

CO₂气腹下子宫内膜癌腹腔镜手术对癌细胞种植和转移的影响

符淳¹, 李光仪², 刘凤英¹, 林秋华¹, 方小玲¹

(1. 中南大学湘雅二医院妇产科, 长沙 410011; 2. 佛山市第一人民医院妇产科, 广东 佛山 528000)

[摘要] 目的: 探讨子宫内膜癌的 CO₂ 气腹腹腔镜手术对肿瘤种植和转移的可能影响。方法: 选择病灶局限于子宫且子宫大小不超过 12 孕周, 行腹腔镜手术的内膜癌病例 20 例和同期行开腹手术的病例 10 例。腹腔镜手术采用全自动气腹机形成 CO₂ 气腹, 充气流量设定为 4 ~ 6 L/min, 腹腔内 CO₂ 气腹压力均维持在 13 mmHg。收集 20 例腹腔镜手术开始和结束前的腹腔冲洗液、术中 CO₂ 气体滤过液和器械冲洗液行肿瘤细胞学检查。DAKO Envision 二步法检测手术开始前和结束时癌组织的 E-cadherin, β -catenin, P-selectin, MMP-2, VEGF 和 CD44v6 蛋白表达。结果: 20 例腹腔镜手术刚开始和结束前的腹腔冲洗液、CO₂ 气体滤过液和器械冲洗液的肿瘤细胞学检查均未找到癌细胞。E-cadherin 和 β -catenin 在内膜癌中呈明显异常表达, 腹腔镜组和开腹组手术前后这两种蛋白的异常表达比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 两组间这两种指标的异常表达变化亦无统计学差异 ($P > 0.05$)。两种术式手术前后 MMP-2, P-selectin, VEGF 和 CD44v6 蛋白表达比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 两组间这 4 种指标的表达变化亦无统计学差异 ($P > 0.05$)。腹腔镜组随访 (7 ~ 19) (14.25 ± 3.65) 月, 并发泌尿系感染 1 例; 开腹组随访 (7 ~ 19) (13.10 ± 4.23) 月, 并发下肢静脉血栓 1 例; 均经对症治疗后好转出院。结论: 20 例子宫内膜癌的腹腔镜手术没有影响 E-cadherin, β -catenin, P-selectin, MMP-2, VEGF 和 CD44v6 的表达, 未找到该术式改变内膜癌组织种植和转移的依据。

[关键词] 内膜肿瘤; 子宫; 气腹, 人工; 腹腔镜外科手术; 种植; 转移

[中图分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-7347(2008)02-0130-08

Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum-laparoscopic surgery on tumor seeding and metastases in endometrial cancer

FU Chun¹, LI Guang-yi², LIU Feng-ying¹, LIN Qiu-hua¹, FANG Xiao-ling¹

(1. Department of Obstetrics and Gynaecology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011;

2. Department of Obstetrics and Gynaecology, Frist Hospital of Foshan, Foshan Guangdong 528000, China)

Abstract: **Objective** To explore the influence of carbon dioxide pneumoperitoneum-laparoscopic surgery on tumor cell seeding and metastases in endometrial cancer. **Methods** Twenty patients with endometrial cancer who underwent laparoscopic surgery and 10 patients with endometrial cancer who underwent laparotomic surgery were enrolled. Each patient was in preoperative clinical Stage I and the uterus size in each patient was less than 12 weeks of pregnancy. Carbon dioxide pneumoperitoneum was established and maintained with CO₂ insufflation at 4 ~ 6 L/min and intraperitoneal pressure of 13 mmHg with an automatic pneumoperitoneum machine. Cytologic examination of peritoneal

收稿日期 (Date of reception) 2007-07-03

作者简介 (Biography) 符淳(1971-), 女, 湖南益阳人, 博士, 副教授, 主要从事妇科肿瘤和内镜的研究。

通讯作者 (Corresponding author) 符淳, E-mail: csyfc@sina.com

基金项目 (Foundation item) 广东省卫生厅基金资助项目 (B2006133) This work was supported by Fund Project of Department of Health of Guangdong Province of P. R. China (B2006133)

