

基于磁场调制的质子放疗新方法及其调制机制^{*}

邵文成^{1,2}, 汤晓斌¹, 耿长冉¹, 舒迪韵¹, 龚春慧¹, 艾遥¹, 张旭东¹, 郁海燕¹

(1. 南京航空航天大学核科学与工程系, 南京 210016; 2. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院放射物理科, 哈尔滨 150081)

摘要: 提出一种基于磁场调制的质子放射治疗新方法, 探索肿瘤剂量、正常器官剂量与磁场调制方法之间的关联机制, 研究磁场调制质子放疗在器官环绕型肿瘤(肿瘤被正常器官环绕或包围)治疗中的应用。基于蒙特卡罗粒子输运程序 Geant4, 分别建立了理想器官环绕结构(由若干平行六面体结构组成)和含胰腺肿瘤人体腹部解剖结构两种几何构型。分别对两种几何构型内部施加磁场, 通过改变磁场强度和方向, 调制质子束布拉格峰几何位置, 利用质子径迹的磁致偏转效应使质子束绕开正常器官对肿瘤进行照射。对于理想器官环绕型构型, 磁场调制质子放疗可在保证 95% 剂量覆盖肿瘤情况下将受质子照射正常器官体积控制在接近于零的极低水平。对于胰腺肿瘤解剖构型, 磁场调制方法可使质子束在调制磁场作用下, 绕过脊髓和肾脏照射肿瘤, 并使肿瘤被 95% 剂量较好地覆盖。通过磁场调制, 可对质子束布拉格峰几何位置和质子径迹弯曲程度进行调制, 绕过正常器官对肿瘤进行照射, 从而最大限度地减少正常器官的受照体积和剂量。

关键词: 蒙特卡罗方法; 粒子输运; Geant4; 质子放疗; 磁场调制; 布拉格峰; 器官保护

中图分类号: O59 **文献标志码:** A **doi:**10.11884/HPLPB201729.170220

质子治疗是一种有效的恶性肿瘤治疗手段, 为肿瘤患者提供了新的放疗技术选择^[1-4]。质子在到达肿瘤之前能量沉积较少, 在到达肿瘤时突然将大量能量沉积在肿瘤内部, 并在其射程末端形成一个较为明显的布拉格峰。因此, 质子治疗能在确保肿瘤得到高剂量照射的同时, 显著降低肿瘤后方正常组织器官剂量^[5-8]。质子放疗中恶性肿瘤会被质子拓展布拉格峰^[9-10](SOBP) 所覆盖, SOBP 后方的剂量可以被控制在几乎为零的水平。然而, SOBP 前方仍然存在高达 50% 相对剂量的区域, 这将严重威胁到位于 SOBP 前方的危及器官。在单照射野放疗计划^[11]中, 医学物理师可以通过改变射束入射方向的方法使 SOBP 前方高剂量区避开危及器官。对于腹部肿瘤这种典型的器官环绕型肿瘤, 其周围各个方向均存在危及器官^[12]。基于单照射野方案, 医学物理师已无法通过改变射束入射方向来实现绕过危及器官对器官环绕型肿瘤进行照射的目的。在这种情况下, 物理师可使用多照射野从不同方向对器官环绕型肿瘤进行照射, 从而降低肿瘤周围危及器官受照射剂量。然而, 多野照射情况下肿瘤周围的危及器官仍会受到一定程度的质子束照射, 危及器官受照体积野也会随着照射野数目的增加而增大。因此, 探索一种能在保证肿瘤剂量覆盖不受影响前提下使肿瘤周围危及器官免于被质子束照射的质子治疗方法是十分必要的。目前, 已有研究人员对核磁图像引导质子放疗中高场强磁场的剂量学干扰进行研究^[13-18], 其研究表明: 患者体内的质子磁致偏转会严重影响放射治疗计划的理想剂量分布, 从而对核磁图像引导质子放疗的效果产生影响。与以往研究相反, 本工作将患者体内的磁致质子偏转效应视为一种可以用于降低肿瘤周围危及器官剂量的有利手段。为了便于研究磁场调制质子放疗的主要调制机制, 首先假定质子能够穿越相邻危及器官之间的缝隙, 在调制磁场的偏转作用下绕过危及器官向肿瘤方向偏转, 并最终将能量沉积在肿瘤内。在这个基本假定下, 利用蒙特卡罗粒子输运程序 Geant4 建立了器官环绕结构理想水体膜和含胰腺肿瘤的人体腹部体膜, 并研究了实现磁场调制放疗的主要步骤和基本磁场调制机制。基于对理想体膜和胰腺癌腹部体膜的蒙特卡罗质子输运模拟, 计算了磁场调制质子放疗的剂量分布, 研究并分析了磁场调制质子放疗相对于传统质子放疗方法的剂量学优势及其危及器官保护的效果。

