

and secondary motor areas in patients with CNS neoplasms and weakness. *Neurology*, 2002, 58(3): 381.

- [18] Kleiser R, Staempfli P, Valavanis A, et al. Impact of fMRI-guided advanced DTI fiber tracking techniques on their clinical applications in patients with brain tumors. *Neuroradiology*, 2010, 52(1): 37-46.
- [19] Kośła K, Pfajfer L, Bryszewski B, et al. Functional rearrangement of language areas in patients with tumors of the central nervous system using functional magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol*, 2012, 77(3): 39-45.
- [20] Talacchi A, Turazzi S, Locatelli F, et al. Surgical treatment of high-grade gliomas in motor areas. The impact of different supportive technologies: a 171-patient series. *J Neurooncol*, 2010, 100(3): 417-426.
- [21] Nimsky C, Von Keller B, Schlaffer S, et al. Updating navi-

gation with intraoperative image data. *Top Magn Reson Imaging*, 2008, 19(4): 197-204.

- [22] Stadlbauer A, Polking E, Prante O, et al. Detection of tumour invasion into the pyramidal tract in glioma patients with sensorimotor deficits by correlation of (18)F-fluoroethyl-L;-tyrosine PET and magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Acta Neurochir*, 2009, 151(9): 1061-1069.
- [23] Xu Jun-Ling, Li Yong-Li, Lian Jian-Min, et al. Distinction between postoperative recurrent glioma and radiation injury using MR diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*, 2010, 52(12): 1193-1199.
- [24] Ferda J, Kastner J, Mukensnabl P, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of glial brain tumors. *Eur J Radiol*, 2010, 74(3): 428-436.

## 重离子束对脑胶质瘤的实验与临床应用研究现状

孙建军 综述 李长栋 荔志云\* 审校

兰州军区兰州总医院神经外科,甘肃 兰州 730050

**摘要:**重离子束(Heavy-ion beam)作为一种新兴的肿瘤放射治疗手段,正受到科研工作者及患者的关注。我国继美国、日本及欧洲之后,利用重离子束在肿瘤治疗,尤其是浅表肿瘤治疗方面取得一定的突破,但在胶质瘤等深部肿瘤治疗方面经验较少。随着科学技术的不断发展,重离子束将会逐渐取代X射线及 $\gamma$ 射线,在肿瘤治疗领域发挥越来越重要的作用。本文综述了重离子束在肿瘤治疗方面的治疗现状及胶质瘤治疗的现状及瓶颈,并展望了重离子束在肿瘤治疗中的未来前景。

**关键词:**脑胶质瘤;重离子束

胶质瘤(glioma)是原发性脑上皮细胞肿瘤,属脑内恶性肿瘤,但其肿瘤分级(WHO分级),恶性程度高低不一,分级高者,恶性程度相对较高,尤其是WHOⅢ-Ⅳ属恶性胶质瘤,其在临床上中具有发病率高、复发率高、死亡率高、生存质量低和治疗效果不理想等恶性肿瘤的特点。胶质瘤的治疗方法主要为以手术治疗为主要治疗方法,配合放射治疗和化学治疗的综合性治疗,放射治疗也以普通放疗和立体定向放射治疗为主,包括X射线、 $\gamma$ 射线以及质子等轻离子。随着重离子束治疗恶性肿

瘤方面的研究逐渐深入,其成为另外一种新型的放射生物治疗手段<sup>[1]</sup>,但在胶质瘤等深部肿瘤治疗尚较少。3级以上脑胶质瘤(即恶性胶质瘤)细胞或组织在重离子照射下的生物学行为变化尚不十分清楚,胶质瘤治疗中靶区的勾划、治疗剂量等数据亦无相关报道。3级以上脑胶质瘤(即恶性胶质瘤)放射治疗一般采用普通射线(X射线、 $\gamma$ 射线等),在治疗中存在对肿瘤周围正常脑组织损伤重、治疗后脑水肿等反应重、定位不精确、效果不理想等缺点。利用重离子以其有布拉格(Bragg)

