

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.02.0173

热疗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床疗效

吴 鸣¹, 吉永烁², 孔祥东¹, 龚建鸣¹, 张 宇^{2*}

1. 上海市金山区亭林医院普外科, 上海 201505
2. 复旦大学附属华东医院肿瘤微创治疗部, 上海 200040

[摘要] **目的** 观察热疗联合 CapeOx(XELOX)化疗方案治疗晚期结直肠癌患者的有效性和安全性。**方法** 将 80 例晚期结直肠癌患者按随机表法分为单纯组(化疗)及联合组(化疗+热疗), 每组 40 例。单纯组接受 CapeOx(XELOX)方案化疗, 联合组在接受 CapeOx(XELOX)方案化疗的基础上同期在化疗的第 1、5、10 天进行热疗。用 RECIST 评价标准评价治疗后的疗效, 观察肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)变化和不良反应发生率, 统计生存率。**结果** 联合组完全缓解(CR)+部分缓解(PR)率为 67.5%(27/40), 高于单纯组的 35.0%(14/40), 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组 CEA 水平均下降, 且联合组低于单纯组 $[(101.3\pm 58.1) \text{ vs } (213.6\pm 100.3) \text{ ng/mL}, P<0.05]$ 。联合组白细胞下降、胃肠道反应、周围神经毒性反应等不良反应发生率低于单纯组($P<0.05$)。联合组与单纯组患者的 2 个月生存率均为 100%(40/40), 差异无统计学意义($P>0.05$); 联合组 2 年生存率为 37.5%(15/40), 高于单纯组的 12.5%(5/40), 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 热疗联合化疗可以更有效地控制晚期结直肠癌的肿瘤生长, 延长患者生存期, 降低化疗不良反应发生率, 是一种有效、安全的治疗方法。

[关键词] 结直肠肿瘤; 药物疗法; 发热疗法; 存活率; 不良反应

[中图分类号] R 735.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)02-0173-04

Clinical effect of chemotherapy combined with hyperthermia for treatment of patients with advanced colorectal cancer

WU Ming¹, JI Yong-shuo², KONG Xiang-dong¹, GONG Jian-ming¹, ZHANG Yu^{2*}

1. Department of General Surgery, Tinglin Hospital of Shanghai Jinshan District, Shanghai 201505, China
2. Department of Oncology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the safety and efficacy of CapeOx(XELOX) chemotherapy combined with hyperthermia in treating patients with advanced colorectal cancer. **Methods** A total of 80 patients with advanced colorectal cancer were evenly randomized into two groups: the combined group underwent CapeOx (XELOX) chemotherapy and hyperthermia (on the 1st, 5th, and 10th days of chemotherapy), while the control group only received chemotherapy. The treatment efficacies (evaluated by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]), serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and adverse reactions were compared between the two groups. The survival rates of two groups were recorded and analyzed. **Results** RECIST results showed that the rate of complete remission plus partial remission in combined group was 67.5%(27/40), which was significantly higher than that in the control group (35.0% [14/40], $P<0.05$). The serum levels of CEA were decreased in both group after treatment, with that in the combined group being significantly lower than that in the control group ($[101.3\pm 58.1] \text{ vs } [213.6\pm 100.3] \text{ ng/mL}, P<0.05$). The adverse reaction (leukocyte decrease, gastrointestinal reaction, and peripheral nerve reaction) rate of the combined group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The 2-month survival rates were 100.0% in both groups ($P>0.05$); while the 2-year survival rate of the combined group was significantly higher than that in the control group (37.5% [15/40] vs 12.5% [5/40], $P<0.05$). **Conclusion** CapeOx (XELOX) chemotherapy combined with hyperthermia is safe and effective to control the growth of advanced colorectal cancer, benefiting the survival and decreasing the adverse reaction.

[收稿日期] 2015-12-20 **[接受日期]** 2016-01-24

[基金项目] 上海市金山区卫生和计划生育委员会科研项目(JSKJ-KTMS-2013-10). Supported by Scientific Research Project of Shanghai Jinshan District Health and Family Planning Commission (JSKJ-KTMS-2013-10).

