

· 专家共识 ·

肿瘤热疗中国专家共识

中国临床肿瘤学会肿瘤热疗专家委员会,
中日医学科技交流协会热疗专家委员会,中华医学会放疗分会热疗学组

摘要:热疗是继手术、放疗、化疗及生物治疗之后的第 5 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,被称为绿色治疗。近年来,肿瘤的热疗越来越受到重视,全国许多地市级医院甚至县级医院都普遍开展肿瘤热疗,并取得很好的治疗效果。2017 年中国制定第 1 版热疗指南,为热疗工作的开展提供标准和方向。时隔 2 年,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)热疗专家委员会根据新的证据,在适应证、禁忌证和操作程序等方面,在原指南的基础上进行再次修订,期望修订后的共识能给热疗工作者带来更多规范化的指导,更好地为肿瘤患者服务。

关键词:肿瘤;热疗;中国;共识

中图分类号:R73 文献标志码:A 文章编号:1001-1692(2020)01-0001-10

Chinese expert consensus on clinical application of tumor hyperthermia

Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Sino Japan Science and Technology Association,
Chinese Medical Association on Radiotherapy Branch Thermotherapy Specialized Committee
Corresponding to: Ma Shenglin, E-mail: mashenglin@medmail.com.cn

Abstract: Hyperthermia is the fifth option for cancer therapeutic treatment following surgery, radiotherapy, chemotherapy and biotherapy. Considering the nontoxic and safe properties for clinical application, hyperthermia is also recognized as the harmless "green" treatment. Recently, increasing number of hospitals adopted hyperthermia equipment and obtained favorable clinical benefits for cancer patients all over the country. In 2017, we published the first hyperthermia clinical practice guideline to improve the standardization of hyperthermia procedure and shed light on the future development in China. Based on increasing updated evidence during past two years, hyperthermia expert committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) for the first time amended the guideline including the indication, contraindication, operation procedure and so on. It is expected that this amended consensus could increase patient care and benefit via guiding hyperthermia physicians to follow standardization.

Key words: neoplasms; hyperthermia; China; consensus

肿瘤热疗(hyperthermia)是指应用不同的物理因子(射频、微波、超声和激光等)提高肿瘤组织和(或)全身的温度,利用高温杀伤及其继发效应治疗肿瘤的一种手段。近年来,对热疗相关理论和实践的深入认识促进了热疗临床研究的开展,截至 2019 年,全球共有 218 项热疗临床试验在开展,由中国学者牵头的临床试验多达 34 项,其中 II ~ III 期临床研究 26 项^[1]。这些研究为肿瘤热疗的发展提供宝贵的经验,也不断完善热疗的相关理论知识,包括与化

疗、放疗、免疫及其他生物治疗间的相互作用^[2-3]。在当代医疗大背景下,本共识在《中国肿瘤热疗临床应用指南(2017. V 1. 1)》^[4]的基础上,对热疗相关临床应用进行证据整理和专家推荐,希望为临床医师开展热疗提供循证规范和决策参考。

1 浅部热疗

1.1 适应证

1.1.1 浅表肿瘤 (1) 全身各部位的皮肤癌,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^[5]、锁骨上区、腋窝和腹股沟等。

收稿日期:2020-01-09

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.01.001

* 通信作者 马胜林, E-mail: mashenglin@medmail.com.cn

(3)浅表器官及肢体的恶性肿瘤:a)头颈部较表浅的原发肿瘤,如唇癌、牙龈癌、颊黏膜癌以及面部、头皮和耳廓的癌;b)外阴癌和肛门癌;c)四肢的肿瘤,如软组织肉瘤^[6]和骨肉瘤^[7];d)乳腺癌^[8]。

(4)位于体表的复发或转移的肿瘤。

1.1.2 腔道肿瘤 鼻咽癌^[9]、食管癌、子宫颈癌和直肠癌等。

1.2 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。

(5)治疗区域热感知、感觉障碍者(如:有假体植入)。

(6)携带心脏起搏器者。

(7)精神疾病患者、孕妇和无自主表达能力的患者。

1.3 操作程序与方法

(1)了解病情、病变部位大小、有无热疗禁忌和是否接受过或正在接受何种治疗。

(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,治疗前需签署知情同意书。

(3)协助患者取舒适体位,让其精神放松勿紧张。

(4)一般采用无损测温^[10];如计划进行有损测温,应常规行局部消毒,将无菌测温套管刺入欲测温部位,拔出针芯将测温针置入套管内固定好,再拔出套管。

(5)若采用体外加温,如微波加热需将辐射器对准需治疗部位,并尽量平行于该部位,测温线需放置在治疗区域中心;如射频加热则需将极板与治疗部位之间用毡垫和水袋耦合。

(6)瘤内治疗温度原则上要 $>39.5^{\circ}\text{C}$,皮肤表面温度 $<43^{\circ}\text{C}$,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,每次有效治疗温度时间为30~60 min,若治疗需要,可适当延长至90 min。相邻2次传统高温($43\sim 45^{\circ}\text{C}$)热疗之间要求间隔72 h。如合并其他抗肿瘤治疗,可酌情调整温度($<41^{\circ}\text{C}$)与频次,但2次热疗间隔应 ≥ 24 h。同步放疗时,热疗应在放疗前、后2 h内进行,伴随整个放疗过程。热疗与化疗配合时,可在化疗前、后或同时进行,化疗药物可用铂类、氟尿嘧啶类、紫杉类、喜

