

大功率微波肿瘤热化疗多中心临床分析

章岳山¹, 郭方², 唐铁钢³, 黄建瑾⁴, 王力军⁵, 杜兴⁶

1. 上海市普陀区利群医院, 上海 200333
2. 中国科学院上海高等研究院肿瘤靶向治疗实验室, 上海 201210
3. 湘潭市中心医院, 湘潭 411100
4. 浙江大学附属第二医院, 杭州 310009
5. 邢台医学高等专科学校附属第二医院, 邢台 054000
6. 湖南省肿瘤医院, 长沙 410006

摘要 通过对使用大功率微波作为热源的亚高温热化疗与常规化疗的对比观察,探讨了肿瘤热化疗疗效和不良反应与常规化疗之间的差异。对13608例使用大功率微波热疗机实施全身亚高温热疗配合化疗患者与15408例常规化疗患者的疗效和不良反应进行对比,分析了微波场亚高温条件下化疗的机理及热疗温度、治疗时间、疗程与疗效的关系,以及微波热化疗疗效及不良反应与常规化疗之间的差别。结果显示,大功率微波热源的亚高温热化疗有效率为81.15%,常规化疗有效率为39.03%,且微波热化疗所致的不良反应率较常规化疗低。表明大功率微波热化疗治疗肿瘤的疗效明显优于常规化疗,而且减轻患者化疗的不良反应,是肿瘤治疗的有效手段。

关键词 微波;亚高温热疗;化疗;恶性肿瘤

中图分类号 R34

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.30.010

Clinical Analysis of Multi-center for Tumor Chemotherapy Combined with High Power Microwave-hyperthermia

ZHANG Yueshan¹, GUO Fang², TANG Tiegang³, HUANG Jianjin⁴, WANG Lijun⁵, DU Xing⁶

1. Shanghai Putuo District Liqun Hospital, Shanghai 200333, China
2. Laboratory of Targeted Tumor Therapy, Shanghai Advanced Research Institute, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201210, China
3. Xiangtan Central Hospital, Xiangtan 411100, China
4. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310009, China
5. The Second Hospital Affiliated to Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China
6. The Tumor Hospital of Hunan Province, Changsha 410006, China

Abstract This paper compares the difference in efficacy of tumor hyperthermia combined with chemotherapy and conventional chemotherapy and their adverse reactions through comparative observation. The former 13608 cases underwent whole body mild hyperthermia combined with chemotherapy with high-powered microwave hyperthermia machine, and the latter 15408 cases underwent standard chemotherapy. We analyzed the mechanism of chemotherapy under microwave hyperthermia and the relationships among temperature control, time, course, and efficacy of treatment. The effective rate of treatment of high-powered hyperthermia combined with chemotherapy was 81.15%, and that of standard chemotherapy was 39.03%. The results show that the curative effect of the former is

收稿日期:2014-08-13;修回日期:2014-09-23

作者简介:章岳山,副主任医师,研究方向为肿瘤热化疗,电子信箱:zhyues@163.com

引用格式:章岳山,郭方,唐铁钢,等.大功率微波肿瘤热化疗多中心临床分析[J].科技导报,2014,32(30):59-62.

significantly better than that of the latter, and the adverse reactions were apparently reduced. Hyperthermia is becoming an effective therapeutic method for tumors.

Keywords microwave; hyperthermia; chemotherapy; tumor

恶性肿瘤已成为人类第一杀手,中国恶性肿瘤发病率已经高达286/10万,每年因恶性肿瘤死亡的人数已达181万^[1]。而中国早期诊断、早期治疗的恶性肿瘤病人比例仍然较低,总体治愈率与发达国家相比差距十分明显^[2]。亟待寻找一种既能有效杀灭肿瘤组织,又不伤害或少伤害人体正常组织和机能的治疗方法,对于带瘤生存的晚期病人也能使其有良好的生存质量和较长的生存时间。

