

文章编号:1005-6947(2007)04-0305-03

· 胃癌专题研究 ·

手术联合腹腔温热灌注化疗治疗Ⅲ_b,Ⅳ期胃癌的疗效观察

王生祥, 陈红兵, 陈文元, 王吉胜, 苏发德, 田海萍

(甘肃省武威肿瘤医院 普通外科, 甘肃 武威 733000)

摘要:目的 探讨Ⅲ_b,Ⅳ胃癌术中、术后腹腔温热灌注化疗对其术后腹膜转移和生存率的影响。方法 对比研究胃癌单纯手术(对照组,31例)和手术加术中、术后腹腔温热灌注化疗(化疗组,50例)的临床资料。结果 化疗组2年及3年生存率高于对照组,腹腔2年及3年复发率低于对照组。结论 胃癌术中、术后腹腔温热灌注化疗对防治肿瘤腹膜转移,提高生存率有重要意义。

[中国普通外科杂志,2007,16(4):305-307]

关键词: 胃肿瘤/外科学; 腹腔内灌注; 肿瘤复发/预防与控制

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A

Observations on therapeutic outcome of operation combined with hyperthermic intraperitoneal lavage chemotherapy in treatment of stages III_b and IV gastric cancer

WANG Sheng-xiang, CHEN Hong-bing, CHEN Wen-yuan, WANG Ji-sheng, SU Fa-de, TIAN Hai-ping

(Department of General Surgery, Gansu Wuwei Tumor Hospital, Wuwei, Gansu 733000, China)

Abstract: Objective To discuss the effect of intra-operative and post-operative hyperthermic intraperitoneal lavage chemotherapy for III_b and IV gastric cancer on post-operative peritoneal metastasis and survival rate.

Methods The clinical data of 31 cases of gastric cancer (control group) who underwent operation only and 50 cases (chemotherapy group) who received operation combined with intra-operative and post-operative hyperthermic intra-peritoneal lavage chemotherapy were comparatively studied. **Results** The survival rate of control group after 2 years and 3 years was lower than that of the chemotherapy group, and the intraperitoneal recurrence rate of control group after 2 years and 3 years was higher than that of chemotherapy group. **Conclusions** Intra-operative and post-operative hyperthermic intraperitoneal lavage chemotherapy for gastric cancer has important significance in prevention and treatment of peritoneal metastasis and can improve survival rate.

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(4):305-307]

Key words: Stomach Neoplasms/surg; Peritoneal Infusions; Neoplasm Recurrence/prev

CLC number: R735.2 **Document code:** A

腹腔内肿瘤腹膜种植转移是十分常见的情况,在胃肠道肿瘤首次手术时约10%~30%患者腹膜已有不同程度的侵犯,肿瘤复发时则更为

常见,迄今仍是未手术的胃肠道肿瘤或术后复发致死的主要原因^[1]。我科于1999年12月—2003年5月对81例Ⅲ_b,Ⅳ胃癌伴有腹膜扩散及侵及邻近脏器或12~16组淋巴结转移患者行手术切除加淋巴结清扫,并随机分为2组:化疗组术中、术后采用腹腔内温热灌注化疗,另一组单纯手术。比较观察两组患者并发症及1~3年复发率和生存率,报道如下。

收稿日期:2006-10-23; **修订日期:**2007-02-05。

作者简介:王生祥,男,甘肃武威人,甘肃省武威肿瘤医院副主任医师,主要从事腹部外科、肿瘤外科方面的研究。

通讯作者:王生祥 E-mail:gslz765@sina.com

1 资料和方法

1.1 临床资料

1.1.1 诊断标准 参照汤钊猷 2000 年 9 月第 2 版《现代肿瘤学》和国际抗癌联盟 (UICC) 1985 年日内瓦国际会议 TNM 分期法,将胃癌已穿透浆膜层并有距原发灶 3cm 以外淋巴结转移,或肿瘤已累及邻近组织器官,但仅有距原发灶 3cm 以内淋巴结转移,即 $T_3N_2M_0$ 或 $T_4N_1M_0$ 归为 III_b 期胃癌;将胃癌已累及邻近组织、器官并有距原发灶 3cm 以外淋巴结转移或已有远处转移的任何 T, N, 即 $T_4N_2M_0$ 以及 $T_0 \sim 4N_0 \sim 2M_1$ 归为 IV 胃癌。

