

进展期胃癌根治性术后标准辅助化疗 联合腹腔热灌注的临床应用

陈升¹, 王晓峰², 沈仕兴³, 王生成⁴, 吴飞⁵

1. 儋州市人民医院普通外科, 海南 儋州 571700;
2. 儋州市人民医院肿瘤科, 海南 儋州 571700;
3. 儋州市人民医院泌尿外科, 海南 儋州 571700;
4. 儋州市人民医院呼吸内科, 海南 儋州 571700;
5. 儋州市人民医院感染科, 海南 儋州 571700

摘要: **目的** 观察标准辅助化疗联合腹腔热灌注对进展期初治胃癌根治性术后患者的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2015 年 3 月初治的 94 例进展期胃癌根治性术后患者的临床资料, 采用标准辅助化疗治疗的 47 例患者为对照组, 采用标准辅助化疗联合腹腔热灌注治疗的 47 例患者为研究组。检测两组治疗前后血清肿瘤标志物和免疫功能水平, 记录两组治疗期间毒副反应发生情况, 用直接计算法统计两组治疗后 3 年局部复发率、远处转移率和生存率。**结果** 两组治疗后血清糖蛋白抗原(CA)19-9 和癌胚抗原(CEA)水平均较治疗前显著下降(P 均 < 0.01), 且研究组治疗后以上指标均低于对照组(P 均 < 0.01); 研究组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 水平均较治疗前、对照组显著上升(P 均 < 0.01), $CD8^+$ 水平均较治疗前、对照组显著下降(P 均 < 0.01); 研究组治疗期间腹膜刺激征发生率显著高于对照组($P < 0.01$); 研究组治疗后 3 年局部复发率、远处转移率均低于对照组(P 均 < 0.05), 3 年生存率高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 进展期胃癌根治性术后应用标准辅助化疗联合腹腔热灌注, 有助于提高临床疗效和安全性, 改善预后。

关键词: 胃癌, 进展期; 胃癌根治性术; 标准辅助化疗; 腹腔热灌注; 淋巴细胞亚群; 血清肿瘤标志物; 预后
中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)04-0520-04

Application of standard adjuvant chemotherapy combined with intraoperative hyperthermic perfusion after radical resection for advanced gastric cancer

CHEN Sheng*, WANG Xiao-feng, SHEN Shi-xing, WANG Sheng-cheng, WU Fei

* Department of General Surgery, Danzhou People's Hospital, Danzhou, Hainan 571700, China

Corresponding author: WANG Xiao-feng, 965390984@163.com

Abstract: Objective To observe the clinical effect of standard adjuvant chemotherapy combined with intraoperative hyperthermic perfusion in patients with radical resection for advanced gastric cancer. **Methods** The clinical data of 94 newly treated patients undergoing radical resection for advanced gastric cancer from January 2011 to March 2015 were retrospectively analyzed. The patients treated with standard adjuvant chemotherapy were designed as control group ($n=47$), and the patients treated with standard adjuvant chemotherapy combined with intraoperative hyperthermia perfusion were designed as study group ($n=47$). In two groups, the serum tumor markers and immune function were measured before and after treatment; the occurrence of toxic and side effects during treatment was observed; the rates of local recurrence, distant metastasis and survival 3 years after treatment were recorded. **Results** After treatment, the levels of serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and carcinoembryonic antigen (CEA) were significantly lower than those before treatment in both groups (all $P < 0.01$) and were significantly lower in study group than those in control group (all $P < 0.01$). Compared with those before treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ significantly increased, and the level of $CD8^+$ significantly decreased in study group, and the above measurements in study group were superior to those in control group (all $P < 0.01$). The incidence of peritoneal irritation sign in study group was significantly higher than that in control group ($P < 0.01$). Within 3 years after treatment, the local recurrence rate and distant metastasis rate in study group were

significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$), and the 3-year survival rate was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The standard adjuvant chemotherapy combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion after radical resection is significant effective with better safety and prognosis for advanced gastric cancer.

