

## 前哨淋巴结检测对预测非小细胞肺癌 淋巴结转移的价值

朱志华, 李宝江, 张仕义<sup>△</sup>, 戎铁华, 曾灿光, 余辉, 胡祎, 张旭,  
傅剑华, 龙浩, 林鹏, 王思愚, 王欣, 杨名添, 黄植蕃

### Predictive Value of Detection of Sentinel Lymph Nodes on Lymphatic Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer

ZHU Zhi-Hua, LI Bao-Jiang, ZHANG Shi-Yi, RONG Tie-Hua, ZENG Can-Guang,  
YU Hui, HU Yi, ZHANG Xu, FU Jian-Hua, LONG Hao, LIN Peng,  
WANG Si-Yu, WANG Xin, YANG Ming-Tian, HUANG Zhi-Fan

[ABSTRACT] **BACKGROUND & OBJECTIVE:** The metastasis status of regional lymph node is an important prognostic factor of non-small cell lung cancer (NSCLC). Sentinel lymph node (SLN) mapping and biopsy is a quick and high efficient technique to intraoperatively detect occult micrometastatic disease, however, its application in NSCLC is immature. This study was designed to investigate the feasibility of detecting SLN in patients with NSCLC during radical surgery, and to evaluate its accuracy of predicting metastasis status of regional lymph node. **METHODS:** Fifty patients with NSCLC underwent SLN detection. During radical operation, 4 ml of 1% isosulfan blue was injected into the lung tissue around the tumor at 3, 6, 9, and 12 o'clock sites. Location and number of blue dyed SLNs were recorded, and compared with pathologic results to calculate the accuracy and false negative rate of SLN detection. **RESULTS:** Blue dyed SLNs were seen in 33 patients with a detection rate of 66.0%. SLNs located in N1 lymph node of 24 patients (72.7%), in N2 lymph node of 6 patients (18.2%), in both N1 and N2 lymph nodes of 3 patients (9.1%). Approved by pathology, the accuracy of SLN detection was 87.9% (29/33), the sensibility was 73.3% (11/15), the false negative rate was 26.7% (4/15). **CONCLUSION:** SLN detection is valuable for predicting hilar and mediastinal lymph nodes metastases in NSCLC. **KEYWORDS:** Non-small cell lung cancer (NSCLC); Sentinel lymph node (SLN); Dye method

中山大学肿瘤防治中心  
胸科,  
广东 广州 510060

Department of Thoracic Surgery,  
Cancer Center,  
Sun Yat-sen University,  
Guangzhou, Guangdong, 510060,  
P.R. China

通讯作者:戎铁华

Correspondence to: RONG Tie-Hua

Tel: 86-20-87343260

E-mail: rongth@sysesu.com

<sup>△</sup>广东省汕头市第二人民医院委  
培硕士研究生

收稿日期: 2004-07-30

修回日期: 2004-09-02

【摘要】背景与目的: 区域淋巴结的转移状态是影响非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)预后的重要因素之一。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)检测技术提供了一种术中快速高效检测淋巴结微转移的手段,但目前SLN技术应用于NSCLC尚不成熟。本实验旨在探索NSCLC根治术中SLN检测的可行性,评价SLN预测区域淋巴结转移状态的准确性。方法:应用染料法对50例NSCLC患者在根治术中于肺肿瘤边缘分4点(3、6、9、12点处)注入异硫蓝溶液4 ml,进行SLN活检识别。结果:50例NSCLC患者中共有33例找到蓝染前哨淋巴结,检出率为66.0%。SLN发生于N1淋巴结24例(72.7%)、N2淋巴结6例(18.2%)、同时发生于N1和N2淋巴结3例(9.1%)。SLN识别的灵敏度为73.3%、假阴性率为26.7%、准确率为87.9%。结论:SLN对非小细胞肺癌肺门纵隔淋巴结转移具有预测性。

