

·论著·

直肠癌新辅助放化疗前切除术后近远期吻合口漏的临床特征及预后因素分析

秦启元^{1,2} 吴雅丽¹ 蔡永华¹ 邝颖仪¹ 何炎炯¹ 黄小艳^{1,2} 王辉^{1,2} 马腾辉^{1,2}¹中山大学附属第六医院结直肠外科,广州 510655;²广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室,广州 510655

通信作者:马腾辉,Email:matengh@mail.sysu.edu.cn

【摘要】目的 针对新辅助放化疗后的直肠癌患者,探讨前切除术后吻合口漏的临床特点,并分析其危险因素和预后情况。**方法** 本研究采用回顾性队列研究方法。检索中山大学附属第六医院结直肠癌数据库,纳入2010年9月至2018年12月期间,于结直肠外科接受新辅助长程放化疗及根治性前切除术的470例直肠癌患者临床资料,分析其术后吻合口漏的临床特征和治疗结果。本研究的主要观察指标是近远期吻合口漏发生率和严重程度[采用国际直肠癌研究组(ISREC)分级标准],次要观察指标是吻合口漏的预后相关指标,包括继发形成的慢性骶前窦道、吻合口狭窄及长期造口状态。术后每3~6个月进行体检、抽血、内镜及影像学复查,术后2年以上患者每年复查1次,未返院患者按期接受电话随访,随访截至2020年1月。采用单因素 χ^2 检验和多因素Logistic回归分析,筛选吻合口漏发生的独立危险因素及预后相关因素。**结果** 在470例患者中,男性331例(70.4%),年龄(53.5 ± 11.6)岁,肿瘤距肛缘距离 ≤ 5 cm者228例(48.5%),440例(93.6%)行预防性造口。中位随访28个月,各级吻合口漏见于129例(27.4%)患者,其中ISREC B~C级表现为吻合口漏67例(14.3%),中位诊断时间为术后70(2~515) d。前切除术后吻合口漏的临床症状以肛门骶尾疼痛(27.9%,36/129)、肛门流脓(25.6%,33/129)和直肠刺激征(17.8%,23/129)。65.1%(84/129)的缺损部位为吻合口后壁。治疗方式以经肛脓肿切开引流/置管冲洗(27.9%,36/129)和超声/CT引导下穿刺引流(17.1%,22/129)为主。12例患者因术后1年以上未复查影像学检查而无法评估慢性骶前窦道,评估结果显示:15.9%(73/458)的患者形成慢性骶前窦道,占吻合口漏患者的62.4%(73/117);吻合口狭窄的发生率为15.2%(69/454),其中49例继发于各级吻合口漏;12.6%(59/470)的患者因吻合口漏而被迫长期造口。单因素分析显示,男性、手术时间 >180 min、术中出血量 >150 ml和盆腔放射性损伤与本研究患者吻合口漏的发生有关(均 $P<0.05$);多因素分析显示,男性($OR=1.72$,95% CI:1.04~2.86, $P=0.036$)、术中出血量 >150 ml($OR=1.82$,95% CI:1.11~2.97, $P=0.017$)和盆腔放射性损伤($OR=4.90$,95% CI:3.09~7.76, $P<0.001$)是本研究患者术后发生吻合口漏的独立危险因素。对于存在吻合口漏患者,ISREC分级B~C级($OR=9.59$,95% CI:3.73~24.69, $P<0.001$)、年龄 ≤ 55 岁($OR=3.35$,95% CI:1.35~8.30, $P=0.009$)、肿瘤距肛缘距离 ≤ 5 cm($OR=3.33$,95% CI:1.25~8.92, $P=0.017$)和盆腔放射性损伤($OR=3.29$,95% CI:1.33~8.14, $P=0.010$)是其需要长期造口的独立危险因素。**结论** 直肠癌新辅助放化疗后开展保肛手术,术后吻合口漏常见且预后不良,患者长期造口比例高。盆腔放射性损伤是术后吻合口漏和长期造口的双重不利因素。围绕盆腔放射性损伤筛选高危人群,选择性开展保肛手术,有助于减少直肠癌术后吻合口漏,提高患者的生活质量。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助放化疗; 吻合口漏; 前切除术**基金项目:** 国家自然科学基金青年科学基金项目(81803163);中山大学临床医学研究5010计划项目(2017008)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200601-00330

收稿日期 2020-06-01 本文编辑 朱雯洁

引用本文:秦启元,吴雅丽,蔡永华,等.直肠癌新辅助放化疗前切除术后近远期吻合口漏的临床特征及预后因素分析[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(6):513-522. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200601-00330.



