

將電磁波高溫熱療法結合化學療法應用於癌症治療

Combining Hyperthermia by Using Electromagnetic Waves with Chemotherapy for the Treatment of Cancer

鄭匡善

Kung-Shan Cheng

電磁波加熱設備能加熱人體內部細胞，進而消滅體內的癌細胞，或者與系統性化學療法配合，透過協同效果，而達到更好的療效。儘管如此，擬用體外電磁波源透過無創的方式聚焦能量於癌病灶，在燒滅癌細胞的同時，傷害最小部分的健康細胞，需要跨領域的專業知識。本文對此進行介紹，以期更多專業人員投入此一領域，造福癌症患者。

The heating systems by using electromagnetic wave can heat the cells inside human body, and thus are capable of destroying the cancerous cells. In addition, they can be simultaneously used with systemic chemotherapy to noninvasively accomplish better therapeutic effects by synergic effects. Nevertheless, it requires multidisciplinary professional knowledge to be capable of focusing electromagnetic energy on cancerous site by external energy sources, so that minimal portion of healthy cells is damaged while the cancerous site is destroyed. This article introduced these required knowledge with the hope that more professionals would participate in this area and thus benefit the patients having cancer.

一、引言

利用「電磁波」(electromagnetic waves) 照射水分子等「電極性分子」(electrical polar molecules)，能使此等分子隨著電波的頻率快速旋轉，從而產生熱能；既有人體內的各種組織富含水分，可利用電磁波加熱人體組織，進而達成各種醫療上的目的。

以癌症為例，癌症在我國和世界其他各國，早已成為各國國民健康之重大威脅。以我國為例，截至西元 2010 年為止，癌症已蟬聯我國 10 大死亡原因之首，長達近 28 年之久⁽¹⁾。

在癌症療法方面，國際醫學界目前的標準對策是，盡可能於早期發現癌病灶，再以「外科切除術」(radical surgery) 盡可能切除受侵襲部位。倘病灶範圍過大，則常以「化學治療 (化療)

法」(chemotherapy; CTx) 或「放射線治療(放療法)」(radiotherapy; RTx) 做為常態的「輔助療法」(adjuvant therapy)，先減小受病灶侵襲之區域，再執行外科切除術以期能根除病灶^(2,3)。

不過，傳統化療法所用抗癌藥品毒性通常遠高於治療其他疾病之藥品毒性⁽¹⁾，而且會對患者全身帶來「系統性毒性」(systemic toxicity)；抗癌藥品常見的共通性「不良副作用」(adverse side effects)，一般通常僅簡稱「副作用」(side effects)，包括：噁心與嘔吐 (nausea and vomiting)、脫髮 (hair loss)、疲倦 (fatigue)、胃腸道疼痛 (gastrointestinal distress)、盲腸炎 (typhlitis)、骨髓抑制 (myelosuppression) 所導致的貧血 (anemia) 和顆粒細胞減少、以及免疫力抑制 (immunosuppression) 導致的各種感染症等，於是刺激國際學界研發諸如「吉非替尼」(gefitinb)⁽⁴⁾ 和「利妥昔單抗」(rituximab)⁽⁵⁾ 等的「標靶式藥品」(targeted drugs)，以期針對癌病灶投予藥劑，而降低對身體健康組織的毒性。

另一方面，國際學界透過研究發現，對接受化療的癌症患者施以全身性 (whole body)^(6,7)、區域性 (regional)⁽⁸⁻¹¹⁾、或局部性 (local) 的「高溫熱治療」(hyperthermia therapy; HTx therapy)⁽¹²⁾，在適當條件下至少可使這兩種療法對患者產生療效的「疊加作用」(additive effects)，於是吸引了全球研究團隊更積極地對不同抗癌藥品與高溫熱療法之結合的「高溫熱化療法」(thermo-chemotherapy) 之療效做更深入的研究。

綜合以上介紹，理論上可利用電磁波設備達成高溫熱療法，以提升化療法的療效造福癌症患者。如果能夠把加熱用的電磁波設備完全安置於患者體外，則理想上甚至能以「無創的」(non-invasive) 方式加熱癌症病灶。由是，本文以下各節逐一介紹，並總結本篇文稿，期使讀者對此新穎的高溫熱化療法和相關的體外電磁波源之高溫熱治療系統能有進一步的認識。

二、癌症特性

「瘤」，或「贅生物」(neoplasms) 或「癌

瘤」(cancerous tumors)，屬於「腫瘤」(tumors) 中的「惡性腫瘤」(malignant tumors)；根據轉變為癌細胞之正常細胞來源分成：(1) 源自上皮組織的「癌瘤」(carcinoma) 或「上皮細胞瘤」(epithelioblastoma)，(2) 源自骨骼或肌肉等結締組織的「肉瘤」(sarcoma)，(3) 源自淋巴組織的「淋巴瘤」(lymphoma)，以及 (4) 由白血球或造血器官產生的「白血病」或「血癌」(leukemia)^(1,2,13)。

相較於正常細胞，癌症的重要臨床表徵在於，會無止境地繁殖與成長，而且會隨著淋巴液或血液之流動而「轉移」(metastasis) 到其他組織或器官^(1,13)。

1. 癌細胞之分裂

在適當條件下，癌細胞會由「休眠期」(或稱「休眠階段」) (phase G₀) 進入「有絲分裂週期」(簡稱分裂週期)，以透過「有絲分裂」(mitosis) 而增殖。分裂週期包含以下四個「階段」(phases)：「去氧核糖核酸」(deoxyribonucleic acid, DNA) 合成前期 (簡稱「合成前期」，phase G₁)、「去氧核糖核酸合成期」(簡稱「合成期」，phase synthesis, phase S)、「去氧核糖核酸合成後期」(簡稱「合成後期」，或稱「有絲分裂前期」(簡稱「分裂前期」，phase G₂)、「有絲分裂期」(簡稱「分裂期」，phase mitosis, phase M)⁽¹⁾。

癌細胞在合成前期製造合成去氧核糖核酸等所需的成分，在合成期則利用前述成分合成去氧核糖核酸，並且使細胞長大，然後進入合成後期，開始在細胞內製造有絲分裂需要的成分，最後進入分裂期，使細胞分裂而增加細胞數目⁽¹⁾。

三、癌症化療基本原理

化療法的設計理念，在於用化學藥劑阻斷癌細胞的分裂和代謝過程，以停止癌細胞繼續惡性增殖並將之毒殺；根據抗癌藥品擬針對以阻礙的癌細胞活動之機轉，抗癌藥品以下又分成五個種類^(8,14,15)：

