

改良新辅助放化疗加术中温热灌洗治疗 低位直肠癌的临床应用

侯冰宗¹, 吕宝军^{1*}, 周少朋¹, 房思炼¹, 李霄凌¹, 程志斌², 卜巨源¹, 莫湘琼¹
(中山大学附属第五医院 1.胃肠外科;2.放疗科,广东珠海 519000)

摘要:【目的】评估低位直肠癌手术前行改良新辅助放化疗+术中温热灌洗治疗的近期疗效及肿瘤的病理学改变,探索治疗低位直肠癌的新途径。【方法】45例低位直肠癌患者DukesB期(17)、DukesC期(28)随机分为:A组15例行自行设计改良的新辅助治疗:术前放疗、区域动脉介入微泵灌注化疗,按时辰多通道程控输液泵给药;B组15例,术前放疗+区域动脉介入一次性灌注化疗;C组15例诊断明确后手术;45例患者均行术中腹腔温热灌洗化疗。【结果】A、B、C组在术前降低肿瘤临床分期、提高保肛率和复发率方面相比较有显著性差异($P < 0.05$),A、B、C组肿瘤的病理改变相比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】改良新辅助放化疗+术中腹腔温热灌洗化疗治疗低位直肠癌具有较好的临床疗效,能提高保肛率和生存率。

关键词: 低位直肠癌;改良新辅助放化疗;时辰化疗;微泵灌注

中图分类号:R356 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2010)06-0892-03

Clinical Application of Modified Neoadjuvant Radiochemotherapy Combined with Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion Chemotherapy for Lower Rectal Cancer

HOU Bing-zong¹, LÜ Bao-jun^{1*}, ZHOU Shao-peng¹, FANG Si-lian¹, LI Xiao-ling¹,
CHENG Zhi-bin², BU Ju-yuan¹, MO Xiang-qiong¹

(1.Department of Gastric-intestinal Surgery; 2. Department of Tumor Radiology, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000, China)

Abstract: 【Objectives】 To evaluate the clinical efficacy and pathological changes after modified preoperative neoadjuvant radiochemotherapy combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for lower rectal cancer. 【Methods】 Forty-five patients with lower rectal cancer (Dukes B, Dukes C) were divided into three groups. Group A employed preoperative modified neoadjuvant radiochemotherapy, chronomodulated micros-pump infusions chemotherapy of combined L-OHP with 5-FU and CF by the way of regional intra-arterial procedure; Group B employed preoperative radiotherapy and regional intra-arterial chemotherapy (PRAC); While group C surgery alone. All cases accepted intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in the procedure of operation. The short term efficacy and pathological changes were evaluated in these cases. 【Results】 The higher percentages of keeping anus, the lower percentages of recurrence and obviously pathological changes occurred in group A. There were significant difference among group A, B, and C ($P < 0.05$). 【Conclusions】 Modified preoperative neoadjuvant therapy was better than that of regional intra-arterial chemotherapy clinical efficacy or surgery alone in the efficacy of treatment of lower advanced rectal cancer.

Key words: Lower advanced rectal cancer; Neoadjuvant radiochemotherapy; Chronomodulated chemotherapy; Micros-pump infusions

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(6): 892-894]

低位直肠癌传统的新辅助治疗:术前放疗+外周静脉化疗,或术前放疗+区域动脉介入一次性灌注化疗,然后进行全直肠系膜切除术(TME),虽然取得一定的疗效,但在预防局部复发、淋巴结转移方面仍存在着不足^[1]。根据肿瘤细胞的生物学特性、化疗药物的作用时段(时辰)、浓度、持续时间与癌细胞的杀伤作用之间的关系原理,自行设计了辅助疗法:术前放疗、区域动脉介入时辰微泵灌注化疗、术中腹腔温热灌洗化疗综合治疗低位直肠癌,在达到肿瘤根治性

手术的同时,提高保肛的成功率,取得了明显的临床疗效。

1 材料和方法

1.1 临床资料

2003年10月至2007年3月住院的45例低位直肠癌患者(肿瘤下缘距肛门4~7cm),男28例,女17例,年龄28~65岁,中位年龄51岁,病理类型为乳头状腺癌16

