·论著·

内镜纳米炭标记对直肠癌新辅助放化疗疗效判断及手术的价值

李海涛　林燕　王雯　王蓉　张观坡

【摘要】 **目的**　探讨局部进展期直肠癌新辅助放化疗前行内镜注射纳米炭标记对疗效判断及后续治疗的临床价值。**方法**　前瞻性纳入 2015 年 7 月至 2015 年 12 月在福州总医院治疗的局部进展期直肠癌患者 18 例,其中男 11 例、女 7 例,年龄 35~68 岁,平均(45.8±12.5)岁。患者在新辅助放化疗前均接受内镜下标记,黏膜下注射生理盐水后,于肿瘤病灶肛侧距肿瘤边缘 1 cm 处前、后、左、右 4 个象限正常肠壁黏膜下层多点注射纳米炭混悬液(5 mg/处)进行标记;标记后经新辅助放化疗+休息时间共 5~11 周,平均(8±2)周后,再行外科手术。观察内镜纳米炭标记在判断患者新辅助放化疗前后肿瘤大小、肿瘤下缘距肛缘距离、术中情况及手术保肛率等变化的效果。**结果**　内镜纳米炭标记操作时间 5~15 min,平均(10.0±3.5)min,未见不良反应,未发生出血、穿孔等并发症。新辅助放化疗后肿瘤全部缩小,其中完全消失 7 例,占 38.9%;病理完全缓解 6 例,占 33.3%;肿瘤下缘距肛缘距离为 4.5~10.0 cm,平均(6.4±1.8) cm。术中肠管外可见 100%病灶黑染,位置清晰,部分区域淋巴结黑染;行保肛手术 8 例,手术保肛率 44.4%。**结论**　局部进展期直肠癌患者新辅助放化疗前行内镜注射纳米炭标记既可更好地判断新辅助放化疗的疗效,又有助于手术精准定位,示踪淋巴结,且染色效果持久,有利于后续外科手术或随访观察。

【关键词】 结直肠肿瘤;　抗肿瘤联合化疗方案;　纳米炭;　肿瘤标记

基金项目:福建省对外合作项目(2015I0013);福建省自然科学基金(2015J05165,2017J01321)

Clinical value of carbon nanoparticles marker for neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer

*Li Haitao**, *Lin Yan*, *Wang Wen*, *Wang Rong*, *Zhang Guanpo*. **Department of Gastroenterology*, *Fuzhou General Hospital*, *Fuzhou 350025*, *China*

Corresponding author: *Wang Wen*, *Email*: *wangw68@medmail.com.cn*

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the clinical value of carbon nanoparticles marker before neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) of locally advanced rectal cancer. **Methods**　Clinical data of 18 patients (11 male and 7 female) with locally advanced rectal cancer admitted to Fuzhou General Hospital from July 2015 to December 2015 was analyzed retrospectively. Patients were 45.8±12.5 (35-68) years old. Before NACRT, carbon nanoparticles were injected through an endoscope. The multiple-point injection was 1 cm from the lesion (4 quadrants of the upper, lower, left and right) to avoid direct injection into the tumor. The injection suspension of carbon nanoparticles was 5 mg per point. After endoscopic marking, the duration of NACRT plus rest was 8±2 (5-11) weeks, and then the surgery was performed. Effects of endoscopic carbon nanoparticles markers on judgment of the tumor size, the distance from the lower margin of the tumor to the anal border, the intraoperative condition and the rate of anus preservation were observed. **Results**　The operation time was 10.0±3.5(5-15) min. No adverse reactions, and bleeding, perforation or other complications occurred. After NACRT, all tumors were reduced, completely disappeared in 7 cases (38.9%), and pathologically respond in 6 cases (33.3%). The distance between the lower margin of the tumor and the margin of the anal border was 6.4±1.8 (4.5-10.0) cm. In the

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.09.007

作者单位:350025 福州,解放军福州总医院 厦门大学附属东方医院 福建医科大学福总临床医学院消化内科(李海涛、王雯、王蓉、张观坡);厦门大学附属福州第二医院消化内科(林燕)

通信作者:王雯,Email:wangw68@medmail.com.cn

operation, 100% lesions were found to be stained black outside the intestine, with clear location and partial lymph node dysphasia. Eight cases received anus preserving operation, and the rate of anus preservation was 44.4%. **Conclusion** The carbon nanoparticles marker can accurately position the tumor and label the lymph node for locally advanced rectal cancer before NACRT. The dyeing effect is lasting, conducive to the surgery or follow-up observation.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Carbon nanoparticles; Tumor markers

Fund program: Foreign Cooperation Project of Fujian Provincial Science and Technology Department (2015I0013); Natural Science Foundation of Fujian Province (2015J05165, 2017J01321)

