文章编号：1007-4627(2005)01-0039-05

质子与重离子肿瘤治疗的进展*

李文建
（中国科学院近代物理研究所，甘肃 兰州 730000）

摘 要：简要介绍了质子与重离子肿瘤治疗的历史和现状. 现在，全世界有质子治疗中心 23 家，治疗肿瘤患者总数为 39 612 人；重离子治疗设备有 3 台，治疗肿瘤患者 4 511 人(包括 He 离子治疗 2 054 例病人).

关 键 词：质子；重离子；肿瘤治疗
中图分类号：Q691　　**文献标识码**：A

1 引言

20 世纪核技术的发展直接导致了放射医学和核医学的诞生. 现在放射治疗已成为治疗癌症的重要手段. 以 X 射线、γ 射线和电子束为标志的常规放射治疗仍是目前放疗领域的主流. 但由于这些射线进入人体的剂量随深度指数衰减的缺陷，在杀死癌细胞的同时，周围健康组织也受到不同程度的伤害. 尽管对放射治疗设备进行了非常严密的设计(转动射线束的方法)，但癌瘤周围的正常组织和器官仍受到照射剂量的影响. 为了避免肿瘤周围的正常组织(特别是对放射线敏感的重要组织和器官)受到不必要的损伤，有时不得不把总剂量减低，以致使肿瘤区得不到必要的照射剂量，因此大大降低了肿瘤的治愈率. 据统计，在所有的常规放射治疗病人中，约有 1/3 病人局部肿瘤未控[1]；另有报告，在美国每年有 10 万个癌瘤病人由于局部癌瘤未控而致治疗失败[1].

质子和重离子与常规射线不同，它们都是重带电粒子. 具有一定能量的质子(或重离子)在物质中具有确定的“射程”，而且它们在射程末端处的能量损失最大，即出现所谓的 Bragg 峰. 利用质子(或重离子)能量损失集中于射程末端的特性，在肿瘤治疗时，可以通过调节它们的能量使离子(质子和重离子)停止在肿瘤的指定部位，达到对肿瘤的最大杀伤，而在肿瘤前面离子穿过的正常组织，受到的损伤较小，至于肿瘤后面的正常组织，因为离子已经停在肿瘤部位，所以是不受影响的. 此外，离子的带电性决定了它们可以采用磁扫描技术导引束流对肿瘤实行精确“适形治疗”. 正是由于质子(或重离子)的这些特点，先后在世界上诞生了质子和重离子束治疗的先进技术.

2 质子肿瘤治疗

1946 年，Wilson[2]提出质子束的医学应用的观点. 1954 年，Tobias 等[3]在美国加州大学 Lawrence Berkeley 实验室(LBL)进行了世界上第一例质子射线治疗晚期乳腺癌病人. 此后，1957 年瑞典 Uppsala 大学，1961 年美国 Harvard 大学，以及 1967 到 1975 年之间的俄罗斯 3 家(Dubna、Moscow 和 St. Petersburg)相继开展了质子治疗病人的临床研究. 经过 50 年的发展，除 7 家关闭外，到 2004 年 7 月，全世界现有质子治疗中心 23 家(见表 1)，其中美国 Loma Linda 大学医学中心(LLUMC)治疗病人总数位居世界首位，即 9 282 人；其次有美国 Harvard 大学治疗病人 9 116 例；瑞士 PSI(72 MeV)治疗病人 4 066 例. 建议和正在建设中的有 19 家(见表 2)，其中包括中国 3 家、德国 3 家、美国 3 家、意大利 3 家，瑞士、南非、奥地利、韩国、斯

收稿日期：2004-12-25
* 基金项目：国家自然科学基金重点项目(10335050)；科技部重大基础研究前期研究专项基金资助项目(2003CCB00200)
作者简介：李文建(1959-)，男(汉族)，河北辛集人，研究员，博士生导师，从事辐照生物学研究；
E-mail：wjli@impcas.ac.cn

