

文章编号: 1007-4627(2009)01-0069-07

IMP重离子治癌中的剂量计算方法^{*}

刘新国^{1,2}, 李强^{1, #}, 戴中颖^{1,2}

(1 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

2 中国科学院研究生院, 北京 100049)

摘要: 针对深部肿瘤重离子治疗临床试验的需求, 首先在水介质中进行生物有效剂量的优化计算, 然后根据CT图像中像素CT值与水等效长度转换系数之间的关系, 结合水中的深度剂量分布曲线对每个像素进行积分得到CT图像上的生物有效剂量分布。同时介绍了基于被动式束流配送系统适形照射时的剂量确定方式, 并提出二维适形放疗也应使用分层照射方式以适应治疗时的不同要求。这些方法适合目前及今后在IMP进行的重离子治癌临床试验研究中治疗计划系统的需要。

关键词: 重离子治癌; 剂量优化; CT图像; 适形照射

中图分类号: R81; R144.1 **文献标识码:** A

1 引言

重离子治癌作为新的放射治疗技术越来越多的受到关注, 主要是因为重离子束具有物理学和生物学效应两方面的优势, 即倒转的深度剂量分布和高的相对生物学效应(RBE)。运用质子或重离子治疗肿瘤的想法始于美国科学家R. Wilson, 他在伯克利实验室(LBL)首次测量得到质子束的Bragg曲线^[1]。1975年—1992年, LBL使用²⁰Ne离子束治疗了433例肿瘤患者, 开创了运用重离子治疗肿瘤的先河^[2, 3]。1994年6月, 日本国立放射线医学综合研究所(NIRS)利用世界上第一台医用重离子加速器HIMAC提供的¹²C离子束开始了重离子治癌临床I/II期试验^[4]。1997年12月, 德国GSI第1次在栅扫描主动式束流配送系统下利用¹²C离子束治疗了第一例颅底瘤患者^[5]。2006年11月, 中国科学院近代物理研究所(IMP)与兰州军区兰州总医院合作进行了国内首次浅层肿瘤的重离子临床治疗试验研究^[6, 7]。到2008年底, IMP利用兰州重离子研究装置(HIRFL)提供的80.55和100 MeV/u的¹²C离子束与兰州军区兰州总医院和甘肃省肿瘤医院等医疗机构密切合作总共治疗了7批82例浅表肿瘤患者, 取

得了很好的疗效。

目前, 重离子束流配送技术分为被动式和主动式两种方式, 分别以日本NIRS和德国GSI为代表^[3, 8]。在被动式束流配送系统中, 加速器提供固定能量的束流, 在束流通过的路径上放置射程移位器(range shifter), 从而改变离子束能量以达到不同的入射深度, 同时将束流横向扩展得到较大的照射野, 利用准直器截取照射野进行适形照射治疗; 而在主动式的束流配送系统中, 加速器主动改变离子的能量, 从而改变离子束入射深度, 同时利用磁扫描系统引导笔形束(pencil beam)对肿瘤靶区进行适形或调强照射治疗。HIRFL是一个回旋加速器系统, 只能提供固定能量的离子束, 且由于被动式束流配送系统的控制系统比较容易实现, 因此使用了与日本NIRS类似的被动式束流配送系统^[6, 9]。通常, 在被动式束流配送系统中, 需要扫描磁铁将笔形束流横向展宽; 射程移位器通过调节束流能量来改变束流Bragg峰在体内的深度; 脊形过滤器(ridge filter)将单能束流尖锐的Bragg峰在纵向展宽到与肿瘤厚度一致的展宽Bragg峰(spread-out Bragg peak, 简称SOBP); 多叶准直器(multi-leaf collima-

* 收稿日期: 2008-05-19; 修改日期: 2008-06-17

* 基金项目: 中国高科技研究发展计划资助项目(863计划)(2006AA02Z499); 中国科学院百人计划资助项目(O506120BR0)

作者简介: 刘新国(1980-), 男(汉族), 江西万年人, 博士研究生, 从事重离子治癌基础研究研究;

E-mail: liuxinguo@impcas.ac.cn

通讯联系人: 李强, E-mail: liqiang@impcas.ac.cn

tor)在横向上截取与肿瘤靶区在束流方向上的投影轮廓相适形的照射野;体表补偿器(compensator or bolus)使SOBP的后沿与肿瘤靶区最深处边缘吻合。

