

在我国开展质子治癌研究的建议

王书鸿

(中国科学院高能物理研究所 研究员)

一、引言

在中国科学院高能物理研究所,已建成了我国第一台快中子治癌研究装置。它利用北京质子直线加速器提供的 35MeV 质子束,轰击铍靶,产生平均能量约 20MeV 的快中子束,经准直后用于治癌研究。在进行了大量快中子放射物理学和放射生物学实验的基础上,自 1991 年 11 月起,已正式进行临床治癌研究,至今已治疗 60 余病例。从结束治疗三个月以上的病例分析,有效率达 80%,其中有显著效果(完全缓解)的达 40%,一般有效(部分缓解) 40%。疗效最好的是前列腺癌、腮腺癌和胰腺癌;可获局部控制的为骨肉瘤、软组织肉瘤、颈部转移癌等。一些无法医治的晚期肿瘤,经快中子治疗后得到局部控制甚至完全缓解。总之,快中子治癌对于某些癌症的疗效是显著的,并已成为我国治疗癌症顽敌的一个新手段。

全世界约 20% 的癌症患者适用放射治疗,早期的放疗手段主要靠 γ 射线(钴-60 放射源)或 X 射线、电子束线(4—20MeV 电子直线加速器)。据统计,单靠这些放疗手段治愈(活过 5 年)的占 5%,另一部分靠放疗与化疗、手术合治而愈的占 3.5%。总之,疗效较差。

放疗效果的好坏,决定两个因素,一是射线的放射生物效应,二是射线在人体内的剂量分布。前者,正是快中子治癌的优势;后者,则是质子治癌的优势。

二、快中子治癌的优势——射线的放射生物效应好

所谓放射生物效应,指的是射线与人体组织的相互作用机制及对组织细胞的杀伤力。X 和 γ 射线与人体组织的相互作用,主要是同核轨道外电子的作用,其能量传递是通过光电效应、康普顿效应和电子对效应产生的次级电子,这种作用,对组织细胞的致死能力较差。而中子与人体组织的相互作用,主要是与原子核(H, C, O, N 核等)的相互作用(弹性散射和非弹性散射),其能量传递给次级质子、 α 粒子和重核粒子,它们的电离密度较大,因而具有较强的放射生物效应。描述放射生物效应的参量叫 LET(线性能量传递, Linear Energy Transfer),它表示单位距离上次

级带电粒子的能量沉积,它正比于次级带电粒子的电离密度。表 1 给出了不同中子能量产生的次级粒子及其 LET 值的比较表。X、 γ 和电子束线属于低 LET 射线(其 LET 值小于 $12\text{keV}/\mu\text{m}$),而快中子束属于高 LET 射线(20MeV 快中子的 LET 值可达 $200\text{keV}/\mu\text{m}$)。

表 1 中子能量、产生的次级粒子及其 LET 值比较表

中子能量 (MeV)	次级粒子	LET ($\text{keV}/\mu\text{m}$)
$E_n < 5$	电子	0.2—12
$5 < E_n < 10$	反冲质子	< 95
$10 < E_n < 20$	α 粒子	95—200
$E_n > 20$	反冲核	> 200

快中子放射生物效应好的另一个因素,则是它的氧增比小。所谓氧增比(Oxygen Enhancement Ratio, 简称 OER),即杀死正常细胞的能力与杀死缺氧细胞的能力之比。氧增比小,表示易杀死缺氧细胞。而在癌块的中心区,大多为缺氧细胞,因为癌块的生长速度较快,超过血管的供氧能力。X、 γ 和电子线的 OER 值为 3,而快中子束的 OER 值仅为 1。由于质子的质量较重,它轰击铍靶产生的中子束大多朝前,即方向性较好,计算和实验表明,35MeV 质子束轰击铍靶,在朝前方向距靶 1.25 米处(即治疗位置)产生的中子通量约为 $3 \times 10^6 \text{n}/\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \mu\text{A}$,若质子束平均流强为 $20\mu\text{A}$,照射一次为 3 分钟,照射野面积为 4cm^2 ,则一次照射的中子数约为 $4.3 \times 10^{10}\text{n}$ 。

