

快中子治癌

林怀冰

(中国科学院高能物理研究所)

肿瘤是一类常见、多发的疾病,对人民的健康威胁很大,近年来在死亡原因的统计中已被列为第一、二位,恶性肿瘤的死亡率约占总死亡率的 1/5 左右。我国恶性肿瘤的发病率约在 1/1000 以上,并有上升的趋势^[1]。

现代医学主要采用三种形式治疗癌症:外科手术、放射治疗及药物治疗。根据癌症的部位、大小和病理类型决定治疗方法。为了争取更好的疗效,许多患者是用这三者不同形式的联合进行治疗。

一、历史回顾

电离辐射用于治疗恶性肿瘤已有 80 多年的历史,它对一些早期的恶性肿瘤是一种极为有效的治疗方法,对某些部位的肿瘤如喉癌,75%以上的患者能完全消除肿瘤而喉功能只受到最小影响。

放射治疗的发展大体分为三个阶段^[2]

1. X 射线阶段:这个阶段从 1895 年伦琴发现 X 射线开始,主要采用浅层和深层 X 射线治疗机以及镭疗作为治疗手段。由于 X 射线的能量比较低(约在 400kV 以下),穿透力较弱,故大多用于浅层肿瘤的治疗。由于穿透力弱,深部肿瘤得不到足够剂量,而皮肤、骨骼对低能 X 射线的吸收较高,产生严重的反应,因此深部肿瘤的治疗受到限制。

2. 高能 X 射线、 γ 射线和高能电子束阶段: 这阶段从 1950 年加拿大制造出第一台 ^{60}Co 治疗机开始,主要采用 ^{60}Co 远距离操纵治疗机、电子感应加速器和电子直线加速器等作为治疗手段。由于射线能量高,均在兆伏以上,穿透力强,深部组织接受剂量高,皮肤吸收剂量低,反

应轻,适用于深部肿瘤的治疗。与前面低能 X 射线相比较,主要是辐射的物理效应有了改进,因而对肿瘤的治疗效果有明显的提高。一些肿瘤患者经过放疗后的五年生存率几乎成倍地增长,例如鼻咽癌由 20—25% 提高至 40—50%,子宫颈癌由 35—45% 提高至 55—65%,前列腺癌由 5—15% 提高至 55—60%,膀胱癌由 0—5% 提高至 25—35%^[1]。但是,一些肿瘤虽经照射而缩小、消失,过了几个月或几年后局部复发,再次威胁患者生命,造成死亡。

3. 高 LET(linear energy transfer, 即传能线密度)射线阶段: 这阶段从 1966 年快中子再次应用于临床治疗开始。

γ 射线、X 射线和电子射线被称为低 LET 射线,因为它们组织中沿着次级粒子径迹上单位长度的能量损失较小,而且它们的生物效应依赖于细胞的含氧程度和细胞的生长周期。反之,有另外一些射线在组织中沿着次级粒子径迹单位长度上平均能量损失大,其生物效应对细胞的含氧状态以及细胞的生长周期的依赖性较小,称为高 LET 射线,例如快中子、重离子、负 π 介子等。

1932 年查德威克发现中子。六年后斯通在美国加利福尼亚伯克利的回旋加速器上首次用快中子治疗癌症。当时,他所治疗的患者都是极晚期的癌瘤,250 例中,有 18 人生存期达五年或五年以上,有四人活到 1971 年。但是许多患者早期反应严重,斯通等人推断,用快中子治疗癌症同时会对正常组织产生严重损伤(这是快中子的固有特性),并作出不应当继续用快中子治疗的结论,因此快中子治癌的临床研究被中断二十多年。

