



激光加速质子束肿瘤治疗研究现状与展望

吕建锋^{1,2}, 罗筠彬^{1,2}, 王超^{1,2}, 马宇琦^{1,2}, 赵兴益^{1,2}, 吴笛^{1,2}, 王科栋^{1,2}, 赵家瑞^{1,2}, 徐圣宣^{1,2}, 耿易星^{1,2}, 赵研英^{1,2}, 朱昆^{1,2,3}, 林晨^{1,2}, 马文君^{1,2}, 陈佳洱^{1,2,3}, 颜学庆^{1,2,3*}, 杨根^{1,2,4,5*}

1. 北京大学, 核物理与核技术国家重点实验室, 北京 100871;

2. 北京激光加速创新中心, 北京 101407;

3. 广东省新兴激光等离子体技术研究院, 广州 510475;

4. 中国科学院大学温州研究院, 温州 352001;

5. 温州医科大学公共卫生与管理学院, 温州 325035

* 联系人, E-mail: x.yan@pku.edu.cn; gen.yang@pku.edu.cn

2022-10-19 收稿, 2023-01-20 修回, 2023-01-21 接受, 2023-01-30 网络版发表

国家自然科学基金(11921006, 11875079)、北京高等学校卓越青年科学家项目、国家重点研发计划(2019YFF01014400)和中国科学院高功率激光物理重点实验室开放基金(SGKF202104)资助

摘要 质子放射治疗是现代癌症治疗的重要手段之一, 由于其精确的靶区剂量递送和良好疗效而得到了广泛的关注. 基于高功率激光器的激光质子加速技术有望通过小型化和低复杂度等优势为质子治疗提供具有竞争力的加速方案. 同时, 激光质子束还具有宽能谱、超高瞬态流强和超短脉冲等特点, 为探究超高剂量率放疗导致的生物学效应及可能的优势提供了有利的研究条件. 在过去的数年里, 我们借助北京大学紧凑型激光等离子体加速器以及在建的北京激光加速创新中心实验平台, 陆续开展了涵盖激光质子加速、束流传输控制、辐射生物学和免疫学等方面的理论与实验研究, 以探讨激光质子放疗的可行性与优势. 本文从这些方面对国内外前沿研究进行了总结, 并着重探讨了剂量递送与生物学效应方面的研究进展和面临的问题, 最后对激光质子放疗的未来发展前景进行了讨论和展望.

关键词 激光加速器, 质子放疗, 剂量递送, 生物学效应

癌症已经成为当前人类死亡的主要原因之一^[1]. 据统计, 2020年, 全球共有超过1900万新发癌症病例, 并有约1000万癌症死亡病例^[2]. 历史上, 随着人们对自然科学的探索与应用, 癌症治疗手段已经从最初的外科手术先后发展出了放射治疗、化学治疗、靶向治疗和免疫治疗等方法. 现如今, 大约50%的癌症患者需要接受放射性治疗作为主要或辅助性疗法^[3,4]. 外照射型的放射治疗通常使用加速器将粒子加速到一定能量后对肿瘤靶区进行剂量递送. 肿瘤细胞的DNA在受到电离辐射的直接损伤和间接损伤后^[5], 产生细胞周期阻

滞、有丝分裂灾难、凋亡和免疫原性死亡等反应, 最终呈现出放疗对肿瘤生长的抑制效果.

质子放疗由Wilson^[6]于1946年提出, 并在1957年由Lawrence^[7]证实了其有效性. 为满足人体不同深度的肿瘤治疗需要, 质子能量通常需要达到70~250 MeV^[8]. 相较于电子和光子束, 质子束最主要的特点是在其射程末端有较集中的能量释放区域, 即深度方向上的剂量沉积在末端具有布拉格峰. 这意味着可以通过调节束流能量和指向等条件, 使多个布拉格峰叠加与肿瘤重合, 从而在杀死肿瘤细胞的同时, 更大程度地减少对正

引用格式: 吕建锋, 罗筠彬, 王超, 等. 激光加速质子束肿瘤治疗研究现状与展望. 科学通报, 2023, 68: 1112~1124

Lü J F, Luo Y B, Wang C, et al. Research status and prospect of tumor therapy by using laser-accelerated proton beams (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 1112~1124, doi: 10.1360/TB-2022-1042

常组织的损伤。此外,因为质子在径迹路线上的布拉格峰几乎没有拖尾,质子放疗在垂体、颅底等被重要组织包裹位置处的肿瘤治疗中展现出较好的治疗效果,并在癌症继发性、副作用强度等方面也比传统光子放疗更弱^[9],尤其是在儿童肿瘤治疗方面具有显著优势^[10]。由于质子束在物理属性与临床疗效上的优势,以及相关技术(如新型粒子加速技术与束流输运技术)的不断进步,质子放疗也正得到持续的发展与推广普及。

1985年,Strickland和Mourou^[11]发明了激光啁啾脉冲放大(chirped pulse amplification, CPA)技术,可将激光脉冲的聚焦强度提升至相对论级别—— 10^{18} W/cm² (目前的纪录已经超过 10^{23} W/cm²^[12]),脉冲时间压缩至数十飞秒。2000年,Clark等人^[13]与Snavely等人^[14]先后使用这种相对论激光轰击固体靶得到了截止能量为18和58 MeV的质子束。在此后的近20年里,关于激光加速质子束的理论实验也在不断得到发展^[15~17]。这种质子束具有超短脉冲(ps~ns级)、超小源尺度(μ m级)和超高瞬态流强密度(10^{10} A/cm²)的特点^[18],能够在诸多领域提供新的极端研究条件和超快探测手段。同时,激光等离子体加速器的紧凑性、低复杂度与低成本优势^[19]成为人们在诸多领域探讨替代传统加速器可行性的源动力,其中最吸引人的研究热点之一便是针对癌症的放射性治疗^[20,21],及其可能引发的新颖生物学效应如闪电效应(FLASH效应)^[22~26]。

目前,世界各地对建设激光等离子体加速器的重视程度与日俱增,而激光加速质子放疗是其重要的驱动因素之一。2011~2012年,欧洲批准了价值8.5亿欧元的极端光学装置(extreme light infrastructure, ELI)项目^[27],该项目预期建造的激光强度能达到 10^{23} W/cm²,其最重要的一个研究目标便是产生能量达到300 MeV的质子用于放疗研究^[28]。同期,德国HZDR(Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf)研究所也开展了与激光质子放疗相关的研究项目,并已经在激光加速质子束的聚焦^[29]、传输^[30]和剂量控制^[31]等方面取得了相应的进展。此外,慕尼黑大学与慕尼黑工业大学等单位于2014年开展了先进激光应用项目(Center for Advanced Laser Applications, CALA, <https://cala-laser.de/news.html>),其三大目标之一便是使用峰值功率3 PW(3×10^{15} W)的激光器进行质子放疗(<https://cala-laser.de/>)。在国家重大科研仪器设备研制专项的支持下,北京大学激光等离子体实验室团队已经建成世界上首台15 MeV、1%能散的小型激光质子加速器(compact laser plasma accelera-

tor, CLAPA)及辐照装置^[19,32,33],并且在国家重点研发计划——“拍瓦激光质子加速器装置研究与应用示范”及北京市的进一步支持下,于2020年开始在北京市怀柔科学城建设一套基于2 PW、1 Hz高功率激光器的激光质子加速器癌症治疗装置CLAPA-II^[34,35]。

本文对激光加速质子放疗应用流程中的研究进行了回顾与讨论。首先,简要叙述了激光加速质子束的技术进展和激光质子束的剂量学特性;然后,介绍了相关的超高剂量率放射生物学研究以及进一步的放疗诱导肿瘤免疫学效果及其临床应用;最后,主要从成本方面分析了激光等离子体加速器的未来发展潜力,并进行了总结与展望。

1 激光质子加速器的技术进展

激光质子加速器利用高功率脉冲激光与等离子体相互作用来进行质子加速,目前在实验上广泛开展的是靶后鞘层场加速。此外,还有不少其他加速机制,如辐射压加速、无碰撞静电激波加速、靶破烧蚀加速、库仑爆炸加速等。相关原理以及特性可以参阅文献^[15~17,36~39]。激光加速质子束流与传统加速器产生的质子束流具有明显不同的特征,如宽能谱、超短脉冲与超高瞬态流强。这些特性在具有极高研究价值的同时,也给实际放疗应用带来一定的困难,因而也促进着激光质子加速技术的持续进步。