fluid (at the beginning and end of the operation), CO₂ filtrated gas and the lavage fluid of instruments during the laparoscopic surgery were performed. The protein expressions of E-cadherin, β -catenin, P-selectin, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), vascular endothelial growth factor (VEGF), and CD44v6 in tumor tissues before and after the operation were detected by DAKO Envision. **Results** There were no case of positive washing cytology in the peritoneal fluid, CO₂ filtrated gas, and the lavage fluid of instruments during the laparoscopic surgery. The expressions of E-cadherin and β -catenin proteins were obviously abnormal in endometrial cancer. The abnormal expressions of E-cadherin and β -catenin protein between the pre- and post-operations were not significantly different in both the laparoscopic group and the laparotomic group ($P > 0.05$). The changes of abnormal expressions of E-cadherin and β -catenin protein were no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The positive protein expressions of P-selectin, MMP-2, VEGF, and CD44v6 were not significantly different between the pre- and post-operations both in the laparoscopic group and the laparotomic group ($P > 0.05$), and there was also no significant difference between the laparoscopic group and the laparotomic group ($P > 0.05$). The follow-up period in the laparoscopic group was 7 ~ 19 (14.25 \pm 3.65) months and 7 ~ 19 (13.10 \pm 4.23) months in the laparotomic group. One patient got infection in the urinary system in the laparoscopic group and one patient had lower extremity venous thrombosis in the laparoscopic group. No recurrence was detected in both groups. **Conclusion** Laparoscopic surgery for endometrial cancer has no effect on protein expressions of E-cadherin, β -catenin, P-selectin, MMP-2, VEGF, and CD44v6 in tumor tissues. No evidence has been found that CO₂ pneumoperitoneum-laparoscopic surgery may favor endometrial cancer cell seeding and metastases.

Key words: endometrial cancer; uterus; pneumoperitoneum, artificial; laparoscopic surgical procedures; seeding; metastasis

[*J Cent South Univ (Med Sci)*, 2008, 33(2):0130-08]

从1992年Childers和Surwit^[1]首次在子宫内膜癌患者中进行腹腔镜盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除以来,国内外越来越多的妇科肿瘤医师首选腹腔镜方式治疗内膜癌,目前已发展为在腹腔镜下完成所有的内膜癌手术步骤^[2]。尽管早期内膜癌病灶局限于宫腔,从肿瘤学角度思考,内膜癌的腹腔镜手术应考虑在CO₂气腹形成的相对密闭的手术环境下实施,同时需考虑术中可能变化的CO₂压力是否能促使肿瘤细胞扩散和转移。肿瘤细胞的种植和转移是一个多步骤、多因素参与的肿瘤细胞与宿主细胞相互作用的连续过程。本研究选择在内膜癌侵袭和转移过程中起关键作用的分子E-钙黏素(E-cadherin)、 β -连环素(β -catenin)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、P-选择素(P-selectin)和CD44v6作为观察指标,探讨内膜癌腹腔镜手术对肿瘤种植和转移的可能影响,为手术的安全性问题提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2005年9月至2006年9月在佛山市第一人民医院妇科连续就诊的50名子宫内膜癌患者,术前均经子宫内膜组织活检确诊。纳入本研究的标准为:(1)术前临床检查和盆腹腔MRI评估后发现病灶局限于子宫;(2)子宫大小不超过12孕周;(3)心肺肝肾功能正常,无内分泌疾病及其他部位恶性肿瘤病史,无放、化疗病史者。将腹腔镜和开腹两种手术的特点和风险均告知患者及家属,患者和家属选择手术方式。当腹腔镜手术开始时发现盆腹腔广泛严重的粘连,无法形成气腹和充分暴露手术视野,则改为开腹,研究中有1例因此原因转为开腹手术,仍归于开腹手术组中。结果行腹腔镜手术的有20例(腹腔镜组),其中4例全子宫+双附件切除,16例全子宫+双附件切除+双侧盆腔淋巴结切除,具体手术步骤均参照李光仪主编的《实用妇

科腹腔镜手术学》中方法^[3],同期行开腹手术者10例(开腹组),其中1例全子宫+双附件切除,9例全子宫+双附件切除+双侧盆腔淋巴结切除。2组中有3例Ⅲc期(均为盆腔淋巴结转移)术后均补充放射治疗。腹腔镜组和开腹组之间患者年龄、病理类型、肿瘤细胞分化程度、FIGO分期(2000年手术-病理分期标准)和肿瘤淋巴转

移情况比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组手术时间、出血量和手术并发症例数之间比较亦无统计学差异($P > 0.05$)(表1)。临床实验符合佛山市医学会制定的人体试验的伦理学标准并得到该委员会的批准,取标本均获受试对象的知情同意。

表1 子宫内膜癌患者的临床资料
Table 1 Clinical data in endometrial cancer patients

指标	腹腔镜组	开腹组	P
例数	20	10	
年龄(岁)	50.52 ± 8.06	52.65 ± 7.74	>0.05
体质量指数	22.55 ± 2.80	22.93 ± 3.13	>0.05
未产妇(例)	0	0	
病理类型(例)	内膜样腺癌(20)	内膜样腺癌(9)鳞腺癌(1)	>0.05
细胞分化分级(例)	G ₁ (1),G ₂ (15),G ₃ (4)	G ₁ (1),G ₂ (7),G ₃ (2)	>0.05
手术病理分期(例)	Ia(3),Ib(11),Ic(4),Ⅲc(2)	Ia(1),Ib(6),Ic(2),Ⅲc(1)	>0.05
肿瘤淋巴转移(例/%)	2/13.75	1/11.1	>0.05
手术时间(min)	180.39 ± 52.63	160.28 ± 69.37	>0.05
术中失血量(mL)	112.78 ± 77.49	120.35 ± 67.89	>0.05
并发症[例(%)]	1(5)	1(10)	>0.05
术后	泌尿系感染1例	下肢静脉血栓1例	

