

## FOLFIRI 方案的时辰化疗在复发转移性结直肠癌的临床研究

肖毅频<sup>1</sup>, 钟晓华<sup>1</sup>, 熊璐琪<sup>2</sup>, 陈超<sup>1</sup>, 凌旭坤<sup>1</sup>, 胡琛<sup>1</sup> (1.惠州市中心人民医院胃肠外科, 广东 惠州 516001; 2.惠州市中心人民医院药学部, 广东 惠州 516001)

**【摘要】** **目的** 探讨 FOLFIRI 方案的时辰化疗对比常规化疗治疗复发转移性结直肠癌患者的近期疗效和不良反应。**方法** 收集我院 2015 年 9 月至 2017 年 9 月收治的 80 例复发转移性结直肠癌患者, 均采用 FOLFIRI 方案化疗, 随机分成时辰化疗组和常规化疗组(各组 40 人), 化疗 2 个周期后评估患者的有效率、疾病控制率及主要不良反应的发生率。**结果** 对比常规化疗组, 时辰化疗组的有效率及疾病控制率更高, 但结果无显著差异。时辰化疗组的白细胞及中性粒细胞减少发生率、贫血发生率、恶心呕吐发生率显著低于常规化疗组( $P < 0.05$ ), 而其他毒副作用发生率无显著差异。**结论** FOLFIRI 方案的时辰化疗近期疗效略优于常规化疗, 但主要毒副作用显著减轻, 可作为复发转移性结直肠癌治疗的替代方案。

**【关键词】** 时辰化疗; 结直肠癌; FOLFIRI; 近期疗效; 不良反应

**Clinical research for chronochemotherapy with FOLFIRI regimen in patients with recurrent or metastatic colorectal cancer** XIAO Yi-pin<sup>1</sup>, ZHONG Xiao-hua<sup>1</sup>, XIONG Lu-qi<sup>2</sup>, CHEN Chao<sup>1</sup>, LING Xu-kun<sup>1</sup>, HU Chen<sup>1</sup> (1.Department of Gastrointestinal Surgery, Huizhou Municipal Central Hospital, Guangdong Province Huizhou, 516001; 2.Department of Pharmacy, Huizhou Municipal Central Hospital, Guangdong Province Huizhou, 516001)

Corresponding author: ZHONG Xiao-hua, E-mail: zhongxiaohua1976@163.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the short-term effects and toxicities of chronochemotherapy compared with conventional chemotherapy with FOLFIRI regimen for patients with recurrent and/or metastatic colorectal cancer. **Methods** From September 2015 to September 2017, 80 patients with recurrent and/or metastatic colorectal cancer were prospectively collected. All patients undergoing chemotherapy with FOLFIRI regimen were randomly divided into chronochemotherapy group (40 patients) and conventional chemotherapy group (40 patients). The effective rate, disease control rate and incidence of main adverse reaction were evaluated. **Results** As compared with conventional chemotherapy group, the effective rate and disease control rate in chronochemotherapy group were improved, but there were no significant differences. Besides, the incidence of leucopenia and neutropenia, anemia, nausea and vomiting were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), with no significant difference observed for other main adverse reactions. **Conclusions** Chronochemotherapy with FOLFIRI regimen has better short-term effects, with decreased incidence of main adverse reaction compared to conventional chemotherapy. As a result, it can be an optimal replacement measure for such patients

**【Key words】** Chronochemotherapy; Colorectal cancer; FOLFIRI; Short-term effects; Adverse effect

结直肠癌为我国常见的恶性肿瘤之一, 近年来, 该病的发病率及死亡率呈逐年上升趋势。陈万青等<sup>[1]</sup>于 2016 年在 CA Cancer J Clin 期刊上发表

了中国癌症的统计数据, 结果显示 2015 年我国结直肠癌发病约 376300 例, 仅次于肺癌、胃癌、食管癌和肝癌, 列恶性肿瘤第五。同年其死亡约 191000 例, 死亡率亦居癌症第五。早期结直肠癌可采用手术、化疗、放疗等综合治疗后, 预后都较好, 5 年生存率高达 90%<sup>[2,3]</sup>。然而, 结直肠癌的总体死亡率

