

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.30.012

直肠系膜切除术对直肠癌根治术后局部复发患者 MMPs、CEA、CA199 及生存率的影响 *

党长宁 于永铎 刘铁龙 王 永 苑汐子

(辽宁中医药大学附属第三医院(辽宁省肛肠医院) 痔瘘科 辽宁 沈阳 110000)

摘要 目的:探讨直肠系膜切除术对直肠癌根治术后局部复发患者血清基质金属蛋白酶、肿瘤标志物(CEA、CA199)及生存率的影响。**方法:**收集直肠原发癌位于直肠中下段的病例,行直肠癌根治术复发再入院患者 48 例(均为本院 2010 年 4 月-2014 年 3 月手术后的病例),按照手术方式的不同分为 2 组,分别 24 例。对照组采用姑息性手术治疗,研究组采用直肠系膜切除术治疗,采用 ELISA 法测定血清 MMP-2、MMP-9、CEA、CA199 水平,记录所有患者术后并发症状况,术后进行随访时间为 3 年,比较两组 1 年、3 年的生存率状况。**结果:**对照组在手术时间、出血量、住院时间上高于研究组, ($P<0.05$);对照组在肛门排气时间上低于研究组, ($P<0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗 2 周后 MMP-2、MMP-9 表达水平降低,治疗 2 周后血清 CEA、CA199 表达水平降低 ($P<0.05$);与对照组比较,研究组患者治疗 2 周后 MMP-2、MMP-9 表达水平较低,治疗 2 周后血清 CEA、CA199 表达水平较低 ($P<0.05$);两组患者治疗期间并发症无差异 ($P>0.05$);两组间术后 1 年生存率,无差异 ($P>0.05$);研究组术后 3 年生存率 (66.67%) 高于对照组 (37.50%), ($P<0.05$)。**结论:**直肠系膜切除术可提高直肠癌根治术后局部复发患者的长期生存率,降低血清 MMP-2、MMP-9、CEA、CA199 水平,安全性高,值得广泛推广。

关键词:直肠系膜切除术;直肠癌根治术后;局部复发;基质金属蛋白酶;肿瘤标志物;生存率

中图分类号:R735.37 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)30-5853-05

Effect of Mesorectal Excision in Treatment of Local Recurrence after Radical Resection of Rectal Cancer on Serum Levels of MMPs, CEA and CA199 and Survival Rate*

DANG Chang-ning, YU Yong-duo, LIU Tie-long, WANG Yong, YUAN Xi-zi

(Department of cryoprecipitate, the Third Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, 110000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of mesorectal excision in the treatment of Local recurrence after radical resection of rectal cancer on serum MMPs, CEA, CA199 and survival rate. **Methods:** 48 patients with Local recurrence after radical resection of rectal cancer, who were under operation in our hospital from 2010.4- 2014.3, were selected and randomly divided in 2 groups, respectively 24 cases. The control group was treated with palliative surgery, and the study group was treated with TME, levels of MMP-2, MMP-9, CEA and CA199 were detected by ELISA, postoperative complications were recorded, and all patients were followed up for 3 years, the survival rates of the patients were compared with 1 years and 3 years. **Results:** Compared with the control group, the operation time, blood loss and hospitalization time were lower in the study group ($P<0.05$), compared with before treatment, levels of MMP-2, MMP-9 in 2 groups decreased after 2 weeks treatment, levels of serum CEA, CA199 expression decreased ($P<0.05$), compared with the control group, levels of MMP-2 and MMP-9 in the study group were lower after 2 weeks treatment, levels of serum CEA and CA199 were lower ($P<0.05$), there was no difference in the complications between the two groups ($P>0.05$) and there was no difference in survival rate between the two groups after the operation in the last 1 years ($P>0.05$), but 3 year survival rate of the study group (66.67%) was higher than that of the control group (37.50%), ($P<0.05$). **Conclusion:** Mesorectal excision can improve the long-term survival rate of patients with local recurrence after radical resection of rectal cancer, reduce serum levels of MMP-2, MMP-9, CEA, CA199 with high safety, and it is worthy of extensive promotion.