1 原理与方法

基于 C++ 语言的精准多粒子输运模拟程序 Geant4^[19] 已被广泛应用于放疗剂量计算和辐射防护领域^[20-23], 其耦合磁场的粒子输运功能模块可为本工作涉及的磁场中质子输运蒙特卡罗模拟提供输运算法基础。

* 收稿日期: 2017-06-20; 修订日期: 2017-07-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(11475087)

作者简介: 邵文成(1982-), 男, 博士研究生, 主要从事质子放疗物理及辐射防护相关研究; shaowencheng@nuaa.edu.cn。

通信作者: 汤晓斌(1978-), 男, 教授, 主要从事核技术及其应用研究; tangxiaobin@nuaa.edu.cn。

因此,本工作采用 4.10.2 版 Geant4 程序对磁场调制质子放疗相关剂量分布进行蒙特卡罗计算。模拟计算是基于安装有 Scientific linux 系统的剂量计算服务器进行的,计算服务器 CPU 型号为 Intel Core i5-3470,蒙特卡罗剂量计算误差被控制在小于 5% 的范围内。

1.1 磁场调制质子放疗概念及其调制原理

磁场调制质子放疗的概念是:利用质子进入患者体内后的磁致偏转作用,对质子放疗剂量进行磁场调制,从而实现降低危及器官受照剂量和体积的剂量学目标。磁场调制质子放疗的基本磁场调制原理是:对受质子照射的物质内部施加高场强磁场,利用质子进入患者体内后的磁致偏转效应对质子的径迹和布拉格峰位置进行磁场调制,从而实现绕过肿瘤周围危及器官对肿瘤区域进行照射。磁场调制质子放疗基本调制原理示于图 1,与水体模边界重合的红色虚框线为施加磁场的边界线。

1.2 几何模型、质子照射野和磁场模型构建

基于蒙特卡罗粒子输运程序 Geant4,分别建立了两种蒙特卡罗几何模型:器官环绕型理想水体模;含胰腺肿瘤的人体腹部体模。理想模型主要用于对磁场调制质子放疗的基本调制方法、原理和剂量学可行性进行初步探索;引入胰腺癌腹部体模的主要目的是探索磁场调制的基本方法和原理应用于人体解剖结构的剂量学可行性。

1.2.1 理想水体模

本工作建立的器官环绕型理想水体模几何构型示于图 2(a),相应的质子照射野和磁场特征参数示于图 2(b)。

如图 2(a)所示,理想立方体肿瘤模型和长方体危及器官模型被放置于 $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ 的正方形水体模中,肿瘤区域被危及器官模型环绕,在下方危及器官中间位置处存在宽度与立方体肿瘤边长近似相等的空隙。如图 2(b)所示,质子束入射方向与水体模下表面垂直,质子束宽度略小于危及器官中间空隙的宽度,垂直于纸面向外的 2.5 T 磁场被施加于虚线环绕的区域。

