

早期结直肠癌淋巴结转移的研究进展

唐道爱

早期结直肠癌是指癌变组织浸润不超过黏膜下层者,与有无淋巴结转移无关。相当于临床 Duke's 分期中的 Duke's A 期癌和 TNM 分期中的 Tis 期(原位癌)和 T₁ 期癌(肿瘤侵及黏膜下层)。曾经的观点认为早期结直肠癌不会发生淋巴结转移,因此内镜下切除术成为了治疗早期结直肠癌的首选方法。然而近年的研究发现约 10% 早期结直肠癌发生淋巴转移^[1]。而且有研究报道,早期结直肠癌伴局部淋巴结转移者术后 5 年生存率为 30% ~ 40%,而癌组织即使浸润至肌层而局部无淋巴结转移者,术后 5 年生存率达到 52% ~ 80%^[2]。所以目前的观点认为有无淋巴结转移是决定早期结直肠癌治疗和预后的关键因素,预测和评估早期结直肠癌是否发生了淋巴结转移是拟定治疗方案的前提,现将近年有关早期结直肠癌淋巴结转移的研究进展综述如下。

一、早期结直肠癌病理学特点与淋巴结转移关系

早期结直肠癌根据其外观生长的形态分为两类:一类为息肉型,另一类为非息肉型。息肉型根据其有否蒂又分为有蒂型(I p)和无蒂型(I s);非息肉型又可分为隆起型(II a)、平坦型(II b)、凹陷型(II c)。临床多见形态为扁平隆起伴中央凹陷溃疡(II a + II c)。根据 HJ Son^[3]等的研究发现 II c 型和 II a + II c 型比 II a 和 II b 型更易发生淋巴转移,且凹陷型(II c 型)早期癌组织体积小,多向下浸润生长,内镜检查不易被发现,故较其他类型更易发生淋巴转移,是早期结直肠癌发生淋巴转移的独立危险因素。近年的研究还发现平坦型病变中部分肿瘤,很少向下垂直浸润,主要沿黏膜表面呈侧向扩散,直径通常大于 10mm,日本学者工藤进英把这一特殊类型肿瘤定义为侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST),并认为该类型在病变形态和发生发展上都不同于一般腺瘤,具有一定的特殊性,且有关的动态观察发现 LST 可以在 3 年内发展为进展期结直肠癌,所以也是早期癌淋巴结转移的危险因素^[4]。早期结直肠癌镜

下分型可分为黏膜层癌(m 癌)和黏膜下层癌(Sm 癌)。m 癌有 3 个亚型:上皮内癌(m1 癌)、黏膜固有层癌(m2 癌)、黏膜肌层癌(m3 癌);Sm 癌也分为 3 个亚型:黏膜下层的上 1/3 癌(Sm1 癌)、中 1/3 癌(Sm2 癌)、下 1/3 癌(Sm3 癌)。近年的研究认为早期结直肠癌癌组织在黏膜下浸润的深度是决定早期结直肠癌淋巴转移的关键因素,癌组织浸润深度越深,发生淋巴转移的概率就越大。HJ Son 等^[3]的研究测得黏膜下癌各层淋巴转移发生概率分别为 Sm1 7.1%, Sm2 14.9%, Sm3 25.0%。Takahiro 等^[5]的研究显示 Ip 型黏膜下癌,当浸润深度在黏膜下 3mm 以内时不发生淋巴转移,除此以外其他类型的黏膜下癌当浸润深度超过黏膜下 1mm 即有发生淋巴转移的危险。

除了大体形态和浸润深度,早期结直肠癌的组织学类型和分化程度也是预测其是否发生淋巴结转移的重要因素。其中绒毛状腺癌,中、低分化癌都较易发生淋巴结转移。Fangying Xu 等^[6]的研究发现早期结直肠癌即使浸润较浅,但组织活检若发现具有成簇状排列的数个低分化细胞,即所谓的微乳头状成分,也易发生淋巴结转移,应受到内镜医师和病理医生的足够重视。

