

文章编号: 1671-7104(2022)05-0517-06

# 我国首台碳离子治疗系统的开发及应用

【作者】刘蓉<sup>1</sup>, 缪茜<sup>2</sup>, 石国秀<sup>2</sup>, 刘宇琴<sup>1</sup>, 杜晓月<sup>1</sup>, 强晓婷<sup>1</sup>, 马银霞<sup>1</sup>, 宣丽红<sup>1</sup>, 郑山<sup>2</sup>

1 甘肃省药品和医疗器械不良反应监测中心, 兰州市, 730070

2 兰州大学 公共卫生学院, 兰州市, 730000

【摘要】重离子是目前治疗癌症较理想的射线, 其中碳离子因更高的生物学效应而用于多种癌症的治疗。2019年, 武威重离子中心建成了中国首台医用重离子加速器——碳离子治疗系统, 并获得了国家药品监督管理局注册许可证, 并于2020年3月开始正式接诊肿瘤患者。该文针对我国首台碳离子治疗系统的开发及应用进行综述。

【关键词】碳离子治疗系统; 系统开发; 癌症治疗; 重离子

【中图分类号】R197.39; TH77; R730.55

【文献标志码】A

doi: 10.3969/j.issn.1671-7104.2022.05.009

## Development and Application of the First Carbon Ion Therapy System in China

【Writers】LIU Rong<sup>1</sup>, MIAO Qian<sup>2</sup>, SHI Guoxiu<sup>2</sup>, LIU Yuqin<sup>1</sup>, DU Xiaoyue<sup>1</sup>, QIANG Xiaoting<sup>1</sup>, MA Yinxia<sup>1</sup>, XUAN Lihong<sup>1</sup>, ZHENG Shan<sup>2</sup>

1 Gansu Center for Drugs and Medical Devices Adverse Reaction Monitoring, Lanzhou, 730070

2 School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou, 730000

【Abstract】At present, heavy ion is an ideal radiation for cancer treatment, and carbon ion is used in the treatment of many kinds of cancer due to its higher relative biological effect value. In 2019, Wuwei heavy ion center built the first medical heavy ion accelerator—carbon ion radiotherapy system in China, and obtained the registration license from the National Medical Products Administration, and officially received cancer patients in March 2020. This study introduced the development and application of the first carbon ion radiotherapy system in China.

【Key words】carbon ion radiotherapy system, system development, cancer therapy, heavy ion

### 0 引言

放射治疗是肿瘤综合治疗的重要手段, 由于常规射线生物学效应低, 剂量分布随着照射深度呈指数衰减, 其辐照过程存在许多天然缺陷。因此, 使用传统放射线治疗恶性肿瘤无法避免对其周围正常组织的损伤, 比如继发性癌症<sup>[1-2]</sup>。相较于传统放射线, 重离子束是已知的更优越的放疗射线, 其存在Bragg峰, 具有良好的剂量分布, 可更精准地杀灭肿瘤细胞, 降低高辐射剂量对正常组织的损伤<sup>[3]</sup>, 特别是碳离子照射可以通过独特的物理及放射生物学原理, 提高治疗指数, 以

靶标内更大的电离密度引起癌细胞更程度的不可修复性DNA损伤。因此, 碳离子也被认为具有高相对生物有效性 (relative biological effect value, RBE), 适用于恶性肿瘤的放射治疗<sup>[4-5]</sup>。

20世纪40年代, Robert Wilson首次使用重离子放射治疗<sup>[6]</sup>。1950年, 美国劳伦斯伯克利国家实验室 (Lawrence Berkeley National Laboratory, LBNL) 使用高能同步重离子加速器BEVALAC完成了首例恶性肿瘤患者的治疗<sup>[7]</sup>。1994年, 日本国立放射科学研究所日本千叶开设了第一台用于临床的重离子加速器<sup>[8]</sup>。从那时起, 全球已有超过20 000名患者接受了碳离子放射治疗。截至当时共有5个国家和13个中心进行碳离子放射治疗<sup>[9]</sup>。1995年, 中国科学院近代物理研究所承担国家攀登计

