

# 中国肿瘤热疗临床应用指南(2017.V1.1)

中日医学科技交流协会热疗专业委员会 中华医学会放疗分会热疗专业委员会

通信作者:肖绍文,100142 北京大学肿瘤医院放疗科;Email:docxsw11@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.04.001

**【摘要】** 热疗是继手术、放疗、化疗及生物治疗之后的第五种肿瘤治疗手段,亦是重要的肿瘤辅助治疗方法之一,临床应用无毒、安全,也称为绿色治疗。近年来,肿瘤的热疗越来越受到人们的重视,全国许多地市级医院甚至县级医院都普遍开展了肿瘤的热疗,并取得了很好的治疗效果。目前国内尚无肿瘤热疗的指南和规范,为了指导和规范肿瘤热疗的临床应用,更好地为肿瘤患者服务,特制定中国肿瘤热疗临床应用指南,就浅部热疗、深部热疗、全身热疗及体腔灌注热疗的适应证、禁忌证、操作程序与方法、注意事项、热疗的疗效评价及随访等进行了全面详细地阐述,供肿瘤热疗治疗领域同仁们参考。

**【关键词】** 肿瘤/热疗法; 应用指南; 中国

**Chinese application guide of clinical application of tumor hyperthermia (2017.V1.1)** Sino Japan Science and Technology Association, Chinese Medical Association Radiotherapy Branch Thermotherapy Specialized Committee

Corresponding author: Xiao Shaowen, Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of Peking University, Beijing 100142, China; Email: docxsw11@163.com

**【Abstract】** Hyperthermia is the fifth therapeutic means following surgery, radiotherapy, chemotherapy and biotherapy. It is an important adjunctive therapy method which has less complications or side effects and it is called green therapy. In recent years, there is increasing concern to hyperthermia. More and more hospitals have obtained hyperthermia machines and acquired good treatment results in China. In order to standardize the clinical application of hyperthermia, we specially make regarding chinese malignant tumor thermotherapy guidelines, including indication, contraindication, operation method and cautions of superficial hyperthermia, deep-heated hyperthermia, whole body hyperthermia and body cavity perfusion hyperthermia and evaluation criteria of hyperthermia and follow-up so as to provide a guiding opinion about clinical heat treatment.

**【Key words】** Neoplasms/hyperthermia; Application guide; China

## 一、浅部热疗

### (一)适应证

1.浅表肿瘤:(1)全身各部位的皮肤癌肿,包括鳞状细胞癌、腺癌和黑色素瘤等。(2)全身各浅表淋巴结的转移癌,如颈部、锁骨上区、腋窝、腹股沟等。(3)浅表器官及肢体的恶性肿瘤:①头颈部较表浅的原发瘤,如唇癌、牙龈癌、颊黏膜癌、面部、头皮及耳廓的癌瘤;②外阴癌、肛门癌;③四肢的癌肿如软组织肉瘤、骨肉瘤;④晚期乳腺癌。(4)胸腹壁复发或转移的肿瘤。

2.腔道肿瘤:鼻咽癌、食管癌、宫颈癌、直肠癌、前列腺癌等。

### (二)禁忌证

- 1.加温区有明显的热积聚效应的金属物。
- 2.恶病质。
- 3.严重全身感染。
- 4.腔道肿瘤有大而深的溃疡,管腔扭曲成角、管壁有形成瘘或出血倾向者。

### (三)操作程序与方法

- 1.了解病情、病变部位大小、有无禁忌、进行过或正在进行哪些治疗。
- 2.向患者交代治疗目的、方法、治疗注意事项及易出现的并发症。
- 3.让患者选择舒适体位,使其精神放松勿紧张。
- 4.一般采用无创测温,如计划进行有创测温,应常规行局部消毒,将测温套管刺入欲测温部位,拔出针心将测温针置入套管内固定好,再拔出套管。

5. 如采用体外加温, 将施用器安放适宜部位, 接触型(有水袋)施用器可与皮肤接。

6. 一般瘤内温度控制在  $39.5 \sim 45.0^{\circ}\text{C}$ , 皮肤表面温度控制在  $39 \sim 43^{\circ}\text{C}$ , 不能  $>45^{\circ}\text{C}$ , 联合其他抗肿瘤治疗时温度可适当降低。欲提高瘤内温度, 表皮应加水冷或风冷, 以减少皮肤烫伤。

