

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.12.052

胸部肿瘤放射治疗的研究进展*

敬素伟¹ 刘国慧¹ 仪丹² 邢春阳³ 杨彦伟⁴ 仵钊峰⁴ 麦尔旦·麦麦提敏⁵ 陈林^{1△}

(1 哈尔滨医科大学附属第三医院 黑龙江 哈尔滨 150040; 2 哈尔滨医科大学大庆校区 黑龙江 大庆 163319;

3 福建省漳州市医院 福建 漳州 363000; 4 河南大学药学院 河南 开封 475000; 5 冈山大学大学院自然科学研究科 日本 冈山 700-8530)

摘要:随着物理学、计算机技术、影像学的发展,放射治疗方法在最近几十年也有了显著的进步与发展,而放疗技术是治疗癌症行之有效的方法。本文主要综述了胸部肿瘤的放射治疗最新的进展,其中包括乳腺癌、肺癌、食道癌和纵膈肿瘤的放射治疗。细胞对放射线的敏感性在分裂期最高,在 DNA 合成期其敏感性最低。放射疗法既不损伤周围正常组织,仅仅对异常增殖的癌肿给予大量的杀伤,同时机体又再次尽可能发挥最大的调节功能。伴随胸部肿瘤放疗技术的进步,对治疗这些肿瘤有非常重要的临床意义。

关键词:放射治疗;胸部肿瘤;癌症

中图分类号:R730.55 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)12-2397-04

Recent Advances in Radiotherapy for Thoracic Tumours*

JING Su-wei, LIU Guo-hui¹, YI Dan², XING Chun-yang³, YANG Yan-wei⁴, WU Zhaofeng⁴,MAIERDAN MAIMAITIMIN⁵, CHEN Lin^{1△}

(1 The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150040, China; 2 Daqing Campus, Harbin Medical University, Daqing, Heilongjiang, 163319, China; 3 Zhangzhou City Hospital, Zhangzhou, Fujian, 363000, China;

4 College of Pharmacy, Henan University, Kaifeng, Henan, 475000 China; 5 Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University, 700-8530, Okayama, Japan)

ABSTRACT: With the development of physics, computer technology, imaging, radiation treatment in recent decades has made significant progress and development, and radiotherapy technology is a effective way in treating cancer. This article mainly summarized the latest progress of radiotherapy to thoracic tumours, including breast cancer, lung cancer, esophageal cancer and mediastinal tumor radiotherapy. Cells has the highest sensitivity to radiation in divided period, and lowest sensitivity in DNA synthesis period. Radiation therapy does not damage the surrounding normal tissues, just damage the abnormal proliferation of tumor, and also regulate function of body as possible. With the progress of the radiotherapy for thoracic tumours, there will be very important clinical significance on therapy to these tumors.

Key words: Radiotherapy; Thoracic tumours; Cancer

Chinese Library Classification: R730.55 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)12-2397-04

前言

胸部肿瘤主要包括乳腺癌、肺癌、食道癌、纵膈肿瘤等。放射治疗对这些肿瘤是必要而且非常有效的治疗方法。随着影像学技术、计算机技术的不断进步,现代放疗已经发展成为立体定位技术、计算机技术、放疗设备及技术等一系列高科技结合的新技术^[1]。放疗是利用物理因素杀伤癌细胞,当放射线进入人体后,产生电离作用。电离产生的直接作用引起癌细胞内 DNA 分子链断裂,产生的间接作用使水分子电离生成 H⁺、OH⁻ 两种离子。这两种自由基可间接作用于癌细胞内 DNA 分子链,引起分子链断裂。放射治疗是胸部肿瘤的一种治疗方法,但是放射

治疗对每个患者并不是完全有效。所以,胸部肿瘤患者还应该结合使用其他疗法,比如化疗、介入治疗、中医药治疗等^[2]。近年来,由于放疗设备的不断改进,治疗系统已由 2D 发展为 3D,使肿瘤得到更高剂量的杀灭,周围正常组织的受损大大降低。对肿瘤得到更精确照射的适形放疗已经越来越得到普遍应用。

1 放射治疗的概念

肿瘤放射治疗(Radiation therapy, RT)是利用放射性同位素产生的 α 、 β 、 γ 射线和 x 射线、电子线、质子束及其它粒子束等治疗恶性肿瘤的一种方法。放射治疗目前已经成为治疗癌症的最主要的手段之一。现代的放疗通过先进的仪器与技术,

