·临床经验·

BSD2000深部热疗联合PT方案化疗在非小细胞肺癌中的应用

杨孟祥　赵军　王彦文

【摘要】**背景与目的** 通过与PT方案单独化疗的对比观察，探讨BSD2000深部热疗联合PT方案化疗治疗非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）的方法，观察其近期疗效、毒副作用及生存质量改善率方面是否存在优势。**方法** 选择NSCLC患者60例，随机分为治疗组和对照组，各30例。治疗组：紫杉醇（paclitaxel, PTX）135 mg/m^2 ivdirp 3 h qd d1+顺铂（cisplatin, DDP）20 mg/m^2 ivdirp qd d1-5，同时于d1、d4化疗结束后2 h内进行BSD2000热疗机精确定位热疗1 h，21天为1周期，共3周期。对照组：PTX 135 mg/m^2 ivdirp 3 h qd d1+DDP 20 mg/m^2 ivdirp qd d1-5，21天为1周期，共3周期，不进行热疗。对比两组的有效率、毒副作用及生存质量改善率。**结果** 治疗组有效率、生存质量改善率分别为63.33%、76.67%，对照组分别为36.67%、40.00%，两组有效率及生存质量改善率有统计学差异（P<0.05）。主要毒副作用均为骨髓抑制和消化道反应，两组无统计学差异（P>0.05）。**结论** BSD2000深部热疗联合PT方案化疗治疗d可明显提高疗效，有效率及生存质量改善率优于单纯PT方案化疗，毒副作用可耐受。

【关键词】热疗；化疗；肺肿瘤；紫杉醇；顺铂

【中图分类号】R734.2　DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2010.02.10

BSD2000 Deep Hyperthermia Combined with Chemotherapy of PT regimen in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

Mengxiang YANG, Jun ZHAO, Yanwen WANG

Department of Medical Oncology, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, China

Corresponding author: Mengxiang YANG, E-mail: ymx1405@sina.com

【**Abstract**】**Background and objective** The aim of this study is to determine the short-term efficacy, toxicity and the rate of life-quality improvement of BSD2000 deep hyperthermia combined with chemotherapy of PT regimen in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by comparation with PT regimen alone. **Methods** Sixty patients with NSCLC were randomly divided into the treatment group and control group, with 30 each. The treatment group was treated with chemotherapy (paclitaxel:135mg/m^2 ivdirp 3 h qd d1+cisplatin: 20 mg/m^2 ivdirp qd d1-5) in combination with BSD2000 deep hyperthermia, and hyperthermia was positioned precisely and maintained for 60 min (2 times a cycle: d1, 4 after the end of chemotherapy within two hours). The control group was treated with chemotherapy alone. Treatment response in both groups were evaluated as well as side-effects after 3 cycles. By observing the results, comparing response rate, toxic side effects and quality of life improvement rate in two groups. **Results** The efficiency and the rate of life-quality improvement in the treatment group were 63.33%, 76.67% respectively, and 36.67%, 40.00% in the control group respectively. There were significant differences between two groups (P<0.05). The main side-effects were myelosuppression and gastrointestinal reactions, no significant difference between two groups (P>0.05). **Conclusion** BSD2000 deep hyperthermia combined with chemotherapy in patients with NSCLC can significantly increase the efficacy, response rate and quality of life improvement and without increasing side-effects compared to chemotherapy alone.

【**Key words**】Hyperthermia; Chemotherapy; Lung neoplasms; Paclitaxel; Cisplatin

恶性肿瘤已成为常见病、多发病，其死亡率已跃居所有疾病死因的第二位，其中肺癌在恶性肿瘤中的发病率及死亡率均占居首位，而非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）又约占肺癌的80%，化疗是治疗NSCLC的主要手段之一，但NSCLC对化疗不甚敏感，并且效果差、生存期短。为提高肿瘤的治疗效果，我院引进了目前先进的美国BSD2000相控阵聚焦深部肿瘤热疗系统，采用热疗联合化疗的方法治疗NSCLC 30例，以期取得较好疗效。

