

FLASH 放疗技术的发展及其在肿瘤治疗中的应用

段青可,丁高峰,郭雷鸣,毛荣虎,雷宏昌,陆寓非
(郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院),河南 郑州 450008)

摘要:随着放疗技术的进步,放射线能更精确传递到肿瘤,从而减少正常组织遭受辐射的影响,增加肿瘤患者的局部控制率,改善预后。与常规放疗技术相比,采用超高剂量率对肿瘤靶区进行照射的 FLASH 放射治疗,可以缩短分次照射时间和总治疗时间,避免照射过程中因组织、器官移动造成的照射精确度下降。FLASH 放射治疗因其在控制局部肿瘤的同时,可以减少对正常组织的损伤而得到了广泛的研究。然而,FLASH 放射治疗对正常组织保护的作用机制尚未完全阐明。全文总结了 FLASH 放射治疗对正常组织的保护及其可能的机制、对肿瘤组织的疗效,以及临床应用的可能性。

关键词:FLASH 放疗;超高剂量率;肿瘤研究;组织保护

中图分类号:R730 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2022)11-0924-05
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.11.A012

Development of FLASH Radiotherapy and Its Application in Cancer Therapy

DUAN Qing-ke, DING Gao-feng, GUO Lei-ming, MAO Rong-hu, LEI Hong-chang, LU Yu-fei

(The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: With the progress of radiotherapy technology, radiation can be transmitted to tumor tissues more accurately and normal tissues would receive less dose of radiation, thus the local control rate will be increased and prognosis of patients will be improved. FLASH radiotherapy using ultra-high dose rate radiation can shorten the fractional irradiation time and total treatment time; comparing with conventional radiotherapy, it can avoid the decline of irradiation accuracy caused by tissues and organs movement during irradiation. However, the protective mechanisms of FLASH radiotherapy on normal tissues has not been fully clarified. This review summarizes the protective effect of FLASH radiotherapy on normal tissues and related mechanisms, also discusses the its potential clinical application.

Key words: FLASH radiotherapy; ultra-high dose rate; cancer research; tissue protection

放射治疗是使用放射性同位素、X 射线治疗机或加速器产生的各种射线,对恶性肿瘤或少数良性病变进行治疗的一种局部治疗方法。放射治疗是肿瘤治疗的一种重要方法,无论是单独治疗还是与其他方式的联合治疗,超过 50% 的肿瘤患者在治疗过程中接受过放射治疗,并且大部分具有治愈潜力^[1-2]。

FLASH 放疗是指采用超高剂量率对肿瘤靶区进行照射,从而在控制局部肿瘤的同时,减少对正常组织的损伤,这种生物学效应称为 FLASH 效应。早在 20 世纪 60 年代,就有研究者对 FLASH 效应进行了报道,但直到 2014 年,人们对 FLASH 的研究才达到顶峰^[3-4]。与临床上使用的常规剂量率[(0.1~0.2) Gy/s]相比,FLASH 可以实现超过 100 Gy/s 的电子或 X 射线剂量率。相关研究显示:剂量率在 100 Gy/s 以上时

收稿日期:2022-04-02;修回日期:2022-06-02
通信作者:陆寓非,E-mail:yufeilu501@163.com

这种对正常组织的保护作用更为明显,而在低于30 Gy/s 时,FLASH 效应消失^[5]。尽管高剂量率或低剂量率放射治疗在提高肿瘤患者的整体生存率、局部控制率、降低复发率等方面存在争议,但是,由于放射治疗是在避免正常组织严重损伤的前提下进行的,需要尽可能地提高肿瘤部位的照射剂量,而FLASH 放疗最大的特点就是正常组织的保护作用。因此,FLASH 放射治疗在肿瘤治疗中具有巨大的应用潜力。

1 FLASH 放疗降低正常组织的损伤

在FLASH 放射治疗对正常组织保护作用的研究中,大多采用的是电子线进行研究的,尽管绝大部分的放射治疗是通过X 线进行的,但是关于X 射线FLASH 的数据却很少(Table 1)。在电子线FLASH 放射治疗的研究中,全脑放疗后的正常脑组织毒性可以随着剂量率的增加而降低,平均剂量率高于100 Gy/s 的10 Gy 全脑放疗后,空间记忆得以保留,而相同剂量下的常规剂量率放疗则导致空间记忆的明显损害(53.0%±1.7% vs 78.3%±2.6%, $P<0.001$;75.9%±4.0% vs 78.3%±2.6%, $P>0.05$)^[5]。在小型猪中采用FLASH 放疗和常规放疗后36 周,肉眼可见常规放疗部位出现严重的纤维坏死病变,而FLASH 放疗部位的皮肤外观正常^[6]。与常规放射治疗相比,FLASH 放疗使正常细胞的DNA 损伤最小化,并减少损伤后祖细胞的增殖($P<0.01$)^[7]。FLASH 放射治疗在抑制肿瘤生长方面与常规放射治疗一样有效,同

