

# 纳米碳淋巴示踪技术在新辅助化疗后胃癌 D2 根治术中的应用

马鹏飞 张俊立 曹养辉 刘晨宇 张习杰 韩广森 赵玉洲  
郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)普外科, 郑州 450008  
通信作者: 赵玉洲, Email: yuzhouzhao@126.com

**【摘要】 目的** 探讨纳米碳淋巴示踪技术在接受新辅助化疗患者胃癌根治术中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 4 月至 2019 年 4 月河南省肿瘤医院接受胃癌 D2 根治术并于术前行新辅助化疗的 82 例患者临床资料, 38 例术中应用纳米碳标记者为观察组, 44 例未使用者为对照组。观察两组的手术情况及淋巴结获取情况。**结果** 所有患者顺利完成手术, 观察组 38 例患者均顺利完成纳米碳注射。观察组手术时间( $150\pm 28$ ) min、术中出血量( $207\pm 121$ ) ml, 对照组手术时间( $140\pm 23$ ) min、术中出血量( $256\pm 182$ ) ml。两组手术时间、术中出血量差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。观察组共检出淋巴结 1 260 枚, 对照组共检出淋巴结 981 枚。观察组淋巴结检出时间( $17.2\pm 3.3$ ) min, 淋巴结数目( $33.2\pm 10.4$ )枚, 第一站( $19.8\pm 5.3$ )枚, 第二站( $13.4\pm 6.4$ )枚, 直径 $<5$  mm 淋巴结数目 673 枚, 阳性淋巴结数目 13(1~31 枚), 淋巴结转移率 19.1%(241/1 260); 对照组淋巴结检出时间( $20.6\pm 4.4$ ) min, 淋巴结数目( $22.3\pm 6.6$ )枚, 第一站( $12.6\pm 4.1$ )枚, 第二站( $9.7\pm 3.2$ )枚, 直径 $<5$  mm 淋巴结数目 432 枚, 阳性淋巴结数目 6 枚(1~13 枚), 淋巴结转移率 16.5%(162/981)。观察组在淋巴结检出数目、第一站淋巴结数目、第二站淋巴结数目、阳性淋巴结数目及直径 $<5$  mm 淋巴结数目均多于对照组, 而淋巴结检出时间短于对照组, 两组差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。两组在淋巴结转移率方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳米碳组检出黑染淋巴结 686 枚, 淋巴结黑染率 54.4%(686/1 260)。**结论** 纳米碳淋巴示踪技术在新辅助化疗后胃癌根治术中操作简便、安全可行, 能够增加淋巴结检出数目, 有利于患者进行化疗效果评价及预后判定。

**【关键词】** 胃肿瘤; 新辅助化疗; 纳米碳; 淋巴结

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200312-00721

## Application of carbon nanoparticles labeled node staining in D2 radical resection of gastric cancer with neoadjuvant chemotherapy

Ma Pengfei, Zhang Junli, Cao Yanghui, Liu Chenyu, Zhang Xijie, Han Guangsen, Zhao Yuzhou

Department of General Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University(Henan Tumor Hospital), Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Zhao Yuzhou, Email: yuzhouzhao@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the application value of carbon nanoparticles labeled node staining in D2 radical resection of gastric cancer with neoadjuvant chemotherapy. **Methods** The retrospective cohort study was conducted. The clinicopathological data of 82 patients with gastric cancer who were admitted to Henan Tumor Hospital from April 2016 to April 2019 were collected. 38 patients who used carbon nanoparticles labeled node staining were in the observation group, while other 44 patients were in the control group. Data analysis including the operation and results of harvested of lymph nodes. **Results** All patients successfully completed the operation. Thirty-eight patients successfully completed the injection of carbon nanoparticles. Surgery: observation group operating time was ( $150\pm 28$ ) min, intraoperative blood loss was ( $207\pm 121$ ) ml, group operating time was ( $140\pm 23$ ) min, intraoperative blood loss was ( $256\pm 182$ ) ml. There was no statistically significant difference between the two groups. Detection of Lymph node: A total of 1 260 lymph nodes were detected in the observation group and 981 in the control group. In the observation group, the mean lymph node sorting time was ( $17.2\pm 3.3$ ) min, the average number of harvested lymph node was  $33.2\pm 10.4$ , the number of the first station of lymph node was  $19.8\pm 5.3$ , the second station of lymph node

