

## · 标准与规范 ·

## 肿瘤病理诊断规范(乳腺癌)

《肿瘤病理诊断规范》项目组

## 一、适用范围

本规范为指导医疗机构病理科或其他具备相应资质的实验室进行肿瘤病理诊断工作的基本原则、通用操作规范以及相关临床与管理部门的职责与要求。

本规范适用于医疗机构病理科、承担肿瘤病理诊断的医学院校病理教研室和独立实验室等机构(以下简称病理科)。

## 二、规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注明日期的引用文件,仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注明日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改版)适用于本文件。

《WHO 乳腺肿瘤分类》;《乳腺癌 TNM 分期(AJCC)》;《乳腺癌 NCCN 指南》;《St Gallen 早期乳腺癌国际共识》;《中国乳腺癌 HER2 检测指南》;《中国乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南》;《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识》;《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》。

## 三、标本类型及固定

1. 标本类型:包括粗针穿刺活检标本、真空辅助微创活检标本、各种手术切除标本。

2. 标本固定:(1)标本的采集与送检、编号与登记等参见《肿瘤病理诊断规范(总则)》;(2)穿刺或切除后的乳腺组织应立即固定(不得超过 1 h)。应选择足够的 3.7% 中性缓冲甲醛固定液。当组织较大时,应将其每隔 5 mm 切开,宜用纱布或滤纸将相邻的组织片分隔开,以保障固定液的充分渗透和固定。固定时间应为 6~72 h。

## 四、取材及大体描述

标本的接收与核对参考《肿瘤病理诊断规范(总则)》。

## (一)粗针穿刺活检标本

大体检查及记录:标明穿刺组织的数目,每条组织的大小,包括直径和长度。送检组织应全部取材。粗针穿刺活检标本不宜行术中病理诊断。

## (二)真空辅助微创活检标本

大体检查及记录:标明活检组织的总大小。送检组织全部取材。真空辅助微创活检标本不宜行术中病理诊断。

## (三)乳腺肿块切除标本

1. 大体检查及记录:按外科医师的标示对送检标本进行定位。测量标本 3 个径线的大小;若附皮肤,应测量皮肤的大小。测量肿瘤或可疑病变 3 个径线的大小。记录肿瘤或可疑病变的部位和外观。记录每块组织所对应的切片总数及编号。

2. 术中冷冻取材:有明确肿块,应在肿块处取材。如有钙化灶,宜对照 X 线摄片对可疑病变取材。如无明确肿块,对可疑病变处取材。术后常规取材:若肿块或可疑病变最大径小于或等于 50 mm,应至少每 10 mm 取材 1 块,必要时宜全部取材。若标本肿块或可疑病变最大径大于 50 mm,应每 10 mm 至少取材 1 块,如 60 mm 的肿块至少取材 6 块。乳腺实质的其他异常和皮肤均需取材。

## (四)乳腺病变保乳切除标本

1. 大体检查及记录:(1)按外科医师的标示对送检标本进行定位;(2)测量标本 3 个径线的大小。若附带皮肤,还应测量皮肤的大小;(3)根据临床标记,正确放置标本,建议将标本各切缘(表面切缘、基底切缘、上切缘、下切缘、内切缘、外切缘)涂上染料;(4)按从表面到基底的方向,建议沿标本长轴每隔 5 mm 做一个切面,将标本平行切分为若干块组织,并保持各块组织的正确方向和顺序;(5)仔细查找病灶,并准确测量肿瘤 3 个径线的大小;若为化疗后标本,则测量瘤床大小;若为肿瘤局部切除术后标本,则描述残腔大小及有无残留病灶;(6)测量肿

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.08.006

执笔人:杨文涛(复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系);薛卫成(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所病理科)

通信作者:步宏(四川大学华西医院病理研究室/病理科, E-mail:hongbu@scu.edu.cn);丁华野(陆军总医院病理科, E-mail:bzbik@163.com)

