

消化系统肿瘤患者行内镜下化疗缓释粒子植入术后短期内临床效果及不良反应

陈曦, 张光林, 李军

陈曦, 张光林, 李军, 黄石市中心医院肿瘤内科 湖北省黄石市 435001

陈曦, 主治医师, 主要从事肿瘤内科临床的研究。

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程及论文写作由陈曦完成; 试剂由张光林提供; 数据分析由李军完成。

通讯作者: 张光林, 主治医师, 435001, 湖北省黄石市黄石港区天津路141号, 黄石市中心医院肿瘤内科. zgl18668@21cn.com
电话: 0714-6463456

收稿日期: 2014-05-06 修回日期: 2014-06-20

接受日期: 2014-07-05 在线出版日期: 2014-08-18

Efficacy and side effects of endoscopic implantation of slow-release 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal tumors

Xi Chen, Guang-Lin Zhang, Jun Li

Xi Chen, Guang-Lin Zhang, Jun Li, Department of Medical Oncology, Huangshi Central Hospital, Huangshi 435001, Hubei Province, China

Correspondence to: Guang-Lin Zhang, Attending Physician, Department of Medical Oncology, Huangshi Central Hospital, 141 Tianjin Road, Huangshigang District, Huangshi 435001, Hubei Province, China. zgl18668@21cn.com

Received: 2014-05-06 Revised: 2014-06-20

Accepted: 2014-07-05 Published online: 2014-08-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and side effects of endoscopic implantation of slow-release 5-fluorouracil (5-Fu) in patients with gastrointestinal tumors.

METHODS: The clinical data of 26 gastrointestinal tumor patients who underwent endoscopic implantation of slow-release 5-Fu at our hospital from February 2007 to February 2010 were retrospectively analyzed.

RESULTS: In terms of the effect on tumor size, the effective rate was 71.4% for esophageal cancer, 77.8% for gastric cardia cancer, 75.0% for gastric cancer and 66.7% for colorectal cancer. The average effective rate was 74.5%. For the improvement of obstructive symptoms, the

effective rate was 62.5% for esophageal and gastric cardia cancer, 75% for gastric cancer, and 66.7% for colorectal cancer. The average effective rate was 70.5%. There was a significant difference in the condition of obstructive symptoms between preimplantation and postimplantation. The main side effect was leukopenia, and its incidence rate was significantly higher after implantation than before implantation ($P = 0.013$). Other side effects such as vomiting, nausea and diarrhea were mild and could relieve spontaneously, and no serious side effects such as perforation, bleeding and serious infection happened.

CONCLUSION: Endoscopic implantation of slow-release 5-Fu has good efficacy and mild side effects, representing an effective and safe treatment for gastrointestinal tumors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopy; Slow-release agent; Efficacy; Side effects

Chen X, Zhang GL, Li J. Efficacy and side effects of endoscopic implantation of slow-release 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(23): 3531-3535 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3531.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i23.3531>

摘要

目的: 评价并分析消化系统肿瘤患者行内镜下化疗缓释粒子植入术治疗后短期的临床效果和不良反应。

方法: 回顾性分析2007-02/2010-02于黄石市中心医院接受内镜缓释粒子植入术治疗的26例消化系统肿瘤患者的临床资料。

结果: 在瘤体大小变化方面: 植入术对食管癌的有效率为71.4%, 对贲门胃底癌的有效率为77.8%, 对胃癌的有效率为75.0%, 对结直肠癌

背景资料
消化系统肿瘤是我国常见的恶性肿瘤之一, 约占恶性肿瘤的52%, 好发于60岁以上人群, 如果能早期发现, 及早治疗, 对提高治愈率和改善预后意义重大。然而对于消化系统肿瘤, 患者往往缺乏特异性早期表现, 而当因恶心、呕吐、消瘦和贫血等症状出现并就诊时, 疾病多数已处于进展期, 常常还伴有淋巴结和远处转移, 已丧失了手术根治的意义。

