

直肠癌周围黏膜下注射微粒子碳在TME术中的应用

张日平, 田素礼, 张好刚

■背景资料

自1982年heald提出TME并广为应用于临床以来, 直肠癌的术后局部复发率大大的降低, 生存质量有了很大的提高(低位保肛、自主神经保留等), 其疗效是喜人的。

张日平, 田素礼, 张好刚, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外三科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

通讯作者: 张日平, 150086, 黑龙江省哈尔滨市学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外三科. tgbyhn221@126.com

电话: 0451-86605575

收稿日期: 2006-06-19 接受日期: 2006-08-10

Clinical application of submucosal injection of particulate carbon around the rectal cancer lesions in total mesorectal excision

Ri-Ping Zhang, Su-Li Tian, Hao-Gang Zhang

Ri-Ping Zhang, Su-Li Tian, Hao-Gang Zhang, the Third Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Ri-Ping Zhang, the Third Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. tgbyhn221@126.com

Received: 2006-06-19 Accepted: 2006-08-10

Abstract

AIM: To evaluate the application value of particulate carbon in total mesorectal excision.

METHODS: Particulate carbon was submucosally injected around the rectal cancer lesions under rectoscope in 45 patients 3 d before total mesorectal excision. The expression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) mRNA was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) to ascertain the lymph node metastasis.

RESULTS: The labelled lymph nodes were easily identified during the operation. The average numbers of eliminated lymph nodes and metastatic lymph nodes in the labelled group were larger than those in the controls (23.5 vs 16.1, $t = 7.3733$, $P < 0.05$; 9.0 vs 6.2, $t = 5.4235$, $P < 0.05$). In the labelled group, there were 680 labelled lymph nodes, of which 322 were metastatic ones. The numbers of labelled and metastatic lymph nodes were linearly correlated with each other ($r = 0.3468$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Submucosal injection of particulate carbon can help to clean metastatic lymph nodes in total mesorectal excision. The number of labelled lymph nodes is correlated with that of metastatic lymph nodes.

Key Words: Rectal cancer; Particulate carbon; Lymphatic metastasis

Zhang RP, Tian SL, Zhang HG. Clinical application of submucosal injection of particulate carbon around the rectal cancer lesions in total mesorectal excision. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(26):2652-2654

摘要

目的: 探讨微粒子碳在直肠癌全直肠系膜切除术(TME)中的应用价值。

方法: 对45例直肠癌患者术前3 d在直肠镜癌周黏膜下注射微粒子碳, 行全直肠系膜切除术。并与常规TME手术组进行比较。所有切除淋巴结行RT-PCR法检测MMP-7 mRNA的表达以确定此淋巴结有无转移。

结果: 实验组共清除淋巴结1056枚, 平均23.5枚。对照组清除淋巴结723枚, 平均16.1枚, 两组比较有统计学意义($t = 7.3733$, $P < 0.05$)。实验组清除转移淋巴结403枚, 平均9.0枚。对照组281枚, 平均6.2枚, 差别具有统计学意义($t = 5.4235$, $P < 0.05$)。实验组黑染淋巴结共680枚, 其中转移淋巴结322枚, 两者具有线性相关关系($r = 0.3468$, $P < 0.05$)。

结论: 黏膜下注射微粒子碳应用于直肠癌TME术可增加术中转移淋巴结的清除。直肠癌淋巴结墨染与转移有关。

关键词: 直肠癌; 微粒子碳; 淋巴结转移

张日平, 田素礼, 张好刚. 直肠癌周围黏膜下注射微粒子碳在TME术中的应用. *世界华人消化杂志* 2006;14(26):2652-2654
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2652.asp>

0 引言

直肠癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 尽管

近年来越来越多的患者在发病早期即刻进行准确的根治性手术治疗,但其预后无明显改善,仍然有30%的术后患者在5 a内死于复发,其原因多是对微小病灶的切除不彻底^[1]。外科医生在术中只能依靠经验来判断肿瘤灶,并以此指导实施手术。术后局部复发率高达20%-30%^[2],且局部复发的部位很少是吻合口内腔,而是吻合口旁周围或盆腔内复发。自从全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)或称直肠周围系膜全切除术(complete circumferential mesorectal excision, CCME)应用临床以来,直肠癌术后局部复发率可以降至10%以下^[3]。既往只能通过术后病理学方法判断其切除范围是否达到要求。术中只能凭借外科医生的个人经验来选择切除范围。因此我们需要一个更好的手段,在术中指导外科医生的术中操作。1983年获原 *et al*^[4]研制出微粒子活性碳,将其在肿瘤局部注射后,碳粒子可沿淋巴管走行,使所属淋巴结黑染,具有高度的淋巴趋向性。我们使用微粒子碳局部注射对直肠癌引流区域淋巴结进行染色,术中指导切除标本的边界及淋巴结清除,结果显示,此方法具有较高的临床使用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 我科2003-04-01/2005-04-01收治的90例直肠癌病例,随机数字表法分为两组。实验组45例,男26例,女19例,年龄37-72(中位49)岁。对照组45例,男30例,女15例,年龄38-69(中位47)岁。所有患者均按照TME原则行直肠癌根治术。50 g/L三菱CH40(微颗粒直径157 nm)与稳定剂聚乙烯吡咯酮25 g/L混合的悬浮液由中国医科大学赠送。临用前将盛有2 mg丝裂霉素小瓶中注入2 mL生盐水将其溶解,再将50 g/L CH40悬浮液2 mL注入MMC溶液中与其混入制成4 mL MMC-CH40悬浮液。