基金项目: 2016 年惠州市科技计划(医疗卫生项目)立项项目(2016Y017)

通信作者: 钟晓华, E-mail: zhongxiaohua1976@163.com

却居高不下,其主要原因由于复发或转移的病人治疗效果差。因此,提高复发转移性结直肠癌疗效成为近年来临床研究的主要目标。目前,临床上治疗复发转移性结直肠癌的主要手段为化疗,而5-FU、卡培他滨、奥沙利铂和伊立替康则是此阶段化疗的主要药物选择。然据相关临床数据表明,一线常规用药常导致患者各种不良反应,影响患者定期足量的化疗。

时辰药理学是近年国内外较热门的研究内容,而时辰化疗是将这一理论应用于恶性肿瘤化疗衍生出来的新领域,即基于人体24小时生物节律变化选择抗肿瘤药物活性最强且同时毒性最小的给药时间,从而提高临床疗效并减轻毒副作用。目前,时辰化疗应用于复发转移性结直肠癌的临床结果尚不明确,其临床价值仍需探究。有研究<sup>[4]</sup>表明,5-FU的代谢限速酶具有时辰节律性。另国内有实验报道<sup>[5]</sup>,伊立替康对鼻咽癌老鼠的疗效及毒副作用有节律性变化。鉴于以上研究结果,本文拟研究将时辰化疗应用于5-FU+亚叶酸钙+伊立替康(FOLFIRI)方案中,比较该疗法与常规化疗在临床疗效和不良反应方面的差异,明确其临床应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集我院2015年9月至2017年9月期间收治的80例复发转移性结直肠癌患者,男47例,女33例。采用数字随机法分成两组,FOLFIRI时辰化疗组40例,常规化疗组40例。入选条件如下:①经确诊为复发转移性结直肠癌;②无合并其他恶性肿瘤,无神经系统转移病灶;③年龄18~70岁,体能状况KPS评分 $\geq 70$ 分;④有明确观察指标,有可测量病灶;⑤经评估无法行手术治疗;⑥治疗前血常规、肝肾功能以及心电图检查正常,无化疗禁忌证;⑦预计生存时间 $\geq 3$ 个月;⑧所有患者均知情同意,并取得院伦理委员会批准。

**1.2 化疗方案** 普通化疗组:伊立替康:180 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注30~90分钟,第1天;亚叶酸钙:400 mg/m<sup>2</sup>,于伊立替康与氟尿嘧啶给药间隙给予,静脉输注120 min,第1天;氟尿嘧啶:一次400 mg/m<sup>2</sup>,静脉注射,然后1200 mg/m<sup>2</sup>持续静脉滴注23~24小时,第1、2天,每2周重复1次,使用2个周期。

时辰化疗组:伊立替康:180 mg/m<sup>2</sup>,凌晨2

时~早晨8时持续静脉滴注,高峰时点为凌晨5时,第1天;亚叶酸钙:400 mg/m<sup>2</sup>,于伊立替康与氟尿嘧啶给药间隙给予,静脉输注120 min,第1天;氟尿嘧啶:一次400 mg/m<sup>2</sup>,静脉注射,然后1200 mg/m<sup>2</sup>于晚间22时至次日上午10时持续静脉滴注,第1、2天,每2周重复1次,使用2个周期。

两组化疗前均常规给予盐酸托烷司琼注射液+地塞米松磷酸钠注射液止吐治疗<sup>[6]</sup>。当患者并发乙酰胆碱能综合征时,皮下注射硫酸阿托品缓解症状,严重者于第二次化疗前预防性使用阿托品。当患者出现迟发性腹泻症状时,予口服洛哌丁胺至最后一次稀便结束后12小时<sup>[7]</sup>。此外,依据NCCN指南推荐方法常规治疗和预防骨髓抑制。

