

保健与研究：癌症放射疗法的临床试验

IAEA 一直在通过其健康计划提倡

旨在提高癌症治疗效果的合作临床研究

Jordanka
Mircheva

世界上的许多国家已经认识到，癌症已成为头号健康问题。恶性肿瘤是人死亡的最主要原因之一，仅次于事故。全部癌死亡人数的大约 60% 发生在 55 岁以上的人中。

从表面上看，似乎年龄是患癌的最重要因素。情况之所以是这样，只因为年龄越大，他们接触直接或间接致癌因素的时间越长。

癌负担越来越重。此外，仅根据人口正在增多和他们的寿命越来越长这两点，就可预计到世界范围的癌负担会增加。的确，统计数字表明，在今后 20 年内，仅由于人口的老化，癌患者的数量就可能翻番。

除了死亡的可能性、难以消除的疼痛和心理创伤之外，这种病的长期性及其使患者慢慢衰弱的各种效应，会给患者乃至整个社会带来沉重的经济负担。

费用越来越高。癌的治疗是很花钱的，日益增加的癌负担将对各国的社会保险计划带来越来越大的压力，许多国家的这种计划早已处于非常紧张的状态。因此，从战略的观点出发，绝对有必要毫不迟缓地采取更大的步骤，以减少癌的发生率及其死亡率。

癌的预防。彻底防止癌的发生，当然是我们的最终目标。有些癌可以通过限制与致癌原的接触和限制与生活方式、职业或

环境有关的危险因素而加以避免。然而，要实施一项靠避免与致癌原接触来预防癌的试验性计划远不是件简单的事。鉴于无法把致癌作用(癌的引发、肿瘤启动和恶性进展过程)与某种普适的原因联系在一起，因此期望有很高的成功率是不现实的。目前，人们已辨认出 60 多种能引起人体癌的致癌因素。这些致癌因素的地域分布大多很广，其中包括许多化学品、电离与非电离辐射、某些寄生虫和病毒。不过，现在根本没有有力的证据能说明我们已经找到了所有最重要的致癌原。事实上，即使是某些常见的人体恶性肿瘤，其原因仍然不清楚。因此，关于癌的预防，除了抽烟以外，别的因素似乎没有一个是只要避开它就能明显减少癌的总负担的。

教育与癌的普查。公众教育和癌的普查，对于及早发现恶性赘生物因而有助于取得较好的疗效是非常重要的。绝大多数发达国家都极力提倡和采用这套办法。然而，它尚未使癌的发病率和死亡率产生明显的变化。

改进治疗方法。重要的是，临床方面的需求一直在有力地推动着基础研究和应用研究。结果是引入了一些新的概念和药物，它们进一步带来了治疗方法的改进。尽管如此，人们还是认为，目前在肿瘤学方面的这些研究在今后十年内将不会有重大的临床影响。

对症治疗的武器。考虑到癌负担越来越重的这种背景，而癌的预防、普查和公众

Jordanka Mircheva 博士是 IAEA 人体健康处职员。本文的参考文献清单可向作者索取。

教育又基本无效,因而下面这一点变得十分明显,即在与癌斗争时,目前最看好的武器是彻底摘除肿瘤或控制其生长的治疗方法。的确,及早诊断和立即逐个治疗,可为癌患者提供幸免于死的最好机会。随着一年一年的过去,有更多的癌患者能够治愈,伴随着的是癌死亡率比过去低。在过去的二三十年中,工业化国家癌患者的治愈率在缓慢而稳步地增高,从1950年的约25%增高到1985年的大约50%。应该认识到,这种进步不仅因为及早诊断,而且还因为一些主要的癌症治疗方法(外科手术、放射疗法和化学疗法)在逐步改进。

外科手术是治疗癌的经典方法。在癌的早期,当肿瘤能被完全切除时,尽管有解剖学上的形态改变和也许存在的生理功能损害这样的代价,但治愈率较高。遗憾的是,在多数情况下,到了癌的较晚期才进行诊断,那时肿瘤的组织扩散和局部或系统的转移限制了外科手术治疗的成功。

