

妇科恶性肿瘤放射治疗学

主编 孙建衡

中国协和医科大学出版社

妇科恶性肿瘤放射治疗学

孙建衡 主编

蔡树模 楼洪坤 副主编

编者 (按姓氏笔画为序)

丁亚琴	复旦大学肿瘤医院
马绍康	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院
王香娥	复旦大学肿瘤医院
王淑珍	北京市朝阳区医院
王建东	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院
孔为民	首都医科大学附属北京妇产医院
白萍	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院
刘复生	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院
刘树范	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院
孙建衡	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院
孙晓光	北京邮电医院
李爱苓	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院
张蓉	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院
周春晓	美国北卡罗里那州大学 UNC 医院
俞华	浙江省肿瘤医院
晁红霞	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院
盛修贵	山东省肿瘤医院
楼洪坤	浙江省肿瘤医院
蔡树模	复旦大学肿瘤医院
藤茂子	学肿瘤医院

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

妇科恶性肿瘤放射治疗学 / 孙建衡主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2002.4
ISBN 7-81072-303-0

I. 妇… II. 孙… III. 女生殖器-癌-放射疗法 IV. R737.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 029495 号

妇科恶性肿瘤放射治疗学

主 编: 孙建衡
责任编辑: 丁 青 汪 兰 林呈煊

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)
www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京竺航印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开
印 张: 22.5
字 数: 558 千字
版 次: 2002 年 6 月第一版 2002 年 6 月第一次印刷
印 数: 1—3000
定 价: 60.00 元

ISBN 7-81072-303-0/R·298

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

自镭用于治疗子宫颈癌始,放射疗法治疗妇科恶性肿瘤已有 100 年的历史。至今,放疗仍是治疗妇科恶性肿瘤的主要手段之一。近 40 年来,放射治疗发展很快,在技术和方法上发生了重要变革,但是国内尚没有一本系统地、全面地介绍妇科恶性肿瘤放射治疗的专著,广大从事这一领域工作的同道们殷切希望能有一部实用于当前临床工作的参考书面世。

本书的作者均系长期从事临床工作的专业人员。其内容都是临床工作所必须具备的知识,包括了有关放射生物、放射物理的基本知识,妇科恶性肿瘤诊断、分期、治疗方法,特别是近代妇科放疗的一些新概念和我们自己的经验,也包括了放疗后病理、细胞改变等相关知识和疗后康复等内容。相信会对读者有所帮助。

本书也是在同道们鼓励和鞭策下完成的,在编写过程中得到孔为民博士、王淑珍博士及白萍医师等的大力协助,书后所附的加速器深度量表,来自中国医学科学院肿瘤医院放射物理室,谨在此表示感谢。由于编写这样的著作经验和作者水平有限,会存在不少缺点和问题,希望广大读者给予批评、指正和建议,以便我们再版时改进。

孙建衡

2002 年 5 月

目 录

第一章 放射疗法与妇科恶性肿瘤治疗及妇科放疗医师应具有素质·····	(1)
一、放射疗法在妇科恶性肿瘤治疗中的地位·····	(1)
二、妇科放疗医师应具有素质·····	(1)
第二章 临床放射生物学的基础知识·····	(4)
一、射线的生物效应·····	(4)
二、细胞生存曲线·····	(5)
三、放射敏感性和放射治愈性·····	(7)
四、相对生物效应与生物等效剂量·····	(7)
五、细胞周期中时相的放射敏感性·····	(8)
六、肿瘤的放射敏感性·····	(8)
七、分次照射的理论基础·····	(9)
八、剂量率效应·····	(11)
九、分割治疗中的时间、剂量因素·····	(12)
十、非常规放射治疗的生物学基础及临床意义·····	(12)
十一、化学增敏剂·····	(13)
第三章 临床放射物理学的基础知识·····	(15)
一、概述·····	(15)
二、放射源·····	(17)
三、漏出检测·····	(20)
四、剂量概念·····	(20)
第四章 近距离照射与远距离照射·····	(24)
一、近距离照射·····	(24)
二、远距离照射·····	(36)
三、术前、术后及术中放疗·····	(47)
四、超分割放射治疗·····	(50)
第五章 高 LET 射线治疗妇科肿瘤 ·····	(56)
一、高 LET 射线特点 ·····	(56)
二、 ²⁵² Cf 近距离治疗妇科肿瘤现状 ·····	(56)
第六章 妇科恶性肿瘤放疗的几个原则性问题 ·····	(59)
一、减少正常组织受量, 尽量维持器官的生理功能·····	(59)
二、合理选择放射治疗方法·····	(60)
三、个别对待·····	(61)
四、综合治疗问题·····	(61)
五、精心的临床处理·····	(62)

