

# 胃癌根治术联合腹腔植入氟尿嘧啶植入剂 治疗Ⅲ期胃癌的疗效

李猛<sup>1</sup>, 王道勤<sup>1</sup>, 董磊<sup>1</sup>, 周蕾<sup>2</sup>

1. 皖北煤电集团总医院胃肠外科, 安徽 宿州 234000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院病理科, 安徽 蚌埠 233003

**摘要:** **目的** 探讨胃癌根治术联合腹腔植入氟尿嘧啶植入剂(中人氟安)在Ⅲ期胃癌治疗中的临床应用及其疗效。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 80 例Ⅲ期胃癌患者,采用随机数字表法均分为两组。观察组 40 例行胃癌根治术联合腹腔植入中人氟安,对照组 40 例单纯行胃癌根治术。对比两组术后存活率和转移率、并发症率、不良反应率及相关肿瘤指标。**结果** 两组术后 1 年存活率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),术后 2 年存活率观察组较对照组有所升高(65.00% vs 52.50%),转移率较对照组有所降低(17.50% vs 20.00%),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组术后并发症总发生率和不良反应总发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗前两组 Ki-67 阳性率、糖类抗原(CA)-199、癌胚抗原(CEA)水平相近( $P > 0.05$ ),治疗后,Ki-67 阳性率、CA-199、CEA 水平两组均较治疗前下降( $P < 0.01$ ),且 CA-199、CEA 水平观察组低于对照组( $P < 0.01$ ),但 Ki-67 阳性率两组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 胃癌根治术联合腹腔植入中人氟安治疗Ⅲ期胃癌具有较好的安全性,与单纯胃癌根治术比较,能显著降低患者术后 CA-199、CEA 水平,有提高远期生存率、降低远期转移率的趋势,能否获得有统计学意义的改善,有待扩大样本量进一步研究。

**关键词:** Ⅲ期胃癌; 胃癌根治术; 氟尿嘧啶植入剂; 腹腔植入

中图分类号: R 735.2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)07-0950-04

## Curative effect of radical gastrectomy combined with intraperitoneal implantation of fluorouracil on stage III gastric cancer

LI Meng\*, WANG Dao-qin, DONG Lei, ZHOU Lei

\* Department of Gastrointestinal Surgery, Wanbei Coal-Electricity Group General Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical application and efficacy of radical gastrectomy combined with intraperitoneal implantation of fluorouracil(Sinofuan) in the treatment of stage III gastric cancer. **Methods** Eighty patients with stage III gastric cancer admitted from January 2015 to December 2017 were randomly divided into two groups. Forty patients in the observation group underwent radical gastrectomy combined with intraperitoneal implantation of Sinofuan, while 40 patients in the control group underwent radical gastrectomy alone. After operation, the survival rate, metastasis rate, complication rate, adverse reaction rate and related tumor markers were compared between the two groups. **Results** No significant difference in 1-year survival rate between the two groups ( $P > 0.05$ ). The 2-year survival rate in the observation group was slightly higher than that in the control group, and the metastasis rate was slightly lower than that in the control group, but the difference was not statistically significant (all  $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of complications and adverse reactions between the two groups (all  $P > 0.05$ ). No significant difference was found in Ki-67 positive rate and levels of CA-199 and CEA between the two groups before treatment (all  $P > 0.05$ ). Compared with before treatment, the positive rate of Ki-67 and the levels of CA-199 and CEA decreased in the two groups after treatment (all  $P < 0.01$ ), and the levels of CA-199 and CEA in the observation group were lower than those in the control group (all  $P < 0.01$ ), however, there was no significant difference in Ki-67 positive rate between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Radical gastrectomy combined with intraperitoneal implantation of Sinofuan has good safety in the treatment of stage III gastric cancer. Compared with the simple radical gastrectomy, it can significantly reduce the levels of CA-199 and CEA after operation, and has the tendency to improve the long-term survival rate and reduce the long-term metastasis rate. Whether it can achieve significant improvement needs to be further studied by enlarging the sample size.

