

文章编号:1005-6947(2007)12-1191-04

· 文献综述 ·

# 体外高频热疗治疗恶性肿瘤的现状

张国武<sup>1</sup>综述 乔正荣<sup>2</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院 血管外科, 重庆 400016; 2. 重庆市第八人民医院 血管外科, 重庆 400015)

**摘要:**体外高频热疗治疗恶性肿瘤疗效可靠、安全、并发症少,在恶性肿瘤的治疗中发挥着越来越重要的作用,笔者就国内、外有关体外高频热疗治疗恶性肿瘤方面的文献进行综述

[中国普通外科杂志, 2007, 16(12): 1191-1194]

**关键词:** 高频热疗; 肿瘤/治疗; 综述文献

**中图分类号:** R 730.5

**文献标识码:** A

20世纪60年代后,热疗的生理和病理生理学研究不断取得进展,肿瘤热疗的理论基础日趋丰富。一大批高性能肿瘤热疗设备研制成功并在临床中的应用,推动了肿瘤热疗技术的发展,确立了在肿瘤治疗方法中不可取代的地位。体外高频热疗(external high-frequency heat therapy)作为局部和全身部热疗方式之一,疗效可靠、安全、并发症少,在肿瘤的综合治疗中发挥着越来越重要的作用。笔者从体外高频热疗的作用机制、影响疗效的因素、治疗方法、临床应用以及适应证、禁忌证与并发症作一综述。

## 1 作用机制

### 1.1 肿瘤的病理生理学

体外高频热疗治疗恶性肿瘤的机制是:(1)肿瘤细胞的热敏感性增高。增殖停止后的正常细胞和增殖旺盛期的癌细胞相比,癌细胞对热的敏感性高。肿瘤组织局部加温至39~40℃可致癌细胞停止分裂,41~42℃后可引起DNA损伤而致癌细胞死亡。(2)肿瘤的热聚集。肿

瘤因血管畸形、结构紊乱等形态学特点,致肿瘤的血流缓慢,血流量低。当肿瘤组织受热后,散热不良,热量积聚,温度往往较邻近组织高5~10℃,这种温度差使肿瘤组织处于杀伤温度时,而正常组织温度仍较低故不会受损。利用肿瘤组织的上述特点,应用高频振荡电流通过空气作为人体与电极之间加热的介质,产生高频电磁场作用于肿瘤组织,磁场的能量被肿瘤组织吸收,转变为热能,通过热量堆积,使肿瘤内温度升高,从而抑制肿瘤细胞合成,破坏其细胞骨架。(3)细胞的许多重要功能受损:溶酶体活性升高、线粒体结构破坏、聚合酶活性丢失、染色体畸变。高热还能影响肿瘤细胞生物膜的状态和功能,对肿瘤组织代谢直接影响,使肿瘤细胞膜通透性增加,低分子蛋白外溢,膜内ATP酶消失,使肿瘤组织早期可发生淤血、血管扩张及部分血流停滞,细胞萎缩及数目减少和细胞内呼吸受抑。最终使肿瘤细胞凋亡和死亡。

### 1.2 肿瘤免疫学

肿瘤在宿主体内扩散、转移必然要逃避宿主的免疫监视,对抗或削弱宿主对肿瘤的免疫能力。热疗与肿瘤免疫关系的研究表明,细胞免疫是热疗后机体的主要免疫反应,热疗可增强局部NK细胞、T淋巴细胞和巨噬细胞的活性和免疫能力。热疗后的免疫刺激途径:(1)热疗后肿瘤细

