

# 放射肿瘤学发展史概要

天津医科大学总医院 (天津,300052) 杨天恩

**摘要:**概述了自1895年伦琴发现X射线以来,放射肿瘤学作为一门独立学科的发展历程。着重介绍了放疗的两大基础即放射治疗物理学(剂量学)和放射治疗生物学的进展过程。同时,由之而促使了临床肿瘤学的长足发展而造福于广大肿瘤患者,疗效逐日改观。当然本文也指出本专业尚待解决的问题即努力方向。为使读者醒目而便于摘用,文章以编年表大事记的体裁书写,并加了作者自己的若干述评。

**关键词:**放射肿瘤学 X射线

从伦琴发明X射线至第二次世界大战结束后(1895~1945)半个世纪,作为现代放射肿瘤学发展史中的准备阶段,是从放射物理学、放射生物学这两大基础上逐步奠定的。1945~1955年则从低能射线治疗转向高能治疗,超高能工具( $^{60}\text{Co}$ 治疗机、直线加速器研制)使肿瘤放疗疗效逐步改观,同时放射生物学也有了长足进展。放射性核素应用大大地提高了放疗的基础研究及临床实践。到60年代,临床上普遍使用了直线加速器,尤其是电子束的运用影响很大。放疗的发展使外科扩大根治术的势头衰落下来,取而代之的是放疗和手术的合理综合治疗方案,人们转而追求存活质量。放射生物学、热疗学均进入高潮,后装治疗推动了近距离治疗的发展并有了生机。70年代中影像学开始发展,CT问世给放疗带到精确治疗时代,同时计算机工业划时代的进展,使放射治疗剂量空间分布达到相当精确的程度。与此同时,放射生物学的一些理论及其临床运用也使剂量的时间分配合理化方面迈开了步伐。80年代开始了由于施行更为严格的疗效对比统计,合理的综合治疗,如热疗、化疗、手术治疗、放疗更加有机组合,术中、术前放疗方兴未艾,放射肿瘤学可望于本世纪90年代末获得重大的突破。生物学治疗也叩开了肿瘤学的大门。

人们不会忘记第二次世界大战给人类带

来的惨痛教训,却也记得大战期间放射物理及生物以及核应用技术的进展使放射肿瘤学得以逐渐成为一个造福人类甚多的一门科学。例如直线加速器的研制显然与军用微波即雷达技术的进展有关,而放射性核素的大批生产和核武器的研制直接相关。正如Kaplan指出:二次大战前的年代里何杰金氏病还被视为不治之症,使用200千伏级X射线大体积淋巴系统照射其5年生存率从5%上升至35%。而50年代后采用超高能照射使存活率上升至70%。回顾历史对本学科之发展会起到“温故而知新”的作用,也许从以下编年表的复习中将得到启发。

1895年11月8日,德国物理学家Röntgen在实验中偶然发现了具有特殊穿透力的X射线。

【1895~1897年Ries、Clark、Rumpf首创宫颈癌广泛切除手术】

1898年Curie夫妇从含有镭沥青矿中首次提炼出天然放射性元素镭。

1899年有人开始用X射线试治皮肤癌。

【这一年代正是医学科学不少领域大有作为之时,如1895~1898年经典的乳癌根治手术即Halsted手术问世。1899年内就因当时对射线损伤及防护一无所知,先驱者之一发生了手部皮肤放射性癌。】

1902年首例放射性皮肤癌作了截肢手

术。

1903年首例发生转移致死,成为射线致死性损伤之首例。

【在1902年即在已知X射线能致癌之后第3年,医生却以完全相同之X射线正式治癌,从而使一皮肤癌女性患者得救。可见,致癌与治癌这一对事物以及放疗与根治手术这一对事物,都巧妙地出现在相同的历史年代。】

1906年Bergonie-Tribondeau法则确定,即“放射敏感性和细胞的增殖能力成正比,和分化程度成反比”。这一概念成为后来放疗的重要理论指导依据,直到六十年代才作了较大修改。

【这一法则当时是基于他们在观察照射大鼠辜丸的效应时,发现分裂的(生殖)细胞变化显著,而不分裂的(间质)细胞则不受损伤。因而推导出定律:有丝分裂活动强、形态和功能分化低的细胞对放射敏感。结论是组织的放射敏感性与有丝分裂活动成正比,与分化成反比。】