**Key words:** Stage III gastric cancer; Radical gastrectomy; Fluorouracil implant; Abdominal implantation

**Fund program:** Natural Science Research Projects of Universities and Colleges of Anhui Education Department in 2016 (KJ2016A488)

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,由于其早期症状不明显,一般人的疾病防治认识不足,大多数患者在诊治时已进入中晚期,因此单纯手术治疗的 5 年生存率仅为 40% ~ 50%<sup>[1]</sup>。目前,中晚期肿瘤的综合治理模式已经广泛应用于临床。有研究显示,中期胃癌患者行根治术治疗后难以彻底清除肿瘤细胞,术后腹腔微转移已成为中期胃癌患者存活率和复发率的显著影响因素<sup>[2]</sup>。腹腔植入氟尿嘧啶植入剂(中人氟安),其基于基质扩散原理,药物缓释不经过血液循环,不仅能够有效杀死肿瘤细胞、提高靶器官药物浓度,还可减少患者的全身不良反应<sup>[3]</sup>。而目前研究腹腔植入中人氟安治疗 III 期胃癌疗效的国内外文献较少。基于上述研究背景,本课题旨在对比胃癌根治术联合腹腔植入中人氟安和单纯胃癌根治术的疗效,以探讨 III 期胃癌更理想的治疗方案。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月我院收治的 80 例 III 期胃癌患者,男 42 例,女 38 例;年龄 28 ~ 81 (67.7 ± 13.3) 岁;肿瘤部位:胃窦 37 例、胃体 20 例、胃底 + 胃体 11 例、贲门部 12 例。纳入标准:(1)经组织活检确诊为胃癌;(2)根据胃癌 TNM 分期标准,经 CT、超声内镜等方式确诊为 III 期胃癌;(3)年龄 25 ~ 81 岁,KPS 体力评分 > 70 分;(4)临床资料完整并接受随访者;(5)所有患者均签署由我院伦理委员会拟定的知情同意书。排除标准:(1)有放化疗史者;(2)具有手术或化疗禁忌证;(3)治疗和随访期间发生急性意外事件者。80 例患者采用随机数字表法分为 2 组,各 40 例。2 组年龄、性别、KPS 体力评分、肿瘤位置等一般资料比较差异无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05)。见表 1。

**1.2 治疗方法** 对照组单纯行胃癌根治术,术后关腹前用 43 °C 的蒸馏水 2 000 ml 冲洗腹腔 5 min,后吸出冲洗液但不给予中人氟安腹腔植入。观察组在胃癌根治术基础上行中人氟安腹腔植入,胃癌根治术

后,于关腹前采用 43 °C 的蒸馏水 2 000 ml 冲洗腹腔 5 min,后吸出冲洗液,根据均匀、多点分布的原则将中人氟安(芜湖先声中人药业,国药准字:H20030345)植入腹腔病灶周围及可能发生转移的淋巴结部位,给药剂量:每个植入点剂量不超过 150 mg,总给药剂量不超过 800 mg。植入药物点距吻合口需 > 3 cm,距十二指肠残端 > 1 cm,中人氟安植入药物以生物蛋白胶固定,以免影响伤口愈合。对于无法植入药物的区域,将中人氟安均匀撒在其表面。两组患者均给予相同的术后 FLOFOX4 化疗方案和常规抗炎治疗。术后两月内行 FOLFOX4 化疗,第 1 天奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 加入 5% 葡萄糖溶液 500 ml 静脉滴注 1.5 ~ 2 h,第 1 ~ 2 天氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 加入 5% 葡萄糖溶液 100 ml 静脉滴注 30 min。以 2 周为 1 个周期,化疗 8 ~ 12 个周期。两组出院后定期门诊复查、电话随访。

