

肿 瘤 加 温 治 疗

——“加温治疗癌症会议”论文集

中国医学科学院 日坛医院 放射科
北京市肿瘤防治研究所 放射治疗科

北京市科学技术情报研究所

一九八〇年九月

30.55
R
310

出版前言

大量的实验研究和临床实践表明,加温可选择性的破坏癌细胞,而且当与放射或/和化学药物合并应用,则可大大加强其治疗效果,从而降低放射和药物的剂量,减少其副作用,并提高癌症的治愈率。因而被认为是治疗癌症极有希望的一项突破。虽然加温治疗肿瘤目前受到国内、外普遍的重视,但尚存在许多待研究的问题,例如加温治疗的机制、温度监测、加温设备标准化、以及加温治疗如何与放射和/或化疗并用等等,均有待进一步研究。

美国癌症协会于1978年9月召开了“加温治疗癌症会议”(“Conference on Hyperthermia in Cancer Treatment”, Cancer Res 39(6): 2231~2340, 1979) 这次会议的专著论文集共分四个部分: I、动物模型和临床研究 (Animal Models and Clinical Studies), II、加温治疗的辅助技术 (Adjuvant Techniques for Hyperthermia); III、热剂量学 (Thermal Dosimetry); IV、进一步的临床和基础研究 (Future Clinical and Basic Research Needs)。因会议内容较广,并具有一定参考价值,故我们组织翻译出版了这份资料,供国内有关单位参考。由于篇幅所限,每篇文章都仅作详细摘要,文后参考文献均未列出,如有所需请查原文。

由于我们水平有限,时间比较仓促,译校工作中的缺点、错误在所难免,欢迎读者批评指正。

北京市科技情报研究所

目 录

一、动物模型和临床研究

1. 裸鼠异体移植性人肿瘤的加温治疗 (1)
2. 大动物加温治疗和放射的研究 (4)
3. 在动物模型和临床实验中加温对正常组织及实体
瘤的效应 (6)
4. 全身加温治疗癌症的临床研究 (12)
5. 肢体黑色素瘤加温灌注11年经验的总结 (13)
6. 局部加温治疗的临床和生物学研究 (15)
7. 关于动物模型和临床研究的非正式讨论总结 (18)

二、加温治疗的辅助技术

8. 药物和加温治疗的可能性 (19)
9. 动物的加温治疗和化学治疗的相互作用 (24)
10. 加温治疗的细胞杀伤动力学 (33)
11. 加温对化学治疗的优点 (39)
12. 加温合并放射治疗的可能性 (41)
13. 加温治疗辅助技术非正式性讨论总结 (47)

三、热 剂 量 学

14. 热剂量学和临床要求 (48)
15. 人肿瘤的局部血流 (50)
16. 关于肿瘤加温治疗温度调节的生理学概况 (52)

17. 现代加温治疗技术的评价	(55)
18. 热剂量学及温度测量	(57)
19. 热剂量学非正式讨论的总结	(59)

四、加温治疗的研究进展

20. 加温治疗在分子、细胞、和动物水平进一步研究的建议	(61)
21. 根据 Perth 加温治疗的经验论临床设备的要求	(62)
22. 论动物的生理学和组织反应	(65)
23. 合并治疗的方式	(65)
24. 关于需要进一步进行临床和基础研究的非正式讨论总结	(66)

一、动物模型的临床研究

1. 裸鼠异体移植性人肿瘤的加温治疗

Giovanella, B. C. 等

【引言】 单独热治疗或合并应用化学治疗可以使人体肿瘤消失并提高存活率。

在离体试验证明, 即使肿瘤细胞和正常细胞的分裂速率相同, 肿瘤细胞对热更敏感。啮齿动物和人肿瘤细胞均有对热敏感的特点。Dickson 虽对啮齿类动物肿瘤加热治疗的效应进行了总结, 但尚无一种可以在活体中对人类肿瘤进行热治疗效应进行试验的理想实验模型。

本文的目的在于建立一种模型, 利用这种模型可以在活体中确定异体移植于裸鼠体内的、连续繁殖的、人肿瘤热治疗敏感度。

【材料和方法】 裸鼠: 在无病原体条件下, 由本实验室饲养的纯种雌、雄小鼠, 年龄在三个月或三个月以上。

肿瘤:

Co1 肺癌: 取材于1977年一例75岁男性肺癌原发灶的切除标本, 组织学为分化不良的鳞癌。在裸鼠体内生长迅速, 九天内体积增大到 $1,000 \text{ mm}^3$, 在本实验室中已经历15次传代。

WIL 1 黑色素瘤: 取材于1976年一例29岁女性、无色素性黑色素瘤的腋窝转移灶, 组织学为皮下黑色素瘤, 在实验中经过19次传代, 在裸鼠体内15天达 1000 mm^3 。它比 Co1 生长慢。

BE 1 结肠癌: 取自结肠癌网膜的转移灶, 病理为腺癌, 经13次传代, 移植后生长较快, 7天达 $1,000 \text{ mm}^3$ 。

CL 1 乳腺癌: 取自29岁女性乳癌之原发灶, 组织学为分化不良的浸润型导管细胞癌, 经33次传代, 移植后15天达 $1,000 \text{ mm}^3$ 。