胞变性坏死的分解产物被机体吸收,作为一种抗原刺激机体的免疫系统产生抗肿瘤的免疫反应。(2)高温能够增加膜脂流动性,使镶嵌在细胞膜脂质双层中的抗原决定簇暴露,肿瘤细胞的抗原性增加。(3)热疗可能破坏肿瘤组织或解除封闭因子对免疫系统的抑制作用,使机体恢复了对肿瘤的免疫应答。(4)刺激肿瘤细胞产生大量的热休克蛋白(HSP)。HSP参与肿瘤免疫机制。HSP具有抗原加工作用,HSP与肿瘤抗原结合形成HSP-多肽复合物及HSP-多肽,经MHC-1类分子及巨噬细胞的加工,能为细胞毒性T细胞识别,并产生特异性免疫应答;此外,HSP在肿瘤细胞膜上的选择性定位就是NK细胞的识别结构,可直接诱发NK细胞对肿瘤的杀伤作用,Todryk等<sup>[1]</sup>研究发现HSP70表达可以使T细胞、巨噬细胞及树突状细胞浸润肿瘤组织,诱导Th1细胞产生细胞因子INF- $\gamma$ 、INF- $\alpha$ 和IL-12进而加强T细胞介导的肿瘤免疫。值得一提的是,过高的温度(42~45℃)加热则抑制NK细胞、T淋巴细胞及巨噬细胞的功能,而使免疫反应受抑制,促进肿瘤扩散和转移<sup>[2]</sup>。总之,肿瘤热疗后确切的免疫机制尚不清楚,如何将热疗和增强体内免疫反应结合起来探讨热疗的生物学效应,是肿瘤治疗的一个新思路。

收稿日期:2007-03-27。

修订日期:2007-11-03。

**作者简介:**张国武,男,重庆人,重庆医科大学附属第一医院住院医师,主要从事肿瘤的微创治疗方面的研究。

**通讯作者:**乔正荣 E-mail: qiaozhenrong@hotmail.com

### 1.3 分子生物学

#### 1.3.1 热疗与肿瘤的浸润、转移

肿瘤细胞的浸润、转移是一个多阶段、多步骤的复杂过程,它涉及肿瘤细胞的迁移、黏附性的改变、细胞外基质的降解、肿瘤相关基因的异常、血管的生成等方面。细胞外基质是肿瘤细胞在转移中面临的第一道屏障。肿瘤细胞可产生大量的蛋白水解酶降解细胞外基质,使肿瘤细胞易于迁移。主要的降解酶包括:尿激酶型纤溶酶原激活物(UPA)系统、基质金属蛋白酶(MMP)家族。近年来分子生物学研究显示,体外高频热疗可干涉肿瘤转移的中间环节,影响肿瘤转移。Fukao等<sup>[3]</sup>研究表明加热可明显降低人纤维肉瘤 HT-1080 细胞、高转移肺腺癌 HAL-8 细胞的 UPA 受体表达。Eisler等<sup>[4]</sup>研究显示,热疗启动 CHO K1 细胞的热休克因子 1,抑制和阻断 ras 信号转导途径,从而抑制 ras 对 UPA 基因启动子的激发,降低 UPA 的表达,UPA 及 UPA 受体表达降低,减弱了对蛋白的水解,从而抑制肿瘤生长,减少转移。MMP 是另一类重要的蛋白水解酶,Sato等<sup>[5]</sup>报道,人纤维肉瘤 HT-1080 细胞株 42℃ 加热,可以从基因转录水平抑制膜型 1-MMP 的产生,并抑制其对胶原酶前体的激活。

1.3.2 热疗与细胞凋亡及细胞间的信号传导 体外高频热疗能诱导促细胞凋亡基因,如野生型 p53, TNF, bax 等的表达;下调细胞凋亡抑制基因,如突变型 p53, bcl-2 等的表达。Todryk等<sup>[1]</sup>给骨肉瘤细胞 U2OS 和 ML-1 加温 42,5℃ 热处理后 p53 蛋白的表达和 DNA 黏合活力提高。p53 蛋白可与 DNA 调控区结合上调 WAF1/CIP1/p21 蛋白的表达,从而抑制细胞周期蛋白 D 激酶活性,使细胞停止在 G<sub>1</sub> 期;同时,p21 是 DNA 复制因子增殖细胞核抗原而(PCNA)的抑制剂,可使 DNA 复制受阻,这两方面均使细胞生长停滞。加热也可不依赖于 p53,而直接上调抑癌基因 bax 的表达和改变线粒体膜电位诱导细胞凋亡。Ca<sup>2+</sup> 是一种诱导细胞凋

