

·论 著·

高频深部热疗联合GP化疗方案治疗晚期卵巢癌合并腹腔积液的效果观察

莫丽钦 丁玲玉 刘雅娟 张珍

[摘要] 目的 观察高频深部热疗联合吉西他滨+顺铂(GP)化疗方案治疗晚期卵巢癌合并腹腔积液的效果。方法 选取63例晚期卵巢癌合并腹腔积液患者,随机分为观察组(32例)和对照组(31例)。两组患者均接受腹腔引流术,术后对照组予单纯GP腹腔化疗,观察组在对照组的基础上联合高频深部热疗,均持续4个疗程治疗。观察两组患者近期疗效及腹腔积液控制情况;检测血清及腹水癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)及糖类抗原153(CA153)水平;采用卡氏功能状态评分(KPS)评估患者生活质量变化;记录两组患者在治疗期间的毒副反应发生情况。结果 观察组总有效率及疾病控制率分别为81.25%、96.88%,明显高于对照组的58.06%、80.65%(χ^2 分别=4.02、4.20, P 均 <0.05);观察组腹腔积液控制有效率为93.75%,明显高于对照组的74.19%($\chi^2=4.51$, $P<0.05$)。治疗后,观察组血清及腹水CEA、CA125及CA153水平均较对照组低(t 分别=3.91、2.83、4.09; 4.34、3.34、2.66, P 均 <0.05);观察组KPS评分较对照组高($t=3.71$, $P<0.05$)。观察组患者总毒副反应发生率为31.25%,与对照组的29.03%比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.04$, $P>0.05$)。观察组患者有2例患者出现皮肤烫伤情况,及时予以冷敷等治疗,均在1周内恢复。结论 腹腔高频深度热疗联合GP腹腔灌注化疗方案可有效下调血清肿瘤标志物的水平,提高晚期卵巢癌合并腹腔积液患者的近期疗效及腹腔积液控制率,改善患者生活质量,且安全性较好。

[关键词] 晚期卵巢癌; 腹腔积液; 高频深部热疗; 腹腔化疗

Curative effect of high-frequency deep hyperthermia combined with GP chemotherapy on advanced ovarian cancer combined with ascites MO Liqin, DING Lingyu, LIU Yajuan, et al. Department of Internal Medicine, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310002, China.

[Abstract] **Objective** To observe the curative effect of high-frequency deep hyperthermia combined with gemcitabine + cisplatin (GP) chemotherapy on advanced ovarian cancer combined with ascites. **Methods** A total of 63 patients with advanced ovarian cancer combined with ascites admitted to the hospital were enrolled and randomly divided into observation group (32 cases) and control group (31 cases). Both groups underwent abdominal drainage. After that, control group was given GP intraperitoneal chemotherapy, while observation group was given high-frequency deep hyperthermia on basis of control group. All were continuously treated for 4 courses (2 weeks as a course). The short-term curative effect and ascites control in both groups were observed. Before and after treatment, samples of fasting venous blood and ascites were collected to detect levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and carbohydrate antigen 153 (CA153) in serum and ascites. The changes in quality of life were evaluated by Karnofsky performance status (KPS). The occurrence of side effects in both groups during treatment was recorded. **Results** The total response rate and disease control rate in observation group were 81.25% and 96.88%, which were higher than those in control group (58.06%, 80.65%) ($\chi^2=4.02, 4.20$, $P<0.05$). The total response rate of ascites control in observation group was significantly higher than that in control group (93.75% vs 74.19%) ($\chi^2=4.51$, $P<0.05$). After treatment, levels of CEA, CA125 and CA153 in serum and ascites in observation group were lower than those in control group ($t=3.91, 2.83, 4.09, 4.34$,

3.34, 2.66, $P<0.05$), and KPS score was higher than that in control group ($t=3.71$, $P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of side effects between observation group and control

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.009.005

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2019PY064)

作者单位:310002 浙江杭州,杭州市肿瘤医院内科

通讯作者:张珍, Email: hyszyy@163.com

group (31.25% vs 29.03%) ($\chi^2=0.04$, $P>0.05$). In observation group, there were 2 cases with skin scalds, who were recovered within 1 week after cold compress. **Conclusion** Intraperitoneal high-frequency deep hyperthermia combined with GP intraperitoneal infusion chemotherapy can effectively reduce levels of serum tumor markers, improve short-term curative effect, ascites control rate and quality of life in patients with advanced ovarian cancer and ascites, with high safety.