目前,激光加速质子束在能量方面仍面临着能谱宽、截止能量不高等问题。目前,截止能量最高的质子束由Higginson等人^[40]于2018年在Vulcan激光器上获得,他们利用能量为210 J的皮秒激光脉冲与超薄(90 nm)塑料靶相互作用,得到了截止能量为94 MeV的质子束,且测量得到的质子能谱没有呈现出准单能峰。他们认为,这是一种结合靶背鞘层场加速(target normal sheath acceleration, TNSA)和辐射压加速(radiation pressure acceleration, RPA)的混合加速机制。事实上,在当前激光参数条件得到进一步优化(如提高光强与增大焦斑、提高对比度)之前,使用单一类型加速机制似乎很难再有效提升质子能量。近年来,世界各地的研究人员针对如何获得更高能离子束提出了许多新型加速方案与设想(如级联加速与后加速),北京大学马文君等人^[18]在2021年的综述文章中已经对此进行了详细的介绍与总结。值得一提的是,国内的相关研究也正跻身于世界前列。2017年,Ma等人^[41]利用PW飞秒激光脉冲与类金刚石碳纳米薄膜靶和次临界密度碳纳米管泡沫组

成的双层靶材相互作用, 获得了截止能量约为58 MeV的质子束, 其截止能量约为采用单层薄膜靶情况的2.6倍, 这种双层靶结构也被证实能够很好地用于重离子加速^[41,42]. 2018年, Wang等人^[43]使用多光束的薄膜靶级联加速方案, 将质子束截止能量从单次加速的7 MeV提升至14.4 MeV, 并通过模拟发现提高激光光强可以进一步提升质子能量. 此外, 中国科学院上海光学精密机械研究所的SULF(superintense ultrafast laser facility)激光器于2018年实现了10.3 PW峰值功率的激光出束^[44]. 基于此实验平台, SULF激光器研究团队^[45]在最近的实验中将30 fs、(72±9) J的激光脉冲聚焦至 2.0×10^{21} W/cm²并与厚度为4 μm的铜靶相互作用, 产生了截止能量为62.5 MeV的高能质子束.

此外, 由于激光加速的质子束存在能谱范围宽、发散角大等特点, 其直接递送的剂量分布并不适用于临床治疗. 为克服上述困难, Fourkal等人^[46]在2003年便提出了一种类似光谱仪的粒子选择和调制系统, 该系统可以根据质子的能量和发射角度在空间中扩散质子, 并利用能量选择孔实现质子能谱调整. 之后, Luo等人^[47]在此基础上提出了采用阶梯变化矩形磁场超导系统的束流准直计算方法, 为质子束选能与聚焦提供了理论支持. 目前, 按照聚焦元件分类, 已经得到广泛使用的聚焦方法包括微透镜聚焦法^[48]、永磁四级磁体聚焦法^[49,50]与电磁铁螺线管聚焦法^[51]. 北京大学Yang等人^[52]也在等离子体透镜聚焦法中做出了重要理论与模拟工作. 在过去的十余年里, 这些方法在实验上也得到了进一步发展. 例如, Pommarel等人^[53]于2017年基于永

磁四级磁体聚焦法设计了一套传输系统用于离体细胞辐照; Brack等人^[54,55]利用两级螺线管产生的脉冲磁场实现了激光加速质子束能谱形状与空间分布的调整, 以向靶区递送均匀的剂量, 同时还能实现束流传输系统的紧凑化. 目前, 正在北京市怀柔科学城建造的新型激光质子加速放疗设施(CLAPA-II, 图1)具有水平和垂直的两条质子传输束线, 垂直束线上采用了新型CCT(canted-cosine theta)磁体, 具有局域消色差的能力, 能够有效减少质子束能量弥散并减轻垂直束线的重量^[34]. 此项目初步规划能够产生能量在40~100 MeV、具有较好品质的质子束用于放射生物学与癌症治疗的相关研究.

2 激光加速质子束的剂量递送

图2对比了激光加速与传统加速束流脉冲在时间尺度上的区别, 并给出了放疗过程中各时间尺度对应的辐射效应^[56]. 早期辐射事件与后续的生物学终点之间具有复杂的关联, 且具有巨大的时间和空间跨度. 在一个电离簇内的初始能量沉积会引发电子到分子层面的多重事件, 这些事件随后在时空的数个数量级上演化, 最后体现为具体的生物学或临床效应. 激光加速束流能够以极短时间作用在早期物理化学过程当中, 有可能产生区别于传统束流辐照的早期过程, 并在多尺度的时间演化后形成具有差异性的生物学效应. 得益于激光驱动粒子束的超短脉冲特点, 其单发剂量率可以远超其他现有束流的剂量率, 例如激光驱动质子束能够达到 10^9 Gy/s, 而电子束更是能够达到 10^{13} Gy/s.

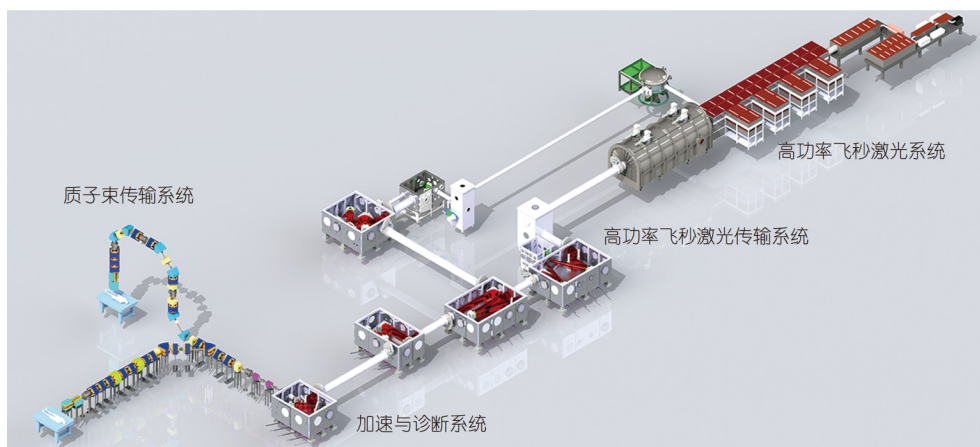


图1 CLAPA-II 布局图. 其包含5个主要系统: 1 Hz高功率飞秒激光系统、高功率飞秒激光传输系统、加速与诊断系统、质子束传输系统与控制系统(图中未标注)

Figure 1 The layout of CLAPA-II. There are five main systems: 1 Hz high power femtosecond laser system, high power femtosecond laser beam transport system, acceleration and diagnostic system, proton beam transport system and control system (not labeled in this figure)

表1给出了目前实验上不同激光能量、不同加速方式产生的粒子束可以达到的一些关键剂量学参数。在质子放疗应用中,需要对不同能量的质子束按照一定的权重进行叠加得到扩展布拉格峰(spread-out Bragg peak, SOBP)以覆盖肿瘤靶区。然而,由于激光加速质子束具有能谱宽、发散角大、横向分布不均匀的特点,其并不能直接用于肿瘤的适形放疗,需要后续元件进行选能和聚焦,但这同时又不可避免地导致了粒子数目的损失。

Kroll等人^[55]基于PW激光质子束的小鼠肿瘤放疗模型研究表明,经过两级螺线管的选能与聚焦后,激光加速质子束的能量及其靶区递送剂量可以被较好地控制,同时具有较好的稳定性。不过,经螺线管选能后的准单能质子束电荷量相比于选能前小了两个数量级,递送至约 0.8 cm^2 肿瘤靶区的单发递送剂量约为 0.8 Gy 。为达到肿瘤放疗所需的剂量标准,目前所能采用的较简便方案便是多发累积。然而受限于高功率激光重频率(表1),进行多发剂量累积则会导致激光质子放疗的平均剂量率与传统放疗模式处在相同的水平(表1)。此

外,他们的剂量监测数据表明,这样的准单能质子仍不具有非常良好的适形性(肿瘤靶区之后仍有较高的剂量拖尾)。事实上,选择出能散更小的质子束可以使剂量适形性更好,但同时也意味着更少的粒子数目和更低的平均剂量率。