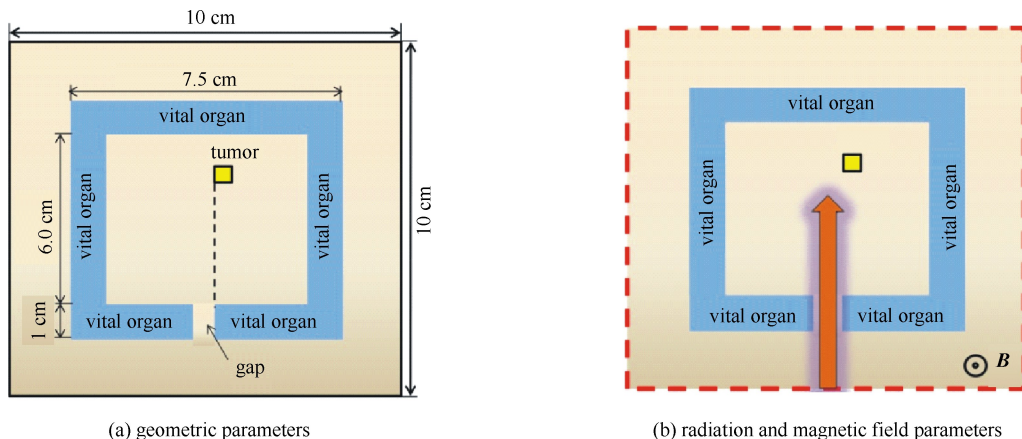


Fig. 2 Illustrations of relevant parameters for ideal water phantom

图 2 理想水体模相关参数示意图

1.2.2 胰腺癌腹部体模

本工作建立的含胰腺肿瘤人体腹部体模的二维断层图像、照射野和磁场特征示于图 3。

如图 3 所示,直径约为 2 cm 的胰腺肿瘤被放置于人体腹部模型的胰腺尾部,胰腺肿瘤被胃、结肠、肾脏、脊髓和肝脏等危及器官所包绕。质子束宽度小于左侧肾脏与脊髓之间的空隙宽度,射束入射方向与腹部体模下表面之间的角度约为 79° ,垂直纸面向外的 6.3 T 高强度磁场被施加于红色虚线所环绕的长方形区域。基于超导磁体的高场强磁场产生技术已被广泛应用于医学诊断和治疗领域^[24],该技术可保障在患者内部产生用于磁场调制质子治疗的单向稳定磁场。

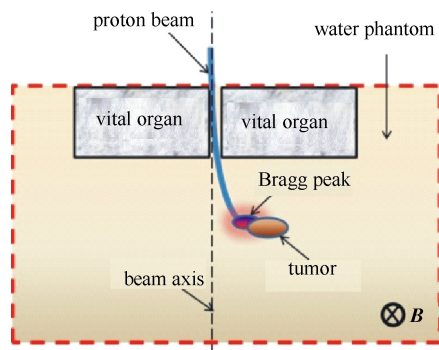


Fig. 1 Illustration for concept of MMPT

图 1 磁场调制质子放疗概念示意图

2 结果

基于蒙特卡罗粒子输运程序 Geant4,对理想水体模和胰腺癌腹部体模中耦合磁场的质子输运过程进行了蒙特卡罗模拟,分别计算了磁场调制和未经磁场调制情况下两种体模中的剂量分布,计算结果示于图 4 和图 5。

2.1 器官环绕型理想水体模

基于蒙特卡罗方法粒子输运程序 Geant4,计算了存在和不存在调制磁场两种情况下理想水体模中的剂量分布,相对剂量计算结果分别示于图 4(a)和图 4(b)。

如图 4(a)所示,在未对质子布拉格峰位置进行磁场调制时,传统单照射野照射方法的拓展质子布拉格峰覆盖的 90%高相对剂量区偏离肿瘤区,无法避开危及器官对肿瘤区进行照射。如图 4(b)所示,质子布拉格峰经过 2.5 T 磁场的调制后质子沿着弯曲径迹逐渐偏离照射野中心轴线向肿瘤方向靠拢,绕过危及器官对肿瘤区进行了照射,最终形成了与肿瘤轮廓符合较好的、被拓展布拉格峰覆盖的 90%高剂量轮廓,从而实现了危及器官保护的剂量学目标。

