

## 直肠癌系膜淋巴结转移的临床病理学研究

郑阳春 周总光 李立 王天才 王存 王蓉 陈代云 刘卫平 邓伊伶

**【摘要】** 目的 探讨直肠癌系膜淋巴结转移的规律。方法 26 例患者取淋巴结 443 枚,应用淋巴结显示液处理全直肠系膜切除的直肠癌标本,对切取的淋巴结进行病理检测。结果 23 例(88.5%)患者的 128 枚(28.9%)淋巴结发现肿瘤转移,淋巴结直径 0.5 cm 者 76 枚(59%)。转移病例中,后壁直肠癌 14 例,71 枚淋巴结有肿瘤转移,68 枚分布于直肠上动脉旁。侧壁直肠癌 9 例,57 枚淋巴结有肿瘤转移,其中同侧直肠上动脉分支旁转移 29 枚,对侧 7 枚,同侧直肠中动脉旁转移 4 枚,对侧无转移。结论 后壁直肠癌转移主要为上行扩散,侧壁直肠癌可伴有侧方淋巴结受累,并以肿瘤同侧淋巴结转移为主。

**【关键词】** 结肠直肠肿瘤; 直肠系膜; 淋巴结; 转移

**Clinicopathological study on lymph node metastases in the mesorectum of rectal cancer**  
ZHENG Yang-chun, ZHOU Zong-guang, LI Li, WANG Tian-cai, WANG Cun, WANG Rong, CHEN Dai-yun, LIU Wei-ping, DENG Yi-ling. Department of Digestive Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHENG Yang-chun, E-mail: zheng-ych@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the patterns of mesorectum lymph node (LN) metastases of rectal cancer. **Methods** Rectal cancer specimens obtained by total mesorectum excision were treated with lymph node revealing solution to retrieve all the nodes, and examined by routine pathology and immunohistochemical staining. **Results** A total of 443 LN in 26 specimens were harvested, with 128 nodes (28.9%) in 23 cases (88.5%) found positive. Positive nodes with the size less than 5 mm accounted for 59%. Among the 23 metastatic cases, there were 14 cases with tumors locating in the posterior wall, 69 out of 71 positive nodes were found along the superior rectal artery. In the other 9 cases, tumors were found in the lateral wall, 29 out of 57 positive nodes were found around ipsilateral branches of superior rectal artery, 7 were around the contralateral branches, 4 were around the ipsilateral branches of middle rectal artery. **Conclusions** Most positive LN were less than 0.5 cm in diameter. LN metastasis of rectal cancer have close relationship with tumor location. Tumors in the posterior wall tend to spread upward along the superior rectal artery, while tumors in the lateral wall may have upward and lateral LN metastases simultaneously, with most metastatic LN found ipsilaterally.

**【Key words】** Colorectal neoplasms; Mesorectum; Lymph node; Metastases

淋巴结转移是直肠癌最主要的转移途径,阐明直肠系膜内淋巴结的分布及肿瘤转移规律,对界定根治性手术范围、以及判断预后均有现实意义。既往的研究存在标本淋巴结检获不全、常规病理染色漏诊肿瘤微转移灶等弊端<sup>[1]</sup>。淋巴结显示技术联合免疫组化(immunohistochemistry, IHC)方法的应用可更客观地反映直肠癌淋巴结的转移状态。我们系统研究了直肠癌系膜内淋巴结的数目、大小、分布及

肿瘤转移情况,旨在探讨直肠癌系膜淋巴结转移的规律。

### 资料与方法

#### 一、一般资料

前瞻性收集 2001 年 10 月至 2002 年 4 月行全直肠系膜切除的直肠癌标本 26 例,男 15 例,女 11 例,年龄 32~74 岁,中位年龄 57 岁。高位直肠癌 6 例,低位直肠癌 20 例。所有患者术前均经纤维结肠镜及病理活检证实为直肠腺癌,其中高分化腺癌 3 例,中分化腺癌 16 例,低分化腺癌 7 例。

