

· 临床研究 ·

热疗联合化疗在晚期胃癌中的临床应用

朱利楠 樊青霞 宗红 路太英 吴凤莲

【摘要】 目的 观察热疗联合化疗治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 采用随机数字表法将 89 例晚期胃癌患者分为研究组及对照组。研究组患者给予热疗及化疗联合干预,对照组患者则单纯给予化疗。化疗选用 CapeOx(卡培他滨+奥沙利铂)方案:第 1 天给予奥沙利铂(130 mg/m^2)静滴,第 1~14 天给予卡培他滨(1000 mg/m^2)口服(2 次/d),治疗 21 d 为 1 个周期。研究组于上述化疗第 1 天即进行热疗,使肿瘤部位温度稳定在 $43\text{ }^{\circ}\text{C}$,每次治疗持续 60 min,以后每周热疗 2 次,治疗 21 d 为 1 个周期。经连续治疗 2 个周期后对 2 组患者肿瘤疗效进行评定;采用卡氏功能状态评分(KPS)评定 2 组患者生活质量,同时观察并记录 2 组患者治疗期间毒副反应发生情况。**结果** 研究组及对照组治疗有效率分别为 68.9% 和 36.4%,组间差异具有统计学意义($P<0.05$);两组中位无进展生存期分别为 8.3 个月和 5.2 个月,1 年生存率分别为 64.4% 和 45.5%,卡氏评分提高率分别为 77.8% 和 45.5%,上述指标组间差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组患者常见毒副反应包括胃肠道毒性、骨髓抑制及周围神经异常等,但患者均可耐受,对日常治疗未造成影响。**结论** 内生场热疗联合 CapeOx 方案治疗晚期胃癌患者具有增效作用,可提高患者近期疗效,延缓疾病进展,进一步改善患者生活质量,该联合疗法值得临床推广、应用。

【关键词】 热疗; 化疗; 晚期胃癌; 生活质量

Hyperthermia combined with chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer ZHU Li-nan, FAN Qing-xia, ZONG Hong, LU Tai-ying, WU Feng-lian. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450013, China

【Abstract】 Objective To explore the synergistic effectiveness of hyperthermia and chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Eighty-nine patients with advanced gastric cancer were randomly assigned to a study group which received a CapeOx chemotherapy regimen supplemented with hyperthermia or to a control group which received only the CapeOx regimen. The regimen consisted of capecitabine (1000 mg/m^2 , bid, orally for 14 consecutive days) plus oxaliplatin (130 mg/m^2) on day 1. The hyperthermia was at $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 60 min in the tumor area on day 1 and twice a week thereafter. One cycle was 21 days. After 2 treatment cycles, efficacy was evaluated according to RECIST standards, improvements in the quality of life were assessed according to Karnofsky's performance status (KPS) and the side-effects of therapy were recorded. **Results** The response rate was 68.9% in the study group and 36.4% in the control group, showing a significant difference between the groups after two treatment cycles. The median progress-free survival (PFS) was 8.3 months in the study group vs 5.2 months for the controls. The 1-year survival rate was 66.4% vs 45.5% and the rate of improvement in KPS was 77.8% vs 45.5%. All these differences were statistically significant. The common adverse effects were gastrointestinal toxicity, marrow depression and peripheral nerve abnormalities, but these adverse effects were all mild and similar in the two groups. **Conclusion** Hyperthermia when combined with the CapeOx chemotherapy regimen might improve the therapeutic effect in advanced gastric cancer without obviously increasing the adverse effects.

【Key words】 Hyperthermia; Chemotherapy; Gastric cancer; Quality of life

胃癌是临床上常见恶性肿瘤之一,据统计在 World 范围内最常见恶性肿瘤中,胃癌排名第一,死亡率居第二,且约有 50% 患者在胃癌确诊时已处于晚期阶段^[1]。对于局部晚期或术后复发转移的胃癌患者,临床治疗多以化疗为主要手段^[2]。近年来虽然化疗新药及分子靶向药物迅速发展,但针对胃癌的治疗却进展缓慢,迄今仍没有国际公认的标准治疗方案^[3],相

