

Basic Clinical Radiobiology

临床放射

生物学基础

主编: Michael Joiner (美国)
Albert van der Kogel (荷兰)
主译: 王中敏

临床放射生物学基础

Basic Clinical Radiobiology

主 编 Michael Joiner (美国)
Albert van der Kogel (荷兰)
主 译 王中敏

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

内 容 提 要

本书介绍了国外肿瘤放射生物学的先进理论及各种临床治疗方法的基础,包括肿瘤细胞增殖动力学、正常组织增殖以及细胞结构、正常组织对射线的反应以及耐受剂量、正常组织的体积效应、肿瘤放射反应的决定因素(细胞存活)、放射性细胞杀伤的模型;另外,与第三版相比本版增添了不少新的内容,如影像引导下的放射治疗、生物反应修饰剂、肿瘤微环境以及放射诱导的第二癌症等。在正常组织毒副作用的病因学方面、DNA 损伤反应的分子学阐述、细胞死亡、分子靶向以及个体化治疗方面也有新的研究。本书共 25 章,可供从事放射生物学、放射肿瘤治疗学有关的专业人员阅读。

BASIC CLINICAL RADIOBIOLOGY (4th edition) by Michael Joiner and Albert van der Kogel
Copyright © 2009 by Michael Joiner and Albert van der Kogel
This edition arranged with ARNOLD (EDWARD ARNOLD LIMITED)
through BIG APPLE TUTTLE - MORI AGENCY, LABUAN, MALAYSIA.
Simplified Chinese edition copyright © 2010 The Military Medical Science Press
All rights reserved.

图书在版编目(CIP)数据

临床放射生物学基础/王中敏译.
—北京:军事医学科学出版社,2010.3
ISBN 978-7-80245-435-4

I. ①临… II. ①王… III. ①放射医学:放射生物学
IV. ①R811.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 005126 号

出 版:军事医学科学出版社
地 址:北京市海淀区太平路 27 号
邮 编:100850
联系电话:发行部:(010)66931051,66931049,63827166
编辑部:(010)66931039,66931127,66931038
86702759,86703183

传 真:(010)63801284
网 址:<http://www.mmssp.cn>
印 装:北京冶金大业印刷有限公司
发 行:新华书店

开 本:787mm×1092mm 1/16
印 张:20.75(彩 3)
字 数:459 千字
版 次:2010 年 5 月第 1 版
印 次:2010 年 5 月第 1 次
定 价:80.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

译者名单

审 译 殷蔚伯 王鹤皋 冯 炎 申文江

主 译 王中敏

副主译 邢月明 张树平 兰胜民

译 者 (按拼音字母排列)

曹建忠(山西省肿瘤医院)

陈 明(广东省中山大学肿瘤医院)

陈允清(山西省肿瘤医院)

程国华(山西医科大学第二附属医院)

侯 庆(山西省肿瘤医院)

李保珍(山西大学生命科学学院)

李 宁(中国医学科学院肿瘤医院)

李晓丽(山西医科大学第二附属医院)

兰胜民(山西省肿瘤医院)

任有辉(山西大学生命科学学院)

王宏卫(山西省肿瘤医院)

王树叶(山西省人民医院)

王中敏(山西省肿瘤医院)

肖 峰(山西医科大学第二附属医院)

邢月明(山西医科大学第二附属医院)

张树平(山西省人民医院)

张晓飞(山西省人民医院)

张晓峰(山西省人民医院)

序

临床放射生物学是放射治疗中必不可少的一部分,是放射治疗的基础,它与放射物理学、放射治疗技术学以及放射治疗学构成了放射肿瘤学的完整体系。目前国内外在此方面的专著寥寥无几。

《临床放射生物学基础》第四版是近年来一本知识面广、观点新颖的有关临床放射生物学方面的译著。我仔细地阅读了此书,它不仅包括了临床放射生物学方面的基础知识,还囊括了当今国内外临床放射生物学方面的所有动态和进展。是一本值得关注的好书。

本书译者王中敏女士曾在瑞典留学,攻读博士,在国外的五年多时间里做了大量的放射生物学方面的研究,她本人从事临床肿瘤放射治疗工作 20 余年,扎实的理论基础与丰富的实践经验使她能准确地把握原著的精髓。

所以,我欣然作序并向从事放射肿瘤治疗临床工作和实验研究的同仁以及即将从事此专业的学子们推荐此书。

王中敏

二〇〇九年十二月于山东济南

前 言

这是《临床放射生物学基础》第4版,第1版出版于1993年。本书是一本教科书,适合对肿瘤放射治疗欧洲协会(ESTRO)课程感兴趣,对放射物理学、放射生物学以及放射治疗学感兴趣的所有学生和同仁参考。与以往一样,此版本的作者中包括了许多放射肿瘤学专家以及放射生物学专家,他们来自于欧洲与北美洲,他们目前正在从事着ESTRO教学工作,每年两次巡回讲学,吸引了众多的世界各地的学生和专家。