树碱类、蒽环类和烷化剂等,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;热疗配合抗血管生成、靶向治疗和免疫治疗时,可在相应治疗前、后或同时进行。

(8)加温时测温元件置于皮肤表面的方法比较简单,但只能代表患者表面温度,有损测温较准确,但会对患者带来创伤,无论何种方式,均需定期进行测温元件的温度校准。

(9)子宫颈癌、直肠癌、食管癌和鼻咽癌等腔内热疗时必须应用插入式专用微波辐射器,并可借助超声、CT和MRI等影像设备辅助定位。

1.4 注意事项

(1)做好设备的质控工作,设备验收时需要进行体模实验进行验证,记录辐射器在不同功率和频率下透热深度、热场均匀性和热场分布图等,并定期进行测温元件的温度校准,温度误差必须控制在 $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 范围内。

(2)注意测试患者皮肤热感知能力,避免过热引起烫伤。如有瘢痕,因其吸热性强,要注意重点监测该区域的温度,避免损伤。

(3)如加温过程中患者有刺痛感,为防止皮肤烫伤,应立即停止热疗。热疗后如发现皮肤发红和出现水泡等烫伤问题,参照烫伤处理原则^[11]尽快进行对症处理。

2 深部热疗

2.1 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^[12]、胃癌^[13]、结肠癌、胆囊癌、腹膜后肿瘤和癌性腹腔积液等;(4)盆腔肿瘤,如膀胱癌^[14]、前列腺癌、直肠癌、子宫颈癌和卵巢癌^[15]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^[16]。

2.2 禁忌证

2.2.1 绝对禁忌 孕妇和无自主表达能力的患者;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;传染性疾病如活动期梅毒和活动性结核等;精神疾病患者;身体感知障碍者;出血倾向者。

2.2.2 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;加温治疗部位皮肤有感染和溃烂者;妇女经期。

2.3 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,治疗前必须签署知情同意书。

(3)协助患者取舒适并便于治疗的体位,让其精神放松勿紧张。

(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)根据设备不同,应采用以下不同的程序和不同的方法。

a)电容式射频热疗时,在极板与患者之间用毡垫和水袋耦合好,极板与患者夹紧,尽力减少空间间隙,防止空气形成热点,必要时加用小型水囊填充空隙,治疗期间全程注意匹配调整,以满足皮肤表面温度相对较低、深部肿瘤温度高的治疗目的。

b)美国环形阵列式热疗时,先根据患者 CT 或 MRI 获取患者体宽、体厚及肿瘤位置等数据,然后将数据导入计划系统通过调节频率、振幅和相位生成适形性的热场图,在精确计划基础上调节功率,使肿瘤受到较高热杀伤^[17]。

c)高能超声聚焦热疗时,患者治疗体位根据需要进行选择,如仰卧位、俯卧位和坐位等,根据治疗要求对患者进行消毒并镇痛或镇静,酌情插尿管,治疗靶区需要根据影像学进行定位,目前常用的影像设备有超声和 MRI。采用超声定位者,需利用仪器内置探头完成对治疗区域的再次定位^[18],设置好频率和功率,根据靶区瘤体大小选取适宜的治疗剂量。当靶区灰度出现明显变化后,结束治疗。

d)大功率微波深部热疗时,目前多通过聚束形式进行深部热疗。

(6)深部热疗时,需保证每次有效治疗温度时间维持 45 ~ 60 min,如治疗需要,可适当延长至 90 min。相邻 2 次传统高温(瘤内 43 ~ 45℃)热疗之间要求间隔 72 h。如合并其他抗肿瘤治疗,可酌情调整温度(亚高温 < 41℃)与频次,但 2 次热疗间隔应 ≥ 24 h。

(7)治疗中需采用实时测温的方式进行温度监测,含体表测温 and 深部测温。胸部加温时建议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℃(颈部热疗时,外耳道温度 ≤ 41℃)。

(8)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、血压异常升高或皮肤剧烈疼痛时必须立即中止治疗,采取措施缓解后可根据情况选择继续治疗,必要时停止治疗。治疗前、后各测量 1 次血压和心率。

(9)治疗记录应包括:辐射器大小、患者治疗体位和水袋结构情况;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、是否出现皮肤烧伤和是否出现皮肤硬结等情况。

2.4 注意事项

(1)设备使用前应了解其性能和有效透热度、辐射器尺寸和加温的有效范围以及热场是否均匀。

(2)深部热疗原则上不单独作为一种根治手段,必须结合放疗、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:a)热疗中或热疗后出现全身温度过高、心率过快、血压异常、出汗过多而虚脱的全身反应,要及时处理;b)皮肤烧伤,多数表现为皮肤急性的轻度烫伤,如红肿以及水泡,按照烧伤处理原则给予及时对症处理;c)皮下疼痛和硬结,是由于皮下脂肪过热引起,发生率约 10%,皮下脂肪厚度 > 2 cm 时发生率增加,应向患者事先说明,治疗以对症处理为主。

