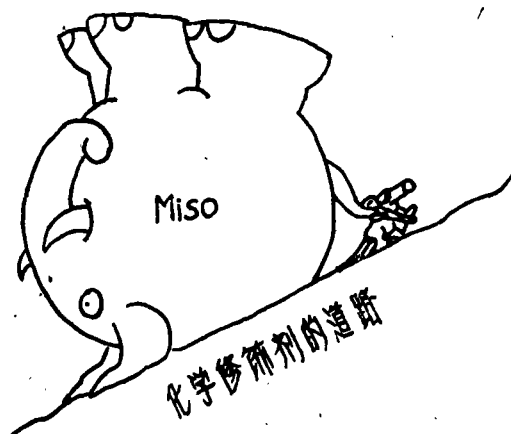


乏氧细胞辐射增敏剂——是幻想或是难以回答

Wasserman TH

放疗在控制肿瘤方面是一种重要手段,并且已在技术、物理、肿瘤定位和治疗方面有了戏剧性的改善。用射线对肿瘤控制率获得了净增益。

随着14年的临床评价,至今在化学修饰剂中,乏氧细胞辐射增敏剂已有十分广泛的研究。不幸的是,几乎所有Misonidazole(Miso)的Ⅲ期临床试用都没有导致疗效增加。Ⅲ期临床试用未获成功,就象一头死象重压在乏氧细胞增敏剂的进一步生物学和临床评价的前进道路上(见图),这不利于从持怀疑态度的临床医生和生物学家方面获得继续支持。虽然Miso不是最好的乏氧细胞辐射增敏剂,但它为类似物的发展提供了基础,希望这些类似物在临床上更有效。实际上,Miso临床试用的失败却导致了进一步进行生物学方面的研究,更好地了解在乏氧概念上临床和生物学方面发生的很多变化,并对细胞调节机制有新的认识,包括硫醇调节的主要影响。



在临床分割放疗时,乏氧是否具有任何重要性仍有怀疑的议论。然而最终的评价需要对乏氧影响作可能的解释,然后解决涉及促进肿瘤治愈率方面乏氧价值的实验。乏氧也可以是细胞的另一些生化功能丧失的指示剂,这种丧失将引起相关的辐射抗性。

化学修饰剂的临床试验是复杂的,短期的观点通常没有价值,因此实验需要仔细地分析预后变化,要大量的病例,还要随意性并对病人作长期随访。当考虑照射本身可引起杀死细胞作用,而化学

修饰剂本身不能起这个作用,我们正寻求这样一个方程: $2 + 0 = 3 + \text{效果}$ 。

现在临床评价乏氧细胞增敏剂集中到Miso的两个类似物SR-2508(Ethamidazole)和R₀03-8799(Pim-onidazole)上。这两个化合物有不同的物理化学性质和受剂量限制的不同临床毒性,SR-2508能产生累积的外周神经毒性,R₀03-8799则引起短暂的急性症候群如眩晕、恶心、多汗、精神错乱等。

目前在北美的RTOG用SR-2508在晚期头颈部肿瘤病人上进行Ⅲ期临床试用,并共同发起在欧洲多个中心进行试验,去年开始进行这些临床试用,但要期望获得任何有意义的的数据至少要两年。他们之所以选择晚期头颈部肿瘤是因为其肿瘤局部控制情况通常能被评价,肿瘤的大小通常也是明显的,并有已知的照射剂量效应,而增敏剂有可能增加局部肿瘤的控制和增加存活。高压氧仓对头颈部肿瘤放疗试用证明疗效有所改善,对血红蛋白水平也能作预测。

英国用R₀03-8799对晚期颈癌进行Ⅲ期临床评价,目前在北美还没有采用此化合物。

与Miso相比,SR-2508和R₀03-8799这两个化合物对预测疗效改善方面具有有力的生物学、药理学和临床数据。根据基本的科学数据来预测疗效的改善,而不需要认定在临床试用中它们将是成功的增敏剂,这只有进一步的临床试验才能回答。由于标准的分割放疗、多次给药在药物释放方面增益显著,因此Ⅲ期试用的临床评价将包括标准分割照射加/减增敏剂。这将有希望提供作为分割照射后肿瘤局部控制率方面乏氧细胞作用的真实试验。

为化学修饰剂的改进发展,这两个化合物提供了很多新数据,这种改进包括从实验室到临床,从临床到实验室的交替。Honess等人(1988)和Newman等人(1988)的报道突出了这种交替和辐射增敏剂下一步的临床考虑。

SR-2508和R₀03-8799本身可能不是理想的辐射增敏剂,因为限制剂量的毒性与它们的化学效应无关,因此正在研究两药合并应用的疗效。Newman等人报道了这两个增敏剂合并应用的临床评价,该文又提到了两药合并应用时根据相对疗效范围或

