

本文引用:周博,杨言通,王公平,等.前哨淋巴结导航技术在老年早期胃窦部腺癌手术中的应用价值[J].新乡医学院学报,2017,34(4):316-319. DOI:10.7683/xyxyxb.2017.04.019.

【临床研究】

前哨淋巴结导航技术在老年早期胃窦部腺癌手术中的应用价值

周 博, 杨言通, 王公平, 陈 晔, 冯笑山

(河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院胃肠肿瘤外科,河南 洛阳 471003)

摘要: **目的** 探讨老年早期胃窦部腺癌患者手术中采用专利蓝示踪前哨淋巴结(SLN)预测胃周淋巴结转移状态的临床价值。**方法** 选择2014年6月至2016年6月河南科技大学第一附属医院收治的老年早期胃窦部腺癌患者48例,所有患者行远端胃大部切除术,手术时,先将专利蓝液(1:1稀释)注射于肿瘤周围浆膜下,找到最先染色的胃周SLN,然后行D₂根治术,术后将SLN及其余各组淋巴结进行病理检查,评估胃周淋巴结转移状态。**结果** 48例患者中,46例患者通过术中专利蓝示踪检出SLN,检出率为95.8%(46/48)。应用专利蓝示踪SLN状态来预测老年早期胃窦部腺癌患者胃周淋巴结转移的准确性为91.3%(42/46),敏感性为80.0%(16/20),特异性为100.0%(26/26),假阴性率为11.1%(2/18)。SLN转移阳性率、检出率、准确性、敏感性及假阴性率与患者性别无显著相关性($P>0.05$);SLN转移阳性率与肿瘤浸润深度有显著相关性($P<0.01$),而SLN检出率、准确性、敏感性、假阴性率与肿瘤浸润深度无显著相关性($P>0.05$)。**结论** 老年早期胃癌患者手术时使用专利蓝进行SLN示踪可以较为准确地判断胃周淋巴结转移情况。

关键词: 前哨淋巴结;胃癌;专利蓝;胃大部切除术

中图分类号: R735.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2017)04-0316-04

Value of sentinel lymph node navigation in the operation of elderly patients with early gastric antral adenocarcinoma

ZHOU Bo, YANG Yan-tong, WANG Gong-ping, CHEN Ye, FENG Xiao-shan

(Department of Gastrointestinal Oncological Surgery, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology; Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of patent blue tracing sentinel lymph node (SLN) in predicting the lymph node metastasis in elderly patients with early gastric antral adenocarcinoma. **Methods** Forty-eight patients with early early gastric antral adenocarcinoma who underwent distal subtotal gastrectomy in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from June 2014 to June 2016 were selected. During the operation, the patent blue liquid (1:1 dilution) was injected into the serous membrane around the tumor to find the stained gastric SLN, and then the D₂ radical operation was performed. The SLN and other lymph nodes were performed with pathological examination to evaluate the status of lymph node metastasis. **Results** In the 48 cases, SLN was detected by intraoperative patent blue tracer in 46 patients, the detection rate of SLN was 95.8% (46/48). The accuracy, sensitivity, specificity and false negative rate of patent blue tracing SLN to predict the lymph node metastasis in elderly patients with early gastric adenocarcinoma was 91.3% (42/46), 80.0% (16/20), 100.0% (26/26) and 11.1% (2/18) respectively. The SLN metastasis positive rate, detection rate, accuracy, sensitivity and false negative rate were unrelated to the gender of the patients ($P>0.05$). The SLN metastasis positive rate was significantly correlated with the tumor invasion ($P<0.01$); but the detection rate, accuracy, sensitivity and false negative rate were unrelated to the tumor invasion ($P>0.05$). **Conclusion** Using patent blue to track SLN can accurately evaluate the status of perigastric lymph node metastasis in the operation of the elderly patients with early gastric antral adenocarcinoma.

