

# 经腹腔镜结直肠癌根治术后早期腹腔热灌注化疗的临床观察

张琳, 陈瑞云, 王志伟

青岛大学医学院第二附属医院胃肠外科, 山东 青岛 266042

**摘要:** **目的** 探讨经腹腔镜结直肠癌术后进行热灌注化疗治疗的安全性及临床效果。**方法** 回顾性研究 2012 至 2013 年接受手术治疗的结直肠癌患者 67 例的临床资料, 手术方式为经腹腔镜结直肠癌根治术(直肠全系膜切除术, 完整直肠系膜切除术)。其中术后接受腹腔热灌注及化疗的患者 33 例为热灌注组, 术后仅接受化疗的患者 34 例为对照组。热灌注组于术后第 3 天开始行雷替曲塞腹腔热灌注化疗, 隔天 1 次, 行热灌注化疗 2~3 次, 术后 1 月始行 XELOX 方案(卡培他滨 + 奥沙利铂)8 周期化疗。对照组单纯实施 XELOX 方案 8 周期化疗。比较两组术后并发症、化疗不良反应发生率、复发率及生存情况。**结果** 除术后腹痛腹胀外, 两组术后并发症、化疗不良反应发生率无统计学差异( $P > 0.05$ )。术后 1 年生存率及复发率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 术后 2、3 年生存比例灌注组明显高于对照组( $P < 0.05$ )。术后 2、3 年灌注组复发率明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 经腹腔镜结直肠癌术后早期应用雷替曲塞进行热灌注化疗治疗安全、可行, 可降低长期复发率, 提高长期生存率。

**关键词:** 腹腔热灌注化疗; 雷替曲塞; 结直肠癌; 经腹腔镜结直肠癌根治术

**中图分类号:** R 735.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)10-1372-03

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一。近年来结直肠癌的发病率呈逐年上升趋势, 而且大多数患者确诊时多为中晚期<sup>[1-2]</sup>。目前手术是其治疗的首选方法, 而腹腔镜下根治手术具有切口小、并发症少、术后恢复快等优点, 临床应用越来越广泛, 但术后患者仍面临局部复发、转移的风险。20 世纪 80 年代 Spratt 等<sup>[3]</sup>首次报道腹腔温热化疗以来, 热灌注技术不断发展, 现今腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)在胃肠肿瘤的治疗中越来越受到重视<sup>[4]</sup>。多数学者主张将 HIPEC 应用于治疗和预防腹膜种植。我国已经有 HIPEC 应用于结直肠癌术后的病例, 且效果满意<sup>[5-7]</sup>。本研究在腹腔镜结直肠癌术后早期进行雷替曲塞(Raltitrexed) HIPEC 治疗, 以探讨术后早期 HIPEC 的临床应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 回顾性研究 2012 至 2013 年接受手术治疗的结直肠癌患者 67 例的临床资料, 手术方式为经腹腔镜结直肠癌根治术[直肠全系膜切除术(TME)、完整直肠系膜切除术 CME], 均经病理诊断证实为结直肠癌。其中术后接受腹腔热灌注及化疗的患者 33 例为热灌注组, 术后仅接受化疗的患者 34

例为对照组。入选标准: 所选病例术前未合并胃肠道梗阻、腹腔感染; 既往未行全身化疗或局部放疗; 均于术前行结肠镜、CT 或 MRI 等检查提示, 肿瘤浸润深度为 T<sub>3</sub>~T<sub>4a</sub>, 未发生其他脏器转移; Kamofsky 评分 ≥ 70; 年龄为 30~76 岁; 所有病例均完成 TME 或 CME 手术, 检出淋巴结总数目 ≥ 16 枚; 淋巴结转移程度 N0~N2; 术后完成 8 周期 XELOX(卡培他滨 + 奥沙利铂)化疗; 生存 > 3 个月。排除标准: 全身化疗或局部放疗, 合并胃肠道梗阻、腹腔感染的病例。两组患者在性别、年龄、病理类型、病理分期等方面比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组病例资料比较 (例)

项目		灌注组(n=33)	对照组(n=34)
男/女		17/16	18/16
中位年龄(岁)		56(34~76)	53(30~72)
肿瘤位置	结肠癌	14	16
	直肠癌	19	18
肿瘤浸润深度	T <sub>3</sub>	16	15
	T <sub>4a</sub>	17	19
淋巴结转移程度	N0	9	8
	N1	11	16
	N2	13	10
TNM 分期	II 期	15	14
	III 期	15	17
	IV 期	3	3
病理类型	高分化腺癌	4	5
	中分化腺癌	9	10
	低分化腺癌	12	14
	黏液腺癌	5	3
	印戒细胞癌	3	2