1917年开始使用经皮途径镭盒来治疗较为深在的肿瘤。

1920年200千伏级的X线治疗机问世,开始了“深部X线治疗”的时代。

1923年Petri通过研究植物种子照射效应的观察,认为放射敏感性和氧存在状态之间有相关性。

【可惜,“氧效应”概念一直到50年代初才为人们所重视。】

1924年Crowther提倡靶学说。

1924年Failla首倡用含氢金籽永久植入肿瘤照射。

【直到近30年才被固体放射性金籽(微块)所淘汰。】

1928年第二届国际放射学会正式采纳了伦琴(R)单位而开始推广,是一个从对空气中的电离精确定量而得的单位。

【放疗有了量的标准化,是重要转折。】

1932年Coutard奠定每日一次照射的连续分割法,迄今仍为人们奉为放疗的基本方法。

1934年Joliot Curie发明人工放射性,对其后放疗之进展特别是近距离治疗,当然包括 $^{60}\text{Co}$ 远距离治疗均有重大意义。

1935年Warren对晚期癌作全身性人工加温获些疗效。

【早在1891年X射线尚未问世时,Coley即发现有些患者在高烧后肿瘤即消退。他用人工发热法使17例上皮癌患者中的3例得到控制。热疗问世早但因苦无规范的定量体系使其发展受到限制。】

1942年Fermi设计建成第一个核反应堆。

1942年Kerst研制成功20MV电子感应加速器。

1944年Strandqvist报告了其著名的研究成果,描述了各种皮肤放射损伤包括红斑反应、耐受性以及它们和皮肤癌放疗治愈互相制约的时间剂量关系(公式即 $D=kt^n$ )。

1950年开始用重水型核反应堆获得人工放射性 $^{60}\text{Co}$ ,促进 $^{60}\text{Co}$ 治疗机问世。其后钴治疗机在各国安装数目与日俱增,造福于大量肿瘤患者,各种肿瘤患者存活率因之大为改观。

1952年在Eniwetok Island热核反应堆中,用强有力的中子照射,将铀的原子序数提高,产物之一便是放射性同位素 $^{252}\text{Cf}$ (镅,半衰期为2.65年,衰变发射中子及 $\gamma$ 射线),可用于临床。

1953年英国Hammer Smith医院最早安装了直馈型行波加速器(其设计始于1949年),为8MV直线加速器。

【50年代中期以来,由于超高能射线问世,许多学者都以优异的前瞻性治疗方案说服了人们接受外科与放疗合理配合的综合治疗方案。这不只是放射物理与有关工程的帮助,放射生物学的支持也必不可少。然而生物

学始终落后于物理及剂量学的进展,60年代甚至一直到80年代还有不少难题有待解决。相反,物理的、机械的、电子学的、计算技术的支持可说已达到尽善尽美的程度,临床学家已很满意。】

1953年 Trump 叙述用 Van de Graaf 发生器的电子束治疗广泛性表浅肿瘤之例。

1953年 Nauts 又用 Coley 致热剂治癌,效果可观。但风险颇大,不能推广使用“全身热疗”。

【直到1974年 Pettigrew 仍用42℃全身加温治癌】

1955年 Thomlison 和 Gray 报告了肺癌组织学研究,更加微观地阐明了供血、供氧条件对肿瘤生物学行为的影响。他们认为在实质瘤内部都可能含有一定数量的乏氧细胞,进而推测此即许多放疗局部失败原因之所在。

1956年 Puck 和 Marcus 用单个哺乳类细胞增殖集落的能力,发展了与检测细菌存活力相似的接种技术,得出历史上第一条离体的细胞存活率曲线。增加剂量使细胞损伤的百分比增加,当然意味着细胞的存活率也相应下降,即生殖死亡增加。

1959年 Hewitt 和 Wilson 首先作出不同比例缺氧细胞的体内细胞群体的存活曲线图(用稀释测定技术),他们使用可以自发产生淋巴细胞白血病的 CBA 小鼠,所做的实验取得成功。

1964年 Tubiana 提出肿瘤细胞在细胞动力学周期中可处于静止状态或增殖状态(最简单的方法是观测<sup>3</sup>H-胸腺嘧啶被结合到肿瘤细胞周期中的数量,即“标记指数”LI)。

1964年日本阿部发展了术中放射治疗(IOR)使胃癌、前列腺癌等肿瘤综合治疗开辟了新的途径。

【术中放疗,由于能屏蔽许多正常组织,而使病灶更贴近射线源、更准确地设置有限靶区,也使原已认定“放射抗拒性”的肿瘤得

以相对地提高了其敏感性,增加了“效益比值”。】

1967年 O'Connell 首倡使用高剂量率的后装机 Cathetron,用的是高比放射性的小体积<sup>60</sup>Co源。

同年,英国 Hammersmith 医院、美国 M. D. Anderson 医院研究重新使用快中子于临床治疗肿瘤。其结果鼓舞了一些学者愿再度尝试于临床。

【快中子治癌经历了漫长而曲折的道路,从1975年 Catteral 报告头颈癌用快中子得到较好疗效。热疗也并非新疗法而几经变迁。术中照射远在阿部之前早有人尝试。这种种试探性的进展有的终被摒弃,例如高压O<sub>2</sub>法很难用于临床放疗。】

