

· 临床研究 ·

射频透热联合动脉持续灌注化疗治疗
晚期肠癌的临床疗效

赵燕 汪森明 张健 周稳

【摘要】目的 观察射频热疗联合介入持续动脉化疗治疗 21 例晚期大肠癌患者的临床初步疗效。方法 对 21 例局部复发和伴有肝、肺、骨、腹腔、盆腔及腹股沟淋巴结转移的晚期大肠癌患者经射频热疗联合供养靶动脉介入灌注化疗。每名患者至少进行 2 个周期的介入化疗联合热疗。化疗方案为第 1~3 天 CF 200 mg/m², 静脉滴注; 第 1 天 DDP 80 mg/m², 第 1~3 天如肾功能改变则改用 Vp-16 60 mg/m², 动脉滴注; 5-FU 2 500 mg/m², 持续动脉滴注 72 h。肝转移血供丰富者, 先将 ADM 30 mg/m² 和 MMC 6 mg/m² 加入超液化碘油 10~30 ml 中进行肝动脉灌注栓塞。热疗频率 40.68 MHz, 电容式加热, 电极直径 20~25 cm, 入射功率 500~800 W, 反射功率 20~40 W。插管化疗第 2 天开始进行热疗, 每 72 h 1 次, 每次 50~70 min, 每疗程化疗配合 4~8 次热疗。结果 病灶近期疗效以 CT 或 B 超检查结果作为评价标准, CR 0 例, PR 14 例, 总有效率为 66.67%。患者化疗未出现严重的不良反应。热疗不良反应为局部疼痛和脂肪硬结, 不需特殊处理。结论 射频热疗联合介入持续动脉化疗是治疗晚期大肠癌的安全、有效的治疗方法, 能提高治疗效果和改善生活质量。

【关键词】 晚期大肠癌; 射频热疗; 化疗

Radiofrequency hyperthermia in combination with continuous intra-arterial infusion chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer ZHAO Yan, WANG Sen-ming, ZHANG Jian, ZHOU Wen. Department of Oncology, Zhujiang Hospital, Guangzhou 510282, China

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic efficacy of continuous arterial infusion chemotherapy combined with radiofrequency hyperthermia in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. Methods A total of 21 advanced colorectal cancer patients with various distant metastasis were treated by the combined continuous intra-arterial infusion chemotherapy and radiofrequency hyperthermia. For the chemotherapy, a dose of 200mg/m² surface body area of calcium folinate (CF) was given for 1 to 3 days. 80mg/m² of cisplatin was infused intravenously for the first day and replaced by etoposide Vp-16, 60mg/m² for 1~3days in patients with renal dysfunction. For intra-arterial infusion, a dose of 500mg/m² 5-FU 2 was given for 72 hours. For patients with liver metastases, chemoembolization (ADM 30mg/m² + MMC 6mg/m² mixed with ultra-liquefied lipiodol) was carried out. Radiofrequency hyperthermia with a frequency of 41MHz was performed on the second day after chemotherapy. Results Response rates were assessed by CT scan and ultrasonography. The overall response rate [CR + PR] of the cases was 66.67%. No serious side effect or complication was found in the course of chemotherapy. Local pain and lipid nodule were occasionally observed in some patients after hyperthermia. Conclusion Continuous intra-arterial infusion chemotherapy in combination with radiofrequency hyperthermia is an useful and safe method for the treatment of patients with advanced colorectal cancer.

