

进展期结直肠癌术中洛铂腹腔灌注化疗的临床疗效及安全性分析

杨凯¹, 胡燕², 王洪健¹, 许秋霞³, 侯远发¹, 赵鹏⁴云浮市人民医院腹部外科¹、重症医学科²、消化内科³、肿瘤科⁴, 广东 云浮 527300

【摘要】 目的 探讨洛铂腹腔灌注化疗在进展期结直肠癌术中应用的临床疗效及安全性。方法 选择2019年7月至2020年11月在云浮市人民医院接受治疗的66例进展期结直肠癌患者进行研究,按照随机数表法分为研究组($n=32$)和对照组($n=34$),对照组采用结直肠癌根治术治疗,研究组采用结直肠癌根治术联合洛铂腹腔灌注化疗治疗。化疗结束一个月后,比较两组患者的客观缓解率(ORR)、胃肠功能;于术前一周和化疗结束后次日,比较两组患者血细胞计数、血尿素氮、谷丙转氨酶(ALT)水平;评估患者治疗3个月后短期生活质量及术后不良反应发生情况。**结果** 治疗后,研究组患者的ORR为90.62%,明显高于对照组的61.76%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者的胃肠功能比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗前的白细胞计数、血红蛋白、血小板计数比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组患者的白细胞计数、血红蛋白、血小板计数水平分别为(5.49 ± 0.97) $\times 10^9/L$ 、(139.02 ± 3.70) g/L、(102.97 ± 4.61) $\times 10^9/L$,明显高于对照组的(4.23 ± 1.02) $\times 10^9/L$ 、(107.75 ± 6.37) g/L、(89.56 ± 7.37) $\times 10^9/L$,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前的血尿素氮、ALT水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的血尿素氮、ALT水平较治疗前明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组患者的整体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能及总生存质量评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);研究组和对照组患者的不良反应发生率分别为25.00%、14.71%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 洛铂腹腔灌注化疗治疗进展期结直肠癌可有效改善患者的临床症状,不会增加术后毒副反应,提高患者的生活质量,临床治疗效果确切。

【关键词】 进展期结直肠癌;洛铂腹腔灌注化疗;临床疗效;安全性;生活质量;肝肾功能;不良反应

【中图分类号】 R735 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)14—1810—04

Clinical efficacy and safety of intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin in advanced colorectal cancer. YANG Kai¹, HU Yan², WANG Hong-jian¹, XU Qiu-xia³, HOU Yuan-fa¹, ZHAO Peng⁴. Department of Abdominal Surgery¹, Department of Critical Care², Department of Digestive Medicine³, Department of Oncology⁴, Yunfu People's Hospital, Yunfu 527300, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and safety of intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin in the operation of advanced colorectal cancer. **Methods** Sixty-six patients with advanced colorectal cancer who received treatment in Yunfu People's Hospital from July 2019 to November 2020 were selected for the study. According to the random number table, the patients were divided into the study group ($n=32$) and the control group ($n=34$). The control group was treated with radical resection of colorectal cancer, and the study group was treated with radical resection of colorectal cancer combined with intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin. The objective remission rate (ORR) and gastrointestinal function of the two groups were compared one month after chemotherapy. One week before operation and the next day after chemotherapy, the blood cell count, blood urea nitrogen, and alanine aminotransferase (ALT) levels of the two groups were analyzed and compared. The short-term quality of life and postoperative adverse reactions were evaluated after 3 months of treatment. **Results** After treatment, the ORR of the study group was 90.62%, which was significantly higher than 61.76% in the control group ($P<0.05$). After treatment, there was no significant difference in gastrointestinal function between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in white blood cell count, hemoglobin, and platelet count between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the white blood cell count, hemoglobin, platelet count levels of the study group were (5.49 ± 0.97) $\times 10^9/L$, (139.02 ± 3.70) g/L, (102.97 ± 4.61) $\times 10^9/L$, which were significantly higher than (4.23 ± 1.02) $\times 10^9/L$, (107.75 ± 6.37) g/L, (89.56 ± 7.37) $\times 10^9/L$ in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in blood urea nitrogen and ALT levels between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of blood urea nitrogen and ALT in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the scores of overall function, role function, emotional function, cognitive function, social function, and total quality of life in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$).

The incidence of adverse reactions in the study group and the control group were 25.00% and 14.71%, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin can effectively improve the clinical symptoms of patients with advanced colorectal cancer, which does not increase postoperative toxicity and improves the quality of life of patients.

