

术前静脉术中腹腔化疗对胃癌手术影响的观察

李文惠,杨文举,高峰,韩晓鹏

摘要:目的 观察术前静脉化疗和术中腹腔化疗是否会延误手术时机,增加手术危险和术后并发症以及对术后恢复的影响。方法 对入院的进展期胃癌患者,在控制对观察结果影响较大因素条件下,按入院顺序分为观察及对照两组比较。观察组术前静脉、术中腹腔用 MMC、5-Fu、CF(甲酰四氢叶酸钙)化疗。对照组术前、术中不给化疗。记录术前住院日,术中失血、输血量,术后恢复情况,观察化疗的毒副作用。结果 观察组术前化疗后 24 例出现毒副反应。术前住院日,术中失血、输血量,术后并发症和恢复情况,两组间无显著差异。结论 选用适当药物、剂量和疗程,术前静脉和术中腹腔化疗不延误手术时机,是安全可行的,但需严密监测化疗药物的毒副作用,采取相应的防治措施。

关键词:胃肿瘤;术前化疗;腹腔化疗

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2001)06-0471-02

Influence of Preoperative Intravenous and Intraoperative Intra peritoneal Chemotherapy on the Operation for Advanced Gastric Carcinoma

LI Wen-hui, YANG Wen-jun, Gao Feng, et al

Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital of People's Liberation Army,
Lanzhou 730050, China

Abstract: **Objective** To observe whether preoperative intravenous (IV) and intraoperative intra peritoneal (IP) chemotherapy delay the operation time, increase the operative risk and postoperative complications and interfere with postoperative recovery. **Methods** Patients were divided into two groups according to admission order from August 1997 to October 1999 on the premise of matching some factors obviously. In the observation group MMC, 5-Fu, CF were infused intravenously before operation. In the control group the chemotherapy was applied neither preoperatively nor intraoperatively. Preoperative hospitalization, the volume of loss and transfusion blood in operation, the process of postoperative recovery were recorded and the toxicity and side effects of chemotherapy were observed and noted. **Results** 24 patients in the observation group had toxicity and side effects following the preoperative chemotherapy. Preoperative hospitalization, the volume of loss and transfused blood in operation, postoperative complications, mortality and recovery process were not significantly different between two groups. **Conclusion** Preoperative IV and intraoperative IP chemotherapy is safe and feasible, providing the drugs and their doses course of treatment are suitable. However, it is necessary to monitor the toxicity and side effects of anticancer drugs, and measures to prevent and treat them should be adopted.

Keywords: Stomach neoplasms; Preoperative chemotherapy; Intra peritoneal chemotherapy

为了改善进展期胃癌的治疗效果,人们进行了多方面的探索,扩大切除范围收到了效果,但手术根治性是有限度的^[1]。术后静脉辅助化疗,西方国家的研究与日本的经验不同,未能显示成活率方面的益处^[2,3]。近年来,术前静脉化疗和术后早期腹

腔化疗(EPIC)的实验研究和临床观察不少,对其疗效评价颇高,但是否延误手术时间,增加手术危险和并发症,不少外科医师仍有顾虑。本研究选用 MMC、5-FU 和 CF 给一组病人(观察组)做术前静脉和术中腹腔化疗,手术恢复后继续腹腔化疗,另一组病人(对照组)只于手术恢复后用上述药物做静脉辅助化疗。观察术前加术中腹腔化疗对手术和术后恢复的影响。

1 资料和方法

收稿日期:2000-10-08;修回日期:2001-02-21

作者单位:730050 兰州军区总医院普外科

1.1 病人和分组 1997 年 8 月至 1999 年 10 月判断可切除并能耐受手术的进展期胃癌入院患者,男女不限,在匹配下列控制因素的情况下,按入院顺序分入观察组和对照组。控制的匹配因素包括:(1)拟行手术,(2)糖尿病,(3)体重下降 10kg,(4)年龄 70 岁,(5)血红蛋白 <60 g/L,(6)血浆白蛋白 <30 g/L,(7)血浆总蛋白 <50 g/L。其他因素,只要能耐受手术分组时不控制。剖腹证实肿瘤不能切除者不再继续观察,并选具备相应条件的病人补缺,实施手术和拟行手术不同者继续留在原组观察,并选有相应条件的病人进入另一组与之匹配。观察组男 19 例,女 11 例,有高血压病 1 例、心电图异常 2 例及前列腺肥大 4 例,TNM 分期 b_1 例, a_{10} 例, b_8 例。 a_5 例。对照组男 17 例,女 13 例,有心电图异常 1 例和前列腺肥大 2 例,TNM 分期 a_5 例, a_{15} 例, b_6 例, a_4 例。全胃切除空肠 P 型代胃各 10 例,远侧胃切除胃空肠 Roux-en-Y 吻合术各 18 例,同时切除胆囊各 2 例,近侧胃切除食管胃吻合术各 2 例。根治性切除观察组、对照组分别为 23 例、25 例,姑息性切除分别为 7 例、5 例,全部手术经腹完成。患糖尿病者各 1 例,体重下降 10kg 两组各 5 例,血红蛋白 <60 g/L 各 4 例,总蛋白 <50 g/L 各 3 例,白蛋白 <30 g/L 各 5 例,年龄 70 岁各 5 例。

