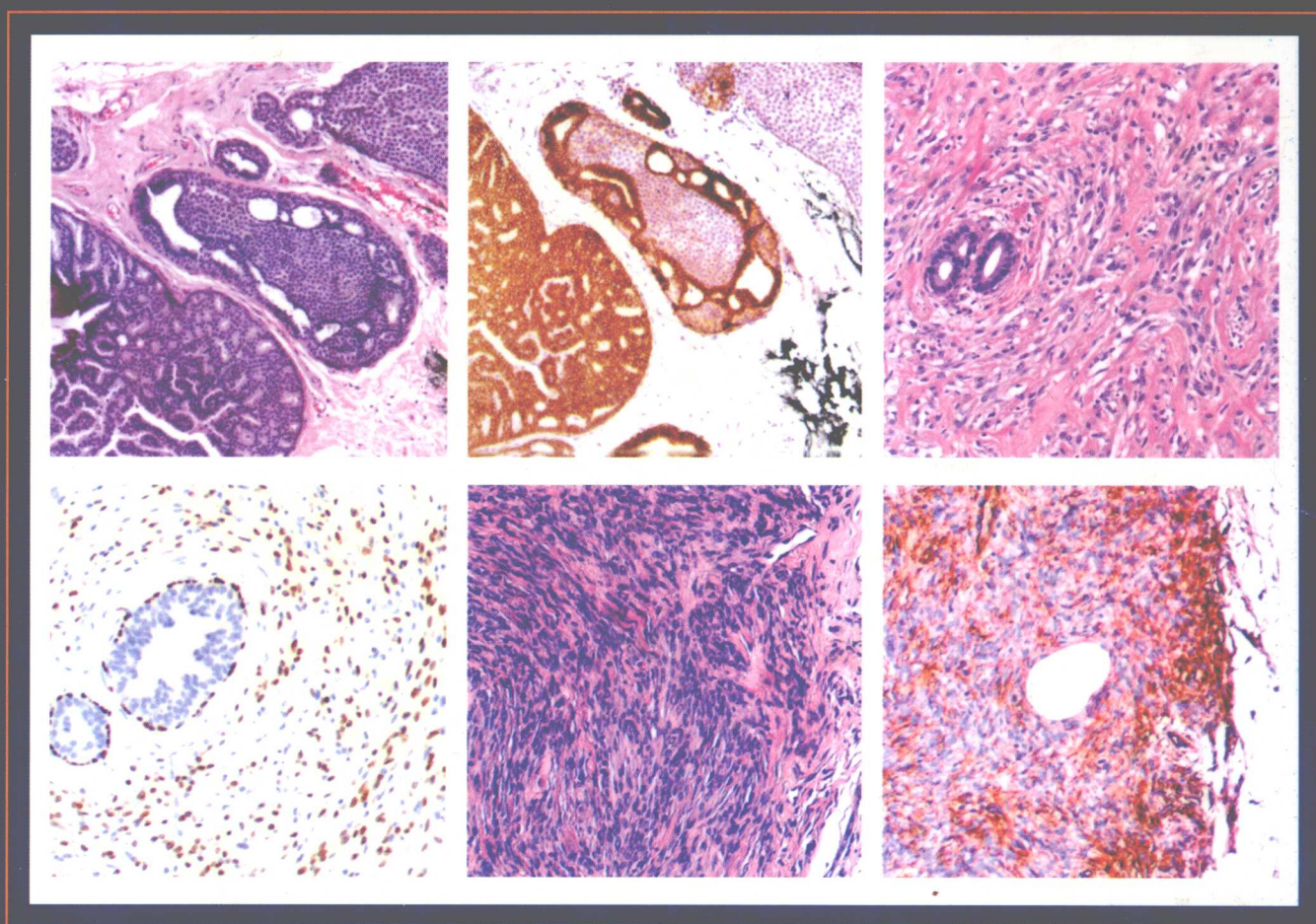


乳腺病理学

粗针活检诊断

Breast Pathology: Diagnosis by Needle Core Biopsy

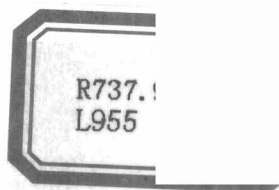


第 2 版

原 著 Paul Peter Rosen Syed A. Hoda

主 译 薛卫成 柳剑英

 人民卫生出版社



乳腺病理学

粗针活检诊断

Breast Pathology: Diagnosis by Needle Core Biopsy

第 2 版

原 著 Paul Peter Rosen
Syed A. Hoda

主 译 薛卫成 (北京大学临床肿瘤学院暨北京肿瘤医院病理科)
柳剑英 (北京大学医学部病理学系)

审 校 丁华野 (北京军区总医院病理科)
阚 秀 (北京大学人民医院病理科)

人民卫生出版社

Breast Pathology: Diagnosis by Needle Core Biopsy 2e Paul Peter Rosen et al.

©2006 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U.S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, USA

乳腺病理学：粗针活检诊断 第2版 薛卫成 柳剑英 主译

中文版版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外，未经版权所有者书面同意，不得以任何形式或方法，包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

图书在版编目 (CIP) 数据

乳腺病理学 粗针活检诊断 / 薛卫成等主译. —北京：
人民卫生出版社，2008.7

ISBN 978-7-117-10166-0

I. 乳… II. 薛… III. 乳腺癌—病理学 IV. R737.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 059273 号

图字：01-2008-1704

乳腺病理学 粗针活检诊断

主 译：薛卫成 柳剑英

出版发行：人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址：北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编：100078

网 址：<http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线：010-67605754 010-65264830

印 刷：潮河印业有限公司

经 销：新华书店

开 本：889×1194 1/16 印张：19.5

字 数：631 千字

版 次：2008 年 7 月第 1 版 2008 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-10166-0/R·10167

定 价：139.00 元

版权所有，侵权必究，打击盗版举报电话：010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

中文版序言

随着乳腺癌临床诊治技术的迅速发展,特别是乳腺癌新辅助化疗及保乳治疗术的实施,乳腺粗针活检已逐步成为明确诊断和决定治疗的最主要形式,病理诊断的模式也随之发生了改变,这无疑给病理医生提出了更高的要求 and 新的挑战。目前国内对粗针穿刺活检仍无统一的规范,许多病理医生尚缺乏诊断的经验。近年来由于粗针穿刺活检引发的差错纠纷也有增加趋势,这些都应该引起病理界的足够重视。

《乳腺病理学:粗针活检诊断》经著名乳腺病理学家美国康奈尔大学教授 Paul Peter Rosen 和 Syde A. Hoda 精心编著,于2006年刊出第2版。全书共31章,几乎囊括了粗针活检病理诊断中会遇到的所有问题。作者专注于病变的组织学形态,对每种疾病的各种形态变化进行了详细的评述,不惜笔墨勾画鉴别诊断的细微差别,尤其是对于非典型增生与原位癌的鉴别以及脉管癌栓的判定更是倾注了作者的经验和研究成果。审慎合理地使用免疫组化进行辅助诊断,对染色

结果的评判和抗体的选择均有独到见解。严格限定了冷冻切片在粗针活检诊断中的使用。新版添加了许多新病例,例如胶原小体病、柱状细胞病变,并提供了1100幅精美的彩色照片,直观、翔实。此外,作者还详细介绍了放疗、化疗、消融、穿刺等引起的医源性病理改变,粗针活检标本的处理和诊断报告形式,强调临床、病理、影像三结合的诊断模式,并特邀两位著名的乳腺影像学教授介绍各种粗针活检技术及其优劣性和适应证。总之,Rosen的乳腺病理学专著被誉为乳腺病理学的精品教科书(gold-standard textbook)。

相信本书将不仅成为广大病理医师的案头参考书,也必将积极推动乳腺粗针活检病理诊断的规范化和乳腺病理专科化的进程。希望相关的病理、临床和影像学医师能够钟爱此书,从中汲取经验,建立和谐、现代化的乳腺癌诊治团队模式。

鉴于译(校)者水平有限,中文译本错误在所难免,敬请批评指正。

丁华野 阚 秀
薛卫成 柳剑英
2008年5月

第2版序言

我非常高兴 Syed A. Hoda 医生同意参编《乳腺病理学：粗针活检诊断》第2版，他对于修缮原有照片和编排新照片作出了宝贵贡献，极大地扩展了本书的视野，并更新了与粗针活检标本病理检查有关的信息。他娴熟而真诚的合作，使得这项工作做起来并非那么艰辛。

本书的内容不仅是对1999年出版的《乳腺病理学：粗针活检诊断》第1版的更新，也是对2001年《Rosen乳腺病理学》第2版的拓展。目前，第3版《Rosen乳腺病理学》的编写正在筹备之中，其相应章节中的新信息与本书没有本质区别。

Paul Peter Rosen, M. D.

