

热疗综合疗法治疗原发性鼻咽癌的系统评价

胡月¹, 李征², 曲雁¹, 丁俊琴¹, 祖淑文¹, 杨志慧¹

(1. 河北医科大学第三医院, 石家庄 050051; 2. 兰州大学第一医院, 兰州 730000)

[摘要] 目的 系统评价热疗联合放疗或放化疗治疗原发性鼻咽癌及其颈淋巴结转移的疗效及安全性。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMBASE、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊网络出版总库、维普中文科技期刊数据库和万方数字化期刊全文数据库八大数据库,同时辅以其他检索,收集所有热疗综合疗法治疗鼻咽癌的随机对照试验。文献筛选、资料提取和质量评价后,使用 RevMan5.1 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 21 篇随机对照研究(1 680 例患者)。Meta 分析结果显示:①原发灶热放组的完全缓解率[比值比 3.13,95%可信区间(2.00,4.92)]和总有效率[比值比 6.84,95%可信区间(1.48,31.60)]均显著好于单放组,且其差异均有统计学意义($P<0.05$);②颈部转移灶热放组的完全缓解率[比值比 3.89,95%可信区间(2.26,6.71)]和总有效率[比值比 6.96,95%可信区间(2.15,22.48)]均显著好于单放组,且其差异均有统计学意义($P<0.05$);③颈部转移灶热放化组的完全缓解率[比值比 3.02,95%可信区间(2.12,4.29)]、总有效率[比值比 5.02,95%可信区间(1.64,15.33)]、3 年总生存率[比值比 2.81,95%可信区间(1.82,4.34)]、5 年总生存率[比值比 2.00,95%可信区间(1.34,2.99)]、5 年无瘤生存率[比值比 4.05,95%可信区间(2.55,6.43)]和 5 年局部控制率[比值比 8.70,95%可信区间(3.59,21.12)]均显著好于放化组,且其差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 相较于单纯放疗或放化疗,热疗综合疗法治疗鼻咽癌及其颈淋巴结转移能提高患者的近期疗效或远期生存率,且安全性较好,但其长期疗效和安全性评价尚需大样本高质量的随机对照研究进一步验证。

[关键词] 鼻咽癌; 热疗; 放疗; 化疗; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

[中图分类号] R739.63 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1671-5144.2015.02.011

Hyperthermia Combined with Radiotherapy or Radio-Chemotherapy for Primary Nasopharyngeal Cancer: A Systematic Review

HU Yue¹, LI Zheng², QU Yan¹, DING Jun-qin¹, ZU Shu-wen¹, YANG Zhi-hui¹

(1. The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China;

2. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of hyperthermia combined with radiotherapy or radio-chemotherapy in treating primary nasopharyngeal cancer, and to provide references for clinical practice and research. **Methods** We searched foreign databases such as Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Web of Science and Chinese ones including CBM, CNKI, VIP and WanFang with computer. In addition, we also retrieved other sources for supplying. All relevant randomized controlled trials (RCTs) were collected to compare hyperthermia combination therapy with radio-chemotherapy or radiotherapy alone. After literature screening, data extraction and quality evaluation were performed in accordance with the criteria of Cochrane handbook, the meta-analysis was conducted using RevMan 5.1 software. **Results** Twenty-one RCTs were selected with 1 680 patients included. Meta-analysis showed:① The treatment group underwent radiotherapy plus intracavity hyperthermia for nasopharyngeal cancer. The complete response and total effective rate of treatment group were both higher than the control group with radiotherapy alone, the OR value and 95%CI were [3.13, (2.00,4.92)] and [6.84, (1.48,31.60)], respectively, and the differences between the two groups showed

