

· 综述 ·

热籽感应加温治疗肿瘤的实验与临床研究进展

夏启胜 刘轩 李红艳 唐劲天

加温治疗是指用加热的方法来治疗肿瘤。目前可以采用的加温方法有多种,局部加温治疗可以通过超声、微波、射频等方法来进行加温,但这些方法各自存在一些缺点。超声不能通过含气空腔,存在骨反射、骨吸收等问题;微波加热深度较浅,不能使深部肿瘤加热;射频加温可分为容性加温和感应加温两种,容性加温目前仍在局部加温治疗中广泛使用,但其加热时加热区和非加热区边界模糊,不能做到仅对肿瘤区域进行准确而均匀的加热。而感应加温具有在交变磁场中能够加热进入靶组织中的磁性介质这一特性,有望克服容性加温和其它加温方法的缺点,已经引起人们的广泛关注。

热籽(thermoseed)感应加温治疗是由射频感应加温技术发展而来,它是指通过穿刺或术中植入等方法使热籽适形分布于肿瘤组织中,在交变磁场中产生治疗所需要的温度,达到治疗肿瘤的目的。该技术主要有以下优点:①植入的热籽不需导线连接便可从外部磁场获得能量从而实现对深部肿瘤的内加热;②热籽具有自控温特性,减少了侵入性测温和控温的难度;③人体组织在加温时所用的中低频交变磁场中基本不产热,而热籽材料则升温迅速,因而避免了正常组织的加热;④该技术的热籽植入方法与近距离放射治疗的放射性粒子的植入基本相似,但与之相比,热籽无放射性,植入时医师无需防护,而且具有生物相容性的热籽植入后,一旦肿瘤局部复发,又可重复加温。

热籽感应加温治疗的基本原理

一、技术要点

热籽可在影像学的引导下,用细的穿刺针,利用一个定位模板,经皮或术中植入肿瘤组织,并按照一定的方向和距离排列,随后将已植入热籽的肿瘤组织置于交变磁场中,热籽因涡流效应而发热,热量传递到热籽周围的肿瘤组织,使治疗区域达到治疗所需要的温度,起到杀灭肿瘤的目的。热籽的植入过程通常是微创的,一旦这些金属棒植入体内,便没有治疗次数的限制,因而治疗可以多次重复。

热籽多制成易植入肿瘤组织的小棒,直径一般为 1 mm,长 1~7 cm,多为镍-铜、铁-铂、钨-铂、镍-铱等,或两种以上的合金材料制成,有的表面镀了一层对人体无害的包膜以防止有害金属材料对组织的损害。

二、产热机制

任何交变磁场中的金属物体都会在其内部产生感应电流,即涡流。涡流的大小同交变磁场的特性,金属物体的大小、形状以及金属材料的组成等因素密切相关,当这些电流在金属内流动时,便产生热量,如果金属是磁性的(如铁、镍、钴等铁磁材

料)并且尺寸较大,则其产热能力将大大增强。

三、温度控制

热籽材料是一种特殊的合金,由非磁性材料和磁性金属组成。这种合金的特点是可以限制其最高温度,即居里点现象(Curie point phenomenon)。将热籽置于交变磁场中,它们开始感应加热,当其温度升高并达到居里点时,热籽便失去磁性而导致加热升温能力急剧下降;当温度下降到居里点以下时,热籽又具有磁性而恢复加热能力,并最终使要加热的区域达到同热籽居里点相近的温度(必须是热籽的产热大于周围组织热量的散失),因而达到自动控温的目的。

对于不同加温温度的要求,如温热疗法(40~43℃)、高温疗法(43~70℃)和热切除(>70℃)等各自要求的温度,可以设计出满足要求的具有不同居里点的热籽。热籽感应加温治疗已经在动物实验和临床试验中显示出了良好的应用前景,并且是相对安全的。

实验研究进展

Burton 等在 1971 年首先开展这方面的研究,并对热籽应用于脑部肿瘤治疗的可能性进行了探索。目前的实验研究主要集中在不同材料构成的热籽产热性能的比较、使温度分布更加均匀、减少热籽的毒性和提高接种肿瘤的实验动物局部治疗效果等方面。

