

文章编号: 1007-4627(2007)02-0147-04

介入、腹腔热灌注、微泵三途径治疗胃肠道癌*

罗光辉^{1,2,3}, 李文建¹

(1 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

2 中国科学院研究生院, 北京 100049;

3 广东省新会市人民医院肿瘤外科, 广东 新会 529100)

摘要: 对 157 例胃肠道癌切除术后病人, 随机分成术中腹腔温热灌注化疗联合术后置泵持续动脉灌注及静脉微泵化疗组 72 例(简称治疗组)、单纯静脉化疗组 85 例(简称对照组), 并对其腹腔转移率、肝转移率及 3 a 生存率进行对照研究, 取得了较满意的临床疗效。术中腹腔温热灌注化疗联合术后置泵持续动脉灌注及静脉微泵化疗三途径综合治疗对胃肠道癌病人术后腹腔转移及肝转移有良好的防治作用。

关键词: 胃肠道肿瘤; 腹腔温热灌注; 动脉灌注化疗

中图分类号: R730.53; R735.2 **文献标识码:** A

1 引言

胃肠道肿瘤是威胁我国人民健康的主要恶性肿瘤, 卫生部统计我国 20 世纪 90 年代仅胃癌年死亡率就达 0.25%^[1], 占恶性肿瘤的第 1 位。目前胃肠道肿瘤的治疗以手术根治切除为主, 但是对于中晚期癌转移患者, 由于胃、肠的静脉血回流均汇入门静脉系统, 所以易于循门静脉转移至肝脏。由于肿瘤原发灶浸透浆膜或淋巴结转移浸透被膜, 肿瘤细胞脱落、粘附、种植于腹膜, 侵入间质, 均可导致腹腔内复发转移。临床观察表明, 大多数胃肠道肿瘤的患者都死于腹腔种植或肝转移。文献报道胃癌根治术后 5 a 生存率仅 39%—45%, 而术后切除部位复发率 60%—90%, 腹膜转移率高达 50%, 肝转移率 30%。腹腔内的恶性肿瘤即使实施了根治性手术仍有大部分会通过淋巴结或腹膜种植等方式在腹腔内转移, 文献报道进展期胃癌术后腹膜复发占 42.5%—61.5%, 局部复发占 16.7%—41.7%^[2]。对于此类患者, 由于静脉化疗药物到达病灶浓度有限, 如果单纯提高化疗药物浓度, 则会相应提高全身毒副作用, 故大剂量静脉化疗效果往往不理想。许多时候肿瘤往往仅局限于腹腔或盆腔, 因此有

效的局部治疗对此类病人尤为重要。由于腹腔化疗能够有效地提高腹腔内各器官和组织的药物浓度, 而血浆中的浓度相对较低^[3], 因此较静脉化疗具有更为有效的局部治疗作用和较低的毒副作用。近年来学术界提出, 持续热灌注腹腔化疗(Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion, 简称 HIPC)可有效预防和治疗胃肠肿瘤术后腹腔复发和肝转移^[4,5], 并能提高患者的生存质量^[6]。

为探索预防胃肠道肿瘤术后腹腔转移及肝转移的方法, 对广东省新会市人民医院 2002 年 1 月至 2006 年 4 月收治的 157 例胃肠道肿瘤患者, 随机采用术中温热灌注化疗联合术后置泵持续动脉灌注与静脉微泵化疗和单纯全身静脉化疗, 并对其腹腔转移率、肝转移率及 3 a 生存率进行对照研究, 取得了较满意的临床疗效。

2 临床资料

2.1 一般资料

本组为手术切除病人 157 例, 男 95 例, 女 62 例, 年龄 28—88 岁, 平均 57.5 岁。随机分为两组: 治疗组 72 例, 男 44 例, 女 28 例, 其中胃癌 25 例,

* 收稿日期: 2007-01-08; 修改日期: 2007-03-01

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10335050); 广东省卫生厅科研基金资助项目(A2004736)

作者简介: 罗光辉(1963—), 男(汉族), 广东新会人, 主任医师, 博士研究生, 从事临床肿瘤与辐照生物学研究;

E-mail: luoyd363@163.com

结直肠癌 47 例, 根治性手术 64 例, 姑息性手术 8 例; 对照组 85 例, 男 53 例, 女 32 例, 其中胃癌 26 例, 结直肠癌 59 例, 根治性手术 73 例, 姑息性手