1.2 化疗方法 观察组只要 WBC $4.0 \times 10^9/L$,血肌酐 <132.5mol/L, 就开始术前静脉化疗,第 1 日 MMC8mg $g \sim 10mg$ 、5-Fu750mg g 、CF300mg g ,第 2 至 5 日不用 MMC,同时完成术前检查和准备,于化疗后 2~3 天手术,关腹前腹腔喷洒 MMC10mg、CF400mg (各用生理盐液 50ml 溶解)和 5-Fu1000mg (40ml),手术部位的药液占总量的 1/2,接着排列肠管,放置腹腔化疗导管备用。对照组术前检查和准备相同,术前、术中不给化疗。

1.3 观察指标 (1)抗癌药物的毒副作用。血常规、血小板于化疗前 1 天,化疗第 3 天,结束后 1 天,手术后第 4 天,第 10 天各查 1 次;肝、肾功能化验去化疗第 3 天一次。(2)入院到手术的天数。(3)术中失血量。(4)术中输血量。(5)肠蠕动恢复和肛门排气时间。(6)拔除胃肠减压管的时间。(7)开始进食时间。(8)切口拆线时间。(9)术后并发症和手术死亡率。

2 结果

2.1 毒副作用 术前化疗恶心、食欲下降 24 例 (80%),其中低热 1 例,一过性嗜睡 1 例,骨髓抑制 WHO1 级 3 例,2 级 ($2 \times 10^9/L$) 1 例,血红蛋白和血小板化疗前后无明显变化,术后第 4 天 WBC 全部

在 $5.0 \times 10^9/L$ 以上,第 10 天全部在正常范围。
2.2 入院至手术的时间,术中失血量,输血量 (见表 1)

表 1 术前时间,失血,输血量			
组别	术前时间 (天)	失血量 (ml)	输血量 (ml)
观察组 ($n=30$)	8.23 ± 0.77	201.67 ± 70.08	360 ± 279.90
对照组 ($n=30$)	8.13 ± 0.78	191.67 ± 82.09	380 ± 248.30

2.3 术后恢复情况 () 见表 2 ()。

表 2 术后恢复情况				
组别	肛门排气 (术后天)	拔胃管 (术后天)	开始进食 (术后天)	切口拆线 (术后天)
观察组 ($n=30$)	4.50 ± 0.82	4.20 ± 1.03	5.77 ± 0.68	8.48 ± 0.83 *
对照组 ($n=30$)	4.37 ± 0.81	4.23 ± 1.04	5.60 ± 0.72	8.40 ± 0.73 *

* $n=29$

经 t 检验,上述观察指标两组间无显著差异。术后并发症对照组切口感染 1 例,观察组切口脂肪液化 1 例,无其他并发症和手术死亡。

3 讨论

术前化疗用于进展期胃癌,因其各级血管结构尚未被手术破坏,有良好的血供,比术后临床检出的癌灶对化疗更敏感,使肿瘤缩小、降期,增加根切的机会及减少或延迟转移^[3-6]。

鉴于进展期胃癌术后复发多在腹、盆腔和肝脏,近年来人们对 EPIC 格外重视,认为术后早期粘连轻,肿瘤负荷小,各部位易与药物接触,是用药的最佳时机,它既有局部效应,又有全身效应,腹内抗癌药浓度高,和癌细胞接触时间长,门静脉内药物浓度也高,并且由于肝脏的首过效应,药物的全身毒性低^[7,8]。

因化疗药物的毒副作用,外科医师担心术前化疗会使病人全身情况恶化,延误手术,增加术后并发症和手术死亡率^[3],亦担心 EPIC 影响吻合口愈合和术后恢复。

Leichman 等术前应用 5- 氟尿嘧啶,亚叶酸钙和顺铂化疗,从化疗开始时计时为 9~11 周手术^[5]。但此方案对多数进展期胃癌患者不一定有益,只有经剖腹证实肿瘤不能切除的患者才可考虑。我们应用 MMC8mg $g \sim 10mg$ 1 次,5-FU750mg g 、CF 300mg g 共 5 次的术前静脉化疗方案,化疗结束后 2~3 天手术。观察组术前平均住院日、术中失血量及术中平均输血量经统计学处理与对照组无显著差异,说明 MMC,5-FU,CF 术前 5 日静脉化疗,不增加术中出血,不延长术前住院日,且术后肠蠕动恢复,肛门排气、进食、切口拆线时间亦同样无显著差异。关于拔除胃管的时间,只要术者认为各吻合口