1.1.2 病例分组及一般资料 (1) 所有病例均按随机原则分组:(1) 手术加腹腔温热灌注(化疗组),50 例。男 45 例,女 5 例;年龄 30~72 岁,中位年龄 55 岁。临床表现上腹疼痛不适 50 例(100.0%),呃逆 27 例(54.0%),恶心呕吐 28 例(56.0%),消瘦乏力体重减轻 23 例(46.0%),黑便 20 例(40.0%)。病程(从自觉不适到确诊)3~14 个月,平均 8.5 个月。按照国内组织分型,胃癌分为腺癌、腺鳞癌、鳞癌、未分化癌 4 类。病理类型:腺癌 46 例(92.0%),未分化癌 4 例(8.0%)。肿瘤位于胃窦者 42 例(84.0%),位于胃体者 8 例(16.0%)。(2) 对照组,31 例。男 23 例,女 8 例;年龄 39~69 岁,中位年龄 54 岁。临床表现上腹疼痛不适 31 例(100.0%),呃逆 27 例(90.0%),恶心呕吐、食欲减退 29 例(93.5%),黑便 2 例(6.5%),消瘦乏力、体重减轻 15 例(48.4%)。病程(从自觉不适到确诊)3~13 个月,平均 8.6 个月。病理类型:腺癌 28 例(90.3%);未分化癌 3 例(9.7%)。肿瘤位于胃窦者 26 例(83.9%);位于胃体者 5 例(16.1%)。两组在年龄、病程、手术方式、TNM 分期等方面差异无显著性具有可比性。

1.2 治疗方法

胃癌根治术(D₁~D₃)或姑息性手术、消化道重建完成后,两组均采用 43℃ 蒸馏水 3 000mL 腹腔冲洗滞留 10min 后吸净。化疗组在麻醉下进行加热化疗,即将顺铂(CDDP)40mg/m²、5-氟尿嘧

啶(5-FU)750mg/m²,溶解于 43℃ 蒸馏水 200mL 中,通过加热器回流灌注于腹腔内,保持腹腔内温度在 41.5℃~43℃,持续 90min。腹腔上下左右置 4 根引流管和 1 根多孔入水管^[1]。回病房后 24h 开放并接引流袋。术后第 7 天从腹腔多孔入水管内注入上述同样方案药物,溶于 43℃ 蒸馏水 200mL,使药物在腹腔内维持达一定的浓度及作用时间。术后第 14,30 天再用同样方案各灌注 1 次,共 4 次。后 3 次嘱患者在床上定时变换不同体位,以利药物充分接触脏壁层腹膜。化疗组 9 位患者有轻度腹部不适、腹胀、腹痛感,但经对症治疗后,大多症状逐步消退。对照组则不行术中、术后腹腔温热灌注化疗。

1.3 统计学方法

数据采用 χ^2 检验和 Fisher 精确概率法,经 SPSS10.0 统计软件处理。

2 结果

生存率和复发率:所有患者随访 3 年,失访按死亡计,对其结果进行统计学分析(表 1-2)。结果显示根治术后化疗组 3 年生存率(65.0%)明显高于对照组(30.0%)($P < 0.05$);姑息术后化疗组 3 年生存率(60.0%)明显高于对照组(9.0%)($P < 0.01$);2,3 年复发率明显低于对照组($P < 0.05 \sim 0.01$)(表 1);3 年复发率明显低于对照组($P < 0.01$)(表 2)。

表 1 根治术后两组患者的 1~3 年生存率及复发率的比较

组别	生存率(%)			复发率(%)		
	1年	2年	3年	1年	2年	3年
化疗组(40例)	39(97.5)	32(80.0)	26(65.0)	3(7.5)	6(15.0)	9(22.5)
对照组(20例)	17(85.0)	10(50.0)	6(30.0)	6(30.0)	9(45.0)	13(65.0)
P	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.01

表 2 姑息术后两组患者的 1~3 年生存率及复发率的比较

组别	生存率(%)			复发率(%)		
	1年	2年	3年	1年	2年	3年
化疗组(10例)	9(90.0)	8(80.0)	6(60.0)	1(10.0)	3(30.0)	4(40.0)
对照组(11例)	10(90.9)	5(45.5)	1(9.09)	3(27.3)	4(36.4)	9(81.8)
P	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01

