

参 考 文 献

- 1 石成钢,尹培达,刘亚光,等. 系统性红斑狼疮患者淋巴细胞凋亡的研究. 中华皮肤科杂志, 1998, 31:6-8.
 - 2 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1982, 25:1271-1277.
 - 3 Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLE-DAI. A disease activity index for lupus patients. Arthritis Rheum, 1992, 35:630-640.
 - 4 刘淋源,于清宏,施桂英,等. 系统性红斑狼疮患者外周血细胞 Fas 的表达及临床意义. 中华风湿病学杂志, 1999, 3:180-181.
- (修回日期:2004-10-30)
(本文编辑:阮仕衡)

腹腔热灌注化疗并微波体外加热治疗晚期恶性肿瘤

孔忆寒 李占营 刘亚玲

临床上经常会遇到术后复发或失去手术机会的腹腔转移晚期恶性肿瘤患者及临终也不能发现原发灶的腹腔转移癌患者,这经常使临床医生非常棘手,如何使这些患者尽量延长生存时间、提高生活质量是临床医生不断探索的问题。2001 年 6 月至 2003 年 3 月,我科共收治此类患者 42 例,采用腹腔热灌注化疗并体外加热治疗,收到了良好效果。

资料与方法

一、临床资料

治疗组 42 例腹腔转移癌患者(统计时间为 2001 年 6 月至 2003 年 3 月)均经病理诊断证实,男 22 例,女 20 例;年龄 28 ~ 69 岁,平均 49.0 岁。肿瘤来源于胃肠道 16 例,卵巢癌 9 例,肝癌 3 例,乳腺癌 3 例,宫颈癌 6 例,胰腺、胆管癌各 1 例,不明来源腹腔转移腺癌 3 例(均伴血性腹水)。42 例患者中腹腔转移肿瘤伴腹水 14 例,伴腹腔淋巴结转移 22 例(这两项中含腹腔巨大包块 5 例,伴多发性肝内转移 3 例,2 例为开腹未能切除原发肿瘤而腹腔内大面积粟粒样播散转移及腹腔淋巴结转移),单纯腹腔转移肿瘤 3 例,不明来源腹腔转移腺癌 3 例。

对照组 32 例腹腔转移癌患者(统计时间为 1998 年 2 月至 2002 年 12 月)亦经病理诊断证实,男 13 例,女 19 例;年龄 27 ~ 67 岁,平均 47.8 岁。肿瘤来源于胃肠道 14 例,卵巢癌 6 例,肝癌 2 例,乳腺癌 3 例,宫颈癌 5 例,胰腺癌 1 例,不明来源腹腔转移腺癌 1 例(伴血性腹水)。32 例患者中腹腔转移肿瘤伴腹水 12 例,伴腹腔淋巴结转移 19 例(这两项中含腹腔巨大包块 3 例,多发肝内转移 2 例,2 例开腹未能切除原发肿瘤而腹腔内大面积粟粒样播散转移及腹腔淋巴结转移),不明来源腹腔转移腺癌 1 例。

二、治疗方法

治疗组患者(无热疗禁忌证,如发热、过度肥胖、严重衰竭、心功能不全;无化疗禁忌证)均采用腹腔热灌注化疗并微波体外加热。对照组患者(无化疗禁忌证)均采用单纯化疗药物腹腔灌注,所采用化疗方案及化疗药物用量与治疗组一致。

1. 治疗组:治疗前空腹,排空大小便,仰卧于热疗机治疗床上,确认腹腔穿刺成功后,以引流管通过穿刺针灌入含有化疗药物的热生理盐水 1.5 ~ 2.0 L(治疗前将生理盐水在水浴锅内预

加热至 45 ~ 48℃,同时将化疗药物溶于其内)。灌入的化疗药物为顺铂 60 ~ 80 mg/m²,丝裂霉素 8 ~ 10 mg/m²。灌注完毕后将一测温电耦通过穿刺针芯植入腹腔,退出穿刺针、留置电耦以备测温;同时在双外耳道、腹壁皮肤、直肠均植电耦作参考测温用。