Key words: Gastric cancer, advanced stage; Radical gastrectomy; Standard adjuvant chemotherapy; Intraperitoneal hyperthermic perfusion; Lymphocyte subsets; Serum tumor markers; Prognosis

Fund program: Hainan Health Family Planning Industry Research Project (15A200053)

胃癌属于临床常见恶性肿瘤,其无明显特异性临床症状,多数患者发现时已处于进展期,临床上常采取胃癌根治术进行治疗,但术后复发和远处转移率仍居高不下^[1]。目前,术后标准辅助化疗是改善进展期胃癌预后的主要手段,但其不能对腹腔内游离的癌细胞直接发挥作用,且易产生全身细胞毒性作用,难以有效控制癌细胞生长^[2]。研究发现,腹腔热灌注是腹腔恶性肿瘤的重要辅助治疗手段,能有效预防肿瘤的腹腔转移,同时药物在腹腔内代谢缓慢,具有局部药物浓度高、全身毒副作用小等优点^[3]。基于此,本研究观察进展期胃癌根治性术后采用标准辅助化疗联合腹腔热灌注治疗的临床疗效,旨在为临床应用提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2011 年 1 月至 2015 年 3 月初治的 94 例进展期胃癌根治性术后患者的临床资料。纳入标准:(1)所有患者通过胃镜、腹部增强 CT、病理活检、肿瘤标志物等检查确诊为进展期胃癌(Ⅱ~Ⅲ期),且不存在远处脏器转移;(2)年龄 20~80 岁,初治病例,接受胃癌根治性手术治疗;(3)手术耐受性良好,Karnofsky(KPS)评分 > 60 分;(4)均经医院伦理委员会审核批准,患者自愿签署知情同意书。排除标准:(1)术前接受过化疗、放疗等肿瘤相关性治疗者;(2)术后诊断为早期胃癌者;(3)伴有其他恶性肿瘤者;(4)具有上腹部手术史者;(5)造血功能异常者;(6)严重心、肝、肺、肾、脑功能障碍者;(7)术后出现吻合口狭窄、吻合口瘘等严重并发症者;(8)存在化疗或腹腔热灌注禁忌证者;(9)肿瘤直径 > 10 cm 者;(10)大面积浆膜层受损者。按照治疗方法不同分为对照组和研究组各 47 例。对照组,男 26 例,女 21 例;年龄 21~78(59.36 ± 6.72)岁;体质指数(BMI) 19~27(23.29 ± 4.15);病程 3~38(17.41 ± 2.36)个月;病理类型:管状腺癌 18 例,乳头状腺癌 15 例,低分化癌 7 例,黏液腺癌 4 例,印戒细胞癌 3 例;临床分期:Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 33 例;伴有淋巴结转移 35 例。研究组,男 28 例,女 19 例;年龄

23~80(60.12 ± 6.83)岁;BMI 19~27(23.44 ± 4.19) kg/m^2 ;病程 3~41(17.56 ± 2.38)个月;病理类型:管状腺癌 16 例,乳头状腺癌 14 例,低分化癌 8 例,黏液腺癌 4 例,印戒细胞癌 5 例;临床分期:Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 30 例;伴有淋巴结转移 37 例。两组基线资料相比差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 治疗方法 对照组给予标准辅助化疗治疗,于术后 2~4 周内应用奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)化疗方案:化疗前静脉推注 9 mg 盐酸格拉司琼(国药准字 H20030161,太极集团四川太极制药,规格:每剂 3 mg);第 1 天,注射用奥沙利铂(国药准字 H20000337,江苏恒瑞医药,规格:每剂 50 mg),剂量 $130 \text{ mg}/\text{m}^2$,用 5% 葡萄糖注射液 500 ml 稀释,静脉滴注 3 h;第 1~14 天,卡培他滨片(国药准字 H20143044,正大天晴药业,规格:每剂 0.5 g),每次剂量 $1250 \text{ mg}/\text{m}^2$,口服,2 次/d;以 21 d 为 1 个化疗周期,持续治疗 4 个化疗周期。研究组给予标准辅助化疗联合腹腔热灌注治疗,于手术关腹前放置引流管与热灌注管,缝合固定后关腹。化疗液组成: $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ 的 5-氟尿嘧啶(国药准字 H20030937,哈尔滨三联药业,每剂含 5-FU 0.5 g)、 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 顺铂(国药准字 H20010743,江苏豪森药业,每剂 20 mg)、10 mg 地塞米松(国药准字 H51020723,成都天台山制药,每剂 5 mg)和 4 000~5 000 ml 生理盐水,应用 HG-CZ-102 型热灌注机将化疗液匀速灌注至腹腔,设置灌注速度 500~600 ml/min 和灌注温度 43~44 $^{\circ}\text{C}$,持续灌注时间为 60 min,灌注后嘱患者变换体位,使腹腔内药物均匀分布,保留 30 min 后开放引流管,剩余 1 000 ml 化疗液留于腹腔。每周灌注 2 次,共 4 次。腹腔热灌注完成 2 周后给予 XELOX 全身静脉化疗方案,同对照组。

