

高强度超声聚焦热疗序贯 FOLFOX-4 方案治疗胃癌腹膜后淋巴结转移

孔凡良, 蒋英俊, 李成发, 缪华伟

(合肥市第二人民医院, 安徽 合肥 230011)

摘要: [目的] 观察高强度超声聚焦热疗序贯 FOLFOX-4 方案治疗胃癌腹膜后淋巴结转移与单纯 FOLFOX-4 方案治疗的疗效及安全性。[方法] 85 例胃癌腹膜后淋巴结转移患者随机分成两组, 即高强度超声聚焦热疗序贯 FOLFOX-4 方案组(试验组, $n=44$)和单纯 FOLFOX-4 方案组(对照组, $n=41$), 观察两组的治疗疗效和不良反应。[结果] 最终两组的病例为 44 例和 40 例(对照组有 1 例患者死亡)。试验组的治疗有效率为 68.2%, 对照组为 45.0%, 两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后的疼痛和生活质量得到不同程度的改善, 且试验组的改善程度均高于对照组($P<0.05$)。试验组和对照组的不良反应发生率没有明显差异($P>0.05$)。两组 1 年生存率没有明显差异($P>0.05$)。[结论] 高强度超声聚焦热疗序贯 FOLFOX-4 方案化疗治疗胃癌腹膜后淋巴结转移较单纯 FOLFOX-4 方案更加有效。

主题词: 高强度超声聚焦热疗; 药物治疗; 胃肿瘤; 腹膜后淋巴结转移

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)11-0838-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.11.B003

High-intensity Focused Ultrasound Followed by FOLFOX-4 Regimen Chemotherapy for Gastric Cancer Patients with Retroperitoneal Lymph Nodes Metastasis

KONG Fan-liang, JIANG Ying-jun, LI Cheng-fa, et al.

(the Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and toxicities of high-intensity focused ultrasound (HIFU) followed by FOLFOX-4 regimen chemotherapy and FOLFOX-4 regimen chemotherapy alone in the treatment for gastric cancer patients with retroperitoneal lymph nodes metastasis. [Methods] Eighty-five gastric cancer patients with retroperitoneal lymph nodes metastasis were randomly divided into two groups: HIFU followed by FOLFOX-4 regimen group (experimental group, $n=44$) and FOLFOX-4 regimen alone group (control group, $n=41$). The efficacy and toxicities in the two groups were investigated. [Results] The final patients of two groups were 44 and 40 (one patient died during treatment). The efficacy of experimental group and control group were 68.2% and 45.0%, respectively, with significant difference ($P<0.05$). After treatment, the pain and quality of life in the two groups were improved, and the increase was significant in experimental group than that in control group ($P<0.05$). There was no difference both in toxicities and 1-year survival between experimental group and control group ($P>0.05$). [Conclusion] HIFU followed by FOLFOX-4 regimen chemotherapy in treatment for gastric cancer patients with retroperitoneal lymph nodes metastasis is more effective than FOLFOX-4 regimen chemotherapy alone.

Subject words: high-intensity focused ultrasound; drug therapy; gastric neoplasms; retroperitoneal lymph nodes metastasis

胃癌腹膜后淋巴结转移是胃癌常见转移部位, 易导致患者腹痛、腰背部疼痛等, 引起患者生活质量

大幅下降, 临床治疗较为困难。高强度超声聚焦刀 (high-intensity focused ultrasound, HIFU) 是一种非射线性无创治疗技术, 目前已在多种实体肿瘤治疗中使用, 我科应用该治疗技术序贯 FOLFOX-4 方案治疗胃癌腹膜后淋巴结转移取得较好的临床治疗效

通讯作者: 孔凡良, 主任, 副主任医师, 学士; 安徽省合肥市第二人民医院血液肿瘤科, 安徽省合肥市和平路 246 号(230011); E-mail: 453111378@qq.com

收稿日期: 2013-09-24; **修回日期:** 2013-10-23

果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2007 年 1 月至 2013 年 3 月胃癌腹膜后淋巴结转移患者 85 例,其中术后转移患者 73 例,晚期非手术患者 12 例,均为初治病人,未进行其他化疗方案治疗。男性 53 例,女性 32 例,年龄 33~76 岁,中位年龄 51 岁。腹膜后淋巴结转移灶最大为 90mm×50mm,最小为 2mm×2mm。所有病例均有影像学证据和明确的病理组织学诊断,预计生存期超过 3 个月。随机分成 HIFU 序贯 FOLFOX-4 方案组(试验组)和 FOLFOX-4 组(对照组),两组患者数分别为 44 例和 41 例。两组患者各项指标均无明显差异,具有可比性(Table 1)。

