

肿瘤治疗新利器

——重离子治疗技术及发展

蔡晓红

(中国科学院近代物理研究所 730000)

根据国家癌症中心发布的最新数据,我国每年新发恶性肿瘤约406万例,死亡约为241万例。也就是说,在我国,平均每天有一万多人被确诊为恶性肿瘤,恶性肿瘤与心血管病和呼吸系统疾病长期位居我国致死率最高的疾病前三位。恶性肿瘤已成为影响我国人民健康,困扰人民幸福生活的罪恶“杀手”。

肿瘤常用治疗方法主要有三种:一是手术,通过手术切除肿瘤,主要用于治疗尚未扩散的局部肿瘤;二是化学治疗,使用化学药物杀死肿瘤细胞,主要用于治疗扩散肿瘤;三是放射治疗,利用放射线杀死肿瘤细胞,主要用于治疗早中期局部肿瘤。常规放疗采用的是光子线(包括X射线和 γ 射线),放疗的目的是使放射线的能量尽可能释放到肿瘤靶区而杀死肿瘤细胞,对肿瘤周围正常组织的影响要尽可能小,为实现这一目标,质子治疗和重离子治疗等新技术具有优势。

一、重离子治疗原理和特点

重离子,一般是指元素周期表中比氦原子核(He^{2+})更重的离子,重离子治疗一般是指碳离子(C^{6+} ,即碳原子失去全部核外电子后形成的全裸离子)治疗。1904年,英国物理学家布拉格(William Henry Bragg, 1862~1942)在实验中观测到, α 离子(即 He^{2+} 离子)在射入物质时,在某个深度会形成一个剂量高峰,后人证实这是带电粒子的一个基本物理特性,遂将这个峰以其发现者命名,称之为“布拉格峰(Bragg Peak)”。

重离子治疗采用高能碳离子束,碳离子能量一般为100~400 MeV/u,对应在人体中的穿透深度为

2.5~27 cm,能够满足不同深度肿瘤的治疗。重离子治疗具有对健康组织损伤小、适形照射剂量分布好、可精确监控照射位置及剂量等优点,它适用于治疗未扩散的局部肿瘤病灶,这些都归功于重离子束的一个重要物理特性,就是重离子束在物质中的能量损失集中于射程末端,形成布拉格峰,布拉格峰位置对应的深度即为重离子的射程,见图1,可通过调节入射离子能量,改变布拉格峰到达体内的深度,使布拉格峰准确落在肿瘤靶区而精准杀死肿瘤细胞。基于这个特性,重离子束的能量可集中释放在肿瘤部位,肿瘤前方(图1中布拉格峰左侧的平台区)和肿瘤后方(图1中布拉格峰右侧)的正常组织接

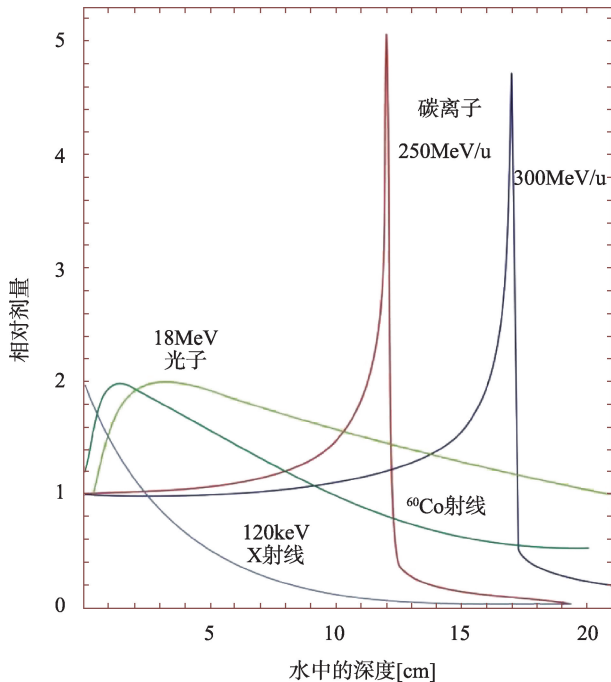


图1 重离子束与光子、X射线及 ^{60}Co 射线深度剂量分布的比较

受的剂量都很小,对健康组织的不利影响很小。此外,重离子具有很高的相对生物学效应RBE(Relative Biological Effectiveness,指250 keV的X射线引起某种生物学效应需要的吸收剂量与重离子引起相同的生物学效应所需吸收剂量的比值),重离子对细胞的致死效应是光子的2~3倍,杀伤力大,甚至对常规射线不敏感的乏氧癌细胞也有很强的杀伤作用,会导致肿瘤细胞DNA双链断裂而不易修复,治疗后不易复发。此外,重离子横向散射小,能量沉积精确,可实现毫米量级的精确治疗。