1.3 观察指标 (1)两组治疗前后(以手术前为治疗前)均采集空腹肘静脉血 5 ml,离心处理,提取血清样本,应用电化学发光法检测血清肿瘤标志物糖蛋白抗原(CA)19-9 和癌胚抗原(CEA)水平。(2)应用流式细胞仪测定患者免疫功能,即静脉血淋巴细胞亚群 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 和 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平。(3)统

计两组治疗期间毒副反应发生情况,包括胃肠道反应、骨髓抑制、末梢神经毒性、肝肾功能损害、腹膜刺激征等,计算毒副反应发生率。(4)两组患者治疗后均接受 3 年随访,并给予定期复查,用直接计算法统计两组 3 年局部复发率、远处转移率和生存率。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数资料以频数(%)描述,应用 χ^2 检验;计量资料描述成 $\bar{x} \pm s$ 形式,组间或组内对比行成组 t 检验和配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清肿瘤标志物水平比较 两组治疗后血清 CA19-9 和 CEA 水平均较治疗前显著下降(P 均 < 0.01),且研究组治疗后以上指标均低于对照组(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 两组免疫功能比较 研究组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 水平均较治疗前及对照组显著上升(P 均 < 0.01), $CD8^+$ 水平均较治疗前及对照组显著下降(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组毒副反应比较 两组治疗期间胃肠道反应、骨髓抑制、末梢神经毒性、肝肾功能损害发生率相当(P 均 > 0.05);研究组治疗期间腹膜刺激征发生

率显著高于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组 3 年局部复发、远处转移和生存率比较 研究组治疗后 3 年局部复发率、远处转移率均低于对照组(P 均 < 0.05),3 年生存率高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

进展期胃癌根治性术可广泛清扫淋巴结,其失败原因多是腹腔内残存癌灶和游离的肿瘤细胞,造成肿瘤复发和转移,而胃癌作为对化疗相对敏感的肿瘤,术后可接受辅助化疗来减少肿瘤的复发和转移^[4]。本研究标准辅助化疗为 XELOX 化疗方案,其中奥沙利铂能与肿瘤 DNA 链上的 G 共价结合,产生链间交联、链内交联和 DNA 蛋白链,阻碍肿瘤 DNA 复制,从而导致肿瘤细胞凋亡;卡培他滨片能阻断腺苷酸的合成过程,干扰肿瘤 RNA 和蛋白质合成^[5]。XELOX 化疗方案虽能消除手术不能识别的微小转移灶,明显抑制机体肿瘤细胞的生长,但因存在血浆-腹膜屏障,导致腹腔内化疗药物浓度较低,部分患者疗效并不理想^[6]。腹腔热灌注能通过化疗药物和高温作用来杀灭腔内残存的癌细胞,不仅能使药物经腹腔渗透入门静脉,增加门静脉内化疗药物含量,还可使化疗药物

表 1 两组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 ($n = 47, \bar{x} \pm s$)

组别	CA19-9(U/mL)		t 值	P 值	CEA(μ g/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	63.47 \pm 8.16	12.39 \pm 1.71	42.003	0.000	124.16 \pm 14.32	27.58 \pm 4.13	44.427	0.000
对照组	61.82 \pm 8.07	25.20 \pm 4.43	27.271	0.000	119.30 \pm 14.26	42.71 \pm 8.77	31.365	0.000
t 值	0.986	18.494			1.649	10.700		
P 值	0.327	0.000			0.103	0.000		

