

文章编号:1005-6947(2003)11-0852-03

综述

# 前哨淋巴结定位在结直肠癌外科中的应用

郑阳春 综述 周总光 审校

(四川大学华西医院 消化外科, 四川 成都 610041)

**摘要:**研究表明,结直肠癌前哨淋巴结定位是一种切实可行的技术,前哨淋巴结的状态可以准确预测区域淋巴结群的肿瘤转移情况;细致地分析前哨淋巴结有助于发现传统病理学检查漏诊的微转移灶,从而使部分患者肿瘤分期上调。目前的研究结果已展现前哨淋巴结检测对结直肠癌准确分期的潜在价值,但离临床常规应用还有距离,还有待进一步的研究。

**关键词:**结直肠肿瘤/病理学;淋巴转移;综述文献;前哨淋巴结定位

**中图分类号:**R735.35;R733.4

**文献标识码:**A

淋巴结转移所致的局部复发和远处转移是导致结直肠癌患者死亡的最主要原因,区域淋巴结阳性的患者其5年生存率降低约20%~30%;积极的辅助治疗可明显改善这部分患者的生存率<sup>[1]</sup>。因此,如何早期获得淋巴结转移的准确信息,为肿瘤分期、制定个体化治疗方案、以及预后判断提供更多的依据显得尤为重要。

目前,临床上常用的诊断淋巴结转移的方法是对手术标本进行传统病理学检测。该技术的最大缺陷是容易遗漏微转移病灶。新近兴起的免疫组化和分子生物学检测手段虽然有更高的敏感性和特异性,可显著增加微转移灶的检出率,但如果对每例标本的所有淋巴结都进行检测,不仅费时费力,而且价格昂贵,因而在临床上很难常规应用<sup>[2,3]</sup>。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)定位技术的出现,给结直肠癌淋巴结转移及肿瘤分期的判定带来了新的希望<sup>[4,5]</sup>。

## 1 SLN的发展历史

**基金项目:**国家杰出青年科学基金资助项目(39925032)

**收稿日期:**2002-08-26;

**修订日期:**2003-02-25。

**作者简介:**郑阳春(1975-),男,浙江江山人,四川大学华西医院住院医师,主要从事结直肠癌微转移方面的研究。

SLN是指接受肿瘤部位淋巴回流的首个或最先的几个淋巴结,往往是原发肿瘤转移的第一站,并可能是惟一转移的淋巴结。因此,通过对SLN细致的病理学检查可了解整个区域淋巴结群的肿瘤转移情况。1977年,Cabanas等<sup>[6]</sup>在研究阴茎癌时首先报道了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,在46例行SLN活检的病例中,符合率达100%。1992年,Morton等<sup>[7]</sup>将SLN活检应用于黑色素瘤的治疗,并取得成功。随着研究的不断深入,SLN定位技术被逐步推广到乳腺癌、胃癌、前列腺癌的诊治中<sup>[8]</sup>。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<sup>[9]</sup>;SLN检测在乳腺癌治疗中的价值也逐渐被多数学者认同<sup>[10]</sup>,但在结直肠癌领域的研究却方兴未艾<sup>[3]</sup>。

## 2 结直肠癌SLN定位技术

SLN定位有3种方法,即生物染料法、核素淋巴显影探针定位法及染料-核素联合定位法。对乳腺癌的研究表明<sup>[11]</sup>,染料法检测SLN的灵敏度为81%,核素定位法为87%,而染料-核素联合定位可进一步提高SLN检测的敏感性和准确性。在结直肠癌手术中,由于受解剖位置等因素的影响,核素淋巴显影技术的应用受到限制,

绝大多数研究系采用生物染料定位法<sup>[12]</sup>。目前,结直肠癌SLN染料标记技术可分为在体定位和离体定位两种方式。

### 2.1 在体SLN定位

开腹后确定肿瘤部位,有无肠外浸润及远处转移,初步评价根治性切除的可能性。然后,游离肿瘤邻近部位的肠管及肠系膜,分离时避免损伤血管和淋巴管。暴露肿瘤所在肠管后,用结核菌素注射器在肿瘤周围的浆膜面多点注射1%isosulfan blue溶液,总量约1ml。注射后5min内,即可清楚地看到染料从注射点沿淋巴管向引流淋巴结汇聚,最先染色的1~4个淋巴结即为SLN,用缝线标记。通常SLN距离肿瘤最近,直接引流肿瘤部位的淋巴回流;偶有少数病例,其SLN位置比较深,需要小心切开肠系膜,沿着淋巴管追踪才能显现。处于腹膜返折以下的低位直肠癌,注射染料时须借助于直肠镜,用27号脊髓穿刺针,在肿瘤部位的黏膜下或肌层间注入染料约1.5ml。随后,根据结直肠癌根治性手术要求,完整切除原发肿瘤及所在节段肠管及其系膜、清扫区域淋巴结包括所有染色的SLN。术后标本送病理检查<sup>[4,13]</sup>。

