

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2009.01.019

微波热疗联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的临床观察

王颖杰

Observation of Clinical Effect for Combination Therapy of Hyperthermia with GP on Advanced Breast Cancer

WANG Ying-jie

Department of Radiation Oncology, Heze Municipal Hospital, Heze 274031, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect for combination therapy of hyperthermia with Gemcitabine plus Cisplatin on advanced breast cancer. **Methods** The results of 34 cases with advanced breast cancer underwent hyperthermia and GP combination therapy. The results were compared with those underwent GP chemotherapy alone. **Results** The hyperthermia and GP combination therapy group (58.8% and 76.5%) was superior to the GP group (41.1% and 35.3%) in effective rate and the life quality marks, which showed a significant difference ($P < 0.05$). The main toxicity was hemo-suppression and gastrointestinal toxicities. **Conclusion** Hyperthermia and GP combination therapy is efficient and safe for advanced breast cancer.

Key words: Hyperthermia; Gemcitabine; Advanced breast cancer

摘要:目的 观察微波热疗联合 GP 方案(健择+顺铂)治疗晚期乳腺癌的临床效果。**方法** 34 例晚期乳腺癌患者采用微波热疗联合 GP 方案治疗,并与单纯 GP 方案化疗进行比较。**结果** 近期总有效率和生活质量评分,热化疗组明显优于单纯 GP 方案化疗组,两者差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。毒副作用主要为化疗所致的骨髓抑制和胃肠道反应,热疗所致的反应较轻。**结论** 微波热疗联合化疗治疗复发或转移乳腺癌是安全、有效的。

关键词: 热疗;健择;晚期乳腺癌

中图分类号: R737.9; R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2009)01-0063-03

0 引言

乳腺癌在女性恶性肿瘤中占第一位,并且其发病率有逐年增高趋势。含蒽环类或紫杉类药物的化疗方案是公认治疗晚期乳腺癌的较好方案。但临床仍有 20%~30% 的患者产生耐药性,一旦出现耐药,治疗就相当困难,目前尚无有效的标准化治疗方案^[1]。如何通过综合治疗进一步提高晚期乳腺癌的疗效是当前研究的难点之一。我院实验性地应用微波热疗联合 GP 方案治疗蒽环类或紫杉类耐药的晚期乳腺癌患者 34 例,取得了较好疗效,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组患者均为我院 2002 年 2 月~2004 年 7 月

期间收治的蒽环类或紫杉类药物治疗失败的复发或转移乳腺癌。治疗失败的标准为:含蒽环类或紫杉类方案辅助治疗后一年内转移或复发者;以含蒽环类或紫杉类方案治疗 2 周期以上无效者或先有效后继续治疗无效者;既往均未使用过健择者。全组 34 例均为女性,年龄 25~67 岁,中位年龄 46.5 岁,预计生存时间 ≥ 3 个月, Karnofsky 评分 ≥ 60 分。全部病例均经病理学或细胞学检查确诊为晚期乳腺癌,其复发或转移灶经 CT 或 MRI 及彩超、胸片等确诊。两组临床资料具有可比性,见表 1。

1.2 治疗方法

化疗采用 GP 方案,即:健择 1 000 mg/m² 静脉滴注,第 1 天、第 8 天, DDP 40 mg/m² 静脉滴注,第 2~4 天。每 4 周重复一次,共 2~4 个周期。热疗采用大连为尔福公司产 WE-2102 型多功能微波治疗机,频率 400 MHz,功率为 150~300 W,辐射器直径为 16 cm,有效加温面积大于 12 cm²,温度测试器贴于皮肤表面进行连续测温,5~10 min 内加温至 41℃~43℃,并维持此温度,每次加温时间 50~60

收稿日期:2008-03-19;修回日期:2008-06-16

作者单位:274031 山东菏泽市立医院放疗科

作者简介:王颖杰(1972-),女,本科,主治医师,主要从事恶性肿瘤的综合治疗

min,每周 2~3 次,每例患者共热疗 5~18 次,平均 8 次,热疗于健择应用 24 h 以后进行。

表 1 两组病例临床资料比较

Tab 1 Comparison of the characteristics of patients

Characteristics	Therm-chemotherapy group	Only-chemotherapy group
Number	17	17
Age	25~65	31~67
Medium age	45.6	48.4
Menses status		
Before-menostasis	9	6
Post-menopause	8	11
Type of pathology		
Hard cancers	1	0
Infiltrating type cancers	8	11
Spheroidal cell cancers	6	5
Medullary cancers	2	1
TNM stages		
Ⅲ A	5	6
Ⅲ B	10	10
Ⅳ	2	1
The location of metastasis		
Lung metastasis	4	5
Liver metastasis	3	1
Bone metastasis	1	0
Chest wall metastasis	2	4
Lymph node metastasis	6	8
Multi-locus metastasis	13	8
Sing-locus metastasis	4	7
History of chemotherapy		
With	14	9
Without	3	8

