

金属标志物在乳腺疾病诊疗中的应用现状及临床推荐

李俊杰 邵志敏

【摘要】 随着影像技术的革新,越来越多的乳腺病灶通过影像立体定位下予以旋切或活检;新的诊疗策略有使更多的患者通过新辅助治疗后接受保留乳房、腋窝的手术,这些情况下金属标志物的使用将有助于靶病灶的影像随访和鉴别、手术或病理取材的定位等。本文首选对金属标志物在乳腺疾病诊疗中的临床价值进行文献整理和综述,并对当前临床实践中金属标志物放置进行总结,以期有助于影像引导下良性靶病灶的精确定位、追踪及后续手术,有助于新辅助治疗患者原发灶和/或淋巴结病灶的疗效评估、手术定位及病理检查准确性。

【关键词】 乳腺疾病; 肿瘤标记, 生物学; 诊断; 治疗学

【中图法分类号】 R655.8 **【文献标志码】** A

随着影像技术的革新,越来越多的乳腺病灶通过影像立体定位下予以旋切或活组织检查(简称活检)^[1]。随着肿瘤药物的进展以及保留乳房、腋窝的可行性提高,越来越多的乳腺癌患者接受了术前新辅助治疗^[2]。无论是影像定位下对靶病灶的旋切或活检,还是新辅助治疗后原发灶的缩小,都在后续手术和随访中对靶病灶的位置评估提出了挑战。金属标志物(clip marker)可在活检残腔内或新辅助治疗前对靶病灶放置金属标志物以标记病灶位置^[3-4]。

早在20多年前,已有学者陆续开始在活检后使用金属标志物,随后文献陆续报道了在超声、X线、乳腺MRI引导下定位活检中放置金属标志物的研究,其临床运用也越来越多^[5-7]。目前在中国乃至全球的很多医学中心,不同型号、类别的金属标志物在各种乳腺良恶性疾病的治疗中被广泛使用。然而,哪些情况下该放置金属标志物却一直没有确切的临床适应证,各中心的临床指征大相径庭,国际上对其具体操作流程或适应证也没有一个详细的规范、指南或共识。

为了更好的规范金属标志物在中国的使用,参考最新的循证医学证据,基于中国乳腺癌诊疗实际情况,笔者首先对金属标志物在乳腺疾病诊疗中的临床价值进行了文献整理和综述,并探讨可行的临床实践方法。

一、金属标志物的临床运用

1. 乳腺良性疾病的微创活检

X线定位下微创活检,通常用于微小钙化的活检和诊断,由于钙化病灶最终石蜡病理可能诊断为恶性肿瘤(浸润性癌,DCIS)或不典型增生,需要进一步的后续手术,因此金属标志物的放置可为后续手术和随访提供更好的信息^[8]。当钙化灶范围比较小时,通过旋切即可能被完整切除而导致

后续的手术无法定位时,活检后放置金属标志物将有很好的提示作用;在不同象限有多个病灶时,需要区分不同病灶,后续随访或手术时可放置不同形状的金属标志物;有时当只有一个位置(轴位或斜位)可以看见病灶,抑或为了后续的采用其他影像学手段进行跟踪和随访时,也可以放置金属标志物;活检前考虑某个病灶可能为恶性,并且患者有保留乳房意愿时,放置金属标志物还可以为后续手术提供更精准的靶病灶定位,有利于保证手术切缘阴性^[9]。

超声定位下微创活检,可通过超声观察血肿的位置予以大致的定位^[10]。如果病灶为恶性需要再手术时,定位的不精确将导致切除更多的乳腺组织,特别当病灶小于5 mm或者为囊性病灶时,微创活检后残腔的血肿不甚明显,难以定位。当多个影像检查均发现相似位置病灶时,因超声最为简便,故临床中多会在其引导下予以活检。有研究者在该情况下旋切后放置金属标志物,并随后进行超声及MRI复查,发现有12.5%的患者超声旋切的病灶(内有金属标志物)与MRI提示的病灶位置不同,这些病灶进行MRI引导下活检有一半最终诊断为乳腺癌^[11]。因此,金属标志物的放置将有助于对不同病灶的区分,也使后续其他影像方式的随访更为便捷和清晰,而且,超声引导活检后放置金属标志物的准确性非常高,平均金属标志物距离病灶仅1.1 mm^[12]。