1.2 设备器械 BR-TRG- I 型体腔热灌注治疗系统, 制造商为广州保瑞医疗技术有限公司。专用一次性灌注管路。

1.3 方法 所有病例均行标准 TME 或 CME 手术。留上腹腔灌注引流管 2 根, 盆腔灌注引流管 2 根。灌注管上下交叉。术后第 3 天开始灌注组病例开始行腹腔热灌注治疗, 隔日 1 次, 行 2~3 次。每次应用静脉麻醉, 灌注液为 0.9% 氯化钠注射液 3 000 ml + 雷替曲塞 4 mg。温度 42℃, 灌注速度 400 ml/min, 治疗时间为 60 min。于术后 1 个月开始行 XELOX 方案化疗, 第 1 天静脉应用奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~14 天应用卡培他滨 2 000 mg/m<sup>2</sup> 口服, 分两次服用。21 d 为 1 周期。共 8 周期。对照组仅行 TME 或 CME 手术并于术后 1 个月开始行 XELOX 方案化疗, 药物剂量同灌注组。

1.4 观察指标及随访 观察指标定为术后并发症、化疗不良反应、复发率、生存比例。术后并发症主要是吻合口瘘及残端瘘, 另有切口感染、腹腔感染及肠梗阻等。化疗不良反应参照 NCI-CTC 3.0 版标准评价, 分为 0~IV 度, 级别越高, 毒性越大。肿瘤转移及复发情况通过检查血清肿瘤标志物 (CEA、AFP、CA199、CA50、CA724) 及 CT、结肠镜检查。随访为术后第 1 年每 3 个月 1 次, 第 2 年起每 6 个月 1 次。采用复查、电话随访的方式了解患者生存情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件分析处理数据。计数资料采用频数和百分率表示, 组间比较采用四格表  $\chi^2$  检验和单向有序资料的 2 × C 表  $\chi^2$  检验, 当 1 < T < 5 时, 采用校正  $\chi^2$  检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 术后并发症 灌注组患者灌注结束后吻合口瘘、残端瘘、腹腔感染、肠梗阻发生率与对照组比较无统计差异 (P 均 > 0.05)。见表 2。

2.2 化疗不良反应 药物不良反应主要通过胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能损害来比较, 两组不良反应不同程度发生率比较无统计学差异 (P 均 > 0.05)。灌注组腹胀、腹痛发生率高于对照组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 3。

2.3 复发率及生存比例比较 两组患者均随访 3 年, 随访过程中, 所有患者均未发生因其他原因导致的死亡。随访结果显示, 灌注组和对照组 1 年复发率、生存比例相比差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 对照组的 2、3 年复发率均明显高于灌注组 (P 均 < 0.05); 灌注组的 2、3 年生存比例均明显高于对照组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 4。

表 2 两组术后并发症发生情况比较 例 (%)

组别	例数	吻合口及残端瘘	腹腔感染	肠梗阻
灌注组	33	3(9.1)	3(9.1)	4(12.1)
对照组	34	2(5.9)	2(5.9)	2(5.9)
P 值		>0.05	>0.05	>0.05

表 3 两组化疗药物不良反应比较 (例)

组别	例数	胃肠道反应		骨髓抑制		肝功能损害		腹痛 腹胀
		I-II 度	III-IV 度	I~II 度	III~IV 度	I~II 度	III~IV 度	
灌注组	33	13	6	16	3	8	3	14
对照组	34	10	4	12	2	7	2	5
P 值		>0.05		>0.05		>0.05		<0.05

## 3 讨论

近年来我国直肠癌发病率逐年上升, 尤其是直肠癌。手术仍是治疗直肠癌的首选方式, 腹腔镜下根治手术优点多, 已成为标准术式。但直肠癌疾病本身就存在术后腹腔复发、肝转移的风险, 约有 50% 的直肠癌患者在病程中出现肝转移<sup>[8-9]</sup>, 2%~19% 的患者可出现腹膜种植转移<sup>[10]</sup>。术后化疗则是预防腹腔转移及肝转移、提高结肠癌患者生存时间和改善生存质量的主要治疗手段之一。

但常规的静脉化疗方法因腹膜的屏障作用无法在腹腔内达到有效的浓度, 造成治疗效果欠佳。HIPEC 是一种集区域化疗、热疗、灌注为一体的区域化疗方法, 能使化疗药物与腹腔内脏器、腹膜、肠袢接触, 使腹腔内脱落癌细胞和残留微小癌灶直接持续浸润在高浓度药液中, 是静脉化疗局部药物浓度的 3~10 倍<sup>[11]</sup>。可以很好地弥补静脉化疗的不足。

