

肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗 结直肠癌腹膜转移癌的临床研究

韦世壮, 刘锦新, 冯关荣, 黄海, 朱茂光, 孙兴, 苏泽, 韦昭懿

作者单位: 530022 广西, 南宁市第一人民医院普通外科

作者简介: 韦世壮(1975-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 消化道肿瘤外科。E-mail: wei2006china@163.com

通讯作者: 冯关荣(1943-), 男, 大学本科, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 消化道肿瘤外科。E-mail: Fgrn@sina.com.cn

[摘要] 目的 探讨肿瘤细胞减灭术(CRS)加腹腔热灌注化疗(HIPEC)治疗结直肠癌腹膜转移癌(CRC PC)的疗效及安全性。方法 选取结直肠癌腹膜转移癌(CRC PC)患者 67 例, 随机分为治疗组(CRS + HIPEC)38 例, 对照组(CRS + 静脉辅助化疗)29 例, 比较两组的生存期、生存率、术后并发症及化疗毒副作用。结果 治疗组中位生存期 23.0 个月, 显著长于对照组的 11.0 个月($P < 0.01$), 治疗组 1、2、3 年生存率分别为 70.9%、45.7%、8.2%, 分别优于对照组的 68.8%、21.2%、0%。术后并发症发生率两组相似($P > 0.05$)。化疗毒副作用: 对照组恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少发生率较治疗组高($P < 0.01$), 而治疗组腹胀、腹泻发生率较对照组高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 两组其他毒副作用相似($P > 0.05$)。结论 CRS + HIPEC 治疗 CRC PC 能明显延长患者生存期, 并发症和化疗毒副作用并没有明显增加。

[关键词] 结直肠癌; 腹膜转移癌; 肿瘤细胞减灭术; 腹腔热灌注化疗

[中图分类号] R 735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)07-0611-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.07.10

Clinical study of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treating patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer WEI Shi-zhuang, LIU Jin-xin, FENG Guan-rong, et al. Department of General Surgery, the First People's Hospital of Nanning, Guangxi 530022, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of cytoreductive surgery(CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy(HIPEC) in treating patients with peritoneal carcinomatosis(PC) from colorectal cancer(CRC). **Methods** A total of 67 CRC PC were divided into two group: therapeutics group($n=38$, CRS + HIPEC) and control group($n=29$, CRS and systemic adjuvant chemotherapy). Overall median survival, survival rate, adverse reaction were compared. **Results** Therapeutic group had a significantly better overall median survival when compared to control group(23.0 months vs. 11.0 months) ($P < 0.01$). The 1-, 2- and 3- year survival rate of therapeutic group were 70.9%, 45.7% and 8.2%, respectively, superior to those of control group(68.8%, 21.2% and 0%). Two group had a similar postoperative complication rate($P > 0.05$). Chemotherapy toxic effects: control group had higher incidence rate in nausea and vomiting, leucopenia, thrombocytopenia($P < 0.01$) while therapeutic group higher in abdominal distension and diarrhea($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Two group had similar incidence rate in hypoproteinemia, hepatic and renal insufficiency, respiratory tract infections, hyperbilirubinemia($P > 0.05$). **Conclusion** The CRS + HIPEC method can greatly improve the survival of patients with PC from CRC while doesn't significantly increase postoperative complication rate and chemotherapy toxic effects.

[Key words] Colorectal cancer; Peritoneal carcinomatosis; Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)腹膜播散和种植转移即形成腹膜转移癌(peritoneal carcinomato-