亡的信号,可激活核酸内切酶、蛋白酶、蛋白激酶 c 等,故维持一定浓度细胞内 Ca<sup>2+</sup> 至关重要。Hashimoto等<sup>[6]</sup>报道体外实验中,温热 9 h 后能增加人肺癌细胞系 LK-2 和 LU65A 胞内 Ca<sup>2+</sup> 水平,从而导致癌细胞凋亡。

## 2 影响疗效的因素

### 2.1 肿瘤的 pH 值

大量的实验研究发现,肿瘤细胞外环境的变化可以改变其对热疗的敏感性。由于肿瘤组织血供应差、乏氧、低营养、糖原无氧酵解、乳酸增高,故肿瘤细胞外环境呈慢性缺氧的酸性环境。酸性环境有助于热疗诱发的癌细胞凋亡和对癌细胞周期的干扰。临床研究<sup>[7]</sup>发现,肿瘤细胞外液的 pH 值与肿瘤的完全缓解率(CR)呈显著负相关;pH 值介于 6.00~6.80 时,CR 100%;pH 值介于 7.21~7.52 时,CR 50% (P=0.002)。

### 2.2 热耐受和热休克蛋白

细胞的热耐受性(thermotolerance, TT)是指细胞由于预先或连续受到非致死性热剂量加热引起的、对以后加热反应以暂时性和非遗传性的敏感性下调的特性。癌细胞暴露于 <43℃ 的环境中,2~3 h 即可产生热耐受,但 >43℃ 2 h 即失去这种功能<sup>[8]</sup>。热耐受的产生和消失根据每次加温温度的高低而异,但通常在加温 4 h 后开始出现,16 h 达高峰,72 h 后逐渐消失。1 次热疗后肿瘤细胞热耐受消失 2~5 d,故热疗间隔 2~3 次/周,方可避开热耐受期。有研究<sup>[9]</sup>表明,肿瘤细胞的热耐受与热休克蛋白家族有关,尤其与热休克蛋白 70(HSP70)的关系密切。肿瘤细胞的热应激反应后,最根本的变化是蛋白质谱的改变,表现为正常蛋白质合成被抑制,却合成了一组特殊的高度保守的蛋白质—HSP,或称为应激蛋白。HSP 是高温诱导的一种适应性蛋白,属于一种分子伴侣,主要功能在于当细胞处于应激状态时,可纠正新合成蛋白质的折叠和空间构象错误,协助转运蛋白质,抵抗应激原引起的变性,维持生理平衡,降低高

热诱导的细胞凋亡。加热过程中,伴随 HSP70 水平的升高,正常蛋白质合成受到不同程度的抑制。加温后 0.5 h 无蛋白质合成,随着 HSP70 的产生,蛋白质的生物合成逐渐恢复,肿瘤细胞的自我保护机制开始启动,从而引起肿瘤细胞对热的敏感性下降。因此,在临床应用尤其是多次热疗时,应该特别注意热耐受问题。迄今为止,所有检查过的组织中均存在热耐受现象,应视其为普遍现象。另一方面,热耐受的程度和持续的时间在不同组织中存在很大差异,这给精确的预测增添许多障碍。

### 2.3 肿瘤的血流

体外高频热疗是通过高频振荡电流产生的高频电磁场作用于肿瘤组织,继而肿瘤组织将高频磁场的能量吸收转化为热量,通过热量堆积,使肿瘤温度升高,而达到治疗效果的。因此肿瘤的血流快慢,血流量的大小将直接影响到肿瘤的热量堆积。肿瘤血流快,血流量大时,被血液带走的热量就越多,在这种情况下行热疗时,要使肿瘤达到理想的温度,则需提高热疗的温度和持续时间,这不但不利于保护周围的正常细胞,而且容易产生热耐受性。

