

重离子束在医学治疗中的应用*

卫增泉 魏宝文

(中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

摘要 重离子束治癌是重离子束在医疗领域中的一项典型的应用技术.文章从重离子束在物理学与生物学上的特点,描述了它对肿瘤治疗具有的优越性:物理剂量深度分布在射程末端有一个能量沉积集中区,其深度和大小均可调节;在靶区的相对生物效率(RBE)高,氧增比(OER)低;射程歧离与横向散射小;利用正电子发射断层照相(PET)技术可以实时在线监测;可以三维扫描进行适形治疗;半致死损伤修复小;辐射敏感性不依赖细胞周期时相.文章还介绍了这项技术的国内外进展,并对其未来进行了展望.

关键词 重离子束,治癌,应用

APPLICATION OF HEAVY ION BEAMS IN MEDICAL TREATMENT

WEI Zeng-Quan WEI Bao-Wen

(Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

Abstract Cancer therapy with heavy ion beams is a typical application of heavy ion beams in medical treatment. The advantages of heavy ion beams in tumor treatment is described in detail with regard to both physical and biological characteristics. Compared to photon radiation, therapeutic ion beams offer the advantages of a depth dose profile with a pronounced Bragg maximum, a well-defined range, little lateral scattering, an increased biological effectiveness and a decreased oxygen enhancement ratio towards the end of the particle range. Little repair of half lethal damage is required and the radio-sensitivity is independent of cell cycle progression. A 3D scan device combining lateral deflection and energy variation of the ion beams to realize dose conformation and in situ PET monitoring can be used to improve and control the precision of the tumor irradiation. Current progress at home and abroad and future prospects are overviewed.

Key words heavy ion beam, cancer therapy, application

1 引言

恶性肿瘤(癌症)是对人类健康危害极大的疾病,一直是困扰世界各国的难题.根据我国国家肿瘤防治办公室1997年预测,2000年我国癌症死亡人数将达140万左右,发病人数约为200万,是危害中国人民的第二大疾病.

为了战胜这种病魔,人类采用了手术切除、化学药物治疗、免疫治疗以及近年正在研究的基因疗法等各种手段与之进行了不懈的斗争.放射治疗(即放疗)是治疗肿瘤的主要手段之一.目前,单独放疗或联合放疗已占整个肿瘤治疗的70%左右,在各种手段的治疗中,以放疗为主的治愈率约占40%^[1].

目前采用的放疗手段(X射线、 γ 射线、电子和

快中子等),在人体组织内,在不加人为调制情况下,深度剂量分布呈指数衰减形式,因此,在杀死癌细胞的同时,在射线入射通道上和比肿瘤更深的健康组织都会受到较大损伤,常常出现一些并发症.随着核科学技术的发展,人们发现重带电粒子(重离子)在物理学和生物学上表现出的特性,非常适合于肿瘤治疗^[1],它们可以归结为:(1)物理剂量深度分布在射程末端有一个能量沉积集中区,叫布拉格(Bragg)峰;(2)在靶区的相对生物效率(RBE)高,氧增比

* 国家攀登计划(批准号:85-45-01-3)资助项目,中国科学院重点(KJ952-S1-424)资助项目

2000-12-11收到初稿,2001-02-07修回

1) 殷蔚伯.第145次香山科学会议文集.北京:中国科学院近代物理研究所编,2000年9月,第6页

(OER)低;(3)射程歧离与横向散射小;(4)利用正电子发射断层照相(PET)技术可以实时在线监测;(5)可以利用粒子的带电性,在磁场导向下进行三维扫描适形治疗;(6)半致死损伤修复小;(7)辐射敏感性不依赖细胞周期时相。

由于这些特点,使重离子能最有效地杀死肿瘤靶区的癌细胞,同时又能最大限度地保护肿瘤周围和离子入射通道上的健康组织,它还具有三维适形照射的剂量分布和能够实时在线监控,比目前常用的放疗手段在治疗技术上体现了更大的优越性,因而得到了局部治愈率和控制率高、健康组织并发症少、临床疗效明显的满意结果。

