

对国内质子重离子放疗热的评述

蒋国梁

Comment on Investment Tide of Proton and Heavy Ion Irradiation

JIANG Guoliang

Shanghai Proton and Heavy Ion Center, Proton and Heavy Ion Center, Fudan University
Shanghai Cancer Center, Shanghai 201305, China



蒋国梁 上海市质子重离子医院技术委员会主任；复旦大学附属肿瘤医院教授、博导；中国抗癌协会副理事长。2006年被遴选为美国放射学院荣誉研究员（Honorary Fellow of American College of Radiology）。2015年获得美国M.D. Anderson肿瘤中心Gilbert H. Fletcher放射肿瘤学会金奖。担任日本Int J Clin Oncol等国际学术杂志的编委。从事临床肿瘤放射治疗47年，专注于胰腺、肝、胆肿瘤和胸部肿瘤的临床放疗及临床放射生物学的研究。近10多年来，致力于质子和重离子肿瘤放疗的临床研究，是上海市质子重离子医院的主要建设者之一，主持了国家食品药品监督管理局的质子重离子放疗临床注册试验。在国内外学术杂志共发表学术论文

218篇，其中SCI收录76篇，主编书籍6部。曾经获得吴阶平医学研究奖、教育部科技进步一等奖、上海市科技进步二等奖2次、中华医学科技三等奖2次。

0 引言

我从1998年起开始进行了质子重离子放疗肿瘤的调研，并试图建立质子重离子放疗中心。经过不懈努力，2005年复旦大学附属肿瘤医院在原卫生部的支持下获得了质子重离子设备的准入证，但由于找不到投资商，最后以失败告终。直到2007年有幸得到上海市政府的全力支持，才使上海市质子重离子项目启动。在上海市申康医院发展中心的直接领导下，该项目历经了设备调研、论证、招标、基建、安装、调试、第三方检测、验收才完成。按国家食品药品监督管理局（CFDA）要求，于2014年6月进行了设备的临床注册试验，2015年4月获得CFDA颁发的运营执照，2015年5月正式营业。这个项目历经了10多年的历程，受到各级领导的大力支持和帮助，凝聚了上海市质子重离子项目组全体同仁的心血。我在本文就目前国内正在兴

起的建设质子重离子放疗中心的热潮发表一些个人看法，与读者分享我们“十年磨一剑”的成功经验和失败教训，期望有助于我国质子重离子放疗技术的健康发展，以造福肿瘤患者。

1 国外质子重离子放射治疗肿瘤的现状

使用带电粒子放射线治疗肿瘤始于20世纪50年代，美国伯克利·劳伦斯国家实验室用不同的带粒子放射线进行了临床肿瘤的治疗。由于当时的肿瘤影像诊断技术和放射治疗技术落后，以致带电粒子放疗宣告失败^[1]。直到1990年，美国加州罗玛琳达大学（LLUMC）建成了国际上第一台专门为医学治疗设计的质子同步加速器。由于计算机技术的发展，使得医学影像技术、射线控制技术和放疗计划系统有了革命性的进展，终于使得质子放疗肿瘤取得了重大进步。他们在临床治疗肿瘤和部分良性疾病中取得了良好的结果，减少了放射不良反应和并发症，提高了肿瘤控制率^[2-3]，由此促使了美国、欧洲和日本质子放疗的发展。临床的实践表明：质子放疗特别适合于下述患者：儿童肿瘤、有长期生存可能的肿瘤、需高剂

收稿日期：2017-02-08；修回日期：2017-02-10

作者单位：201315 上海，上海市质子重离子医院，复旦大学附属肿瘤医院质子重离子中心

作者简介：蒋国梁（1947-），男，博士，教授，主要从事肺、食管、纵隔、肝、胆、胰腺等肿瘤的质子重离子放疗和多学科综合治疗

量照射但与正常器官临近需要保护的肿瘤,如前列腺癌、头颈肿瘤、脑肿瘤、肺癌、肝癌等。另外,对老年患者,或因并发心肺疾病不适合手术的患者,或连常规光子放疗都无法耐受的患者,提供了一种无创治疗的机会。重离子放疗肿瘤的研究主要在日本国立放射医学研究所(NIRS)和德国国家重离子研究所(GSI)进行。放射物理和放射生物学研究表明:碳离子比较适合人类肿瘤的放疗。NIRS和GSI的临床试验表明:碳离子放疗肿瘤比质子放疗具有更多的优点,特别是它的放射生物学效应显著强于光子,对抗拒光子放疗肿瘤的杀灭效应更强,如骨和软组织肉瘤^[4-5]、黑色素瘤、包含大量乏氧细胞的大体积肿瘤、高复发危险的前列腺癌^[6]。NIRS和GSI的临床实践表明,碳离子放疗比光子和质子在肿瘤放疗中具有更大提高疗效的潜力^[7]。