作者单位：252000 聊城，山东省聊城市人民医院肿瘤内科（通讯作者：杨孟祥，E-mail: ymx1405@sina.com）

1 资料与方法

1.1 病例选择 入组的NSCLC患者，为无手术指征、或不愿手术治疗、或手术等治疗后复发的初次治疗者。入选条件：①经病理或细胞学检查证实为非小细胞肺癌；②有客观观察指标，影像学检查（CT、MRI）有可见肿瘤；③卡氏（Karnofsky, KPS）评分为60分以上，患者年龄≤70岁；④近1月内未接受过其它抗肿瘤治疗；⑤预计生存期>3个月，治疗前肝肾功能检查与心电图结果均正常。将符合以上条件的患者随机分为治疗组（热疗+化疗）和对照组（单纯化疗），每组各30例。两组病例的一般资料见表1。

1.2 治疗方法 治疗组：化疗方案PTX 135 mg/m^2 ivdirp 3 h qd d1+DDP 20 mg/m^2 ivdirp qd d1-5，同时于d1、d4化疗结束后2 h内进行BSD2000相控阵聚焦深部肿瘤热疗系统热疗1 h。21天为1周期，共3周期。热疗采用美国产BSD2000相控阵聚焦深部肿瘤热疗系统，其由8组偶极子天线构成环形阵列，产生平行人体长轴线的主电场，所有偶极子天线的辐射场通过相控阵聚集形成总的加热场。通过每组偶极子功率、振幅和相位的调配，在人体不同深度和范围内聚焦形成理想的加热区。让患者平躺在治疗平台上，将患者的CT或MRI数据输入计算机，通过软件计算对治疗靶区进行定位并建立治疗计划、调节治疗平台，使患者身体治疗靶区中心的横截面位于辐射器的中心；将测温探针在病灶体表投射区的中心及其周围区域呈梅花状布置，通过计算机软件进行无损测温，给辐射器水囊充水至满，激活治疗计划，使初始功率为200 W-300 W，依据测温系统数据及病人反应调整功率使病灶靶区温度保持在41 ℃-43 ℃。对照组：化疗方案PTX 135 mg/m^2 ivdirp 3 h qd d1+DDP 20 mg/m^2 ivdirp qd d1-5，每21天为1周期，共3周期，不进行热疗。

表 1 两组病例一般资料

Tab 1 Patients' characteristics in two groups

Characteristics	Test group	Control group	χ^2	*P*
Range	32-69	35-70	0.539*	0.592
Gender			0.271	0.602
Male	16	18		
Female	14	12		
KPS			0.622	0.733
60-70	8	10		
70-80	15	12		
80-90	7	8		
Primary and Recrudescence cases			0.162	0.688
Recrudescence patients	4	3		
Primary patients	26	27		
Pathological type			0.271	0.602
Sguamons carcinoma	18	16		
Adenoma carcinoma	12	14		
Stage			0.320	0.852
II	3	4		
III	21	19		
IV	6	7		

Test group: BSD2000 deep hyperthermia combined with chemotherapy of PT regimen; Control group: chemotherapy of PT regimen; * : *t* test.

1.3 评价标准

1.3.1 近期疗效 两组第3周期治疗结束后及结束后4周各进行1次CT或MRI检查，按照WHO可测量实体肿瘤的近期疗效评判标准进行疗效评判。近期疗效分为完全缓解（complete response, CR）、部分缓解（partial response, PR）、稳定（stable disease, SD）及进展（progressive disease, PD），CR+PR为有效。

1.3.2 生存质量评价 用治疗前后患者一般状况KPS评分的变化反映患者生存质量的改善情况。增高：治疗后KPS评分较治疗前增加10分以上者；下降：治疗后KPS评分较治疗前减少10分以上者；稳定：治疗后KPS评分增加或减少不超过10分者。生存质量的评价以生存质量改善率来反映。生存质量改善率=治疗后KPS评分增高者总例数/每组总病例数×100%。

1.3.3 毒性反应 按照WHO抗癌药物急性及亚急性毒性反应标准进行观察，毒性反应分为0度-IV度。

1.4 统计学方法 两组间比较计数资料采用χ^2检验，计量资料采用*t*检验，以*P*<0.05为有统计学差异。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗后治疗组CR 2例，PR 17例，SD 6例，PD 5例，CR+PR=19例，有效率（response rate, RR）为63.33%；对照组CR 1例，PR 10例，SD 8例，PD 11例，CR+PR=11例，RR为36.67%。治疗组有效率明显高于对照组，两组比较有统计学差异（χ^2=4.356, *P*=0.037）。

