

BSD2000 深部热疗联合化疗治疗局部晚期胰腺癌患者的临床观察

丁丽,胡雪晴,赵云博,艾斌

北京医院肿瘤内科,北京 100730

摘要 为探讨 BSD2000 深部相控阵聚能热疗系统(BSD2000)联合化疗治疗局部晚期胰腺癌患者的近期疗效、疼痛及生活质量改善和不良反应,收集 2009 年 10 月至 2014 年 10 月在北京医院肿瘤内科确诊的 30 例局部晚期胰腺癌患者,给予化疗同时联合局部热疗的治疗方法(联合组),同时选取同期住院治疗 30 例局部晚期胰腺癌患者,仅给予单纯化疗作为对照组(化疗组),评估两组治疗效果及不良反应,观察两组在生活质量及疼痛改善方面有无差异。结果显示,联合组和化疗组的有效率和疾病控制率分别为 10%、6.7%和 83%、76%,两组相比无统计学差异($P>0.05$),联合组治疗后疼痛及生活质量的改善均明显优于化疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。骨髓抑制和胃肠道反应是最常见的不良反应,两组相比发生率无明显差异($P>0.05$),热疗与化疗联合并不增加毒副作用,两组均无严重不良反应发生。结果表明,在化疗基础上联合热疗可以明显减轻疼痛症状,提高患者的生活质量,且治疗简单,副作用较小,临床可操作性好,值得推广。

关键词 胰腺癌;化疗;热疗;疼痛和生活质量

中图分类号 R730.59

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.12.012

Clinical observation of BSD2000 deep hyperthermia combined with chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer

DING Li, HU Xueqing, ZHAO Yunbo, AI Bin

Department of Medical Oncology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Abstract This study aims to evaluate the short-term efficacy, pain reduction, quality of life (QOL) and toxicity of BSD2000 deep hyperthermia combined with chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. All cases were diagnosed and treated in Beijing Hospital from October 2009 to October 2014. A total sixty patients with advanced pancreatic cancer were divided into two groups. Thirty patients in the combination therapy group received chemotherapy combined with BSD2000 deep hyperthermia (twice per week). Another thirty patients in the chemotherapy therapy group were only given chemotherapy. Twenty-one days were one cycle. The short-term efficacy, pain relief, QOL and toxicity were evaluated after two cycles. All sixty patients were assessable for response. The response rates for the combination therapy group and the chemotherapy therapy group were 10% and 6.7%, respectively, while the disease control rates for the two groups were 83% and 76%, respectively. There was no significant different between the two groups ($P>0.05$). The combination group showed significant improvement in pain relief and QOL compared to the control group ($P<0.05$). There were some mild side effects, such as gas trointestinal toxicities and myelosuppression, but no significant difference between the two groups ($P>0.05$). There was no severe side effect in the two groups. Even though there was no difference in efficacy, the combination group did show pain reduction, improved QOL and tolerable toxicity. BSD2000 deep hyperthermia combined with chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer is worthily recommended in the clinical application.

Keywords advanced pancreatic cancer; hyperthermy; chemotherapy; pain and life-quality

收稿日期:2015-03-20;修回日期:2015-05-04

作者简介:丁丽,副主任医师,研究方向为肿瘤综合治疗及热疗,电子信箱:doctording2012@163.com;艾斌(通信作者),副主任医师,研究方向为肿瘤综合治疗和热疗,电子信箱:docaibin@163.com

引用格式:丁丽,胡雪晴,赵云博,等. BSD2000 深部热疗联合化疗治疗局部晚期胰腺癌患者的临床观察[J]. 科技导报, 2015, 33(12): 72-76.

