

氟尿嘧啶植入剂对进展期胃癌患者腹腔化疗安全性的考察^Δ

陈秀峰^{1*}, 邹好婕², 陈利辉¹, 魏珂¹, 王帅奇¹, 刘苗¹, 李卫¹, 孙浩^{1#}(1.重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院/重庆市癌症中心, 重庆 400030; 2.重庆市急救医疗中心, 重庆 400014)

中图分类号 R656.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4637-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.08

摘要 目的:探讨氟尿嘧啶植入剂对进展期胃癌患者腹腔化疗安全性的影响。方法:回顾性分析264例进展期胃癌患者资料。所有患者术中给予氟尿嘧啶植入剂800 mg,分散放入肠系膜根部及手术区域,每个植入点给药量≤200 mg,且植入范围距切口及吻合口距离需保持>3 cm。术前30 min、术中3 h时,术后1~3 d常规应用第二代头孢菌素。观察所有患者术后住院期间的并发症及不良反应发生情况。结果:共有6例患者术后出现并发症,发生率为2.28%,其中3例患者出现消化道反应,2例患者出现吻合口出血,1例患者出现吻合口瘘。术后3 d复查血常规及肝肾功能,以血小板减少、肝功能损害较多,发生率均为2.65%。结论:进展期胃癌患者可采用氟尿嘧啶植入剂进行腹腔化疗,但需注意血小板减少、肝功能损害的发生。

关键词 进展期胃癌;氟尿嘧啶植入剂;腹腔化疗;毒性反应;安全性

Observation of Fluorouracil Implants on the Intraperitoneal Chemotherapy Safety of Advanced Gastric Cancer Patients

CHEN Xiufeng¹, ZOU Yujie², CHEN Lihui¹, WEI Ke¹, WANG Shuaiqi¹, LIU Miao¹, LI Wei¹, SUN Hao¹(1.Chongqing Cancer Institute & Chongqing Cancer Hospital & Chongqing Cancer Center, Chongqing 400030, China; 2. Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of Fluorouracil implants on intraperitoneal chemotherapy safety of advanced gastric cancer patients. METHODS: The information of 264 patients with advanced gastric cancer were analyzed retrospectively. All patients were given Fluorouracil implants 800 mg, scattered into the mesenteric and surgical area, dose of each implantation site less than 200 mg, the distance of implantation range from incision and anastomosis more than 3 cm. All patients were given second generation cephalosporin 30 min before operation, at 3rd h during operation, 1-3 d after operation. The occurrence of complications and ADR during hospitalization were observed after operation. RESULTS: After operation, 6 patients suffered from complications, with incidence of 2.28%, including 3 cases of gastrointestinal reaction, 2 cases of anastomotic bleeding and 1 case of anastomotic leakage. Routine blood test and liver and kidney function were rechecked 3 d after operation, mainly thrombocytopenia and liver function injury, with the incidence of 2.65%. CONCLUSIONS: Fluorouracil implants can be used for intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer patients. However, attention should be paid to thrombocytopenia and liver function injury.

KEYWORDS Advanced gastric cancer; Fluorouracil implants; Intraperitoneal chemotherapy; Toxic reaction; Safety

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,目前早期及进展期胃癌首选的治疗方案以手术为主^[1]。对于进展期胃癌患者来说,单纯手术疗效并不十分理想,还需辅以化疗以降低肿瘤的复发转移,延长患者生存时间^[2]。腹腔化疗作为一种选择性的局部化疗方法,可对肿瘤本身、肿瘤脱落细胞、转移淋巴结、种植结节等进行有效的治疗;与全身化疗相比,腹腔化疗具有减小药物对全身其他系统的毒性作用等优点,已受到临床关注^[3]。但有关腹腔化疗的毒性作用问题,至今尚未见报

道。为此,在本研究中笔者考察了氟尿嘧啶植入剂对进展期胃癌患者腹腔化疗的安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2010年1月—2016年12月重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院/重庆市癌症中心胃肠外科收治的264例进展期胃癌患者。所有患者均经胃镜明确诊断并行手术治疗,术后病理组织学检查确诊为进展期胃癌。患者基本资料见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)术前均未接受过肿瘤相关治疗;(2)术前3 d检查血常规及肝肾功能均在正常范围内;(3)心肺功能无严重损害;(4)卡氏功能状态(KPS)评分>80

