

化疗联合热疗与单纯化疗治疗乳腺癌肺转移疗效的对比研究

A Comparative Study of Chemotherapy Plus Hyperthermia Versus Chemotherapy Alone for Patients with Lung Metastasis from Breast Cancer // SHEN Jian-mei, WU Qian, ZHANG Wen-tao

沈健美, 吴倩, 张文涛
(南京市红十字医院, 江苏 南京 210000)

摘要: [目的] 探讨化疗联合热疗与单纯化疗治疗乳腺癌肺转移的疗效。[方法] 104 例乳腺癌肺转移患者, 研究组 52 例给予 XT 方案或者 AT 方案, 同时给予病灶局部热疗, 对照组的化疗方案与研究组相同。比较两组的疗效与不良反应。[结果] 研究组治疗有效率(CR+PR)为 44.23%, 对照组为 21.15%, 差异有统计学意义 ($P=0.02$), 两组患者的不良反应无统计学差异 ($P>0.05$)。[结论] 化疗联合热疗相比单纯化疗可以提高乳腺癌肺转移治疗的有效率, 并不增加患者不良反应。
关键词: 乳腺肿瘤; 肿瘤转移; 肺肿瘤; 热疗; 药物疗法
中图分类号: R737.9 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X (2014)10-0866-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.10.B019

近年来, 乳腺癌发病率及死亡率已位居女性恶性肿瘤第 1 位^[1], 乳腺癌在确诊时已有 5%~15% 发生远处转移, 其中肺转移的发生率达到 12%~18%^[2]。化疗联合热疗治疗乳腺癌肺转移作为改善肿瘤患者预后的辅助手段, 正日益受到关注。本研究对 2008 年 1 月至 2012 年 12 月南京市红十字医院肿瘤科收治的 104 例乳腺癌肺转移患者行化疗联合热疗对照单纯化疗的疗效进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

对 2008 年 1 月至 2012 年 12 月南京市红十字医院肿瘤科收治乳腺癌肺转移患者进行研究。纳入标准: 原发灶有明确的病理诊断, 影像学资料显示多发肺转移灶。排除标准: 体内有金属物质的患者; 严重肝肾功能不全的患者; 心脏功能不全的患者; 肺功能不全的患者; 严重感染表现的患者; 有出血倾向的患者; 体温调节障碍或直觉障碍的患者; 免疫功能低下的患者。共 104 例患者入组均为女性, 其中 52 例接受化疗联合热疗 (研究组), 另 52 例接受单纯化疗 (对照组)。两组患者的临床资料从年龄、月经、病理分型、转移部位、ER、PR、Her-2 7 个方面进行比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组数据具有可比性 (Table 1)。

1.2 治疗方法

1.2.1 化疗方案

研究组 52 例患者中, 按照 NCCN 指南给予 XT 方案或

者 AT 方案, 同时给予病灶局部热疗。既往化疗方案中使用过蒽环类化疗药物的患者给予 XT 方案, 既往未接受蒽环类化疗方案的患者给予 AT 方案, 化疗具体方案为: 卡培他滨 75mg/m² 口服, d₁₋₁₄ + 多西他赛 75mg/m² 静滴, d₁, 21d 为 1 个周期; 多柔比星 50mg/m² 静滴, d₁ + 多西他赛 75mg/m² 静滴, d₁, 21d 为 1 周期。本研究中, 研究组有 23 个患者接受了 XT 方案, 29 个患者接受了 AT 方案。对照组的化疗方案与实验组相同。对照组中 25 个患者接受了 XT 方案, 27 个患者接受了 AT 方案。

1.2.2 热疗方式

采用非介入式 HG-2000 体外高频热疗机 (珠海市和佳医疗设备有限公司); 患者仰卧位于治疗床, 于胸部肺脏水平

Table 1 Clinicopathological characteristics of 104 cases with lung metastasis from breast cancer

