

全身热疗联合化疗治疗晚期恶性肿瘤疗效分析

刘先领*, 马芳, 周春香, 黄明, 龚海云, 谢贵元, 胡春宏
(中南大学湘雅二医院肿瘤科, 长沙 410011)

[摘要] 目的:观察全身热疗联合化疗治疗晚期恶性肿瘤的近期疗效及安全性。方法:回顾分析2004年2月至2005年2月收治的晚期恶性肿瘤患者138人,分为单纯全身化疗组(A组)和全身化疗联合全身热疗组(B组),其中A组68人,根据病种采取相应方案行全身化疗二周期;B组70人,除化疗外,同时予以UHR-2000高功率聚束微波全身热疗系统加温,使全身温度升至40℃~42℃,维持50~60min,1~2次/周,4次为一疗程,观察A组和B组患者的近期疗效及毒副作用。结果:A组患者中,完全缓解(CR)占2.9%,部分缓解(PR)占36.8%,稳定(SD)占35.3%,进展(PD)占25.0%,有效率(PR+CR)为39.7%;B组患者中,CR占5.7%,PR占52.9%,SD占25.7%,PD占25.0%,CR+PR为58.6%。两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Ⅲ°+Ⅳ°消化道反应及骨髓抑制毒副作用发生率A组为26.5%和16.2%,B组为27.1%和18.6%,差异均无统计学意义。结论:全身热疗联合化疗治疗晚期恶性肿瘤疗效确切、毒副作用轻、耐受良好、值得临床推广。

[关键词] 全身热疗; 化学治疗; 恶性肿瘤

[中图分类号] R730.59 [文献标识码] A [文章编号] 1672-7347(2006)03-0350-03

Therapeutic effect of whole body hyperthermia combined with chemotherapy in patients with advanced cancer

LIU Xian-ling*, MA Fang, ZHOU Chun-xiang, HUANG Ming,
GONG Hai-yun, XIE Gui-yuan, HU Chun-hong

(Department of Oncology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: **Objective** To determine the short-term efficacy and security of whole body hyperthermia (WBH) combined with chemotherapy for advanced cancer. **Methods** Different chemotherapy regimens were applied in 138 patients with advanced cancer. Among them, 68 patients (Group A) didn't receive any other therapies. The other 70 patients (Group B) received WBH together with chemotherapy. WBH was maintained at 40℃~42℃ for 50~60min (once or twice every week and 4 times a cycle). **Results** In Group A, the rate of complete remission (CR) was 2.9%, partial remission (PR) was 36.8%, stable disease was 35.3%, progressive disease was 25.0%, the overall response rate (CR+PR) was 39.7%; while in Group B, the corresponding figures were 5.7%, 52.9%, 25.7%, 25.0%, and 58.6%, respectively. There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The rates of Ⅲ°+Ⅳ° gastrointestinal tract and myelosuppression toxicities were 26.5% and 16.2% in Group A, while 27.1% and 18.6% in Group B. No significant difference was found. **Conclusion** WBH combined with chemotherapy is efficient and safe for advanced cancer, and is worth generalizing extensively.

Key words: whole body hyperthermia; chemotherapy; malignant tumor

[J Cent South Univ (Med Sci), 2006, 31(3):0350-03]

晚期恶性肿瘤往往已失去手术治疗机会,单纯的化疗及放疗难以取得满意效果,故综合治疗尤为重要。热疗由于其疗效肯定,毒副作用轻,作为肿瘤的另一治疗手段已越来越为人们所关注。全身热疗联合化疗,由于化疗对富氧细胞敏感而热疗对乏氧细胞敏感,二者协同作用既可杀灭富氧细胞又可杀灭乏氧细胞;热疗可增加血供,促进化疗药物在局部积聚、摄取和利用;热、化疗促使癌细胞凋亡的发生^[1],同时热疗可降低癌细胞的多种药物抗药性(MDR)^[2],从而增强化疗效果。自2004年2月至2005年2月我科共收治晚期恶性肿瘤患者138人,其中68人采用单纯全身化疗,70人采用全身化疗联合UHR-2000型全身热

疗系统行全身热疗,取得较好疗效,现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全组138例患者,分为单纯全身化疗(A组)和全身化疗联合全身热疗(B组)两组,均有病理学诊断依据,且有B超、胸片、CT和MRI等检查确定的可测量病灶,KPS评分在60~80分,全组病人治疗前常规行ECG、三大常规、肝肾功能等检查基本正常,无全身热疗禁忌证,预计生存时间大于3个月,B组患者治疗前自愿接受全身热疗且签定治疗同意书。两组患者病种分布及一般情况差异均无统计学意义(表1)。

