

热疗联合同步放化疗在局部晚期非小细胞肺癌中应用

温本, 谢美强, 颜劲, 杨志华, 郑文滔 (广东省湛江中心人民医院肿瘤科, 广东湛江 524037)

摘要:目的 观察热疗联合放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效。方法 56例局部晚期NSCLC患者随机分为研究组(30例)和对照组(26例), 分别给予同步放化疗+热疗、同步放化疗。比较两组近期疗效、生存质量及不良反应。结果 与对照组比较, 研究组治疗后3个月疗效、中位生存和疾病进展时间、1~2年生存率、生活质量评分均优于对照组($P<0.01$ 或 0.05), 而骨髓抑制、胃肠道反应及肺毒性发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 热疗联合放化疗治疗局部晚期NSCLC近期疗效确切, 可延长患者生存时间和提高生活质量。

关键词: 非小细胞肺癌; 热疗; 放化疗

中图分类号: R 734.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)06-0640-04

Combination of thermotherapy and concurrent radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer

WEN Ben, XIE Mei-qiang, YAN Jin, YANG Zhi-hua, ZHENG Wen-tao (Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang 524037, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy of thermotherapy and concurrent radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Fifty-six patients with locally advanced NSCLC were randomly divided into observation ($n=30$) and control ($n=26$) groups, and treated with concurrent radiochemotherapy plus thermotherapy and concurrent radiochemotherapy, respectively. The short-term efficacy, quality of life (QOL), and adverse reactions were compared between two groups. **Results** Compared with control group, 3-month efficacy, median survival and progression time, 1- and 2-year survival rate, and QOL were better in observation group ($P<0.01$ or 0.05), but myelosuppression, gastrointestinal reaction and radiation pneumonia showed no significant difference between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Combination of thermotherapy and concurrent radiochemotherapy is effective, and improve the survival time and QOL in patients with locally advanced NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; thermotherapy; radiochemotherapy

近年来, 肺癌发病率和死亡率呈迅速增长态势, 已居于各种恶性肿瘤发病之首, 严重威胁人类的生命健康。而非小细胞肺癌(NSCLC)在肺癌的各种病理类型中发病率最高^[1], 高达80%左右。NSCLC早期往往不具有典型的临床症状及体征, 约半数患者在确诊时已属局部晚期^[2], 失去了最佳的手术治疗时机, 只能依赖于化疗和放疗为主的治疗手段缓解病情^[3-4]。但上述疗法临床疗效不理想, 临床受益低, 5年生存率仅为15%左右, 使局部晚期NSCLC患者的治疗成为肿瘤科医生们的瓶颈, 亟待寻求新的治疗方案。热疗(hyperthermia, HT)主要利

用人为的方法提高人体组织温度来达到治疗肿瘤目的。研究表明, 热疗对肿瘤细胞有直接杀伤作用, 并能够增强肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性, 提高放化疗对肿瘤的杀伤效果^[5-6]。本文观察了BSD2000热疗联合同步放疗和化疗在局部晚期非小细胞肺癌中的疗效, 现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选择2013年1月至2015年1月湛江中心人民医院肿瘤科收治的局部晚期NSCLC患者56例作为研究对象, 其中男29例, 女27例; 年龄37~60岁, 平均年龄(41.6±8.7)岁; 病理类型: 腺癌25例, 鳞癌29例, 大细胞癌2例。所有患者均符合以下纳入标准: (1)均经病理或细胞学检查结果显示属非小细胞肺癌; (2)参照2009年国际肺癌研究协会(IASLC)第7版标准

基金项目: 湛江市科技局科技攻关计划项目
(No.2013B01284)

收稿日期: 2017-08-17; 修订日期: 2017-11-05

作者简介: 温本(1967-), 男, 本科, 副主任医师。

进行肿瘤分期归属于IIIA或IIIB期；(3)均行CT或MRI检查显示肿瘤病灶，并可以进行测量；(4)均为初次就诊，未给予其他抗肿瘤治疗；(5)经综合评价没有手术指征，且体力状况评分(KPS)均 ≥ 80 分以上，年龄均 ≤ 60 岁，预计生存期在3个月以上；(6)所有患者均知情同意，并签署知情同意书。排除标准：(1)无法获得完整临床资料的患者；(2)活动性肺结核、严重肺内感染、肺间质纤维化、心功能不全等基础疾病患者及恶性胸水患者；(3)存在放化疗和热疗的禁忌证患者；(4)既往曾行放疗、化疗及热疗等相关治疗患者；(4)妊娠期和哺乳期妇女。本研究获湛江中心人民医院医院伦理委员会批准。采用随机数字表法分组的原则，将56例局部晚期NSCLC患者随机分为研究组(30例)和对照组(26例)。两组患者在平均年龄、性别比例、病理类型及病理分期等基线资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)，见表1。