7. 单独热疗时, 每次加温时间为  $30 \sim 60 \text{ min}$ , 若治疗需要, 可适当延长至  $90 \text{ min}$ 。相邻两次传统高温( $41 \sim 45^{\circ}\text{C}$ )热疗之间要求间隔  $72 \text{ h}$ 。如合并其他抗肿瘤治疗, 可酌情调整温度(亚高温  $<41^{\circ}\text{C}$ )与频次, 但两次热疗至少应间隔  $24 \text{ h}$ 。同步放疗时, 热疗应在放疗前后  $2 \text{ h}$  内进行, 伴随整个放射治疗过程。热疗与化疗配合时, 可于化疗前后或同时进行, 可用铂类、氟尿嘧啶类、紫杉类、喜树碱类、萘环类、烷化剂、抗血管生成药物等, 剂量一般等于或少于常规化疗用量, 可用单药, 也可联合用药。

8. 加温时测温元件附在施用器表面的方法比较简单, 但只能代表患者表面温度, 有创测温较准确。定期检测测温元件温度准确性, 以保证加温安全及达到预定温度。

#### (四) 注意事项

1. 设备使用前应了解其性能、有效透热度, 施用器尺寸及加温的有效范围、热场是否均匀。

2. 设备厂家标明的热吸收比分布图最好再进行等效体模实验验证。

3. 与机器配套购买的测温设备要进行标定, 误差应在  $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$  范围内。

4. 加温区皮肤热感觉减退, 避免过热引起烫伤。如有癍痕, 因其吸热性强, 要注意控制局部温度, 避免损伤。

5. 体外加温时, 加温区局部应与施用器保持平行。

6. 加温时要经常询问患者的感觉, 并观察患者体位有无移动。

7. 如加温中皮肤起水泡, 应立即停止热疗。水泡可用消毒针刺破, 保持局部清洁。如加温后皮肤发红, 可行冷敷等对症处理。

## 二、深部热疗

(一) 适应证: 适用于除颅内肿瘤以外的全身各部位肿瘤。

1. 头颈部肿瘤: 较大较深的复发或难治性癌或各种软组织肉瘤。

2. 胸部肿瘤: 如食管癌、肺癌、纵隔肿瘤、胸膜肿

瘤、心包肿瘤以及癌性胸腔积液等。

3. 腹部肿瘤: 如肝癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌、胆囊癌、腹膜后肿瘤、癌性腹水等。

4. 盆腔肿瘤: 如膀胱癌、前列腺癌、直肠癌、宫颈癌、卵巢癌等。

5. 其他部位肿瘤: 恶性淋巴瘤、骨与软组织肿瘤和恶性黑色素瘤等。

6. 骨转移瘤。

#### (二) 禁忌证

1. 绝对禁忌: 孕妇和无法表述感觉的婴幼儿; 有器质性中枢神经疾病、恶病质、水电解质严重紊乱、严重心肺功能不全者; 严重感染不能耐受加温治疗者; 体内有热积聚金属置入物和起搏器者。

2. 相对禁忌: 伴有神经症状的脑转移者; 冠心病; 腹部皮下脂肪过厚者; 加温局部皮肤有感染和溃烂者。

#### (三) 操作程序与方法

1. 深部热疗可选用射频、微波或超声等深部热疗设备。

2. 向患者交代治疗目的、方法、治疗注意事项及易出现的并发症。

3. 让患者选择舒适体位, 使其精神放松勿紧张。

4. 热疗前必须通过 CT 或 MRI 等了解肿瘤部位和范围, 以利于加温区域定位。

5. 根据热分布选用适当尺寸辐射器。单独热疗时每次加温时间为  $30 \sim 60 \text{ min}$ , 如治疗需要, 可适当延长至  $90 \text{ min}$ 。相邻两次传统高温( $41 \sim 45^{\circ}\text{C}$ )热疗之间要求间隔  $72 \text{ h}$ 。如合并其他抗肿瘤治疗, 可酌情调整温度(亚高温  $<41^{\circ}\text{C}$ )与频次, 但两次热疗至少应间隔  $24 \text{ h}$ 。加温区域参考点的温度应达到  $39^{\circ}\text{C}$  以上, 且最好  $<43^{\circ}\text{C}$ 。

6. 治疗中建议测量  $1 \text{ 次/min}$  功率值, 测量  $1 \text{ 次/min}$  测温点的温度或能量。胸部加温至少应用食管内传感测温器, 瘤内测温最佳, 腹盆部加温至少应用直肠内传感器测温。有条件时行瘤内测温, 最好多点测温。另外, 可设传感器测量口腔或腋下温度, 以对全身温度进行监测。治疗中肿瘤周围正常组织温度不能  $>43^{\circ}\text{C}$  (颈部热疗时, 外耳道温度  $\leq 41^{\circ}\text{C}$ )。

