

神奇的粒子手术刀

宋世鹏

张英平

(北京大学重离子所 100871) (中国科学院高能物理所 100039)

近两三年来,中国引进了十多台 γ 刀,成功地做了数以千计的不开颅脑内部手术,未见有一例直接死亡或致残,神了!更为神奇的是:开刀不麻醉,病人清醒;时间短,半小时内手术完成;病人自己走下手术床,不用住院.所以 γ 刀被誉为“神刀”.

γ 射线是光子,可以做成手术刀;X射线也是光子,能量也可以很高,当然也可以做成手术刀.本文作者不但制成了X刀,并且制成了中国第一台、也是世界第一台旋转式 γ 刀.它比引进的 γ 刀性能更好,已通过国家评审,开始用于临床.

光子可以做成手术刀,其他粒子能否如此呢?其实物理学家的“刀”,只不过是把能量会聚到具有确定边界的小体积内,把该体积损毁而已.也就是说,能量的集中是关键.其他重粒子如质子、中子、 π^- 介子、 α 粒子,及其他更重的重粒子,更容易把能量集中到要损毁的靶区,因此也都可以做成“粒子手术刀”.只是重粒子束的产生较复杂,还没有商品化罢了.

一、历史简述

1949年,瑞典人Leksell提出了放射外科理论,设想用大剂量粒子束一次性损毁靶组织.

1951年,Leksell小组,首次用回旋加速器的质子束,进行了脑内囊前支损毁术,获得成功.

1955年,Leksell与Hemer用X射线(剂量为20—30戈瑞^①),治好了脑功能性疾病.

1956年,Tobias与Roberts首次用340MeV质子及190MeV氘核,进行了脑垂体切除术.

1963年,Larsson与Leksell等相继为20

名病人进行了质子束手术.

1968年,瑞典人研制出了第一台钴-60放射源装置——正式称为 γ 刀.

1972年,Steiner与Leksell,首次用 γ 刀治疗脑动静脉畸形成功.

1979年,Kjellberg利用回旋加速器质子束的布喇格峰,在立体定向仪的帮助下,进行了脑部疾病的治疗.

1984年,Fabrikant用Bevalac重离子加速器治疗脑深部动静脉畸形成功.

用重粒子进行损毁手术,其实也是开刀,因应用还不普遍,还没有把“刀”的名字叫响.

二、粒子束为什么可以形成手术刀

粒子束要成为手术刀,必须满足以下几个条件.(1)粒子束能通过健康组织达到病灶靶区.(2)在靶区集中足够的能量(或剂量),能一次性摧毁肿瘤细胞.(3)能量集中的区域与靶子吻合.(4)能精确确定靶子的位置.(5)从原理上能够证明粒子可以杀死肿瘤细胞,而对健康细胞不会造成不可逆转的伤害.

粒子,不管有无静质量,也不管是否带电荷,只要有合适的能量,都能穿透一定的物质,包括有机体在内.而且带电粒子具有确定的射程,末端电离很大,最适合作手术刀.

有许多办法可使粒子穿过健康组织,而又在靶区才把大部分电离能沉积下来.如对带电粒子,可以通过改变能量来改变粒子的射程.利用末端电离峰(即布喇格峰)来沉积能量.改变了粒子的能量,也就改变了电离峰的宽度,可与靶区相匹配(图1).

又如对不带电粒子,可用多束交会的办法,

^①戈瑞:剂量单位,每公斤物质吸收1焦耳能量,相应的吸收剂量为1戈瑞.

使剂量集中在交会点. 通过束的宽窄分布, 还可以改变剂量分布的形状, 以适应靶区的范围(图 2). 交会的射束越多, 交会区的剂量越大, 周围健康组织受到的剂量相对就越小. 近似的简洁说法叫“焦皮比”很大, 即焦区所受剂量比表皮所受剂量大得多. 我国的旋转 γ 刀, 就是使多束 γ 射线转动起来, 从而使健康组织均匀负担剂量, 以达到保护病人的目的.