快中子治癌的主要弱点在于射线在人体内的剂量分布较差,它的峰值在皮肤内 1—2cm 处,然后随体内深度较快衰减(如图 1 虚线所示),因此,对于处在体内较深(主要内脏器官等)的癌症,治疗效果较差。

三、质子治癌的优势

质子束与人体组织的相互作用,则是电离作用,其电离密度即能量传递,正比于 $(N_p/V)^2$ 。其中 N_p 为质子数, V 为质子在体内的行进速度。当质子束刚进入人体时,由于速度较大,其电离作用较弱;质子束在人体内进程的末端位置上($V \approx 0$),其能量全部沉积下来,形成很高的 Bragg 峰,之后剂量曲线下落很陡,如

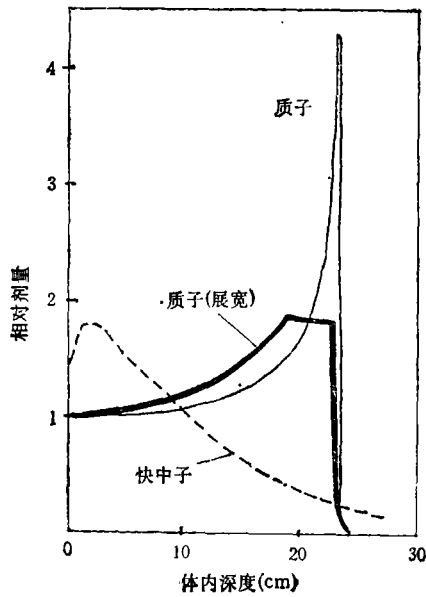


图1 射线剂量分布曲线

图1中细实线所示。根据癌块在体内的深度,可选择质子的能量,使 Bragg 峰正好处在癌块中心位置上,这样使射线对癌块前面的正常细胞的杀伤很小,且几乎不杀伤癌块后面的正常细胞。如果癌块较大,可以通过调节质子束的能散度(或连续改变质子束的平均能量),使 Bragg 峰展宽,并使峰宽与癌块大小相当,如图1中粗实线所示。由于质子束在体内的剂量分布优势,有利于杀伤处在人体深部(人体主要脏器)的癌细胞,并可使用大剂量,进一步增强其杀伤力。放射生物学中的射线吸收剂量单位是 Gy,上面所述快中子治疗的一次照射吸收剂量远小于 1Gy,而质子束治癌的一次照射(1—2分钟)吸收剂量可达 5—10Gy。质子束在体内行进时,由于它的多重库仑散射小,因而几乎走一条直线,如当质子束能量为 175MeV,在体内深度可达 20cm,而其线宽仅 6.5mm,很好的剂量分布和可采用大剂量这就是质子治癌的大优势。

利用质子束治癌的原理,最早是由美国科学家 Robert Wilson 于 1946 年提出的。但在当时及在以后的 30 年内,由于不能精确诊断癌块在体内的位置和深度,质子治癌一直未能展开,

直到现在,由于 CT 和 MR 技术的成功和广泛使用,才使质子治癌研究成为可能。

四、质子治癌疗效显著的实例

日本筑波大学质子医疗研究中心,利用日本高能物理研究所(KEK)的 500MeV 同步加速器(治疗时减到 250MeV 以下),开展了大量的治癌研究,他们对自 1983 年至 1991 年底治疗的 178 名患者进行了 0.5—6 年的跟踪考察,统计结果是,有 135 名癌症患者得到了局部控制(占 75.8%),超过 3 年生存期为 100 名,约占 56%。表 2 给出了各种脏器癌症的治疗效果表。

