



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.002
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.002
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(4):470-474.

· 专题研究 ·

T₄期结直肠癌根治术后早期腹腔热灌注化疗的临床研究

李晶晶, 魏志刚, 段雪飞, 武天同, 吴承堂

(南方医科大学南方医院 普通外科, 广东 广州 510515)

摘要

目的: 探讨 T₄ 期结直肠癌患者根治术后早期行腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 的可行性、安全性及短期临床疗效。

方法: 回顾性分析 2011 年 1 月—2013 年 6 月收治的 96 例 T₄ 期结直肠癌患者资料, 其中 48 例于术后第 5~6 天开始行 HIPEC (1 次/d, 共 3 次), 术后 1 个月内行第 1 次 mFOLFOX6 方案全身静脉化疗, 共 6 疗程 (HIPEC 组); 另 48 例仅行相同方案的全身静脉化疗 (对照组)。比较两组患者的不良反应、并发症、术后 1、2 年复发率、生存率及生存质量情况。

结果: HIPEC 及全身静脉化疗均顺利完成; 两组均无手术相关死亡, 均未出现切口感染、吻合口瘘、粘连性肠梗阻等并发症。两组患者骨髓抑制、恶心呕吐、肝功能损害差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); HIPEC 组术后 1、2 年复发率均低于对照组 (2.1% vs. 20.8%; 6.3% vs. 31.3%, 均 $P<0.05$); 两组术后 1 年生存率差异无统计学意义 ($P>0.05$); HIPEC 组术后 2 年生存率高于对照组 (81.3% vs. 58.3%, $P<0.05$); HIPEC 组生存质量评分升高比例明显高于对照组 (75.0% vs. 25.0%, $P<0.05$)。HIPEC 组中, 结肠癌患者的中位生存时间长于直肠癌患者 (32 个月 vs. 18 个月, $P<0.05$)。

结论: T₄ 期结直肠癌患者根治术后早期行 HIPEC 可有效控制腹腔复发、转移, 提高患者近期生存率及生存质量, 无明显毒副作用, 安全可行。

关键词

结直肠肿瘤; 化学疗法, 肿瘤, 局部灌注; 治疗结果
中图分类号: R735.3

Clinical analysis of early hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after radical resection of T₄ colorectal cancer

LI Jingjing, WEI Zhigang, DUAN Xuefei, WU Tiantong, WU Chengtang

(Department of General Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract

Objective: To investigate the feasibility, safety and short-term clinical efficacy of early hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after radical resection of T₄ colorectal cancer.

Methods: The clinical data of 96 patients with T₄ colorectal cancer treated from January 2011 to June 2013 were retrospectively analyzed. Of the patients, 48 cases began to receive HIPEC from postoperative day 5 or 6 (once daily for a total of 3 sessions), and then underwent the first systemic infusion of mFOLFOX6 regimen within postoperative one month, for a total of 6 cycles (HIPEC group), and another 48 cases only underwent systemic

收稿日期: 2015-10-20; 修订日期: 2016-01-15。

作者简介: 李晶晶, 南方医科大学南方医院硕士研究生, 主要从事胃肠外科临床方面的研究。

通信作者: 吴承堂, Email: wct66@163.com

chemotherapy of the same regimen (control group). The incidence of adverse effects and complications, and the 1- and 2-year recurrence and survival rate as well as the quality of life of the two groups of patients were compared.

Results: HIPEC and systemic chemotherapy were all successfully performed. There were no surgical deaths or complications such as incisional wound infection, anastomotic leakage and adhesion intestinal obstruction in either group. There were no significant differences in incidence of myelosuppression, nausea, vomiting and liver dysfunction between the two groups (all $P>0.05$). The 1- and 2-year recurrence rate in HIPEC group were significantly lower than those in control group (2.1% vs. 20.8%; 6.3% vs. 31.3%, $P<0.05$). There was no difference in 1-year survival rate between the two groups ($P>0.05$), but the 2-year survival rate was significantly higher in HIPEC group than that in control group (81.3% vs. 58.3%, $P<0.05$). The ratio of patients with increased score of quality of life in HIPEC group was significantly higher than that in control group (75.0% vs. 25.0%, $P<0.05$). In HIPEC group, the median survival time of patients with colon cancer was significantly longer than that of patients with rectal cancer (32 months vs. 18 months, $P<0.05$).