2 国内外进展

要实现重离子束治癌,首先要有足够能量的重离子束。美国伯克莱国家实验室(LBL)从1946年起就先后开始了低、中能重离子生物医学实验,开创了物理、生物、医学交叉性基础研究的局面。他们利用LBL的重离子加速器(BEVALAC)提供的高能重离子束,于1975年率先进行了He、C、Ne等重离子的临床治疗试验,到1992年已收治各种病人2487名,至今仍在对先前接受治疗的患者晚期效应进行跟踪和评价^[2-4]。

日本于70年代中期利用理化研究所的重离子加速器开展了生物医学基础性实验研究。1994年起,利用在放射医学综合研究所(NIRS)建成的高能重离子加速器(HIMAC)^[5,6]提供的碳离子束开始了临床治疗,到2000年8月,总共治疗病人已达829名。1998年,在兵庫兴建另一台重离子加速器与50个床位的医院,计划将于2001年建成投入运行^[7,8]。

德国在70年代利用重离子研究中心(GSI)的重离子加速器(UNILAC),开展了重离子生物医学实验研究。到90年代中期,在原加速器基础上添加了一个同步加速器(SIS),将离子能量提升到了高能,于1997年底接收病人,开始了临床治疗,到2000年7月治疗病人为72人^[9,10]。德国政府和社会保险机构正考虑在海德堡医院建一台专门用于治癌的加速器,发展重离子束治癌¹⁾。

由上可以看到,美国、日本、德国都是从低、中能开始进行一些基础性研究,随着加速器能量的提高,逐渐转入中、高能重离子束生物效应、治疗技术的研究。

还有一些有重离子加速器的国家(如法国和意

大利)和目前还没有重离子加速器的国家(如比利时、瑞士和奥地利等),它们或者独立,或者通过欧共体联合等方式,正在酝酿筹建用于治癌的重离子加速器,意大利的强子治疗网计划就是一个例子^{2)[11]}。

在我国,1988年兰州重离子加速器建成出束,1989年中国科学院近代物理研究所(IMP)在国家自然科学基金资助下开始了重离子生物效应的研究,1995年该项研究被批准纳入由国家科委领导的“九五”攀登计划(B)“核医学和放射治疗中先进技术的基础研究”项目中。通过将近五年的努力,在1999年结题时,已经按计划完成了重离子束治癌中一些基本的技术研究,如布拉格峰位的测定,布拉格峰的展宽,离子束能量沉积的人为构形等,对一些在应用中有参考价值的放射物理学和放射生物学开展了实验,并积累了一批基础数据,如耐受剂量、半致死剂量、致死剂量、分次照射、RBE(相对生物效率)、OER(氧增比)等^{3)[12-14]}。

2000年9月,以“重离子束治癌”为主题的第145次香山科学会议,邀请了全国放疗学、生物学、物理学、加速器科学、计算机科学、医学影像学等有关领域专家参加,通过切磋交流和认真研讨,大家认为,在我国应加快开发重离子束治癌技术,尽早将科研成果转化为生产力,实现临床治疗⁴⁾。

3 重离子束治癌的科学基础

3.1 特殊的深度剂量分布

荷能重离子贯穿靶物质时,通过与靶原子核外电子的碰撞损失其能量,随离子能量的降低,这种碰撞的几率增大。因此,离子在接近其射程末端时损失其大部分初始动能,形成一个高剂量的能量损失峰,这就是布拉格峰,在其射程末端之后,即布拉格峰之后很少有剂量吸收;同时,离子在其入射通道上损失的能量较小,因而形成一个低剂量的坪区,相对于常

1) Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy. Gross K D, Pavlovic M eds. DKFZ - GSI - FZR, Darmstadt, Sep. 1998