关研究表明,热疗与化疗联用具有协同增效作用,热疗在肿瘤综合治疗中的应用日趋广泛^[4]。基于上述背景,我科对 2011 年 1 月至 2012 年 1 月间收治的晚期胃癌患者随机分组后,分别给予腹部内生场热疗联合 CapeOX(卡培他滨+奥沙利铂)化疗或单纯 CapeOX 化疗,以探讨热疗在胃癌综合治疗中的应用价值。

对象与方法

一、研究对象

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.04.024

作者单位:450013 郑州,郑州大学第一附属医院肿瘤科

共选取 2011 年 1 月至 2012 年 1 月期间在我科治疗的晚期胃癌患者 89 例,患者纳入标准包括:①经组织病理学诊断为胃癌;②不能手术(包括局部晚期)或有远处转移或伴腹水;③无化疗禁忌证;④既往未曾接受过姑息性化疗;⑤预计生存期 ≥ 3 个月,卡式功能状态(Kanofsky performance status, KPS)评分 ≥ 70 分;⑦患者及家属对本研究知情同意且依从性较好,能积极配合治疗。患者剔除标准包括:①术后无可评价病灶;②有肠梗阻、腹腔内感染、腹腔粘连或各种瘘存在;③哺乳期或孕期妇女;④体内植有金属物及装配有心脏起搏器;⑤给予放疗、中医、免疫及靶向等联合治疗。采用随机数字表法将上述患者分为研究组及对照组,2 组患者一般情况及病情详见表 1,经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

对照组患者单纯给予化疗,采用美国国家综合癌症治疗网络(National Comprehensive Cancer Network, CCN)指南(2010 版)介绍的 CapeOx(卡培他滨+奥沙利铂)方案,具体治疗内容为:第 1 天给予奥沙利铂 130 mg/m^2 ,静脉滴注;第 1~14 天口服卡培他滨片,每日 2 次,每次 $800\sim 1000\text{ mg/m}^2$,治疗 21 d 为 1 个周期。

研究组患者在接受上述化疗第 1 天时辅以热疗,采用吉林产 NRL-004 型内生场热疗机,对原发病灶或复发转移肿瘤部位进行局部加热,设置高频源频率为 40.68 MHz 、 35.70 MHz ,治疗时患者保持仰卧位,选择相应直径的电极板,根据病变部位体表投影调整治疗床及电极位置,使病变部位的体表投影恰好位于前、后、左、右 4 个电极板的中心(图 1),并注意电极板与体表之间贴合度适中,避免出现空隙。采取先高温、后



图 1 患者进行内生场热疗时示意图

低温的加热方法,在 10 min 内使肿瘤中心温度上升并维持在 $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水平,此时热疗机自动控制输出功率。上述热疗每周治疗 2 次,每次间隔时间在 72 h 以上,每个化疗周期同步热疗 4~6 次。

三、疗效评定标准

1. 肿瘤疗效评定:首次疗效评价在治疗 2 个周期后进行,以后每 2 个周期重新评价 1 次。根据病灶长短径大小及能否准确重复测量来选择目标病灶,采用实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[5]进行疗效评定,评定结果包括:①完全缓解(complete response, CR),指所有病灶完全消失;②部分缓解(partial response, PR),指病灶(最长径的总和)缩小 30% 以上;③疾病稳定(stable disease, SD),指病灶无变化或缩小未达到 PR 或增大未达到疾病进展(progressive disease, PD)标准;④疾病进展(PD),指病灶最长径增大 20% 以上或出现新发病灶。

2. 生存状况评定:记录 2 组患者的疾病无进展生存时间(progress free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS),PFS 指从随机分组到肿瘤进展或死亡的时间,OS 指患者从接受治疗之日起至任何原因导致死亡或末次随访的时间。

3. 毒副反应发生情况观察:参考 3.0 版美国国立肿瘤研究所抗肿瘤药物毒性表现和分级标准^[6]观察 2 组患者治疗期间毒副反应情况,其结果共分为 5 级,Ⅰ级指轻度毒副反应;Ⅱ级指中度毒副反应;Ⅲ级指严重毒副反应;Ⅳ级指威胁生命或导致机体能力丧失的毒副反应;Ⅴ级指毒副反应导致死亡。

