

重离子治疗计划的生物有效剂量及其验证^{*}

王菊芳^{1,2,1)} W. K. Weyrather³ M. Krämer³ M. Scholz³

1 (中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

2 (中国科学院研究生院 北京 100049)

3 (GSI Biophysik Darmstadt D-64291, Germany)

摘要 介绍了重离子治疗计划中的生物有效剂量,以及基于局部效应模型的相对生物学效应的计算.报告了用生物测试系统测得的实验结果,并与治疗计划的计算结果做了比较.靶子内外结果的一致性显示了重离子治疗计划的可靠性及保护紧挨着靶的重要器官的能力.

关键词 重离子 治疗计划 生物有效剂量 相对生物学效应

1 引言

重离子束治癌作为放射治疗中的新技术,与其他放疗相比,具有自己独特的物理学和生物学优势.物理学优势主要包括:重离子的剂量分布在射程末端形成 Bragg 峰,可以使高剂量区域集中在肿瘤部位;粒子的横向散射和射程歧离都比较小,这使肿瘤区域的剂量分布更为理想、准确,更有利于健康组织及肿瘤周围的敏感组织的保护;利用核反应产生的放射性同位素可以实现束流位置的在线监控^[1].

重离子的生物学优势则主要指它的生物学效应高,这主要是因为重离子径迹上的电离密度要比 X, γ 射线的电离密度高.稀疏电离辐射(X, γ 射线)所引起的损伤以 DNA 单链断裂为主,比较容易修复,致密电离辐射(如重离子的 Bragg 峰区)所引起的损伤以 DNA 双链断裂为主,而且这些损伤呈团簇状分布,很难修复.因此重离子可以更有效地杀死那些对 X, γ 射线具有抗性的癌细胞.通常用相对生物学效应(RBE)来描述重离子这种比较高的生物学效应.

重离子放疗中医生给予病人的处方剂量通常指的是生物有效剂量,即剂量当量 H :

$$H(\text{Sv}) = k_{\text{RBE}} \times \text{重离子的物理吸收剂量}(\text{Gy}).$$

k_{RBE} 是 RBE 受细胞的辐射敏感性和受照剂量等因素的影响系数,对于碳离子来说,其值在 1—6 之间变化,它的准确性直接影响到生物有效剂量,也就是处方剂量的计算,因此 RBE 值的准确建立是实现重离子精确治癌的关键.

生物有效剂量的计算由治疗计划来完成.在德国的 GSI,治疗计划由 Trip98 软件包实现,它包括 3 个部分:物理部分主要是深度剂量分布和核反应碎片谱的计算;生物部分主要是复合场 k_{RBE} 的计算;运算部分主要是生物有效剂量的计算和扫描参数的优化^[2,3].经过治疗计划的计算和优化,可以在肿瘤部位得到均匀分布的生物有效剂量,避免辐照冷点(剂量不足)的发生,有效防止肿瘤的原位复发.这一点不仅可以已经从已经取得的治愈率上得到证明(脊索瘤和软骨肉瘤的两年局部控制率分别为 83% 和 100%),还可以从所建立的生物测试系统中得到很好的验证^[4].

2 k_{RBE} 及其值的获取

k_{RBE} 是正确计算生物有效剂量的关键系数.其定义为:取得同一生物效应时,所需要 X 射线的剂量与所需要重离子的剂量之比值,即

2004-10-26 收稿

^{*} 国家自然科学基金项目(10105012)和国家自然科学基金重点项目(10335050)资助

1) E-mail: Jufangwang@impcas.ac.cn

$$k_{\text{RBE}} = D_{\text{X-ray}} / D_{\text{particle}}$$

由于 X 射线的辐射生物学已有上百年的实验积累,所以 k_{RBE} 通常以 250kV X 射线作参照标准.对肿瘤的局部控制是放疗的主要目的,与此紧密相关的细胞存活率常被用来作为计算 k_{RBE} 的生物效应终点,如图 1 所示.