简而言之,由于重离子具有独特的布拉格峰剂量分布和高的相对生物学效应,重离子可实现对肿瘤细胞“准”和“狠”的打击,就像精准制导的导弹一样,能够精准、高效杀死目标肿瘤细胞,对肿瘤细胞的致死率高、副作用小、治疗效果好。正是因为独特的物理学和生物学优势,重离子被称为最理想的放疗射线,人们也因此把重离子当作上天赐予肿瘤患者的福音。重离子治疗被誉为先进、精准、高效和安全的癌症无创手术刀,特别适合于不宜手术、对常规射线不敏感等难治肿瘤的治疗。

质子也有布拉格峰,其深度剂量分布比光子优越,但由于质子比碳离子轻,质子质量只有碳离子的1/12,质子的相对生物学效应RBE与光子相当,只有碳离子RBE的1/3~1/2。在相同剂量下,碳离子对肿瘤细胞的杀伤能力比质子大2~3倍;对相同病例,碳离子比质子治疗时间短2~3倍。重离子能够治疗射线抗拒型肿瘤,如胶质瘤、脊索瘤和黑色素瘤等,而质子不能;与质子相比,重离子横向散射小,位置精度高,治疗更精准。质子治疗一般推荐用于儿童肿瘤的治疗。

二、重离子治疗技术的发展历程

由于重离子独特的剂量分布优势,1946年,美国物理学家罗伯特·威尔森(Robert Wilson)提出利用重离子治疗肿瘤的想法。利用重离子束治疗肿瘤需要借助重离子加速器,威尔森的时代还没有适于医疗应用的重离子加速器设施。随着加速器技术

的进步,威尔森的梦想逐步成为现实。1954年,美国Lawrence Berkeley实验室(LBL)在世界上首次实施了质子治疗,在1975~1992年的十余年里,LBL又利用比质子更重的离子(如 α 粒子、氦离子、碳离子等)开展了治疗,共收治各种难治肿瘤患者2487名,发现肿瘤局部控制率较常规光子治疗提高了2~3倍,显示出明显的优势。在美国先期工作的基础上,日本和德国先后开展了重离子治疗研究,日本相继建成了千叶(1994)、兵库(2002)、群马(2010)、鸟栖(2013)、横滨(2015)、大阪(2018)和山形(2021)重离子治疗装置。德国建成了海德堡(2009)和马堡(2015)重离子治疗装置,意大利和奥地利重离子治疗装置分别于2012年和2019年建成运营。

2006~2013年,中科院近代物理研究所利用兰州重离子加速器大科学装置,与多家医院合作完成了213例浅层和深层肿瘤患者的临床前期治疗试验研究,取得了显著疗效,成为我国第一家、世界上第四家实现重离子临床试验治疗的机构。近代物理所与其控股公司兰州科近泰基新技术有限责任公司(以下简称“泰基公司”)合作开发了国内首台具有自主知识产权的重离子治疗系统,制订了碳离子治疗系统标准、检测方案和临床实验方案,参与起草国家药监局《轻粒子治疗系统产品注册指导原则》、《质子碳离子治疗系统临床试验和临床评价指导原则》;参与国际标准IEC60601-2-64《轻离子束医用电气设备的基本安全和基本性能专用要求》的等同转化。2019年9月,安装于甘肃省武威肿瘤医院的首台国产重离子治疗示范装置获批医疗器械注册证,这是国家药品监督管理局批准注册的首台国产重离子治疗系统,实现了国产高端放疗设备零的突破,对于提升我国肿瘤诊疗手段和水平具有重大意义。重离子治疗装置可打造集高端制造、精准医疗与运行维护为一体的离子医疗产业,价值数千亿元,创造显著的社会及经济效益,是基础研究促进科技发展的成功范例,也被誉为大科学装置回报社会的典范。目前,近代物理研究所和泰基公司正在实施的重离子治疗项目包括兰州、莆田、武汉、杭