为了增加热籽材料的生物相容性,有的在热籽材料表面包裹一层生物相容性材料,还有的在外面套一层导管,但这样可能会影响热籽的产热性能。Wieringen 等^[1]在这方面进行了研究,发现热籽可以用惰性金属、陶瓷或塑料进行包裹,在特定条件下这些包裹对热籽产热的影响可以降低到最小,金属包裹时的屏蔽作用可通过稍增加磁场强度来解决,而对于塑料包裹,为了避免隔热作用,包裹层必须特别薄,最好小于 20 μm。Berthussen 等^[2]研制了一种用于增强植入热籽输出功率的磁场聚焦设备,可置于膀胱腔内增强植入前列腺内热籽的输出功率,解决邻近膀胱的前列腺组织散热过高而达不到治疗温度的问题,体外体模实验证实该方法可使其邻近的热籽产热输出功率增加 13%。

Steeves 等^[3]对兔非脉络膜黑色素瘤进行了热籽热疗与近距离放射治疗联合治疗的实验研究,所用的热籽居里点为 48℃,在交变磁场中肿瘤处很快达到 43.6℃,而周围正常结膜处则不超过 38.5℃,单独使用该热籽进行热疗时,有 20% 的兔肿瘤消退,而合并放射治疗时,要达到同单独放疗一样的控制率只需较低剂量的射线,证实了利用该热籽的热疗同放射治疗之间有较好的协同效应。

Akagi 等^[4]对这种加温方法在兔移植的胫骨骨髓内 VX₂ 瘤的疗效进行了研究,用铁磁热籽材料制作金属条插入骨髓腔,发现在交变磁场中可以取得确切的治疗温度。Paulus 等^[5]

作者单位:100029 北京,北京市中日友好医院临床医学研究所肿瘤学-分子生物学研究室

通讯作者:唐劲天

在狗前列腺上进行了热籽热切除的实验研究,研究显示该方法可有效使癌变组织加热而尽量减少损害周围正常组织,而且后续的重重复治疗同其它热疗方法相比较为简单。

对眼部肿瘤的实验性治疗也显示出良好的效果,Steeves 等^[6]利用镍-铜热籽对兔视网膜下黑色素瘤进行治疗,热籽直径 0.9 mm,居里点为 48.2℃,表面镀金,并修剪成适宜的长度,在交变磁场中升温可达到 46~47℃并持续 1 h,实验还以不同的方式同放疗相结合,结果发现热疗在放疗期间进行效果更好。Murray 等^[7]也证实了热籽组织间热疗同放射治疗之间存在协同作用,他们对 3 组转基因鼠眼恶性肿瘤分别实施了单独外照射、单独组织间植入热疗(interstitial implant hyperthermia, IIH)和二者联合治疗,并对其治疗效果进行了比较,发现肿瘤内温度达到 54℃可取得 100% 的治愈率,报道也发现同单独放疗相比,达到相同的治疗效果时,热疗和放疗联合治疗可大大减少所需要的射线剂量。随后的研究中,Murray 等^[8]在兔眼部正常组织的组织间热疗中发现该方法没有增加眼部毒副作用。

Park 等^[9]研究了一种直径 0.23 mm、长 25 mm 的针形双重不锈钢热籽体外加温情况,并对兔肝组织加温效果进行了评估,这种不锈钢热籽是由多种金属组成,主要含铁、铬和镍,体外研究显示置于装水的塑料试管中的该热籽加温 30 min 后从 25.9℃上升到 54.8℃,加温初始阶段升温较迅速,但随后升温速度明显减慢。对兔正常肝组织的研究中发现,15 只兔子中有 14 只出现了由加热导致的明显组织病理学变化,加温 7 d 后的组织病理学检查显示在热籽植入处的周围出现了明显的组织坏死和凝固,并且有炎症细胞浸润,热籽周围的凝固坏死区最大直径为(2.81±1.68)mm,提示这种不锈钢热籽在组织间热疗中有一定的应用前景。

Rehman 等^[10]利用一种居里点为 70℃的钽-钴热籽在猪身上进行了热切除实验,实验中利用模板分别在 16 头猪的肾、肝、子宫、胰腺内植入了数颗热籽,热籽以相互平行间隔 1 cm 排列,外加频率为 50 kHz、磁感应强度为 5 mT 的交变磁场,加热前利用透视法对热籽的位置进行了确认,实验结果显示在热籽正确排列的猪组织内热籽周围的温度超过了 50℃,组织学检查发现有组织坏死出现,坏死区从热籽表面可向周围延伸 2 mm,这些实验结果显示利用热籽的微创感应加温治疗是可行的。

