

复治晚期消化道肿瘤全身热疗配合精确放射治疗的作用价值观察

虞喜豪*, 张 敏, 吴成利, 姜程远, 王 蕾, 李奕卓, 李鸿杉

上海解放军海军905医院肿瘤病区, 上海
Email: *Yuxih@tom.com

收稿日期: 2021年7月23日; 录用日期: 2021年8月18日; 发布日期: 2021年8月25日

摘 要

目的: 探讨采用精确放疗联合全身热疗在复治晚期消化道肿瘤治疗中的作用价值及意义。方法: 以回顾性研究方式, 收集整理资料较完整的114例患者的相关临床资料。按接受的主要治疗分为单纯放疗组(A) (74例); 放疗联合热疗组(B) (20例), 单纯热疗为主组(C) (20例)。放射治疗主要采用60Co伽马刀放射系统及Rapidac直线加速器精确放疗, 热疗采用WB-1型高能微波热疗机腹部头热全身热疗(治疗体温39.5℃~41.5℃), 联合治疗组以放射治疗周期期间同步实施热疗。结果: 近期肿瘤缓解率ORR以放疗联合热疗组较高(15%), 其中以食管癌疗效略优(15.8%), 然而生存分析中, 总平均生存期(OS)及中位生存期(MST)均以单纯放疗组为高, 分别为7.7个月、5个月。K-M生存曲线显示单纯放疗组的OS较放疗联合热疗组及单纯热疗组差异有统计学意义。结论: 在复治的晚期消化道空腔脏器放疗及辅以全身热疗治疗中, 放疗热疗联合治疗略可提高肿瘤缓解率, 但仅单纯放疗有较好的生存获益, 较后者有更实际的临床意义。

关键词

放射治疗, 微波热疗, 消化道肿瘤

The Value and Significance Observation of Effect on Hyperthermia-Therapy Adjuvant Stereotaxic Radiotherapy in the Treatment of Re-Treating Advanced Digestive Tract Tumor

Xihao Yu*, Ming Zhang, Chenli Wu, Chengyuan Jiang, Lei Wang, Yizhuo Li, Hongshan Li

*通讯作者。

文章引用: 虞喜豪, 张敏, 吴成利, 姜程远, 王蕾, 李奕卓, 李鸿杉. 复治晚期消化道肿瘤全身热疗配合精确放射治疗的作用价值观察[J]. 临床医学进展, 2021, 11(8): 3659-3664. DOI: 10.12677/acm.2021.118536

Abstract

Objective: To investigate the effect significance of hyperthermia-therapy adjuvant stereotactic body radiotherapy (SBRT, Gamma-knife/accelerator) in the treatment of patients with re-treating digestive tract advanced cancer. **Method:** Collect clinical data of patients who received stereotactic radiotherapy and whole body hyperthermia treatment in a retrospective way. According to the relevant clinical data of 114 patients with relatively complete data, they were divided into radiotherapy group (A) (74 cases); radiotherapy combined with hyperthermia group (B) (20 cases), and hyperthermia-based group (C) (20 cases). Radiation therapy mainly uses 60Co gamma knife radiation system and Rapifac linear accelerator for preciseradiotherapy. Hyperthermia adopts WB-1 type high-energy microwave hyperthermia machine and whole body hyperthermia of the abdomen and head (the treatment body temperature is 39.5°C~41.5°C), and the combined treatment group implements hyperthermia simultaneously during the radiation therapy week. **Result:** The recent tumor response rate ORR was higher in the radiotherapy combined with hyperthermia group (15%), among them, the curative effect of esophageal. However, in the survival analysis, the overall mean survival (OS) and median survival (MST) were higher in the radiotherapy group, which were 7.7 months and 5 months, respectively. The K-M survival curve showed that the OS of the radiotherapy group was significantly different from the radiotherapy combined hyperthermia group and the hyperthermia group alone. **Conclusion:** In the retreatment of advanced gastrointestinal cavity organ radiotherapy and supplemented by whole body hyperthermia, the combined treatment of radiotherapy and hyperthermia can slightly increase the tumor remission rate. However, only radiotherapy alone has a better survival benefit, and has more practical clinical significance than the latter.

