



肿瘤热疗

川北医学院附属医院肿瘤科
昝 燕

内容提示

一

热疗简介

二

热疗的生物学效应

三

热疗相关综合治疗

四

热疗的临床应用

五

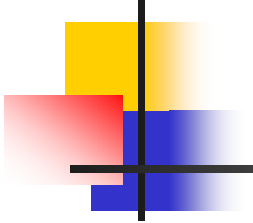
局部热疗的方法

六

全身热疗的方法

七

热疗的问题及展望



热疗的概念

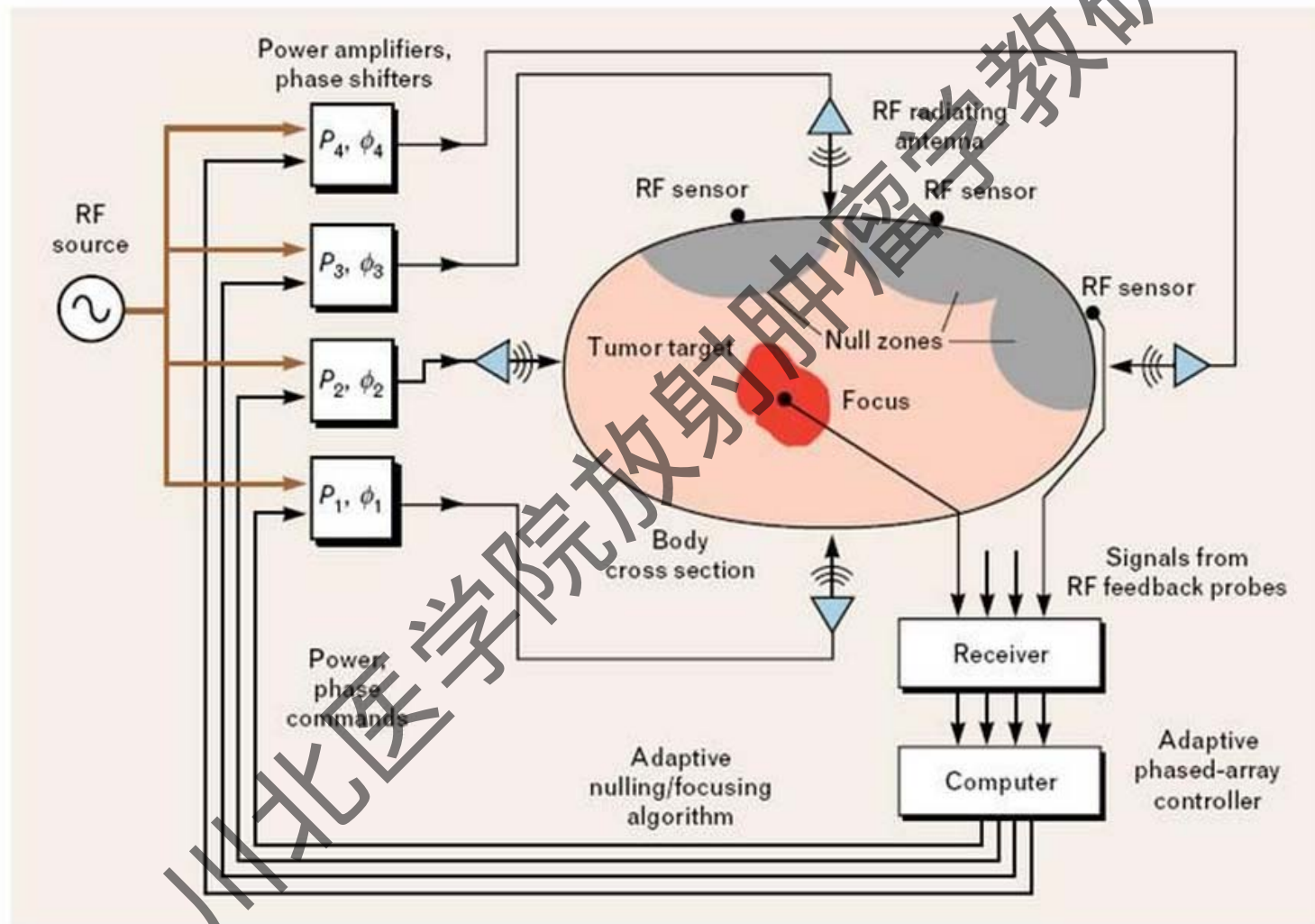
- 肿瘤热疗主要是指利用非电离辐射物理因素的生物热效应，使生物组织加热升温杀灭肿瘤组织、促进肿瘤细胞凋亡，从而达到治疗目的的治疗方法。

肿瘤治疗主要手段

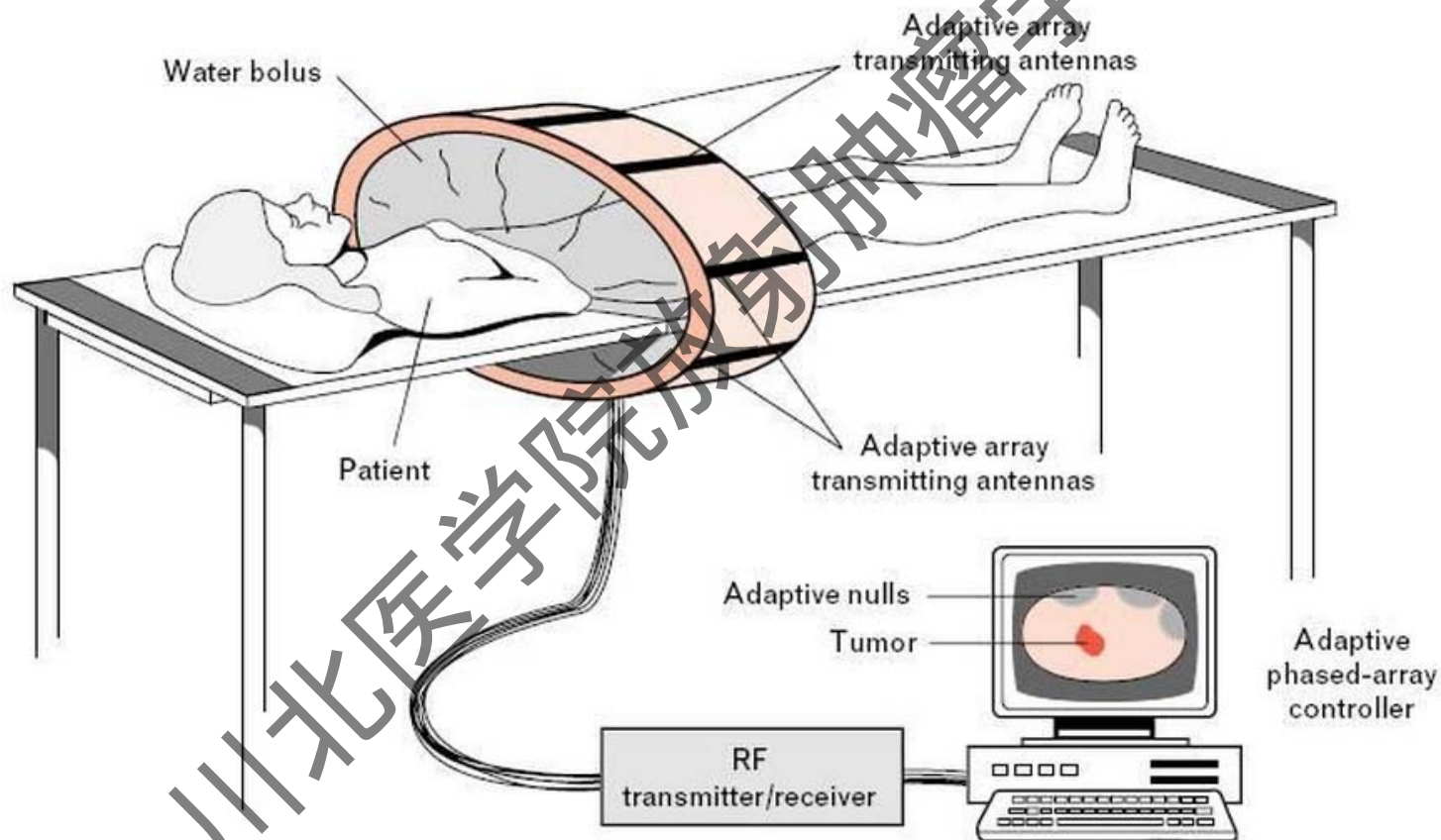


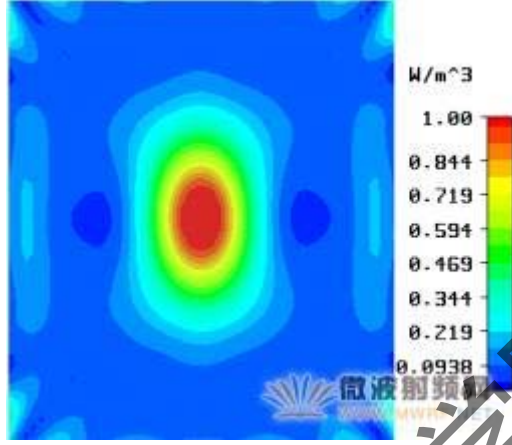
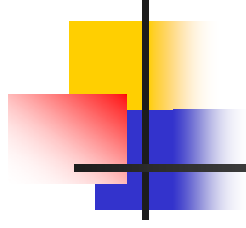
TCM: 中医药
BSC: 对症支持治疗

