

文章编号: 1007-4627(2013)02-0166-08

重离子束治疗肿瘤临床研究

杨立娜^{1, 2}, 冉俊涛², 张红³, 刘圆圆³, 张秋宁², 高力英², 王小虎^{1, 2, 3}

(1. 兰州大学生命科学学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃省肿瘤医院, 甘肃 兰州 730050;

3. 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 文章综述了重离子束在物理学、生物学、临床治疗等方面的优势, 以及在放射生物学方面的基础实验研究内容。分析总结了国内外重离子束辐照治疗肿瘤的临床研究结果。其中, 日本已接受治疗了约 6000 名不同类型的肿瘤患者, 并取得较高的局部控制率和生存率; 德国在头颈部肿瘤临床治疗方面取得了巨大的成功; 在兰州重离子研究装置(HIRFL)肿瘤治疗终端上, 中国科学院近代物理研究所联合甘肃省肿瘤医院及兰州军区总医院对肿瘤患者的重离子治疗已进入临床试验阶段。甘肃省肿瘤医院治疗结果显示: 43 例患者通过影像学检查评价疗效, 客观有效率(CR+PR)为 71.4%, 主要急性放射损伤为 1-2 级皮肤反应(红斑形成和脱皮), 发生率为 61.9%, 治疗 1 个月后随访结果显示重离子束(12C6+)对深部肿瘤具有较好的局部控制作用, 且无严重不良反应发生。

关键词: 重离子; 肿瘤; 临床研究; 局部控制率

中图分类号: R818 **文献标志码:** A **DOI:** 10.11804/NuclPhysRev.30.02.166

1 引言

肿瘤是危害人类健康的首要杀手之一, 近些年肿瘤患者的数量在逐年增加, 美国癌症协会预计, 到 2020 年, 世界上将有 1500 万新生癌症患者出现^[1]。由于肿瘤的高发病率和高致死率, 放射治疗中的 IMRT(Intensity-modulated radiation therapy)、IGRT(Image guide radiation therapy)和生物影像技术等一些优越的治疗手段逐渐应用到肿瘤的临床治疗中, 以提高肿瘤的控制率, 所以放射治疗技术已成为当今社会治疗肿瘤的主要手段之一^[2]。由于常规射线在辐照过程中存在着天然缺陷, 如深度剂量分布呈指数衰减形式, 在抵达肿瘤细胞的同时, 射线入射通道周围的健康组织都会受到较大损伤^[1], 所以人们便积极地寻求出一种更优越的放疗用射线——重离子束。重离子属于高 LET(Linear energy transfer)射线, 在射程末端拥有一个陡峭的高剂量 Bragg 峰区, 最大限度地杀

伤肿瘤细胞^[3]; 相对生物效应 RBE(Relative biological effectiveness)值大, 与常规射线相比, 造成肿瘤细胞的损伤更严重^[1, 4]。它已经被誉为是 21 世纪最优越的放疗用射线^[2]。

19 世纪 70 年代, 美国劳伦斯伯克利国家实验室(Lawrence Berkeley National Laboratory, 简称 LBL)首先利用其高能同步回旋重离子加速器 Bevalac 开展了重离子治疗肿瘤的临床试验, 到 1992 年有 2487 名肿瘤患者参与了治疗试验, 结果表明重离子束对于肿瘤的控制率比常规射线高出 2~3 倍^[3, 5]。近些年来, 受日本和德国重离子束治癌临床疗效的影响, 美国也开始研究利用激光加速重离子的小型新型加速器^[2]。日本是世界上拥有重离子治癌和医疗专用设施最先进的国家。1993 年, 日本在千叶县(Chiba)建造的重离子医用加速器(Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba, 简称 HIMAC)用于癌症治疗和放射医学、放射生物学研究, 成立了专门从事重离子治疗肿瘤的国立放射

收稿日期: 2012-08-09; 修改日期: 2012-09-20

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(973计划)(2010CB834202); 国家自然科学基金资助项目(81160283)

作者简介: 杨立娜(1987-), 女, 辽宁锦州人, 在读博士, 从事放射生物学研究; E-mail: yangln10@lzu.cn.

通信作者: 王小虎, E-mail: xhwanggs@yahoo.com.cn

<http://www.npr.ac.cn>

医学综合研究所(National Institute of Radiological Sciences, 简称NIRS), 配有重离子医用加速器及束流传输系统^[2, 6]。到目前为止, 用C束治疗各种肿瘤患者近6000名^[7]。德国重离子研究中心(GSI)联合海德堡大学医院和德国癌症研究中心等机构在海德堡建造了一台重离子束专用治癌装置, 于1997年开始进行临床试验, 并开发和应用了先进的栅网扫描束流配送系统和正电子发射计算机断层扫描仪(Positron Emission Tomography, 简称PET)两大配套治疗技术手段, 到目前预计每年治疗患者约1000~2000例^[2, 5]。继美国、日本、德国之后, 我国也已经跨入这支队伍, 成为第4个应用重离子束治疗肿瘤的国家。兰州重离子研究装置(HIRFL)于1988年建成出束, 2006年开展重离子束浅层(<2.5 cm)肿瘤的临床治疗试验, 2002年国家投入数亿元在HIRFL基础上扩建兰州重离子加速器冷却储存环(Cooling Storage Ring, 简称CSR), 2008年HIRFL-CSR通过国家验收, 使C束能量可以在80~400 MeV/u之间转换, 满足了治疗人体各个部位肿瘤的需要^[3]。目前, 已建成治疗专用¹²C⁶⁺束治疗室两个, 用于临床试验。

