

· 专家论坛 ·

乳腺病变微创活检进展

王永胜

随着乳腺钼靶摄片、超声检查技术的改进和 MRI 应用于高危乳腺癌人群的普查,越来越多的影像检查能发现、临床却不可触及的早期乳腺病被检出。乳腺病变活检也由切开活检占主导地位,经历细针穿刺细胞学(fine needle aspiration cytology, FNAC)诊断,再过渡到目前的影像引导微创活检技术占主导地位。微创活检技术包括常规空芯针活检(core needle biopsy, CNB)和更先进的真空辅助活检(vacuum-assisted biopsy, VAB)。

1 微创活检技术

1.1 FNAC 检查

FNAC 检查可有效地评估可触及乳腺病灶,诊断敏感性为 72% ~ 99%。FNAC 检查对不可触及的乳腺病灶的诊断效果与对可触及病灶的诊断效果相似,诊断敏感性为 82% ~ 100%^[1]。但 FNAC 检查存在以下严重不足:(1)其为细胞学诊断而非组织学诊断,不能据此进行创伤性治疗;(2)需细胞学专业人员操作;(3)标本量不足的发生率(2% ~ 37%)高;(4)假阴性率(0% ~ 32%)较高;(5)不能鉴别原位癌与浸润性癌;(6)无法标记病变部位以指导后续手术。

1.2 CNB

CNB(12 ~ 14 号活检针)能提供更准确的组织学诊断结果,标本量充足,还可以区分浸润性癌和原位癌。FNAC 标本量不足的高发生率,使多数学者放弃 FNAC 而选择有大切割针的 CNB^[2]。对于影像检查发现的不可触及的乳腺病变,CNB 需要精确的病灶定位;CNB 需要多次进针/出针(至少 2 次)^[3],获得标本较小且不连续,增加了针道种植和上皮移位的可能性;但 CNB 也无法标记活检部位,使其尚不能完全满足临床需求。

1.3 VAB

与常规 CNB 相比,VAB(7 ~ 11 号活检针)具有以下优势:可获得充足的连续组织标本;由于真空辅助,无需精确定位,有效避免了取样错误;一次进针,大大缩短了活检时间,可以降低针道种植和上皮移位的发生;可在活检部位放置标记夹,有利于后续治疗和随访。对于不伴有肿物的微小钙化和 1 cm 以下的较小肿物,VAB 已成为微创活检的首选;对于大于 1 cm 的肿物,虽然

CNB 可以满足临床需求,但 VAB 获得的肿瘤组织进行相关预后及预测指标检测更为可靠^[4-6]。

2 影像引导技术

影像引导技术的选择依赖于病变的可视性,但不影响操作的准确性。

2.1 立体定位引导微创活检

钼靶摄片是目前唯一的常规普查手段。钼靶立体定位活检用于钼靶摄片上可见而超声检查不能发现的病灶,如局灶或可疑微小钙化、乳腺结构扭曲、放射状瘢痕、局限性乳腺不对称等。最近十几年来,数字化钼靶技术大大提高了穿刺速度,缩短了乳房受压的时间,从而减轻了患者的痛苦。根据被采样的不同标本类型,大多数立体定位穿刺需时 20 min 至 1 h。

2.2 超声引导微创活检

在国外,超声引导微创活检作为钼靶普查的辅助手段,用于乳腺影像学报告及数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS) 4~5 级乳腺病灶及腋窝的辅助诊断。由于中国人乳腺组织致密和乳腺癌发病年龄提前,乳腺超声检查及其引导的微创活检可望发挥更大的作用。

通常,超声引导选择用于超声可见肿物,操作过程迅速,不需要挤压乳腺,大多数患者都能够接受。由于多数医院已具备高频超声设备、与钼靶立体定位相比活检费用及并发症较低、不需放射防护、可完全切除良性病变、引导腋窝淋巴结活检、唯一可对活检区域进行实时显像,超声已成为乳腺微创活检最准确和首选的引导技术,80% 的乳腺病灶适合超声引导^[5-6]。

10%~25% 的常规 CNB 不能提供准确的诊断,但 VAB 却具有显著的优势。超声引导的 VAB 适应证包括:(1)钼靶片乳腺结构扭曲,超声可见,鉴别放射性瘢痕与恶性病变;(2)超声可见的局灶或可疑微小钙化;(3)不适合常规空芯针活检者,如病灶较小、病灶在乳房内的位置过浅或过深、常规空芯针活检失败;(4)常规空芯针活检或 FNAC 检查显示癌前病变,如导管上皮不典型增生、小叶原位癌及放射性瘢痕;(5)保乳治疗后可疑复发;(6)病变诊断需要较大活检标本,如钼靶片腺体不对称性增厚呈现非特异性超声显像;(7)替代切开活检术完全切除良性病变,如乳腺纤维腺瘤^[4-7]。

