

完整结肠系膜切除术联合雷替曲塞术中动脉灌注化疗 治疗进展期结肠癌的疗效

胡志伟, 赖家骏

(粤北人民医院胃肠外科, 广东 韶关 512000)

【摘要】 **目的** 研究完整结肠系膜切除术(CME)联合雷替曲塞术中动脉灌注化疗治疗进展期结肠癌的效果。**方法** 将2013年3月至2014年1月粤北人民医院108例进展期结肠癌按治疗方式分为两组, 观察组56例行CME联合雷替曲塞术中动脉灌注化疗, 对照组5例接受传统结肠癌根治术, 并行区域淋巴结清扫。手术后所有患者均使用FOLFOX4化疗方案8个疗程。**结果** 观察组患者术后腹腔感染发生率、切口感染发生率、吻合口瘘发生率、腹腔内出血发生率、粘连性肠梗阻发生率分别为8.92%、16.07%、1.78%、7.14%、12.5%, 对照组分别为7.69%、19.13%、1.92%、5.76%、9.61%, 差异均无统计学意义; 观察组1年累计生存率为92.85%、3年累计生存率为71.42%, 均明显优于对照组的86.5%、61.5%, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** CME联合雷替曲塞术中动脉灌注化疗治疗进展期直肠癌安全有效, 可以显著改善患者预后。

【关键词】 进展期结肠癌; 完整结肠系膜切除术; 动脉灌注化疗; 雷替曲塞; 疗效

【中图分类号】 R735.3⁵ **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)17-2769-03

Efficacy of complete mesocolic excision combined with intraoperative arterial infusion chemotherapy with raltitrexed in treatment of advanced colorectal cancer. HU Zhi-wei, LAI Jia-jun. Department of Gastrointestinal Surgery, Yue Bei People's Hospital, Shaoguan 512000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To study the effect of complete mesocolic excision (CME) combined with intraoperative arterial infusion chemotherapy with raltitrexed in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** A total of 108 patients with advanced colorectal cancer in our hospital from March 2013 to January 2014 were randomly divided into two groups: observation group ($n=56$) and control group ($n=52$). The observation group underwent CME combined with pemetrexed for artery infusion chemotherapy during operation. The control group received traditional radical resection of colon cancer, and underwent regional lymph node dissection. After surgery, all patients were using FOLFOX4 chemotherapy for 8 courses. **Results** The complication rates of the observation group and the control group showed no significant difference: postoperative abdominal and pelvic infection (8.92% vs 7.69%), wound infection (16.07% vs 19.13%), anastomotic leak (1.78% vs 1.92%), intra-abdominal hemorrhage (7.14% vs 5.76%), adhesive ileus (12.5% vs 9.61%), $P > 0.05$. The 1-year cumulative survival rate (92.85%), 3-year cumulative survival rate (61.5%) of observation group were significantly better than 86.5%, 61.5% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** CME combined with intraoperative arterial infusion chemotherapy with raltitrexed in the treatment of advanced rectal cancer is safely effective, and it can significantly improve the prognosis of patients.

【Key words】 Advanced colon cancer; Complete mesocolic excision (CME); Arterial infusion chemotherapy; Raltitrexed; Efficacy

结肠癌是我国最为常见的恶性肿瘤之一, 其发病率正逐年升高。手术治疗目前是治疗结肠癌的主要手段, 但近年来结肠癌手术患者的预后却没有明显提高。得益于全直肠系膜切除术的推广, 直肠癌患者手术的预后有了较大提高, 因此完整结肠系膜切除目前备受临床关注^[1]。2009年Hohenberger等^[2]首先提出了完整结肠系膜切除术(complete mesocolic excision, CME)的概念。其要求是, 直视下通过连续锐性分离将脏层筋膜层与壁层分离开。从而完整切除包括脏层筋膜层在内的整个结肠系膜。同时要求在动脉起始部结扎

离断血管并清扫动脉根部淋巴结。近年来该理念得到了大量的临床研究证实。雷替曲塞作为新一代高选择性抗代谢药, 替代5-FU联合奥沙利铂^[3]用于结直肠癌及胃癌的化疗, 其疗效与安全性已被初步证实。在此基础上本研究拟对进展期结肠癌患者行完整结肠系膜切除术, 联合术中超选择肿瘤供血动脉灌注雷替曲塞化疗, 对其安全性及近远期疗效进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年3月至2014年1月粤北人民医院胃肠外科收治的108例

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(编号: A2015583); 2015年广东省韶关市卫生计生科研项目(编号: Y15052)

通讯作者: 胡志伟。E-mail: 112452186@qq.com

结肠癌患者为研究对象。结合分层因素,将 108 例患者按治疗方式分配到观察组或对照组,其中 56 例行 CME 联合雷替曲塞术中动脉灌注化疗作为观察组。52 例接受传统结肠癌根治术作为对照组,入选标准:(1)患者术前病理学检查均明确为结肠腺癌,(2)术前未做其他治疗,术前 CT 检查临床分期为 cT₃-4N₀-3M₀。

