

一种新型质子治疗剂量递送系统的设计研究及模拟验证

常城,王若曦,杜乙,岳海振,吴昊,张艺宝

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所放疗科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142

【摘要】目的:针对激光等离子体加速的质子束流特性,设计用于剂量递送的新型紧凑治疗头系统,并通过模拟计算验证该方法的有效性与适用性。**方法:**基于实验上已实现的激光质子束流参数,利用散射体设计软件 NEU (Nozzles with Everything Upstream) 进行流线型散射体设计。通过散角选择和能散调制进一步优化剂量递送效率,并利用蒙特卡罗模拟计算软件 TOPAS (TOol for PArticle Simulation) 及底层的 Geant4 (GEometry ANd Tracking) 计算引擎分析并验证激光质子通过此剂量递送方法后水模体中的剂量分布。**结果:**在直径 6 cm、高 5 cm 的圆柱形靶区内,深度剂量分布平坦度在 $\pm 1\%$ 以内,横向剂量分布在 $\pm 3\%$ 以内。**结论:**此剂量递送方法及系统适用于现阶段激光质子束流特性,水模体靶区内剂量递送均匀、高效且稳定。

【关键词】激光等离子体加速;质子治疗;治疗头系统;流线型散射体;蒙特卡罗模拟

【中图分类号】R318;R811.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)07-0745-06

Design and verification of a new compact dose delivery system for proton therapy

CHANG Cheng, WANG Ruoxi, DU Yi, YUE Haizhen, WU Hao, ZHANG Yibao

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Radiation Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Abstract: Objective In view of the characteristics of proton beams after laser-plasma acceleration, to design a new type of compact nozzle system for dose delivery, and verify the applicability and efficiency of the proposed method by numerical simulation. **Methods** Based on the proton beam properties achieved in the laser-plasma acceleration, a contoured scatter was designed with the common software NEU (Nozzle with Everything Upstream). With proper selection of the divergence angle and the energy spread of the proton beams, the efficiency of dose delivery was further improved. After the dose delivery with the proposed method, the dose distribution of a water phantom was analyzed and verified with TOPAS (TOol for PArticle Simulation)/Geant4 (GEometry ANd Tracking). **Results** The flatness of the depth dose distribution in a cylindrical target area with a diameter of 6 cm and a height of 5 cm was within $\pm 1\%$, and the lateral flatness was within $\pm 3\%$. **Conclusion** The proposed compact nozzle system and dose delivery method are applicable to the characteristics of the laser-driven proton beam. The dose in the target areas of water phantom is able to be delivered uniformly, efficiently and robustly.

Keywords: laser-plasma acceleration; proton therapy; nozzle system; contoured scatter; Monte Carlo simulation

前言

【收稿日期】2019-05-11

【基金项目】首都卫生发展科研专项(首发2018-4-1027);北京市自然科学基金(7172048, 1184014);教育部科技发展中心产学研创新基金-“智融兴教”基金(2018A01019);国家自然科学基金(11505012);北京市属医院科研培育计划项目(PX2019042, PX2016060);四川省科技计划资助(2018HH0099);北京市医院管理局“青苗”计划专项经费(QML20171104)

【作者简介】常城,博士,主要研究方向:医学物理,E-mail: changcheng-0730@hotmail.com

【通信作者】张艺宝,博士,高级工程师,硕士生导师,研究方向:医学物理,E-mail: ybzhang66@163.com

质子重离子放射治疗因其剂量学分布的巨大优势而受到广泛关注^[1]。但巨大的设备规模和成本限制了其大范围的普及应用,推动设备小型化一直是领域内的研究热点^[2-3]。激光等离子体加速器的加速梯度具有比传统加速器高出数个量级的潜力^[4-5],因此成为极具吸引力的加速器小型化乃至全新紧凑型系统设计的技术方案^[6-7]。根据激光和靶体结构的不同特点,激光等离子体加速又分为数种不同机制^[8]。常见的如靶背鞘层场加速、光压加速以及光压-鞘层混合加速方式等均已达到 90 MeV 左右乃至更高的质子能量输出^[9-11]。尤其是光压加速机制大大提高了激光的能量转化效率,质子输出能量已逐步由正比

