

左结直肠癌自然腔道取标本根治术与传统腹腔镜辅助根治术的随机对照研究： 5 年随访结果

陈志正 丁志杰 王振发 许淑镇 张诗峰 袁思波 闫峰 刘国彦 邱兴峰
蔡建春

厦门大学附属中山医院胃肠外科 厦门大学医学院胃肠肿瘤研究所 厦门市胃肠肿瘤
重点实验室, 厦门 361004

通信作者: 蔡建春, Email: jianchunfh2@sina.com

【摘要】 目的 比较左结直肠癌腹腔镜辅助根治术应用蔡氏套管器经自然腔道取标本(NOSES)与传统腹腔镜辅助根治术(CLS)的长期疗效。方法 采用前瞻性随机对照研究的方法(中国临床试验注册号: ChiCTR-OOR-15007060)。纳入厦门大学附属中山医院胃肠外科 2015 年 9 月至 2017 年 8 月期间收治的 60 例左结直肠癌患者。病例纳入标准: (1) 术前病理学证实为左结直肠癌(肿瘤下缘距肛缘 ≥ 8 cm 的直肠癌、乙状结肠癌、降结肠癌和左半横结肠癌); (2) 术前腹盆腔 CT(或 MRI)示肿瘤最大径 < 4.5 cm; (3) 体质指数(BMI) < 30 kg/m²。排除同时性多原发癌或复发癌、有新辅助放化疗史以及术前辅助检查提示局部明显浸润,或有远处转移,或合并肠梗阻、肠穿孔等情况不适于行腹腔镜手术者。采用随机数字表法,依次将纳入的患者中 30 例应用蔡氏套管器(免辅助切口肛门套管器:专利号 ZL201410168748.2)完成 NOSES 手术(NOSES 组),另 30 例进行传统腹腔镜辅助手术(CLS 组),对两组患者的临床资料进行对比分析。主要观察指标为术后 5 年无病生存率(DFS)、总体生存率(OS)、总体复发率(OR)和局部复发率(LR)。结果 NOSES 组和 CLS 组患者均顺利完成手术,无中转手术者。术后随访平均 70(7~83)个月,NOSES 组与 CLS 组术后 5 年 OS 分别为 90.0% 和 83.3%($P=0.455$),5 年 DFS 分别为 90.0% 和 83.3%($P=0.455$),5 年 OR 分别为 6.6% 和 10.0%($P=0.625$),5 年 LR 均为 3.3%($P=0.990$),差异均无统计学意义。结论 与 CLS 相比,NOSES 具有相似的长期疗效,在临床上值得推广应用。

【关键词】 结直肠肿瘤; 腹腔镜手术; 经自然腔道取标本手术; 随机对照研究; 蔡氏套管器

基金项目: 福建省科技计划引导性项目(2015D008);福建省卫生系统中青年人才骨干培养项目(2015-ZQN-JC-42);厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20199171);厦门市医疗卫生重点项目(3502Z20204002)

中国临床试验注册号: ChiCTR-OOR-15007060

Comparison between laparoscopic-assisted natural orifice specimen extraction surgery and conventional laparoscopic surgery for left colorectal cancer: 5-year follow-up results of a randomized controlled study

Chen Zhizheng, Ding Zhijie, Wang Zhenfa, Xu Shuzhen, Zhang Shifeng, Yuan Sibao, Yan Feng, Liu Guoyan, Qiu Xingfeng, Cai Jianchun

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230406-00103

收稿日期 2023-04-06 本文编辑 卜建红

引用本文: 陈志正, 丁志杰, 王振发, 等. 左结直肠癌自然腔道取标本根治术与传统腹腔镜辅助根治术的随机对照研究: 5 年随访结果[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(8): 768-772. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230406-00103.



Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital, Xiamen University; Institute of Gastrointestinal Oncology, Medical College of Xiamen University; Xiamen Municipal Key Laboratory of Gastrointestinal Oncology, Xiamen 361004, China

Corresponding author: Cai Jianchun, Email: jianchunfh2@sina.com

【 Abstract 】 Objective To evaluate the long-term efficacy of laparoscopic-assisted natural orifice specimen extraction surgery (NOSES) colectomy using Cai tube for treating left-sided colorectal cancer. **Methods** This was a randomized controlled trial. Inclusion criteria were as follows: preoperative pathological diagnosis of left-sided colorectal adenocarcinoma (rectal, sigmoid colon, descending colon, or left transverse colon cancer with the caudad margin ≥ 8 cm from the anal margin); preoperative abdominal and pelvic computed tomography (or magnetic resonance imaging) showing maximum tumor diameter < 4.5 cm; and BMI < 30 kg/m². Patients with synchronous multiple primary cancers or recurrent cancers, a history of neoadjuvant chemoradiotherapy, preoperative evidence of significant local infiltration, distant metastasis, or complications such as intestinal obstruction and intestinal perforation, or who were not otherwise considered suitable for laparoscopic surgery were excluded. A random number table was used to randomize sequential patients to NOSES surgery using Cai tube (non-assisted incision anal sleeve: patent number ZL201410168748.2) (NOSES group) or traditional laparoscopic-assisted surgery (CLS group). Relevant clinical data of the two groups of patients were analyzed, the main outcomes being disease-free survival, overall survival, overall recurrence rate, and local recurrence rate 5 years after surgery. **Results** Patients in both study groups completed the surgery successfully with no requirement for additional surgery. After mean 70 (7 - 83) months postoperative follow-up, the 5-year overall postoperative survival in the NOSES and CLS groups was 90.0% and 83.3%, respectively ($P=0.455$); disease free survival was 90.0% and 83.3%, respectively ($P=0.455$); overall recurrence rate 6.6% and 10.0%, respectively ($P=0.625$); and local recurrence rate both were 3.3% ($P=0.990$), respectively. None of these differences was statistically significant. **Conclusions** NOSES and CLS have similar long-term efficacy, and NOSES deserves to be used in clinical practice.

【 Key words 】 Colorectal neoplasms; Laparoscopic surgery; Natural orifice specimen extraction surgery; Randomized clinical trial; Cai tube

Fund programs: Fujian Provincial Science and Technology Program (2015D008); Key Training Program for Young and Middle-aged Talents in Health System of Fujian Province(2015-ZQN-JC-42); Xiamen Medical And Health Guidance Project(3502Z20199171); Xiamen Medical And Health Key Project (3502Z20204002)

Chinese Clinical Trial Registry Number: ChiCTR-OOR-15007060

对于结直肠癌的外科治疗,传统腹腔镜手术(conventional laparoscopic surgery, CLS)虽然具有更短的住院时间和更好的美容效果,且在肿瘤学预后方面也早已被证明是安全可行的^[1-2];但由于需要额外的腹壁辅助切口来取出标本和重建消化道,因此成为患者术后疼痛以及可能出现切口感染、切口疝等并发症的根源,同时也存在影响美容的问题^[3-4]。随着微创理念的发展,经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)作为一项新技术进入了人们的视野^[5]。但这项技术在胃肠肿瘤手术中的应用,存在难以逾越的技术障碍。因此,腔镜辅助自然腔道取标本手术(natural orifice specimen extraction surgery, NOSES)应运而生。NOSES将自然腔道作为腔内吻合和标本取出途径的同时,能最大限度地发挥腹腔镜平台的优势。随着 NOSES 的发展,人们描述了各种各

样的 NOSES 技术,而其中经直肠和经阴道取出术是目前应用最广泛的^[6-9]。本团队既往报道,在结直肠癌根治性手术中,NOSES 在术后恢复及中短期疗效方面不劣于 CLS^[10-11]。然而,关于此类手术的长期疗效罕见报道。因此,本研究前瞻性对比分析了厦门大学附属中山医院胃肠外科于 2015 年 9 月至 2017 年 8 月期间,收治的行左结直肠癌腹腔镜辅助根治术应用蔡氏套管器经自然腔道取标本与传统腹腔镜辅助根治术后的长期疗效。本研究根据临床试验报告的统一标准(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)声明进行报道。

