新辅助化疗联合甘露醇灌肠对局部晚期直肠癌患者 R0 切除率影响

王一飞，武雪亮*，安永铸，王　韬，李　磊，郑亚男
（河北北方学院附属第一医院普通外科，河北张家口 075000）

摘要：目的 探究新辅助化疗联合甘露醇灌肠对局部晚期直肠癌（locally advanced rectal cancer，LARC）患者 R0 切除率的影响。**方法** 筛选 90 例 2015 年 6 月至 2019 年 6 月于河北北方医院附属第一医院入院治疗的 LARC 患者，将其分为对照组（新辅助化疗＋根治术）及干预组（新辅助化疗＋甘露醇灌肠＋根治术），观察并记录治疗前、手术前及手术后相关指标，行统计学分析。**结果** 干预组手术 R0 切除率明显高于对照组，而手术时间、术中出血量则明显低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；干预组患者吻合口出血占比、肿瘤复发率明显低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。**结论** 新辅助化疗联合甘露醇灌肠可增加 LARC 手术 R0 切除率，降低手术时间、减少术后并发症及肿瘤复发，利于患者预后，值得临床推广。

关键词：新辅助化疗；甘露醇灌肠；晚期直肠癌；R0 切除率
中图分类号：R735.37　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)06-0621-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.018

Effects of neoadjuvant chemotherapy combined with mannitol enema on R0 resection rate of locally advanced rectal cancer patients

WANG Yifei, WU Xueliang*, AN Yongzhu, WANG Tao, LI Lei, ZHENG Yanan
(*Department of General Surgery, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of neoadjuvant chemotherapy combined with mannitol enema on R0 resection rate of locally advanced rectal cancer(LARC). ***Methods*** A total of 90 patients with LARC admitted to the first affiliated hospital of Hebei north hospital from June 2015 to June 2019 were selected and divided into control group(neoadjuvant chemotherapy＋radical operation) and the intervention group(neoadjuvant chemotherapy＋mannitol enema＋radical operation). The relevant indicators before treatment, before operation and after operation were observed and recorded, and statistical analysis was performed. ***Results*** The R0 resection rate of the intervention group was significantly higher than that of the control group, while the operative time and intraoperative blood loss were significantly lower than those of the control group, and the differences were statistically significant($P<0.05$). The rate of anastomotic bleeding and tumor recurrence in the intervention group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant($P<0.05$). ***Conclusion*** Neoadjuvant chemotherapy combined with mannitol enema can increase the R0 resection rate of LARC, decrease the operation time, reduce the postoperative complications and tumor recurrence, which is beneficial to the prognosis of patients and worthy of clinical promotion.

Key words: neoadjuvant chemotherapy; mannitol enema; advanced rectal cancer; R0 resection rate

结直肠癌（colorectal cancer，CRC）是最常见的胃肠道恶性肿瘤之一，其中 33% ～ 50% 位于直肠。新辅助放化疗后全直肠系膜切除术（total mesorectal excision，TME）是局部晚期直肠癌（locally advanced rectal cancer，LARC）临床肿瘤分期 Ⅱ～Ⅲ期的标准治疗方法[1]。尽管通过优化局部治疗，其复发率低于 10%，但新辅助放化疗对总生存期的提高并不明显，仍有 25% ～ 30% 患者发生远处转移或局部肿瘤复发[2—3]，这可能与术前采取的肠道准备方式有

收稿日期：2022-3-15
作者简介：王一飞，主治医师，硕士，研究方向：消化道肿瘤的基础与临床。
通信作者：武雪亮，副主任医师，硕士生导师，研究方向：消化道肿瘤的基础与临床。
基金项目：河北省卫健委医学科学研究课题计划项目(20200520)；河北省张家口市科技局指导性计划项目(1621090D)

关[4]。传统术前准备包括使用抗菌药物、口服泻药（硫酸镁或复方聚乙二醇电解质散）及灌肠等，起到清洁肠道的作用，且部分可能会加重肠道水肿，从而增加肿瘤转移及手术切除的难度，进而影响 LARC 切除率[5—6]。所以选取适宜的肠道准备剂、放化疗药物及手术方案，对保证患者肿瘤 R0 切除率，延长患者生存期具有至关重要的作用[7]。本研究评估新辅助化疗后采用甘露醇术前准备，对 LARC 清除术的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2015 年 6 月至 2019 年 6 月于河北北方学院附属第一医院入院治疗的 LARC 患者 90 例，记录患者一般信息，临床分期通过直肠内超声、盆腔 MRI 及 CT 进行。纳入标准：①年龄≥ 18 岁。②肝、肾、骨髓功能正常。③经活检诊断为直肠腺癌，临床分期为Ⅱ期（T3-4，N0）或Ⅲ期（T0-4，N1-2），远端肿瘤边界距肛缘 12 cm 以内。排除标准：①存在远处转移。②既往有恶性肿瘤病史（5 年内）。③既往放化疗史。此研究经河北北方学院附属第一医院伦理委员会通过（K2015056），治疗前获得所有参与者的知情同意。