相控阵列内生场射频聚焦加热 (3-DCHT)



相控阵列内生场射频聚焦加热



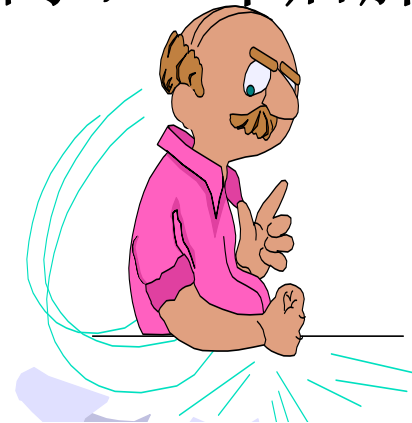


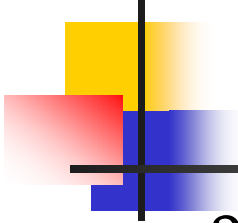
川北医学院放射肿瘤学教研室

热疗的发展进程

热疗最早可追溯到公元前5000年：

- 1、据说在埃及有一位名叫Edwin Smith的医生文稿案卷中记载曾用加温治疗过乳腺肿瘤。
- 2、1866年Bush首先报道1例面部肉瘤患者在感染丹毒持续数日的高热后，面部肿瘤逐渐缩小，2年后肿瘤完全消失，患者存活。



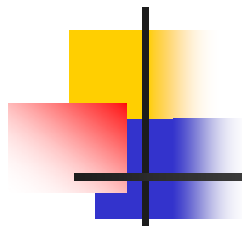


3、Selawry (1893) 曾从文献中综合450例经组织学证实的自发消退的恶性肿瘤，发现至少有150例当时确实患过疟疾或伤寒而高热。

4、1893年Coley在《美国医学杂志》上发表了他研究的“发热疗法”，此系全身高温疗法。

5、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。





6、二次世界大战后微波技术获得迅速发展，但直到20世纪60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。

7. 1972年Dickson研究发现，癌细胞损伤时，对RNA合成作用影响最敏感，热作用后较早出现蛋白质和DNA合成抑制。

8、1973年Palzer研究发现，热杀伤癌细胞有明显的相位性，加热 42°C ，60~120min, 对后S期和早G2期的细胞杀伤作用最大。由于肿瘤的血流量低，透热后肿瘤散热困难，产生热积聚，使肿瘤区温度高于邻近正常组织温度 $5\sim 10^{\circ}\text{C}$ 。



内容提示

一

热疗简介

二

热疗的生物学效应

三

热疗相关综合治疗

四

热疗的临床应用

五

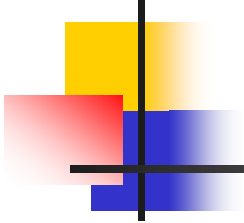
全身热疗的方法

六

全身热疗的临床应用

七

热疗的问题及展望



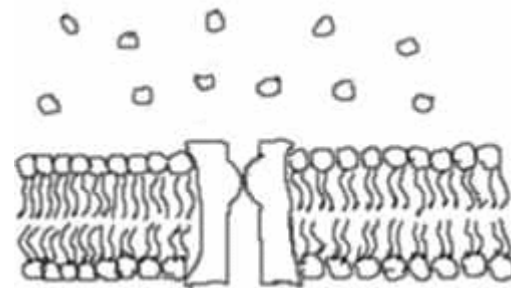
三、高热杀癌细胞的作用机制

川北医学院放射肿瘤学教研室

(一) 细胞膜的损伤

高热杀癌细胞是通过使细胞膜通透性的改变，引起低分子蛋白外溢，核染色质蛋白含量升高，产生染色质结构的改变，导致癌细胞的破坏。

各种膜的相变温度不尽一致，高热可使癌细胞线粒体膜的流动性改变，致使膜上酶复合体及多酶体系的有序性破坏，酶失去其功能，癌细胞也随之死亡。





（二）肿瘤血管的损伤

毛细血管的损伤是组织热损伤早期的病理征象之一，毛细血管容积增加，压力升高，通透性增强，液体由血管渗出并进入间质组织，继而组织细胞核肿胀，核膜破裂，核崩溃凝缩，细胞浆呈颗粒状凝聚，最后细胞死亡。



（三）抑制DNA、RNA的蛋白合成

高热抑制RNA、DNA合成也导致细胞死亡。

（四）对细胞器的作用

高温抑制细胞呼吸，无氧糖酵解增加使乳酸增多酸度增加促使溶酶体活性增高导致细胞的破坏；同时高热抑制RNA、DNA合成也导致细胞死亡，并可以直接使溶酶体活性升高，加速细胞的破坏。



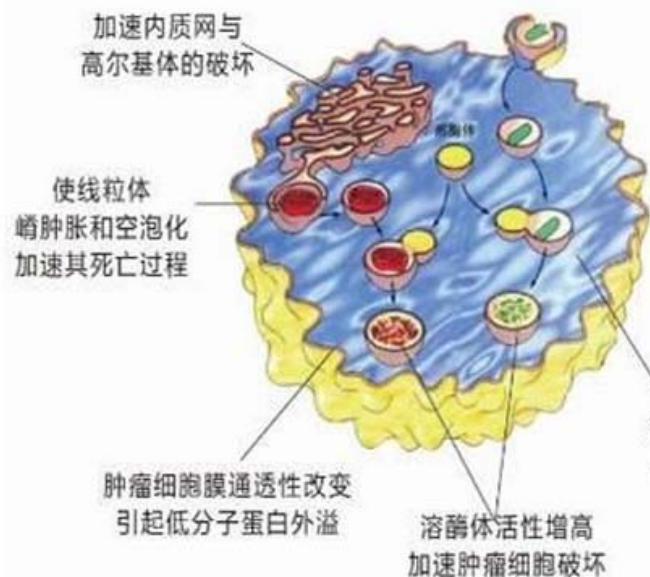
三、高热杀癌细胞的作用机制

- 1、高热→癌细胞膜受破坏→抑制了DNA、RNA和蛋白的合成→癌细胞增殖受抑制→癌细胞死亡
- 2、高热→癌细胞中溶酶体活性增高→加速癌细胞死亡
- 3、高热→抑制癌细胞呼吸→无氧糖酵解增加引起乳酸增加→促进溶酶体活性增高→导致癌细胞死亡
- 4、高热→提高正常细胞免疫功能→促进癌细胞死亡

