

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.011

早期胃癌应用纳米炭示踪前哨淋巴结的临床研究*

陈秀峰¹, 邹好婕², 陈利辉¹, 魏珂¹, 王帅奇¹, 刘苗¹, 李卫¹, 孙浩^{1△}

(1. 重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院胃肠外科 400030;

2. 重庆市急救医疗中心急诊科 400014)

[摘要] **目的** 探讨应用纳米炭示踪早期胃癌(EGC)的前哨淋巴结(SN)的最佳方法。**方法** 在 46 例 EGC 患者手术中,将 1 mL 纳米炭于肿瘤周围分 4~6 个点行浆膜下注射,采用 3 种不同的方式检测 SN,将最先染色的淋巴结定义为第一 SN(FSN),FSN 所在的整组淋巴结认定为整组 SN(GSN),将 5 min 内显色的所有淋巴结标记为全部 SN(ASN),术后将认定的 SN 和其他清扫的淋巴结作病理组织学检查,并进行比较。**结果** 46 例患者均成功检测出 SN,其检出率为 100%;FSN、GSN、ASN 数目分别为(1.04±0.21)、(3.93±1.90)、(13.61±4.36)枚,3 种方法检测的 SN 数目比较差异有统计学意义($P<0.05$);FSN、GSN、ASN 对判断胃周淋巴结转移状态的准确率分别为 95.65%、100%、100%。**结论** 纳米炭示踪 EGC 的 SN 染色率较高,对预测淋巴结转移有较高的准确性;GSN 的准确性高且创伤较小,是最适合的 SN 检测方法。

[关键词] 早期胃癌;前哨淋巴结活组织检查;淋巴结转移;淋巴结清扫;纳米炭

[中图分类号] R656.6+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)04-0470-03

Clinical research on application of carbon nanoparticle for tracing sentinel node in early gastric cancer*

CHEN Xiufeng¹, ZOU Yujie², CHEN Lihui¹, WEI Ke¹, WANG Shuaiqi¹, LIU Miao¹, LI Wei¹, SUN Hao^{1△}

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, Chongqing University Cancer Hospital/Chongqing Cancer Institute/

Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 2. Department of Emergency,

Chongqing Municipal Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To explore the application of carbon nanoparticles for tracing sentinel node(SN) in early gastric cancer (EGC). **Methods** Forty-six patients with EGC conducted subserous injection of carbon nanoparticle solution 1.0 mL at 4—6 points around tumor during operation. SN was examined by adopting 3 different methods. The first stained lymph node was defined as the first SN(FSN), and the whole group lymph nodes were identified as the group SN(GSN) and all lymph nodes colored within 5 min were labeled as the all SN(ASN). The affirmative SN and other resected lymph nodes were performed the histopathological examination and comparison. **Results** In all 46 cases, SN was successfully detected out with the detection rate of 100%; the number of SN, GSN and ASN were 1.04±0.21, 3.93±1.90 and 13.61±4.36 respectively, the difference in SN number among 3 different methods had statistical significance($P<0.05$). The accuracy rates of FSN, GSN and ASN for judging perigastric lymph node metastasis status were 95.65%, 100% and 100%, respectively. **Conclusion** The carbon nanoparticles tracing SN in EGC has higher staining rate and higher accuracy for predicting lymph node metastasis; GSN has high accuracy, moreover has less trauma and is most suitable method for detecting SN.