肿瘤治疗效果明显、毒副作用相对较少的治疗方法被称为肿瘤绿色治疗^[3]。本文的绿色化疗是联合微波热疗设备实施的全身亚高温热疗的化疗。因为肿瘤患者在治疗中依从性好,治疗疗效肯定且毒副作用较低,已逐渐被医疗界关注。本研究拟就陕西省肿瘤医院、新疆医科大学附属肿瘤医院、浙江大学附属第二医院、上海市普陀区利群医院、上海市中医院、中国人民解放军八五医院、云南省临沧市肿瘤治疗中心、河北邢台医学高等专科学校附属第二医院、河北衡水市第四人民医院、河北南宫市医院、湖南湘潭市中心医院等11家使用WB-1微波热疗设备进行绿色化疗的医疗机构3年来对肿瘤患者实施的热化疗进行分析,以探讨该方法的有效性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

治疗组13608例中晚期恶性肿瘤患者均有病理和影像学诊断依据,都存在局部或者广泛转移。其中男性8762例,女性4846例。年龄19~81岁,平均年龄52岁。肺癌3106例(伴胸腹水761例、小细胞肺癌1260例、非小细胞肺癌1846例),肝癌1142例(伴有腹水867例),卵巢癌495例(均伴腹水),结肠癌1564例,胃癌2375例,乳腺癌1121例,食管癌361例,胰腺癌672例,恶性淋巴瘤2772例。以上患者全部经4周期以上化疗或/和放疗,且化疗或/和放疗后复发或转移。

对照组为15403例中晚期恶性肿瘤常规化疗(不加热疗)患者,其中男性9751例,女性5652例。年龄32~81岁,平均年龄54岁。肺癌4326例,胃癌3431例,肝癌679例,卵巢癌1763例,胰腺癌335例,乳腺癌1386例,食管癌78例,淋巴瘤2028例,结肠癌1377例。

1.2 化疗

两组病例都采用顺铂(DDP)联合化疗方案。小细胞肺癌采用依托泊苷+顺铂(EP)方案,非小细胞肺癌采用长春瑞滨+顺铂(NP)或紫杉醇+顺铂(TP)方案。胃癌、结肠癌、肝癌、食管癌、胆囊癌采用氟尿嘧啶+顺铂(FP)方案。乳腺癌、卵巢癌采用TP方案。胰腺癌采用吉西他滨+顺铂(GP)方案。治疗组将DDP总量分成3份,分别于化疗的第3、5、7天静脉滴

注。对照组将DDP总量分成3份,同样在化疗的第3、5、7天静脉滴注。有胸水患者将当天的DDP与生理盐水300 mL配成溶液注入放尽胸水后的胸腔,腹水患者将当天的DDP与生理盐水常规配成1500 mL液体注入放尽腹水后的腹腔,其他化疗药物按方案适时静滴。

1.3 热疗

使用上海华源热疗技术有限公司生产的WB-1微波热疗机对肿瘤患者进行亚高温全身热疗。该设备使用915 MHz频率的微波,设备输出功率可在0~900 W调控。功率和治疗温度根据病人热耐受和热敏感情况预先设定并可以自动调控。加温方法为胸腹部离体(辐射器距离皮肤25~30 cm)移动性加温(耻骨联合至剑突下),使体温(直肠温度)在15~30 min升至有效治疗温度39~40℃(在基础体温上升高2~2.5℃)。在有效治疗温度下持续45~50 min。治疗过程中每3 min自动测温1次,患者在亚高温全身热疗的有效治疗温度平台期静脉滴注化疗药物。4~5次热疗为1个疗程。

本研究选择病例中进行热化疗的患者13608例,共进行49534次亚高温全身热疗,平均每个病例实施3.62次。

1.4 疗效评价

1.4.1 治疗前后肿瘤大小改变率计算

$$\text{改变率} = \frac{[(\text{治疗前肿瘤的最大长径} + \text{最大垂直径}) - (\text{治疗后肿瘤的最大长径} + \text{最大垂直径})]}{(\text{治疗前肿瘤的最大长径} + \text{最大垂直径})} \times 100\%$$