收稿日期: 2021-10-08

作者简介: 刘蓉, E-mail: lzu730000@126.com

通信作者: 刘宇琴, E-mail: 501387950@qq.com

划(B)项目中“重离子治癌技术的研究”科研任务,率先在国内开展相关研究<sup>[10]</sup>。2006年11月,近代物理研究所与相关医疗单位合作,首次开展碳离子治疗肿瘤的临床前期试验研究。截至2013年底,共进行了18批213例肿瘤患者的治疗,取得了良好的治疗效果,随之开始医用重离子加速器的研发。2019年9月,武威重离子中心建成的中国首台医用重离子加速器——碳离子治疗系统获得国家药品监督管理局注册许可证,实现了中国国产碳离子治疗设备“零”的突破<sup>[11-12]</sup>。下面针对武威碳离子治疗系统的开发及治疗现况进行论述。

## 1 碳离子治疗系统简介

碳离子治疗系统由两部分组成:加速器系统 and 治疗系统<sup>[10]</sup>。加速器系统可为治疗系统提供能量为120~400 MeV/u的 $^{12}\text{C}^{6+}$ 束流,治疗系统通过治疗流程控制加速器系统产生治疗计划所需要的不同能量的 $^{12}\text{C}^{6+}$ 束流。

### 1.1 产品结构组成

(1) 加速器系统包括离子源及低能传输系统、回旋加速器、中能传输系统、同步加速器、高能传输系统、加速器电源辅助系统、加速器控制辅助系统。

(2) 治疗系统包括1号治疗室、2号治疗室、模拟摆位室、共用部分、物理计划室。其中:①1号治疗室,包含治疗头、摆位验证系统、患者支撑装置、激光定位系统、治疗控制系统;②2号治疗室,包含治疗头(2个)、摆位验证系统、患者支撑装置、激光定位系统、治疗控制系统(ciTreat);③模拟摆位室,包含摆位验证系统、患者支撑装置、激光定位系统、治疗控制系统(ciTreat);④共用部分,包含治疗大厅联锁机柜、能量验证机柜、治疗终端服务器机柜及3台VENUS隔离电源柜医用隔离变压器;⑤物理计划室,包含治疗计划系统。

### 1.2 工作原理及优势

(1) 粒子种类:碳离子 $^{12}\text{C}^{6+}$ 。

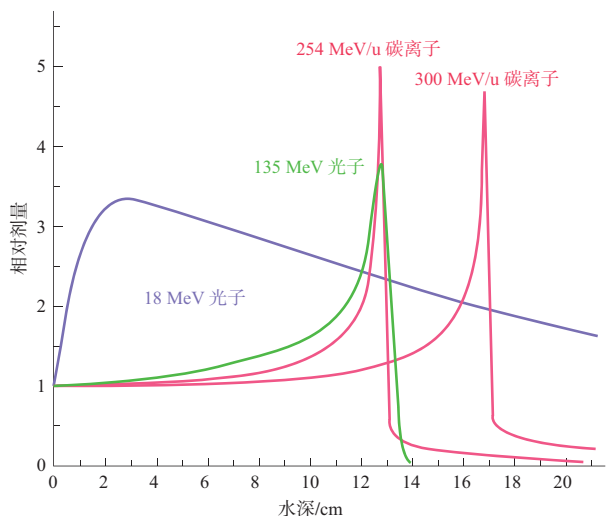
(2) 产生方式:离子源系统产生的 $^{12}\text{C}^{5+}$ ,经回旋加速器加速后能量达6.235 MeV/u,引出到中能传输系统,经中能传输系统传输后在同步加速器注入口剥离为 $^{12}\text{C}^{6+}$ ,经同步加速器加速后达到120~400 MeV/u,最终引出到高能传输系统配送终端。