同行评议者
张俊, 副研究员, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

研发前沿

对丧失手术治疗意义及不能耐受手术的患者,目前常用的治疗方法有放疗、化疗、生物治疗、中医中药治疗等内科保守治疗。但传统内科治疗对癌细胞的特异性较低,到达病变部位的药物浓度远远低于能杀伤癌细胞的有效浓度,而且全身不良反应较多,严重者可导致多器官和系统的功能紊乱,故寻求既能有效杀伤癌细胞而且对全身无明显影响的治疗方法是目前学者研究的热点。

癌的有效率为66.7%,平均有效率为74.5%;在自觉梗阻症状改善方面,植入术对食管癌和贲门胃底癌的有效率为62.5%,对胃腺癌的有效率为75%,对结直肠癌的有效率为66.7%,平均有效率为70.5%,且与治疗前相比可有效缓解消化系梗阻情况($P < 0.05$)。不良反应主要表现为白细胞降低,治疗后发生率较治疗前明显增多,差异有统计学意义($P = 0.013$),恶心、呕吐及腹泻等不良反应症状均较轻且可自行缓解,无穿孔、大出血、感染等严重并发症发生。

结论:内镜下缓释粒子植入术治疗消化系恶性肿瘤的短期疗效较好且不良反应轻微,是消化系肿瘤安全有效的治疗方法。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内镜; 缓释粒子; 临床效果; 不良反应

核心提示: 本研究所用抗肿瘤缓释粒子为5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)缓释剂中人氟安,缓释时间可达15-30 d,渗透半径约为3.5 cm。结果显示,内镜下5-Fu缓释粒子植入术对食管癌的有效率为71.4%,对贲门胃底癌的有效率为77.8%,对胃腺癌的有效率为75.0%,对结直肠癌的有效率为66.7%,平均有效率为74.5%。在自觉症状改善方面,植入术对食管癌和贲门胃底癌的有效率为62.5%,对胃腺癌的有效率为75.0%,对结直肠癌的有效率为66.7%,平均有效率为70.5%。

陈曦, 张光林, 李军. 消化系肿瘤患者行内镜下化疗缓释粒子植入术后短期内临床效果及不良反应. 世界华人消化杂志 2014; 22(23): 3531-3535 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3531.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i23.3531>

0 引言

消化系肿瘤是我国常见的恶性肿瘤之一,约占恶性肿瘤的52%,好发于60岁以上人群^[1],近年来其发病有年轻化的趋势,严重威胁人类的生活质量和生命健康^[2]。临床研究表明,大部分肿瘤如果能早期发现,及早治疗,对提高治愈率和改善预后意义重大^[3]。然而对于消化系肿瘤,患者往往缺乏特异性早期表现^[4],而当因恶心、呕吐、消瘦和贫血等症状出现并就诊时,疾病多数已处于进展期,常常还伴有淋巴结和远处转移,已丧失了手术根治的意义^[5]。对丧失手术治疗意义及不能耐受手术的患者,目前常用的治疗方法有放疗、化疗、生物治疗、中医中药治