在HIRFL浅层肿瘤重离子治疗终端上进行的浅层肿瘤临床治疗试验中并没有使用补偿器,其束流配送方式如图1所示。

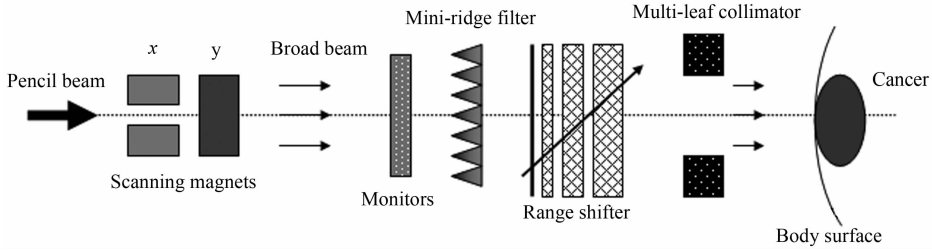


图1 IMP进行重离子浅层肿瘤治疗的束流配送系统示意图

束流配送系统是重离子治癌技术中的硬件系统,而要进行肿瘤放射治疗还需要一套与束流配送系统相应的软件系统作为协助临床医生设计放疗方案的工具,即重离子治疗计划系统^[10]。重离子治疗计划系统中的图像处理部分与常规射线(如 γ , X射线和电子束)的治疗计划系统基本相同,但是剂量计算部分却有很大不同。本文论述了重离子治疗计划系统中剂量计算的核心部分,包括剂量优化、水介质中剂量计算结果向CT图像上的转换,以及重离子二维分层适形照射方式中的剂量确定方式等。

2 计算方法

2.1 重离子生物有效剂量优化

与传统的X, γ 射线以及质子治疗技术不同,一定能量的入射重离子束在不同深度对细胞的杀伤能力变化很大,特别是在Bragg峰区,具有高的RBE。因而在优化重离子剂量时必须把RBE纳入到优化计算过程中,从而在肿瘤靶区得到均匀的生物有效剂量($D_{\text{bio}} = D_{\text{phy}} \times RBE$)分布。影响RBE的因素有很多,比如粒子种类、剂量、传能线密度(LET)、细胞生物学终点(如存活水平)、细胞种类和有氧或乏氧状态等^[11]。一般认为,对于给定离子束种类(如 ^{12}C 离子束)和生物学终点后,RBE受LET影响较大(200 keV/ μm 的 ^{12}C 离子束的RBE最大^[3]),因此RBE可以表示为LET和细胞存活水平(survival level)的函数,即 $RBE(LET, sl)$ 。图2给出了 ^{12}C 离子束辐照细胞存活效应线性平方(LQ)模型^[12]中 α 和 β 系数与LET的关系曲线。由LQ模型可以得到RBE的计算式为

$$RBE(LET, sl) = \frac{\beta_c(LET) \cdot (\sqrt{\alpha_x^2 - 4\beta_x \ln(sl)} - \alpha_x)}{\beta_x (\sqrt{\alpha_c^2(LET) - 4\beta_c(LET) \ln(sl)} - \alpha_c(LET))} \quad (1)$$