Characteristics	Study group	Control group	χ^2	P
Age(years old)				
<35	11	15	0.821	0.66
35~50	20	18		
≥50	21	19		
Menopausal state				
Postmenopausal	32	28	0.630	0.55
Premenopausal	20	24		
Pathologic types				
Infiltrating ductal carcinoma	31	30	1.903	0.39
Infiltrating lobular carcinoma	12	8		
Other types	9	14		
Number of metastases				
Single	19	17	0.170	0.837
Multiple	33	35		
ER				
-	28	25	0.346	0.56
+	24	27		
PR				
-	23	27	0.616	0.556
+	29	25		
Her-2				
-	33	35	0.170	0.837
+	19	17		

通讯作者: 沈健美, 住院医师, 学士; 江苏省南京市红十字医院肿瘤科, 江苏省南京市白下路 242 号 (210000); E-mail: 153300473@qq.com
收稿日期: 2014-01-09; **修回日期:** 2014-04-16

上、下各放置一块圆形电极板(距离皮肤 5cm),启动电脑系统,选择输出电压为 180~200V、输出功率 60%~70%,工作频率为 13.56MHz,温度显示为 41.5℃~42.5℃(以体表温度为标准),每次治疗时间为 60min。研究组的热疗于化疗第 1d 开始,每周 3 次,10 次热疗为 1 个周期。

1.3 疗效评定

疗效的评价根据 WHO 实体瘤 RECIST 疗效评价标准,将疗效分为:完全缓解(complete response,CR),部分缓解(partial response,PR),病变进展(progressive disease,PD),病变稳定(stable disease,SD)。

1.4 不良反应的评价

定期对血常规及肝肾功能等进行检查。按 WHO 抗癌药物不良反应标准,将不良反应分为 0~IV 度。

1.5 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。两组之间计数资料的比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效的评价

本研究所有患者均完成 1 个周期热疗,并完成 2 个周期的化疗。研究组治疗有效率(CR+PR)为 44.23%,SD20 例,PD 9 例;对照组 CR+PR 为 21.15%,SD 22 例,PD19 例,两组有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=7.82, P=0.02$)。

2.2 两组不良反应的比较

两组患者的不良反应主要从血液学毒性及非血液学毒性两方面进行比较。两组之间各项指标差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 2,3)。

3 讨论

肺转移是乳腺癌患者死亡的主要原因^[3]。目前,对乳腺癌肺转移的患者,倾向于以化疗为主的内科综合治疗,中位生存时间约为 33 个月左右^[4]。本研究旨在探讨在化疗的基础上同时给予肺部局部热疗是否能提高治疗的有效率,以及热疗是否会增加化疗相关的不良反应。

乳腺癌的治疗方式包括手术治疗、化疗、放疗、内分泌治疗及靶向治疗。乳腺癌患者确诊后,手术切除是唯一根治的方式。本研究中,患者在早期均接受过手术治疗,术后根据患者的免疫组化结果分别接受过放疗、化疗及内分泌治疗。因本研究主要的观察指标为患者的短期疗效,既往的治疗方案不会对实验结果产生重大影响。当乳腺癌发生肺转移后,如果为单个转移灶,既往研究显示对于肺部孤立转移灶,手术切除对其诊断及治疗均有重要意义^[5]。在研究中,因患者在发现时肺脏上存在多发转移,因此并未行手术切除。对于 Her-2 阳性的患者,曲妥珠单抗辅助治疗可以有效地提高患者的生存率^[6]。然而,本院为惠民医院,基于患者的经济条件,无力承担靶向治疗药物昂贵的治疗费用,化疗就成为了乳腺癌患者发生肺脏转移时最主要的全身治疗手段。转移性乳腺癌的主要化疗方案为 CMF(环磷酰胺+氨甲蝶呤+5-氟尿嘧啶)/AC

Table 2 Comparison of hematologic toxicity between two groups

Hematologic toxicity	Study group	Control group	χ^2	<i>P</i>
Anemia				
0	32	36	2.02	0.364
I ~ II	16	10		
III ~ IV	4	6		
Leucopenia				
0	23	25	1.389	0.499
I ~ II	24	25		
III ~ IV	5	2		
Neutropenia				
0	24	28	0.641	0.726
I ~ II	26	22		
III ~ IV	2	2		
Thrombocytopenia				
0	38	42	0.962	0.681
I ~ II	12	9		
III ~ IV	2	1		

