



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.12.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2018.12.015
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(12):1589-1596.

· 临床研究 ·

血管导向淋巴清扫术在腹腔镜胃癌根治术中的应用价值

吴永丰¹, 刘兴洲¹, 柳东¹, 陶庆松²

(1. 江苏省南京市大厂医院 普通外科, 江苏 南京 210044; 2. 东南大学附属中大医院 普通外科, 江苏 南京 210044)

摘要

目的: 探讨血管导向淋巴清扫术在腹腔镜胃癌根治术中的应用价值。

方法: 回顾性分析 84 例接受腹腔镜胃癌根治术治疗的进展期胃癌患者临床资料, 其中 42 例术中行血管导向淋巴清扫术(观察组), 42 例行常规系统淋巴结清扫术(对照组)。患者手术前后均行血清基质金属蛋白酶(MMPs)、血管内皮生长因子(VEGF)、人组织激肽释放酶 7(KLK7)和 E-钙黏蛋白(E-cad)检测, 以及通过外周血与腹腔冲洗液癌胚抗原(CEA)与细胞角蛋白 19(CK-19)的 mRNA 检测血液与腹腔微转移。

结果: 两组术后淋巴结清扫数、切缘与肿瘤距离、肛门排气时间、住院时间和并发症率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 但观察组手术时间和术中出血量明显优于对照组(均 $P<0.05$)。两组术后血清 MMP-2、MMP-9、VEGF 和 KLK7 均明显降低, E-cad 明显升高, 但观察组术后 MMP-9、VEGF 和 KLK7 降低程度明显大于对照组(均 $P<0.05$)。术前两组血液和腹腔微转移率差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 但术后观察组血液和腹腔微转移率均明显低于对照组(均 $P<0.05$)。观察组术后的总复发转移率均明显低于对照组, 无进展生存期明显长于对照组(均 $P<0.05$), 两组总生存期及 1、3 年生存率比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

结论: 腹腔镜胃癌根治术中采用血管导向淋巴清扫术能缩短手术时间和减少术中出血, 并能通过减少微转移风险改善患者远期预后。

关键词

胃肿瘤; 胃切除术; 淋巴结切除术 / 方法; 腹腔镜; 肿瘤微转移
中图分类号: R735.2

Application value of vessel-guided lymph node dissection in laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer

WU Yongfeng¹, LIU Xingzhou¹, LIU Dong¹, TAO Qingsong²

(1. Department of General Surgery, Nanjing Dachang Hospital, Nanjing 210044, China; 2. Department of General Surgery, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210044, China)

Abstract

Objective: To investigate the application value of vessel-guided lymph node dissection in laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer.

Methods: The clinical data of 84 patients with advanced gastric cancer undergoing laparoscopic radical gastrectomy were retrospectively analyzed. Of the patients, 42 underwent vessel-guided lymph node dissection (observation group) and 42 cases underwent conventional systemic lymph node dissection (control group) during

收稿日期: 2018-08-08; 修订日期: 2018-11-21。

作者简介: 吴永丰, 江苏省南京市大厂医院副主任医师, 主要从事胃肠外科方面的研究。

通信作者: 陶庆松, Email: taoqs_nju@126.com

operation. The serum levels of matrix metalloproteinases (MMPs), vascular endothelial growth factor (VEGF), kallikreins 7 (KLK7), E-cadherin (E-cad) were determined, and the blood and peritoneal micrometastasis were also detected via examining the mRNA levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 (CK-19) in the peripheral blood and peritoneal washes.

Results: There were no significant differences in number of dissected lymph nodes, distance between incision margin and tumor, time to postoperative anus gas passage, length of hospital stay and incidence of complications between the two groups (all $P>0.05$). The operative time and intraoperative blood loss in observation group were significantly decreased compared with control group (both $P<0.05$). The serum levels of MMP-2, MMP-9, VEGF and KLK7 were significantly decreased and E-cad was significantly increased in both groups after operation, but the decreasing amplitudes of MMP-9, VEGF and KLK7 in observation group were significantly greater than those in control group (all $P<0.05$). The blood and peritoneal micrometastasis rates showed no significant differences between the two groups before operation (both $P>0.05$), but were significantly lower in observation group than those in control group after operation (both $P<0.05$). The overall incidence of postoperative recurrence/metastasis in observation group was significantly lower and the progression-free survival was significantly longer in observation than those in control group (both $P<0.05$), but there were no significant differences in the overall survival and 1- and 3-year survival rate between the two groups (all $P>0.05$).