[作者简介] 吴 鸣, 副主任医师. E-mail: superwrcwm@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-62483180-20636, E-mail: conniezhang118@163.com

[Key words] colorectal neoplasms; drug therapy; hyperthermia; survival rate; adverse reaction

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(2): 173-176]

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一,占男性恶性肿瘤发病的第3位,女性恶性肿瘤第2位,结直肠癌患者总的5年生存率为63%,确诊时19%的患者肿瘤已发生转移,而一旦疾病出现转移,生存期超过5年的不到10%^[1]。上海市金山区2008—2013年结直肠癌导致死亡位于肿瘤死亡原因的第4位^[2],即使使用一线的化疗方案,治疗效果仍不尽人意。因此,肿瘤学家越来越注重对热疗等治疗手段的研究。目前认为热疗配合化疗可以提高化疗的有效性,并降低化疗的不良反应。本研究旨在分析热疗配合化疗治疗结直肠癌的有效性及其安全性,以期指导临床工作。

1 资料和方法

1.1 病例资料 选择自2012年1月至2014年12月上海市金山区亭林医院收治的复发转移性结直肠癌患者,入组标准:年龄≥18岁经组织学病理证实的结直肠癌患者;TNM分期为IV,包括初诊已出现远处脏器转移或手术后随访中出现复发与远处脏器转移灶;存在胸片、CT或MRI等能够客观测量的实质性肿瘤病灶;功能状态Karnofsky(KPS)评分≥70分;预计生存≥12周。排除标准:3个月内接受过相同化疗者;主要脏器功能如心肺功能不能耐受化疗药物;患者依从性差,不能坚持长期随访者。入组患者共80例(所有患者均签署知情同意书,试验方案获得上海金山区亭林医院伦理委员会批准),无失访病例,其中男46例、女34例,年龄42~81岁(中位年龄52岁)。所有病例均经病理证实,其中手术后病理证实50例,肠镜病理证实30例。所有80例均为不能手术切除的复发转移性结直肠癌患者,按照随机数字表法分成联合组(化疗+热疗,40例)及单纯组(化疗,40例),两组患者的基本临床特征差异无统计学意义(表1)。

1.2 治疗方法

1.2.1 单纯化疗方案 根据NCCN指南(2012)^[3]推荐方案,采用CapeOx(XELOX)方案:第1天奥沙利铂130 mg/m²静滴,第1~14天卡培他滨1000 mg/m²口服(每日2次),每3周重复1次,共6周期。

1.2.2 热化疗联合方案 在采用CapeOx(XELOX)方案化疗的基础上同期进行热疗。热疗选用吉林省迈达科技有限公司生产的NRL-002内

生场热疗系统,电极板2对,电极下水袋耦合,设置温度为43℃,热敏电阻测温计测温,肿瘤核心模拟温度达43℃后持续治疗60 min。在化疗的第1、5、10天进行热疗,第1天在奥沙利铂给药后1 h内进行,余在口服卡培他滨后2 h内进行。

表1 两组患者的基本临床特征

Tab 1 Clinical characteristics of 80 patients with advanced colorectal cancer in two groups

Characteristic	N=40	
	Single treatment	Combined treatment
Age(year), median(range)	51(42-79)	53(44-81)
Sex n(%)		
Male	22(55.0)	24(60.0)
Female	18(45.0)	16(40.0)
KPS score n(%)		
70	6(15.0)	8(20.0)
80	19(47.5)	16(40.0)
90	15(37.5)	16(40.0)
Tumor site n(%)		
Liver	19(47.5)	18(45.0)
Lung	3(7.5)	2(5.0)
Pelvic cavity	8(20.0)	10(25.0)
Abdominal cavity	3(7.5)	3(7.5)
Retroperitoneal space	7(17.5)	7(17.5)
Tumor size d/cm, median (range)	4.2(2.3-6.2)	4.5(2.6-6.5)
CEA increased (>5 ng/mL) n(%)		
Yes	30(75.0)	34(85.0)
No	10(25.0)	6(15.0)

Single treatment: Chemotherapy; Combined treatment: Chemotherapy combined with hyperthermia. KPS: Karnofsky; CEA: Carcinoembryonic antigen

1.3 观察指标 采用RECIST疗效评价标准,通过客观缓解率进行近期疗效评价。完全缓解(complete response, CR):所有靶病灶消失,全部病理淋巴结短直径必须减少至<10 mm;部分缓解(partial response, PR):靶病灶直径之和比基线水平减少至少30%;疾病进展(progressive disease, PD):直径和相对增加至少20%,除此之外,必须满足直径和的绝对值增加至少5 mm(出现1个或多个新病灶也视为疾病进展);疾病稳定(stable disease, 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。肿瘤标记物:于治疗前及治疗后分别检测癌胚抗原(CEA)水平。不良

