

腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响

高 健, 王祖金, 张建波

高健, 王祖金, 张建波, 云和县人民医院普外二科 浙江省云和县 323600

高健, 主治医师, 主要从事外科手术方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由高健设计; 研究过程及数据分析由高健、王祖金及张建波共同实施完成; 本论文写作由高健完成.

通讯作者: 高健, 主治医师, 323600, 浙江省云和县城东路309号, 云和县人民医院普外二科. 1033649583@qq.com
电话: 0578-5122735

收稿日期: 2016-04-22

修回日期: 2016-05-13

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-28

Impact of local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer on recurrence and survival

Jian Gao, Zu-Jin Wang, Jian-Bo Zhang

Jian Gao, Zu-Jin Wang, Jian-Bo Zhang, the Second Department of General Surgery, People's Hospital of Yunhe County, Yunhe 323600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian Gao, Attending Physician, the Second Department of General Surgery, People's Hospital of Yunhe County, 309 Chengdong Road, Yunhe 323600, Zhejiang Province, China. 1033649583@qq.com

Received: 2016-04-22

Revised: 2016-05-13

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the impact of local implantation

of sustained release fluorouracil following laparoscopic radical resection of colorectal cancer on recurrence and survival.

METHODS: One hundred and sixty colorectal cancer patients treated at People's Hospital of Yunhe County were included and divided into an observation group and a control group. The control group underwent conventional laparoscopic colorectal cancer resection, and the observation group underwent laparoscopic colorectal cancer radical resection and subsequent local implantation of sustained release fluorouracil. White blood cell count and liver and kidney function before surgery and on postoperative days 2 and 7 d were compared. The patients were followed, and local recurrence, liver metastasis and overall survival at 1 year and 2 years were also compared.

RESULTS: The incidence of postoperative complications had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). White blood cell count and liver and kidney function showed no significant differences before and after surgery in the two groups. The rates of local recurrence and liver metastasis at 1 year were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). At 2 years, the rates of local recurrence and liver metastasis were still lower in the observation group than in the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The 2-year rate of overall survival and average survival time of those who died at 2 years were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

背景资料

直肠癌发病率较高, 且临床上主要以根治术治疗为主, 但是患者术后5年生存期仅有50.0%, 二次手术5年生存率低于35.0%. 研究腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对患者生存率及转移率的影响具有重要的意义.

同行评议者

孟庆成, 副教授, 主任医师, 北京大学医学部, 航天中心医院普通外科

■ 研发前沿

腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗直肠癌一直是临床中关注的重点, 疾病本身引起的转移率及复发率较高, 原因也相对较多, 如何正确、适时的在手术过程中置入氟尿嘧啶缓释剂是一个需要考虑的问题。

CONCLUSION: Local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer can significantly reduce the rates of local recurrence and liver metastasis in a short time, and improve the overall survival of patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fluorouracil; Colorectal cancer; Survival

Gao J, Wang ZJ, Zhang JB. Impact of local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer on recurrence and survival. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2913-2917 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2913.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2913>

摘要

目的: 分析腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响。

方法: 选取在云和县人民医院普外科住院治疗的160例直肠癌患者作为研究对象, 根据治疗措施不同将患者分为观察组和对照组, 对照组进行常规的腹腔镜直肠癌根治术, 观察组在行腹腔镜直肠癌根治术后局部置入氟尿嘧啶缓释剂。分析对比两组术前2 d及术后的7 d白细胞计数和肝、肾功能及术后的并发症。门诊随访复查, 观察治疗后1年和2年的局部复发、肝脏转移情况及总生存率。

结果: 两组患者的术后并发症发生率不存在差异, 手术前肝肾功能和白细胞的计数与术后比较无明显差异($P>0.05$), 在术后1年的随访中, 观察组患者的局部复发率和肝脏转移率低于对照组, 具有统计学意义($P<0.05$), 而在术后2年的随访中发现观察组的局部复发率和肝脏转移率虽比之对照组减少, 但差异不具有统计学意义($P>0.05$)。观察组患者的2年总生存率及死亡者的平均生存时间均优于对照组, 结果具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 行腹腔镜肿瘤根治术时局部置入氟尿嘧啶缓释剂在短时间内能显著降低局部复发率和肝脏转移率, 并能提高患者的总生存率。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 氟尿嘧啶; 直肠癌; 生存率

核心提示: 腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶做到了早期化疗, 给药途径方便, 安全性高, 患者术后无明显肝肾功能及其他系统损害, 无明显骨髓抑制, 无明显不良反应, 未增加术后并发症, 对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用, 近期治疗效果较好, 提高了患者的2年生存率。

高健, 王祖金, 张建波. 腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2913-2917 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2913.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2913>