第七章 妇科肿瘤放射治疗的实施	(64)
一、放射治疗前的准备	(64)
二、放射治疗计划的制定和实施	(65)
三、放疗后的随诊	(68)
第八章 放疗反应及并发症	(70)
一、放疗反应	(70)
二、放疗后的远期并发症	(71)
第九章 外阴癌	(75)
一、病因及发病情况	(75)
二、病理	(75)
三、解剖及转移途径	(76)
四、临床表现	(78)
五、诊断	(79)
六、分期	(79)
七、治疗	(81)
八、疗效	(87)
九、预后	(88)
第十章 尿道癌	(90)
一、发病情况	(90)
二、解剖及转移	(90)
三、病因	(91)
四、症状及病理	(91)
五、诊断	(91)
六、治疗	(91)
七、疗效	(93)
八、预后	(93)
第十一章 原发性阴道癌	(95)
一、解剖	(95)
二、发病情况及病因	(95)
三、病理	(96)
四、转移	(97)
五、分期	(98)
六、临床表现	(98)
七、诊断	(98)
八、治疗	(99)
九、疗效	(104)
十、放射治疗并发症	(105)
十一、影响预后的因素	(105)

第十二章 子宫颈癌的发病、临床表现及分期	(108)
一、病因与流行病学	(108)
二、转移途径	(111)
三、病理特点	(111)
四、临床表现	(113)
五、诊断	(113)
六、分期	(115)
第十三章 子宫颈癌的治疗	(119)
一、放射治疗	(119)
二、手术治疗	(139)
三、化疗	(142)
第十四章 宫颈其他恶性肿瘤	(149)
一、宫颈残端癌	(149)
二、宫颈腺癌	(152)
三、宫颈恶性淋巴瘤	(156)
四、宫颈小细胞癌	(157)
五、宫颈癌合并盆腔肿块	(160)
第十五章 宫颈癌合并妊娠	(166)
一、定义	(166)
二、发生率	(166)
三、临床表现	(167)
四、诊断	(168)
五、妊娠对宫颈癌的影响	(169)
六、宫颈癌对妊娠的影响	(170)
七、治疗	(170)
八、预后因素	(173)
第十六章 子宫内膜癌	(176)
一、发病情况与有关因素	(176)
二、病理	(178)
三、扩散与转移	(179)
四、临床表现	(179)
五、诊断	(180)
六、分期	(181)
七、治疗	(183)
八、预后及影响预后因素	(193)
第十七章 子宫肉瘤	(199)
一、分类	(199)
二、病理	(199)

三、临床表现·····	(200)
四、诊断与分期·····	(201)
五、治疗·····	(201)
六、疗效及预后·····	(204)
第十八章 子宫颈癌放射治疗后再发子宫体恶性肿瘤·····	(207)
一、发病年龄·····	(207)
二、发生率·····	(207)
三、放射线的致癌剂量·····	(208)
四、潜伏期·····	(208)
五、可能原因·····	(208)
六、临床表现·····	(209)
七、诊断标准·····	(209)
八、蔓延和转移·····	(210)
九、治疗·····	(210)
十、预后·····	(212)
十一、影响预后的因素·····	(212)
第十九章 原发性输卵管癌·····	(214)
一、发病情况·····	(214)
二、解剖及转移途径·····	(214)
三、病理·····	(215)
四、临床表现·····	(215)
五、诊断·····	(215)
六、分期·····	(216)
七、治疗·····	(217)
八、生存率及预后·····	(218)
第二十章 卵巢恶性肿瘤概论·····	(220)
一、与治疗有关的卵巢解剖·····	(220)
二、病因和流行病学·····	(220)
三、卵巢肿瘤的病理分类·····	(224)
四、卵巢恶性肿瘤的分期·····	(229)
第二十一章 卵巢上皮癌·····	(231)
一、临床表现·····	(231)
二、诊断·····	(232)
三、转移途径·····	(232)
四、治疗·····	(233)
第二十二章 卵巢生殖细胞肿瘤·····	(258)
一、发病情况·····	(258)
二、病理分类·····	(258)