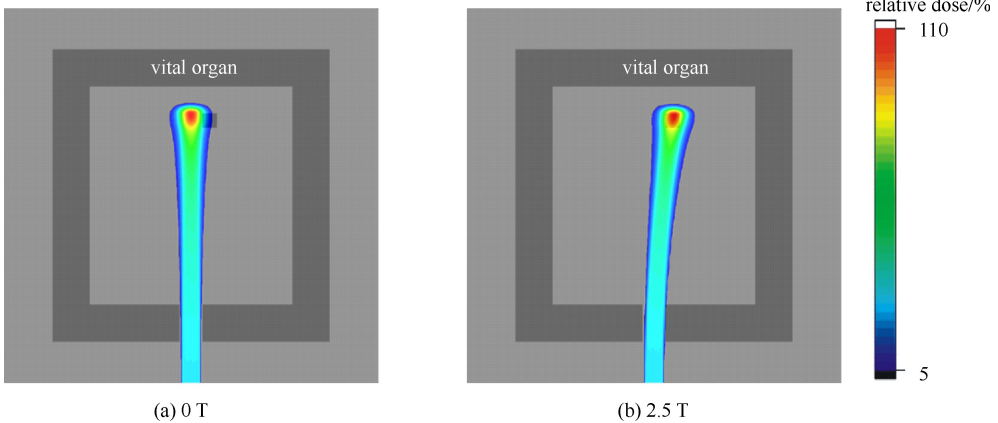


Fig. 4 Magnetic-modulated dose results for the ideal water phantom in the presence of 0 T and 2.5 T magnetic fields

图 4 磁场调制剂量计算结果

2.2 含胰腺肿瘤的人体腹部体模

为了对磁场调制质子放疗在危及器官保护方面的剂量学优势进行分析,分别对传统照射方法和新提出的磁场调制质子放疗方法的剂量分布进行了计算。传统单照射野和正交照射野照射方式的相对剂量计算结果示于图 5(a)和图 5(b),磁场调制质子放疗的相对剂量计算结果示于图 5(c)。

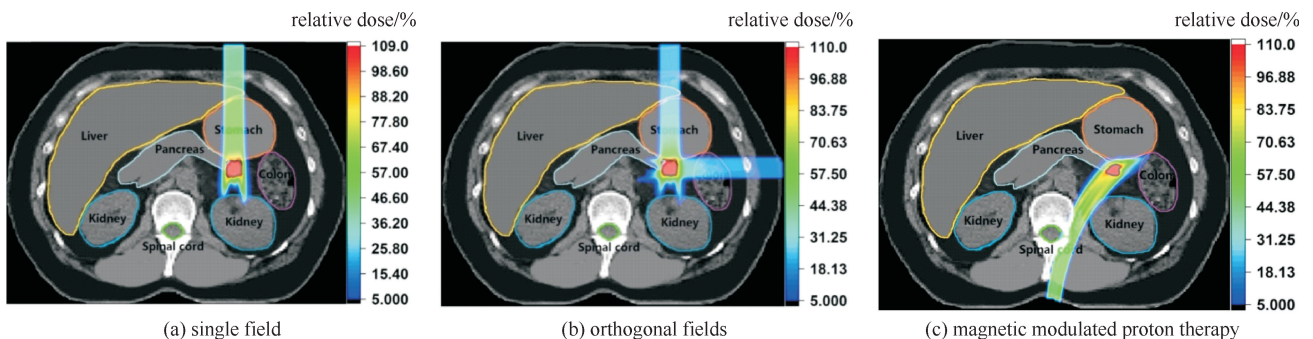


Fig. 5 Relative dose distributions for single field, orthogonal fields, and magnetic modulated proton therapy

图 5 相对剂量计算结果

图 5 中围绕胰腺肿瘤的黑线代表 95%相对剂量曲线。由图 5 可知,单照射野、正交照射野和质子调制三种方法都可以实现 95%高剂量区对肿瘤的较好覆盖;三种方法均可保证靶区内最大相对剂量低于 110%。然而,传统照射方法(单照射野和垂直照射野)和磁场调制方法所引起的危及器官受照剂量却存在明显差别。由

