

重离子束用于肿瘤放射治疗的基础理论^{*}

李强 卫增泉

(中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

R 730.55

摘 要 通过与低传能线密度辐射治疗对比分析建立了重离子束肿瘤放射治疗的基础理论,提出了一些提高重离子束放射治疗疗效和减少对正常组织损伤的技术措施,旨在为已开展的重离子治癌临床研究提供理论依据.

关键词 重离子束 肿瘤 放射治疗

分类号 O59

1 引言

随着重离子束治癌临床研究在日本 NIRS 和德国 GSI 的相继开展,国际上对重离子束治癌的基础理论和临床应用研究日趋加快^[1]. 本文论述重离子束放射治疗肿瘤的基础理论,以期对包括我国在内的重离子束放疗实践有所帮助.

2 放射治疗中的4R 理论

放射治疗通常指对恶性肿瘤的放射治疗,其目的就是要基本上杀灭肿瘤组织的克隆源性细胞,同时又要避免对正常组织造成超过其修复能力的损伤. 由低传能线密度(LET)辐射(如 X、 γ 射线分次照射放疗实践)得到的肿瘤放疗基础理论,即所谓的4R 理论^[2],同样也可作为重离子束放射治疗的基础理论. 只是由于重离子束本身的特点,使得4R 理论各组成部分有了新的内容. 4R 理论指分次照射治疗间隔内细胞的再氧合、修复、再分布和再增殖. 作为放射治疗的基础理论不能建立在期望肿瘤细胞群比正常组织更为敏感的基础上,必须对肿瘤细胞群和正常组织细胞群从上述四方面的动力学加以仔细地考虑.

与常规低 LET 辐射(如 X、 γ 射线和电子直线加速器的韧致辐射等)相比,重离子束用于放射治疗的优势之一是,沿其径迹的能量沉积出现高剂量的 Bragg 峰,坪区与峰区的平均 LET 显著不同,而 X、 γ 射线或韧致辐射等在组织中的剂量分布呈衰减之势或小幅度增加而后衰减的趋势. 若选择适当能量的重离子束,使正常组织处在离子穿越通道的坪区,而重离子的高剂量 Bragg 峰区落在肿瘤组织之上,由此可有效地保护正常组织,最大限度地杀灭癌细胞. 这一特点使分次照射治疗间隔内肿瘤细胞群和正常组织表现出不同的动力学. 利用这两种细胞群表现出的差异,可更好地设计治疗方案,对提高肿瘤控制率和减小对正常组织的损伤具有重要意义.

2.1 再氧合

临床放射治疗学家们多年来始终认为氧影响着肿瘤的放射敏感性. 1955年,Thomlinson 等^[3]根据组织学观察,指出肿瘤内可能含有一定数量的乏氧细胞. 1963年, Powers^[4]在实体瘤的存活曲线实验中,首次证实肿瘤内有1%的克隆源性细胞乏氧,至此人们才真正认识到氧效应在肿瘤放射治疗中的意

收稿日期: 1998-08-15, 收修改稿日期: 1999-06-17.

* 国家攀登计划(B)(项目号85-45-01-3)和甘肃省自然科学基金(项目号 A57)共同资助.

义。目前认为肿瘤中常有5%~20%的乏氧细胞。大多数肿瘤开始生长时的血管供应是比较好的,但随着肿瘤体积的增大,部分细胞离血管较远了,开始有乏氧细胞出现,肿瘤越大,乏氧细胞越多。这些乏氧细胞仍然活着,但不分裂,仍保持其增殖能力。这些乏氧细胞也许是导致临床许多放射治疗失败的一个重要因素^[2]。

