

伊立替康化疗方案联合高频热疗治疗晚期结直肠癌的临床研究

周翡,张海燕,王静珏,朱怡雯,董笑,李宁,李琦
(上海交通大学附属第一人民医院肿瘤中心,上海 200080)

摘要:**目的** 观察 FOLFIRI 联合高频热疗治疗晚期结直肠癌的近期疗效、毒性反应和生活质量。**方法** 共入组 55 例晚期结直肠癌患者,观察组(24 例)采用 FOLFIRI 化疗联合高频热疗,共 4 个周期。对照组(31 例)采用 FOLFIRI 化疗,共 4 个周期。治疗后评价疗效、毒性反应和生活质量。**结果** 两组的近期疗效分别为 50.0% 和 38.7%,毒性反应相近,差异无统计学意义($P>0.05$)。但观察组的生活质量较对照组显著提高($P<0.05$)。**结论** FOLFIRI 联合高频热疗治疗晚期结直肠癌生活质量明显改善,毒副反应可耐受。

关键词:晚期结直肠癌;化疗;高频热疗;生活质量

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.021

Observation of FOLFIRI combined with high-frequency hyperthermia in treating advanced colorectal cancer

ZHOU Fei, ZHANG Haiyan, WANG Jingjue, ZHU Yiwen, DONG Xiao, LI Ning, LI Qi

(Department of Oncology, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao tong University, Shanghai 200080, China)

Abstract:**Objective** To evaluate clinical efficacy, side effects and life quality of FOLFIRI combined with high-frequency hyperthermia in treating the patients with advanced colorectal cancer. **Methods** Fifty-five patients with advanced colorectal cancer were assigned into two groups. The 24 cases in the experimental group were treated with FOLFIRI and high-frequency hyperthermia while the 31 cases in the control group were treated with FOLFIRI. After the treatment for four cycles, clinical efficacy, side effects and life quality were compared between the two groups. **Results** Response rates in the experimental group and the control group were 50.0% and 38.7%, respectively. The toxic effect was similar and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). But the life quality was increased significantly in the experimental group ($P<0.05$). **Conclusions** FOLFIRI combined with high-frequency hyperthermia increases life quality of the patients with advanced colorectal cancer and side effects can be tolerated.

Keywords: advanced colorectal cancer; chemotherapy; high-frequency hyperthermia; life quality

结直肠癌是最常见的消化道肿瘤之一,2015 年中国范围内预计新发病例约 37.6 万,居癌症人数的第 5 位,死亡病例 19.1 万,居癌症死亡人数的第 4 位^[1]。大约有 25% 的患者初诊时肿瘤已经转移,而 50% 的患者最终会发生转移,总体而言,结直肠癌的 5 年生存率为 60%^[2]。

目前晚期结肠癌主要应用的化疗药物方案为含奥沙利铂的 FOLFOX 方案和含伊立替康的 FOLFIRI 方案,这两个方案显著延长了患者的生存时间^[3-4],一部分经济状况较好的患者,根据基因检测的结果加用靶向药物,可进一步延长生存时间至约 30 个月^[5-6]。但是数十年来,结直肠癌的治疗并没有新的突破,并且随着疗程的延长,患者血液系统、