受限于目前PW级高功率激光器的重频率($\leq 1\text{ Hz}$),为了在可接受的时间内完成对肿瘤的放疗,激光打靶的次数不能过高。特别是在质子的三维调强放疗应用中,一个肿瘤靶区往往需要包含几千甚至上万个扫描点,这给激光质子放疗的临床化带来了不小的挑战。目前,可供参考的解决思路便是通过宽能谱和减少扫描点的办法减少激光打靶次数以缩短放疗所需时间。在Luo等人^[47]设计的激光质子束流的选能装置中,他们先利用偏转磁场将不同能量的质子分开,再采用选能狭缝确保只通过所需能量范围的质子,最后使用对称的偏转磁场将筛选出的质子束重新汇聚。基于这种设计,Schell和Wilkens^[59]在选能狭缝中引入了楔形散射材料,对通过选能狭缝的质子能谱做进一步整形,从而实现了单发递送的SOBP。后续,Schell和Wilkens^[60]还从提

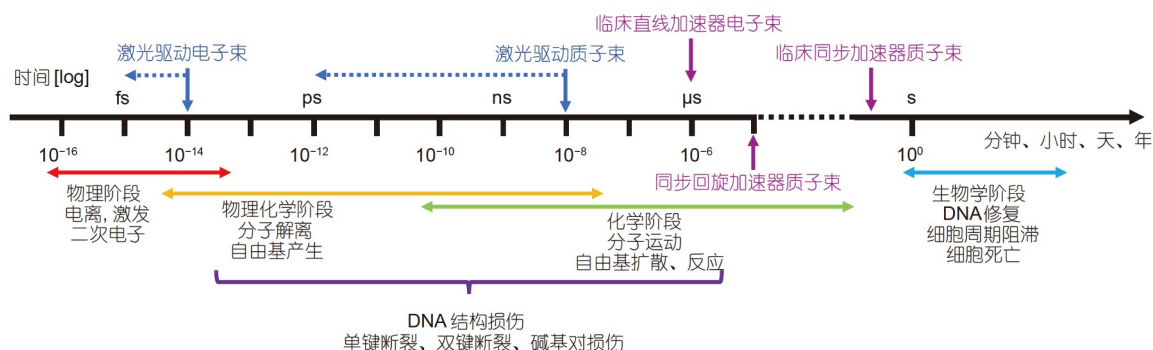


图2 发生在不同时间尺度的辐射效应与束流脉冲时间示意图

Figure 2 Schematic diagram of the radiation effect at different time scales and the beam pulse duration

表1 不同加速模式粒子束的主要剂量学参数^{a)}

Table 1 Main dosimetry parameters of particle beams in different acceleration modes

粒子束	$E(\text{MeV})$	$\dot{D}_p(\text{Gy/s})$	$D_p(\text{mGy})$	$f_{\text{rep}}(\text{Hz})$	$\bar{D}(\text{Gy/s})$
10 J级TNSA(p^+)	<100	10^9	$800^{[55]}$	≤ 1	$0.03^{[55]}$
J级LWFA(e^-)	$10\sim 10^3$	10^{13}	$130^{[57]}$	$\leq 10^1$	$0.13^{[57]}$
mJ级LWFA(e^-)	10^0	10^7	$0.78^{[58]}$	10^3	$0.78^{[58]}$
传统放疗 $\begin{cases} p^+ \\ e^- \end{cases}$	$70\sim 250$ $6\sim 20$				<0.1

a) LWFA: Laser wakefield acceleration, 激光尾场加速; E : 束流能量; $\dot{D}_p$: 单发递送剂量率; D_p : 单发脉冲递送剂量; f_{rep} : 激光重频率; $\bar{D}$: 平均递送剂量率; 下标p与rep分别代表英文单词pulse与repetition

高激光质子能谱利用率的角度出发,提出将传统调强放疗中几个能量临近的准单能扫描能量层合并为一个具有较大能散的能量层,这也为利用激光质子束宽能谱的特点提供了借鉴意义.另一个思路是,在笔形束扫描质子放疗中,根据靶区形状,通过自适应采样方法减少扫描点数,而目前通常采用的扫描点是与靶区形状无关的(即非自适应的)均匀分布.例如, Lin等人^[61]最近提出了一种自适应降采样方法,与非自适应采样相比,其可以在维持同等肿瘤靶区剂量适形性效果的同时,将扫描点数减少90%.此外,不同于传统加速器质子束近乎连续的剂量递送,激光加速质子束的剂量积累具有明显阶梯式变化性质.如何基于以上所列举的方案向靶区精确递送临床上所需要的剂量,将非常依赖于束流传输系统对粒子数目和能量的同时性精准调控.

3 超高剂量率质子束辐照的生物学效应

由于激光加速与传统加速的质子束存在参数差异,尤其是其具有超高瞬时剂量率($\sim 10^9$ Gy),因而基于激光加速束流的辐射生物学研究是向临床化推广的重要基础.其中,一些研究试图在过去所不能企及的时空区域内探测极端电离辐射条件下的早期物理化学过程;而更多的研究是对激光加速束流的生物学效应进行检测,以探讨激光加速质子放疗的可能生物学优势.同时,基于传统质子加速器的超高剂量率辐照实验也正在世界各地积极开展^[62].

2014年以来^[63],超高剂量率放疗(FLASH放疗,通常为 >40 Gy/s,递送时间为 <0.5 s)由于其独特的生物学效应引起了世界范围内的广泛关注.研究人员发现,在超高剂量率的电子^[63,64]、光子^[65,66]、质子^[67,68]辐照后,相比于递送相同剂量的低剂量率(通常为 <0.03 Gy/s,递送时间为min量级)常规辐照,生物体的正常组织受到的损伤更少,而肿瘤组织却能被维持同等杀伤效果(FLASH效应).这个效应出现的机制在学界仍存在争议,但是一个主要的假说是基于氧增强效应的氧耗竭假说:水分子在电离辐射的辐解作用下产生大量水化电子(e^-_{sov})和活性自由基($H\cdot$, $OH\cdot$),其中氢氧自由基($OH\cdot$)被认为是对DNA最有毒性的.当这些毒性自由基出现在DNA链附近时,便会破坏DNA的化学键.在氧气的参与下, DNA损伤会被固化,无法再通过可逆反应修复^[69].而在超高剂量率的FLASH辐照下,正常组织细胞中的氧气在短时间内通过如下两个反应被大量消耗: $e^-_{\text{sov}} + O_2 \rightarrow O_2^{\cdot-}$, $H\cdot + O_2 \rightarrow HO_2\cdot$, 因此辐射作用过程能够

产生可观的氧气含量降低,从而减少了氧气分子带来的DNA损伤固化^[70,71].常规剂量率放疗的剂量递送时间达到分钟量级,远远大于细胞再氧合时间,因此并不会会有明显的氧气含量降低^[72].相比于常规剂量率放疗,FLASH放疗为何能维持同等能力的肿瘤生长抑制效果,还没有被完全理解.根据氧耗竭假说,一种可能的解释是,由于肿瘤细胞普遍处于较乏氧的环境中,即便细胞氧合程度在经受超高剂量率辐照后被进一步减低,这个氧合程度的降低也不足以引起细胞辐射敏感性的明显变化^[73].

2018年, Durante等人^[74]提出剂量率效应因子(dose rate effectiveness, DREF)的概念,并定义了从低剂量率到超高剂量率范围内变化的放射生物学效应(图3).在传统剂量率放疗当中,我们可以认为, DNA所有损伤的修复过程发生在辐照结束之后;而在更低剂量率(如环境辐射)和更高剂量率(如FLASH放疗)辐照情况下,细胞能够分别通过修复孤立损伤和氧增强效应减弱放射生物学效应,这个减弱程度则被表述为辐照剂量除以DREF.但是,对激光加速束流而言,我们仍不清楚 10^9 Gy/s乃至更高剂量率条件下剂量率效应因子的变化情况.基于氧耗竭假说的理解, FLASH放疗能够在辐射效应演化过程中覆盖较短的时间以递送较高的剂量,从而导致区别于常规放疗中化学阶段的DNA损伤.可以类比的是,激光质子束的脉冲作用时间(ps到ns量级)仅仅覆盖到物理化学阶段,可能会在更原初的过程带来与常规放疗的差异. Dromey及合作者^[75-77]使用激光加速质子束辐照液态水,并用同步的啁啾探针脉冲光对水化电子动力学过程进行探测,结果表明,质子束在

