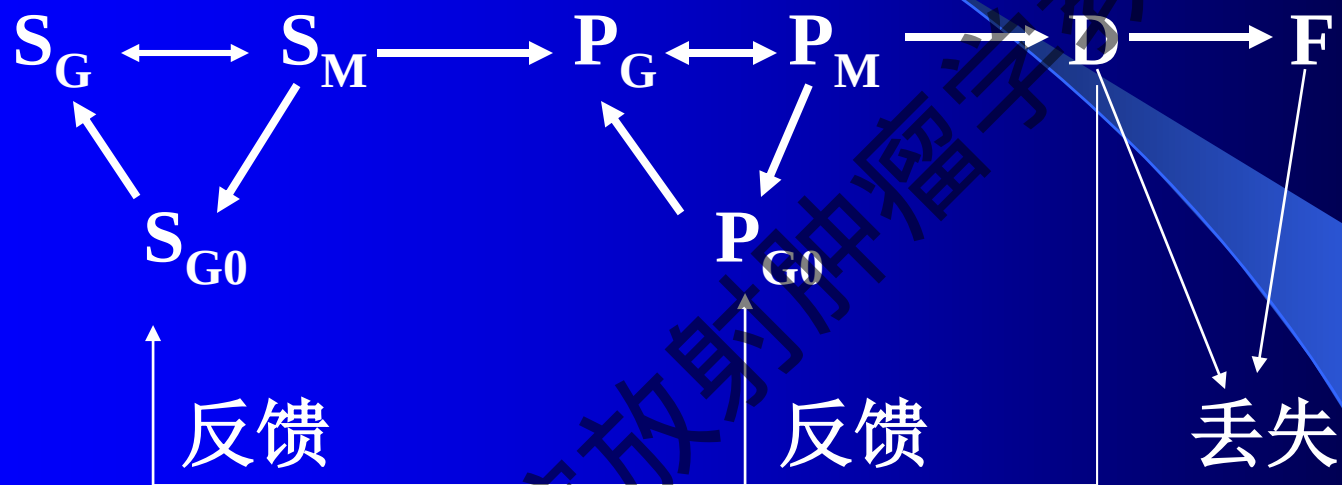


细胞群增殖动力学

细胞群的增殖动力学是观察细胞的运动，以形容一个细胞群的生长来说明细胞总数的改变而不是个体细胞的循环。包括细胞数的增加，移走及死亡，以及其他有关控制细胞的增殖和丢失率等问题。



(干细胞组P增殖细胞组D分化细胞组F功能细胞组)
细胞群的增殖动态示意图

一 根据细胞群的动力情况及其功能和形态分为:

1、静止细胞群 **static cell population** (休止细胞群): 没有细胞分裂或DNA成分的改变。细胞没有增殖也没有丢失。

2. 增殖细胞群 **renewing cell population** 更新细胞群: 细胞分裂多, 数量不断增加, 但丢失率也高。细胞增殖等于细胞丢失, 其增殖活动受机体自动稳定控制系统 (**homeostasis**) 的控制。

3、条件增殖细胞群 Expanding cell population: 增殖不稳定, 细胞增殖活动受客观条件控制, 随着生命时间的延长, 其更新逐渐减慢趋于相对稳定, 但一旦有外伤等损伤出现时, 其增殖速度又明显增加。

4、肿瘤细胞群 Tumor cell population
一种特殊的增殖不稳定的细胞群, 增殖超过丢失, 不受或部分不受机体自动稳定控制系统的控制。

二 正常组织的增殖动力学

自动稳定控制系统通过两种途径发生作用：

- 1、直接作用于细胞群，是由细胞的子代产生的，作为细胞增殖的反馈作用。

- 2、作用于细胞周围环境，可以同时对几种细胞群起作用。如：维生素、激素等。另外，还包括神经调节、抗原抗体反应、营养、温度、氧、二氧化碳等。

在正常情况下，细胞群的增殖与丢失维持平衡，但当某一细胞群失去平衡时自动稳定控制系统开始起作用，细胞周期缩短，进入S期的干细胞增加，G0期细胞进入循环周期，必要时部分干细胞可直接分化为成熟的细胞，细胞增殖比增加，这样就很快完成受损伤的正常组织的修补过程。

三 肿瘤细胞群的增殖动力学

(一) 影响肿瘤生长率的因素:

1、内在因素:

1) T_c

2) GF (Growth fraction)

进入增殖周期的细胞数

$$GF = \frac{\text{进入增殖周期的细胞数}}{\text{细胞群的细胞总数}}$$

细胞群的细胞总数

3) 肿瘤细胞的丢失程度

$$\psi = 1 - T_{\text{pot}} / T_D$$

T_{pot} : 为根据 T_C 和GF计算而得的倍增时间。

T_D : 为实际肿瘤倍增时间 $T_{\text{pot}} < T_D$

一般肉瘤的 $\psi < 30\%$ 癌 $\psi > 70\%$

(这与放疗后效应不同有关)

丢失的途径大致有以下几种：营养不良；转移与脱落排泄；分裂的机制受到严重的障碍；受机体免疫机制的袭击而死亡

2、外在因素：包括免疫因素.代谢环境.细胞的群集程度.抑制剂的存在或缺少刺激。

肿瘤干细胞

肿瘤中具有无限制继续分裂能力的细胞称为肿瘤干细胞或致克隆源细胞（clonogenic cell）

肿瘤干细胞的增殖是决定治疗成败的关键之一
放射治疗期间肿瘤干细胞不会再有细胞增殖？？

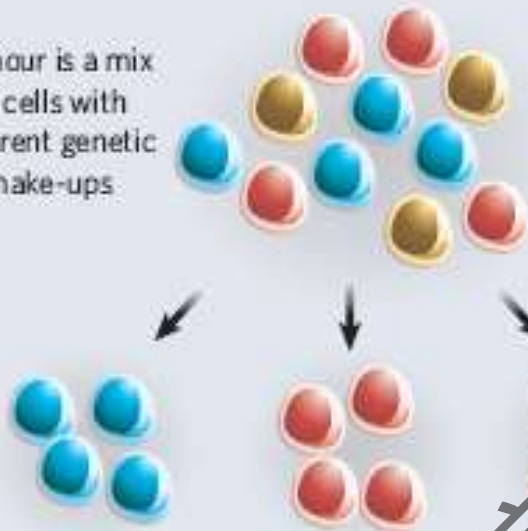
许多实验和临床资料证实放射治疗期间存在肿瘤干细胞快速增殖，甚至加速再增殖。

肿瘤放射治疗中疗程的延长或中断均使肿瘤干细胞有机会产生再增殖或加速再增殖。

a

Conventional model of cancer

Tumour is a mix of cells with different genetic make-ups

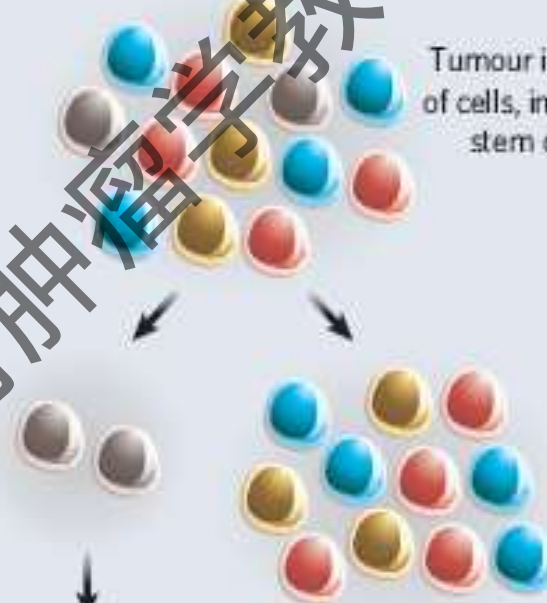


All can divide and form new tumours

b

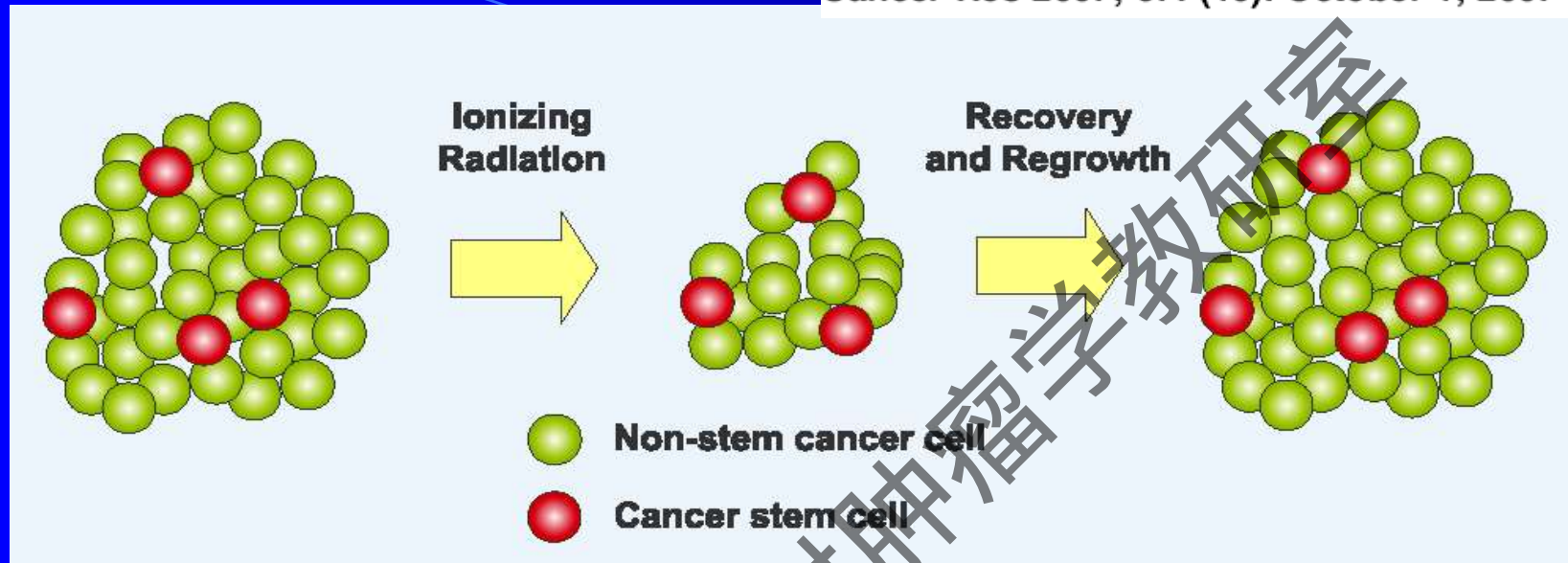
Cancer stem-cell model

Tumour is a mix of cells, including stem cells

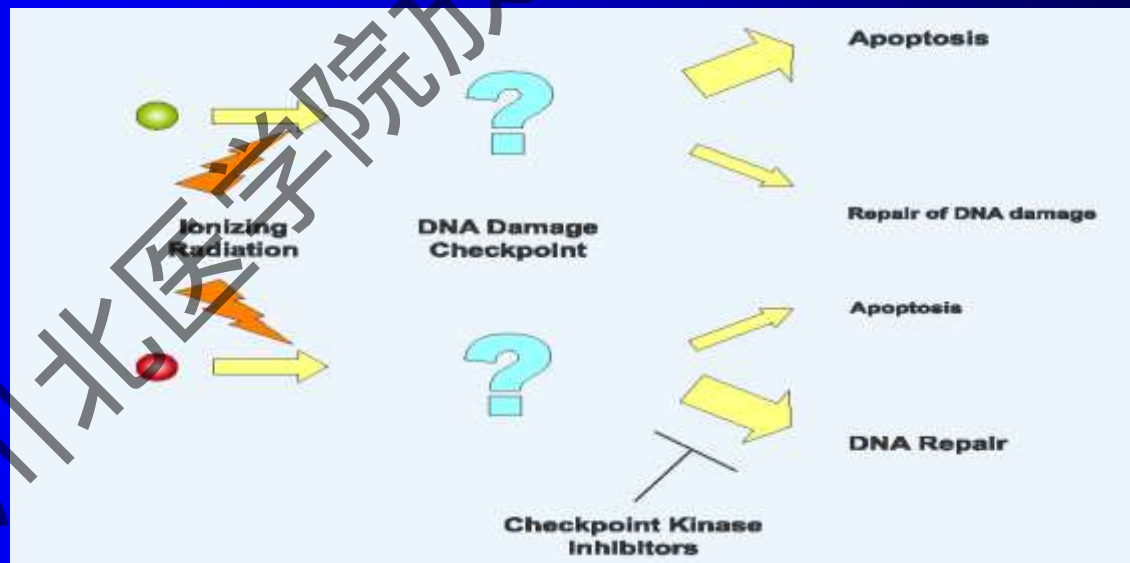


Only stem cells can form new tumours

Current cancer therapies target the main body of tumour cells, once thought to be the source of cells that seed new tumours (a). But a new theory (b) suggests that only a subset of tumour cells, cancer stem cells, can do so. These have markedly different properties and might need to be targeted to prevent tumour recurrence.



Cancer Stem Cells in Radiation Resistance



肿瘤干细胞是存在的

- 在2003年，人类首次在人乳腺癌中找到乳腺癌干细胞
- 到目前为止，已经在人的白血病、多发性骨髓瘤、乳腺癌、脑胶质瘤、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌和鼠的肺腺癌、卵巢癌中发现了肿瘤干细胞（cancer stem cell, CSC）的存在

进一步的问题

- 肿瘤治疗失败的真正原因？
——肿瘤干细胞的存在
- 治疗的终极目标靶？
——肿瘤干细胞的生物学效应

放射敏感性Radiosensitivity

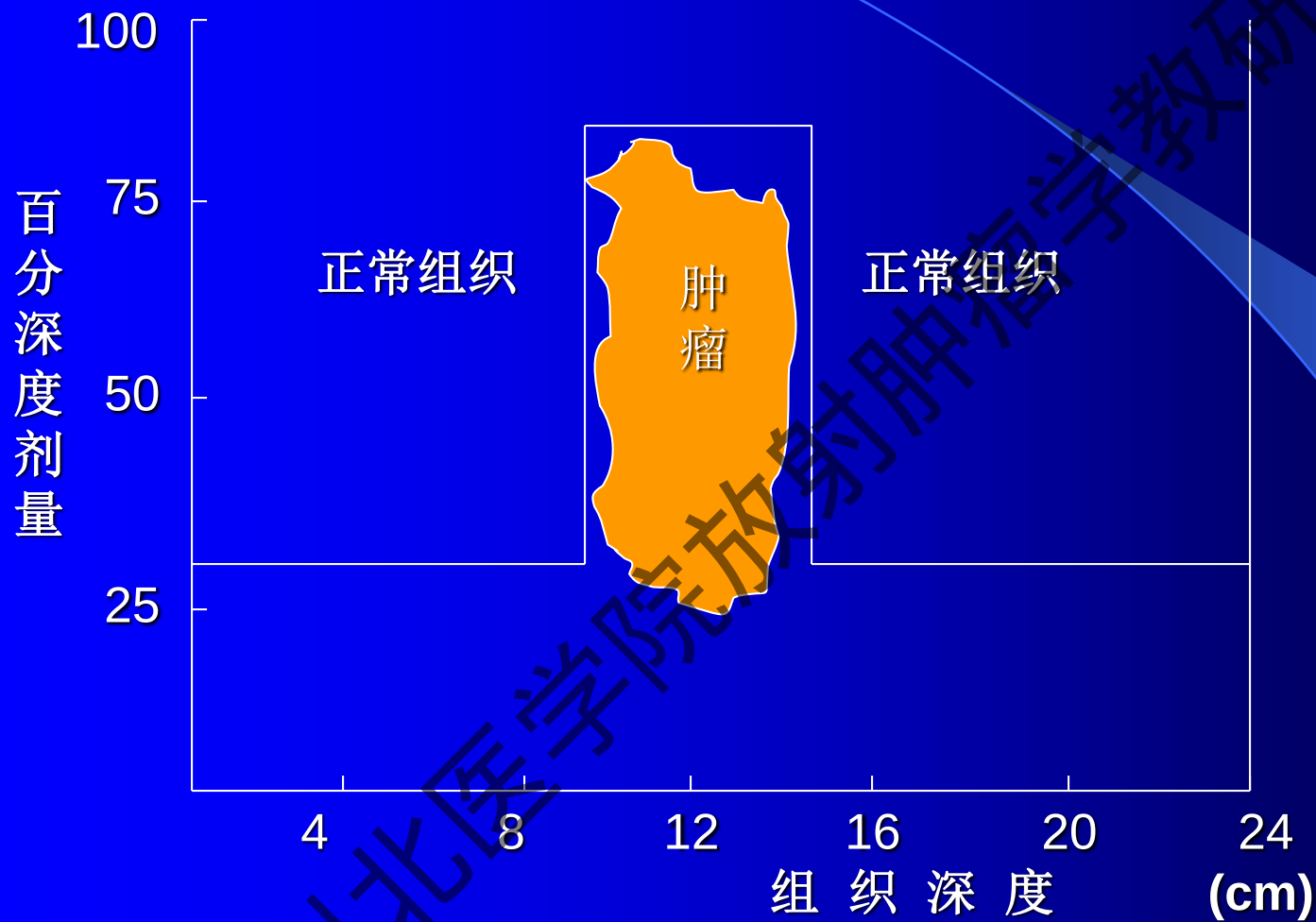
放射敏感性:在一定的剂量.时间和照射野内, 各种组织细胞受放射线的影响而产生程度不同的改变。

尽可能杀灭肿瘤组织



尽可能保护正常组织

符合临床剂量学原则的理想剂量曲线



理想剂量曲线

一 细胞的放射敏感性

- M, G_2 期最敏感;
- S及 G_0 期抗拒;
- G_1 期居中。
- G_2 block

按细胞类型，依其敏感性高低为五类：

- 有增殖能力的细胞
- 正在分化中的有增殖能力的细胞
- 多种归宿的结缔组织细胞
- 有修复能力的细胞
- 恒定的细胞

以上五类的放射敏感性依次降低

二 人体正常组织.器官的放射敏感性及其影响因素

一般来讲，人体组织的放射敏感性与其繁殖能力成正比，与其分化程度成反比。即繁殖能力越强的组织越敏感，分化程度越低的组织越敏感。同时，放射反应的大小与受照面积成正比。

一般将人体组织依其敏感性高低分为五类：

- 敏感性高的组织：包括淋巴类组织.造血类组织.精原细胞.卵泡上皮细胞.小肠上皮细胞等。其高放射敏感性主要是受照射后实质细胞受损伤的缘故。

- 敏感性较高的组织：主要是些上皮组织。其反应也主要是实质细胞受损伤。

- 中度敏感组织：包括结缔组织.神经胶质组织.小血管.生长中的软骨或骨组织。其放射反应包括本身实质细胞受损及小血管受损所致改变。



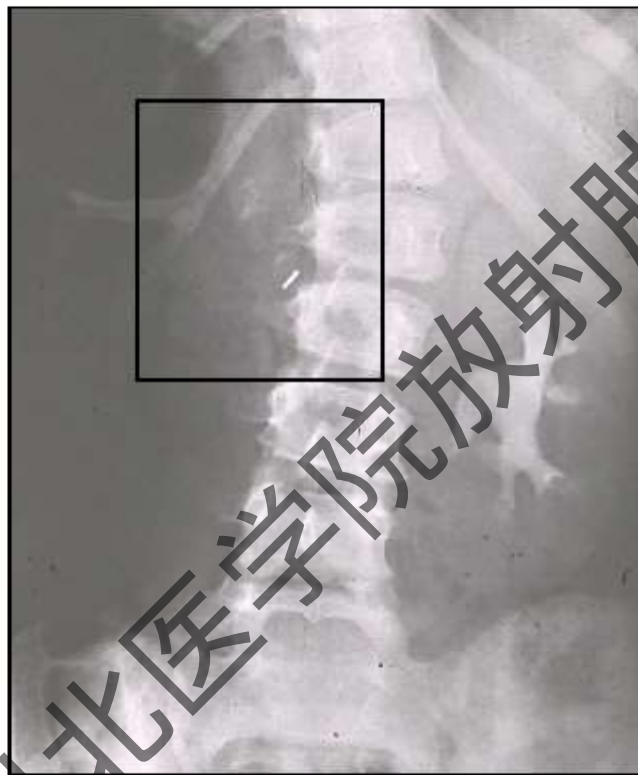
●敏感性较低的组织：包括成熟的骨.软骨组织，唾液腺上皮.汗腺上皮.鼻咽上皮.肾.肝.胰.甲状腺.肾上腺.脑垂体等组织。其放射反应主要继发于血管和结缔组织成分的损伤，本身受损伤的成分较小。

