

腹腔镜胃癌根治术后联合持续热灌注化疗的疗效分析

丹东市中心医院 金春英*, 丹东 118000

摘要 目的:探讨新辅助化疗联合持续热灌注化疗对腹腔镜下胃癌根治术后患者的疗效。方法:选取100例确诊并行腹腔镜下胃癌根治术后患者,依据治疗方法分为联化组和常规组,每组50例,常规组给予新辅助化疗治疗,联化组在此基础上给予持续热灌注化疗,分析2组患者治疗前、后血浆碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)及血管内皮生长因子(VEGF)水平、不良反应及3年内复发、生存情况。结果:治疗后2组血浆bFGF、VEGF水平明显低于治疗前,且联化组明显低于常规组($P < 0.05$),2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);联化组3年总复发率明显低于常规组,3年总生存率明显高于常规组($P < 0.05$)。结论:新辅助化疗联合持续热灌注化疗可有效提高腹腔镜下胃癌根治术患者的远期疗效,降低机体术后血浆bFGF、VEGF水平,且具有良好安全性。

关键词 新辅助化疗;持续热灌注化疗;腹腔镜;胃癌根治术

中图分类号 R735.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180615

The curative effect of combining with continuous hyperthermic perfusion chemotherapy for patients after laparoscopic radical gastrectomy JIN Chun-ying*. Dandong Central Hospital, Dandong 118000, China

Abstract Objective: To discuss the curative effect of neoadjuvant chemotherapy combined with continuous hyperthermic perfusion chemotherapy for patients after laparoscopic radical gastrectomy. Methods: 100 patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy were selected, and according to the treatment method, the patients were divided into combined group and routine group (50 cases in each group). The routine group was given early neoadjuvant chemotherapy, and the combined group was given early neoadjuvant chemotherapy and continuous hyperthermic perfusion chemotherapy. Plasma basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels before and after treatment, adverse reactions, and recurrence and survival within 3 years were analyzed in the two groups. Results: The plasma bFGF and VEGF levels after treatment in two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the combined group were significantly lower than those in the routine group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the adverse reaction rate between two groups ($P > 0.05$). The 3-year total recurrence rate was significantly lower, and the 3-year total survival rate was significantly higher in the combined group than in the routine group ($P < 0.05$). Conclusions: Neoadjuvant chemotherapy combined with continuous hyperthermic perfusion chemotherapy can effectively improve the long-term efficacy of patients after laparoscopic radical gastrectomy, and reduce the plasma levels of bFGF and VEGF after operation.

Key words Neoadjuvant chemotherapy; Continuous hyperthermic perfusion chemotherapy; Laparoscope; Radical gastrectomy

新辅助化疗是癌症中晚期患者常用的治疗方法,但因患者病情较为严重,导致部分患者疗效欠佳,而持续热灌注化疗已逐渐被应用于多种腹部癌症中,有利于降低腹腔内癌灶的复发及转移^[1,2]。本研究探讨新辅助化疗联合持续热灌注化疗对腹腔镜下胃癌根治术后患者的疗效,报道如下。

资料与方法

一般资料 选取2010年12月~2013年12月丹东市中心医院肿瘤科确诊并行腹腔镜下胃癌根治术后患者100例,依据治疗方法分为联化组和常规组,联化组50例(男32,女18),年龄42~68岁,平均 (58.4 ± 11.3) 岁,体质指数(BMI)18.43~30.47 kg/m²,平均 (23.68 ± 4.76) kg/m²。依据UICC分期标准分为Ⅱ期11例,Ⅲ期36例,Ⅳ期3例;全胃切除32例,远端胃切除18例。肿瘤最大

* 通信作者:金春英, E-mail: lichunbingtg@163.com

直径 1.40 ~ 5.98 cm, 平均 (4.28 ± 1.35) cm。常规组 50 例(男 35, 女 15), 年龄 41 ~ 69 岁, 平均 (58.0 ± 11.2) 岁, BMI $18.24 \sim 30.17$ kg/m², 平均 (23.52 ± 4.71) kg/m²。依据 UICC 分期标准分为 II 期 9 例, III 期 37 例, IV 期 4 例; 全胃切除 34 例, 远端胃切除 16 例。肿瘤最大直径 1.38 ~ 5.96 cm, 平均 (4.24 ± 1.32) cm。纳入标准: ①经胃镜、术后病理学等检查证实为胃癌^[3]; ②均行腹腔镜胃癌根治术, 年龄 18 ~ 80 岁, 国际抗癌联盟 (UICC) 分期 II ~ IV 期; ③术前无放疗、化疗、免疫制剂、激素等治疗史。排除标准: ①有心、肝、肾、血液系统、免疫系统等疾病; ②有远处转移、肿块无法切除、其他恶性肿瘤者; ③拒绝或中途退出本次研究者; ④有精神病史或沟通交流障碍。本次研究经我院伦理委员会审批且患者及家属知情同意。2 组在性别、年龄、BMI、UICC 分期、术式、肿瘤最大直径等方面比较差异无明显统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

