

## 放射治疗中加温疗法的目前情况和可行性研究

Overgaard J

**提 要:** 本文目的是对临床结合加温疗法和照射的生物合理性给予一个概括的叙述,并在目前的知识基础上略述加温疗法在现行放射治疗实践中的适应症。

### 生物学理论基础

加温结合辐射的生物学基础在以前的文献中已有叙述,原则上由二种不同机制构成,即加温的放射增敏作用和直接加温的细胞毒性。

加温的放射增敏作用表示在当加温伴随放射时,增加放射损伤,这种效应不引起放射反应的质的改变,只是量的增加。加温的放射增敏作用对正常组织和肿瘤的程度是相等的。

加温所致细胞毒性可认为是细胞在被改变了的微环境中被直接加热杀伤。如由于血供不足所致的营养缺乏,乏氧代谢所致酸度增加,以及乳酸和其它废物的蓄积。细胞处于这样的区域中对加温非常敏感,而且可被加热治疗破坏,但对处于正常环境的细胞不能引起明显的损伤。此外,能提高加温损伤的环境参数也正是那些典型地能降低放射反应的参数(如乏氧)。由于肿瘤区域血管形成减少,抗辐射的肿瘤部位却对加温敏感,另一方面,血管形成好的肿瘤区域(表现为正常生理环境)对放射治疗敏感,但对加温相对地有抵抗力。

用这些知识,我们必须回答如何将临床治疗中加温疗法和辐射结合起来,以产生最高的治疗效应。这个问题需要分析许多参数,如:治疗的温度和加热时间、间隔时间和两种物理疗法的顺序、加温和辐射剂量分级分配的作用以及各种肿瘤的特殊性(包括肿瘤的体积、位置和组织病理学)。

如果加温和辐射同时应用,即加热时给予照射,热增加达到最高点,此时热增加依赖于加热时间和温度。尽管肿瘤和正常组织存在一些差异,如果正常组织和肿瘤组织加热到相同的温度,则两者的损伤是一样的。总的来说,如果肿瘤和正常组织同等地加热,则无法改进治疗效果。然而两种疗法的相继使用,又减低联合治疗反应。对热增比(TER)在3~4小时内即从较高的平稳区下降

的肿瘤来说,这种减低可能与两种疗法的治疗顺序无关。在正常组织,辐射前加热可提高热效应,所以,这样的疗法顺序不能增进治疗率,如选择在辐射后给予加热,正常组织TER迅速下降,并在几小时内无TER增加,而此时肿瘤TER处于较高的大于1的平稳期。所以,尽管当正常组织和肿瘤组织处于相同温度,这样的治疗也增加了治疗效果。因此相继治疗的效应依赖于加热温度和时间,依赖肿瘤类型和体积。

在这基础上,作为热疗的辅助办法的应用,我们有两种策略,一是作为辐射增敏剂增加被加热组织的电离辐射效应,这种方法只适用于加热和辐射同时应用;另一种方法则是利用相继治疗,即利用热对辐射耐受细胞的特殊细胞毒性作用,导致肿瘤辐射耐受区域损伤。虽然同时应用加热的放射增敏作用能产生最高的TER,但由于技术问题,临床可应用性仍无把握,并且由于加热细胞毒性作用可能是其主要的效应。这个生物学理论为一些不同浅表肿瘤和正常组织的治疗的临床研究所证明。生物学理论和临床资料的相互关系是紧密的,应该特别注意的是,当加温疗法和放疗结合使用时,如果临界的正常组织温度已被升高,则有增加正常组织损伤的危险。当辐射剂量接近正常组织耐受性时应该考虑上述结论。但还不清楚晚期辐射损伤还增加多大程度。在没有充分数据之前,可以预计,由辐射并用加温引起晚期正常组织增加,至少是急性效应。如果在这种情况下,加热作为辐射增敏剂作用,晚期的损伤可能要增加,因为加温起到“每次照射的高剂量”作用,这将引起晚期辐射损伤。

生物理论和临床数据的唯一分歧是同时治疗和相继治疗量的不同:临床研究比动物研究所预计的要少。然而,近来研究已表明,这可能是因为在正确的同时治疗尚未在临床上应用。如加热和辐射仅有几分钟间隔,或在加热期间进行辐射,将减低加