疗等内科保守治疗^[6]。但传统内科治疗对癌细胞的特异性较低,到达病变部位的药物浓度远远低于能杀伤癌细胞的有效浓度^[7],而且全身不良反应较多,严重者可导致多器官和系统的功能紊乱,故寻求既能有效杀伤癌细胞而且对全身无明显影响的治疗方法是目前学者研究的热点^[8]。靶点治疗是将化疗药物直接注入肿瘤部位,可提高肿瘤局部的化疗药物浓度,因此能有效杀灭肿瘤细胞且减少全身不良反应^[9];间质治疗是指将化疗药物装入一种赋形剂(缓释剂)中,并植入到瘤体组织、瘤周组织或术后的瘤床,使药物缓慢释放,从而提高肿瘤局部药物持续时间和减少全身不良反应^[10],故内镜下化疗缓释粒子植入很可能因其疗效高及全身不良反应小等特点而取代传统内科治疗,成为不能手术治疗患者的有效治疗手段^[11]。但目前内镜下化疗缓释粒子植入术对消化系肿瘤的临床疗效及安全性仍缺乏相应的报道,基于以上背景,本研究回顾性分析黄石市中心医院26例行内镜下化疗缓释粒子植入术患者的临床资料,分析其短期内临床疗效和不良反应,以期为临床治疗工作提供相应的依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-02/2010-02于黄石市中心医院行内镜下植入5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)缓释剂的消化道恶性肿瘤患者26例,纳入标准为:(1)内镜检查显示为隆起型病变,溃疡型病变不为此治疗方法的适应症;(2)生命体征平稳,肝肾功能 and 凝血指标正常;(3)术前有淋巴结转移或远处转移,丧失手术根治意义的患者;(4)因年龄较大、心肺功能不全等原因不能耐受手术患者;(5)因其他原因不愿手术及全身放化疗,自愿接受植入术患者。26例患者中男性19例,女性7例,年龄46-82岁,平均年龄70.2岁 \pm 3.2岁。经电子胃镜及病理活检确诊为食管癌7例、贲门胃底癌9例、胃腺癌4例、结直肠癌6例。自觉梗阻症状II度者3例,III度15例,IV度8例。采用Pentax-2931电子胃镜和电子结肠镜,RC-GIE150内镜专用粒子植入器,化疗药物缓释粒子采用5-Fu缓释粒子中人氟安(中人科技有限公司提供),缓释时间为15-30 d,渗透半径约为3.5 cm。备8%冰肾盐水(去甲肾上腺素8 mg加入100 mL冰水中制成)防止术中出血。

1.2 方法

1.2.1 植入: 内镜下观察病变大小和数量,以确定

相关报道

靶点治疗是将化疗药物直接注入肿瘤部位,可提高肿瘤局部的化疗药物浓度,因此能有效杀灭肿瘤细胞且减少全身不良反应。

表 1 内镜下瘤体变化情况

分组	n	完全缓解(n)	部分缓解(n)	病情稳定(n)	病情进展(n)	有效率(%)
食管癌	7	0	1	4	2	71.4
贲门胃底癌	9	0	2	5	2	77.8
胃腺癌	4	0	2	1	1	75.0
结直肠癌	6	0	1	3	2	66.7

应用要点
靶点治疗是将化疗药物直接注入肿瘤部位, 可提高肿瘤局部的化疗药物浓度, 因此能有效杀灭肿瘤细胞且减少全身不良反应。

表 2 患者自觉梗阻症状改善情况 (n = 26)

分组	梗阻程度			
	I 度	II 度	III 度	IV 度
术前	0	3	15	8
术后	5	9	9	3

植入部位与药物剂量, 并在内镜的引导下选择合适穿刺点, 由远及近、多部位均匀分布植入, 点距间隔1-2 cm, 每点注入6-8粒, 每位患者植入缓释粒子约60-120粒, 平均注入剂量为110-210 mg. 术中病灶部位可见少量出血, 局部予8%冰肾盐水止血, 观察待无异常反应后方可退镜. 植入操作如图1所示.

1.2.2 评价标准: 主要评价接受内镜下5-Fu植入术后的短期临床疗效和不良反应. 短期临床疗效评价指标有内镜下瘤体大小变化和消化系自觉梗阻症状改善情况, 不良反应评价指标有术中各种不适反应、术前后肝肾功能及血常规变化情况以及术后出现的不适症状. 瘤体大小评价采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)抗癌治疗疗效判定标准, 完全缓解(complete remission, CR): 病变完全消失并且维持至少1 mo; 部分缓解(partial remission, PR): 病变体积缩小50%以上并且维持至少1 mo; 病情稳定(stable disease, SD): 病变体积缩小不足50%, 或增大不足25%; 病情进展(progressive disease, PD): 病变体积增大25%以上或发现新病灶; CR、PR及SD判断为治疗有效. 术后第2天开始依次进食流质、半流质和普通食物, 记录1 wk内患者进食后的自觉症状, 以判断术后消化系梗阻改善情况: I 度: 可进普食且进食后不发生呕吐, 无明显淤滞感; II 度: 能进半流质饮食, 进食后不发生呕吐且无明显淤滞感; III 度: 仅能进半流质食物; IV 度: 难以进食, 或进食后呕吐.

