

肿瘤放射治疗中的辐射研究

第八届国际辐射研究大会中国代表 沈 瑜

一、放射治疗中物理及生物方面 进展的概况

1. 物理学进展：主要是更好地分辨肿瘤组织和正常组织以及根据肿瘤具体情况改进治疗体积而使放射治疗有所进展。直线加速器的使用使照射野边缘的剂量很明确，从而可以应用极窄的照射野，也使射线有更好的深度剂量。可用因病人而异的铅挡块和组织补偿滤过器使照射野更符合要求。术中放疗技术和质子治疗使剂量分布提高到一个新的水平。

计算机断层扫描和核磁共振影象使医生对更好地描绘出肿瘤体积和邻近组织有信心。有了这些进展，又发展出新的治疗计划设计的方法。设计者有可能为病人和他的疾病建立起一个三维（3 dimension, 3 D）模型，并设计和模拟任何能进行治疗的技术，分析它们的可靠性和对各种设计作比较。这些发展又引出放射生物方面的新问题。有些“老”的放疗方法在现代技术下又再现，如应用动态改变的多拉片限光筒和非共面射线束作立体放射治疗（Conformation therapy）。还有用数字影象证实照射野的复合性以加强治疗的准确性。

2. 生物学进展：今日的放射治疗在很大程度上取决于生物学的进展。主要的临床效果来自（1）对不同肿瘤自然发展情况的了解；（2）对肿瘤放疗和剂量关系的认识，从而采用了成功的措施以改进剂量分布，增加肿瘤剂量；（3）基于肿瘤控制剂量与克隆源性细胞数量成正比的认识，扩展了缩野技术和放疗及保守手术综合治疗的应用。

现代的进展包括（1）在治疗某些病

人前测定 $D_{0,n}$ 或 SF_2 （2 Gy照射时的细胞存活率），已表现出将被普遍应用的潜力；（2）加速治疗（ ≤ 2 Gy/次，一日两次或三次）显示其能提高生长快的肿瘤的效果，这成为好几个临床试验的根据；（3）分次剂量的大小对慢性反应组织的影响比对急性反应组织的影响为大。

未来许多临床试验的基础将是生物学方面的。如：照射加增敏剂或药物，影响修复、抑制SH、改变 PO_2 、影响肿瘤免疫状态改变分化等药剂、预测肿瘤或正常组织放射反应的战略等。

二、组织氧合和乏氧细胞问题

1. 根据肿瘤的组织结构和血管情况以及肿瘤内细胞放射敏感性的差异，基本上不能否定肿瘤内有乏氧细胞的论点。但是，至今尚缺乏较简单而又明确的在整体内辨认乏氧细胞的方法。加拿大Olive试行荧光染色法并用流式细胞仪辨认的方法，（1）间接法：用不易穿透、仅有限弥散的荧光染料（bisbenzamide, carbocyanine），使乏氧细胞染得最亮；（2）直接法：主要利用乏氧细胞和荧光染料nitroheterocycles（AF-2, NFVO, nitronaphthalic acid, nitroacridine）的选择性代谢和结合。经实验比较，间接法效果较好，毒性也低。Chaplin用Hoechst 33342 静脉注射，可以染上急、慢性乏氧细胞。染色的程度和细胞离肿瘤血管的距离成比例。

2. 美国Lawrence Berkeley实验室在低氧（10%）环境下观察处于增殖周期不同时期细胞的氧效应。早 G_1 期OER为 2.6 ± 0.6 ，而晚 S - G_2 期OER为 3.2 ± 0.2 ；说明 S - G_2

期在乏氧环境中更为抗拒。

3. 影响肿瘤内氧合情况的新措施有:

(1) 人工血液代替品。用perfluorochemicals加吸入100%O₂或5%CO₂+95%O₂,可以增加肿瘤氧合,减少乏氧细胞。用得较多的是:照前给Fluosol-DA,同时吸入Carbogen(95%O₂:5%CO₂)持续到照射结束,DMF(剂量改变因子,Dose modifying factor)为1.26,而同样照射方法加MISO,则DMF仅为1.15。Fluosol-DA加Carbogen使SCK小鼠肿瘤(乏氧细胞比例≈40%)的肿瘤乏氧细胞明显下降,DMF1.9,而乏氧细胞较少的RIF-1肿瘤(<10%)用此方法,DMF仅1.5。皮肤反应仅有极少增加。经分次照射的初步观察,Fluosol加Carbogen也能增加SCK肿瘤的放射效应。

(2) 使血红蛋白-氧(Hb-O₂)游离曲线右移。即减少Hb的亲合力使之向组织释放更多氧。使曲线右移的方法有:(a)输入富有2,3-二磷酸甘油酸盐(2,3-DPG)的红细胞;(b)直接服用甘油分解的前体物;(c)Inasifol-hexaphosphate和clofibrate可以直接和Hb分子结合而增加红血细胞释放氧的能力,甚至可达到比2,3-DPG还强的作用。

(3) 用钙离子拮抗剂如flunarizine或cinnarizine。cinnarizine对正常情况下小鼠肿瘤的放射敏感性提高得并不多,但对贫血的带瘤小鼠如照射前先输红血细胞再用cinnarizine,则可比单纯X射线照射的细胞杀灭数大10~12倍。鉴于单用红血细胞输入不能得到此效果,说明主要是cinnarizine的作用。Flunarizine则通过抑制细胞呼吸而达到提高肿瘤氧张力的作用。

(4) 用吸入低氧的办法增强肿瘤的放射敏感性。最佳效果是吸8%氧48小时后立即照射肿瘤,DMF=1.22,测红血细胞2,3-DPG含量增加最高(41%)。这反映原来乏氧肿瘤区的氧有增加,所以能提高肿瘤放射

敏感性。但有人用照前15分钟开始吸10%氧气的实验证实能保护正常组织,DMF=1.2~1.4。此正在进行I/II期临床试验。

三、血管和肿瘤

照射部位血管的重要性一向比较受到重视。这不仅因为在肿瘤内血运的情况和肿瘤乏氧细胞以及转移等情况有密切关系,而且血管本身的情况也直接影响到具体受照射部位的放射效应。

1. 几种观察人体肿瘤移植于裸小鼠(xenograft)血管情况的方法:(a)Kon-erding用血管铸形法观察人直肠癌 xenograft血管情况,发现血管的分枝表现严重的异质性。(b)Steinberg等用注入血管Indian墨水后以自动分析系统观察11种人体肉瘤 xenograft血管密度,发现虽然肉瘤的血管密度有相似之处,但也有些显示极大的差别。血管密度和坏死程度与微核形成呈负相关。

2. Michalowski发现肿瘤内血流量与肿瘤大小呈负相关,而肿瘤受一次照射后的数天内可出现血流量增加的现象已为几个人的实验所证实。单纯照射肿瘤时,还可出现红血细胞的增加,但在照射后再加温则该现象不出现。

3. Denekamp强调了肿瘤治疗时血管改变的重要性,认为直接杀灭肿瘤细胞的措施必须作用到具体细胞才能起作用。但如果用对肿瘤内血管起作用的措施,如对某毛细血管的阻塞,则可以导致该血管灌注区域细胞的贫血性死亡,从而导致局灶性的坏死。这大大地强于单个细胞的死亡。肿瘤的血管没有神经支配和肌层,因此对扩张血管的刺激无反应。管壁为不成熟而增殖迅速的内皮细胞。在正常血管内,³HTdR的标记指数仅0.01~0.5%,而肿瘤血管内皮可高达1~32%。因此,这种血管是脆弱的,从而成为肿瘤中的薄弱环节。血管可能是单克隆抗体合适的靶组织。

