



中国科学技术大学

University of Science and Technology of China

可变参数的放射生物效应在质子治疗计划中的可行性分析

学生姓名： 陶寅

指导老师： 陈志 副教授

企业导师： 於国兵 高级工程师

时间： 2021年5月20日

背景和现状

- 质子相较于光子而言，**物理学优势**明显，在放疗领域应用日益广泛。

全球范围内运行质子放疗中心达到了99家，中国范围内也有4家，正在建设的质子放疗中心也超过十几家（PTCOG, 2021）。

- 目前的质子放疗只是注重其**物理学优势**，并未考虑质子的**生物学优势**。

——**相对生物效应**（Relative Biological Effectiveness, RBE）取1.1

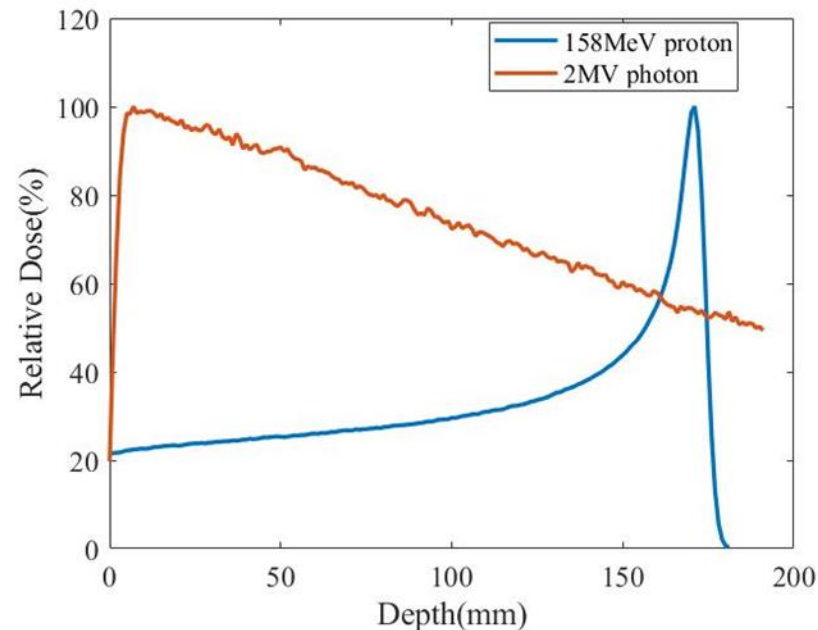
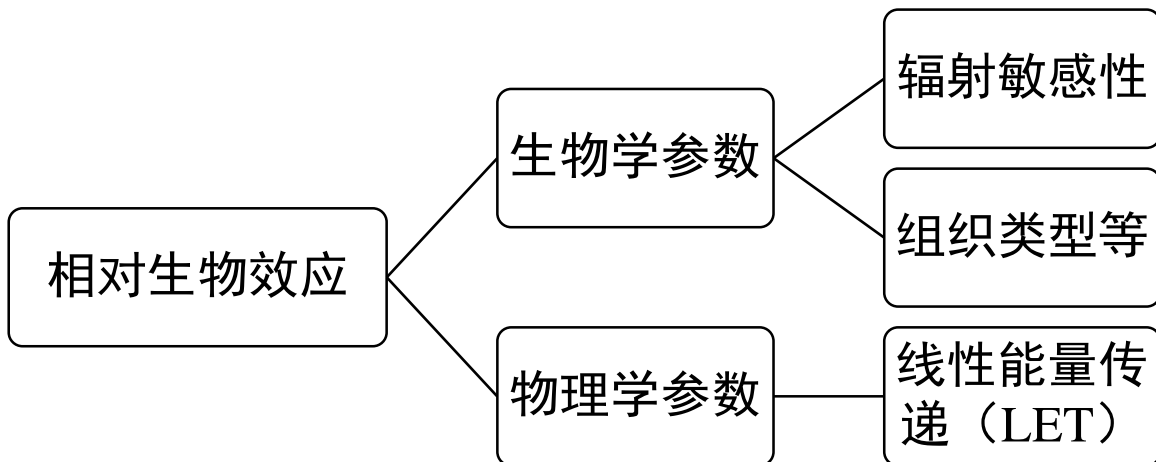


图1.1 2MV光子与158MeV质子在水中的百分深度剂量



背景和现状

➤ 需要提高在计划评估期间对RBE的认识，现有**RBE模型**包括：

——**现象学模型**，基于LQ模型开发得到（**主流**）；

——**曼彻斯特大学开发的DNA损伤修复模型**，将DNA损伤修复与生物效应联系起来，开发经验公式；

——微动力学模型（剂量平均线能 y_d ）。

➤ **RBE模型研究方向**

——减少模型中生物学参数的个数

——预测多个生物终点

➤ **LET的分类**

——剂量平均LET

——轨迹平均LET

表1.1 不同粒子在水中的LET值

粒子类型	能量	LET (keV/ μm)
电子	1 MeV	0.25
光子	^{60}Co 1.17/1.33 MeV	0.3
	3 MeV	0.3
	2 MeV	16
质子	5 MeV	8
	10 MeV	4
	200 MeV	0.4
碳离子	10-250 MeV/u	170-14



课题目的、任务

目的： 分析可变参数的放射生物效应在质子治疗计划中的可行性

任务

任务一：基于TOPAS，计算不同能量质子束LET并分析其敏感性

次级质子、材料密度、次级质子射程阈值、物理模型以及步长大小

任务二：基于质子治疗计划，评估生物剂量

脑部、前列腺肿瘤

研究工具

表2.1 研究工具统计表

工具	版本	功能
TOPAS	P 3.31	蒙特卡罗模拟计算
Python	3.7	绘图展示
Matlab	2017b	数据处理

➤ 模拟质子运输蒙特卡罗软件简介

- GEANT4
- FLUKA
- MCNPX
- TOPAS

模拟计算服务器参数 (CPU×2: Intel Xeon
E5-2698 V4×2 3.20 GHz, 16×2 = 32
threads, RAM: 64 GB, OS: CentOS release 6.9

➤ 采用TOPAS蒙特卡罗软件的原因

参数控制简易、物理列表内置、时间维度控制

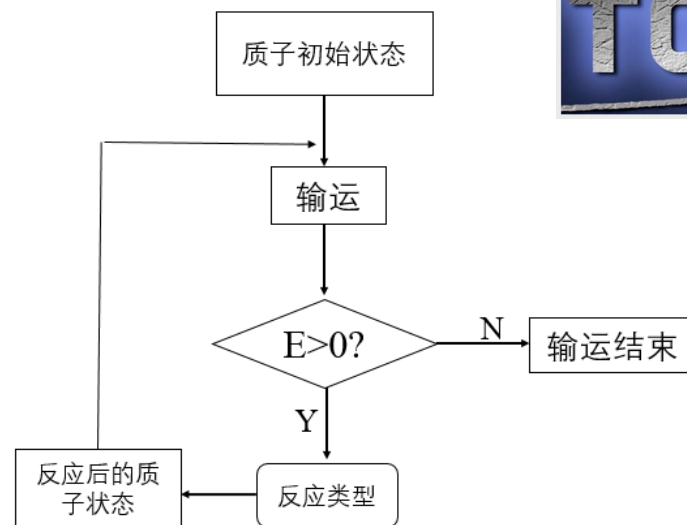


图2.1模拟质子流程图

1. 确定质子初始状态;
2. 质子运输, 确定下一个反应点;
3. 判断反应类型;
4. 根据反应类型确定下一阶段质子状态;
5. 统计结果与误差。

任务一：基于TOPAS，计算不同能量质子束LET并分析其敏感性

1. 单能质子束入射水模体（如图2.2）的物理剂量分布以及两种LET的分布，能量包括122MeV、158MeV、180MeV、201MeV，模拟的总粒子数为 1×10^8 。
2. SOBP入射水模体的物理剂量分布以及两种LET的分布。SOBP的平均能量为200 MeV，射程为21 cm，调制宽度为11 cm，模拟的总粒子数约为 1.28×10^8 。