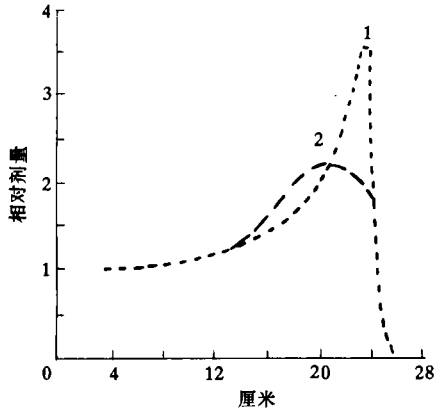


图 1 185MeV 质子的电离峰 1 和加契形
过滤片后电离峰的加宽 2

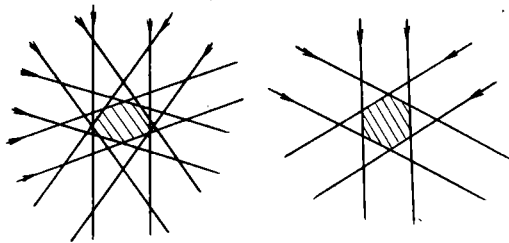


图 2 改变不带电粒子射束交会区剂量分布的示意图

靶区的定位是靠 CT(计算机断层照相)和 NMRI(核磁共振成像). 病人带着固定于身上的定位框架作 CT 或 NMRI 观测, 即可把靶区坐标转移到框架上. 粒子束就可用框架上的坐标, 瞄准病灶靶子. 现在定位的准确度, 已可达亚毫米量级.

靶区集中了足够的射束能量, 就一定能杀死肿瘤细胞吗? 回答是肯定的. 这就像对靶区进行了饱和轰炸, 细胞生存的机会太小了. 细胞中最薄弱的环节, 是染色体中的脱氧核糖核

酸(DNA), 其次是核膜. 带电粒子的直接电离或光子的间接电离(通过产生电子), 可与薄弱环节起作用, 使其链上的原子电离或激发, 导致 DNA 链的断裂或核膜的破坏. 光子的间接电离只有 25% 的几率. 75% 的几率却是和细胞中的水分子起作用. 该作用导致了所谓自由基(OH, H)的产生. 自由基与细胞中的活性成份起化学作用, 作用半径为 2×10^{-10} 米, 这与 DNA 的空间线度一致, 故破坏 DNA 也很有效.

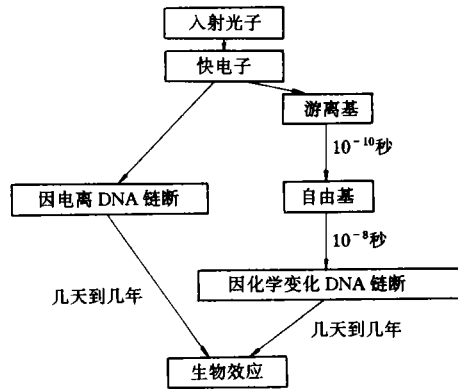


图 3 光子与细胞的相互作用

当然, 肿瘤周围的健康细胞, 也会受到一定程度的损伤, 但损伤较小. 而且正常细胞修复自己的能力, 比肿瘤细胞强得多, 所以可以向好的方向逆转, 恢复其正常功能.

三、粒子束形成手术刀的条件

大家都知道钴-60 治疗机, 它只是常规放射治疗设备, 还不是粒子刀. 要达到立体定向放射外科(SRS)的水平, 才能称之为“刀”. 两者的区别是很大的(表 1).

表 1 SRS 与常规放疗的区别

	SRS	常规放疗
照射次数	1—2	10—35
准确性	<1 毫米	<5 毫米
剂量下降梯度	10% / 毫米	5% / 毫米
包括体积	10—50 厘米 ³	1000—1500 厘米 ³
治疗体积	1—5 厘米 ³	50—1500 厘米 ³
肿瘤对射线敏感性	不考虑	考虑
“焦皮比”	很大	很小

更直观些说,要使粒子束形成刀,必须使粒子束在靶区形成如图 4 的剂量分布.要使肿瘤位于剂量最大区域内,使靶区细胞一次达到致死剂量,而肿瘤边缘,要落入 70%—50%等剂量区域内.因周围健康组织的耐受剂量只有肿瘤的一半左右.剂量下降的梯度,从 80%降到 20%的区域小于 10 毫米.而剂量场分布的最大值(图 4 中 100%处)要达到每分钟 3 戈瑞以上,才算达到了“刀”的水平.