●敏感性低的组织：包括神经组织和肌肉组织。其放射反应主要继发于血管和结缔组织成分的损伤，本身受损伤的成分很少。



growing bone - vertebral column Volume

生长骨---脊椎



kidney tumour

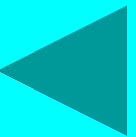
RT at 4 y

肾肿瘤4岁时放疗

□ treatment field

在野内

Dörr et al. 2005



2、人体器官的放射敏感性

依其组织来源的敏感性也相应地分为五类。

功能性亚单位的概念

在考虑一个组织对射线产生一系列反应时，我们常假定这一个组织由若干功能性亚单位（functional subunits FSU）组成，而每一个FSU由若干靶细胞组成。因此在决定一个组织的耐受剂量时，不仅要考虑到靶细胞的放射敏感性，而且也要注意FSU中靶细胞的数量。

以肾脏为例，肾脏的FSU是肾单位，由肾小管细胞组成，若肾小管细胞全部被杀灭，那么相邻的肾单位不可能再来补充它。因此肾脏的耐受剂量不是决定于器官的容积，而是肾单位中有多少肾小管，而在肾小管中只要有残留的干细胞，那么就会增殖，从而维持组织的功能。对于肿瘤来讲，每一个干细胞就是一个FSU，所以就可能产生增殖而成为一个肿瘤，所以肿瘤的治愈率决定于总的肿瘤的干细胞数。

早反应组织：

机体内那些分裂、增殖活跃并对放射线早期反应强烈的组织。 α/β 大（10Gy左右）。

如：上皮、粘膜、骨髓、精原细胞等。当该类组织出现放射损伤后通常能被修复而恢复到照射前的状态。

（照射后损伤出现早或增殖快的组织）

晚反应组织:

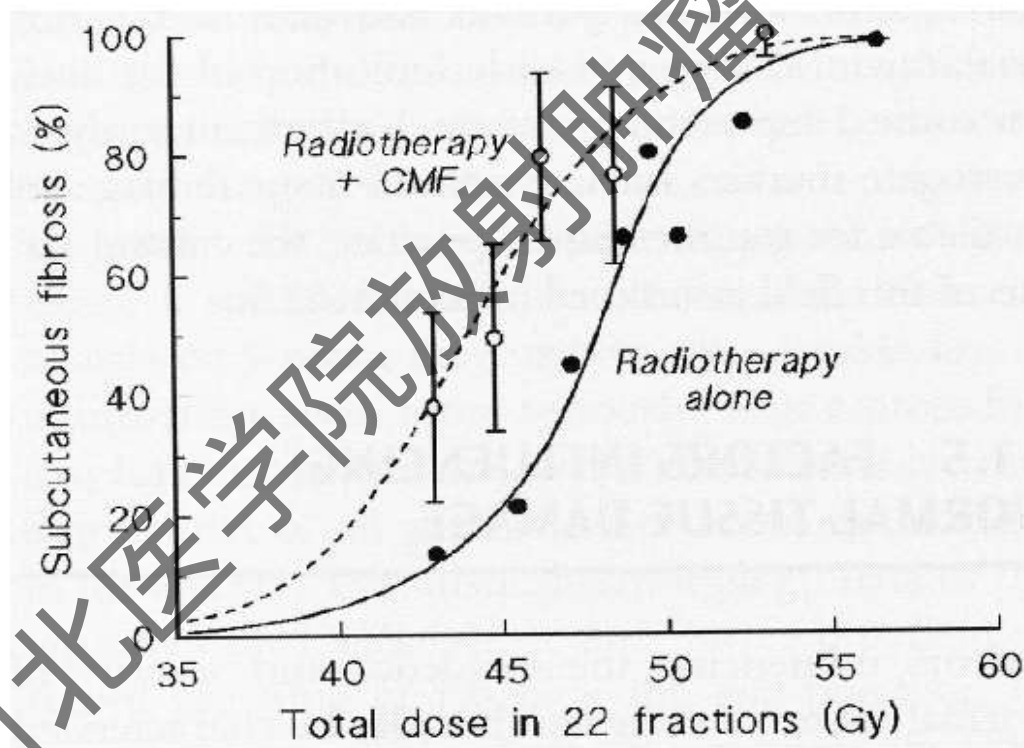
机体内无增殖能力、损伤后仅以修复代偿其正常功能的组织。 α / β 小（约3Gy）。如：脊髓、肾、肺、肝、皮肤、骨和脉管系统等。损伤在照射开始后很长时间才出现，当该类组织出现放射损伤后常常不能被完全修复而出现不可逆性损伤或并发症。

（损伤在照射开始后很长时间才出现或增殖缓慢组织）

Factors influencing normal tissue damage 影响正常组织反应因素

- Total radiation dose 总剂量
- Fractionation schedule (late toxicity) 分割方案（晚反应）
- Overall treatment time (early toxicity) 疗程（早反应）
- Irradiated volume 放射容积
- Concomitant treatment 同时的治疗
- Patient's general condition; co-morbidity 病人情况，夹杂病

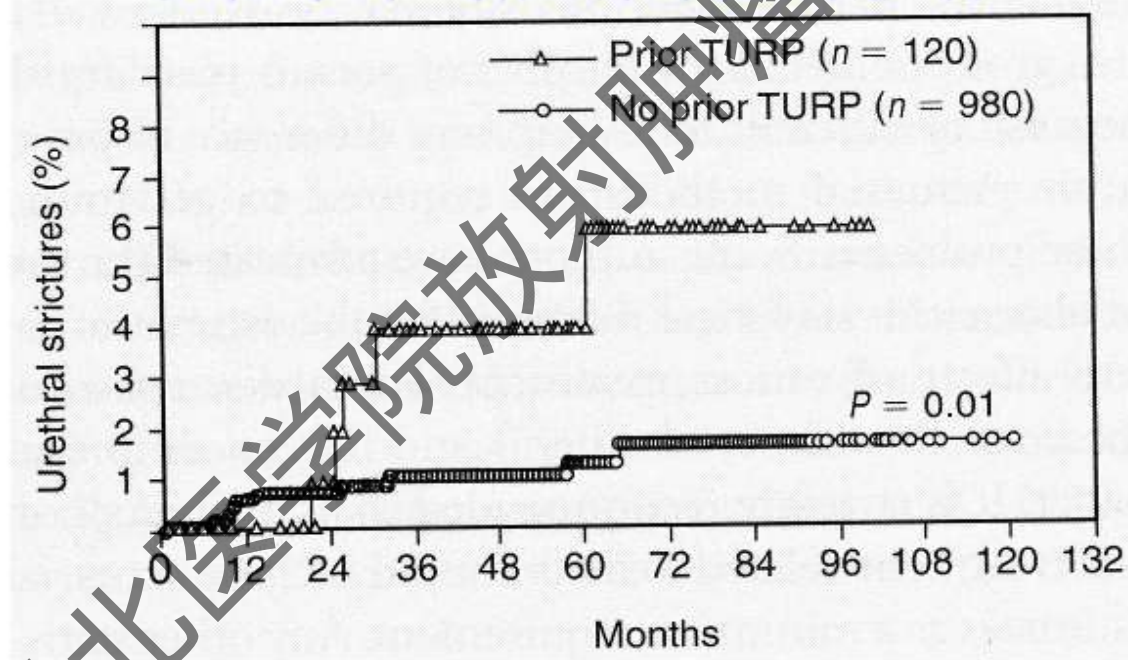
Late toxicity
Influence of additional chemo
辅助化疗对后期毒性的影响



Late toxicity

Influence of prior surgery

以往手术对后期毒性的影响



早期反应组织在照射后的表现：

主要表现为急性反应，在放疗的初期即可表现，反应的程度随放射的分割剂量、照射面积及相关组织不同而各异。

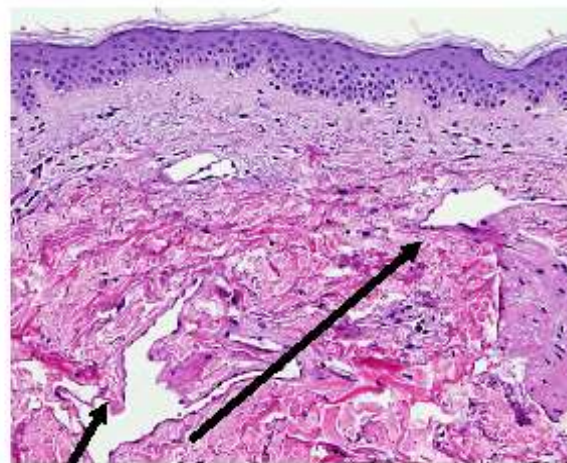
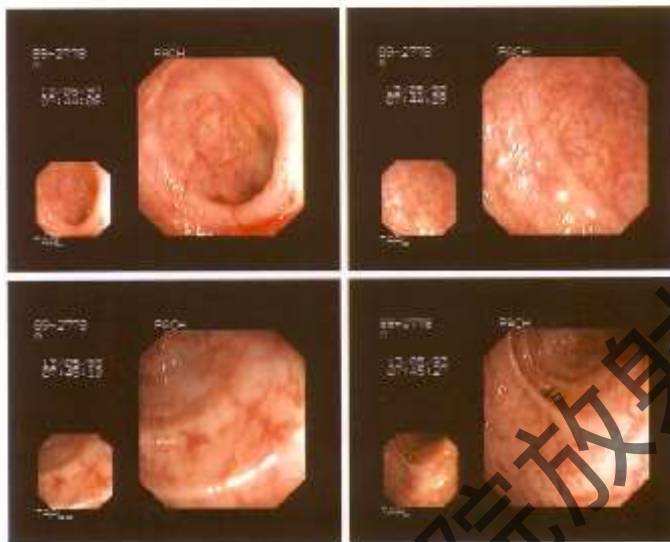
皮肤：皮肤的放射反应过程为：

红斑 → 色素沉着 → 干性脱皮
→ 湿性脱皮 → 坏死和溃疡。

Early skin reaction 早期皮肤反应



Late toxicity: telangiectasia 毛细血管扩张



- **造血系统：**造血系统受照射后引起急性反应的靶细胞是各种前体细胞，而不是与长期修复有关的靶细胞——干细胞。
- **口腔及口咽粘膜：**
- **性腺： 卵巢： 睾丸：**

后期反应组织在受照射后的表现：

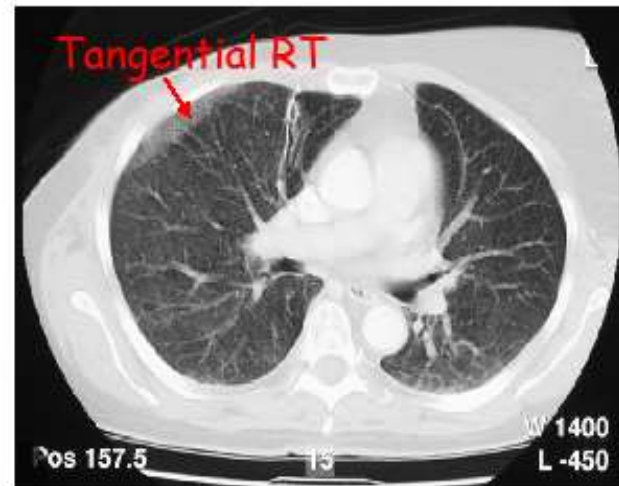
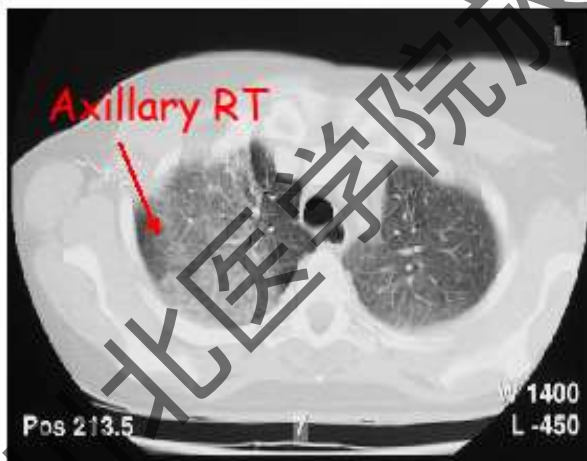
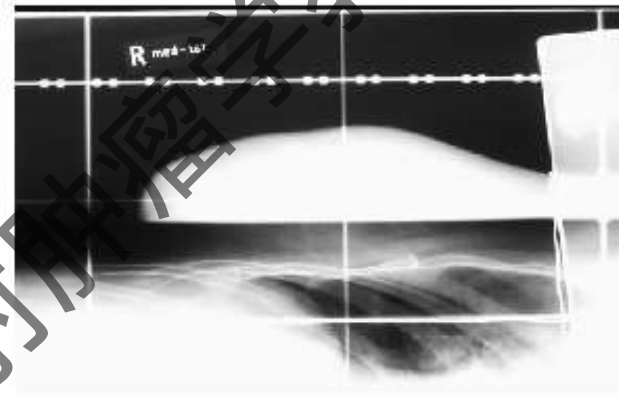
一些已经分化的缓慢更新器官的损伤表现往往是后期反应，一般都有纤维细胞和其他结缔组织的过度生长，形成广泛的纤维化。同时还有血管内皮细胞的损伤，最终造成血供减少和器官特殊功能的缓慢丧失。

皮肤：

- **肺：**肺损伤的早期反应是渗出，造成肺泡膨胀不全，血液漏入肺泡腔内造成出血，这是肺功能两种关键成分即肺泡表面活性物质的产生与屏障活性丧失的结果。放射性肺炎的第二阶段损伤是肺的放射性纤维变，肺泡壁的损伤产生反应性的炎性变化出现纤维素及其他血清蛋白漏入肺泡壁和肺泡腔中，纤维素可以机化造成网状弹性骨架的不正常。

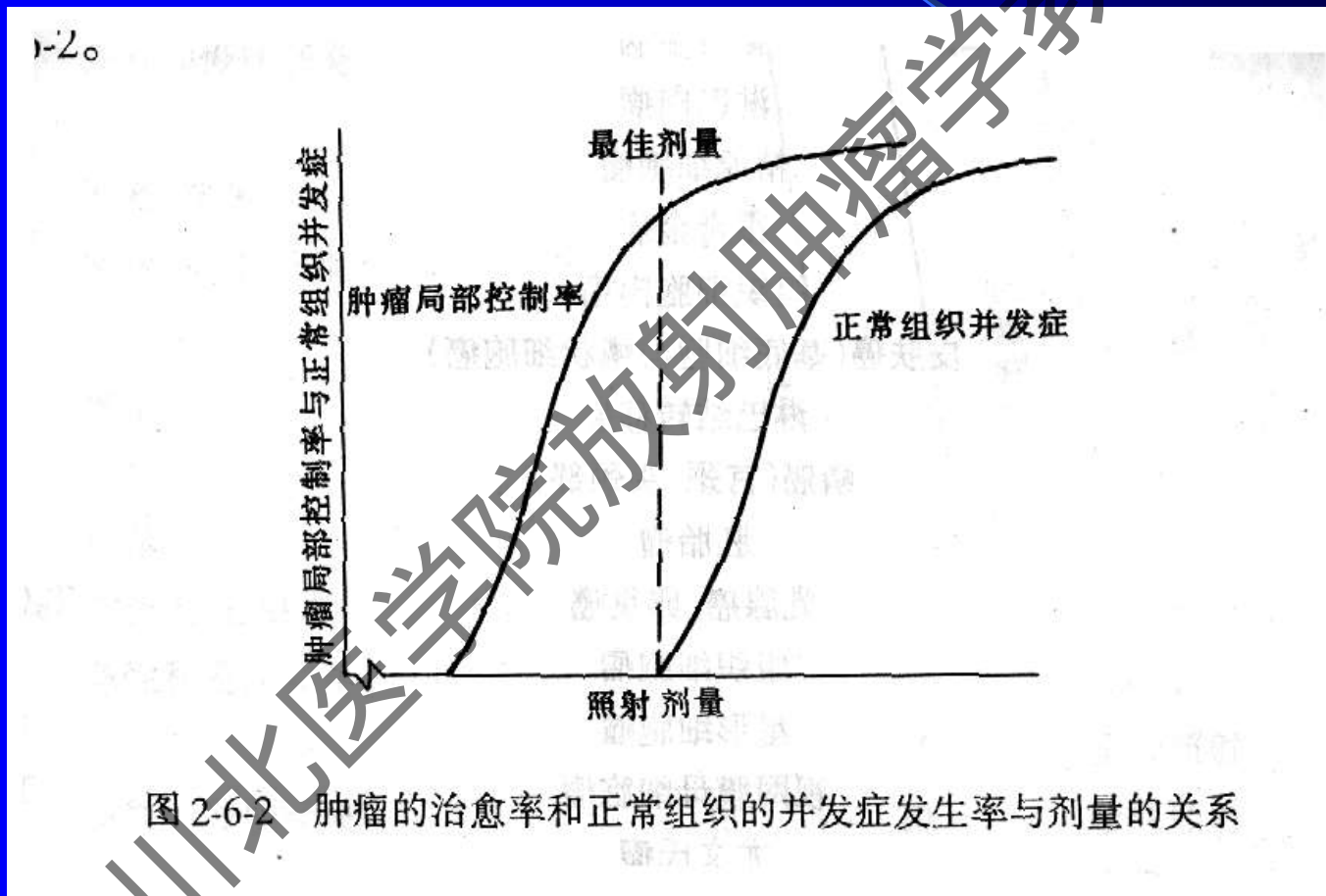
Toxicity: volume effect

- Radiation pneumonitis – 放射性肺炎



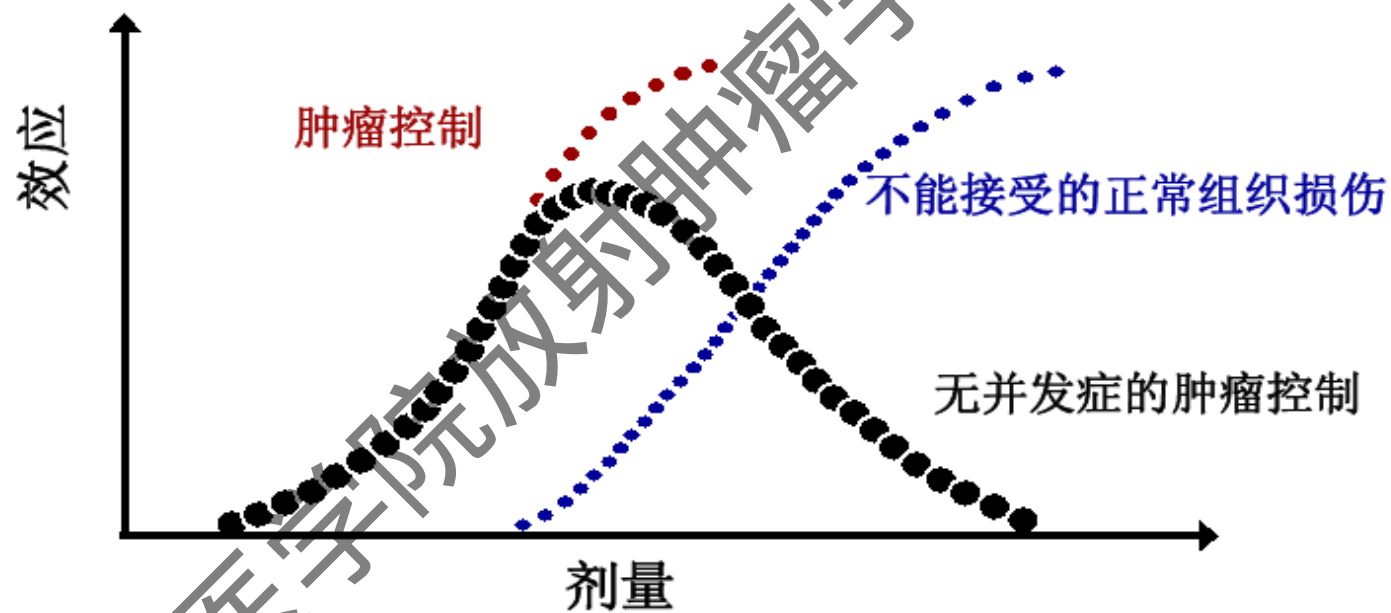
- **脊髓：**由于照射后的脊髓损伤发生肢体瘫痪潜伏期至少在4月以上，大多数人认为放射性脊髓炎主要是由于血管的损伤，但可以较肯定的说，晚期的脊髓功能损伤不是由于对神经细胞的直接作用，其最可能的靶细胞群是：胶质细胞群及内皮细胞群