放射疗法在癌症治疗中的作用

在癌的治疗对策中,放射疗法是仅次于外科手术的第三种最重要的疗法,并且它有可能成为更加重要的方法。它的主要目的是将经过精确测定的电离辐射剂量投入范围确定的肿瘤体上,以便在周围的正常组织只受到极小损伤的情况下杀死癌细胞。辐射除了有治疗效果外对缓解这种疾病也能起重要作用,因此可改善患者存活期间的生活质量。

将来,在治疗癌症时保护器官将显得越来越重要,这将明显提高放疗的地位,尤其是对于身患下列癌的病人:头部和颈部肿瘤、乳腺癌、食道癌、软组织肉瘤、直肠癌、肛门肿瘤、外阴肿瘤和儿科肿瘤等。

过去20年中,人们在癌的放疗方面已取得了长足的进步,痊愈已成为一种现实的治疗目标。已经引入一些更精确、更准确和可再现的电离辐射发生系统,这些系统具有较好的诊断程序和利用计算机制定治疗计划等新技术。与此同时,人们还掌握了

放疗物理学方面的重要知识,并对临床放射生物学现象有了更多的了解。癌放疗的这些生物学的和技术方面的发展,已经导致下列疾病患者的存活率大大提高:何杰金氏病、宫颈癌、子宫内膜癌、精原细胞瘤和喉癌。

遗憾的是,有相当大比例的恶性肿瘤在原处复发和往远处转移的事件仍是常有的。放疗无力控制疾病的这种发展过程的情况,对下列部位恶性肿瘤的晚期患者来说尤为明显:头部与颈部、肠胃道、妇科系统、皮肤、骨和软组织等等。

因此,人们把许多精力投入到通过开发和研究复合疗法上,以便挖掘放疗在原发区和局部控制肿瘤的潜力。人们已引入了施用常规放疗的一些新技术,并被可用于改变肿瘤和正常组织对辐射的响应的一些方法所补充。这些新技术包括改变剂量率,涉及细胞抑制剂的复合药征疗法、药物致敏作用或热致敏作用等。具有物理学和生物学优点的一些新型辐射——诸如快中子、质子、轻的与重的离子,以及负 π 介子——现在也已可供使用。

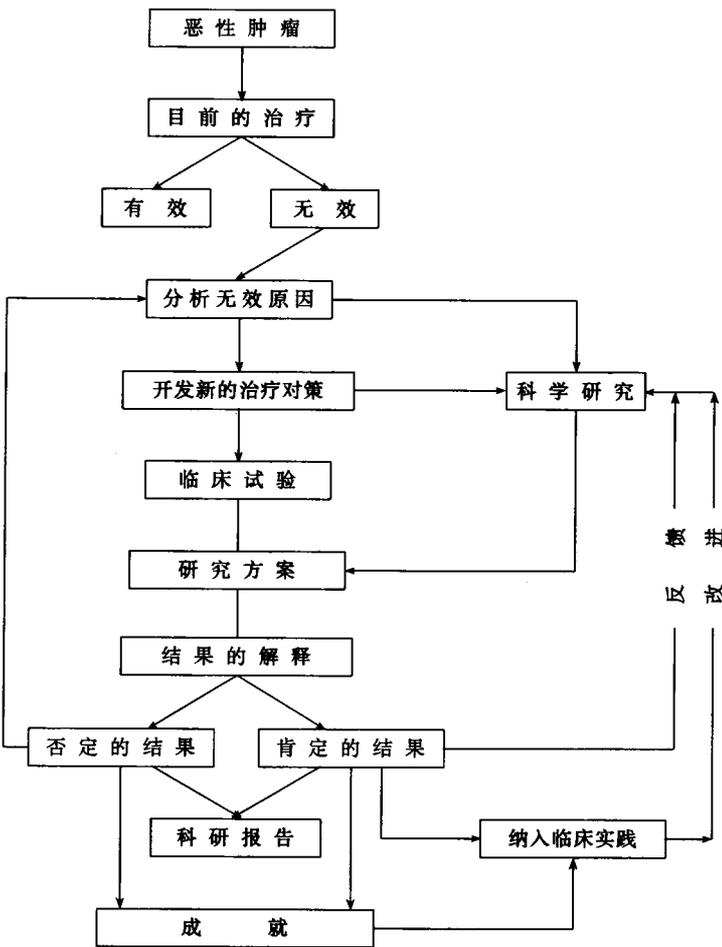
当然,这些新的概念和治疗方法有可能成为对付癌症的有效武器,但只有通过严格的和认真的临床研究才能用于常规的临床实践。