Key words: Mesorectal excision; Radical resection of rectal cancer; Local recurrence; Matrix metalloproteinase; Tumor marker; Survival rate

Chinese Library Classification (CLC): R735.37 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)30-5853-05

* 基金项目:辽宁省科学技术研究基金项目(2014021083)

作者简介:党长宁(1976-),男,硕士,副主任医师,主要从事肛肠疾病的诊治工作

(收稿日期:2017-05-03 接受日期:2017-05-30)

前言

直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,随着肿瘤瘤体不断扩大,会存在便血、腹泻等症状,严重影响患者的生存质量,而且死亡率也相对较高^[1]。对于此,临床多主张外科手术治疗,大部分直肠癌患者,经过根治性手术治疗后,生活质量得到了一定程度的提高,然而术后局部复发也是导致手术失败的重要原因。据报道,约 30%-50% 患者死因是直肠癌局部复发,一旦出现复发及转移,5 年内生存率不足 5%^[2]。目前,直肠癌根治术后局部复发的治疗一直是外科医生亟待解决的难题,患者常伴随预后欠佳,复发后采取何种治疗方式十分重要。虽然辅助性放化疗降低直肠癌局部复发现象,但只能暂时缓解临床症状,具有一定的局限性。目前学者认为,再次手术是直肠癌根治术后局部复发的首选^[3]。随着操作技术的更新,临床控制肿瘤复发的手段较多,近年来,直肠癌 TME 术式得到逐渐的应用,显著提高术后生存状况,成为医务人员关注的重点^[4]。为进一步提高治疗效果,本次选用我院直肠癌根治术复发再入院患者 48 例,来探讨直肠系膜切除术对血清基质金属蛋白酶、肿瘤标志物及

生存率的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集直肠原发癌位于直肠中下段的病例,行直肠癌根治术复发再入院患者 48 例(均为本院 2010 年 4 月-2014 年 3 月手术后的病例),其中男性 31 例,女性 17 例;年龄在 37-64 岁;术后复发时间 6-12 个月;局部复发部位:吻合口处 29 例,盆腔会阴部 11 例,腹腔壁 8 例;病理组织学类型:浸润性腺癌 35 例,黏液性腺癌 8 例,未分化癌 5 例;Dukes 分期:A 期 10 例,B 期 21 例,C 期 17 例,既往手术方式:Dixon 手术方式 30 例,Miles 手术方式 18 例,均符合下列标准:① 参照 WHO 诊断标准,均符合直肠癌根治术后局部复发的相关标准^[5];② 本研究经我院医学伦理委员会批准,符合伦理道德,两组患者或家属均签署知情同意书。按照手术方式的不同分为 2 组,分别 24 例,两组患者在性别、年龄、复发时间、部位、组织学类型、Dukes 分期、手术方式上,具有可比性($P>0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者的临床资料
Table 1 The baseline of two groups

Indexes		Control group(n=24)	Study group(n=24)	χ^2/t	P
Sex	Male	16(66.67%)	15(62.50%)	0.091	0.763
	Female	8(33.33%)	9(37.50%)		
Average age (years)		48.56± 7.59	49.10± 7.82	0.243	0.809
Postoperative recurrence time (month)		9.12± 1.68	9.20± 1.71	0.163	0.871
Local recurrence site	Anastomotic stoma	14(58.33%)	15(62.50%)	0.625	0.731
	Pelvic perineal region	5(20.83%)	6(25.00%)		
	Abdominal wall	5(20.83%)	3(12.50%)		
Histopathological type	Invasive adenocarcinoma	18(75.00%)	17(70.83%)	0.229	0.892
	Mucinous adenocarcinoma	4(16.67%)	4(16.67%)		
	Undifferentiated carcinoma	2(8.33%)	3(12.50%)		
	A	4(16.67%)	6(25.00%)		
Dukes staging	B	11(45.83%)	10(41.67%)	0.506	0.776
	C	9(37.50%)	8(33.33%)		
Past surgical procedure	Dixon	14(58.33%)	16(66.67%)	0.356	0.551
	Miles	10(41.67%)	8(33.33%)		