Table 1 Clinical characteristics of 84 cases of gastric cancer with retroperitoneal lymph nodes metastasis

Characteristics	Experimental group	Control group	χ^2	P
Gender				
Male	28	25	0.06	0.80
Female	16	16		
Age(years)				
≥65	23	17	0.995	0.32
<65	21	24		
Type				
Postoperative	37	36	0.24	0.62
Advanced cancer	7	5		

1.2 治疗方法

影像学评估的螺旋 CT 机是由美国 GE 公司生产。HIFU 治疗机为北京源德医疗设备公司生产的, FEP-BY01 型高能超声聚焦系统(超声频率 1.04MHz,焦点大小 3mm×3mm×8mm,输入电功率为 0.9~1.6kW,发射方式采用多点累积,单元发射时间为 0.13~0.3s,占空时间为 0.15~0.3s,单点发射次数为 40~60 次,点距 4~6mm,层距为 6~8mm)。

治疗时患者先行肝肾功能、肿瘤标志物、外周血象、彩超及 CT 等病灶的影像学资料。患者治疗前禁食 8h 以上,治疗时俯卧位,B 超定位到病灶。试验组的每疗程为 1 个周期 HIFU 治疗+1 个周期化疗。试验组患者首先给予 1 个周期的 HIFU 治疗:对肿瘤行热凝固治疗,每次治疗时间约 1h,间隔 24h 重复

治疗,根据病灶大小确定治疗次数及范围,平均每例患者治疗 5.4 次。HIFU 治疗完成后次日即给予 1 个周期的化疗,化疗方案采用 FOLFOX-4 方案:奥沙利铂(L-OHP)85mg/m²,d₁ 静滴 2h;亚叶酸钙(CF)200mg/m²,d₁、d₂ 静滴;氟尿嘧啶(5-Fu)400mg/m²,静脉推注,d₁、d₂,600mg/m²,持续静脉滴注 22h,d₁、d₂。2w 1 次,4w 为 1 个化疗周期。化疗期间检测病人外周血象、肝肾功能及心电图等变化。其后间隔 10d 后,再给予下 1 个疗程(1 个周期 HIFU+1 个周期化疗)的治疗,总的治疗不低于 4 个疗程。此后随访观察治疗效果及不良反应。对照组患者不采用 HIFU 治疗,化疗方案及观察指标与试验组相同。

1.4 疗效评估

按照 WHO 抗肿瘤药物的疗效评价标准,疗效分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR+PR 为总有效率(RR)。观察记录治疗期间患者的疼痛缓解程度(治疗前后对患者的局部疼痛症状采用数字评估法评分)、生活质量(QOL)改善程度(根据治疗前后 KPS 评分变化)和不良反应的发生情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS11.5 软件进行统计分析,各组治疗前后比较用 *t* 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

对照组在治疗过程中有 1 例死亡,最终对照组病例为 40 例。试验组 CR1 例,PR29 例,SD8 例,PD6 例,有效率 68.2%;对照组无 CR,PR18 例,SD12 例,PD10 例,有效率 45.0%,两组比较差异具有统计学意义($\chi^2=4.6$,*P*<0.05)。

2.2 治疗前后疼痛缓解情况比较

两组的疼痛均有不同程度的缓解,与治疗前相比,差异均有统计学意义(*P*<0.01)。其中治疗后试验组的疼痛缓解程度比对照组更为明显,差异具有统计意义(*P*<0.01)(Table 2)。

2.3 生活质量改善程度

两组的生活质量亦均有不同程度的缓解,与治疗前相比,差异均具有统计意义(*P*<0.01);同样试验

组的生活质量改善程度较对照组亦有明显提高,差异具有统计学意义($P<0.01$)(Table 3)。

2.4 治疗并发症及不良反应

两组接受治疗后产生的并发症及不良反应发生率相当,两组Ⅲ+Ⅳ度各型不良反应差异无统计学意义(P 均大于0.05)。表现的主要是化疗本身的不良反应,其中主要为Ⅰ~Ⅱ级血液学毒性和Ⅰ~Ⅱ级非血液学毒性,而Ⅲ~Ⅳ级毒性主要为血液学毒性,其中最主要的是中性粒细胞减少,但两组差异均没有统计学意义。经对症处理后未影响治疗,两组患者均可耐受(Table 4)。

2.5 对近期生存率的影响

治疗后对两组进行近期随访,其1年生存率试验组为68.0%(30/44),对照组为50.0%(20/40),两者比较差异无统计学意义($\chi^2=2.86,P=0.09$)。

