术中局部化疗对大肠癌患者预后影响的临床观察

王来奎 李 桢 曾和平 汤 炅 刘海龙

（上海市杨浦区中心医院 普通外科 上海 200090）

摘要 目的：观察术中局部化疗对大肠癌患者的预后影响，探讨提高大肠癌患者临床疗效的辅助治疗方法。方法：选择 Duck B 期和 Duck C 期患者 76 例，根据自愿的原则均分为常规手术组和术中化疗组，常规手术组采取常规手术治疗，术中化疗组在常规手术过程中给予局部化疗治疗，比较两组患者术后第 7d 血常规、肝肾功能及两组患者术后并发症，并随访两组患者术后 12 个月和 24 个月局部复发情况。结果：两组患者在术后血常规、肝肾功能及术后并发症方面比较，差异无统计学意义(P＞0.05)；术后 12 个月和 24 个月局部复发病例比较，差异具有统计学意义(P＜0.05)，术中化疗组显著少于常规手术组。结论：在 Duck B 期和 Duck C 期大肠癌患者外科手术治疗过程中，应积极采取术中化疗的治疗措施。

关键词：大肠癌；局部化疗；辅助治疗；预后影响

中图分类号：R735.3 文献标识码：A 文献编号：1673-6273（2011）21-4163-03

The Clinical Prognosis Observation of Intraoperative Local Chemotherapy on the Patients with Colorectal Cancer

WANG Lai-kui, LI Zhen, ZENG He-ping, TANG Jiong, LIU Hai-long

(Shanghaishiyangpuquzhongxinyiyuan, shanghai, China 200090)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical prognosis of intraoperative local chemotherapy on the patients with colorectal cancer and research the adjuvant therapy to improve the clinical effect of the patients with colorectal cancer. Methods: Choose the patients in the Duck B period and Duck C period,according to the principle of voluntary, they were divided into the conventional surgery group and intraoperative chemotherapy group, then compare the routine blood test, liver and kidney function and postoperative complications,and compare the local recurrence patients after 12 months and 24 months. Results: There was no significant (P＞0.05) in the routine blood test,liver and kidney function and postoperative complications; There has a significant statistical difference (P＜0.05) in the local recurrence patients after 12 months and 24 months,the intraoperative chemotherapy group was significantly less than the conventional surgery group. Conclusion: We should take the measures of intraoperative chemotherapy during treating the colorectal cancer patients with the Duck B period and Duck C period.

Key words: Colorectal cancer; Local chemotherapy; Adjuvant therapy; Prognosis

Chinese Library Classification: R735.3 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)21-4163-03

前言

大肠癌是最常见的消化道肿瘤之一，据 Parkin 报道，发病率次于肺癌、胃癌和乳腺癌，居第 4 位，全球的大肠癌发病率仍以每年 2%的速度递增[1]。大肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一，在我国恶性肿瘤发病率第三位，其发病率和死亡率均位列恶性肿瘤的前列，且其发病率呈逐年上升的趋势[2-3]。虽然外科治疗大肠癌的方法有了很大进步，但根治性手术后仍有相当一部分患者出现复发，严重影响了术后生存率[4]。Seya 等认为[5]，手术过程中应用化疗药物可以直接杀伤癌细胞，减少微转移，对降低大肠癌患者术后复发率和死亡率具有重要意义。作者观察了在术中置入氟尿嘧啶植入剂对大肠癌患者预后的影响，旨在探讨提高大肠癌患者临床疗效的辅助治疗方法，现报告如下。