0 引言

直肠癌是临床上较为常见的恶性肿瘤, 患者首次进行根治术治疗后, 其5年生存率大概为50%, 在进行第二次根治术治疗后, 其5年生存率不足35%^[1,2]。近几年来, 我国的结直肠癌发病率 and 死亡率均高于世界平均水平, 且有上升的趋势。结直肠癌因其隐蔽性, 患者往往在确诊时已经处在肿瘤进展期^[3]。氟尿嘧啶缓释剂因其能提高有效治疗浓度并长时间维持此浓度而被广泛关注。云和县人民医院研究了腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01在云和县人民医院普外科住院治疗的160例直肠癌患者作为研究对象。所有患者确诊为直肠癌, 且无心、肺功能障碍, 能够耐受腹腔镜手术。纳入标准: Dukes分期在C期以前的病例, 患者知情同意且签订知情同意书。排除标准: Dukes分期D期以后病例或患者不同意参与研究。将所选160例患者随机分为观察组和对照组两组, 其中观察组Dukes A期患者有10例, Dukes B期患者有15例, Dukes C1期患者26例, Dukes C2期患者29例; 对照组Dukes A期患者有12例, Dukes B期患者有13例, Dukes C1期患者25例, Dukes C2期患者30例。观察组进行腹腔镜直肠癌根治术, 在术中置入缓释氟尿嘧啶进行区域化疗。对照组则进行常规腹腔镜直肠癌根治术, 不使用缓释氟尿嘧啶化疗。两组患者在年龄、性别、病

■ 相关报道

相关研究显示, 腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗直肠癌效果理想, 能有效的延长患者寿命, 降低局部复发率和肿瘤转移率, 可以有效地改善直肠癌患者生存质量。

表 1 两组术前后肝、肾功能和白细胞比较 (mean ± SD)

| 分组 | 肝功能 | | 肾功能 | | 白细胞计数 ($\times 10^9/L$) |
|-------|-------------|-------------|---------------------------|------------------------|------------------------------|
| | ALT(U/L) | AST(U/L) | 血清肌酐($\mu\text{mol/L}$) | 尿素氮(mmol/L) | |
| 观察组 | | | | | |
| 术前2 d | 24.6 ± 9.6 | 19.0 ± 6.2 | 63.0 ± 4.1 | 2.3 ± 0.4 | 5.3 ± 1.6 |
| 术后7 d | 31.3 ± 8.2 | 28.6 ± 10.0 | 65.4 ± 6.2 | 5.2 ± 0.2 | 8.8 ± 4.3 |
| 对照组 | | | | | |
| 术前2 d | 26.2 ± 12.9 | 17.3 ± 8.4 | 64.5 ± 8.4 | 2.6 ± 0.6 | 6.0 ± 2.2 |
| 术后7 d | 30.0 ± 9.0 | 32.3 ± 7.2 | 66.2 ± 7.1 | 6.7 ± 7.3 | 7.5 ± 3.5 |

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

表 2 两组术后并发症比较 $n(\%)$

| 分组 | 吻合口瘘 | 腹腔出血 | 化学性腹膜炎 | 切口感染 | 盆腔积液 | 不完全性肠梗阻 |
|-----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 观察组 | 3(3.75) | 2(2.50) | 1(1.25) | 2(2.50) | 2(2.50) | 2(2.50) |
| 对照组 | 2(2.50) | 3(3.75) | 1(1.25) | 0(0.00) | 1(1.25) | 3(3.75) |

情等一般资料上比较, 差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 腹腔镜手术方法: 患者在全身麻醉的状态下进行手术, 从乙状结肠系膜根部的右侧切开腹膜, 游离出肠系膜下血管并于距根部0.5 cm处离断血管, 分离直肠和直肠的全部系膜到肛提肌表面。拖出肠管及肿瘤, 在体外切除距肿瘤近端10-15 cm的肠管。将结肠近端荷包缝合并还纳腹腔。将小切口缝合, 重建气腹。腹腔镜辅助下用吻合器完成吻合。Miles式(肿瘤距肛缘3-4 cm), 距离肿瘤的上端约10-15 cm使用直线切割闭合器对闭合肠管进行切断。会阴组使用常规的手术方法对肛门进行切除, 腹腔镜则在左下腹的两个穿刺孔之间的切口, 将乙状结肠拖出至腹腔外, 近端造瘘。用43℃的蒸馏水对盆腔进行冲洗, 盆腔内置引流管经右下腹部12 mm Trocar孔引出体外, 腹壁的戳孔处使用氟尿嘧啶+0.9%氯化钠注射液(温)冲洗后缝合。