将上述肿瘤按下列方法移植于皮下或肾包膜下: 为了得到合适的皮下肿瘤, 将0.5毫升肿瘤匀浆置于全组织培养基中 (Complete tissue Culture medium), 以10%v/v的浓度接种于小鼠腹股沟区皮下组织。当肿瘤达 $500-1,500 \text{ mm}^3$ 时, 用随机分组法将动物分对, 每对动物中一个为治疗组, 另一为对照组。为了得到肾移植, 将肿瘤切成 $2-2.5 \text{ mm}^3$ 的小块。小鼠在 Avertine 麻醉下, 背部切口开腹、暴露右肾、切开肾包膜, 于冠状孔附近肾包膜下埋入一块肿瘤组织, 并用附有显微公制标尺的立体显微镜观察肿瘤大小。缝合伤口休息三天后进行随机分组, 每对动物列入治疗组及对照组各一个。本实验和 Bogden 所建议的方法略有不同, Bogden 于接种肿瘤后24小时应用化学治疗, 而本实验在接种肿瘤后第三天再行加温治疗, 其目的是为了肿瘤的血管形成更丰富。

【加温治疗】 皮下肿瘤, 在 Avertine 麻醉下, 在相当小鼠前腿水平肿瘤侧背部作一

表 1

热治疗对移植于小鼠皮下组织人类肿瘤生长的效应

肿 瘤	治 疗			V ₀ (立方毫米)	V _T /V ₀ ^a 7 天 ^b	V _T /V ₀ ^a (14天) ^b	14天后肿瘤 抑制% ^c
	时间 (分)		温度(°C)				
1. CO1	34	无	43.3	1521	1.8	2.7	88.6
2. CO1				770	14.2	23.1	
3. CO1	30		43.3	1774	6.1	6.9	-72.5
4. CO1		无		1030	3.2	4.0	
5. CO1	30		43.3	908	0.6	1.2	88.0
6. CO1				448	2.3	10.0	
7. CO1	30	无	43.3	448	0.4	1.2	86.2
8. CO1				384	2.5	8.7	
9. CO1	30		43.3	319	0.8	8.6	-160.1
10. CO1		无		144	2.4	3.3	
11. WIL1	30		43.9	138	8.9	5.0	63.0
12. WIL1				138	7.8	13.5	
13. WIL1	30	无	44.4	104	0	1.2	99.0
14. WIL1				45	59.7	124.4	
15. WIL1	30		44.4	216	0.8	0.8	94.2
16. WIL1		无		156	1.2	13.8	
17. WIL1	30		43.3	567	1.6	6.3	-3.1
18. WIL1				512	3.1	6.5	
19. WIL1	30	无	43.3	648	0.9	1.3	48.1
20. WIL1				527	2.5	2.7	
21. WIL1	30		43.3	512	0.6	0.9	94.1
22. WIL1		无		270	18.7	22.9	
23. WIL1	30		43.3	216	1.7	2.7	75.2
24. WIL1				198	5.8	10.9	
25. WIL1	30	无	43.3	180	3.2	2.7	76.3
26. WIL1				80	3.2	11.4	
27. CL1	30		43.3	2250	0	0	100
28. CL1		无		1666	3.2	5.2	
29. CL1	30		43.3	2156	0	0.4	91.5
30. CL1				1440	3.5	4.7	
31. CL1	30	无	43.3	908	0.8	1.0	89.6
32. CL1				608	3.8	9.6	

a, V_T治疗后肿瘤体积, V₀ 治疗前肿瘤体积

b, 治疗后日期

c, 抑制% = $100 - \left(\frac{V_T/V_0 (\text{治疗组}) \times 100}{V_T/V_0 (\text{对照组})} \right)$

小切口, 从切口插入消毒过的酒精温度计, 直到探头到达肿瘤附近。温度准确度为±0.15—0.2°C, 因而可精确地控制肿瘤周围正常组织之温度。将肿瘤及附近组织夹在 2 片 3cm 直径的铜极板之间, 用导线将极板连接到由液晶控制的, 输出功率 0—50 瓦的 13,560 兆赫的射频发生器。为了保证极板和皮肤紧密接触, 每一极板均包以浸泡过 0.9% 盐水的纱布。使肿瘤

周围的正常组织温度维持在 110—112° F (43—44°C) 30 分钟。先将射频发生器的输出调到零, 然后用和电子温度计相连的附在 22 号皮下针头顶端的热敏电阻插入肿瘤来测量肿瘤的温度。

肾肿瘤: 大致和上述相同, 具体方法为: 温度计从背部皮下插入, 使探头置于肾区或直肠; 在背、腹部各置一极板; 温度保持在 104° F (40°C), 30 分钟。

结果的判断方法: 皮下肿瘤的体积每周测量二次, 处死动物, 肿瘤作组织学检查。肾包膜移植肿瘤的动物在接种后 11 天处死, 在立体显微镜下测量肿瘤大小, 将有肿瘤的肾用福尔马林固定作组织学检查。

【结果】 加温治疗对皮下肿瘤在体积上引起的变化见表 1。表 1 为黑色素瘤 W11, 表 2 为肺癌 Co 1 的典型的生长曲线。所得之结果可看到明显差异。加温治疗组和对照组比较, 11/16 对动物生长抑制达 75% 或以上。在治疗组中有 5 只小鼠肿瘤完全不生长、4 只小鼠肿瘤退化。肿瘤内的温度虽不一致, 但每一个肿瘤内部的温度均比其周围组织的温度高 3—5°C (肿瘤内部为 46.7—49.5°C, 周围组织为 43.3—44.4°C)。热治疗后 14 天内并无动物死亡, 但表面皮肤有可恢复性的损伤。少数动物治疗侧下肢有暂时性运动损伤, 但在 2—3 天后即恢复正常。

肿瘤经加热后量的改变见表 2, 结果颇不一致, 但 7 对动物中有 5 对加温治疗后肿瘤生长抑制率为 37—63%。

虽然将腹部温度升高到 40°C 以上时动物可能不死, 但加温治疗至 40°C 30 分钟时死亡率可增高。28 只接受上述治疗的动物, 仅 7 只于加温后 8 天尚存活。