州、长春、济南、南京等),是目前国际上拥有最多订单的重离子治疗设备供应商。兰州重离子治疗装置已取得医疗器械注册证,莆田项目正在进行临床实验,武汉和杭州项目正在进行设备调试,长春和济南等地的国产重离子治疗项目正在建设。

上海市引进德国西门子设备建成了上海质子重离子医院,于2015年投入运行。

三、重离子治疗装置的构成和工作原理

重离子治疗装置包括注入器、中能传输线、主加速器、高能束流传输线和治疗终端五大部分,见图2。其中注入器用于将离子束进行预加速,由用来产生碳离子的离子源、低能束线和注入加速器组成。同步加速器是一个环形的磁聚焦结构,用于将碳离子束约束于闭合的环形轨道,其周长约为56米,共包括8台二极磁铁和12台四极磁铁和若干用来诊断束流位置和强度等信息的束诊元件。重离子治疗装置按硬件系统分类,可分为磁铁、电源、高频、真空、控制、束流诊断等系统。磁铁系统包括二极磁铁、四极磁铁、六极磁铁和校正铁等,用来改变

离子束方向、对离子束聚焦或进行校正等;电源则用于为磁铁供电,为保障离子束在同步加速器中的加速,对电源的精度要求和同一性要求很高;高频系统用于对离子束进行加速,高频腔位于同步加速器的直线段,高频腔两端施加了几千伏的高压,碳离子在同步加速器中每秒要转上百万圈,离子束每经过一次高频腔就被加速一次,1~2秒就可加速到几百 MeV/u;离子束需要在真空环境中运动,否则会俘获大气中气体分子的电子而损失,重离子治疗装置的真空度一般为 10^{-9} mbar;控制系统是加速器的大脑,用来根据治疗的需求(包括束流能量、束流强度、位置和均匀性等)设置、调节和监测加速器各元件的参数。

国产重离子治疗装置采用回旋加速器作为注入器,利用电子回旋共振离子源(ECR源)产生 C^{4+} 离子,离子源产生的 C^{4+} 离子注入到回旋注入器,在回旋加速器中加速到6.8MeV/u;主加速器为同步加速器,从回旋加速器引出的 C^{4+} 离子经由中能传输线注入到同步加速器,在同步加速器的注入口安装有剥离膜,剥离膜将 C^{4+} 离子剩余的两个电子全部剥离成为 C^{6+} 离子后注入到同步加速器中, C^{6+}