第1版序前言

在保乳治疗广泛采用前，就乳腺癌而言，病理医师的任务限于手术活检组织诊断和乳房切除术后肿瘤范围的判定。这两件事情通常围绕同一手术进行，其中通过冷冻切片获得诊断，之后施行乳房和腋窝淋巴结切除。如今，乳腺癌的治疗需要更多的信息来决定，并且可能采用不止一种已有的主要治疗方式：手术、放疗和化疗。决定治疗的重要信息是由病理医师采用常规组织病理学和免疫组织化学方法获得的。

乳腺病理学复杂的多因素描述如今已被视为常规，使得诊断报告的长度从简单的一、两行陈述（例如：浸润性导管癌，Ⅱ级，淋巴结阴性）扩充到一页或几页，常常包括许多与治疗的决定和预后有关的特征描述，包括肿瘤分类、组织学分级、细胞核分级、肿瘤大小、血管浸润情况，在浸润性病变中要说明原位癌所占比例、原位癌类型、多灶性以及癌与切缘的临近程度。免疫组织化学用来检测雌激素和孕激素受体的分布，以及其他生物标记物和癌基因表达，作为病理报告的一部分。增殖活性可以由病理医师采用免疫组织化学来评估。病理医师将基因表达谱用于乳腺组织样本，可获得理想的数据用于具体的预后评估和进行个体化靶向治疗^{1,2}。

多种技术的发展使得病理医师在乳腺癌治疗中的角色更加复杂。首当其冲的是粗针活检的广泛使用，尤其是对于无法触及而乳腺影像可检测到的病变的诊断。定位粗针活检是保乳治疗非常有用的工具，因为它能在外科手术前确定非包块性病变的诊断。粗针活检通常可以获得诊断性样本，但是也有相当数量的病例，获得的材料不能做出决定治疗的明确诊断。这是方法本身的缺陷，不是病理医师或放射科医师的失误。当发生这种情况时，主诊医师有必要考虑整体临床情况。这种反思过程常称为“临床对应”。

许多乳腺影像检测到的无法触及的病变，即使是完整切除并且能看到周围组织时，也会给病理医师的诊断带来挑战。若是在不完整而且被中断的粗针活检样本中，这种难度会更高。主要遇到的鉴别诊断问题

包括：

- 区分反应性改变和术后癌复发
- 区分良性硬化性病变（放射状瘢痕）和浸润癌
- 区分乳头状瘤和乳头状癌
- 区分纤维腺瘤和叶状肿瘤
- 区分导管非典型增生和导管内癌
- 区分导管内癌和导管内癌伴有（微）浸润
- 区分梭形细胞肿瘤（是化生性癌还是肉瘤）
- 区分血管病变（是血管瘤还是血管肉瘤）

尽管不言而喻，重要的是要懂得粗针活检标本诊断仅能依据所获得的样本做出，就具体病例而言并非总能代表全部病理学信息。因此，粗针活检诊断导管非典型增生后，手术活检中出现癌的几率高达50%；而粗针活检诊断导管内癌后，手术切除标本中20%伴有微浸润。在使用粗针活检进行乳腺病变诊疗中要注意三个原则：

- 任何事情都可能出现
- 你所见到的仅仅是你拥有的，可能并非事实的全部
- 你所拥有的可能就是事实的全部

作为主要诊断工具，粗针活检的出现使得放射科医师、病理医师和外科医师在诊断和治疗乳腺疾病方面的互动日趋复杂，尤其是现今保乳治疗时代。医学专业化所缔造的环境，使得专业医师越发依靠具有互补性专业经验的同事的支持。这种发展情形促成了疾病治疗的团队模式，这在本书中有所体现。由于本书专注于诊断，因此没有烦劳团队中其他重要成员为此书撰稿，包括依据诊断实施治疗的外科医师、放疗科医师和肿瘤内科医师。

Paul Peter Rosen, M.D.

参考文献

1. Murphy N, Millar E, Lee CS. Gene expression profiling in breast cancer: towards individualizing patient management. *Pathology* 2005;37:271-277.
2. Espinosa E, Vara JA, Redoulo A, et al. Breast cancer prognosis determined by gene expression profiling: a quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction study. *J Clin Oncol* 2005;23:7278-7285.

前言

无创技术在20世纪初就已被用于乳腺疾病研究。该手段在临床中的效用取决于技术的发展,使得放射科医师能检测到患者和临床医师检测不到的病变,包括临床隐匿癌。这种发展的结果之一是需要多学科医师的密切合作,形成重要的“团队”治疗模式,通过多专业合作为患者提供有效的治疗。

乳腺的两种非手术检测方法出现在20世纪20~30年代,称为透光法和X线摄影术。正如Cutler所言,将透光法作为诊断技术的理念“最初来自于纪念医院常规检查乳腺标本的实验室人员”¹。Cutler也指出“在Dr. Ewing的建议下, Adair 试图采用透光法检查乳腺但是遇到了技术难题,主要是因为透照灯产生过多的热量”。尽管Cutler改进了光源,除鉴别囊性与实性病变外,透光法仍然是一种很有限的诊断方法。随着囊肿针吸技术的广泛使用,透光法已被废弃,超声波扫描法取而代之。

据报道乳腺放射学研究始于20世纪30年代美国的Warren和Fray、Seabold、Lockwood,欧洲也在同时期进行了相似的研究²⁻⁷。最初用于临床时,X线摄影术可能有助于诊断所谓的早期乳腺癌。早期的定义自从出现后已几经变更。1932年Warren和Fray的例证是一位54岁的妇女,临床检查考虑为慢性囊性乳腺炎²。X线摄影术检查发现“左乳小块致密组织,具有不规则边缘”。活检证实为“核桃大小”的癌。作者总结说早期癌不仅是因为它的体积小,而且是因为缺少肉眼可见的胸肌受累。如今Warren和Fray描述的病例会被看做可手术的、有治愈可能的乳腺癌,但绝不是“早期”。近期,早期一词被用于显微镜下病变,通常只能由影像技术检测到,包括乳腺X线摄影术、超声波扫描术、磁共振成像术。

最初的乳腺X线摄影研究曾遭受质疑。1931年,Seabold向费城外科学会报告了一系列病例的乳腺X线摄影所见⁵。报告后的讨论总结如下:

J. Steward Rodman博士认为为了提高诊断准确性所作的任何尝试都值得称赞。作为外科医师,他不像X线工作者那样富有生动的想象力……临床诊断乳腺癌和慢性囊性乳腺炎通常并不困难,因此在X线证据

能提供更实际价值之前,我们最好不要急于接受与临床所见不同的证据。

Gunsett和Sichel在1934年声称他们的X线图像可用于某些病例,但是良性和恶性病变的放射学鉴别仍然不足以成为手术治疗的依据⁷。他们的结论是乳腺X线摄影不能取代活检作为诊断方法。这些审慎性的评论至今仍然适用。临床医师面对一个可触及的病变时,不会仅仅根据乳腺X线摄影决定是否需要活检。而另一方面,临床乳腺X线摄影术和定位活检工具的发展,使得“富有生动想象力”的“X线工作者”能够发现无法触及的病变并实施活检⁵。

从最早的乳腺X线摄影开始,就认识到需要将放射学所见和乳腺组织病理学检查进行对照。1913年柏林大学外科医师Albert Salomon描述了一种获得切除乳腺标本连续切片X线照片的方法,将组织学观察和标本X线所见进行对照⁸。这篇文章中描述了乳腺癌中钙化的组织学形态。Salomon可被冠以乳腺标本放射影像研究的第一人,获得从事乳腺X线摄影和标本放射影像学后继研究者的赞誉。

详细的病理学-放射学对照始于上20世纪20年代末,由乌拉圭蒙得维的亚的Dominguez医师开展⁹⁻¹¹。Dominguez对乳腺病变中钙化特性的研究饶有兴趣,除进行标本放射影像学外,他还对乳腺组织中的钙化灶进行了生化分析。Conway¹²描述了乳腺囊肿和肉瘤中钙化的临床影像学表现,但是没有发现钙化可以作为癌的X线标记物。Lockwood³强调了病理学和影像学所见对应的重要性,但是没有进行标本X线检查,也没有在报告中指出乳腺钙化可以作为癌的标记物。Warren描述了两例X线认为是癌的病例,但是病理学检查报告为良性,“由于标本在胶片完成前已被扔掉,因此不能进行研究,也无法定位最初检查见到的可疑恶性的小片区域”⁶。

Salomon和Dominguez发现乳腺癌中的钙化灶可以被X线检测到,这一发现在随后20年间未受到关注。随着蒙得维的亚人Leborgne发明了可用于识别乳腺小肿瘤和钙化灶的软组织X线技术,这一问题又重新受到关注^{13,14}。他指出“手术标本的X线影像研究也

可以定位小钙化灶，用于组织病理学研究，因此有助于发现其他方法会漏诊的小癌”。正如之前的Gershon-Cohen一样¹⁵，Leborgne预见到乳腺X线摄影术可用于检测亚临床癌：

我们坚信识别和显示这种X线影像学征象是一种容易观察的乳腺癌早期表现，尤其是对导管癌……因此，适用于未出现临床肿瘤症状妇女的预防性检查。随着对有家族史的妇女进行系统性预防性X线影像检查，我们进入了抗击乳腺癌的新阶段。

