

SHIYONGLINCH
ZHONGJIU

实用临床肿瘤**热疗**技术

◎邵汛帆 黄健清 莫志文 主编



实用临床肿瘤热疗技术

邵汛帆 黄健清 莫志文 主编

羊城晚报出版社
· 广州 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

实用临床肿瘤热疗技术 / 邵汛帆, 黄健清, 莫志文
主编. —广州: 羊城晚报出版社, 2011.8

ISBN 978-7-80651-452-8

I. ①实… II. ①邵… ②黄… ③莫… III. ①肿瘤-热疗法 IV. ①R730.59

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 157897 号

实用临床肿瘤热疗技术

责任编辑 / 赫子仪 麦丽芬

责任技编 / 张广生

装帧设计 / 广东同文

责任校对 / 胡艺超

出版发行 / 羊城晚报出版社 (广州市东风东路 733 号 邮编: 510085)

发行部电话: (020) 87133824

出 版 人 / 吴 江

经 销 / 广东新华发行集团股份有限公司

印 刷 / 佛山市浩文彩色印刷有限公司

(南海区狮山科技工业园 A 区 邮编: 528225)

规 格 / 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 5 插页 8 字数 120 千

版 次 / 2011 年 8 月第 1 版 2011 年 8 月第 1 次印刷

书 号 / ISBN 978-7-80651-452-8/R·209

定 价 / 28.00 元

版权所有 违者必究 (如发现因印装质量问题而影响阅读, 请与印刷厂联系调换)

主编 邵汛帆 黄健清 莫志文

编委 史建军 郑乃莹 邓敬锋 梁艳芳

黄 中 谢小雪 黄文瑾

编者的话

编写本书的原意在于要完成一项广州市教育局的课题任务，主要的内容是要出版一本介绍肿瘤热疗方面的书籍。由于广州医学院附属肿瘤医院（原来的广州市肿瘤医院）的热疗临床治疗项目是与医院同龄成长的，临床研究也随之开展与发展至今，在国内从时间上看也算是这方面的“老”单位了。我们也很希望能够对我们过往的工作经验和对阅读过文献的理解作一总结，所以就着手编写了本书。

我们自 1988 年开始收治恶性肿瘤患者，在合理与可能的情况下采用在传统治疗方案的基础上联合热疗，获得了一些超出预想的良好疗效（这些结果可以在文献上得到证实），这正是热疗能够引起肿瘤治疗界持续关注的主要原因。迄今为止肿瘤热疗的临床应用还是非常有限，不为广泛使用，对这问题的共识是，根源在于使用目前的热疗设备来进行临床热疗，由于治疗质量不稳定导致临床疗效难以重复获得。但是，无论是在国内或国外，肿瘤治疗方法的研究和发展一直都保留着热疗的一席之地。虽然，热疗还有许多人们远没有清楚的奥秘，但是，仍然有不少良好的临床疗效证据证明了它的存在的价值。

在本书中，我们谨以我们的热疗临床工作经验，以及收集阅读过的文献的理解作出一些粗糙的总结，由于水平有限，肯定有许多不足之处。因此，我们诚恳地希望读者能够给予批评指正。

2011 年 7 月 1 日

引言

热疗 (hyperthermia 或 thermal therapy) 是指利用热的能量来达到治疗疾病目的的一种治疗方法。热疗用于治疗恶性肿瘤只是热疗用于治疗所有疾病中的一个部分, 故专名为肿瘤热疗 (hyperthermia oncology), 这个概念可以从国际上几个权威的热疗学术机构的命名得到印证。北美热疗学会 (North American hyperthermia Society - NAHS, 于 2008 年更名为 Society of Thermal Medicine), 欧洲肿瘤热疗学会 (European Society for Hyperthermic Oncology) 以及亚洲肿瘤热疗学会 (Asian Society for Hyperthermic Oncology)。在外语中 hyperthermia 一词源于希腊文, 意思是高热或过热。当前很多人都认为肿瘤热疗是一个治疗癌症的新技术, 然而人类利用热来治疗恶性肿瘤的历史却可以追溯到千年之前。因此, 实际上“新”只意味着这种治疗疾病方法在今天的延伸和发展。当下热疗的临床应用处在一个非常尴尬的局面, 为了尽最大可能地给予癌症患者最好的疗效, 热疗在很多时候是应该加入到综合治疗的行列中的, 因为有许多对常规治疗失效的难治性恶性肿瘤病例可以通过热疗的加入而重新获得疗效, 这是肿瘤热疗学存在和发展的根本。然而, 热疗之所以仍然不被广泛认同和不能在临床上普遍使用还是有其深在的原因——人们对热疗的认知不足和热疗能够获得很好临床疗效的事件不容易通过简易的治疗操作被重复出来应该就是其根本的原因, 这肯定是涉及科学技术方面的问题。当然, 目前设备的不尽如人意是热疗临床广泛应用的最大障碍是为人们所共识的。因此, 我们希望能够通过加深对热疗的认识, 以及改善和提高人为的因素来获得更好的热疗质量来造福广大癌症患者。除了加快开发热疗技术以外, 我们的关注应该聚焦于如何利用所有现在可用的加热技术, 提高临