表 2 热治疗对移植于小鼠肾包膜人类肿瘤生长的效应

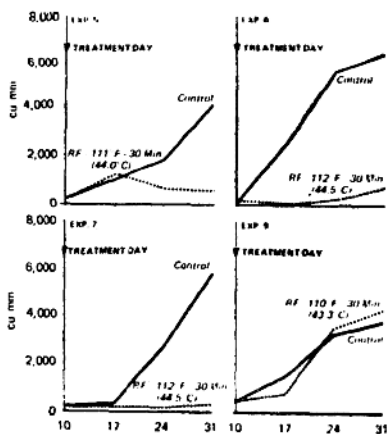
肿 瘤	治 疗			移植时肿瘤面积 (光学单位)	处死时肿瘤面积 ^a (光学单位)	A _T /A ₀ ^b	肿瘤抑制 %
	时间(分)		温度(°C)				
1. BE1	30		40.0	2.5	1.8	0.7	63.2
2. BE1		无		3.6	6.8	1.9	
3. BE1	30		40.0	6.2	5.8	0.9	60.9
4. BE1		无		3.4	7.8	2.3	
5. CO1	30		40.0	3.8	24.0 ^d	6.3	-293.8
6. CO1		无		2.4	3.8	1.6	
7. CO1	30		40.0	3.5	9.6	2.7	50.0
8. CO1		无		3.5	18.9	5.4	
9. CO1	30		40.0	3.2	11.8	3.7	50.7
10. CO1		无		3.0	22.5	7.5	
11. CL1	30		40.0	4.1	12.0	2.9	37.0
12. CL1		无		4.3	19.7	4.6	
13. WIL1	30		40.0	5.5	15.8	2.9	-107.1
14. WIL1		无		8.4	11.80	1.4	

a, 移植后 11 天, 治疗后 8 天时处死动物

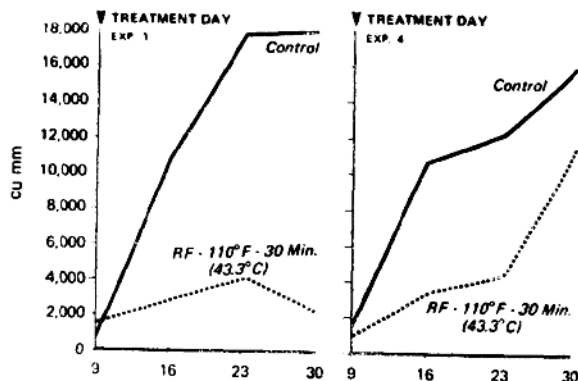
b, A_T: 处死时肿瘤面积, A₀ 移植时肿瘤面积

c, 抑制% = $100 - \left(\frac{A_T/A_0 \text{ (治疗组)}}{A_T/A_0 \text{ (对照组)}} \times 100 \right)$

d, 囊性肿瘤



图表 1, 黑色素瘤, WI 1, 18代皮下肿瘤



图表 2, 肺癌, CO1, 14代皮下肿瘤

【讨论】 肿瘤病人四肢进行热治疗, 至少对在治疗区内的大多数肿瘤细胞有抗肿瘤作用。四肢局部灌注加温的化疗药物曾获最好的效果, 此法安全而且温度波动小, 加温和化疗药物的作用至少是相加的。

本文结果证明, 一次加热30分钟, 已对人肿瘤产生明显的效应。同时证明射频加温可使肿瘤得到更高的温度 (肿瘤比周围正常温度高 3—5°C)。

肢体和腹部对热的敏感性差异颇大, 前者足可耐受43—44°C, 后者则勉强地耐受40°C, 而且伴有较高的死亡率。

颇有意思的是, 达到上述温度时, 对各种不同肿瘤的抗肿瘤效应并无很大区别。

使用这种模型研究射频加温对人类肿瘤进行实验研究是有用的。但这种实验结果是否和人体内肿瘤情况相符合尚待进一步证实。

(蔡伟明译、谷铨之校)

2. 大动物加温治疗和放射的研究

Gillette, E, L,

早期的放射治疗学家用家养动物的自发肿瘤为人类的放射治疗提供准则。最近几年用犬齿类动物肿瘤评价淋巴瘤的全身照射以及在临床使用前用以作中子及 γ 线的效应比较。

用加温治疗对大动物中自发肿瘤的反应进行了观察。Crile 在1962 年对30例狗自发肿瘤所作工作的报告激起了 Colorado 州立大学对加温治疗的兴趣。单纯放射治疗方面, 在Texas A&M 大学, 治疗210例犬齿动物肿瘤比较X线或 γ 线照射及用中子的作用。遗憾的是没有提到正常组织的反应。但既能对肿瘤被控制的狗至少观察2年, 则正常组织的合并症必然是很小的。

1974~1975年 Colorado 州立大学观察了25条狗口腔鳞癌用 ^{60}Co 进行放射治疗的情况,

犬齿类动物肿瘤对X-或 γ 线以及中子的反应

表 1

(根据Banks等人的工作 (1,3))

	控 制 数			
	X-或 γ 线	剂量①(拉德)	中 子	剂量(拉德)
鳞状细胞癌	9/22 (41)②	4120	2/9 (22)	1872
腺癌	5/18 (28)	4120	0/4 (0)	1872
乳腺细胞肿瘤	2/16 (13)	3656		