1. 脛化劑

脛化劑 (alkylating agents)，又稱烷化劑乃具有強效化學反應能力的化合物，能在癌細胞之靜止期和分裂期當中，透過與癌細胞內的去氧核醣核酸、「核糖核酸」(ribonucleic acid, RNA)、或蛋白質產生共價鍵結合，從而抑制癌細胞增殖，常用的抗癌脛化劑有「環磷醯胺」(cyclophosphamide)、「美法侖」(melphalan)與「白消安」(busulfan)等^(1, 14)。

2. 代謝拮抗劑

例如在細胞分裂週期當中的合成期，以代謝拮抗劑注入人體，使代謝拮抗物質代替細胞增殖所需的正常物質，或使代謝拮抗物質與細胞內的酶進行不可逆之結合，致細胞無法合成核酸而死，此類拮抗劑 (anti-metabolites) 諸如：「甲氨喋呤」(又名「滅殺除癌」) (methotrexate)、「5-氟尿嘧啶」(5-fluorouracil, 5-FU) 和「6-巰基嘌呤」(6-mercaptopurine, 6-MP)^(1, 14)。

3. 微小管拮抗劑

在細胞分裂週期當中的分裂期注入藥劑，使其與細胞的「微管蛋白」(tubulin) 相結合，阻礙和細胞有絲分裂有關的「微細小管」(microtubule) 之形成，從而使細胞無法形成「紡錘絲」(spindle fiber)，致使有絲分裂中止於「中期」(metaphase)。常用的微小管拮抗劑 (anti-microtubule agents) 有「長春花鹼和類似物」(vinca alkaloids and analogues) 和「紫杉醇」(paclitaxel)^(1, 14)。

4. 核酸合成抑制劑 (Inhibitors of Synthesizing Nucleic Acid)

針對處於分裂週期中的癌細胞，但不限定作用於週期當中的任一期；將此類抗癌劑注入人體，使其與細胞的去氧核醣核酸結合，進而阻礙去氧核醣核酸或核糖核酸之合成^(1, 14)。

此類抗癌劑又可再細分成兩類：能抑制核酸合成之「拓樸異構酶抑制劑」(topoisomerase inhibitors)，以及能抑制去氧核醣核酸合成之「抗

癌性抗生素」(anti-tumor antibiotics)^(1, 14)。

常用的拓樸異構酶抑制劑有：「更生黴素」(actinocycin dactinomycin)、「速溶艾黴素」(又名「阿德利亞黴素」) (doxorubicin)、和「雙脛蔥醌」(mitoxantrone)⁽¹⁾；將該拓樸異構酶抑制劑插入去氧核醣核酸的兩個鹼基之間，可改變該去氧核醣核酸之結構，致其無法形成核糖核酸之「模板」(template)，最終使細胞無法合成去氧核醣核酸和核糖核酸⁽¹⁴⁾。

抗癌性抗生素由細菌的培養液分離取得，能與細胞的去氧核醣核酸結合，導致去氧核醣核酸分子斷裂，從而抑制去氧核醣核酸之複製；例如「爭光黴素」(又名「博來黴素」) (bleomycin, BLM)、「絲裂黴素」(mitomycin c, MMC) 與「新制癌菌素」(neocarzinostatin)^(1, 14)。

5. 調節激素 (或荷爾蒙) (Hormone)

某些如乳癌、前列腺癌、或子宮內膜癌等特定的癌症之增殖深受激素影響，而可透過調節患者體內相關之激素濃度，而抑制此類癌細胞之增殖^(14, 16)。此類抗癌藥品例如「雄性激素」(androgens)、「雌性激素」(estrogens)、「抗雄性激素」(anti-androgens)、「抗雌性激素」(anti-estrogens)、「黃體激素」(progestins)、「促性腺素釋放激素同質物」(gonadotropin releasing hormone analog) 和「腎上腺皮質固醇」(glucocorticoids)^(1, 14)。

四、癌症化療臨床實務方式

通常除了對新藥進行臨床試驗以外，「多劑併用化療法」(combination chemotherapy or polychemotherapy) 才是臨床上普遍採行之方法；本方法將已證實單劑使用時具有療效的抗癌藥劑，根據不同的作用機轉和不同之副作用，對癌症患者做最佳的搭配^(14, 15)。在細胞增生過程，不同種類的抗癌劑所抑制的不同目標⁽¹⁾，如圖 1 所示。不同種類的抗癌劑在細胞有絲分裂週期過程產生抑制作用的不同階段⁽¹⁾，如圖 2 所示。

