

· 论 著 ·

# 腹腔镜术中局部使用 5-氟尿嘧啶缓释剂对进展期结直肠癌患者远期生存率的影响

杨东海<sup>1</sup>, 牛文博<sup>2</sup>

1. 河北邢台医专第二附属医院, 河北 邢台 054000; 2. 河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050010

**摘要:** **目的** 探讨术中局部植入 5-氟尿嘧啶(5-Fu)缓释剂对进展期结直肠癌患者远期生存率的影响。**方法** 将 120 例进展期结直肠癌患者按照随机数字表法分为植入组(60 例)和冲洗组(60 例)。所有患者均行腹腔镜手术,冲洗组于手术中给予 5-Fu 注射液冲洗腹腔,植入组于手术关腹前局部植入 5-Fu 缓释剂。对比两组并发症、毒副反应及术后各时点复发率、远处转移率和生存率情况。**结果** 植入组术后并发症发生率和毒副反应发生率分别为 11.7% 和 28.3%,均稍低于冲洗组的 16.7% 和 41.7%,但差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ );植入组术后 6、12、24 个月各时点复发率、远处转移率均稍低于冲洗组,生存率稍高于冲洗组,但差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ );而术后 36 个月时植入组复发率和远处转移率明显低于冲洗组,且生存率明显高于冲洗组,差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。**结论** 对进展期结直肠癌患者腹腔镜术中局部植入 5-Fu 缓释剂可以显著改善远期复发率、远处转移率和生存率,且术后并发症和毒副反应较少。

**关键词:** 腹腔镜手术; 5-氟尿嘧啶缓释剂; 结直肠癌, 进展期; 远期生存率; 并发症; 复发率; 远处转移

**中图分类号:** R 753.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)05-0605-04

## Effect of local use of 5-Fu sustained release agent in laparoscopic surgery on long term survival rate of patients with advanced colorectal cancer

YANG Dong-hai\*, NIU Wen-bo

\* Second Affiliated Hospital of Hebei Medical College, Xingtai, Hebei 054000, China

**Abstract: Objective** To explore the effect of local use of 5-fluorouracil (5-Fu) sustained release agent in laparoscopic surgery on long term survival rate in patients with advanced colorectal cancer. **Methods** A total of 120 patients with advanced colorectal cancer were divided into implantation group (60 cases) and flushing group (60 cases) according to the random number table method. All patients were treated with laparoscopic surgery. As laparoscopic surgery was performed, the 5-Fu injection was used in the operation to wash the abdominal cavity in flushing group, and the 5-Fu sustained release agent was locally implanted before closing abdominal cavity in implantation group. The complications, the toxic and side effects and recurrence rate at each time point, distance metastasis rate and survival rate after operation between two groups were compared. **Results** The incidences of postoperative complications (11.7%) and toxic and side effects (28.3%) in implantation group were slightly lower than those (16.7%, 41.7%) in flushing group, but there were no significant differences between two groups (all  $P > 0.05$ ). The recurrence rates at 6-, 12- and 24-month after operation, distance metastasis rate in implantation group were slightly lower than those in flushing group, and survival rate in implantation group was slightly higher than that in flushing group, but there were all no significant differences (all  $P > 0.05$ ). At 36-month after operation, the recurrence rates, distance metastasis rate in implantation group were significantly lower than those in flushing group, and survival rate in implantation group was significantly higher than that in flushing group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The local implantation of 5-Fu sustained release agent in laparoscopic surgery can significantly improve long term recurrence rate, distance metastasis rate and survival rate and decrease the postoperative complications and the toxic and side effects.

