

文章编号:1005-6947(2005)03-0165-03

· 胃癌专题研究 ·

胃癌手术后局部灌注化疗预防局部复发和肝转移的临床研究

何建苗¹, 蒲永东¹, 朱志东¹, 曹志宇¹, 李江¹, 李华锋²

(1. 解放军总医院第三〇九临床部 普通外科, 北京 100091; 2. 河北省三河市人民医院 普通外科, 河北 三河 065200)

摘要:目的 探讨胃癌术后局部灌注化疗预防局部复发和肝转移的价值。方法 将收治的352例胃癌术前随机分为两组,治疗组术后行局部动脉灌注化疗(184例);对照组术后行全身静脉化疗(168例),对两组的疗效进行比较。结果 随访时间3~6年,随访328例,失访24例,随访率93.2%。治疗组1,3,5年生存率分别为95.7%,78.3%,46.3%;对照组是86.8%,48.2%,21.4%。局部复发率和肝转移率治疗组为9.2%,12.5%,对照组为22.0%,26.8%。两组上述各项指标差异均有显著意义(均 $P < 0.01$)。结论 局部灌注化疗是胃癌术后预防局部复发和肝转移的一种有效方法,其疗效明显优于术后全身静脉化疗,且毒副作用小。

关键词:胃肿瘤/药物疗法;灌注,局部;肝肿瘤/继发性;肿瘤复发,局部/预防和控制;胃肿瘤/外科学

中图分类号:R735.2;R730.2

文献标识码:A

Clinical study of regional infusion chemotherapy for prevention of local recurrence and hepatic metastasis after radical resection of gastric carcinoma

HE Jian-miao¹, PU Yong-dong¹, ZHU Zhi-dong¹, CAO Zhi-yu¹, LI Jiang¹, LI Hua-feng²
(1. Department of General Surgery, 309th Clinical Department of PLA General Hospital, Beijing 100091, China; 2. Department of General Surgery, People's Hospital of Sanhe City, Sanhe, Hebei 065200, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the value of regional infusion chemotherapy for prevention of local recurrence and hepatic metastasis after radical resection of gastric carcinoma. **Methods** 352 patients with gastric carcinoma undergoing radical operation were preoperatively randomly divided into 2 groups: Regional infusion chemotherapy (treatment group, 184 cases) and peripheral venous chemotherapy (control group, 168 cases). **Results** 328 cases (93.2%) were followed-up for 3 to 6 years, and 24 cases were lost to follow up. The 1-, 3- and 5-year survival rate was 95.7%, 78.3% and 46.3%, respectively, in the treatment group, and 86.8%, 48.2% and 22.0%, respectively in the control group. The local recurrence rate and hepatic metastasis rate was 9.2% and 12.5%, respectively, in the treatment group; and was 22.0% and 26.8%, respectively, in the control group. **Conclusions** Regional infusion chemotherapy is effective for prevention of local recurrence and hepatic metastasis after radical operation for gastric carcinoma. It is better than peripheral venous chemotherapy and has less toxic side effects.

Key words: STOMACH NEOPLASMS/drug ther; INFUSION, REGIONAL; LIVER NEOPLASMS/second; NEOPLASMS RECURRENCE, LOCAL/prev; STOMACH NEOPLASMS/surg

CLC number: R735.2; R730.2

Document code: A

在我国胃肠道肿瘤患者就诊时已多属中晚期。

收稿日期:2004-03-17; 修订日期:2004-08-16。

作者简介:何建苗(1964-),男,浙江诸暨人,解放军总医院第三〇九临床部副主任医师,主要从事胃肠道肿瘤及乳腺肿瘤方面的研究。

通讯作者:何建苗 电话:010-66775141; E-mail:hjm66858@si-na.com。

尽管手术技巧不断进步,切除范围不断扩大,但进展期胃癌的5年生存率仍徘徊在20%~30%之间^[1]。影响胃癌术后预后的主要因素是局部复发和肝转移。如何提高进展期胃癌根治术后远期疗效是临床医生长期研究的热门课题之一。作者自1994年1月~2000年12月对184例胃癌根治术后采用局部动脉灌注化疗(治疗组),并与同期168