现代粗针穿刺活检可获得用于组织学诊断的乳腺标本，它与细针吸取活检的发展交替进行，并且与临床乳腺影像学的发展并行。从19世纪中叶开始，针穿就已用于多个解剖学部位的组织获取¹⁶。1914年出现肺^{17,18}和淋巴结¹⁹⁻²¹针吸活检。早期的活检是使用带针注射器吸取细胞，吸出的血和细胞成分被快速转移到载玻片上，铺成薄层的细胞学涂片。

20世纪初，针吸活检在肿瘤诊断中的应用受到关注。1921年Guthrie²²报道针吸技术可用于评估淋巴结肿大原因。Forkner对淋巴结针吸细胞的获得和涂片染色作了详细描述²³，他也报道了使用这些样本诊断癌的经验，包括3名腋窝淋巴结癌妇女²⁴。

首先协定使用针吸活检诊断癌的做法是在纽约的纪念医院进行的。1922年E.B. Ellis (Dr. James Ewing的技术员)描述了胸水细胞蜡块标本中的癌细胞²⁵。Ellis总结道“直接涂片用于癌症诊断是危险的，但是将可疑的材料制成石蜡切片，再加上临床资料的进一步辅助，常常可以得到阳性诊断”。4年后，Hayes Martin (纪念医院的外科医师)、Fred Stewart (时任Dr. Ewing的低年助手)和Ellis就开始将吸取活检用于头颈癌患者²⁶。在随后发表的文章中，他们记录了吸取活检用于多种肿瘤的可行性，奠定了这种技术在癌症患者临床处理中的作用^{27,28}。纪念医院的技术被证实是现今两大独立诊断方法的先驱：细针吸取 (fine-needle aspiration, FNA) 与粗针活检 (needle core biopsy)。

Martin及其临床同事获取的标本包括用于细胞学检查的离散细胞 (相当于现在的FNA)，以及被描述为组织颗粒 (clot) 的破碎组织 (相当于现在的粗针活检标本)。Ewing、Stewart及其同事并非完全依赖细胞学涂片，他们强调了“组织颗粒”的重要性，正如Godwin在下文所述²⁹：

当注射器中获得样本后，释放负压避免抽吸物溅射到注射器内。使用刮板将样本转移到几张载玻片上，将两张玻片贴近、外拉，制成涂片。剩余的样本放入

小片吸水纸或纤维泡沫塑料中，放入福尔马林并作成石蜡切片。这就是所谓的组织颗粒 (clot)。

这种组织颗粒“在许多涂片无法诊断的情况下有帮助，并且能进一步确定肿瘤类型”²⁹。回顾性研究不能说明这种组织颗粒对于确诊的关键性有多高。

在20世纪20和30年代纪念医院开展的肿瘤针吸诊断随经验的积累而发展。在后来回顾中，Godwin³⁰观察到：

针吸诊断与其他病理材料的诊断一样，并非没有陷阱，它要求具有经验。要有足够的病例让临床医生和病理医生维持熟练性。病理医师必须知道临床背景，该部位的正常细胞以及该部位可能遇到的病变性质。

针吸细胞学诊断与临床对应的重要性正如Martin、Stewart、Godwin及其同事所强调，对于后来将针吸活检作为诊断方法起了重要作用。这种方法主要由外科医师、放疗医师和其他临床医师执行，因此，病理医师只具有间接的临床信息，很少参与到这个过程，也造成了病理医师对针吸活检的抵制。另一方面，受过血液学和细胞病理学训练的临床医师对于针吸活检的兴趣和成功使得他们开始实施这种方法并对获得的标本进行诊断³¹。

影像学的技术发展对于推动表浅和内脏病变的针吸活检起到了主要作用。乳腺针吸活检技术的改善与20世纪60和70年代乳腺影像学的使用增加相伴随。无包块病变的乳腺影像学检测对放射科医师、外科医师和病理医师提出了诊断挑战，引领了病变定位技术的发展，以便外科医师能够发现并切除病变，病理医师能够采集到样本。出现过多种不同的定位方法，包括在乳腺影像或超声引导下将针、金属丝、颜料或其他标记物放置在病变中或病变附近。放射科医师定位后，外科医师依据标记物手术。标本的X线检查 (标本影像学) 用来证明病变已被切除并且帮助病理医师精确定位、取材³²⁻³⁴。标本影像学对含钙化的病变尤其有用。

在理想条件下，当影像学发现异常和可疑癌性钙化时，25%~30%的切除病变证实是癌^{33,34}。因此，对于每一位活检证实是癌的患者，有其他3位是因为良性病变而实施了手术切除。对于无法触及的无钙化乳腺病变，手术处理更加困难，因为标本影像学对于证实手术的充分性并非十分有效。现代粗针活检的实施使得许多妇女免受了手术活检之苦。

20世纪70年代立体定位装置的出现改善了穿刺定位，使得非包块性病变的穿刺活检更加有效³⁵。最初的一篇文章描述“立体定位装置”有助于“乳腺经皮

穿刺活检的显微镜诊断”³⁶。作者报告“取材部位可以精确到 $\pm 1\text{mm}$ 。装置也能用于放置金属和染料指示剂,引导手术和术后切除肿瘤的辨认”。这种计算机引导的定位系统与自动活检枪的联合出现在 20 世纪 80 年代³⁷,引导了现代立体定位粗针活检装置的发展³⁸。超声引导下的粗针活检被证明对无钙化且不可触及的病变特别有效。立体定位和超声引导的乳腺粗针穿刺现今被广泛用于乳腺疾病的诊断。这些技术提供了迅速、有效的小范围活检方法,比手术切除更经济、安全³⁹⁻⁴¹。多灶病变也可以用这种方法获得⁴²。

粗针活检提供给病理医师的标本可以和其他活检组织一样处理并制成组织学切片。尽管许多病理医师比较喜欢组织学标本而不是细胞学标本,粗针活检的确带来了新的诊断问题和挑战。某种程度上,这些困难的产生是因为粗针活检标本中病变的不完整性,这种问题会被某些肿瘤的异质性复杂化,例如乳头状病变、纤维上皮性病变以及癌⁴³。切除标本中能够见到的在某些情况下具有重要性的病变周围组织,在粗针活检标本中大多见不到。无法触及的病变通常较小,即便是完全切除活检也难以诊断,不主张冷冻切片检查⁴⁴。原先仅在切除活检标本中遇到的特殊肿瘤,例如假血管瘤性间质增生、肌纤维母细胞瘤、化生癌和血管瘤,如今也成为了粗针活检的目标。如今发生在乳腺的任何病变都有可能通过粗针活检出现在病理医师的显微镜下⁴⁵。本书的目的就是对粗针活检标本的诊断和解释提供指导,并且对这些手段造成的乳腺病理改变进行解释。

Paul Peter Rosen, M.D.

参考文献

- Cutler M. Transillumination as an aid in the diagnosis of breast lesions, with special reference to its value in cases of bleeding nipple. *Surg Gynecol Obstet* 1929;48:721-729.
- Fray WW, Warren SL. Stereoscopic roentgenography of breasts. An aid in establishing the diagnosis of mastitis and carcinoma. *Ann Surg* 1932;95:425-432.
- Lockwood IH. Roentgen ray evaluation of breast symptoms. *Am J Roentgenol* 1933;29:145-155.
- Seabold PS. Roentgenographic diagnosis of diseases of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1931;53:461-468.
- Seabold PS. Diagnosis of breast disease by x-ray. *Ann Surg* 1931;94:443.
- Warren SL. Roentgenologic study of the breast. *Am J Roentgenol* 1930;24:113-124.
- Gunsett A, Sichel G. Sur la valeur pratique de la radiographie du sein. *J de radiol et d'électrol* 1934;18:611-614.
- Salomon A. Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mammacarcinome. *Archiv für Klin Chirurgie* 1913;101:573-668.
- Dominiguez CM. Estudio sistematizado del cancer del seno. *Boll Liga Uruguay contra el cancer genit gemen* 1929;1:23.
- Dominiguez CM. Estudio radiologico de los descalfadores. *Boll Soc Anato-*

