

现代肿瘤热疗学

原理、方法与临床

苑出版社

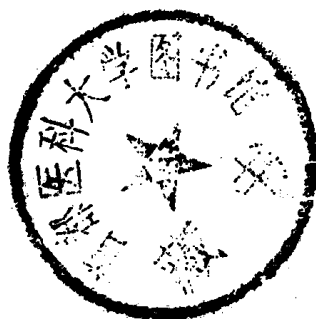
R730.59
LSY

YK100/11
现代肿瘤热疗学
—原理、方法与临床—

Modern Hyperthermic Oncology
—Principles, Methods and Clinics—

主 编：林世寅 李瑞英
副主编：毛慧生 万柏坤

国家医学(八五)攻关热疗课题组



A0286588

学苑出版社

简 介

《现代肿瘤热疗学——原理、方法与临床》是一本介绍肿瘤热疗发展最新水平的实用学术专著。本书由国家医学攻关热疗课题组(八五)负责主编,并由十八位全国各地专家学者共同编写而成,基本上反映了截至1996年10月现代肿瘤热疗发展的全貌。

本书内容共分为六篇(40章),即:概论(1章)、热疗生物学(7章)、加温方法与技术(9章)、临床加热装置(2章)、肿瘤热疗临床(16章)、肿瘤热疗的质量保证(5章)等,在附录中还列有较新发展的疗效对比表格(31个)。本书概述了肿瘤热疗发展的历史与现状,介绍了现代肿瘤热疗的生物学原理,实用加温方法与技术,热疗与放疗、化疗、手术治疗的相互配合和临床应用,以及热疗在脑瘤、头颈部肿瘤、乳腺、胸部肿瘤、肝癌、食道癌、宫颈癌、直肠癌、前列腺癌、膀胱癌、黑色素瘤、软组织肉瘤、肢体肿瘤和其他部位肿瘤的临床应用结果。

本书无论在基础理论和临床实践方面都有较高的学术水平,对在肿瘤治疗领域从事科研、教学及临床互作的生物、物理、医务人员来说,均是一本有实用价值的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

现代肿瘤热疗学/林世寅,李瑞英主编,一北京:学苑出版社,1996.12

ISBN 7-5077-1249-4

I. 现… II. ①林… ②李… III. 肿瘤-热疗法 IV. R73 0.59

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 22278 号

学苑出版社出版 发行

社址:北京万寿路西街 11 号 邮政编码:100036

中国文联印刷厂印刷 新华书店经销

787×1092 1/16 28.625 印张 650 千字

1997 年 1 月北京第 1 版 1997 年 1 月北京第 1 次印刷

印数:0001—3000

定价:46.00 元

编者按

肿瘤热疗学是近 20 年来迅速发展起来的一门新兴学科,在临床上已取得显著疗效,例如:仅就热疗合并放疗而言,若控制得当,对某些肿瘤的局控率可提高一倍以上,其远期疗效也较有大幅度提高。另一方面,肿瘤热疗学又是一门由生物、物理和临床三方面研究相结合而产生的交叉型学科。从科学意义上讲,它还处于发展的初级阶段,有众多的问题及课题需要深入的学习与探讨。目前,肿瘤学发展形势已迫切需要有一本能反映现代肿瘤热疗发展主流的实用型学术专著,以供有关科技人员及读者学习参考。

我们根据全国肿瘤医师进修班学员的要求,在编写《肿瘤学》(张天泽、徐光炜主编,1996)一书有关热疗章节的基础上,组织长期工作在肿瘤热疗领域的十八位专家学者拟写了这本《现代肿瘤热疗学——原理、方法与临床》。相信本书的出版将会有力地推动我国肿瘤热疗事业的健康发展。

本书编写时遵循“少而精、新而全”的原则,编写过程中收集到直至 1996 年 10 月的国内外重要文献与专著,并尽量减少或避免文献的简单罗列与重复;对不成熟的观点、技术尽量简化或不作报导,而着重介绍有实际意义的研究经验和成果,以求能反映现代肿瘤热疗的主要内容。

由于肿瘤热疗研究领域涉及甚广,有些生物、物理学问题都已涉及到该专业的尖端领域,有的问题本身还处于研究探索阶段,因而诸如热损伤机理(分子及细胞水平)、热耐受、热休克蛋白、无损测温、热治疗计划等问题只作了概括介绍。

在编写过程中,在统一规范的要求下,我们尽量尊重各位编委的学术观点及书写风格,通常对内容不作大的变动;此外,各编委提供了大量有价值的图片,但限于篇幅,我们只选用了少部分图稿,特别是临床疗效对比部分只选用了少数易于观察的照片,读者若想进一步了解,可向各编委直接联系索取有关资料。

本书的出版受到中国抗癌学会、中华肿瘤学会有关负责人张天泽教授,徐光炜教授,郝希山教授和薛蛮子、覃光广先生及出版社的大力支持,在此表示衷心感谢。并对 Overgaard J, Seegenschmiedt M, Vernon C, Lynn S 等学者提供的最新参考资料表示诚挚的谢意。