1.2 方法

1.2.1 CO₂气腹形成和维持 腹腔镜手术使用0°电子腹腔镜(日本Olympus公司),采用15-1711全自动气腹机(德国Ackerman Instrumente)形成CO₂气腹,每充气流量设定4~6 L/min,腹腔内CO₂气腹压力均维持在13 mmHg。手术中消耗的CO₂气体总量为(291.22 ± 162.17) L。

1.2.2 腹腔镜手术中腹腔冲洗液、CO₂气体滤过液和器械冲洗液的肿瘤细胞学检查

1.2.2.1 腹腔冲洗液 形成气腹后,在手术开始前先用100~200 mL生理盐水冲洗盆腔,用50 mL注射器逐管抽取100 mL,注入干净容器内,迅速送检;在手术结束前,用生理盐水100~200 mL冲洗腹腔,同样取腹腔冲洗液100 mL;离心5~10 min(2 000 r/min)后将沉淀层再次离心,取沉淀涂片,用丙酮固定;HE染色,用光学显微镜寻找脱落癌细胞。

1.2.2.2 CO₂气体滤过液 在腹腔镜手术置入套管(trocar)后,通过其中一个trocar侧孔引出CO₂气体,持续引流气体至手术结束;气体经过100 mL生理盐水密闭容器滤过后,尾气经容器的出气口释出;收集此滤过液行肿瘤细胞检查。

1.2.2.3 器械冲洗液 术后用100 mL生理盐水冲洗腹腔镜特有器械(包括超声刀,血管吻合器,trocar,腹腔镜抓钳和分离钳等),收集冲洗液寻找脱落癌细胞。

1.2.3 癌组织的E-cadherin, β-catenin, P-selectin, MMP-2, VEGF和CD44v6蛋白表达的检测

1.2.3.1 标本取材 气管内插管全麻成功后,腹腔镜组在形成气腹双输卵管峡部各放一肽夹后、阴道上简易举宫器前,开腹组于术前10 min内,分别刮取肿瘤组织标本(5 mm × 5 mm × 5 mm)1块放入10%的甲醛中固定。2组均在子宫标本切除后立即取肿瘤组织标本(5 mm × 5 mm × 5 mm)1块放入10%的甲醛中固定。

1.2.3.2 DAKO Envision 二步法检测蛋白表达 E-cadherin, β-catenin, P-selectin, MMP-2, VEGF和CD44v6的效价分别为1:100, 1:200, 1:50, 1:40, 1:100, 1:100。用已知阳性片作为阳性对照,用PBS代替一抗作为阴性对照。

1.2.3.3 阳性细胞定义和阳性判断标准 E-cadherin和β-catenin:阳性细胞为胞膜呈棕黄色颗粒着色。按组织中阳性细胞的比例半定量分类:无着色(-);阳性癌细胞<5%(+);阳性

癌细胞 5% ~ 75% (++)); 阳性癌细胞 > 75% (+++); 出现质(核)或膜质(核)共同表达为异位表达(+a)。(+a)及(-)~(++)统归为异常表达,(+++)为正常表达。P-selectin、MMP-2、VEGF 和 CD44v6; P-selectin 以血管内皮细胞胞浆或胞膜出现淡黄至棕黄色; MMP-2 以部分瘤细胞和间质细胞的胞浆及细胞膜内出现淡黄至棕黄色; VEGF 以瘤细胞胞浆中见棕褐色颗粒; CD44v6 以肿瘤细胞膜和/或细胞质有棕黄色颗粒沉着为阳性细胞。根据染色程度和染色细胞百分率进行评分: 基本不着色为 0 分, 着色淡为 1 分, 着色适中为 2 分, 着色深为 3 分; 着色细胞占记数细胞的百分率: ≤5% 为 0 分, 6% ~ 25% 为 1 分, 26% ~ 50% 为 2 分, ≥51% 为 3 分。将每张切片平均着色程度得分与平均着色细胞百分率得分各自相乘为其最后得分: ≤1 分为阴性(-), 2~3 分为(+), 4~6 分为(++), >6 分为(+++)。阳性表达指(+), 强阳性表达指≥(+++)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 统计软件包进行分析。半定量资料比较用四格表资料的 χ^2 检验。两变量的独立性检验采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 腹腔镜组腹腔冲洗液、CO₂ 气体滤过液和器械冲洗液的肿瘤细胞学检查 20 例内膜癌病例的手术刚开始和结束前的腹腔冲洗液、CO₂ 气体滤过液和器械冲洗液的肿瘤细胞学检查均未找到癌细胞。