1.3 疗效及不良反应评价

治疗前后分别查肝、肾功能及心电图,每周复查周围血象,热疗中观察 T、P、BP 变化,近期疗效根据 B 超、胸片、CT 和 MRI 等检查按 WHO 标准评价:完全缓解(CR):可见肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿块最大直径之乘积缩小达 50%以上;病情稳定(SD):肿块无变化;进展(PD):肿块增大。CR + PR 为有效,肿瘤控制率为 CR + PR + SD。生活质量改善状况以 Karnofsky 评分标准为指标:显著增加:KPS 评分较治疗前增加大于 20 分者;增加:KPS 评分较治疗前增加大于 10 分者;稳定:KPS 评分增加或减少不超过 10 分者;下降:KPS 评分较治疗前减少 10 分以上者^[2]。生活质量改善率 = 治疗后 KPS 评分增高者总例数/每组总病例数 × 100%。

毒副作用同样根据 WHO 评价标准分为:Ⅰ度(轻度):不影响正常生活;Ⅱ度(中度):虽对正常生活有影响,但能耐受;Ⅲ度(重度):反应严重,不能耐受,须治疗;Ⅳ度(严重重度):危及生命。

1.4 统计学方法

两组数据采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 近期疗效

两组患者近期疗效差异无统计学意义,见表 2。

表 2 两组近期疗效比较

Tab 2 Comparison of the recent-effective-power of two groups

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Effective power	P
Therm-chemotherapy group	17	2	8	4	3	58.8%(10/17)	<0.05
Only-chemotherapy group	17	1	6	4	6	41.1%(7/17)	

2.2 生活质量改善情况

热化疗组患者生活质量改善明显优于单纯化疗组,见表 3。

表 3 两组生活质量改善情况比较

Tab 3 Comparison of the quality of life of two groups

Groups	n	Significant increase	Increase	Stable	Decrease	Quality of life improvement rate
Therm-chemotherapy group	17	3	10	2	2	76.5%(13/17)
Only-chemotherapy group	17	1	5	6	5	35.3%(6/17)

2.3 毒副作用

不良反应主要为化疗所致的骨髓抑制和胃肠道反应,热化疗组和单纯化疗组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。其他不良反应为加温过程中伴有少量或中量出汗,心律虽有所增加,但随着体温降至正常,心律也自动恢复,未出现 1 例明显心律失常情况。加温部位发生水疱 2 例,局部皮下硬结 2 例,热疗后出现胸痛 4 例,对症处理后均缓解,无 1 例出现皮肤损伤及皮下脂肪坏死。

表 4 两组毒性反应比较

Tab 4 Comparison of adverse events of two groups

Adverse events	Therm-chemotherapy group		Only-chemotherapy group	
	I + II	III + IV	I + II	III + IV
Leukopenia	10(58.8%)	3(17.6%)	11(64.7%)	4(23.5%)
Thrombocytopenia	6(35.3%)	6(35.3%)	7(41.2%)	6(35.3%)
Neutropenia	5(29.4%)	2(11.8%)	6(35.3%)	3(17.6%)
Nausea/vomitting	11(64.7%)	4(23.5%)	12(70.6%)	5(29.4%)
Catarrh	3(17.6%)	0	4(23.5%)	0
Alopecie	5(29.4%)	0	6(35.3%)	1(5.9%)
Liver-renal funtion	10(58.8%)	1(5.9%)	9(52.9%)	2(11.8%)
Myalgia	2(11.8%)	0	4(23.5%)	0

3 讨论

晚期肿瘤的治疗原则是综合治疗,以控制肿瘤发展、延长生存时间和提高生活质量为目标,热疗治疗肿瘤是继手术、放疗、化疗和生物治疗后的第五种治疗肿瘤方法。热疗治疗肿瘤主要是由于肿瘤组织内血管构造的异常使肿瘤组织较正常组织散热能力减弱,热在肿瘤组织内积聚,导致肿瘤组织与正常组织之间有 $3^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$ 的温度差,也就是说,人体温度达到 40°C ,肿瘤组织内温度已达到 $43^{\circ}\text{C}\sim 45^{\circ}\text{C}$ 。这就使肿瘤组织发生热损伤时正常组织不受损害。研究表明单纯热疗治疗肿瘤疗效可达 29% ^[3]。