加速器系统为治疗系统提供能量为120~400 MeV/u的 $^{12}\text{C}^{6+}$ 束流,治疗系统通过治疗流程控制加速器系统产生治疗计划所需要的不同能量的 $^{12}\text{C}^{6+}$ 束流。加速器系统根据各部分设备在束流产生过程中所起的不同作用,分为不同的二级子系统,如离子源及低能传输系统、回旋加速器、中能传输系统、同步加速器、高能传输系统、加速器电源辅助系统及加速器控制辅助系统。

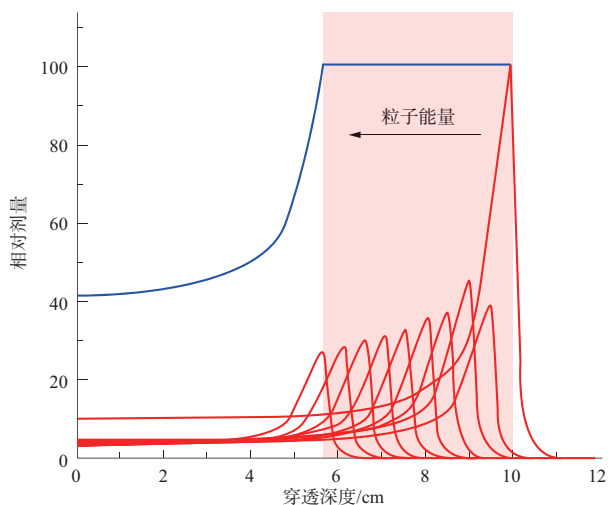
离子源系统使用电子回旋共振(electron cyclotron resonance, ECR)离子源,部分自由电子在等离子体弧腔的磁场中做回旋运动,在注入离子体弧腔的微波和中性气体的共同作用下,自由电子吸收能量,形成电子回旋共振加热。中性气体原子和获得微波能量的自由电子碰撞后获得能量,当能量高于其电离能时被电离。电离的电子又可能继续碰撞其他的原子或离子,被逐步电离的原子达到较高电荷态,形成高密度ECR等离子体。如果在弧腔上加上几十千伏的正高压,等离子体中的离子会通过电极引出而形成很强的离子束。

放射治疗的最终目标是最大限度地杀死肿瘤,同时保护正常组织,碳离子特殊的物理和生物性质使其符合这一要求。在物理特性上,碳离子有以下3方面的优势:①碳离子有特殊的深度剂量分布,利用Bragg峰可更精准地瞄准肿瘤,保证治疗的精度,最大限度降低其对周围健康组织的损伤;②碳离子的射程可调,通过精密计算,利用组合降能片能够在纵向上将Bragg峰调节在射程范围内的任意位置,避开紧要器官并保证高剂量区落在肿瘤位置;③展宽的Bragg峰,利用脊形过滤器(被动式)或栅扫描(主动式)能够将原始的尖锐Bragg峰展宽,形成展宽的Bragg峰(broadening of Bragg peak, SOB),使

其高剂量区完美地覆盖肿瘤（见图1）。碳离子在物理学上的这些优势，在保证肿瘤细胞接受足够剂量照射的同时，最大限度地减少正常组织的辐照。



(a) Bragg峰的纵向剂量分布  
(a) Longitudinal dose distribution of Bragg peak



(b) 展宽的Bragg峰的纵向剂量分布  
(b) Longitudinal dose distribution of the broadened Bragg peak

图1 Bragg峰的纵向剂量分布

Fig.1 Longitudinal dose distribution of Bragg peak

除了物理特性以外，碳离子还有一些独特的生物学优势。优势之一是碳离子具有高的RBE，即达到相同的生物学效果（如细胞10%存活）所需的碳离子的物理吸收剂量小于常规射线的物理吸收剂量。相对于X线来说，碳离子的RBE通常可以达到2~4，也就是说如果X线照射2 Gy可

