

# 顺铂联合腹腔持续热灌注治疗胃癌腹腔转移癌性腹水的临床研究

张立新,孙芳初,孙国贵,董桂兰,刘卫东  
(唐山市人民医院,河北唐山 063001)

**摘要:** [目的] 观察顺铂(DDP)联合持续热灌注治疗胃癌腹腔转移腹水的疗效及不良反应。[方法] 60例胃癌腹水患者分为顺铂联合腹腔持续热灌注组(治疗组)和单纯顺铂腹腔灌注化疗组(对照组),每组各30例。对两组生存期、控制腹水的近期疗效、不良反应进行观察。[结果] 治疗组和对照组的中位生存期分别为10.2个月和5.9个月,有效率分别为76.7%和53.3%( $P<0.05$ ),治疗组不良反应无加重。[结论] DDP联合腹腔持续热灌注治疗胃癌腹水,能够提高疗效,延长生存期而不增加不良反应,值得进一步推广。

**关键词:** 胃癌腹水;温热化疗;顺铂

**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)05-0413-04

## Clinical Study of Cisplatin Combined with Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion in the Treatment for Metastatic Ascites with Gastric Cancer

ZHANG Li-xin, SUN Fang-chu, SUN Guo-gui, et al.  
(People's Hospital of Tangshan City, Tangshan 063001, China)

**Abstract:** [Purpose] To investigate the efficacy and toxicity of cisplatin combined with continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) in the treatment for metastatic ascites with gastric cancer-induced peritoneal effusion. [Methods] Sixty patients with metastatic ascites were divided into two groups: treatment group (received cisplatin and CHPP) and control group (received cisplatin alone). The survival, short-term response, quality of life and side effects were observed. [Results] The median survival of the treatment group and control group were 10.2 months and 5.9 months; and the response rates, 76.7% and 53.3% ( $P<0.01$ ) respectively. The incidence rates of side effects were similar between the two groups. [Conclusions] Cisplatin combined with CHPP can increase treatment response and improve survival without increasing side effects in patients with metastatic ascites with gastric cancer.

**Key words:** metastatic ascites with gastric cancer; hyperthermic chemotherapy; cisplatin

胃癌术后腹腔内转移及肝转移是导致胃癌患者治疗失败的主要原因。因此,杀灭腹腔游离癌细胞在胃癌的治疗中不可忽视<sup>[1]</sup>。自20世纪80年代Spratt等<sup>[2]</sup>首次报道腹腔温热化疗以来,国外学者对此进行了广泛研究。腹腔热灌注化疗(chemotherapeutic hyperthermic intraperitoneal perfusion, CHIP)对防治腹腔内肿瘤复发及肝转移的疗效肯定<sup>[3]</sup>。国外Markman<sup>[4]</sup>报道,腹腔注入顺铂(DDP)后,腹腔和血浆平均高峰浓度比为12:1,腹腔血药浓度高,抗癌效果明

显,较低的血浆药物浓度使不良反应较全身用药轻。顺铂为细胞周期非特异性细胞毒药物,它可与肿瘤细胞的DNA链内鸟嘌呤基起反应,使肿瘤细胞DNA复制受阻,导致肿瘤细胞死亡。因此DDP广泛应用于胸腹腔内化疗。DDP为水溶性药物,腹腔用药后不易通过腹膜屏障,腹腔浓度明显高于血浆浓度,作用增强,并且增加了药物与肿瘤的接触面积和时间,能更有效地杀伤腹膜、大网膜及肠黏膜和积液中的肿瘤细胞,因此能有效控制腹水,而全身不良反应相对较轻。各种化疗药中以DDP与温热协同时增效作用最为明显<sup>[5]</sup>。唐山市人民医院肿瘤科自2007

收稿日期:2012-11-28;修回日期:2013-01-10  
E-mail:guogui\_sun@hotmail.com

年来采用顺铂联合腹腔持续热灌注治疗胃癌转移所至的腹水取得了较好的疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

60例胃癌患者均为2007年5月至2009年4月住院患者,其中男性32例,女性28例,年龄35~75岁,平均(53.8±12)岁。其中腺癌54例(乳头状腺癌20例、管状腺癌15例、黏液腺癌15例、印戒细胞癌4例),未分化癌5例,腺鳞癌1例,均经腹腔积液细胞学或组织学确诊,临床分期为Ⅲa~Ⅳ期,卡氏评分60~80分。治疗前肝肾功能及血常规正常,除外化疗禁忌。腹部超声证实有腹水。预计生存期大于3个月。禁忌证:有严重出血倾向,心功能不全,消化道大出血,穿刺部位有感染病灶,对麻醉药物过敏者。根据患者家庭状况向患者及家属说明实验内容和过程,征得同意而划归治疗组,否则划归对照组。治疗组30例,其中男性16例,女性14例,采用顺铂联合腹腔持续热灌注化疗;对照组30例,其中男性17例,女性13例,单纯顺铂腹腔灌注化疗。经秩和检验两组患者临床资料具有可比性( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