治疗机理



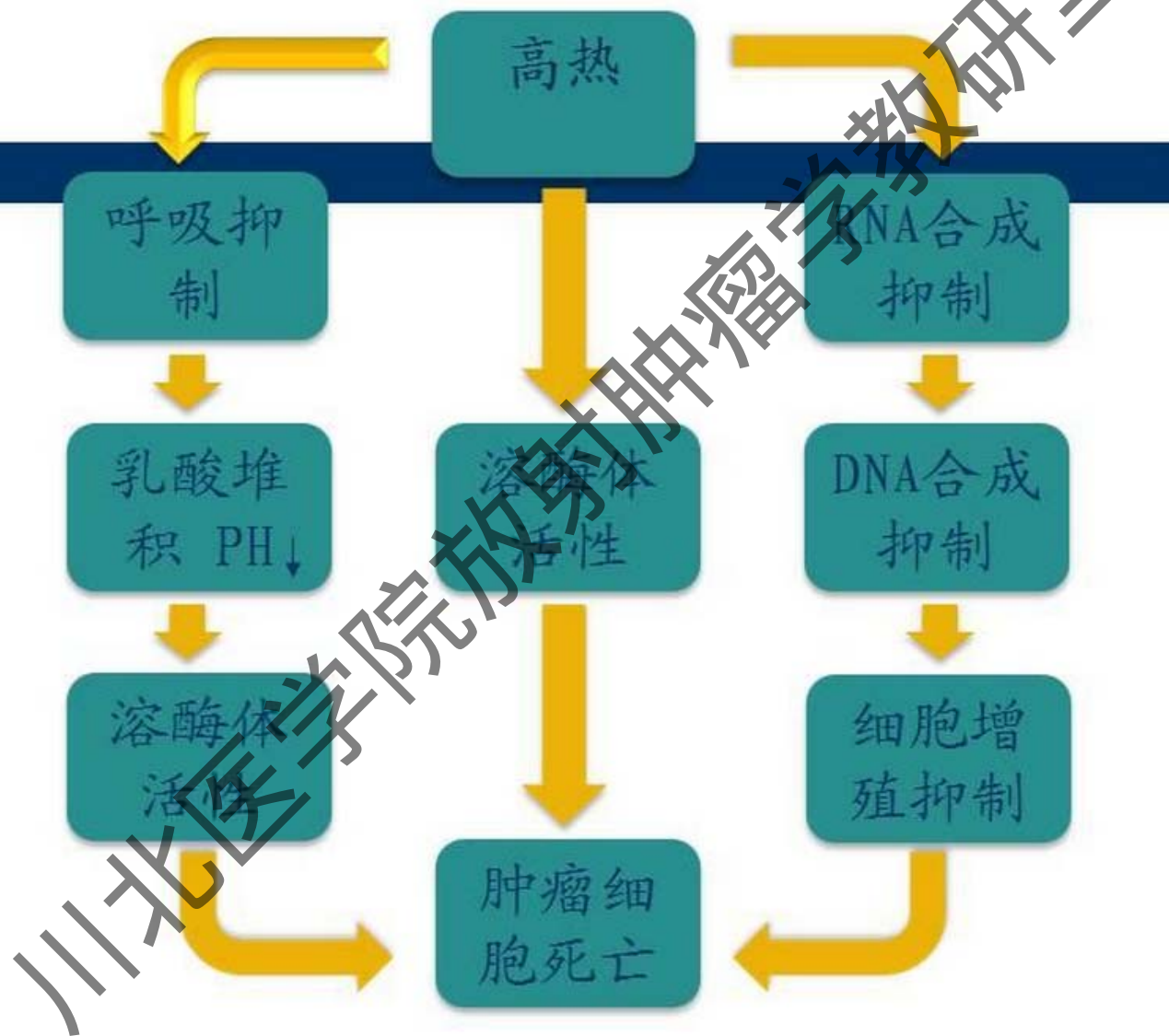
1. 热疗后患者体内T淋巴细胞、巨噬细胞、白介素及IFN等浓度升高，提高患者免疫力，抑制肿瘤细胞增殖



2. 在高温状态下抑制细胞呼吸使肿瘤细胞中的溶酶体活性增高，从而破坏细胞膜、细胞器和蛋白质

3. 热疗影响肿瘤细胞DNA复制，进而影响RNA逆转录，从而抑制肿瘤细胞增殖，从而达到破坏肿瘤的目的

高热杀灭癌细胞的作用机制





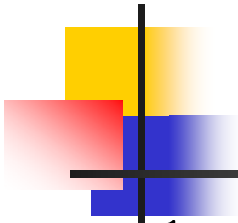
四、加热治疗的生理机制

1、正常组织的微循环

所有的血液和间质细胞之间的交换都是在毛细血管水平中进行的。

2、肿瘤微循环

肿瘤血管由异常的血管成份构成。窦状血管、巨大毛细血管，排列紊乱，异常的动静脉吻合等，无效循环增加。肿瘤血管缺乏完整血管的周边细胞。



肿瘤的血供特点:

- 1、血管丰富，但扭曲、杂乱，血流阻力大；
- 2、肿瘤毛细血管壁无弹性外膜，脆性大，在高温作用下易破裂；
- 3、血管内皮间隙大，肿瘤细胞突入血管内，进一步增大血流阻力；
- 4、肿瘤毛细血管网贮存大量血液；
- 5、肿瘤血管神经感受器不健全，对高温敏感性差。

血管生成：肿瘤生长转移最基本因素

乏氧诱导



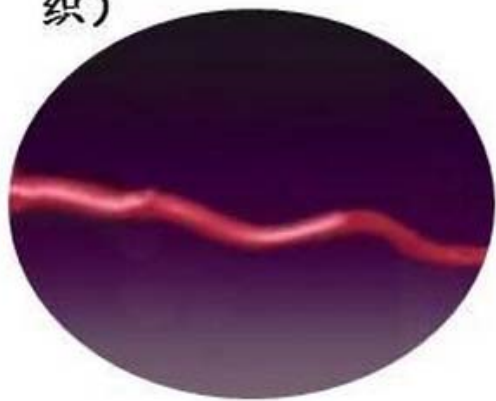
肿瘤无血供，仅靠弥散获取营养时，体积不超过 2mm^3 ，处于静息期

肿瘤细胞分泌大量
血管生成因子
促肿瘤的血管生成

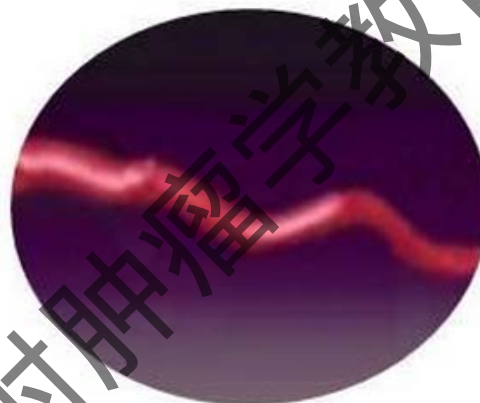
拥有血供的肿瘤
迅速生长并可
发生侵袭、转移

热疗的病理生理学基础

正常血管（正常组织）



温度升高

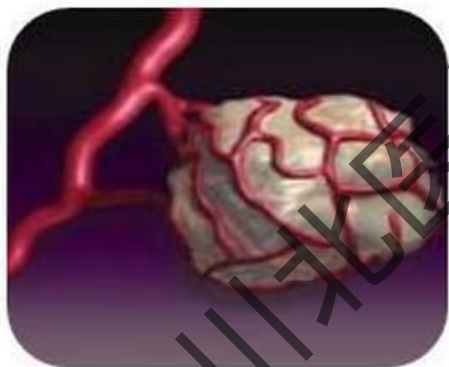


血管扩张

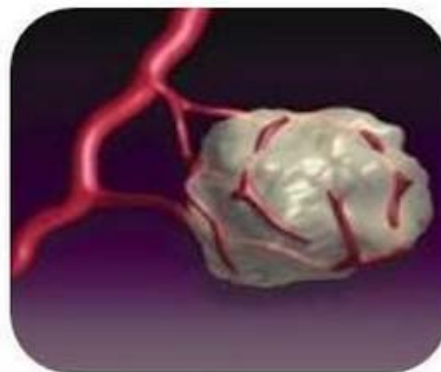
血流增加

散热调节

新生血管（肿瘤）



温度升高



新生血管损伤

血流减少

热滞留

温度升高

温差 $8-10^{\circ}\text{C}$

热疗的病理生理学基础

新生血管（肿瘤）



温度升高
→



新生血管损伤

血流减少

热滞留

温度升高

肿瘤组织：

血管形态异常，杂乱扭曲、易受压变形

血管结构异常，多由单层细胞组成，脆弱易破

该畸形血管，在受热后失去自我调节作用，致使肿瘤组织散热困难，温度升高

高热对活体实体肿瘤的作用机理

肿瘤组织	正常组织
相同点：高热作用下产生的热量大致相同	
不同点：	
1、血流通过血循环散热困难，热量积聚，致使瘤体内温度显著升高	1、良好的血循环系统，血流加快，散热良好，正常组织内温度升高不显著
2、肿瘤内部温度可48~53℃	2、透热至肿瘤邻近43℃时
3、温度差保证透热杀死癌细胞	3、而不会损伤正常细胞