二、结肠镜在预测早期结直肠癌淋巴结转移中的价值

预测和评估早期结直肠癌有无淋巴结转移对选取合理的治疗方式具有指导意义。一直以来超声内镜在判断肿瘤浸润深度方面较普通内镜具有优势,对术前预测早期结直肠癌是否发生淋巴结转移一定作用。超声内镜除具有普通肠镜观察病变及取活检的功能外,还可以对病变进行超声检查,判断肿瘤所在的层次,并检查肿瘤周围有无淋巴结转移。Van Dam^[7]认为,当临床上怀疑为早期癌时,超声内镜是理想的检查方法,对选择治疗方法有指导意义。然而也有研究者认为超声内镜判断结直肠癌有无淋巴结转移及术前 TNM 分期需与其他检查结合才有较高诊断价值。近年有学者提出新型变焦放大结肠镜在诊断早期结直肠肿瘤和预测淋巴结转移较中较普通内

镜具有更高的应用价值。首先,它能从近距离的正面、侧面、中等距离或远距离观察病灶,了解其肉眼形态、发育样式、局部性状和范围;其次,可观察病灶的硬化程度和周围皱壁的集中情况,可利用空气量的变化使病灶形状发生改变,并以此判断病灶的黏膜下侵犯程度;最后,它能接近病灶观察其微小构造并进行隐窝的具体分型,从而提高了肿瘤侵犯程度的判断准确率^[8]。近年运用内镜结合染色技术在诊断早期结直肠癌及预测淋巴转移方面发挥了一定作用,但对早期结直肠癌淋巴转移的检测仍具有一定局限性。1992 年 Morton 等将亚甲蓝染色和^{99m}Tc 淋巴显像技术结合运用于恶性黑色素瘤和乳腺癌的前哨淋巴结检测,后来更多的研究肯定了其可行性和准确性^[9,10]。故有研究者将其运用于早期结直肠癌的淋巴结检测,发现染色技术结合淋巴显像技术对检测早期结直肠癌淋巴转移也具有可行性,既可用于术前,也可用于术中和术后切除标本淋巴结转移的检测,而且比单独运用蓝染技术更敏感和精确^[11]。但有学者对该技术在结直肠癌淋巴转移方面的运用还有争议,更精确有效的术前淋巴结转移检测方法有待研究。

三、预测早期结直肠癌淋巴转移的淋巴标志物

1. CK20:CK20 是细胞角蛋白(cytokeratin, CK)家族的一员,仅局限表达于胃肠上皮细胞中,正常血液及淋巴结的固有成分如淋巴细胞、内皮细胞等一般不表达^[12]。在结直肠癌,CK20 表现出较 CK8 及 CK19 更好的特异性,可稳定地存在于几乎所有的结直肠癌中,且在结直肠癌侵袭、转移、扩散到其他组织器官时始终保持稳定。Nordgård O 等用 RT-PCR 技术检测来源于 144 例原发结直肠癌和手术切除的 12 例良性肠疾病患者的 52 枚正常淋巴结中的 CK20mRNA,结果发现 CK20mRNA 在来源于肿瘤淋巴结中的表达比良性病变中淋巴结的表达高 10 倍左右,提示 CK20 在预测结直肠癌区域淋巴结转移中具有一定的敏感性和潜在的应用价值。于游等^[13]用 HE 染色和 CK20 免疫组化检测 60 例结直肠癌患者的 990 枚淋巴结,HE 染色法淋巴结转移检出率 27.2% (269/990),CK20 免疫组化淋巴转移检测率为 37.2% (368/990),99 枚淋巴结检出有微转移,11 例 TNM 分期提高,HE 染色重新分期率为 18.3% (11/60)。故 CK20 用于结直肠癌淋巴结微转移检测可精确临床分期,判断患者预后,而且在筛选早期结直肠癌患者淋巴结转移中具有较好的应用前景。