Karnofsky 评分 ≥ 95 分^[4]。(3)患者年龄分布为 18~70 岁,既往均无癌症治疗史。(4)入组前生化指标(包括血常规、肝肾功能)均正常。(5)入组患者均知情并已签署同意书。两组患者年龄、肿瘤大小、分化程度及病理分期等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	肿瘤直径 (cm, $\bar{x}\pm s$)	性别(例)		病理分化程度(例)			cTNM 分期(例)	
				男	女	高	中	低	II	III
观察组	56	57.6 \pm 1.3	3.7 \pm 1.2	29	27	9	20	27	24	32
对照组	52	60.1 \pm 1.5	3.2 \pm 1.41	27	25	7	17	28	21	31
χ^2 值		0.274	0.989	0.000	0.000	0.146	0.109	0.240	0.068	0.068
P 值		0.103	0.089	0.989	0.989	0.703	0.741	0.624	0.795	0.795

1.2 方法 对照组患者接受传统结肠癌根治术,手术方式严格遵守国家《结直肠癌诊疗规范》^[5]。观察组患者接受 CME 联合术中雷替曲塞动脉灌注化疗。其中 CME 具体操作要求为:直视下连续锐性分离将脏层筋膜层与壁层分离开。在动脉起始部结扎离断血管并清扫动脉根部淋巴结。肿瘤侵犯周围器官则行联合扩大切除。雷替曲塞术中动脉灌注化疗具体要求为:开腹后超选择距离肿瘤 5 cm 处供血动脉灌注化疗药物雷替曲塞 2 mg (回盲部及升结肠肿瘤超选择回结肠动脉;肝曲肿瘤及横结肠右半肿瘤超选择结肠中动脉右支。手术后所有患者均使用 FOLFOX4 化疗方案(奥沙利铂 85 mg/m² ivgtt d1; 亚叶酸钙 200 mg/m² ivgtt d1; 氟尿嘧啶 400 mg/m² ivgtt d1、d2; 氟尿嘧啶 600 mg/m² ivgtt (连续 22 h) d1、d2。每两周为一个疗程,共 8 个疗程。

1.3 疗效评价 按照美国癌症研究所化疗毒性分级标准 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria^[6],观察两组患者术后并发症的发生率:吻合口瘘、切口感染、腹腔内出血、腹膜炎及肠梗阻等。比较两组患者 1 年累计生存率、3 年累计生存率。术后每 3 个月随访 1 次连续随访 3 年。采用门诊及住院结合的方式进行。随访内容包括体格检查、肿瘤标记物[癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原(CA-199)]检测、胸部 X 线、腹部 CT 及肠镜等。

1.4 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后并发症比较 观察组及对照组患者均完成手术,术后均恢复顺利无严重药物不良反应。两组患者术后并发症发生率(吻合口瘘、切口感染情况、腹腔内出血、腹膜炎及肠梗阻等)差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者术后并发症比较[例(%)]

组别	例数	吻合口瘘	腹腔内出血	切口感染	肠梗阻	腹膜炎
观察组	56	1 (1.78)	4 (7.14)	9 (16.07)	7 (12.5)	5 (8.92)
对照组	52	1 (1.92)	3 (5.76)	10 (19.23)	5 (9.61)	4 (7.69)
t/χ^2 值		0.003	0.084	0.186	0.227	0.054
P 值		0.958	0.772	0.667	0.634	0.816

2.2 两组患者累计生存率比较 观察组患者的 1 年累计生存率为 92.85% (52/56),对照组为 8.446% (45/52);观察组 3 年累计生存率为 71.42% (40/56),对照组为 61.54 (32/52)。组间生存率比较差异有统计学意义($P=0.016$),见表 3。

表 3 两组患者累计生存率比较 [例(%)]

组别	例数	1 年累计生存	3 年累计生存
观察组	56	52 (92.85)	40 (71.42)
对照组	52	45 (86.54)	32 (61.54)
χ^2 值		0.177	0.187
P 值		0.027	0.016

3 讨论

张忠涛等^[7]认为结直肠癌规范化手术发展的趋势是理念的融合。从胚胎解剖学层面研究发现,CME 要求的锐性解剖层面 Toldt 筋膜与 TME 的直肠后间隙(Holy plane)在胚胎期就融合于同一平面。在此基础上提出了结直肠癌规范化手术治疗的基本原则:按照解剖层次锐性分离保证系膜完整切除,高位结扎主干血管根部并保证切除肠管范围。近年来 CME 作为一种新的术式,由于其安全性、根治性、可行性得到大量的临床研究证实,目前已被越来越多的国内外医师接受并推广。