**1.3 观察指标** (1)两组均定期门诊复查、随访 2 年以上,根据 CT、内镜、血清肿瘤标志物检测等判断患者转移情况,记录两组 1 年存活率、2 年存活率及转移率,随访截止日期 2018 年 8 月。(2)记录两组术后 24 h 并发症发生情况,包括恶心、呕吐、腹痛、腹腔感染等;通过影像学检查、血常规等观察患者腹腔积液情况,若怀疑有吻合口瘘,应明确诊断给予治疗;若出现反复恶心呕吐,应明确是否并发肠梗阻并给予治疗。(3)记录两组骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损害等不良反应发生情况。(4)比较两组患者术后 Ki-67(阳性标准为高倍镜下计数阳性细胞数占比 ≥ 10% 为 +,否则为 -)和肿瘤指标糖类抗原(CA)-199、癌胚抗原(CEA)变化。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS15.0 统计学软件分析。计量资料表示为  $\bar{x} \pm s$ ,组间比较和组内比较行独立样本  $t$  检验及配对  $t$  检验;计数资料以频数(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用直接计算法统计术后 1 年、2 年生存率。检验水准取  $\alpha = 0.05$ 。

表 1 两组一般资料对比

组别	例数	性别(例)		年龄(岁 $\bar{x} \pm s$ )	KPS 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	肿瘤位置(例)			
		男	女			胃窦	胃体	胃底 + 胃体	贲门部
观察组	40	19	21	67.2 ± 12.5	78.9 ± 11.2	17	11	7	5
对照组	40	23	17	68.0 ± 13.6	79.5 ± 11.0	20	9	4	7
$\chi^2/t$ 值		1.289		0.640	0.537		1.325		
$P$ 值		0.177		0.825	0.891		0.142		

## 2 结果

2.1 两组术后生存率及转移率对比 两组术后 1 年生存率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 观察组术后 2 年生存率较对照组有所升高, 转移率较对照组有所降低, 但差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组术后并发症发生情况对比 观察组术后并发症总发生率为 17.50%, 对照组为 20.00%, 组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 另外, 观察组术后腹腔引流液较多, 观察组的拔管时间 ( $6.5 \pm 2.3$ ) d 长于对照组的 ( $5.2 \pm 2.1$ ) d, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.3 两组术后不良反应发生率对比 观察组有 6 例 (15.00%) 出现发热, 对照组仅 3 例 (7.5%) 发热, 观察组稍高于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 且体温均未超过  $38.5^{\circ}\text{C}$ , 持续时间 1~8 d 后消退; 此外, 恶心呕吐、肝功能受损、白细胞减少、骨髓抑制及其他不良反应, 观察组分别为 4、8、2、2、4 例, 对照组分别为 5、7、4、1、3 例, 术后不良反应总发生率观察组为 65.00%, 对照组为 57.50%, 组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

2.4 两组治疗前后相关肿瘤指标对比 治疗前, Ki-67 阳性率、CA-199、CEA 水平两组间比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。治疗后, Ki-67 阳性率、CA-199、CEA 水平两组均较治疗前下降 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 且 CA-199、CEA 水平观察组低于对照组 ( $P$  均  $<$

表 2 两组术后生存率及转移率对比 [ $n=40$ , 例 (%) ]

组别	存活		2 年转移
	1 年	2 年	
观察组	31 (77.50)	26 (65.00)	3 (7.50)
对照组	28 (70.00)	21 (52.50)	7 (17.50)
$\chi^2$ 值	0.580	1.291	1.831
$P$ 值	0.446	0.256	0.176

表 3 两组术后并发症发生情况对比 ( $n=40$ , 例)

组别	吻合	切口	肠粘连	化学性	腹腔	其他	合计
	口瘘	感染	梗阻	腹膜炎	感染		
观察组	2	1	1	1	0	2	7 (17.50)
对照组	3	0	3	0	1	1	8 (20.00)
$\chi^2$ 值							0.080
$P$ 值							0.775