近年来,随着微创外科的发展,腹腔镜技术在结直肠领域的应用越来越普遍,腹腔镜结直肠癌术中SLN标记

已见报道<sup>[14,15]</sup>。患者以截石位仰卧于手术台上,建立气腹后,常规腹部探查。暴露肿瘤段肠管后,行术中结肠镜检查。在结肠镜下确定肿瘤部位,并于肿瘤周围黏膜下注入约 0.5~1.0 ml 的染料。注射后,在腹腔镜直视下观察染料的流动;最先染色的淋巴结即是 SLN,用缝线或夹子作标记;随后按照肿瘤根治术原则行腹腔镜结直肠癌切除术。这种方式定位 SLN 最费时的操作是术中结肠镜下注射染料。另外一种较简单的方法是在术前行结肠镜检查时,用炭在肿瘤或息肉切除部位作上标记。术中在腹腔镜下辨认出炭标记定位肿瘤,随后经皮插入脊髓穿刺针,在肿瘤相应部位的肠管浆膜面注入染料行 SLN 定位<sup>[14]</sup>。

## 2.2 离体 SLN 定位

术中 SLN 定位失败的病例可在术后进行离体标记。方法为:在肿瘤标本切除后 30 min 内,纵行切开肠管的对系膜缘,沿肠管横轴、纵轴 4 个象限,在肿瘤周围的黏膜面多点注射总量约 1~2 ml 的 isosulfan blue 溶液,轻轻按摩注射部位 2~5 min;然后,从肠管基底部小心切开覆盖肿瘤部位的腹膜,钝性分离系膜脂肪,顺着蓝色的淋巴管追踪即可暴露染成深蓝色的 SLN<sup>[16,17]</sup>。另一方法是在标本切除后,迅速直接在肿瘤周围的浆膜面注入染料 1~2 ml,注射后数分钟即可观察到染料随着淋巴液流向引流淋巴结,最先染成蓝色的即是 SLN<sup>[15,17]</sup>。

## 3 SLN 定位在结直肠癌外科中的应用价值

对黑色素瘤和乳腺癌的研究表明<sup>[5,8,10]</sup>,SLN 状态是预测区域淋巴结群转移情况准确而特异的指标,预测准确性达 95% 以上。SLN 阴性的病例其区域淋巴结也极少有转移,因而这些病例可避免行常规的广泛淋巴清扫,减少了并发症的发生;SLN 阳性者,可行选择性淋巴结清扫,同样可达到根治目的。在结直肠癌手术中,目前并不主张行选择性淋巴清扫术。相反,对于 SLN 定位发现存在跳跃性转

移或淋巴异位引流的患者还必须行扩大的淋巴结清扫术,以达到根治性效果。因此,SLN 定位技术的应用并未从根本上改变结直肠癌的手术方式,其主要价值在于更准确的肿瘤分期<sup>[3]</sup>。

Esser 等<sup>[18]</sup>指出,如果结直肠癌转移淋巴结的分布是随机的,那么,要正确诊断一期肿瘤需要检测 20 个淋巴结,二期 17 个淋巴结,三期 15 个淋巴结。其他学者的研究也表明<sup>[19]</sup>,10~16 个淋巴结病理检测均阴性的病例生存期明显延长。SLN 理论则认为肿瘤的转移是规律有序的,即原发肿瘤最先转移到接受其淋巴回流的第一站淋巴结(SLN),再由此向下一站淋巴结转移。因而,SLN 定位检测的优势在于通过对几个 SLN 的集中分析即可预测整个区域淋巴结群肿瘤转移情况,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<sup>[5]</sup>。

Saha 等<sup>[20]</sup>组织的一项前瞻性、大样本、多中心的临床试验证实,SLN 检测可准确地反映结直肠癌区域淋巴结转移状况,符合率达 96% 以上。在 203 例患者中,术中生物染料 SLN 定位成功率为 98%,敏感性 90%,特异性 100%,4% 的病例发现有跳跃性转移。在 SLN 阳性的 73 例(37%)中,36 例(18%)SLN 为惟一转移灶,其中 27 例(14%)微转移灶仅在连续切片中发现。这部分患者在常规病理检查中极有可能被漏诊。因此通过对 SLN 的连续切片和免疫组化检测,其肿瘤分期由一期上升为二期。作者进一步比较 SLN 和非 SLN 肿瘤转移率后发现,绝大部分非 SLN 阳性的病例其 SLN 均阳性,SLN 阴性而非 SLN 阳性的可能性只有 0.5%。Wood 等<sup>[21]</sup>的研究也表明,结直肠癌术中 SLN 标记成功率为 97%,预测区域淋巴结转移状态的准确性为 95%,8% 的病例发现有异位淋巴引流。在常规病理学检查区域淋巴结阴性的病例中,有 24% 的经连续切片和免疫组化染色证实有微转移存在,从而将病理分期校正为二期。