1.2 方法

所有患者入院时行常规血、尿、肝肾测定,完善各项检查,均符合手术指征,并排除手术禁忌征,采用 CT、B 型超声,明确肿瘤局部复发的部位、大小及转移情况。对照组采用姑息性手术治疗,取头高足低截石位,术前做好常规准备,逐层进腹,拉钩充分暴露手术野,将有局部复发的肠段作有限切除,缝闭直肠远切端,并取乙状结肠作造口(hartmann 手术),如不可能,则

仅作乙状结肠造口术。研究组采用直肠系膜切除术治疗:参照《2015 直肠癌经肛门全直肠系膜切除术专家意见》^[6],在遵循全直肠系膜切除术(Total mesorectal excision, TME)原则下治疗,根据患者的肿瘤部位、大小和浸润期选择 Dixon 手术或者 Miles 手术,取头高足低截石位,做好术前常规准备,逐层进腹,拉钩充分暴露手术野,不暴露盆腔自主神经丛,距主动脉和脾动脉 1 cm 处结扎肠系膜下动静脉,完成淋巴清扫,在直视下作

钝性分离,保持直肠系膜(盆筋膜脏层包裹的直肠背侧脂肪、血管和淋巴结)的光滑完整性,肿瘤远端的直肠系膜切除 ≥ 5 cm。其中9例行腹会阴联合根治术(Mile术),15例行保留括约肌的低位前切除术(Dixon术)。术后广谱抗生素持续静脉滴注1周,预防切口感染。术后化疗:术后可行辅助化疗,根据术后TNM分期分别给予化疗方案为FOLFOX4,Xelox,FOLFIRI方案,部分患者可接受盆腔局部放疗。

1.3 观察指标

观察并记录所有患者手术时间、出血量、肛门排气时间及住院时间等指标,均由同一医生测定。

1.4 实验室指标测定

治疗前和治疗2周后晨起取肘静脉血3 mL,加入肝素抗凝后,4℃下3000 r/min离心10 min,分离上层血清,置于-20℃低温冰箱中保存,采样后4 h内完成检测,取得检测结果:①基质金属蛋白酶:采用酶联免疫吸附试验(Enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)测定血清基质金属蛋白酶-2(Matrix metalloproteinase-2,MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9,MMP-9)等表达水平,试剂盒均为上海乔羽生物科技有限公司出品,仪器为罗氏公司全自动化学发光分析仪和BT1126SM-3型自动酶标仪,严格参照说明书操作进行;②肿

瘤标志物指标,包括血清癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen,CEA)、糖链抗原19-9(Carbohydrate antigen 19-9,CA199)等表达水平,均采用ELISA法测定,CEA试剂盒为上海拜力生物科技有限公司出品,CA199试剂盒为上海双赢生物科技有限公司出品,严格参照说明书操作进行。

1.5 生存状况

记录所有患者手术后并发症状况,同时通过电话随访或门诊复查,术后随访时间为3年,比较两组患者术后1年、术后3年的生存率。

1.6 统计学方法

数据资料采用spss17.0软件分析,计量资料采用t检验,计数资料采用卡方检验,生存率采用Kaplan-Meier分析,以 $\alpha=0.05$ 为标准, $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者临床观察指标

由表2可见,对照组在手术时间、出血量、住院时间上,高于研究组($P<0.05$);对照组在肛门排气时间上,低于研究组($P<0.05$)。

表2 两组患者临床观察指标

Table 2 Comparison of clinical indexes in two groups($\bar{x}\pm s$,n=24)

Groups	n	Operation time(min)	Bleeding volume(mL)	Anal exhaust time(h)	Hospitalization(d)
Control group	24	178.63 $\pm$ 20.14	254.32 $\pm$ 36.82	29.53 $\pm$ 3.58	14.21 $\pm$ 3.59
Study group	24	159.34 $\pm$ 18.56	196.58 $\pm$ 24.10	38.52 $\pm$ 4.65	11.34 $\pm$ 3.26
t	-	3.450	6.428	7.505	2.899
P	-	0.001	0.000	0.000	0.006