表1 两组患者一般资料的比较

项目	研究组(n=30)	对照组(n=26)	P值
性别/例			
男	16	13	0.803
女	14	13	
平均年龄/岁	41.5 \pm 9.3	41.7 \pm 9.5	0.937
KPS评分			
>90	14	13	0.083
80~90	16	13	
病理类型/例			
鳞癌	12	13	0.734
腺癌	17	12	
大细胞癌	1	1	
位置/例			
左	17	15	0.938
右	13	11	
TNM分期/例			
III _A	18	16	0.906
III _B	12	10	

1.2 治疗方法

对照组患者给予同步放化疗治疗。化疗采用紫杉醇(175 mg/m²，第1天)+卡铂(根据曲线下面积=5进行计算，第1天)，21 d为1个治疗周期，共进行4~6个周期的治疗。同时，给予患者同步放射治疗，采用8MV-X线，3D-CRT常规分割照射进行放疗治疗，总剂量控制在60~70Gy/6~7周范围内。

研究组患者给予BSD2000热疗联合化疗和放疗的综合治疗方案进行治疗。放疗及化疗方案与剂量同对照组，同时给予BSD2000热疗治疗，具体方法如下：采用美国BSD2000相控陈聚焦热疗系统给予患者热疗，嘱患者采取仰卧位躺于治疗平台上，给予患者的CT或MRI检查，并将获得的数据输入计算机，通过热疗软件定位相应的治疗靶区并制定治疗计划，根据计划调节治疗平台，务必将患者治疗靶区的中心位置横截面处于辐射器的中心位置，将测温探针安置于病灶体表投射区周围，通过计算机软件无损测温，将辐射器水囊充满水后激活仪器，开始给予200~300 W的初始功率，并根据具体情况进行调节，将病灶靶区温度控制在41~43℃，每次持续约60 min，每周给予2次热疗，直至放疗结束。

1.3 指标观察

1.3.1 疗效评估 采用实体肿瘤疗效评价标准RECIST1.1(2009年版)进行疗效评价，疗效等级分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)，以CR与PR例数之和/总例数计算并比较两组患者的临床总有效率(RR)；以CR、PR与SD例数之和/总例数计算并比较两组患者的临床受益率(CBR)。

1.3.2 生活质量评分 采用KPS评分法对患者治疗前及治疗后3个月的生活质量进行评价，若治疗前后KPS评分差值超过10分视为改善，若差值增加或减少不足10分视为稳定，若差值减少超过10分视为减退。观察并比较两组患者生活质量改善情况。

1.3.3 不良反应 观察并记录两组患者在治疗过程中出现的不良反应，根据美国国立癌症研究所2010年版的常用化疗毒性标准NCI-CTC4.03和美国肿瘤放射治疗协作组织1995年版的RTOG/EORTC放射损伤分级标准进行化疗及放疗不良反应的评价。同时观察热疗患者的不良反应。所有患者治疗完成后均通过门诊随访或电话询问的方式进行随访，每3个月进行1次，随访截止日期为2016年12月。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件包进行统计学处理。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间均数比较采用两独立样本 *t* 检验；率的比较采用 χ^2 检验；偏态分布数据采用中位数表示；有序分类资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

所有患者均顺利完成整个治疗计划,无1例患者中途退出。研究组患者治疗后3个月的疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者近期疗效的比较 (例)

组别	n	CR	PR	SD	PD
研究组	30	0	22	5	3
对照组	26	0	12	4	10

两组疗效比较: $H_c=5.551$, $P<0.05$ 。

2.2 生存时间

随访至截止时间2016年12月。研究组患者生存14例,死亡16例,中位生存时间为15.8个月,中位疾病进展时间为7.9个月,1年生存率66.7%(20/30),2年生存率50.0%(15/30)。对照组生存5例,死亡19例,中位生存时间为8.1个月,中位疾病进展时间为4.2个月,1年生存率38.5%(10/26),2年生存率23.1%(6/26)。研究组患者的中位生存时间和中位疾病进展时间均显著长于对照组。研究组的1、2年生存率均显著高于对照组($\chi^2=4.455$ 、 4.308 , $P<0.05$)。