**1.3 评价方法** 在治疗2个周期后分别复查胸腹部CT、盆腔MRI以及远处转移灶相关影像检查来评估近期临床疗效。临床疗效参照2000年实体瘤疗效评价标准(RECIST1.0)<sup>[8]</sup>分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以CR+PR计算总有效率(RR),以CR+PR+SD计算疾病控制率(DCR)。毒副作用按WHO抗癌药物急性及亚急性毒性标准<sup>[9]</sup>,分0~IV级评定。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 19.0进行统计分析,在研究对象满足正态分布的前提下,研究开始前用 $\chi^2$ 检验比较统计两组患者的年龄、性别、肿瘤恶性程度及远处转移转移灶数,如P值大于0.05,提示组间差异无统计学意义,两组患者具有可比性。总有效率、疾病控制率及不良反应率的比较用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 研究对象** 两组患者的一般资料如表1所示,结果提示两组患者在年龄、性别、肿瘤恶性程度等

表1 FOLFIRI时辰化疗组和常规化疗组的一般资料对比情况

指标	时辰化疗组 (n=40)	常规化疗组 (n=40)	$t/\chi^2$ 值	P值
性别(男/女)	25/15	22/18	0.464	0.496
年龄(M,岁)	56.4(42~69)	58.1(43~70)	1.319	0.585
疾病类型(分化)			0.459	0.795
高/中/低	5/15/20	6/17/17		
转移部位(病灶数)			0.243	0.886
1/2/ $\geq 3$	19/15/6	18/17/5		

注:M,中位数(范围);组间比较使用t检验或 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 提示组间差异有统计学意义

方面并无显著差异( $P>0.05$ ),两组具有可比性。

2.2 临床疗效 表2为两组临床疗效比较。80例患者均参加近期临床疗效评估。两组均无完全缓解病例,FOLFIRI 时辰化疗组 PR 9例、SD 15例、PD 16例;FOLFIRI 常规化疗组 PR 7例、SD 14例、PD 19例。两组总有效率(RR)分别为22.5%和17.5%, $\chi^2=0.3125$ ,  $P>0.05$ ; 两组疾病控制率(DCR)分别为60%和52.5%, $\chi^2=0.457$ ,  $P>0.05$ 。本研究表明,FOLFIRI 时辰化疗组总有效率、疾病控制率高均高于常规化疗组,然差异无统计学意义。

表2 FOLFIRI 时辰化疗组与常规化疗组临床疗效的比较

疗效	时辰化疗组 (n=40)	常规化疗组 (n=40)	$\chi^2$ 值	P 值
CR	0(0)	0(0)	-	-
PR	9(22.5%)	7(17.5%)	0.313	0.576
SD	15(37.5%)	14(35%)	0.054	0.816
PD	16(40%)	19(47.5%)	0.457	0.499
PP	9(22.5%)	7(17.5%)	0.3125	0.576
DCF	24(60%)	21(52.5%)	0.457	0.499

注:PP,CR+PR;DCF,CR+PR+SD; $\chi^2$  检验, $P<0.05$  提示组间差异有统计学意义

2.3 毒副作用 两组80例患者均可见化疗不良反应,本次研究共完成160次化疗周期,最常见毒副作用为消化道反应、白细胞及中性粒细胞减少和口腔黏膜炎等,其中多以1~2级为主(表3)。白细胞及中性粒细胞减少反生率,时辰化疗组较常规化疗组低,分别为50%和70%( $\chi^2=7.636$ ,  $P<0.05$ ),差异有统计学意义,特别是3~4级中性粒细胞减少方面,时辰化疗组发生率显著低于常规化疗组,分别为2.5%和7.5%。恶心呕吐、贫血发生率时辰化疗组亦低于常规化疗组,且有统计学差异( $P<0.05$ )。腹泻、转氨酶升高、口腔黏膜炎及血小板减少的发生率两组均无显著差异。两组均

表3 FOLFIRI 时辰化疗组与常规化疗组不良反应的比较

毒副作用	时辰化疗组 (n=80)		常规化疗组 (n=80)		$\chi^2$ 值	P 值
	1-2级	3-4级	1-2级	3-4级		
白细胞及中性粒细胞减少	38	2	50	6	7.636	0.022*
恶心、呕吐	21	3	32	7	6.203	0.045*
腹泻	6	2	8	1	0.626	0.737
贫血	13	0	22	3	1.406	0.039*
血小板减少	10	0	13	0	0.457	0.499
转氨酶升高	2	0	3	0	0.206	0.650
口腔黏膜炎	7	0	10	0	0.592	0.442