2 重离子物理学优势

常规射线射入人体后, 剂量是随着射入深度呈指数衰减的, 对人体肿瘤病灶区的前后组织均会产生损伤, 这种损伤会引起较严重的近期或远期并发症^[1]。重离子与低LET常规射线(X射线和 γ 射线等)相比, 具有显著的物理学优势: 重离子束射入物质中时, 在其射程末端会出现能量损失的集中, 即出现一个陡峭峰区——Bragg峰, 峰区过后束流能量降至零附近, 峰区之前则属于较低能量的剂量坪区^[8], 如图1所示。通过调节入射离子能量和偏转磁铁导向束流, 可实现

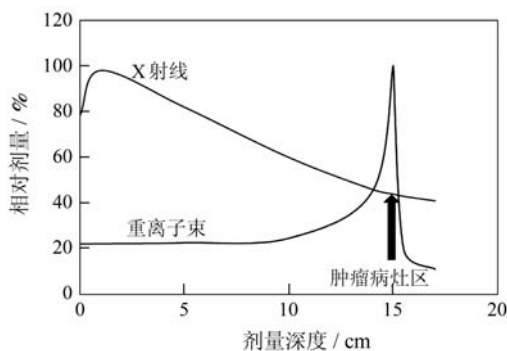


图1 放射线的剂量深度分布曲线

束流三维扫描的适形和调强治疗, 以至于对周围健康组织的不利影响降到最小; 并可实时在线监测重离子在体内的射程和照射剂量等动态^[4]。

3 重离子束放射生物学研究

与常规低LET射线辐照相比, 重离子具有较高的放射生物学效应, Bragg峰区(肿瘤靶区)的RBE值高, 氧增比低^[9]; 重离子损伤、杀死癌细胞不依赖于细胞所处细胞周期时相, 对于常规射线不敏感的乏氧癌细胞同样有很强的杀伤作用; 对于这种高LET重离子射线而言, 细胞辐射敏感性差异极小^[1, 4]; 其导致癌细胞损伤以集簇性DNA损伤为主, 这种损伤是多种单一损伤的复合, 较复杂, 所以几乎不能修复, 这就促进了癌细胞的凋亡^[8, 10-11]。

对于重离子束应用于临床进行肿瘤治疗是由大量基础实验支撑的。细胞实验方面包括乳腺癌细胞系(MCF-7, HCC1937)、肺癌细胞系(A549, H520, PGCL3)、宫颈癌细胞系(Hela)、肝癌细胞系(HepG2)、神经胶质瘤细胞系(M059J/K)及正常细胞系(L02)等等^[12-13]。重离子辐照后, 检测了细胞中DNA损伤、染色体畸变、损伤后修复、细胞内活性氧水平、细胞凋亡、细胞周期变化和细胞辐射敏感性等相关方面的指标, 同时也检测了细胞内相关基因和蛋白的表达变化情况, 从分子角度对重离子束造成的细胞变化进行论证^[14-17]。验证了细胞的损伤与重离子束之间的关系: 重离子束比常规射线更能造成细胞的损伤, 且随着重离子束剂量的增大细胞损伤越发严重^[14, 16]。重离子束的类型也是多种多样的: ⁴He, ¹²C, ¹⁶O, ²⁰Ne, ⁴⁰Ca, ⁶³Cu, ⁹²Mo, ¹⁰⁷Ag, ¹⁴²Nd, ¹⁷²Hf, ¹⁸⁴Os, ¹⁹⁷Au, ²⁰⁹Bi, ²³⁸U和²³⁶Np等, 其中, C束治疗效果最佳, 副作用最小, 所以大部分肿瘤患者的治疗都是采用C离子束进行的^[18]。

借助于动物模型的间接研究, 有助于认识人类肿瘤的发生发展规律, 研究防治措施, 为重离子临床试验的进行奠定基础, 并提供有力的数据支持。小鼠模型是科研试验研究最常用的模型之一, 人类和小鼠的基因组大致相同, 约含有80000个基因, 其中80%相互对应, 所以其更适于作为人类基因组研究的模式动物^[19]。在重离子束辐照移植性Lewis肺癌小鼠模型中, 主要研究了分次照射后的生物效应, 发现分3次照射的生物效应优于单次和2次照射, 低剂量产生的

