

腹腔镜直、乙状结肠癌根治术中保留雷替曲塞腹腔化疗的耐受性及安全性

朱群山¹, 王昊², 郑广万¹, 陈平², 王霏宇¹, 吴正¹

(1. 扬州市江都人民医院 普外科, 江苏 扬州 225200; 2. 江苏省苏北人民医院 普外科, 江苏 扬州 225200)

【摘要】目的: 评估腹腔镜直、乙状结肠癌根治术中保留雷替曲塞腹腔化疗的耐受性及安全性。**方法:** 回顾性分析我院 2012 年 1 月 ~ 2016 年 12 月 68 例行腹腔镜直、乙状结肠癌根治术(Dixon 术) 病例资料, 所有病例分为 2 组: A 组(术中保留雷替曲塞腹腔化疗组) 31 例行腹腔镜直、乙状结肠癌根治术 + 术中保留雷替曲塞腹腔化疗; B 组(对照组) 37 例行腹腔镜直、乙状结肠癌根治术 + 术中热蒸馏水灌洗。观察 2 组术后消化道症状、腹腔及切口感染、包裹性积液、肠梗阻、吻合口瘘发生率。比较术后拔除引流管时间、自主排尿时间及肠道功能恢复时间。术前 1 周内及术后第 7 天检测 2 组患者的肝肾功能、白细胞计数及免疫细胞活性。**结果:** 2 组围手术期不良反应及并发症中恶心呕吐、腹胀、腹泻发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 2 组腹痛发生率、术后切口感染、包裹性积液、肠梗阻、吻合口瘘等并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 2 组术前与术后肝肾功能、白细胞计数及细胞免疫功能指标的差值、术后引流管拔除时间、自主排尿时间、肠蠕动恢复时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 腹腔镜直、乙状结肠癌 TME 术中保留雷替曲塞腹腔化疗具有较好的耐受性和安全性, 未明显增加术后并发症。

【关键词】腹腔镜; 直、乙状结肠癌; 雷替曲塞; 腹腔化疗

【中图分类号】R 735.35 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.01.010

Evaluation on the tolerance and safety of intraoperative chemotherapy with raltitrexed in laparoscopic resection of rectal/sigmoid colon carcinoma

ZHU Qunshan, WANG Hao, ZHENG Guangwan, CHEN Ping, WANG Feiyu, WU Zheng

Department of General Surgery, Jiangdu People's Hospital of Yangzhou City, Yangzhou 225200, China

【Abstract】Objective: To evaluate the tolerance and safety of simultaneous intraperitoneal chemotherapy in laparoscopic resection of the rectal/sigmoid colon cancer. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 68 cases of rectal/sigmoid colon cancer treated with laparoscopic resection in our hospital between January 2012 and December 2016. All cases were divided into two groups. Group A ($n = 31$) were given intraoperative chemotherapy with raltitrexed in laparoscopy, and 37 patients in group B were managed with thermal distilled water irrigation. The two groups were observed on the gastrointestinal symptoms, incidences of abdominal cavity and incision infection, encapsulated effusion, intestinal obstruction and anastomotic leakage, and compared regarding the time of drainage tube removal, spontaneous micturition and recovery of intestinal function after surgery as well as the liver and kidney function, white blood cell(WBC) count and immune cell activity one week before operation and 7 th day following laparoscopy. **Results:** The two groups were statistically different in the perioperative incidences of nausea, vomiting, abdominal distension and diarrhea ($P < 0.05$), yet the difference was not significant concerning the incidences abdominal pain, postoperative wound infection, encapsulated effusion, intestinal obstruction, anastomotic leakage, preoperative and postoperative liver and kidney function, WBC count and cellular immune function index as well as the time of drainage tube removal, recovery of spontaneous urination and intestinal function after surgery(all $P > 0.05$). **Conclusion:** Intraperitoneal chemotherapy with raltitrexed can be tolerable and safe for patients undergoing laparoscopic resection of the rectal/sigmoid colon carcinoma, and this agent will not add postoperative complications to the patients.