Keywords

Radiotherapy, Microwave Hyperthermia-Therapy, Digestive Tract Tumor

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

消化道是贯穿人体范围最长、覆盖面最广的一类组织器官，其各类肿瘤的总发生率及死亡率分别为24%及25%，为各脏器之首[1]。虽不同部位消化道肿瘤有各自不同的特点，但因总体而言均为腔道粘膜器官，针对其肿瘤的治疗往往基本均以手术及化疗、靶向药物为主。随着肿瘤放射治疗技术的发展，立体精确放疗设备及治疗方式的不断完善，放射治疗及或协同相关辅助治疗，如化疗、靶向药物及局部和全身热疗、中医药联合等方式，已在临床上较多用于该系统肿瘤辅助或姑息治疗，并已有较多报道[1][2]。热疗以及化疗，放疗联合协同治疗，近些年来，临床应用日渐增多。然而对于众多中晚期复治消化道肿瘤而言，此类治疗实际临床价值意义尚需进一步探究，本文就我院近些年采用精确立体定向放疗辅助

全身热疗对此类消化道肿瘤治疗的疗效及生存获益进行初步总结分析如下：

2. 临床资料及方法

1) 以回顾性研究方式收集我院自 2015.2~2019.6 接受精确立体定向放疗(SBRT)及全身热疗治疗, 且资料较完整的消化道中晚期肿瘤复治患者 114 例(其中食管癌 38 例, 胃癌 25 例, 结肠癌 51 例), 根据同期采用的主要治疗方式区分为单纯放疗组 74 例, 联合治疗组(放疗 + 热疗) 20 例及单纯热疗组(高功率微波全身热疗) 20 例, 各组中相关瘤种所占比例无显著性差异, (主要三种消化道癌分别为, 在单纯放疗组: 38%: 15%: 47%, 联合治疗组: 25%: 45%: 30%, 热疗组 25%: 25%: 50%)。各组一般资料见表 1 所示, 相关资料在各组中分布及占比无显著性差异, 有可比性。所有病例均经组织病理学检查, 和(或) CT/MRI 等影像学、肿瘤标志物、生化等临床资料检查, 符合相关中晚期肿瘤诊断标准。所有入列患者均为在再次予以上述治疗前均曾有接受过行手术或放疗/化疗为主治疗的过程, 并且已停止初期治疗 3 个月以上, 病情有复发及进展者。

Table 1. General information of patients in each group

表 1. 各组患者一般资料

组别	例数	性别		年龄 X	ECOG 评分(%)	
	N	男	女		<2	>3
放疗组	74	49	25	60.5*	58 (78.4)	16 (21.6)*
联合治疗	20	12	8	58.7	15 (75.0)	5 (25.0)
热疗组	20	13	7	53.6	16 (80.0)	4 (20.0)

*P > 0.05。

2) 放射治疗设备及实施: ① 采用设备为 OUR-QDG 型立体定向体部伽玛射线治疗系统及 Rapidarc 直线加速器精确放射治疗系统(VARIAN 公司产品)。② 治疗准备: 根据精确放射治疗统一规范要求, 将患者于三维坐标立体定向架中进行定位。取螺旋 CT 3~5 mm 层距病变扫描数据及患者体表标记参数输入治疗计划系统, 进行三维立体重建。由放射技师根据医师治疗要求确定 GTV、CTV、PTV 范围剂量, 以 95%以上等量线范围规划靶区剂量。治疗实施: 以钴 60 机 γ 射线或 6 MV 直线加速器高能电子 X 线低分割剂量模式行个体化精确放疗。剂量为 2.5~4.0 Gy/次, 一般 1 次/天, 每周 5 次, 每次 10~20 min, 依肿瘤类别、大小及患者一般状况, 共 18~25 次, 总剂量范围一般为 45~60 Gy。