1.4.2 治疗标准划分

参照WHO的实体瘤治疗疗效标准。治疗2周期结束时进行影像学对比,评价肿瘤大小的改变:完全缓解(Complete remission, CR):经2次至少间隔4周的观察,已查明的病变完全消失;部分缓解(partial remission, PR):经2次至少间隔4周的观察,肿瘤缩小50%以上;无变化(no change, NC):肿瘤体积缩小不到50%,或增加不到25%;进展(progressive disease, PD):有1个或1个以上可测病灶的大小增加25%以上或出现新病灶。

实体肿瘤总有效率=[(CR+PR)/总病例数]×100%

毒副作用按照WHO分级,有I至IV级反应的统计入例。

1.5 数据统计

统计推断包括区间估计和假设检验。所有的统计检验均采用 $\alpha=0.05$ 的检验水准进行双侧检验计量资料,根据正态性检验的结果采用不同的假设检验方法进行组内和组间比较。正态分布资料采用U检验分析,非正态分布资料采用Wilcoxon检验或符合秩和检验。所有统计分析工作均在PC机上完成,采用SAS 8.02软件。

2 结果与分析

2.1 治疗前后肿瘤大小改变率

由表1可见,治疗组与对照组的肿瘤大小在治疗前没有显著差异,但在治疗后治疗组肿瘤缩小,明显优于对照组,且肿瘤改变率也优于对照组。

2.2 疗效评价

由表2可知,各肿瘤治疗组治疗后疗效明显高于对照组。

2.3 总体疗效评价

由表3可知,治疗组完全缓解和部分缓解患者所占比例明显高于对照组,未缓解患者所占比例明显低于对照组,且差异达到显著性水平。

2.4 不良反应

从表4可知,治疗组患者出现心率加快、皮肤烫伤、脱水等副作用。但治疗依从性明显提高,而化疗本身的毒副作用明显降低。可见化疗配合热疗可明显降低化疗副作用。

表1 治疗前后两组患者肿瘤大小改变率比较

Table 1 Comparison of the tumor size change rate between two groups of patients before and after treatment

组别	样本数	肿瘤大小/mm		改变率/%
		治疗前	治疗后	
实验组	13608	29.41±19.12(25.31)	12.40±13.22(8.51)	-81.40±22.31(-70.10)
对照组	15403	34.11±20.7(29.02)	21.77±18.21(17.60)	-39.79±30.10(-48.22)
P值		0.2546	0.0022	0.0021

注:括号中数字为对应的中位数。

表2 各种晚期恶性肿瘤不同组治疗疗效评价

Table 2 Curative effect evaluation for different groups of late malignant tumor treatment

分类	治疗组					对照组				
	例数	CR	PR	NR	有效率/%	例数	CR	PR	NR	有效率/%
肺癌	3106	1022	1765	319	89.72	4326	2	2109	2251	47.96
胃癌	2375	276	1681	418	82.40	3431	0	1803	1628	52.55
卵巢癌	495	201	243	51	89.69	1736	51	375	1310	24.54
淋巴瘤	2772	975	1527	270	90.25	2028	38	484	1506	25.74
肝癌	1142	85	612	445	61.03	679	0	207	472	69.51
结肠癌	1564	365	1011	188	87.97	1377	0	388	989	28.17
食管癌	361	22	201	138	61.77	78	0	36	42	46.15
乳腺癌	1121	261	708	152	86.44	1386	8	401	977	29.50
胰腺癌	672	85	460	127	81.10	335	0	91	244	27.16
合计	13608	3292	8208	2108	81.15	15403	99	5894	9410	39.03

表3 两组患者总体疗效评价比较

Table 3 Comparison of the overall curative effect evaluation for two groups of patients

组别	CR		PR		NC		合计	U值	P值
	例数	所占比例/%	例数	所占比例/%	例数	所占比例/%			
治疗组	3292	24.19	8208	60.31	2108	15.49	13608	158	<0.0001
对照组	99	0.64	5894	38.26	9410	61.09	15403		
合计	3391	14.82	14102	47.55	11518	34.56	29011		