反应:记录不良反应的发生情况,热疗并发症包括皮肤烫伤、脂肪液化等,化疗不良反应采用 WHO 化疗药物毒性反应分度标准进行评价。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件包进行统计学分析。组内治疗前后比较采用配对样本秩和检验,组间比较采用两独立样本秩和检验。生存率的比较采用 Kaplan-Meier 检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后随访,随访截止日期为 2014 年 12 月 31 日,随访范围 0~24 个月,中位随访时间为 13 个月。联合组和单纯组均无失访病例。联合组与单纯组均没有 CR 患者。联合组 PR 为 67.5%(27/40),SD 为 20.0%(8/40),PD 为 12.5%(5/40),总体有效率(CR+PR)为 67.5%(27/40)。单纯组 PR 为 35.0%(14/40),SD 为 35.0%(14/40),PD 为 30.0%(12/40),总体有效率为 35.0%(14/40)。两组总有效率差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组 CEA 水平比较 治疗前,联合组和单纯组患者血清 CEA 水平差异无统计学意义[(304.2±103.9) vs (329.4±125.1) ng/mL],治疗后,两组 CEA 水平均下降,且联合组低于单纯组[(101.3±58.1) vs (213.6±100.3) ng/mL, $P<0.05$]。

2.3 两组生存率比较 两组生存曲线比较见图 1。联合组的 2 个月生存率为 100%(40/40),单纯组为 100%(40/40),两组差异无统计学意义;联合组 6 个月生存率为 85.0%(34/40),较单纯组的 45.0%(18/40)增加,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组 1 年生存率为 60.0%(24/40),较单纯组的 27.5%(11/40)增加,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组 2 年生存率为 37.5%(15/40),较单纯组的 12.5%(5/40)增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。

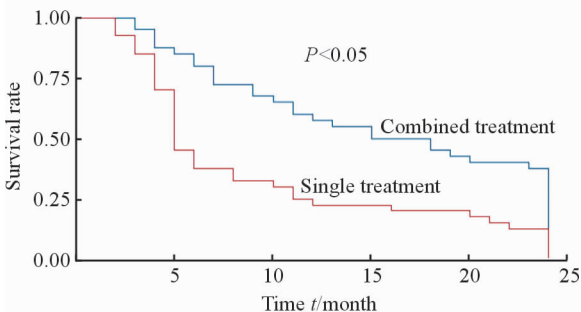


图 1 两组患者生存率比较

Fig 1 Comparison of the survival rates of the two groups

Single treatment: Chemotherapy; Combined treatment: Chemotherapy combined with hyperthermia

2.4 不良反应 由表 2 可见,联合组白细胞下降、胃肠道反应、周围神经毒性反应等化疗不良反应发生率低于单纯组($P<0.05$),两组肝功能损伤发生率差异无统计学意义。联合组有 2 例患者出现局部皮肤发红,但症状在未经处理的情况下自行缓解。

表 2 两组患者的化疗不良反应发生率

Tab 2 Incidence rates of adverse reaction of the two groups

N=40, n

Adverse reaction	Combined treatment	Single treatment	P value
Leukocyte decrease			$P<0.05$
0	27	14	
I	8	13	
II	3	8	
III	2	5	
IV	0	0	
Hepatorenal function injury			$P>0.05$
0	26	24	
I	9	10	
II	3	5	
III	2	1	
IV	0	0	
Gastrointestinal reaction			$P<0.05$
0	27	16	
I	10	14	
II	3	6	
III	0	4	
IV	0	0	
Neurotoxicity of peripheral nerve			$P<0.05$
0	29	19	
I	8	10	
II	3	7	
III	0	4	
IV	0	0	

Single treatment: Chemotherapy; Combined treatment: Chemotherapy combined with hyperthermia

3 讨论

近年来,随着社会经济的发展,生活环境的改变,由于居民生活习惯、饮食结构的改变以及人口老龄化等原因,我国结直肠癌发病率和死亡率呈逐步上升趋势^[4]。对于不能手术切除的复发转移性晚期结直肠癌患者,化疗是主要的治疗手段。根据肿瘤的病理和分期以及传统的指南进行评估,制定全面的个体化治疗方案成为复发性结直肠癌管理的新理念^[5-6]。2007 年美国外科肿瘤年会专家推荐腹腔热化疗作为复发转移性结肠癌或盆腔肿瘤腹膜转移的