4. 生活质量评定:于治疗前、治疗 2 个周期后采用 KPS 评分对 2 组患者生活质量进行评定,满分为 100 分,其中 0 分表示死亡;10 分表示重度危险,临近死亡;20 分表示病重,需住院积极支持治疗;30 分表示生活严重不能自理;40 分表示生活不能自理,需特别照顾和帮助;50 分表示常需人照料;60 分表示生活能大部分自理,但偶尔需他人帮助;70 分表示生活可自理,但不能进行正常生活及工作;80 分表示勉强可进行正常活动,有一些症状或体征;90 分表示能进行正常活动,有轻微症状和体征;100 分表示日常生活正常,无症状及体征。如治疗 2 个周期后患者 KPS 评分增加 ≥ 10 分表示生活质量提高,KPS 评分变化在 10 分以内表示生

表 1 2 组患者一般情况及病情比较(例)

组别	例数	性别		年龄				KPS 评分			胃癌组织学类型					胃癌临床特征				
		男	女	29~39 岁	40~59 岁	60~79 岁	中位年龄	≥ 90 分	80~89 分	70~79 分	高分化腺癌	中分化腺癌	低分化腺癌	粘液腺癌	印戒细胞癌	局部晚期	肝转移	腹膜转移、腹水	淋巴结转移	其他
研究组	45	33	12	5	28	12	51.9	27	10	8	7	11	22	3	2	7	6	12	23	5
对照组	44	30	14	4	30	11	55.1	25	13	6	11	10	18	2	3	5	11	14	25	4

活质量稳定, KPS 评分减少 ≥ 10 分表示生活质量下降。

四、统计学分析

采用 SPSS 16.0 版统计学软件包进行数据分析, 计数资料比较采用卡方检验, 计量资料比较采用 t 检验, PFS 比较采用 Kaplan-Meier 法(双侧检验), $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、2 组患者随访情况比较

2 组共 89 例患者分别接受了为期 2 ~ 22 个月(中位数为 10.8 个月)的随访, 其中研究组 45 例患者共接受 227 个周期的化疗, 平均每例患者化疗(5.0 ± 0.4)个周期; 对照组 44 例患者共接受 229 个周期的化疗, 平均每例患者化疗(5.2 ± 0.2)个周期, 2 组患者平均化疗剂量强度基本一致。研究组患者共接受热疗 921 次, 平均每例接受热疗(20.5 ± 0.5)次, 热疗部位为原发病灶或复发转移病灶。

二、2 组患者近期疗效比较

经 2 个周期治疗后对 2 组患者进行肿瘤疗效评定, 发现研究组 45 例患者中 CR 7 例, PR 24 例, 有效率为 68.9%; 对照组 44 例患者中 CR 4 例, PR 12 例, 有效率为 36.4%。2 组患者近期疗效经统计学比较, 发现组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见表 2。

表 2 2 组患者近期疗效比较

组别	例数	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	有效率 (%)
研究组	45	7	24	10	4	68.9 ^a
对照组	44	4	12	22	6	36.4

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

三、2 组患者生存状况比较

对 89 例入选患者进行随访, 随访时间截至 2012 年 11 月 30 日, 共获得 OS 随访者 76 例, 获得 PFS 随访者 83 例。研究组与对照组中位 PFS 分别为 8.3 个月(95% 可信区间为 3.8 ~ 11.4 个月)和 5.2 个月(95% 可信区间为 3.1 ~ 9.3 个月), 组间差异有统计学意义($\chi^2 = 5.39, P < 0.05$)。研究组与对照组中位 OS 分别为 12.8 个月(95% 可信区间为 7.9 ~ 19.4 个月)和 9.6 个月(95% 可信区间为 4.6 ~ 16.4 个月), 组间差异有统计学意义($\chi^2 = 6.73, P < 0.05$)。研究组与对照组 1 年生存率分别为 64.4% (29/45) 和 45.5% (20/44), 组间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.65, P < 0.05$)。

四、2 组患者毒副反应发生情况比较

治疗期间 2 组患者主要毒副反应包括胃肠道毒性、骨髓抑制及周围神经毒性反应等, 但副反应均较轻微。研究组仅有 2 例患者出现局部热疗区表皮轻度烫伤, 但不影响后续治疗。2 组患者毒副反应情况详见表

3, 经统计学比较, 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 2 组患者毒副反应发生情况比较(例)