多劑併用化療法的學理，在於希望能結合不同藥劑對付癌病灶的異質性，和利用不同藥劑殺死癌

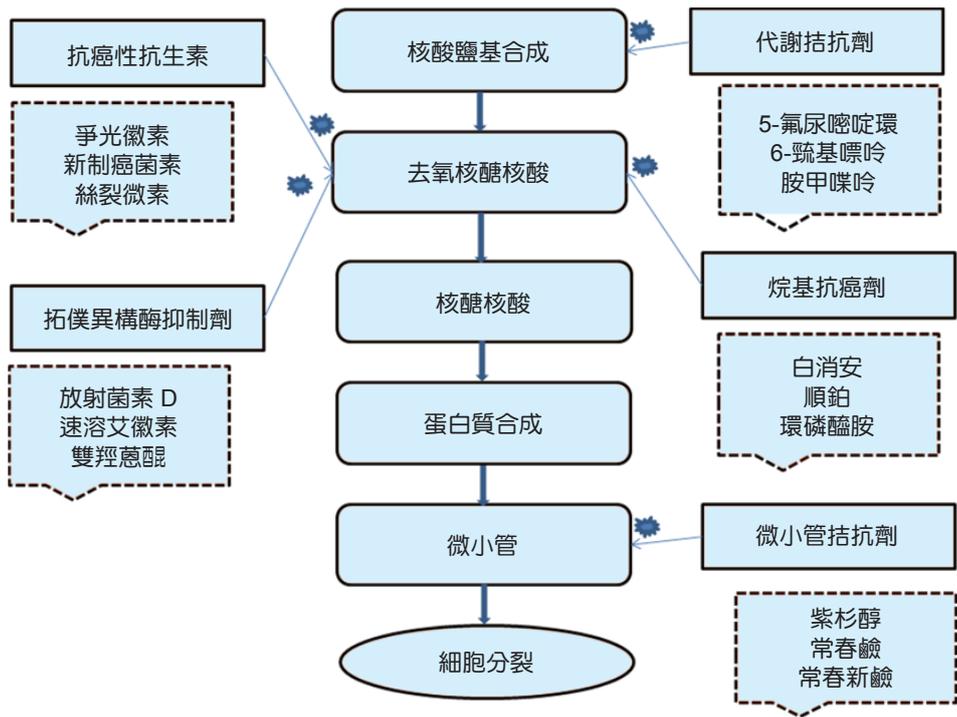


圖 1. 在細胞增生過程，不同種類的抗癌劑所抑制的不同目標⁽¹⁾。

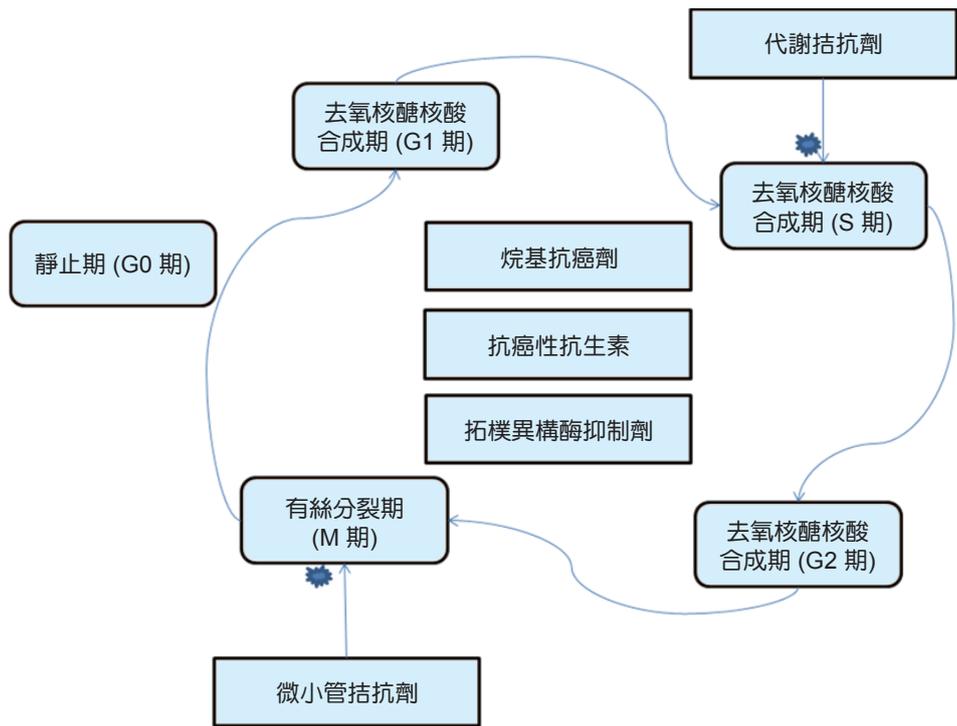


圖 2. 不同種類的抗癌劑在細胞有絲分裂週期過程產生抑制作用的不同階段⁽¹⁾。

細胞的不同之機轉，期能抑制突變產生的抗藥性癌細胞，以及希望分散抗癌藥對不同組織或器官的毒性，以免某特定組織或器官承受過高的毒性^(14, 15)。

五、癌細胞抗藥性原理

化療雖然已成為癌症療法之標準方法之一，各種癌細胞對於各種抗癌藥的抵抗，仍舊是本療法需要持續研發改進的重要議題之一^(15, 17)。

1. 抗藥性之獲得

癌細胞對抗癌藥的抵抗能力，分成「固有的」(intrinsic) 和透過突變等機制之「獲取的」(acquired) 這兩類^(15, 17)。

獲取的抗藥性在癌病灶之產生，可能來自癌細胞長期暴露於非致死劑量環境下，而在抗癌劑刺激下發生突變而產生，或者經過多次曝露於抗癌劑之後，其中部分存活之癌細胞，可能由於抗癌劑之刺激，或者因為對抗癌劑較敏感之癌細胞死亡而讓出更多生存資源，導致該病灶具有抗藥性之癌細胞數量增加⁽¹⁵⁾。

2. 抗藥性之種類

癌細胞對抗癌藥的抗藥性種類，分成「非多劑抗藥性」(non-multi-drug resistance) 和「多劑抗藥性」(multi-drug resistance, MDR) 這兩類^(8, 17)。

(1) 非多劑抗藥性

非多劑抗藥性，意指此種抗藥性，只對某特定的抗癌藥有效，例如，僅限對脛化劑有效，或只對「阿糖胞苷」(cytarabine, Ara C) 有效；惟此種抗藥性的機制種類，仍有下列之共通性：在細胞外降低抗癌劑之活性、減少抗癌劑進入細胞之量、增進細胞修復去氧核糖核酸之能力、或增進細胞之解毒作用⁽¹⁷⁾。

在細胞外降低抗癌劑之活性所致的抗藥性，意指癌病灶組織內，能代謝抗癌劑的酶或其他作用物的量或活性增強，導致癌病灶將抗癌劑代謝去除活性的能力增強，而相對地將低了抗癌劑的療效⁽¹⁷⁾。

減少抗癌劑進入細胞之量所致的抗藥性，意指癌細胞膜表面運送抗癌劑進入細胞的運輸系統產生變化，而降低運輸該抗癌劑進入細胞的能力，從而降低抗癌劑在施予患者之劑量所能滅殺癌細胞的能力⁽¹⁷⁾。

增進細胞修復去氧核糖核酸之能力所致的抗藥性，意指相同抗癌劑破壞癌細胞核內之去氧核糖核酸的能力下，更多被破壞的部分能被修復，而不再能發揮抑制或殺死癌細胞之作用⁽¹⁷⁾。

增進細胞之解毒作用所致的抗藥性，意指像是麩胱甘肽 (glutathione, GSH) 或麩胱甘肽硫轉移酶 (glutathione s-transferase, GST) 等，在癌細胞內扮演解毒或修復細胞傷痕能力之特殊物質的量增加，從而增強癌細胞將抗癌劑去活性或者修復被抗癌劑損壞之部位的能力，導致抗癌劑抑制或殺死癌細胞的能力降低⁽¹⁷⁾。

(2) 多劑抗藥性

多劑抗藥性，意指此種抗藥性，不只對某特定的抗癌藥有效，而能同時抵抗多種抗癌劑^(8, 17)。

癌細胞的多劑抗藥性研究，在西元 1970 年代產生重大突破，發現某類特殊基因的「擴增」(amplification)，會產生某類特殊蛋白，進而依靠該類特殊蛋白產生多劑抗藥性；前述之特殊基因，稱為第一類多劑抗藥性基因 (multi-drug resistance gene 1, MDR₁)，至於該類特殊蛋白，稱為「P-醣蛋白」(P-glycoprotein, P-gp)。