Clinical features and prognosis of anastomotic leak after anterior resection for rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy

Qin Qiyuan^{1,2}, Wu Yali¹, Cai Yonghua¹, Kuang Yingyi¹, He Yanjiong¹, Huang Xiaoyan^{1,2}, Wang Hui^{1,2}, Ma Tenghui^{1,2}

¹Department of Colorectal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China; ²Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

Corresponding author: Ma Tenghui, Email: matengh@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore clinical features and prognosis of anastomotic leak (AL) after anterior resection following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer patients. **Methods** A retrospective cohort study was performed. Data were retrieved from colorectal cancer database of the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University. The clinical data of 470 patients with rectal cancer who underwent anterior resection after neoadjuvant chemoradiotherapy at our department from September 2010 to December 2018 were enrolled. Clinical features and outcome of postoperative AL were analyzed. The primary outcomes were the short-term and long-term incidence and severity of AL (ISREC grading standard was adopted). The secondary outcomes were the prognostic indicators of AL, including the secondary chronic presacral sinus, anastomotic stenosis and persistent stoma. Patients received regular follow-up every 3-6 months after surgery, including physical examination, blood test, colonoscopy and image; those received follow-up once a year after postoperative 2-year; those who did not return to our hospital received telephone follow-up. Data of this study were retrieved up to January 2020. Univariate χ^2 test and multivariate logistic analysis were used to identify risk factors of AL and prognostic factors of persistent stoma. **Results** There were 331 males (70.4%) with the average age of (53.5 ± 11.6) years. Distance from tumor to anal verge ≤ 5 cm was found in 228 (48.5%) patients. The diverting stoma was performed in 440 (93.6%) patients. After a median follow-up of 28 months, AL was found in 129 (27.4%) patients, including 67 (14.3%) patients with clinical leak (ISREC grade B-C). The median time for diagnosis of AL was 70 days (2-515 days) after index surgery. Common symptoms included sacrococcygeal pain (27.9%, 36/129), purulent discharge through anus (25.6%, 33/129), and rectal irritation (17.8%, 23/129). Sixty five point one percent (84/129) of the defect site was at the posterior wall of the anastomosis. Transanal incision and drainage or lavage (27.9%, 36/129) and percutaneous drainage under ultrasound or CT (17.1%, 22/129) were the most common management. Chronic presacral sinus tract could not be evaluated in 12 patients because imaging was performed more than 1 year after the operation. Evaluation beyond 1 year showed that 73 of 458 eligible patients (15.9%) were found with chronic presacral sinus, accounting for 62.4% (73/117) of patients with AL; 69 of 454 (15.2%) were diagnosed with anastomotic stenosis, of whom 49 were secondary to AL; 59 of 470 (12.6%) had persistent stoma due to AL. Univariate analysis showed that male, operative duration > 180 minutes, intraoperative blood loss > 150 ml, and pelvic radiation injury were associated with AL (all $P < 0.05$). Multivariate analysis showed that male (OR=1.72, 95% CI: 1.04-2.86, $P=0.036$), intraoperative blood loss > 150 ml (OR=1.82, 95% CI: 1.11-2.97, $P=0.017$), and pelvic radiation injury (OR=4.90, 95% CI: 3.09-7.76, $P < 0.001$) were independent risk factors of AL after anterior resection. For patients with AL, clinical leak (ISREC grade B-C) (OR=9.59, 95% CI: 3.73-24.69, $P < 0.001$), age ≤ 55 years (OR=3.35, 95% CI: 1.35-8.30, $P=0.009$), distance from tumor to anal verge ≤ 5 cm (OR=3.33, 95% CI: 1.25-8.92, $P=0.017$), and pelvic radiation injury (OR=3.29, 95% CI: 1.33-8.14, $P=0.010$) were independent risk factors of persistent stoma. **Conclusions** AL after anterior resection following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer patients is common. Among patients with AL, the proportion of those needing persistent stoma is high. Pelvic radiation injury is significantly associated with occurrence of AL and subsequent persistent stoma. Sphincter-preserving surgery for rectal cancer should be selectively used based on the risk of pelvic radiation injury, which is beneficial to reduce the incidence of AL and improve the quality of life.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Anastomotic leak; Anterior resection

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81803163); Sun Yat-sen University Clinical Research 5010 Program (2017008)

吻合口漏始终是直肠癌术后的主要并发症之一,增加医疗经济负担,影响患者的生活质量^[1-3]。文献报道的直肠癌术后吻合口漏发生率差异较大,在 3%~20% 不等,这与吻合口漏的诊断标准、辅助治疗方式等因素有关^[4-5]。新辅助放化疗有助于肿瘤退缩,是实现根治性切除的重要保证,可以有效改善进展期直肠癌患者的肿瘤学预后^[6-7]。但新辅助放化疗对直肠癌手术的不利影响亦不可忽视。盆腔放疗引起组织水肿和迟发纤维化的病理改变十分明确,这为术后吻合口的愈合埋下了隐患^[8]。已有多项研究表明,术前放疗会增加术后吻合口漏的发生风险^[9-11]。但这些研究多是报道术后近期吻合口漏发生率,少有针对吻合口漏的临床特征、治疗方式、危险因素和预后的报道。本研究针对新辅助放化疗后的直肠癌患者,调查分析直肠前切除术后近期和远期吻合口漏的发生情况及治疗结果,展现各型吻合口漏的病程规律,探讨其临床特点和预后因素,为直肠癌精准外科治疗提供有价值的信息。

资料与方法

一、研究对象

采用回顾性队列研究方法。检索中山大学附属第六医院结直肠癌数据库。病例纳入标准:(1)病理确诊直肠腺癌;(2)接受根治性前切除术;(3)术前接受新辅助长程放化疗。排除标准:(1)家族腺瘤性息肉病;(2)结直肠多原发癌;(3)联合脏器切除。根据上述标准,2010年9月至2018年12月期间,中山大学附属第六医院结直肠外科收治的 470 例接受新辅助放化疗及根治性保肛手术的直肠癌患者被纳入本研究。全组男性 331 例,女性 139 例;年龄(53.5±11.6)岁,体质指数(22.5±2.9) kg/m²;新辅助治疗前肿瘤下缘距离肛门(5.4±2.1) cm。本组患者一般临床资料见表 1。本研究通过医院伦理委员会审批(审批号:2020ZSLYEC-039)。