首先对患者行超声腹腔腹水定量、定位。治疗组:嘱患者排空膀胱平卧床上。暴露腹部,依据超声定位,第一置管点选择在盆腔,第二置管点选在第一穿刺点头侧15~20cm体中线对侧腹腔。常规消毒、铺巾后,2%利多卡因5ml局部麻醉深达壁层腹膜,外科医师手术分别植入两支单腔导管(内径0.8cm、外径1.0cm硅胶灌注管)深约10cm,注意避开膀胱、肠管和大网膜。用调节夹夹闭留置导管。穿刺点消毒后用无菌创口贴敷盖并将导管固定于腹壁上。将体外循环管路与RHL-2000型持续热灌注化疗机(哈尔滨宇航科技公司生产)连接,将0.9%氯化钠液充入管路,排空气体。将两个留置管与体外循环管路连接将盆腔导管作为入路接口。连接完毕后打开所有管路上的开关,开机至于循环选择上,而后设定水温为44℃,以180~200ml/min流速进行热循环。稳定循环5min后,由注药口注入顺铂注射液90mg循环1h。从留置管注入

20mg、地塞米松10mg、速尿40mg。并按常规静脉予以水化、止吐治疗,每周1次,3次为1疗程。操作完毕拔除腹腔置管,无菌创口贴敷盖。对照组:患者在超声下定位,选腹水最深处为穿刺点,局麻下植入中心静脉导管,放净腹水后,向腹腔内注入0.9%氯化钠500ml+顺铂90mg、654-2 20mg、地塞米松10mg、速尿40mg,注药后用肝素冒封管。水化、止吐治疗及其他注意事项同治疗组。

### 1.3 近期疗效评价标准

60例患者腹腔热灌注化疗前及化疗结束后4周行腹部超声检查,记录腹水量的变化。按照WHO标准:腹腔积液完全消失持续4周以上为完全缓解(CR);腹腔积液深度减少1/2以上,持续4周以上为部分缓解(PR);腹腔积液深度减少1/2以下或无变化为无变化(NC);腹腔积液深度增加为进展(PD)。有效(RR)=CR+PR。不良反应按WHO 0~Ⅳ标准评价。

### 1.4 统计学处理

应用SPSS11.5软件处理数据,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

治疗组30例患者中,总有效率为76.7%,在有效的23例患者中,共治疗52次,平均治疗2.26(2~4)次,治疗持续时间为15d,中位生存期为10.2个月;对照组30例患者中,总有效率为53.3%,在有效的16例患者中,共治疗58次,平均治疗3.63(1~6)次,治疗持续时间平均为18d,中位生存期为5.9个月。治疗组总有效率与对照组相比,在统计学上有显著差异( $\chi^2=16.65, P<0.05$ )(Table 1)。

### 2.2 不良反应

治疗组:恶心呕吐反应4例(26.7%),Ⅲ度骨髓抑制3例(10.0%),发热出汗2例(6.7%),一过性腹痛3例(10.0%),未出现高温毒性损伤,注入44℃以下的温热药液,患者耐受性良好;对照组:一过性恶

Table 1 Curative efficacy of peritoneal effusion in two groups after treatment of 4 weeks

Groups	N	Efficacy					$\chi^2$	P
		CR	PR	NC	PD	RR		
Treatment group	30	10	13	7	3	76.7%	16.65	0.018
Control group	30	6	10	10	4	53.3%		

心呕吐 3 例(10.0%), 2/3 度白细胞减少 4 例(13.3%), 发热出汗 1 例(3.3%), 一过性腹痛 3 例(10.0%)。两组均未出现感染, 心功能异常及严重的肝、肾损害等并发症(Table 2)。