表4 两组患者不良反应对比

Table 4 Comparison of the negative side effect on two groups of patients

副作用	发生例数		发生比率/%	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
心率增快	1183	721	8.69	4.68
脱水	2475	0	18.18	0
皮肤烫伤	1825(1度)	0	13.41	0
烦躁	5226	8970	38.45	58.23
体质下降	1766	7556	12.97	49.00
免疫功能下降	1598	9761	11.74	63.37
骨髓抑制	876	8943	6.43	58.06
消化功能障碍	354	12546	2.60	81.45
心电改变	1411	7421	10.36	48.17
肾功能损害	774	10311	5.68	66.94
肝功能损害	596	6054	4.37	39.30
静脉炎	82	4560	0.60	29.60

3 讨论

绿色化疗是指在微波或者其他电磁波作为热源的亚高温全身热疗的基础上进行的化疗。绿色化疗通常治疗温度为39~40℃(或者高于基础体温2~2.5℃)。本研究选择病例均使用大功率微波体外离体辐射、移动性加温技术,通过皮下毛细血管和深部大血管内血液快速加温,在血液循环等热传导作用下达到全身热疗效果。在全身亚高温热疗的基础上实施化疗方案。

亚高温热疗的基本要求是病人产生明显的热反应,但能够耐受治疗。此时,病人的免疫机能明显增强^[4]。对本研究病例治疗温度和治疗时间分析,建议对患者采用治疗温度39~40℃,有效治疗温度下持续热疗时间45~60 min,每个疗程4~5次的治疗方案。

亚高温热化疗效果明显优于常规化疗,且亚高温热化疗

所产生的毒副作用明显低于常规化疗。因此,将亚高温热化疗称之为绿色化疗。绿色化疗优点首先是依从性好,而过去推广的独立全身热疗(使体温升高至42~43℃维持1.5~2.0 h)和常规化疗,患者的依从性都非常差。但在亚高温热化疗条件下,相同化疗药物剂量时,患者外周血药物浓度大幅度降低,癌细胞内药物浓度成倍升高^[5]。此即为患者治疗依从性好,疗效增加,而毒副作用明显降低原因之一。

肿瘤的侵袭是转移的先驱和必经之路,90%以上的肿瘤患者死于肿瘤的侵袭和转移。临床应用和基础研究均证实热疗能够抑制肿瘤转移,增强机体抗肿瘤免疫,并且能够增加放化疗对肿瘤细胞的杀伤作用,是一种良好的辅助治疗手段。微波热疗配合化疗在临床上取得了显著的治疗效果,我们认为这是热疗有效地延缓和抑制了肿瘤的侵袭和迁移的又一有利的临床佐证。目前肿瘤侵袭转移机制的研究主要集中在肿瘤血管形成和基质金属蛋白酶两个方面^[7,8]。有研究表明,热疗可减少基质金属蛋白酶的表达,使恶性肿瘤对基底膜及细胞外基质的溶解和降解能力下降,减少转移的可能性。热疗可促进血纤维蛋白溶酶原激活抑制因子1的表达,使肿瘤微血管数减少,抑制肿瘤生长转移^[9-11]。加热能明显降低uPA(尿激酶型纤溶酶原活物)受体的表达,减少uPA在细胞表面的结合位点,减弱蛋白水解,抑制肿瘤细胞浸润和转移。有关报道指出,热疗可上调HT29黏附因子E-Cad的表达,间接影响肿瘤细胞的转移^[12]。同时注意到,与传统热疗相比,微波热源对生物体的非热效应在肿瘤治疗过程中同样具有重要作用。曹慧玲等^[13]及Caraglia等^[14]的研究显示,摒除微波热效应的影响,其非热效应可促进多种肿瘤细胞凋亡。本研究报道的绿色化疗效果明显优于常规化疗的机理中也涉及微波在热疗中的非热效应。

微波热疗作为一种新型的抗肿瘤热疗法正被越来越多的人重视和研究,本研究组在临床上对众多的患有不同癌症的人群进行了治疗和后期观察。热疗与化疗的神秘面纱逐渐被揭开,对热疗的应用正大面积推广,给许多传统疗法难以治愈的恶性肿瘤患者带来了生的希望,但也有许多问题还没有得到清晰的阐释。目前热疗辅助化疗的绿色疗法有效抑制肿瘤侵袭和转移的分子机制尚不清楚。微波的非热效应的存在和作用机制有待进一步研究。

