

胃及大肠癌术后区域性动脉灌注化疗和腹腔泵温热灌注化疗的临床应用

顾伟瑾

【摘要】 目的 探索胃及大肠癌术后的治疗、预防复发和转移的方法。方法 对 50 例术后 1 ~ 12 个月胃及大肠癌患者依据化疗方法的不同分为两组：治疗组 24 例采取区域性动脉灌注化疗联合腹腔泵温热灌注化疗；对照组 26 例采取术后区域性动脉灌注化疗。跟踪随访 12 ~ 36 个月。结果 治疗组生存率提高、术后肝转移率及腹腔内种植率均低于对照组，两者差异有显著性， $P < 0.05$ 。结论 区域性动脉灌注化疗联合腹腔泵温热灌注化疗疗效明确，安全性高，能有效降低胃及大肠癌术后复发及腹腔内转移，并对术前已有腹腔内转移者能抑制肿瘤生长速度，延长患者生存期。

【关键词】 胃癌；大肠癌；介入治疗；腹腔泵灌注

中图分类号：R735.34 文献标识码：A 文章编号：1008-794X(2006)-09-0600-03

Clinical application of transarterial and intraperitoneal pump hyperthermia perfusion chemotherapy of stomach and colon carcinomas postoperatively GU Wei-jing, Shanghai Jinan District Center Hospital, Shanghai 200040, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate methods of the treatment for preventing cancer recurrence and metastasis after resection of stomach and colon carcinomas. **Methods** Fifty patients with stomach and colon carcinomas 1 - 12 months post-operatively were divided into two groups according to the different chemotherapy methods. Twenty-four patients in group A were treated by regional transarterial and intraperitoneal pump hyperthermia perfusion chemotherapy. Twenty-six patients in group B were treated by transarterial perfusion chemotherapy as the control. They were followed up for 12 - 36 months. **Results** Comparing with group B, the survival rate in group A was higher, and the hepatic metastasis and recurrent rates were lower. This was the obvious difference for the two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** The joint treatment of regional transarterial and abdominal cavity pump hyperthermia perfusion is evidently effective and safe with effective prevention of cancer recurrence or metastasis. Also it may be helpful to restrain the growth of recurrence and metastasis, prolong the survival period and improve the living quality. (J Intervent Radiol, 2006, 15: 600-602)

【Key words】 Stomach and colon carcinomas; Interventional therapy; Intraperitoneal pump perfusion

胃及大肠癌术后转移率和腹腔内复发目前在临床上仍然居高不下，一旦转移和复发，临床往往无统一疗法。本研究通过腹腔内区域性动脉灌注化疗联合腹腔泵温热灌注治疗方法，改善预后，现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 对象

收集我院 2000 年至 2005 年中 50 例晚期胃癌

和结肠癌患者(均经病理组织学、手术探查证实)，男 28 例，女 22 例；年龄 42 ~ 78 岁；其中治疗组 24 例，对照组 26 例。胃癌 12 例，TMN III 期 8 例，IV 期 4 例；大肠癌 38 例，TMN III 期 30 例，IV 期 8 例；两组患者术中经病理证实肿瘤已侵犯浆膜层者 14 例，淋巴结转移者 32 例，有静脉内癌栓者 14 例，有肝内转移者 5 例；术后 6 个月内出现肝内转移者 7 例，腹水 6 例。所有收治患者均经 CT、MRI、B 超或临床实验室跟踪检查。

1.2 方法

治疗组全部病例均于 DSA 下采取 Seldinger 法经股动脉穿刺插管，分别选择性插管至腹腔动脉及

作者单位：200040 上海市静安区中心医院介入科

通讯作者：顾伟瑾

其相关分支、肠系膜上、肠系膜下动脉、髂内动脉及其分支,造影证实后在有关靶血管内缓慢注入经稀释后的化疗药物给予区域性动脉内灌注。肝脏内有动脉血供者可超选至供血动脉内碘化油与化疗药物的混悬后缓慢滴注。