内容提示

一

热疗简介

二

热疗的生物学效应

三

热疗相关综合治疗

四

热疗的临床应用

五

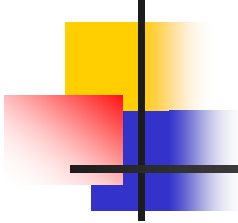
全身热疗的方法

六

全身热疗的临床应用

七

热疗的问题及展望



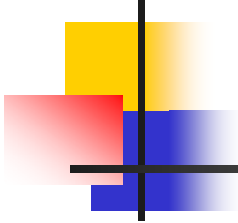
五、热疗相关综合治疗

在实际临床运用时，加热对细胞有直接的细胞毒性作用，但是单纯加温往往不能治愈肿瘤，必须与放射治疗和/或化疗合并使用进行治疗。



（一）热疗与放射的协同、增敏作用：

- （1）肿瘤组织中氧合好、血供丰富的细胞群对放射线敏感，而对热抗拒。乏氧、低营养、低pH的细胞群对射线抗拒，而对热敏感。
- （2）热疗对S期肿瘤细胞杀伤最大，而S期细胞对放射不敏感。
- （3）热疗抑制放疗引起的PLD及SLD的修复。热抑制照射所致的单链断裂修复，从而抑制照射所引起的SLD和PLD的修复。



热疗与放疗的联合

1. 放疗作用靶点是DNA

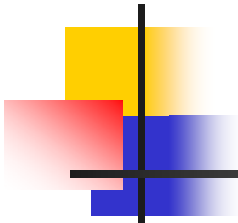
热疗作用靶点是细胞膜膜蛋白

2. 热疗对S期细胞最敏感

放疗对M期细胞最敏感

3. 放疗—乏氧细胞低敏感

热疗—无区别，加热后癌组织 $PO_2 \uparrow$ ，且
维持到24小时以后——有放疗增敏作用



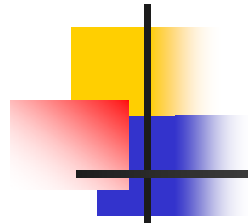
热疗与放疗的联合

4. 加热不仅增加了射线对肿瘤组织的损伤，同时也增加了正常组织的放疗损伤，因为可以抑制**DNA**聚合酶的合成作用，使**DNA**链损伤不易修复。不宜同时进行。

先放射**1—4**小时后加热可能获得最大增益。

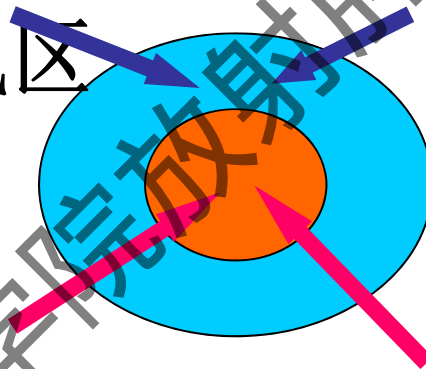
5. 放疗分次治疗增加治疗增益。

热疗分次可能有益。**2**次间隔不少于**3**天。



热疗与放疗联合——互补

(高血流区) 高氧区
热疗



放疗敏感区 (热
抗拒区)

(低血流区) 乏氧区
(放疗

热疗敏感区
抗拒区)

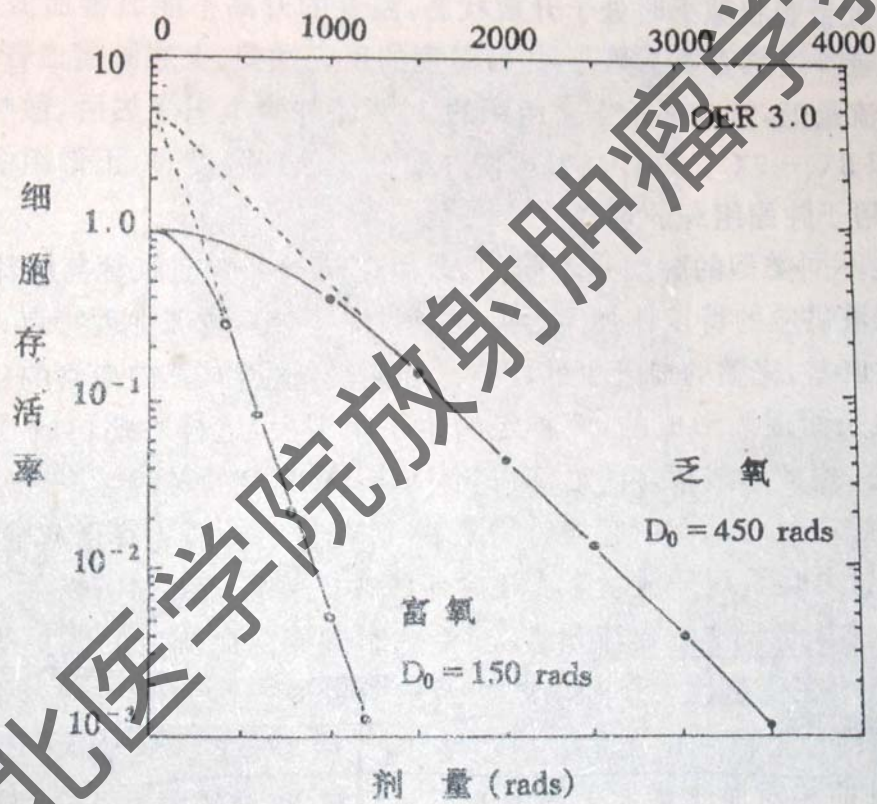
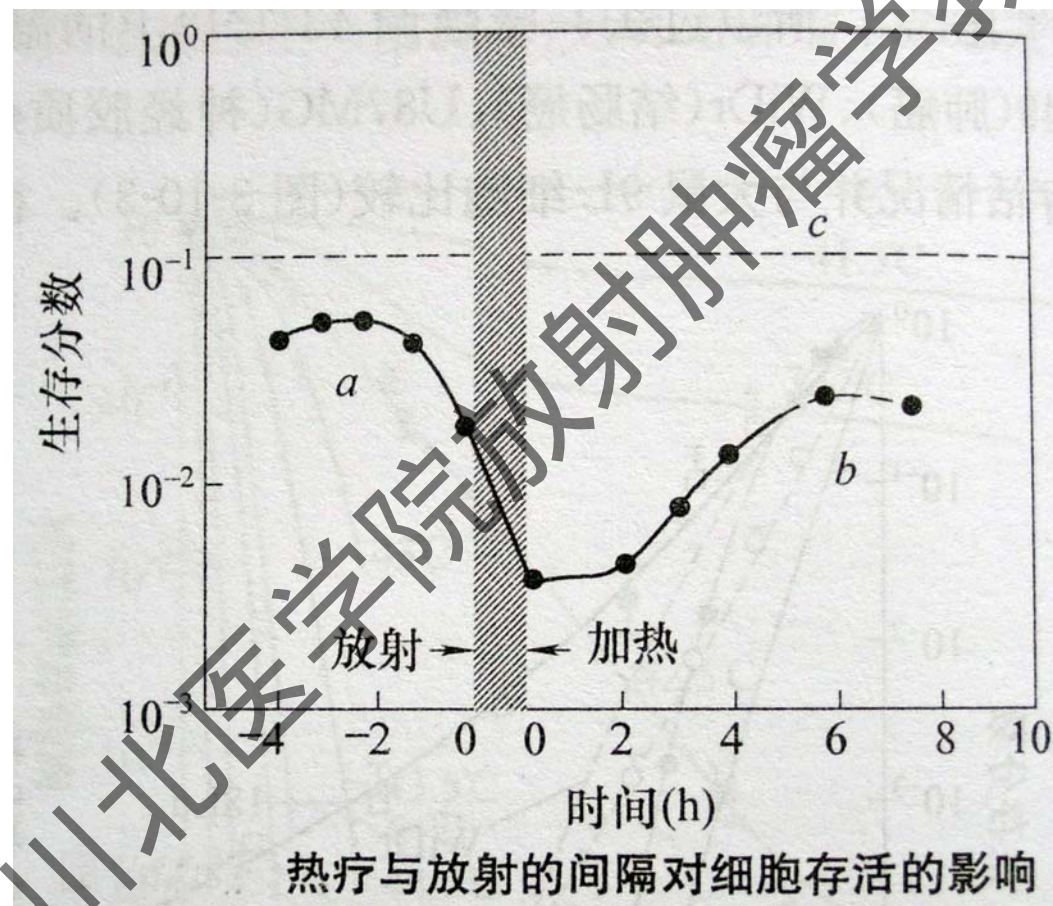
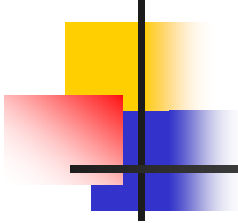


