



肿瘤热疗的理论及临床

ZHONGLIU RELIAO DE LILUN YU LINCHUANG

主编 李鼎九 孔忆寒



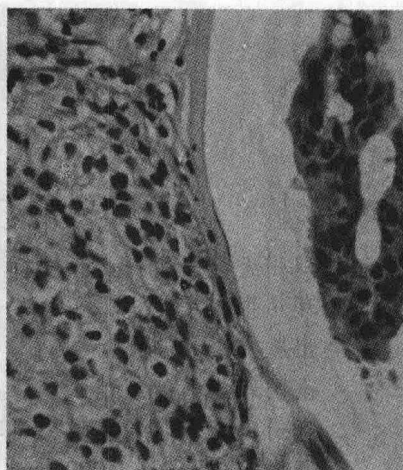
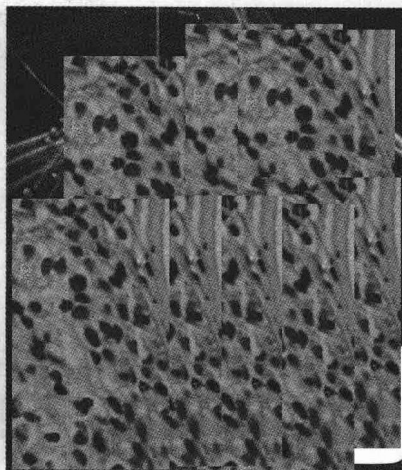
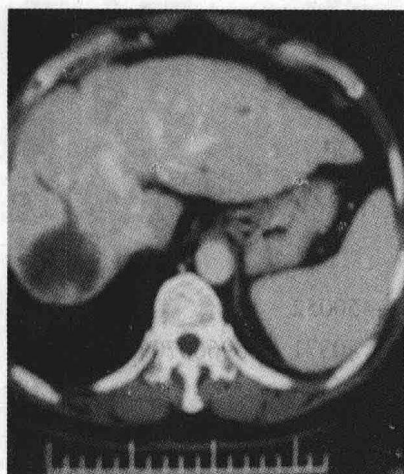
郑州大学出版社



肿瘤热疗的理论及临床

ZHONGLIU RELIAO DE LILUN YU LINCHUANG

主编 李鼎九 孔忆寒



郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤热疗的理论与临床/李鼎九,孙忆寒主编. —郑州:
郑州大学出版社,2010.4

ISBN 978-7-5645-0203-4

I. ①肿… II. ①李…②孔… III. ①肿瘤-热疗法
IV. R730.59

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第059893号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路40号

出版人:王 锋

全国新华书店经销

开封市精彩印务有限公司印制

开本:787 mm×1 092 mm

印张:37.5

字数:938千字

版次:2010年4月第1版

邮政编码:450052

发行部电话:0371-66966070

1/16

印次:2010年4月第1次印刷

书号:ISBN 978-7-5645-0203-4

定价:90.00元

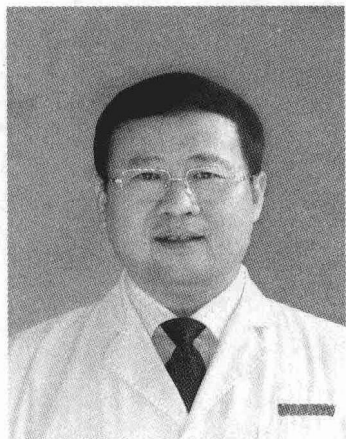
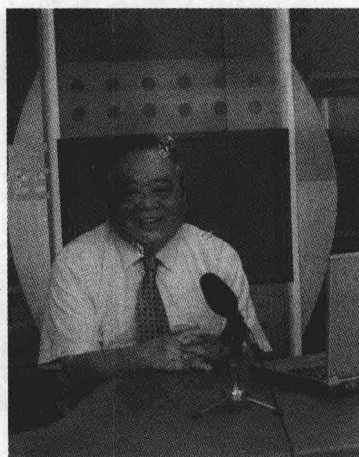
本书如有印装质量问题,由本社负责调换