1.2 分组

将 90 例患者根据治疗方案和患者的意愿分为两组，每组 45 例。对照组：新辅助化疗＋根治术，干预组：新辅助化疗＋甘露醇灌肠 7 d ＋根治术。新辅助化疗方案：奥沙利铂（50 mg，J20150117，Sanofi-Aventis）130 mg/m^2，静脉滴注；卡培他滨（0.5 g，H20133365，江苏恒瑞医药股份有限公司）1 000 mg/m^2 口服 D 1 ～ 15，一日 2 次，每 3 周 1 次，进行 3 个周期，各组化疗药物使用量均按药品推荐剂量根据患者体表面积计算得出。

1.3 评价指标

主要指标：比较两组患者手术期指标，如下。手术时间、手术 R0 切除率、手术出血量及淋巴清扫情况，其中手术时间出自麻醉记录单，其余指标出自手术记录；住院时间：患者入院到出院时间。次要指标：比较两组患者术后并发症的发生率（术后并发症定义为术后 30 d 内发生的任何内科或外科并发症，通过术后的临床观察所得）；肿瘤复发情况：对患者预后进行随访，随访时间至 2023 年 6 月。

1.4 统计分析

使用 SPSS.20 进行统计分析。计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料采用 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验法分析差异性。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2 组患者治疗前年龄、性别、吸烟史、血清癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、血清糖类抗原（carbohydrate antigen，CA）199 水平、临床分期及距肛周距离差异均无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1、2。

表 1 两组一般资料比较［单位：n(%)］

Table 1 The comparison of baseline characteristic between two groups[unit: n(%)]

项目	对照组（n=45）	干预组（n=45）	t/χ^2值	P值
年龄/岁			0.403	0.525
＜70	22(48.9)	19(42.2)		
≥70	23(51.1)	26(57.8)		
性别			0.045	0.832
男	25(55.6)	24(53.3)		
女	20(44.4)	21(46.7)		
吸烟史			0.729	0.393
是	17(37.8)	21(46.7)		
否	28(62.2)	24(53.3)		

2.2 两组患者治疗情况比较

较对照组，干预组 R0 切除率明显增高，手术时间、术中出血量明显降低，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；干预组吻合口出血占比、肿瘤复发率明显低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3、4。

表 2 患者术前肿瘤相关指标比较

Table2 Comparison of preoperative tumor related indicators

项目	对照组（n=45）	干预组（n=45）	t/χ^2值	P值
CA199 /U·ml^{-1}	31.2±6.8	29.5±5.7	1.532	0.782
CEA /ng·ml^{-1}	9.1±2.9	9.3±2.3	2.112	0.406
肿瘤距肛周距离/cm			0.963	0.618
＜5	15（33.3）	11（24.4）		
5～10	9（20.0）	9（20.0）		
＞10	21（46.7）	25（55.6）		
肿瘤分期/n（%）			1.254	0.763
T2	3（6.7）	2（4.4）		
T3	24（53.3）	21（46.7）		
T4a	16（35.6）	18（40.0）		
T4b	2（4.4）	4（8.9）		
淋巴结转移/n（%）			0.868	0.905
N0	6（13.3）	9（20.0）		
N1	21（46.7）	20（44.4）		
N2	15（33.3）	13（28.9）		
N3	3（6.7）	3（6.7）		

表 3 患者手术及住院情况比较

Table 3 Comparison of operation and hospitalization of patients

观察指标	对照组（n=45）	干预组（n=45）	t/χ^2值	P值
手术R0切除率/n（%）	32（71.1）	36（80.0）	5.681	0.036
手术时间/min	78.26±5.9	60.6±5.3	6.665	0.021
术中出血量/ml	184.3±13.7	162.4±11.8	4.892	0.043
住院时间/d	14.5±1.8	13.8±1.4	1.472	0.655

表 4 患者并发症和随访情况比较［单位：n（%）］

Table 4 Comparison of complications and follow-up of patients［unit: n（%）］

观察指标	对照组（(n=45）	干预组（(n=45）	t/χ^2值	P值
吻合口出血	5（11.1）	2（4.4）	13.258	0.031
肠梗阻	6（13.3）	3（6.7）	3.681	0.052
伤口感染	4（8.9）	2（4.4）	2.189	0.080
肺部感染	4（8.9）	1（2.2）	2.781	0.071
吻合口瘘	1（2.2）	0（0）	1.092	0.111
肿瘤复发	8（17.8）	7（15.6）	15.682	0.026