组别	例数	II ~ IV 级毒副反应发生情况				
		胃肠道 毒性	骨髓 抑制	周围神经 毒性	手足 综合征	肝肾 毒性
研究组	45	12	7	2	3	3
对照组	44	15	10	3	4	2

组别	例数	总毒副反应发生情况				
		胃肠道 毒性	骨髓 抑制	周围神经 毒性	手足 综合征	肝肾 毒性
研究组	45	30	35	16	9	9
对照组	44	32	34	18	12	12

五、2 组患者生活质量比较

于治疗前及治疗 2 个周期后分别对 2 组患者进行生活质量评定, 具体结果详见表 4, 表中数据显示, 研究组 KPS 评分提高率明显高于对照组水平, 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$), 提示热化疗能显著提高晚期胃癌患者生活质量。

表 4 2 组患者 KPS 评分结果比较(例)

组别	例数	KPS 提高例数	KPS 稳定例数	KPS 下降例数	KPS 提高率 (%)
研究组	45	35	6	4	77.8 ^a
对照组	44	20	16	8	45.5

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

讨 论

传统化疗中 CapeOx 方案因其疗效相对稳定、患者耐受性较好, 是晚期胃癌一线、二线治疗的常用方案。多项临床试验表明, CapeOx 方案较 FOLFOX6(奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶)、DF(顺铂 + 5-氟尿嘧啶)、DCF(多西他赛 + 顺铂 + 5-氟尿嘧啶)等方案用药方便, 安全性更好^[7-9]; 但在联合化疗过程中患者常出现多重耐药及不同程度毒副反应^[10-11], 因此如何进一步提高化疗疗效及改善患者生活质量是目前晚期胃癌治疗研究的热点。

近年来热疗已逐渐成为继手术、放疗、化疗、生物治疗后的一种新的抗肿瘤手段, 现已广泛应用于肿瘤治疗中^[12]。本研究所采用的内生场热疗系统是一种相对较新的加热设备, 它利用 2 组不同频率、不同相位的高频电流, 通过 4 个电极垂直交叉作用于人体肿瘤部位, 在肿瘤局部区域能诱导出内生差频场, 并产生内生热量, 从而实现肿瘤病灶均匀加温(如使深部肿瘤温度达到 43℃), 同时避免体表灼伤, 弥补了以往热疗时容易造成热疗部位皮下脂肪结节等不足。大量研究显示, 热疗与化疗联用具有协同作用, 其作用机制包括: ①肿瘤组织通常对热较敏感, 热疗通过直接细胞杀伤作用、诱导细胞凋亡、破坏肿瘤血管生成来抑制肿瘤

细胞生长^[13];②热疗能导致肿瘤内部血流量增加,还可改变肿瘤细胞膜结构,提高其通透性,使进入肿瘤内部的药物增多并增强药效;③由于肿瘤血管网系统先天不良,容易形成低氧、低 pH 值状态,对高温的耐受性不及正常组织,并且肿瘤组织热量消散较正常组织慢,故更容易遭受热损伤^[14];④热疗可促进铂类抗肿瘤药物与 DNA 结合^[15],使细胞内药物浓度提高,抑制 DNA 损伤修复,已有研究证实^[16],肿瘤组织经热疗(控制肿瘤温度稳定在 41.8℃)作用 1 h,可使肿瘤内部奥沙利铂浓度提高 3 倍以上,从而克服肿瘤细胞耐药性问题;⑤热疗破坏了肿瘤细胞分泌的封闭因子及巨噬细胞移动抑制因子对免疫系统的抑制作用,有助于恢复机体对肿瘤细胞的免疫应答反应^[17]。

