

· 综述 ·

空芯针活组织检查术后乳腺癌细胞针道种植的研究进展

董建宇 延艳 刘民锋 郭昭泽 郭婧昀 叶长生

【摘要】 空芯针活组织检查在乳腺疾病的诊断中已得到广泛应用。在活组织检查过程中可能出现肿瘤细胞针道种植,进而影响患者预后。笔者就乳腺空芯针穿刺活组织检查术后肿瘤细胞针道种植的发生率、相关影响因素及针道种植对患者局部复发和 OS 的影响进行简要综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 肿瘤种植; 活组织检查

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

乳腺癌是全世界女性发病率最高的恶性肿瘤^[1]。在中国,乳腺癌也已经成为女性最常见的恶性肿瘤^[2-3]。乳腺癌的诊断有赖于病理组织学检查,病理标本可以通过多种手术方法获得,包括细针穿刺活组织检查(fine needle aspiration, FNA),空芯针活组织检查(core needle biopsy, CNB)和开放手术活组织检查。

随着乳腺癌筛查的广泛开展,越来越多的早期病变被发现,部分早期病变只在影像学下有异常表现,临床查体不可扪及,确诊需要影像学引导下活组织检查。相比较于 FNA 和开放手术活组织检查,CNB 可以在影像学引导下准确取材,并且能获取足够量手术标本,手术创伤小、时间短,目前已成为乳腺癌术前活组织检查的主要方法。临床研究均已证实,影像学引导下 CNB 敏感度 97%,特异度 92%~99%,与开放手术活组织检查相比无显著性差异^[4]。然而,对于任何经皮 CNB,肿瘤细胞针道种植一直以来都是医师和患者共同关注的问题,沿活组织检查穿刺针道肿瘤复发在胰腺、前列腺、肝脏和肺脏均有文献报道^[5-8],在乳腺癌方面国内外也有一些个案报道和临床研究。笔者就乳腺癌 CNB 术后肿瘤细胞针道种植的相关问题作一综述。

一、乳腺癌细胞针道种植的判断标准

有关乳腺癌细胞针道种植的研究最早可以追溯到 1954 年^[9],60 年来研究者们对于乳腺癌细胞针道种植的概念有着不同的理解,在临床研究中存在着不同的评价标准。部分研究者以乳腺癌术后的局部复发推论存在针道种植,这种方法是不够科学和严谨的。Diaz 等^[10]在 1999 年对乳腺癌细胞针道种植的判断标准作了相对严谨的阐述:(1)将穿刺活组织检查针道制作成连续的病理切片,在形态学上,穿刺针道上可以发现瘢痕组织、成纤维组织、肉芽组织增生、异物巨细胞反应、脂肪坏死或组织出血;(2)在穿刺针道内或紧邻穿刺针道,可以发现单个肿瘤细胞、细胞团或者组织碎

片,在形态学上与原发肿瘤保持一致;(3)移位的细胞或者组织碎片相对独立,周围无基底膜和乳腺间质包绕。近年来开展的相关临床研究大多参照 Diaz 等人设立的标准。

二、CNB 术后针道种植的发生率

近 20 年来,在国外有关乳腺癌细胞穿刺针道种植有很多个案报道和临床研究,但目前尚缺乏随机对照多中心研究,在国内也少有相关研究报道^[11-13]。

Harter 等^[11]在 1992 年报道了 1 例 67 岁乳腺黏液癌患者,采用 14G 空芯针进行穿刺活组织检查,术后 14 d 患者接受保留乳房手术治疗,术中切除穿刺针道,显微镜下可以发现穿刺针道内大量乳腺黏液癌病灶。1995 年 Youngson 等^[14]报道了一项单中心回顾性研究结果,43 例乳腺癌患者乳腺大体标本下有 12 例出现原发肿瘤区域外的孤立肿瘤组织碎片,针道种植率为 28%,由于该项研究并未明确孤立肿瘤组织片段是否在穿刺针道上,所以实际针道种植率可能低于 28%。1999 年 Diaz 等^[10]报道,352 例患者总体针道种植率为 32%,在发生乳腺癌细胞针道种植的病例中,67% 的患者发现为单个肿瘤细胞或者细胞团,33% 的患者发现为组织碎片。2000 年 Stoller 等^[15]报道了 89 例患者的研究结果,术后有 2 例患者穿刺点处皮肤发现肿瘤细胞,针道种植率为 2.2%。2002 年 Chen 等^[16]对 551 例患者资料进行回顾性分析,所有患者在接受 CNB 后行保留乳房手术,术后常规放射治疗,平均随访 4.9 年,局部复发率为 6.9%,这项研究以术后局部复发来推测肿瘤种植转移,实际上高估了针道种植的发生率。采用相似的研究方法,2002 年 Knight 等^[17]报道 398 例患者平均随访 29.7 个月的研究结果,术后局部复发率为 3.77%,研究中同样用局部复发率来推测针道种植率。2006 年 Fitzal 等^[18]对维也纳总医院 719 例行保留乳房手术联合术后放射治疗的患者资料进行回顾性分析,其中 189 例患者行 CNB,平均随访 78 个月,局部复发率为 1.1%,530 例患者行开放手术活组织检查,平均随访 71 个月,局部复发率为 2.1%,两组患者局部复发率和总生存率均无明显差别。

