

肿瘤是一类常见的多发性疾病，对人民健康威胁很大。近年来已被列为我国居民死亡原因的第一、二位，恶性肿瘤的死亡率约占总死亡数的五分之一左右。我国恶性肿瘤的发病率约在 100/10 万人口以上，而且还有逐渐上升的趋势。因此摆在我们面前的任务是如何进一步有效地控制肿瘤。

放疗的三个发展阶段

现代医学主要采用三种形式来治疗恶性肿瘤：外科手术、放射治疗和药物疗法。根据肿瘤部位、大小、病理类型等来决定治疗方法。为了争取更好的疗效，许多病人是用这三者不同形式的联合来进行治疗的。

电离辐射用来治疗恶性肿瘤已有八十多年的历史，大体可以分为三个阶段：

1. X 射线阶段：从 1895 年伦琴发现 X 射线开始，这个阶段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 400 千电子伏以下，穿透力较弱，大多用于浅层肿瘤的治疗。当用低能 X 射线进行照射时，皮肤和骨骼所吸收的射线往往大于肿瘤所吸收的剂量，因而造成皮肤和骨骼的损害。在这个阶段证明了 X 射线能治愈肿瘤，但是深部肿瘤的治疗受到限制。

2. 超高压射线阶段：从 1950 年加拿大制造出第一台⁶⁰钴治疗机开始，这个阶段主要采用⁶⁰钴远距离操纵治疗机，电子感应加速器，电子直线加速器等作为治疗手段。由于射线能量高，均在兆电子伏以上，穿透力强，深部组织剂量高，皮肤吸收量低，反应轻，适用于深部肿瘤的治疗。与前面低能 X 射线阶段相比较，主要是改善了射线的深部剂量分布，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射治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%。但是有些肿瘤虽经照射而缩小、消失，过了几个月、几年后又局部复发，再次威胁病人生命，造成死亡，这是因为有残存的肿瘤细胞造成复发的根源。

3. 高 LET* 射线阶段：LET 即直线能量传递这个阶段从 1966 年快中子再次应用于临床治疗开始。 γ 线、X 线和电子线属低 LET 射线，其特点是在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，另外一些射线在组织中沿着次级粒子径迹上单位长度的能量损失大，被称为高 LET 射线，例如，快中子、负 π 介子、重离子等。下面我们先来谈谈快中子治癌的一段故事吧！

快中子治癌

林怀冰

斯通的结论下得太早了

1932 年詹姆斯·查德威克发现中子，六年后即 1938 年斯通在美国贝克莱的回旋加速器上首次用快中子治疗癌症，当时他所治的病人都系极晚期的患者，共收治 250 例，有 18 例生存了五年，其中四例存活至 1971 年，近 30 年。但是大多数病人的晚期反应严重，斯通认为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决定的，因而他作出不应当继续用快中子治疗癌症的结论，这样快中子治癌的临床研究暂告中断。

在查德威克的故乡……

在五十年代以后，英国继续对快中子进行一系列放射生物和放射物理的研究。1953 年格雷等发现了氧效应，即光子在抑

制肿瘤细胞生长方面，在细胞充氧比缺氧状态具有大得多的效应，但是用快中子照射，细胞充氧，缺氧两者的区别就显著减少。细胞含氧状态对射线敏感的程度用氧增比描述。 γ 线，X 线的氧增比为 3，快中子的氧增比为 1.8，也就是说快中子受氧效应的影响比低 LET 射线小，同时一系列放射生物学试验也说明细胞周期中，不仅分裂期细胞，甚至静止期细胞对中子也敏感。这样中子似乎解决了放射治疗中由于肿瘤的缺氧细胞，静止期细胞对 γ 射线不敏感，残存下来而引起的复发问题！同时通过大量生物学试验认为中子的相对生物效应随分次照射剂量的下降而提高，当年斯通等没有充分认识到这个问题，以 γ 线照射的经验进行中子多分次小剂量治疗，使许多病人接受过高剂量，造成严重的晚期反应。认识了上述各点后，被中断的快中子治癌经过了廿三年后，于 1966 年又重新于伦敦的哈默·史密斯医院应用于临床，该院回旋加速器产生的中子为水平束，氘核能量 15 兆电子伏，平均中子能量 7.5 兆电子伏，剂量率在 116 厘米处为 40 拉德/分，50% 最大剂量处的深度为 8.8 厘米，标准剂量为 15.6 戈瑞(Gy)，病人每周照三次，四周为一疗程。开始时应用于一些极晚期的肿瘤患者，获得令人满意的效果。这样七十年代以来各国纷纷开展快中子的临床试验治疗。至 1980 年底，世界各地已有 6000⁰ 例癌症采用快中子治疗。

获得中子束的四种途径

用于放射治疗的中子源有四种：反应堆、D-T 中子发生器、回旋加速器、低能质子直线加速器。

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 2 兆电子伏。对放射治疗来

说能量太低,只用于皮肤癌或头颈部肿瘤,同时中子束内夹有相当多的 γ 线。五十年代后曾出现几座专为放疗设置的反应堆,由于上述原因,没有什么新发展。

2. D-T 中子发生器——利用氘氚反应,氘核被加速后轰击氚靶,产生核反应获得 14 兆电子伏中子,
$${}^2\text{H} + {}^3\text{H} \longrightarrow {}^4\text{He} + \text{n} + 17.6\text{MeV}$$