术 12 例。其病理类型及临床分期见表 1 和表 2。两组病例的疾病分布、临床分期、组织类型及手术方式基本相同, 具有可比性。

表 1 两组胃癌病理分型及临床分期

	病理类型			临床分期			
	腺癌	腺鳞癌	未分化癌	II 期	III a 期	III b 期	IV 期
治疗组 (25)	15	6	4	3	5	15	2
对照组 (26)	18	5	3	4	6	13	3

表 2 两组结直肠癌病理分型及临床分期

	病理类型			Dukes 分期		
	高分化腺癌	中低分化腺癌	粘液腺癌	A 期	B 期	C 期
治疗组 (47)	28	16	3	6	33	8
对照组 (59)	32	21	6	11	37	11

2.2 方法

腹腔游离细胞的检测 两组病例开腹探查前及关腹前均收集腹腔积液 100 ml, 迅速送检, 离心、涂片、染色, 观察腹腔内游离癌细胞阳性率。

术中腹腔温热灌注化疗 治疗组病人在关腹前用 42—45 °C 蒸馏水 1 500 ml + 5-氟尿嘧啶 2 g + 顺铂 (PDD) 80—100 mg + 5-FU 1 000 mg + 地塞米松 5 mg, 进行腹腔灌注化疗, 每次 15 min, 共 3 次。术后给予水化、利尿处理。对照组单纯 1 000—2 000 ml 蒸馏水灌注, 灌注后再次收集腹腔液 100 ml 送检作细胞学检查。

术后置泵持续动脉灌注化疗 术后第 7 d 置泵于左锁骨下皮下组织, 根据肿瘤部位而分别置管于不同的血管内: 胃癌置管于胃网膜右动脉或胃左动脉, 直肠癌置管于髂内动脉, 结肠癌置管于结肠动脉分支。术后 7—10 d 进行动脉灌注化疗, 方案为: 5-氟尿嘧啶 10—15 mg/kg + 丝裂霉素 0.1—0.2 mg/kg + 表阿霉素 1.0—1.5 mg/kg, 首先灌注丝裂霉素和表阿霉素, 再将 5-氟尿嘧啶化疗药物放置于 2.5 d 的微球泵内与左锁骨下药泵连接进行持续灌注化疗 2.5 d。每 21—28 d 重复 1 次, 连续 3 次, 然后改为静脉微泵持续滴注化疗 3 次 (每一次所用药物剂量与对照组相同)。

外周静脉化疗 治疗组采用 2.5 d 的化疗微泵经外周静脉持续滴注化疗, 于动脉灌注化疗 3 次结束后第 15 d 开始。甲酰四氢叶酸钙 (CF) 100 mg,

静脉滴注, 将 5-氟尿嘧啶 (5-FU 300 mg/m²) 化疗药物注入于 2.5 d 的微球泵内与外周静脉连接进行持续滴注化疗 2.5 d。21—28 d 重复一次, 连续 3 次。对照组用 CF+5-FU 方案 (CF 200 mg/m², d₁₋₅, 5-FU 300 mg/m², d₁₋₅): 5-氟尿嘧啶静脉滴注, 第 1—5 d, 甲酰四氢叶酸钙于 5-FU 前 2 h 静脉滴注。两组在治疗中均应用恩丹西酮止吐, 出现骨髓抑制时给予粒细胞集落刺激因子 (G-CSF), 出现血肌酐 (CREA) 异常时给予保护肾功能治疗。

近期疗效按 WHO 统一标准^[7] (1) 完全缓解 (CR): 可见的肿瘤完全消失并持续一月以上; (2) 部分缓解 (PR): 肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积缩小达 50% 以上, 并持续一个月以上者; (3) 稳定 (SD): 肿瘤两个最大的相互垂直直径的乘积缩小不足 50% 或增大不足 25%, 并持续超过一个月以上者; (4) 进展 (PD): 肿瘤两个最大的相互垂直直径乘积增大超过 25%。

2.3 结果

腹腔游离癌细胞的检出率: 治疗组与对照组切除前游离癌细胞阳性率分别为 31.2% 和 32.9%, 总阳性率为 33.5%, 切除后游离癌细胞阳性率分别为 53.8% 和 52.7%, 总阳性率为 52.6%。治疗组经腹腔温热灌注化疗后, 再收集腹腔积液送检查癌细胞阳性率为 32.4%, 且有 18 例患者癌细胞有不同程度变性、固缩、坏死。而对照组经单纯蒸馏水