[Key words] early gastric cancer; sentinel lymph node biopsy; lymph node metastasis; lymphadenectomy; carbon nanoparticles

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,根治性手术是其主要的治疗手段,目前公认的标准胃癌根治性手术需在胃大部或全胃切除的同时进行 D2 范围胃周区域淋巴结清扫^[1]。由于早期胃癌(early gastric cancer, EGC)的淋巴结转移率较低,因此 D2 范围的淋巴结清扫对于大多数 EGC 患者可能并不必要,如勉强为之反而会增加手术创伤及术后并发症。为了避免未发生淋巴结转移的 EGC 患者遭受盲目的淋巴结清扫,如何准确地预测 EGC 淋巴结的转移状态是制订手术预案的关键,而前哨淋巴结(sentinel node, SN)的理论则为预测胃周区域淋巴结转移提供了理论依据。SN 是指最先接受肿瘤淋巴回流的淋巴结,即最早受到癌细胞波及的淋巴结^[2]。本研究通过对 46 例 EGC 患者使用纳米炭示踪 SN,采用 3 种不同的方法对其进行检测,并通过比较 3 种方法的检测率、准确性、阳性预测值及手术创伤等指标,以寻求最具临床价值的 SN 检出方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性自身配对设计,选择 2012

年 7 月至 2016 年 7 月于重庆市肿瘤医院胃肠外科就诊,并行开腹手术治疗的 EGC 患者 46 例,其中男 33 例(71.74%),女 13 例(28.26%),平均年龄(59.65±11.71)岁。纳入标准:胃镜及病理组织活体检查诊断为原发胃癌的患者,超声胃镜拟诊为 EGC 的患者,术前胸腹部 CT 检查未见远处转移,术前未发现其他系统重大疾病的患者。排除标准:全身衰竭或患有重要脏器疾病、不能耐受手术者,患有过敏性疾病者,术前曾接受过肿瘤治疗的患者,既往有胃手术史的患者,术后病理检查发现肿瘤浸润深度超过胃壁黏膜层、确诊为进展期胃癌者。本研究符合人体试验伦理学标准,并获得重庆市肿瘤研究所道德伦理委员会的批准,所有患者及家属术前均被告知病情及使用纳米炭的临床意义,并签署相关同意书。肿瘤的 TNM 分期及淋巴结分组参照日本第 3 版胃癌治疗指南^[2]。

1.2 方法

1.2.1 材料试剂 本研究选用卡纳琳纳米炭混悬注射液(重庆莱美药业股份有限公司生产,规格:50 mg/mL, 生产批号:

* 基金项目:重庆市医学科研计划项目(2012-2-512)。 作者简介:陈秀峰(1986—),医师,硕士研究生,主要从事胃肠道肿瘤的诊治研究。

△ 通信作者, E-mail: sunhao68@sina.com。

表 1 各组 SN 结果对比

组别	SN 数目 ($\bar{x} \pm s$, 枚)	转移淋巴结 [%(<i>n/n</i>)]	准确性 [%(<i>n/n</i>)]	敏感性 [%(<i>n/n</i>)]	特异性 [%(<i>n/n</i>)]	假阴性 [%(<i>n/n</i>)]	阴性预测 [%(<i>n/n</i>)]	阳性预测 [%(<i>n/n</i>)]
FSN 组	1.04±0.21	37.50(3/8)	95.65(44/46)	60.00(3/5)	100.00(41/41)	40.00(2/5)	95.35(41/43)	100.00(3/3)
GSN 组	3.93±1.90 ^a	75.00(6/8)	100.00(46/46)	100.00(5/5)	100.00(41/41)	0	100.00(41/41)	100.00(5/5)
ASN 组	13.61±4.36 ^{ab}	100.00(8/8) ^b	100.00(46/46)	100.00(5/5)	100.00(41/41)	0	100.00(41/41)	100.00(5/5)

^a: $P < 0.05$, 与 FSN 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 GSN 组比较

YBH20072004)作 SN 示踪剂。它是由活性炭经特殊处理制备而成的纳米炭团粒,其直径小于毛细淋巴管管径,大于毛细血管的管径;由于毛细淋巴管压力小于组织间隙压力,使得纳米炭团粒易于进入毛细淋巴管。在进入淋巴系统后,纳米炭团粒迅速被巨噬细胞吞噬,并沿淋巴回流方向移行,从而对流经的淋巴管及淋巴结进行染色示踪。