3) 全身热疗实施方法: ① 采用 WB-1 型高能聚束微波热疗机(湖南华源设备有限公司制造), 对腹部实施照射升温。辐射器距皮肤 25 cm, 辐射器直径 25 cm, 输出功率 500~800 W, 加温时间 90~120 min。治疗温度 39 到 41.5 度。头部及颈部敷以冰袋保护脑, 以防热伤害。用热电偶测温, 每 3 min 自动停机 2 s 测温 1 次。加温时对直肠、肩胛下皮肤测温, 测得温度代表参考温度, 用体温计测腋下温度为判断标准。治疗过程中对相关生命体征进行全程监测。治疗维持时间一般为 60~90 min。② 治疗前用药: 热疗前 30 min 根据患者血压、心率及疼痛等症状情况, 酌予选用心得安 10 mg, 口服; 强痛定肌肉注射等对症处理。③ 根据患者身体状况, 每次治疗间隔 2~3 天。4~6 次热疗为 1 周期。

4) 放射治疗组、热疗组为分别仅予单纯进行姑息性立体定向放疗及单纯热疗; 而热放疗联合治疗组为在放射治疗实施周期中同步交叉进行全身热疗。所有患者依病情需要酌情给予相应辅助治疗, 如支持免疫治疗, 细胞集落刺激因子、消化道黏膜保护剂等外, 无其他针对不同肿瘤特定的相关性治疗。

5) 疗效评估: 本研究复治性患者病例人群均为行姑息性治疗者, 相关治疗结束 2 个月后行 CT、MRI 影像学检查, 及生化、肿瘤标志物等检查, 评判疗效。以现普遍采用 RECIST (实体瘤临床客观判定标准)

为依据，RR 为 CR + PR。生前预计生存不少于 3 个月为实施治疗基本条件。主要观察研究终点指标为再次复治后主要仅 3 种治疗方式之间总体(非区分瘤类)比较的缓解率 RR 及平均总生存 OS，中位生存期 MST。

6) 统计学方法：采用 SPSS24.0 统计学软件进行统计分析，相关计数资料率与率比较采用非配对卡方检验；生存分析采用 Kaplan-Meier 法，中位及总生存期数据值比较为非配对 t 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

1) 不同治疗组，肿瘤的缓解有效率见表 2，所列几种主要消化道肿瘤中，总有效率以食管癌最高(ORR 15.8%, $P < 0.05$)，而三种不同治疗方式中，以放疗联合热疗者缓解率为高(ORR 15%, $P < 0.05$)。

Table 2. Effective rate of tumor remission in each treatment group (ORR)
表 2. 各治疗组肿瘤缓解有效率(ORR)

组别	N	单纯放疗	热放疗	单纯热疗	ORR (%)
食管	38	14.3% (4/28)	40.0% (2/5)	0.0% (0/5)	15.8% (6/38)*
胃	25	9.1% (1/11)	0.0% (0/9)	0.0% (0/5)	4.0% (1/25)
结直肠	51	0.0% (0/35)	16.7% (1/6)	10.0% (1/10)	3.9% (2/51)
	114	6.8% (5/74)	15.0% (3/20)	5.0% (1/20)	7.9% (9/114)

* $P < 0.05$ (与另两组比较)。

2) 本组中所列复治晚期消化道肿瘤在不同方式治疗中的生存分析结果
不同治疗在不同瘤种的总 MST 及总平均 OS，分别为单纯放疗组 5.00 months，7.68 months，热放疗联合组 6.00 months，7.05 months，热疗组 4.00 months，4.85 months，以单纯放疗组总平均 OS 7.68 months 最高，与单纯热疗组相比，差异显著($P < 0.01$)。

3) Kaplan-Meier 生存曲线分析。如图 1 所示：

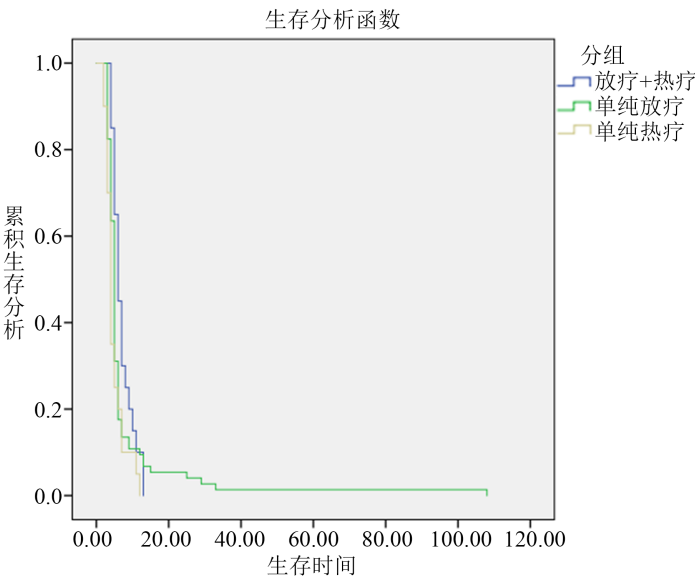


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve analysis
图 1. Kaplan-Meier 生存曲线分析