根据国际粒子放疗协作组织(PTCOG)网络公布的资料,到2016年11月,国际上正在运营的重离子或质子重离子中心共9个,质子中心56个,主要分布在美国、日本和欧洲。到2015年底,全球治疗的病患数为:质子131 240例、碳离子19 376例、氦离子2 054例、 $-\pi$ 介子1 100例、其他离子433例,共计154 203例。

虽然质子和重离子的粒子放疗被国际放疗界认为是目前进一步提高肿瘤放疗疗效最有希望的新技术,但是由于建立一个粒子放疗中心的投资巨大,从卫生经济学投入产出的角度而言,收回投入有一定的困难。所以从全球而言,粒子放疗中心的数量还非常少。另外,质子重离子放疗在临床使用仅20多年的历史,累计治疗的患者仅有15万多病例,和光子放疗100多年发展的历史相比,质子重离子放疗还处在发展阶段,在技术方面尚需进一步提高,包括使用图像引导的放疗技术;对肺癌、肝癌等随呼吸运动照射靶区的控制;减少笔形扫描技术对运动靶区照射精确性的负面影响;对不同分期的肿瘤寻找最佳的分割剂量、总剂量和总照射时间。对碳离子的放射生物学特性研究还需深入,特别是在临床放疗中如何充分应用碳离子较强的放射杀灭肿瘤效应,同时不增加正常组织的损伤是研究的重点。

2 国内质子重离子放射治疗肿瘤的现状

我国的质子放疗在2000年代始于北京中日友好医院筹建质子放疗中心,最后由于资金的短缺而夭折。目前我国正在运营的质子重离子放疗中心有2家,但是获得国家CFDA批准的只有上海市质子重离子医院一家。我院引进德国西门子的质子重离子放疗系统,它能产生质子和碳离子两

种放射线,具有下述先进的粒子放疗技术:机械手放置患者治疗体位、在线患者体位验证、笔形射线扫描,具有放射生物学模型的放疗计划系统和体外水箱放疗计划验证系统。在2014年6月应CFDA要求进行了注册临床试验,共入组35例患者。到2016年12月,中位随访时间是27月。随访结果表明:质子重离子放疗相关的不良反应和并发症轻微:35例中仅1例发生与放疗相关的1级脑损伤(RTOG)。肺癌伴发的心脏、肺气肿和肝癌伴发的肝硬化都处于稳定中,没有因为放疗导致加重。16例头颈、胸部和腹腔肿瘤中有1例颅底脊索瘤局部复发,1例转移性肺癌局部复发,其余14例肿瘤都在控制中。19例前列腺癌在放疗后均在生化控制中。35例患者27月随访结果表明:质子重离子放疗相关的不良反应和并发症轻微;总的肿瘤控制情况满意,特别是对X线放疗抗拒的颅底脊索瘤、软骨肉瘤和腹膜后软组织肉瘤。自2015年5月开业至2016年12月底,我院共完成476例患者粒子临床治疗,包括脑肿瘤、头颈肿瘤、肺癌、前列腺癌、骨和软组织肿瘤、胰腺癌和肝癌,使用重离子、重离子加质子或质子放疗,总体上没有发生质子重离子放疗相关的4度以上的急性不良反应,患者的耐受性比较好。

近年来随着我国经济的发展,已经有能力对质子重离子放疗技术进行投资。据不完全统计,目前已有10余家医疗机构启动了质子放疗项目,还有更多的在酝酿之中,可谓兴起了一股“质子热”。紧跟国际先进医疗技术,提供疗效更好、不良反应更小的肿瘤治疗技术,这是一件好事,因此无可厚非,值得鼓励和支持。然而,在这股热潮下,也必须冷静地思考如下重要问题:质子重离子放疗在肿瘤治疗中的地位、进行此项放疗的技术要求、患者市场、资金投入和回报等。

3 几点评述

3.1 质子重离子放疗在肿瘤治疗中的地位

国内外肿瘤界一致认为,目前治疗肿瘤最佳的模式是多学科综合治疗,既要有机地联合全身治疗和局部治疗技术才能使患者获得最佳的疗效,同时又要将治疗的不良反应控制在最小范围。全身治疗包括化疗、分子靶向治疗、免疫治疗、基因治疗、中医中药,还有营养和心理、精神支持。局部治疗包括外科、血管介入、各种局部的毁损治疗,如物理的高温、冷冻和化疗药物局部治疗。放疗只是众多局部治疗手段的一种。不能认为单靠质子重离子放疗技术就能解决患者的肿瘤。只有把这个局部治疗融合到综合治疗中去才能发挥其应有的作用。所以质子重离子放疗

技术最好能建立在肿瘤综合治疗力量很强的医院,才能最大限度的发挥它的优势。如建立在美国M.D. Anderson肿瘤中心和哈佛大学麻省总医院的质子放疗中心,他们在质子放疗技术发展和临床应用开发方面做出了重要贡献,远超那些以盈利为目的的独立质子放疗中心。