三、临床表现	(258)
四、诊断	(259)
五、血清肿瘤标志物	(259)
六、转移途径	(260)
七、治疗	(261)
八、不同类型的生殖细胞肿瘤	(265)
第二十三章 卵巢性索间质肿瘤	(270)
一、卵泡膜细胞瘤和颗粒细胞瘤	(270)
二、卵巢支持-间质细胞瘤	(273)
第二十四章 绒毛膜癌及侵蚀性葡萄胎	(275)
一、概况	(275)
二、病因及流行病学	(276)
三、病理与生物学特征	(276)
四、病理特点	(277)
五、转移途径	(277)
六、临床表现与分期	(278)
七、诊断	(280)
八、治疗	(282)
九、胎盘部位滋养细胞肿瘤	(289)
十、预后与展望	(289)
第二十五章 宫颈癌放(化)疗后的病理形态学	(291)
一、影响形态改变的因素	(291)
二、宫颈癌放(化)疗后基本病理变化	(291)
三、宫颈癌放(化)疗后的分度	(292)
四、宫颈癌放(化)疗后的实例	(293)
第二十六章 放射治疗对宫颈和阴道上皮细胞的影响	(308)
一、宫颈和阴道上皮细胞的放射反应	(308)
二、放疗反应的放射生物学	(311)
三、细胞放疗反应和敏感反应的实用价值	(311)
四、宫颈细胞病理学诊断报告中对放疗细胞改变的描述	(313)
第二十七章 治疗后生存质量和康复	(318)
一、定义、研究范围、评定方法和目的	(318)
二、常见妇科肿瘤患者的生存质量	(319)
三、妇科肿瘤患者治疗后的性功能康复	(321)
四、激素替代疗法在妇科肿瘤病人中的应用	(324)
五、完全意义上的康复——让病人真正走向生活中去	(325)
第二十八章 癌症疼痛与姑息治疗	(329)
一、癌症疼痛的定义	(329)

二、癌症疼痛的产生机制	(329)
三、癌症疼痛的原因	(330)
四、癌症疼痛的分类	(330)
五、癌症疼痛的评估	(330)
六、癌症疼痛的治疗	(331)
附录	(336)
一、 ^{60}Co 钴衰变表	(336)
二、 ^{137}Cs 铯衰变表	(337)
三、 ^{192}Ir 铱衰变表	(338)
四、 ^{60}Co 钴百分深度量表	(339)
五、 ^{60}Co 钴肿瘤空气比表	(341)
六、直线加速器 (8MV X 线) 百分深度剂量表	(342)
七、Varian 600CD 直线加速器 (6MV X 线) 百分深度剂量表	(343)
八、西门子直线加速器 (6MV X 线) 百分深度剂量表	(344)
九、西门子直线加速器 (18MV X 线) 百分深度剂量表	(345)
十、Varian 600CD 直线加速器 (6MV X 线) TMR 表	(346)
十一、西门子直线加速器 (6MV X 线) TMR 表	(347)
十二、西门子 Primus 电子束百分深度剂量表	(348)
十三、西门子 Primus 电子束百分深度剂量表	(349)
十四、西门子 Primus 电子束百分深度剂量表	(350)

第一章 放射疗法与妇科恶性肿瘤治疗 及妇科放疗医师应具有素质

放射疗法（简称放疗）作为一种有效治疗妇科恶性肿瘤的方法，起始于腔内镭疗，至今已有 100 年的历史。在此期间，特别是近 30~40 年来，放射治疗的设备和技术上有很大的发展，与此同时，肿瘤外科、化疗也都取得长足的进步，生物治疗方兴未艾，肿瘤治疗的格局也发生了一定的变化。当今，放射疗法在妇科恶性肿瘤治疗中的地位如何？从事妇科放疗的医师应具备什么样的条件？这是本书首先要介绍的内容。