2.3 MRI 引导微创活检

越来越多的资料支持 MRI 用于年轻的乳腺癌高危人群的普查,包括 BRCA1/2 突变、乳腺癌家族或个人病史。乳腺 MRI 可用于确定病变范围,确定多中心癌灶,评估是否存在对侧乳腺癌,评估新辅助化疗效果及残存病灶范围,隐匿性乳腺癌原发病灶的检测,假体隆胸乳腺癌患者治疗前评估,保乳术后怀疑肿瘤残留以及钼靶、超声及体检不能确诊、病灶表现不明显者。但不具

备 MRI 引导微创活检条件的单位,不建议常规开展乳腺 MRI 检测^[5]。

MRI 引导 VAB 起始于 1997 年,优于 MRI 引导的空芯针活检,但缺少多中心试验结果支持。2006 年 Perlet 等^[7]报道了欧洲多中心试验中位随访 32 个月的结果:52% 的病灶小于 1 cm,成功率为 517/538,且成功率不依赖于病灶大小;组织学证实恶性者占 27%,导管上皮不典型增生者占 3%,良性者占 70%;假阴性率为 0。他们得出的结论是: MRI 引导的 VAB 是 MRI 检出病变的新的微创活检技术,可以避免大多数良性病变的切开活检。

3 微创活检的优势

3.1 微创美观

与乳腺切开活检相比,影像引导的微创活检避免了乳房表面较长的皮肤切口;对腺体的损伤减少,避免了瘢痕或组织变形对钼靶摄片效果的影响。

3.2 降低医疗费用

普查发现的乳腺异常超过 80% 为良性病变;微创活检应用之前,医疗费用总成本的 32% 用于上述良性病变的切开活检。微创活检可使 80% 的患者避免切开活检,从而节省 1/2 ~ 2/3 的费用,特别是超声引导的微创活检可以进一步降低费用^[9-10]。

3.3 降低保乳手术切缘阳性率

乳腺癌患者经微创活检明确诊断,有助于治疗方案的确定,包括手术类型、切口设计,显著降低保乳手术的切缘阳性率,一次完成手术,从而进一步降低医疗费用^[11-12]。

3.4 减少前哨淋巴结活检的应用

乳腺癌前哨淋巴结活检是明确临床腋窝淋巴结阴性患者腋窝淋巴结状况的可靠微创诊断技术。对于临床或超声可疑腋窝淋巴结阳性患者,超声引导的 FNAC 检查的敏感性、特异性和诊断准确率分别为 78.95%、100% 和 83.33%^[13];超声引导 CNB 的敏感性、特异性和诊断准确率可分别达到 90%、100% 和 92%,操作简便,无明显并发症^[14]。术前超声引导的 CNB 或 FNAC 活检阳性患者可以避免前哨淋巴结活检,直接进行腋窝淋巴结清除术,降低治疗费用^[15-16]。

4 微创活检标本诊断

4.1 印片细胞学及冰冻病理诊断

不可触及的 BI-RADS 3 ~ 4 级乳腺实性肿物印片细胞学诊断的敏感性和特异性分别为 90% 和 100%^[17],BI-RADS 3 ~ 4 级的乳腺微小钙化标本的敏感性和特异性均可达 100%^[18],微创活检标本冰冻快速病理检查亦有较高的准

确性^[19]。微创活检标本印片细胞学检查可于活检后快速、准确地提供初步诊断,有助于缓解患者的焦虑情绪。

4.2 常规病理诊断

乳腺微创活检标本病理分析时不应出现多灶性术语,不应评估微创活检标本的切缘状况,必须进行病理与影像学的一致性分析,尽量避免导管上皮非典型增生高估为导管原位癌,所有微创活检标本应常规进行钼靶摄片或超声检查^[5]。病理检查应结合钼靶、超声、MRI 对乳腺原发癌灶的预后大小(prognosti)和总体大小(overall size)进行最佳评估,并分别报告。总体大小包括浸润性癌和导管内癌,决定局部治疗方式;预后大小仅指浸润性癌的最大范围,用于分期和预后^[5]。