本项目受国家卫生计生委医院管理研究所资助

瘤、瘤床或残腔距各切缘的距离,观察最近切缘;(7)记录每块组织所对应的切片编号及对应取材内容。

2. 取材:(1)切缘取材:保乳标本切缘取材主要有 2 种方法,垂直切缘放射状取材(radial sections perpendicular to the margin)和切缘离断取材(shave sections of the margin)。<sup>①</sup>垂直切缘放射状取材(图 1):根据手术医师对保乳标本做出的方位标记,垂直于基底将标本平行切成多个薄片(建议间隔 5 mm),观察每个切面的情况。描述肿瘤大小、所在位置及肿瘤距各切缘的距离,取材时将大体离肿瘤较近处的切缘与肿瘤一起全部取材。大体离肿瘤较远处的切缘抽样取材,镜下观察时准确测量切缘与肿瘤的距离。<sup>②</sup>切缘离断取材(图 2):将六处切缘组织离断,离断的切缘组织充分取材,镜下观察切缘是否存在肿瘤累犯。(2)肿瘤及周围组织取材:若肿块或可疑病变最大径小于或等于 50 mm,应沿肿瘤或可疑病变的最大切面至少每 10 mm 取材 1 块,必要时宜全部取材。若肿块或可疑病变最大径大于 50 mm,则每 10 mm 至少取材 1 块。若为新辅助化疗后标本,则参照《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识(2015 版)》进行取材。若为手术残腔:送检代表性的切面,包括可疑的残留病灶。还应在乳腺实质的其他异常处和皮肤处取材。



图 1 垂直切缘放射状取材 图 2 切缘离断取材

(五)全乳切除术(包括单纯乳腺切除术和改良根治术)

1. 大体检查及记录:按正确的方向摆放标本以便识别肿瘤所在的象限,改良根治术标本可通过识别腋窝组织来正确定位(腋窝组织朝向外上方)。单纯乳腺切除术标本,需根据外科医师的标记来定位,若未标记方向,则应与外科医师联系以确定标本的正确方向;若为保留乳头乳晕复合体的乳房切除标本,外科医师还应标记乳头下方腺体。测量整个标本及附带皮肤、腋窝组织的大小。描述皮肤的外观,如有无手术切口、穿刺点、瘢痕、红斑或水肿等;从基底部水平切开乳头,取乳头水平切面组织一块以观察输乳管的横断面,而后垂直于乳腺表面切开

乳头其他组织。描述乳头、乳晕的外观。将标本切成连续的薄片仔细查找病灶,记录病灶所在象限位置,描述肿瘤(质地、颜色、边界、与皮肤及深部结构的关系)或手术残腔的特征。若有明确肿块,则测量肿瘤 3 个径线的大小;若为化疗后标本,则测量瘤床大小;若为局切后标本,则描述残腔大小及有无残留病灶。测量肿瘤、残腔、瘤床距最近表面切缘及基底切缘的距离;描述非肿瘤乳腺组织的情况;将腋窝脂肪组织同标本离断后,仔细寻找淋巴结,对规范的腋窝清扫标本宜至少找到 10 枚淋巴结。描述淋巴结的总数目及最大径范围、有无融合、有无与周围组织粘连。注意需附带淋巴结周围的结缔组织。

2. 取材:原发肿瘤和手术残腔的取材:若肿块或可疑病变最大径小于或等于 50 mm,应至少每 10 mm 取材 1 块,必要时宜全部取材。若标本肿块或可疑病变最大径大于 50 mm,则每 10 mm 至少取材 1 块,如已诊断为导管原位癌,应将病灶全部取材;若为化疗后瘤床,则参照《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识(2015 版)》取材;若为手术残腔,送检代表性的切面,包括可疑的残留病灶。其余组织的异常病灶;乳头;距肿瘤最近处表面被覆皮肤;距肿瘤最近处基底切缘;周围象限乳腺组织每个象限代表性取材 1 块。

