

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 $\pi^-$ 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。

概述如下:

## 一、高热在治疗肿瘤中的应用

自七十年代末期就有人开始高热治癌的研究,近年已广泛在临床上应用。目前已经证实,高热对表浅的肿瘤例如乳腺癌、颈部淋巴节的肿瘤和恶性黑色素瘤等已成为它们在放射治疗中有效的辅助疗法,并有逐渐向腔内肿瘤包括直肠癌、子宫颈癌和膀胱癌等的治疗发展;也有人尝试用于深部肿瘤的治疗,初步结果令人鼓舞。Bicher等介绍了他们从1978~1986年的八年期间用高热治疗280例病人中408个肿瘤病灶取得的成绩。均系从体外采用微波发生器(915MHz或300MHz进行局部加热,完全有效率达52%,部分有效者占37%。多年来高热已成为他们治疗浅部肿瘤的常规手段。过去二年,他们采用POPAS微波装置治疗深部肿瘤,也取得较好的疗效。此法无明显毒性反应,病人可以忍受,多数感到满意。表现为显著止痛,病人全身状况改善,甚至达到肿瘤消退。疗效最好的是胸壁肿瘤,最差的是肝和肺的肿瘤。

除了局部高热合并放射治疗肿瘤外,近年人们已开始探索高热合并化学药物治疗肿瘤的研究。大家熟知, Mitomycin C (M) 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 是治疗直肠癌最常用的有效化学药物。肿瘤细胞体外培养试验显示了高热合并M或5-FU有协同作用。在此基础上, Bull用全身高热疗法合并M或5-FU治疗8例已经发生转移的直肠癌,其中6例有效。

在临床实践中,局部高热作用时间过长,可能引起皮肤灼伤或肿瘤周围正常组织的损伤。Lindgaard试图用中途改变加热的温度来解决,并比较了两种加热方式合并放射的效应。一是从高往低下降(SDH),即在开始加热44.5℃10分钟后,将温度下降到41.5、42.0或43.0℃,持续时间不同。其

二是从低往高上升(SUH)。CDF<sub>1</sub>小鼠移植CBH乳腺癌后,分别接受上述两种方式的加热,同时接受照射。采用达到完全控制肿瘤或50%动物皮肤发生湿性脱屑所需照射的剂量作为实验的终点,计算热增比(TER)。结果:对肿瘤的效应和对小鼠正常皮肤的效应截然不同:前者SDH比SUH的TER值从2增高到8,随二者加热的时间及温度不同而变化。对小鼠皮肤而言,这两种加热方式合并放射,其TER值均低于对肿瘤的SDH值,预示SDH合并照射治疗肿瘤有增效作用。

## 二、高热杀伤细胞的机制

国外在高热杀伤细胞,包括肿瘤细胞的机制做了大量的研究,深入到分子水平的观察。Wong观察了细胞受热作用后细胞周期的动态变化。G<sub>1</sub>期和S期的细胞受热作用后都会发生染色体畸变。G<sub>1</sub>期细胞经45.5℃作用10分钟后,所有这期的细胞均能继续复制DNA,并可进入G<sub>2</sub>期,最后进入S期,DNA分子的大小达到正常染色体的水平。但是,只有50%的细胞能完成分裂,形成细胞集落。不能形成集落的细胞需要多于前者四倍的时间才能完成所有DNA的复制,最后由于不能完成分裂,形成多核巨细胞,终至死亡。这些细胞不能完成分裂的原因,至今尚不清楚。对热和放射的敏感性与受伤的DNA碱基和链的断裂的修复,与修复酶的灭活有密切关系。染色体畸变和染色体蛋白的凝聚也很重要。Cheng认为,热作用引起钙-三磷酸腺苷酶的灭活,导致依赖于三磷酸腺苷的钙泵失常,使细胞不能摄取钙,钙通道障碍在高热杀死细胞的机制中也很突出。他发现胆甾醇(Cholesterol)、钙离子和甘油对细胞膜钙离子转移蛋白有保护作用。并给人们启示,从分子水平研究高热引起细胞内钙离子自动平衡失调在细胞死亡中的意义,可能有助于阐明高热治癌的机制。

