

微波全身性热疗联合化疗在肿瘤治疗中应用现状及进展

虞喜豪

〔作者简介〕 虞喜豪,中国人民解放军第 85 医院肿瘤内科主任,主任医师,毕业于上海第二军医大学医疗系。现为中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会委员,南京军区肿瘤专业委员会副主任委员,上海市康复医学工程协会肿瘤姑息治疗与康复委员会副主任委员,上海市抗癌协会化疗专业会员,上海市医学会肿瘤靶分子专业委员会委员,上海市长宁区医学会肿瘤专业组组长、内科病史质量控制专家。从事肿瘤基础和临床工作近 30 年,擅长各类常见恶性肿瘤的多途径化疗(系统化疗、体腔内及介入化疗等)、生物免疫治疗、分子靶向治疗,尤其在肿瘤热化疗,伽玛刀放疗患者的康复、辅助及综合治疗方面有独特的经验。在国内外医学专业杂志及核心期刊发表学术论文 40 余篇。作为第一完成人曾获“全军科技进步三等奖”两项、“四等奖”两项、“上海市科技进步三等奖”1 项。

中图分类号 R737

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.001

将热疗用于现代肿瘤治疗中已有近百年历史。热疗属于物理治疗范畴,它是通过物理方法将电能或其他能量转化为热能,以热效应对机体组织产生生物学变化达到治疗疾病目的。热疗按治疗范围可分为局部、区域性及全身性热疗三大类;按温度区分为亚高温($39 \sim 41^{\circ}\text{C}$)、常规高温($41 \sim 45^{\circ}\text{C}$)、固化高温(热凝固, $70 \sim 100^{\circ}\text{C}$)热疗^[1];按产热设备及方式则分为微波热疗、射频治疗、红外线及超声波(海扶刀)等热疗。在临床实际应用中对中晚期肿瘤患者居多,单纯热疗往往难以取得整体治疗效果,故将热疗与化疗、放疗等治疗方法相结合的联合治疗方式,成为中晚期肿瘤的常用治疗方法,而热化疗是目前临床上联合热疗最常见的治疗方式。总体而言,目前国内缺乏热化疗应用的规范性指导意见,使用适应证、方法及疗效等均存在较大差异。笔者就现阶段国内外最常用高频微波全身热疗联合化疗临床现状及存在问题,并结合笔者近 20 年热化疗工作经验浅谈分析相关知识,旨在与广大同行进一步交流此项研究工作。

一、体外高功率微波全身热疗原理分类

微波治疗肿瘤依据辐射器设计目前主要分 3 类^[1]。①外照射(透热)型:如半球形、矩形、柱形等,适用于肢体躯干体表及全身加热;②接触式辐射,如杵状形、平面波导类仪器等,适用于皮肤表面皮腔道表面肿瘤;③插入式型:如各类穿刺针、杆形器等,用于脏器微创定位、局部肿瘤灶热凝固治疗。目前全身

性热疗主要为外照射型,加热程度与微波功率相关,高功率微波穿透深度可达 $5 \sim 6\text{cm}$,体表层下及体腔内组织及体液持续性受辐射作用,分子振荡产热后,通过血管网尤其大中血管传导热能至全身,致机体体温逐渐升高,而达到受控预设温度产生热疗效应。目前此类体外微波全身热疗设置有全密闭太空舱型、水浴型、平面床型及腹部半球探头照射型等。从患者接受度及方便依从性上,以后者应用较多。

二、热化疗抗肿瘤作用机制

1. 热疗对细胞的影响:主要表现为高温致细胞膜通透性、流动性增加,膜蛋白变性,代谢物质分子交换性增大,膜内外 pH 值改变造成细胞膜损伤。高温影响细胞核内 DNA 及 RNA 相关代谢合成酶的功能,从而影响细胞增生^[2,3]。由于肿瘤细胞过度异常增生性,其胞膜稳定性及完整性较正常细胞差,且部分代谢酶热稳定欠缺,故一定高温条件下($41 \sim 43^{\circ}\text{C}$)较正常细胞更易受到热损伤。近年来有更多研究提出,细胞加热将促发凋亡机制启动,表现为抑癌基因 P53 上调及凋亡抑制因子 Bcl-2 下降^[4,5]。