表 4 两组术后不良反应发生情况对比 ( $n=40$ , 例)

组别	恶心	发热	肝功能	白细胞	骨髓	其他	合计
	呕吐		受损	减少	抑制		
观察组	4	6	8	2	2	4	26 (65.00)
对照组	5	3	7	4	1	3	23 (57.50)
$\chi^2$ 值							0.470
$P$ 值							0.491

表 5 两组治疗后相关生化指标对比 ( $n=40$ )

组别	Ki-67 阳性	CA-199	CEA
	[例 (%)]	(U/ml, $\bar{x} \pm s$ )	(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )
观察组			
治疗前	31 (77.50)	330.88 $\pm$ 157.94	5.87 $\pm$ 3.64
治疗后	22 (55.00) <sup>a</sup>	87.09 $\pm$ 78.75 <sup>a</sup>	2.74 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>
对照组			
治疗前	29 (72.50)	361.74 $\pm$ 162.23	5.87 $\pm$ 3.64
治疗后	23 (57.50) <sup>a</sup>	150.31 $\pm$ 141.82 <sup>ab</sup>	5.12 $\pm$ 1.08 <sup>ab</sup>

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与观察组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

0.01), 但 Ki-67 阳性率两组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

由于胃癌早期症状不典型, 多数患者在就诊时已处于中晚期, 肿瘤已逐渐侵及浆膜层, 开始出现区域性淋巴结转移。临床研究发现, 进展期胃癌根治术后肿瘤残留转移的发生率较高, 已经成为影响中晚期胃癌患者预后的重要因素<sup>[4]</sup>, 5-氟尿嘧啶是首个用于治疗胃肠道恶性肿瘤的药物<sup>[5]</sup>, 其疗效得到了广泛肯定, 目前仍然是胃肠道恶性肿瘤的首选药物之一。有学者对比了 5-氟尿嘧啶和中人氟安 (5-氟尿嘧啶植入剂) 的疗效和作用机理<sup>[6]</sup>, 发现 5-氟尿嘧啶的吸收速度快, 但作用时间有限, 而中人氟安通过应用高分子骨架及膜层技术来控制药物溶解、释放的速度, 其作用于病灶的持续时间可高达 400~500 h<sup>[7]</sup>。因此, 近年来有少部分学者对中人氟安在肝癌和胃癌中的疗效进行了研究, 但总体研究数量较少, 且并未取得一致研究结论。

Gyves 等<sup>[8]</sup>于 1984 年就报道采用 5-氟尿嘧啶腹腔内全植入系统持续输注应用于 5 例结肠癌和 1 例胃癌的治疗。詹荣根等<sup>[9]</sup>和王冬芽等<sup>[10]</sup>通过研究得出, 手术联合中人氟安治疗胃癌患者的 1 年和 3 年期存活率均高于单纯胃癌根治术患者, 差异均有统计学意义。说明中人氟安在提高 III 期胃癌长期生存率和降低转移率方面具有显著作用, 其作用机理可能包括: (1) 中人氟安的药物作用时间长, 可有效维持血药浓度; (2) 根治术后 7 d 内残留的癌细胞对化疗的敏感性较高<sup>[11]</sup>, 是化疗较为理想的时期, 但此时患者由于身体状况, 并不能及时接受静脉注射或口服等形式的化疗, 而中人氟安腹腔植入可在此期间即发挥作用, 改善患者预后。本研究结果与上述研究结论接近, 观察组术后 2 年存活率较对照组有所提高, 转移率较对照组有所降低, 但差异尚无统计学意义, 不排除本研究样本量较小的局限, 有待进一步扩大样本量继续观察。中人氟安作为化疗药物, 其腹腔植入是否