2. 淋巴管内皮透明质酸受体 1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor - 1, LYVE - 1):LYVE - 1 是 CD44 糖蛋白的同系化合物,是一种位于淋巴管腔面的特异性氨基葡聚糖透明质酸受体,均匀分布在淋巴管的管腔面和基底面,可将透明质酸通过淋巴管内皮转运至淋巴。研究证实 LYVE - 1 是较好的淋巴标志物。Li ZX 等^[14]运用 RT-PCR 检测 40 例结肠癌和癌旁正常结肠黏膜发现,LYVE - 1 在结肠癌组织中的表达明显高于正常结肠组织。且新近的研究证实 LYVE - 1 高表达于结肠黏膜下淋巴管,特异性较高^[15]。Duff SE 等^[16]的研究也证实 LYVE - 1 在正常结肠黏膜层几乎不表达,而在黏膜下层和黏膜肌层表达显著。所以 LYVE - 1 可作为检测早期结直肠癌淋巴转移的淋巴标志物。

3. 肾小球足突细胞膜黏蛋白(podoplanin):人类 podoplanin 是相对分子质量为 38kDa 的一种跨膜糖蛋白,最早发现于肾小球足突细胞。在成人 podoplanin 广泛表达于各正常器官组织包括肺、心脏、骨骼肌以及乳腺肌成纤维细胞等。由于其特异表达于淋巴管尤其是小淋巴管内皮细胞而不表达于血管内皮细胞,所以被广泛用作淋巴管内皮细胞及新生淋巴管的特异标志物^[17]。有实验研究发现,podoplanin 能特异表达于结肠癌淋巴管内皮上,且随着结肠癌临床分期的进展和淋巴转移的发生 podoplanin 免疫组化染色淋巴管的病例数也随之增加^[18]。Kaneko I 等^[19]用 podoplanin 标记 268 例手术切除的黏膜下结直肠癌中微淋巴管密度,发现黏膜下结直肠癌淋巴管密度越高越易发生淋巴转移,且 podoplanin 对预测黏膜下结直肠癌发生淋巴转移标记淋巴管具有特异性。

作为淋巴转移的标志物,podoplanin 的单克隆抗体 D2 - 40 已广泛用于临床病理检测肿瘤淋巴转移,尤其用于明确疑似血管转移的小淋巴管转移;而 LYVE - 1 在大多数肿瘤包括舌鳞状细胞癌、食管癌、胃肠道癌及宫颈癌等早期黏膜下淋巴转移检测中占优势。目前已有较多的研究表明由于 CK20 较特异地表达于胃肠内皮细胞,所以联合运用 CK20 和特异淋巴管标志物 podoplanin、LYVE - 1 将更全面地反应早期结直肠癌的淋巴转移的情况。

综上所述,早期结直肠癌有无淋巴转移可以通过内镜下对大体形态的观察和病理诊断上运用特异淋巴标志物做出初步判断。但要达到对早期结直肠癌淋巴转移准确和有效的预测需要临床内镜医生加强对早期结直肠癌形态学的认识和研究;同时新型

内镜及其技术的研发和改进以及特异性淋巴标志物的研究也有待进一步的发展。尽管目前对早期结直肠癌淋巴结转移的研究尚处于起步阶段,但是,毋庸置疑,作为结直肠癌发生的早期恶性病变,对其淋巴结转移的研究无论是在结直肠癌早期诊断和治疗的研究中还是在实体瘤淋巴转移机制的基础研究领域,都体现出其重要意义和广阔的研究前景。