胰腺癌(pancreatic cancer)是消化道常见的恶性肿瘤之一,其临床表现隐匿,80%患者诊断时已失去手术机会,中位生存期6个月左右^[1]。化疗为晚期胰腺癌主要治疗手段,但疗效有限,且副反应较大^[2]。BSD2000深部相控阵聚焦能热疗系统(BSD2000)通过电磁波加热方式使肿瘤组织局部温度升高,从而杀死肿瘤细胞,而肿瘤周围的正常组织升温不明显,可以有效的保护正常组织。已有的临床研究显示,热疗与化疗联用,可以提高肿瘤内药物的浓度,增强抗肿瘤效应;同时可以降低化疗药物对未加热的正常组织的毒性作用^[3]。目前关于化疗与热疗联合治疗胰腺癌的研究较零散,且研究结果不尽一致,本研究收集2009年10月至2014年10月北京医院肿瘤内科确诊的60例局部晚期胰腺癌患者,分别给予深部热疗联合化疗或单纯化疗,对比两组治疗后在疗效、疼痛和生活质量方面的改善情况,以及不良反应能否耐受,以期为晚期胰腺癌治疗寻找更好的方案。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究共纳入60例无法手术切除但无远处转移的局部晚期胰腺癌患者,其中热疗联合化疗组(联合组)30例,单纯化疗组(化疗组)30例。联合组:男14例,女16例;年龄45~84岁,中位年龄65岁;化疗组:男18例,女12例;年龄48~80岁,中位年龄63岁。所有患者中有12例经手术或穿刺病理组织学确诊,其余患者均为结合临床、电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振(MRI)为主的影像学检查及血CA199升高而临床诊断。所有病人有不同程度的后背或上腹痛、腹胀、疲乏、纳差等症状,中重度疼痛患者同时给予口服止痛药物。入组条件:年龄 ≥ 18 岁,美国东部肿瘤协作组体力状态评分(ECOG) ≤ 2 分,无颅内转移,重要器官无明显损害;经肿瘤科诊断可以做全身热疗且患者本人或家属同意并签署治疗知情同意书。预计生存期 > 3 个月,且无热疗及化疗相关禁忌症。见表1。

表1 联合组和治疗组患者的临床资料比较
Table 1 Clinical data of combination group and control group

类别		联合组	治疗组	P值
年龄	<60岁	19(63%)	20(66.7%)	>0.05
	≥ 60 岁	11(37%)	10(33.3%)	
性别	男	14(47%)	17(56.7%)	>0.05
	女	16(53%)	13(43.3%)	
ECOG	0	2(6.7%)	3(10%)	>0.05
	1	10(33.3%)	11(36.7%)	
	2	8(26.7%)	6(20%)	

注:表中数据为例数(所占总体百分数)。下表同。

1.2 治疗方法

1) 所有患者依据病情及患者身体状况,给予健择及(或)氟尿嘧啶(5-FU)为主的化疗方案,每21 d为1周期,每2周期评价疗效。化疗前进行血常规、肝肾功能以及心电图等常规检查,无化疗禁忌症。化疗期间注意监测化疗相关不良反应,定期监测血常规、肝肾功能。

2) 联合组患者化疗同期给予BSD2000相控阵聚焦深部肿瘤局部热疗,治疗前根据CT或MRI确定肿瘤靶区的位置,由计算机计算输出通道的振幅相位,并模拟计算肿瘤靶区热分布图,建立治疗计划。治疗期间患者平躺在治疗平台上,根据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,给辐射器气囊充水至满,激活治疗计划,初始功率为200~300 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℃。局部热疗每周2次,每次治疗时间45~60 min,8~10次为1疗程。

1.3 评价标准

1.3.1 疗效评价

按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行近期疗效评判。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为有效率(RR),CR+PR+SD为疾病控制率(DCR)。所有不良反应分级均按照美国国家癌症研究所不良事件常用术语评定标准(CTCAE3.0版)^[4]。

1.3.2 疼痛评估

以数字分级法(numerical ratings scale, NRS):轻度疼痛(1~3分),中度疼痛(4~6分),重度疼痛(7~10分),治疗前后各评定1次。

生活质量评价(QQL)参考中国1990年制定的肿瘤患者生活质量评分草案^[5],对患者用药前后的食欲、精神、睡眠、疲乏、日常生活能力5个方面评价,治疗前后各评定1次,最差1分,最好5分。

1.4 统计学分析

应用SPSS 18.0统计学软件对各项参数进行统计学分析。所有计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料两组采用 t 检验。等级变量以例数(所占总体百分数)进行描述,并用秩和检验完成比较。

2 结果

2.1 近期疗效

全组60例患者均完成2周期全身化疗,均可以评价疗效。联合组30例患者同期配合局部热疗,每周2次,平均9次/人。两组均无CR患者,联合组PR 3例,SD 22例,PD 5例;化疗组PR 2例,SD 21例,PD 7例,联合组和化疗组的有效率分别为10%、6.7%,疾病控制率分别为83%、76%,两组相比无明显统计学差异($P > 0.05$)(表2)。