**Key words:** Laparoscopic surgery; 5-fluorouracil sustained release agent; Colorectal cancer, advanced; Long-term survival rate; Complications; Recurrence rate; Distance metastasis

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,世界范围内的发病率和死亡率分别居于恶性肿瘤的第 3 位和第 4 位。据统计,在全球范围内每年约有 120 万人新发生结直肠癌,高达 60 万人死于该病<sup>[1]</sup>。结直肠癌在我国的发病率已位居第 3 位,且由于饮食结构和营养水平呈现出明显的地域差异,城市较农村发病率明显升高<sup>[2]</sup>。5-氟尿嘧啶(5-Fu)缓释剂是结直肠癌患者临床常用的化疗药物,见效快,具有一定的推广和应用价值<sup>[3]</sup>。本文探讨腹腔镜术中局部使用 5-Fu 缓释剂对进展期结直肠癌患者术后并发症、手术效果和远期生存率的影响,以为患者提供更安全有效的治疗方案。

## 1 资料与方法

**1.1 入组标准** (1)纳入标准:①经病理学活检确诊为结直肠癌,且 TNM 分期<sup>[4]</sup>为 T<sub>2</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>、T<sub>3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> 期;②性别不限,年龄 20~70 岁;③术前未接受过化疗或其他抗肿瘤治疗;④接受本研究治疗方案,且签署知情同意书。(2)排除标准:①肿瘤下缘和肛缘距离 <5 cm,或存在手术禁忌证;②合并心、肝、肺、肾等脏器功能异常;③合并其他组织器官恶性肿瘤或严重系统性疾病;④对本研究所用药物已知成分过敏,或不方便接受随访者。

**1.2 病例资料** 在经本院相关医学伦理委员会审批前提下,随机选取本院 2009 年 10 月至 2012 年 10 月收治的 120 例进展期结直肠癌患者,采用随机数字表法分为植入组(60 例)和冲洗组(60 例)。120 例中男 78 例,女 42 例;年龄 42~68(52.9±5.3)岁。肿瘤部位:结肠 75 例,直肠 45 例;TNM 分期:T<sub>2</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> 期 69 例,T<sub>3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> 期 51 例;分化程度:低分化 38 例,中分化 48 例,高分化 34 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义(*P*均>0.05)。见表 1。

**1.3 治疗方法** 所有患者均择期行腹腔镜手术,行常规全身麻醉,参照《普通外科腹腔镜手术操作规范与指南》<sup>[5]</sup>进行结直肠癌根治性切除术。手术过程中需要注意肿瘤近端切除肠管距离肿瘤 10~15 cm,远端应超过 2.5 cm。对淋巴结进行彻底清扫,若患者为直肠癌,应严格遵循 TME 原则对直肠系膜进行

切除。手术切除标本应采用塑料袋套扎后小心取出,避免发生腹腔种植等情况,切除标本需待手术结束后送至病理科进行检查。在手术记录单上应将手术方式、性质、淋巴结清扫范围、切缘距离等具体内容详细注明。冲洗组在手术过程中采用 5-Fu 注射液 1 000 mg 冲洗腹腔,并留置于内部。植入组在关腹前给予 5-Fu 缓释剂 600 mg 进行局部植入,其中于肿瘤剥离表面植入 200 mg,于肠系膜血管根部植入 250 mg,于临近组织器官表面植入 150 mg。

**1.4 观察指标** (1)观察术后并发症:包括切口感染、盆腔积液、腹腔脓肿、吻合口瘘、腹腔出血以及肠梗阻等;(2)观察毒副反应:包括消化道反应、肝功能异常、骨髓抑制以及肾功能异常等;(3)观察术后 6 个月(T<sub>0</sub>)、术后 12 个月(T<sub>1</sub>)、术后 24 个月(T<sub>2</sub>)和术后 36 个月(T<sub>3</sub>)等各时点复发率、远处转移率和生存率。

**1.5 随访方式** 所有患者均于术后进行为期 36 个月的跟踪随访,若患者死亡,则终止随访。

**1.6 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 软件对所得数据进行处理。并发症、毒副反应和各时刻复发率、远处转移率和生存率等均用%形式表示,采用 $\chi^2$ 检验,而无序等级资料采用 *F* 检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。生存率分析图采用 Kaplan-meier 法绘制。