【Key words】laparoscopy; rectal/sigmoid colon cancer; raltitrexed; intraperitoneal chemotherapy

结直肠癌(colorectal cancer, CRC) 是严重危害人类健康的消化道恶性肿瘤, 发病率逐年上升。当前进展期结直肠癌主要采取以根治性手术辅以静脉全身化疗的综合性治疗, 但仍有较多患者发生术后局部复发和远处转移^[1]。肿瘤术后亚临床残留直

接影响肿瘤复发转移及远期生存率, CRC 最常见的转移方式是术后腹膜种植转移, 而术中腹腔保留化疗药物用于预防和治疗 CRC 腹膜种植转移得到国内外学者的逐步重视。腹腔化疗(intraperitoneal chemotherapy) 具有独特药物代谢动力学优势, 腹腔

收稿日期: 2017-05-16

作者简介: 朱群山(1981-), 男, 主治医师, 硕士, (电话) 13773526770, (电子信箱) zhuqunshan@sohu.com。

药物浓度高,而血浆-腹膜屏障(peritoneal-plasma barrier)致血药浓度相对较低,临床耐受性及安全性较高。雷替曲塞(Raltitrexed)是一种胸腺合成酶抑制剂,被细胞主动摄取后很快被代谢为一系列聚谷氨酸,具有更强抑制胸腺合成酶作用,继而抑制细胞DNA的合成,且能滞留在细胞内,长时间发挥抑制作用^[2]。雷替曲塞疗效与5-氟尿嘧啶作用相似,但雷替曲塞的副反应发生率低,研究证实以雷替曲塞为主的腹腔给药,或腹腔和(或)静脉给药可改善晚期结直肠癌患者生存质量,提高5年生存率^[3-4]。现对其腹腔化疗的耐受性及安全性进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2012年1月~2016年12月收治的直、乙状结肠癌患者68例。术前经病理学确诊,根据美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟TMN分期系统(2010年第7版)行临床TMN分期(TMNI、II、III)。术前评估能够完成腹腔镜下根治手术,无同时性肝、肺、骨等远处转移证据。术前未接受过新辅助放化疗,KPS评分 ≥ 80 分,术前血常规、肝肾功能、凝血功能、心电图检查无明显异常,无严重心肺基础疾病,能耐受化疗。男41例,女27例;年龄35~77岁,中位年龄66岁。随机分为2组,A组31例:术中创面雷替曲塞喷洒并术后盆腔保留化疗6h;B组37例:术中热蒸馏水手术创面冲洗并保留6h。2组临床资料差异无统计学意义,术前均签署化疗知情同意书。

1.2 方法 2组患者均采用气管插管静脉麻醉,取膀胱截石位。腹腔镜操作步骤如下:脐部下1~2cm处切开,建立二氧化碳气腹,气腹压力约13mm-Hg,探查脏器转移及肿瘤种植灶,超声刀游离乙状结肠、直肠系膜,廓清肠系膜下动脉根部淋巴结(No.253),距肿瘤远端2~5cm用直线切割闭合器(Endo-GIA)切断肠管。取下腹部正中切口,长约5cm,保护切口,移除手术标本,近端肠管置入吻合器抵钉座,重建气腹。创面彻底止血,生理盐水冲洗腹腔后吸净。A组:雷替曲塞4mg(注射用雷替曲塞2mg/瓶)予生理盐水200mL(43℃)稀释后喷洒游离创面,并保留(43℃液体可提高细胞膜的通透性,增加恶性肿瘤细胞对化疗药物的摄取量,更多的药物能够进入肿瘤细胞内,提高疗效^[5])。行直肠-结肠端端吻合,自肛门注入空气100mL未见吻合口空气溢出(我们称此操作为补胎试验)。骶前置双套管一根自右侧腹壁Trocar孔引出,术后2h常规短暂开放骶前引流管10~30min不等,观察引流液性