国家医学(八五)攻关热疗课题组

1996. 11

编委名单

- 名誉主编:** 张天泽 中国抗癌协会理事长
- 主 编:** 林世寅 李瑞英
- 副 主 编:** 毛慧生 万柏坤
- 编 委:** 赵彼得 中国人民解放军总医院
- 王顺保 中国医学科学院肿瘤医院
- 夏廷毅 空军总医院
- 张亚卓 北京市神经外科研究所天坛医院
- 林世寅 天津肿瘤医院
- 李瑞英 天津肿瘤医院
- 毛慧生 天津肿瘤医院
- 王 平 天津肿瘤医院
- 宋金纲 天津肿瘤医院
- 马景镒 天津医科大学
- 万柏坤 天津大学
- 王 颖 上海医科大学肿瘤医院
- 孙福成 上海交通大学
- 崔守仁 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
- 尤庆山 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
- 曾智帆 广州中山医科大学附属肿瘤医院
- 钟强荣 广州中山医科大学附属肿瘤医院
- 黄皎琳 重庆热疗肿瘤研究所

大力开展肿瘤热疗
为提升疗效而努力

中国抗癌协会理事长

张天泽一九九六年
十二月

序

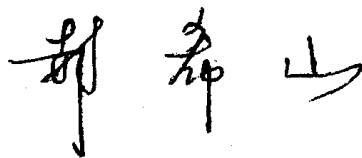
肿瘤热疗学是一门利用热的生物效应治疗肿瘤的科学,近 20 年获迅速发展。研究表明,采用肿瘤热疗与其它传统方法(如放疗、化疗等),若方法使用得当,确能较大幅度地提高对某些肿瘤的控制率,且有利于并发症的降低。

我国对肿瘤热疗的研究已取得很大成绩,并具有特色,有近千篇论文报告发表和许多优秀成果及获奖项目出现。据统计,全国已有 300 余家医院开展了肿瘤热疗临床工作。但就肿瘤热疗的总体发展水平而言,我国与国际水平还相差甚远。这除了原来的基础水平较低外,肿瘤热疗学科本身的复杂性以及学科的迅速发展也是一个主要原因。因而目前迫切需要有一本能概括反映当今肿瘤热疗学科全貌并能适合各类有关人员阅读的专著出版。《现代肿瘤热疗学——原理、方法与临床》一书的编写正是满足了当前肿瘤热疗发展形势的需求。

肿瘤热疗学是一门涉及到生物、物理和临床等多学科领域的交叉型学科,在技术方法上有较大的难度。《现代肿瘤热疗学——原理、方法与临床》一书从原理、方法到临床都有较为全面的阐述,该书不仅适宜各类肿瘤热疗研究人员学习、参考,而且对从事医学研究、临床教学等相关领域人员也是一本有阅读价值的参考书。

《现代肿瘤热疗学——原理、方法与临床》一书汇集了本领域国内一流专家学者的智慧,收集、概括、总结了直至 1996 年 10 月以前的国内外资料。本书在编写过程中,各位专家集思广益、反复磋商,以认真、严谨的态度工作,相信该书将是一本受广大读者欢迎的,值得学习参考的高水平学术专著。

此书阐述肿瘤热疗发展的最新现状、成绩、问题及发展方向,因此将会进一步促进肿瘤热疗领域内各类专业人员的密切合作,共同协力攻关,从而必将促进我国肿瘤热疗整体水平的提高。



中华肿瘤学会副主任委员

1996 年 12 月

目 录

第一篇 概论	(1)
1.1 历史经验的回顾	(1)
1.2 现代肿瘤热疗发展史	(2)
1.3 肿瘤热疗的现状与前景	(3)
第二篇 热疗生物学	(12)
第一章 热疗的分子和细胞生物学机理	(12)
第二章 热敏性的生理环境因素	(22)
第三章 热剂量和时间—温度关系	(34)
第四章 组织加温后的生物效应	(46)
第五章 分次治疗、热耐受及热休克蛋白	(51)
第六章 热化疗	(65)
第七章 研究进展	(77)
第三篇 肿瘤热疗的加温方法与技术	(82)
第一章 加温方法的物理学基础	(82)
第二章 微波加温方法	(102)
第三章 射频加温方法	(120)
第四章 超声波加温方法	(134)
第五章 腔内热疗方法与技术	(157)
第六章 组织间热疗的方法与技术	(173)
第七章 全身加温及体外循环加温方法	(180)
第八章 肿瘤热疗的测温方法	(185)
第九章 热疗治疗计划	(202)
第四篇 临床加热装置	(217)
第一章 临床加热装置的一般问题	(217)
第二章 国际流行的几种热疗装置介绍	(227)
第五篇 肿瘤热疗的临床	(241)
第一章 引论	(241)
第二章 临床研究设计与方案选择	(244)
第三章 中枢神经系统肿瘤	(253)
第四章 头颈部肿瘤	(266)

