

热疗联合单药化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床研究

杨 丽¹, 雷 君² (新疆医科大学附属中医医院: 1. 临床检验中心; 2. 肿瘤科, 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 目的 评价热疗联合周剂量多西紫杉醇化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月新疆医科大学附属中医医院 65 岁或以上的老年 NSCLC 住院患者 102 例, 分为治疗组与对照组, 各 51 例; 治疗组给予热疗联合周剂量多西紫杉醇单药化疗, 对照组给予周剂量多西紫杉醇单药化疗, 2 周期后进行疗效评价。**结果** 本研究纳入病例 102 例, 可评价病例 96 例, 治疗组患者的疾病控制率明显高于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 仅治疗组治疗后血清癌胚抗原及细胞角蛋白 19 片段抗原水平显著降低, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组消化道不良反应、骨髓抑制方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 热疗联合周剂量多西紫杉醇单药化疗疗效较好, 不良反应轻, 可作为老年肺癌治疗方案之一, 同时监测肺癌相关肿瘤标志物动态变化以判断疗效及预后。

【关键词】 热疗; 周剂量; 多西紫杉醇; 非小细胞肺癌

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 03. 030 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)03-0363-02

Study on thermotherapy combined with single agent chemotherapy for non-small cell lung cancer in elderly patients

YANG Li¹, LEI Jun² (1. Center for Clinical Laboratory; 2. Department of Oncology, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

【Abstract】 Objective To evaluate clinical effect and safety of thermotherapy combined with weekly dose of docetaxel for elderly patients with non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** A total of 102 elderly patients(≥ 65 years old) with NSCLC, hospitalized in affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University from January 2012 to January 2014, were enrolled in this study and divided into treatment group and control group, 51 patients in each group. The treatment group was treated by thermotherapy combined with weekly dose of docetaxel, and the control group was treated by weekly dose of docetaxel. The clinical effects were evaluated and compared after 2 weeks. **Results** A total of 96 patients were analyzed in 102 cases. The disease control rate of treatment group was obviously higher than that of the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The levels of CEA and Cyfra19 of treatment group was decreased significantly, compared with those before treating($P < 0.05$). There were no statistical differences of the incidence of untoward alimentary tract reaction and myelosuppression between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Thermotherapy combined with weekly dose of docetaxel is effective, with only slight untoward reaction, which could be a therapeutic regimen. Meanwhile, monitoring dynamic fluctuation of lung cancer related tumor marker could evaluate the clinical effect and prognosis.

【Key words】 thermotherapy; weekly; docetaxel; non-small cell lung cancer

非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌总数的 75%~80%, 50% 以上的 NSCLC 患者确诊时年龄超过 65 岁, 30%~40% 的患者年龄超过 70 岁^[1]。由于老年患者的骨髓储备功能及脏器功能衰退, 且大多合并心脑血管疾病, 不能耐受联合化疗的不良反应。目前治疗老年 NSCLC 推荐第 3 代单药化疗, 多西紫杉醇单药每周方案能有效减低不良反应, 但疗效有限。随着肿瘤热疗学的发展, 大量研究表明热疗与化疗有明显的互补和增效作用^[2]。本院从 2012 年 1 月至 2014 年 1 月采用热疗联合周剂量多西紫杉醇化疗方案治疗老年晚期 NSCLC 患者, 取得良好疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月新疆医科大学附属中医医院住院患者 102 例, 均经病理或细胞学证实为 NSCLC 患者; 年龄在 65 岁或以上; 至少有 1 个可测量病灶; 卡