3、人体正常组织的耐受剂量



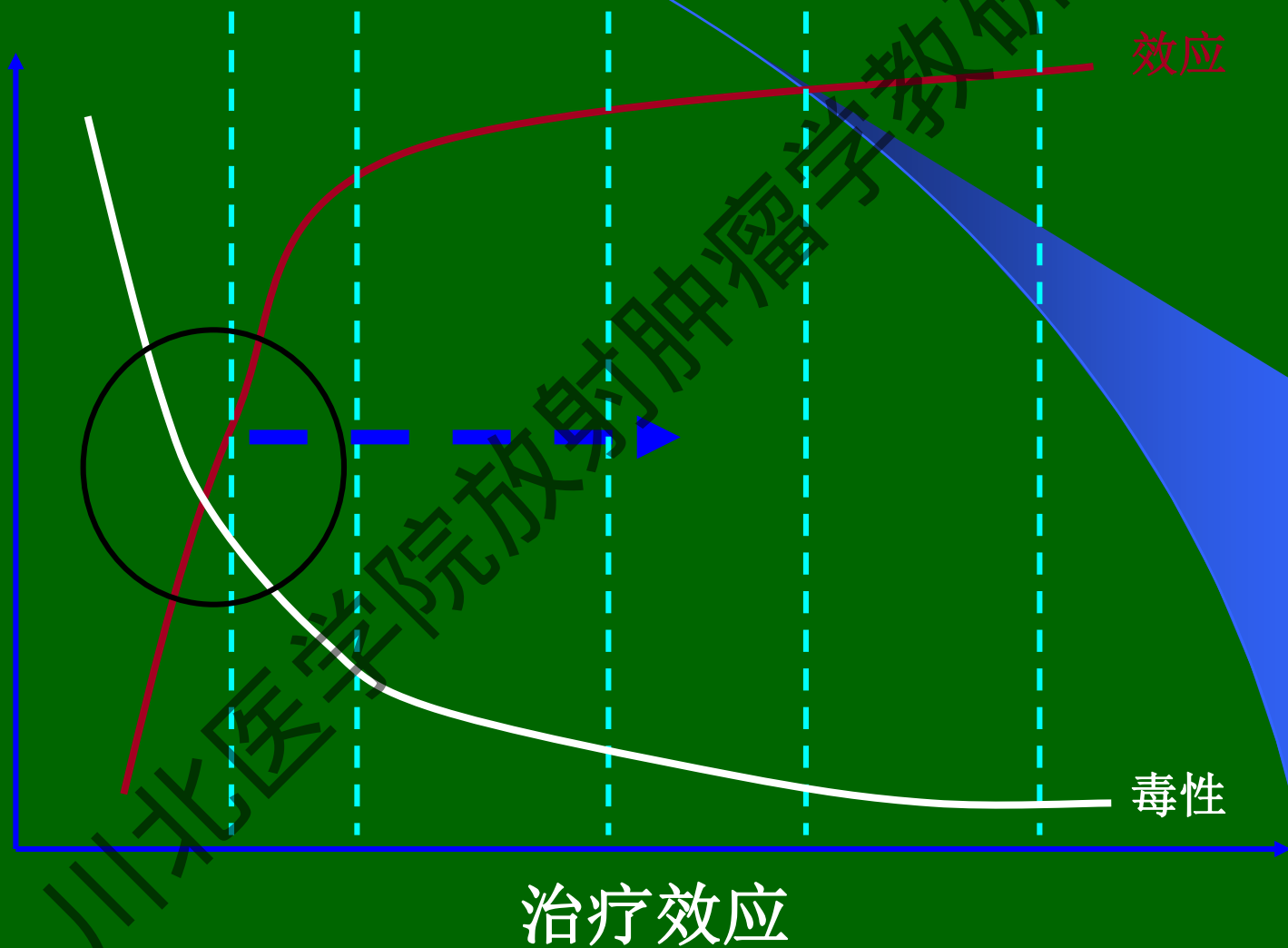


无并发症的肿瘤控制： 治疗比



肿瘤治疗的理念

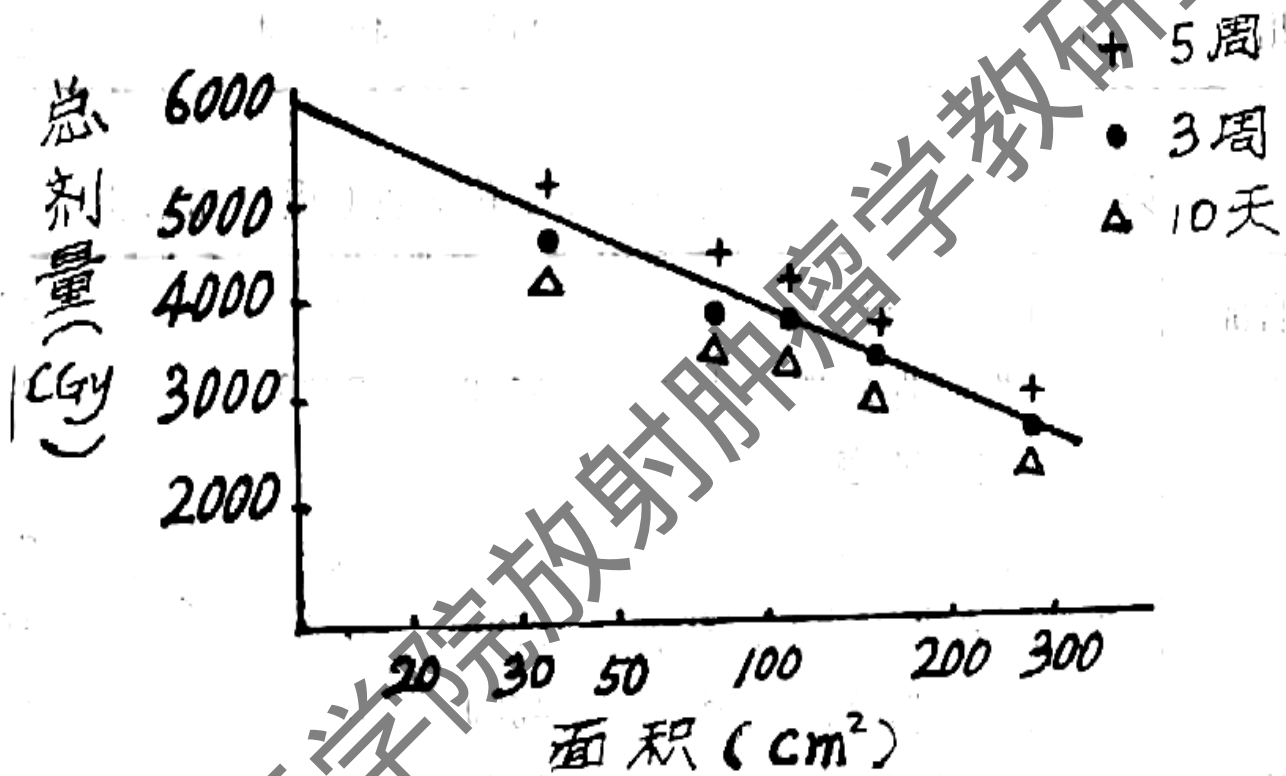
毒副反应



效应

毒性

治疗效应



图八 放射面积，时间与耐受剂量的关系

$T_{D5/5}$: 用标准治疗条件的肿瘤病人治疗五年后因放射造成严重放射损伤的病人不超过5%。

$T_{D50/5}$:

(page76-77)

脊髓.肺.胎儿.睾丸.卵巢.
生长软骨.生长骨.晶体

三 肿瘤组织的放射敏感性

肿瘤组织的放射敏感性与来源组织的放射敏感性有关，但因受很多因素的影响，其放射敏感性不同于来源组织的放射敏感性。

影响因素包括：

肿瘤的含氧量；细胞群所处的周期.GF；临床分期；瘤床：血运好坏；肿瘤形状：外生型优于内生型，菜花型、表浅型优于结节型、溃疡型优于浸润型、龟裂型；以往的治疗情况.局部感染；患者的全身情况及合并症。

- 肿瘤组织的放射敏感性 ≠ 肿瘤的治愈性

- Fletcher报告:

- 10^{5-6} 以下: 50Gy/5W; 直径 2cm: 60 Gy/6W; 2-4cm: 70Gy/7W; 4-6cm: 75Gy/7-8W; 6-7cm: 78-80GY/7-8W。

分割放射中的时间， 剂量，分割方式

川北医学院放射医学教研室

组织的分类

早期反应组织：照射后损伤出现早或增殖快的组织

后期反应组织：损伤在照射开始后很长时间才出现或增殖缓慢的组织。

肿瘤组织：

功能性亚单位概念

(Sub function units, SFU)

器官或组织 → 功能性亚单位 → 干细胞。

功能性亚单位，如：肾单位，肺泡等。

功能性亚单位的排列方式

1、并联排列：似鱼网排列，相互关系不密切。

如肺腺泡，肾单位，唾液腺腺泡，肝叶；

照射一个亚单位的损伤不会导致其他亚单位的损伤；只要这类亚单位中存在一个存活的干细胞，即能在功能上或结构上产生一个完整的SFU。可考虑大剂量照射。

2、串联排列：如脊髓组织、食道、小肠、脑干等。一个SFU的破坏可导致整个结构功能的丢失。不宜行大分割，不可能将剂量明显提高。

从容积效应来看，并联排列结构的组织容积效应不明显，而串联排列的组织的容积效应较显著。

3、混合排列：如直肠、大脑、心脏

4R概念：（“4再”）

Repair of radiation damage （再修复）

Redistribution （再分布）

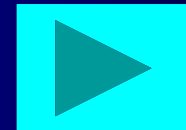
Regeneration （再增殖）

Reoxygenation of hypoxic cells （再充氧）

二 分割放射中的总疗程，分次剂量，及间隔时间

1. 总疗程时间

1) 常规分割放射治疗局部失败的原因除与肿瘤的范围及放疗技术有关外，肿瘤内残存的干细胞在分割放射中的加速再增殖可能是导致局部放疗失败的重要原因之一。



2) 总疗程时间对早期反应组织, 后期反应组织和肿瘤组织的不同影响。

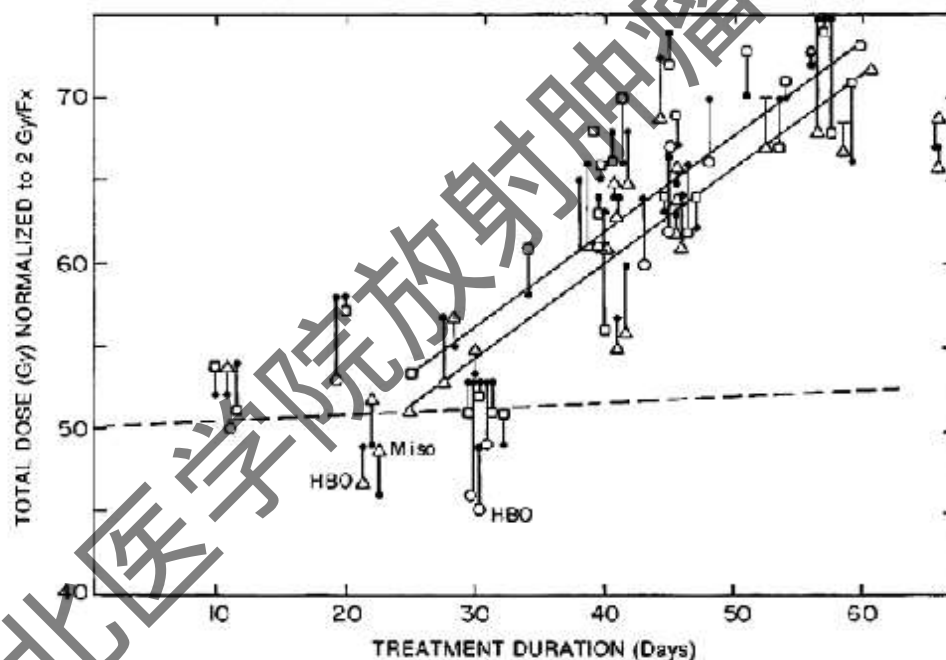
3) 在分割放疗中, 应将总疗程时间控制在早期反应组织能耐受的范围内, 不延长疗程或采用加速方案缩短总疗程时间以提高对肿瘤的控制。





头颈部鳞癌调强放射治疗的放射生物学和临床问题

总治疗时间对头颈鳞癌局部控制的影响

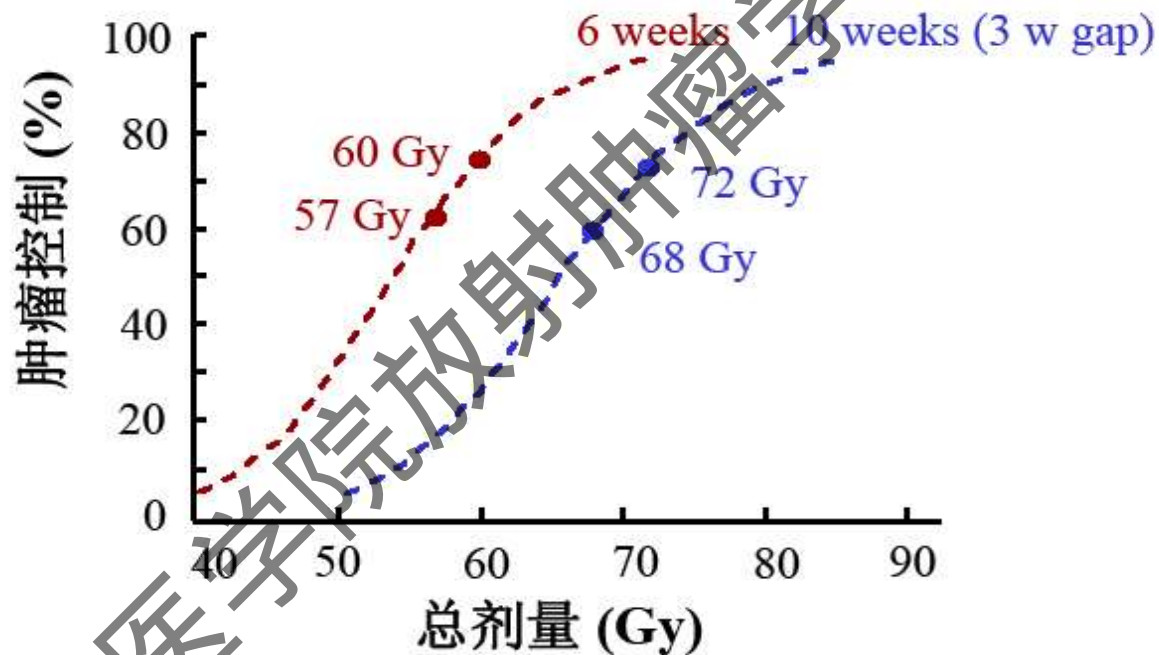


Withers et al, 1988



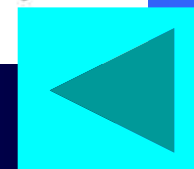
头颈部鳞癌的肿瘤控制率和正常组织并发症概率

总治疗时间对局部控制的影响



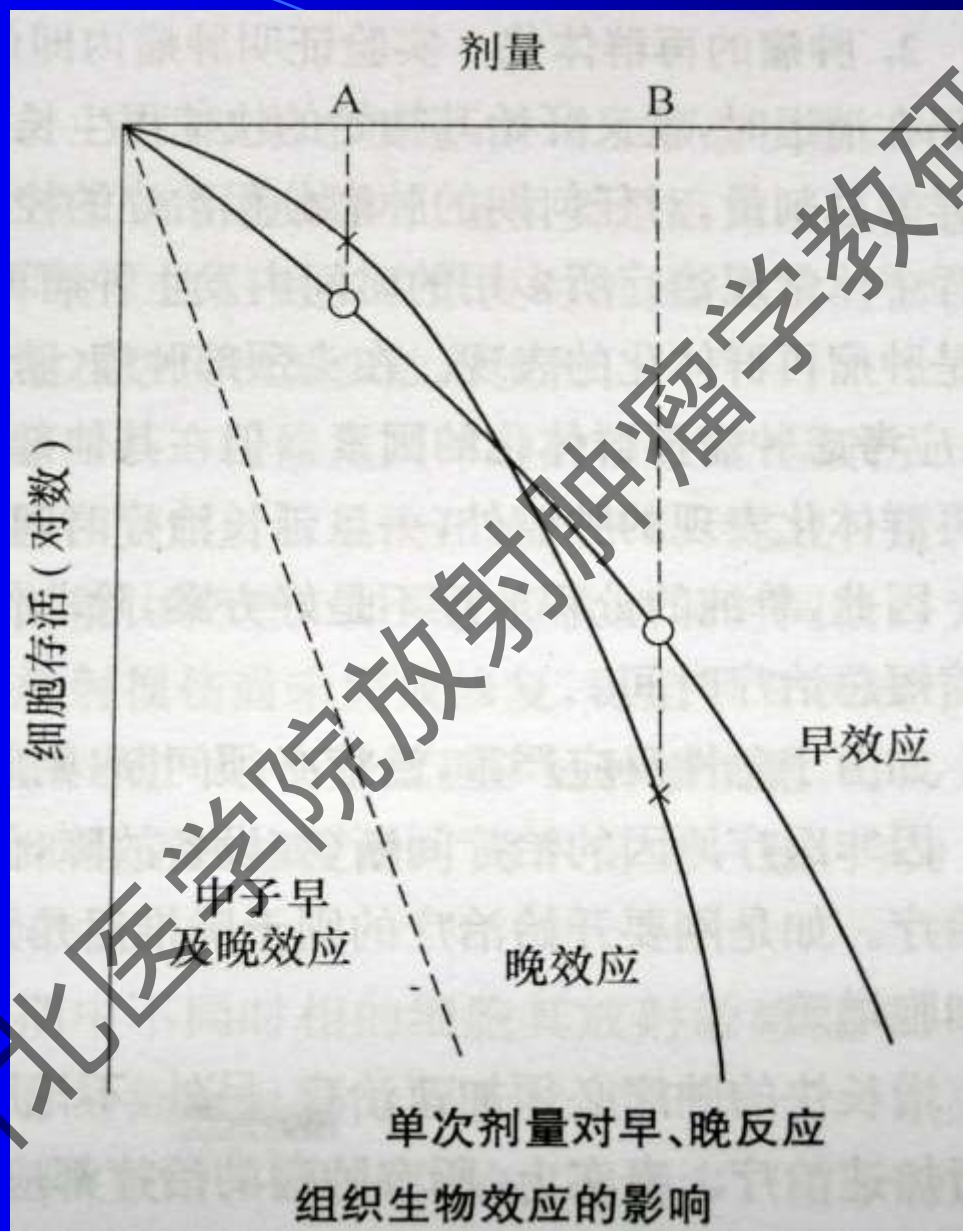
ESTRO
2007

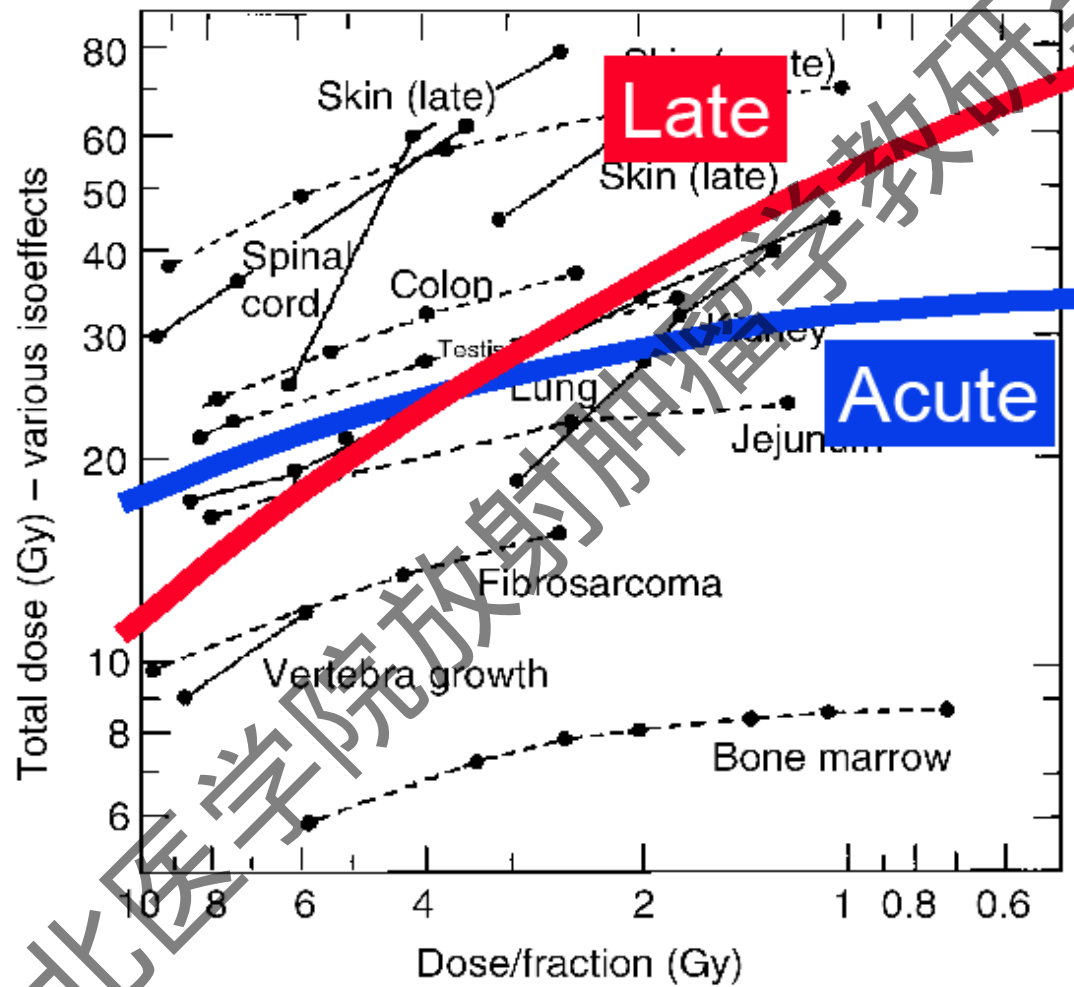
Overgaard et al, 1988



2. 分次剂量

根据 L Q 模式理论，在组织的电离辐射吸收中，包括 α 型损伤（ α 型细胞杀灭）和 β 型损伤（ β 型细胞杀灭）。一般认为， α 型损伤是非修复性的，而 β 型损伤是能修复的。 α 型损伤表现为效应和剂量呈线性关系，即将剂量分成若干次照射后不影响总的效果。 β 型损伤则表现为效应和剂量呈平方关系，因而随着剂量的增加效应曲线出现迅速地上升。





