

全身化疗联合局部热疗治疗晚期胃癌的临床观察

吕雅蕾, 刘会芝, 翟宝娥, 刘巍

(河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

摘要: [目的] 观察全身化疗联合局部热疗治疗晚期胃癌的近期疗效及不良反应。[方法] 将2007年10月至2010年8月收治的晚期胃癌患者113例, 分为热化疗联合治疗组和单纯化疗组。观察患者的近期疗效、临床受益率、KPS评分、疼痛分级以及不良反应。[结果] 近期总有效率(CR+PR)热化疗组35.3%, 单纯化疗组30.6%, 两组差异没有统计学意义($\chi^2=0.298, P=0.585$); 临床获益率(CR+PR+SD)热化疗组86.3%, 单纯化疗组43.5%, 两组差异有统计学意义($\chi^2=6.136, P=0.047$)。热化疗组患者生活质量改善, 疼痛缓解明显, 不良反应主要包括胃肠道、肝脏毒性及骨髓抑制。[结论] 全身化疗联合局部热疗治疗晚期胃癌疗效肯定, 临床获益率明显提高, 耐受性好, 值得临床推广。

关键词: 热疗; 药物治疗; 胃肿瘤

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)02-0121-03

The Effect of Systemic Chemotherapy Combined with Local Hyperthermia in the Treatment for Patients with Advanced Gastric Cancer

LV Ya-lei, LIU Hui-zhi, ZHAI Bao-e, et al.

(Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and side effects of systemic chemotherapy combined with local hyperthermia in patients with advanced gastric cancer. [Methods] One hundred and thirteen patients with advanced gastric cancer were divided into two groups: group HC received chemotherapy and regional hyperthermia; group C received chemotherapy alone. [Results] The overall response rates were 35.3% and 30.6% in group HC and group C respectively, with no significant difference ($\chi^2=0.298, P=0.585$). The clinical benefit response rate in group HC was significantly higher than that in group C (86.3% vs 43.5%, $\chi^2=6.136, P=0.047$). The quality of life improved and the pain relieved markedly in group HC. The main toxicities were gastrointestinal tract, liver toxicity, and myelosuppression. [Conclusion] Systemic chemotherapy combined with local hyperthermia might be an effective and safe treatment for patients with advanced gastric cancer.

Subject words: hyperthermia; drug therapy; gastric neoplasms

无法手术的晚期胃癌患者往往需要综合治疗以最大程度地延长患者生存期, 提高患者生活质量, 因此除放疗、化疗等常规治疗手段外, 寻找安全、合理、有效的综合治疗模式日益受到人们的重视。现收集2007年10月至2010年8月河北医科大学第四医院肿瘤内科收治的晚期胃癌患者113例, 观察全身化疗联合局部热疗治疗晚期胃癌的近期疗效及不良反应, 现总结报道如下。

通讯作者: 刘巍, 科主任, 主任医师, 教授, 博士; 河北医科大学第四医院肿瘤内科, 河北石家庄市健康路12号(050011);
E-mail: hebeiliuwei@hotmail.com。

收稿日期: 2011-10-11; 修回日期: 2011-12-01

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007年10月至2010年8月入组本试验研究的晚期胃癌患者113例, TNM分期均为IV期, 均经病理学检查确诊为腺癌, 且有B超、胸片、CT和MRI等检查确定的可测量病灶或不可测量可评估病灶, Karnofsky评分 ≥ 60 分, 血尿便常规、肝肾功能、ECG等检查基本正常, 无化疗且无热疗禁忌证, 预计生存时间大于3个月。其中男性73例, 女性40例, 年龄33~85岁, 中位年龄58岁, 随机分为热化

疗组和单纯化疗组,其中热化疗组 51 例,单纯化疗组 62 例。主要观察指标是近期有效率(CR+PR)和临床获益率(CR+PR+SD),次要观察指标是生活质量、疼痛评分和不良反应。

1.2 治疗方法

化疗方法:①紫杉醇+顺铂方案,具体如下:紫杉醇 135~175mg/m²,顺铂 75mg/m²,21d 为 1 个周期,2 个化疗周期评价疗效。②奥沙利铂+四氢叶酸+5-Fu 方案,具体如下:奥沙利铂 85mg/m²,四氢叶酸 400mg/m²,5-Fu 400mg/m² 静冲+2 400mg/m² 泵入 46~48h,14d 为 1 个周期,3 个化疗周期后评价疗效。