资料与方法

一、一般资料

本研究采用前瞻性随机对照研究的方法(中国临床试验注册号:ChiCTR-OOR-15007060)。

病例纳入标准:(1)术前病理学证实为左结直肠腺癌(肿瘤下缘距肛缘 ≥ 8 cm的直肠癌、乙状结肠癌、降结肠癌和左半横结肠癌);(2)术前腹盆腔CT(或MRI)示肿瘤最大径 < 4.5 cm;(3)体质指数(body mass index, BMI) < 30 kg/m²;(4)术前肛门功能良好。病例排除标准:(1)同时性多原发癌或复发癌;(2)有新辅助放化疗史;(3)术前辅助检查提示局部明显浸润,或有远处转移,或合并肠梗阻、肠穿孔等情况不适于行腹腔镜手术者。

根据上述标准,纳入厦门大学附属中山医院胃肠外科2015年9月至2017年8月期间收治的60例左结直肠腺癌患者,并通过随机数字表法进行分组,30例行NOSES(NOSES组),30例行CLS(CLS组),两组患者临床资料的比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表1。本研究经医院伦理委员会审批(审批号:2015.005)。患者及家属术前均签署手术知情同意书。

二、手术方法

所有手术均由同一位主刀医生施行。

1.NOSES组:手术步骤和蔡氏套管器(免辅助切口肛门套管器:专利号ZL201410168748.2)的实物图及其应用方法参照文献[10]。

2.CLS组:手术的解剖分离与NOSES组相同。腹腔镜下于肿瘤远端裸化处,采用直线切割闭合器闭合切断,于耻骨联合上方约2 cm处作一5 cm左右的辅助切口,经该切口提出近端肠管及其系膜,切断移除标本,近端安置抵钉座,腹腔镜下完成消化道重建。

三、观察指标

本文主要结局指标为患者术后5年的生存情况,包括总体生存率(overall survival, OS)、无病生存率(disease-free survival, DFS)、总体复发率(overall recurrence, OR)及局部复发率(local recurrence, LR)。

四、随访方法

术后由专人负责通过电话、门诊及登门拜访等方式对所有患者进行为期5年的随访,随访内容包括体格检查、血液学检测、影像学 and 结肠镜检查等以判断局部复发或远处转移情况。随访具体时间为术后1年内时,先于术后1个月随访1次,之后每3个月进行1次,1年后为6个月1次,直至失访或死亡。随访截止日期为2022年8月31日。

五、样本量估算

本研究为安全性研究,取术后最大疼痛评分为评价指标,根据文献报道和前期研究,假设NOSES组术后最大疼痛评分比CL组低2分,需要各入组27例($\beta=0.2$, power=80%, $\alpha=5\%$, 双侧 χ^2 检验),假设脱落率为10%,最后估算出每组样本量为30例^[8,11-14]。

六、统计学方法

根据意向性治疗的原则对研究数据进行评估。使用SPSS 20.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 t 检验;计数资料和等级资料用例(%)表示,采用双侧 χ^2 检验($\alpha=0.05$)。采用Kaplan-Meier法绘制