sis, PC), 一直以来被认为是晚期 CRC 合并全身转移的表现之一, 预后差, 中位生存期不超过 6 个月,

仅适合姑息手术和(或)放化疗^[1,2]。目前认为部分CRC PC患者并非广泛转移,而是一种区域性转移,积极治疗可明显改善预后^[3]。肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)加腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)已经成为治疗CRC PC有效方法。本文选取2000-01~2013-01我院CRC PC患者67例进行CRS+HIPEC与CRS+静脉辅助化疗临床对照研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取CRC PC患者67例,随机分为治疗组38例和对照组29例。治疗组综合应用肿瘤细胞减灭术及术前、术中、术后腹腔热灌注化疗(CRS+HIPEC),其中男23例,女15例,年龄32~78(57.0±9.2)岁;结肠癌13例,直肠癌25例;病理类型高分化腺癌13例,中分化腺癌20例,低分化腺癌5例;合并淋巴结转移23例,肝转移5例;根据术中腹膜种植瘤指数(PCI)评分^[4],1~10分23例,11~20分15例。对照组行肿瘤细胞减灭术加术后静脉化疗(CRS/姑息性手术切除+术后静脉辅助化疗),其中男18例,女11例,年龄36~70(58.6±9.1)岁;结肠癌9例,直肠癌20例;病理类型高分化腺癌10例,中分化腺癌16例,低分化腺癌3例;合并淋巴结转移18例,肝转移4例;PCI评分1~10分17例,11~20分12例。两组各项临床指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗组 术前1 d,取麦氏点腹穿,5-FU(上海旭东海普药业公司)1 g+生理盐水1 500 ml+5%碳酸氢钠20 ml加热至43~45℃灌注腹腔,嘱患者反复翻转体位,使药液混匀于腹腔;随后用MTC-3D型体外微波肿瘤热疗系统(南京庆海微波电子研究所)进行腹腔热疗,维持温度43℃。手术:均在全麻下行剖腹探查术,取正中切口,从剑突下至耻骨联合,开腹后从膈面腹膜到盆腔腹膜探查肿瘤侵犯程度及PC范围,记录原发瘤和(或)PC的大小、部位,进行PCI评分,PCI>24分为手术禁忌证给予排除。凡能完全切除者行根治性切除,包括切除大网膜、部分腹膜和器官,电刀灼烧肠系膜种植结节,有肝转移者行局部切除或微波消融。不能完全切除肿瘤者,行最大程度CRS。术中化疗:完成肿瘤手术后用2 000 ml温热蒸馏水冲洗腹腔,于腹腔中留置5-FU 1 g+生理盐水200 ml,并于手术野安

置腹腔化疗管。术后早期肠道功能恢复后从留置的化疗导管滴注5-FU(20 mg/kg)+生理盐水1 500 ml+5%碳酸氢钠20 ml,1次/d,共6 d,丝裂霉素(MMC)10 mg化疗第1天腹腔灌注;继续用MTC-3D型体外微波肿瘤热疗系统进行腹腔热疗,维持温度43℃。化疗完成1周期后拔除导管。若化疗过程中出现导管脱落、堵塞、渗漏则改为腹穿置管化疗。术后辅助化疗在术后1个月进行,每月1周期,连续6周期。取右(左)下腹为穿刺点,消毒、铺巾及局麻后用14号静脉留置针行腹穿,穿过腹膜后拔除针芯,置入直径10 mm硅胶导管,固定硅胶管,灌注化疗药物及热疗方案同上,5-FU用量20 mg/kg,每次化疗后用1/1000稀肝素液冲洗导管,待下次化疗用。每周结束后拔除化疗导管。5-FU用量每周视患者耐受情况增加0.25 g,直到患者所能耐受的最大剂量。

1.2.2 对照组 肿瘤细胞减灭术或姑息性手术切除同治疗组,但化疗为传统经静脉途径给药:术后早期肠道功能恢复后静脉滴注5-FU(20 mg/kg)+生理盐水500 ml,1次/d,共6 d,丝裂霉素10 mg化疗第1天静脉滴注;术后1个月开始继续给予上述方案每月1周期共6周期静脉化疗。

1.2.3 两组患者治疗过程中均监测血常规、肝肾功能、血癌胚抗原(CEA)以及定期进行肝脏、腹主动脉旁淋巴结的B超检查,胃镜或纤维结肠镜检查,观察有无术后并发症及化疗毒副反应。

1.3 随访 所有患者均进行门诊或电话随访,每3个月复查1次,持续复查2年;此后,每6个月复查1次;最终随访时间为2013-01。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier法分析生存率并绘制生存曲线,Log-rank检验比较分析生存曲线, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者生存情况分析 治疗组中位生存期23.0个月(95%可信区间:19.8~26.2个月)显著长于对照组的11.0个月(95%可信区间:7.4~14.6个月),Log-rank检验结果 $\chi^2=25.159$, $P=0.000$ 。治疗组1、2、3年生存率分别为70.9%、45.7%、8.2%,均优于对照组的68.8%、21.2%、0%。见图1。