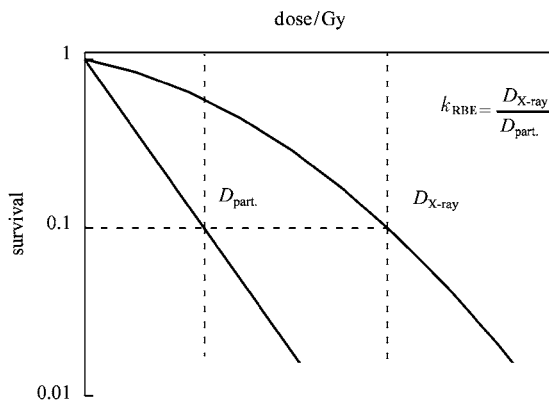


图 1 k_{RBE} 的定义,如以 10% 细胞存活为例

k_{RBE} 不是一个固定的值,它不仅与离子的种类、能量/传能线密度 (LET) 及辐照剂量等物理因素有关,还与细胞对损伤的修复能力、所处周期等生物因素有关.如果以细胞存活率为生物效应终点来计算 k_{RBE} ,一般情况下,由于大多数经 X 射线照射的细胞存在修复效应,它们的存活率曲线在低剂量区域呈现出肩区;而经重离子照射的细胞修复效应很弱,它们的存活率曲线接近于直线.因此低剂量时 k_{RBE} 较大,这一点非常有利于临床治疗;随着粒子的原子序数的增加,最大 k_{RBE} 逐渐减小;随着传能线密度的增加, k_{RBE} 先逐渐增加,直至达到饱和.由于超杀效应 (over kill effect) 的存在, k_{RBE} 达到饱和后又逐渐随着传能线密度的增加而减小.对于碳离子来说,最大 k_{RBE} 正好落在 Bragg 峰上,这也是选用碳离子用于治疗癌症的原因之一.就生物因素而言,修复能力较强的细胞的 k_{RBE} 比修复能力较弱的细胞的 k_{RBE} 高.有关这方面的研究,国外已有报道^[5].

k_{RBE} 的获取方法也不止一种.在日本的 NIRS,由于治疗装置的特点,采取被动的方法来展宽 Bragg 峰(肿瘤部位),因此治疗计划中的 k_{RBE} 主要来自动物试验、体外的细胞试验和中子的治疗经验.在德国的 GSI,治疗装置具有主动能量转换和磁栅网扫描系统,因此可以将肿瘤区域划分为不同的能量层,实现肿瘤的分层逐点照射.肿瘤部位某一束流扫描点的剂量不仅来源于本身能量层的 Bragg 峰,还来源

于前面已辐照各层的 Bragg 坪区及核反应碎片产生的剂量.对于这样一个复合场,每个束流扫描点的 k_{RBE} 值都有可能不一样.因此 k_{RBE} 值主要根据局部效应模型 (LEM) 计算得来^[6,7].LEM 模型由早年的径迹结构模型优化而来^[8,9],它最大的特点就是考虑了生物因素,因而更加精确.

在 LEM 模型中,局部 k_{RBE} 值是根据粒子径向剂量分布、X 射线的敏感曲线和细胞核的大小 3 部分计算而来^[1].由于粒子的径向剂量分布与径向距离的平方成反比,如果把径向剂量划分成等剂量的同心圆区域,那么越靠近粒子径迹中心的区域,其面积就越小.细胞核是公认的辐射效应的关键靶,它上面某一点的局部平均剂量沉积由相应的各个粒子的径向剂量决定.对于细胞核上某一给定的位置,它的局部生物效应可以由相同剂量下 X 射线的效应计算出来.

如果以细胞死亡为生物效应终点,细胞核上总平均致死事件的数目由下列公式决定:

$$N_{\text{lethal}} = \iiint \frac{-\ln S_X(D(x, y, z))}{V_{\text{nucl}}} dx dy dz,$$

这里, S_X 代表 X 射线的剂量效应曲线, D 是细胞核给定位置 (x, y, z) 的局部剂量, V 是细胞核的体积.