表1 两组患者一般情况分布

组别	一般情况			病种			
	男(例)	女(例)	中位年龄(岁)	肺癌(例)	消化道肿瘤(例)	卵巢癌(例)	其他(例)
A组	44	24	51	26	25	13	4
B组	46	24	52	24	27	13	6

1.2 治疗方法

1.2.1 化疗方法 胃癌采用表阿霉素+四氢叶酸+FU+顺铂(DDP)方案;肺癌采用紫杉醇+DDP;肠癌采用奥沙利铂+四氢叶酸+FU方案;卵巢癌采用紫杉醇+顺铂方案,21d为一周期,两周期为一疗程。B组患者化疗方案同前,联合全身热疗,化疗药物在肛温升至39.5℃时给予,化疗间歇期行单纯全身热疗,两组患者化疗药物均按标准剂量全量投入。

1.2.2 热疗方法 采用湖南华源医疗设备有限公司生产的UHR-2000型高功率聚束微波全身热疗系统对患者胸部或腹部动态加热,加热前向患者做好解释工作,以取得最佳配合。口服倍他乐克12.5mg控制心率,鲁米那0.1g肌注及半量亚冬眠镇静,同时予以大量输液、吸氧、多参数心电图监护、三根抗干扰精密测温导线测量肛温。先以600~800W输出功率,使肛温在20~50min(平均43min)升至40℃,300~500W功率维持肛温在40℃~42℃之间50~60min,肛温升至39℃时予以冰帽保护大脑组织,预防脑水肿的发生。治疗结束,待患者苏醒后送返病房继续观察、补液,并更换衣物。热疗1~2次/周,4次为一疗程,两次热疗间隔时间大于72h。B组70例患者热疗次数为2~10次,平均4次。

1.3 疗效评价 治疗结束后1个月和2个月对全组患者进行评价,根据B超、胸片、CT和MRI等检查,按WHO疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),

CR+PR为有效率。

1.4 毒副作用评价 观察治疗过程中两组患者的消化道反应及骨髓抑制的发生率,根据WHO标准行毒副作用分度,统计出两组患者Ⅲ°+Ⅳ°毒性反应。

1.5 统计学处理 采用 χ^2 检验,SPSS13.0版分析软件处理, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 A和B两组患者治疗后疗效评价见表2。A组患者治疗后的有效率为39.7%;B组患者治疗后的有效率为58.6%,明显高于A组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 两组患者近期疗效比较

组别	疗效评价 百分比(例数)				有效率 (CR+PR)
	CR	PR	SD	PD	
A	2.9%(2)	36.87%(25)	35.3%(24)	25%(17)	39.7%(27)
B	5.7%(4)	52.9%(37)	25.7%(18)	15.7%(11)	58.6%(41)*

与A组比较,* $P < 0.05$

2.2 毒副反应 与化疗有关的副反应主要为消化道反应及骨髓抑制,Ⅲ°+Ⅳ°毒副作用发生率见表3,两组治疗后毒副作用比较差异均未见统计学意义(消化道反应, $P = 1.000$;骨髓抑制, $P = 0.823$)。热疗后有6例(8.6%)患者出现局部皮肤水疱,多发生在局部脂肪较多的腹部或手术切口疤痕处,经处理后2~3d内完全恢复,无1例发生继发溃疡及感染。皮下脂肪硬结4例(5.7%),2周内逐渐消退。

表3 两组患者毒副作用发生情况

组别	消化道反应(Ⅲ°+Ⅳ°) 百分比(例数)	骨髓抑制(Ⅲ°+Ⅳ°) 百分比(例数)
A	26.5%(18)	16.2%(11)
B	27.1%(19)	18.6%(13)