表 2 两组治疗前后免疫功能比较 ($n = 47, \bar{x} \pm s$)

组别	$CD3^+$ (%)		t 值	P 值	$CD4^+$ (%)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	52.34 \pm 6.02	55.97 \pm 6.58	2.790	0.006	34.39 \pm 4.12	38.74 \pm 4.86	4.681	0.000
对照组	52.81 \pm 6.09	51.60 \pm 5.93	0.976	0.332	34.06 \pm 4.08	33.28 \pm 3.57	0.986	0.327
t 值	1.177	3.382			0.390	6.207		
P 值	0.242	0.001			0.697	0.000		

组别	$CD8^+$ (%)		t 值	P 值	$CD4^+/CD8^+$		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	33.27 \pm 4.13	29.38 \pm 3.92	4.683	0.000	1.03 \pm 0.17	1.25 \pm 0.23	5.273	0.000
对照组	33.82 \pm 4.19	34.65 \pm 4.37	0.940	0.350	1.06 \pm 0.18	1.01 \pm 0.16	1.423	0.158
t 值	0.641	6.154			0.831	5.873		
P 值	0.523	0.000			0.408	0.000		

表 3 两组治疗期间毒副反应比较 [$n = 47$, 例(%)]

组别	胃肠道反应	骨髓抑制	末梢神经毒性	肝肾功能损害	腹膜刺激征
研究组	15(31.91)	11(23.91)	13(27.66)	4(8.51)	12(25.53)
对照组	19(40.43)	16(34.04)	17(26.17)	8(17.02)	1(2.13)
χ^2 值	0.415	0.718	0.441	0.960	8.927
P 值	0.520	0.397	0.507	0.354	0.003

表 4 两组治疗后 3 年局部复发、远处转移和生存率比较

组别	[$n = 47$, 例(%)]		
	局部复发	远处转移	生存
研究组	5(10.64)	7(14.89)	34(72.34)
对照组	14(29.79)	18(38.30)	23(48.94)
χ^2 值	4.222	5.449	4.457
P 值	0.040	0.020	0.035

在腹腔各个部位均匀分布,从而充分接触游离癌细胞^[7]。另外,腹腔热灌注还能有效杀灭腹腔内炎性细胞,抑制生长因子的释放,进而起到阻断肿瘤细胞增殖的作用^[8]。

肿瘤标志物是由肿瘤细胞合成并分泌到血液中的生物活性物质,其敏感性较高,且检测损伤小,张锡等^[9]报道认为,外周血中 CEA 和 CA19-9 联合检测对于评估进展期胃癌患者预后情况具有一定参考价值。本研究结果显示,两组治疗后血清 CA19-9 和 CEA 水平均较治疗前显著下降,且研究组显著低于对照组,说明两组治疗方式能降低进展期胃癌术后患者血清 CEA 和 CA19-9 水平,但研究组所用治疗方式降低更明显,这与刘传亮^[10]研究结果相一致,结肠癌术后患者应用腹腔热灌注治疗,患者术后 CEA、CA19-9 含量较低,有助于抑制肿瘤细胞转移与增殖,提高患者生活质量、改善预后。另有报道发现,机体免疫功能与胃癌发生发展密切相关,进展期胃癌患者多伴有免疫失衡,表现出细胞免疫功能紊乱,以淋巴细胞亚群水平变化为主,具体为 CD3⁺、CD4⁺ 水平低于正常情况,CD4⁺/CD8⁺ 比值倒置^[11]。毛丽伟等^[12]研究表明,替吉奥联合腹腔热灌注化疗可能是通过杀伤肿瘤来间接解除 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞的免疫抑制作用,进而有效治疗胃癌合并腹水。本研究结果显示,研究组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前及对照组显著上升,CD8⁺ 水平均较治疗前及对照组显著下降,证实 XELOX 化疗联合腹腔热灌注治疗能明显提高进展期胃癌根治性术后患者的细胞免疫功能。