癌的放疗的临床试验

根据目前所掌握的知识,似乎有众多的治疗方法能有助于控制恶性赘生物,但它们仍不能根除肿瘤。因此,如上所述,只有基于先进概念的新治疗对策才有可能真正影响癌的发病率和死亡率。

临床试验是验证任何新治疗手段的功效的最重要的(即使不说它是唯一的)方法。临床试验在医疗实践史中是一种相对较新的现象。进行精心组织的临床试验,只是最近40年的事。在现代化的临床试验阶段开始以前,治疗决定基本上是建立在信仰与传统、尊敬权威或简单的逸事趣闻式观察的基础之上的。最近,由于开发出了许

癌的放疗临床试验过程的主要组成部分



正确地进行临床试验涉及到许多组成部分。其中最重要的是研究方案。它需要载明：临床试验的目标；肿瘤类型；疾病的阶段；治疗计划；质量保证准则；发生中毒时的应急程序；响应准则；评论程序，包括道德方面的评论；数据中心的建立方法；临床医师和患者的招募方法；患者的合格条件；签订书面协议的要求；数据获取方法；以及统计分析方法。临床试验的成就包括：放疗效果得到改善；治疗速度加快；传授了技能与知识；质量保证制度得到实施；临床和统计方面的能力得到提高；科学方面的成就；结果无系统误差；以及节省时间和金钱。

多新的治疗方法，临床试验已大大增加。

人们可以或通过回顾性研究(如果过去试验过有关的治疗方法)，或借助于展望性临床试验评价治疗对策。回顾性研究的一个主要缺点是结果的分析 and 解释存在着严重的系统误差。这常常是由于选择患者

和治疗操作方面缺乏均一性，以及存在着大量未成文的事实或因素所致。

与上述情况相反，展望性临床试验的主要长处是，其目标已事先明确规定，并据此挑选和治疗患者。数据也用统一的方法评价，以确保其结果无系统误差。

临床试验的基本原则。 癌的临床试验的基本原则是，给特定类型的患者以事先计划好的方式和在受控条件下提供已知的最佳治疗。因此临床试验可以得出可靠的、随后可用于使未来患者得益的结论。

只有预期会给患者和社会带来的好处能说明可预见的风险是正当的，才能说临床试验是道德的。但是，如果没有机会获得事先确定的患者数量以确保结果的统计显著性(例如能得出可靠的结论)就开始临床试验，那也是不道德的。只有少数几个研究机构能够独自在可接受的时期内拥有一定数量的病例，足以确定地和统计上显著地确定被选定治疗方案的价值。

这突出了多个医学和研究中心合作进行临床试验的必要性，只有这样才能保证接受试验的患者达到必不可少的数量。绝大多数多中心临床试验是由一国的不同研究机构完成的，只有欧洲癌研究与治疗组织(EORTC)的治疗部门在欧洲联盟国家和瑞士中组织了国际的癌临床试验。值得指出的是，EORTC在1992—1993年中共进行了282次癌临床试验，其中只有35次涉及用放射疗法治疗癌。

在由国家或国际研究机构定期发表的有关癌临床试验的分析中常常指出的一点是，尽管在临床试验中接受治疗的癌患者的结局比较好，但现有的患者中只有一小部分(通常低于10%)参与了这种研究。即使是多中心合作，病例数不足也是成功地完成试验的头号障碍。

缺少可参加试验的患者说明存在着极严格的排斥准则。另一方面，这与参加临床试验的主要合格性规则是一致的，即以每个患者应能逐一地得到已知的最佳治疗为前提。在工业化国家里，多数癌患者通常在癌的较早期就去找大夫，此时外科手术就