耿跃春等^[11]进行了热籽治疗小鼠移植性肝癌的研究,他们将居里点为 60℃的镍-铜热籽植入小鼠移植性肝癌组织内,在 200 kHz、5 mT 的交变磁场中加热可迅速使瘤体中心温度升高达 50℃,并可在持续加热中保持这一温度,而瘤体周围的正常组织温度升高则不明显,病理学检查显示肿瘤组织出现了大片的坏死,治疗组 71% 小鼠瘤体消失,生存期明显延长。随后,熊国欣等^[12]做了类似的研究,他们将直径 1 mm,居里点为 60℃的镍-铜热籽植入昆明小鼠 S₁₈₀ 肉瘤内,在 180 kHz、6 mT 的交变磁场中加热,也显示出了较好的治疗效果。

临床研究进展

目前的研究主要集中在脑部肿瘤和前列腺癌的临床前期研究,其它部位肿瘤的研究还在探索中。

Kida 等^[13]在 1990 年应用直径 1.8 mm、长 15~20 mm 的铁-铂合金热籽对 7 位脑部转移瘤患者的疗效进行了研究,使

用的热籽居里点为 68~69℃,在 240 kHz 的交变磁场中将肿瘤组织温度升高到 44~46℃,并持续 30~60 min,每周治疗 2~3 次,并对其中 6 例患者合并放射治疗,结果有 2 位患者肿瘤全部消退,1 位部分消退。Kobayashi 等^[14]随后做了一个更大范围的临床试验,利用居里点为 68℃的热籽对 23 位脑肿瘤患者进行了治疗,交变磁场频率为 240 kHz、磁场强度为 1.65 kA/m,结果 8 位患者显示出肿瘤消退或部分消退。在另一项研究中,Stea 等^[15]对 28 位胶质瘤患者进行了植入热籽的组织间热疗,在交变磁场中达到了 42℃以上的治疗温度,该组患者中位生存期达到了 20.6 个月。Stea 等^[16]随后又将该治疗方法同放射治疗结合起来,并同单独放射治疗进行了疗效对比,结果联合治疗组的 25 位原发性肿瘤患者有大约一半显示治疗有效,统计结果显示加温治疗是同患者生存期密切相关的因素之一($P<0.05$)。但颅内肿瘤治疗试验近期报道较少,原因可能是颅内植入热籽有一定难度,需穿透颅骨,创伤较大;在使热籽到达肿瘤部位需经过正常大脑组织,有可能损伤大脑功能;胶质瘤的生物学边界不清楚,很难精确适形定位于所有肿瘤组织等。这些因素限制了热籽加温治疗在颅内肿瘤中的进一步应用,但植入热籽后的治疗是无创的,这对于有些极易复发的颅内肿瘤如胶质瘤的治疗是十分有效的,而且作为手术中的姑息补救措施是极其有意义的。