* 基金项目:黑龙江省卫生厅科研课题(2013163)

作者简介:敬素伟,男, E-mail: jingsuwei@163.com

△ 通讯作者:陈林,电话:13936347977, Email: 15845017888@163.com

(收稿日期:2013-11-15 接受日期:2013-12-10)

最大程度地摧毁癌细胞的同时,也保护了正常组织与器官。在影像技术、计算机技术的配合下,通过放射线聚焦,破坏癌细胞的DNA链,使得肿瘤细胞停止生长,进一步萎缩,直至坏死。

2 胸部肿瘤的放射治疗

2.1 乳腺癌的放射治疗

绝经前妇女乳腺癌的发病率越来越高,而且她们当中大部分人在治疗后还会复发。如今很多人都推迟怀孕期,所以很多病人会在保乳手术之后再怀孕。乳腺癌放疗之后的解剖学和组织病理学方面的检查对妊娠和哺乳非常必要^[1]。至少50%的病人在放疗之后都可以进行哺乳,但是放疗的剂量要低。放疗后哺乳的可能性与外科手术的種類和放疗的剂量有关。确实有研究发现过被辐射的乳汁的生物化学变化。但是放疗对另一侧乳房的哺乳没有影响^[4]。

放射性疗法在外科手术除去明显的肿瘤之后对于乳腺癌的根除有很重要的作用。辐射减少了复发率,并且增加了早期乳腺癌患者保乳外科手术和阳性肿瘤病人切除乳房之后的生存率^[5]。在过去的十多年,辅助性放射治疗(RT)早期乳腺癌从2D变成了3D共形技术^[6]。计算机控制断层扫描术(computerised tomograph,CT)同时观察RT和处于危险的器官(OARs),能够更关注于覆盖的目标剂量和对OARs的最小剂量^[7,8]。在外科保乳手术之后可以预先用CT扫描乳腺癌和腋淋巴结观察,然后再使用放射性治疗^[9]。

2.2 肺癌的放射治疗

2.2.1 非小细胞肺癌 肺癌是人类恶性肿瘤中常见的一种,并且是全球死亡率最高的恶性肿瘤。许多最近的技术进展让肺癌的诊断和分期有了很大提高。随着新的治疗观念比如靶向治疗的发展,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)晚期的生存率将会提高^[10]。如今生存率的提高仍然和病人与选择的治疗方法有关,其中最主要的治疗方式是适当的辅助治疗^[11]。非小细胞肺癌是在世界范围内肺部癌症导致死亡的重要原因之一,所以,提高非小细胞肺癌的诊断和治疗是非常迫切的^[12]。肺癌的治疗应该朝向非侵入性的,内窥镜检查 and 成像方面发展^[13,14]。对初期的局部晚期非小细胞肺癌和已经转移的肿瘤的放疗和外科手术的治疗是非常必要的^[15]。可以设想转移的肿瘤中已经出现了基因突变和基因重组,对其可以采用靶向治疗的方法。对肺癌的不同部位应采取不同的方法^[16]。

2.2.2 小细胞肺癌 小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)在肺癌中占12.95%,而且可能在将来成为临床上肺癌的主要问题。小细胞肺癌在一次临床治疗之后尝伴随着积极的临床特点和短期的无病持续时间。对其的治疗目前最大的问题是小细胞肺癌的生长非常迅速和在治疗期间的抗药性。化学疗法和放射疗法是目前对这种疾病的最好的方法。患者在一次化疗之后会有不良预后,第二次治疗可能会更温和,从而达到良好的临床效果。如果我们能知道抗药性的机制,我们就可以对小细胞肺癌进行靶向治疗,在将来也可以进行化疗和放疗联用的计划^[17,18]。立体定向放疗(Stereotactic body radiation therapy, SBRT)在现在的临床上是一个新发展的技术。SBRT最初是立

体定向放射外科用来放疗颅内肿瘤的,如今被临床上广泛地用来治疗肺癌。SBRT的治疗需要病人的固定,呼吸的控制,靶向定位,治疗计划和审核确认。严格控制放疗剂量可以把毒性控制在可接受的范围内^[19]。

放射肿瘤技术飞速的提高,并且对病人有明显的治疗效果,其中包括短距离放射治疗,离体定向放射治疗,螺旋断层放射治疗和调强适形放射治疗^[20]。大部分的讨论都围绕在非小细胞肺癌,间皮瘤和小细胞肺癌也包括了。这些技术对病人的治疗和在短期和长期减少毒性都有很大意义^[21]。