注:各数值代表出现次数;\* $P<0.05$ ,差异有统计学意义

未见明显肝肾毒性发生。

### 3 讨论

对于复发转移性结直肠癌患者的化疗,目前临床上应用最多的是FOLFIRI方案。但指南中该方案的推荐剂量较大,产生的毒副作用亦较大,致使患者难以耐受从而不能如期、足量地完成化疗<sup>[4]</sup>。国内通常采用减少剂量的方式来减少不良反应的发生,但对于复发转移性结直肠癌患者,免疫功能及一般情况多比初发结直肠癌患者差,即使减少化疗剂量,免疫功能破坏和一般情况恶化仍严重。如何在不影响化疗效果的情况下,最大程度减轻免疫功能破坏和一般情况恶化,就成为近年来的研究热点。

机体内部从分子细胞、组织到器官,各种水平的生命活动均按一定时间进行有规律地周期性运动,这点已普遍被业界所认知。生物节律性就是生物机体对周围环境变化做出的适应性反应,其中24小时昼夜节律是自然界最普遍的生物节律。除机体的生理活动有昼夜节律外,肿瘤组织生长也有昼夜节律性。Xian等<sup>[10]</sup>的研究表明,正常骨髓细胞与肿瘤细胞的周期性分布有截然不同的昼夜规律。另外,昼夜节律还会影响药物在机体的代谢和排泄等过程从而影响药效学和毒副反应等。时辰化疗正是基于正常组织细胞与肿瘤细胞昼夜规律的巨大差异以及药物在体内代谢的昼夜节律性而提出的。该疗法选择特定时间给药,以达到提高疗效,减少化疗药物毒副作用的目的。

许多药物被临床证明具有昼夜节律性,包括5-FU、伊立替康等<sup>[5]</sup>。5-FU是细胞周期特异性细胞毒药物,主要作用于S期细胞,二氢嘧啶脱氢酶及胸苷酸合成酶是其主要的代谢限速酶。相关研究表明<sup>[11]</sup>,癌症患者及健康人体中,二氢嘧啶脱氢酶的活性在0点到10点时间段均较其他时间提高40%以上,这个时间段5-FU代谢速度较其他时间明显高。而胸苷酸合成酶亦是合成胸苷三磷酸的限速酶,其昼夜节律性可影响DNA的修复和合成,并在改变mRNA的表达及功能方面表现出节律性<sup>[12]</sup>。基于上述发现,结直肠癌的时辰化疗亦有多篇文献报道,但包含伊立替康的时辰化疗方案则鲜有报道。伊立替康是细胞周期特异性药物,有研究表明<sup>[13]</sup>,延长给药时间可使S期细胞更长时间暴露于细胞毒药物中,亦可使伊立替康与拓

扑异构酶 I 和 DNA 形成的复合物更牢固。动物实验研究<sup>[14]</sup>还显示,骨肉瘤小鼠于凌晨 5 点左右给予伊立替康,其耐受性最佳。

基于上述结果,本研究选择于凌晨 2 时~早晨 8 时持续静脉滴注伊立替康,高峰时间为凌晨 5 时,晚间 22 时至次日上午 10 时持续静脉滴注 5-FU。研究结果显示,时辰化疗组与常规化疗组总有效率分别为 22.5% 和 17.5%, 疾病控制率分别为 65% 和 52.5%, 时辰化疗组的有效率及疾病控制率均高于常规化疗组,这与蔡东焱等报道<sup>[15]</sup>相似,且两者均无统计学意义。笔者分析可能的原因包括:①本研究纳入病例数可少;②化疗 2 个周期即行临床疗效评估,可能时间尚早,不能有效反应时辰化疗组对比常规化疗组疗效的真实差异;③时辰化疗组与常规化疗组患者为复发转移性结直肠癌患者,统计发现两组患者大部分存在远处转移病灶,这导致两组临床疗效均差,无法显示出疗效的显著差异,若时辰化疗应用于初治非转移患者,两组临床疗效可能会出现统计学差异。