[作者简介] 胡月(1986-),女,湖北襄阳人,医学本科,护师,以循证医学及护理学为主要研究方向。

[通讯作者] 曲雁,Tel: 0311-88603633; E-mail: quyanebm@163.com。李征,Tel:0931-4926537; E-mail:lizhenglys@126.com

statistical significance ($P<0.05$); ② The treatment group underwent hyperthermo-radiotherapy for cervical lymph node metastasis from nasopharyngeal cancer. The complete response and total effective rate of treatment group were both higher than the control group with radiotherapy alone, the OR value and 95%CI were [3.89, (2.26,6.71)] and [6.96, (2.15, 22.48)], respectively, and the differences between the two groups showed statistical significance ($P<0.05$); ③ The treatment group underwent hyperthermo-radio-chemotherapy for cervical lymph node metastasis from nasopharyngeal cancer. The complete response and total effective rate, 3-5-year survival rate, 5-year local control and progression free survival rate, these in the treatment group were all superior to radio-chemotherapy alone group, the OR value and 95%CI were [3.02, (2.12,4.29)], [5.02, (1.64,15.33)], [2.81, (1.82,4.34)], [2.00, (1.34,2.99)], [4.05, (2.55,6.43)], and [8.70, (3.59,21.12)], respectively, and the differences between the two groups were of statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with radio-chemotherapy or radiotherapy alone, hyperthermia combination therapy for nasopharyngeal cancer and cervical lymph node metastasis can improve long-term survival rate or short-term curative effect. Additionally, it is safe and feasible. However, its long-term survival rate and safety still need to be further verified by more large sample and high quality RCTs.

Key words: nasopharyngeal cancer; hyperthermia; radiotherapy; chemotherapy; randomized controlled trial; systematic review; meta-analysis

鼻咽癌是起源于鼻咽黏膜的恶性肿瘤,发病有明显的种族、地区和家族聚集现象。据最新统计数据^[1],2012年全世界估计有86 700例新发鼻咽癌患者,同时50 800例患者死于鼻咽癌,中国是世界上鼻咽癌发病率最高的国家之一。

虽然放疗常作为鼻咽癌治疗的首选^[2],但其存在原发灶治疗不彻底、易于复发和不宜反复超量放疗等缺憾。此外,鼻咽癌颈淋巴结转移极为常见,对于较大的颈淋巴结转移灶单纯放疗的效果并不理想,颈转移灶放疗后残留是鼻咽癌治疗失败的主要原因之一。

大量的基础和临床研究证实了热疗对放疗的协同增敏作用。热疗作为协同放化疗的一种手段,已大量应用于临床,具有广阔的发展前景^[3]。但热疗综合疗法治疗鼻咽癌的研究却多为小样本试验,因此有必要通过系统评价来获得更明确的临床证据。本文旨在评价热疗综合疗法治疗鼻咽癌的疗效和安全性,以期为临床实践和研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入排除标准

①研究类型为随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),语种不限。②研究对象为原发性鼻咽癌确诊的患者。③干预措施为热疗综合疗法(热疗联合放化疗或热疗联合放疗)与非热疗疗法对比,文献中试验组与对照组之间放疗或化疗方案完全相同。④测量指标包括完全缓解率等近期疗效,生存率等远期疗效,以及并发症及不良

反应发生率等安全性指标。⑤排除纳入下列患者的文献:转移性鼻咽癌或同时伴有其他恶性肿瘤的患者;严重的心脑血管疾病,严重活动性感染或明显凝血功能障碍的患者;全身状况较差,不能耐受放疗或热疗的患者。

1.2 文献检索方法

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、Web of Science以及中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊网络出版总库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数字化期刊全文数据库(WanFang),为提高查全率,从相关文献(尤其是相关综述)的参考文献中进行追溯查找,同时对会议论文等灰色文献数据库进行检索,检索时限为各数据库建库起至2014年3月21日。手工检索SCI收录的热疗专业期刊《International Journal of Hyperthermia》以及《中华放射肿瘤学杂志》等中华系列杂志作为补充。同时与本领域的专家、相关文献的通讯作者等联系以获取以上检索未发现的相关信息。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价

用Endnote软件对文献进行统一管理,根据预先制定的纳入排除标准筛选文献,对符合纳入标准的文献进行资料提取,填写资料提取表。参考Cochrane文献质量评价标准对纳入文献进行质量评价^[4]。本文纳入研究干预措施涉及放疗及热疗仪,对受试者和实施干预者的盲法难以实现,但是仍可以对结果测量者和统计分析人员施盲,以求尽量避免偏倚。文献筛选、资料提取和质量评价由两位研究员(胡月和李征)独立操作并交叉核对。如