① 所有剂量在4周内分成相等的8次剂量进行照射

② 括号内数字为控制百分率

表 2

Colorado 州立大学治疗的犬齿类动物肿瘤及正常组织反应

	TCD ₅₀ (拉德)	肿瘤活细胞种植50%成功 (拉德)
鳞状细胞癌	3750 (3470~4050)①	4900 (4540~5290)
肥大细胞肿瘤	3625 (3266~4025)	

① 95%可信限

表 3

三个研究所加温治疗后动物肿瘤缓解情况

	方 法	完全缓解比例	缓 解 时 间
Stanford 大学	43~44.5°C 30分钟, 3—6次(超声)	3/20	6—64周
Arizona 大学	44°C, 30分钟, 4次(射频电流)	9/24	>6个月
New Mexico 大学	45°C, 30—40分钟, 1—2次(射频电流)	6/16	>10个月

17条狗有累及齿龈粘膜的肿瘤。对不同剂量进行了剂量—反应的分析,于一年后对所有的狗进行检查,以概率单位确定 TCD₅₀。(Tumor Control Dose) 肿瘤控制50%的剂量,表2)。狗头颈部肿瘤照射的资料提示50%坏死可能性的剂量是 4900 拉德,而95%可信限是 4540~5290拉德。最近在 Colorado 州立大学对23例肥大细胞(mast cell)肿瘤用X线或 γ 线治疗反应的分析。TCD₅₀为3625拉德,95%可信限是3265~4025拉德。Colorado 州立大学所得到的 TCD₅₀看来比 Texas 的观察所得为低。Texas 在分析2年后的随诊材料所得到的 TCD₅₀可能是较高一些。

单纯用加温治疗 Arizona 大学、新墨西哥州大学及斯坦福大学的研究者曾观察自发动物肿瘤对加温治疗的反应。在 Arizona 大学用射频电流场技术局部加温。24只有各种肿瘤的动物接受了1次到多次的治疗。目的是为一个随机的试验寻找合理的剂量安排。这些肿瘤中有些是相当晚期,所观察的时间不足以对肿瘤反应有质的评价。然而报导说经过治疗的肿瘤50%有明显的缩小,至少9例有9个月的完全缓解(表3)。24个肿瘤中,有7个鳞癌,其中2个缩小。典型的加温治疗是肿瘤温度43°C, 30分钟, 4次。

Crile 报导肥大细胞肿瘤对加温治疗的反应良好。用的温度是48℃, 70分钟。

Day 报导16个肿瘤中6个有完全的缓解超过10个月。被控制住6个肿瘤是: 鳞癌1、肥大细胞肿瘤3、肛门腺癌1、基底细胞癌1。肿瘤温度45℃持续30~40分钟。

Marmor 等人报导用狗及猫的肿瘤对超声加温治疗的反应。肿瘤温度保持在43°、44°或44.5℃, 30分钟。每个肿瘤治疗3~6次。对20只动物的直径小于2cm 深度小于3cm 的肿瘤进行了治疗。3个鳞癌完全缓解6周到1年以上。2个肥大细胞肿瘤部份缓解。在8个对加温治疗有反应的肿瘤中, 7个鳞癌反应最好。用超声没有副作用。在热电偶插入的部份有一些表面的烧伤。超声可以作为表面肿瘤加热的一种有效而又安全的方法。采用使冷水通过发生器(transducer)的方法使表面冷却。

加温治疗及照射 Conner 等人对35个动物肿瘤用不同的热源加照射进行治疗。大部份肿瘤用每周加温一次44℃, 30分钟, 放射2次, 用4mV X线每次500拉德共4周。83%的动物肿瘤至少缩小50%。一半以上的肿瘤完全消失; 在完全缓解的肿瘤中, 约一半肿瘤在6个月内复发。

讨论 为准备人的临床试验, 必须用几个动物肿瘤系统以决定有关指标的参数, 尤其是关于肿瘤控制及正常组织合并症方面的指标。大动物自发肿瘤的优点包括肿瘤体积相对较大, 以及相应较大的治疗野。

研究自发肿瘤对加温治疗反应的人们曾指出相对的缺少正常组织并发症。并曾指出由于没有加温治疗的累积效应, 因此可以作重复治疗。研究者们也推想为了有效的控制肿瘤, 放射合并加温治疗将更为有效。Crile 及 Conner 等提出必须小心不要对大的肿瘤治疗得太猛。Crile 观察到用加温治疗狗淋巴瘤8—18小时后出现死亡, 并认为这是大量肿瘤组织迅速被破坏的结果。Conner 等认为治疗大体积的肿瘤可能形成一种毒性和肢体挤压综合症(Crushed limb syndrome)。这在大动物中比在啮齿类动物中更易观察到。同时指出了在家养动物中观察肿瘤反应的用处。

虽然至今加温治疗的工作仍局限于初步的观察, 但它确实使不同的动物肿瘤缩小。目前关于这些肿瘤单用放射治疗的剂量反应材料很少。比较同一剂量的两个方案的结果最有价值。如果肿瘤的剂量反应和正常组织合并症的剂量反应都能画出来进行比较, 则更有价值。从每个曲线可以更好的获得正常组织反应没有明显增加时提高肿瘤控制的可能性。

(沈瑜译 谷铎之校)

3、在动物模型和临床实验中加温对正常组织及实体瘤效应

storm F. K. 等

较高的温度对恶性细胞有较大的治疗效果, 但高于45℃ (113°F), 正常组织和肿瘤组织的不可逆损伤便随加热的时间—剂量呈直线递增相关。由于实体瘤新生血管的分布状态, 使之受热时不能加快血流, 因之许多实体瘤便可以成为一个热量贮留处。故而这些肿瘤可被单