本书的1、2、3版是在Gordon Steel的指导下编著的。现在Steel教授将此项工作交给了他的两位资深学生,他们自1990年以来就一直从事ESTRO的教学工作。我们十分感谢Steel教授在前面三版中所做的巨大贡献与不懈努力;同时我们也真诚希望在新的一版中我们仍然能够保持高质量与高水平,这也是我们修订此书的宗旨。

这本书是目前《临床放射生物学基础》中最全面的版本。包括了一些新的章节:影像引导下的放射治疗、生物反应修饰剂、肿瘤微环境以及放射诱导的第二癌症。在正常组织毒副作用的病因学方面、DNA损伤反应的分子学阐述、细胞死亡、分子靶向以及个体化治疗方面增添了不少内容。由于近年来许多临床试验证实,肿瘤分子靶向治疗可以提高肿瘤/正常组织增益比,因此这方面的话题在放射生物的教学变得十分重要,有关这方面的问题也出现在放射肿瘤学和医学物理学的实验中。

同时,我们仍然提供了剂量效应以及分割照射方面已确定课题的更深一层的内容,包括线性二次方程式的框架、时间因素和剂量率效应、体积效应、再次放射治疗的耐受性、肿瘤放射生物学、联合放化疗以及氧效应。另外,研究最透彻的是高LET射线效应,随着目前临床上越来越多地使用轻离子和质子,它们将成为放射治疗临床实践中的重点。

总之,要想全面了解临床放射治疗学,不仅要对其核心部分进行了解,而且对目前快速发展的分子放射生物学领域也要有所认识。本书的内容比以往的几版多、丰富,但通俗易懂,极有价值。我们希望这本书能成为放射物理学、放射生物学、放射肿瘤学、放射技术学领域不同层次专家的良好益友。

Michael Joiner
Albert van der Kogel

目 录

| | |
|---|-----|
| 第一章 放射生物和放射治疗在肿瘤治疗中的意义 <i>MC Joiner, AJ van der Kogel and GG Steel</i> | 1 |
| 第二章 放射诱导的损伤与 DNA 损伤的反应 <i>BG Wouters and AC Begg</i> | 11 |
| 第三章 照射后细胞死亡的方式、时间和原因 <i>BG Wouters</i> | 27 |
| 第四章 量化细胞杀灭与细胞存活 <i>MC Joiner</i> | 40 |
| 第五章 放射治疗中的剂量效应关系 <i>SM Bentzen</i> | 54 |
| 第六章 线性能量传递和相对生物效应 <i>MC Joiner</i> | 65 |
| 第七章 肿瘤生长和对射线的反应 <i>D Zips</i> | 75 |
| 第八章 分割照射:线性二次方程 <i>MC Joiner and SM Bentzen</i> | 96 |
| 第九章 线性二次方程在临床实践中的应用 <i>SM Bentzen and MC Joiner</i> | 111 |
| 第十章 改良分次照射 <i>M Baumann and V Grégoire</i> | 126 |
| 第十一章 正常组织对射线反应的时间因素 <i>W Dörr</i> | 137 |
| 第十二章 剂量率效应 <i>AJ van der Kogel</i> | 144 |

| | |
|---|-----|
| 第十三章 正常组织毒副作用的病理学基础 <i>W Dörr</i> | 154 |
| 第十四章 放射治疗中的体积效应 <i>W Dörr and AJ van der Kogel</i> | 175 |
| 第十五章 氧效应和分次放射治疗 <i>MR Horsman, BG Wouters, MC Joiner and J Overgaard</i> | 188 |
| 第十六章 肿瘤微环境和细胞乏氧反应 <i>BG Wouters and M Koritzinsky</i> | 197 |
| 第十七章 肿瘤乏氧的治疗方法 <i>MR Horsman and AJ van der Kogel</i> | 211 |
| 第十八章 放射治疗与化学治疗的联合 <i>V Grégoire and M Baumann</i> | 223 |
| 第十九章 正常组织再治疗(放疗)的耐受性 <i>W Dörr and FA Stewart</i> | 234 |
| 第二十章 PET 分子影像引导下的放射治疗 <i>V Grégoire, K Haustermans and J Lee</i> | 245 |
| 第二十一章 提高肿瘤疗效的分子靶向剂 <i>M Baumann and V Grégoire</i> | 258 |
| 第二十二章 生物反应修饰剂:正常组织 <i>W Dörr</i> | 269 |
| 第二十三章 分子靶向与患者的个体化 <i>AC Begg</i> | 281 |
| 第二十四章 放射治疗中的质子和其他离子 <i>W Dörr and MC Joiner</i> | 294 |
| 第二十五章 放射治疗后的第二癌症 <i>KR Trott</i> | 300 |
| 放射生物学术语目录 | 312 |
| 感言 | 322 |



放射生物和放射治疗 在肿瘤治疗中的意义

- 一、放射治疗在肿瘤治疗中的作用
- 二、放射生物学的作用
- 三、放射生物效应的时间顺序
- 四、正常组织和恶性肿瘤对射线的反应
- 五、效应曲线、剂量-效应曲线和等效应的关系