【Key words】 Advanced colorectal cancer; Radiofrequency hyperthermia; Chemotherapy

大肠癌是常见的消化道肿瘤,对大肠癌患者作出诊断时,约 20% 的患者已有转移。弥漫性肝转移瘤或合并其他脏器转移者,预后较差^[1]。治疗大肠癌的主要药物是 5-氟尿嘧啶 (Fluorouracil, 5-FU), 全身化疗一般有效率为 10%~20%, 静脉持续滴注效果优于推注^[2], 区域化疗较静脉化疗可提高肿瘤局部药物浓度。近年热疗的研究进展很快,尤其是深部射频热疗,它能够使肿瘤内的温度高于周围正常组织,在不损伤

正常细胞的条件下杀伤肿瘤细胞,而且使肿瘤细胞膜发生改变,增加肿瘤细胞内的药物浓度,提高化疗药物的杀癌效应。为探讨供瘤动脉灌注化疗联合射频热疗在中晚期大肠癌治疗中的疗效,我们总结了 2001 年 3 月~2001 年 12 月我院 21 例可评价疗效的晚期大肠癌患者的治疗结果,报道如下。

资料与方法

一、一般资料

晚期大肠癌患者 21 例,男 12 例,女 9 例;年龄 26

~72 岁,平均年龄 53.0 岁;结肠癌 8 例,直肠癌 13 例。均经病理检查确诊,本组 21 例患者均为原发性肿瘤,21 例患者行原发性肿瘤切除术,手术后 7 例局部复发,其中 1 例再次手术,6 例不能再切除。本组所有患者均并发肝、肺、骨、腹腔、盆腔和腹股沟淋巴结等 1 个或多个部位转移,肝转移 5 例,均为 2 个以上转移灶,转移灶大小为 1~5 cm。患者 Karnofsky 评分^[3] 60 分以上,血像、肝肾功能基本正常。

二、治疗方法

本组均以 Seldinger 穿刺方法进行股动脉穿刺插管,肝转移血供丰富者,先将盐酸阿霉素 (Adriamycin, ADM) 30 mg/单位体表面积(m^2)和丝裂霉素 (Mitomycin, MMC) 6 mg/ m^2 加入超液化碘油 10~30 ml 中进行肝动脉灌注栓塞,然后留置导管进行持续动脉滴注;其它部位转移者将导管留置于相应的靶动脉内进行持续动脉滴注。化疗方案为第 1~3 天亚叶酸钙 (Calcium folinate, CF) 200 mg/ m^2 ,静脉滴注;第 1 天顺氯氨铂 (cisplatin DDP) 80 mg/ m^2 ,第 1~3 天如肾功能改变则改用鬼臼乙叉苷 (etoposide Vp-16) 60 mg/ m^2 ,应用电动输液泵动脉滴注;5-FU 2 500 mg/ m^2 ,采用便携式输液泵将 5-FU 持续动脉滴注 72 h。热疗采用 SR-1000 型射频热疗机,频率 40.68 MHz,电容式加热,电极直径 20~25 cm,治疗时入射功率 500~800 W,反射功率 20~40 W。电极置于病灶部位,电极下治疗部位用水袋冷切降温耦合,热敏电阻测温计测温,精确度 0.1℃。根据热疗及设计原理,电极部位深部温度较体表温度高 4~5℃,所以要达到深部治疗温度 42~43℃,体表温度要达到 38℃ 以上。插管化疗第 2 天开始进行热疗,每 72 h 1 次,每次 50~70 min,每个疗程化疗每个病灶部位配合 4 次热疗,所以每个患者每个疗程化疗配合 4~8 次热疗,3~4 周后重复 1 个疗程。

三、疗效评价

介入治疗前、后行血象、肝肾功能、心电图、B 超及 CT 检查。根据实体瘤疗效评价标准具体评定,其标准是:①完全缓解 (complete remission, CR)—所有病灶均完全消失,并与至少 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捷径乘积的总和减少 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捷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)—至少有一个病灶的最大直径及其最大垂直捷径的乘积或单径增大 25% 以上。毒副作用评价按照 WHO 推荐的毒副作用标准进行评价。全部 21 例患者,均于两周期热化疗后根据 CT 或 B 超检查结果评定疗效。