此与笔者曾报道[3]在不同类别肿瘤中仅消化系统肿瘤在单纯放疗中较另两组有生存优势($P < 0.05$), 以及不同肿瘤 OS 也以单放疗有生存优势(6.3:5.1, $P < 0.01$)结果基本一致。

4. 讨论

近些年随着立体定向放射治疗设备及技术的不断更新发展, 此项治疗已越来越广泛应用于诸多中晚期肿瘤患者的后续姑息性或减症状性治疗中。然而处在此阶段的肿瘤患者治疗, 仅单靠放射治疗, 往往并不能取得最佳疗效。放射治疗与其他治疗如化疗, 生物免疫治疗, 热疗, 冷冻治疗及射频消融等等治疗联合的综合疗法, 则常常为主要采用方式。但现实中由于在许多晚期肿瘤尤其多次复治患者中, 常常因前期已行相关治疗以及本身疾病的演变发展, 多数患者体质较初始治疗时相对较差。如何更科学, 合理且有效地联合治疗, 避免过度治疗, 是临床实际工作中仍需进一步探究的问题。热疗用于晚期肿瘤辅助治疗, 国内外已有较多有效报道。笔者也曾于 2003 年起就高功率微波全身热疗联合化疗用于晚期肿瘤进行了临床研究观察, 结果显示热化疗在疗效及生存方面与对照组比较有优势, 此为国内较早研究报道, 现已为临床较常用综合治疗手段之一, 并且已制定有应用规范及指南[4]。尽管肿瘤局部控制方面有临床意义, 然而此项治疗在复治性晚期肿瘤, 尤其在消化道这类管腔通道系统肿瘤治疗中, 热疗与精确放疗联合的临床疗效价值如何? 尚鲜见研究报道。并有必要进一步总结。

笔者曾初步报道在常见的几类系统肿瘤复治患者中消化系统肿瘤的总有效率(RR)约 22%左右[3], 略低于头颈部及泌尿系肿瘤, 本文进一步总结并显示消化系统中常见消化道肿瘤总有效率为 15%, 二者较接近。其中主要以食管癌的 RR 率最高为 15.8%, 与胃癌(4.0%)及结直肠癌(3.9%)相比有较显著的差异, 与传统放疗为主治疗食管癌有效率较高基本一致[5]。在以单纯放疗, 放疗联合热疗及单纯热疗三种为主治疗的复治晚期消化道肿瘤中, 肿瘤缓解率以热放疗联合治疗方式较高(6.8%: 15.0%: 5.0%), 此与已有报道相似[6] [7]。此结果再次说明并且验证了放射治疗和热疗在肿瘤治疗中可能的相互增效作用。其具体的增效作用机制, 可能与放射线、热疗针对细胞代谢过程中的不同环节有关。即放射线对 M 期细胞敏感, 而热疗对于 S 期最敏感, 肿瘤组织乏氧区域对射线抗拒, 而高温对因缺氧造成的低 pH 值细胞环境很敏感, 另加温可致放射亚致死损伤修复受抑, 此外放疗靶点更多针对 DNA, 而热疗于细胞膜及骨架[7]两者联合, 细胞损伤作用会更强。另外, 与通常的实体肿瘤放射治疗不同, 以往传统理念中, 空腔管道器官, 诸如胃肠等, 若给予放射照射治疗, 常常容易引起穿孔或消化道大出血。但在我们的实际工作中, 及本文研究资料收集的患者中, 均未有出现明显消化道出血患者, 更无一例胃肠穿孔者。笔者认为, 精确立体放射治疗单用或联合治疗, 在消化道肿瘤中的应用是安全可行的。在本研究三组不同方式为主治疗的生存获益分析中显示, 也提示说明放射治疗对消化道空腔内脏器的治疗与其对实质性脏器肿瘤的治疗类似, 也是有效有益处的。本研究观察发现, 单纯放射治疗, 热放疗及仅单纯热疗各组平均中位生存期(MST)分别为 5.0 mon; 6.0 mon; 4.0 mon, 无明显差异, 但在平均总生存期中则分别为 7.7 mon; 7.0 mon; 4.8 mon, 单纯放射治疗组较明显高于热放疗联合组及仅单纯热疗组, 此部分表明, 对于消化道晚期复治的肿瘤患者而言, 在以放疗为主的治疗中辅加以热疗, 虽在一定程度提高局控率, 但并未取得明显生存获益, 而以仅单纯放疗治疗者, 生存期还略较高。因此针对此类患者放射治疗中是否应联合热疗尚值得商议。上述究其原因, 笔者认为, 复治性晚期肿瘤患者, 机体常常为肿瘤多系统转移, 肿瘤负荷大, 机体抗癌免疫及整体体质基本已处于衰落阶段, 尤其消化道肿瘤, 消化系统功能严重损害衰退, 常常进食困难, 能量补充存在障碍, 体力状况普遍更差。全身性热疗以及肿瘤组织局部消融治疗治疗后(免疫原性提高), 虽有一定激发机体免疫功能等效应, 但对机体及体能消耗等因素也同时存在, 此或影响部分患者的生存。因此, 针对此类患者, 选择单一性局部姑息性、减症状性治疗(如精确/立体定向放射治疗), 或为首选方案, 而非一味去考虑联合增效(尤其全身性)治疗。此与以往在一些常规初治中晚期肿瘤治疗中, 热疗联合普通

