

• 临床论著 •

深部热疗联合化疗治疗晚期卵巢癌近期疗效临床观察

饶明月 吴敬波 林盛 张振华 刘巧俐 王丽英

【摘要】 目的 探讨深部热疗联合全身化疗治疗晚期卵巢癌的临床近期疗效与相关毒副反应。**方法** 将73例晚期卵巢癌患者随机分为深部热疗联合全身化疗组(治疗组)36例和单纯全身化疗组(对照组)37例,均给予紫杉醇+顺铂/卡铂方案化疗,热疗为腹盆腔深部热疗。治疗结束时,评价两组近期疗效,并观察毒副反应。**结果** 治疗组和对照组的有效率及临床受益率分别是63.4% vs. 51.4% ($P=0.279$), 80.6% vs. 70.3% ($P=0.308$);总有效率比较为77.8% vs. 56.8% ($P=0.056$);CA125下降率分别为72.2% vs. 54.1% ($P=0.108$),均无显著性差异。腹水控制率分别为70.6% vs. 38.9% ($P=0.044$),差异有统计学意义。两组毒副反应主要是骨髓抑制、胃肠道反应、脱发、神经毒性等,大多为II~III度。治疗组及对照组发生III+IV度骨髓抑制、胃肠道反应分别为38.9% vs. 45.9%、19.4% vs. 27.0%,差异无统计学意义($P=0.922$, $P=0.425$)。热疗副反应轻,表现为轻度烫伤,不增加化疗的副作用。**结论** 深部热疗联合全身化疗能一定程度提高晚期卵巢癌近期疗效,可缓解患者腹水引起的腹胀等临床症状,治疗相关毒副反应可耐受。

【关键词】 卵巢肿瘤; 药物疗法; 肿瘤深部热疗

The clinical observation of deep hyperthermia combined with chemotherapy in treatment of advanced ovarian cancer Rao Mingyue, Wu Jingbo, Lin Sheng, Zhang Zhenhua, Liu Qiaoli, Wang Liying. Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China
Corresponding author: Wu Jingbo, Email: wjb6147@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical near-term therapeutic effect and toxicity of deep hyperthermia combined with chemotherapy in advanced ovarian cancer. **Methods** A total of 73 patients with advanced ovarian cancer were randomly assigned to the deep hyperthermia combined with intravenous chemotherapy group (treatment group, $n=36$) and the intravenous chemotherapy group (control group, $n=37$). Both of groups were treated with paclitaxel and cisplatin/carboplatin intravenously, and treatment group was chemotherapy combined with abdominal and pelvic deep hyperthermia. At the end of treatment, the near-term curative effect and adverse reactions were observed. **Results** The efficiency and clinical benefit rates of two groups were 63.4% vs. 51.4% ($P=0.279$), 80.6% vs. 70.3% ($P=0.308$). The comparison of total efficiency was 77.8% vs. 56.8% ($P=0.056$) and CA125 decreased by 72.2% vs. 54.1% ($P=0.108$), respectively, the differences were not statistically significant. In the control of ascites, the effective rate of treatment group reached 70.6%, higher than 38.9% in the control group, the difference was statistically significant($P=0.044$). The kinds of main toxicity were bone marrow suppression, gastrointestinal reaction, alopecia and neurotoxicity as grade II-III mostly in both groups. The incidence of III+IV degree bone marrow suppression and gastrointestinal reaction were respectively 38.9% vs. 45.9%, 19.4% vs. 27.0%, but the differences were not statistically significant ($P=0.922$, $P=0.425$). Hyperthermia side-effect represented mild empyrosis, and did not increased the toxicity of chemotherapy. **Conclusion** Deep hyperthermia combined with intravenous chemotherapy could partially improved near-term curative effect in advanced ovarian cancer, especially could relieved abdominal distension and

other clinical symptoms caused by ascites in patients, and treatment related toxicity could be tolerated.