肿瘤率较高剂量的高^[20]；重离子治疗小鼠移植性肿瘤 S180 的实验研究中，发现在有氧和急性缺氧情况下，C 束可有效治疗小鼠移植性肿瘤，主要通过引起肿瘤组织的坏死而达到抑制肿瘤的目的^[21]，抑制率达到 90%，且高剂量组降低肿瘤存活率的时间远远短于低剂量组^[22]；在 U87MG 和 A549 肿瘤小鼠模型中发现，XRCC2 为同源重组 HR 途径上的主要敏感因子，重离子辐照又以 HR 途径为靶点，所以 XRCC2 的过表达显著地提高了重离子辐照下的肿瘤细胞死亡率^[23]；其他方面就不同剂量的重离子束和 X 射线辐照造成各种脏器官的损伤进行了比较研究^[24]（肺、脑、肝、小肠、骨髓和睾丸等）。结果显示，相同剂量下 X 射线比重离子束对脏器官产生的损伤更严重，而重离子束辐照几乎无严重毒副反应出现，但偶尔会出现轻微的副反应：经检测 $^{12}\text{C}^{6+}$ 束全身辐照能引起小鼠肝组织中脂类过氧化并能使血清抗氧化活力下降；原子吸收光谱仪火焰法检测 $^{12}\text{C}^{6+}$ 束 0.5 Gy 时，Zn、Cu 和 Fe 元素含量均比对照组明显降低，且随着剂量的增大而呈回升趋势，存在剂量-反应关系，但是对 Ca 和 Mg 元素含量影响不大^[25-27]。

4 重离子束治疗肿瘤临床试验现状

4.1 国外重离子束治疗肿瘤临床试验现状

日本是重离子辐射治疗肿瘤累积病例最多的国家，到目前为止世界上有超过 7500 名肿瘤患者接受了重离子束辐射治疗。从 1994 年开始临床试验到 2011 年 8 月底止，80% 的患者约 6000 人是由 NIRS 治疗的^[7]。接受治疗的 6000 人中，不同肿瘤类型的人数如图 2 所示。其中，高危的前列腺癌人数约占总人数的 1/4。具体的类型分布如下：(1) 大约 700 名头颈部肿瘤患者，主要以腺癌、腺囊癌、鼻腔和副鼻窦的恶性黑色素瘤等为主，重离子辐射总剂量为 64 Gy，28 d 共进行 16 次辐照^[28]，3 年局部控制率达到了 80%，部分患者出现 3 级皮肤反应和粘膜反应，化疗药物的使用也增加了重离子束的疗效、提高了患者的生存率；(2) 600 名肺癌患者中大部分属于不能手术的 I 期非小细胞肺癌患者^[29]，对于这部分患者给予 72 Gy 总剂量，42 d 进行 18 次辐照或者将治疗时间缩短到 21 d 内，没有不良副反应出现，5 年局部控制率达到 94.7%，生存率达到 50%^[29]；(3) 400 名肝癌患者接

受重离子束治疗，5 年的局部控制率达到 87%，生存率在 24%~56% 之间，3% 患者会出现 3 级毒性不良反应；(4) 1400 名前腺癌患者，分为 B2-C 期和 A2-B1 期两组，对其进行重离子束治疗，B2-C 期患者又结合内分泌疗法进行双重治疗，结果暴露在最高剂量下的患者在直肠中出现了毒性反应，试验总结出了最佳放疗时间是 35 d，共放疗 20 次，总剂量为 63 Gy，在此剂量周期下无不良毒性反应出现；(5) 800 名骨骼和软组织肉瘤患者，这种病症多数情况下是不能手术切除的，有较差的预后，重离子治疗提供了一个很好的 5 年局部控制率和生存率，约 73% 和 46%，但是有些病人的病灶部位接近于皮肤表面不可避免地要接受到重离子的辐照而导致溃疡的出现，这一部分大约占了患者总数的 10%；(6) 多于 300 名术后盆腔复发的直肠癌患者参与治疗，该病术后复发率为 20%，复发后的病灶部位不能再采用手术切除，化疗是最好的解决办法，常规化疗 1 年生存率为 50%，3 年生存率为 10% 左右，而重离子束治疗后的生存率远远大于常规射线和手术治疗，3 年局部控制率在 82% 左右，生存率为 65%，少部分患者会出现 1~2 级毒性反应；(7) 其他各类复杂肿瘤患者约 1800 名，这些主要是颅底肿瘤、眼部黑色素瘤等，重离子的治疗效果是非常显著的^[7, 28]。