现今 HIPEC 药物多以顺铂、5-Fu 为主, 本研究应用与 5-Fu 抗肿瘤机制相似的药物——雷替曲塞, 其为胸苷酸合成酶特异性选择性抑制剂。作用于胸苷酸合成酶的叶酸结合位点, 影响 DNA 的合成进而发

表 4 两组术后 1、2、3 年复发和生存情况比较 例 (%)

组别	例数	复发			生存		
		1 年	2 年	3 年	1 年	2 年	3 年
灌注组	33	4(12.1)	3(9.1)	7(21.2)	28(84.8)	25(75.8)	22(66.7)
对照组	34	5(14.7)	10(29.4)	17(50.0)	27(79.4)	17(50.0)	13(38.2)
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

挥抗肿瘤的作用<sup>[12]</sup>。雷替曲塞应用于晚期结肠癌、直肠癌等实体肿瘤的治疗已取得较好的疗效。本研究结果表明应用雷替曲塞的 HIPEC 有益于提高结肠癌患者的长期生存比例,降低复发率。但对 1 年内生存比例及复发率影响不大。再者应用雷替曲塞的 HIPEC 的不良药物反应及术后并发症发生率无明显改变。研究证明高热使得肿瘤细胞溶酶体活性激活,干扰 DNA、RNA 及蛋白质的合成,使肿瘤细胞变性、坏死,肿瘤组织血管损坏而正常组织的血管不受损伤;高热还有直接杀死肿瘤细胞的作用,可促进化疗药物对组织的穿透性,增强对肿瘤细胞的细胞毒性作用。热疗在杀伤肿瘤细胞的基础上激活机体炎症细胞因子的免疫反应,对肿瘤的放化疗有增敏效应,作为晚期肿瘤的辅助治疗安全有效<sup>[13-14]</sup>。而副作用无明显增加。

本文选取肿瘤浸润深度为 T<sub>3</sub> ~ T<sub>4a</sub>,术前未合并胃肠道梗阻、腹腔感染,既往未行全身化疗或局部放疗的病例,经临床观察行 HIPEC 后患者预后较好。目前对于进展期结直肠癌根治术后 HIPEC 的指征无统一的标准。虽然国内、外多数学者对结直肠癌患者围手术期行 HIPEC 持肯定态度,认为 HIPEC 可以提高结直肠癌患者的长期生存率,但是其临床推广应用存在的主要问题仍是临床疗效和安全性。本研究结果说明对于 T<sub>3</sub> 以上结直肠癌肿瘤术后行 HIPEC 对提高患者的生存率是有益的,术后的并发症及化疗副作用并没有显著增加。

综上所述,结直肠癌患者在术后早期应用雷替曲塞进行 HIPEC,能预防术后复发,明显提高患者长期生存率,改善患者预后,具备较好的临床安全性和可行性。

#### 参考文献

[1] The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular char-

acterization of human colon and rectal cancer[J]. *Nature*, 2012, 487 (7407): 330 - 337.

- [2] 赫捷,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2012: 1 - 2.
- [3] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for peritoneal hyperthermic chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 1980, 40 (2): 256 - 260.
- [4] 赵斌,吕国庆,邵泽锋,等. 结肠癌术中腹腔热灌注化疗疗效观察[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(7): 938 - 940.
- [5] 吴承堂,黄祥成,卿三华. 直肠癌术式和热灌注化疗与预后的关系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2001, 4(2): 88 - 90.
- [6] 王付龙,侯爱军,彭正. 结直肠癌切除术中腹腔低渗热灌注化疗的临床研究[J]. *华北国防医药*, 2006, 18(2): 100 - 102.
- [7] 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016 版) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(2): 121 - 125.
- [8] Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer; a literature review [J]. *Gut Liver*, 2013, 7(1): 1 - 6.
- [9] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组,许剑民,任黎. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2013) [J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(8): 635 - 644.
- [10] Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(5): 699 - 705.
- [11] 蒙艳凤,徐学新,杨国稳. 铂类药物腹腔热灌注化疗治疗恶性腹腔积液的现状与进展 [J]. *中国综合临床*, 2013, 29 (12): 1341 - 1343.
- [12] Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, et al. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2005, 10(2): 112 - 122.
- [13] 刘亚岚,颜赞芳,石书红,等. 热疗联合胸腹腔灌注化疗与免疫相关因子 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28(12): 1669 - 1671.
- [14] Colombo C, Baratti D, Kusamura S, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and isolated perfusion (ILP) interventions in sarcoma [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 111(5): 570 - 579.

收稿日期: 2016 - 07 - 04 修回日期: 2016 - 08 - 01 编辑: 王国品