

肿瘤磁感应热疗技术的临床研究现状*

欧阳伟炜 王露方^① 谢小雪 综述 高福平^② 唐劲天^{②**} 审校

(中南大学湘雅医院肿瘤科,长沙 410008)

中图分类号:R73;R454

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2009)06-0502-04

磁感应热疗技术不同于传统的热疗是因为磁感应热疗技术的根本思路就是要改变传统的大范围和中低加温治疗的局面,以提高其特异性和治疗温度为目的的靶向高效治疗方法,是肿瘤热疗发展的方向。本方法能够将热能集中到肿瘤部位,使正常组织免受损伤,具有安全性好、升温时间短、热分布均匀和微创等特点。目前国外开展了较广泛的基础研究,并有一些研究进入临床试验。国内也已经做了很多的基础研究,正准备进行临床研究。应用于肿瘤磁感应临床治疗的磁热介质主要为铁磁热籽与磁性微纳米粒子^[1,2]。铁磁热籽包括可植入肿瘤组织内的金属棒(或粒子)和可置入腔道内的金属支架。磁性微纳米粒子主要为磁流体和磁性骨水泥。下面分别概述热籽磁感应加温和磁性微纳米粒子治疗恶性肿瘤的临床研究进展。

1 热籽磁感应加温治疗恶性肿瘤

1.1 热籽磁感应加温治疗脑瘤

最早的铁磁热籽感应加温治疗由 Kida 等^[3]在 1990 年开展,用长 15~20 mm,直径 1.8 mm,居里点 68~69℃的铁-铂合金热籽对 7 例转移性脑瘤进行研究,磁场频率 240 kHz,磁场强度为 1.65 kA/m,治疗时间为 30~60 min,每周治疗 2~3 次,治疗中肿瘤组织温度达到 44~46℃,6 例联合放射治疗。治疗后疗效评价 2 例 CR(complete response),1 例 PR(partial response)。随后 Kida 和 Kobayashi 等^[4]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 例脑肿瘤进行治疗,治疗结果 8 例肿瘤消退或部分消退。Stea 等^[5]对 28 例胶质瘤进行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,该组中位生存期达到 20.6 月。Stea 等^[6,7]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疗效对比。25 例行磁感应

热疗联合放疗与 37 例单纯放疗脑胶质瘤比较,结果联合治疗组有大约一半显示治疗有效,多因素回归分析显示磁感应热疗、患者年龄、组织学类型与长期生存密切相关($P < 0.05$)。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;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。

1.2 热籽磁感应加温治疗前列腺癌

前列腺癌是另一个研究较多的恶性肿瘤。Tucker 等^[8]2002 年将直径 1 mm、长 14 mm 的钴-钯热籽按照相隔 1 cm 首尾相接的排列方式植入 4 例 T₁、T₂ 期前列腺癌,热籽植入后进入交变磁场进行加温,计划每例每次加温时间为 60 min,但具体实施时稍有不同。最后一次加温治疗后 9~31 d 后行前列腺癌根治术,4 例中有 3 例在加温治疗后没有发现残存肿瘤,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。作者认为每克组织每分钟超过 40 W 的能量能使肿瘤组织产生坏死,这要求每克组织中热籽植入达到 1.5 个,总治疗时间需 60 min。Deger 等^[9]进行二期临床试验,评价热籽磁感应加温治疗联合放疗的疗效,对 41 例局部前列腺癌进行植入钴-钯热籽的加温治疗联合三维适形放射治疗,加温治疗每周 1 次,连续 6 次,治疗过程中前列腺内温度达到 42~46℃,在加温治疗的同时实施放疗,每次剂量为 1.8 Gy,总照射剂量为 68.4 Gy,没有发生严重的副作用,治疗后 3 个月

* 基金项目:国家自然科学基金(10775085);国家自然科学基金(30571779);北京市科委(Z07000200540704);清华大学裕元基金

** 通讯作者

① (昆明医学院第一附属医院生物治疗科,昆明 650032)

② (清华大学工程物理系 医学物理与工程研究所,北京 100084)