于 $I^{1/2}$ 提高到正比于 I 甚至 I^2 (I 为加速激光光强)^[12-13]。目前国际上多数强激光实验室或激光加速研究机构均将质子肿瘤治疗作为其首要研究目标之一^[14-17]。北京大学重离子研究所也在激光等离子体加速领域进行积极的探索,设计并建成了CLAPA-小型激光质子加速及束流传输系统^[18-19]。

虽然激光等离子体加速的高能质子(以下简称激光质子)已经具备治疗人体浅层肿瘤的能量,但由于具有不同于传统加速器输出的质子束流特性,如大能散、大散角、低重复频率和束流强度稳定性低等特点^[20-21],新型激光质子需要特定的束流传输线和用于最终剂量递送的治疗头系统的设计,才能符合肿瘤治疗的要求,成为实用的放疗设备。传输线设计和设备开发工作已有较多积累^[22-24],而由于激光质子上述特性,其治疗头设计和剂量投递方案存在较多限制,仍在初步探索中^[25]。

本研究基于 90 MeV 左右输出能量、能散可调 ($\pm 1\% \sim \pm 5\%$) 的激光质子,利用国际上通用的散射体设计和蒙特卡罗模拟计算软件,提出一种适于激光质子低重复频率和流强不稳定性特点的紧凑型治疗头设计方案。并利用其大能散和大散角的特点,进一步增强剂量递送效率,同时对水模体中剂量分布做了探讨,证明此种针对激光质子特点的紧凑型治疗头设计方案的适用性。

1 材料与方法

1.1 治疗头系统的设计方案

本研究提出的紧凑型治疗头的设计如图1所示,主要由四极磁铁对、监控电离室、散射体、多叶光栅 (MultiLeaf Collimator, MLC)、射程补偿器等组成。质子束经四极磁铁对双向聚焦后,在散射体前形成束腰,由于束流发射度恒定,束腰大小即确定了质子束团散角分布^[16]。束腰位置和束团散角则决定了虚源位置,相应的设计和控制可由束流光学系统匹配完成。电离室系统可由分立元件组成,实时测量并监控束团位置、大小及散角信息。束流经散射体扩束后在相应的靶区深度处形成均匀射野,射野横向及纵向适形由 MLC 和射程补偿器进行控制。

为了尽量减少束流经过的散射体厚度,以充分利用现有激光质子能量,最大化治疗深度,同时保持束流品质,减小中子散射,方案中采用纵向层叠法 (Layer Stacking),即靶区纵向剂量分布或者扩展布拉格峰 (Spread Out Bragg Peak, SOBP) 由数层射野叠加而成,各层深度由质子束能量确定,层厚则由束团初始能散及其传播路径上散射的多少决定,无需通过纵向射程调制器 (range modulator) 或脊形过滤器 (ridge filter) 进行纵向束流调制。这样既减少束流路径上的散射物质,又充分适应于激光质子低重复频率、大能散的特点。同时利用激光质子大散角的特点,横向的扩束仅由一个散射体完成,相比于目前商用质子治疗系统常用的双散射法,进一步减少束流经过的散射体厚度。