表1 自然腔道取标本手术(NOSES组)与传统腹腔镜手术(CLS组)患者基线资料的比较

| 组别 | 例数 | 年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$) | 男性 [例(%)] | 体质指数 (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$) | ASA分级 ^a [例(%)] | | | 无腹部手术史 [例(%)] | 肿瘤距肛缘距离 (cm, $\bar{x}\pm s$) | | |
|--------|----|----------------------------|----------------|---|---------------------------|----------------|--------|------------------|----------------------------------|----------|----------|
| | | | | | I | II | III | | | | |
| NOSES组 | 30 | 61.1 \pm 9.8 | 19(63.3) | 22.2 \pm 2.4 | 11(36.7) | 18(60.0) | 1(3.3) | 27(90.0) | 16.1 \pm 5.5 | | |
| CLS组 | 30 | 61.0 \pm 13.9 | 19(63.3) | 22.7 \pm 2.6 | 13(43.3) | 15(50.0) | 2(6.7) | 26(86.7) | 17.7 \pm 5.9 | | |
| 统计值 | | $t=0.038$ | $\chi^2<0.001$ | $t=0.749$ | | $\chi^2<0.001$ | | $\chi^2<0.001$ | $t=1.135$ | | |
| P值 | | 0.975 | >0.999 | 0.443 | | >0.999 | | >0.999 | 0.283 | | |
| 组别 | 例数 | 肿瘤部位[例(%)] | | | 肿瘤组织学分型[例(%)] | | | | pTNM分期 ^b [例(%)] | | |
| | | 中高位直肠 | 乙状结肠 | 降结肠及结肠脾曲 | 高分化 | 中分化 | 低分化 | 未分化 | I | II | III |
| NOSES组 | 30 | 15(50.0) | 13(43.3) | 2(6.7) | 2(6.7) | 27(90.0) | 1(3.3) | 0 | 5(16.7) | 14(46.7) | 11(36.7) |
| CLS组 | 30 | 12(40.0) | 17(56.7) | 1(3.3) | 1(3.3) | 28(93.3) | 0 | 1(3.3) | 5(16.7) | 9(30.0) | 16(53.3) |
| 统计值 | | | $\chi^2=1.209$ | | | $\chi^2<0.001$ | | | $\chi^2=2.537$ | | |
| P值 | | | 0.572 | | | >0.999 | | | 0.346 | | |

注:^aASA为美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists);^b采用《NCCN结直肠癌临床实践指南》推荐的术后pTNM分期标准

生存曲线,并采用 log-rank 法比较组间生存情况。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

所有患者均顺利完成手术,无中转手术者。两组患者平均随访 70 个月(7~83 个月),均无失访者。NOSES 组和 CLS 组的 5 年 OS 分别为 90.0% 和 83.3% ($P = 0.455$); 5 年 DFS 分别为 90.0% 和 83.3% ($P = 0.455$); 5 年 OR 分别为 6.6% 和 10.0% ($P = 0.625$); 5 年 LR 均为 3.3% ($P = 0.990$); 差异均无统计学意义。见图 1。

讨 论

本研究表明,NOSES 组与 CLS 组患者的长期预后相当。而且,本研究随访时间是同类报道中最长的。无腹部辅助切口是 NOSES 最重要的特征,与 CLS 相比,NOSES 还具有疼痛更轻、恢复更快、美容效果更好和切口相关并发症发生率更低等优点。本团队既往已发表了关于 NOSES 的中短期随访结果,NOSES 组的平均手术时间为 210.3 min,术后排气时间也明显缩短,术后疼痛明显减轻,患者对腹部美容效果满意度极高^[10-11]。如此效果得益于贯穿于整个围手术期的加速康复外科理念。2022 年,黄玉宝等^[15]将加速康复外科理念与 NOSES 联合应用于左半结肠癌腹腔镜手术中,两者优势互补,极大地增加了 NOSES 的优势。

本团队既往研究也对术前及术后腹腔肿瘤细胞检测及细菌培养结果进行了详细的分析,论证了将蔡氏套管器应用于 NOSES 在无菌无瘤操作上的安全性^[10];得出的结论与王锡山团队的研究结果一致^[16]。此外,国内外亦有多项研究比较了 NOSES 与 CLS 的短期及中长期手术效果,也证实了 NOSES 可降低疼痛评分、减少伤口并发症和更好的美容结果以及短期及中长期疗效可靠等优点^[8, 17-18]。

本研究术后长期随访结果分析显示,NOSES 与 CLS 两组 5 年 OS、DFS、OR 和 LR 比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),即两种术式长期疗效基本一致。这些都说明 NOSES 是安全可行的,且不会增加肿瘤复发及播散种植的风险。既往研究报道,术后腹腔肿瘤细胞残留与不良预后密切相关,肿瘤的浸润深度及淋巴结转移情况更是其独立危险因