Key words: sentinel lymph node; gastric carcinoma; patent blue; subtotal gastrectomy

DOI:10.7683/xyxyxb.2017.04.019

收稿日期:2016-12-19

基金项目:洛阳市科技攻关计划项目(编号:1401088A-3)。

作者简介:周 博(1978-),男,河南洛阳人,硕士,主治医师,研究方向:消化道肿瘤的基础与临床研究。

通信作者:冯笑山(1957-),男,河南洛阳人,博士,教授,主任医师,研究方向:消化道肿瘤的基础与临床研究;E-mail: samfeng@hotmail.com。

胃癌是较为常见的消化道恶性肿瘤,手术是唯一有可能治愈胃癌的治疗方法,常规的胃癌根治术需行胃大部切除或全胃切除,同时行胃周D₂淋巴结清扫。早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是指肿瘤组织浸润局限在胃壁黏膜或黏膜下层,而无关肿瘤大小及有无淋巴结转移。SHIRAISHI等^[1]研究显

示,肿瘤位于黏膜内的早期胃癌的淋巴结转移概率为2%~5%,而黏膜下癌的淋巴结转移概率为11%~20%,这提示包含腹腔大范围淋巴结清扫的胃癌D₂根治术并不适合所有的早期胃癌患者,尤其是对于老年早期胃癌患者来说创伤较大,术后并发症发生率及病死率明显升高。近年来,关于缩小手术范围的探讨已经成为早期胃癌的研究热点之一。目前,应用较多的早期胃癌缩小手术方式主要有内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosa resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosa dissection, ESD)、胃癌D₁根治术或胃癌D₁₊根治术^[2],在所有这些缩小手术中,确定患者胃周淋巴结转移状态是手术成功的关键。目前,临床上用来预测胃周淋巴结转移状态的手段主要是基于前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)理论,SLN是指肿瘤周围最先接受原发肿瘤淋巴引流的淋巴结,也是首先可能发生肿瘤细胞转移的淋巴结^[3]。CABANAS等^[4]研究显示,如果SLN为阴性,则肿瘤细胞转移至相关其他区域淋巴结的可能性较小。因此,SLN的检测结果可以作为是否清扫淋巴结的依据。本研究中,作者使用专利蓝(美国Sigma公司)在48例老年早期胃窦部腺癌患者手术时对SLN进行了示踪,然后结合手术后患者的病理结果来计算应用专利蓝示踪老年早期胃癌胃周淋巴结的SLN检出率、敏感性、准确性、特异性和假阴性率等,同时分析上述指标与患者性别、肿瘤浸润深度等病理指标的关系,并评价SLN导航技术在老年早期胃窦部腺癌手术中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年6月至2016年6月河南科技大学第一附属医院胃肠肿瘤外科收治的老年早期胃窦部腺癌患者48例,男25例,女23例,年龄65~74岁,中位年龄70岁。病例纳入标准:(1)患者年龄≥65岁;(2)术前接受超声、内镜检查提示肿瘤位于胃窦部,且肿瘤浸润超越黏膜下层;(3)活组织病理检查结果为腺癌。排除标准:(1)患者全身状况较差,且合并其他严重基础疾病,具有明显手术禁忌证者;(2)既往接受过术前放射治疗或全身化学治疗者;(3)既往接受过胃部外科手术者;(4)术中探查发现有腹腔或远隔脏器转移者;(5)术后标本病理检查证实肿瘤浸润深度超过黏膜下层,诊断为进展期胃癌者。本研究通过医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 手术方法 患者全身麻醉,打开腹腔,首先进行腹腔探查,明确有无腹腔或远隔脏器转移,然后进

一步确认肿瘤部位以及浆膜是否受侵,并记录相应探查结果。将专利蓝按1:1比例稀释,用一次性5 mL注射器抽取4 mL,然后连接皮试针头,在肿瘤病灶边缘刺入浆膜下,并潜行3~5 mm后分4~6个点分别进行浆膜下缓慢注射,每个注射点的注射剂量为0.5 mL,2 min内注射完毕,同时密切观察病灶周围胃壁的淋巴管及胃周淋巴结染色情况,在注射后5~10 min内,胃壁的部分淋巴管及胃周淋巴结被染成蓝色,沿蓝染的淋巴管寻找到染色明显的1枚或数枚淋巴结,此淋巴结即为SLN,将其完整切除后送病理检查,然后施行标准的远端胃大部切除及D₂淋巴结清扫术,所有手术由同一组胃肠外科医师完成,手术切除标本离体后均由专人负责标本解剖及淋巴结分拣,所有切除淋巴结送病理检查,并记录结果。