是已知的最佳治疗,或单独使用,或与常规的放疗和(或)标准的化疗结合起来使用。相反,在发展中国家里,大多数患者在癌症的极晚期才去找大夫,此时预后已很差,利用经典的治疗方法改善疾病状况的机会已极小。这一点在设计同时让发达国家和发展中国家放疗部门的医务人员参加的癌临床试验时是必须考虑的。

IAEA 现在的和可能起的作用

从上述的讨论可以看出,IAEA 现在有一个可为改善癌的防治作出贡献的大好机会,尤其是在发展中国家中。具体地说,IAEA 可以作为一些国家通过它参加癌放疗临床试验的中介机构,它也能帮助寻找所需数目的患者。此事只需成立一个由来自 IAEA 发展中成员国选定研究中心的肿瘤学专家和发达国家有经验的肿瘤学专家组成的国际小组就可以做,条件是这些专家对参加临床试验感兴趣并有坚实的科学与临床基础。

IAEA 现有的合作进行此类工作的渠道——协调研究计划(CRP)——既可用于促进这种研究,也可有助于确保向发展中国家有效地传授这种方法学的知识、技能和技巧,使这些成果能被 IAEA 的所有成员国共享。

成功地执行和完成合作性的癌放疗临床试验,有赖于合理设计治疗对策、患者挑选工作的标准化以及统一遵守精心制定的一套治疗细则。因此,参与研究的所有患者将接受基本相同的治疗,与哪个参加中心负责治疗该患者无关。因此,研究方案必须由所有参加方共同精心设计和采用。它应清楚地载明该项研究的目标、患者的合格条件(包括排斥准则)、恶性肿瘤的确切类型、待研究疾病的允许阶段、须遵守的治疗规范的确切细节、供质量保证评价用的准则、响应准则、发生中毒时的应急程序,以及评价用的统计方法等。

严格执行这种精心设计的、以肿瘤学的最新科研和临床成就为基础的治疗方

案,肯定会带来很多好处。它不仅有助于改善对选定肿瘤进行放疗的效果,而且有助于增强这一领域参加各方的能力。

IAEA 支助的癌放疗临床试验。IAEA 支助的若干项临床试验正在通过 CRP 这种机制实施。

CRP 之一是放射致敏剂在癌治疗中的临床应用。其目的是通过在治疗管理计划中引入缺氧细胞放射致敏剂增强辐射对晚期子宫颈癌的疗效。

大家都知道,癌的放疗无效的原因之一是有缺氧细胞存在,它们通常占实质肿块的大约 20%。它们抵抗辐射杀死细胞的能力比含氧充足的正常细胞大得多。人们发现,与含氧充足细胞相比,杀死同样比例的缺氧细胞所需的辐射剂量大约是前者的 3 倍。

尽管缺氧细胞在辐射治疗肿瘤无效中的确切作用尚未完全了解,但人们一直在特别努力地开发能有效增加缺氧癌细胞辐射敏感度的药物。希望用这种方法增加肿瘤放疗取得成功的可能性。在有临床意义的药物中,比例较大的一类是硝基咪唑化合物,其中做过检验最多的药剂是甲氧甲基硝基咪唑乙醇(2-硝基咪唑)。

遗憾的是,对使用甲氧甲基硝基咪唑乙醇的 33 次临床试验的结果所做的全面评价发现了一些问题。评价结果表明,在涉及放疗的癌综合治疗中使用这种药物后,只有比例不大的病例——主要是头部和颈部肿瘤——实际获益,其原因是大约 50% 的患者患有末梢神经病。问题在于,在累积剂量水平较低尚不能产生临床上可察觉的缺氧细胞致敏作用时,这种药物的神经毒性就显示出来了,因而限制了剂量水平的进一步提高。缺氧细胞致敏剂随后的发展包括合成了一系列 2-硝基咪唑类似物,从药物代谢动力学、放射致敏和毒理学的参数角度看,这些类似物也许优于甲氧甲基硝基咪唑乙醇。

