

重离子束治癌

卫增泉

(中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

摘要 本文回顾了辐射治癌的历史发展和国内外动态,讨论了重离子束与常规辐射相比在肿瘤治疗上的优势,提出了为治疗应用的重离子束的主要参数以及在兰州重离子研究装置(HIRFL)拟建的冷却储存环(CSR)上建立治疗实验室的初步考虑.

关键词 重离子束, 治癌, 布喇格峰, 相对生物效率, 氧增比, 细胞周期.

1 引言

兰州重离子研究装置(HIRFL)已于1989年10月正式竣工验收、投入使用. 这台装置可加速C~Ta离子,能量在120~4.8MeV/u之间,我们在此能区已对生命科学方面开展了一些研究和应用. 例如:微生物和农作物的辐射育种,离子注入与离子贯穿生物效应的对比研究. 为了适应科学技术的发展和充分发掘重离子在生物医学中的应用潜力,只要追加不多的经费,在HIRFL上添加一个环形同步加速器,将能区稍加拓宽,就能实现重离子治疗肿瘤的临床研究,它的研究结果不仅具有学术价值,而且将会产生巨大的社会效益. 同时,在即将开辟的能区内还可开展许多新的研究课题,使我国重离子生物效应的研究水平逐步提高,迈入世界前沿领域.

2 辐射治癌的历史发展和国内外动态

自从电离辐射发现不久,人们就考虑用它来治疗肿瘤. 开始采用的200keVX射线由于防护不周和剂量控制不准,导致了病人治愈率不高,产生不利后果. 随着临床研究的深入和不断改进,逐渐得到了较好的剂量分布和健康组织较轻损伤的效果. 射线源从X光管变为⁶⁰Co的 γ 射线,然后又被电子直线加速器产生的、易于控制的X射线所替代. 到

1935年,美国LBL首先进行了中子对哺乳动物辐照的研究,导致了中子治癌的试验.

1946年,Wilson在Harvard把认识到的单能重带电粒子在物理学上的特性用于医学治疗,1952年,LBL采用184英寸同步回旋加速器上的质子进行了第一例病人的治疗,由此看到带电粒子在治癌中的潜在利益. 接着又率先采用BEVALAC的 α 、C、Ne、Si等离子对肿瘤患者进行临床治疗. 此后,中子与轻离子($Z \leq 10$)治癌在世界范围内(主要在美国、前苏联、瑞士、日本等国)同时开展,到1992年,共有11000多名癌症患者在10个以上不同加速器上进行了治疗.

但是,仅仅到了最近几年,由于出现了计算机控制的断层扫描、磁共振成像和正电子发射断层扫描等新的诊断技术,加速器的临床应用就更具现实,同时制定了一些相应的治疗计划和建造了束流输出系统.

至今,用于治疗绝大多数离子加速器,原是为核物理研究建造的. 在Wilson开创后几乎46年,第一台建在医院的质子加速器在California的Loma Linda运转了,每年可治疗约1000名患者. 美国国家肿瘤所还计划在两个新址(Boston和San Francisco)建立质子治疗系统,也将在Oakland的Merritt Peralta Medical Center(MPMC)筹建轻离子生物医学研究加速器(LIBRA),专门用于治疗肿瘤.

在欧洲,重离子治疗装置已在德国 GSI 建成,它是在刚建成的同步加速器 SIS 上添加的实验贮存环(ESR)上.在贮存环中,初级束能量展宽可用冷却方法来减小,以得到单能束,然后引出到终端进行重离子治癌,束流强度可达 10^9 pps.该项目的总经费为1720万马克,比独立建造一台医用加速器便宜得多.此外,研究和治癌欧洲组织(EORTC)已向欧洲经济共同体申请,要在医院建造一台欧洲轻离子医用加速器(EULIMA).意大利 Legnaro 国家实验室也计划建立更大规模的重离子治疗装置,以便更多患者可使用这种最完善的放射方法进行治疗.

日本国家放射科学研究所(NIRS)正在 Chiba 建造一台重离子医用加速器(HIMAC),计划1994年可治疗第一个病人.其离子种类是 $^4\text{He} \sim ^{40}\text{Ar}$,束流强度为 $10^7 \sim 10^{10}$ pps,最大能量可达800MeV/u,剂量率控制在5Gy/min左右,总经费约3亿美元.