平均前列腺体积从治疗前的 32.6 ml 降为 26 ml, 1 年后降为 18.5 ml。治疗后前列腺特异抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 明显下降, 治疗后 3 个月中位 PSA 值由 11.25 ng/ml 降为 0.88 ng/ml, 1 年后降为 0.38 ng/ml。Deger 等^[10]扩大了二期临床试验, 进一步验证磁感应治疗与放射治疗两者是否有协同性并观察急性毒副反应。对 57 例前列腺癌应用钴-钨热籽热疗同时联合三维适形放射治疗。治疗方法同前, 前列腺的平均温度达到 42~46℃, 中位随访 12 个月 (3~26 个月)。3 个月后中位 PSA 值由 11.6 ng/ml 降为 2.4 ng/ml, 1 年后为 1.3 ng/ml, 2 年后为 0.55 ng/ml。磁感应热疗联合放疗没有明显增加毒副反应, 两者联合治疗是否有协同性需要进一步观察。Tucker 等^[11]认为居里点为 70℃ 热籽可达到热切除效果, 55℃ 热籽可以破坏肿瘤组织, 增加肿瘤组织对放射线的敏感性。30 例进行居里点为 55℃ 热籽的热疗, 每周治疗 1 次, 每次 1 h, 共治疗 6 周, 加温治疗后 2 h 内接受总剂量为 68.4 Gy 的适形放疗, 治疗后并发症轻微, PSA 明显下降, 并持续 1 年以上; 19 例 T₁、T₂ 期和 5 例外照射后复发者接受 70℃ 热籽的热切除治疗, 19 例治疗前 PSA 值 2.5~10.7 ng/ml, 治疗后 79% (15/19) PSA < 1.0 ng/ml, 1 例出现尿潴留, 无尿道狭窄和直肠损伤。5 例复发者, 4/5 例治疗后 4 周内 PSA 减低到 < 0.2 ng/ml, 未见急性并发症发生。Master 等^[12]用居里点为 70℃ 的钴-钨热籽热切除治疗放疗后复发的前列腺癌并评价其治疗效果。14 例治疗前 PSA 1.0~10.3 ng/ml。热籽间距 1 cm, 治疗时间 60 min。监测尿道与直肠温度并适当冷却。治疗中监测前列腺内温度超过 50℃, 直肠与尿道温度不超过 44℃。79% (11/14) 的患者 PSA 降低, 57% (8/14) PSA < 0.1 ng/ml。没有发生严重的毒副作用, 热籽热切除治疗有效。Tucker 等^[13]为了验证居里点为 70℃ 热籽热切除能否安全有效治疗 T₁、T₂ 期前列腺癌, 收治 20 例前列腺癌, 平均年龄 71 岁, PSA 值 2.5~10.7 ng/ml。植入热籽间距最宽不超过 1 cm, 连续植入, 治疗时间 60 min。1 年后再次活检, 5 例阳性, 考虑为这些患者的热籽植入密度较低所致。8 例出现勃起异常, 无大小便失禁, 无明显的其他并发症。热籽热切除治疗 T₁、T₂ 期前列腺癌是安全可耐受的。这些临床试验显示, 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较好地耐受。

1.3 热籽磁感应加温治疗其他恶性肿瘤

Mack 等^[14]对 44 例头颈部、骨盆、胸壁进展期或复发的肿瘤行磁感应热疗, 使用镍-钨热籽居里点为 50~80℃, 交变磁场频率为 80~100 kHz, 强度为 1.5~2.0 kA/m, 肿瘤最高温度达到 43.7℃, 同时联合使用铱 (¹⁹²Ir) 放射治疗。44 例中 41 例进入评估, 61% (25/41) CR, 32% (13/41) PR。虽然有

43% (19/44) 出现毒副反应, 但仅 7% (3/44) 出现 3~4 级毒副反应。热疗前的放射治疗与严重的毒副反应有关。Tohnai 等^[15]的结果令人振奋, 他们对 8 例口腔癌植入居里点为 68℃ 的铁-铂热籽组织间热疗, 每周加热 1 次约 45 min, 共加热 3~6 次, 同时进行经颞浅动脉化疗, 热疗和化疗结束后实施肿瘤切除术。8 例中 7 例 CR, 1 例 PR, 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, 显示组织间热疗结合化疗对于口腔癌是一种有效的治疗方法。