科学文献中发表的数据清楚地表明,称为 AK-2123 的硝基三唑衍生物是一种神经毒性比甲氧甲基硝基咪唑乙醇低、但

临床情况下的致敏作用增强比更高的缺氧细胞辐射致敏剂。

11 个国家的 25 个工作小组获得并发表的亚临床和临床结果表明,对某些类型肿瘤而言,利用 AK-2123 增强电离辐射的抗肿瘤效应的可能性是存在的。不过,确实需要对 AK-2123 的毒理学和药理学性质作进一步的系统研究,以便能得出有关这种药物在肿瘤致敏放射疗法中的临床可用性的可靠结论。这项任务不仅是发展中国家而且也是工业化国家关心的一个重要的临床/科研领域。IAEA 支助的这项 CRP,提供了帮助一些国家取得有益结果的良策。正是通过此项 CRP,精心设计的多中心受控临床试验才得以进行。

第二项 CRP 所涉及的内容是在治疗头部和颈部晚期肿瘤中结合使用丝裂霉素 C 的放射治疗的随机化临床试验。

头部和颈部的鳞状细胞癌是世界各地常见的一种恶性肿瘤,晚期肿瘤患者的预后很差。大多数患者死于无法控制的局部疾病(肿瘤的持久性/复发)。外科切除之后进行术后放疗,仍然是可用于局部晚期但技术上可切除的恶性肿瘤患者的最常用治疗对策之一。但是,即使有这些攻击性的治疗方法,仍有约 50% 的患者将会发生原发区/局部的复发。

如果进行辐照的同时给患者服用合适的细胞中毒药物以增强辐照效应,也许可以改善对肿瘤的初步控制,继而提高患者的存活时间。事实证明,丝裂霉素 C 是一种能优先使缺氧细胞中毒的药物。在理论上,由于同时服用的丝裂霉素 C 能有选择地使缺氧细胞中毒,加之放疗对含氧充分细胞是非常有效的,因而治愈率理应增大。

在过去的 12 年里,为了评估丝裂霉素 C 作为放疗(单独应用或结合外科手术应用)的一种辅助剂对头部和颈部鳞状细胞癌患者的效力,已相继进行了两次随机化临床试验。对至今所获得的结果的分析表明,丝裂霉素 C 能改善利用辐射控制原发区肿瘤的效果,又不使正常的组织辐射反应增大。但是,到现在为止,参与这项研究

的患者数量还不足以说明结果的统计有效性。通过组织多中心的临床试验,IAEA 的这项 CRP 能够有助于获得晚期头部和颈部癌进行放疗时服用丝裂霉素 C 的治疗效果方面的重要信息。它还能帮助获得必需的病例数,使得这些结果是统计上有效的。

IAEA 还发起了一项涉及应用放射性核素的 CRP 临床试验。由于现在能得到新的放射性药物,因而使使用开放源的放射性核素治疗获得了新的机会。这项 CRP 的主攻方向是使用镭-89 和磷-32。它试图根据镭-89 和磷-32 被用于对痛苦的恶性骨转移作缓解性治疗时的效力和毒性,分析两者的相对优点。

磷-32 已经问世 25 年以上,相对而言不算贵,许多地方都可以买到。镭-89 则是一种新的放射性药物,十分昂贵,不是到处可以买到的。这两种放射性核素的效力差不多,但认为磷-32 对骨髓的毒性更大。迄今为止尚未对这两种药剂做过对比。

这种随机化受控临床试验的结果,将对这些药剂在发展中国家的使用产生深远的影响,因为不管在什么地方,费用效益比总是医疗保健中的一个重要因素。

总之,IAEA 在癌的放疗方面的计划旨在进行高质量的临床试验。这意味着处理临床上极重要问题的这些研究是随机化的,有足够多的样本,而且符合高标准的质量控制要求。

成就和受益

IAEA 在癌的放疗方面的协调研究计划的关键组成部分是研究方案。它概述了此项研究的目的,阐明了在临床实践中执行此方案的机制。

确切地说,研究方案是肿瘤学方面的最新科学成就的反映。严格地执行此方案应能保证成功地执行和完成拟议中的 IAEA 计划。这又将改进放疗的效果(例如治愈率和癌患者的存活时间),提高该领域参加各方的能力,鼓励在肿瘤学实践中更广泛地使用这种多形式方案,尤其是在发展中国家中。 □