Conclusion: Using vessel-guided lymph node dissection in laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer can shorten the operative time and reduce intraoperative bleeding, and also it may improve long-term prognosis of the patients by reducing the risk of micrometastasis.

Key words

Stomach Neoplasms; Gastrectomy; Lymph Node Excision/meth; Laparoscopes; Neoplasm Micrometastasis

CLC number: R735.2

腹腔镜胃癌根治术是治疗进展期胃癌的常用手段,其技术微创性、可行性和安全性已获得广泛认可,淋巴结清扫范围及数量可媲美开腹手术^[1]。不同于传统开腹手术,腹腔镜手术操作更依赖镜下解剖定位标识,确保手术符合肿瘤学根治规范 and 安全性原则,但胃周解剖关系复杂,对淋巴结清扫术的要求较高,常规多部位、多起点式淋巴结清扫术操作难度大,难以避免胃癌细胞经淋巴和血液播散^[2],如何预防术中肿瘤细胞播散和浸润,对预防微转移、降低术后复发转移风险和提 高术后长期生存率具有重要意义。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)与胃癌临床分期及淋巴结转移密切相关,已有研究^[3]证实MMPs参与了癌细胞的微转移过程。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管增生的重要基础,血管增生与肿瘤恶性程度、侵袭浸润和复发转移密切相关。人组织激肽释放酶7(kallikrein 7, KLK7)和E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)也被证实与胃癌的发生发展密切相关^[4]。本研究通过改良腹腔镜胃癌根治术中淋巴结清扫方法,以血管为导向进行淋

巴结清扫,监测胃癌微转移情况及外周血MMPs、VEGF、KLK7和E-cad变化,为胃癌治疗提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2011年1月—2014年1月在我院接受腹腔镜胃癌根治术的胃癌患者84例,其中42例以血管导向淋巴结清扫术(观察组),42例常规淋巴结清扫术(对照组)。纳入标准:(1)术前经电子纤维胃镜、消化道钡餐、胸片和腹部彩超等检查诊断为进展期胃癌,经病理检查确诊;(2)术后确诊肿瘤浸润深度为 $T_2\sim T_3$,即癌灶已浸润肌层或浆膜层;(3)术前Karnofsky评分 >70 分;(4)患者及其家属自愿知情且在术前签署知情同意书;(5)临床资料完整。排除标准:(1)复发性胃癌;(2)术前接受放、化疗或其他特殊治疗者;(3)既往腹部手术史者;(4)术前检查提示远处转移或局部浸润深度达 T_4 等,预计无法根治者;(5)合并重要脏器功能障碍、凝血功能障碍等不耐受手术者;

(6) 合并精神系统疾病、认知功能障碍等难以配合临床研究者。两组患者的性别、年龄、肿瘤直径、分化程度及术前TNM分期差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表1)。

表1 两组一般资料比较 ($n=42$)

Table 1 Comparison of the general data between the two groups ($n=42$)

资料	观察组	对照组	χ^2/t	P
性别 [n (%)]				
男	27 (64.29)	29 (69.1)	0.214	0.643
女	15 (35.71)	13 (31.0)		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	63.52 \pm 6.89	62.01 \pm 6.46	1.036	0.303
肿瘤直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)	4.56 \pm 1.32	4.67 \pm 1.45	0.363	0.717
分化程度 [n (%)]				
中低分化	30 (71.4)	32 (76.2)	0.246	0.620
高分化	12 (28.6)	10 (23.8)		
术前分期 [n (%)]				
I	10 (23.8)	9 (21.4)		
II	21 (50.0)	20 (47.6)	0.244	0.885
III	11 (26.2)	13 (31.0)		

1.2 方法

两组均由同一组医生在气管插管全麻下, 采用“五孔法”行腹腔镜胃癌根治术联合系统淋巴结清扫。观察组镜下探查腹腔后, 采用以血管为导向淋巴结清扫术: (1) 以结肠中血管为导向进行幽门下区淋巴结清扫。分离胃后壁与横结肠系膜粘连, 进入结肠系膜前后叶间隙, 向右扩展寻找结肠中血管, 循其走行向头侧游离, 寻找胃网膜右静脉, 以2条血管为导向寻找胃网膜右静脉汇入肠系膜上静脉, 充分显露结肠右静脉根部与胃结肠干。经结肠干汇入点上方将胃网膜右静脉离断, 清除6v组淋巴结。以胰腺平面为参照, 将胰腺被膜前叶自左向右游离, 寻找胃十二指肠动脉并向近心端展开至胃网膜右动脉根部, 离断后清除6a淋巴结。寻找幽门下动脉, 于根部离断后清除6i淋巴结。(2) 以胃十二指肠动脉为导向, 行幽门上区淋巴结清扫。随胃十二指肠动脉走向向近心端追溯至肝总动脉与固有动脉, 沿肝固有动脉游离至头侧胃右动脉根部, 离断后清除5、12a和部分8观察组淋巴结。(3) 以肝总动脉为导向, 行胰腺右上缘淋巴结清扫。沿肝总动脉走行向左侧游离, 清除剩余8观察组淋巴结。沿肝总动脉走行向右侧游离, 显露腹腔干3大分支, 胃左静脉于根部离断, 清除7、9组淋巴结。(4) 以脾动脉为导向, 行胰腺左上缘淋巴结清扫。向头侧翻转胃体并持