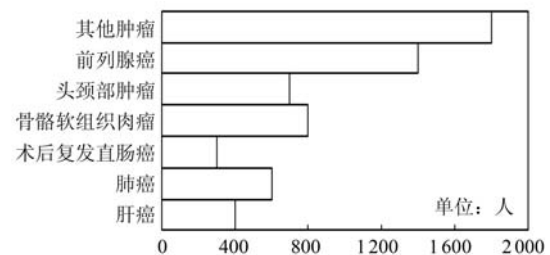


图 2 日本 NIRS 治疗约 6000 名不同肿瘤类型患者人数统计

德国已经完成了 $^{12}\text{C}^{6+}$ 束放射治疗肿瘤的临床试验阶段，并取得了良好的成果^[7, 30]。1997 年 12 月，德国癌症研究中心开始使用高能 $^{12}\text{C}^{6+}$ 束治疗头颈部肿瘤患者^[31]，这些患者的年龄从 18 岁到 80 岁不等，平均年龄在 48 岁左右。头颈部肿瘤主要包括颅底脊索瘤和软骨肉瘤。这些患者采用小剂量分段治疗，每次剂量为 3 Gy Co 等效剂量的 C 束进行辐照，共照射 20 次，并且在 20 d 内连续完成^[32]。平均随访 1 年发现，治愈率效果良好，没有严重的毒性反应出现，也没有复发。鉴于其 100% 的 2 年局部控制率，所以德国

政府对这两种肿瘤重离子临床的治疗颁发了许可证。2004年,对颅底瘤治疗的临床结果显示,4年局部控制率大于67%,4年总存活率大于76%,没有明显的晚期毒副作用出现^[31],到目前为止,GSI在头颈部肿瘤临床治疗方面取得了巨大的成功^[6]。2005年已启动了针对高危前列腺癌治疗的临床试验^[33]。

1957年至1992年6月,美国LBL利用高能同步重离子加速器Bevalac治疗了癌症患者2487例。当时其束流配送系统和治疗计划并不完善,但对于选定的肿瘤而言,局部控制率比X射线和电子束等治疗提高了2~3倍。其中,He离子束治疗2054例,C和Ne等重离子束治疗约433例,与常规射线相比取得了良好的疗效^[6]。后来LBL由于加速器设备老化不得不关闭,但仍在继续对先前接受重离子束治疗的肿瘤患者的晚期效应进行跟踪和临床治疗评价。

4.2 我国重离子束辐射治疗肿瘤临床研究现状

1995年,中国科学院近代物理研究所开始利用HIRFL提供的中能重离子束,开展放射生物学效应研究、医学生物学研究以及生物物理研究等,为重离

子束治疗肿瘤奠定了基础。2006年建成了浅层肿瘤治疗终端,成立了甘肃省重离子束治疗肿瘤临床基地。2006年11月至2009年3月,与甘肃省肿瘤医院和兰州军区总医院合作,进行了8批共103例浅层肿瘤患者重离子临床治疗试验。参与患者大部分为常规治疗(手术、放疗、化疗)复发或无效的病例,年龄最大者88岁,最小者10个月。治疗后病人随访率达到96%以上,随访观察到效果显著,各病例经组织学确诊:无远处转移,卡氏评分大于等于60分,无严重的心肺功能损害及其他不良反应出现。重离子对浅表肿瘤的局部控制率超过75%,如表1所列。

2008年建成的HIRFL-CSR提供的高能C束(在80~400 MeV/u之间转换能量),可以满足治疗人体各个部位肿瘤的需要^[3]。目前,已建成两个用于临床试验的专用¹²C⁶⁺束治疗室,成功实现了深层肿瘤重离子治疗。2009年3月至8月,进行了2批8例深部肿瘤患者(病灶深度3~10 cm)重离子临床治疗试验。8例患者均为常规治疗(手术、放疗、化疗)复发病灶病例,经过一疗程(10~12次)C束治疗后,肿瘤均有了不同程度的缩小,治疗后的随访还在继续进行(见表1)。

表 1 中国科学院近代物理研究所重离子治疗国家重点实验室治疗肿瘤患者统计

肿瘤类型	辐照参数	放疗结果	文献
乳腺癌	80~100 MeV/u, 35~69.6 Gy, 6~11 d连续完成	90 d内症状完全缓解,各照射野衔接处未见皮肤及皮下软组织放射性损伤,轻微的皮肤色素沉着,60 d后自行退	[34-35]
放疗后复发的鼻腔鳞状细胞癌	80 MeV/u, 3~4.5 Gy, 10次	90 d内症状完全缓解,各照射野衔接处未见皮肤及皮下软组织放射性损伤,稍有轻微的皮肤色素沉着,60 d后自行消退	[34-35]
皮肤纤维肉瘤	80 MeV/u, 3~4.5 Gy, 5次	90 d内症状完全缓解,各照射野衔接处未见皮肤及皮下软组织放射性损伤,稍有轻微的皮肤色素沉着,60 d后自行消退	[34-36]
皮肤鳞状细胞癌	80~100 MeV/u, 40~75 Gy/7 d	60 d后超声提示:肿瘤相应部位声像图未见异常。有效率达100%,临床观察均无血液系统等并发症,部分患者出现轻微的色素沉着,未出现破溃及放射性损伤	[37-40]
基底细胞癌	80~100 MeV/u, 40~75 Gy/7 d	超声所见病灶均消失。有效率达100%,临床观察均无血液系统等并发症,患者均未出现破溃及放射性损伤	[38-39]
恶性黑色素瘤	80~100 MeV/u, 40~75 Gy/7 d	超声所见病灶均消失。有效率达100%,临床观察均无血液系统等并发症,部分患者出现轻微的色素沉着和眼睑水肿等症状,照射野衔接处无明显异常皮肤反应	[38-40]
脂肪肉瘤	80~100 MeV/u, 35.88~70.41 Gy, 7~9 d连续完成	近期疗效为肿瘤体积缩小50%以上,部分患者出现轻微的色素沉着和眼睑水肿等症状,在照射野衔接处无明显异常皮肤反应。	[40]
腮腺癌颈部淋巴结转移癌	80~100 MeV/u, 35~69.6 Gy, 6~11 d连续完成	90 d内完全缓解,各野衔接处未见皮肤及皮下软组织放射性损伤	[38]