#### 二、方法

1. 标本及处理:根据 Koren 等<sup>[2]</sup>介绍的淋巴结

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39925032)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院消化外科(郑阳春、周总光、李立、王天才、王存、王蓉),病理科(陈代云、刘卫平、邓伊伶)

通信作者:郑阳春, E-mail: zheng-ych@sohu.com

显示技术,手术标本经中性甲醛固定 24 h 后,于淋巴结显示液(lymph node revealing solution, LNRS)中浸泡 6 h,流水彻底冲洗后,淋巴结呈白色。从直肠上动脉根部沿其走行进行解剖,直至其末级分支;系膜内的其他组织以 2~3 mm 间隔连续剪切、清除脂肪组织,检取淋巴结,测量淋巴结大小并记录其解剖位置。

2. 免疫组化检测:所有检获的淋巴结按常规石蜡包埋,以 20~40  $\mu\text{m}$  间隔连续切片,切片厚度 4  $\mu\text{m}$  左右,选取 10 张不同平面切片中的 2 张进行苏木精-伊红(haematoxylin & eosin, HE)染色,检测肿瘤转移灶。HE 阴性的淋巴结另抽取 3 张切片,1 张再行 HE 染色,另 2 张行细胞角蛋白(cytokeratin, CK)20 IHC 染色,检测肿瘤微转移灶。免疫组化检测采用 LsAB 法,单克隆抗体 CK20 购自 NeoMarkers 公司(美国),二抗及检测试剂盒购自 Zymed 公司(美国)。细胞浆呈棕黄色视为阳性。

3. 统计学分析:本组资料分析采用 SPSS 10.0 软件包进行,均数的比较采用  $t$  检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验,相关分析采用多元逐步回归(后退法)。

## 结 果

### 一、淋巴结的数目与转移情况

从 26 例直肠癌标本中共检获淋巴结 443 枚,平均每例(17.0  $\pm$  8.2)枚(3~34 枚),高位直肠癌 6 例,共切取淋巴结 80 枚,平均每例(13.3  $\pm$  7.3)枚(3~22 枚),低位直肠癌 20 例,检获淋巴结 363 枚,平均每例(18.2  $\pm$  8.3)枚(5~34 枚)。

HE 染色 19 例有淋巴结转移,转移率 73.1%,经 IHC 进一步检测,发现 HE 检查阴性的 7 例患者中有 4 例存在肿瘤微转移灶,淋巴结转移率上升至 88.5%。443 枚淋巴结中经 HE 与 IHC 染色,分别有 97、128 枚查见转移,淋巴结转移率分别为 21.9% 与 28.9%,两者比较差异有显著性意义( $\chi^2 = 5.725$ ,  $P < 0.05$ )。

### 二、淋巴结的大小与转移情况

本组 23 例淋巴结转移病例,共切取淋巴结 408 枚,阳性淋巴结 128 枚,平均直径(0.49  $\pm$  0.17) cm (0.15~1.10 cm),阴性淋巴结 280 枚,平均直径(0.38  $\pm$  0.17) cm (0.07~0.80 cm),两者比较差异有显著性意义( $t = 6.045$ ,  $P < 0.01$ )。其中,淋巴结直径 0.2 cm 67 枚(16.4%),IHC 染色 7 枚有转移,占转移淋巴结总数的 5.5%,淋巴结直径 0.5 cm 137 枚(33.6%),52 枚(40.6%)有转移,介于

0.2~0.5 cm 间淋巴结 204 枚(50.0%),69 枚(53.9%)有转移。

### 三、淋巴结的分布与转移情况

23 例转移病例的 408 枚淋巴结中,分布于肿瘤旁 42 枚(10.3%),转移 10 枚;直肠上动脉主干旁 79 枚(19.4%),转移 30 枚;直肠上动脉分支旁 271 枚(66.4%),转移 84 枚;直肠中动脉旁 16 枚(3.9%),转移 4 枚。