独加热到45℃以上。

本文评价42~45℃范围内射频加热对浅表和深部内脏正常组织的影响,以及对动物和人体内自发性肿瘤的作用。证明加热对许多实体瘤可能是有效的治疗,并对正常组织没有损伤。我们观察到50℃ (122°F)或超过50℃ (122°F)的温度,肿瘤显著坏死。还讨论了热疗在人体肿瘤治疗上的实际应用。

【材料与方法】 用麻醉的大动物评价局部加热对正常皮肤、皮下组织、肢体、内脏及自发肿瘤的作用,并对经组织学证明为癌的病人中进行临床实验,这些病人做过各种常规形式的治疗(外科、放射治疗、化学治疗,联合治疗),但局部肿瘤或转移癌仍在发展。

用晶体调控13.5兆赫的射频波产生热,标准阻抗匹配网络输出的吸收功率95%以上为10~1000瓦,用接触电极(Electrodes)将热释放到浅表肿瘤,可用或不用表面致冷。用磁控加热头(Magnetrotor)完成胸腔内及腹腔内加热,这种磁控加热装置是一种标准非表面接触电极网,是我们特为深部内脏加热,又使表皮吸收热量最少而设计创制的。

在射频波中止的瞬间,用商品针型量热计记录实体瘤和邻近正常组织的温度。

以一系列临床检查及针刺活检的方法评价热效应。以整个治疗过程中的脉搏、血压、呼吸率和轴心温度读数的变化评价热的全身效应。所有病人在治疗前后均要行全血计数、分类计数、电解质、酸度、肌酐和尿酸盐的测定,并做尿常规分析。病人行深部胸内加热,还要测定心电图和心脏同功酶。病人行深部腹内加热要测定肝脏功能和淀粉酶。测定肿瘤体积用直接测量法,或X线摄影法,或断层扫描。

【正常动物的热效应】

皮肤: 渐次调节射频量程,由1瓦/厘米²到10瓦/厘米²,在42℃时,狗的皮肤偶尔发生一过性一度灼伤(红斑),46℃时发生二度灼伤(水肿和大疱),50℃及高于50℃时发生三度灼伤和四度灼伤(全皮及肌肉坏死)(见图1)。

肢体: 为了测定肌肉、神经、血管对热的耐受限度,对狗、羊、猪的肢体行深部加热(41~44℃),组织学检查未见异常。并且,在观察1~6周的期间内,没有出现运动机能损伤或血管机能损伤。

在正常肌肉达到43~44℃时,可以见到肌肉温度骤然下降(图2箭头处),再继续加热也不会使肌肉温度有实质性的升高(见图2)。

内脏: 对狗行不同温度的深度加热,并直接测量内脏温度。在37~49℃范围内。未见对热敏感的器官或热点(hot spots)。

对狗施行外部加热,使体内温度相当于42~45℃,分别于上胸部、下胸上腹部、下腹—脊髓部加热15分钟,然后观察2~3周。其间未见内部器官损伤的临床表现。加热后,心脏同功酶波动性升高,但心电图未见异常。肝的转氨酶与淀粉酶也有波动性升高,并且没有平缓的迹象。持续不断地加热42~45℃,则普遍导致致命性的无节律心动过速。

【狗肿瘤的热效应】 几种自发肿瘤周围正常组织保持体温时,可使肿瘤内温度升到致死水平。图3说明,对狗胸部肉瘤加热,其表面温度高到51℃,而邻近正常肺组织仍维持在42.5℃。

三种不同组织学类型的肿瘤,加热高于50℃,加热结束后,每个肿瘤的散热过程都十分缓慢(图4)。

【人的临床实验】 不易治疗肿瘤的30例病人的36个肿瘤给予了69次治疗。其中17个肿瘤加热超过50℃(占47%),3个肿瘤加热45~49℃(占8%),8个肿瘤加热42~44℃(占

射频热：狗的各种表皮灼伤

射频热：深部肌肉的温度

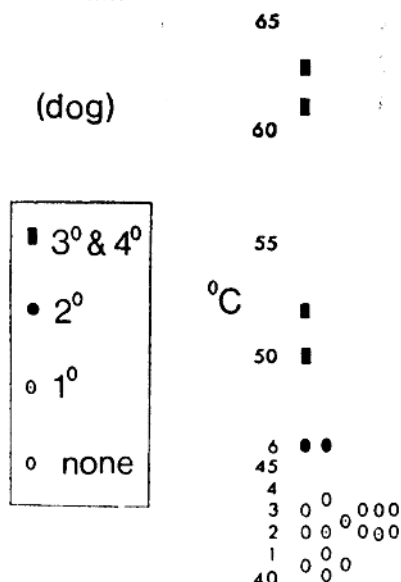


图1 狗的正常皮肤对温度的反应

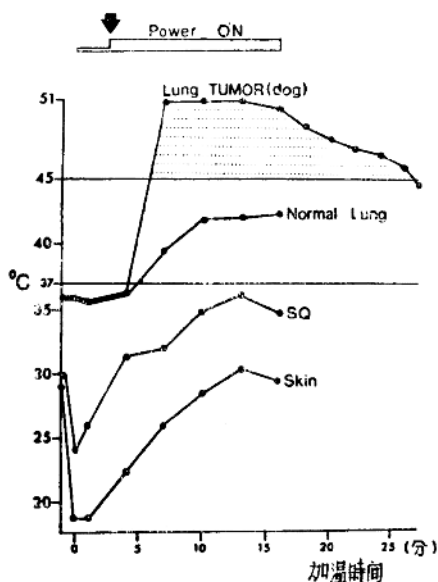


图3 狗胸腔内肉瘤的选择性加温

内脏肿瘤：17个胸内肿瘤或腹内肿瘤，6个肿瘤可选择45°C及45°C以上（占35%），并且这些肿瘤的直径均在5cm及5cm以上。一个患有10×15×30cm腹内复发肉瘤的病人，外科、放疗、化疗无效，图5表明该肿瘤加温治疗的概貌。图6是结肠癌肝转移病人加温治肿瘤内的温度经常是不均匀的，50°C或高于50°C加温15分钟的肿瘤，时常可见凝固性坏