遇分歧,通过讨论解决,对有分歧而难以确定的问题由第三位研究员(曲雁)进行裁定。研究过程中缺乏的资料通过电话或邮件等方式与原作者联系进行补充。

1.4 统计方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.1 软件进行 Meta 分析。计数资料的评价指标为比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。对各研究间的统计学异质性分析,采用 Q 检验和 P 值同时结合 I^2 值进行定性和定量评价。 P 值越大或 I^2 值越小,则各研究间统计学同质性越好,反之则异质性越明显。确定异质性检验的统计学界值后,当 P 值与 I^2 值检验出现矛盾时以更为精确的 I^2 值为准。以($P>0.1, I^2<50%$)为同质性较好,采用固定效应模型进行分析。如异质性检验结果为($P<0.1, I^2>50%$),则提示存在实质的或明显的异质性,此时应该视具体情况采用回归分析或亚组分析,或选用随机效应模型进行 Meta 分析。异质性过大且经归因分析后不适合做 Meta 合并的则采用描述性分析。必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

初检出相关文献 519 篇,通过 Endnote 软件去掉各数据库重复收录文献 117 篇;通过阅读题目和摘要排除 326 篇,初步纳入文献 76 篇并查找全文;精细阅读全文后排除 55 篇,最终纳入 21 个 RCT^[5-25],共 1 680 名患者。符合纳入标准的文献中 1 篇发表在 SCI 收录期刊《International Journal of Hyperthermia》^[9], 7 篇发表在中华系列杂志^[11, 17, 21, 24-27]。在文献筛选过程中,对于同一试验在不同阶段发表的论文^[5, 26-27],排除了前期论文^[26-27],纳入了试验后期数据更加完善的文献^[5]。对于可能有部分数据重复使用的研究^[17, 28],最终选择了试验设计更好、整体质量更高的文献^[17]。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

最终纳入 21 篇 RCT,共 1 680 名患者。各研究的试验组和对照组中患者年龄、性别、临床分期等差异无统计学意义,组间基线一致,具有良好的可比性。纳入研究中有 5 篇文献为鼻咽癌腔内原发灶热疗试验^[9, 11, 13-14, 21],干预措施为腔内热疗联合放疗对比单独放疗;有 16 篇文献为鼻咽癌颈淋巴结转移灶体外热疗试验^[5-8, 10, 12, 15-20, 22-25],其中包括

热疗联合放疗对比单独放疗 8 篇^[10, 16, 18, 20, 22-25],热疗联合放疗对比放化疗 7 篇^[5-8, 12, 15, 17],热疗联合放化疗对比单独放疗 1 篇^[19]。在荟萃分析中对文献进行分组处理。各纳入 RCT 的基本特征和质量评价如表 1 所示。

2.3 有效性与安全性分析结果

2.3.1 鼻咽癌腔内热疗的荟萃分析结果

Meta 分析结果显示:完全缓解率、总有效率和 1 年总生存率以及重度黏膜反应率在各研究间的同质性较好($P>0.1, I^2<50%$),均采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:试验组(热放疗组)的完全缓解率和总有效率均明显好于对照组(放疗组),且其差异均有统计学意义($P<0.05$);试验组的 1 年总生存率好于对照组,同时重度黏膜反应发生率略高,其差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3.2 颈部转移灶热疗联合放疗的荟萃分析结果

Meta 分析结果显示:完全缓解率、总有效率和 3 年总生存率在各研究间的同质性较好($P>0.1, I^2<50%$),均采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:试验组(热放疗组)的完全缓解率和总有效率均明显好于对照组(放疗组),且其差异均有统计学意义($P<0.05$)。试验组的 3 年总生存率好于对照组,但其差异尚无统计学意义,见表 3。

2.3.3 颈部转移灶热疗联合放化疗的荟萃分析结果

颈部转移灶热放化疗组与放化疗组进行对比,近期临床指标的 Meta 分析结果显示:试验组(热放化三联组)的完全缓解率和总有效率均明显好于对照组(放化疗组),且其差异均有统计学意义($P<0.05$);湿性皮炎的发生率在试验组与对照组间的差别无统计学意义。远期临床指标的 Meta 分析结果显示:试验组的各年总生存率均好于对照组,但 1 年总生存率的差异尚无统计学意义,3 年和 5 年生存率的差异有统计学意义($P<0.05$);试验组的 5 年无瘤生存率和局部控制率均明显好于对照组,且其差异有统计学意义($P<0.05$);试验组的 5 年远处转移率低于对照组,但其差异尚无统计学意义,见表 4。