α/β	References	α/β	References
Early reactions		Late reactions	
Skin		Spinal cord	
—Desquamation	9.1–12.5 Douglas and Fowler (1976)	—Cervical	1.8–2.7 van der Kogel (1979)
	8.6–10.6 Joiner <i>et al.</i> (1983)	—Cervical	1.6–1.9 White and Hornsey (1978)
	9–12 Moulder and Fischer (1976)	—Cervical	1.5–2.0 Ariga <i>et al.</i> (1983)
Jejunum		—Cervical	2.2–3.0 Thames <i>et al.</i> (1988)
—Clones	6.0–8.3 Withers <i>et al.</i> (1976)	—Lumbar	3.7–4.5 van der Kogel (1979)
	6.5–10.7 Thames <i>et al.</i> (1981)	—Lumbar	4.1–4.9 White and Hornsey (1978)
Colon			3.8–4.1 Leith <i>et al.</i> (1981)
—Clones	8–9 Tucker <i>et al.</i> (1983)		2.3–2.9 Amols, Yuhas (quoted by Leith <i>et al.</i> , 1981)
—Weight loss	9–13 Terry and Denekamp (1984)	Colon	
Testis		—Weight loss	3.1–5.0 Terry and Denekamp (1984)
—Clones	12–13 Thames and Withers (1980)	Kidney	
Mouse lethality		—Rabbit	1.7–2.0 Caldwell (1975)
—30d	7–10 Kaplan and Brown (1952)	—Pig	1.7–2.0 Hopewell and Wiernik (1977)
—30d	13–17 Mole (1957)	—Rats	0.5–3.0 van Rongen <i>et al.</i> (1988)
—30d	11–26 Paterson <i>et al.</i> (1952)	—Mouse	1.0–3.5 Williams and Denekamp (1984a, 1984b)
Tumour bed			
—45d	5.6–6.8 Begg and Terry (1984)	—Mouse	0.9–1.8 Stewart <i>et al.</i> (1984a)
		—Mouse	1.4–4.3 Thames <i>et al.</i> (1988)
		Lung	
		—LD ₅₀	4.4–6.3 Wara <i>et al.</i> (1973)
		—LD ₅₀	2.8–4.8 Field <i>et al.</i> (1976)
		—LD ₅₀	2.0–4.2 Travis <i>et al.</i> (1983)
		—Breathing rate	1.9–3.1 Parkins and Fowler (1985)
		Bladder	
		—Frequency, voids/day	5–10 Stewart <i>et al.</i> (1984b)

α/β values are in Gy.
From Fowler (1989); for references, see the original.

晚反应组织 3.0 Gy

Table 12.1

α/β ratios for human normal tissues and tumors

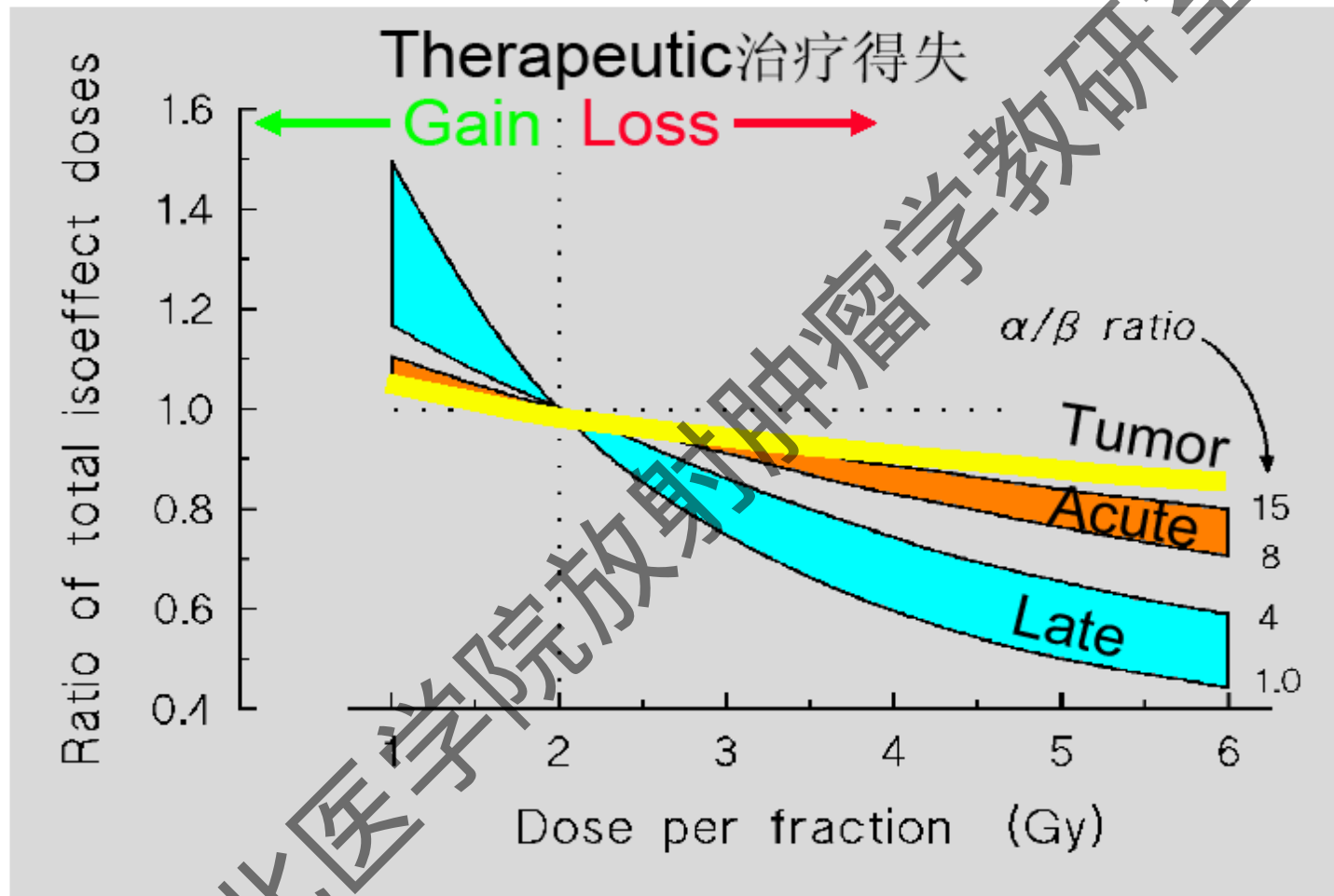
Tissue/organ	End-point	α/β (Gy)	95% conf. lim. (Gy)	Reference
Early reactions				
Skin	Erythema	8.9	[0.5; 11.9]	Tubbs and Thames, 1989
	Erythema	12.3	[1.8; 22.8]	Bentzen <i>et al.</i> , 1984
	Desquamation	11.2	[8.5; 17.5]	Tubbs and Thames, 1989
Oral mucosa	Mucositis	9.5	[2.8; 13.8]	Debnath <i>et al.</i> , 1992
	Mucositis	15	[7.15; 43]	Kozdani <i>et al.</i> , 1991
	Mucositis	>5	N/A	Chagale and Supic, 1993

晚 Mean Late 2.9
早 Mean Early 10.6
肿瘤 Tumors usually >10

Tumors				
Head and neck				
Tongue	14.5*	± 4.9		Reznani <i>et al.</i> , 1993
Vocal cord	< 15	wide		Robertson <i>et al.</i> , 1997
Oropharynx	<16*	N/A		Heriot <i>et al.</i> , 1992
Esophageal mucosa	6.6	[2.9; infinity]		Mackiewicz <i>et al.</i> , 1989
Tonsil	7.2	[5.6; infinity]		Mackiewicz <i>et al.</i> , 1989
Nasopharynx	16	[-11; 43]		Lee <i>et al.</i> , 1995
Skin	8.5*	[4.5; 11.5]		Trott <i>et al.</i> , 1984
Melanoma	0.6	[-1.1; 2.5]		Bentzen <i>et al.</i> , 1989
Liposarcoma	0.4	[1.4; 5.4]		Thames and Sart, 1986

* Reanalysis of original published data
Compiled by Bentzen and Thames (unpublished). See also Thames *et al.* (1990).

Table 13.1



降低每次照射剂量能增加后期反应组织的放射耐受性,但很少影响早期反应组织和对增殖较快的肿瘤组织的损伤。相反,增加每次照射剂量会明显增加后期并发症。

常见组织的 α/β 值:

早期反应组织的皮肤:9-12 Gy,结肠:10-11 Gy,睾丸12-13 Gy,小肠:6-10 Gy.

后期反应组织:脊髓:1.7-4.9 Gy,肺:2-6.3 Gy,肾:1-2.4 Gy,膀胱:3.1-7 Gy。

故：低分割剂量时，急性反应>后期反应，大分割剂量时，后期反应>>急性反应。所以，在一般情况下，为了减少后期反应的程度，应严格考虑分次剂量的大小，除非特殊情况，一般不选用大分割照射。

SBRT等现代放疗技术中的生物学特例

现代放疗技术通过动态调强，图像引导，自适应放射治疗等实现了精准打击，明显降低或减少了周围正常组织受照射的面积范围和剂量水平，也就明显降低了正常组织的损伤程度，在这种条件下如何利用常规二维放射治疗所形成的经验和理论基础来指导现代技术的放射治疗，是一个全新的课题。

我个人的观点：

1、只有早期的、小的肿瘤，适合大分割，甚至认为如果不用大分割来治疗是不对的。因为肿瘤比较小，照射野比较少。肿瘤小就自然对周边健康组织的伤害比较少。

2、有现代放疗技术的保证，小的肿瘤能够定位，不用扩大照射野，可以完全靠图像引导。现在很多临床报道出来，特别是治疗肺癌，放射外科与手术比较，已经看到放疗对小的肺癌，效果不亚于，甚至优于手术，放疗的损伤比手术也少了很多。

3、晚期效果是放射伤害是过一段时间才会表现出来，时间跨度在两年到十年之间。

表 3-11-1 产生等效放射手术剂量与分次放疗剂量的转换(不计细胞倍增)

RSD	FD	$\alpha/\beta = 2\text{Gy}$				$\alpha/\beta = 10\text{Gy}$			
		1.5	2.0	3.0	4.0	1.5	2.0	3.0	4.0
10		34.29	30	24	15	17.39	16.67	15.38	12.50
15		72.86	63.75	51	31.88	32.61	31.25	28.85	23.44
20		125.71	110	88	55	52.17	50	46.15	37.50
25		192.85	168.75	135	84.38	76.09	72.91	67.31	54.69
30		272.28	240	192	120	104.35	100	92.31	75
35		370	323.75	259	161.88	136.96	131.25	121.15	98.44
40		480	420	336	210	173.91	166.67	153.85	125
45		604.28	528	423	264.37	215.21	206.25	230.77	187.50
50		742.86	650	520	325	260.86	250	230.77	187.50

注: RSD = radiocurgery dose 放射手术剂量; FD = fractionated dose 分次剂量。

表 3-11-1 产生等效放射手术剂量与分次放疗剂量的转换(不计细胞倍增)

RSD \ FD	$\alpha/\beta = 2\text{Gy}$				$\alpha/\beta = 10\text{Gy}$			
	1.5	2.0	3.0	4.0	1.5	2.0	3.0	4.0
10	34.29	30	24	15	17.39	16.67	15.38	12.50
15	72.86	63.75	51	31.88	32.61	31.25	28.85	23.44
20	125.71	110	88	55	52.17	50	46.15	37.50
25	192.85	168.75	135	84.88	76.09	72.91	67.31	54.69
30	272.28	240	192	120	104.35	100	92.31	75
35	370	323.75	259	161.88	136.96	131.25	121.15	98.44
40	480	420	336	210	173.91	166.67	153.85	125
45	604.28	528	423	264.37	215.21	206.25	230.77	187.50
50	742.86	650	520	325	260.86	250	230.77	187.50

注: RSD = radiosurgery dose 放射手术剂量; FD = fractionated dose 分次剂量。

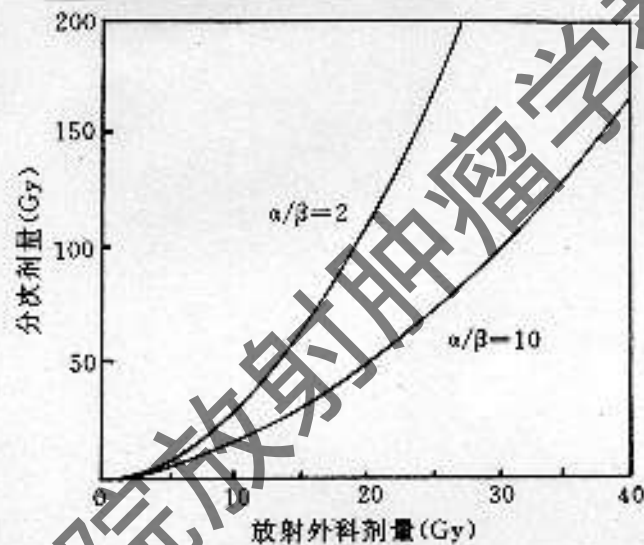


图 1-2-9 产生相同放射生物学效应的 SRS 剂量(横轴)与常规放疗剂量(纵轴)之比

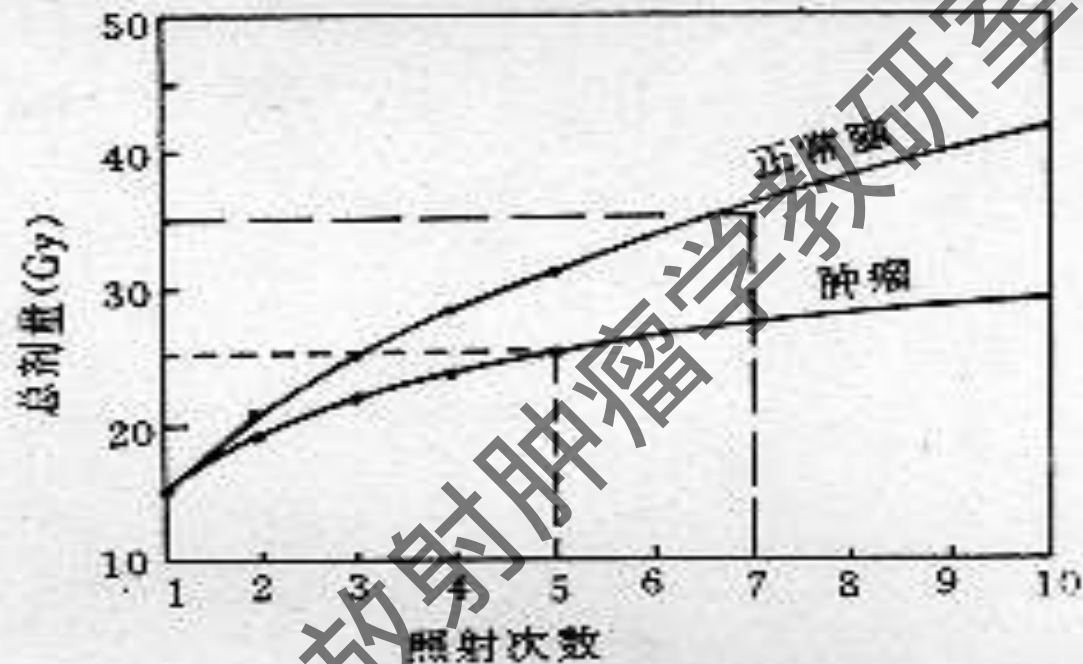


图 1-2-8 低分割照射方案(5Gy/次)的生物
以 α/β 比值分别为 2 和 10 的正常脑组织和
肿瘤在接受单次照射 15Gy 的生物学效应为标
准。

3. 照射间隔时间

选择二次照射的间隔时间长短取决于靶区内后期反应组织需多长时间才能完成亚致死性损伤修复，否则会产生严重的并发症。

在一天多次的分割放射中必须有足够长的间隔时间以使尽可能多的正常组织得以修复。早期认为，所有正常组织在4小时内能完成95%以上的修复，现在经验认为，此间隔时间应延长至6小时，而神经系统组织的间隔时间还应更长。

三 常见的分割方式

1、常规分割Conventional Fractionation

由Coutard于1934年开始使用。每日一次，每周五次，每次1.8--2.0 G_Y ，在七周时间内给予60-70 G_Y 的总剂量。

该理论所包含的放射生物学基础为：足够的总剂量控制肿瘤，但不增加急性放射反应，合适的总疗程使正常组织完成增殖修复，不太大的分割剂量使后期反应组织得以保护。

2、超分割放疗

HF: Hyperfractionated Radiotherapy

- 每日照射2-3次，1.1-1.25 Gy /次，间隔时间 $\geq 6\text{hr}$ ，每周照射五天，疗程与常规分割相同，总剂量可提高10-15%。
- 其基本生物机理为降低每次剂量，可以在不增加后期并发症的情况下增加总剂量。同时，由于细胞周期再分布，增加照射次数可增加增殖较快的细胞在敏感时相被杀灭的机会，从而提高肿瘤控制。



超分割 (HF)
降低单次剂量 ($< 1.8 \text{ Gy}$)

CF ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |||||

70Gy/ 2.0 Gy/ 7w

HF

[illegible]

80.5Gy/ 2x1.15 Gy/ $t_i=6h/ 7w$

预期 (剂量增加的 HF):

- 提高肿瘤控制
- 急性反应会更严重
- 不增加或降低晚期反应

- 它适合于增殖不太快， α/β 值较大的肿瘤，特别是肿瘤床内后期反应组织的 α/β 值较小时。不适合于术后亚临床病灶，放射敏感的精原细胞瘤，淋巴瘤或增殖快的肿瘤。

3、加速放疗

Accelerated Fractionated Radiotherapy

- 增加每天照射次数，每次剂量相同或略有增减，总剂量低于常规分割，总疗程缩短。目的在于缩短总疗程时间以减少肿瘤干细胞在疗程中再增殖的机会。它适合于增殖快， α/β 值小的肿瘤。



加速分割 (AF)

缩短治疗时间，周剂量 $> 10\text{Gy}$

CF 
70Gy/ 2.0 Gy/ 7w

CB 
70Gy/ 2.0 Gy/ 5w

AF/HF 
54Gy/ 3x1.5Gy/ ti=6h/ 12d

预期:

- 提高肿瘤控制率
 - 急性反应增加
 - 晚期反应不变或减少
- (AF/HF 和/或降低总剂量)

1) 连续加速超分割放疗

**Continuous Hyperfractionation
Accelerated Radiation Therapy CHART**

每次1.4--1.5 Gy每天三次，间隔大于6小时，总剂量50.4--54 Gy，连续照射12天。

2) 超分割加速放射治疗 (HART)

Hyperfractionation

Accelerated Radiotherapy

每次1.1--1.2 Gy，每天三次，每次间隔4小时，其中第一，第三次为大野照射，第二次为小野照射局部肿瘤区。

3) 分段加速超分割放疗 SCAHF:

每日照射2-3次，每次1.5-1.6 Gy，35.2-38.4Gy 后休息10-14天再重复上述剂量至总剂量66-70Gy/6-6.5周。

其目的在于缩短总疗程时间可减少肿瘤干细胞加速再增殖的几率和次数，中间引入休息可使早期反应组织得以修复而减轻急性反应。

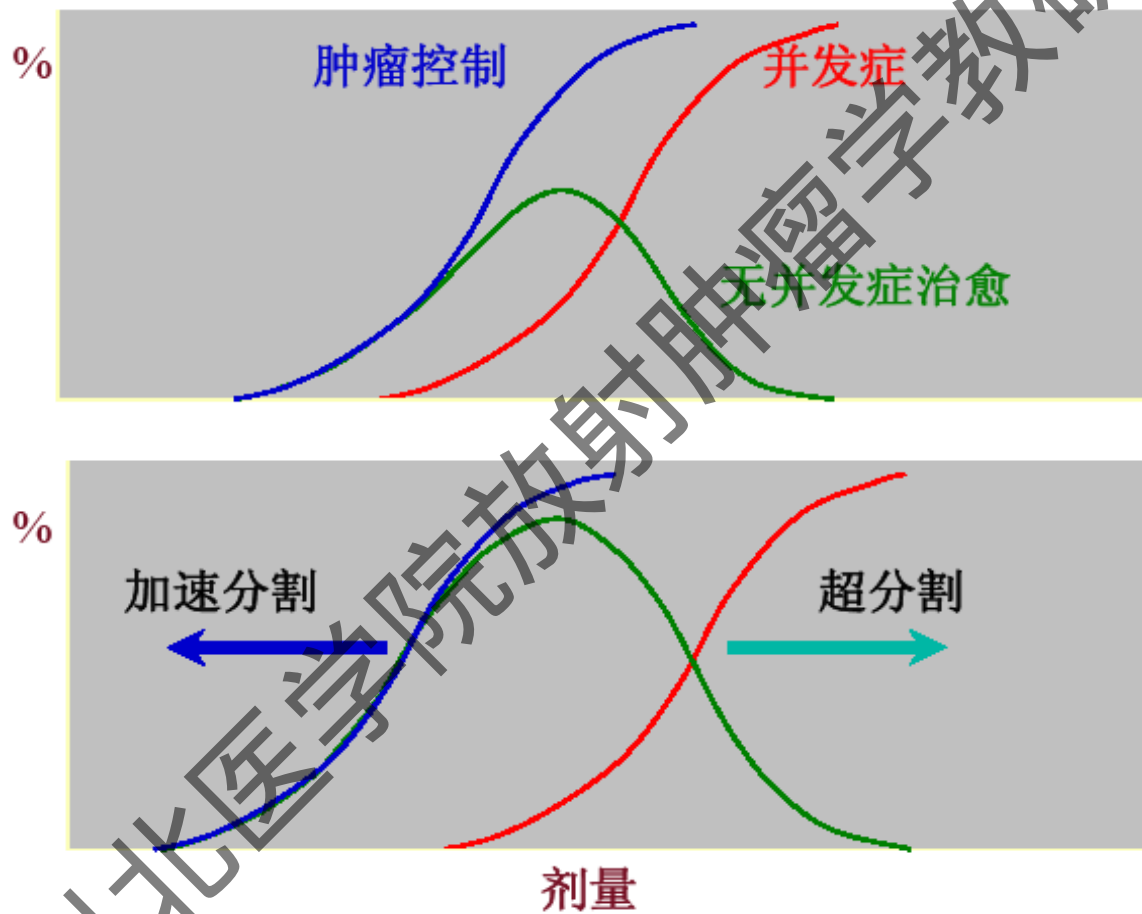
1) 同期加量照射

Concomitant Boost Therapy CBT

将在常规分割照射中大野结束后的小野照射提前进行，在大野照射的某一时期内加用小野照射，大野与小野间隔至少6hr，小野用1-1.6 Gy /次，从而在6周时间内给以相当于常规分割的总剂量，以达到缩短疗程，增加对肿瘤杀灭的目的。 前程；全程；后程加量



无并发症治愈的治疗窗



4、大分割放疗

对一些特殊类型的肿瘤采用增加分次剂量，减少分次次数和总疗程时间，总剂量略低于常规分割剂量，以降低肿瘤的修复，提高肿瘤杀灭率。

加热治疗 hyperthermia

- 加热治疗是一种利用物理方法将组织加热至能够杀灭癌细胞的温度以治疗肿瘤的治疗方法。热疗与放疗和/或化疗合并应用，有明显的互补和增敏作用。

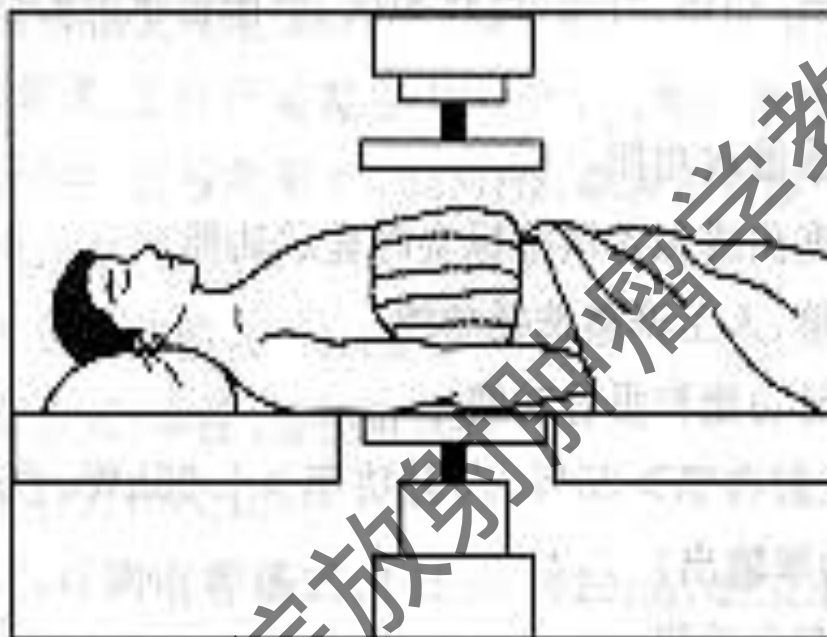
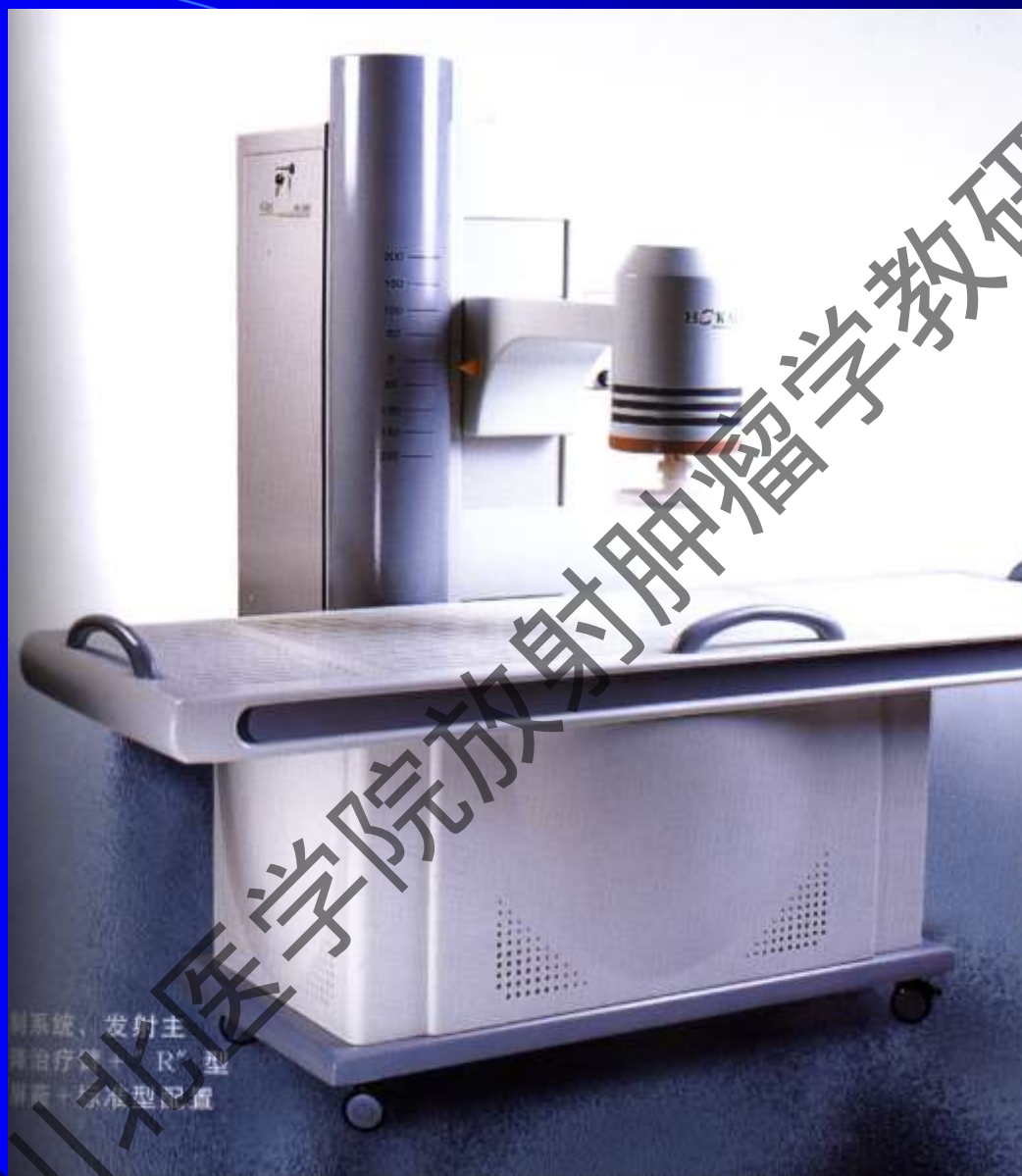
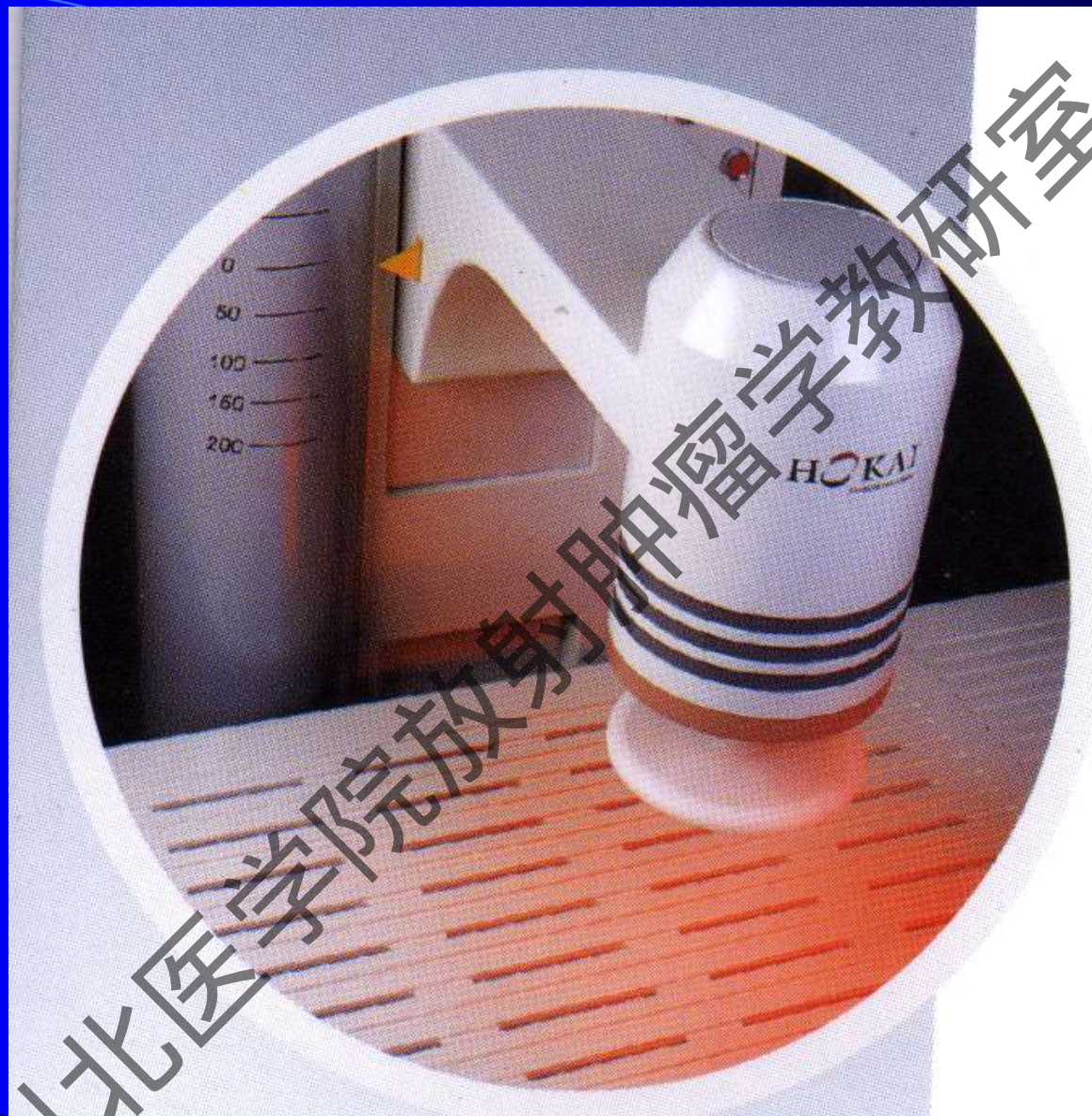


图 10-11 SR-1000 型肿瘤射频热疗机治疗腹腔肿瘤的示意图



制系统、发射主
射治疗器（R²型
标准型配置

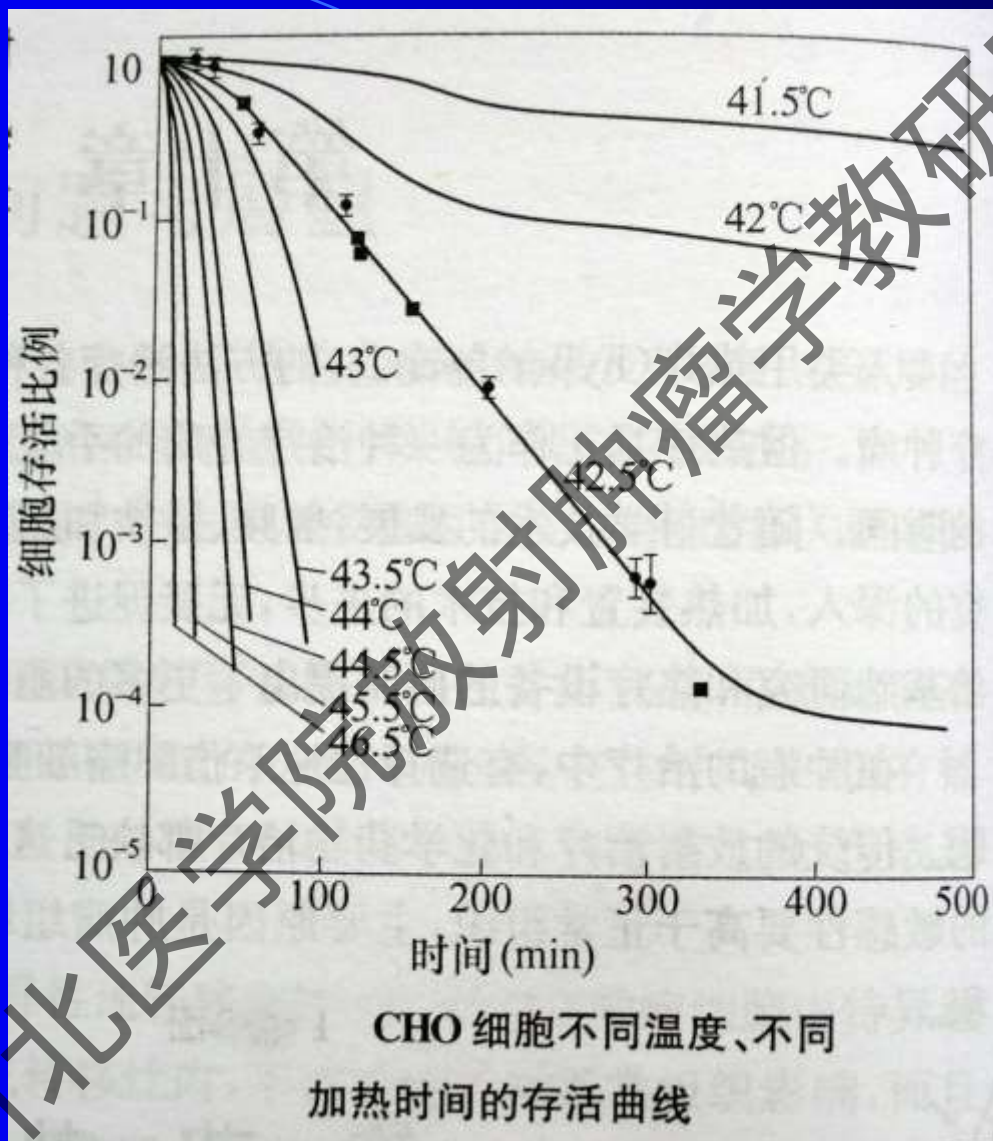


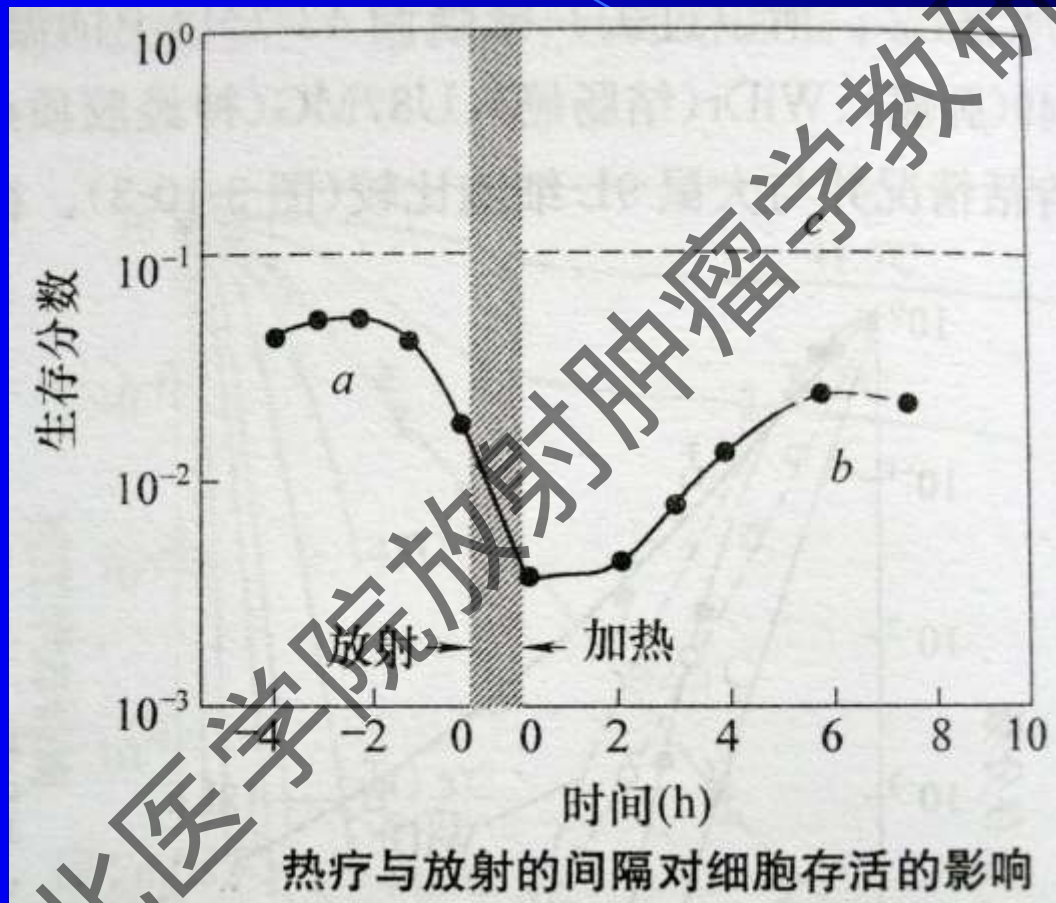
一、高温治疗的理论基础

- 采用体外细胞培养的研究方法发现40-45°C高温能对细胞产生致死效应。实验研究发现热疗有以下几个特点。

1、加热温度与细胞灭活的关系

- 细胞存活曲线指出，细胞的生存比率随着加热的温度和时间而变更。温度越高，加热时间越长，杀灭的细胞就越多。高温对细胞的杀灭过程和放射线有些相似，即生存曲线中先有一肩区，后来成为指数性杀灭的直线。热存活曲线肩区的存在说明细胞有热损伤修复，只有当这种损伤累积到一定水平以后再转变成指数性损伤。
- 热效应与加热温度和加热时间成函数关系。





