

腹腔镜胃癌根治术联合腹腔热灌注化疗治疗 82 例进展期胃癌临床效果分析

Clinical Effect Analysis of Laparoscopic Radical Gastrectomy Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment for 82 Cases with Advanced Gastric Cancer

ZHANG Zhi-ping, HU Li, YIN Yong-fang, et al.

张志平, 胡礼, 殷永芳, 严志龙
(宁波市第一医院, 浙江宁波 315010)

摘要: [目的] 探讨腹腔镜下胃癌根治术联合腹腔热灌注化疗治疗进展期胃癌患者的床疗效及对免疫功能的影响。[方法] 观察 82 例进展期胃癌患者, 对照组 36 例患者仅行标准 D2 根治术, 治疗组行腹腔镜下 D2 根治术联合腹腔热灌注化疗, 观察两组患者术后一般情况、术后恢复、毒副反应和并发症发生情况。观察治疗前后, 其外周血中 CD28、CTLA-4 阳性淋巴细胞数量变化, 评估该治疗对患者免疫功能影响。[结果] 两组患者围手术期均未发生腹腔内出血、切口裂开、吻合口瘘、腹腔感染、粘连性肠梗阻等严重并发症; 术后两组 CD28、CTLA-4 下降比例差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。[结论] 进展期胃癌患者行腹腔镜胃癌根治术后早期腹腔热灌注化疗临床应用安全, 且有助于肿瘤患者免疫功能改善。

关键词: 腹腔镜胃癌根治术; 腹腔热灌注化疗; 胃肿瘤; CD28; CTLA-4

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)06-0631-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B020

胃癌居恶性肿瘤发病率第 4 位, 死亡率第 2 位^[1], 胃癌在确诊时或手术后常发生腹膜腔种植性转移, 是患者最主要的死亡原因之一。研究表明, 腹腔内游离癌细胞及微小癌灶是导致胃癌根治术后复发, 尤其是腹腔种植转移的主要原因, 是影响进展期胃癌预后最重要的因素^[2]。腹腔热灌注化疗(HIPEC)可有效预防胃癌腹膜复发。中国腹膜癌治疗专家共识也表明, 胃癌腹膜癌患者接受细胞减灭术加腹腔热灌注化疗能有效控制病情, 延长生存期。自 2016 年 1 月至 2017 年 6 月共纳入 82 例我院行腹腔镜胃癌根治术患者, 观察腹腔镜下 D2 根治术联合腹腔热灌注化疗治疗进展期胃癌患者的临床疗效及对免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例入选标准: (1) 所有患者均于术前行超声胃镜、CT 或 MRI 等影像学检查, 提示肿瘤浸润深度为 T₃~T₄, 未发生其他脏器转移; (2) 腹腔热灌注化疗及全身静脉化疗前检测血常规、肝功能、肾功能均正常, Kamofsky 评分 ≥ 70 , 年龄 18~75 岁; (3) 无严重

心、肺、脑疾病及出血倾向; (4) 既往均未接受过放疗或化疗; (5) 所有根治性手术均做到 R0 切除, 淋巴结清扫范围均为 D2 水平, 检出淋巴结总数目 ≥ 15 枚。排除标准: (1) 远处转移; (2) 小肠系膜中重度挛缩; (3) 常规手术禁忌证(房颤, 心绞痛, 心功能不全, 射血分数低于 50%, 难以控制的高血压)。

根据以上标准, 将符合标准的宁波市第一医院胃肠外科 2016 年 1 月至 2017 年 6 月收治的 82 例进展期胃癌患者依照随机数字表法分为 2 组。治疗组 46 例, 男性 30 例, 女性 16 例, 年龄 37~72(62.0 \pm 11.5) 岁; 印戒细胞癌 8 例, 低分化腺癌 23 例, 中分化腺癌 8 例, 中高分化腺癌 4 例, 高分化腺癌 3 例; T 分期: T₃ 7 例, T₄ 39 例; N 分期: N₀₋₁ 6 例, N₂₋₃ 40 例; 其中 2 例患者腹水脱落细胞(腹腔灌洗液)检测阳性。对照组 36 例, 男性 22 例, 女性 14 例, 年龄 43~75(64.3 \pm 9.5) 岁; 印戒细胞癌 4 例, 低分化腺癌 22 例, 中分化腺癌 6 例, 中高分化腺癌 3 例, 高分化腺癌 1 例; T 分期: T₃ 2 例, T₄ 34 例; N 分期: N₀₋₁ 3 例, N₂₋₃ 33 例。2 组患者一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本临床研究经医院医学伦理委员会许可, 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

