

放射治療的進展之二 放射治療殺死腫瘤的原理及分次治療的重要性（中集）

放射腫瘤科 蔡玉真醫師

放射線殺死腫瘤的原理及放射線分次治療的必要性

一、放射治療發展之歷史

醫學的進步並不是一直線的，現代醫學必須根據前人的智慧將其創新及改良。放射治療使用在治療惡性腫瘤必須追溯到西元1907年，德國學者報告使用手術中放射治療，治療了7個無法手術的胃癌病人，之後在1915及1937年陸續有學者報告用術中放射治療來治療無法手術切除之直腸癌及骨盆腔的惡性腫瘤。所謂的術中放射治療是在手術中將放射治療機器對著腫瘤直接照射，而那時候所使用的放射治療機器與今日診斷使用的機器一樣，是能量較低、為KV的機器，穿透力較低，故必須非常接近要治療的腫瘤以達到殺死惡性細胞之目的。而後在1930年代發展出中子治療，在1940年代開始有質子治療機的誕生。質子治療在1970年代由放射腫瘤科大師Herman Suit等發揚光大，目前在哈佛的醫學中心主要使用在治療眼底黑色素瘤以及非常少見之chodoma。質子治療的機器因其成本高昂，大學醫院多以研究為導向，我們若了解從1940年代就有質子放射治療，而現在西元二千年、質子治療並非廣大世界之治療方式，除了其成本高昂之外，主要是因為他與目前主力之光子治療在癌症病人的照顧上，除特定少數如眼底黑色素瘤及chodoma之外並無特別突出之優勢，故而無法取代目前以光子為主的直線加速器。

以癌症治療的歷史來說，手術治療當然是最早發展的。而第二發展的是放射治療，最後才是化學治療。放射治療照顧病人大概是從1950年代開始，化學治療開始照顧病人則是從1970年代開始發展。1950年代放射治療的主力為Co 60，1980年代則被光子直線加速器取代。

二、放射治療殺死腫瘤的原理

在1950~1960年代有許多放射生物學上的研究，主要在探討放射治療為何能夠殺死癌細胞，而正常組織卻沒有全部陣亡。我常常在門診跟病人解釋；想像放射治療就像曬太陽一樣，把一個爛橘子每天照一點每天照一點，慢慢加溫晒乾，讓橘子失去生命力，變成橘子乾之後慢慢萎縮。這樣解釋阿公阿嬤都能了解，也可以順便解釋放射治療造成的副作用、譬如說肺癌病人治療範圍內有食道，好像食道被曬了太陽一樣，有破皮而造成吞嚥疼痛。事實上放射線殺死腫瘤的原理，就跟我比喻的沒有相差太多。放射線是高能的X光、用放射線的機器，將這能量準確的送到應該送的地方，這能量會破壞細胞裡面DNA雙股螺旋體的結合，而使得DNA鍵斷裂、細胞因而失去再生的功能。細胞因再生功能受損而失去其生命力。在治療範圍內的正常組織以及惡性腫瘤細胞均勻且平等的接受同樣放射線劑量，為何在放射線5-7週的療程後，惡性組織被消滅，而正常組織仍能保有一定

之功能，其最大的原因在於正常組織的修補功能優於惡性細胞。另一個非常重要的因素是惡性細胞多處在分裂的狀況下，放射治療對正在分裂中的細胞之殺傷力遠高於在靜止期的正常組織，將此二大因素合併、利用分次治療 (fractionation) 的方式就可達到目的。