## 2 结果

**2.1 术后并发症比较** 植入组术后并发症发生率为 11.7%,冲洗组为 16.7%,两组术后并发症发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

**2.2 两组毒副反应比较** 植入组毒副反应发生率为 28.3%,冲洗组为 41.7%,两组毒副反应比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

**2.3 两组各时刻复发率、远处转移率和生存率比较** 植入组 T<sub>0-2</sub>时刻复发率、转移率和生存率与冲洗组比较差异均无统计学意义(*P*均>0.05),T<sub>3</sub>时刻植入组复发率、远处转移率较冲洗组显著降低(*P*<0.05),而生存率较冲洗组显著升高(*P*<0.05)。见表 4。两组患者各时点生存率分析见图 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	肿瘤部位(例)		TNM 分期(例)		分化程度(例)		
		男	女		结肠	直肠	T <sub>2</sub> N <sub>0-2</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>3</sub> N <sub>0-2</sub> M <sub>0</sub>	低分化	中分化	高分化
植入组	60	37	23	52.9±5.3	40	20	36	24	18	23	19
冲洗组	60	41	19	52.8±5.3	35	25	33	27	20	25	15
<i>P</i> 值		>0.05		>0.05	>0.05		>0.05		>0.05		

表 2 两组患者术后并发症情况比较 例(%)

组别	例数	切口感染	盆腔积液	腹腔脓肿	吻合口瘘	腹腔出血	肠梗阻	并发症发生率(%)
植入组	60	0(0.0)	2(3.3)	1(1.7)	2(3.3)	0(0.0)	2(3.3)	11.7
冲洗组	60	1(1.7)	1(1.7)	2(3.3)	1(1.7)	2(3.3)	3(5.0)	16.7
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 两组患者毒副反应比较 例(%)

组别	例数	消化道反应	肝功能异常	骨髓抑制	肾功能异常	毒副反应发生率
植入组	60	5(8.3)	4(6.7)	3(5.0)	5(8.3)	17(28.3)
冲洗组	60	7(11.7)	6(10.0)	5(8.3)	7(11.7)	25(41.7)
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 4 两组患者各时刻复发率、远处转移率和生存率比较 例(%)

组别	例数	复发				远处转移				生存			
		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
植入组	60	0(0.0)	1(1.7)	2(3.3)	2(3.3)	0(0.0)	1(1.7)	1(1.7)	2(3.3)	60(100.0)	60(100.0)	59(98.3)	58(96.7)
冲洗组	60	1(1.7)	4(6.7)	8(13.3)	13(21.7)	1(1.7)	3(5.0)	5(8.3)	12(20.0)	59(98.3)	55(91.7)	53(88.3)	49(81.7)
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

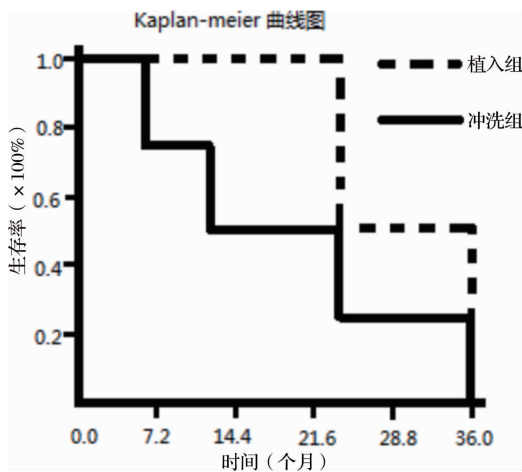


图 1 两组患者各时点生存率分析图

### 3 讨论

进展期结直肠癌约占结直肠癌患者的 80%，好发于 40 岁以上人群，且发病率随着年龄的增长呈现明显增长趋势。腹腔镜根治性切除术是进展期结直肠癌患者常用术式，近期效果明显，可有力阻断疾病发展进程<sup>[6]</sup>。但由于手术过程中难以发现微小转移灶，且肿瘤细胞较易脱落种植，因此肿瘤切除术后患者远期复发率和病灶转移率均比较高，而远期生存率较低<sup>[7]</sup>。有研究表明<sup>[8]</sup>，进展期结直肠癌患者术中残留的微小转移灶或脱落的肿瘤细胞可以在短时间内发生动力学改变，于术后 24 h 内可直接由非增殖状态转变为增殖状态，且分裂繁殖速度逐渐增快，最终导致复发、远处转移，加重病情，甚至危及生命<sup>[9-10]</sup>。因此，在手术中联合采用化疗药物以杀灭残留肿瘤细胞，使得腹腔内组织脏器和药物的接触面积以及药物浓度利用率显著升高，具有较高可行性<sup>[11]</sup>。