统计学处理 采用SPSS18.2软件处理, 有效率以构成比表示, 计数资料的组间比较采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 内镜下肿瘤变化情况 经内镜下缓释粒子植入后, 内镜下瘤体大小的变化情况如表1所示. 植入术对食管癌的有效率为71.4%, 对贲门胃底癌的有效率为77.8%, 对胃腺癌的有效率为75.0%, 对结直肠癌的有效率为66.7%. 平均有效率为74.5%.

2.2 自觉症状改善情况 7例食管癌和9例贲门胃底癌患者, 5例IV度患者2例转III度, 1例转II度, 2例无变化; 8例III度患者3例转II度, 2例转I度, 3例无变化; 3例II度患者2例转I度, 1例无变化; 有效率为62.5%. 4例胃腺癌患者术前均为III度, 术后2例转II度, 1例转I度, 1例无变化, 有效率为75.0%. 6例结直肠癌患者, 3例IV度患者2例转III度, 1例无变化; 3例III度患者, 2例转II度, 1例无变化; 有效率为66.7%. 平均有效率为70.5%. 术后消化系梗阻情况较术前明显好转, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 不良反应 由于术中对病灶采用多部位反复植入, 几乎所有植入过程都有少量渗血, 个别出血较多者在给予8%冰肾去甲肾上腺素盐水后均可止血, 并未因此中断操作过程. 术后1 wk内有6例患者白细胞轻度下降, 5例患者恶心呕吐, 7例出现腹泻, 均未接受药物治疗且自行缓解. 3例患者肝功检查异常, 证实为术前即为异常, 为伴发肝转移者. 无穿孔、大出血及严重感染等严重并发症发生. 经统计学分析, 术后白细胞降低例数显著多于术前例数($P = 0.013$), 而其他不良反应的情况在术前和术后的发生率方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3).

3 讨论

消化系统肿瘤是我国较为常见的恶性肿瘤, 手术根治是其首选治疗方法. 但消化系统恶性肿瘤患者于疾病早期常无明显的自觉症状, 待发现病变时疾病多已处于晚期阶段, 常伴有淋巴结和远处转移, 多已丧失手术根治的意义. 对于此类患者, 以往的化疗常为口服或静脉给药, 以期药

名词解释

间质治疗: 指将化疗药物装入一种赋形剂(缓释剂)中, 并植入到瘤体组织、瘤周组织或术后的瘤床, 使药物缓慢释放, 从而提高肿瘤局部药物持续时间和减少全身不良反应, 故内镜下化疗缓释粒子植入很可能因其疗效高及全身不良反应小等特点而取代传统内科治疗, 成为不能手术患者的有效治疗手段。

表 3 内镜下缓释粒子植入术后不良反应 ($n = 26$)