2.3 生存质量评分

研究组患者的生活质量KPS评分显著优于对照组,差异有统计学意义($H_c=8.120$, $P<0.01$),见表3。

表3 两组患者生活质量比较 (例)

组别	n	改善	稳定	减退
研究组	30	23	6	1
对照组	26	11	8	7

两组比较: $H_c=8.120$, $P<0.01$ 。

2.4 不良反应

所有患者均顺利完成整个治疗过程,均未发生严重肝肾功能损害,心电图检查未见异常,无死亡病例。两组患者的骨髓抑制、胃肠道反应及肺毒性的发生率比较差异无统计学意义($H_c=0.167$ 、 0.048 、 1.563 , 均 $P>0.05$)。研究组有3例患者热疗期间出现出汗、心跳加快和疲惫感,均可耐受,热疗结束后缓解,均未发生烫伤及皮下脂肪硬结。详见表4。

表4 两组患者不良反应比较 (例)

组别	n	骨髓抑制				胃肠道反应				肺毒性			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
研究组	30	2	2	0	0	4	2	0	0	5	4	0	0
对照组	26	2	1	0	0	3	2	0	0	6	1	0	0

3 讨论

近年来,肺癌的发病率呈不断升高趋势^[7-8],而NSCLC居于各类肺癌的发病之首,虽然随着医疗技术的发展,肺癌早期诊断率已有明显提高,但据报道首诊时仍有超过50%的患者为局部晚期肺癌^[9],无法进行手术治疗。对于局部晚期NSCLC患者,放射治疗联合以铂类为基础化疗的综合治疗方案仍是目前大多数基层医院采用的主要治疗手段^[10-11],但治疗效果并不理想,进行常规放射治疗的患者5年生存率仅为5%~10%。放疗主要是电离辐射通过直接和间接作用,造成蛋白质、DNA等生物大分子的损伤达到杀死癌细胞,因此,其对富氧细胞的杀伤作用效果较好,但乏氧细胞内氧含量缺乏,放疗效果较差^[12]。乏氧诱导因子-1在肿瘤缺氧微环境中起重要调节作用,研究表明乏氧诱导因子-1在NSCLC患者中阳性表达率高达56.1%,与临床TNM分期和淋巴结转移有关^[13]。在乏氧条件下,难以通过常规放疗有效杀灭NSCLC患者肿瘤细胞,而增加放疗剂量可使得放疗相关性毒副反应显著增加,权衡利弊,往往无法实现大剂量的照射,造成了肿瘤细胞杀灭不彻底,为今后肿瘤的复发和转移埋下了祸根。

肿瘤热疗是近年迅速发展起来的肿瘤综合治疗手段之一,目前广泛应用于多种肿瘤的治疗^[14-16],取得较好的疗效。热疗是指物理能量在组织中积聚过程中产生的热效应,提高肿瘤病灶的温度来杀死癌细胞的一种治疗方法^[17]。研究显示^[18],与单纯化疗相比,热疗联合化疗可显著改善晚期NSCLC患者无进展生存期。热疗一方面使局部组织的血流增加,氧供得到改善,增加局部组织的氧含量,提高组织的放疗敏感性;另一反面,肿瘤组织经热疗照射后,组织细胞的蛋白可发生变性,有效抑制放射性DNA损伤的修复,与放疗产生协同增效的作用。研究显示,热疗的效力与乏氧环境下局部组织提高的温度和暴露的时间成正比,在同步放疗和热疗时可能效力达到最大,若延长二者的间隔时间,增效作用可减弱,因此热疗多在放疗期间使用^[19-20]。由于热疗治疗对仪器和技术设备有一定的具体要求,且技术较新,尚未在全国进行全面普及及推广,相关报道较少。

本研究结果显示,研究组患者治疗后3个月的疗效优于对照组($P<0.05$),生活质量显著优于对照组($P<0.01$),中位生存时间和中位疾病进展时间均显著长于对照组,1、2年生存率也显著高于对照组,说

明BSD2000热疗联合放、化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌临床疗效确切,可显著提高患者生存时间和生存质量。

同时,研究结果还显示,两组患者骨髓抑制、胃肠道反应及肺毒性的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究热疗患者中仅有3例在热疗期间出现出汗、心跳加快和疲乏感,热疗结束休息后可自行缓解,所有患者均未发生皮肤烫伤及皮下脂肪硬结,考虑与BSD2000热疗系统有先进的定位聚焦、水囊保护及准确测温有关。说明BSD2000热疗联合放、化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌不良反应较轻,安全性较好。