新辅助放化疗现已成为局部进展期直肠癌的标准治疗模式,其在促使肿瘤降期、提高手术完全(R0)切除率和减少局部复发率方面的明显优势已得到普遍认可,甚至部分研究还显示其可能还有助于提高保肛率、改善生存[1-2]。新辅助放化疗可使约1/3的患者获得病理和(或)临床完全缓解,绝大多数学者支持对于此类患者后续仍应选择外科根治性手术这一标准性治疗措施,但也有少数学者认为局部切除甚至严密随访和观察也是可行的[3-4]。新辅助放化疗病理和(或)临床完全缓解患者直肠肿瘤原发病灶消失,不管是后续的外科手术,还是内镜下局部切除,亦或是影像学和内镜下随访观察,都会面临无法精准定位肿瘤原始部位的困扰,给后续治疗和随访带来诸多难题。本研究在新辅助放化疗前通过内镜于肿瘤周边注射纳米炭标记,发现其染色标记效果至少可持续数月之久,有效解决了后续内镜复查、治疗中对肿瘤原始部位的精准定位问题,报道如下。

资料与方法

一、患者资料

2015 年 7 月至 2015 年 12 月,福州总医院 18 例局部进展期直肠癌患者拟行新辅助放化疗前采用结肠镜下纳米炭标记技术,其中男 11 例、女 7 例,年龄 35~68 岁,平均(45.8±12.5)岁。患者新辅助放化疗前均经结肠镜检查明确为单发病灶,并活检明确病理诊断,经内镜超声检查(EUS)、MRI、腹部 CT 或超声检查进行临床分期,排除远处转移。各项辅助检查指标评估未见放化疗禁忌证。新辅助放化疗前 $cT_{3\sim4}N_0M_0$ 期 4 例,$cT_{1\sim4}N_{1\sim2}M_0$ 期 14 例;肿瘤最大径 2.5~6.5 cm,平均(4.6±1.6)cm,肿瘤下缘距肛缘距离为 2.5~9.0 cm,平均(5.5±2.0)cm。本研究通过医院伦理委员会审核批准,所有患者签署知情同意书。

二、纳米炭标记方法

常规进行肠道准备,行结肠镜检查,寻找肿瘤病灶,通过内镜注射针,在病灶边缘外 1 cm 处前、后、左、右 4 个象限正常肠壁黏膜下层先多点注射生理盐水;黏膜抬举良好后,使用纳米炭混悬液原液(5 mg/处,重庆莱美药业股份有限公司,50 mg/mL)于原注射处注射标记(图 1A)。注射后应将注射针原位停留数秒,不宜立即抽出注射针,以防纳米炭混悬液来不及渗透至组织而从针孔溢出。

三、新辅助放化疗方案

选择术前同步放化疗方案,其中放疗为传统分割(长程)方案,三维适形放疗,45~50 Gy/(1.8~2.0)Gy×(25~28)次,共 5~6 周。放疗靶区:原发肿瘤高危复发区域和区域淋巴引流区。放疗期间给予同步化疗,化疗方案为:卡培他滨 1 650 mg·m^{-2}·d^{-1},第 1~35 天;奥沙利铂50 mg/m^2,共 5 次。新辅助放化疗结束后 4~8 周,经 EUS、MRI 评估后再行后续根治性手术治疗。新辅助放化疗期间,每 2 周行 MRI、EUS 评估疗效(图 1B)。

四、外科手术术式

通过腹腔镜或开腹行直肠癌根治术,严格遵循全直肠系膜切除术(TME)原则。术中远端切缘距肿瘤下缘至少 1 cm,常规行术中快速冰冻病理切片检测。根据术中浆膜面显示的标记点与肛缘距离、肛管直肠环功能、环周切缘等情况决定是否行保肛手术,保肛手术采用直肠低位前切除术(Dixon 术),非保肛手术采用经腹会阴联合直肠癌根治术(Miles 术)。术中结合纳米炭黑染的肿瘤病灶和淋巴结进行远切端的确定和淋巴结清扫。

结　果

一、纳米炭标记情况

18 例患者新辅助放化疗前均顺利完成纳米炭标记,操作时间 5~15 min,平均(10.0±3.5) min,未

见不良反应，未发生出血、穿孔等并发症。

二、新辅助放化疗情况

本组 18 例患者完成 4～7 周，平均（5.0±0.8）周新辅助放化疗，休息 4～8 周，平均（6.0±1.5）周后行外科手术。新辅助放化疗后，肿瘤最大径为 0～4.5 cm，平均（2.5±1.2）cm，7 例（38.9%）患者瘤体消失；肿瘤下缘距肛缘距离为 4.5～10 cm，平均（6.4±1.8）cm；13 例（72.2%）患者获局部降期，其中 7 例（38.9%）获临床完全缓解。