在我国,只有兰州重离子加速器已具备开展这一领域工作的初步条件,可把C离子加速到最高能量为120MeV/u,它在组织中相应的射程为3~4cm,对于临床应用,这个能量偏低了.因此,需适当提高能量,使重离子射程达到25cm左右的深度.为此,应在HIRFL上建立起必要的设备,满足我国重离子治癌的基本要求,不失时机地开展这项工作,赶上世界水平,为中国人民造福.

大家知道,癌症是严重威胁人类生命的疾病,全世界每年有百万人死于癌症.我国癌症发病率相当高,每年大约以20%的速度猛增.为战胜这种病魔,在世界范围内人们采用了外科手术、化学治疗、免疫治疗和传统放射治疗(即X射线、 γ 射线、电子直线加速器的韧致辐射)等各种方法.据统计,经不同方法治疗的癌症患者能存活五年以上者,放射治疗占45%以上,其中接受中子、质子和重离子治疗的病人总有效率超过85%,比传统放射治疗取得了更加明显的效果.

3 重离子束在肿瘤治疗上的优势

3.1 重离子束在物理学上表现的一些特点

1)重离子在贯穿介质时发生相互作用的机制,与电磁辐射不一样,它主要与贯穿介质的核外电子发生作用.由于炮弹与靶电子的质量相差非常大,在碰撞过程中重离子在原来方向上几乎不发生什么偏离.

2)重离子在贯穿介质时,也同介质原子核发生相互作用,这时炮弹会受到核库仑场的作用发生散射.这里可以近似的采用 α 粒子单次散射的公式(对于重离子多次散射需进行适当修正),来说明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上单位立体角内的离子数与炮弹质量数的平方成反比^[1]:

$$n(\theta) = \frac{n_0 N t Z^2 z^2 e^4}{4 M^2 V^4 \sin^4(\theta/2)} \quad (1)$$

式中, $n(\theta)$ 为被散射到散射角为 θ 的每立体角内的离子数, n_0 为入射离子总数, N 为介质的原子密度($1/\text{cm}^3$), t 为离子射入深度(cm), Z 为介质原子序数, z 为离子电荷数, e 为电子电荷量, M 为离子的质量数, V 为离子的速度(cm/s), θ 为散射角.

因此,一束平行重离子在贯穿介质时直至能量耗尽,每个离子偏离原运动方向是不大的,整个束流几何上不会有明显展宽,在重离子束侧向上有着比较确定的范围,这就使重离子束在施行治疗中形成了第一个优势.

3)重离子通过介质时,速度会逐渐降低而损失其能量,这种能量损失主要消耗在介质电子的电离或激发上.可定量地表示为

$$\left(-\frac{dE}{dX} \right)_{\text{e}} = \left[\frac{4\pi z^2 e^4 N Z}{m_0 V^2} \right] \left[\ln \left(\frac{2m_0 V^2}{I} \right) - \ln \left[\frac{1}{1 - \beta^2} \right] \right] \beta^2 - \frac{C}{Z} \quad (2)$$

式中, m_0 为电子质量, I 为靶原子的平均激发能, $\beta = V/c$, c 为光速, C 为壳层修正系数.由(2)式可以看到,对于多电荷重离子射入介质

后,一面随着能量不断损失而速度 V 逐渐减小,另一面在离子路程上因获得电子而使其电荷数 z 变小(这时常采用有效电荷数的概念),因此在开始一段路程上, $(-dE/dX)_{\text{电离}}$ 可以几乎保持不变(对重离子略有减小,对轻离子略有增加).随着离子的不断深入,速度

越来越小,而有效电荷数不再变化,最后 $(-dE/dX)_{\text{电离}}$ 会骤然增大,直到离子能量迅速耗尽,整个射程尖锐地截止,在截止前产生了一个明显的能量损失峰(即 Bragg peak)(图1)^[2].这个峰的存在就使重离子在施行治疗中形成了第二个优势.