P-醣蛋白能夠利用癌細胞內的「腺苷三磷酸」(adenosine triphosphate, ATP) 為能量源，將進入細胞內的抗癌劑排出胞外，以降低胞內抗癌劑的累積濃度，從而降低抗癌劑之療效⁽¹⁷⁾。

另外，雖有學者發現和第一類多劑抗藥性基因有 80% 之「同源性」(homology) 的第二類多劑抗藥性基因 (MDR gene 2, MDR₂)，目前尚缺乏證據證實此類基因和癌細胞之抗藥性有關⁽¹⁷⁾。

六、癌症高溫熱療法原理

如前述，癌細胞對於各種抗癌劑產生抗藥性而減低了化療法的效果，從而刺激學界尋求抑制癌細

胞抗藥性之方法；研究發現，對癌細胞施以高溫熱療法有助提升化療法的療效，乃刺激對於此種聯合療法的更深研究^(8, 15)。

以下介紹高溫熱療法本身的原理，再介紹合併療法者。

人體細胞遭受異常高溫會受到破壞，再者，醫學界長久以來早已知曉，人體遭受病原體或其他異物侵入，體內免疫系統對前揭異物產生對抗，以及細胞修復過程當中，人體常會伴隨發生發燒的反應。因此，倘在人為小心控制下，提升癌病灶周遭溫度超過某臨界點，或許可能成為抗癌的有效手段^(6, 7)。

基於前揭假說，在西元 1930 年代，德國和美國的幾個研究團隊，針對以高溫對抗人體內的癌細胞進行了積極的研究。隨著研究的進展，學界由臨床上究竟是短期多次的高溫還是持續較長期但較低的高溫之爭論⁽¹⁸⁾，逐漸了解高溫和其所持續時間皆對細胞有累積效果，且發現將溫度提升到在 40–44 °C 的範圍，並根據細胞種類的不同，持續前揭高溫以適當的時間，能在臨床上達到對該處細胞發生永久性殺傷的效果。

經過系統性的研究之後，學界發現，43 °C 的溫度是高溫對細胞殺傷力具有轉折點的關鍵溫度^(19, 20)，並以「保持 43 °C 的累積等效分鐘數」(cumulative equivalent minutes at 43 °C; CEM 43 °C) 定義了「熱劑量」(thermal dose, TD)，作為臨床上醫治評估不同加熱「協定」(protocols) 所產生效果的基準。以下為計算熱劑量的經驗公式^(21, 22)：

$$TD = \frac{1}{60} \cdot \int_{t_1}^{t_2} R^{T-T_{ref}} \cdot dt$$

$$\text{where } R = \begin{cases} 2.0, & \text{for } T_{ref,H} \leq T \\ 4.0, & \text{for } T_{ref,L} \leq T < T_{ref,H} \\ 0.0, & \text{for } 0 \leq T < T_{ref,L} \end{cases}, \begin{cases} T_{ref,H} = 43 \text{ }^\circ\text{C} \\ T_{ref,L} = 38 \text{ }^\circ\text{C} \end{cases} \quad (1)$$

其中，TD 為熱劑量 (CEM 43 °C)， t_1 為開始之時間 (s)， t_2 為結束之時間 (s)， T 為溫度 (°C)。

七、使用體外電磁波源的癌症高溫熱治療系統

誠如前段所述，概念上能理解與接受可以透過提升癌病灶溫度與保留治療溫度適當時間以消滅或抑制癌細胞，不過，臨床實務上如何成功地設計出利用各種「波段」(bands) 的電磁波「天線」(antennas) 設備，以成功達成前揭治療目標，則包括了許多工程方面的挑戰。

前述的加熱天線，可透過「微創療法」(minimally invasive therapy) 之方式，在患者身體開口或利用患者身上天然的孔洞，諸如尿道、陰道、或直腸，把器材送入人體對癌病灶加熱。

然而，想要利用「無創的」(non-invasive) 體外電磁波高溫熱療設備，從體外對體內發射電磁波，並且能夠選擇性地摧毀人體內的癌細胞，而盡可能地不傷害到電磁波影響範圍內的健康組織細胞，需要綜合運用以下描述之各種工程技術^(9, 10)。

電磁波當中的「射頻波段」(bands of radiofrequency (RF) waves) 之頻率約在 3「千赫茲」(簡稱「千赫」) (kHz) 到 300「吉赫」(GHz, 1 GHz = 10⁹ Hz) 之間，而相應的「波長」(wavelength) 約在 100 公里到 1 毫米 (mm) 的範圍。由於人體高度在 1–3 米的範圍，而目前臨床上會以高溫療法治療的體內腫瘤直徑一般也限制在約 10 公分範圍，從而為了「聚焦」(focus) 電磁波能量於腫瘤範圍，通常限制所用頻率在數百到數千「兆赫」(MHz, 1 MHz = 10⁶ Hz)；這大約落在「特高頻射頻波」(ultra-high frequency, UHF, RF Waves) 至「微波」(microwave) 的波段，而相應的波長約在 1 米至 10 釐米 (cm) 的範圍。電磁波的頻率和相應的波長，以及波長尺度範圍內供作參考的物體，如圖 3 所示。

單以能量聚焦來考慮，越高頻的電磁波因為波長越短而越好聚焦，但是高頻波進入人體的能量衰減非常快，導致無法由體外輸入足夠的能量到深層的癌病灶。因此，高頻微波一般僅用在加熱體表的腫瘤，至於體內深層的腫瘤，一般使用數百兆赫的微波或特高頻射頻波進行加熱，算是在能量聚焦和能量穿透這兩項治療目標間的妥協或者最佳選擇。

