

重离子束



与恶性肿瘤

侯明东 赵力

严重的威胁

1975年至1978年我国对29个省、市、自治区(台湾省除外)的八亿五千万人口进行了三年人口死亡情况的调查。调查的结果表明,我国每年因恶性肿瘤死亡者约70多万。男性多于女性(1.48:1)。任何年龄的人都可患恶性肿瘤,但它对青壮年人的危害最为严重。对于35—54岁的壮年期恶性肿瘤已居人口死因的首位,占该年龄组中总死亡的21.58%。即壮年人死亡中有五分之一是死于恶性肿瘤。

从整个世界范围来看,有9个国家或地区恶性肿瘤已列为第一位死因,20个国家或地区仅次于冠心病或脑血管病成为第二位死因。欧洲、北美、大洋洲一些工业比较发达的国家和地区恶性肿瘤死亡率普遍较高。1976年世界卫生组织估计全世界40亿人口中每年约有500万人死于恶性肿瘤,相当于每6秒钟就有一人死于此病。从肿瘤发病率看,且有逐年上升的趋势。可见恶性肿瘤已是当前在世界范围内威胁人类生命和健康的一种严重疾病。

放射治疗

人们与恶性肿瘤的斗争已经经历了百余年的时间。如今人们已经有了许多种治疗恶性肿瘤的方法。放射疗法是其中较早的一种,它的历史可以追溯到放射性发现的最初年代。1895年伦琴发现了X射线,次年就开始用X射线治疗乳腺癌;1898年居里夫妇发现了天然放射性元素镭,二年以后开始用镭射线治疗皮肤病。那时虽然已用放射疗法治愈了一些浅层癌,但由于对射线的性质缺乏全面的了解以及设备的简陋,疗效极为有限。自从1930年应用200kV X射线治疗机使口腔和咽喉部癌获得五年生存的成功以后,放射治疗在肿瘤治疗领域中的地位已日趋重要。特别是二次世界大战后,由于放疗常规工具和照射技术上的改进,放射物理学和放射生物学的形成和发展,使临床上的治疗效果不断提高。现在放射治疗已被公认是治疗恶性肿瘤的一种有效疗法,它与外科手术和化学治疗

成为目前对恶性肿瘤的三大主要治疗手段。目前各国约有70%左右的肿瘤病人,均在疗程的不同阶段使用过放疗,并有三分之一左右的病人放疗后可以存活五年以上。

在放射疗法中目前世界上最常用的射线是X射线、 γ 射线和电子射线,它们分别来自 Co^{60} 治疗机、电子直线加速器和电子感应加速器。这些射线均属于低LET射线(LET为线性能量传递,单位是 $keV/\mu m$),即它们在穿过物质时沿径迹单位长度上所转换的能量值很低。使用这类射线放疗面临着两个突出的问题致使治疗失败,其一是肿瘤周围存在着心肺等重要器官,限制了剂量的使用,其二是恶性肿瘤中所存在的缺氧细胞对于低LET射线具有相当大的耐辐照能力,所需致死剂量高于含氧细胞数倍。由于这两个原因常有局部或区域性病灶的复发,对某些病人特别是晚期病人治愈率很低。为了克服低LET射线上述的弱点,近二十年来人们开始注重研究高LET的粒子射线,快中子束、质子束、氦核束和负 π 介子束先后应用于临床并获得了较为满意的疗效。近年来由于高能重离子加速器技术的发展,又为人们提供了一种新的放射治疗源——重离子束。它具有更优越的物理特性和生物特性,在放射治癌中显示出巨大的潜在威力,有可能为人类征服癌症做出新的贡献。

重离子束的物理特性

重离子是指比氢原子核重的离子,经过高能重离子加速器的加速使它们具有一定的能量,就成为放射治疗中可用的重离子束了。碳、氮、氧、氖、氩和氙等离子是相对较易获得的重离子束。

一定能量的重离子束在物质中有确定的射程。重离子在物质中使原子激发和电离并损失自身的能量。重离子在单位路程上所损失的能量与它的速度和电荷态有关,速度越慢单位路程上损失的能量越多,所产生的电离密度也越大。在接近路程末端时,单位路程上的能量损失有极大值,形成所谓的布喇格峰,随后骤然

