

• 专家论坛 •

中国前哨淋巴结活检多中心协作研究 CBCSG-001 最新资料报告

王永胜 欧阳涛 王启堂 苏逢锡 朱时光 吴炅 尉承泽 王水 曹苏生 李济宇

中国乳腺癌前哨淋巴结活检(SLNB)替代腋窝淋巴结清扫(ALND)多中心协作研究最初是在北方乳腺癌专业医师沙龙基础上发起的前瞻性多中心协作研究。随着研究的开展,有多家南方医院参与,成为全国范围的多中心协作研究。2006 年中国抗癌协会乳腺癌临床研究协作组(CBCSG)成立,该研究有幸成为其第一项多中心研究——CBCSG-001。

本文以会议摘要形式报告 CBCSG-001 的最新研究结果,包括多中心 SLNB 替代腋窝淋巴结清扫术的入组和随访结果,单中心 SLNB 前腋窝可疑淋巴结针吸细胞学评价、SLNB 放射安全性研究结果、术前淋巴显像在 SLNB 中的应用价值、前哨淋巴结术中快速冰冻病理检查和印片细胞学联合诊断的意义、前哨淋巴结微转移最佳检测方法、前哨淋巴结检测出转移灶而未行 ALND 或腋窝放疗的预后意义以及局部进展期乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结转移的分布情况和新辅助化疗后的前哨淋巴结活检术等内容。

1 中国 SLNB 替代 ALND 多中心协作研究 CBCSG-001 (2008 EBCC abs # 403 更新报告)

研究背景:中国 SLNB 替代 ALND 多中心协作研究试验(CBCSG-001) 2002 年 1 月启动,至 2007 年 6 月完成入组,共有 1970 例接受 SLNB 的患者入组。试验的主要目的是观察接受 SLNB 和 ALND 乳腺癌患者的 5 年无病生存率以及术后并发症情况,次要目的包括接受 SLNB 的患者的 5 年总生存率、前哨淋巴结的术中诊断、微转移的诊断及其预后意义以及放射安全性的研究等。

材料和方法:应用亚甲蓝和放射性核素($^{99}\text{Tc}^m$ 标记的硫胶体或利妥昔)联合法作为示踪剂标记前哨淋巴结。所有患者术前均行淋巴闪烁显像。前哨淋

作者单位:250117 济南,山东省肿瘤医院乳腺中心(王永胜、李济宇);10036 北京,北京肿瘤医院乳腺病中心(欧阳涛);266042 青岛,青岛大学第二附属医院乳腺科(王启堂);510120 广州,中山大学第二附属医院乳腺科(苏逢锡);246000 山东 烟台,烟台毓璜顶医院乳腺外科(朱时光);200032 上海,复旦大学肿瘤医院乳腺外科(吴炅);100071 北京,北京 307 医院普外科(尉承泽);210029 南京,江苏省人民医院甲乳外科(王水);221009 江苏 徐州,徐州市中心医院甲乳外科(曹苏生)

巴结阴性的患者不行腋窝淋巴结清扫术。

结果:入组病例的中位年龄为 46 岁,前哨淋巴结中位数为 2 枚。所有患者的肿瘤长径均小于 5 cm,平均大小为 1.9 cm。前哨淋巴结的阳性率随着肿瘤原发灶大小的增加和组织病理学的进展而增加,其差异均有统计学意义($P = 0.001$)。行保乳+SLNB 术、乳房单切+SLNB 术、保乳+ALND 术以及乳房单切+ALND 术的患者的比例分别为:51.4%、26.1%、8.9%、13.6%。导致各个中心保乳手术的比例、SLNB 替代 ALND 的比例以及前哨淋巴结阳性率各不相同的主要原因是原发肿瘤灶大小的不同。中位随访 26 个月(12~77 个月)的结果显示,前哨淋巴结阴性仅行前哨淋巴结清扫的病例组总生存率和无病生存率分别为 99.6%和 97.6%。5 年预期总生存率和无病生存率分别为 97.5%和 90.2%。接受 SLNB 的患者术后并发症明显少于行 ALND 术的患者($P < 0.001$)。