关键词: 肺肿瘤; 前哨淋巴结; 染料法

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2005)03-0341-04

区域淋巴结的转移状态是影响非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)预后的重要因素之一<sup>[1]</sup>。对于早期 NSCLC,临床上发现即使是行标准的完全性根治手术,疗效佳者只有 30%左右,而近 40%的患者在两年内出现复发和/或转移<sup>[1,2]</sup>。近年来,在一些小肺癌中用免疫组化法检测发现淋巴结的微转移率高达 20%<sup>[3,4]</sup>,可见所谓小肺癌,有些实际已属晚期,只是目前的技术手段尚无法检测到而已。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)检测技术是一种术中快速且高效的检测淋巴结微转移的手段<sup>[5]</sup>。目前 SLN 技术应用于肺癌尚不成熟。我们于 2004 年 3 月起开展了 NSCLC 染料法前哨淋巴结检测定位的研究,旨在评价其可行性、准确性、安全性及应用前景。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

2004 年 3 月~2004 年 5 月间共有 55 例患者进行本研究,经术后病理检查排除肺结核 2 例、炎性假瘤 1 例、小细胞肺癌 1 例和未行纵隔淋巴结清扫术者 1 例,最终 50 例 NSCLC 患者入选。所有患者术前均行常规检查,排除远处转移;术前无放疗及化疗;手术行规范的肺癌根治术+纵隔淋巴结清扫术;4 例术前行纵隔镜检查评价分期(术后病理证实此 4 例均为 N0 患者)。男性 37 例,女性 13 例;年龄 35~79 岁,中位年龄 61 岁;病理诊断为鳞癌 17 例,腺癌 30 例,腺鳞癌 2 例,大细胞癌 1 例;临床分期 I A 期 9 例, I B 期 14 例, II A 期 4 例, II B 期 11 例, III A 期 12 例;右肺上叶癌 14 例,右肺中叶癌 7 例,右肺下叶癌 9 例,左肺上叶癌 10 例,左肺下叶癌 7 例,肿瘤跨肺叶者 3 例;肺叶切除术 42 例,全肺切除术 8 例。

### 1.2 染料来源及配备

将购自 United States Surgical 公司的异硫蓝(isosulfan blue)染料用注射用水配成 1%的溶液,通过 0.22  $\mu\text{m}$  滤器过滤,分装到经高压灭菌处理后的 5 ml 玻璃试剂瓶内,封口膜封闭,置于冰箱 4℃冷藏备用。

### 1.3 操作方法

常规开胸后先探查,评估是否可以手术并确定手术方式后,再由手术医生于肺肿瘤边缘分 4 点(3、6、9、12 点处)注入异硫蓝溶液 4 ml;其中 1 例患者是先行肺叶楔形切除,术中冰冻切片病理诊断为腺癌决定行肺叶切除术后,再于楔形切除伤口周

围注射染料示踪剂。本研究将术中观察到的蓝染淋巴结以及出标本后在台下继续解剖发现的蓝染淋巴结定义为 SLN。SLN 与非前哨淋巴结(NSLN)分别分站解剖送常规病理检查,并对其病理检查结果进行比较。

### 1.4 SLN 评价标准

参照美国 Louisville 大学 SLN 活检评价标准。SLN 阳性:SLN 有转移;SLN 阴性:SLN 及 NSLN 均无转移;假阴性:NSLN 有转移,而 SLN 无转移。敏感性计算方法为,敏感性=(SLN 阳性病例数/肺门纵隔淋巴结转移病例数) $\times 100\%$ ;准确率计算方法为,准确率=[(SLN 阳性病例数+SLN 阴性病例数)/SLN 活检总例数] $\times 100\%$ ;假阴性率计算方法为,假阴性率=(假阴性病例数/肺门纵隔淋巴结转移病例数) $\times 100\%$ 。

## 2 结果

### 2.1 SLN 的评价

本组 50 例患者中,33 例找到蓝染的 SLN,检出率为 66.0%(33/50)。33 例成功识别 SLN 患者中,有 11 例 SLN 存在转移,其中 5 例 NSLN 亦有转移,6 例转移的 SLN 是区域淋巴结唯一的转移部位。18 例无 SLN 转移者,NSLN 亦无转移;4 例 SLN 无转移者,NSLN 有转移。由 SLN 状态预测区域淋巴结转移状态的敏感性为 73.3%(11/15),准确率为 87.9%(29/33),假阴性率为 26.7%(4/15)。

