

- Doppler ultrasonography. J Neurosurg, 1998, 88:802-808.
- 10 楚胜华,袁先厚,赵时雨,等.高氧液治疗重型颅脑损伤的临床观察.中华物理医学与康复杂志,2004,26:109-111.
 - 11 徐礼鲜,邢军,曹强,等.高氧液静脉液体给氧在缺血缺氧疾病治疗中的作用.第四军医大学学报,2000,21:48-49.
 - 12 Devlin RB,McDonnell WF,Becker S,et al. Time-dependent changes of inflammatory mediators in the lungs of humans exposed to 0.4 ppm ozone for 2 hr: a comparison of mediators found in bronchoalveolar lavage fluid 1 and 18 hr after exposure. Toxicol Appl Pharmacol,1996,138:176-185.
 - 13 贾赤宇,陈璧,王跃民,等.高氧液治疗缺血性心肌功能的研究.中华烧伤杂志,2000,16: 272-274.
 - 14 曾真,徐礼鲜,李韧.高氧液对兔全脑缺血再灌注损伤生化指标的影响.第四军医大学学报,2002,23:1363-1365.
- (修回日期:2004-08-15)
(本文编辑:阮仕衡)

热疗联合 FP 方案化疗治疗晚期消化道肿瘤的临床观察

朱小霞 顾汉刚 朱海峰

热疗作为一种辅助的治疗肿瘤的手段,已应用于临床。射频透热是一种深部透热治疗,对人体损伤小,和化疗联合应用可提高疗效,近年在国内外得以广泛应用。我科 2001 年 12 月至 2003 年 5 月应用 5 氟脲嘧啶(5-FU)和顺铂(PDD)组成的方案(简称 FP 方案)进行全身化疗或化疗配合射频热疗 2 种方法治疗晚期消化道肿瘤共 58 例,取得较好的疗效,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

58 例患者均为经病理验证实的不能手术或术后复发转移的晚期消化道肿瘤患者。男 38 例,女 20 例;年龄 30~72 岁,中位年龄 56 岁;初治 32 例,复治 26 例。按 TNM 分期,Ⅲ期 8 例,Ⅳ50 例。其中胃腺癌 30 例,结、直肠腺癌 18 例,胰腺癌 5 例,原发性肝细胞癌 3 例,胆囊癌 1 例,小肠平滑肌肉瘤 1 例。肝转移 16 例,腹膜转移合并腹水 11 例,腹腔淋巴结转移 12 例,盆腔转移 5 例。16 例患者同时伴有 2 处以上的转移灶。由于肿瘤较大或特殊原因不能手术 14 例。所有患者均通过 B 超、X 线片和 CT 等影像学检查检测相关指标。肿块最大约 10 cm × 8 cm,平均直径约 3.5 cm。患者一般状况评分(Karnofsky 评分法)均大于 50 分。预期生存不少于 3 个月。

将 58 例患者随机分成两组即化疗加热疗组(热化组)28 例,单纯化疗组(单化组)30 例,两组病例临床情况大致相近。

二、治疗方法

1. 热化组:每天 5-FU 375 mg/m²(体表面积)静脉泵(Graseby 泵)持续滴注 24 h,连用 3 周;每天 PDD 10 mg,每周静滴 5 d,连用 3 周。休息 1 周后重复进行下一个疗程的治疗。化疗同时开始给予射频热疗,采用深圳产 SR-1000 型射频热疗机,频率为 40.68 MHz,电容式透热器,入射功率 500~850 W,反射功率 <3%,电极板直径 20~25 cm。极板放置位置以将肿瘤置于其中央为准,下腹盆腔弥漫性转移者极板以脐部为中心,极板与皮肤间用水袋冷却降温 and 耦合。高频电阻传感器连续测温,精确度为 0.1℃,设置深部肿瘤区温度 43℃,根据热疗机设计原理,电极部位深部治疗温度较体表温度高 4~5℃,因此体表测温控制在 38℃以上。每次治疗 60~70 min,每周 2 次,连续治疗 3 周。休息 1 周后,进行下一个疗程,连用 2 个疗程。

2. 单化组:5-FU、PDD 用法同 A 组,4 周重复 1 个疗程,连用 2 疗程。化疗的同时给予恩丹西酮或灭吐灵止吐治疗。2 个疗程化疗结束后 4 周评价疗效,并作统计学分析。