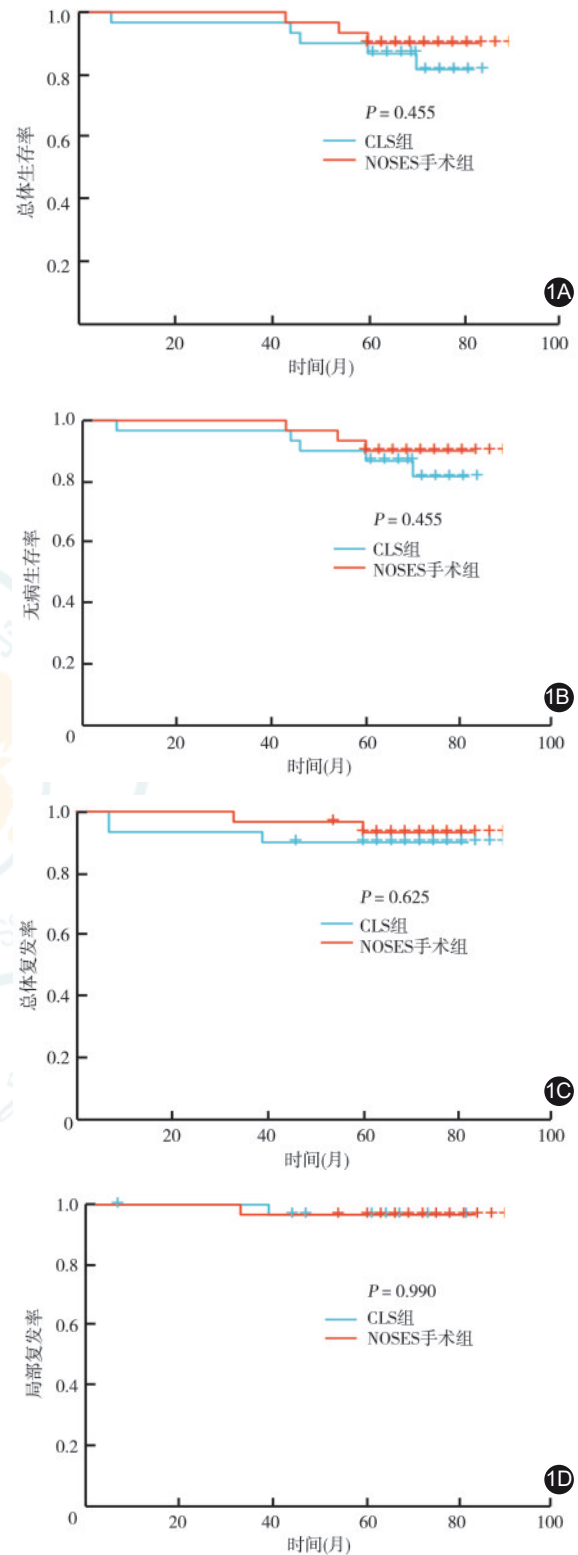


图1 腹腔镜辅助自然腔道取标本手术(NOSES)组与传统腹腔镜手术(CLS)组结直肠癌患者术后5年生存情况的比较 1A.5年总体生存率;1B.5年无病生存率;1C.5年总体复发率;1D.5年局部复发率

素^[19]。2020年,Salamanca等^[20]亦报道,结直肠癌患者术后腹腔灌洗液阳性率随着肿瘤分期的增高而

升高。结合本研究结果可以推测,术后不良的预后可能并非取决于何种术式。

综上,通过5年的随访,左结直肠腺癌的NOSES与CLS的长期疗效相当。我们认为,NOSES不仅在腹壁美观度、减轻术后疼痛、减少心理暗示以及术后恢复方面更具优势,而且更符合微创和加速康复外科的理念,值得进一步推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