was  $13.4 \pm 6.4$ , the number of harvested small node ( $< 5$  mm) was 673, the positive lymph nodes was 13 (range, 1–31). They were all higher than those in the control group, which were  $(20.6 \pm 4.4)$  min,  $22.3 \pm 6.6$ ,  $12.6 \pm 4.1$ ,  $9.7 \pm 3.2$ , 432, 6 (range, 1–13), respectively. The difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The metastasis rate was 19.1% (241/1 260) in observation group and 16.5% (162/981) in the control group. The difference was no statistical ( $P > 0.05$ ). The rate of black -dyed harvested lymph node was 54.4% (686/1 260) in carbon nanoparticles group. **Conclusions** The application of carbon nanoparticles labeled node staining in D2 radical resection of gastric cancer with neoadjuvant chemotherapy is feasible and safe. It can increase the number of lymph nodes detected, which is beneficial to the evaluation of chemotherapy effect and prognosis of patients.

**【 Key words 】** Gastric neoplasms; Neoadjuvant chemotherapy; Carbon nanoparticles; Lymph nodes

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200312-00721

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,大部分患者确诊时已为进展期<sup>[1]</sup>。多项研究显示进展期胃癌术前新辅助化疗能够提高胃癌的可切除性、改善患者预后,同时并不增加术后并发症的发生率<sup>[2-4]</sup>。术后淋巴结检出数目及淋巴结阳性率是影响患者预后的独立因素,但接受新辅助治疗后的患者术后淋巴结检出总数常少于直接行手术者<sup>[5-6]</sup>。因此如何提高新辅助化疗后淋巴结的检出数目是外科医生关注的重点。本研究将纳米碳淋巴示踪技术应用用于新辅助化疗后的胃癌根治手术中,旨在评价其对术后淋巴结检出方面的影响。

## 对象与方法

### 一、对象

采用回顾性队列研究,收集郑州大学附属肿瘤医院普外科 2016 年 4 月至 2019 年 4 月期间接受胃癌 D2 根治术并于术前接受新辅助化疗的患者临床资料。入组标准:(1)术前胃镜及术后病理学检查明确为胃腺癌;(2)行根治性全胃切除术,术前接受新辅助化疗者;(3)术后淋巴结总数目 $\geq 15$ 枚。排除标准:(1)胃癌并寡转移;(2)术前接受放疗或靶向治疗者;(3)术前合并肿瘤梗阻、出血、穿孔者。根据入排标准共选择 82 例胃癌患者临床资料,其中 38 例术中行纳米碳淋巴示踪患者为观察组,44 例未行淋巴结示踪患者为对照组。

### 二、方法

1. 所有患者术前经多学科团队讨论决定行术前新辅助化疗,根据患者年龄、肿瘤分期及体力状态选择新辅助化疗方案。方案包括:氟尿嘧啶类+铂类、紫杉醇类+氟尿嘧啶+铂类,疗程 2~4 周期。新辅助化疗 2 周期进行疗效评估并根据多学科讨论结果继续化疗或行手术治疗。本研究符合《赫尔

辛基宣言》的伦理学要求并征得患者的知情同意。

2. 手术方案:所有患者均采用三阶段全胃切除加 D2 淋巴结清扫完成胃癌 D2 根治术<sup>[7]</sup>,消化道重建采用食管空肠 Roux-en-Y 吻合,所有手术均由同一治疗组完成。