放射治疗可部分延长生存报道[8],是有所不同的。该项观察结果提示在临床针对复治患者治疗的实际工作中应予适当考虑,以期减少盲目不必要联合治疗给患者带来身心损害。

总之,对于众多中晚期癌患者,尤其是复治患者,如何选择最优化的综合治疗手段,实施针对性个体化治疗是临床实际工作中的难点。本文仅对立体定向放射治疗联合全身热疗在复治空腔管道器官消化道晚期肿瘤中的意义,做了初步观察总结,提示以现代新型立体定位精确放疗为主,单用于复治晚期肿瘤姑息治疗,不仅安全可行,在控制瘤灶,尤其是在生存获益方面也并不逊于联合治疗,且经济并且患者接受度和耐受性更好。有关不同类别肿瘤分期治疗的效果以及不同治疗相互生存期比较等尚待累积更多病例做进一步分析研究。

参考文献

- [1] 詹文华. 从循证医学的角度认识消化道肿瘤新辅助治疗的现状[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(5): 259-260.
- [2] 黄洪林. 调强放射治疗联合卡培他滨治疗消化道肿瘤临床疗效[J]. 临床医学工程, 2015, 22(7): 905-906.
- [3] 虞喜豪, 朴金虎, 王永梅, 等. 微波全身热疗辅助立体精确放疗在晚期复治肿瘤中的作用观察及分析[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(6): 121-125.
- [4] 肖绍文, 马胜利, 张珊文, 等. 中国肿瘤热疗临床应用指南(2017.v1.1) [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(4): 369-375.
- [5] 黄智昊, 钟陆行. 食管癌放疗技术及放疗方式研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 527-531.
- [6] Sergio, M., Mario, R., Stefano, D., *et al.* (2010) Regional Hyperthermia Added to Intensified Preoperative Chemo-Radiation in Locally Advanced Adenocarcinoma of Middle and Lower Rectum. *International Journal of Hyperthermia*, 26, 108-117. <https://doi.org/10.3109/02656730903333958>
- [7] 张惠洁, 郭卫东, 牛德森, 等. 放疗联合热疗治疗非小细胞肺癌疗效观察及 VEGF、sL-2R、L-6 的变化意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(4): 299-304.
- [8] Lutgens, L., van, D.Z.J., Pijls-Johannesma, M., *et al.* (2010) Combined Use of Hyperthermia and Radiation Therapy for Treating Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 65, CD0063. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006377.pub2>