1.2.2 SN 示踪检出方法 46 例患者均经上腹正中切口行开腹手术,打开胃结肠韧带及小网膜囊探查后,将 1 mL 纳米炭混悬液在 3 min 内于肿瘤周围分 4~6 个位点经浆膜下缓慢均匀注射,针头应在胃壁浆膜下潜行一段距离后再缓慢推注防止渗漏,穿刺深度适中,避免直接注入血管。注射完毕后立即观察胃周淋巴结的染色情况,将最先染色的 1 枚或数枚淋巴结定义为第一 SN(first SN, FSN)并予以切除;再将 5 min 内染色的所有淋巴结标记为全部 SN(all SN, ASN)。在 ASN 切除后,按常规进行肿瘤切除及 D2 范围淋巴结清扫,术后将最先染色的淋巴结所在的整组淋巴结单独清扫并认定为整组 SN(group SN, GSN)。将所有切除并认定的 SN 及清扫的其他淋巴结,进行常规 HE 染色及检查,判断淋巴结是否存在转移。

1.2.3 评价指标 记录患者 SN 的检出率、准确性、敏感性、特异性、假阴性率及阳性预测值等,计算公式如下:

$$\text{SN 检出率} = \text{SN 检出例数} / \text{病例总数} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{准确性} = (\text{真阳性例数} + \text{真阴性例数}) / \text{SN 示踪成功例数} \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{敏感性} = \text{真阳性例数} / \text{淋巴结转移例数} \times 100\% \quad (3)$$

$$\text{特异性} = \text{真阴性例数} / (\text{假阴性例数} + \text{真阴性例数}) \times 100\% \quad (4)$$

$$\text{假阴性率} = \text{假阴性例数} / \text{淋巴结转移例数} \times 100\% \quad (5)$$

$$\text{阴性预测值} = \text{真阴性例数} / (\text{假阴性例数} + \text{真阴性例数}) \times 100\% \quad (6)$$

$$\text{阳性预测值} = \text{真阳性例数} / (\text{真阳性例数} + \text{假阳性例数}) \times 100\% \quad (7)$$

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验、计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料 46 例患者中 7 例(15.22%)患者为胃底部癌,其中 6 例行近端胃切除,1 例行全胃切除;4 例(8.69%)患者为胃体部癌并行全胃切除;35 例(76.09%)患者为胃窦部癌,均行远端胃切除。46 例患者中,黏膜内癌 21 例(45.65%),黏膜下癌 25 例(54.35%);44 例(95.65%)患者病理诊断为分化型腺癌,2 例(4.35%)患者为未分化型腺癌;肿瘤直径为(2.31±0.59)cm;切除淋巴结数目为(27.67±5.76)枚。46 例患者均成功示踪检测 SN,检出率为 100%,患者注射纳米炭混悬液后未出现发热、皮疹等不良反应。

2.2 SN 检测结果 46 例患者使用纳米炭示踪后,在 5~40 s 时有淋巴结开始显色,46 例患者仅有 1 枚 FSN,有 2 例患者因

无法分辨染色先后顺序而被认定有 2 枚 FSN;FSN、GSN、ASN 数目分别为 1~2(1.04±0.21)、2~13(3.93±1.90)、6~28(13.61±4.36)枚。46 例患者中有 5 例(10.87%)患者共 8 枚淋巴结发生转移,FSN 组检测出 3 枚转移淋巴结,3 例 EGC 患者确诊发生淋巴结转移;GSN 组检测出 6 枚转移淋巴结,同时证实 5 例 EGC 病例发生转移;ASN 组则检测出了 5 例发生淋巴结转移患者中的全部 8 枚转移淋巴结,见表 1。