2.2 两组患者基质金属蛋白酶

由表3可见,与治疗前比较,两组患者治疗2周后

MMP-2、MMP-9表达水平降低($P<0.05$);与对照组比较,研究组患者治疗2周后MMP-2、MMP-9表达水平较低($P<0.05$)。

表3 两组患者基质金属蛋白酶

Table 3 Comparison of Matrix metalloproteinase in two groups before and after the treatment($\bar{x}\pm s$,n=24)

Groups		MMP-2(mg/L)	MMP-9(mg/L)
Control group	Before treatment	235.69 $\pm$ 34.12	251.40 $\pm$ 29.63
	2 weeks after treatment	201.16 $\pm$ 28.69	212.30 $\pm$ 26.59
t	-	3.795	4.811
P	-	0.000	0.000
Study group	Before treatment	232.69 $\pm$ 35.40	249.86 $\pm$ 30.25
	2 weeks after treatment	167.82 $\pm$ 26.94 ¹⁾	186.53 $\pm$ 24.13 ¹⁾
t	-	7.144	8.018
P	-	0.000	0.000

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.3 两组患者肿瘤标志物指标

由表4可见,与治疗前比较,两组患者治疗2周后血清

CEA、CA199表达水平降低($P<0.05$);与对照组比较,研究组患者治疗2周后血清CEA、CA199表达水平较低($P<0.05$)。

表 4 两组患者肿瘤标志物指标
Table 4 Comparison of the tumor markers in two groups($\bar{x} \pm s$, n=24)

Groups		CEA($\mu\text{g/L}$)	CA199(U/mL)
Control group	Before treatment	18.15 $\pm$ 8.30	20.24 $\pm$ 7.63
	2 weeks after treatment	11.42 $\pm$ 5.36	12.61 $\pm$ 6.42
t	-	3.336	3.748
P	-	0.002	0.000
Study group	Before treatment	18.89 $\pm$ 7.95	20.96 $\pm$ 8.13
	2 weeks after treatment	6.41 $\pm$ 4.82 ¹⁾	7.10 $\pm$ 5.73 ¹⁾
t	-	6.576	6.867
P	-	0.000	0.000

Note: Compared with the control group, ¹⁾P<0.05.

2.4 两组患者生存状况

所有患者均顺利完成手术,住院期间无死亡病例。对照组术后并发症为吻合口瘘 2 例,造瘘口感染 1 例,研究组术后并发症为吻合口瘘 2 例,造瘘口感染和造瘘口旁疝各 1 例,均经

对症治疗治愈,无差异(P>0.05)。患者痊愈出院后进行 3 年随访,所有患者均得到回访,回访率 100%,两组间术后 1 年生存率,无差异(P>0.05);研究组术后 3 年生存率(66.67%)高于对照组(37.50%),(P<0.05)。

表 5 两组患者生存状况
Table 5 Comparison of survival rare in two groups(n,%)

Groups	n	One year after operation	Three years after operation
Control group	24	20(83.33%)	9(37.50%)
Study group	24	22(91.67%)	16(66.67%)
χ^2	-	0.762	4.090
P	-	0.383	0.043

3 讨论

随着生活压力的增大及生活结构的改变,越来越多的患者需要面对直肠癌高发等问题,逐渐引起临床的重视。本病初期不具特异性,恶性程度高,直肠癌根治术是主要的手术方式,然而每年直肠癌复发及死亡例数仍居高不下,此类患者的死亡与直肠癌局部复发及转移相关^[7,8]。直肠癌局部复发与直肠癌的病理特征有较显著的关系,另外,直肠癌局部复发及生存状况与肿瘤扩散速度呈正相关^[9]。手术方法和操作水平等因素以及直肠癌根治术中肠外淋巴结的清扫程度也会影响直肠癌患者的局部复发率,当直肠癌患者出现严重的淋巴结转移时,局部复发现象就越频繁^[10]。因此,手术治疗期间,需要有效的清扫肠外淋巴结,降低淋巴结的转移,从而减少局部复发率^[11]。