另有研究<sup>[16]</sup>表明,同剂量抗癌药物若根据时间调整用药方案,毒副作用变化范围为 2~8 倍。故本研究还探讨了两组患者的主要不良反应发生率。该部分研究提示,时辰化疗组的白细胞及中性粒细胞减少的发生率、贫血的发生率、恶心呕吐的发生率均低于常规化疗组,且差异有统计学意义,特别是 3~4 级毒副反应方面,时辰化疗组发生率显著低于常规化疗组,这表明 FOLFIRI 的时辰化疗在血液毒性及胃肠道毒性方面有明显优势。两组腹泻及口腔黏膜炎的反生率虽不存在统计学差异,但时辰化疗组的发生率更低,这主要与 5-FU 的时辰化疗有关。另外,两组转氨酶升高及血小板减少的发生率亦无明显差异,考虑原因为本研究病例数较少,若进一步扩大病例数可能有较理想结果。

综上所述,FOLFIRI 方案的时辰化疗较常规化疗有着更好的临床疗效,尽管未显示统计学优势,但其有效率和疾病控制率明显更高。此外,时辰化疗相关的免疫抑制、贫血及消化道反应均显著低于常规化疗。本研究认为基于时辰化疗的 FOLFIRI 方案做为复发性结直肠癌的替代治疗方案。

#### 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] Courtney RJ, Paul CL, Carey ML, et al. A population-based cross-sectional study of colorectal cancer screening practices of first-degree relatives of colorectal cancer patients [J]. BMC Cancer, 2013, 10(13):13.
- [3] 许岸高,姜泊,钟旭辉,等. 广东地区近 20 年大肠癌临床特征的变化趋势[J]. 中华医学杂志, 2006(4):272-275.
- [4] Abolmaali K, Balakrishnan A, Stearns AT, et al. Circadian variation in intestinal dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) expression: a potential mechanism for benefits of 5-FU chronochemotherapy [J]. Syrgery, 2009, 146(2):269-273.
- [5] 范娟,韩云炜,陈枫,等. CPT-11 在鼻咽癌裸鼠组织中时辰给药疗效观察及细胞周期分布变化的初步研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(9):699-702.
- [6] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC), 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会(ASMC) 肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014 版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(3):263-273.
- [7] 张怡,李中东. 伊立替康的不良反应及处理 [J]. 中国药物警戒, 2006, 3(5):271-273.
- [8] 周际昌,王奇璐. 抗肿瘤药物的不良反应与疗效评价[A]. 周际昌. 实用肿瘤内科学[C]. 2 版. 北京:人民卫生出版社有限公司, 2003:29-46.
- [9] 周兆飞,陆建伟,尹必俭等. 含 CPT-11 时辰化疗的联合方案治疗晚期恶性肿瘤的临床研究 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2009, 1(3):144-147.
- [10] Xian LJ, Sun J, Cao QY, et al. Circadian rhythms of DNA synthesis in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Chronobiol Int, 2002, 19(1):69-76.
- [11] Herzog ED. Neurons and networks in daily rhythms [J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(10):790-802.
- [12] Wood PA, Du-Quiton J, You SJ, et al. Circadian clock coordinates cancer cell cycle progression, thymidylate synthase, and 5-fluorouracil therapeutic index [J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(8):2023-2033.
- [13] Garufi C, Vanni B, Aschelter AM, et al. Randomised phase II study of standard versus chronomodulated CP-11 plus chronomodulated 5 fluorouracil and folinic acid in advanced colorectal cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(5):608-616.
- [14] Granda TG, D Attino RM, Filipinski E, et al. Circadian optimization of irinotecan and oxaliplatin efficacy in mice with Glasgow osteosarcoma[J]. Br J Cancer, 2002, 86(6):999-1005.
- [15] 蔡东焱,张茹霞,吴小红. 伊立替康联合氟尿嘧啶时辰化疗在晚期结直肠癌中的应用 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(12):1103-1106.
- [16] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial [J]. Lancet, 2007, 369(9576):1869-1875.

(收稿日期:2018-03-30)