表1 全世界带电粒子治疗病人总数统计 截止2004年7月

Who	Where	What	Date first	Date last	Recent patient total	Date of total
Berkeley 184	CA. USA	p	1954	-1957	30	
Berkeley	CA. USA	He	1957	-1992	2 054	
Uppsala	Sweden	p	1957	-1976	73	
Harvard	MA. USA	p	1961	-2002	9 116	
Dubna	Russia	p	1967	-1996	124	
ITEP, Moscow	Russia	p	1969		3 748	June -04
Los Alamos	NM. USA	π^-	1974	-1982	230	
St. Petersburg	Russia	p	1975		1 145	April -04
Berkeley	CA. USA	ion	1975	-1992	433	
Chiba	Japan	p	1979		145	Apr -02
TRIUMF	Canada	π^-	1979	-1994	367	
PSI (SIN)	Switzerland	π^-	1980	-1993	503	
PMRC (1), Tsukuba	Japan	p	1983	-2000	700	
PSI (72 MeV)	Switzerland	p	1984		4 066	June -04
Dubna	Russia	p	1999		191	Nov -03
Uppsala	Sweden	p	1989		418	Jan -04
Clatterbridge	England	p	1989		1 287	Dec -03
Loma Linda	CA. USA	p	1990		9 282	July -04
Louvain - la - Neuve	Belgium	p	1991	-1993	21	
Nice	France	p	1991		2 555	April -04
Orsay	France	p	1991		2 805	Dec -03
IThemba LABS	South Africa	p	1993		446	Dec -03
MPRI (1)	IN USA	p	1993	-1999	34	
UCSF-CNL	CA USA	p	1994		632	June -04
HIMAC, Chiba	Japan	C ion	1994		1 796	Feb -04
TRIUMF	Canada	p	1995		89	Dec -03
PSI (200 MeV)	Switzerland	p	1996		166	Dec -03
G. S. I Darmstadt	Germany	C ion	1997		205	Mar -04
H. M. I, Berlin	Germany	p	1998		437	Dec -03
NCC, Kashiwa	Japan	p	1998		270	June -04
HIBMC, Hyogo	Japan	p	2001		359	June -04
PMRC (2), Tsukuba	Japan	p	2001		492	July -04
NPTC, MGH	MA USA	p	2001		800	July -04
HIBMC, Hyogo	Japan	C ion	2002		30	Dec -02
INFN-LNS, Catania	Italy	p	2002		77	June -04
WERC	Japan	p	2002		14	Dec -03
Shizuoka	Japan	p	2003		69	July -04
MPRI (2)	IN USA	p	2004		21	July -04
					1 100	pions
					4 511	ions
					39 612	protons
				Total	45 223	all particles

表 2　全世界正在建造和建议的质子和重离子治疗新设备　　截止 2004 年 7 月

Institution	Place	Type	First?	Comments
Wanjie, Zibo	China	p	2004	Under construction. 235 MeV cyclotron, 3 gantry +1 horiz
IMP, Lanzhou	China	p, C-ion	2005	C-ion from 100 MeV/u and p (120 MeV) at HIRFL; clin. treat; biol. research; no gantry; scanning beams.
PSI	Switzerland	p	2004	Addition of a 250 MeV cyclotron, 2nd gantry, new 1 fixed
Rinecker, Munich	Germany	p	2005	4 gantries, 1 fixed beam, 250 MeV, scanning beams.
NCC, Seoul	Korea	p	2005	230 MeV cyclotron, 2 gantries, 2 horiz, 1 exp horiz.
FPTI, U. of Florida	FL, USA	p	2006	230 MeV cyclotron, 3 gantries, 1 fixed.
IThemba LABS, Somerset West	South Africa	p	2006	230 MeV, 1 gantry, horiz. +30° beams, 1 horiz. +15° beams
M. D. Anderson Cancer Center	TX, USA	p	2006	250 MeV synchrotron; 3 gantries; 1 fix (2 beams) +1 exp rooms
Chang An Information, Beijing	China	p	2006	235 MeV Cyclotron, under construction.
Heidelberg	Germany	p, ion	2007	1 gantry; 2 fixed beam; p/carbon; int. contr. Raster scan
CNAO, Pavia	Italy	p, C-ion	2007	Synchrotron 400 MeV/u. 3 horiz, 1 vertical beam
Med-AUSTRON	Austria	p, ion	2007?	p gantry; 1 ion gantry; 1 fixed p with 2 lines; 1 exp room
Trento, Italy	Italy	p	2008?	cyclotron; 1 gantry; 1 fixed
CGMH, Northern Taiwan	Taiwan	p	?	250 MeV synchrotron/230 MeV cyclotron; 3 gantry, 1 fixed
Bratislava	Slovakia	p, ion	?	72 MeV cyclotron; p; ions; +BNCT, isot prod.
Erlangen	Germany	p	?	4 treatment rooms, some with gantries
TOP project ISS Rome	Italy	p	?	70 MeV linac; expand to 200 MeV?
3 projects in Moscow	Russia	p	?	Including 320 MeV; compact, probably no gantry
Krakow	Poland	p	?	60 MeV proton beam
Proton Development N. A. Inc.	IL USA	p	?	300 MeV protons; therapy & lithography