实验组行标准腹腔镜 D2 胃癌根治术后分别于腹腔左、右膈下及盆腔两侧各置 1 条灌注管, 作为进水口和出水口。患者送麻醉复苏室后即开始行腹腔热灌注化疗, 将多西紫杉醇 100~125mg+0.9%氯化

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2016KYA163)

通讯作者: 严志龙, 主任, 主任医师, 硕士; 宁波市第一医院胃肠外科, 浙江省宁波市柳汀街 59 号 (315010); E-mail: yanzhilong87089860@163.com

收稿日期: 2017-12-25; **修回日期:** 2018-02-28

钠注射液 4000~5000ml 加入腹腔热灌注化疗专用袋内(25mg/L)。启动腹腔热灌注化疗设备(BR-TRG-II 型体腔热灌注治疗系统, 购自广州保瑞医疗技术有限公司), 设定温度 43℃, 灌注速度 400~600ml/min, 治疗时间 60min。结束后腹腔残留液量不超过 1500ml, 关闭循环管路并解除与引流管连接, 引流管接引流袋。对照组仅行标准的 D2 根治性胃癌切除术。

1.3 观察指标

腹腔热灌注化疗期间患者行心电图监护, 观察患者治疗过程中鼻温、心率、血压、血氧饱和度并记录。本研究所有入组病例均安排术前 1d、术后第 1d 清晨空腹进行抽血化验, 记录各器官功能指标、外周水电解质及炎症相关指标, 流式细胞检测 CD28、CTLA-4 阳性细胞数量。

观察两组患者术后排气排便时间, 以及术后腹腔感染、肠黏连、肠梗阻、吻合口瘘、腹腔感染、骨髓抑制等并发症发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 进行统计分析, 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安全性评估

2.1.1 围手术期安全性

治疗组腹腔热灌注化疗半小时后开始出现体温明显升高, 患者体液丢失增多, 结束治疗后患者体温较治疗前升高 (*P*<0.05); 两组患者术后 24h 肝肾功能电解质检查, 均出现一定程度白蛋白降低以及血钠、钾等降低 (Table 1, Table 2)。

2.1.2 并发症

治疗组有 2 例、对照组有 1 例患者出现术后肝功能损害, 护肝治疗后肝功能逐

步恢复正常; 治疗组有 1 例行全腹腔镜下胃癌根治术患者出现十二指肠残端瘘, 发生于术后第 9d, 该患者存在类风湿性关节炎病史, 术前曾接受小剂量激素口服治疗, 经保守治疗后逐步好转; 2 例患者出现左侧胸腔中等量积液, 予胸腔穿刺置引流治疗后好转。治疗组 2 例患者出现 II°骨髓抑制, 表现为白细胞下降, 经升白细胞等治疗后好转。两组均有 1 例患者出现术后黏连性肠梗阻, 予胃肠减压、禁食、抗感染、补液等治疗后均好转, 两组病例围手术期均未发生腹腔内出血、切口裂开、腹腔感染等并发症。

2.2 对免疫功能的影响

术后 CD28+T 细胞表达治疗组及对照组均较术前下降, 对照组下降更为明显, 术后早期两组差异有统计学意义 (*P*<0.05); 术后 CTLA-4 表达治疗组及对照组均较术前下降, 治疗组下降更为明显, 术后早期两组差异有统计学意义 (*P*<0.05) (Table 3)。