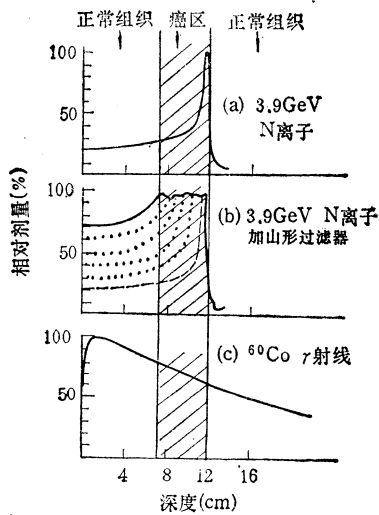


图1 3.9GeV 氮离子和 ^{60}Co γ 射线的剂量分布

下降到0。做为重离子束的一个例子,图1(a)给出了3.9GeV 氮离子在水中(人体组织大致与水相当)的深度-剂量分布。为了比较,在图1(c)中给出了低LET射线的代表 ^{60}Co γ 射线的深度-剂量分布。从对比中可以明显地看出,重离子束的剂量分布是更有利于治疗的。

重离子束布喇格峰很窄,氮离子峰值处的剂量是坪段剂量的4倍。布喇格峰值处的LET值最大,改变入射离子束的能量可以使布喇格峰的位置正处在肿瘤的部位。峰的宽度也可以通过在束流路径上放置所谓的山形过滤器而展宽,山形过滤器的形状是根据肿瘤的大小和形状来选择和设计的(如图1(b))。 γ 射线照射时,最大剂量不在肿瘤区而在表皮附近,剂量随深度下降缓慢,以致在肿瘤区之后的正常组织仍要遭受很大的剂量。显而易见,重离子束提供了其他射线所无法比拟的剂量分布,它能在肿瘤区造成一个周界分明并且范围可预测的高剂量区。

重离子束的生物学特性

在放射治疗中剂量不是唯一决定的因素,放射效应还与许多生物学因素有关,直接影响着治疗的成败。在生物学方面,重离子束与其他射线特别是低LET射线相比,具有以下明显的优点。

1. 重离子束能杀伤缺氧细胞

细胞的放射敏感性与细胞的含氧状态有关。恶性肿瘤由于增殖过速,毛细血管很难供给边远细胞以充足的氧气。所以在肿瘤中除了有含氧细胞之外还有一部分缺氧细胞,特别是较晚期的肿瘤中缺氧细胞所占的比例更大。缺氧细胞的放射敏感性很差,杀死它们往往需要比含氧细胞大数倍的剂量。因此肿瘤中缺氧细胞的存在以及它们对放射线的抗拒,成为治愈后又复发和转移的重要原因。

氧增强比(OER)是描写某射线的放射敏感性对细胞含氧状态的依赖关系,它的定义是该射线对缺氧细胞和含氧细胞产生同样生物效应所需的剂量之比。表1给出了各种射线的OER值。通常的X射线和 γ 射线,OER值接近于3。这样势必对其周围的正常组织造成过大的伤害。重离子束的OER值很小,略大于1。即重离子束放射敏感性对细胞中含氧状态依赖性很小,它们杀死缺氧细胞几乎不需要增加剂量,这就为晚期病人的治愈增加了新的希望。

表1 各种射线的OER值

射线种类	OER 值
X射线	2.5~3
^{60}Co γ 射线	2.3~3
质子束	2.5
快中子	1.6
910MeV 氦束	1.6~1.8
负 π 介子束	1.5~1.6
3.6GeV 氧重离子束(峰值)	1.25~1.35
5.5GeV 氮重离子束(峰值)	1.1~1.3

2. 重离子束放射敏感性不依赖于细胞周期

在一个细胞群中常常是由非增殖性细胞和增殖性细胞所组成。非增殖性细胞中有一部分是完全丧失了增殖功能的不育细胞,另一部分是静止细胞,它们仅是暂时性的停止增殖功能,在一定的条件下,它们又可重新参加增殖活动。而增殖细胞不论在正常组织还是在肿瘤组织中都是按照一个 G_1 期、 S 期、 G_2 期和 M 期的循环周期进行增殖的。细胞每经过一个增殖周期,细胞的数目就增加一倍。

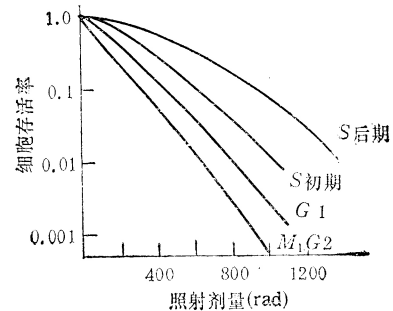


图2 细胞各周期的存活曲线(用低LET射线所得)

放射敏感性在细胞生长发育的各个“年龄”阶段是不同的(图2)。处在 M 期的细胞最敏感,处在 S 期和静止的 G_0 期最不敏感。这就是说,实施一次照射只能杀死一部分当前处在活跃时期的癌细胞,而那些处在 S 期或暂时处静止时期的癌细胞却依然存活下来,日后它们又会生长繁衍。可幸的是重离子束放射敏感性对细胞的周期依赖很小,因此治疗时就不必考虑如何