会增加患者的不良反应及引起其他并发症,是本研究想探究的一个重要问题。本研究显示,两组总并发症发生率和总不良反应发生率均无统计学差异;观察组术后腹腔引流液较多,观察组的拔管时间和发热率均较对照组有所升高,但差异均无统计学意义。可能的原因是药物导致的局部炎症反应所致的渗出增加,但患者体温均未超过 38.5℃,持续 1~8 d 后消退,并未影响患者的恢复。证实中人氟安的药物安全性较高,中人氟安植入体内后,随着体液逐层渗入药粒,溶解囊内药物,药物以较稳定的速度向外释放<sup>[12]</sup>,从而在保证药物浓度的前提下,降低药物对机体正常恢复的影响。

Ki-67 是一种细胞核增殖标记物,可有效评估肿瘤细胞的增殖活性,与恶性肿瘤的发展和转移等密切相关。本研究发现,两组术后 Ki-67 阳性率均较治疗前降低,但术后组间对比无统计学差异,可能的原因有两点,一是与研究病例数较少有关;二是和中人氟安发挥作用的时间有关,因此还需要大样本进行进一步研究。CEA 和 CA-199 均为肿瘤标志物,可用于恶性肿瘤的疗效和预后评价,研究显示,CEA 和 CA-199 指标对进展期胃癌具有重要意义<sup>[13]</sup>,本研究显示,观察组 CEA 和 CA-199 指标均低于对照组,且具有统计学差异,与 Koderá 等<sup>[14]</sup>研究结果相符。

综上所述,胃癌根治术联合腹腔植入中人氟安治疗Ⅲ期胃癌具有较好的安全性,与单纯胃癌根治术比较,能显著降低患者术后 CA-199、CEA 水平,有提高远期生存率、降低远期转移率的趋势,能否获得有统计学意义的改善,有待扩大样本量进一步研究。

## 参考文献

[1] Kuo HY, Yeh KH. Molecular-targeted therapy for chemotherapy-refractory gastric cancer: a case report and literature review[J]. *Anti-*

*cancer Res*, 2014, 34(7): 3695-3699.

- [2] 秦伟. 进展期胃癌术中植入中人氟安的临床观察[J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(11): 1666-1667, 1671.
- [3] 胡小苗, 肖宝来, HU Xiao-miao, 等. 中人氟安化疗在进展期胃癌患者术中的应用[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(6): 542-543.
- [4] 孟令军, 张晓荣, 杨保金, 等. 氟尿嘧啶植入剂对胃癌治疗效果的 Meta 分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2016, 19(5): 355-361.
- [5] 赵永福, 谷玉雷, 吴阳, 等. 原发性肝癌切除术中腹腔局部植入中人氟安 100 例效果观察[J]. *山东医药*, 2012, 52(19): 79-81.
- [6] 姜杰, 黄锦远. 术中植入缓释氟尿嘧啶对肝癌术后转移复发的影响[J]. *河北医学*, 2012, 18(6): 777-780.
- [7] Hu WQ, Fang M, Zhao HL, et al. Tumor invasion unit in gastric cancer revealed by QDs-based in situ molecular imaging and multi-spectral analysis[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(13): 4125-4132.
- [8] Gyves JW, Ensminger WD, Stetson P, et al. Constant intraperitoneal 5-fluorouracil infusion through a totally implanted system[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1984, 35(1): 83-89.
- [9] 詹荣根, 林普陀, 戴顺姿. 胃癌患者术中植入 5-Fu 缓释剂的安全性及有效性研究[J]. *江西医药*, 2015, 50(9): 898-899.
- [10] 王冬芽, 揭志刚, 李正荣, 等. 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.
- [11] 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.
- [12] 魏波, 卫洪波. 进展期胃癌的外科治疗策略[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(10): 1099-1102.
- [13] Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study[J]. *Gastric Cancer*, 2003, 6(3): 142-145.
- [14] Koderá Y, Yamamura Y, Torii A, et al. The prognostic value of pre-operative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91(1): 49-53.

收稿日期: 2019-01-24 修回日期: 2019-03-02 编辑: 王国品