3 全身热疗

全身热疗是指利用红外线、微波和射频等物理因子通过对全身或局部加温致使全身温度升高达到全身热治疗效果的一种治疗手段^[19]。

3.1 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)配合放疗和化疗等其他抗肿瘤综合治疗。

(3)肿瘤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。

3.2 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 [血压 > 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) 有明显出血倾向或弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 倾向, 单独热疗时血小板 < $50 \times 10^9/L$, 合并化疗时血小板 < $80 \times 10^9/L$, 妇女经期。

(10) 全身衰竭。

(11) 无自主表达能力患者。

3.3 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、肿瘤标志物及免疫功能等变化。

(2) 观察实体瘤的变化以及患者的疼痛情况、一般状况和不良反应发生的情况。

3.4 治疗前准备

(1) 常规检查: a) 三大常规; b) 生化全项; c) 肿瘤标志物; d) 心电图和超声心动图; e) 胸片或胸部 CT、腹部或盆腔 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、血气分析和肺功能等。

(3) 热疗工作人员的准备工作: a) 患者临床资料的总结和评估; b) 患方知情同意。

(4) 护理及相关准备工作: a) 治疗前充分的休息和营养 + 心理护理; b) 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; c) 治疗前建立静脉通路; d) 治疗前晚酌情给予小剂量镇静药物; e) 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书以及操作规范, 检查调试设备。

3.5 治疗规范

3.5.1 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) 接受红外舱治疗的患者入舱后, 固定背部传感器 (肩角下角线与脊椎交点)、患者仰卧于治疗床上; 接受高能微波全身热疗治疗者, 需注意保护晶体及睾丸。

(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、骶尾部及足跟部需加垫棉垫, 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) 实施深度镇静的目的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。

3.5.2 治疗中监测 (1) 体温监测: a) 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; b) 体表温度监测点应 ≥ 5 个; c) 必须实时、不间断观察各体表观测点的温度; d) 体表各点温度均需 $\leq 41.5^\circ\text{C}$ 。

(2) 体内温度监测: a) 要求体内温度监测点 ≥ 1 个; b) 体内监测点位于直肠 (代表腹腔温度); c) 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 分钟内 0.2°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°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 mg 抑制排汗。当直肠温度达到 40.0°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) 体液监测: 随着体温的变化, 人体内环境处于应激状态, 应随时记录补液量和尿量, 根据心率和血压估测血容量情况, 进行补液调节。

(4) 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热剂量 (equivalent thermal dose, ETD) 41.8°C , 单位为 min。累计热剂量 (ETD 41.8°C) 应该 $> 60 \text{ min}$ 。

3.6 治疗中辅助治疗措施

参考《中国肿瘤热疗临床应用指南 (2017. V1.1) 》^[5]。

4 体腔灌注热疗

4.1 胸腔热循环灌注

4.1.1 适应证 晚期恶性肿瘤伴发的胸腔积液; 胸

膜有弥漫性癌性结节的恶性胸腔积液^[20-21]。

4.1.2 禁忌证 重度心肺功能损伤患者;急性感染患者;伴有发热,体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 患者;有出血功能障碍者;精神病患者等。

4.1.3 灌注容量及药物的选择 (1)采用循环机治疗时,灌注的循环溶液一般为 1 000 ~ 1 500 mL,胸腔内留液一般是 500 mL 左右,因患者个体差异可有增减;采用外辐射加热治疗时,胸腔内灌注液容量 100 ~ 200 mL。

(2)溶剂常为生理盐水、林格氏液、葡萄糖液或蒸馏水(慎用)。

(3)药物选择根据以下几点:a)药物必须能通过其自身或其代谢产物杀死肿瘤细胞;b)药物必须有低的胸腔通透性;c)药物必须能很快从血浆中清除;d)药物必须有较强的穿透肿瘤组织的能力;e)通过加热易增加敏感性、渗透性的药物。具体药物的选择为顺铂、卡铂、奈达铂、培美曲塞、博来霉素、丝裂霉素、恩度以及复方苦参等。

(4)用药原则:a)既可选择单一给药,也可联合序贯给药;b)化疗药物的剂量目前暂未有统一的标准,原则上以静脉用量为标准。若联合静脉应用,则剂量酌减。

4.1.4 灌注流程 (1)置管:患者取坐立位,常规探查患侧胸腔积液情况,首先定位于患侧腋后线体表,常规消毒、铺巾和利多卡因局部麻醉后,在超声引导下用穿刺针穿入患侧胸腔积液内,可见液体流出,沿穿刺针放入导丝,拔出穿刺针,沿导丝用扩张管扩张后放入单腔带侧孔中心静脉导管,拔导丝,固定中心静脉导管,术毕可引流出淡黄色液体;然后定位于患侧肩胛线体表(选择前一穿刺点上一肋间或下一肋间)、在超声引导下用穿刺针穿入右侧胸腔积液内,可见液体流出,沿穿刺针放入导丝,拔出穿刺针,沿导丝用扩张管扩张后放入单腔带侧孔中心静脉导管,拔导丝,固定中心静脉导管,术毕可引流出淡黄色液体,术毕观察无明显活动性出血征象。