### 3 讨论

腹腔内转移复发和肝转移是胃肠道肿瘤转移的重要途径和主要致死原因。温热可以提高腹腔内化疗药物的通透性, 显著提高药物的细胞毒作用, 产生明显的协同作用, 有利于深部肿瘤和较大肿瘤的杀灭<sup>[6]</sup>。Fujimoto 等<sup>[7]</sup>报道腹腔持续热灌注化疗(CHIP)可以明显减少进展期胃癌术后腹膜转移复发率, 与腹腔灌注化疗(CNEIP)相比有显著差异。Rollins 等<sup>[8]</sup>也报道热化疗能够明显延长腹膜转移癌患者的生存期, 提高患者的生活质量。有研究<sup>[9]</sup>证实热疗增大了大网膜组织对药物的吸收摄取。国内不少学者开展胸腔持续热灌注化疗, 刘鹏辉等<sup>[10]</sup>应用顺铂联合胸腔持续热灌注治疗肺癌胸水, 与单纯顺铂胸腔灌注化疗相比近期疗效评价差异显著, 总有效率: 83.3% vs 56.7%。加热和化疗联合应用可起到协同和增敏作用, 对肿瘤细胞的杀伤作用较单纯热疗和单纯化疗作用明显增加。

胃癌术后腹腔转移性腹水患者体力评分差, 全身静脉联合化疗控制腹水效果不理想, 多数患者难以耐受因而治疗困难、生存期短, 预后极差。目前国内研究者多于进展期胃癌术中、术后早期进行腹腔温热化疗, 对其治疗作用和术后生存率影响进行研究评价, 而对胃癌晚期转移性腹水治疗的报道较少。冯强等<sup>[11]</sup>进展期胃癌术中应用奥沙利铂腹腔热灌注化与单纯手术相比 1、2 年生存率有显著差异(90.0%、75.0% vs 80.0%、60.0%); 李守森等<sup>[12]</sup>奥沙利铂联合腹腔持续热灌注用于胃癌术后早期; CHIP 组的两年无瘤生存率为 89.4%, 明显高于对照组 63.0%, 未见明显不良反应。我科自 2007 年 5 月起至 2009 年 4 月应用热化疗灌注机对胃癌恶性腹水患者进行持续热灌注化疗(治疗组)并与单纯顺铂灌注化疗(对照组)比较, 疗效较好。其中位生存期为

Table 2 Comparison of side-effects between the two groups

Groups	N	Adverse reactions				$\chi^2$	P
		Nausea and vomiting	Abdominal pain and distension	Fever (38.5℃)	G2/3 leukopenia		
Treatment group	12	4	3	2	3	1.575	0.665
Control group	11	3	3	1	4		

10.2 个月, 明显高于对照组(5.9 个月), 而不良反应未见增加。有报道单用顺铂(DDP)灌注的腹腔积液控制有效率为 30%~50%, 本研究对照组有效率 53.3%与报道相似。治疗组有效率 76.7%, 明显高于对照组( $P < 0.01$ )。国内腹腔热灌注化疗常见不良反应为腹痛腹胀、恶心呕吐、体温升高、引流管渗液等一过性并发症, 经过认真观察处理容易控制; 而肠坏死、腹腔出血等严重并发症少见报道。刘凤珍等<sup>[13]</sup>根据国外经验, 建议入腹腔水温为 43℃以避免肠坏死; 双出双入保证灌注流量 2 000~3 000ml/min 使腹腔内温度稳定均衡; 灌注液出腹腔靠重力引流以避免吸附腹腔脏器是值得借鉴。腹腔持续热灌注化疗需注意: ①穿刺前需进行超声腹水定位并嘱患者排空膀胱, 以免误伤肠管及膀胱。②持续热灌注前需放出部分腹水, 如果腹水含蛋白成分较高或浓血性腹水, 不能直接循环, 先以 0.9%氯化钠液置换。③操作中严格无菌, 密切监测温度, 当出现循环温度上升过快时, 及时调整循环速度。

综上所述, 联合应用 DDP 腹腔持续热灌注治疗进展期胃癌腹水, 疗效及耐受性较好, 具有损伤小、安全等优点, 值得临床进一步推广应用。

### 参考文献:

- [1] Sugarbaker PH. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for advanced primary gastric cancer[J]. Scand J Surg, 2006, 95(4):270-273.
- [2] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy[J]. Cancer Res, 1980, 40(2):256-260.
- [3] Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. Surgery, 1996, 119(4):437-444.
- [4] Markman M. Intraperitoneal chemotherapy[J]. Semin Oncol, 1991, 18(2):248-254.
- [5] Mi cun-feng. Zntroperitoneal chemohyperthermia and peritoneal subtotal-resection in paritoneal dissemination[J]. Proppessin Japanes Medicine, 1998, 19:488-490. [米村丰. 癌腹膜播种的温热化疗法与腹膜次全切除[J]. 日本医学介绍, 1998, 19:488-490.]