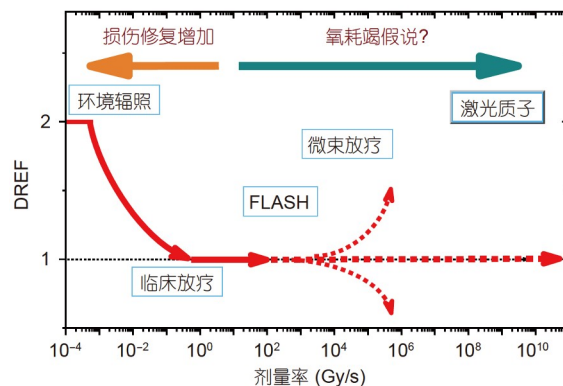


图3 剂量率效应因子随剂量率变化的示意图.不同剂量率水平的辐照场景被标注在图中

Figure 3 DREF as a function of the dose rate. Different exposure scenarios at different dose-rate levels are shown

液态水中的轨道间效应(intertrack effect)会影响水化电子的产额^[76];而且相比于光解作用,激光质子束产生的电子水化持续时间更长^[77],这表明可能导致了液态水在物理化学阶段不同于传统辐解模式的未知动力学过程。

在放射生物学方面,研究人员也已经陆续开展了激光质子束辐照的离体与在体实验。其中离体检测终点包括DNA的双链断裂(foci的形成)^[53,78-83]、细胞的克隆存活^[78,84,85]以及死亡方式^[86-88];在体检测则包括对小鼠肿瘤的生长抑制效果^[55,89]和斑马鱼胚胎生长发育的影响^[90]。早在2009年,Yogo等人^[80]就利用激光加速的0.8~2.4 MeV低能质子进行了体外癌细胞辐照实验,并通过对磷酸化组蛋白 γ H2AX的荧光染色^[91,92]观察到细胞在辐照后的DNA双链断裂。后续进一步的克隆存活实验表明^[93],激光加速得到的2.25 MeV准单能质子束对人类唾液腺肿瘤细胞的相对生物学效应系数为 $RBE=1.20\pm0.11$ 。2012年,两个独立实验分别通过对Hela细胞DNA损伤^[81](foci计数)和V-79细胞克隆存活^[84]进行测量,得到激光加速质子束的RBE为 1.3 ± 0.3 和 1.4 ± 0.2 。后续从foci形成层面进行检测的还有Zeil等人^[83]、Raschke等人^[82]和Hanton等人^[79]的实验,他们对比了激光加速质子束与传统加速器质子束辐照诱导的DNA损伤,包括在多发累积剂量^[82,83]和单发脉冲剂量^[79]递送情况下,并没有发现超短剂量递送时间所带来的生物学效应的独特性。在体内实验层面,Zlobinskaya等人^[89]使用纳秒脉冲质子束对移植在裸鼠腋下的肿瘤进行辐照,通过对比光子辐照导致的肿瘤生长延迟天数得到脉冲质子束的RBE为 1.22 ± 0.19 。以上数据都表明,激光加速质子束的相对生物学效应与传统加速器产生的质子束(RBE通常被认为是1.1)相当,并没有带来辐射生物学效应上的显著差异。

随着近年来高功率激光在世界范围内的普及,关于激光质子束的超高剂量率辐射生物学实验在方法与结论上也得到了进一步补充和发展^[22]。Raschke等人^[82]对比了激光加速质子束与范式静电加速器质子束递送相同剂量后A549肺癌细胞的响应,发现这二者在诱导DNA损伤方面没有显著差异,但是前者能够显著降低细胞内硝酸化应激。Manti等人^[88]的静脉内皮细胞辐照实验也表明,尽管激光加速与传统加速质子束在细胞致死率方面没有不同,但是能够导致细胞亚致死情况的差异。Bin等人^[85]最近的实验也取得了一些新的结果。他们使用等离子体透镜将激光加速质子束聚焦后

再辐照RWPE3正常细胞与PC3肿瘤细胞,发现在多发累积递送7 Gy后,正常细胞的存活率远高于肿瘤细胞,而采用低剂量率递送同等剂量的临床X射线辐照并没有导致如此显著的差异,这为激光加速质子束的FLASH效应提供了证据。总而言之,目前关于激光加速质子束是否会导致FLASH效应还存在不同的实验结论,因此这仍有待实验的进一步观测与数据积累。目前,学界普遍认为,超高剂量率并不是FLASH效应的充分条件^[94],束流单发脉冲的宽度、递送剂量、发次之间的时间间隔和总辐照时间都会影响生物学结果。未来开展超高剂量率条件下的辐射生物学实验也被期待能够给出更为详细的参数报道。

在相对生物学效应与FLASH效应之外,激光加速质子束也被用于诸多其他方面的探究。2019年,Bayart等人^[78]通过辐照结肠癌细胞发现,改变激光质子束的辐照频率会使癌细胞存活率有非单调的变化,并且这种变化与细胞内PARP1蛋白的活性相关。从2020年开始,北京大学激光等离子体实验室也开展了 10^9 Gy/s辐照条件下细胞辐射抗性和免疫原性死亡相关的研究。例如,研究发现,细胞色素C缺失导致的缺氧和线粒体功能紊乱可以提高超高剂量率辐照下的成纤维细胞辐射抗性^[86];并且肿瘤干细胞比一般肿瘤细胞更具辐射抗性,这可能与溶酶体介导的自噬增加及凋亡、坏死和焦亡的减少有关^[87]。

4 放疗诱导的肿瘤免疫学效果

目前,学界已经普遍接受针对肿瘤的放射治疗会对机体产生系统性的影响,如疲劳、厌食和体重降低等,而临床上较为少见的一类系统反应是远端未辐照转移瘤与局部治疗范围内的肿瘤同时出现生长抑制效果,即远端效应^[95]。远端效应的假说最早由Mole^[96]于1953年提出,之后人们在转移性乳腺癌等多种其他恶性肿瘤的临床放疗中都观察到这一效应^[95,97],而这一效应的出现对已发生肿瘤转移晚期癌症患者的治疗可能具有重要意义。传统的放射生物学认为,放疗对癌细胞的杀伤主要是损伤其DNA双链,引发细胞坏死、凋亡等以达到抗肿瘤生长的目的,而放疗诱导的远端效应抗癌原理则被认为与肿瘤细胞免疫原性死亡(immunogenic cell death, ICD)有关。此前的一些相关研究表明,放疗诱导的ICD有赖于一些特定损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)的释放:钙网蛋白在细胞膜表面的暴露^[98]及热休克蛋白^[99]、高

迁移率族蛋白B1^[100]、腺苷三磷酸^[101]的胞外释放等。这些肿瘤细胞的DAMPs则会以不同的方式增强机体的抗肿瘤免疫反应,例如,钙网蛋白外翻至细胞膜表面后会向抗原提呈细胞发出“吃我”信号,促进抗原提呈细胞对肿瘤抗原的摄取。

在超高剂量率辐照条件下,尤其对于激光质子辐照,体内肿瘤细胞的ICD相关过程以及抗肿瘤免疫反应是如何被调节的仍不清楚。在此疑问的推动下,我们也开展了激光质子辐照诱导ICD和小鼠体内免疫学方面的研究^[102]。首先将激光质子辐照后的4T1细胞(一种弱免疫原性的小鼠乳腺癌细胞)作为癌症疫苗注射到BALB/c小鼠右侧腋下(仰卧位),7 d后将未经处理的4T1细胞接种在小鼠的左侧腋下,发现癌细胞的生长被很好地抑制(图4)。预防性的辐照细胞接种能够对后续接种细胞的生长起到近乎100%的抑制作用;而治疗性辐照接种对已生长肿瘤也能取得一定的生长抑制效果,在其他特定药物的作用下,这种治疗性效果可以得到加强。这表明激光质子辐照是一种有效诱导肿瘤细胞免疫原性死亡的方式,并能够激活小鼠全身性的免疫反应。目前,相关研究仍在推进中。以下从治疗方法的角度进行深入的介绍,用以探讨未来激光质子放疗可用于参考的治疗模式,以及超高剂量率的剂量递送可