进而可由以下公式求出离子照射后的细胞存活率并得到相应的 k_{RBE} :

$$S_{\text{ion}} = e^{-N_{\text{lethal}}}.$$

由于粒子的径向剂量分布与能量和原子序数有关,X 射线敏感曲线的肩部反映细胞的修复能力,因此影响 k_{RBE} 的物理因素和生物因素都被考虑到了.用 LEM 模型计算出来的局部 k_{RBE} 在每个束流扫描点上都可以不同,因而会更符合实际情况.以下主要报告在德国 GSI 的重离子治癌装置上所做的重离子治疗计划的生物有效剂量验证实验.

3 验证实验

3.1 测试系统

实验所用的生物测试系统是一个直径和高度都为 200mm 的丙烯酸玻璃圆柱体,其结构如图 2 所示,里面的固定框架上有一排排的小格子,可以插 2—12 个细胞培养片,相邻两排的插片位置交错排列,排与排之间的距离为 5mm,细胞培养片之间的距离为 7.5mm.测试时,在需要测量部位的小格子里插上长有单层细胞的培养片,从二维方向上研究测试系统经辐照以后的细胞存活率,并与治疗计划所

作的预期结果做比较.辐照前后整个圆柱体内盛有培养基,相当于等效组织.

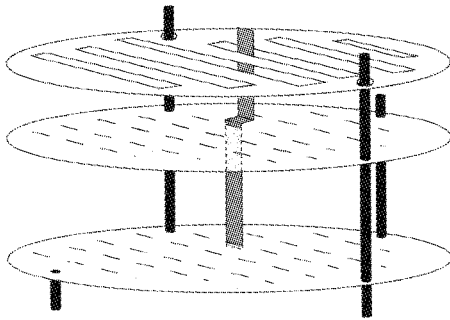


图 2 生物测试系统内部结构示意图

3.2 辐照方案

辐照方案和治疗病人时一样,由治疗计划产生.图 3 给出了由 Trip98 软件包计算出的物理吸收剂量、生物有效剂量及预期的细胞存活结果.斜坡式的剂量分布非常有利于特殊形状的肿瘤的辐照,这点将在后面的实验结果中看到.

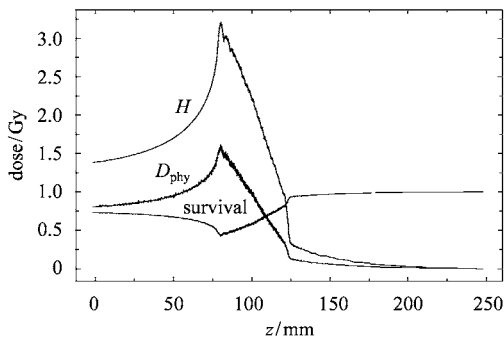


图 3 由 Trip98 软件包计算出的物理吸收剂量(D_{phy})、剂量当量 H 及预期的细胞存活结果(survival) 示意图

3.3 实验结果

图 4 所示的“工”字形的靶区域由两束剂量呈斜坡式分布的碳粒子束从水平方向相对射入测试系统叠加而来,所形成的辐照野和靶子的形状与治疗病人时类似.靶子上的生物有效剂量为 6Sv.从实验结果可以看出(见图 4(b)),不仅靶子的形状与治疗计划设计的形状一致,而且靶部位、束流通道上和靶外没有受到辐照部位的细胞存活率分别在 0.1—0.35,0.35—0.9 和 0.9—1.2 之间,与计算结果完全一致(见图 4(a)).

图 5 给出了图 4 实验结果中 a,b,c 3 条切线所示位置在一维方向上测得的细胞存活率,并与治疗计划的理论计算结果做了比较,从这里可以更细致地看出两者的符合情况.假设紧靠靶子的凹处有健

康的辐射敏感组织,如脑干、视神经等,现行的治疗计划可以有效地保护它.