[Key words] advanced ovarian cancer; ascites; high-frequency deep hyperthermia; intraperitoneal chemotherapy

卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一,病死率位居首位,以中老年女性多见,因早期临床症状不明显,且目前未找到早期发现卵巢癌的有效方法,因而临床诊断多以中晚期为主,预后较差^[1]。近年来,随着医疗的发展及人民生活方式的改变,卵巢癌的检出率越来越高,且趋向年轻化,严重威胁女性的生命健康。癌性腹腔积液是晚期卵巢癌患者的常见并发症之一,是引起患者腹胀腹痛的主要原因,严重者引起肠梗阻,电解质紊乱,出现恶病质,加速肿瘤对患者的消耗,严重影响其生活质量^[2]。吉西他滨+顺铂(GP)化疗方案是临床治疗卵巢癌的常见治疗手段,可有效改善患者预后,且毒副反应较轻,经静脉联合腹腔化疗可有效抑制癌性腹腔积液^[3,4],但仍有患者疗效不佳。肿瘤热疗是近年来提出的一种新型肿瘤辅助治疗手段,利用生物热效应,使肿瘤损伤,对肿瘤细胞的生长具有抑制作用^[5]。因此为进一步了解其在晚期卵巢癌合并腹腔积液患者中的应用效果,本次研究将其与GP方案联合应用与单纯GP方案进行比较,观察高频深部热疗联合GP化疗方案治疗晚期卵巢癌合并腹腔积液的效果,为临床提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究经杭州市肿瘤医院伦理委员会审核批准后,选取2017年11月至2021年11月期间本院收治的63例晚期卵巢癌合并腹腔积液患者,年龄47~62岁,平均年龄(54.71±3.32)岁;病程(15.09±4.92)个月;腹围(95.98±10.35)cm;TNM分期:Ⅲ期40例、Ⅳ期23例;病理类型:浆液性囊腺癌28例、透明细胞癌3例、黏液性囊腺癌32例。纳入标准为:①符合晚期卵巢癌诊断标准^[6]且经影像学及病理学证实合并恶性腹腔积液;②患者及其家属对本次研究目的知情并同意参与;③卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)≥50分;④预计生存期≥6个月;⑤通过实体瘤疗效评价。并剔除:①合并其他恶性肿瘤者;②对本次研

究治疗方案禁忌者;③心肝肾功能已严重受损者。入试患者以随机分组方式分为观察组(32例)和对照组(31例)。观察组患者年龄48~62岁,平均年龄(54.97±3.21)岁;平均病程(15.21±5.14)个月;平均腹围(96.12±11.12)cm;TNM分期:Ⅲ期21例、Ⅳ期11例;病理类型:浆液性囊腺癌13例、透明细胞癌2例、黏液性囊腺癌17例。对照组患者年龄47~62岁,平均(54.45±3.45)岁;平均病程(14.97±4.87)个月;平均腹围(95.84±10.27)cm;TNM分期:Ⅲ期19例、Ⅳ期12例;病理类型:浆液性囊腺癌15例、透明细胞癌1例、黏液性囊腺癌15例。两组患者临床基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患者均接受腹腔引流术。患者取平卧位,在B超的引导下行腹腔穿刺,留置引流导管,常规进行1~3 d的腹腔引流,第一次引流腹水体积为1 000 ml/d,后续引流1 000~2 000 ml/d,动态观察腹水引流情况,尽可能引流干净。

术后对照组予单纯GP腹腔化疗:在腹腔引流后,将顺铂(由江苏豪森药业集团有限公司生产)40 mg/m²、吉西他滨(由江苏豪森药业股份有限公司生产)1 000 mg/m²、利多卡因(由遂成药业股份有限公司生产)200 mg、地塞米松(由遂成药业股份有限公司生产)10 mg溶于250 ml 0.9%氯化钠注射液中,然后经腹腔留置管注入腹腔,1周1次。2周为1个疗程,共持续4个疗程。

观察组在对照组基础上联合高频深部热疗:患者取仰卧位,采用NRL-004内生场肿瘤热疗机,选择盆腔进行深部热疗。设置温度42℃,时间60 min。对患者手术切口进行保护,防止皮肤烫伤。1周2次,2周为1个疗程,共持续4个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 参照《实体瘤的疗效评价标准》^[7]评估治疗效果,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定