#### (六)前哨淋巴结活检

宜将淋巴结每间隔 2 mm 切成若干片组织;仔细检查每片组织上是否存在肉眼可见的转移灶;所有切面均需送组织学评估。

#### 五、病理诊断分类、分级和分期方案

1. 组织学分型宜参照《WHO 乳腺肿瘤分类》,某些组织学类型的准确区分需行免疫组织化学检测后确定。

2. 组织学分级宜参照“乳腺癌组织学分级(改良 Scarff-Bloom-Richardson 分级系统)”,参见《WHO 乳腺肿瘤分类(2012 版)》。

3. 乳腺癌的分期方案参考《乳腺癌 TNM 分期(AJCC)》。

#### 六、免疫组织化学和分子病理检测及其质量控制

1. 应对所有乳腺浸润性癌病例进行 ER(雌激素受体)、PR(孕激素受体)、HER2 免疫组织化学染色,HER2 2+ 病例应进一步行原位杂交检测。ER、PR 检测参考《中国乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南》。HER2 检测参考《中国乳腺癌 HER2 检测指南》。

2. 应对所有乳腺浸润性癌病例进行 Ki-67 检测,并对癌细胞中阳性染色细胞所占的百分比进行报告。

3. 开展乳腺癌免疫组织化学和分子病理诊断的实验室应建立完整有效的内部质量控制和认证体系,不具备检测条件的单位应妥善地准备好标本,提供给具有相关资质的病理实验室进行检测和诊断。

### 七、病理报告内容及规范

乳腺浸润性癌的病理报告(表 1)应包括与患者治疗和预后相关的所有内容,如肿瘤大小、组织学类型、组织学分级、有无并存的导管原位癌、有无脉管侵犯、切缘和淋巴结情况等。还应包括 ER、PR、HER2、Ki-67 的检测情况。若为治疗后乳腺癌标本,则应对治疗后反应进行病理评估。导管原位癌的病理诊断报告应包括核级别(低、中或高级别)、有无坏死(粉刺或点状坏死)以及手术切缘情况。对癌旁良性病变,宜明确报告病变名称或类型。对保乳标本的评价宜包括显微镜检查中肿瘤距切缘最近处的距离。若切缘阳性,应注明切缘处肿瘤的类型(原位癌或浸润性癌)。

#### 项目专家组成员

组长:卞修武

副组长:陈杰、来茂德、步宏(项目总协调人)

成员:郑杰、高子芬、卢朝辉、梁智勇、吕宁、笪冀平、周小鸽、金木兰、孙保存、张祥宏、王恩华、戚基萍、耿敬姝、杜祥、杨文涛、孙文勇、孟刚、王国平、王连唐、丁彦青、周桥、韦立新、丁华野、周晓军、朱明华、王哲

临床参加人员:复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系(邵志敏、吴灵);军事医学科学院三〇七医院乳腺肿瘤科(江泽飞);山东省肿瘤医院乳腺病中心(王永胜);重庆医科大学附属第一医院乳腺外科(任国胜);中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科(徐兵河)