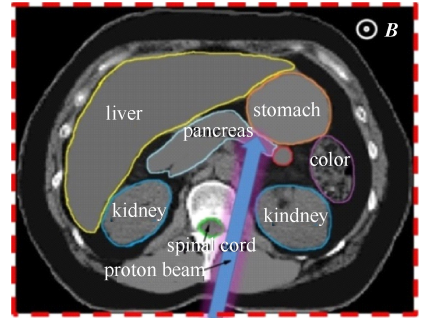


Fig. 3 Illustration of the abdominal phantom, radiation field, and magnetic field configurations

图 3 含胰腺肿瘤人体腹部解剖构型、质子照射野和调制磁场特征示意图

图 5(a)所示,单照射野照射情况下拓展布拉格峰前方的危及器官(胃)的相对剂量达到了 40%~60%,这将使胃发生放疗并发症的概率增加。如图 5(b)所示,正交照射野照射情况下胃的相对受照剂量降低到了 20%~30%的范围内,然而结肠的相对受照剂量比单照射野情况增加了 20%~30%。产生这种现象的主要原因是正交照射方法增加了侧向照射野,侧向照射野质子照射使得胃剂量降低的同时也使结肠剂量大幅增加。对比分析图 5(a)和(b),多照射野照射方法(正交照射野)仅是将单照射野情况的危及器官剂量用增加照射野数目和照射方向的方式向更多其他危及器官进行分散,在降低危及器官剂量的同时大幅提高了危及器官的总受照体积。因此,多照射野在危及器官保护方面并未比单照射野有实质上的提升和改善。如图 5(c)所示,基于磁场调制的基本原理和机制,质子束穿越了脊髓和左侧肾脏之间的空隙,绕过左侧肾脏对胰腺尾部肿瘤进行了照射。经过磁场调制的剂量分布表现出明显的危及器官保护的剂量学优势。胃、左肾、结肠和脊髓等肿瘤周围危及器官的受照射体积几乎被控制在接近于零的水平。与此同时,大于 95%的高相对剂量区域几乎全部集中于胰腺肿瘤区域,最大肿瘤剂量被控制在小于 110%的范围内。综上所述,磁场调制质子放疗方法能够在实现肿瘤的高剂量均匀覆盖的同时,大幅降低肿瘤周围危及器官的受照射体积,几乎可以实现“危及器官剂量豁免”的质子放疗。

3 讨 论

质子放疗是一种极具应用前景的先进肿瘤放射治疗技术。质子在物质传输过程中的“布拉格峰”剂量学特性使质子放疗在保证肿瘤剂量的同时,最大限度地降低了肿瘤周围危及器官所受剂量。剂量调制和优化是最大限度发挥质子放疗的剂量学优势的前提和基础,以往质子放疗的剂量调制主要是通过调制质子照射野形状、质子束能量以及质子束照射方向来实现的。本研究提出一种基于患者体内质子径迹和布拉格峰几何位置调制的质子放疗新方法,这种新质子放疗方法能有效降低肿瘤周围危及器官剂量和受照射体积。本工作研究结果可为旨在降低质子放疗危及器官损伤和并发症的相关研究提供有益方法和数据参考。与其他放疗方法一样,磁场调制质子放疗也存在一定的局限。如图 1 所示,当磁场调制的质子布拉格峰位于肿瘤内,并且肿瘤前方危及器官未受质子照射的前提条件得到满足的情况下,磁场调制放疗才会具有危及器官保护作用。如果这个前提没有得到满足,磁场调制放疗就会失去危及器官保护方面的剂量学优势。因此,磁场调制放疗方法仅为放射肿瘤学医师和医学物理师提供了一种可用于降低危及器官剂量和受照射体积的参考方法,其具体适用范围仍需临床放疗工作人员根据具体病例的特殊剂量学需求进行判定和选择。

在磁场调制放疗的实际应用中,由于不同特征的肿瘤需要与不同磁场强度的磁场进行调制,一些复杂病例甚至同时需要多个场强的磁场进行调制。因而磁场调制放疗需要基于场强可变磁场发生装置的支持来获得质子布拉格峰的精准磁场调制效果,并实现降低肿瘤周围正常组织受照剂量和体积的剂量学目标。基于超导线圈的可变磁场技术已在美国专利(No. 5113163)中被提出。目前,可产生 1.5, 3.0 和 7.0 T 高磁场强度的精密医疗设备的相关技术已经十分成熟,并已被推广和应用^[24]。因此,可变磁场技术不会成为磁场调制质子放疗未来推广和应用的障碍。在磁场调制质子放疗的实际应用中,调制磁场的磁场强度构成应尽量简单,这样可以大幅降低磁场发生装置产生复杂场强构成磁场序列的难度。