舉一個例子來說明，攝護腺癌的病人需接受7-8週放射治療，每天治療10-15分鐘，週一至週五，放射治療二次相隔時間為24小時，而細胞在接受放射治療後沒有達到致死劑量細胞修復所需的時間是4-6小時，假設接受高劑量區之攝護腺正常腺體組織為1000個細胞，同樣惡性腫瘤細胞也為1000個細胞，在第一天的放射治療後因惡性腫瘤之分裂較快，所以較易受到放射線的傷害，這1000個細胞約有100個細胞達到致死劑量，而可能約有400個細胞受傷但仍保有再生之功能，但惡性細胞的再生功能比正常組織差，雖經過4-6小時之修補，其恢復仍有限，故經過一次放射治療後、1000個惡性攝護腺腫瘤細胞約只剩下800個細胞左右。反觀正常組織的攝護腺細胞其分裂較慢，較不易被放射線破壞，所以經過一次200雷德的放射線後，1000個細胞可能只有10個細胞達到致死劑量，而受傷的細胞在經過4-6小時的修補後，也大多數修復，故一次放射治療之後正常組織的損失不到1%，而惡性組織的損傷約為10%，經過35-40次的分次放射治療，惡性細胞之數量趨近於0%，且不具有再生之能力，正常組織也有損傷、約為20-30%。剩下的70-80%正常組織仍可執行其功能。

提到放射線的分次治療、一定要跟大家分享分次治療的起源。科學家用放射線照射公羊的睪丸，如果只照射一次，公羊的睪丸有皮膚的反應，但是公羊仍保有生殖之能力，但是如果用分次的放射治療，睪丸外的皮膚並沒有明顯的皮膚反應，但是這隻公羊失去了生育的能力。由這實驗中大家了解，要殺死分裂快的細胞而不損傷其周圍正常組織（分裂慢的細胞）、要使用分次而小量的放射線。

講到放射生物學一定要講到4R: Repair, Reoxygenation, Redistribution, Repopulation。

Repair:

repair of the sublethal injury，一個細胞如果在放射治療傷害後修補的能力越強，那它被放射治療殺死的機率就越低，臨床上的黑色素瘤對放射線較不敏感，很可能就是它修補能力較強之緣故。因為不同腫瘤細胞之放射線耐受度及修補能力不同，而且不同的正常組織其放射線耐受度及修補能力亦不同，就因為腫瘤的多樣性及身體細胞的多樣性，使得放射腫瘤學成為一門專門的學問。而不是像我剛進這領域時，我的老師告訴我的：放射治療很簡單，畫一個圈把腫瘤包起來就對了。放射腫瘤醫師必須清楚明白不同腫瘤及不同組織的差異，才能夠為病人量身打造適當的放射治療。

Reoxygenation:

臨床上我們發覺影像上壞死區（血管及氧氣不足）越大的腫瘤對放射線越不敏感。由基礎放射生物學的研究發覺，腫瘤若有良好的血管及足夠的氧氣供應較則易被放射治療殺死，氧氣可以穩定放射線在細胞中產生之自由基，這自由基可以

二度傷害細胞，所以氧氣越充足，血流分布均勻且充分之腫瘤有較高之放射線敏感度。所謂Reoxygenation主要是指分次治療中腫瘤細胞量減少而剩下還沒死的腫瘤，因為氧氣得已重新分佈，而從低氧區變為高帶氧區，而增加其放射線敏感度，這個觀念再次強調分次治療的重要性。

Redistribution:

經由分次放射治療，細胞會進入對放射線比較敏感的週期，在分裂中的細胞也就是**M phase**(mitosis)對放射線較敏感，而在休息中的細胞 **S phase**細胞對放射線較不敏感，在多次放射治療後S phase細胞會進入M phase，而在M phase時被放射線殺死。控制惡性腫瘤必須除惡務盡，對於最後還沒有死光的惡性腫瘤，因為Reoxygenation及Redistribution的因素而讓它們成為放射線敏感的細胞，此時趁勝追擊、給予足夠的放射劑量才能成功控制腫瘤。

Repopulation:

在放射治療的中期，惡性細胞剩的量較少，但是因為週圍氧氣供應很充足，其再生能力很強，如果七週的治療在第四週中斷一週或二週，在這休息的二週中，剩下少量的惡性腫瘤快速的再生，同樣7000雷德的劑量若九週或十週才給完、就沒有辦法達到徹底消滅腫瘤的目的。這樣的觀念最主要是要強調**放射治療不可中斷**的重要性。同樣的劑量在7週內做完，局部控制率若為九成；延長至9週才完成、則控制率可能掉到7成以下。