作者名单

主 编	李鼎九	孔忆寒
编写人员	崔 毅	湖南省肿瘤医院
	邓晓芹	哈尔滨医科大学肿瘤医院
	胡自省	湖南省肿瘤医院
	江汉保	四川大学无线电系
	孔忆寒	河南省郑州市第一人民医院
	李丰彤	天津市肿瘤医院
	李鼎九	河南省肿瘤医院
	李瑞英	天津市肿瘤医院
	李熙廉	纽约 Queen's 医疗中心
	刘 珈	湖南省肿瘤医院
	卢宜民	广州祈福医院
	任长学	湖南大学电气系
	邵汛帆	广州市肿瘤医院
	孙 研	南京康爱医院
	王 雷	吉林长春迈达公司
	尹春柱	吉林省肿瘤医院
	杨俊泉	天津市肿瘤医院
	杨虎川	上海同济大学医学院
	杨耀琴	上海同济大学医学院
	尤庆山	哈尔滨医大肿瘤医院
	张珊文	北京大学肿瘤医院
	赵彼得	北京解放军 301 医院
	赵玉林	美国 Duke 大学
	周兆淮	安徽省蚌埠市第二人民医院
	朱长庚	河南省郑州市第一人民医院

主编简介

李鼎九, 1952 年获燕京大学学士, 1956 年获北京协和医学院医学博士, 1956 ~ 1958 年在协和医院放射科从师谷铎之教授。在河南省肿瘤医院任主任医师/研究员, 1977 年起从事肿瘤热疗研究工作。在微波辐射器的研制及特性的研究, 热疗与化疗药物的生物学研究, 正常食管热损伤, 食管癌腔内微波热疗合并放疗, 合并放化疗临床研究。结果表明无论食管癌热疗加放疗或热、放、化三联治疗均比单纯放疗 5 年存活率有所提高。目前从事腹腔热灌注化疗及全身热疗研究。曾多次获省科技进步奖。发表学术论文多篇, 中文 85 篇, 英文 23 篇。主编《肿瘤热疗学》第 1 ~ 3 版等专著 6 本, 参与专著 10 本。曾在美国斯坦福大学等多所大学进行肿瘤热疗研究。曾任美国 Thomas Jefferson 大学客座教授(1987), 田纳西大学教授(1989 ~ 1990)。是美国放射学院(ACR), 美国放射肿瘤治疗学会(ASTRO), 北美热疗学会(NAHS)等学会会员。曾任国际热疗杂志编委(1985 ~ 2005), 中华放射肿瘤学杂志等多家期刊编委。曾任第 1 ~ 4 届中华放射肿瘤学会常委, 热疗委员会主席, 亚洲肿瘤热疗学会副主席, 国际肿瘤热疗联合会委员。



孔忆寒, 主任医师, 1962 年出生, 1985 年毕业于河南医科大学(现郑州大学医学院)。早年从事肿瘤外科工作, 20 世纪 90 年代初从事肿瘤综合治疗工作, 包括肿瘤外科、内科、肿瘤介入专业, 兼任肿瘤科主任; 1998 年开始从事肿瘤热疗工作, 任河南省抗癌协会理事、食管癌专业委员会委员、肿瘤介入专业委员会委员, 郑州抗癌协会秘书长。发表论文 30 余篇, 专著一部。曾任广州中医药大学祈福医院热疗中心主任、肿瘤中心主任, 现为郑州市第一人民医院肿瘤外科主任, 将热疗与多学科结合的肿瘤综合治疗为主要专业方向。

序

近年来肿瘤热疗在我国有很大的发展。国产的热疗机发展很快,包括射频大功率热疗机、大功率微波热疗机、各种形式的全身热疗机、超声聚焦热疗机等。尽管有的设备并不成熟,但已经可供临床应用。借助这些设备国内很多医院开展了肿瘤热疗,特别是腹腔热灌注化疗在治疗腹腔肿瘤方面的应用积累了丰富的经验,全身热疗的开展也给晚期肿瘤患者提供了一种有益的姑息治疗。在基础热疗生物学研究方面我国也有进展,如腺病毒介导野生型 p53 基因联合热疗在临床的应用已开始受到国际关注。

