

文章编号: 1001-098X(2005)04-0190-04

持续低剂量率照射治疗前列腺癌的生物效应

廖安燕 王俊杰

摘要 持续低剂量率照射在前列腺癌的临床治疗方面已经积累了大量的经验。对持续低剂量率照射的生物效应研究表现在以下几个方面: ① 反剂量率; ② 辐射敏感性; ③ 凋亡和凋亡相关蛋白表达; ④ 细胞周期及周期相关蛋白表达; ⑤ 癌相关修复基因表达。

关键词 低剂量率照射; 前列腺癌; 生物学效应

中图分类号 Q345.2, R817.5 **文献标识码** A

The biological effect of continuous low-dose rate irradiation for prostate cancer

LIAO An-yan, WANG Jun-jie

(Cancer Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China)

Abstract The clinic work of low-dose irradiation in the prostate cancer has already accumulated a large amount of experience. Studied on the biological effect of continuous low-dose rate was shown in the following several aspects: ① the inverse dose rate effect; ② radio sensitivity; ③ apoptosis and relevant protein expression of apoptosis; ④ cell cycle and relevant protein expression of cell cycle; ⑤ repair gene cancer.

Key Words low-dose rate irradiation; prostate cancer; biological effect

持续低剂量率照射是指剂量率为0.05~0.1 Gy/h的射线持续照射的放疗方法, 常用于组织间或腔内照射。放射性粒子组织间近距离照射就是一种持续低剂量率的电离辐射治疗方法。这种方法用于肿瘤治疗已有100多年历史, 早期使用过²²⁶Ra、²²²Rn和¹⁹²Ir核素, 但因防护困难, 副作用大而放弃。20世纪80年代后, 新型低能的放射性核素¹²⁵I和¹⁰³Pd进入临床, 初始剂量率分别为0.077 Gy/h和0.18 Gy/h, 组织中穿透距离分别为1.6 cm和1.7 cm, 半衰期分别为60.2 d和17 d, 临床防护非常简单, 加上计算机三维治疗计划系统及影像系统引导, 使靶区剂量分布均匀而对周围正常组织损伤小等优点, 在国外已广泛应用于前列腺癌的治疗^[1], 能够达到满意的长期局部控制率, 而并发症相对较少^[2]。

1 持续低剂量率照射的物理剂量学特点

放射性粒子植入治疗一般不像外放疗那样使用均匀照射剂量的概念, 通常采用绝对吸收剂量值来定义, 原因是放射源周围剂量梯度变化大, 所以使得靶区内剂量高, 而周围正常组织由于射线迅速衰减而很低, 它有以下几个剂量学特点。

1.1 平方反比定律

放射源周围的剂量是按照与放射源距离的平方呈反比的方式下降的。按照平方反比定律, 源表面的剂量最高, 随着距离改变而变化, 离放射源越远剂量将迅速减少, 梯度落差将逐步减缓。如距源1 cm和2 cm之间, 与距源3 cm和4 cm之间剂量变化分别为4倍和1.8倍。靶区内剂量分布差异很大。¹²⁵I射程1.7 cm, 穿透能力较弱, 随着与粒子源距离的增大, 辐射剂量在靶区外迅速降落, 形成了靶区与正常组织剂量较大的治疗分配比, 因而使得靶区内剂量很高, 而靶区周围的正常组织剂量很低, 对正常组织损伤小。粒子治疗这一特点与外照射剂量学相比有很大的优势, 按照特定的剂量学规则, 选用不同的布源方式可以达到在不增加正常组织损伤的前提下, 给予肿瘤组织理想的高剂量照射。所以, 粒子植入治疗前列腺癌已成为最佳“适形”和“调强”的典范。Merrick GS等^[3]报道, 425例T₁~T₃期前列腺癌患者经¹²⁵I或¹⁰³Pd粒子治疗后, 5年无病生存率达94%。2001年我国开展了放射性粒子治疗前列腺癌的临床工作, 王俊杰等^[4,5]用¹²⁵I粒子治疗前列腺癌, 结果证明¹²⁵I粒子治疗安全、微创、高效。King CR等^[6]为研究前列腺癌最佳放疗方案, 比较了常规外放疗、调强放疗和近距离放

疗的放射生物模型,结果显示近距离放疗作为单一放疗和提升剂量控制肿瘤方式均优于其他放疗技术,这一结论也得到临床资料的支持。

1.2 剂量率效应(dose rate effect)