7. 治疗中应监测血压和心率的变化。患者在热疗中出现全身温度过高、心率过快、出汗过多或皮肤剧烈疼痛时必须立即中止治疗, 采取措施后可继续治疗, 必要时停止治疗。治疗前后各测量  $1 \text{ 次}$  血压和心率。

8. 治疗记录应包括: 记录辐射器大小、患者治疗

体位、水袋结构情况;使用功率、能量、各测温点的数据、温度曲线及温度参数;患者心率、血压、加温部位的热感觉、疼痛感觉、是否出现皮肤烧伤、是否出现皮肤硬结。

#### (四) 注意事项

1. 设备使用前应了解其性能、有效透热度,施用器尺寸及加温的有效范围、热场是否均匀。

2. 深部热疗不单独作为一种根治手段,必须结合放疗和/或化疗或其他治疗手段,以进一步提高肿瘤治疗的疗效。

3. 热疗反应、并发症和后遗症:(1)热疗中或热疗后出现全身温度过高、心率过快、出汗过多而虚脱的全身反应,要及时处理;(2)皮肤烧伤:多数表现为皮肤急性的轻度烫伤,如红肿、水泡,给予对症处理即可;(3)皮下疼痛和硬结:是由于皮下脂肪过热引起。发生率约 10% 左右,皮下脂肪厚度 > 2 cm 时发生率增加,应向患者事先说明。

### 三、全身热疗

全身热疗是指利用红外线、微波、射频等全身或局部加温方式达到全身热治疗效果的一种治疗手段。

#### (一) 适应证

1. 临床确诊的恶性肿瘤,患者能耐受并愿意接受全身热疗。

2. 配合放疗、化疗等其他抗肿瘤综合治疗。

3. 肿瘤反复术后的预防复发转移治疗。

4. 其他治疗后复发或化疗耐药的治疗。

5. 晚期全身广泛转移的姑息治疗。

#### (二) 禁忌证

1. 新近脑血管病变,或伴有可引发脑水肿、颅内高压的疾病或因素。

2. 严重器质性心脏病或心律失常、心脏储备功能明显下降(心脏功能在 II 级以下)。

3. 未控制的高血压(BP > 160/100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa))。

4. 严重的呼吸功能障碍(肺功能 < 正常的 60%)。

5. 肝功能或肝脏储备功能明显降低,活动性肝病。

6. 严重的肾实质或肾血管病变、肾功能不全。

7. 存在未经控制的感染灶或潜在感染灶,以及有败血症倾向。

8. 未获纠正的中-重度贫血。

9. 有明显出血倾向或 DIC 倾向,单独热疗时血小板 <  $50 \times 10^9/L$ ,合并化疗时血小板 <  $80 \times 10^9/L$ 。

10. 全身衰竭。

#### (三) 临床治疗原则

1. 早期治疗原则:大量研究表明,全身热疗治疗恶性肿瘤,肿瘤的类型和细胞分化程度的差别对疗效无明显影响,但是患者的全身情况和肿瘤的分期对疗效有影响,因而应尽可能的早期开始治疗。

2. 综合治疗原则:全身热疗与放疗或化疗合并不作用于癌细胞有协同的杀伤效应。因此,采用全身热疗治疗恶性肿瘤应采用综合治疗,只有放疗已过量、化疗毒性反应太大的晚期患者才考虑单独采用热疗。全身热疗时需要配合化疗,化疗方案的实施要与热疗周期同步进行。尽量选用有热增强效应的化疗药品。

3. 疗程安排原则:全身热疗每次治疗时人体参考点温度在  $39.0 \sim 41.5^\circ\text{C}$ ,维持 60~90 min。配合化疗时温度可适当降低。再次治疗时间间隔  $\geq 72$  h,根据病情需要或疗效可重复多次治疗。

#### (四) 临床观察指标

1. 观察治疗前后血常规、尿常规、生化指标、心肺功能、肿瘤标记物及免疫功能等变化。

2. 观察实体瘤的变化、疼痛、一般状况以及副反应发生的情况。

#### (五) 治疗前准备

1. 常规检查:(1)三大常规;(2)生化全项;(3)肿瘤标记物;(4)心电图、超声心动;(5)胸片或胸部 CT、MRI。

2. 根据患者身体实际情况参考选择如下检查项目:心肌酶谱、免疫功能、血气分析、肺功能等。

3. 热疗工作人员的准备工作:(1)患者临床资料的总结、评估;(2)患方知情同意。

4. 护理及相关准备工作:(1)治疗前充分的休息和营养+心理护理;(2)治疗前根据需要适当补充能量合剂、氨基酸、脂肪和维生素类;(3)治疗前建立静脉通路;(4)治疗前晚酌量给予小剂量镇静药物;(5)出汗较多时应补充水和电解质,保持水、电解质平衡,防止虚脱发生。