结论:(1)中国首次对临床早期乳腺癌患者进行前瞻性、多中心、大样本的 SLNB 替代 ALND 的研究,有 1970 例患者入组;(2)联合应用亚甲蓝和核素作为示踪剂标记前哨淋巴结,成功率为 99.5%;(3)SLNB 技术使得前哨淋巴结阴性的患者避免行 ALND(在本研究中 77.8%的患者腋窝淋巴结阴性);(4)前哨淋巴结的阳性率与原发肿瘤大小显著相关,提示对于肿瘤比较小的患者应该首先选择 SLNB 替代 ALND;(5)导管内癌患者的前哨淋巴结阳性率为 3.5%,提示如果患者接受乳房切除或乳房重建应该行 SLNB;(6)中位随访 26 个月的结果表明,对于前哨淋巴结阴性的患者,SLNB 可以替代 ALND,并且腋窝复发率比较低;(7)SLNB 可以显著降低术后并发症的发生,提高患者的生活质量。

2 乳腺癌患者在接受 SLNB 前,应用针吸细胞学评价可触及的腋窝淋巴结

研究背景:目前,SLNB 作为临床腋窝淋巴结阴性乳腺癌患者的腋窝分期标准模式已被接受。然而,临床腋窝淋巴结可触及患者 SLN 转移的发生率增加,如果术前腋窝淋巴结检测到转移,可以避免行 SLNB。本研究的目的是评价术前针吸细胞学在腋窝淋巴结可触及的乳腺癌患者中的应用价值。

材料和方法:2004 年 10 月至 2007 年 12 月,收集 143 例腋窝淋巴结可触及的乳腺癌患者,术前行针吸细胞学检测。腋窝淋巴结细胞学阴性的患者行 SLNB,阳性患者直接行 ALND。以腋窝淋巴结病理组织学结果为标准,分析细胞学诊断的敏感性、特异性、准确性、阴性预测值和阳性预测值。

结果:143 例患者中,细胞学及病理检查均阳性者有 86 例(60.1%),两种方法诊断结果均为阴性有 29 例(20.3%)。28 例(19.6%)细胞学检测阴性而最终病理证实有转移。针吸细胞学的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值及

阴性预测值分别为:75.4%、100%、80.4%、100%、50.9%。75.4%(86/114)的患者通过细胞学准确地预测转移,从而避免了行 SLNB。49.1%(28/57)腋窝淋巴结可触及且针吸细胞学术前证实淋巴结未转移的乳腺癌患者接受 SLNB,避免了 ALND。针吸细胞学诊断淋巴结临床分期 N_1 ($n=118$)、 N_2 ($n=23$)、 N_3 ($n=2$) 的敏感性分别为:68.9%、100%、100%。 T_1 ($n=7$)、 T_2 ($n=122$)、 T_3 ($n=4$) 及 T_4 ($n=11$) 的细胞学诊断敏感性分别为:83.3%、70.2%、100%、100%。 II_A ($n=5$)、 II_B ($n=110$)、 III_A ($n=17$)、 III_B ($n=11$) 期乳腺癌患者的细胞学敏感性分别为:75%、67.5%、100%、100%。

结论:对于腋窝淋巴结可触及的乳腺癌患者而言,术前针吸细胞学是评价淋巴结状态的可靠技术,其操作简单,创伤小。75%的淋巴结转移可以通过细胞学准确作出诊断,这部分患者避免了 SLNB。术前腋窝淋巴结针吸细胞学阴性而腋窝淋巴结可触及的患者,约有一半的腋窝淋巴结没有转移;这些患者可以避免行 ALND。