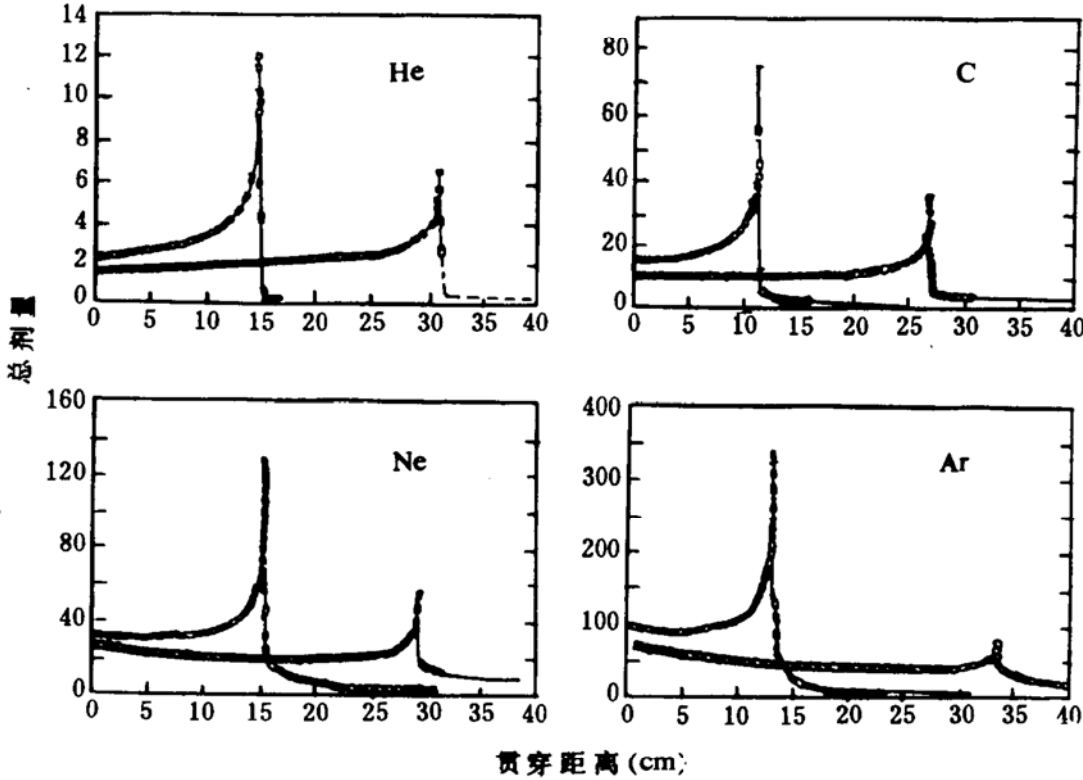


图1 p、C、Ne 和 Ar 离子束的布喇格曲线

能量损失率 $(-dE/dX)_{\text{电离}}$ 通常也叫传能线密度(LET).可以利用 Bragg 峰的高 LET 值来施于病灶,局部有效地杀死病菌,而在此区域外的健康组织受损较小.为了明显的了解重离子剂量特性的优势,在图2中比较了它与其它粒子的深度剂量分布^[3].

在实际情况下,病灶的深浅、形状和大小各不相同,重离子束治疗在这方面更显示出特别的优势. Bragg 峰的深浅可以用加速器的能量来调节,为适应各不相同的大小和形状,可以设计相应的脊形过滤器与摇摇头来展宽 Bragg 峰的峰位.当前一般都采用更先进的磁扫描技术来满足更高的精度,这有两种形式:

一种叫“光点”扫描,另一种叫“光栅”扫描^[4].为了达到立体构形的治疗,必须在三维方向上仔细设计计算机程序,精确控制束流能量、束流强度和扫描开关,才能达到准确治疗的目的(图3)^[5].

4) 便于确定体内重离子的位置.当重离子贯穿组织时还会发生核反应,有些反应以 $<1\%$ 的几率产生发射正电子同位素.例如, ^{11}C ($T_{1/2} = 20.5\text{min}$), ^{13}N (10min), ^{15}O (2.05min) 和 ^{19}Ne (19s) 等.这些同位素基本上与初级离子束具有相同的方向和几乎相等的射程,它们的阻止点可以通过正电子发射形成的两个湮没 γ 光子的符合来探测到,采用