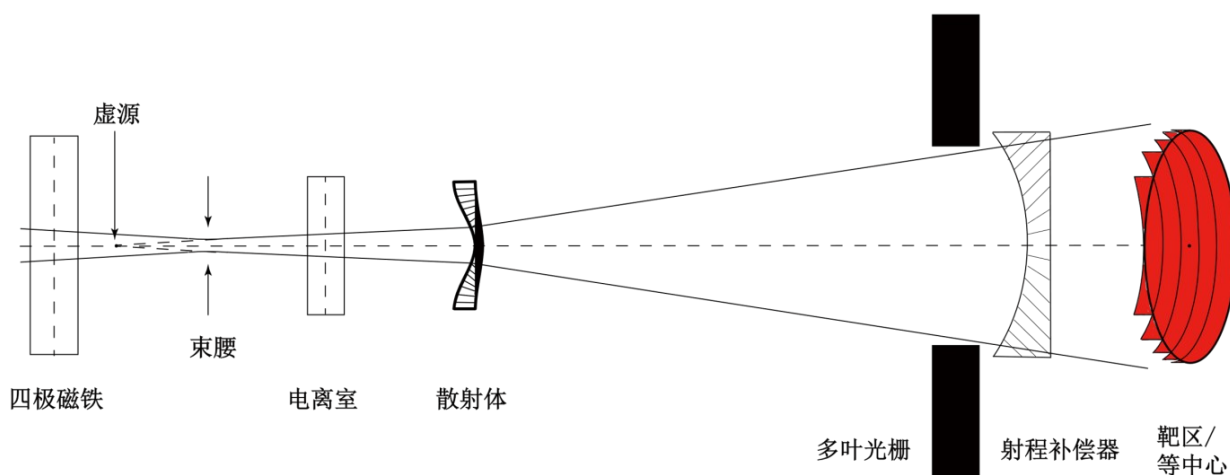


图1 新型激光质子紧凑治疗头系统示意图

Fig.1 Diagram of a new compact nozzle system for laser-driven proton therapy

1.2 散射体设计

流线型散射体 (contoured scatterer) 是目前常见质子治疗散射系统的通用元件,最早由哈佛大学回旋

加速器实验室于1988年开发,改进了之前使用的环形散射体^[26]。本方案采用的是哈佛大学编写的基于其散射体最优解模型的散射系统设计的计算程序

NEU (Nozzles with Everything Upstream, <http://huhepl.harvard.edu/~gottschalk>) 得出的流线型散射体。散射体是由铅(lead)和聚碳酸酯(lexan)所组成的双层结构,表1给出其表面轮廓,坐标点之间曲线由三次样条插值得出。其中铅层提供主要的散射作用,而聚碳酸酯层主要作用是补偿质子束通过不同厚度铅层时造成的不同射程损失。

表1 NEU设计流线型散射体形状
Tab.1 Contoured scatter designed with NEU

半径/cm	聚碳酸酯层厚/cm	铅层厚/cm
0.000 0	0.000 0	0.038 2
0.180 1	0.011 8	0.035 7
0.360 2	0.043 4	0.029 2
0.540 3	0.086 2	0.020 3
0.720 3	0.129 9	0.011 1
0.900 4	0.162 9	0.004 3
1.080 5	0.181 4	0.000 4
1.260 6	0.183 4	0.000 0
1.440 7	0.183 4	0.000 0
1.620 8	0.183 4	0.000 0

1.3 蒙特卡罗模拟计算

本研究通过由麻省总医院(Massachusetts General Hospital, MGH)编写的蒙特卡罗模拟工具TOPAS(TOOL for PArticle Simulation)^[27]及其底层的由欧洲核子中心开发的Geant4(GEometry AND Tracking)计算引擎和数据库^[28],模拟在水模体中圆柱形射野场的均匀剂量分布,以证明本设计方案靶区剂量递送的有效性和适用性。激光质子能量设置为90 MeV,能散在 $\pm 1\% \sim \pm 5\%$ 之间调节,能谱设为高斯分布,束团散角应随能量而调整。本设计采用线性模型,即束团散角 $\theta(E)$ (为高斯分布时的一个标准差大小)随着束团能量 E 减小而减小,如式(1)所示:

$$\theta(E)/\text{mrad} = \theta_{\max}/\text{mrad} - (E_{\max} - E)/10/\text{MeV} \quad (1)$$

其中, θ_{\max} (14.6 mrad)为最高能量 E_{\max} (90 MeV)时的束团散角,可由NEU程序得出,或由TOPAS/Geant4计算得到。根据理论计算和实验测量结果,束流输运过程中束团散角多在10~20 mrad范围内^[13,22]。且如前文所述,束团散角可由上游的四极磁铁进行控制,并由下游电离室进行监控。因此本线性模型在实际运行中不难实现。

