

隐匿性颈淋巴结转移

——头颈鳞癌研究中一个值得关注的问题

张 欣,黄东海

(中南大学湘雅医院 耳鼻咽喉头颈外科,湖南 长沙 410008)

中图分类号:R739. 91 文献标识码:C 文章编号:1007 – 1520 (2015) 04 – 0267 – 04



专家简介 张 欣,中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科教授、主任医师、博士生导师,现任中南大学湘雅医学院副院长、湖南省耳鼻咽喉重大疾病重点实验室副主任、中华医学会湖南省耳鼻咽喉专业委员会副主任委员。主要从事咽喉头颈肿瘤和嗓音疾病的基础研究和临床诊疗工作。主持国家 863 项目 1 项、国家重大新药创制项目 1 项、国家社科基金重大项目 1 项、国家自然科学基金 4 项等 16 项科研项目;在《Cancer Research》、《Clinical Cancer Research》、《Cancer》等国内外杂志上发表论文 76 篇,其中 SCI 论文 32 篇;担任美国《Cancer》杂志编委、《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》执行主编;获湖南省科技进步二等奖 2 项,湖南省医学科技一等奖 1 项。

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的治疗是以手术、放疗和化疗为主的综合治疗,而颈淋巴结转移对于手术方式的选择、放射野的设计等具有决定意义;同时,是否有区域淋巴结转移是评估其预后的独立因素,是患者预后不良极重要的指标;因此,精确评估头颈鳞癌颈淋巴结转移对患者治疗方案的选择及预后判断尤其重要。

头颈鳞癌早期颈淋巴结转移临床诊断比较困难、特别是隐匿性颈淋巴结转移(occult neck lymph node metastasis, oN +),临床极易漏诊。研究发现^[1-2]临床诊断无颈淋巴结转移(cN0)患者颈廓清术后的淋巴结病理切片有 18% ~ 38% 为淋巴结转移阳性(N +),其实潜在或术后再出现的颈淋巴结转移率还远高于此。目前,尚无一种明确的手段可以早期评估、检测或预测头颈鳞癌隐匿性颈淋巴结转移,对于头颈鳞癌的隐匿性颈淋巴结转移的处理和治疗亦存在不同见解、尚无统一论。

1 隐匿性颈淋巴结转移的概念

颈部淋巴结转移可分为显性转移和隐匿性转移两种。显性淋巴结转移即临床所指的颈淋巴结转移,是指通过常规检查如颈部触诊和(或)影像学检查(包括 B 超、CT、MRI 或 PET 等)能够发现和诊断的淋巴结转移。oN + 是指常规颈部触诊和影像学检查均显示阴性(cN0),但术后颈清扫的淋巴结行病理切片却被证实为转移灶的;或者已行原发灶切除而未行颈清扫术者;或者已行选择性颈清扫术,但在随诊或复查过程中被发现、证实为淋巴结转移的,此类淋巴结大小多在 10 mm 以下。按照其能否被常规病理检查发现又可分为:能够被显微镜检查发现的转移(established metastases, pN +)和不能被显微镜检查发现的转移,后者又称为隐匿性微转移,它不同于淋巴结微转移灶。淋巴结微转移灶指常规病理切片未能检测到淋巴结中的单个转移性肿瘤细胞或成簇的转移细胞灶,但却被连续切片、免疫染色或分子技术检测所发现的更小的转移灶,它也属于 pN +,一般直径小于 2 ~ 3 mm。

基金项目:国家高技术研究发展 863 计划(2012AA02A201);国家自然科学基金(81071757,30901664)。
作者简介:张 欣,男,博士,主任医师,教授。
通信作者:张 欣,Email:xinzhang@csu.edu.cn

2 隐匿性颈淋巴结转移发生的相关因素

头颈部的淋巴系统极其复杂,其淋巴引流有着广泛的交通和吻合,头颈部淋巴结约占全身淋巴结的 1/3 至 1/2,它是身体防御系统的重要组成部分。头颈鳞癌容易出现颈淋巴结转移,早期患者容易发生隐匿性颈淋巴结转移,在口腔癌、口咽癌、下咽癌、声门上型喉癌,其隐匿性淋巴结转移的发病率可达 20% ~ 30%^[3-4]。

头颈鳞癌是否出现隐匿性颈淋巴结转移,最重要的因素是癌肿的原发部位,不同部位来源的癌肿其隐匿性颈淋巴结的发生率有显著差异,如声门上型喉癌、下咽癌、舌癌等显著高于声门型喉癌;其次,和癌肿的组织病理分化程度(G 分期)密切相关,低分化鳞癌的转移率显著高于高分化型。其他因素包括癌肿的 T 分级(肿瘤的大小及浸润范围),浸润方式及浸润深度、是否有淋巴管、肌肉或骨组织受侵,病患的机体免疫和全身情况等^[5-6]。而从分子水平来看,是否出现早期隐匿性颈淋巴结转移与肿瘤细胞的侵袭力、是否发生上皮-间质细胞转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)改变、角化程度、转移相关基因等诸多因素相关^[7-8]。