Table 3 Comparison of non-hematologic toxicity between two groups

Non-hematologic toxicity	Study group	Control group	χ^2	<i>P</i>
Fever				
0	37	40	0.45	0.798
I ~ II	10	8		
III ~ IV	5	4		
Lipsotrichia				
0	32	35	0.378	0.682
I ~ II	20	17		
III ~ IV	0	0		
Nausea/vomiting				
0	36	39	1.406	0.495
I ~ II	11	11		
III ~ IV	5	2		
Diarrhea				
0	41	45	1.708	0.583
I ~ II	8	5		
III ~ IV	3	2		
Nephrotoxicity				
0	52	52	0	1
I ~ II	0	0		
III ~ IV	0	0		
Liver dysfunction				
0	38	37	0.347	0.841
I ~ II	13	13		
III ~ IV	1	2		

(多柔比星+环磷酰胺)/CAF(环磷酰胺+多柔比星+5-氟尿嘧啶)/AT(多柔比星+紫杉醇)/XT(多西他赛+卡培他滨)。紫杉醇类药物已被证实是转移性乳腺癌治疗中最有效的药物之一。其通过与游离的微管蛋白结合,抑制微管蛋白的聚集,从而抑

制细胞的有丝分裂和增殖。有研究表明,单药紫杉醇治疗一线失败的转移性乳腺癌有效率为 23%~65%^[7]。因此,在本研究中,所选取的化疗方案均为多西他赛为基础的化疗方案。表柔比星为蒽环类化疗药物,单药治疗乳腺癌的有效率为 22%~42%。多西他赛联合表柔比星可明显提高治疗的有效率,有研究表明其有效率可达到 58%^[8]。卡培他滨本身并没有细胞毒性,只有在其转化为氟尿嘧啶后才能发挥作用,对肿瘤细胞有高度选择特异性。对于在既往治疗中已使用过蒽环类化疗药物的患者,多西他赛联合卡培他滨是患者可选择的化疗方案,其有效率可达到 53.3%^[9]。因此,本研究中,既往未接受过蒽环类化疗药物治疗的患者选择 AT 方案,既往接受过蒽环类化疗药物的患者选择 XT 方案。两组化疗方案的主要不良反应有骨髓抑制、脱发及消化道反应,卡培他滨还存在手足综合征等不良反应,因本研究旨在观察化疗后普遍的不良反应,主要观察的指标为血液系统毒性、脱发、消化道反应及肝肾功能。本研究结果显示单纯化疗的有效率仅达到 21.15%,主要考虑为患者病情较重,发现时肺部已存在多发转移灶,且大部分患者合并有其他部位的转移,导致有效率低于既往文献。

热疗是通过物理方法提高组织温度产生热效应,杀伤肿瘤细胞,从而达到治疗肿瘤目的。研究表明,热疗不仅本身具有抗肿瘤作用,同时能提高化疗的临床疗效。热疗可以使肿瘤微环境发生改变,从而使肿瘤细胞处于低 pH、乏氧的环境中,增强了肿瘤对高热的反应,同时通过增加热休克蛋白及共刺激因子,提高机体免疫调节功能,促进肿瘤细胞坏死^[10]。此外,通过逆转某些化疗药物的多药耐药以及增强化疗药物的阻滞细胞增殖及诱导细胞凋亡的作用,热疗还可提高化疗的疗效^[11]。

目前临床上仍缺乏热疗联合化疗在乳腺癌肺转移中的研究,但是在既往大肠癌肝转移的研究中,发现热疗联合化疗可以提高治疗的有效率,改善患者的临床症状。吴学勇等^[12]通过对比热疗联合化疗与单纯化疗治疗晚期结直肠癌患者的疗效,发现研究组有效率为 58.3%,中位无进展生存时间为 6.5 个月,明显优于对照组的 31.0% 和 5.6 个月。一项多中心的研究结果亦显示热疗联合腹腔灌注化疗可以提高结直肠癌腹膜转移患者的中位生存期^[13]。在本研究中,研究组的治疗有效率为 44.23%,对照组为 21.15%,说明热疗联合化疗能提高化疗的疗效,这与在其他肿瘤中的研究结果是相一致的。同时,对治疗的不良反应观察显示,研究组与对照组各项数据均无明显统计学差异,说明热疗并不会明显增加化疗的不良反应。此外,在我们观察过程中,有些接受热疗患者肺脏肿瘤病灶明显较小,临床症状明显改善。