结 果

所有患者治疗后热疗区域病灶 CR 0 例,PR 14 例,SD 5 例,PD 2 例。总有效率为 66.67%。治疗后热疗区域的腹腔、盆腔及腹股沟淋巴结转移病灶缩小较明显,尤以腹股沟转移的淋巴结缩小最为明显,因淋巴结肿大引起的下肢水肿,在热化疗过程中就可见到水肿明显好转。有肝转移的患者,在肝动脉栓塞治疗后第 1~3 天内开始出现不同程度的上腹不适、肝区疼痛、恶心、发热等栓塞后综合征,症状持续 5~12 d。肝功能损害很常见,表现为转氨酶及胆红素不同程度升高,均为 I~II 度,经护肝、止呕、制酸和退热等对症治疗后,1~2 周恢复。骨髓抑制较多见, I~II 度 8 例 (38.09%), III~IV 度 2 例 (9.52%);其他副作用有脱发 I~II 度 7 例 (33.33%), III~IV 度 1 例 (4.76%);粘膜炎症 I~II 度 5 例 (23.81%), III~IV 度无;食欲减退 I~II 度 9 例 (42.86%), III~IV 度无;乏力 I~II 度 11 例 (52.38%), III~IV 度无;腹泻 I~II 度 3 例 (14.29%), III~IV 度无。这些不良反应经对症治疗,均可恢复。穿刺部位无 1 例出现血肿。热疗的不良反应为脂肪硬结 3 例,不需特殊处理,1~2 个月逐渐消失;局部疼痛 4 例,2 例是脂肪硬结部位疼痛,2 例是测温计探头部位的皮肤疼痛,但无明显红肿,患者可以忍受。

讨 论

大肠癌为消化道肿瘤中发病率较高者,早期大肠癌 5 年生存率可达 50%,但一旦发生转移,其中位生存期仅 6~9 个月^[1]。对晚期大肠癌伴有肝及全身广泛转移者,目前临床倾向于综合治疗^[4]。治疗大肠癌的主要药物是 5-FU,单药有效率为 20%,5-FU 与 CF 联合应用,客观有效率可提高 1 倍。因为 5-FU 的半衰期很短,只有 10~20 min。持续静脉滴注可以使更多肿瘤细胞进入对 5-FU 敏感的 S 期,静脉持续滴注效果优于推注给药,有效率分别为 22% 和 14%^[2]。有报道大剂量醛氢叶酸钙加 5-FU 持续静脉滴注 48 h 治疗大肠癌,可提高有效率^[5]。经动脉介入灌注化疗较全身化疗能提高有效率,无严重不良反应^[6]。动脉灌注化疗原理是通过载瘤段动脉,注入药物到达肿瘤部位,增加肿瘤区域的抗癌药物浓度,有资料显示经动脉灌注进入肿瘤细胞的药物浓度较周围组织高 2~10 倍,同时药物直接接触癌细胞作用时间较长,两者与疗效正相关^[7]。但是一次性动脉灌注时间较短,本方案经常规介入方法将柔软的微细导管留置于不同的供瘤靶动脉内,应用动脉泵尤其是应用便携式输液泵持续滴注,使肿瘤细胞持续地高浓度接触化疗药物^[8]。