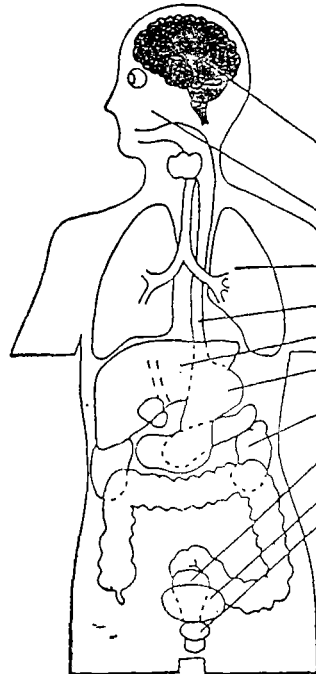
表中可见经质子束治疗,获得 3 年生存率达 50%—80% 的癌症有皮肤、髓膜肿瘤、头颈部、肺、食道、胃、肾、子宫、膀胱、前列腺等癌症。除了对处在人体深部脏器的癌症有很好的治疗效果外,欧美一些国家还利用质子束的极好剂量分布,治疗眼内黑瘤取得了极好的效果,据统计至今已治疗 1006 名患者,其中获得局部控制的占 98%,获 5 年生存期以上者,占 96%,特别是由于质子束的剂量分布好,治疗后,对患者的视力影响很小。

当今,质子束治癌已成为世界发展的趋势。全世界已有 14 台质子(或离子)加速器专门用于治癌,还有 6 台正在建造中,另有 6 台在计划和设计中。至 1991 年底,全世界已有 10376 名患者接受过质子治疗。为了交流和推进质子治癌的研究成果,已成立了质子治癌的国际合作组织 PTOCG (Proton Therapy Co-Operative Group),并每半年召开一次国际学术会议。

表2 筑波大学质子治疗结果

部位	患者数	局部治愈率	3年后生存率	后遗症
● 皮肤	8	7(87.5)	87.5	0
● 脑肿瘤	13	3(23.1)	18.5	3
● 髓膜肿瘤等	9	8(88.9)	75.0	0
● 头颈部	15	11(73.3)	81.5	0
● 肺	19	14(73.7)	54.1	1
● 食道	23	18(78.3)	51.6	3
● 肝脏	30	26(86.7)	25.5	0
● 胃	5	3(60.0)	61.0	0
● 肾脏	5	2(40.0)	60.0	0
● 子宫	24	21(87.5)	72.7	3
● 膀胱	12	8(66.7)	62.5	2
● 前列腺	7	7(100.0)	68.6	0
● 小儿肿瘤	4	4(100.0)	75.0	0
● 其它	4	3(75.0)	100.0	1
合计	178	135(75.8)	13(7.1%)	

● 肝功能良好的病例 3年生存率75.0%



五、在我国高能物理研究所开展质子治癌研究的有利条件

1. 开展质子治癌研究的前提条件, 是需建造一台小型质子同步加速器。它的能量可变 (70—250MeV, 相当于在体内深度可达 10—33cm)、流强较弱(每脉冲 10^{11} 质子, 每 2 秒 1 个脉冲)。加速器的平均直径约 8—10 米。在该能量范围内的质子同步加速器, 较同能量的质子直线加速器和回旋加速器经济, 且输出能量可调。目前世界上已建成或拟建的质子治癌用加速器, 大多采用同步加速器。设计和建造这种小型加速器, 对已成功建造北京正负电子对撞机的高能物理所是完全有能力的。图 2 和表 3 给出了加速器的初步方案和主要参数。它是一台强聚焦、分离作用和慢加速周期的同步加速器。主要设备是 6 块偏转磁铁, 12 块聚焦磁铁, 1 个高频加速站(不调频、低功率)。1 套注入器和引出设备及自控、束测、真空和电源设备等。