3 讨 论

UHR-2000 高功率聚束微波热疗系统使用的电磁波频率为 915 MHz,具有功率大、波长短、穿透深、疗效好、毒副作用轻等优点,治疗深度可达 10 cm 以上。刘珈等研究发现,在源皮距 25~30 cm 时,加温深度最大且加温区域温度分布较均匀,2~10 cm 深度处温度均高达 40℃ 以上^[3]。研究证实,组织受热达 40℃~45℃,细胞稳定性降低,对放射线和化学药物的敏感性增加,当温度升至 45℃ 并持续 60 min,细胞将发生不可逆的损伤^[4]。由于肿瘤组织内血管构造的异常,使肿瘤组织较正常组织散热能力减弱,热在肿瘤组织内积聚,导致肿瘤组织与正常组织之间有 3℃~5℃ 的温度差,也就是说,人体温度达到 40℃ 时,肿瘤组织内温度已达到 43℃~45℃,这就使肿瘤组织发生热损伤时正常组织不受损害。研究表明单纯全身热疗治疗恶性肿瘤疗效可达 29%^[5],联合化疗,可进一步提高化学药物在肿瘤组织内的浓度,给晚期恶性肿瘤、特别是对常规放疗不敏感的难治性肿瘤带来了新的希望。本组 138 例患者中,A 和 B 两组患者的有效率存在显著差异,说明全身热疗联合化疗较单纯的化疗治疗对晚期恶性肿瘤有明显优势,且毒副反应方面两组间无差异,表明联合全身热疗并未增加化疗药物的消化道反应及骨髓抑制。与热疗相关的不良反应也较轻微,局部水疱多发生于腹部脂肪较多或手术疤痕的部位,这些部位的散热能力减弱,热积聚导致皮肤损伤,故此类患者可在热疗前配合去离子水袋降低皮温,疤痕处涂抹湿润烧伤膏加以预防,一旦水泡形成,可在严格消毒的情况下细针抽出水泡内渗液,无菌纱布覆盖,B 组 6 例皮肤水泡患者,全部在 2~3 d 内愈合,无 1 例继发感染和形成经久不愈的溃疡等并发症。皮下脂肪硬结发生率为 5.7%(4/70),未作特殊处理,全部在 2 周内消退。这说明在亚冬眠状态下,全身热疗联合化疗治疗中晚期恶性肿瘤是安全有效的。有研究认为,微波对肝脏及小肠有非热效应损伤,故而不宜行深部加温,但刘珈等^[3]研究发现,高功率微波进行腹部加温,对肝脏、小肠均无明显损伤,B 组 70 例热疗患者亦未发现肝脏和小肠不可耐受的近期损伤。还有作者认为,加热过程中会对机体造成

一定的影响,导致血压升高、心率加快、心律不齐^[6]。本研究表明,随着温度升高,心率有所增快,血压先是略有升高,随着全身血管受热扩张继而出现血压略下降,治疗结束后未经特殊处理即恢复正常,未发现明显心律失常情况。有实验证明,45℃ 是人的痛阈,是皮肤能够耐受的限度^[7],本研究发现,一部分患者特别是肥胖患者,治疗中感到皮肤疼痛,这可能与脂肪组织散热差有关,经过局部加用去离子水袋,改进加热程序,即可得到缓解。高热配合某些化疗药物有相加或相乘作用,如顺铂、羟基喜树碱、丝裂霉素、环磷酰胺、FU 和更生霉素等。至于热疗与化疗的先后顺序,有报道称先投入抗癌剂后加温或同时进行较为合理,为避免热耐受现象,采用每周加温 1~2 次是可行的。测温问题在热疗中至关重要,肿瘤内多点温度都可能不同,且瘤体内测温是有创的,多数患者难以接受,所以,多采取测量直肠或食管等处温度来反应全身温度,较恒定也较可靠,但尚不能完全代表瘤体内温度,有一定的局限性。

综上所述,全身热疗联合化疗治疗晚期恶性肿瘤具有疗效确切、毒副作用轻等优点,值得临床推广。至于该组患者远期疗效及对长期生存的影响将作进一步观察统计。

参考文献:

- [1] Arends J. Effects of a combined thermochemotherapy on markers of apoptosis, differentiation and adhesion in the human mammary carcinoma MX-1: A light microscopic and immunohistochemical study[J]. *Anat Anz*, 2000, 182(4):339-347.
- [2] Stein U, Jurchott K, Walther W, et al. Hyperthermia induced nuclear translocation of transcription factor YB-1 leads to enhanced expression of multidrug resistance related ABC transporters[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(30):28562-28569.
- [3] 刘珈,曾文海,张百帆,等. 高功率微波深部加温治疗的原理及安全性研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2004, 13(1):34-38.
- [4] 徐中林. 恶性肿瘤的热切除治疗[J]. *国外医学肿瘤学分册*, 2002, 29(4):277-280.
- [5] 李鼎九,胡自省. *肿瘤热疗学*[M]. 郑州:河南医科大学出版社,1995. 237.
- [6] 唐劲天,洛小林,朱京丽. 全身加温治疗的现状与展望[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2000, 9(2):140-143.
- [7] 彭楠,赵彼得. *临床肿瘤热疗*[M]. 北京:人民军医出版社,2002. 1-95.