

直肠癌淋巴结转移检测的研究进展

郑阳春 周总光

淋巴结转移是直肠癌最主要的转移途径,也是根治术后腹腔内局部复发和远处转移的主要原因。近年来,随着影像学技术和分子生物学技术的发展,更准确地检测直肠癌区域淋巴结转移已成为可能,本文就此领域的最新进展作一概述。

一、术前检测

由于直肠癌转移淋巴结被触诊发现时大多已是病程晚期,因此通过临床体检来判断直肠癌淋巴结转移与否价值有限。目前,临床上术前判断直肠癌区域淋巴结受累与否主要还是依靠影像学技术。

1. 直肠腔内超声(EUS):EUS可较精确地测定肿瘤浸润肠壁的深度,利用标准的灰阶扫描诊断肿瘤的T分期,有经验的检查者可达80%~90%的准确性;检测阳性淋巴结的准确性约70%~80%^[1,2]。增强频率探头能够探测到直径小于5mm的淋巴结,但由于直肠周围大部分淋巴结直径较此更小,因此也只能检测到约40%的淋巴结;而且难以分辨淋巴结的良、恶性。彩色多普勒和脉冲多普勒具有能检出肿瘤内的血流信息并进行频谱分析的优势,从而可以判定肿块的性质。应用它们来评价直肠周围直径7mm以上的淋巴结,准确率可提高到80%左右^[2]。新出现的三维超声立体定向技术,可望进一步提高直肠癌术前分期的准确性^[1]。

2. CT和MRI检查:CT和MRI可显示直肠癌区域淋巴结转移的部位、大小和数目,并可进一步对直肠癌周围淋巴结的性质与正常盆腔淋巴结进行比较。但CT和MRI诊断阳性淋巴结的敏感性和特异性并不令人满意,直肠腔内线圈的应用有助于诊断准确性的提高^[3]。螺旋CT的优势在于可快速进行容积扫描和消除运动伪影,有利于肿瘤旁淋巴结和直肠系膜淋巴结的鉴别。多层面、多探

头螺旋CT和三维重建技术的应用有望进一步提高检测的敏感性,但为避免低估病情,组织细胞学的检查仍然有必要^[4]。

3. 放射免疫显影技术(RII):采用癌胚抗原(CEA)标记单克隆抗体免疫显像的方法检测恶性肿瘤,是近几年发展起来的新技术。初步结果表明,联合使用CEA RII可提高隐性转移(临床未发现复发或转移灶)的检出率^[5]。Baulieu等^[6]对比研究了CEA RII与螺旋CT对结直肠癌复发灶的诊断价值,结果发现后者的敏感性及其特异性分别为100%和90%,CEA RII分别为53%和100%;但CEA RII对肝外转移灶的诊断价值则明显优于螺旋CT,敏感性及其特异性分别达100%和82%,后者仅为33%和82%。

4. 正电子发射体层摄影技术(PET):PET可提供定量三维的图像研究人体特定的生理和生化过程,它较传统成像技术的优势在于其检测病变更多是依靠代谢变化而非形态学或结构上的改变,因此它并不依赖于淋巴结大小来判断是否有转移,从而可更早、更准确地检测出转移性病灶。迄今为止,PET在结直肠癌领域的应用主要集中于复发性病灶的检测^[5]。Falk等^[7]对16例结直肠癌患者的研究表明,18氟-2-去氧葡萄糖(FDG)PET扫描检测结直肠肿瘤的敏感性(90%)优于CT(60%),但其特异性只有66%,较CT(100%)差,预测的准确性PET和CT分别为83%、56%。Franke等^[8]的研究结果也证实,利用FDG-PET扫描,23例受检可疑直肠癌复发患者中,17例证实有肿瘤局部复发,11例存在肝内转移,3例有肺转移,5例发现区域淋巴结转移,4例有腹膜扩散。

二、术中检测

正如术前无法通过触诊来判断淋巴结转移一样,术中依赖外科医生扪诊来确定淋巴结转移同样不可靠,而广泛的盆腔淋巴结清扫在显著延长手术时间、增加术中出血量的同时,术后并发症发生率也明显升高^[9]。随着放射免疫技术

和核素扫描技术的发展,直肠癌区域淋巴结转移术中检测有了新的手段。

1. 放射免疫导向手术(RIGS):RIGS是由肿瘤的RII技术衍生而来的,其原理是将放射性核素标记的抗肿瘤抗体注入拟手术的患者体内,术中以便携式 γ 探测器检测定位肿瘤及转移灶,帮助术者决定手术切除范围,使手术更加合理及个体化。目前,这种技术已用于结直肠癌、乳腺癌和黑色素瘤的临床研究^[10,11]。初步研究结果表明,手术切除所有RIGS阳性组织的结直肠癌患者预后较好,手术结束时的RIGS状态是一种有价值的生物分期(biostaging)手段,可用于判断预后^[11]。但由于该方法需要昂贵的设备和专业的操作技巧,限制了其在临床上的推广。