表 2.2 TOPAS与GEANT4物理模块名称对比及主要物理过程

TOPAS模块名称	GEANT4模块名称	物理过程
g4em-standard_opt4	G4EMStandardPhysics_option4	光子物理过程、正负电子过程、库伦散射等
g4h-phy_QGSP_BIC_HP	HadronPhysicsQGSP_BIC_HP	强子的非弹性散射
g4decay	G4DecayPhysics	同位素的衰变过程
g4ion-binarycascade	G4IonBinaryCascadePhysics	离子的弹性强子相互作用
g4h-elastic_HP	G4HadronElasticPhysicsHP	强子的弹性散射
g4stopping	G4StoppingPhysics	粒子阻止本领

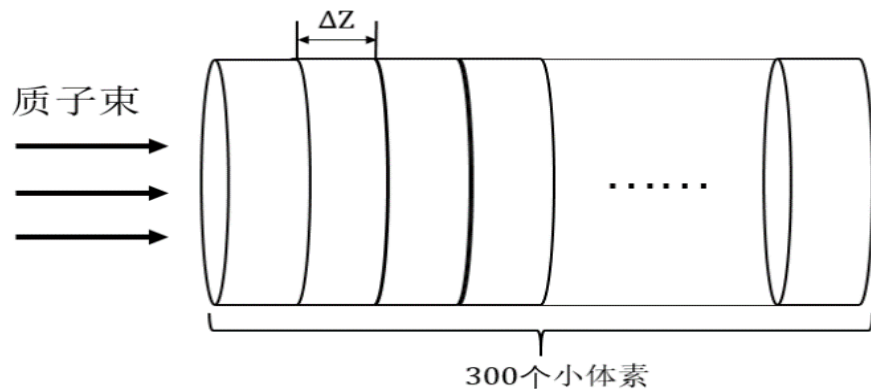


图2.2 水模体示意图



任务一: 基于TOPAS, 计算不同能量质子束LET并分析其敏感性

➤ 次级质子

利用粒子筛选器根据名称筛选粒子, 具体做法是根据关键词 “Only Include Particles Of Generation” 在计数时对次级质子进行筛选。

➤ 次级质子阈值

关键词 “Cut for Proton” 设置为0.01mm、0.1mm、1mm、10mm、100mm。

➤ 物理过程

- 5种标准电磁模型
- 2种强子模型（如表2.3）

表 2.3 物理模型统计表

模型	物理过程
1	g4em-standard_opt0
2	g4em-standard_opt1
3	g4em-standard_opt2
4	g4em-standard_opt3
5	g4em-standard_opt4
6	模型5 + g4h-phy_QGSP_BIC_HP
7	模型5 + g4h-phy_QGSP_BIC

任务一:基于TOPAS, 计算不同能量质子束LET并分析其敏感性

➤ 材料密度

选取能量为158MeV的单能质子束入射水-材料-水模型（如图2.4）。

➤ 步长大小

根据关键词“**MaxStepSize**”来限制模体中的步长大小，分别为0.1mm、0.5mm、1mm、2mm。

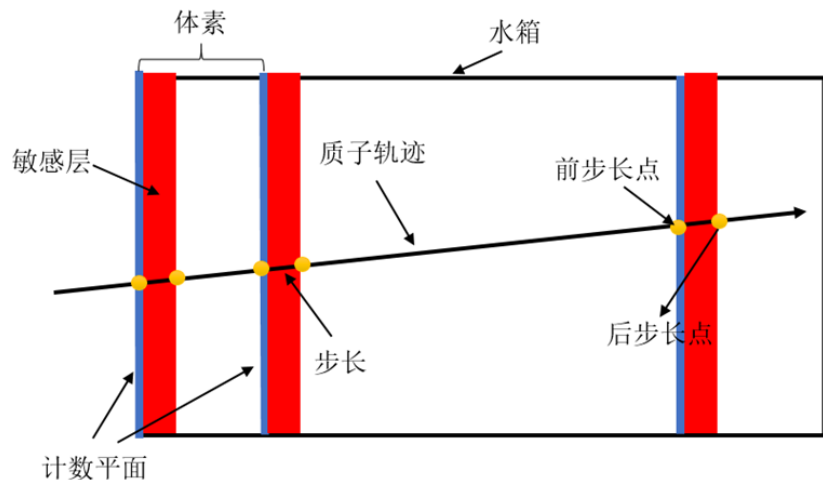


图2.3几何模型与质子追踪示意图

表 2.4 材料密度及其平均激发能

材料名称	密度 (g/cm^3)	平均激发 (eV)
水	1.00	78.0
肺	0.30	75.3
骨头1	1.45	85.9
骨头2	1.92	110.0

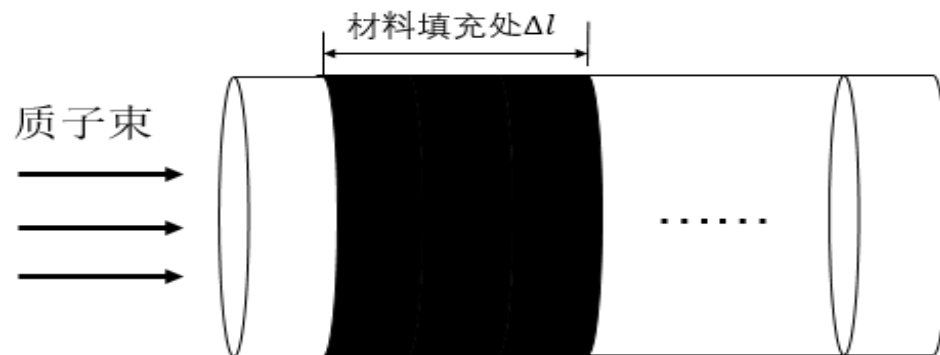


图2.4 水-材料-水模型示意图，阴影部分为其它材料填充部分

任务二: 基于质子治疗计划, 评估生物剂量

1. 模拟扫描模式的选择

➤ 被动散射模式 (如图2.5)

- 结构复杂, 难以实现;
- 构件较多, 建模困难;
- 末端适形, 适形度差;

➤ 笔形束扫描模式 (如图2.6)

- 放疗主流扫描模式;
- 构件较少, 次生辐射少;
- 完全适形, 适形度好;

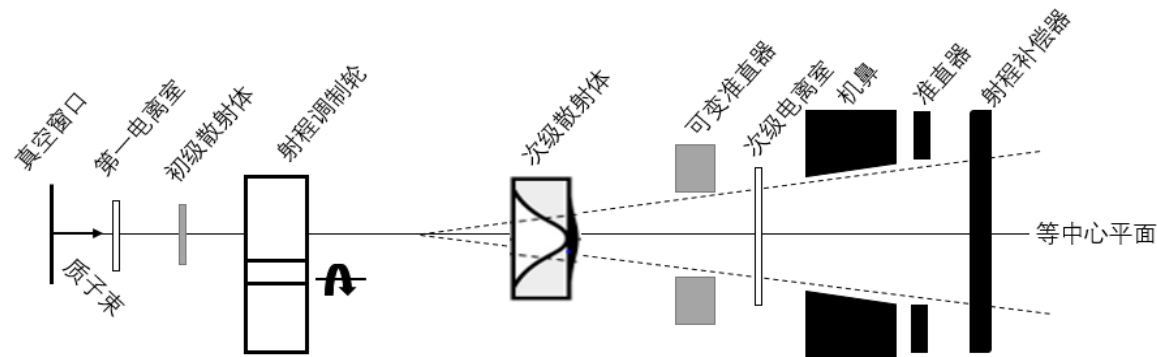


图2.5 被动双散射模式各部件布局示意图

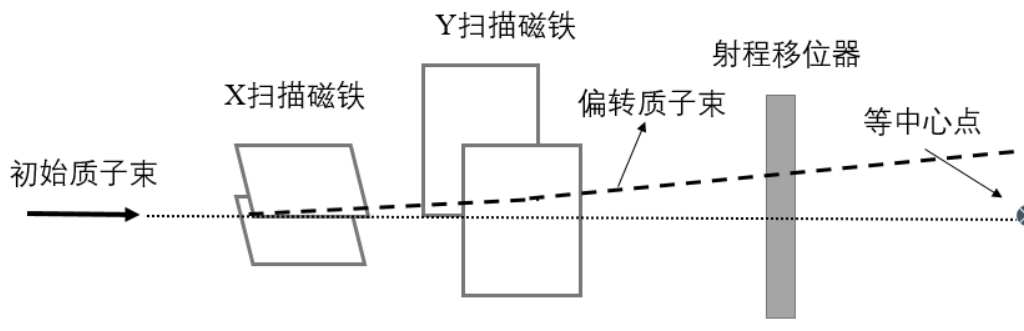


图2.6 笔形束扫描模式示意图



任务二: 基于质子治疗计划, 评估生物剂量

2. 束流模型 (刘红冬, 2019)