续牵引, 下压胰腺显胰腺上缘脾动脉根部, 根据脾动脉走行逐步向左上方游离, 找到胃底后方肾前筋膜间隙直至胃后血管根部, 离断后清扫11p淋巴结, 继续向头侧游离经食管裂孔直至食管后方。对照组按常规方法进行淋巴结清扫: 剥离胰腺包膜与结肠系膜前叶后, 离断相关胃血管及韧带, 清除4d和4sb淋巴结; 充分显露胃大弯并进行胃结肠干解剖, 清除14v淋巴结, 将相关动静脉离断后清除6组淋巴结; 继续解剖胃十二指肠动脉, 将胃右动脉离断后, 清除12a和5组淋巴结; 对腹腔干3大分支进行解剖, 并将相关动脉离断后, 清除7、8、9和11p淋巴结; 最后离断小网膜, 清除第1、3组淋巴结。术毕取出标本, 行Billroth I、II或Roux-en-Y吻合消化道重建, 并留置引流管。接受术后化疗者均在术后4周左右开始辅助化疗。

1.3 观察指标

1.3.1 围手术期指标 手术时间、术中出血量、术中淋巴结清扫总数、切缘与肿瘤距离、术后肛门排气时间、术后住院时间。

1.3.2 并发症 观察统计两组术后住院期间并发症发生情况, 如肠梗阻、吻合口瘘、肺部感染和腹腔出血等。

1.3.3 外周血 MMP-2、MMP-9、VEGF、KLK7 和 E-cad 术前及术后1个月 (术后化疗者在化疗前采血) 晨取空腹外周静脉血5 mL, 采用EDTA抗凝, 3 600 r/min离心10 min, 留取上清采用ELISA法测定血清MMP-2、MMP-9、VEGF、KLK7和E-cad水平。

1.3.4 微转移 建立气腹后手术操作前及术毕关腹前注入250 mL无菌温生理盐水进行腹腔冲洗, 3~5 min后抽取脾肾隐窝与肝肾区腹腔冲洗液各50 mL, 1 500 r/min离心5 min, 留取上清液置于-80℃冰箱待测。术前、术后第2天采集同部位肘静脉血5 mL于真空无菌肝素抗凝管内, 提取RNA后, 采用巢式PT-PCR技术检测外周血及腹腔冲洗液癌胚抗原 (CEA) mRNA和细胞角蛋白19 (cytokeratin 19, CK-19) mRNA表达情况, 外周血CEA mRNA和CK-19 mRNA双阳性为血液微转移, 腹腔冲洗液CEA mRNA和CK-19 mRNA双阳性为腹腔微转移^[5-6]。

1.3.5 术后随访 术后采用定期复诊、电话或微信方式随访, 随访截止时间为2018年3月, 统计

复发转移情况、无进展生存时间、总生存时间、术后生存率。其中复发转移以胃镜及影像学（CT或MRI）检查判定^[7]，即单纯局部复发、局部复发伴远处转移和单纯远处转移，单纯局部复发+局部复发伴远处转移+单纯远处转移=总复发转移。

1.4 统计学处理

所有研究数据采用SPSS 19.0统计学软件分析处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较经独立样本 t 检验，组内比较经配对样本 t 检验；计数资料假设检验经 χ^2 检验；采用Kaplan-Meier法进行生存分析，经Log-

rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组围手术期指标比较

两组患者均顺利完成手术，无围手术期死亡病例。两组吻合方式、淋巴结清扫数、切缘与肿瘤距离、术后肛门排气时间和住院时间差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），与对照组比较，观察组手术时间和术中出血量明显降低（均 $P < 0.05$ ）（表2）。

表2 两组围手术期指标比较（ $n=42$ ）

Table 2 Comparison of the perioperative variables between the two groups ($n=42$)