- 六、治疗指数(TI)的概念
- 七、放射生物在未来放射治疗发展中的重要性
- 重点
- 参考文献
- 推荐读物

一、放射治疗在肿瘤治疗中的作用

放射治疗(简称放疗)是肿瘤治疗最有效的治疗手段之一。在肿瘤的治疗中大约有一半以上的患者在治疗的某一阶段需要放疗(Tobias, 1996; Delaney *et al.* 2005)。外科学有很长的历史,已成为许多肿瘤的原始治疗手段,而且在早期没有转移的肿瘤中疗效较好。但从长期疗效来看,放疗在许多肿瘤中,如头颈部、宫颈、膀胱、前列腺和皮肤肿瘤中可以取代外科治疗,且有较理想的肿瘤控制率和良好的外观效果。此外,放疗除了可以根治以上的肿瘤外,还可以对另一些肿瘤进行姑息治疗。化疗是目前治疗肿瘤的第三大治疗手段,随着20世纪20年代氮芥的使用,目前许多患者可以通过化疗达到根治肿瘤或减轻症状的目的;虽然目前已发明了近30种治疗肿瘤的药物,但常用的只有10~20种,许多患者在某一时间段接受化疗,可以起到减轻症状、缓解疾病的作用。最后,靶向剂(也叫小或灵巧分子)目前正进入临床,有的(如上皮生长因子受体-EGFR抑制剂)与放

疗有关,并且显示了一些乐观的效果。

摘自 Dalaney 等(2005)的表 1-1 描述了不同部位的肿瘤接受放疗的比率,来源于循证医学手册。下面是放疗在一些肿瘤治疗中的概要。

1. 乳腺癌 在没有转移的早期乳腺癌中,通常采用手术治疗(如乳腺切除术或肿瘤切除术),肿瘤控制率高达50%~70%;乳腺和局部淋巴结的术后放疗可使肿瘤控制率增加20%,同时长期生存率也有所提高。激素疗法和化疗同样也可以显著影响患者的生存率,放疗对于确诊时已有转移的乳腺癌患者疗效不佳。

2. 肺癌 绝大多数局部晚期肺癌是不能手术的,放疗联合化疗的5年生存率大约为5%。但研究显示在一些不适合手术的早期患者中,高剂量放疗可取得高的肿瘤局部控制率。

3. 前列腺癌 手术和放疗有类似的疗效,可获得很好的长期生存效果。对早期癌症患者常采用单独放疗(外照射或内照射),5年疾病特异性控制率(局控率)>95%;对于局部晚期前列腺癌患者需要激素与外照射

的结合。化疗对前列腺癌的局部控制有限。

4. 宫颈癌 对超过原位癌的宫颈癌一般采用腔内照射和外照射相结合的治疗模

式,对较晚期的宫颈癌常采用放、化疗联合治疗。肿瘤控制率因肿瘤的分期不同而不同,从I期的70%到IV期的约7%。

表 1-1 癌症类型与放射治疗的最佳使用率*

| 肿瘤类型 | 在所有肿瘤中所占的比例 (%) | 患者接受放射治疗的比例 (%) | 在所有肿瘤中接受放射治疗的患者比例 (%) |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| 乳腺癌 | 13 | 83 | 10.8 |
| 肺癌 | 10 | 76 | 7.6 |
| 黑色素瘤 | 11 | 23 | 2.5 |
| 前列腺癌 | 12 | 60 | 7.2 |
| 妇科肿瘤 | 5 | 35 | 1.8 |
| 结肠癌 | 9 | 14 | 1.3 |
| 直肠癌 | 5 | 61 | 3.1 |
| 头颈部肿瘤 | 4 | 78 | 3.1 |
| 胆管癌 | 1 | 13 | 0.1 |
| 肝癌 | 1 | 0 | 0.0 |
| 食管癌 | 1 | 80 | 0.8 |
| 胃癌 | 2 | 68 | 1.4 |
| 胰腺癌 | 2 | 57 | 1.1 |
| 淋巴瘤 | 4 | 65 | 2.6 |
| 白血病 | 3 | 4 | 0.1 |
| 骨髓癌 | 1 | 38 | 0.4 |
| 中枢神经系统肿瘤 | 2 | 92 | 1.8 |
| 肾癌 | 3 | 27 | 0.8 |
| 膀胱癌 | 3 | 58 | 1.7 |
| 睾丸肿瘤 | 1 | 49 | 0.5 |
| 甲状腺癌 | 1 | 10 | 0.1 |
| 未知的原发性肿瘤 | 4 | 61 | 2.4 |
| 其他 | 2 | 50 | 1.0 |
| 总数 | 100 | — | 52.3 |

* 自 Delaney 等(2005)

5. 头颈部肿瘤 早期头颈部肿瘤可用手术或放疗〔外照射和(或)内照射〕治愈。对于晚期头颈部肿瘤,经典的是用分割放疗(如加速放疗或超分割放疗)或同步放化疗。近年来同时使用 EGFR 抑制剂(如西妥昔单抗)也有效。另外,对局部晚期肿瘤术后常采用术后放疗或术后同步放化疗的治疗模式。