1953 年 Gray 发现, X 射线抑制细胞生长

的效应与细胞所处状态有关,细胞处在充氧状态比处在缺氧状态所产生的效应大得多。然而,在快中子照射下,充氧与缺氧状态时所产生的效应的差别不象X射线那么大。这说明,在用X射线或 γ 射线照射肿瘤(尤其是大肿瘤)时,因肿瘤边缘的瘤细胞靠近血管,供氧充足,这些充氧细胞对常规X射线、 γ 射线敏感,而肿瘤中心的瘤细胞往往因血液供应少而坏死,处于相对缺氧状态下,对常规X射线、 γ 射线不敏感而受到保护。这些瘤细胞往往成为将来肿瘤复发的根源。表征细胞含氧状态对放射线敏感程度的量称氧增比,其定义为缺氧细胞和含氧细胞产生同样生物效应所需剂量之比:

$$\text{氧增比} = \frac{\text{照射剂量(缺氧细胞)}}{\text{照射剂量(充氧细胞)}}$$

二、快中子的生物特性

1. 氧增比小

常规X射线、 γ 射线的氧增比为3,快中子的氧增比为1.8。氧增比越小,说明这种射线对缺氧细胞的杀灭能力越大。氧增比小是快中子放射治疗的一个最重要的生物特性。

2. 不同阶段的肿瘤细胞对快中子敏感性的差别不显著

在肿瘤细胞增殖过程中,细胞周期分为DNA合成前期 G_1 、合成期S、合成后期 G_2 和有丝分裂期M。低LET射线对处于分裂期的肿瘤细胞最有效,而在相对静止期的细胞,则不敏感。但是在高LET射线照射时,无论分裂期或静止期的肿瘤细胞对射线敏感度差别不大。

3. 亚致死损伤的修复低

1959年Elkind和Sutton指出,在低LET射线照射时,细胞存活率在同等剂量下分两次照射(两次之间经过一段时间,例如24小时)比一次照射时高,这说明在两次照射之间,一些亚致死损伤的肿瘤细胞得到恢复;在快中子照射时,没有上述差别,快中子的亚致死损伤修复是低的。

4. 相对生物效应高

相对生物效应是描写不同射线对同一种细胞生物效应的大小,定义为产生同样生物效应的标准X射线剂量与未知射线剂量之比。

相对生物效应

$$= \frac{\text{所需照射剂量(标准X射线 200kV)}}{\text{所需照射剂量(未知射线)}}$$

根据放射生物学试验结果还得知,快中子的相对生物效应随分次剂量的减少而提高。当中子总剂量相同时,分次次数越多,相对生物效应越大,例如分六次照射的相对生物效应是单次照射的1.3倍。斯通当年不了解这种关系,套用低LET射线的多分次方案来进行快中子照射,约分为8—18次,结果使病人接受过高剂量,产生严重的并发症。1970年,Sheline复查当年斯通所治疗的全部病例的资料,证实上述观点^[3]。

三、用于放射性治疗的中子源

1. 反应堆

反应堆是一个强中子源,核分裂产生的快中子平均能量为2MeV,对放射治疗来说,能量太低,故只用于治疗皮肤癌^[4]。五十年代后出现了几座专为放射性治疗而设置的反应堆,多数是用做慢中子俘获治疗头部肿瘤,但疗效并不理想。近年在日本用此方法治癌。

2. D-T 中子发生器

利用氘-氘反应,氘核被加速后轰击氘靶,产生核反应,获得能量为14meV的中子。D-T中子发生器的优点是:氘所需能量较低,一般工作电压为250—500kV;机器可作等中心装置,能获得任何角度的中子束。中子发生器存在的问题是:中子产额低,靶的寿命短,在使用过程中,中子剂量率逐渐下降。为了克服这些缺点,现在采用旋转靶、气体靶,用氘、氚混合束轰击靶等改进,可以期望有中子产额高、寿命长的中子管出现。

3. 回旋加速器

氘离子加速后轰击铍靶,产生的快中子能

量高、中子产额大、性能稳定。提高氘核能量可以提高中子的平均能量，后者约为前者 40%。回旋加速器产生的中子束是向前方发射的，方向性好，同时屏蔽问题较容易解决。它是快中子治癌和产生短寿命医用同位素的主要工具，目前许多国家的肿瘤防治中心都安装了医用回旋加速器。