指标	观察组	对照组	χ^2/t	P
吻合方式 [n (%)]				
Billroth I	18 (42.9)	20 (47.6)		
Billroth II	15 (35.7)	14 (33.3)	0.199	0.905
Roux-en-Y	9 (21.4)	8 (19.1)		
手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	128.34 ± 20.11	162.32 ± 30.49	6.029	0.000
术中出血量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	123.05 ± 33.17	296.54 ± 67.23	14.998	0.000
淋巴结清扫数 (枚, $\bar{x} \pm s$)	34.12 ± 8.16	32.02 ± 7.45	1.232	0.222
切缘与肿瘤距离 (cm, $\bar{x} \pm s$)	6.81 ± 0.54	6.62 ± 0.51	1.658	0.101
肛门排气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	3.11 ± 0.68	3.42 ± 0.75	1.984	0.050
住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	8.01 ± 2.21	8.92 ± 2.45	1.787	0.078

2.2 两组术后并发症比较

观察组术后并发症发生率为7.14%（3/42），1例肠梗阻和1例肺部感染均经保守治疗后治愈，1例吻合口瘘经引流与营养支持后治愈。对照组术后并发症发生率为9.52%（4/42），1例肠梗阻经保守治疗后治愈，1例吻合口瘘经引流与营养支持后治愈，2例腹腔出血经手术止血痊愈。两组术后并发症率差异无统计学意义（ $\chi^2=0.156$ ， $P=0.693$ ）。

2.3 两组手术前后血清MMP、VEGF、KLK7和E-cad水平比较

术前，两组血清MMP-2、MMP-9、VEGF、KLK7和E-cad水平比较差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。术后，两组MMP-2、MMP-9、VEGF和KLK7均明显降低，E-cad水平均明显提高（均 $P < 0.05$ ），与对照组比较，观察组MMP-9、VEGF和KLK7降低更为明显（均 $P < 0.05$ ），两组MMP-1和E-cad比较差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）（表3）。

表3 两组手术前后血清MMPs、VEGF、KLK7、E-cad水平比较（ $n=42$ ， $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison of the pre- and postoperative serum levels of MMPs, VEGF, KLK7 and E-cad between the two groups ($n=42$, $\bar{x} \pm s$)

指标	观察组	对照组	t	P
MMP-2 (ng/mL)				
术前	134.21 ± 14.59	128.96 ± 12.87	1.749	>0.05
术后	58.32 ± 9.44 ¹⁾	62.26 ± 10.45 ¹⁾	1.813	0.074
MMP-9 (ng/mL)				
术前	423.36 ± 102.56	416.98 ± 96.74	0.293	>0.05
术后	197.21 ± 36.65 ¹⁾	221.43 ± 44.16 ¹⁾	2.735	0.008
VEGF (ng/mL)				
术前	286.43 ± 30.32	281.69 ± 26.43	0.764	>0.05
术后	146.68 ± 17.21 ¹⁾	155.75 ± 20.31 ¹⁾	2.208	0.030
KLK7 (pg/mL)				
术前	256.14 ± 46.91	259.95 ± 43.16	0.387	>0.05
术后	221.06 ± 33.14 ¹⁾	239.63 ± 40.21 ¹⁾	2.310	0.023
E-cad (ng/mL)				
术前	27.51 ± 4.32	27.84 ± 4.61	0.338	>0.05
术后	33.32 ± 5.03 ¹⁾	31.42 ± 4.68 ¹⁾	1.792	0.077

注：1) 与术前比较， $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. preoperative value

2.4 两组微转移情况比较

术前, 两组血液和腹腔微转移率差异无统计学意义 (均 $P>0.05$); 术后, 观察组有所升高

但与术前无统计学差异 ($P>0.05$); 对照组均明显升高 ($P<0.05$), 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表4)。

表4 两组微转移情况比较 [$n=42, n(\%)$]

Table 4 Comparison of the micrometastasis between the two groups [$n=42, n(\%)$]

组别	血液微转移		χ^2	P	腹腔微转移		χ^2	P
	术前	术后			术前	术后		
观察组	13 (30.95)	15 (35.71)	0.214	0.643	14 (33.33)	17 (40.48)	0.460	0.498
对照组	14 (33.33)	24 (57.14)	4.806	0.028	16 (38.10)	26 (61.90)	4.762	0.029
χ^2	0.055	3.877			0.207	3.859		
P	0.815	0.049			0.649	0.049		