**基金项目:**兰州军区兰州总医院基金项目,2011 实验室基础课题-05

**收稿日期:**2012-08-31;**修改日期:**2013-01-22

**作者简介:**孙建军(1981-)男,硕士,主治医师,主要从事脑胶质瘤与颅脑外伤基础与临床研究。

**通讯作者:**荔志云\*(1962-)男,教授、主任医师,主要从及脑肿瘤与脑外伤的基础与临床研究。

峰,物理剂量分布良好,治疗剂量相对集中、对正常组织损伤较小、治疗时间短,患者痛苦小、副反应少、可以实时监测等优点,可能成为恶性脑胶质瘤辅助治疗的新方法。

## 1 胶质瘤的治疗现状及瓶颈

目前胶质瘤,尤其是恶性胶质瘤,国内外均提倡以手术治疗为主,辅助以放射治疗和化学治疗的综合性治疗手段,但均不能完全控制肿瘤生长及复发,对生存质量及生存期的改善亦不明显,这是胶质瘤治疗中的一大瓶颈,尚未发现有新的能降低复发率、减少并发症、提高生存质量及延长生存期的治疗方法。

### 1.1 手术治疗

恶性胶质瘤自 1888 年 Bennett 首次用开颅手术方法切除肿瘤以来,外科手术对胶质瘤切除在此后的 100 多年中,随着手术方法的不断改良,胶质瘤切除的彻底性及神经功能保护也越来越受到重视,随后相继出现了一系列辅助治疗手段以提高胶质瘤手术治疗的彻底性,但胶质瘤的完整切除仍难以实现。通过手术方法可以切除肉眼所见的肿瘤组织,但胶质瘤生长方式为浸润行生长,肉眼可见的瘤周正常脑组织中仍有肿瘤细胞浸润,如何在尽可能减小外科手术对神经认知功能的损伤和提高患者生活质量的基础上切除这一部分肿瘤组织成为外科手术的难点,外科医生需要在手术切除范围和生存率、生存质量方面进行权衡<sup>[2]</sup>。经过 100 多年的发展,虽然手术不能全切除肿瘤组织,但相继出现的辅助治疗手段,如化学治疗、放射治疗、基因治疗及干细胞治疗等治疗手段的发展,相应降低了恶性胶质瘤的复发率,延长了复发时间,同时提高了患者的生活质量,但仍不能抑制其复发,达到治愈的效果。

### 1.2 化学治疗

在胶质瘤治疗历程中,有许多研究分析手术、放射治疗与化学治疗之间的关系,经过大量研究,在外科手术切除肿瘤后,化疗在胶质瘤术后治疗的次序上得出三种结论,包括诱导、同步和辅助化疗三种。多数临床研究机构主张放化疗同步进行,以降低患者的肿瘤复发率,化疗药物也要考虑化疗药物是否能通过血脑屏障问题,卡铂、顺铂等水溶性药物不能通过血脑屏障,必须要脂溶性、小分子化疗药物才能通过血脑屏障,起到治疗作用<sup>[3]</sup>。另外药物在透过血脑屏障后如何能准确、最大治疗量到

达肿瘤区域也是治疗的一大难题,靶向载体治疗成为目前治疗和研究的另一重要热点,有人通过纳米载体系统负载药物通过血脑屏障到达肿瘤所在区域取得一定疗效<sup>[4,5]</sup>。近年来口服类烷化剂一替莫唑胺(TMZ)在脑脊液中浓度为血浆浓度的 20%,较其他化疗药物在脑脊液中浓度要高,且同步配合放射治疗后患者无进展生存期延长 2.5~5 月,2 年生存率也由 10.9% 上升至 27.2% 左右,治疗效果明显<sup>[5]</sup>。由于化疗的局限性,且其治疗必须要在患者身体条件如肝功能、造血系统等允许的情况下配合放疗,才能达到相对满意的效果。