2. 前哨淋巴结(SLN)活检:越来越多的证据显示,SLN状态是预测肿瘤区域淋巴结转移状况的准确指标^[12,13],但在结直肠癌手术中,并不主张行选择性淋巴清扫术,因此,SLN技术的主要价值在于检测淋巴结微转移,提高诊断和分期的准确性^[13]。

SLN标记有3种方法:生物染料定位法、核素淋巴显影 γ 探针定位以及染料-核素联合定位法。对乳腺癌的研究表明,染料法检测SLN的灵敏度为81%,核素定位法为87%,而染料-核素联合定位检测SLN的敏感性可达95%^[14]。在结直肠癌SLN的研究中,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,大多采用染料标记法。Saha等^[15]采用lymphazurin(蓝色染料)对86例结直肠癌SLN进行术中定位,结果显示,每例患者平均SLN数目为1.6个,SLN标记成功率98.8%,准确性超过95.0%,34%的患者SLN查见肿瘤转移,其中包括8.2%为微转移;18.0%处于AJCC肿瘤分期I期或II期的患者经SLN活检,证实有淋巴结微转移,其分期也随之上升为III期。

三、术后检测

最常用的检测方法是通过扪诊手检

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

淋巴结,然后行病理学切片,常规染色,于光镜下观察诊断肿瘤或转移灶。该方法的主要缺点:一是手工扪诊淋巴结检出率较低,而且不同检查者检获淋巴结的数目出入很大;二是常规病理学切片诊断淋巴结转移的准确性较低,往往漏诊微转移灶。理想的检测方法应该是既要淋巴结的检出率高,又要淋巴结转移的诊断准确性好。

1. 脂肪清除技术:70%以上的结直肠癌转移淋巴结直径为5 mm或更小,这些小淋巴结在手检过程中常被遗漏^[16]。研究表明,常规的二甲苯处理或应用其他脂肪清除技术,可以检出病理标本中几乎全部的淋巴结,阳性淋巴结的检出率也随之提高^[17,18]。有作者还报道,二甲苯脂肪清除技术不仅可增加淋巴结检出数量,甚至可升高患者的病理分期^[18]。但由于这种技术费时费力、价格昂贵,难以在临床上常规应用。

2. 流式细胞学技术:流式细胞学检测采用针对肿瘤细胞标志物的单克隆抗体结合荧光物质如异硫氰酸荧光素(FITC),使肿瘤细胞染色,然后用流式细胞仪进行分析,着色细胞即被视为阳性。该方法的优势在于可在免疫放大检测的同时进行癌细胞的形态定量测定。Zoli等^[19]报道,流式细胞学技术可检测出 1×10^3 个正常淋巴细胞中的1个癌细胞,其敏感性介于形态学检查和免疫组织化学技术(免疫组化)法之间,后两者敏感性分别为 10^{-2} 和 10^{-4} 。

3. 免疫组化技术:免疫组化技术是利用抗原抗体反应的原理,对组织内的细胞或其他成分进行定位后呈色反应,可鉴别单个的细胞,其分辨率及准确率均高于常规组织学染色。研究表明,对结直肠癌切除标本常规病理染色阴性的淋巴结采用细胞角蛋白(CK)单克隆抗体进行免疫组化检测,25%~39%的淋巴结可确认有微转移^[20]。

目前,对于免疫组化技术检测淋巴结微转移的临床意义还有争议。部分学者认为,尽管免疫组化可增加淋巴结中癌细胞的检出,但它并不能提供额外的预后信息。而另有学者却认为,免疫组化检测出的淋巴结微转移与预后密切相关^[20]。

4. 分子生物学技术:分子生物学技

术检测恶性肿瘤微转移是近几年才发展起来的新方法,它是根据肿瘤细胞表达某些特异或相对特异的基因,或某些肿瘤细胞稳定表达某些异常基因,提取其中的DNA或mRNA,用PCR或RT-PCR或核酸杂交方法检测这些基因的表达情况,从而确定组织中是否带有转移的瘤细胞。它的敏感性高达 10^{-7} ,优于免疫组化法,同时又克服了由于肿瘤蛋白丢失不能被免疫组化法发现的缺点,因而受到许多学者的推崇^[21]。

