·临床研究·

吐温 80 在深部脏器肿瘤热化疗中的应用研究

彭 楠 赵彼得 郭新娜
(解放军总医院 北京 100853)

摘要 目的: 研究热增敏剂吐温 80 在深部肿瘤热化疗中的临床应用疗效。方法: 采用吐温 80 合并热化疗综合治疗晚期肿瘤 118 例, 并与同时期未采用吐温 80 的热化疗组 98 例进行比较。膀胱癌复发 5 例, 伴腹水、腹膜转移 7 例。小剂量化疗用 5-FU、丝裂霉素、顺铂等行膀胱灌注或腹腔注射, 吐温 80 浓度为 0.2%。肿瘤射频热疗机, f: 41MHz。平均随访时间 36 个月。结果: 复发性膀胱癌完全缓解率达 60%, 血尿消失, 3 例在 12~34 月随访期间膀胱镜检查未复发; 伴腹水者完全缓解率达 85.7% (CR6/7), 中位生存期 8.5 月, 腹痛、腹胀、便血等消失。治疗未引起恶心、呕吐等明显的消化道症状, 肝、肾和骨髓功能损害。结论: 在肿瘤的热化疗中, 合用吐温 80 不仅可以降低化疗药物的剂量, 而且降低热疗时的温度, 减少毒副作用, 改善症状和体征。

关键词: 吐温 80; 热疗; 肿瘤

The Initial Application of Tween 80 in Thermochemotherapy of Deep Seated Tumors

PENG Nan, ZHAO Bi-de, GUO Xin-na
Department of Physiotherapy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

ABSTRCT Objective: To observe the thermal sensitization effect of Tween 80. **Methods:** 12 patients with advanced stage malignant tumors were given thermochemotherapy(TCT) combined with Tween 80. Five of them were bladder cancer and 7 had intraperitoneal metastases with malignant ascites. After irrigation of bladder and intraperitoneal injection with solution containing small amount 5-FU and mitomycin and cisplatin, local thermotherapy with RF heating machine (f: 41MHz) were carried out, Tween 80 was added into the solution with final concentration of 0.2%. **Results:** For recurred bladder cancer, complete remission rate(CRR) was 60% with disappeared hemourine and 12-34 months of follow-up revealed no recurrence in 3 cases. For peritoneal metastases, CRR was 85.7% of patients with a median survival of 8.5 months, abdominal pain and distension and bloody stool disapeared. No obvious nausea, vomiting, liver, renal and myeloid functional lesion were observed during the treatment. **Conclusions:** In TCT of malignant tumors, combination of Tween 80 can not only reduce the dosage of chemical drugs but also lower the therapeutic temperature and toxicity.

Key words: Tween 80; Thermotherapy; Tumor treatment

由于治疗效果直接可靠、全身副作用小等优点, 局部热疗逐渐成为肿瘤治疗的主要手段之一, 目前临床多采用热疗与放疗及/或化疗联合应用, 以克服单纯热疗治疗癌症的弊端, 增强肿瘤治疗效果。然而放疗和化疗毒副作用大, 尤其是晚期病人难以耐受, 而过高温度产生的副作用也增加了热疗的局限性, 因此探索具有协同效果好, 副作用小的合用药物--热增敏剂就具有很大的临床意义。在对近年发现的热增敏剂吐温 80 进行了动物及体外实验研究后, 又将其应用于临床治疗, 并与单纯热化疗组进行对照研究。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1995 年 5 月至 2003 年 12 月我科收治晚期癌症 120 例, 均经病理组织学检查确诊。伴有腹水的病人, 腹水量 > 3000ml, 病人肝、肾、骨髓功能均基本正常, 无合并严重心肺疾患。体力状况 Karnofsky 评分(KS)[1], 见表 1。

表 1 本组病人一般状况

Table 1 The Patients' Clinical Data in This Group

病种	例数	年龄	性别		组织学类型	分期	曾用疗法	体力状况
膀胱癌复发	5	54~64	男4	女1	移行细胞癌		手术, 化疗	60~80
胃癌伴腹水	2	30~50	男1	女1	印戒细胞癌		化疗	30~40
腹腔弥漫性粘液癌	1	58	男		粘液腺癌		3 次手术	30
贲门癌伴腹水	1	45	男		粘液腺癌, 部分印戒细胞癌		手术+化疗	40
结肠癌伴腹水	1	64		女	低分化腺癌		3 次手术	30
子宫内膜癌伴腹水	1	63		女	低中分化腺癌		化疗	30
腹膜恶性间皮瘤	1	34		女	恶性间皮瘤		3 次手术	30