其中, α_x , β_x 和 α_c , β_c 分别为X射线和 ^{12}C 离子束辐照细胞存活曲线LQ模型拟合参数, sl 为细胞存活水平。

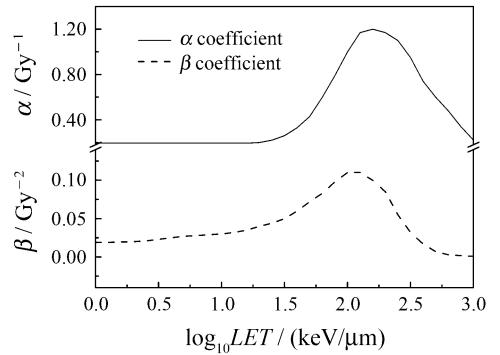


图2 V79细胞存活效应LQ模型中 α 和 β 参数随LET变化曲线

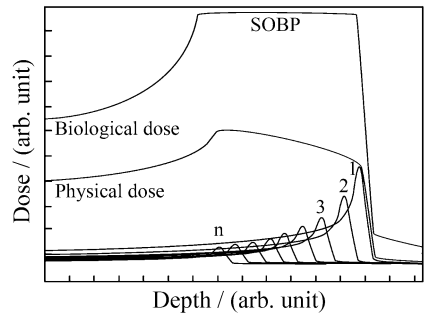


图3 Bragg峰展宽原理示意图

由于单能束流的Bragg峰很窄,通常不足以覆盖整个肿瘤靶区,如图3所示,因而在传统的被动式

治疗方式中往往需要把Bragg峰展宽(SOBP),即使在主动式扫描或被动式分层适形照射方式中也涉及到Bragg峰展宽的问题。然而不管以何种方式照射,在照射野内的组织受到的都是不同能量、不同LET离子束的混合照射,因为在照射肿瘤深层区域时,浅层区域也同时被辐照。在混合场照射的情况下,辐射对细胞的损伤满足累加模型(additive model)^[13, 14],因此LQ模型可以改写成^[13-16]

$$sl_{\text{mix}}(D) = \exp(-\alpha_{\text{mix}}D - \beta_{\text{mix}}D^2), \quad (2)$$

其中

$$\begin{aligned} \alpha_{\text{mix}} &= \sum w_i \alpha_i = \frac{\sum d_i \alpha_i}{D}, \\ \sqrt{\beta_{\text{mix}}} &= \sum w_i \sqrt{\beta_i} = \frac{\sum d_i \sqrt{\beta_i}}{D}, \\ D &= \sum d_i, \end{aligned} \quad (3)$$

w_i 为第*i*条(序号从深层至浅层计算)单能Bragg曲线占SOBP峰的物理吸收剂量权重, α_i 和 β_i 分别为相应单能¹²C离子束在某LET下细胞存活曲线LQ模型的两个拟合参数, d_i 为单能Bragg曲线的物理吸收剂量。因而在混合照射的情况下RBE是剂量平均LET的函数,生物有效剂量可以表示为

$$D_{\text{bio}} = RBE(LET_{\text{mix}}, sl) \sum w_i d_i(LET). \quad (3)$$

总之,对于给定的单个Bragg曲线进行展宽(从深到浅逐峰进行叠加),最终将影响RBE在入射深度上的分布可以归结于每单个Bragg曲线的权重 w_i 组成的集合 W ,即 $RBE(W)$ 。实际上,剂量的优化问题也就转化成权重的优化问题。为使肿瘤靶区细胞均匀地失活,最大限度地保护正常组织,应该使用生物有效剂量进行剂量的优化,使靶区获得均匀的生物有效剂量,即要获得使下式最小的 w_i 组成的最优组合解集 W ,即

$$\|\delta\|_2^2 = \sum_j [RBE(W, x_j) \times$$

$$\sum_i w_i D_i^{\text{phy}}(x_j) - D_{\text{pre}}^{\text{bio}}(x_j)]^2 = \text{MIN}, \quad (4)$$

其中, W 为 w_i 的一个解集, x_j 为第*j*个检验点的位置, D_{pre} 为处方剂量。

2.2 基于CT图像的剂量分布计算

由于组织的不均匀性,直接在CT图像上进行

剂量计算是很困难的。尽管可以用Geant4进行基于CT数据的Monte Carlo模拟剂量计算^[17],但是对于常规临床治疗计划系统不适用。重离子治疗计划系统中在CT图像上显示剂量的一般做法是,先在组织等效水中进行剂量计算和优化,然后将水中优化好的剂量分布映射到CT图像上^[18-20]。本节介绍基于CT数据的剂量分布计算。

2.2.1 CT图像的读取

CT图像文件格式一般都遵循DICOM标准,包括DICOM文件头和DICOM数据集两个部分^[21]。按照DICOM标准可以编写程序读取所需信息。值得注意的是,从CT图像文件中直接读出的图像信息是像素灰度值,从像素灰度值(PV)到CT值之间的转换可以通过公式 $CT = m \times PV + b$ 来计算^[21],其中 m 和 b 可以从DICOM文件Tag(0028, 1053)和Tag(0028, 1052)中读出,分别代表斜率和截距。