### 2.2 SLN 的分布

SLN 发生于第 10 站肺门淋巴结 10 例、第 11 站叶间淋巴结 8 例、第 13 站段淋巴结 6 例、第 4 站下气管旁淋巴结 4 例、第 5 站主动脉下淋巴结 1 例、第 7 站隆突下淋巴结 1 例;3 例患者发现同时有两站淋巴结蓝染,分别为第 11 站叶间淋巴结及第 3A 站血管前淋巴结 1 例、第 11 站叶间淋巴结及第 4 站下气管旁淋巴结 1 例、第 11 站叶间淋巴结及第 7 站隆突下淋巴结 1 例。

### 2.3 SLN 检测的不良副反应和并发症

本组患者除术中呼吸道分泌物蓝染及术后 24 h 内的尿液呈淡蓝色之外,未发现与染料法 SLN 识别相关的副作用和并发症。

## 3 讨论

### 3.1 SLN 的定义

理论上 SLN 必须符合以下条件<sup>[6,7]</sup>:属肿瘤原

发灶的区域淋巴结;引流肿瘤淋巴液;癌细胞最先在此淋巴结种植转移。具体实践中,不同的检测方法和手段导致了SLN的具体定义各不相同。本研究中,由于肺的第12~14站淋巴结位于肺实质内,术中的找寻会导致出血损伤,影响手术操作,故我们将术中发现的蓝染淋巴结及继续解剖切下的标本时发现的蓝染淋巴结均定义为SLN。

### 3.2 SLN 检测的意义

理论上,SLN是最有代表性的最有可能发生肿瘤转移的淋巴结,其作用如同“哨兵”。如果SLN阳性,则表示该区域的淋巴结已经发生肿瘤转移;若SLN阴性,则可视该区域淋巴结没有发生肿瘤转移。准确率、敏感性及假阴性率是评价SLN预测区域淋巴结有无转移的关键指标。本研究中准确率为87.9%,敏感性为73.3%,假阴性率为26.7%,与国外报道相近<sup>[12]</sup>。

临床上对每一个淋巴结都运用各种检测技术,如连续石蜡切片、免疫组化、RT-PCR检查是不切合实际的,但如果能找到一个有代表性的淋巴结进行检查则完全可能做到。Liptay等<sup>[5]</sup>指出SLN技术在肺癌中最主要的作用之一就是找到有代表意义的前哨淋巴结,即引流肿瘤淋巴液并最先种植、发生转移的淋巴结,指导病理学家运用各种检测技术重点对此淋巴结进行更详细的检查,提高微转移的检出率。

Matsuguma等<sup>[8]</sup>发现I A期肺癌影像学上磨玻璃样改变(ground-glass opacity, GGO) > 50%的肿瘤都是没有淋巴结转移或淋巴管侵犯的肺泡细胞癌,这组病人适合局限性切除,术后几乎没有复发。Okada等<sup>[9]</sup>报道临床N0的NSCLC中肿瘤最大径≤2 cm患者行肺段切除和肺叶切除有相似的5年生存率。可见部分“极早期”小肺癌如果区域淋巴结没有转移,可以考虑不行常规的肺叶切除及淋巴结清扫术。因此在早期小肺癌中,应用SLN技术可能还可以指导类似“保乳手术”的“保肺手术”,避免非治疗性纵隔淋巴结清扫及由此引起的并发症<sup>[10]</sup>,但目前尚不成熟。

### 3.3 SLN 检测的方法

本组染料法检测SLN的检出率只有66.0%(33/50),与Liptay等<sup>[11]</sup>采用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-硫胶体术中瘤周注射法(91例)、Nomori等<sup>[10]</sup>应用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-锡胶体术前CT定位下瘤周注射法(46例)、Nakagawa等<sup>[12]</sup>采用磁微粒术中瘤周注射法(38例)及Lardinois等<sup>[13]</sup>用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>胶体术前支气管镜下瘤周注射法(20