一、放射疗法在妇科恶性肿瘤治疗中的地位

据载，居里夫妇 1898 年发现镭（ ^{226}Ra ）之后，很快地被用于医疗领域。1900 年镭开始应用于子宫颈癌的治疗，1903 年已有相关治疗疗效的报道。由于对当时被认为“可怕的不治之症”——子宫颈癌的治疗效果较为肯定，在欧美首先得以推广使用。长期以来放射疗法一直是治疗妇科恶性肿瘤的基本疗法之一，并曾在一段时间内使手术治疗相形见绌。

1998 年出版的国际年报统计资料，反映了目前放射治疗在治疗妇科恶性肿瘤中的地位。在所收集的 10 769 例子宫颈癌病例中，有 84.5% 的病例治疗与放射有关，即使 I 期患者也仅 36.5% 的病例采用了单纯手术；在 12 712 例子宫内膜癌患者中，单纯手术不过 19%，超过 80% 病例的治疗与放疗有关；外阴癌一向是首选手术治疗，但亦有 20.4% 病例以放射治疗作为辅助治疗。在我国尚无类似资料报道，由于不同治疗的单位、收治病例期别早晚及治疗设施有所不同，放射疗法的使用范围有所差别。中国医学科学院肿瘤医院，95% 以上宫颈癌及阴道癌患者接受放射治疗；80% 子宫内腺癌患者的治疗与放射治疗有关，与国外情况类似；外阴癌患者与放射治疗有关的病例亦高达 60%。一些妇科恶性肿瘤的放射治疗效果较为突出。从 5 年生存率来看，子宫颈癌一直是放射疗法成功的范例，单纯放射治疗 5 年生存率已达 50%~65%；子宫内腺癌单纯放射治疗效果，近些年来得到普遍的提高，其中 I、II 期的 5 年生存率甚至可与宫颈癌媲美，很多单位超过了 70%；阴道癌的单纯放疗 5 年生存率亦达到 50%。由此可见，当前放射治疗仍然是妇科恶性肿瘤治疗中主要的方法之一。近年来，我国放射治疗的设备已相当普及，随着治疗医师素质的提高，放射疗法治疗妇科恶性肿瘤的质与量正进一步得到发展与提高。

二、妇科放疗医师应具有素质

我国从事妇科恶性肿瘤的放疗医师大致有三类：肿瘤医院（或肿瘤科）的妇科肿瘤医

师、放射治疗科医师及部分妇产科内从事放疗的妇科医师。但不论哪一类医师，要做好放射治疗，应具备下述条件。

(一) 渊博的临床知识 像其他专科医师一样，从事妇科恶性肿瘤的放疗医师应有扎实的基本临床知识，能够处理一般常见病、合并症及治疗过程中出现的问题。一些常见病，如心血管疾病、肝炎、结核、糖尿病等，如果处理不好，不仅影响放射治疗，而且本身可以在治疗过程中使病情恶化、发展，甚至危及病人的生命。

妇科学的知识是处理妇科肿瘤问题的基础，是诊治妇科肿瘤的基本功。不具备扎实的妇科知识和基本技能，如盆腔检查不过关，就难以作出正确的诊断，不能进行肿瘤的分期，也不能对合并妇科其他问题予以合理处理，不能了解放疗过程的反应，也难以确定肿瘤是否控制和进行疗后的随访。有人认为，不懂妇科，不会妇科检查，可以请妇科医师协助，当然这是一种选择，但是如果这位妇科医师不具备放射治疗方面的知识，在处理病人时，怎么会有共同语言呢？发生在医师间的互相推诿、埋怨和对病人造成的负面影响，我们屡见不鲜。

此外，妇科肿瘤是女性生殖器官的肿瘤，作为妇科范围的疾病，特别对中、青年病人要考虑到性功能及生殖功能问题，这也应属妇科的知识范围。

从肿瘤学而言，妇科恶性肿瘤像其他部位恶性肿瘤一样，虽有其自己的特点，但也有共同之处。如它们有类似的发生、发展及转移规律，有类似的诊断方法和诊疗程序，而且不论何种治疗方法，都有类似的治疗原则。其他部位肿瘤的处理方法，对妇科肿瘤的处理有借鉴作用。例如，当今影像学诊断方法：B超、CT、MRI等都可作为妇科肿瘤的诊断和制定治疗方案的重要依据。治疗乳腺癌时采用较小的手术范围加放射治疗，既保证了疗效，又提高了生活质量，对妇科肿瘤的处理很有参考价值。

