

重离子束治癌装置及技术发展

卫增泉^{1,2} 孙珂珂² 孙启银² 宋明涛¹ 李 强¹

1 (中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

2 (亿仁投资集团有限公司 北京 100176)

摘要 首先简要回顾了重离子束治癌在我国的兴起与发展的情况。随后着重介绍了重离子束治癌装置及部分关键技术: 总体布局方案、束流引出模式、束流配送系统、束流旋转机架、辐照门控系统、PET 成像等。

关键词 重离子束, 肿瘤治疗, 束流引出, 束流配送, 门控系统, PET 成像

中图分类号 TL56, R730.55

上世纪 70 年代,中国科学院近代物理研究所为开辟重离子物理研究新领域,计划在兰州兴建一台中能(碳离子可达 120 MeV/u)重离子加速器。在研讨该器建成后的研究目标与应用前景时,就提出了用重离子束进行肿瘤治疗^[1]。当时,在美国 LBL(伯克利劳伦斯国家实验室)的 Bevalac 上正在进行肿瘤治疗的临床试验^[2]。1988 年,兰州重离子研究装置(HIRFL)建成后,我们成立了重离子生物效应及其机理研究课题组,开始了重离子束应用于生命科学的应用基础研究。1993 年,近代物理所决定将现有能量提升至高能区(碳离子将达 900 MeV/u),拟在 HIRFL 上扩建一个电子冷却储存环(CSR),这给我我国开展重离子束治癌的研究和应用创造了有利条件。1995 年,我所重离子束应用研究组以“重离子治癌技术的研究”为子课题,参加了“核医学和放射治疗中先进技术的基础研究”国家“九五”攀登计划(B),从此重离子束治癌在我国进入了实质性研究阶段^[3]。至 1999 年,该课题组在放射物理学、放射生物学、放射增敏药物、治疗技术基础研究等方面,取得了一批可为临床治疗提供基础数据和技术储备的成果^[4]。2000 年,在北京举行了“重离子束治癌”为题的第 145 次香山科学会议^[5],与会的国内外放射物理学家、放射临床医学家、加速器技术专家、医学影像学家讨论了如何推动和加快我国重离子束治癌工作,并建议组建国家重离子束治癌科学研究中心。在上述阶段中,我国的重离子束治癌研究取得明显进展。与此同时,日本、德国的重离子加速器上先后进入了临床应用,并取得令人鼓舞的结果^[6,7]。但我们拟用 HIRFL 中能碳离子束进行浅层肿瘤的临床试验,却因 CSR 工程建设等因素,仍停

留在生物物理实验研究阶段,直到 2006 年末才进入浅层肿瘤临床试验。

重离子束治癌研究和临床应用,一般都是先在研究中心已有的重离子加速器上进行的,如美国 LBL 的 Bevalac,日本 NIRS(国立放射线医学综合研究所)的 HIMAC,德国 GSI(重离子研究中心)的 SIS,以及兰州重离子加速器国家实验室的 HIRFL。由于疗效显著,日本和德国先后都在医院里建立了专用重离子加速器,如日本的 Hyogo(兵庫),德国的 Heidelberg(海德堡)。目前,我国也正在计划建造具有重离子加速器的医院,正式开展重离子束肿瘤治疗。重离子束治癌从研究到临床已有半个多世纪的历史,专为肿瘤治疗的重离子加速器也经历了一段发展时期,并有了长足进步。本文着重介绍这类装置和这项技术的发展情况。重离子束治疗肿瘤优越性及其科学依据和原理,治疗采用的参数和国内外的进展,已有不少文章可以参考^[8-11],这里不再赘述。

1 总体布局方案

肿瘤治疗专用的重离子加速器是由各个子系统组成的复合系统。目前,总体方案大多采用离子源+注入器+同步加速器+束流输运线+治疗头(水平,垂直,水平与垂直联合,旋转,或 45°倾斜)。

离子源通常采用电子回旋共振离子源(ECR 源),或电子振荡离子源(PIG,潘宁源)。一般由两台并联,一台工作,主选碳离子,另一台备用,也可备以不同种类的离子,引出能量约在 8 keV/u 左右,然后进入注入器。