2.3 食道癌的放射治疗

食道癌放射治疗能提高手术切除率,减少术中造成肿瘤播散的危險。如果手术切除肿瘤不彻底,可对局部残留灶进行放疗杀死癌细胞。从而提高病人存活率。尽管最近外科手术和放射技术的发展,系统的治疗方案包括靶向治疗的联合应用,食道癌病人的长期生存率却还是很低。外科手术切除仅仅对前期的疾病有作用。综合治疗、手术化疗和新辅助疗法或针对性放化疗(chemoradiotherapy, CRT)都是对局部晚期肿瘤国际上接受和应用比较广泛的治疗方法。大规模随机的数据说明在食管下段和食管胃交接腺癌三期应该化疗或者新辅助疗法与CRT结合使用^[22]。在食管局部晚期鳞状细胞癌患者中,新辅助疗法与CRT是最好的治疗方法。只使用CRT而不使用外科手术治疗对可切除的恶性腺瘤也是一种行之有效的方法,这样避免了外科手术潜在的发病率和死亡率^[23]。

鳞状肿瘤细胞核恶性腺瘤占食道癌90%以上。尽管鳞状肿瘤细胞的发病率降低了,但是恶性腺瘤在肥胖和胃食管反流疾病中却增加了。最近有新的数据表明在外科切除手术之后进行新辅助疗法和放化疗一种行之有效的方法,而且被普遍接受和广泛应用。最近三年的生存率从30%上升到了60%。然而,手术之后的化疗的治疗效果至今还存在争议。外部照射的长期放射性治疗会使一些病人侥幸生存,辐射的剂量增加并没有使局部病情好转。短距离放射治疗比金属支架的植入更能减少吞咽困难的长期疼痛。尽管三维适形放疗的治疗计划也是可以接收的治疗标准,调强放射治疗(Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)和质子疗法因为可以保护正常组织从而为减少不良事件提供了可能性。在未来,放射性治疗的研究方向会因为和诱导化学疗法之后的放化疗、局部晚期的外科手术的发展而受益^[24]。

2.4 纵隔肿瘤的放射性治疗

纵膈生殖细胞肿瘤是比较少见的一种肿瘤,一般将这种肿瘤分为两种:一种是精原细胞瘤,一种是非精原细胞瘤。对恶性的纵膈生殖细胞瘤的诊断已经很成熟了,对于纵膈肿瘤的治疗目前主要有化学疗法、外科切除大于3厘米的肿瘤、放射性治疗手术后残存的肿瘤,这些都可以得到满意的治疗效果。然而,对于非精原细胞瘤,情况却大不相同。治疗策略需要化疗和外科手术结合,然而治疗结果却依然非常严峻^[25]。

3 放射治疗胸部肿瘤的优缺点

3.1 放射治疗胸部肿瘤的优点

超过 70% 的肿瘤患者都会选择放射治疗。有些癌症比如早期鼻咽癌、淋巴瘤和皮肤癌等通过放疗得到治愈,获得长期生存。然而胸部肿瘤比如食道癌和其他一些肿瘤比如早期宫颈癌、声带癌、皮肤癌、舌癌和前列腺癌等的放疗疗效甚至同手术疗效一样好,而患者的说话、发音、咀嚼、进食和排便等功能完好,外观也保存完好。早期乳腺癌通过手术和放疗后,不仅存活时间同根治术,而且乳腺保存基本完好,被女性乳腺癌患者普遍接受。较晚期的食道癌、乳腺癌和其他肿瘤比如头颈部中晚期癌和直肠癌等开始不能进行手术治疗或切除困难,但经术前放疗后,大多数患者肿瘤缩小,术中肿瘤播散机会减少,切除率提高,术后生存率提高。也有些胸部肿瘤如肺癌、食道癌和其他一些肿瘤如直肠癌、乳腺癌、软组织肉瘤、头颈部癌和脑瘤等患者需术后放疗,既消灭残存病灶,又提高局部控制率和存活率。还有些肿瘤病人由于体质或有合并症不宜进行外科手术,只采取放疗效果也很好。对于那些病期较晚,或癌瘤引起的并发症如骨痛、呼吸困难、颅内压增高、上腔静脉压破和癌性出血等,放疗往往能很好地减轻症状,并达到延长生命的目的。