(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)四级。以影像学表现为标准,当治疗后病灶完全消失为CR;病灶范围缩小30%及以上为PR;病灶范围缩小不到30%或增大未超过20%为SD;病灶范围增大20%及以上或有新病灶出现为PD。

总有效率=(CR+PR)÷总例数×100%

疾病控制率=(CR+PR+SD)÷总例数×100%

1.3.2 腹腔积液控制 参照世界卫生组织(world health organization, WHO)制定的腹腔积液疗效评定标准^[8]评估治疗效果,分为显效、有效、无效。治疗后腹腔积液全部吸收且持续1个月及以上为显效;治疗后腹腔积液减少≥50%且持续1个月及以上为有效;治疗后腹腔积液减少<50%或较前增多为无效。

有效率=(显效+有效)÷总例数×100%

1.3.3 血清及腹水肿瘤标志物 于治疗前后抽取两组患者空腹静脉血以及腹水标本进行血清及腹

水癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)及糖类抗原153(carbohydrate antigen 153, CA153)水平的检测。

1.3.4 生活质量及毒副反应 采用KPS评分评估患者生活质量变化,总分100分,分数越高,说明患者生活质量越好;记录两组患者在治疗期间的毒副反应发生情况。毒副反应分级根据《美国国家癌症研究所-通用毒性标准4.0版》^[9]分为I~IV级,包括骨髓抑制、腹痛腹泻、肝功能损害、恶心呕吐等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行分析。满足正态分布且方差齐的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用两样本独立 t 检验比较,计数资料用例(%)表示,组间差异采用 χ^2 检验,设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较见表1

表1 两组患者近期疗效比较

组别	<i>n</i>	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/例(%)	疾病控制率/例(%)
观察组	32	16	10	5	1	26(81.25)*	31(96.88)*
对照组	31	6	12	7	6	18(58.06)	25(80.65)

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,观察组总有效率及疾病控制率均高于对照组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=4.02、4.20, P 均<0.05)。

2.2 两组患者腹腔积液控制情况见表2

由表2可见,观察组腹腔积液控制有效率明显高于对照组,差异均有统计学意义($\chi^2=4.51$, $P < 0.05$)。

表2 两组患者腹腔积液控制情况

组别	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/例(%)
观察组	18	12	2	30(93.75)*
对照组	14	9	8	23(74.19)

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组血清学指标及KPS评分比较见表3

表3 两组患者治疗前后血清学指标水平及KPS评分比较

组别		CEA/ng/ml	CA125/U/ml	CA153/U/ml	KPS评分/分
观察组	治疗前	35.64 ± 7.85	385.54 ± 98.21	69.35 ± 23.74	63.81 ± 3.14
	治疗后	18.74 ± 5.12* [#]	274.14 ± 83.27* [#]	37.24 ± 11.21* [#]	68.54 ± 2.12* [#]
对照组	治疗前	36.14 ± 6.22	391.54 ± 101.24	68.94 ± 21.25	64.12 ± 3.69
	治疗后	23.36 ± 4.21*	325.47 ± 94.54*	49.57 ± 12.68*	66.54 ± 2.16*

注: *: 与同组内治疗前比较 $P < 0.05$; [#]: 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,治疗后,两组血清CEA、CA125及CA153水平较治疗前均有下降(t 分别=10.20、4.89、6.92; 9.47、2.65、4.36, P 均<0.05),且观察组低于对照组(t 分别=3.91、2.83、4.09, P 均<0.05)。治疗后,

两组KPS评分较治疗前均有提高,且观察组高于对照组(t 分别=7.06、3.15、3.71, P 均<0.05)。

2.4 两组患者治疗前后腹水肿瘤标志物水平比较见表4

表4 两组患者治疗前后腹水肿瘤标志物水平比较

组别	CEA/ng/ml	CA125/U/ml	CA153/U/ml
观察组			
治疗前	52.78 ± 9.71	746.54 ± 102.2	72.98 ± 34.82
治疗后	22.56 ± 8.21* [#]	295.54 ± 96.74* [#]	42.27 ± 14.25* [#]
对照组			
治疗前	51.37 ± 8.26	743.27 ± 98.29	73.24 ± 32.36
治疗后	32.25 ± 9.47*	371.16 ± 82.17*	51.32 ± 12.71*