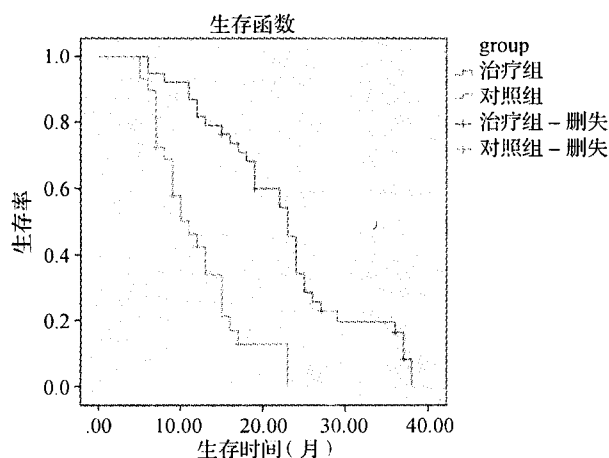


图 1 两组患者 Kaplan-Meier 生存曲线

2.2 两组术后并发症发生率比较 对照组发生并发症 5 例,其中肠痿 1 例,肠梗阻 2 例,伤口延迟愈合 1 例,死亡 1 例。治疗组发生并发症 12 例,其中

出血 1 例,肠痿 2 例,肠梗阻 5 例,腹腔感染 1 例,伤口延迟愈合 3 例,无死亡病例。两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组术后并发症发生率比较[n(%)]

组别	例数	出血	肠痿	肠梗阻	腹腔感染	伤口延迟愈合	死亡
治疗组	38	1(2.6)	2(5.2)	5(13.2)	1(2.6)	3(7.9)	0
对照组	29	0	1(3.4)	2(6.8)	0	1(3.4)	1(3.4)
χ^2	-	0.775	0.127	0.689	0.775	0.579	1.330
P	-	0.379	0.722	0.406	0.379	0.447	0.249

2.3 两组化疗毒副作用比较 对照组恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少发生率较治疗组高($P < 0.01$),而治疗组腹胀、腹泻发生率较对照组高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);低蛋白血症、肝肾功能不全、呼吸道感染、高胆红素血症、深静脉血栓发生率两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组化疗毒副作用比较[n(%)]

组别	例数	恶心呕吐	腹胀	腹泻	白细胞减少	血小板减少	低蛋白血症	肝肾功能不全	呼吸道感染	高胆红素血症	深静脉血栓
治疗组	38	9(23.7)	13(34.2)	5(13.2)	7(18.4)	3(7.9)	18(47.4)	5(13.2)	0	0	1(2.6)
对照组	29	29(100)	2(6.8)	0	23(79.3)	21(72.4)	16(57.1)	8(27.6)	2(6.9)	1(3.4)	0
χ^2	-	39.021	7.062	4.124	24.661	29.782	0.401	2.190	2.701	1.330	0.775
P	-	0.000	0.008	0.042	0.000	0.000	0.527	0.139	0.100	0.249	0.379

3 讨论

3.1 CRC PC 是继发性腹膜恶性肿瘤的常见类型,发生率为 8%~15%,是导致 CRC 患者死亡的第二位因素,中位生存期不超过 6 个月^[5]。长期以来 PC 被认为是晚期 CRC 全身转移的表现之一,仅适合姑息手术(如造瘘或改道手术)和(或)全身化疗。自 20 世纪 80 年代开展 CRS + HIPEC 研究以来,CRC PC 的治疗理念发生了较大变化,CRS + HIPEC 已经成为治疗 CRC PC 的有效方法^[6,7]。

3.2 CRS + HIPEC 治疗原则是积极行 CRS 手术切除肉眼可见的肿瘤及腹膜病灶,随后 HIPEC 消灭残存的肉眼不可见的病灶。不同于单纯的减瘤手术,CRS 要求尽可能切除所有可见的病灶、部分或全部腹膜(腹膜切除术)、大网膜和(或)小网膜,必要时联合多脏器切除如肝、脾、小肠、胃、胆囊、卵巢、子宫等切除;CRS 的减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)是生存的主要预后因子,完全的细胞减灭后可获得良好的治疗效果^[8]。

3.3 HIPEC 治疗 PC 的优势为(1)药代动力学优势:由于“腹膜-血浆屏障”限制了腹膜对大分子化疗药物的吸收,这些药物在腹腔内浓度可高于外周血

管 10~1 000 倍^[9];而静脉化疗需经过此屏障到达腹腔,药物浓度已明显降低。(2)热疗可直接灭活肿瘤细胞^[10]。(3)热效应与化疗药物有协同作用,该协同作用在 42~43℃ 时即明显增强^[11]。(4)流体动力学优势:大容量腹腔持续灌注机械冲刷清除腹腔内残留的癌细胞。实验研究表明 HIPEC 时化疗药物对腹膜表面的肿瘤渗透力 $< 1 \sim 2$ mm,因此必须切除全部腹膜上 > 2 mm 肿块^[12]。