三、观察指标

每疗程化疗前、后进行详细体格检查,查肝、肾功能,测定癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原(CA19-9),做胸片、心电图、B 超和(或)CT 等检查,观察并记录治疗前、后原发病灶、转移灶变化情况。疗程中每周复查血常规和肝肾功能。

四、近期疗效及毒性反应的评价标准^[1]

近期疗效评定执行 1981 年 WHO 评价标准:①完全缓解(complete remission,CR)——所有病灶均完全消失,并至少 4 周后复测证实;②部分缓解(partial remission,PR)——各病灶的最大直径及其最大垂直径乘积的总和减少 50% 以上,并于至少 4 周后复测证实;③病情稳定(stable disease,SD)——各病灶的最大直径及其最大垂直径之乘积的总和增大 <25% 或减少 <50%,并于至少 4 周后复测证实;④病情恶化(progression disease,PD)——至少有 1 个病灶的最大直径及其最大垂直径的乘积或单径增大 25% 以上。总有效率(RR)=(CR+PR)/n。全部 58 例患者,均于 2 个疗程结束后 4 周根据 CT 或 B 超来评定疗效。毒性反应按 WHO 1981 年制定的抗癌药物急性与亚急性毒性反应标准来评价。

五、统计学分析

两组总有效率的比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

热化组完全缓解率为 3.57%,部分缓解率为 64.28%,总有效率为 67.86%。单化组完全缓解率为 3.33%,部分缓解率为 36.67%,总有效率为 40.00%。两组经 χ^2 检验($\chi^2 = 4.52$) $P < 0.05$,差异有统计学意义(表 1)。

表 1 两组近期疗效比较(例,%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR
热化组	28	1(3.57)	18(64.28)	7(25.00)	2(7.14)	19(67.86)*
单化组	30	1(3.33)	11(36.67)	11(36.67)	7(23.33)	11(40.00)

注: * 与单化组比较, $P < 0.05$

两组不良反应均较轻。主要表现为轻度胃肠道反应(如胃

纳减少、恶心呕吐、腹泻、口腔粘膜溃疡);骨髓抑制主要为Ⅰ~Ⅱ度白细胞减少;肝、肾功能损害轻微;由于是深静脉穿刺留置,静脉炎发生较少。少数患者出现轻度手足综合征,临床表现为

手和足部感觉异常、发红。这些不良反应经对症处理后均可恢复。3 例热疗患者出现皮下脂肪硬结,无需特殊处理。两组不良反应的发生率相近(表 2)。

表 2 两组不良反应比较(例,%)

组 别	n	恶心、呕吐	腹泻	骨髓抑制	肝功能损害	肾功能损害	手足综合征	静脉炎
热化组	28							
Ⅰ度		8(28.6)	6(21.4)	8(28.6)	3(10.7)	1(3.6)	4(14.3)	2(7.1)
Ⅱ度		3(10.7)	2(7.1)	4(14.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Ⅲ度		0(0)	1(3.6)	1(3.6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Ⅳ度		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
单化组	30							
Ⅰ度		7(23.3)	7(23.3)	9(30.0)	2(6.7)	2(6.7)	5(16.7)	3(10.0)
Ⅱ度		2(6.7)	2(6.7)	4(13.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Ⅲ度		1(3.3)	0(0)	1(3.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Ⅳ度		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

讨 论

消化道肿瘤晚期或术后复发转移的患者,既往多采用全身大剂量化疗,疗效不理想,且毒性较大。动物实验和临床研究表明,高热与化疗药物并用治疗恶性肿瘤的治愈率明显提高^[2]。由于正常组织和肿瘤组织对高热的敏感性存在差异^[3],正常组织细胞的温度安全界限值是(45±1)℃,局部可以长时间耐受 42~43℃ 高热,而肿瘤细胞在 42℃ 以上很快被灭活。由此可知,杀灭肿瘤细胞的最低温度是 42~43℃^[4]。高热(42~43℃)可导致肿瘤细胞膜的流动性和通透性发生改变,引起细胞内环境的变化,从而导致肿瘤细胞死亡;高热可减少化疗药物所致的 DNA 断裂的修复,从而增加了 DNA 的损伤;热疗可促进化疗药物进入肿瘤细胞,增加肿瘤细胞内的药物浓度;同时加热可增加化疗药物的反应速度,从而加快了肿瘤细胞的死亡^[5]。化疗失败的主要原因之一是肿瘤细胞具有耐药性,高热可以减少或防止癌细胞产生耐药性^[6]。热疗还可促进肿瘤宿主产生免疫反应^[7]。因此,热疗与化疗联合应用,将有可能大大提高肿瘤的治疗效果。国内赵燕等^[8]运用射频透热联合动脉持续灌注化疗治疗晚期肠癌 21 例,取得 66.67% 的近期有效率。与其它热疗设备相比,射频热疗为深部透热,可治疗大体积肿瘤,具有设备简单、对人体损伤小等优点,欧洲、日本已广泛应用于临床。