3 隐匿性颈淋巴结转移的检测方法

近年来,随着影像学技术(特别是分子影像学技术)、免疫组化、纳米等分子生物学技术和材料的进步和发展,临床上已能够检测到常规病理检查阴性的淋巴结中的微转移灶,隐匿性颈淋巴结转移的检测率明显提高,但是,目前隐匿性颈淋巴结转移诊断金标准仍是组织病理学的诊断。

3.1 影像学检测技术

临床上头颈鳞癌颈淋巴结转移的 N 分级的诊断主要依靠颈部触诊、B 超、CT、或 MRI,后三者的特异度和敏感度均大大高于单纯的颈部触诊。常规 CT 或 MRI 对颈淋巴结转移的诊断准确率可达 70% ~ 89%,其淋巴结分辨率为 10 ~ 12 mm。Castelijns 等^[9]报告 MRI 对颈部隐匿性淋巴结诊断的敏感性和特异性可达 60% 和 89%。到目前为止,CT 和 MRI 对于颈淋巴结是否存在微转移灶尚无明确和统一的诊断标准。

超声和 CT、MRI、PET、SPECT 等检查相比,最大的优势就是方便、经济,超声用来发现颈部隐匿性淋

巴结转移开展的较早。超声引导下细针穿吸活检(US-FNAC)法已逐步广泛应用于颈部隐匿性淋巴结转移的确诊。

PET/CT (positron emission tomography/computed tomography) 是一种将 PET(功能代谢显像)和 CT(解剖结构显像)两种影像技术有机地结合的新型影像设备和技术。PET-CT 目前被誉为敏感度和特异度最高的影像学检测技术,研究表明 PET-CT 诊断淋巴结转移的敏感性可达 89.5% ~ 100%,特异性可达 89.3% ~ 97%,诊断的准确率可达 89.4% ~ 98%^[10-11]。

随着分子影像学技术的发展、特别是纳米颗粒、如铁纳米、量子点、纳米管等纳米技术与影像学技术的结合和应用^[12-14],早期淋巴结隐匿性转移的诊断逐步变得越来越明确、简便、准确,但该技术目前多处于研究阶段,未被广泛应用于临床。

3.2 组织病理学技术

组织病理学技术是判别有无颈淋巴结转移最重要的、也是最准确的技术手段。它通常包括:①常规病理切片法;②连续病理切片法。

3.3 免疫组织化学技术

免疫组织化学法(IHC)通过不同标记的抗体,检测和识别常规病理检查所不能发现的单个肿瘤细胞或细胞群,其灵敏度明显提高,已逐步广泛应用于临床。癌胚抗原(CEA)、上皮膜抗原(EMA)、细胞角蛋白(CK)等指标常用于检测隐匿性淋巴结转移。IHC 联合连续病理切片可大大提高淋巴结微转移灶的检出率。

3.4 分子生物学检测技术

分子生物学检测法是根据肿瘤细胞表达的特异基因或起源组织相对特异性标记物的表达情况,以确定是否有转移细胞,特别是早期微转移的检测。常见技术有:①荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)和比较基因组杂交技术;②逆转录 PCR(RT-PCR)技术:是目前灵敏度最高的微转移检测技术;③实时定量 PCR(RQ-PCR):是一种核酸定量技术;④基因芯片技术;⑤蛋白芯片技术。

3.5 前哨淋巴结的定位活检术

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是指原发灶的癌细胞,出现浸润转移后到达的第一站淋巴结。可以依据前哨位淋巴结有无癌细胞转移来判断原发灶是否已经出现转移,从而选择适当的手术方案。SLN 的位置及其有无转移或微转移,是决定是

否行区域性颈淋巴结清扫及确立清扫区域位置的一个重要指标。前哨淋巴结的定位活检术(SLNB)已在乳腺癌和恶性黑色素瘤的治疗中已被广泛采用,目前头颈鳞癌推荐的哨位淋巴结活检术的方法是2003年第二届关于头颈部鳞癌的哨位淋巴结活检术的国际会议上确立的。前哨淋巴结活检可以结合以上常规病理切片、连续病理切片、分子生物学技术以进一步提高其敏感性。