2.5 两组随访复发转移比较

观察组和对照组术后分别有39例 (92.86%) 和37例 (88.10%) 获得随访, 观察组与对照组随访时间分别为28 (12~60) 个月与26 (9~60) 个月, 两组的随访率和随访时间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组总复发转移率为21.62%,

对照组为43.75%, 与对照组比, 观察组的总复发转移率明显降低, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组单纯局部复发、局部复发伴远处转移和单纯远处转移均无统计学差异 ($P>0.05$) (表5)。

表5 两组术后复发转移情况比较 [$n(\%)$]

Table 5 Comparison of the postoperative recurrence and metastasis between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	单纯局部复发	局部复发伴远处转移	单纯远处转移	总复发转移
观察组	37	4 (10.81)	2 (5.41)	2 (5.41)	8 (21.62)
对照组	32	6 (18.75)	6 (18.75)	2 (6.25)	14 (43.75)
χ^2		0.873	2.981	0.022	3.869
P		0.350	0.084	0.881	0.049

2.6 两组术后生存情况比较

观察组术后无进展生存期为 (34.51 ± 3.21) 个月, 总生存时间为 (46.17 ± 3.64) 个月; 对照组无进展生存期为 (32.25 ± 2.96) 个月, 总生存时间为 (44.84 ± 3.47) 个月, 观察组的无进展生存期较对照组明显延长 ($t=3.023, P=0.003$), 两组的总生存期比较差异无统计学意义 ($t=1.546, P=0.127$)。观察组术后1年生存率为94.87%, 3年生存率为79.49%; 对照组1年生存率为94.59%, 3年生存率为62.16%; 两组的1、3年生存率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.003, 2.771, P=0.957, 0.096$)。

尽管国内外对于胃癌淋巴结清扫范围尚存较大争议, 但腹腔镜胃癌淋巴结清扫术的安全性及有效性已达到共识, 且术后1年患者的生存质量水平较高^[9]。由于胃周血管的解剖较为复杂, 胃癌根治术操作涉及层面较多, 且腹腔镜器械操作具有一定的特殊性和难度, 使得腹腔镜胃癌根治术中淋巴结的清扫操作难度较大, 如何提高手术水平, 术中如何确保有效清除淋巴结并充分遵循无瘤原则成为当前研究的焦点。

胃周淋巴结清扫是腹腔镜胃癌根治术的技术要点与难点, 镜下准确辨别解剖标识、精确解剖和裸化重要血管是完成淋巴结清扫的关键^[10]。常规腹腔镜胃癌根治术中淋巴结清扫时, 需从多部位和多起点进行血管游离和淋巴结清扫, 增加了术中微癌栓脱落、胃癌细胞播散, 增加术后局部复发率和远处转移风险^[11]。近年来, 以血管为导向的淋巴结清扫在结直肠癌手术中获得了良好的效果, 在胃癌中应用研究报道尚较少。本研究以

3 讨论

腹腔镜胃癌根治术是当前临床治疗早期胃癌的重要手段, 经过20余年的技术发展与进步, 该技术因其微创优势已在世界范围内获得广泛应用^[8]。

血管导向理论为指导,将幽门区淋巴结和胰腺上缘淋巴结按4个步骤逐步清扫相应区域淋巴结。手术经结肠系膜前后叶间存在的天然间隙进入,可准确找到结肠中血管。胃十二指肠动脉的位置恒定且变异性小,术中易定位,是连接胰腺上缘与幽门下区的重要纽带,可作为解剖标识向远心端延伸,找到胃网膜右动脉,向近心端延伸找到腹腔动脉三大分支,因此,以血管为导向淋巴结清扫术可实现单部位和单起点手术,即以结肠中血管为起点与关键点,逐步向四周延伸,走行于自然解剖间隙内,解剖层面清晰,逐一显露需要处理的胃周血管,有利于血管的显露及变异血管的显露,降低血管损伤风险,减少损伤性并发症,在显露后逐一清扫淋巴结,可实现“顺藤摸瓜”的效果。本研究中,观察组与对照组在淋巴结清扫数、切缘与肿瘤距离、术后肛门排气时间、住院时间及并发症率方面均无统计学差异,但观察组的手术时间明显短于对照组,且术中出血量明显减少。类似的研究也显示,血管导向开展淋巴结清扫,能够缩短腹腔镜胃癌根治术的学习曲线,缩短手术时间,避免术中盲目寻找血管所致创伤^[12],可见以血管为导向淋巴结清扫可缩短腹腔镜胃癌根治术整体手术时间,减少术中出血,有利于术后康复。