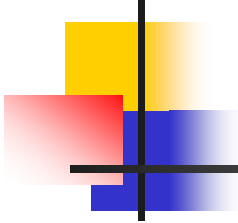
图 2-1-3 比较有氧及乏氧条件下 CHO 细胞的存活





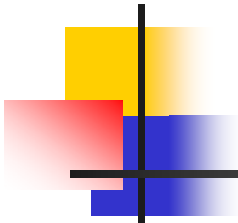
（二）热疗与化疗的相互作用

热疗破坏了细胞膜的稳定性，使膜的通透性增加，利于化学药物的渗透和吸收。温度升高不仅使药物的摄取和反应速度加快，还可以减少DNA断裂的修复。热疗还可以增强某些药物的细胞毒作用。



加热温度与化疗药物关系

- 1.有效温度加化疗有增敏作用，如ADM加热疗， 40°C — 41°C 轻微增敏， $>42^{\circ}\text{C}$ 增敏作用明显。
- 2. 热疗同时必须应用足量化疗才能发挥治疗效果，肿瘤与化疗存在着量效关系，疗效随化疗药物浓度增加而上升，尤以烷化剂更突出。



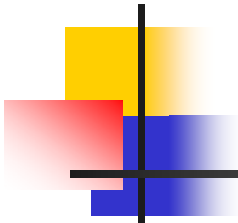
热疗与化疗的联合

- 大量实验证明许多药物在温度增高时细胞毒作用增强
- 细胞毒作用与加温的相互作用
- 协同作用：DDP、BLM、CTX、IFO、MMC、
- 相加作用：VCR、5-FU、MTX、VP-16、PTX、ADM

热疗与化疗的联合

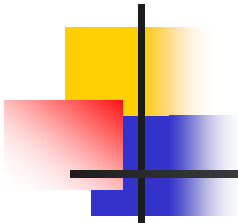
- 如何联合？ ----热疗与药物**同时**应用增效 最大
- 如先加热一肿瘤产生**热耐受**后一对化疗药不敏感，第二次治疗应在热耐受消退后进行





热疗与化疗的联合

- 加温可提高耐药瘤细胞对化疗药的敏感性
- 热、放、化三联治疗以先放疗再行化疗加热疗，最方便易行，效果好。



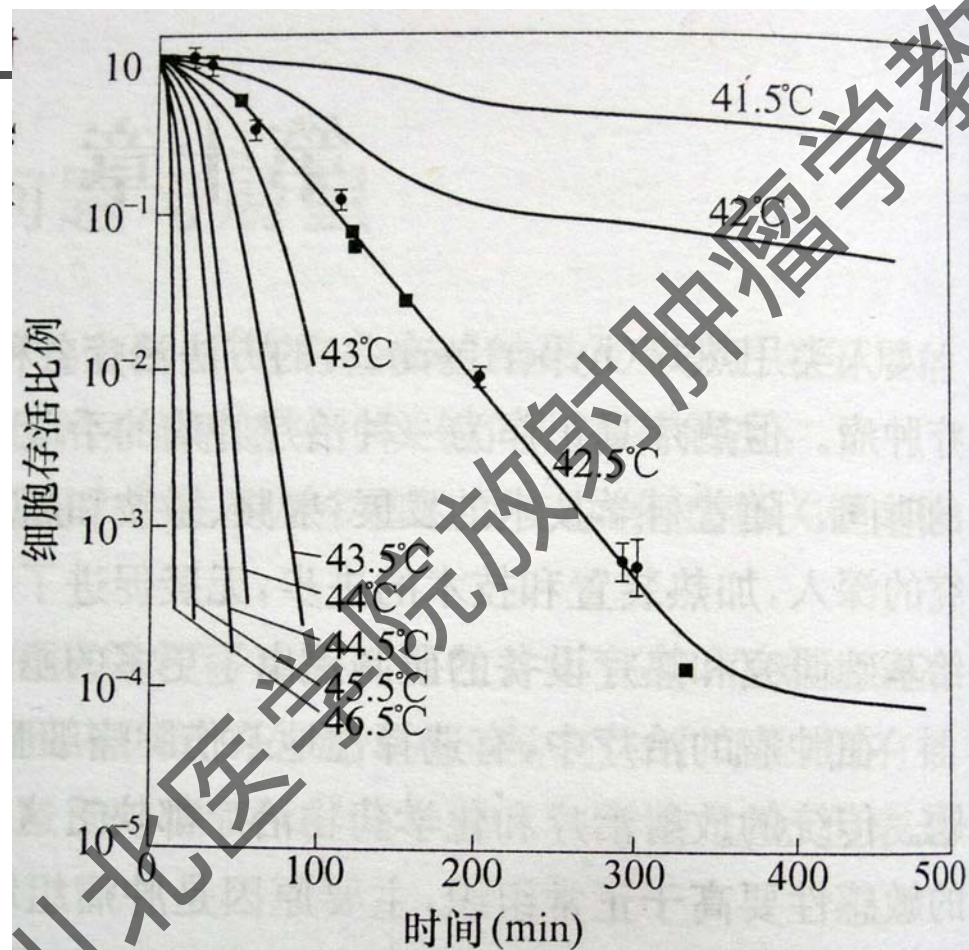
热疗与化疗的联合

- 热耐受 热休克蛋白 (HSP)
- 热休克蛋白——在某些生理或病理情况下，如乏氧、病毒、发热、酒精、烧伤、接触重金属等机体产生应激蛋白，热休克蛋白是其中一类。
- 一般的细胞凋亡不存在HSP（热休克蛋白）但加热后的凋亡细胞存在HSP，HSP的出现对第二次的热刺激产生保护作用即热耐受现象。



（三）热疗、放疗和化疗三联治疗

基础研究表明三因子联合比任何二因子联合对肿瘤细胞的杀伤作用更大。三因子联合治疗不仅是各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。



CHO 细胞不同温度、不同
加热时间的存活曲线

内容提示

一

热疗简介

二

热疗的生物学效应

三

热疗相关综合治疗

四

热疗的临床应用

五

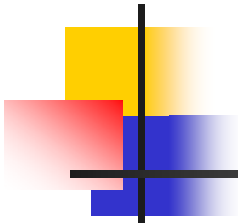
全身热疗的方法

六

全身热疗的临床应用

七

热疗的问题及展望



二、热疗的分类

（一）按加热范围分类

1、全身加热

2、局部加热

1、全身加热

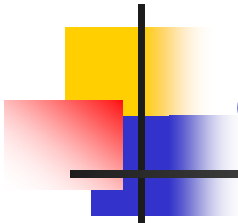
全身各部位都得到加热，体温升高 $41.3\sim 41.8^{\circ}\text{C}$ 。全身加热的关键是要严格把加热后的体温控制在 $41.3-41.8^{\circ}\text{C}$ 这个安全而又有效的范围内，否则会发生危险。因此全身热疗时对体温的监控非常重要，同时要使颈部散热降温，以保护脑组织不受高热的损伤。



2、局部加热

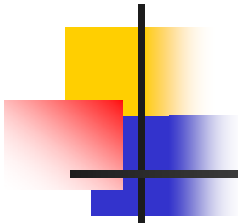
热组织范围局限于病变和周围小部分正常组织，热作用范围小，加热时不会引起体温的明显升高，是最安全有效的一种热疗方法，也是肿瘤治疗最常用的加热方法。