以使得某种细胞存活率变为10%的话，碳离子只需要照射0.5~1 Gy，即达到相同效果。放疗失败的一个主要原因是肿瘤内部有大量的乏氧区，X线等常规射线对此无能为力，而碳离子的氧依赖性小，对乏氧细胞杀伤能力较强。除此以外，与X线相比，碳离子作用于肿瘤细胞后，以DNA双链断裂为主，形成不易修复的DNA团簇损伤（见图2），因此其杀伤肿瘤的生物学效应更强，且不受细胞周期的影响，同时还可减少肿瘤的血管生成，抑制肿瘤的远处转移。

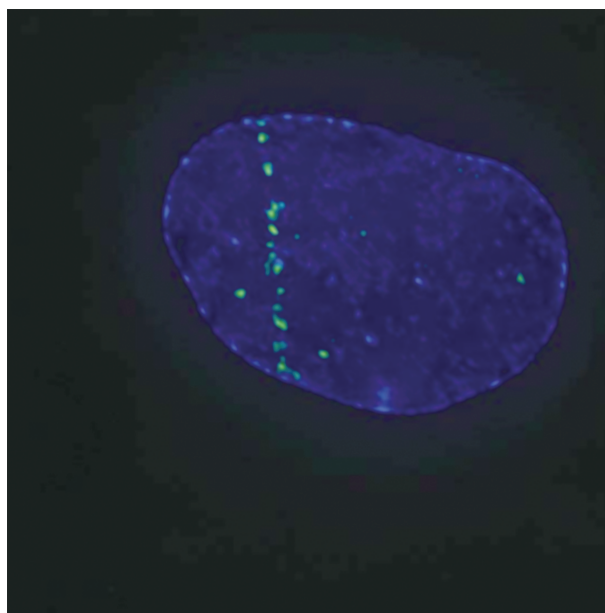


图2 碳离子形成的DNA团簇损伤（图中蓝色为细胞核，绿色为碳离子形成的DNA双链断裂）

Fig.2 DNA cluster damage caused by carbon ions (blue is the nucleus, green is the double strand break of DNA caused by carbon ions)

与临床上常规放疗相比，碳离子具有独一无二的优势。日本国立放射线综合医学研究所发展的大分割碳离子放疗可以将肝癌的放疗次数降低为1次，一定程度上减轻了患者的疼痛与负担，提高了医疗资源的利用率。对于体积较大的肿瘤（直径为3~5 cm），由于肿瘤内部存在大量的乏氧区域，常规放疗效果很差，而碳离子的治疗效果较好。一些对常规射线不敏感甚至抗拒的肿瘤，如腺癌和恶性黑色素瘤等，由于碳离子射线的生物学优势，其治疗效果更好。另外对于一些不适合手术治疗或常规放疗的患者，如肿瘤部位

综合评述

临近紧要器官的患者，晚期肿瘤特别是肝、肺功能较差者，部分老年患者都是碳离子放疗的适宜人群。

1.3 治疗方式

本碳离子治疗系统支持3种适形治疗方式，1号治疗室具有1个治疗头，仅支持三维调制扫描（three-dimensional scanning system, 3DSS）适形治疗，2号治疗室有2个治疗头，2个治疗头都支持二维（two-dimensional, 2D）适形治疗和二维分层（two-dimensional layered scanning, 2DLS）适形治疗。3DSS适形治疗方式即主动式调制扫描照射方式，如图3所示。

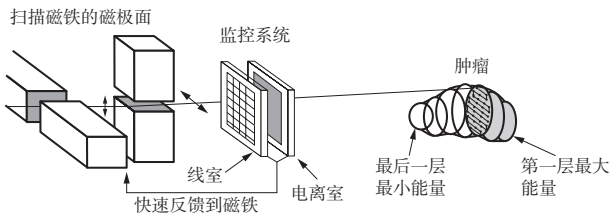


图3 3DSS适形治疗方式示意  
Fig.3 Schematic diagram of 3DSS conformal treatment

3DSS即在治疗计划系统中肿瘤靶体在束流视角方向被分成若干个等能量断层，在等能量断层上又划分为若干个扫描点，加速器提供的笔形束流对肿瘤靶体一般由深到浅逐层调制扫描照射，当扫描照射完某一等能量断层上的扫描点后，加速器主动降低能量，照射下一等能量断层上的扫描点，直到最后一个扫描点。