2.2 E-cadherin 和 β -catenin 蛋白在腹腔镜手术和开腹手术前后的表达 E-cadherin 和 β -catenin

在腹腔镜组术前呈明显异常的表达(分别为 60% 和 75%)。腹腔镜组术后 E-cadherin 异常表达为 65%, β -catenin 为 80%, 分别与术前值比较无统计学差异($P > 0.05$); 开腹组术后 E-cadherin 异常表达有增高, β -catenin 无明显改变, 分别与术前值比较无统计学差异($P > 0.05$)。腹腔镜组和开腹组手术前后 E-cadherin 和 β -catenin 的异常表达变化情况亦无统计学差异($P > 0.05$) (表 2、图 1 和 2)。

2.3 P-selectin, MMP-2, VEGF 和 CD44v6 蛋白在腹腔镜手术和开腹手术前后的表达 P-selectin 在内膜癌组织中阳性表达率为 30% ~ 35%, 腹腔镜和开腹手术后阳性表达均为 40%, 两种手术方式手术前后的阳性表达率无统计学差异($P > 0.05$)。MMP-2 阳性表达主要见于内膜癌细胞周围间质细胞胞浆中, 腹腔镜和开腹手术前后阳性率和强阳性率比较均无明显差异($P > 0.05$)。VEGF 在内膜癌细胞胞浆中表达, 阳性率术前和术后均为 60%, 腹腔镜和开腹手术前后阳性率和强阳性率均无统计学差异($P > 0.05$)。CD44v6 蛋白呈较高阳性率表达(60% ~ 65%), 两组手术前后比较阳性表达率无明显差别($P > 0.05$)。两组间 P-selectin, MMP-2, VEGF 和 CD44v6 这 4 种指标手术前后的表达变化亦无统计学差异($P > 0.05$) (表 3, 图 3 ~ 6)。

2.4 手术并发症和随访情况 腹腔镜组术后出现 1 例并发症(泌尿系感染), 开腹组术后出现 1 例并发症(下肢静脉血栓), 均经对症和保守治疗后好转出院。腹腔镜组随访 7 ~ 19 (14.25 ± 3.65) 月, 开腹组随访 7 ~ 19 (13.10 ± 4.23) 月, 均无 1 例复发。

表 2 E-cadherin 和 β -catenin 蛋白在内膜癌腹腔镜手术和开腹手术前后的表达

Table 2 Protein expressions of E-cadherin and β -catenin between the pre- and post-operations in the laparoscopic group and the laparotomic group

检测指标	手术组	病例(n)	异常表达[n(%)]		P
			手术开始前	手术结束时	
E-cadherin*	腹腔镜组	20	12(60)	13(65)	0.744
	开腹组	10	6(60)	7(70)	0.639
β -catenin [#]	腹腔镜组	20	15(75)	16(80)	0.705
	开腹组	10	7(70)	7(70)	1.000

两组间该指标比较: * $P = 0.605$; # $P = 0.472$

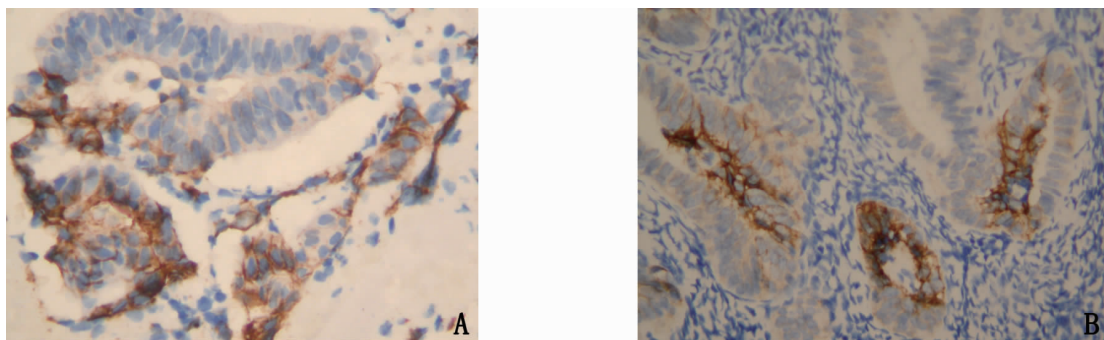


图1 CO₂气腹腔镜手术前后内膜癌中E-cadherin蛋白表达 A:术前(免疫组织化学,×400);B:术后(免疫组织化学,×200)

