

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.018

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200827.1023.014.html\(2020-08-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200827.1023.014.html(2020-08-27))

氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗对结直肠癌腹膜转移患者的疗效研究^{*}

周心奇,徐 锋,张启民
(广东省惠州市惠阳三和医院普外科 516211)

[摘要] **目的** 探讨氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗对结直肠癌腹膜转移患者的疗效。**方法** 选取 2018 年 3—9 月该院收治的 40 例结直肠癌并腹膜转移患者为研究对象,分为对照组($n=20$)与观察组($n=20$),对照组采取顺铂腹腔热灌注化疗,分别于术后第 1、2、3 天将 60 mg 顺铂加入 3 000 mL 生理盐水经腹腔热灌注治疗系统加热至 42~45 ℃;观察组采取氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗,分别于术后第 1、2、3 天将顺铂 60 mg +1 g 氟尿嘧啶加入 3 000 mL 生理盐水经腹腔热灌注治疗系统加热至 42~45 ℃。比较两组术后 1 个月血清肿瘤标记物癌胚抗原(CEA)、糖抗原-199(CA-199)、糖抗原-125(CA-125)水平,记录化疗相关不良反应发生情况;比较两组术后 1 年生活质量及死亡情况。**结果** 术后 1 个月,观察组血清 CEA[(1.44±0.21)ng/mL *vs.* (1.87±0.29)ng/mL],CA-199[(6.32±1.05)U/mL *vs.* (8.60±1.42)U/mL]、CA-125[(6.71±1.29)U/mL *vs.* (9.12±1.56)U/mL]水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组化疗相关不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 1 年,观察组癌症患者生命质量核心量表(EORTC QLQ-C30)评分高于对照组($P<0.05$),病死率低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗安全、有效。

[关键词] 结直肠肿瘤;腹膜;肿瘤转移;化学疗法;肿瘤,局部灌注;氟尿嘧啶;顺铂
[中图法分类号] R753.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4120-04

Study on effect of fluorouracil combined with cisplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer peritoneal metastasis^{*}

ZHOU Xinqi,XU Feng,ZHANG Qimin

(Department of General Surgery,Huiyang Sanhe Hospital,Huizhou,Guangdong 516211,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of fluorouracil combined with cisplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the patients with colorectal cancer peritoneal metastasis. **Methods** Forty patients with colorectal cancer peritoneal metastasis admitted to this hospital from March to September 2018 were selected divided into the control group($n=20$) and observation group($n=20$). The control group adopted the cisplatin intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy,60 mg cisplatin was added into 3 000 mL normal saline on postoperative 1,2,3 d and heated to 42—45 ℃ by intraperitoneal hyperthermic perfusion treatment system. The observation group was treated with fluorouracil combined with cisplatin intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy,cisplatin 60 mg and 1 g fluorouracil were added into 3000 mL normal saline and heated to 42—45 ℃ by intraperitoneal heat perfusion system on postoperative 1,2,3 d respectively. The levels of carcinoembryonic antigen (CEA),carbohydrate antigen 199 (CA-199) and carbohydrate antigen 125 (CA-125) in postoperative 1 month were compared between the two groups,and the occurrence situation of chemotherapy related adverse reactions was recorded;the quality of life and death in postoperative 1 year. **Results** In postoperative 1 month,the CEA,CA-199 and CA-125 levels in the observation group were lower than those in the control group,and the differences were statistically significant[(1.44±0.21)ng/mL *vs.* (1.87±0.29)ng/mL,(6.32±1.05)U/mL *vs.* (8.60±1.42)U/mL,(6.71±1.29)U/mL *vs.* (9.12±1.56)U/mL, $P<0.05$]. There was no statistically significant difference in the incidence rate of chemotherapy related

^{*} 基金项目:广东省惠州市科技计划项目(190410164572453)。 作者简介:周心奇(1979—),副主任医师,本科,主要从事普外科疾病研究。

adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). In postoperative 1 year, the EORTC QLQ-C30 score of the cancer patients in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$), while the mortality rate was lower than that in the control group, but the difference had no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** Fluorouracil combined with cisplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is safe and effective.