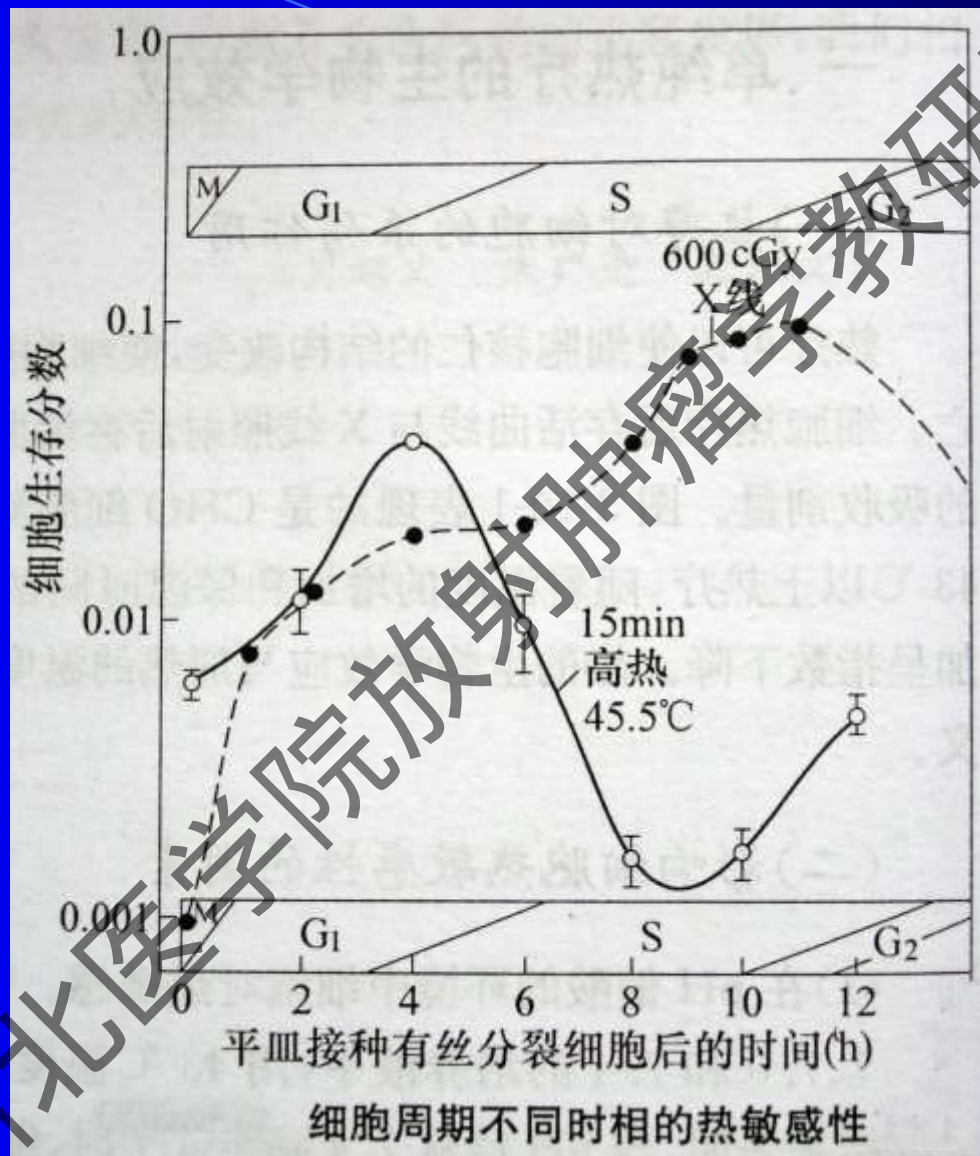
2、热对低氧细胞的影响

- 1) 加热可以引起细胞对氧的吸收增加
- 2) 加热对乏氧细胞和足氧细胞的杀灭作用相同，无氧依赖性。

所以，加热配合放疗可提高低LET射线对乏氧细胞的杀灭作用，使低LET射线的OER降低，这也是克服乏氧细胞对放射线耐受性的方法之一。

3、高温和细胞增殖周期的关系

细胞对高温的敏感性与细胞增殖周期有重要关系。从细胞温度反应曲线中可以发现，除M期放射和高温都有杀灭作用外，其他时相放射和低温就不相同。放射对G1期有作用而S期表现为放射抗拒性，相反高温却S期敏感且能致敏S期细胞而使它变得对放射更敏感。所以，可以认为放射和高温相结合就能相互补充，使处在任何增殖周期的细胞都会被这种或那种方法所破坏。



4、PH值和营养对热灭活细胞的影响

实验发现低PH值时能增加高温对细胞的杀灭，而在生理水平PH 值（7.4）时随着加热时间的延长，存活率并不继续减少。由于肿瘤内的坏死和无氧糖酵解，肿瘤组织PH值较其周围正常组织低，呈酸性。故肿瘤细胞对热的敏感性较正常组织为高。

二、加热使细胞失活的机制

1、细胞膜的损伤：热损伤的靶位与放疗不同，主要作用于细胞膜。由于膜的渗透性或流动性的改变而导致细胞死亡。热和一些修饰膜的药物（如：酒精和局麻药）相互作用可以提高对热的敏感性。

2、细胞浆内溶酶体的损伤：实验发现加热可使细胞内溶酶体酶活性增加。这些溶酶体的崩解以及所释放的消化酶对细胞的损伤可能是细胞死亡的原因。

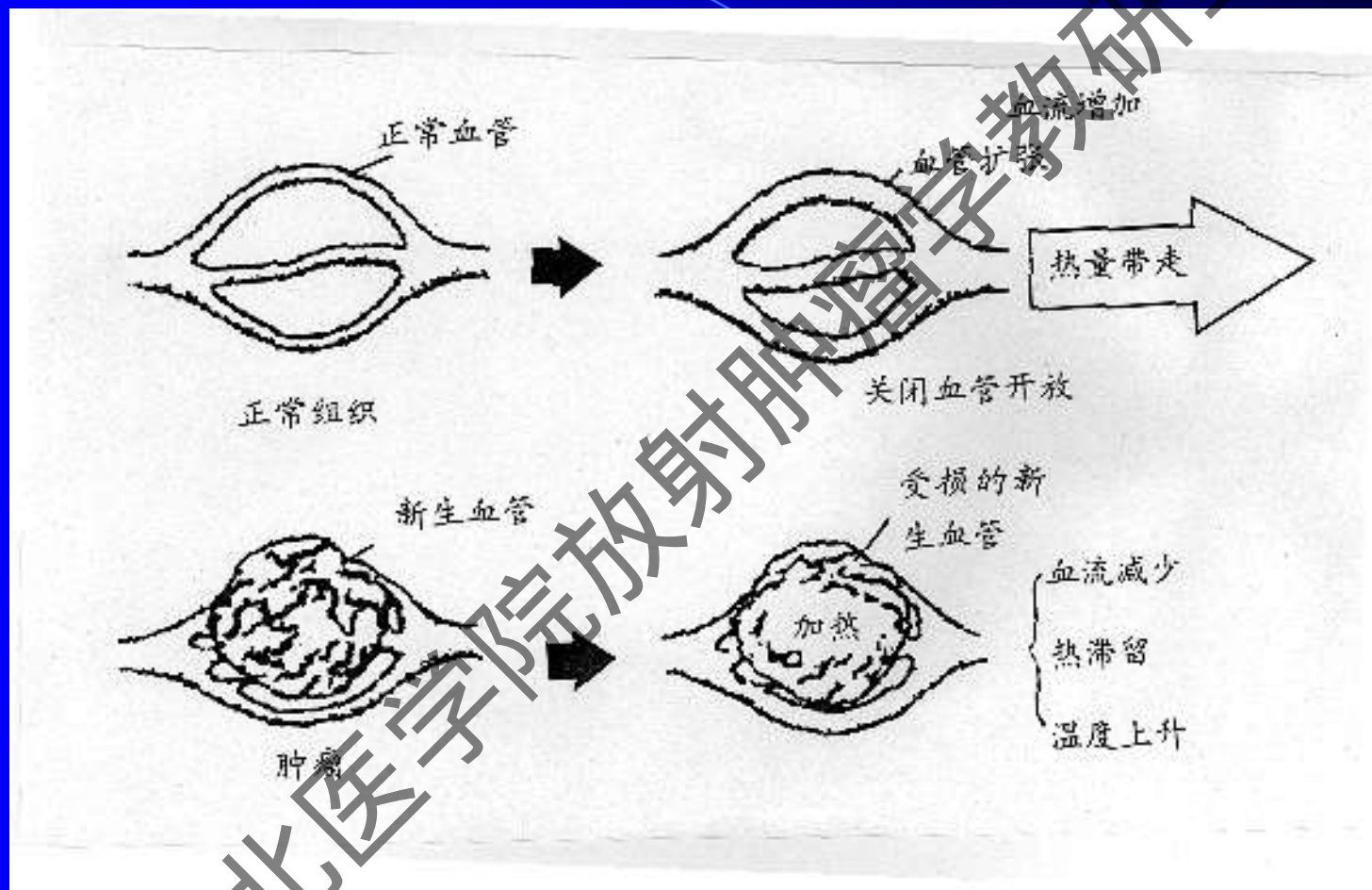
3、抑制RNA、DNA 和蛋白质的合成

三、加热治疗的生理机制

1、正常组织的微循环及加温的影响

所有的血液和间质细胞之间的交换都是在毛细血管水平中进行的。

实验发现紧靠肿瘤的正常组织的血流是远离肿瘤的2倍以上，这归因于肿瘤附近的炎症过程。当43°C加温1小时后，远离肿瘤和紧靠肿瘤的正常组织的血流都有明显的增加，但紧靠肿瘤的组织增加的幅度高于远离肿瘤的组织。在中止加热后2小时以内正常组织的血流速度都恢复到正常水平。

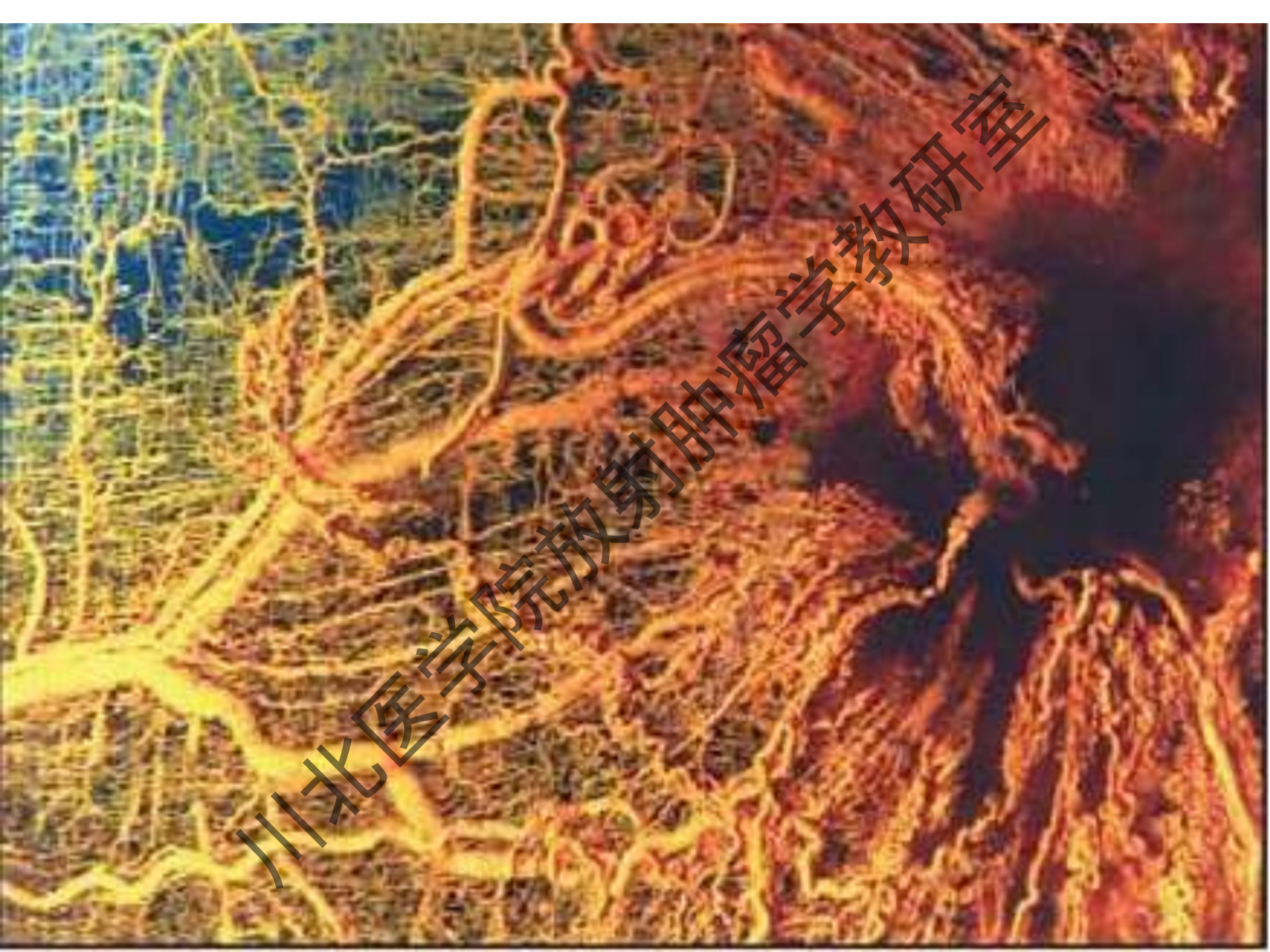


2、肿瘤微循环及加温的影响：

- 肿瘤内有很多小血窦，有效的血管比大多数正常组织少，从而几乎所有的功能毛细血管都是开放的。正常组织内只有部分毛细血管开放。生理体温时，与正常组织相比肿瘤内血流可能较大；而加温时，与正常组织相比肿瘤的血流增加就很有限。加温时，肿瘤内的热被带走得较慢，肿瘤内的温度较周围正常组织高。
- 肿瘤内的微循环在温度高时可有挛缩、栓塞、出血及血栓；因此，肿瘤内毛细血管的病理变化在加温杀伤细胞中起重要作用，比热对细胞的直接杀伤作用大得多。

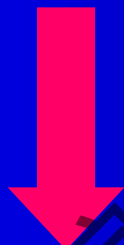
肿瘤新生血管特点

- ★ 肿瘤血管由异常的血管成份构成。
- ★ 窦状血管、巨大毛细血管，排列紊乱，异常的动静脉吻合等，无效循环增加。
- ★ 肿瘤血管缺乏完整血管的周边细胞。



肿瘤新生血管特点

- ★ 肿瘤中缺乏侧支循环潜能以及有效毛细血管密度下降



- ★ 促进了肿瘤的缺氧和酸中毒，使其对化疗放疗敏感性下降

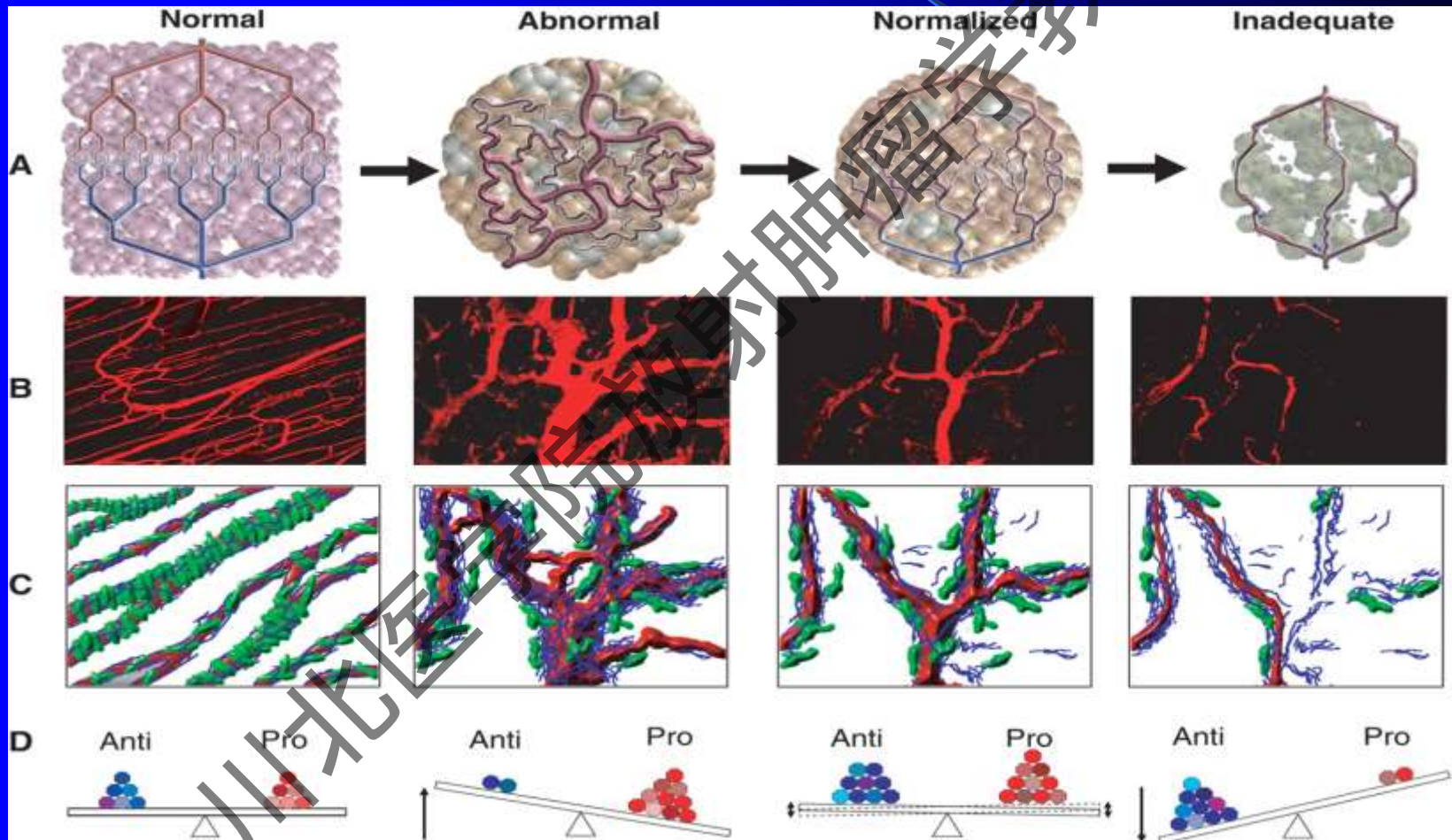
肿瘤新生血管特点

- ★较差的淋巴回流导致肿瘤组织间流体静力压（IFPS）升高，进一步有损于肿瘤的灌溉。



- ★阻碍化疗药物的输送和扩散（特别是大分子药物或免疫细胞）。

肿瘤血管正常化



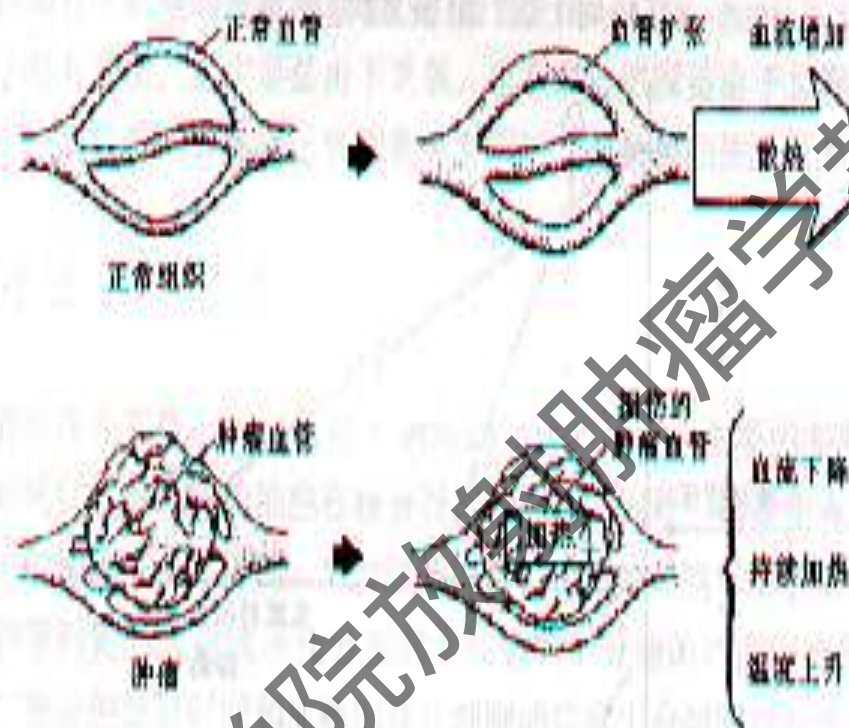


图 12-6 加热使肿瘤温度比正常组织较高的可能机制

注：正常组织有相对较高的外周血流，在热刺激时反应增加，从而将热消散。肿瘤的血运较差，对热没有反应的新的小血管没有能力增加血流（即将血分流），因此具有热储存器的作用