2.2.2 基于CT图像的剂量分布计算

将水中剂量分布映射到CT图像之前必须先将CT图像的每个像素的长度转换为水等效长度(wepl)。可以根据由实验获得的水等效长度转换系数(WEPL)经验公式进行转换^[22],即

$$WEPL = \begin{cases} 1.011 \times 10^{-3} CT + 1.052, & CT < -60.81 \\ 4.190 \times 10^{-4} CT + 1.016, & CT \geq -60.81 \end{cases} \quad (5)$$

将CT图像以每个像素点转换成wepl后,便可以在水中计算得到的剂量映射到CT图像上。以水中剂量分布曲线为被积函数,以每个像素的wepl为积分区间进行积分,再除以相应的像素wepl即可得到每个像素获得的剂量,即

$$D_{\text{thpixel}} = \int_b^a d(x) dx / wepl_i, \quad (6)$$

其中

$$a = \sum_{j=1}^{i-1} wepl_j, \quad b = \sum_{j=1}^i wepl_j,$$

$d(x)$ 是水中的深度剂量分布, $wepl_i$ 为第*i*个像素的水等效长度。

2.3 两维分层适形照射中的剂量确定方式

传统的被动式照射方式中使用脊形过滤器将Bragg峰展宽成与肿瘤靶区沿束流方向上厚度一致的SOBP,所以剂量优化的过程在设计脊形过滤

器时就已经完成^[9]。而在HIRFL上进行的浅层肿瘤治疗及将来在兰州重离子加速器冷却储存环(HIRFL-CSR)上进行的深部肿瘤治疗,运用的是二维分层或三维适形照射治疗方式,因此必须在治疗前进行剂量优化。优化的结果最终要表现为物理吸收剂量的分布,而对重离子治疗来说,控制物理剂量的方法是确定在每层需要照射多少离子数。为了减少分层照射的次数及缩短照射时间,一般需把单能束流尖锐的Bragg峰做适当的展宽,这由迷你型脊形过滤器(mini-ridge filter)完成,它把单能束流的Bragg峰展宽成峰区为高斯型分布的微小展宽峰(mini-SOBP)。在每次治疗前首先标定mini-SOBP峰区1 Gy吸收剂量需要的离子数目 N 。如图3所示,设第一个峰区(从最深层开始)的剂量为 d_1 ,各峰权重依次为 $w_1(=1), w_2, w_3, \dots$,则第一层需照射 $d_1 N$ 个离子数,第二层需要照射 $w_2 d_1 N$ 个离子数,依次照完最后一层。这样逐峰叠加后就能使肿瘤区域获得均匀的生物有效剂量。

3 结果与讨论

3.1 重离子生物有效剂量优化

图4展示的是运用能量为200 MeV/u¹²C离子束的深度剂量分布曲线、深度LET分布曲线(由HIB-RAC程序^[23]计算得到),以及V79细胞生物学参数^[24](图2)在10%存活水平下通过剂量优化计算得到的在水中展宽3 cm的SOBP。用迭代最小二乘法^[25]解(4)式,迭代次数由计算精度、展宽步长和SOBP大小等因素决定。以图4为例,迭代计算504次,在几秒钟时间内完成。由图4(a)可以清楚地看到生物有效剂量在肿瘤靶区是均匀的,而物理剂量是递减的。这是因为在SOBP最深处LET有最大值,因此有较大的RBE值,如图4(c)所示。产生这一结果的最根本原因是SOBP最深部分受到最大剂量份额的高LET射线照射;而浅部受到高LET射线照射的剂量份额逐渐减少,低LET射线的剂量份额逐渐增多。所以剂量平均 LET_{mix} 在SOBP末端达到最大,相应RBE也得到最大值,而在SOBP前端 LET_{mix} 较小,RBE也较小,因而要在肿瘤靶区(即SOBP)获得均匀的生物有效剂量,SOBP前端比后端需要更多的物理吸收剂量。图4(b)是细胞存活率随深度的变化曲线,可以看到它与深度生物有