3. 淋巴结示踪技术:开腹探查,显露肿瘤位置。使用 1 ml 注射器分两个区域注射纳米碳混悬液(卡纳琳,重庆莱美药业有限公司,每支 0.5 ml:25 mg,生产批号:Z160806)。第一区域:距肿瘤边界 2 cm 处选取 4 点于浆膜下,每点 0.1 ml 左右纳米碳混悬液;第二区域:于胃体大小弯侧各选 2~4 点作为注射点,注射部位需避开肿瘤区域,每点注射 0.1 ml 左右纳米碳混悬液(图 1)。对注射部位出现纳米碳渗出者,使用纱布轻压擦拭。纳米碳注射完成后 10~15 min 开始进行手术切除。



图 1 胃癌切除术前纳米碳多区域标记

4. 淋巴结检出及检测:标本离体后有专人进行淋巴结分拣并分组登记。记录淋巴结数目、最大直径及淋巴结检出时间。纳米碳淋巴示踪组记录黑染淋巴结情况。将所有手术标本及分拣淋巴结全部送病理检查,确定阳性淋巴结数目。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件包对数据进行统计学

分析。符合正态分布的计量资料应用  $\bar{x} \pm s$  表示, 偏态分布计量资料以  $M$  (范围) 表示; 两组数据比较采用  $t$  检验或秩和检验, 计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验, 等级资料比较采用非参数检验。双侧检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 结 果

1. 基本资料: 两组患者在性别、年龄、新辅助化疗方案、肿瘤大小、分化程度、肿瘤退缩分级 (TRG)、病理分期等差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 存在可比性 (表 1)。

表 1 两组患者临床病理资料比较

组别	对照组 ( $n=44$ )	观察组 ( $n=38$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别(男/女, 例)	28/16	25/13	0.410	0.839
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	58.4 $\pm$ 7.1	58.8 $\pm$ 7.5	0.221	0.826
新辅助化疗(例)			0.068	0.795
两药方案	29	24		
三药方案	15	14		
肿瘤大小(例)			0.172	0.678
$\geq 5$ cm	27	25		
$< 5$ cm	17	13		
分化程度(例)			0.346	0.841
高	4	5		
中	11	9		
低	29	24		
肿瘤退缩分级 (TRG) (例)			0.063	0.996
TRG0 (完全退缩)	5	4		
TRG1 (中等退缩)	12	11		
TRG2 (轻微退缩)	17	15		
TRG3 (无退缩)	10	8		
病理分期 (ypTNM) (例)			1.719	0.423
I 期	3	3		
II 期	15	8		
III 期	26	27		

2. 手术情况: 两组患者手术均顺利完成, 无术中并发症。观察组患者均顺利完成纳米碳注射, 未有误入血管者, 总注射时间 1~3 min。胃周淋巴结在注射纳米碳混悬液后 3~5 min 开始显影, 10~15 min 后可见 NO.7 至 NO.12 淋巴结出现黑染淋巴结, 随着时间延长, 黑染淋巴结范围逐步扩大。观察组手术时间 (150 $\pm$ 28) min, 对照组手术时间 (140 $\pm$ 23) min, 两组差异无统计学意义 ( $t=1.790$   $P=0.771$ )。观察组术中出血量为 (207 $\pm$ 121) ml, 对照组术中出血量 (256 $\pm$ 182) ml, 两组差异无统计学意

义 ( $t=-1.427$ ,  $P=0.157$ )。

3. 淋巴结检出情况: 观察组共检出淋巴结 1 260 枚, 对照组共检出淋巴结 981 枚。观察组淋巴结检出时间短于对照组, 淋巴结检出数目、第一站淋巴结数目、第二站淋巴结数目、阳性淋巴结数目、直径  $< 5$  mm 淋巴结数目均多于对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。两组在淋巴结转移率方面差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 2)。

4. 纳米碳组淋巴结黑染情况: 纳米碳组共检出黑染淋巴结 686 枚, 淋巴结黑染率 54.4% (686/1 260), 其中  $< 5$  mm 淋巴结比例 53.2% (365/686), 阳性淋巴结中黑染淋巴结比例 71.8% (173/241)。黑染组淋巴结转移率 25.2% (173/686), 高于未黑染淋巴结组 11.9% (68/574), 两组差异有统计学意义 ( $\chi^2=36.12$ ,  $P<0.01$ )。