### 四、肿瘤方位与淋巴结转移

转移病例中属直肠后壁肿瘤 14 例,检获淋巴结总数 241 枚,转移 71 枚(29.5%),分别分布于肿瘤旁 19 枚(7.9%),转移 3 枚;直肠上动脉主干旁 57 枚(23.7%),转移 20 枚;左、右侧直肠上动脉分支旁 102 枚(42.3%)、63 枚(26.1%),各转移 27 枚与 21 枚。直肠侧壁肿瘤 9 例,共切取淋巴结 167 枚,转移 57 枚(34.1%)。其中,分布于肿瘤旁 23 枚(13.8%),转移 7 枚;直肠上动脉主干旁 22 枚(13.2%),转移 10 枚;同侧直肠上动脉分支旁 68 枚(40.7%),转移 29 枚,对侧直肠上动脉旁 38 枚(22.8%),转移 7 枚;同侧直肠中动脉旁 10 枚(6.0%),转移 4 枚,对侧直肠中动脉旁 6 枚(3.6%),无转移。

### 五、影响淋巴结转移的因素

将可能影响直肠癌区域淋巴结转移的因素如性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤大体类型、分化程度、及肿瘤侵犯肠管周径、浸润肠壁深度采用多元逐步回归(后退法)进行分析,发现肿瘤部位、侵犯管径、浸润深度与系膜淋巴结转移数目显著相关。其中,以肿瘤浸润肠壁深度对淋巴结转移数目的影响最大,其次为肿瘤侵犯管径程度、肿瘤部位。

## 讨 论

淋巴结转移是直肠癌最主要的转移途径之一,淋巴结转移与否及其转移的数目与患者预后直接相关<sup>[3]</sup>。有资料表明,肿瘤转移灶的检出率随着淋巴结检查数目的增多而增加<sup>[3,4]</sup>,因此,全数检查直肠癌区域淋巴结是确定肿瘤分期、制定个体化治疗方案、以及预后判断的前提。

目前,临床上普遍应用的通过对术后标本进行肉眼观察、手扪及剪切脂肪组织来搜寻淋巴结的方法存在严重弊端,容易漏检小淋巴结(<0.5 cm)和微小淋巴结(<0.1 cm),而这些淋巴结同样存在肿瘤转移的可能<sup>[4]</sup>。研究表明,应用淋巴结显示技术可检测出病理标本中直径小于 0.1 cm 的微小淋巴

结<sup>[2,5]</sup>。本组资料中,最小检出淋巴结直径 0.07 cm,66.1% 淋巴结 < 0.5 cm,16.7% 淋巴结 0.2 cm,其中 59.4% 阳性淋巴结直径 < 0.5 cm,与文献报道结果一致<sup>[6]</sup>。这些小淋巴结在术中活检、术后的病理取材中极有可能被遗漏,致使淋巴结检测不全,影响病情判断,淋巴结显示液的应用弥补了该种缺陷。文献报道,IHC 可检测出 10<sup>6</sup>个细胞中的 1 个癌细胞,其特异性及敏感性远高于 HE 染色。本组 443 枚淋巴结经 HE 检查,仅 97 枚发现肿瘤转移,进一步对 HE 阴性的淋巴结行 IHC 检测,发现另有 31 枚淋巴结存在肿瘤转移,从而证实 IHC 能检测出常规病理检查漏诊的肿瘤微转移灶<sup>[7]</sup>。IHC 与淋巴结显示技术联用,可更准确地反映直肠癌区域淋巴结转移状态。

本组资料显示,直肠的淋巴引流与系膜血管相伴行。直肠癌淋巴转移主要为上行转移,即自肠管肿瘤旁淋巴结开始,沿着直肠上动脉分支向其主干方向回流,然后会合乙状结肠来的淋巴管,注入肠系膜下淋巴结群,最后到肠系膜根部淋巴结。直肠癌系膜淋巴结大部分(66.4%)沿直肠上动脉左、右两侧分支排列,直肠上动脉主干旁淋巴结分布减少(19.4%)。直肠癌淋巴结侧方转移主要是沿肛提肌转移至直肠中动脉旁、或穿过肛提肌注入闭孔淋巴结,再注入髂内、髂总淋巴结。文献报道低位直肠癌淋巴结侧方转移率在 10%~25% 之间<sup>[8,9]</sup>,本组为 13.0%,均发生于肿瘤距齿状线 5 cm 以内的患者。直肠癌淋巴结的下行转移极少见,一般认为是正常的上行通道被肿瘤阻断后,淋巴逆行引流所致。本组未发现下行转移病例。