### 2.4 热疗剂量

热疗剂量的概念最早由 Sapareto 和 Dewey 于 1984 年提出<sup>[10]</sup>,其目的为了在接受热疗组织的受热温度、持续时间与细胞杀伤程度间建立量化关系。但体外高频热疗的热生物学效应受到受热温度、持续时间以及生理环境等多种因素(包括生化、细胞的生理、物理和免疫等因素)影响,导致热剂量难以准确定量。医学上的剂量概念是用某种物理量来表达生物学效应,反映热剂量生物学效应的基本物理量是温度和时间。目前临床根据这两个物理量提出了几种肿瘤热疗常用的热剂量表达方式:(1) Sapareto 和 Dewey 根据细胞学研究结果提出了等效热剂量的概念,即把不同的温度一时间换算成 43℃/分当量(Equivalent 43℃ Eq43),并指出,如果处方温度低于 43℃,则加热

时间必须延长;如超过 43℃,则时间必须缩短。(2) Dewhirst 等提出把热疗时的肿瘤最高温度 ( $T_{max}$ ) 和最低温度 ( $T_{min}$ ) 及平均温度 ( $T_{ave}$ ) 作为热剂量表达方式,指出  $T_{min}$  和  $T_{ave}$  与肿瘤的消退率和局控时间有明显的关系,而  $T_{max}$  则与正常组织损伤有关。(3) Leopold 等采用肿瘤温度十分位描记码 ( $T_{index}$ ) 作为热剂量表达方式。(4) Oleson 等利用等效热剂量的概念,将  $T_{90}$  或  $T_{50}$  的累积分钟换算成 43℃ 当量分钟,作为热疗效果估计的参数<sup>[11]</sup>。

综上所述,虽然有关热剂量的研究虽多,但目前尚无一个所公认的热剂量表达方式。于金明等<sup>[11]</sup> 根据肿瘤组织内血运、pH 值等特点,及热疗与放疗或化疗联合应用杀灭肿瘤细胞的机理不同,认为等效热剂量概念简单方便、临床重复性好,有很大的应用价值,因此推荐用温度当量 (temperature equivalent minute TEM 42.5℃) 作为热剂量单位。

### 3 临床应用

临床上通常采用体外高频热疗机,频率 13.56 MHz。患者平卧,以直径 20 cm 的圆形电极板分别置于肿瘤的上下方,距肿块 3~5 cm,由电脑控制,功率在 95~99 W 之间,温度 42.5~43℃,60 min/次。2 次/周,8 次/疗程,最少 1 个疗程,最多 3 个疗程。热疗还可与放疗和/或化疗共用。

#### 3.1 热疗 + 放疗

加热放疗综合治疗的生物学基础是:(1) 热疗对乏氧、低 pH 区的细胞及 S 期细胞敏感,而这些细胞对放射线相对抵抗。加温可以增加局部血流从而改善组织的缺氧状态,暂时提高肿瘤的放射敏感性;(2) 热疗使细胞蛋白质变性,包括 DNA 修复酶类,并能抑制细胞辐射后的亚致死性损伤修复和潜在致死损伤修复。Juffermans 等<sup>[12]</sup> 回顾性分析 54 例不能手术切除的复发结直肠癌患者行热疗和再放疗的疗效,结果所有的患者都达到姑息止痛的目的,平均缓解时间达 6 个月以上。近年放射性<sup>125</sup>I 粒

子植入联合体外高频热疗治疗恶性肿瘤成为热疗与放疗结合的热点,陈广辛等<sup>[13]</sup> 以放射性碘 125 粒子植入联合体外高频热疗治疗晚期恶性肿瘤患者 32 例,完全缓解 (CR) 2 例,部分缓解 (PR) 20 例,稳定 (SD) 7 例,恶化 (PD) 3 例。热疗促进放射敏感性的机制为直接杀伤作用和放射增敏,两者的相互作用具有严格的时限性,同时给予的效果最佳。另外,实测有效热疗剂量是治疗能否成功的关键所在。

