

· 论 著 ·

## 氟尿嘧啶缓释剂在老年结肠癌术后疗效的观察

梁 冲, 王跃华, 李增才, 张 斌, 王 轩, 贾绍昌

**[摘要]** 目的 探讨术中植入氟尿嘧啶缓释剂(中人氟安)对结肠癌患者术后复发、转移及生存率的影响。方法 回顾性分析 75 例结肠癌患者进行根治术后,分为观察组(45 例):术中植入中人氟安 0.55~0.60 g;对照组(30 例):仅进行根治术,未进行任何化疗药物植入;两组术后处理相同。结果 观察组的 2 年生存率优于对照组,观察组的局部复发率低于对照组( $P < 0.05$ );两组远处转移率相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 术中植入氟尿嘧啶缓释剂可有效地提高患者生存率,降低术后复发率,且并不增加手术风险及并发症,是一种有效的治疗方法。

**[关键词]** 结肠癌;氟尿嘧啶缓释剂;局部复发;远处转移

中图分类号: R735.3<sup>+</sup>5 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)04-0299-03

### Research on implanting of 5-Fluorouracil sustained-release to prevent local recurrence of colon carcinomas in the old

LIANG Chong, WANG Yue-hua, LI Zeng-cai, ZHANG Bin, WANG Xuan, JIA Shao-chang. Department of Tumor Surgery, 81 Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the influence of partially implementation of 5-fluorouracil sustained-release (Zhong Ren Fu An) for colon carcinoma patients during operation on post recrudescence, metastasis and survival rate. **Methods** 75 colon cancer cases were subjected to PANP and were divided into two groups. The observe group ( $n = 45$ ) was implemented with 0.55 g to 0.60 g of 5-fluorouracil sustained-release during operation, and the control group ( $n = 30$ ) was only treated with PANP swashing with distilled water without any chemotherapeutic treatment. The postoperative treatment of the two groups was the same. The locally recrudescence, metastasis and two years survival rate were retrospectively analyzed. **Results** The observe group showed a obviously increase in 2 years survival rate and a reduce in local recrudescence ( $P < 0.05$ ). NSS was not statistical significant in metastasis ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Implementation of 5-fluorouracil sustained-release during operation is an effective therapeutic method which validly increases survival rate and reduces postoperative recrudescence without any additional operation risk and complication.

**[Key words]** colon carcinoma; 5-fluorouracil sustained-release; local recrudescence; metastasis

结肠癌是常见的消化道肿瘤,全世界每年大约有 100 万新发现病例,同时至少 50 万患者死亡,结肠癌的发病率占西方国家癌症发病率的第 2 位。在我国,结肠癌的发病率有上升趋势,在恶性肿瘤中已排至 4~6 位<sup>[1]</sup>。随着医疗水平的提高,对结肠癌早期诊断水平有了明显的提高,但伴随人民生活水平的提高,以及生活习惯、环境的改变,结肠癌的发病率逐年呈上升趋势,根治性手术仍是迄今结肠癌的

首选治疗方式,但手术治愈的 5 年生存率仍不高,治疗失败的原因主要为肿瘤局部复发及远处转移,为探讨减少结肠癌术后复发或转移的新方法,作者将氟尿嘧啶缓释剂(中人氟安)用于 45 例患者,现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2006 年 8 月至 2007 年 11 月,我科收治患者 75 例,男 40 例,女 35 例,年龄 70~82 岁,平均 75.6 岁。病理类型:高分化 28 例,中-低分化 47 例。升结肠癌 19 例,横结肠癌 5 例,降结肠癌 15 例,乙状结肠癌 36 例;两组病例的 Duke 分期:对照

基金项目:南京军区科技创新资助项目(08Mb055)

作者简介:梁 冲(1984-),男,江苏淮安人,本科,医师,从事腹部肿瘤外科临床工作

作者单位:210002 江苏南京,解放军 81 医院肿瘤外科

组 A 期 4 例, B 期 12 例, C 期 14 例, 观察组 A 期 3 例, B 期 14 例, C 期 28 例; 两组病例术前均有肠镜诊断为结肠癌, 且术前检查及术中探查均未发现肿瘤有肝脏及其他部位转移, 术前临床判断及术中证实患者均可行根治性手术。

**1.2 剂型的选择** 中人氟安采用氟尿嘧啶为原料, 生物组织相容性好的医用高分子聚合物作骨架制成的新型固体缓释植入剂, 即改变了药物的药代动力学特点, 又改变了给药途径。中人氟安植入体内后, 体液逐层深入药粒微囊, 溶解膜内的药物, 在膜内形成高浓度, 在浓度梯度的作用下向膜外扩散, 同时微囊之间的药物可在骨架的控制下产生较快的释放, 形成开始时的冲击浓度, 从而将氟尿嘧啶的毒性控制在最小范围。中人氟安的释放度为: 24 h 释放 20% 左右, 5 d 释放 40%~60%, 15 d 释放 75% 以上。