洛伐克、波兰、俄罗斯各 1 家. 目前在世界范围内，正在加快质子治疗中心建设和发展，接受质子治疗的患者也越来越多(图 1). 以瑞士 PSI 质子治疗病人近 17 年的经历为例(图 2)，获得了质子治疗病人的较好成绩. 图 2 表明 PSI 的质子治疗病人肿瘤复发率为 9/1 518，39/1 122和 32 rec/323 pat，对应 8 年、13 年和 17 年的病人存活分别在 98%，94% 和 87% 以上.

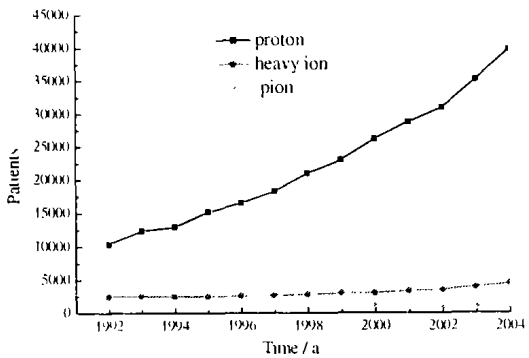

图 1　离子治疗患者的趋势

重离子包含 He 离子治疗 2 054 例病人.

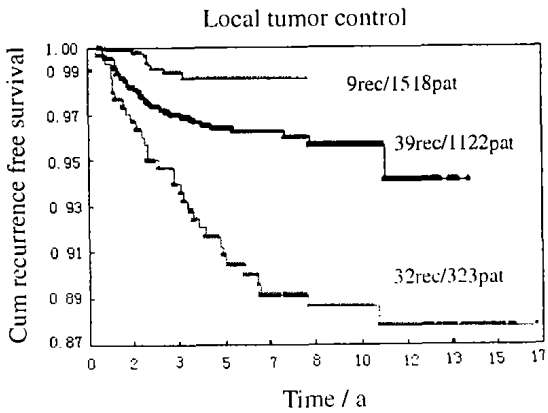

图 2　瑞士 PSI(72 MeV)质子治疗病人的经历

rec 代表复发，pat 代表病人.

3　重离子肿瘤治疗

重离子与质子比较，不仅具有生物学优势，而且剂量分布优势(Bragg 峰)更为显著. 因此重离子束在治疗中表现出一系列的独特优点：治疗精度高(mm 量级)；剂量相对集中、照射治疗时间短和疗效高；对肿瘤周围健康组织损伤小；治疗时能实时

监测，便于控制位置和剂量，提高治疗精度. 由于重离子的以上优点，它被誉为是面向21世纪最理想的放疗用射线. 世界上许多国家都倾注了大量的人力和物力进行重离子束治癌装置的建造和治癌基础及临床应用研究，使得重离子束治癌成为放射治疗领域的前沿性研究热点.