(2)循环灌注,分为热灌注冲洗和热灌注循环化疗 2 个步骤。

a)热灌注冲洗:连接各管路,循环药液袋内输入预冲液 1 500 ~ 2 500 mL,排尽袋内空气,插各测温传感线,加热预冲液至 $43 \sim 45^{\circ}\text{C}$ 。一侧引流管连接入体阀,一侧引流管连接一次性引流袋,开始冲洗胸腔,人体端泵速 50 ~ 70 mL/min,温度 43°C 左右^[22]($\leq 45^{\circ}\text{C}$)、一边冲洗一边开放引流,将循环药液袋内预冲液全部冲洗完后,尽量引流尽胸腔内液

体,引流出的一次性引流袋内液体全部丢弃(此过程不产生循环,只是单纯的一端进液一端引流冲洗过程)。

b)热灌注循环化疗:循环药液袋内输入 0.9% 氯化钠溶液约 300 ~ 1 000 mL + 化疗药物,将药液加热至 $43 \sim 45^{\circ}\text{C}$,一侧引流管接入体阀,另一侧接出体阀,开始循环热灌注化疗,人体端泵速 50 ~ 70 mL/min,温度 43°C 左右($\leq 45^{\circ}\text{C}$)、使药物与胸膜充分、均匀、持续地接触,再回流到加热的循环药液袋,形成完全密闭的循环治疗系统,维持有效的循环约 60 min 后将循环的药液全部保留在胸腔内。

4.1.5 常见不良反应及并发症 恶心、呕吐和食欲减退等胃肠道反应以及骨髓抑制、胸痛和发热等;部分患者出现心力衰竭、肺水肿和气胸^[23]。

4.1.6 注意事项 (1)注意治疗过程中每隔 15 min 协助患者变换体位 1 次,连续监测患者体温、心率、心电图、呼吸、血压和血氧饱和度等指标的变化,并维持各项生命体征在正常范围。

(2)灌注输入速度应控制在 100 mL/min 以内,防止诱发急性肺水肿。

(3)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,治疗前必须签署知情同意书。

4.2 腹腔热循环灌注

4.2.1 适应证 (1)晚期腹盆腔肿瘤,术前或姑息治疗。

(2)腹盆腔恶性肿瘤手术发现冲洗液癌细胞为阳性者。

(3)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,手术切除非 R0 者^[24-25]。

(4)癌性腹膜炎、腹腔积液^[26]。

4.2.2 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。

(4)吻合口存在水肿、缺血和张力等愈合不良因素者。

(5)生命体征不稳定的患者。

4.2.3 治疗模式 (1)灌注容量,包括循环模式灌注容量和闭合式外加热灌注容量。

a)循环模式灌注容量:灌注容量目标是尽可能地使整个腹腔脏器表面都有一定浓度药液覆盖,使

药液在腹腔内均匀分布。在实际操作过程当中,由于患者个体差异及内、外科管路差异性,导致实际腹腔灌注量差异也很大,内科模式为 1 500 ~ 2 500 mL,外科模式为 3 000 ~ 5 000 mL^[27]。腹腔内药液覆盖情况可以借助于 B 型超声进行观察。

b) 闭合式外加热灌注容量:灌注容量目标是尽可能地使整个腹腔脏器表面都有一定浓度药液覆盖,使药液在腹腔内均匀分布。在实际操作过程当中,由于患者个体差异及腹腔积液量不同,灌注的液体量根据具体情况为 1 000 ~ 2 500 mL。

(2) 溶剂常为生理盐水、林格氏液、葡萄糖液或蒸馏水(慎用)。

(3) 药物选择根据以下几点:a) 药物必须能通过自身或其代谢产物杀死肿瘤细胞;b) 药物必须有低的腹腔通透性;c) 药物必须能很快从血浆中清除;d) 药物必须有较强的穿透肿瘤组织的能力;e) 通过加热易增加敏感性、渗透性的药物^[28]。具体药物的选择:a) 胃癌选择紫杉醇、泰素帝、奥沙利铂、顺铂和表柔比星;b) 结直肠癌选择顺铂、丝裂霉素^[29]和奥沙利铂;c) 妇科肿瘤选择紫杉醇、多烯紫杉醇、卡铂、顺铂、奥沙利铂和表柔比星^[30];d) 腹膜假性黏液瘤选择奥沙利铂、卡铂、顺铂、丝裂霉素和表柔比星;e) 肝胆胰腺癌选择紫杉醇、多烯紫杉醇、奥沙利铂、卡铂、顺铂、丝裂霉素、表柔比星和吉西他滨。

(4) 用药原则:a) 既可选择单一给药,也可联合序贯给药;b) 化疗药物的剂量目前暂未有统一的标准,原则上以静脉用量为标准。若联合静脉应用,则剂量酌减。使用铂类化疗药物时,按照药物说明书进行水化。使用紫杉醇药物时,按照说明书进行抗过敏等治疗,对腹膜通透性不高的药物,可适当提高剂量,以增加局部药物的浓度,提高肿瘤细胞减灭效果。