1.2.2 缓释氟尿嘧啶的使用方法: 手术过程中在50 mL冲洗器内加入缓释氟尿嘧啶颗粒, 按0.5 g/m²的体表面积给药, 单点的给药量不大于150 mg。腹腔镜下将氟尿嘧啶缓释颗粒均匀撒在盆腔创面、瘤床、肠系膜下动脉根部和肝脏的表面。所有病例在术后均使用FOLFOX统一标准方案进行常规静脉化疗。

1.2.3 评价指标: 在术前2 d及术后的7 d检测白细胞计数和肝、肾功能及术后的并发症。门诊

随访复查, 观察治疗后1年和2年的局部复发、肝脏转移情况及总生存率。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件对所得试验数据进行统计学分析。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 统计检验水准取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后及组间肝、肾功能及白细胞及术后并发症比较 手术前后及组间肝肾功能及白细胞计数变化比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。两组术后并发症比较均无统计学差异($P > 0.05$)(表2)。

2.2 两组术后局部复发和肝脏转移情况比较 在术后1年的随访中, 观察组患者的局部复发率和肝脏转移率低于对照组, 具有统计学意义($P < 0.05$), 而在术后2年的随访中发现观察组的局部复发率和肝脏转移率虽比之对照组减少, 但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者2年生存率比较 观察组患者的2年总生存率及死亡者的平均生存时间均优于对照组, 结果具有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

近年来, 直肠癌的发病率逐年增加。诸多因素影响直肠癌根治术后的局部复发, 除却肿瘤自身生物学因素, 其与术式的选择、病变部位及病程等均有关联^[4,5]。其主要是局部复发及肝脏

■ 创新亮点

本文研究对直肠癌患者行腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗后的复发率及转移率等进行分析, 认为根据患者实际情况确定腹腔镜肿瘤根治术中是否需要局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗, 使得患者的治疗更具针对性。

■ 应用要点

本文分析评价了腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用, 近期治疗效果较好, 提高了患者的2年生存率, 值得临床推广应用。

■名词解释

直肠癌:是指从齿状线至直肠乙状结肠交界处之间的癌,是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。直肠癌位置低,容易被直肠指诊及乙状结肠镜诊断。但因其位置深入盆腔,解剖关系复杂,手术不易彻底,术后复发率高。

表 3 两组术后局部复发及肝脏转移情况比较 *n*(%)

| 分组 | 区域复发率 | | 肝脏转移 | |
|------------|---------|-----------|-----------|-----------|
| | 1年 | 2年 | 1年 | 2年 |
| 观察组 | 1(1.25) | 6(7.50) | 4(5.00) | 15(18.75) |
| 对照组 | 6(7.50) | 13(16.25) | 12(15.00) | 21(26.25) |
| χ^2 值 | 5.332 | 3.457 | 4.853 | 1.050 |
| <i>P</i> 值 | 0.023 | 0.101 | 0.042 | 0.355 |

表 4 两组患者2年生存率比较 (*n* = 80)

| 分组 | 时点生存 | | 2年总生存率 | 死亡者生存时间(年) |
|--------------|-----------|----------|------------|------------|
| | 1年 | 2年 | | |
| 观察组 | 80(100.0) | 72(90.0) | 90.2 ± 5.5 | 19.1 ± 2.7 |
| 对照组 | 80(100.0) | 64(80.0) | 80.5 ± 6.4 | 16.5 ± 3.2 |
| χ^2/t 值 | — | 1.26 | 4.45 | 3.75 |
| <i>P</i> 值 | — | 0.25 | 0.00 | 0.00 |

转移,局部复发率约为5%-20%,部位常见于腹主动脉旁、术区、卵巢和腹膜表面盆底等,肝脏转移率约为30%-40%^[6]。术后辅助性进行化疗能够提高直肠癌患者的恶瘤生存期及总生存率。所以选择有效的药物、科学的给药途径及适宜的给药时间都关乎化疗效果。Fishcr研究称,在原发灶被切除后21 h内残存的癌细胞就会飞速繁殖,1 wk后就增长为肉眼可见的病灶,原发病灶在切除术后7 d内,残留的癌细胞对腹腔内的化疗较敏感,是化疗的理想时机^[7,8]。