四、热疗相关综合治疗

在实际临床运用时，加热对细胞有直接的细胞毒性作用，但是单纯加温往往不能治愈肿瘤，必须与放射治疗和/或化疗合并使用进行治疗。

1、热疗与放射的协同、增敏作用：

1) 肿瘤组织中氧合好、血供丰富的细胞群对放射线敏感，而对热抗拒。乏氧、低营养、低pH的细胞群对射线抗拒，而对热敏感。

2) 热疗对S期肿瘤细胞杀伤最大，而S期细胞对放射不敏感。

3) 热疗抑制放疗引起的PLD及SLD的修复。热抑制照射所致的单链断裂修复, 从而抑制照射所引起的SLD和PLD的修复。如在两次照射间加温可以抑制SLD修复, 但如第一次照射及加温后细胞在第二次照射前处于37°C则可出现SLD修复。热可以抑制PLD修复, 但两者的顺序特别重要, 热在照射前不抑制PLDR而热在照射后则可抑制。即是, 必须在PLD进行修复时加温才能起抑制作用。

2、热疗与化疗的相互作用

热疗破坏了细胞膜的稳定性，使膜的通透性增加，利于化学药物的渗透和吸收。温度升高不仅使药物的摄取和反应速度加快，还可以减少DNA断裂的修复。热疗还可以增强某些药物的细胞毒作用。

3、热疗、放疗和化疗三联治疗

基础研究表明三因子联合比任何二因子联合对肿瘤细胞的杀伤作用更大。三因子联合治疗不仅是各因子本身细胞毒作用的相加，而且是各二因子、三因子之间协同增敏作用的相加。

五、热耐受与加热治疗的温度指标

- **热耐受：**在第一次加温后，再一次加温时产生的暂时的无遗传性的对热的抗拒性称为热耐受（thermal tolerance）。热耐受一般在36-72小时消失，24小时热耐受最明显，热耐受的产生与癌细胞形成热休克蛋白有关。为了避免热耐受对热疗效果的影响，一般热疗间隔时间以3-7天一次为宜。

- 热疗杀灭恶性肿瘤细胞的最低温度为 42°C ，被加热的癌组织温度越高，杀灭癌细胞所需的时间就越短。大致温度升高 $1-2^{\circ}\text{C}$ ，加热持续时间就缩短一倍。为保证透热治癌效果，要求透热持续时间不低于50-60分钟。

六、热疗的临床应用

局部区域热疗

(local-regional hyperthermia, LRH)

全身热疗

热疗方法：

1) **超生加温：**超声波是机械震动拨传递至体内后引起组织质点的振动及位移，产生热效应使温度上升，从而达到使组织加热的目的。

高强度超声聚焦刀：

(high intensity focused ultrasound, HIFU)：

是将体外低能量的超声聚焦于体内肿瘤靶区，通过高温效应、空化效应、免疫效应和机械效应等使肿瘤组织发生凝固性坏死，杀死肿瘤细胞，达到治疗目的。

2)、微波热疗：把300—3000MHz的电磁波称微波。生物组织被微波辐射后，即吸收微波波能，导致该组织细胞内的极性分子处于一种激励状态，发生高速振荡，与相邻的分子摩擦而将微波能量转变为热能，从而使组织凝固、坏死。它只适用于机体表浅部位和腔内热疗。

优点：无脂肪过热、热疗效率较好。

缺点：深度有限，因金属干扰无法使用探针实时测温，增加了测温的有创性。

3)、**射频热疗**：<100MHz频率的电磁波称为射频。

它是将热疗部位置于两个极板之间，形成以人体组织为介质的等效电容，通过在极板加射频，使射频电流通过人体组织产生焦耳热和介电损耗热。

优点：热疗深度比微波深，可用于治疗深部肿瘤

缺点：电场分布较发散，难以做到均匀热疗，易引起脂肪过热和疼痛。

4) 射频消融：（radiofrequency ablation ,RFA）利用超声引导将特制带鞘针刺入病变部位，针尖的极束电极发出中度频率的射频波，激发组织细胞进行等离子振荡而发热，使治疗区域的温度达到700C以上，中央区域可达100—1200C而使细胞坏死，细胞膜脂质双层溶解，产生细胞热凝固性坏死。

RFA的优点：微创、安全、疗效确切、价廉、住院周期短，患者接受治疗后可以及时接受放化疗，适用于中小肝肿瘤的治疗。

缺点：不能完全避免肿瘤残留、对大血管可能有影响。

二）、全身热疗 (whole body hyperthermia, WBH)

1、体表热疗:

腊浴法：将患者置于 50°C 的石蜡液体中，石蜡接触身体后在体表凝固，循环血液将热带走，体温逐渐升高。很少使用。

电热毯法：利用电热毯包裹身体，在全麻下逐渐将体温升至 $41-44^{\circ}\text{C}$

2、温水辐射法：在辐射热疗仓（“太空舱”）内，仓壁安置有循环热水的铜管，利用热源的直接辐射作用对体表热疗。仓壁温度可达70℃，体表温度可达42℃。

3、吸入热气法：

4、红外线微波法：

5、微波热疗法：

传统局部热疗方法缺陷

❖ 超声

不能通过含气骨腔，骨反射、骨吸收

❖ 微波

深度浅、需防护、烫伤、边缘剂量困难

❖ 射频容性加温

边界模糊、脂肪过热严重



磁感应加温治疗技术介绍

分类

动脉栓塞热疗
直接注射热疗
细胞内热疗
组织间植入热疗

机理

通过各种方法，使磁性热敏造影剂分布在肿瘤组织中，在交变磁场下产生适合治疗的50℃左右温度。

蛋白质变性
激发主动免疫

优势

创伤小
可重复治疗
激发主动免疫
治疗时间短
治疗范围广

磁感应热疗机理



毫米级金属热介质局部加温治疗示意图

磁介质进入体内途径

❖ 毫米级(包括支架)

- 手术中植入
- 经皮穿刺植入
- 内窥镜导入

❖ 微米级

- 动脉血管介入
- 瘤体内直接注射

❖ 纳米级

- 瘤体内直接注射
- 动脉血管介入
- 静脉注射



七、热疗的展望

发展靶向热疗技术或三维适形热疗技术。

适当提高治疗温度：理想温度？最佳温度？

理想温度：抑制和破坏肿瘤细胞的生长，激发人体的主动免疫，保护周围正常组织的结构和功能。

数字化控制治疗条件：如何使加温后的正常组织温度迅速下降，同时保持肿瘤区的温度，使之放射时只增加肿瘤组织对放射的敏感性，而并不提高正常组织对放射的敏感性。

怎样解决治疗中的测温问题。设计无创伤测温。

热疗的发展趋势

- ❖ 发展三维适形热疗技术
- ❖ 适当提高治疗温度
- ❖ 数字化控制治疗条件
- ❖ 突破无损测温技术



射频消融的概念

利用电极发出射频波使其周围组织内极性分子处于一种激励状态，发生高速震荡，与相邻分子互相撞击和摩擦，将射频能转化为热能，将肿瘤区加热至有效治疗温度范围并维持一定时间以杀灭肿瘤细胞的一种方法。

关于 — 射频消融

- 1995年Rossi等首次建立了肝脏射频消融的概念，证实对身体深部肿瘤组织产生热损伤但很少引起周围组织损伤，凝固坏死的肿瘤组织被机体逐渐吸收消化。
- 1996年RFA技术获得美国FDA的认可，被应用于肝脏、前列腺肿瘤的临床治疗。
- 2000年Dupuy使用经皮射频治疗肺癌，消融被引入肺肿瘤的治疗。

射频消融疗法的原理

利用高频电流离开电极进入导电组织时，电流正负极变化的频率在 $3\text{kHz} \sim 300\text{MHz}$ 范围内产生的高频震荡，使电极周围的组织中的离子也产生相同频率的震荡。组织中的离子相互摩擦产热，达到一定的温度即可使组织产生凝固坏死，即将组织内累积的电磁能转变为热能，通过热凝固作用肿瘤蛋白质的结构发生不可逆的变化，失去活性，达到灭活的目的。

同时周围血管组织凝固坏死可形成隔离带，有效的切断肿瘤血供并防止其发生转移。

该方法对生活质量影响小，术后较早出院，使患者产生信赖心理和安全感，树立战胜疾病的信心，能主动配合治疗。

射频热疗的临床应用分为三个温度段

① 42~50℃亚高温：这是理疗温度段，局部加温至39℃~40℃时，可以改善局部微循环、代谢、消炎达到止痛、解痉的作用。达41℃~42℃可致癌细胞停止分裂，引起DNA损伤。42℃时，癌细胞对化疗及放疗的敏感性升高，45℃ 60分钟时间内细胞出现不可逆损伤，在此基础上温度升高到50~52℃时，则只需很短的时间(4~6分钟)，就可对细胞产生致死性损伤。射频消融后局部注射高浓度化疗药物，或者追加放疗，可以增加疗效。

② 70~95℃高温：为消融温度段，该温度段下组织即刻凝固，癌细胞的线粒体及溶酶体产生不可逆损伤，细胞内的蛋白质变性，脂质层溶解，细胞膜被破坏，组织细胞凝固性坏死。同时可使肿瘤组织周围的血管组织凝固形成一反应带，停止向肿瘤供血，防止肿瘤转移。术后坏死组织逐渐被吸收、纤维化。射频就是利用消融温度段，将温度控制50~100℃之间，杀死肿瘤细胞达到治疗目的。95℃是热灭活的最佳温度，因为超过100℃容易出现汽沸现象，温度再高，还会产生焦化、碳化，影响疗效，造成滞针。

③ 400℃以上超高温：这是汽化、切割温度段，可直接使病变组织产生气化，达到消除肿物、增大腔道或者切割组织的目的。

立体定向放射外科

的放射生物学基础

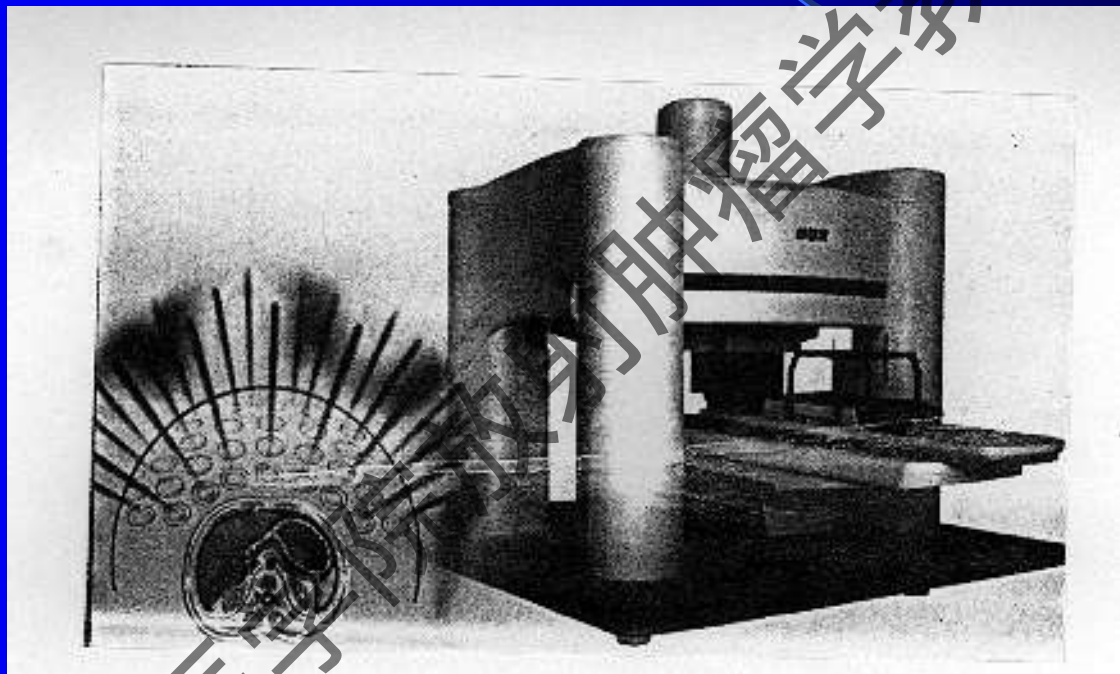
川北医学院放射肿瘤学教研室

立体定向放射外科

(Stereotactic radiosurgery SRS)

是指将高能窄束放射线集聚于某一局限性靶区的单次或几次大剂量照射，产生局灶性破坏，使之发生放射性反应，而靶区外周组织因剂量迅速递减而免受累及，从而在其边缘形成一如刀割样的界面，达到类似外科手术的效果。

这种技术结合了现代神经外科、肿瘤放射治疗、放射物理、医学工程的理论与技术，是临床医学工程综合性边缘学科。



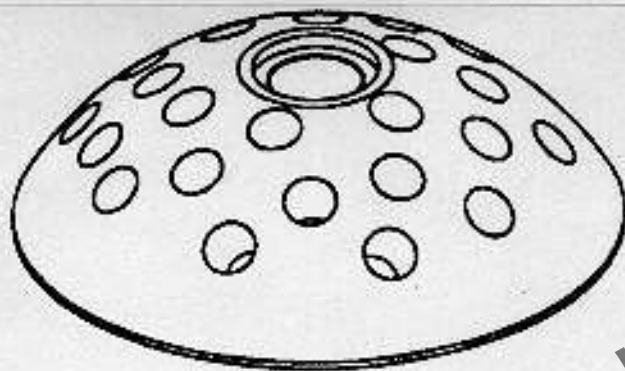


图 1.3 源体上孔位分布图示例

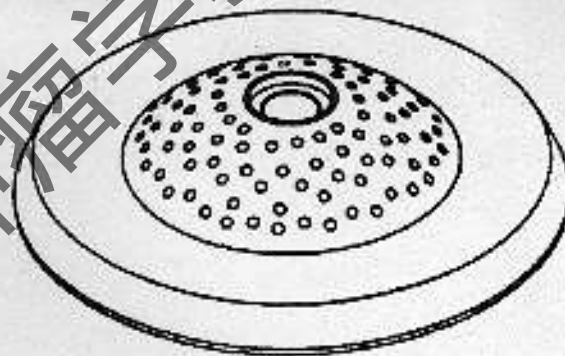
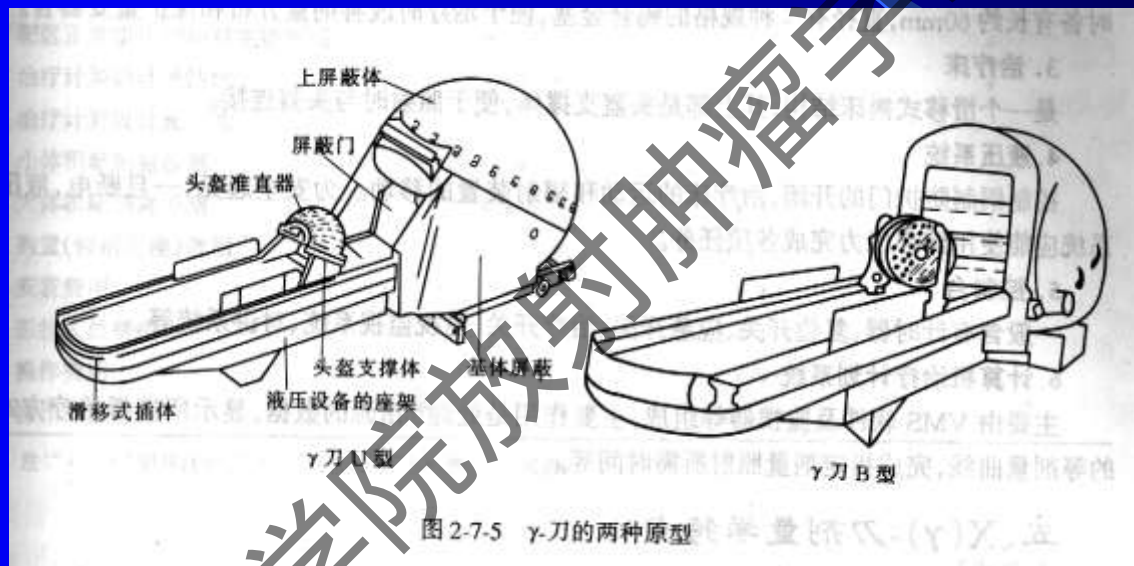
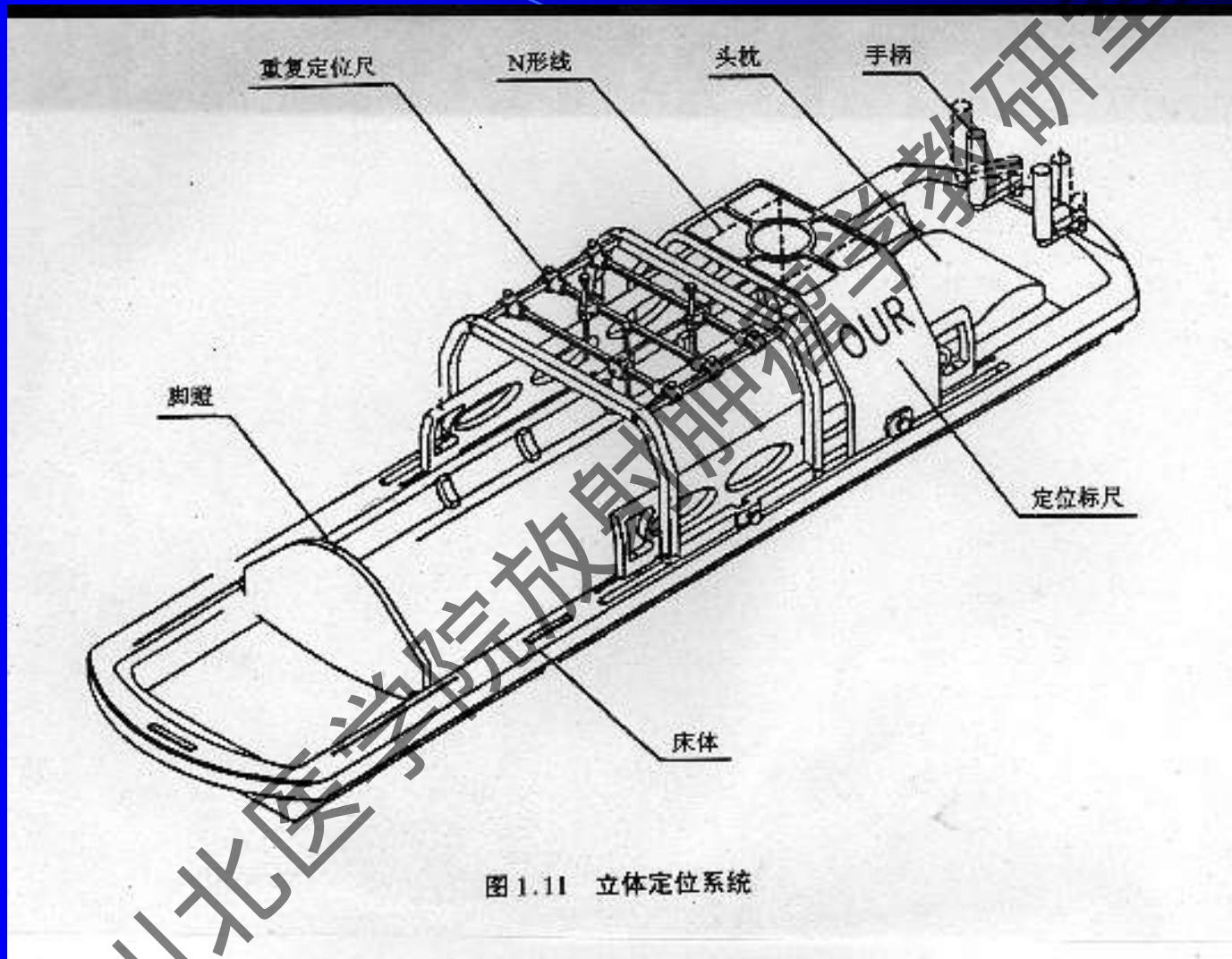