### 1.3 放射治疗

自 20 世纪 70 年代以来,放射治疗在胶质瘤辅助治疗中也越来越受到医疗界的重视,针对胶质瘤放射治疗与其他晚期肿瘤一样,主要采用 X 射线、 $\gamma$  射线及质子等轻离子进行放疗<sup>[6]</sup>。治疗方法采用全脑普通放疗及立体定向放射治疗两种手段。胶质瘤治疗初期,放射治疗主要以全脑放射治疗为主,随着 CT 与 MRI 等先进影像器械的引入使用,胶质瘤靶区勾画及照射范围确定也较前有了明显的改变。Hochberg 对比了 35 例未接受任何治疗的胶质瘤患者的尸检结果与生前 CT 结果发现胶质瘤浸润范围多在 CT 所见肿瘤外周 2~3 cm 范围,MRI 及 CT 影像上胶质瘤病灶自内向外为中心低密度坏死区、环形强化为有活性的肿瘤细胞聚集区,以及瘤周水肿区。分析复发胶质瘤资料发现,胶质瘤复发多在原有瘤床 2~3 cm 范围内,更进一步为胶质瘤放射治疗靶区的确定提供了理论依据,亦为立体定向放射外科治疗奠定了坚实的基础。立体定向放射外科主要是在 CT/MRI 影像基础上在瘤床周围 2~3 cm 确定治疗靶区,用 X 射线(即 X 刀)或  $\gamma$  射线( $\gamma$  刀)对胶质瘤病灶进行靶向照射,以抑制肿瘤细胞生长<sup>[7]</sup>。另外,近年来也有学者将有放射活性的离子植入瘤区进行近距离放射治疗,如 X 刀、 $\gamma$  刀、适形照射等,虽克服了普通全脑放疗正常脑组织及胶质瘤组织均被射线照射,造成不同程度功能损伤的缺陷,但其仍然具有治疗后脑水肿等反应重、定位不精确、效果不理想等缺点。

### 1.4 其他治疗

除了手术治疗,化学治疗及放射治疗外,目前还有干细胞治疗等治疗手段。通过对胶质瘤干细胞的研究,试图通过某种手段,包括干细胞移植、药物诱导等手段,改变胶质瘤干细胞的趋向

性,使其向神经干细胞方向趋化,以治疗胶质瘤<sup>[8]</sup>。还有中医中药等其他治疗手段研究也较为火热,但都处于研究阶段,尚未应用于临床。

## 2 重离子治疗肿瘤的原理和基础

原则上由考克所组成的离子均为重离子,在理论方面推论,有治疗作用的重离子有氢( $^1\text{H}_2$ )、氦( $^2\text{He}_4$ )、锂( $^3\text{Li}_7$ )、硼( $^5\text{B}_{11}$ )、氮( $^7\text{N}_{14}$ )、碳( $^6\text{C}_{12}$ )、氧( $^8\text{O}_{16}$ )、氟( $^9\text{F}_{19}$ )、氖( $^{10}\text{Ne}_{20}$ )、硅( $^{15}\text{Si}_{28}$ )、氩( $^{18}\text{Ar}_{40}$ )等<sup>[9]</sup>。所有重离子都具有像质子一样治疗剂量分布良好的 Bragg 峰,并且其原子序数越大,其 Bragg 峰分布宽度越狭窄,剂量分布越好。经过二十多年的研究,美国加州贝克莱实验室(LBL)和日本重离子加速器中心(HIMAC)在实验和临床研究的基础上证实,氦以上的重离子会给正常组织带来难以修复的损害,不适宜于肿瘤治疗。经反复研究发现碳离子原子序数较大,且其 Bragg 峰分布宽度较其他重离子窄,在肿瘤治疗时剂量分布良好,且对周围组织伤害轻,适合于肿瘤治疗<sup>[10]</sup>,因此目前重离子在肿瘤方面的研究主要以碳离子为主。

## 3 重离子束治疗肿瘤的国内外研究现状

半个世纪以来,人们始终在探寻一种物理剂量分布良好和生物学效应也较好的射线或离子用于肿瘤方面的治疗。几十年来的临床实践证明,X射线、 $\gamma$ 射线以及电子射线等轻离子的物理剂量分布和生物效应均不十分理想,在肿瘤治疗中对周围组织损伤较重,且治疗效果不肯定;中子等生物学效应虽好,但物理剂量分布不理想,给正常组织带来的损害较大;质子治疗其 Bragg 峰等物理剂量分布较好,但生物学效应稍高于X射线和电子,但对治疗乏氧性和抗阻性的肿瘤细胞尚难以奏效<sup>[11]</sup>。重离子的物理剂量分布和生物学效应均较理想。目前重离子束治疗肿瘤方面的研究在美国、日本及德国等国家已取得较为可观的成绩<sup>[12]</sup>。

