

联合运用核素法和染料法检测 cN₀ 期喉癌及下咽癌前哨淋巴结的临床意义

赵新¹ 肖大江¹ 倪建明¹ 朱国臣¹ 袁渊¹ 徐婷¹ 张永胜¹

[摘要] 目的:运用染料法、核素法以及两者联合法检测 cN₀ 期喉癌及下咽癌前哨淋巴结(SLN),评价 SLN 对颈部淋巴结转移状况的预测价值。方法:33 例喉癌和 6 例下咽癌患者采用染料法、核素法及两者联合法检测 SLN。染料法为术中全身麻醉下注射亚甲蓝,检测蓝染的 SLN;核素法为术前注射^{99m}锝-硫胶体,术中用 γ 探针探测高能核素浓集的淋巴结;联合法为染料法、核素法联合运用。SLN 全部切除后行相应的喉切除加选择性颈淋巴结清扫术,所有淋巴结送常规病理检查。结果:染料法、核素法以及联合法对 SLN 的检出率分别为 79.5%、89.7%、92.3%,核素法、染料法与联合法 SLN 检出率比较,均差异有统计学意义(均 P<0.05)。病理结果显示 39 例患者中,术后常规病理切片发现转移 9 例(23.1%)。联合法检出 SLN 的灵敏度、准确率、假阴性率分别为 88.9%、97.2%、11.1%。结论:联合运用染料法和核素法提高了 SLN 的检出率和正确率,SLN 的病理结果比较准确地反映出 cN₀ 喉癌和下咽癌患者颈部淋巴结的病理状态,该技术具有良好的临床应用前景。

[关键词] 喉肿瘤;下咽肿瘤;前哨淋巴结;亚甲蓝

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.21.006

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A

The clinical value of sentinel lymph node detection in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma patients with clinically negative neck by methylene blue method and radiolabeled tracer method

ZHAO Xin XIAO Dajiang NI Jianming ZHU Guochen
YUAN Yuan XU Ting ZHANG Yongsheng

(Department of Otolaryngology, the Second Hospital of Wuxi, Wuxi, 214002, China)

Corresponding author: ZHAO Xin, E-mail: guxingzx@126.com

Abstract Objective: To investigate the clinical value of sentinel lymph node (SLN) detection in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma patients with clinically negative neck (cN₀) by methylene blue method, radiolabeled tracer method and combination of these two methods. **Method:** Thirty-three patients with cN₀ laryngeal carcinoma and six patients with cN₀ hypopharyngeal carcinoma underwent SLN detection using both of methylene blue and radiolabeled tracer method. All these patients were accepted received the injection of radioactive isotope ⁹⁹Tc^m-sulfur colloid (SC) and methylene blue into the carcinoma before surgery, then all these patients underwent intraoperative lymphatic mapping with a handheld gamma-detecting probe and blue-dyed SLN. After the mapping of SLN, selected neck dissections and tumor resections were performed. The results of SLN detection by radiolabeled tracer, dye and combination of both methods were compared. **Result:** The detection rate of SLN by radiolabeled tracer, methylene blue and combined method were 89.7%, 79.5%, 92.3% respectively. The number of detected SLN was significantly different between radiolabeled tracer method and combined method, and also between methylene blue method and combined method. The detection rate of methylene blue and radiolabeled tracer method were significantly different from combined method (P<0.05). Nine patients were found to have lymph node metastasis by final pathological examination. The accuracy and negative rate of SLN detection of the combined method were 97.2% and 11.1%. **Conclusion:** The combined method using radiolabeled tracer and methylene blue can improve the detection rate and accuracy of sentinel lymph node detection. Furthermore, sentinel lymph node detection can accurately represent the cervical lymph node status in cN₀ laryngeal and hypopharyngeal carcinoma.

Key words laryngeal carcinoma; hypopharyngeal carcinoma; sentinel lymph node; methylene blue

喉癌和下咽癌是耳鼻咽喉头颈外科常见的恶性肿瘤,其 5 年生存率在 50% 左右。颈部淋巴结转

移是评估喉癌、下咽癌疗效及估计预后的重要指标。目前对于无区域淋巴结转移的 N₀ (cN₀) 期患者应如何处理临床尚无统一意见。因此,找到一种合适的方法正确评估颈淋巴结转移情况有利于提高喉癌和下咽癌患者术后的疗效^[1-2]。前哨淋巴结

¹ 无锡市第二人民医院耳鼻咽喉科(江苏无锡,214002)
通信作者:赵新, E-mail: guxingzx@126.com

(sentinel lymph node, SLN) 活检技术已广泛运用于乳腺癌、宫颈癌患者的手术治疗,但其在 cN₀ 期喉癌和下咽癌中的应用尚处于临床研究阶段。本研究通过对喉癌和下咽癌患者同时运用染料法和核素法检测 SLN,探讨 SLN 对 cN₀ 期喉癌和下咽癌患者颈部淋巴结转移情况的评估价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