#### 3.2 热疗 + 化疗

加热增强化疗药物效应的依据:(1) 加热改变细胞膜的通透性,有利于化学药物的渗透和吸收;(2) 加热抑制肿瘤细胞对化疗药物损伤的修复,即减少断裂 DNA 的修复;(3) 加热改善了肿瘤周边血循环,血流量增加有利于药物进入人体肿瘤内的加热和化疗合并杀伤作用;(4) 加热对化疗药物有增敏作用,如增加铂类,ADM,MMC 等的细胞毒性,尤其对 MMC 有显著增效作用。热疗可以于化疗前、化疗过程中或化疗后进行。但是通常情况下同时应用其协同效果最佳。Ohtsubo 等<sup>[14]</sup> 报告,采取温热疗 (<42.5℃ ~ 43℃) 和高热疗 (>42.5℃ ~ 43℃) 配合。培洛霉素 (PEP) 和顺铂 (CDDP) 治疗鼻咽癌,结果发现:高热疗时,同时或热疗后给予 PEP 或 CDDP 效果最佳;温热疗时,同时给予 PEP 或 CDDP 对癌细胞的杀伤力最强。赵炎等<sup>[15]</sup> 运用射频透热联合动脉持续灌注化疗治疗晚期肠癌 21 例,取得 66.67% 的近期有效率。

#### 3.3 热疗 + 放疗 + 化疗

体外高频热疗亦可结合全身化疗、局部放疗,用于治疗局部进展期肿瘤。Saeki 等<sup>[16]</sup> 对 132 例侵及邻近组织的食管癌患者进行了热、化、放疗或放、化疗,其中热化放疗组显效率为 12.2%,放化疗组显效率为 2.5%,且热化放疗组生存期明显高于放化疗组 ( $P < 0.05$ )。目前,热疗、放疗、化疗三联疗法已成为研究的热点,但怎样将三者组合以发挥更

大的作用,目前尚没有一个标准的模式。有研究指出,术前热疗联合放化疗能够提高治愈率,降低局部复发,延长生存期,控制肿瘤复发,并指出术前热疗联合放化疗患者预后较好的原因是热疗和放疗是在局部调节肿瘤细胞的增殖,而化疗则倾向于肿瘤转移灶的全身控制。Nozoe 等<sup>[17]</sup> 回顾性分析 780 例食管鳞癌患者的疗效,其中实验组 188 例患者行术前热疗联合放化疗,对照组 133 例患者只行术前放化疗,随访实验组 1,2,3 年生存率分别为 66.8%,42.1% 和 33.0%,而对照组分别为 57.0%,30.8% 和 25.1%,结果提示术前热疗联合放化疗明显好于术前放化疗。

### 4 适应证、禁忌证与并发症

适应证:各类恶性肿瘤(乳癌,肺癌,食道癌,胃癌,肝癌,胆囊胆管癌,胰腺癌,结肠癌,直肠癌,膀胱癌,卵巢癌,前列腺癌等)。禁忌证:(1) 心血管代偿功能不全;(2) 植入心脏起搏器及体外有金属假体的;(3) 神经原性膀胱及体温调节障碍者;(4) 有知觉障碍的;(5) 各类因结石所引发的疾病(如膀胱结石);(6) 结核活动期。

并发症:主要为皮肤烫伤和脂肪结块。

综上所述,体外高频热疗是恶性肿瘤综合治疗的一个重要手段,具有疗效肯定、安全可靠、并发症少等优点,在临床上越来越引起重视。但还存在一些问题有待进一步研究,如何更好地克服热耐受现象,热疗剂量的标准化以及与其他辅助方法的序贯联合模式的选择等。

### 参考文献:

- [1] Todryk S, Melcher AA, Hardwick N, et al. Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake [J]. J Immunol, 1999, 163(3):1398-1408.
- [2] Tohnai I, Hayashi Y, Mitsudo K, et

