患者, 术中切除肿瘤及肿瘤周围 2 cm 正常组织, 冰冻切片报告切缘阳性者, 改行改良根治术。对肿瘤 6 个方位进行标记, 在每个方位上距肿瘤 5、10、15、20 mm 处取组织进行病理学检测。根据肿瘤组织免疫组化 ER、PR、HER-2 表达情况将乳腺癌划分为 4 个近似分子亚型, 对不同亚型患者阴性切缘距离进行统计学分析, 筛选不同亚型下合适的手术切缘。**结果** 80 例患者距癌旁 5、10、15、20 mm 处切缘阴性率为 51.25%、81.25%、97.50%、98.75%, 15 mm、20 mm 处切缘阴性率明显高于 5 mm、10 mm 处, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Luminal A 型乳腺癌患者 10 mm 处切缘阴性率达 97.4%, 与 5 mm 处阴性率差异具有统计学意义($P < 0.05$), 与 15 mm 处差异无统计学意义。三阴性患者 15 mm 处切缘阴性率达 100%, 与 10 mm 处差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Luminal B 型及 HER-2 阳性型各距离切缘阴性率间差异无统计学意义。**结论** 不同近似分子亚型乳腺癌保乳术的阴性手术切缘距离存在差异: Luminal A 型患者合适的手术切缘可能为 10 mm; 三阴性乳腺癌患者可能为 15 mm; 而 Luminal B 型和 HER-2 阳性型患者可能为 20 mm, 必要时甚至需要进一步扩大。

[关键词] 手术切缘; 保乳术; 乳腺肿瘤; 分子亚型

[中图分类号] R 737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)08-0853-04

Margin selection for breast-conserving surgery in patients with different approximate molecular subtypes of breast cancer

FENG Dan^{1△}, LIU Meng^{2△}, WANG Liang-zhe³, CAI Qing-ping^{2*}

1. Department of Oncology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of General Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
3. Department of Pathology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation of the statuses of different lumpectomy margins and the expression of estrogen receptor(ER), progesterone receptor (PR) and HER-2 in breast conserving surgery, so as to explore the suitable width for negative margin in different approximate molecular subtypes of breast cancer. **Methods** A total of 80 patients who met the standard of breast conserving therapy were included in our study. The width of the surgical margin was 2 cm. Modified radical mastectomy was performed when the intraoperative frozen section examination showed positive margins. Margins of different widths (5 mm, 10 mm, 15 mm, and 20 mm) at six directions (superior, inferior, left, right, anterior, and posterior) were examined pathologically after operation. The patients were divided into four approximate molecular subtypes according to the immunohistochemical examination of ER, PR and HER-2. The widths of negative margins in the four subtypes were analyzed statistically to select the suitable width of surgical margin for different subtypes. **Results** The negative rates of 5 mm, 10 mm, 15 mm, and 20 mm margin widths were 51.25%, 81.25%, 97.50% and 98.75%, respectively. The negative rates for 15 mm, 20 mm margins were significantly higher than those for 5 mm, 10 mm margins ($P < 0.05$). The negative rate was 97.4% on the width of 10 mm in Luminal-A, significantly higher than that on the width of 5 mm ($P < 0.05$) and not significantly different from that on the width of 15 mm. The negative rate was 100% on the width of 15 mm in patients with triple negative breast

[收稿日期] 2010-02-07 **[接受日期]** 2010-07-10

[基金项目] 第二军医大学长征医院“三重三优”学科和人才建设专项基金. Supported by the Key Superior Program of Changzheng Hospital.

[作者简介] 冯丹, 博士生. E-mail: fengdanlh@126.com; 刘猛, 住院医师. E-mail: lucky_tigar@163.com

△共同第一作者(Co-first authors).

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81885596, E-mail: qingping_cai@yahoo.com.cn

cancer, significantly higher than that on the width of 10 mm ($P < 0.05$). There were no significant differences in the negative rates between different widths in both Luminal-B and HER-2⁺ groups. **Conclusion** The widths of negative surgical margins are different for different subtypes: 10 mm might be suitable for margin width of Luminal-A and 15 mm for that of triple negative breast cancer. As for Luminal-B and HER-2⁺ types, 20 mm or even wider margins might be suitable.