1975年美国加州贝克莱实验室(LBL)首次用高能同步重离子加速器(BEVALAC)进行恶性肿瘤的临床治疗研究,截至1992年已对2478例不同部位肿瘤患者进行治疗,效果是X射线、 $\gamma$ 射线等治疗的2~3倍<sup>[13]</sup>。日本亦于1993年在国立综合医学研究所(NIRS)建成了一台专用于肿瘤治疗及放射学研究的重离子加速器,至2008年已收治包括肝癌、肺癌、头颈部肿瘤、骨及软组织肿瘤及前列腺癌等恶性肿瘤3819例,取得良好效果,其三年生存率达到100%,且未发现明显的放射治疗并

发症。欧洲亦于1996年开始重离子加速器对肿瘤治疗的研究,其研究的重离子束治疗肿瘤装置 HI-TAG 于1996年在德国重离子研究中心(GSI)建成,并于1997年成功对两例颅底肿瘤患者进行,3个月后复查肿瘤完全消失。截至2004年GSI共收治205例头颈部肿瘤患者,疗效显著。期间于2002年GSI对颅底脊索瘤及软骨肉瘤各50例进行重离子束临床治疗研究,两年内控制率达到100%,德国政府向其颁发了颅底脊索瘤及软骨肉瘤的治疗许可证<sup>[14]</sup>。此后GSI进行了重离子对各种肿瘤治疗的一系列研究,取得显著成绩。于2002年5月经GSI建议,德国政府的批准,GSI联合德国癌症研究中心、海德堡大学医院等多所医疗机构,于2008年在海德堡建成一台重离子束专用治疗设备投入使用,年治疗患者上千例。取得了良好的社会和经济效益。我国继美国、日本及德国后,经过近10年对重离子加速器的研究改进,经过长期的临床前期研究、探索、反复试验改进装置等,与2006年开始利用碳离子束对肿瘤进行实验性治疗,并取得突破性进展<sup>[15]</sup>,首次对15例浅表肿瘤进行不同剂量治疗,取得良好效果。通过2~3月临床观察,除少数患者有局部脱皮等局部反应外,血液系统检验均未发现白细胞下降等常规放疗并发症。经过1~27个月的临床随访,2年生存率在90%以上,这说明我国在浅层肿瘤重离子加速器治疗上取得了新的突破<sup>[16]</sup>。截至目前,兰州近代物理研究所重离子治疗中心已成功治疗浅表恶性肿瘤治疗近百例,效果显著<sup>[17]</sup>。

## 4 重离子在脑胶质瘤方面的研究现状

恶性肿瘤主要以浸润性生长为主,肿瘤细胞在重离子束照射下可诱导各种基因表达不同的mRNA。近年来,随着重离子束在肿瘤治疗中的研究进展,在胶质瘤方面的研究也逐渐增多,但均尚在实验阶段,临床方面的研究还有待进一步深入。国外科研工作者通过对T98和U251人恶性胶质瘤细胞进行碳离子束(CB)照射,对其生物学特性分析发现,碳离子束可抑制BaX(BCL-2-associated X protein)家族和Bak-2(BCL-2-associated killer)的超表达,使胶质瘤细胞凋亡,同时CB还可使胶质瘤细胞的线粒体活动受到抑制,亦可诱导胶质瘤细胞凋亡<sup>[6]</sup>。Wadate等用碳离子束对胶质瘤细胞系如U87、U138、U251及U373等细胞进行照射后发现,用高线性能量传输(linear energy transfer, LET)

的碳离子后野生型 P53 对 U87 和 U138 成高表达, 而和突变型 P53 对 U251 和 U373 细胞呈高表达, 诱导胶质瘤细胞株凋亡, 而用低 LET 碳离子进行照射后发现 P53 及 P21 呈低表达, 说明高 LET 碳离子照射更能抑制胶质瘤细胞<sup>[18, 19]</sup>。

