

缓释氟尿嘧啶在胃肠恶性肿瘤术中的应用

施成飞,宋 军,史逸华,马 进

(温州医学院附属温岭医院,浙江 温岭 317500)

摘 要: [目的] 探讨区域性缓释化疗在消化道恶性肿瘤中的疗效。 [方法] 68 例胃肠肿瘤患者随机分为两组:治疗组 38 例,术中使用植入缓释氟尿嘧啶;对照组 30 例,术中未使用缓释氟尿嘧啶。两组临床病理资料具有可比性。 [结果] 使用植入缓释氟尿嘧啶治疗组未出现明显的胃肠道反应。治疗组吻合口瘘 1 例、肠梗阻 1 例、腹腔化脓性感染 1 例;而对照组吻合口瘘 1 例、肠梗阻 1 例、无腹腔化脓性感染。两组并发症发生率比较无统计学差异 (7.9% vs 6.7% , $\chi^2=0.037$, $P=0.847$)。治疗组 2 年局部复发率为 5.3% ,而对照组 2 年局部复发率为 23.3% ($\chi^2=0.060$, $P=0.027$);两组 2 年无远处转移率无统计学差异 ($\chi^2=0.060$, $P=0.807$)。治疗组与对照组术后 2 年生存率分别为 94.7% 和 76.7% ($P<0.05$)。 [结论] 术中植入缓释氟尿嘧啶安全、可行,可降低胃肠肿瘤术后复发率及提高术后生存率,具有一定的临床应用价值。

关键词: 消化道恶性肿瘤;缓释化疗;区域性;氟尿嘧啶

中图分类号:R735 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)03-0261-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.03.A019

Application of Sustained-release Fluorouracil in Patients with Gastrointestinal Cancer

SHI Cheng-fei, SONG Jun, SHI Yi-hua, et al.

(The Affiliated Wenling Hospital of Wenzhou Medical University, Wenling 317500, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effect of regional release chemotherapy in gastrointestinal cancer. [Methods] A total of 68 cases with gastrointestinal cancer were randomly divided into two groups: 38 cases as treatment group accepted fluorouracil sustained release implant intraoperatively, and 30 cases without fluorouracil sustained release as control group. Clinical and pathological data in the two groups were comparable. [Results] Severe gastrointestinal toxicity was not found in treatment group. One case occurred anastomotic leak; 1 intestinal obstruction and 1 abdominal purulent infection in the treated group; While 1 case of anastomotic leak and 1 case of intestinal obstruction were observed in control group. The rate of complications was not significant in the two groups (7.9% vs 6.7% , $\chi^2=0.037$, $P=0.847$). The 2-year local recurrence rate in treatment group was 5.3% , and 23.3% in control group's ($\chi^2=0.060$, $P=0.027$). The 2-year distant metastasis rate showed no significant difference between two groups ($\chi^2=0.060$, $P=0.807$). The 2-year survival rate was 94.7% in treatment group and 76.7% in control group ($P<0.05$). [Conclusion] Fluorouracil sustained release implant intraoperatively is safe and feasible, which might reduce recurrence rate and improve survival rate in patients with gastrointestinal cancer.

Key words: gastrointestinal cancer; sustained-release chemotherapy; regional; fluorouracil

近年来虽然胃肠肿瘤的诊断和外科治疗水平均有了较大的提高,但是胃肠肿瘤根治术后 5 年复发率仍维持在 50% 左右;胃癌发生腹膜转移的患者 5 年生存率低^[1]。胃肠肿瘤复发的原因是手术时被切除的癌细胞脱落,或手术切断血管、淋巴管时癌栓随血液、淋巴液溢出,以及一些肉眼未见的肿瘤残留。

收稿日期:2013-06-28;修回日期:2013-12-22

E-mail: shichengfei@163.com

胃肠肿瘤术后早期腹腔化疗可降低胃癌患者术后腹腔内复发^[2]。动物实验表明植入缓释氟尿嘧啶在腹膜和腹主动脉旁是安全的,在植药区域、腹主动脉旁淋巴结组织及门静脉内可形成较高的氟尿嘧啶抑瘤浓度并维持较长时间,这对于预防术后腹腔内肿瘤局部复发是非常有利的^[3]。我院将缓释氟尿嘧啶用于消化道恶性肿瘤患者术后的瘤床及清扫的淋巴结

等部位,评价术中使用植入缓释氟尿嘧啶安全性、毒副作用和疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象纳入标准:年龄 20~75 岁,营养状态基本正常,血常规检查:白细胞 $\geq 4000/\text{mm}^3$,血红蛋白 $\geq 80\text{g/L}$,血小板 $\geq 100/\text{mm}^3$,无严重心、肺和肝肾功能障碍,无黄疸、腹水及消化道梗阻,凝血功能正常。患者术前卡氏评分 ≥ 70 分,患者均明确病理诊断,未进行相关化疗,术中接受氟尿嘧啶化疗患者签署化疗药物知情同意书。