另外，我们看到，肿瘤学科发展很快，很多方面已进入分子生物学领域。分子生物学不仅提供许多的信息有助我们诊断，而且还能提供有关肿瘤生物学行为的更多指标，有助于我们确定治疗方案和估计预后。因此从事肿瘤临床工作者，应熟悉这方面的知识。

治疗妇科肿瘤的医师一定要具备肿瘤病理知识，这与临床诊断和处理密切相关。如对宫颈上皮内瘤变的认识不够，难以进行合理的处理；宫颈恶性腺瘤，其病理形态往往是高分化增生的腺体；一般肉瘤对射线不敏感，但子宫间质肉瘤则具有相当敏感性；子宫内膜腺癌分化良好，其生物行为相对“温和”，而子宫浆液性乳头状腺癌则生物行为险恶，易于发生盆腔外转移等。所以恰当的临床处理，常离不开对病理的正确认识。

(二) 全面的临床放射治疗知识 这是本书所要介绍的内容。临床放射治疗学离不开放射物理和放射生物这两方面的知识，实际上这两方面的知识贯穿在临床治疗过程中。放射物理学的知识，让我们了解射线的能量如何传递到组织中去、剂量是如何分布的、受哪些因素影响；各种治疗设施及放射源的特点；近距离照射及远距离照射的选择及合理配合；如何制定一个理想的治疗计划，得到一个合理的剂量分布，使得肿瘤组织获得高剂量、正常组织得到保护以及放射防护等问题。放射生物学则是研究射线能量传入组织后，如何产生生物效应、杀死肿瘤细胞的机制、影响因素，以及在临床如何利用所了解到的影响因素来提高肿瘤的敏感性、提高治疗效果等。目前使用的高LET射线及时间剂量因子的调节、增敏等方法，都是基于放射生物学的理论基础之上。

(三) 经验和技能 要成为好的妇科肿瘤放疗医师，仅有理论知识还不够，还必须要有足

够的临床实践经验。临床问题千变万化,放射反应及治疗效果往往需要较长时间的观察才得以明确,没有足够的临床经验往往会导致判断失误。近些年来,不少放射生物学的研究提出一些数学模型或公式,具有一定的临床参考价值,如果把它们看成是一成不变的教条,则会出现相反的结果。著名的放射生物学家 Ellis 曾把生物模式比作“航海使用的罗盘针”,但罗盘所指的方向不是真正的北方,为此必须就有关因素进行校正。临床学家只有依靠经验的总结和积累,寻找适合临床条件和范围的因素,对有关模型加以“校正”,才有意义。

妇科恶性肿瘤的放疗,从它的开始就涉及到一些基本操作(如腔内治疗),不具有一定操作技能也难胜任。试想一个宫腔 8cm 深的宫体上段癌,如果找不到宫腔位置、或宫内治疗管进入宫腔不到 5cm,怎么能给予合理的腔内放疗剂量,如何能治好病人呢。

(四)高尚医德 妇科放疗医师,历来是牺牲自己健康来拯救病人,这种忘我精神应继续发扬。妇科病人接受放射治疗之后,对个人生活、家庭生活都会带来一些负面影响,治疗医师对待病人应具备高度责任心和同情心,使病人树立战胜疾病的信心,尽自己的最大努力,使病人得到最满意的治疗。

(孙建衡)

参 考 文 献

1. 谷铎之,殷蔚伯,刘泰福,等主编.肿瘤放射治疗学.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1993. 1-4.
2. 曹泽毅主编.中华妇产科学.北京:人民卫生出版社,1999. 1705-1710.
3. Griffiths CT, Fuller AF, Jr. Gynecologic Oncology. Boston: Martiaus Nijhoff Publishers, 1983. ix-xii.
4. Pecorelli S (ed). FIGO annual report on the results of treatment in gynecological cancer. (Vol. 23). Spain: Book Print, SL, 1998. 5-61.

