

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.06.021

文章编号: 1005-8982 (2018) 06-0109-05

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

靳紫薇¹, 龚丽娜², 王松峰³

(1. 青海省红十字医院 妇科, 青海 西宁 810000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院 产科, 新疆 乌鲁木齐 830001; 3. 新疆医科大学第一附属医院 生殖医学科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 探讨高频深部热疗联合顺铂(GP)方案腹腔化疗治疗老年晚期卵巢癌合并腹腔积液的疗效。**方法** 收集三所医院治疗老年卵巢癌合并腹腔积液的60例患者,进行肿瘤细胞减灭术治疗,术后对照组患者接受GP方案腹腔化疗,观察组患者接受高频深部热疗联合GP方案腹腔化疗,观察并比较两组患者近期疗效、毒副反应、生活质量及血清人附睾蛋白4(HE4)、癌抗原125(CA125)及癌胚抗原(CEA)水平。**结果** 观察组治疗近期疗效有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者均未发生重度毒副反应,毒副反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者生活质量改善率高于对照组,观察组患者治疗后KPS评分高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后,观察组患者血清HE4、CA125及CEA水平低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高频深部热疗联合GP方案腹腔化疗治疗减灭术后老年晚期卵巢癌合并腹腔积液疗效较好,可降低血清HE4、CA125及CEA水平,安全性较高,能改善患者生活质量,值得临床探讨。

关键词: 高频深部热疗; GP方案; 卵巢癌; 腹腔积液

中图分类号: R459.9

文献标识码: A

Efficacy of high frequency deep hyperthermia combined with GP regimen in treatment of advanced ovarian cancer complicated with peritoneal effusion

Zi-wei Jin¹, Li-na Gong², Song-feng Wang³

(1. Department of Gynecology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai 810000, China; 2. Department of Obstetrics, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China; 3. Department of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

Abstract: Objective To explore the effect of high frequency deep hyperthermia combined with GP regimen chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer with peritoneal effusion. **Methods** A total of 60 cases of OCC treated with cytoreductive surgery were divided into control group (GP intraperitoneal chemotherapy) and observation group (high frequency deep hyperthermia plus GP intraperitoneal chemotherapy) randomly. The short-term efficacy, toxic and side effect, quality of life and the serum levels of HE4, CA125 and CEA were compared. **Results** The short-term efficacy was significantly higher in the observation group than that in the control group ($P < 0.05$). Both two groups had no serious toxic and side effect. Incidence of toxic and adverse reaction of the

收稿日期: 2017-05-26

[通信作者] 王松峰, E-mail: jzwqhszyy@163.com; Tel: 18997286212

2 groups had no significant difference. Life quality improvement rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P > 0.05$). KPS score of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$) after treatments. Serum levels of HE4, CA125 and CEA were significantly lower in the observation group than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** High frequency hyperthermia plus GP intraperitoneal chemotherapy was effective and safe for old OCC patients, which can improve the quality of life and decrease the serum levels of HE4, CA125 and CEA.

Keywords: high frequency hyperthermia; GP intraperitoneal chemotherapy; oophoroma; peritoneal effusion

卵巢癌在全世界妇科恶性肿瘤中占比较高, 老年人群多见, 晚期卵巢癌患者 5 年生存率不足 30%。据流行病学资料显示, 卵巢在我国发病率成逐年上升趋势, 给人民生命健康与生活质量带来严重损害^[1]。癌性腹水是晚期卵巢癌常见的并发症之一, 治疗难度较大, 预后较差, 是临床工作关注的焦点之一^[2]。吉西他滨 + 顺铂 (GP) 化疗方案在晚期卵巢癌治疗有较好疗效, 能改善患者预后且毒副反应较轻^[3]。腹腔局部化疗能有效提高腹腔药物浓度, 其成为治疗恶性腹水的有效措施之一。高频深部热疗可通过高温抑制恶性肿瘤进一步发展, 提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。此外, 人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4)、癌抗原 125 (CA125) 及癌胚抗原 (carcino embryonic antigen, CEA) 等肿瘤标志物与卵巢癌的发生、发展及预后密切相关^[4]。本研究展开对腹腔高频深部热疗联合 GP 方案局部灌注对卵巢癌合并恶性腹水研究, 为其患者治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究资料