- 束流模型采用刘红冬构建的IBA加速器的相空间参数, 选择能量范围在99.59~226.35 MeV的30组质子束流构建相空间参数, 其它能量的束流参数采用线性插值的方式计算得到。

RT PLAN得到的信息如下:

- 脑部肿瘤病例单次照射剂量为250 cGy。机架角度分别是90度和180度, 每个角度的质子束总数为193和138。
- 前列腺肿瘤病例单次照射剂量为200cGy。机架角度分别是90度和270度, 每个角度的质子束总数为1624和1626。;

任务二: 基于质子治疗计划, 评估生物剂量

3. 患者模体构建

➤ 根据CT信息建模 (如图2.7)

- HU值转密度材料 (Schneider, 2000)
- 25种材料 ([-1000—2995])

➤ 正确摆位

找到最小序号的CT层, 将TOPAS的原点放在该层定位点, 再根据该层CT位置信息平移TOPAS原点与等中心点重合。

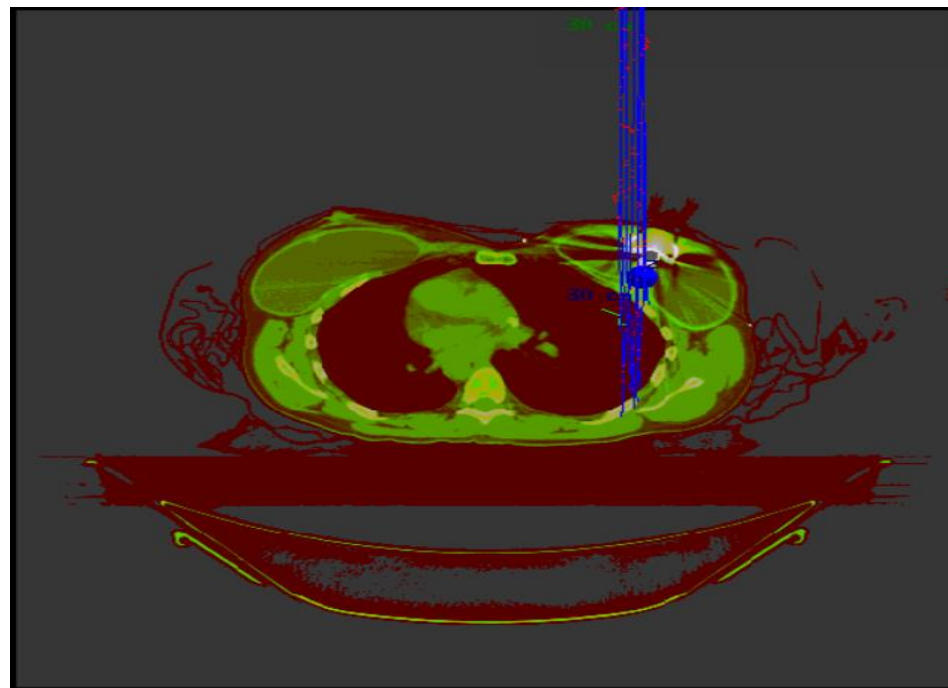


图2.7 TOPAS重建模体示意图。其中蓝色直线代表单能质子束流, 蓝色圆点代表TOPAS原点, 也就是等中心点。



任务二: 基于质子治疗计划, 评估生物剂量

➤ 生物剂量计算

方法1 (临床) : $Dose_{1.1} = Dose \times 1.1$ (2-15)

方法2 (McMahon等人) : $Dose_{LET_d} = Dose \cdot (1 + c \cdot LET_d) = Dose \cdot RBE_{LET_d}$ (2-16)

方法3 (Henthorn等人) : $Dose_{LET_t} = Dose \cdot (d \cdot LET_t + e) \cdot f / \gamma_r = Dose \cdot RBE_{LET_t}$ (2-17)

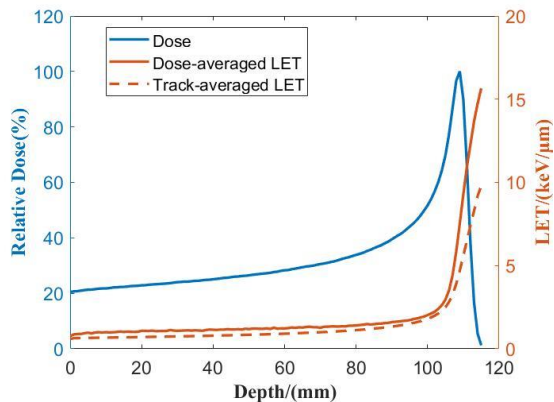
- 两种不同机制的生物效应模型
- 分别使用两种LET作为输入参数
- McMahon的模型拟合参数较少

为了量化三种生物剂量的差异, 根据剂量大小选取3个参考点 D_1 、 D_2 和 D_3 , 其中 D_1 在靶区外, 约为最大剂量的40%; D_2 在靶区内, 为最大剂量点; D_3 在入口处, 约为最大剂量的20%。

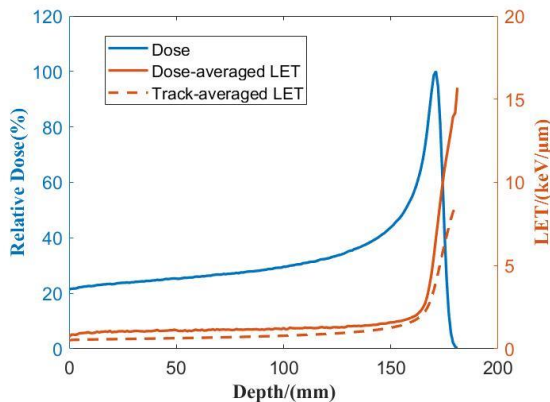
1. McMahon S J, Paganetti H, Prise K M. 2018. LET-weighted doses effectively reduce biological variability in proton radiotherapy planning. *Physics in Medicine and Biology*. 63(22):22-32.
2. Henthorn, N T. 2018. In silico non-homologous end joining following ion induced DNA double strand breaks predicts that repair fidelity depends on break density [J]. *Sci Reports*. 8(1):2654-2663.