2D和2DLS适形治疗方式为被动式照射技术，图4是2D适形治疗方式示意。加速器引出的笔形束经扫描后在横向上扩展为均匀的照射野，由于单能Bragg峰非常窄，通常无法完全覆盖整个肿瘤靶区。在2D适形照射中，使用具有SOBP的宽束照射靶区，经多叶光栅宽束可以形成束流方向上肿瘤的投影形状，从而实现横向上的适形照射。为了规避射线对肿瘤细胞周围正常组织及器官的损害，需要在体表安装特异性补偿器，将束流控制在肿瘤后沿，并使SOBP的后沿与靶区的边界后沿吻合，从而实现纵向上的适形照射。

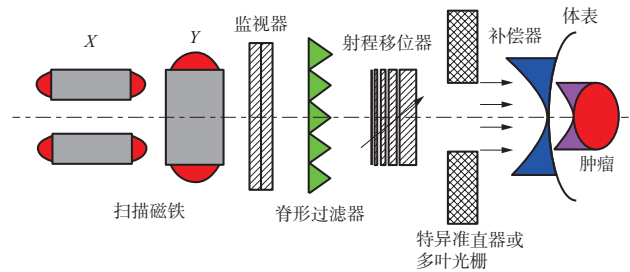


图4 2D适形治疗方式示意  
Fig.4 Schematic diagram of 2D conformal therapy

图5是2DLS适形治疗方式示意。与2D适形治疗方式相比，其不再使用常规的脊形过滤器，而使用微型脊形过滤器，其将Bragg峰展宽几毫米后生成微型SOBP。在纵向上，目标靶体被分成若干断层，使用射程移位器和多叶光栅逐层对肿瘤靶区扫描照射，照射完某一层的剂量后，加速器切断束流。然后在束流线上通过射程移位器增加降能片厚度，再利用束流进行下一层的照射，直到完成最后一层的照射。大脊形过滤器是指常规的脊形过滤器，即用于将单能碳离子束Bragg峰展宽为不同宽度SOBP的脊形过滤器，SOBP的宽度可以为几厘米到十几厘米，考虑RBE因素后，SOBP内的生物有效剂量为均匀分布，但物理吸收剂量分布呈SOBP前沿剂量大而SOBP后沿剂量小的分布。

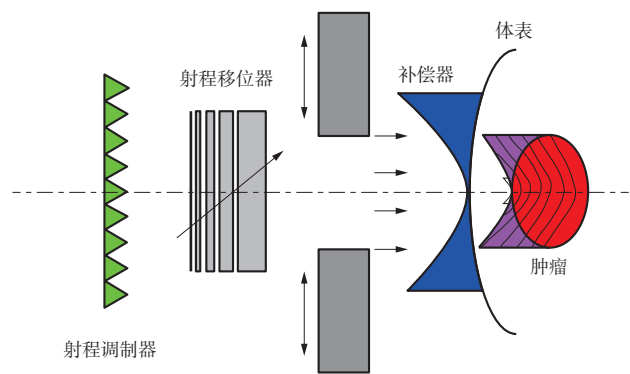


图5 2DLS适形治疗方式示意  
Fig.5 Schematic diagram of 2DLS conformal therapy

大脊形过滤器用于碳离子治疗系统的2D适形放射治疗。小脊形过滤器是指微型脊形过滤器，即用于将单能碳离子束Bragg峰展宽为物理吸收剂量分布呈高斯型分布的几毫米的微型SOBP。小脊形过滤器用于碳离子治疗系统的