1.3 淋巴结病理学观察 手术后将所有手术切除标本中分拣出来的淋巴结分为SLN和非SLN(NSLN),进行常规苏木精-伊红染色和连续石蜡切片检查,并由病理科2名资深医师进行显微镜下观察和分析。观察指标主要包括:专利蓝示踪SLN的检出率(%)=检出SLN患者例数/患者总例数×100%;专利蓝示踪SLN对预测老年早期胃窦部腺癌患者胃周淋巴结转移情况的敏感性(%)=SLN真阳性患者例数/(SLN真阳性患者例数+SLN假阴性患者例数)×100%;SLN的准确性(%)=(SLN真阳性患者例数+SLN真阴性患者例数)/检出SLN患者例数×100%;SLN的特异性(%)=SLN真阴性患者例数/(SLN真阴性患者例数+SLN假阳性患者例数)×100%;SLN的假阴性率(%)=SLN假阴性患者例数/(SLN真阳性患者例数+SLN假阴性患者例数)×100%。

1.4 统计学处理 所有实验数据应用SPSS 17.0软件进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLN检出情况 48例患者中,46例患者通过术中专利蓝示踪检出SLN,检出率为95.8%(46/48),其中男24例(52.2%),女22例(47.8%);46例检出SLN的患者中术后病理检查提示肿瘤黏膜内浸润21例,黏膜下浸润25例。46例患者共检出SLN 70枚,平均每例患者(1.45±0.56)枚。46例患者中,术后病理检查发现SLN转移16例(34.8%),其中男9例,女7例;黏膜内浸润1例,黏膜下浸润15例。46例患者中,无SLN转移30例(65.2%),其中男16例,女14例;其中有4例患者

存在 NSLN 转移,其中男 2 例,女 2 例。应用专利蓝示踪 SLN 状态来预测老年早期胃窦部腺癌患者胃周淋巴结转移的准确性为 91.3% (42/46),敏感性为 80.0% (16/20),特异性为 100.0% (26/26),假阴性率为 11.1% (2/18)。

2.2 SLN 状态与老年早期胃窦部腺癌患者性别及肿瘤浸润深度的关系 结果见表 1 和表 2。SLN 转移阳性率、检出率、准确性、敏感性及假阴性率与患者性别无显著相关性 ($P>0.05$);SLN 转移阳性率与肿瘤浸润深度有显著相关性 ($P<0.01$),而 SLN 检出率、准确性、敏感性及假阴性率与肿瘤浸润深度无显著相关性 ($P>0.05$)。

表 1 SLN 与老年早期胃窦部腺癌患者性别的关系
Tab.1 Relationship between SLN and the gender of elderly patients with early gastric antral adenocarcinoma

SLN 指标	男性	女性	χ^2	P
SLN 转移阳性率	37.5% (9/24)	31.8% (7/22)	0.163	0.686
SLN 检出率	96.0% (24/25)	95.7% (22/23)	0.004	0.952
准确性	91.7% (22/24)	90.9% (20/22)	0.008	0.927
敏感性	90.0% (9/10)	87.5% (7/8)	0.028	0.867
假阴性率	10.0% (1/10)	12.5% (1/8)	0.028	0.867

表 2 SLN 状态与老年早期胃窦部腺癌患者肿瘤浸润深度的关系
Tab.2 Relationship between SLN and tumor invasion in elderly patients with early gastric antral adenocarcinoma

SLN 指标	黏膜内浸润	黏膜下浸润	χ^2	P
SLN 转移阳性率	4.7% (1/21)	60.0% (15/25)	15.352	0.000
SLN 检出率	95.2% (20/21)	96.2% (24/25)	0.015	0.094
准确性	95.5% (21/22)	88.0% (25/26)	0.117	0.732
敏感性	50.0% (1/2)	83.3% (15/18)	0.035	0.852
假阴性率	50.0% (1/2)	16.7% (3/18)	0.035	0.852

3 讨论

老年早期胃癌患者往往临床症状不典型,且常合并多种基础疾病,身体状况差,手术耐受性较差,手术风险较高。但手术是目前临床上唯一有可能治愈胃癌的手段^[5],相关统计资料显示,早期胃癌患者术后 5 a 生存率约 90%,其中胃周淋巴结转移阳性的早期胃癌患者 5 a 生存率为 84.3%~88.7%,而胃周淋巴结转移阴性的患者术后 5 a 生存率则高达 94.2%~98.8%^[6-7]。因此,淋巴结转移状态是影响早期胃癌患者 5 a 生存率的重要因素之一^[8]。传统的胃癌 D₂ 根治术淋巴结清扫区域需要达到第 2 站,范围较大,且手术时间较长,创伤较大,因此,可能导致老年胃癌患者术后发生严重并发症的概率升高^[9-10]。

