

结直肠癌前哨淋巴结活检的研究进展

郑阳春* 周总光*

【摘要】目的 了解前哨淋巴结(SLN)活检技术在结直肠癌领域的应用现状。方法 复习国外近 5 年的文献并加以综述。结果 SLN 状态可以准确预测结直肠癌区域淋巴结群的肿瘤转移情况,对 SLN 行集中、细致的分析有助于发现传统病理学检查遗漏的微转移灶,从而使部分患者肿瘤分期上调。结论 结直肠癌 SLN 活检是一种切实可行的技术,有望为临床判断区域淋巴结群受累状况提供一种新的手段,从而有助于更准确的肿瘤分期。

【关键词】 结直肠癌 前哨淋巴结 定位 活检

【中图分类号】R735.34 【文献标识码】A

Advances in Sentinel Lymph Node Biopsy in Colorectal Cancer ZHENG Yangchun, ZHOU Zongguang. Department of Digestive Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Objective To understand the current research status of sentinel lymph node (SLN) biopsy in colorectal cancer. Methods Literatures about the application of SLN biopsy in the field of colorectal surgery were collected and reviewed. Results The results of SLNs biopsy accurately reflected the status of the nodal basin. Focused examination of the SLNs could identify micrometastases that might otherwise had been missed by standard histopathological analysis, thus upstaged this group of patients. Conclusion SLN biopsy represents a new and effective technique to predict the tumor status of regional lymph nodes, which offers a potential alternative to improve the accuracy of tumor staging in colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal cancer Sentinel lymph node Mapping Biopsy

【Foundation item】 The Key Project of National Outstanding Youth Foundation of China (No. 39925032)

淋巴结转移是影响结直肠癌患者预后的最重要因素之一,也是导致根治术后局部复发和远处转移的主要原因,淋巴结阳性的患者 5 年生存率降低约 20%~30%^[1]。因此,能否早期获得淋巴结转移的确切信息,直接关系到患者的肿瘤分期、个体化治疗方案制定以及预后判断。新近兴起的前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)活检技术,为准确判断结直肠癌区域淋巴结状态提供了一种崭新的手段^[2,3]。

1 SLN 的概念

SLN 是指肿瘤淋巴回流首先到达的淋巴结。从解剖、临床、病理学上都证实 SLN 是肿瘤转移的第一站,并可能是唯一转移的淋巴结^[4]。因此,通过对 SLN 细致的病理学检查,可以预测整个区域淋巴结群的肿瘤转移情况。1977 年 Cabanas^[5]首先报道了阴茎癌 SLN 的存在,并根据 SLN 活检的结果决定是否行腹股沟淋巴结清扫。1992 年 Morton 等^[6]将 SLN 活检应用于黑色素瘤的治疗,并取得成功。随着研究的深入,SLN 活检技术被逐步推广到乳腺癌、胃癌、前列腺癌的诊治中^[7]。目前,SLN 定位活检已成为黑色素瘤诊治的常规,并被作为病理分期的依据之一^[8]; SLN 检测

在乳腺癌治疗中的价值也逐渐被多数学者认同^[9],但其在结直肠癌领域中的研究则起步较晚^[10]。

2 SLN 定位方法

SLN 定位主要有 3 种方法,即生物染料标记法、核素淋巴闪烁显像 探头检测法以及染料-核素联合定位法。临床应用时通常把染料或放射性胶体溶液注射到肿块周围,示踪剂被摄取后沿淋巴管向区域淋巴结汇聚,术中找到蓝染淋巴结或 探头探测到放射活性高的热点(hot spot)即为 SLN^[3,10]。

最近 Wong 等^[11]报道了一种新颖的体外标记 SLN 的技术,其方法为:肿瘤切除后 30 min 内,在肿瘤标本的四个象限粘膜下注射 1% isosulfan 蓝溶液,总量约为 1 ml,轻轻按摩注射部位 2~5 min,然后在肠系膜内辨认蓝色的淋巴管并追踪至汇聚淋巴结,切取蓝染的淋巴结即为 SLN。