[Key words] colorectal neoplasms; peritoneum; neoplasm metastasis; chemotherapy, neoplasm; regional perfusion; fluorouracil; cisplatin

腹膜转移是结直肠癌患者第二常见的转移类型^[1]。细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗是指在肿瘤切除后,抗癌药物在 42~43 °C 直接渗透到肿瘤细胞中,从而根除微观残留肿瘤,是结直肠癌并腹膜转移患者常用治疗方法^[2]。研究表明,结直肠癌腹膜转移患者采用细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗后的中位生存时间高于标准全身化疗^[3]。国内常用的腹腔热灌注药物主要为顺铂、奥沙利铂、多西他赛等单药方案,近年来,联合方案进行腹腔热灌注国内已开展,文献报道氟尿嘧啶联合顺铂方案在胃癌、恶性腹腔积液患者的治疗中均取得了较好的临床效果,但在结直肠癌中尚未见报道^[4]。今年本院普外科改进了传统单一的药物治疗方案,采用氟尿嘧啶联合顺铂方案进行腹腔热灌注治疗,通过分析结直肠癌腹膜转移患者腹腔热灌注后单药对比联合用药的差异,改善了腹腔热灌注化疗对患者肿瘤负荷,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3—9 月本院收治的 40 例结直肠癌并腹膜转移患者为研究对象,其中男 25 例,女 15 例,年龄 38~70 岁,平均(60.01±12.14)岁。纳入标准:(1)符合结直肠癌并腹膜转移诊断标准^[5],未合并其他转移;(2)未接受过任何治疗;(3)术前病理学穿刺及影像学检查证实 TNM 分期 II~IV 期。排除标准:(1)肠梗阻;(2)心、肝、肾功能不全;(3)严重精神类疾病;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)不符合手术及麻醉指征。采用随机数字法,将 40 例结直肠癌并腹膜转移患者分为顺铂腹腔热灌注化疗组(对照组, $n=20$)及氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗组(观察组, $n=20$)。对照组中男 12 例、女 8 例,年龄 40~70 岁,平均(60.15±12.33)岁;观察组中男 13 例、女 7 例,年龄 38~70 岁,平均(59.80±12.54)岁。两组性别、年龄等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,患者自愿参加试验并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

两组术前均通过组织活检、腹水游离癌细胞、肿瘤标志物检查等明确诊断,经影像学检查[CT、磁共振(MRI)、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)或核素扫描]明确肿瘤原发灶可行根治性或肿瘤细胞减

灭术,且患者可耐受持续循环腹腔热灌注化疗治疗。两组均在全身麻醉下行剖腹探查术,取正中切口,从剑突下至耻骨联合,开腹后从膈面腹膜到盆腔腹膜探查肿瘤侵犯程度及腹膜转移范围,记录原发瘤和(或)腹膜转移的大小、部位,术中予以腹膜种植瘤指数(peritoneal implant index, PCI)评分进行评估,对于可以完全缩瘤患者行根治性切除;无法完全缩瘤者,行最大程度肿瘤细胞减灭术。术后,对照组采取顺铂腹腔热灌注化疗,分别于术后第 1、2、3 天将 60 mg 顺铂(云南个旧生物药业有限公司, H53021740)加入 3 000 mL 生理盐水经腹腔热灌注治疗系统加热至 42~45 °C,开始灌注,灌注速度 100 mL/min,使腹腔内化疗药液温度保持在(43.0±0.5)°C,腹腔热灌注化疗持续 60 min,最后用 2 000~3 000 mL 生理盐水清洗腹腔完成治疗。观察组采用氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗,分别于术后第 1、2、3 天将顺铂 60 mg + 1 g 氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司, H31020593)加入 3 000 mL 生理盐水经腹腔热灌注治疗系统加热至 42~45 °C,腹腔热灌注治疗方式同对照组。