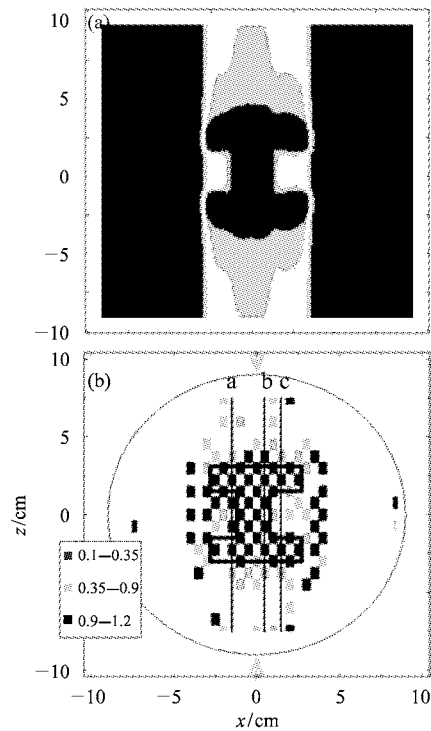


图 4 实验结果(b)与计算结果(a)的比较
实验结果中用黑线将靶区域标识出来,其中的细胞存活率为 0.1—0.35,与计算结果一致.

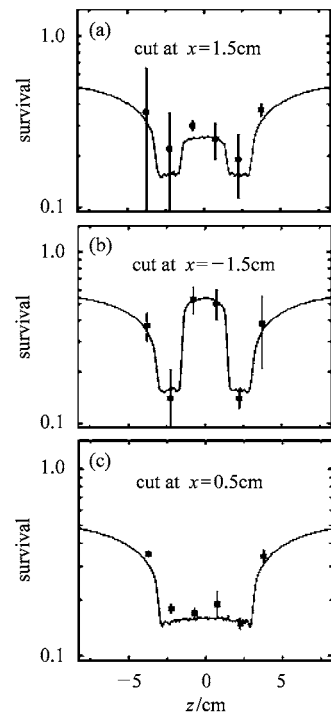


图 5 (a),(b),(c)图分别给出了图 4(b)中 a,b,c 3 条切线所示位置的细胞存活率 其中的点为实验结果,线为计算结果.

4 结论

以上验证实验表明了重离子治癌中正在使用的治疗计划的可靠性,即使是形状不规则的肿瘤,通过

治疗计划的优化选择,不仅可以很好地保护肿瘤周围的敏感健康组织,还可以在靶部位得到均匀分布的生物有效剂量,避免辐照冷点的发生,有效遏制肿瘤的原位复发.

参考文献 (References)

- 1 Kraft G. Progress in Particle and Nuclear Physics, 2000, **45**: S473—S544
- 2 Krämer M, Scholz M. Phys. Med. Biol., 2000, **45**:3299—3311
- 3 Krämer M, Scholz M. Phys. Med. Biol., 2000, **45**:3311—3330
- 4 Kraft G. Strahlenther Onkol., 1999, **175** (Suppl): 44—47
- 5 Mitaroff A, Kraft-Weyrather W, Geiß O B et al. Radiat. Environ. Biophys., 1998, **37**:47—51
- 6 Scholz M. Neutron Radiobiology, 1996, **1**(Suppl) :50s—54s
- 7 Scholz M, Kellerer A M, Kraft-Weyrather W et al. Radiat. Environ. Biophys., 1997, **36**:59—66
- 8 Butts J J, Katz. Radiat. Res., 1967, **30**:855—863
- 9 Katz R, Ackerson B, Homayoonfar M et al. Radiat. Res., 1971, **47**:402—409

Biological Equivalent Dose and Its Verification in Heavy Ion Treatment Planning*

WANG Ju-Fang^{1,2;1)} W. K. Weyrather³ M. Krämer³ M. Scholz³

1 (Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

2 (Academy of Graduate Student, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

3 (GSI Biophysik Darmstadt D-64291, Germany)

Abstract The biological equivalent dose of the heavy ion treatment planning and the calculation of the relative biological effectiveness based on the Local Effect Model are briefed in the first part. Then the experimental results tested with biological system are reported and compared with the calculated results. The overall agreement in the target region as well as outside the target show the reliability and the ability of sparing critical structures close to the target of the heavy ion treatment planning.

Key words heavy ion, treatment planning, biological equivalent dose, relative biological effectiveness

Received 26 October 2004

* Supported by National Natural Science Foundation of China(10105012) and Major Subject of National Natural Science Foundation of China(10335050)

1)E-mail: Jufangwang@impcas.ac.cn