任务一: 基于TOPAS, 计算不同能量质子束LET并评估其敏感性

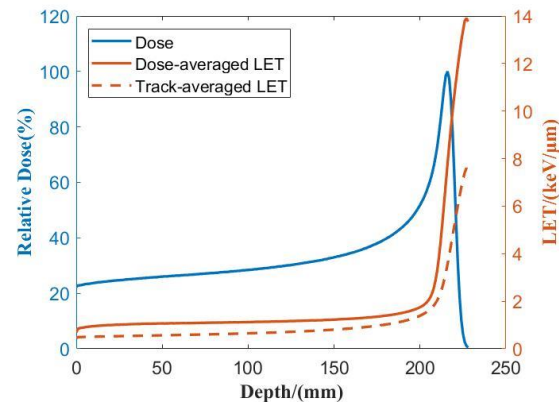
➤ 不同能量质子束LET计算结果



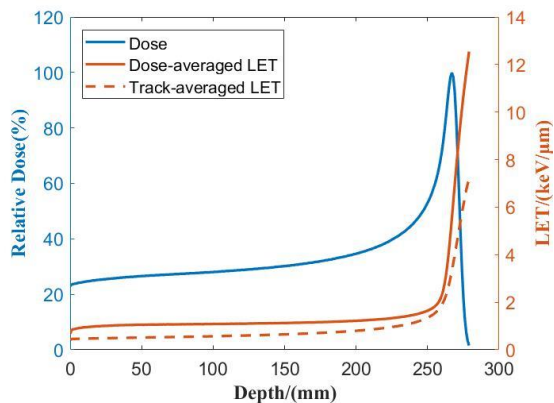
(a)



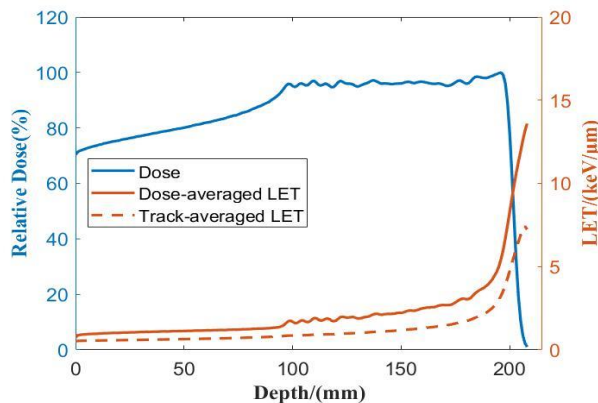
(b)



(c)



(d)



(e)

图3.1 不同能量质子束剂量与两种平均LET的模拟结果。(a)122MeV单能质子束模拟结果; (b)158MeV单能质子束模拟结果; (c)181MeV单能质子束模拟结果; (d) 201MeV单能质子束模拟结果; (e): SOBP模拟结果

任务一: 基于TOPAS, 计算不同能量质子束LET并分析其敏感性

➤ 次级质子

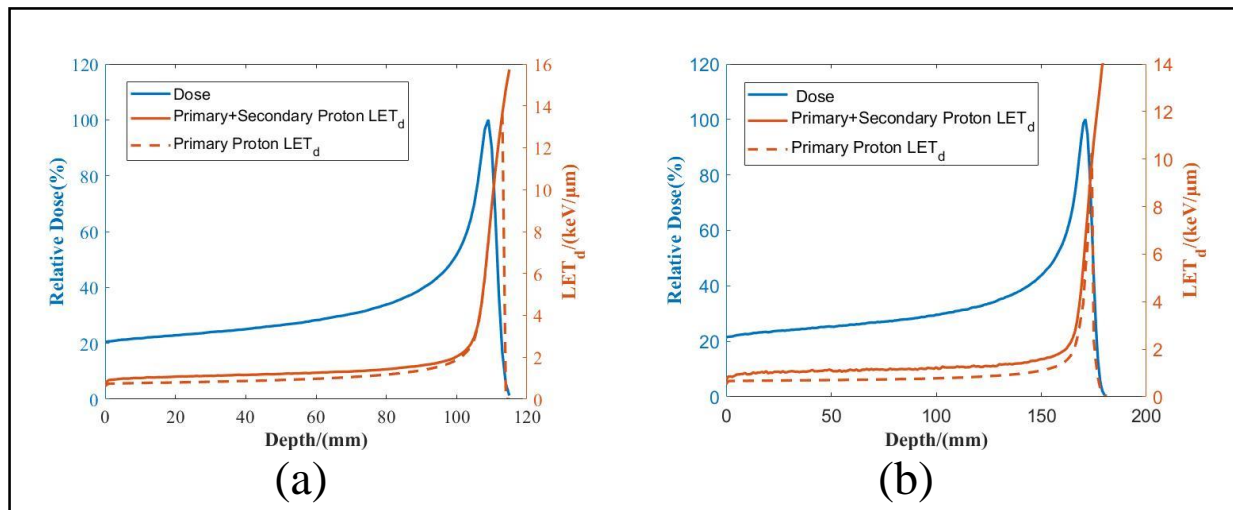


图3.2 次级质子对不同能量质子束剂量平均LET的影响结果。
(a)122MeV单能质子束模拟结果;(b)158MeV单能质子束模拟结果

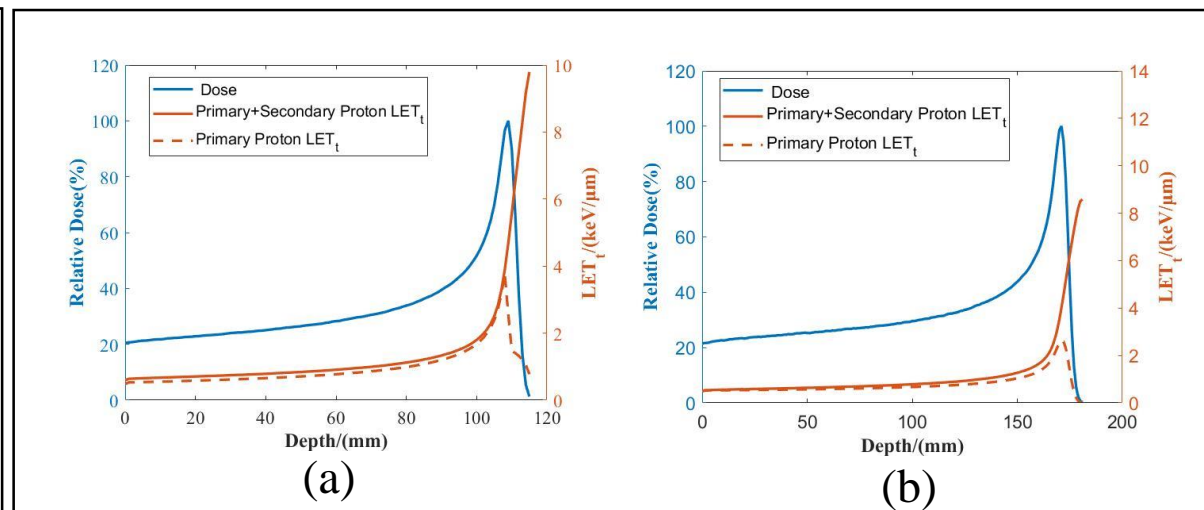
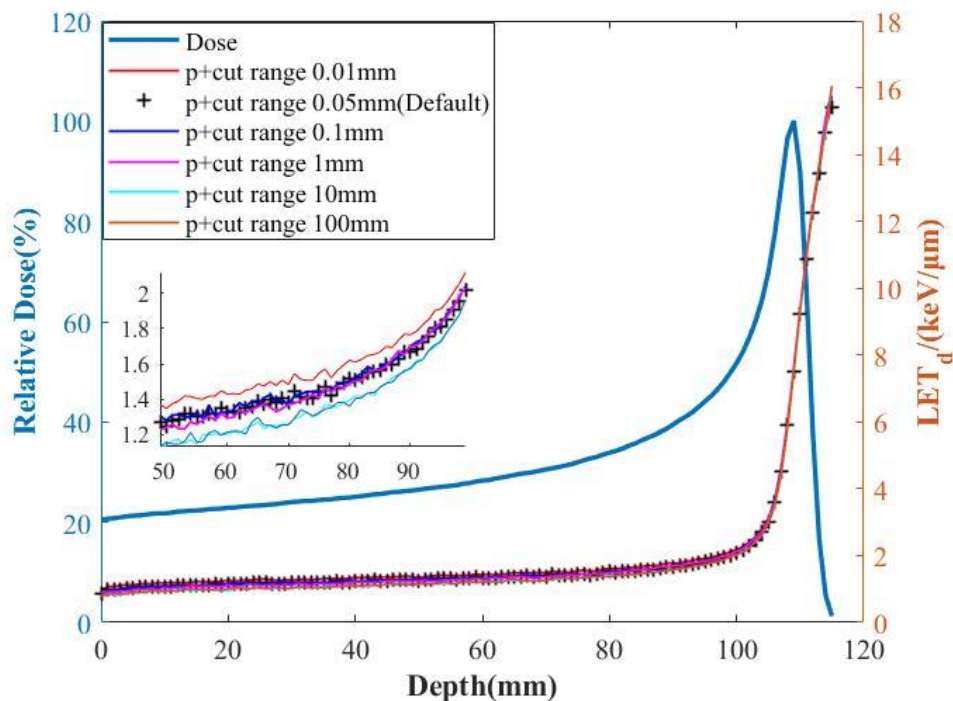