热疗与化疗联合应用,还有明显的互补和增效作用。①加热可以增加肿瘤组织的血管渗透性,破坏癌细胞膜的稳定性,使肿瘤细胞膜通透性增加,使化疗药物易于进入癌细胞并保持细胞内较高的药物浓度,提高药物反应速度。②热疗可抑制化疗药物引起的DNA损伤修复,提高某些化疗药物(如铂类)对肿瘤细胞的杀伤效果。③热疗使细胞内环境酸化,促进部分化疗药物引起癌细胞凋亡。④热疗在增强化疗抗肿瘤效应的同时,并不增强骨髓抑制作用,相反对化疗引起的骨髓抑制具有保护作用^[1,4]。同时在一定温度范围内(不大于 42°C)全身热疗可以不同程度地改善患者的症状,提高机体免疫力,抑制肿瘤的转移^[3]。在临床治疗上热化疗比单纯化疗取得了更佳的效果。胡佳乐等^[5]报告热化疗治疗中晚期实体瘤比单纯化疗效果明显提高(45.5% , 25% , $P<0.05$)。裘友好等^[6]报告热疗联合化疗治疗晚期恶性肿瘤158例中,乳腺癌的有效率可达 75% 。

近几年由于新药的不断出现,蒽环类或紫杉类耐药对晚期乳腺癌的治疗效果有了一定的提高。健择(吉西他滨)是DNA修复的有效抑制剂,它能够抑制顺铂导致的DNA损伤的修复,有不同于蒽环类药物的独特的作用机制,单药治疗蒽环类或紫杉类耐药的晚期乳腺癌,总有效率为 $25\%\sim 46\%$ ^[7]。与顺铂联合治疗蒽环类耐药性晚期乳腺癌,徐兵河等报道总有效率达 42.6% ^[8]。我院实验性地应用微波热疗联合GP方案治疗蒽环类或紫杉类耐药的晚

期乳腺癌患者34例,取得了较好的效果。本组研究显示热化组近期有效率为 58.8% ,单化组为 41.1% (与国内报道基本相符)。在生活质量改善方面,热化组(76.5%)明显优于单纯化疗组(35.3%)。毒副反应方面,主要是化疗引起的骨髓抑制和胃肠道反应,热疗引起的反应较轻,局部水疱多发生于腹部脂肪较多或手术疤痕的部位,这些部位散热能力减弱,热积聚导致皮肤损伤,故疤痕处可涂抹烫伤膏加以预防,水疱部位在严格消毒情况下细针抽出水疱内渗液,无菌纱布覆盖,无1例继发感染和形成经久不愈的溃疡。对症处理后,均能自行恢复,不影响下一阶段的治疗。

本组研究证明微波热疗联合化疗治疗晚期乳腺癌是一种新的可行的治疗手段。由于病例较少,随访时间较短,未能观察远期疗效。另外,加温时肿瘤内和周围温度的测定采用的是表皮测温法,有一定的局限性,有待于进一步的改进。生活质量改善率的评定,采用的是KPS评分,难免有一定的主观意识,希望找到更客观的评价方法。另外加温温度与时间,加温和化疗的顺序及间隔时间,如何分割次数,以及加热对正常组织是否损伤等问题,还有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 王芳,许平,邓友星,等. 吉西他滨联合顺铂二线治疗晚期乳腺癌[J]. 临床肿瘤学杂志,2006,11(4):300-302.
- [2] 王远东,王建,赵建,等. 晚期非小细胞肺癌患者射频毁损治疗的生存质量评价分析[J]. 实用癌症杂志,2004,19(2):176.
- [3] 彭楠,赵彼得. 临床肿瘤热疗[M]. 北京:人民军医出版社,2002. 1-95.
- [4] 徐岗,王远东. 全身热化疗的作用机理[J]. 中国肿瘤,2004,13(9):569-572.
- [5] 胡佳乐,刘胜. 热化疗治疗中晚期实体瘤近期疗效观察[J]. 人民军医,2002,45(11):637-639.
- [6] 裘友好,马胜利,方美玉,等. 热疗联合化疗治疗晚期恶性肿瘤158例[J]. 中国肿瘤,2004,13(8):534-536.
- [7] Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, et al. Gemcitabine as firstline therapy in patients with metastatic breast cancer: a phase II trial[J]. Oncology,2002,52(1): 2-8.
- [8] 徐兵河,李凯,刘端琪,等. 吉西他滨联合顺铂治疗50例蒽环类耐药性晚期乳腺癌[J]. 中国癌症杂志,2003,13(6): 579-581.

[编辑:刘红武;校对:贺文]