选取 2012 年 12 月 -2015 年 12 月三所医院收治的 60 例卵巢癌合并恶性腹水的晚期卵巢癌患者。B 超检查证实患者腹腔存在大量积液, 腹水细胞学检查发现存在癌细胞。排除严重心、肺、肝及肾部严重功能不全患者。将患者随机编号并分为对照组与观察组各 30 例患者。其中, 对照组年龄 57 ~ 75 岁, 平均 (60.8 ± 11.7) 岁; 病程 (13.4 ± 4.7) 月; 浆液性囊腺癌 16 例, 黏液性囊腺癌 8 例, 子宫内膜样癌 4 例, 透明细胞癌 2 例; TNM 分期: III 期、IV 期分别为 19、11 例。观察组年龄 58 ~ 74 岁, 平均 (61.2 ± 10.8) 岁; 病程 (14.3 ± 4.4) 月; 浆液性囊腺癌 15 例, 黏液性囊腺癌 6 例, 子宫内膜样癌 6 例, 透明细胞癌 3 例; TNM 分期: III 期、IV 期分别为 18 和 12 例。两组患者年龄、病程、癌变类型及临床分期等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均取平卧位, B 超引导下进行腹腔内穿刺置中心静脉导管, 常规操作引流, 引流体积为 1 000 ~ 2 000 ml/d, 引流时间约为 3 ~ 5 d, 尽可能排空腹水。对照组在腹水引流结束后, 将顺铂 80 mg/m^2 + 吉西他滨 $1 000 \text{ mg/m}^2$ + 10% 利多卡因 200 mg + 地塞米松 $10 \text{ mg} + 0.9\%$ 生理盐水 2 000 ml 混合并注入腹腔, 2 周 / 疗程, 共 4 个疗程。观察组则在对照组 GP 方案腹腔注射治疗结束后, 立即给予高频深部热疗。

1.2.2 高频深部热疗方法 采用非介入式 HG-2000 体外热疗机 (珠海和佳医疗设备股份有限公司), 患者仰卧于治疗床上, 在患者腹部灌注水平上、下各放置一块圆形电极板, 使处于距离皮肤 5 cm 处, 启动电脑系统, 选择输出电压为 180 ~ 200 V, 设置工作参数频率为 800 W, 工作频率为 13.56 mHz, 输出温度为 43°C , 每次治疗 1 h。2 周为 1 个疗程, 共 4 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 恶性腹腔积液疗效评价^[5] 根据世界卫生组织 (world health organization, WHO) 标准, 腹腔积液完全消失同时维持 >4 周的患者为完全缓解 (complete response, CR); 腹腔积液减少 50% 同时维持 >4 周的患者为部分缓解; 腹腔积液减少 50% 或者增加 25%, 同时维持 >4 周的患者为稳定 (stable disease, SD); 腹腔积液增加 >25%, 同时维持 >4 周的患者为进展 (progressive disease, PD)。其中, CR 和部分缓解 (partial response, PR) 均认为治疗有效, 有效率 = CR + PR。近期疗效时间为 1 月。

1.3.2 毒副反应与生活质量 (quality of Life, QOL) 评价 根据 WHO Karnofsky 分级标准^[6], 评价患者接受化疗药物后常见毒副反应。患者治疗前后采用 KPS^[7] 评分法评价 QOL。KPS 评分增加 >10 分者为改善, KPS 评分增减变化 <10 分者为稳定, KPS 评分减少 <10 分者为降低。

1.3.3 血清 HE4、CA125 及 CEA 水平检测 患者治疗前后, 抽取空腹静脉血并置于空试管中, 3 000 r/min

常温离心 10 min, 取上清液进行血清相关分子检测。HE4 检测采用酶联免疫吸附实验法检测, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司; CA125 与 CEA 采用放射免疫法检测, 试剂盒购自北京北方生物制品有限公司。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验并行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组卵巢癌合并腹腔积液患者近期疗效比较

观察组治疗有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.554, P=0.018$)。见表 1。

2.2 两组卵巢癌合并腹腔积液患者毒副反应比较

两组卵巢癌合并腹腔积液患者发生药物毒副反应均为 I、II 级, 未出现 III、IV 级严重毒副反应病例, 均未发生出血和小消化道穿孔等严重不良反应。其中,

对照组发生骨髓抑制 4 例, 恶心呕吐 4 例, 腹痛腹泻 4 例, 毒副反应发生率为 40.0%; 观察组发生骨髓抑制 4 例, 肝功能异常 1 例, 恶心呕吐 4 例, 腹痛腹泻 5 例, 毒副反应发生率为 46.7%。两组患者毒副反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.271, P=0.602$)。

2.3 两组卵巢癌合并腹腔积液患者生活质量和 KPS 评分比较

QOL 评价结果显示, 两组生活质量改善率分别为 83.3% 和 56.7%, 观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.079, P=0.024$); 两组 KPS 评分较治疗前均提高, 观察组治疗后 KPS 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($t=2.257$ 和 $2.408, P=0.019$ 和 0.034)。两组治疗前后差值, 差异有统计学意义 ($t=2.257, P=0.019$)。见表 2、3。