表2 联合组和治疗组患者治疗前后疗效比较

Table 2 Comparison of the efficacy between combination group and control group

组别	例数	PR	SD	PD	DCR 占比/%
联合组	30	3(10%*)	22(73%)	5(17%)	83*
化疗组	30	2(6.7%)	21(70%)	7(23%)	76

注:与化疗组相比,*为 $P > 0.05$ 。

2.2 疼痛情况评估

联合组治疗前疼痛评分为 5.77 ± 1.331 , 治疗后 3.05 ± 1.062 ; 化疗组治疗前疼痛评分 5.83 ± 1.289 , 治疗后 $4.17 \pm$

1.315; 联合组治疗后较化疗组疼痛明显改善, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 联合组和化疗组患者治疗前后疼痛改善情况

Table 3 Comparison of pain reduction between combination group and control group before and after treatment

项目	联合组			化疗组			联合组与化疗组治疗后比较
	治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值	
疼痛评分	5.77±1.331	3.05±1.062	0.000	5.83±1.289	4.17±1.315	0.000	$P < 0.05$

2.3 生活质量评价

60例患者治疗前均伴有不同程度的食欲下降、疲乏、睡眠障碍等症状, 治疗后患者的症状得到不同程度的缓解, 联

合组与化疗组相比症状改善更明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 联合组和化疗组患者治疗前后生活质量改善情况

Table 4 Comparison of improvement in QQL between combination group and control group before and after treatment

症状	评分	联合组			化疗组			联合组与化疗组治疗后比较
		治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值	
食欲	2	7(23.3%)	0(0)	0.000	5(16.7%)	0(0)	0.003	$P < 0.05$
	3	15(50%)	10(33.3%)		16(53.3%)	23(76.7%)		
	4	6(20%)	15(50%)		8(26.7%)	4(13.3%)		
	5	2(6.7%)	5(16.7%)		1(3.3%)	3(10%)		
精神	2	4(13.3%)	0(0)	0.000	2(6.7%)	1(3.3%)	0.031	$P < 0.05$
	3	10(33.3%)	2(6.7%)		15(50%)	10(33.3%)		
	4	11(36.7%)	13(43.3%)		12(40%)	15(50%)		
	5	5(16.7%)	15(50%)		1(3.3%)	4(13.3%)		
睡眠	2	2(6.7%)	0(0)	0.000	1(3.3%)	2(6.7%)	0.009	$P < 0.05$
	3	11(36.7%)	2(6.7%)		13(43.3%)	15(50%)		
	4	8(26.7%)	13(43.3%)		14(46.7%)	11(36.7%)		
	5	9(30%)	15(50%)		2(6.7%)	2(6.7%)		
疲乏	2	2(6.7%)	0(0)	0.000	2(6.7%)	2(6.7%)	0.000	$P < 0.05$
	3	10(33.3%)	2(6.7%)		9(30%)	2(6.7%)		
	4	17(56.7%)	20(66.7%)		18(60%)	6(20%)		
	5	1(3.3%)	8(26.7%)		1(3.3%)	2(6.7%)		
日常生活	2	1(3.3%)	0(0)	0.000	2(6.7%)	2(6.7%)	0.103	$P < 0.05$
	3	12(40%)	2(6.7%)		14(46.7%)	13(43.3%)		
	4	15(50%)	20(66.7%)		13(43.3%)	13(43.3%)		
	5	2(6.7%)	8(26.7%)		1(3.3%)	2(6.7%)		

2.4 不良反应评价

两组常见的不良反应为胃肠道反应及骨髓抑制。胃肠道反应多为I-II度,无需特殊治疗。联合组I度骨髓抑制11例,II度骨髓抑制16例,III+IV度骨髓抑制3例,III+IV度骨髓抑制发生率10%;化疗组I度骨髓抑制12例,II度骨髓抑制14例,III+IV度骨髓抑制4例,III+IV度骨髓抑制发生率13.3%;两组胃肠道反应、白细胞及血小板下降的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。除化疗相关的不良反应外,热疗常见的不良反应主要有皮肤烫伤、出汗,大部分为I~II级,可耐受,无严重不良反应发生。