适当的 γ 相机就能确定初级离子束在体内的贯穿情形和位置。

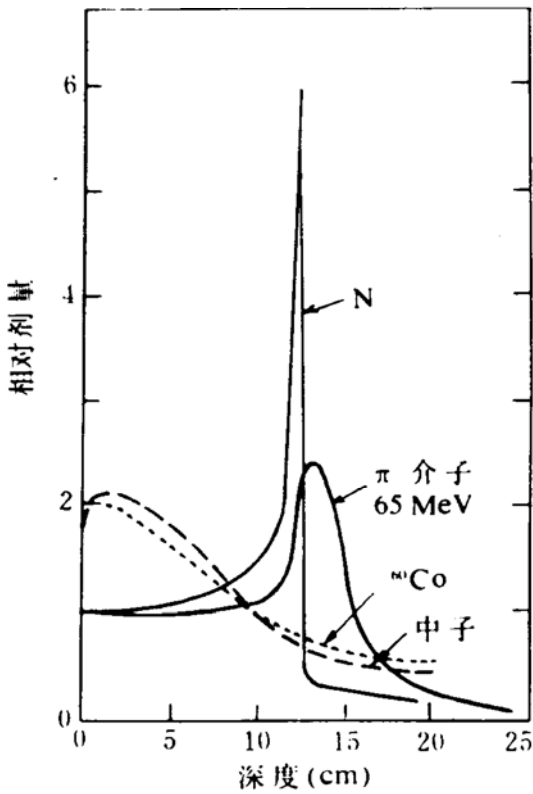


图2 n、⁶⁰Co、 π^- 和 N 束深度与剂量分布的比较

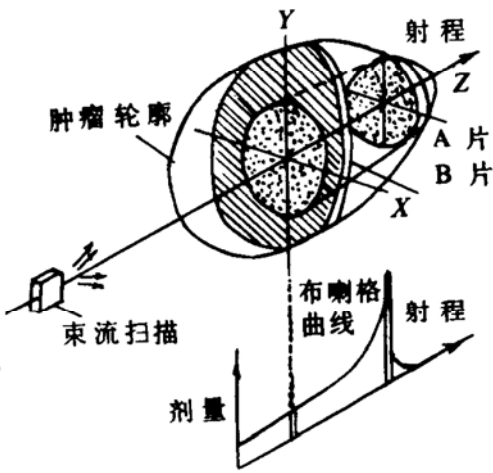


图3 立体构形治疗

3.2 重离子束在生物学上的优势(图4)^[6]

1) 由于重离子束沿其径迹的能量沉积出现了 Bragg 峰, 因此, 在坪区与峰区的 LET 是不同的. 处在健康组织通道上的坪区, 其 LET 较小, 相对生物效率 $RBE \approx 1$, 它的剂量

效应曲线呈肩形, 有着修复效应; 而处在病灶范围内的峰区, 其 LET 较大, 相对生物效率 $RBE > 1$, 它的剂量效应曲线呈指数型或接近指数型, 肩形被减小, 修复较小. 这种剂量效应特征正是治疗中所需要的.

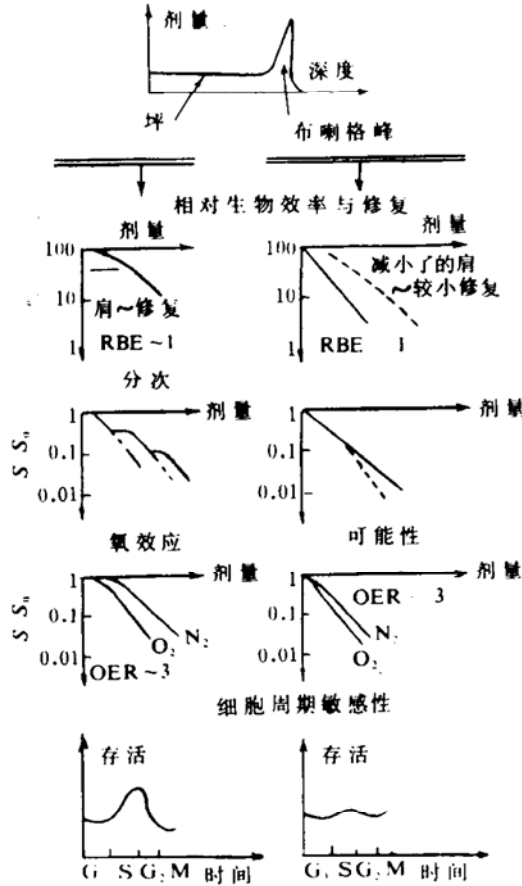


图4 在坪区和布喇格峰区放射生物效应的比较

2) 在治疗中常常采用剂量分次给予的方法. 这时, 在坪区由于存在修复而使其剂量效应明显减弱; 而在峰区由于修复较小, 这种减弱不起重要作用. 这种特性有利于病灶的杀菌和健康组织的保护.