能产生的免疫学优势。

尽管关于远端效应的机理已有许多较深入的研究,但临床上单一放疗诱导的远端效应并不明显,尤其是对免疫原性较弱的肿瘤,这是由于肿瘤可通过多种免疫抑制机制抵抗放疗引起的免疫效应。机体内免疫促进机制与免疫抑制机制相互拮抗,共同影响远端效应的发生,但大多数情况下都是免疫抑制作用起主导。得益于近年来快速发展的免疫疗法,临床上能够通过将放疗与免疫治疗相结合放大免疫正调节信号或抑制负调节信号的表达。例如, TGF- β 是一种免疫抑制性细胞因子,其在放疗后被细胞释放并会抑制树突状细胞活化和细胞毒性T细胞增殖^[103], CTLA-4和PD-1是表达在T细胞上的免疫检查点,它们在分别与B7分子和PD-L1分子结合后,会使活化的T细胞失活。因此,临床上可以使用CTLA-4抑制剂或PD-1/PD-L1抑制剂等改善肿瘤微环境的免疫抑制。此外,研究人员已经开展了大量不同分割放疗方式与不同免疫调节剂的联合治疗实验。例如, Vanpouille-Box等人^[104]发现,放疗联合TGF- β 抑制剂可促进树突状细胞激活,继而增强T细胞对肿瘤特异性抗原的免疫应答; Dewan等人^[105]则采用分割放疗联合CTLA-4抗体免疫治疗,结果表明,该疗法能够激活系统性的抗肿瘤免疫反应。而在PD-1基因敲除的小鼠黑色素瘤和肾细胞癌模型^[106]中,局部放疗(15 Gy $\times$ 1次)可产生明显的远端效应,并延长小鼠的生存。并且已有实验研究发现^[107],联合放疗、CTLA-4抑制剂和PD-1抑制剂的“三重威胁疗法”不仅可以消退放疗区域、非放疗区域的肿瘤,还可以有效抑制其复发。

放疗与免疫的联合疗法能够增强机体的抗肿瘤免疫反应,但目前也仍存在问题,如在分割放疗中,放疗的最佳剂量和分割方式该如何选择,以及这种联合放疗带来的正常组织毒副作用该如何规避等。Shi等人^[108]的研究发现,采用高能X射线FLASH放疗与PD-L1抑制剂的联合疗法能够有效减少小鼠肠道隐窝细胞焦亡(一种重要的免疫原性死亡方式)的产生,从而更大幅度地保护肠道正常组织免受免疫系统的毒副作用。同时,这种治疗模式还能维持与采用常规放疗方式同等能力的抗肿瘤免疫反应。而进一步的研究发现,在诱导正常细胞产生胞质DNA和激活循环GMP-AMP合成酶方面(cGAS-STING信号通路),FLASH放疗的效果要弱于常规放疗,从而能够减少细胞毒性T细胞浸润和肠道隐窝细胞焦亡的级联反馈。基于此,他们也进一步提出了出现FLASH效应的“DNA完整性”假说^[108],指出在短

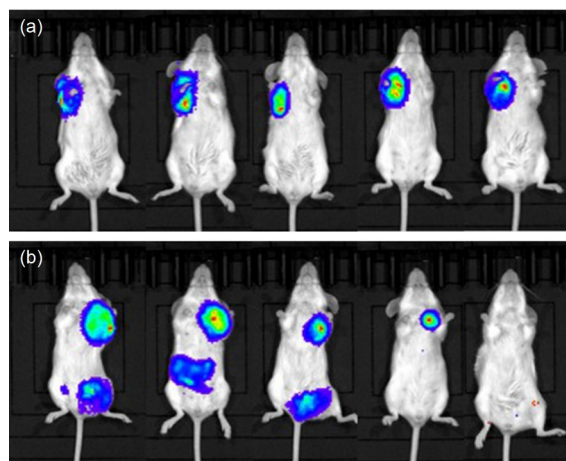


图4 激光质子辐照细胞的预防性抗肿瘤生长效果。(a) 将正常4T1癌细胞接种在小鼠仰卧位左侧腋下会成瘤;(b) 先将激光质子辐照后的4T1癌细胞接种在仰卧位小鼠的右侧腋下,再将正常4T1癌细胞接种在左侧腋下不会成瘤

Figure 4 Prophylactic antitumor effect of laser proton irradiation. (a) 4T1 cancer cells inoculated in the left armpits of the mice in supine position formed tumors; (b) 4T1 cells irradiated by laser protons were firstly inoculated in the right armpit of the mice in supine position, and then the normal 4T1 cells inoculated in the left armpit didn't form tumors

时间内的FLASH放疗中,正常细胞的DNA相对完整性(产生更少的DNA片段进入胞质)减弱了cGAS-STING信号通路的响应;而肿瘤细胞由于具有内在基因组不稳定性,即使在FLASH放疗情况下,仍会产生大量的胞质DNA,因此FLASH放疗不会影响机体的抗肿瘤免疫反应。此外,研究人员发现,相比于常规放疗,FLASH放疗能够减少正常细胞中重要促炎因子TGF- β 的释放^[109]和增强肿瘤微环境中T细胞的募集^[110],说明FLASH放疗会对机体的免疫系统产生不一样的调节作用。这些现象也被认为可能用于解释FLASH效应。可以预期的是,由于激光加速质子束具有超短脉冲和超高剂量率的特点,这些研究FLASH放疗与免疫学联系的相关工作与假说也为激光加速质子放疗提供了可借鉴的模式和原理性的研究对象。

5 基于激光加速器的质子放疗成本

传统质子放疗通常采用回旋加速器或同步加速器加速质子,一个拥有2~3个治疗室的质子治疗中心的建造总成本(包括土建与设备费用)一般会接近10亿元人民币,占地数百平米到上千平米,远大于采用临床直线加速器的电子或光子治疗室(~50 m²),癌症患者接受质子放疗的治疗费用也通常是光子放疗费用的3~4倍^[111]。此外,加速器每年所需电力成本为30万~120万不等,维护费用更是高达千万量级^[112]。高昂的建设和维护费用不仅不利于临床研究的普及,更加重了患者实际治疗费用的负担。相比而言,激光质子加速器在设备需求空间、安装难度、运行和维护成本、辐射防护难度和系统复杂程度等方面有巨大的潜在优势。如果采用PW级激光加速器,一个质子治疗中心目前的建造以及运营维护成本能够低于传统质子、重离子放疗,但是仍远大于光子放疗(表2)。不过激光质子放疗技术目前才处于原型研发阶段,随着未来相关技术(如高功率激光器)的成熟与进步,商用化激光质子放疗设备的建造与运营维护成本势必会显著降低。

20世纪末,仅在美国有一台1.5 PW激光器^[113],然而

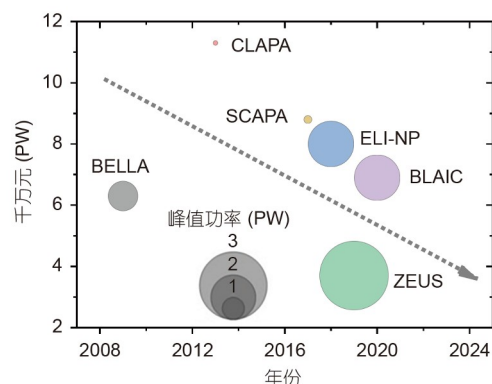


图5 高功率飞秒激光的成本或预算。圆圈半径代表设计峰值功率,文字标注为对应项目名称缩写

Figure 5 The cost or budget for high-power femtosecond lasers. The circle radius represents the expected peak power, and the text labels represent the abbreviation names of corresponding projects

在过去的近20年里,PW级激光器在世界各地得到了飞速的发展^[114,115]。不过由于高功率激光器对大口径光栅与增益介质(主要为钛蓝宝石)等部件的高品质要求,其目前的价格依旧较为昂贵。从图5可以看到,当前建造或者购买一台PW级激光器,折合计算每PW功率对应价格达到了数千万元,但是过去近10年的趋势表明这个价格正在下降。1968~2002年期间,在半导体领域摩尔定律的预兆下,每晶体管的成本下降了近7个数量级(<http://www.singularity.com/charts/page59.html>),伴随而来的是半导体激光器价格的大幅下降。在可预见的未来,随着相关技术的进步或者元件的国产化替代,我们相信PW激光器成本还会进一步下降,在国内也会逐渐具有更好的市场,从而推动激光质子放疗及其他应用的落地与普及。

6 总结与展望

尽管激光加速质子束的能量目前还有待提升,但其已经激发了人们从高功率激光器、激光加速机理、束流控制再到辐射生物学和临床治疗等方面的研究热情。当前,世界范围内许多实验已经表明,PW激光器能

表2 不同放疗方式的各项成本

Table 2 The costs of different radiotherapy modalities

放疗方式	建造成本(万)	运营维护(万/年)	用户花费(万)
PW激光质子放疗(原型)	<10 ⁵	~10 ³	
临床质子/重离子放疗	~10 ⁵	10 ³ ~10 ⁴	20~30
临床光子放疗	2×10 ³ ~3×10 ³	~3×10 ²	~6

够加速出近百MeV能量的质子束^[40,55,116], 尽管还难以完全满足人体尺度的放疗需要, 但是已经能够用于开展临床前的动物放疗实验与放射生物学研究, 且质子束能量与递送剂量的稳定性正愈加接近传统加速器所能达到的标准^[55]. 正如前文所列举的, 激光加速的应用性研究正在越来越多的国家和地区受到关注, 与医学应用相关的研究也方兴未艾. 未来通过对激光品质进

行提升, 逐步实现和优化一些新型加速方案(如级联加速、后加速), 激光质子加速器有望成为临床真实可用的设备. 然而, 这个目标势必依赖于长期、多学科交叉的技术积累. 目前, 国内诸多相关研究正与国际上的研究并驾齐驱, 在未来数年时间里仍然需要继续耕耘于基础问题与技术, 才能在未来可能的技术突破点上占据先导地位.