以 2008-12-2013-12 期间在我科住院的 33 例喉癌患者和 6 例下咽癌患者为研究对象。其中男 37 例,女 2 例;年龄 46~75 岁,中位年龄 58.4 岁。患者术前经临床及影像学检查均未见颈部淋巴结转移,未行任何治疗,病理诊断均为原发性鳞状细胞癌。按原发部位划分:喉癌声门上型 10 例,声门型 22 例,声门下型 1 例,下咽癌 6 例。按照 UICC (2002) TNM 标准分期: T₁ 9 例, T₂ 16 例, T₃ 11 例, T₄ 3 例。按照病理程度划分:高分化 13 例,中分化 15 例,低分化 11 例。

1.2 染料及示踪剂

染料法使用生物活性染料为 1% 的亚甲蓝。同位素示踪剂用 ^{99m}Tc-硫胶体(^{99m}Tc^m-SC)。

1.3 检测方法

采用染料法及核素法二者结合的方法,所有患者均在局部麻醉下行气管切开,并自气管造瘘口插入麻醉插管行全身麻醉,全身麻醉满意后,经直接喉镜暴露喉部肿瘤。用连接穿刺活检钳的针头注射,在距肿瘤周围 5 mm,上下左右四点分别注射 ^{99m}Tc^m-SC,剂量为 0.15 mCi(总量为 0.5 mCi)以及 1% 亚甲蓝各 0.5 ml。15 min 后用 γ -探针进行检测,与同侧淋巴结周围的脂肪组织比较,以放射性计数明显升高(4 倍以上)者视为 SLN 存在部位^[3]。取出 SLN 后术腔做 γ 计数,直到和手术室

背景计数一致,保证所有放射浓集的淋巴结都取出;手术室背景计数,有时取出淋巴结也要做计数防止取出非放射浓聚的淋巴结,一般认为放射系数 > 背景 2~3 倍的淋巴结为 SLN。同时循蓝的淋巴管追踪到染料浓集区,找到蓝染淋巴结即蓝色末端指示的淋巴结即为 SLN。二者合用,根据探针的报警声和看淋巴结的颜色来提高 SLN 确率。然后行相应择区域性颈淋巴清扫术和喉切除术。SLN 评估指标参照 Krag 等^[4] 的 SLN 活检评价标准。检出率 = SLN 成功检出数 / 入组病例总数 \times 100%; 敏感度 = SLN 转移阳性例数 / 颈淋巴结转移阳性例数 \times 100%; 准确率 = (SLN 转移真阳性 + 真阴性例数) / SLN 活检总例数 \times 100%; 假阴性率 = SLN 假阴性例数 / 颈淋巴结转移阳性例数 \times 100%。

1.4 统计学处理

用 SPSS 10.0 软件对检出率行 χ^2 检验,并计算检出率、敏感度、准确率和假阴性率。

2 结果

使用核素法有 30 例喉癌和 5 例下咽癌检出 SLN,检出率为 89.7%(35/39);染料法有 27 例喉癌和 4 例下咽癌检出 SLN,检出率为 79.5%(31/39);联合法 SLN 检出率为 92.3%(36/39)。核素法、染料法与联合法 SLN 检出率比较,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。核素法、染料法示踪 SLN 的分布见表 1、2。

39 例患者中,术后常规病理切片发现转移 9 例,淋巴结转移率为 23.1%。该 9 例患者中核素法检测 SLN 阳性 8 例,SLN 阴性患者中常规病理检查发现非 SLN 淋巴结转移 1 例;故敏感度为 88.9%(8/9),假阴性率为 11.1%(1/9)。染料法检测 SLN 阳性 7 例,SLN 阴性患者中常规病理检查发现非 SLN 淋巴结转移者 2 例;敏感度为 77.8%(7/9),

表 1 核素法示踪 SLN 的分布

例

肿瘤类型	一侧 II 区	一侧 III 区	同侧 II、III 区	双侧 II 区	双侧 III 区	双侧 II、III 区	合计
声门上型喉癌	1	2	2	1	2	1	9
声门型喉癌	5	10	0	2	4	0	21
声门下型喉癌	0	0	0	0	0	0	0
下咽癌	2	0	3	0	0	0	5
合计	8	12	5	3	6	1	35

表 2 染料法示踪 SLN 的分布

例

肿瘤类型	一侧 II 区	一侧 III 区	同侧 II、III 区	双侧 II 区	双侧 III 区	双侧 II、III 区	合计
声门上型喉癌	1	2	1	1	2	1	8
声门型喉癌	4	9	0	2	4	0	19
声门下型喉癌	0	0	0	0	0	0	0
下咽癌	2	0	2	0	0	0	4
合计	7	11	3	3	6	1	31