方法

1. 常规组: 患者接受新辅助改良 FOLFOX4 方案化疗, 即静脉滴入: 第 1d 奥沙利铂 130 mg/m² (深圳海王药业有限公司, 国药准字 H20031048, 20 mL; 40 mg), 第 1 ~ 5d 亚叶酸钙 200 mg/m² (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20000584, 10 mL; 0.1 g), 第 1 ~ 5d 替加氟 850 mg/m² (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20033294, 5 mL; 0.2 g), 每 3 周为 1 周期, 共 6 周期。

2. 联化组: 患者在常规组基础上接受持续热灌注化疗^[4], 即术后于膈下、盆腔各放置 1 根热灌注管并固定于腹壁, 于脾窝、吻合口旁各放置 1 根引流管, 灌注管连接 BR-TRG1 型热灌注机 (广州保瑞医疗技术有限公司), 灌注液为顺铂 100 mg/m² (南京制药厂有限公司, 国药准字 H20030675, 20 mL; 20 mg) + 5-氟尿嘧啶 500 mg/m² (天津金耀氨基酸有限公司, 国药准字 H12020959, 10 mL; 0.25 g) + 生理盐水 $3\ 000$ mL, 灌注温度 $42 \sim 44^{\circ}\text{C}$ 、速度 300 mL/min, 持续时间 60 min, 灌注结束后引流管排

灌注液至剩约 $1\ 000$ mL 于腹腔内, 3 h 后再排净, 1 次/周, 共 4 次, 末次治疗结束后 1 ~ 2d 内常规拔除热灌注引流管。

3. 化疗处理: 化疗期间密切监测 2 组患者生命体征、心电监护等, 每周检测肝、肾功能 1 次, 血常规 2 次, 必要时给予吸氧、补液、止吐、抑酸等对症处理。

观察指标和标准 所有患者于治疗前、治疗结束后抽取上臂静脉血 4 mL 置入无菌试管中, 分离血清 ($3\ 000$ r/min, 10 min) 后, 采用酶联免疫吸附法测定碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平, 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司, 并通过电话、复诊等方式随访 3 年, 观测患者治疗前、后血浆 bFGF、VEGF 水平、不良反应及 3 年内复发、生存情况; 复发监测为第 1 年每 3 个月复检 1 次, 第 2 年每 6 个月复检 1 次, 胃镜检查每 3 ~ 6 个月复检 1 次, 诊断参考胃癌标准^[5], 不良反应包括白细胞计数 (WBC) 下降、恶心、呕吐、肝肾功能损害等。

统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计学软件, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分数 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血浆 bFGF、VEGF 水平 治疗前, 2 组血浆 bFGF、VEGF 水平比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 治疗后 2 组血浆 bFGF、VEGF 水平明显低于治疗前, 且联化组明显低于常规组 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

不良反应 2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 所有患者均无发热、腹痛、腹膜炎等不良反应, 见表 2。

3 年复发率与生存率 联化组 3 年总复发率明显低于常规组 ($28.00\% \text{ vs } 54.00\%$, $P < 0.01$), 3 年总生存率明显高于常规组 ($82.00\% \text{ vs } 52.00\%$, $P < 0.01$)。

表 1 2 组血浆 bFGF、VEGF 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	bFGF (ng/mL)		VEGF (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	50	0.76 ± 0.18	$0.62 \pm 0.12^*$	330.48 ± 36.87	$203.48 \pm 24.01^*$
联化组	50	0.79 ± 0.20	$0.48 \pm 0.08^{*\Delta}$	332.18 ± 37.08	$137.24 \pm 15.47^{*\Delta}$

注: 与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$; 与常规组治疗后比较, $^{\Delta} P < 0.05$

表 2 2 组不良反应比较

[例(%)]

组别	例	WBC 下降	恶心	呕吐	肝肾功能损害
常规组	50	8 (16.00)	15 (30.00)	10 (20.00)	5 (10.00)
联化组	50	10 (20.00)	17 (34.00)	11 (22.00)	6 (12.00)