2DLS和3DSS适形放射治疗。

#### 1.4 涉及的其他技术

(1) 摆位验证: 该碳离子治疗系统采用的摆位验证技术为基于X线的正交(digital radiography, DR)摆位验证系统。治疗计划系统根据实际DR设备的源轴距(source axis distance, SAD)、源图距(source image distance, SID)及照射角度生成数字重建X线图像(digitally reconstructed radiographs, DRR), 完成患者摆位后, 拍摄正交DR图像。DR摆位验证系统比较治疗计划生成的DRR图像和DR图像, 指导医生判断患者的摆位是否满足临床治疗要求。

(2) 呼吸门控: 呼吸门控技术是一种通过限制束流在特定呼吸时相对肿瘤靶区进行照射的技术, 目的在于减小束流照射时靶区运动幅度, 保护周围正常组织免受辐射损伤。呼吸门控系统利用压力传感器获取患者体表实时运动信号, 将该运动信号传递给呼吸门控系统, 通过在呼吸波形上设置门控阈值, 并将门控信号发送给治疗控制系统, 控制加速器慢引出激励, 实现束流的开启或关闭。碳离子治疗系统提供第三方呼吸门控系统接口, 推荐使用ANZAI呼吸门控系统。

#### 1.5 工作环境及注意事项

(1) 工作环境: 碳离子治疗系统的预期使用环境为具备开展重离子放射治疗资质的三级甲等医院, 此设备为大型医疗器械, 不可移动。

治疗系统(1号治疗室、2号治疗室、模拟摆位室、物理计划室、共用部分)的环境温度: 22~25℃; 相对湿度: 35%~60%; 气压范围: 70~106 kPa。

加速器系统的环境温度: 10~28℃; 相对湿度: 30%~65%; 气压范围: 70~106 kPa; 水冷设备进水口温度: ≤28℃。

电源条件的电源电压: 三相交流(380±7%)V, 单相交流(220±10%)V; 电源频率: 50 Hz; 电源容量: ≥10 MV·A; 电源内阻: <0.5Ω。

电磁兼容性要求: 符合YY 0505标准电磁兼

容要求。

电气安全要求: 符合GB 9706、GB 4793标准电气安全要求。

(2) 注意事项: ①使用本系统前, 必须仔细阅读说明书, 严格按程序操作; ②使用前必须经过公司严格培训考核后方可操作使用; ③碳离子治疗系统设备的购买者或使用者应在技术说明书规定的电磁环境下使用, 否则可能导致系统非正常工作; ④射频通信设备可能会影响碳离子治疗系统的正常使用, 请在推荐的电磁环境下使用; ⑤使用制造商提供或规定的附件和电缆可能导致系统发射增加或抗扰度降低。

## 2 碳离子系统治疗情况

### 2.1 适应证

该系统用于恶性实体肿瘤的治疗, 治疗区域内正常组织耐受剂量超限的情形不适用; 对于病灶紧邻危及器官且对剂量跌落梯度要求很高的病种均不适用, 如脊柱肿瘤、听神经瘤、垂体瘤以及紧邻脊髓、脑干等危及器官的肿瘤。碳离子治疗系统适用于对常规射线放射治疗适用的患者及对常规射线放射治疗抗拒疾病患者的治疗。

### 2.2 禁忌证

碳离子治疗的禁忌证相对较少, 但仍要进行治疗前的严格评估, 以下几方面情形应作为碳离子治疗系统的绝对禁忌证: ①合并严重心、肺、肝、肾、血液或神经系统疾病, 严重的全身感染、败血症、脓毒血症未控; ②治疗前各项常规检查不符合放射治疗基本要求; ③癌症晚期合并严重贫血、消瘦、电解质紊乱, 处于恶病质状态; ④合并严重的精神及心理疾病无法配合治疗; ⑤晚期肿瘤出现广泛转移, 脏器穿孔、昏迷、合并大量胸腔积液、有可能导致穿孔及大出血; ⑥术后需要进行较大区域淋巴引流区预防照射的, 照射部位有严重影响碳离子剂量计算的金属假体或植入心脏起搏器; ⑦短期内同一部位接受过放射治疗或已接受两次及以上的放