3 讨论

胃癌 D2 淋巴结清扫是目前公认的标准手术方案,本研究中 EGC 患者淋巴结转移率为 10.87%,与文献报道数据基本一致^[3],可以看出近 90% 的 EGC 患者都没有常规行 D2 淋巴结清扫的必要。因此本研究希望在手术切除前对胃周淋巴结转移状态进行预测,从而制订个性化手术方案。SN 概念已成功地应用于黑色素瘤及乳腺癌的手术治疗^[4-5],但在胃癌手术的应用,还存在诸多争议。

首先,是示踪剂的选择,目前有放射性核素和染色剂两类可选^[6-7]。本实验选用了一种新型的染色剂-纳米炭混悬液进行 SN 示踪,其纳米炭团粒直径小于毛细淋巴管连接间隙,由于组织间压大于毛细淋巴管压,使得纳米炭团粒易于进入淋巴管道,在淋巴系统内纳米炭团粒被巨噬细胞吞噬后迅速移动到区域淋巴结,从而对淋巴结进行染色示踪。本研究数据显示应用纳米炭混悬液的 3 种 SN 检测方法,其检出率及准确性均达到了较为理想的水平。

其次,是示踪剂的注射方法,目前也有黏膜下注射和浆膜下注射两种方法可选,既往研究显示两种注射方式对 SN 的检出率及准确性并无统计学差异,且浆膜下注射法更为直观和方便^[8-9]。因此本研究采用了更为方便快捷的浆膜下注射法,在术中示踪剂注射后短时间内即开始示踪淋巴管道及淋巴结,在 5~40 s 时淋巴结即开始显色,淋巴结示踪成功率高达 100%。

最重要的争议还在于目前尚无统一的 SN 检测标准。有研究将第 1 枚染色的淋巴结认定为 SN,而大部分研究将染色剂注射后 5~10 min 染色的淋巴结认定为 SN,其认定的 SN 数目也从 1~16 枚^[10-12]。目前认为 SN 检出数目越多,对于淋巴结转移的预测就越准确^[13]。因此本研究提出了 3 种 SN 检出方法进行对比。结果显示 FSN 组检出的 SN 数目最少,ASN 组检出的 SN 数目最多;FSN 组预测淋巴结转移的准确性较低,而 GSN 及 ASN 组的准确性均可达到 100%。尽管 ASN 组在检出 SN 的同时将所有的转移淋巴结一并切除,但同时带来了 3 组中最大的创伤,而作为一种检测手段来说,SN 检测时应遵循创伤小、操作简单的原则,因此本研究认为 ASN 的检出方式并不适合作为一种 SN 检测手段,而更应该作为一种手术方式存在。同其他两组比较,GSN 组的 SN 检测方式在判断 EGC 淋巴结转移的准确性及控制手术创伤等方面做到了良好的平衡,优于其余两组 SN 的检测方式。

综上所述,纳米炭混悬液采用浆膜下注射法示踪 EGC 的 SN 操作简便、易于普及,在确保预测准确性并控制操作创伤的条件下,本研究推荐采用将最先染色淋巴结所在的整组淋巴结

标记为 SN 的检测方法,对 EGC 患者淋巴结转移进行预测,从而为后续缩小淋巴结清扫术的开展提供理论和实践基础。

参考文献

- [1] ASSOCIATION J G. Japanese classification of gastric carcinoma-2nd english edition[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):101-112.
- [2] KITAGAWA Y, FUJII H, MUKAI M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 2000, 80(6):1799-1809.
- [3] YANAGITA S, UENOSONO Y, ARIGAMI T, et al. The clinical usefulness of the intraoperative detection of sentinel lymph node metastases by a rapid RT-PCR system in patients with gastric cancer[J]. *Cancer*, 2016, 122(3):386-392.
- [4] 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(1):1-8.
- [5] KAZUYOSHI S, YAMAMOTO S, TANGOKU A, et al. Breast sentinel lymph node navigation with three-dimensional interstitial multidetector-row computed tomographic lymphography[J]. *Invest Radiol*, 2005, 40(6):336-342.
- [6] KAMIYA S, TAKEUCHI H, NAKAHARA T, et al. Auxiliary diagnosis of lymph node metastasis in early gastric cancer using quantitative evaluation of sentinel node radioactivity[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(4):1080-1087.
- [7] MIYASHIRO I, HIRATSUKA M, KISHI K, et al. Intraoperative diagnosis using sentinel node biopsy with indocyanine green dye in gastric cancer surgery; an institutional trial by experienced surgeons[J]. *Ann Surg Oncol*,

2013, 20(2):542-546.