3.4 本研究对治疗组(CRS + HIPEC)和对照组(CRS/姑息性手术切除 + 术后静脉辅助化疗)进行生存分析和评价,治疗组中位生存期为 23.0 个月,显著优于对照组的 11.0 个月($P < 0.01$);治疗组 1、2、3 年生存率分别为 70.9%、45.7%、8.2%,优于对照组的 68.8%、21.2%、0%。本研究结果表明 CRS + HIPEC 有助于延长 CRC PC 患者生存期,接近于多项临床研究结果(Glehen 等^[6]:22.3 个月 vs 12.6 个月;Cashin^[13]:36.5 个月 vs 23.9 个月)。因此综合应用肿瘤细胞减灭术及术前、术中、术后腹腔热灌注化疗治疗 CRC PC 可明显改善患者生存期和预后,使 CRC PC 患者受益。

3.5 CRS 为了达到或接近肿瘤细胞完全减灭,要求

手术切除范围广,同时 HIPEC 时伴随大量体液渗出,血浆蛋白、微量元素等丢失,手术创伤较大^[14],围手术期并发症发生率为 14.8% ~ 57.0%,死亡率为 0% ~ 12.0%^[15];Glehen 等^[6]及 Elias 等^[16]的两项大样本多中心研究报道,死亡率均为 4%。本研究治疗组术后出血、肠痿、肠梗阻、腹腔感染、伤口延迟愈合等并发症发生率较对照组有所升高,但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组化疗后恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少发生率较治疗组高($P < 0.01$),而治疗组腹胀、腹泻发生率较对照组高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),其他毒副作用如低蛋白血症、肝肾功能不全、呼吸道感染、高胆红素血症、深静脉血栓发生率相似($P > 0.05$),经过对症治疗均可缓解。因此 CRS + HIPEC 的术后并发症、化疗毒副作用发生率与 CRS + 辅助化疗相似,属于可接受范围,不影响整体治疗效果。但个别不良反应病例可缩短生存期,降低生存质量,影响预后。

综上所述,CRS + HIPEC 治疗 CRC PC 能明显延长患者生存期,并发症和化疗毒副作用并没有明显增加,是一种安全有效的治疗方法。

参考文献

- 1 Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study[J]. *Cancer*, 2000, 88(2): 358 - 363.
- 2 张继军, 韦金华, 韦爱芳, 等. 晚期复发转移直肠癌 56 例同步放化疗的疗效观察[J]. *中国临床新医学*, 2010, 3(11): 1121 - 1123.
- 3 Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures[J]. *Ann Surg*, 1995, 221(1): 29 - 42.
- 4 Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer[J]. *Int Semin Surg Oncol*, 2005, 2(1): 3.
- 5 Al-Shammaa HA, Li Y, Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(8): 1159 - 1166.
- 6 Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3284 - 3292.
- 7 Shen P, Thai K, Stewart JH, et al. Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(12): 3422 - 3432.
- 8 Levine EA, Stewart JH, Russell GB, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures[J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 204(5): 943 - 953.
- 9 Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, et al. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2005, 10(2): 112 - 122.
- 10 Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, et al. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1998, 41(2): 147 - 154.
- 11 Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug[J]. *Cancer Res*, 1984, 44(5): 1840 - 1842.
- 12 Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, et al. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(12): 3380 - 3384.
- 13 Cashin PH, Graf W, Nygren P, et al. Intraoperative hyperthermic versus postoperative normothermic intraperitoneal chemotherapy for colonic peritoneal carcinomatosis: a case-control study[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(3): 647 - 652.
- 14 Saxena A, Yan TD, Chua TC, et al. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(5): 1291 - 1301.
- 15 Cao C, Yan TD, Black D, et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(8): 2152 - 2165.
- 16 Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 63 - 68.

[收稿日期 2014-04-21][本文编辑 刘京虹 蓝斯琪]

欢迎订阅

欢迎投稿

欢迎刊登广告

本刊地址:广西南宁市桃源路6号,邮编:530021,电话:(0771)2186013

E-mail: zgclxyxz@163.com

《中国临床新医学》杂志编辑部