3) 在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. 这种细胞在低 LET 射线(象 ⁶⁰Co) 作用下, 其辐射敏感性要比有氧细胞小, 一般以存活率为 10% 时的氧增比 $(OER)_{0.1} = \text{剂量}_{(缺氧)} / \text{剂量}_{(有氧)}$ 来衡量, 这时的 OER 大于 1; 而在高 LET 射线(象重离子) 作用下, 呈缺氧

状态的癌细胞其辐射敏感性不会受到影响, OER 接近1. 这种现象显然有利于癌的治疗.

4) 癌细胞属快增生细胞而健康细胞属慢增生细胞. 在细胞周期的不同阶段, 对低 LET 射线辐射敏感性不同, 这时细胞有丝分裂间期中 S(完成 DNA 复制和组蛋白等的合成) 的后期, 其抗辐射性较强; 而对高 LET 射线, 在细胞周期各阶段(G_1 、S、 G_2 和 M), 其辐射敏感性都一样. 这也有利于杀死快增生细胞.

4 为治疗应用的重离子束参数选择

4.1 离子能量

为辐照深部肿瘤, 离子束须有足够能量以达到体内任何部位. 对国际标准来说, 离子在组织中感兴趣的射程为 20~25cm. 由图5可见, 对于典型的 C、O、Ne 三种离子, 要求的能量分别为 400、450、520MeV/u^[7].

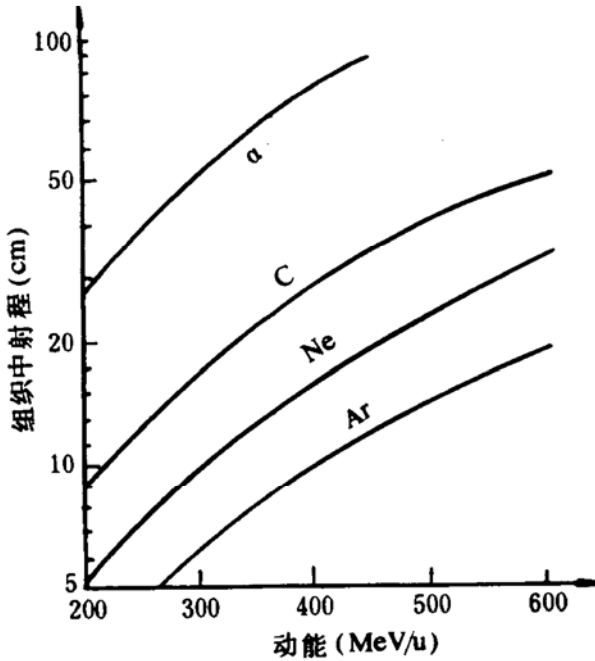


图5 p、 α 、C、Ne 和 Ar 离子在水中射程与能量的关系

这里要指出, 在满足深度的要求下, 尽量选用低能束. 因为从图1可以看到, 低能束有较高的峰坪比, 并且次级粒子在峰前造成的剂量较低.

4.2 离子种类

根据生物效应与 LET 的关系, 从图6可发现: $400\text{keV}/\mu\text{m} > \text{LET}_\infty > 80\text{keV}/\mu\text{m}$ 的离子较好, 这时它能兼顾到 RBE 较大、OER 较小. 对应这个范围的离子应是 C~Ar^[8].