4.2.4 灌注流程 (1) 循环式灌注流程

a) 腹腔无积液者:B 超定位避开黏连的肠管和肿瘤,确定穿刺点。常规穿刺建立入体通道,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 ~ 3 000 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(循环中或循环后分次给)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,头部常规敷冷/凉毛巾或戴冰帽。

b) 腹腔有积液者:根据积液量和性质不同区别处理。若积液为流动性,建议先排出积液(方法可参照胸腔积液^[31]处理要求);若积液流动性差,先单向同步热灌洗,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洗后再循环化疗,或者有外科循环灌注设备的行外科手术中或术后管路模式。如果患者一般状况较差,可直接利用腹腔积液循环治疗;若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) 闭合外加热灌注流程

a) 将需要注入腹腔内的液体在体外先期进行加热,液体温度加热到 43 ~ 45℃。

b) 将药物分别溶入加热液体后,采用加压模式快速将热液注入腹腔内,注入液体的原则:先快速注入未加化疗药物液体,在确保液体无外渗和管道通畅后,再快速注入化疗药物,最后保留未加化疗药物的液体进行冲管。

(3) 治疗时间及治疗频次:有效治疗温度时间 60 ~ 90 min/次。频次根据疾病种类和治疗目的选择。根治术后预防性治疗 1 ~ 3 次;姑息性术后、减瘤术后、恶性腹腔积液 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 2 次间隔以 1 ~ 3 d 为宜、连作 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,继续巩固 1 ~ 2 个周期,以确保治疗的有效性。

(4) 对循环灌注失败的预防性措施:如果在热循环灌注过程中出现循环不畅导致出体温度 < 39℃,建议在药物完全灌注入体腔内后常规采用深部热疗继续加热 > 30 min,以弥补体腔内药液温度不足,确保热疗的有效性。

4.2.5 常见不良反应及并发症 灌注治疗中或治疗后可能会出现低热、恶心呕吐或腹胀、腹痛等不适,可予退热、止吐、解痉和止痛等对症处理后较易缓解。温热与化疗药物联合,可能产生相互叠加的不良反应,如骨髓抑制或胃肠道反应、急性肾功能衰竭、化学性腹膜炎等,应密切观察或监测病情变化。个别患者会出现胃排空障碍和肠麻痹等并发症,但这些并发症多与患者本身的疾病因素或手术有关,

经对症处理后多可恢复正常。

4.2.6 注意事项 (1) 术前建立静脉通道。

(2) 术中随时观察患者各种症状和体征,如有异常及时处理,必要时给予心电监护和吸氧。同时记录好腹腔引流液的性状、颜色和量等。

(3) 术后密切观察穿刺部位情况,有无红肿、渗液和堵塞等。定期进行管道护理,及时封闭腹腔留置引流管,并妥善固定。询问患者有无恶心和呕吐等不良反应,并遵医嘱及时准确采集患者各类标本,为诊疗收集资料。

(4) 经体外加热的灌注液循环灌注于腹腔时,注意观察热疗机运作是否正常,期间应作好患者的心理护理及基础护理。

(5) 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,治疗前必须签署知情同意书。

4.3 膀胱热循环灌注

4.3.1 适应证 适用于各期患者,特别是非肌层浸润性膀胱癌。对其他已有深部浸润的病灶不能发挥良好的治疗作用,但对浅表有病灶者仍有治疗作用。

4.3.2 禁忌证 膀胱内活动性出血、膀胱穿孔和急性泌尿系感染。

4.3.3 灌注容量及药物的选择

(1) 容量因技术与设备不同有所区别,一般准备 1 000 mL 溶液量。

(2) 溶剂常为生理盐水、林格氏液或葡萄糖液或蒸馏水(慎用)。

(3) 药物选择根据以下几点:a) 药物必须能通过自身或其代谢产物杀死肿瘤细胞;b) 药物必须有较低的通透性;c) 药物必须能很快从血浆中清除;d) 药物必须有较强的穿透肿瘤组织的能力;e) 通过加热易增加敏感性、渗透性的药物。具体药物的选择为表柔比星、吡柔比星、多柔比星、丝裂霉素、羟基喜树碱和吉西他滨^[32]等,其中吡柔比星溶剂必须是葡萄糖液或蒸馏水,其余可用生理盐水配置。

(4) 用药原则:既可选择单一给药,也可联合序贯给药。

4.3.4 灌注流程 根据灌注设备及技术不同分为 3 种方法。

(1) 将微波源通过尿管导入膀胱,再将配置好的化疗药物灌注入膀胱,后通过微波来加热药液,控温 42 ~ 45℃;为防止过热,治疗 20 min 后将药液泵出膀胱;再注入相同药液,加热膀胱壁。治疗总共维持 40 min。

(2) 用蒸馏水 2 000 mL 加塞替派 150 mg 置于

恒温水箱,调温 50 ~ 52℃,三腔尿管插入膀胱,进出水管分别连接于恒温水箱的出入水口,将加温的药液体循环于恒温水箱和膀胱之间,进行热灌注。

(3) 予患者非那根 + 哌替啶镇静止痛,插入尿管,连接专用治疗管道与热灌注治疗仪,测温探针插入治疗出入管道,储液袋内灌入化疗药液;设定治疗温度 45℃、时间 45 min、灌注速度 150 mL/min,把治疗管道间通路打开,形成循环热灌注。

4.3.5 不良反应 主要是化学性膀胱炎和血尿,严重程度和膀胱灌注量和频率相关,多数不良反应在停止灌注后可自行改善和消失。其他少见不良反应包括恶心、呕吐、发热、脱发和泌尿系统感染等,注意对症处理。

4.3.6 注意事项 (1) 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,治疗前必须签署知情同意书。(2) 核对患者姓名以及药品名称、剂量、浓度和用法等。(3) 询问是否有过敏史。(4) 让患者排空尿液,确认患者未在 2 h 内饮水、输液及服用利尿剂。

