

纤支镜注射同位素示踪剂在非小细胞肺癌前哨淋巴结的初步探讨

郑相如, 秦治明, 黄鑫, 左小平, 王凯斌, 陈立前
(重庆医科大学附属第一医院胸心外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:前瞻性研究纤支镜注射示踪剂检测非小细胞肺癌前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)的准确性及作用。**方法:**20 例术前已确定的可手术切除的非小细胞肺癌患者。术前纤支镜注射 18.5~55.5 MBq ^{99m}Tc -硫胶体, 开胸后用伽马探测器扫描原发肿瘤、肺门淋巴结及纵隔淋巴结的放射性数值。常规行肺切除术及淋巴结清扫术。切除后的肿瘤及淋巴结于体外分别再进行放射性计数。进行常规病理检查及免疫组化检测淋巴结内的转移灶。**结果:**17 例患者检测到了 SLN, 其中 12 例检测到仅有 1 枚 SLN, 3 例有 2 枚 SLN, 2 例发现 3 枚 SLN。该方法的敏感性是 53%(9/17), 特异性是 100%(3/3)。**结论:**纤支镜注射同位素可以用于 SLN 检测, 能够更接近于患者生理状态地显示出 SLN。

【关键词】纤支镜; 前哨淋巴结; 肺癌

【中图分类号】R655.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-02-11

Preliminary study of bronchoscopic radioisotope injection technique for detecting sentinel lymph node of non-small cell lung cancer

Zheng Xiangru, Qin Zhiming, Huang Xin, Zuo Xiaoping, Wang Kaibin, Chen Liqian

(Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To determine the accuracy and the role of bronchoscopic radioisotope injection technique for detecting the sentinel lymph node (SLN) in patients with non-small cell lung cancer. **Methods:** Twenty patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) were included. A dosage of 18.5–55.5 MBq ^{99m}Tc -labeled sulfur colloid was endoscopically administrated for patients before anesthesia. The radioactivity of primary tumor and background was gathered after thoracotomy with a hand-held gamma probe. Patients underwent routine lung resection and mediastinal lymphadenectomy. Radiolabeled nodes were also examined in vitro separately. Routine pathological examination was implemented and immunohistochemistry (ICH) was carried out for micrometastases. **Results:** Identification of SLNs was in 17 patients. In 12 patients, a unique SLN was identified and in 3 patients two SLNs were detected, whereas in two patients, nodes from three different stations could be classified as SLNs. The sensitivity and specificity were 53% (9/17) and 100% (3/3). **Conclusion:** Using bronchoscopic radioisotope injection technique to identify sentinel lymph node in patients with NSCLC is reliable. It could be a physiological way to map SLN.

【Key words】 bronchoscopy; sentinel lymph node; lung cancer

当排除远处转移后, 淋巴结的转移情况就成为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者预后的一个重要指标^[1]。为了明确淋巴结的转移情况, 患者必须行淋巴结清扫术。然而系统淋巴

结清扫会增加纵隔器官的损伤机会, 延长麻醉及手术时间, 增加手术创面^[2]。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是引流肿瘤区域淋巴结回流的第一站, 一般认为, 肿瘤的转移最先发生在 SLN。识别和切除 SLN 可以让外科医生能够评估整个淋巴系统转移情况, 从而评估 NSCLC 的进展情况, 避免为非淋巴结转移的病人行淋巴结清扫术^[3]。黑色素瘤、乳腺癌患者中, SLN 活检已经成为标准化程序。宫

作者介绍: 郑相如, Email: xruzheng@outlook.com,

研究方向: 胸外科学。

通信作者: 秦治明, Email: zhimingqin@hotmail.com。

基金项目: 重庆市渝中区科技经费资助项目。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000246.html>

颈癌、前列腺癌等疾病中,动态检测 SLN 已经在外科手术操作中扮演着越来越重要的角色^[4]。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集重庆医科大学附属第一医院胸心外科本医疗组 2010 年 3 月至 2012 年 3 月行肺叶切除的 NSCLC 病人 20 例,其中男性 19 例,女性 1 例,中位年龄(56.1 ± 9.8)岁。术前行胸部 CT,头颅 MRI,腹部 B 超,全身骨扫描,确定肿瘤分期,术前未进行放化疗,且病灶可在纤支镜下观察到。