在欧洲的德国、荷兰、意大利等国热疗也在广泛开展,并做出了很好的成绩——临床治疗方面对躯干软组织肉瘤热疗、宫颈癌热疗、肢体恶性肿瘤的热灌注化疗、全身热疗方面都总结了丰富的经验。美国临床热疗的基础研究近年偏重 3 个方面:①热疗与肿瘤免疫、肿瘤疫苗的关系。开发出的肿瘤疫苗已经初步用于临床。②热敏脂质体的研究及其应用。③纳米金属颗粒在临床热疗中应用的研究。这三项研究都蕴含着广阔的临床应用前景。

鉴于已经出版的肿瘤热疗专著有些内容似嫌陈旧,已不能及时反映当前热疗的最新动向。为此,我们邀请了有关方面的专家进行编写。我们力求能使本书反映目前的基本理论知识,临床实践,主要动向,特别是国内外主要的临床经验。但愿本书能给读者,特别是涉入肿瘤热疗领域时间不长的青年医师、技师以引导。希望海内外专家、读者批评指正。

李鼎九

2009-6

目 录

第一篇 肿瘤热疗的生物学基础

1 热疗在肿瘤综合治疗中的地位	3
1.1 肿瘤热疗简史	3
1.2 从近代肿瘤治疗的简史看热疗	4
1.3 肿瘤热疗生物学研究的成果及发展	5
1.4 肿瘤热疗的设备与方法	6
1.5 临床成果与前瞻	7
1.6 20 年来中国热疗主要成绩及 21 世纪展望	9
2 热疗研究常用的方法	10
2.1 体外实验	10
2.1.1 细胞培养及细胞存活曲线	11
2.1.2 多细胞球体	14
2.2 测定细胞凋亡的方法	14
2.3 其他离体实验方法	15
2.4 体内实验方法	15
2.4.1 小鼠与大鼠的实验	15
2.4.2 大动物及大动物自发肿瘤	16
3 加热后生物学改变(一)	17
3.1 细胞存活曲线与时间、温度的关系	17
3.2 正常细胞与癌细胞的热敏感性	20
3.3 细胞密度,细胞周期的影响	20

3.4 不同细胞的热敏感性与长期低热	22
3.4.1 鼠细胞与人细胞	22
3.4.2 血管内皮细胞	24
3.4.3 骨髓细胞与白血病细胞	25
3.4.4 黑色素瘤细胞	26
3.4.5 成骨细胞	26
3.5 影响细胞热敏感性的外界因素	27
3.5.1 pH 值对细胞存活曲线的影响	27
3.5.2 血清浓度对加温后细胞存活曲线的影响	28
3.5.3 氧浓度	28
3.6 二次或多次加温后的细胞存活曲线	28
3.6.1 热损伤的修复	28
3.6.2 热耐受现象	31
3.7 调节细胞热敏感性的修饰剂	34
3.8 小结	34
4 加温后生物学改变(二)	36
4.1 正常组织的热损伤	36
4.1.1 局部加温时的热损伤	37
4.1.2 皮肤及皮下组织	37
4.1.3 消化道	40
4.1.4 肝脏	48
4.1.5 泌尿生殖系统	49
4.1.6 神经系统	52
4.1.7 血液循环系统	54
4.1.8 骨及软骨	54
4.1.9 其他组织	55
4.1.10 正常组织热损伤的结语	56
4.2 实验肿瘤的热疗	57
4.2.1 肿瘤热疗的模型	57
4.2.2 小鼠肿瘤的单纯热疗	57
4.2.3 肿瘤治愈及细胞存活	58
4.2.4 热疗对肿瘤杀伤的机制	60
4.3 局部加温后肿瘤及正常组织的病理生理改变	61
4.3.1 光镜与电镜下的形态学改变	61
4.3.2 肿瘤的微环境及微循环	61
4.3.3 局部加热后对正常及肿瘤组织血流量的改变	63
4.4 人为地影响肿瘤血流量的方法及血管损伤的机制	67
4.4.1 加温致血管损伤机制	67
4.4.2 肿瘤的 pH 值及人为降低肿瘤 pH 值的措施	68