图3.3 次级质子对不同能量质子束轨迹平均LET的影响结果
(a): 122MeV单能质子束模拟结果; (b): 158MeV单能质子束模拟结果

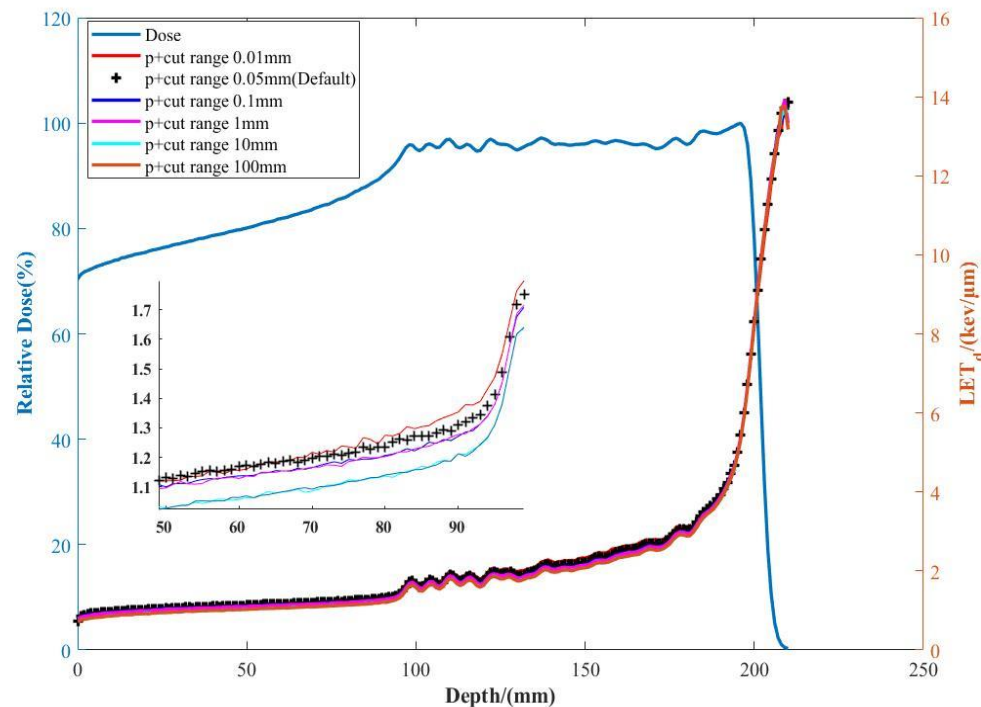
从图中看出: 对于剂量平均LET, 沿着水深度占比在 (92.0~99.7) %之间, 对于轨迹平均LET, 占比在 (40.0~99.2) %之间。次级质子的主要贡献在剂量跌落区。次级质子还将LET的范围延长1~2 mm。

任务一: 基于TOPAS, 计算不同能量质子束LET并分析其敏感性

➤ 次级质子阈值



(a)



(b)

图3.4 次级质子阈值对剂量平均LET的影响结果。

(a)次级质子阈值对122MeV质子束的影响结果; (b)次级质子阈值对SOBP的影响结果



任务一: 基于TOPAS, 计算不同能量质子束LET并分析其敏感性

➤ 次级质子阈值

表3.1 次级质子阈值对122MeV质子束剂量平均LET的影响结果

次级质子阈值 (mm)	剂量平均LET (keV/ μ m)				时间 (s)
	80% proximal	90% proximal	central	90% distal	
0.01	5.68	6.61	9.78	9.35	1193.33
0.05 (Default)	3.64	5.99	7.62	9.35	377.47
0.1	3.52	5.83	7.51	9.32	319.42
1	3.48	5.80	7.55	9.33	232.82
10	3.38	5.80	7.50	9.33	192.68
100	3.37	5.80	7.49	9.32	187.66

表3.2 次级质子阈值对SOBP的剂量平均LET的影响结果

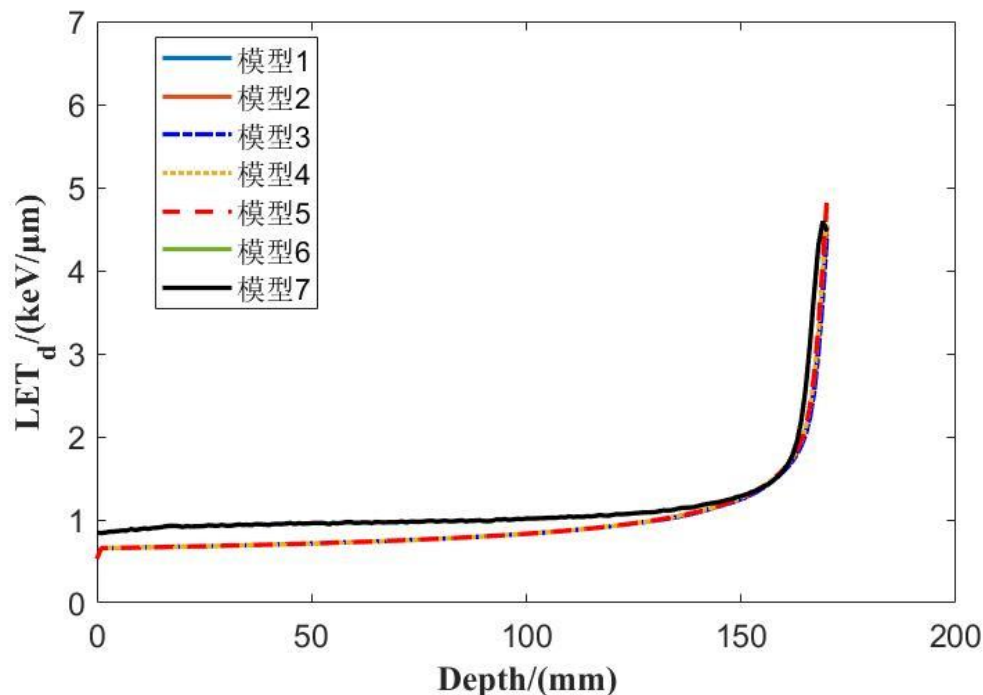
次级质子阈值 (mm)	剂量平均LET (keV/ μ m)				时间 (h)
	80% proximal	90% proximal	central	90% distal	
0.01	1.32	1.55	5.15	7.60	72.20
0.05 (Default)	1.21	1.31	5.01	7.49	50.27
0.1	1.19	1.27	4.98	7.47	44.72
1	1.17	1.22	4.95	7.45	39.42
10	1.02	1.21	4.90	7.42	38.94
100	1.02	1.21	4.89	7.42	38.66

1. 随着次级质子阈值的增大, 剂量平均LET的值逐渐减小。
2. 当次级质子阈值大于1mm时, 剂量平均LET几乎不再变化
3. 随着次级质子阈值的增大, 模拟时间逐渐减小
4. 当次级质子阈值为1mm, 单能质子束模拟时长约减少50%, 而SOBP也减少约30%

