

· 综述 ·

重离子治疗恶性肿瘤的生物学基础*

1. 北京大学深圳医院核医学科 (广东 深圳518036)

2. 卫生人口计划生育委员会 (广东 深圳518036)

3. 清华大学深圳研究生院 (广东 深圳518055)

杨红杰¹ 肖平¹ 罗乐宣² 贾少微¹ 王彤³

【关键字】重离子; 恶性肿瘤; 相对生物效应; 氧增比; DNA

【中图分类号】R73, R81

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市科技创新委员会基础研究项目 (编号: 深科技创新[2013]129号)

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2015.01.24

The Biological Basis of Heavy Ion for the Therapy of Malignant Tumor*

YANG Hong-jie¹, XIAO Ping¹, LUO Le-xuan², et al., 1 Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China; 2 Graduate School at Shenzhen, Tsinghua University, Shenzhen 518055, China

【Key words】Heavy Ion; Malignant Tumor; Relative Biological Effectiveness; Oxygen Enhancement Ratio; DNA

原子序数大于质子的正离子称之为重离子。重离子治疗是一种能在体外精确定位的新颖的放疗技术, 对于常规放疗不敏感的恶性肿瘤是较为有前景的治疗方法。相比于常规的放疗, 重离子恶性肿瘤治疗具有独特的优势, 本文就重离子治疗恶性肿瘤的剂量分布优势及相应的生物学基础进行综述。

1 重离子的剂量分布优势

1.1 深度剂量分布特征 由于重离子的带电性, 其在贯穿靶物质时主要通过靶原子核外电子的碰撞损失能量。随着离子束进入组织中深度的增加, 离子的速度减慢, 其与局部组织的相互作用时间变长, 将会有较多的能量被转移至组织内。因此, 离子的大部分初始动能是在接近其射程末端时损失的, 在射程末端形成一个高剂量的能量损失峰, 即布拉格峰(Bragg peak), 在布拉格峰之后仅有很少的能量损失, 这即是重离子束相对于常规辐射特有的倒置深度剂量分布^[1]。布拉格峰很窄, 仅几毫米的范围就占离子束总能量的80%, 此现象由William Henry Bragg在1903年发现, 因此, 将其命名为布拉格峰。由于常规辐射(X射

线、 γ 射线、电子束、中子束)均呈指数衰减型剂量分布, 无法将其大部分剂量调整到恶性肿瘤上, 结果造成对于通过单一通道照射的深度恶性肿瘤, 其前方组织所接受到的能量远大于肿瘤区。因此, 在常规辐射治疗时浅层表皮总是受到最大损伤, 且较深处的健康组织也会受到较大的伤害。通过改变重离子束的入射能量可以调节离子束布拉格峰位的深度, 从而在治疗时可精确地将布拉格峰位调整在恶性肿瘤靶区上。另外, 相对于仅几厘米大小的普通恶性肿瘤来说, 布拉格峰较窄, 因此, 在治疗时, 需根据恶性肿瘤的前后径来扩展布拉格峰(spread-out Bragg Peak, SOBP), 通常采用调整射线的能量或“补偿滤片法”来达到SOBP。由于重离子的带电性, 还可以应用栅网扫描技术引导束流对恶性肿瘤进行精确断层扫描的“适形治疗”^[2]。

1.2 横向散射优势 重离子在入射时由于其与靶原子核之间的库伦作用而发生横向散射。相比于质子和电子, 重离子的质量及惯性较大, 因此, 在前进时其横向散射较小。据计算, 初始直径为4mm的质子束与碳离子束的束流半高宽随着贯穿深度的增加而增加, 贯穿深度达到20cm时, 质子束的横向散射为初始

作者简介: 杨红杰, 女, 影像医学与核医学, 医师

通讯作者: 贾少微

的170%，而碳离子则仅为25%。对于深度为15cm左右的恶性肿瘤，质子束的剂量范围控制精度为5mm，常规辐射无法控制，而重离子束的剂量范围控制精度可为1mm^[3]。