2.2 毒性反应 主要为骨髓抑制、胃肠道反应，治疗组与对照组（表2中分别简称T和C）相比无统计学差异（*P*>0.05）。其它不良反应为热疗时出现出汗、心跳加快和疲乏感，但均可耐受，且热疗结束后很快消失，无因热疗灼伤者。

2.3 生存质量改善率 治疗后治疗组KPS评分增高者为

23例，稳定者3例，下降者4例，生存质量改善率为76.67%；对照组KPS评分增高者为12例，稳定者5例，下降者13例，生存质量改善率为40.00%。两组相比有统计学差异（χ^2=6.648, P=0.010），治疗组生存质量改善率明显高于对照组。

3　讨论

NSCLC特别是晚期NSCLC预后差，生存期短，是威胁人们生命健康的主要疾病之一，其治疗模式是综合治疗，人们不断尝试及采用各种综合治疗模式来提高NSCLC的临床疗效，延长患者生存时间。热疗于1985年被美国FDA认证为继手术、放疗、化疗、生物治疗之后的第五大肿瘤治疗手段[1]。热疗联合化疗是近年来恶性肿瘤治疗的研究热点之一，热疗是利用物理能量在组织中积聚而产生热效应，使肿瘤组织温度上升到有效治疗温度并维持一段时间，以杀死癌细胞又不损伤正常细胞的一种治疗方法。同时热疗与化疗联合可增强治疗效果，有协同作用。研究[2]表明热疗能改变肿瘤组织的血流灌注及增加肿瘤细胞膜的通透性，提高化疗药在肿瘤细胞中的蓄积，增强化疗药的细胞毒作用，从而增强药物的抗癌效应，体外实验加热42 ℃、2 h能使一些化疗药物抗癌效果增强10倍-100倍。Mohamed等[3]研究了泰索帝、紫杉醇、草酸铂、吉西他滨和美法仑在中等温度（41.5 ℃, 30 min）下对小鼠自发纤维肉瘤的细胞毒性，发现热疗增加了泰索帝、吉西他滨的细胞毒性。

热疗还能逆转肿瘤多药耐药。冷卫东等[4]研究发现Tca 8113/CBDEA细胞在热疗后4 h和24 h MDR1、MRP1、GST-π耐药蛋白表达量明显下降（P<0.01），Tca 8113细胞的耐药基因表达在4 h和24 h时亦有明显下降，热疗后肿瘤细胞内阿霉素（ADM）浓度有明显上升，表明热疗联合化疗可以逆转肿瘤细胞的耐药性，提高治疗效果。为了解热疗联合PT方案化疗对NSCLC是否有协同治疗作用，我们对其进行了临床研究，结果显示热化疗组CR 2例、PR 17例，有效率（RR）为63.33%，对照组CR 1例、PR 10例，RR为36.67%，治疗组有效率明显高于对照组（P<0.05），表明热疗与PT方案联合治疗NSCLC能明显提高疗效，二者有协同治疗作用；而且生存质量改善率热化疗组较单纯化疗组亦明显提高（P<0.05），这可能与前者疗效好有关，同时可能也与热疗提高机体免疫力有关，如局部热疗可使NK细胞、T淋巴细胞的活性增强等[5]。毒副作用二者无明显差异，热化疗组未出现热疗常见的皮肤灼伤等副作用，考虑与BSD-2000有先进的定位聚焦、水囊保护及测温系统有关。该研究结果表明热疗联合PT方案化疗是治疗NSCLC的有效方法，其它临床报道也证明热疗联合化疗能提高治疗效果，提示热疗与