第一作者:卫增泉,男,1939 年出生,1963 年毕业于清华大学工程物理系,核物理专业,中国科学院近代物理研究所研究员,亿仁投资集团有限公司某项目总工程师

收稿日期:2006-12-22,修回日期:2007-02-14

注入器通常采用直线加速器,一般是射频四极加速器(RFQ)、交叉指漂移管型(IH)或 Alvarez 漂移管型加速器级联,引出能量 4—7 MeV/u,再注入主加速器。

主加速器通常是环形同步加速器(主环)。以碳离子为例,400 MeV/u 碳离子在人体内的有效射程约为 30 cm,可满足治疗要求。这样规模的环需要 60 m 以上的周长。

近年来,有人建议在主环中添加一台电子冷却装置,以改善束流的发射度,并减小主环、束流输运线和旋转机架磁元件的间隙,缩小体积、减轻重量、降低能耗,进而降低造价和运行经费^[12]。但是,为了充分发挥电子冷却装置的效率,注入主环的离子能量须提高,如 30 MeV/u,这须在注入器和主环间加入一台增能器(Booster),增能器也减小了主环引出注入能量比,缩小了运行的动态范围,有利于主环运行的稳定可靠。由于环中插入电子冷却装置,其周长需增为 80 m 左右。尽管扩大了环周长、增加了电子冷却装置和增能器,此方案的最终核算还是降低了造价。若用增能器加速质子,能量可达 200 多 MeV,还能开辟一个质子治疗头。

2 束流引出模式

重离子在主环内加速到需要的能量时,如果让它们一下子全部引出,则为快引出;对于治疗肿瘤,往往一下子无须这么多的离子数,若一点一点地分批引出,这就是慢引出。

慢引出可采用不同模式:一种是利用四极透镜将加速器的工作点移动到共振线,实现“共振引出”(Resonant extraction),这是传统的引出模式,主要缺点是引出速率不好控制。另一种是用射频(RF)在束流水平方向激发产生谐振,增加重离子横向振荡幅度使之进入引出通道,这种模式叫做“射频击出”(RF Knockout)^[13]。调节激励射频的强度,可控制引出速率,且有很好的动态范围;还能增加快速开关的能力,使束流在 1 ms 内完全打开或关闭;束流引出的效率也可高达 80%—90%。由于稳定区保持不变,束流的水平发射度很小,同时引出轨道参数保持恒定,改善了束流稳定性。考虑到粒子振荡频率的分散,激励信号是调频的,一般在 5 kHz 范围(而不是基本频率 ≈ 1 MHz)。日本的 HIMAC 采用 770 Hz 锯齿状调制函数,慢引出束流中常见的 50 和 100 Hz 的成分几乎完全被抑制,代之以 770 Hz 的成分。

以上两种都采用束流横向扩张而被溢出(spill)

的方法来引出束流。

如主环上存在电子冷却装置,还可有两种慢引出模式,一是采用静电踢轨元件(kicker)踢出的方式引出(kickout),它可以有很高的踢出频率,将主环中束流等分成上万份逐个踢出,形成珠链式引出(Pellet extraction)模式。二是通过电子束复合的离子电荷交换模式(Recombination extraction)引出,当离子和电子之间相对速率很小时,导致有一定几率的复合过程,利用离子电荷态的改变,将部分离子分流到引出通道。在这过程中,通过电子束强度及其横向分布的控制,还能精确改变引出离子束的强度和发射度^[14]。

3 束流配送系统

由于人体组织对辐射响应的非线性,超过给定阈值上升很快,这要求精确地控制治疗靶体积和正常组织的剂量,精度一般是 $\pm 2\%$,这在很大程度上取决于束流配送系统。治疗计划将每个靶体积分 (“voxel”)所需剂量转变成递送给它的粒子数,由束流配送系统执行^[15]。