3 SLN 活检

对 SLN 集中、细致的检测可发现常规病理学检查遗漏的微转移灶。新鲜的 SLN 切取后,即以 2~3 mm 的间隔连续切片,福尔马林固定和常规石蜡包埋。剩下的组织以脂肪清除技术处理,以确保最大限度地检出所有淋巴结。石蜡包埋的 SLN 组织,按 20~40 μm 的间隔逐级切片,切片厚度 4 μm 左右。然后选取 10 张不同代表平面的切片进行染色,其中 1 张行细胞角蛋白(cytokeratin, CK)免疫组化检测^[12]。研究表明,用多组织平面的苏木精-伊红(HE)染色结合免疫组化检测可以大大提高诊断的准确性。而逆转录酶多聚酶链反应(RT-PCR)技术的应用,能更灵敏地检测出微转移

【基金项目】 国家杰出青年科学基金资助项目(项目编号:39925032)

【作者单位】 *四川大学华西医院胃肠外科(成都 610041)

【作者简介】 郑阳春(1975 年-)男,浙江省江山市人,博士研究生,主攻结、直肠癌微转移研究。

灶,其敏感性达 10^{-7} [13]。

4 SLN 活检在结直肠癌中的应用

对黑色素瘤和乳腺癌的研究表明,SLN 状态是预测区域淋巴结群肿瘤状况准确而特异的指标,其预测的准确性达 95% 以上。SLN 阴性时其区域淋巴结也极少有转移,因而患者就可避免常规行扩大的淋巴结清扫术,减少了并发症的发生;SLN 阳性患者则可行选择性淋巴结清扫,同样可达到根治目的 [17, 91]。在结直肠癌手术中,目前并不主张行选择性淋巴结清扫术,相反,对于 SLN 活检发现存在跳跃性转移或淋巴异位引流的患者还必须行扩大的淋巴结清扫术,以确保根治性手术效果。因此,SLN 技术的应用目前并没有从根本上改变结直肠癌的手术方式,它的主要价值在于更准确的肿瘤分期 [10, 12]。

Saha 等 [14] 组织的一项前瞻性、大样本、多中心的临床试验证实,SLN 活检可准确地反映结直肠癌区域淋巴结的转移状况,其符合率达 96% 以上。在 203 例结直肠癌患者中,术中生物染料 SLN 定位成功率为 98%,敏感性为 90%,特异性为 100%,4% 的病例发现有跳跃性转移。在 SLN 阳性的 73 例 (37%) 患者中,36 例 SLN 为唯一转移灶,其中 27 例微转移灶仅在连续切片的 1~3 张切片中发现,这部分患者在常规病理检查中极有可能被漏诊,因此,通过 SLN 的连续切片和免疫组化检测,其肿瘤分期由 期上升为 期。作者进一步比较了 SLN 和非 SLN 的肿瘤转移率发现,SLN 的肿瘤转移率为 28%,后者为 11%,而且绝大部分非 SLN 阳性的患者其 SLN 均阳性,SLN 阴性而非 SLN 阳性的可能性只有 0.5%。Wood 等 [15] 对 100 例结直肠癌的研究结果也表明,术中 SLN 标记成功率为 97%,SLN 预测区域淋巴结转移状态的准确性达 95%,8% 的病例发现有异位淋巴引流。

Kitagawa 等 [16] 采用术前经内镜注射 ^{99m}Tc 标记的锡胶体术中以 探头探测放射活性的方法,对 56 例结直肠癌 SLN 进行定位,结果 51 例定位成功,成功率达 91%,SLN 判断区域淋巴结群转移的准确性为 92%,其中 4 例假阴性患者均处于 T₃ 期。作者由此得出结论,核素淋巴显像 SLN 定位活检可准确判断结直肠癌区域淋巴结的转移状态,尤其适用于 T₁、T₂ 期患者。Merrie 等 [17] 比较了染料法和核素法于结肠癌术中定位 SLN 的相关性,结果并不理想。在 21 例运用专利蓝 (Patent blue) 与 ^{99m}Tc 标记的硫酸胶体进行联合定位的患者中,两者吻合率只有 76% (71%~81%)。针对上述现象,作者认为,SLN 染料法阳性而核素法阴性是因为活性染料在淋巴管中流动较快之故;相反,如果染料流经 SLN 后却没有着色,或者淋巴结免疫活性较强对放射性胶体摄入量增多则可导致核素法阳性而染料法阴性。