为了便于对磁场调制放疗进行初步研究,本工作采用了较为理想的几何构型、质子束模型、均匀磁场模型,但这并不影响本研究为将来的磁场调制质子放疗研究提供有益的参考和提示。基于相对理想的研究参数而进行的研究有利于排除复杂影响因素(磁场非均匀性、质子束能量展宽、复杂几何参数)的干扰,进而得到关于磁场调制质子放疗的初步研究结果。在将来的磁场调制质子放疗研究中,这些影响因素对磁场调制质子剂量的影响机理研究仍是十分必要的。目前,尚无法获取磁场调制质子放疗的专用逆向剂量优化算法,因此本工作采用正向剂量优化方法对磁场调制质子放疗剂量分布进行优化。为了便于磁场调制质子放疗的应用,相关逆向磁场调制剂量优化算法的研究是必要的。

4 结 论

本工作利用蒙特卡罗粒子输运程序 Geant4 建立了理想水体模和胰腺癌患者体模两种几何模型,并基于这些几何模型对磁场调制质子放疗的基本磁场调制机制和剂量学实现方法进行了初步研究。基于本工作的研究结果可得出以下结论:

- (1) 质子布拉格峰可以通过磁场调制较好地符合肿瘤轮廓,并在肿瘤区形成均匀剂量分布;

(2) 经过磁场调制的质子束序列可基于其弯曲的传输径迹绕过危及器官照射肿瘤,从而最大限度降低肿瘤周围危及器官的受照剂量和体积。

在将来的应用中,MMPT 不应被视为一种与其他非磁场调制质子放疗方法无关的孤立放疗方法。MMPT 应当与其他方法相互结合,从而使其应用范围得到较好的拓展。

参考文献:

- [1] Paganetti H, Kooy H. Proton radiation in the management of localized cancer[J]. *Expert Rev Med Devic*, 2014, **7**(2): 275-285.
- [2] Olsen D R, Bruland O S, Frykholm G, et al. Proton therapy—a systematic review of clinical effectiveness[J]. *Radiother Oncol*, 2007, **83**(2):123-132.
- [3] Lomax A J, Boehringer T, Coray A, et al. Intensity modulated proton therapy: A clinical example[J]. *Med Phys*, 2001, **28**(3):317-324.
- [4] Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice; current clinical evidence[J]. *J Clin Oncol*, 2007, **25**(8):965-970.
- [5] Zhang X, Li Y, Pan X, et al. Intensity-modulated proton therapy reduces normal tissue doses compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIB non-small cell lung cancer: a virtual clinical study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, **77**(2):357-366.
- [6] Chen W, Craft D, Madden T M, et al. A fast optimization algorithm for multicriteria intensity modulated proton therapy planning[J]. *Med Phys*, 2010, **37**(9):4938-4945.
- [7] Mailhot Vega R B, Kim J, Bussièrè M, et al. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma[J]. *Cancer*, 2013, **119**(24):4299-4307.
- [8] Iwata H, Murakami M, Demizu Y, et al. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2010, **116**(10):2476-2485.
- [9] Kim D W, Lim Y K, Ahn S H, et al. Prediction of output factor, range, and spread-out Bragg peak for proton therapy[J]. *Med Dosim*, 2011, **36**(2):145-152.
- [10] Miyatake A, Nishio T. Application of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei for therapeutic SOBP proton beam[J]. *Med Phys*, 2013, **40**:091709.
- [11] Schwarz M. Treatment planning in proton therapy[J]. *Eur Phys J Plus*, 2011, **126**(7):1-10.
- [12] Ceha H M, Van Tienhoven G, Gouma D J, et al. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, **89**(11): 2222-2229.
- [13] Raaymakers B W, Raaijmakers A J E, Lagendijk J J W. Feasibility of MRI guided proton therapy: magnetic field dose effects[J]. *Phys Med Biol*, 2008, **53**(20):5615-5622.
- [14] Moteabbed M, Schuemann J, Paganetti H. Dosimetric feasibility of real-time MRI-guided proton therapy[J]. *Med Phys*, 2014, **41**: 111713.
- [15] Oborn B M, Dowdell S, Metcalfe P E, et al. Proton beam deflection in MRI fields: Implications for MRI-guided proton therapy[J]. *Med Phys*, 2015, **42**(5): 2113-2124.
- [16] Hartman J, Kontaxis C, Bol G H, et al. Dosimetric feasibility of intensity modulated proton therapy in a transverse magnetic field of 1.5 T[J]. *Phys Med Biol*, 2015, **60**(15):5955-5969.
- [17] Li J S. Investigation of MRI guided proton therapy[J]. *Med Phys*, 2015, **42**(6): 3311.
- [18] Oborn B M, Dowdell S, Metcalfe P E, et al. MRI guided proton therapy: pencil beam scanning in an MRI fringe field[J]. *Radiother Oncol*, 2016, **118**:S78-S79.
- [19] Agostinelli S, Allison J, Amako K, et al. Geant4—A simulation toolkit[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, 2003, **506**:250-303.
- [20] Chen Y, Ahmad S. Energy distributions of particles generated for proton interactions in water: a simulation with GEANT4 Monte Carlo code[J]. *Med Phys*, 2008, **35**(6):2803-2804.
- [21] Geng C R, Tang X B, Gong C H, et al. A Monte Carlo-based radiation safety assessment for astronauts in an environment with confined magnetic field shielding[J]. *J Radiol Prot*, 2015, **35**(4): 777-788.
- [22] Tang S, Yin Z, Huang H, et al. Geant4 used in medical physics and hadrontherapy technique[J]. *Nucl Sci Tech*, 2006, **17**(5):276-279.
- [23] Geng C R, Moteabbed M, Seco J, et al. Dose assessment for the fetus considering scattered and secondary radiation from photon and proton therapy when treating a brain tumor of the mother[J]. *Phys Med Biol*, 2016, **61**(2):683-695.
- [24] Baig T, Yao Z, Doll D, et al. Conduction cooled magnet design for 1.5 T, 3.0 T and 7.0 T MRI systems[J]. *Supercond Sci Tech*, 2014, **27**:125012.

Novel magnetic-modulated proton therapy method and corresponding modulation mechanism

Shao Wencheng^{1,2}, Tang Xiaobin¹, Geng Changran¹, Shu Diyun¹,
Gong Chunhui¹, Ai Yao¹, Zhang Xudong¹, Yu Haiyan¹

(1. *Department of Nuclear Science and Engineering, Nanjing University of Aeronautics
and Astronautics, Nanjing 210016, China;*

2. *Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China*)

Abstract: This study proposes a novel magnetic-modulated proton therapy, explores tumor and organ doses as functions of the magnetic modulation method, and investigates the application of the magnetic-modulated therapy in curing organ-surrounded tumors. Based on Geant4 Monte Carlo code, we constructed an ideal organ-surrounded structure and an abdominal structure comprising a pancreatic tumor. Bragg peak positions of proton beams were modulated through altering the strengths and directions of the magnetic fields inside the two geometric structures. Following the magnetic-deflected transportation tracks, the proton beams were modulated to bypass the vital organs and irradiate the tumor. For the ideal organ-surrounding configuration, the tumor can be sufficiently covered by 95% relative doses, and the vital organ volume receiving proton irradiations can be controlled to nearly zero. For the abdominal structure comprising the pancreatic tumor, the proton beams modulated by magnetic fields can bypass the spinal cord and left kidney and irradiate the pancreatic tumor. Sufficient coverage of 95% relative doses can be achieved through the magnetic-modulated proton therapy method.

Key words: Monte Carlo method; particle transport; Geant4; proton therapy; magnetic modulation; Bragg peak; organ protection

PACS: 87.16.af; 87.64.Aa; 82.39.Jn