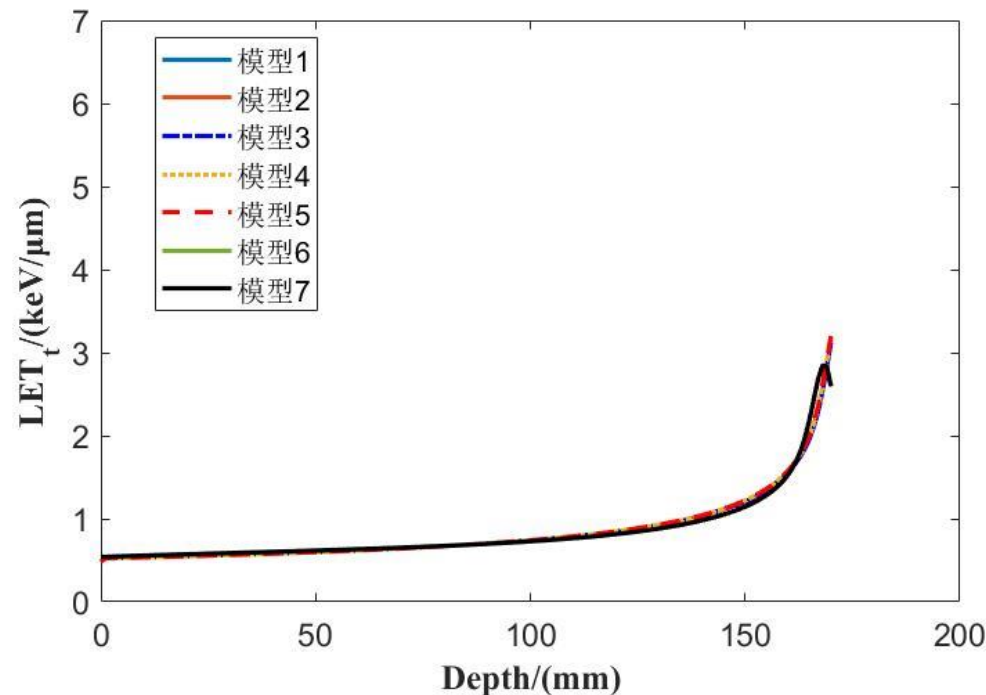


任务一: 基于TOPAS, 计算不同能量质子束LET并分析其敏感性

➤ 物理模型



(a)



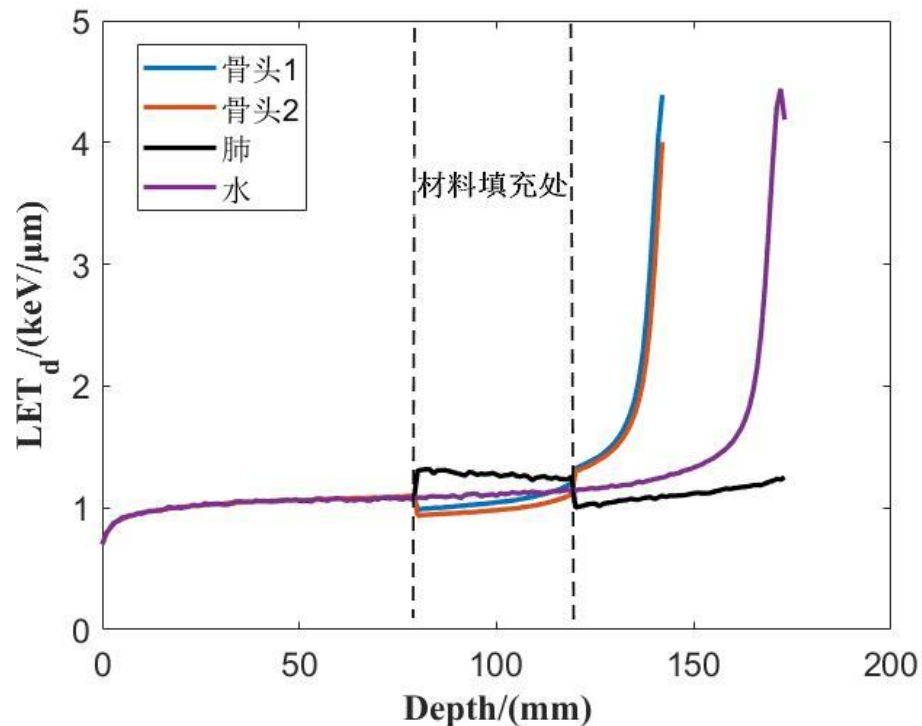
(b)

图3.5 不同物理模型对计算158MeV单能质子束的两种LET影响结果。

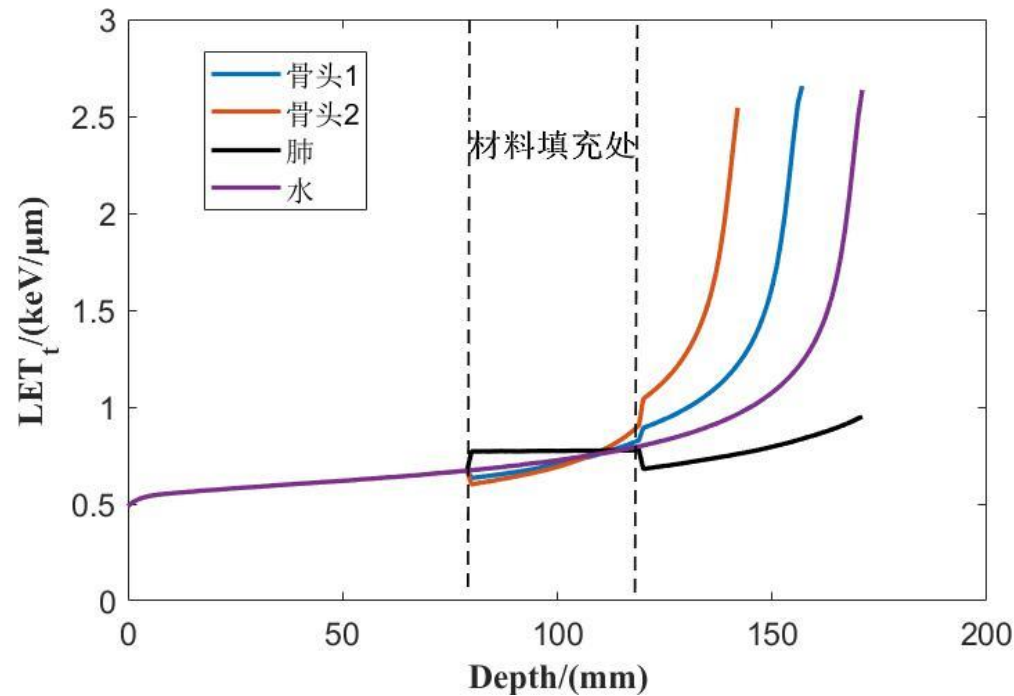
(a)不同物理模型对剂量平均LET的影响结果 (b)不同物理模型对轨迹平均LET的影响结果

任务一: 基于TOPAS, 计算不同能量质子束LET并分析其敏感性

➤ 材料密度



(a)



(b)

图3.6 水-材料-水模型中158MeV单能质子束的两种LET计算结果。
(a)剂量平均LET在不同材料中的计算结果; (b)轨迹平均LET在不同材料中的计算结果