消化系统和神经系统的毒副作用明显加重,生活质量下降,而且相当一部分的患者并没有使用靶向药物的经济条件。

高频热疗是一种通过加热治疗肿瘤的物理学方法,它利用高频电磁场作用于人体,其产生的能量被组织细胞吸收后产生热量,肿瘤组织由于血管生长异常,结构紊乱,且经常受到快速生长的肿瘤组织的挤压,不易散热,持续的高温最终导致肿瘤细胞不可逆的损伤和死亡,从而达到杀灭肿瘤的疗效^[7]。FOLFIRI 是常用的晚期结直肠癌的一线化疗方案。目前国内仅有 1 篇 FOLFIRI 联合射频热疗治疗晚期结直肠癌的报道^[8]。因此在本研究中,我们开展了一项单中心的前瞻性研究,将 FOLFIRI 联合高频热疗与单纯 FOLFIRI 对比,比较两组不同治疗方案间疗效、毒副反应和生活质量的差别,观察高频热疗与化疗联用在结直肠癌中的治疗作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 6 月 1 日—8 月 31 日上海市交通大学附属第一人民医院收治的Ⅳ期结直肠癌患者(分期依据为 AJCC 第 7 版^[9]),所有的患者均经手术或穿刺或肠镜活检,病理确认为结直肠腺癌,经影像学确认转移。入选标准为:(1)根据 RECIST1.1 标准,患者至少有一个可测量病灶;(2)所有入组对象均为晚期一线结直肠癌治疗患者;(3)血液系统和肾功能检查均正常,谷丙转氨酶在正常上限的 1.5 倍以内;(4)生存质量卡氏评分(KPS) > 60 分;(5)预计生存期 > 12 周。排除标准:(1)有出血性疾病或有出血倾向病史者;(2)体内植入金属或心脏起搏者;(3)颅内转移者;(4)活动性感染者。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方案 观察组采用 FOLFIRI 化疗方案 + 高频热疗:FOLFIRI 方案的组成为伊立替康 180 mg · m⁻²,静脉滴注 2 h,第 1 天;亚叶酸钙 400 mg · m⁻²,静脉滴注 2 h,第 1 天;氟尿嘧啶 400 mg · m⁻²,静脉推注,第 1 天;5-氟尿嘧啶(5-FU) 2 400 mg · m⁻²,持续静脉滴注 46 ~ 48h,第 1 ~ 2 天;每 2 周重复^[10-11],治疗 4 个周期后评估疗效。高频热疗系统采用 HG-2000(珠海市和佳医疗设备有限公司),工作频率 13.56 MHz,在治疗功率范围 1 300 ~ 1 400 W 内,电脑拟合温度达到 43.5 ℃。电极板放置于距病灶相对应的皮肤 5 ~ 7 cm,每次治疗时间为 45 min,每 2 d 一次,化疗当日起治疗,每个化疗周期热疗次数 4 ~ 6 次。对照组采用 FOLFIRI 化疗方案。

1.3 疗效与副反应与生活质量的评价 (1)疗效评价:采用实体肿瘤疗效评价标准 RESIST 1.1 版^[12]。完全缓解(CR):全部靶病灶消失,全部病理肿大的淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径都必须 < 10 mm;部分缓解(PR):靶病灶所有直径之和比其基线水平减少 ≥ 30% 以上;疾病进展(PD):以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照,直径相对增加 ≥ 20% (如果基线测量值最小就以基线值为参照);除此之外,必须

满足直径的绝对值增加至少 5 mm,此外如果出现一个或多个新病灶也视为 PD;疾病稳定(SD):靶病灶减小的程度没达到 PR,增加的程度也没达到 PD 水平,介于两者之间,以整个实验研究过程中直径之和的最小值作为参考。客观缓解率(ORR)是指肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的患者的比例,即达到 CR 和 PR 的病例。(2)副反应评价:采用 CTCAE 4.0 版对血液系统,消化系统和神经系统的毒性进行评估,分为 1 ~ 5 级。1 级表示轻度反应,患者可无症状或有轻度症状,仅在临床或诊断所观察到,不需治疗;2 级表示中度反应,患者需要少量的、局部的或者是非创伤性的治疗,与其年龄相当的日常活动受限;3 级表示严重反应,但不会立即威胁到生命,需要住院或延长住院时间,无法进行与其年龄相当的日常活动;4 级表示危及生命,需要紧急治疗;5 级表示严重不良事件相关的死亡。(3)生活质量的评价:采用欧洲癌症治疗研究组织 EORTC)的 QLQ-C30 量表对患者的生活质量进行评估,每 6 周评估一次。该量表共对 5 个功能领域(躯体功能,角色功能,认知功能,情感功能,认知功能)、3 个症状领域(疲乏感,恶心呕吐和疼痛)、6 个单一项目(失眠、气促、食欲减少、腹泻、便秘和经济困难)和一个总体健康及生活质量进行评价。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和 Wilcoxon 检验统计观察组和治疗组计数资料的差异,采用 *t* 检验比较观察组和治疗组计量资料的差异。采用 SAS 9.4 软件进行试验数据的统计分析,所有检验均为双侧检验,*P* < 0.05 表示两组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学及临床特征 根据入组和排除标准,共有 55 例Ⅳ期结直肠腺癌患者进入本研究(表 1)。观察组(FOLFIRI + 高频热疗)入组 24 例,对照组(FOLFIRI)入组 31 例。观察组中男性 15 例,女性 9 例,平均年龄(62.08 ± 6.93)岁,对照组中男性 18 例,女性 13 例,平均年龄(62.29 ± 7.18)岁。总计超过 2 个转移部位的观察组 8 例,对照组 10 例,不到 2 个转移部位的观察组 16 例,对照组 21 例。各指标包括体力状态在两组间均具可比性。