效剂量分布曲线成“倒影”关系,这是由于最终确定细胞存活水平的是生物有效剂量。在SOBP范围内的细胞存活水平为优化计算时的10%。

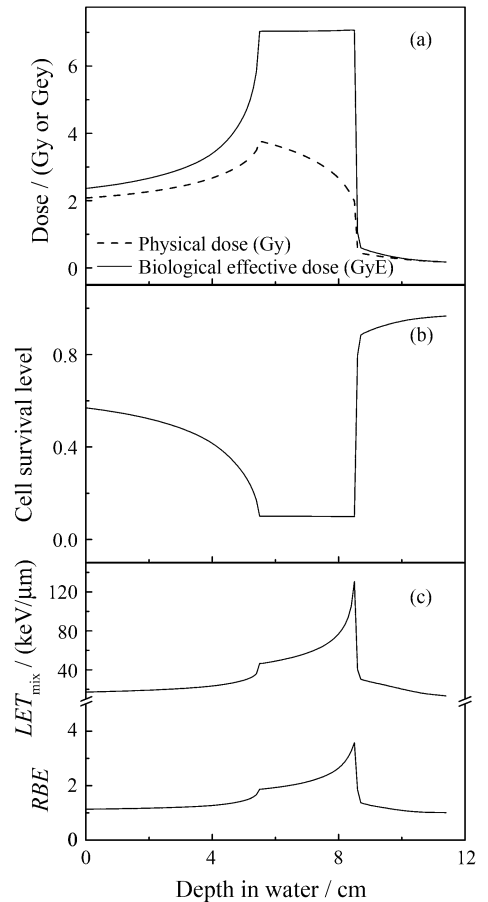


图4 200 MeV/u¹²C离子束在水中剂量优化结果

(a) 水介质中优化得到的深度-物理剂量和深度-生物有效剂量分布曲线; (b) 深度-细胞存活水平分布曲线; (c) 深度-LET和深度-RBE分布曲线。

3.2 CT图像上的剂量分布

以3.1的数据和2.2.2描述的方法,将在水中优化计算得到的深度生物有效剂量分布转换到CT图像(兰州军区兰州总院提供)上,如图5所示。图5是能量为200 MeV/u, 60个像素宽(≈ 4.69 cm)的¹²C离子束从上而下入射进入组织的生物有效剂量的分布。为简化计算,假设CT值小于-250为空气, $wepl$ 为0以及不考虑半影和散射问题。因为组织的不均匀性,CT图像中每个像素的CT值的大小是不同的,经过水等效长度的转换后,原来规则的图像将变成不规则,每个像素占水中深度剂量分布曲线的长度也不一样。以深度剂量分布曲线为被积函数,

以每个像素的 w_{epi} 为积分区间,再除以相应的像素 w_{epi} 可以准确地获得每个像素,即体内特定区域的平均剂量大小。用这种方法可以有效地避免当遇到水中剂量深度分布曲线变化激烈地方时,是以水等效像素的起始。末尾还是中点选取水中剂量作为该像素(组织)的剂量带来的不准确性。这种方法直接运用在传统二维被动式适形照射中生物有效剂量的映射上并不能正真体现它的作用,因为主要的SOBP部分变化不大。然而传统的转换方式并不合理,水中吸收剂量转换到CT图像上应先转换为物理吸收剂量^[20],从而得到每个像素处的物理吸收剂量,再由相应的RBE分布得到生物有效剂量的分布。在分层适形照射方式中,单层的深度物理剂量分布及深度LET分布在很小的区域内变化明显,因而不能用简单的映射方法,而应在CT图像中获得较小区域内的LET及剂量而得到剂量平均LET,然后结合RBE值,最终得到生物有效剂量的分布。