**1.3 方法** 将 75 例患者随机分为两组, 对照组 30 例, 观察组 45 例。所有病例均行根治性切除术, 观察组在征得家属同意后于手术创面置入中人氟安 0.55~0.60 g, 具体给药方法: 手术结束后, 蒸馏水彻底冲洗腹腔, 尤其是给药创面需冲洗干净, 吸尽腹腔内冲洗液后, 给药创面用纱布擦干, 然后将中人氟安均匀地散布于给药部位, 两植药点间距应大于 4 cm, 药物不易固定的部位, 可用生物蛋白胶或降解纱布固定, 而术中不易暴露但易复发的部位, 可用穿刺针植入中人氟安, 具体给药剂量依次为: 结肠血管根部 250 mg、邻近腹膜 150 mg、肿瘤剥离面 100~150 mg、吻合口周围 50 mg。

**1.4 统计学处理** 所有数据采用 SPSS11.0 统计软件进行分析, 两组间比较采用卡方检验,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

术后 2 周复查血常规, 白细胞计数在正常范围, 两组病例中各发生吻合口瘘 1 例, 经保守治疗 18 d 内均治愈。观察组 2 例出现轻度恶心、呕吐等消化道反应, 两组病例中均无明显化学性腹膜炎、切口裂开感染、腹腔脓肿、肝肾功能障碍及粘连性肠梗阻等并发症; 两组术后共失访 5 例, 观察组 3 例, 对照组 2 例, 其余术后 12 个月、18 个月、24 个月均得到随访, 行 B 超、CT 或 MRI 检查, 各期间局部复发率及生存率优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而远处转移率两组比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 术后两组生存率、复发率及转移率的比较 [例 (%) ]

组别	例数	存活	局部复发	远处转移
观察组	42	38(90.5)	3(7.1)	5(11.9)
对照组	28	20(71.4)	8(28.6)	3(10.7)
$\chi^2$ 值		4.291	5.824	0.000
P 值		0.038	0.016	1.000

## 3 讨论

**3.1 老年结肠癌患者术后生存率低的原因** 结肠癌的发病率逐年升高, 尤其是老年患者, 大部分老年患者术后因各种原因不能耐受常规化疗或放疗, 根治术后 5 年生存率一直较低, 局部复发容易出现在肿瘤剥离面及邻近器官<sup>[2]</sup>, 分析其原因有三: 一是早发现、早诊断、早手术困难; 二是在手术中难以判断有无癌残留和区域性亚临床的微转移, 导致复发或转移, 也是影响生存率的主要原因; 三是传统的周围静脉化疗, 难以达到有效的血药浓度。进展期肠道肿瘤转移途径多为直接浸润、淋巴道转移、血行转移及腹腔内种植。尽管行淋巴清扫根治术, 但仍有高度复发的风险存在, 特别是残余腹腔的游离癌细胞, 微小种植癌灶及术中从切断之淋巴管及肠道流出的癌细胞均可造成局部复发、远处转移及腹膜种植。原发肿瘤病变被切除后, 存在于腹腔内的癌细胞也将发生动力学变化, 脱落细胞或残余的肿瘤细胞分裂增殖速度加快<sup>[3]</sup>。同时这些癌细胞可以经肠系膜上、下静脉到门静脉, 经肝脏滤过而使之停留于肝脏, 引起肝脏转移。因此认为经门静脉血转移到肝脏是肠道肿瘤的主要转移途径, 也是影响结肠癌患者术后生存率的主要原因。

**3.2 氟尿嘧啶传统给药方式的不足之处** 过去 30 年中, 氟尿嘧啶是治疗消化系统恶性肿瘤最有效的药物, 在治疗结肠癌方面, 至今没有一种化疗药物被证明比氟尿嘧啶更有效。传统的全身静脉化疗, 药物不能穿透腹膜而在腹腔内形成足以杀死肿瘤细胞的浓度, 门静脉内的药物浓度也有限<sup>[4]</sup>, 而门静脉血和肝动脉插管化疗又不能兼顾腹腔内复发的防治, 同时全身不良反应明显。近年来研究较多的腹腔内温热化疗, 虽然能在腹腔内、门静脉血和肝脏提供高浓度抗癌药, 对杀灭腹腔内游离癌细胞或微小病灶及提高患者生存率上有一定的疗效, 但其延长手术时间, 术后并发症升高, 除与药物本身相关外, 还可引起腹腔感染发生率增加, 肠粘连, 肠梗阻, 吻合口瘘, 腹胀发生率明显增加。Cunliffe<sup>[5]</sup> 报道: 腹腔内化疗可引起化学性腹膜炎, 导致腹痛, 同