5 微创活检预后及预测指标测定

乳腺微创活检除了进行准确的组织学诊断以外,微创活检标本的预后及预测指标检测在某些情况下尤为重要,如新辅助化疗、新辅助内分泌治疗及新辅助分子靶向治疗的方案确定及疗效评估^[20]。众多研究表明微创活检标本与切开活检标本检测 ER、PR、HER-2 等指标具有高度相关性和一致性,可用于指导整个治疗方案的确定^[20-24]。第二届国际乳腺癌共识会及 ASCO2007 肿瘤标志物指南都推荐对影像检查发现的乳腺癌微创活检标本常规检测 ER、PR、HER-2。

6 微创活检的低估率

乳腺微创活检具有较高的准确性,但在高危病变时仍存在一定的低估率。相关“高危”病变及其低估率分别为导管上皮不典型增生 31%,小叶上皮不典型增生 16%,小叶原位癌 25%^[25],微创活检标本诊断不明确(B3) 34%^[26],导管内癌 22.8%^[27],导管内乳头状瘤伴不典型性增生 37.5%~67%^[28-29],放射性瘢痕 37%^[30],影像学与组织学诊断不一致 17.6%^[31]。

上述研究结果同时显示,临床及影像学指标不能有效区分低估患者与非低估患者,微创活检病理组织学显示“高危”病变需行切开活检^[5,25-31]。目前尚无微创活检切除组织量的一致性意见,VAB 低估率显著低于 CNB,但其只是降低而不是免除低估率,尚无足够证据支持其能替代切除活检。

7 微创活检的安全性

7.1 上皮移位

微创活检对乳腺组织的损伤可以导致乳腺上皮的移位。乳腺组织内导管内癌(DCIS)移位易误诊为浸润性癌;区域淋巴结内 DCIS 移位可使前哨淋巴结阳性;良性上皮移位将造成前哨淋巴结假阳性。

乳腺组织内上皮移位的组织学表现为乳腺实质内人为腔隙内或血管淋巴管内上皮组织碎片,伴有出血、脂肪坏死、炎症、充满含铁血黄素的巨噬细胞或肉芽组织。乳腺组织内上皮移位多发生于微创活检与随后手术间隔较短时,可增加随后手术切除标本诊断的困难,包括确定肿瘤大小、切缘、有无浸润及血管淋巴管侵犯^[32]。对连续收治的 28 例 DCIS 行真空辅助活检后发现 2 例良性上皮移位到活检残腔的肉芽组织内(7%),未发现恶性上皮移位,表明乳腺真空辅助活检后上皮移位并不常见^[33-34]。

对 53 例上皮移位的研究显示,除 3 例外,上皮移位均与 1 个或多个乳头状病变相关,包括单纯的导管内乳头状瘤、DCIS 侵犯导管内乳头状瘤、微乳头状 DCIS 及浸润性癌;发生上皮移位的原因还包括黏液腺癌及囊性病变^[35]。乳腺内上皮移位的生物学和临床重要性需要长期随访^[36]。

7.2 针道种植

乳腺微创活检针道种植及其对预后的影响一直受到关注,既往认为空芯针活检后针道种植少见,实际上空芯针活检后针道种植的可能性可能远大于预期。Uematsu 对 207 例空芯针活检后无标本残留的空芯针冲洗液进行细胞学检查,结果发现 65% 的病例有阳性细胞^[37];尽管其临床意义值得商榷,保留乳房手术患者如不切除针道或给予放射治疗,理论上仍存在局部复发的危险性。

对 325 例乳腺癌患者空芯针活检的 325 个针道的组织学检查发现 114 个针道种植,表明空芯针活检针道种植较为常见。进一步的研究发现,针道种植的阳性率与空芯针活检及手术时间间隔相关:小于 15 d、15~28 d、大于 28 d 针道种植的阳性率分别为 42%、37% 和 15%,表明针道内种植的癌细胞难以成活^[38]。对空芯针活检 189 例、未行活检 530 例保乳治疗患者(两组患者均衡)分别中位随访 78 和 71 个月,术前空芯针活检对接受保乳手术加放射治疗患者的局部复发和总生存均无显著影响^[39]。

空芯针活检需要多次进/出肿瘤和邻近乳腺组织可能是针道种植的主要原因。真空辅助活检由于只需一次进/出针、原位旋切并有负压吸引,针道种植的可能性应该小于空芯针活检。对 21 例 DCIS 和 10 例浸润性导管癌真空辅助活检针道的组织学检查未发现针道内癌细胞种植,2 例良性上皮种植与手术时间较长相关。遵循治疗指南,真空辅助活检后针道种植应该不具临床重要性^[40]。