- mia Patologica* 1930;1:175.
- Dominiguez CM, Lucas A. Investigacion radiografica y quimica sobre el calcio precipitado en tumores del aparato genital femenino. *Boll Soc Anatomia Patologica* 1930;1:217.
- Conway JH. Calcified breast tumors. *Am J Surg* 1936;31:72-76.
- Leborgne R. Diagnostico de los tumores de la mamma por la radiografia simple. *Boll Cir Uruguay* 1949;20:407.
- Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography. Calcifications in carcinomas. *Am J Roentgenol* 1951;65:1-11.
- Gershon-Cohen J, Colcher AE. An evaluation of the roentgen diagnosis of early carcinoma of the breast. *JAMA* 1937;108:867-871.
- Webb AJ. Through a glass darkly. (The development of needle aspiration biopsy). *Bristol Med Chir J* 1974;89:59-68.
- Horner TJ. Lung puncture: a new application of clinical pathology. *Lancet* 1909;2:1345-1346;1539-1540.
- Leyden OO. Ueber infectiöse Pneumonie. *Dtsch Med Wochenschr* 1883;9:52-54.
- White WC, Pröscher F. Spirochaetes in acute lymphatic leukemia and in chronic benign lymphomatosis (Hodgkin's disease). *JAMA* 1907;69:1115.
- Grieg ED, Gray AC. Note on the lymphatic glands in sleeping sickness. *Lancet* 1914;1:1570.
- Chatard JA, Guthrie CG. Human trypanosomiasis: report of a case observed in Baltimore. *Am J Trop Dis Prev Med* 1914;1:493-505.
- Guthrie CG. Gland puncture as a diagnostic measure. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1921;32:266-269.
- Forkner CE. Material from lymph nodes in man. I. Method to obtain material by puncture of lymph nodes for study with supravital and fixed stains. *Arch Intern Med* 1927;40:532-537.
- Forkner CE. Material from lymph nodes of man. Studies on living and fixed cells withdrawn from lymph nodes of man. *Arch Intern Med* 1927;40:647-660.
- Ellis EB. Cancer cells in pleural fluid. *Bull Int Assoc Med Museums J Tech Methods* 1922;8:126-127.
- Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930;92:169-181.
- Martin HE, Ellis EB. Aspiration biopsy. *Surg Gynecol Obstet* 1934;59:578-589.
- Stewart FW. The diagnosis of tumors by aspiration. *Am J Pathol* 1933;9:801-812.
- Godwin JT. Aspiration biopsy: technique and application. *Ann N Y Acad Sci* 1956;63:1348-1373.
- Godwin JT. Cytologic diagnosis of aspiration biopsies of solid and cystic tumors. *Acta Cytol* 1964;8:206-215.
- Fox CH. Innovation in medical diagnosis: the Scandinavian curiosity. *Lancet* 1979;1:1387-1388.
- Rosen PP, Snyder PE, Foote FW Jr, Wallace T. Detection of occult carcinoma in the apparently benign breast biopsy through specimen radiography. *Cancer* 1970;26:944-953.
- Rosen PP, Snyder RE, Urban J, Robbins G. Correlation of suspicious mammograms and x-rays of breast biopsies during surgery: results of 60 cases. *Cancer* 1973;31:656-660.
- Snyder R, Rosen PP. Radiography of breast specimens. *Cancer* 1971;28:1608-1611.
- Nordenström B. New instruments for biopsy. *Radiology* 1975;117:474-475.
- Bolmgren J, Jacobson B, Nordenström B. Stereotaxic instrument for needle biopsy of the mamma. *Am J Roentgenol* 1977;129:121-125.
- Lindgren PG. Percutaneous needle biopsy: a new technique. *Acta Radiol Diagn* 1982;23:653-656.
- Burbank F. Stereotactic breast biopsy: its history, its present, and its future. *Am Surg* 1996;2:128-150.
- Nields MW. Cost-effectiveness of image-guided core needle biopsy versus surgery in diagnosing breast cancer. *Acad Radiol* 1996;3:S138-S140.
- Liberman L, Fahs MC, Dershaw DD, et al. Impact of stereotactic core biopsy on cost of diagnosis. *Radiology* 1995;195:633-637.
- Groenewoud JH, Pijnappel RM, vandenAkker-van Marle ME, et al. Cost-effectiveness of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast lesions compared to open-breast biopsy. *Br J Cancer* 2004;90:383-392.
- Rosenblatt R, Fineberg SA, Sparano JA, Kaleya RN. Stereotactic core needle biopsy of multiple sites in the breast: efficacy and effect on patient care. *Radiology* 1996;201:67-70.
- Morris EA, Lieberman L, Trevisan SG, Abramson AF, Dershaw DD. Histologic heterogeneity of masses at percutaneous breast biopsy. *Breast J* 2002;8:187-191.
- Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Immediate management of mammographically detected breast lesions. *Am J Surg Pathol* 1993;12:850-851.
- Hoda SA, Rosen PP. Observation on the pathologic diagnosis of selected unusual lesions in needle core biopsies of breast. *Breast J* 2004;6:522-527.

目 录

中文版序言	I
第2版序言	II
第1版序前言	III
前言	IV
第1章 解剖学和生理形态学	1
第2章 炎症性和反应性肿块	9
第3章 特殊感染	20
第4章 良性乳头状肿瘤	24
第5章 肌上皮肿瘤	45
第6章 腺病和微腺性腺病	52
第7章 纤维上皮性肿瘤	65
第8章 导管增生和导管内癌	80
第9章 浸润性导管癌	117
第10章 小管癌	128
第11章 乳头状癌	136
第12章 髓样癌	148
第13章 化生性癌	151
第14章 鳞状细胞癌	160
第15章 黏液癌	162
第16章 大汗腺癌	169
第17章 腺样囊性癌	178
第18章 分泌性癌	182
第19章 囊性高分泌癌	184
第20章 其他特殊型浸润性导管癌	187
第21章 小叶原位癌和小叶非典型增生	194
第22章 浸润性小叶癌	208
第23章 间叶性肿瘤	217
第24章 淋巴和造血组织肿瘤	241
第25章 转移到乳腺的非乳腺恶性肿瘤	249
第26章 治疗的病理学效应	254
第27章 男性和儿童乳腺病变	262
第28章 与穿刺有关的病理学改变	271
第29章 乳腺粗针活检标本:病理处理、检查和报告	278
第30章 影像引导的粗针活检技术	283
第31章 经皮影像引导粗针活检对乳腺疾病临床处理的影响	290

胚胎学和婴儿乳腺发育

乳腺起源于乳嵴 (mammary ridge) 或乳线 (milk line), 表现为5周龄胚胎腹侧表皮增厚区, 从腋窝延伸至股部中上区。在人类, 多数乳嵴不再继续生长并随着胚胎发育而消失。部分乳线的持续存在是发生乳腺组织异位的胚胎学根源, 最常发生在乳嵴末端, 例如腋窝或外阴。胎儿乳腺组织发育以乳腺导管和小叶胚芽不等量表达角蛋白 14、18、19 和肌动蛋白为特征。肌上皮细胞似乎起源于妊娠 23~28 周时的基底细胞¹。

多数女孩的功能性乳腺发育起始于青春期。早熟性乳腺发育 (premature thelarche) 表现为青春前期单侧或双侧乳晕下圆饼状增厚。1980年美国白种女婴和7岁以下女童早熟性乳腺发育的发生率是20.8/10万人²。早熟性乳腺发育中形成的结节状乳腺组织大小为1.0~6.5cm, 在随后的6个月~6年间缓慢回缩²。切除这种组织是不恰当的, 因为会导致青春期后乳腺缺

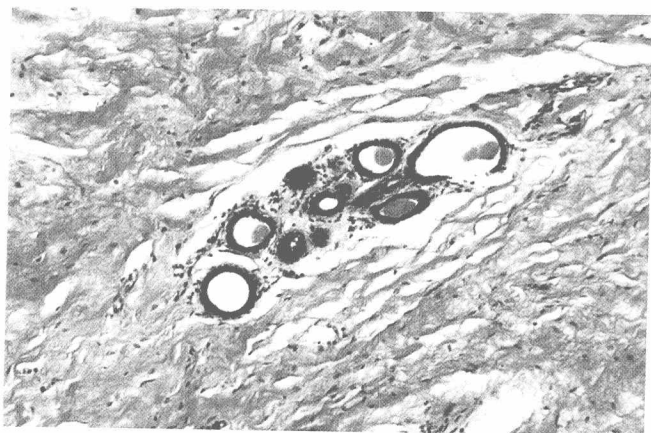


图 1-1 未成熟乳腺。刚步入青春期的 11 岁女孩乳腺组织, 显示早期小叶分化伴有腺体分泌和小叶内间质

如。早熟性乳腺发育的组织学表现类似男性乳腺发育, 以导管系统上皮细胞实性和微乳头状增生为特征。增生导管的生长和分支导致导管横切面数目增多, 绕以中等量的间质细胞。

随着青春期雌激素和孕激素周期性分泌的开始, 出现了青春期女性乳腺发育 (图 1-1)。导管和导管间质的生长具有雌激素依赖性³。小叶起源于终末导管末梢的实性细胞团。尽管乳腺腺体分化主要发生在青春期, 这一过程可持续到 20 多岁, 并随着妊娠进一步加强。

解剖学和组织学

功能性腺体和导管成分掩埋在纤维脂肪组织中, 形成乳腺主体。脂肪和胶原间质的相对比例因人和年龄而异。间质和上皮成分的结合与正常或病态乳腺结构的影像学所见相对应。磁共振成像 (MRI) 对于鉴别乳腺脂肪和纤维腺体组织相对准确。通过对比乳腺 X 线影像和 MRI, Lee 等⁴发现脂肪成分在乳腺 X 线影像平均为 42.5% (标准差 $\pm 30.3\%$), 在 MRI 平均为 66.5% (标准差 $\pm 18\%$)。乳腺 X 线影像和 MRI 所测得的脂肪成分范围分别为 7.5%~90% 和 17%~89%。两种方法估算脂肪的相关系数是 0.63, 最具相关性的是绝经后妇女 ($r = 0.81$)。