3 乳腺癌 SLNB 放射安全性的研究

目的:对于 T_1/T_2 期以及腋窝临床查体阴性的乳腺癌患者而言,SLNB 已经成为标准的腋窝处理模式。使用亚甲蓝和放射性示踪剂联合标记前哨淋巴结使 SLNB 的成功率提高 1.3%,假阴性率降低 2.5%。放射性示踪剂的使用能缩短学习曲线,有助于发现腋窝以外的前哨淋巴结,同时 γ 探测仪还可以帮助在体外定位前哨淋巴结,但这也引起了学者们对放射安全性的担忧。本课题的目的是研究 SLNB 的放射安全性。

材料和方法:使用亚甲蓝和 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的硫胶体联合检测前哨淋巴结。术前至少 3 h 注射 0.5~1.0 ml $^{99}\text{Tc}^m$ (放射性活度为 22~44 MBq)。2006 年 10 月至 2007 年 7 月间,40 例符合 SLNB 的患者入组,行保乳+SLNB 术以及乳房切除+SLNB 术的患者各 20 例。应用热释光计量计检测患者及医疗组成员接受的放射剂量浓度。计量仪分别放置在患者的代表核素注射点、胸腺、生殖腺的部位,以及医疗组成员的优势手指即食指、代表胸腺、生殖腺以及眼晶体的部位。

结果:患者乳房注射点的平均吸收剂量(5.940 mSv)明显高于胸腺(0.425 mSv)和生殖腺(0.219 mSv, $P=0.001$)。主刀医师优势手指食指、胸腺、生殖腺和眼晶体吸收的平均放射线剂量分别为:0.178、0.166、0.169 和 0.150 mSv。第一助手相应部位的放射线吸收剂量分别为:0.186、0.155、0.147 和 0.145 mSv。医疗组不同人员及不同部位平均接受放射剂量浓度的差异无统计学意义($P>0.050$),并且远低于中国卫生部和国际辐射防护委员会规定的放射安全防护基本标准。

结论:应用放射性示踪剂法进行前哨淋巴结活检术对患者(包括妊娠患者)和医疗人员是安全的。外科医师每年进行 1000 台前哨淋巴结活检术在放射性安全方面没有问题,术中不需要放射保护。

4 术前淋巴闪烁显像并不能提高乳腺癌患者 SLNB 的成功率(2008 EBCC abs # 360)

研究背景:术前淋巴显像在乳腺癌患者 SLNB 中的作用仍然有争议。

材料和方法:首先,研究者回顾性分析了 716 例接受 SLNB 乳腺癌患者的资料。接着,研究者进行了一项随机化的临床试验:113 例乳腺癌患者被随机分成两组。第一组进行术前淋巴显像,第二组不进行显像。SLNB 术前,在所有患者的原发肿瘤上面的皮下组织或切检残腔周围注射亚甲蓝和⁹⁹Tc^m 标记的硫胶体。每个“热点”或者蓝染的淋巴结被认为是前哨淋巴结。未行新辅助化疗的患者入组试验,比较两组 SLNB 成功率。

结果:在回顾性研究中,SLNB 的成功率为 98.2%(703/716),86.6% 的患者淋巴显像成功,其中有 36 例患者发现腋窝外前哨淋巴结。淋巴显像法成功与否与原发肿瘤的病理类型、部位和临床分期以及从胶体注射到手术开始的间隔时间没有相关性。淋巴显像阴性与术前活检和腋窝淋巴结转移有关。术中鉴别前哨淋巴结失败与是否有“热点”淋巴显像有关。在进行的前瞻性研究中,SLNB 成功率为 96.4%(109/113)。62 例患者被随机分入淋巴显像组(88.7% 的患者成功显像),SLNB 成功率为 96.8%(60/62),51 例患者随机分入未显像组,SLNB 成功率为 98.0%(50/51)。两组之间的 SLNB 成功率没有统计学差异(Fisher 精确概率法 $P = 1.000$)。