3 讨 论

研究表明,对于不能手术切除的晚期或复发性胃癌患者,接受化疗的患者生存率和生活质量改善均优于那些仅给予最佳支持治疗的患者^[1]。FOLFOX化疗方案已在结直肠癌患者中应用,大量研究表面其作为晚期或转移性结直肠癌患者一线治疗方案是有效的。一些临床研究使用不同的奥沙利铂和5-Fu给药方案,并报道称这些方案对不能手术切除的晚期或复发性胃癌患者是安全有效的^[2,3]。奥沙利铂是

Table 2 The pain score of two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	Pain score		<i>t</i>	<i>P</i>
	Before treatment	After treatment		
Experimental group	6.09±1.48	0.93±1.40	16.8	<0.01
Control group	6.05±1.69	2.18±2.11	9.06	<0.01
<i>t</i>	0.18	3.21		
<i>P</i>	0.91	0.002		

Table 3 The quality of life score of two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	Quality of life score (KPS)		<i>t</i>	<i>P</i>
	Before treatment	After treatment		
Experimental group	59.77±14.38	80.45±10.77	7.63	<0.01
Control group	60.25±13.87	70.75±9.71	3.92	<0.01
<i>t</i>	0.16	4.32		
<i>P</i>	0.88	<0.01		

第三代二氨基环己烷铂化合物,其通过形成DNA加合物抑制细胞的复制和转录。其作为单一成分或与5-Fu和亚叶酸钙组合在各种实体肿瘤中显示其具有抗肿瘤活性,包括胃癌。由于5-Fu被认为是治疗胃癌的基石,故奥沙利铂和5-Fu在胃癌化疗的协同作用是显著的。无论使用何种给药方式,FOLFOX组合方案在不能手术的晚期或复发性胃癌患者中是有效且易耐受,其被认为是一种可行的治疗选择。FOLFOX-4方案被认为是可耐受和有效的治疗晚期胃癌的方式,不同的研究表明其应答率从39%到56%,TTP从5.2个月到7.1个月,中位OS在8.6个月和11.4个月之间^[4]。本研究发现对于晚期胃癌淋巴结转移患者单独使用FOLFOX-4方案进行治疗

Table 4 The toxicities of two groups after treatment

Toxicities	Experimental group						Control group						χ^2	<i>P</i>
	0	I	II	III	IV	III+IV (%)	0	I	II	III	IV	III+IV (%)		
Neutropenia	18	7	6	10	3	29.5	16	5	6	7	6	32.5	0.09	0.77
Thrombocytopenia	35	4	2	3	0	6.8	35	3	0	1	1	5.0	0	1
Febrile neutropenia	42	0	0	2	0	4.5	37	1	0	0	2	5.0	0	1
Anemia	26	3	7	7	1	18.2	21	5	5	8	1	22.5	0.24	0.62
Nausea	22	12	10	0	0	0	18	8	13	1	0	2.5	—	0.48
Vomiting	27	11	6	0	0	0	22	9	9	0	0	0	—	—
Stomatitis	40	1	2	0	1	2.3	38	1	1	0	0	0	—	1
Diarrhea	36	3	5	0	0	0	35	3	2	0	0	0	—	—
Anorexia	19	16	6	2	1	6.8	18	15	5	0	2	5.0	0	1
Fatigue	29	6	5	4	0	9.1	27	5	4	3	1	10.0	0	1
Peripheral neurotoxicity	36	6	2	0	0	0	30	7	3	0	0	0	—	—
Constipation	36	5	3	0	0	0	32	4	4	0	0	0	—	—
Skin	35	4	5	0	0	0	34	6	1	0	0	0	—	—

时,其有效率能够达到 45.0%。由于胃癌晚期淋巴结转移患者往往会伴有剧烈疼痛,而 HIFU 在治疗不同肿瘤患者中具有明显缓解疼痛的作用^[5],故对胃癌淋巴结转移患者进行化疗的同时应用 HIFU 可能会对患者的疼痛缓解和生活质量改善甚至是应答率提高具有积极作用,本研究结果表明 HIFU 序贯 FOLFOX-4 化疗方案对胃癌淋巴结转移患者的上述指标均有不同程度的提高。