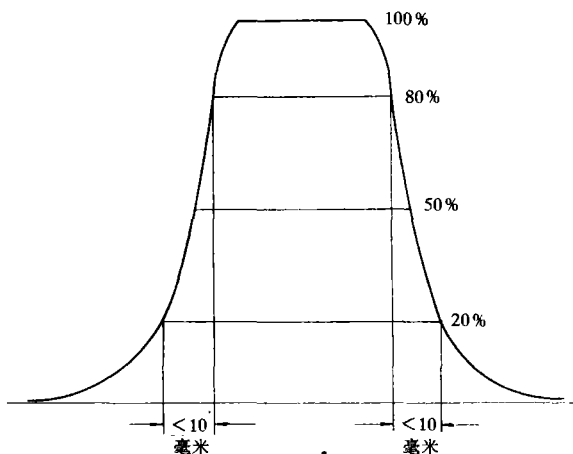


图 4 粒子刀的剂量场分布形式

表 2 不同脑瘤根治剂量和瘤边缘

肿瘤名称	限量(戈瑞)举例	
	根治剂量	边缘限量
脑干肿瘤	25—30	/
听神经瘤	40	14—20
垂体瘤	40—45	10—25
脑膜瘤	45—50	13—20
脑胶质瘤	40—50	/
脑转移瘤	45—50	12—20
脑血管畸形	40—45	16—25
视网膜母细胞瘤	50—60	/
头颈部肿瘤	>80	/

有了锋利的粒子刀,还要能准确定位,才能根治肿瘤而又不伤害或少伤害健康组织.要知道有些组织,如视神经、脑干、颅侧神经等,结构精细、组织娇嫩,必须很好加以保护.这就要求定位准确、误差小.幸运的是,靠 CT、NMRI、超级电脑技术、计算机绘图与立体定向仪的结

合,可以圆满地解决这个问题.

总之,立体定向放射外科的设计原则是:

- (1)靶外形要明确,并尽可能小.
- (2)靶区的几何位置、治疗计划和剂量场的量度,都以亚毫米计算.
- (3)用多方向、等中心外部粒子束(旋转的或不旋转的),将高辐射剂量送到靶上.
- (4)系统的设计,必须对病人和工作人员都安全并且必须高度可靠和易于操作.

四、粒子刀的手术特点

读者也许会问:外科手术把病灶处理得干干净净,粒子束手术只杀死了病灶细胞,并没有把它取出体外呀!

这涉及到什么叫治疗成功的问题,所谓治疗成功包括:病理部分作用停止;肿瘤停止生长;不正常的激素停止产生,而正常组织的损毁小于 1 厘米³.而且粒子手术刀可达大脑的任何部位,而不会引起出血或切歪.这是外科手术永远做不到的.

事实已经证明:在一次大剂量高能粒子的照射后,肿瘤细胞全部呈凝固性坏死,体积不再扩大.以后肿瘤组织全部被胶质瘢痕组织所替代,并部分或全部被吸收,病人生存期延长,这不就是治愈了吗!

粒子束手术,不单可以治疗肿瘤,而且对许多功能性疾病也有建树.诸如脑血管病、恶痛、三叉神经痛、顽固性精神病、麻痹、癫痫等等,都是很好的治疗对象.

外科手术,干净痛快,但也痛苦.由图 3 可看出,粒子束手术是慢变化过程,在不知不觉中治愈,就是年迈体弱者也能接受.

五、 γ 刀

γ 刀用的射束,是从钴 60 源中放出的 γ 光子.能量有两群, 1.17MeV 和 1.33MeV,即每个 γ 光子平均携带能量 1.25MeV.

这种能量的 γ 光子,能穿透很厚的水泥和钢铁,可以杀死或杀伤生命有机体中的细胞.

γ 射线在物质中的减弱规律服从 $I = I_0 e^{-\mu d}$. I_0 为原始入射束的强度, I 为从物质中穿出后 γ 束强度. μ 为减弱系数(与 γ 能量和减弱物质的种类有关). d 为 γ 束穿过物质的厚度.

具体地说, γ 刀是多束 γ 射线的交会区(称焦区). 把病灶放在焦区, 进行致死剂量的照射(相当于开刀). 而病灶周围的健康组织, 仅受到单束 γ 光子的瞬时(利用旋转)辐照, 受到的剂量不足以影响其正常功能的发挥. 这样, 就达到了不开刀的手术效果.

