

· 临床研究 ·

晚期直肠癌术前介入栓塞化疗与静脉途径新辅助化疗的对比研究

何建峰, 冉文华, 张 敬, 张 靖

(重庆市黔江中心医院普外科 409800)

摘要:目的 探讨术前介入栓塞化疗在晚期直肠癌治疗中的应用价值。方法 选择该院 2007 年 7 月至 2011 年 7 月收治的晚期直肠癌患者 57 例, 随机分为对照组 27 例, 行静脉途径新辅助化疗结合手术治疗。实验组 30 例, 行介入栓塞化疗结合手术治疗, 比较两组患者的疗效。结果 实验组消化道症状(53.3%), 肝、肾功能损害(13.3%), 神经毒性(20.0%), 骨髓抑制(23.3%), 手足综合征(0.0%) 的不良反应低于对照组(分别为 88.9%、51.9%、70.4%、66.7%、11.1%), $P < 0.05$; 实验组患者手术根治性切除率(90.0%)、保肛率(76.7%) 均高于对照组(分别为 59.3%、44.4%), $P < 0.05$ 。结论 晚期直肠癌术前介入栓塞化疗不良反应轻, 能明显提高手术根治性切除率及保肛率, 是一种安全有效的辅助化疗措施。

关键词: 直肠肿瘤; 化学栓塞, 治疗性; 外科手术; 手术根治性切除率; 保肛率

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.14.013

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)14-1380-03

Comparative study on preoperative interventional chemoembolization and intravenous neoadjuvant chemotherapy for treating advanced rectal carcinoma

He Jianfeng, Ran Wenhua, Zhang Jing, Zhang Jing

(Department of General Surgery, Qianjiang District Central Hospital, Chongqing 409800, China)

Abstract: **Objective** To analyze the application value of preoperative interventional chemoembolization for the treatment of advanced rectal carcinoma. **Methods** The clinical data in 57 cases of advanced rectal carcinoma in our hospital from July 2007 to July 2011 were selected and divided into the study group(30 cases) undergone operation after preoperative interventional chemoembolization and the control group(27 cases) undergone operation after intravenous neoadjuvant chemotherapy. The clinical effects were analyzed and compared between the two groups. **Results** The digestive tract symptoms, lesion of liver and renal functions, neurotoxicity, myelosuppression and handfoot syndrome were 53.3%, 13.3%, 20.0%, 23.3% and 0.0% in the study group and 88.9%, 51.9%, 70.4%, 66.7% and 11.1% in the control group, showing that the rates of adverse reactions in the study group was significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The rates of operative radical resection and the rates of sphincter-preserving were 90.0% and 76.7% in the study group, which were higher than 59.3% and 44.4% in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative interventional chemoembolization is a safe and effective neoadjuvant chemotherapy measure for treating advanced rectal carcinoma with less adverse reactions, which can obviously increase the rate of operative radical resection and the sphincter-preserving rate.

Key words: rectal neoplasms; chemoembolization, therapeutic; surgical procedures, operative; the rates of resection; the rates of sphincter-preserving operation

直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤。直肠癌的发病率逐年上升^[1]。近年来直肠癌的新辅助治疗越来越引起人们的重视^[2]。但目前国际上对直肠癌的新辅助治疗策略并未达成共识^[3]。目前广泛开展的新辅助化疗, 主要经静脉途径, 可使肿瘤缩小、恶性程度降低, 能一定程度上提高手术根治性切除率及保肛率, 但化疗不良反应重, 化疗有效率不高, 效果不尽如人意。因此, 如何提高晚期直肠癌的手术根治性切除率及保肛率, 是胃肠外科亟待解决的一大难题。本文旨在探讨术前经股动脉介入栓塞化疗在晚期直肠癌治疗中的价值。现将本院行

术前介入栓塞化疗结合手术治疗晚期直肠癌 30 例的疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2007 年 7 月至 2011 年 7 月收治的晚期直肠癌患者 57 例, 随机分为对照组 27 例, 行静脉途径新辅助化疗结合手术治疗。实验组 30 例, 行介入栓塞化疗结合手术治疗。纳入标准: 无严重基础疾病; 经纤维结肠镜及病理检查确诊; Dukes 分期为 B 期及以上; 无远处转移; 无肠梗阻; 经常规肠道准备后限期手术。两组间一般资料见表 1。