灌洗后,腹腔游离癌细胞阳性率仍为46.4%,两组对比差异有显著性($P < 0.05$)。

腹腔内转移、肝转移的比较:本组病例3a随访期间出现局部复发和肝转移治疗组分别为21.5%和13.4%;对照组分别为41.2%和22.6%,两组相比差异有显著性($P < 0.05$)。转移、复发以术后2a内最为明显。治疗组疗效与肿瘤分期、病理类型未见明显关联。

生存率:本组157例中获随访146例,随访时间0.8—3.6a,失访11例,治疗组失访4例,对照组失访7例,失访患者按死亡计算。治疗组1和3a生存率分别为82.7%和71.6%,对照组1和3a生存率分别为66.4%和47.5%,两组对比差异有显著性($P < 0.05$)。

并发症及副作用:两组患者均有不同程度的恶心、呕吐、纳差、乏力、白细胞下降等反应,但治疗组明显较对照组症状轻且消失快。大部分病人骨髓抑制较轻,有2例病人出现一过性的红细胞和血小板下降,但均较轻,且不影响继续化疗。3例病人出现一过性的血清转氨酶升高,经治疗后恢复。另有2例于热疗后当天出现低热,体温在38℃左右,未经处理自行下降至正常。动脉灌注化疗有8例出现上腹部疼痛,2例出现臀部肌肉疼痛,经泵内注入0.25%普鲁卡因10—30ml后症状可缓解;6例经2—3个疗程后导管堵塞,经肝素盐水冲洗后无法复通,改为静脉化疗,统计数字归入对照组。

3 讨论

传统的全身化疗,由于存在“腹膜-血液屏障”,化疗药物在腹腔内很难达到有效的浓度,不能有效地杀灭肿瘤细胞;单纯腹腔化疗,药物对肿瘤组织的穿透能力有限(1—3mm),也不能有效地杀灭癌细胞。因此,腹腔热灌注化疗是在热疗抗癌作用与化疗协同作用的基础上设计的一种新的治疗方法。但多数学者认为,局部给药时,药物的渗透作用仅为数mm,因此,只对小于1cm的肿瘤有效。温热可以提高腹腔内药物的通透性,显著提高药物的细胞毒作用,产生明显的协同作用,有利于深部肿瘤及较大肿瘤的杀灭。肿瘤组织内温度达到41—45℃,维持一定时间就能灭活,而正常组织细胞在温度超过45℃时才受到损伤。腹腔内温热灌注化疗是将温热疗法与化疗相结合的治疗胃肠癌浆膜浸润

与腹腔转移的有效手段,在分子水平上温热效应可使细胞膜上蛋白质变性,细胞自稳性下降。在细胞水平上温热效应促使M期和S期细胞凋亡;在组织水平上温热效应可使组织内形成微血栓,造成组织缺氧、酸中毒、营养缺乏,加速肿瘤细胞的变性和坏死。温热效应还可诱导肿瘤细胞膜超微结构变化,提高细胞膜对化疗药物的转运与摄取能力,促进化疗药物的细胞毒作用。同时腹腔内灌洗还有助于机械性地将脱落于腹腔内的游离癌细胞冲洗掉,减少癌细胞种植于腹膜的机会^[8]。

介入是以局部治疗为主的一种方法,同时对全身也有一定的治疗作用。由于介入是将导管选择性地插入靶器官进行动脉内药物注射,因此动脉置泵区域灌注化疗具有局部药物浓度高、全身毒副作用小的特点,已被广泛应用于临床。术后超选择动脉置泵,术后反复皮下泵内灌注化疗药物,可使癌组织和癌旁淋巴组织药物浓度为全身化疗时的19和23倍,门静脉血中的药物浓度为全身化疗的4—200倍^[9],而且有效作用时间延长。化疗药物对癌细胞的杀伤作用在一定范围内浓度和时间与杀伤癌细胞的数量成正比递增关系,即局部药物浓度增加1倍,杀伤癌细胞的数量可增加10倍。药物作用时间延长,杀灭癌细胞的效果越明显^[10,11]。近年来,国内外学者用腹腔温热灌注化疗来防治胃肠道肿瘤患者术后腹腔复发与转移,取得了一定疗效。陈峻青等^[12]和Portilla等^[13]的双蒸馏水加化疗药物腹腔灌注化疗可有效杀灭腹腔脱落癌细胞,取得较好的治疗效果。本研究通过术中腹腔温热灌注化疗和术后置泵动脉灌注化疗,大大提高了肿瘤区域化疗药物的浓度,增加化疗药物对肿瘤细胞直接的细胞毒作用,并有效降低了全身毒副反应。因此,本组资料结果表明,术中腹腔温热灌注化疗联合术后动脉灌注及微泵静脉化疗是一种较为理想的胃肠道肿瘤综合治疗方式。