2) The ADRIA Proposal, LNL - INFN(REP)58/92, March 1992, 1 - 1
The RITA network and the design of compact proton accelerators. Amaldi U, Grandolfo M, Picardi L eds. Aug. 1996, 3

3) “重离子治癌技术的研究”(国家攀登计划B项目《核医学和放射治疗中先进技术的基础研究》子课题)结题总结,1999年9月21日,中国科学院近代物理研究所

4) 重离子束治癌.第145次香山科学会议文集.北京:中国科学院近代物理研究所编,2000年9月12日至14日

规辐射(X射线、 γ 射线、电子束、中子束),这就是重离子束特有的倒置深度剂量分布^[15].这种能量损失特征可以由 Bethe - Bloch 公式表示:

$$(-dE/dx)_{\text{电离}} = (4\pi z^2 e^4 NZ/m_e v^2) \cdot \{ \ln[2m_e v^2 / I(1 - \beta^2)] - \beta^2 - C/Z \}, \quad (1)$$

式中 z 为离子的有效电荷, $z = z' [1 - \exp(-125 \beta'^{-2/3})]$; z' 为离子的原子序数; e 为电子电量; N, Z 为介质原子密度和原子序数; m_e 为电子质量; $\beta = v/c$, v 为离子速度; c 为光速; C 为壳层修正系数.

图1显示了各种射线同重离子束深度剂量分布的比较.可以看出,不管是X射线、 γ 射线,还是电子束,它们均呈指数衰减型剂量分布,无法控制将其大部分剂量调整到肿瘤上,而且损伤总是表皮浅层最大,直至较深处健康组织仍能受到较大伤害.离子束布拉格峰位的深度可以通过改变入射离子束的能量来调节,因而治疗时布拉格峰位可精确地调整在肿瘤靶区上.

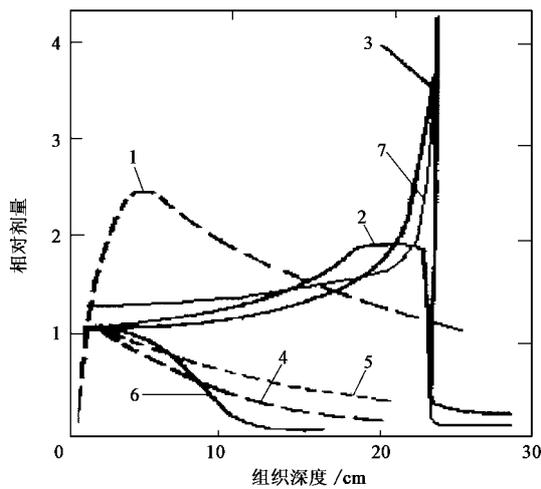


图1 各种射线的深度剂量分布

(1 为 22 MV X 射线; 2 为展宽布拉格峰的碳离子束; 3 为 350 MeV/u 碳离子束; 4 为 200 kV X 射线; 5 为 ^{60}Co γ 射线; 6 为 22 MeV 电子束; 7 为 185 MeV 质子束)

为达到对实体瘤的治疗,可以实施不同能量离子束对靶区的照射,从而形成不同布拉格峰在靶区的叠加,这就是所谓布拉格峰展宽.通过设计,可以做到展宽区域的物理剂量或生物剂量分布均匀^[16].尽管它会导致峰坪剂量比的减小,但叠加的深度剂量分布仍远好于常规辐射治疗^[17].图2显示出了布拉格峰的叠加,在碳离子束坪区上正常组织的剂量

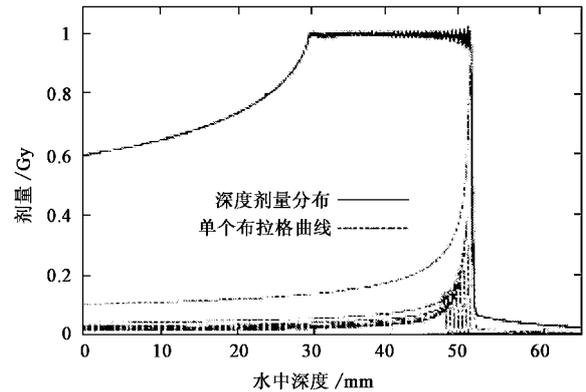


图2 不同能量及强度碳离子束布拉格曲线的叠加

仍低于靶区的剂量.