前列腺癌是另一个研究较多的恶性肿瘤。Tucker 等^[17]在 2002 年将直径 1 mm、长 14 mm 的钽-钴热籽按照相隔 1 cm 方式排列植入 4 位 T₁、T₂ 期前列腺癌患者,植入热籽后便进入交变磁场进行加温,计划每位患者总加温时间为 60 min,但具体实施时稍有不同。最后一次加温治疗后 9~31 d 后进行前列腺癌根治术治疗,4 位患者中有 3 位在加温治疗后没有残存肿瘤发现,术中切下的前列腺组织进行病理学检查,结果显示如果热籽排列间距不超过 1 cm 且首尾相连,则可产生连续的组织坏死。作者认为要达到好的治疗效果每克前列腺组织的热籽植入密度需达到 1.5 个,总治疗时间需达到 60 min。Deger 等^[18]进行了一个较大的临床 II 期试验,对合并放疗的热籽加温治疗效果进行了评价,试验中对 41 位局部前列腺癌患者进行了植入钽-钼热籽的加温治疗并同时联合放射治疗,加温治疗每周 6 次,在加温治疗的同时实施放射治疗,每次剂量为 1.8 Gy,总照射剂量为 68.4 Gy,治疗过程中前列腺内温度达到了 42~46℃,没有发现严重的副作用,治疗后 3 个月平均的前列腺容积从治疗前的 32.6 ml 降为 26 ml,12 个月后则降为 18.5 ml,并且 PSA (prostate-specific antigen) 有明显的下降。Tucker 等^[19]还对热切除和热籽的辅助热疗的疗效进行了研究,30 位患者进行了居里点为 55℃热籽的辅助热疗,每周治疗一次,每次 1 h,共治疗 6 周,患者加温治疗后 2 h 内接受总剂量为 68.4 Gy 的标准适形放疗,治疗后患者并发症轻微,PSA 明显下降,并持续 1 年以上;19 位 T₁、T₂ 期患者和 5 位外照射后复发患者接受了 70℃热籽的热切除治疗,治疗中患者反应差别较大,有些患者能够忍受,而有些需要麻醉,治疗后患者 PSA 明显下降,未见急性并发症的发生。这些结果显示,利用自控温热籽的组织间热疗对于前列腺癌的治疗是可行的,并且在治疗过程中患者能够很好地耐受。

关于其他部位肿瘤治疗的情况,Mack 等^[20]对 44 位头颈部、骨盆、胸壁进展期或复发的肿瘤患者用该方法进行了治疗,

使用的镍-锆热籽居里点为 50 ~ 80℃, 交变磁场频率为 80 ~ 100 kHz, 强度为 1.5 ~ 2.0 kA/m, 肿瘤中位最大温度达到了 43.7℃, 患者同时合并使用¹⁹²Ir 放射治疗, 结果 61% 的患者肿瘤出现全部消退, 31.7% 的患者部分消退, 但是其中 50% 的患者出现了各种副作用。Tohnai 等^[21]的结果更令人振奋, 他们对 8 位口腔癌患者进行植入铁-铂热籽(居里点 68℃ 左右)的组织间热疗, 患者同时进行化疗, 每周加热一次约 45 min, 共加热 3 ~ 6 次, 热疗和化疗结束后实施肿瘤切除术, 8 位患者中有 7 位临床全部消退, 1 位部分消退, 所有患者切除后的肿瘤组织病理学检查没有发现残存肿瘤, 显示出组织间热疗结合化疗对于口腔肿瘤是一种有效的治疗方法。

展 望

热籽感应加温治疗肿瘤技术从被提出到现在已经历了 30 多年, 有可能在近期获得突破性进展。理论上这种加温治疗方法对任何局部的能够植入热籽的实体肿瘤均有治疗效果, 但目前临床试验主要还是集中在颅内肿瘤和前列腺癌, 其它部位的肿瘤仍处于动物实验和临床前期试验阶段。这一治疗方法的一个突出的优点是患者只在第一次治疗时植入热籽, 今后可反复加热, 另外它加温的特异性和确切性也优于其它加温方法。

但热籽感应加温治疗也存在一些尚需解决的问题^[22]: ①同近距离放射治疗的放射性粒子一样, 热籽在组织中也可能会因为各方面的原因而发生移位; ②植入的热籽为金属, 一些影像学检查(如: 磁共振)是不能进行的; ③对于一些形状很不规则的肿瘤要想完全适形加热是很难的, 还有些部位的肿瘤热籽是较难植入的; ④植入热籽时如果没有达到预先设计的分布, 则可能造成加热区温度分布不均而存在冷点; ⑤要达到较大的加热功率, 热籽必须按照磁场的方向排列, 这在有些情况下是较难达到的; ⑥热籽的植入操作还有可能促进或造成肿瘤的转移; ⑦热籽在组织内的热辐射范围受热籽加热功率、居里点和被加热组织散热能力、血流量等因素的影响, 加热不同器官的肿瘤可能需要个体化地使用不同居里点或加热功率的热籽, 因而增加了热籽植入设计的复杂性。目前, 国内外学者正在就这些问题进行深入的研究, 并且已经取得了不少令人振奋的结果, 相信热籽感应加温治疗肿瘤技术在不久的将来会有更大的发展。