注: *: 与同组内治疗前比较 $P < 0.05$; [#]: 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表4可见, 治疗后, 两组腹水CEA、CA125及CA153水平较治疗前均有下降(t 分别=13.43、18.13、4.56; 8.61、16.43、3.57, P 均 < 0.05), 且观察组低于对照组(t 分别=4.34、3.34、2.66, P 均 < 0.05)。

2.5 两组患者毒副反应情况见表5

表5 两组患者毒副反应情况

组别	骨髓抑制/例	腹痛腹泻/例	肝功能损害/例	恶心呕吐/例	总毒副反应发生率/例(%)
观察组	4	2	1	3	10(31.25)
对照组	3	2	1	3	9(29.03)

由表5可见, 所有患者毒副反应均为Ⅰ~Ⅲ级, 未出现Ⅳ级毒副反应。观察组患者总毒副反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.04$, $P > 0.05$)。观察组患者有2例患者出现皮肤烫伤情况, 及时予以冷敷等治疗, 均在1周内恢复。

3 讨论

卵巢癌的发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌, 在妇科恶性肿瘤中位居第三^[10]。因患者早期无特异性表现, 因而临床确诊时多为中晚期, 多失去最佳治疗时间, 预后较差, 其死亡率位居妇科恶性肿瘤榜首。晚期卵巢癌并发症以癌性腹腔积液最为常见, 也是促进患者肿瘤恶性进展的原因之一^[11], 因而控制癌性腹腔积液发展对改善患者预后具有重要意义。

癌性腹腔积液形成与卵巢癌细胞侵袭转移至腹腔, 刺激腹膜, 损害肠壁内皮细胞导致血管通透性增加, 又癌细胞对淋巴管进行阻滞致淋巴液回流受阻有关^[12]。因而抑制卵巢癌细胞迁移是治疗癌性腹腔积液的关键。GP化疗方案是临床治疗卵巢癌的一线化疗方案, 吉西他滨可抑制肿瘤细胞DNA的合成与修复, 顺铂可对肿瘤细胞DNA进行破坏, 抑制其生长分裂, 二者联合协同发挥抑癌作

用^[13]。腹腔灌注化疗可有效增加腹腔药物浓度, 提高药物作用, 因而临床常用此手段进行癌性腹腔积液的治疗^[14]。肿瘤局部热疗是近年来流行的一种新型辅助治疗手段, 本次研究显示, GP腹腔化疗联合高频深部热疗患者的近期疗效及腹腔积液控制效果优于单独GP腹腔化疗者($P < 0.05$), 与靳紫薇等^[15]研究部分相似, 可能与联合腹腔高频深度热疗有关。分析其原因可能是, 癌细胞对高温较为敏感, 在42℃的条件下可自然死亡, 而正常细胞的热承受能力可达45℃^[16], 联合化疗可有效提高药物抑癌作用, 从而提高临床疗效。

CEA是一种肿瘤标志物, 可以使肿瘤避开免疫系统的攻击, 使肿瘤细胞向周围细胞进行浸润和转移^[17], 其水平上升促进肿瘤发展; CA125由上皮细胞分泌, 是卵巢癌的一种特异性指标; CA153存在于腺癌细胞中, 既往有研究报道其在卵巢癌病情发展及近期疗程评估中具有较好的敏感度^[18]。本次研究显示, GP腹腔化疗联合高频深度热疗的患者治疗后血清及腹水的CEA、CA125及CA153水平均较单独GP腹腔化疗者低($P < 0.05$), 提示GP化疗方案联合腹腔高频深度热疗可有效下调血清及腹水肿瘤标志物的水平。分析其原因可能是, 高频深度热疗将物能转化为热能, 可使肿瘤组织血管温度升高, 增加其渗透性, 改变其血液供应动能, 增加化疗药物单位浓度, 加强药效; 且肿瘤细胞中心氧气供应低于周边, 对化疗药物不敏感, 但对高温敏感, 因而化疗联合热疗可增加肿瘤对化疗药物的敏感性, 抑制肿瘤发展。张金秋等^[19]研究中也提到这一观点, 且有研究提出热疗辅助顺铂化疗可降低顺铂耐药性的发生率, 也从侧面证实, 高频深度热疗辅助临床化疗可提高临床疗效^[20]。在毒副反应的观察中, 所有患者毒副反应均为Ⅰ~Ⅲ级, 未出现Ⅳ级毒副反应, 且毒副反应发生率两组比较无明显差异, 仅GP腹腔化疗联合高频深部热疗患者出现2例轻微皮肤烫伤, 经积极治疗好转, 且GP腹腔化疗联合高频深度热疗的患者KPS评分明显高于GP腹腔化疗者($P < 0.05$), 提示高频深度热疗的安全性较好, 生活质量明显改善。

