

进展期胃癌患者手术前后脱落细胞及 DNA 异倍体阳性率分析

An Analysis of Positive Rate of Peritoneal Exfoliated Cells and DNA Heteroploid Before and After Operation in Patients with Advanced Gastric Cancer // ZHANG Hai-biao, CUI Hui-nan

张海彪, 崔荟楠

(赤峰市第二医院, 内蒙古 赤峰 024000)

摘要: [目的] 分析进展期胃癌患者手术前后腹腔灌洗液脱落细胞及 DNA 异倍体阳性率。[方法] 选择接受治疗的进展期胃癌患者 201 例, 分别采用腹腔镜(101 例)和开腹下行胃癌 D₂ 根治术(100 例), 在手术前后分别取腹腔灌洗液, 并对其进行腹腔灌洗液细胞学(peritoneal lavage cytology)即 PLC 检查, 使用 Feulgon 染色, 检测其脱落细胞及 DNA 异倍体阳性率。[结果] 腹腔镜组术前腹腔灌洗液脱落细胞的检测阳性率为 20.79%(21/101), DNA 异倍体阳性率为 28.71%(29/101); 开腹组术前肿瘤腹腔灌洗液中脱落细胞阳性率为 18.00%(18/100), DNA 异倍体阳性率为 28.00%(28/100), 组间比较差异均无统计学意义。腹腔镜组术后腹腔灌洗液脱落细胞阳性率显示为 9.90%(10/101), DNA 异倍体阳性率为 17.82%(18/101), 开腹组腹腔灌洗液脱落细胞的阳性率 9.00%(9/100), DNA 异倍体阳性率为 17.00%(17/100), 与腹腔镜组患者相比差异均无统计学意义。腹腔镜组手术前后 PLC 和 DNA 异倍体的阳性率 II 期均低于 III 期, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 开腹组手术前后 PLC 和 DNA 异倍体阳性率 II 期均低于 III 期, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。[结论] DNA 异倍体的检测结果阳性率高于 PLC, 腹腔镜下和开腹下行胃癌 D₂ 根治术的治疗效果相近。

关键词: 胃肿瘤; 腹腔灌洗液; 脱落细胞; DNA 异倍体

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)08-0838-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.08.B017

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 随着我国医疗水平的不断提升, 手术后胃癌患者的生存率也随之提高, 但很多胃癌患者在就诊时已为进展期, 进行根治性手术后, 生存率也较低, 且近半数的胃癌患者在术后会出现复发转移^[1]。研究显示腹腔内脱落的游离癌细胞及微小癌灶未被及时发现导致胃癌根治术后局部复发及腹腔内种植, 超过 50% 的胃癌患者死于腹膜种植转移^[2]。传统医学检验往往容易出现假阴性结果, 致使患者病情恶化, 错过最佳治疗时间^[3], 因此, 腹腔内脱落癌细胞及 DNA 异倍体阳性率的研究对胃癌患者的临床前诊疗以及术后的预断具有指导性意义。

1 资料与方法

1.1 患者资料

回顾性选取 2011 年 1 月至 2015 年 1 月在本

肝胆脾胃科接受治疗的进展期胃癌患者 201 例, 所选取的患者均经病理诊断为进展期胃癌且未进行化疗。将所有患者依据手术方式分为两组, 分别采用腹腔镜(101 例)和开腹下行胃癌 D₂ 根治术(100 例), 所有患者均无呼吸系统、内分泌以及血管方面等系列疾病。两组患者基本资料性别、年龄等对比差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 详见 Table 1。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 根据胃镜及病理学检查^[4], 判定为进展期胃癌患者; 无严重的心肌、肺、肝及肾功能严重不全的先天性疾病患者; 手术前没有进行任何抗肿瘤治疗的患者; 知情并自愿参与本试验研究患者。

排除标准: 心功能、肾功能、肝功能等有严重异常的患者; 有恶性心律失常的心血管疾病; 有严重的不可治愈的免疫性疾病或其他的危重疾病患者; 对在治疗中所用药物有过敏症状的患者; 患者或其家属不同意参与本研究。

1.3 研究方法

手术方法: 根据患者不同的肿瘤部位, 腹腔镜组和开腹组患者两种手术方式都按照日本第 14 版胃

通讯作者: 张海彪, 学士; 赤峰市第二医院检验科, 内蒙古自治区赤峰市红山区长青街中段路北 1 号(024000); E-mail: zxmzjg@yeah.net
收稿日期: 2017-07-20; 修回日期: 2017-09-25

Table 1 The general clinical data of the patients in different groups

Groups	n	Gender (M/F)	Average age (years)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)
Laparoscopic group	101	75/26	60.59±11.79	59.46±10.86	19.27±2.36
Open group	100	75/25	61.02±12.04	58.21±11.30	20.12±1.95
χ^2/t	—	0.015	0.256	0.800	0.600
<i>P</i>	—	0.904	0.798	0.425	0.125