Conclusion: Early postoperative HIPEC for T₄ colorectal cancer following radical resection is safe and feasible. It can effectively reduce peritoneal recurrence and metastasis, improve the short-term survival and quality of life of the patients, and has no obvious adverse effects.

Key words Colorectal Neoplasms; Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion; Treatment Outcome

CLC number: R735.3

结直肠癌是全球第3大恶性肿瘤,每年新发病例接近140万。新发病例中约50%处于进展期,术后5年生存率徘徊在30%~40%左右^[1],主要原因为术后复发转移,其中10%~30%以腹腔种植转移为主,中位生存期为7个月^[2]。腹腔内游离癌细胞(free cancer cell, FCC)是发生腹腔种植转移的主要危险因素^[3]。研究^[4]表明,FCC的数量与浆膜受侵范围成正比。因此,如何预防术后腹腔复发和转移以改善患者预后具有非常重要的临床意义。本研究旨在探讨T₄期结直肠癌患者术后早期行腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)的可行性、安全性及临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院普通外科2011年1月—2013年6月收治的T₄期结直肠癌患者的资料。共纳入T₄期96例患者,于根治术后分为两组,每组48例。(1) HIPEC组:男31例,女17例;中位年龄51岁;病理类型:高、中分化腺癌37例,低分化腺癌6例,黏液腺癌4例,印戒细胞癌1例;手术方式:行结肠癌根治术37例,行Miles术1例,行Dixon术10例。(2) 对照组:男33例,女15例,平均年龄(51±10.7)岁;病理类型:高、中分

化腺癌29例,低、未分化腺癌11例,黏液腺癌、黏液细胞癌5例,印戒细胞癌3例;手术方式:行结肠癌根治术37例,行Miles术3例,行Dixon术8例。两组间一般资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)术前均行肠镜及病理检查确诊,无肝、肺等远处转移;(2)无化疗禁忌证;(3)无术前放化疗病史;(4)术后病理检查确诊肿瘤已侵犯肠壁浆膜层(T₄期);(5)Karnofsky评分>60分,预计生存期>3个月。排除标准:(1)肿瘤无法完全切除;(2)未达根治术标准者。

1.3 治疗方法

1.3.1 手术操作 两组患者均由同一手术组医师施行结直肠癌根治术。关闭腹腔前,HIPEC组于盆腔两侧和腹腔左右各置1根灌注管接引流瓶,待后期行灌注用。对照组于腹腔内放置1根橡胶引流管接引流瓶。

1.3.2 化疗方法 (1) HIPEC组:使用BR-TRG-I型热灌注机和BR-TRG-I型一次性医疗专用循环管路(广州保瑞医疗技术有限公司),术后第5~6天开始行HIPEC。灌注方法:灌注治疗在非麻醉状态下进行,灌注前半小时给予预防性止痛、镇静。用HIPEC设备将灌注化疗液(顺铂100 mg和氟尿嘧啶1.0 g完全溶解于3 000 mL生理盐水)加热至

43 ℃, 以 200~400 mL/min 流速注入腹腔, 通过控温系统使腹腔内温度稳定在 (43.0 ± 0.5) ℃, 维持 60 min。患者灌注期间行心电图监护。根据患者耐受情况随时调控灌注流量, 使腹腔内化疗液容量控制在 2 000~2 500 mL。灌注结束后, 留置约 1 000 mL 灌注液于腹腔内, 灌注管接引流瓶, 使腹腔内残存灌注液缓慢放出, 每日 1 次, 共 3 次。患者于术后 1 个月内开始行 mFOLFOX6 方案化疗, 化疗中及化疗后监测并记录患者不良反应。化疗前及化疗后 1 周查血常规和肝肾功能各 1 次。(2) 对照组: 术后 1 个月内开始行全身静脉化疗, 方案及化疗期间处理均同 HIPEC 组。

1.4 观察指标

1.4.1 不良反应及并发症 包括骨髓抑制、消化道反应、切口感染、吻合口瘘及粘连性肠梗阻。不良反应按世界卫生组织化疗药物毒副作用标准分为 0~IV 度。

1.4.2 复发率及生存率 术后 2 年每 6 个月随访 1 次。随访期间复查肠镜、腹部 B 超、CT、肝肾功能及肿瘤标志物, 统计患者术后复发率及 1、2 年

生存率。

1.4.3 生存质量评定 应用 Karnofsky 评分标准分别于治疗前和治疗结束时对患者生存质量进行评定, 分为升高、稳定、降低 3 级, 即疗程结束后, 较治疗前评分增加 10 分者为升高, 减少 10 分者为降低, 增加或降低 <10 分者为稳定。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不良反应及并发症比较