【Key words】 Ovarian neoplasms; Drug therapy; Deep hyperthermia

卵巢癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一，其预后差，发病率呈不断上升趋势。早期患者多无明显症状，多数就诊时已达晚期，存在腹盆腔内淋巴结或脏器广泛转移，手术难以切净。晚期的卵巢癌采用肿瘤减灭术配合术后紫杉醇类与铂类的联合化疗，已成为标准的一线治疗方案。多数患者可得到缓解，仍有 70%~80% 的患者在初治有效后再次进展^[1-2]。但无法手术者疗效差，常为姑息减症。因此需要开展进一步提高晚期卵巢癌的治疗疗效的研究。在晚期卵巢癌中通过肿瘤局部加热的方式以增强传统治疗手段疗效的研究逐渐增多^[3-4]。本研究采用全身化疗联合局部深部热疗的治疗模式，在晚期卵巢癌患者中取得较佳的近期疗效，现将结果报道如下。

资料与方法

一、一般资料

对我科 2010 年 1 月至 2013 年 1 月共 73 例晚期卵巢癌患者进行前瞻性研究。研究纳入缩瘤术后行辅助化疗及无法行缩瘤术（包括仅明确病理诊断及病变范围的探查术、初始治疗后肿瘤复发转移无手术指征等），伴腹水或 CA125 升高的病例。所有病例均经病理学证实，其中浆液性囊腺癌 47 例，黏液性囊腺癌 7 例，透明细胞癌 5 例，未分化癌 5 例，其他卵巢恶性肿瘤 9 例。有明确的彩超、CT、MRI 或 PET-CT 等影像学检查，手术探查及多点活检、深部组织穿刺活检、腹盆腔积液或冲洗液的病理组织或细胞学检查等多项检查结果综合证实临床分期为 IIIb 期、IIIc 期或 IV 期，至少有 1 个符合 RECIST 标准的靶病灶作为观察对象。年龄 35~74 岁，中位年龄 56 岁，KPS 评分 >70 分。血常规，肝、肾功能，心电图检查均正常，预计生存期 3 个月以上。所有患者治疗前均签署书面知情同意后，采用随机数字表法随机分为热疗配合化疗组

（治疗组）36 例和单纯化疗组（对照组）37 例。两组患者临床分期及病理类型相似，具有可比性（ $P > 0.05$ ），无统计学差异。病例特征见表 1。

二、研究方法

1. 全身化疗：采用静脉全身化疗，方案选用 TP 或 TC（紫杉醇 175 mg/m²，第 1 天；顺铂 75 mg/m²，第 1 或 2 天或卡铂 AUC 5，第 2 天），联合两药化疗，每 3 周重复 1 次。用紫杉醇前预处理，化疗前 30 min 给予抗过敏，化疗前后常规镇吐，必要时加用糖皮质激素。紫杉醇静脉泵入过程中严密监测生命体征变化，尤其血压指数，防过敏性休克发生。应用大剂量顺铂前 1 d 需先水化，加用利尿剂并观察尿量，定期复查肾功能。

2. 热疗：首次热疗前应全面了解病史，掌握禁忌证。采用 SR-1000 射频热疗机（深圳先科医疗设备有限公司生产），电压 380 V，整机输出功率 1 200 W，频率 40.68 MHz。患者取舒适体位以增强耐受，选定相应面积的治疗电极 2 个，置于肿瘤中心，放置上下电极板与皮肤以水袋相隔。测温方式：连续实时测量，温度控制在 42 ℃左右。治疗时间为 60~90 min。用水袋保护患者手术瘢痕、脐部及皮下脂肪，防烫伤及脂肪硬结。热疗配合化疗每周 1~2 次，两次间隔 >72 h。治疗每 2 个周期评价一次疗效，全组患者均完成 6~8 个周期治疗。

3. 随访资料：采用住院随访和门诊随访相结合的方式，随访内容包括一般查体及获取原肿瘤基线相对应的影像检查，包括彩超、CT、MRI 或 PET-CT。

三、疗效及副反应评价标准

1. 肿瘤变化：两组患者均在治疗前后及每个随访周期行一般查体、彩超、CT、MRI 或 PET-CT，测量同一病灶变化。按照 RECIST 实体瘤的近期疗效评价标准分为：完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、