3.2 小的射程歧离与横向散射

由于入射离子与介质原子碰撞的统计特性,离子束能量损失的涨落会引起在同一深度上的能量歧离,造成射程歧离.某一深度上的能量歧离呈高斯分布,其均方偏差可表达为

$$\sigma^2 = 4\pi z^2 e^4 NZ \left[1 + \left(\frac{m_1}{m_1 + m_2} \right)^2 Z \right] x, \quad (2)$$

式中 m_1 和 m_2 分别为入射离子和介质原子的质量, x 为贯穿深度.它会导致布拉格峰的加宽.但这种歧离效应相对重离子束的绝对射程而言非常小.例如对于射程为 10 cm 的质子和碳离子束,它们的射程歧离分别为各自射程的 1.0% 和 0.3%,即 1 mm 和 0.3 mm.

重离子束在贯穿介质期间多次散射会导致离子横向发散.这种散射不仅主要发生在小角度上,而且被散射在某一角度(θ)上单位立体角内的离子数与入射离子的质量或能量的平方成反比:

$$n(\theta) = n_0 z^2 e^4 Z^2 Nt / 4 M^2 v^4 \sin^4(\theta/2), \quad (3)$$

式中 n_0 为入射离子总数, t 为离子射入深度, M 和 v 分别为离子质量和速度.通过计算可以得到,初始直径为 4 mm 的质子束与碳离子束的束流半高宽(FWHM),随贯穿深度的增加而增加,碳离子束贯穿深度达到 20 cm 时(对应于初始能量约为 350 MeV/u),横向扩散为初始的 25%,相应的质子束则为 170%.对于深度为 15 cm 左右的肿瘤,重离子束剂量范围控制的精度可以好于 1 mm,质子束则为 5 mm,而常规辐射是无法控制的.