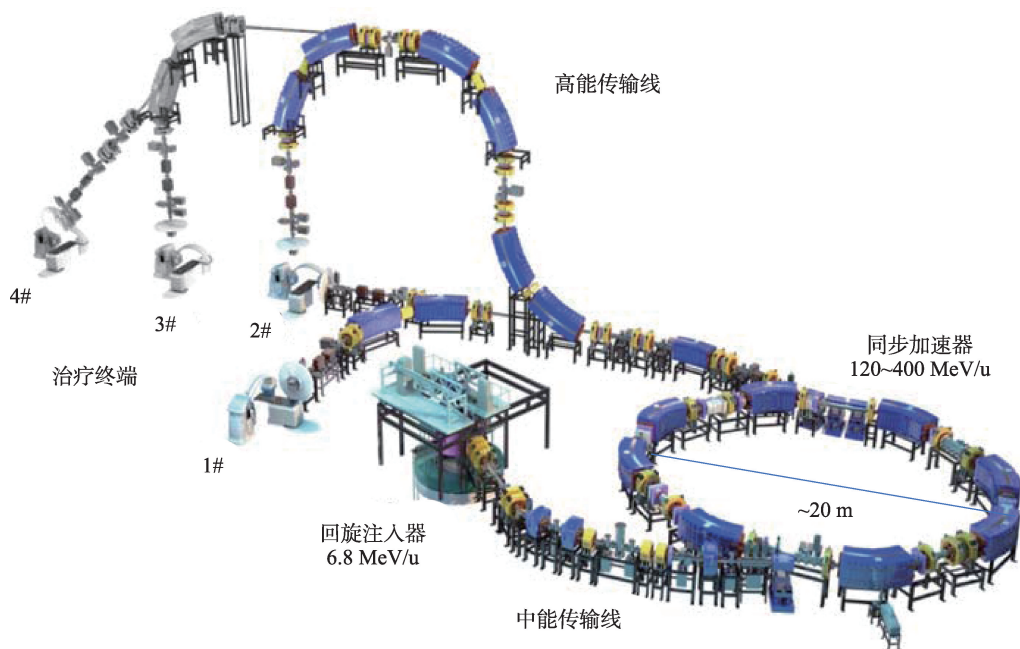


图2 重离子治疗装置构成

离子在同步加速器得到加速,最高加速能量可达400 MeV/u,此时, C^{6+} 离子的速度可达到光速的70%,在人体内的射程(也就是布拉格峰对应的深度)可达27 cm;加速到所需能量后,从同步加速器引出碳离子,再经由高能束流传输线传输到治疗终端,用于治疗患者。第一代国产重离子治疗装置有四个治疗室,分别配备水平(1#)、垂直+水平(2#)、垂直(3#)和45°(4#)方向的治疗头,其中,水平治疗头一般用于治疗头颈部和身体侧面的肿瘤,垂直治疗头用于治疗胸腹部肿瘤,垂直+水平治疗头可实现两个方向的组合照射,45°治疗头用于对特殊部位实施斜入射照射治疗,以避免重要器官,上述的四治疗室布局可以满足绝大多数患者的治疗。

第一代国产重离子治疗装置采用了独特的“回旋注入器+同步主加速器”创新设计,同步主加速器周长最短、小型紧凑、性价比高、运行维护成本低。根据实际情况的需要,还可提供直线注入器+同步加速器的技术方案,治疗头的配置和治疗室的数量也可根据医院需要进行个性化定制。

四、重离子临床治疗

重离子主要适用于局部实体肿瘤的治疗,包括中枢神经系统肿瘤(如脑胶质瘤、脑膜瘤、垂体瘤、听神经瘤、星形细胞瘤、颅底肿瘤、脊索瘤等);头颈部肿瘤(视网膜母细胞瘤、眼黑色素瘤、鼻咽癌、口腔癌、咽癌、喉癌等);胸腹部肿瘤(肺癌、食道癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、肾癌、输尿管癌等);盆腔肿瘤(前列腺癌、膀胱癌、子宫肿瘤及其他不能切除的盆腔肿瘤等)以及骨和软组织肿瘤等。

目前全球正在运行的重离子治疗装置共有14台,包括日本7台、中国3台、德国2台、意大利1台、奥地利1台。全球接受碳离子治疗的患者已超过50000例,治疗患者数最多的是日本千叶HIMAC,治疗患者超过15000人,HIMAC重离子治疗患者5年生存率在80%以上,部分肿瘤患者5年生存率高达96%。上海质子重离子医院有4000余患者接受

了碳离子或者碳离子+质子治疗,初治鼻咽癌患者5年生存率达94.6%,明显优于光子放疗;早期(I期)非小细胞肺癌采用单纯重离子放疗,5年生存率数据优于美国质子放疗,略优于日本重离子放疗;局部晚期(III期)非小细胞肺癌5年生存率数据优于美国质子放疗,与日本重离子数据相当。

武威重离子治疗装置目前已治疗患者1200余人,其中80%的患者来自甘肃省以外的地区,治疗的病种主要包括脑胶质瘤、脑膜瘤、腮腺腺样囊性肿瘤、恶性黑色素瘤、上颌窦肉瘤、肺癌、恶性胸腺瘤、胰腺癌、肝癌、前列腺癌、膀胱癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、四肢及旁肉瘤等,治疗中未发现3级及以上副作用,治疗效果良好。