【Key words】 Advanced colorectal cancer; Intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin; Clinical efficacy; Security; Quality of life; Liver and kidney function; Adverse reactions

目前,结直肠癌发病率呈上升趋势,且进展期比例居多,严重影响了患者的生命健康^[1-2]。临床研究表明,由于结直肠癌早期无特异性症状,部分高危人群未能及时进行内镜检查等早期肠道肿瘤筛查,约有25%的确诊患者被发现时已是中晚期,且大多数患者可能出现远处转移,其中约有40%的患者会出现肝脏转移或腹腔内种植转移^[3]。随着肿瘤多学科诊治规范化的实施,正在发展成熟的腹腔内灌注化疗技术受到了外科医生的关注,洛铂是第三代铂类抗肿瘤药物,低毒、高效、不交叉耐药是其主要特点。有研究表明,洛铂可用于以铂类为基础的联合化疗治疗,常用于胸腹腔灌注化疗,术中及术后局部用药^[4]。目前临床上对于洛铂腹腔灌注化疗的研究多集中于恶性胸腔积液,对于结直肠癌采用洛铂腹腔治疗报道较少。本研究旨在探讨洛铂腹腔灌注化疗在进展期结直肠癌术中的应用效果及安全性,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年7月至2020年11月云浮市人民医院收治的66例进展期结直肠癌患者进行研究。纳入标准:①均符合可切除的进展期结直肠癌围手术期治疗专家共识(2019)的诊断标准^[4];①年龄18~85岁;②经病理学诊断确诊;③术中见肿瘤已侵及或穿透浆膜层;④肿瘤可行手术切除;⑤符合化疗的基本要求:入组前白细胞 $>3.0 \times 10^9/L$,血小板 $>100 \times 10^9/L$,血红蛋白 $>100 g/L$ 。排除标准:①吻合口存在水肿、缺血、张力等愈合不良高危因素者;②有重要器质性疾病者;③生命征不稳定者;④合并有其他恶性肿瘤疾病者;⑤患有精神疾病。按照随机数表法将患者分为研究组32例和对照组34例。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院医学伦理委员审批,患者及家属均知情并签署同意书。

表1 两组患者的基线资料比较 $[\bar{x} \pm s, \text{例}(\%)]$

资料	研究组(n=32)	对照组(n=34)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	59.02±8.76	59.37±8.35	0.166	0.869
性别			0.073	0.787
男	18 (56.25)	18 (52.94)		
女	14 (43.75)	16 (47.06)		
原发肿瘤位置				
结肠癌	19 (59.38)	18 (52.94)	0.277	0.599
直肠癌	13 (40.63)	6 (17.65)	4.246	0.039
病理分类				
高分化腺癌	6 (18.75)	9 (26.47)	0.560	0.454
中分化腺癌	16 (50.00)	15 (44.12)	0.229	0.632
低分化腺癌	5 (15.63)	7 (20.59)	0.273	0.601
粘液腺癌	3 (9.38)	2 (5.88)	0.287	0.592
未分化癌	2 (6.25)	1 (2.94)	0.416	0.519
病理分期				
ⅢA	0 (0.00)	0 (0.00)	0.000	0.000
ⅢB	12 (37.50)	15 (44.12)	0.299	0.585
ⅢC	20 (62.50)	19 (55.88)	0.299	0.585

1.2 治疗方法 对照组患者行结肠癌根治术,术后采用灭菌注射水冲洗腹腔,留置腹腔血浆引流管,术后给予常规抗生素、营养支持等对症治疗。研究组患者在行结肠癌根治术中采用洛铂(生产厂家:海南长安国际制药公司) 50 mg/m²腹腔灌注,手术操作基本结束时,采用配有洛铂的蒸馏水2 000 mL洛铂灌注腹腔,并将溶液保留15 min,最后吸出溶液。

1.3 观察指标 (1)客观缓解率(ORR)情况:于化疗结束一个月后比较两组患者的ORR。ORR=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)血细胞计数:比较两组患者术前一周和化疗结束后次日的血细胞计数,包括白细胞计数、血红蛋白、血小板计数。(3)胃肠功能:化疗结束一个月后比较两组患者的胃肠功能恢复情况。(4)肝肾功能:分别于术前一周和化疗

后次日采用多功能生化分析仪检测两组患者的血尿素氮、谷丙转氨酶(ALT)水平。(5)生活质量:采用生活质量评价量表(SF-36)比较两组患者治疗 3 个月后的生活质量^[5]。(6)不良反应:比较两组患者的不良反应发生情况。