氟尿嘧啶缓释剂通过抑制嘧啶核苷酸限速酶-胸苷酸合成酶的活性,从而阻碍脱氧胸苷酸的生物合成,达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。氟尿嘧啶缓释剂是大肠癌化疗的传统经典的广谱抗肿瘤药物^[9]。该药的常规给药途径是静脉用药,氟尿嘧啶缓释剂静脉用药在体内的平均消除率为0.8 L/min,半衰期为11 min,平均分布的半衰期为3 min。因此全身用药时瘤灶的药物浓度较低,若持续性的进行静脉全身用药,则可能出现较多不良反应,减弱患者的化疗耐受性^[10,11]。因此,有效药物浓度保持时间短、不良反应大等因素影响了氟尿嘧啶缓释剂的使用。氟尿嘧啶缓释剂手术中置入的新给药方式是近年发展起来的。其在植入体内后会逐渐向膜外扩散,因此拥有较高的局部药物浓度,甚至可达1 μg/mL^[12]。同时,由于该药是缓释制剂,植入体内后,释放为:21 h释放20%,5 d释放40%,10 d释放75%以上,组织扩散细胞,扩散

半径3-6 cm,提高了药物的接触面积。是全身用药局部药物浓度的10倍以上,局部在有效药物浓度以上可维持360 h,其有效药物浓度及作用时间乘积是全身用药强度的几十至几百倍^[13,14]。此外,因药物能在外周血中长时间保持,所以可杀灭淋巴系统、全身血液中残存的肿瘤细胞,能有效抑制肿瘤往远处转移。也因是腹腔内的局部用药,其经门静脉吸收可到达肝脏,对于肝脏中的癌细胞也有一定的杀灭作用。再者,氟尿嘧啶缓释剂腹腔植入用药减少了机体药物负荷,可将药物不良反应控制在较小范围。有研究显示,手术中置入氟尿嘧啶缓释剂后术前术后患者的自然杀伤细胞计数和外周血T细胞亚群(CD3⁺除外)无显著变化,说明在术中置入氟尿嘧啶缓释剂进行区域性的缓释化疗不会明显影响围手术期患者的免疫功能^[15]。

本组研究资料表明腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶做到了早期化疗,给药途径方便,安全性高,患者术后无明显肝肾功能及其他系统损害,无明显骨髓抑制,无明显不良反应,未增加术后并发症,对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用,近期治疗效果较好,提高了患者的2年生存率,值得临床应用。

4 参考文献

1 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 179-182
2 李松岩, 杜晓辉, 陈凇, 沈笛, 孙刚, 王新友, 李荣. 淋

- 巴示踪剂引导腹腔镜辅助下远端胃癌根治术的临床研究. 中国普通外科杂志 2010; 19: 383-385
- 3 马骏, 单宏杰, 包召玉, 梅天明, 倪进斌. 进展期胃癌术中植入5-氟尿嘧啶缓释剂的临床观察. 中国肿瘤外科杂志 2013; 5: 58-59
- 4 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 5 王正冬, 周爱明, 金根培. 进展期结直肠癌患者术中行氟尿嘧啶腹腔区域性量化缓释化疗的效果观察. 山东医药 2012; 52: 84-85
- 6 王炜, 黄世锋, 陈德伦, 徐君毅. 结肠癌术中放置氟尿嘧啶缓释剂前后检测血T细胞和NK细胞的临床意义. 当代医学 2011; 17: 244-245
- 7 Leung AM, Scharf AW, Vu HN. Factors affecting number of lymph nodes harvested in colorectal cancer. *J Surg Res* 2011; 168: 224-230 [PMID: 20036394 DOI: 10.1016/j.jss.2009.09.001]
- 8 江平, 胡昇庠, 王崇高, 蔡永东. 区域性缓释化疗在高龄胃肠肿瘤患者术中应用. 江苏医药 2014; 40: 594-595
- 9 高振兴, 高振雅. 术中局部植入5-氟尿嘧啶缓释剂治疗直肠癌68例临床分析. 医学理论与实践 2013; 26: 1173
- 10 李昌立. 氟尿嘧啶植入剂用于消化道恶性肿瘤手术患者效果观察. 山东医药 2012; 52: 59-60
- 11 结直肠癌术中缓释剂氟尿嘧啶腹腔内化疗共识专家组. 规范结直肠癌术中缓释型氟尿嘧啶腹腔内化疗的专家共识. 中华普通外科杂志 2011; 26: 533-535
- 12 中华医学会消化病学分会. 中国大肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 979-995
- 13 池畔, 陈致奋. 直肠癌术后吻合口漏的诊断与治疗进展. 中华消化外科杂志 2014; 13: 584-590
- 14 曹金鹏, 彭翔, 胡丽娟, 邓建中, 周永辉, 程龙庆, 杨平, 李志澄. 75岁以上老年患者腹腔镜结直肠癌手术安全性的研究. 消化肿瘤杂志(电子版) 2011; 3: 82-85
- 15 郑民华. 腹腔镜低位直肠癌根治术. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2013; 7: 99

■同行评价

本文分析评价了腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用, 近期治疗效果较好, 提高了患者的2年生存率, 值得临床推广应用。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