尽管如此,结肠癌根治术后的复发率目前仍有约 40%,主要为局部复发及远处转移。局部复发多见于吻合口、瘤床、临近器官、盆腔等部位;远处转移以肝脏最常见^[8]。传统的全身化疗在肿瘤组织中的药物浓度往往不理想,导致化疗效果不佳。杜江等^[9]研究发现

术中肿瘤区域动脉灌注5-FU化疗可导致癌细胞核肿胀,线粒体、内质网和高尔基复合体扩张,癌组织Ki-67蛋白表达降低,并同时维持较高的抑癌浓度,从而降低了结肠癌患者的术后转移及复发率。5-FU是胸苷酸合成酶抑制剂,做为抗代谢类药物^[10]在体内需要转化为相应的核苷酸才能发挥作用,其在体内的半衰期较短,仅有20~30 min。雷替曲塞是新一代高选择性抗代谢药,作为水溶性胸苷酸合成酶抑制剂,该药在体内被细胞摄取后很快被叶酸基聚谷氨酸合成酶代谢为一系列多聚谷氨酸类化合物,这些代谢物具有强效的抵制胸苷酸合成酶作用,能够抑制细胞DNA合成,并且滞留在细胞内时间长从而细胞毒性作用时效长久^[11-12]。雷替曲塞作与奥沙利铂^[3,13]联合用于结直肠癌及胃癌的术后化疗其有效性及安全性已被初步证实。

本研究在CME的基础上创新性地引入肿瘤区域动脉灌注雷替曲塞化疗,CME联合肿瘤区域动脉灌注化疗能够有效降低肿瘤的局部复发率。雷替曲塞是新一代高选择性抗代谢药,采用雷替曲塞作为动脉灌注化疗药物相比5-Fu等传统化疗药物其细胞毒性作用时效长久,故能够更好地抑制肿瘤种植转移及局部复发。而通过既往的大量临床研究人们发现术中动脉灌注化疗并不会明显地提高术后并发症的发生率。本研究观察组与对照组患者出现吻合口瘘均为1例,其他严重并发症如切口感染情况、腹腔内出血、腹膜炎及肠梗阻等两组患者比较差异均无统计学意义($P>0.05$),故该术式手术的风险较传统手术没有明显的升高,该术式安全性得到初步证实。而在远期疗效观察中,观察组患者的1年累计生存率(92.85%)及3年累计生存率(71.42%)均要明显高于对照组,远期预后较好,该术式有效性得到初步验证。

综上所述,本研究证实完整结肠系膜切除术(CME)联合雷替曲塞术中动脉灌注化疗治疗进展期结肠癌,其术后并发症的发生率与传统手术治疗相比无明显差异,而3年累计生存率明显有所提高。该术式

安全性及有效性得到初步验证,但由于本研究开展时间较短,病例数量仍不够多,故仍需进一步实验及随访证实其远期疗效。

参考文献

- [1] Ostenfeld EB, Erichsen R, Iversen LH, et al. Survival of patients with colon rectal cancer and norhen denmark, 1998-2009 [J]. Clin Epidemiol, 2011, 3 suppl 1: 27-34.
- [2] Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome [J]. Colorectal Dis, 2009, 11(4): 354-364.
- [3] Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Unresectable chemo-refractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres—safety, efficacy and survival [J]. Radiology, 2008, 247(2): 507-515.
- [4] Laird JR, Yeo KK. The treatment of femoropopliteal in-stent restenosis: back to the future [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(1): 24-25.
- [5] 叶颖江, Hohenberger W, 王杉. 结肠癌完整结肠系膜切除规范化质量控制手术的趋势[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(66): 470-472.
- [6] Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, et al. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum [J]. Surgery, 1998, 124(4): 612-617.
- [7] 张忠涛, 杨盈赤. 从TME、TSME及CME看结直肠癌规范化外科治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(9): 728-730.
- [8] Sugimoto K, Kawai M, Takehara K, et al. T1 colorectal cancer with synchronous liver metastasis [J]. Case Rep Gastroenterol, 2013, 7(2): 266-271.
- [9] 杜江, 赵圆宇, 夏术森, 等. 结肠癌术中区域化疗5-FU浓度测定及其病理学意义[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(5): 523-527.
- [10] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [11] Jarmula A. Antifolate inhibitors of thymidylate synthase as anticancer drugs [J]. Mini Rev Med Chem, 2010, 10(13): 1211-1222.
- [12] Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis [J]. Cancer Manag Res, 2010, 2: 293-301.
- [13] Raymond E, Buguet-Fagot C, Djelloul S, et al. Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG337 in human colon breast and ovarian cancers [J]. Anticancer Drugs, 1997, 8(9): 876-885.

(收稿日期:2017-02-28)