纳入文献中只有 1 篇对比了热放化疗和单独放疗^[19],该研究报道:热放化综合治疗鼻咽癌的效果更佳,其原发灶和颈淋巴结转移灶的消退率及 5 年局控率均优于单纯放疗。

在 Meta 分析中去掉部分质量较差的研究数据做敏感性分析,结果未发生逆转且变化较小,证明了 Meta 分析结果的稳健性。

表1 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入研究	病例数		卡式评分	干预措施	方法学质量评价				
	T	C			随机方法	分配隐藏	基线	盲法	失访人数
覃玉桃 2013 ^[5]	105	98	不详	HRC vs. RC	不清楚	不清楚	可比	不清楚	N=8
韦祝新 2013 ^[6]	16	17	不详	HRC vs. RC	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
牛东升 2012 ^[7]	24	24	不详	HRC vs. RC	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
张光斌 2012 ^[8]	70	90	≥70	HRC vs. RC	不清楚	不清楚	可比	不清楚	N=5
Hua YH 2011 ^[9]	90	90	不详	HR vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
陈英赛 2009 ^[10]	26	20	≥80	HR vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
毛中萍 2006 ^[11]	35	37	不详	HR vs. R	信封法	信封法	可比	不清楚	无失访
郑茁 2006 ^[12]	38	38	≥70	HRC vs. RC	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
王海滨 2005 ^[13]	32	32	不详	HR vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
朱莉 2005 ^[14]	35	35	不详	HR vs. R	抽签法	不清楚	可比	不清楚	无失访
李志强 2004 ^[15]	23	21	>60	HRC vs. RC	抽签法	不清楚	可比	不清楚	无失访
姜萍 2002 ^[16]	24	22	不详	HR vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
邵汛帆 2002 ^[17]	35	32	不详	HRC vs. RC	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
肖锋 2000 ^[18]	58	58	≥70	HR vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	N=4
陈凯 1999 ^[19]	34	34	>70	HRC vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
林萍 1998 ^[20]	50	50	≥80	HR vs. R	抽签法	不清楚	可比	不清楚	无失访
吴敬波 1998 ^[21]	45	45	不详	HR vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
刘世喜 1997 ^[22]	23	24	不详	HR vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
王绍丰 1996 ^[23]	35	35	≥60	HR vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
胡自省 1988 ^[24]	13	13	不详	HR vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访
王骏业 1988 ^[25]	27	27	不详	HR vs. R	不清楚	不清楚	可比	不清楚	无失访

T: 试验组; C: 对照组; HRC: hyperthermia-radio-chemotherapy, 热放化疗; RC: radio-chemotherapy, 放化疗; R: radiotherapy, 放疗。

表2 鼻咽癌腔内热疗方式热放疗组与单独放疗组的 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究数	试验组		对照组		异质性检验		统计方法	Meta分析结果	
		n	N	n	N	I ²	P		OR(95%CI)	P
完全缓解率	5 ^[9,11,13-14,21]	193	237	147	239	0%	0.69	M-H, Fixed	3.13(2.00, 4.92)	<0.000 01
总有效率	3 ^[11,13-14]	100	102	92	104	0%	0.57	M-H, Fixed	6.84(1.48, 31.60)	0.01
1年总生存率	2 ^[9,11]	125	125	125	127	0%	0.99	M-H, Fixed	2.98(0.30, 29.08)	0.35
重度黏膜反应率	3 ^[9,11,14]	97	160	91	162	0%	0.81	M-H, Fixed	1.20(0.77, 1.88)	0.42

表3 颈部转移灶热放疗组与单独放疗组的 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究数	试验组		对照组		异质性检验		统计方法	Meta分析结果	
		n	N	n	N	I ²	P		OR(95%CI)	P
完全缓解率	6 ^[10,16,20,23-25]	131	175	86	167	7%	0.37	M-H, Fixed	3.89(2.26, 6.71)	<0.000 01
总有效率	3 ^[16,18,22]	101	105	84	104	22%	0.26	M-H, Fixed	6.96(2.15, 22.48)	0.001
3年总生存率	2 ^[18,25]	35	85	24	85	0%	0.78	M-H, Fixed	1.79(0.94, 3.42)	0.08