3 讨论

直肠癌是一种常见的恶性胃肠道肿瘤，每年约有 23 000 例新发病例，其治疗方法在过去 20 年中发生了根本性的变化。通常采用 TME 作为手术切除的“金标准”，局部复发率可降至 10% 以下。近些年随着高清 4K 腔镜及 3D 腔镜的普及，手术越来越精细化，不但可以显著降低肿瘤细胞转移的风险，而且对神经丛的保护也有很大的优势，但先进的技术及设备为了尽可能清除肿瘤而扩大手术范围，也会严重影响患者生活质量，增加并发症的发生率。另一方面，部分中心为保留肛门滥用保肛手术，导致很多无法彻底清除肿瘤的患者局部复发率逐年增高，不利于生存率的提高。因此，对于 LARC 患者，如何改善肿瘤局部水肿状况、尤其是联合新辅助放疗患者的水肿情况，以降低手术难度、提高切除率及提高保肛率，也是一个待解决的难题。研究表明，在直肠癌Ⅱ／Ⅲ期的治疗上，术前联合新辅助放化疗的局部复发率优于单纯术后放化疗，但对总生存率无任何影响。

研究显示，648 例接受新辅助化疗治疗的患者 R0 切除率为 94.9%，5 年生存率和无病生存率分别为 74.4% 和 65.4%[8]。但另有研究报道，20% ～ 25% 的 LARC 患者存在不可切除因素[9—11]。此外，40% 没有接受新辅助化疗的患者及 48% 接受术后辅助化疗的患者，会因急性毒性损害、手术并发症（伤口并发症、肠括约肌异常及泌尿功能障碍）而终止治疗[12—13]。本研究结果显示，干预组手术时间、术中出血量、吻合口出血发生率及肿瘤复发率明显低于对照组，且 R0 切除率明显增高。甘露醇为多糖醇，临床多用作组织脱水剂，是一种良好的利尿剂，其可降低颅内压、眼内压，也被广泛用于术前肠道准备。直肠癌患者往往存在水肿等情况，应用甘露醇灌肠可增加肠内渗透压，帮助病灶处脱水，便于手术操作[4,14—15]。经放疗的直肠癌病灶水肿较前更严重，术前准备时常规肠道准备即可发生癌细胞脱落转移，影响预后；而通过脱水，更利于病灶完全切除，因此，经甘露醇灌肠后的干预组可提高 R0 切除率，并可减少术后并发症。

4 结论

综上所述，新辅助化疗联合甘露醇灌肠可增加局部晚期直肠癌 R0 切除率，减少术后并发症、手术难度及时间，使 LARC 患者在一定程度上受益。

参考文献：

[1] Graeven U, Liersch T, Fietkau R, *et al*. O-0028* preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase Ⅲ trial[J]. Ann Oncol, 2014, 25(suppl 2): 116.

[2] Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al*. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma[J]. Ann Surg, 2007, 246(5): 693-701.

[3] Gerard A. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European organization for research and treatment of cancer(EORTC)[J]. Cancer, 2015, 53(9): 1811-1818.

[4] 王一飞, 武雪亮, 胡晓峰, 等. 新辅助化疗联合甘露醇灌肠对局部晚期直肠癌治疗效果的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(21): 3327-3332.

[5] 吴志涛, 王英. 低位直肠癌3.0T磁共振成像结合水灌肠技术在保肛手术治疗价值的参考性研究[J]. 现代医用影像学, 2021, 30(1): 77-80.

[6] 李宪军, 孙继明, 杨双玲, 等. 芪参复肠方保留灌肠对腹腔镜直肠癌根治术后细胞免疫功能及肠黏膜损伤的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(11): 871-875.

[7] 何信佳. 青地合剂并地塞米松保留灌肠对直肠癌放疗减毒作用[J]. 青岛大学学报(医学版), 2020, 56(1): 95-97.

[8] Zaborowski A, Stakelum A, Winter DC. Systematic review of outcomes after total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. Br J Surg, 2019, 106(8): 104-109.

[9] Kanani A, Veen T, Søreide K. Neoadjuvant immunotherapy in primary and metastatic colorectal cancer[J]. Br J Surg, 2021, 108(12):1417-1425.

[10] Jeon SH, Lim YJ, Koh J, *et al*. A radiomic signature model to predict the chemoradiation-induced alteration in tumor-infiltrating $CD8^{+}$ cells in locally advanced rectal cancer[J]. Radiother Oncol, 2021, 162: 124-131.

[11] Agarwal JP, Sinha S, Goda JS, *et al.* Tumor radiomic features complement clinico-radiological factors in predicting long-term local control and laryngectomy free survival in locally advanced laryngo-pharyngeal cancers[J]. Br J Radiol, 2020, 93(1109): 20190857.

[12] Kong JC, Soucisse M, Michael M, *et al*. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and metaanalysis of oncological and operative outcomes[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(12):7476-7486..

[13] Zekri J, Imtiaz S. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery in patients with rectal cancer: meta-analysis of all patients in 4 landmark trials[J]. Radiother Oncol, 2015, 114(3): 413-414.

[14] 王琴, 孔伟丽, 吕康, 等. 甘露醇注射液联合丁苯酞注射液对急性脑梗死患者治疗效果、氧化应激反应的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(7): 96-99.

[15] 冯月兰, 董竟, 杜鹏程, 等. 不同玻璃体腔填充物对玻璃体切除术后甘露醇降眼压效果的影响[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(4): 289-293.

（编辑：沈 盈）