作者简介: 彭楠, (1964-), 女, 副主任医师, 硕士研究生导师, 在读博士。
E-mail: pengnan66@Sohu.com Tel: 010-66937391
(收稿日期: 2006-03-20 接受日期: 2006-04-26)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2 治疗方法

均用热疗+化疗+吐温80综合治疗。对有腹水的病人,采取先抽出腹水,每周用5-FU 500~750mg/次,顺铂(CDDP) 20mg/次或卡铂(CDBCA) 200mg/次,丝裂霉素(MMC) 4~6mg/次,加生理盐水300~500ml,腹腔注射(IP),三种化疗药物分成两组,每周一组各用一次。热疗前用药,用药后变换体位,抬高臀部。1例胃癌病人用动脉化疗(IA)。膀胱癌采用膀胱药物灌注,噻替哌50mg与丝裂霉素20mg交替应用。吐温80加入生理盐水,与化疗药物一起应用,其终浓度为0.2%。SR-1000肿瘤射频热疗机(深圳先科公司产),频率41MHz,最大输出功率1000W,电容式透热,电极直径20cm或25cm,70~90分钟,治疗时皮肤用水袋降温及耦合。腹腔内测温采用数显FT-705型四路光纤测温仪(俄罗斯产,不受电磁波干扰)。热敏电阻测温计,精确度0.1℃。以水银温度计校准。测温部位有腹腔内、直肠、膀胱。

1.3 疗效判断标准

疗效评价按WHO规定的腹水治疗和多脏器肿瘤判断标准进行[2]。

2 结果

2.1 近期疗效和随访结果

见表2。膀胱癌复发的病人,疗前检查分期2~3期的3例,疗后均达完全缓解(CR3/5),治疗后每年复查膀胱镜,膀胱内光滑,无新生物,其中1例多次活检未发现癌细胞,随访结果:分别生存34月+、28月+、12月+。2例4期的病人为部分缓解(PR2/5),随访结果:1例8月后死于全身衰竭,1例疗后9个月死于骨转移,多器官衰竭。伴腹水、腹膜转移的病人完全缓解率达85.7%(CR6/7),腹水消失有效率100.0%(7/7)。

表2 综合治疗效果

Table 2 The Results of Combined Therapy

病种	术前给药	治疗次数	CR	PR	NC	生存期	死亡原因
膀胱癌复发	膀胱灌注	5~8	3	2		8月~34月+	骨转移,衰竭
胃癌伴腹水	IP/IA	6~8	2			3月、6月	肠梗阻
腹腔弥漫性粘液癌	腹腔给药	9	1			11月+	
贲门癌伴腹水	腹腔给药	6	1			8月	腹腔复发
结肠癌伴腹水	腹腔给药	5	1			10月+	
子宫内膜癌伴腹水	腹腔给药	10		1		3月	恶病质
腹膜恶性间皮瘤	腹腔给药	6	1			8月+	

2.2 温度与疗效的关系

T_{50}为全部温度数据中50%达到此温度的数值。

表3 T_{50}与疗效

Table 3 T50 and Curative Effect

T_{50}	例数	疗效			生存期				
		CR	PR	NC	<3月	<6月	<1年	<2年	<3年
<40.0℃	1		1		1				
40.1~41.0℃	5	4	1			1	3	1	
41.1~42.0℃	4	4					2		2
42.1~43.0℃	1		1		1				
>43.0℃	1	1				1			

2.3 治疗后的反应

综合治疗后,膀胱癌病人血尿消失,有的排出坏死组织。伴腹水的病人,腹胀和便血消失,进食改善,精神好转。但腹腔化疗后可出现轻微的腹痛,热疗时出汗、口渴,1例发生局部疼痛、皮下脂肪硬结,2周后消散。治疗前后血常规和生化检查无异常改变。

3 讨论

国外已发现的热增敏剂有酒精、局部麻醉剂(普鲁卡因、利多卡因)、二性霉素B、Cysteanmine、MIS(2-硝基咪唑诱导体)等,其中MIS被认为效果最好,但由于其对周围神经的毒性而限制了它的应用。国内对热增敏剂研究较少,吐温80在1990年首次被报道[3],吐温80合并温热作用人胃癌细胞BGC-823,可降低临界治疗温度2℃左右,并抑制琥铂酸脱氢酶的活性。其作用机制为增加细胞膜的流动性和降低酶的活化能折点温度。吐温80无毒,被广泛用于食品和医药工业,也有人报道其有较弱的抗肿瘤的作用[4]。目前尚未见吐温80的临床应用报道。