第五章	乳腺癌	(275)
第六章	肺癌	(287)
第七章	肝癌	(291)
第八章	食管癌	(297)
第九章	宫颈癌	(309)
第十章	直肠癌	(321)
第十一章	前列腺癌	(331)
第十二章	膀胱癌	(334)
第十三章	恶性黑色素瘤	(338)
第十四章	肢体恶性肿瘤	(343)
第十五章	组织间热疗的临床	(350)
第十六章	全身热疗的临床要则	(364)
第六篇	肿瘤热疗的质量保证	(375)
第一章	引论	(375)
第二章	热疗设备的物理评估	(380)
第三章	射频 RF 容性加热的质量保证	(392)
第四章	微波 MW 加热的质量保证	(399)
第五章	临床治疗的质量保证	(413)
附录		(420)
一、	疗效表格补遗	(420)
二、	工作场所电磁波的安全防护标准	(444)
三、	第七届国际肿瘤热疗会议概述(1996)	(445)

第一篇 概 论

- 1.1 历史经验的回顾
- 1.2 现代肿瘤热疗发展史
- 1.3 肿瘤热疗的现状与前景
 - 1.3.1 热疗的生物学方面
 - 1.3.2 热疗的物理技术方面
 - 1.3.3 肿瘤热疗的临床方面
- 参考文献

肿瘤热疗(Hyperthermia),或称加温治癌、温热治癌、高温治癌等,是用加热方法治疗肿瘤,近20年来获迅速发展,在临床上已显出很好的效果。肿瘤热疗与新近出现的一些肿瘤基因疗法、免疫疗法、生物疗法相比绝非只是理论上的承诺,而是有着大量临床实践及基础工作作为后盾,在临床确有成效,并在某些方面又取得巨大成绩的。大量的临床研究表明,热疗合并放疗或/和化疗的效应,有明显的互补和增效作用;肿瘤热疗若使用得当,对某些肿瘤治疗的全消率CR可提高一倍左右,且无毒副作用,远期疗效也很可观。近20年来肿瘤热疗发展的历史,特别是近年一些Ⅲ期临床研究成功的报道,说明这种疗法在肿瘤治疗中具有巨大的发展潜力。肿瘤热疗是一种很有发展前途的治疗方法,必将在肿瘤综合治疗手段中发挥积极的作用。

1.1 历史经验的回顾

热疗已有长期的历史。热疗最早可追溯到公元前5000年,据说在埃及一位名叫Edwin Smith的医生文稿案卷中记载曾用加温治疗过乳腺肿物。传说中古希腊名医Hippocrates曾用加温治疗过肿瘤,当时他有句格言:“药物不能治愈的可用手术治,手术不能治的可用热疗治,热疗不能治的就确实无法治了”。但升高体温治疗癌症的首次论文报导应该是1886年德国医生Busch,他报道一例2岁小孩患面部肿瘤,有组织学证实,因感染丹毒高烧后肿瘤消失了,他的报道引起了人们的极大兴趣。Bruns(1844)报道一例晚期黑色素瘤,感染丹毒后高烧40℃以上数日,肿瘤全消失并存活8年之久。之后Robdendury报道166例肿瘤自然消退中,有72例是有高热,并有过使用热疗的历史。Selawry(1957)曾从文献中综合450例经组织学证实的自发消退的恶性肿瘤,发现至少有150例当时确实患过疟疾或伤寒而发高烧。开始人们采用人为的细菌感染或注射化学致热源使病人发高烧,最著名於世的当推Coley(1893),他多次发表文章,采用反复接种链球菌、丹毒等混合细菌毒

素诱发病人高烧 $38^{\circ}\text{C} - 42^{\circ}\text{C}$ 。他报告了 38 例晚期癌, 12 例完全治愈, 2 例分别存活 7、27 年, 获得感人至深的效果。Westermarck(1898)报道用局部热水灌注的方法治疗晚期宫颈癌收到了一定姑息疗效。Geotze 报道用热水浸泡治疗阴茎癌也获得了很好的疗效。19 世纪热疗的文献大多出现在德国, 当时加热技术较为简陋, 随电的应用逐渐广泛, 19 世纪末 Westermarck(1898)首次使用了射频线圈作辐射器对宫颈癌进行热疗; Denier(1936)首次使用了微波(375MHz)进行热疗; 二次世界大战后微波技术获迅速发展, 但直到六十年代 Schwan(1959)、Lahman 和 Guy(1966)等人才对电磁波热疗的加热技术进行了较为系统的研究; Crile(1961)等人相继发表文章介绍用微波透热治疗动物和人体肿瘤的情况。Cavaliere(1967)则报道用体外循环隔离灌注加温合并化疗治疗下肢骨及软组织肉瘤和恶性黑色素瘤都获得很好的效果。图 1-2-1 给出了人体中适合于热疗的各个部位。