3 讨论

鼻咽癌是起源于鼻咽黏膜的恶性肿瘤, 临床上以放疗为主要治疗手段。鼻咽癌颈淋巴结转移

极为常见, 颈淋巴结转移灶放疗或放化疗后残留是鼻咽癌治疗失败的主要原因之一。如果局部增加放疗剂量则有可能导致皮肤放射性溃疡、颈部纤维化、后组颅神经损伤等严重的放疗后遗症; 如

表 4 颈部转移灶热放化疗组与放化疗组的 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究数	试验组		对照组		异质性检验		统计方法	Meta分析结果	
		n	N	n	N	I ²	P		OR(95%CI)	P
完全缓解率	7 ^[5-8,12,15,17]	245	311	179	320	0%	0.54	M-H, Fixed	3.02(2.12, 4.29)	<0.000 01
总有效率	6 ^[5-8,12,15]	274	276	272	288	0%	0.74	M-H, Fixed	5.02(1.64, 15.33)	0.005
湿性皮炎	5 ^[5-8,12]	13	253	13	267	16%	0.32	M-H, Fixed	1.04(0.48, 2.26)	0.91
1 年总生存率	3 ^[5-6,8]	185	191	191	205	0%	0.95	M-H, Fixed	2.28(0.86, 6.10)	0.10
3 年总生存率	3 ^[5-6,8]	146	191	110	205	0%	0.96	M-H, Fixed	2.81(1.82, 4.34)	<0.000 01
5 年总生存率	3 ^[5-6,8]	111	191	84	205	0%	0.99	M-H, Fixed	2.00(1.34, 2.99)	0.000 7
5 年无瘤生存率	2 ^[5,8]	90	175	39	188	0%	0.93	M-H, Fixed	4.05(2.55, 6.43)	<0.000 01
5 年局部控制率	2 ^[5,8]	169	175	144	188	0%	0.76	M-H, Fixed	8.70(3.59, 21.12)	<0.000 01
5 年远处转移率	2 ^[5, 8]	65	175	83	188	0%	0.96	M-H, Fixed	0.75(0.49, 1.14)	0.18

果不加量照射, 无疑会增加鼻咽癌局部复发和远处转移的风险。热疗作为协同放化疗的一种独特抗癌增敏手段, 给患者带来了新的希望。

早期曾有人担心热疗由于加快了局部组织内的血流速度, 可能会增加肿瘤远处转移率, 但国内外大量的基础和临床研究证据已经彻底否定了这个观点^[29-35]。《International Journal of Hyperthermia》即《国际热疗杂志》是 SCI 收录的热疗专业期刊, 其中大量的研究证据表明, 热疗不仅对肿瘤细胞具有直接的杀伤作用, 还具有促进肿瘤细胞的凋亡, 提高人体免疫系统的活性, 抑制肿瘤细胞浸润和转移的作用^[36-40]。

热疗对放疗和化疗有优势互补、协同增效的作用^[41-42]。热放疗协同抗癌机制: S 期肿瘤细胞对放射治疗抗拒, 对热疗敏感; 而 M 期肿瘤细胞则刚好相反。乏氧癌细胞对放疗不敏感而对热疗敏感, 而富氧癌细胞对放疗敏感, 热疗可提高细胞氧含量, 增加放射治疗的敏感性, 从而使热放疗互补。热化疗协同抗癌机制: ①热化疗促使癌细胞凋亡发生; ②热化疗有利于化疗药物进入癌细胞; ③热增加药物与 DNA 交联, 增强对癌细胞的杀伤; ④热能抑制化疗后癌细胞 DNA 的修复和合成以及耐药基因表达, 增加癌细胞对化疗药的敏感性。

本文共纳入 21 篇 RCT(1 680 例患者), 全面分析了鼻咽癌治疗方案中所有热疗综合疗法的临床效果。热放联合治疗鼻咽癌原发灶及颈淋巴结转移灶的荟萃分析结果显示: 热放组的完全缓解率和总有效率均显著好于单放组。热放化三联疗法治疗颈淋巴结转移灶的荟萃分析结果显示: 热放化组的完全缓解率和总有效率均显著好于单独放化组, 其 3 年、5 年总生存率以及 5 年无瘤生存