两组患者均无手术相关死亡, 均未出现切口感染、吻合口瘘及粘连性肠梗阻等并发症。两组患者骨髓抑制、恶心、呕吐、肝肾功能损害等不良反应发生率均无统计学意义 ($P > 0.05$); HIPEC 组腹痛及发热较对照组高, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 1)。

表 1 两组不良反应比较 [$n=48, n(\%)$]

Table 1 Comparison of the incidence of adverse effects between the two groups [$n=48, n(\%)$]

组别	骨髓抑制		恶心、呕吐		肝功能损害		腹痛	发热
	I~II 度	III~IV 度	I~II 度	III~IV 度	I~II 度	III~IV 度		
HIPEC 组	21 (43.7)	3 (6.3)	16 (33.3)	5 (10.5)	10 (20.9)	1 (2.1)	18 (37.5)	20 (41.7)
对照组	19 (39.6)	2 (4.2)	15 (31.3)	6 (12.5)	12 (25.0)	2 (4.2)	3 (6.3)	4 (8.3)
χ^2	0.171	0.149	0.048	0.103	0.236	0.344	13.714	14.222
P	0.679	0.700	0.827	0.749	0.627	0.557	0.000	0.000

2.2 两组复发率及生存率比较

HIPEC 组术后 HIPEC 及全身静脉化疗均顺利完成, 随访率 100%; HIPEC 组术后 1、2 年复发率明显低于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组 1 年生存率无统计学意义 ($P > 0.05$), HIPEC 组 2 年生存率明显高于对照组 ($P < 0.05$) (表 2), 中位生存时间为 30 个月。

HIPEC 组单因素分析结果显示, 结肠癌患者较直肠癌患者中位生存时间长 (32 个月 vs. 18 个月, $P < 0.05$) (图 1)。

表 2 两组复发率与生存率比较 (%)

Table 2 Comparison of the recurrence and survival rate between the two groups (%)

组别	1 年复发率	2 年复发率	1 年生存率	2 年生存率
HIPEC 组	2.1	6.3	95.8	81.3
对照组	20.8	31.3	93.8	58.3
χ^2	8.317	9.846	0.211	5.978
P	0.004	0.002	0.646	0.014

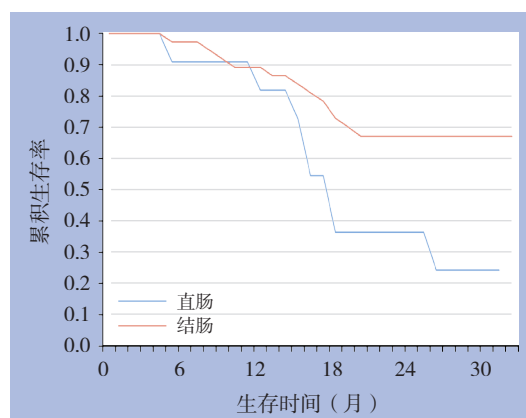


图 1 HIPEC 组患者生存分析图

Figure 1 Survival analysis diagram of the HIPEC group

2.3 两组生存质量比较

HIPEC 组生存质量明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 3)。

表3 两组生存质量比较[n(%)]

组别	生存质量		
	升高	稳定	下降
HIPEC组	36 (75.0)	10 (20.8)	2 (4.2)
对照组	12 (25.0)	19 (39.6)	17 (35.4)
χ^2	14.764		
P	0.000		

3 讨论

结直肠癌一旦侵及浆膜,癌细胞脱落成为FCC,导致腹腔种植。改善结直肠癌患者预后的主要问题就是防治癌细胞的腹腔种植转移。临床研究表明,根治术联合HIPEC能有效改善患者预后,是中晚期结直肠癌治疗的重要手段之一。郑志爽等^[5]研究发现HIPEC联合静脉化疗组3年腹腔局部复发率、肝转移率及3年生存率分别为15.6%、8.9%、82.2%,而未行此疗法组为37.8%、26.7%、62.2%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。巴明臣等^[6]应用Meta分析,提示HIPEC可提高结直肠癌患者术后5年和3年生存率。Gervais等^[7]研究表明,细胞减灭术联合HIPEC对结直肠癌腹膜转移患者具有较好疗效,细胞减灭术后,HIPEC组3、5年生存率分别为61%、36%,均优于对照组。