近年热疗的研究进展很快,尤其是深部射频热疗,

使得热疗成为肿瘤治疗的重要手段^[9]。由于肿瘤组织内的血管特性,能够使肿瘤内的温度高于周围正常组织,在不损伤正常细胞的条件下杀伤肿瘤细胞,且高热使肿瘤细胞膜发生改变,增加肿瘤细胞内的药物浓度,提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,增加化疗药物的杀癌效应,对耐药的细胞具有协同杀伤作用,还可抑制化疗药物引起肿瘤细胞 DNA 损伤的修复^[10]。本研究结合两种发光法的优点,将肿瘤靶动脉灌注化疗联合射频热疗治疗中晚期大肠癌,热疗区域病灶的近期有效率为 66.67%。留置导管动脉介入化疗,患者治疗过程仍然可以活动,可以减轻 5-FU 静脉滴注引起的静脉炎,不良反应主要是化疗药物的反应。由于肿瘤动脉灌注时化疗药物在胃肠道的浓度较高,易引起胃肠粘膜的损伤,大多数经对症处理后可恢复,热疗联合化疗不增加化疗药物的副反应。热疗后的不良反应主要是脂肪硬结,皮下脂肪厚者容易出现脂肪硬结,但不需特殊处理。测温计探头部位的皮肤轻度疼痛,可能与探头部位温度较高,且不易散热有关,皮肤对热敏感的患者则出现疼痛。射频热疗的关键和难点是如何使肿瘤病灶达到较高的温度,充分杀伤肿瘤细胞而不损伤正常细胞,而且在治疗过程中能够无创地、准确地检测治疗局部温度。但目前的检测方法需要穿刺置入测温计探头,患者难以接受,所以我们设置的温度是根据在外体进行体模测温所得数据来确定。为了扬长避短和提高治疗效果,我们采用热疗联合化疗的方法,因为热疗达到的一定温度,能使肿瘤细胞膜发生改变,从而提高化疗药物的杀伤作用。

根据初步研究结果,我们认为本方法治疗中晚期大肠癌效果良好,是较好的肿瘤治疗方法之一。

参 考 文 献

- 1 汤钊猷,主编.现代肿瘤学.上海:上海医科大学出版社,1993.528-530.
- 2 Heriot AG, Kumar D. Adjuvant therapy for resectable rectal and colonic cancer. Br J Surg, 1998, 85:300-309.
- 3 Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Mcleod CM. ed. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press, 1949. 199.
- 4 储大同,主编.当代肿瘤内科治疗方案评价.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1998.40-67.
- 5 De Gramont A, Louvet C, Andre T, et al. A review of GERCOD trials of bimonthly leucovorin plus 5-fluorouracil 48-h continuous infusion in advanced colorectal cancer: evolution of a regimen. Groupe d'Etude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovaire et Digestifs (GERCOD). Eur J Cancer. 1998, 43:619-626.
- 6 Tellez C, Benson AB, Lyster MT, et al. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. Cancer, 1998, 82:1250-1259.
- 7 曾辉英,李槐,史钟华,等.消化道肿瘤肝转移介入治疗的临床疗效.中华肿瘤杂志,2000,22:422-424.
- 8 单鸿,罗鹏飞,李彦豪,等,主编.临床介入诊疗学.广州:广东科技出版社,1997.8-10.
- 9 赵彼得,郭新娜.高频透热治癌.北京:人民军医出版社,1993.118-150.
- 10 范建中,赵彼得,宋雪怡,等.高综合治疗中晚期大肠癌临床研究.中华理疗杂志,1991,14:150-152.

(收稿日期:2002-07-01)

(本文编辑:阮仕衡)

· 读者·作者·编者 ·

您的论著摘要符合本刊要求吗?

本刊论著须附中、英文摘要,摘要必须包括目的、方法、结果、结论四个部分,并标引 2~5 个关键词。此外,一个合乎本刊要求的导读性强的摘要尚须注意以下问题。

1. 中文摘要 250 字左右,英文摘要 400 个实词左右。
2. 采用第三人称撰写,不用“本文”等主语。
3. 结果部分只进行描述性陈述是远远不够的,还应该给出主要的数据资料。
4. 英文摘要题录部分应包括文题(仅第一个单词首写字母大写)、所有作者的姓名(汉语拼音,姓每个字母均大写,名字仅首字母大写,双名间用一连线连接)、第一作者工作单位名称;所在城市名、邮政编码及国名。例如: **The effects of Piper Futokadsura Neoligans on ICAM-1 and mRNA expression in brain following focal cerebral ischemia in rats** WANG Wei*, WANG Xue-song, RUAN Xu-zhong, LIAO Wei-jing. * Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
5. 关键词标引请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的词。如其中尚无相应的词,则可根据树状结构表选用最直接的上位词,必要时采用惯用的自由词并排列于最后。各词间用“;”分隔,英文关键词首字母大写。

《中华物理医学与康复杂志》编辑部