（二）按作用部位（方法）分类

- 1、经体表加热法
- 2、经体表一体腔加热
- 3、体腔内加热
- 4、组织间加热



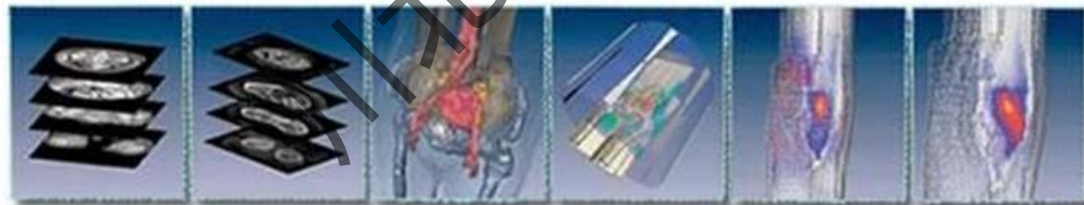
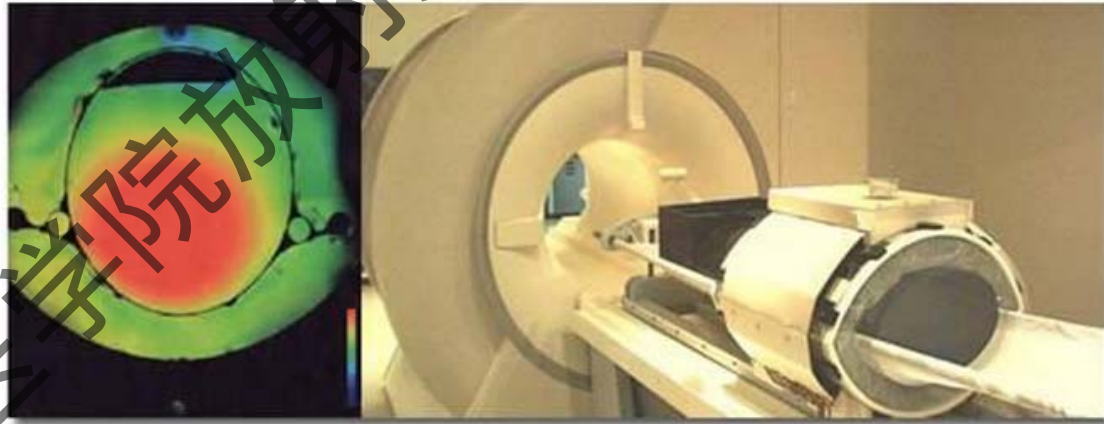
1、经体表加热法