例胃癌根治术后采用全身静脉化疗(对照组)的治疗效果进行对比分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组手术切除的胃癌患者 352 例,男 236 例,女 116 例;年龄 18 ~ 79(平均 56.4)岁。随机分

为:治疗组(胃癌根治术后局部动脉灌注化疗组),184 例。男 120 例,女 64 例;年龄 18 ~ 79(平均 56.6)岁;对照组(胃癌根治术后全身静脉化疗组),168 例。男 116 例,女 62 例;年龄 22 ~ 79 岁,平均 56.1 岁。两组的病理类型、TNM 分期、病变部位等均具有可比性(均 $P > 0.05$)(表 1)。

表 1 两组的 TNM 分期、病变部位、病理类型

组别	n	TNM 分期					病变部位			病理分化				
		I	II	IIIA	IIIB	IV	A	M	C	高分化腺癌	中分化腺癌	低分化腺癌	印戒细胞癌	黏液腺癌
治疗组	184	2	18	78	66	20	113	31	40	25	51	77	20	11
对照组	168	0	14	76	59	19	103	28	37	18	52	69	19	10

1.2 治疗方式

两组均进行根治性胃癌切除术。其中治疗组胃癌根治术中,从胃网膜右动脉残端逆行插入化疗导管备作术后局部动脉灌注化疗,导管插至腹腔开口处,深约 12 ~ 15 cm。用 2% 亚甲蓝液注入泵内造影,以调整导管深度,至原发肿瘤灶床区域、残胃及肝脏显影后,即达到超选择标准后再行导管固定。将化疗泵泵体埋于主切旁皮下。化疗泵选用具有易于插入、防逆转、防滑脱的 ZW-I 型(北京航天卡迪研究所生产)。对照组术后采用静脉化疗。

1.3 化疗方案

术后 10 ~ 14 d,消化道功能恢复后便可进行化疗。化疗方案:两组均选用 MEF 方案,剂量及疗程均相同,即 5-氟尿嘧啶(5-FU)10 ~ 15 mg/kg + 丝裂霉素(MMC)0.1 ~ 0.15 mg/kg + 表阿霉素(EPI)0.75 ~ 1.0 mg/kg。治疗组经确定皮下泵部位后,局部皮肤消毒,用专用无创针或 6 号输液针垂直刺入,先推注肝素盐水 5 mL,如无阻力,表示导管通畅,方可接微量注射泵灌注化疗药物,时间约 60 ~ 180 min,每周 1 ~ 2 次,2 ~ 4 次为 1 个疗程。休息 1 个月后,行下一个疗程化疗,半年后改为休息 3 个月后,行下一个疗程化疗,共 6 ~ 8 个疗程。每次灌

注化疗结束后,均应推注肝素稀释液,以免化疗泵堵塞。对照组采用全身静脉滴注化疗。

1.4 统计学分析

局部复发率和肝转移率比较用 χ^2 检验,累计生存率用 Kaplan-Meien 法计算。

2 结果

2.1 副反应

治疗组在化疗过程中有 6 例出现一过性腹痛,经泵内注射 0.25% 普鲁卡因后疼痛缓解;4 例出现一过性肝损害,主要表现为转氨酶升高,经保肝治疗后好转;4 例出现药液外渗。无吻合口瘘及大出血等严重并发症。治疗组与对照组均有不同程度的恶心,呕吐,纳差等毒副作用。但治疗组较对照组明显为轻,且化疗后 2 ~ 3 d 消失,而对照组 2 ~ 6 d 消失。骨髓抑制治疗组 45 例,对照组 72 例,经皮下注射瑞血新后均能恢复正常。

2.2 随访

本组病例每年随访 1 次,随访时间约 3 ~ 6 年,随访 328 例,失访 24 例,随访率为 93.2%(328/352)。随访方式包括信访、门诊检查和电话随访。失访病例按死亡计算。两组的随访结果见表 2。

表 2 两组疗效的比较

组别	例数	生存率(%)			局部复发率(%)	肝转移率(%)
		1 年	3 年	5 年		
治疗组	184	95.7	78.3	46.3	9.2	12.5
对照组	168	86.8	48.2	21.4	22	26.8
P 值		<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