收稿日期:2010-01-16

基金项目:广东省珠海市科技项目(PC20081023)

作者简介:侯冰宗,博士研究生,副主任医师;*通信作者:吕宝军,E-mail:houbingzong@163.com

例、管状腺癌 15 例、黏液腺癌 6 例、印戒细胞癌 4 例、未分化癌 4 例。入院后检查肝、肾功能正常,CT、B 超、ECT 未发现远处转移病灶,外周血白细胞,凝血功能正常。CT 全腹部扫描成像,可疑浸润周围组织及膀胱 17 例、浸润周围组织及子宫 12 例,腹主动脉旁淋巴结肿大 26 例。Dukes 分期: B 期 17 例, C 期 28 例。随机分为: A 组 15 例,行改良新辅助治疗,术前放疗+区域动脉介入微泵灌注化疗; B 组 15 例,术前放疗+区域动脉介入一次性灌注化疗; C 组 15 例,常规手术。A、B、C 三组均行术中腹腔温热灌注化疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 A 组:导管于直肠上动脉、髂内动脉固定,按时辰给药法给药^[2]。方案:每天奥沙利铂 (L-OHP)25 mg/m²、5-氟尿嘧啶 (5-FU)500 mg/m²、醛氢叶酸 (FA)200 mg/m² (FFL 方案),四通道程控时辰输液泵连续给药,21 d 为 1 疗程,共 2 疗程,术前采取卧位前后对穿野放疗,总量为 46 Gy。术前综合治疗完成 4~5 周后进行 TME+预防性横结肠造瘘术。B 组:采用 Seldinger 法经股动脉插管造影,按肿瘤部位选择,一次性注射化疗药物 L-OHP 135 mg/m² 及 5-FU 1 000 mg,余方案同 A 组。C 组:确诊后即行 TME,手术方案同 A 组。三组病例开腹探查前及关腹前均收集腹腔积液

100 mL,观察腹腔内游离癌细胞阳性率。术中切缘冰冻病理确认无癌残留,用腹腔温热灌注机行腹腔温热灌注 30 min (43 ℃温热蒸馏水 3 000 mL 加 5-FU 1 000 mg),远端直肠和降结肠或乙状结肠进行吻合,三组病例术后 FFL 方案外周静脉化疗 6 疗程,化疗结束后 3 个月进行手术闭合造口。

1.2.2 观察方法 A、B、C 三组患者新辅助治疗前、后肿瘤周径、肿瘤浸润突破直肠浆膜、盆底淋巴结直径 ≥ 1 cm、肠系膜动脉旁淋巴结 ≥ 1 cm、可疑浸润膀胱或子宫、TNM 分期的 CT、B 超检查结果进行比较。

1.2.3 病理检查及局部复发率、生存率 评定标准:临床疗效按照世界卫生组织 (WHO) 统一评定标准评价。

1.2.4 统计学分析 数据计数资料采用表示,三组治疗效果组间差别分别采用 Z-检验和 t 检验,以 P < 0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助放疗临床分期的改变

45 例均按计划治疗,新辅助放疗前后 CT、B 超检查结果分期变化见表 1。

表 1 A、B、C 组直肠癌患者的新辅助治疗前后 CT 和 B 超检查结果分期比较

Table 1 The changes of CT and B Ultrasound scan in pre- and pro-neoadjuvant radiochemotherapy of lower advanced rectal cancer