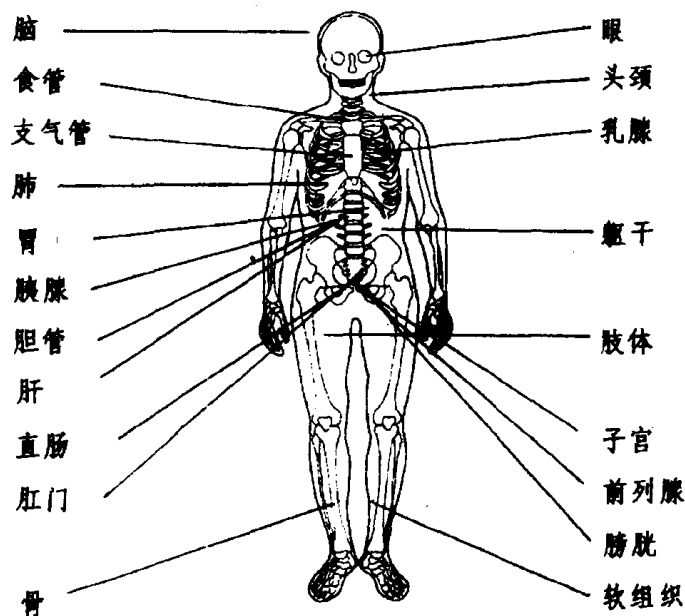
实际上热疗的研究不仅在癌症治疗方面, 也在炎症、梅毒等疾病的治疗方面做了大量的探索性工作。尽管热疗的历史悠久, 但由于当时科学技术不发达, 加温方法与设备简陋, 使热疗的发展受到限制; 加之本世纪来, X-线治疗及化疗的相继问世, 人们的注意力逐渐移向放疗和化疗。后到七十年代, 由于多学科的介绍与配合, 特别是热物理学、热生物学的不断深入研究, 人们才用科学的态度来研究肿瘤热疗。后随着热疗合并综合治疗的明显效果不断报导, 使人们的注意力又回到热疗, 并投入了更大的热情对其进行广泛而深入的研究。

1.2 现代肿瘤热疗发展史

近 20 年来, 由于多学科的介绍, 人们才开始用科学的态度及手段对肿瘤热疗进行深入研究, 作了大量的基础与临床工作, 给临床应用奠定了初步的理论基础, 并研究了各种有效的加热手段, 取得了一些前所未有的明显效果, 并逐渐形成了自己的学科体系——现代肿瘤热疗学。在热疗的细胞生物效应研究方面得到大量的实验结果, 加热装置与技术也获得很大的进步, 而在临床上, 热疗合并放疗或化疗治疗肿瘤的效果往往出人意料, 甚至有的对放疗、化疗无效的恶性肿瘤, 经合并热疗治疗之后可以完全消退或大部分消退, 因此肿瘤热疗作为一种新的治疗手段受到各国学者的普遍重视, 大批优秀的物理工程学家、生物学家加入肿瘤热疗的研究队伍, 与临床医生一起进行肿瘤热疗的实践与临床研究。由于多学科的协同攻关, 对肿瘤热疗逐渐有了较深刻的认识, 并使这一高难度的尖端学科逐步向科学化、规范化、量化的正确方向发展, 这就是现代肿瘤热疗学的特点。此外临床研究的病种也愈来愈为广泛, 几乎涉及到各类肿瘤; 这就给基础研究也提出众多的攻关课题。特别是近来欧洲、美国、俄罗斯所进行的多个热疗中心的 III 期临床报告表明, 热疗对某些恶性肿瘤确实有效。这将进一步增强肿瘤热疗工作者的信心; 此外第七届国际肿瘤热疗会议(罗马, 1996)的热烈讨论表明肿瘤热疗的研究高潮正在进一步掀起。

近 20 多年来各国学者在肿瘤热疗方面进行了广泛的学术交流。1975 年起已召开了七届国际肿瘤热疗会议, 分别在: Washington DC (主席 Robinson, 1975)、Essen (Streffer, 1978)、Fort Collins (Dethlefsen, 1982)、Aarhus (Overgaard, 1984)、Kyoto (Sugahara, 1988)、Tucson (Gerner, 1992)、Roma (Franconi, 1996) 等地举行; 会议代表最多时达 700 余人, 涉及 34 个国家; 研究内容极其广泛, 每次会议发表论文近三、四百篇, 内容涉及物理、生物、临床三个方面的众多专题, 如 1996 年国际热疗会议专题讨论多达 28 个。每年在北美、欧洲、日本都召开地区性肿瘤热疗会议。除此之外, 每年在各类期刊上发表的论文也有数百篇, 1985 年又出版了“国际热疗杂志”, 已出版的热疗专著也有 30 余本, 可见现代肿瘤热疗学作为一个新兴肿瘤治疗学科在近 20 年来所投入的力量、学科