为了适形治疗,束流配送系统有“被动”与“主动”两种类型。

最简单的“被动”配送系统使束流通过一个复合散射系统,改造原来的高斯分布,在二维方向上产生一个平坦的治疗野。但较重的离子的散射并不严重,单靠一个散射系统还不够,还需采用磁性“颤动”(wobbling)系统,按照磁铁的激励方式,使束流大面积展开,描绘成同心圆,或者是直角场。在这个场的平面上通过准直器(通常是圆孔)使照射束流正好覆盖最大的靶截面。在场的深度方向,由射程调节器(range shifter)调制深度,正好达到靶体所处的最大深度,同时采用“脊形过滤器”(ridge filter,系精细地刻有凹槽的黄铜板)调制得到“展宽的 Bragg 峰”(SOBP),以在深度上产生一个平坦的剂量分布。这样,就得到一个笼罩着肿瘤的圆柱体辐照场。对不规则肿瘤,在治疗时,笼罩在这个圆柱体内的正常组织也受到照射,但对最大靶截面后的正常组织,可用补偿器来消除照射^[16]。

要避免正常组织的损伤,得改进上述照射方法:将整个 SOBP 宽度分成若干个“射程叠层”(range-stacking),同时采用可调的“多叶准直器”(multi-leaf collimator)。将第 1 个 SOBP 定位于靶体积最深处,驱动准直器调节束流截面形状,使之符合此处肿瘤的截面形状,构成这个深度上所希望的治疗野;在此深度上递送剂量后,第 2 个 SOBP 靠

降低能量被缩短在第2个叠层上,照射野的大小和形状由准直器来改变,进行第2层的治疗;就这样一层一层往后,直到整个体积接收到规定剂量。

“主动”配送系统将肿瘤“切成”若干薄片,控制能量由深到浅逐片照射,在横向上则按照治疗计划的设置,采用扫描磁铁控制的小直径(5—10 mm)“铅笔束”,使其扫过的面积和形状与肿瘤切片的截面完全一致。在治疗野扫描时,停留在每个体积元上所要求的时间(一般不到1 ms)由规定的剂量来决定,所以,主动配送系统可做到调强(Intensity modulation)治疗。在每个体积元上给足剂量后,如关断束流再移向第2个体积元进行照射,则叫“点(spot)扫描”;如不断束流,依次逐点照射体积元,即为“栅(raster)扫描”,目前多采用栅扫描。通常,为了横向剂量分布的平滑均匀,体积元(一般为3 mm的立方体)截面应小于束斑的2或3倍^[17]。靶体若有 10^5 个体积元,则每个体积元上停留的时间仅数百 μs ,要求探测器和控制系统的响应特别快,递送 $\pm 2\%$ 精度的剂量,要求时间控制有更高的精度。能量调节的间距会影响纵向的剂量均匀性,在调节到射程间距不太大(5 mm以下)的情况下,可采用简单的“波纹过滤器”(ripple filter)来平滑深度上的剂量分布^[18]。

4 旋转机架

为减少肿瘤治疗时正常组织的剂量,往往改变照射通道,让更多的正常组织分担这种无用剂量,旋转机架是能快捷满足这种操作要求的有效工具。旋转机架较为庞大,回转直径一般不小于15 m,长度在20 m左右,它由两台 45° 偏转磁铁、一台 90° 偏转磁铁和若干台四极磁铁组成,总重量可达600 t以上。即便是目前将要开发的超导旋转机架,估计总重量也要100 t。能将旋转机架直径减到10 m左右的一种办法,是把扫描磁铁整合入最后那台 90° 偏转磁铁内,慢(垂直)扫描器处在上游,要求该偏转磁铁有较大的宽度(例如 $90^\circ \pm 2^\circ$),快(水平)扫描器处在下游。这种旋转机架引出的束流常常是向心的,指向治疗的等中心^[19]。

另一种旋转机架叫巨轮式(Riesenrad)旋转机架,仅有一台处在束流轴线上旋转的 90° 弯曲磁铁,它偏转的束流是离心的,指向病人肿瘤上,而病人躺在病床上,病床处在一个笼子内,笼子可在一定半径上跟随离心束流旋转,但病人始终保持朝天位置。当治疗肿瘤的入射通道选定后,束流旋转机架的旋转角度也就确定了。这样的束流旋转结构虽然