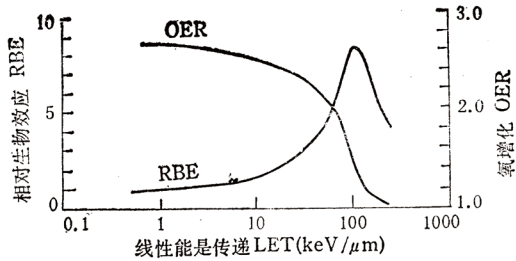


图3 RBE值和OER值与LET值的关系

使细胞周期同步化的问题,只要一次性的剂量给予,就可以迅速而彻底地杀死处于周期各个时相的细胞。

3. 重离子束的相对生物效应大

相对生物效应(RBE)是指对同一种细胞产生相同生物效应时所需的标准射线(如250kV的X射线)的剂量与使用射线的剂量之比。图3表示了RBE值和OER值随LET值变化的关系。对于X射线、 γ 射线和电子束等低LET射线,RBE值比较低,等于或略大于1。重离子束由于其电离密度大,LET值大,所以它们的相对生物效应远大于X、 γ 和电子等射线。特别有意义的是再考虑到先前所提到的重离子在体内剂量分布上的优点,重离子束在布喇格峰以前即穿透正常组织时,因为LET值小,所以生物效应也小。但在布喇格峰的区域即治疗范围内,LET值增大,生物效应也增大。这意味着重离子束在肿瘤组织和正常组织二个区域内有不同的生物效应,这种差别越大越有利于治疗。放射治疗中的基本原则是最大限度的杀伤肿瘤细胞,而把对正常组织细胞的损害减到最小。重离子束正是较好的体现了这一原则。

4. 重离子照射后损伤的修复少

细胞受到放射线损伤后具有某种修复能力。一类是亚致死细胞,只要经过一定的时间就能完成修复而成为有增殖能力的细胞。另一类是潜在致死损伤细胞,当细胞群处在增殖抑制状态时,它们便具备了修复

的条件,而在许多肿瘤中有相当一部分是处在增殖休止状态的。损伤修复的存在表现为细胞存活曲线开始有一个“肩段”然后再以指数下降,并且分次照射时的存活率不同于相同总剂量下的一次性照射。图4中曲线a为X射线的一次性照射结果,而曲线b为先照射一定剂量后停一段时间再照射所得的结果。曲线b高于曲线a,说明有部分细胞被修复。显而易见,肿瘤细胞损伤的修复,对治疗是一个不利的因素,可导致肿瘤的复发。

重离子照射产生的亚致死细胞和潜在致死损伤细胞很少,并不出现修复。图4中曲线c和d为用重离子束照射所得,多次照射(曲线d)与单次照射(曲线c)的存活曲线完全一致,并且“肩段”很小甚至没有,即放射性杀灭在很小剂量时就能使细胞完全致死。这可能是因为重离子在DNA大分子内发生的电离相当密集,照射一开始就击中所有的“靶”而使细胞死亡,很少产生可修复的损伤。

前景

综上所述,对于治疗恶性肿瘤重离子束在物理特性和生物学特性方面都具有突出的优点。它特别适用于含缺氧细胞成分多的肿瘤、脑内神经通道上小病灶的肿瘤以及周围有放射敏感的重要器官的肿瘤。它有可能在较难治愈的肝癌、胰腺癌、肾癌、胃癌、骨癌以及易复发的肺癌的治疗上取得突破性的进展。但是对于这些深部位的照射需要有二、三十厘米的射程,必须要把重离子加速到几百至上千个MeV的能量。这样高能量的重离子加速器结构十分复杂,造价也很高,这是重离子束治癌难以普遍推广的主要原因。目前还只是少数几个国家在一些供物理实验用的重离子加速器上做放射治疗的研究,但可以相信在不久的将来一定会有专供临床使用的放疗设备问世。

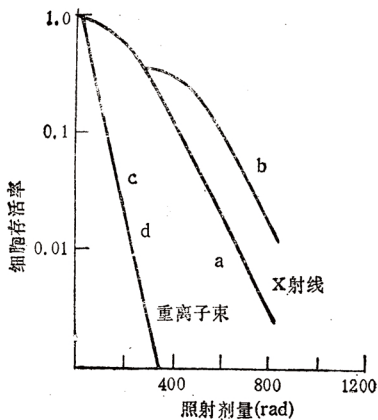


图4 重离子束和X射线的损伤修复示意图