任务一: 基于TOPAS, 计算不同能量质子束LET并分析其敏感性

➤ 步长大小

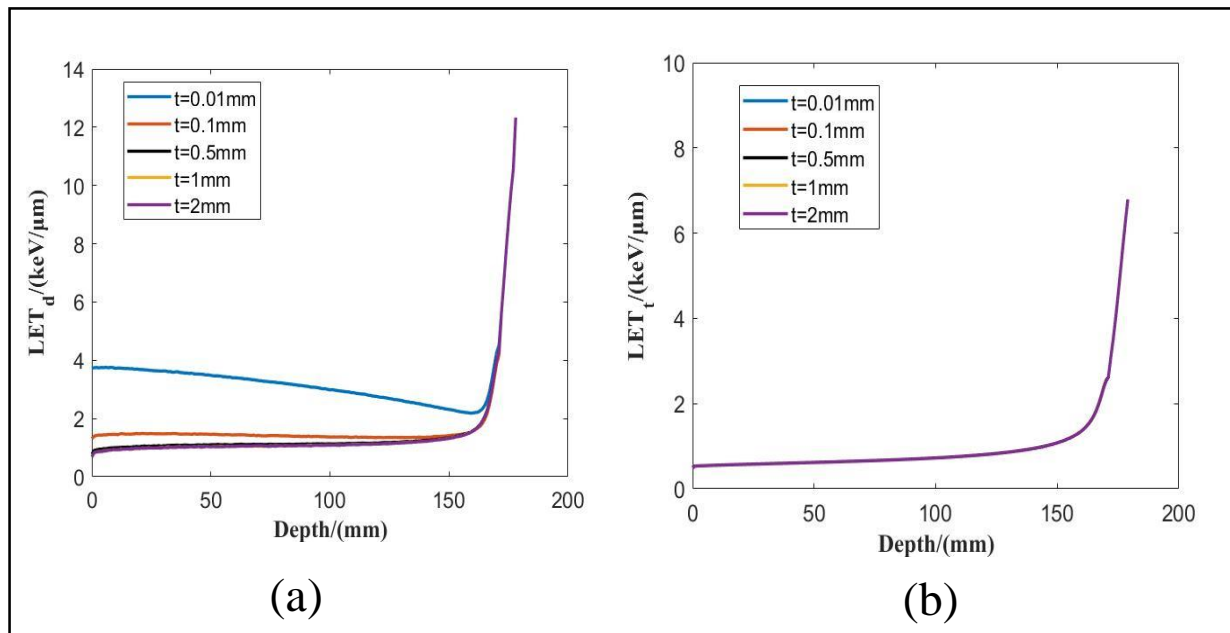


图3.7 不同步长对158MeV质子束的两种LET的影响结果。(a)不同步长对剂量平均LET的影响结果；(b)不同步长对轨迹平均LET的影响结果

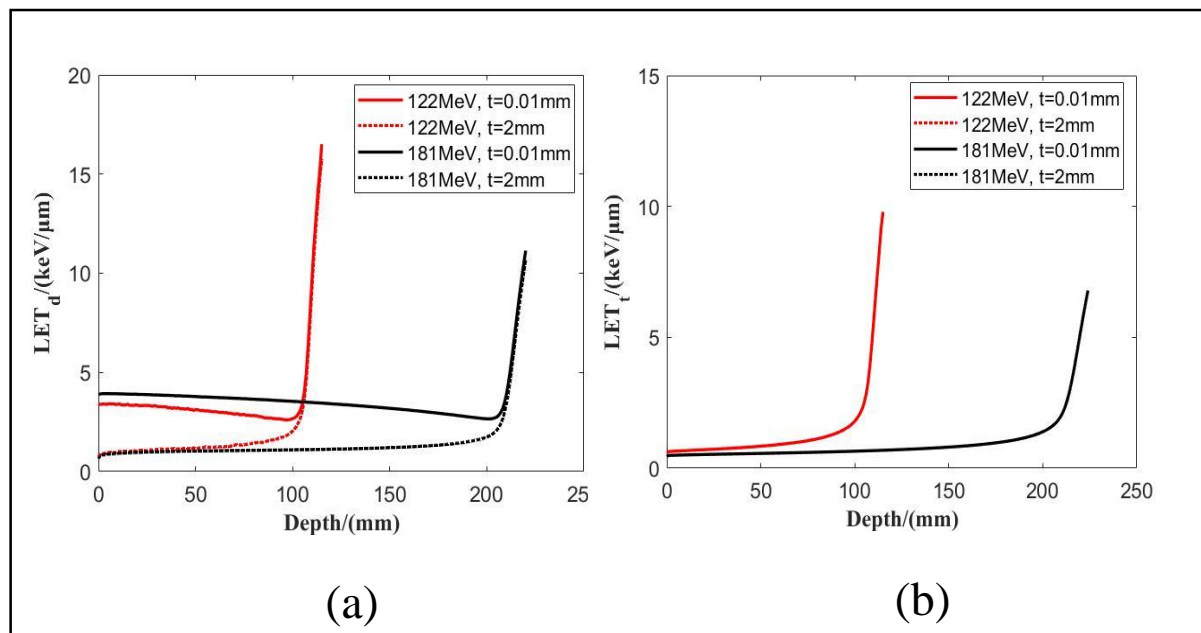


图3.8 不同步长对不同能量质子束的两种LET的影响结果。(a)不同步长对不同能量质子束剂量平均LET的影响结果；(b)不同步长对不同能量质子束的轨迹平均LET的影响结果

1. 步长对剂量平均LET的影响很大，对轨迹平均LET没有任何影响；
2. 当步长小于0.01mm时，剂量平均LET的值出现计算错误。

任务二：基于质子治疗计划，评估生物剂量

➤ SOBP入射水模体

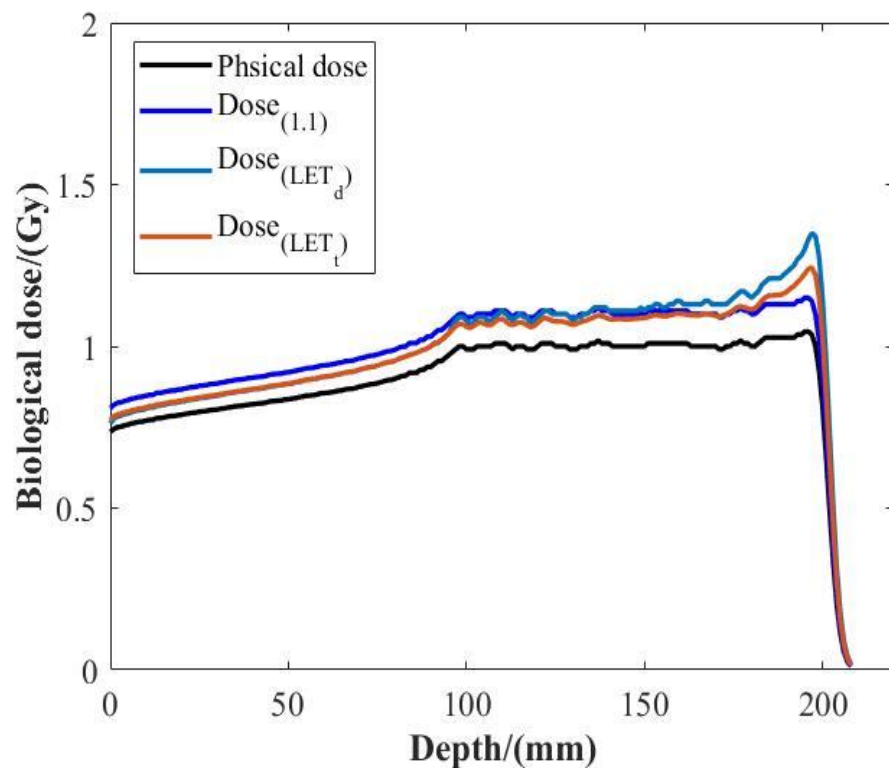


图3.11 水箱中SOBP的生物剂量计算结果

1. 方法2、3计算的生物剂量大小有差异，但变化趋势一致；
2. 入射区，方法1要大于其他两种方法结果；
3. 在剂量坪区初，三种计算方法的生物剂量大致相同；
4. 剂量坪区中间，方法2出现上升趋势，并大于其它方法1、3；
5. 射程末端，方法2、3出现陡增，并远远大于方法1。