SLN的准确定位是其确诊的关键,目前SLN常用的定位技术有:蓝染料法、淋巴闪烁显影和 γ 探针引导定位,随着分子纳米技术的进步和发展,诸如纳米碳、金纳米、量子点等纳米材料已逐步应用于SLNB的定位^[15-16]。

3.6 纳米技术与量子点技术

近年来,纳米科技越来越受到诸多学者的青睐。量子点作为一种直径为1~10 nm、能够激发产生荧光的无机半导体纳米颗粒,不同大小和组成的量子点可以激发出不同颜色的荧光、而且经过修饰的量子点纳米颗粒可以任意的与生物分子如:蛋白、DNA、RNA等结合,使其逐步应用于光学分子成像和分子病理等领域,并应用于临床辅助性诊断或预后判断。

量子点纳米技术可同时检测多达5个不同荧光信号,我们^[17-18]通过“机器学习识别”、“虚拟流式图”等为主的量子点纳米单细胞定量分析技术,精确定量各量子点信号在每个肿瘤或上皮细胞的亚结构(细胞膜、细胞浆和细胞核)的表达强度,获得的各分子标志物的细胞亚结构表达量值和不同类别的“虚拟流式图”,对非小细胞肺癌的预后进行了早期的预测,获得很好的效果,同时通过结合头颈鳞癌转移相关分子标志物,逐步检测和诊断其早期的隐匿性颈淋巴结转移。

4 头颈鳞癌隐匿性颈淋巴结转移检测的临床意义

4.1 进一步精确头颈鳞癌的临床分期和分型

目前,头颈鳞癌TNM临床分期中N分级的判断主要是依据颈部转移淋巴结的大小,而不是阳性淋巴结的数目。头颈鳞癌隐匿性颈淋巴结转移的精准诊断将使头颈肿瘤的临床分期更具科学性。近年来,纳米科技已广泛应用于分子病理诊断,特别是量子点纳米技术已逐步应用于分子分型的研究^[17-18]。该技术将可能为早期精确诊断或预测头颈鳞癌隐匿性颈淋巴结转移提供新的分子分型方法,为头颈鳞癌治疗方案的选择给予非常有价值的研究依据。

4.2 早期精准预后判断

头颈鳞癌的颈淋巴结转移是判断其预后的独立负面因素,但对头颈鳞癌发生隐匿性颈淋巴结转移的预后价值仍有不同的看法。有学者认为发生隐匿性淋巴结转移者其局部复发率较没有转移者高,也有学者认为N0患者有隐匿性淋巴结转移和没有转移其预后存在显著性差异,但对于已经有淋巴结转移的患者,有否微转移灶并不影响患者预后。到目前为止,对于隐匿性淋巴结转移是否对头颈部肿瘤的预后有影响需要进行多中心、大样本的深入研究。

5 头颈鳞癌隐匿性颈淋巴结转移的治疗

对于隐匿性颈淋巴结转移的治疗方式存在不同意见,目前可选择以下几种治疗方式:①选择性颈清扫术(selective neck dissection, SND),其目的是切除最有可能发生转移的颈部淋巴结群,同时对患者的颈部其他结构尽可能保留而保证其外形及功能不被破坏;②选择性放射治疗:可有效的控制颈部的隐匿性转移。选择全颈照射剂量为50Gy。但临床上对确需颈部治疗的患者是采用SND或放射治疗还存在一定的争议;③随诊观察:先行原发灶治疗,待随诊观察时出现颈部淋巴结转移后再作治疗性SND。此法应该基于cN0患者未发生颈部隐匿性转移病灶,同时结合癌肿相关的临床因素(包括肿瘤原发部位、浸润深度、分化程度、临床分期、侵袭生长方式等)认为发生转移的可能性小才采用,否则多倾向于积极治疗。至于选择何种方式治疗,临床上还需尊重患者自己的意愿。

6 展望

目前,对头颈鳞癌隐匿性颈淋巴结转移的评估尚停留在临床因素的分析,主要为影像学检查、细针抽吸细胞诊断(fine needle aspiration cytodiagnosis, FNAC)检查和SLNB,其中影像学及FNAC检查对隐匿性转移检测阳性率不高。SLNB的提出及IHC、分子生物学在SLNB中的应用使淋巴结隐匿性转移检测率有显著的提高。SLN对预测转移的作用已经得到肯定,对哨位淋巴结的定位也成为研究的热点。

随着纳米技术、尤其是量子点纳米技术的逐步应用和研究,可望更准确地检测头颈鳞癌的隐匿性颈淋巴结转移,从而更加精确地对头颈鳞癌进行分子分型,进一步提高头颈鳞癌诊断和治疗水平、进一步提高患者生存期和生存质量。

参考文献:

- [1] Mutlu V, Ucuncu H, Altas E, et al. The Relationship between the Localization, Size, Stage and Histopathology of the Primary Laryngeal Tumor with Neck Metastasis[J]. Eurasian J Med, 2014, 46(1):1-7.
- [2] 马文成,康健. 声门上型喉癌临床 N0 患者颈淋巴结转移及治疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(9):430-432.
- [3] Bhandari K, Wang DC, Li SC, et al. Primary cN0 lip squamous cell carcinoma and elective neck dissection: Systematic review and meta-analysis[J]. Head Neck, 2015, 37(9):1392-1400.
- [4] Stoeckli SJ, Broglie MA. Sentinel node biopsy for early oral carcinoma[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 20(2):103-108.
- [5] Chandler K, Vance C, Budnick S, et al. Muscle invasion in oral tongue squamous cell carcinoma as a predictor of nodal status and local recurrence; just as effective as depth of invasion[J]. Head Neck Pathol, 2011, 5(4):359-363.
- [6] 田鑫,莫立根,罗莹. 临床 N0 期舌癌颈淋巴结转移相关因素及其外科处理[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 7(41):751-755.
- [7] Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral-cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N + [J]. Laryngoscope, 2005, 115(4):629-639.
- [8] Russolo M, Giacomarra V, Papanikolla L, et al. Prognostic indicators of occult metastases in oral cancer [J]. Laryngoscope, 2002, 112(7 Pt 1):1320-1323.
- [9] Castelijns JA, van den Brekel MW. Imaging of lymphadenopathy in the neck[J]. Eur Radiol, 2002, 12(4):227-238.
- [10] Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Eur Radiol, 2009, 19(3):634-642.
- [11] Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, et al. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0-1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: Risk factors, pattern, and histopathological study [J]. Lung Cancer, 2011, 71(3):333-337.
- [12] Kosaka N, Bernardo M, Mitsunaga M, et al. MR and optical imaging of early micrometastases in lymph nodes: triple labeling with nano-sized agents yielding distinct signals[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2012, 7(2):245-247.
- [13] Shen N, Tan J, Wang P, et al. Indirect magnetic resonance imaging lymphography identifies lymph node metastasis in rabbit pyriform sinus VX2 carcinoma using ultra-small super-paramagnetic iron oxide[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e94876.
- [14] Hikage M, Gonda K, Takeda M, et al. Nano-imaging of the lymph network structure with quantum dots[J]. Nanotechnology, 2010, 21(18):185103.
- [15] Noh YW, Kong SH, Choi DY, et al. Near-infrared emitting polymer nanogels for efficient sentinel lymph node mapping[J]. ACS Nano, 2012, 6(9):7820-7831.
- [16] Jung Y, Reif R, Zeng Y, et al. Three-dimensional high-resolution imaging of gold nanorods uptake in sentinel lymph nodes [J]. Nano Lett, 2011, 11(7):2938-2943.
- [17] Huang DH, Peng XH, Wang D, et al. Comparison and Optimization of Multiplexed Quantum Dot-Based Immunohistofluorescence [J]. Nano Research, 2010, 3(1):61-68.
- [18] Huang DH, Su L, Peng XH, et al. Quantum dot-based quantification reveals differences in subcellular localization of EGFR and E-cadherin between EGFR-TKI-sensitive and -insensitive cancer cells [J]. Nanotechnology, 2009, 20(22):225102.

(修回日期:2015-07-01)

· 消息 ·

中国耳鼻咽喉颅底外科杂志创刊 20 周年学术论坛征文通知

中国耳鼻咽喉颅底外科杂志拟定于 2015 年 12 月 25~27 日在湖南省长沙市召开创刊 20 周年学术论坛。具体内容详见正式会议通知,希望大家踊跃投稿,截稿日期 2015 年 11 月 30 日,征文要求:凡未在全国性杂志正式发表的学术论文均可以投稿。征稿内容为耳鼻咽喉、颅底与颌面外科领域的临床和相关基础研究,以及临床实际操作中的经验总结。全文 3000~5000 字并附 300~500 字中文摘要(按照目的、方法、结果、结论四段式撰写,结果中要求包含主要数据)。请务必在稿件中注明作者姓名、单位、联系电话、通信地址和邮政编码,以方便联系。所有参会论文经评审通过均可优先发表。

1. 联系地址:湖南长沙市湘雅路 87 号湘雅医院内中国耳鼻咽喉颅底外科杂志编辑部

邮编:410008 电话:0731-84327469;84327210 Email:xyent@126.com;

2. 投稿网站:www.xyosbs.com;(请标明会议论文)

3. 联系人:李惠清:13786192269;徐芳:13875973196;李冬红:13973187920

中国耳鼻咽喉颅底外科杂志社

2015 年 8 月 26 日