Hayashi等^[22]用突变等位基因特异性扩增法(MASA)研究了120例Dukes A期和B期的结直肠癌患者手术标本,其中71例(59%)原发肿瘤检测到P53或K-ras基因突变。在这71例标本中,37例(52%)于淋巴结中检测到同样的P53或K-ras突变基因,术后随访5年发现有27例患者出现肿瘤复发,而MASA检测淋巴结阴性的其余34例患者没有复发。Liefers等^[23]对26例结直肠癌的研究结果也提示,常规病理学检查淋巴结阴性、而RT-PCR检测CEA-mRNA阳性的患者5年生长期明显缩短。

值得注意的是,尽管部分研究已显示出基因检测肿瘤微转移灶与患者预后之间一定的相关性,但大多数学者仍对其作为判断预后指标的价值持怀疑态度。因为这些更敏感的手段检测出的微转移灶大多为单个或簇状癌细胞沉积,这些细胞绝大多数将被机体免疫系统清除,并非一定形成明显的临床转移灶^[20]。而且,PCR或RT-PCR检测中假阳性的发生率也较高。由于不同研究者在样本采集、标本处理、反应条件等方面的不一致,也造成了各研究结果之间比较的困难。标准化定量RT-PCR技术的成熟可望解决这一难题^[21]。

四、小结

淋巴结转移是影响直肠癌预后最主要的因素之一,掌握直肠癌区域淋巴结转移的准确信息是判断肿瘤分期以及制定个体化治疗方案的主要依据。直肠癌淋巴结转移检测的研究近几年进展较快,目前面临的挑战是如何选择或发展一种检测手段,使其既具有敏感性、特异性高的优点,同时又能较好地体现卫生经济学观点。

参 考 文 献

- Hunerbein M. Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorectal Dis*, 2003, 5: 402-405.
- Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, et al. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum*, 2000, 43: 338-345.
- Elmas N, Killi RM, Sever A. Colorectal carcinoma: radiological diagnosis and staging. *Eur J Radiol*, 2002, 42: 206-223.
- Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, et al. A prospective comparison between multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of rectal carcinoma. *Am J Surg*, 2003, 185: 556-559.
- Willkomm P, Bender H, Bangard M, et al. FDG PET and immunoscintigraphy with ^{99m}Tc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. *J Nucl Med*, 2000, 41: 1657-1663.
- Baulieu F, Bourlier P, Scotto B, et al. The value of immunoscintigraphy in the detection of recurrent colorectal cancer. *Nucl Med Commun*, 2001, 22: 1295-1304.
- Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, et al. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*, 1994, 37: 153-156.
- Franke J, Rosenzweig S, Reinartz P, et al. Value of positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the diagnosis of recurrent rectal cancer. *Chirurg*, 2000, 71: 80-85.
- Watanabe T, Tsuruta G, Muto T, et al. Extended lymphadenectomy and preoperative radiotherapy for lower rectal cancers. *Surgery*, 2002, 132: 27-33.
- Burak WE Jr, DePalatis L, Mosaic JL, et al. Radioimmunoguided breast surgery using radiolabeled antibody NR-LU-10 FAB: a pilot study. *Tumori*, 2001, 87: 142-146.
- Kim JC, Roh SA, Koo KH, et al. Enhancement of colorectal tumor targeting using a novel biparatopic monoclonal antibody against carcinoembryonic antigen

in experimental radioimmunoguided surgery. *Int J Cancer*, 2002, 97: 542-547.

12 Edge SB, Niland JC, Bookman MA, et al. Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in academic comprehensive cancer centers. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95: 1514-1521.

13 Mulsow J, Winter DC, O'Keane JC, et al. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Br J Surg*, 2003, 90: 659-667.

14 Cody HS III, 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. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8: 13-19.

15 Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7: 120-124.

16 Haboubi NY, Abdalla SA, Amini S, et al. The novel combination of fat clearance and immunohistochemistry improves prediction of the outcome of patients with colorectal carcinomas: a preliminary study. *Int J Colorectal Dis*, 1998, 13: 99-102.

17 Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg*, 1989, 76: 1165-1167.

18 Arav E, Picot M, De La Tour Du Pin E, et al. How to optimize lymph node dissection in colorectal cancers. A technique for simple and efficacious clarification. *Ann Pathol*, 1999, 19: 147-150.

19 Zoli W, Barzanti F, Dal Susino M, et al. Flow-cytometric determination of tumor cells in lymph nodes. *Oncology*, 2002, 62: 128-135.

20 Tsavellas G, Patel H, Allen-Mersh TG. Detection and clinical significance of occult tumour cells in colorectal cancer. *Br J Surg*, 2001, 88: 1307-1320.

21 Lacroix J, Doeberitz MK. Technical aspects of minimal residual disease detection in carcinoma patients. *Semin Surg Oncol*, 2001, 20: 252-264.