四、剂量、剂量率、分次照射和损伤修复

当修复的时间短于出现明显的增殖现象时，组织对分次照射剂量的反应主要是通过组织内更新群体的修复过程而体现出来的。最简单的观察修复动力学的方法是“分裂剂量”(Split-dose)实验，即把一个照射剂量分裂成二次之间不同时间间隔的照射。许多实验已提示：在特定时刻，损伤消失速度和增殖期细胞数成比例。

近年，低剂量照射，尤其是低剂量率照射又受到重视。根据Steel对12个人体肿瘤细胞系的观察，随剂量率的降低，不同细胞对照射反应的差别很大，有的没有改变，但绝大多数细胞系在低剂量率照射时达到杀灭同样细胞所需剂量可提高一倍。认为剂量率可以更好地区分不同细胞系的放射敏感性。

细胞修复是由两部份过程组成的，而低剂量率有助于修复，主要表现在快修复部份。不少人提出，更新慢的组织有更大的修复能力。用小剂量分次照射或低剂量率照射（持续照射）对更新慢的组织及晚期效应有好处，从而可以提高治疗增益（TGF）。更新快的组织则可以通过加速其细胞的再增殖从高剂量的治疗中恢复。鉴于肿瘤也进行再增殖的加速，因此，在企图找到最适时间-剂量关系时，有必要了解正常组织和肿瘤开始再增殖的时间。

在7th ICRR时，Fowler提出了分次治疗中的 α/β 公式，并认为此模型比较符合实验数据。公式为： $\text{Effect} = n(\alpha d + \beta d^2)$ ， $n = d/\text{剂量的分次数}$ 。 β/α 比值是某特定脏器的修复能力。 α/β 比值是剂量大小的尺度。这相当于线性一次击中组分所造成的损伤 α 和可修复组分 β 相等时的剂量。此公式的计算可代替NSD、TDF等物理模型，而用它更能反映生物放射效应的实际情况，作为治疗计划有改变时，或设计等效效应的不同治疗方案时

用。在这次大会上这观点已被广泛地接受并应用于实际。在时间-剂量研究的报导中可见到 α/β 比值已被作为表达效应的主要形式。

五、放射治疗和化学治疗综合应用的进展

放疗与化疗的综合应用是肿瘤学中主要进展之一。放疗和化疗的交叉抗拒性已成为最近实验研究中的重要部份。这种交叉抗拒性虽然很少出现，但还是有可能出现的。防止它发生的最好办法是在治疗过程中两种措施都应用得愈早愈好。

正常组织的累积毒性是主要的障碍，毒性累积因不同的细胞毒药物而异。当两种方法同时应用时最高，而随两者应用的间隔增加到一定时间可以达到最小程度。如将化疗周期在放疗时中断推迟到放疗结束时再用，结果会增加亚临床的转移灶增加。推迟放疗也是不利的。Tubiana用下列治疗计划，将化疗按原计划周期进行，而把放疗分插于化疗周期之间，观察100例小细胞肺癌和非何杰金氏淋巴瘤病人，结果非常有希望。病人能较好地耐受这种治疗计划，也未发现有不好的早期或晚期合并症。但这个多措施的计划仅能使那些对放疗和化疗都敏感的肿瘤病人明显地延长存活时间。

六、术中照射(Intraoperative radiotherapy IORT)

荷兰Mekta用狗开腹后以6MeV电子束一次照射腹膜后组织30Gy或40Gy，（腹膜后受量90%）。三个月后所有狗都出现输尿管狭窄、继发性肾盂积水以及肾功能消失。直至照射后2年，除有输尿管纤维化、阻塞和肾炎外，主动脉、腔静脉、腹膜后软组织等都没有发现组织形态学的改变。