第二章 临床放射生物学的基础知识

一、射线的生物效应

射线作用于机体,在几小时内就产生一系列的变化。Singh 将早期辐射效应分为 5 个阶段,即物理阶段、物理化学阶段、化学阶段、生物化学阶段和早期生物学阶段。晚期生物学阶段可以持续几个月至几年。

直接作用:射线直接对 DNA 分子链的作用,可表现为单链断裂、双链断裂。高 LET 射线如快中子,以直接作用为主。

间接作用:射线对水分子的电离,产生自由基 (H^+ , OH^-),自由基再与生物大分子 (RH) 相作用,再作用于 DNA 链。低 LET 射线对生物体的作用,以间接作用为主,对氧有依赖性。

细胞的放射损伤,首先表现为 DNA 分子损伤, RNA 的损伤是由 DNA 损伤转录而来的,进而导致蛋白质的损伤。所以,研究 DNA 内部损伤与细胞放射效应(细胞死亡或其他形式损伤)之间的关系,便成为分子放射生物学的中心课题。要了解生物机体放射效应的机制,就必须研究放射对大分子(DNA、RNA、蛋白质)的结构、功能及其合成的影响。

电离辐射对细胞周期的影响,主要是杀伤细胞和阻断细胞周期的正常进行。

(一) 杀伤细胞 处于 M 期的细胞对辐射最敏感,小剂量照射即可引起细胞的即刻死亡或染色体畸变(断裂、粘连、易位、倒位等),导致下一次核分裂时子代细胞夭折。由于间期细胞处于不同时期,辐射敏感性可不同, G_2 期细胞最敏感,其次为 G_1 期细胞, S 期细胞最不敏感。辐射对细胞的损伤,从形态学角度看,有以下几方面的表现:

1. 胞核改变 表现有胞核肿胀、溶解、固缩、碎裂等。

2. 染色体畸变 在 G_1 期和 S 期早期细胞, DNA 尚未合成,染色体也未复制,此期细胞受损表现为染色体型畸变,而在 S 期晚期, G_2 期和 M 期中期,染色体已完成复制,每个染色体已纵裂为二个染色单体,此时细胞受损表现为染色单体型畸变。

3. 核膜改变 包括核膜肿胀、折叠,产生深内凹性裂隙,甚至核膜破裂。

4. 细胞膜和细胞器的改变 细胞膜上的酶、糖蛋白、脂蛋白的改变,影响细胞膜生物学特性。细胞器中线粒体对辐射最敏感,表现为受照射后形态、大小改变,可有纵裂、肿胀。

(二) 阻断细胞周期活动 辐射阻断细胞周期活动,延长细胞周期时间,其影响程度的大小取决于受照射时细胞所处的时相和各时相细胞在细胞周期中的分布比例。 G_2 期细胞推迟进入 M 期, S 期细胞推迟进入 G_2 期,同样 G_1 期细胞推迟进入 S 期。虽然各时相细胞受照

射后均推迟进入下一期的细胞周期活动,但 G_2 期细胞比 G_1 期细胞敏感得多。S 期细胞介于二者之间。细胞出现部分同步化,越接近 M 期,细胞周期延长的时间越长,说明辐射敏感的 G_2 期细胞受照射后损伤重,恢复时间长,最终导致细胞周期 (T_c) 明显延长,增殖能力下降。

二、细胞生存曲线

(一) 细胞生存曲线 细胞生存曲线反映了辐射剂量与存活细胞数量之间的关系。鉴别细胞存活的惟一标准是照射后的细胞是否保留无限增殖的能力。凡是失去无限繁殖能力、不能产生大量子代的细胞称为不存活细胞,即细胞死亡;而保留着繁殖能力,能无限地产生子代的细胞,称为存活细胞。在离体培养的细胞中,1 个存活细胞可以分裂繁殖成 1 个细胞群体,称为克隆或集落。这个定义是指那些正处于增殖状态的细胞而言的,如造血干细胞、肿瘤细胞、离体培养细胞;对于那些不再增殖的已分化的细胞,如神经细胞、肌肉细胞、分泌细胞,只要丧失其特殊功能便是死亡。

细胞死亡以二种形式存在,即分裂期细胞死亡和间期性细胞死亡,前者与细胞周期相关,即细胞被击中以后,要经过几个周期才会死亡;而后者基本上以细胞凋亡形式表达,因而可以通过某种手段进行调控。