二、治疗方案

1. 新辅助放化疗:放疗采用调强放疗技术,单次剂量 1.8~2.0 Gy,共 25~28 次;术前化疗 2~12 周期,方案包括氟尿嘧啶或卡培他滨单药方案,或者是 CapeOX(卡培他滨+奥沙利铂)或 FOLFOX(氟尿嘧啶+奥沙利铂)的联合化疗方案。

2. 手术:放疗后中位 8(3~29)周实施根治性前切除术,遵循全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)原则,手术入路包括腹腔镜经腹操

表 1 470 例接受新辅助放化疗及根治性保肛手术直肠癌患者的临床资料

临床资料	数据
性别[例(%)]	
男	331(70.4)
女	139(29.6)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.5±11.6
体质指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.5±2.9
肿瘤距肛缘距离[例(%)]	
≤5 cm	228(48.5)
>5 cm	242(51.5)
术后病理分期[例(%)]	
pT 分期	
pT ₀₋₂	274(58.3)
pT ₃₋₄	196(41.7)
pN 分期	
pN ⁺	89(18.9)
pN ₀	381(81.1)
放疗剂量[例(%)]	
45~50.4 Gy	448(95.3)
<45 Gy	22(4.7)
化疗方案[例(%)]	
卡培他滨或氟尿嘧啶单药	150(31.9)
CapeOX/FOLFOX	292(62.1)
其他	28(6.0)
放疗与手术间隔[例(%)]	
≤8 周	246(52.3)
>8 周	224(47.7)
手术方式[例(%)]	
经腹腔镜	411(87.4)
经腹腔镜+腹腔镜	35(7.4)
开腹或中转	24(5.1)
预防性造口[例(%)]	440(93.6)
吻合方式[例(%)]	
吻合器	396(84.3)
手工	74(15.7)
手术时间[例(%)]	
≤180 min	61(13.0)
>180 min	409(87.0)
术中出血量[例(%)]	
≤150 ml	363(77.2)
>150 ml	107(22.8)
盆腔放射性损伤[例(%)]	117(24.9)

注: CapeOX 为卡培他滨+奥沙利铂方案; FOLFOX 为氟尿嘧啶+奥沙利铂方案

作,开放经腹操作和腹腔镜结合经腹腔镜操作。肠系膜下动脉常规选择根部离断,肠系膜下静脉在胰腺下缘水平离断。术中根据吻合时肠管张力决定是否游离结肠脾曲。结肠直肠吻合或结肠肛管吻合采用吻合器端端吻合或手工缝合。常规进行机

械性肠道准备并留置腹腔引流管。选择性应用预防性肠造口,综合考虑吻合口高低、吻合满意度、合并症或营养不良等全身情况。

三、观察指标及评价标准

1. 术后吻合口漏发生情况及分级:为主要观察指标,包括术后随访期间发现的所有吻合口漏。依据国际直肠癌研究组(international study group of rectal cancer, ISREC)的定义,吻合口漏是指肠壁吻合口处的缺损而导致肠腔内外发生的异常交通,包括紧靠吻合口处的盆腔脓肿^[12]。

吻合口漏诊断:满足以下任何一项即可诊断^[12]:(1)术后反复腹痛、发热、腹膜炎体征,影像学检查提示吻合口漏或伴随腹膜炎等广泛病变;(2)脓性或粪性引流物自引流管、肛门、阴道或尿道流出,肛门指检触及吻合口缺损,盆腔CT、MRI或对比剂肠道造影检查提示吻合口漏或邻近盆腔脓肿;(3)手术探查发现吻合口裂开。

吻合口漏严重程度分级(ISREC)^[12]:A级,无临床症状,通常在造口回纳前经影像学检查发现,无需特殊处理,但可导致造口回纳的推迟;B级,存在发热、腹痛、引流液异常、肛门流脓等临床症状,需要包括抗生素、介入引导下盆腔置管引流、经肛切开置管引流等在内的积极干预,但无需再次开腹手术;C级,表现为腹膜炎、脓毒症等全身症状,需要再次开腹手术治疗。

吻合口漏分型:早发型漏定义为术后30 d内诊断,迟发型漏定义为术后>30 d诊断。本研究根据指检、手术或影像学检查发现的肠壁缺损部位,将漏口方位分为前壁、后壁、侧壁和全周。

2. 吻合口漏预后相关指标的评价标准:包括吻合口漏继发形成的慢性骶前窦道、吻合口狭窄及长期造口状态(不包括肿瘤复发引起的肠管狭窄或姑息造口)。(1)慢性骶前窦道:指距直肠癌根治术后1年以上经影像学检查确认的慢性骶前积液或脓肿^[13]。(2)吻合口狭窄:定义为术后发现的显著吻合口缩窄,包括不局限于吻合口的近端肠管狭窄,可导致造口回纳的推迟,或需要长期扩肛、内镜扩张或切开、手术切除或造口转流等积极干预,并满足以下任何一项即可诊断:指检无法通过;直径12 mm的纤维结肠镜无法通过;对比剂肠道造影(排粪造影或钡剂灌肠造影)提示管腔直径<10 mm且造影剂通过受阻^[14]。(3)长期造口:定义为预防性造口在根治术后1年内无法还纳,或根治术后新做造口并维