6. 淋巴瘤 在早期 Hodgkin 淋巴瘤中,单独放疗可取得 80%~90% 的局控率,但目前更多的是与化疗结合,可缩小照射野的范围,减小放射剂量(大化疗、小放疗)。

7. 膀胱癌 手术或放疗的效果取决于肿瘤的分期,两种治疗方法均可获得大于 50% 的 5 年生存率。对早期膀胱癌,可(部分)保留器官的膀胱照射是一种较好的方法,其局控率与手术相当。

8. 其他部位的肿瘤 在脑瘤、胰腺癌或肉瘤中常使用单独放疗或放化疗相结合的方法。在食管癌、直肠癌或胃癌中,常使用术前放疗。

大多数常见肿瘤通过放疗可达到肿瘤的长期控制。国家癌症项目基金中仍需要提供这些方法在主要治疗手段中相对作用的数据。DeVita 等(1979)、Souhami 和 Tobias(1986)通过广泛的评估后显示:局部治疗〔包括放疗和(或)手术〕在这些病例中可望达到约 40% 的肿瘤控制率。对大约 15% 的肿瘤患者,放疗是主要的治疗手段;相反,虽然许多癌症患者接收了化疗,但总的治愈率仅为 2%,对生存期延长的贡献也只有 10%,这主要是因为单独使用化疗只有少数肿瘤的疗效很好。如果以上数据属实,那么目前由放疗治愈的患者是化疗的 7 倍。这里并不是想有意低估化疗在肿瘤治疗中作为辅助治疗手段的作用,而是想强调放疗作为一种根治性手段在肿瘤治疗中的重要性(Tubiana, 1992)。

当前,研究者正投入了极大的精力来研究提高放疗和化疗的效果以及对新型药物的开发,如淋巴因子、生长因子、抑癌基因和基因疗法等,均给予了广泛的关注。但是,假如我们想要提高肿瘤的治愈率(如提高 2%),那么我们很容易想到提高放疗的疗效,比如从 15% 到 17%,因为要想提高化疗的疗效,要付出双倍的代价。

提高放疗疗效的 4 种主要手段:

1. 提高处方剂量标准,并将这些标准在目前最好的放疗中心中广泛实施。
2. 使用光子适形技术或最终使用质子技术,进一步改善传统放疗中的剂量分布。
3. 将分子影像导向技术应用到日常放疗中。
4. 通过在放射生物学方面的探索进行创新。

当前在世界范围内,在学术团体工作的放疗专家不足 5%。他们是临床医师,有机会接触新的治疗设备(如离子治疗和影像导向)、新的放射增敏剂或新的靶向药物。本书有关章节将提到这些令人振奋的新进展,它们对未来肿瘤的治疗会产生深远的意义,但是我们不应该认为放疗的提高仅仅是特定学术专业团体的事。目前认为:在国内或国际上提高总治愈率的有效办法是对处方剂量和每次照射剂量进行有效的质量监控。本书第八~十章将主要阐述优化分割方案的基本原理,包括如何处理无法避免的治疗间歇问题等。对许多放疗医师来说,这几章是本书中最重要的部分,因为即使在无法进一步投资的最小放射治疗科,也要使治疗方案不断优化,尽量达到最佳。

二、放射生物学的作用

放射生物学的实验性和理论性研究是从

一般到特殊,在 3 个水平上对放疗的发展产生了作用。

(一) 概念

放射生物学为放射治疗提供了最基本的概念,阐述了肿瘤组织和正常组织对射线反应的机制和过程,从而有利于解释所观察到的现象,例如乏氧、再氧合、肿瘤细胞再增殖和 DNA 损伤修复的机制等。

(二) 治疗策略

放射生物学有助于研发特殊的放疗新技术。例如,乏氧细胞的放射增敏剂、高 LET 射线的治疗、加速放疗、超分割放疗等。

(三) 规范化

为临床放疗中选择方案提供指导,例如在分割次数或剂量率的转化上、放化疗是同

步好还是序贯等方案的选择上提供了理论依据。我们也可以利用这些重要的方法为每一位患者制定出最佳的治疗方案(个体化治疗)。

毫无疑问,近来放射生物学在产生新的治疗方案和阐述具有潜在利用价值的机制方面可谓硕果累累。各种新的放疗策略不断涌现,但遗憾的是能在临床上被证实有所获益的并不多。正如上面所提到的第三点,基于 L-Q 模式的等效效应转化公式是为数不多的成功范例之一。除此之外,由于缺少理论和实验模型,限制了放疗医师对实验科学的理解和特定方案的选择。因此,最终的选择还得依靠临床试验。