体外 SLN 活检的研究同样表明,SLN 能较好地反映局部淋巴结群的肿瘤转移状态。Fitzgerald 等 [18] 对 26 例结直肠癌标本于手术切除后 30 min 内用 1% isosulfan 蓝进行显色,结果显示,SLN 定位成功率为 88%,SLN 预测的准确性为 91%,2 例 期患者经 SLN 逐级切片和免疫组化检测证实有微转移存在,其肿瘤分期校正为 期。Wood 等 [19] 进一

步对在体、离体 SLN 定位进行了对比研究,结果表明,64 例行术中 SLN 定位的患者中,56 例 (88%) 成功标记,8 例失败的病例中位于腹膜返折以下的低位直肠癌 7 例、右半结肠癌 1 例。随后他们对 8 例手术切除标本 (包括 7 例术中定位失败的低位直肠癌病例) 进行体外 SLN 定位,结果 7 例标记成功,1 例低位直肠癌标本标记失败,定位成功率为 88%。在体和离体 SLN 定位预测区域淋巴结转移的准确性分别为 95% 与 86%。作者得出结论,在体和离体 SLN 活检同样能准确的反映区域淋巴结转移状态,但离体 SLN 定位除了适用于术中 SLN 定位失败的病例外,在低位直肠癌的标记上更具有优势。

尽管大多数研究都得出令人振奋的结果,但也有少数研究的结果却恰恰相反 [17, 20]。Joosten 等 [20] 研究认为,SLN 状态并不能如实反映结直肠癌区域淋巴结的转移情况。他们用专利蓝对 50 例结直肠癌 SLN 进行术中定位,结果定位成功率仅为 70%,SLN 阳性时预测的准确性只有 55%,而假阴性率却高达 60%,因此,他们认为,SLN 技术不适用于结直肠癌外科。

针对这种争论,Saha 等 [12] 分析认为,不同研究结果间的差异可能与学习曲线有关。定位 SLN 时,如果在染料注射后不尽快标记最先着色的 1~4 个淋巴结,而等到手术完成后再来辨认,把所有染色的淋巴结都当成 SLN,这种方法分析的结果自然容易导致假阳性率增高。因为染料在淋巴管中流动很快,当 SLN 着色以后,有可能继续向下一站淋巴结流动,把非 SLN 也染成蓝色。相反,如果染料注射剂量不足或注入肠腔、或肿瘤体积过大、淋巴管阻塞、患者既往接受过盆腔手术或放疗改变了局部的淋巴流向等因素均可能导致 SLN 的不充分标记,致使假阴性率增高 [10, 21]。

5 结语

肿瘤的分期直接关系到结直肠癌患者治疗方案的选择以及预后判断,然而传统病理学检查存在标本淋巴结检获不全、样本切片缺乏代表性、以及光镜观察容易遗漏微转移灶的弊端。连续切片、免疫组化、甚至于 RT-PCR 技术的应用虽然可显著提高检测的敏感性,但如果对每例标本中所有的淋巴结都进行检测,不仅费时费力,而且价格也相当昂贵,在临床上很难常规应用 [21, 22]。SLN 活检的优势在于通过对少数几个 SLN 集中、细致的病理学检查即可准确判断整个区域淋巴结群的肿瘤转移情况,从而避免了其他诊断技术必须对所有淋巴结进行逐个检测的弊端 [4, 5]。

迄今为止,SLN 活检的价值主要体现在更准确的肿瘤分期上,SLN 技术本身也还存在缺陷,如何进一步提高准确率、降低假阴性、以及应用同位素技术对 SLN 状态进行术前评估是今后发展的方向。不难想象,如果术前能够对区域淋巴结肿瘤转移状况进行准确预测,这将是结直肠癌领域的一大进步。

参 考 文 献

- 1 Cohen AM, Kelsen D, Saltz L, et al. Adjuvant therapy for colorectal cancer [J]. Curr Probl Surg, 1997; 34(8) 601