2. 热疗对组织血流及血管的影响:机体组织中血管床随温度升高,管腔扩张血流量加大。正常组织中血管具有相对完善调节机制,通过神经及活性物质合理分布血流量。而异常增生肿瘤组织血管床结构紊乱,毛细血管壁发育成熟度差,易积聚热量致组织水肿、细胞损伤。另有研究表明:癌细胞受热培养(42°C)所表达 VEGF 多亚类分子表达水平下降,从而抑制血管形成^[6]。

3. 热疗对免疫机制的影响:已有较多研究报

作者单位:200052 上海,中国人民解放军第 85 医院肿瘤科

通讯作者:虞喜豪,主任医师,电子信箱: yuxih@tom.com

道^[1],影响主要为热增加肿瘤细胞抗原性,并参与抗原处理、递呈,增强抗肿瘤抗原特异性 CTL 细胞反应^[7];促进热休克蛋白 HSP 合成,此可使正常细胞对热有一定抵抗,起免疫保护并保持胞内其他蛋白稳定;促进细胞因子分泌及降低循环血中可溶性白介素-2 受体(免疫封闭因子),此外热疗可增进非特异性免疫细胞 NK 及巨噬细胞活力发挥免疫效应。

4. 细胞毒药物(化疗)与热疗协同机制:加温可提高化疗药物对细胞渗透性,有利于发挥药物对胞内蛋白及核酸代谢的影响作用;另外,热疗促进局部肿瘤组织细胞间血流动力学改变,供氧增加,局部乏氧环境减少,而乏氧细胞常对化疗药耐受,因而热化疗可起到互补增效作用^[8,9]。常用药物中烷化剂如氮芥、环磷酰胺等在温度高于 37℃ 即有增效作用;而铂类药物,常常溶解渗透性差,热疗则可明显增加其渗透距离,使药效提高。

三、全身热化疗主要的临床应用

1. 恶性浆膜腔积液:恶性胸腹腔积液是众多中晚期肿瘤最为常见的并发症之一,发生率在 60% 以上。一般常用治疗方式如胸腹腔内置管液体引流,配合腔内化疗药物及黏附剂(如四环素、滑石粉等)、生物制剂类等可起到一定作用,但常有部分患者效果欠佳,尤其治疗后,胸膜腔分隔包裹、粘连及腹腔内粘连继发肠梗阻等现象时有发生,因此常影响总体治疗效果。有研究者收集了国内针对胸腔积液热化疗相关的 19 项随机对照研究数据共 1134 例患者资料,进行 Meta 分析显示^[10],与单纯胸腔灌注化疗比较,胸腔内化疗联合热疗可明显提高此类患者恶性胸腔积液缓解率(OR = 3.89, 95% CI: 2.89 ~ 5.05, $P = 0.000$);可明显提高生活质量改善率(OR = 3.14, 95% CI: 2.39 ~ 4.18, $P = 0.000$)。治疗相关不良反应如胃肠道反应、骨髓抑制及胸痛等并未明显增加。笔者也曾收集 42 例高功率微波腹部透热联合化疗治疗恶性腹腔积液患者资料,回顾性分析结果显示,几种常见肿瘤恶性腹腔积液治疗总有效率为 77.8%,对照组为 41.7%。

2. 晚期播散、转移实体瘤:此类肿瘤在肿瘤内科中占大多数。(1)对于难以手术或不愿手术者,或曾行多次一线、二线系统化疗进展者,全身热疗或区域性加热与化疗结合用于手术前或手术后辅助化疗,以及姑息性化疗,可一定程度提高手术切除率及肿瘤局部控制率,尤其在针对某些软组织肉瘤等对化疗欠敏感及药物耐药患者,可起到良好效果^[11]。(2)对于临床最为常见的肺癌患者,约 60% ~ 70% 就诊时已属晚期,热疗后可明显提高疗效。笔者曾有报道,在