乳腺学组参加人员:安徽省皖南医学院弋矶山医院病理科(张帆);安徽医科大学病理学教研室(孟刚);北京大学第一医院病理科(李挺);北京大学人民医院病理科(陈定宝、

沈丹华);北京大学医学部病理系 北京大学第三医院病理科(柳剑英);北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所病理科(薛卫成);滨州医学院病理科(张祥盛);成都军区昆明总医院病理科及成都军区临床病理中心(杨举伦);第二军医大学附属长海医院病理科(郑唯强);第三军医大学附属第一医院病理科(郭德玉);第四军医大学西京医院病理科(郭双平);福建医科大学附属第一医院病理科(陈林莺);福建医科大学附属协和医院病理科(杨映红);复旦大学附属华山医院病理科(唐峰);复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系(水若鸿、杨文涛);甘肃省肿瘤医院病理科(杨荣);广东省人民医院病理科(徐方平);广西医科大学附属第一医院病理科(冯振博);广西医科大学附属肿瘤医院病理科(马韵);广州中医药大学深圳附属医院病理科(邵牧民);贵州医科大学附属第一医院病理科(徐澍);哈尔滨医科大学附属第一医院病理科(戚基萍);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院病理科(李晓梅);海南医学院附属医院病理科(王明华、翁阳);河北医科大学第四医院病理科(刘月平);河南省人民医院病理科(孔令非);河南省肿瘤医院病理科(于庆凯);湖北省武汉大学人民医院病理科(袁静萍);湖北省肿瘤医院病理科(邓云特);湖南省肿瘤医院病理科(刘志红);华中科技大学同济医学院附属同济医院病理研究所(阮秋蓉);华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科(聂秀);吉林大学第二医院病理科(高洪文);吉林大学中日联谊医院病理科(杨华);江西省南昌市第三医院病理科(瞿伟);江西省肿瘤医院病理科(黄传生);解放军总医院病理科(刘梅);兰州军区总医院病理科(刘斌);辽宁省肿瘤医院病理科(黄波);陆军总医院病理科(丁华野);内蒙古医学院基础医学院病理学中心(师永红);南方医科大学南方医院病理科(邓永键);南京军区南京总医院病理科(周晓军);南京医科大学第一附属医院病理科 江苏省人民医院病理科(张智弘);宁夏医科大学总医院肿瘤医院病理科(吕怀盛);青海大学附属医院病理科(韩静绮);山东大学齐鲁医院病理科(高鹏、张庆慧);山东省千佛山医院病理科(赫淑倩);山西省肿瘤医院病理科(王晋芬);四川大学华西医院病理研究室/病理科(步宏、魏兵、张璋);新疆医科大学附属第一医院病理科(张巍);新疆维吾尔自治区肿瘤医院病理科(赵峰);云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院病理科(杨承纲);浙江大学医学院附属第二医院病理科

表 1 乳腺癌病理诊断报告书推荐格式(表中数据仅为示例)

姓名:	性别:	年龄:	送检日期:	病理号:
住院号:	床号:	科室:	送检医师:	标本类型:
肉眼所见: <左乳> 乳腺癌改良根治标本, 乳腺大小 27.0 cm × 20.0 cm × 3.5 cm。皮肤大小 19.0 cm × 9.0 cm, 乳头直径 0.9 cm, 高出皮肤 0.3 cm, 未见明显异常。内上象限, 距乳头 2.5 cm, 皮下 1.0 cm 见大小约 3.5 cm × 3.0 cm × 2.5 cm 质硬肿块, 切面灰白灰红色、界限不清。查见腋窝淋巴结 23 枚, 最大径 0.5 cm ~ 1.2 cm。				
病理诊断: <左乳> 浸润性导管癌, II 级, 伴导管原位癌(约占 20%, 中等核级, 粉刺样坏死)。浸润癌最大径 3.5 cm, 可见脉管侵犯。周围乳腺呈导管内乳头状瘤及腺病改变。乳头、乳腺表面皮肤及基底切缘均未见癌累及。腋窝淋巴结(7/23) 查见癌转移。				
免疫组织化学检测提示浸润性癌: ER(+) (强, 阳性率约 70%)、PR(+) (中等强度, 阳性率约 60%)、HER2(0)、Ki-67 阳性率约 30%。(病理分期: pT2N2Mx)				
报告医师签名:	审核医师签名:	报告日期:		



(李金范);浙江大学医学院附属第一医院病理科(任国平、滕晓东);浙江省人民医院病理科(何向蕾);浙江省新华医院病理科(薛德彬);浙江省肿瘤医院病理科(孙文勇);郑州大学第一附属医院病理科(李惠翔);中国医科大学病理教研室/附属第一医院病理科(李庆昌、王妍);中国医科大学附属盛京医院病理科(杨向红);中国医学科学院肿瘤医院

病理科(郑闪);中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院病理科(梁智勇、曾瑄);中华医学会杂志社中华病理学杂志编辑部(常秀青);中山大学孙逸仙纪念医院病理科(曾韵洁);中山大学肿瘤医院病理科(何洁华)

(收稿日期:2016-05-03)

(本文编辑:倪婧)