每条主输乳管终止于乳头内, 通过一个分泌性孔道形成输乳管开口。鳞柱交界 (鳞状上皮与导管柱状上皮连接处) 通常位于输乳管扩张段 (乳窦) 远端, 正位于乳头表皮下。鳞状上皮延伸到乳窦内或乳窦下是一种称为鳞状化生 (squamous metaplasia) 的病理表现, 可以导致受累导管系统阻塞。

乳头中的输乳管所穿插在纤维胶原间质中, 为环行和纵行平滑肌纤维包绕。输乳管从乳头处向远处延伸, 经过一系列分支管径逐渐变窄, 最终到达终末

导管-小叶单位,后者位于特殊的、激素反应性间质中。小叶外导管被覆柱状上皮,由肌上皮细胞、基底膜和围绕的弹力纤维作为支撑。在非泌乳乳腺,大导管横切面有许多皱褶或锯齿,形成分叶状或锯齿状边缘。导管上皮的蜿蜒延伸能形成管状分支。这种乳头和较深水平导管系统的不断延伸排列能直接形成成型的小叶⁵。

构成导管上皮的主要细胞是衬覆管腔的柱状细胞,胞浆内含有大量与分泌有关的细胞器。肌上皮细胞位于上皮层和基底膜之间。肌上皮细胞胞浆含有丰富的肌纤维,形成纤细的网状突起包绕其上的上皮细胞。肌上皮细胞的组织学形态和免疫反应性并不恒定,尤其是在病理情况下,取决于当时肌样表型和上皮表型的分化程度。无论何种表型,肌上皮细胞均显示p63细胞核的反应性,p63是在正常和病变组织中检测肌上皮细胞最有用的标记物。

正常导管周间质含有成纤维细胞、弹力纤维、少量散在的淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞和组织细胞。赭黄细胞(ochrocytes)是胞浆内富含脂褐素的导管周组织细胞。这些色素细胞在绝经后乳腺较多,与炎症或增生性病变有关⁶。

乳腺分泌物来源于小叶,小叶由聚集的腺泡及包绕的特殊血管间质组成。腺泡由叶内小导管连接,汇合成一个终末小叶导管,再延伸成小叶外导管系统。静止的小叶腺体被覆单层立方上皮细胞和疏松连接的支撑性肌上皮细胞。小叶的正常显微解剖学并不恒定,原因是成熟乳腺的结构和组织学形态会随着月经周期、妊娠、哺乳、使用外源性激素、绝经而改变。此外,无论哪种生理情况,小叶的功能状态并不同步,提示不同的小叶和乳腺区域对激素刺激的反应存在内在差异,体现在某一个体不同小叶的增殖指数明显不同⁷。小叶的激素受体免疫反应性也存在表达差异。

生理形态学

正常乳腺组织的细胞和结构改变与月经周期有关⁸。某些作者认为增殖期(第3~7天)上皮有丝分裂和凋亡速度最快^{9,10}。另一些研究者将增殖期定义为第0~5天,并且报道“这个时期基本见不到凋亡和有丝分裂”⁸。此时的小叶腺体被覆密集的、极向混乱的上皮细胞,不伴有腺腔形成和分泌。肌上皮细胞不明显,与上皮细胞难以鉴别。小叶间质相对致密,缺少血管,肥胖的成纤维细胞围绕小叶腺体。

在滤泡期(第8~14天),有丝分裂和凋亡小体不明显,肌上皮细胞呈多角形,胞浆透明,比较显眼。上皮细胞呈柱状,胞浆嗜碱性增强,胞核深染位于基底。腺腔明显、无分泌。

在黄体期(第15~20天),肌上皮细胞更明显,由于糖原积累导致胞浆透明。由胞浆嗜碱性的上皮细胞围成清楚的腺腔。一些腺体出现少量分泌。小叶内间质出现水肿和混合性炎症细胞浸润。有丝分裂和凋亡小体不常见。

分泌期对应于第21~27天,以分泌增强、腺腔内分泌物聚集伴有腺腔扩张为特征。上皮层由上皮细胞和肌上皮细胞组成,由于胞浆内空泡聚集使得胞浆透明(图1-2)。这个时期有丝分裂和凋亡小体最明显,小叶内间质水肿和炎症程度最重。



图1-2 分泌期小叶。叶内小导管和终末导管可见分泌物。肌上皮细胞胞浆透明,位于小叶腺体外侧,间质水肿

在月经期,间质致密,小叶内水肿消失。这个时期淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞在小叶间质中最明显⁹。有些腺腔存留而另一些腺腔塌陷。缺少细胞核分裂活性。

增强识别绝经前妇女随月经周期而变化的乳腺形态学的能力具有临床重要性。目前认为黄体期施行手术预后好的观点^{11,12}尚存争议^{13,14}。这些观察基于回顾性研究,有关月经周期的资料并非完全可靠。在今后的前瞻性研究中,乳腺组织的形态学可作为佐证患者所提供的月经周期信息的手段。可以通过粗针活检获得组织。

在正常乳腺,雌激素和孕激素受体表达于上皮细胞的细胞核。免疫组织化学染色显示小叶细胞比导管细胞的阳性率更高¹⁵。不同小叶之间激素受体表达存在较大差异¹⁶。在绝经前妇女乳腺癌中,尚未发

现雌激素和孕激素受体的表达与月经周期存在恒定相关性^{17,18}。

与妊娠有关的分泌改变在乳腺中并不同步（图1-3）。随着妊娠进展，小叶会不断变化。妊娠早期，终末导管和小叶生长迅速，导致小叶增大和部分纤维脂肪组织消失^{19,20}。间质血管增加伴有单核炎症细胞浸润。在中后期，小叶通过细胞增大和数量增加而继续生长。小叶上皮细胞胞浆呈空泡状，分泌物聚集在小叶腺体中（图1-4）。乳汁分泌以小叶腺体显著不规则扩张和细胞核深染为特征（图1-5）。

绝经期和绝经后激素改变表现为小叶数量和细胞密度减小，是上皮萎缩的结果。腺上皮减少的同时，小叶基底膜增厚，小叶内间质纤维化。绝经性萎缩过程并不同步，与周围腺体比较，常常保留一些小叶相对不变。小叶肌上皮细胞通常不萎缩，即使在后期也持续存在。多数小叶腺体塌陷、皱缩，但是也能发生囊性扩张，有时萎缩的小叶腺体内可以形成钙化。在许多>65岁的妇女，小叶萎缩，留有镶嵌在纤维胶原间