5-Fu 缓释剂在机体内可以被催化，形成具有生物学活性的 5-Fu 脱氧核苷酸，通过和脱氧胸苷酸合成酶有机结合，而对脱氧胸苷酸形成脱氧尿苷酸这一 DNA 复制的重要过程起到强烈抑制作用<sup>[12]</sup>。此外，三磷酸 Fu 核苷是该药物的主要代谢产物，能干扰 RNA 和蛋白质的合成，从而对肿瘤细胞的生长增殖起到显著抑制作用。局部植入 5-Fu 缓释剂，主要是利用该药物支撑的微囊，以植入颗粒形式，利用膜层技术，使得药物溶解后向膜外扩散<sup>[13]</sup>，能更好的长期稳定地对药物释放量和浓度进行有效控制。相关研究表明，5-Fu 缓释剂在肿瘤内代谢，血液循环中药物量较少，因而对正常组织损伤较小，毒副反应大多均可耐受，表明在进展期结直肠癌患者腹腔镜肿瘤根治术中局部使用 5-Fu 缓释剂安全可靠，更易被患者接受<sup>[14]</sup>。王志刚等<sup>[15]</sup>研究指出，腹腔镜术中局部使用 5-Fu 缓释剂不仅可以改善结直肠癌患者远期复发率和远处转移率，还可显著降低死亡率。本研究结果中，植入组术后并发症、毒副反应发生率均稍低于冲洗组，且近期内植入组复发率、远处转移率和死亡率均稍优于冲洗组，而植入组远期复发率和远处转移率均远低于后者，且生存率高于后者，和上述研究结果相符。

综上所述，对进展期结直肠癌患者采用腹腔镜术中局部植入 5-Fu 缓释剂治疗方案可以显著改善远期生存率，对降低复发率和远处转移率也具有显著效果。但本研究仍存在不足：(1) 研究持续时间较长，术后抗肿瘤治疗依从性无法保证；(2) 所有患者术后均给予 TP 化疗方案，对远期生存率影响尚不明确；(3) 腹腔镜手术切除范围和远期生存率也存在相关性，本研究难以将此影响因素排除。目前，尽管抗肿

瘤治疗方案多种多样,但成效仍不理想,尤其是术后化疗,较易产生不良反应,多数患者往往被迫中断治疗,期待开拓思路,争取早日发现根治肿瘤的治疗方案,造福大众。

#### 参考文献

- [1] 魏光敏. 草酸铂及羟基喜树碱联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶治疗进展期结直肠癌的比较[J]. 现代预防医学, 2012, 38(12): 3187-3189.
- [2] 潘宏达, 王林, 詹天成, 等. 中低位局部进展期直肠癌术前 30Gy/10f 短程放疗初步探讨[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(1): 14-20.
- [3] 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[J]. 山东医药, 2012, 52(27): 84-85.
- [4] 杨刚. 结直肠癌 TNM 分期第六版介绍[J]. 中华胃肠外科杂志, 2004, 7(6): 482.
- [5] 郑民华. 普通外科腹腔镜手术操作规范与指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [6] 巴一. 2012 年 NCCN 指南结直肠癌新辅助及解救化疗方案变更与解读[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(9): 716-719.
- [7] Petrelli F, Coinu A, Ghilardi M, et al. Efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy + bevacizumab as first-line treatment for advanced colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis of pub-

lished trials[J]. Am J Clin Oncol, 2015, 38(2): 227-233.