设计方案中其他几何参数为:①束流虚源位置

与散射体两层相接处距离为50 cm,与MLC叶片中点处距离为130 cm,与等中心点距离为150 cm;②等中心点位于水深3 cm处;③水模体设为10 cm×10 cm×10 cm,体素大小为1 mm×1 mm×1 mm;④MLC为铝制金属叶片,厚度5.0 cm,宽0.2 cm;⑤计算中MLC每片叶片的中点轨迹设为半径3 cm的圆,以得到水模体中圆柱形均匀射野分布;⑥为了原理论证的简明清晰,对本研究方法设计本身相关性不大的电离室和射程补偿器在模拟计算过程中略去。

模拟中采用TOPAS默认设定的物理过程集,包含的物理过程对应于Geant4中的G4EMStandardPhysics_option4、G4HadronElasticPhysicsHP、HadronPhysicsQGSP_BIC_HP、G4DecayPhysics、G4IonBinaryCascadePhysics、G4StoppingPhysics^[27]。此物理过程集合除质子外还包括各种次级粒子的物理效应,其适用性已由MGH长期大量质子治疗工作所验证。

2 结果

2.1 深度剂量分布SOBP

9级不同能量及能散的散射质子束按照一定权重叠加后形成的SOBP如图2所示(括号内为正负一个标准差的相对大小),覆盖0.78~5.96 cm的水模体深度(近端与远端90%最大剂量处^[29]),由最大剂量处80%至20%之间的距离为0.23 cm,亦即远端剂量跌落。最大剂量范围为1.25~5.85 cm,平坦度为0.67%,一个标准差相对大小为0.28%。

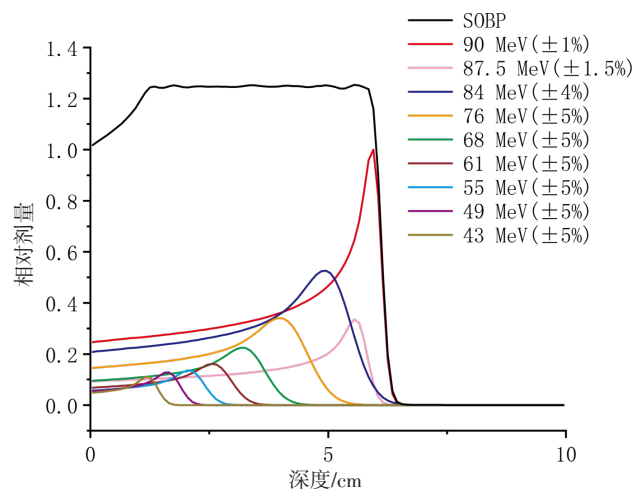


图2 水模体中深度剂量分布(SOBP)

Fig.2 Depth dose distribution (SOBP) in a water phantom

靶区远端采用系统输运线设计,最小能散达到 $\pm 1\%$,以获得与传统质子治疗系统相近的快速剂量跌落。采用传输线设计的76 MeV能量以下的束流

最大能散为 $\pm 5\%$,因此只需少量束团即可延伸至1 cm左右水深处,避免传统质子治疗系统所需的脊形过滤器,减少束流经过的散射体,从而增加剂量递送效率。为了不影响远端剂量跌落区范围,并以较为平滑的方式连接低能量高能散层与高能量低能散层,本研究取 $\pm 4\%$ 作为84 MeV质子束的能散。87.5 MeV层则是90 MeV层与84 MeV层之间的过渡层,可优化其能量、能散以及权重大小以保证SOBP的平坦度。后续工作可围绕进一步提高各层参数的优化精度及优化结果展开。

2.2 横向剂量分布

以质子束中心轴为z轴,MLC开合方向为x方向,TOPAS/Geant4模拟给出的水模体中的相对剂量分布如图3所示。图中左侧一列给出从质子束进入水模体至SOBP远端4个不同深度处横截面二维剂量分布,中间及右侧两列给出MLC开合方向及其垂直平面上的剂量二维分布。各分布都以靶区内最高剂量点(0.011 45 Gy)做归一化处理。整个靶区圆柱体体积范围内剂量分布的一个标准差小于3%。

