

腹盆腔恶性肿瘤热灌注化疗联合热疗的临床观察

隋红¹,白玉贤¹,孙秀威¹,刘钢新¹,王凯冰²

Effects of Combining Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion with Local Radiofrequency Thermotherapy In Treatment Advanced Peritoneo-pelvic Malignant Tumors

SUI Hong¹,BAI Yu-xian¹,SUN Xiur-wei¹,LIU Gang-xin¹,WANG Kai-bing²

1. Department of Medicine, The Tumor Hospital Affiliated Harbin Medical University, Harbin 150081, China; 2. Department of Radiography, The Second Hospital Affiliated Harbin Medical University

Abstract :Objective Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion is one of the effective methods for peritoneo-pelvic malignant tumors in advanced stage. This article is to discuss the recent therapeutic effect, toxin and side effect treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion and local radiofrequency thermotherapy. **Methods** Divide 52 cases into two groups at random, one group receives intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion and local radio (treatment group), the other receives intraperitoneal chemotherapy (control group). **Results** The effect ratio of the therapeutic group is 53.8%, the effect ratio of the reference group is 26.8%, the difference is significant ($P < 0.05$) and the side-effect is no difference between two groups. The quality of life in treatment group is higher than the control group ($P < 0.05$). The CD⁺4 level and proportionality of CD⁺4/CD⁺8 in treatment group are higher than that of pre-therapy after management and that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Combining intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion and local radiofrequency thermotherapy can be effective management to apply and enhance quality of life and T lymphocyte immunologic function.

Key words: Radiofrequency thermotherapy; Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion; Immunologic function

摘要:目的 探讨热灌注化疗联合局部射频透热治疗晚期腹盆腔恶性肿瘤近期疗效和毒副作用。方法 52例晚期腹盆腔恶性肿瘤患者随机分为腹腔热灌注化疗联合局部射频透热治疗组(治疗组)和腹腔热灌注化疗组(对照组)。结果 治疗组有效率为53.8%,对照组为26.9%,差异有显著性($P < 0.05$),毒副作用无显著性差异。治疗组治疗后生活质量较治疗前及对照组治疗后皆有显著性差异($P < 0.05$),治疗组治疗后CD⁺4水平、CD⁺4/CD⁺8比值较治疗前升高($P < 0.05$),与对照组相比,有显著性差异($P < 0.05$)。结论 局部射频透热化疗适用于晚期腹盆腔肿瘤伴腹腔、盆腔、肝脏转移者,可获得较好的疗效,并且能够明显改善患者的生活质量和T细胞免疫功能。

关键词: 射频透热; 腹腔灌注化疗; 免疫功能

中图分类号: R735; R737.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2006)01-0051-03

0 引言

晚期腹盆腔肿瘤包括消化道系统及妇科肿瘤, 尽管相当一部分患者经过了手术治疗及全身化疗, 但绝大多数仍然失败于腹盆腔内复发或转移。此类复发转移的患者由于已经接受多程化疗, 多已丧失了进一步治疗的机会, 因此治疗的重点在于缓解此类患者的症状、改善预后。我院自2003年10月~2005年5月应用SR 1000射频热疗机加腹腔内热灌注化疗及单纯热灌注化疗治疗了52例晚期腹盆

腔复发或转移的患者, 随机分成治疗组与对照组各26人, 获得一定的效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

全组病例均为不适合全身化疗的晚期患者。并经病理证实为腹盆腔肿瘤伴有腹腔盆腔及肝脏转移, 并有CT、MRI等影像学可测量病灶。男性30例, 女性22例, 中位年龄45.6岁, 卡氏评分40~80分。两组患者随机分为两组。局部热灌注化疗联合射频透热治疗26例为治疗组, 局部热灌注化疗26例为对照组。其中9例合并腹水患者: 治疗组5

收稿日期: 2005-01-31; 修回日期: 2005-09-30

作者单位: 1. 150081 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科; 2. 哈尔滨医科大学附属第二医院放射线科

例,对照组 4 例;3 例伴有极度疼痛的胰腺癌患者治疗组 2 例,对照组 1 例。

1.2 治疗方法

全组病例均采用常规腹穿技术,无腹水者穿刺成功后直接灌注 45 左右的热生理盐水 1.0 ~ 2.5L,有腹水者先放腹水 1.0 ~ 3.0L 后再注入 45 左右的热生理盐水 1.0 ~ 2.0L。同时腹腔均注入化疗药物如顺铂、羟基喜树碱、氟尿嘧啶等,其中顺铂 40 ~ 60mg/次;氟尿嘧啶 500 ~ 750mg/次,羟基喜树碱 20mg/次。腹腔热灌注化疗 1 次/周,治疗组则 30min 内开始射频透热治疗,腹腔内测温系通过穿刺针将热电偶置入腹腔。热疗采用 SR1000 型射频热疗机,为深圳先科公司产品,频率 40.68MHz,电容式加热,极板直径次 15 ~ 30cm。极板放置位置以将肿瘤置于其中央为准(2 例转移性肝癌除外),腹盆腔弥漫性转移合并有腹水者,极板置于脐部中央为准。治疗功率 450 ~ 600W,反射功率通过匹配的调节控制在 20w 以内。治疗时间以体表温度上升至 38.5 以后开始计时,治疗时间 60 ~ 90min。两次热疗间隔 72 ~ 96h。每个疗程热疗总次数为 6 ~ 8 次,治疗 3 ~ 4 周后进行疗效判定。