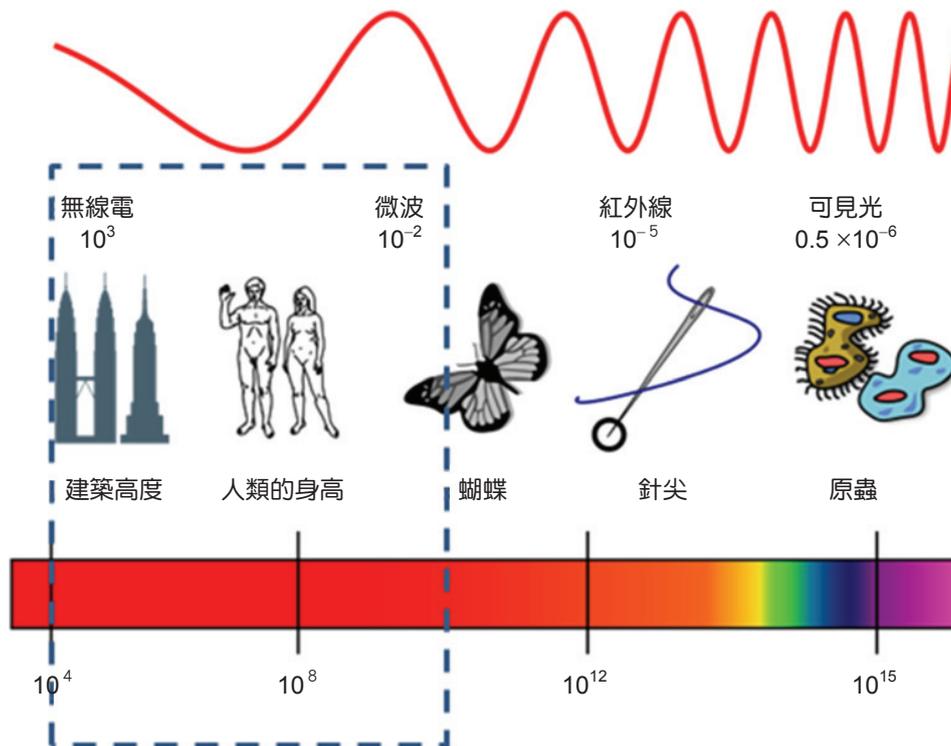


圖 3. 電磁波的頻率和相應的波長，以及波長尺度範圍內供作參考的物體。

由於微波能量隨距離迅速衰減的問題，體外的微波源必須由足夠的「輸出功率」(output power)，以求有足夠能量抵達人體內的癌病灶。但是體外發射的功率太高時，離波源較近的表皮又可能被過度加熱而受傷。雖然在體表加上循環冷水予以冷卻可以解決部份體表過熱問題，但還是限制了體外波源最大輸出功率，乃至於能治療的最大深度。

為解決前揭問題，乃需要使用多數的微波天線；如此，個別天線可以較低的輸出功率避免造成皮膚燒傷 (skin burns)，至於人體內深層的癌病灶所需的能量，則由適度地調控個別波源的輸出功率和「相位」(phases) 等參數，以能量疊加的方式達到。

圖 4 為在根據臨床狀況所建立的電腦數值模擬模型下，患者被操作頻率為 100 兆赫的電磁波陣列所環繞之狀況；天線群被分別安置在上、中、下這三個環繞患者的位置，每個環的上、下、左、右各安置一組成對的天線。圖 5 為透過電腦數值模擬模

型的計算，患者被天線群加熱的溫度分布之矢狀切面 (sagittal cut)；除了加熱的目標區域被增溫到至少 43°C 之外，患者下腹部的前方也有部分區域的溫度被天線的能量提高到 $40-41^\circ\text{C}$ 左右。圖 6 為透過電腦數值模擬模型的計算，患者被天線群加熱的溫度分布之軸向切面 (axial cut)；除了加熱的目標區域被增溫到至少 43°C 之外，患者下腹部的前方和身體兩側偏後地方，也有部分區域的溫度被天線的能量提高到 40°C 左右。

實際考慮臨床上的微波高溫療法時，因為人體內的正常組織和病態腫瘤都有血管網路提供養分和排除廢物，並透過血管徑的脹縮而調節局部溫度，因此在估計微波在人體內的所需能量之空間分布時，也必須納入當局部組織受熱時，周邊血管網會提供的散熱效用，以免低估所需輸入的能量，造成所加熱的癌病灶範圍內有冷點 (cold spots)，而產生治療不全的問題^(9, 10)。

為了使臨床腫瘤治療師能夠更充分與適切地將前揭各種因素統合考量，以設計和規畫對患者最適

圖 4.

在根據臨床狀況所建立的電腦數值模擬模型下，患者被操作頻率為 100 兆赫的電磁波陣列所環繞之狀況；天線群被分別安置在上、中、下這三個環繞患者的位置，每個環的上、下、左、右各安置一組成對的天線。

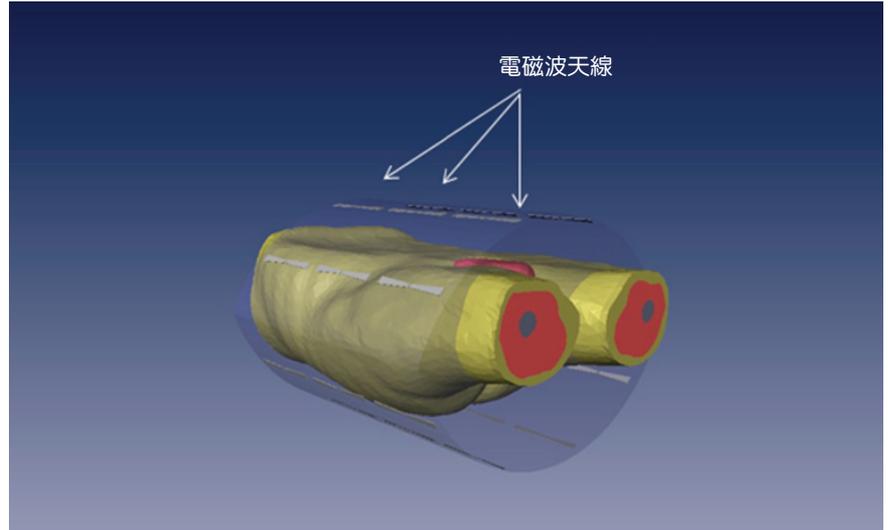


圖 5.

透過電腦數值模擬模型的計算，患者被天線群加熱的溫度分布之矢狀切面 (sagittal cut)；除了加熱的目標區域被增溫到至少 43°C 之外，患者下腹部的前方也有部分區域的溫度被天線的能量提高到 $40-41^{\circ}\text{C}$ 左右。