22 Hayashi N, Ito I, Yanagisawa A, Kato Y, et al. Genetic diagnosis of lymph-node metastasis in colorectal cancer. *Lancet*, 1995, 345: 1257-1259.

23 Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, van de Velde CJ, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1998, 339: 223-228.

(收稿日期 2004-02-30)

· 病例报告 ·

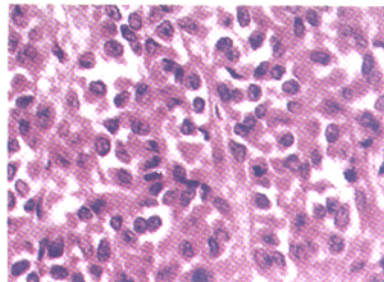
原发性小肠系膜恶性黑色素瘤一例

万厚民 黄靖 王晓鲁 王震宇

患者 男 40 岁。因左下腹隐痛 3 个月于 2001 年 5 月 14 日住院。查体：左下腹可扪及一约 5 cm × 4 cm 大小的包块，质硬、不光滑、边界清晰、活动度差，无触痛。钡灌肠检查未见异常。腹部肝、胆、胰、脾、肾 B 超均未见异常，左肾下极前可见一约 6.4 cm × 6.0 cm × 4.0 cm 大小的低回声结节，边界清，考虑左腹膜后占位。腹部 CT 示左侧腹膜后肾下极前方水平见一 4.5 cm × 5.0 cm 大小的类圆形肿块影，密度不均，内见低密度灶，边缘较清，部分边缘与空肠关系密切，未见肿大淋巴结，考虑腹膜后占位性病变。

5 月 18 日行手术治疗。术中见距屈氏韧带约 100 cm 处的空肠系膜上有一约拳头大小的包块，菜花状、边界尚清晰，侵及肠管。考虑恶性，将肿块连同部分系膜及相应小肠一并行根治性切除，肠管端端吻合。术后病理检查：切除肠管约 21.0 cm × 3.5 cm，肠系膜上可见一卵圆形肿物，有较完整包膜，包膜与肠系膜相连，肿物约 5.0 cm × 4.0 cm，切开肠管未见肿物，切缘未查见肿瘤，肠系膜淋巴结未查见肿瘤；镜下见瘤细胞有核沟和

作者单位：250031 济南市第四人民医院普外科



可见核沟和核皱褶，部分核呈咖啡豆样改变 (苏木精 - 伊红染色，×40)

图 1 小肠系膜恶性黑色素瘤病理照片

核皱褶，部分核呈咖啡豆样改变，见图 1。HMB45 (++)，S-100 (+)，CK (+)。诊断为肠系膜恶性黑色素瘤，于 5 月 26 日治愈出院。随访 3 年无复发。

讨论 黑色素瘤为高度恶性肿瘤。恶性黑色素瘤可发生于皮肤黏膜的任何部位，但原发于肠系膜者罕见。恶性黑色素瘤显微镜下的主要特征是：瘤细胞似痣细胞，有显著间变，呈多角形、梭形或多边形，核大、畸形、泡状，有核沟和核皱褶。核仁明显，分裂像多少不定，胞浆一般偏少。S-100 诊断恶性黑色素瘤敏感性高，但非特异性；HMB45 是抗黑色素瘤相关抗原单克隆抗体，对恶性黑色素瘤诊断有特异性^[1]。

恶性黑色素瘤发展迅速，全身各器官均可发生转移^[2]。该例患者既往无黑色素瘤手术史，又经过详细体格检查未发现皮肤和肛门直肠部位的恶性黑色素瘤，随访亦未见其他部位黑色素瘤出现，因此考虑为原发性。恶性黑色素瘤易受激惹，如外伤或作不彻底切除或切取活检，可迅即出现卫星结节及转移，故应作广泛切除治疗，该例即行根治性切除。但恶性黑色素瘤预后不良，5 年生存率仅为 50.7%^[3]，故术后应常规密切随访。

参 考 文 献

1 Kim YC, Lee MG, Choe SW, et al. Acral lentiginous melanoma: an immunohistochemical study of 20 cases. *Int J Dermatol*, 2003, 42: 123-129.

2 Lee EY, Heiken JP, Huettner PC. Late recurrence of malignant melanoma presenting as peritoneal "carcinomatosis". *Abdom Imaging*, 2003, 28: 284-286.

3 Sprakel B, Stenschke F, Unnewehr M, et al. Prognose beim malignen Melanom nach Dissektion regionarer Lymphknotenmetastasen [Prognosis of malignant melanoma following dissection regional lymph node metastases]. *Chirurg*, 2003, 74: 55-60.

(收稿日期 2004-04-27)