续表 1

肿瘤类型	辐照参数	放疗结果	文献
直肠癌癌颈部淋巴结转移癌	80~100 MeV/u, 35~69.6 Gy, 6~11 d连续完成	90 d内完全缓解, 各野衔接处未见皮肤及皮下软组织放射性损伤	[38]
霍奇金病	80~100 MeV/u, 35.88~70.41 Gy, 7~9 d连续完成	近期疗效为肿瘤体积缩小50%以上, 部分患者出现轻微的色素沉着和眼睑水肿等症状, 在照射野衔接处无明显异常皮肤反应	[40]
非霍奇金淋巴瘤	80~100 MeV/u, 35.88~70.41 Gy, 7~9 d连续完成	近期疗效为肿瘤体积缩小50%以上, 部分患者出现轻微的色素沉着和眼睑水肿等症状, 在照射野衔接处无明显异常皮肤反应	[40]
Bowen病	80~100 MeV/u, 35.88~70.41 Gy, 7~9 d连续完成	近期疗效为肿瘤体积缩小50%以上, 部分患者出现轻微的色素沉着和眼睑水肿等症状, 在照射野衔接处无明显异常皮肤反应	[40]
阴囊派杰氏病	80~100 MeV/u, 35~69.6 Gy, 6~11 d连续完成	90 d内完全缓解, 各野衔接处未见皮肤及皮下软组织放射性损伤	[38]
Merkel细胞瘤	80~100 MeV/u, 24 Gy/7 d	超声所见: 皮肤线清晰、完整, 皮下组织可见, 肌纤维束清晰, 未探及异常回声, 彩色血流未见异常。超声提示: 相应部位声像图未见异常	[41-42]
小细胞肺癌右大腿内侧转移癌	80~100 MeV/u, 13.6 Gy/8 d	60 d后超声所见: 皮肤线清晰完整, 皮下组织可见, 肌层走行如常, 周边血管未见异常。超声提示: 右大腿低回声, 界限内侧声像图未见异常	[41-42]
横纹肌肉瘤	80~100 MeV/u, 22 Gy/6 d	60 d后超声所见: 皮肤线清晰完整, 皮下组织可见, 多切面扫查未探及异常回声。超声提示: 相应部位声像图未见明显异常	[41-42]
右胸壁左背部纤维肉瘤术后复发	80~100 MeV/u, 64.4 Gy/19 d	60 d后超声所见: 皮肤线清晰完整, 皮下组织可见, 未探及异常。回声超声提示: 相应部位声像图未见明显异常	[41-42]

到目前为止, 甘肃省肿瘤医院接受了 43 位就诊患者(志愿者), 均经组织病理检查确诊, 且就诊前因拒绝手术治疗或手术后复发而未进行其他治疗, 无严重心脑血管疾病, 卡氏评分大于 70 分。其中, 男 29 例, 女 14 例; 年龄最小 13 岁, 最大 88 岁, 中位年龄 55 岁; 头颈部肿瘤 17 例(颅内肿瘤 10 例, 其他头颈部肿瘤 7 例), 胸部肿瘤 9 例(肺癌 8 例, 纵膈转移癌 1 例), 腹部肿瘤 8 例(原发性肝癌 3 例, 胰腺癌 1 例, 腹部癌肉瘤 2 例, 转移癌 2 例), 盆腔肿瘤 4 例(肛管癌 1 例, 直肠癌 1 例, 卵巢癌 1 例, 脊索瘤 1 例), 四肢肿瘤 4 例(皮肤癌 2 例, 软组织肿瘤 2 例)。肿瘤深度 0~214 mm。治疗前, 患者均完善常规检查, 并签署参加临床试验志愿书和患者知情同意书。43 例患者分别于 2009 年 3 月至 2013 年 4 月进行重离子束 ($^{12}\text{C}^{6+}$) 放疗。临床治疗在中国科学院近代物理研究所 CSR 深部治疗终端上进行, 采用 80~400 MeV/u 重离子束能量。所有患者治疗前进行体位固定、增强 CT 扫描, 扫描图像资料输入三维治疗计划系统并逐层进行肿瘤体积轮廓勾画, 勾画完成后三维治疗计划系统自动进行三维重建和肿瘤体积计算, 根据肿瘤体积大小分别采用数个野组合, 野间共线衔接。根据肿瘤的常规放