3 讨论

胃癌在确诊时或手术后常发生腹膜腔种植性转移, 腹腔内游离癌细胞及微小癌灶是导致腹腔种植转移主要原因。胃癌继发腹膜癌是胃癌患者的主要死亡原因, 约占胃癌死亡病例的 50% 以上, 预后很差, 5 年生存率仅为 7%~27%, 是影响进展期胃癌预后最重要的因素^[3,4]。因此, 如何防止肿瘤腹腔内转移复发、改善进展期胃癌患者的预后、提高其生存

Table 1 Changes of vital signs in the treatment group before and after treatment

Index	Before treatment	End of treatment	1 hour after the end	<i>t</i> ₁	<i>P</i> ₁	<i>t</i> ₂	<i>P</i> ₂
T(°C)	36.8±0.5	37.8±0.4	36.8±0.2	10.721	0.047	7.215	0.489
P(bpm)	78.5±17.6	86.1±19.0	76.4±11.7	7.434	0.106	6.946	0.521

Note: *t*₁, *P*₁: end of treatment vs before treatment; *t*₂, *P*₂: 1 hour after the end vs before treatment.

Table 2 Comparison of the safety between the two groups

Index	Preoperative				24 hours after operation			
	Treatment group	Control group	<i>t</i>	<i>P</i>	Treatment group	Control group	<i>t</i>	<i>P</i>
Na(mmol/L)	136.70±5.77	135.81±7.22	8.371	0.324	134.72±6.32	137.71±3.28	9.761	0.126
K(mmol/L)	3.80±3.23	3.74±4.12	9.258	0.205	3.65±5.23	4.12±3.23	11.344	0.078
ALT(U/L)	32.6±7.6	27.5±8.7	9.343	0.128	28.8±9.8	38.4±10.3	11.362	0.066
TBIL(U/L)	13.5±10.7	16.4±9.5	7.425	0.422	14.3±8.2	21.2±6.5	10.743	0.082
ALB(g/L)	37.3±4.7	38.3±6.2	6.333	0.501	32.8±6.7	34.2±6.1	9.537	0.277

Table 3 The immunity of patients in the two groups before and after treatment

Index	Preoperative		24 hours after operation			
	Treatment group	Control group	Treatment group	Control group	<i>t</i>	<i>P</i>
CD28(%)	37.3±10.7	36.4±9.4	26.3±6.5	21.4±5.4	11.729	0.047
CTLA-4(%)	3.48±1.17	3.26±1.25	1.43±0.55	2.33±0.72	12.014	0.032

率,是近期临床研究的一个热点。

腹腔热灌注化疗是根据肿瘤组织与正常组织细胞对温度不同的耐受性和热化疗协同效应设计的高选择性的局部化疗,是将大量的含化疗药物的灌注液、持续、恒温充盈到患者腹腔内并维持一定时间,预防术后残留亚临床病灶,防止术后肿瘤复发,治疗恶性腹水,是目前临床最常用的恶性肿瘤温热化疗手段,对治疗胃癌腹膜转移及其并发的恶性腹水具有较好的疗效^[5]。

腹腔热灌注化疗临床应用安全性一直备受关注,腹腔热灌注化疗会引起患者体温升高,腹腔内各脏器的血管床以及脏、壁层腹膜可吸收大量热量,目前的临床研究表明,腹腔热灌注化疗可能引起低热、恶心、呕吐、腹痛、腹胀等并发症,因腹膜屏障作用的存在,腹腔灌注化疗浓度低,化疗毒副反应较轻且往往是一过性的^[5]。也有研究表明腹腔热灌注化疗增加胃排空障碍、切口裂开、黏连性肠梗阻、肠麻痹、吻合口瘘等并发症的风险性。本研究发现,腹腔镜胃癌术后早期腹腔热灌注化疗容易导致电解质紊乱、低蛋白血症,其发生可能和经腹膜液体吸收、血液稀释有关,因此行腹腔热灌注化疗期间应监测患者电解质、肝功能变化,并及时对症治疗。治疗组 46 例患者无一例发生严重并发症,进展期胃癌术后早期行腹腔热灌注化疗临床应用安全有效。