HIPEC是高选择性的局部化疗,具有药代动力学及流体动力学优势。因“血浆-腹膜屏障”的存在,大大减少腹腔内化疗药物进入血液循环,从而减少全身毒副作用,可为病灶局部提供高浓度、大面积的药物效应^[8]。绝大部分腹腔内抗癌药物通过门脉系统进入肝脏,不仅能够杀灭门脉系统及肝实质的微小癌灶,并且通过肝脏的首过消除代谢为无毒或低毒终产物进入体循环^[9]。大容量的化疗药物在腹腔内持续循环灌注,术后腹腔内残留的癌细胞通过机械的冲刷作用直接清除,而且低渗的化疗液增加了药物的渗透性,使细胞膜破裂,导致癌细胞死亡。另一方面,HIPEC具有热疗和化疗的协同作用。由于肿瘤组织多为新生血管,其血管缺乏平滑肌、外膜及神经调节,动静脉吻合支较多,加热后肿瘤组织血流量减少,高温持续时间长,对肿瘤组织造成不可逆损伤。研究^[10]表明,常温下,药物在组织内的渗透只达到1~3 mm,HIPEC在腹膜种植转移瘤中渗透深度可达3~6 mm。高温也改变了化疗药物的细胞毒性作用,顺铂^[11]与高热协同增效作用尤为明显。

而且,在有效温度下,对药物产生耐受的细胞,敏感性随之提高,并可抑制热休克蛋白的合成,阻止热耐受发生^[12]。结直肠癌患者行根治性切除术后,体内肿瘤负荷最小,分裂期细胞大量进入增殖期,转移肿瘤细胞倍增时间缩短,生长迅速,对化疗最敏感;而且术后早期腹腔粘连尚未形成,腹膜表面与化疗液接触更充分。HIPEC目前尚无统一规范标准,本研究术后5~6 d开始行HIPEC,将顺铂联合5-氟尿嘧啶,在低渗化疗液中使两种药物进入细胞的量增加,与细胞的DNA结合并留存于细胞内以保持高浓度的杀伤作用,对腹腔内FCC的抗肿瘤效果较显著,不良反应轻微^[13],与Kusamura等^[14]研究结果一致。

然而,目前关于HIPEC应用于结直肠癌术后的临床研究对象多为进展期结直肠癌患者,包括T₂、T₃、和T₄期患者,此3期患者在研究中所占比例不同,易混淆HIPEC用于晚期结直肠癌患者的疗效,尤其当T₄期患者所占比例较少时,其疗效往往被放大。鉴于T₄期结直肠癌是腹腔内存在FCC的主要高危因素,本研究着重观察T₄期结直肠癌患者术后早期行HIPEC的疗效,排除了不同T分期对疗效的影响。本研究结果显示,两组患者均无手术相关死亡,均未出现切口感染、吻合口瘘及粘连性肠梗阻等并发症,两组患者不良反应发生率无统计学意义,两组患者出现的骨髓抑制及消化道反应多为I~II度,通过对症处理均可使HIPEC及全身化疗顺利完成。HIPEC组中位生存时间为30个月,较已发表的类似研究的患者生存时间长^[15-17],其中,统计结果显示HIPEC组结肠癌患者较直肠癌患者中位生存时间长,与Cavaliere等^[18]研究结果相似,因本研究病例数较少,尚不能分析该结果的原因,也许与生物侵袭性的差异相关。高凌峰等^[19]和Din等^[20]报道,T₄期直肠癌盆腔三维适形放疗结合以氟尿嘧啶为主的全身化疗,利用两者的协同作用可提高疗效,延长患者生存期。

本研究结果表明,术后早期行HIPEC可降低T₄期结直肠癌患者根治术后复发率,提高患者生存率及生活质量,并不显著增加术后并发症和化疗毒副作用,可有效控制腹腔复发和转移,近期疗效明显。但由于随访时间短,远期疗效尚待追踪观察。