3.2 放射治疗胸部肿瘤的缺点

尽管放疗有许多优点,但是缺点也是不可忽视的。放疗引起的并发症很多,严重的会引起部分功能紊乱甚至丧失。有些肿瘤尤其是晚期肿瘤患者,放疗治疗的效果并不是很好。而且,放疗治疗的设备非常昂贵,相对治疗费用也较高。同时,放疗治疗的周期较长,一般需要 1~2 个月。放疗还应有节律进行,一般每天一次,每周进行 5 次。这样可以使处于静止状态和缺氧状态的癌细胞转变为增殖状态的含氧量高的癌细胞,从而提高对放疗的敏感性。放疗治疗的工作人员则要求技术全面和掌握熟练,包括合格的放射治疗医生、放射物理、放射生物和熟练的放射技术人员。

放射线不可能杀伤全部癌细胞。放疗对癌细胞的间接作用需要氧的存在,如果癌组织内缺氧,则放射线就不能充分发挥电离作用。然而在晚期癌肿尤其是体积较大的肿瘤内,至少 30% 癌细胞处于缺氧状态。在缺氧情况下,无论是 60 钴的 γ 线,还是加速器的高能 X 线,均不能有效产生自由基引起癌细胞死亡。

放射线难免不伤及正常组织和细胞。放疗达到治疗的效果就要引起癌细胞死亡,这需要放疗达到一定剂量,然而大剂量的放疗会损伤正常组织,从而出现许多不良反应。在放射治疗胸部肿瘤的时候,如果照射到骨髓可引起骨髓抑制,导致血细胞减少;照射到肺可能引发放射性肺炎;照射到头颈部可引起唾液腺损伤,引起难以忍受的唾液分泌减少。

4 小结与展望

至今,肿瘤放疗已经有一百多年的历史,在人类与癌症斗争的历史中,放疗的出现让癌症治疗有了一个质的飞越。放疗的进展对减轻癌症病人的痛苦和人类对癌症的认识都有着巨大的意义^[29]。近年来,为了尽可能少影响到周围正常组织,普遍采用多方向对病灶进行照射,这种疗法分根治照射、姑息照射、以及和手术合并进行放射疗法等。相信在未来,随着物理学,计

算机技术和影像学等学科的进一步发展,放疗与其他治疗方法的结合使用,人类对癌症的治疗会有更好的效果。

参考文献(References)

- [1] Lozza C, Navarro-Teulon I, Pèlerin A, et al. Peptides in Receptor-Mediated Radiotherapy: From Design to the Clinical Application in Cancers[J]. Front Oncol, 2013, 25, 3: 247
- [2] Ghaye B. Percutaneous ablation of malignant thoracic tumors [J]. JBR-BTR, 2013, 96(3): 142-154
- [3] Kobayashi T, Matsuda Y, Azama T. A case of a patient with breast cancer, diagnosed from sternal metastasis [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2013, 40(6): 765-767
- [4] P Leal SC, Stuart SR, Carvalho Hde A, et al. Breast irradiation and lactation[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13(2): 159-164
- [5] P Yang TJ, Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer[J]. Surg Clin North Am, 2013, 93(2): 455-471
- [6] De Nardi P, Carvello M. How reliable is current imaging in restaging rectal cancer after neoadjuvant therapy [J]. World J Gastroenterol, 2013, 28, 19(36): 5964-5972
- [7] Rao R, Euhus D, Mayo HG, et al. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review[J]. JAMA, 2013, 2, 310(13): 1385-94
- [8] Warner S, Chang YH, Paripati H, et al. Outcomes of Minimally Invasive Esophagectomy in Esophageal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy [J]. Ann Thorac Surg, 2013, S0003-4975 (13) 02128-0
- [9] Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group[J]. Acta Oncol, 2013, 52(4): 703-710
- [10] Zaric B, Stojic V, Tepavac A, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Thorac Dis, 2013, 5(Suppl 4): S371-S377
- [11] Baltayiannis N, Chandrinos M, Anagnostopoulos D, et al. Lung cancer surgery: an up to date [J]. J Thorac Dis, 2013, 5 (Suppl 4): S425-S439
- [12] Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments [J]. Lancet, 2013, 382 (9893): 709-719
- [13] Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, et al. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2013, 82(2): 197-203
- [14] Ripley RT, Rusch VW. Role of induction therapy: surgical resection of non-small cell lung cancer after induction therapy [J]. Thorac Surg Clin, 2013, 23(3): 273-285
- [15] Yang J, Amini A, Williamson R, et al. Automatic contouring of brachial plexus using a multi-atlas approach for lung cancer radiotherapy[J]. Pract Radiat Oncol, 2013, 3(4): 3139-3147
- [16] Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, et al. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(Suppl 4): S389-S396
- [17] Kallianos A, Rapti A, Zarogoulidis P, et al. Therapeutic procedure in small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(Suppl 4): S420-S424

