

不宜手术和复发直肠癌的放射敏感性研究

Rhomberg W, Eiter H

关于结肠癌放射治疗的效应问题有各种不同的观点。不少作者认为,直肠癌在手术前、后照射能够降低局部复发率,因此在一定范围内能延长总的存活期。

在不宜手术和复发肿瘤的止痛照射中,主要是判断主观症状,如疼痛、出血倾向和粘液分泌增多。针对这些症状对约60~80%的病例可进行4~6个月的放射治疗。

对不宜手术和局部复发直肠癌的症状消失能力,通过用和不用放射敏感性物质丙亚胺(Razoxan)照射进行了研究。

患者和方法

1981~1986年,作者对42例复发的和不宜手术的直肠癌患者进行止痛放疗。除止痛外,还注意掌握了肿瘤数量和控制肿瘤大小,这涉及到可测量的、不宜手术的肿瘤检查结果,肿瘤测量主要通过CT。血清癌胚抗原含量作为判断肿瘤发生的附加手段。确定远处转移要经过胸透和腹部CT检查,并检测碱性磷酸酶和转氨酶含量。骨扫描术只在有疼痛症状时才进行。

21名患者在给予具有放射敏感作用的丙亚胺(Razoxan)的同时进行照射。接受丙亚胺患者的选择是非随机的。1983年以后才采用丙亚胺,在此之前21名患者只用照射治疗。

照射治疗

在小骨盆复发时,用对向野或用一个带有计算机等量确定的多野技术进行照射。照射系用一个远距离钴照射仪。每个病灶组织体积所照剂量为180~200cGy,每周5次。一般情况下,一个病灶组织体积剂量相当于肿瘤四周80%同等[辐射]量。在6周内,病

灶组织体积力求达到总剂量60Gy。在7个患有直肠癌的患者中,采用后装方法在其直肠内装入1~2个¹³⁷Cs填充物,距放射源2cm时,剂量率为2.2~2.5Gy/h之间。

丙亚胺(Razoxan-ICRF159)

口服丙亚胺剂量为每天150mg/m²体表面积,照前5天开始口服用药。在照射期间,于照前1~2h服1片125mg,其余量在晚上服用。当白细胞下降到2000/mm³以下或出现严重的全身症状,如恶心和腹泻时,将剂量暂时降低一半,或中断治疗,直至白细胞升高。丙亚胺一直服用到照射结束,每个患者服用的丙亚胺平均总剂量为8g(3.5~11.5g)。

丙亚胺的药理学、肿瘤学复合效应及可能的副作用已有多方面的报道。制剂大部分由胃肠道吸收,口服,通过肾脏排泄。

丙亚胺的放射敏感性效应有两个假说,其一为制剂在早期的G₂期,其二在M期阻断细胞循环,在此两期,细胞显示了最高的放射敏感性,药物具有改变血管的作用。可以在一定的原发性肿瘤动物模型里,由粗的窦状隙构成规则的细网状结构,这样可以改善肿瘤的供氧效应。

缓解的定义

所谓部分缓解,即在治疗后,肿瘤体积的原始数值下降50%。体积的计算大体上通过CT三维肿瘤直径相乘。在少数经皮肤测量或借助于触诊和直肠镜检的病例,为评价治疗效果需作肿瘤表面生成物的培养。

所谓完全缓解,即全部临床学和放射学肿瘤参数下降到不可测值,不再出现肿瘤症状,并且以前升高的血清癌胚抗原含量变成

正常。在一例不宜手术的原发性肿瘤和有关的类似肿瘤,为确证完全缓解,要求活检为阴性。如果在照射中或照射结束后四周内肿瘤体积超过原始体积的25%,即是进行性加重。处于部分缓解和进行性加重之间属无变化。

结 果

21名患者中,给不宜手术或复发肿瘤患者以常规照射,平均剂量为62Gy(50~70Gy),1例完全缓解,7例部分缓解,9例出现肿瘤抑制生长,4例复发,缓解率为38%。在不宜手术的原发性肿瘤中发现大部分缓解,如10例中有5例,而8例骶骨前复发中的2例有部分消退。

如果出现缓解或肿瘤生长抑制,这种效应平均持续8个月。8例没有远距离转移的局部复发患者的平均存活期为13个月。

照射并口服丙亚胺,18例患者中一例完全缓解,11例部分缓解。缓解率为67%。与常规照射相比,在照射中或紧接着照射后未见患者呈现进行性加重。完全缓解与前部切除术后骶骨前复发有关。缓解率和照射主观效应见表1。

表1 39例患者的主、客观治疗效果

治 疗 例数	客观效果		测定结果				%	
	疼痛减轻	疼痛消失	完全缓解	部分缓解	无变化	进行性加重	完全缓解 + 部分缓解	
照 射	21	11/12	5/12	1	7	9	4	38
照 射 + 丙亚胺	18	17/18	11/18	1	11	6	0	67

由于观察期太短,用丙亚胺治疗时的缓解期没有做出恰当的说明。无远距离转移的局部复发患者的平均存活期至今有11名为16个月以上,但尚未达到平均数。

副作用

表2 60Gy照射不宜手术和复发的直肠癌患者的急性毒副作用(39例患者)