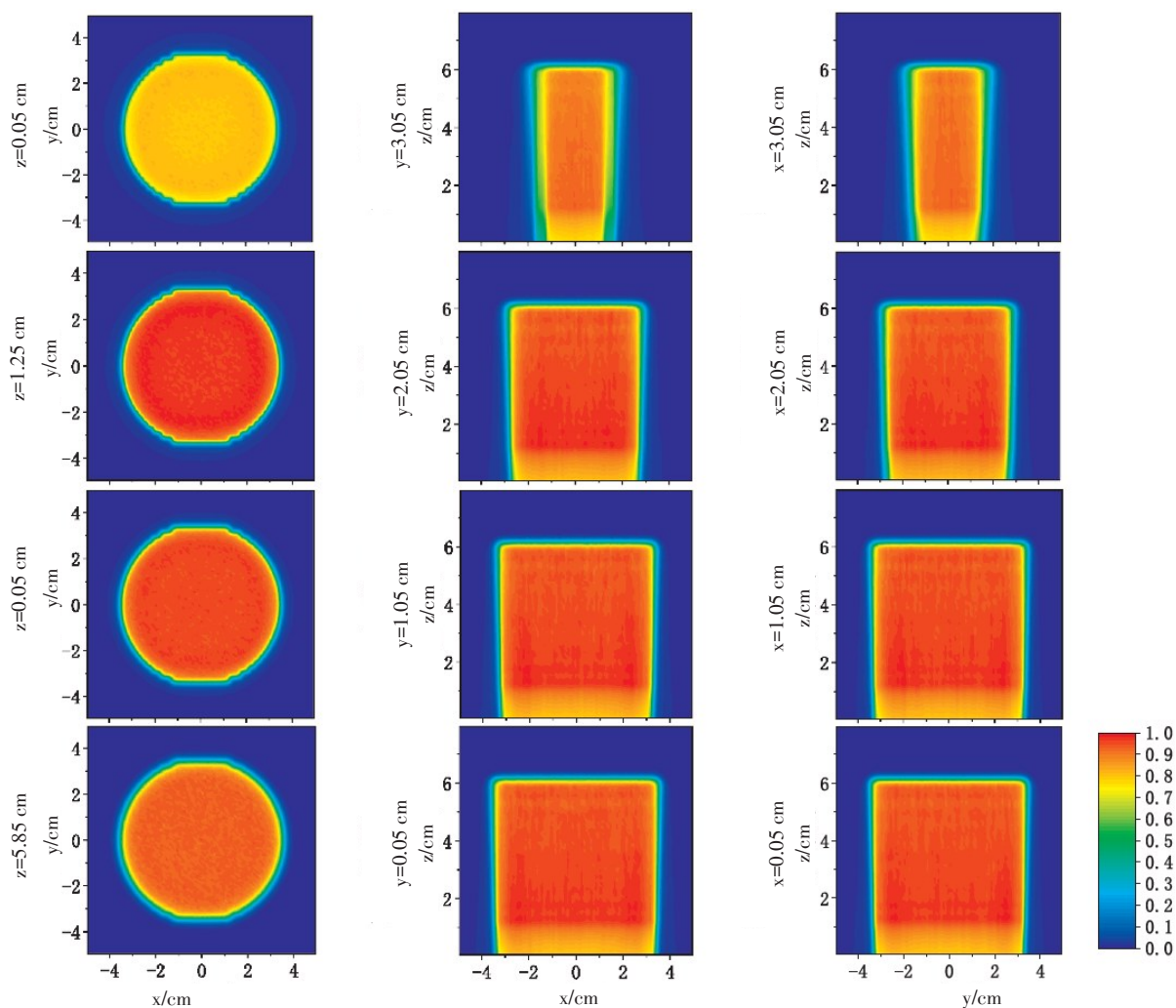


图3 水模体中二维剂量分布

Fig.3 Two-dimensional dose distribution in a water phantom

图4表示3个深度处(1.25、3.55、5.85 cm)的一维剂量分布。表2给出各射野特性参数,包括横向半影、靶区宽度和横向平坦度,各参数具体定义参考文献[29]。总体上SOBP远端比近端横向半影大,而SOBP中部靶区宽度最大,横向平坦度最好。各深度处y方向分布半影稍小,横向平坦度均在3%以内。