3.2 开展质子重离子放疗的基本要求

大多数粒子放疗设备制造商和投资商宣称,建立质子放疗中心后,就能像一个工厂制造产品一样,能治疗大量患者而迅速获利,这种宣传是片面的误导。质子重离子放疗是一种尖端放疗技术,除了设备以外,更需要的是一支技术团队,包括临床医生、放射物理师、放射治疗技师、设备维护保养团队(硬件和IT)和辐射防护人员。临床医师必需具有丰富的X线光子放疗经验,经过必要培训和一定时间的实践,才能很好地掌握质子重离子放疗的技术;放射物理师的作用堪比临床医师,他们要负责放疗设备的质量控制和保证,使放射线达到临床照射的要求,又要设计个体患者的放疗计划,最大剂量照射肿瘤,最大程度保护正常器官;放射技师需要严格培训后才能实施照射;质子重离子放疗设备比X线光子放疗要复杂得多,需要有一支高质量的团队维护保养;粒子照射设备具有强大的放射性,一支专业辐射防护团队必不可少。因此粒子放疗中心应该建立在已经具有X线光子放疗先进技术的放疗科基础之上,如调强放疗。另外,建立如此庞大的团队需要花费大量的经济投入和各类专业人才,并经过数年的培训和临床实践^[8]。

3.3 经济效益比

3.3.1 投资的成本和收益 投资建设一个质子放疗中心的全部资金投入估计需要4~5亿人民币,同时维修保养设备也需要一个较大的技术团队,所以运营一个质子中心的成本较大。

在可预期的数年内,质子放疗的费用还不可能进入国家提供的医保报销范围,而质子放疗的费用将在15~20万人民币之间,虽然我国存在巨大的肿瘤患者人群,但有如此经济支付能力的患者数量不可能很多,更何况对大多数肿瘤患者而言,还需要接受其他治疗,如化疗、免疫治疗等,这些治疗中的一些项目也需要患者自付费用。因此对质子放疗患者的市场,必须有一个准确的估计。根据美国10多家质子放疗中心的经验,建立在学术性医学中心的质子中心,由于能获得大学的财政支持才能平稳运营。但是几乎所有以盈利为目的的质子放疗中心,只能维持生计,而没有盈利。以盈利为目的的美国ProCure质子放疗集团,在经历了近10年的运营后,由于财

政困难已经解体。目前我国计划建设质子放疗中心的医院基本由投资商投资。个人认为,目前的质子放疗设备制造商和投资商过分乐观地估计了患者的市场、夸大质子放疗经济上的收益,使得医院误认为质子放疗是一个赚钱的项目。国际上的经验表明:如果严格放疗的指征,指望在短期内收回投资并盈利是绝对不可能的,在运营数年后盈利也是不容易的。把医疗行业作为盈利的工具,而不是用来治病救人的指导思想是错误的。

重离子放疗中心的经济投入是质子中心投入的2~3倍,维护保养成本更高。目前世界上正在运营的9家重离子或质子重离子放疗中心基本上由国家或地方政府联合大学投资。根据目前重离子放疗设备的价格,收回经济投入并盈利几乎是不可能的。

3.3.2 患者接受质子重离子放疗的经济效益比 20多年质子放疗的临床经验已经证实:相对于光子放疗,质子放疗能提高肿瘤控制率,减少放疗的不良反应,但是随着光子放疗技术的进步,从肿瘤放疗的适形性而言,光子调强放疗能实现质子放疗的大部分功能。虽然光子放疗的不良反应更大、局部控制疗效不如质子重离子,然而光子放疗被医疗保险覆盖,而质子重离子放疗的费用昂贵。这个经济效益比是患者要考虑的另一个问题,特别是对那些有远处转移倾向的肿瘤,局部肿瘤的控制并不一定会转化为生存期的延长。

参考文献:

- [1] Suit HD, Chu W. History of charged particle radiotherapy[M]// DeLaney TF, Kooy HM. Proton and Charged Particle Radiotherapy. Wolter Kluwe: Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 1-7.
- [2] Bush DA, Cheek G, Zaheer S, *et al.* High-dose hypofractionated proton beam radiation therapy is safe and effective for central and peripheral early-stage non-small cell lung cancer: results of a 12-year experience at Loma Linda University Medical Center[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(5): 964-8.
- [3] Ling TC, Kang JI, Bush DA, *et al.* Proton therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2012, 24(4): 361-7.
- [4] Matsunobu A, Imai R, Kamada T, *et al.* Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk. Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas[J]. *Cancer*, 2012, 118(18): 4555-63.
- [5] Imai R, Kamada T, Araki N, *et al.* Carbon ion radiation therapy for unresectable sacral chordoma: An Analysis of 188 Cases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1): 322-7.
- [6] Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, *et al.* Carbon-ion radiation therapy for prostate cancer[J]. *Int J Urol*, 2012, 19(4): 296-305.
- [7] Kamada T, Tsujii H, Blakely EA, *et al.* Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years of clinical experience[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): e93-e100.
- [8] Rosenblatt E, Meghifene A, Belyakov O, *et al.* Relevance of Particle Therapy to Developing Countries[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1): 25-9.

[编辑校对: 刘红武]