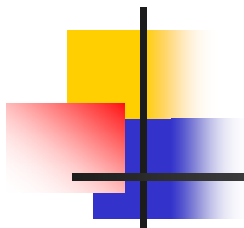
经体表加热的方法对表浅病变比较容易加热使之达到有效的治疗温度。

对深部组织病变，经体表加热使之达到有效的温度相当困难。



About the BSD 2000/3D/MR

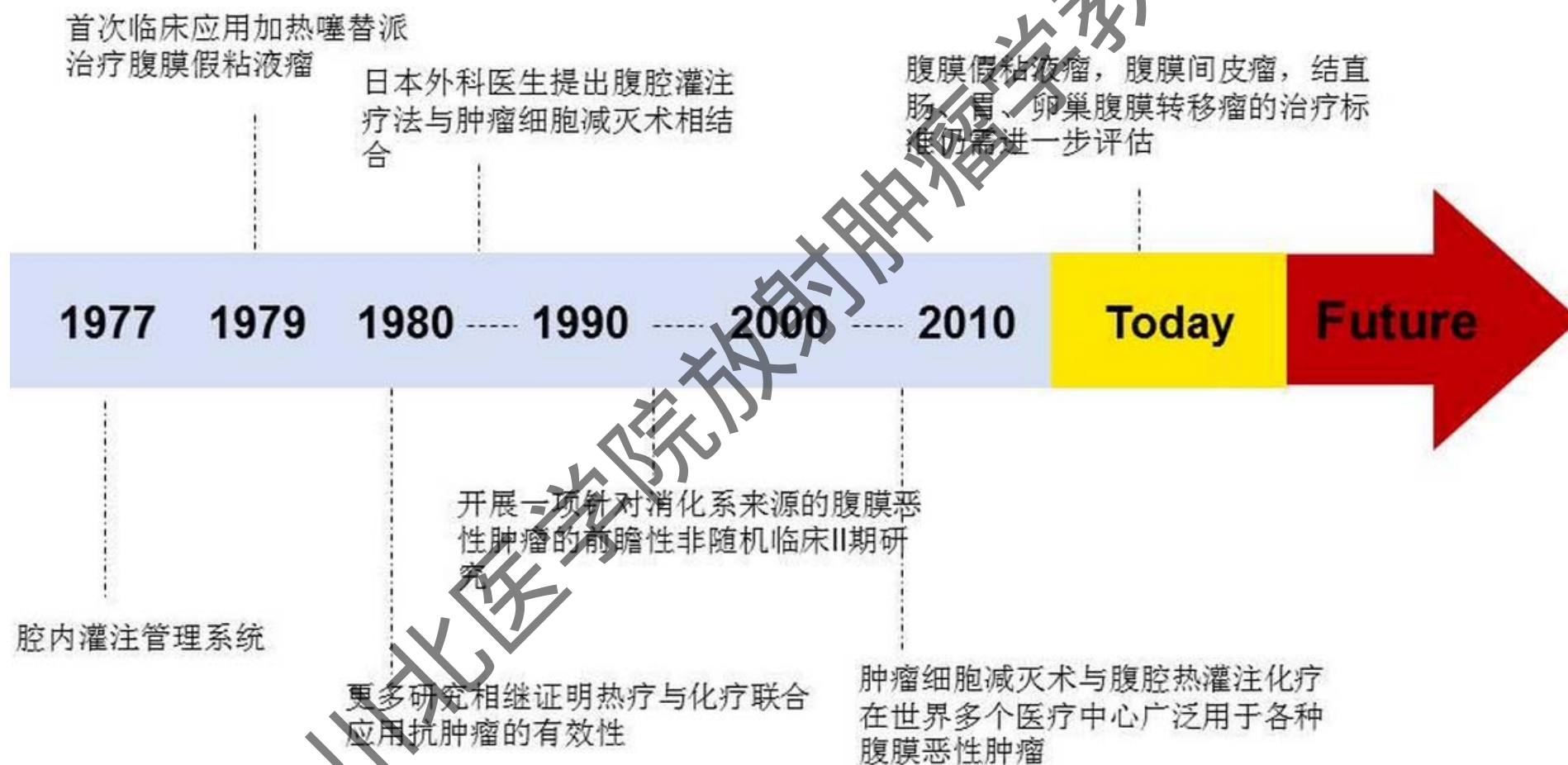




2、经体表一体腔加热

为使体腔内病变的温度更高和体腔内周围病变都得到有效的加热，采用经体表一体腔法加热。

腹腔热灌注化疗简史





SR1000治疗实况（腹腔热灌注）

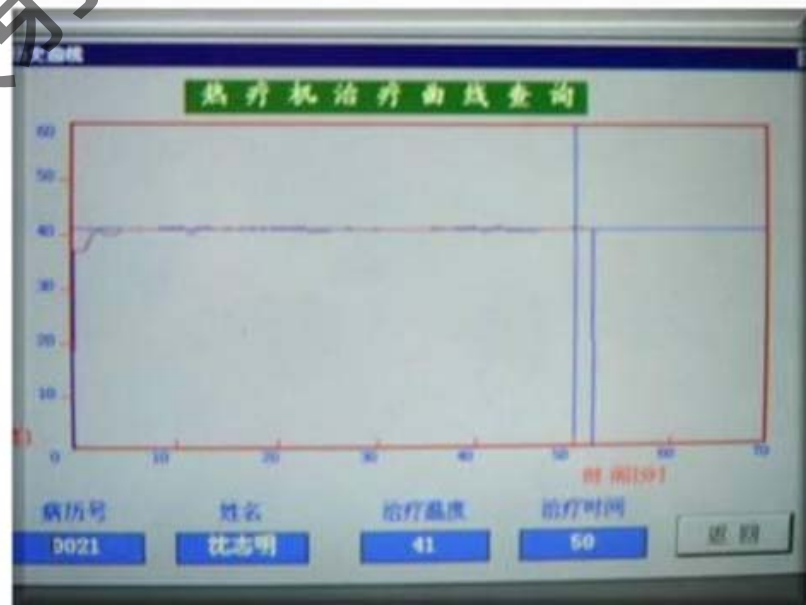


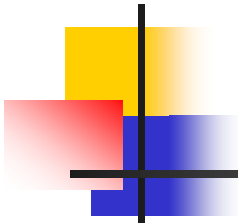
SR1000治疗实况（腹腔热灌注）



3、体腔内加热

通过体腔内的电极或辐射器把体腔内病变加热的方法称体腔内加热法，直肠癌、鼻咽癌腔内病变、宫颈癌、食管癌等都可以进行体腔内加热。

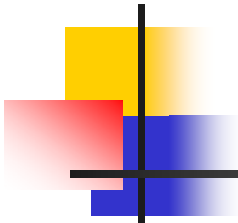




4、组织间加热

组织间加热是一种损伤性的加热方法，只用于脑肿瘤（微波组织间透热）、肝癌。

术中透热治疗或术中残存肿瘤等的透热治疗，透热时须注意保护病变周围重要的组织器官不受损伤。



(三) 按加热热源分类

1、红外线加热

2、超声波加热

3、射频加热

4、微波加热

1、红外线加热

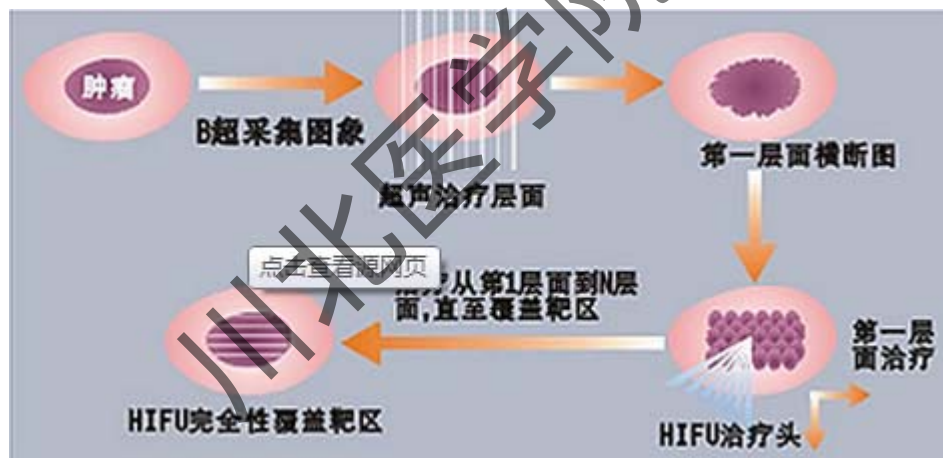
红外线（包括热水浴、热蜡浴、热空气浴等）其加热作用都是通过热辐射、热传导把红外线的热能作用于病变组织，使其温度升高。

红外线容易被人体吸收，热作用表浅，故目前很少采用红外线为热源作局部加热治疗。



2、超声波加热

超声波是一种机械振动波，它本身没有热辐射，它的加热作用是通过超声波作用于集体组织细胞的微粒，使微粒按超声波的频率产生运动中互相摩擦产生热，这种热也称内热源。



HIFU
THE SEA HELPED KNIFE FOCUSED
ULTRASOUND TECHNOLOGY
海扶刀聚焦超声技术



3、射频加热

射频分为长波、中波、短波、超短波四个波段。

射频的高频段（短波、超短波）采用电容式局部加热治疗时，其作用深度能达到人体的任何深度组织；长波、中波只适用于组织间加热。

短波采用电感局部加热时，热作用比较表浅，主要作用于浅层肌肉的同一个层面的病变组织。

4、微波加热

微波是无线电波的一个波段，其波长为1mm~100cm，频率300~300,000MHz。微波又分为三个波段（分米波、厘米波、毫米波）。

它对组织的穿透深度（作用深度）与微波的频率有关，频率越高，穿透深度越浅。

微波的能量主要被肌肉组织吸收，作用比较表浅，只适用于对较小、较浅的病变进行加热治疗。





（四）热耐受与加热治疗的温度指标

热耐受：在第一次加温后，再一次加温时产生的暂时的无遗传性的对热的抗拒性称为热耐受（**thermal tolerance**）。热耐受一般在36-72小时消失，24小时热耐受最明显，热耐受的产生与癌细胞形成热休克蛋白有关。为了避免热耐受对热疗效果的影响，一般热疗间隔时间以3-7天一次为宜。

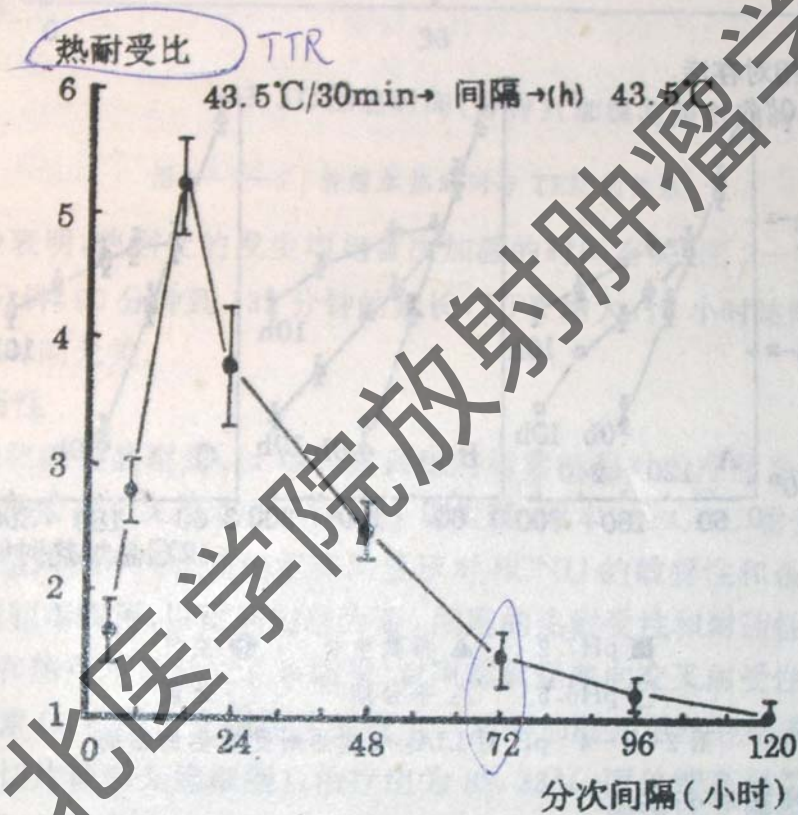
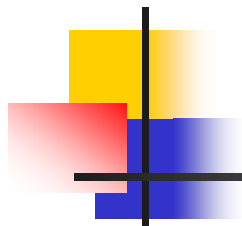


图 2-5-3 C₃H 小鼠 43.5°C 预加温 30 分钟后诱生的热耐受动力学



热疗杀灭恶性肿瘤细胞的最低温度为 42°C ，被加热的癌组织温度越高，杀灭癌细胞所需的时间就越短。大致温度升高 $1-2^{\circ}\text{C}$ ，加热持续时间就缩短一倍。为保证透热治癌效果，要求透热持续时间不低于50-60分钟。