MRI引导下微创活检用于仅MRI可发现病灶而超声、X线不能发现病灶的情况下,通常需要放置金属标志物,便于后续通过其他影像方式进行随访和定位。

对良性病灶微创活检后予以金属标志物的放置,不仅对临床外科医师在后续手术中靶病灶的定位有着积极的作用,也有助于影像科医师对多病灶的区分和随访,放置金属标志物后可在不同的影像学检查中轻易的找到靶病灶并进行评估。

2. 乳腺癌新辅助治疗

2015版《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识》建议:新辅助化疗前行粗针穿刺活检时放置标志物,对于新辅

助化疗前腋窝淋巴结穿刺为阳性的患者,建议在阳性淋巴结部位放置金属标志物^[13]。

对于原发灶金属标志物的放置,新辅助治疗可以使原发灶缩小,部分疗效好的患者其原发肿瘤可以完全消退,早期的临床研究显示 pCR 约 20%^[14]。目前 HER-2 阳性乳腺癌采用了化疗联合抗 HER-2 治疗后 pCR 更高达 60% 以上^[15],此时无论是临床体检或影像学检查都很难辨认原发病灶的位置,而放置的金属标志物是唯一有指导价值的标志^[16]。金属标志物将有助于影像科医师对肿瘤缓解的评估,有助于肿瘤外科医师术前对肿瘤的定位,对病理科医师也有很好的提示作用,特别是新辅助治疗后全乳切除的标本,如果肿瘤退缩完全,病理科医师难以通过肉眼寻找原发病灶的位置,金属标志物的放置将有助于病理科医师准确定位以及更好的病理诊断和疗效评估^[17]。新辅助治疗的目的之一就是让更多的患者能接受保留乳房手术,通常新辅助治疗后肿瘤的退缩有两种方式,一种是向心性退缩,另一种是非向心性的退缩,即肿瘤退缩呈散在多灶,大体上肿瘤大小可能和新辅助治疗前差别不大,但肿瘤密度有了显著的降低。金属标志物的放置将有助于提高新辅助治疗后保留乳房手术的成功率。Corsi 等^[18]发现对于不能触及肿块的患者进行保留乳房手术,活检时通过 X 线或超声定位下放置金属标志物并在术前予以定位,将有效指导手术切除并降低切缘阳性率,尤其超声定位下放置金属标志物的切缘阴性率达 89.3%,再次切除率从 42% 降低到 10.7%,切除的组织量也更少。MD Anderson 癌症中心的一项研究回顾性分析了 373 例新辅助治疗后接受保留乳房手术的患者,其中 145 例在新辅助治疗前或治疗中放置了金属标志物,中位随访 49 个月,发现放置金属标志物的患者有更好的 5 年局部控制率(98.6% 比 91.7%)^[19]。因此,新辅助治疗前放置金属标志物将有助于病灶定位以及保留乳房手术成功率,更将改善患者预后。有文献提出在新辅助治疗前,空芯针穿刺后随即由超声引导下原发灶放置 UltraClip Tissue 金属标志物,将有助于疗效的影像和病理评估^[20]。

对于腋窝转移淋巴结金属标志物的放置,临床通常采用超声引导下淋巴结穿刺活检以准确评估新辅助治疗前淋巴结状态^[21]。类似于原发灶的退缩,新辅助治疗前淋巴结阳性的患者有 30%~40% 在新辅助治疗后将转为阴性^[22],HER-2 阳性患者接受曲妥珠单抗联合化疗后,淋巴结转阴率更高达 70%^[23]。对于这些淋巴结降期的患者,开展新辅助治疗后前哨淋巴结活检,将有效减少腋窝清扫后上臂水肿的并发症。因此,如何定位并切除新辅助治疗前被确认有转移的淋巴结并评估其治疗后的状态,成为了关键。新辅助治疗前阳性淋巴结金属标志物的放置,将从两个方面提高腋窝手术的准确性。首先,提高阳性淋巴结的手术切除率,如果新辅助治疗前不进行阳性淋巴结的标记,术前不通过标记淋巴结的定位,即便行腋窝清扫手术也将有 21.6% 的患者未能将阳性淋巴结切除,而通过金属标志物标记及术前导