剂量率是决定生物学效应的重要因素。剂量率的划分:低剂量率参考点的剂量率为0.4~2 Gy/h,高剂量率参考点的剂量率为 ≥ 12 Gy/h,介于两者之间的为中剂量率。持续低剂量率与分次大剂量X射线治疗的最大放射生物学区别是剂量率的不同。根据放射生物学原理,肿瘤组织和晚反应正常组织的生物学效应取决于剂量率。即,如果总剂量不变,剂量率增加,正常组织晚反应减弱幅度大于肿瘤控制率的减少。也就是说,治疗增益比(肿瘤控制率与正常组织并发症发生率之比)随剂量率的增加而减少。高剂量率照射能引起治疗增益比下降。放射性粒子具有非常低的初始剂量率^[7]。粒子植入后开始的剂量率仅为直线加速器剂量率的1%,加速器剂量率为2 Gy/min,10 Gy/周,而¹²⁵I粒子为0.0013 Gy/min,一周后为13 Gy/周。因此,粒子治疗达到需要的处方剂量必须有足够长的照射时间。延长照射时间和低剂量率放疗能使正常组织损伤明显减少。对于肿瘤细胞,延长照射时间使乏氧细胞有充分时间发生再氧合,放疗效果提高。延长照射时间也有相反作用,会使亚致死损伤得以修复,再氧合与亚致死损伤修复是对立的统一。

1.3 反剂量率效应(inverse dose rate effect)

反剂量率效应指当剂量率降低时细胞杀灭反而增高。有些细胞系如Hela细胞经不同剂量率的照射,发现当剂量率降低时,可杀灭更多的细胞。在1.54 Gy/h的照射后,细胞被阻滞在周期的不同时期而停止分裂;当剂量率降至0.37 Gy/h,细胞在周期内前进并被阻滞于辐射敏感的G₂期,因此在持续低剂量率照射时,一个本来非同步化的细胞群体变成了一个G₂期的群体。有些研究提出疑问,反剂量率效应一定与有丝分裂前细胞积累有关吗? Mitchell CR等^[8]观察以前已被证实对低剂量敏感的前列腺癌细胞PC-3、胶质母细胞瘤T₉₈G和AT细胞系,用⁶⁰Co γ 射线照射,发现在剂量率0.02~1 Gy/h表现出反剂量率,分析细胞周期,未发现反剂量率效应与G₂/M期积累或其他周期阻滞呈相关性,结论是:低剂量率引起的反剂量率效应与细胞的超辐射敏感性相关。Deweese TL等^[9]对人前列腺

癌细胞系进行低剂量率的敏感性研究发现:PC-3、PPC-1和TSH-Prl细胞系出现反剂量率效应,而Du145、LNCap细胞系没出现。但结论认为,辐射干扰细胞周期持续低剂量率照射进程不是低剂量率杀伤前列腺癌细胞的主要决定因素。

2 持续低剂量率照射的放射生物学特点

低剂量率放疗的生物学特性包括“4R”:再修复(repair)、再分布(redistribution)、再氧合(reoxygenation)和再增殖(repopulation)。

2.1 再修复

持续低剂量率照射后正常组织细胞较肿瘤细胞可以较好地再修复,这样可获得肿瘤放疗的收益。而单次大剂量电离辐射后正常细胞几乎不能完成再修复,分次放疗后正常细胞不能完成再修复的发生率下降。

2.2 再分布

在近距离连续照射过程中,肿瘤细胞损伤积累,处于增殖周期的细胞被杀死,而处于静止期的和抗拒细胞周期的肿瘤细胞则进入敏感的G₂/M期。持续低剂量率能使肿瘤细胞阻滞于对辐射敏感的G₂期。

2.3 再氧合

随着连续不间断照射,一部分细胞死亡,使得乏氧细胞获得氧合的机会大增,辐射敏感性增加。

2.4 再增殖

受照射后,肿瘤细胞分裂延缓,有的可恢复,有的则失去了无限增殖能力而死亡;而正常组织产生的效应弱,能很快恢复再生能力。持续照射过程中细胞损伤累积,进而抑制肿瘤细胞增殖,使肿瘤的再增殖减少。