1.2 主要试剂

^{99m}Tcm-硫胶体由重庆医科大学附属第一医院核医学科制备(北京欣科思达医药科技有限公司),兔抗人 CKAE1/AE3 抗体(北京博奥森生物有限公司),SP 试剂盒(北京中杉金桥公司),DAB 显色试剂盒(重庆鼎国生物有限公司)。

1.3 实验方法

注射用示踪剂注射:术前约 1 h,行纤支镜检查,于镜下用纤支镜活检针于可见的肿瘤范围内注射 ^{99m}Tcm 硫胶体约 18.5~55.5 MBq 1 ml。从注射示踪剂到伽玛仪探测放射量的中位时间 2.8 h(1.8~3.5 h)。探测方法:开胸后用手持式伽玛射线探测器(新奥 2000,美国强生公司)探测胸腔内背景放射量、肺门、纵隔各部位淋巴结所吸收放射活性计数值,分别记录,切下肿瘤及淋巴结后于体外再次探测放射活性计数,体内及体外探测值均大于胸腔背景放射量 10 倍的淋巴结被认为是 SLN(取下肺叶后解剖 11、12、13 区淋巴结,探测放射剂量。分别阻断处理肺动脉、肺静脉及支气管。肺切除后将所探测的淋巴结分别切除)。病理检查:所有切除标本均常规于重庆医科大学病理科石蜡包埋 HE 染色病理检查。对所有淋巴结进行免疫组化检查检测 AE1/AE3 抗体,探测微转移灶。

2 结果

本组 20 例,肺叶切除 17 例,全肺切除 3 例。按照国际抗癌联盟 TNM 分期标准(2009 版)进行术后病理分期:I a 期 3 例,I b 期 4 例,II a 期 5 例,II b 期 1 例,III a 期 7 例。

通过纤支镜注射后伽玛探测仪探测有 17(85%,17/20)例患者检测出 SLN,其中 12 例被检测到仅有 1 枚 SLN,3 例有 2 枚 SLN,2 例发现 3 枚 SLN,共计 24 枚淋巴结,主要分布于 4、7、10、11、12 区。3 例的淋巴结放射性计数值仅为背景的 2~3 倍,无 SLN。

20 例共清扫淋巴结 136 枚,通过病理及免疫组化检查共计 9 例患的 17 枚淋巴结有癌转移,其中免疫组化发现了 2 枚病理检查没有发现的微转移灶。有转移的淋巴结中 7 枚被 ^{99m}Tcm 硫胶体标记为 SLN。9 例淋巴结有转移的患者均被同位素标记出了 1、2 枚 SLN,无转移的患者中有 8 例检测出

SLN,另外的 3 例患者即未被检测出 SLN,又证实没有淋巴结转移。如果以 ^{99m}Tcm 硫胶体标记 SLN 作为术中识别淋巴系统是否有转移灶的方法,病理及免疫组化为检验淋巴系统是否有转移的金标准,那么该方法的敏感性是 53%(9/17),特异性是 100%(3/3)(表 1)。

表 1 转移淋巴结与前哨淋巴结的关系

Tab.1 Relationship between lymph node metastasis and SLN

	SLN (+)	SLN (-)	合计
转移 (+)	9	0	9
转移 (-)	8	3	11
合计	17	3	20

3 讨论

手术是治疗肺癌的首要手段,对于 NSCLC 病人,肺叶切除加纵隔淋巴结清扫可以确定分期、提高生存率、指导进一步治疗。但是广泛的纵隔淋巴结清扫术会带来很多并发症,诸如喉返神经损伤、乳糜胸、影响支气管血供、失血过多等^[5]。是否有方法在术中确定淋巴系统的转移情况,从而避免对没有淋巴结转移的病人进行淋巴结清扫?Pulte 等^[6]认为:SLN 可以反映整个区域淋巴系统的状态,根据 SLN 的情况可以将其分为,有转移 LN(+)及无转移 LN(-)。那么如果术中确定 SLN 为阴性的患者整个区域淋巴系统都无转移,可以避免淋巴结清扫。