- [8] 李娟, 李其龙, 薛峰, 等. 粪便潜血试验和问卷调查在人群结直肠癌筛查中的应用评价[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(5): 385-389.
- [9] 钟育波, 邱磊, 谢沛标, 等. 腹腔镜下结直肠癌根治术中联合腹腔热灌注化疗的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(4): 467-472.
- [10] Neumann H, Nägel A, Buda A. Advanced endoscopic imaging to improve adenoma detection[J]. World J Gastrointest Endosc, 2015, 7(3): 224-229.
- [11] 成光辉, 梁忠平, 曾军. 进展期结直肠癌术后腹腔热灌注化疗联合静脉化疗的临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(5): 1046-1047.
- [12] 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, 25(9): 766-767.
- [13] 田小林, 朱小宝, 庞凌坤, 等. 术中植入氟尿嘧啶缓释剂对进展期结直肠癌患者血清 CEA、CA<sub>199</sub> 的影响[J]. 海南医学, 2010, 21(24): 14-16.
- [14] 韩晓风, 谢德红, 王云雷. 氟尿嘧啶缓释剂在腹腔镜局部进展期结直肠癌手术中应用的临床研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2015, 7(4): 220-222.
- [15] 王志刚, 刘庆华, 金永必, 等. 氟尿嘧啶植入剂在进展期直肠癌综合治疗中的临床观察[J]. 中国当代医药, 2009, 16(20): 28-29.

收稿日期: 2016-02-23 编辑: 王国品

(上接第 604 页)

偏头痛的终身发病率是 71%<sup>[9]</sup>; 德国的头痛专科医生的偏头痛终身发病率是 48.8%, 远远高于普通人群 11% 的发病率<sup>[10]</sup>; 而在亚洲国家, 关于这方面的报道更少, 仅台湾地区有报道, 神经科医生的偏头痛发病率是 27.6%, 高于普通人群(女性: 14.4%, 男性: 4.5%)<sup>[11]</sup>。

因此, 我们认为, 在中国内科医生中开展偏头痛的流行病学调查, 意义将是重大和深远的, 它将填补中国内科医生的头痛发病率、对头痛诊断治疗的认识度等方面的空白。

我们以上的统计数据发现: 这次的被访医生涉及中国 24 个省、直辖市, 117 个城市, 跨越了中国的东、南、西、北、中。被访医生 8 000 多人, 涉及科室包括神经内科、消化内科、急诊内科和中医内科等 15 个内科学科; 医生职称包括初级、中级和高级全部级别; 医生年龄从 20 岁到 74 岁, 工作年限包括所有的时段。以上数据表明, 我们这次的问卷设计合理, 调查涉及面广, 人数众多, 人口学资料全面, 为下一步的各项分析研究提供了良好的基础。

#### 参考文献

- [1] Tepper SJ. A pivotal moment in 50 years of headache history: the first American Migraine Study[J]. Headache, 2008, 48(5): 730-731.

- [2] Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II[J]. Headache, 2001, 41(7): 646-657.
- [3] Stewart WF, Bigal ME, Lipton RB, et al. Lifetime migraine incidence. Results from the American Migraine Prevalence and Prevention study[J]. Headache, 2005, 46(1): 52-61.
- [4] Shaik MM, Hassan NB, Tan HL, et al. Quality of life and migraine disability among female migraine patients in a tertiary hospital in Malaysia[J]. Biomed Res Int, 2015; 523717.
- [5] Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project[J]. Headache Pain, 2010, 11(14): 289-299.
- [6] Rist PM, Schürks M, Buring JE, et al. Migraine, Headache and the risk of Depression: prospective cohort study[J]. Cephalalgia, 2013, 33(12): 1017-1025.
- [7] Evans RW, Lipton RB, Silberstein SD. Migraine in male neurologists[J]. Neurology, 2003, 61(9): 1271-1272.
- [8] Stewart WF, Lipton RB, Celentano DO, et al. Prevalence of migraine headache in the United States: Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors[J]. JAMA, 1992, 267(1): 64-69.
- [9] Gladstone JP, Gladstone R, Dodick D. Headache in neurologists: Prevalence and treatment[J]. Headache, 2004, 44: 502-503.
- [10] Brockmann N, Evers S. Migraine in headache specialists and neurologists[J]. Schmerz, 2008, 22 Suppl 1: 47-50.
- [11] Lu SR, Wang SJ, Fuh JL. The practice pattern of migraine management among neurologists in Taiwan[J]. Cephalalgia, 2006, 26(3): 310-313.

收稿日期: 2016-02-18 编辑: 王国品