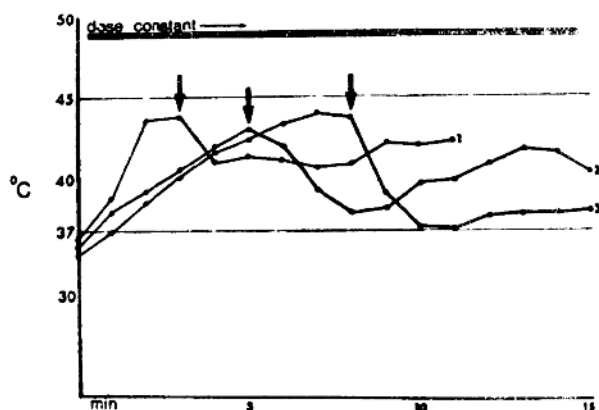


图2 狗的正常肌肉对射频热的反应
加温温度恒定，却出现自发性
变冷，与体温趋于一致

22%)，36个肿瘤中有8个肿瘤，为了不破坏邻近正常组织，温度未能达到42°C(占22%)。

肿瘤组织学：十种不同类型的肿瘤，结果表明选择性加温与肿瘤的组织学特征无关(表1)。

肿瘤体积：直径小于5cm的肿瘤中，有43%能施45°C以上的选择性加温，直径等于或大于5cm的肿瘤中，有73%可选择加温45°C或高于45°C(表2)。

浅表肿瘤：皮肤或皮下组织的14/19个肿瘤可选择性加温至45°C和45°C以上(占74%)。肿瘤内深10cm处温度可达57°C，肿瘤内温度可高达70°C。对浅表肿瘤加温50°C或50°C以上15分钟，常可见到凝固性坏死的组织学表现，并将在10~14天中成为腐痂。

疗的概况。

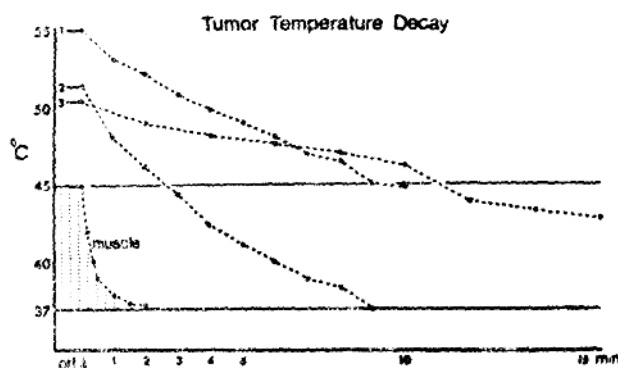


图4 与正常肌肉组织相比,狗肿瘤的热消散过程缓慢

表1 人的各类肿瘤选择性加温情况($\geq 45^{\circ}\text{C}$)

组织学类型	肿瘤数	选择性加温	
		肿瘤数	百分率(%)
黑色素瘤	17	9	53
肉瘤	6	6	100
结肠癌	4	1	25
表皮癌	2	1	
畸胎瘤	2	2	
其他	5	1	20
总计	36	20	55

表2 人肿瘤体积与选择性加温的关系($\geq 45^{\circ}\text{C}$)

肿瘤体积 (cm)	肿瘤数	选择性加温	
		肿瘤数	百分率(%) ^a
< 5	21	9	43
≥ 5	15	11	73

a. $p=0.055$ (F值测定)

死和血管内血栓。这些肿瘤通常发生不同程度的纤维化,但体积改变不大,偶见中心液化。

毒性: 给予适量镇静剂的清醒病人,一般对热耐受较好。使用和缓的射频加温时,靠近肿瘤治疗野内的正常组织,包括皮肤、皮下组织、腹部与胸部的肌肉、食道、肺、肝与肠,仍可维持低于 45°C 的体温,这是由于这些组织有适应热的能力。

在深部内脏受到500~1000瓦吸收功率加温的病人中,我们常常见到出汗、皮肤发红、轴心温度稍有上升($0.5\sim 1^{\circ}\text{C}$)、呼吸率略微加快($2\sim 12$ rpm),收缩压适量升高($20\sim 40$ mmHg),而脉搏由轻度加快变成明显加快($20\sim 60$ 次/分)(图7)。

我们有近一半的病人施用胸腔内加温或腹腔内加温,未见内部器官损伤的临床表现和实

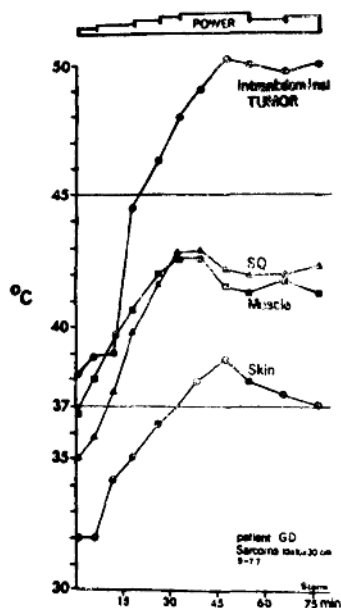


图5 加温有利于腹腔内原发性肉瘤(10×15×30cm)可见肿瘤的选择性加温(人)