重离子束治癌的先驱性研究起源于美国的LBL. LBL于1975年利用其高能同步重离子加速器BEVALAC开始进行重离子束放射治疗临床试验，截止1992年6月已收治各种难治癌症患者2 487人，其中用^{4}He离子束治疗的有2 054人，用^{12}C和^{20}Ne等重离子束治疗的患者约有433人(见表1). 尽管当时的束流配送系统及治疗计划系统并不完善，但对于选定的肿瘤，肿瘤局部控制率较X，γ和电子束等治疗提高了2—3倍，取得了很高的肿瘤治愈率，较常规放疗的疗效等有明显优越性. LBL对先前接受重离子束治疗的肿瘤患者晚期效应的跟踪和临床治疗评价等研究仍在继续. 由于近些年来受诸如日本和德国的重离子束临床治疗疗效的激励，美国又重新对重离子束治癌研究唤起了极大的兴趣.

日本政府于1984年发起了一项称为“对癌症控制10年战略”的宏大计划，作为该计划的一个很重要部分，并于1993年在国立放射医学综合研究所(NIRS)建成了一台重离子医用加速器(HIMAC)，专门用于重离子束治癌及放射医学研究. HIMAC治疗装置主要包括束流配送和辐照系统、病人定位系统和治疗方案系统，其离子束种类是^{4}He—^{40}Ar，束流强度为10^{7}—10^{10} ions/s，最大能量可达800 MeV/u，剂量率控制在5 Gy/min左右. 束流配送系统采用摆动磁铁横向扩展束流并配合多叶准直器的方式来实现适形治疗. 1994年6月21日，第一批病人在HIMAC接受了碳离子束治疗，到2004年2月已治疗肿瘤患者1 796例(见表1)，其中包括头颈部肿瘤、脑瘤、肺癌、肝癌、前列腺癌、宫颈癌、食道癌和软组织肉瘤等. 对于头颈部肿瘤，取得了3年局部肿瘤控制率大于61%的临床结果；对于颅底瘤，3年局部控制率大于92%；对于肺及肝癌，3年局部控制率大于72%；对于前列腺癌，3年局部控制率为100%. 就总体治疗而言，在没有明显并发症的前提下，都取得了良好的疗效，3年局部控制率大于67%. 由于在NIRS利用碳离子束治癌临床试验取得了极大成功，日本政府已于2003年11月接受并承认重离子束治癌是一种高度先进的医疗系统，正式启动第二个“对癌症控制10年战略”，计划在全日本兴建50个重离子束治疗中心，使日本国民受益于重离子束治癌. 目前用于今后这些治疗中心的紧凑型加速器及治疗设备已经开始在NIRS进行设计. 与NIRS开展碳离子束治癌临床试验取得巨大成功的同时，日本已于1996年在兵库(Hyogo)开始兴建另一个专门用于治癌的带电粒子治癌装置(PATRO)，提供230 MeV的质子，230 MeV/u的氦离子和320 MeV/u的碳离子，装置已于2000年建成，中心设有50个床位. 2002年该装置利用碳离子束治疗患者30例(见表1).

在欧洲，重离子束治癌装置HITAG已于1996年在德国重离子研究中心(GSI)建成. GSI借鉴了美国LBL的^{20}Ne离子束及日本NIRS的^{12}C离子束的治疗特点和治疗经验，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断层术(PET)治疗质量保证两大技术手段，达到了重离子束调强放射治疗和束流实时在线监控. 1997年12月13日，GSI开始用高能碳离子束治疗了两例颅底瘤患者(见表1)，治疗后三个月的跟踪研究表明颅底瘤基本消失. 到2004年3月，GSI共收治头颈部肿瘤患者205例(见表1)，总体疗效非常显著. 在2002年，由于GSI对两种脑癌各治疗的50个病例两年局部控制率达到了100%，因此得到德国政府有关部门颁发的对这两种癌症重离子临床治疗的许可证，使得重离子束对颅底脊索瘤和粒状肉瘤的治疗在德国治疗成为例程治疗. 到2004年，GSI重离子束对颅底瘤治疗显示的临床结果为：4年局部控制率大于67%和4年总的存活率大于76%，且没有发现明显的治疗晚期毒副作用，治疗成绩令人鼓舞. 现在GSI联合德国癌症研究中心(DKFZ)得到德国政府的批准并投资1.417亿马克，在德国海得堡建造一台专用于治癌的离子束加速器，2002年5月正式动工，于2006年建成投入使用(见表2). 除德国外，意大利于1996年联合瑞士的西欧核子中心(CERN)、奥地利(Med-AUSTRON)和捷克等国家启动了一项用于治癌的最优化同步加速器的研究(PIMMS)，2000年该项研究结束并发布了设计的医用轻离子加速器的技术报告. 2002年底意大