4.4.3	加温后氧分压的改变	71
4.5	影响肿瘤热敏感性的因素	72
4.6	小结	73
5	加热后的细胞凋亡,基因水平改变及应用	77
5.1	细胞凋亡	77
5.2	测定细胞凋亡的方法	78
5.2.1	光学显微镜下观察细胞凋亡	78
5.2.2	流式细胞分析法	78
5.2.3	DNA 片段化分析法	79
5.2.4	原位末端标记检测凋亡效应	79
5.3	加热引起的细胞凋亡	79
5.4	细胞程序化死亡的机制	80
5.5	加温后分子基因水平的改变及腺病毒介导 p53 基因 - 热疗	81
5.5.1	p53 基因的主要功能	82
5.5.2	p53 基因的热疗临床应用	84
6	热疗与化疗及三联治疗的生物基础	87
6.1	化疗药物与加温的实验结果	87
6.1.1	烷化剂	87
6.1.2	羟基尿	91
6.1.3	铂类化合物	91
6.1.4	抗癌抗生素	94
6.1.5	抗代谢药物	95
6.1.6	植物药	95
6.1.7	其他药物	97
6.1.8	细胞素与热疗	100
6.1.9	热修饰剂或热增敏剂	102
6.2	化疗药物在低热(41.5℃)与高热(>43℃)时的比较	103
6.3	增加热化疗效果的一些途径	104
6.3.1	热敏微脂粒	104
6.3.2	耐药性的克服	105
6.4	热疗、放疗、化疗三联治疗的基础	105
6.5	热化疗的临床应用原则	107
6.6	小结	107
7	热疗与放疗	112
7.1	加温与放射的协同作用	112
7.1.1	热增强比	113
7.1.2	加温与放射的顺序	113
7.2	加温对不同细胞周期时相的影响	114

7.3 剂量率与长期低热(41℃)	117
7.3.1 低剂量率	117
7.3.2 高剂量率放射	118
7.3.3 脉冲高剂量率	119
7.3.4 长期低热	120
7.4 高 LET 射线	120
7.5 不同细胞的放射热增敏	121
7.5.1 人与鼠细胞	121
7.5.2 正常细胞与瘤细胞	121
7.5.3 骨髓细胞	122
7.5.4 内皮细胞	122
7.6 肿瘤与正常组织的放射热增敏(TER)与治疗增益	122
7.6.1 对肿瘤的作用	122
7.6.2 对正常组织的治疗增益作用	124
7.7 加热合并辐射损伤的修复及损伤的机制	126
7.7.1 DNA 链断裂的修复与热对放射的增敏	128
7.7.2 DNA 聚合酶与 TER	129
7.7.3 蛋白质变性与 TER	129
7.8 临床注意事项	130
7.9 放射与加温作用的比较	132
8 热敏脂质体研究的近况	136
8.1 概述	136
8.2 脂质体的基本结构	137
8.2.1 磷脂	137
8.2.2 磷脂双层	138
8.2.3 热脂体	138
8.3 热脂体的理化特性	140
8.3.1 热脂体装载药物	140
8.3.2 热脂体受热激发	140
8.3.3 热脂体释放药物	141
8.4 热脂体的药物动力学研究	144
8.4.1 药物在体内各器官的分布	144
8.4.2 热质体的循环半衰期	145
8.5 热脂体的动物实验研究	146
8.6 热脂体的临床实验研究	147
8.7 发展前景	147
9 热耐受性、热休克蛋白、热增敏剂	149
9.1 肿瘤细胞的热耐受性	149
9.1.1 热耐受性的产生	149