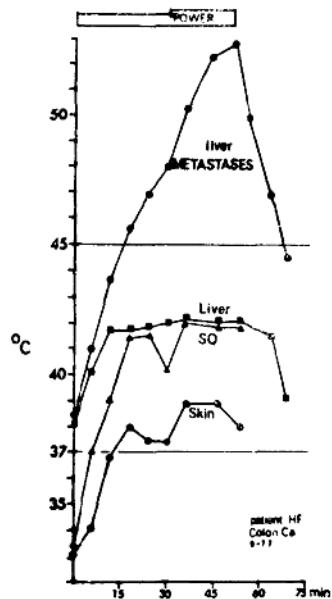


图6 加温对结肠癌肝转移有效(10×10cm)可见肿瘤的选择性加温(人)

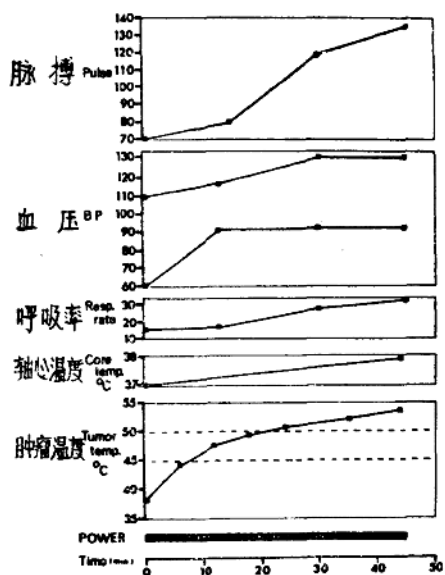


图7 内脏加温治疗的病人, 治疗时生命体征的改变

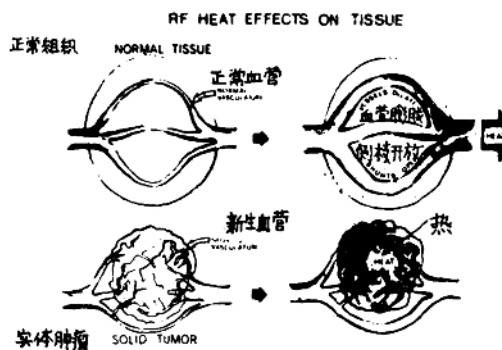


图8 实体瘤中选择性热积蓄的假想机制
正常组织遇热血流加快, 实体瘤则没有, 肿瘤成为热贮留处。

验证据。肿瘤明显变热时未见到显著的心律不齐、心脏同功酶的变化,以及反映内脏功能的各种血清测定值的异常。在对大肿瘤加热到45~50℃的病人中,也没有发现血清肌酐及尿酸盐测定值升高。因此,在实验开始后就取消了预防性静脉注射与尿分析。

对三个病人的浅表肿瘤加热到50~70℃,肿瘤表面的皮肤发生腐痂,此外,并未见到正常皮肤损伤。对二位肥胖病人(皮下组织有2~3Cm厚)施42~45℃加温,结果逐渐形成局部小面积的皮下组织纤维化。在其他方面,深部加温后未观察到正常表面组织有异常反应。

【讨论】 42~44℃范围内肿瘤细胞有选择性的热敏性,破坏肿瘤所需的热时间关系已在许多肿瘤细胞株中建立,较高的温度可能有较大的治疗价值,加热时间可以减少一半。但由于恶性细胞与正常细胞间的热敏性在45℃以上便消失的缘故,并且正常组织及肿瘤组织均会发生进行性不可逆的蛋白变性,所以,高温加热是不适宜的。许多实体瘤的血管相当少,并且没有血流增减的生理性反应,这就说明,正常组织的血管系统具有适应性,可使热消散,而肿瘤则可以比正常组织蓄积更多的热(图8)。肿瘤加热到45~50℃时,大多数正常组织仍维持着生理上允许的温度范围。但是会发生皮肤和皮下组织选择性的吸收热而导致的损伤。因此,关于深层局部加热的效应,至今没有有价值的资料,大多数肿瘤加热研究仍局限于对浅表肿瘤的研究。

本研究是为了评价局部加温对体表正常组织、内脏器官及发生在这些部位的实体瘤的作用。用接触电极施行体表加温,加用或不用表面致冷,用短波射频磁控加热头完成胸腔内和腹腔内加温,使腔内局部加热,而皮肤及皮下组织所吸收的热最少。

动物试验说明低于45℃的加温是安全的。当动物肌肉达到43~44℃时,出现了自然降温,使其处于耐受限度之下。说明正常组织对热有生理性的适应,以加快血流来调节。

外部射频加温狗的正常内脏时,未见特别易于受热的正常器官。但是,当对狗的自发性肿瘤加热时,结果在正常邻近组织仍保持体温的同时,实体瘤的热量已超过45℃,这说明对实体瘤行选择性加温是可能的。并且加热的肿瘤热消散非常缓慢,这说明正常组织与肿瘤的散热能力不同。

病人的顽固肿瘤实验表明,以没有正常组织损伤为准,3/4以上的肿瘤中升温到42~50℃。原发性肿瘤与转移实体瘤均可选择性加温,这与组织学类型无关。

直径等于或大于5 cm的肿瘤中,能加温到45℃以上,不能加热到45℃的大多数肿瘤,常常是在小于5 cm直径的肿瘤。

在高于50℃、加热15~60分钟时,造成凝固性坏死及血管栓塞。浅表肿瘤通常在治疗后10到14天形成腐痂。但是,对内脏肿瘤有效加热时,肿瘤仍保持着完整轮廓,体积改变很小,少数被疤痕所代替。因高温而产生的血管坏死及血栓妨碍了肿瘤的吸收,在一个长时间内只能为纤维化所代替。因此,用加温治疗深部肿瘤时,为测定疗效必须直接取活检,而不能用肿瘤体积的测量。