(下转第 474 页)

上淋巴结转移。部分缓解部位肝转移 3 (37.5%) 例,肺转移 4 (44.4%) 例,腹腔淋巴结 14 (66.7%) 例,锁骨上淋巴结 7 (58.3%) 例,腹水 1 (33.3%) 例。
2.3 毒性评价 毒性反应主要表现为骨髓和消化道毒性。化疗前给以格拉司琼,地塞米松等止吐药,恶心呕吐发生率 47.2%,Ⅰ、Ⅱ级 22%,骨髓抑制发生率 21.3%,Ⅰ、Ⅱ级 5.4%,口腔炎发生率 3%,对症处理后好转,或停药后即可缓解,不影响化疗的完成。

3 讨论

胃癌是一个相对化疗敏感的恶性肿瘤,但转移性胃癌仍是不可治愈的疾病^[1]。

羟基喜树碱 (HCPT),是近年合成的喜树碱衍生物,无论从基础实验研究还是临床应用均证明该药是一种有效的抗癌药物。HCPT 为拓扑异构酶 (Top01) 抑制剂,由于此药具有独特的作用位点,不易产生多药耐药,并且具有抗癌谱广的优点,与常用抗肿瘤药物无交叉耐药,实验证明 HCPT 与 5-FU,DDP 有协同作用^[2,3],治疗消化道肿瘤有一定的疗效,且毒性较低。

氟尿脱氧核苷 (FUDR) 是 5-FU 衍生物,在国外已被公认为有效抗肿瘤药物,并收入美国药典 (USP23)。CF 增强 5-FU 抗癌活性机理,与 CF 通过代谢成亚甲基四氢叶酸提高细胞库容,增加三元

复合物的生成,因其解离系数小,从而增强了胸腺嘧啶合成酶 (TS) 的抑制,提高了 5-FU 的抑瘤活性^[4]。

DDP 可与 DNA 结合,产生键内交联与键间交联,从而破坏 DNA 的功能,阻止再复制,为细胞周期非特异性药物,与其它抗癌药物联合应用或与手术、放疗配合治疗可提高疗效。

根据以上原理,为进一步提高晚期胃癌疗效,我科应用 HCPT+CF/FUDR+DDP 方案联合化疗治疗晚期胃癌,有效率达 57.4%, 并有 2 例 1 例是术后腹腔广泛淋巴结转移,1 例是锁骨上淋巴结转移达到完全缓解,且毒性可以耐受,值得进一步研究与应用,为广大癌症患者造福。

参考文献:

[1] 储大同. 当代肿瘤内科治疗方案评价[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1998.48.
[2] 李振. 恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,1990.212.
[3] 刘健. 羟基喜树碱类药物作用机制及在合并治疗中机理的研究[M]. 中国肿瘤临床,1998;25 (5):389-391.
[4] Keyomarsi K, Moran PG. Folinic acid augmentation of the effects of 5-fluorouracil on murine and human leukemic cells [M]. Cancer Res, 1986;46 (10):5229-5235.

(杨 卉校对)

(上接第 472 页)

和残端处理可靠,可在术后 2~3 天拔除,尤以有呼吸道症状者,提前拔胃管可促进肠蠕动恢复。作者认为:MMC,5-FU,CF 术前静脉术中腹腔化疗是安全可行的。术前化疗的毒副作用,主要表现为恶心、食欲下降,以 5 天短程化疗方案,未对全身情况造成明显影响,骨髓抑制不重,作相应处理后,均在预定的时间内实施了手术。

参考文献:

[1] Maruyama K, Okahara Y, Kashi K, Kinoshita T. Prognosis of gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality [J]. World J. Surg, 1987,11:418-425.
[2] Hermans J, Bonenkamp PJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 1993,11:1441-1447.

[3] Fink U, Sleijfer HJ, Schuhmacher C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: update [J]. World J Surg, 1995,19:509-516.
[4] 于娟, 陈俊青, 宋志杰等. 进行期胃癌术前不同途径化疗效果分析[J]. 中国实用外科杂志, 1997,17:675-676.
[5] Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 1992,10:1933-1942.
[6] Wike H, Preusser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: A phase study with topotecan, doxorubicin, and cisplatin [J]. J Clin Oncol, 1989,7:1318-1326.
[7] Cunliffe WJ, Sugarbaker PH. Gastrointestinal malignancy: rationale for adjuvant therapy with 5-fluorouracil and postoperative intraperitoneal chemotherapy [J]. Br J Surg, 1989,76:1082-1090.
[8] 陈君, 尹浩然, 林言箴. 进展期胃癌术后早期腹腔内化疗 [J]. 普外临床, 1995,10:76-78.

(杨 卉校对)