利政府批准在米兰南部的 Pave 建立国家强子治疗中心，离子束治癌是其中一个很重要组成部分. 该中心主要致力于碳离子束治疗的研究，计划建造 4 个治疗室，3 个水平治疗室和一个垂直治疗室，预计 2007 年开始接受患者治疗(见表 2). 除此之外，借助 PIMMS 研究，奥地利的 Med-AUSTRON 重离子束治癌项目也已完成前期设计，处于筹备资金立项阶段. 法国里昂的 Claude Bernard 大学也在 PIMMS 的基础上完成了在法国实现重离子束治癌的方案(ETOILE)，各项准备工作已就绪，正在等待最后的政府批准立项. 瑞典首都斯德哥尔摩著名的卡洛林斯卡(Karolinska)医院也利用 PIMMS 研究方案，提出了他们自己的重离子束治癌计划. 包括德国海德堡重离子束治癌在内的上述 5 个欧洲重离子束治癌中心成立了欧洲放射治疗学会(ESTRO)，该学会与欧洲癌症研究机构(EORTC)，CERN 和 GSI 形成欧洲轻离子治疗网. 这个网络的存在极大地促进了欧洲重离子束治癌研究迅猛前进.

在我国，中国科学院近代物理研究所基于兰州重离子研究装置(HIRFL)提供的中能重离子束，在国家"重离子治癌技术的研究"攀登计划项目、科技部重大基础研究专项"重离子治癌的前期研究"、国家基金委重点课题"加速器射线束治疗癌症中的若干重要物理问题的研究"等项目的支持下，持续了 10 多年的工作，为重离子束临床治癌积累了重要的基础数据[4—7]. 目前，该所正在研制"基于 HIRFL-SSC 的重离子浅层治癌辐照装置"，通过 1—2 年的浅层肿瘤治疗，积累临床治疗经验，实现重离子束治癌的第一步目标. 2005 年兰州重离子加速器冷却储存环(HIRFL-CSR)建成后，在具备提供高能离子束流的条件下，增建治癌终端，实现"重离子束全体位治癌"的第二步目标，真正使我国重离子束治癌跻身国际先进行列.

参 考 文 献:

[1] 蔡伟民. 重离子束治疗癌症的优越性. 第 145 次"重离子束治癌"香山科学会议. 北京，2000，18.

[2] Wilson R R. Radiology, 1946, **47**: 487.

[3] Tobias C A, Robert J E, Lawrence J H, *et al*. Peaceful Uses At Energy, 1956, **10**: 95.

[4] 李文建，周光明，王菊芳等. 原子核物理评论，2003，**20**(1): 42.

[5] 李文建，郭红云，李德杏等. 原子核物理评论，2003，**20**(4): 281.

[6] 周光明，李文建，高清祥等. 原子核物理评论，2003，**20**(1): 52.

[7] 李文建，周光明，王菊芳等. 高能物理与核物理，2002，**26**(7): 742.

Progress of Tumor Therapy with Protons and Heavy Ions*

LI Wen-jian

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

Abstract: The current status of tumor therapy with protons and heavy ions from in the world is briefly presented. There are 23 centers and 39 612 patients with proton therapy, 3 facilities and 4 511 patients with heavy ion therapy including 2 054 patients by He ion.

Key words: proton; heavy ion; tumor therapy

* **Foundation item**: Key Project of National Natural Science Foundation of China(10335050); Dedicated Project of National Key Basic Research of Science and Technology Ministry of China(2003CCB00200)