3.3 束流配送的灵活性

重离子束可以通过摆动磁铁和散射体配合,以多叶准直器的形式进行束流配送,达到被动

(passive) 适形治疗^[18,19], 这种束流配送形式已为日本 HIMAC 所采用(图 3)。

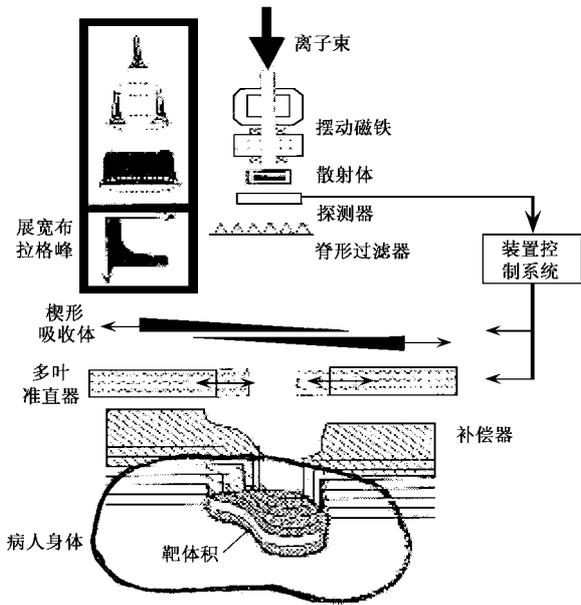


图 3 被动适形治疗装置原理图

也可以像德国 GSI 那样, 采用扫描磁铁引导束流对肿瘤靶体各断层轮廓精确地进行扫描照射, 达到主动(active) 适形治疗(图 4)^[20,21]。

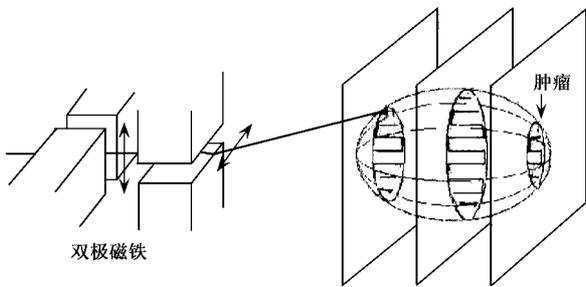


图 4 采用断层栅(线)扫描照射达到适形治疗的原理图

还可以根据治疗的要求, 选择诸如患者(肿瘤)旋转等方式进行束流配送达到适形治疗的目的^[1]。

3.4 PET 的实时在线监控

中高能重离子束贯穿介质时会以一定的几率与靶原子核碰撞发生核反应, 核反应导致弹核碎片的产生。例如中、高能¹²C 离子束贯穿介质期间, 会产生¹¹C 和¹⁰C 这两种正电子发射的弹核碎片, 它们基本上同主束¹²C 在靶体中有相同的射程和方向。因而可以应用 PET 技术对正电子湮灭辐射进行监测, 来进行实时在线监控离子的位置(见图 5)。重离子束的这一特性, 常规辐射是无法做到的, 因而不可能掌握

射线的实时位置与强度。表 1 为有关治癌离子束正电子发射核素的基本性质^[22-24]。

表 1 几种治癌离子束及其正电子发射体的基本性质*

稳定核素	A/Z ²	正电子发射体	A/Z ²	半衰期
¹ H(质子)	1	—	—	—
⁴ He	4/4	—	—	—
¹² C	12/36	¹¹ C	11/36	20.3 min
		¹⁰ C	10/36	19s
¹⁴ N	14/49	¹³ N	13/49	10 min
		¹¹ C	11/36	20.3 min
¹⁶ O	16/64	¹⁵ O	15/64	2.05 min
		¹³ N	13/49	10 min
²⁰ Ne	20/100	¹⁹ Ne	19/100	17s
		¹⁷ F	17/81	64s

* A 为离子质量数, Z 为离子电荷数

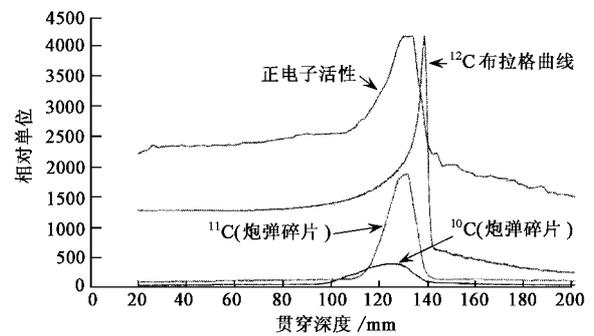


图 5 治疗束位置与正电子活性分布之间的关系

3.5 相对生物效率(RBE)高

重离子束能量沉积的布拉格曲线反映了入射离子前段坪区与后段峰区的传能线密度显著不同, 这就使得重离子束在坪区与峰区对生物体的作用表现出不同的效应。入射通道上的正常组织处在坪区, 其传能线密度较小, 相对生物效率接近于 1, 类似于低传能线密度的常规辐射, 它的细胞存活剂量效应曲线呈肩形, 有着修复效应; 而处在靶区范围内的峰区, 其平均传能线密度较大, 相对生物效率大于 1, 它的肿瘤细胞存活剂量效应曲线呈指数或近指数型, 肩区消失或被减小, 亦即修复能力减小或消失。这是常规辐射无法做到的。图 6 显示出了重离子束在坪与峰区放射生物学效应的比较^[25]。