致谢 感谢袁雁平等对患者随访做了大量的工作

作者贡献声明 陈志正参与实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析;许淑镇参与实施研究、采集数据、对文章的知识性内容作批评性审阅;丁志杰、张诗峰、袁思波、闫峰、王振发、刘国彦、邱兴烽参与实施研究、指导、支持性贡献;蔡建春参与酝酿和设计实验、实施研究、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析、获取研究经费、行政、技术或材料支持、指导、支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Bonjer HJ, Deijen CL, Haglind E. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer reply [J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(14): 1324-1332. DOI: 10.1056/NEJMc1505367.
- [2] Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 767-774. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70205-0.
- [3] Singh R, Omiccioli A, Hegge S, et al. Does the extraction-site location in laparoscopic colorectal surgery have an impact on incisional hernia rates? [J]. *Surg Endosc*, 2008, 22(12): 2596-2600. DOI: 10.1007/s00464-008-9845-8.
- [4] Romy S, Eisenring MC, Bettschart V, et al. Laparoscope use and surgical site infections in digestive surgery[J]. *Ann Surg*, 2008, 247(4): 627-632. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181638609.
- [5] Rolanda C, Lima Eo, Pêgo JM, et al. Third-generation cholecystectomy by natural orifices: transgastric and transvesical combined approach (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65(1): 111-117. DOI: 10.1016/j.gie.2006.07.050.
- [6] Leroy J, Costantino F, Cahill RA, et al. Laparoscopic resection with transanal specimen extraction for sigmoid diverticulitis[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(9): 1327-1334. DOI: 10.1002/bjs.7517.
- [7] Park JS, Kang H, Park SY, et al. Long-term outcomes after natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopy-assisted surgery for rectal cancer: a matched case-control study[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2018, 94(1): 26-35. DOI: 10.4174/astr.2018.94.1.26.
- [8] Wolthuis AM, Fieuws S, Van Den Bosch A, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic colectomy with or without natural-orifice specimen extraction[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(6): 630-637. DOI: 10.1002/bjs.9757.
- [9] 王振发,丁志杰,张诗峰,等. 腹腔镜辅助经自然腔道取标本左结直肠癌根治术关键技术的改进及效果分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2022, 37(10): 781-782. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20220104-00006.
- [10] 陈志正,许淑镇,丁志杰,等. 左结直肠癌自然腔道取标本根治术与传统腹腔镜手术的随机对照研究:3年随访结果[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(7): 604-611. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220129-00040.
- [11] 陈志正,丁志杰,张诗峰,等. 应用蔡氏套管器进行腹腔镜辅助经自然腔道取标本的左结直肠癌根治术随机对照研究预结果[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(12): 1422-1425. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.021.
- [12] 许淑镇,丁志杰,蔡建春,等. 基于倾向值匹配法对LA-NOSE左结直肠癌根治术近期疗效分析[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(20): 1578-1581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.20.007.
- [13] 张诗峰,丁志杰,蔡建春,等. 采用自制套管器经肛门取出标本的腹腔镜结直肠根治术的可行性研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(6): 577-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.06.015.
- [14] Cai JC, Hong XY. Laparoscopic-assisted natural orifice specimen extraction radical descending colectomy using a Cai tube[J]. *World J Surg*, 2016, 40(11): 2803-2807. DOI: 10.1007/s00268-016-3597-8.
- [15] 黄玉宝,陈志玉,周雄. ERAS理念下NOSES在左半结肠癌腹腔镜下根治术中的应用研究[J/CD]. *中华普外科手术学杂志:电子版*, 2022, 16(2): 210-213. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2022.02.025.
- [16] 胡茜玥,白峻阁,刘正,等. 经自然腔道取标本手术规范化"无菌无瘤"的操作要点及临床研究证据[J]. *结直肠肛门外科*, 2022, 28(5): 432-437. DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2022.05.002.
- [17] 徐朔,张宏. 基于倾向评分匹配的腹腔镜经自然腔道取标本手术与经辅助切口取标本手术治疗直肠癌的中长期疗效分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(8): 698-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210104-00010.
- [18] Thakkar S, Pancholi A, Carleton N. Natural orifice specimen extraction for colorectal cancer removal: the best of both worlds[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 94(3): 651-652. DOI: 10.1016/j.gie.2021.05.028.
- [19] Ouyang Q, Peng J, Xu S, et al. Comparison of NOSES and conventional laparoscopic surgery in colorectal cancer: bacteriological and oncological concerns[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(946): 946. DOI: 10.3389/fonc.2020.00946.
- [20] Salamanca I, Jaime M, Penco J, et al. Role of peritoneal cytology in patients with early stage colorectal cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 1325-1329. DOI: 10.1007/s12253-019-00706-0.