简单,重量轻,功耗少,但增加了笼子的结构和重量,束流与治疗通道的定位须保持很高的精度,也是比较困难的^[20]。

至今,重离子旋转机架已在GSI建成,尚未用于临床,而向心式质子旋转机架已在多台治癌装置上使用。

5 辐照门控系统

由于呼吸引起的器官运动,对于头、颈以外大部分区域的精确治疗是一个严重问题。通常,靶体积要增加1—2 cm的边缘余量,以确保在呼吸运动下治疗区能全部受到辐照,但这样的治疗区必然包括进了一些正常组织。缓解这一问题可采用束流门控系统:根据黏附在病人身上的传感器位置,触发束流引出,束流就能在每个呼吸循环中的相同时间配送剂量^[21]。采用呼吸门控后,治疗时间是延长了,但一般不会多于2倍。在平顶期,未被使用的束流将被减速,将此较低能量的无用束流倾入“垃圾箱”(dump),就可大大减轻有害辐射的危害。

6 PET 成像

PET (Positron Emission Tomography)成像由 γ -相机实现。 γ -相机放置在病人肿瘤部位的四周,或上下对称,或左右对称,可在线拍摄由 ^{11}C 和 ^{10}C 发射的正电子与周围电子就地复合时放出的湮没辐射(511 keV γ -射线)^[22]。湮没辐射的成像位置给出了 ^{11}C 和 ^{10}C 停止点的位置,而 ^{11}C 和 ^{10}C 由 ^{12}C 治疗束在组织中发生裂变产生,它们的产额足以用来成像,它们的射程与治疗束 ^{12}C 的计算射程基本相同。实际偏差约为5—6 mm,这种偏差主要源于治疗计划程序中处理体内组织不均匀性的不精确性,但可以通过修正得到改善。所以,修正后湮没辐射成像的位置可验证治疗束 ^{12}C 是否到达了治疗计划中预期的位置。

7 展望

除了加速器方案的完善、束流引出模式的优化、束流配送系统的改进和等中心高精度治疗头的获得外,基于生物学效应的治疗计划系统(TPS)的开发、束流诊断与剂量监测、病人精确自动定位、全程可视性数字控制等关键技术,也十分重要,须高度重视。这些都给设计思想和技术创新提供了很好的机会。只有硬件和软件的完美配合,才能创造出新一代的治疗装置和技术,才能获得更加显著的疗效。

当前,采用重离子束治疗的领域正在迅速扩大。由于现有技术的不断成熟,新技术的逐渐开发,临床经验的不断积累,将会使它成为 21 世纪最有前途的肿瘤治疗技术之一。至今,全世界已有 4000 多肿瘤患者接受过重离子束治疗,各种病症的治疗效果都很令人鼓舞。此项技术已得到国际认可,有财力的国家都在纷纷筹建这类专用装置,当务之急是把它小型化(compact),缩小体积,降低造价,减轻病人负担,为大范围推广创造条件,使世界各国更多的肿瘤患者都能享用这种治疗。