总之,重离子治疗效果与手术相当,甚至优于手术,且可避免手术创伤和术后并发症,同时最大限度保留器官功能,提高患者的生存质量,对治疗手术难度大、风险大或者不易手术的肿瘤优势尤其明显。值得关注的是,虽然全球已有五万余患者接受了重离子治疗,积累了大量治疗适应症数据,但相比于日益增长的庞大患者群体,重离子治疗技术的发展和推广运用仍然任重道远。

五、未来发展及展望

中科院近代物理研究所及所属公司研发了我中国首台重离子治疗装置,实践了一条从基础研究→技术研发→产品示范→产业化应用的全产业链自主创新之路。虽然我国的重离子治疗技术发展较德国、日本等发达国家起步晚,但我们具有后发优势,可避免发达国家已经走过的弯路,技术上更有竞争力。未来新一代的重离子治疗装置将更为紧凑,进一步降低成本,有利于重离子治疗技术的应用及推广。此外,重离子治疗技术的发展,也将进一步提高治疗效率和精度。

(一) 重离子治疗设备国产化是必然选择

重离子治疗项目具有研发技术要求高、资金投

入大、生产及控制工艺复杂、质量要求高等一系列门槛;目前,国际上只有德国、日本和美国等少数发达国家拥有这项技术,国内只有近代物理所和所属公司拥有重离子治疗装置产业化的实力。重离子治疗设备的主要国外生产商包括住友、东芝、日立、西门子等。西门子已放弃了放疗业务,重离子治疗装置的国外生产商主要是日本的几家企业。

国产重离子治疗系统采用回旋注入(或直线注入)与同步主加速相结合的技术路线、电荷剥离注入、紧凑型同步加速器、多治疗模式和个性化治疗室布局等独特设计,突破了国外产品的专利壁垒,提高了设备性价比,运行维护成本低,运行维护保障好。武威重离子治疗示范装置的开机率达到了98%,居世界前列。进口重离子治疗设备成本及运行维护成本高,技术支撑和运维保障难度大,投资压力大。国产重离子设备的性能、价格及运行维护保障较进口重离子设备优势明显,重离子治疗设备国产化是突破重离子治癌技术推广应用瓶颈的必然选择。

(二) 重离子治疗设备小型化

高治疗增益、小型化、低成本的需求推动了重离子治疗技术不断进步。采用高场强超导磁体技术,可以使同步加速器的周长从现在的60~70米缩短到30米以下,占地面积大大缩小,如图3。通过新技术的研发和应用,实现重离子治疗系统的小型化,降低成本,将是未来重离子治疗系统发展的重

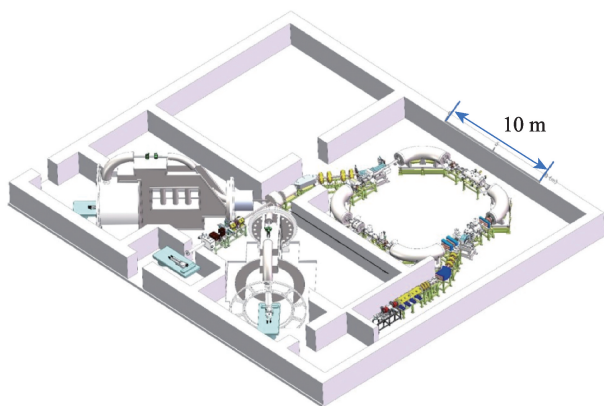


图3 新一代小型化重离子治疗装置

点。除开发高场强超导磁体技术之外,还包括激光加速(Laser Acceleration)和固定场交变梯度加速器(FFAG, Fixed-Field Alternating Gradient)等先进技术的发展及应用等。

此外,为了降低设备成本,有专家建议发展氦离子治疗系统。氦离子的物理学和生物学优势虽然次于碳离子,但优于质子,而加速器的规模比碳离子加速器小,发展氦离子治疗系统也是小型化的一个发展方向。

(三) 重离子旋转机架

为了高效控制束流的位置和能量,以与病灶的位置和形状精准相匹配,需要配备能够等中心、360°旋转的旋转机架。360°旋转机架能将重离子束按照最优路径准确入射到患者的肿瘤位置,使治疗更为方便和精准,同时提升患者的治疗体验。