丝定位,切除阳性淋巴结的准确率将上升至 97.3%^[24]。其次,提高新辅助治疗后前哨淋巴结活检的成功率,ACOSOG Z071 试验提示对于临床 N₁ 期患者新辅助治疗后行前哨淋巴结活检,放置金属标志物的患者前哨假阴性率可显著降低至 6.8%^[25]。目前临床推荐新辅助治疗前予以阳性淋巴结金属标志物放置,术前予以金属标志物定位,将有助于阳性淋巴结的手术定位,增加切除率,提高前哨淋巴结活检的准确性。

二、金属标志物放置的准确性

金属标志物放置在预设位置 10 mm 以内通常被认为是准确的、可接受的。2001 年, Rosen 等^[6]回顾性分析了 111 例经 X 线定位活检后放置金属标志物的患者,在放置后随即进行了轴位和斜位的 X 线摄片以评估金属标志物和靶病灶之间的距离。研究发现,56% 的患者金属标志物与靶病灶距离 <5 mm,16% 距离为 6~10 mm,还有 28% 距离 >10 mm;并且在 39 例后续病理提示恶性或不典型增生需再次手术的患者中,有 18 例距离 >10 mm,建议金属标志物放置后即刻进行 X 线摄片以评估位置的准确性^[6]。Margolin 等^[26]比较了 X 线定位下钙化灶活检后采用不同金属标志物放置方式的准确性:119 例患者采用 11G 探针活检和金属标志物放置,109 例患者采用 18G 探针,术中立体定位系统显示两者分别有 97% 和 98% 的金属标志物放置在靶钙化灶 10 mm 内,术后 X 线摄片则发现距离 <10 mm 的分别占 70% 和 63%,距离 <15 mm 的分别占 91% 和 90%。Thomassin-Naggara 等^[27]对 9 项相关研究综合整理发现,71.3% 的金属标志物放置在靶病灶周围 10 mm 内,并认为金属标志物的放置是非常值得信赖,对临床有指导价值的。

三、金属标志物放置的安全性

通常金属标志物的放置是非常安全的,放置的过程一般只需要几分钟,操作简单,并不会增加感染等手术并发症。然而也有文献报道了极少数患者可能出现对金属标志物的过敏反应^[28]。另外,现有的一些金属标志物产品会加入胶原、凝胶等嵌入材料包裹,以利于止血或增加后期超声及 MRI 的显影,这些嵌入材料的使用也可能引起部分的过敏反应。一旦发生过敏反应,建议在影像定位下取出该金属标志物。有文献指出,放置金属标志物后 MRI 检测时局部会出现一定的伪影^[29]。部分金属标志物在后续 X 线检测中可能被误认为新的微小钙化灶,从而干扰影像科医师读片,故建议所有金属标志物的放置均需详细写入病史,并在每次影像诊断前告知影像科医师^[30]。文献报道,含胶原成分的金属标志物在后期病理检测中可能被诊断为淀粉样变^[31],<5% 的病例 2~3 mm 的金属标志物在术中遗失^[32],这些都是临床医师需要关注的。

金属标志物放置后出现最多的问题是金属标志物本身的移位,特别是在影像引导下真空旋切活检后。Esserman 等^[33]总结了可能导致移位的几个原因:(1)According 效应,影像引导下活检时,乳腺组织及脂肪组织都处在相对压缩的状

态,放置金属标志物后组织恢复到原先状态,金属标志物就有可能伴随着压缩的反方向发生移位;(2)脂肪组织内移位,由于脂肪组织相对疏松,金属标志物也可能并未置入活检残腔或靶病灶内(新辅助前原发灶或淋巴结),而仅置于脂肪组织内,导致后期移位;(3)渗出或水肿,手术残腔内的渗出或出血以及随后的水肿形成,都会导致金属标志物位置的偏移,特别是手术残腔比较大时更容易出现移位;(4)乳腺本身的变化,新辅助治疗后,肿瘤退缩导致原先瘤内金属标志物在新辅助前后X线摄片上位置不同,或放置金属标志物后患者又接受了乳腺其他病灶的象限切除或肿瘤整形手术导致金属标志物位置改变等。对以上这些可能导致移位的原因,临床医师需要给予密切的关注,有助于在后续手术或随访中予以准确评估。降低金属标志物移位的措施包括:放置金属标志物后立即进行轴位和斜位X线摄片以确认金属标志物位置,而非仅通过立体影像定位下的局部影像图片;先适当放松乳腺组织,再释放金属标志物,特别在X线定位活检时;一旦发现移位,需详细记录病史,并在后续手术前进行准确的导丝定位。