1.4 合金支架感应加温治疗恶性肿瘤

不能手术切除的局部进展期胆管癌预后不良, 生存期约为 6 个月~1 年^[16]。金属支架在临床上治疗恶性胆管狭窄取得了良好疗效, 但由于肿瘤生长、组织反应性增生和胆泥形成等因素可以造成胆管支架堵塞。Terumi 等^[16]为了改善局部进展期胆管癌的治疗效果, 采取一种全新的局部热疗技术磁感应热疗联合放化疗用于恶性胆管狭窄的治疗。8 例梗阻性黄疸的局部进展期肝外胆管癌经皮肝胆管引流术后置入合金支架行磁感应热疗, 热疗温度 42℃, 治疗时间 40 min, 同时予放化疗。热疗 2~8 次, 热放化疗结束后疗效评价, 3 例 CR, 2 例 PR, 3 例 NC。生存期 (13.2 ± 10.8) 月, 4 例生存期超过 20 个月。尽管病例数较少, 但仍然可见磁感应热疗联合放化疗局部控制率高, 生存期长。Akiyama 等^[17]报道用铁-铂合金支架对 18 例进展期不能进食的 II_A~IV_B 期食管癌进行磁感应热疗。治疗温度 50℃, 治疗时间 10 min, 每周治疗 1 次。18 例行 52 次热疗, 5 例联合放化疗, 13 例联合化疗。5 例治疗后能进一步行手术治疗。治疗后 17 例进入临床疗效评价, 其中 CR 1 例, PR 12 例, 有效率 76% (13/17)。行 3 次以上热疗者 CR 1 例, PR 7 例, 有效率 89% (8/9)。由此可见, 内置合金支架的磁感应加温治疗能抑制局部肿瘤生长, 提高患者的生活质量。

2 磁性微纳米粒子磁感应加温治疗恶性肿瘤

2.1 磁流体磁感应加温治疗前列腺癌

Johannsen 等^[18]最早报道用 MFH(R)300F 型磁感应热疗机^[19]进行第 1 例磁流体治疗复发性前列腺癌。磁场频率 100 kHz, 磁场强度 4.0~5.0 kA/m, 每周 1 次, 每次 60 min, 连续 6 次。第 1 次及最后 1 次测量前列腺内温度。第 1 次治疗最高温度 48.5℃, 最低 40.0℃; 第 6 次治疗最高温度 42.5℃, 最低 39.4℃。在第 1 例前期试验的基础上, Johannsen 等^[20,21]开展了一期临床研究进一步评价磁流体治疗前列腺癌的可行性、毒性及对生活质量的影响。治疗方法同前, 毒性评价及生活质量评价以美国国立癌症研究院 (National Cancer Institute, NCI) 的普通毒性标准 (common toxicity criteria,

CTC) 和欧洲癌症研究与治疗组织 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 的 QLQ-C30 及 QLQ-PR25 为标准。同时监测 PSA。前列腺内的温度可达到 55 °C, T_{20} 为 41.1 °C (40.0 ~ 47.4 °C), T_{30} 为 40.8 °C (39.5 ~ 45.4 °C), T_{90} 为 40.1 °C (38.8 ~ 43.4 °C)。热疗后 1 年前列腺内仍可探及磁性纳米粒子。中位随访 17.5 月 (3 ~ 24 个月), 没有观察到系统性毒副反应。生活质量暂时受影响。8 例 PSA 下降。局部复发的前列腺癌用磁流体组织间热疗是可行的, 耐受较好, 无明显的毒副作用。