综上所述, 腹腔高频深度热疗联合GP腹腔灌注化疗方案可有效下调血清肿瘤标志物的水平, 提高晚期卵巢癌合并腹腔积液患者的近期疗效及腹腔积液控制率, 改善患者生活质量, 且安全性较好。

参考文献

- 1 Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 5(41):3-14.
- 2 李宁, 田永巍, 高岭, 等. 卵巢癌恶性腹腔积液TP方案静脉联合循环热灌注化疗临床疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(2):119-123.
- 3 孙帅, 俞超芹, 张丹英, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期复发性卵巢癌18例疗效观察[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(9):896-899.
- 4 杨定英, 肖雁冰, 涂皎, 等. 化疗方案选择对卵巢癌复发的影响研究[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(5):74-76.
- 5 中国临床肿瘤学会肿瘤热疗专家委员会, 中日医学科技交流协会热疗专家委员会, 中华医学会放疗分会热疗学组. 肿瘤热疗中国专家共识[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1):1-10.
- 6 谢辛, 孔北华, 段涛, 妇产科学(第9版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018:313-322.
- 7 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2):85-90, 111.
- 8 王健, 曹东, 顾文静, 等. WHO标准与RECIST标准评价恶性肿瘤治疗效果的比较[J]. 中国基层医药, 2013, 20(5):652-654.
- 9 Liu YJ, Zhu GP, Guan XY. Comparison of the NCI-CT-CAE version 4.0 and version 3.0 in assessing chemoradiation-induced oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral Oncol, 2012, 48(6):554-559.
- 10 Kossai M, Leary A, Scoazec JY, et al. Ovarian Cancer: A heterogeneous disease[J]. Pathobiology, 2018, 85(12):41-49.
- 11 Piché A. Malignant peritoneal effusion acting as a tumor environment in ovarian cancer progression: Impact and significance[J]. World J Clin Oncol, 2018, 9(8):167-171.
- 12 Pascual-Antón L, Cardeñes B, Sainz de la Cuesta R, et al. Mesothelial-to-mesenchymal transition and exosomes in peritoneal metastasis of ovarian cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21):11496.
- 13 Guan H, He Y, Wei Z, et al. Assessment of induction chemotherapy regimen TPF vs GP followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A retrospective cohort study of 160 patients[J]. Clin Otolaryngol, 2020, 45(2):274-279.
- 14 安亚丽, 张廷凤, 许丽, 等. 卵巢癌腹膜转移腹腔化疗的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 41(1):79-83.
- 15 靳紫薇, 龚丽娜, 王松峰. 高频深部热疗在老年晚期卵巢癌合并腹腔积液患者中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(6):109-113.
- 16 陈礼双, 高炳玉. 热疗联合顺铂对人卵巢癌细胞的毒性增效作用及治疗卵巢癌恶性腹腔积液的疗效分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(5):511-513.
- 17 Campos-da-Paz M, Dórea JG, Galdino AS, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) and hepatic metastasis in colorectal cancer: Update on Biomarker for clinical and biotechnological approaches[J]. Recent Pat Biotechnol, 2018, 12(4):269-279.
- 18 张佟, 王文莉, 叶红. CA153、CA199联合AFP检测在卵巢癌病情进展、化疗近期疗效的评估[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6):956-960.
- 19 张金秋, 张毅鹏, 黄立, 等. 腹腔灌注顺铂联合深部热疗治疗卵巢癌的疗效及对腹腔积液控制情况的影响[J]. 癌症进展, 2018, 16(8):990-993.
- 20 刘艳杰, 张跃臣. 多西他赛和顺铂联合全身热疗治疗晚期胃癌并发腹腔积液的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(1):65-68.

(收稿日期 2022-04-25)

(本文编辑 葛芳君)