床热疗的质量来对患者进行有效的热疗以求达到最好的疗效，因为这是热疗发展的最根本的目标也是最终的目的。所以本书的目标也是着重于当下肿瘤热疗技术的临床实用经验的叙述与讨论，希望通过加深理解热疗知识和正确使用设备来在推广肿瘤热疗的方面尽到一点微薄之力。

目 录

第一章 肿瘤热疗发展简史	1
第一节 热疗的起源和进展	1
第二节 热疗的国内外现状	2
第三节 展望	4
第二章 临床热疗的基础概念	6
第一节 热疗的定义	6
第二节 临床热剂量计算	7
第三节 临床热疗的分类	8
第三章 热疗生物学基本原理	10
第一节 热疗的细胞毒机制	10
第二节 热耐受与热休克蛋白	11
第三节 肿瘤热杀伤的影响因素	12
第四章 热疗联合传统抗癌治疗	15
第一节 热疗与手术的联合	15
第二节 热疗与放射治疗的联合	16
第三节 热疗与药物化学治疗的联合	17
第五章 常用的热疗技术	20
第一节 热疗机的基本结构	20
第二节 热疗设备	21
第三节 使用热疗设备需要注意的问题	22
第六章 微波热疗机	25
第一节 设备结构与临床使用	25
第二节 临床效果	27
第三节 小结	35
第七章 深部热疗机	39
第一节 设备结构与临床使用	39
第二节 临床效果	40

第三节 小结 48

第八章 全身热疗机 52

 第一节 设备结构与临床使用 52

 第二节 临床效果 55

 第三节 小结 61

第九章 临床热疗新技术 65

 第一节 消融热疗 65

 第二节 热敏感含药脂质体 67

 第三节 小结 67

第十章 对于热疗临床现状的思考 69

附图

第一章 肿瘤热疗发展简史

第一节 热疗的起源和进展

人类利用热来治疗疾病已经有数千年的历史，在国内外都有大量的历史记载资料可以证实我们的祖先在其当时条件下使用各种各样的加热方法来治疗许多不同的疾病，其中当然也包括了恶性肿瘤。在我国“砭石”和火的结合使用中创造出了沿用至今的针灸术，《外台秘要》中就有关于针灸治疗在颈部“瘰癧”的记载。在我国古代以及古埃及也有使用热水浴或熏蒸的方法加温以达到局部或全身热疗的效果来治疗疾病的记载，这些方法在今天某些地方还被医生沿用于治疗某些恶性肿瘤。近代的肿瘤热疗学被认为始于一百多年前的原因是由于 1866 年德国的 Busch 医生报道了一例经组织学证实的恶性肿瘤长于患者的面部，在两次丹毒感染并发高热后肿瘤完全消退而且持续数年之久的医疗事件记录，是至今仍然可以在博物馆里被查阅得到的正式医学文献。1884 年 Bruns 报告一例晚期恶性黑色素瘤后发热 40℃ 以上，数日后肿瘤全消，并且存活达 8 年。1896 年美国的 Coley 用丹毒毒素治疗癌症，部分患者获得治愈，其过程均伴有全身高热是值得注意的，他在《美国医学杂