4. 低能质子直线加速器

用质子束轰击铍靶产生快中子，例如美国巴塔维亚费米实验室的快中子治疗设备，就是从 200meV 质子直线加速器中引出 66meV 的质子束，打铍靶产生中子。

中国科学院高能物理研究所计划从 35.5 meV 的质子轰击厚铍靶，产生快中子。中子束的平均能量约 18meV，在距源 150cm 处的平均剂量率约为 60rad/min，50% 最大剂量是在 13.5 cm 处^[5]。三年后将为首都医务界提供我国第一台快中子治癌设备。

四、世界上的快中子治癌中心

继伦敦的哈默·史密斯医院于五十年代安装了一台回旋加速器之后，自 1972 年起，美国有三个回旋加速器用于快中子治癌。在这以后，东德、日本、荷兰、西德也相继安装了回旋加速器或中子发生器。目前世界上已有 24 个装置能常规地进行中子临床治疗研究，至 1980 年底，已有超过 6000 例的各种不同的癌症患者接受了快中子治疗^[6]。

五、伦敦哈默·史密斯医院的早期临床试验

1966 年哈默·史密斯医院在放射生物学和放射物理学方面，已能用快中子治疗第一例癌症患者。

该回旋加速器产生的快中子为固定水平束，平均中子能量为 7.5meV，50% 剂量深度为 8.8cm，剂量率在 116cm 处为 40rad/min。中子治癌标准剂量为 156rad/12 次(4 周)。

1966—1970 年，由 Roland Morgen 在一组已失去治疗机会的极晚期癌症患者中进行快中子临床效果的研究。

1969 年 11 月起，由 Mary Catterall 进行临床治疗试验，至 1980 年底，有 900 例患者接受了治疗。

1977 年，Catterall 等人对 133 例晚期头颈部肿瘤进行对照性临床分析^[7]，其中中子组 70 例，光子组 63 例。在中子组，肿瘤完全消失的有 53 例，不完全消失的 16 例，晚期复发的 1 例；光子组中肿瘤完全消失的 12 例，不完全消失的 36 例，晚期复发的 15 例，这种差别在统计学上有意义。中子组的两年生存率几乎两倍于光子组，但是并发症比光子组高五倍。大部分中子治疗患者的死亡原因为远处转移。详见表 1。

表 1 哈默·史密斯医院中子治疗晚期头颈部肿瘤的对照性临床分析

		中子组	光子组
人数		70	63
局部控制	临床上肿瘤完全消退：持续性消退	53(76%)	12(19%)
	晚期复发	1(1%)	15(24%)
	肿瘤部分缩小或不缩小	16(23%)	36(57%)
存活期	一年	53%	42%
	二年	28%	15%
严重并发症	眼	2 例	1 例
	脊髓	2 例	0 例
	咽喉	6 例	1 例
	共计	10 例	2 例
死亡原因	治疗部位残存肿瘤或癌复发	10 例	44 例
	治疗部位已控制，出现远处转移	13 例	2 例
	放疗或外科手术并发症	10 例	2 例
	不明	5 例	0 例
	与癌症无关的其他原因(局部已控制)	7 例	0 例

在临床治疗试验期，突出成果表现在头颈部肿瘤，唾液腺肿瘤和软组织肉瘤的治疗，由于该机的能量低，对组织穿透力较差，所以治疗深部肿瘤困难。

六、临床疗效

由表 1 看出快中子对晚期头颈部肿瘤的局部控制效果比光子好,但是并发症亦明显增多。以后一些治疗中心采用快中子加光子或快中子加质子照射的方式来进行治疗。快中子治疗的几种常用方式有: 1. 单纯中子照射; 2. 混合束照射,即中子、光子交叉进行,每周照射中子两次,光子三次。3. 中子增强照射,即先用光子照射,每周五次,光子结束后用快中子增强治疗,每周两次。