质中含钙化的导管和腺体（图1-6）。萎缩严重者钙化可以发生在间质中，间质显著的弹力纤维变性可能是钙化的一个来源（图1-7）。

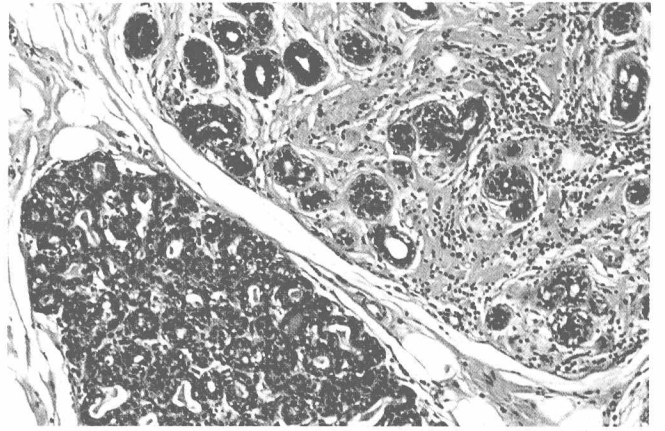


图1-3 泌乳性增生。取自31岁妇女的粗针活检标本，她已怀孕34周，显示一个小叶（左下方）泌乳性增生，另一个未增生小叶出现纤维腺瘤样改变

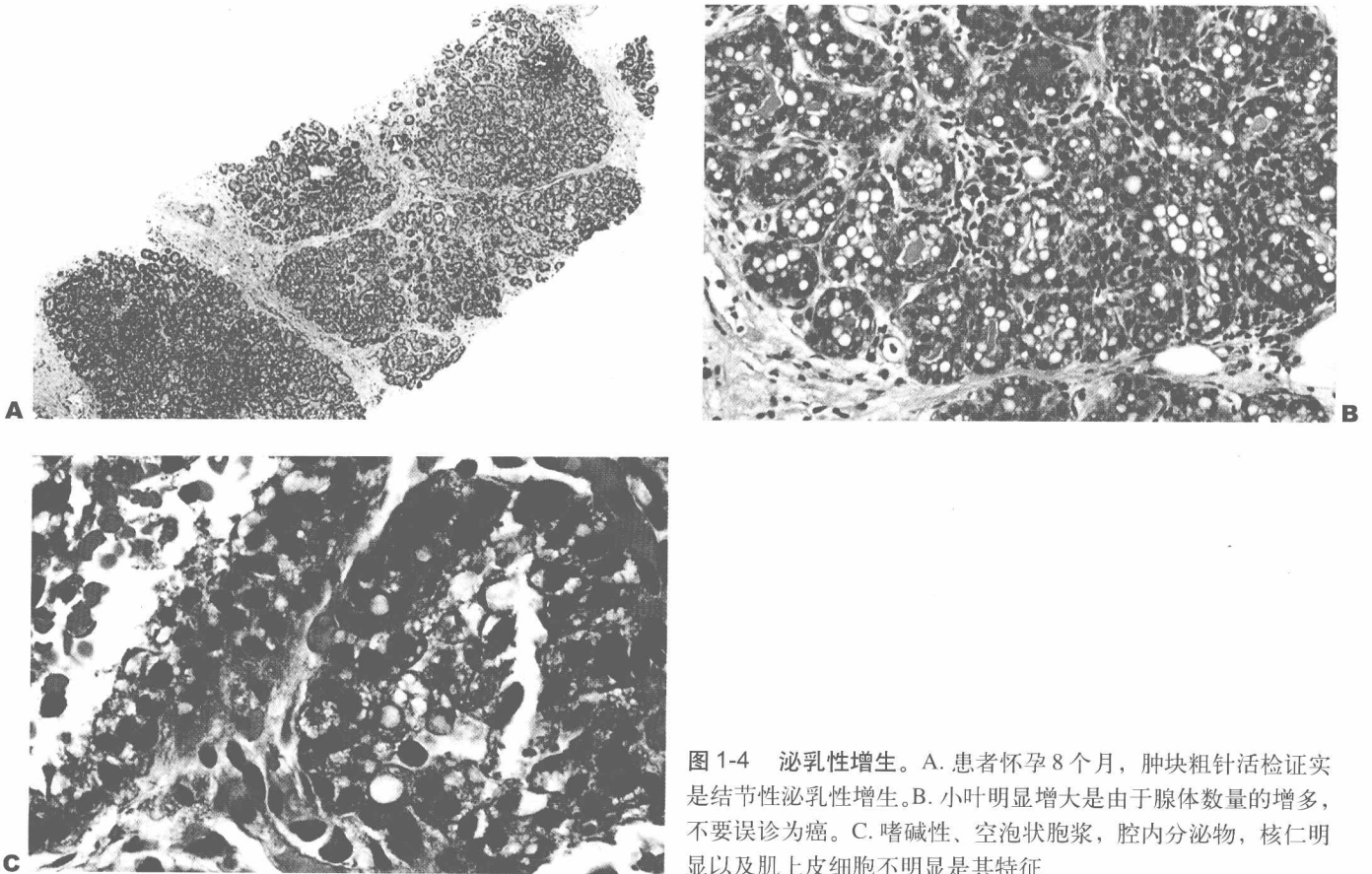


图1-4 泌乳性增生。A. 患者怀孕8个月，肿块粗针活检证实是结节性泌乳性增生。B. 小叶明显增大是由于腺体数量的增多，不要误诊为癌。C. 嗜碱性、空泡状胞浆，腔内分泌物，核仁明显以及肌上皮细胞不明显是其特征

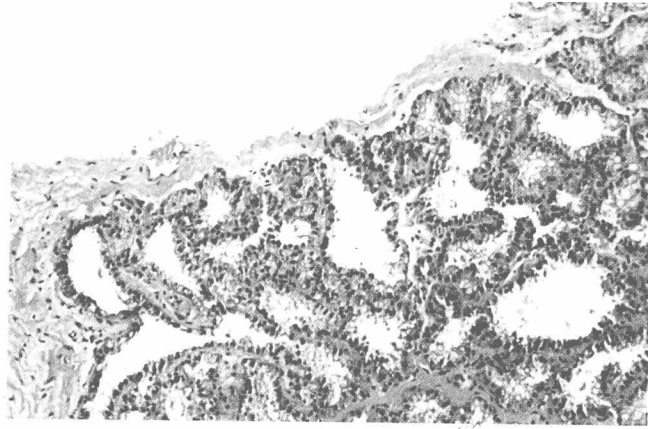


图 1-5 泌乳性乳腺。粗针活检标本来自于产后 8 个月的 36 岁哺乳女性，腺体比泌乳性增生更大，形状更不规则。胞浆含有明显的顶泌小泡和类似破损的腺腔缘。细胞核浓缩、深染

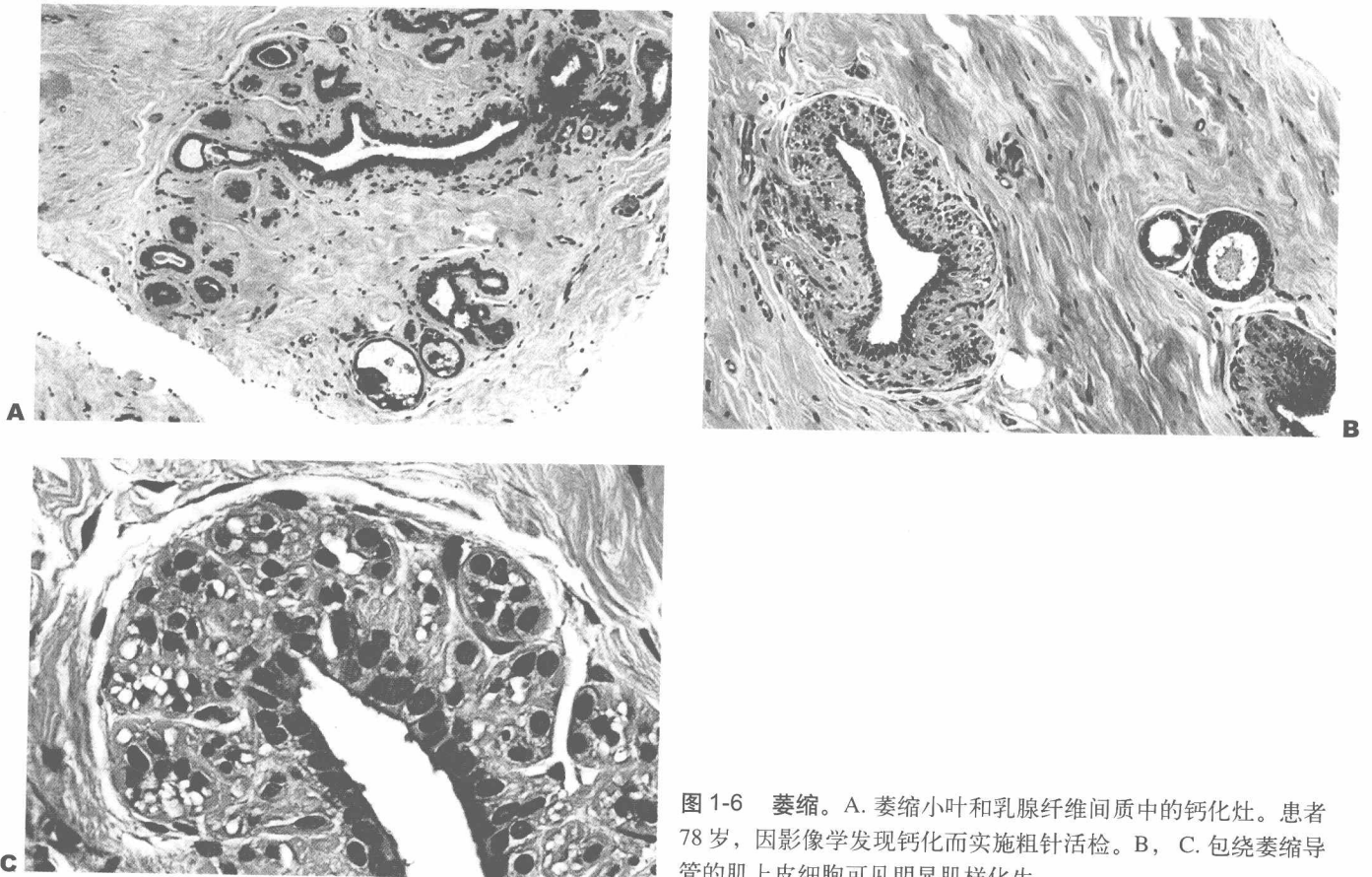


图 1-6 萎缩。A. 萎缩小叶和乳腺纤维间质中的钙化灶。患者 78 岁，因影像学发现钙化而实施粗针活检。B, C. 包绕萎缩导管的肌上皮细胞可见明显肌样化生

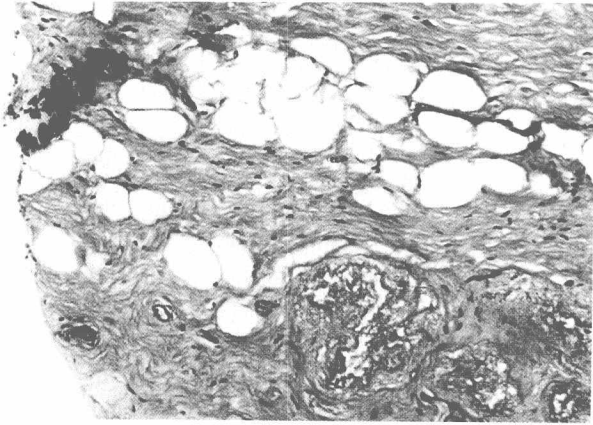


图 1-7 萎缩。来自 73 岁妇女粗针活检标本，边缘纤维脂肪间质中显示钙化。注意间质弹力纤维变性结节（右下方）

妊娠样改变（假泌乳性增生）是一种显微镜下改变，以小叶类似于泌乳性增生为特征，发生在既未怀孕又未哺乳的患者。许多患者是经产的绝经前或绝经后妇女，但是类似的改变也见于未生育过的妇女²⁰。在外科病理学和尸体解剖，妊娠样改变的发病率报道分别为 1.7% 和 3%²¹⁻²³。妊娠样改变的病因不明。