大量实验事实已经证明,细胞在有氧和无氧条件下对射线照射的敏感性不同,尤其是受低LET射线照射时,细胞在无氧条件下的辐射敏感性显著下降。这种受照射生物系统或分子的辐照效应随介质中氧浓度的增加而增加的现象为氧效应。通常采用X射线或⁶⁰Co γ 射线治疗肿瘤时,低氧和无氧(均为乏氧)细胞对辐射很不敏感,氧增比(OER)值约为2.5~3.0。若采用高LET射线,可显著降低OER值,如中子的OER值为1.6左右;重离子束视其LET的不同,OER值也不同。一般随着LET的增加,OER逐渐下降,当LET超过60 keV/ μ m后,OER迅速下降,当LET接近200 keV/ μ m时,OER接近于1,也就是说,此时几乎没有氧效应。

分次照射可利用一次照射后乏氧肿瘤细胞的再氧合逐步杀灭乏氧细胞。在分次照射之间,乏氧细胞在肿瘤中所占比例在不断地变化,其绝对数量在减少。可以想像,一次照射完后,肿瘤组织内大多数含氧细胞被杀灭,因而减小了对氧的需求,从而使氧可能扩散到更大距离到达乏氧细胞处,使得乏氧细胞再氧合,成为含氧细胞,因而其辐射敏感性增强,在实施第二次照射,可有效地被杀死。分次照射与乏氧细胞再氧合的关系如图1所示。图中:A为肿瘤很小时,基本上没有乏氧细胞;B为乏氧细胞的比例随着肿瘤的生长而增大;C为乏氧细胞比例处于平衡状态;D为如果在 R_1 处用射线实施第一次照射,杀灭全部富氧细胞,故生存的细胞中,乏氧细胞的比例可暂时上升至100%;E为细胞开始增殖前,暂时保持这个高比例;F为

细胞分裂时,由于放射损伤,部分细胞死亡,氧供应改善,部分乏氧细胞得到再氧合,乏氧细胞的比例下降;G为生存的细胞再增殖;H为第二次照射的最佳时刻,此时乏氧细胞相对最少。因此,在分次照射疗法的过程中,乏氧细胞的杀灭是在它们再氧合成为有氧细胞之后才发生的。随着肿瘤的缩小,实际的乏氧细胞数也越来越小,当肿瘤变得很小时,就没有乏氧细胞了。

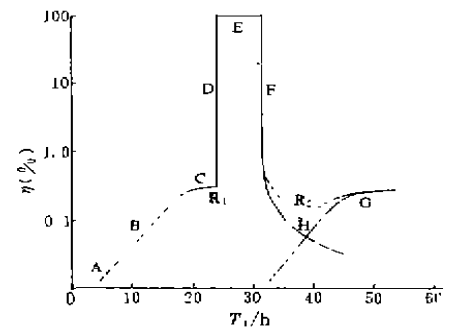


图1 乏氧细胞再充氧与分次照射之间的关系

治愈能量(对于¹²C离子束,能量处在80~450 MeV/u)范围内的重离子束,其Bragg峰区与离子通道坪区的平均LET的比值约为6:1,坪区的LET约为几十keV/ μ m(小于40 keV/ μ m),因而坪区还会有氧效应;处在Bragg峰区的肿瘤组织由于OER已经接近于1,几乎没有氧效应,这时肿瘤组织内乏氧细胞的再氧合对分次照射疗效已无太大影响。但是,当治疗较大体积的肿瘤时,需要对重离子束的Bragg峰展宽,展宽峰区的平均LET会减小(约为150 keV/ μ m),这时肿瘤组织内的乏氧细胞仍可利用分次照射间隔内的再氧合来提高放射治疗的疗效。显然,重离子束比其它常规放射疗法对治疗中再氧合又慢又差的肿瘤,疗效会显著增加。正是由于重离子束OER的减小,使得乏氧细胞再氧合在重离子束治愈的4R理论中的地位相对弱化。