1.4 疗效判定 根据结直肠癌 NCCN 治疗指南评定患者的临床治疗效果^[6],完全缓解(CR):病灶完全消失。部分缓解(PR):病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;稳定(SD):基线病灶长径总和缩小不明显或未出现进展;进展(PD):基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。

1.5 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件分析数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 3 两组患者治疗前后的血细胞计数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	白细胞计数($\times 10^9/L$)		血红蛋白(g/L)		血小板计数($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	总生存质量
研究组	32	6.26 \pm 1.05	5.49 \pm 0.97 ^a	189.03 \pm 3.10	139.02 \pm 3.70 ^a	126.01 \pm 2.80	66.19 \pm 3.31
对照组	34	6.29 \pm 1.07	4.23 \pm 1.02 ^a	190.01 \pm 3.14	107.75 \pm 6.37 ^a	126.93 \pm 2.76	59.21 \pm 3.08
<i>t</i> 值		0.115	5.136	1.275	24.187	1.344	8.874
<i>P</i> 值		0.909	0.001	0.207	0.001	0.184	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗后的胃肠功能恢复情况比较 两组患者治疗后的排便时间、排气时间、进食时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗后的胃肠功能恢复情况比较($\bar{x}\pm s, d$)

组别	例数	排便时间	排气时间	进食时间
研究组	32	3.50 \pm 0.51	2.29 \pm 0.26	2.70 \pm 0.49
对照组	34	3.52 \pm 0.50	2.31 \pm 0.27	2.68 \pm 0.46
<i>t</i> 值		0.161	0.306	0.171
<i>P</i> 值		0.873	0.760	0.865

2.4 两组患者治疗前后的肝肾功能比较 两组患者治疗前的血尿素氮、ALT 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的血尿素氮、ALT 水平均较治疗前明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组患者治疗后的血尿素氮、ALT 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 6 两组患者术后的生活质量比较($\bar{x}\pm s, 分$)

组别	例数	整体功能	角色功能	情绪功能	认知功能	社会功能	总生存质量
研究组	32	64.52 \pm 4.19	70.18 \pm 5.34	77.90 \pm 5.82	73.51 \pm 3.89	81.21 \pm 3.97	66.19 \pm 3.31
对照组	34	59.01 \pm 3.26	62.89 \pm 3.79	64.90 \pm 3.75	69.72 \pm 3.62	68.39 \pm 3.50	59.21 \pm 3.08
<i>t</i> 值		5.983	6.426	10.852	4.100	13.936	8.874
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 7 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	消化道反应	腹腔出血	肠梗阻	切口感染	吻合口漏	总发生率(%)
研究组	32	2	1	3	1	1	25.00
对照组	34	3	0	2	0	0	14.71

2 结果

2.1 两组患者的 ORR 比较 研究组患者的 ORR 为 90.62%,明显高于对照组的 61.76%,差异有统计学意义($\chi^2=7.476, P=0.006<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的 ORR 比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR (%)
研究组	32	10	19	2	1	90.62
对照组	34	8	13	10	3	61.76

2.2 两组患者治疗前后的血细胞计数比较 两组患者治疗前的白细胞计数、血红蛋白、血小板计数比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的白细胞计数、血红蛋白、血小板计数均较治疗前降低,且研究组白细胞计数、血红蛋白、血小板计数明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 5 两组患者治疗前后的肝肾功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血尿素氮(mmol/L)		ALT (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	32	3.89 \pm 1.02	4.56 \pm 1.23 ^a	19.27 \pm 3.65	35.78 \pm 7.39 ^a
对照组	34	3.91 \pm 1.03	5.32 \pm 1.60 ^a	20.06 \pm 3.71	34.95 \pm 7.23 ^a
<i>t</i> 值		0.079	2.154	0.871	0.461
<i>P</i> 值		0.937	0.035	0.387	0.646

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组患者术后的生活质量比较 术后 3 个月,研究组患者的整体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能及总生存质量明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

2.6 两组患者的不良反应比较 两组患者的不良反应总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.104, P=0.293>0.05$),见表 7。