治疗组全部病例均于原发灶切除术中或术后皮下放置全埋式腹腔内化疗泵,泵的一端游离于腹腔内。泵化疗最早于术后第 2 天开始。每次治疗时将化疗药物分别溶于 250 ml 至总量为 1 500 ml 的水中,然后将溶液分次加热至 41 ~ 43℃,用带温度显示的保温袋包裹,于 4 h 内经泵灌注入腹腔,嘱患者反复变换体位,使化疗药物能充分弥散至腹腔内。

治疗组经动脉内灌注的药物选择:5-Fu 500 ~ 1 000 mg、CDDP 40 ~ 80 mg 或奥沙利铂 50 ~ 150 mg、CF 200 ~ 350 mg、表阿霉素 40 ~ 60 mg 或 THP 等。经泵灌注药物选用 5-Fu 500 mg、CDDP 20 mg 或奥沙利铂 50 mg。TAE 采用碘油与表阿霉素 40 ~ 60 mg 或 THP 的混悬乳液。每次动脉内灌注和泵灌注的药物总量控制在药典规定用量内。此外,为防止消化道化疗药物反应,化疗当天可酌情给予欧立康定或昂丹司琼等。考虑到患者耐受 TAE 后的化疗反应的差异,一般是先行腹腔灌注次日行 TAE。TAE 后 3 d 内给予静脉输液和对症处理,尤其是用 CDDP 者要水化和碱化尿液。

治疗组每月为 1 个治疗周期,共 3 次。

对照组采用术后区域性动脉灌注化疗,灌注方法及化疗方案同治疗组,共 3 次。

两组都从第 2 天起监测外周白细胞,若白细胞低于 $4.0 \times 10^9 / L$ 时给予提高白细胞治疗。

1.3 术后随访

到 2005 年统计时,跟踪患者 12 ~ 36 个月,所有患者在化疗期间每周复查一次血常规、肝肾功能;化疗间歇期每月复查血常规、肝肾功能,每月查 B 超;每 3 ~ 6 个月查一次上腹部 CT 和胸片;并按 WHO(1981)统一标准评价不良反应,对随访资料进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 安全性

治疗组所有患者均无生命体征的显著改变,介入治疗及泵化疗未出现手术并发症。前 3 次治疗后 15/24 例患者出现短暂白细胞降低,部分患者术后 1 ~ 3 d 内有恶心、呕吐等消化道反应。所有患者均未发生 WHO II 级以上的不良反应。1/24 例患者于

泵化疗半年后出现不完全肠粘连症状。

对照组前 3 次治疗后 13/26 例出现短暂白细胞降低,部分患者术后 1 ~ 3 d 内有恶心、呕吐等消化道反应,所有患者均未发生 WHO II 级以上的不良反应。

2.2 两组生存率状况及癌转移比较

见表 1 和表 2。

表 1 两组患者生存时间比较

生存时间(年)	治疗组例数(%)	对照组例数(%)	P 值
1	20(83)	20(73)	< 0.05
2	16(66)	14(53)	< 0.05
3	7(31)	7(26)	< 0.05

表 2 两组患者术后癌转移比较

转移部位	治疗组例数(%)	对照组例数(%)	P 值
腹腔	8(33)	11(42)	< 0.05
肝	7(29)	10(38)	< 0.05
其他	6(25)	7(26)	> 0.05

3 讨论

3.1 术后的腹腔内泵化疗

术中和术后癌细胞的播散、种植和腹膜转移是胃癌和结肠癌最常见的转移和复发途径,经静脉全身化疗的药物因腹膜-血浆屏障的作用进入腹腔内的有效浓度极低,而腹腔内泵化疗因直接在腹腔内的灌注提高了药物的浓度,使药物杀灭肿瘤细胞的能力大大提高。由于术后早期腹腔内少有粘连,化疗药物在腹膜和腹内脏器间流动,使药物得以充分与各脏器接触,杀灭可能存在的术中播散癌细胞或已经转移到腹膜的癌细胞以及切口处的残留癌细胞^[1]。Archer^[2]认为,术后的腹腔内泵化疗可以清除腹腔内微小癌灶,减少肝转移和腹腔种植。此外,术后早期泵化疗,由于肿瘤负荷小,倍增时间短,更可以提高化疗药物敏感性。据吕大鹏等^[3]报道,腹腔内给药后其腹腔液和门脉内的药物浓度显著高于同时间段的周围静脉血浓度。对于有腹腔广泛转移和伴有腹水者术后腹腔内泵化疗也能起到缓解症状和减少腹水的作用。