参考文献

- [1] 钟育波,邱磊,谢沛标,等.腹腔镜下结直肠癌根治术中联合腹腔热

- 灌注化疗的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(4):467-472.
- Zhong YB, Qiu L, Xie PB, et al. Laparoscopic colorectal cancer resection in combination with intraoperative intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(4):467-472.
- [2] Teo MC, Ching Tan GH, Lim C, et al. Colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: the experience of a tertiary Asian center[J]. Asian J Surg, 2015, 38(2):65-73.
- [3] Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2007, 10(1):29-34.
- [4] 刘庆华, 陈峻青. 胃癌浆膜类型、病理特点与腹腔内游离癌细胞关系的临床研究[J]. 中国医科大学学报, 1989, 18(3):186.
- Liu QH, Chen JQ. Clinical analysis of the relationship between the type of gastric cancer, the pathological characteristics and the free cancer cells in the peritoneal cavity[J]. Journal of China Medical University, 1989, 18(3):186.
- [5] 郑智爽, 吴稚冰, 唐荣军, 等. 进展期结肠直肠癌术后腹腔热灌注化疗联合静脉化疗的临床研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(1):52-54.
- Zheng ZS, Wu ZB, Tang RJ, et al. Chemotherapeutic hyperthermic intraperitoneal perfusion combined with vein chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer after surgery[J]. Journal of Practical Oncology, 2014, 29(1):52-54.
- [6] 巴明臣, 崔书中, 骆福添, 等. 腹腔热灌注化疗治疗进展期结肠直肠癌临床疗效及安全性的Meta分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(7):725-730.
- Ba MC, Cui SZ, Luo FT, et al. Meta-Analysis of Clinical Efficacy and Safety about Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy in Treatment of Advanced Colorectal Cancer[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics In General Surgery, 2010, 17(7):725-730.
- [7] Gervais MK, Dubé P, McConnell Y, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer[J]. J Surg Oncol, 2013, 108(7):438-443.
- [8] 李建峰, 赵正国, 黑涛. 腹腔热灌注化疗在胃肠道肿瘤中的应用[J]. 河南外科学杂志, 2014, 20(2):30-31.
- Li JF, Zhao ZG, Hei T. Application of intraperitoneal perfusion chemotherapy in gastrointestinal cancer[J]. Henan Journal of Surgery, 2014, 20(2):30-31.
- [9] 卿三华, 周锡庚. 5-氟尿嘧啶腹腔和静脉化疗药代动力学的比较研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1991, 13(5):340-342.
- Qin SH, Zhou ZG. Pharmacokinetic comparison of intraperitoneal and intravenous 5-Fu administration[J]. Chinese Journal of Oncology, 1991, 13(5):340-342.
- [10] Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with anticancer drugs[J]. Cancer Res, 1984, 44(5):1840-1842.
- [11] Armour EP, McEachern D, Wang Z, et al. Sensitivity of human cells to mild hyperthermia[J]. Cancer Res, 1993, 53(12):2740-2744.
- [12] 李征, 米登海, 杨克虎, 等. 腹腔热灌注化疗治疗癌性腹水的系统评价[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(8):1106-1111.
- Li Z, Mi DH, Yang KH, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for malignant ascites: a systematic review[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(8):1106-1111.
- [13] 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.
- Meng YF, Xu XX, Yang GW. The current status and progress of intraperitoneal chemotherapy with platinum drugs in the treatment of malignant peritoneal effusion[J]. Clinical Medicine of China, 2013, 29(12):1341-1343.
- [14] Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. J Surg Oncol, 2008, 98(4):247-252.
- [15] Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies[J]. Ann Surg, 2006, 243(2):212-222.
- [16] Yan TD, Sim J, Morris DL. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(6):1807-1817.
- [17] 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.
- [18] Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O[J]. Eur J Surg Oncol, 2011, 37(2):148-154.
- [19] 高凌峰, 王艳秋, 韩媛媛. 放疗联合XELOX方案化疗治疗局部晚期直肠癌[J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(4):348-349.
- Gao LF, Wang YQ, Han YY. Radiotherapy combined with XELOX chemotherapy in the treatment of locally advanced rectal cancer[J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2015, 28(4):348-349.
- [20] Din FV, Dunlop MG. Colorectal cancer: management[J]. Medicine, 2015, 43(6):303-307.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李晶晶, 魏志刚, 段雪飞, 等. T₄期结肠直肠癌根治术后早期腹腔热灌注化疗的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(4):470-474. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.002

Cite this article as: Li JJ, Wei ZG, Duan XF, et al. Clinical analysis of early hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after radical resection of T₄ colorectal cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(4):470-474. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.002