3 讨论

结直肠癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤,临床对于该病的发病机制还尚不明确,但有研究认为,年龄、家族史、吸烟、肥胖、腺瘤性息肉、膳食纤维的缺乏、过多脂肪蛋白质的吸入等均是诱发该病的主要因素^[7]。早发现、早诊断是治疗结直肠癌的关键^[8]。相关研究表明,手术是治疗结直肠癌的主要方法,但对于中晚期患者单纯手术治疗难以彻底根治,若在术中操作时,癌细胞脱落至腹腔极易造成复发^[9]。因此,术后辅助治疗具有重要的意义。目前,腹腔灌注化疗逐渐成为治疗结直肠癌过程中的重要手段之一,因腹腔容积较大,能够容纳大量的化疗液,可使药物与癌组织维持较长的接触时间,准确有效地杀灭脱落至腹腔内的癌细胞^[10-12]。

洛铂具有烷化作用,抑瘤作用与顺铂的相似,对多种动物和人肿瘤细胞株具有明确的细胞毒作用,毒性类似于卡铂,主要是为骨髓造血抑制,但无较大的肾毒性和消化道反应。有研究显示^[13],洛铂与热疗有协同作用。本研究显示,采用洛铂腹腔灌注化疗的患者白细胞计数、血红蛋白、血小板计数水平高于采用单独结直肠癌根治术治疗的患者。说明洛铂腹腔灌注对患者血细胞计数影响较小,治疗疗效显著优于单独采用结直肠癌根治术治疗的患者,洛铂腹腔灌注能够有效提高治疗疗效。两组治疗后肝肾功能指标均会上升,但采用洛铂腹腔灌注化疗的患者上升程度显著低于单独采用结直肠癌根治术治疗的患者。说明洛铂腹腔灌注可减少对患者肝肾功能的损伤。两组治疗期间出现的恶心呕吐、腹腔出血、腹泻、肠梗阻发生率之间无显著的差异,提示了洛铂腹腔灌注化疗不会增加患者的不良反应发生率,安全可靠。采用洛铂腹腔灌注化疗的患者整体功能、情绪功能、认知功能、角色功能、社会功能及总生存质量均显著高于采用单独结直肠癌根治术治疗的患者,说明洛铂腹腔灌注化疗可改善患者的远期预后,提高患者的生活质量。

综上所述,进展期结直肠癌术中洛铂腹腔灌注化

疗的临床疗效显著,可直接作用于病灶,可有效改善患者的临床症状,提高治疗疗效,减少细胞转移,安全有效,提高患者的生活质量,但目前本研究入组病例数较少且观察时间较短,仍需大样本多中心前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] 张日雄, 吴祖光, 李恩, 等. 进展期结直肠癌根治术后腹腔热灌注化疗联合全身化疗的临床相关性研究[J]. 岭南现代临床外科, 2017, 17(1): 39-42.
- [2] DEKKER E, TANIS PJ, VLEUGELS JLA, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [3] 吴磊, 孟勇, 程思. 腹腔镜根治术联合腹腔热灌注化疗治疗进展期直肠癌疗效及对患者血清 TK1 COX-2 VEGF 水平的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(1): 18-23.
- [4] 中国临床肿瘤学会, 结直肠癌专家委员会. 可切除的进展期结直肠癌围手术期治疗专家共识(2019)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(8): 701-710.
- [5] WARE JR JE, GANDEK B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project [J]. J Clin Epidemiol, 1998, 51(11): 903-912.
- [6] 狄子杨, 唐强, 狄茂军, 等. 腹腔热灌注化疗治疗晚期结直肠癌的疗效分析[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(5): 433-436.
- [7] LECH G, SŁOTWIŃSKI R, SŁODKOWSKI M, et al. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: recent therapeutic advances [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(5): 1745-1755.
- [8] WROBEL P, AHMED S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer [J]. Int J Colorectal Dis, 2019, 34(1): 13-25.
- [9] DE ROSA M, PACE U, REGA D, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review) [J]. Oncol Rep, 2015, 34(3): 1087-1096.
- [10] 向文强, 蔡国响. 结直肠癌腹膜转移治疗的临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(3): 118-122.
- [11] 王唯全, 李萍, 王楚盈, 等. 结直肠癌的病因病机与药物治疗的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(1): 194-197.
- [12] 顾晋, 汪建平. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2018, 12(1): 3-23.
- [13] 周建宇, 关荣, 孙宝杰, 等. 结直肠癌根治术联合腹腔热灌注化疗对患者肿瘤标志物, 远期生存的影响[J]. 癌症进展, 2020, 18(2): 189-191, 209.

(收稿日期: 2020-12-17)