2.2 磁流体磁感应加温治疗恶性胶质瘤

Maier-Hauff 等^[22] 使用磁流体治疗 14 例复发恶性胶质瘤并联合放射治疗, 磁场频率 100 kHz, 磁场强度 2.5 ~ 18 kA/m。磁流体的数量及空间分布通过 MRI 的特殊治疗计划软件控制, 每 ml 肿瘤组织内注入磁流体 0.1 ~ 0.7 ml (中位数 0.2 ml)。未放疗过的患者照射 60 Gy 后缩野加量 10 Gy, 放疗后复发患者照射 20 ~ 30 Gy。瘤内中位最高温度 44.6 °C (42.4 ~ 49.5 °C)。磁流体治疗恶性胶质瘤是可行的。van Landeghem 等^[23] 第一次报道恶性胶质瘤患者磁流体热疗后死亡的病理改变。3 例恶性胶质瘤均行肿瘤局部磁流体注射, 其中 2 例做磁感应热疗, 1 例未行热疗。死亡后尸检可见磁流体聚集在肿瘤坏死处, 巨噬细胞内吞噬了磁性纳米粒子, 在胶质瘤细胞内也有少量磁性纳米粒子分布。热疗后的患者巨噬细胞内吞噬了更多的磁性纳米粒子。这考虑与热疗导致肿瘤坏死随后激活巨噬细胞的吞噬功能有关。恶性胶质瘤患者的磁流体热疗是安全有效的。

2.3 磁流体磁感应加温治疗其他恶性肿瘤

Wust 等^[24] 对 22 例不同部位实体肿瘤复发的患者选择磁流体用 3 种不同导入技术治疗, 可联合放疗或化疗。磁流体经 CT 导入、经直肠超声或 X 线透视导入及术中直视导入。治疗中患者无不适或出现轻微不适。在骨盆处磁场强度选择 3.0 ~ 6.0 kA/m, 颈部及胸部 7.5 kA/m, 头部 > 10.0 kA/m。比吸收率 (specific absorption rate, SAR) 为 60 ~ 380 W/kg。86% 肿瘤区域达到 40 °C, 而 42 °C 的温度没有达到令人满意的分布。CT 导入途径 30% 肿瘤区域温度达到 42 °C, 经直肠超声或 X 线透视导入途径的仅有 0.2% 肿瘤区域温度达到 42 °C。作者认为, 改进导入技术、增加磁流体量、提高磁场强度均可以提高肿瘤治疗的温度。

2.4 磁性骨水泥治疗转移性骨肿瘤

Matsumine 等^[25] 用含 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒的磷酸钙骨水泥治疗 15 例转移性骨肿瘤 16 处骨病变, 并评价其治疗效果。7 处病灶刮除后用髓内钉固定, 1 处病灶切除后做假体植入, 其余 8 处病灶用髓内钉固定受累骨, 肿瘤内骨缺损区填充磁性骨水泥, 术后 1 周开始磁感应热疗。另外 8 例行单纯手术治

疗, 22 例行术后放疗。3 个月后 X 线评估疗效, 有效率术后磁感应热疗组 87% (13/15), 单纯手术组 38% (3/8), 术后放疗组 91% (20/22)。术后磁感应热疗组有效率明显较单纯手术组高 ($P = 0.0042$), 术后磁感应热疗组与术后放疗组比较差异无显著性。磁感应热疗对转移性骨肿瘤有较满意的局部控制率。

磁感应肿瘤治疗技术从概念的提出到现在已经有 50 多年的历史, 目前主要用于脑瘤及前列腺癌的治疗, 在其他肿瘤治疗上也有一些尝试。但我们必须清楚, 还有一些影响磁感应肿瘤治疗技术在肿瘤治疗中进一步应用的因素和若干关键问题尚待解决, 主要集中在磁介质研制, 磁感应交变磁场机的研发和无损测温技术等方面。随着材料科学、磁场设备、生物技术等学科的发展, 我们相信, 在不久的将来, 磁感应肿瘤治疗技术一定会在临床上有更大的发展。