体外实验证明,腹腔热灌注化疗能够通过抗原递呈细胞活化,并与肿瘤抗原形成复合物,激活免疫功能,促进细胞免疫应答,体内实验表明热疗能够增加癌组织血管内自然杀伤细胞等免疫细胞的浸润,同时细胞受热时会启动热休克蛋白基因,合成热休克蛋白,提升肿瘤抗原活性从而有助于肿瘤患者免疫功能改善^[6]。CD28/CTLA-4 是一对在 T 细胞激活始动阶段发挥重要作用的共刺激分子。CD28 是一分子量为 4 4000 的同源二聚体糖蛋白,是目前所知共刺激分子 CD28 超家族成员中惟一表达在未致敏 T 细胞上的分子,主要表达于 T 细胞和浆细胞表面。目前研究证明,CD28 的表达与 T 细胞的成熟活化有关^[7,8]。抗原递呈细胞(如树突状细胞)识别肿瘤细胞并与其结合,并与 T 淋巴细胞表面的 CD28 结合,通过 MHC B7-1(CD80)和 B7-2(CD86)介导的信号分子,激活 CD8+CD28+T 细胞,T 细胞活化后,CTLA-4 表达迅速上调,竞争性与 APC 上的 B7 分子结合,阻断 CD28 分子作用,起抑制或终止免疫反应的作用^[9,10]。

本研究发现,治疗组和对照组患者在术后早期都表现出 CD28+T 细胞比例下降,T 细胞对 APC 细胞递呈的肿瘤抗原识别及激活能力减弱,提示术后早期机体免疫功能减弱。与对照组比较腹腔热灌注化疗组术后 24hCD28+T 细胞下降比例小,而 CTLA-4 细胞下降比例大,提示腹腔热灌注化疗可能通过 CD28+T 细胞活化,同时下调 CTLA4 表达,通过调控 T 细胞表面 CD28/CTLA-4 表达,逆转胃癌根治术后免疫抑制状态,提供机体的免疫功能保护。

总之,进展期胃癌患者行腹腔镜胃癌根治术后早期腹腔热灌注化疗临床应用安全,且能够逆转术后免疫抑制状态,有助于肿瘤患者免疫功能改善。

参考文献:

- [1] Carcas LP. Gastric cancer review[J]. J Carcinog,2014,13:14.
- [2] Yamaguchi Y,Ohshita A,Kawabuchi Y,et al. Locoregional immunotherapy of malignant ascites from gastric cancer using DTH-oriented doses of the streptococcal preparation OK-432:treatment of Th1 dysfunction in the ascites microenvironment[J].Int J Oncol,2004,24(4):959-966.
- [3] Al-Shammaa HA,Li Y,Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis[J]. World J Gastroenterol,2008,14(8):1159-1166.
- [4] Harrison LE,Bryan M,Plier L,et al. Phase I trial of pegylated liposomal doxorubicin with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients undergoing cytoreduction for advanced intra-abdominal malignancy[J].Ann Surg Oncol,2008,15(5):1407-1413.
- [5] Wu YB,Ba MC,Cui SZ,et al. Meta-analysis of clinic effect and security of perioperative intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy treatment for radical resection of local advanced gastric cancer[J].Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment,2013,20 (21):1686-1690. [吴印兵,巴明臣,崔书中,等.进展期胃癌腹腔热灌注化疗临床疗效与安全性 Meta 分析[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(21):1686-1690.]
- [6] Elias D,Lefevre JH,Chevalier J,et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin[J]. J Clin Oncol,2009,27(5):681-685.
- [7] Walunas TL,Lenschow DJ,Bakker CY,et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation[J]. Immunity,1994,1:405-413.
- [8] Krummel MF,Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation [J]. J Exp Med,1995,182(2):459-465.
- [9] Dong H,Strome SE,Salomao DR,et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis:a potential mechanism of immune evasion[J].Nat Med,2002,8(8):793-800.
- [10] Schubert D,Bode C,Kenefeck R,et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations[J]. Nat Med,2014,20(12):1410-1416.