参考文献

- 1 重离子物理浅谈——展望原子能科学技术的新发展。中国科学院近代物理研究所编, 1975
Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences. Concise talk on heavy ion physics---viewing new development in atomic science and technique. 1975
- 2 Castro J R, Quivey J M, Lyman J T, *et al.* Heavy-Ion Therapy. in Elam S (ed). Biological and medical research with accelerated heavy ions at the Bevalac 1974-1977. LBL-5610. April 1977. 198 - 218
- 3 唐孝威主编. 医林奇葩——核医学和放射治疗中先进技术的基础研究. 长沙: 湖南科学技术出版社, 第 1 版, 2001 年 12 月
TANG Xiaowei. A bright flower in medicine field----basic research of advanced techniques in nuclear medicine and radiation therapy. Changsha: Hunan Publishing Company of Science and Technique, 1st ed., Dec. 2001
- 4 唐孝威主编. 核医学和放射治疗技术. 北京: 北京医科大学出版社, 第 1 版, 2001 年 7 月
TANG Xiaowei. Techniques in nuclear medicine and radiation therapy. Beijing: Publishing Company of Beijing University of Medicine, 1st ed., July 2001
- 5 香山科学会议主编. 科学前沿与未来(第五集): 唐孝威等. 粒子束治疗技术(一). 153 - 187; 殷蔚伯. 粒子束治疗技术(二). 188 - 193. 北京: 中国环境科学出版社, 第 1 版, 2002 年 12 月
Xiangshan science conference. Science frontier and future (5th Vol.): TANG Xiaowei, *et al.* Particle therapy techniques (1). 153 - 187; YIN Weibo. Particle therapy techniques (2). 188 - 193. Beijing: Chinese Publishing Company of Environment Science, 1st ed., Dec. 2002
- 6 Tsujii H, Morita S, Miyamoto T, *et al.* Experiences of carbon ion radiotherapy at NIRS. 7th International Meeting on Progress in Radio-Oncology—ICRO/OGRO. Salzburg, Austria. May 15-19, 2002. 30 - 42
- 7 Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, **179**: 345 - 351
- 8 卫增泉. 核物理动态, 1994, **11**(3): 44 - 49
WEI Zengquan. Trends in Nucl Phys, 1994, **11**(3): 44 - 49
- 9 Wei Zengquan. J Jpn Soc Ther Radiol Oncol, 1997, **9**(Suppl. 2): 37 - 40
- 10 卫增泉. 原子核物理评论, 1997, **14**(2): 102 - 105
WEI Zengquan. Nucl Phys Rev, 1997, **14**(2): 102 - 105
- 11 卫增泉, 魏宝文. 物理, 2001, **30**(8): 485 - 490
WEI Zengquan, WEI Baowen. Physics, 2001, **30**(8): 485 - 490
- 12 Kumada M, Parkhomchuk V V, Grishanov B I, *et al.* The CBS - the most cost effective and high performance carbon beam source dedicated for a new generation cancer therapy. In: Proceedings of 2005 Particle Accelerator Conference, Knoxville, Tennessee, USA. 2005. 1108 - 1110
- 13 Noda K, Furukawa T, Uesugi T, *et al.* Nucl Instr Meth, 1996, **A374**: 269
- 14 Grishanov B I, Kumada M, Parkhomchuk V V, *et al.* Proceedings of COOL05, AIP conference proceedings, 2006, **821**: 365 - 369
- 15 Chu W, Ludewigt B, Renner T. Rev Sci Instr, 1993, **64**: 2055
- 16 Kanai T, Endo M, Minohara S, *et al.* Int J Radiation Oncology Biol Phys, 1999, **44**(1): 201 - 210
- 17 Haberer Th, Becher W, Scharadt D, *et al.* Nucl Instr Meth, 1993, **A330**: 296 - 305S
- 18 Weber U, Kraft G. Phys Med Biol, 1999, **44**: 2765 - 2775
- 19 Debus J. Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy. Universitätsklinik Heidelberg, DKFZ, GSI. Sep.1998
- 20 Reimoser St. Variants for a Riesenrad ion gantry. CERN-ST-99-002. April 1999
- 21 Minohara Y, Kanai T, Noda K, *et al.* Gated irradiation system synchronized with a respiratory motion for heavy ion therapy. in XXVII PTCOG meeting, 1997, Chiba, Japan
- 22 Enghardt W, Pawelke J, Hasch B G, *et al.* A positron emission tomography for the on-line control of heavy ion tumor therapy. GSI Scientific Report 1994 GSI-94-1, 1995. 216

Development in facility and technique of treating tumor with heavy ion beams

WEI Zengquan^{1,2} SUN Keke² SUN Qiyin² SONG Mingtao¹ LI Qiang¹

1 (Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

2 (Yiren Investment Group Co., Ltd, Beijing 100176, China)

Abstract Development and initiation of treating tumor with heavy ion beams in China is briefly reviewed at first. Medical facility and some key techniques of tumor therapy with heavy ion beams are emphatically discussed, such as general layout, models of beam extraction, beam delivery system, rotating gantry, gated irradiation system synchronized with respiratory motion and PET imaging.

Key words Heavy ion beams, Tumor treatment, Beam extraction, Beam delivery, Gated control system, PET imaging

CLC TL56, R730.55