- [6] Luo F, Shen M, Cai R, et al. Status and progress of intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion[J]. Foreign Medical Sciences (Cancer Section), 2001, 28 (2): 152-153. [罗奋, 沈敏, 蔡瑞, 等. 腹腔温热化疗研究现状和进展[J]. 国外医学(肿瘤学分册), 2001, 28(2): 152-153.]
- [7] Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patient with advanced gastric carcinoma[J]. Cancer, 1999, 85(5): 529-534.
- [8] Rollins G. Heated chemotherapy improves survival and quality of life in peritoneal carcinomatosis patients[J]. Rep Med Guidel Outcomes Res, 2003, 14(3): 8-9.
- [9] Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer [J]. Cancer, 1993, 71(4 Suppl): 1565-1570.
- [10] Liu PH, Liao GQ, Wang HM, et al. Cisplatin combined with continuous hyperthermic pleural perfusion for lung cancer-induced pleural effusion[J]. Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China, 2010, 10 (9): 826-827. [刘鹏辉, 廖国清, 王红梅, 等. 顺铂联合胸腔持续持续热灌注治疗肺癌胸水的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(9): 826-827.]
- [11] Feng Q, Yuan XH, Zheng CX, et al. Clinical study on chemotherapeutic hyperthermic intraperitoneal perfusion with oxaliplatin during operation of advanced gastric carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2011, 18(3): 238-241. [冯强, 袁兴华, 郑朝旭, 等. 进展期胃癌术中腹腔热灌注化疗临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(3): 238-241.]
- [12] Li SM, Li BZ, Liu ZQ, et al. Clinical analysis on chemotherapeutic hyperthermic intraperitoneal perfusion with oxaliplatin of early postoperative gastric carcinoma[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2012, 15 (2): 189. [李守森, 李保中, 刘志强, 等. 胃癌术后早期奥沙利铂腹腔持续热灌注化疗的临床分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(2): 189.]
- [13] Liu FZ, He ML, Li J, et al. Development and application of a new intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy system[J]. Beijing Biomedical Engineering, 2012, 31(4): 399-406. [刘凤珍, 何美玲, 李蛟, 等. 实用新型腹腔内循环热灌注系统的研制及其应用[J]. 北京生物医学工程, 2012, 31(4): 399-406.]

## 补充说明

为更进一步了解本刊 2013 年第 22 卷第 4 期第 254-259 页“以医院为基础的全国多中心女性原发性乳腺癌临床流行病学调查”一文的量表内容, 特此增加附录 1 内容, 供参考。

附录 1 以医院为基础的女性原发性乳腺癌临床流行病学调查表的问题模块和包含内容

部分	问题模块	问题数	问题内容
患者基本情况	1	12	姓名、身份证号、研究 ID 号、病案号、首诊日期、其他医院治疗情况、入院日期、本院首次收治科室、入院诊断、出院日期、出院诊断和出院转归
人口统计学资料	2	7	出生日期、本院治疗时年龄、身高、体重、职业、受教育程度、婚姻状况
乳腺癌危险因素	3	10	月经初潮年龄、绝经年龄、初婚年龄、初产年龄、活产次数、是否母乳喂养、乳腺癌家族史、口服避孕药史、吸烟史以及饮酒史
临床查体信息	4	5	肿瘤原发部位、肿瘤原发向限、肿瘤触诊(CBE)大小、肿瘤局部浸润情况以及淋巴结情况
影像学诊断信息	5	3	钼靶 X 线照相结果、乳腺超声检查结果、核磁共振(MRI)检查结果
手术治疗信息	6	2	手术方式、若接受保乳术, 术中是否进行切缘冰冻活检
放射治疗信息	7	5	放疗方式、保乳术后辅助放疗情况、根治/改良根治术后辅助放疗情况、其他手术后辅助放疗情况、姑息放疗情况
化学治疗信息	8	4	化疗方式、新辅助化疗方案、术后辅助化疗方案、复发转移后化疗方案
内分泌治疗信息	9	4	内分泌治疗方式、新辅助内分泌治疗方案、辅助内分泌治疗方案、复发转移后内分泌治疗方案
靶向治疗信息	10	4	靶向治疗方式、新辅助治疗方案、辅助治疗方案、复发转移后治疗方案
病理特征	11	24	术前细胞学穿刺结果、术后组织学活检方式、术前组织学活检结果、术中肿物冰冻活检诊断、术中前哨淋巴结冰冻活检、术后病理检查肿瘤个数、术后大体检查肿瘤大小、术后肿瘤病理诊断、是否合并乳头 Paget's 病、术后切缘是否阳性、淋巴结检出总数、淋巴结转移总数、前哨淋巴结检查情况、前哨淋巴结总数、前哨淋巴结转移总数、乳腺癌 pTNM 病理分期、激素受体检测方法、激素受体检测结果、Her-2 检测方法、Her-2 检测结果、Top-2 检测方法、Top-2 检测结果、其他因子种类及检测结果