疗剂量确定重离子治疗剂量。RBE 值确定为 2.5, 放疗剂量 30~70 Gy, 单次剂量 1.3~2.8 Gy, 连续 10~12 次。治疗后 28 d 随访, 以后每 90 d 随访 1 次, 治疗结束后 28 d 进行疗效确认。近期疗效采用实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, 简称 RECIST) 评价: 完全缓解(Complete Response, 简称 CR)、部分缓解(Partial Response, 简称 PR)、稳定(Stable Disease) 和进展(Progressive Disease)。治疗不良反应采用 RTOG 急性放射损伤分级标准评价。43 例患者通过影像学检查评价疗效, 客观有效率(CR+PR) 为 71.4%(30/42)。所有入组患者均可行不良反应评估, 主要急性放射损伤为 1-2 级皮肤反应, 发生率为 61.9%(26/42), 主要是红斑形成和脱皮, 未观察到其它器官组织的明显急性损伤, 无因不良反应中断治疗事件发生。治疗后 1 月随访结果显示重离子束 ($^{12}\text{C}^{6+}$) 对深部肿瘤具有较好的局部控制作用, 且无严重不良反应发生。

4.3 重离子束临床治疗优势

重离子束辐射治癌是一种先进的放射治疗技术, 适用于局部非扩散性肿瘤的治疗^[7]。其临床治疗的优

势为: (1) 重离子治疗周期较短, 一般疗程为4~20次; (2) 治疗期间患者基本没有痛苦, 束流辐照间歇时间患者可进行正常活动; (3) 使用剂量低, 几乎没有严重毒副作用产生, 轻微的皮肤色素沉着在60~90 d后便可自行消退; (4) 能够保留肿瘤所在器官的形貌和功能, 保证了患者的生存质量; (5) 有较高的局部控制率, 避免了肿瘤再复发; (6) 束流斑点发散小, 适合高精度治疗; (7) 三维适形扫描, 并可实时在线监控束流在体内的射程和辐照剂量等动态^[2, 4, 43-45]。

5 展望

从Wilson提出使用粒子束来治疗肿瘤到现在已有半个多世纪的历史^[30], 期间各种新兴的粒子束放射治疗技术不断地涌出, 虽然对肿瘤有一定的控制作用, 但是效果并不理想。重离子的出现无疑是雪中送炭, 它显著地提高了肿瘤的治愈率, 对周围健康组织基本不产生毒副作用, 为患者带来了福音。相对于治疗体系较成熟的日本和德国而言, 我国的重离子束治癌正处于临床试验阶段, 还有许多问题需要解决: 从重离子加速器到束流治疗终端设备庞大、复杂, 如何提高束流的稳定性已经成为一个关键性问题; 重离子的剂量效应相对较高, 临床结果显示并无严重毒副作用出现, 但对造成正常细胞突变、组织的损伤是否具有潜伏期还不得而知, 中国科学院近代物理研究所利用斑马鱼平台对重离子治癌的有效性和安全性进行了初步研究^[45], 但如何从多方面保证研究的可靠性还需要我们投入更多的精力; 重离子治疗成本较高, 一般普通病人无法承担, 如何将重离子治癌的成本降低以至于大部分病人有能力负担也是我们关注的难题。总之, 我国距离成熟化、完整化的治疗体系还有很长的路要走, 我们需要加强国际交流与合作, 需要得到社会各界的支持和鼓励。可以确信, 依托我国的病源优势与科研人员的努力, 我国重离子治癌体系可以克服上述难题, 造福于人类。

参考文献(References):