参考文献

- Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*, 2021, 127: 3029–3030
- Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209–249
- Harrington K J, Billingham L J, Brunner T B, et al. Guidelines for preclinical and early phase clinical assessment of novel radiosensitisers. *Br J Cancer*, 2011, 105: 628–639
- Herrera F G, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67: 65–85
- Zhou B B S, Elledge S J. The DNA damage response: Putting checkpoints in perspective. *Nature*, 2000, 408: 433–439
- Wilson R R. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 1946, 47 5: 487–491
- Lawrence J H. Proton irradiation of the pituitary. *Cancer*, 1957, 10: 795–798
- Smith A R. Vision 20/20: Proton therapy. *Med Phys*, 2009, 36: 556–568
- Kim P J, Shih H A. The place of ion beams in clinical applications. In: Linz U, ed. *Ion Beam Therapy: Fundamentals, Technology, Clinical Applications*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. 17–29
- Miralbell R, Lomax A, Cella L, et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54: 824–829
- Strickland D, Mourou G. Compression of amplified chirped optical pulses. *Opt Commun*, 1985, 55: 447–449
- Yoon J W, Kim Y G, Choi I W, et al. Realization of laser intensity over 10^{23} W/cm². *Optica*, 2021, 8: 630
- Clark E L, Krushelnick K, Davies J R, et al. Measurements of energetic proton transport through magnetized plasma from intense laser interactions with solids. *Phys Rev Lett*, 2000, 84: 670–673
- Snively R A, Key M H, Hatchett S P, et al. Intense high-energy proton beams from petawatt-laser irradiation of solids. *Phys Rev Lett*, 2000, 85: 2945–2948
- Daido H, Nishiuchi M, Pirozhkov A S. Review of laser-driven ion sources and their applications. *Rep Prog Phys*, 2012, 75: 056401
- Macchi A, Borghesi M, Passoni M. Ion acceleration by superintense laser-plasma interaction. *Rev Mod Phys*, 2013, 85: 751–793
- Tajima T, Yan X Q, Ebisuzaki T. Wakefield acceleration. *Rev Mod Plasma Phys*, 2020, 4: 1–72
- Ma W J, Liu Z P, Wang P J, et al. Experimental progress of laser-driven high-energy proton acceleration and new acceleration schemes (in Chinese). *Acta Phys Sin*, 2021, 70: 084102 [马文君, 刘志鹏, 王鹏杰, 等. 激光加速高能质子实验研究进展及新加速方案. *物理学报*, 2021, 70: 084102]
- Zhu J G, Wu M J, Liao Q, et al. Experimental demonstration of a laser proton accelerator with accurate beam control through image-relaying transport. *Phys Rev Accel Beams*, 2019, 22: 061302
- Bulanov S V, Wilkens J J, Esirkepov T Z, et al. Laser ion acceleration for hadron therapy. *Physics-Uspekhi*, 2014, 57: 1149–1179
- Subiel A. Feasibility studies on the application of relativistic electron beams from a laser plasma wakefield accelerator in radiotherapy. Doctor Dissertation. Glasgow: University of Strathclyde, 2014
- Chaudhary P, Milluzzo G, Ahmed H, et al. Radiobiology experiments with ultra-high dose rate laser-driven protons: Methodology and state-of-the-art. *Front Phys*, 2021, 9: 624963
- Gao Y, Liu R, Chang C W, et al. A potential revolution in cancer treatment: A topical review of FLASH radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*, 2022, 23: e13790
- Esplen N, Mendonca M S, Bazalova-Carter M. Physics and biology of ultrahigh dose-rate (FLASH) radiotherapy: A topical review. *Phys Med Biol*, 2020, 65: 23TR03
- Zhang Q X, Huang P G. Research progress of ultra-high dose rate radiotherapy (FLASH-RT) (in Chinese). *World J Cancer Res*, 2020, 10: 41–46 [张奇贤, 黄培根. 超高剂量率放射治疗(FLASH-RT)的研究进展. *世界肿瘤研究*, 2020, 10: 41–46]
- Gao F, Yang Y W, Dai T Z, et al. Review of FLASH radiotherapy (in Chinese). *West China Med J*, 2020, 35: 225–229 [高峰, 羊奕伟, 戴堂知, 等.

闪光放射治疗综述. 华西医学, 2020, 35: 225–229]

- 27 Tanaka K A, Spohr K M, Balabanski D L, et al. Current status and highlights of the ELI-NP research program. *Matter Radiat Extrem*, 2020, 5: 024402
- 28 Margarone D, Cirrone G, Cuttone G, et al. ELIMAIA: A laser-driven ion accelerator for multidisciplinary applications. *Quantum Beam Sci*, 2018, 2: 8
- 29 Busold S, Schumacher D, Deppert O, et al. Focusing and transport of high-intensity multi-MeV proton bunches from a compact laser-driven source. *Phys Rev ST Accel Beams*, 2013, 16: 101302
- 30 Masood U, Cowan T E, Enghardt W, et al. A light-weight compact proton gantry design with a novel dose delivery system for broad-energetic laser-accelerated beams. *Phys Med Biol*, 2017, 62: 5531–5555
- 31 Zeil K, Baumann M, Beyreuther E, et al. Dose-controlled irradiation of cancer cells with laser-accelerated proton pulses. *Appl Phys B*, 2012, 110: 1–8
- 32 Wu M, Zhu J, Li D, et al. Collection and focusing of laser accelerated proton beam by an electromagnetic quadrupole triplet lens. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A-Accel Spectrom Dect Assoc Equip*, 2020, 955: 163249
- 33 Zhu J G, Zhu K, Tao L, et al. Beam line design of compact laser plasma accelerator. *Chin Phys Lett*, 2017, 34: 054101
- 34 Wang K D, Zhu K, Easton M J, et al. Achromatic beamline design for a laser-driven proton therapy accelerator. *Phys Rev Accel Beams*, 2020, 23: 111302
- 35 Wang K D, Zhu K, Easton M J, et al. Beam distribution homogenization design for laser-driven proton therapy accelerator. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A-Accel Spectrom Dect Assoc Equip*, 2022, 1040: 167196
- 36 Tripathi V K, Liu T C, Shao X. Laser radiation pressure proton acceleration in gaseous target. *Matter Radiat Extrem*, 2017, 2: 256–262
- 37 Hofmann I. Review of accelerator driven heavy ion nuclear fusion. *Matter Radiat Extrem*, 2018, 3: 1–11
- 38 Geng Y X, Wu D, Yu W, et al. Proton beams from intense laser-solid interaction: Effects of the target materials. *Matter Radiat Extrem*, 2020, 5: 064402
- 39 Raffestin D, Lecherbourg L, Lantuéjoul I, et al. Enhanced ion acceleration using the high-energy petawatt PETAL laser. *Matter Radiat Extrem*, 2021, 6: 056901
- 40 Higginson A, Gray R J, King M, et al. Near-100 MeV protons via a laser-driven transparency-enhanced hybrid acceleration scheme. *Nat Commun*, 2018, 9: 1–9
- 41 Ma W J, Kim I J, Yu J Q, et al. Laser acceleration of highly energetic carbon ions using a double-layer target composed of slightly underdense plasma and ultrathin foil. *Phys Rev Lett*, 2017, 122: 014803
- 42 Wang P J, Gong Z, Lee S G, et al. Super-heavy ions acceleration driven by ultrashort laser pulses at ultrahigh intensity. *Phys Rev X*, 2021, 11: 021049
- 43 Wang W P, Shen B F, Zhang H, et al. Multi-stage proton acceleration controlled by double beam image technique. *Phys Plasmas*, 2018, 25: 063116
- 44 Li W, Gan Z, Yu L, et al. 339 J high-energy Ti:sapphire chirped-pulse amplifier for 10 PW laser facility. *Matter Radiat Extrem*, 2018, 43: 5681–5684
- 45 Li A, Qin C Y, Zhang H, et al. Acceleration of 60 MeV proton beams in the commissioning experiment of the SULF-10 PW laser. *High Power Laser Sci*, 2022, 10: e26
- 46 Fourkal E, Li J S, Ding M, et al. Particle selection for laser-accelerated proton therapy feasibility study. *Med Phys*, 2003, 30: 1660–1670
- 47 Luo W, Fourkal E, Li J, et al. Particle selection and beam collimation system for laser-accelerated proton beam therapy. *Med Phys*, 2005, 32: 794–806
- 48 Toncian T, Borghesi M, Fuchs J, et al. Ultrafast laser-driven microlens to focus and energy-select mega-electron volt protons. *Science*, 2006, 312: 410–413
- 49 Schollmeier M, Becker S, Geißel M, et al. Controlled transport and focusing of laser-accelerated protons with miniature magnetic devices. *Phys Rev Lett*, 2008, 101: 055004
- 50 Ter-Avetisyan S, Schnürer M, Polster R, et al. First demonstration of collimation and monochromatisation of a laser accelerated proton burst. *Laser Part Beams*, 2008, 26: 637–642
- 51 Michel K, Schubert I, Tauschwitz, et al. Beam collimation and transport of quasineutral laser-accelerated protons by a solenoid field. *Phys Plasmas*, 2010, 17: 023107
- 52 Yang T, Cheng H, Yan Y, et al. Designing of active plasma lens for focusing laser-plasma-accelerated pulsed proton beams. *Phys Rev Accel Beams*, 2021, 24: 031301
- 53 Pommarel L, Vauzour B, Mégnin-Chanet F, et al. Spectral and spatial shaping of a laser-produced ion beam for radiation-biology experiments. *Phys Rev Accel Beams*, 2017, 20: 032801
- 54 Brack F E, Kroll F, Gaus L, et al. Spectral and spatial shaping of laser-driven proton beams using a pulsed high-field magnet beamline. *Sci Rep*, 2020, 10: 13403
- 55 Kroll F, Brack F E, Bernert C, et al. Tumour irradiation in mice with a laser-accelerated proton beam. *Nat Phys*, 2022, 18: 316–322
- 56 Yogo A. Biological responses triggered by laser-driven ion beams. In: Giulietti A, ed. *Laser-Driven Particle Acceleration Towards Radiobiology and Medicine*. Berlin: Springer, 2016. 249–269