表 3 治癌研究用质子同步加速器主要参数

加速器周长	35m
平均半径	5.5m
注入能量、流强、脉宽	35.5MeV, <15mA, 10 μ s
引出能量	120、180、230MeV
引出流强	10nA (即 3.12×10^{10} 质子/脉冲, 0.5 脉冲/秒)
偏转磁铁 (6 块)	最高场强 1.5T 磁铁长度 1.6m 间隙 $6.5 \times 28\text{cm}^2$
聚焦磁铁 (12 块)	场梯度 6T/m 长度 20cm 孔径 11.6cm
高频加速站 (1 个)	频率 2.15.1MHz 电压 450—300V 功率源 2kW

2. 质子同步加速器必须有一台注入器, 它将质子预加速到一定能量后, 才能注入到同步加速器中继续加速。高能物理所现有一台 35MeV 质子直线加速器, 多年来运行稳定可靠, 完全可用作注入器, 从而可以大量节省建造经费。

3. 高能物理所现有快中子治癌研究实验室, 对于用粒子束进行治癌研究有一定的经验, 对射线的剂量测定, 治疗及定位装置等, 均有设计和建造经验。此外, 与北京市几家大医院的肿瘤和放疗方面的医学专家已建立了有效的合作途径。还应特别指出的是, 高能物理所现有快中子治癌的中子束, 是由 35MeV 质子束轰击靶产生的, 中子束的平均能量偏低, 若用同步加速器输出的 70MeV 质子束轰击靶, 可产生平均能量高于 40MeV 的快中子束, 将使中子束的放射生

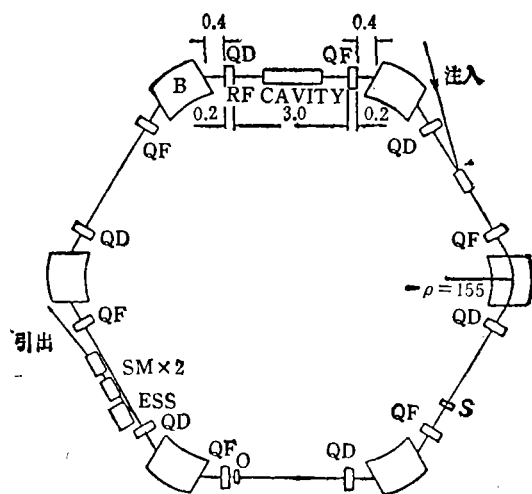


图 2 质子同步加速器示意图

- B: 弯转磁铁
- QF: 聚焦四极磁铁
- QD: 散焦四极磁铁
- SM: 切割磁铁
- ESS: 静电切割器
- RF: 高频加速器
- S: 六极磁铁
- O: 八极磁铁

物效应更好, 对继续发挥中子治癌的优势又是一个有力的推进。

实际上美、日、苏、英、法、瑞典等国的质子治癌研究工作, 都是首先在各自的高能物理所开始的。

建造质子同步加速器及治癌装置, 可在三年内建成。预期建成后每年可治疗 350—500 名患者。它将为我国深入进行质子治癌研究, 造福人民作出重大贡献。此外, 通过建造这台加速器及小型化研究, 在取得经验后, 还可为我国生产和出口该类医用加速器打下坚实的基础。

(上接第 16 页)

其中 $y = [S_{477}/(S_{630} \times S_{700})]/[R_{677}/(R_{630} \times R_{700})]$;

类胡萝卜素 ($\mu\text{g/mL}$) = $4.145z - 1.171$,

其中 $z = (S_{740}/S_{800})/(R_{740}/R_{800})$ 。

以上三式中的字母 S 和 R 分别表示待测叶片和参考物的反射率, 它们的下标表示以 nm 为单位的波长数。

将上述室内光谱的技术应用到野外光谱技术中去, 还需走一段路程, 主要是考虑到植被中叶片等分布的特点及其和辐射相互作用的方式, 太阳的方位和如何消除土壤背景的影响等等。