9.1.2	热耐受性和热休克蛋白的关系	151
9.1.3	热耐受性的分子机制	151
9.1.4	影响热耐受性的因素	152
9.2	热休克蛋白	153
9.2.1	热休克蛋白的分类	154
9.2.2	HSP70 s 简介	155
9.2.3	HSP70 s 的分子伴侣功能	157
9.2.4	热休克蛋白与肿瘤免疫	158
9.3	热引起肿瘤细胞的损伤机制	159
9.3.1	热的细胞毒效应	159
9.3.2	温热导致肿瘤细胞死亡的机制	160
9.3.3	临界温度和致死效果的定量分析	161
9.3.4	影响热对肿瘤杀伤效应的因素	161
9.3.5	热对肿瘤细胞的分化作用	162
9.3.6	热合并放射治疗的协同机制	164
9.3.7	热合并化疗的协同机制	165
9.3.8	温热合并细胞膜作用药物	166
9.4	小结	168
10	热疗研究新热点	170
10.1	热疗,热休克蛋白与肿瘤免疫	170
10.1.1	抗肿瘤免疫与“危险信号”	170
10.1.2	热休克蛋白在抗肿瘤免疫中的作用	171
10.1.3	热休克蛋白激发抗肿瘤免疫	172
10.1.4	热休克蛋白疫苗	173
10.1.5	热休克蛋白疫苗的临床应用	173
10.1.6	热疗与热休克蛋白疫苗	173
10.1.7	热疗与抗肿瘤免疫在实验动物的观察	174
10.1.8	临床的发现支持热疗诱发免疫作用	175
10.2	纳米技术与热疗	175

第二篇 肿瘤热疗的物理与技术

11	电磁波加温的原理	181
11.1	微波、射频在电磁波谱中的地位	181
11.2	微波/射频对组织加热的机制	181
11.3	组织的电特性	182
11.4	电磁波对组织加热的特性	186
11.5	微波体模的重要性及其应用	189
11.5.1	体模的配方	189

11.5.2	配制方法	190
11.5.3	体模箱	190
11.5.4	SAR 及 SAR 的测量方法	191
11.6	临床热物理实验室	192
11.7	小结	193
12	电磁波加温的方法	194
12.1	电容式加温	194
12.2	电感应式加温	197
12.3	单个微波辐射器技术	201
12.3.1	微波辐射器特性简介	201
12.3.2	微波辐射器的热分布	205
12.3.3	单个微波辐射器的改进	208
12.4	微波多辐射器技术	213
12.4.1	平面矩阵	213
12.4.2	立体环形矩阵加温	216
12.5	小结	216
13	国产热疗机的应用	220
13.1	RF 电容式热疗机	220
13.2	大功率 RF 加温的技术问题	223
13.2.1	热疗机器方面的技术问题	223
13.2.2	需特别注意的部位及临床情况	223
13.2.3	水袋及循环水冷	223
13.2.4	摆位技术及操作技术	224
13.2.5	RF 热疗时的测温技术	224
13.3	RF 区域性加温对全身温度的影响	224
13.4	辅助用药	226
13.5	表浅微波热疗机	226
13.6	大功率微波热疗机	226
14	组织间热疗的方法及临床	230
14.1	微波天线插植组织间热疗	230
14.2	RF 组织间热疗	235
14.3	组织间热疗时的测温	237
14.4	热籽治疗	238
14.5	激光治疗及光动力疗法	240
14.5.1	强激光治疗肿瘤	240
14.5.2	光动力疗法治疗肿瘤	241
14.6	射频消融治疗技术	244
14.7	微波热消融技术	246
14.8	组织间热疗的质量保证	248