相对效果与Miso和Metro(灭滴灵)合用进行的比较。作者在另外的文献中报道,这两个药很少或没有药理相互作用、具有高的肿瘤药物浓度,并且没有明显相加毒性。

Honess等人报道了两个药单独和合并用药的放射生物效应,药物是在已建立的小鼠瘤系上试验的,这比以前的研究更接近于临床期望的水平。他们实验了两个药单个剂量给药和合并给药与每个药双倍剂量给药的辐射增敏作用。在每个药双倍剂量单独给药时增敏比值(SER)表明显著增加,而采用每个药临床上相当的剂量合并应用时能够得到同样高的SER,因此两个药合并应用相当于两个药单独用药的两倍效果。前者(指合并用药)临床上做得到,而后者(指加大药量)临床上却做不到。然而,增敏剂的两倍药物剂量可以不等于两倍效果,因为SER斜率依赖于肿瘤中药物水平对数增加,而因此在大多数细胞系中将达到高的药物水平,但还不知临床上是否会发生高药浓度。

合并给药也可能将打击乏氧细胞的亚群,而它们不同的药物动力学性质关系到药物释放到肿瘤中

并在细胞水平上起着作用。例如认为在照射中有相互依存作用,因此效应的方程式相当于 $2 + 0 + 0 = 3 + \text{效果}$ 。看来合并两个增敏剂的进一步的临床试用和获得实验室数据方面是令人鼓舞的。

通过应用毒性不叠加的多种药物,曾支持合并化疗并努力增加疗效。虽然这两个药由于它们本身的特性,其合并应用在某一治疗方案中可达到高的药物浓度,采用惯用的照射方法可以较好的合并给药。然而很难得到科学的两药合并给药方案,因为这两个药在临床试用方面都还没有确定效果。

将SR-2508从实验室共渡到Ⅲ期临床评价共花了六年时间,预计需要更多的时间来继续评价SR-2508单独或与R₀03-8799合并的试验。

因为乏氧在肿瘤临床上可能很重要,所以通过实验室和临床方面的大量工作,继续寻求解决办法,从而能确定乏氧细胞化学修饰作用的概念是幻想或者是难以回答的问题,而后者仅需要更多的知识和实验。

[Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988, 15(3): 797 ~81(英文)李美佳 王荣先节译 胡壁校]

文 摘

036 原子弹爆炸幸存者的孩子生化学突变研究
[日]/佐藤千代子...//广岛医学。—1988, 41(3)。—386

对距爆炸中心2km内受照者(受照组)和2.5km外受照者(对照组)在1946年6月1日到1971年4月1日所生的孩子13 052人和10 609人进行淀粉凝胶电泳检测,检查基因位点数为667 404和466 881。查出变异者分别为700和533人,通过对其父母的检查,定为变异体者两组各有3人。即受照组某女GPT1突变,其母受γ射线照射0.03Gy,父未受;照某男为PGM2变异,父母受γ射线照射0.05和0.47Gy,另一男NP变异,父母生殖腺照射剂量为0Gy。对照组1女2男分别为HP、ADA和6PGD变异体。

受照组孩子父母平均受照剂量(Gy)为:广岛父亲γ线0.204,中子0.002,母亲分别为0.231和0.001。长崎父亲为0.216和0.001,母亲为0.223和0.0001。中子RBE按20计算,双亲受照总剂量当量

(Sv);广岛为0.495,长崎为0.459,平均为0.477,因此,每个配子的剂量当量为0.239Sv。

电泳调查了一部分人群,即测定了受照组4989人、对照组5 026人的红细胞酶活性,结果分别有26人和21人酶活性降低。通过对双亲检查,受照组有一女性的TPI活性为正常人的65%,定为TPI突变体,其父受γ射线照射0.03Gy,母亲未受照。对照组未查出突变体。

以上两种指标一起统计,受照组和对照组的突变率分别为 $0.60(0.2 \sim 1.5) \times 10^{-5}$ 和 $0.64(0.1 \sim 1.9) \times 10^{-5}/(\text{基因} \cdot \text{世代})$ 。作者从蛋白质水平研究受照后的遗传影响,虽然两组的变异频率不同,但无统计学意义。

[王献理摘 陆毅校]

037 广岛原子弹爆炸胎兒受照者细胞遗传学调查
[日]/大滝一夫...//广岛医学。—1988, 41(3)。—484~5

通过对放射线影响研究所(RERF)的成人健康调查群体中胎内受照者的外周血淋巴细胞染色体G显带分析,了解射线诱发染色体异常和受照剂量(T65D)及胎龄的关系。为此分析了101例,其结果