1.3 疗效判断标准

按 WHO 实体瘤近期客观疗效判定标准(1981)分为:完全缓解(CR),部分缓解(PR),无改变(NC),进展(PD),以 CR + PR 率为有效率。可测量病变:CR 可见的病变完全消失,超过 1 个月;PR 肿块缩小 50% 以上,时间不少于 4 周;NC 肿块缩小不及 50% 或增大未超过 25%;PD 一个或多个病变增大 25% 或出现新病变。可估价病变:CR 所有症状体征完全消失至少 4 周;PR 肿瘤大小估计减少 50% 至少 4 周;NC 病情无明显变化至少 4 周,肿瘤大小估计增大不到 25%,减少不足 50%。PD 新病灶出现或原有病变估计增大 25%。

1.4 观察指标

生活质量(QOL)评定^[1]及 T 细胞亚群水平测定:QOL 评分为总分为 60 分,一般评分为 31 ~ 40 分,较好评分为 41 ~ 50 分,良好评分为 51 ~ 60 分。本实验室 T 细胞亚群水平参考值:CD⁺3: 58% ~ 76% CD⁺4: 30% ~ 50% CD⁺8: 18% ~ 35%。

1.5 统计学处理

用 SPSS8.0 统计软件进行统计分析。符合参数检验条件者,计量资料用 t 检验,计数资料用 ² 检验,不符合参数检验条件者,采用秩和检验。以 P < 0.05 作为有显著性差异的标准。

2 结果

2.1 两组近期疗效、毒副反应见表 1、2

2.2 两组治疗前后生活质量比较见表 3

表 1 治疗组与对照组近期疗效比较

组别	CR	PR	NC	PD	总有效率(CR + PR) %
治疗组	1	13	10	3	53.8
对照组	0	7	14	5	26.9

注:两组近期疗效具有显著性差异 ² = 3.914, P = 0.0479 < 0.05

表 2 治疗组与对照组化疗毒副反应分度

症状	治疗组				对照组			
	1	2	3	4	1	2	3	4
骨髓抑制	13	5	0	0	11	4	0	0
恶性、呕吐	10	3	0	0	9	2	0	0
腹泻	5	2	2	1	6	2	0	0
口腔炎	6	3	0	0	7	3	0	0
肝功能异常	2	0	0	0	3	0	0	0
出汗	8	16	0	0	4	0	0	0
血离子异常	2	3	0	0	1	0	0	0
腹痛	3	2	0	0	6	2	0	0
感染	0	0	0	0	0	0	0	0

注:治疗组和对照组比较,毒副反应无统计学意义

表 3 两组病例治疗前后 QOL 评分比较

QOL 分级	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
一般	12	4	12	14
较好	10	15	9	6
良好	4	7	5	6

从表 3 可以看出,两组治疗前 QOL 评分无显著性差异(² = 0.8972, P > 0.05),具有可比性。治疗组治疗后,生活质量有明显改善,与治疗前(² = 2.153, P = 0.0313)及对照组治疗后(² = 2.0613, P = 0.0393)相比有显著性差异(P < 0.05)。

2.3 T 细胞亚群变化情况见表 4

表 4 两组病例治疗后 T 细胞亚群变化情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗	CD ⁺ 4	CD ⁺ 8	CD ⁺ 4/CD ⁺ 8
治疗组	治疗前	31.82 ± 3.88	29.45 ± 6.88	1.17 ± 0.29
	治疗后	32.86 ± 3.67	28.12 ± 6.07	1.30 ± 0.28
对照组	治疗前	31.03 ± 3.53	31.03 ± 3.53	1.13 ± 0.26
	治疗后	31.10 ± 3.53	31.11 ± 3.53	1.14 ± 0.25

从表 4 可看出,治疗组治疗后 CD⁺4 细胞比例增加,CD⁺8 比例减少,CD⁺4/CD⁺8 比值增加,与对照组治疗后 CD⁺4,CD⁺8 细胞比例增加,CD⁺4/CD⁺8 降低相比:两组治疗后 CD⁺4 增加有显著性差异(t = 3.47, P < 0.05);两组治疗后 CD⁺4/CD⁺8 增加有显著性差异(t = 2.04, P < 0.05)。