季加孚等^[11]研究认为,早期胃癌患者可以采取范围缩小手术,包括缩小胃的切除范围以及减小术

中淋巴结清扫范围等。因此,探寻一种安全、合适的缩小手术对老年早期胃癌患者具有重要的临床意义,这就要求术者在手术前对患者胃周淋巴结的转移状态作出相应的预测,从而制定相应的个体化手术方案。目前,临床上尚无公认的可以准确判断胃周淋巴结转移状态的方法,超声内镜和多排螺旋 CT 对患者胃周淋巴结转移状态的预测准确度仅为 50%~70%^[12],而 SLN 理论则为预测胃周淋巴结转移状态提供了较为可行的理论依据。

SLN 最初应用于指导黑色素瘤及乳腺癌的手术范围选择,并取得了较好效果^[13-14]。关于 SLN 在胃癌手术淋巴结清扫范围选择中的应用目前尚处于探索阶段。目前,临床检测胃癌 SLN 的方法主要是通过术前使用消化内镜或术中某些特殊的染料或放射性核素注射到肿瘤周围的胃壁黏膜下层或浆膜下层,通过胃壁上的淋巴管引流通道使胃周 SLN 染色或具有较高的放射性核素浓度^[15]。本研究以专利蓝作为染色剂,在 48 例老年早期胃癌患者手术时将其注射到肿瘤周围的胃壁浆膜下来示踪胃周的 SLN,结果显示 SLN 检出率为 95.8%,此结果与 MORITA 等^[16]的研究结果相似,说明老年早期胃癌手术中采用专利蓝浆膜下注射法进行胃周 SLN 示踪是可行的。

本研究结果显示,在老年早期胃癌手术中使用专利蓝对 SLN 进行示踪,SLN 检出率及 SLN 预测老年早期胃窦部腺癌患者胃周淋巴结转移情况的敏感性、准确性、假阴性率等与患者的性别无显著相关性。早期胃癌可以分为黏膜内癌与黏膜下癌,本研究发现,黏膜内癌 SLN 转移阳性率为 4.7%,而黏膜下癌为 60.0%,二者比较差异有统计学意义,说明老年早期胃癌患者胃周淋巴结转移情况与肿瘤浸润深度密切相关,可能是因为在肿瘤进展过程中,随着肿瘤浸润深度的增加,肿瘤细胞有更多的机会从原发部位脱落进入到周围的淋巴管中,从而导致淋巴结转移^[17]。本研究中使用专利蓝进行 SLN 示踪的 SLN 检出率、准确性、敏感性以及假阴性率在黏膜内癌和黏膜下癌 2 组中比较差异无统计学意义,说明在老年早期胃癌患者手术时使用专利蓝进行 SLN 示踪具有较好的临床应用价值。

综上所述,在老年早期胃癌患者手术时使用专利蓝进行 SLN 示踪,可以较为准确地判断胃周淋巴结的转移情况,从而指导手术方式的选择,这对早期胃癌尤其是老年早期胃癌患者来说具有较大的临床意义,手术医师可以根据 SLN 示踪结果选择是否采用胃癌缩小的不足之处在于入组患者较少,而且缺少术后随访数据,因此,需要进一步增加课题样本

量,同时对采用专利蓝进行 SLN 示踪的老年早期胃癌患者进行术后长期随访,了解其术后生活质量及生存率等情况,从而获取更全面的数据,以指导老年早期胃癌患者的手术治疗。

参考文献:

[1] SHIRAIISHI N, YASUDA K, KITANO S. Laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2006,9(3):167-176.

[2] JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. *Gastric Cancer*, 2011,14(2):113-123.

[3] ISHIKAWA K, YASUDA K, SHIROMIZU A, et al. Laparoscopic sentinel node navigation achieved by infrared ray electronic endoscopy system in patients with gastric cancer[J]. *Surg Endosc*, 2007,21(7):1131-1134.

[4] CABANAS R M. An approach for the treatment of penile carcinoma [J]. *Cancer*, 1977,39(2):456-466.