对培养的哺乳动物细胞群,给予一定剂量的电离辐射后,存活细胞数随剂量增加而减少。细胞生存曲线有曲线(肩区)和直线(坡度)二部分。曲线说明亚致死性损伤的累积。如剂量增大,亚致死性损伤达最高值,曲线转入直线部分,随着剂量的增加发生指数性杀灭。细胞生存曲线主要用于研究各种细胞与放射剂量的定量关系,比较各种因素对细胞放射敏感性的影响,观察有氧与缺氧状态下细胞放射敏感性的改变,放射增敏剂的效果,放射损伤、修复以及不同 LET 的效应等。高 LET 射线几乎没有或较少有亚致死损伤和潜在致死损伤的修复,细胞生存曲线肩区小或不存在。LET 增加则氧增比下降,这是因为 LET 高时,直接效应增加而间接效应减少。电离辐射后哺乳动物细胞存活曲线见图 2-1。目前通常应用线性-平方模式定量地说明细胞存活曲线。

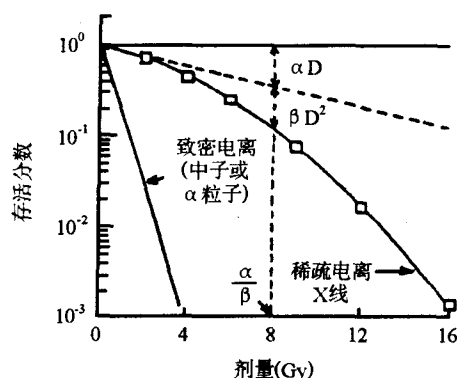


图 2-1 电离辐射后哺乳动物细胞存活曲线

(二) 线性-平方模式 (linear-quadratic model) 1972 年由 Kellerer 和 Rossi 在研究放射引起细胞损伤的微量量学的结果时提出了线性二次方程 (L-Q 模式): $S = e^{-n(\alpha d + \beta d^2)}$ 简称“ α/β 方程”。公式中 S 是存活比例, e 是自然对数的底, n 是照射次数, d 是分次照射剂量, α 和 β 是系数。 α/β 的单位是 Gy。应用此公式假设:每次照射之间细胞损伤能完全修复,而且同等分次剂量所产生的生物效应相同,对分次照射之间细胞增殖忽略不计。

根据线性二次模式得出的 α/β 比值, 将组织分为早反应组织和晚反应组织, 更新快的组织 α/β 比值高, 为早反应组织; 更新慢的组织 α/β 比值相对较低, 为晚反应组织; 肿瘤组织大多数接近于早反应正常组织。临床和实验数据均提示早、晚反应组织对照射分次改变的反应是不同的, 图 2-2 示晚反应组织的剂量反应曲线较早反应组织弯曲度大。这一数学模型的参数反映了不同组织的增殖能力, 在比较和换算分次放疗方案时比 NSD 公式更合理。

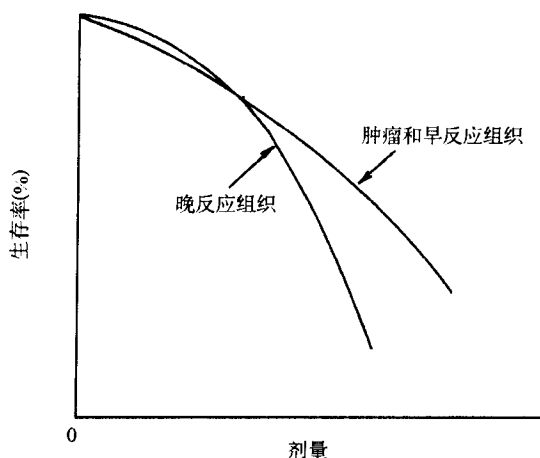


图 2-2 早、晚反应组织的剂量反应曲线

在临床治疗中, 如两种治疗方案的总治疗时间不变或相仿, 要得到相同的生物效应时, 可按下式计算:

$$n_1 (\alpha/\beta d_1 + d_1) = n_2 (\alpha/\beta d_2 + d_2)$$

式中 n_1 , n_2 分别是两种治疗方案的分次数, 而 d_1 , d_2 分别是两种治疗方案的分次照射剂量。在实际应用时, 只要知道组织的 α/β , 即可推算出欲改变的次数或分次量。对于照射野范围内不同的早发反应组织和晚发反应组织, 其 α/β 比值不同, 可以分别计算出对不同的正常组织应改变的分次数或分次照射量。一般认为, 宁可使早发反应组织反应稍重一些, 也要避免严重的晚发反应组织损伤。因为晚发反应组织的 α/β 值比早发反应组织小得多。