结论:尽管术前淋巴显像有助于发现乳腺癌患者腋窝外前哨淋巴结,但是它既不能提高 SLNB 的成功率,也不能降低假阴性率。考虑到淋巴显像的复杂性、时间耗费以及费用问题,它在目前还只适用于科研。

5 快速冰冻病理和印片细胞学检查联合应用于乳腺癌患者前哨淋巴结的术中诊断

研究背景:中国 SLNB 替代 ALND 多中心协作研究(CBCSG-001)已经于 2002 年 2 月启动,至 2007 年 6 月,共有 1970 例患者入组。快速冰冻病理检查和印片细胞学检查是术中诊断前哨淋巴结的常用方法,但是这两种方法单独应用时敏感度比较低。作为 CBCSG-001 试验的次要研究目之一,本研究目的是评价这两种方法联合应用于前哨淋巴结术中诊断的价值。

方法:此研究包括 2006 年 9 月至 2007 年 12 月之间的 150 例患者的 400 枚前哨淋巴结,所有前哨淋巴结均应用亚甲蓝和放射性示踪剂标记。352 枚前

哨淋巴结沿长轴剖成两半,每半的剖面均作印片细胞学诊断,同时行术中快速冰冻病理检测。另外 48 枚前哨淋巴结因为太小只做术中快速冰冻病理检查。印片细胞学和快速冰冻病理检查的结果与常规病理检查结果作比较。

结果:最终病理结果显示,55 例患者的 98 枚前哨淋巴结阳性。印片细胞学和快速冰冻病理检查的特异性均为 100%。依据前哨淋巴结的数量,印片细胞学和快速冰冻病理检查的敏感性分别为:71.9%(64/89)、83.1%(74/89),两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。印片细胞学和快速冰冻病理检查联合法的敏感性为 96.6%(86/89),明显高于其单独的敏感性($P < 0.001$)。依据病例数,印片细胞学和快速冰冻病理检查的敏感性分别为:80.0%(44/55)、81.8%(45/55),两者之间差异无统计学意义($P > 0.050$)。印片细胞学和快速冰冻病理检查联合法的敏感性为 94.5%(52/55),显著高于其各自的敏感性($P < 0.001$)。

结论:快速冰冻病理检查和印片细胞学联合法是可靠的前哨淋巴结术中诊断方法,其敏感性和特异性高,能有效避免腋窝的二次手术。

6 乳腺癌前哨淋巴结微转移最佳检测方法(2008 ASBCS abs # 1011)

研究背景:尽管 SLNB 已经成为乳腺癌患者进行腋窝分期的一种可选择的方法,但是不同文献之间报道的前哨淋巴结病理学检测程度(HE 或者 IHC,切片的数量或间距),尤其是有关微转移的诊断,仍然有很大争议。作为中国 SLNB 替代 ALND 的多中心协作研究(CBCSG-001)的次要研究目的之一,该研究的目标是评估诊断前哨淋巴结大体转移、微转移和孤立肿瘤细胞的最佳方法和最佳切片间距。

材料和方法:研究者回顾性分析了 245 例乳腺癌患者共 569 个淋巴结的情况。这些淋巴结在 4 个平面上经过标准的 HE 染色被诊断为阴性。对所有的淋巴结每间隔 100 μm 进行多层切片,每个平面取 2 张切片,分别作 HE 和 IHC(AE1/AE3)染色。另分别以 100~、200~、300~、400~、500 μm 间隔作切片,应用 HE 和 IHC 对淋巴结大体转移、微转移和孤立肿瘤细胞进行分析。