2.4 两组卵巢癌合并腹腔积液患者血清 HE4、CA125 及 CEA 水平比较

两组治疗前 HE4、CA125 及 CEA 水平相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组与对

表 1 两组卵巢癌合并腹腔积液患者近期疗效比较 ($n=30$)

组别	CR 例 (%)	PR 例 (%)	SD 例 (%)	PD 例 (%)	有效率 %
对照组	2 (6.7)	11 (36.7)	11 (36.7)	6 (20.0)	43.3
观察组	5 (16.7)	17 (56.7)	6 (20.0)	2 (6.7)	73.3

表 2 两组卵巢癌合并腹腔积液患者生活质量比较

($n=30$)

组别	改善例 (%)	稳定例 (%)	降低例 (%)	改善率 %
对照组	17 (56.7)	11 (36.7)	2 (6.7)	56.7
观察组	25 (83.3)	5 (16.7)	0 (0.0)	83.3

照组患者 HE4、CA125 及 CEA 水平均下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的 HE4、CA125 及 CEA 水平低于对照组患者, 差异有统计学意

表 3 两组卵巢癌合并腹腔积液患者 KPS 评分比较

($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	KPS 评分		P 值
	治疗前	治疗后	
对照组	61.81 \pm 9.23	67.81 \pm 12.16	2.408
观察组	62.23 \pm 11.12	74.81 \pm 10.28	0.034

义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组卵巢癌合并腹腔积液患者血清 HE4、CA125 及 CEA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		HE4/ (pmol/L)	CA125/ (u/mL)	CEA/ (ng/mL)
对照组	治疗前	425.9 \pm 110.5	389.8 \pm 105.1	36.8 \pm 8.7
	治疗后	397.4 \pm 86.2	324.4 \pm 96.3	24.3 \pm 5.2
观察组	治疗前	433.11 \pm 108.3	393.6 \pm 110.6	37.9 \pm 8.1
	治疗后	359.3 \pm 79.3	287.7 \pm 84.9	18.8 \pm 4.9
t 值		2.266	2.304	2.411
P 值		0.031	0.026	0.016

3 讨论

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤之一,患者临床症状不典型,亦缺乏有效的早期诊断指标,患者被确诊为卵巢癌时多数处于晚期,治疗预后差,其死亡率在妇科肿瘤中居首位^[8]。癌性腹水是卵巢癌晚期常见的严重并发症之一,其导致患者咳嗽、呼吸困难、食欲减退、乏力及疼痛等多种不适症状,若得不到有效治疗甚至危及生命安全^[9]。因此,探索卵巢癌合并恶性腹水的有效治疗措施并提高患者生活质量是临床工作关注的热点问题之一。目前,临床上对卵巢癌治疗的有效手段是对患者进行卵巢癌细胞减灭术,该手术可以对最大留病灶直径 >2 cm 肿瘤减灭,对采取化疗手段长期缓解治疗具有重要作用。

卵巢癌细胞侵袭腹膜或转移至腹腔造成腹膜与腹腔刺激,一方面损伤肠壁内皮细胞并增加血管通透性;另一方面癌细胞阻滞淋巴管导致淋巴液回流受阻,最终导致腹腔积液不断渗出。抑制和杀死侵袭与转移的卵巢癌细胞是治疗卵巢癌合并恶性腹水的关键。本研究数据显示,观察组患者的治愈率高于对照组患者,说明腹腔化疗比全身化疗更易使腹腔局部化疗药物浓度增加与充分渗透,减少肝转移,降低化疗药物的不良反应,提高对恶性腹水的治疗效果,其已成为恶性腹腔积液重要的治疗手段之一^[10]。本研究中,观察组的生活质量水平高于对照组,GP 化疗方案以顺铂与吉西他滨为组合治疗恶性肿瘤,顺铂通过与 DNA 结合,破坏 DNA 结构从而有效抑制细胞分裂,吉西他滨通过抑制核糖核苷酸还原酶,阻滞 DNA 合成与修复,二者联合静脉滴注化疗在治疗晚期卵巢癌过程中发挥协同抗癌作用并取得疗效,能够提高患者的生活质量。本研究结果与以往报道一致^[11],GP 方案腹腔化疗取得一定疗效,患者生活质量 KPS 评分升高,表明 GP 方案腹腔化疗在卵巢癌合并腹水治疗中可行。

腹腔高频深部热疗作为一种新的治疗手段用于恶性肿瘤治疗。与正常细胞比较,癌细胞对热敏感性较强,在 42℃ 时癌细胞即达到致死温度,而正常细胞热极限为 45℃。因此,热疗成为重要的恶性肿瘤治疗方法之一^[12]。此外,热疗与化疗药物联合治疗,可以增加化疗药物在局部组织的吸收,增强肿瘤细胞膜通透性,达到提高化疗药物杀伤力的效果^[13]。目前,国内外关于腹腔高频深部热疗联合 GP 方案腹腔化疗治疗卵巢癌合并恶性腹水的报道较少,本文展开相关研究结果表明,与单独 GP 方案腹腔化疗比较,联合高频深部热