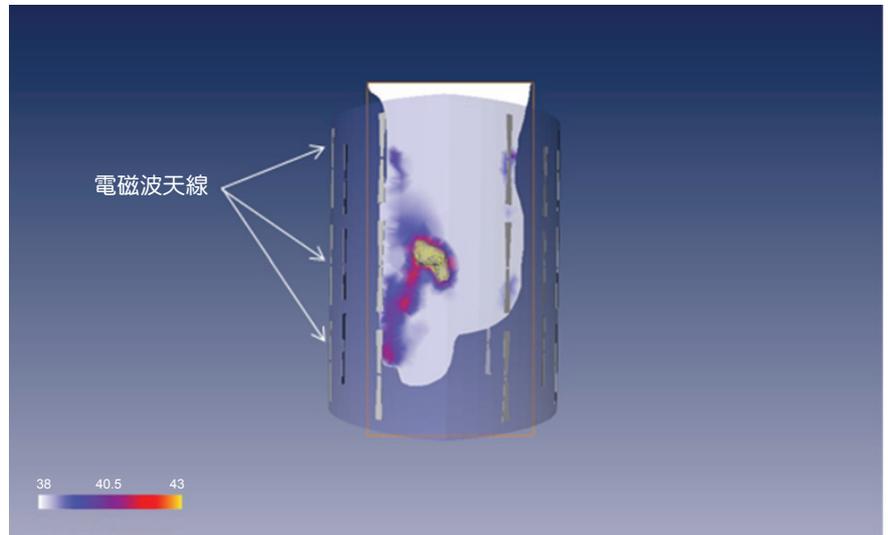
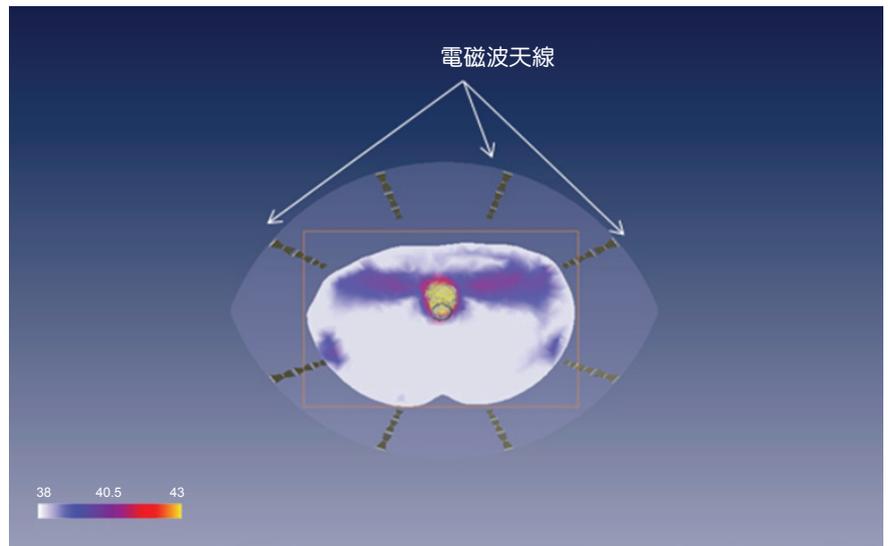


圖 6.

透過電腦數值模擬模型的計算，患者被天線群加熱的溫度分布之軸向切面 (axial cut)；除了加熱的目標區域被增溫到至少 43°C 之外，患者下腹部的前方和身體兩側偏後地方，也有部分區域的溫度被天線的能量提高到 40°C 左右。



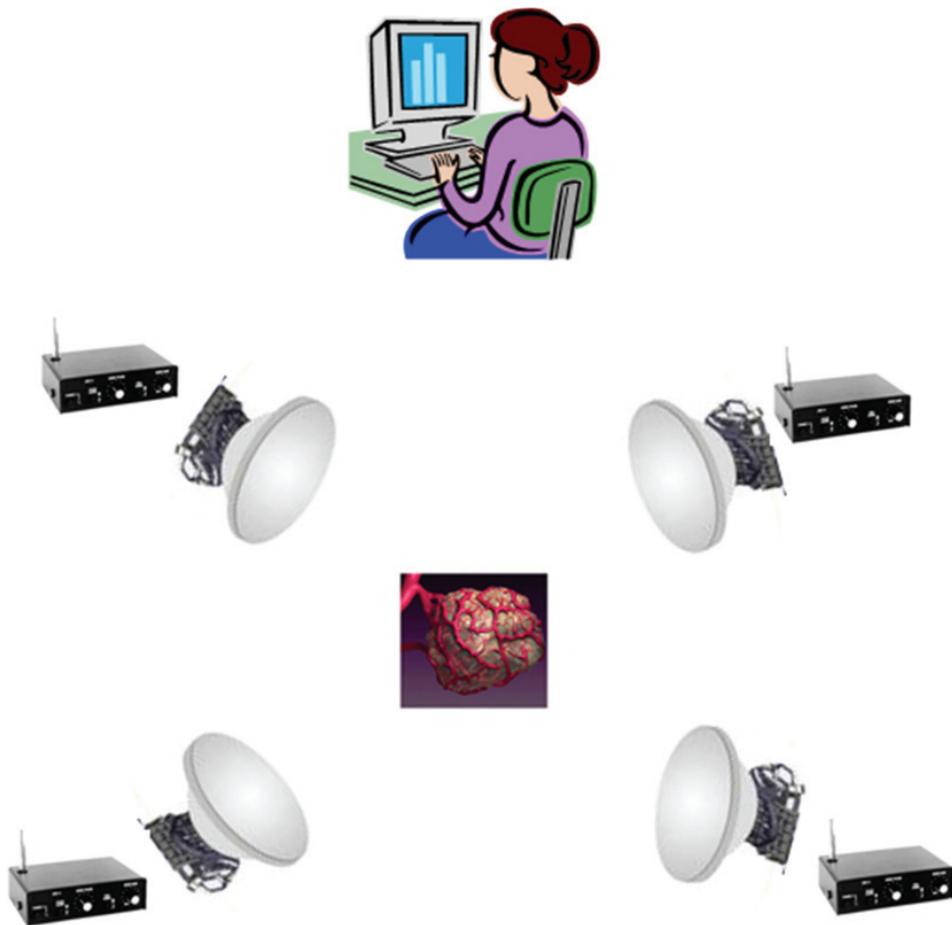


圖 7. 本圖顯示電磁波高溫熱療系統的主要相關元件；腫瘤治療師先利用電腦輔助治療計劃軟體規劃治療參數，然後在臨床治療時輸入參數給電磁波熱療系統的控制單元，由控制單元調控個別天線的輸出功率和相位等參數，以加熱目標的癌病灶。

合的治療參數，乃引發各國學術和工業研究團隊研發適用的治療計劃軟體系統，以利用現代電腦強大的計算能力，根據當前醫學物理和臨床經驗建立的「電腦數值模擬模型」(computer models of numerical simulation)，估算出不同治療參數組合可能在實際臨床上對患者發生的療效和無法完全避免的不良副作用之程度，從而找出最大療效和最低副作用的那組最佳治療參數。

圖 7 為顯示電磁波高溫熱療系統的主要相關元件；腫瘤治療師先利用電腦輔助治療計劃軟體規劃治療參數，然後在臨床治療時輸入參數給電磁波熱療系統的控制單元，由控制單元調控個別天線的輸出功率和相位等參數，以加熱目標的癌病灶。