1.2.2 观察指标

(1)治疗前基线资料:性别、年龄、体重、肿瘤部位及 PCI 评分。(2)手术相关指标:手术时间、术中出血量、手术切口长度及淋巴结获取数及住院时间。(3)肿瘤标记物:分别于术前、术后 1 个月,采用 ELISA 测定两组血清肿瘤标记物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖抗原-199(carbohydrate antigen-199, CA-199)、糖抗原-125(carbohydrate antigen-125, CA-125)水平。(4)术后 1 周内化疗相关不良反应发生情况,主要包括胃肠道反应、骨髓抑制、腹痛/腹胀、肝功能损伤等。(5)术后 1 年,采用癌症患者生活质量核心量表(EORTC QLQ-C30)评估生活质量,分数越高表示生活质量越好。(6)通过为期 1 年的随访,记录死亡情况,随访截止日期为 2019 年 9 月 30 日。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前基线资料比较

两组性别、年龄、体重、肿瘤部位及 PCI 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前基线资料比较($n=20$)				
项目	对照组	观察组	χ^2/t	P
男/女(n/n)	12/8	13/7	0.107	0.744
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	60.15 $\pm$ 12.33	59.80 $\pm$ 12.54	0.089	0.930
肿瘤部位[$n(\%)$]			0.100	0.752
结肠	10(50.00)	9(45.00)		
直肠	10(50.00)	11(55.00)		
PCI 评分($\bar{x}\pm s$,分)	18.21 $\pm$ 4.66	18.15 $\pm$ 5.03	0.039	0.969

2.2 两组手术相关指标比较

两组手术时间、术中出血量、手术切口长度、淋巴结获取数、住院时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组手术相关指标比较($n=20,\bar{x}\pm s$)				
项目	对照组	观察组	t	P
手术时间(min)	138.64 $\pm$ 36.71	140.15 $\pm$ 33.09	0.137	0.892
术中出血量(mL)	116.78 $\pm$ 20.30	113.27 $\pm$ 22.14	0.523	0.604
手术切口长度(cm)	4.68 $\pm$ 0.76	4.62 $\pm$ 0.81	0.242	0.810
淋巴结获取数(枚)	16.50 $\pm$ 2.50	16.00 $\pm$ 3.00	0.573	0.570
住院时间(d)	8.38 $\pm$ 1.25	8.23 $\pm$ 1.30	0.372	0.712

2.3 两组治疗前后 CEA、CA-199、CA-125 水平比较
治疗前,两组 CEA、CA-199、CA-125 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 个月后,两组 CEA、CA-199、CA-125 均低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后 CEA、CA-199、CA-125 水平比较($n=20,\bar{x}\pm s$)				
项目	对照组	观察组	t	P
CEA(ng/mL)				
治疗前	3.16 $\pm$ 0.43	3.18 $\pm$ 0.39	0.154	0.878
治疗 1 个月后	1.87 $\pm$ 0.29 ^a	1.44 $\pm$ 0.21 ^a	5.371	0.000
CA-199(U/mL)				
治疗前	13.75 $\pm$ 1.80	13.66 $\pm$ 1.63	0.166	0.869
治疗 1 个月后	8.60 $\pm$ 1.42 ^a	6.32 $\pm$ 1.05 ^a	5.774	0.000
CA-125(U/mL)				
治疗前	15.98 $\pm$ 2.01	16.04 $\pm$ 2.12	0.920	0.927
治疗 1 个月后	9.12 $\pm$ 1.56 ^a	6.71 $\pm$ 1.29 ^a	5.324	0.000

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组化疗相关不良反应发生情况比较

两组胃肠道反应、骨髓抑制、腹痛/腹胀、肝功能损伤等化疗相关不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组化疗相关不良反应发生情况比较[$n=20,n(\%)$]				
项目	对照组	观察组	χ^2	P
胃肠道反应	4(20.00)	3(15.00)	0.173	0.667
骨髓抑制	3(15.00)	2(10.00)	0.229	0.633
腹痛/腹胀	8(40.00)	6(30.00)	0.440	0.507
肝功能损伤	3(15.00)	2(10.00)	0.229	0.633