任务二：基于质子治疗计划，评估生物剂量

➤ 临床治疗计划

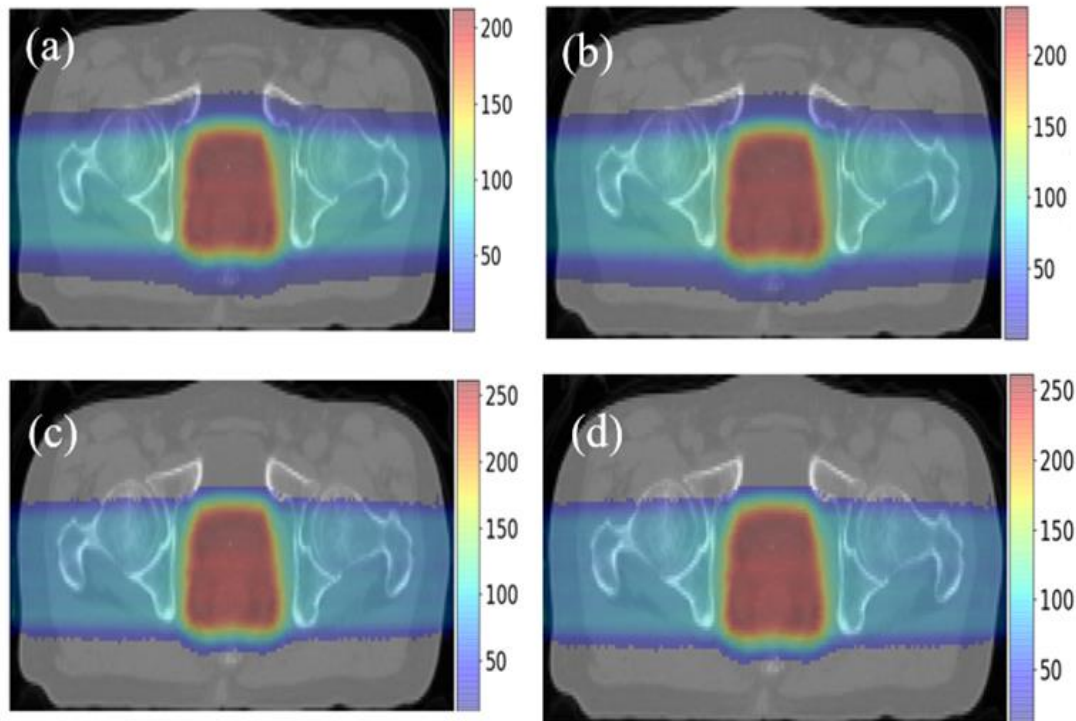
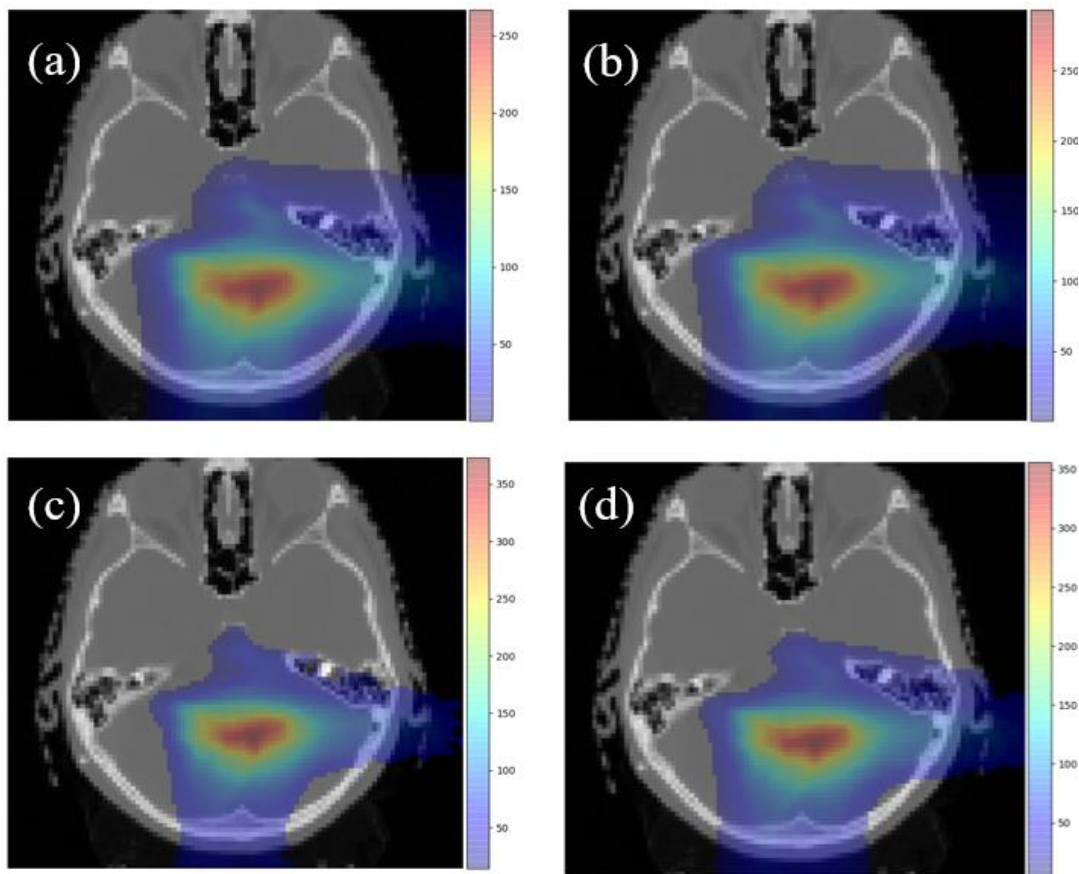


图3.12 左：脑部肿瘤；右：前列腺肿瘤，单位为cGy。(a) TOPAS模拟物理剂量；(b)传统临床生物剂量($Dose_{1.1}$)；(c)方法2计算的生物剂量($Dose_{LET_d}$)；(d)方法3计算的生物剂量($Dose_{LET_t}$)



任务二：基于质子治疗计划，评估生物剂量

表 3.1 参考点物理量统计表

方法	物理剂量			LET		RBE		生物剂量	
	(cGy)			(keV/μm)				(cGy)	
	参考点	脑部	前列腺	脑部	前列腺	脑部	前列腺	脑部	前列腺
1	D_1	104.64	76.44	-	-	1.10	1.10	115.10	84.08
	D_2	247.94	199.60	-	-	1.10	1.10	272.73	219.56
	D_3	52.48	41.25	-	-	1.10	1.10	57.73	45.38
2	D_1	104.64	76.44	1.62	2.82	1.06	1.11	110.92	84.85
	D_2	247.94	199.60	9.94	5.78	1.39	1.23	344.64	245.51
	D_3	52.48	41.25	1.98	3.50	1.09	1.14	56.64	47.03
3	D_1	104.64	76.44	1.44	1.64	1.09	1.09	114.06	83.32
	D_2	247.94	199.60	6.67	3.51	1.35	1.20	334.72	239.52
	D_3	52.48	41.25	1.97	1.90	1.08	1.12	55.63	46.20

注：“-”为无数据

➤ 与方法1相比较，方法2和3在靶区内的点差异很大，而靶区外的点差异较小。

——**脑部肿瘤**：方法2的绝对差异71.99 cGy，相对差异为26.36%；方法3的绝对差异61.91 cGy，相对差异为22.73%。

——**前列腺肿瘤**：方法2的绝对差异为25.95 cGy，相对差异为11.82%；方法3的绝对差异为19.96 cGy，相对差异为9.09%。

➤ 对比方法2和3发现靶区内外点的差异均很小。

脑部和前列腺肿瘤最大差异分别是9.92和5.99 cGy。

两种生物模型差异性较小，与传统临床质子生物剂量相比较时发现在靶区内有很大的差异，这说明传统临床质子治疗保守地估计了生物效应，可能忽略了生物效应热点。



4. 总结与展望

➤ 总结

1. 计算了不同能量质子束LET的分布，并分析了其敏感性

- 掌握了两种LET的分布规律
- 分析了计算两种LET的影响因素

2. 评估临床质子计划的生物剂量

- 不同机制RBE模型差异性小
- 与临床相比，在高剂量区差异性大

创新之处：

- 1.首次对LET的敏感性进行系统性分析。
- 2.首次对比了两类不同机制的生物效应模型。



4. 总结与展望

➤ 展望

1. LET的获取目前大多数通过蒙特卡罗模拟的方式得到，**耗时，且不易用于临床**，未来的工作将结合DEEPPLAN开发一套**解析LET算法**。
2. 有条件开展**临床测量**LET。
3. 选取相同部位病例，分析**危及器官**中的生物剂量。

硕士在读期间发表的学术论文与取得的研究成果

1. 陶寅，张增鹏,刘红冬,等.2021. 基于不同相对生物效应模型评估质子放疗生物剂量[J]. 中华放射医学与防护杂志.41(4):274-279.
2. 张增鹏，陶寅，刘红冬，等. 2021. 基于临床质子加速器的 DeepPlan 笔形束模型构建[J]. 中国医学物理学杂志. 38(3):287-294.