表 1 两组患者一般资料

组别	男/女 (n)	中位年龄 (岁)	肿瘤位置(n)		Dukes 分期(n)			病理类型(n)				
			低位	高位	B 期	C 期	D 期	黏液腺癌	低分化腺癌	中分化腺癌	高分化腺癌	印戒细胞癌
对照组	17/10	51	15	12	10	14	3	3	3	10	6	5
实验组	19/11	50	16*	14*	9*	16*	5*	4*	5*	9*	9*	3*

*: $P > 0.05$, 与对照组比较。

1.2 方法 实验组术前先行 Seldinger 法股动脉穿刺,在数字减影血管造影技术(digital subtraction angiography,DSA)下超选动脉。高位直肠癌选直肠上动脉,低位直肠癌加选双侧腔内动脉。药物用量为 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)0.75 g/m²、亚叶酸钙(Calcium leucovorin,LV)200 mg/m²、奥沙利铂(oxaliplatin,OXA)85 mg/m²。所有药物均经生理盐水稀释至 70~100 mL,注射时间为 20~30 min。药物注射完毕后,在超选肿瘤血管的前提下以超液化碘油作栓塞剂栓塞。术毕拔出导管,穿刺点压迫 15 min 后加压包扎,患肢制动 12 h,密切观察足背动脉搏动情况及腹痛情况,常规予以制酸、保肝、对症治疗。对照组第 1 天 OXA 85 mg/m² 静脉滴注,第 1~2 天 LV 200 mg/m²,在输注 5-FU 前 2 h 静脉滴注,第 1~2 天 5-FU 400 mg/m² 静脉注射,然后每天用 600 mg/m²,22 h 持续静脉滴注,第 1~2 天常规予以制酸、保肝、对症治疗。

1.3 手术治疗 所有病例均于化疗后(14±3.2)d 手术。术前常规肠道准备,采用气管插管全身麻醉,取截石位,左下腹旁正中切口。根据术中探查情况,能根治性切除则行 Dixon 或 Miles,不能根治性切除则仅行姑息性切除或左下腹造口术。术中均使用强生(上海)医疗器械有限公司 CDH33 管状吻合器(闭合高度 2.0 mm)吻合,术后经右侧锁骨下静脉肠外营养 3~5 d。

1.4 观察指标 化疗不良反应,包括消化道症状(恶心、呕吐、腹痛、腹泻),肝、肾功能损害,神经毒性,骨髓抑制(以白细胞降至 3.0×10⁹/L 为纳入标准),手足综合征;手术根治性切除率;保肛率;术后并发症发生率(主要指吻合口瘘)。

1.5 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,组间比较采用 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

两组化疗不良反应发生率和手术根治性切除率、保肛率、术后并发症发生率见表 2~3。

表 2 两组患者化疗不良反应比较[n(%)]

组别	n	消化道症状	肝、肾功能损害	神经毒性	骨髓抑制	手足综合征
对照组	27	24(88.9)	14(51.9)	19(70.4)	18(66.7)	3(11.1)
实验组	30	16(53.3)*	4(13.3)*	6(20.0)*	7(23.3)*	0(0.0)*

*: *P*<0.05,与对照组比较。

表 3 两组患者手术根治性切除率、保肛率、术后并发症发生率比较[n(%)]

组别	n	手术根治性切除	保肛	吻合口瘘
对照组	27	16(59.3)	12(44.4)	1(3.7)
实验组	30	27(90.0)*	23(76.7)*	1(3.3)

*: *P*<0.05,与对照组比较。

3 讨论

新辅助化疗指进展期恶性肿瘤术前进行的化疗。目的在于缩小肿瘤体积,减少周围组织的侵犯、粘连,促使肿瘤降期,提高手术切除率;杀灭血液循环中的游离癌细胞,预防远处转移;杀伤肉眼不可见的亚临床癌灶及微小的转移淋巴结,减少术后复发。传统的静脉途径新辅助化疗,经基础和临床证实,能一定程度提高晚期直肠癌手术根治性切除率及保肛率,但仍

然存在诸多问题。药物经静脉内灌注后,药物的分布是由局部血流量决定的,血流丰富的器官局部分布较多,导致靶器官药物浓度低,化疗有效率低。且因药物用量较大,化疗不良反应重,很多患者不能耐受,治疗依从性差^[4]。20 世纪 70 年代国内外兴起术中动脉插管,术后经导管给予化疗药物治疗恶性肿瘤的小高潮,后因技术原因逐渐减少了应用。进入 20 世纪 80 年代,随着影像监视设备的进步以及选择性及超选择性动脉插管技术的成熟,经动脉插管介入化疗已经成为治疗恶性肿瘤的重要手段^[5]。