HIFU 技术最初是在中国开始应用的,由于其非侵袭性优点显著,后普及到其他国家。相比其他局部消融治疗方法,HIFU 治疗的主要优点是完全体外而不需要在靶病变部位插入任何消融针。由于具有高的声强(高达 10000 W/cm²),HIFU 能够主要由两种机制诱导细胞瞬时死亡,即热效应和机械效应^[6]。HIFU 的热效应功能产生的热量通过声能被靶组织吸收,可达 60℃的致死温度能够在数秒内导致凝固性坏死。由于高强度能量被集中在一个非常微小的体积,对传感器和靶病变部位之间的组织的损伤最小化。HIFU 的作用可被认为是热效应、机械效应、生物学效应、凝固性坏死、细胞凋亡和非线性效应^[6]。其目前用于原发性肝癌、前列腺癌、浸润性膀胱癌以及乳腺癌等肿瘤,均显示出较好疗效^[7,8]。我科最近亦发现其联合化疗能够对中晚期胰腺癌具有积极治疗效果^[9]。对于肿瘤的腹膜后淋巴结转移治疗,HIFU 的应用报道不多,且主要的临床研究体现在国内文献,国外仅有病例报道。朱婷等^[10]对 67 例胃肠道肿瘤腹膜后淋巴结转移癌患者进行 HIFU 治疗,有效率达 37.31%,治疗前后患者疼痛改善明显,且无一例患者发生皮肤灼伤、胃肠道穿孔、出血等并发症。Orgera 等^[11]对 1 例 69 女性乳腺癌腹膜后淋巴结转移患者行 HIFU 治疗效果显著。但 HIFU 对局部病灶是有效的,治疗时主要是缓解症状作用显著,但不足以控制患者病情及病灶的转移,联合其他治疗方法可能对患者的治疗更加有益。我科利用 HIFU 序贯 FOLFOX-4 方案治疗胃癌腹膜后淋巴结转移患者,相较仅进行 FOLFOX-4 化疗患者,治疗效果、患者疼痛改善程度及生活质量评分均有不同程度的提高。试验组的治疗效果可能不仅仅是肿瘤细胞的热损伤和化疗引起的损伤作用之和,HIFU 热疗和化疗之间可能还有很好的协同作用,即 HIFU 热疗对化疗具有明确的增敏作用达到提高化疗疗效的目的。

本研究中两组 1 年生存率差异没有明显意义,对远期生存期我们将进一步研究。

本研究结果提示 HIFU 序贯 FOLFOX-4 方案治疗胃癌腹膜后淋巴结转移患者较仅进行 FOLFOX-4 方案治疗更加有效,提高患者生活质量,值得推广。

参考文献:

- [1] Bittoni A, Maccaroni E, Scartozzi M, et al. Chemotherapy for locally advanced and metastatic gastric cancer: state of the art and future perspectives [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(4): 309-314.
- [2] Fortner BV, Schwartzberg LS, Stepanski EJ, et al. Symptom burden for patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line FOLFOX or FOLFIRI with and without bevacizumab in the community setting [J]. *Support Cancer Ther*, 2007, 4(4): 233-240.
- [3] Louvet C, André T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(23): 4543-4538.
- [4] Yeh YS, Tsai HL, Ma CJ, et al. A retrospective study of the safety and efficacy of a first-line treatment with modified FOLFOX-4 in unresectable advanced or recurrent gastric cancer patients [J]. *Chemotherapy*, 2012, 58(5): 411-418.
- [5] Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 321-327.
- [6] Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, et al. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(1): 191-199.
- [7] Wu F. High intensity focused ultrasound ablation and antitumor immune response [J]. *J Acoust Soc Am*, 2013, 134(2): 1695-1701.
- [8] Malietzis G, Monzon L, Hand J, et al. High-intensity focused ultrasound: advances in technology and experimental trials support enhanced utility of focused ultrasound surgery in oncology [J]. *Br J Radiol*, 2013, 86 (1024): 20130044.
- [9] Li CF, Huang MQ, Gan XQ, et al. Clinical observation about high-intensity focused ultrasound combined with chemotherapy for advanced pancreatic cancer [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2013, 21(8): 1828-1830. [李成发, 黄孟芹, 甘晓青, 等. 高能超声聚焦热疗联合化疗治疗中晚期胰腺癌临床观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(8): 1828-1830.]
- [10] Zhu T, Bao YY, Li J. Observation of high intensity focused ultrasound for retroperitoneal lymph nodes metastasis cancer: a report of 67 cases [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2010, 125(1): 57-61. [朱婷, 鲍杨漪, 李娟. 高强度聚焦超声治疗消化道肿瘤腹膜后淋巴结转移癌 67 例疗效观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2010, 125(1): 57-61.]
- [11] Orgera G, Curigliano G, Krokidis M, et al. High-intensity focused ultrasound effect in breast cancer nodal metastasis [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(2): 447-449.