疗组患者治疗有效率提高,其毒副反应无差异,表明该联合治疗方案不仅疗效较好,且安全性高,可以提高患者生活质量。

血清肿瘤标志物分子在肿瘤治疗疗效评估与预后判定中具有重要意义。HE4 基因最初在人体附睾上皮细胞中被发现,在正常卵巢组织中不表达,但在卵巢癌中呈高表达。研究发现,卵巢癌患者血清 HE4 术后降低,其水平高低程度与疾病病情和预后密切相关^[14]。CA125 主要由上皮细胞分泌,是卵巢癌早期的重要诊断指标,手术切除和化疗均可以降低血清 CA125,并且 CA125 水平降低程度与患者预后密切相关^[15]。CEA 是一种多糖蛋白复合物,在胃癌、肺癌及卵巢癌等多种恶性肿瘤中呈现高表达。有研究显示,血清 CEA 对于恶性腹水诊断有一定临床价值^[16]。本研究中,两组患者血清 HE4、CA125 及 CEA 水平较治疗前均下降,但联合治疗组患者治疗后 HE4、CA125 及 CEA 水平较单纯 GP 方案腹腔化疗组减低,表明高频深部热疗联合 GP 方案腹腔化疗组可能在抑制与杀死腹腔转移性卵巢癌细胞方面具有一定优势,并改善患者预后,值得临床上进一步探讨。

综上所述,高频深部热疗联合 GP 方案腹腔化疗治疗卵巢癌合并恶性腹水疗效较好,可降低血清 HE4、CA125 及 CEA 水平,并有效改善患者生活质量,值得临床上进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] 丁贤彬,吕晓燕,毛德强,等. 2006-2014 年重庆市肿瘤登记地区卵巢癌发病率及趋势变化[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(3): 274-276.
- [2] 卢威顺,覃山羽,姜海行,等. Th22 细胞在卵巢癌恶性腹水中募集的机制[J]. 山东医药, 2016, 56(9): 7-9.
- [3] 蔡芳,王苗,尹先哲,等. 吉西他滨联合顺铂二线治疗晚期复发性卵巢癌的临床疗效[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(20): 144-145.
- [4] 侯娟娟,虎淑妍,刘婷婷,等. 血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. 中国免疫学杂志, 2014, (8): 1101-1104.
- [5] 孙燕,石凯远. 临床肿瘤内科手册[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 133-156.
- [6] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2007: 142-145.
- [7] 刘敏,张璐,孙丽华,等. 辽宁省肿瘤化疗患者 KPS 评分情况分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(8): 635-637.
- [8] 彭湘旋,钟洋,王一任,等. 预后指数累计分布曲线拐点分析在卵巢癌患者预后分类中的运用[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(5): 124-127.
- [9] WANG L, LIU X, WANG H, et al. Correlation of the expression

- of vascular endothelial growth factor and its receptors with microvessel density in ovarian cancer[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(1): 175-180.
- [10] 王红梅,刘珺珺.铜绿假单胞菌联合奈达铂腹腔灌注化疗对复发卵巢癌腹水的疗效观察[J].*哈尔滨医科大学学报*,2012,46(4):385-387.
- [11] 曹硕.三种化疗方案治疗晚期转移性卵巢癌的疗效对比[J].*现代肿瘤医学*,2016,24(15):2449-2451.
- [12] RAO W, WANG H, ZHONG A, et al. Nanodrug-Mediated Thermotherapy of Cancer Stem-Like Cells[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2016, 16(3): 2134-2142.
- [13] 陈永发,杨文,唐武兵,等.热疗联合放化疗治疗宫颈癌的临床应用及对机体免疫力的影响[J].*现代肿瘤医学*,2016,24(3):451-454.
- [14] 华罗蔚,李文胜,等.血清人附睾上皮分泌蛋白4水平检测在卵巢癌的应用价值[J].*实用妇产科杂志*,2015,31(4):267-270.
- [15] 陈燕,林莺莺,郑瑜宏,等.血清HE4、CA125和ROMA指数评估卵巢癌风险性的初步评价[J].*中国免疫学杂志*,2013,29(2):168-174.
- [16] 贺贵福,宋炳胜,赵义,等.CEA、CA125升高水平与PET/CT显像评估卵巢癌治疗后复发及转移的价值[J].*中国老年学杂志*,2015,(6):1494-1496.

(唐勇 编辑)