离体 SLN 定位检测的结果也提示 SLN 能较好地反映局部淋巴结群的肿瘤转移状态。Fitzgerald 等<sup>[17]</sup>对 26 例结直肠癌标本于手术切除后 30 min 内用 1% isosulfan blue 进行定位,结果显示离体 SLN 定位成功率 88%,SLN 预测准确率为 91%,2 例一期病人经 SLN 逐级切片和免疫组化检测证实有微转移存在,其肿瘤分期上调为二期。Wood 等<sup>[15]</sup>对在体、离体 SLN 定位进行的对比研究显示,64 例在体 SLN 定位的病例中,56 例(88%)成功标记,其中 9 例行腹腔镜下 SLN 定位的全部成功,8 例失败的包括位于腹膜返折以下的低位直肠癌 7 例和右半结肠癌 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)进行离体 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 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% 和 86%。作者获如下结论:同开腹手术一样,腹腔镜下 SLN 定位也是一种切实可行的方法;在体和离体 SLN 定位同样能准确地判断区域淋巴结转移状态,但离体 SLN 定位技术除了适用于术中 SLN 定位失败的病例外,在低位直肠癌的标记上更具优势。

## 4 存在的争议

尽管大多数学者都看好 SLN 技术的发展前景,但其在结直肠癌领域应用的可行性及有效性还需要更多的证据<sup>[22,23]</sup>。Joosten 等<sup>[23]</sup>提出,SLN 状态并不能正确反映结直肠癌区域淋巴结的转移情况。他们用专利蓝(patent blue)对 50 例结直肠癌进行 SLN 术中定位,结果成功率为 70%,SLN 阳性预测的准确性只有 55%,而假阴性率却高达 60%。因此,他们认为 SLN 定位技术不适用于结直肠癌外科。

针对这种争论,Saha 等<sup>[12]</sup>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显色的 1~4 个淋巴结,而是待手术完成后再辨

认,则会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 染色后,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,肿瘤体积过大,淋巴管阻塞,或者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,使假阴性率增高<sup>[4,12]</sup>。

## 5 展 望

目前,SLN 定位在结直肠癌领域中的研究尚处于起步阶段,尽管部分学者对其可行性及有效性提出质疑,但是,越来越多的证据表明<sup>[3,12]</sup> SLN 检测是判断结直肠癌区域淋巴结转移状况简单、准确的手段。迄今为止,SLN 技术的潜在价值主要体现在更精确的肿瘤分期上。不难想象,如果能应用放射性同位素技术对 SLN 状态进行术前评估,无疑会给 期患者行黏膜下切除治疗提供强有力的证据,从而避免广泛的淋巴结清扫术,提高保肛率。

## 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 - 676.
- [2] 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 - 1320.
- [3] Prabhudesai AG, Kumar D. The sentinel lymph node in colorectal cancer - of clinical value? [J]. *Colorectal Dis*, 2002, 4 (3): 162 - 166.
- [4] 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 - 554.
- [5] Zervos EE, Burak WE Jr. Lymphatic mapping in solid neoplasms: state of the art [J]. *Cancer Control*, 2002, 9 (3): 189 - 202.
- [6] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma [J]. *Cancer*, 1977, 39 (2): 456 - 466.
- [7] 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 - 399.
- [8] Krag DN, Weaver DL. Pathological and molecular assessment of sentinel lymph nodes in solid tumors [J]. *Semin Oncol*, 2002, 29 (3): 274 - 279.
- [9] Kim CJ, Reintgen DS, Balch CM. The new melanoma staging system [J]. *Cancer Control*, 2002, 9 (1): 9 - 15.
- [10] Keshtgar MR, El PJ. Clinical role of sentinel - lymph - node biopsy in breast cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2002, 3 (2): 105 - 110.
- [11] Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, *et al.* Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures [J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8 (1): 13 - 19.
- [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 - 1819.
- [13] Saha S, Wiese D, Badin J, *et al.* Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging [J]. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7 (2): 120 - 124.
- [14] Wood TF, Spirt M, Rangel D, *et al.* Lymphatic mapping improves staging during laparoscopic colectomy for cancer [J]. *Surg Endosc*, 2001, 15 (7): 715 - 719.
- [15] 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 - 157.
- [16] 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 - 521.
- [17] 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 - 32.
- [18] 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 - 854.
- [19] Tepper JE, O Connell M, Niedzwiecki D, *et al.* Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (1): 157 - 163.
- [20] 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 - 98S.
- [21] 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 - 329.
- [22] 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 - 417.
- [23] 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 - 486.