三、放射生物效应的时间顺序

任何生物体受照后将产生一系列的变化,此过程在时间上差异很大。如图 1-1 所示,这个过程可分为 3 个阶段(Brog, 1975)。

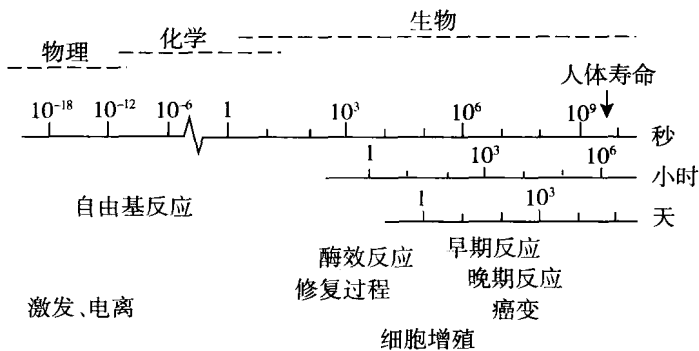


图 1-1 生物系统受照后产生效应的顺序

(一) 物理阶段

包括带电粒子和构成组织的原子间的相互作用。一个高速电子在通过 DNA 时需 10^{-18} 秒,而通过一个哺乳动物细胞时则仅

需 10^{-14} 秒。当电子通过物质时,主要作用于外周电子,将一些电子击出原子(即电离),或将低能电子激发到原子或分子内能量较高的轨道上(即激发)。如果能量足够,产生的次级电子在通过其邻近的原子时再使此原子激发或电离,从而导致一系列的

电离事件。一个 10 μm 直径的细胞每吸收 1 Gy 的照射剂量将会产生超过 10^5 次的电离。

(二) 化学阶段

此阶段描述了这些受损原子或分子以及快速化学反应中其他细胞成分发生作用的过程。电离和激发导致了化学键的断裂和被称为“自由基”断裂分子的形成。这些自由基有着极高的反应活性,它们参与一系列反应后最终导致电负荷平衡的恢复。自由基反应在组织照射后 1 毫秒内即可完成。化学阶段的一个重要特征就是和体内各种清除反应之间的竞争,例如灭活自由基的巯基化合物,以及引起生物学上重要分子中稳定化学变化的固定反应。

(三) 生物阶段

这个阶段包括上述两个阶段之外的所有过程。从作用中担当残余化学损伤的酶链反应开始。绝大多数损伤(例如在 DNA 中的损伤)可以成功地被修复,但有一小部分则不能被修复,最终导致细胞的死亡。细胞的死亡需要一定的时间,细胞在接受小剂量照射后在死亡之前需要进行一定次数的有丝分裂。正是因为干细胞的杀灭以及后续干细胞的丢失,导致了正常组织在受照射后的头几周或头几个月就表现出早期损伤,如皮肤和黏膜的破损、小肠黏膜的脱落和造血系统的损伤等(见第十三章二)。细胞杀灭的次级效应是指代偿性的细胞增殖,这一效应在正常组织和肿瘤组织中均可发生。在正常组织受照后的一段时间内,称为“晚期反应”,会出现包括照射皮肤的纤维化、毛细血管扩张症、脊髓损伤和血管的破坏,甚至会出现继发性肿瘤(即射线致癌),有

时在照射后许多年还可以看到这些电离辐射所产生的损伤效应。

四、正常组织和恶性肿瘤对射线的反应

本书大量的篇幅都是围绕放疗医师和放疗患者所熟知的在照射后几周、几个月和几年内出现的放疗反应。这些反应不仅发生在肿瘤组织中,而且也发生在肿瘤周围的包到放射野中的正常组织中。放射生物学运用到放疗中的主要任务是解释所观察到的现象,对现存的治疗方案提出改进措施。

放疗后所能见到的反应是肿瘤的消退,然后常常是再增生(或复发);但也有可能在一些患者的有生之年没有看到再增生,于是就被称为治愈或局部控制。上述斜体字所表示的术语就是我们所要弄清楚的肿瘤对射线的反应。有关肿瘤反应的细胞学基础包括肿瘤的控制,将在第七章中阐述。

正常组织对射线的反应差异很大,小到仅引起轻微的不适,大到危及生命。出现反应的时间也因组织和照射剂量的不同而不同。一般来说,造血系统和上皮组织在受照后几个星期内就会出现放射性损伤,而结缔组织在受照后很长时间才表现出来。一项 20 世纪 80 年代放射生物学的重大进展就是意识到了分次剂量的变化对早期正常组织和晚期正常组织的影响不同,从而引发了目前对超分割放疗的广泛兴趣(见第十章三)。

放射生物学家的首要任务就是准确、可靠地检测组织的放射反应。术语“分析法”就是用来阐述这样一个检测系统的(详见第七章二),目前对正常组织常用以下 3 类方法检测。

1. 大体组织效应评分法 例如在图 13-7 和图 13-9 所示,就是用一种随机比例对组织损伤的严重程度作出评级。对于表浅的组织,这一方法可获得良好的等效关系。

2. 组织功能检测 对某些组织可用功能性测量法来记录放射效应的信息。例如用小鼠的呼吸频率作为测量肺功能的指标、用己二钠四醋酸(简称 EDTA)清除率作为测定肾功能的指标(图 8-4)或者用血细胞计数来测定骨髓的功能。