志》上发表了题为“发热疗法”(fever therapy)的研究结果。1898年 Westermarck 和 1932 年 Geotze 分别报告利用热水灌注或浸泡治疗子宫颈癌和阴茎癌获得疗效。1935 年 Warren 使用 X 线放射治疗联合热疗对肿瘤治疗获得较好的效果。后来的世界大战,延缓了许多非军事科学的发展的时间,其中也包括了肿瘤热疗技术。

自 20 世纪 60 年代末至今,临床医生和科学家以及工程师等联手肿瘤热疗的临床研究、作用机制的研究和临床热疗设备技术的开发,使得热疗事业得以快速的进步发展。热疗作用机制的研究由大体到细胞再到分子水平,使人们对热疗有了更加深入的了解,打下了较厚实的理论基础;随着科技的进步,热疗设备的研制开发对热疗的临床应用推广也起到关键的作用,由于现代热疗机的上市,临床热疗工作和研究得以较快的开展和逐渐普及;临床研究趋于严谨,特别是配合放射治疗、药物化疗和单纯高温的研究结果也显示出热疗的优势和良好的应用前景。

第二节 热疗的国内外现状

自 1975 年在美国的首都 Washington DC 召开的第一节国际肿瘤热疗会议(International Congress of Hyperthermia Oncology 简称 ICHO)以后,持续不断地每两年或四年在不同地点召开学术会议至今。1985 年《国际热疗杂志》(International Journal of HYPERTHERMIA)创刊,见附图 1-1,其 SCI 影响因素分值也在不断地攀升。杂志初始的官方机构为,北美热疗协作组(North American Hyperthermia Group)、欧洲肿瘤热疗学会(European Society for Hyperthermia Oncology)、日本肿瘤热疗学会(Japanese Society of hyperthermic Oncology)。后来北美热疗协作组更名为热医学学会(Society for Thermal medicine),由于中国肿瘤热疗学会成立,以及亚洲国家相应学术团

体与日本肿瘤热疗学会联合组成了亚洲肿瘤热疗学会 (Asian Society of Hyperthermic Oncology)。至今, 国际肿瘤热疗学会议基本形成每四年一次, 地点在欧洲、美洲和亚洲轮流主办的规律, 至 2008 年已经召开了 10 届。

在国外, 起初肿瘤热疗的研究似乎偏重于实验室的基础实验和热疗设备的开发, 临床治疗病例较少, 但是一些有组织的、较为严谨的临床研究是在欧美做出来的, 例如 RTOG 和 ESHO 的临床试验等, 截止 2000 年已经有接近 20 项临床随机研究的记录。2005 年, 来之欧洲和美国联合研究的关于热疗联合放射治疗和药物化疗治疗宫颈癌多中心临床研究结果引起热疗界的强烈关注, 被希望是热疗配合传统的放化疗治疗恶性肿瘤临床应用时代来临的前奏。2007 年版的乳腺癌 NCCN 指南中将热疗联合放射治疗推荐用于胸壁复发的乳腺癌, 被认为是个标志性的进步。但是, 医学界对此仍然存在一定的争议, 不过其主要内容并不是疗效的问题, 而是热疗的治疗质量控制的和热疗的热剂量问题。目前, 在欧美有多项严谨的热疗联合治疗各种恶性肿瘤的临床 II 期或 III 期的研究在进行中, 研究的目标是希望疗效结果能够达到循证医学要求的 A 级标准, 使得热疗能够进入常规抗癌治疗手段的行列。

国内的热疗研究大约起步于 20 世纪的 70 年代末, 临床应用数量总体上较国外广泛。初期设备技术较为落后, 但是临床治疗上还是看到了令人鼓舞的效果。近二十年来, 由于国内的经济和科技的迅猛发展, 自主研发的热疗设备也有了长足的进步, 我国高强度超声聚焦 (HIFU) 技术在临床上的应用引起了国际的高度关注, 全身热疗技术的临床应用日益广泛。但是, 最为可惜的是, 至今为止我国仍然没有严谨的前瞻性的大样本的随机的多中心临床研究的结果报道, 被国际热疗界认为是一个很大的遗憾。我国肿瘤热疗学术会议至今已经召开了 10 届, 1997 年在广州召开的全国第七届肿瘤热疗学术会议上成立了中华放射肿瘤学会热疗专业委员会, 与亚洲的其他国家一起组成了亚洲肿瘤热疗学会 (ASHO)。2006 年, 在日本召开的第四届亚洲肿瘤热疗会议上, 我国的张珊文教授获得了第一个亚洲热疗学会奖。2008 年, 在德国慕尼黑召开的第十届国际肿瘤热疗学会议上, 我国的邵汛帆医生被 ICHO 推荐成为临床分会的联合主席等事件都显示出我国在国际热疗领域逐渐产生了一定的影响。