5 肿瘤热疗的疗效评价

5.1 实体瘤

实体瘤的疗效评价参照 RECIST 1.1 标准^[33],同时应结合患者临床症状改善及日本热疗学会标准综合考虑。

5.1.1 可测量病灶 (1) 在 5 mm 薄层 CT 上肿瘤长径 ≥ 10 mm 或者淋巴结短径 ≥ 15 mm。

(2) 在对比度良好的胸部 X 线平片上肿瘤长径 ≥ 20 mm。

(3) 体表病变,如弯角测量器可测量的皮肤结节等,若 ≥ 10 mm 也可作为可测量病变。

5.1.2 不可测量病灶 (1) 小病灶(最长直径 < 10 mm 或病理淋巴结短轴为 ≥ 10 mm 且 < 15 mm) 以及真正的不可测病变。

(2) 病理学检查确定的脑膜疾病、腹腔积液、胸膜或心包积液、炎症乳腺疾病、皮肤或者肺部的癌性淋巴管炎。

(3) 体检发现但成像技术不能重现的腹部肿块或者包块。

5.1.3 靶病灶的选择 当有 > 1 个可测量病灶时,每个器官选择 ≤ 2 个、全身总共选择 ≤ 5 个作为靶病灶,靶病灶选择原则是:(1) 通常具有最大直径;(2) 每个受累器官都应选择;(3) 在影像学上具有可重现性。

5.1.4 病灶评价手段 (1)同一病灶在基线期和随访期的评价应使用同样的检查手段。

(2)影像学具有客观性和可重现性,疗效评价应通过影像学而非体格检查进行,除非影像学不合适但能够通过体格检查评估。

(3)CT是目前RECIST中最常用的疗效评估手段和重复性较好的解剖学成像技术,某些情况下可应用MRI,超声具有一定主观性,不能用于测量病灶的大小。

5.1.5 靶病灶疗效评价标准 (1)完全缓解(complete response, CR):所有靶病灶消失,所有病理阳性淋巴结(无论是靶病灶还是非靶病灶)的短径必须缩小至 $<10\text{ mm}$ 。

(2)部分缓解(partial response, PR):与基线病灶最长径之和比较,靶病灶最长径之和下降 $\geq 30\%$ 。

(3)疾病进展(progressive disease, PD):靶病灶最长径之和与开始治疗以来记录的病灶最小最长径之和比较增加 $\geq 20\%$,并且最长径之和的绝对值增加 $\geq 5\text{ mm}$,或者出现1个或多个新病灶。

(4)疾病稳定(stable disease, SD):与治疗开始以来记录的最小最长径之和比较,病灶最长径之和既未达到PR的减少量,也未达到PD的增加量。

5.1.6 肿瘤标志物 肿瘤标志物不能单独作为客观疗效评价标准,如果其在治疗开始高于正常,那么评价完全缓解是其必须降至正常。

5.2 体腔积液

5.2.1 CR 胸(腹、盆)腔积液完全消失,并维持 >4 周。

5.2.2 PR 胸(腹、盆)腔积液消退 $\geq 50\%$ 且 $<100\%$,并维持 >4 周。

5.2.3 SD 胸(腹、盆)腔积液消退 $<50\%$ 或增加 $\leq 25\%$,并维持 >4 周。

5.2.4 PD 胸(腹、盆)腔积液增加 $>25\%$ 。

5.3 患者生活质量

5.3.1 肿瘤患者生活质量评估

(1)体质量:体质量增加 $\geq 7\%$,并保持 >4 周,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:视觉模拟法(visual analogue scale, VAS)将疼痛程度用0~10分表示,0分为无痛,10分为最痛; ≤ 3 分,轻微疼痛,能够忍受;4~6分,疼痛影响睡眠,尚能忍受;7~10分,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进行评分。疼痛评分比基线提高 $\geq 50\%$ 并持续 >4 周

为有效;有任何恶化情况并持续 >4 周为无效;其他情况为稳定。

(3)身体一般状况:根据卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS),比较治疗前和治疗后的生活质量,评分 ≥ 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 ≤ 10 分为生活质量下降。

5.3.2 肿瘤患者生活质量评价标准 (1)疼痛和KPS均为有效,判断为临床有效,生活质量改善。

(2)疼痛和KPS中任何1项有效,且另1项稳定,判断为临床有效,生活质量改善。

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

(4)疼痛和KPS均无效,或任何1项无效,判断为临床无效,生活质量未改善。

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

KPS评分标准:100分,正常,无症状和体征,无疾病证据;90分,能正常活动,有轻微症状和体征;80分,勉强可进行正常活动,有一些症状或体征;70分,生活可自理,但不能维持正常生活或工作;60分,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;50分,需要一定帮助和护理,以及给予药物治疗;40分,生活不能自理,需要特别照顾和治疗;30分,生活严重不能自理,有住院指征,尚不到病重;20分,病重,完全失去自理能力,需要住院和积极的支持治疗;10分,重危,临近死亡;0分,死亡。

6 随访

(1)热疗前、热疗中和热疗后应有CT或MRI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和6个月均要复查,进行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)热疗后 >6 个月者可3个月或6个月复查1次,发现问题,及时治疗。