几类非手术治疗晚期肺癌中,进行热化疗者相比较其他方式有疗效优势^[12]。(3)对于腹腔播散、种植侵袭的肠癌、盆腔肿瘤及妇科肿瘤,在手术或减灭手术后配合行热化疗,均有良好效果。有报道 77 例阑尾黏液癌腹腔转移术后再行热化疗,平均 CEA 值由 31.2 降至 6.9 ($P = 0.000$)、MST 可达 28 个月^[11]。另有研究显示,126 例晚期实体瘤(包括肺、肠癌和乳腺癌等),热化疗总有效率(oRR)20.63%,与对照组(单化)比较差异有统计学意义($P < 0.01$),并且随热疗次数适当增多疗效更好,即 4 次者优于 2 次者^[14]。(4)对于多种晚期骨转移瘤,化疗同时加内生场全身热疗与对照组(同病种同化疗方案)比较,骨痛缓解率 82.8% vs 60.0%;骨质病灶缓解率为 83.3% vs 60.1%^[15]。一项来自美国等多个国家国际多中心临床研究证实,中晚期宫颈癌(Ⅱb、Ⅲ及Ⅳa 期)放化疗联合热疗,完全缓解率(CR)可达 90%,且参与实验的不同国家临床中心的数据比较,差异无统计学意义^[16]。此外更多研究表明,全身热疗配合化疗除提高瘤灶缓解率外,更为明显的在于改善晚期肿瘤患者的生存及生活质量^[17]。

四、全身热疗目前存在的问题

采用高温或各种致机体发热治疗肿瘤理念及实际应用已有近百年历史。20 世纪初就曾发现有肿瘤患者在感染某重病或受辐射致高热后,肿瘤出现消退及受到控制的现象。近代研究认为,除致病菌感染诱生诸如肿瘤坏死因子(TNF)等免疫因子作用外,高热本身使瘤细胞或其组织损伤则为更主要作用因素。虽然目前热疗在临床有较广泛应用,但至今仍仅主要作为晚期肿瘤姑息治疗的辅助手段之一。究其原因主要为:(1)在临床实际治疗实施过程中,诸多因素不一致(方法、温控、时间及疗程等),缺乏统一规范指导原则。(2)在全身热疗中,在如何深部精确测温方面,实时反映治疗范围或体腔内病灶局部温度尚为难点。因腋下、肛门或口腔电极板等全身性体温测值,未必完全代表病灶部温度。(3)热耐受问题值得关注。热疗后热休克蛋白表达增多,将会产生对组织细胞热保护作用,故反复多次或连续性热疗是否科学^[13]。(4)热疗与化疗配合中,化疗剂量配比及使用时效问题。难确定,并且意见不一。现主要有 3 种方式:①化疗后热疗,化疗药物达瘤组织最佳浓度后再辅加热疗,可使浓度效应最佳;②先热疗后化疗,组织细胞受热效应作用后再化疗,可强化病灶组织细胞损伤,可起到化疗剂量减量增效作用;③二者同时进行,对患者而言临床实际依从性似乎更好。笔者单位多年来所进行的全身热化疗均基本采用此方式。

此外热化疗中化疗剂量是否必要减量、减量幅度是多少,热与化疗结合是否增加毒性不良反应等,尚无定论。

五、热化疗的研究动向

随着现代生物医学技术的发展,全身性热化疗的进一步研究及发展必将根基于肿瘤分子生物学,尤其是生物热力学及机电物理学等学科发展。目前相关性研究已有较多报道,归纳如下:(1)磁感应纳米粒子介导热化疗:有报道将磁感应纳米材料与细胞毒药物(如 MTX)结合,在全身热疗作用下,对高侵袭性乳腺癌细胞作用,显示出较常规热化疗更强大杀伤力,且明显优于单一治疗^[18]。(2)化疗药物与金属粒子混合后热疗:有研究将还原型金属铁粉做为载体与药物顺铂及甘油制成混悬液,在微波加热作用下,进行机体热效观察,结果提示该方法短时间内可使组织局部有更高温度提升效率,10min 左右局部药液温度即可由 26℃ 升至 40.2℃,而且易于体内分解代谢^[19]。(3)全身热疗与介入栓塞化疗结合:此类方法应用报道现较多,全身热疗可一定程度减少因介入化疗栓塞(尤其多次)所造成化疗耐药、免疫功能减退以及因栓塞后局部组织缺氧致 VEGF 升高,而使肿瘤易复发的情况。总体具有良好协同效果^[20]。TACE 联合体外高频微波热疗在中晚期肝癌治疗中,总有效率 77.8%,而对照者(仅介入治疗)为 55.3% ($P < 0.05$);1 年生存率分别为 72.2% 与 60.5%,且不良反应发生率没有增加^[21]。