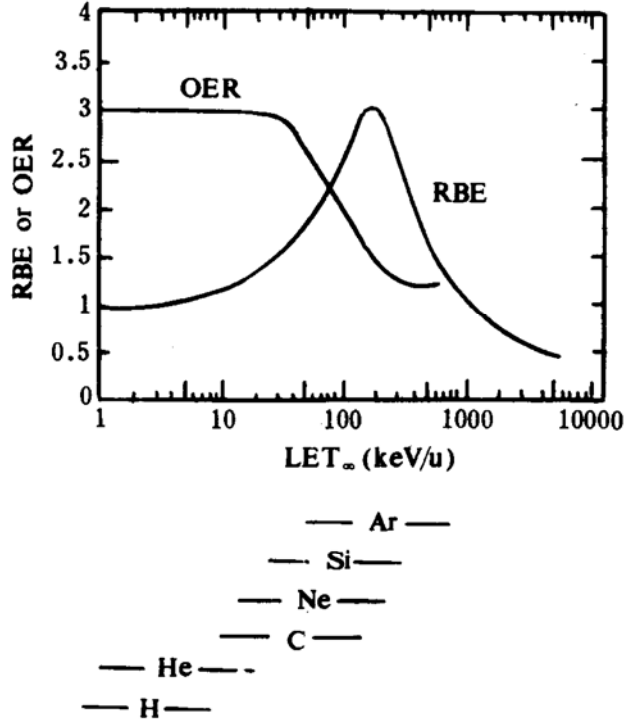


图6 氧增比(OER)和相对生物效率(RBE)随 LET 变化的关系

但另一方面, 对原子序数 $Z > 10$ 的离子, 当其被阻止时在向前方向会发射中子和碎片, 这些次级产物的剂量会大于或等于初级离子的剂量, 使剂量边界添穗, 模糊了边界, 不利于精确的几何定位. 再则, 辐射治疗要求均匀的剂量分布, 不仅宏观上而且微观上(特别对细胞结构), 希望不均匀度最好在 $\pm 5\%$ 左右. 根据离子在生物机体中径迹结构和径向能量沉积分布的初步研究, 在上述合适能量范围内, 较轻的离子要好于较重的离子.

综合考虑, 合适的离子种类是 C~Ne, C 离子为最佳.

4.3 束流强度

据治疗经验, 1升靶体积中采用 5Gy/min

的剂量率比较合适. 为了达到一定累积剂量所要求的离子注量取决于肿瘤体积的截面积和厚度, 表1列出了三种不同截面积和厚度的癌体积所要求的束流强度.

表1 1升体积、剂量率为5Gy/min 所要求的束流强度

厚度(cm)	所要束流强度 (particles/s)		
	2.5	5	20
截面积(cm ²)	400	200	50
C	1.3×10^8	8.3×10^7	4.0×10^7
O	9.5×10^7	6.5×10^7	2.7×10^7
Ne	6.9×10^7	4.6×10^7	1.8×10^7

因此, $10^7 \sim 10^8$ pps 是个最佳值, 这时一次治疗时间一般不会超过10min. 较低的束流强度将会延长照射时间, 较高的束流强度, 会使磁扫描发生困难.

4.4 对加速器的要求

可靠性、易恢复、易操作和易维修. 其中以可靠性最为重要, 计算机控制要求有软件盒, 包括系统软件和应用程序. 它们决定着所有参数、保证束流长期稳定性、报告误操作、记录所有参数及剂量数据. 三维扫描要保证高质量束流在癌体积内 X, Y, Z 三个方向上离子数精确到 $\pm 1\%$.

5 有关的一些技术问题

1) 磁扫描技术. 重离子治疗的最大成功是辐照可以构形在肿瘤形状上, 避免了束流的有效部分(Bragg peak ions)落在病灶周围的健康组织上. 目前, 第一批磁扫描试验已在LBL、GSI、PSI 完成了. 磁扫描要求束流从加速器中慢引出, 偏转磁铁内电流上升时间的合理值要保证在400~500ms 期间内稳定引出, 即要求束流强度变化慢于扫描速度, 这时构形治疗中完成一薄片的处理. 靶体积的逐片处理是从深部至浅部进行的, 要求离子能量缓慢减小的量在百分之几以内.

2) 束流监测. 在照射病人时, 离子束的监

测是治疗程序中最重要. 首先, 扫描速度是由接受的束流强度来控制的; 其次, 控制进入病人前的束流位置对病人安全是非常重要的. 对于 $10^7 \sim 10^8$ pps 的监测是特别困难的, 因为电子学元件的反转频率大多在1~几MHz, 所以, 原则上不可能在这个强度上监测单个离子数. 一般采用测量薄膜上的次级电子发射, 用它作成积分监测器去控制扫描磁铁的电源. 对于位置灵敏监测, 在病人前放置一个多丝电离室是必要的, 它工作在电离室模式, 而不是单粒子模式.