3 讨论

热疗因其安全有效且毒副反应低,与其他治疗方法如化疗、放疗等有协同作用,故现在热疗正逐渐应用于肿瘤的综合治疗中。热疗与化疗联合治疗肿瘤近年来发展很快,在这方面已经进行了大量的实验和临床研究,并且取得了很大的进展。

本组腹腔恶性肿瘤热灌注化疗联合热疗治疗组客观有效率为 53.8%,同对照组(26.9%)相比具有统计学差异,与文献报道结果 85.71% 相距较大^[2,3],综合分析入组患者状态差,分期晚有关。体现了热灌注化疗与局部射频透热治疗联合具有相当的优势,即不增加患者的毒副反应的同时,能有效缓解疾病进展,显示其良好的适应性和可操作性。

随着医学模式的改变,人们越来越关注到肿瘤患者的免疫功能。患者的免疫功能降低增加机体对于疾病的易感性^[4]。研究表明^[5],在机体抗肿瘤免疫监视功能中细胞免疫起主导作用,CD⁺4 与 CD⁺8 在细胞水平上协同调节机体的免疫平衡,CD⁺4/CD⁺8 比值反映机体细胞免疫状态,在机体抗肿瘤免疫中有极重要的作用,若 CD⁺4/CD⁺8 比值降低,则提示机体处于免疫抑制状态。由于化疗在杀伤肿瘤细胞的同时,对机体的免疫系统也会进行非选择性攻击,从而抑制机体的免疫功能。从本研究结果可看出,而治疗组患者治疗后,生活质量有明显改善,与对照组相比有显著性差异($P < 0.05$)。同时,治疗组治疗后 CD⁺4 水平、CD⁺4/CD⁺8 比值较治疗前升高($P < 0.05$),与对照组相比,有显著性差异($P < 0.05$),说明透热治疗对机体细胞免疫功能有促进作用,并能减轻化疗对机体免疫系统的损伤^[6]。提高生活质量,同时减轻化疗对机体细胞免疫功能的损伤,增强对化疗的耐受性。

本实验中,治疗组腹水的客观有效率为 60% (3/5),伴有极度疼痛的 3 例胰腺癌患者治疗组获得了较好的缓解(NRS:9 分下降到 3 分;9 分下降到 4 分)。我们的体会是,对于腹部和盆腔转移的晚期肿瘤患者,在不能接受全身化疗的前提下采取局部热

灌注化疗加射频透热治疗^[7],疗效确切,而对于胰头癌及腹腔肿块较大者,建议全身化疗;对于细胞分化程度较低的消化系统肿瘤,热化疗的间歇时间不宜超过两周。因此,可以认为局部射频透热化疗适用于晚期腹腔肿瘤伴腹腔、盆腔、肝脏转移者,这部分病人因体质较差,不能耐受常规化疗,采用局部治疗方法可获得较好的疗效。就临床医生而言,治疗不仅是要有客观的治疗效果,对于患者的生活质量和体能的恢复也应当予以重视并且不失为我们治疗同时所追求的目标,对于已经相对晚期的患者,改善患者的生活质量有时比获得客观有效评价更有实际意义。由于本组病人病例数尚少,未做远期随访,有待进一步临床观察总结。相信随着临床研究的进一步深入,热化疗作为肿瘤治疗的一种新手段将会在临床中得到更加合理有效的应用。

参考文献:

- [1] 金宗浩.当代乳腺癌的诊断和治疗[M].第1版.上海:上海科学技术文献出版社,2000.254-270.
- [2] Antos F, Serclova Z, Gilbert Z, et al. The Czech experience in peritonectomy and hyperthermic perioperative cytostatic lavage in the treatment of peritoneal malignancy[J]. Zentralbl Chir, 2004, 129(2): 153-156.
- [3] 罗京伟,熊京红,徐国镇,等.射频热疗加腹腔热灌注化疗治疗晚期盆腔恶性肿瘤 21 例的近期疗效分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2002,11(2):122-125.
- [4] Kurosaki H, Sakurai H, Mitsunashi N, et al. Biological cell survival mapping for radiofrequency intracavitary hyperthermia combined with simultaneous high dose-rate intracavitary irradiation[J]. Jpn J Cancer Res, 2001, 92(1): 95-102.
- [5] Matsui Y, Nakagawa A, Kamiyama Y, et al. Selective thermocoagulation of unresectable pancreatic cancers by using radiofrequency capacitive heating[J]. Pancreas, 2000, 20(1): 14-20.
- [6] Bhowmick S, Swanlund DJ, Coad JE, et al. Evaluation of thermal therapy in a prostate cancer model using a wet electrode radiofrequency probe[J]. J Endourol, 2001, 15(6): 629-640.
- [7] Rau B, Wust P, Tilly W, et al. Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(2): 381-391.

[编辑:贺文]