2.2 修复

有许多实验研究结果都显示出生物系统受到射线损伤后修复现象的存在, 这种修复现象大体可分成两种情况: 一种情况是将预定的照射剂量分次给予, 生物效应明显减轻, 表明两次照射的间隔时间内细胞有所恢复, 这种修复现象称作亚致死损伤修复; 另一种情况是在照射后, 改变细胞所处的状态, 进而改变细胞损伤的程度, 将这种修复称作潜在致死损伤修复. 对低 LET 辐射, 生物系统中存在这两种形式的损伤修复效应, 而对高 LET 辐射, 如重离子辐射, 生物系统的这些损伤修复效应减小甚至消失. 肿瘤放射治疗中所关心的问题是, 肿瘤细胞和正常细胞之间是否存在修复能力的差异. 从许多实验结果来看, 这个差异也并不大^[2]. 但是, 重离子束沿其径迹的能量沉积出现高剂量的 Bragg 峰区, 离子所经过的正常组织坪区, 其 LET 较小, 相对生物效率(RBE)接近1, 细胞存活剂量效应曲线呈肩形, 具有修复效应; 而处在病灶范围内的峰区, 其平均 LET 较大, RBE 大于1, 肿瘤细胞存活剂量效应呈指数或近指数型, 肩区消失或被减小, 没有修复能力或修复能力减小. 德国 GSI 和我们的研究表明, 重离子束坪区与峰区细胞失活的 RBE 可达到1:4, 即峰区较坪区有较强的细胞致死作用^[6, 7]. 一般认为, 细胞致死与不可修复的遗传物质脱氧核糖核酸(DNA)双链断裂(DSB)直接相关. GSI 的研究表明, 重离子束辐照诱导的 DSB 在照射结束时, 峰坪 DSB 产额比约为2:1, 而 DNA 分子修复3小时后, 测得的峰坪 DSB 产额比约为6:1^[6]. 可见坪区照射的 DNA 分子有较大修复双链断裂的能力, 即坪区照射细胞具有修复辐射损伤的能力. 在分次照射治疗中, 只要两次照射之间的间隔足以使坪区的正常组织细胞得到充分的修复, 那么它的剂量效应会明显减弱; 由于峰区照射不存在修复或修复能力很小, 使得肿瘤细胞辐射损伤得不到修复而致死.

这种修复效应有利于肿瘤细胞的杀灭和正常组织的保护, 因而仔细考虑正常组织和肿瘤细胞修复效应的差别, 是重离子束治癌理论中的重点.

2.3 再分布

射线对细胞生长和分裂过程的破坏作用, 主要是在 DNA 合成和氧化磷酸化作用的代谢活动上^[2]. 细胞的 DNA 从合成到分裂, 即一个细胞增殖周期有4个时期, 分别为: DNA 合成前期 G₁、DNA 合成期 S、DNA 合成后期 G₂和有丝分裂期 M. 有些细胞的 G₁期无限长, 基本上处于静止期的不活动状态, 称这种细胞为 G₀期细胞.

上述细胞各时相的辐射敏感性不同, 一般认为 M 期细胞最敏感, G₂期细胞也较敏感. 射线对细胞代谢的破坏作用, 也主要是扰乱了细胞的正常增殖周期, 使细胞发生增殖周期受阻现象. 正是由于各增殖时相的辐射敏感性有差别, 细胞群体的时相分布比例对组织整体的敏感性有着很重要的关系. 在各种时相细胞都存在的情况下, 细胞群体受照射后, 其中敏感时相的细胞最有可能被杀灭, 因此一次照射后, 能够存活下来的是对辐射抗性较大的细胞. 所以可以认为, 在一次照射后细胞群具有部分同步化的现象. 当然在这些未杀灭的细胞还未生长到敏感时相之前再次做放射治疗, 那么效果不会很大; 相反, 待一定时间后, 当残余细胞大量地一起进入辐射敏感的 M 或 G₂期时实施再一次照射, 则能够杀灭更多的细胞. 原理上讲, 利用这种半同步化后的现象能提高肿瘤的控制率. 因为肿瘤组织往往是由快增殖的癌细胞组成, 而许多正常组织细胞属相对慢增殖的细胞, 一次照射后的再分布使得癌细胞较快的进入下一个敏感时期, 有利于第二次照射消灭肿瘤组织. 但往往由于各种组织的增殖情况并不一样, 使得实际应用这种放射性半同步化过程是很困难的.