热对细胞反复作用有可能产生热耐受。

这是影响肿瘤热疗效果的重要问题，受到人们的关注。早在1985年，Laszlo就发现对热有耐受性的中国田鼠纤维母细胞（HR）在高热作用后产生“热休克蛋白”（hsp），并进一步证明这株细胞在热作用后产生较高水平的hsp70，较低水平的hsp89和110。hsp70已被分离。这些蛋白在正常细胞中是找不到的。作者将从分子及基因方面进一步研究这些“热休克蛋白”在细胞产生耐热现象的机制。初步实验结果说明，高热引起大分子合成和核内蛋白含量的变化在这耐热细胞株具有较强的恢复能力。Tomasovic用42℃（90%以上存活）热处理培养中的细胞后，从原浆膜蛋白中也能分离出hsp，特别是hsp70。然而，Wells从CHO细胞中分离出两株对高热敏感的细胞株，并发现在45℃作用后6和12小时也能分离出26KD、70KD和110KD的“热休克蛋白”。此外，Milton在大肠杆菌经48℃作用后，细胞外膜发生蛋白质易位。作者认为，这与细胞产生对热作用的适应有关。Marms-Ringdahl用V-79中国田鼠细胞观察42~47℃作用后<sup>3</sup>H-醋酸酯参入细胞原浆膜系统的胆甾醇和磷脂的比例。发现热对<sup>3</sup>H-醋酸酯参入磷脂的量减少。然而，对参入胆甾醇无影响。作者进一步观察热作用后<sup>3</sup>H-胆甾醇/<sup>3</sup>H-磷脂比值的动态变化，发现热作用后24小时比值最大。此时，细胞耐热性也最强。据此，作者认为细胞膜类脂化合物合成比例的变化可能与热耐受有关系。Konings观察小鼠纤维母细胞LM株经亚致死剂量照射或热作用后，分别在32℃和37℃中培养，发现在32℃中培养细胞损伤修复较37℃中培养者好得多。作者认为，这现象可以作为从分子水平研究放射和热作用损伤机制的很好工具。

虽然人们对热耐受的机制还不十分清楚，然而，Kano等却发现Mitomycin C和

苯甲醛（Benzaldehyde）能抑制耐热现象的发生和发展，并已试用于临床。Burgman发现能抑制二磷酸腺苷-核糖聚合酶的3-Amino-benzamide对体外培养的细胞既是辐射增敏剂，又有增强对热敏感性的作用。

### 三、热疗装置设计

在高热治疗肿瘤研究中，物理学家和工程师面临的重大问题是设计理想的热疗装置，要求这个装置既能使整个肿瘤均匀地接受43~45℃的高热，但又不损伤肿瘤周围的正常组织。由于这个任务的复杂性和艰巨性，人们设计了各式各样的高热治疗机，企图应用于腹腔、盆腔、脑部和眼眶内肿瘤的治疗。微波治疗机已有许多年的历史，目前临床还广泛地应用，已发挥了它的效能。由于其功能的局限性，近年人们着重设计治疗深部肿瘤的热治疗机。包括不需侵入组织内部的体外装置、通过间隙和腔内装置，以及腔内手术时的热疗装置。除了利用微波产生热能外，还设计了电磁感应和超声波产热。还有，在热疗前静脉注入氧化铁悬液，使铁微粒沉着于肿瘤组织内，然后从体外局部输入电磁感应热，利用热滞留于铁微粒的原理提高热效应。最令人感兴趣的是由Roemer设计的旋转式、扫描、聚焦多功能的超声波热疗机。配备有B扫描和CT扫描及计算机系统。根据扫描图象了解深部肿瘤的位置、大小和深度等病情，设计出适宜的治疗方案。利用多点反馈控制系统，使热发生器对准深部肿瘤。经大量动物试验和临床试用，证明该治疗机产生的热能确能选择性地集中在肿瘤内。只要恰当地使用转换器和扫描系统，制订合理的治疗计划，可以获得良好的治疗效果。然而，为了使肿瘤各部均匀地接受热量，还有许多问题需要解决，特别是需要研制理想的监测肿瘤温度的设备。