讨 论

腹腔镜胃癌根治术易造成离断的血管、淋巴管内的癌细胞及其癌灶癌细胞等脱落,且无法清除肉眼不可见的微小癌灶及腹腔中游离的癌细胞,易引起术后癌细胞残留而导致复发,故术后常需结合其他治疗以提高疗效^[5,6]。新辅助化疗是腹腔镜下胃癌根治术后常用的化疗方案之一,通过化疗药物送达全身而凋亡癌细胞,可有效杀灭术后残留在机体的癌细胞^[7]。研究表明,中晚期胃癌极易浸润浆膜,且由于其解剖位置特殊,存在"腹膜-血浆屏障",不利于全身化疗时,化疗药进入腹腔内,甚至导致部分患者疗效欠佳^[7,8]。持续热灌注化疗是一种腹腔内化疗疗法,通过往腹腔内持续循环灌注加热的化疗药物,可将药液送达腹腔内癌灶部位而发挥化疗药物对癌细胞的凋亡作用,有利于提高腹腔内肿瘤的疗效^[9]。VEGF 是一种血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,bFGF 则是一种细胞生长因子,二者均具有活化内皮细胞、促进新血管形成等作用,在恶性肿瘤发生发展中,可被大量合成并释放至血浆中^[10,11]。在联合持续热灌注化疗中,可能通过持续恒温在 42~44℃ 的热疗作用,破坏癌细胞的自稳机制、激活溶酶体、破坏胞浆和胞核等而使其变性、坏死,还可增加抗癌药物的渗透性而增强化疗药物对癌细胞的杀灭作用^[12];且其可将化疗药物直接送达患者腹腔内,并进行持续循环恒温冲洗,可有效提高腹腔内化疗药物浓度及通过大容量灌注冲刷作用,进而有效增强化疗药物对腹腔内癌细胞、微小转移灶等残留癌灶的促凋亡作用^[13,14],使残留癌灶被更有效地杀灭、清除,表现为血浆 bFGF、VEGF 等因子水平降低。

参 考 文 献

1 索生红,杨永成.联合检测血清 PG I、PG II、TK1、TSGF、CEA 与 CA724 水平对胃癌的诊断价值[J].内科急危重症杂志,2018,24(3):244-247.

2 吴梅青,周旭坤,李平,等.新辅助化疗联合腹腔镜辅助 D2 近端胃癌根治术治疗近端进展期胃癌[J].中国微创外科杂志,2014,14(2):109-111.

3 梁寒.第 7 版 UICC-AJCC 胃癌 TNM 分期及日本胃癌新分期胃癌治疗指南的临床应用前景[J].中国肿瘤临床,2012,29(20):1466-1471.

4 帅晓明,高金波,刘兴华,等.新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的疗效分析[J].中华消化外科杂志,2016,15(3):241-246.

5 Saladino E, Fleres F, Mazzeo C, et al. The role of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of serosal involved gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2014, 34 (4), 2019-2222.

6 Uprak TK, Attaallah W, Celikel CA, et al. HER-2 incidence ingastric-cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters[J]. Ulus Cerrahi Derg, 2015, 31(4) :207-213.

7 Nakanishi K, Kobayashi D, Mochizuki Y, et al. Phase II multi-institutional prospective randomized trial comparing S-1 plus paclitaxel with paclitaxel alone as second-line chemotherapy in S-1 pretreated gastric cancer (CCOG0701)[J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(3) :557-565.

8 唐鸿生,崔书中,唐云强,等.腹腔热灌注化疗治疗晚期胃癌合并腹水的临床疗效观察[J].消化肿瘤杂志(电子版),2013,5(1):26-32.

9 李帅超,任柯,朱元增,等.腹腔镜根治联合术后热灌注并 SOX 方案化疗治疗进展期胃癌临床疗效分析[J].中国实用医刊,2015,42(8) :60-62.

10 谢家泰,曾志荣.bFGF 和 MRP-1 在胃癌中的表达及意义[J].中国老年保健医学,2016,14(5) :13-15.

11 Wang L, Zhou R, Zhao Y, et al. MACC-1 promotes endothelium-dependent angiogenesis in gastric cancer by activating TWIST1/VEGF-A signal pathway[J]. PLoS One, 2016, 11 (6) :e0157137.

12 夏渭超,胡彦锋,牟廷裕,等.胃癌并腹膜转移腹腔镜姑息性切除术后腹腔热灌注化疗的安全性及疗效[J].中华胃肠外科杂志,2014,17(11) :1087-1091.

13 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.

14 Hasegawa H, Fujitani K, Nakazuru S, et al. Optimal treatment change criteria for advanced gastric cancer with non-measurable peritoneal-metastasis: symptom/tumor marker-based versus CT-based[J]. Anticancer Res, 2014, 34(9) :5169-5174.

(2017-04-18 收稿 2017-10-15 修回)