射治疗；⑧治疗部位已出现严重的放射性损伤，如经久不愈的皮肤溃疡、放射性肺纤维化、放射性脏器坏死或严重管腔狭窄等。

碳离子治疗系统的相对禁忌证主要包括癌症晚期、发展迅速肿瘤、空腔脏器肿瘤等，如局部的食管癌、胃癌、直肠癌、结肠癌等空腔脏器肿瘤。

### 2.3 碳离子系统临床应用

2020年3月，甘肃省武威肿瘤医院正式开始接诊肿瘤患者，并公布接诊治疗范围：中枢神经系统肿瘤，如脑膜瘤、垂体瘤、听神经瘤、星形细胞瘤、颅底肿瘤、脊索瘤；头颈部肿瘤，如鼻咽癌、口腔癌、咽癌、喉癌；胸腹部肿瘤，如肺癌、食管癌、肝癌、胰腺癌；盆腔肿瘤，如前列腺癌、子宫肿瘤及其他不能切除的盆腔肿瘤；骨和软组织肿瘤<sup>[11]</sup>。目前已有316名患者接受重离子治疗（含临床试验46例），主要集中于脑胶质瘤、肝癌、肺癌、胰腺癌等14个病种。对46例已完成临床试验的受试者平均随访3个月，局部控制率为100%，其中完全缓解1例，部分缓解10例，病情稳定35例，无疾病进展病例，由此可见碳离子治疗系统疗效显著，耐受性良好。

武威碳离子治疗系统是我国研制首台小型医用碳离子治疗系统，是凝聚了重离子加速器技术、核探测技术、辐照生物研究等核心技术的具有自主知识产权的科研成果。该项目的实施对发展我国碳离子束治癌技术，提高患者生存质量，实现大型医疗装置国产化，促进医疗装备制造业

的发展都具有十分重要的意义。

#### 参考文献

- [1] MIZUMOTO M, FUJI H, MIYACHI M, et al. Proton beam therapy for children and adolescents and young adults (AYAs): JASTRO and JSPHO Guidelines[J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 98: 102209.
- [2] LAZAREV S, ROSENZWEIG K, SAMSTEIN R, et al. Where are we with proton beam therapy for thoracic malignancies? Current status and future perspectives[J]. *Lung Cancer*, 2021, 152: 157-164.
- [3] WEI J L, SHEN Z M, WANG H H, et al. Research progress on mechanism and dosimetry of brainstem injury induced by intensity-modulated radiotherapy, proton therapy, and heavy ion radiotherapy[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(9): 5011-5020.
- [4] MALOUFF T D, MAHAJAN A, MUTTER R W, et al. Carbon ion radiation therapy in breast cancer: a new frontier[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 181(2): 291-296.
- [5] MALOUFF T D, MAHAJAN A, MUTTER R W, et al. Carbon ion therapy: a modern review of an emerging technology[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1-13.
- [6] RACKWITZ T, DEBUS J. Clinical applications of proton and carbon ion therapy[J]. *Semin Oncol*, 2019, 46(3): 226-232.
- [7] 蒋国梁. 质子和重离子放疗在中国[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2016, 36(8): 561-563.
- [8] KAMADA T. Twenty years of carbon ion radiation therapy at the national institute of radiological sciences: accomplishments and prospects[J]. *Int J Part Ther*, 2016, 2(3): 459-463.
- [9] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in clinical operation[EB/OL]. [2021-10-07]. <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
- [10] 肖国青, 李强, 张小奇, 等. 碳离子治疗系统的研发与成果转化[J]. *科技促进发展*, 2020, 16(1): 9-17.
- [11] 叶延程, 祁英, 朱芳芳, 等. 武威重离子治疗示范装置临床试验进展[J]. *科技促进发展*, 2020, 16(1): 34-38.
- [12] “武威碳离子治疗系统”荣获中科院科技成果转化亮点之首[J]. *甘肃科技*, 2020, 36(2): 1.