剔除标准:有严重的心血管、肺功能障碍或精神疾病,伴有急性感染性疾病,接受其他药物临床研究以及哺乳期妇女。

我科 2008 年 1 月至 2009 年 12 月共入组消化道恶性肿瘤患者 68 例,男性 35 例、女性 33 例,年龄 37~75 岁,中位年龄 55 岁。其中胃癌 27 例,结直肠癌 41 例。68 例患者随机分为两组:治疗组 38 例,术中使用植入缓释氟尿嘧啶;对照组 30 例,术中未使用缓释氟尿嘧啶。两组患者性别、年龄、病变部位和手术方式均无统计学差异(Table 1)。

Table 1 Comparison of clinical feature in two groups

Feature	Treatment group (n=38)	Control group (n=30)	χ^2	P value
Gender				
Male	19	16	0.075	0.785
Female	19	14		
Age(years)	50.20 $\pm$ 8.96	53.10 $\pm$ 10.34		
Site				
Stomach	15	12	0.002	0.965
Colorectum	23	18		

1.2 方法

所有患者手术均由固定手术组医师实施根治术,规范清除区域淋巴结,上下切缘无残留癌。植入用缓释氟尿嘧啶是我国具有自主知识产权的国家重点新产品,使用剂量为 300~1000mg (根据肿瘤大小及癌肿浸润的范围)。给药方法:①手术中直视下,使用该药物配备专用的穿刺针,刺入目标部位,如手术无法切除的残留肿瘤或肿瘤转移病灶切除后可能有潜在残留的组织,各穿刺植入点间隔 1~2cm 形成

立体网状结构,扩大药物的作用范围;②直接撒布在目标区域、瘤床周围,如盆底、结肠旁沟、胰腺及肝、十二指肠韧带处等。对照组未给予缓释氟尿嘧啶植入剂,其他操作与治疗组相同。两组患者术后 4 周均采用 FOLFOX4 方案静脉化疗。

1.3 观察指标

观察术后并发症,术后白细胞、肝肾功能等情况。术后定期门诊复查、电话、随访信等方式对患者进行随访。

1.4 统计学处理

数据均采用 SPSS16.0 统计软件进行分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差。组间计量资料之间比较采用 t 检验,计数资料之间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

使用植入缓释氟尿嘧啶患者化疗前、后在骨髓抑制、肝功能和肾功能 3 个方面比较除白细胞外均无统计学意义($P>0.05$)(Table 2)。术后 1 周白细胞升高可能与患者术后应激反应及化学性腹膜炎等因素有关。

使用植入缓释氟尿嘧啶治疗组患者与对照组相比未出现明显的胃肠道反应(恶心、呕吐),未出现腹泻,也未出现口腔溃疡和外周神经炎。治疗组患者给药后,吻合口瘘 1 例、肠梗阻 1 例、腹腔化脓性感染 1 例;所有患者手术切口 I 期愈合;未见明显全身不良反应。而对照组吻合口瘘 1 例、肠梗阻 1 例、无腹腔化脓性感染。两组并发症发生率比较无统计学差异(7.9% vs 6.7%, $\chi^2=0.037$, $P=0.847$)。

经 2 年随访,治疗组局部复发 2 例,2 年局部复发率为 5.3%(2/38),而对照组的 2 年局部复发率为 23.3%(7/30)。两组局部复发率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.767$, $P=0.027$)。治疗组肝脏等其他器官转移 2 例,而对照组远处转移 3 例;两组 2 年无远处转移率比较无统计学差异($\chi^2=0.060$, $P=0.807$)。治疗组与对照组术后 2 年生存率分别为 94.7%和 76.7%($P<0.05$)。

3 讨论

术后复发和转移是手术治疗消化道肿瘤失败的

Table 2 Leukocyte,liver and kidney function in two groups

Items		Treatment group	Control group
Leukocyte($\times 10^9/L$)	preoperation	5.89 $\pm$ 2.78	5.22 $\pm$ 4.54
	1w postoperation	9.92 $\pm$ 3.12	7.54 $\pm$ 2.13
ALT(U/L)	preoperation	17.58 $\pm$ 6.35	18.92 $\pm$ 6.37
	1w postoperation	24.89 $\pm$ 5.71	22.48 $\pm$ 4.82
AST(U/L)	preoperation	20.56 $\pm$ 2.67	19.50 $\pm$ 3.26
	1w postoperation	25.73 $\pm$ 2.70	26.14 $\pm$ 5.63
CRE(μ mol/L)	preoperation	62.57 $\pm$ 13.83	63.73 $\pm$ 10.48
	1w postoperation	64.35 $\pm$ 16.91	68.02 $\pm$ 9.20
BUN(mmol/L)	preoperation	4.09 $\pm$ 2.12	4.37 $\pm$ 1.96
	1w postoperation	4.32 $\pm$ 1.08	4.89 $\pm$ 2.35