氏功能状态评分(KPS)大于或等于 70 分; 预计生存期超过 3 个月; 治疗前血常规及肝肾功能正常, 合并心肺疾病患者病情稳定; 无热疗禁忌。将患者按就诊顺序分为两组, 各 51 例。治疗组男 36 例, 女 15 例; 中位年龄 74 岁; 病理类型包括鳞癌 31 例, 腺癌 20 例; 临床分期包括ⅢB 期 22 例, Ⅳ期 29 例。对照组男 34 例, 女 17 例; 中位年龄 73 岁; 包括鳞癌 28 例, 腺癌 23 例; ⅢB 期 20 例, Ⅳ期 31 例。6 例因治疗不足 2 个周期被剔除, 可评价 96 例。两组患者性别、年龄、病理类型及分期, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 热疗方法 热疗设备使用 HY7000 体外高频热疗机(南京恒埔伟业科技股份有限公司产品), 工作频率 40.68 MHz, 多电极旋转热疗方式, 温度控制在 40~42 ℃, 热疗时间为 60 min, 每周 2 次, 6 次为 1 个疗程, 行 2 个疗程热疗后评价。

1.2.2 化疗方案 多西紫杉醇(国产)每小时 30 mg/m²,第 1、8、15、21 天为 1 周期,用药前 12、2 h 和用药后 12 h 时口服地塞米松片 7.5 mg 进行常规预处理,化疗前 30 min 用止吐药物;当白细胞低于 3.0×10⁹/L 时给予粒细胞集落刺激因子支持。治疗组化疗同时给予热疗,对照组仅给予化疗,治疗期间每个周期监测血常规,每个周期前复查血常规、肝肾功能及心电图、血清癌胚抗原(CEA)及细胞角蛋白 19 片段抗原(Cyfra21-1),详细记录不良反应。两组患者均至少完成 2 个周期治疗后复查电子计算机断层扫描或磁共振成像,测量肿瘤病灶大小,进行疗效评价。

1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 近期疗效 根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评价,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD),CR+PR 为有效率(RR),CR+PR+SD 为疾病控制率(DCR)。

1.3.2 血清肿瘤抗原水平 监测治疗前、后血清 CEA 及 Cyfra21-1 水平变化可反映疗效,二者呈负相关。

1.3.3 不良反应 按世界卫生组织抗癌药物急性及亚急性不良反应标准进行评价,分为 0~Ⅳ度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用两组独立样本 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 血清肿瘤标志物指标变化($\bar{x} \pm s$,mg/L)

组别	CEA				Cyfra21-1			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	14.2±14.1	11.3±11.9 ^a	2.67	<0.05	34.5±26.6	28.1±22.9 ^a	4.31	<0.05
对照组	13.6±13.9	11.4±11.2	1.74	>0.05	50.3±24.9	28.3±46.6	0.02	>0.05

注:与治疗组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组不良反应比较[n(%)]

组别	<i>n</i>		粒细胞减少	血小板减少	贫血	恶心、呕吐	肌肉关节酸痛	肝肾功损害
治疗组	50	Ⅰ/Ⅱ度	18(36.0)	6(12.0)	6(12.0)	14(28.0)	10(20.0)	2(4.0)
		Ⅲ/Ⅳ度	2(4.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
对照组	46	Ⅰ/Ⅱ度	16(34.8)	6(13.0)	8(17.4)	12(26.1)	6(13.0)	2(4.3)
		Ⅲ/Ⅳ度	2(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.3)	0(0.0)	0(0.0)

3 讨 论

目前我国老年人肺癌的发病率和病死率居老年恶性肿瘤的首位,以 NSCLC 为主,70%的 NSCLC 患者在诊断时已为晚期,化疗是主要的治疗方法之一^[3]。对于老年患者的化疗,根据患者综合情况进行判断,一般情况良好者沿用 60 岁以下人群标准方案;一般情况较差者考虑单药化疗方案;对于高龄及一般情况差不适合常规化疗的晚期 NSCLC 患者,每周多西紫杉醇给药方案是一个较好的选择^[4]。肿瘤热疗作为一种治疗手段近年来发展迅速,研究表明单纯全身热疗治疗恶性肿瘤疗效可达 29%,热疗与化疗联合具有协同作用,可进一步提高化疗药物在肿瘤组织中的浓度^[5-7]。紫杉醇通过干扰细胞有丝分裂而抑制其生长,是肺癌、乳腺癌、卵巢癌等肿瘤的常用药物。