分组	白细胞降低	恶心呕吐	腹泻	肝功异常	大出血
术前	1	6	5	3	0
术后	6	5	7	3	0

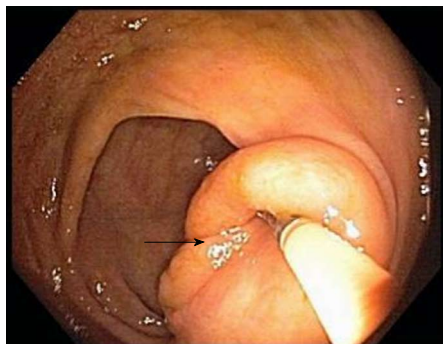


图 1 内镜下化疗缓释粒子植入操作。箭头表示内镜下在结肠肿瘤处进行缓释粒子的植入操作。

物到达肿瘤部位而杀伤癌细胞^[12]。但由于机体肝脏内药物代谢和全身药物再分配等原因^[13], 到达肿瘤部位的药物剂量远远不能达到杀伤肿瘤细胞的有效剂量, 故给药时往往大量增加药物剂量, 在抗癌治疗同时可引起严重的不良反应^[14], 甚至可引起多器官系统的功能紊乱, 故临床上寻求新型安全有效的给药途径已成为研究的热点。既往研究表明^[15], 在化疗给药时, 口服给药、全身静脉给药及病变部直接注射给药此3种给药途径相比, 病变部位直接注射对控制局部病灶最为有效。在抗肿瘤靶向治疗的基础上, 有学者提出了间质治疗的概念^[16], 即将抗肿瘤药物制成缓释剂植入到病变部位或其周围间质, 使病变部位形成局部高药物浓度以及提高药物持续时间而提高药物效应, 同时降低全身不良反应, 以达到抗肿瘤靶向治疗的目的^[17]。

本研究所用抗肿瘤缓释粒子为5-Fu缓释剂中人氟安, 缓释时间可达15-30 d, 渗透半径约为3.5 cm。结果显示, 内镜下5-Fu缓释粒子植入术对食管癌的有效率为71.4%, 对贲门胃底癌的有效率为77.8%, 对胃腺癌的有效率为75.0%, 对结直肠癌的有效率为66.7%, 平均有效率为74.5%。在自觉症状改善方面, 植入术对食管癌和贲门胃底癌的有效率为62.5%, 对胃腺癌的有效率为75.0%, 对结直肠癌的有效率为66.7%, 平均有效率为70.5%。而有研究报道^[18], 抗肿瘤药物通过口服给药和静脉注射给药情况下, 有效率仅为25%-35%, 远远低于内镜下缓释粒子植入术的

疗效, 其原因很可能为口服和静脉给药时, 药物在肝脏代谢及全身药物再分配等作用下, 到达瘤体的药物浓度远远低于杀伤癌细胞的有效浓度, 且随着药物的排出和衰减, 药物对癌细胞的杀伤效应进一步降低; 而内镜下缓释粒子植入术是将抗肿瘤药物直接注入肿瘤组织并缓慢释放药物, 大大增加了病变部位的药物浓度和有效浓度持续时间, 故其疗效明显高于传统给药化疗。亦有研究报道^[19]内镜下植入5-Fu缓释剂后, 病变局部的药物浓度是静脉给药时的10倍以上, 药物有效浓度能维持15 d以上, 证实内镜下5-Fu缓释粒子植入术的短期疗效与病变局部的高药物浓度和药物有效浓度持续时间有关。

本研究亦显示, 内镜下缓释粒子植入后的不良反应较轻, 引起的恶心呕吐和腹泻症状较轻且均可自行缓解。不良反应主要表现为白细胞降低, 无穿孔、大出血及感染等严重并发症出现, 相比口服和静脉给药25%的不良反应发生率, 内镜下缓释粒子植入术是较为安全有效的治疗手段。其高疗效、低不良反应性特点可能有两个原因: (1)为靶点给药大大减少了给药的剂量, 仅为静脉或口服给药剂量的1/10左右, 故大大降低了抗肿瘤药物对全身的不良反应; (2)为5-Fu缓释粒子在植入部位缓慢释放抗肿瘤药物并沿浓度梯度渗透, 在血运丰富的病灶区形成一个抗肿瘤药物高浓度区域, 从而防止病变向周围扩散。此结果亦与田明月等^[20]的研究结果一致。

总之, 内镜下缓释粒子植入术可能通过提高病灶局部抗肿瘤药物浓度和药物有效浓度持续时间, 从而在大幅度提高其短期疗效的同时并降低全身不良反应, 有可能成为抗肿瘤治疗新的主导手段。

4 参考文献

- 1 姚礼庆, 时强, 钟芸诗. 消化道肿瘤内镜微创治疗新进展. 中华消化杂志 2012; 32: 424-426
- 2 王莉, 黄留业. 内镜下化疗粒子植入治疗消化道癌性梗阻的疗效观察. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 44-45
- 3 梁玮, 邓万银, 方艳燕, 杨士杰, 林德琴, 王丽珍, 何利平. 内镜超声下植入化疗粒子治疗进展期胃癌的临床