美国Poulakos用大鼠观察十二指肠在IORT中的耐受性，指出十二指肠合并症的程度和发病率在照后2个月时和剂量有关，

但再长的时间其改变并不明显增加。所有观察指标提示十二指肠可耐受15Gy, 如剂量超过20Gy则发生合并症的危险度将很高。Kinsella总结100余例接受IORT20~25Gy的病人并随访18个月, 对22例尸检病人照射野内正常组织作病理形态观察。认为临床所见和实验模型基本相似。

七、加温治疗

目前临床应用仍以表浅的肿瘤为主。深部肿瘤的治疗大部份还在I/II期临床试用, 并着重于观察毒性和可行性。初步结果是有希望的, 可以改善肿瘤控制而其毒性是可以接受的。最近四年来, 热疗设备的研究完全是为解决深部肿瘤的加温问题。加温的离体实验着眼于热对细胞及细胞内各种成份的影响。发现处于不同时相的细胞其致死原因不完全一样: S期主要死于染色体畸变, G₁期致死原因是当细胞向G₂期进行时多细胞核细胞的形成。对热的放射增敏性与DNA碱基损伤、链断裂的修复、修复酶的灭活和染色体畸变有关。染色体蛋白质的凝聚至少也是热效应的部分原因。无论有无热休克蛋白合成的加强都可能出现热耐受。单独热疗或热疗加X射线照射对多种正常组织及肿瘤的影响正在广泛地进行观察。总的观点是, 热疗尤其是热疗合并放疗的措施在肿瘤中还是有希望的。加温治疗作为化疗增敏剂的作用也已开始受到注意。

八、放射增敏剂的研究进展

(已有专题介绍, 此处从略)

九、高LET放射治疗

在一些有条件的国家中, 高LET治疗已进入临床试验。快中子治疗III期临床观察在局部晚期前列腺癌、唾液腺癌、有空气的骨囊肿瘤、恶性黑色素瘤以及软组织肉瘤中已提示有一定效果, 但对头颈部肿瘤很难分

析结果。现正计划用新的高能量中子设备进行国际间的协作。

快中子需要有和放疗用的标准直线加速器可相比较的穿透力, 所以需要40~60MeV能量的回旋加速器。中子治疗的放射生物学理论基础是: (1) 乏氧细胞和增殖慢的细胞对高LET射线的敏感性比低LET照射时高; (2) 许多小剂量的分次中子治疗没有什么优越性, 所以要探索各种分次的治疗方案。

中子俘获治疗存在的问题: 中子治疗可以对肿瘤有选择性的损伤甚至达到细胞水平, 但要用到临床尚存在一定障碍: (1) 由于中子线本身所致的剂量分布问题, 因此需要很多所需能量的中子射线。(2) 要找到一种能俘获中子的核素物质, 以便使核素高度纯粹地进入恶性肿瘤而又有一定的浓度。在寻找这种物质时, 要注意恶性组织和正常组织间代谢的差异。特别重要的是, 要了解在中子照射时, 中子俘获核素在肿瘤及正常组织中的确切浓度。磁共振可能协助达到此目的。(3) 还必须知道每个中子分次照射时, 恶性组织和正常组织的反应。可考虑用常规放疗时用以监测反应的一些方法。

美国Lawrence Berkely实验室在几个邻近紧要脏器的解剖区域包括颅底、与脊髓并列的区域、副鼻窦、鼻咽部、腹膜后、主动脉旁淋巴结、前列腺和盆腔等部位生长的局部肿瘤试用带电粒子的放疗, 证实有一定价值。脑垂体疾病和动脉-静脉畸形都曾用该设备治疗取得良好的效果。这些主要是得益于质子和氦离子的物理剂量分布。

美国波士顿Massachusetts综合医院肿瘤中心用哈佛回旋加速器自1973~1986年用水平的160MeV射线治疗1440例肿瘤病人。主要有: 眼色素层黑色素瘤1006例, 局部控制率超过98%, 随访中位时间为5.4年的128例, 无瘤生存率为80%。110例颅底和颈髓脊索瘤和软组织肉瘤病人中, 63例的随访中位时