2 结 果

2.1 近期疗效 见表 1。96 例患者治疗 2 个周期后评价近期疗效,治疗组 RR 为 36.0%,DCR 为 72.0%;对照组 RR 为 21.7%,DCR 为 47.8%。两组近期疗效比较,治疗组 DCR 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组近期疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	DCR
治疗组	50	2(4.0)	16(32.0)	18(36.0)	14(28.0)	36(72.0) ^a
对照组	46	0(0.0)	10(21.7)	12(26.1)	24(52.2)	22(47.8)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 血清肿瘤标志物指标变化 见表 2。治疗组患者治疗后血清 CEA 及 Cyfra21-1 水平明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),提示治疗有效;对照组患者治疗后血清 CEA 及 Cyfra21-1 水平低于治疗前,但差异无统计学意义($P>0.05$),尚不能认为治疗有效。

2.3 不良反应比较 见表 3。骨髓抑制和胃肠道反应为主要不良反应,治疗组患者发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);其他不良反应表现为:治疗组热疗后出现头昏、心悸 6 例,发热 3 例,局部脂肪硬结 2 例,局部皮肤水疱 1 例,对症处理后消失。

研究发现,热疗对紫杉醇抑制肺癌细胞生长可增效 50~100 倍^[8];也有研究认为,紫杉类药物配合热疗后分别诱发 B 淋巴细胞瘤-2 基因的磷酸化和 Bax 移位,可加重细胞周期的阻滞和凋亡,从而产生协同作用^[5,9]。

本研究对 96 例老年晚期 NSCLC 患者的治疗效果进行观察,结果显示,单用多西紫杉醇每周方案的疾病控制率为 47.8%,与文献[10]报道相似。热疗联合周剂量多西紫杉醇方案疾病控制率为 72.0%,疗效明显提高,并且治疗前、后血清 CEA 和 Cyfra21-1 水平明显下降,进一步表明热疗联合周剂量多西紫杉醇治疗老年晚期 NSCLC 优于单纯化疗,与文献[11]报道一致。本研究没有发现因热疗引起或加重已知化疗药物相关的血液和胃肠不良反应的证据。主要的(下转第 367 页)

为肯定。Yq11 上存在 AZFa、AZFb 及 AZFc 精子发生相关的位点,它们在男性生殖细胞发育的不同时期发挥作用。AZFa 区缺失导致精子阻滞发生在青春期前阶段,主要表现为唯塞尔托利细胞综合征(SCOS)和小睾丸。AZFb 区缺失导致精子阻滞发生在青春期减数分裂前、后或者减数分裂期间,初级精母细胞阶段。AZFc 区缺失可表现为 SCOS、单个精母细胞、单个成熟精子及少精子症等。AZFc 区缺失的患者,对睾丸进行多点活检,有可能发现隐含的具有正常精子的生精小岛,进行冷冻可行睾丸精子吸取术。有研究发现,AZFc 缺失的少精子症患者,部分可发展为无精子症,因此,对这类患者应尽早给予治疗,或者将精液冷冻保存。

特发性不育也称原因不明性不育,指应用现有的诊断手段不能找出不育病因的一种类型,多与遗传缺陷、基因突变、染色体异常等导致精子发生障碍有关。本研究中特发性不育患者的 AZF 微缺失率显著高于非特发性不育患者,由此证实遗传缺陷是特发性不育的主要病因之一。但是,也有 3.8% 的非特发性不育患者存在 AZF 微缺失,说明此类患者也存在 AZF 微缺失的情况。

综上所述,Y 染色体 AZFa、AZFb、AZFc 区微缺失与男性不育有密切的相关性。本研究共纳入 6 个基因位点,表明 AZF 区域与不育症患者无精子之间存在相关性。但因样本量及所选基因位点数量的局限,需要增加样本量及研究位点进行进一步研究。

参考文献

[1] Rozen S, Skaletsky H, Marszalek JD, et al. Abundant gene conversion between arms of palindromes in human and ape Y chromosomes [J]. *Nature*, 2003, 423 (6942): 873-876.