3.6 修复效应的减小

研究表明, 重离子束峰区与坪区细胞失活的相对生物效率比可达到 3.5:1 以上, 在相同剂量情况下, 峰区较坪区有较强的细胞致死作用。一般认为细胞致死与不可修复的 DNA 双链断裂(DSB) 直接相

1) 李强. 重离子束适形放射治疗的若干理论与技术. 博士学位论文, 中国科学院近代物理研究所, 1999 年 1 月

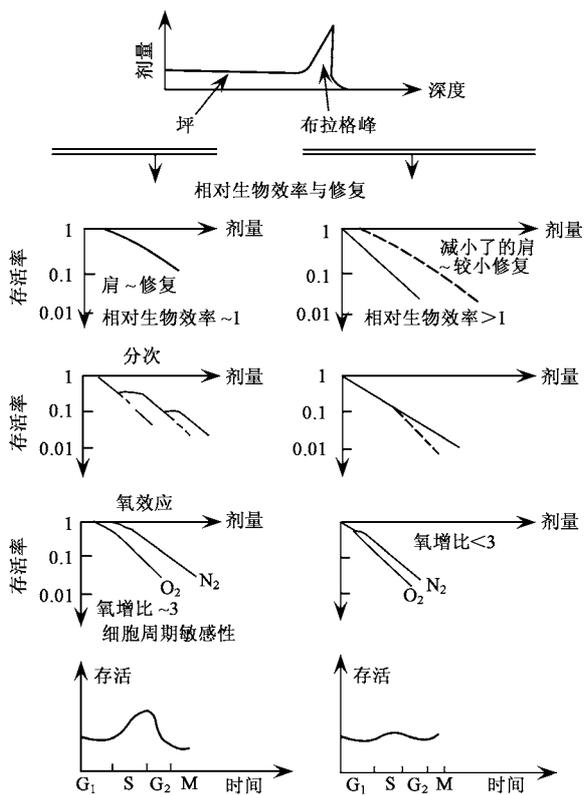


图6 重离子束低传能线密度坪区与高传能线密度峰区生物学效应的差别

[图中的“肩~修复”表示图中曲线带有肩的形状(像人的肩膀一样),即有修复效应;“减小了的肩~较小的修复”表示该图中曲线肩形减小(接近直线),即修复效应变小]

关,重离子束辐照诱导细胞双链断裂的研究表明,照射结束时峰坪双链断裂产额比约为2:1,而DNA分子修复3h后,测得的峰坪双链断裂产额比约为6:1(见图7)^[26].可见坪区照射的DNA分子存在修复双链断裂较大的能力,而细胞在峰区照射时,双链断裂修复能力减小或消失,细胞存活数据与双链断裂修复是一致的,即在坪区照射时细胞具有修复辐射损伤的能力.这种剂量效应特征正是肿瘤分次放射治疗中所需要的.在分次照射治疗之间,坪区由于存在修复使得正常组织细胞辐射损伤得到充分的修复,剂量效应会明显减弱;而峰区照射由于修复能力减小或消失,癌细胞辐射损伤得不到修复从而致死.显然,重离子束这种特有的修复效应有利于肿瘤组织的杀灭和正常组织的保护(见图6).而在常规放射采用分次治疗中,虽然正常组织在两次照射之间得到一定的修复,但肿瘤组织同正常组织一样也得到了同样的修复.因此它的治疗效果要明显差于重离子束的治疗.