在中国,针对乳腺癌细胞针道种植,也有相关文献和报道。魏建南等^[19]于 2012 年报道 1 例乳腺 X 线立体定位真空辅助活组织检查术患者,活组织检查术后 2 d 行乳腺癌改

良根治术,病理检查发现活组织检查穿刺口周围皮肤真皮浅层少量癌细胞团。任重阳等^[20]报道了一项前瞻性研究结果,将214例已经接受真空辅助 CNB 的患者进行分组,直接手术组 94 例,新辅助化疗组 120 例,研究发现两组发生乳腺癌细胞针道种植的概率分别为 3.2% 和 0.8%,总体发生率为 1.9%。该研究对于乳腺癌细胞针道种植的判断方法接近于 Diaz 等制定的标准,从手术标本中独立分离出穿刺针道,并在针道组织内发现非典型性、可疑恶性和恶性细胞,但该研究并未强调发现的恶性肿瘤细胞与原发肿瘤在组织形态学上是否有一致性以及是否相对独立,不能除外多发病灶等可能,在一定程度上可能会高估针道种植率。

三、乳腺癌细胞针道种植相关因素分析

CNB 包括影像学引导和非影像学引导,活组织检查装置包括真空辅助活组织检查系统(vacuum-assisted breast biopsy, VABB)和弹射式活组织检查枪。穿刺针的大小有 8G、11G、14G 等。VABB 由旋切刀和真空抽吸泵两大装置组成,可以通过对乳腺可疑病灶进行重复切割,实现一次穿刺、多次取材,从而避免了多次穿刺造成的乳腺组织损伤。真空抽吸装置可以及时将组织碎片和术中出血吸出,理论上降低了乳腺癌细胞针道种植的概率。活组织检查方法的不同、穿刺针粗细的不同以及肿瘤本身性质的不同都可能影响肿瘤针道种植率。

Diaz 等^[10]据根 CNB 至乳腺癌手术间隔时间的不同将 352 例患者分成 3 组,0~14 d 组 158 例、15~28 d 组 121 例、28 d 以上组 73 例,其中 325 例患者可以分离出穿刺针道,0~14 d 组 151 例、15~28 d 组 110 例、28 d 以上组 64 例,3 组患者中发生乳腺癌细胞针道种植者分别为 66 例、37 例和 11 例,针道种植率分别为 42%、31% 和 15%,针道种植率随着间隔时间的延长呈现下降的趋势,各组间的差异具有统计学意义。在该研究中,针道种植率的计算是以各组中发生乳腺癌细胞针道种植的患者数量除以入组患者数量,未考虑不能分离出穿刺针道的这部分患者对发生率的影响,例如,在 0~14 d 组中,7 例未能分离出穿刺针道的患者中可能部分患者存在针道种植,乳腺癌细胞针道种植实际发生率可能略高于 42%,但整体来讲,这种偏倚不影响针道种植率随间隔时间的延长而下降的变化趋势。任重阳等^[20]虽然也对间隔时间进行了相关研究,发现 VABB 后直接手术组针道种植率为 3.2%,新辅助化疗组为 0.8%,虽然从结论上和 Diaz 等的研究保持一致,但新辅助化疗组患者接受了术前化疗,理论上可能会降低针道种植的发生,0.8% 可能低估了这组患者发现针道种植的概率。Diaz 等^[10]同时还对其他可能影响肿瘤细胞针道种植的因素进行了分析,发现虽然 VABB 组针道种植率低于弹射式活组织检查枪组,但两组间差异无统计学意义,同时发现原发肿瘤的大小对针道种植率也无影响。

四、乳腺癌细胞针道种植与预后的关系

Knight 等^[17]将 398 例患者按活组织检查方式进行分组:

X 线立体定位活组织检查组 297 例,钢丝定位活组织检查组 101 例,患者活组织检查后均行保留乳房手术治疗,平均随访 29.7 个月,局部复发率分别为 3.7% 和 3.96%,两组间差异无统计学意义。Chen 等^[16]报道 551 例患者中,X 线立体定位活组织检查组 86 例、钢丝定位活组织检查组 242 例、开放手术活组织检查组 223 例,平均随访 4.9 年,局部复发率分别为 2.3%、5.4% 和 10.3%,X 线立体定位活组织检查组与钢丝定位组差异无统计学意义,但低于开放手术活组织检查组。分析 Chen 等研究的原始数据,3 组患者在入组时基线资料存在差异,开放手术组肿瘤更大、分期更晚,这可能导致术后局部复发率增高,因此该项研究有一定偏倚。Liebens 等^[21]对 1900 年至 2008 年间 5 369 例行 CNB 乳腺癌患者资料进行系统性回顾分析,对其中 667 例能够分离出穿刺针道,采用相同的研究方法对患者进行分析,发现 150 例患者存在乳腺癌细胞针道种植,占 22%,在该研究中,liebens 等对其中 4 项有关 CNB 术后局部复发率的研究进行单独分析,共纳入 1 885 例患者,其中术前接受 CNB 组 863 例,开放活组织检查组 1 022 例,所有患者均接受保留乳房手术治疗和术后放射治疗,两组间乳腺癌术后局部复发率差异无统计学意义。Fitzal 等^[18]回顾性分析 719 例 I 期和 II 期乳腺癌患者临床资料,其中术前接受 CNB 组 189 例,未行 CNB 组 530 例,所有患者接受保留乳房手术治疗和术后放射治疗,两组患者间年龄、组织学分级、病理学分期、ER 表达及术后辅助治疗差异无统计学意义,CNB 组术后平均随访 78 个月,乳腺癌局部复发率为 1.1%,术前未行 CNB 组术后平均随访 71 个月,乳腺癌局部复发率为 2.1%,两组间差异无统计学意义,同时研究发现术前 CNB 并不降低患者术后 OS。Zhang 等^[22]的研究也提示目前现有的证据证明 CNB 并不增加乳腺癌远处转移的机会。

五、讨论

FNA 是最早开展的乳腺穿刺活组织检查技术,但 FNA 只能从细胞水平对乳腺病变进行评价,取材量少,诊断结果假阴性率高,从 20 世纪 90 年代开始,逐渐由 CNB 取代。在 CNB 过程中,14G 活组织检查针每次可以取样约 40 mg 组织,11G 活组织检查针每次可以取样重量约 100 mg,8G 活组织检查针每次可取样 250~310 mg 组织,充足的标本量大大降低了假阴性率,提高了诊断的敏感度和特异度^[23]。目前在美国,有超过 70% 的乳腺癌患者通过穿刺活组织检查方法确诊^[24-25],在英国则有 95% 患者通过穿刺活组织检查方法确诊^[26]。

CNB 是否会出现乳腺癌细胞穿刺针道种植一直以来都是患者较为关心的问题,基于对这种风险的担心,部分患者拒绝行术前 CNB,要求行术中冰冻切片检查,这给临床工作带来了一定的不便:(1)部分病变术中冰冻难以诊断,需要行石蜡切片甚至免疫组织化学染色检查,这种情况下往往手术需要推迟;(2)术中冰冻等待时间长,延长患者全身麻醉的时间;(3)术中冰冻检查准确性非 100%,诊断结果可能和

石蜡病理不一致等。术前进行 CNB 有着巨大的优势:(1)部分病灶临床查体阴性,只在影像学上有异常表现,如乳腺钙化灶、结构扭曲和非对称致密影,非影像引导下 CNB 难以准确找到病灶并进行准确活组织检查^[27];(2)可以保障充分的时间进行病理诊断,对非典型病例和良恶性难以鉴别的病例可以行免疫组织化学染色等方法协助诊断;(3)术前 CNB 可以明确病理类型和分子分型,医师和患者可以有充分时间讨论具体的手术方式;(4)部分不能手术的患者需要接受新辅助治疗,可以根据 CNB 病理结果制定适宜治疗方案,并监测治疗效果。