重离子束的高 LET 性质, 使得在其照射

下,细胞周期各时相(G_1 、S、 G_2 和M)的辐射敏感性减小,因而也就有利于杀灭快增生的较早进入敏感时期的癌细胞,由于各时相辐射敏感性减小的特点,使得再分布对重离子束放射治疗疗效的影响减小,从而再分布在重离子束治癌理论中的作用也相对弱化。

2.4 再增殖

在肿瘤的分次放射治疗中,很重要的生物学原理是细胞群受照射后的增殖动态^[4]。分次照射通常也利用肿瘤和正常组织在照射后细胞群的增殖动态差别,达到逐渐消灭癌细胞,保护正常组织的目的,这就要求肿瘤细胞群的再增殖速度比正常组织慢些,或者至少开始得比后者迟些。

肿瘤组织受照射后,其存活的细胞群的增殖率一般是加速的。虽然肿瘤组织的细胞增殖周期延长,但有较多未死亡的静止细胞进入增殖周期,故而肿瘤组织倍增时间往往较照射前缩短。尽管这样,在照射野内补充增殖速度最快的组织仍然是正常的更新组织。这是因为正常组织细胞群的部分细胞被杀灭后,有一种自动调控的机能使细胞的增殖周期缩短,并且原来非增殖细胞大量进入增殖周期;而肿瘤细胞群中,转入增殖周期的静止细胞的比例要小得多。此外,照射与再增殖开始之间有一定时间,肿瘤组织血管供应差的地方,细胞增殖也较迟。这是分次照射中有利于保护正常组织的一个因素。利用再增殖,适当的剂量与时间分布,能使分次照射疗法更有效地杀灭肿瘤组织而保护正常组织。

如图2所示,设细胞群倍增3.3次则细胞总数增加10倍,照射后细胞增殖速度仍是稳定的。曲线A为细胞群自然生长状态;曲线B为照射一次后不再照射,实施的剂量足以杀灭90%细胞;如果分次照射之间的时间足以允许有3.3次倍增,那么细胞群就稳定下来了,如曲线D所示,这种情况最有利于正常组织;若间隔时间使倍增次数大于3.3次,细

胞群还是逐渐增大,即出现治疗中肿瘤继续增大的现象,如曲线C;对肿瘤来讲,最理想的分次照射间隔小于3.3次的倍增时间,这时肿瘤逐渐缩小,从而消失,如曲线E。当然,控制每次照射的剂量也可得到相同的结果。所以在临床治疗上,应当根据肿瘤及周围正常组织的特点来适当掌握每次照射剂量的大小和时间的长短。

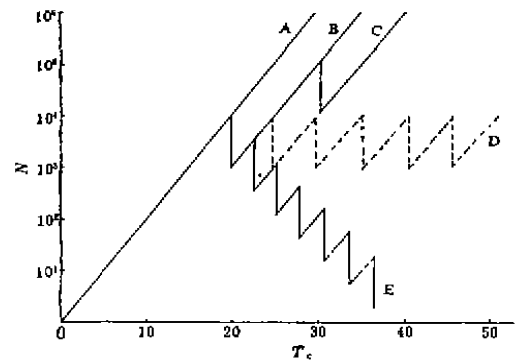


图2 分次照射之间的细胞群增殖

由于再氧合、再分布在4R理论中作用的减弱,因而在重离子束放射治疗中,应重点考虑修复和再增殖对治疗疗效的影响。

肿瘤放疗方案建立在适当的分次照射治疗之上,假如两次照射时间间隔内不能同时满足正常组织或肿瘤组织再氧合、修复、再分布和再增殖等条件时,只能遵循一条原则,那就是在最大限度保护正常组织的前提下,尽可能地杀灭癌细胞,也就是说,要么使得肿瘤组织细胞得以充分地再氧合,要么使得损伤轻的正常组织得以修复,要么使得肿瘤组织细胞大量进入到辐射敏感的M或 G_2 时相,要么满足肿瘤组织细胞群的再增殖速度比正常组织的慢些,至少开始地迟些,或者上述几项因素兼而有之。

