

· 临床研究 ·

# 腹腔热灌注联合全身化疗治疗恶性腹腔积液的疗效观察

陈 非, 郭 黔, 罗 舒, 李旭敏, 夏 徽, 王 超  
(四川省遂宁市第一人民医院肿瘤科 629000)

**摘要:**目的 观察腹腔热灌注(IPCH)联合全身化疗对恶性腹腔积液的治疗效果,探讨恶性肿瘤的辅助治疗措施。方法 选择具有中至大量恶性腹腔积液的晚期肿瘤患者 102 例,随机分为治疗组(腹腔热灌注联合全身化疗,  $n=52$ )和对照组(全身化疗,  $n=50$ ),观察两组的近期疗效及不良反应。结果 治疗组患者的完全缓解率、部分缓解率及临床受益率(分别为 38.5%、42.3%及 90.3%)均高于对照组(分别为 14.0%、16.0%及 66.0%)( $P<0.05$ ),两组不良反应比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 IPCH 联合全身化疗能有效地控制恶性腹腔积液。

**关键词:**化学疗法;腹腔热灌注;肿瘤辅助疗法;腹腔积液

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)34-3465-02

## Observation on curative effect of intraperitoneal chemohyperthermia combined with systemic chemotherapy in treatment of malignant ascites

Chen Fei, Guo Qian, Luo Su, Li Xumin, Xia Hui, Wang Chao

(Department of Oncology, the First People's Hospital of Suining, Suining, Sichuan 29000, China)

**Abstract: Objective** To observe the curative effect of intraperitoneal chemohyperthermia (IPCH) combined with systemic chemotherapy on malignant ascites and discuss the complementary treatment of malignant cancer. **Methods** 102 cases of advanced cancer with medium or large amount of malignant ascites were chosen and divided randomly into treatment group (using IPCH combined with systemic chemotherapy,  $n=52$ ) and control group (using systemic chemotherapy,  $n=50$ ). Short-term effect and adverse reaction of patients in the two groups were observed. **Results** The rates of complete remission, partial remission and clinical benefit of patients in treatment group (38.5%, 42.3% and 90.3%, respectively) were higher than those in control group (14.0%, 16.0% and 66.0%, respectively) ( $P<0.05$ ). Comparison of adverse reaction between two groups revealed no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). **Conclusion** IPCH combined with systemic chemotherapy can effectively control malignant ascites.

**Key words:** chemotherapy; peritoneal lavage; neoadjuvant therapy; peritoneal effusion

恶性腹腔积液作为肿瘤晚期的并发症之一,积液量多且难以控制,常规化疗药物很难在腹腔内获得有效浓度,恶性腹腔积液一旦发生,患者生存率显著降低。1988 年研究人员在腹腔化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)的基础上,利用热疗增加抗肿瘤药物疗效的热动力学效应,将热疗和化疗相结合,采用腹腔热灌注化疗(intraperitoneal chemohyperthermia, IPCH)治疗恶性肿瘤导致的腹腔积液,为恶性腹腔积液的治疗提供了新途径。近年来,国内外学者对 IPCH 在恶性腹腔积液防治方面进行了广泛深入的研究,取得了一定的临床疗效,本课题对 2005 年 1 月至 2010 年 1 月于本院就诊并经病理检查确诊为恶性肿瘤伴腹腔积液的患者进行 IPCH,取得较好的临床疗效,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2005 年 1 月至 2010 年 1 月于本院就诊并经病理检查确诊为腹部恶性肿瘤的患者 102 例,且均行 B 超检查提示有中至大量腹腔积液,采用信封法将其随机分为治疗组( $n=52$ )与对照组( $n=50$ )。治疗组采用 IPCH 联合全身化疗,其中男 24 例,女 28 例;年龄 36~72 岁,平均(52.3±19.8)岁;卵巢癌 22 例,胃癌 17 例,大肠癌 13 例;手术治疗 24 例,保守治疗 28 例;临床分期为Ⅲ期 22 例,Ⅳ期 30 例。对照组仅采用全身化疗,其中男 26 例,女 24 例;年龄 42~67 岁,平均(59.5±13.2)岁;卵巢癌 24 例,胃癌 14 例,大肠癌 12 例;手术者 26 例,保守治疗 24 例;临床分期为Ⅲ期 28 例,Ⅳ期 22 例。入组治疗前,患者血常规,肝、肾功能,心电图等检查提示基本正常,卡氏功能状态评分(Karnofsky, KPS)为 60~80 分。患