近年来,直肠癌根治手术的操作器材不断更新,吻合器的优越性被大多数患者接受,坚持保留肛门功能的基本治疗原则,既往根治术后往往治疗不彻底,为局部复发创造了条件^[12]。分析其原因^[13,14]:(1)根治术仅仅满足于切除直肠癌病变部位,往往忽略了可能存在肿瘤浸润的远近端肠道。(2)根治手术过于保守,坚持保肛原则,没有将肠系膜完整切除,没有彻底清扫肠外淋巴结,成为局部复发的重要原因之一。临床相关文献显示^[15],采用全直肠系膜切除术手术治疗的直肠癌患者,术后局

部复发率 5%-10%左右,没有采用全直肠系膜切除术原则手术的保肛手术者,局部复发率显著升高。因此,对于直肠癌局部复发患者,采用全直肠系膜切除术是直肠癌根治及预防复发的重要方法,如果患者全身情况能耐受,并无远处转移,根治性切除应首先参照全直肠系膜切除术原则,临床应用意义较大。

1982 年英国学者 Heald 等首先提出全直肠系膜切除术,可显著降低直肠癌局部复发率^[16]。直肠系膜是指盆筋膜脏层包裹的直肠背侧脂肪、血管和淋巴结,直肠癌远近端直肠系膜内残留了播散的肿瘤组织,这是全直肠系膜切除术能降低直肠癌局部复发的理论依据^[17,18]。因此,采用全直肠系膜切除术可更有效的清除病灶,减少肿瘤沿系膜血管内的扩散。直肠癌尤其是低位直肠癌,由于解剖位置的影响,施行 TME 术式需要一定经验,操作上有一定难度。直肠癌复发转移后,需要影像、内镜对患者复发部位行准确评估^[19]。

随着分子生物学研究的深入,多种蛋白因子与直肠癌根治术后局部复发的关系密切,这说明此类蛋白质对于直肠癌术后局部复发的治疗及预后有重要的意义^[20]。MMP-2、MMP-9 是 MMPs 家族中重要成员之一,MMPs 能够降解不同的细胞外基质成分,其所介导的细胞外基质的降解是肿瘤早期侵袭和转移的重要环节。CEA 和 CA199 是主要的术后随访肿瘤标志物指标,直肠癌根治术后定期检测血 CEA、CA199 对术后复发、转

移具有一定的预测性。与姑息手术治疗比较,经直肠系膜切除术治疗 2 周后 MMP-2、MMP-9 表达水平和血清 CEA、CA199 表达水平较低,且术后 3 年生存率高达 66.67%,对机体损伤小,安全性高。