北京、上海、山东、洛阳、广州等地引进了数十台 γ 刀, 已治疗 5000 余例, 效果极为理想. 还有更多的国产旋转 γ 刀将进入医院, 为病人造福. 病人欢迎 γ 刀, 因为(1)手术无创伤, 病人无痛苦, 清醒, 不出血, 不感染, 无并发症. (2)手术精确度达显微外科水平, 误差只有 0.1 毫米, 致死致残的几率极小. (3)简便、省时, 只需照 1—2 次即可. 从准备到手术结束只要 3—5 小时(其中照射只有 20 分钟), 不必住院. (4)治疗全部自动化, 病人、医生、护士都无思想负担.

γ 刀一旦装入钴-60 放射源, 即可 24 小时稳定运转, 几乎不需维护. 虽然每 5—8 年需换一次放射源(因钴-60 的半衰期为 5.26 年), 但源体厂家回收, 不需医院自己处理.

六、X 刀

X 光子与 γ 光子没有本质区别, 只要能量相同, 两者与物质的作用是一样的. 但是 X 射束没有合适的放射性同位素, 只能人工产生.

一个具有足够能量的电子, 与原子核及原子轨道电子的电场作用, 就会产生 X 射线(图 5). X 射线管、直线加速器分别把电子加速到 50—500keV、4—20MeV, 打在金属靶上, 其动能转化为热及 X 射线. 用重元素(钨、金、铜等)作靶比轻元素作靶产生 X 射线有效得多.

由图 5 看出, 要产生 X 射线, 需要有加速电子的装置. 并且产生的 X 光子的能量是不固定的, 入射电子的能量, 等于出射电子的能量与 X 光子能量之和. 也就是说 X 射线的能谱是连续的(图 6). 所以在剂量、防护的计算中, X 刀与 γ 刀有所不同. 再者, 一般说来, 加速器

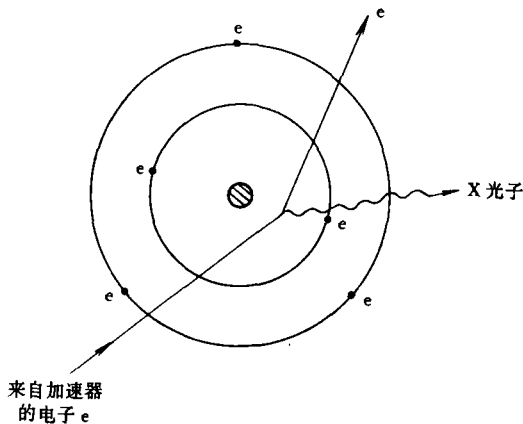


图 5 入射电子在原子核及轨道电子的电场中产生 X 光子的示意图

只产生一束 X 射线, 不像 γ 刀那样可以多束会聚. 为了保护健康组织, X 射束头必须以靶区为中心进行转动. 为了使焦区与靶区匹配, 靶子也需要通过治疗床作某种运动(图 7). 所以 X 刀的运转和操作要比 γ 刀复杂些, “焦皮比”比 γ 刀小, 定位精度目前也赶不上 γ 刀.

也许读者会问: 加速器产生电子, 电子再产生 X 射束, 何不直接用电子作刀? 要知道电子带电且质量小, 与有机体中的电子散射严重, 窄束电子穿过机体时, 能量分布变得很大, 不适于作刀.

虽然 X 刀的运转维护较 γ 刀复杂, 治病的原理和方法与 γ 刀相似, 但它有自己的特点, (1)设备费用低. (2)关机后即不产生放射性. 没有购买和处理废放射源的问题. (3)射束直径可以比 γ 刀大些, 穿透可以深些. (4)在有机体内的最大剂量深度, 比 γ 射线距表皮远, 易