四、金属标志物放置的临床实践推荐

根据现有的循证医学数据,当前临床实践中金属标志物放置的适用范围如下。

(1)X线引导下钙化灶旋切时,钙化灶较小可被完整旋切时,建议旋切后放置金属标志物以便随访或病理结果恶性时后续手术定位;病灶仅在轴位或斜位片可见时,放置金属标志物有利于后续的影像随访;多病灶存在时,建议不同病灶旋切后放置不同形状的金属标志物,便于后续随访以及某病灶病理结果恶性时手术定位;当X线提示病灶与其他影像学提示病灶位置接近,需鉴别是否是同一病灶时,建议放置金属标志物;需后续进行MRI随访或评估时可放置金属标志物。

(2)超声引导下病灶微创活检,当病灶小于5 mm或囊性病变,可放置金属标志物以便随访或病理结果恶性时后续手术定位;病灶被完整切除并存在恶性可能时,建议放置金属标志物以备后续手术定位;多病灶存在时,建议不同病灶放置不同形状的金属标志物,便于后续随访以及某病灶病理结果恶性时手术定位;当超声提示病灶与其他影像学提示病灶位置接近,需鉴别是否为同一病灶时建议放置金属标志物;需后续进行MRI随访或评估时可放置金属标志物。

(3)MRI引导下病灶活检,建议常规放置金属标志物以备后续影像随访或手术定位。

(4)临床体检不明显、空芯针活检明确乳腺癌的患者,放置金属标志物有助于术前、术中定位以及保留乳房手术的成功实施。

(5)拟行新辅助治疗的患者,无论患者是否后续将接受保留乳房手术,建议新辅助治疗前原发灶中心放置金属标志物,有助于新辅助治疗疗效的评估、手术定位以及术后病理评估。如果患者有多病灶或卫星灶存在时,建议原发病灶内

和卫星病灶内均放置金属标志物。

(6)临床腋窝阳性、经细针或空芯针穿刺明确有转移的腋窝淋巴结,如拟行新辅助治疗降期后予以前哨淋巴结活检的患者,强烈推荐在新辅助治疗前对该淋巴结放置金属标志物以增加前哨淋巴结活检准确性;如无新辅助治疗后前哨淋巴结活检的计划,也可放置金属标志物,有助于增加手术切除的成功率。

五、结语

多项研究提示了金属标志物在乳腺疾病诊疗中的临床价值、安全性及可靠性,笔者期望通过相关文献整理和综述规范中国标志物放置的临床实践,有助于良性靶病灶的影像引导下的精确定位、追踪及提高后续手术的准确性,有助于新辅助治疗后患者原发灶和/或淋巴结病灶的疗效评估、手术定位及提高病理检查的准确性。