表 2 两组患者毒性反应比较

Tab 2 Comparisons of toxic reactin between two groups

Toxic reaction		0	I	II	III	IV	Total	χ^2	P
Disgusting or vomitting	T	9	7	8	4	2	21 (70.00%)	0.144	0.931
	C	10	8	7	4	1	20 (66.67%)		
Diarrhea	T	25	3	0	1	1	5 (16.67%)	0.111	0.739
	C	24	4	1	1	0	6 (20.00%)		
WBC	T	16	6	4	2	2	14 (46.67%)	0.292	0.864
	C	14	7	4	2	3	16 (53.33%)		
HB	T	22	6	2	0	0	8 (26.67%)	0.089	0.766
	C	23	4	3	0	0	7 (23.33%)		
PLT	T	20	5	3	1	1	10 (33.33%)	0.364	0.834
	C	18	7	2	2	1	12 (40.00%)		
AST/ALT	T	26	4	0	0	0	4 (13.33%)	0.162	0.688
	C	27	2	1	0	0	3 (10.00%)		
Blood urea nitrogen	T	24	5	1	0	0	6 (20.00%)	0.480	0.488
	C	26	4	0	0	0	4 (13.33%)		
Serum creatinine	T	27	2	1	0	0	3 (10.00%)	0.577	0.448
	C	25	5	0	0	0	5 (16.67%)		
Peripneral neuropathy	T	23	5	2	0	0	7 (23.33%)	0.417	0.519
	C	25	3	2	0	0	5 (16.67%)		

T: test group; C: control group.

PT方案联合治疗NSCLC具有可行性。刘海波等[6]对治疗组采用盖诺+顺铂方案化疗，每周期化疗期间联合5次局部区域热疗，共2个周期，而对照组则盖诺+顺铂方案单纯化疗2个周期。结果治疗组33例治疗后有效率63. 6%，对照组32例治疗后有效率37. 5%。孙秀梅等[7]将晚期肺癌所致恶性胸腔积液的初治患者60例分为热化疗组和单纯化疗两组，热化疗组给予吉西他滨1 000 mg/m^2，d1、d8，胸腔注射顺铂40 mg/次，隔日1次，共3次，胸腔局部化疗24 h后患侧胸腔深部热疗，治疗4个周期，单纯化疗组同方案化疗4周期，结果热化疗组控制胸水的有效率为90.0%，单纯化疗组为66.7%。

总之，研究表明热疗联合PT方案化疗治疗NSCLC能提高治疗效果，可改善病人生存质量，不增加毒副作用，是值得推广和进一步研究的一种治疗方法。

参 考 文 献

1 Zhan HJ. Research of tumor thermotherapy. Foreign Med Sci Oncol Sect, 2005, 32(1): 35-37. [詹宏杰. 肿瘤热疗的研究. 国外医学肿瘤学分册, 2005, 32(1): 35-37.]

2 Peng N, Zhao BD. Clinical tumor thermotherapy. 1st ed. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2002. 66. [彭楠, 赵彼得. 临床肿瘤热疗. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2002. 66.]

3 Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, *et al*. Thermal enhancement of new the motherapeutic agents at moderate hyper-thermia. Ann Surg Oncol, 2003, 10(4): 463-468.

4 Leng WD, Wang DZ. Effect of hypertherm ia on multidrug resistance of tongue squamous cell carcinoma cell line Tca 8113. J Beijing Stomatol, 2007, 15(2): 70-72. [冷卫东, 王大章. 热疗对舌鳞癌Tca 8113细胞多药耐药蛋白及耐药性的影响. 北京口腔医学, 2007, 15(2): 70-72.]

5 Nakayanma J, Nakao T, Mashino T, *et al*. Kinerics of immunological parameters in patients with malignant melanoma treated with hyperthermic isolated limb perfusion. J Dermatol Sci, 1997, 15(1): 1.

6 Liu HB, Cao M, Yan YX, *et al*. Clinical observation of hyperthermia combined with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. Mod Oncol, 2008, 16(3): 383-384. [刘海波, 曹明, 晏云霞, 等. 热疗联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察. 现代肿瘤医学, 2008, 16(3): 383-384.]

7 Sun XM, Gao F, Li GX, *et al*. Clinical efficacy of chemotheraphy combined hyperthermia for malignant pleural effusion. Chin Clin Oncol, 2008, 13(2): 137-139. [孙秀梅, 高峰, 李贵新, 等. 化疗联合深部热疗治疗胸腔恶性积液的临床观察. 临床肿瘤学杂志, 2008, 13(2): 137-139.]

（收稿：2009-07-20 修回：2009-11-10）
（本文编辑 孙丹）