L-Q 模式设计最佳分次照射方案的一般原则:

1. 为使晚发反应相对轻于肿瘤的杀灭, 每次分割剂量应低于 1.8 ~ 2.0Gy。
2. 每天最高分次剂量应小于 4.8 ~ 5.0Gy。
3. 每分次的间隔时间应大于 6 小时。
4. 在不致引起严重急性反应的情况下, 尽量缩短总治疗时间。

L-Q 公式在临床应用的局限性:

1. 方程假设在分次照射期间, 细胞完全修复亚致死性损伤, 同时没有细胞的增殖。这可能与实际情况有一定的距离。

2. α/β 值为 LQ 临床应用公式的重要参数, 它的测定主要来自动物实验, 且受诸多因素的影响, 可出现一定程度的差异。

3. 该公式仅适用于 8~10Gy 以下剂量的照射。

L-Q 公式可用于制订新的放疗方案, 不同放疗方案的等效变换, 以及高、低剂量率放疗的换算。

三、放射敏感性和放射治愈性

放射敏感性是用来衡量细胞是否容易产生放射性损伤的程度。临床上常错误地用肿瘤退缩快慢来判断放射敏感性和放射抵抗性。实际上, 肿瘤经照射后的改变, 不仅决定于肿瘤细胞的死亡, 而且还决定于肿瘤细胞死亡的速度及丢失的状况。细胞死亡的速度主要取决于细胞周期的特点, 增殖快的正常组织, 出现反应较早, 而增殖慢的组织要在几个月甚至几年后才出现变化。肿瘤照射后, 生物效应表达的时间长短范围较大, 大部分肿瘤在照射后几周才开始退缩, 所以过早地取活检并不能真正反映肿瘤细胞存活与否。临床上, 放射治愈性主要决定于所给的放射剂量, 肿瘤的部位、大小、组织学特点等。其他因素还有细胞内在放射敏感性差异, 乏氧状况及细胞的加速增殖等。

在设计肿瘤的根治放疗方案时, 还必须注意治疗比率和结果, 选择适宜的剂量, 在控制肿瘤的同时, 尽量将治疗并发症降至最低水平, 治疗比率则取决于正常组织耐受性和肿瘤致死剂量之间的关系。常用治疗增益系数 (therapeutic gain factor, TGF) 表达某治疗方案的临床可行性。

$$TGF = \frac{\text{某治疗手段对肿瘤的影响}}{\text{同一治疗手段对正常组织的影响}}$$

TGF < 1 的治疗方案被认为是临床不可行的治疗手段。

四、相对生物效应与生物等效剂量

(一) 相对生物效应 (relative biology effect, RBE) 指要达到同样生物效应时标准射线 (250kV X 线或 γ 线) 和某射线剂量的比值。高 LET (当某射线束在每微米介质中其能量改变大于 100 千伏特时, 被称为高 LET 射线) 如快中子的 RBE 值较高, 在 1.4~5 之间。影响 RBE 值的因素很多, 包括组织类型, 射线能量, LET 值的高低等。RBE 与分次剂量大小有关, 当分次剂量低时, RBE 逐渐增大。相反, 分次剂量增大, RBE 变小。

高 LET 射线导致的亚致死性损伤 (SLD) 和潜在致死性损伤 (PLD) 几乎没有或较少被修复。细胞存活曲线肩区较小或不存在, 因而对癌细胞杀伤力强。LET 增加则氧增比 (OER) 下降, 这是由于 LET 高时直接效应增加而间接效应减少之故。

快中子已在临床应用, 从放射生物学特性来看, 中子束比 X、 γ 线有以下特点:

1. 中子束的 OER 低。
2. 中子束照射后没有或很少亚致死性损伤修复, 细胞存活曲线肩区比 X 线小。
3. 中子束照射后没有潜在致死性损伤修复。
4. 中子束对细胞增殖周期中各时期细胞的放射敏感性影响较小。

(二) 生物等效剂量 (biological equivalent dose, BED) 为了使剂量不均质性 (即肿瘤中