内容提示

一

热疗简介

二

热疗的生物学效应

三

热疗相关综合治疗

四

热疗的临床应用

五

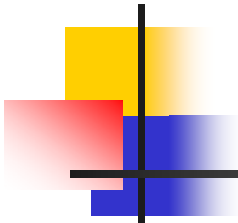
全身热疗的方法

六

全身热疗的临床应用

七

热疗的问题及展望



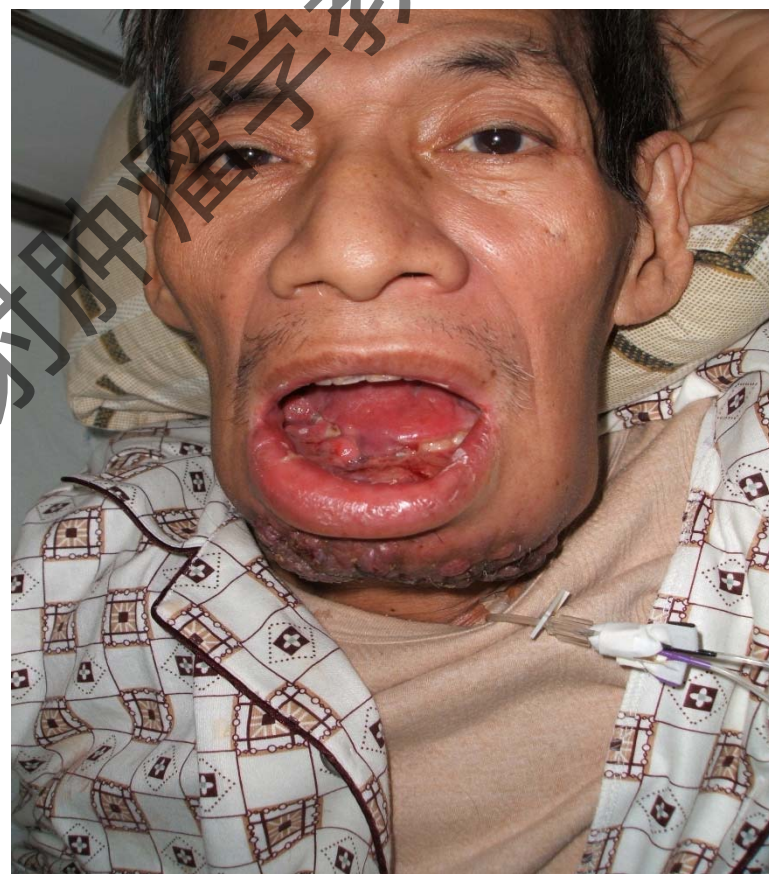
适应症:

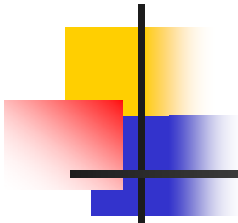
- 几乎可用于头部之外的所有部位的区域加温。
- 术后亚临床灶的治疗
- 腹腔或其它部位复发转移灶的治疗
- 探查后未能切除的肿瘤
- 恶性腹水及胸水

乳腺癌



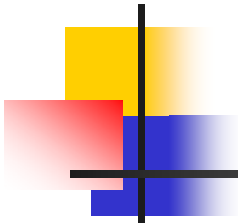
颈部淋巴结转移癌





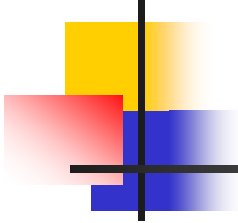
禁忌症：

- 1. 严重心脏病患者及带心脏起搏器者
- 2. 肿瘤部位有结核者
- 3. 有严重出血倾向者
- 4. 恶液质



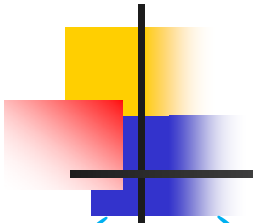
禁忌症：

- 5. 经期女性禁做下腹部治疗
- 6. 体内置有金属物体，如接骨钢板、钢钉等，有子宫内节育环或肠道吻合钉者慎用
- 7. 孕妇



不同组织对热的耐受性

- 内脏器官对热的耐受性与组织代谢更新率有关，组织更新率较高的器官如胃肠道、骨髓、脑、肝、肾等对热的耐受性较低，更新率较低的器官如膀胱、食道等能耐受较高的温度。

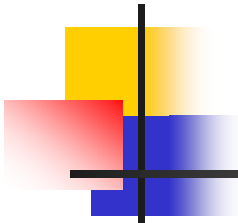


六、热疗对机体的影响

(一) 对神经系统的影响

实验研究表明，超短波低功率作用于健康的自主神经无明显反应，但对有明显神经功能紊乱者则有正常化作用，使之趋于正常。

超短波对感觉神经的兴奋性有抑制作用，故有镇痛效果。低功率超短波作用能促进周围神经再生，大功率则抑制再生。



（二）对心血管系统的影响

超短波以治疗剂量作用于胸前区，未发现心肝功能有明显的变化，但动物实验发现，大功率常时间的超短波作用后，会使心率减慢。

超短波对心血管的影响，除通过神经反射和体液作用影响血管系统的功能外，同时对血管感受器和血管平滑肌有直接作用。



（三）对消化系统的影响

动物实验发现超短波以治疗剂量作用于腹部，有促进胃肠分泌、吸收功能的作用，同时还有缓解胃肠平滑肌痉挛的作用。

有学者认为超短波能增强胃肠分泌、吸收功能是由于超短波作用与胃肠交感、副交感神经，改善了胃肠系统的血液循环，刺激胃肠粘膜细胞功能所致。



(四) 对肾脏的影响

超短波作用于健康人的肾区，有利尿作用，加大作用功率则利尿作用增强。

较大功率超短波作用于肾区治疗急性肾功能衰竭（尿路阻塞者除外）有良好的效果，它能解除肾血管痉挛，改善微循环，增大肾血流量。



（五）对内分泌系统的影响

治疗剂量的超短波作用于肾上腺区，可使肾上腺皮质激素水平升高，48h后逐渐恢复至原有水平，加大作用功率，使增强了的功能状态维持较长的时间。



（六）对血液和免疫系统的影响

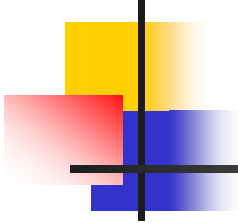
- ❖ 无热量或微热量超短波作用后，实验动物的血细胞总数增加；
- ❖ 热量或高热量的超短波作用后，红细胞、血红蛋白显著降低；
- ❖ 中小剂量的超短波作用能使骨髓充血、造血功能增强，促进骨髓细胞和骨髓母细胞分裂，
- ❖ 大剂量长时间超短波全身作用，会使外周血细胞明显减少。



(七) 对眼睛的影响

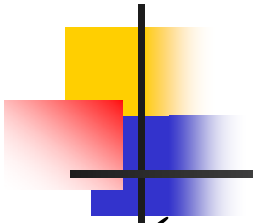
眼球是富于水分的多层界面的组织，而且血液循环散热功能差，受微波辐射后容易产生热积聚。

由于晶体比眼球内其他组织成分的血循环散热功能更差，因此晶体在微波辐射后容易产生白内障。



(八) 对脑组织的影响

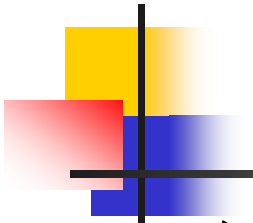
实验表明, 功率密度 $0.2 \sim 1 \text{ W/cm}^2$ 微波辐射实验动物头部、动物脑组织出现水肿、充血、局灶性渗出等。长时间、大功率微波辐射头部可引起脑组织的形态改变。



七、热疗相关原则

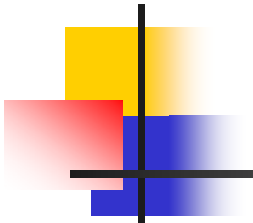
(一) 热疗的适应症原则

- 1、加热较容易的部位
- 2、实质性、块状肿瘤
- 3、对高热敏感的肿瘤，如肉瘤、黑色素瘤、乳癌、膀胱癌、胰腺癌、腹腔转移灶。



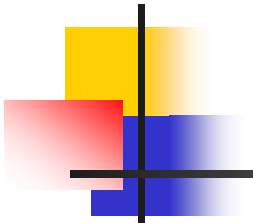
（二）热疗的治疗原则

- 1、尽可能早期，与普外合作（术中置管）
- 2、综合治疗：热、放、化同时比任何两种综合疗效高
- 3、过于衰老的不要作热疗
- 4、放、化疗量重的减量1 / 3
- 5、病人选择：尽可能造瘘



(三) 热疗的禁忌症

- 1、心肺功能不全
- 2、心肌梗塞、心绞痛
- 3、有出血倾向
- 4、较大的金属异物，周围有重要脏器



八、热疗的展望

发展靶向热疗技术或三维适形热疗技术。

适当提高治疗温度：理想温度？最佳温度？

理想温度：抑制和破坏肿瘤细胞的生长，激发人体的主动免疫，保护周围正常组织的结构和功能。



Thank you!

川北医学院放射肿瘤学教研室