癌处理规约进行胃癌 D₂ 根治术^[5]。

收集所有患者在术前、后的腹腔灌洗液,采用无瘤手术,患者保持头高脚低位,提起横结肠系膜,用 37℃的 300~400ml 的生理盐水冲洗患者下腹部及 Douglas 窝,直接用负压吸引器将灌洗液吸入标本袋中,即为术前的待测液;手术全程对肿瘤进行加膜隔离,防止血液及肿瘤细胞流入盆腔。手术结束在缝合腹部前使用 37℃的无菌蒸馏水 10min 内冲洗 3 次,吸尽后,用 37℃的 300~400ml 的生理盐水冲洗患者全腹腔,吸取灌洗液进标本袋,即为术后组的待测液。所有待测液送入癌检中心进行检测^[6]。

1.4 检测指标

记录参与研究的患者的姓名、性别、年龄及病程等临床体征;PLC 阳性指标及 DNA 异倍体阳性率等指标。

1.5 统计学处理

采用 Excel 录入数据,使用 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

t 检验;计数资料以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者术后 PLC 与 DNA 异倍体的检测情况

通过检测,腹腔镜组术后腹腔灌洗液脱落细胞阳性率显示为 9.90%(10/101),DNA 异倍体阳性率为 17.82%(18/101);开腹组腹腔灌洗液脱落细胞的阳性率 9.00%(9/100),DNA 异倍体阳性率为 17.00%(17/100),与腹腔镜组患者比较差异均无统计学意义 (*P*>0.05),但与术前比较差异有统计学意义 (*P*<0.05),详见 Table 2。

2.2 两组患者 PLC 及 DNA 异倍体和胃癌浸润深度 T 分期的关系

腹腔镜组患者中Ⅱ期 55 例,Ⅲ期 46 例,手术前后 PLC 和 DNA 异倍体的阳性率Ⅱ期均低于Ⅲ期,差异有统计学意义 (*P*<0.05);开腹组患者中Ⅱ期 58 例,Ⅲ期 42 例,手术前后 PLC 和 DNA 异倍体阳性率Ⅱ期均低于Ⅲ期,差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见 Table 3。

3 讨 论

许多胃癌患者在被发现时已是进展期甚至晚期,即使进行胃癌 D₂ 根治性手术,生存率仍不容乐观,且胃癌患者在术后容易出现复发转移^[7,9]。研究表明^[10-13],腹腔内脱落的游离癌细胞及微小癌灶

Table 2 The PLC and DNA heteroploid level of patients between the two groups

Index	Laparoscopic group		Open group	
	PLC positive	DNA heteroploid positive	PLC positive	DNA heteroploid positive
Preoperative	20.79%(21/101)	28.71%(29/101)	18.00%(18/100)	28.00%(28/100)
Postoperative	9.90%(10/101)	17.82%(18/101)	9.00%(9/100)	17.00%(17/100)
χ^2	1.367	1.583	1.842	1.761
<i>P</i>	0.016	0.023	0.017	0.025

Table 3 The positive rate of exfoliated cells and DNA heteroploid in different stage patients

Groups	Ⅱ		Ⅲ		χ^{2*}	<i>P</i> [*]	$\chi^{2\Delta}$	<i>P</i> ^Δ
	The positive rate of exfoliated cells(%)	DNA heteroploid positive(%)	The positive rate of exfoliated cells(%)	DNA heteroploid positive rate(%)				
Laparoscopic surgery								
Before surgery	8(14.55)	12(21.82)	13(28.26)	17(36.96)	3.254	0.031	3.275	0.015
After surgery	3(5.45)	7(12.73)	7(15.22)	11(23.91)	3.187	0.026	2.573	0.024
Open surgery								
Before surgery	7(12.07)	10(17.24)	11(23.91)	18(42.86)	2.981	0.017	3.647	0.027
After surgery	3(5.17)	4(6.90)	6(14.29)	13(30.95)	3.546	0.023	2.881	0.019

Note:*,The positive rate of exfoliated cells was compared

Δ: The positive rate of DNA heteroploid was compared

未被及时发现容易导致胃癌根治术后局部复发,超过 50% 的胃癌患者死于腹膜种植转移。为了争取最佳治疗时间,获得最佳治疗方案,本研究探讨胃癌 D₂ 根治术的最佳治疗手段,以及探究 PLC 检查结合 DNA 异倍体阳性率的共同检测是否对胃癌患者的临床前诊疗及术后的预后具有指导性意义。

研究发现,201 例进展期胃癌患者术后腹腔灌洗液脱落细胞及 DNA 异倍体阳性率均较术前低,说明腹腔镜和开腹下行胃癌 D₂ 根治术均对胃癌患者有较高的疗效,但手术对患者的身心及术后的恢复都是手术方案选择的主要条件,综合腹腔镜对患者创伤小、恢复快且对患者对抗癌症的心理造成的伤害较小^[14-17]。手术过程中容易发生感染,使得患者在一系列的病理生理过程中出现通过细胞穿透浆膜或手术中的损伤的肿瘤细胞直接脱落到腹腔中,发展成为具有转移肿瘤能力的游离的肿瘤细胞,所以在术前、术后检测其腹腔灌洗液脱落细胞及 DNA 异倍体阳性率具有必要性。本研究发现 101 例腹腔镜组和 100 例开腹组胃癌患者术前和术后的 PLC 阳性比 DNA 异倍体阳性率均偏低,可以推测 DNA 异倍体检查要优于 PLC 检查,可以尽快诊疗出疾病,避免出现假阴性,而错过最佳治疗时间。