时可以降低正常组织的早期和晚期并发症的发生率和严重程度,如保护肺组织免受辐射诱导的纤维化、保护血管和支气管免受辐射诱导的急性细胞凋亡^[8]。此外,FLASH 放射治疗还可以保护神经认知功能(18.0±5.1 vs 39.3±6.0, $P=0.021$;39.9±3.6 vs 39.3±6.0, $P=0.86$)^[9-10]。而在光子线FLASH 放射治疗研究中,超高剂量率的X 射线照射小鼠全脑后不会导致记忆缺陷(51.9%±6.5% vs 74.7%±5.1%, $P<0.001$;72.0%±4.1% vs 74.7%±5.1%, $P>0.05$),可减少海马细胞的损伤(248±78 vs 115±34, $P=0.032$),该研究首次证明了FLASH 效应可以由X 射线触发^[11]。

在低LET 放射线(电子和光子)中观察到了FLASH 效应,与光子和电子相比,质子和重离子由于其良好的物理深度剂量分布和Bragg 峰区域的放射生物学效应,其可以在降低正常组织损伤的同时提高肿瘤治疗的精确度(Table 2)。同样,在FLASH 放射治疗中,也有质子和重离子FLASH 放射治疗介导的正常组织保护作用方面的研究。在小鼠胰腺癌模型中,采用FLASH 质子放射治疗可以更好地保护肠隐窝细胞的增殖,并抑制其纤维化的形成($P<0.01$)^[12]。在小鼠纤维肉瘤及口腔癌模型中,与常规质子放射治疗相比,FLASH 放射治疗具有与其相当的肿瘤控制疗效,同时还能保护正常的上皮和间充质组织,减轻皮肤毒性反应($P<0.05$)^[13-14]。

总之,与常规剂量率放射治疗相比,以极高剂量率向肿瘤输送电离辐射的FLASH 放射治疗在保护正常组织的同时在保持抗肿瘤活性方面具有显著的优势。

Table 1 Reduced normal tissue injury from FLASH radiotherapy with electron ray

Dose(Gy) ^a	Dose rate(Gy/s) ^b	Model	Assay/Endpoint	Reference
10	100	Mouse	Spatial memory	[5]
28~34	300	Mini-pig	Skin toxicity	[6]
2~17	>100	Mouse	DNA damage, cell senescence	[7]
15~30	60	Normal mouse, mouse breast, liver, lung cancer	Pulmonary fibrosis, apoptosis	[8]
10~25	1.8×10 ⁶	Mouse glioblastoma	Neurocognition	[9]
30	200,300	Normal mouse	Neurocognition	[10]

Notes:^a:dose of conventional radiotherapy;^b:dose rate of FLASH

Table 2 Reduced normal tissue injury from FLASH radiotherapy with proton/heavy ion

Dose(Gy) ^a	Dose rate(Gy/s) ^b	Model	Assay/Endpoint	Reference
12~18	78±9	Mouse pancreatic cancer	Cell proliferation, fibrosis	[12]
30,45	69~124	Mouse fibrosarcoma	Skin toxicity, lymphedema	[13]
35	57,115	Normal mouse	Leg contracture, skin toxicity	[14]

Note:^a:dose of conventional radiotherapy;^b:dose rate of FLASH

2 FLASH 放疗对正常组织保护的机制

上述大量的动物实验研究表明,FLASH 放射治疗可以降低正常组织的辐射毒性,但是其中的机制尚未阐明。放射治疗通过诱导 DNA 损伤的产生来杀伤肿瘤细胞,研究显示:放射治疗可以通过直接的电离辐射作用诱导 DNA 损伤,还通过间接诱导 ROS (活性氧)的产生导致 DNA 损伤^[15-17]。同时,氧气是一种强大的放射增敏剂^[18]。因此,推测与常规剂量率的放射治疗相比,FLASH 效应是否通过改变氧含量或者氧代谢的产物发挥作用。