表 1 两组的人口学及临床特征比较

组别	例数	性别/例(%)		年龄/岁	肿瘤转移部位/例(%)					转移部位数目/个		KPS 评分/分	
		男性	女性		肝	肺	淋巴结	盆腔	其他部位	<2	≥2	80 ~ 100	60 ~ 70
对照组	31	18 (58.1)	13 (41.9)	48 ~ 76	19 (55.9)	10 (32.3)	2 (6.5)	8 (25.8)	2 (6.4)	21	10	19	12
观察组	24	15 (62.5)	9 (37.5)	49 ~ 72	14 (58.3)	8 (33.3)	3 (12.5)	7 (29.2)	1 (4.2)	16	8	16	8
<i>P</i> 值		0.739		0.915	0.948					0.933		0.681	

2.2 近期客观疗效 经过 4 个周期治疗后,两组间疗效差异无统计学意义($P=0.369$),具体数据见表 2。

表 2 两组近期疗效比较/例

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR/%
对照组	31	0	12	14	5	38.7
观察组	24	0	12	10	2	50.0

2.3 毒性反应观察 两组主要的毒性反应为恶心呕吐,腹泻和中性粒细胞缺乏,大部分为 1~2 级,经过对症处理可好转。两组间的毒性反应大体相近,观察组 1~2 级的腹泻事件有所降低。另外有 1 例观察组患者出现 I 度烫伤,具体数据见表 3。

表 3 两组毒性反应的比较/例(%)

毒性反应	1~2 级		3~4 级	
	观察组	对照组	观察组	对照组
	(<i>n</i> = 24)	(<i>n</i> = 31)	(<i>n</i> = 24)	(<i>n</i> = 31)
中性粒细胞缺乏	6 (25.0)	7 (29.0)	2 (8.3)	3 (9.7)
恶心呕吐	9 (37.5)	12 (38.7)	1 (4.2)	2 (6.5)
腹泻	3 (12.5)	6 (19.4)	2 (8.3)	2 (6.5)
烫伤	1 (4.2)	0	0	0

2.4 生活质量观察 对两组进行了生活质量的评估,结果发现观察组患者的疼痛和失眠较对照组显著减轻,具体数据见表 4,情绪功能、认知功能和总体生活质量在观察组中都得到了显著提高,具体数据见表 5。

3 讨论

由于肿瘤组织在高温作用下散热困难,热量易聚焦,形成巨大的储热库,与正常组织有 5~10℃ 的温差;而正常细胞可以长时间耐受 42.5~

43.5℃ 高热,因而能杀死肿瘤细胞而不影响正常细胞,不会引起诸如骨髓抑制、脱发等不良反应。这是热疗区别与化疗、放疗的独特之处。当前临床上肿瘤热疗主要采用局部热疗,所用的热源有:红外线、热水浴、超声波、微波、高频等。本研究采用 13.56 MHz 高频以振荡电流作用于人体深部肿瘤及其它组织,产生内生热及高频电磁振荡双重效应,使肿瘤内部达到 43℃,起到“烫死”癌细胞,增强血液循环,改善局部代谢,降低肌肉及结缔组织张力,加强白细胞吞噬的作用,也能调节免疫功能,增加放化疗的疗效并解决癌痛问题。