结果:245 例患者前哨淋巴结初始诊断均为阴性,对所有淋巴结做多层切片,经 HE、IHC、以及 HE+IHC 法染色,均发现淋巴结有转移,分别为:36(14.7%)、49(20.0%)、49(20.0%),两两比较差异均无统计学意义($P > 0.050$)。在所有的 5741 张切片中,HE 染色法发现 180(3.1%)张有转移, IHC 发现 307(5.4%)张转移, HE+IHC 发现 322(5.6%)张转移($P = 0.001$)。其中,大体转移 12.2%,微转移 61.2%,孤立肿瘤细胞 26.5%。HE、IHC、以及 HE 联合 IHC 法发现微转移的比率分别为:7.8%、12.2%、12.2%(IHC/HE+IHC vs HE, $P > 0.050$)。孤立肿瘤细胞的诊断率分别

为:4.5%、5.3%、5.3% ($P > 0.050$)。浸润性小叶癌检测出淋巴结转移比例为 57.1%,浸润性导管癌为 16.7%,两者差异有统计学意义 ($P = 0.001$),而与患者年龄、肿瘤病灶大小、部位、分级以及受体(ER、PR、HER-2)状态无关 ($P > 0.050$)。间隔 100~、200~、300~、400~、500 μm 做多层切片,经 HE 染色发现,淋巴结转移检出率分别为 14.7%、13.5%、11.4%、8.6% 及 7.8%。间隔 100 μm 与 200~、300 μm 比较时,检出率无显著性差异, P 值分别为 0.697、0.284,而与其他间距比较差异有统计学意义 ($P < 0.050$)。同样的切片方法应用 HE 联合 IHC 方法,淋巴结转移检出率分别为:20.0%、18.8%、18.0%、16.3%、13.1%。间隔 100 μm 与 200~、300~、400 μm 比较,转移检出率差异无统计学意义, P 值分别为 0.732、0.565、0.292,而与间距 500 μm 之间差异有统计学意义 ($P = 0.041$)。

结论:多层切片 HE 染色与常规的 4 层面 HE 染色相比,能显著提高前哨淋巴结转移的检出率,而行多层切片应用 HE 联合 IHC 染色法能进一步提高前哨淋巴结转移的检出率。浸润性小叶癌淋巴结转移率明显高于浸润性导管癌,其差异有统计学意义。行多层切片检测前哨淋巴结微转移,应用 HE 染色时,其最佳间距为 300 μm ,而应用 HE 联合 IHC 法时,最佳间距为 400 μm 。

7 前哨淋巴结检测出转移灶而未行 ALND 或腋窝放疗的乳腺癌患者的预后意义(2008SABCS abs#1015)

研究背景:中国 SLNB 替代 ALND 多中心协作研究(CBCSG-001)从 2002 年 1 月启动至 2007 年 6 月共完成入组 1970 例。CBCSG-001 试验的一个次要目标是研究诊断前哨淋巴结转移(包括大体转移、微转移、孤立肿瘤细胞)最佳间距,以及接受 SLNB 的患者回顾性研究淋巴结出现转移而未接受 ALND 或腋窝放疗的预后情况。

材料和方法:研究者连续选取 245 例乳腺癌患者(共 569 枚淋巴结),而且所有患者的淋巴结均在 4 个平面上经过标准的 HE 染色被诊断为阴性。研究者回顾性分析了这些淋巴结的情况。所有患者均仅接受了 SLNB,即使后来前哨淋巴结诊断出有转移也未行 ALND 术及腋窝放射治疗。所有的前哨淋巴结均以间距 100 μm 行多层切片,每个层面取两张,分别行 HE 染色和 IHC(AE1/AE3)检测。

结果:245 例患者中,有 106 例(43.3%)行保乳+前哨淋巴结活检术,139 例(56.7%)患者行乳房切除+前哨淋巴结活检术。在中位随访 50 个月时,共有 20 起乳腺相关事件发生。前哨淋巴结常规病理检查阴性者的无病生存率为 91.6%,而经过多层切片并行 HE+IHC 染色诊断为阳性患者的无病生存率为 93.9%,两者差异无统计学意义 ($P > 0.050$)。两组总生存率分别为 97.4% 和 98.0% ($P > 0.050$)。前哨淋巴结存在大体转移、微转移及孤立肿