3. 集落生成实验 在一些肿瘤和正常组织中可用计数受照细胞生长出的细胞集落方法来获得信息。对肿瘤来说这一点尤为重要,因为在接受亚致死剂量照射后,肿瘤的再增殖是由一小部分仍然保持克隆形成能力的细胞来决定的。有关放射生物学的这一重要领域详见第四章。

五、效应曲线、剂量-效应曲线和等效应的关系

所观察到的受照组织的损伤,随着时间的推移而增加,到达高峰后开始下降(图 1-2a)。那么如何量化这些损伤效应呢?我们可以在照射后选择一定的时间测量效应,如可在最大效应时测量,但是由于效应的峰值可能因剂量的不同而不同,因而导致结果有不确定性。常用的方法是画出一条从左到右的累积效应曲线(图 1-2b),给部分正常组织的累积效应曲线一个坪值,坪的高度可以很好地反映某一照射剂量对该组织的总效应。其他组织,尤其是晚期反应组织如结缔组织和血管组织,它们的放射反应是渐进性的,因而累积效应曲线呈现逐渐上升的趋势(图 13-7,图 13-8),临床上正常组织反应的量化见第十三章四。

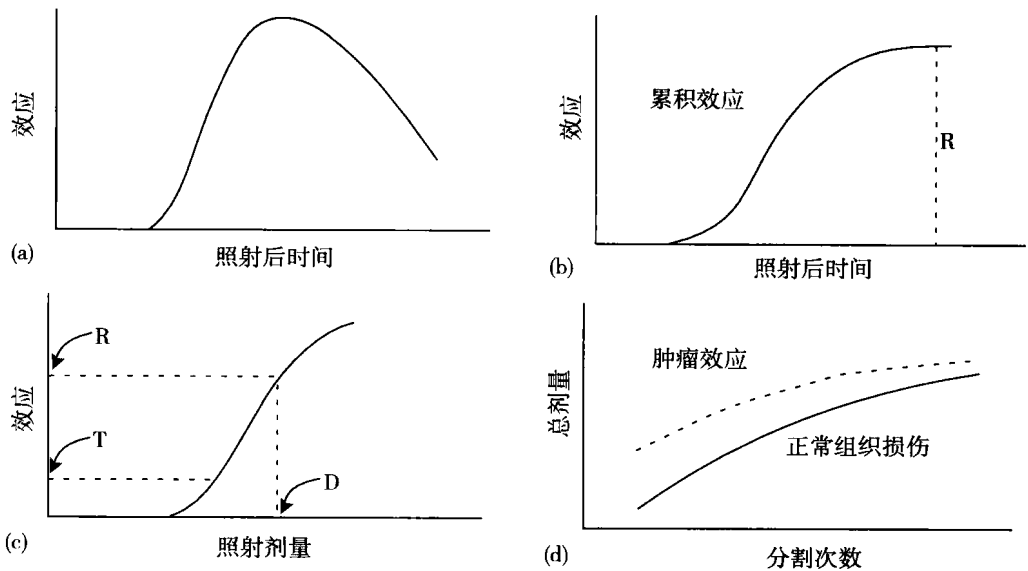


图 1-2 等效效应图结构的四种类型

注: (a) 正常组织放射损伤发展的顺序; (b) 累积效应; (c) 剂量-效应关系[通过测量不同剂量(D)的效应(R)而绘制], 绝大多数组织能接受的临床耐受剂量(T)趋于剂量-效应关系的低处的末端; (d) 正常组织损伤固定时的等效效应图(肿瘤效应也类似)

研究组织放射反应的下一步是改变照射剂量,观察剂量-效应关系(图 1-2c)。本书中关于剂量效应(量效)曲线的例子很多,如图 5-6、14-3 和 19-8。细胞的存活曲线(见第四章三)是放射生物学中广泛应用的又一量化效应曲线的实例。在剂量比例上,曲线的位置代表组织对射线的敏感性,曲线的陡度也直接显示了随着照射剂量的增减而出现的变化。有关量效曲线方面的研究详见第五章。

在前面的段落中虽然我们仅仅关心的是分次照射,但我们已简单地提到了“剂量”这个词,并已明确在几周内分次照射比单次照射可取得更好的疗效。虽然我们很容易解释放疗结束之前就有的反应,但是我们也可以对常规放射治疗作出类似于图 1-2a,图 1-2c 的图解。如果我们改变分割照射方案,比如说给不同的分割次数、改变野的大小或剂量率,然后我们可以用等效效应图了解治疗效果(图 1-2d)。实验中,我们对每个选择的治疗方案,在不同的剂量上进行多次研究,画出一条剂量-效应曲线。然后我们选择一些特定的效应水平(图 1-2c),并记下产生这个效应的总剂量。对正常组织的效应来说,等效效应常常是这个组织耐受量的上限,或许可以用组织失败的几率表示(见第五、十四章),选择一个较低的效应水平更合适。在图 8-2 及第十章中给出了等效效应的例子,显示的是在选择效应水平上总照射剂量是如何随剂量方案的不同而不同。在第八、九章中给出了一些计算耐受量的建议。图 1-2d 中的虚线描述了怎样从等效效应曲线中得到治疗结果的过程,如果肿瘤效应曲线比正常组织耐受曲线平坦,那么用高分割照射可获得治疗增益:低分割照射的耐受量远远低于肿瘤组织的有效剂量;而高分割照射,将与肿瘤的有效剂量接近。