(上接第 364 页)

不良反应为血细胞减少、恶心呕吐、肌肉关节酸痛,患者均能耐受,未发生严重的心脏及肝肾功能损害。与热疗相关的主要不良反应为局部皮肤灼伤及脂肪硬结,患者均可耐受。在整个治疗过程中没有发生严重的不良事件。

综上所述,热疗联合周剂量多西紫杉醇能明显提高晚期 NSCLC 的疗效,且不良反应无明显增加,安全性高,适合年龄较大、耐受性差的晚期肺癌患者。同时结合肺癌相关肿瘤标志物的动态变化可以判断治疗疗效及预后。

参考文献

[1] Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults[J]. *CA Cancer J Clin*, 2003, 53(6): 325-341.
[2] 刘宝瑞,钱晓萍. 肿瘤热化疗的基础与临床研究进展[J]. 国外医学:肿瘤学分册,2004,31(1):34-37.
[3] 孙燕,赵平. 临床肿瘤学进展[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2005:274-286.
[4] Hainworth JD, Burris H, Lithey S, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a Minnie Pear Cancer Research Network Phase II trial[J]. *Cancer*, 2000, 89(2): 328-333.

[2] 叶峻杰, 阎慧, 李宗芳, 等. 应用改良多重 PCR 筛查不育症患者 Y 染色体无精子症因子微缺失[J]. *中华检验医学杂志*, 2010, 33(2): 111-114.
[3] 史铁超, 崔英霞, 魏莉, 等. 不育男性无精子症因子微缺失的分子与临床特征: 5 年研究回顾[J]. *中华男科学杂志*, 2010, 16(4): 314-319.
[4] 刘思瑶. 液态基因芯片技术的建立及其在 Y 染色体微缺失检测中的应用[D]. 成都: 四川大学, 2007.
[5] 胡兰萍. Y 染色体微缺失与特发性无精子症、严重少精子症的相关性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2006.
[6] Vogt PH. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence[J]. *Hum Reprod Update*, 2005, 11(4): 319-336.
[7] Ferlin A, Arredi B, Speltra E, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(3): 762-770.
[8] 刘景, 王兴玲, 孙丽君, 等. 短时受精联合早期补救 ICSI 与非补救 ICSI 治疗结局比较[J]. *中国男科学杂志*, 2013, 28(11): 35-38.
[9] 孙林, 罗海娇, 鄢磊, 等. IVF/ICSI-ET 技术中单卵双胞胎的发生及其相关因素[J]. *生殖与避孕*, 2014, 34(1): 27-35.
[10] 李静越, 张建伟. 中国大陆 IVF/ICSI 子代出生情况研究现状[J]. *吉林医学*, 2013, 33(34): 7240-7242.
[11] 杨晓玉, 张燕, 孙雪萍, 等. 精子染色质结构分析预测夫精宫腔内人工授精结局的临床研究[J]. *中华男科学杂志*, 2011, 17(11): 977-983.

(收稿日期: 2014-08-15 修回日期: 2014-10-05)

[5] 邓文英, 李苏宜. 射频透热增敏肿瘤化疗机制的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2006, 11(8): 636-638.
[6] Kim H, Rafiuddin-Shah M, Tu HC, et al. Hierarchical regulation of mitochondrion-dependent apoptosis by BCL-2 subfamilies[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(12): 1348-1358.
[7] 阮新建, 刘畅, 刘兵, 等. 化疗联合射频热疗治疗晚期大肠癌的临床观察[J]. *实用癌症杂志*, 2011, 26(2): 178-180.
[8] 俞宏伟, 张广杰, 艾冬梅, 等. 热化疗对晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *河北医药*, 2012, 34(20): 3123-3124.
[9] Othman T, Goto S, Lee JB, et al. Hyperthermic enhancement of the apoptotic and antiproliferative activities of paclitaxel[J]. *Pharmacology*, 2001, 62(4): 208-212.
[10] 殷旭东, 袁昕, 童建东, 等. 周剂量多西紫杉醇单药治疗晚期老年性非小细胞肺癌[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(10): 757-758.
[11] 郭俊召, 刘文超, 张红梅. 全身热疗联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌 meta 分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(11): 2461-2463.

(收稿日期: 2014-07-09 修回日期: 2014-10-20)