热的辐射增敏作用。为此,如果辐射和加温间隔达到半小时,这样的治疗效应将主要是加热的细胞毒性作用,虽然肿瘤和正常组织都可能有一些辐射增敏作用。

浅表肿瘤的加温治疗常导致肿瘤比周围组织温度较高,这与加温的实验方法有关,由于对肿瘤和正常组织血流的影响,导致不同的效应。许多肿瘤在较低温度就出现血管萎缩,而正常组织的反应则是以增加血流散热。肿瘤和正常组织之间的不同加热可能是它们不同功能的原因,即由于血管的冷却作用而使肿瘤得到一个相对较高的温度。临床已证明,假如大的肿瘤被充分加热,则大的肿瘤比小的肿瘤对加温和辐射相对较敏感,这种体积不同的依赖关系间接地支持这样一个概念:即相继治疗加热细胞毒作用是临床治疗的主要因素,因为在临床上热增敏不希望与肿瘤和周围环境的体积有关。

### 临床加温疗法适应症和评价

临床放疗中加温适应症有两重意义,首先,加温疗法在姑息治疗中有明显作用,特别是对在以前照射区域的复发肿瘤,此时在一般放疗中仅在一定部位进行加热。其次,加温作为局部发展的肿瘤的最初治疗,改善局部的控制以期导致进一步治愈和存活。不论是姑息的治疗的两方面,临床实践是很有限的,因为,热传递到肿瘤区域不如表面那样充分。所以限制临床实践的最困难的一个因素是对已知肿瘤体积内的均匀的加热能力,特别是用于深部肿瘤。

在分析任何临床数据之前,注意文献中关于TER终点的不同意见是很重要的,这可以用等剂量或等效应来表示。等效应终点有生物学含意,而等剂量值一定要依临床来评价(如正常组织TER没有增加的情况)。患者关心的是能给予获得效果好的最大的照射剂量,而不是加温疗法与辐射结合能降低多少辐射剂量,从这一点看,必须强调仅在排除姑息治疗后,才存在加温适应症。

加温费时费力,并使患者不适,所以在使用前应该对不同的治疗进行评价。

尽管放疗的某些特殊现象可被适当地描述,但仅与总的剂量分次照射的次数、总治疗时间、肿瘤位置、组织学和体积等的关系来描述,文献中有一明显趋势,当加温疗法结合辐射治疗时,常常简

单地用“RT”来描述。作辅助治疗一定不能排除分次照射的重要性,本文所列文献应包括这些数据,然而主要的出版物缺乏这方面资料,因而我们失去了能评价与加温合用的各种部分分配方案的资料。

### 姑息放疗中加温适应症

胸壁复发:乳癌乳房切除术后不论是否做过放疗,胸壁复发是主要的姑息联合治疗的适应症。虽然局部复发对病人的作用较小,但对病人确是一个心理上的创伤,必须给予及时治疗。以前照射过的肿瘤,很难控制其以后的复发损伤,但附加加温疗法可显著地改善这种局面。汇总文献中的结果时,发现不论对单纯放疗或具有重大改进的联合治疗,都有一个清楚的剂量效应关系:在50%水平的等效TER近似1.5,这与一些研究相符。虽然要阐明不同的治疗参数,复发乳房损伤显然是联合治疗适应症。

恶性黑色素瘤:此病有极好的放射生物学参数能被几次大剂量的分次放射治疗而较好地控制。这种情况很有利于联合治疗。因许多损伤是表面的(或皮下或在淋巴结内),因此,恶性黑色素瘤在评价联合治疗是主要的适应症。很多的结果都说明在治疗后不久即得到完全效应,然而联合治疗效应要持续下去,并表现为局部控制。这个作用已在恶性黑色素瘤治疗中发现。典型的联合治疗,这些参数之间有很强的相互关系,然而单纯照射后对完全效应的复发趋势较高。从生物学上可以这样解释:许多放射抑制细胞是处于休眠状态的,如果不彻底破坏,一些时间后将引起复发。用联合治疗,这样的细胞很可能被单纯加热所破坏,因而肿瘤完全消散。联合治疗后能继续生存的细胞的可能性是很少的。

另外,联合治疗恶性黑色素瘤姑息作用有一些适应症,它将发挥有效的治疗作用。最近苏联研究局部晚期黑色素瘤患者,比较外科手术前联合治疗与单纯放疗,发现能明显改变存活。虽然这个实验缺乏详细的资料,但此结果是鼓舞人心的。

组织间隙的加温治疗:从微波、射频或超声等外部加热所获得的临床资料可看出,组织间隙加热这一特殊技术值得注意。联合组织间隙加温和短时放疗这个方法如何进行(通常一次加热加上一次剂量为30~40Gy的照射)已获得一些值得注意的结果。放疗后在肿瘤中发生较大效应的原因可能是由