皮肤和黑色素瘤



淋巴、骨髓移植

图 1-2-1 适用于热疗的人体各个部位示意

的交流与发展是惊人的。

我国肿瘤热疗起始于七十年代末,几乎与国际热疗热潮同时起步,发展迅速,至今全国约有 300 余家大、中型医院开展了临床热疗研究工作。同时我国分别于 1980、1983、1985、1987、1993、1995 年召开了六次全国肿瘤热疗学术会议。会议累计发表论文约 500 余篇。自第三届国际肿瘤热疗会议起,我国均有代表参加各届国际热疗会议。我国还于 1986 年(西安)、1988 年(北京)分别召开了与热疗有关的地区性国际会议;此外我国曾有十多个省市积极组织热疗科技攻关,中标项目达数十项之多,获多项成果,并在膀胱癌、食道癌、宫颈癌、肝癌等临床研究方面,以及腔内加热、测温技术、固化加热技术研究等方面达国际领先或先进水平,在国际上有一定影响;有些成果获省市级、部级、军级、国家级重大医学科技奖励。值得指出的是在招标国家(八五)医学科技攻关课题“提高放射治疗的有效途径”中,肿瘤热疗课题一举中标,表明肿瘤热疗已作为肿瘤治疗的有效手段在我国正被医学界所接受。

目前肿瘤热疗在临床上已得到相当广泛的应用并显出良好效果,但肿瘤热疗真正用科学方法深入广泛的去研究只有近二十多年的时间,所以肿瘤热疗仍处于发展的初级阶段,加温设备、测温方法、热剂量学等都在发展中并有难度,肿瘤热疗的机理、热疗生物学等都了解的还很不够;热的最佳分次与间隔,热和其他方法如何搭配等问题都还知道的甚少,在热疗的领域里目前还存在许多问题有待于进一步深入研究和解决,但肿瘤热疗在临床呈现出的突出效果、使人惊讶和深思,常常出乎医生的预料,所以人们对这一领域的前景充满信心和希望。

1.3 肿瘤热疗的现状与前景

近 20 年来,热疗的研究已脱离了历史上临床的纯经验性摸索,由于多学科的介绍与努力,临床

热疗研究与现代生物、物理工程的研究密切合作共同攻关,使热疗研究已踏入较高的境地。目前热疗生物学的研究已从人体、实验动物水平进入细胞水平、分子水平的研究,其结果已为肿瘤临床热疗奠定了可靠的生物学基础;而许多优秀的物理、工程学家则利用现代高新技术对临床肿瘤的加热方法与技术、测温方法与技术进行了大量的研究,取得了可观的成绩,并为临床治疗各部位肿瘤提供了各种加热技术与装置,以满足临床研究的基本条件与要求;临床学者则对热疗的应用,热疗与其它常规肿瘤治疗方法的配合进行了研究,对一些复发、原发的顽固肿瘤进行了治疗,并已在浅表、腔道、肢体及某些深部(如盆部等)肿瘤方面取得了显著效果,同时又对热生物及加热技术方面提出不少需要解决的问题,因此现代肿瘤热疗学从某种意义上讲并不纯属传统医学概念的范畴,它是一门由现代生物、现代物理及工程、现代医学交叉结合并不断完善和发展的一门新兴学科。但现代肿瘤热疗学的发展历史尚短,还处于发展的初级阶段,无论在生物学、物理加热技术、临床方面都有许多难点问题有待我们进一步深入研究解决,但就已有的实践就可表明热疗与放疗、化疗、手术等常规治疗手段联合使用,若配合得当,就可大大增强某些肿瘤的治疗效果,最近 Prosnitz(1995)及 Overgaard(1996)等报道了某些肿瘤Ⅲ期临床成功研究的实例,更多的Ⅱ、Ⅲ期临床研究正在进行,其结果非常鼓舞人心。

1.3.1 热疗的生物学方面

20年来,在单纯加热的机理及生物效应方面,以及在加热合并放射或/和药物相互作用的机理及生物效应方面的研究已取得很大进展,为临床治疗提供了较为可靠的生物学基础。Deway 等人(1977)的细胞学动物学实验证明,加热对细胞有直接的细胞毒性作用,实验发现,组织受热升温至41℃至45℃(有效治疗温度范围),并维持数十分钟以上,可以杀灭哺乳动物的癌细胞。这一结论已在临床肿瘤热疗中得到证实,并已成临床肿瘤治疗时的一项最基本的生物学量化依据。而热的细胞毒性作用、肿瘤组织血管、微环境结构特点以及肿瘤的生理环境因素为肿瘤热疗奠定了基本的生物学基础。

1. 单纯热疗的实际效应问题

以上有关的细胞学实验不能照搬到临床,目前并不主张用单纯加热的方法治疗人体肿瘤,主要原因是目前我们还无法在临床上使整个肿瘤体积内的癌细胞均能升温到致死的温度范围(有效治疗温度范围),这样单纯热疗难以杀灭全部癌细胞,治疗后肿瘤的复发可能性较大。