作者简介：王来奎（1971-），男，主治医师，硕士研究生，研究方向：胃肠及肝胆肿瘤方面，电话：13122604018，

E-mail:wanglaikui0607@tom.com

（收稿日期：2011-06-06 接受日期：2011-06-30）

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2008 年 1 月～2009 年 3 月期间，在我院外科治疗的 Duck B 期和 Duck C 期大肠癌患者 76 例，上述患者均经术前肠镜及术后病理诊断证实为腺癌或粘液腺癌；术前均未采取化疗或免疫治疗措施；预计存活时间＞24 个月；无肿瘤广泛转移或伴有免疫系统疾病；心肺肾等器官正常，能够耐受手术及化疗。根据自愿的原则均分为常规手术组和术中化疗组，常规手术组 38 例，其中男 22 例，女 16 例，年龄 41～68 岁，平均年龄 55.3± 6.2 岁，Duck B 期 29 例，Duck C 期 9 例，结肠癌 27 例，直肠癌 11 例；术中化疗组 38 例，其中男 20 例，女 18 例，年龄 43～70 岁，平均年龄 56.7± 6.8 岁，Duck B 期 26 例，Duck C 期 12 例，结肠癌 25 例，直肠癌 13 例。两组患者在年龄结构、性别组成、临床分期组成、肿瘤发生部位构成、患者一般状况等方面比较，差异均无统计学意义(P＞0.05)，病例资料具有可比性。

1.2 治疗方法

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

两组患者均加强各项术前准备，术后给予抗感染治疗和营养支持，并维持电解质及酸碱平衡，加强围手术期的各项专科护理。常规手术组患者采取常规手术治疗，术中化疗组患者在手术结束关腹前，在肿瘤瘤床、病灶区域、相应的肠系膜血管根部及淋巴回流区域，置入氟尿嘧啶植入剂，置入后喷洒生物蛋白胶固定。置入氟尿嘧啶植入剂总剂量为 600mg，置入时应距吻合口＞4cm 的范围。两组患者术后待恢复后，均按照《NCCN 肿瘤学临床实践指南》进行化疗治疗。

1.3 观察内容

观察并记录两组患者术后第 7d 血常规、肝肾功能，包括：白细胞计数、中性粒细胞计数、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)和血肌酐(SCr)；观察并记录两组患者术后并发症，包括:不完全性肠梗阻、化学性腹膜炎、吻合口瘘和切口感染；同时随访并记录两组患者术后 12 个月和 24 个月局部复发情况。

1.4 统计学方法

两组患者所得计量数据采用 $\bar{X}\pm S$ 表示，计数数据采用百分率表示，使用 spss16.0 软件行 t 检验和 x^2 检验，以 P＜0.05 计为差异具有统计学意义。

2 结果及分析

2.1 两组患者术后第 7d 血常规和肝肾功能比较

术后第 7d，术中化疗组患者白细胞计数、中性粒细胞计数、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血尿素氮和血肌酐均值略低于常规手术组患者，但两组患者上述指标统计学比较，均 P＞0.05，差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者术后第 7d 血常规和肝肾功能比较($\bar{X}\pm S$)

Table 1 Comparison of the routine blood test,liver and kidney function after seven days

Groups	The number of cases	Routine blood test		Liver function		Kidney function	
		WBC(109/L)	Neutrophils (10^9/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(μmol/L)	SCr(μmol/L)
Conventional surgery group	38	9.06± 1.03	7.81± 0.87	41.56± 18.33	50.31± 19.76	68.53± 5.29	3.46± 0.52
Intraoperative Chemotherapy group	38	8.75± 0.97	7.04± 0.73	39.2± 17.81	48.46± 19.21	67.49± 4.96	3.29± 0.47
t value		0.503	0.496	0.511	0.483	0.372	0.384
P		P＞0.05	P＞0.05	P＞0.05	P＞0.05	P＞0.05	P＞0.05

2.2 两组患者术后并发症比较

术中化疗组患者术后不完全性肠梗阻、化学性腹膜炎、吻合口瘘和切口感染的发生例数略高于常规手术组患者，但两组患者上述并发症发生例数比较，均 P＞0.05，差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者术后并发症比较(n,%)

Table 2 Comparison of the postoperative complications

Groups	The number of cases	Incomplete intestinal obstruction	Chemical peritonitis	Anastomotic leakage	Wound infection
Conventional surgery group	38	2(5.3%)	0(0.0%)	1(2.6%)	4(10.5%)
Intraoperative chemotherapy group	38	3(7.9%)	2(5.3%)	3(7.9%)	6(15.8%)
x^2 value		0.214	2.054	1.056	0.461
P		P＞0.05	P＞0.05	P＞0.05	P＞0.05