参 考 文 献

- 1 Van Wieringen N, van Dijk JD, van Veldhuizen J, et al. The effect of catheters and coatings on the performance of palladium-nickel thermoseeds; evaluation and design of implantation techniques. *Int J Hyperthermia*, 1997, 13:187-204.
- 2 Berthussen AH, Tucker RD, Park JB. A field-focusing device to increase power output of ThermoRod trade mark implants for thermal ablation of tissue. *J Biomed Mater Res*, 2002, 63:650-656.
- 3 Steeves RA, Murray TG, Moros EG, et al. Concurrent ferromagnetic hyperthermia and 125I brachytherapy in a rabbit choroidal melanoma model. *Int J Hyperthermia*, 1992, 8:443-449.
- 4 Agagi M, Tsuboyama T, Ikenaga M, et al. Anti-tumor effects of localized hyperthermia on a experimental bone tumor using an intramedullary nail. *Int J Hyperthermia*, 1997, 13:387-400.
- 5 Paulus JA, Tucker RD, Loening SA, et al. Thermal ablation of canine prostate using interstitial temperature self-regulating seeds: new treatment for prostate cancer. *J Endocrinol*, 1997, 11:295-300.
- 6 Steeves RA, Tompkins DT, Nash RN, et al. Thermoradiotherapy of intraocular tumors in an animal model: concurrent vs. sequential brachytherapy and ferromagnetic hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33:659-662.
- 7 Murray TG, O'Brien JM, Steeves RA, et al. Radiation therapy and ferromagnetic hyperthermia in the treatment of murine transgenic retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114:1376-1381.
- 8 Murray TG, Steeves RA, Gentry L, et al. Ferromagnetic hyperthermia: functional and histopathologic effects on normal rabbit ocular tissue. *Int J Hyperthermia*, 1997, 13:423-436.
- 9 Park BH, Koo BS, Kim YK, et al. The induction of hyperthermia in rabbit liver by means of duplex stainless steel thermoseeds. *Korean J Radiol*, 2002, 3:98-104.
- 10 Rehman J, Landman J, Tucker RD, et al. Ferromagnetic self-regulating reheatable thermal rod implants for in situ tissue ablation. *J Endocrinol*, 2002, 16:523-531.
- 11 耿跃春, 王想想, 胡焰, 等. 铁磁热籽诱导加热治疗肝癌的实验研究. *中华理疗杂志*, 1997, 20:204-206.
- 12 熊国欣, 李伟, 王光志, 等. 温敏磁性材料居里点效应治疗肿瘤的研究. *中国医学物理学杂志*, 2000, 17:101-102.
- 13 Kida Y, Ishiguri H, Ichimi K, et al. Hyperthermia of metastatic brain tumor with implant heating system: a preliminary clinical results. *No Shinkei Geka*, 1990, 18: 521-526.
- 14 Kobayashi T, Kida Y, Tanaka T, et al. Interstitial hyperthermia of malignant brain tumors by implant heating system: clinical experience. *J Neurooncol*, 1991, 10:153-163.
- 15 Stea B, Kittelson J, Cassady JR, et al. Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 24:657-667.
- 16 Stea B, Rossman K, Kittleson J, et al. Interstitial irradiation versus interstitial thermoradiotherapy for supratentorial malignant gliomas: a comparative survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30: 591-600.
- 17 Tucker RD, Platz CE, Huidobro C, et al. Interstitial thermal therapy in patients with localized prostate cancer: histologic analysis. *Urology*, 2002, 60:166-169.
- 18 Deger S, Boehmer D, Turk I, et al. Interstitial hyperthermia using self-regulating thermoseeds combined with conformal radiation therapy. *Eur Urol*, 2002, 42:147-153.
- 19 Tucker RD. Use of interstitial temperature self-regulating thermal rods in the treatment of prostate cancer. *J Endocrinol*, 2003, 17:601-607.
- 20 Mack CF, Stea B, Kittleson JM, et al. Interstitial thermoradiotherapy with ferromagnetic implants for locally advanced and recurrent neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27:109-115.
- 21 Tohnai I, Goto Y, Hayashi Y, et al. Preoperative thermochemotherapy of oral cancer using magnetic induction hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 1996, 12:37-47.
- 22 Moroz P, Jones SK, Gray BN. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. *Int J Hyperthermia*, 2002, 18: 267-284.

(修回日期:2004-11-12)

(本文编辑:阮仕衡)