Δ 基金项目:重庆市医学科研项目计划项目(No.2012-2-512)

* 住院医师,硕士。研究方向:胃肠道肿瘤的诊治。电话:023-65075640。E-mail:bbcxf@163.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:胃肠道恶性肿瘤的综合治疗及胃肠间质瘤的诊治。电话:023-65075640。E-mail:sunhao68@sina.com

分。排除标准:(1)既往有胃部手术史;(2)术后病理组织学检查证实为早期胃癌;(3)全身衰竭或重要脏器疾病、不能耐受手术;(4)过敏性疾病。

表1 患者基本资料($\bar{x} \pm s$)

项目	例数
男性/女性	189/75
年龄,岁	58.67±9.58
肿瘤部位	
上部	49
中部	17
下部	198
手术方式	
近端胃切除	39
全胃切除	28
远端胃切除	168
剖腹探查	20
胃空肠吻合	9
肿瘤组织类型	
高分化	24
中分化	74
低分化	158
其他类型	8
肿瘤TNM分期	
I	41
II	92
III	90
IV	41

1.3 治疗方法

术中,所有患者采用蒸馏水将腹腔冲洗吸尽后,给予氟尿嘧啶植入剂(芜湖先声中人药业有限公司,规格:100 mg,批准文号:国药准字H20030345)800 mg,分散放入肠系膜根部及手术区域,每个植入点给药量≤200 mg,且植入范围距切口及吻合口距离需保持>3 cm。放置后按常规程序逐层关腹。术前30 min、术中3 h时常规静脉应用第二代头孢菌素类药物预防感染;术后1~3 d常规静脉应用第二代头孢菌素抗感染治疗。

1.4 观察指标

观察所有患者术后住院期间的并发症及毒性反应发生情况。按国立癌症研究所的常规毒性判定标准(NCI-CTC 2.0)^[4]对毒性反应进行分级,分为I~IV度,I为轻度;II为中度;III为重度;IV为极重度。

2 结果

2.1 患者术后并发症发生情况

共有6例患者术后出现并发症,发生率为2.28%;其中3例患者出现消化道反应,2例患者出现吻合口出血,1例患者出现吻合口瘘,详见表2。

2.2 不良反应

术后3 d复查血常规及肝肾功能,以血小板减少、肝

功能损害较多,详见表3。

表2 患者术后并发症发生情况($n=264$)

Tab 2 Occurrence of postoperative complications of all patients($n=264$)

症状	发生情况,例(%)
化学性腹膜炎	0(0)
消化道反应	3(1.14)
粘连性肠梗阻	0(0)
吻合口出血	2(0.76)
吻合口瘘	1(0.38)
切口感染	0(0)
腹腔感染	0(0)
肠穿孔	0(0)
合计	6(2.28)

表3 患者不良反应发生情况[$n=264$,例(%)]

Tab 3 ADR reaction of patients[$n=264$,case(%)]

症状	I度	II度	III度	IV度	合计
白细胞减少	1(0.38)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.38)
粒细胞减少	1(0.38)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.38)
血小板减少	5(1.89)	1(0.38)	1(0.38)	0(0)	7(2.65)
肝功能损害	5(1.89)	2(0.76)	0(0)	0(0)	7(2.65)
肾功能损害	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	60(0)
合计	12(4.54)	3(1.14)	1(0.38)	0(0)	16(6.06)

3 讨论

腹腔化疗是一种常用的治疗胃癌的局部化疗方法,其不仅可以有效地杀灭术后残留或术中脱落的肿瘤细胞,还可有效地降低术后肿瘤的复发和转移,延长姑息性手术或肿瘤无法切除患者的生存时间^[5-7]。相对于全身化疗,药物的腹腔化疗具有局部药物浓度高,对其他系统作用小等优点;但局部药物的高浓度也是引起化学性腹膜炎、消化道反应等症状的直接原因^[8]。因此,如何降低腹腔化疗的不良反应,减少并发症的发生,仍然是临床应该重视的问题。