参考文献(References):

- [1] Chinese Health Annual Editorial Committee. Chinese Health Annals. Beijing: People's Medical Publishing House, 1995, 413(in Chinese).
(中国卫生年鉴编委会. 中国卫生年鉴. 北京: 人民卫生出版社, 1995, 413.)

- [2] Tang Zhaoyou. *Modern Oncology (the Second Edition)*. Shanghai: Shanghai Medical University Publishing House, 1993, 513(in Chinese).
(汤钊猷. 现代肿瘤学(第2版). 上海: 上海医科大学出版社, 1993, 513.)
- [3] Los G, Smal O A, Van Vugt M J, *et al.* *Cancer Res*, 1992, **52**(5): 1 252.
- [4] Zeamari S, Floot B, Van der Vange N, *et al.* *Anticancer Res*, 2003, **23**(2B): 1 643.
- [5] Witkamp A J, Bree E, Kaag M M, *et al.* *Ur J Cancer*, 2001, **37**(8): 979.
- [6] McQuellon R P, Loggie B W, Fleming R A, *et al.* *Euro J Surg Oncol*, 2001, **27**(1): 65.
- [7] Miller A B, Hoogstraten B, Staquet M, *et al.* *Cancer*, 1981, **47**: 207.
- [8] Li Chen. *Journal of Surgery Concepts & Practice*, 1998, **3** (1): 48(in Chinese).
(李琛. 外科理论与实践, 1998; **3**(1): 48.)
- [9] Sun Yan, Zhou Jichang. *Manual of Clinical Oncology*. People's Medical Publishing House, 2003, 154—155(in Chinese).
(孙燕, 周际昌主编. 临床肿瘤内科手册. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 154—155.)
- [10] Zhu Zhidong, Pu Yongdong. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2000, **1**: 28(in Chinese).
(朱志东, 蒲永东. 中国胃肠外科杂志, 2000, **1**: 28.)
- [11] Kirinani S, Braty P S, Mcclay E F, *et al.* *Gynecol Oncol*, 1994, **54**(3): 338.
- [12] Cheng Junqing, Wang Shubao, Xu Huijing, *et al.* *Chinese Medical Journal*, 2001, **81**(12): 730(in Chinese).
(陈峻青, 王舒宝, 徐惠锦等. 中华医学杂志, 2001, **81**(12): 730.)
- [13] Portilla A G, Sugarbaker P H, Chang D. *Wodd J Surg*, 1999, **23**(1): 23.

Treating Gastrointestinal Cancer by Intervention, Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion Chemotherapy, Intravenous Micro-pump Chemotherapy*

LUO Guang-hui^{1, 2, 3, 1)}, LI Wen-jian¹

(1 *Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

2 Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3 Department of Tumor Surgery of Xinhui People's Hospital, Xinhui 529100, Guangdong, China)

Abstract: 157 cases of gastrointestinal cancer patients after resection were randomly divided into treated group and control group. The treated group (intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy combined with postoperative continuous intraarterial infusion and intravenous micro-pump chemotherapy) consisted of 72 cases, the control group (Intravenous chemotherapy), 85 cases. The peritoneal and hepatic metastasis rates and 3 a survival rate were studied. The intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy combined with the postoperative continuous intraarterial infusion and intravenous micro-pump chemotherapy is an effective way to control the recurrence on the peritoneal and hepatic metastasis of advanced gastrointestinal neoplasms after operation.

Key words: gastrointestinal neoplasm; intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy; intraarterial infusion chemotherapy

* **Received date:** 18 Jun. 2007; **Revised date:** 1 Mar. 2007

* **Foundation item:** National Natural Science Foundation of China(10335050); Medical Science Foundation of Guangdong Province, China(A2004736)

1) E-mail: luoyd363@163.com