目前已有不少关于高频热疗与化疗联合应用后提高肿瘤疗效的报道,一项随机Ⅲ期多中心临床研究发现新辅助化疗联合局部高频热疗增加组织肉瘤切除率,并延长总生存^[13]。另一项多中心研究发现对软组织肉瘤的完全切除和 R2 切除的患者,进行热疗和全身化疗与单纯化疗的对比,加用热疗的患者其局部无进展生存和无病生存显著延长^[14]。我国的一项胰腺癌的单中心随机临床研究发现高频热疗联合化疗组对胰腺癌的疾病控制率和症状改善率显著高于单纯化疗组^[15]。

FOLFIRI 是晚期结直肠癌的一线标准化疗,疗效大约在 30%~40% 之间^[16-17]。热疗可直接引起癌细胞的损伤,增加癌细胞对化疗的敏感性,却不损伤正常细胞^[18-19]。从理论上讲,热疗与化疗连用可有协同增效作用,因此我们将 FOLFIRI 方案和热疗联合起来,观察合用后的疗效。本研究是国内首次报道高频热疗联合 FOLFIRI 方案对晚期结直肠癌的一线治疗的作用,在研究中我们发现观察组(FOLFIRI 化疗方案+高频热疗)和对照组(FOLFIRI 化疗方案)相比,疗效和毒性反应差异无统计学意义,但是观察组的生活质量显著提高。

表 4 两组患者症状和单一条目生活质量的比较/(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	恶心呕吐	疼痛	疲乏感	气促	失眠	食欲减少	腹泻	便秘	经济困难
对照组	31	32.51±9.31	60.28±12.63	46.57±12.94	22.62±7.29	38.96±10.65	36.71±15.23	35.96±6.53	28.65±9.98	56.52±12.76
观察组	24	30.27±8.44	41.91±11.42	42.47±11.25	23.10±6.42	20.25±7.41	37.45±10.02	27.38±9.58	26.77±9.11	57.11±11.86
<i>P</i> 值		0.435	0.000	0.223	0.800	0.000	0.829	0.828	0.475	0.861

表 5 两组各功能领域生活质量的比较/(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	躯体领域	角色功能	情绪功能	认知功能	社会功能	总体生活质量
对照组	31	71.85±19.27	62.47±17.88	61.92±19.64	89.53±17.91	60.22±8.74	69.42±12.86
观察组	24	74.56±20.15	60.23±18.72	89.57±22.55	68.71±15.69	58.26±9.69	55.28±12.86
<i>P</i> 值		0.614	0.654	0.000	0.000	0.435	0.000

我们的研究并没有发现 FOLFIRI 方案 + 高频热疗显著提高疗效。胡章华等^[8]发现 FOLFIRI 方案 + 热疗提高了有效率和生存期。Le 等^[20]在体外细胞实验中发现三株肠癌细胞系 CACO-2, HT-29 和 PROb 中,伊立替康的细胞毒作用都是随着热疗的温度的升高而升高,王森舟等^[21]也发现伊立替康在 43 替康抑制人大肠癌 LOVO 细胞增殖并促进凋亡,但是 Makizumi 等^[22]却发现不同的肠癌细胞系对伊立替康联合热疗的反应不同,HCT116 细胞增殖受到抑制,而 HT-29 细胞增殖受抑制并不明显,但是这两个细胞系对 5-FU 联合热疗均敏感。这说明了肿瘤的异质性导致肠癌对热疗联合 FOLFIRI 方案的反应并不相同,这就解释了我们的研究同胡章华等^[8]研究结果的差异。

本研究中,我们发现热疗并没有增加化疗的不良反应。腹泻是 FOLFIRI 方案的主要副作用之一,虽然观察组发现轻度腹泻有降低倾向,但未达到统计上的显著性。阳月新等^[23]报道伊立替康 + 卡培他滨联合热疗可显著降低腹泻率,支持了我们的倾向性结果。阳月新等的入组病例中,联合组和化疗组人数分别为 78 例和 82 例,样本数超过我们的入组人数,相对而言结果更可靠。