者及其家属对参与本研究均知情,并签字同意。

**1.2 方法** 治疗组患者进行全身化疗及 IPCH。(1)全身化疗:胃、肠肿瘤患者采用 FOLFOX 方案(即第 1 天奥沙利铂 100 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1、2 天亚叶酸钙 200 mg 静脉滴注,第 1、2 天 5-氟尿嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注);卵巢癌患者采用 TP 方案(即第 1 天紫杉醇 135 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1~3 天顺铂 20 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注);上述方案每 3 周重复 1 次,共进行 6 个周期。(2)IPCH:在全身化疗每个周期的第 1、8 天,在 B 超定位下采用中心静脉穿刺针进行穿刺,腹腔留置中心静脉导管,排净腹腔积液(初次不超过 800 mL,以后每次不超过 2 000 mL),采用 HGGZ-102 体腔热灌注治疗系统(珠海和佳医疗设备公司),将生理盐水 1 500 mL、顺铂 40~60 mg 及干扰素 600 万 U 的混合液,加热并维持在 42~46 ℃,经中心静脉导管将其灌注入腹腔,灌注持续 30 min,灌注结束后,向腹腔注入地塞米松 5 mg 及利多卡因 2 mL 以减轻腹膜粘连及预防发热,并静脉补液 1 500~2 000 mL。灌注结束后,嘱患者经常改变体位,以利灌注液能够充分接触腹腔器官及腹膜。灌注前常规静脉滴注盐酸格拉斯琼注射液以预防胃肠道反应。对照组患者的治疗方案(用药及治疗周期)与治疗组的全身化疗相同。

**1.3 观察指标** (1)临床表现:包括生命体征及消化道症状(恶心、呕吐等);(2)血液常规,肝、肾功能检查;(3)腹部 B 超检查腹腔积液情况。

**1.4 疗效判定** 腹腔积液的疗效根据腹部 B 超检查提示的液性暗区深度减少程度来判定<sup>[1]</sup>,治疗结束后,腹部 B 超提示腹腔积液减少:>50% 为缓解;≥25%~50% 为部分缓解;<

25%为无效;液性暗区深度增加为恶化。临床受益=完全缓解+部分缓解+疾病稳定,评价为完全缓解和部分缓解的患者至少每月进行腹部B超或腹部CT检查。不良反应按美国国立肿瘤研究所抗肿瘤药物毒性表现和分级标准3.0版进行观察<sup>[2]</sup>。

**1.5 统计学处理** 应用SPSS17.0统计软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,组间比较采用 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 近期疗效** 治疗组52例患者中,11例化疗4个周期后腹腔积液消失,患者拒绝继续腹腔灌注化疗药物,而给予全身静脉化疗2个周期;15例化疗6个周期后仍有少量腹腔积液,继续IPCH及全身化疗2个周期后停止治疗。其余26例按原方案治疗至结束。对照组50例患者均按治疗方案完成治疗。治疗组的完全缓解率、部分缓解率及临床受益率均高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组恶性腹腔积液患者的疗效比较(%)

组别	n	完全缓解率	部分缓解率	疾病稳定率	疾病进展率	客观有效率	疾病控制率
对照组	50	14.0	16.0	51.5	18.5	30.0	66.0
治疗组	52	38.5*	42.3*	12.3*	8.0*	80.8*	90.3*

\*:  $P<0.05$ ,与对照组比较。

**2.2 不良反应** 两组患者在化疗过程中生命体征平稳。对照组出现严重不良反应18例,其中,白细胞下降10例,血小板下降8例;出现消化道症状如恶心、呕吐6例,共48.0%。治疗组出现严重不良反应23例,其中,白细胞下降14例,血小板下降9例;出现消化道症状如恶心、呕吐7例,共57.69%。治疗组与对照组患者严重不良反应的发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者肝、肾功能无明显变化。