研究显示,在体外实验中,常规放疗和 FLASH 放疗的耗氧量均与总辐射剂量呈线性相关,但是在体内实验中,常规放疗后并没有检测到氧气的消耗,这一现象可能与常规放疗的耗氧率远远低于通过血液扩散至照射组织中的氧气速率相关^[19]。FLASH 放射治疗可明显消耗受照组织中的可用氧,但是,在有氧条件下未观察到 FLASH 效应,而在缺氧条件下,由于氧气的耗尽,当剂量增加到 10 Gy 以上时,可观察到 FLASH 效应^[20-21]。这一现象说明了 FLASH 效应不仅仅取决于剂量率和剂量,还依赖于氧浓度^[21]。对正常组织来说:在很短的电离辐射时间内,局部氧清除的速度要大于再氧合,因此会产生辐射诱导的缺氧状态、放射抵抗,从而发挥对正常组织的保护作用,这种保护机制也可能是通过特别保护缺氧干细

胞来发挥作用的^[15,22-23]。同时,超高剂量率的 FLASH 放射治疗将更有效地保护缺氧的正常组织,而不是含有缺氧区域的肿瘤^[24]。此外,FLASH 放射治疗还可以降低正常组织中 ROS 等氧相关产物的水平,从而诱导正常组织的放射抵抗^[25]。

与常规放疗方式相比,FLASH 放疗还可以降低电离辐射诱导的慢性炎症,其中 TGF- β 就是放射治疗诱导的炎症反应的一个关键因素^[8]。研究显示:20 Gy 常规放射治疗 24 h 后 TGF- β 的水平可增加 6.5 倍,而 FLASH 放射治疗只增加了 1.8 倍,具有显著的差异^[26]。FLASH 质子放射治疗研究也得到了一致的结论,在受照射的小鼠和犬皮肤中,与常规质子放疗相比,FLASH 质子放疗诱导的急性 TGF- β 分泌减少,而这也可以解释前文中 FLASH 对淋巴水肿的保护作用^[13-14]。超高剂量率的 FLASH 放射治疗可显著降低其对外周循环免疫细胞的杀伤作用(Figure 1),这可能也是 FLASH 效应的一个机制^[27]。

3 FLASH 放疗的疗效研究

目前,对 FLASH 放疗技术效应的研究大多集中于其对正常组织的保护作用,关于其与常规剂量率照射在肿瘤控制率方面的研究相对比较少。一项针对 FLASH 放疗和常规剂量率全身照射对人 T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)影响的小鼠模型研究显示,与常规剂量率相比,FLASH 治疗在体外和体

内对 T-ALL 细胞的生长潜能具有更强的抑制作用($P<0.01$),还可以降低对造血干细胞的损伤($P<0.05$),该研究首次揭示了 FLASH 全身放疗在 T-ALL 治疗中的获益^[28]。在卵巢癌小鼠模型中,通过对小鼠的肿瘤结节数量和肿瘤总重量进行分析,发现 FLASH 放射治疗具有和常规放射治疗相似的肿瘤控制效果($P>0.05$)^[29]。