腹腔及血液微转移被证实是胃癌临床预后的独立危险因素,超过1/2的胃癌复发转移是由于腹腔微转移所致^[13]。充分切除癌灶组织、彻底清除胃周淋巴结、术中非接触和消灭腹腔内游离癌细胞(intraperitoneal free cancer cells, IFCCs)是获得胃癌根治的理论基础^[14-15]。目前,临床尚缺乏能够较为直接地反映肿瘤细胞的数量、黏附能力、生命力及所致免疫应答的特异性检查方法,因此减少肿瘤细胞播散及微转移是预防或减少术后复发转移的关键。CK-19和CEA对IFCCs具有较高的检出率,对腹膜微转移具有较高的敏感性,采用CK-19和CEA双阳性有助于判定腹腔微转移^[16-17]。本研究中,两组患者术前已经存在腹腔及血液微转移,可能与进展期胃癌患者随着病情进展逐步出现IFCCs和微小转移灶有关,加之手术刺激可能增加恶性肿瘤细胞的微转移^[18],这可能也是进展期胃癌预后不佳的病理原因。本研究亦显示,两组术后腹腔及血液微转移率均较术前有所增加,虽然血液循环中的癌细胞不一定会导致肿瘤转移,但血液播散和存活是肿瘤细胞远处转移的前提条

件,故术后血液微转移对评价手术对微转移的影响具有指导意义^[19]。本研究中,观察组术后腹腔及血液微转移率显著低于对照组,提示腹腔镜手术可能增加肿瘤细胞进入血液循环,以血管为导向淋巴结清扫可能减少微转移风险,考虑为以血管为导向进行淋巴结清扫时血管解剖更简便、精确,减少对肿瘤细胞引流途径(静脉血管或淋巴管)的损伤,淋巴结清扫更精确,减少术中摩擦或挤压浸润至浆膜层的肿瘤细胞而导致其脱落至腹腔所致。

细胞侵袭和血管新生在肿瘤生长、浸润和转移过程中具有重要作用。血管新生主要由VEGF等因子介导,胃癌发生发展过程中不仅伴有肿瘤学标志物变化,血清VEGF也存在明显波动^[20]。MMPs与胃癌细胞侵袭密切相关,MMP-2和MMP-9是MMPs家族重要成员,通过降解胶原和弹力蛋白等作用促进肿瘤细胞向周围正常组织侵袭、浸润和转移^[21]。KLKs是一种组织激肽释放酶,可在类固醇激素调节作用下参与肿瘤的发生发展,在胃癌呈高表达^[22]。E-cad是目前已知对细胞、细胞外基质黏附性调节作用最强的黏附因子,在肿瘤细胞脱落与再附着过程中具有重要作用。临床研究表明,E-cad与胃癌、食管癌等肿瘤细胞的浸润、转移呈显著负相关性^[23-24],庄桂凤等^[25]研究亦显示,胃癌患者的血清MMP-2、MMP-9和KLKs表达升高,E-cad表达降低,且均与胃癌微血管转移密切相关。本研究中,两组术前血清MMP-2、MMP-9、VEGF和KLK7均为高表达,术后均明显降低,术前血清E-cad呈低表达,术后均明显升高,提示MMPs、VEGF、KLK7及E-cad可能参与胃癌的发生发展及微转移过程。比较两组术后各指标,两组的MMP-2、E-cad比较差异无统计学意义,但观察组的MMP-9、VEGF和KLK7显著低于对照组,这与观察组术后总复发转移率低于对照组基本吻合,进一步证实以血管为导向淋巴结清扫术可能更有利于控制肿瘤、降低微转移风险。术后随访显示,观察组术后总复发转移率明显低于对照组,推测以血管为导向淋巴结清扫术可能有利于降低复发转移风险。两组的平均总生存时间及1、3年生存率虽无统计学差异,但观察组的无进展生存期较对照组有明显延长,提示以血管为导向淋巴结清扫术可能有利于改善远期预后,但因样本较少及随访时间尚短,其远期效果还有待进一步观察。

综上所述,腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌安全有效,术中实施以血管为导向淋巴清扫术可缩短手术时间、减少术中出血且操作相对容易,还有可能调节MMPs、VEGF、KLK7和E-cad水平而减少术后复发转移率,改善预后。但本研究样本较小,监测指标有限,数据采集点较少,且随访时间尚短,还有待进一步大样本、多中心随机对照研究加以完善。