综上所述,本次研究发现直肠系膜切除术可提高直肠癌根治术后局部复发患者的长期生存率,降低血清血清 MMP-2、MMP-9、CEA、CA199 水平,安全性高,值得广泛推广。然而本次研究时间、样本数有限,在以后的研究中可以扩大样本量,进行更深层次的研究,来探讨直肠系膜切除术对直肠癌根治术后局部复发患者的治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Fleshman J W, Lichliter W E. Rectal Cancer [J]. Clinics in Colon & Rectal Surgery, 2015, 28(01): 3-4
- [2] Wang Q X, Li S H, Zhang X, et al. Identification of locally advanced rectal cancer with low risk of local recurrence [J]. Plos One, 2015, 10 (1): e0117141
- [3] 徐达,邢宝才.结直肠癌肝转移外科治疗策略[J].中国肿瘤临床,2015, 42(17): 845-849
Xu Da, Xing Bao-cai. Surgical treatment strategy for liver metastasis of colorectal cancer [J]. Chinese Journal of oncology, 2015, 42(17): 845-849
- [4] 顾晋.结直肠癌规范化外科治疗的问题与对策[J].中华消化外科杂志, 2015, 14(6): 441-444
Gu Jin. Problems and Countermeasures of standardized surgical treatment for colorectal cancer [J]. Chinese Journal of digestive surgery, 2015, 14(6): 441-444
- [5] 张斌,汪昱.延期手术对新辅助治疗后直肠癌局部复发影响的临床研究[J].中国现代普通外科进展, 2016, 19(10): 789-792
Zhang Bin, Wang Yu. Clinical study of delayed surgery for local recurrence of rectal cancer after neoadjuvant therapy [J]. Progress of modern general surgery in China, 2016, 19(10): 789-792
- [6] 叶颖江,申占龙,郑民华,等.直肠癌经肛门全直肠系膜切除术专家意见[J].中华胃肠外科杂志, 2015, 18(5): 411-412
Ye Ying-jiang, Shen Zhan-long, Zheng Min-hua, et al. Expert opinions on transanal total mesorectal excision (TME) for rectal cancer [J]. Chinese Journal of gastrointestinal surgery, 2015, 18(5): 411-412
- [7] Alberda W J, Verhoef C, Nuytens J J, et al. The treatment of locally recurrent rectal cancer[J]. Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde, 2015, 159: A8199
- [8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局.中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(10): 783-799
People's Republic of China health and Family Planning Commission of medical affairs authority. Chinese standard for diagnosis and treatment of colorectal cancer (2015 Edition) [J]. Chinese Journal of digestive surgery, 2015, 14(10): 783-799
- [9] Habermehl D, Wagner M, Ellerbrock M, et al. Reirradiation Using Carbon Ions in Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer at HIT: First Results[J]. Annals of Surgical Oncology, 2015, 22(6): 2068
- [10] Warrier S K, Heriot A G, Lynch A C. Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer: Tips, Tricks, and Pitfalls[J]. Clinics in Colon & Rectal Surgery, 2016, 29(2): 114
- [11] 兰平,肖健,何晓生.直肠癌局部复发的治疗现状[J].中国普外基础与临床杂志, 2013, 20(11): 1205-1207
Lan Ping, Xiao Jian, He Xiao-sheng. Treatment of local recurrence of rectal cancer [J]. Chinese Journal of Clinical and General Surgery, 2013, 20 (11): 1205-1207
- [12] Fukino N, Kida K, Kuboi Y, et al. Report of a Successful Case of Combined Modality Therapy for a Patient with Local Recurrence of Rectal Cancer [J]. Gan to Kagaku Ryoho Cancer & Chemotherapy, 2016, 43(12): 2157
- [13] Yanagisawa K, Yoshioka S, Fukunaga M, et al. Laparoscopic Resection in a Case of Local Recurrence of Rectal Cancer [J]. Gan to Kagaku Ryoho Cancer & Chemotherapy, 2016, 43(12): 2465
- [14] Ohnuma S, Karasawa H, Watanabe K, et al. Mo1623 A Retrospective Study of 45 Patients Who Underwent Surgical Treatment for Local Recurrence of Rectal Cancer [J]. Gastroenterology, 2015, 148 (4): S-1153-S-1154
- [15] Hasegawa S, Nishikawa G, Hida K, et al. Laparoscopic pelvic sidewall dissection with combined resection of internal iliac vessels for local recurrence of rectal cancer[J]. Techniques in Coloproctology, 2015, 19(10): 659
- [16] Bonjer H J, Deijen C L, Abis G A, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer [J]. New England Journal of Medicine, 2015, 372(14): 1324
- [17] Arezzo A, Passera R, Scozzari G, et al. Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis [J]. International Journal of Colorectal Disease, 2015, 30(11): 1457-1472
- [18] Martin L A, Gross M E, Mone M C, et al. Routine endoscopic surveillance for local recurrence of rectal cancer is futile[J]. American Journal of Surgery, 2015, 210(6): 996-1002
- [19] Selvaggi F, Fucini C, Pellino G, et al. Outcome and prognostic factors of local recurrent rectal cancer: a pooled analysis of 150 patients[J]. Techniques in Coloproctology, 2015, 19(3): 1-10
- [20] Battersby N J, How P, Moran B, et al. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study[J]. Annals of surgery, 2016, 263(4): 751