从既往病例报道和临床研究的结果看, CNB 术后出现针道种植是确实存在的,各个临床研究报道的针道种植率差异较大,从 1.9%~32% 不等。这些差异受研究方法、观察指标、患者接受的综合治疗等一系列因素的影响,有些结论并不能够准确反映乳腺癌细胞针道种植的真实水平。Youngson 等^[14]以原发肿瘤区域外的孤立肿瘤组织碎片的出现率计为针道种植发生率,结果为 28%,实际上,患者在手术中需要局部浸润麻醉,麻醉时使用的 25G 针头也可能导致针道种植转移,研究结论实际上高估了 CNB 针道种植的发生率。

既然 CNB 术后针道种植是存在的,那么针道种植是否会影响患者预后呢? Stoller 等^[15-18]的研究发现, CNB 患者术后局部复发率为 1.1%~6.9%。引起乳腺癌术后局部复发的相关因素较多,包括保留乳房手术过程中未完全切除多中心病灶、保留乳房手术中未检测出的阳性切缘、独立于原发肿瘤的第二原发癌、CNB 针道种植等等。因此,上述研究者的研究数据实际上高估了 CNB 所导致的术后局部复发的概率。从 Diaz 的研究可以发现,乳腺癌细胞的针道种植不一定会导致最终临床不良事件的出现,随着活组织检查至手术时间间隔的延长,针道种植率逐渐下降,在一定程度上说明种植在穿刺针道内的乳腺癌细胞大多不能存活,这可能与机体的免疫杀伤相关。Hu 等^[28]利用 RT-PCR 方法对活组织检查前后外周血中循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)进行研究,发现 FNA 后部分患者外周血 CTC 数量增加,然而 CTC 数量的增加并不意味着远处转移的发生。Schirmacher 等^[29]的动物实验也发现,只有 0.01% 的 CTC 可以定植并发展成为肿瘤。从目前的研究结果看,与传统手术相比, CNB 并不增加患者术后局部复发的概率,也没有证据显示其会影响患者的总生存率。

为降低 CNB 术后乳腺癌细胞针道种植, Chao 等^[13]建议手术时完整切除活组织检查针道,这种方法理论上可以降低针道种植对患者预后的影响,但在某些情况下,这种方法却是难以实现的,例如在 X 线立体定位活组织检查术中,穿刺针道平行于胸壁,穿刺点往往与原发肿瘤相隔较远,并且不在同一个象限内,在行保留乳房手术时,为了美观的考虑,往往很难完全切除活组织检查针道。既往研究表明保留乳房手术的患者,如果接受术后放射治疗,针道种植转移大大降

低。以上研究可以给外科医师一些提示,如果患者需要接受术后放射治疗,那么手术时可以不必要完全切除穿刺针道,如果患者不能接受术后放射治疗,则手术需相对积极;从另外一个角度考虑,如果患者在乳腺癌手术过程中不能够完全切除穿刺针道,为了降低术后局部复发风险,建议患者术后接受局部放射治疗。

CNB 在临床上应用越来越广泛,但开放手术活组织检查仍占有一定的比例,选择开放手术主要有以下原因:(1)术前影像学评价考虑良性病变可能性大,患者不希望接受二次手术,可以行开放手术活组织检查,如为良性,一次手术即可达到治疗目的;(2)可触及肿物,肿物较小,临床上高度考虑恶性病变可能,可行开放活组织检查,行术中冰冻病理检查,如为恶性可直接行根治性手术;(3)部分病变只在 X 线或者 MRI 下有异常表现,患者不能负担高昂手术费用,可以在 X 线或者 MRI 引导下置入定位导丝,行开放手术活组织检查。选择 CNB 还是开放手术活组织检查需要患者和医师根据实际情况认真讨论,从患者的角度出发选择一种对患者最为有利的活组织检查方式。

综上所述,近 20 年来针对 CNB 术后针道种植开展的相关研究有限,入组的病例较少,个案报道和回顾性分析较多,缺少大样本随机对照研究。既往的研究表明, CNB 术后存在针道种植,但针道种植不增加乳腺癌术后局部复发率,也不影响患者总生存。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [EB/OL]. [2015-07-25]. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- [3] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):e279-289.
- [4] Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP, et al. Core needle and open surgical biopsy for diagnosis of breast lesions: an update to the 2009 report [EB/OL]. [2015-07-25]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068510/pdf/PubMedHealth_PMH0068510.pdf
- [5] Volanis D, Neal DE, Warren AY, et al. Incidence of needle-tract seeding following prostate biopsy for suspected cancer: a review of the literature [J]. BJU Int, 2015, 115(5):698-704.
- [6] Silva MA, Hegab B, Hyde C, et al. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Gut, 2008, 57(11):1592-1596.
- [7] Kosugi C, Furuse J, Ishii H, et al. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma and pancreatic carcinoma after ultrasound-guided percutaneous puncture: clinical and pathologic characteristics and the treatment of needle tract implantation [J]. World J Surg, 2004, 28(1):29-32.
- [8] Mu F, Liu SP, Zhou XL, et al. Prevention of needle-tract seeding by