大功率微波全身亚高温热化疗,以药物的靶点实现靶向,以增敏药物为原理,减轻药物毒副作用,与传统水灌注热疗相比,对患者损伤小,作用面积大,热量分布均匀,快速。此外,微波加热原理与水灌注加热原理不同,微波的非热效应非常值得探索,通过调整微波频率等手段,增强微波自身靶向性,摆脱微波热疗对化疗靶向媒介的依赖具有划时代的意义,未来无副作用、无创伤、高靶向的绿色微波热疗,将拉开世界治疗肿瘤的新篇章。

4 结论

大功率全身亚高温热化疗能够有效改善现有化疗手段,

提高临床肿瘤治疗疗效,减轻化疗药物毒副作用,提高患者生活质量,对于微波热化疗临床和机理的研究十分有意义。未来将进一步分析微波热化疗对肿瘤患者的生存时间及肿瘤再复发时间的影响,和探讨微波热化疗在肿瘤治疗中的分子机制。

参考文献(References)

- [1] 赫捷, 赵平, 陈万青. 2012年中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.
He Jie, Zhao Ping, Chen Wanqing. China tumor registration report in 2012 [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012.
- [2] 张涛. 四分之一癌症病人在中国[J]. 瞭望新闻周刊, 2010(25): 67.
Zhang Tao. A quarter of the cancer patient in China[J]. Journal of Outlook Weekly News Magazine, 2010(25): 67.
- [3] 彭磷基. 肿瘤绿色综合治疗[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
Peng Linji. The treatment of tumor comprehensive treatment[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2008.
- [4] Hou Y Y, Wu Y M, Gao N M. Regional sub-high temperature typerthermatombined with chemotherapy for IV non-small cell lung cancer[J]. Northwest Pharmacy, 2009, 24(5): 396-397.
- [5] Mohamed F, Marchettini P, Smart O A, et al. Threnalenhancement of new chemotherapeuticagenst at moderate hyperthermia[J]. Annals of Surgical Oncology, 2003, 10(4): 463-468.
- [6] Chen J M, Dando P M, Rawlings N D, et al. Cloning, isolation, and characterization of mammalian legumain, an asparaginyldopeptidase [J]. Biological Chemistry, 1997, 272(12): 8090-8098.
- [7] Eppink B, Krawczyk P M, Stap J, et al. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anti-cancer strategies[J]. International Journal of Hyperthermia, 2012, 28(6): 509-517.
- [8] Dewey W C, Westra A, Miller H H, et al. Heatinduced lethality and chromosomal damage in synchronized Chinese hamster cells treated with 5- bromodeoxyuridine[J]. International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry, and Medicine, 1971, 20(6): 505-520.
- [9] Kluger M J. The evolution and adaptive value of fever[J]. American Scientist, 1978, 66(1): 38-43.
- [10] Frey B, Weiss E M, Rubner Y, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system[J]. International Journal of Hyperthermia, 2012, 28(6): 528-542.
- [11] Binder R J, Srivastava P K. Peptides chaperoned by heat shock proteins are a necessary and sufficient source of antigenin the cross-priming of CD8+ T cells[J]. Nature Immunology, 2005, 6(6): 93-99.
- [12] Srivastava P. Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity[J]. Nature Reviews Immunology, 2002, 2(3): 185-194.
- [13] 曹慧玲, 徐冶, 刘晓东, 等. 微波对人肺癌 A549 细胞凋亡的非热效应 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(15): 3250-3252.
Cao Huiling, Xu Ye, Liu Xiaodong, et al. Non-hyperthermia effect of microwave on A549 lung cancer cell apoptosis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32(15): 3250-3252.
- [14] Caraglia M, Marra M, Mancinelli F, et al. Electromagnetic fields at mobile phone frequency induce apoptosis and inactivation of the multi-chaperone complex in human epidermoid cancer cells[J]. Journal of Cellular Physiology, 2005, 204(2): 539-548.

(责任编辑 王媛媛)