对晚期癌症伴有腹水的病人,近年国外还采用腹腔热灌注化疗,这一疗法始于1980年Spratt[9]为治疗一位腹腔广泛种植的腹膜假性粘液瘤者而设计,疗后8个月未复发。自1984年日本以Koga和Fujimoto为代表的学者在经过动物实验后将这一技术应用与临床,并认为其是目前防治术后腹膜转移和腹腔局部复发最有效的疗法。而目前国内多采用腹腔化疗,王娟等[5]对伴有腹水、腹膜转移的胃癌病人4例,先用5-FU和顺铂或卡铂进行腹腔化疗,再手术,术后生存6~10月。3例未手术者3个月内死亡。程惠华等[6]用卡铂腹腔化疗治疗消化道肿瘤伴腹水41例,平均生存7~8月。本文采用吐温80合并小剂量化疗药物(低于1/2常规量)及热疗,综合治疗伴有腹水、腹膜转移的病人,完全缓解率达85.7%(CR6/7),腹水消失率达100%,生存期3~11月+,中位生存期8.5月。治疗后腹痛、腹胀、便血等消失,而且小剂量化疗不引起恶心、呕吐等明显的消化道症状,无明显损害肝、肾和骨髓功能。模拟消化道肿瘤术后腹转移的动物实验[8]也表明加用吐温80组小鼠生存时间延长,与高浓度阿霉素组疗效相近。

用吐温80合并小量化疗及热疗治疗膀胱癌,使膀胱癌完全缓解率达60%,血尿消失,3例在12~34月随访期间膀胱镜检查未复发;赵彼得[7]报告的未加吐温80的热化组完全缓解率32.3%。治疗全程时间腹腔温度的平均最大值Tmax为41.5℃,平均最小值Tmin为39.6℃。直肠内最高温度41.6℃~41.8℃,膀胱内最高温度40.7℃~41.0℃。治疗时间70~90分钟,总平均治疗时间为74分钟。从表3可见T50多为40.1~42.0℃,属轻微热疗,完全缓解8例(CR66.7%)。3例部分缓解者T50分别<40.0℃、40.1~41.0℃、42.0~43.0℃,而其组织病理类型2例为胃癌伴腹水(印戒细胞癌)、1例为子宫内膜癌伴大量腹水、腹腔转移。除此3例其余病例生存时间8~34月+。

(下转第50页)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

慢性肝脏疾病后期,尤其肝硬化患者常常出现神经系统并发症,其中最常见的是肝性脑病(HE),其他少见情况还有获得性肝脑变性(AHCD)和HM。HM是一种并发于慢性肝病的少见的神经系统变性病,常发生于门腔静脉分流术和自发门体静脉分流后临床主要表现为隐系起病、逐步进展的双下肢痉挛性截瘫,肌张力增高,腱反射亢进,锥体束征阳性,而一般无感觉及括约肌功能障碍[1,2]。本组30例均有不同程度的痉挛性截瘫表现,符合HM的临床特征,与王向波等报道相似。本组患者脊髓MRI均未见异常,这在与炎性脱髓鞘疾病的鉴别中非常重要。因此,凡中年以上男性,具有慢性肝病史、出现上述特征性临床表现者,要考虑本病的可能。行影像学和实验室检查,进一步排除脱髓鞘脊髓病,亚急性联合变性遗传性痉挛性截瘫、肝豆状核变性等即可诊断[3,4]。

本组患者血氨水平仅轻中度增高,且有2例血氨正常,提示血氨水平与脊髓损害不呈平行关系。虽然经过治疗血氨水平降至正常,但脊髓损害未见改善,提示血氨水平增高可能不是本病惟一致病因素。有报道约28%患者病程中并无脑病发生,推测HE和HM可能存在不同的发病机制[5,6]。目前关于HM的发病机制仍不清楚,多数学者认为是由于肝脏解毒功能下降,毒性物质进入循环,对脊髓产生了直接损害;另外,也可能是由于脊髓必须的营养物质缺乏,使脊髓受到损伤,二者均可干扰神经纤维和髓鞘的营养代谢,使远离胞体的脊髓侧索得不到充分的营养,而产生变性和脱髓鞘病变。慢性肝病患者脊髓和脑的病理改变有很大不同,在脊髓可见脊髓侧索对称性脱髓鞘改变,有时伴有轴索丢失,通常不超过颈段脊髓水平;在大脑半球,纹状体等可见不同程度Alzheimer II型细胞增生及不均衡性神经元丢失。这种大脑和脊髓的不同病理改变可能由不同致病因素分别造成,也有人认为是由于共同因素造成,如暴露于同种有毒物质,但脑和脊髓对致病因素反应不同。有人提出早期行回肠-直肠吻合术,去除结肠功能,减少肠腔内的吸收,对本病有一定疗效[7,8]。