表 1 两组患者病例特征（例）

组别	例数	分期			病理类型					腹水	
		IIIb	IIIc	IV	浆液性囊腺癌	黏液性囊腺癌	透明细胞癌	未分化癌	其他	有	无
治疗组	36	7	10	19	23	4	2	3	4	17	19
对照组	37	9	13	15	24	3	3	2	5	18	19
<i>P</i> 值		0.334			0.956					0.903	

无变化或稳定(SD)、进展(PD), CR+PR为有效; CR+PR+SD为临床受益。

2. 腹水控制:参照WHO恶性肿瘤不可测量病变疗效评定标准:有效:腹水完全吸收或明显减少(>50%以上)持续4周以上;无效:腹水减少不明显(腹腔积液减少不足50%,增加不到25%并至少维持4周以上)或腹水增多(腹腔积液增加超过25%以上)。

3. CA125:CA125是应用最广泛的卵巢癌血清标志物,已被公认为卵巢癌患者监测疗效和复发的精确可靠方法,特别是监测卵巢上皮性癌的价值更高。依据周慧梅等^[5]研究CA125下降大于50%卵巢癌患者较下降小于50%其复发及预后时间长。因此本研究划分为:有效:CA125降至正常或下降大于治疗前水平的50%持续4周以上;稳定:CA125下降小于治疗前的50%或上升小于治疗前的25%;无效:CA125上升大于治疗前的50%。

4. 总疗效:局部肿瘤、腹水或CA125经治疗后,按上述标准评价,每一项均达到有效或稳定即判定为总疗效有效。

5. 不良反应评价:治疗前后检查血常规、肝肾功能 and 心电图。按照WHO分级标准评价化疗所致骨髓抑制、消化道反应神经毒性等,分为I~IV级。

四、统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行分析,计数资料肿瘤分期及副反应等级分析采用秩和检验,两组疗效的行×列表资料分析采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

73例患者均有影像学资料可评价疗效。治疗组36例平均全身化疗6.9个疗程,同时配合热疗6.5次;对照组37例平均化疗7.1个疗程。

1. 两组患者近期疗效的比较:结果提示治疗组的有效率及临床受益率均较对照组有一定的提高(63.4% vs. 51.4%, $P=0.279$; 80.6% vs. 70.3%, $P=0.308$);治疗组化疗后CA125降低率高于对照组(72.2% vs. 54.1%, $P=0.108$);总有效率比较,治疗组仍高于对照组(77.8% vs. 56.8%, $P=0.056$),但结果均无明显统计学差异。腹水控制方面,治疗组的有效率达到70.6%,高于对照组的38.9%,差异具有统计学意义($P=0.044$) (表2)。

2. 副反应:副反应按WHO分级标准观察记录,

表2 两组肿瘤反应、腹水控制、CA125变化及总疗效比较[例, (%)]

组别	肿瘤变化有效	腹水控制有效	CA125有效	总有效率
治疗组	23/36(63.4)	12/17(70.6)	26/36(72.2)	28/36(77.8)
对照组	19/37(51.4)	6/18(38.9)	20/37(54.1)	21/37(56.8)
P值	0.279	0.044	0.108	0.056

两组的主要不良反应见表3。热疗组及对照组患者化疗相关不良反应均可耐受,未出现因严重不良反应而终止治疗患者。两组毒副反应主要是骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性等,大多为II~III度。骨髓抑制主要表现为白细胞、血小板下降;胃肠道反应主要表现为恶心、呕吐、腹泻、便秘等。治疗组及对照组发生III+IV度骨髓抑制、胃肠道反应分别为38.9% vs. 45.9%、19.4% vs. 27.0%,对照组稍高,但差异无统计学意义($P=0.922$, $P=0.425$)。与热疗相关毒副作用:治疗组中患者出现局部皮肤轻度烫伤3例,给予湿润烧伤膏外擦患处。所有烫伤均于发生后的1周内痊愈,在后续热疗中适当降低温度,增加保护措施,均未再发生烫伤。热疗不增加化疗的副作用。