第三节 展望

肿瘤热疗在 20 世纪 80 年代就被美国的食物药物管理局 (FDA) 认证为在手术、放射治疗、药物化疗、生物治疗四大疗法之后的第五大肿瘤的治疗方法。现在高温损毁治疗已经成为小肝癌的可选择的治疗方法, 常规热疗配合放射治疗或药物化疗在经历了 20 世纪 90 年代的低潮以后也再次被医学界和肿瘤临床医生所重视。然而, 热疗的设备仍然未能以达到临床治疗使用的理想水平, 这几乎成为热疗能够被临床广泛应用的障碍。因为, 热疗剂量是涵盖了温度与时间两个不可缺一的变量, 但是治疗时肿瘤的温度通常难以在无创的状态下获得, 而且温度分布是否均匀的信息也不能充分显示。所以, 目前的热疗临床应用的难题除了加热技术未能如意以外, 测温技术更是一个难关。可以想象, 没有了准确剂量计算的治疗方法欲在临床上被认同和在应用上常规化是何等的困难。但是, 肿瘤医生、科学家和工程师都不愿意放弃热疗可以给癌症患者带来疗效获益的机会, 一直在不断地努力研究和开发。在欧洲和美国基于核磁共振成像 (MRI) 技术的无损测温系统的开发正在进行中, 电磁波相位调节聚焦深部加热技术逐渐用于临床, 全球首例热激活纳米脂质体包埋化疗药物 (heat activated chemotherapy) 已经在我国的香港大学进入临床试验, 我国高强度超声聚焦 (HIFU) 技术在临床上应用也积累了不少经验, 肿瘤磁感应治疗也将步入临床试验等。在我国具有特色的全身热疗和腔内热疗也在不断积累临床经验和逐步推广应用。改变热疗临床应用的思路和随着科技的进步都将成为热疗发展提供了无尽的源泉, 癌症患者也必将因此获益。

参考文献

1. 李鼎九, 胡自省, 钟毓斌. 肿瘤热疗学 (第二版). 郑州大学出版社, 2003.
2. Ellen L. Jones, Thaddeus V. Samuiski, Zeljko Vujaskovic, et al. Hyperthermia as a treatment Modality in Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology Fithth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
3. Mark W. Dewhirst. State of the journal, 2007. Int. J. Hyperthermia, 2007, 23 (8): 607-608.
4. 刘静, 邓中山. 肿瘤热疗物理学. 科学出版社, 2008.
5. 唐劲天. 肿瘤磁感应治疗. 人民卫生出版社, 2009.
6. 10th International Congress on Hyperthermic Oncolgy, Scientific Program and Abstracts, April 9-12, 2008. Munich, Germany.
7. Bert hildebrandt, peter Wust, Olaf Ahlers, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. Critical review in Oncology/Hematology 43 (2002) 33-56.
8. M. H. Falk and R. D. Issels. Invited Review Hyperthermia in oncology. Int. J. Hyperthermia, 2001, 17 (1): 1-18.
9. Gerard C. Van Rhoon and Peter Wust. Special Issue: Non-invasive thermometry for thermotherapy. Int. J. Hyperthermia, 2005, 21 (6): 489-601.

第二章 临床热疗的基础概念

第一节 热疗的定义

临床上利用热来治疗疾病的方法就称之为热疗。热疗学作为一门相对独立的学科就应该被理解为是一门临床治疗方法的学科，就如同放射治疗学一样。它研究的内容包括热生物学、热物理学和临床热疗学。肿瘤热疗是整个热疗学范畴内一个主要分支，现代肿瘤热疗指的是利用可以控制的加温技术，使患者肿瘤局部或全身的温度升高至高于正常生理体温以上的、所设定的治疗温度，并且维持所设定的时间来获得治疗肿瘤的效果。临床上按具体病情的不同而选择单独使用或者联合放射治疗和化学药物治疗以及其他抗癌疗法来达到治疗肿瘤的目的。临床热疗的关键是治疗温度和时间都是由临床医生根据所使用的设备以及治疗方案的需要来加以控制和调节的，与利用生物源性材料注射进人体内起发烧获得热疗方式有所不同。