率和局部控制率均显著好于单独放化组。荟萃分析的结果充分证实了热疗综合疗法治疗鼻咽癌的独特优势和理想的临床效果。

热疗的不良反应主要是皮肤和黏膜损伤的问题, 需要在临床中加强护理及对症治疗, 规范化实施临床热疗时无其他严重并发症。热疗辅助放疗有增敏作用, 在达到同等减瘤效果时, 热疗可以有效降低放疗的剂量, 从而减少放疗带来的各种不良反应和并发症。纳入研究中有 5 篇文献报道了达到完全缓解时, 试验组的放射剂量明显低于对照组^[9,11-12,14,24]。热增强比为单纯放疗获得某一生物效应与加热和放疗联合应用获得同样生物效应时放射剂量之比。有 3 篇文献可以精确计算热增强比, 其值分别为 1.07、1.29 和 1.39^[9,12,14]。所以热疗在辅助放疗增敏的同时提高了临床安全性和患者的生活质量。

大量证据表明, 热疗和放疗以及热疗和化疗相互之间优势互补、协同增敏^[21,43]。那么, 三者之间如何做到最佳配合, 各自所需剂量和频次以及相互之间的时间关联, 都是亟需深入探讨的问题。热疗效果会受到各种现实因素的影响, 目标肿瘤部位的加热如不经过严格的质量保证, 并不总能如预期那样达到令人满意的疗效。李鼎九等^[44-45]热疗专家曾经给出了很多有益的建议和启示, 未来的热疗研究任重而道远。

本研究的纳入和排除标准严格, 文献收集较为全面, 敏感性分析显示结果稳健, 故结论可信度高, 但也存在以下局限性: ①纳入研究大部分未对随机细节和盲法进行报道, 在方法学上可能存在一定的偏倚风险; ②安全性指标评价标准不统一; ③部分研究缺乏远期疗效和安全性指标的报告,

因而削弱了相关指标的统计学检验效能;④所有研究均未报告经济学指标,所以本文未能进行相关的经济学分析。

综上所述,本系统评价研究结果显示:在原发性鼻咽癌的原发灶及其颈淋巴结转移的治疗中,相较于单纯放疗或放化疗,热疗综合疗法能提高患者近期疗效或远期生存率,且临床安全性较好,在对放疗及化疗的增敏作用下,能在一定程度上降低放化疗的剂量,从而减低相应的不良反应和并发症。限于目前的研究水平,为获得热疗综合疗法治疗鼻咽癌更为精确而全面的临床疗效和安全性评价以便更好的指导临床决策,尚需进行更多设计、执行和报告均良好的高质量随机对照试验。同时如何提高疗效并进一步降低毒副反应,也是今后的临床研究需要继续努力的方向。