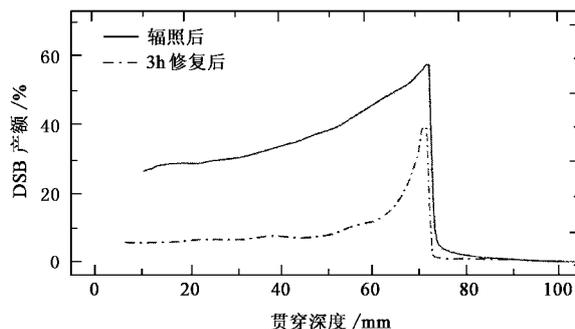


图7 195 MeV/u ¹²C 离子束照射后及照后3h DNA 双链断裂产额

3.7 氧效应小

通常肿瘤细胞周围有着较厚的坏死细胞层,它隔断了血管中输送的氧气,使癌细胞呈缺氧状态.目前认为这种乏氧细胞约占肿瘤细胞的5%—20%.大量实验已经证明,细胞在有氧和无氧条件下受射线照射时,其辐射敏感性不同,尤其是受低传能线密度射线照射时,乏氧细胞的辐射敏感性显著下降.这种受照生物细胞的辐照效应随介质中氧浓度的增加而增加的现象称为氧效应.通常定义,当某种辐射照射乏氧细胞与有氧细胞达到相同生物学效应终点(例如10%的存活)时,这两者所需要的剂量比值为氧增比(见图6),氧增比大则氧效应强烈.通常采用常规放射治疗时,乏氧癌细胞对辐射很不敏感,氧增比值约为2.5—3.0.若采用高传能线密度射线治疗,可显著降低氧增比值,如重离子束当传能线密度超过60keV/μm后,氧增比迅速下降,当传能线密度超过200keV/μm时,氧增比接近于1,也就是说,此时几乎没有氧效应^[27].

3.8 细胞周期各时相辐射敏感性的差别小

癌细胞属快增生细胞,在细胞周期的不同阶段(复制前期G₁,DNA复制期S,复制后期G₂,有丝分裂期M),对常规放射这类低传能线密度射线的辐射敏感性不同,细胞有丝分裂期间的DNA复制S期后期,其抗辐射性较强,而有丝分裂M期细胞的辐射敏感性最强;对于重离子束这种高传能线密度辐射,各时相细胞辐射敏感性的差别减小,这种特性有利于杀死快增生的癌细胞(见图6).

3.9 碳离子束为生物学特性最优的治癌束流

重离子束治癌中最佳离子种类的选择需要系统考虑不同离子束对细胞的剂量效应.图8为高能和低能碳、氧和氦离子束对CHO细胞存活的实验测量结果(这些高能离子束有相同的射程,低能时对应于接近布拉格峰区).因为峰坪效应比决定了离子束的

治疗增益,故最佳的治癌离子应该是高能及低能情况下剂量效应差别最大的离子,图中清楚地展示出碳离子束具有这方面的优势,因而从生物学效应方面考虑,碳离子束是最优的治癌束流¹⁾。

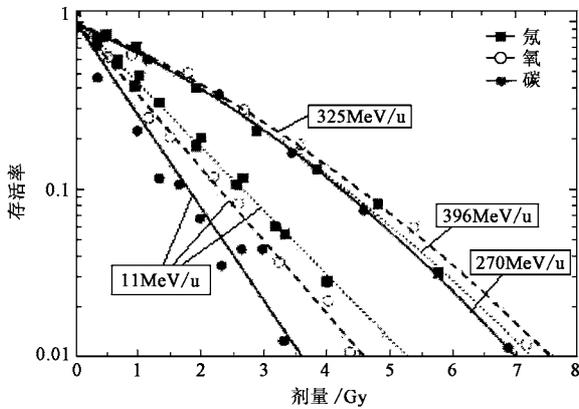


图8 高能和低能不同离子束的细胞存活曲线

3.10 较少的分次治疗方案

为了保护肿瘤周围的正常组织,分次治疗已经广泛地为常规放射治疗所采用.同常规治疗相比,由于重离子束的高传能线密度性质使得肿瘤靶区的分次效应可以忽略,而离子通道上的正常组织却仍具有分次效应,因此肿瘤靶区每次治疗剂量的提高和正常组织分次效应的饱和,使得重离子束治疗可以采用较少的分次方案,减小了患者的治疗周期.