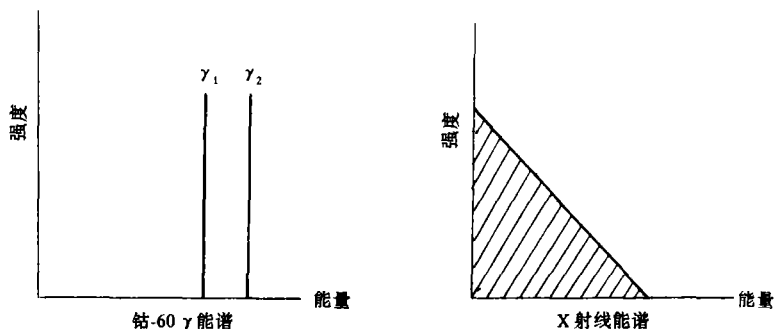


图 6 钴-60 γ 能谱与 X 射线能谱的比较

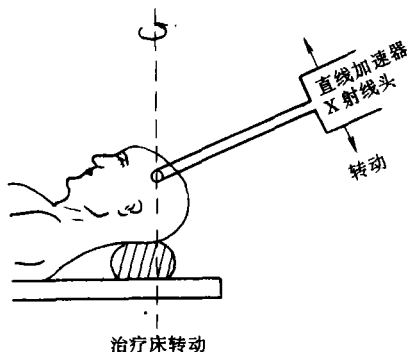


图7 X刀手术示意图

于保护皮肤. 因为有这些明显的特点, X刀在世界上的应用, 目前比 γ 刀还要广泛.

七、重粒子刀

前面已经提到, 所有带电粒子, 都有一定射程, 射程末端有电离的极大值, 叫布喇格峰, 很适宜做粒子刀(电子除外), 只要有加速器产生重粒子束就行.

为了描述电离能量向细胞的传递, 有一个量叫 LET(线性能量传递). 它标志电离粒子沿路径沉积能量的速率, 单位是每微米沉积多少 keV, 即 keV/μ . 光子最大为 $3\text{keV}/\mu$, 而重粒子可达 $200\text{keV}/\mu$ (参阅表 3). LET 的差异对

表3 各种粒子的 LET 举例

粒子	能量	LET(keV/μ)
α	5MeV	100.00
质子	10MeV	4.00
	2MeV	16.00
中子	19MeV	7.00
	2.5MeV	20.00
电子	1MeV	0.25
	10keV	2.30
	1keV	12.50
X	3MeV	0.30
	250keV	3.00
$^{60}\text{Co}-\gamma$	1.17 / 1.33MeV	0.30

细胞造成的影响, 可用图 8 说明. 由图看出, 要获得相同的生物效应, 低 LET 要比高 LET 付出更高的剂量. 这是因为低 LET 损伤 DNA 的过程较长, DNA 有时间修复自己. 重带电粒子布喇格峰处的 LET 很大, DNA 修复自己的机会极小. 这是重粒子刀的优点所在.

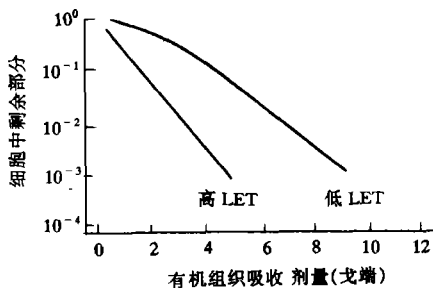


图8 对低 LET 与高 LET(α)辐射, 吸收剂量与细胞中剩余部分的关系

因为重粒子刀设备庞大, 价格昂贵, 目前还没有市场化的可能, 我们只定性地看一下各种粒子在粒子刀中的性能表现(表 4). 表中用“+”号的多少表示好的程度. “-”号表示不好. 物理特点, 表示靶区剂量场的优劣. RBE 是指吸收剂量相同的情况下, X(γ)射线引起的生物效应定为 1, 其他粒子束引起的生物效应比 1 大的程度. OER 是在含氧及缺氧(肿瘤中缺氧细胞较多)情况下, 达到同样生物效应所需剂量之比. 缺氧细胞比含氧细胞要更大的剂量才能被杀死. 这表只是定性的, 因没有和粒子的能量联系起来.

表4 不同粒子在粒子刀中的物理及生物学优点

	质子	中子	π^-	α	氦	碳	硅	氮
物理特点	+++	-	+++	+++	+++	+++	++	+
相对生物效应(RBE)	-	++	+	+	++	++	+++	+++
氧增强比(OER)	-	+++	+	+	++	+	+++	+++

目前, 只有靠近高能加速器的少数医院, 才有幸能用重粒子束作手术. 绝大多数医院, 还得依靠价格便宜、运转灵活的 X 刀和 γ 刀.

总的说来, 粒子手术刀是高科技的产物. 它是针对常规外科手术困难的疾病和部位而设计的. 它的治疗也与常规外科手术不同, 不是把病灶拿掉, 而是把病灶细胞杀死, 且是在细胞和分子水平上治疗的. 所以, 粒子手术刀的出现, 定会开拓一个治疗疾病的新领域, 把医疗事业提高到一个新水平.