5. 全身热疗设备调试检测:按照热疗设备使用说明以及操作规范,检查调试设备。

#### (六) 治疗规范

1. 加热前准备:(1)确认可以进行全身热疗后,将患者送入热疗室;(2)接受红外外治疗的患者入舱后,固定背部传感器(肩角下角线与脊柱交点),

患者仰卧于治疗床上;(3)布设体外、直肠温度传感器;(4)监测生命体征和血氧饱和度,必要时吸氧;(5)全麻情况下,为防止褥疮发生,患者枕部、骶尾部及足跟部加垫棉垫,使足跟部悬空;实施导尿,并留置导尿;固定四肢;患者眼睑内涂红霉素眼膏,并戴眼罩,敷凉毛巾;(6)实施深度镇静在于减轻机体的过度应激反应,深度镇静以患者维持睡眠状态,对言语刺激有反应,深反应减弱或消失,呼吸、心率、血压及尿量正常,对外界言语刺激有反应为基准,调节镇静剂用量。

## 2. 治疗中监测

(1) 体温检测:①体表温度监测要求体表温度监测点应均匀分布在体表各区域;②体表温度监测点应 $\geq 5$ 个;③必须实时、不间断观察各体表观测点的温度;④体表各点温度 $\leq 41.5^{\circ}\text{C}$ 。

(2) 体内温度监测:①要求体内温度监测点最少 1 个;②体内监测点位于直肠(代表腹腔温度);③控制体内监测点温度 $\leq 41.5^{\circ}\text{C}$ 。

红外线或微波体表加热时,人体皮肤温度首先升高,实时观察各体表观测点的温度,控制设备使其均匀升高,要求 $\leq 41.5^{\circ}\text{C}$ 。体内温度观测点位于直肠,以该点温度代表腹腔温度/体核温度,加热过程中直肠温度持续上升,一般升温速度为每 5 min 内  $0.2^{\circ}\text{C}$ 。如果低于该速度,提示升温较慢,应分析升温慢的原因。人体体温达到  $38.5^{\circ}\text{C}$  以上时,由于机体体温调节的作用,往往会出现排汗增加,影响升温,此时可以静脉注射东莨菪碱  $0.3\text{ mg}$  抑制排汗。当直肠温度达到  $40.0^{\circ}\text{C}$  时停止高功率加热,维持一定时间,控制直肠温度 $\leq 41.5^{\circ}\text{C}$ 。人体监测点温度在  $39.0\sim 41.5^{\circ}\text{C}$ ,维持 60 min。

(3) 循环系统检测:窦性心动过速最常见,分析心动过速的原因,主要是体温升高,循环容量不足,心脏负荷过大,或者麻醉过浅导致肌体应激反应所致,根据不同情况,作相应处理。心律正常、心率推荐控制在  $120\sim 140$  次/min 以下。维持血压 $\geq 80\sim 90/40\sim 50$  mmHg。维持平均动脉压在 60 mmHg 左右。

(4) 呼吸系统检测:高温状态下,阻力及容量血管均扩张,主要脏器灌注压力下降,而且此时细胞代谢增强,需氧量增加;应充分给氧,鼻吸氧流量  $2.0\sim 2.4\text{ L/min}$ ,保持呼吸频率 10 次/min 以上。氧饱和度 99 以上。必要时给予正压面罩给氧。

(5) 体液检测:随着体温的变化,人体内环境处于应激状态,随时记录补液量和尿量,根据心率、血

压估测血容量情况,进行补液调节。

(6) 热剂量监测:全身热疗设备的软件,需有累积热剂量功能,为了便于比较,建议该剂量定义为等效  $41.8^{\circ}\text{C}$ ,单位为“min”。累计热剂量(ETD  $41.8^{\circ}\text{C}$ )应该 $>60$  min。

## (七) 治疗中辅助治疗措施

1. 随着体温升高,全身血管扩张,导致血容量相对不足,且此时大量出汗以及呼吸、尿液损失,治疗过程中应注意积极补液。麻醉情况下输液总量为  $4\ 000\sim 8\ 000\text{ ml}$ ,  $1\ 000\sim 2\ 000\text{ ml/h}$ (参考监测数据)。晶胶体比为  $2\sim 3:1$ ;晶体:平衡液、 $25\%\sim 50\%$ 葡萄糖;胶体:羟乙淀粉或琥珀明胶、白蛋白、血浆。保证 24 h 尿量 $\geq 800\text{ ml}$ (热疗后 2 h 内尿量至少 $>30\text{ ml/h}$ )。不麻醉情况下,根据出入量酌情补液。