4 展望

重离子束对肿瘤治疗,多年来在国外临床上取得了很好的结果:美国 LBL 在采用氮(^{20}Ne)离子束对鼻咽癌和副鼻窦癌、耳下腺癌、前列腺癌和恶性肉瘤治疗后,治愈率分别达 87%(14/16)、79%(11/14)、92%(12/13)和 58%(21/36);在 X 射线情况下,它们的治愈率分别为 21%、28%、60%和 28%^[28].日本 NIRS 采用碳(^{12}C)离子对头颈部肿瘤、肺癌、原发性肝癌、宫颈癌和前列腺癌治疗后 12 个月局部控制率分别为 83%、75%、92%、70%和 85%^[29].德国 GSI 在 1997 年至 1998 年治疗的颅底肿瘤 46 例(包括脊索瘤、软骨肉瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤和囊性腺样上皮癌)中,结果 91.3%(42/46 例)的治疗区无复发,无严重合并症^[30].

重离子束治癌疗效如此明显,因而世界上凡是有重离子加速器的国家,几乎都在研究、开发重离子束治癌技术,特别是德国和日本政府受疗效鼓舞,已

计划分别在海德伯(Heidelberg)和兵库(Hyogo)建造专用的加速器和治疗设备,意大利在 CNAO, Milan 和 Pavia 也在酝酿筹建用于治癌的重离子加速器,奥地利也在计划建造 AUSTRON 装置,为广大癌症患者造福.预计在 21 世纪初,重离子束治癌技术在国际上将会得到较快发展.然而,这种装置属于大型设备,技术复杂,造价高,建造周期较长.这些缺点限制了这种技术的普遍推广,但它能对其他治疗手段难以奏效的难治癌症和特殊癌症起到补充和攻坚作用.

1999 年,我国批准的在 HIRFL 上增建冷却储存环(CSR)的计划已经启动,它将于 2004 年完成,离子能量可以提高一个数量级左右,碳离子可达 900 MeV/u,这样,就有实现深部全体位治疗的基本条件²⁾.因此,重离子束治癌在中国是完全有望实现的.

目前,重要的问题是争取早日在 HIRFL 上开展重离子对浅层肿瘤的临床试验,为将来深部肿瘤的临床治疗作好技术准备和积累经验.如果我们 2005 年能进入临床应用试验,那么就使我国成为世界上少数采用重离子束治疗癌症的国家之一.

参 考 文 献

- [1] Raju M R *et al.* Radiat. Res. ,1996 ,145 :391
- [2] Castro J R *et al.* LBL-5610 ,April 1977 ,198
- [3] Sisterson J. PARTICLES .Sisterson J ed. July 2000(26) :14
- [4] Blakely E A. Book of Abstracts for 7th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine .Kraft G, Langbein K eds. Germany: Darmstadt ,Sep. 2000 ,6
- [5] Kawachi K *et al.* Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. ,1989 ,1 :19
- [6] Hirao H *et al.* NIRS-M103, HIMAC-008 ,Nov.1994 ,1
- [7] Tsujii H *et al.* Book of Abstracts for 7th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine .Kraft G, Langbein K eds. Germany: Darmstadt ,Sep. 2000 ,55
- [8] Amaldi U. Book of Abstracts for 6th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine .Kraft G, Langbein K eds. Italy: Baveno, Sep. 1997 ,11
- [9] Schulz-Ertner D *et al.* Abstracts of PTCOG XXXIII. Germany: Berlin, Sep. 2000 ,23
- [10] Debus J *et al.* GSI Scientific Report 1999 ,Mar. 2000 ,160
- [11] Mandrillon P. Nucl. Phys. ,1993 ,A533 :349c

(下转第 495 页)

- 1) In: Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy. Gross K D, Pavlovic M eds. DKFZ-GSI-FZR, Darmstadt, Sep. 1998
- 2) 詹文龙.第 145 次香山科学会议文集.北京:中国科学院近代物理研究所编,2000 年 9 月,第 21 页