- 研究. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 529-531
- 4 曾艳丽, 李利安. 内镜下缓释5-Fu粒子植入治疗晚期胃癌疗效分析. 中国社区医师(医学专业) 2011; 13: 40
- 5 陈小华, 任柯, 陈鹏程, 李玉华. 内镜下射频联合缓释化疗粒子治疗晚期食管癌的近期疗效分析. 中国实用医刊 2012; 39: 83-84
- 6 Corner C, Rojas AM, Bryant L, Ostler P, Hoskin P. A Phase II study of high-dose-rate afterloading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 441-446 [PMID: 18249501 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.026]
- 7 李波, 罗开元, 杨嵘, 张万福, 李晓刚. 进展期胃癌术中腹腔内放化疗粒子植入治疗的临床研究. 临床研究 2011; 9: 280-281
- 8 高宏键, 董戡, 胡墨. 内镜直视下5-氟尿嘧啶缓释剂的安全性. 中国组织工程研究与临床康复 2009; 13: 3177-3180
- 9 朱奇志, 金志明. 无痛胃镜的临床应用体会. 安徽医药 2009; 13: 187
- 10 王晓虹, 李福康. 内镜化疗粒子植入缓解晚期食管癌梗阻症状的临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 907-908
- 11 Kim GD, Rhee GS, Chung HM, Chee KM, Kim GJ. Cytotoxicity of 5-fluorouracil: Effect on endothelial differentiation via cell cycle inhibition in mouse embryonic stem cells. *Toxicol In Vitro* 2009; 23: 719-727 [PMID: 19272435 DOI: 10.1016/j.tiv.2009.02.012]
- 12 杨弘, 傅剑华, 刘孟忠, 方文涛, 王家明, 陈于平, 陈志坚, 相加庆, 杨焕军, 毛伟敏, 郑晓, 朱成楚, 孔敏, 韩泳涛, 李涛. 术前放化疗并手术治疗局部晚期食管鳞癌的多中心随机对照临床研究. 中华医学杂志 2012; 92: 1028-1032
- 13 谢军培, 詹晓娟, 戴益琛, 陈章兴, 傅育卡, 连清娜, 朱小三, 桑巧芳. 植入5-FU缓释粒子治疗中晚期食管贲门癌性狭窄20例. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 798-799
- 14 茹甫毅, 牛明华, 赵琪, 姜海行, 李延军. 食管癌放疗前植入化疗缓释粒子35例疗效观察. 现代肿瘤医学 2008; 16: 1920-1921
- 15 曾艳丽, 李少昊, 张卫平, 李利安. 内镜下缓释5-FU粒子植入治疗结肠癌性梗阻13例分析. 中国误诊学杂志 2011; 11: 1737-1738
- 16 Gusella M, Frigo AC, Bolzonella C, Marinelli R, Barile C, Bononi A, Crepaldi G, Menon D, Stievano L, Toso S, Pasini F, Ferrazzi E, Padriani R. Predictors of survival and toxicity in patients on adjuvant therapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 1549-1557 [PMID: 19384296 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605052]
- 17 曹彬, 张卫宁, 白念峰, 魏良洲, 曹彬. 内镜下植入化疗粒子联合支架植入治疗进展期胃癌恶性梗阻16例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1184-1186
- 18 王培龙, 张敏, 黄磊, 乔建霞, 张丽琴, 王健美, 张俊峰. 经内镜植入粒子化疗对食管癌的治疗研究. 中国现代医药杂志 2011; 13: 15-17
- 19 何淑燕, 姚爱群, 江淮芝, 徐亚梅. 内镜下5-FU化疗缓释粒子植入治疗食管癌的术中配合. 中华全科医学 2013; 11: 1813-1814
- 20 田明月, 俞力超, 李峰, 冯子旺. 5-氟尿嘧啶粒子植入在食管癌根治术中的应用观察. 山东医药 2011; 51: 58-59

同行评价
本研究设计合理, 方法科学, 结果可信, 研究内容具有较好的学术价值.

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