3 持续低剂量率照射前列腺癌的放射生物学研究

3.1 前列腺癌细胞受照后凋亡及凋亡相关基因的表达

通常认为,细胞核DNA是射线所作用的靶点,由此所造成的细胞死亡在放射生物学上称之为增殖性死亡。近年来,人们发现凋亡也是射线所致细胞死亡的主要类型之一。有学者认为,凋亡是持续低剂量率造成细胞死亡的重要机制^[10]。从癌的治疗研究上考虑,抑制癌细胞的增殖能延缓癌的进展,但不能治愈癌症,而诱导癌细胞的凋亡才能使癌缩小

或消失,故研究射线所造成肿瘤细胞凋亡的分子生物学机制对临床放疗有重要意义。

Szostak MJ 等^[11]对 76 例 T₁~T₂ 期接受 ¹²⁵I 或 ¹⁰³Pd 粒子植入近距离放疗的前列腺癌患者 7~23 个月后进行活检,治疗前后做对比,发现治疗后细胞凋亡指数明显高于治疗前。

辐射诱导肿瘤细胞凋亡是在一些相关基因的调控下完成的,像 bcl-2 家族、bax 基因、细胞色素 c 和 caspases。在前列腺癌细胞中经辐射后凋亡相关的基因:bcl-2 基因是抗凋亡基因,bax 基因是促凋亡基因。Szostak MJ 等进一步做免疫组化分析发现,近距离放疗中 bcl-2 基因在放疗失败组中的表达明显高于成功组;bax 基因在近距离放疗前后均升高,在成功组与失败组中无差别,这一点与外放疗不同,这可能是两种不同放疗方式引起的机制不同造成的。于洪升等^[12]发现用低剂量照射小鼠移植肿瘤细胞,24 h 后 Bcl-2 蛋白表达减弱,48 h 恢复正常,正好与细胞首先合成凋亡相关蛋白、启动凋亡程序而后发生凋亡相一致。

3.2 持续低剂量率与前列腺癌细胞内在辐射敏感性

肿瘤辐射敏感性是预测肿瘤对放疗反应的重要手段,一直是临床放射生物学研究的热点。¹²⁵I 粒子治疗能否成功的关键是依赖于肿瘤内再增殖细胞的情况。生长快的肿瘤在延长照射时间内,分裂所产生的细胞将代偿辐射所致的细胞死亡。肿瘤细胞对辐射敏感性基本上也遵循 Bergonie-Tribodeau 定律,即辐射敏感性与增殖能力大小成正比,与分化程度成反比。前列腺癌细胞的特点:在细胞周期中,静止细胞占多数,增殖细胞比例低,潜在倍增时间长,中位潜在倍增时间为 42 d,符合慢增殖细胞动力学,对辐射敏感性低,需要提高放疗剂量以达到控制肿瘤的目的。持续低剂量率放疗刚好具有此优势,靶区内给予足够的高剂量而对周围正常组织损伤小。持续低剂量率的另一优势是能降低肿瘤细胞的再增殖能力,如对于生长分裂较快、中位潜在倍增时间短的前列腺癌用 ¹⁰³Pd 治疗效果更好^[13,14]。

3.3 前列腺癌细胞周期再分布和周期相关蛋白表达

细胞的辐射敏感性随细胞周期变化而不同。G₁ 期早期辐射抗拒、晚期敏感,G₂ 和 M 期敏感,S 期敏感性最低。Deweese TL 等^[9]用 ¹³⁷Cs 对 5 种人前列腺癌细胞系行低剂量率(0.25 Gy/h)照射,发现 LNCap 细胞系出现了 G₁/S 和 G₂/M 期阻滞,Du145、

PC-3、PPC-1 和 TSH-Prl 细胞系出现了 G₂/M 期阻滞。

分子生物学研究显示,细胞内一系列分子机制调控着细胞周期过程,构成细胞自身的自我稳定机制,当辐射造成 DNA 损伤时,G₁/S、G₂/M 过渡均是在检查点基因(checkpoint genes)控制下进行,分别阻止在 G₁ 期、G₂ 期,其目的是阻止损伤的 DNA 复制和分离,提供充足时间进行修复。Wtp53 基因是引起凋亡和 G₁ 期检查点的关键调节因子。多种周期蛋白(cyclins: A、B₁、D₁、D₂、D₃)与相应的周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)形成周期蛋白复合物,cyclinB/cdc2 是 G₂/M 期转变所必需的。已知许多细胞在电离辐射和药物造成 DNA 损伤后会发生 G₂ 期阻滞。G₂ 期阻滞被认为是细胞自身保护功能,使细胞能修复损伤完成细胞周期。研究表明,G₂ 期阻滞与辐射敏感性有关。人体肿瘤细胞 p53 基因变异,没有了 Wtp53 基因,肿瘤细胞就没有了正常 G₁ 期阻滞,更易阻滞在 G₂ 期。所以,研究持续低剂量率与 G₂ 期阻滞的关系有助于进一步揭示持续低剂量率的作用机制。