- [1] GUO Xiaoying, LI Yingdong. Medical Information, 2011, **24**(17): 5963.(in Chinese)
(郭晓莹, 李应东. 临床医学, 2011, **24**(17): 5963.)
- [2] ZHONG Nanbao. Journal of Fuzhou General Hospital, 2006, **13**(2): 116.(in Chinese)
(钟南保. 福州总医院学报, 2006, **13**(2): 116.)
- [3] DING Xiaofan, CHEN Longhua. Chin J Radiol Med Prot, 2006, **26**(5): 536.(in Chinese)
(丁小凡, 陈龙华. 中华放射医学与防护杂志, 2006, **26**(5): 536.)
- [4] XIAO Guoqing, ZHANG Hong, LI Qiang, *et al.* Nuclear Physics Review, 2007, **24**(2): 85.(in Chinese)
(肖国青, 张红, 李强, 等. 原子核物理评论, 2007, **24**(2): 85.)
- [5] DEBUS J, HABERER T, SCHULZ - ERTNER D, *et al.* Len Ther Oncol, 2000, **176**(5): 211.
- [6] KAWACHI K. Jpn Soc Ther Radiol Oncol, 1989; (1): 19.
- [7] KAMADA T. Int J Clin Oncol, 2012, **1**(17): 85.
- [8] LUO Guanghui, LI Wenjian, SU Xinggu. Guangdong Medical Journal, 2007, **28**(1): 159.(in Chinese)
(罗光辉, 李文建, 苏兴桂. 广东医学, 2007, **28**(1): 159.)
- [9] ELEANOR A B, AMY K. Radiation Research, 1998, **150**: 126.
- [10] ZHANG Xiaowen, WANG Xiaohu. Gansu Medical Journal, 2011, **30**(2): 65.(in Chinese)
(张晓文, 王小虎. 甘肃医药, 2011, **30**(2): 65.)
- [11] YANG Lina, ZHANG Hong, DI Cuixia, *et al.* Nuclear Physics Review, 2012, **29**(2):196 .(in Chinese)
(杨立娜, 张红, 狄翠霞, 等. 原子核物理评论, 2012, **29**(2): 196.)
- [12] GEORGAKILAS A. World Journal of Biological Chemistry, 2011, **2**(7): 173.
- [13] PEDDIP P, FRANCISCO D C, CECIL A M, *et al.* Cancer Letter, 2008, **269**(1): 174.
- [14] ASAITHAMBY A, HU B, CHEN D J. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108**(20): 8293.
- [15] ASAITHAMBY A, CHEN D J. Mutat Res, 2011, **711**(1/2): 87.
- [16] XU Huihui, SUI Li, LIU Xiaodan, *et al.* Nuclear Physics Review, 2010, **27**(4): 469.(in Chinese)
(徐辉辉, 隋丽, 刘晓丹, 等. 原子核物理评论, 2010, **27**(4): 469.)
- [17] ROIG A I, HIGHT S K, MINNA J D, *et al.* Int J Radiat Biol, 2010, **86**(3): 194.
- [18] BEVELACQUA J J, BEVELACQUA R. Radiation Protection Management, 2005, **22**(6): 4.
- [19] LI Shanru, WANG Dongping, CHEN Yongfu. Hereditas, 1998, **20**(1): 38.(in Chinese)
(李善如, 王冬平, 陈永福. 遗传, 1998, **20**(1): 38.)
- [20] LI Wenjian, ZHANG Xiaowen. Nuclear Science and Techniques, 2000, **11**(1): 22
- [21] WANG Jingfei, JIANG Yongping, LIANG Jianping, *et al.* Progress in Veterinary Medicine, 2002, **23**(5): 55(in Chinese)
(王靖飞, 姜永萍, 梁剑平, 等. 动物医学进展, 2002, **23**(5): 55.)