经泵灌注化疗药物加热至 41 ~ 43℃时,提高了化疗药物对肿瘤细胞的穿透性和细胞毒性。由于肿瘤细胞对热的敏感度大大高于正常细胞,加热使细胞膜稳定性降低,通透性增加,因此加热后的化疗药物更具有杀灭肿瘤细胞的能力。为了更有效的杀灭肿瘤细胞,化疗溶液应具有一定的量,以能克服

腹腔内液体自由流动的阻力,使药液能够在腹腔内充分流动,均匀分布,尽可能的和腹腔内各脏器接触。扩容一定量后的药液,亦能减少化疗药物对腹膜的化学性炎症刺激并降低日后可能由此引起的腹腔内粘连^[4]。

3.2 区域性动脉灌注化疗

不同的给药途径对肿瘤细胞的杀伤作用是有区别的,而化疗药物对肿瘤的作用与其浓度成正比,浓度越高、效应就越大^[5]。传统的静脉化疗由于用药量大,对机体正常组织的毒性大,而肿瘤区域药物浓度并不能达到区域性治疗的目的。据 Maurer 等^[6]报道经肿瘤供血动脉灌注 5 - Fu 后,肿瘤边缘组织的药物浓度为全身化疗的 9 ~ 68 倍,因此当区域性动脉灌注化疗后,瞬间在肿瘤组织中药物浓度即可达到峰值,改变了肿瘤细胞的生存环境,能最大程度的直接杀灭肿瘤细胞。动脉内灌注化疗药物还可使肿瘤细胞间质水肿,引起大量炎性细胞浸润及纤维组织增生,提高了局部组织免疫功能,防止肿瘤细胞扩散和转移。受动脉内灌注化疗物质的刺激,肿瘤供血动脉的内膜增厚,产生小动脉炎,动脉血栓,导致肿瘤细胞缺血缺氧,减少肿瘤细胞供血,加剧肿瘤组织坏死^[7]。此外,介入治疗动脉内灌注的药物首过效应后仍可再通过血液循环到达全身,对全身起治疗作用。

本组资料显示,区域性动脉灌注化疗联合腹腔泵温热灌注化疗创伤小、疗效明确、不良反应轻、安全性高,能有效防止胃及大肠癌术后转移和腹腔内复发,延长了患者的生存期。本治疗组术后生存率、术后肝转移率及腹腔内种植率均低于对照组。对术前已有转移者能抑制肿瘤生长速度。缺点是多次腹腔内泵化疗可能引起腹腔内的粘连。

[参 考 文 献]

- [1] 孙念绪,蔡志民,张超. 进展期大肠癌术后早期腹腔灌注化疗[J]. 中华肿瘤杂志, 1998, 5: 222 - 223.
- [2] Archer GB. Intraperitoneal 5-Fu infusion for liver treatment of both peritoneal and liver micro metastases [J]. Surgery, 1990, 108: 502.
- [3] 吕大鹏,徐光炜,张梅颖,等. ¹³¹I-³H₁₁, 经腹腔、门静脉和外周静脉给药的药代学比较研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1998, 20: 37.
- [4] 蔡成机. 进展期结直肠癌区域化疗的临床应用[J]. 外科理论与实践, 2003, 8: 175 - 177.
- [5] 刘福坤,李国立. III、IV期胃癌新辅助化疗后再手术疗效的临床研究[J]. 外科理论与实践, 2003, 8: 25 - 27.
- [6] Maurer CA, Borner M, Buchler MW. Regional chemotherapy of gastro-intestinal cancer [J]. Dig Surg, 1997, 14: 9 - 22.
- [7] 顾晋,李明. 结直肠癌术前区域动脉灌注化疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2001, 4: 212 - 214.

(收稿日期:2005-07-06)