参考文献

- [1] 胡小苗, 向进见. 腹腔镜辅助远端胃癌D2根治术的疗效及安全性探讨[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(4):76-80. doi:10.3969/j.issn.1007-1989.2017.04.014.
Hu XM, Xiang JJ. Clinical efficacy and safety of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer[J]. China Journal of Endoscopy, 2017, 23(4):76-80. doi:10.3969/j.issn.1007-1989.2017.04.014.
- [2] 景化忠, 刘宏斌. 腹腔镜在进展期胃癌的应用现状[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(7):662-663. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2014.07.026.
Jing HZ, Liu HB. Application status of laparoscopy in advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2014, 14(7):662-663. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2014.07.026.
- [3] 张守成, 刘霞, 陈剑, 等. 胃癌组织中MMP-2的表达与微血管密度的关系[J]. 江苏医药, 2017, 43(8):575-578. doi:10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.08.013.
Zhang SC, Liu X, Chen J, et al. Relationship of MMP-2 and microvessel density in gastric carcinoma[J]. Jiangsu Medical Journal, 2017, 43(8):575-578. doi:10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.08.013.
- [4] 庄桂凤, 谭琰, 杨远征, 等. 人组织激肽释放酶7和E-钙粘蛋白在胃癌中的表达及意义[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(A01):133-134.
Zhuang GF, Tan Y, Yang YZ, et al. Expression of human kallikrein 7 and E-cadherin in gastric cancer and the significance[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan, 2016, 36(A01):133-134.
- [5] 吴晴, 李达, 彭志海, 等. 检测胃癌患者腹腔冲洗液CK19 mRNA和CEA mRNA用于预测腹膜微转移[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(5):492-495. doi:10.3321/j.issn:0258-879X.2005.05.007.
Wu Q, Li D, Peng ZH, et al. Detection of CK19 mRNA and CEA mRNA in peritoneal washings for predicting peritoneal micrometastasis in patients with gastric carcinoma [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2005, 26(5):492-495. doi:10.3321/j.issn:0258-879X.2005.05.007.
- [6] 何成全, 詹乾钢, 单水阳, 等. 胃癌患者外周血中CK19、CK20表达的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(7):401-403. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2005.07.012.
He CQ, Zhan QG, Shan SY, et al. Clinical Study on Expression of Cytokeratin 19, Cytokeratin 20 in Peripheral Blood of Patients with Gastric Cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2005, 32(7):401-403. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2005.07.012.
- [7] 赵刚, 武青生, 穆元忠, 等. 腹腔镜辅助下D2根治术对进展期远端胃癌患者临床疗效、术后并发症及住院时间的影响[J]. 癌症进展, 2017, 15(11):1335-1337. doi:10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.11.29.
Zhao G, Wu QS, Mu YZ, et al. The effect of laparoscopic assisted radical D2 resection on the clinical efficacy, postoperative complications and hospital stay in patients with advanced distal gastric cancer[J]. Oncology Progress, 2017, 15(11):1335-1337. doi:10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.11.29.
- [8] 黄昌明, 林建贤. 腹腔镜胃癌根治术淋巴清扫手术入路的合理选择[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(4):151-154. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.04.134.
Huang CM, Lin JX. Appropriate approach for laparoscopic lymph node dissection of advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2017, 44(4):151-154. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.04.134.
- [9] Nakada K, Takahashi M, Ikeda M, et al. Factors affecting the quality of life of patients after gastrectomy as assessed using the newly developed PGSAS-45 scale: A nationwide multi-institutional study[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(40):8978-8990. doi:10.3748/wjg.v22.i40.8978.
- [10] 李敏哲, 沈荐, 杜燕夫, 等. 进展期胃癌腹腔镜辅助与开腹全胃D2根治术临床疗效的比较[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(7):589-593. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2017.07.004.
Li MZ, Shen J, Du YF, et al. Comparison of Laparoscopy-assisted Versus Open Radical Total Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Advanced Gastric Cancer[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2017, 17(7):589-593. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2017.07.004.
- [11] 杨爱国, 陈智勇, 黄东, 等. 新型路径淋巴清扫联合胃周血管阻断术治疗ⅢC期胃癌的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(7):557-560. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.07.013.
Yang AG, Chen ZY, Huang D, et al. Effects of novel path of lymph node dissection combined with peripheral vascular occlusion for the treatment of gastric cancer in stage ⅢC[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2014, 13(7):557-560. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.07.013.
- [12] 黄庆兴, 曹爱红, 马俊, 等. 以血管为导向的淋巴清扫术在腹腔镜远端胃癌D2根治术中的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(11):1132-1135. doi:10.3760/cma.