主要原因。近 10 年来,清除淋巴结残留、腹膜癌结节以及手术中腹腔脱落癌细胞已经成为胃肠外科治疗中一个重要环节。动物实验发现原发病灶切除 24h 内残留的癌细胞就会发生动力学改变。残留癌细胞对腹腔内化疗最敏感,是进行化疗的最理想时间^[4]。采用区域性化疗,可在腹腔内有较高的抗癌药物浓度,减少药物的全身不良反应,这些药代动力学优势是采用外周静脉化疗和口服化疗所不能达到的。

缓释氟尿嘧啶是 2003 年我国自主研发植入式给药缓释系统,术中可直接将药物植入到瘤床、淋巴结、血管周围及癌细胞易脱落种植部位,可维持 15~21d 的有效作用,延长了药物局部作用时间,在抑制术后复发、转移方面有一定优势。实验表明,植入缓释氟尿嘧啶其体外释放速度在 24h、120h、360h 的释放量分别为 15%~35%、40%~60%及 75%以上;释药时间长达 15d 以上,区域有效浓度维持 21d 左右。因此,植入缓释氟尿嘧啶,能满足短时间的治疗剂量和维持较长的药物作用时间而起到抑制和杀灭肿瘤细胞^[3]。目前术中植入缓释氟尿嘧啶已逐步应用于临床,并已取得了一定的疗效。肖军等^[5]检索 2000 年 1 月至 2011 年 1 月结直肠癌根治术中植入缓释氟尿嘧啶的相关文献,最后有 11 篇临床试验研究符合纳入标准,共计病例 995 例,Meta 分析显示缓释氟尿嘧啶使 2 年局部复发率降低 12.5%(OR=0.37,95%CI:0.24~0.58)、2 年生存率提高 9.5%(OR=0.34,95%CI:0.19~0.60),而缓释氟尿嘧啶对术后吻合口瘘、肠梗阻和化学性腹膜炎的影响无统计学意义。魏海云等^[6]将 100 例进展期胃癌患者随机分为两组,治疗组于胃癌根治术后在腹腔内给予缓释氟尿嘧啶植入剂 800mg 治疗,术后 3 周行常规化疗;对照组于胃

癌根治术后在腹腔内留置氟尿嘧啶 1000mg,术后化疗方案同治疗组。治疗组与对照组术后 2 年无瘤生存率、2 年生存率、2 年局部复发率分别为 84.4%和 65.1%;93.3%和 76.7%;4.4%和 20.9%($P<0.05$)。治疗组与对照组术后 2 年远处转移率分别为 13.3%和 14.0%($P>0.05$)。研究认为术中使用氟尿嘧啶植入剂可以降低进展期胃癌根治术后肿瘤局部复发。李镇等^[7]研究中缓释氟尿嘧啶治疗组与对照组 2 年内局部复发率分别为 4.3%和 20.9% ($P<0.05$),远处转移率分别为 17.4%

和 20.9% ($P>0.05$),2 年生存率分别为 93.5%和 79.1% ($P<0.05$)。王冬芽等^[8]回顾性分析南昌大学第一附属医院 2008 年 12 月至 2009 年 11 月 188 例Ⅲ期胃癌临床资料,术中使用植入缓释氟尿嘧啶患者腹腔引流液多,其中腹痛 78.1%、低热 31.2%,但无其他明显毒副作用;治疗组与对照组相比术后 1 年内复发率 (6.30% vs 16.30%) 和死亡率 (3.02% vs 10.87%) 均有统计学差异($P<0.05$)。任统伟等^[9]将 114 例胃肠道肿瘤患者随机分为 3 组:腹腔肿瘤内或肿瘤术后可能有微小转移瘤灶区域内直接植入缓释氟尿嘧啶联合全身化疗、肿瘤术后腹腔内常规局部化疗联合全身化疗和单纯全身化疗,结果显示 3 组化学性腹膜炎、黏连性肠梗阻发生无统计学差异($P>0.05$);治疗组静脉炎的发生率低于对照组,该研究认为胃肠肿瘤内或肿瘤术后腹腔植入缓释氟尿嘧啶联合全身化疗是一种安全方便的治疗方法。本文结果显示患者化疗前后在骨髓抑制,肝、肾功能比较,除白细胞外均无统计学意义($P>0.05$)。使用植入缓释氟尿嘧啶治疗组未出现明显的胃肠道反应(恶心、呕吐)。治疗组吻合口瘘 1 例、肠梗阻 1 例、腹腔化脓性感染 1 例;而对照组吻合口瘘 1 例、肠梗阻 1 例、无腹腔化脓性感染。两组并发症发生率比较无统计学差异(7.9% vs 6.7%, $\chi^2=0.037$, $P=0.847$)。经 2 年随访,治疗组 2 年局部复发率为 5.3%,而对照组的 2 年局部复发率为 23.3%($\chi^2=0.060$, $P=0.027$);两组 2 年无远处转移率比较无统计学差异 ($\chi^2=0.060$, $P=0.807$)。治疗组与对照组术后 2 年生存率分别为 94.7%和 76.7% ($P<0.05$)。本文研究结果与其他报道相似,进一步佐证了区域植入缓释氟尿嘧啶的作用。