目前治疗早期癌症的主要方法即是手术切除，但是一些患者因不能耐受手术而不适合手术治疗，尤其是颅底肿瘤，由于常常邻近重要功能区而难以手术。虽然目前已经证实质子和立体定位放疗的疗效，但在治疗过程中患者受照面积较大，易导致一些患者出现严重的不良反应。碳离子由于具有独特的深度剂量分布特征，通过改变其离子束的入射能量调节离子束布拉格峰位的深度，在治疗时可精确地将布拉格峰位调整在恶性肿瘤靶区上。Miyamoto^[4]等对50例早期非小细胞肺癌患者行碳离子照射治疗，结果显示局部肿瘤控制率高达94.7%，5年生存率高达50.0%，并且周围正常肺组织未见明显的放疗不良反应。刘锐锋^[5]等对7例肝癌患者行碳离子治疗，结果显示所有患者均未出现放射性肝炎或肝功能异常等不良反应，其治疗后3月内的疾病控制率高达100%，客观缓解率为57.1%，碳离子在杀灭肝癌细胞的同时又能保证周围正常的肝功能，这进一步证实了碳离子治疗的优势。据报道，由于碳离子治疗对周围正常组织影响较小且对局部肿瘤的控制率较高，颅底肿瘤患者可以在4周内接受总剂量达64Gy剂量的碳离子治疗^[6]。Mizoe^[7]等研究发现，碳离子治疗颅底脊索瘤的5年局部控制率高达100%，且周围正常组织仅有轻度的不良反应，没有对任何重要器官造成严重的不良反应。

2 重离子治疗的生物效应

2.1 相对生物效应高 相对生物效应(relative biological effectiveness, RBE)是指达到相同的最终生物效应时，用标准X射线(200~250keV)治疗所需的剂量值D_x与用该离子所需用的治疗剂量值D_h之比(RBE=D_x/D_h)，此值越大表示生物效应越好。大多数情况下，是使用细胞生存率作为终点生物效应，因此，通常用细胞生存率来理解RBE的含义^[3]。根据剂量及所观察的生物效应终点的不同，碳离子的RBE值一般在1.5~4.5之间。线性能量传递(linear energy transfer, LET)是指当粒子穿过物质时，每单位射程中粒子的能量损失。能量沉淀是表示粒子在穿透物质时的物理性能的一个物理参数，其通常用LET值来表述。重离子进入人体后，在射程末端其速度接近于零

时，局部能量沉积变得更大，这种高能量沉积具有高度杀伤恶性肿瘤细胞的能力，因此，RBE值往往在布拉格峰末端处达到最高，然后，随着布拉格峰的急剧下降，RBE值也急剧下降到零^[8,9]。

当达到生存率为10的生物效应时，崔^[10]等对体外结肠肿瘤干细胞样细胞进行碳离子照射，结果显示碳离子束的RBE值为2.05~2.28；Oonishi^[11]等对胰腺肿瘤干细胞样细胞进行碳离子照射时碳离子的RBE值为1.85~2.10，与上述结果基本一致，这提示碳离子更具有潜力破坏肿瘤干细胞样细胞。Karger^[12]等研究发现，当大鼠前列腺癌的控制率达到50%，所需碳离子和质子的剂量分别为43.7±2.3Gy和116.6±3.0Gy，相当于碳离子的RBE约为2.67±0.15。结合重离子高RBE及高LET的特点，在肿瘤靶区内集中大剂量的重离子束，能够最大程度杀灭肿瘤细胞。

2.2 氧增比小 氧增比(oxygen enhancement ratio, OER)是指某种辐射照射乏氧细胞和有氧细胞达到相同生物学效应终点(例如，10%的存活率)时所需要的剂量比值。LET较低的射线作用于恶性肿瘤细胞时，先与细胞内的水等相互作用，产生的游离原子或分子间接作用于DNA，但在氧不充分的情况下不能大量损害靶分子DNA，低LET射线对氧含量依赖性大，不能有效杀死乏氧的恶性肿瘤细胞。但是重离子射线几乎不受氧浓度的影响，直接作用于DNA，故可显著降低氧增比值，有效地杀死乏氧恶性肿瘤细胞^[3,9,13]。