3.4 照射后前列腺癌细胞的损伤修复

辐射敏感性与前列腺癌细胞 DNA 的损伤修复密切相关,研究发现^[15],前列腺癌细胞系 Du145 和 LNCaP 受到 ⁶⁰Co (剂量率 1.1 Gy/min)照射后,DNA 修复基因 XRCC1 和 ERCC1 表达升高。持续低剂量率与前列腺癌细胞 DNA 损伤修复基因的关系当前还鲜有报道。

4 展望

有关持续低剂量率治疗肿瘤的研究已有一定进展,特别是在临床方面发展很快。肿瘤放射生物学结合分子生物学、细胞生物学的研究成为当今最活跃的研究领域之一。许多研究均为大剂量照射的研究结果,而持续低剂量率照射的分子生物学研究还知之甚少,有待于进一步深入而系统的研究。如果能充分利用最先进的技术,从细胞及分子生物学水平上解释持续低剂量率对前列腺癌细胞杀伤作用机制,指导临床应用,那么我们治疗前列腺癌的能力将会出现鼓舞人心的变化。

参 考 文 献

- Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate specific antigen) control of prostate cancer with ¹²⁵I brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(1): 31-40.
- Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, et al. Modern prostate brachyther-

- apy: postate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up[J]. *Cancer*, 2000, 89(1): 135-141.
- 3 Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T₁-T₃ prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1): 41-48.
 - 4 王俊杰, 黄毅, 冉维强, 等. 经会阴超声引导放射性 ¹²⁵I 粒子组织间近距离治疗睾丸切除术复发前列腺癌[J]. *肿瘤防治杂志*, 2003, 10(8): 962-964.
 - 5 王俊杰, 黄毅, 冉维强, 等. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤近期疗效[J]. *中国微创外科杂志*, 2003, 3(1): 148-149.
 - 6 King CR, Dipetrillo TA, Wazer DE. Optimal radiotherapy for prostate cancer: predictions for conventional external beam, IMRT, and brachytherapy from radiobiological models[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 46(1): 165-172.
 - 7 王俊杰, 修典荣, 冉维强, 等. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤[M]. 第2版, 北京: 北京大学医学出版社, 2004. 20-24.
 - 8 Mitchell CR, Folkard M, Joiner MC. Effects of exposure to low-dose-rate ⁶⁰Co gamma rays on human tumor cells in vitro[J]. *Radiat Res*, 2002, 158(3): 311-318.
 - 9 Deweese TL, shipman JM, Dillehay LE, et al. Sensitivity of human prostatic carcinoma cell lines to low dose rate radiation exposure [J]. *J Urol*, 1998, 159(5): 591-597.
 - 10 Kroger LA, Denardo GL, Gumer PH, et al. Apoptosis-related gene and protein expression in human lymphoma xenografts(Raji) after low dose rate radiation using ⁶⁷Cu-217-BAT-Lym-1 radioimmunotherapy[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2001, 16(3): 213-225.
 - 11 Szostak MJ, Kaur P, Amin P, et al. Apoptosis and bcl-2 expression in prostate cancer: significance in clinical outcome after brachytherapy[J]. *J Urol*, 2001, 165(6 Pt 1): 2126-2130.
 - 12 于洪升, 黄从合. 低剂量辐射对肿瘤细胞凋亡, 细胞周期以及凋亡相关蛋白 bcl-2 的影响[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2003, 23(3): 171-173.
 - 13 Armpilia CI, Dale RG, Coles IP, et al. The determination of radiobiologically optimized half-lives for radionuclides used in permanent brachytherapy in plants[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(2): 378-385.
 - 14 Dicker AP, Lincc J, Leeper DB, et al. Isotope selection for permanent prostate implants. An evaluation of ¹⁰³Pd versus ¹²⁵I based on radiobiological effectiveness and dosimetry[J]. *Semin Urol Oncol*, 2000, 18(2): 152-159.
 - 15 Yacoub A, Mckinstry R, Hinman D, et al. Epidermal growth factor and ionizing radiation up-regulate the DNA repair genes XRCC1 and ERCC1 in DU145 and LNCaP prostate carcinoma through MAPK signaling[J]. *Radiat Res*, 2003, 159(2): 439-452.