在临床试验早期,接受快中子治疗的患者多属晚期癌症,治疗后往往局部肿瘤消失,而死于远处转移。与常规 X 线或 γ 线照射相比较,患者的五年生存率无明显提高,主要原因在此。因此在评价快中子的临床疗效,常用局部控制率来进行比较。

1. 唾液腺癌

快中子对不能手术的晚期唾液腺癌有特别好的效果。通常它生长缓慢,分化良好,是对常规 X 射线、 γ 射线抗拒的肿瘤。在快中子照射后,肿瘤慢慢地缩小,绝大多数肿瘤完全消失,现在一致认为唾液腺癌应当选择快中子治疗。1981 年, M. Catterall 报道了哈默·史密斯医院快中子治疗唾液腺癌 40 例,肿瘤完全消退者有 37 例(占 93%),完全消退后肿瘤再复发的有 7 例,持续性肿瘤局部控制率为 75%,无长期并发症,生存期三年以上者占 54%。J. J. Batterman 报告阿姆斯特丹医学院治疗唾液腺癌 30 例,肿瘤完全消 25 例(占 83%),持续性肿瘤局部控制率为 73%。

2. 头颈部鳞状上皮癌

前面介绍了哈默·史密斯医院用快中子治疗晚期头颈部鳞癌的良好效果,以后一些治疗中心也用类似的方案治疗,所获得的效果没有哈默·史密斯医院那么明显。L. Cohen 等在 1982 年综合哈默·史密斯医院、阿姆斯特丹医学院和费米实验室的病例,说明中子比光子有较好的局部控制率,但在生存率和平均生存期

方面,中子组与光子组没有统计学意义的差别,可能是由于晚期癌症居多,尽管局部获得控制,但已有远处转移,造成死亡。

P. D. Kurup 等于 1982 年报道,有 249 例未经其他治疗的晚期头颈部上皮癌采用快中子照射^[9],单纯中子组 29 例,混合束组 51 例,中子增强组 87 例,光子组 82 例。单纯中子组的局部控制率比光子组稍高,并发症亦比其他组高。

G. E. Laramore 等 1981 年报道了快中子治疗晚期头颈部癌 100 例,其中单纯中子组 62 例,混合束组 38 例。治疗后肿瘤的完全消失率:混合束组为 68%,中子组为 44%。观察 30 个月,局部肿瘤控制率的情况:混合束组为 30%,中子组为 15%。30 个月生存率:混合束组为 30%,中子组为 10%。单纯中子组的急、慢性反应比混合束组多^[10]。从他的结果可以看出,在单纯中子、中子强增和混合束三组比较中,以混合束效果较好,而且并发症低。因此美国放射治疗肿瘤学组(RTOG)采用混合束对不能手术的头颈部鳞癌进行临床随机研究,T.W. Griffin 等于 1982 年报道了 307 例的结果,认为在局部控制率、并发症发生率和平均生存率方面,混合束与光子组比较没有统计学意义的差别。两者的局部控制率为 46%。

对于快中子临床随机试验所取得的结果差异较大,M. Catterall 认为在过去 12 年中,用于快中子治疗的机器全都不能令人满意,例如束流穿透性差,皮肤剂量高,半影宽,输出率低,治疗时间长,束流固定于水平或垂直方向,准直器更换不方便,照射野大小受固定准直器的限制等等。这些因素影响了施于肿瘤的剂量,并导致并发症的增加^[11]。她还认为,如果临床随机试验得出“无差别”的结果,可能意味着在日后快中子治疗机和技术改进后,快中子的临床疗效将会明显提高。