副作用	远距离钴照射	远距离钴照射 + 丙亚胺
全身状况下降	10	6
腹泻	5	5
恶心和呕吐	4	6
湿度上皮溶解	8	4
排尿困难和膀胱炎症状	6	2
女阴炎	0	2
白细胞减少(3000/mm ³ 以下)	0	5
必要的治疗间歇		
少于8周	7	9
多于8周	6	2
因拒绝治疗而治疗中止	0	1

急性毒性见表2。全身状况有明显的、暂时地下降者,在只照射的患者组中有四分之一,在附加丙亚胺治疗的患者中有三分之一。快速可逆性白细胞减少只在丙亚胺组出现。

主观上最使人烦扰的是外阴的皮肤反应和全身健康状况下降。

照射组的并发症分别为尿道狭窄、深度肠溃疡和形成瘘管的脓肿;联合治疗组为皮肤病、链球菌败血症、大便失禁及脓肿形成。

讨 论

放射治疗组的部分缓解率为38%。Bohndorf指出,在骶骨前复发,客观上的缓解是少见的。照射保留器官时,缓解率升高。在1例扩散了的不宜手术的原发性肿瘤观察到完全缓解期已持续5年以上。在照射时的这个不同反应,同Papillon和Sischy报道小直肠癌最初照射时的较好结果相一致。另一方面同不宜手术的原发性肿瘤相比,不仅用中子,而且用光子,复发时客观上的缓解是较为常见的,但是,在这里骶骨前复发和吻合术复发之间是没有区别的。

腔内注射有助于缓解,可根据我们的病

例进行估价。在后处理时, 总共7次把铯置入腔内, 有4次获得局部缓解, 1次获得完全缓解。Papillon和Gunderson等也提及了短治疗的良好效果。

在常规照射条件下达到40%的部分缓解率是接近实际的。人们根据Zuppingers关于区分放射敏感性的建议, 把不宜手术和复发直肠癌定为放射敏感性一般到较差的肿瘤。

在照射的同时口服丙亚胺, 可增加放射敏感性。虽然两组性别分布和复发年龄等有所不同。值得注意的一点是, 服用丙亚胺的患者组无论在照射中还是在照射后均未见继续发展。此外, 在服用丙亚胺组里还有一个腔内铯附加治疗。

根据目前了解, 丙亚胺在直肠癌治疗中可以具有特殊的综合效应。丙亚胺属于对直肠癌有一定缓解诱导作用的药物。它的放射敏感效应在动物试验和在人的软组织肉瘤中已进行过。尚待解决的是, 丙亚胺在我们的研究中是否有放射敏感性和/或附加效应。最

近, 对丙亚胺在直肠癌中的抗转移作用仍在讨论中。

改善进展中的直肠癌的局部照射效应是令人想往的, 这表明手术后或复发中有残余瘤存在时放射治疗的治愈率低。在直肠癌中改善放射效应是多方面的, 应用中子不优于单独光子治疗。在辅助研究中, 检查照射和5-氟脲嘧啶以及5-氟脲嘧啶和亚硝基脲素的联合应用是主要的, 使用这些药物在残余瘤或复发瘤中有一定的效果。透热放射疗法同样属于可以改善局部肿瘤调节的试验方法。除了经皮照射外, 在手术中用电子加速器(助推器)时, 复发中有45%的生存期超过3年(Mayo医院)。手术复发这一事实在于没有对有利或无利的患者进行选择。

较低的治愈率以及伴随着部分严重发病率而复发的经验, 告诫人们为了预防局部复发, 要经常给予术前和术后的放射治疗。

[Strahlenther Onkol 1989, 165(1): 28~33 (德文) 任志珍节译 麦智广审校]

(上接第261页)

近开会, 讨论新建议书草稿在世界范围的反映。该草稿早些时候分送给一些国际性、地区性和国家机构、专业学会和几个专家团体征求意见。

委员会对作业人群组概念作了进一步解释说明。这一概念在修订下一份草稿时将采用, 并决定在今年晚些时候开会通过新建议书。同时, 委员会还对几个问题取得一致看法, 结果如下:

1. 新数据及以前资料的新解释确切合理地表明: 电离辐射带来的危险比十年前的估计要高三倍。

2. 这种升高要求委员会建议书中的一些数据发生改变, 其中一个改变是职业照射剂量限值的减低。现行数值每年50mSv将降低到每年20mSv, 同时

附带一些允许年度间灵活掌握的规定。公众长期剂量的现行限值(终生平均每年1mSv)将继续保留, 但减小平均时间至5年将带来防护水平的提高, 并建议使用源相关限制。

3. 另一方面, 委员会将不会改变其辐射防护体系的基本原则, 即(伴有辐射的)实践的正当化、防护的最优化和个人剂量限值(源相关剂量限制或规定剂量限值)。

4. 委员会将在其建议书中对那些必须采取防护措施辐射实践和那些需要采取补救措施的存在辐射的场所作出明确区分。

[张志天译 王济中 石玉成校]