热疗在临床中应用已逐渐广泛,而对众多复发、全身多发转移晚期肿瘤患者采用全身性热疗,尤其体外微波透热方式治疗,较常见且易被患者接受。热疗与化疗的结合,可更好发挥各自作用特点,总体上可起到互补增效作用。但目前此类治疗尚需进一步统一规范。另外,更深层的作用机制、对机体整体影响等以及新型热化疗治疗理念、方式及材料等,也将进一步深入研究。

参考文献

- 1 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2012:543-547
- 2 Wust P, Cho CH, Hildebrandt B, *et al.* Thermal monitoring invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches[J]. *Int J Hyperthermia*, 2006,22:255-262
- 3 Christophi C, Winkworth A, Muralidharan V, *et al.* The treatment of malignancy by hyperthermia[J]. *Surg Oncol*,1998,7: 83-90
- 4 Rong Y, Mack P, Apoptosis induced by hyperthermia in dunn osteosarcoma cell line in vitro[J]. *Int J Hyperthermia*, 2000,16: 19-27
- 5 Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-wilson C, *et al.* The apoptotic response of live and colorectal live metastases to focal hyperthermic injury[J]. *Anticancer Res*,2005,25:1413-1419
- 6 Sawaji Y, Sato T, Takeuchi A, *et al.* Anti-angiogenic action of hyperthermia by suppressing gene expression and production of tumor-derived vascular endothelial growth factor in vivo and in vitro[J]. *Br J Cancer*,2002,86:1597-1603
- 7 姜文奇, 张晓实, 朱孝峰, 等. 肿瘤生物治疗学[M]. 广州:广东科技出版社,2006:137
- 8 Ried M, Potzger T, Braune N, *et al.* Cytorreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumor: perioperative management and clinical experience[J]. *Eur Cardiothorac Sug*,2013,43(4): 801-807
- 9 米登海, 李征, 杨克虎, 等. 热放化疗三联疗法治疗非小细胞肺癌 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*,2011,11(11): 1262-1267
- 10 时红萍, 张桂宁, 刘国庆, 等. 热疗联合胸腔灌注化疗治疗恶性胸腔积液的系统评价[J]. *实用肿瘤杂志*,2014,29(2): 136-143
- 11 Westermann AM, Wiedemann GJ, Jager E, *et al.* A systemic hyperthermia oncologic working group trial: Ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 degrees whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma[J]. *Oncology*,2003,64: 312-321
- 12 虞喜豪, 李新娉, 周建梁, 等. 不同化疗方式在晚期复治肿瘤中的作用及分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*,2006,13(6):506-508
- 13 杨建, 吴敏华. 热化疗在恶性肿瘤治疗中的应用[J]. *中国医师杂志*,2012,2:198-199
- 14 李新娉, 虞喜豪. 高功率微波全身热疗与化疗联合应用治疗晚期肿瘤临床观察[J]. *肿瘤*,2007,27(1):67-69
- 15 姜玉石, 邹庆华. 化疗联合内场热疗治疗骨转移癌 35 例疗效分析[J]. *中国骨肿瘤骨病*,2007,6(5):290-292
- 16 Westermann A, Jones EI, Schem BC, *et al.* First result of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia for the treatment of patients with stage II B, III and IV A[J]. *Cervical Carcinoma Cancer*,2005,104(4):763-770
- 17 Schuloe T, Wast P, Gellermann J, *et al.* Influence of neoadjuvant radiotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients[J]. *Int J Hyperthermia*,2006,22(4):314-318
- 18 李景莎, 盛军, 霍俊, 等. 磁感应纳米热化疗用于肿瘤综合治疗体外研究[J]. *现代肿瘤医学*,2013,21(4):716-719
- 19 刘安重, 方天翎, 夏同义, 等. 医用微波加热还原铁粉顺铂甘油混悬液热效应观察[J]. *广东医学*,2012,33(5):596-598
- 20 陈健, 王艳梅, 孙志强, 等. 介入热化疗治疗肿瘤的临床应用[J]. *中国老年学杂志*,2012,32(8):1773-1775
- 21 文艺, 王建明, 王萧苓, 等. 入热化疗栓塞术联合体外高频热疗治疗中晚期肿瘤临床疗效观察[J]. *中国医药指南*,2012,10(34):22-23

(收稿日期:2014-08-25)