- j.issn.1673-9752.2017.11.012.
- Huang QX, Cao AH, Ma J, et al. Application value of vessel-guided lymph node dissection in the laparoscopic radical gastrectomy (D2) of distal gastric cancer[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2017, 16(11):1132-1135. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.11.012.
- [13] 张英杰, 梁金荣. 腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌患者的近期疗效及对腹腔内微转移的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(11):1867-1869. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.11.013.
- Zhang YJ, Liang JR. The short-term curative efficacy of laparoscopic radical gastrectomy on advanced gastric cancer patients and its effect on intraperitoneal micrometastasis[J]. Chinese Journal of General Practice, 2017, 15(11):1867-1869. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.11.013.
- [14] 李子禹, 王胤奎, 陕飞, 等. 早期胃癌治疗的共识与问题[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(2):153-157. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.02.08.
- Li ZY, Wang YK, Shan F, et al. Consensus and controversy in the treatment of early gastric cancer[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2018, 38(2):153-157. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.02.08.
- [15] 闵丛丛, 张静, 丁士刚, 等. 早期胃癌淋巴结转移的多因素分析[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18(3):193-196. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.03.001.
- Min CC, Zhang J, Ding SG, et al. Multivariate Analysis of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2018, 18(3):193-196. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.03.001.
- [16] 马俊文, 马文, 韩瑞东. 腹腔镜辅助胃癌根治术的临床应用效果及对患者血清学指标的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(4):518-522. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.019.
- Ma JW, Ma W, Han RD. Effect of clinical use of laparoscopic-assisted radical gastric cancer resection and the influence on serum indices of patients [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(4):518-522. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.019.
- [17] Kutun S, Celik A, Cem Kockar M, et al. Expression of CK-19 and CEA mRNA in peripheral blood of gastric cancer patients[J]. Exp Oncol, 2010, 32(4):263-268.
- [18] 刘晓, 韩朝阳, 王银中, 等. 腹腔镜与开腹胃癌根治术的临床疗效和对肿瘤微转移及胃肠激素水平的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(12):1637-1641. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.021.
- Liu X, Han CY, Wang YZ, et al. Clinical therapeutic effect of laparoscopic and laparotomy radical resection of gastric cancer and the influence on tumor micrometastasis and level of gastrointestinal hormones[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(12):1637-1641. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.021.
- [19] Zhou Y, Zhang GJ, Wang J, et al. Current status of lymph node micrometastasis in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(31):51963-51969. doi: 10.18632/oncotarget.17495.
- [20] Abdel-Rahman O. Targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway in gastric cancer: preclinical and clinical aspects[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 93(1):18-27. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.05.012.
- [21] Okada R, Naito M, Hattori Y, et al. Matrix metalloproteinase 9 gene polymorphisms are associated with a multiple family history of gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2):246-253. doi: 10.1007/s10120-016-0608-2.
- [22] Kolin DL, Sy K, Rotondo F, et al. Prognostic significance of human tissue kallikrein-related peptidases 6 and 10 in gastric cancer[J]. Biol Chem, 2014, 395(9):1087-1093. doi: 10.1515/hsz-2014-0143.
- [23] 李胜水, 张凤梅, 李秀清, 等. ILK和E-Cad蛋白表达与食管鳞癌浸润转移的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(6):808-811. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2015.06.23.
- Li SS, Zhang FM, Li XQ, et al. ILK and E-Cad expression and their relation to invasion and metastases in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Journal of Modern Oncology, 2015, 23(6):808-811. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2015.06.23.
- [24] Arista-Nasr J, Martínez-Benítez B, Aguilar-Ayala EL, et al. Pseudohyperplastic prostate carcinoma: histologic patterns and differential diagnosis[J]. Ann Diagn Pathol, 2015, 19(4):253-260. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2015.04.009.
- [25] 庄桂凤, 谭琰, 杨远征, 等. 胃癌中基质金属蛋白酶、人组织激肽释放酶7和E-钙粘蛋白的表达及其临床意义[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(6):816-819. doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20170113.010.
- Zhuang GF, Tan Y, Yang YZ, et al. Expression level and clinical significance of KLK7 and E-CAD in gastric cancer[J]. Journal of Hainan Medical University, 2017, 23(6):816-819. doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20170113.010.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 吴永丰, 刘兴洲, 柳东, 等. 血管导向淋巴清扫术在腹腔镜胃癌根治术中的应用价值[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(12):1589-1596. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.12.015

Cite this article as: Wu YF, Liu XZ, Liu D, et al. Application value of vessel-guided lymph node dissection in laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(12):1589-1596. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.12.015