表3 两组副反应比较

组别	骨髓抑制	消化道反应	神经毒性	热疗反应	
治疗组	I(例)	8	21	13	3
	II(例)	14	8	2	0
	III(例)	11	7	0	0
	IV(例)	3	0	0	0
	III+IV(%)	38.90	19.40	0	0
对照组	I(例)	11	17	12	0
	II(例)	9	10	3	0
	III(例)	13	9	0	0
	IV(例)	4	1	0	0
	III+IV(%)	45.90	27.00	0	0
P值	0.922	0.425	0.630	—	

讨 论

卵巢癌的发病率居妇科恶性肿瘤的前列,病死率居首位^[6]。卵巢癌起病隐匿,缺乏早期的典型症状和成熟的早期诊断方法,超过70%的患者确诊时已属晚期,常伴癌性腹水的形成,出现腹盆腔播散、种植,甚至远处脏器及淋巴结转移。对于不能完全手术切净的患者,减瘤术后配合紫杉醇类与铂类的联合方案化疗仍可使部分患者达到完全缓解,但约

70%的患者在两年内会再次出现腹盆腔内复发。对肿瘤不能切除的晚期或复发的患者采用姑息性化疗,可控制病情,缓解症状,改善生存质量和延长生存期。

目前,紫杉醇联合顺铂/卡铂的两药方案是NCCN指南中推荐的治疗晚期卵巢癌的标准化疗方案^[7],其有效率在30%~70%之间。针对不能切除及复发的这部分晚期卵巢癌患者单一治疗手段疗效不佳的现状,国内外学者推荐化疗、热疗、分子靶向治疗等多种抗肿瘤手段相结合的综合治疗。肿瘤热疗是对肿瘤局部加温来治疗肿瘤的一种方法,绝大多数肿瘤细胞对热疗较为敏感。热疗与化疗联合,可改变药物在组织中的分布,促进药物的吸收和代谢,从而细胞内保持较高的药物浓度;抑制癌细胞DNA的损伤修复,促进其凋亡;抑制多药耐药基因的表达,降低耐药性的发生^[8]。肿瘤免疫研究结果显示:卵巢癌患者免疫外周血中Th1/Th2类细胞因子失调,肿瘤细胞处于免疫逃避状态^[9],而热疗时所产生的热休克蛋白,产生肿瘤特异性免疫反应,起到增加药物的抗肿瘤活性和增强机体免疫监视功能。

化疗结合热疗在妇科肿瘤、胃肠道恶性肿瘤、肺癌中均有临床应用研究,结果显示化疗联合热疗能提高抗肿瘤疗效。本研究中,化疗配合热疗组的肿瘤控制有效率及临床受益率达到了63.4%和80.6%,高于对照组的51.4%和70.3%,差异虽无统计学意义,但临床特征仍能体现积极的趋势,对临床工作有一定提示作用,并能指导临床研究进一步开展。在腹水控制方面,治疗组的有效率的70.6%远高于对照组的38.9%,差异具有统计学意义,表明在改善晚期卵巢癌患者生活状态及腹水引起腹胀等临床症状方面,有确切作用,可经大规模临床研究验证后广泛应用于临床工作。

肿瘤标志物CA125在监测卵巢上皮性癌的预后和复发中具有重要价值,王新宇等^[10]发现术前及化疗3个疗程结束时血清CA125水平与无瘤生存期和总生存期呈显著性相关。Meyer等^[11]在随访过程中发现,有70%患者的血清CA125水平上升预示着卵巢癌的复发,而且CA125的上升要比临床出现复发症状早4个月。尽管CA125不能完全用于卵巢上皮性癌的诊断,但在绝经后妇女中证实有筛查价值。因此NCCN指南将完成化疗后CA125升高者直到出现临床症状时再进行治疗的证据等级