[5] CREW K D, NEUGUT A I. Epidemiology of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2006,12(3):354-362.

[6] KUNISAKI C, AKIYAMA H, NOMURA M, et al. Significance of long-term follow-up of early gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006,13(3):363-369.

[7] CHIKARA K, HIROSHI S, MASATO N, et al. Association of the number of metastatic perigastric lymph nodes with long-term survival in gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2005,52(61):277-280.

[8] ALATENGBAOLIDE M, LIN D P, LI Y M, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (R0) regardless of the examined number of lymph node [J]. *Am J Clin Oncol*, 2013,36(4):325-330.

[9] BI Y M, CHEN X Z, JING C K, et al. Safety and survival benefit of surgical management for elderly gastric cancer patients[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2014,61(134):1801-1805.

[10] SAITO H, OSAKI T, MURAKAMI D, et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer[J]. *ANZJ Surg*, 2006,76(6):458-461.

[11] 季加孚. 不断提高我国胃癌规范化治疗水平[J]. 中华普外科手术学杂志:电子版, 2013,7(1):1-3. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2013.01.001.

[12] PARK S R, LEE J S, KIM C G, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer[J]. *Cancer*, 2008,112(11):2368-2376.

[13] EMMETT M S, SYMONDS K E, RIGBY H, et al. Prediction of melanoma metastasis by the Shields index based on lymphatic vessel density[J]. *BMC Cancer*, 2010,10:208.

[14] SUGA K, YAMAMOTO S, TANGOKU A, et al. Breast sentinel lymphnode navigation with three-dimensional interstitial mutidetector-row computed tomographic lymphography[J]. *Invest Radiol*, 2005,40(6):336-342.

[15] NICHOLLS S C, HOFFER E K, CHANDLER W L. Failure of peripheral arterial thrombolysis due to elevated plasminogen activator inhibitor type 1[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003,14(8):729-733.

[16] MORITA D, TSUDA H, ICHIKURA T, et al. Analysis of sentinel-node involvement in gastric cancer[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007,5(9):1046-1052.

[17] ICHIKURA T, SUGASAWA H, SAKAMOTO N, et al. Limited gastrectomy with dissection of sentinel node stations for early gastric cancer with negative sentinel node biopsy[J]. *Ann Surg*, 2009,249(6):942-947.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

(上接第 315 页)

代偿,以诱发神经系统的发育,减少神经系统后遗症的发生;另外,积极处理并发症对改善患儿预后有重要意义。

综上所述,新生儿 HIE 的发病和预后与多种因素有关,临床应给予高度重视,加强围生期保健和产时监护,正确评估 HIE 的危险因素并及时实施干预,以改善患儿预后。

参考文献:

[1] 曾庆煌,曾仁和. 重组人促红细胞生成素联合外源性单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(20):1582-1583.

[2] 黄维清,彭小明,颜卫群,等. 新生儿缺氧缺血性脑病发病及预后影响因素分析[J]. 人民军医,2016,59(2):142-144.

[3] 中华医学会儿科分会新生儿学组. 新生儿缺血缺氧性脑病诊断标准[J]. 中华儿科杂志,2005,43(8):584-585.

[4] 贾系群,刘翠青,夏耀方,等. 振幅整合脑电图在新生儿缺氧缺

血性脑病早期诊断及预后评估中的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(14):1102-1105.

[5] 孟双军,郑昌玲. 神经节苷酯治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 安徽医药,2012,16(5):674-676.

[6] 王蒙荷,赵岚. 新生儿缺氧缺血性脑病发病和预后影响因素的调查分析[J]. 调查与实验研究,2013,51(3):14-17.

[7] 贾雯,李清平,董文斌,等. 不同亚低温时间窗治疗新生儿缺氧缺血性脑病的对比研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,31(14):1076-1080.

[8] 鲁旭,姜泓,张渊韬. 新生儿缺氧缺血性脑病发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(10):927-929.

[9] 包克珍,黄勇,胡晓泽,等. 新生儿缺氧缺血性脑病危险因素及预后分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(5):971-973.

[10] 景艳. 新生儿缺氧缺血性脑病发病和预后的相关因素探讨[J]. 淮海医药,2015,33(6):535-537.

[11] 李红梅. 新生儿缺血缺氧性脑病的危险因素分析[J]. 甘肃医药,2015,34(6):426-427.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)