2.3 对细胞的损伤没有周期依赖性 低LET射线的辐射敏感性随着细胞周期的不同而不同，细胞在M期时辐射敏感性最强，而在S期时辐射抗性较强。但高LET的重离子射线，其辐射敏感性随细胞周期各时相的变化波动很小，其对细胞的致死效应几乎不受细胞周期的影响。重离子辐射治疗不仅导致恶性肿瘤细胞更易阻滞于G2和M期，并且对那些低LET射线抵抗的处于平台期和S期的恶性肿瘤细胞也较为敏感^[14,2]。Matsumoto^[15]等研究发现，细胞周期相关基因的表达在重离子照射后明显下调，使得更多的细胞阻滞于G2和M期，从而能够使放射线的杀伤效果更明显。Suzuki^[16]等的研究结果也显示，细胞周期负调控因子P27的表达水平在接受重离子照射后显著低于光子线照射，使细胞再增殖明显受到抑制。

3 重离子治疗使癌细胞死亡的原因

3.1 DNA损伤与修复 DNA双链断裂(DNA doublestrand break, DSB)是引起癌细胞死亡的主要原因。与常规射线相比,重离子的高RBE值可产生大比例的无法修复的DNA链断裂,并且可能对DNA位点造成多重损伤。这些复杂的DNA损伤摧毁了细胞的修复系统,细胞在经历过多次的尝试性修复后最终凋亡,这同样适用于具有强大修复能力对放射不敏感的细胞。重离子射线诱导的DSB片段长度随着LET的增加而减少,同时RBE值增大^[17]。研究发现,重离子诱导的DSB修复速度明显慢于X或 γ 射线诱导的DSB修复^[18]。 γ H2AX片段的数量与放疗后未修复的DSB量直接相关,Grosser^[19]等报道,高LET离子照射产生的 γ H2AX片段持续存在至少72小时,而 γ 射线诱导产生的 γ H2AX片段仅存在22小时,这可能与高LET离子所造成的多为复杂性DNA损伤有关。

3.2 重离子致DNA双链断裂机理 根据电子迁移理论,放射线进入人体后,带电粒子与组织细胞的原子碰撞,入射粒子的能量转变为发射电子的动能,这些带动能的发射电子和入射带电粒子共同决定生物效应。当重离子接近布拉格峰时,电子在前后两次碰撞间的平均自由行程距离与DNA分子两个基因链间的距离刚好相同,故能够直接切断DNA双链,使得DNA无法修复,这即是重离子能有效治疗辐射抗拒型和乏氧型恶性肿瘤细胞的主要原因。但应用X射线、电子和质子治疗时,由于其对应的平均自由行程远大于DNA链的尺寸,其仅能切断DNA单链,不能直接破坏DNA中的双链。由于DNA本身具有很强的修复能力,如果不能在此切断的单链DNA复原之前再切断另一根链,则癌细胞就不能杀死。X射线、电子和质子的这种只有间接杀死癌细胞的功能也是其不能有效治疗辐射抗拒型和乏氧型恶性肿瘤细胞的主要原因^[8,14]。

4 中国重离子治疗肿瘤

兰州中国科学院近代物理研究所与德国重离子治疗中心合作,于2005年建成“重离子束浅层肿瘤(深度小于2.5cm)治疗装置”。在2006年11月到2009年3月期间,利用该装置共治疗了103例浅层肿瘤(大部分是常规放疗及其他方法治疗无效或易复发的肿瘤,在整个治疗过程中没采用任何辅助药物)患者,在治疗结束2~3月后,大部分患者肿瘤消失,治疗1~1.5年后,肿瘤控制率达到90%以上,疗效显著。2007年甘肃省肿瘤医院和兰州军区兰州总医承担临床试验,通