完成上述操作后,采用湖南产 UHR-2000 型微波热疗机进行体外加热,所用微波频率为 915 MHz,波长 32.8 cm,辐射器直径 15 cm,距皮肤 25 cm,辐射源实际距皮肤距离约 33 cm(约相当于一倍波长),属近场治疗。辐射器固定时有效加热面积为 17 cm × 17 cm,为防止加热面积局限而灼伤皮肤,以电脑控制使床作水平回旋运动,使加热面积达 34 cm × 34 cm 左右,并可根据需要调整加热面积,患者头部以屏蔽头盔保护。输出功率为 700 ~ 1000 W,加热深度为 5 ~ 10 cm(琼脂体模实验可达 15 cm)。热疗机配置测温电耦 8 个,测温误差在 0.3℃ 以下,机内电脑设置每个测温电耦每 3 min 自动测温 1 次而不中断加热,总加热时间为 90 min 左右。以腹内测温电耦为主要基准,在开始加热 30 min 后,腹腔内达 40 ~ 41℃ 的治疗温度时间要保持在 60 min 左右,加热中心区(相当于肿瘤中心区)表皮温度尽量不超过 45℃(43 ~ 44.5℃),加热区与外围区交界处皮肤温度为 41 ~ 43℃,外围皮肤温度为 38 ~ 41℃。根据患者的耐受情况尽量不中断加热,但每次治疗仍需 1 ~ 4 次中断加热。加热过程中,以水袋和风扇调整皮肤温度,使双外耳道温度为 38.5 ~ 40.5℃,直肠温度为 39 ~ 41℃。每 2 周治疗 1 次,4 次为 1 个疗程。每周进行 1 次血常规和肝功能检查。完成疗程后 1 个月进行螺旋 CT 检查,以验证治疗效果。

2. 对照组:亦均采用腹腔穿刺,灌入 36 ~ 37℃ 含有化疗药物的生理盐水 1.5 ~ 2.0 L,所用的药物种类和剂量、治疗次数、间隔时间和疗程与治疗组相同。

三、疗效评价

完全缓解(complete remission, CR):在影像学上腹腔转移灶完全消失,不明来源的腹腔转移癌血性腹水消失维持 8 周以上;部分缓解(partial remission, PR):在影像学上腹腔转移灶消失 50% 以上,不明来源的腹腔转移癌血性腹水消失维持 4 周以上;无变化(no change, N):病灶及腹水无明显变化或症状加重。

四、毒副作用评定

2 组均采用国际 WHO 毒副作用评判标准^[1],即 0:无;I:轻;

II:中;III:重;IV:极重。

五、统计学分析

采用 χ^2 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

2 组患者治疗结果比较见表 1, 治疗组有效率优于对照组。

表 1 2 组患者治疗结果比较

组 别	例数	CR (例)	PR (例)	N (例)	CR + PR (例)	有效率 (%)
治疗组	42	8	27	7	35	85.71 *
对照组	32	2	16	14	18	56.25

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

治疗组可随访患者 36 例, 3 例不明肿瘤来源的血性腹水患者生存期均超过 1 年, 总的 1 年生存率为 22/36; 对照组可随访患者 25 例, 总的 1 年生存率为 8/25。2 组 1 年生存率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组患者 1 年生存率高于对照组。

2 组患者化疗药物毒副作用比较见表 2。2 组之间化疗的中、重度毒副作用比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 2 组化疗药物毒副作用比较 (例)

组 别	例数	胃肠道反应	白细胞减少	血小板减少
治疗组	42	3	7	3
对照组	32	2	4	2

在 42 例加用热疗的患者中有 9 例出现腹部皮肤 (加热中心区) 的浅 II° 灼伤, 经普通外科处理后 2 周内痊愈, 发生率为 21%; 有 13 例患者出现 I° 灼伤, 无需处理, 3~5 d 后皮肤颜色即恢复正常。