- 2 Paramo JC, Summerall J, Poppiti R, *et al.* Validation of sentinel node mapping in patients with colon cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2002; 9(6) 550
- 3 Zervos EE, Burak WE Jr. Lymphatic mapping in solid neoplasms: state of the art [J]. *Cancer Control*, 2002; 9(3) 189
- 4 Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB. The definition of a sentinel node [J]. *Ann Surg Oncol*, 2001; 8(6) 538
- 5 Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma [J]. *Cancer*, 1977; 39(2) 456
- 6 Morton DL, Wen DR, Wong JH, *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma [J]. *Arch Surg*, 1992; 127(4) 392
- 7 Krag DN, Weaver DL. Pathological and molecular assessment of sentinel lymph nodes in solid tumors [J]. *Semin Oncol*, 2002; 29(3) 274
- 8 Kim CJ, Reintgen DS, Balch CM. The new melanoma staging system [J]. *Cancer Control*, 2002; 9(1) 9
- 9 Keshtgar MR, Eli PJ. Clinical role of sentinel-lymph node biopsy in breast cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2002; 3(2) 105
- 10 Prabhudesai AG, Kumar D. The sentinel lymph node in colorectal cancer of clinical value? [J]. *Colorectal Dis*, 2002; 4(3) 162
- 11 Wong JH, Steineman S, Calderia C, *et al.* *Ex vivo* sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum [J]. *Ann Surg*, 2001; 233(4) 515
- 12 Saha S, Nora D, Wong JH, *et al.* Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer —— a review [J]. *Surg Clin North Am*, 2000; 80(6) 1811
- 13 Lacroix J, Doeberitz MK. Technical aspects of minimal residual disease detection in carcinoma patients [J]. *Semin Surg Oncol*, 2001; 20(4) 252
- 14 Saha S, Bilchik A, Wiese D, *et al.* Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique —— a multicenter trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2001; 8(9 Suppl) 94S
- 15 Wood TF, Nora DT, Morton DL, *et al.* One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases [J]. *J Gastrointest Surg*, 2002; 6(3) 322
- 16 Kitagawa Y, Watanabe M, Hasegawa H, *et al.* Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2002; 45(11) 1476
- 17 Merrie AE, van Rij AM, Phillips LV, *et al.* Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2001; 44(3) 410
- 18 Fitzgerald TL, Khalifa MA, Al Zahrani M, *et al.* *Ex vivo* sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer: a feasibility study [J]. *J Surg Oncol*, 2002; 80(1) 27
- 19 Wood TF, Saha S, Morton DL, *et al.* Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: *in vivo*, *ex vivo*, and laparoscopic techniques [J]. *Ann Surg Oncol*, 2001; 8(2) 150
- 20 Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, *et al.* Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma [J]. *Br J Surg*, 1999; 86(4) 482
- 21 Tsavellas G, Patel H, Allen-Mersh TG. Detection and clinical significance of occult tumour cells in colorectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2001; 88(10) 1307
- 22 Esser S, Reilly WT, Riley LB, *et al.* The role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2001; 44(6) 850

(2003-02-21 收稿, 2003-06-22 修回)
(本文编辑 熊必琼)

消息

第十一届全国普外基础与临床进展学术交流大会征文通知

中华人民共和国卫生部继续医学教育发展和培训中心、兰州医学院第一附属医院及中国普外基础与临床杂志编辑委员会将于 2004 年 8 月上旬在兰州市联合举办“第十一届全国普外基础与临床进展学术交流大会”。参会者将被授予卫生部继续医学教育学分。凡经大会组委会专家评审录用的论文将择优在本刊发表。现将会议征文内容及有关事项通知如下：

一、征文内容：有关外科基本问题以及普外领域的基础与实验研究和临床研究；普外科领域内的新技术、新进展及疾病诊治经验的临床总结；有关普外手术技术的改进。

二、征文要求：应征文稿必须是尚未在全国性学术会议上交流和尚未在国内、外正式刊物上发表过的论文。所投稿件必须打印，字数限 4 000 字以内，并附 800 字摘要一份。摘要撰写要求为结构式摘要，包括 a. 目的和缘起；b. 研究、观察对象与方法；c. 主要结果或临床发现；d. 结论及意义。其中 a、b、d 项可概括说明，c 项则应具体，4 个部分应连续书写，每部分不必另起行。来稿请务必按上述征文要求撰写，凡不符合要求者，大会将不予采用。征文截止日期：2004 年 6 月 30 日，以当地邮戳为准。来稿请寄：成都市四川大学华西医院《中国普外基础与临床杂志》编辑部李纓来收，邮编：610041。信封左下角处务必注明“兰州会议征文”字样。欢迎通过 E-mail 地址 (puwaijb@mail.sc.cninfo.net) 供稿，也请注明“兰州会议征文”字样。来稿请自留底稿，并附 Word 文档格式软盘。大会正式通知及具体时间另行通知。

本刊编辑部