Fig.1 Immunohistochemical staining showing the expressions of E-cadherin protein in carbon dioxide pneumoperitoneum-laparoscopic pre- and post-operations in endometrial cancer A: Pre-operation (immunohistochemistry, ×400); B: Post-operation (immunohistochemistry, ×200)

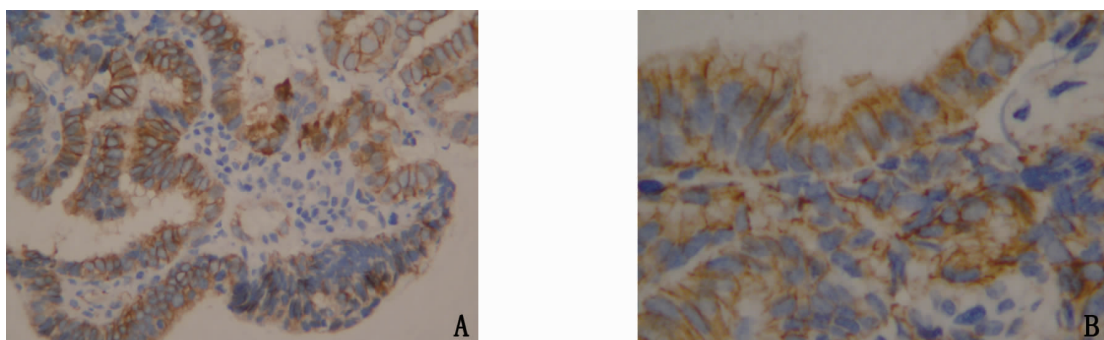


图2 腹腔镜手术前后β-catenin蛋白表达 A:术前(免疫组织化学,×200);B:术后(免疫组织化学,×400)

Fig.2 Immunohistochemical staining showing the expressions of β-catenin protein in laparoscopic pre- and post-operations in endometrial cancer A: Pre-operation (immunohistochemistry, ×200); B: Post-operation (immunohistochemistry, ×400)

表3 P-selectin, MMP-2, VEGF 和 CD44v6 蛋白在子宫内膜癌腹腔镜手术和开腹手术不同时间段表达

Table 3 Protein expressions of P-selectin, MMP-2, VEGF, and CD44v6 in the laparoscopic group and the laparotomic group in various operation time

检测指标	手术组	病例(n)	阳性表达[n(%)]		P	强阳性表达[n(%)]		P
			手术开始前	手术结束时		手术开始前	手术结束时	
P-selectin*	腹腔镜组	20	7(35)	8(40)	0.744	4(20)	4(20)	1.000
	开腹组	10	3(30)	4(40)	0.639	2(20)	2(20)	1.000
MMP-2 [#]	腹腔镜组	20	11(55)	12(60)	0.749	6(30)	8(40)	0.507
	开腹组	10	5(50)	6(60)	0.653	3(30)	4(40)	0.639
VEGF [△]	腹腔镜组	20	16(80)	17(85)	0.677	12(60)	12(60)	1.000
	开腹组	10	7(70)	8(80)	0.606	6(60)	6(60)	1.000
CD44v6 [▲]	腹腔镜组	20	13(65)	14(70)	0.736	3(15)	3(15)	1.000
	开腹组	10	6(60)	6(60)	1.000	2(20)	3(30)	0.606

两组间该指标比较: *P=0.605; # =0.605; △ =0.605; ▲ =0.472

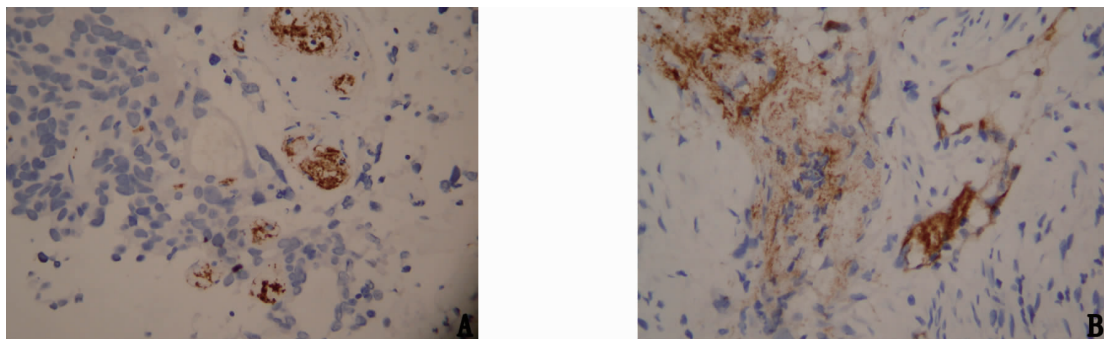


图3 腹腔镜手术前后P-selectin蛋白表达 A:术前(免疫组织化学,×400);B:术后(免疫组织化学,×400)