## 讨 论

胃癌 D2 根治术是进展期胃癌治疗的主要手段之一, 术后淋巴结检出数目既是反映手术质量的指标又是评价患者预后的影响因素<sup>[8-10]</sup>。美国癌症联合会 (AJCC) 肿瘤分期指南建议胃癌根治手术淋巴结数目至少 16 枚, 若为更准确的评价, 检出淋巴结数量最好  $> 30$  枚<sup>[11]</sup>。随着术前新辅助治疗的开展, 接受新辅助治疗者术后淋巴结获取数目较直接手术者减少, 尤其是接受新辅助化疗者<sup>[6, 12]</sup>。可能与新辅助化疗患者淋巴结融合成团、标本离体后淋巴结辨别困难及分拣医师操作习惯有关<sup>[13]</sup>。笔者团队曾在胃癌、结直肠癌手术中应用纳米碳淋巴结示踪技术, 显示该技术可显著提高淋巴结的检出率, 利于术后分期的制定及评价预后<sup>[14-15]</sup>。因此, 针对接受新辅助化疗的患者, 我们在手术中应用淋巴结示踪技术以期提高淋巴结的检出。

本研究结果提示应用纳米碳淋巴结示踪剂能够提高淋巴结辨识度, 尤其在微小淋巴结方面, 从而提高淋巴结获取数目。同时纳米碳组淋巴结黑染率 54.4%, 与国内报道相当<sup>[16]</sup>。本研究显示黑染淋巴结的阳性率高于未黑染者 (25.22% 比 11.85%), 差异有统计学意义。提示应用纳米碳示踪后更有利于提高阳性淋巴结获取数目, 可提高新辅助化疗后患者病理分期的准确性, 有利于患者的预后评估。

接受新辅助化疗的胃癌患者多处于进展期, 开腹手术更有利于肿瘤可切除性评估。选择术中明

表 2 两组胃癌患者淋巴结检出情况对比

组别	例数	淋巴结检						淋巴结直径(枚)	
		出时间 ( $\bar{x} \pm s$ , min)	淋巴结 数目( $\bar{x} \pm s$ ,枚)	第一站淋巴结 数目( $\bar{x} \pm s$ ,枚)	第二站淋巴结 数目( $\bar{x} \pm s$ ,枚)	阳性淋巴结 [M(范围),枚]	淋巴结转移率(%) (阳性个数/总数)	<5 mm	≥5 mm
对照组	44	20.6±4.4	22.3±6.6	12.6±4.1	9.7±3.2	6(1~13)	16.5(162/981)	432	549
观察组	38	17.2±3.3	33.2±10.4	19.8±5.3	13.4±6.4	13(1~31)	19.1(241/1 260)	673	587
$t/\chi^2$ 值		-3.863	5.732	6.910	3.416	-9.940*	2.554	19.390	
P值		0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.110	0.000	

注:\*Z值

确肿瘤切除后进行纳米碳注射,对肿瘤无法切除患者可避免术前胃镜下标记造成的损失。术中注射容易避开肿瘤区域,避免医源性肿瘤播散。因此,对于能够进行R0切除的胃癌患者术中均可应用纳米碳标记。但术中标记存在染色时间短、胃周淋巴结显影不充分的情况,淋巴结黑染率低于术前行胃镜下标记者<sup>[17]</sup>。笔者建议对术前多学科讨论确定能够R0切除者可选择术前胃镜下标记,以获得更好的淋巴结显影。