从2B升至2A。本研究中治疗组的CA125降低有效率72.2%高于对照组的54.1%,但无统计学差异。CA125降低程度可部分预示治疗组在肿瘤近期控制及远期疗效方面可能优于对照组。本研究结果与文献资料间的差异可能系研究病例较少,随访时间较短有关。后续研究将继续随访,采集相应指标并得出远期疗效间的差异。

在副反应方面,骨髓抑制、消化道反应、神经毒性等两组间比较无明显差异,热疗并不直接增加化疗相关副反应。热疗本身所致灼伤、烫伤等不良反应,在操作过程中注意监测温度变化即可预防。热疗配合化疗所致副反应患者可耐受,需重点预防及处理化疗相关副反应。该结论与文献资料基本一致。

目前在晚期卵巢癌临床研究中偏向于热灌注化疗,其结果提示疗效优于单纯化疗。国内任金香等^[12]采用全身应用吉西他滨联合顺铂热灌注化疗卵巢癌恶性腹腔积液有效率达71%。Bakrin等^[13]在一项研究中对246例晚期卵巢癌患者行缩瘤术联合腹腔热灌注化疗,疗效分析提示中位生存期达48.9个月。Deraco等^[14]对26例晚期卵巢癌患者于减瘤术后予以腹腔灌注顺铂+阿霉素,然后给予4~6个周期TP方案化疗,结果显示5年生存率及无瘤生存率分别为60.7%、15.2%。研究结果值得进一步推广。

综上所述,本研究证实了肿瘤深部热疗联合同步化疗能一定程度提高晚期卵巢癌近期疗效和生存质量,能缓解病情,且毒副反应轻,患者能耐受。有一定的临床指导作用,但本研究病例少,观察周期短,远期生存方面的结果还不确切,需进一步扩大样本量的基础上,开展前瞻性的临床研究;还需结合目前研究热点--腹盆腔恶性肿瘤的热灌注化疗配合热疗,设计各期相关的临床研究探讨如何进一步提高晚期卵巢癌的疗效,降低治疗相关副反应。

参 考 文 献

- [1] Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer[J]. Lancet, 2009, 374(9698): 1371-1382.
- [2] Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 363(10): 943-953.
- [3] Deraco M, Baratti D, Laterza BA, et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2011, 37(1): 4-9.
- [4] Dovern E, de Hingh IH, Verwaal VJ, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy added to the treatment of ovarian cancer. A review of achieved results and complications[J]. Eur J

Gynaecol Oncol, 2010, 31(3): 256-261.

- [5] 周慧梅, 黄惠芳, 潘凌亚, 等. 血清 CA125 值的变化对判断上皮性卵巢癌疗效及预后的临床研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(3): 204-206.
- [6] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [7] NCCN, 2012. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer clinical practice guidelines[M]. 2nd ed. NCCN, 2012.
- [8] Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 43(1): 33-56.
- [9] 辛晓玲, 刘志杰, 赵汝珠, 等. 卵巢癌患者外周血中Th1/Th2类细胞因子测定的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(7): 1154-1156.
- [10] 王新宇, 叶菁, 冯素文, 等. 血清CA125水平测定在预测卵巢上皮性癌复发和预后中的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(11): 813-816.
- [11] Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer[J]. Br J Cancer, 2000, 82(9): 1535-1538.
- [12] 任金香, 王凤展, 史雪前. 顺铂腹腔热灌注联合吉西他滨静脉化疗治疗卵巢癌恶性腹腔积液的临床观察[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(6): 531-532.
- [13] Bakrin N, Cotte E, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(13): 4052-4058.
- [14] Deraco M, Kusamura S, Virz S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial[J]. Gynecol Oncol, 2011, 122(2): 215-220.

(收稿日期: 2014-04-02)

(本文编辑: 戚红丹)

饶明月, 吴敬波, 林盛, 等. 深部热疗联合化疗治疗晚期卵巢癌近期疗效临床观察[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(11): 1997-2001.