六、治疗指数(TI)的概念

在讨论一个治疗方案的好坏时不仅要考虑肿瘤的疗效,而且同时要考虑对正常组织的损伤。在评估疗效时要考虑诸多因素,临床上除了对肿瘤的反应和正常组织的毒性可以定量分析外,还有许多不易定量的因素,例如是否有新的毒性产生、是否对患者有危险、是否可行、对医护人员是否方便以及费用等,在设计中一定要平衡这些因素。放射生物学的功能就是对治疗方法的改进进行定量的生物学研究。

在实验设计中,可以通过分析剂量-效应曲线来进行。当照射剂量增加时,一般情况下肿瘤的反应会增加,但正常组织的损伤也会增加。例如,当我们通过测定肿瘤的控制率来决定肿瘤的反应时,我们希望肿瘤的反应与剂量(对分次照射我们说的是总剂量或治疗强度)的关系呈“S”形,这在图 1-3 中的上半部分已描述。如果我们在相同的治疗方案中用某种方法来定量测定正常组织的损伤时,我们就会看到毒性曲线呈上升趋势(图 1-3),这条曲线的形态与肿瘤反应的曲线不同,除了开始的部分我们有可能确定外,其余的部分则不能确定,另外严重损伤发生率太高是不能接受的。在临床上通过类比,我们可以确定一个理论上的耐受上界(见第十四章二),对那个治疗方案来说,这也就确定了一个可耐受的剂量上界。在图 18-1 中,肿瘤的反应用 A 点表示。

现在考虑加用另一种细胞毒治疗的效应。加用另一种细胞毒治疗与放疗联合后我们设想可以增加肿瘤的疗效,肿瘤的控制曲线往左移(图 1-3)。另外对正常组织的损伤也会增加,毒性曲线也会左移。肿瘤与正常组织曲线的相对移位一般是不同的,这使得

我们在评估加用化疗一种细胞毒治疗后患者究竟能受益多少是十分困难的。那么我们如何才能知道加用化疗后患者是否真正受益呢？在动物实验中，有一种直接的方法来检测联合放化疗是否好于单纯放疗：对于相同正常组织损伤耐受水平而言（虚线表示），最大的放疗量（加化疗）将会较低，图中 B 点表示其中相对应的肿瘤控制水平。如果 B 大于 A，则表示联合治疗的疗效好于单纯放疗，这代表了一个增益比，因为在相同发病率的情况下，联合治疗的控制率高于单纯放疗。

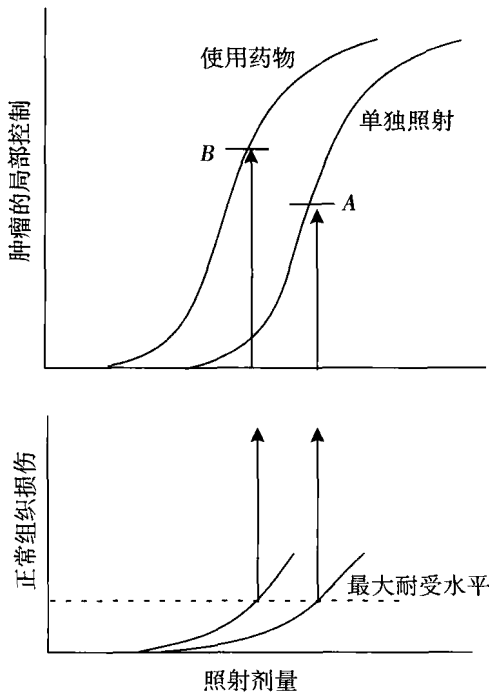


图 1-3 加入化疗后治疗指数的提高(见文中六)

这个例子描述了治疗指数的放射生物学概念：肿瘤在给定正常组织损伤情况下的反应(见第五章六)。术语治疗窗口描述了肿瘤控制剂量与耐受剂量之间的(可能)不同。原则上，这个概念可以应用到任何治疗情况、

任何肿瘤反应或任何毒性测量中，但它在临床上的运用，正如第十八章一中所讲到的并不是一件简单的事。治疗指数也涉及到一个“价值-收益”分析的概念，在讨论一个新的治疗方案是否收益时，如果不涉及到它在治疗指数上的效应，那简直是无稽之谈、很不可靠。