[Key words] surgical margin; breast conserving surgery; breast neoplasms; molecular subtype

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(8): 853-856]

随着医疗技术水平的进步,乳腺癌保乳术的局部控制率、长期生存率等均逐渐与根治术或改良根治术相似,已成为治疗早期乳腺癌的主要方法^[1]。手术切缘的选择与保乳手术术后局部复发关系密切,对患者预后有较大影响,合适的切缘距离非常重要^[2]。但目前切缘距离的选择缺乏统一的标准,仍存在诸多争议。在确保肿瘤局部控制的情况下,不牺牲多余的正常乳腺组织,从而确定最小的切缘距离,是值得关注并亟需解决的问题。本研究拟通过对乳腺癌肿块周围不同距离的切缘情况进行检测,分析乳腺癌保乳术中不同距离切缘状态与雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及 HER-2 表达的相关性,探讨不同近似分子亚型乳腺癌合适的阴性切缘距离,为后续指导临床手术提供依据。

1 材料和方法

1.1 一般资料及入选标准 本研究入组了 2005~2008 年第二军医大学长征医院经治的 80 例接受保乳术的女性乳腺癌患者,年龄 27~65 岁,平均(42±12)岁。所有患者均经病理确诊,并满足以下条件:(1)肿瘤临床分期为 I 期或 II 期,肿瘤直径小于 3 cm;(2)瘤体大小与乳房比例适宜,肿瘤边缘距乳头距离大于 3 cm;(3)经超声及钼靶检测排除多中心病灶;(4)临床检查无明显腋窝淋巴结转移;(5)有条件接受后续放疗及随访;(6)充分了解保乳术的优缺点,并自愿接受保乳术。所有患者均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 乳腺癌病理分型 根据肿瘤组织免疫组化 ER、PR、HER-2 的表达情况将乳腺癌分为 4 个亚型:Luminal A 型(ER⁺和/或 PR⁺, HER-2⁻) 39 例,Luminal B 型(ER⁺和/或 PR⁺, HER-2⁺) 12 例,HER-2⁺型(ER⁻, PR⁻, HER-2⁺) 13 例,三阴性(ER⁻, PR⁻, HER-2⁻) 16 例。其中 HER-2 的免疫组化检测(ICH)使用 HercepTest 试剂盒(Dako 公司)。依据美国 FDA 批准的 HercepTest 评分系统进行 HER-2 过表达评估:0,未观察到着色或小于

10%的肿瘤细胞膜观察到着色;+,超过 10%的肿瘤细胞膜染色,染色间断分布,未环绕胞膜;++,超过 10%的癌细胞膜弱到中等强度着色,染色连续,环绕整个胞膜;+++ ,超过 10%的癌细胞膜高强度着色,染色连续,环绕整个胞膜。0~+判为阴性;++为弱阳性,+++为强阳性。Her-2 表达++者再行荧光原位杂交法(FISH)检测(PathVysion 试剂盒,复旦大学附属肿瘤医院)。将 ICH +++及经 FISH 检测有 HER-2 基因扩增者,认为是 HER-2 阳性病例。

1.3 标本获取及切缘分析 手术按“中国乳腺癌保乳治疗的前瞻性多中心研究方案”^[3]及“中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范”^[4]进行。术中切除肿瘤及肿瘤周围 2 cm 正常组织。术中病理冰冻切片报告切缘阳性者,改行改良根治术。分别对肿瘤周围上、下、内、外、前、后 6 个方位进行标记。在每个方位上,距肿瘤 5、10、15、20 mm 处进行冰冻切片病理检测。当距肿瘤同一距离 6 个方位上的切缘病理检测均为阴性时,认为该距离处切缘为阴性,对不同近似分子亚型病例各切缘处阴性率进行统计。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 11.0 软件,应用 χ^2 检验进行阴性率的比较,检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 不同距离手术切缘阴性率的比较 在距肿块边界 20 mm 处,79 例达到了切缘阴性,15 mm 处为 78 例,10 mm 处为 65 例,5 mm 处为 41 例。距肿块 5 mm 和 10 mm 处切缘阴性率分别为 51.25%和 81.25%,差异有统计学意义($\chi^2 = 16.10$, $P = 6.01 \times 10^{-5}$);距肿块 15 mm 处阴性切缘率达 97.50%,与 10 mm 处相比差异有统计学意义($\chi^2 = 11.12$, $P = 8.53 \times 10^{-4}$);距肿块 20 mm 处阴性切缘率为 98.75%,与 15 mm 处阴性率相比差异无统计学意义($\chi^2 = 0$, $P = 1$)。

2.2 乳腺癌不同近似分子亚型手术切缘阴性率的分布 Luminal A 型乳腺癌患者 5、10、15、20 mm 处切缘阴性率分别为 64.1%(25/39)、97.4%(38/39)、100%(39/39)、100%(39/39);Luminal B 型分别为

41.67% (5/12)、75.0% (9/12)、100% (12/12)、100% (12/12); HER-2⁺型分别为 30.8% (4/13)、53.8% (7/13)、84.6% (11/13)、92.3% (12/13); 三阴型分别为 43.8% (7/16)、68.8% (11/16)、100% (16/16)、100% (16/16)。