2.5 两组术后 1 年 EORTC QLQ-C30 评分比较
观察组整体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能及总生存质量评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组术后 1 年 EORTC QLQ-C30 评分比较($n=20,\bar{x}\pm s$,分)				
项目	对照组	观察组	t	P
整体功能	58.38 $\pm$ 3.44	63.77 $\pm$ 3.86	4.662	0.000
角色功能	63.44 $\pm$ 3.96	69.15 $\pm$ 4.17	4.440	0.000
情绪功能	65.18 $\pm$ 3.80	76.37 $\pm$ 4.11	8.940	0.000
认知功能	70.42 $\pm$ 3.70	75.33 $\pm$ 4.09	3.981	0.000
社会功能	68.49 $\pm$ 3.44	80.20 $\pm$ 4.12	9.757	0.000
总生存质量	58.46 $\pm$ 3.10	65.17 $\pm$ 3.29	6.638	0.000

2.6 两组术后 1 年病死率比较
术后 1 年,观察组病死率[5.00%(1/20)]低于对照组[10.00%(2/20)],但差异无统计学意义($\chi^2=0.360,P=0.548$)。

3 讨论

腹膜转移是仅次于肝转移的第二常见的结直肠癌转移病灶^[1],其发生率约 40%^[6]。研究表明,在腹膜表面受累的情况下,由于化疗药物在腹腔的渗透性不足,治疗效果受限^[7]。近年来,细胞减灭术和腹腔热灌注化疗不断发展,其应用范围从低级别的阑尾恶性肿瘤、原发性腹膜肿瘤逐渐扩展到卵巢癌、结直肠癌腹膜转移患者^[8-9],由于肿瘤组织细胞与正常组织细胞具温度耐受性不同,正常细胞可耐受 45℃ 高温,而肿瘤细胞在 40~43℃ 即可死亡,故而腹腔热灌注的基本原理是直接将药物注射到腹腔中,腹腔热灌注的加温可破坏细胞膜的稳定状态,使细胞的通透性增加,亲水性化疗药物分子量大,可渗透到腹膜,但血浆清除缓慢,腹腔内的高药物浓度降低了全身循环,实现了将较高浓度的细胞毒性剂长时间暴露于腹腔内的肿瘤结节和腹膜表面,而无明显的全身毒性,进而破坏细胞减灭术后残余的肿瘤细胞^[10]。

为了提高对肿瘤细胞的细胞毒作用、减少全身毒性,选择合适的腹腔热灌注化疗药物是至关重要的。腹腔热灌注化疗常用药物有顺铂、奥沙利铂、丝裂霉素 C、阿霉素、5-氟尿嘧啶等^[11]。近年来,联合方案进行腹腔热灌注已在国内外开展,已报道的联合方案主要有多西他赛+氟尿嘧啶、顺铂+氟尿嘧啶、奥沙利铂+氟尿嘧啶、雷替曲塞+奥沙利铂等,各项报道指出,使用上述药物进行腹腔热灌注治疗不会增加患者