本研究发现,实验组化疗不良反应发生率明显低于对照组(*P*<0.05),消除了患者对化疗的恐惧心理,依从性提高。实验组手术根治性切除率及保肛率明显高于对照组(*P*<0.05),是介入栓塞化疗优于静脉途径新辅助化疗的核心体现。介入栓塞导致血管闭塞,组织炎症水肿,吻合口瘘是外科医师最担心的问题。本研究发现,两组患者吻合口瘘的发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。作者认为介入栓塞化疗后手术时机的选择至关重要,以间隔 2 周为宜,此时侧支循环的形成保证了吻合口的血供。另外,因直肠壁较厚,血管栓塞后组织变硬、变脆,吻合器闭合高度应选择 2.0 mm 以上,这样能够避免器械对吻合口组织的过分挤压和牵拉,保证吻合口肠壁的厚度和血供。术后及时肠外营养,补充清蛋白,亦是预防吻合口瘘的重要方法。安全性方面,实验组 30 例中只有 1 例出现穿刺点出血,量不大,后经重新加压包扎后止血,所有病例均未出现误栓及消化道穿孔。

肿瘤主要是以动脉供血为主^[6]。经动脉介入化疗时,药物首先进入靶器官,药物分布不受血流分布的影响,由于靶器官的首过代谢和首过提取作用,癌灶及灶旁组织的药物浓度比静脉途径显著增高^[7]。经典的药代动力学理论认为,抗癌药具有以下特点:一定范围内抗癌药物的细胞杀伤作用呈浓度依赖性,即局部药物浓度增加 1 倍,杀死肿瘤细胞数量可增加 10~100 倍,在达到有效浓度后,作用时间愈长,疗效愈好^[8]。有研究证明,超选择动脉介入化疗,可使癌组织和癌旁淋巴组织药物浓度为全身化疗时的 19 倍和 23 倍,门静脉血中的药物浓度为全身化疗的 4~200 倍^[9]。因此,本研究认为,靶器官内高浓度的化疗药物的直接杀伤作用,是介入化疗的独特优势。顾晋等^[10]研究结果表明,术前介入化疗可通过上调癌细胞 p16 和 Rb 蛋白的表达,在 G1/S 限制点,抑制细胞进入 S 期,增强了肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

血管形成是实体瘤生长与转移的必要条件,抑制肿瘤血管的生长,可以抑制肿瘤细胞的扩增^[11]。本研究显示,在推注化疗药物后,在超选肿瘤血管的前提下以超液化碘油作栓塞剂直接栓塞肿瘤的供血动脉,阻断肿瘤血供,导致血管闭塞及肿瘤细胞坏死,亦加强了疗效。张伟等^[12]研究发现,术后病理检查显示癌细胞坏死较广泛,坏死多发于血管周围,组织有明显炎症反应,炎症细胞浸润。新辅助治疗后良好的病理反应能显著改善晚期直肠癌的预后^[13]。

直肠癌一旦得以确诊,就应考虑亚临床肝转移的可能^[14]。Hladkyi 等^[15]研究发现,术前介入栓塞化疗能明显降低直肠癌的转移率及复发率。动脉途径给药后,携带高浓度化疗药物的门静脉血流经肝脏能有效预防直肠癌肝转移,其后再次进入体循环,形成全身化疗,对肿瘤造成二次打击,加强了介入化疗的疗效。总之,晚期直肠癌术前介入栓塞化疗能降低化疗不良反应发生率,提高手术根治性切除率及保肛率,优于传统静脉新

辅助化疗,值得临床广泛推广。

参考文献:

- [1] 王乐乐. 直肠癌新辅助化疗方式及意义[D]. 长春:吉林大学,2011.
- [2] 闫洪江. 直肠癌新辅助治疗中与疗效判断相关的临床病理因素研究[D]. 济南:济南大学,2011.
- [3] Augestad KM, Lindsetmo RO, Stulberg J, et al. International preoperative rectal cancer management: staging, neoadjuvant treatment, and impact of multidisciplinary teams[J]. *World J Surg*, 2010, 34(11):2689-2700.
- [4] Hao SH, Liu FL. Chemoembolization of bilateral internal iliac arteries in Miles operation[J]. *Cent South Univ*, 2010, 31(3):353-407.
- [5] Wallace S, Carrasco CH, Charnsangavej C, et al. Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 13(3):153-160.
- [6] Mathias K, Hasse FM, Theophil B, et al. Diagnostic and therapeutic strategies in locally recurrent rectal cancer[J]. *Radiologe*, 2009, 32(2):60-67.
- [7] Pigliucci GM, Giudice-Andrea F, Venditti D, et al. Optimization of pre-, intra- and postoperative hyperthermic treatment in inoperable lower bowel and liver tumors[J]. *Oncology*, 2010, 50(5):390-392.
- [8] 金懋林. 消化道恶性肿瘤化学治疗[M]. 北京:北京大学医学出版社,2008.