- two-step freezing after lung cancer biopsy [J]. *Pathol Oncol Res*, 2013, 19(3):447-450.
- [9] Robbins GF, Brothers JH, Eberhart WF, et al. Is aspiration biopsy of breast cancer dangerous to the patient? [J]. *Cancer*, 1954, 7(4): 774-778.
- [10] Diaz LK, Wiley EL, Venta LA. Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast? [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 173(5):1303-1313.
- [11] Harter LP, Curtis JS, Ponto G, et al. Malignant seeding of the needle track during stereotactic core needle breast biopsy [J]. *Radiology*, 1992, 185(3):713-714.
- [12] Kawasaki T, Ishida M, Tada T, et al. Well-differentiated neuroendocrine tumor of the breast with recurrence due to needle tract seeding [J]. *Virchows Arch*, 2015, 466(4):479-481.
- [13] Chao C, Torosian MH, Boraas MC, et al. Local recurrence of breast cancer in the stereotactic core needle biopsy site: case reports and review of the literature [J]. *Breast J*, 2001, 7(2):124-127.
- [14] Youngson BJ, Liberman L, Rosen PP. Displacement of carcinomatous epithelium in surgical breast specimens following stereotactic core biopsy [J]. *Am J Clin Pathol*, 1995, 103(5):598-602.
- [15] Stoler A, Skinner J, Levine EA. A prospective study of seeding of the skin after core biopsy of the breast [J]. *Am J Surg*, 2000, 180(2): 104-107.
- [16] Chen AM, Haffty BG, Lee CH. Local recurrence of breast cancer after breast conservation therapy in patients examined by means of stereotactic core-needle biopsy [J]. *Radiology*, 2002, 225(3): 707-712.
- [17] Knight R, Horiuchi K, Parker SH, et al. Risk of needle-track seeding after diagnostic image-guided core needle biopsy in breast cancer [J]. *JSLS*, 2002, 6(3):207-209.
- [18] Fitzal F, Sporn EP, Draxler W, et al. Preoperative core needle biopsy does not increase local recurrence rate in breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 97(1):9-15.
- [19] 魏建南,傅建民,石剑. 乳腺 X 线立体定位真空辅助活检术后癌细胞针道种植 1 例[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(5):581.
- [20] 任重阳,廖宁,张国淳,等. 乳腺真空辅助旋切系统活检后乳腺癌患者针道转移的几率[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(7): 1016-1019.
- [21] Liebens F, Carly B, Cusumano P, et al. Breast cancer seeding associated with core needle biopsies: a systematic review [J]. *Maturitas*, 2009, 62(2):113-123.
- [22] Zhang YJ, Wei L, Li J, et al. Status quo and development trend of breast biopsy technology [J]. *Gland Surg*, 2013, 2(1):15-24.
- [23] Park HL, Hong J. Vacuum-assisted breast biopsy for breast cancer [J]. *Gland Surg*, 2014, 3(2):120-127.
- [24] Gutwein LG, Ang DN, Liu H, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions [J]. *Am J Surg*, 2011, 202(2):127-132.
- [25] Williams RT, Yao K, Stewart AK, et al. Needle versus excisional biopsy for noninvasive and invasive breast cancer: report from the National Cancer Data Base, 2003-2008 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(13):3802-3810.
- [26] O'Flynn EA, Wilson AR, Michell MJ. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art [J]. *Clin Radiol*, 2010, 65(4):259-270.
- [27] Huang ML, Adrada BE, Candelaria R, et al. Stereotactic breast biopsy: pitfalls and pearls [J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2014, 17(1):32-39.
- [28] Hu XC, Chow LW. Fine needle aspiration may shed breast cells into peripheral blood as determined by RT-PCR [J]. *Oncology*, 2000, 59(3):217-222.
- [29] Schirmacher V. Cancer metastasis: experimental approaches, theoretical concepts, and impacts for treatment strategies [J]. *Adv Cancer Res*, 1985, 43:1-73.

(收稿日期:2015-07-29)

(本文编辑:宗贝歌)

董建宇,延艳,刘民锋,等. 空芯针活组织检查术后乳腺癌细胞针道种植的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2016, 10(1):39-42.