- 57 Svendsen K, Guénot D, Svensson J B, et al. A focused very high energy electron beam for fractionated stereotactic radiotherapy. *Sci Rep*, 2021, 11: 5844
- 58 Cavallone M, Rovige L, Huijts J, et al. Dosimetric characterisation and application to radiation biology of a kHz laser-driven electron beam. *Appl Phys B*, 2021, 127: 1–8
- 59 Schell S, Wilkens J J. Modifying proton fluence spectra to generate spread-out Bragg peaks with laser accelerated proton beams. *Phys Med Biol*, 2009, 54: N459–N466
- 60 Schell S, Wilkens J J. Advanced treatment planning methods for efficient radiation therapy with laser accelerated proton and ion beams. *Med Phys*, 2010, 37: 5330–5340
- 61 Lin B, Fu S, Lin Y, et al. An adaptive spot placement method on Cartesian grid for pencil beam scanning proton therapy. *Phys Med Biol*, 2021, 66: 235012
- 62 Huang X, Zhang G L, Zhang C L, et al. Proton FLASH radiotherapy (in Chinese). *Chin J Radiat Oncol*, 2022, 30: 968–974 [黄鑫, 张国梁, 张春利, 等. 质子FLASH放疗. 中华放射肿瘤学杂志, 2022, 30: 968–974]
- 63 Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 245ra293
- 64 Vozenin M C, De Fornel P, Petersson K, et al. The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 35–42
- 65 Montay-Gruel P, Bouchet A, Jaccard M, et al. X-rays can trigger the FLASH effect: Ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice. *Radiother Oncol*, 2018, 129: 582–588
- 66 Gao F, Yang Y, Zhu H, et al. First demonstration of the FLASH effect with ultrahigh dose-rate high-energy X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111: S33
- 67 Velalopoulou A, Karagounis I V, Cramer G M, et al. FLASH proton radiotherapy spares normal epithelial and mesenchymal tissues while preserving sarcoma response. *Cancer Res*, 2021, 81: 4808–4821
- 68 Dokic I, Meister S, Bojcevski J, et al. Neuroprotective effects of ultra-high dose rate FLASH bragg peak proton irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 113: 614–623
- 69 Jordan B F, Sonveaux P. Targeting tumor perfusion and oxygenation to improve the outcome of anticancer therapy. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 94
- 70 Pratz G, Kapp D S. A computational model of radiolytic oxygen depletion during FLASH irradiation and its effect on the oxygen enhancement ratio. *Phys Med Biol*, 2020, 65: 185005
- 71 Zhu H, Li J, Deng X, et al. Modeling of cellular response after FLASH irradiation: A quantitative analysis based on the radiolytic oxygen depletion hypothesis. *Phys Med Biol*, 2021, 66: 185009
- 72 Cao X, Zhang R, Esipova T V, et al. Quantification of oxygen depletion during FLASH irradiation *in vitro* and *in vivo*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111: 240–248
- 73 Wilson J D, Hammond E M, Higgins G S, et al. Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy: Silver bullet or fool's gold? *Front Oncol*, 2020, 9: 1563
- 74 Durante M, Brauer-Krisch E, Hill M. Faster and safer? FLASH ultra-high dose rate in radiotherapy. *Br J Radiol*, 2018, 91: 20170628
- 75 Dromey B, Coughlan M, Senje L, et al. Picosecond metrology of laser-driven proton bursts. *Nat Commun*, 2016, 7: 10642
- 76 Senje L, Coughlan M, Jung D, et al. Experimental investigation of picosecond dynamics following interactions between laser accelerated protons and water. *Appl Phys Lett*, 2017, 110: 104102
- 77 Prasselsperger A, Coughlan M, Breslin N, et al. Real-time electron solvation induced by bursts of laser-accelerated protons in liquid water. *Phys Rev Lett*, 2021, 127: 186001
- 78 Bayart E, Flacco A, Delmas O, et al. Fast dose fractionation using ultra-short laser accelerated proton pulses can increase cancer cell mortality, which relies on functional PARP1 protein. *Sci Rep*, 2019, 9: 10132
- 79 Hanton F, Chaudhary P, Doria D, et al. DNA DSB repair dynamics following irradiation with Laser-driven protons at ultra-high dose rates. *Sci Rep*, 2019, 9: 4471
- 80 Yogo A, Sato K, Nishikino M, et al. Application of laser-accelerated protons to the demonstration of DNA double-strand breaks in human cancer cells. *Appl Phys Lett*, 2009, 94: 181502
- 81 Bin J, Allinger K, Assmann W, et al. A laser-driven nanosecond proton source for radiobiological studies. *Appl Phys Lett*, 2012, 101: 243701
- 82 Raschke S, Spickermann S, Toncian T, et al. Ultra-short laser-accelerated proton pulses have similar DNA-damaging effectiveness but produce less immediate nitroxidative stress than conventional proton beams. *Sci Rep*, 2016, 6: 32441
- 83 Zeil K, Baumann M, Beyreuther E, et al. Dose-controlled irradiation of cancer cells with laser-accelerated proton pulses. *Appl Phys B*, 2012, 110: 437–444
- 84 Doria D, Kakolee K F, Kar S, et al. Biological effectiveness on live cells of laser driven protons at dose rates exceeding 10^9 Gy/s. *AIP Adv*, 2012, 2: 011209
- 85 Bin J, Obst-Huebl L, Mao J-H, et al. A new platform for ultra-high dose rate radiobiological research using the BELLA PW laser proton beamline. *Sci Rep*, 2022, 12: 1484
- 86 Han J, Mei Z, Lu C, et al. Ultra-high dose rate FLASH irradiation induced radio-resistance of normal fibroblast cells can be enhanced by hypoxia and mitochondrial dysfunction resulting from loss of cytochrome C. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 672929