参考文献

- 1 Kawamura YJ, Sakuragi M, Togashi K, *et al.* Distribution of lymph node metastasis in T1 sigmoid colon carcinoma: should we ligate the inferior mesenteric artery? [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(7):858-861
- 2 Lok Tio T. The TNM staging system [J]. *Gastrointest Endosc*, 1996, 43(2):S19-S24
- 3 Son HJ, Song SY, Lee WY, *et al.* Characteristics of early colorectal carcinoma with lymph node metastatic disease [J]. *Hepato-Gastroenterology*, 2008, 55(85):1293-1297
- 4 Shin-ei Kudo, Orié Takemura, Kazuo Ohtsuka. Flat and depressed types of early colorectal cancer: From east to west [J]. *Gastrointest endoscopy clin. N Am*, 2008, 18(3):581-593
- 5 Fujimori T, Fujii S, Saito N, *et al.* Pathological Diagnosis of Early Colorectal Carcinoma [J]. *Digestion*, 2009, 79(suppl. 1):40-51
- 6 Fangying Xu, Jinping Xu, Zhongming Lou, *et al.* Micropapillary component in colorectal carcinoma is associated with lymph node metastasis in T1 and T2 stages and decreased survival time in TNM stages I and II [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(9):1287-1292
- 7 Van Dam J. Endoscopic diagnosis of colorectal cancer [J]. *Endoscopy*, 1998, 30(suppl. 1):A88-A90
- 8 姜泊, 刘思德, 智发朝, 等. 染色内镜和放大内镜诊治大肠侧向发育型肿瘤[J]. *中华消化内镜杂志*, 2003, 20(1):9-12
- 9 Saha S, Wiese D, Badin J, *et al.* Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging [J]. *Ann*

Surg. Oncol, 2000, 7(2):120-124

- 10 Paramo JC, Summerall J, Poppiti R, *et al.* Validation of sentinel node mapping in patients with colon cancer [J]. *Ann Surg. Oncol*, 2002, 9(6):550-554
- 11 Sandrucci S, Mussa B, Goss M, *et al.* Lymphoscintigraphic localization of sentinel node in early colorectal cancer: results of a monocentric study [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2007, 96(6):464-469
- 12 Wong CS, Cheung MT, Ma BB, *et al.* Isolated tumor cells and circulating CK20 mRNA in pN0 colorectal cancer patients [J]. *Int J Surg, Patho*, 2008, 16(2):119-126
- 13 于游, 王灿, 彭力, 等. 淋巴结微转移检测对结直肠癌病理分期的影响 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2009, 22(2):165-167
- 14 Li ZX, Zhang GF, Hu ZQ, *et al.* Expression of lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1 in human colorectal cancer and its clinical significance [J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2009, 12(5):511-514
- 15 Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, *et al.* Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer [J]. *CANCER*, 2008, 112(4):924-933
- 16 Duff SE, Jeziorska M, Kumar S, *et al.* Lymphatic vessel density, microvessel density and lymphangiogenic growth factor expression in colorectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2007, 9(9):793-800
- 17 Raica M, Cimpean AM and Ribatti D. The role of podoplanin in tumor progression and metastasis [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(5B):2997-3006
- 18 郑辉, 张雅芳, 刘宝全, 等. 人结肠癌组织 podoplanin 表达与癌组织淋巴管转移关系研究 [J]. *医学研究杂志*, 2006, 35(4):8-11
- 19 Kaneko I, Tanaka S, Oka S, *et al.* Lymphatic vessel density at the site of deepest penetration as a predictor of lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(1):13-21

(收稿:2010-06-30)

动脉压力波形分析在麻醉监测中的应用进展

沈文振 岳云

血流动力学监测是术中麻醉监测的重要内容之一,是麻醉医生及时了解患者情况、评估麻醉效果、调整治疗方案的重要依据。合理选择监测指标可以使医生对患者病情、疗效作出迅速、准确的判断从而有利于临床治疗及患者预后。在复杂手术或患者有明显的病理生理异常时,术中常需监测各种心血管系统

功能参数,单纯的无创血压、心率监测难以满足这些手术的需要。持续有创血流动力学监测如肺动脉漂浮导管(PAC)监测技术在临床的应用,使外科和麻醉科医生为这些高死亡风险的患者实施手术和麻醉成为可能。肺动脉漂浮导管监测是目前公认的血流动力学监测的“金标准”。然而,现有文献表明术中使用监测心血管系统功能的肺动脉置管技术并无明显临床价值,其在重症患者的患病率和病死率等方面并无益处^[1-3]。且肺动脉漂浮导管监测还有创伤大、费

作者单位:100021 首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科

通讯作者:岳云,电子信箱:yueyun@hotmail.com