2. 在治疗温度时实施化疗,尽量在恒温期维持较高血药浓度。

3. 能量补充:葡萄糖  $1\sim 3\text{ g/kg}$ ,适量补充维生素。

## (八) 治疗后处理

1. 麻醉情况下,拔除温度传感器、监护电极,将患者平移出加热舱,返回病房后必须保温卧床 6 h 以上。

2. 术后常规热疗护理(预防迟发烫伤、褥疮护理),对局部皮肤红斑(轻微烫伤)部位进行重点冷敷治疗。

3. 对于面部浮肿明显的患者,考虑有可能存在脑水肿时,可适当予甘露醇脱水治疗。

4. 术后补充充足的碳水化合物、氨基酸、脂肪和维生素类营养素。

5. 全身热疗中、后期,患者会出现一过性血容量不足,甚至低血压,此时要给予充分液体补充,提高血容量。

6. 热疗后第 2~3 d,患者会出现体温反弹,一般在  $38.0\sim 38.5^{\circ}\text{C}$ ,多系肿瘤组织坏死后蛋白碎片吸收热,不需特殊处理。但需排除继发感染。

## (九) 常见并发症及预防和处理

1. 心律失常、心肌损伤、心衰

(1) 窦性心动过速(心率持续 $>140$ 次/min):艾司洛尔即刻控制剂量为  $1\text{ mg/kg}$  30 s 内静脉注射,继续予  $0.15\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  静脉滴注,最大维持量为  $0.3\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。

(2) 室上性心动过速:普罗帕酮  $1\sim 2\text{ mg/kg}$  静脉注射,30 min 后重复注射。合贝爽  $0.25\text{ mg/kg}$  生

理盐水稀释至 20 ml, 缓慢静脉注射 5~10 min, 必要时 15~30 min 后重复注射, 维持 5~10 mg/h 静脉滴注 12~24 h。

(3) 室性心动过速: ① 心率 < 200 次/min; 首选利多卡因。胺碘酮 75~100 mg 生理盐水稀释至 20 ml 分 3 次, 每次 5~10 min 静脉注入, 维持 0.5~0.75 mg/min 静脉滴注, 需要时 15 min 后重复注射, 剂量 < 75~100 mg, 总量 < 1.2g/d; ② 心率 > 200 次/min (有发生室颤危险); 非同步电击复律。

(4) 早搏: 室性早搏首选利多卡因 50~100 mg 静脉注射, 每 5~10 min 1 次, 总量 < 4 mg/kg, 维持 1.5~2.0 mg/min 恒速静脉滴注, 总量 < 3.0g/d。

(5) 低血压: 在充分补充血容量的基础上, 运用血管活性药物, 如多巴胺、阿拉明。多巴胺 2~5  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  使尿量增加, 心排血量不变或轻度增加; 6~10  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  增加心排血量, 尿量维持, 开始使心率、血压增加; 11~20  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  使心排血量增加明显, 心率和血压增加, 肺毛细血管压增加, 可致心律失常。

2. 造血系统: 使用集落细胞刺激因子, 刺激骨髓造血细胞的分化成熟。

3. 中枢神经系统: 有少数患者 (0~33%) 会出现一定程度的定向力障碍。对于敏感患者, 在治疗过程中可使用头部冰敷或冰帽。症状出现后, 一般无须特殊处理, 患者将在 1~3 d 内恢复正常。

4. 消化系统: 部分患者在治疗后会出现消化道反应, 如恶心、呕吐、腹泻, 可在化疗前或后给予恩丹西酮 8 毫克注射。

5. 热损伤: 人体表皮或体内组织的热损伤。这种损伤在表皮表现为烫伤, 一般是 I—II 度烫伤。常规烫伤处理及护理即可, 注意防止感染。

6. 其他: (1) 红外线眼损伤: 角膜损伤、白内障以及视网膜脉络膜灼伤。在接受红外线治疗时, 若照射部位接近眼或光线可射及时, 应用纱布遮盖双眼。并可适当涂抹护眼药膏。一旦发生红外线眼损伤应遮住保护双眼, 预防发生感染, 并进行对症处理。视网膜脉络膜灼伤后可用皮质类固醇, 维生素 B, 血管扩张剂, 扩瞳剂及球后注射激素等。(2) 镇静药物的副作用: 主要是呼吸抑制, 治疗过程中应该密切观察生命体征的变化, 随时调整镇静药物的剂量和速度。准备好抢救药物和器械。