热疗方法:热疗采用珠海和佳医疗设备有限公司生产的 HG-2000 体外高频热疗机治疗,该机最大输出功率 50~600W,工作频率 13.56±0.20MHz,治疗时间 0~120min 范围内连续可调,步距 1min,精度为±5s,温度控制范围 30℃~45℃,误差在±0.3℃。极板间距距皮肤 5~7cm,加热温度最大为 43.5℃,每次热疗 60~90min,每周 2 次,与化疗同时或者化疗后 3h 配合热疗,在化疗维持治疗中或化疗不可耐受后继续应用热疗,治疗次数 2~40 次,平均完成 6 次。

1.3 疗效评价

2~3 个周期治疗后对患者进行评价。根据 CT 和/或 MRI 等检查,按 RECIST 1.0 版实体瘤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(RR),CR+PR+SD 为临床获益(CBR)。

1.4 不良反应评价

观察治疗过程中患者骨髓抑制、消化道反应、肝功能损害等不良反应,并根据 WHO 标准分 I~IV 度。

1.5 生活质量评价和疼痛评分

以 Karnofsky 评分标准为指标,治疗后评分增加>20 分者为显著改善,增加>10 分者为改善,未增加者为稳定,减少者为下降。

根据患者的主诉疼痛分级(VRS),采用自身对比比较疼痛的缓解程度。完全缓解:完全无痛;中度缓解:疼痛较治疗前明显减轻,睡眠不受干扰;轻度缓解:疼痛虽比治疗前减轻,但仍有明显疼痛,睡眠

受干扰;无效:与治疗前相比无变化。

1.6 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件包进行统计处理,计数资料采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

热化疗组:CR 3 例,PR 15 例。单纯化疗组:CR 2 例,PR 17 例。热化疗组和单纯化疗组近期有效率(RR)分别为 35.3%和 30.6%($\chi^2=0.298, P=0.585$);临床获益率(CBR)则分别为 86.3%和 43.5%($\chi^2=6.136, P=0.047$),见表 1。

表 1 热化疗组和单纯化疗组近期疗效比较

组别	例数	疗效				有效			临床获益		
		CR	PR	SD	PD	RR(%)	χ^2	P 值	CBR(%)	χ^2	P 值
热化疗组	51	3	15	26	7	35.3	0.298	0.585	86.3	6.136	0.047
单纯化疗组	62	2	17	8	35	30.6			43.5		

2.2 不良反应

不良反应以化疗所致的骨髓抑制、消化道反应、肝功能损害为主,部分患者出现腹泻、脱发、乏力、手足麻木等表现。热疗所致的不良反应较少,仅 3 例出现局部皮肤红肿、小水泡等,考虑系皮肤 I~II 度烫伤,经涂抹烫伤膏后很快好转。见表 2。

2.3 生活质量改善状况

全组卡氏评分治疗前 60~79 分有 54 例,治疗后 15 例评分提高为 80 分及以上,其中 86%为热化疗组患者。

2.4 疼痛评分

全组患者治疗前有 52 例伴有不同程度的疼痛,治疗后疼痛完全缓解 15 例,中度缓解 20 例,轻度缓解 11 例,无效 6 例。其中无效的 6 例均为单纯化疗组。

3 讨论

近年来,随着恶性肿瘤治疗手段的增多,综合治疗以及加强局部控制率的理念越来越深入地运用于临床工作中,从而不同程度地延长了患者生存时间,提高了患者的生存质量。其中,热疗因相关医学物理

表 2 热化疗组和单纯化疗组不良反应比较

不良反应	热化疗组					单纯化疗组				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
血液毒性										
WBC 减少	7	17	22	5	0	8	21	24	6	1
Hb 下降	26	15	5	5	0	31	20	6	5	0
PLT 减少	25	18	6	2	0	33	17	7	4	1
消化道反应										
恶心呕吐	20	24	7	0	0	28	23	11	0	0
口腔炎	41	8	2	0	0	45	13	3	0	0
腹泻	45	3	3	0	0	54	2	6	0	0
肝脏毒性	47	4	0	0	0	56	6	0	0	0
肾脏毒性	46	5	1	0	0	54	7	1	0	0
心脏毒性	49	2	0	0	0	59	3	0	0	0
静脉炎	51	0	0	0	0	62	0	0	0	0
脱发	16	15	11	3	6	17	11	13	11	10
乏力	39	7	5	0	0	41	16	3	2	0
手足麻木	17	16	9	9	0	19	14	18	11	0
皮肤热损伤	48	1	2	0	0	62	0	0	0	0