(4)热疗后1年可6个月或1年进行1次复查即可。

7 小结

目前肿瘤热疗已被广泛应用于各种肿瘤的治疗^[34],并已取得较好的疗效。在全国范围内,开展热疗的医院日益增多。作为一门交叉学科,热疗具

有极大的发展空间,结合热疗在医学、工程和企业领域的力量,将促进肿瘤热疗学的发展。目前,拟解决的关键问题是需要进一步加强全国多中心临床研究和更紧密的国际合作;只有大规模的前瞻性、随机、对照的临床研究才能产生更高水平的证据,为热疗的广泛应用制定出更为标准化的协议。随着相关学科及工程材料的进步^[35],热疗必然会迈向新的台阶。

执笔人(按姓名拼音排序):肖绍文(北京大学肿瘤医院放疗科)、吴稚冰(浙江医院放疗科)、张珂(杭州市肿瘤医院放疗科)

参加制定共识人员(按姓名拼音排序):安汉祥(厦门大学附属翔安医院肿瘤科)、白静(包头市肿瘤医院放疗科)、蔡英全(陕西省肿瘤医院放疗科)、曹建忠(山西省肿瘤医院放疗科)、褚晓源(南京军区总医院肿瘤内科)、崔同建(福建省立医院肿瘤内科)、邓清华(杭州市肿瘤医院放疗科)、范才(白求恩国际和平医院放疗科)、冯国生(广西壮族自治区人民医院肿瘤科)、巩平(新疆石河子大学第一附属肿瘤医院肿瘤内科)、郭方(上海交通大学生物医学研究院)、郭勇(浙江省中医院肿瘤内科)、赫丽杰(辽宁省人民医院肿瘤科)、胡晓晔(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科)、霍忠超(河北工程大学附属医院肿瘤科)、康静波(中国人民解放军海军总医院肿瘤诊疗中心)、刘珈(湖南省肿瘤医院放疗中心)、刘文超(西京医院肿瘤科)、路太英(郑州大学第一附属医院肿瘤科)、罗京伟(中国医科院肿瘤医院放疗科)、吕英谦(河北医科大学第二医院肿瘤科)、马胜林(浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院放疗科)、马望(郑州大学附属第一医院肿瘤科)、秦庆亮(上海市东方医院放疗科)、邱文生(青岛大学附属医院肿瘤科)、区俊文(暨南大学附属祈福医院肿瘤中心)、邵汛帆(广州医科大学附属肿瘤医院放疗科)、寿涛(云南省第一人民医院肿瘤内科)、孙建海(湖北省第三人民医院肿瘤科)、孙研(南京康爱医院肿瘤科)、谭诗生(贵州省人民医院肿瘤科)、唐劲天(清华大学医学物理与工程研究所)、唐荣军(杭州市肿瘤医院热疗中心)、王东安(中日医学科技交流协会)、王济东(北京大学国际医院放疗科)、王继英(北京中日友好医院放疗科)、王捷忠(福建省肿瘤医院放疗科)、王宁菊(宁夏自治区总医院肿瘤内科)、王榕生(江苏省人民医院肿瘤科)、王铁军(吉林大学第二医院放疗科)、王义善(中国人民解放军第 107 医院肿瘤诊疗中心)、吴稚冰(浙江医院放疗

科)、武云(包头市中心医院肿瘤科)、肖绍文(北京大学肿瘤医院放疗科)、谢启超(重庆医科大学附属第三医院肿瘤科)、熊建萍(南昌大学第一附属医院肿瘤科)、徐静(贵州中医药大学第二附属医院肿瘤科)、许洪斌(北京航天中心医院黏液瘤科)、杨道科(郑州大学附属第一医院放疗科)、杨锡贵(山东第一医科大学第三附属医院/山东省医学科学院附属医院肿瘤病区内三科)、姚和瑞(广州中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤科)、于国红(青岛大学附属医院肿瘤科)、张大昕(哈尔滨医科大学第一临床医学院肿瘤科)、张凤春(上海交大附属苏州九龙医院肿瘤内科)、张珂(杭州市肿瘤医院放疗科)、张珊文(北京大学肿瘤医院放疗科)、章岳山(上海市普陀区利群医院肿瘤科)、赵达(兰州大学第一医院肿瘤内科)、郑大勇(南方医科大学中西医结合肿瘤中心)、周行(四川省肿瘤医院肿瘤内科)、周宇红(上海复旦大学附属中山医院肿瘤内科)、朱莉(天津市肿瘤医院放疗科)

参考文献:

- [1] Cihoric N, Tsikkinis A, van Rhoon G, et al. Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry [J]. *Int J Hyperthermia*, 2015, 31(6):609-614.
- [2] Lee S, Son B, Park G, et al. Immunogenic effect of hyperthermia on enhancing radiotherapeutic efficacy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19:2795.
- [3] Datta NR, Ordóñez SG, Gaipal US, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future [J]. *Cancer Treatment Rev*, 2015, 4(9):742-753.
- [4] 马胜林,肖绍文,张珊文,等. 中国肿瘤热疗临床应用指南(2017. V1.1) [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(4):369-375.
- [5] 戴宇红,唐娟. 微波热疗联合同期化疗治疗头颈部癌颈部淋巴结转移的临床观察 [J]. *世界临床医学*, 2017, 5(11):51-53.
- [6] Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma; The EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(4):483-492.
- [7] Carina V, Costa V, Sartori M, et al. Adjuvant biophysical therapies in osteosarcoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3):348.
- [8] Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR et al. Randomized trial