标准治疗方法^[7]。颌宝平等^[8]对 CNKI、CBM、EMbase、PubMed 等多个数据库中有关化疗联合热疗治疗晚期大肠癌的疗效及安全性进行 meta 分析,共纳入 11 个随机对照试验(RCT)、708 例晚期大肠癌患者,结果显示与单纯化疗相比,热化疗治疗晚期大肠癌可明显提高 PR 及总有效率,并可降低化疗相关的周围神经毒性并发症发生率。黎群足等^[9]对 85 例晚期肿瘤患者随机分组,对照组(43 例)采用静脉化疗,观察组(42 例)采用静脉化疗加射频热疗,对两组患者生活质量进行评估。结果对照组仅 1/3 的患者生活质量指标得到改善,观察组有 4/5 的患者生活质量指标得到改善。观察组生活质量指标的改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

热疗联合化疗治疗肿瘤的机制,目前一般认为基于以下几方面原因:(1)肿瘤组织血管结构紊乱,且缺乏神经支配,由此肿瘤内有较多的血窦而缺乏完整的动静脉系统。受热后,在瘤内易形成热积累,温度往往高于正常组织 $3 \sim 7^{\circ}\text{C}$,该温度差可使肿瘤处于有效杀伤温度,而周围组织无损。(2)热疗联合化疗能抑制肿瘤细胞的 DNA、RNA 及蛋白质合成,从而抑制肿瘤细胞的增殖,并导致细胞死亡。(3)热疗可增加肿瘤局部的血流量,因此增加了肿瘤局部化疗药物浓度,达到增加化疗效果的目的。(4)热疗能影响肿瘤细胞生物膜的状态和功能,破坏细胞膜的稳定性,使细胞的通透性增加,增加药物的细胞内浓度,从而达到促进化疗疗效的作用^[10]。(5)热疗可以改变肿瘤细胞的乏氧状态,降低乏氧细胞比例,从而提高化疗疗效。(6)热疗可以提高机体的抗肿瘤免疫功能^[11],起到限制肿瘤细胞扩散的作用。

本研究结果发现,联合组总体有效率(CR + PR)为 67.5%(27/40),高于单纯组[35.0%(14/40), $P < 0.05$];治疗后,两组患者的血清 CEA 水平均下降,且联合组 CEA 水平低于对照组 ($P < 0.05$);联合组 2 年生存率为 37.5%(15/40),高于单纯组[12.5%(5/40), $P < 0.05$]。此外,热疗联合化疗在延长生存时间、提高治疗疗效的同时,也能降低化疗的不良反应,联合组的骨髓抑制及神经毒性发生率及严重程度明显低于单纯组。

综上所述,应用热疗联合化疗治疗晚期结直肠癌较单纯化疗可以更有效地控制肿瘤生长,并延长生存期,降低化疗不良反应发生率,可以使患者取得较好

的临床收益疗效。本组研究资料的不足之处在于样本量比较小,随访时间较短,今后应继续扩大样本量并延长随访期以研究长期疗效和总生存率结果。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari R C, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005[J]. *CA: Cancer J Clin*, 2005, 55: 10-30.
- [2] 朱晓云,高霞,陶建秀.上海市金山区 2008—2013 年肿瘤死亡原因及其所致寿命损失分析[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24: 191-196.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (colon cancer): version 1. 2012 [EB/OL]. NCCN, 2011 [2011-08-30]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- [4] 陈琼,刘志才,程兰平,宋国慧,孙喜斌,郑荣寿,等. 2003—2007 年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21: 179-182.
- [5] Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62: 173-202.
- [6] Beyond TME Collaborative. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes[J]. *Brit J Surg*, 2013, 100: E1-E33.
- [7] Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan T D, Alexander R, et al; Society of Surgical Oncology Annum Meeting. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology* [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14: 128-133.
- [8] 颌宝平,李征,姚南,何智余. 化疗联合热疗治疗晚期大肠癌疗效及安全性的 meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13: 352-357.
- [9] 黎群足,钟妙文,唐荣德,周艳芳,李瑞安. 化疗联合射频热疗对晚期肿瘤患者生活质量的作用[J]. *中国实用医药*, 2015, 10: 174-175.
- [10] 赵文飞,魏红梅,于华,马晓弱,赵文文,霍云华,等. 热化疗对 ARH-77 细胞体外增敏作用的实验研究[J]. *泰山医学院学报*, 2015, 36: 967-970.
- [11] 王远东,吕俊宏,周明,赵建,祈岩超. 41.8°C 全身热疗对恶性肿瘤患者细胞免疫功能的影响[J]. *中国肿瘤*, 2006, 15: 269-272.