3) 射程改变. 对于能量固定的回旋加速器, 通常采用吸收体降能法. 对于能量可变的同步加速器, 通常采用快变化磁场以满足快速逐片治疗, 但操作较困难.

4) 多向照射. 为了减小离子束入射通道(坪区)上健康组织的损伤, 常采用双向或多向照射方式, 使坪区的剂量分散到不同通道上. 但这时技术难度和经济造价都会增加.

6 治疗实验室的初步考虑

参考国外重离子束治癌设备的建置, 结合我们的实际, 拟将治疗室建在地下, 主要是为了节省场地、节省屏蔽建筑投资与安全.

拟建: 60m²的“双向治疗室”一间和“垂直治疗室”一间, 40m²的“病人准备室”两间、“病人等待室”一间、“放射生物实验室”两间和“小会议(学术)厅”一间, 20m²的“剂量测量控制室”一间、“计算机操作室”一间、“数据资料处理室”一间和“医生和物理学家工作室”两间. 共十三间, 使用面积共约460m².

计划每年可治疗500人左右.

治疗装置的主要项目有: (1)束运管道; (2)偏转磁铁; (3)四极透镜; (4)开关磁铁; (5)磁扫描装置; (6)三维回转床; (7)双向照射头装置; (8)剂量监测器及报警系统; (9)用于控制束流和剂量的计算机及其软件盒等.

(下转66页)

- | | |
|--|--|
| 2 Lemmel H D. IAEA-NDS-107, Rev. ,1990,4 | 7 Lemmel H D. IAEA-NDS-120, Rev. ,1990,0 |
| 3 Lemmel H D. IAEA-NDS-100, Rev. ,1990,3 | 8 刘廷进等. 核数据格式手册, 中国核数据中心(1986) |
| 4 Manokhin V N, et al. IAEA-NDS-90, Rev. ,1990,3 | 9 Rose P F, et al. ENDF-102(1988) |
| 5 Lemmel H D. IAEA-NDS-61, Rev. ,1992,1 | 10 Lemmel H D. IAEA-NDS-7, Rev. , 1992, 92:7 |
| 6 Lemmel H D. IAEA-NDS-110, Rev. ,1990,1 | |

Development and Use of International Nuclear Data Library

Liu Tingjin

(Chinese Nuclear Data Center, Institute of Atomic Energy, Beijing 102413)

Abstract The development and present situation of the domestic and international nuclear data libraries, especially experimental neutron library and evaluated neutron library for general purpose are introduced. The internationally used formats concerned and how to use them for home users are presented.

Key Words nuclear data, experimental neutron library, evaluated neutron library.

(上接49页)

参 考 文 献

- | | |
|--------------------------------------|--|
| 1 梅钰岳著. 原子核物理学, 北京, 1961, 科学出版社 | 4 William T Chu. LBL-22962 (1986) |
| 2 Sheryl Elam, LBL-5610 (1974~1977) | 5 Mandrillon P. Nucl. Phys. , 1993, A533:349c |
| 3 The ADRIA of INFN, LNL, March 1992 | 6 Kraft G, et al. GSI-Nachrichten 05~91 |
| | 7 The 2nd Intern. Conf. Partic. Radia. Therapy, 1977 |
| | 8 平尾泰男. 放射线, 1988, 15(1):15 |

Cancer Therapy with Heavy Ion Beams

Wei Zengquan

(Institute of Modern Physics, Academia Sinica, Lanzhou 730000)

Abstract Historical background and trends at home and abroad for radiation therapy are looked back in the paper. The advantages of heavy ion beam in comparison with conventional radiation in tumour treatment are discussed. The main parameters of heavy ion beams for therapy application and a tentative idea constructing treatment rooms at Cooling Storage Ring (CSR) of Heavy Ion Research Facility in Lanzhou (HIRFL) are proposed.

Key Words heavy ion beam, cancer therapy, Bragg peak, relative biological efficiency, Oxygen enhance ratio, cell cycle.