持1年以上。

盆腔放射性损伤以影像诊断为主,定义为新辅助放化疗后MRI或CT发现的盆腔小肠、乙状结肠或非肿瘤层面直肠的肠壁显著增厚,以及膀胱炎、盆腔肌肉水肿或骶前间隙增宽^[15-17]。

四、随访方法

患者术后每3~6个月进行体检、抽血、内镜及影像学复查,术后2年以上每年复查1次,检查结果由数据库专人前瞻性收集存档。未返院患者按期接受电话随访,记录生存状态、不适症状和当地检查结果。本研究随访截至2020年1月。

五、统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行统计学分析。正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;分类资料用[例(%)]表示,组间比较和单因素分析采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,并通过后退法的模型选择进行多因素logistic回归分析的指标筛选,报告风险比(OR)和95%置信区间(CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、术后吻合口漏的诊断与分级

本组患者中位随访时间为28(12~104)个月,在随访期间,共观察到129例(27.4%)吻合口漏,其中ISREC B~C级漏67例(14.3%)。中位诊断时间为术后70(2~515) d,术后30 d内出现的早发型漏仅占30.2%(39例),56例(43.4%)患者于术后3个月以上被诊断吻合口漏,其中44例为无症状的亚临床漏(ISREC A级)。与肿瘤距肛缘 ≤ 5 cm的直肠癌患者相比,肿瘤距肛缘>5 cm者前切除术后吻合口漏的无症状比例较高,诊断时间较晚。见表2和图1。

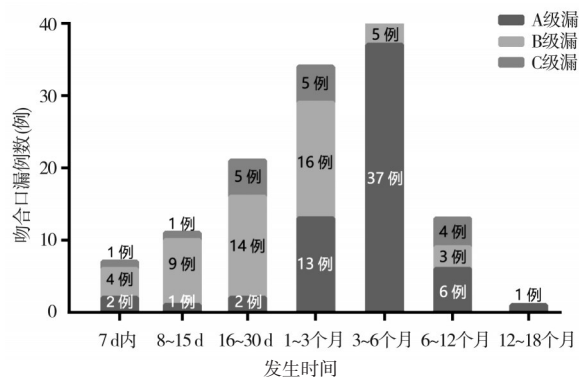


图1 本组129例直肠癌患者新辅助放化疗前切除术后吻合口漏的诊断时间分布

二、吻合口漏的临床特征与治疗

吻合口漏的临床表现复杂多样,以肛门骶尾疼痛(27.9%)、肛门流脓(25.6%)和直肠刺激征(17.8%)为主。吻合口后壁缺损部位占 65.1% (84/129)。治疗措施以经肛脓肿切开引流/置管冲洗(27.9%, 36/129)和超声/CT 引导下穿刺引流(17.1%, 22/129)为主,20 例(15.5%)患者接受了至少 2 次有创干预。见表 2。

三、吻合口漏的危险因素分析

单因素分析显示,男性($P=0.021$)、手术时间 >180 min($P=0.038$)、术中出血量 >150 ml($P=0.009$)和盆腔放射性损伤($P<0.001$)与本组患者吻合口漏的发生有关。后退法模型多因素分析显示,男性($P=0.036$)、术中出血量 >150 ml($P=0.017$)和盆腔放射性损伤($P<0.001$)是术后吻合口漏的独立危险因素,见表 3。

四、吻合口漏预后因素分析

12 例患者因术后 1 年以上未复查影像学检查而无法评估慢性骶前窦道,其余 458 例接受评估的患者中,有 73 例(15.9%)继发慢性骶前窦道,占吻合口漏患者的 62.4%(73/117)。16 例患者因术后未复查肠镜或行 Hartmann 术而无法评估吻合口狭窄,接受评估的 454 例患者中,69 例(15.2%)发生吻合口狭窄,其中 49 例继发于各级吻合口漏。共 96 例(20.4%)患者需要长期造口,12.6%(59/470)的患者因吻合口漏而被迫长期造口。其中 35 例为预防性造口无法还纳,24 例为新作造口。吻合口漏继发吻合口狭窄和长期造口的发生率均与干预治疗的次数有关(均 $P<0.05$),见表 4。

单因素分析结果显示,ISREC 分级 B~C 级($P<0.001$)、非后壁缺损($P=0.027$)、早发型漏($P=0.018$)、年龄 ≤ 55 岁($P=0.037$)和肿瘤距肛缘

表 2 129 例不同肿瘤位置的直肠癌患者新辅助放化疗前切除术后吻合口漏的特征[例(%)]