- of hyperthermia and radiation for superficial tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 1(23):3079-3085.
- [9] Hua Y, Ma S, Fu Z, et al. Intracavity hyperthermia in nasopharyngeal cancer: A phase III clinical study[J]. *Int J Hyperther*, 2011, 27(2):180-186.
- [10] 嵇敏洁, 印佳, 杨悦, 等. 肿瘤热疗无损测温方法的研究进展[J]. *北京生物医学工程*, 2019, 38(1):96-101.
- [11] 任长印, 刘玉霞. 烧烫伤[M]. 2版, 北京: 中国中医药出版社, 2005:23-27.
- [12] 石慧, 朱莹莹, 夏秋燕. 局部区域热疗配合化疗治疗胰腺癌的效果分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(12):131-132.
- [13] Zhu L, Xu Y, Shan Y, et al. Intraperitoneal perfusion chemotherapy and whole abdominal hyperthermia using external radiofrequency following radical D2 resection for treatment of advanced gastric cancer[J]. *Int J Hyperther*, 2019, 36(1):403-407.
- [14] Ricarda M, Oliver O, Bertz S, et al. Long-term experience of chemoradiotherapy combined with deep regional hyperthermia for organ preservation in high-risk bladder cancer (Ta, Tis, T1, T2) [J]. *Oncologist*, 2019, 24(12):1341-1350.
- [15] 沈湘, 严兆华, 余忠华, 等. 射频热疗结合腹腔热灌注化疗治疗晚期卵巢癌的近期疗效观察[J]. *河北医学*, 2006, 12(6):483-485.
- [16] Chi MS, Yang KL, Chang YC, et al. Comparing the effectiveness of combined external beam radiation and hyperthermia versus external beam radiation alone in treating patients with painful bony metastases: a phase 3 prospective, randomized, controlled trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(1):78-87.
- [17] Mulder HT, Curto S, Paulides MM, et al. Systematic quality assurance of the BSD2000-3D MR-compatible hyperthermia applicator performance using MR temperature imaging[J]. *Int J Hyperther*, 2018, 35(1):305-313.
- [18] 赵文硕, 杨中, 张青, 等. 超声聚焦治疗胰腺癌 60 例的临床观察[J]. *中国医药导刊*, 2012, 14(11):1841-1842.
- [19] Shecterle LM, St Cyr JA. Whole-body hyperthermia[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995, 10(3):391.
- [20] 苏志勇, 张懿镭, 姜天烁, 等. 胸腔镜下影响肺热循环灌注质量因素分析及简易灌注法[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2017, 24(11):902-904.
- [21] Guadagni S, Masedu F, Zoras O, et al. Multidisciplinary palliative treatment including isolated thoracic perfusion for progressive malignant pleural mesothelioma: a retrospective observational study[J]. *J BUON*, 2019, 24(3):1259-1267.
- [22] Sakaguchi H, Ishida H, Nitanda H, et al. Pharmacokinetic evaluation of intrapleural perfusion with hyperthermic chemotherapy using cisplatin in patients with malignant pleural effusion[J]. *Lung Cancer*, 2017, 104:70-74.
- [23] 刘丽莉, 卢英杰, 邵文龙, 等. 胸腔灌注化疗与胸腔循环热灌注化疗治疗非小细胞肺癌胸腔积液疗效比较[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(11):1895-1899.
- [24] Ji ZH, Peng KW, Yu Y, et al. Current status and future prospects of clinical trials on CRS + HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases[J]. *Int J Hyperther*, 2017, 33(5):562-570.
- [25] Riggs MJ, Pandalai PK, Kim J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2018, 73(5):280-281.
- [26] 陈祖龙, 吴印兵, 唐鸿生, 等. 腹腔热灌注化疗联合静脉化疗治疗恶性腹水的临床疗效观察[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(18):2950-2952.
- [27] 王洪波, 王鹏远, 汪欣, 等. 腹腔热灌注化疗操作参数的研究进展[J]. *现代肿瘤学*, 2019, 27(21):191-194.
- [28] 崔书中, 蔡国响, 季加孚, 等. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(2):121-125.
- [29] 尹春柱, 张强. 胃肠道恶性肿瘤术后早期腹腔热灌注化疗[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2004, 18(2):155-157.
- [30] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识(2019)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 2:194-201.
- [31] Bhatnagar R, Maskell N, 王亭忠, 等. 胸腔积液的现代诊断和管理[J]. *英国医学杂志中文版*, 2016, 19(2):99-106.
- [32] 刘三河, 崔殿生, 贾全安, 等. 新辅助与辅助膀胱热灌注化疗治疗高危非肌层浸润性膀胱癌的疗效对比[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(3):253-256.
- [33] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- [34] Jha S, Sharma PK, Malviya R, et al. Hyperthermia: role and risk factor for cancer treatment[J]. *Achievements Life Sci*, 2016, 10(2016):161-167.
- [35] Jung HS, Han J, Lee JH, et al. Enhanced NIR radiation-triggered hyperthermia by mitochondrial targeting[J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(8):3017-3023.