综上所述,热疗联合化疗可以提高化疗的有效率,且并不会增加化疗的不良反应,提示我们在今后的临床工作中,在乳腺癌肺转移患者的治疗选择上,我们可以考虑选择热疗联合化疗,以此来延长患者的生存期,改善患者的临床症状。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Fang WD, Zhao B, Yu QC. Combined therapy of breast cancer lung metastasis [J]. China Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2002, 9(1): 70-71. [方伟达, 赵斌, 余其昌. 乳腺癌肺转移的综合治疗 [J]. 肿瘤防治杂志, 2002, 9(1): 70-71.]
- [3] Mayinuer T, Guo LY. The study of correlation factors of lung metastasis after operation for breast cancer [J]. Medical Information, 2009, 22 (7): 1213-1215. [玛依努尔·吐尔逊, 郭丽英. 乳腺癌肝肺转移的临床分析 [J]. 医学信息, 2009, 22(7): 1213-1215.]
- [4] Li DH, Zhang B, Geng WW, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of lung metastases from breast cancer [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 28(2): 96-99. [李丹华, 张斌, 耿文文, 等. 乳腺癌肺转移的临床病理特点及预后分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28(2): 96-99.]
- [5] Wang P. Clinical analysis of solitary pulmonary metastasis after surgery of breast cancer [J]. China Practical Medicine, 2013, 8(25): 86-87. [王鹏. 乳腺癌术后孤立性肺转移的临床分析 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(25): 86-87.]
- [6] Cao H, Wang SB, Zheng T, et al. Clinical study of therapy by trastuzumab for breast cancer [J]. Heilongjiang Medical Journal, 2013, 37(7): 529-533. [曹华, 王树滨, 郑涛, 等. 曲妥珠单抗在乳腺癌辅助治疗中的临床疗效研究 [J]. 黑龙江医学, 2013, 37(7): 529-533.]
- [7] Li J, Wang XG, Zhang XW. Clinical study of S-1 and capecitabine combined with docetaxel in the treatment of advanced breast cancer [J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2012, 4 (4): 343-346. [李杰, 王先国, 张学伟. 替吉奥与卡培他滨分别联合多西紫杉醇治疗晚期乳腺癌的临床观察 [J]. 中国癌症防治杂志, 2012, 4(4): 343-346.]
- [8] Wang Y, Xu HP. Clinical study of docetaxel combined with epirubicin / cisplatin in the treatment of metastatic breast cancer [J]. Journal of Ningxia Medical College, 2008, 30(2): 246-247. [王燕, 许海平. 多西紫杉醇联合表柔比星/顺铂化疗方案治疗转移性乳腺癌临床观察 [J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(2): 246-247.]
- [9] Li LM. 30 cases of patients with metastatic breast cancer treated with docetaxel combined with capecitabine [J]. Cancer Research and Clinic, 2011, 23 (9): 628-629. [李兰曼. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗转移性乳腺癌 30 例 [J]. 肿瘤研究与临床, 2011, 23(9): 628-629.]
- [10] Patel CV, Kinare SG, Sen PK. Heat perfusion for malignancy [J]. Indian J Surg Oncol, 2010, 1(4): 303-304.
- [11] Qian DW, Wang CL. Progress in application of hyperthermia for colorectal cancer patients with liver metastases [J]. China Oncology, 2013, 22(7): 558-561. [钱丹雯, 王彩莲. 热疗在大肠癌肝转移病人中的应用及研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22(7): 558-561.]
- [12] Wu XY, Xie F, Zhang ZH, et al. Hyperthermia combined with CapeOx (capecitabine plus oxaliplatin) in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. China Oncology, 2009, 19 (3): 201-205. [吴学勇, 谢芳, 张正华, 等. 热疗同CapeOx 化疗治疗晚期结直肠癌临床研究 [J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(3): 201-205.]
- [13] Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(1): 63-68.