的不良反应风险^[12-13]。席孝忠^[14]、王大广等^[15]采用奥沙利铂联合氟尿嘧啶腹腔热灌注化疗方案对患者进行全身化疗,有效提高了胃癌腹膜转移患者 1 年生存率及生活质量,降低术后并发症发生率。赵祺等^[4]研究发现,氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗在延缓胃癌并腹膜转移患者肿瘤进展方面效果明显。岳超等^[16]采用胃癌根治术中应用预防性顺铂联合 5-氟尿嘧啶腹腔热灌注化疗,有效提高患者生存率,且安全性好。目前氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗方案主要应用于胃癌患者,在结直肠癌患者中尚未见报道。本研究结果显示采用氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗方案与传统单药方案进行比较,术后 1 个月观察组 CEA、CA-199 及 CA-125 水平低于对照组($P < 0.05$),CA199、CA125、CEA 属于消化道肿瘤相关抗原,三者多种恶性肿瘤表达,且其表达水平通常随着疾病严重程度的增加而增加,故而本研究中三者水平降低提示氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗方案效果更优,而两组化疗相关不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),证实该联合方案是安全可行的;术后 1 年,观察组 EORTC QLQ-C30 评分中整体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能及总生存质量评分均高于对照组,提示观察组生活质量较高,分析原因与较低疾病复发率有关;此外,观察组病死率低于对照组,两组间差异无统计学意义可能与样本量较少有关。值得注意的是,手术过程中应记录 PCI,以判定患者是否适用腹腔热灌注化疗;此外,本研究存在一定局限性,即本研究样本量相对较少,需要对更多患者进行评估,以确定该治疗方案的安全性及有效性。

综上所述,氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗可有效抑制结直肠癌腹膜转移患者血清肿瘤标志物水平,提高生活质量,且与氟尿嘧啶单药腹腔热灌注化疗相比不增加化疗相关不良反应发生风险。

参考文献

- [1] GELLI M, HUGUENIN JF, CEREBELLI C, et al. Strategies to prevent peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer [J]. *Future Oncol*, 2017, 13(10): 907-918.
- [2] LEUNG V, HUO YR, LIAU W, et al. Oxaliplatin versus mitomycin C for HIPEC in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(1): 144-149.
- [3] 傅志聪, 刘剑文, 樊敬文. 细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗用于结直肠癌腹膜转移的治疗进展 [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(8): 747-752.
- [4] 赵祺, 刘珈, 罗凌嵘, 等. 腹腔热灌注化疗联合 rhIL-2 序贯疗法治疗恶性腹腔积液的近期疗效观察 [J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(5): 775-778.
- [5] 李永波, 薛旺生, 赵泽云, 等. 结直肠癌腹膜转移的诊断 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(7): 1274-1277.
- [6] MASSALOU D, BENIZRI E, CHEVALLIER A, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: novel clinical and molecular outcomes [J]. *Am J Surg*, 2017, 213(2): 377-387.
- [7] BEHRENBURCH C, HOLLANDE F, THOMSON B, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in colorectal cancer [J]. *ANZ J Surg*, 2017, 87(9): 665-670.
- [8] 李雁, 许洪斌, 彭正, 等. 肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(20): 1527-1535.
- [9] 姬忠贺, 梁寒, 季加孚, 等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗胃癌腹膜癌的系统分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2017, 44(12): 796-803.
- [10] MISTRY P, MOHAMED F, DAYAL S, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancy: a pharmacist's perspective [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2016, 23(4): 233-238.
- [11] 张国林, 郁志龙, 窦佳, 等. 腹腔热灌注化疗在腹腔恶性肿瘤中的应用进展 [J]. *中国医药*, 2018, 13(11): 1755-1757.
- [12] 龚耀, 沈寿平, 殷晓娟, 等. 胃癌根治术后静脉联合腹腔热灌注辅助化疗的临床疗效观察 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2019, 34(2): 140-145.
- [13] YURTTAS C, HOFFMANN G, TOLIOS A, et al. Systematic review of variations in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal metastasis from colorectal cancer [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(12): 567.
- [14] 席孝忠. 全身新辅助静脉化疗结合腹腔热灌注化疗治疗胃癌腹膜转移患者的效果评价 [J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(15): 2629-2631.
- [15] 王大广, 邢雁鹏, 国瑀辰, 等. 腹腔热灌注化疗联合全身新辅助静脉化疗对胃癌腹膜转移患者的疗效研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(5): 540-544.
- [16] 岳超, 李刚, 彭锐, 等. 进展期胃癌患者预防性术中热灌注化疗疗效 [J]. *江苏医药*, 2018, 44(2): 139-141.