Luminal A型的切缘阴性率在5 mm与10 mm间有统计学差异($\chi^2=13.95, P=0.002$), 10 mm处阴性率可达97.4%, 15 mm处阴性率已达100%, 但10 mm与15 mm间的阴性率差异无统计学意义($\chi^2=1.01, P=0.315$)。Luminal B型患者共12例, 15 mm处均已达到切缘阴性(100%), 但各距离处切缘阴性率间差异无统计学意义(5 mm vs 10 mm: $\chi^2=2.74, P=0.098$; 10 mm vs 15 mm: $\chi^2=3.43, P=0.064$)。HER-2⁺型在20 mm处仍有1例未能达到切缘阴性, 20 mm处阴性率仅为92.3%, 并且各距离处切缘阴性率间差异也无统计学意义(5 mm vs 10 mm: $\chi^2=1.42, P=0.233$; 10 mm vs 15 mm: $\chi^2=2.89, P=0.089$; 15 mm vs 20 mm: $\chi^2=0.38, P=0.538$)。三阴型在15 mm处切缘阴性率达100%, 与10 mm处阴性率差异有统计学意义($\chi^2=5.93, P=0.015$); 5 mm与10 mm处切缘阴性率均不高, 且差异无统计学意义($\chi^2=2.03, P=0.154$)。

3 讨论

近年来, 随着早期乳腺癌检出率的提高以及综合治疗的进步, 保乳手术已成为早期乳腺癌手术的主流术式^[5]。手术切缘距肿瘤边界的距离在保乳术中十分重要。Freedman等^[6]认为, 阴性切缘5年复发率为3%~4%, 而阳性切缘5年局部复发率则高达12%~20%。一旦手术切缘阳性, 则肿瘤细胞残留的风险达50%。术后残余肿瘤组织在相对乏氧的瘢痕环境中, 更有可能耐受放射治疗而生存, 即使术后局部放疗, 仍有较高的局部复发风险^[7]。因此, 如何能够保证完整切除肿瘤, 而又最大限度保留正常组织, 是保乳术治疗的关键问题。

关于合适的手术切缘距离, 目前并无定论, 1~3 cm均有报道^[8]。美国国家乳腺和肠道外科辅助治疗项目强调切除肉眼判断有“足够”正常组织即可^[9]。有报道肉眼切缘阴性1 cm与2 cm的10年局部复发率分别为18.6%和7.4%^[10]。我们前期研究认为, 行局部扩大切除术时, 切缘宽度2 cm基本足够, 无需进一步扩大切缘宽度^[11]。在实践中我们发现, 由于我国女性乳房普遍偏小, 对于有些病例来

说, 切除原发灶及周围2 cm的组织后, 已难达到美容效果。本研究结果发现, 所有研究对象中不同距离切缘处的阴性率分别为: 5 mm处51.25%, 10 mm处81.25%, 15 mm处97.50%, 20 mm处98.75%。经统计学检验提示: 5 mm、10 mm、15 mm处阴性率间差异具有统计学意义, 而15 mm与20 mm间阴性率差异无统计学意义。由此, 我们推断15 mm可能是适合我国女性的手术边界, 既有较高的阴性切缘率, 又能够最大限度保留正常组织。当然, 这一结果仍需更大规模数据及远期随访结果来进一步验证。

影响切缘宽度的因素是目前保乳术研究领域的热点问题。许多文献通过回顾性研究提出, 肿块大小、微小钙化灶、PCNA、HER-2及p53等都可能是切缘宽度的影响因素, 但尚无定论^[12-13]。随着分子分型研究的不断进步, 对乳腺癌异质性认识也逐渐深入。目前普遍认为, 根据不同的分子特征(ER、PR、HER-2状态等), 可将乳腺癌分成不同亚群, 并表现出截然不同的临床预后^[14]。以这种异质性为基础, 本研究对不同亚型之间阴性切缘宽度的异同进行了探索。结果发现, 不同亚型乳腺癌中, 阴性切缘距离确实不尽相同: (1) Luminal A型10 mm处阴性率可达97.4%, 与5 mm处阴性率差异显著, 与15 mm处阴性率统计学上无显著差异。目前对不同分子亚型乳腺癌的病理情况统计的报道认为: Luminal A型中, 组织学1级患者比例最高, 并且T1期肿瘤比例明显高于其他各亚型^[15]。综合本研究结果和Luminal A型病理学分布特点, 提示Luminal A型乳腺癌切缘宽度达10 mm可能就已足够。(2) Luminal B型及HER-2⁺型各距离处切缘阴性率之间差异无统计学意义。这一方面可能是由于所占病例数较少, 不能完全反映出整体情况; 另一方面也可能由于20 mm的切缘距离尚不足够。特别是HER-2⁺型在切缘20 mm处阴性率仅为92.3%, 仍有1例切缘阳性。以往病理分析报道也证实, HER-2⁺型以T4期肿瘤最多, 在Luminal B型和HER-2⁺型中出现N3高比例分布趋势^[16]。以这些不良的病理类型为背景, Luminal B型和HER-2⁺型合适的手术边界尚需更多病例数、扩大手术边界及随访结果来进一步证实。(3) 三阴型患者在15 mm处切缘阴性率达100%, 与10 mm处阴性率的差异有统计学意义。在该型病例中, 15 mm的切缘宽度应较为合适。