吻合口漏	例数	肿瘤位置		χ^2 值	P 值
		肿瘤距肛缘 ≤ 5 cm(64 例)	肿瘤距肛缘 > 5 cm(65 例)		
临床特征					
ISREC 分级				6.468	0.039
A 级	62(48.1)	24(37.5)	38(58.5)		
B 级	51(39.5)	32(50.0)	19(29.2)		
C 级	16(12.4)	8(12.5)	8(12.3)		
术后诊断时间(d)				12.154	0.002
<30	39(30.2)	24(37.5)	15(23.1)		
30~90	34(26.4)	22(34.4)	12(18.5)		
>90	56(43.4)	18(28.1)	38(58.5)		
漏口方位*				12.474	0.014
前壁	18(14.0)	12(18.8)	6(9.2)		
后壁	84(65.1)	37(57.8)	47(72.3)		
侧壁	16(12.4)	5(7.8)	11(16.9)		
全周	7(5.4)	7(10.9)	0		
不详	7(5.4)	3(4.7)	4(6.2)		
临床表现*				5.420	0.609
发热	12(9.3)	8(12.5)	4(6.2)		
腹痛腹胀	12(9.3)	6(9.4)	6(9.2)		
引流液异常	3(2.3)	2(3.1)	1(1.5)		
肛门流脓	33(25.6)	23(35.9)	10(15.4)		
肛门骶尾疼痛	36(27.9)	19(29.7)	17(26.2)		
直肠刺激征	23(17.8)	16(25.0)	7(10.8)		
阴道异常排液	3(2.3)	2(3.1)	1(1.5)		
拖出肠管坏死	3(2.3)	3(4.7)	0		
有创干预次数(次)				2.561	0.110
1	47(36.4)	31(48.4)	16(24.6)		
≥ 2	20(15.5)	9(14.0)	11(16.9)		

注:ISREC 为国际直肠癌研究组吻合口漏分级; *1 例患者可同时存在多种情况

表 3 470 例直肠癌患者新辅助放化疗前切除术后发生吻合口漏的危险因素分析

相关因素	例数	吻合口漏[例(%)]	单因素分析		多因素分析	
			χ^2 值	<i>P</i> 值	OR(95% CI)	<i>P</i> 值
性别			5.286	0.021		0.036
男	331	101(30.5)			1.72(1.04~2.86)	
女	139	28(20.1)			1.000	
年龄(岁)			0.267	0.605		0.088
≤55	235	67(28.5)			0.68(0.44~1.06)	
>55	235	62(26.4)			1.000	
肿瘤距肛缘距离(cm)			0.086	0.769		—
≤5	228	64(28.1)			—	
>5	242	65(26.9)			—	
放疗与手术间隔(周)			1.820	0.177		—
>8	224	68(30.4)			—	
≤8	246	61(24.8)			—	
预防性造口			0.272	0.602		—
有	440	122(27.7)			—	
无	30	7(23.3)			—	
手工吻合			0.583	0.445		—
有	74	23(31.1)			—	
无	396	106(26.8)			—	
手术时间(min)			4.301	0.038		—
>180	409	119(29.1)			—	
≤180	61	10(16.4)			—	
术中出血量(ml)			6.869	0.009		0.017
>150	107	40(37.4)			1.82(1.11~2.97)	
≤150	363	89(24.5)			1.000	
盆腔放射性损伤			51.04	<0.001		<0.001
有	117	62(53.0)			4.90(3.09~7.76)	
无	353	67(19.0)			1.000	

注：“—”表示无数据

≤5 cm($P=0.017$)与长期造口状态有关。多因素分析结果显示,年龄≤55岁($P=0.009$)、肿瘤距肛缘≤5 cm($P=0.017$)、ISREC 分级 B~C 级($P<0.001$)和盆腔放射性损伤($P=0.010$)是吻合口漏患者需要长期造口的独立危险因素,见表 5。

讨 论

对于局部进展期直肠癌(T₃₋₄/N+M₀),以放疗为基础的新辅助治疗联合全直肠系膜切除术是标准治疗模式^[18]。术前放疗可减少手术环周切缘及远切缘阳性率,降低局部复发风险,并通过促使肿瘤退缩提高保留肛门的概率。然而针对新辅助放化疗患者,直肠癌保肛手术能否带来更好的生活质量、如何避免术后吻合口漏的发生一直是临床医生关注的问题。

本研究中吻合口漏的发生率为 27.4%,ISREC 分级为 B~C 级的临床漏为 14.3%,术后 30 d 内二次手术的吻合口漏发生率为 1.5%,术后 30 d 以上的迟发型漏占比近 70%。与此类似的结果见于同样纳入长期随访数据的荷兰横断面研究;该研究纳入 998 例低位前切除术的患者,其中 48% 接受了术前短程放疗,27.5% 接受长程放化疗,74% 行预防性造口,中位随访 43 个月的吻合口漏发生率为 20%,术后 30 d 内需再手术的吻合口漏发生率为 4.3%,术后 30 d 以上诊断的吻合口漏占比 33%^[13]。

本研究中的患者全部接受长程放化疗,且低位直肠癌占比近 50%,这是导致术后吻合口漏高发的客观因素。而常规使用的预防性造口(93.6%),虽然潜在降低了吻合口漏的二次开腹手术率(3.4%),但并未减少总体吻合口漏的发生率,反而可能使得

表4 129例直肠癌患者新辅助放化疗前切除术后吻合口漏的预后情况[%(病例数/评估例数)]

组别	例数	慢性骶前窦道形成率	吻合口狭窄发生率	长期造口率
全组	129	62.4(73/117)	42.6(49/115)	45.7(59/129)
有利干预				
无	62	64.3(36/56)	29.6(16/54)	24.2(15/62)
单次	47	61.9(26/42)	54.8(23/42)	59.6(28/47)
多次	20	11/19	10/19	80.0(16/20)
χ^2 值		0.254	7.037	24.681
<i>P</i> 值		0.881	0.030	<0.001