2.3 质子束流强度

为提高模拟精度,上文模拟计算中90 MeV束团包含有 10^8 个质子,整个圆柱形靶区共需 3.7×10^8 个质子进行覆盖,靶区体积内最低剂量为0.01 Gy左右,因此达到2 Gy/min的治疗剂量率所需质子数约为 $1.2 \times 10^9/s$ (0.2 nA)。以重复频率1 Hz为例,每发束团质子数应该达到 10^9 以上。如果进一步减小靶区范围,如直径3.0 cm、高2.5 cm的圆柱体,则每发束团质子数

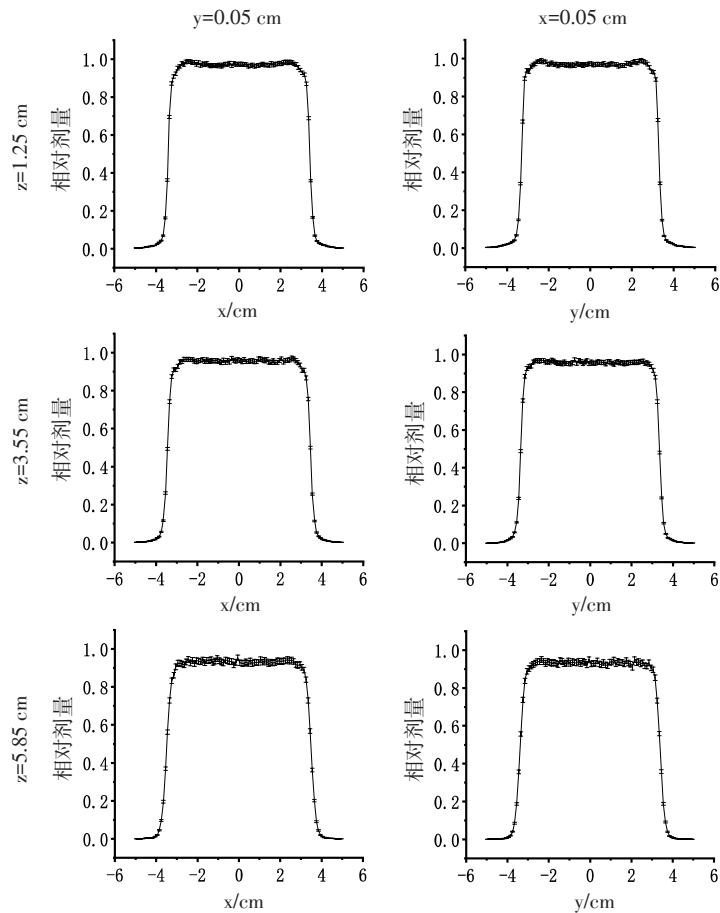


图4 水模体不同深度处一维剂量分布

Fig.4 One-dimensional dose distribution at different depths in a water phantom

表2 横向剂量分布射野特性参数

Tab.2 Field parameters of lateral dose distribution

z/cm	横向半影/mm		靶区宽度/mm		横向平坦度/%	
	x分布	y分布	x分布	y分布	x分布	y分布
1.25	2.7	2.2	57.2	57.6	1.6	1.9
3.55	2.7	2.5	58.2	57.2	1.3	1.7
5.85	3.5	3.3	56.2	54.8	2.0	2.2

仅需达到 10^8 以上。目前国际上取得的实验结果均已达到或超过此要求^[9-11]。

3 讨论

目前激光加速质子至接近 100 MeV 需至少拍瓦 (Petawatt, PW) 或以上功率的激光器, 而国际上技术较为成熟的 PW 激光器多为 0.1~1.0 Hz 的重复频率运行^[30]。虽然少数几个大型科学中心已经开始拓展更高功率或更高重复频率激光器, 但其规模和成本远远超出质子治疗的应用范围^[31]。Linz 等^[20]和 Zhu 等^[21]认为如果激光质子也采用当前传统质子治疗中普遍运用的笔形束扫描, 其质子束重复频率至少要