## 胃癌 HER2 检测指南(2016 版)

《胃癌 HER2 检测指南(2016 版)》专家组

正确检测和评价胃及胃食管结合部腺癌(也称为胃及胃食管交界腺癌,以下统称胃癌)的 HER2 蛋白表达和基因扩增状态对胃癌的临床诊疗具有重要意义。2011 年国内有关病理专家结合我国实际,制订了《胃癌 HER2 检测指南》<sup>[1]</sup>,对胃癌 HER2 状态的检测流程和检测过程的各个环节,包括样本固定、蜡块选择、检测方法、结果判读、质量控制等各方面都做了详细描述和规定,为规范我国胃癌 HER2 检测提供了理论和实践指导。

2011 版《胃癌 HER2 检测指南》发布已经 5 年,5 年来随着胃癌临床诊治的发展,国内胃癌 HER2 检测率显著提高,检测质量也明显改善,HER2 检测质量保证的重要性也得到了临床和病理人员的广泛认识。但与此同时,HER2 检测实践中的一些问题也不断显现,例如胃镜活检标本 HER2 检测未得到普及;原位杂交检测率低下,并由此导致大多数免疫组织化学染色(IHC)2+ 的胃癌病例未能最终明确 HER2 状态;部分单位 HER2 阳性率与国内外文献报道差异较大。此外,随着全球范围内胃癌 HER2 研究数据以及抗 HER2 靶向治疗经验的积累,人们对 HER2 在胃癌诊疗中的意义有了更深刻的认识,也对胃癌 HER2 检测有了更高的要求。胃癌 HER2 检测指南(2016 版)专家组通过总结我国近年来胃癌 HER2 检测现状和实践经验,结合国内外近年来在胃癌 HER2 领域的研究进展,对 2011 版《胃癌 HER2 检测指南》的内容进行了补充和更新,制定了《胃癌 HER2 检测指南(2016 版)》,供国内开展胃癌

诊疗的单位和进行胃癌 HER2 检测的实验室参考。

### 一、胃癌 HER2 检测结果及其临床意义

1. 胃癌 HER2 阳性率:2010 年发表的 ToGA 研究明确了胃癌 HER2 检测的意义,验证了检测流程和判断标准的有效性<sup>[2]</sup>。在该研究的人组阶段,运用 IHC 和荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)方法筛查了 3 803 例胃癌标本,结果显示,胃癌 HER2 阳性(IHC 2+/FISH 阳性或 IHC 3+)所占比例为 16.6%<sup>[3]</sup>。此后,全球报道的、按照 ToGA 验证的流程和标准进行检测的胃癌 HER2 阳性率为 3.7%~20.2%<sup>[4-7]</sup>。中国一项汇集了 4 个大型医疗中心 1 年内连续胃癌手术病例(726 例)的多中心研究结果显示,中国人群胃癌 HER2 阳性率为 13%<sup>[8]</sup>。在全球胃癌 HER2 调研项目(HER-EAGLE)中,中国 11 家中心联合提供了 734 例胃癌病例,HER2 阳性率为 12%<sup>[9]</sup>。HER-EAGLE 项目也显示,各地区/国家的胃癌 HER2 阳性率存在差异。

2. 胃癌抗 HER2 靶向治疗的进展:ToGA 研究之后的多项临床试验结果进一步验证了曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性晚期胃癌的有效性和安全性。德国多中心观察性研究(HerMES)显示<sup>[10]</sup>,曲妥珠单抗联合不同化疗方案一线治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者,其治疗效果与 ToGA 研究结果相似,而且患者在治疗期间的健康相关生活质量评分保持稳定。一项中国的 II 期临床研究进一步证实,曲妥珠单抗联合其他化疗药物治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者的中位总生存时间为 19.5 个月<sup>[11]</sup>,远高于 ToGA 研究的 16.0 个月。多个 II 期临床研究也成功探索了曲妥珠单抗与多种化疗方案配伍的可行性<sup>[12-13]</sup>。此外,除了曲妥珠单抗之外的其他抗 HER2 靶向药物,如

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.08.007

通信作者:盛伟琪,200032 复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系,E-mail:shengweiqi2006@163.com