3. 骨、软组织肉瘤

骨和软组织肉瘤通常用根治性外科手术——截肢来治疗,手术后加化疗,当患者要求保

留肢体拒绝手术或因其他原因不能进行外科手术时,放射性治疗加化学治疗或不加化学治疗就成为有长期控制可能的唯一办法。用常规X线、 γ 线治疗,局部控制率低,而快中子照射疗效较好,这是由于中子能量的吸收与组织的含氢量有密切关系,大部分中子能量被含水的组织如软组织或脂肪吸收了。如果以肌肉组织所吸收中子能量为100%,则骨质吸收71%,脂肪吸收114%,因此软组织肉瘤受中子照射时,能获得相对的高剂量,提高疗效。

H. Trunemeta 于1982年报道^[12],日本用快中子治疗骨肉瘤的五年生存率为63%,而光子组为18%。

G. Schmitt 等于1982年报道用快中子治疗软组织肉瘤93例。患者被分为两组:(1)局部肿瘤摘除术后,临床证实无残存肿瘤者56例。(2)活体组织检查或肉眼证实有残存肿瘤或肿瘤复发者37例。前者用快中子照射后,肿瘤得到局部控制的有43例(占77%),肿瘤复发5例,边缘复发8例。后者仅18例(占49%)获肿瘤局部控制,部分控制者6例,复发5例,边缘复发6例。严重反重20例(占21%),绝大部分为深溃疡。软组织肉瘤III期的完全控制率为65%。作者认为应当在这个基础上继续研究,放射反应严重的部分原因,可能与中子束的能量低有关,目前埃森采用光子大野照射后,缩小照射野,用中子增强法来治疗^[4]。

4. 子宫颈癌

初期,一些治疗中心的快中子源能量较低,穿透性差,只适用于头颈部肿瘤等的治疗,随着高能量的快中子治疗装置建立,为照射人体深部肿瘤(如盆腔的妇科癌症)创造了条件。

H. Tsumemoto 于1982年报道日本国立放射科学研究所(NIRS)用混合束治疗子宫颈癌III,IV期98例,混合束组复发率为29%,光子组为42%^[13]。

P. Morales 等于1981年报道安得逊医院用混合束治疗晚期宫颈癌75例,当加用腔内照射时,混合束组比光子组的局部控制率高。前者为81%,后者为65%^[14]。

A. Wanhersic 于1981年报道,在比利时用快中子治疗复发的宫颈癌20例,肿瘤消失率为50%。

5. 其他

T. Inada 报道 NIRS 用快中子治疗食道癌63例,在中子组五年生存率为20%,光子组为10.5%。在肺上沟癌的随机临床试验中,中子组的局部控制率以及缓和症状方面优于光子组。

H. D. Franke 于1980年报道用混合束治疗低分化前列腺癌13例,观察10—42个月,无一例复发,未见晚期并发症。

Al-Abdulla 于1981年报道用混合束治疗低分化前列腺癌13例,观察10—42个月,无一例复发,未见晚期并发症。

Al-Abdulla 于1981年报道安得森医院用快中子治疗不能手术切除的胰癌70例,治疗后12个月的生存率中子组为40%,光子组为23%。

七、小 结

目前要对快中子治癌作全面评价是困难的,尽管前面谈到快中子在生物效应方面比X射线、 γ 射线优越,但是由于国外大量展开快中子治癌是在1975年以后,目前尚处在病例累积阶段。同时,各治疗中心的设备条件、治疗方案和接受治疗患者的病期也各不相同,简单地扎治疗结果拿来累加或对比,是不恰当的。

大体上说来,国外快中子治癌十多年来的经验表明,快中子对晚期头颈部鳞状上皮癌有较好的局部控制率;对X射线和 γ 射线抗拒的肿瘤如唾液腺癌、骨肉瘤、软组织肉瘤、黑色素瘤、膀胱癌、直肠癌等,对快中子有较好的反应。美国和日本多采用快中子与光子的混合束,获得较好的局部控制,并发症也降低。有些治疗中心还开展快中子与质子束的混合治疗,利用快中子的生物效应和质子的良好剂量分布(Bragg峰)。

(下转第662页)