三、外科手术情况

本组 6 例开放手术，12 例腹腔镜手术，均遵循全直肠系膜切除术原则，均获 R0 切除，其中 Dixon 术 8 例，Miles 术 10 例，保肛率为 44.4%（8/18）。手术时间 120～200 min，平均（150±35）min，术中出血量 100～350 mL，平均（200±50）mL。纳米炭标记后 8～14 周，平均（11.0±2）周，术中黑染的病灶位置清晰可见，部分区域淋巴结黑染，详见图 2。

四、术后病理

术后病理显示所有患者切缘阴性，环周切缘阴性，淋巴结清扫个数为 18～42 个，平均（28±7）个。其中 6 例（33.3%）获病理完全缓解。术后病理分期 $pT_0N_0M_0$ 6 例，$pT_{1\sim2}N_0M_0$ 2 例，$pT_{1\sim4}N_{1\sim2}M_0$ 10 例。

五、术后随访

18 例患者获随访 8～14 个月，平均（12.0±3.5）个月，均存活，术后通过结肠镜、MRI 和实验室指标常规复查，未见复发转移征象。

讨　论

近年来，新辅助放化疗在直肠癌治疗中取得较大进步，已成为临床Ⅱ/Ⅲ期直肠癌术前的标准治疗手段。尽管关于新辅助放化疗方案、周期以及与手术间隔时间方面的最佳模式仍在探讨之中，但是其促进肿瘤降期、提高 R0 切除率进而减少复发率的优势已被国内外学者广泛认可。本研究也显示，新辅助放化疗后肿瘤最大径缩小、距肛缘距离延长，且有较高的临床和病理完全缓解率。由于新辅助放化疗可以促使部分肿瘤病灶缩小甚至消失，后续治疗不管是选择外科手术、内镜下切除还是随访观察，都可能面临对病灶原始位置无法精准定位的难题。

目前，结直肠肿物内镜辅助的定位方法主要有术前结肠镜下钛夹放置结合腹部平片，术前经结肠镜黏膜下注射染色剂以及术中结肠镜检查。其中术前黏膜下注射染色剂标记较其他两种方法具有明显优势。使用的染色剂中，纳米炭标记的实用性、安全性最好[5]。前期研究显示其染色效果至少可达数月之久[6]，可在腹腔镜术中于浆膜外发现黑染的部位，提高术中探查肿瘤部位的时间并提高定位准确率[7-8]，在消化道、甲状腺和乳腺肿瘤外科临床应用中已被证实具有较好示踪淋巴结的作用[9-11]。本次内镜下标记，我们先多点注射生理盐水，黏膜抬举良好后，纳米炭混悬液（0.1 mL/处）于原注射处再注射标记，此法较直接注射纳米炭混悬液避免了穿刺过浅或过深。穿刺过浅将纳米炭混悬液注射至黏膜层，不利于后续外科手术从浆膜面发现病灶位置；穿刺过深穿透肌层或浆膜层则容易污染腹腔。

本研究首次针对新辅助放化疗患者进行研究，我们发现纳米炭标记后经历整个新辅助放化疗以及休息时间共计 8～15 周再行外科手术，术中黑染的病灶位置清晰可见，部分区域淋巴结黑染，进一步证实了在胃肠组织中纳米炭可以发挥持久的染色效果，同时可以示踪淋巴结，可能有助于提高淋巴结清扫数目。