3 讨论

Ⅲ_b,Ⅳ期胃癌属晚期,晚期胃癌患者即使施行了根治性手术,仍有半数以上的患者最终死于肿瘤复发转移、术后局部复发,中位生存期只延长到10个月左右^[2]。腹膜转移是胃癌导致治疗失败的一个重要原因。清除腹腔内游离癌细胞及残存的微小癌灶是预防腹腔复发的关键环节。

肿瘤对热的耐热性差,一般癌细胞在42℃,2h即可杀灭,而正常细胞可以长时间(约7h)耐受42℃~43℃高热^[3]。高温可以增加毛细血管的血流灌注,破坏细胞膜的稳定性,增加药物的通透性,使细胞内药物浓度增加,高温与药物相互作用加重对DNA的损坏^[4]。43℃蒸馏水通过其温热效应可使细胞膜上蛋白质变性、引起细胞自稳性下降,促使S期和M期细胞凋亡;在组织学上温热效应可使组织内形成微血栓,造成组织缺氧、酸中毒、营养缺乏,加重细胞的变性、坏死^[5]。癌组织受温热效应作用后,不能象正常组织那样通过扩张血管来散热,且由于导致肿瘤内微血管堵塞,造成癌细胞缺氧、酸中毒或营养障碍最终导致肿瘤细胞变性、坏死。温热效应还可大大提高肿瘤对药物的敏感性^[6]。由于手术时标本切缘的癌细胞脱落或手术切断血管、淋巴管,其内的癌栓随血液、淋巴液进入腹腔也可致腹腔内种植转移。另肿瘤细胞间的缝隙连接(gap junction)及紧密连接(tight junction)均减少或消失,为其浸润性生长及肿瘤的接种性转移提供了条件。用温热低张的蒸馏水冲洗手术区,即所谓“烫死、淹死”癌细胞,再用温热蒸馏水+抗癌药物灌注腹腔,二者合用具有双重抗癌作用。同时,通过灌注能机械性地将脱落于腹腔内游离癌细胞冲洗掉,减少癌细胞的数目及种植于腹膜的机会。其对化疗药物还能起到协同作用。Schulte等^[7]采用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术观察热化疗后神经母细胞瘤基因表达水平的改变,发现联合运用热疗42℃和DDP比单用热疗或DDP多发生了120个基因改变,Fujimoto等^[8]报道腹腔灌注热化疗可以明显减少进展期胃癌术后腹膜转移复发率。腹腔灌注化

疗药物在药物浓度上是静脉化疗的数倍,且腹膜面积大,易吸收,对癌细胞可直接产生细胞毒作用,对侵犯浆膜的肿瘤能达到静脉化疗所不能达到的有效浓度。同时化疗药物经毛细血管和淋巴管吸收入门静脉流入肝脏,对肝转移也有积极的预防和治疗作用。李保中等^[9]报道,采用5-FU和MMC进行腹腔热灌注化疗优于术后全身化疗者。

本组50例Ⅲ_b,Ⅳ期胃癌病人在相对根治或姑息切除的基础上,采用了DDP,5-FU加43℃温热蒸馏水,术中、术后腹腔灌注化疗取得了较好临床效果,但是否在术后配合全身化疗会取得更好的疗效,有待进一步研究探讨。

参考文献:

- [1] 晏仲舒. 对待腹膜肿瘤种植转移的新概念[J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(10): 801-802.
- [2] Roth AD, Ajani. Docetaxel based chemotherapy in the treatment of gastric cancer [J]. Ann Oncol, 2003, 14 (Supp12): 41-44.
- [3] 彭楠, 赵彼得. 临床肿瘤热疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002. 18-27.
- [4] Hildebrandt B, Wust P, Ahlerso, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 43(1): 33-56.
- [5] 李琛. 腹腔温热化疗的临床意义及其对机体生理功能的影响[J]. 外科理论与实践, 1998. 3(1): 48-51.
- [6] 何建苗, 蒲永东, 曹志宇, 等. 温热灌注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.
- [7] Schulte H, Schramm A, Pressel T, et al. Microarray analysis: new approach to study the molecular mechanisms of chemotherapy [J]. Klin Padiatr, 2003, 215(6): 298-302.
- [8] Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. successful intra-peritoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma [J]. Cancer, 1999, 85(3): 529-534.
- [9] 李保中, 肖建安, 王海学, 等. 贲门癌根治切除腹膜后间隙温热免疫化疗临床89例疗效观察[J]. 河南肿瘤学杂志, 2002, 15(6): 425-426.