Fig.3 Immunohistochemical staining showing the expressions of P-selectin protein in the laparoscopic pre- and post-operations in endometrial cancer A: Pre-operation (immunohistochemistry, ×400); B: Post-operation (immunohistochemistry, ×400)

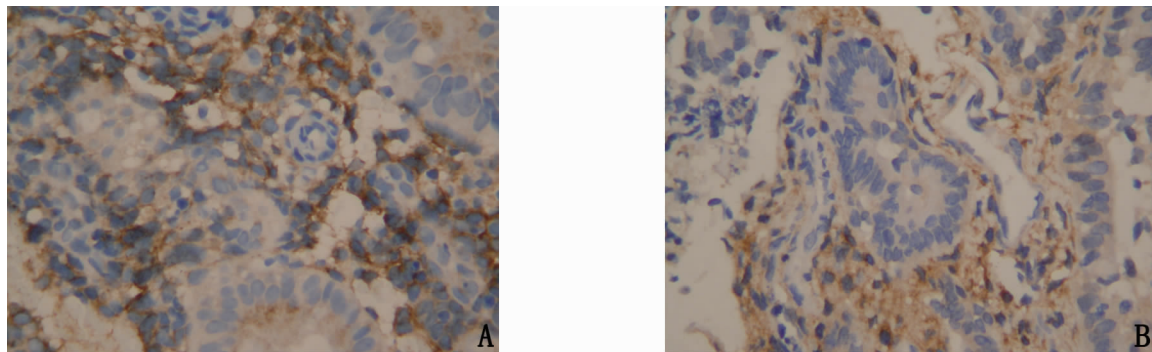


图4 腹腔镜手术前后 MMP-2 蛋白表达 A:术前(免疫组织化学,×400);B:术后(免疫组织化学,×400)

Fig.4 Immunohistochemical staining showing the expressions of MMP-2 protein in laparoscopic pre- and post-operations in endometrial cancer A: Pre-operation(immunohistochemistry,×400);B: Post-operation (immunohistochemistry,×400)

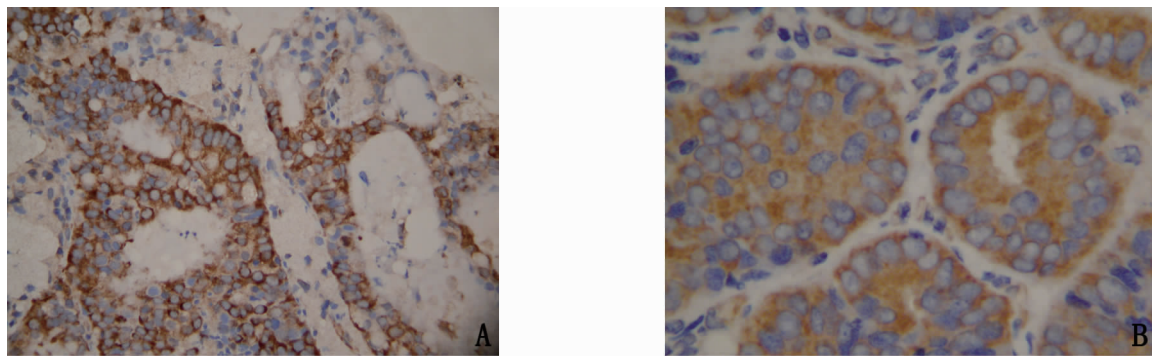


图5 腹腔镜手术前后 VEGF 蛋白表达 A:术前(免疫组织化学,×400);B:术后(免疫组织化学,×400)

Fig.5 Immunohistochemical staining showing the expressions of VEGF protein in laparoscopic pre- and post-operations in endometrial cancer A: Pre-operation(immunohistochemistry,×400);B: Post-operation (immunohistochemistry,×400)

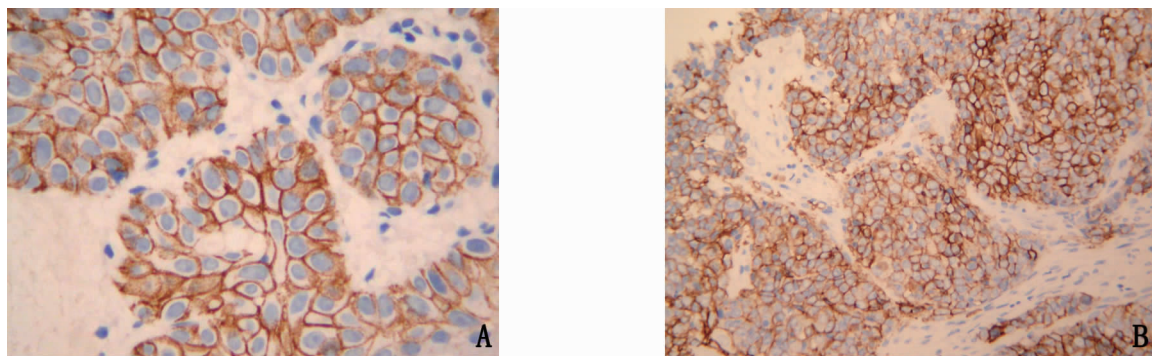


图6 腹腔镜手术前后 CD44v6 蛋白表达 A:术前(免疫组织化学,×400);B:术后(免疫组织化学,×400)