状,排除术后腹腔出血,继续夹闭骶前引流管至术后6h。B组:重建气腹后以43℃蒸馏水冲洗盆腔创面,并于盆腔保留,余方法同A组。术后监测体温,术后第3天行骶前引流液常规细菌培养了解腹腔感染情况,术后第7天复查血常规、肝肾功能、免疫细胞活性。术后密切观察患者消化道反应及腹部症状、体征等。术后第2天下床活动,术后24h预防性低分子肝素钠抗凝治疗。

1.3 统计学分析 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示行t检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围手术期消化道症状及并发症发生情况比较 2组均无死亡病例,未发生腹腔感染;A组围手术期恶心呕吐、腹胀、腹泻发生率高于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$),经对症处理后患者临床症状很快缓解;2组腹痛发生率、术后切口感染、包裹性积液、肠梗阻、吻合口瘘发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后出现3例吻合口瘘,A组2例,B组1例,予保留骶前双套管引流,甲硝唑、生理盐水低压冲洗,未再次手术。术后切口感染加强换药后痊愈。肠梗阻发生在术后7~10日,对症处理后缓解。A组1例术后出现包裹性积液,表现为下腹部隐痛不适,无发热及肠梗阻表现未予特殊处理(见表1)。

表1 2组围手术期消化道症状及术后并发症发生情况

分组		A组	B组	χ^2	P
		(n=31)	(n=37)		
恶心呕吐	是	8	2	5.60	0.02
	否	23	35		
腹痛	是	6	4	0.98	0.32
	否	25	33		
腹胀	是	14	8	4.27	0.04
	否	17	29		
腹泻	是	9	3	5.08	0.02
	否	22	34		
腹腔感染	是	0	0	0.02	0.90
	否	31	37		
切口感染	是	2	4	0.40	0.53
	否	29	33		
包裹性积液	是	1	0	1.21	0.27
	否	30	37		
肠梗阻	是	2	1	0.56	0.45
	否	29	36		
吻合口瘘	是	2	1	0.56	0.45
	否	29	36		
死亡	是	0	0	0.02	0.90
	否	31	37		

2.2 术后自主排尿时间、骶前引流管拔除时间及肠蠕动恢复时间比较 2组患者术中常规留置骶前双

套管引流,除3例出现术后吻合口瘘留置骶前双套管冲洗引流外,2组术后双套管拔除时间差异无统计学意义。患者术中均留置尿管,术后常规口服坦洛新缓释胶囊(改善尿道、膀胱颈平滑肌功能),2组术后自主排尿时间、肠蠕动恢复时间差异无统计学意义(见表2)。

2.3 术后肝肾功能白细胞计数及细胞免疫功能比较 2组患者术前1周内、术后第7天肝肾功能、白细胞计数及细胞免疫功能比较差异有统计学意义($P < 0.05$);2组术前与术后肝肾功能、白细胞计数

及细胞免疫功能指标的差值比较无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表2 2组术后自主排尿时间、骶前引流管拔除时间及肠蠕动恢复时间比较

	自主排尿 时间/d	骶前引流管拔除 时间/d	肠蠕动恢复 时间/d
A组	2.9 ± 0.9	5.2 ± 2.1	3.2 ± 1.4
B组	3.1 ± 1.1	4.7 ± 1.9	2.7 ± 0.9
<i>t</i>	0.8101	1.0302	1.7788
<i>P</i>	0.4208	0.3067	0.0799