表5 129例直肠癌患者新辅助放化疗前切除术后吻合口漏长期造口的危险因素分析

相关因素	例数	长期造口[例(%)]	单因素分析		多因素分析	
			χ^2 值	<i>P</i> 值	OR(95% CI)	<i>P</i> 值
性别			0.600	0.439		—
男	101	48(47.5)			—	
女	28	11(39.3)			—	
年龄(岁)			4.363	0.037		0.009
≤55	55	31(56.4)			3.35(1.35~8.30)	
>55	74	28(37.8)			1.000	
肿瘤距肛缘距离(cm)			5.657	0.017		0.017
≤5	64	36(56.3)			3.33(1.25~8.92)	
>5	65	23(35.4)			1.000	
放疗与手术间隔(周)			3.008	0.083		—
>8	68	36(52.9)			—	
≤8	61	23(37.7)			—	
预防性造口			—	0.124 ^a		—
有	122	58(47.5)			—	
无	7	1/7			—	
手工吻合			1.312	0.252		0.100
有	23	13(56.5)			0.35(0.10~1.22)	
无	106	46(43.4)			1.000	
ISREC 分级			25.79	<0.001		<0.001
B~C 级	67	45(67.2)			9.59(3.73~24.69)	
A 级	62	14(22.6)			1.000	
漏口方位			4.888	0.027		0.069
后壁	81	31(38.3)			0.43(0.17~1.07)	
其他	48	28(58.3)			1.000	
术后诊断时间			5.624	0.018		—
早发型漏	39	24(61.5)			—	
迟发型漏	90	35(38.9)			—	
盆腔放射性损伤			3.985	0.046		0.010
有	62	34(54.8)			3.29(1.33~8.14)	
无	67	25(37.3)			1.000	

注：^aFisher确切概率法计算；“—”示无数据

部分吻合口漏的症状隐匿,导致诊断的滞后和治疗的推迟。这一推测也可在 Matthiessen 等^[19]开展的随机对照研究中寻得依据;该研究将 234 例接受前切除术的直肠癌患者随机分配至预防性造口组或无造口组,术后 30 d 内有症状的吻合口漏发生率为

19.2%,预防性造口组的总体吻合口漏率和急诊再手术率均较低,然而经过中位 42 个月的长期随访,两组患者的长期造口率相近。此外,Shin 等^[20]回顾性分析 1 838 例未行预防性造口的直肠癌保肛手术患者,发现术后 3 周以上诊断的吻合口漏率仅

为 1.3%, 且术前放化疗与低位吻合是重要危险因素。国内黄胜辉等^[21]报道迟发型吻合口漏多见于新辅助放化疗及预防性造口患者, 且占预防性造口患者吻合口漏的 70%。由此可见, 转流性造口缓解了吻合口漏的症状, 但也为早期诊断增加了难度。

本研究中吻合口漏的诊断均基于临床症状、体征和影像学检查。吻合口后壁是最常见的缺损部位(65.1%), 这与肿瘤部位或吻合高度无关。与既往研究报道类似^[14], 吻合口后壁漏迁延不愈为慢性骶前窦道的比例较高(70.1%), 后壁张力大、骶前空虚和引流不充分可能是潜在原因。吻合口前壁漏导致的长期造口比例高(72.2%), 且女性患者的前壁缺损几乎均合并直肠阴道瘘(85.7%)。对于放疗后的直肠阴道瘘, 手术修补效果通常不佳^[22-23]。

慢性骶前窦道在既往研究中关注较少, 本组病例 62.4% 的发病率较 Borstlap 等^[13]报道的结果(47.1%)更高, 且同样与是否干预治疗无关。慢性骶前脓肿可引起复杂瘘、梗阻性肾病或坏死性筋膜炎^[24-25]; 其作为持续感染病灶为患者的病情带来长期不确定性, 甚至干扰肿瘤复发的鉴别诊断^[26]。造口转流、穿刺引流或清创手术的治疗效果尚不明确, 其致病因素和临床决策有待长期随访和进一步研究。

吻合口狭窄是直肠癌低位前切除术后常见但缺乏明确定义的并发症, 可继发于吻合口漏、肠管缺血、肿瘤复发或放射性纤维化等^[27]。吻合口狭窄缺乏特异性的临床症状, 主要以排便困难、排便急迫、排便不尽感、里急后重、排便失禁等功能障碍表现为主, 严重时可导致左半结肠梗阻^[28]。而肠造口的存在亦可引起远端结肠废用性的功能缩窄, 或掩盖纤维瘢痕狭窄的实际严重程度。本研究以直径 12 mm 的纤维结肠镜无法通过作为诊断吻合口狭窄的主要标准, 并综合考虑直肠指检和肠道造影提示的显著狭窄。吻合口漏仍然是本组病例发生吻合口狭窄的主要原因(49/69, 71.0%), 且两者叠加可致多数患者被迫长期维持造口状态(36/49, 73.5%)。

直肠癌前切除术是以恢复肠道连续性为功能目的而开展的手术, 但在本研究纳入的新辅助放化疗患者中, 超过 20% 的患者因为各种原因而长期造口。吻合口漏患者的长期造口比例更为突出