Fig.6 Immunohistochemical staining showing the expressions of CD44v6 protein in laparoscopic pre- and post-operations in endometrial cancer A: Pre-operation(immunohistochemistry,×400);B: Post-operation (immunohistochemistry,×400)

3 讨论

子宫内膜癌转移的特点是脱落的内膜癌细胞可经输卵管扩散以及淋巴转移可呈跳跃性。部分动物实验和体外细胞培养发现 CO₂ 气腹可刺激癌细胞生长和促进盆腹腔内癌扩散^[4],国外文献共报道了 7 例内膜癌腹腔镜手术后出现的穿刺部位转移(port-site metastases, PSM)现象^[5-7]。因此 CO₂ 气腹下内膜癌腹腔镜手术对肿瘤种植和转移的影响是妇瘤专家和内镜医师共同关注

的焦点。

腹腔镜手术影响内膜癌细胞种植和转移的途径可能是复杂和多方面的,不仅要考虑 CO₂ 气腹环境和手术特有操作过程的可能影响,同时更要考虑手术对肿瘤细胞自身的生物学行为如种植和转移潜能的影响。内膜癌发生侵袭及转移的生物学行为是一个由多基因调控、多因素参与的复杂过程,癌细胞必须首先脱离原发灶,黏附在细胞外基质,并通过降解细胞外基质而发生转移。E-cadherin 和其胞浆结合蛋白 β -catenin 在内

膜癌细胞间黏附中起重要作用,其表达下降可导致癌细胞间黏附力下降,易于脱落,并促进癌细胞向子宫肌层呈浸润性生长^[8-9]。在有肌层浸润和淋巴结转移的内膜癌患者中 E-cadherin 和/或 β -catenin 异常表达明显增高。MMP-2 是内膜癌中一类重要的蛋白水解酶,表达增高可明显促进内膜癌细胞侵袭和转移^[10]。新生血管的形成是肿瘤发生、发展的病理基础,内膜癌的生长和转移亦是血管依赖性的。P-selectin 表达增加可促进脱落的肿瘤细胞与血管内皮细胞结合,有利于肿瘤的生长和转移^[11]; VEGF 是一种强大而特异性强的促血管生长因子,与内膜癌子宫肌层浸润及淋巴结转移、预后关系密切^[12]。变异型 CD44v6 能与细胞外间质及基底细胞膜的透明质酸结合,锚定在宿主细胞外间质及基底膜上,CD44v6 阳性的内膜癌细胞获得更强的浸润和转移能力^[13]。观察腹腔镜手术前后与内膜癌细胞浸润和转移潜能紧密相关的指标 E-cadherin, β -catenin, P-选择素, MMP-2, VEGF 和 CD44v6 的变化情况,可推测 CO₂ 气腹下子宫内膜癌的腹腔镜手术是否对癌细胞自身的种植和转移能力产生影响。

本组资料证实在内膜癌中存在明显的 E-cadherin 和 β -catenin 异常表达,尤以 β -catenin 异常表达明显。不论腹腔镜还是传统开腹手术均可引起两种蛋白的异常表达增加,但这些表达在两种术式中的差异均无统计学意义。而 MMP-2 在内膜癌细胞、间质细胞的胞浆均有阳性表达,且以间质细胞的阳性表达为主。癌组织内间质细胞包括微血管上皮细胞、纤维母细胞和弥散的炎性细胞等,提示在肿瘤浸润中,内膜癌细胞与一些宿主间质细胞共同发挥作用。从细胞外开始,通过与基底膜结合并进而溶解基底膜形成缺损,连续不断的细胞外侵和增殖导致新生血管腔形成和肿瘤转移灶。手术前后 MMP-2 表达的改变开腹手术似较腹腔镜手术明显,但差异无统计学意义。结果亦显示两种术式对肿瘤周围组织内血管内皮细胞的 P-selectin 蛋白表达水平无明显影响; VEGF 在内膜癌中表达强,但两种术式均不影响 VEGF 蛋白表达; CD44v6 在内膜癌细胞中呈高表达,但两种术式手术前后 CD44v6 蛋白表达均无明显改变。上述结果提示,20 例内膜癌的腹腔镜手术没有影响在内膜癌种植和转移动态发展过程中起重要作用的 E-cadherin, β -catenin, P-selectin, MMP-2, VEGF 和 CD44v6 等