14.9 小结	249
15 腔内热疗方法	252
15.1 鼻咽辐射器	252
15.2 食管腔内辐射器	254
15.2.1 2 450 MHz 辐射器	255
15.2.2 915 MHz 及 433 MHz 辐射器	256
15.2.3 其他辐射器	259
15.2.4 电容式加温腔内电极	260
15.3 直肠辐射器	261
15.4 阴道,宫腔辐射器	264
15.5 前列腺辐射器	268
15.6 小结	271
16 超声加温方法及临床(含 HIFU)	273
16.1 概述	273
16.1.1 超声的定义及特性	273
16.1.2 超声波的产生	274
16.1.3 超声的传播	276
16.1.4 超声在生物组织中的衰减	277
16.1.5 超声的生物效应	277
16.2 医用超声换能器	278
16.2.1 压电换能器	278
16.2.2 医用超声换能器	279
16.3 超声的生物效应	281
16.3.1 超声的机械作用——非热效应	281
16.3.2 超声的热效应	281
16.4 超声热疗的临床应用	282
16.4.1 超声热疗时的测温及 QA	282
16.4.2 超声热疗的临床应用	282
16.4.3 超声热疗的并发症	283
16.5 高强度聚焦超声治疗	283
16.5.1 HIFU 治疗设备的类型	284
16.5.2 HIFU 治疗设备的主要参数	285
16.5.3 HIFU 治疗原理	285
16.5.4 腔内高强度聚焦超声治疗的应用	288
16.5.5 体外 HIFU 治疗	288
16.6 HIFU 临床应用的有关事项	289
16.6.1 适应证	289
16.6.2 HIFU 禁忌证	289
16.6.3 HIFU 疗效判定	290

16.6.4	影响治疗的因素	290
16.6.5	治疗注意事项	290
16.6.6	并发症	291
16.7	小结及存在的问题	291
17	热疗时的测温	295
17.1	引言	295
17.2	常用的温度计	295
17.2.1	玻璃水银温度计	295
17.2.2	热敏电阻温度计(半导体温度计)	296
17.2.3	热耦	297
17.2.4	液晶测温	300
17.2.5	光纤测温	301
17.3	利用热电耦在强电磁场内测温	301
17.4	临床测温的某些问题	305
17.5	超声热疗时的测温	307
17.6	热成像技术在热疗的应用	307
17.7	测温的质量保证	308
17.8	无损测温	308
17.8.1	利用核磁热成像技术测温	308
17.8.2	用微波辐射测温	309
17.8.3	利用声速测温	310
17.8.4	利用组织发出的超声测温	310
17.8.5	利用 CT 值的变化测温	310
17.9	小结	310

第三篇 肿瘤热疗的临床

18	肿瘤热疗临床总论	315
18.1	临床肿瘤热疗基本要点	315
18.1.1	临床热疗面临的难点	315
18.1.2	开展临床热疗应注意的几个问题	316
18.2	临床热剂量学	319
18.2.1	早期指标	320
18.2.2	43℃分当量(EQ43)和度分(Degree - Minutes)	320
18.2.3	肿瘤温度十分位码	326
18.2.4	$T_{90}43^{\circ}\text{C}$ 等效累积时间(CEM 43 T_{90})	330
18.2.5	应用热剂量的实例	330
18.2.6	从十分位码衍生的热剂量概念	333
18.2.7	临床热剂量学存在的问题及研究方向	334

19 腹腔恶性肿瘤的热灌注化疗	338
19.1 腹膜腔的解剖生理要点	338
19.1.1 腹膜的生理功能	338
19.1.2 恶性腹腔积液的一般情况	339
19.2 腹腔热灌注化疗的方法	340
19.2.1 围手术期热灌注化疗	340
19.2.2 非手术期热灌注化疗	341
19.3 腹腔常用的药物	342
19.3.1 单一药物	342
19.3.2 联合化疗方案	344
19.4 文献报道腹腔热灌注的疗效及副作用	344
19.5 著者的经验:人工腹水灌注后 RF 加温	348
19.6 人工腹水灌注 RF 热化疗的适应证及操作要点	350
19.6.1 适应证	350
19.6.2 人工腹水后合并热疗操作要点	351
19.6.3 并发症	352
19.7 小结	352
20 全身高温热疗的麻醉处理	355
20.1 高温热疗中镇静镇痛药物及选择	355
20.1.1 咪达唑仑	355
20.1.2 丙泊酚	356
20.1.3 镇痛剂	356
20.2 全身高温热疗前麻醉相关评估	357
20.2.1 访问病人及评估	357
20.2.2 设备、设施及物品、急救药品准备	357
20.3 中深度镇静的实施	357
20.3.1 加用麻醉药物的时机	357
20.3.2 呼吸管理	357
20.3.3 中深度镇静中的循环管理	358
20.3.4 液体治疗	358
20.3.5 与高温热疗相关的不良反应及处理	359
20.4 中深度镇静后复苏	359
21 全身加温的方法及临床	360
21.1 全身热损伤的病理形态学	360
21.1.1 肝脏	361
21.1.2 中枢神经系统	361
21.1.3 肾脏	361
21.1.4 心脏	361
21.1.5 肾上腺	361