假阴性率为 22.1%(2/9)。

3 讨论

SLN 为原发肿瘤发生淋巴结转移所必经的第一站淋巴结,由 Cabanas 于 1977 年提出。最早运用于恶性黑色素瘤和乳腺癌的淋巴结研究。此后逐步在乳腺癌、甲状腺癌、胃癌、宫颈癌、外阴癌等的淋巴结研究中广泛运用,且准确性不断提高。国内外学者也将 SLN 活检技术用于喉癌和下咽癌的患者中。Alex 等^[5]首次使用 γ 探测仪对声门上型喉癌进行研究,发现 SLN 检出成功率为 98%。1998 年 Pitman 等^[6]将这项技术运用于头颈鳞状细胞癌,提示 SLN 示踪技术的发展对于头颈肿瘤的治疗、淋巴结微转移的检测以及指导颈淋巴结清扫术有很大意义。SLN 技术目前主要分为染料法、核素法和二者的联合法。染料法是将蓝染料注射到肿瘤周围后进行 SLN 染色确认的方法,操作简单、廉价、无放射性污染,但染料在淋巴结中停留的时间较短,必须在注射后较短的时间内进行观察,否则会进入下一级淋巴结,因而影响了对 SLN 的准确判断。国内学者运用染料法喉癌和下咽癌 SLN 检出率为 66%~94%^[7-8]。核素法是注射放射性胶体 ^{99m}Tc 或放射性纳米药物,淋巴闪烁显像结合 γ 探测仪检测的方法。我们采用 1% 亚甲蓝染色法和 $^{99}\text{Tc}^m\text{-SC}$ 进行 cN₀ 期喉癌和下咽癌 SLN 的检测,检出率分别为 79.5% 和 89.7%,联合上述 2 种法 SLN 的检出率为 92.3%。

2004 年中华耳鼻咽喉头颈外科编委会大连会议达成共识,cN₀ 声门上型喉癌、声门型喉癌颈淋巴结清扫范围为 II~IV 区。但也有部分学者通过分析颈清扫标本后发现,cN₀ 喉癌患者 IV 区发生隐匿性转移率很低,认为选择性清扫 II~III 区已足够^[9-10]。程艳等^[11]报道临床 N₀ 喉癌及下咽癌患者 SLN 分布 II、III 区。房居高等^[12]报道 cN₀ 下咽癌的 SLN 位于 II、III 区。本研究中喉癌声门上型、声门型、下咽癌患者的 SLN 位于 II 区和 III 区,从而间接证明了 cN₀ 喉癌颈淋巴结隐匿性转移主要集中在 II、III 区。由于喉的淋巴引流与喉癌的局部扩散及颈部转移有密切关系,因此术中对上述 SLN 进行冷冻切片检查,根据结果决定是否行相应区域的淋巴结清扫术,对 cN₀ 喉癌和下咽癌患者手术疗效和预后有较大的临床价值。因此我们认为针对术中 SLN 病理阳性的患者进行 II~III 清扫是必须的,IV 区是否清扫依据术者的能力及乳糜漏、膈神经损伤等潜在并发症的可能性而定。

本研究使用联合法对 cN₀ 喉癌和下咽癌的 SLN 进行检测,检出率为 92.3%,准确率为

97.2%,假阴性率为 11.1%。据此表明,联合运用染料法和核素法提高了 SLN 的检出率和正确率,SLN 的病理结果比较准确的反映出 cN₀ 喉癌和下咽癌患者颈部淋巴结的病理状态。SLN 活检技术对于 cN₀ 喉癌和下咽癌患者具有良好的应用前景。然而应用此技术进行淋巴结清扫,能否提高患者无瘤生存率或 5 年生存率,尚需大宗病例随机对照研究和长期随访分析,才能真正评价其临床意义。

参考文献

- [1] RELIC A, ALETSEE C, BRORS D, et al. Sentinel node mapping in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Laryngorhinology*, 2006, 85: 897-902.
- [2] DEQUANTER D, LOTHAIRE P, BOURGEOIS P, et al. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck cancer: preliminary results[J]. *Acta Chir Belg*, 2006, 106: 519-522.
- [3] BOSTICK P, ESSNER R, SARANTOU T, et al. Intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma of the head and neck[J]. *Am J Surg*, 1997, 174: 536-539.
- [4] KRAG D, WEAVER D, ASHIKAGA T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339: 941-946.
- [5] ALEX J C, SASAKI C T, KRAG D N, et al. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2000, 110: 198-203.
- [6] PITMAN K T, JOHNSON J T, EDINGTON H, et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998, 124: 790-793.
- [7] 黎万荣, 黄英, 龙汉安, 等. 喉癌前哨淋巴结定位和活检的临床初步研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2004, 31(1): 54-56.
- [8] 程艳, 王斌全, 李四进, 等. 喉癌前哨淋巴结的检测及意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 31(7): 532-535.
- [9] CAGLI S, YÜCE I, GÜNEY E. Is routine inclusion of level IV necessary in neck dissection for clinically N0 supraglottic carcinoma [J]? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 136: 287-290.
- [10] 贾深汕, 何洪江, 项丞, 等. 喉癌 T2-4 临床 N0 颈淋巴结转移的临床病理研究[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2004, 39(1): 24-27.
- [11] 程艳, 王斌全, 温树新, 等. 临床 N0 喉癌和下咽癌患者前哨淋巴结的分布[J]. *中国药物与临床*, 2009, 5(9): 361-363.
- [12] 房居高, 魏秀青, 李思忠, 等. 喉癌喉咽癌哨位淋巴结的临床初步研究[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2001, 36(4): 244-246.

(收稿日期: 2014-06-25)