3 讨论

晚期胰腺癌的恶性程度较高,往往病程短、病情发展快并迅速恶化,因胰腺所处解剖位置及功能,大部分患者多合并有上腹部不适、腹痛、纳差、消瘦等临床表现,严重影响患者的生活质量^[9]。全身化疗是晚期胰腺癌的主要治疗手段,其目的就是控制患者的病灶,减轻患者症状,改善患者的生活质量,进而延长患者生存期。目前临床上采用的吉西他滨、氟尿嘧啶均是不可切除或转移性胰腺癌的标准化疗药物,单药治疗及联合方案均显示了一定的疗效^[7,8],特别是联合方案在客观缓解率及PFS(无疾病进展时间)较单药有所提高,但联合化疗毒副反应较大,患者耐受性差,无法广泛应用。为进一步提高胰腺癌的治疗效果,和热疗等高效低毒的治疗手段联合也成为晚期胰腺癌综合治疗的发展趋势。

热疗于1985年被美国食品与药物管理局(FDA)认证为继手术、放疗、化疗、生物治疗之后的第5大肿瘤治疗手段。热疗治疗肿瘤的机制包括^[9]:1)热疗对肿瘤组织的选择作用,肿瘤组织特殊的病理生理特性使其对加热较正常组织敏感,接受相同的加温,肿瘤组织要比正常组织温度高3~6℃,温度超过40℃就可造成肿瘤细胞蛋白变性,破坏DNA的合成和修复,促成肿瘤细胞的死亡;2)人类实体瘤中乏氧细胞的比例很高,而乏氧细胞相对热敏感性高;3)经热疗打击后的肿瘤细胞表面会产生热休克蛋白,热休克蛋白能够进一步刺激机体免疫因子的释放,提高机体肿瘤免疫功效。体外实验显示,热疗对化疗药物的细胞毒作用有增强作用,加温破坏了细胞膜的稳定性,使细胞膜的通透性增加,利于化学药物的渗透和吸收;温度的升高不仅使药物的摄取和药物反应速度加快,还可减少DNA损伤的修复;近年来,多项的随机临床试验显示热疗与化疗联合有很好的协同增效作用^[10,11],Grunhagen等^[12]报道,局部马法兰热灌注治疗肢体恶性黑色素瘤有效率达70%以上,肢体保存率超过80%,因此欧洲已批准此疗法在临床推广。BSD2000属局部热疗,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技术聚集形成总的加热场,通过调节各通道振幅和相位,在人体不同深度和范围内形成适合肿瘤形状和大小的加热区。该项技术具有定位准确、操

作简便和安全无创等优势,尤其适合体弱及老年患者。

本研究联合组30例患者采用局部热疗联合化疗的方案,化疗组仅给予单纯化疗,联合组和化疗组的有效率分别为10%、6.7%,疾病控制率分别为83%、76%,两组相比疗效无明显统计学差别($P>0.05$),热疗与化疗联合并不能进一步提高晚期胰腺癌的治疗效果。研究观察到热疗与化疗联合并没有增加化疗的毒副反应,两组不良反应相比无明显差异($P>0.05$)。热疗常见的不良反应为出汗、疲倦及皮肤烫伤,多为轻度,患者均耐受良好。同时也观察到,热疗前和患者做好充分的沟通工作,热疗期间注意温度变化,保护好患者的皮肤,热疗结束后嘱患者适当补充水分、休息,对保证患者按期完成治疗、减少不良反应的发生非常重要。

疼痛是晚期胰腺癌患者最常见的临床症状,且多同时合并有乏力、纳差、消瘦等不适,患者非常痛苦,因此缓解疼痛,提高生活质量亦是晚期胰腺癌治疗的主要目标。胰腺癌疼痛机制复杂,目前认为多为神经源性,主要表现为癌细胞对周围神经的浸润所致疼痛,药物治疗效果差^[13]。本研究中,联合组和化疗组患者治疗后疼痛均得到不同程度改善,主要表现为疼痛程度减轻或止痛药减量,与化疗组相比,联合组治疗后对疼痛改善更明显($P<0.05$)。推测BSD2000深部热疗对肿瘤组织的破坏作用能够减轻癌细胞对周围神经组织的浸润从而达到止痛作用,但还需进行更深入的机制探讨。全组60例患者治疗前均伴有不同程度的食欲下降、疲乏、睡眠障碍等症状,治疗后患者的症状得到不同程度的缓解,联合组与化疗组相比症状改善更明显($P<0.05$)。