于相对均匀的热量分布。法国Cosset等人用组织间隙加温疗法获得的结果与我们用外部加温实验获得的相比较,证实是组织间隙加温方式较好。因此,组织间隙治疗得到的结果表明了联合治疗的潜力,也说明外部加温技术有很多冷点,即使是用于表浅肿瘤,也是有缺陷的。另外,联合加温和低剂量率放疗可能确有生物学的优点,虽然这仅仅是少量的观察。

### 有效治疗中加温的适应症

**头部和颈部的肿瘤:**早期研究已调查了加温作为早期治疗的一个部分的使用情况,虽然很难划分姑息治疗和有效治疗,但使用加温结合辐射作为进展性颈部结节最初治疗的一部分,则应认为是有效治疗,部位特异性研究都表明TER大于1,两种治疗剂量效应曲线能证明一相同效应TER为1.6。另外,颈结节显示出在完全效应和持续性消散之间有一个明确的关系,它随观察时间的增加,趋向分散。颈结节的一些研究已集中在结节的详细效应并显示应用加温的剂量和肿瘤体积两者都是预后的参数。Datta等在头和颈前部肿瘤做随机化实验,表明可改善局部控制,并表现为活存情况的改善。欧洲热疗组织最近在进行关于舌基底部癌的研究,他们联合应用间隙加温作为辅助的短治疗,以观察热与辐射合并应用对治疗头和颈癌的潜在效果。

**晚期乳房癌:**不能通过彻底外科治疗的晚期乳房癌患者是放疗的主要目标,尽管结果并不理想,但临床资料表明对其加温有明显优点,虽然这方面的资料较少,Gonzalez的实验结果则给人以深刻印象:复合的量效曲线表明,等效效应TER大约是1.5。此法对控制这类晚期肿瘤有较高可能性。另外,Savchenko等报道了大量随机化实验,比较I、II期乳腺癌术前单纯放疗与联合治疗的治疗效果,这一研究表明,改善了局部控制率和增加存活。当然,在常规临床实验时,应考虑将加温应用于晚期肿瘤治疗,然而对这些晚期病变的加温是相当困难的。

**胃肠的肿瘤:**由于深部加温问题的存在,联合治疗对深部肿瘤的影响的资料较少,主要是那些与组织间加温有关的食道癌的资料。苏联研究人员报道了超过300例这类病人的研究资料,其结果表明改进了局部控制和增加存活率。故食道癌似乎是将来研究精确加温技术的候选适应症。因能提供合适的加热条件,结肠肿瘤也将是加温的适应症。已有

文献证明,控制骨盆内复发结肠肿瘤需要大剂量放疗,而通常达到这样的水平是不可能的,因为这将正常组织产生明显的损伤。有关联合治疗恶性结肠肿瘤早期报告表明,联合治疗使大量肿瘤得到控制,Savchenko等的研究证明了使用术前联合治疗比术前单纯放疗具有明显改进。

加温的特殊应用是可以和术中放疗联合使用,虽这不是通常的方法,但手术过程允许直接加热不宜动手术的庞大肿瘤。虽然这种方法是痛苦的,而且其剂量可能引起副反应,但早期实验仍支持这一方法。

**子宫颈癌:**Datta等随机化研究证明,晚期宫颈癌辅助加温已有迹象能增进局部控制和存活。

**其它位置肿瘤:**对于其它位置肿瘤的加温研究中,其对放疗的潜在影响也已进行了研究,虽然研究还不够深入,其它位置肿瘤包括软组织肉瘤、泌尿生殖系肿瘤、脑瘤和肺癌等。在配合放疗治疗视网膜神经胶质瘤和眼的黑色素瘤时,加温应特别引起注意,在这解剖区域保持一个相对均匀的加温方式是可能的,然而也可能导致玻璃体血管萎缩。

总的来说,临床研究已表明,加温增进肿瘤局部控制,特别是那些晚期肿瘤,到目前为止,几乎所有研究已表明能增进TER,而且没有表明有副作用的部位存在。

### 最佳临床治疗计划

上述提到的结论给人以加温作用已被阐明的印象,但是,事实上不是这样。在制订合适的联合治疗方案之前,需要解决几个重要问题,目前,我们还不能确定加温应放在放疗中的哪一阶段,这就是在加温过程中的最大的生物学热耐受性问题。