- [8] YAGUCHI Y, ICHIKURA T, ONO S, et al. How should tracers be injected to detect for sentinel nodes in gastric cancer--submucosally from inside or subserosally from outside of the stomach? [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008, 27(79):1-5.
- [9] LEE J H, RYU K W, KIM C G, et al. Comparative study of the subserosal versus submucosal dye injection method for sentinel node biopsy in gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31(9):965-968.
- [10] RABIN I, CHIKMAN B, LAVY R, et al. The accuracy of sentinel node mapping according to T stage in patients with gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13(1):30-35.
- [11] LIU N Q, NIU Z C, NIU W, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping guides laparoscopic-assisted distal gastrectomy for distal gastric cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4):5760-5766.
- [12] MIYASHIRO I, HIRATSUKA M, SASAKO M, et al. High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302 [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(2):316-323.
- [13] LEE J H, RYU K W, NAM B H, et al. Factors associated with detection failure and false-negative sentinel node biopsy findings in gastric cancer: results of prospective single center trials[J]. *J Surg Oncol*, 2009, 99(3):137-142.

(收稿日期:2017-07-09 修回日期:2017-09-18)

(上接第 469 页)

- 肺癌早期筛查的研究[J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(12):2227-2229.
- [3] 中华医学会放射学分会心胸学组. 低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(5):328-335.
- [4] 叶剑定. 低剂量 CT 在早期肺癌筛查中的意义[J]. *上海医药*, 2013, 34(10):12-14.
- [5] HENSCHKE C I, BOFFETTA P, GORLOVAD O, et al. Assessment of lung-cancer mortality reduction from CT Screening[J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(3):328-332.
- [6] 周莹, 刘士远. 美国国立综合癌症网肺癌筛查指南解读(2012)[J]. *肿瘤影像学*, 2013, 22(4):331-335.
- [7] ABERLE D R, ADAMS A M, BERG C D, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomography screening[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5):395-409.
- [8] 江一峰, 叶剑定, 陈群慧, 等. 多层螺旋 CT 低剂量扫描筛查及定性诊断肺微小结节的临床应用[J]. *诊断学理论与实践*, 2010, 9(2):141-145.
- [9] 张军, 肖湘生, 刘士远, 等. 16 层 CT 肺部筛查低剂量技术研究[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2006, 12(3):175-178.

- [10] 王建卫, 吴宁, 唐威, 等. 低剂量 CT 肺癌筛查检出肺癌的影像特征[J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(5):336-339.
- [11] BACH P B, MIRKIN J N, OLIVER T K, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review[J]. *JAMA*, 2012, 307(22):2418-2429.
- [12] 唐威, 吴宁, 黄遥, 等. 4 690 例无症状健康体检者低剂量 CT 早期肺癌筛查研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(7):549-554.
- [13] FIELD J K, SMITH R A, ABERLE D R, et al. International association for the study of lung cancer computed tomography screening workshop 2011 report[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(1):10-19.
- [14] CHRISTE A, SZUCS-FARKAS Z, HUBER A, et al. Optimal dose levels in screening chest CT for unimpaired detection and volumetry of lung nodules, with and without computer-assisted detection at minimal patient radiation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e82919.
- [15] 罗晓阳, 刘权, 王升平, 等. 基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查上海实践初探[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(12):996-1003.

(收稿日期:2017-06-18 修回日期:2017-10-26)