具有妊娠样改变的腺体和终末导管几乎不含分泌物，尽管发生了腺腔扩张（图 1-8）。腺体细胞肿胀，具有丰富的浅染、透明、细颗粒状或空泡状胞浆。细胞核通常较小、一致、圆形、深染。胞浆腔面破损，形成小的胞浆空泡状突起。细胞核可以出现在突向腺腔的胞浆空泡内。胞浆内有能抵抗淀粉酶的 PAS 染色阳性颗粒，也具有 α -乳白蛋白和 S-100 免疫反应性²⁴。妊娠样改变中也可以形成钙化（图 1-9）。

多数情况下，有妊娠样改变的小叶上皮厚度维持 1~2 层细胞。妊娠样增生表现为增生上皮发生妊娠样改变，通常具有微乳头结构（图 1-10）。上皮排列成不规则叶片状，完全由腺体细胞组成。尽管细胞学形态与妊娠样改变相似，某些病变以细胞学非典型性为特征，表现为细胞多形性。少数情况下，这些非典型细胞学改变足以诊断非典型性妊娠样增生（atypical pregnancy-like hyperplasia）（图 1-11）。当妊娠样增生并存囊性高分泌性增生时，更容易出现非典型性改变（图 1-12）。少数情况下，妊娠样增生可以发生癌，常常合并囊性高分泌性增生²⁵。

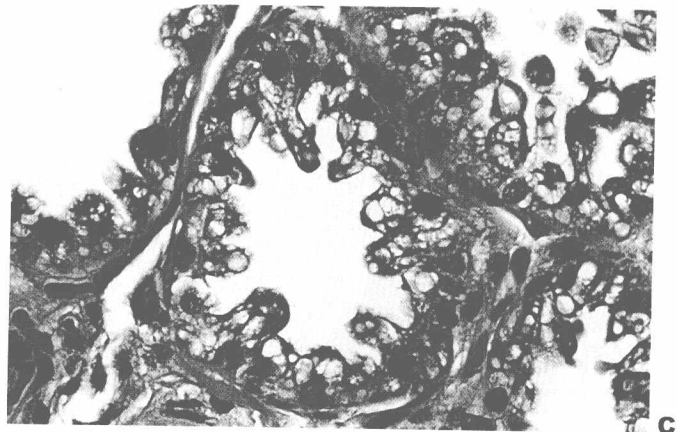
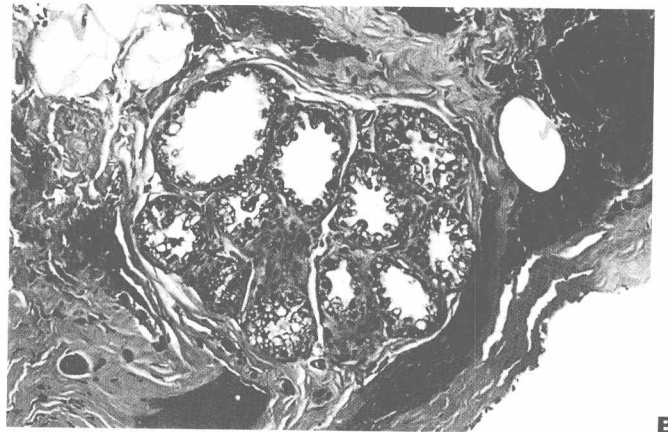
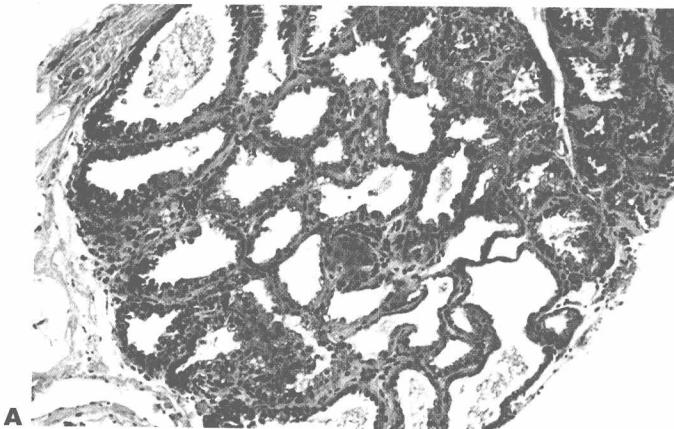


图 1-8 妊娠样改变。A. 此小叶存在于粗针活检标本中，来源于伴发浸润癌的 49 岁妇女。增大的小叶由不规则形腺泡组成，含有少量分泌物。上皮细胞密集、深染，主要由单层细胞组成。B, C. 74 岁妇女萎缩小叶中的妊娠样改变，因导管柱状细胞增生中存在钙化而施行粗针活检

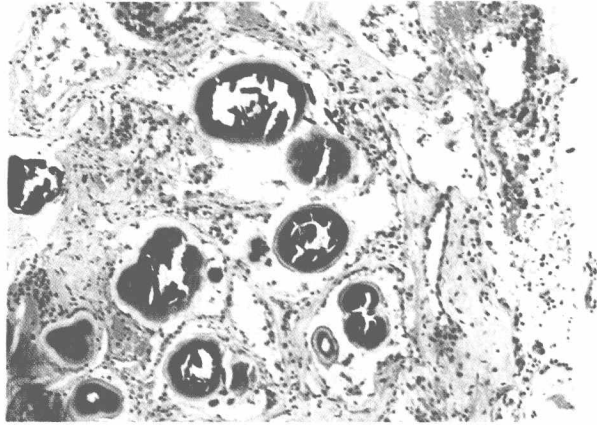


图1-9 妊娠样改变伴钙化。此粗针活检标本中可见大的层状钙化，取自乳腺影像学发现钙化的53岁妇女

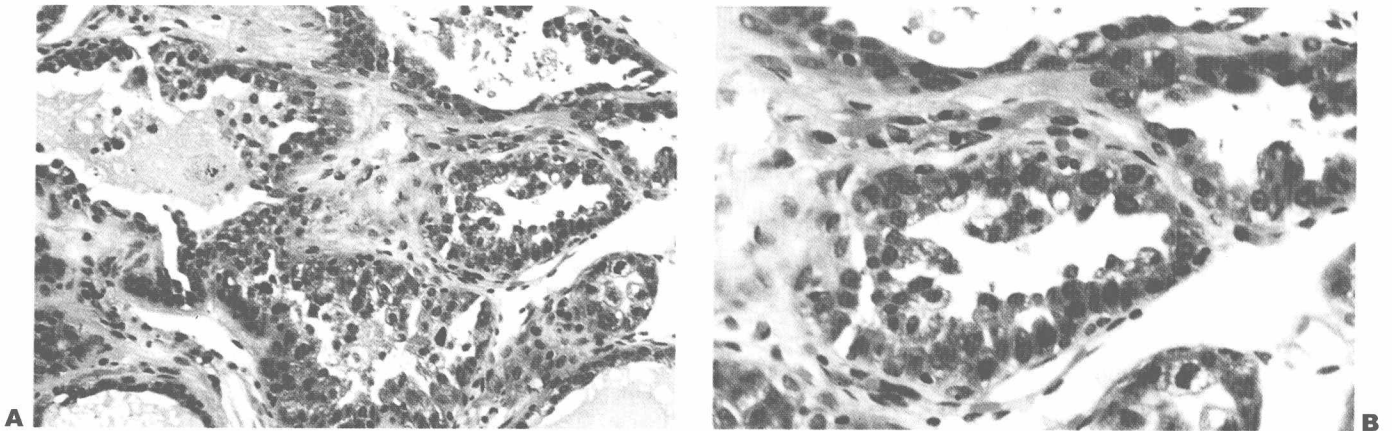


图1-10 妊娠样增生。A, B. 由增生上皮组成的微乳头状分叶结构突入某些腺腔中。注意略微不均匀的、密集细胞核分布。有些细胞核具有明显的核仁。存在浅染嗜酸性分泌物。在一个小叶中，这种形态类似于囊性高分泌性癌，但是上皮不具有微乳头状癌的形态，腺腔分泌物不具有强嗜酸性和囊性高分泌性病变更特征性的线状平行裂隙