达到 10 Hz 以上。另外目前激光质子束流强度不稳定性多在 $\pm 10\%$ 左右或以上^[32-34], 远远超过放射治疗剂量均匀性 $\pm 5\%$ 以内的要求。而散射法则可通过扩束的方式, 使得靶区内任意一点的剂量由上百发质子束团叠加而成, 因此由质子束流强不稳定性引起的靶区剂量不均匀性可控制在 1% 以内。可见通过散射法进行高效且可靠的靶区剂量递送是现阶段激光质子放射治疗由理论成为现实过程中关键的一环。

本研究中提出的紧凑治疗头系统和剂量递送方法不仅完全适合于激光质子特性, 射野纵向及横向剂量分布也可满足质子放射治疗的要求, 而且能够最大限度减少质子束传输路径上的散射物质 (如传

统质子治疗系统中的第一散射体、射程调制器或脊形过滤器等),在保证束流品质的同时大大提高靶区剂量递送效率。

4 结 论

本研究提出一种新的针对激光质子特性剂量递送模式的设计,并通过模拟计算证实了此紧凑型治疗头系统的有效性和适用性,为现阶段实用型激光质子放射治疗系统的方法验证奠定基础。

【参考文献】

- [1] MOHAN R, GROSSHANS D. Proton therapy-present and future[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 109: 26-44.
- [2] SCHIPPERS J M, LOMAX A J. Emerging technologies in proton therapy[J]. *Acta Oncol*, 2011, 50(6): 838-850.
- [3] SCHIPPERS J M. Miniaturizing proton therapy: a technical challenge with unclear clinical impact[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1): 149-153.
- [4] MALKA V, FAURE J, GAUDUEL Y A, et al. Principles and applications of compact laser-plasma accelerators[J]. *Nat Phys*, 2008, 4(6): 447-453.
- [5] OWEN H, LOMAX A, JOLLY S. Current and future accelerator technologies for charged particle therapy[J]. *Nucl Instrum Meth A*, 2016, 809: 96-104.
- [6] MASOOD U, COWAN T E, ENGHARDT W, et al. A light-weight compact proton gantry design with a novel dose delivery system for broad-energetic laser-accelerated beams[J]. *Phys Med Biol*, 2017, 62(13): 5531-5555.
- [7] MASOOD U, BUSSMANN M, COWAN T E, et al. A compact solution for ion beam therapy with laser accelerated protons[J]. *Appl Phys B*, 2014, 117(1): 41-52.
- [8] MACCHI A, BORGHESI M, PASSONI M. Ion acceleration by superintense laser-plasma interaction[J]. *Rev Mod Phys*, 2013, 85(2): 751-793.
- [9] WAGNER F, DEPPER T O, BRABETZ C, et al. Maximum proton energy above 85 MeV from the relativistic interaction of laser pulses with micrometer thick CH₂ targets[J]. *Phys Rev Lett*, 2016, 116(20): 205002.
- [10] KIM I J, PAE K H, CHOI I W, et al. Radiation pressure acceleration of protons to 93 MeV with circularly polarized petawatt laser pulses[J]. *Phys Plasmas*, 2016, 23(7): 070701.
- [11] HIGGINSON A, GRAY R J, KING M, et al. Near-100 MeV protons via a laser-driven transparency-enhanced hybrid acceleration scheme[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 724.
- [12] KIM I J, PAE K H, KIM C M, et al. Transition of proton energy scaling using an ultrathin target irradiated by linearly polarized femtosecond laser pulses[J]. *Phys Rev Lett*, 2013, 111(16): 165003.
- [13] HOFMANN I, MEYER-TER-VEHN J, YAN X, et al. Collection and focusing of laser accelerated ion beams for therapy applications[J]. *Phys Rev Spec Top-Ac*, 2011, 14(3): 031304.
- [14] CIRRONE G P, CARPINELLI M, CUTTONE G, et al. ELIMED, future hadrontherapy applications of laser-accelerated beams[J]. *Nucl Instrum Meth A*, 2013, 730: 174-177.
- [15] KAR S, AHMED H, PRASAD R, et al. Guided post-acceleration of laser-driven ions by a miniature modular structure[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10792.