3 可采取的一些技术措施

恶性肿瘤的放射治疗中,消灭肿瘤所需的剂量大多数都接近周围正常组织的耐受剂量,如何提高射线对肿瘤组织的消灭作用,

同时又使周围正常组织不发生严重的损伤, 已成为放射治疗技术中的根本问题, 除了采取适当的分次照射方式外, 还可以采取诸如物理学的、影像学的、药物协同与增敏、加温及小剂量刺激等方法来提高重离子束肿瘤放疗疗效. 下面主要讲一下物理学手段和小剂量刺激.

3.1 物理学手段

如寻找深度剂量分布最佳的射线作辐射源, 重离子束就是满足深度剂量分布最佳的射线; 建造治疗机架使得重离子束可围绕患者旋转照射, 形成多射野, 或者使靶体(患者)旋转, 这就是我们提出的束流固定患者(肿瘤)运动的适形治疗方案^[6], 同样可形成

多射野, 并可降低治疗装置的造价, 提高适形治疗程度, 最大限度地保护了正常组织.

3.2 小剂量刺激

在采用重离子束进行较大剂量的治疗之前, 对患者全身或局部采用 γ 或重离子束进行小剂量(小于 0.5 Gy)的预照射, 以提高患者的免疫系统的功能, 从而提高患者对较大剂量治疗的耐受作用. 这是最近我们在动物实验取得的研究成果中受到的启发.

相信随着科学技术不断发展, 提高重离子束放射治疗疗效, 减小对正常组织损伤的技术措施会层出不穷, 那么重离子束肿瘤放疗的基础理论也会得到不断的补充和完善.

参 考 文 献

- 1 卫增泉. 重离子束治癌的最新进展和思考. 原子核物理评论, 1997, 14(2): 102~105
- 2 朱壬葆, 刘永, 罗祖玉主编. 辐射生物学. 北京: 科学出版社, 1987, 568~602
- 3 Thomlinson R H, Gray L H. The Histological Structure of Some Human Lung Cancers and the Possible Implications for Radiotherapy. Br J Cancer, 1955, 9: 539~549
- 4 Powers W E, Tolmach L J. A Multicomponent X-ray Survival Curve for Mouse Lymphosarcoma Cells Irradiated in Vivo. Nature, 1963, 197: 710~711
- 5 夏寿萱主编. 分子放射生物学. 北京: 原子能出版社, 1993, 42~44
- 6 Kraft G, Kraft-Weyrather W, Taucher-Scholz G *et al.* What Kind of Radiobiology should be Done at a Hadron Therapy Center. In: 2nd Symposium on Hadron Therapy, Gem, Geneva, Switzerland, 1996, 7~10
- 7 Li Qiang, Wei Zengquan, Li Wenjian *et al.* Extending Bragg Peak of Heavy Ion Beam and Melanoma Cell Inactivation Measurement. Nucl Sci Techn, 1998, 9(1): 8~10
- 8 李强, 卫增泉. 重离子治癌中的三维剂量成形方式. 原子核物理评论, 1997, 14(4): 243~245

Basic Theory of Heavy Ion Beam Used in Tumor Radiotherapy

Li Qiang Wei Zengquan

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

Abstract The basic theory of tumor radiotherapy with heavy ion beam was introduced in contrast to low LET irradiation therapy. Some useful methods are also suggested to improve the curative effect of heavy ion therapy and to spare the normal tissue around the tumor.

Key words heavy ion beam tumor radiotherapy

Classifying number O59