(上接第 1379 页)

析^[11-12],对于弥漫性肺大疱、胸膜腔严重粘连、肺功能严重受损不能耐受手术者不宜行该手术治疗^[13]。另外,术中如出现大出血等情况时,应果断延长切口。预防气胸复发的关键是术中完全切除病变部位及合理处理好创面^[14]。

腹腔镜辅助小切口肺大疱切除术具有适应证广、操作较容易、创伤小等优点,值得临床进一步应用,尤其是在基层医院值得推广运用。

参考文献:

- [1] Passlick B, Bom C, Haussinger K, et al. Efficiency of video-assisted thoracic surgery for primary and secondary spontaneous pneumothorax[J]. *Ann Thorac Surg*, 1998, 65(2):324-327.
- [2] 吴在德,吴肇汉. 外科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2005.
- [3] 陈刚. 自发性气胸的病因学[J]. *临床肺科杂志*, 2008, 13(3):322-324.
- [4] 刘伦旭,周清华,陈桂枝,等. 青年自发性气胸血气胸的临床分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2001, 8(2):136-137.
- [5] 韩玉龙. 肺大疱 7 例误诊分析[J]. *临床医学*, 2001, 21(9):61-62.
- [6] 王伟,邬时国. 小切口开胸治疗肺大疱所致的自发性气胸[J]. *中国综合临床*, 2002, 18(6):551.

- [9] 顾晋,马朝来,王怡,等. 结直肠癌患者术前区域动脉灌注化疗对癌细胞增殖的影响[J]. *中国胃肠外科杂志*, 2000, 3(4):213-216.
- [10] 顾晋,陆欣欣,李沛,等. 术前区域动脉灌注化疗对人结肠癌细胞 p16 蛋白与 Rb 蛋白表达的影响及其临床意义[J]. *中华普通外科杂志*, 2001, 16(4):50-52.
- [11] Gupta S, Kobayashi S, Phongkitkarun S, et al. Effect of transcatheter hepatic arterial embolization on angiogenesis in an animal model[J]. *Invest Radiol*, 2006, 41(6):516-520.
- [12] 张伟,王子卫,程勇,等. 术前介入化疗联合手术治疗晚期大肠癌(附 36 例疗效分析)[J]. *消化外科*, 2006, 5(5):388-389.
- [13] de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(6):1590-1598.
- [14] Finlay IG, Meek D, Brunfon F, et al. Growth rate of hepatic metastasis in colorectal carcinoma[J]. *Br J Surg*, 1988, 75(7):641-644.
- [15] Hladkyi OV, Rodzaievs'kyi SO, Tur MO, et al. The intra-arterial chemotherapy of tumorous lesions of the stomach, rectum and liver[J]. *Lik Sprava*, 2011, (2):86-90.

(收稿日期:2011-12-22 修回日期:2012-02-04)

- [7] 鞠进,于戈,高国刚,等. 电视胸腔镜辅助胸部小切口肺大疱切除术 110 例[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2005, 12(4):86.
- [8] 陈满荫,何建行,杨运有,等. 改良胸后外侧小切口与传统开胸手术的肺功能对比[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2000, 16(5):45.
- [9] Abdala OA, Levy RR, Bibiloni RH, et al. Advantages of video assisted thoracic surgery in the treatment of spontaneous pneumothorax[J]. *Medicina (BAires)*, 2001, 61(2):157-160.
- [10] 李剑锋,王俊,宋言峥,等. 保留胸肌切口在胸外科的应用价值[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2000, 16(4):48-49.
- [11] 卢森,丁航宇,王朝敏,等. 微创腋下小切口治疗自发性气胸 32 例[J]. *中国临床医学*, 2004, 12(6):987-988.
- [12] 陈满荫,何建行,杨运有,等. 改良胸后外侧小切口与传统开胸手术的肺功能对比[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2000, 16(6):45.
- [13] Landreneau RJ, Mack M J, Keenan RJ, et al. Strategic planning for video-assisted thoracic surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 56(3):616-619.
- [14] 鞠进,王连华,于戈,等. 电视胸腔镜辅助小切口手术治疗肺大疱的临床研究[J]. *中国实用医学*, 2010, 5(9):23-25.

(收稿日期:2011-12-23 修回日期:2012-02-05)