#### 四、体腔灌注热疗

体腔非循环灌注热疗参考上述“二、深部热

疗”, 此节为体腔循环灌注热疗 (术中循环灌注热疗也可参考)。

##### (一) 适应证

1. 晚期恶性肿瘤伴发的胸腔积液; 恶性心包积液; 胸膜有弥漫性癌性结节者恶性胸腔积液。

2. 晚期腹盆腔肿瘤, 术前或姑息治疗。

3. 腹盆腔恶性肿瘤手术发现冲洗液癌细胞为阳性者。

4. 腹盆腔恶性肿瘤术中发现肿瘤侵及全层或淋巴结转移或广泛器官、肠系膜及大网膜转移。

5. 癌性腹膜炎。

##### (二) 禁忌证

1. 恶病质, 伴有发热, 体温升高, 伴有明显感染者。

2. 有出血功能障碍者, 严重的心肺功能障碍者。

3. 各种原因引起的腹腔严重粘连导致穿刺入肠管的危险性增加。

##### (三) 操作流程

###### 1. 灌注容量及药物的选择

(1) 容量选择: 含有高浓度的抗癌药液在整个体腔脏器表面与之相接触是腔内化疗的重要基础。根据腹腔液流体动力学研究表明, 只有注入大容量液体达到腹腔膨胀时才能确保腹腔脏器和整个腹膜表面与抗癌药液充分相接触。在腹腔灌注液中注入放射性示踪剂研究腹腔流体力学发现, 至少需灌注 2 000 ml 液体才能克服腹腔内液体的自由流动阻力, 确保液体在腹腔内均匀分布。

(2) 溶剂选择: 溶剂常为生理盐水或林格氏液等。

(3) 药物选择: 根据以下几点: ① 药物必须能通过自身或其代谢产物杀死肿瘤细胞; ② 药物必须有低的胸、腹腔通透性; ③ 药物必须很快从血浆中清除; ④ 药物必须有较强的穿透肿瘤组织的能力。

常用药物包括以下种类: a. 抗血管生成药物: 贝伐珠单抗、重组人血管内皮抑制素等; b. 化疗药物: 铂类、丝裂霉素、氟尿嘧啶、表柔比星、紫杉类等; c. 免疫制剂: 白介素-2、干扰素等; d. 其他药物: 重组人 p53 腺病毒注射液、康莱特、榄香烯乳液、鸦胆子油乳液、香菇多糖等。

###### 2. 灌注治疗方法

###### (1) 具体步骤

① 体腔无积液者: B 超定位避开粘连的肠管和肿瘤, 确定穿刺点。常规穿刺建立人体通道, 连接输

液器灌入 500 ml 温热盐水,确保穿刺针在腔内流速无阻力,连接循环机管道,设定仪器的工作温度 45.0~45.5℃,单向灌注热盐水,腹腔一般 2 500~3 500 ml,以微感腹胀满为宜,再穿刺置输出端针,连接循环机管道,开始加热循环治疗。循环中调节人体温度在 42.0~45.0℃, 出体温度一般在 39.0~41.5℃,流速 150~200 ml/min,持续恒温循环 50~60 min。根据出体温度调整流速,最后排出部分液体,腹腔留液 ≥1 500 ml。注入化疗药物(循环中或后分次给)前,常规注入地塞米松 10 mg、呋塞米 20 mg。为避免温度 >39℃ 对大脑损伤,头部常规敷凉毛巾。

②体腔有积液者:根据积液量、性质不同区别处理。若积液为流动性,建议先排出积液(方法可参照胸腹水处理要求);若积液流动性差,先单向同步热灌注,边灌边放,用热盐水置换大部分恶性积液,稀释积液,保证循环治疗的顺畅和疗效的提高;若是胶冻样积液自穿刺针排出困难,可置较粗的带侧孔的导管先单向灌注后再循环化疗。如果患者一般状况较差,可直接利用胸腹水循环治疗;若胸腹腔有较大包裹性积液,只要包裹腔有 200~500 ml 液体仍可进行腔内循环治疗。

(2)治疗时间及治疗频次:时间 60~90 min/次。频次根据疾病种类、治疗目的选择。根治术后预防性治疗 1~3 次;姑息性术后、减瘤术后、恶性腹水 3~5 次。

根据化疗方案、热耐受的要求及住院时间的限制,热循环治疗两次间隔以 1~3 d 为宜、连做 2~3 次为 1 个周期。化疗药物应足量,可以多周期治疗。肿瘤标志物转阴率血清常常比积液早,建议在积液很快消失、血清标志物刚转阴时,应继续巩固 1~2 周期,以确保治疗的有效性。