时由于氟尿嘧啶水溶剂在腹腔内作用时间太短,一般仅为 6~8 h,一次给药难以达到满意的疗效,需反复多次给药。

**3.3 影响腹腔内化疗的因素** 腹腔内化疗的疗效除了与药物敏感性外,还取决于药物的浓度和作用持续时间,通常情况下,局部药物浓度增高 1 倍,杀伤效应可以增强 10 倍左右,理论上药物作用时间越长,效果越好。已有研究表明,肿瘤细胞对氟尿嘧啶的敏感性是由局部药物浓度和作用时间决定的<sup>[6]</sup>。Yoshikawa 等<sup>[7]</sup>实验证实:当氟尿嘧啶浓度低时抑制大肠癌细胞 G2-M 期,72 h 后出现细胞非凋亡性死亡,当氟尿嘧啶浓度高时始终使癌细胞 G1-S 期受到抑制,24 h 后即出现癌细胞凋亡性死亡;姜福全<sup>[8]</sup>研究表明氟尿嘧啶腹腔内缓释化疗明显延长了门静脉血液中有效浓度的持续时间,增大了浓度曲线中的曲线下面积。表明腹腔内缓释化疗还具有提高门静脉血液的化疗药物作用时间,从而减少肝脏转移的发生概率。

**3.4 氟尿嘧啶缓释剂腹腔内给药的优势** 本研究应用氟尿嘧啶缓释植入剂,由药物与具有缓释作用的医用辅料制成,缓慢、恒速、持续、稳定地释放,在瘤床及周围毗邻组织形成较高的有效抑瘤浓度,已在临床取得良好的疗效<sup>[9]</sup>。它具有腹腔内直接高浓度作用、提高门静脉血液和肝脏组织中化疗药物浓度的作用,同时还具有以下优势:①长效作用,中人氟安中氟尿嘧啶药物成分在肿瘤部位缓慢释放可达 15 d 以上,明显延长药物腹腔内、门静脉血液中作用时间<sup>[10]</sup>;②提高淋巴结及局部药物浓度、延长作用时间<sup>[10]</sup>;③对癌细胞胸苷磷酸化酶(TP)表达、二氢嘧啶脱氢酶(DPD)表达均无显著影响,从而无减弱氟尿嘧啶抑制 DNA 合成作用及加快氟尿嘧啶分解代谢的作用;④缓控释作用,由于辅料的阻滞,药物释放可呈零级或一级释放,能在靶点病灶的区域药物浓度达到最大,而总给药量限制到最小,所以几乎无全身毒副作用。本研究表示,和对照组相比,观察组无明显免疫、骨髓抑制及手术并发症的发生,术后复发率明显低于对照组,但肝脏等其他脏器转移率无明显统计学差异,因此通过本研究,经根治术加缓

释化疗药物局部给药进行化疗,可有效地提高局部药物浓度,延长作用时间,降低术后复发率,提高患者生存率,且并不增加手术风险及并发症,与文献相符<sup>[11]</sup>,虽然远处转移率在本研究中未达到预期效果,可能与样本数量及随访时间有关,有待进行多中心、大标本及长期随访才能做出更准确的评价。

#### 【参考文献】

- [1] Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents; defining to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14):2137-2150.
- [2] Kim MS, Choi C, Yoo S, et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with pelvic recurrence from rectal carcinoma [J]. *Jpn Clin Oncol*, 2008, 38(10):695-700.
- [3] 梁君林, 万德森, 潘志忠, 等. 结直肠癌根治术后复发转移的多因素分析[J]. *癌症*, 2004, 23(5):564-567.
- [4] 倪俊. 大肠癌的二次探查术[J]. *国外医学外科学分册*, 1996, 23(2):81-83.
- [5] Cunliffe WJ. Gastrointestinal malignancy: rationale for adjuvant therapy using early postoperative intraperitoneal chemotherapy[J]. *Br J Surg*, 1989, 76(10):1082-1088.
- [6] Smith JP, Kanekal S, Patawaran MB, et al. Drug retention and distribution after intratumoral chemotherapy with fluorouracil/epinephrine injectable gel in human pancreatic cancer xenografts [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 44(4):267-274.
- [7] Yoshikawa R, Kusunoki M, Yanagi H, et al. Dual antitumor effects of 5-Fluorouracil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells: a novel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(3):1029.
- [8] 姜福全. 5-氟尿嘧啶腹腔内缓释化疗的实验研究[D]. 上海:第二军医大学医学博士学位论文, 2006.
- [9] 孟强, 孟荣贵, 崔龙. 结直肠癌淋巴结转移状态对淋巴化疗和区域缓释化疗药物聚集浓度的影响[J]. *消化外科*, 2006, 5(5):308-310.
- [10] Punt CJ. New options and old dilemmas in the treatment of patients with advanced colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(10):1453-1459.
- [11] 刘华顶, 王世亮, 武四化, 等. 术中植入缓释氟尿嘧啶治疗大肠癌临床研究[J]. *腹部外科*, 2007, 18(3):175-176.

(收稿日期: 2010-03-08; 修回日期: 2010-05-04)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)