参 考 文 献

- [1] Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome [J]. *Am Surg*, 1996, 62(9): 738-744.
- [2] Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(7): 2483-2493.
- [3] Brenner RJ. Percutaneous removal of postbiopsy marking clip in the breast using stereotactic technique [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 176(2): 417-419.
- [4] Dash N, Chafin SH, Johnson RR, et al. Usefulness of tissue marker clips in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 173(4): 911-917.
- [5] Whaley DH, Adamczyk DL, Jensen EA. Sonographically guided needle localization after stereotactic breast biopsy [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 180(2): 352-354.
- [6] Rosen EL, Vo TT. Metallic clip deployment during stereotactic breast biopsy: retrospective analysis [J]. *Radiology*, 2001, 218(2): 510-516.
- [7] Warren R, Kessar P. A method of coil localization for breast lesions seen only on MRI [J]. *Br J Radiol*, 2001, 74(882): 548-551.
- [8] Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174(5): 1191-1199.
- [9] Cangiarella J, Gross J, Symmans WF, et al. The incidence of positive margins with breast conserving therapy following mammotome biopsy for microcalcification [J]. *J Surg Oncol*, 2000, 74(4): 263-266.
- [10] Smith LF, Henry-Tillman R, Rubio IT, et al. Intraoperative localization after stereotactic breast biopsy without a needle [J]. *Am J Surg*, 2001, 182(6): 584-589.
- [11] Meissnitzer M, Dershaw DD, Lee CH, et al. Targeted ultrasound of the breast in women with abnormal MRI findings for whom biopsy has been recommended [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(4): 1025-1029.
- [12] Phillips SW, Gabriel H, Comstock CE, et al. Sonographically guided metallic clip placement after core needle biopsy of the breast [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 175(5): 1353-1355.

- [13] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4): 232-236.
- [14] Powles TJ, Hickish TF, Makris A, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(3): 547-552.
- [15] de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1137-1146.
- [16] Edeiken BS, Fornage BD, Bedi DG, et al. US-guided implantation of metallic markers for permanent localization of the tumor bed in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy [J]. *Radiology*, 1999, 213(3): 895-900.
- [17] Samimi M, Bonneau C, Lebas P, et al. Mastectomies after vacuum core biopsy procedure for microcalcification clusters: value of clip [J]. *Eur J Radiol*, 2009, 69(2): 296-299.
- [18] Corsi F, Sorrentino L, Sartani A, et al. Localization of nonpalpable breast lesions with sonographically visible clip: optimizing tailored resection and clear margins [J]. *Am J Surg*, 2015, 209(6): 950-958.
- [19] Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy [J]. *Cancer*, 2007, 110(11): 2420-2427.
- [20] Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184(3): 868-877.
- [21] Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, et al. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients [J]. *Radiology*, 2009, 250(1): 41-49.
- [22] Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(36): 9304-9311.
- [23] Li JW, Mo M, Yu KD, et al. ER-poor and HER2-positive: a potential subtype of breast cancer to avoid axillary dissection in node positive patients after neoadjuvant chemo-trastuzumab therapy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114646.
- [24] Plecha D, Bai S, Patterson H, et al. Improving the accuracy of axillary lymph node surgery in breast cancer with ultrasound-guided wire localization of biopsy proven metastatic lymph nodes [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13): 4241-4246.
- [25] Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance) [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(4): 802-807.
- [26] Margolin FR, Kaufman L, Denny SR, et al. Metallic marker placement after stereotactic core biopsy of breast calcifications: comparison of two clips and deployment techniques [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181(6): 1685-1690.
- [27] Thomassin-Naggara I, Lalonde L, David J, et al. A plea for the biopsy marker: how, why and why not clipping after breast biopsy? [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(3): 881-893.
- [28] Tamai K, Mitsumori M, Fujishiro S, et al. A case of allergic reaction to surgical metal clips inserted for postoperative boost irradiation in a patient undergoing breast-conserving therapy [J]. *Breast Cancer*, 2001, 8(1): 90-92.
- [29] Genson CC, Blane CE, Helvie MA, et al. Effects on breast MRI of artifacts caused by metallic tissue marker clips [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188(2): 372-376.
- [30] Katz JF, Homer MJ, Graham RA, et al. Metallic fragments on mammography after intraoperative deployment of radiopaque clips [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 175(6): 1591-1593.
- [31] Guarda LA, Tran TA. The pathology of breast biopsy site marking devices [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(6): 814-819.
- [32] Calhoun K, Giuliano A, Brenner RJ. Intraoperative loss of core biopsy clips: clinical implications [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(3): W196-200.
- [33] Esserman LE, Cura MA, DaCosta D. Recognizing pitfalls in early and late migration of clip markers after imaging-guided directional vacuum-assisted biopsy [J]. *Radiographics*, 2004, 24(1): 147-156.

(收稿日期:2016-01-22)

(本文编辑:刘军兰)

李俊杰, 邵志敏. 金属标志物在乳腺疾病诊疗中的应用现状及临床推荐[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2016, 10(4): 235-238.