1968年美国制成了能量为4MeV的、加速管可以直立安置于机头内部的驻波型电子直线加速器,从而使直线加速器造价下降,外观趋于简化美观,促进推广使用。

【70年代后,各国厂商竞相设计物美价廉有竞争力的加速器,可提供能量为5~35MeV的电子束及X线束。这类机器半影小、均匀度好,远比电子感应加速器强。但这绝不意味着新一代设备淘汰上一代,往往在一个医院里应该有两代甚至三代设备同时运转。就一个国家一个地区来说更是如此。】

1969年美国 Yuhas 首先报告了放射防护剂 WR-2721 能选择地保护正常组织不受放射损伤而不保护肿瘤。

【英国 Denekamp 认为 WR-2721 对肿瘤也有若干“放射保护”作用,而降低了肿瘤的放射敏感性,这与以 Yuhas 为代表的学者看法不同。Gray 实验室的 WR-2721 防护效果更差。其后 Yuhas 提出新设想,即在放疗中可以用防护剂保护正常组织,同时则用增敏剂增加肿瘤的敏感性而互不干扰。】

1971年9月第一台 X-CT 问世,使放射技术进入“影像学技术和数控技术”新阶段。CT 的问世对放射肿瘤学产生很大的影响。

1971年 Ellis 等提出 NSD 公式(名义标准剂量)开始认识到分割次数在照射过程中的重要性,多年来已广泛应用。但它有一定缺欠,问题是此公式的基础数据来自一些皮肤效应,不适用于对远期效应做正确的分次剂量推算。

1972年, Kellerer 和 Rossi 提出 LQ(线性二次方程)公式,简称“ $\alpha/\beta$  方程”,  $\alpha/\beta$  比值的单位为“Gy”。

【 $\alpha/\beta$  值问题直到 80 年代才被人们真正重视而与临床日常照射分割方法作实践的讨论。特别是 1982 年, Thames 的实验及论述推进了这一领域的活跃。实验证明, 远期反应组织的  $\alpha/\beta$  比值比早期反应组织的  $\alpha/\beta$  要小得多。】

1973 年 Orton 使 NSD 系统简化(1965 年 Ellis 提出的 NSD 系统为基础), 把“部分耐受量”观点引入而提出更为简便可行的 TDF 体系, 是时间剂量关系课题中较为实用的建议, 有助于临床。

同年, Adams 发现 Metronidazole(灭滴灵)为具有高电子亲和力的化学物, 有较强的放射增敏作用。

1974 年, Grey 实验室开始研究 Misonidazole(RO-07-0582)不同剂量的毒性及其药理作用, 认为有较大意义。

1976 年 ICRU 第 24 号报告《在放射治疗过程中, 患者受 X 射线或  $\gamma$  射线照射时吸收剂量的测定》出版。

1976 年 6 月 Mounbatten 开始在放疗中使用 X-CT, 是计算机技术向放疗临床最为重要的介入。

【由于 X-CT 的介入, 现已发展了以 X-CT、TPS 加上原有的治疗专用 X 线模拟定位机三者相搭配的一个“边缘领域。”最近国外已在使用新设计的 CT 模拟定位机, 使靶区显示图形立体化。】

1977 年 RTOG(北美肿瘤放射治疗组)在美国开始了 MISO 的临床研究, 已将大批

临床病人收入增敏剂研究组。

1977 年我国自行研制成功的 BJ-10, DZY10, 均系直馈型行波加速器。

【20 年来对放疗提供最方便的治疗设备中, 直线加速器当居首位。由于微波技术的发展, 加上真空技术的配合, 使直线加速器成为最有发展前途而实用的设备: ①无论光子或电子束均有较高输出量, 剂量率可达 400cGy/分; ②射线均匀度更好, 使靶区剂量分布更为理想; ③造型美观, 体积小, 噪音低。但从技术上看仍待改进的是用更精良的自控系统校正其束流偏转后所导致的对称性和均匀度的扭曲现象。】

1978 年法国 Pierquin 和 Dutreix 提出关于间质镭疗完整的全新的插植准则“巴黎体系”, 已风行于世, 促进近距离放疗迈向剂量分布更加合理化。

【巴黎体系特别适用于细长丝状放射源插入组织作后装近距离治疗, 例如  $^{192}\text{Ir}$  丝, 在国际上已普遍推广。】

1979 年在 Key Biscayne 召开了首届放射增敏会议, 开始重点研究增敏剂是否确实有临床价值。将近 15 年的努力, 目前仍难有临床可推广之药物。

1981 年 9 月在美国佛罗里达州由 CROS(放射肿瘤学研究会)召开了“放疗化疗化学增敏剂会议”, 出版了大量论文汇编等有意义的资料, 但可惜只有“启发”没有“突破”, 如人们最为关心的 MISO 由于其显著的神经毒限制了临床应用。