大量临床随机试验表明,热疗联合化疗治疗晚期腹腔恶性肿瘤具有较好协同增效作用,可明显延长患者生存期^[18-19]。目前欧美国家已批准热疗作为一种常规手段在肿瘤临床中广泛应用,国内吴学勇等^[20]采用局部热疗联合 CapeOx 方案治疗晚期大肠癌取得 58.3% 的有效率和 6.5 个月的中位 PFS;刘庆春等^[21]采用局部热疗联合 FOLFOX6 方案治疗晚期大肠癌患者,取得 56.4% 的有效率及 9.5 个月的中位 PFS。在胃癌治疗方面,国外研究多倾向联合手术及腹腔热灌注治疗进展期胃癌患者^[18],而联合采用局部热疗及化疗治疗晚期胃癌患者则鲜见报道。本研究采用局部内生场热疗同步联合 CapeOx 方案治疗晚期胃癌患者,取得 68.9% 的有效率和 8.3 个月的中位 PFS,显著优于对照组相应指标。尽管本研究随访时间不长,但 2 组患者 OS(12.8 个月 VS 9.6 个月)及 1 年生存率(64.4% VS 45.5%)组间差异已有统计学意义(均 $P < 0.05$);并且热疗未增加化疗毒副反应,研究组患者生活质量也较治疗前及对照组明显改善,其整体疗效较满意。

综上所述,本研究结果表明,晚期胃癌患者宜选用疗效及耐受性相对较好的化疗方案,如配合热疗可进一步提高近期疗效,延缓病情发展及改善患者生活质量,并且治疗过程中患者依从性较好,未增加毒副反应发生情况,该联合疗法值得临床推广、应用。

参 考 文 献

- [1] Quiros RM, Desai DC. Multidisciplinary approach for the treatment of gastric cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2011, 57: 53-68.
- [2] Saito Y, Shimada K, Ohno Y, et al. 5-FU/LV therapy is useful for hemodialysis patients with advanced gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryo-ho*, 2011, 38: 449-451.
- [3] 郭仁宏. 晚期胃癌的一线药物治疗进展. *中国医学前沿杂志*, 2011, 3: 47-52.
- [4] Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperther-

- mia and radiation for superficial tumors. *Clin Oncol*, 2005, 23: 3079-3085.
- [5] The European Cancer Organization. Response evaluation criteria in solid tumors. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 225-310.
- [6] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. The NCI common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 is the new standard for oncology clinical trials. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13: 176-181.
- [7] Chen S, Feng X, Li Y, et al. Efficacy and safety of XELOX and FOLFOX6 adjuvant chemotherapy following radical total gastrectomy. *Oncol Lett*, 2012, 3: 781-786.
- [8] De Gramont A, Van Cutsem E, Schmon HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 1225-1233.
- [9] 王会丰, 张永利, 崔洁. XELOX 与 DF 方案治疗晚期胃癌临床疗效比较. *中国现代医药杂志*, 2012, 14: 42-44.
- [10] Shimura T, Kitagawa M, Yamada T, et al. The impact of cross-resistance between paclitaxel and docetaxel for metastatic gastric cancer. *Onkologie*, 2012, 35: 176-183.
- [11] Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Cancer*, 2010, 116: 2511-2518.
- [12] 原少裴, 陈文俊, 郑维镠, 等. 高频电深部热疗联合胸腔内注射顺铂及沙培林治疗恶性胸腔积液. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33: 455-458.
- [13] 陈雪琴, 马胜林. 肿瘤热疗作用机制研究进展. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27: 562-564.
- [14] Zhang XL, Hu AB, Cui SZ, et al. Thermotherapy enhances oxaliplatin-induced cytotoxicity in human colon carcinoma cells. *World J Gastroenterol*, 2012, 18: 646-653.
- [15] Makizumi R, Yang WL, Owen RP, et al. Alteration of drug sensitivity in human colon cancer cells after exposure to heat: implications for liver metastasis therapy using RFA and chemotherapy. *Int J Clin Exp Med*, 2008, 10: 117-129.
- [16] 陈学彰, 田华琴, 梁贵文. 内生场热疗联合 TP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察. *中国医药指南*, 2012, 10: 517-519.
- [17] Frey B, Weiss EM, Rubner Y, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28: 528-542.
- [18] Golse N, Bakrin N, Passot G, et al. Iterative procedures combining cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal recurrence: postoperative and long-term results. *Surg Oncol*, 2012, 106: 197-203.
- [19] Zhao C, Dai C, Chen X. Whole-body hyperthermia combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of stage IV advanced gastric cancer. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28: 735-741.
- [20] 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. *中国癌症杂志*, 2009, 19: 201-205.
- [21] 刘庆春, 刘德传, 黄琼, 等. FOLFOX6 方案联合腹部内生场热疗治疗晚期大肠癌的临床研究. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16: 158-161.

(修回日期: 2013-01-20)

(本文编辑: 易 浩)