分子的表达,故未找到这些分子改变内膜癌组织种植和转移的依据。

在内膜癌腹腔镜手术中,选择合适病例是预防 PSM 和盆腹腔肿瘤转移的关键。术前评估子宫大小和盆腹腔是否已有肿瘤转移是病例选择的首要考虑点。另外手术使用子宫操纵器的过程中要考虑癌细胞逆行经输卵管扩散到腹腔增加腹腔肿瘤细胞阳性率以及顺行扩散到阴道穹隆的可能^[14]。基于以上几点,笔者选择的 20 例腹腔镜手术病例 90% 为 FIGO I 期,并在术中操作注意以下几点,力图减少各种转移途径扩散的可能:(1)手术开始前即用钛夹夹住双侧输卵管峡部,阻断癌细胞术中可能通过输卵管通道扩散的途径;(2)腹腔镜监视下放置举宫器,避免穿透子宫;(3)尽量减少操作器械进出套管孔次数,采用密闭负压吸气系统和缓慢放气,维持手术过程中 CO₂ 气腹压力平稳;(4)固定穿刺套管,避免套管反复进出穿刺部位加剧该部位的损伤;(5)采取淋巴结整块切除方式,标本切除后即放入专门的取物塑料袋内,在腹腔镜直视下将淋巴结取出,避免损伤取物袋;(6)主要操作孔缝合腹膜。结果腹腔镜组手术开始前和结束前的腹腔冲洗液、CO₂ 气体滤过液和器械冲洗液的肿瘤细胞学检查均未找到癌细胞,所有病例短期随访效果佳。这些结果和经验表明在遵循肿瘤处理原则和熟练掌握镜下操作技巧的前提下,早期内膜癌腹腔镜手术中发生直接种植转移的风险较小。

由于本研究样本量较小,临床观察的时间较短,了解内膜癌的 CO₂ 气腹腹腔镜手术的安全性问题仍需要大样本前瞻性研究和长时间的临床观察结果。

参考文献:

- [1] Childers J M, Surwit E A. Combined laparoscopic and vaginal surgery for the management of two cases of stage I endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 1992, 45 (1): 46-51.
- [2] Obermair A, Manolitsas T P, Leung Y, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for obese women with endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15 (2): 319-324.
- [3] 李光仪. 实用妇科腹腔镜手术学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 359-372.
LI Guang-yi. *Practical gynecologic laparoscopy surgery* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 359-372.
- [4] Tai Y S, Abente F C, Assalia A, et al. Topical treatment

- with oxaliplatin for the prevention of port-site metastases in laparoscopic surgery for colorectal cancer [J]. *JLS*, 2006, 10 (2) : 160-165.
- [5] Sanjuan A, Hernandez S, Pahisa J, et al. Port-site metastasis after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma: two case reports [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 96 (2) : 539-542.
- [6] Muntz H G, Goff B A, Madsen B L, et al. Port-site recurrence after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma [J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 93 (5 Pt 2) : 807-809.
- [7] Wang P H, Yen M S, Yuan C C, et al. Port site metastasis after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: possible mechanisms and prevention [J]. *Gynecol Oncol*, 1997, 66 (1) : 151-155.
- [8] Pijnenborg J M, Kisters N, van Engeland M, et al. APC, beta-catenin, and E-cadherin and the development of recurrent endometrial carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14 (5) : 947-956.
- [9] Shih H C, Shiozawa T, Miyamoto T, et al. Immunohistochemical expression of E-cadherin and beta-catenin in the normal and malignant human endometrium: an inverse correlation between E-cadherin and nuclear beta-catenin expression [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24 (6) : 3843-3850.
- [10] Graesslin O, Cortez A, Fauvet R, et al. Metalloproteinase-2, -7 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical-pathological correlation study [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 (4) : 637-645.
- [11] Galkina E, Ley K. Leukocyte influx in atherosclerosis [J]. *Curr Drug Targets*, 2007, 8 (12) : 1239-1248.
- [12] Saito M, Watanabe J, Fujisawa T, et al. Angiopoietin-1, 2 and Tie2 expressions in endometrial adenocarcinoma—the Ang2 dominant balance up-regulates tumor angiogenesis in the presence of VEGF [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2006, 27 (2) : 129-134.
- [13] Hong S C, Song J Y, Lee J K, et al. Significance of CD44v6 expression in gynecologic malignancies [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2006, 32 (4) : 379-386.
- [14] Eltabbakh G H, Mount S L. Laparoscopic surgery does not increase the positive peritoneal cytology among women with endometrial carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100 (2) : 361-364.

(本文编辑 陈丽文)