间为34个月, 50例颅底肿瘤病人的无瘤5年存活率为76%, 7/13例颈髓病变患者达到局部控制。

日本有两个单位进行质子治疗的临床试验。放射科学国家研究所于1979~1986年用70MeV质子治疗44例(32例癌肿病人, 12例黑色素瘤), 33例局部控制。5例出现合并症的病人中, 3例是光子根治性放疗后肿瘤复发的病例。在治疗中采用一种质子射线点状扫描系统, 以减轻正常组织剂量。Tsukuba大学粒子辐射医学科学中心于1983年开始用垂直照射的250MeV质子射线, 到1986年共治62例。52例用质子作根治照射的病人, 41例肿瘤局部控制。但对多发性成胶质细胞瘤的治疗没有达到局部控制。

加拿大温哥华的 π^- 介子设备也已用于临床试验。对53例多发性成胶质细胞瘤用不同治疗方案治疗, 凡放疗超过30Gy的有明显效果。46例盆腔恶性肿瘤因大部份是晚期病人或有转移而不易分析, 但用30Gy/12次照射的病例都有较好的局部控制。目前仍在探索最适治疗剂量。

十、预测人体肿瘤放射效应的方法

同样病理及临床分期的肿瘤, 在放疗中可出现肿瘤放射效应的个体差异。肿瘤的放射敏感性决定于好几个因素, 其中有: 细胞的内在放射敏感性包括修复过程、组织的细胞增殖和氧合。为测量每个单独的人体肿瘤

中这些因素的情况, 已建立起几个方法并将其数据和临床治疗结果相联系比较。这种方法的条件是操作必须容易、快速, 并且只需要很少组织或仅几个细胞。

已测定过人体肿瘤的细胞DNA含量、细胞在细胞周期中的分布和细胞染色体的倍体数。直肠癌的S期细胞数和再增殖情况与局部复发有关。微核已成为放射损伤的一个很好的指示, S期细胞数和微核数之比可提示肿瘤细胞的更新情况。体积倍增时间可以通过计算而得到。还报道过几种测定肿瘤血管密度和血流的方法。然而, 肿瘤的异质性却使所有这些分析变得复杂化。

十一、磁共振在肿瘤研究中的应用

1. 磁共振影象(MRI): 在肿瘤治疗中可以用MRI测定组织氧合情况。当照射野不清楚时可利用受照射体积对自由基的短暂捕获发现被照射过的体积。MRI还能发现肿瘤受照射后其细胞内和细胞间环境和水结构的微细改变, 并通过这些能测到照射所致 G_2 期阻断、肿瘤水肿和坏死过程。在静脉注射螯合Gadlinium(Gd-DTPA)后, 可用MRI测肿瘤内乏氧细胞及血流情况。

2. 磁共振分光镜(MRS): 可用于监测肿瘤对放射治疗的反应。可测定肿瘤生长、血流和肿瘤其他放射生物参数。如用MRS追踪观察, 可以预测肿瘤的恶性程度和了解肿瘤的代谢情况。

高热治疗肿瘤研究的新进展

第八届国际辐射研究大会中国代表 李志旺

随着科学的发展, 有更多的癌症患者获得早期诊断和治疗, 收到良好的疗效。然而, 较晚期才被发现的肿瘤, 除了同时采用放、化疗之外, 临床学家希望能同时使用提高肿瘤细胞对放、化疗敏感性的药物和物理措施。虽然人们正在努力寻找化学致敏剂, 迄

今还没有可供实际应用的有效药物。经过将近二十年的研究, 人们已经证明高热对某些肿瘤的治疗有显著的效果。在第八届国际辐射研究大会上发表了许多这方面的文章, 涉及高热在临床治疗肿瘤的应用, 加热和检测设备、疗效机制和动物组织对高热的反应。