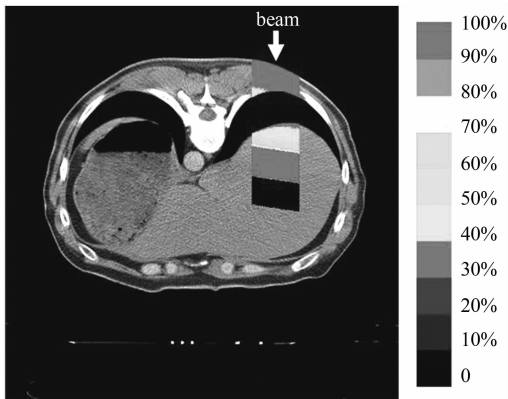


图5 能量为200 MeV/u, 60个像素宽的¹²C离子束入射在组织上的生物有效剂量分布
箭头指示束流方向,彩色条带表示相对剂量值。

3.3 二维分层适形照射方式

在传统的二维适形照射中,如日本NIRS采用的方法,利用在HSG细胞存活效应实验中获得LQ模型参数和10%存活水平下的RBE值来设计将Bragg峰展宽为特定宽度的脊形过滤器^[9]。这种脊形过滤器一旦设计出来就只能将束流的Bragg峰展宽为固定宽度,而且只有在SOBP处给定使HSG细胞10%存活水平的生物有效剂量,才能在实际的SOBP处获得使HSG细胞10%均匀存活的生物有效剂量。即当给予非10%细胞存活水平的剂量时,在SOBP区域是得不到均匀分布的生物有效剂量。如图6,使用200 MeV/u碳离子束,用HSG细胞

生物学参数设计的3 cm SOBP,当给定1%和50% HSG细胞存活水平的剂量,实际SOBP区域的生物有效剂量并不均匀。若给定1% HSG细胞存活水平的剂量时,最大偏差为4.88%,50%时最大偏差为6.99%。出现这样的原因是RBE受剂量或细胞存活水平的影响,不同的剂量或细胞存活水平下权重优化的结果是不相同的。而传统的二维适形照射方式以固定的模式来应对实际治疗中的不同剂量水平^[4],这显然不合适。分层适形照射可以避免这样的偏差,因为与传统的固定模式不同,采用分层适形照射每进行一次照射前需要进行一次剂量优化。

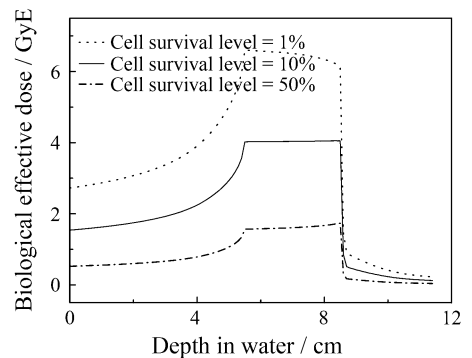


图6 使用10%细胞存活水平下的RBE设计脊形过滤器,在实际给定1%,10%和50%的细胞存活剂量下,深度-生物有效剂量分布

另一个难题是,对于位置相对固定的肿瘤靶区使用越是精确的照射方式,那么用这种方式照射运动肿瘤靶区时会得到越多的冷点或热点。在治疗随患者呼吸等因素而运动的肿瘤靶区上,德国GSI所用的主动式栅扫描方式就不及日本NIRS所用的被动式束流配送方式^[26]。同样分层适形照射与传统的被动式适形照射方式相比也存在这样的问题,当遇到运动肿瘤靶区而又不考虑运动带来不利影响时,将会产生较多的冷点或热点。

考虑到HIRFL及HIRFL-CSR性能的限制和实现主动式扫描方式的技术难度,对IMP正在进行的浅层肿瘤治疗和未来进行的深部肿瘤治疗都将使用被动式的束流配送系统。为了使肿瘤靶区获得均匀的生物有效剂量的照射,需采用二维分层或三维适形照射治疗方式。

4 结论

本文给出了IMP重离子治癌中的生物有效剂量

优化算法,探讨了水介质中的剂量优化结果向CT图像上的转换,并提出被动式束流配送系统下二维适形放疗也应采用分层照射治疗的适形方式。今后,应该建立将束流半影考虑在内完善的束流模型,采用分层照射时物理吸收剂量映射到CT图像后生物有效剂量的计算,以及考虑运动肿瘤靶区适形照射等方面的问题,使重离子治癌技术更加完善。

参考文献 (References):