- al.* Prognostic evaluation of preoperative thermochemoradiotherapy for N (3) cervical lymph node metastases of oral cancer [J]. *Oncology*, 2002, 62(3): 234 - 236.
- [3] Fukao H, Ikeda M, Ichikawa T, *et al.* Effect of hyperthermia on the viability and fibrinolytic potential of human cancer cell line [J]. *Clin Chim Acta*, 2002, 296(1-2): 17 - 20.
- [4] Eisler K, Hipp R. Thermotherapy of stomach tumors [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 267(2): 393 - 398.
- [5] Sato T, Sawaji Y, Matsui N, *et al.* *Biochem Biophys Res Commun* [J]. *Diabetes Metab*, 1999, 265(1): 189 - 193.
- [6] Hashimoto T, Shibata MA, Ito Y, *et al.* Elevated levels of intracellular Ca<sup>2+</sup> and apoptosis in human lung cancer cells given heat-shock [J]. *Int J Hyperthermia*, 2003, 19(6): 178 - 192.
- [7] Engtn K, Leeper DB, Thistlethwaite, *et al.* Tumor extracellular pH a prognostic factor in thermoradiotherapy [J]. *Int J radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 29(1): 125 - 132.
- [8] Vujaskovic Z, Poulson JM, Gaskin AA, *et al.* Temperature dependent changes in physiologic parameter spontaneous canine soft tissue sarcoma after combined Radiotherapy and hyperthermia treatment [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(1): 179 - 185.
- [9] Xu M, Wright WD, Higashikubo R, *et al.* Intracellular distribution of HSP70 during long duration moderate hyperthermia [J]. *Int J Hyperthermia*, 1998, 14(2): 211 - 225.
- [10] Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy [J]. *Int J radiat Oncol Biol Phys*, 1984, 10(3): 787 - 800. [11] 于金明, 王仁本, 王蔚林, 等. 肿瘤热疗的热剂量学研究进展与评价 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(5): 257 - 259.
- [12] Juffermans JH, Hanssens PE, van Putten WL, *et al.* Reirradiation and hyperthermia rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect [J]. *Cancer*, 2003, 98(8): 1759 - 1766.
- [13] 陈广幸, 陈燕武, 陈伙辉, 等. 放射性碘 125 粒子植入联合体外高频热疗治疗恶性肿瘤 [J]. *中国基层医药*, 2006, 1(13): 42 - 43.
- [14] Ohtsubo T, Saito H, Hoda I, *et al.* Effects of sequence and temperature of hyperthermia and pepplomycin on human pharyngeal carcinoma KB cells *In vitro* [J]. *Neoplasma*, 1996, 43(3): 179 - 183.
- [15] 赵炎, 汪森明, 张健, 等. 射频透热联合动脉持续灌注化疗治疗晚期肠癌的临床疗效 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25(2): 80 - 82.
- [16] Saeki H, Ohga T, Ito S, *et al.* Evaluation of multi-modality treatment for the patients with advanced esophageal cancer [J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2002, 93(12): 259 - 265.
- [17] Nozoe T, Saeki H, Ohga T, *et al.* Preoperative therapy with insufficient effectiveness is related to unfavorable prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2001, 8(5): 1103 - 1106.

## 关于优先处理、录用课题论文的启事

为及时反映全国各地临床医学的新成果、新技术、本刊将对获得国家、省、市等各类科研基金资助、立项课题的来稿, 尽快审稿, 对可用稿件尽快刊登。敬请全国各地医药科研临床工作者踊跃投稿。投稿时请附相关证明材料、资助项目文件的复印件、单位介绍信, 并在稿件左下方脚注中注明基金资助项目名称、编号。

## 关于征求论文获奖证书的启事

刊出论文获奖情况是检验期刊质量的一项重要指标, 也是对作者及编者工作的肯定。《中国普通外科杂志》在广大作者、读者的支持下, 近年来得到了长足的发展和进步, 据有关权威机构统计分析其影响因子已居同类期刊前列。为了进一步提高办刊质量, 收集各方面反馈信息, 编辑部敬请在本刊已发表论文并获得各种奖励者将获奖证书及相关资料复印件寄本刊编辑部。凡寄回获奖证明者可优先发表论文, 谢谢合作。