8 结语

对于临床可触及和临床不可触但影像检查能发现的乳腺病变,影像引导的乳腺 CNB、VAB 可以提供微创、准确、安全的组织学诊断;微创活检能明确诊断乳腺癌,有助于治疗方案的确定,显著降低保乳手术的切缘阳性率,一次

完成手术,降低医疗费用^[41-42]。影像引导的微创活检具有降低乳腺病变低估率、能避免多次穿刺和减少上皮移位^[43]等优点,已成为替代切开活检的可靠诊断技术^[44],并逐渐成为最好的切开活检方式^[45]。2005 年的第二届国际乳腺癌共识会上,学者们达成共识:乳腺微创活检技术是影像发现乳腺异常的首选和最佳活检技术,适用于所有影像发现的乳腺病变;现代乳腺医学的一个主要目标就是减少手术切开活检用于乳腺良性病变的诊断^[5]。

【关键词】 乳腺;活组织检查;超声

【中图分类号】 R655.8 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Massood S. Fine needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions//Schmidt W, ed. Cytolopathology annual 1993. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:33-63.
- [2] Duijm L E, Groenewoud J H, Roumen R M, *et al.* A decade of breast cancer screening in The Netherlands: trends in the preoperative diagnosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 106:113-119.
- [3] de Lucena C E, Dos Santos Júnior J L, de Lima Resende C A, *et al.* Ultrasound-guided core needle biopsy of breast masses: How many cores are necessary to diagnose cancer? *J Clin Ultrasound*, 2007, 35:363-366.
- [4] Tonegutti M, Girardi V. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 268 nonpalpable lesions. *Radiol Med (Torino)*, 2008, 113:65-75.
- [5] Silverstein M J, Lagios M D, Recht A, *et al.* Imagine-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg*, 2005, 201:586-597.
- [6] Robin A, Wilson M. Ultrasound-guided breast biopsy. *Eur J Cancer*, 2006, 4:31-32.
- [7] Nakano S, Sakamoto H, Ohtsuka M, *et al.* Evaluation and indications of ultrasound-guided vacuum-assisted core needle breast biopsy. *Breast Cancer*, 2007, 14:292-296.
- [8] Perlet C, Heywang kobrunner S H, Heinig A, *et al.* Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer*, 2006, 106:982-990.
- [9] Rubin E, Mennemeyer S T, Desmond R A, *et al.* Reducing the cost of diagnosis of breast carcinoma: impact of ultrasound and imaging-guided biopsies on a clinical breast practice. *Cancer*, 2001, 91:324-332.
- [10] Hatmaker A R, Donahue R M, Tarpley J L, *et al.* Cost-effective use of breast biopsy techniques in a veterans health care system. *Am J Surg*, 2006, 192:37-41.
- [11] Sigal Zafrani B, Muller K, El Khoury C, *et al.* Vacuum-assisted large-core needle biopsy (VLNB) improves the management of patients with breast microcalcifications - analysis of 1009 cases. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34:377-381.
- [12] Dillon M F, Maguire A A, McDermott E W, *et al.* Needle core biopsy characteristics identify patients at risk of compromised margins in breast conservation surgery. *Mod Pathol*, 2008, 21:39-45.
- [13] Popli M B, Sahoo M, Mehrotra N, *et al.* Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australas Radiol*, 2006, 50:122-126.
- [14] Topal U, Punar S, Ta? delen I, *et al.* Role of ultrasound-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Eur J Radiol*, 2005, 56:382-385.
- [15] Genta F, Zanon E, Camanni M, *et al.* Cost-accuracy ratio analysis in breast cancer patients undergoing ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, sentinel node biopsy, and frozen section of node. *World J Surg*, 2007, 31:1155-1163.
- [16] Zhang Z, Wang Y, Yang G, *et al.* Fine-needle aspiration cytology for the evaluation of palpable axillary lymph nodes before sentinel node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Cancer*, 2008, 6:129-130.
- [17] Oikonomou V, Fotou M, Zagouri F, *et al.* Imprint cytology of vacuum-assisted breast biopsy specimens: a rapid diagnostic tool in non-palpable solid lesions. *Cytopathology*, 2007, 22 [Epub ahead of print].
- [18] Fotou M, Oikonomou V, Zagouri F, *et al.* Imprint cytology on microcalcifications excised by vacuum-assisted breast biopsy: A rapid preliminary diagnosis. *World J Surg Oncol*, 2007, 5:40.
- [19] Mueller Holzner E, Frede T, Daniaux M, *et al.* Ultrasound-guided core needle biopsy of the breast: does frozen section give an accurate diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 106:399-406.
- [20] Rakha E A, Ellis I O. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol*, 2007, 60:1300-1306.