本研究还提示, XELOX 化疗治疗进展期胃癌根治性术后患者基础上加用腹腔热灌注的研究组,除腹腔刺激征外,并未使其他药物毒副反应增加,而腹腔刺激征的出现可能是与大量化疗药物进入腹腔、刺激腹膜有关^[13]。进展期胃癌浆膜浸润可引起癌细胞脱落播种,根治性手术过程中切断淋巴管、血管和挤压肿瘤均可使癌细胞溢出,导致腹腔内游离癌细胞的阳性率达到 20% ~ 80%, 增加患者转移复发率^[14]。张涵等^[15]研究发现,腹腔热灌注化疗辅助腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌,能有效降低复发率,提高生存率,本研究结果与其相似。研究组治疗后 3 年局部复发率、远处转移率均低于对照组,3 年生存率高于对照组,表明腹腔热灌注联合标准辅助化疗用于进展期胃癌根治性术后治疗,较单纯标准辅助化疗能降低局部复发率和远处转移率,提高生存率,这可能与两者联合能明显降低血清肿瘤标志物浓度、改善免疫功

能等密切相关。

综上所述,进展期胃癌根治性术后应用标准辅助化疗联合腹腔热灌注,临床疗效显著,能明显降低血清肿瘤标志物浓度、改善免疫功能,安全性较好,可降低局部复发率和远处转移率,提高生存率。

参考文献

- [1] 黄景山,苏昭然,王贵和. 腹腔镜辅助 D2 根治术与开腹手术治疗进展期胃癌的疗效对比研究[J]. 安徽医学,2017,38(6):699-702.
- [2] 郭蕾,白玉贤,魏孝礼. 局域进展期胃癌新辅助化疗治疗研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(4):343-346.
- [3] 吴炜,王化恺,张勇,等. 腹腔恶性肿瘤术后腹腔热灌注化疗安全性和疗效的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(9):990-992.
- [4] Bencivenga M, Verlato G, Han DS, et al. Validation of two prognostic models for recurrence and survival after radical gastrectomy for gastric cancer[J]. Br J Surg, 2017, 104(9):1235-1243.
- [5] Satake H, Kondo M, Mizumoto M, et al. Phase I study of neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin for locally advanced gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2017, 37(7):3703-3710.
- [6] 顾军,李咏梅,杨慧敏,等. XELOX 方案治疗进展期胃癌疗效影响因素分析[J]. 人民军医,2016,59(3):257-259.
- [7] 钱国武,张海洋,王新伟,等. 术中及术后早期腹腔热灌注化疗在局部进展期胃癌的临床价值[J]. 重庆医学,2018,47(14):1928-1930.
- [8] Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma[J]. Cancer, 1999, 85(3):529-534.
- [9] 张锡,陈力,薛英威. 外周血中 CEA 和 CA19-9 的表达水平在进展期胃癌中的预后价值[J]. 实用肿瘤学杂志,2017,31(4):342-347.
- [10] 刘传亮. 腹腔热灌注化疗对结肠癌术后患者 CEA、CA19-9 及临床疗效的影响[J]. 河北医学,2016,22(9):1472-1474.
- [11] 宋敏,姜淮芜,李宗林,等. 进展期胃癌血清 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞亚群检测的临床价值[J]. 中国医师杂志,2016,18(1):60-62.
- [12] 毛丽伟,王阳,廖国清,等. 腹腔热灌注化疗对晚期胃癌患者外周血和腹水调节性 T 细胞的影响及意义[J]. 检验医学与临床, 2016,13(17):2429-2431.
- [13] 韩建军,贾霖,高飞,等. 结肠癌术后早期腹腔热灌注化疗的疗效分析[J]. 实用癌症杂志,2016,31(9):1525-1527.
- [14] 王力,沈洪,宋国栋,等. 进展期胃癌患者根治术后复发的危险因素分析[J]. 山东医药,2016,56(39):42-44.
- [15] 张涵,孙培春,吴刚,等. 腹腔镜胃癌根治术辅助热灌注化疗治疗进展期胃癌疗效分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(5):509-511.