- [22] DING Xiaofan, LI Wenjian, LI Dexing, *et al.* Chin J Radiol Med Prot, 2005, **25**(1): 45.(in Chinese)
(丁小凡, 李文建, 李德杏, 等. 中华放射医学与防护杂志, 2005, **25**(1): 45.)
- [23] ZHENG Zhiming, WANG Ping, WANG Hongyan, *et al.* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2013, **85**(2): 466.
- [24] ZHANG Luwei, LIU Yang, ZHANG Hong, *et al.* IMP & HIRFL Annual Report, 2010: 180.
- [25] HOU Weiwei, LIU Bin, ZHANG Gexiang, *et al.* Modern Preventive Medicine, 2008, **35**(16): 3060.(in Chinese)
(侯玮玮, 刘斌, 张格祥, 等. 现代预防医学, 2008, **35**(16): 3060.)
- [26] DUAN Xin, ZHANG Hong, QIU Rong, *et al.* Nuclear Physics Review, 2007, **24**(1): 55.(in Chinese)
(段昕, 张红, 邱嵘, 等. 原子核物理评论, 2007, **24**(1): 55.)
- [27] YANG Yingjie, GAO Gang, SU Xu, *et al.* Chin J Radiol Med Prot, 2006, **26**(1): 58.(in Chinese)
(杨英杰, 高刚, 苏旭, 等. 中华放射医学与防护杂志, 2006, **26**(1): 58.)
- [28] MIZOE J E, HASEGAWA A, JINGU K, *et al.* Radiotherapy and Oncology, 2012, **1**(103): 32.
- [29] SUGANE T, BABA M, IMAI R. Lung Cancer. 2009, **1**(64): 45.
- [30] EMMANOUIL F, GERHARD K, HANXIANG A, *et al.* Biochimica et Biophysica Acta, 2009, **2**(1796): 216.
- [31] SCHULZ-ERTNER D, NIKOGHOSYAN A, THILMANN C, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, **58**(2): 631.
- [32] JAKEL O, KRAMER M, KARGER C P, *et al.* Phys Med Biol, 2001, **1**(46): 1101.
- [33] JAKEL O, KRAMER M, SCHULZ Ertner D, *et al.* Radiother Oncol, 2004, **71**(Suppl. 2): S86.
- [34] CHEN Xuezhong, WANG Xiaohu. Gansu Medical Journal, 2008, **27**(1): 1.(in Chinese)
(陈学忠, 王小虎. 甘肃医药, 2008, **27**(1): 1.)
- [35] WEI Zengquan, WEI Baowen. Physics, 2001, **30**(8): 485.(in Chinese)
(卫增泉, 魏宝文. 物理, 2001, **30**(8): 485.)
- [36] 中国科学院重离子辐射生物医学重点实验室建成斑马鱼研究平台[EB/OL]. [2012-06-29]. http://www.imp.cas.cn/xwzx/kyjz/201011/t20101118_3023115.html.
- [37] ZHANG Hong, LI Sha, LI Qiang, *et al.* IMP & HIRFL Annual Report, 2006: 83.
- [38] LI Sha, ZHANG Hong, WEI Shihua, *et al.* Chin J Radiat Oncol, 2008, **17**(6): 463.(in Chinese)
(李莎, 张红, 魏世华, 等. 中华放射肿瘤学杂志, 2008, **17**(6): 463.)
- [39] ZHANG Qiuning, WANG Xiaohu, ZHANG Hong, *et al.* Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2010, **28**(5): 316.(in Chinese)
(张秋宁, 王小虎, 张红, 等. 辐射研究与辐射工艺学报, 2010, **28**(5): 316.)
- [40] CAI Hongyi, WANG Xiaohu, GAO Liying, *et al.* Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2010(14): 1041.(in Chinese)
(蔡宏懿, 王小虎, 高力英, 等. 中华肿瘤防治杂志, 2010(14): 1041.)
- [41] ZHANG Hong, LI Sha, WANG Xiaohu, *et al.* IMP & HIRFL Annual Report, 2007: 103.
- [42] CAO Minli, LI Sha, ZHAO Hongbin, *et al.* Medical Journal of National Defending Forces in Northwest China, 2010, **31**(4): 250.(in Chinese)
(曹敏丽, 李莎, 赵红斌, 等. 西北国防医学杂志, 2010, **31**(4): 250.)
- [43] WANG Xiaohu, ZHANG Hong, GAO Liying, *et al.* Chin J Radiat Oncol, 2007, **16**(6): 478.(in Chinese)
(王小虎, 张红, 高力英, 等. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, **16**(6): 478.)
- [44] CAO Minli, LI Sha, LÜ Jianhong, *et al.* Med J NDFNC, 2009, **30**(5): 337.(in Chinese)
(曹敏丽, 李莎, 吕建红, 等. 西北国防医学杂志, 2009, **30**(5): 337.)
- [45] CAO Minli, LI Sha, LÜ Jianhong, *et al.* J Chin Clin Med Imaging, 2009, **20**(6): 479.(in Chinese)
(曹敏丽, 李莎, 吕建红, 等. 中国临床医学影像杂志, 2009, **20**(6): 479.)

Clinical Research on Tumor Treatment with Heavy Ion Beam

YANG Lina^{1, 2}, RAN Juntao², ZHANG Hong³, LIU Yuanyuan³, ZHANG Qiuning²,
GAO Liying², WANG Xiaohu^{1, 2, 3}

(1. School of Life Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Tumor Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730050, China;

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

Abstract: This article reviews the advantages of heavy ion in physical, biological and clinical aspects, discusses the radio-biological basis of experiment research, and summarizes clinical results of heavy ion beam treatment on tumor at home and abroad. Japan has accepted and treated about 6000 cancer patients of different types with high local control rates and survival ones. Germany has achieved great success in head and neck tumor clinical treatment. Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences (IMP-CAS), Tumor Hospital of Gansu Province and Lanzhou General Hospital of PLA have begun clinical trial on heavy ion treatment of deep-seated tumors after the shallow-seated tumor therapy has been done at HIRFL (Heavy Ion Research Facility in Lanzhou). The treatment results of Tumor Hospital of Gansu Province show that the objective response rate (CR+PR) is 71.4% and the rate of 1-2 levels radiation injury to skin reactions (erythema and desquamation) is 61.9% when we evaluate the 43 patients by means of imaging. The results of case follow-up after treatment in 1 month indicate that the deep-seated tumor therapy with heavy ion beam has high local control rates without severe adverse effect.

Key words: heavy ion; tumor; clinical research; local control rate

Received date: 9 Aug. 2012; **Revised date:** 20 Sep. 2012

Foundation item: National Basic Research Program of China(973 Program) (2010CB834202); National Natural Science Foundation of China(81160283)

Corresponding author: WANG Xiaohu, E-mail: xhwanggs@yahoo.com.cn

<http://www.npr.ac.cn>