当然, 本研究仍存在很多不足, 如免疫组化法尚不能完全取代基因芯片技术对乳腺癌进行分子分

型、缺乏结合其他影响因素进行的综合分析、病例数和远期随访结果缺乏等。因此,后续仍需在不同水平上进行更加深入的研究,以获得更全面、客观的数据资料。

综上所述,本研究通过自身对照设计研究,在排除其他可能相关临床病理因素干扰的情况下,发现对于我国女性保乳术患者整体而言,距癌旁 15 mm 处可达到较为满意的切缘阴性率;不同的近似分子亚型对手术切缘阴性率有明显的影响:Luminal A 型手术切缘在 10 mm 处可能就足够了;三阴性合适的手术切缘为 15 mm 处;Luminal B 型和 HER-2⁺ 型合适的手术边界可能在 20 mm 处,必要时甚至需要进一步扩大。

[参考文献]

- [1] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese R G, Deutsch M, Fisher E R, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1233-1241.
- [2] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1227-1232.
- [3] 张保宁, 邵志敏, 乔新民, 李波, 姜军, 杨名添, 等. 中国乳腺癌保乳治疗的前瞻性多中心研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27: 680-684.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2007版)[J]. *中国癌症杂志*, 2007, 17: 4-10.
- [5] Le-Petross C H, Bidaut L, Yang W T. Evolving role of imaging modalities in inflammatory breast cancer[J]. *Semin Oncol*, 2008, 35: 51-63.
- [6] Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, 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[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44: 1005-1015.
- [7] Staradub V L, Hsieh Y C, Clauson J, Langerman A, Rademaker A W, Morrow M. Factors that influence surgical choices in women with breast carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 95: 1185-1190.
- [8] 黄海林, 王为民, 蔡清萍, 王强. 早期乳腺癌保乳手术探讨[J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15: 241-243.
- [9] Guarneri V, Conte P F. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31 Suppl 1: S149-S161.
- [10] Perou C M, Sørlie T, Eisen M B, van de Rijn M, Jeffrey S S, Rees C A, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406: 747-752.
- [11] 冯丹, 杨林军, 蔡清萍. 超声引导下确定肿瘤切除边界在保乳术中的临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17: 511-513.
- [12] Silberfein E J, Hunt K K, Broglio K, Shen J, Sahin A, Le-Petross H, et al. Clinicopathologic factors associated with involved margins after breast-conserving surgery for invasive lobular carcinoma[J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10: 52-58.
- [13] Law T T, Kwong A. Surgical margins in breast conservation therapy: how much should we excise[J]? *South Med J*, 2009, 102: 1234-1237.
- [14] Cleator S, Ashworth A. Molecular profiling of breast cancer: clinical implications[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90: 1120-1124.
- [15] Liberman L, Goodstine S L, Dershaw D D, Morris E A, LaTrenta L R, Abramson A F, et al. One operation after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer: frequency and associated factors[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178: 673-679.
- [16] Park C C, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 1668-1675.

[本文编辑] 贾泽军

· 书 讯 ·

《重症肌无力》即将出版

该书由涂来慧主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0037-9。

重症肌无力是一种比较常见的、可危及生命的自体免疫性疾病,一直是医学界的难题。该书编者及其重症肌无力研究组经过 30 多年的不懈努力,在重症肌无力基础与临床实验研究领域进行了长期的探索,并积累了不少经验,为我国攻克重症肌无力难题做出了积极贡献。鉴于目前国内外关于此病的专著不多,故该书力争做到图文并茂,简明易懂,便于推广应用。全书共十二章,从发病机制、临床表现、诊治要点并列举例等各方面做了详尽的解析,说明重症肌无力原来难诊难治,逐步变为可诊可治。可供相关的临床医生、基础实验研究人员、患者及其家属等人员参考。

该书由第二军医大学出版社出版发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>