Group	n	tumor circu-	1/3 < tumor	tumor circu-	breakthr-	pelvic lymph	Mesente-ric artery	suspected	TNM Stage	Z
		mference	circumf-erence	mference	ough rectal	node diameter	lymph node	invasive bladder	ratio (%)	
		≤ 1/3	< 2/3	≥ 2/3	serosal	≥ 1 cm	diameter ≥ 1 cm	and uterus		
Group A (pre- neoadjuvant)	15	4	7	4	10	10	5	9		
Dukes B	5	3	2	0	3	0	0	3	33.3%	
Dukes C	10	1	5	4	7	10	5	6	66.7%	
Group A (pro- neoadjuvant)	15	11	2	2	0	2	1	0		
Dukes B	12	10	1	1	0	0	0	0	80.0%	-2.579 ¹⁾
Dukes C	3	1	1	1	0	2	1	0	20.0%	2.579 ¹⁾
Group B (pre- neoadjuvant)	15	4	7	4	11	9	4	7		
Dukes B	6	3	3	0	3	0	0	2	40.0%	
Dukes C	9	1	4	4	8	9	4	5	60.0%	
Group B (pro- neoadjuvant)	15	8	3	2	2	3	3	3		
Dukes B	11	6	2	1	1	0	0	0	73.3%	-1.842 ¹⁾
Dukes C	4	3	2	1	1	3	3	3	26.7%	1.842 ¹⁾
Group C (pre- operation)	15	4	8	3	8	8	3	7		
Dukes B	6	3	2	1	3	0	0	2	40.0%	-1.095 ²⁾
Dukes C	9	1	6	2	5	8	3	5	60.0%	1.095 ²⁾

1) compared with pre-neoadjuvant in the same group, P < 0.05; 2) compared with Group A (pre-neoadjuvant), P < 0.05

2.2 手术及保肛率

45 例无术中死亡,术后无肠漏,5 例术后发生切口感染,A 组 15 例手术均能保留肛门,保肛率 100.00%; B 组 15 例中,13 例保留肛门,2 例术中未发现肿瘤浸润盆底肌,冰冻切缘癌残留而改 Miles 术式,保肛率 80.00%; C 组 15 例

中,11 例保留肛门,其中 2 例浸润膀胱,2 例浸润子宫,术中加子宫或部分膀胱切除; 4 例术中发现肿瘤浸润盆底肌,冰冻切缘癌残留而行 Miles 术式,保肛率 46.67%。B 组与 A 组关腹前比较 Z = 1.826, C 组与 B 组关腹前比较 Z = 3.281, 差异均有统计学意义 (P < 0.05)。

表 2 A、B、C 组患者的术后病理检查结果比较

Table 1 pathological changes in the different groups of lower advanced rectal cancer ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Breakthrough rectal serosal	tumor necrosis	peritumoral infil- tration disappeared	the number of lymph node positive	t	Pathology negative	Mesenteric artery lymph node	Vascular thrombosis		
									t	positive	t
A	15	2	10	15	1.2 ± 1.5		5	0.9 ± 1.1		0	
B	15	12	5	13	3.1 ± 2.1	2.851 ¹⁾	3	2.0 ± 2.2	1.732 ¹⁾	2.3 ± 2.6	3.426 ¹⁾
C	15	12	5	10	7.9 ± 2.6	5.562 ²⁾	0	3.4 ± 1.8	1.906 ²⁾	9.4 ± 3.1	6.796 ²⁾

1) compared with group A, $P < 0.05$; 2) compared with group B, $P < 0.05$

2.3 收集腹液癌细胞的检出率

A、B、C 三组肿瘤切除前癌细胞阳性率分别为 6.67%、26.67% 和 80.00%。关腹前(腹腔温热灌洗化疗)游离癌细胞阳性率分别为 0、20.00% 和 46.67%，但癌细胞有不同程度变性、固缩、坏死，B 组与 A 组关腹前比较 $Z = 1.826$ ，C 组与 B 组关腹前比较 $Z = 3.098$ ，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 病理改变

光镜下 A、B 组肿瘤均有不同程度的细胞结构、血管破坏、癌细胞变性、肿瘤出血、凝固性坏死、病灶及周围炎性细胞浸润和纤维组织增生，瘢痕区域可见灶性钙化。A 组肿瘤供应血管明显变细、闭塞、纤维化，肿瘤细胞水肿变形、核固缩及细胞崩解较均匀等；B 组肿瘤组织局部血管栓塞严重，细胞崩解坏死不均匀，较大部分处于损伤状态(表 2)。