正常情况下,原发肿瘤通过产生特定的抗血管因子直接或间接地调节转移瘤的生长。当原发肿瘤切除后去除了血管抑制因子,造成了休眠状态的微转移瘤的生长,从而造成了实体瘤术后的复发和转移^[2]。据文献^[3]报道,胃癌术后局部复发率为32%~53%,肝转移率为5%~20%。因此,如何防治胃癌术后的局部复发率和肝脏转移率是提高生存率的关键之一。

近年来,笔者采用术中超选择动脉置泵术后反复匀速灌注化疗药物治疗胃癌术后患者,结果显示局部复发率为9.2%,肝转移率为12.5%,远较全身静脉化疗组低($P < 0.01$);而1,3,5年生存率也明显高于对照组($P < 0.01$)。作者通过同位素示踪技术进行的临床药代动力学比较研究表明^[4],胃左动脉灌注化疗可使门静脉血中化疗药物浓度为全身化疗时的4~200倍,癌组织和癌旁组织药物浓度为全身静脉化疗的19和23倍。而且药物峰值出现早,维持时间长。而化疗药物对癌细胞的杀伤作用在一定范围内呈浓度和时间依赖性,即局部药物浓度增加1倍,杀灭癌细胞的数量可增加10倍;药物作用时间越长,杀灭癌细胞的效果越好^[5]。抗癌药物进入肿瘤病灶形成高浓度后,经门静脉系统和淋巴系统回流,可在门脉、肝脏及癌肿淋巴区域形成高浓度和抗癌环境,也有助于治疗或抑制肝脏和淋巴结的转移。而区域性灌注给药,由于给药范围局限及肝脏的解毒代谢作用,使药物到达末梢循环的浓度较低,所以全身毒副作用较全身静脉化疗轻且消失快,使大剂量化疗成为可能^[6,7]。而且药物到达末梢循环后仍能起到与全身静脉化疗相同的全身作用。

另外,绝大多数抗肿瘤药物是通过干扰肿瘤细胞的合成而发挥作用的。它们选择性作用于肿瘤细胞增殖周期中的某一特定时相,作用慢而弱,杀

伤力随给药时间延长而增加,为呈时间依赖性的药物,故适用于分剂持续给药。如氟尿嘧啶采用长时间持续灌注,可使更多的肿瘤细胞进入氟尿嘧啶的敏感的S期,予以杀灭,从而提高化疗疗效。同时毒副作用有所减轻。而当药物浓度达到一定水平后,再增加浓度亦不会提高疗效,只会增加毒副作用。笔者在前期研究中发现,高浓度的化疗药物通过手推短时间内注入化疗泵,可增加并发症发生率,如腹部痉挛性疼痛、肝功损害、药液外渗等^[7]。而改用微量电子注射泵持续缓慢、匀速注射高浓度化疗药物使肿瘤长时间“浸泡”于高浓度的化疗“浴场”中,明显降低了化疗并发症的发生率,进一步提高了化疗疗效。

参考文献:

- [1] 徐光炜. 我国胃癌防治研究概括[J]. 中华肿瘤杂志, 1979, 1(3): 223-224.
- [2] 骆成玉. 癌症治疗中血管生成的重要性[J]. 国外医学外科学分册, 1999, 26(2): 69-72.
- [3] 陈俊青. 胃癌根治术后复发形成和治疗方法选择[J]. 中国实用外科杂志, 1995, 15(12): 709-710.
- [4] 朱志东, 蒲永东. 氟尿嘧啶经胃左动脉和外周静脉化疗的药代动力学比较[J]. 中国胃肠外科杂志, 2000, 3(1): 28-30.
- [5] 廖晓星. 介入放射学中药物代动力学研究[J]. 国外医学临床放射学分册, 1989, 6(5): 327-329.
- [6] 蒲永东, 朱志东, 何建苗, 等. 超选择靶区动脉置泵综合治疗晚期胃肠道肿瘤[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(1): 37-39.
- [7] 何建苗, 蒲永东, 曹志宇, 等. 温热灌洗化疗及动脉插管化疗在胃肠道肿瘤中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2003, 12(1): 25-27.
- [8] 何建苗, 蒲永东, 朱志东, 等. 直肠癌根治术后髂内动脉加门静脉置泵化疗预防局部复发和肝转移的研究[J]. 中国普通外科杂志, 2001, 16(10): 586-587.