(45.7%), 且与针对吻合口漏的干预次数有关, 提示吻合口漏的长期预后主要受其严重程度影响, 而与干预措施无关, 这在多因素分析中进一步得到验证。Dutch 试验的数据分析也发现, 吻合口漏是术后新作造口的最主要原因, 且新辅助放疗后发生吻合口漏的患者长期造口比例高达 51%^[29]。尽管多篇文献报道低位肿瘤或吻合是直肠癌术后吻合口漏的重要危险因素^[5]。但在本组全为新辅助放化疗后的病例中, 未见肿瘤距肛缘距离对吻合口漏发生率的显著影响, 但肿瘤距肛缘 ≤ 5 cm 的直肠癌术后吻合口漏导致长期造口的比例明显较高。肿瘤距肛缘 ≤ 5 cm 的吻合口漏引起的直肠肛门症状更加常见, 显著干扰患者的正常生活, 非手术治疗的效果欠佳。年龄 ≤ 55 岁的患者对生活质量的的要求相对较高, 对吻合口漏相关症状的主观体验更加敏感, 长期造口的需求反而更多。上述因素应当在术后随访和回纳预防性造口前充分考量, 对高危患者延期回纳造口、积极对症处理、充分沟通预后, 有助于减少对患者的负面影响^[30]。此外, 对于新辅助放化疗后的患者, 一味追求保留肛门并不一定能给患者带来更好的生活质量。Bloemen 等^[31]的调查显示, 直肠癌保肛术后发生严重并发症对患者生活质量的负面影响甚至超过了永久性造口。因此, 低位前切除术在新辅助放化疗后直肠癌中的应用需要谨慎评估, 对高危患者的识别和充分的医患沟通是优化临床决策的必要条件。

困难手术或术中不良事件可能会阻碍高质量的肠管吻合。男性患者的骨盆相对狭窄, 对直肠癌手术操作的技术要求更高, 而术前放疗引起的组织水肿和纤维化往往改变正常的解剖层次, 进一步增加手术难度^[32-35]。术中出血量亦可间接反映手术困难和术中不良事件的概率。放射性肠炎是盆腔放射性损伤最常见的表现之一, 其与直肠癌术后吻合口漏的相关性已有报道^[9, 16, 36]。本研究的结果提示, 放射性损伤不仅是发生术后吻合口漏的危险因素, 亦是决定吻合口漏长期预后的关键因素之一。因此有理由推测, 放疗后的直肠癌患者存在实际异质性, 并可以根据组织的放射性损伤程度区分危险人群。

本研究采用单中心回顾性分析, 观察偏倚难以避免, 识别的吻合口漏危险因素及长期造口相关因素有待前瞻性、多中心研究的进一步验证。随着医学技术的进步, 吻合口漏的诊断方法、治疗效果和