4 结论

热疗联合化疗治疗晚期胰腺癌能够减轻患者的疼痛症状,改善病人生活质量,且不增加毒副作用,值得在临床推广应用。但BSD2000深部热疗的止痛机制还需要基础与临床的深入研究。本研究热疗与化疗联合并没有提高治疗的有效率,进一步证明胰腺癌本身恶性程度较高,对治疗均不敏感,如何提高胰腺癌的综合治疗水平还需要更多的临床探索。

参考文献(References)

- [1] Wang P, Meng Z Q, Chen Z, et al. Survival rate of pancreatic cancer in elderly patients[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2008, 55(82/83): 681-686.
- [2] 余一祎, 刘天舒. 晚期胰腺癌姑息性化疗进展[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(8): 585-589.
Yu Yiyi, Liu Tianshu. Advancedin palliative chemotherapy for advanced pancreat cancer[J]. *China Oncology*, 2009, 19(8): 585-589.
- [3] Wust P, Hidebrandt B, Streenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer[J]. *Lancet Oncology*, 2002, 3(8): 489-497.
- [4] Trotti A, Bentzen S M. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22(1): 19-22.
- [5] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 45-54.

- Sun Yan, Zhou Jichang. Medical oncology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997: 45-54.
- [6] 张太平, 王天笑, 赵玉沛. 胰腺癌诊断和治疗的瓶颈与对策[J]. 中华消化外科杂志, 2012, 11(1): 41-44.
- Zhang Taiping, Wang Tianxiao, Zhao Yupei. Challenges and strategies in diagnosis and treatment of pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2012, 11(1): 41-44.
- [7] Burris H, Moore M J, Anderson J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 1997, 5(6): 2403-2413.
- [8] Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: A randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for clinical cancer research and the central european cooperative oncology group[J]. Journal of Clinical Oncology, 2007, 25(16): 2212-2217.
- [9] 彭楠, 赵彼得. 临床肿瘤热疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 66-68.
- Peng Nan, Zhao Bide. Clinical tumor hyperthermia[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2002: 66-68
- [10] Maluta S, Schaffer M, Pioli F, et al. Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer: An open-label comparative cohort trial[J]. Strahlentherapie und Onkologie, 2011, 187(10): 619-625.
- [11] Yasuda M, Kondo M, Kokura S, et al. Comparison of concomitant gemcitabine chemotherapy and local hyperthermia, gemcitabine monotherapy, and local hyperthermia monotherapy for inoperable progressive pancreatic cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2008, 26(Suppl 1): 15672
- [12] Grunhagen D J, de Wilt J H, van Geel A N, et al. Isolated limb perfusion with TNF- α and melphalan in locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities[J]. Recent Results in Cancer Research, 2009, 179: 257-270.
- [13] Bapat A A, Hostetter G, Von Hoff D D, et al. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2011, 11(10): 695-707.
- (责任编辑 吴晓丽)

·学术动态·



中国科学技术协会

中国科协2014年度事业发展统计: 学术交流活动的

2014年,各级科协和两级学会举办学术会议共26592次。其中,高端前沿学术会议7749次,占29%;综合交叉学术会议9174次,占34.5%;学术服务会议9669次,占36.4%;参加人数438.7万人次。其中,企业科技工作者94.6万人次,占21.6%。交流论文91万篇。

举办国内学术会议24353次。其中,高端前沿学术会议6506次,占26.7%;综合交叉学术会议8559次,占35.1%;学术服务会议9288次,占38.1%;参加人数390万人次。其中,企业科技工作者80万人次,占21%,比上年增加7.4万人次;交流论文78.7万篇。

举办境内国际学术会议1852次。其中,高端前沿学术会议1061次,占57.3%;综合交叉学术会议483次,占26%;学术服务会议308次,占16.6%;参加人数43.3万人次。其中,企业科技工作者13.4万人次,占31%,比上年增加2.2万人次;境外专家学者4.3万人次,占9.9%。交流论文11万篇。

举办港澳台地区学术会议387次。其中,高端前沿学术会议182次,占47%;综合交叉学术会议132次,占34.1%;学术服务会议73次,占18.9%;参加人数5.4万人次。其中,企业科技工作者1.2万人次,占22%,比上年增加1278人次;交流论文1.3万篇。

中国科协机关、省级科协2014年共举办学术年会37次;全国学会举办学术年会1242次。

详见中国科协网<http://www.cast.org.cn/n35081/n35096/n10225918/16431676.html>。