采用传统技术的重离子旋转机架庞大而昂贵,超导技术的应用可以使得旋转机架小型化,超导重离子旋转机架的发展和应用是当前重离子治癌技术的发展重点。

(四) 精准治疗技术

未来精准治疗技术的发展方向是利用机械臂治疗床、图像引导精确摆位及验证、呼吸门控技术、PET(Positron Emission Tomography)实时成像等先进技术,缩短摆位时间,提高摆位和照射精度,从而进一步提高治疗效率和治疗精度。

治疗计划系统在精准放疗中扮演十分重要的角色。由于重离子相对生物效应(RBE)是变量,其剂量模型与质子和光子不同,不能直接采用光子或质子的治疗计划系统。基于肿瘤细胞敏感性的重离子生物剂量模型,近代物理所自主开发了重离子治疗计划系统ciPlan,成功应用于国产首台重离子治疗装置的临床实践。

此外,开发新的呼吸门控系统,更好满足运动肿瘤的治疗需要,提高运动肿瘤的治疗效率和精度也是新治疗技术的发展方向之一。

总之,我国恶性肿瘤发病率和死亡率逐年递增,未来高性能重离子治疗装置的市场需求十分广阔。加速器技术、放疗技术和各交叉学科的进步为现代重离子治疗技术的发展奠定了基础。建设健康中国、实施癌症防治行动,是我国重离子治疗技术创新发展的重大机遇。我们应该把握好市场需求,及时布局新技术研发和应用,稳步推出符合市场需求的新产品,更好满足人民的健康需求。展望未来,重离子治疗技术必将在人类征服癌症的奋斗中做出更大贡献!

参考文献

- [1] 辻井博彦, 碳离子放射治疗学, 北京大学医学出版社, 2017
- [2] N. Yamamoto, T. Miyamoto et al., *J. Thorac. Oncol.*, 12: 673-680, 2017
- [3] P. He, Q. Li, et al., *Medical Physics*, 2014, 41: 111708
- [4] 石健, 夏佳文等人, 质子或重离子治癌装置, 发明专利: ZL201220369027.4
- [5] 夏佳文, 原有进, 宋明涛, 杨建成, 一种用于质子-重离子束治癌的加速器, 发明专利: ZL200910000759.9
- [6] A. A. Lazar, R. Schulte, B. Faddegon et al., *Cancer*, 2018, 124(23): 4467-4476
- [7] 李强等, 重离子束对肿瘤靶区的三维适形照射装置, 发明专利: ZL200610105306.9

科苑快讯

新型人工智能系统解锁生物学源代码

哈佛大学生物与进化生物学系(Department of Organismic and Evolutionary Biology at Harvard)黄允夏(Yunha Hwang)领导的跨学科研究小组在《自然通讯》(*Nature Communications*)发表的一项新研究中,率先开发了能够破译基因组学复杂语言的人工智能(AI)系统。

基因组语言是生物学的源代码,它描述了基因组编码的生物学功能和调控语法。研究人员希望能够开发出一种人工智能引擎来“阅读”基因组语言,并熟练掌握这种语言,理解基因的意义、功能和规律。该团队将微生物宏基因组数据集(目前最大、最多样化的



基因组数据集)输入机器,以创建基因组语言模型(Genomic Language Model, gLm)。

基因组数据的数量和多样性正在爆炸式增长,但人类无法处理如此庞大的复杂数据。gLm从高度多样化的宏基因组数据中学习,这些数据来源于生活在不同环境中的微生物,包括海洋、土壤和人类肠道。

gLm由于看到了许多基因序列,并在训练过程中了解了序列之间的进化关系,因此它能够推导出序列之间的功能和进化关系,尽管它并不知道看到的是哪种酶或者序列来自何种细菌。gLm允许生物学家研究未知基因的背景及其作用,当这个未知基因经常在相似基因组被发现时,该模型可以告诉研究人员,这些基因组一起工作是为了达到某种目的,可以提供前所未有的答案。

传统研究方法通常一次只关注一种蛋白质,而忽略了蛋白质之间的相互作用。gLm通过基因邻里概念与语言模型相结合,提供了更全面的蛋白质相互作用视图,这是一项重大进步。

(高凌云编译自2024年4月24日 SciTechDaily 网站)