为了能在术中检测出 SLN 研究者探索了多种方法。主要使用的示踪剂有染料和放射性同位素,另外还有磁体微粒^[7]、荧光颗粒^[8]、红外光量子^[9]等。以放射性同位素研究较多,其 SLN 的检出率较高。注射示踪剂的方法包括:开胸后肿瘤周围注射、术前 CT 引导下穿刺注射、纤支镜注射。不同方法有其各自的优劣。开胸后肿瘤周围注射由于时间短,部分示踪剂在进入气道后移行,会影响放射性计数。术前 CT 引导下穿刺会出现少量气胸的并发症。而纤支镜注射是近乎生理渠道的注射方式,没有破坏肺的组织结构,相对提高了检测的准确性。术前注射也更能反应出生理状态下淋巴结的状态。综上所述,本研究使用纤支镜注射 ^{99m}Tcm 硫胶体标记 SLN,为了更接近实际淋巴引流状况,本试验并没有排除 CT 提示有淋巴结肿大的患者。

对于通过示踪剂检测到 SLN 的患者,本研究认为,肿瘤与引流淋巴管已形成通路,说明这些患者

有潜在转移病灶或者已经发生肿瘤转移。本试验中 9 例有转移的患者均检测到至少有 1 个淋巴结区域有放射性浓聚。反之,对于无示踪剂浓聚的患者,可能肿瘤与淋巴管尚未建立通路,存在淋巴结转移的风险减少。本实验中 3 名患者未探测到浓聚的淋巴结,均无转移灶发现。

本实验的假阴性率是 0%(0/3),一方面这与文献报道假阴性率概率相当(0%~3.8%)^[7,10];另一方面,淋巴结放射活性计数大于或等于本底计数的 3~10 倍被认定为 SLN^[5]。考虑到原发肿瘤的放射性干扰,离体后测量的放射值相对于离体前测量的放射值更可靠,本研究认定离体前后放射值均大于本底 10 倍的淋巴结为 SLN。这有可能造成实验结果敏感性相对较低,特异性相对较高。如何取得最佳绝对值有待更大样本的实验讨论。

由于纤支镜难以进入较小的支气管管腔,对于远离支气管腔的肿瘤,可能 CT 引导下或开胸后注射更为可行。是否能根据胸部 CT 选择在最接近肿瘤的支气管腔内注射示踪剂检测 SLN 有待更深入的讨论。

总之,在清扫淋巴前运用 SLN 检测技术对淋巴结系统进行评估,对显示为 SLN 阴性的患者免于淋巴结清扫,这一课题值得进一步研究。

参 考 文 献

[1] Liptay MJ.Sentinel node mapping in lung cancer:Introduction[J].

Semin Thorac Cardiovasc Surg,2009,21(4):297.

[2] 黄 鑫,秦治明.前哨淋巴结在非小细胞肺癌的临床研究[J].局解手术学杂志,2012,21(5):564-566.

[3] Kachala SS,Servais EL,Park BJ,et al.Therapeutic sentinel lymph node imaging[J].Semin Thorac Cardiovasc Surg,2009,21(4):327-338.

[4] Gipponi M.Clinical applications of sentinel lymph-non biopsy for the staging and treatment of solid neoplasms[J].Minerva Chir,2005,60(4):217-233.

[5] Kim S,Kim HK,Kang DY,et al.Intra-operative sentinel lymph node identification using a novel receptor-binding agent (technetium-99m neomannosyl human serum albumin,99mTc-MSA) in stage I non-small cell lung cancer[J].Eur J Cardiothorac Surg,2010,37(6):1450-1456.

[6] Pulte D,Li E,Crawford BK,et al.Sentinel lymph node mapping and molecular staging in nonsmall cell lung carcinoma[J].Cancer,2005,104(7):1453-1461.

[7] Ono T,Minamiya Y,Ito M,et al.Sentinel node mapping and micrometastasis in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer[J].Interact Cardiovasc Thorac Surg,2009,9(4):659-661.

[8] Yamashita S,Tokuishi K,Anami K,et al.Video-assisted thoracoscopic indocyanine green fluorescence imaging system shows sentinel lymph nodes in non-small-cell lung cancer[J].J Thorac Cardiovasc Surg,2011,141(1):141-144.

[9] Gilmore DM,Khullar OV,Colson YL.Developing intrathoracic sentinel lymph node mapping with near-infrared fluorescent imaging in non-small cell lung cancer[J].J Thorac Cardiovasc Surg,2012,144(3):S80-S84.

[10] Melfi FM,Lucchi M,Davini F,et al.Intraoperative sentinel lymph node mapping in stage I non-small cell lung cancer:detection of micrometastases by polymerase chain reaction[J].Eur J Cardiothorac Surg,2008,34(1):181-186.

(责任编辑:冉明会)

《重庆医科大学学报》

在线投稿网址:cyxb.alljournals.ac.cn