(四)注意事项

- 1.术前建立静脉通道。
- 2.协助患者取合适的体位,暴露穿刺部位。体质虚弱者给予平卧位或半卧位,并加床档。
- 3.术中注意观察患者面色、咳嗽、喘憋、腹胀及胸/腹腔引流液性状、颜色、量。
- 4.有异常及时处理。必要时给予心电监护,吸氧。
- 5.经体外加热的灌注液循环灌注于胸/腹腔时,注意观察热疗机运作是否正常,期间应做好患者的心理护理及基础护理。
- 6.术后密切观察穿刺部位情况,有无红肿、渗液、堵塞等观察引流液性状、颜色、量。及时封闭胸/

腹腔留置引流管,并妥善固定。询问患者有无恶心、呕吐等不良反应,并遵医嘱及时准确采集患者各类标本,为诊疗收集资料。

(五)常见不良反应及并发症

胸、腹腔内化疗的毒性反应主要由胸、腹腔灌注液中化疗药的浓度过高造成。一般常见的毒性反应有骨髓抑制、急性肾功能衰竭、化学性腹膜炎、胃肠道反应、部分患者有乏力及全身不适感,但这些毒性反应多数可通过减少药物剂量加以避免。并发症为胸腔感染、吻合口瘘和肠穿孔;其次为胆瘘、胰腺炎、腹壁出血、伤口裂开等。

(六)影响疗效及安全性的关键因素

1.灌注速度及温度:灌注液的灌注速度是影响腹腔内保持精确恒温的重要因素。高精度控温及高精度控制灌注速度是技术关键。目前临床报道的治疗温度多为 39~45℃。温度过高将对小肠产生热损伤,导致粘连性肠梗阻、肠坏死、腹腔脓肿甚至死亡等严重并发症。温度过低则达不到有效治疗温度,影响临床治疗效果。

- 2.治疗时间及治疗次数。
- 3.化疗药物的种类及浓度。

五、肿瘤热疗的疗效评价

(一)实体瘤

实体瘤的疗效评价参照 RECIST 1.1 标准,同时应结合患者临床症状改善、PET-CT 检查结果及日本热疗学会标准综合考虑。

1.评价标准:采用 RECIST 1.1 标准,根据 CT 或 MRI 结果,对可测量的目标病灶,计算其热疗前后肿瘤最大直径差值的绝对值与治疗前肿瘤最大直径的比值(多个病灶者则计算每个肿瘤直径之和);对非目标病灶(目标病灶以外的其它病灶)应在基线上记录,但不需测量,在随诊期间,要注意其存在或消失。

2.缓解标准[目标病灶(靶病灶)评价]:(1)完全缓解(CR):所有靶病灶消失;(2)部分缓解(PR):靶病灶总径与基线相比缩小 ≥30%;(3)稳定(SD):介于 PR 和 PD 之间;(4)进展(PD):以靶病灶直径之和的最小值为参照,直径和增加 ≥20%;除此之外,必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm 或出现一个或多个新病灶。

因热疗容易引起瘤内坏死,而肿瘤大小变化不一定明显,日本热疗学会还根据肿瘤体积变化和 CT (或其他影像诊断)上肿瘤内的低密度区域的变化

来评价热疗的效果,即在热疗后 2 个月内复查增强 CT (或 MRI, PET-CT 等) 片,在肿瘤最大层面的断面上,观察低密度区(low dense area 简写 LDA,为肿瘤坏死区, HU 减少  $\geq 15\%$ ) 所占肿瘤面积的比例和肿瘤边缘部位非低密度区(肿瘤壁或包膜)的厚度为指标进行疗效判定:(1) 显效(CR):靶病灶经检查完全消失者或者靶病灶瘤体内低密度区达 80% 以上,肿瘤壁无增厚;(2) 有效(PR): A、瘤体内低密度区达 80% 以上,但肿瘤壁有部分增厚; B、低密度区为 50%~80% 之间者亦认为有效;(3) 无效(NC):低密度区未  $> 50\%$  者。

非目标病灶评价: CR: 所有非目标病灶消失和肿瘤标志物水平正常; SD: 一个或多个非目标病灶或/和肿瘤标志物高于正常持续存在; PD: 出现一个或多个新病灶或/和存在非目标病灶进展。

## (二) 体腔积液

1. 完全缓解(CR): 胸(腹、盆)腔积液完全消失,并维持 4 周以上。

2. 部分缓解(PR):  $50\% \leq$  胸(腹、盆)腔积液消退  $< 100\%$ , 并维持 4 周以上。

3. 稳定(SD): 胸(腹、盆)腔积液消退  $< 50\%$  或增加  $\leq 25\%$ , 并维持 4 周以上。

4. 进展(PD): 胸(腹、盆)腔积液增加  $\geq 25\%$ 。

## (三) 患者生活质量

1. 肿瘤患者生活质量评估包括以下几个方面:

(1) 体重: 体重增加 7%, 并保持 4 周以上, 不包括(第三间隙积液)认为有效; 其他任何情况认为无改善。

(2) 疼痛: 数字评分法(VAS)将疼痛程度用 0~10 共 11 个数字表示, 0 表示无痛, 10 代表最痛, 3 分以下: 有轻微疼痛, 能够忍受; 4~6 分: 患者疼痛并影响睡眠, 尚能忍受; 7~10 分: 患者有强烈疼痛, 疼痛难忍, 影响食欲, 影响睡眠。患者根据自身疼痛程度在 11 个数字中挑选一个数字代表疼痛程度。疼痛评分比基线提高  $\geq 50\%$ , 并持续 4 周以上, 认为有效; 任何恶化情况, 并持续 4 周以上, 认为无效; 上述情况以外的情况, 认为稳定。

(3) 身体一般状况: 根据 KPS 评分, 比较治疗前和治疗后的生活质量, 评分  $\geq 10$  分为生活质量改善, 变化在 10 分以内为生活质量稳定, 减少  $\leq 10$  分为生活质量下降。

2. 肿瘤患者生活质量评价标准如下:

(1) 疼痛、KPS 均为有效, 判断为临床有效, 生活质量改善。

(2) 疼痛、KPS 中的任何一个有效, 且另一个稳定, 判断为临床有效, 生活质量改善。

(3) 疼痛、KPS 均为稳定, 而体重  $\geq 7\%$  的增长, 则判断为临床有效, 生活质量改善。

(4) 疼痛、KPS 均无效, 或任何一个无效, 则判断为临床无效, 生活质量未改善。

(5) 疼痛、KPS 均稳定, 而体重稳定或减轻, 判断为临床无效, 生活质量未改善。

KPS 评分标准: 10: 正常, 无症状和体征, 无疾病证据; 9: 能正常活动, 有轻微症状和体征; 8: 勉强可进行正常活动, 有一些症状或体征; 7: 生活可自理, 但不能维持正常生活或工作; 6: 生活能大部分自理, 但偶尔需要别人帮助, 不能从事正常工作; 5: 需要一定帮助和护理, 以及给与药物治疗; 4: 生活不能自理, 需要特别照顾和治疗; 3: 生活严重不能自理, 有住院指征, 尚不到病重; 2: 病重, 完全失去自理能力, 需要住院和积极的支持治疗; 1: 重危, 临近死亡; 0: 死亡。

## 六、随访

1. 热疗的前、中、后应有 CT 或 MR 等客观检查可评价肿瘤经治疗后的改观情况。

2. 热疗后 1、3、6 个月均要进行复查, 各项检查的对照观察, 了解治疗后的变化和决定后期是否继续治疗。

3. 治疗后在半年以上者可 3 个月或半年复查一次, 发现问题, 及时治疗。

4. 一年后可半年或 1 年进行一次复查即可。

制定指南召集人(按姓氏拼音排序): 马胜林教授(杭州市第一人民医院集团), 肖绍文教授(北京大学肿瘤医院), 张珊文教授(北京大学肿瘤医院)

参加制定指南人员(按姓氏拼音排序): 白静教授(包头市肿瘤医院), 蔡英全教授(陕西省肿瘤医院), 霍忠超教授(河北工程大学附属医院), 康静波教授(中国人民解放军海军总医院), 刘珈教授(湖南省肿瘤医院), 刘文超教授(第四军医大学第一附属西京医院), 路太英教授(郑州大学第一附属医院), 马胜林教授(杭州市第一人民医院集团), 邵汛帆教授(广州医科大学附属肿瘤医院), 唐劲天教授(清华大学医学物理与工程研究所), 王东安教授(中日医学科技交流协会), 王继英教授(中日友好医院), 王捷忠教授(福建省肿瘤医院), 王义善教授(中国人民解放军第 107 医院), 吴雅冰教授(杭州市第一人民医院集团), 肖绍文教授(北京大学肿瘤医院), 张凤春教授(上海交通大学医学院附属仁济医院), 张珊文教授(北京大学肿瘤医院), 章岳山教授(上海市普陀区利群医院)

执笔秘书(按姓氏拼音排序): 李寅生硕士(中日医学科技交流协会), 张扬子博士(北京大学肿瘤医院)

(收稿日期: 2017-03-13)