因此,术中在手术区域或易发生转移的区域植

入缓释氟尿嘧啶,保持局部较长时间的有效药物浓度,可在肿瘤化疗最佳治疗时间最大限度地杀灭残留癌细胞。术中植入缓释氟尿嘧啶安全、可行,可降低胃肠肿瘤术后复发率及提高术后生存率,具有一定的临床应用价值。

参考文献:

- [1] Zhu ZG,Zhang J.Further improving the result of multi-modality treatment for gastric cancer by optimizing scheme and measures[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2013,16(2):101-103.[朱正纲,张俊.进一步优化胃癌综合治疗的方案与措施[J].中华胃肠外科杂志,2013,16(2):101-103.]
- [2] Higashida M,Matsumoto H,Kubota H,et al. Evaluation of 5-Fu plasma concentration by ¹³C breath test in patients treated with oral 5-Fu analogs [J]. Anticancer Res, 2012,32(12):5407-5414.
- [3] Wang N,Chen L,Wei B,et al.Effect of delayed-release 5-fluorouracil implants on colorectal cancer[J].Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery,2010,13(1):57-59.[王宁,陈凇,卫勃,等.植入用缓释氟尿嘧啶治疗结直肠癌的实验研究[J].中华胃肠外科杂志,2010,13(1):57-59.]
- [4] Fisher B,Gunduz N,Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases[J]. Cancer Res,1983,43(4):1488-1492.
- [5] Xiao J,Jing QW,Tan YZ,et al. Meta-analysis on the safety and efficacy of sustained-release fluorouracil for colorectal cancer [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2011,26(4):358-359.[肖军,金钦文,覃宇周,等.结直肠癌根治术中植入缓释氟尿嘧啶的安全性及疗效荟萃分析[J].中华普通外科杂志,2011,26(4):358-359.]
- [6] Wei HY,Zhou W,Huang K. Regional implant fluorouracil sustained release for prevention of postoperative recurrence and metastasis in advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology,2012,32(12):2478-2480.[魏海云,周玮,黄凯.术中区域性植入缓释氟尿嘧啶预防进展期胃癌术后复发和转移[J].中华老年学杂志,2012,32(12):2478-2480.]
- [7] Li Z,Wang XY,Du J. Fluorouracil sustained release implant surgery in the treatment for advanced colorectal cancer[J].Chinese Medicine,2010,23(9):766-767.[李镇,王新云,杜江.术中植入缓释氟尿嘧啶植入剂治疗进展期直肠癌[J].中国临床研究,2010,23(9):766-767.]
- [8] Wang DY,Jie ZG,Li ZR. Radical gastrectomy plus implantation of fluorouracil sustained release for stage III gastric cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery,2010,19(10):1057-1060.[王冬芽,揭志刚,李正荣.胃癌根治术加植入缓释氟尿嘧啶治疗Ⅲ期胃癌[J].中国普通外科杂志,2010,19(10):1057-1060.]
- [9] Ren TW,Wang RL,Zhang M,et al. Safety of sustained-release fluorouracil implantation in the treatment for gastrointestinal cancer [J]. Journal of Oncology,2007,13(4):309-310.[任统伟,王润莲,张敏,等.植入用缓释氟尿嘧啶治疗胃肠道肿瘤安全性研究[J].肿瘤学杂志,2007,13(4):309-310.]

更正说明

《中国肿瘤》2014年第23卷第2期第162-169页莫文秀等“肿瘤干细胞多靶点联合治疗效果分析”一文基金项目编号2011ZX09102-010,更正为2011ZX09102-010-02,特此说明。