2. 热的联合治疗效应

加热和放射联合使用比单纯加热或单纯放射对细胞的杀伤力都要增强得多,两者对癌细胞群体的杀灭均有独立和互补的作用,两者之间还有协同增敏作用,即所谓1+1=3效应。这一现象已为大量生物实验和临床研究所证实;加热与某些化疗药物(如博来霉素、顺铂、丝裂霉素等)的独立和协同增敏作用也已被实验所证实;热、放、化三因子联合作用能产生比热放或热化两因子综合疗法有更大的效应,三因子疗法不只是三因子本身细胞毒作用的相加,而且是各二因子、三因子之间协同增敏作用的相加。以上结论对热疗临床实践有重大指导意义,并已在热疗综合治疗中显出效果。

进一步应密切结合以下与临床相关的课题进行研究:

(1) 加热的损伤机理以及二因子、三因子联合作用的损伤机理还需进一步弄清,近年来已有大量分子水平、细胞水平及活体组织水平研究的大量报道。

(2) 热耐受现象及其与放、化联合作用的关系。

(3) 热敏感性与肿瘤微环境(pH 值、血流量等)的关系,化疗药物与热增敏剂的选择等与临床热疗相关的问题。

(4) 加热联合治疗中二因子、三因子的治疗顺序、间隔时间、药物种类、剂量的选择等。当前的研究表明二因子或三因子同时应用的效果最理想,所用的放射剂量和药物剂量可以降低,但在临床实践中不可能同时进行,应如何搭配等。

(5) 热剂量生物学问题的研究仍需深入探讨等。

1.3.2 热疗的物理技术方面

现代肿瘤热疗生物学的发展已为指导热疗临床实践奠定了基本的生物学基础,当前影响肿瘤热疗取得高疗效的诸因素中,最为关键的当属肿瘤热疗的加热技术。要进一步推广热疗并取得可靠疗效,就必须对加热技术的“理想”要求、现状、难点及改进方向有一清晰的了解。

1. 理想的加热和满意的加热:

理想的加热效果应力求做到:

(1) 能精确地把 100% 的癌瘤组织加热到有效治疗温度范围($41^{\circ}\text{C} - 45^{\circ}\text{C}$),并维持一定时间,以使癌细胞受到毁灭性的杀伤与打击;

(2) 同时要避免靶区外正常组织的过热(如 $>45^{\circ}\text{C}$)损伤。

表 1-3-1 各种加热技术的比较

加热能量	优 点	缺 点	应用范围
微波 (M. W.)	1. 脂肪过热问题较少; 2. 单个辐射器只加热表浅部位; 3. 低频环形天线辐射器可加热深部(如 BSD 机); 4. 多元辐射器可扩大治疗面积(如 Microtherm 机); 5. 可进行体腔、腔道加热,组织间加热插植数较少	1. 穿透深度浅,常只作浅表加热; 2. 测温要求高(无干扰); 3. 一般商品机辐射器加热范围小且固定不变; 4. 需注意微波防护,操作须加屏蔽室; 5. 组织间插植深度影响加热图形	1. 外辐射器可用于体表部位(乳腺、头颈、肢体等)的浅表肿瘤; 2. 腔内加热用于食道、宫颈、直肠、前列腺等; 3. 组织间可用于脑等部位
射频 (容性 R. F.)	1. 设备相当简单 2. 无需使用屏蔽室; 3. 可加热较大体积; 4. 用冷却水袋可加热深部(如 RF-8 机); 5. 组织间加温肿瘤长度不受限制	1. 无水冷时脂肪极易过热疼痛(脂肪吸收); 2. 电场分布不易均匀控制; 3. 只可用于脂肪薄的部位(厚度 1.5cm)	1. 大的浅肿瘤; 2. 深部肿瘤,如下腹、盆腔、胸部、四肢; 3. 组织间可用于大块肿瘤,如颈、肝、乳腺、宫、颈等部位

加热能量	优 点	缺 点	应用范围
超声 (U. S.)	脂肪不过热;测温容易;穿透、指向及聚焦性能好 (以上 2、3)	不能穿透含气空腔,注意避免骨疼痛(骨吸收、反射)	浅表或深部肿瘤脑部、头颈部、乳腺、胸壁、盆部、肢体
1. 单元 换能器	可加热浅表及深部 (5—10cm)	同上	同上,加热区域小
2. 多元 换能器	a. 可加热深部大块肿瘤 (如 SONOTHERM 机) b. 聚焦型性能更佳 (尚未开发出商品机)	同上 聚焦型设备结构复杂,定位技术要求高	加热区域可调节,可加热大至 $15 \times 15 \times 8\text{cm}^3$ 肿瘤
发展动向	1. 多元化加热及组织间加热,以求得大面积、大体积及深部加热; 2. 无损测温	无损测温尚未实用	