[参 考 文 献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87-108.
- [2] 殷蔚伯,谷铣之. 肿瘤放射治疗学[M]. 4版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008:443.
- [3] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2002, 3(8): 487-497.
- [4] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011] [EB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.Cochrane-handbook.org.
- [5] 覃玉桃,康敏,张勇,等. 放化疗联合热疗治疗鼻咽癌颈部淋巴结转移的疗效[J]. *中国癌症防治杂志*, 2013, 5(2): 148-151.
- [6] 韦祝新,阮林,王仁生,等. 放化疗联合热疗治疗鼻咽癌颈部淋巴结转移 33 例疗效分析[J]. *中外健康文摘*, 2013, 13(34): 55-56.
- [7] 牛东升. 鼻咽癌颈部转移淋巴结热放疗的临床疗效评价[J]. *中国当代医药*, 2012, 19(26):36-37.
- [8] 张光斌,郑安平,赵福军,等. 放化疗联合热疗治疗颈部淋巴结转移鼻咽癌的疗效观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2012, 25(4): 304-306.
- [9] Hua YH, Ma SL, Fu ZF, et al. Intracavity hyperthermia in nasopharyngeal cancer: A phase clinical study [J]. *Int J Hyperthermia*, 2011, 27(2): 180-186.
- [10] 陈英赛,陈娇燕,王丽萍,等. 鼻咽癌颈淋巴结转移灶放疗、热疗的观察及护理[J]. *海南医学院学报*, 2009, 15(9):1174-1175.
- [11] 毛中萍,付真富,陈伟军,等. 放射联合鼻咽腔内后程热疗治疗鼻咽癌探讨[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28(11): 783-784.
- [12] 郑苗,张瑜,潘建基,等. 鼻咽癌颈部淋巴结转移加热治疗的疗效[J]. *福建医科大学学报*, 2006, 40(6):629-631.
- [13] 王海滨,梅昌武. 体外放疗合并腔内固化治疗鼻咽癌的疗效观察[J]. *中国中西医结合耳鼻喉科杂志*, 2005, 13(5): 258-259.
- [14] 朱莉,陈忠杰,王伟,等. 鼻咽癌腔内热疗联合放疗的临床近期观察[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(10):585-587.
- [15] 李志强,张为民,黎静,等. 放化疗、放化热疗对鼻咽癌颈淋巴结转移近期疗效的观察[J]. *实用医学杂志*, 2004, 20(5): 532-533.
- [16] 姜萍,张鹏. 鼻咽癌放疗并热疗 46 例临床观察[J]. *医用放射技术杂志*, 2002, (7):67-68.
- [17] 邵汛帆,莫志文,陈冬平,等. 热放化综合治疗鼻咽癌颈淋巴结转移的临床随机研究[J]. *肿瘤防治杂志*, 2002, 9(3): 273-274.
- [18] 肖锋,孙安涛,刘伽,等. 鼻咽癌颈部较大淋巴结转移肿块热、放综合治疗疗效分析:附 116 例报道[J]. *中国医师杂志*, 2000, 2(1):42-43.
- [19] 陈凯,温汉平,成拯,等. 鼻咽癌颈淋巴结转移放化热疗远期疗效的观察[J]. *实用肿瘤杂志*, 1999, 14(6):359-360.
- [20] 林萍,杨享贤,冯江莉,等. 鼻咽癌颈淋巴结转移放疗配合热疗的临床研究[J]. *右江民族医学院学报*, 1998, 20(2):249.
- [21] 吴敬波,陈成钦,钟强荣. 鼻咽癌原发灶腔内微波热疗及 CT 观察[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1998, 7(2):101-104.
- [22] 刘世喜,陈代殊,张世杰,等. 微波热疗联合放疗治疗鼻咽癌的研究[J]. *临床耳鼻喉科杂志*, 1997, 11(4):150-152.
- [23] 王绍丰,王安宇. 神龙液合并热疗、放射治疗鼻咽癌较大颈淋巴结转移灶临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 1996, 16(10):607-609.
- [24] 胡自省,牟小德,孙安涛,等. 鼻咽癌病人颈部较大转移灶加温治疗的近期疗效[J]. *中国放射肿瘤学*, 1988, 2(2):50, 58.
- [25] 王骏业. 加温合并放射治疗鼻咽癌较大颈转移灶及软组织肉瘤远期疗效观察[J]. *中国放射肿瘤学*, 1988, 2(1):6-8.
- [26] 王仁生,韦波,康敏,等. 鼻咽癌颈部淋巴结转移综合治疗的远期疗效观察[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(4): 289-291.
- [27] 王仁生,雷金华,张勇,等. 鼻咽癌颈部淋巴结转移综合治疗疗效分析[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2010, 32(1): 41-43.
- [28] 邵汛帆,莫志文,史建军,等. 微波腔内热疗联合放射治疗鼻咽癌原发灶的初步临床研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(13):1017-1018.
- [29] Todryk S, Melcher AA, Hardwick N, et al. Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake[J]. *J Immunol*, 1999, 163(3): 1398-1408.
- [30] Takeno S, Noguchi T, Kikuchi R, et al. Immunohistochemical study of leukocyte infiltration and expression of hsp70 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2001, 8(3):585-590.
- [31] Atanackovic D, Nierhaus A, Neumeier M, et al. 41.8 degrees C whole body hyperthermia as an adjunct to chemotherapy induces prolonged T cell activation in patients with various malignant diseases[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2002, 51(11/12): 603-613.