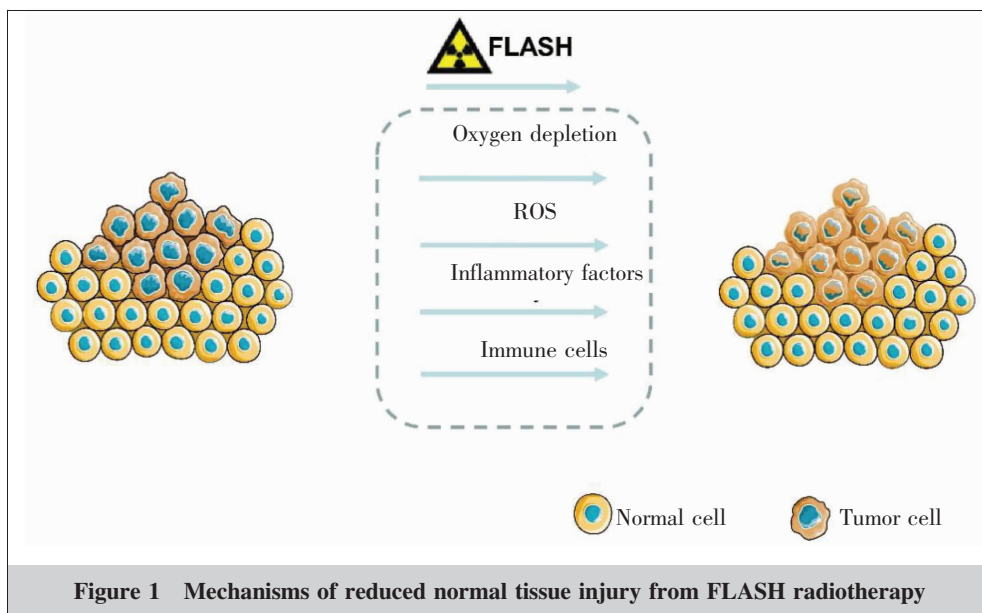


Figure 1 Mechanisms of reduced normal tissue injury from FLASH radiotherapy

在肺癌中,FLASH 放射治疗在抑制肿瘤生长方面也与常规放射治疗一样有效^[8]。同样,在胰腺癌小鼠模型中,质子放射治疗可减少肿瘤的再生,但常规质子放射治疗与 FLASH 放射治疗之间无明显差异^[12]。此外,在高等哺乳动物中也有这方面的研究,在猫鼻咽癌的研究中发现,正常组织对高剂量单次 FLASH 放疗具有良好的耐受性,同时肿瘤控制率较高,该研究结果为进一步在人类肿瘤患者中应用 FLASH 放射治疗提供了强有力的理论基础^[6]。因此,与常规剂量率的放射治疗相比,FLASH 放射治疗除了能保护正常组织外,还具有良好的疗效(Table 3)。

4 总结与展望

目前,FLASH 放射治疗技术在肿瘤患者治疗中的应用只有 1 例(75 岁,男性,CD30⁺T 细胞皮肤淋巴瘤),该患者有很长的放疗史(2008—2018 年,10 年间有 110 次左右的放射治疗),肿瘤可以得到控制,但有急性皮肤损伤。控制病变所需的剂量通常为 20~21 Gy,分为 6~10 次照射。尽管总剂量相对较低,但是这些治疗引起的急性皮肤毒性反应通常需要 3~4 个月才能完全愈合。然而,当给予 FLASH 放射治疗时(90 ms 给予 3.5 cm 宽的溃疡病灶 15 Gy),患者只出现了 I 级的皮肤反应;肿瘤在照射后 10 d 左右开始缩小,36 d 后肿瘤完全缓解,并可以持续 5 个月^[30]。与常规放疗相比,该患者从 FLASH 放疗中获益,明显减轻了正常组织的损伤。

尽管 FLASH 放射治疗目前还未实现其临床医学转化,但是与常规剂量率的放射治疗相比,FLASH 放射治疗对正常组织的保护、肿瘤控制率方面存在巨大的优势。足够高剂量率的 FLASH 放射治疗可以

在极短时间内消耗完正常组织内的氧气,并且 FLASH 放射治疗的每个脉冲间隔时间很短,其并不足以让正常组织通过氧弥散再氧合,此时正常组织将像乏氧组织一样,出现放射抵抗。同时,FLASH 放射治疗还可以减少分割次数,缩短分次照射时间和总治疗时间,避免照射过程中组织、器官移动造成的照射精确度下降。此外,FLASH 放射治疗的正常组织保护作用还可以提供增加瘤床照射剂量的机会。相信在不久的将来,FLASH 放射治疗可以在临床得到应用。

参考文献:

- [1] Delaney G, Jacob S, Featherstone C, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines[J]. *Cancer*, 2005, 104(6):1129-1137.
- [2] Holli K, Hietanen P, Saaristo R, et al. Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6):927-932.
- [3] Berry RJ. Effects of radiation dose-rate from protracted, continuous irradiation to ultra-high dose-rates from pulsed accelerators[J]. *Br Med Bull*, 1973, 29(1):44-47.
- [4] Hornsey S, Alper T. Unexpected dose-rate effect in the killing of mice by radiation [J]. *Nature*, 1966, 210(5032): 212-213.
- [5] Montay-Gruel P, Petersson K, Jaccard M, et al. Irradiation in a flash: unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100Gy/s[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(3):365-369.
- [6] Vozenin MC, De Fornel P, Petersson K, et al. The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1):35-42.