2.5 随访

随访 3 年，随访率 100%。A 组 15 例，2 例分别死于肝转移 13 个月、肺转移 16 个月。3 年存活 13 例，3 年局部复发 1 例(复发率为 1/13, 8%)；B 组 15 例，3 例分别死于肝转移 11 和 20 个月、肺转移 15 个月，3 年存活 12 例，3 年局部复发 4 例(复发率为 4/12, 25%)；C 组 5 例分别死于肝转移 8 和 17 个月、肺转移 19 和 25 个月、局部复发并广泛腹腔转移 25 个月，3 年存活 10 例，3 年局部复发 7 例[局部复发率为 $(7 + 1)/(10 + 1)$, 45%]。B 组和 A 组复发率比较 $Z = 2.042$ ，C 组和 B 组复发率比较 $Z = 1.889$ ，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；A、B、C 三组 3 年生存率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

研究证明，化疗药物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，药物作用时间延长，杀灭癌细胞的效果越明显^[3]。顾晋等^[4]发现，仅 TME 和脉管癌栓是影响局部复发的主要因素。脉管癌栓的存在意味着邻近肿瘤的血管、淋巴管内已经存在肿瘤的微转移，它超越了直肠系膜的解剖概念，亦非 TME 术后分级所能概括。本研究病理结果显示，采取的微泵持续区域性动脉灌注化疗可以避免肿瘤供血动脉急性闭塞，药物分布在膀胱前列腺、子宫阴道周围的浓度高，有效杀灭直肠肿瘤局部浸润、种植、转移的淋巴、脉管癌栓等手术无法彻底清除的病灶。我们采用的治疗方法降低肿瘤浸润突破直肠浆膜、减少淋巴结阳性数

目以及可疑浸润膀胱或子宫从而降低术前临床分期等取得显著疗效，A、B、C 组间比较差异有统计学意义，可能与该疗法有效克服了外周化疗和 PRAC 在这方面的缺陷有关。近年来研究发现^[5]，人体正常细胞和肿瘤细胞的生长、增殖以及体内影响药物分解代谢酶的活性，有明显的时间节律，而时辰化疗就是通过优化时间调节给药方案，提高受体的耐受性既可提高抑瘤的疗效，又最大限度降低化疗药物毒副作用。药物温热效应^[6](腹腔热灌注化疗)通过提高通透性及渗透性，显著提高药物在组织中浓度，肿瘤组织内温度，促使肿瘤细胞凋亡。本课题根据时辰化疗以及温热化疗的作用机理，设计改良方案；时辰微泵灌注新辅助放疗、术中腹腔温热灌洗化疗治疗低位直肠癌，将其有机结合。临床观察表明，三组患者在降低术前临床 TNM 分期，提高保肛率、降低局部复发率方面相比较差异有统计学意义；更值得鼓舞的是 A 组脉管癌栓阳性数为 0，这意味着本研究方法在杀灭脉管癌栓方面疗效显著，差异有统计学意义。3 年生存率无明显差异可能于样本数少，观察时间较短等因素有关，有待更多病例，更长时间的临床观察。

参考文献：

- [1] 李云峰,熊伟,高屹,等. 进展期中低位直肠癌术前同期放疗的临床研究[J]. 中国临床医学, 2009, 16(5): 731-733.
- [2] Lévi F, Zidani R, Brienza S, et al. A multicenter evaluation of intensified ambulatory chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and leuco-vorinas initial treatment of patients with metastatic colorectal cancer[J]. Cancer, 1999, 85(12): 2532-2540.
- [3] 徐溯,杨廷翰,汪晓东,等. 新辅助治疗联合经肛切除治疗 T2~3 期直肠癌[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(4): 407-410.
- [4] 顾晋,马朝来,叶颖江,等. 结直肠癌术前区域动脉灌注化疗的临床病理观察[J]. 中华外科杂志, 1999, 37(2), 333-335.
- [5] Giroux V, Malicet C, Barthet M, et al. P8 Is a New Target of Gemcitabine in Pancreatic Cancer Cells [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(1): 235-241.
- [6] 魏志刚,卿三华,巴明臣,等. 术中及术后早期腹腔或盆腔热灌注化疗治疗结直肠癌的临床观察[J]. 结直肠肛门外科杂志, 2007, 13(2): 75-78.

(编辑 徐杰)