前揭電腦數值模型的建立，乃將患者的醫學影像顯示之解剖結構 (anatomical structures)，由治療師利用電腦影像軟體轉換成數值「格網」(mesh) 模型，再把患者的格網模型與熱療系統的格網模型相互結合。圖 8 為環繞患者的電磁波高溫熱療系統以及患者和位於骨盆腔的腫瘤之數值模型的橫剖面。圖 9 為環繞患者的電磁波高溫熱療系統以及患者和位於患者骨盆腔的腫瘤之數值模型的縱剖面。

一旦建立了數值模型，就可根據電磁波和生物體熱傳導的公式⁽²³⁾，估算患者在這個高溫熱治療系統內的各種治療參數可能在患者體內產生的能量分布，以及患者體內各種組織吸收前揭能量所產生的溫度分布，從而估算該組治療參數的合適性。

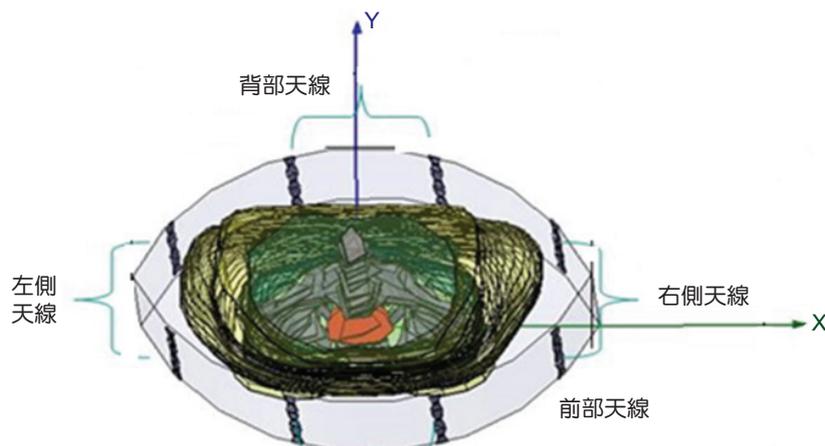


圖 8. 環繞患者的電磁波高溫熱療系統以及患者和位於骨盆腔的腫瘤之數值模型的橫剖面。

$$\rho \cdot C_p \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left(k \cdot \frac{\partial T}{\partial x_i} \right) - w_b \cdot C_b \cdot T + Q \quad (2)$$

公式 (2) 中參數 ρ 為組織密度 (kg/m^3)，參數 C_p 為組織的定壓比熱 ($\text{J}/\text{kg}/^\circ\text{C}$)，變數 T 為溫度 ($^\circ\text{C}$)，參數 k 為熱傳導係數 ($\text{W}/\text{m}/^\circ\text{C}$)，參數 C_b 為血液的定壓比熱 ($\text{J}/\text{kg}/^\circ\text{C}$)，參數 w_b 為血流灌注量 ($\text{kg}/\text{m}^3/\text{s}$)，變數 Q 為組織單位體積吸收之功率 (W/m^3)。

八、癌症高溫熱化療法原理

如本文的第三節所述，不同的抗癌劑在設計上可能針對癌細胞的不同生化活動施以作用，甚至可能是針對癌細胞增生的不同階段施以作用；在癌細胞不同生化活動或增生的不同階段施以高溫，可能對癌細胞本身與其所處環境各種因素產生影響，進而影響抗癌劑的效果。因此，理論上可預期高溫會對不同抗癌劑的藥效有不同影響，而實際觀察的研究結果亦顯示前揭預期的現象。

1. 幾種常用抗癌劑和高溫熱療法之作用

本文第五節曾指出，癌細胞可能透過四種機制而對抗癌劑產生非多劑抗藥性，以下分別介紹高溫療法和不同抗癌劑併用時，會對癌細胞這些非多劑抗藥性的機制所產生的影響。

高溫療法能增強下列抗癌劑在細胞外之活性，

而能抑制癌細胞對該抗癌劑之非多劑抗藥性：「噻替哌 (thiotepa)、亞硝基脲 (nitrosoureas) 和絲裂黴素⁽²⁴⁾。

高溫療法對抗癌劑被癌細胞的攝取量之影響方面則較為複雜；癌細胞對氟尿嘧啶的攝取量會增加，但是對下列抗癌劑的攝取量反而減少：環磷醯胺、噻替哌、甲基環己亞硝脲 (Methyl-CCNU) 和爭光黴素。至於對下列抗癌劑的效用就更複雜，有些研究顯示增加，而有些則顯示減少：美法侖、速溶艾黴素、甲氨喋呤、更生黴素和「順式-二氯二氨合鉑 (II)」(簡稱「順鉑」，cis-Diamminedichloroplatinum (II), Cis-platinum or

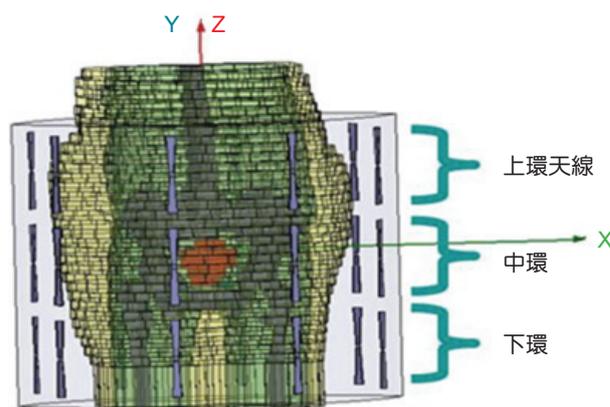


圖 9. 本圖環繞患者的電磁波高溫熱療系統以及患者和位於患者骨盆腔的腫瘤之數值模型的縱剖面。

Cisplatin; CDDP or Cis DDP)⁽²⁴⁾。

高溫療法會促進下列抗癌劑抑制癌細胞修復去氧核糖核酸之能力：爭光黴素和氫尼達明 (lonidamine)⁽²⁴⁾。高溫療法會促進爭光黴素破壞癌細胞的去氧核糖核酸的效用，而抑制癌細胞從此方面產生非多劑抗藥性的能力⁽²⁴⁾。

就高溫療法和抗癌劑併用的整體效果而言，研究顯示，下列抗癌劑的療效不因高溫療法而生變化：甲氨喋呤、長春花鹼 (vinblastine) 和羥基脲 (hydroxycarbamide or hydroxyurea)⁽²⁴⁾。

然而下列抗癌劑的療效則會和高溫療法起加成效果：環磷醯胺、美法侖、雙氯乙基亞硝脲 (又稱卡莫司汀) (carmustine or BCNU)、長春花新鹼 (vincristine)、爭光黴素、絲裂黴素和順鉑⁽²⁴⁾。