图 1.4 准直体示例







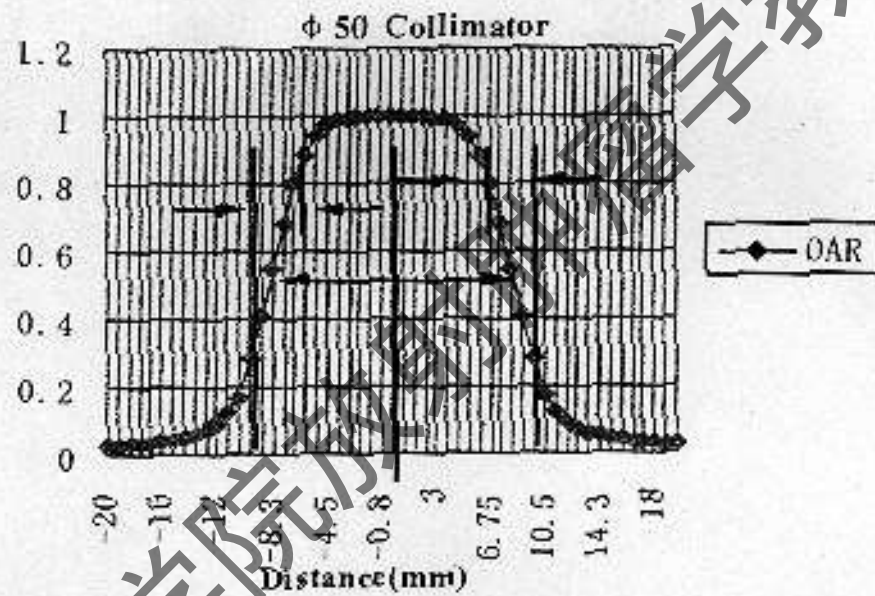


图 2.7 剂量分布曲线示例

一、与生物学效应有关的剂量学特点

- 立体定向放射外科技术采用多个非共面窄射线束，以对小范围的靶组织为焦点的单次或几次大剂量照射，形成一个具有边缘剂量陡降的射线剂量体积。以Laksell为先导的SRS技术在过去的数十年中得到了广泛的应用，特别是对位置深在的颅内转移瘤、良性肿瘤和血管畸形的治疗有了长足的发展。单次大剂量照射造成血管内皮细胞的损伤，经过数月的时间可获得畸形血管的闭合，得到临床满意的治疗效果。

- 采用 γ 射线X射线SRS治疗时，一般以50-80%剂量曲线为靶体积边缘的处方剂量，即SRS的处方剂量。
- 与常规放疗计划的等剂量曲线比较，由于SRS射线剂量在靶体积以外的组织内随距离的增加迅速下降，靶体积内外的放射生物学效应差别较大。

- 一方面，在范围明确的、相对较小的靶体积内形成与靶组织的三维空间形状相似的单次大剂量的适形照射。另一方面，通常可避免对靶体积以外正常组织的高剂量照射。这样的剂量分布可以减少正常组织的反应，也可以减少在治疗计划确定的靶体积以外的浸润性靶细胞的杀伤，这一剂量效应的特点是：可以减少治疗并发症的发生，增加病变治愈的可能性，也可能导致肿瘤在SRS靶体积以外的边缘复发。临床医师应该对这一点予以足够的认识。

二、立体定向放射外科的 靶组织特点

- 为便于研究和讨论，放射肿瘤学家按照SRS靶体积内组织的结构特点，将SRS的靶组织分为四类：

1、I类

- 晚反应正常组织与晚反应靶组织相互混杂，以AVM为此类靶组织之典型。
- AVM病变为畸形血管团组成，一般与正常脑胶质细胞成交织状态，此类靶组织的特点是在SRS的剂量体积内，靶组织和正常组织均为低 α/β 值组织，并同时接受相同剂量的射线。
- 据报告，根据治疗前后的的脑血管造影比较判断，小体积的AVM在SRS后2年畸形血管闭合率一般为75%-80%。而永久性神经损伤的发生率为5-9%。这一治疗效果是采用常规放疗达不到的。

- 根据SRS治疗处方，AVM的靶区边缘剂量一般为20-40Gy，剂量在靶区外缘以外的数毫米内降至5-10 Gy。
- SRS予以AVM的单次靶剂量所产生的放射生物学效应相当于常规分次放疗100-200 Gy以上剂量的放射生物学效应。而在靶区边缘以外的狭窄范围内的剂量，则相当于常规分次放疗剂量10-30Gy所产生的放射生物学效应。
- 推理认为，AVM在SRS后血管闭合的机制是在较长的时间过程中，血管内皮细胞增生导致小血管闭塞造成畸形血管的闭合。

2、II类

晚反应正常组织包饶晚反应靶组织，以脑膜瘤为此类靶组织之典型。良性脑膜瘤通常不累及脑实质，虽然靶组织和正常组织均为晚反应组织（ α/β 值均低），但是从SRS的剂量分布曲线特点可以看出，靶体积边缘出现剂量的陡降，使靶组织与正常组织接受的剂量截然不同。SRS剂量集中于靶体积内，靶体积以外的正常组织受量明显低于肿瘤组织。

- 根据临床经验，对小体积的脑膜瘤应用常规分次放疗，54Gy可以得到良好的治疗效果，而SRS的单次剂量15Gy以下即足以获得同样治
- 疗效果。由于SRS治疗时，靶体积组织与周边组织接受的剂量差别很大，意味着SRS的治疗边缘极窄，这样的剂量分布虽然使正常组织得到了较好的屏蔽，但是受目前的影像诊断技术所限，在靶区勾画时，如何确定肿瘤的边缘，尚存在不肯定的因素。对目前临床观察发现的SRS靶体积边缘肿瘤复发的问题和原因，应该予以足够的认识。

3、Ⅲ类

- 早反应靶组织与晚反应正常组织相互混杂
- 以低分级星形胶质细胞瘤为此类靶组织之典型。此类靶组织的特点是，正常胶质细胞与异常胶质细胞SRS的剂量体积内相互混杂。在SRS治疗时，靶组织（ $\alpha/\beta=10$ ）和正常组织（ $\alpha/\beta=2$ ）同时接受相同剂量的射线。

- 射线剂量在靶体积内分布的不均匀性，使SRS剂量在靶体积内缘向等中心的数毫米中，从20Gy升至30-40Gy，而靶体积以外的周边剂量在数毫米内降至5-10Gy。这一单次照射剂量对肿瘤组织的放射生物学效应，相当于常规分次放疗剂量50-100Gy以上，而对正常组织来说，则相当于常规分次放疗剂量200Gy以上，原则上认为，如此治疗比率是不可取的。因此许多人认为，一般不提倡选择SRS治疗作为低分级胶质细胞瘤的初始治疗手段。

4、IV类

晚反应正常组织包饶早反应靶组织，

以胶质母细胞瘤和转移瘤为此类靶组织之典型，此种靶体积内的主要成分是恶性肿瘤细胞，根据SRS的剂量分布特点，认为SRS的治疗比率是可以接受的。因为靶组织接收的剂量（20-40Gy）高于周边正常组织的剂量（5-10Gy），肿瘤组织的放射生物学效应相当于常规分次放疗剂量50-100Gy以上，而正常组织的放射生物学效应则相当于常规分次放疗的10-30Gy。位于靶体积内的恶性肿瘤的营养血管（ $\alpha/\beta=2$ ）实际接受的剂量相当于常规分次放疗的100-200Gy以上，这一效应致使肿瘤滋养血管的闭塞，有利于控制肿瘤。

- 根据恶性肿瘤的生物学特性分析，恶性胶质瘤具有明显的侵袭性，从病理组织学和影像学表现可以看出，肿瘤的边缘不规则、不明确，因此以SRS靶体积边缘剂量陡降的剂量分布特点，对浸润性边缘的肿瘤的治疗是不适宜的。而转移瘤的侵袭性较差，一般来说肿瘤体积较小，形状规则并且边界清楚，适宜接受SRS治疗。在恶性胶质瘤的综合治疗中，SRS可以作为在初始治疗中的增量照射手段和在复发性肿瘤治疗中的追加照射手段。

三、X (γ) 刀术后病理变化

- 立体定向神经外科最突出的特征是采用窄束的高能射线损毁选定的颅内靶区，无论靶区是正常还是病理组织，均在照射后发生放射性损伤、坏死，治疗后CT扫描异常的范围一般与10Gy剂量曲线一致，而靶区周围的结构不受损害。

● 放射性坏死的特征为，一定区域内神经细胞和神经胶质细胞坏死，伴有周围小血管的出血，其周边将出现炎性细胞反应。放射性坏死是一种凝固性坏死，周围可出现水肿，坏死区最后被增生的胶质瘢痕所代替。立体定向神经外科术后病理反应一般分为三期。

● **I期：**坏死期。靶点中心吸收剂量为200Gy时，照射后3-4周出现靶区坏死和急性炎症反应。

II期：吸收期。照射后一年，坏死灶内大量细胞碎片被吸收，胶质瘢痕开始形成；坏死区周围星行胶质细胞增生，呈现慢性炎症反应，血管充血，新生毛细血管形成，血管内皮增厚。吸收期持续到照射后一年或更长的时间。

III期：后期。自照射后一年开始胶质瘢痕形成，损害已趋稳定，早期的一些变化消失，血管减少，巨核细胞消失，炎症反应消失，细胞碎片完全消失。

四、X (Y) 剂剂量与等效应常规剂量的换算

根据上述SRS的剂量学特点，Fowler提出以下的SRS生物学效应剂量（biologically effective dose, BED）公式：

$$\frac{RSD \times (\alpha/\beta + RSD)}{\alpha/\beta} = \frac{TFD (\alpha/\beta + FD)}{\alpha/\beta} \quad (\text{细胞倍增数}) \times 0.693$$

其中RSD=SRS剂量；TFD=total fractionated dose（总分次剂量）

FD=fractionated dose（分次剂量）

忽略有关倍增的最后一项即得公式：

$$RSD \times (\alpha/\beta + RSD) = TFD (\alpha/\beta + FD)$$

表 3-2 产生相同生物效应的放射手术剂量与分次剂量的转换

FD	$\alpha/\beta = 200\text{cGy}$				$\alpha/\beta = 1000\text{cGy}$			
	150	200	300	600	150	200	300	600
RSD (cGy)	TFD (cGy)				TFD (cGy)			
500	1 000	875	700	600	652	625	577	600
600	1 371	1 200	960	788	835	800	738	744
700	1 800	1 575	1 260	1 000	1 035	992	915	900
800	2 286	2 000	1 600	1 238	1 252	1 200	1 108	1 069
900	2 829	2 475	1 980	1 500	1 487	1 428	1 315	1 250
1 000	3 429	3 000	2 400	1 788	1 739	1 667	1 538	1 444
1 100	4 086	3 575	2 860	2 100	2 009	1 925	1 777	1 650
1 200	4 800	4 200	3 360	2 438	2 296	2 200	2 031	1 869
1 300	5 571	4 875	3 900	2 800	2 600	2 492	2 300	2 100
1 400	6 400	5 600	4 480	3 188	2 922	2 800	2 585	2 344
1 500	7 286	6 375	5 100	3 600	3 261	3 125	2 885	2 600
1 600	8 229	7 200	5 760	4 038	3 617	3 467	3 200	2 869
1 700	9 229	8 075	6 460	4 500	3 991	3 825	3 531	3 150
1 800	10 286	9 000	7 200	4 988	4 383	4 200	3 877	3 444
1 900	11 400	9 975	7 980	5 500	4 791	4 592	4 238	3 750
2 000	12 571	11 000	8 800	6 038	5 217	5 000	4 615	4 069
2 100	13 800	12 075	9 660	6 600	5 661	5 425	5 008	4 400
2 200	15 086	13 200	10 560	7 188	6 122	5 867	5 415	4 744
2 300	16 429	14 375	11 500	7 800	6 600	6 325	5 838	5 100
2 400	17 829	15 600	12 480	8 438	7 096	6 800	6 277	5 469
2 500	19 286	16 875	13 500	9 100	7 609	7 292	6 731	5 850
2 600	20 800	18 200	14 560	9 788	8 139	7 800	7 200	6 244
2 700	22 371	19 575	15 660	10 500	8 687	8 325	7 685	6 650
2 800	24 000	21 000	16 800	11 238	9 252	8 867	8 185	7 069
2 900	25 686	22 475	17 980	12 000	9 835	9 425	8 700	7 500
3 000	27 429	24 000	19 200	12 788	10 435	10 000	9 231	7 844
3 200	31 000	27 375	22 500	14 500	11 900	11 325	10 415	9 100
3 400	34 800	30 000	25 200	16 238	13 391	12 667	11 667	10 385
3 600	38 829	32 875	28 000	18 000	14 900	14 139	13 038	11 750
3 800	43 086	36 000	31 000	20 000	16 535	15 867	14 615	13 250
4 000	47 571	39 375	34 200	22 188	18 300	17 750	16 415	14 875
4 200	52 286	43 000	37 600	24 500	20 196	19 750	18 333	16 625
4 400	57 229	46 875	41 200	26 938	22 222	21 875	20 375	18 500
4 600	62 400	51 000	45 000	29 500	24 389	24 125	22 538	20 500
4 800	67 800	55 375	49 000	32 200	26 696	26 500	24 833	22 625
5 000	73 429	60 000	53 000	35 000	29 143	29 000	27 278	24 875

表 3-11-1 产生等效放射手术剂量与分次放疗剂量的转换(不计细胞倍增)

RSD FD	$\alpha/\beta = 2\text{Gy}$				$\alpha/\beta = 10\text{Gy}$			
	1.5	2.0	3.0	4.0	1.5	2.0	3.0	4.0
10	34.29	30	24	15	17.39	16.67	15.38	12.50
15	72.86	63.75	51	31.88	32.61	31.25	28.85	23.44
20	125.71	110	88	55	52.17	50	46.15	37.50
25	192.85	168.75	135	84.38	76.09	72.91	67.31	54.69
30	272.28	240	192	120	104.35	100	92.31	75
35	370	323.75	259	161.88	136.96	131.25	121.15	98.44
40	480	420	336	210	173.91	166.67	153.85	125
45	604.28	528	423	264.37	215.21	206.25	230.77	187.50
50	742.86	650	520	325	260.86	250	230.77	187.50

注: RSD = radiocurgery dose 放射手术剂量; FD = fractionated dose 分次剂量。

表 3-11-1 产生等效放射手术剂量与分次放疗剂量的转换(不计细胞倍增)

RSD \ FD	$\alpha/\beta = 2\text{Gy}$				$\alpha/\beta = 10\text{Gy}$			
	1.5	2.0	3.0	4.0	1.5	2.0	3.0	4.0
10	34.29	30	24	15	17.39	16.67	15.38	12.50
15	72.86	63.75	51	31.88	32.61	31.25	28.85	23.44
20	125.71	110	88	55	52.17	50	46.15	37.50
25	192.85	168.75	135	84.88	76.09	72.91	67.31	54.69
30	272.28	240	192	120	104.35	100	92.31	75
35	370	323.75	259	161.88	136.96	131.25	121.15	98.44
40	480	420	336	210	173.91	166.67	153.85	125
45	604.28	528	423	264.37	215.21	206.25	230.77	187.50
50	742.86	650	520	325	260.86	250	230.77	187.50

注: RSD = radiosurgery dose 放射手术剂量; FD = fractionated dose 分次剂量。

- 在BED公式的基础上，Larson等以产生同样的放射生物学效应的SRS剂量与常规分次、2Gy/每次的放疗剂量，分别对早反应组织和晚反应组织作出对比（示意图），以作为临床工作的参考。图中设早反应组织的 $\alpha/\beta=10$ ，晚反应组织的 $\alpha/\beta=2$ 。

五、SRS治疗AVM和恶性肿瘤的不同目的

- 应用放射线治疗AVM的目的，是通过产生血管壁的炎性反应使畸形闭塞。作为SRS治疗的靶组织，AVM属于第I类即晚反应正常组织与晚反应靶组织相互混杂，对此种包含着 α/β 比值相同的正常组织与病变组织之靶体积的单次大剂量照射，无组织的屏蔽和损伤之分。因此就这样的晚反应组织靶体积而言，分次照射较单次照射无治疗增益。因此对小体积的AVM的治疗适宜采用SRS，对良性脑肿瘤同样如此。

- 相反，对恶性脑肿瘤的放疗，分次照射可以使治疗比率得到大的改善，不同于AVM的是；靶组织和应该予以保护的正常组织属于不同放射生物学类型的组织——恶性肿瘤属于乏氧的早反应组织，而正常组织属于氧合的晚反应组织。分次照射增加了肿瘤细胞的杀伤，减少了正常组织的放射损伤，应用分次照射的效果明显优于SRS。

- 产生相似放射生物学效应的
- SRS和分次照射剂量比较

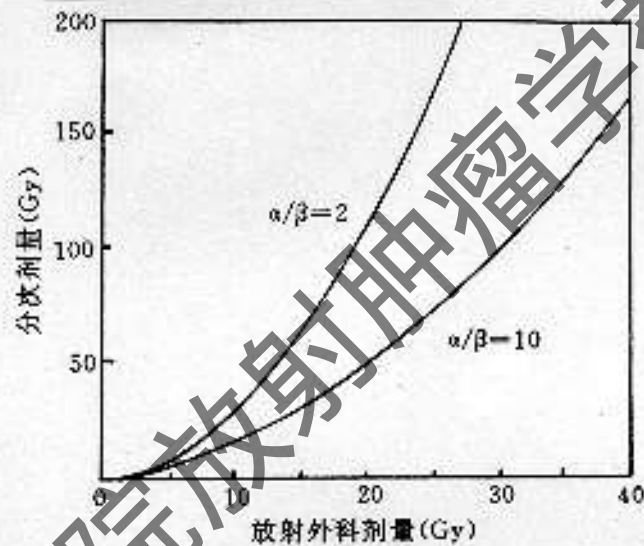


图 1-2-9 产生相同放射生物学效应的 SRS 剂量(横轴)与常规放疗剂量(纵轴)之比

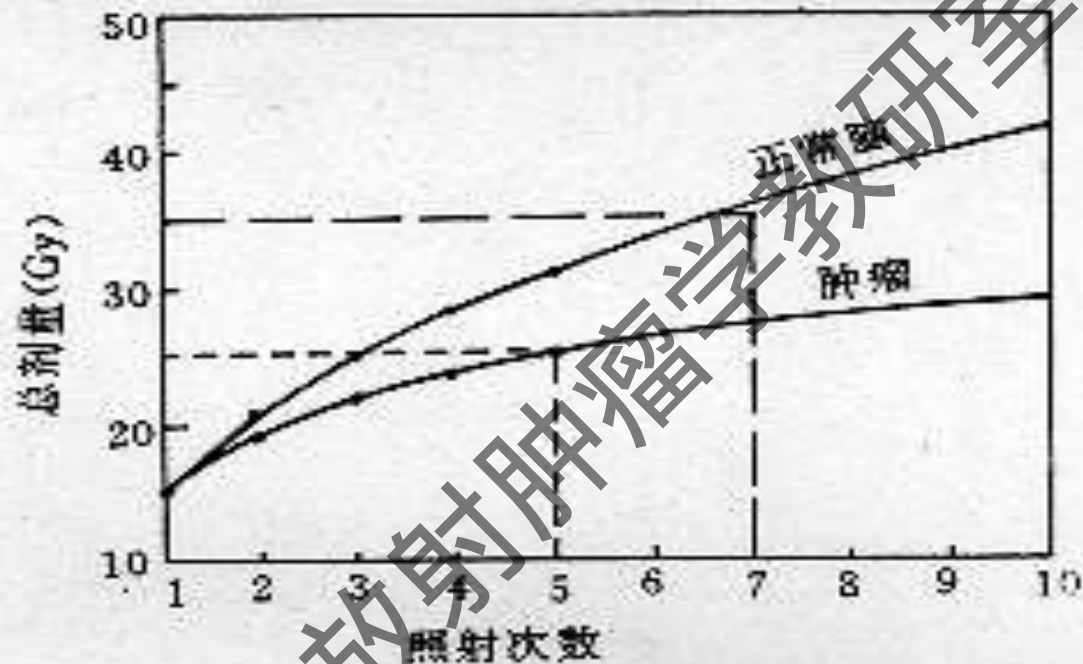


图 1-2-8 低分割照射方案(5Gy/次)的生物
以 α/β 比值分别为 2 和 10 的正常脑组织和
肿瘤在接受单次照射 15Gy 的生物学效应为标
准。

- 所以,提倡对大范围肿瘤病变采用在大量研究基础上建立的分次放疗方案。分次立体定向放射治疗（fractionated stereotactic radiation therapy, FSRT或SRT）比常规分次放疗更为优越，理由是这一方法以重复性好的准确立体定向照射技术，仅对靶区进行高剂量照射——这是唯一可以改善治疗比率的途径。

六、SRS与SRT的比较

作为分次放疗理论基础的放射生物学原则建立在：

第一、乏氧细胞及氧效应和再充氧

第二、早反应组织与晚反应组织的细胞存活曲线斜率的差异。
这种差异形成了分次照射方案对晚反应组织的保护作用。

如示意图显示：采用5Gy，连续5次照射，总剂量25Gy获得的肿瘤生物学效应相当于单次照射15Gy的效应，而正常脑组织的效应减少了30%。采用5Gy、连续照射7次、总剂量35Gy的照射方案时，脑组织的生物学效应相当于单次照射15Gy的效应，而肿瘤组织的反应增加了40%。



AUG 9 2004