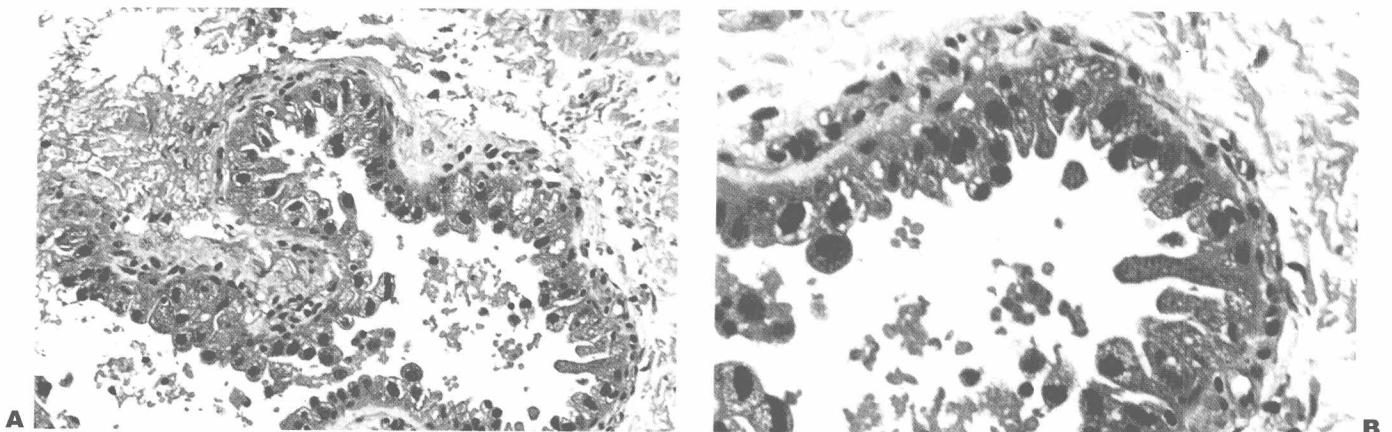


图1-11 非典型性妊娠样增生。A, B. 来自48岁妇女的粗针活检标本，妊娠样改变中出现增大、深染的多形性细胞核。尽管有细胞非典型性，细胞倾向单层分布。细胞核突出于腺腔缘

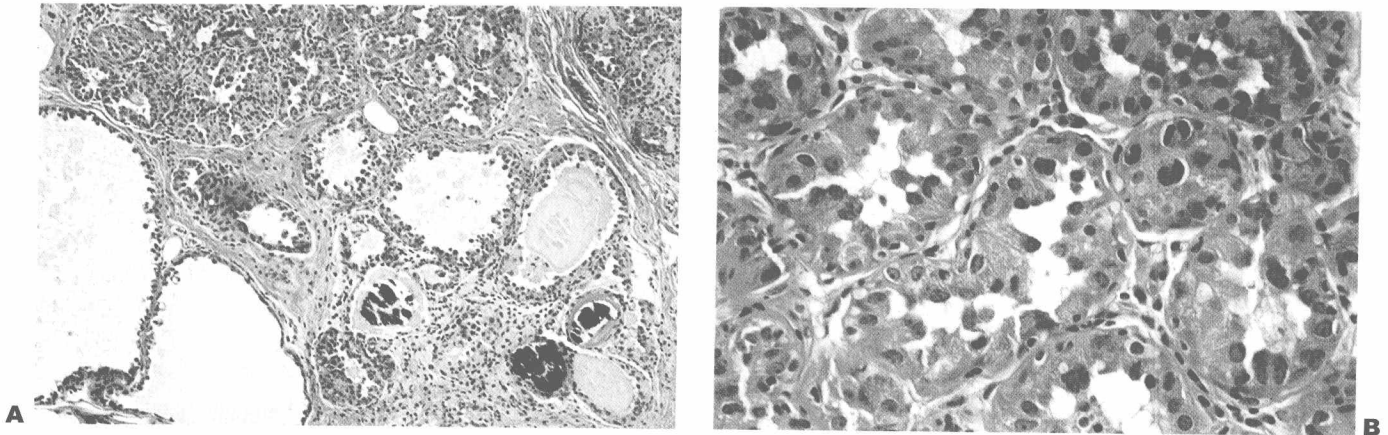


图1-12 非典型妊娠样增生和囊性高分泌性增生。A. 此粗针活检标本是为了证实位于囊性高分泌性增生(下)和非典型妊娠样增生(上)交界处的钙化。B. 放大显示非典型妊娠样增生中的小叶腺体

透明细胞变是小叶和终末导管上皮的细胞学改变,也称为lamprocytosis或hellenzellen,意思是透明细胞²⁶。受累的小叶大于临近未受累的小叶。小叶腺上皮由具有丰富透明或浅染胞浆的肿胀细胞组成(图1-13)。细胞边界清楚。有些腺体具有扩张的腺腔和耐淀粉酶的PAS阳性分泌物,但是更常见的是小叶腺腔被肿胀的细胞占据²⁷。透明细胞变很少见到钙化。深染的小圆细胞核常移位到腺体中央。透明细胞呈细胞角蛋白阳性以及肌动蛋白阴性。

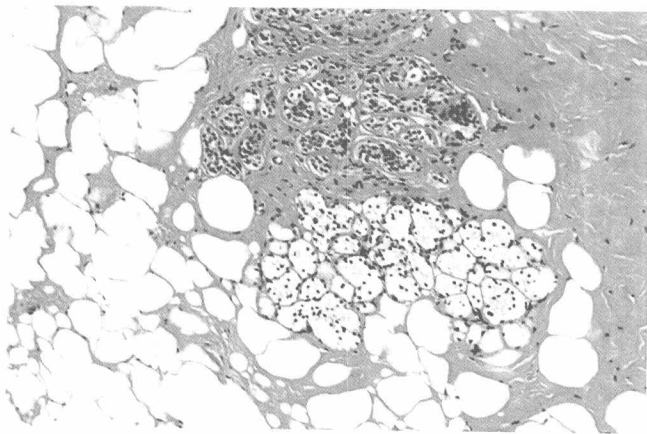


图1-13 透明细胞变。图下方的小叶由胞浆透明、胞核深染的细胞组成,此粗针活检标本来自54岁妇女,具有乳腺影像学可见的钙化并伴发导管内癌。上方的小叶具有孤立、明显的肌上皮细胞

透明细胞变的病因不明确,见于绝经前和绝经后妇女,与妊娠或外源性激素的使用无关^{27,28}。回顾性研究发现,灶状透明细胞变出现在外源性激素使用前的乳腺组织中。Vina和Wells²⁴报道934例活检中,15例

(1.6%)出现透明细胞变。含透明细胞变的标本可以并存癌或纤维囊性变,与任何其他特殊的乳腺病变无关²⁴。少数情况下,透明细胞变和妊娠样改变可并存于同一乳腺中²⁸。

透明细胞变的鉴别诊断包括妊娠样改变、胞浆透明的大汗腺化生、胞浆透明的肌上皮细胞、透明细胞癌。妊娠样改变不同于透明细胞变的特点是腺腔面存在“脱落性”分泌。胞浆透明的大汗腺化生是一种局灶性的上皮改变,其他区域具有大汗腺化生的典型特征。胞浆透明的肌上皮细胞保持在原位,介于上皮和基底膜之间,显示p63胞核阳性和CD10、CK5胞浆阳性。

参考文献

1. Anbazhagan R, Osin PP, Bartkova J, et al. The development of epithelial phenotypes in the human fetal and infant breast. *J Pathol* 1998;184:197-206.
2. van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, Melton III JL. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J Pediatr* 1990;116:278-280.
3. Topper YJ, Freeman CS. Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev* 1980;60:1049-1106.
4. Lee NA, Rusinek H, Weinreb J, et al. Fatty and fibroglandular tissue volumes in the breasts of women 20-83 years old: comparison of x-ray mammography and computer-assisted MR imaging. *AJR* 1997;168:501-506.
5. Rosen PP, Tench W. Lobules in the nipple. *Pathol Annu* 1985;20(Pt1):317-322.
6. Davies JD. Pigmented periductal cells (ochrocytes) in mammary dysplasias: their nature and significance. *J Pathol* 1974;114:205-216.
7. Christov K, Chew KL, Ljung B-M, et al. Proliferation of normal breast epithelial cells as shown by *in vivo* labeling with bromodeoxyuridine. *Am J Pathol* 1991;138:1371-1377.
8. Ramakrishnan R, Khan S, Badve S. Morphological changes in breast tissue with menstrual cycle. *Mod Pathol* 2002;15:1348-1356.
9. Longacre TA, Bartow SA. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol* 1986;10:382-393.
10. Ferguson DJ, Anderson TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the "resting" human breast. *Br J Cancer* 1981;4:177-181.
11. Donegan W, Shah D. Prognosis of patients with breast cancer related to the timing of operation. *Arch Surg* 1993;128:309-313.
12. Badwe R, Mittra I, Havalador R. Timing of surgery during the menstrual cycle and prognosis of breast cancer. *J Biosci* 2000;25:113-120.
13. Milella M, Nistico C, Ferraresi V, et al. Breast cancer and timing of surgery