参考文献

- 1 夏启胜, 耿传营, 唐劲天. 磁感应治疗肿瘤新技术研究现状. 中国微创外科杂志, 2007, 7(11): 1017 - 1022.
- 2 白雪, 夏启胜, 刘继光, 等. 磁感应肿瘤热疗术中中介质研究现状. 中国微创外科杂志, 2007, 7(11): 1023 - 1026.
- 3 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(6): 521 - 526.
- 4 Kobayashi T, Kida Y, Tanaka T, et al. Interstitial hyperthermia of malignant brain tumors by implant heating system: clinical experience. J Neuro Oncol, 1991, 10(2): 153 - 163.
- 5 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(4): 657 - 667.
- 6 Stea B, Rossman K, Kittelson J, et al. Interstitial irradiation versus interstitial thermoradiotherapy for supratentorial malignant gliomas: a comparative survival analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 30(3): 591 - 600.
- 7 夏启胜, 刘 轩, 李红艳, 等. 热感应加温治疗肿瘤的实验与临床研究进展. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27(6): 380 - 382.
- 8 Tucker RD, Platz CE, Huidobro C, et al. Interstitial thermal therapy in patients with localized prostate cancer: histologic analysis. Urology, 2002, 60(1): 166 - 169.
- 9 Deger S, Bohmer D, Turk I, et al. Thermoradiotherapy with interstitial thermoseeds in the treatment of localized prostate cancer. Initial results of a phase II study. Urologe A, 2001, 40(3): 195 - 198.
- 10 Deger S, Bohmer D, Turk I, et al. Interstitial hyperthermia using self-regulating thermoseeds combined with conformal radiation therapy. Eur Urol, 2002, 42(2): 147 - 153.
- 11 Tucker RD. Use of interstitial temperature self-regulating thermal rods in the treatment of prostate cancer. J Endourol, 2003, 17(8): 601 - 607.
- 12 Master VA, Shinohara K, Carroll PR. Ferromagnetic thermal ablation of locally recurrent prostate cancer: Prostate specific antigen results and immediate/intermediate morbidities. J Urol, 2004, 172(6 Pt 1): 2197 - 2202.

- 13 Tucker RD, Huidobro C, Larson T, et al. Ablation of stage T-1/T-2 prostate cancer with permanent interstitial temperature self-regulating rods. *J Endourol*, 2005, 19(7): 865 – 867.
- 14 Mack CF, Stea B, Kittelson JM, et al. Interstitial thermoradiotherapy with ferromagnetic implants for locally advanced and recurrent neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27(1): 109 – 115.
- 15 Tohnai I, Goto Y, Hayashi Y, et al. Preoperative thermochemotherapy of oral cancer using magnetic induction hyperthermia (implant heating system: IHS). *Int J Hyperthermia*, 1996, 12(1): 37 – 47.
- 16 Terumi K, Yuyang T, Naoto E, et al. Thermo-chemo-radiotherapy for advanced bile duct carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(27): 4206 – 4209.
- 17 Akiyama S, Kawasaki S, Kodera Y, et al. A new method of thermochemotherapy using a stent for patients with esophageal cancer. *Surg Today*, 2006, 36(1): 19 – 24.
- 18 Johannsen M, Gneveckow U, Eckelt L, et al. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Presentation of a new interstitial technique. *Int J Hyperthermia*, 2005, 21(7): 637 – 647.
- 19 Gneveckow U, Jordan A, Scholz R, et al. Description and characterization of the novel hyperthermia- and thermoablation-system MFH (R) 300F for clinical magnetic fluid hyperthermia. *Medical Phys*, 2004, 31(6): 1444 – 1451.
- 20 Johannsen M, Gneveckow U, Taymoorian K, et al. Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: Results of a prospective phase I trial. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(3): 315 – 323.
- 21 Johannsen M, Gneueckow U, Thiesen B, et al. Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. *Eur Urol*, 2007, 52(6): 1653 – 1662.
- 22 Maier-Hauff K, Rothe R, Scholz R, et al. Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: Results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme. *J Neur Oncol*, 2007, 81(1): 53 – 60.
- 23 van Landeghem FKH, Maier-Hauff K, Jordan A, et al. Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles. *Biomaterials*, 2009, 30(1): 52 – 57.
- 24 Wust P, Gneveckow U, Johannsen M, et al. Magnetic nanoparticles for interstitial thermotherapy – feasibility, tolerance and achieved temperatures. *Int J Hyperthermia*, 2006, 22(8): 673 – 685.
- 25 Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, et al. Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with magnetic materials by generating an alternating electromagnetic field. *Clin Exp Metastasis*, 2007, 24(3): 191 – 200.

(收稿日期: 2009 – 03 – 03)

(修回日期: 2009 – 04 – 13)

(责任编辑: 王惠群)