综上所述, 重离子束在恶性肿瘤的治疗中有其独特的作用和优势, 其已在浅表肿瘤及肝癌、肺癌、白血病、淋巴瘤等辅助治疗研究中取得了一定的成效, 我国重离子束治疗肿瘤的研究正在从浅表肿瘤治疗到深部肿瘤治疗逐步发展和深入, 故需要我们应用现代科学技术手段进一步探索重离子束在深部肿瘤, 尤其在恶性胶质瘤方面的实验与临床应用研究, 以克服 X 射线、 $\gamma$  射线在胶质瘤及其它深部肿瘤放疗中对周围组织损伤重、治疗后反应重等局限性。相信重离子也将成为胶质瘤等恶性肿瘤辅助治疗中的一种新手段、新方法, 也将为放射医学发展带来新的革命。

#### 参 考 文 献

- [1] Schardt D, Elsasser T, Schulz-Ertner D. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Reviews of Modern Physics*, 2010, 82(1): 383-425.
- [2] Yoo RE, Choi SH, Park SH, et al. Primary intracerebral malignant fibrous histiocytoma: CT, MRI, and PET-CT findings. *J Neuroimaging*, 2013, 23(1): 141-144.
- [3] Agarwal S, Manchanda P, Vogelbaum MA, et al. Function of the blood-brain barrier and restriction of drug delivery to invasive glioma cells: findings in an orthotopic rat xenograft model of glioma. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 2013, 41(1): 33-39.
- [4] 张振宇, 徐健. 纳米载体系统治疗恶性胶质瘤研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(3): 250-253.
- [5] 夏亮. 神经胶质瘤药物靶向性化疗的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(2): 171-174.
- [6] Nickoloff JA, Allen C, Borak TB, et al. Heavy charged particle radiobiology: Using enhanced biological effectiveness and improved beam focusing to advance cancer therapy. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2011, 711(1-2): 150-157.
- [7] Aguilera DG, Mazewski C, Hayes L, et al. Prolonged survival after treatment of diffuse intrinsic pontine glioma with radiation, temozolamide, and bevacizumab: report of 2 cases. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2013, 35(1): e42-46.
- [8] 孙建军, 李长栋, 荔志云. 胶质瘤干细胞基础与临床研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(06): 602-605.
- [9] Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, et al. Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated He-3-, C-12-and Ne-20-ion beams. *Radiation research*, 2000, 154(5): 485-496.
- [10] Wenzl T, Wilkens JJ. Modelling of the oxygen enhancement ratio for ion beam radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, 2011, 56(11): 3251-3268.
- [11] Pshenichnov I, Botvina A, Mishustin I, et al. Nuclear fragmentation reactions in extended media studied with Geant4 toolkit. *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section B-Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2010, 268(6): 604-615.
- [12] Combs SE, Hartmann C, Nikoghosyan A, et al. Carbon ion radiation therapy for high-risk meningiomas. *Radiother Oncol*, 2010, 95(1): 54-59.
- [13] Ando K, Kase Y. Biological characteristics of carbon-ion therapy. *Int J Radiat Biol*, 2009, 85(9): 715-728.
- [14] Jakel O, Debus J. Selection of beam angles for radiotherapy of skull base tumours using charged particles. *Physics in medicine and biology*, 2000, 45(5): 1229-1241.
- [15] Winkelmann T, Cee R, Haberer T, et al. Progress in ion source injector development at the ion beam therapy center (Heidelberg Ion Beam Therapy Center). *Rev Sci Instrum*, 2010, 81(2): 02A311.
- [16] 赵瑞, 陆军, 李莎, 等. 深层肿瘤重离子分野治疗技术及相关问题的探讨. *中国医学物理学杂志*, 2012, (2): 3228-3230 + 3246.
- [17] 茹加, 胡正国, 袁小华. 我国重离子治癌研究取得重大进展. *中国科学院院刊*, 2012, (4): 502-503.
- [18] Takahashi A, Ohnishi K, Wang XJ, et al. The dependence of p53 on the radiation enhancement of thermosensitivity at different LET. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2000, 47(2): 489-494.
- [19] Iwadata Y, Mizoe JE, Osaka Y, et al. High linear energy transfer carbon radiation effectively kills cultured glioma cells with either mutant or wild-type p53. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2001, 50(3): 803-808.