中子发生器的优点是氘所需能量较低,一般工作电压约为 250—500 千伏,比起加速器来,显得小巧灵活得多。机器可作等中心装置,能获得任何角度的中子束。但是从靶发射出的中子是各向同性的,这使得准直和屏蔽较困难。中子发生器的主要问题是中子产额低,靶的寿命短,在使用过程中,中子剂量率逐渐下降,不够稳定,为了克服这个问题,现在有旋转靶,气体靶,并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——将氘离子加速后轰击铍靶产生快中子,能量高,中子产额大,性能较 D-T 中子发生器稳定,提高氘核的能量可以提高中子的平均能量,后者约为前者的 40%。回旋加速器产生的中子束是向前方发射的,具有方向性,屏蔽较容易解决,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——美国的费米实验室有一座中子治疗设施,从 200 MeV 质子直线加速器引出 66 MeV 质子束打靶,产生快中子,于 1976 年开始治疗病人。这是高能物理中心的一个副产品,造价较为经济,但因位于郊区,患者每次前去治疗路程稍远。

中国科学院高能物理所计划以 35.5 MeV 质子轰击厚铍靶产生快中子,中子束的平均能量约 18 MeV,在源皮距 125 厘米处的平均剂量率约 90 拉德/分 50% 最大剂量值在 13.5 厘米处。

临床治疗效果

1977 年伦敦哈默·史密斯医院对晚期头颈部肿瘤 133 例进行中子与 γ 线治疗的随机对比研究,快中子组的局部长期控制率为 76% (53/70 例), γ 线组 19% (12/63 例),局部复发在中子组为 1%, γ 线组为 24%,中子照射后引起的并发症比 γ 线组严重。大多数中子治疗的患者死于远处肿瘤转移。最近该院报告了下述随访结果: 28 例软组织肉瘤有 24 例完全消退, 29 例口腔晚期肿瘤,随访 1—7 年有 25 例完全消退, 40 例唾液腺瘤随访 1—10 年,完全消退 37 例, 15 例咽喉部肿瘤随访 1—7 年无肿瘤复发, 33 例副鼻窦瘤随访 1—8 年, 25 例无复发,但是关于并发症的情况没有同时报道。

一些放疗学者试行采用混合束(每周内照射中子两次, γ 线三次),或快中子强化法(先用 γ 线照射 2/3 总剂量,再用中子照射其余 1/3 的总剂量)进行治疗,这些方法兼取了快中子与 γ 线治疗的优点,目前开始取得一些可喜的效果。例如: 1982 年华盛顿大学对晚期头颈部癌 100 例分析,混合束与单纯快中子束比较,肿瘤局部控制率前者为 68%,后者为 44%,随访 30 个月后肿瘤局部控制率前者为 30%,后者为 15%。休斯敦安得逊医院用快中子治疗妇科肿瘤 70 例,对肿瘤的局部控制率中子比 γ 线好(53%, 42%)。而混合束组和中子强化组又比 γ 线组好(63.3%, 54.2%, 31.3%)。汉堡大学医学院用混合束治疗晚期前列腺癌 13 例,观察 10—42 个月,无一例复发,亦未发现晚期并发症。这些实例使我们认为混合束治疗应当在目前基础上继续研究。

根据肿瘤对 γ 线的反应把肿瘤分为放射敏感、中度敏感和放射抗拒三大类,所谓放射抗拒肿瘤,即消灭肿瘤所需要的照射量接近于正常组织或器官的耐受量,因而往往不适于用 γ 线治疗,那么,是不是可以用快中子来治疗呢!各地用快中子治疗各种对 γ 线抗拒的肿瘤,获得初步的资料,对唾液腺瘤,骨肉瘤,软组织肉瘤,黑色素瘤的局部控制率在 70% 以上,这个结果显示了对 γ 线抗拒的肿瘤对快中子有较大反应,特别是一些晚期无法治疗的癌症,经过快中子照射局部得到控制,有些病例治疗后生存五年,甚至更长的时间。

不是结论

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 γ 线优越,但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,同时各医疗中心的设备条件,治疗方案均不相同,接受治疗的病人的病期也各不一样,简单地把治疗结果拿来累加或对比,这是不恰当的。大体说来,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上皮样癌比 γ 线有较好的局部控制率;对 γ 线抗拒的肿瘤如唾液腺瘤,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。快中子治疗为放射肿瘤学领域提供了一种新方法,在目前癌症严重威胁着人类生命,而又缺乏有力的抗癌手段的情况下,快中子放射治疗的出现,为克癌武库又增添了一件新的武器。1982 年底我国自行设计和制造的第一台质子直线加速器已在中国科学院高能物理研究所出束,束流能量为 10 兆电子伏,目前正在继续提高能量,当 35.5 兆电子伏质子直线加速器建成后,既可生产医用同位素,也可以利用质子打靶产生快中子治疗癌症,将为我国开辟高 LET 射线新领域。