例)的检出率86%、87%、81.6%及95%相比,检出率较低。但染料法简便易行,不需复杂的仪器和昂贵的试剂,相对那些繁琐的SLN技术有其优势。Sugi等<sup>[14]</sup>应用靛青绿术中瘤周注射法(16例)、异硫蓝术中瘤周注射法(18例)和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>锡胶体术前CT定位下瘤内注射法(14例)比较了临床N0非小细胞肺癌SLN检出率的差异,结果显示三者的SLN检出率分别为6.3%、50.0%、64.3%。靛青绿组与异硫蓝组、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-锡胶体组两者差别有统计学意义,但异硫蓝组与<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-锡胶体组差别没有统计学意义。总的来说,目前肺癌SLN检出率在49%~95%之间,国内外研究还处于初级阶段,样本量均不大,尚未找到最佳的检测方法,需进一步积累资料。

### 3.4 SLN 的分布特点

本组SLN发生于纵隔胸膜反折远侧脏层胸膜内的N1淋巴结(10~14站)有24例,占72.7%(24/33);跳跃性发生于纵隔胸膜内的N2淋巴结(1~9站)有6例,占18.2%(6/33);同时发生于N1和N2淋巴结的有3例,占9.1%(3/33),基本遵循传统的肺淋巴回流规律。NSCLC的主要转移途径是淋巴道转移,且肺的淋巴引流有一定的规律,因此引入SLN检测方法是有可能的。

### 3.5 SLN 检测失败病例原因分析

本研究中有17例未能找到蓝染的SLN,失败率为34.0%(17/50),分析有以下方面原因:(1)检测技术上存在问题,由于肺内和纵隔的淋巴结颜色较黑,蓝色染料不易辨认;(2)部分患者有肺气肿影响淋巴引流或肿瘤细胞堵塞淋巴管,使检出率降低及导致一定的假阴性;(3)靠近气管内的肿瘤本法注射染料较困难;(4)学习曲线的影响,2例经病理检查为纤维脂肪组织及肺组织,此2例均为此技术开展后的早期病例,反映了掌握此项技术的正常学习曲线;(5)注射染料时进针太深,注射速度太快,染料流入细支气管内,导致真正起示踪作用的染料量减少;(6)注射染料前由于需要先探查、评估是否可以手术及确定手术方式后,分离解剖了血管旁的结缔组织,可能损伤小淋巴管,影响淋巴回流;(7)部分淋巴结难以清扫,未能检测,如左肺的第2、3站淋巴结,可能也是原因之一。

### 3.6 小结

本研究结果初步提示,SLN对肺及纵隔淋巴结转移具有预测意义,但应用蓝染法检测肺癌SLN的检出率尚不能让人满意。进一步探索能够用于肺

癌的理想 SLN 示踪方法, 是我们今后努力的方向。

### [参 考 文 献]

- [1] Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer [J]. *Chest*, 1997,111(6):1710-1717.
- [2] Graham AN, Chan KJ, Pastorino U, et al. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 117(2):246-251.
- [3] Passlick B, Izbicki JR, Kubuschok B, et al. Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: impact on staging and prognosis [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996,61(1): 177-183.
- [4] Wu J, Ohta Y, Minato H, et al. Nodal occult metastasis in patients with peripheral lung adenocarcinoma of 2.0 cm or less in diameter [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001,71(6):1772-1778.
- [5] Liptay MJ. Commentary on sentinel lymph node identification with technetium-99m tin colloid in non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002,124(3):428-430.
- [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):392-399.
- [7] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma [J]. *Cancer*, 1977,39(2):456-466.
- [8] Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, et al. Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1N0M0 adenocarcinoma of the lung: A predictor of lymph node metastasis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002,124(2):278-284.
- [9] Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, et al. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001,71(3):956-961.
- [10] Nomori H, Horio H, Naruke T, et al. Use of technetium-99m tin colloid for sentinel lymph node identification in non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002,124(3):486-492.
- [11] Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of micrometastases [J]. *J Clin Oncol*, 2002,20(8):1984-1988.
- [12] Nakagawa T, Minamiya Y, Katayose Y, et al. A novel method for sentinel lymph node mapping using magnetite in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003,126(2):563-567.
- [13] Lardinois D, Brack T, Gaspert A, et al. Bronchoscopic radioisotope injection for sentinel lymph-node mapping in potentially resectable non-small-cell lung cancer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003,23(5):824-827.
- [14] Sugi K, Fukuda M, Nakamura H, et al. Comparison of three tracers for detecting sentinel lymph nodes in patients with clinical N0 lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2003,39(1):37-40.

[编辑:谢汝华、钟均行;校对:杨允贵]