七、放射生物在未来放射治疗发展中的重要性

肿瘤放射治疗学较其他肿瘤治疗手段更依赖于仪器和技术的发展。近几十年来，主要由于技术和新的影像工具的发展使得放射剂量分布更为合理，从而使肿瘤放射治疗学(放疗)得到了提高。最主要的进步是引进了适形调强技术，它是目前不同影像学方法如 CT、功能性 MRI (fMRI)、正电子发射断层摄影术(PET)与放射治疗学技术相结合的产物，这就产生了“生物靶体积”、“剂量绘制”以及“治疗-诊断影像”(见第二十章)等新概念。毫无疑问，这些发展将导致肿瘤局控率的进一步提高与肿瘤死亡率的进一步下降。

随着这些新技术的发展，放射生物学也取得了新的进步，包括对肿瘤生物学总体以及特定放射效应学方面的新的理解。正如技术革新一样，为了提高肿瘤的放疗疗效，这些技术的临床前期研究，也发生了很大的变化。很有可能技术革新给放疗带来的益处将会达到一个瓶颈，下一步的突破将有赖于放射生物学的革新，如分子靶向药物(见第二十一、二十二章)与高精度放疗联合应用的效果将对放疗产生重大的作用。

有趣的是我们注意到，近年来肿瘤生物学的快速发展部分是由于技术革新而推动的，特别是研究整个细胞基因组学方面高产量方法学的作用更为显著。目前有许多方法

可以一次性地检测成千上万个基因(DNA)和这些基因的表达(RNA和蛋白),但是这个趋势距从单个基因或参数的研究到基因组范围的研究还有一定的距离。寻找治疗失败或严重的正常组织反应的不同潜在性原因需要对多参数(多基因)进行研究。在生物学中,选择性地实施基因表达方法代表了另一种革新:通过减少或去除一个给定基因的表达(RNA干涉和微核RNA方法)来快速评估此基因的重要性。目前放射生物学正在探索用这些技术更好地了解细胞如何对损伤作出反应的分子学途径,这将会导致新靶点的识别以及在肿瘤中特异性失控靶点的识别,这样可以提供所有重要的肿瘤特异性(治疗)信息,将会产生更准确更全面的预测方法——哪些肿瘤或正常组织更适合标准放射治疗?哪些肿瘤或正常组织不适合?这对提高个体化治疗有着十分重要的意义(见第二十三章)。

在过去的十年中,我们已经看到在“经典放射生物学”中的变化。“经典放射生物学”常常集中在分次照射、LQ模式以及对“亚致死”和“潜在致死性”损伤的修复。但是分次照射仍然是放疗中最重要的核心内容,LQ模式的发展以及对再增殖重要性的探索一直是理解分次照射的中心,产生新的、较好的临床分次方案以及预测正常组织和肿瘤对非标准治疗方案的反应均属此范畴(见第八~十二章)。在已确定的肿瘤、急性反应组织高 α/β 值和晚期反应组织低 α/β 值的概念中,我们看到了一个变化,这个“概念”现在已发展得更具体化,表明有些肿瘤可能较周围正常组织的 α/β 值低,这就需要不同的方法来设计治疗方案。目前已利用此知识(信息)设计出了低分割照射的治疗方案,如对前列腺癌的治疗,这是过去十年中从临床治疗方案中“衍生”出来的很好的治疗方案。

类似的,随着对参与不同修复类型(碱基损伤、单链DNA断裂以及双链断裂的修复)的分子途径的逐步理解和认识,对修复和恢复的简单描述进行一些补充,这就产生了一些提高放疗疗效靶向失控修复途径的新方法(见第二十三章)。近几年来,已确定EGFR途径与DNA双链断裂修复之间有关联,且与放疗的关系密切,因为阻止EGFR可提高头颈部肿瘤的放疗疗效(见第二十一章)。

在肿瘤放射治疗学的研究中,由于乏氧对放射敏感性的重大影响,使其成为一个永恒的研究课题(见第十五章)。但是这里再强调一次,这种现象已被描述细胞如何应对不同水平的乏氧以及随时间变化而变化的分子学的大量研究所取代(见第十六章)。除了肿瘤以外,乏氧对其他领域也是一个很大的问题。这些不同的领域也提供了大量的基础信息,这就有可能产生一些新的方法来攻击或探索临床上肿瘤的乏氧(见第十七章)。

由于肿瘤的脉管系统和血供与肿瘤乏氧有间接的关系,因此近几年来这些血管微环境的一些成分也成为治疗的靶点。一种方法就是阻止血管上皮生长因子(VEGF)。VEGF是参与新血管形成、维持血管系统最重要的生长因子之一。另外一种方法就是改变成熟血管的功能。由于放疗其实是一种肿瘤杀伤与正常组织损伤之间的平衡行为,因此保护后者永远是放射肿瘤学家的兴趣。如上所述,对正常组织放射反应研究的趋势是阐述放射反应的分子途径,并通过对它进一步的了解来预测和改善正常组织严重的毒副作用(见第二十二章)。

肿瘤放射治疗学是介于物理、生物和医学之间的边缘学科,随着功能和分子影像学的发展以及高精度射线传导技术的产生,肿瘤放射