应当认识到,这一临床对加热技术的“理想”要求,只是物理工程学家理想中的“奋斗”目标,当前我们还无法完全达到这一目标,我们只能针对某一部位的肿瘤,不断改进加热技术与装置,使其能得到相对满意的加热,使其尽量逼近或满足这一目标;这是因为肿瘤组织在受热前由于组织的异质、血运不一等因素的影响本身的温度分布就不均匀,而却要求受热后 100% 肿瘤体积的温度分布度能较均匀地进入有效治疗温度范围内,可见这一要求的实现是极为苛刻的,也说明了理想加热技术实现的难度。

尽管如此,近 20 年来加热技术的研究方面有了重大进展。已研究开发出针对不同部位的局部(浅表、腔道、深部、组织间)、区域性深部、肢体和全身等,使用各种能量(如微波、射频、超声、光等)的热疗方法。其中浅表、腔道、组织间加热技术较为成熟,各有其应用范围,在临床上已有显著效果;局部深部加热、肢体加热技术逐步趋向完善,区域性加热已在盆部肿瘤显出明显效果;就加热的物理能量来看,各种能量均有其特点和问题(参见表 1—3—1)。微波加热受穿透深度限制,主要用于外部浅表、腔内或组织间加热,射频加热主要用于区域性深部肿瘤及较大范围的组织间加热,超声具有穿透深度、加热场准直及聚焦的优势,可在一定深度和相当大的体积范围内进行满意的加热,但超声有不易穿透含气空腔以及骨吸收的问题值得注意。

肿瘤是否能得到满意的加热,需要由测温技术来监测和评价,因而说测温技术是确定加热是否满意,从而决定疗效好坏的另一个关键技术问题。无损测温近年虽取得较大进展,如在 1996 年第七届国际肿瘤热疗会议(罗马)上有的声称无损测温方法(MR)已开始进入商品阶段,但就目前绝大多数临床治疗来看,可以预言数年内有损(侵入式)测温仍是应用的主流,对于有损测温的测温干扰问题已进行了充分的研究,当使用电磁波加热时,应尽量使用直径较细的无干扰测温探头及多点测温探头,以保证热疗时测温的准确性并尽可能多地取得受热组织的温度信息;临床有损测温的另一个重要问题是热疗时监测测温点的布局,即数目、位置及测温探头的置入方向等,这些应当严格按照相应的质量保证(QA)规范进行,如欧洲多中心 III 期临床研究的结果就是有统一严格的质量控制规范下进行加热和测温点(有损)的摆置,并取得显著效果的。

2. 肿瘤热疗机的发展

由于各种物理能量对人体生物组织有不同的穿透特性,以及人体不同部位的组织特性的差异,不能指望有一个适用于人体各个部位的通用肿瘤热疗机的出现。人体不同部位应采用不同设计加热辐射器,才有可能达到较为满意的热疗。国产热疗机在我国肿瘤热疗发展的初期,对于推广和普及浅表肿瘤热疗起着积极作用,但其技术水平的提高受种种条件限制,在加温技术及测温技术方面存在一些问题且机种单一,有待进一步改进。迄今为止国际上虽已开发出技术较为成熟的浅表、腔内、组织间等各种肿瘤热疗机,但在深部或区域性加热方面常难以达到满意的加热。从根本上讲,由于活组织的加热特性(血流及组织热特性等)极其复杂,其温度分布本身就很很不均匀,在未能实现足够精度的无损测温及组织各体积元吸收功率的闭环控制之前,难以做到大范围组织的均匀升温。换言之,肿瘤组织要得到满意的加热,首先应当实现对肿瘤分区或分(体积)元进行加热,即采用多辐射元辐射器进行加热。目前的加热技术与设备正朝此方向发展。这里我们可把肿瘤热疗设备的发展分为三个阶段。七十年代以前热疗机实际上是传统的理疗加热设备,无所谓加热辐射器的热场特性及测温仪器等问题,仅单凭患者热感来控制加热功率大小进行治疗;七十年代末开始发展了第二代肿瘤热疗机,加热辐射器需在标准体模下测出加热特性 SAR 分布图形,这样能以量化的方法来比较和评价辐射器物理加热特性的好坏,并由此可了解有效加热面积 EHS 及有效加热深度 EHD 等,与此同时又强调了热疗时准确测温的重要性,八十年代出现了各种单点、多点无干扰测温探头及仪器,逐渐为热疗加热技术的规范化、质量保证提供了基本条件;第三代肿瘤热疗机多采用多元辐射源,即将多个小辐射元安排于一个大辐射器内,试图通过对各辐射元的功率及相位控制,来达到操作和调节加热区 SAR 的形状和分布。如日本 Kato 提出 6 电容元阵(6 对电容聚焦形)射频辐射器,美国 Sigma 60 的环形排列 8 振元辐射器,法国的 Jasmin 三电容射频辐射器,以及美国近年出现的新一代 SONOTHERM 超声 16 元阵辐射器等,其中 SONOTHERM 是将辐射器的多元阵化与肿瘤体积的多元化一一对应,治疗时可对肿瘤各体积元的温度分别自动独立控制,以力求最大可达 $15 \times 15 \times 8 \text{cm}^3$ 肿瘤的均匀加热。