2.3 两组患者术后 12 个月和 24 个月局部复发情况比较

术后随访两组患者术后 12 个月和 24 个月局部复发情况，术中化疗组患者局部复发例数显著少于常规手术组患者，组间比较 P＜0.05，差异具有统计学意义。见表 3。

表 3 两组患者术后 12 个月和 24 个月局部复发情况比较(n,%)

Table 3 Comparison of the number of recurrence cases after 12 and 24 months

Groups	The number of cases	The number of recurrence cases after 12 months	The number of recurrence cases after 24 months
Conventional surgery group	38	6(15.8%)	10(26.3%)
Intraoperative chemotherapy group	38	1(2.6%)	3(7.9%)
x^2 value		3.934	4.547
P		P＜0.05	P＜0.05

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

大肠癌起病隐匿，发现时大多已经是进展期，手术后容易发生腹腔和肝脏转移，严重影响疾病的预后。虽然大肠癌的诊断与外科治疗水平已取得了长足的进步，但总体的 5 年生存率仍无明显提高，维持在 50%～65%，主要原因是局部复发和肝转移[6]。大肠癌患者术中癌细胞的种植及微小转移灶的残留是造成肿瘤局部复发的重要原因，临床相关研究显示，术后结肠癌的局部复发率为 3.1%～25.6%，直肠癌的局部复发率为 4%～40%[7-8]。骆成玉等报道[9]，大肠癌 Duck B 期和 Duck C 期患者易发生门静脉的微转移灶，提示对此类病人进行辅助治疗的必要性。

大肠癌术后因以下原因易出现局部复发或远处转移:(1)患者术前腹腔内已有游离的癌组织存在;(2) 因手术操作原因，造成癌组织脱落于腹腔内;(3)因手术原因，造成患者免疫功能低下，利于癌组织的种植与生长[10]。因此，对大肠癌患者手术治疗的同时，应积极行化疗治疗。最佳给药时间、选择有效的药物和最佳给药途径决定化疗疗效的关键，由于术后病人免疫功能处于抑制状态，肿瘤细胞易进入增值状态，往往肿瘤细胞对化疗药物敏感，因此术中及时化疗是控制肿瘤细胞转移最佳时机[11]。氟尿嘧啶可以抑制嘧啶核苷酸限速酶 - 胸苷酸合成酶的活性，全身化疗是最常用的给药方式，但全身化疗到达局部的药物浓度较低，85%被肝脏代谢， 其余 15%中的部分从肾脏以原型排出体外，只有一小部分被组织吸收利用。连续应用全身化疗可以出现很多副反应，如:骨髓抑制白细胞减少等，限制了使用剂量和周期[12]。缓释氟尿嘧啶植入剂应用高分子骨架及膜层技术来控释药物， 在 24h 内可以使治疗区域组织的药物浓度达到 0.5～30μg/g，维持时间 360h 以上，其作用时间可覆盖绝大多数增殖期的细胞，解决了 5-FU 注射液腹腔化疗和全身化疗存在的局部有效药物浓度与维持时间不足的问题，从而提高疗效[13]。刘华顶等[14]临床研究发现置入氟尿嘧啶植入剂后，不仅局部区域能保持长时间的高药物浓度， 外周血中也能保持较长时间，从而达到防止和治疗远处转移的目的。Sethna 等[15]通过临床研究发现，术中腹腔化疗的方式，并不会影响吻合口的愈合，亦不增加患者术后并发症的发生。

作者通过临床疗效观察发现，在 Duck B 期和 Duck C 期大肠癌患者外科手术关腹前，在肿瘤瘤床、病灶区域、相应的肠系膜血管根部及淋巴回流区域置入氟尿嘧啶植入剂，可显著减少患者术后的复发率，与常规外科手术患者相比，术后 12 个月和 24 个月局部复发例数比较，差异均具有统计学意义(P＜0.05)；且术中化疗组患者术后血常规、肝肾功能及术后并发症无显著改变，与常规外科手术患者在上述方面比较，差异均无统计学意义(P＞0.05)。因此，在 Duck B 期和 Duck C 期大肠癌患者外科手术治疗过程中，应积极采取术中化疗治疗方法，可显著减少患者术后复发率，且对患者术后血常规、肝肾功能及术后并发症无显著影响。