(下转第 107 页)

- [28] Chambers CT, Giesbrecht K, Craig KD, et al. A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: Children's and parents' ratings[J]. *Pain*, 1999,83(1):25-35.
- [29] West N, Oakes L, Hinds PS, et al. Measuring pain in pediatric oncology ICU patients [J]. *J Pediatr Oncol Nurs*,1994,11(2):64-68.
- [30] Johnston CC. Psychometric issues in the measurement of pain// Finley GA, McGrath PJ. *Measurement of pain in infants and children, progress in pain research and management* [M]. Seattle, WA: IASP Press, 1998:5-20.
- [31] Melzack R, Torgerson WS. On the language of pain [J]. *Anesthesiology*, 1971,34(1):50-59.
- [32] Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods[J]. *Pain*, 1975,1(3):277-299.
- [33] McGuire DB. *Measuring pain* [M]// Frank/Stromborg M. *Instruments for Clinical Nursing Research* [M]. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1988:333-334.
- [34] Melzack R. The short form McGill pain questionnaire [J]. *Pain*, 1987,30(2):191-197.
- [35] Frampton CL, Hughes Webb P. The measurement of Pain [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2011,23(6):381-386.
- [36] Caraceni A, Cherny N, Faisinger R, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: Recommendations of an expert working group of the European association of palliative care [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2002,23(3):239-255.
- [37] Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL, et al. The memorial pain assessment card; a valid instrument for the evaluation of cancer pain[J]. *Cancer*, 1987,60(5):1151-1158.
- [38] McDowell I. *Measuring health: A guide to rating scales and questionnaires 3rd ed.*[M]. New York: Oxford University Press, 2006.
- [39] Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: Global use of the brief pain inventory [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 1994,23(2):129-138.
- [40] 李君,冯芝,韩济生,等.中文版简版 McGill 疼痛问卷-2 的制定与多中心验证[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013,19(1):42-46.

[收稿日期] 2014-04-04

(上接第 101 页)

- [32] Sawaji Y, Sato T, Takeuchi A, et al. Anti-angiogenic action of hyperthermia by suppressing gene expression and production of tumour-derived vascular endothelial growth factor in vivo and in vitro[J]. *Br J Cancer*, 2002,86(10):1597-1603.
- [33] Ito A, Shinkai M, Honda H, et al. Heat shock protein 70 expression induces antitumor immunity during intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2003,52(2):80-88.
- [34] Roca C, Primo L, Valdembri D, et al. Hyperthermia inhibits angiogenesis by a plasminogen activator inhibitor 1-dependent mechanism[J]. *Cancer Res*, 2003,63(7):1500-1507.
- [35] 陈雪琴,马胜林. 肿瘤热疗作用机制研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2005,27(9):562-564.
- [36] Knippertz I, Stein MF, Dorrie J, et al. Mild hyperthermia enhances human monocyte-derived dendritic cell functions and offers potential for applications in vaccination strategies[J]. *Int J Hyperthermia*, 2011,27(6):591-603.
- [37] Frey B, Weiss EM, Rubner Y, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system[J]. *Int J Hyperthermia*, 2012,28(6):528-542.
- [38] Mace TA, Zhong L, Kokolus KM, et al. Effector CD8⁺ T cell IFN-gamma production and Cytotoxicity are enhanced by mild hyperthermia[J]. *Int J Hyperthermia*, 2012,28(1):9-18.
- [39] Tulapurkar ME, Hasday JD, Singh IS. Prolonged exposure to hyperthermic stress augments neutrophil recruitment to lung during the post-exposure recovery period [J]. *Int J Hyperthermia*, 2011,27(7):717-725.
- [40] Jia D, Rao W, Wang C, et al. Inhibition of B16 murine melanoma metastasis and enhancement of immunity by fever-range whole body hyperthermia [J]. *Int J Hyperthermia*, 2011,27(3):275-285.
- [41] 米登海,李征,杨克虎,等.热放化三联疗法治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2011,11(11):1262-1267.
- [42] 米登海,李征,杨克虎,等.热化放三联疗法治疗食管癌的 Meta 分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2013,28(1):28-35.
- [43] 陈广幸,汪森明,陈伙辉,等.热疗配合化疗治疗鼻咽癌颈部淋巴结转移的临床观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2006,13(5):452-454.
- [44] 李鼎九,祁超,胡自省.深部热疗质量保证建议书[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2002,11(3):181-182.
- [45] 李鼎九.有关开展临床肿瘤热疗研究的若干意见[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1995,4(1):59.

[收稿日期] 2014-07-04