要达到满意的热疗,除选择设计良好的热疗机辐射器外,从临床热物理的角度,治疗前应要求某一等 SAR(如 50%)曲面包围靶区,而不在靶区外产生过热点,在加热的 QA 规范中常以此来求得较为满意的热疗;在测温方面,无损测温在数年内即使可实用也难以推广,而有损测温的测温点数有限,因而测温点及测温探头的插置布局甚为重要,应严格按 QA 规范执行,作为过渡,目前已开发出根据靶区断层图与有限测温点的数据估算出靶区温度分布图的方法来监测治疗。

肿瘤热疗机的进一步发展将是热疗辐射器多元化与无损测温多元化的结合,并能进行多体积元独立自动的加热控制,以力求达到肿瘤三维体积的理想均匀加温。

除热疗机和加热技术的改进之外,另一个值得注意的动向是研究利用物理、化学、生物方法来改善受热组织的状态,以利于获得满意的热疗。

1.3.3 肿瘤热疗的临床方面

加热用于人体肿瘤若控制得当可有效地杀灭癌瘤组织,但加热人体肿瘤的情况是复杂的,由于组织的血流特性差异甚大以及受当前加热技术的限制,现有的热疗加热技术尚无法做到使 100% 肿瘤组织体积都能均匀升温而进入有效治疗温度范围,单纯热疗用于人体肿瘤无法杀灭全体癌瘤细胞群,效果并不理想,因而单纯热疗不能作为肿瘤的一种根治手段;事实上肿瘤治疗多不主张单一治疗而采用综合治疗,大量的临床实践及生物实验表明热疗合并放疗或/和化疗有明显的互补与

增敏效果。20 年来热疗主要以热疗合并放疗的方法来进行临床研究,并在某些肿瘤方面取得显著效果。此外,除热+放临床研究外,近年已见多篇有关热+化以及三联(热+放+化)、四联(术前热+放+化)治疗的临床观察及效果的研究报导,表明若能进一步认真研究热、放、化、手术等二因子、三因子、四因子相互间的配合与剂量关系,定能大大增强某些肿瘤的治疗效果,因而热疗在肿瘤综合治疗中的作用应当受到重视,并应投入力量进行深入研究。

1. 浅表肿瘤

大量临床报告表明,热疗合并放疗治疗某些浅表肿瘤(如乳癌的胸壁复发、头颈部转移癌、黑色素瘤及其周边转移结节等等)与常规放疗相比,其肿瘤全消率 CR 可提高一倍以上,这一结果为现代肿瘤热疗学的发展打开了探索之门,鼓舞了人们攻克其它顽固癌瘤的信心,并为热疗生物、热疗物理技术的发展提供了众多有趣的课题。

由于浅表肿瘤易于充分加热、测温、观察与随访,较易得出可靠结论,已有众多的学者总结了各种浅表肿瘤单纯放疗与放+热方案的疗效评论表格,Overgaard(1987)总结的表格(表 1-3-2)中说明,尽管各作者所用的加热技术和剂量分割方案各不相同,可结果是令人吃惊的一致,热+放与单纯放疗相比,全消率平均增加至少 1.5—2.0 倍,其中 Perez 对 3cm 直径以下的表浅肿瘤临床试验在 12 个月内单纯放疗的 CR 为 15%,而热+放竟达 80%;李瑞英的临床试验也得类似结果(29.9%及 68%);Oleson(1991)总结的单纯热疗、单纯放疗以及热+放三者的平均 CR 分别为 15%、35%、70%,副反应为 10%,主要症状为可恢复的灼伤与水泡;此外,Anderson(1990)等评论了 38 位作者的临床结果表格也得出类似结论(见附录表 F-1-1)。

表 1-3-3 浅表肿瘤热疗的全消率 CR

研究者	肿瘤部位	肿瘤数	单纯放疗	放疗+热疗
Valdagni et al	头颈部	43	36.8%	82.3%
Arcangeli et al	头颈部;黑色素瘤	81	42%	79%
			14%	58%
Steeves et al	浅表肿瘤	90	31%	65%
Lindholm et al	浅表肿瘤	85	25%	46%
		56	25%	57%
Van der Zee et al	乳腺癌复发	113	55%	90%
Kim et al	黑色素瘤复发	97	45%	66%
Li et al	浅表肿瘤	124	29%	53.8%
		62	29%	68%
Scott et al	浅表肿瘤	62	39%	87%
Corry et al	浅表肿瘤	21	30%	62%
Perez et al	浅表肿瘤	218	28%	32%
	浅表肿瘤(直径<3cm)	48	15%	80%

2. 深部肿瘤

在浅表肿瘤方面的大量报导,支持了加热合并放射能大大增强放射效果的热疗生物学基础,由此人们有理由相信在深部肿瘤方面也将有同样的结果。多年来,人们不断对人体各部位深部肿瘤的