氟尿嘧啶是目前用于胃癌化疗的最有效的药物之一,其可干扰DNA的合成,最终导致细胞凋亡^[9]。但氟尿嘧啶水溶剂在腹腔内的有效作用时间较短,需多次给药才可达到较为满意的效果。因此,如何让腹腔化疗的药物持续、稳定地发挥作用已成为当前肿瘤治疗学研究的重点。氟尿嘧啶植入剂采用高分子骨架及膜层技术,以控制氟尿嘧啶恒速缓慢释放,其可将局部药物浓度控制在理想适中的范围,既可达到有效地治疗浓度,又能避免高浓度引起毒性反应;该药有效作用时间在15 d以上,具有作用时间较长的优点^[10];当氟尿嘧啶植入剂内的药物完全释放后,外部的高分子骨架并不会被溶解吸收,而是粘附在腹腔内部的肠壁、腹壁及各个间隙。因此,残留于腹腔内的高分子骨架也有可能抑制吻合口生长,增加吻合口瘘、肠粘连的发生率,甚至引起肠

破裂等。

本研究结果显示,共有6例患者术后出现并发症,发生率为2.28%;其中3例患者出现消化道反应,如恶心、腹泻等;2例患者出现吻合口出血,经保守治疗5~6 d后成功止血;1例患者出现吻合口瘘,经鼻饲管肠内营养支持治疗2个月后治愈。常规手术后引起的消化道反应、吻合口出血、吻合口瘘等并发症发生率与相关研究报告一致^[11]。这提示,氟尿嘧啶植入剂腹腔化疗用于进展期胃癌患者引起的并发症较少,且均在可控范围内。

化疗常见的毒性反应主要表现在骨髓抑制及肝肾功能损害等方面^[12],而腹腔化疗主要在局部发挥作用,仅有少量药物经过循环、渗透等方式作用于其他脏器。本研究结果还显示,1例患者出现白细胞减少,1例粒细胞减少,7例血小板减少,7例肝功能损害。这提示,氟尿嘧啶植入剂腹腔化疗用于进展期胃癌患者的不良反应程度均较轻微,均在可控、可逆范围。

综上所述,进展期胃癌患者可采用氟尿嘧啶植入剂进行腹腔化疗,但需注意血小板减少、肝功能损害的发生。由于本研究仅对进展期胃癌患者使用氟尿嘧啶植入剂腹腔化疗的安全性进行分析,未设置对照组,也未与其他肿瘤或使用其他腹腔化疗药物的术后并发症及毒性反应指标进行比较,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Matsuda T, Kaneda K, Takamatsu M, et al. Segmental gastrectomy with radical lymph node dissection for early gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(41): 5247-5251.

[2] 胡祥.日本第15版《胃癌处理规约》及第5版《胃癌治疗指南》更新内容解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(4): 394-396.

[3] 孙雅丽.进展期胃癌腹腔化疗疗效的Meta分析[J]. *内蒙*

古医学杂志, 2015, 47(1): 121-123.

[4] Sakiyama M, Kami M, Hori A, et al. Regimen-related toxicity following reduced-intensity stem-cell transplantation (RIST): comparison between Seattle criteria and National Cancer Center Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 34(9): 787-794.

[5] 张大伟, 陈宗祐.腹膜转移胃癌腹腔化疗药物的应用现状[J]. *中国临床医学*, 2015, 22(6): 819-822.

[6] Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(6): 1575-1581.

[7] 徐大志, 耿其荣, 林桐榆, 等.腹腔化疗在进展期胃癌根治术后的治疗作用新评价[J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(5): 443-446.

[8] 陈力, 张小玲, 张伶俐.临床药师参与治疗5-氟尿嘧啶腹腔化疗致化学性腹膜炎病例的实践体会[J]. *中南药学*, 2010, 8(11): 876-878.

[9] Papanastopoulos P, Stebbing J. Molecular basis of 5-fluorouracil-related toxicity: lessons from clinical practice[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(4): 1531-1535.

[10] 马晓聪, 李弘, 颜丽萍.氟尿嘧啶植入剂治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(10): 1475-1477.

[11] 郑朝辉, 陆俊, 黄昌明, 等.胃癌根治术后并发症及其相关因素分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(4): 317-320.

[12] Malik NM, Moore GB, Kaur R, et al. Adaptive upregulation of gastric and hypothalamic ghrelin receptors and increased plasma ghrelin in a model of cancer chemotherapy-induced dyspepsia[J]. *Regulatory Peptide*, 2008, 148(1/3): 33-38.

(收稿日期:2017-05-01 修回日期:2017-09-17)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