1.2 方法 术前3 d直肠镜直视下于瘤体周缘直肠黏膜下注入MMC-CH40, 0.5-1.0 mL/点, 3-4点/例。两组均按照Heald *et al*^[5]介绍的方法进行,直视下在骶前间隙、盆筋膜脏层与壁层间锐性分离,保持包裹直肠后脂肪及淋巴血管的盆筋膜脏层完整无损,肿瘤远端直肠系膜切除 ≥ 5 cm,肠段切除 > 2 cm,实验组要切除全部黑染组织。术后将标本平铺,将所有淋巴结取出,按黑染和未黑染进行分类。分类后行 RT-PCR法检测MMP-7 mRNA的表达。

统计学处理 对实验结果及临床资料采用

表1 实验组与对照组淋巴结清除情况

组别	n	淋巴结清除总数	平均值	淋巴结转移例数	转移淋巴结清除数	平均值
实验组	45	1056	24.6 ^a	45	403	9.0 ^c
对照组	45	723	15.1	45	281	6.2

^a $t = 7.3733$, ^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $t = 5.4235$, ^c $P < 0.05$ vs 对照组。

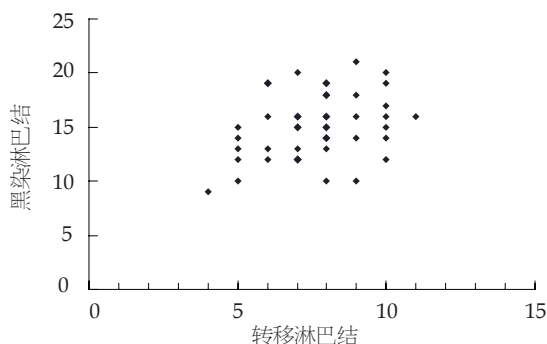


图1 45例患者黑染淋巴结与微转移淋巴结的关系。

SPSS 10.0 统计软件包进行 t 检验, χ^2 检验以及直线相关分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 术中情况 术中可见被微粒碳黑染的淋巴结,尤以肠系膜,直肠上动脉及肠系膜下动脉周围及根部淋巴结更易被辨认。

2.2 淋巴结清除结果 实验组共清除淋巴结1056枚,平均24.6枚/例;对照组共清除淋巴结723枚,平均15.1枚/例,实验组明显高于对照组($P < 0.05$)。注墨组共清除转移淋巴结403枚,平均7.8枚/例,对照组共清除转移淋巴结281枚,平均6.2枚/例($P < 0.05$, 表1)。

2.3 微转移淋巴结与黑染淋巴结关系 实验组黑染淋巴结共680枚,其中转移淋巴结322枚,两者具有直线相关关系($r = 0.3468$, $P < 0.05$)。黑染淋巴结中转移淋巴结为47%,非黑染淋巴结中转移淋巴结为22%。两者差别有统计意义($\chi^2 = 68.348$, $P < 0.05$)。所有注射微粒子碳的患者均未出现任何异常反应(图1)。

3 讨论

直肠癌手术后约5%-25%的患者出现局部复发,并直接影响患者的预后,而淋巴结清除不彻底是其主要原因之一,目前尚缺乏快速、准确、有效的术中鉴定淋巴结转移的方法。因此,在