## 3 讨 论

肿瘤热疗(hyperthermia)是一种将全身或肿瘤所在部位加热至有效的治疗温度范围并维持一段时间,以达到杀伤肿瘤细胞目的的治疗方式。正常组织与肿瘤组织对高温具有不同的耐受性。肿瘤细胞具有热敏感性<sup>[3]</sup>,温热效应可使局部微血栓形成,造成组织缺氧、酸中毒,导致肿瘤细胞死亡;还可使肿瘤细胞的超微结构发生改变,增加细胞膜对化疗药物的渗透性。经过临床观察,热疗不会对机体造成不良影响<sup>[4]</sup>,目前已成为继手术、化疗、放疗及生物疗法之后的又一种肿瘤的治疗手段。热疗可以降低肿瘤细胞对化疗药物的多重耐药性<sup>[5]</sup>,并通过增加细胞膜通透性,提高细胞内药物的浓度与反应速度,使药物的敏感性增强<sup>[6]</sup>,减轻化疗药物的不良反应。国外文献报道,IPCH在缓解癌性疼痛、缩小肿瘤病灶、提高患者生存质量等方面具有较好的临床效果;同时,热疗还可激活机体免疫<sup>[7]</sup>。有研究发现,即使是局部热疗,对肿瘤的原发灶和转移灶也能产生免疫刺激作用<sup>[8]</sup>,发挥机体自身抗肿瘤作用。

恶性腹腔积液是晚期恶性肿瘤的常见并发症之一。发生恶性腹腔积液后,患者的中位生存期一般为数周至数月,1年生存率小于10%。尽管恶性腹腔积液患者的生存期有限,但姑息治疗能明显改善患者的生存质量。IPCH治疗恶性腹腔积液国内已有较多报道,且取得良好疗效<sup>[9-10]</sup>。IPCH将热疗与局部化疗相结合,将含化疗药物的灌注液加温至45℃左右,

直接注入腹腔,使药物直接达到作用靶部位,腹腔内药物浓度比血浆内的药物浓度高400倍,其中腹膜及肝脏表面药物浓度最高<sup>[11]</sup>,这有助于治疗和预防肝内和门静脉内的微小转移灶。由于存在肝脏的首过作用,抗癌药物的不良反应相应降低,提高了化疗的耐受性。同时肿瘤患者外周血T淋巴细胞的功能紊乱与数量减少造成了机体的免疫抑制,与机体内支持因子(如白细胞介素-2)的减少有关<sup>[12]</sup>,故免疫增强剂与化疗药物合用,二者相互协同<sup>[13]</sup>。本研究将腹腔恶性积液的全身化疗与局部治疗联合使用,结果显示IPCH联合全身化疗患者的完全缓解率、部分缓解率以及临床受益率均高于全身化疗患者,此操作简单安全,不良反应未见明显增加,提示这一治疗方案对恶性腹腔积液具有较好的近期疗效。

## 参考文献:

- [1] 陈振东,孙燕,王肇炎.实用肿瘤并发症诊断治疗学[M].合肥:安徽科学技术出版社,1997:148.
- [2] Colevas AD,Setser A. The NCI common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v 3.0 is the new standard for oncology clinical trials[J]. J Clin Oncol,2004,22(14S):S6098.
- [3] 朱延光,刘文超,刘都户,等.恒温循环热灌注化疗治疗体腔转移癌的临床应用[J].现代肿瘤医学,2009,17(6):1165-1167.
- [4] 荆文华,丁亚媛.肿瘤热疗的临床应用研究进展[J].护理研究:中旬版,2007,21(7):1799-1800.
- [5] van der Zee J. Heating the patient:a promising approach[J]. Ann Oncol,2002,13(8):1173-1184.
- [6] 黄颖,刘文超.高频透热联合化疗治疗恶性肿瘤110例护理观察[J].护理研究:中旬版,2005,19(7):1274.
- [7] Marmor JB. Interactions of hyperthermia and chemotherapy in animals[J]. Cancer Res,1979,39(6 Pt 2):2269-2276.
- [8] De Vita F,Orditura M,Matano E,et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients[J]. Br J Cancer,2005,92(9):1644-1649.
- [9] 焦升超,姚如升,张海平,等.顺铂腹腔热灌注并微波局部热疗对癌性腹水的初步效果[J].齐鲁医学杂志,2004,19(2):145-146.
- [10] 曹培国,张隽,唐又群,等.86例恶性体腔积液的热化综合治疗[J].临床肿瘤学杂志,2005,10(2):148-151.
- [11] 冯国光,郁宅铭,周锡庚.腹腔化疗在防治胃肠道癌术后复发中的应用[J].中国实用外科杂志,1995,15(12):720-721.
- [12] 李求是,张遵一,李华顺.肿瘤患者手术前后T细胞亚群、细胞毒性细胞因子及血浆抑制因子变化[J].中国免疫学杂志,1992,8(4):247-250.
- [13] 孙艳,周际昌.临床肿瘤内科手册[M].4版.北京:人民卫生出版社,2003:620-626.