综上所述,BSD2000热疗联合放疗和化疗治疗局部晚期NSCLC患者临床疗效确切,能提高肿瘤局部控制率,延长生存时间,提高生活质量,近期疗效好,且临床安全性较高,值得在临床实践中推广应用,但由于本研究纳入的病例数较少,研究时间较短,在下一步的研究中将扩大病例数进一步观察热疗联合放化疗在肺癌中的远期疗效。

参考文献:

- [1] 刘鹏飞,张会来.精准医疗在非小细胞肺癌中的应用[J].国际生物医学工程杂志,2015,38(4):247-252.
- [2] Eguchi T, Bains S, Lee M C, et al. Impact of increasing age on cause-specific mortality and morbidity in patients with stage I non-small-cell lung cancer: a competing risks analysis[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(3): 281-290.
- [3] 刘立华,朱广迎,石安辉,等.局部晚期非鳞非小细胞肺癌同步放化疗两种方案比较研究[J].实用肿瘤学杂志,2014,12(5):420-425.
- [4] 张西,李浩,周从明,等.吉西他滨和顺铂方案同步三维适形放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2014,13(4):300-302.
- [5] 黄中,邵汛帆,郑乃莹.局部热疗在胸壁复发乳腺癌中的应用[J].广东医学,2015,36(1):113-115.
- [6] 尤伟,于洋,吕峰,等.亚高温热疗联合多西紫杉醇对人乳腺癌细胞增殖的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2014,36(8):577-582.
- [7] 陈万青,张思维,邹小农,等.中国肺癌发病死亡的估计和流行趋势研究[J].中国肺癌杂志,2010,13(5):488-493.
- [8] Abdel-Rahman O. Changing epidemiology of elderly small cell lung cancer patients over the last 40 years; a SEER database analysis[J]. Clin Respir J, 2017, 12(3): 1104-1109.
- [9] 刘丽霞,朱艳,叶再挺.非小细胞肺癌影像学分期与术后病理分期的对比研究[J].中国辐射卫生,2011,20(01):115-117.
- [10] Lilienbaum R, Samuels M, Wang X, et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor-risk stage III non-small-cell lung cancer: results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG)[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(1): 143-147.
- [11] Zaric B, Stojisic V, Tepavac A, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(14): 371-377.
- [12] 曹金发.放疗联合5-ALA-PDT对常氧与乏氧人卵巢癌SKOV3细胞的杀伤作用[D].武汉:湖北中医药大学,2015.
- [13] 原娜.乏氧诱导因子-1 α 和肿瘤增殖因子在非小细胞肺癌的表达及与放疗的关系[D].石家庄:河北医科大学,2012.
- [14] 田述梅,赵翼,金韬,等.热疗联合腹腔内灌注化疗治疗腹腔恶性肿瘤并腹腔积液的疗效观察[J].实用医院临床杂志,2017,14(01):43-45.
- [15] Ho S L, Jian L, Gong W, et al. Design and analysis of a novel targeted magnetic fluid hyperthermia system for tumor treatment[J]. IEEE Transactions on Magnetics, 2012, 48(11): 3262-3265.
- [16] Chae S Y, Kim Y S, Park M J, et al. High-intensity focused ultrasound-induced, localized mild hyperthermia to enhance anti-cancer efficacy of systemic doxorubicin: an experimental study[J]. Ultrasound Med Biol, 2014, 40(7): 1554-1563.
- [17] 谭骅,赵玲,赵昕,等.高频热疗在肿瘤放疗中的临床应用[J].医疗装备,2016,29(12):17-18.
- [18] 郭俊召,刘文超,张红梅,等.热疗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J].现代肿瘤医学,2013,21(1):65-68.
- [19] Wen Q L, He L J, Ren P R, et al. Comparing radiotherapy with or without intracavitary hyperthermia in the treatment of primary nasopharyngeal carcinoma: A retrospective analysis[J]. Tumori, 2014, 100(1): 49-54.
- [20] Yahara K, Ohguri T, Yamaguchi S, et al. Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia for high-risk and very high-risk prostate carcinoma: Thermal parameters correlated with biochemical relapse-free survival[J]. Int J Hyperthermia, 2015, 31(6): 600-608.