在生活质量评估中,与对照组相比,观察组的生活质量显著提高。观察组的疼痛程度显著降低。主要热疗所产生的热效应扩张肿瘤周围正常组织血管,促进了血液循环,提高了局部代谢,加快了炎症因子的代谢,改善了组织缺氧而达到止痛效果^[24]。疼痛的改善提高了睡眠质量,消除了患者焦虑紧张的情绪,从而增加了患者的专注力等认知功能,最终提高了患者的生活质量。

综上所述,FOLFIRI 方案联合高频热疗对晚期结直肠癌还是有较满意的疗效。对于晚期不可治愈的癌症患者而言,改善和维持较好的生活质量是第一位的。联合质量缓解了患者的疼痛,提高睡眠质量和各项身体功能,对晚期结直肠癌而言,是安全且有效的治疗手段,可以在临床广泛应用。

参考文献

- [1] CHEN W,ZHENG R,BAADE PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] VAN CUTSEM E,CERVANTESA,NORDLINGER B,et al. Metastatic colorectal cancer:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up[J]. Ann Oncol,2014,25(Suppl 3):iii1-iii 9.
- [3] DE GRAMONT A,FIGER A,SEYMOUR M,et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer[J]. J Clin Oncol,2000,18(16):2938-2947.
- [4] FUCHSCS,MARSHALL J,MITCHELL E,et al. Randomized,controlled trial of irinotecan plus infusional,bolus,or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer:results from the BICC-C Study[J]. J Clin Oncol,2007,25(30):4779-4786.
- [5] CUNNINGHAM D,HUMBLET Y,SIENA S,et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med,2004,351(4):337-345.
- [6] HURWITZ H,FEHRENBACHER L,NOVOTNY W,et al. Bevacizumab plus irinotecan,fluorouracil,and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med,2004,350(23):2335-2342.
- [7] 刘雨声,邓小虹. 肿瘤热疗的研究进展及其在临床治疗中的应用[J]. 中国现代医生,2008,46(30):64-66.
- [8] 胡章华,彭杰. 热疗联合 FOLFIRI 化疗治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. 肿瘤预防与治疗,2010,23(4):301-304.
- [9] EDGE SB,COMPTON CC. The American Joint Committee on Cancer:the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol,2010,17(6):1471-1474.
- [10] CASSIDY J,CLARKE S,DÍAZ-RUBIO E,et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol,2008,26(12):2006-2012.
- [11] CHEESEMAN SL,JOEL SP,CHESTER JD,et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil,alone and with oxaliplatin,for advanced colorectal cancer[J]. Br J Cancer,2002,87(4):393-399.
- [12] EISENHAEUER EA,THERASSE P,BOGAERTS J,et al. New response evaluation criteria in solid tumours;revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer,2009,45(2):228-247.
- [13] ISSELS RD,LINDNER LH,VERWEIJ J,et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma:a randomised phase 3 multicentre study[J]. Lancet Oncol,2010,11(6):561-570.
- [14] ANGELE MK,ALBERTSMEIER M,PRIX NJ,et al. Effectiveness of regional hyperthermia with chemotherapy for high-risk retroperitoneal and abdominal soft-tissue sarcoma after complete surgical resection:a subgroup analysis of a randomized phase-III multicenter study[J]. Ann Surg,2014,260(5):749-754.
- [15] 王婧,赵磊,李卉忠,等. 体外高频热疗联合化疗治疗晚期胰腺癌的随机对照临床研究[J]. 中华胰腺病杂志. 2016,16(3):149-153.
- [16] SALTZ LB,DOUILLARD JY,PIROTTA N,et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer:a new survival standard[J]. Oncologist,2001,6(1):81-91.
- [17] COLUCCI G,GEGBIA V,PAOLETTI G,et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer:a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale[J]. J Clin Oncol,2005,23(22):4866-4875.
- [18] FALK MH,ISSELS RD. Hyperthermia in oncology[J]. Int J Hyperthermia,2001,17(1):1-18.