5-Fu 持续滴注与小剂量顺铂合用对恶性肿瘤尤其是进展期消化道腺癌有较好的疗效,副作用较轻,同时可改善患者的生活质量^[9]。国内左云等^[10]采用该方案治疗晚期胃肠道癌 31 例,总有效率为 51.60%。本研究运用该方案治疗晚期消化道肿瘤 30 例,近期总有效率为 40.00%(CR3.33%,PR 36.67%)。另 28 例在此方案的基础上联合热疗,近期总有效率为 67.86%(CR3.57%,PR 64.28%)。两组近期有效率差异有统计学意义(P<0.05)。我们认为本研究设计比较合理:(1)5-FU 是消化道肿瘤化疗的主要药物,主要杀灭增殖周期 S 期细胞,但半衰期短,持续静脉滴注可以维持有效血药浓度,发挥更好的灭瘤作用。药物进入体内后其分解、代谢亦较缓慢,故其毒性较一次性静脉推注为低^[9]。(2)PDD 在高剂量时可杀灭细胞周期中各期细胞,抑制 DNA 的生物合成,但因有严重的消化道及肾毒性而影响其临床使用。在 FP 方案中小剂量顺铂通过与细胞膜上蛋

氨酸转运蛋白的结合而阻止蛋氨酸进入细胞内,使细胞内还原型四氢叶酸(5,10CH₂F₄)增加,增强 5-Fu 的抗肿瘤效果,间接破坏肿瘤细胞 DNA 的合成,起到了生物化学调节的作用^[9]。(3)热疗与化疗有协同抗癌作用,而且可降低化疗的剂量,减少毒副作用,肿瘤对化疗产生耐药性时,联合热疗可提高肿瘤对化疗的敏感性。(4)该方案不良反应多为轻、中度,主要表现为骨髓抑制,造成白细胞减少,但对红细胞、血小板的影响不大。消化道反应轻,肝、肾功能的损害轻微。5-FU 持续滴注会增加手足综合征的发生,均属轻度。射频热疗不增加化疗的不良反应。少数热疗患者有热疗区轻微热痛,这种症状在降低治疗功率后即可减轻或消失,3 例患者由于腹壁脂肪过厚,出现了脂肪硬结,但无需特别处理。FP 方案化疗联合热疗近期疗效肯定,不良反应轻,能改善患者的生活质量,适宜治疗晚期消化道肿瘤。是否延长生存,有待进一步研究。

参 考 文 献

1 孙燕,主编.肿瘤内科学.北京:人民卫生出版社,2001.995.
2 彭楠,赵彼得.临床肿瘤热疗.北京:人民军医出版社,2002.62.
3 Sakaguchi Y, Stephens LC, Makino M, et al. Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole body hyperthermia in rats. Cancer Res, 1995, 55:5459-5464.
4 杨家梅,李苏宜,田薇薇,等.局部射频透热联合化疗治疗晚期消化道恶性肿瘤.临床肿瘤学杂志,2002,7:419-422.
5 陈忠民.热疗与化疗联合作用 HeP-A-22 荷瘤小鼠的实验观察.实用肿瘤学杂志,2001,15:4-5.
6 张洪新.温热对恶性肿瘤化疗的增敏作用.实用放射学杂志,2003,19:557-558.
7 辛红.局部热疗与肿瘤免疫.北京医学,2000,22:298-300.
8 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.
9 朱凤雪,佟富中.5-氟尿嘧啶与小剂量顺铂联合治疗晚期肿瘤.国外医学肿瘤学分册,1999,26:290-291.
10 左云,卢伟冬.小剂量 5-氟尿嘧啶微泵持续输注联合小剂量顺铂治疗晚期胃肠道癌临床观察.中国肿瘤临床与康复,2001,8:102-103.

(修回日期:2004-08-29)

(本文编辑:熊芝兰)