直肠癌淋巴结转移的方向与肿瘤在肠壁的方位紧密相关。本研究显示,后壁直肠癌主要是沿直肠上动脉向肠系膜根部淋巴结转移,其在直肠上动脉左、右两侧分支旁的转移频率没有明显差异( $P > 0.05$ )。直肠侧壁肿瘤可以同时发生上方与侧方淋巴结受累,但是均以肿瘤同侧淋巴结转移为主。本组侧壁直肠癌 9 例,发生同侧直肠上动脉分支旁淋巴结转移 7 例,对侧 3 例,淋巴结转移度分别为 42.6% 与 18.4%,两者比较有显著性差异( $P < 0.05$ ),而且存在对侧淋巴结转移的病例都有同侧直肠上动脉分支旁淋巴结受累。发生同侧直肠中动脉旁淋巴结转移 3 例,对侧 0 例,淋巴结转移度分别为 42.6% 与 0,但统计学分析无显著性意义( $P < 0.05$ ),可能与样本含量较小有关。

由于淋巴结转移是影响直肠癌根治术后局部复发率、5 年生存率的主要因素,因此手术彻底清除受累淋巴结显得尤为重要。目前,针对直肠癌根治性手术中是否应常规进行淋巴结清扫学术界有争论。日本学者 Takahashi 等<sup>[9]</sup>主张对低位直肠癌病例施行包括髂总、髂内、髂外、闭孔、直肠中动脉根部淋巴结在内的扩大的淋巴结清扫术。而欧美学者则指出,侧方淋巴结清扫并不能提高根治术后 5 年生存率,反而增加了手术并发症,尤其是患者的泌尿功能及性功能严重受损,极大地降低了术后生活质量<sup>[10]</sup>。我们发现,13.0% 的进展期低位直肠癌存在侧方淋巴结转移,如果不进行侧方淋巴结清扫,可能导致术后局部复发。

本研究进一步表明,直肠癌淋巴结转移与否及转移数目与肿瘤部位、肿瘤侵犯肠管周径、浸润肠壁深度密切相关,其中,尤以肿瘤浸润肠壁深度对系膜淋巴结转移数目的影响最大,其次为肿瘤侵犯管径程度、肿瘤部位。

#### 参 考 文 献

- 1 Nagtegaal ID, van Krieken JH. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer—an overview. *Eur J Cancer*, 2002, 38: 964-972.
- 2 Koren R, Siegal A, Klein B, et al. Lymph node-revealing solution: simple new method for detecting minute lymph nodes in colon carcinoma. *Dis Colon Rectum*, 1997, 40: 407-410.
- 3 Tepper JE, O Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 157-163.
- 4 Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *J Clin Pathol*, 2002, 55: 386-390.
- 5 Ustun MO, Onal B, Tugyan N, et al. Lymph node revealing solution: is it effective on detecting minute lymph nodes? *Adv Clin Path*, 1999, 3: 135-138.
- 6 Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum: metastases in lymph nodes smaller than 5 mm and occult micrometastases: preliminary results on early tumor recurrence. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8: 413-417.
- 7 Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2002, 8: 759-767.
- 8 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer. *Ann Surg*, 2001, 234: 190-197.
- 9 Takahashi T, Ueno M, Azekura K, et al. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2000, 43: S59-S68.
- 10 Murty M, Enker WE, Martz J. Current status of total mesorectal excision and autonomic nerve preservation in rectal cancer. *Semin Surg Oncol*, 2000, 19: 321-328.

(收稿日期:2003-05-10)

(本文编辑:李燕华)