不過，對於速溶艾黴素，有些研究報告指出和高溫熱療法有正面加成效果，卻也有些報告指出其療效和高溫熱療法併用時反遭減弱⁽²⁴⁾。

2. 臨床上使用高溫熱化療法之要點

人體內不同部位的癌細胞會有不同性質，而有需要施予針對性的抗癌劑，再者，不同部位的組織對於電磁波加熱也會有不同反應，例如不同組織具有不同的血流灌注量，從而有不同的局部冷卻能力。

目前研究結果一般認為，以下幾種癌病灶適用於結合系統性化療法結合電磁波加熱系統予以區域性加熱，以期產生療法間的疊加作用：軟組織肉瘤 (soft tissue sarcomas)，以及骨盆和四肢產生的惡性骨腫瘤 (malignant bone tumors of the pelvis and the extremities)⁽³⁾。

此外，研究顯示，對患者施以系統性化療法的同時，對目標癌病灶施以高溫熱療法，能夠促進療法的加成效果⁽³⁾。

九、結語

基於物理學理論可知，對水分子等電極性分子施加電磁波，可促使此等分子高頻轉動而使之發熱；基於人類生理學理論可知，人體各種組織細胞富含水分，而且細胞承受高溫超過一定期間則會死

亡。因此，理論上可利用電磁波加熱人體內的病變細胞如癌細胞等，而將之殺滅。再者，腫瘤醫學方面的研究顯示，對癌症患者施予抗癌藥劑的同時，對癌病灶施以局部性加熱，可讓某些種類的抗癌藥劑發揮更強的療效，從而使患者有望在較低抗癌藥的劑量下治療癌症，因而減輕抗癌藥對體內健康細胞的毒害所帶來之種種不良副作用。

然而，設計適當的電磁波加熱設備，以無創的方式由放置在人體外的電磁波波源對人體體內的癌病灶進行選擇性加熱，期待在燒滅癌病灶細胞的同時，犧牲最小部分的健康細胞，是工程上富有挑戰性的課題。

為了協助讀者了解此種結合諸多專業領域的跨領域抗癌療法，本文乃依次逐步介紹各專業領域的相關理論和研究發現，給予統整的了解，以利有興趣的讀者更容易踏入這個領域，而改進或開創更優秀的電磁波加熱設備，造福癌症患者。

參考文獻

1. 哲生田, 圖解藥理學入門, 世茂出版有限公司, 151(2011).
2. 郭俊毅, 癌症的現代觀 -- 基礎與臨床的新進展 (Current Concepts of Cancer Biology -- Basic and Clinical Aspects), 合記圖書出版社, 151(1996).
3. R. D. Issels, *International Journal of Hyperthermia*, **22** (3), 235 (2006).
4. G. D. Goss, I. Lorimer, M. S. Tsao, C. J. O'Callaghan, K. Ding, G. A. Masters, P. Roberts, J. R. Jett, M. J. Edelman, and F. A. Shepherd, *Journal of Clinical Oncology*, **28** (18), (2010).
5. M. Charavin-Cocuzza, I. Templier, A. Simon, D. Salameire, E. Cuchet, J. L. Reymond, J. C. Beani, and M. T. Leccia, *Ann Dermatol Venereol*, **135** (12), 848 (2008).
6. J. M. C. Bull, G. L. Scott, F. R. Strebels, V. L. Nagle, D. Oliver, M. Redwine, R. W. Rowe, C. W. Ahn, and S. M. Koch, *International Journal of Hyperthermia*, **24** (8), 649 (2008).
7. R. W. Rowe, F. R. Strebels, J. M. Proett, W. L. Deng, D. Chan, G. G. He, Z. Siddik, and J. M. C. Bull, *International Journal of Hyperthermia* **26** (6), 565 (2010).
8. T. Souslova and D. A. Averill-Bates, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **60** (5), 1538 (2004).
9. K.-S. Cheng, O. I. Craciunescu, P. R. Stauffer, P. F. Maccarini, K. Arunachalam, Z. Vujaskovic, M. W. Dewhirst, and S. K. Das, presented at the Annual Meeting of Society for Thermal Medicine, Florida, U.S.A., (2010).
10. Y. Yuan, K. S. Cheng, O. I. Craciunescu, P. R. Stauffer, P. F. Maccarini, K. Arunachalam, Z. Vujaskovic, M. W. Dewhirst, and

- S. K. Das, *Medical Physics* **39** (3), 1170 (2012).
11. S. R. Volovat, C. Volovat, V. Scripcariu, C. Lupascu, and L. Miron, *Romanian Reports in Physics*, **66** (1), 175 (2014).
12. X. H. Liang, Y. W. He, Y. L. Tang, J. L. Wu, X. P. Cao, G. Z. Xiao, and Z. Y. Mao, *J. Cranio-MaxilloFac. Surg.*, **38** (4), 260 (2010).
13. 鄭永銘, 簡明病理學, 合記圖書出版社, 83 (2001).
14. 郭俊毅, 癌症的現代觀－基礎與臨床的新進展 (Current Concepts of Cancer Biology－Basic and Clinical Aspects), 合記圖書出版社 (1996).
15. M. A. Shah and G. K. Schwartz, *Clin. Cancer Res.* **7** (8), 2168 (2001).
16. M. G. Parker and L. M. Franks, *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*, Oxford University Press, 274 (1997).
17. 郭俊毅, 癌症的現代觀－基礎與臨床的新進展 (Current Concepts of Cancer Biology -- Basic and Clinical Aspects), 合記圖書出版社, 171 (1996).
18. F. W. Bishop, C. B. Horton, and S. L. Warren, *Am. J. Med. Sci.*, **184**, 515 (1932).
19. J. T. Leith, M. L. M. Boone, and E. W. Gerner, *Radiat. Res.* **70** (3), 613 (1977).
20. P. L. Privalov, *Adv. Protein Chem.*, **33**, 167 (1979).
21. W. C. Dewey, L. E. Hopwood, S. A. Sapareto, and L. E. Gerweck, *Radiology*, **123** (2), 463 (1977).
22. S. A. Sapareto and W. C. Dewey, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **10** (6), 787 (1984).
23. H. H. Pennes, *J. Appl. Physiol.*, **1**, 93 (1948).
24. O. Dahl, *Chemopotentiality by Hyperthermia*, CRC Press, **4**, 9 (1994).



鄭匡善先生為美國猶他大學工學博士，曾於中華民國行政院食品藥物管理署醫療器材與化妝品組擔任審查員。

Mr. Kung-Shan Cheng received his Ph.D. in engineering from the University of Utah, U.S.A. He was a reviewer of the division of medical devices and cosmetics, the Food and Drug Administration, the Executive Yuan, the Republic of China.