■ 相关报道

国外的Enker *et al*, 国内的顾晋 *et al* 学者,分别从各个方面进行了研究,包括临床、病理等几个方面,为TME提供了许多依据。

■同行评价

本研究探讨了微粒子碳在直肠癌全直肠系膜切除术中的应用价值,思路较新,实验设计合理,有科学性。论文书写流畅,数据可信,可供临床参考。

进行常规淋巴结清除时,多数外科医师仅凭经验,因而存在一定的盲目性,尤其是与血管、神经附着紧密的淋巴结更易被遗漏。近年来,一些学者开始采用TME及侧方淋巴结清除等手术,其目的是为了更彻底清除转移淋巴结,减少肿瘤残留,但其并发症的发生率却不容乐观,如吻合口瘘以及腹腔神经丛损伤导致的胃肠功能紊乱、排尿及性功能障碍等。国内外许多学者在直肠癌术中指导方面进行了大量的研究^[6-8]。如放射免疫介导手术就是其中的一种。虽然其具有特异性高的优点,但是因有潜在放射性污染的危险而使其应用受到限制。MMC-CH40这种吸附抗癌药的微粒子碳对淋巴系统具有极高的趋向性,发现黑染淋巴结是清除术的良好标记,碳粒在局部可滞留1 wk以上。我科自2003年起将其在直肠癌病例中进行临床应用,术前于肿瘤周围局部多点注射,实验组显示,术中淋巴结染色良好,与周围组织界限清楚,尤其可清晰辨认直肠上动脉至肠系膜下动脉根部区域内被黑染的淋巴结,使手术医师在清除第II、III站淋巴结时更具有针对性,因而可避免对周围血管、神经等的损伤。实验组淋巴结清除数明显高于对照组。尤其是在手术中不容易清除的淋巴结,注墨对直肠癌淋巴结清除的指导作用,我们将取出的淋巴结进行RT-PCR法MMP-7 mRNA检测,以确定其是否为转移淋巴结。直肠癌中MMP-7只在癌细胞和个别异型性上皮细胞中表达,在淋巴结中检测到MMP-7 mRNA是诊断淋巴结转移的依据^[9-11]。我们发现,注墨组转移淋巴结的切除数量高于对照组。常规手术组有可能有转移淋巴结的残留,为术后局部复发残留隐患。因此,在直肠癌TME手术中应用MMC-CH40有助于转移淋巴结的清除,减少局部复发率。

黑染淋巴结的转移率(47%)高于非黑染淋巴结(22%),具有统计意义。但是此点并不能说明MMC-CH40染色与转移淋巴结有关。因此,我们对黑染淋巴结和转移淋巴结的关系进行了线性相关分析。通过分析45例患者黑染淋巴结和转移淋巴结的关系,我们发现两者具有相关性。说明淋巴结黑染与淋巴结转移有关。这有可

能是因为在癌周黏膜下注射微粒子碳,距离癌组织近的淋巴结染色的机率大,而癌细胞的淋巴转移也是由近向远。

4 参考文献

- 1 Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM, Horsley JS, Connolly DP, Salwan F, Fletcher WS, Cruz AB Jr, Gatchell FG, Oviedo M. Results of a 400-patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer* 1985; 55: 1284-1290
- 2 Dixon AR, Maxwell WA, Holmes JT. Carcinoma of the rectum: a 10-year experience. *Br J Surg* 1991; 78: 308-311
- 3 Havenga K, Enker WE, Norstein J, Moriya Y, Heald RJ, van Houwelingen HC, van de Velde CJ. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 368-374
- 4 Sawai K, Takahashi T, Suzuki H. New trends in surgery for gastric cancer in Japan. *J Surg Oncol* 1994; 56: 221-226
- 5 Heald RJ. Total mesorectal excision (TME). *Acta Chir Lugosl* 2000; 47: 17-18
- 6 Roselli M, Buonomo O, Piazza A, Guadagni F, Vecchione A, Brunetti E, Cipriani C, Amadei G, Nieroda C, Greiner JW, Casciani CU. Novel clinical approaches in monoclonal antibody-based management in colorectal cancer patients: radioimmunoguided surgery and antigen augmentation. *Semin Surg Oncol* 1998; 15: 254-262
- 7 Hladik P, Vizda J, Bedrna J, Simkovic D, Strnad L, Smejkal K, Voboril Z. Immunoscintigraphy and intra-operative radioimmunodetection in the treatment of colorectal carcinoma. *Colorectal Dis* 2001; 3: 380-386
- 8 Gu J, Zhao J, Li Z, Yang Z, Zhang J, Gao Z, Wang Y, Xu G. Clinical application of radioimmunoguided surgery in colorectal cancer using 125I-labeled carcinoembryonic antigen-specific monoclonal antibody submucosally. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1659-1666
- 9 万远廉, 潘义生, 刘玉村, 郭源, 魏群. RT-PCR方法诊断大肠癌淋巴结微转移. *中国实用外科杂志* 2000; 20: 47-48
- 10 Roeb E, Arndt M, Jansen B, Schumpelick V, Matern S. Simultaneous determination of matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-1, -3, and -13 gene expression by multiplex PCR in colorectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 518-524
- 10 McDonnell S, Navre M, Coffey RJ Jr, Matrisian LM. Expression and localization of the matrix metalloproteinase pump-1 (MMP-7) in human gastric and colon carcinomas. *Mol Carcinog* 1991; 4: 527-533

电编 李琪 编辑 王晓瑜