病人能耐受了1000瓦吸收功率的射频热,没有正常组织损伤。我们的病人表现出以蒸发的方式(出汗)和加快外周血液循环的方式(皮肤发红和脉搏加快)散发局部的热量,而不是用加快换气散热。

皮肤和内脏的正常组织均有适应热的能力,适当范围的射频可使正常组织维持在安全的温度之内。对于浅表肿瘤加热50~70℃时,肿瘤上边皮肤坏死可能是由于热的直接传导或血管的累及所致。在一些肥胖病人中,42~45℃便可产生局部皮下组织纤维化,可能是由于这些组织中血管非常少的缘故。

现在正在测定最有效的时间—剂量治疗方案。我们还在研究毒性，合并化疗或放疗的治疗增益，以及用这种方法对宿主免疫系统的影响。

(李冬华译 谷铨之校)

4. 全身加温治疗癌症的临床研究

Larkin, J. M.

本文介绍用体表加温方法治疗各种原发癌 77 例的结果。在轻度全身麻醉下，用 120°F (49°C) 水毯，中心体温升到 108°F (42°C) 保持 2 小时或更长些。

注意监测中心体温，心电图和尿排出量。补偿液体及电介质的损失。最初几天要作生化和血液学指标的检查。

所有病人均经组织学证实，大多数病人为晚期，对手术，化疗，放疗或免疫治疗无效。

5 例根治性切除后复发危险很大的病人，进行了预防治疗。心脏和肝脏功能严重损伤是全身加温的相对禁忌症。

开始阶段使用单纯加温，以后与化疗、放疗和免疫治疗协同治疗，观察合并治疗是否能够耐受，以及是否有严重毒性。

【结果】 77 例病人治疗 170 次(平均 1—8 次)，中心体温为 41°C (107°F) 或更高些。

此法全身加温脉搏升高，但血压改变很小。液体补充平均约为 840 毫升/小时，但治疗时尿排出量平均为 115 毫升/小时，轻度代谢性酸中毒，稀释性的低血钠和钾以及钙、镁、磷酸盐低下。白血球增加，血小板计数下降和过性的凝血时间的延长，可能有轻度的微血管内凝血(DIC)。主要器官的损伤表现为血清谷氨酸转氨酶和乳酸脱氢酶的升高，说明轻度的肝坏死，没有见到中枢神经系统、肾或肺功能障碍，肌氨肝酸、磷酸激酶中度升高表示骨骼肌坏死。

77 例病人有 78 处病变，原发灶来自 16 个不同部位(表 1)，大多数病人为晚期。72 例可评价的病人中客观效应为 43%，另有 15% 主观症状缓解，主要为剧疼缓解，只有 4 例病人的肿物完全消失，其余病人得到部分消退。

在 5 例预防性治疗的病人中治疗后 2 例在 1 年和 2 年后肿瘤复发而其他病人治疗后 1 年到 3 年没有肿瘤。

41% 病人全身加温无效。

单纯加温和加温合并化疗或放疗的反应率没有重大区别(表 2)。合并化疗没有明显的增加毒性。

加温合并放疗病人不多(4 例)只有 1/2 病人完成计划，可能说明这种综合治疗的凶猛。

放射和加温合并治疗的病人，每天照射 150~200 rads，每周中间加热一次，至少 4 周。病人在治疗过程未见死亡，然而治疗后 5 例病人死亡。

并发症：皮肤水泡，肺水肿，腓骨神经麻痹和癫痫发作的发生是可以避免的，但其他付作用如心律不齐，口唇环状疱疹，疲劳和腹泻则是不可避免的。

【讨论】 本组病例表明对其他治疗方法无效的晚期病人热疗的益处，肿物有暂时的部

表 1 加 温 治 疗 的 疗 效

原 发 灶	例 数	客 观 效 果	主 观 效 果	无 效
肺	22	6	4	8
黑色素瘤	13	8		5
肾	7	1		6
结肠	6	3	1	3
前列腺	5	2	1	2
软组织肉瘤	4	1	2	1
血液病	4	2		2
乳腺	2	1		
胰腺	2	1	1	
成骨肉瘤	2		1	1
卵巢	1		1	1
小肠	1			
甲状腺	1	1		
头及颈部	1	1		
多发骨髓瘤	1	1		
总 计	78	34	14	29

表 2 单 纯 全 身 加 温 或 合 并 治 疗 的 疗 效

	病 例 数	反 应 数	%
单纯加温	42	22	52%
加温加药物	29	17	59%
加温加放疗	4	2	50%
加温加免疫治疗	6	4	67%

分消退，小的肿物可完全消退；部分病例疼痛得到明显缓解。

严重的心脏或肝脏的疾病病人，全身加热是有高度危险。至目前为止，实验证明的加热与放疗或化疗并用有协同作用。初步结果支持不增加毒性或降低病人耐受力。

本报告初步工作显示热疗加用放射，化疗和免疫治疗获得增强细胞毒效应时是安全的。

(张力军译 谷铨之校)

5. 肢体黑色素瘤加温灌注 11 年经验的总结

Stehlin J. S 等

1957年 Cricch 介绍了隔离灌注之后不久，开始对肢体黑色素瘤病人采用常温灌注治疗。Giovanella 新近报告对165例患者用185次高温灌注 7 年经验总结。