- 87 Yang G, Lu C, Mei Z, et al. Association of cancer stem cell radio-resistance under ultra-high dose rate FLASH irradiation with lysosome-mediated autophagy. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 672693
- 88 Manti L, Perozziello F M, Borghesi M, et al. The radiobiology of laser-driven particle beams: Focus on sub-lethal responses of normal human cells. *J Inst*, 2017, 12: C03084
- 89 Zlobinskaya O, Siebenwirth C, Greubel C, et al. The effects of ultra-high dose rate proton irradiation on growth delay in the treatment of human tumor xenografts in nude mice. *Radiat Res*, 2014, 181: 177–183
- 90 Rösch T F, Szabó Z, Haffa D, et al. A feasibility study of zebrafish embryo irradiation with laser-accelerated protons. *Rev Sci Instrum*, 2020, 91: 063303
- 91 Rogakou E P, Pilch D R, Orr A H, et al. DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. *J Biol Chem*, 1998, 273: 5858–5868
- 92 Sedelnikova O A, Rogakou E P, Panyutin I G, et al. Quantitative detection of ¹²⁵IU-induced DNA double-strand breaks with γ -H2AX antibody. *Radiat Res*, 2002, 158: 486–492
- 93 Yogo A, Maeda T, Hori T, et al. Measurement of relative biological effectiveness of protons in human cancer cells using a laser-driven quasimonoeenergetic proton beamline. *Appl Phys Lett*, 2011, 98: 053701
- 94 Vozenin M C, Montay-Gruel P, Limoli C, et al. All irradiations that are ultra-high dose rate may not be FLASH: The critical importance of beam parameter characterization and *in vivo* validation of the FLASH effect. *Radiat Res*, 2020, 194: 571–572
- 95 Siva S, MacManus M P, Martin R F, et al. Abscopal effects of radiation therapy: A clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett*, 2015, 356: 82–90
- 96 Mole R H. Whole body irradiation—Radiobiology or medicine? *Br J Radiol*, 1953, 26: 234–241
- 97 O'Regan B, Hirshberg C. Spontaneous Remission: An Annotated Bibliography. Petaluma: Institute of Noetic Sciences, 1993
- 98 Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med*, 2007, 13: 54–61
- 99 Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 97–111
- 100 Lotze M T, Tracey K J. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): Nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 331–342
- 101 Michaud M, Martins I, Sukkurwala A Q, et al. Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice. *Science*, 2011, 334: 1573–1577
- 102 Lu C, Qian J, Lü J, et al. Local vaccination and systemic tumor suppression via irradiation and manganese adjuvant in mice. 2021, arXiv: 2104.12955
- 103 Gupta A, Probst H C, Vuong V, et al. Radiotherapy promotes tumor-specific effector CD8⁺ T cells via dendritic cell activation. *J Immunol*, 2012, 189: 558–566
- 104 Vanpouille-Box C, Diamond J M, Pilonis K A, et al. TGF β is a master regulator of radiation therapy-induced antitumor immunity. *Cancer Res*, 2015, 75: 2232–2242
- 105 Dewan M Z, Galloway A E, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 5379–5388
- 106 Park S S, Dong H, Liu X, et al. PD-1 restrains radiotherapy-induced abscopal effect. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3: 610–619
- 107 Twyman-Saint Victor C, Rech A J, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*, 2015, 520: 373–377
- 108 Shi X, Yang Y, Zhang W, et al. FLASH X-ray spares intestinal crypts from pyroptosis initiated by cGAS-STING activation upon radioimmunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119: e2208506119
- 109 Buonanno M, Grilj V, Brenner D J. Biological effects in normal cells exposed to FLASH dose rate protons. *Radiation Oncol*, 2019, 139: 51–55
- 110 Rama N, Saha T, Shukla S, et al. Improved tumor control through T-cell infiltration modulated by ultra-high dose rate proton FLASH using a clinical pencil beam scanning proton system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105: S164–S165
- 111 Bortfeld T R, Loeffler J S. Three ways to make proton therapy affordable. *Nature*, 2017, 549: 451–453
- 112 Konski A. Socio-economic aspects of ion beam therapy. In: Linz U, ed. Ion Beam Therapy: Fundamentals, Technology, Clinical Applications. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. 31–41
- 113 Perry M D, Pennington D, Stuart B C, et al. Petawatt laser pulses. *Opt Lett*, 1999, 24: 160–162
- 114 Danson C, Hillier D, Hopps N, et al. Petawatt class lasers worldwide. *High Pow Laser Sci Eng*, 2015, 3: E3
- 115 Danson C N, Haefner C, Bromage J, et al. Petawatt and exawatt class lasers worldwide. *High Pow Laser Sci Eng*, 2019, 7: E54
- 116 Kim I J, Pae K H, Choi I W, et al. Radiation pressure acceleration of protons to 93 MeV with circularly polarized petawatt laser pulses. *Phys Plasmas*, 2016, 23: 070701

Summary for “激光加速质子束肿瘤治疗研究现状与展望”

Research status and prospect of tumor therapy by using laser-accelerated proton beams

Jianfeng Lü^{1,2}, Yunbin Luo^{1,2}, Chao Wang^{1,2}, Yuqi Ma^{1,2}, Xingyi Zhao^{1,2}, Di Wu^{1,2}, Kedong Wang^{1,2}, Jiarui Zhao^{1,2}, Shengxuan Xu^{1,2}, Yixing Geng^{1,2}, Yanying Zhao^{1,2}, Kun Zhu^{1,2,3}, Chen Lin^{1,2}, Wenjun Ma^{1,2}, Jiaer Chen^{1,2,3}, Xueqing Yan^{1,2,3*} & Gen Yang^{1,2,4,5*}

¹ State Key Laboratory of Nuclear Physics and Technology, Peking University, Beijing 100871, China;

² Beijing Laser Acceleration Innovation Center, Beijing 101407, China;

³ Institute of Guangdong Laser Plasma Advanced Technology, Guangzhou 510475, China;

⁴ Wenzhou Institute, University of Chinese Academy of Sciences, Wenzhou 352001, China;

⁵ School of Public Health and Management, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

* Corresponding authors, E-mail: x.yan@pku.edu.cn; gen.yang@pku.edu.cn

Proton radiotherapy is one of the most important modalities to treat cancers, which attracts a lot of attention for that it can precisely target the tumor with reduced side effects. However, due to the financial pressures of constructing and maintaining a proton radiotherapy center, nowadays this treatment method is not widely available worldwide. In this context, the novel proton acceleration techniques based on high-power laser facilities are believed to become a competitive acceleration method, mainly for the advantages of compact size and low complexity. Meanwhile, the laser accelerated protons own some special features like broad energy spectrum, ultra-short pulse duration and ultra-high peak current, which would favor the research about radiobiological effects under ultra-high dose rate radiotherapy.

As for laser-accelerator-based proton radiotherapy, the fundamental challenge nowadays lies on the proton energy that can be achieved (<100 MeV), which is not enough to completely meet the needs of human treatments, while we have seen the potential of the advanced target structure and cascaded acceleration to enhance the beam energy. Besides, quantities of *in vitro* and *in vivo* biological experiments have been carried out, benefiting from the adjunct development of beam transportation elements that are suitable for laser-accelerated protons, and biological phenomena that differ from the case of using conventional proton beams have been observed. Furthermore, compared with the standard dose rate radiotherapy, there are evidences showing the significant advantages of ultra-high dose rate radiotherapy in regulating immunity, which paves the way to a multidisciplinary field of radiobiology, immunology, and advanced acceleration technology, where there should be a place for laser accelerators. Additionally, the past two decades have witnessed the worldwide booming developments of petawatt class laser facilities, accompanied by the increasing peak power and declining cost per petawatt. This progress might promote the clinical use of laser accelerators in the future.

In the past few years, we have carried out theoretical and experimental research concerned with laser proton acceleration, beam transportation, radiobiology and immunology based on the platforms of the Compact Laser Plasma Accelerator of Peking University and Beijing Laser Acceleration Innovation Center, in order to investigate the availability and probable advantages of tumor therapy by using laser-accelerated proton beams. In this review, the research status from these aspects at home and abroad is introduced, and the progress as well as problems is discussed especially in the dose delivery and biological effects. Finally, the future development of laser-accelerator-based proton therapy is discussed and prospected.

laser accelerator, proton radiotherapy, dose delivery, biological effect

doi: [10.1360/TB-2022-1042](https://doi.org/10.1360/TB-2022-1042)