表3 术前术后肝肾功能白细胞计数及免疫指标比较

指标	组别	术前1周	术后第7天	$\bar{d} \pm s_d$	配对 <i>t</i>	<i>P</i>	
肝功能	ALT/(U/L)	A组(<i>n</i> = 31)	19.11 ± 8.26	21.23 ± 9.40	3.14 ± 1.13	15.47	0.00
		B组(<i>n</i> = 37)	15.84 ± 10.01	18.47 ± 7.69	2.79 ± 1.14	14.89	0.00
		<i>t</i>			1.27		
		<i>P</i>			0.21		
	AST/(U/L)	A组(<i>n</i> = 31)	18.99 ± 6.71	20.72 ± 8.79	1.27 ± 0.97	7.29	0.00
		B组(<i>n</i> = 37)	16.99 ± 9.12	19.14 ± 7.88	1.18 ± 1.12	6.41	0.00
	<i>t</i>			0.36			
	<i>P</i>			0.72			
肾功能	BUN/(mmol/L)	A组(<i>n</i> = 31)	4.96 ± 1.56	5.29 ± 2.47	2.03 ± 1.52	15.47	0.00
		B组(<i>n</i> = 37)	5.27 ± 1.70	6.01 ± 2.76	1.37 ± 1.51	5.52	0.00
		<i>t</i>			1.79		
		<i>P</i>			0.08		
	Cr/(μmol/L)	A组(<i>n</i> = 31)	66.19 ± 15.21	65.46 ± 16.29	0.79 ± 0.41	10.73	0.00
		B组(<i>n</i> = 37)	61.39 ± 27.48	70.30 ± 23.12	0.77 ± 0.48	9.76	0.00
	<i>t</i>			0.19			
	<i>P</i>			0.85			
血常规	WBC/(×10 ⁹ /L)	A组(<i>n</i> = 31)	5.78 ± 2.11	4.91 ± 2.54	0.78 ± 0.31	14.01	0.00
		B组(<i>n</i> = 37)	6.11 ± 1.98	7.24 ± 2.23	0.66 ± 0.45	8.92	0.00
		<i>t</i>			1.30		
		<i>P</i>			0.20		
免疫指标	CD3 + /%	A组(<i>n</i> = 31)	49.19 ± 3.99	44.31 ± 3.17	2.85 ± 1.52	10.44	0.00
		B组(<i>n</i> = 37)	52.11 ± 4.98	47.23 ± 5.76	2.01 ± 1.58	7.74	0.00
		<i>t</i>			2.23		
		<i>P</i>			0.06		
	CD4 + /%	A组(<i>n</i> = 31)	42.25 ± 6.27	30.28 ± 4.11	3.25 ± 2.77	6.53	0.00
		B组(<i>n</i> = 37)	38.89 ± 6.53	26.11 ± 5.46	2.89 ± 2.53	6.95	0.00
		<i>t</i>			0.56		
		<i>P</i>			0.58		
	CD8 + /%	A组(<i>n</i> = 31)	31.27 ± 3.97	26.90 ± 4.13	3.17 ± 3.04	5.81	0.00
		B组(<i>n</i> = 37)	26.55 ± 3.79	21.38 ± 4.65	2.54 ± 2.79	5.54	0.00
		<i>t</i>			0.88		
		<i>P</i>			0.38		
NK /%	A组(<i>n</i> = 31)	22.79 ± 1.99	10.89 ± 2.14	5.77 ± 4.26	7.54	0.00	
	B组(<i>n</i> = 37)	21.53 ± 3.66	12.31 ± 2.11	4.53 ± 3.51	7.85	0.00	
	<i>t</i>			1.29			
	<i>P</i>			0.20			