讨 论

对于腹部恶性肿瘤, 无论是原发的还是转移的, 一旦失去手术机会或术后复发, 后期的治疗将会很困难, 除很少种类的恶性肿瘤能够进行较为有效的放疗、化疗外, 大部分患者生存质量很低。实验研究表明, 热疗可以增加化疗药物对肿瘤的细胞毒性作用^[2]。国内外学者进行的临床实践表明, 热疗确可增加化疗的疗效^[3,5]。腹膜内给予加热的化疗药物也可增加疗效和生存期^[6-8]。单纯的全身热疗治疗恶性肿瘤的有效率可达 29%^[9]; 腹腔内灌注化疗药物可使药物较长时间与肿瘤接触, 且局部的药物浓度可高出血浆浓度数十倍以上^[10]; 热疗与很多化疗药物有协同作用^[11,12], 即能相互增加疗效, 如顺铂和丝裂霉素均与热疗有协同作用。在高温状态下, 癌细胞膜流动性增高, 有协同作用的化疗药物进入并积聚在癌细胞内的量增多^[13], 也就增加了化疗药物的疗效。我们注意到 2 组之间的中、重度毒副作用没有区别, 但肿瘤热疗学认为, 全身热疗在增

加化疗药物疗效的同时也会增加其毒副作用^[9]。2 组化疗的毒副作用无明显区别, 是否与局部用药或药物剂量相对较小有关尚需探讨。

另外我们发现, 如果加热的皮肤局部温度达 45℃, 半小时就会出现浅 II° 皮肤灼伤, 如果不能及时痊愈就会影响下次治疗。本实验有 9 例患者出现浅 II° 灼伤, 原因与患者的耐受力及操作人员怕影响疗效而不愿中断加热有关, 这提示我们的工作有待进一步改进。对于发热、肥胖、全身状况较差和有心功能不全的患者不适合做此项治疗, 这是本法的局限性。在加热治疗时, 测温是非常关键的。准确的温度有赖于一个健全、准确的测温系统和测温方式 (有创测温更为准确), 否则治疗就非常盲目, 热疗的疗效也无从谈起。

我们认为腹腔热灌注化疗并微波体外加热对于无禁忌证的晚期腹腔转移恶性肿瘤患者是值得推广的方法。

参 考 文 献

- 1 孙燕. 内科肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 995.
- 2 方胜, 袁先厚, 裴永恩, 等. 热化疗诱导胶质瘤细胞凋亡的实验研究. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25: 247-248.
- 3 Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, et al. Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia. German Radiologe, 2004, 44: 301-309.
- 4 赵燕, 汪森明, 张健, 等. 射频透热联合动脉持续灌注化疗治疗晚期肠癌的疗效. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25: 80-82.
- 5 马胜林, 裴友好. 热疗联合 MVP 方案化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25: 247-248.
- 6 Sugarbaker PH. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 2. Perioperative intraperitoneal chemotherapy. Oncology (Huntingt), 2004, 18: 207-219.
- 7 Glehen O, Schreiber V, Cotte E, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. Arch Surg, 2004, 139: 20-26.
- 8 Rossi CR, Pilati P, Mocellin S, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma. Suppl Tumori, 2003, 2: 54-57.
- 9 李鼎九, 胡自省. 肿瘤热疗学. 郑州: 河南医科大学出版社, 1995. 236-237.
- 10 汤钊猷. 现代肿瘤学. 上海: 上海医科大学出版社, 1993. 964.
- 11 刘令仪, 孙倩. 常见恶性肿瘤的诊断与综合治疗. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2000. 137-138.
- 12 Ebek AI, Sud H, Honma Y, et al. Absolute ethanol injection into solid tumors and additional hyperthermia therapy: evaluation with Xe tumor blood flow. Cancer Ther, 1992, 27: 759.
- 13 Gnant MF, Noll LA, Terrill RE, et al. Isolated hepatic perfusion for lapine liver metastases: impact of hyperthermia on permeability of tumor neovasculature. Surgery, 1999, 126: 890-899.

(修回日期: 2004-10-19)

(本文编辑: 郭正成)