临床转归需要持续更新和长期随访。

综上,新辅助放化疗后的直肠癌患者接受前切除术,术后吻合口漏发生率高,相关治疗效果差,许多患者被迫长期造口。对放疗后需要手术干预的直肠癌患者,围绕盆腔放射性损伤筛选高危人群,选择性开展保肛手术,应当成为直肠癌精准外科治疗的重要考量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hammond J, Lim S, Wan Y, et al. The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes[J]. J Gastrointest Surg, 2014,18(6):1176-1185. DOI: 10.1007/s11605-014-2506-4.
- [2] Ashburn JH, Stocchi L, Kiran RP, et al. Consequences of anastomotic leak after restorative proctectomy for cancer: effect on long-term function and quality of life[J]. Dis Colon Rectum, 2013,56(3):275-280. DOI:10.1097/DCR.0b013e318277e8a5.
- [3] Koedam T, Bootsma BT, Deijen CL, et al. Oncological outcomes after anastomotic leakage after surgery for colon or rectal cancer: increased risk of local recurrence[J]. Ann Surg, 2020, In press. DOI:10.1097/SLA.0000000000003889.
- [4] Enker WE, Merchant N, Cohen AM, et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service[J]. Ann Surg, 1999,230(4):544-554. DOI:10.1097/00000658-199910000-00010.
- [5] McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks[J]. Br J Surg, 2015,102(5):462-479. DOI:10.1002/bjs.9697.
- [6] Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (1):CD006041. DOI:10.1002/14651858.CD006041.pub2.
- [7] Ferrari L, Fichera A. Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2015,3(4):277-288. DOI:10.1093/gastro/gov039.
- [8] Qin Q, Zhu Y, Wu P, et al. Radiation-induced injury on surgical margins: a clue to anastomotic leakage after rectal - cancer resection with neoadjuvant chemoradiotherapy?[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2019,7(2):98-106. DOI:10.1093/gastro/goy042.
- [9] Qin Q, Ma T, Deng Y, et al. Impact of preoperative radiotherapy on anastomotic leakage and stenosis after rectal cancer resection: post hoc analysis of a randomized controlled trial[J]. Dis Colon Rectum, 2016,59(10):934-942. DOI:10.1097/DCR.0000000000000665.
- [10] Park JS, Choi GS, Kim SH, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group [J]. Ann Surg, 2013,257(4):665-671. DOI:10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9.
- [11] Jestin P, Pahlman L, Gunnarsson U. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case - control study [J]. Colorectal Dis, 2008,10(7):715-721. DOI:10.1111/j.1463-1318.2007.01466.x.
- [12] Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer [J]. Surgery, 2010,147(3):339-351. DOI:10.1016/j.surg.2009.10.012.
- [13] Borstlap W, Westerduin E, Aukema TS, et al. Anastomotic leakage and chronic presacral sinus formation after low anterior resection: results from a large cross-sectional study [J]. Ann Surg, 2017,266(5):870-877. DOI:10.1097/SLA.0000000000002429.
- [14] 秦启元,马腾辉,蔡建,等. 经括约肌间切除术治疗新辅助放化疗后低位直肠癌的近远期并发症研究[J]. 中华外科杂志, 2018,56(12):892-899. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.12.004.
- [15] Algin O, Turkbey B, Ozmen E, et al. Magnetic resonance enterography findings of chronic radiation enteritis [J]. Cancer Imaging, 2011,11:189-194. DOI:10.1102/1470-7330.2011.0026.
- [16] Ma T, Zhong Q, Cao W, et al. Clinical anastomotic leakage after rectal cancer resection can be predicted by pelvic anatomic features on preoperative mri scans: a secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. Dis Colon Rectum, 2019,62(11):1326-1335. DOI:10.1097/DCR.0000000000001481.
- [17] Sugimura K, Carrington BM, Quivey JM, et al. Postirradiation changes in the pelvis: assessment with MR imaging [J]. Radiology, 1990,175(3):805-813. DOI:10.1148/radiology.175.3.2343132.
- [18] Qin Q, Wang L. Neoadjuvant therapy and subsequent treatment in rectal cancer: balance between oncological and functional outcomes[J]. J Anus Rectum Colon, 2018,2(2):47-58. DOI:10.23922/jarc.2017-049.
- [19] Mathiessen P, Hallböök O, Rutegård J, et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial [J]. Ann Surg, 2007,246(2):207-214. DOI:10.1097/SLA.0b013e3180603024.
- [20] Shin US, Kim CW, Yu CS, et al. Delayed anastomotic leakage following sphincter-preserving surgery for rectal cancer [J]. Int J Colorectal Dis, 2010,25(7):843-849. DOI:10.1007/s00384-010-0938-1.
- [21] 黄胜辉,池畔,林惠铭,等. 直肠癌保肛术后迟发型吻合口瘘的影响因素及临床特点[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016,19(4):390-395. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.009.
- [22] Ryoo SB, Oh HK, Ha HK, et al. Outcomes of surgical treatments for rectovaginal fistula and prognostic factors for successful closure: a single-center tertiary hospital experiences

- [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2019, 97(3): 149-156. DOI: 10.4174/ astr.2019.97.3.149.
- [23] Corte H, Maggiori L, Treton X, et al. Rectovaginal fistula: What is the optimal strategy? : an analysis of 79 patients undergoing 286 procedures[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(5): 855-861. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001461.
- [24] Sloothaak DA, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Treatment of chronic presacral sinus after low anterior resection[J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(6): 727-732. DOI: 10.1111/codi.12094.
- [25] Musters GD, Borstlap WA, Bemelman WA, et al. Intersphincteric completion proctectomy with omentoplasty for chronic presacral sinus after low anterior resection for rectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(2): 147-154. DOI: 10.1111/codi.13086.
- [26] van Koperen PJ, van der Zaag ES, Omluo JM, et al. The persisting presacral sinus after anastomotic leakage following anterior resection or restorative proctocolectomy [J]. *Colorectal Dis*, 2011, 13(1): 26-29. DOI: 10.1111/j. 1463-1318.2010.02377.x.
- [27] Davis B, Rivadeneira DE. Complications of colorectal anastomoses: leaks, strictures, and bleeding [J]. *Surg Clin North Am*, 2013, 93(1): 61-87. DOI: 10.1016/j.suc.2012.09.014.
- [28] 池畔, 陈致奋, 高源, 等. 直肠癌新辅助化疗后盆壁及肠管纤维化并低位肠梗阻的诊治[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(11): 1092-1097. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.11.007.
- [29] den Dulk M, Smit M, Peeters KC, et al. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(4): 297-303. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70047-5.
- [30] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组. 中国直肠癌手术吻合口漏诊断、预防及处理专家共识(2019版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(3): 201-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.03.001.
- [31] Bloemen JG, Visschers RG, Truin W, et al. Long-term quality of life in patients with rectal cancer: association with severe postoperative complications and presence of a stoma [J]. *Dis Colon Rectum*, 2009, 52(7): 1251-1258. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a74322.
- [32] Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(7): 933-939. DOI: 10.1002/bjs.9112.
- [33] Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31): 3773-3780. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6049.
- [34] Cheng YK, Qin QY, Huang XY, et al. Effect of interval between preoperative radiotherapy and surgery on clinical outcome and radiation proctitis in rectal cancer from FOWARC trial [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(3): 912-919. DOI: 10.1002/cam4.2755.
- [35] 马腾辉, 王辉, 汪建平. 慢性放射性肠损伤的手术难点与对策 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(8): 728-733. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200521-00296.
- [36] 孔杰, 甘从存, 徐士杰, 等. 中低位直肠癌全直肠系膜切除术后吻合口瘘的危险因素分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(2): 210-213. DOI: 10.7507/1007-9424.20160054.