参 考 文 献(References)

[1] 万德森.结直肠癌根治术中化疗的研究概况[J].癌症,2000,19(12):1068-1071
Wan De-chao. Resection of colorectal cancer in chemotherapy research[J].Chinese Journal of Cancer,2000,19(12):1068-1071

[2] 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
Wang Zhi-gang,Liu Qing-hua,Jin Yong-bi,et al.The clinical observation of FU implant in the comprehensive treatment of advanced colorectal cancer[J].China Modern Medicine,2009,16(20):28-29

[3] 吕伟, 张超. 大肠癌基因治疗的现状和进展 [J]. 中国癌症杂志,2004,14:482-485
Lv-wei,Zhang-chao.Present status and advances in gene therapy for colorectal cancer[J].China Oncology, 2004,14:482-485

[4] 雷静,青晓,杨顺蓉,等.大肠癌化疗进展[J].肿瘤研究与临床,2005,17:427-430
Lei-jin, Qing-xiao, Yang Shun-rong, et al. Colorectal Cancer Chemotherapy[J]. Cancer Research and Clinic, 2005,17:427-430

[5] Seya T,Tanaka N,Shinji S,et al.Lumican expression in advanced colorectal cancer with nodal metastasis correlates with poor prognosis[J]. Oncol Rep,2006,16:1225-1230

[6] 李世拥,于波.结直肠癌局部复发的外科治疗[J].中华胃肠外科杂志,2006,9(3):199-200
Li Shi-yong,Yu-bo.Local recurrence of colorectal cancer surgery[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery,2006,9(3):199-200

[7] Harris GJ,Church JM,Senagore AJ,et a1.Factors affecting local recur-rence of colonic adenocarcinoma [J].Dis Colon Rectum, 2002,45:1029-1034

[8] Radice E. Dazois RR.Local recurrent rectal cncer[J].Dig Surg,2001,18:355-362

[9] 骆成玉,李世拥.大肠癌患者门静脉血癌细胞的检测及临床意义[J].中华外科杂志,1999,37(4):214-215
Luo Cheng-yu,Li Shi-yong.The detection and its clinical significance of cancer cells in portal vein blood of patients with colorectal carcinoma[J].Chiese Journal of Surgery,1999,37(4):214-215

[10] 赵海波,李胜范.大肠癌根治术后静脉化疗联合腹腔化疗疗效分析[J].当代医学,2009,15(1):80-81
Zhao Hai-bo,Li Shen-fan.Intravenous chemotherapy after curative resection of colorectal cancer combined analysis of intraperitoneal chemotherapy[J].Contemporary Medicine,2009,15(1):80-81

[11] 康德新,张磊,梁春林,等.缓释氟尿嘧啶植入剂在晚期结肠癌中的临床观察[J].中外医疗,2010,2(6):20-21
Kang De-xin,Zhang-lei,Liang Chun-lin,et al.The clinical observation of sustained-release implant fluorouracil in advanced colorectal cancer[J].China Foreign Medical Treatment,2010,2(6):20-21

[12] Latosinsky S,Turner D.Local recurrence after rectal cancer treatment in Manitoba[J].Can J Surg,2009,52(1):45-50

[13] 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
Ren Tong-wei,Wang Run-zhi,Zhang-min,et al.Safety of Sustained-release Fluorouracil Implantation in the Treatment for Gastrointestinal Cancer[J].Journal of Oncology,2007,13(4):309-310

[14] 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,2005,18(3):175-176
Liu Hua-ding,Wang Shi-liang,Wu Si-hua,et al.Clinical study of chemotherapy on colorectal cancer patients with Fluorouracil Sustained Release during operation [J].Journal of Abdominal Surgery, 2005,18(3):175-176

[15] Sethna KS , Sugarbaker PH. New prospect s for the control of peritoneal surface dissemination of gastric cancer using perioperative int raperitoneal chemotherapy[J]. Cancer Therapy,2004,2(13):79-84

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net