虽然本组30例患者接受了正规的内科治疗及神经营养治疗,有的患者还使用糖皮质激素,但效果均不理想,仅2例略有好转,其余28例在住院期间无明显变化,提示HM虽然在病理上具有脱髓鞘改变,但和多发性硬化等脱髓鞘病不同,使用糖皮质激素等免疫抑制剂倾向无效。通常的限制蛋白摄入、降低血氨治疗也无明显效果,有作者报道肝移植能够显著改善脊髓损害症状,改善程度和HM最初出现症状至肝移植的时间相关。虽然尚缺乏大样本病例的证据支持,但这一发现仍为HM的治疗带来了希望。

参 考 文 献

[1] Lewis MB, Mac Quillan G, Bamford JM, et al. Delayde Myelopathic presentation of the acquired hepatocerebral Degeneration syndrome[J]. Neurology, 2000, 54:1011

[2] Yengue P, Adler M, Bouhdid H, et al. Hepaic myelopathy After splenorenal shunting; report of one case and review of the literature[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2001, 64: 231-233

[3] 王向波,蒋景文,李昆成,等. 慢性肝性脑脊髓病头部MRI表现与临床研究[J]. 北京医学,2001,23:262-263

[4] Wang MQ, Dske MD, Cui ZP. Portal-systemic myelopathy after tran-ajugular Portosystemic shunt creation; report of Four cases[J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12: 879-881

[5] 王茂强,王志强,崔志鹏,等. 经颈静脉肝内门体静脉分流术后并发肝性脊髓病五例报告[J]. 中华肝脏病杂志,1997,7:175

[6] 戴显伟,马凯,夏振龙,等. 门体分流术后肝性脊髓病(附二例报告)[J]. 中华肝胆外科杂志,1995,5:43-54

[7] Weissenborn K, Tietge UJ, Bokemeyer M, et al. Liver transplantation improvers hepatic myelopathy; evidence by three ca ses[J]. Gastroenterology, 2003, 124:346-351

[8] Troisi R, Debruyne K, DeHemptinne B, Et al. Improvement of hepatic myelopa-thy after liver transplantation[J]. N Engl J Med, 1999. 340. 151

(上接第41页)

治疗时病人出汗少、局部疼痛及脂肪硬结少,病人易耐受,这与所使用的SR1000肿瘤射频热疗机有关,此机为首台国内射频热疗机,主要用于治疗深部脏器肿瘤,如肺癌、膀胱癌等,频率为41MHz,电容式加热,最大输出功率为1000W。实验表明[10]频率8MHz的电磁波脂肪与肌肉的吸收比为11:1,而41MHz电磁波脂肪与肌肉的吸收比为4:1。由此可见8MHz较41MHz更易引起脂肪层产热过多,发生脂肪硬结。

由于本文病例较少,我们还不能肯定吐温80在肿瘤的热化疗中能很好地起着降低化疗药物的剂量和治疗所需温度,减少毒副反应,改善晚期癌症病人的症状和体征及提高生存质量的作用,因此更进一步的观察研究是十分必要的。

参 考 文 献

[1] 谷铣之. 现代肿瘤学(临床部分)[M]. 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1995,2:580~581

[2] 李振. 恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗[M]. 人民卫生出版社,北京,1990:62~63

[3] 扬虎川,周君怡,杨耀琴,等. 温热(39℃~43℃)合并吐温80对BGC-823人胃癌细胞SDH活性的影[J]. 解剖学杂志,1990,13(4):281~283

[4] Kubis RW, The cytotoxic effect of Tween 80 on ehrlich ascites cancer cell in mice. Pharmazie 1979, 34(11):745

[5] 王娟,王舒宝,陈峻青. 伴有腹水的进行期胃癌术前腹腔化疗临床观察[J]. 中国实用外科杂志,1996,16(9):552

[6] 程惠华,高河元,陈樟树,等. 大量放腹水加卡铂腹腔内注射治疗恶性腹水的临床探讨[J]. 中华肿瘤杂志,1996,18(6):476~478

[7] 赵彼得,郭新娜,张珍,等. 高频透热综合治疗膀胱癌172例报告[J]. 中华泌尿外科杂志,1993,14(1):43~44

[8] 彭楠,黄新,丁保国,等. 腹腔热灌注化疗小鼠腹腔肿瘤的实验研究[J]. 中华理疗杂志,1996,(4),217~219

9] Spratt JS, Adock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. [J]. Cancer Research, 1981, 41: 1096~1099

[10] 赵彼得,郭新娜. 高频透热治癌[M]. 人民军医出版社,北京,1993:86

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net