3 讨论

直、乙状结肠癌是临床常见的恶性肿瘤,多数患者首诊已达中晚期,易出现腹膜种植转移,仅通过手术并不能彻底消除腹腔内微小种植病灶,因此预防腹膜种植转移对改善 CRC 患者的预后,提高 5 年生存率极具临床意义。CRC 浸润一旦突破肠壁浆膜,腹腔灌洗脱落细胞学检查往往呈阳性,即使术中扩大淋巴结廓清范围,术后局部复发、转移率仍较高。恶性肿瘤的复发转移主要有以下途径:血行播散、淋巴道转移、局部蔓延或种植转移。对于根治性切除后的消化道恶性肿瘤,术中肿瘤细胞脱落种植于腹膜腔以及微小癌灶的残留是术后复发和转移最常见的原因^[6]。结直肠癌最常见的复发和转移部位主要是腹膜,据报道直肠癌术后腹膜复发转移率约为 58% ~ 68%^[7-8]。术中腹腔保留高浓度的化疗药物,肿瘤原发部位的腹膜组织所接触的药物浓度明显高于血浆,化疗药物经腹膜吸收,经门静脉系统和腹膜后淋巴系统入血,因此腹腔化疗不仅能杀灭术中脱落的游离癌细胞,而且还能杀灭淋巴系统、肝脏中转移的微小病灶,减少发生同时性、异时性腹腔广泛转移的机会^[9]。因此,术中保留腹腔化疗对预防和治疗腹腔种植转移,改善结直肠癌患者的预后非常重要。术中保留腹腔化疗提高了化疗药物局部的有效浓度,降低了静脉化疗的副作用^[6]。姜海毅等研究证实,围手术期腹腔内化疗具有独特的药代动力学优势,能降低肿瘤细胞的腹腔种植率、减少或延缓复发、提高生存率^[10-11]。

本研究使用雷替曲塞行术中腹腔化疗,局部组织药物浓度高,持续性腹膜吸收 ≥ 6 h,相对静脉化疗血药浓度低,在杀伤腹腔游离肿瘤细胞及微转移灶的同时,未见严重的术后并发症,不影响术后肝肾功能、免疫细胞活性。部分病例术后出现白细胞计数下降(I ~ II 级骨髓抑制),经刺激粒细胞再生很快恢复正常,不影响后续静脉化疗的进行。保留雷替曲塞术中化疗操作方便,技术要求不高,临床上易于开展。不足之处在于本研究病例数较少,腹腔保留雷替曲塞最佳浓度有待后期进一步调整,对患者术后腹腔局部复发转移率及 5 年生存率影响未进一

步深入研究,期待后期大样本的随机对照试验进一步探讨。

【参考文献】

- [1] THOMASSEN L, VAN GESTEL YR, LEMMENS VE, *et al.* Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin [J]. *Diseases of the colon & rectum*, 2013, 56(12) : 1373 - 1380.
- [2] GRAVALOS C, SALUT A, GARCIA-GIRON C, *et al.* A randomized phase II study to compare oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) versus oxaliplatin plus raltitrexed (TOMOX) as first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(8) : 606 - 612.
- [3] KHOURI C, GUIU B, CERCUEIL JP, *et al.* Raltitrexed and oxaliplatin hepatic arterial infusion for advanced colorectal cancer: a retrospective study [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(6) : 656 - 661.
- [4] 覃金莲, 陆永奎, 刘莎, 等. 雷替曲塞对比 5-氟尿嘧啶一线治疗晚期结直肠癌疗效和不良反应的 Meta 分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(14) : 84 - 90.
- [5] 李雁, 周云峰, 梁寒, 等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(4) : 198 - 206.
- [6] WANG L, WU Y, LIN L, *et al.* Metastasis-associated in colon cancer-1 upregulation predicts a poor prognosis of gastric cancer, and promotes tumor cell proliferation and invasion [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(6) : 1419 - 1430.
- [7] 李晶晶, 魏志刚, 段雪飞, 等. T4 期结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.
- [8] 黄超群, 周云峰, 谢丛华, 等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌腹膜转移癌病例对照研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(16) : 979 - 983.
- [9] 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.
- [10] 姜海毅, 丁红光, 田晓卫, 等. 术中氟尿嘧啶植入剂腹腔化疗在局部进展期胃癌中的应用 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(15) : 1166 - 1168.
- [11] TANNER EJ, BLACK DR, ZIVANOVIC O, *et al.* Patterns of first recurrence following adjuvant intraperitoneal chemotherapy for stage III C ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(1) : 59 - 62.