【人们已在挑选具备以下两个条件的优于 MISO 的毒性低而高效的新药: ①维持 MISO 原有的增敏作用水平, 但又要允许在大剂量用药下无毒使用; ②即便毒性不小于 MISO, 但要有更强的增敏作用。为此要做大量离体实验, 包括建立多个实验模型。例如目前已有 SR-2508、S73-0662、RO-03-8799、RSU-1069、RSU-1047、CB-1954、NSC-3801 等。其中 SR-2508 在其 I 期临床实验的结果

表示毒性低于MISO。】

同年美国热疗会议后否定了全身热疗价值,因其对神经、肝、心血管等多数正常组织都十分有害。

1982年Denekamp提出,加热治疗对放疗的增敏并非首要,而杀灭瘤细胞的毒性作用处于主导地位。有的用加热增敏其正常组织损伤出现于治疗后的远期。

【乏氧细胞与含氧细胞对热反应相同,乏氧本身不影响加热效应,并非因为乏氧而使癌细胞增敏。如果假定肿瘤没有热耐受性,而只是正常组织有之,则此时加热治癌才有意义,实际上肿瘤和正常组织均具有热耐受性。】

1983年核磁共振(NMR)-CT已有商品生产。NMR区别于X-CT和其他影像诊断手段主要不同点在于它具有的对人体器官、组织或细胞的功能性诊断能力。NMR的另一优点是对人体可三维立体成像,在配合放疗定位、设计靶区时同时运用纵断、横断成像成为现实,对放疗剂量分布的研究给予了极大支持。

同年Cohen作出了有关脑、肺、肠道、肾脏各自的“正常人体组织放射耐受量等效效应表”,并且指出,没有单独一个或一套等效效应表可用于所有组织器官(指时间-剂量关系),尚需做大量组织器官的工作。

同年Fletcher系统地提出关于放射敏感性的新概念,即肿瘤的放射敏感性与肿瘤体积大小(细胞数概念)相关,与组织学类型(“固有敏感性”)相关较小。

【新概念归结为下列各点:①鉴于剂量反应曲线是“S”型,肿瘤根治剂量概念也应修改;②用选择性术后放疗控制亚临床灶,远比宏观复发后才照射更有意义;③对某些肿瘤,不能单独用放疗治愈的并不意味着就用不上放疗了(旧的“悉皆悉无律”);④巨块肿瘤一般不宜于单独放疗;⑤保守性手术加中等剂

量的放疗,不仅疗效优于单独手术或单独放疗,而且存活质量大为提高(康复、功能及美观等);⑥时间剂量关系面临重新安排(非常规进度),更加重视分割因素。】

1988年“第5届国际热疗学会”在日本京都召开。规模不小。论文多、有进展、无突破,老大难问题仍待解决。

1989年第17届国际放射学会(诊断学、治疗学即影像学和放射肿瘤学)仍在一起召开,但已订出下一届将分开举行。

1993年国际放射肿瘤学会和影像学会分别在日本京都独立召开,没有突破性进展。

综上所述,近十年来本学科正在扎实地取得进展,但已面临缺乏更为惊人成就的时期。表面看似静止停滞,但实际不然。例如早在1968年已由瑞典学者发明了第一台“γ刀”(Lars Leksell早在1949年即有这种构思与创意),直到1984年才改进成为由201个微型<sup>60</sup>Co源构成的第三代产品而真正实现了创始人的初衷。真正地更普遍应用于神经外科领域成为其不可缺少的放疗工具则是近5~10年来由于X-CT及MRI技术的长足进展,使精确的三维定位得以实现所致。这样才能妥善地运用于病人身上,达到名符其实的放射外科(Radio-surgery)。又例如近距离放疗已有近百年历史,但真正造福于千万患者则是从进入70年代开始制出了带有精确快速软件的后装治疗机,才形成对医生护士的有效防护及病人靶区合理的剂量分布,而使该领域得到复兴。我们预期在本世纪末随着科学技术的巨大发展,放射肿瘤学定会取得更为辉煌的成就。相关学科、技术的进步方能互相要求而互相促进,也是医学科学各领域进展的普遍规律,可见,“温故而知新”绝对不是“复古”之举吧。而从事放射肿瘤学的同道们则更任重而道远,在复习历史之余当然不能忘记时时刻刻要努力于“知识更新”才是。

(收稿日期:1995-01-05)