- [16] BUSOLD S, ALMOMANI A, BAGNOUD V, et al. Shaping laser accelerated ions for future applications-the LIGHT collaboration[J]. *Nucl Instrum Meth A*, 2014, 740(4): 94-98.
- [17] HILZ P, OSTERMAYR T M, HUEBL A, et al. Isolated proton bunch acceleration by a petawatt laser pulse[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 423.
- [18] YAN X Q, LIN C, SHENG Z M, et al. Generating high-current monoenergetic proton beams by a circularly polarized laser pulse in the phase-stable acceleration regime[J]. *Phys Rev Lett*, 2008, 100(13): 135003.
- [19] GENG Y X, QING L, SHOU Y R, et al. Generating proton beams exceeding 10 MeV using high contrast 60TW laser[J]. *Chinese Physics Letters*, 2018, 35(9): 092901.
- [20] LINZ U, ALONSO J. What will it take for laser driven proton accelerators to be applied to tumor therapy?[J]. *Phys Rev Spec Top-Ac*, 2007, 10(9): 094801.
- [21] LINZ U, ALONSO J. Laser-driven ion accelerators for tumor therapy revisited[J]. *Phys Rev Accel Beams*, 2016, 19(12): 124802.
- [22] ZHU J G, ZHU K, TAO L, et al. Beam line design of compact laser plasma accelerator[J]. *Chinese Physics Letters*, 2017, 34(5): 054101.
- [23] SCUDERI V, BIJAN J S, CARPINELLI M, et al. Development of an energy selector system for laser-driven proton beam applications[J]. *Nucl Instrum Meth A*, 2014, 740: 87-93.
- [24] ROMANO F, SCHILLACI F, CIRRONE G P, et al. The ELIMED transport and dosimetry beamline for laser-driven ion beams[J]. *Nucl Instrum Meth A*, 2016, 829: 153-158.
- [25] SCHELL S, WILKENS J J. Advanced treatment planning methods for efficient radiation therapy with laser accelerated proton and ion beams[J]. *Med Phys*, 2010, 37(10): 5330-5340.
- [26] KOEHLER A M, SCHNEIDER R J, SISTERTON J M. Flattening of proton dose distributions for large-field radiotherapy[J]. *Med Phys*, 1977, 4(4): 297-301.
- [27] PERL J, SHIN J, SCHUMANN J, et al. TOPAS: an innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications[J]. *Med Phys*, 2012, 39(11): 6818-6837.
- [28] AGOSTINELLI S, ALLISON J, AMAKO K, et al. Geant4- a simulation toolkit[J]. *Nucl Instrum Meth A*, 2003, 506(3): 250-303.
- [29] JR D L, WAMBERSIE A, WHITMORE G. Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy[J]. *ICRU*, 2007, 7(2): 1-210.
- [30] DANSON C, HILLIER D, HOPPS N, et al. Petawatt class lasers worldwide[J]. *High Power Laser Sci*, 2015, 3(1): e3.
- [31] TORRISI L, ROSO L, CUTRONEO M. High repetition rate petawatt lasers[J]. *EPJ Web of Conferences*, 2018, 167: 01001.
- [32] ZEIL K, BAUMANN M, BEYREUTHER E, et al. Dose-controlled irradiation of cancer cells with laser-accelerated proton pulses[J]. *Appl Phys B*, 2012, 110(4): 437-444.
- [33] YOGO A, MAEDA T, HORI T, et al. Measurement of relative biological effectiveness of protons in human cancer cells using a laser-driven quasimonoenergetic proton beamline[J]. *Appl Phys Lett*, 2011, 98(5): 053701.
- [34] KRAFT S D, RICHTER C, ZEIL K, et al. Dose-dependent biological damage of tumour cells by laser-accelerated proton beams[J]. *New J Phys*, 2010, 12(8): 085003.

(编辑:陈丽霞)