瘤细胞的患者其结果相同。由于相关事件比较少,没有单独计算大体转移、微转移及孤立肿瘤细胞患者的无病生存率和总生存率。

讨论及结论:所有的患者腋窝均未行清扫及放射治疗,前哨淋巴结常规病理检查阴性的患者与行多层切片后 HE+IHC 检测阳性的患者比较,其无病生存率以及总生存率差异均无统计学意义。对这部分患者而言,仅接受 SLNB 可能是安全的。原因可能有以下方面:超过 60% 的乳腺癌患者仅有前哨淋巴结转移;全身辅助治疗对局部淋巴结的治疗如新辅助化疗一样有效;行包括腋窝范围放射治疗的保乳患者,在 50 个月的随访期内相关事件较少发生。

8 局部进展期乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结转移的分布情况和新辅助化疗后的前哨淋巴结活检术

研究背景:随着新辅助化疗在局部进展期乳腺癌治疗中的普遍应用,20%~30% 的患者可出现腋窝淋巴结降期。只有证实局部进展期乳腺癌腋窝淋巴结转移的分布情况、SLNB 的成功率和假阴性率与早期乳腺癌相似,才能用 SLNB 替代 ALND 治疗进展期乳腺癌。

方法:(1)收集 1996 年至 2006 年的 370 例给予 2~3 周期的新辅助化疗后行 ALND 的局部进展期乳腺癌患者的资料,分析 L I、L II、L III 水平腋窝淋巴结状态。(2)对 2003 年至 2007 年的 88 例局部进展期乳腺癌患者,应用 2~3 周期新辅助化疗后,先行 SLNB,再行 ALND(其中 81 例单纯应用亚甲蓝作为示踪剂,8 例联合亚甲蓝和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -硫胶体作为示踪剂),评估 SLNB 的成功率、假阴性率和准确率。

结果:局部进展期乳腺癌患者新辅助化疗后腋窝淋巴结转移的分布情况与早期乳腺癌相似,跳跃转移的概率很低。新辅助化疗后,30.3% 的患者腋窝淋巴结阴性,39.5% 的患者只有 L I 水平淋巴结阳性。

单纯应用亚甲蓝作为示踪剂行 SLNB 的成功率、假阴性率、准确率分别为 82.7%(67/81)、18.2%(10/55)、85.1%(57/67)。联合应用亚甲蓝和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -硫胶体作为示踪剂行 SLNB 的成功率、假阴性率、准确率分别为 100%(7/7)、16.7%(1/6)、85.7%(6/7)。

33 例腋窝淋巴结降期患者行 SLNB 的成功率、假阴性率、准确率分别为 97%(32/33)、15.0%(3/20)、90.6%(29/32)。另外 55 例淋巴结未显著降期者行 SLNB 的成功率、假阴性率、准确率分别为 76.2%(42/55)、19.5%(8/41)、80.9%(34/42), P 值分别为 0.011、0.667、0.247。

结论:局部进展期乳腺癌患者新辅助化疗后腋窝淋巴结转移的分布情况和早期乳腺癌相似,跳跃转移的概率很低。联合应用亚甲蓝和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -硫胶体作为示踪剂行 SLNB 成功率更高。虽然新辅助化疗后腋窝淋巴结降期患者

与腋窝淋巴结无降期患者行 SLNB 的假阴性率和准确率差异无统计学意义, 但淋巴结降期患者 SLNB 的成功率明显高于腋窝淋巴结无降期患者。

【关键词】 乳腺肿瘤; 前哨淋巴结; 活检

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

(收稿日期:2009-03-04)

(本文编辑:范林军)

王永胜, 欧阳涛, 王启堂, 等. 中国前哨淋巴结活检多中心协作研究 CBCSG-001 最新资料报告[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009, 3(3):265—272.