综上所述,PLC 检测阳性率不高,而 DNA 倍体的检测结果阳性率比 PLC 高。腹腔镜下和开腹下胃癌 D₂ 根治术患者肿瘤腹腔灌洗液脱落细胞检测阳性率没有显著差异,治疗效果相近,应更多被用于胃癌根治术。

参考文献:

- [1] Fukuda N, Sugiyama Y, Wada J, et al. Prognostic factors of T4 gastric cancer patients undergoing potentially curative resection[J]. *World Gastroenterol*, 2013, 17(9): 1180-1184.
- [2] Bai J, Chen J, Ma M, et al. Inhibiting enhancer of zeste homolog 2 promotes cellular senescence in gastric cancer cells SGC-7901 by activation of p21 and p16[J]. *DNA Cell Biology*, 2014, 33(6): 337-344.
- [3] Ge WL, Meng FJ. Clinical Efficacy of 87 Cases of Laparoscopic Gastric Carcinoma Surgery [J]. *Cancer Progress*, 2017, 15(1): 88-90. [葛万灵, 孟凡杰. 87 例腹腔镜胃癌手术患者的临床疗效分析[J]. *癌症进展*, 2017, 15(1): 88-90.]
- [4] Guo X, Wei JL, Cui HQ, et al. Differential diagnosis of advanced gastric cancer and gastric lymphoma by MSCT [J]. *Advances in Cancer*, 2015, 13 (4): 400-403. [郭兴, 韦建林, 崔惠勤, 等. 进展期胃癌和胃淋巴瘤的 MSCT 影像学鉴别[J]. *癌症进展*, 2015, 13(4): 400-403.]
- [5] Hu X. Important changes in gastric cancer protocol [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2010, 12 (4): 241-246. [胡祥. 胃癌处理规约的重要变更[J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 12(4): 241-246.]
- [6] Kim K, Shin DG, Park MK, et al. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection. [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2014, 86(3): 136-140.
- [7] Li S, Xue Y. Influence of volume of peritoneal lavage fluid on positive rate of peritoneal exfoliated gastric cancer cells [J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2015, 18 (2): 131-135.
- [8] Silva MF, Khokhar AR, Qureshi MZ, et al. Ionizing radiations induce apoptosis in TRAIL resistant cancer cells: in vivo and in vitro analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(5): 1905-1907.
- [9] Bae SJ, Shin US, Ki YJ, et al. Role of peritoneal lavage cytology and prediction of prognosis and peritoneal recurrence after curative surgery for colorectal cancer [J]. *Ann Coloproctol*, 2014, 30(6): 266-270.
- [10] Maeda O, Ando T, Ohmiya N, et al. Alteration of gene expression and DNA methylation in drug-resistant gastric cancer. [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1883-1889.
- [11] Chen B, Luo QC, Chen JB, et al. Efficient isolation and proteomic analysis of cell plasma membrane proteins in gastric cancer reveal a novel differentiation and progression related cell surface marker, R-cadherin [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11775-11787.
- [12] Zheng CX, Zheng RS. Study on incidence and death of gastric cancer in China in 2009 [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2013, 22 (5): 327-332. [郑朝旭, 郑荣寿. 中国 2009 年胃癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(5): 327-332.]
- [13] Zou XN, Sun XB, Chen WQ, et al. Analysis of incidence and death of gastric cancer in China from 2003 to 2007 [J]. *Tumor*, 2012, 32(2): 109-114. [邹小农, 孙喜斌, 陈万青, 等. 2003-2007 年中国胃癌发病与死亡情况分析[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2): 109-114.]
- [14] Xu Y, Yan Y, Hou MX, et al. NaCl pretreatment attenuates H. pylori-induced DNA damage and exacerbates proliferation of gastric epithelial cells (GES-1) [J]. *Infect Agent Cancer*, 2015, 10(1): 8.
- [15] Ji ZH, Sun JH, Wu HT, et al. Evaluation of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy on intraperitoneal free cancer cells [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2015, 42(19): 963-968. [姬忠贺, 孙建华, 武海涛, 等. 腹腔热灌注化疗对腹腔游离癌细胞杀灭效果的评价[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(19): 963-968.]
- [16] Song Z, Qian GW, Lu K, et al. Efficacy evaluation of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for local advanced gastric cancer [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 30(6): 425-427. [宋展, 钱国武, 吕柯, 等. 局部进展期胃癌术中腹腔热灌注化疗的疗效评价[J]. *中华普通外科杂志*, 2015, 30(6): 425-427.]
- [17] Li ZY, Miao RL, Ji JF. Evaluation and clinical significance of intraperitoneal lavage carcinoma in gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2015, 35(10): 1049-1052. [李子禹, 苗儒林, 季加孚. 胃癌术中腹腔灌洗脱落癌细胞检测及临床意义[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(10): 1049-1052.]