**影响临床治疗的重要因素——热耐性:**热耐性是由加热治疗导致暂时的耐受现象。如果两次加温时间间隔较短,如第一次加热产生热耐性,那么第二次治疗效果可能非常小,热耐性的大小和动力学在不同肿瘤和组织中不同。仅在某一特定组织就能说明热耐性的大小和消失时间取决于第一次加温导致的损伤。因此,对某一确定的治疗,热耐性量的大小是可预见的。另一方面,在所研究的热疗中,所有组织均出现热耐性,因此,热耐性是热疗中普遍存在的现象。

这问题的详细讨论和临床热疗热耐性的作用,以前就已有论文发表。分析的结论是肿瘤临床治疗

中加温是不均匀的,热耐性也将不均匀地发生,也就是肿瘤的不同部位热耐性程度的不同依赖于加温的程度。总的来说,通过分段的联合治疗,其结果取决于每次的加热剂量和间隙时间。由于热耐性的产生依赖于加温的量和时间,因此不需经受最大的热损伤就可以对肿瘤产生最大的热效应。如果首次治疗时发生较大的热损伤,则随后将引起组织热耐性。另外,物理加温证明,随后的治疗给予短的间隔,这样可能不增加生物损伤,但是由于非均匀的肿瘤加温,故难以得到临床的证据。然而,在使用不同次数的分段治疗,没有发现加热次数和治疗效果之间有较好的相关性。这也许是因为存在耐受或者肿瘤的非均匀加热的关系。理论上,只有当加温治疗不能杀死大部分或全部的辐射耐受细胞时,热耐性才具有重要的临床意义。在一部分适应症中,加温的剂量既要杀死热敏感的肿瘤细胞,又要产生明显的热耐受。产生一个成功结果所需要分段治疗的次数取决于能获得的充分的加热能力。因此,治疗应持续到出现好的疗效。当分次加温既有杀死所有细胞的危险又会产生热耐性时,则无继续治疗的必要了,除非治疗是在耐热消退后进行(大约1周),或者是在分段治疗期间产生了其它的抗辐射细胞(即热敏感细胞)。一个成功的治疗,应杀死所有处于敏感环境中的肿瘤细胞,敏感环境是长期缺氧、酸度增加等。加温治疗的靶细胞是对热最敏感的细胞,同时对放射性不敏感,故不能被任何方式的辐射所破坏。

等效热剂量:由于肿瘤加温存在非均匀性和热耐性的问题,使等效热剂量这一概念在实际临床治疗中引起了争议。热剂量是一种表示在一定温度下单位时间内发生的生物学热损伤,它建立在Arrhenius的等效时间/温度关系上。近来一系列出版物阐明了这一结果,虽然这概念在理论上应该引起注意,但目前的实际问题太多,以至于其在分段加温程

序中没有太大的价值。然而有些临床研究已表明了效应和热剂量之间的关系。这可能提示,充分的加温较好,这和至少需要一次充分加温的概念相一致。这些数据是从单一剂量治疗产生,因此不包括分段的热耐性治疗。

## 结 束 语

未来加温在放疗中的作用将取决于更好的加温装置的发展。已有的临床结果强有力地证明了加温疗法在一般放疗中的地位,但最后的结论,则要期待包括热容量记录在内的有质量控制的临床实验结果。目前这种实验正在一些综合研究机构内进行。例如,欧洲肿瘤热疗协会采用了若干方法,阐明加温在恶性肿瘤初期放疗中的作用。在这些或其他研究完成之前,热疗仍只是一种实验并限于机构完全的单位使用。加温疗法在放疗领域中的应用将愈加广阔,但我们的发展应建立在资料和数据的基础上,而不应建立在趣闻的印象中。在临床试验的同时,也应进行其他研究所得出的适当的加温疗法,即分次疗法或间隔疗法,这样才能说明热疗对肿瘤组织的反应和对正常组织的潜在危险,尤其是晚期效应的资料应积累。

如果技术问题被克服,那么加温疗法的模式则易于被临床医师应用,而且病人也认为可以接受。因此,必须认识到加温疗法是放射肿瘤学有前途的发展方向之一。加温给了我们杀伤肿瘤耐辐射细胞的唯一机会。因此,希波克拉底的格言将变成现实,即“那些不能被药物治愈的可被手术治愈,不能被手术治愈的可被热疗治愈,不能被热疗治愈的,实际上是无可救药的了”。

[Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989,  
16(3): 535~49 (英文) 张宇光节译  
李雨民校]