表 3 热化疗组和单纯化疗组生活质量改善状况

组别	例数	治疗前		治疗后	
		60~79 分	80 分及以上	60~79 分	80 分及以上
热化疗组	51	26	25	13	38
单纯化疗组	62	28	34	26	36
合计	113	54	59	39	74

表 4 热化疗组和单纯化疗组疼痛缓解状况

组别	治疗前 例数	治疗后			
		完全缓解	中度缓解	轻度缓解	无效
热化疗组	25	9	12	4	0
单纯化疗组	27	6	8	7	6
合计	52	15	20	11	6

的发展,近年来发展很快,已然成为继手术、放疗、化疗和生物靶向等治疗后又一肿瘤治疗手段的研究热点。

冯强等^[1]进行的体外药敏实验结果提示,温热作用干扰了肿瘤细胞 DNA 及 RNA 的合成,激活磷脂酶,破坏胞浆和胞核,可直接导致细胞的死亡。热疗不仅对化疗有增敏增效作用,而且还存在诱发机体免疫的作用,改善患者的免疫抑制状态,从而减轻化疗对患者的免疫损伤,提高疗效^[2]。

Ellen 等^[3]在晚期卵巢癌治疗临床研究中加入全腹部热疗后提高了肿瘤细胞减灭术的概率,使疾病获得有效的控制,RR 44%,中位总生存 30 个月,有良好的耐受性;Ohquri 等^[4]回顾性研究报道了全身使用紫杉醇和卡铂联合区域热疗对非小细胞肺癌患者的疗效提高,毒性轻微,但需更多病例的前瞻性

研究结果进一步证实。

我国近年来一些临床报道了热疗联合化疗,以及热疗联合放疗治疗肺癌、胃癌、食管癌等,包括恶性胸腹水,使得晚期肿瘤患者的近期疗效均较单纯化疗明显提高,不良反应不增加,生活质量改善、疼痛症状缓解^[5-7]。

本研究采用局部高频热疗联合全身化疗治疗晚期胃癌,热化疗组近期有效率为 35.5%,临床获益率 86.3%,其中临床获益率明显提高;而骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害等不良反应发生率较单纯化疗并无明显变化。此外,联合局部高频热疗后疼痛缓解明显,生活质量改善。

综上所述,体外局部热疗对晚期胃癌患者的化疗起到增效作用,且不增加不良反应;局部热疗联合全身化疗是一种安全、有效的综合治疗方式,其远期疗效以及对患者生存状况的影响有待进一步观察。

参考文献:

- [1] 冯强,田海梅,李艳芬,等.奥沙利铂联合热疗体外抑制胃癌的初步研究[J].中国肿瘤临床与康复,2011,18(2):117-119.
- [2] 施怡,李晓斌,章岳山,等.结肠癌患者化疗/热化疗前后 CD4+CD25+T 细胞和 CTL 变化[J].中国癌症杂志,2010,20(8):626-629.
- [3] Jones E, Alvarez Secord A, Prosnitz LR, et al. Intra-peritoneal cisplatin and whole abdomen hyperthermia for relapsed ovarian carcinoma[J]. Int J Hyperthermia, 2006, 22(2):161-172.
- [4] Ohquri T, Imada H, Narisada H, et al. Systemic chemotherapy using paclitaxel and carboplatin plus regional hyperthermia and hyperbaric oxygen treatment for non-small cell lung cancer with multiple pulmonary metastases: preliminary results [J]. Int J Hyperthermia, 2009, 25(2):160-167.
- [5] 虞喜豪,李新婢,周建梁,等.晚期复治消化系统肿瘤腹水的腹部热透化疗临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(23):1967-1969.
- [6] 师广勇.介入化疗栓塞联合腹部热疗治疗晚期胃癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2009,16(17):1326-1328.
- [7] 赵军,张丽华,孙桂明,等.热放化疗治疗食管癌和贲门癌腹膜后淋巴结转移[J].中国肿瘤临床与康复,2010,17(1):33-35.