- [21] Wood B, Junckerstorff R, Sterrett G, *et al.* A comparison of immunohistochemical staining for oestrogen receptor, progesterone receptor and HER-2 in breast core biopsies and subsequent excisions. *Pathology*, 2007, 39:391 – 395.
- [22] Hodi Z, Chakrabarti J, Lee A H, *et al.* The reliability of assessment of oestrogen receptor expression on needle core biopsy specimens of invasive carcinomas of the breast. *J Clin Pathol*, 2007, 60:299 – 302.
- [23] Ozdemir A, Voyvoda N K, Gultekin S, *et al.* Can core biopsy be used instead of surgical biopsy in the diagnosis and prognostic factor analysis of breast carcinoma? *Clin Breast Cancer*, 2007, 7:791 – 795.
- [24] 李玉阳, 洪凡真, 王永胜, 等. Mammotome 在早期乳腺癌原发肿瘤诊断中的应用. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14: 706 – 707.
- [25] Margenthaler J A, Duke D, Monsees B S, *et al.* Correlation between core biopsy and excisional biopsy in breast high-risk lesions. *Am J Surg*, 2006, 192:534 – 537.
- [26] Lieske B, Ravichandran D, Alvi A, *et al.* Screen-detected breast lesions with an indeterminate (B3) core needle biopsy should be excised. *Eur J Surg Oncol*, 2007, [Epub ahead of print].
- [27] Houssami N, Ciatto S, Ellis I, *et al.* Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. *Cancer*, 2007, 109:487 – 495.
- [28] Sydnor M K, Wilson J D, Hijaz T A, *et al.* Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. *Radiology*, 2007, 242:58 – 62.
- [29] Kil W H, Cho E Y, Kim J H, *et al.* Is surgical excision necessary in benign papillary lesions initially diagnosed at core biopsy? *Breast*, 2008, 17:258 – 262.
- [30] López Medina A, Cintora E, Múgica B, *et al.* Radial scars diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: surgical biopsy findings. *Eur Radiol*, 2006, 16:1803 – 1810.
- [31] Kim M J, Kim E K, Park S Y, *et al.* Imaging-histologic discordance at sonographically guided percutaneous biopsy of breast lesions. *Eur J Radiol*, 2008, 65:163 – 169.
- [32] Phelan S, O'Doherty A, Hill A, *et al.* Epithelial displacement during breast needle core biopsy causes diagnostic difficulties in subsequent surgical excision specimens. *J Clin Pathol*, 2007, 60:373 – 376.
- [33] Parker S H, Klaus A J, McWey P J, *et al.* Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy using a hand-held device. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 177:405 – 408.
- [34] Liberman L, Vuolo M, Dershaw D D, *et al.* Epithelial displacement after stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 172:677 – 681.
- [35] Nagi C, Bleiweiss I, Jaffer S. Epithelial displacement in breast lesions: a papillary phenomenon. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129:1465 – 1469.
- [36] Youngson B J, Liberman L, Rosen P P. Displacement of carcinomatous epithelium in surgical breast specimens following stereotaxic core biopsy. *Am J Clin Pathol*, 1995, 103:598 – 602.
- [37] Uematsu T, Kasami M. Risk of needle tract seeding of breast cancer: cytological results derived from core wash material. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110:51 – 55.
- [38] Diaz L K, Wiley E L. Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsies of the breast? *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 173:1303.
- [39] Fitzal F, Sporn E P, Draxler W, *et al.* Preoperative core needle biopsy does not increase local recurrence rate in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 97:9 – 15.
- [40] Michalopoulos NV, Zagouri F, Sargentanis T N, *et al.* Needle tract seeding after vacuum-assisted breast biopsy. *Acta Radiol*, 2008, 49:267 – 270.
- [41] Youk J H, Kim E K, Kim M J, *et al.* Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2420 cases with long-term follow-up. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190:202 – 207.
- [42] Fahrback K, Sledge I, Cella C, *et al.* A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2006, 274:63 – 73.
- [43] Parker SH, Klaus AJ, McWey PJ, *et al.* Sonographically guided directional vacuum – assisted breast biopsy using a hand-held device. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 177:405 – 408.
- [44] Meyer JE, Smith DN, Lester SC, *et al.* Large – core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *JAMA*, 1999, 281: 1638 – 1641.
- [45] International Breast Cancer Consensus Conference. Image – detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg*, 2001, 193:297 – 302.

(收稿日期:2008-07-25)

(本文编辑:范林军)

王永胜. 乳腺病变微创活检进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2008, 2(4):387 – 393.