过治疗150多例恶性肿瘤患者,证实重离子是一种非常有效的治疗技术,不良反应轻微,患者耐受性好。这标志中国继美国、德国、日本后,成为世界上第4个利用重离子束治疗肿瘤的国家。2008年,该中心建成了重离子束治疗深部肿瘤的终端,并于2009年4月完成了第一批深层肿瘤治疗临床试验研究^[14]。2009年,上海开始全套引进西门子技术建造重离子肿瘤医院,目前已竣工并将于2014年5月正式运营。

5 结语

重离子具有独特的物理性能和对恶性肿瘤细胞强杀伤作用,其对恶性肿瘤细胞增殖周期、细胞内氧浓度及恶性肿瘤细胞的损伤修复依赖性很低,能够有效杀死各种类型的恶性肿瘤细胞,重离子对恶性肿瘤的治疗在国内外临床上均取得了很好的效果,是目前非常有前景的治疗恶性肿瘤的技术。

参考文献

- [1] 丁小凡,陈龙华.重离子治疗肿瘤的进展[J].中华放射医学与防护杂志,2006,26(5):536-539.
- [2] 郭晓莹,李应东.重离子束治疗肿瘤的研究进展[J].医学信息,2011,24(9):5963-5965.
- [3] 李胜范,山口明志,王志军,等.重离子放射线治疗恶性肿瘤的研究现状[J].中华临床医师杂志(电子版),2011,5(10):2975-2980.
- [4] Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, et al. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(3):750-8.
- [5] 刘锐锋,张秋宁,高力英,等.重离子束(12C6+)治疗肝脏恶性肿瘤的初步临床结果.辐射研究与辐射工艺学报,2014,32(1):1-8.
- [6] Mizoe JE, Hasegawa A, Takagi R, et al. Carbon Ion Radiotherapy for Skull Base Chordoma. *Skull Base*, 2009, 19(3):219-224.
- [7] Ohta N, Suzuki Y, Hasegawa A, et al. Carbon ion beam radiotherapy for sinonasal malignant tumors invading skull base. *Case Rep Otolaryngol*, 2014;2014:241856.
- [8] 刘世耀.重离子治疗的物理与生物性能和装置原理[J].现代物理知识,2010,15(6):29-34.
- [9] 刘世耀.质子和重离子治疗及其装置[M].北京:科学出版社,2012:33-470.
- [10] Cui X, Oonishi K, Tsujii H, et al. Effects of carbon ion beam on putative colon cancer stem cells and its comparison with X-rays. *Cancer Res*, 2011, 71(10):3676-87.
- [11] Oonishi K, Cui X, Hirakawa H, et al. Different effects of carbon ion beams and X-rays on clonogenic survival and DNA repair in human pancreatic cancer stem-like cells. *Radiat Oncol*, 2012, 105(2):258-65.

- [12]Karger CP, Peschke P, Scholz M, et al. Relative biological effectiveness of carbon ions in a rat prostate carcinoma in vivo: comparison of 1, 2, and 6 fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(3):450-5.
- [13]Wenzl T, Wilkens JJ. Theoretical analysis of the dose dependence of the oxygen enhancement ratio and its relevance for clinical applications. *Radiat Oncol*. 2011;6:171.
- [14]陈明, 王谨. 重离子治疗癌症的原理和现状[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(5): 447-450.
- [15]Malsumoto Y, Iwakawa M, Fumsawa Y, et al. Gene expression analysis in human malignant melanoma cell lines exposed to carbon beams[J]. *Int J Radial Biol*, 2008, 84: 299-314.
- [16]Suzuki Y, Nakano T, Ohno T, et al. Comparison of the radiobiological effect of carbon ion beam therapy and conventional radiation therapy on cervical cancer[J]. *J Radiat Res*, 2008, 49: 473-479.
- [17]Brons S, Jakob B, Taucher-Scholz G, et al. Heavy ion production of single- and double-strand breaks in plasmid DNA in aqueous solution[J]. *Phys Med*, 2001, 17(Suppl 1): 217-218.
- [18]Menegakis A, Yaromina A, Eicheler W, et al. Prediction of clonogenic cell survival curves based on the number of residual DNA double strand breaks measured by gammaH2AX staining. *Int J Radiat Biol* 2009;1032-41.
- [19]Groesser T, Chang H, Fontenay G, et al. Persistence of c-H2AX and 53BP1 foci in proliferating and non-proliferating human mammary epithelial cells after exposure to c-rays or iron ions. *Int J Radiat Biol* 2011;87:696-710.
- [20]郭传玲, 王菊芳, 魏巍, 等. 高LET重离子照射人肿瘤细胞的DNA双链断裂及修复研究[J]. 核技术, 2007, 30(9): 751-753.