第二节 临床热剂量计算

作为一种临床治疗的方法，热疗与放射治疗和化学药物治疗一样需要有剂量的概念。但是，目前临床热疗还没有一个非常明确的热疗剂量标准和计算方法。科学家在细胞热杀灭的试验中发现温度与时间两者之间的变化在细胞等效杀灭上存在一定的规律，见附图 2-1，也就是热在杀灭一定分数的细胞在不同温度时所需要的时间不同，或者是相同的加热时间温度不同时，杀灭细胞的分数也不同。一般来说，要杀灭同等份额的细胞，温度越高，所需要的时间就越短，见附图 2-1A，而且在 43℃ 这个温度值上出现了拐点，见附图 2-1B。但是，由于目前的技术在实际临床热疗时难以获得许多肿瘤内温度的数据，而且肿瘤内温度也难以做到持续的均匀加热。所以医生需要一个可转换的温度-时间关系。因此，人们就利用 Arrhenius 关系分析后得出以下公式用以衡量热疗的“剂量”。

$$\text{CEM}_{43^{\circ}\text{C}} = tR (43-T)$$

公式意思是相当于加热达到 43℃ 的累计时间 (Cumulative Equivalent Minutes at 43℃)，单位是分钟，也就是说，通过这条公式可以把整个加热治疗过程中高于或低于 43℃ 的时间全部换算成相当于 43℃ 加热的时间，再累计起来。其中 t 是治疗时间， T 为治疗时测得的温度值 (间隔测温时为平均温度值)， R 则是一个常数，当 $T \geq 43^{\circ}\text{C}$ 时， R 为 0.5；当 $T < 43^{\circ}\text{C}$ 时， R 则为 0.25。

从这条公式可以得知，要达到相同的热杀伤效应时，加热温度在 43℃ 以上时间可以缩短一半，而在 43℃ 以下时间则需要延长一倍。

如果热疗时有多个瘤内测温点，则取其平均温度值 T_{avg} 。公式转换为如下：

$$\text{CEM}_{43^{\circ}\text{C}} = \Sigma tR (43-T)$$

不过也有一些研究结果已经发现有些细胞并不存在两条直线的相交的现象，而是一条直线。因此，热疗的剂量问题仍然是非常复杂的，不能有非常明确的定论。

目前在临床上使用有创的侵入式放置测温传感器的方法来测得肿瘤内温度也存在许多的缺点：①医学伦理风险，因为目前已经有不少的临床报告显示，经皮进针刺穿肿瘤的医疗操作有可能导致肿瘤的种植或转移的几率上升（在以往的许多文献中并未见有穿刺道种植的报道，笔者认为最重要原因是局部热疗几乎都联合了放射治疗，而且穿刺道经常被放射治疗野所覆盖，很可能是放射线对留置测温传感器的穿刺道上癌细胞造成杀灭而减低了种植转移的机会）。②患者对有损的操作依从性较差，许多患者不愿意只是因为测温需要而经皮肤穿刺留置测温传感器在体内。③少数点的测温不能包括整个肿瘤病灶的温度数据。④许多位于人体胸腔和腹腔内肿瘤病灶根本就难以经皮肤穿刺留置测温传感器。因此，这个热疗剂量的计算在原理上可能是合理的，但在临床实际应用的测温技术上还存在操作实施的困难。

第三节 临床热疗的分类

热疗作为一门治疗学，其亚分类可以从不同的需要或习惯进行划分。最为常用的是按照治疗加热的范围进行划分，一般可以分为：①全身加温（whole body hyperthermia），指的是热疗时患者的核心温度，即直肠内温度或食管内温度达到 $40^{\circ}\text{C}\sim 42^{\circ}\text{C}$ 的热疗，使患者整体都达到治疗温度。②区域加温（regional hyperthermia），通常指胸部、腹部、盆腔部和肢体。③局部加温（local hyperthermia），加热范围较前者更小，属于这个范围的还应该包括腔内加热（intracavitary hyperthermia）和组织间插植加热（interstitial hyperthermia）。按照治疗加热设定的温度来划分，一般可以分为：①亚高温热