局部进展期直肠癌术前放化疗，有近 1/3 的患者临床完全缓解，即内镜复查时肿物已经消失。放

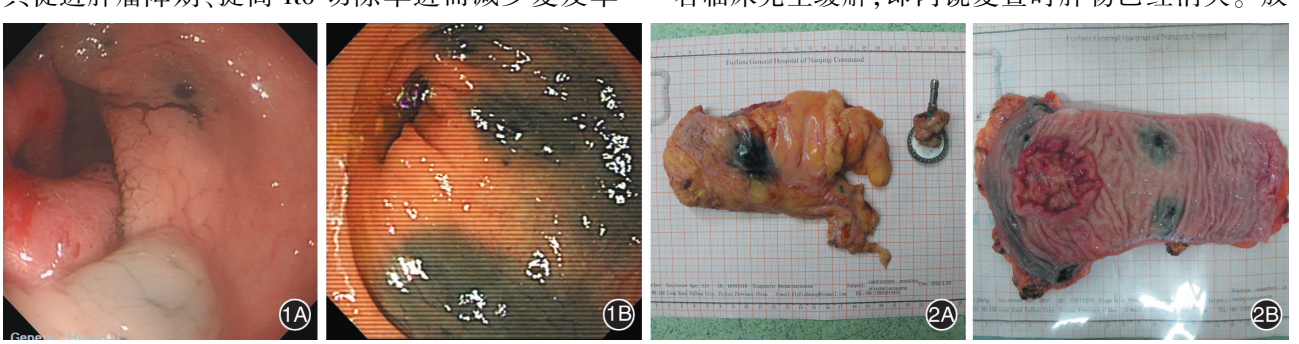


图 1　内镜下纳米炭标记效果图（同一患者）　1A：新辅助放化疗前；1B：新辅助放化疗后　　**图 2**　术后标本清晰可见病灶周边纳米炭黑染

化疗前进行内镜下肿瘤病灶位置标记,复查时就能准确地定位原始病灶位置,以更好地与放化疗前肿物对比;也能够更好地在后续手术中精准地探查到病灶原始位置,进而为内镜下精准切除或者外科手术中确定切除范围、保留足够的安全切缘提供客观参考依据。尤其是在外科手术中,对肿瘤下切缘的确定至关重要,既要保证足够的远端切除距离,争取 R0 切除,又要最大限度保留正常的肠壁组织,提高保肛机会和保留生理功能。此时,通过内镜下精准标记肿瘤原始位置,可避免新辅助放化疗后病灶消失以至切除距离过多或不足。因此,该标记方法可能有助于降低新辅助放化疗后对肿瘤病灶切除过程中的盲目性,提高切除的精准性、安全性和有效性,减少切缘阳性率的发生。

目前,关于新辅助放化疗后临床完全缓解患者后续治疗方案的选择,部分学者提出可以选择非手术治疗的辅助化疗或者随访观察,那么对肿瘤原始部位的精准标记则更加突显出其重要意义所在。我们前期另一项研究也发现,消化道早期肿瘤内镜下切除后对肿瘤原始部位进行内镜下精准标记,有利于后续内镜随访过程中对肿瘤原始部位的确定和观察[12]。同样,新辅助放化疗前在内镜下对肿瘤病灶进行精准标记,可以有效指导后续的复查、手术。综上所述,局部进展期直肠癌新辅助放化疗前行内镜标记既可对肿瘤病灶进行精准定位,又可示踪淋巴结,且染色效果持久,有利于后续外科手术或随访观察。

参 考 文 献

[1] Nussbaum N, Altomare I. The neoadjuvant treatment of rectal cancer: a review[J]. Curr Oncol Rep, 2015,17(3):434. DOI: 10.1007/s11912-014-0434-9.

[2] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1731-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.

[3] Lai CL, Lai MJ, Wu CC, et al. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or "watch and wait"[J]. Int J Colorectal Dis, 2016,31(2):413-419. DOI: 10.1007/s00384-015-2460-y.

[4] O'Neill BD, Brown G, Heald RJ, et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. Lancet Oncol, 2007,8(7):625-633. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70202-4.

[5] Wu X, Lin Q, Chen G, et al. Sentinel lymph node detection using carbon nanoparticles in patients with early breast cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135714. DOI: 10.1371/journal.pone.0135714.

[6] Jiang Y, Lin N, Huang S, et al. Tracking nonpalpable breast cancer for breast-conserving surgery with carbon nanoparticles: implication in tumor location and lymph node dissection[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(10): e605. DOI: 10.1097/MD.0000000000000605.

[7] Yan J, Xue F, Chen H, et al. A multi-center study of using carbon nanoparticles to track lymph node metastasis in T1-2 colorectal cancer[J]. Surg Endosc, 2014,28(12):3315-3321. DOI: 10.1007/s00464-014-3608-5.

[8] Wang W, Wang R, Wang Y, et al. Preoperative colonic lesion localization with charcoal nanoparticle tattooing for laparoscopic colorectal surgery[J]. J Biomed Nanotechnol, 2013, 9(12): 2123-2125.

[9] Wang Q, Chen E, Cai Y, et al. Preoperative endoscopic localization of colorectal cancer and tracing lymph nodes by using carbon nanoparticles in laparoscopy[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1):231. DOI: 10.1186/s12957-016-0987-1.

[10] Sun SP, Zhang Y, Cui ZQ, et al. Clinical application of carbon nanoparticle lymph node tracer in the VI region lymph node dissection of differentiated thyroid cancer[J]. Genet Mol Res, 2014,13(2):3432-3437. DOI: 10.4238/2014.April.30.4.

[11] Yang Q, Wang XD, Chen J, et al. A clinical study on regional lymphatic chemotherapy using an activated carbon nanoparticle-epirubicin in patients with breast cancer[J]. Tumour Biol, 2012,33(6):2341-2348. DOI: 10.1007/s13277-012-0496-y.

[12] Wang R, Wang Y, Li D, et al. Application of carbon nanoparticles to mark locations for re-inspection after colonic polypectomy[J]. Surg Endosc, 2016,30(4):1530-1533. DOI: 10.1007/s00464-015-4367-7.

(收稿日期:2017-11-23)

(本文编辑:周昊)