术中行纳米碳淋巴示踪需注意以下问题:(1)选择胃周淋巴引流区域及肿瘤旁多点进行注射,有利于提高各站淋巴结黑染率;(2)先于正常胃壁组织进行注射,然后进行肿瘤旁注射,可避免造成医源性肿瘤播散;(3)浆膜下注射前进行回抽,避免将药物注入血管;(4)淋巴结分拣应在标本离体后立即由手术医生按胃周淋巴结分布区域及血管走行进行分拣,有利于淋巴结的检出<sup>[14]</sup>。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Münch S, Habermehl D, Agha A, et al. Perioperative chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation in gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Strahlentherapie und Onkologie, 2018, 194 (2): 125-135. DOI: 10.1007 / s00066-017-1225-7.
- [3] 沈国杰,朱侃恺,郭一军,等.新辅助化疗联合胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效[J].中华消化外科杂志,2017,16(3):240-244. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.03.005.
- [4] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1): 11-20. DOI:10.1056/NEJMoa055531.
- [5] 金俊蕊,邓靖宇,梁寒.胃癌淋巴结分期的临床变革及分期方法的研究进展[J].中国肿瘤临床,2016,43(15):683-689. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.15.508.
- [6] Markar SR, Noordman BJ, Mackenzie H, et al. Multimodality

treatment for esophageal adenocarcinoma: multi-center propensity-score matched study[J]. Ann Oncol, 2017, 28(3): 519-527. DOI:10.1093/annonc/mdw560.

- [7] 赵玉洲,韩广森,任莹坤,等.三阶段全胃切除+D2淋巴结清扫在胃癌治疗中的临床研究[J].医学研究杂志,2012,41(2):101-104. DOI:10.3969/j.issn.1673-548X.2012.02.030.
- [8] Kim YI. Does the retrieval of at least 15 lymph nodes confer an improved survival in patients with advanced gastric cancer? [J]. J Gastric Cancer, 2014, 14(2): 111-116. DOI: 10.5230 / jgc.2014.14.2.111.
- [9] 刘宏根,梁寒,邓靖宇,等.淋巴结转移率对淋巴结清扫不足15枚胃癌患者预后评估的价值[J].中华胃肠外科杂志,2013,16(2):151-154. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 1671-0274. 2013.02.016.
- [10] Hwang SH, Kim HI, Song JS, et al. The ratio-based N staging system can more accurately reflect the prognosis of T4 gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy compared with the 7th American Joint Committee on cancer / union for international cancer control staging system[J]. J Gastric Cancer, 2016, 16(4): 207-214. DOI: 10.5230/jgc.2016.16.4.207.
- [11] Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(5): 531-546. DOI: 10.6004 / jncn.2013.0070.
- [12] 赵志强,李双喜,李子禹,等.新辅助治疗对局部进展期胃上部癌D2根治术淋巴结获取的影响[J].中华消化外科杂志,2018,17(4):372-376. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 1673-9752. 2018.04.010.
- [13] 王鹏鹏,郝洪庆,张珂诚,等.胃癌淋巴结检出数目的影响因素分析及检出方法的探索[J].中华外科杂志,2017,55(4): 255-259. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.04.004.
- [14] 赵玉洲,韩广森,顾焱晖,等.胃癌D2根治术中纳米碳显影法应用研究[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(7):477-480. DOI: 10.16073/j.cnki.cjept.2017.07.009.
- [15] 赵玉洲,韩广森,霍明科,等.纳米碳示踪技术联合动脉血管入路淋巴结分检法在乙状结肠癌根治术中的应用价值[J].中华消化外科杂志,2018,17(2):168-172. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.02.009.
- [16] 陈鸿源,王亚楠,薛芳沁,等.腹腔镜下静脉输液针注射法纳米碳淋巴示踪技术在胃癌根治术中的应用[J].中华胃肠外科杂志,2014,(5):457-460. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 1671-0274.2014.05.012.
- [17] 洪强,汪勇,王建军,等.术前胃镜下注射法纳米碳淋巴结示踪技术在腹腔镜胃癌根治术中的应用[J].中华医学杂志,2017,97(2):123-126. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 0376-2491. 2017.02.009.

(收稿日期:2020-03-12)

(本文编辑:陈新石)