(收稿日期: 2005-01-09)

(上接第 185 页)

- 2 Schull WJ. Effects of atomic radiation: A half-century of studies from Hiroshima and Nagasaki [M]. New York: J Wiley, 1996.
- 3 Anno GH, Young RW, Bloom RM, et al. Dose response relationships for acute ionizing-radiation lethality [J]. *Health Phys*, 2003, 84(5): 565-575.
- 4 National Council on Radiation Protection and Measurements. Management of terrorist events involving radioactive material[C]. Bethesda, MD: NCRP Publication No. 138, 2001. 54-73.
- 5 Institute of Medicine/National Research Council. Potential Radiation Exposure in Military Operations: protecting the soldier before, during and after. Committee on Battlefield Radiation Exposure Criteria [M]. Washington DC: National Academy Pr, 1999.
- 6 Fliedner, TM, Friesecke, I, Beyrer K. Medical Management of Radiation Accidents: Manual on the Acute Radiation Syndrome [M]. Oxford: British Institute of Radiology, 2001.
- 7 Goans RE, Holloway EC, Berger ME, et al. Early dose assessment in criticality accidents[J]. *Health Phys*, 2001, 81(4): 46-49.
- 8 Voisin P, Barquinero F, Blakely B, et al. Towards a standardization of biological dosimetry by cytogenetics[J]. *Cell Mol Biol*, 2002, 48(5): 501-504.
- 9 Voisin P, Benderitter M, Claraz M, et al. The cytogenetic dosimetry of recent accidental overexposure[J]. *Cell Mol Biol*, 2001, 47(3): 557-564.
- 10 Prasanna PG, Subramanian U, Greenhill RG, et al. Cytogenetic biodosimetry strategy for potential radiation mass casualties. In: *The Health Physics Society Midyear Topical Meeting on Homeland Defense and Emergency Response*. 36th HPS Topical Meeting[C]. Washington DC: Health Physics Society, 2003. 218-223.
- 11 Amundson SA, Do KT, Shahab S, et al. Identification of potential mRNA biomarkers in peripheral blood lymphocytes for human exposure to ionizing radiation[J]. *Radiat Res*, 2000, 154(3): 342-346.
- 12 Amundson SA, Fornace AJ Jr. Gene expression profiles for monitoring radiation exposure [J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2001, 97(1): 11-16.
- 13 Schreyer SK, Karkanitsa LV, Albanese J, et al. Analysis of radiation-associated changes in gene expression using microarray technology [J]. *Br J Radiol*, 2002, 26(Suppl): 129-139.
- 14 Grace MB, McLeland CB, Blakely WF. Real-time quantitative RT-PCR assay of GADD45 gene expression changes as a biomarker for radiation biodosimetry[J]. *Int J Radiat Biol*, 2002, 78(11): 1011-1021.
- 15 Walker RI, Cerveny RJ. Medical Consequences of Nuclear Warfare [M]. Falls Church, VA: Office of the Surgeon General. 1989.
- 16 Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation[J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(6): 513-528.
- 17 Military Medical Operations Office. Medical Management of Radiological Casualties-Handbook [M]. 2nd ed. Bethesda: Armed Forces Radiology Research Institute, 2003.
- 18 Barabanova AV. Acute radiation syndrome with cutaneous syndrome [A]. Ricks RC, Berger ME, O'Hara FM, eds. *The medical basis for radiation accident preparedness: The clinical care of victims*[C]. New York: Parthenon; 2002: 217-224.
- 19 Peter RU. Management of skin injuries in radiation accidents: the cutaneous radiation syndrome[A]. Ricks RC, Berger ME, O'Hara FM, et al. *The medical basis for radiation-accident preparedness: The Clinical Care of Victims*[C]. New York: Parthenon, 2002. 225-229.

(收稿日期: 2005-04-07)