Table 3 Tumor efficacy from FLASH radiotherapy in studies

Dose (Gy) ^a	Dose rate (Gy/s) ^b	Model	Assay/Endpoint	Reference
4	200	Mouse T-ALL	Tumor growth, hematopoiesis	[28]
14	216	Mouse ovarian cancer	Tumor burden	[29]
28~34	300	Cat nasopharyngeal cancer	Tumor response	[6]
15~30	60	Normal mouse, mouse breast, liver, lung, cancer	Tumor growth	[8]
12~18	78±9	Mouse pancreatic cancer	Tumor growth	[12]
30, 45	69~124	Mouse fibrosarcoma	Tumor growth	[13]
35	57, 115	Mouse oral cancer	Tumor growth	[14]
0.5~10	100, 1000	Human lung fibroblasts	DNA damage	[26]

Notes:^a:dose of conventional radiotherapy;^b:dose rate of FLASH

- [7] Fouillade C, Curras-Alonso S, Giuranno L, et al. FLASH irradiation spares lung progenitor cells and limits the incidence of radio-induced senescence [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1497–1506.
- [8] Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(245): 245, 293.
- [9] Montay-Gruel P, Acharya MM, Gonçalves Jorge P, et al. Hypofractionated FLASH-RT as an effective treatment against glioblastoma that reduces neurocognitive side effects in mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(3): 775–784.
- [10] Simmons DA, Lartey FM, Schüler E, et al. Reduced cognitive deficits after FLASH irradiation of whole mouse brain are associated with less hippocampal dendritic spine loss and neuroinflammation[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 4–10.
- [11] 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[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(3): 582–588.
- [12] Diffenderfer ES, Verginadis II, Kim MM, et al. Design, implementation, and in vivo validation of a novel proton FLASH radiation therapy system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(2): 440–448.
- [13] Velapoulou A, Karagounis IV, Cramer GM, et al. FLASH proton radiotherapy spares normal epithelial and mesenchymal tissues while preserving sarcoma response [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(18): 4808–4821.
- [14] Cunningham S, McCauley S, Vairamani K, et al. FLASH proton pencil beam scanning irradiation minimizes radiation-induced leg contracture and skin toxicity in mice[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1012.
- [15] Santivasi WL, Xia F. Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(2): 251–259.
- [16] Huang RX, Zhou PK. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 60.
- [17] Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, et al. ROS and the DNA damage response in cancer [J]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101084.
- [18] Graham K, Unger E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6049–6058.
- [19] Cao X, Zhang R, Esipova TV, et al. Quantification of oxygen depletion during FLASH irradiation in vitro and in vivo[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(1): 240–248.
- [20] Petersson K, Adrian G, Butterworth K, et al. A quantitative analysis of the role of oxygen tension in FLASH radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 107(3): 539–547.
- [21] Adrian G, Konradsson E, Lempart M, et al. The FLASH effect depends on oxygen concentration [J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1106): 20190702.
- [22] Pratz G, Kapp DS. A computational model of radiolytic oxygen depletion during FLASH irradiation and its effect on the oxygen enhancement ratio [J]. *Phys Med Biol*, 2019, 64(18): 185005.
- [23] Spitz DR, Buettner GR, Petronek MS, et al. An integrated physico-chemical approach for explaining the differential impact of FLASH versus conventional dose rate irradiation on cancer and normal tissue responses [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 23–27.
- [24] Abolfath R, Grosshans D, Mohan R. Oxygen depletion in FLASH ultra-high-dose-rate radiotherapy: a molecular dynamics simulation[J]. *Med Phys*, 2020, 47(12): 6551–6561.
- [25] Montay-Gruel P, Acharya MM, Petersson K, et al. Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(22): 10943–10951.
- [26] Buonanno M, Grilj V, Brenner DJ. Biological effects in normal cells exposed to FLASH dose rate protons [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 51–55.
- [27] Jin JY, Gu A, Wang W, et al. Ultra-high dose rate effect on circulating immune cells: a potential mechanism for FLASH effect?[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 149: 55–62.
- [28] Chabi S, To THV, Leavitt R, et al. Ultra-high-dose-rate FLASH and conventional-dose-rate irradiation differentially affect human acute lymphoblastic leukemia and normal hematopoiesis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109(3): 819–829.
- [29] Levy K, Natarajan S, Wang J, et al. Abdominal FLASH irradiation reduces radiation-induced gastrointestinal toxicity for the treatment of ovarian cancer in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21600.
- [30] Bourhis J, Sozzi WJ, Jorge PG, et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 18–22.