21.1.6	睾丸	361
21.1.7	骨髓	362
21.2	全身热疗时的病理生理改变	362
21.2.1	呼吸循环系统改变	364
21.2.2	全身热疗的生物化学的改变	365
21.2.3	全身加温对机体免疫系统的作用	366
21.3	全身热疗的方法	367
21.3.1	体外循环加热法	368
21.3.2	经体表加温法	368
21.3.3	经腹腔灌注加热法	368
21.4	全身热疗的技术问题	370
21.5	我国的经验:全身热疗临床物理学观察	371
21.5.1	大功率微波全身/区域性热疗的经验	371
21.5.2	差频 RF 电容式全身热疗的一些技术问题	372
21.5.3	中深度镇静全身热疗方法	375
21.5.4	全身热疗广州医学院附属肿瘤医院的经验	378
21.6	全身加温的不良反应	379
21.7	全身热疗合并化疗及放疗	379
21.8	实验动物及家畜肿瘤的全身热疗	380
21.9	全身/区域性热疗的效果及不良反应	381
21.10	我们的临床经验	384
21.10.1	大功率微波作全身/区域性热疗	384
21.10.2	我们的经验:用差频 RF 加温作全身热疗	385
21.11	小结	385
22	浅表肿瘤的热疗	390
22.1	概述	390
22.2	浅表肿瘤的加热方法	390
22.3	浅表热疗早期报道	391
22.4	热放疗、单纯放疗的研究	392
22.5	热疗联合化疗的报道	394
22.6	头颈部肿瘤的热疗	394
22.7	乳癌的热疗	396
22.8	恶性黑色素瘤的热疗	398
22.9	小结	400
23	鼻咽癌的热疗	403
23.1	鼻咽癌的概况	403
23.2	鼻咽癌的热疗设备与研制	405
23.2.1	鼻咽腔内辐射器	405
23.2.2	体外辐射的常用方法	405

23.3	原发灶的热疗研究	406
23.4	颈部转移灶的热疗	407
23.5	全身多发转移灶的热疗	407
23.6	讨论	408
24	食管癌的热疗	410
24.1	概述	410
24.2	热疗的技术	411
24.2.1	腔内热疗	411
24.2.2	体外加热	412
24.3	食管热损伤的研究	412
24.4	我国热疗的临床研究	412
24.4.1	腔内热疗后的组织学及免疫现象	412
24.4.2	热疗加放疗的疗效	413
24.4.3	手术前热疗加放疗 ^[8]	414
24.4.4	热化疗	415
24.4.5	热化放三联治疗	415
24.5	腔内加热加近距离放射治疗	416
24.6	预后与热疗热剂量的关系	416
24.7	食管癌热疗的适应证与禁忌证	417
24.8	国外有关食管癌热疗的研究	418
24.9	临床食管癌热疗存在问题及研究方向	420
25	肺癌的热疗	423
25.1	概述	423
25.2	肺癌治疗现状及策略	424
25.2.1	非小细胞肺癌的治疗原则	424
25.2.2	小细胞肺癌(SCLC)的治疗原则	425
25.3	肺癌热疗的现状	425
25.4	肺癌热疗的经验	426
25.4.1	区域性热疗加化疗及热化放三联治疗	426
25.4.2	胸腔局部灌注加温	428
25.4.3	组织间热疗	429
25.4.4	经皮穿刺射频消融(PTRFA)	429
25.5	小结	431
26	肝脏恶性肿瘤	433
26.1	概述	433
26.2	经动脉导管热凝固治疗肝癌	434
26.2.1	不良反应	435
26.2.2	适应证	435
26.2.3	禁忌证	436