- [1] Wilson R R. *Radiology*, 1946, 47: 481.
- [2] Castro J R. *Radiat Environ Biophys*, 1995, 34: 45.
- [3] Kraft G. *Progress in Particle and Nuclear Physics*, 2000, 45(S2): 473.
- [4] Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, *et al.* *J Radiat Res*, 2007, 48(S): A1.
- [5] Kraft G, Badura E, Becher W, *et al.* First Patients' Treatment at GSI Using Heavy-ion Beams. *Proceedings of the European Particle Accelerator Conference*, 1998.
- [6] Li Qiang, Dai Zhongying, Yan Zheng, *et al.* *Med Bio Eng Comput*, 2007, 45: 1 037.
- [7] Xiao Guoqing, Zhang Hong, Li Qiang, *et al.* *Nuclear Physics Review*, 2007, 24(2): 85(in Chinese).
(肖国青, 张红, 李强等. 原子核物理评论, 2007, 24(2): 85.)
- [8] Li Qiang, Wei Zengquan, Li Wenjian, *et al.* *Nuclear Physics Review*, 2001, 18(2): 109(in Chinese).
(李强, 卫增泉, 李文建等. 原子核物理评论, 2001, 18(2): 109.)
- [9] Kanai T, Endo M, Minohara S, *et al.* *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1999, 44(1): 201.
- [10] Yan Zheng, Li Qiang, Jin Xiaodong, *et al.* *Nuclear Physics Review*, 2006, 23(2): 229(in Chinese).
(闫铮, 李强, 金晓东等. 原子核物理评论, 2006, 23(2): 229.)
- [11] Kraemer M, Weyrather W K, Scholz M. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2003, 2(5): 427.
- [12] Kellere A M, Rossi H H. *Radiat Res*, 1978, 75: 471.
- [13] Zaider M, Rossi H H. *Radiat Res*, 1980, 83: 732.
- [14] Demizu Y, Kagawa K, Ejima Y, *et al.* *Radiotherapy and Oncology*, 2004, 71: 207.
- [15] Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, *et al.* *Radiat Res*, 1997, 147: 78.
- [16] Schaffner B, Kanai T, Futami Y, *et al.* *Med Phys*, 2000, 27: 716.
- [17] Jiang H, Paganetti H. *Med Phys*, 2004, 31: 2 811.
- [18] Chen G T Y, Singh R P, Castro J R, *et al.* *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1979, 5: 1 809.
- [19] Endo M, Koyamaito H, Minohara S, *et al.* *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol*, 1996, 8: 231.
- [20] Mizota M, Kanai T, Yusa K, *et al.* *Phys Med Biol*, 2002, 47: 935.
- [21] The DICOM Standard. <http://medical.nema.org/dicom/2007/>.
- [22] Kraemer M, Jakel O, Haberer T, *et al.* *Phys Med Biol*, 2000, 45: 3 299.
- [23] Sihver L, Schardt D, Kanai T. *Jpn J Med Phys*, 1998, 18(1): 1.
- [24] Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, *et al.* *Radiat Res*, 2000, 154: 485.
- [25] Lomax A. *Phys Med Biol*, 1999, 44: 185.
- [26] Futami Y, Kanai T, Fujita M, *et al.* *Nucl Instr and Meth*, 1999, A430: 143.

Method of Dose Calculation for Heavy-ion Cancer Therapy at IMP*

LIU Xin-guo^{1,2}, LI Qiang^{1, #}, DAI Zhong-ying^{1,2}

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

2 *Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*)

Abstract: Basic algorithms of biological effective dose optimization and dose distribution on CT image for the heavy ion therapy project at the Institute of Modern Physics (IMP), Chinese Academy of Sciences (CAS) are reported in this paper. Firstly, biological effective dose optimization is conducted in water. Ac-

* **Received date:** 19 May 2008; **Revised date:** 17 Jun. 2008

* **Foundation item:** National High Technology Research and Development Program of China(863 Program)(2006AA02Z499); Century Program of Chinese Academy of Sciences(O506120BR0)

Corresponding author: Li Qiang, E-mail: liqiang@impcas.ac.cn

cording to the relationship between CT number and water equivalent path length, an integral algorithm is used to calculate the average dose within a pixel and then the dose distribution in tissue is derived. Secondly, the dose determination of layer-stacking conformal irradiation is described and the layer-stacking method is proposed to be applied in two-dimensional conformal irradiation. These methods are sufficient to the requirements of the ongoing and future heavy-ion clinical trials conducted at IMP.

Key words: heavy ion cancer therapy; dose optimization; CT image; conformal irradiation