- [18] Okada M. Radical sublobar resection for small-diameter lung cancers [J]. Thorac Surg Clin, 2013, 23(3): 301-311
- [19] Nagata Y. Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage Lung Cancer[J]. Cancer Res Treat, 2013, 45(3): 155-161
- [20] Schanne D, Feldmann HJ, Nestle U, et al. Highly conformal radiotherapy of primary and secondary lung malignancies [J]. MMW Fortschr Med, 25, 155(13): 41-43
- [21] Fay M, Poole CM, Pratt G. Recent advances in radiotherapy for thoracic tumours[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(Suppl 5): S551-S555
- [22] Denaro N, Nigro CL, Russi EG, et al. The role of chemotherapy and latest emerging target therapies in anaplastic thyroid cancer [J]. Onco Targets Ther, 2013, 16; 9: 1231-1241
- [23] Fokas E, Weiss C, R?del C. The role of radiotherapy in the multimodal management of esophageal cancer [J]. Dig Dis, 2013, 31(1): 30-37
- [24] Shridhar R, Almhanna K, Meredith KL, et al. Radiation therapy and esophageal cancer[J]. Cancer Control, 2013, 20(2): 97-110
- [25] Chetaille B, Massard G, Falcoz PE. Mediastinal germ cell tumors: anatomopathology, classification, teratomas and malignant tumors[J]. Rev Pneumol Clin, 2010, 66(1): 63-70
- [26] Tanuma A. Rehabilitation for cancer patients[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2013, 40(9): 1131-1135

(上接第 2396 页)

- [20] Miller, W.L., and Auchus, R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders [J]. Endocr. Rev, 2011, 32(1):81-151
- [21] Turkey, R.C., et al. Progesterone synthesis by the human placenta[J]. Placenta, 2005, 26(4):273-281
- [22] He Y., Liu J., Grossman D., et al. Phosphorylation of mitochondrial phospholipid scramblase 3 by protein kinase C-delta induces its activation and facilitates mitochondrial targeting of tBid [J]. Cell. Biochem, 2007, 101(5):1210-1221
- [23] Mizutari K, Matsunaga T, Inoue Y, et al. Vestibular dysfunction in a Japanese patient with a mutation in the gene OPA1 [J]. J Neurol Sci, 2010, 293(1-2):23-28
- [24] Huang T, Santarelli R, Starr A, et al. Mutation of OPA1 gene causes deafness by affecting function of auditory nerve terminals [J]. Brain Res, 2009, 1300:97-104
- [25] Loucks FA, Schroeder EK, Zommer AE, et al. Caspases indirectly regulate cleavage of the mitochondrial fusion GTPase OPA1 in neurons undergoing apoptosis[J]. Brain Res, 2008, 1250:63-74
- [26] Sanjuán Szklarz LK, Scorrano L, et al. The antiapoptotic OPA1/Parl couple participates in mitochondrial adaptation to heat shock [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1817(10):1886-1893
- [27] Fang HY, Chen CY, Chiou SH, et al. Overexpression of optic atrophy 1 protein increases cisplatin resistance via inactivation of caspase-dependent apoptosis in lung adenocarcinoma cells [J]. Hum Pathol, 2011, 43(1):105-114
- [28] Chiang YY, Chen SL, Hsiao YT, et al. Nuclear expression of dynamin-related protein 1 in lung adenocarcinomas [J]. Mod Pathol, 2009, 22(9):1139-1150
- [29] Fang HY, Chang CL, Hsu SH, et al. ATPase family AAA domain-containing 3A is a novel anti-apoptotic factor in lung adenocarcinoma Cells [J]. Cell Sci, 2010, 123(pt 7):1171-1180
- [30] Agier V, Oliviero P, Lainé J, et al. Defective mitochondrial fusion, altered respiratory function, and distorted cristae structure in skin fibroblasts with heterozygous OPA1 mutations [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(10):1570-1580