【收稿日期】2015-01-29

(上接第 55 页)

外周血细胞分析: 白细胞总数($3.84 \times 10^9/L$)低, 嗜酸性粒细胞比率(20.10%)和嗜酸性粒细胞总数($0.771 \times 10^9/L$)均高。左腹股沟淋巴结活检: 灰黄组织一块: $0.8 \times 0.5 \times 0.3\text{cm}$, 切面灰黄实性质地中等。镜下见淋巴结结构消失, 淋巴细胞弥散及巢状增生, 细胞大小较一致, 核深染有异形, 淋巴细胞间纤维组织增生明显, 并见脂肪浸润。诊断: (左侧腹股沟包块)恶性淋巴瘤(倾向T系)。

经一疗程放、化疗后, 腰腿痛基本消失, 腹股沟淋巴结缩小约60%, 给予出院休养。

2 讨 论

椎管硬膜外淋巴瘤占椎管内硬膜外肿瘤的9%, 占所有淋巴瘤的0.1%~3.3%^[1]。原发性椎管内淋巴瘤罕见^[2]。本例先有腹股沟淋巴结肿大3年, 并经此淋巴结活检病理诊断为恶性淋巴瘤, 故椎管硬膜外病变当属继发性的。CT显示椎骨骨质穿凿样破坏伴轻度骨小梁硬化(图1), 易与老年性椎骨结核混淆, 但后者的特点是病椎无破坏区呈大理石样密度增高, 并且见不到骨小梁, 再结合椎骨结核常有的死骨、椎旁脓肿等

^[3], 可助二者鉴别。

本例轴位MRI出现的“悬帘”征是指肿瘤向椎体后蔓延进入硬膜外间隙, 相对不侵犯中线处的后纵韧带, 增强扫描时此种表现更显著^[4]。应注意鉴别的疾病主要有: 1. 血肿: 以不均匀信号为主, 增强扫描不强化; 2. 脓肿: 环形增强多于实性增强, 常见中央信号降低; 3. 其他继发性肿瘤: 如果没有原发肿瘤资料可参考, 二者鉴别困难。

参 考 文 献

- [1] Salvati M, Cervoni L, Artico M, et al. Primkary spinal epidural nonHodgkin' s lymphoma:a clinical Study *Neura*[J], 1996,46:339-343.
- [2] 卢浩,李坤成,杨小平.等.椎管硬膜外淋巴瘤二例[J].中华放射学杂志, 2004,38(1):106.
- [3] 李宏伟, 贺洁明, 项辉春.中老年脊柱结核MSCT表现[J].实用放射学杂志, 2012,28(3): 421-423
- [4] 杜湘珂主译: 脊柱百例疾病影像诊断精粹[M].北京, 北京大学医学出版社, 第一版, 2004,296-302.
- [5] 游斌.原发性骨恶性淋巴瘤3例[J].罕少疾病杂志,2005, 12(2): 54-55.
- [6] 胡剑波,陈焱君,吴泽文,等.原发性骨淋巴瘤的影像学表现分析[J].中国CT和MRI杂志, 2008, 6(1): 47-49.

【收稿日期】2015-01-29