

重离子治疗肿瘤中 RBE 的影响因素及计算方法

颜家玮^{1,2,3,4} 刘阳^{1,2,3} 赵邱越^{1,2,3,4} 张红^{1,2,3}

¹ (中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

² (中国科学院重离子束辐射生物医学重点实验室 兰州 730000)

³ (甘肃省重离子束辐射医学应用基础重点实验室 兰州 730000)

⁴ (中国科学院大学 北京 100049)

摘要 相对生物学效应(Relative biological effectiveness, RBE)是重离子治疗肿瘤过程中的一个重要参数,是确定吸收剂量的重要参考因素之一。与传统放射治疗领域不同,在重离子治疗的过程中,它不再作为一个定值出现,而是一个变量,与很多生物和物理因素相关。本文综述了影响 RBE 的因素,并简略介绍了日本、德国和中国重离子治疗过程中确定 RBE 的计算方法。

关键词 重离子治疗, 相对生物学效应, 影响因素, 计算方法

中图分类号 R730.55, TL99

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2015.rj.33.030102

近年来,重离子治疗的临床应用发展飞速,我国成为继美国、德国及日本之后第四个将重离子运用于临床治疗的国家^[1]。重离子由于具有精确高效的特点,使放射治疗对正常组织的损伤大幅减少^[2],因而引起了广泛关注。目前认为,碳离子对头颈部肿瘤和非小细胞肺癌等现有手段难以控制的肿瘤具有良好的疗效^[3]。重离子放射与激素相结合的复合治疗对于前列腺癌等多种肿瘤的治疗也具有较好的疗效^[4],因此,重离子治疗在我国有良好的发展前景。重离子治疗中,不同种类的电离辐射,即便剂量相同,也会引起不同的生物效应。RBE (Relative biological effectiveness)是比较不同种类射线产生的生物学效应的直观指标,作为放射治疗肿瘤的重要参数之一,与放射剂量地确定密切相关。由于重离子是高传能线密度(Linear energy transfer, LET)的射线,其 RBE 不再作为一个恒定的值,而是与细胞类型和 LET 值等参数相关^[5],因此,明确 RBE 的影响因素及计算方法对于放射治疗有重要意义。

1 影响 RBE 的因素

1.1 LET 影响 RBE

RBE 在低 LET 范围内的变动很小,例如在质

子治疗中就采用了定值(RBE=1.1)^[6],但在重离子的治疗中,由于 LET 变化差异较大,情况变得更为复杂。

细胞对辐射所产生的反应是基于所穿透粒子的能量或 LET。如图 1^[7-8],不同试验中 V79 仓鼠细胞的 RBE 随 LET 增加达到最大值,当 LET 再增加时 RBE 随之减少^[9]。其原因可能为射线轨迹上的电离密度增加,细胞体系中发生的电离事件增多,对细胞的杀伤作用也随之增大,使得 RBE 的值有所增加。然而,对于某个确定的 LET 值,剂量沉积太大会导致单个粒子可以充分穿过组织,减少了细胞存活的可能性。在这种情况下,增加 LET 会造成不必要的剂量浪费,而 RBE 却不会增加。另外,由于碰撞可能性减少,从而 RBE 的值也会相应降低,因为对于粒子来说,较高的 LET 造成相同沉积剂量所需的离子数减少,导致细胞不经任何粒子碰撞率增加。

此外,粒子类型会影响 RBE 最大值的位置。对重离子射线来说,最大值会因为 LET 的变化产生位移。其原因可能是对于质子来说 LET 与 RBE 的最大值相关,碳离子比质子更快,因而轨迹半径更宽,轨迹中心的电离密度会有所减少。所以,LET 相同时,碳离子造成的生物学损伤和细胞致死率比质子

基金资助: 国家自然科学基金联合基金重点项目(U1432248)资助

第一作者: 颜家玮,男,1989年6月出生,2013年6月毕业于浙江工业大学,目前为中国科学院大学在读博士生 E-mail: yanjw@impcas.ac.cn

通讯作者: 张红,研究员, E-mail: zhangh@impcas.ac.cn

收稿日期: 初稿 2015-03-13; 修回 2015-05-11

小。因此为了获得最大的 RBE, 需要慢速的离子以及更高的 LET^[10]。图 2^[11] 是不同粒子的重离子曲线, 在 10 keV/μm 后, RBE 数值有显著增加。当 LET 值在 100–200 keV/μm 之间时出现一个明显的峰, 这个峰的出现与粒子种类和生物学终点有关。当 LET 更高时, RBE 的值出现下降。当 LET 大于 1000 keV/μm 时, LET 对 RBE 不再影响。

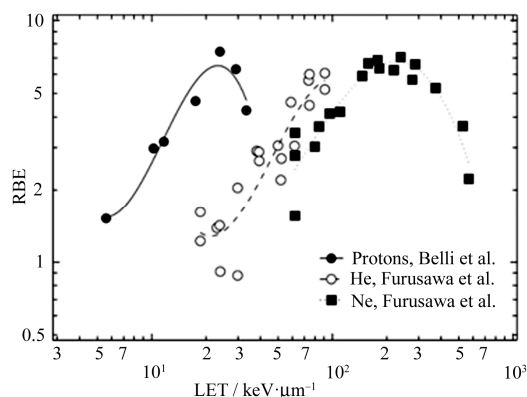


图 1 不同 LET 和粒子类型下 RBE 值^[7-8]
Fig.1 RBE on different LET and particle type^[7-8]

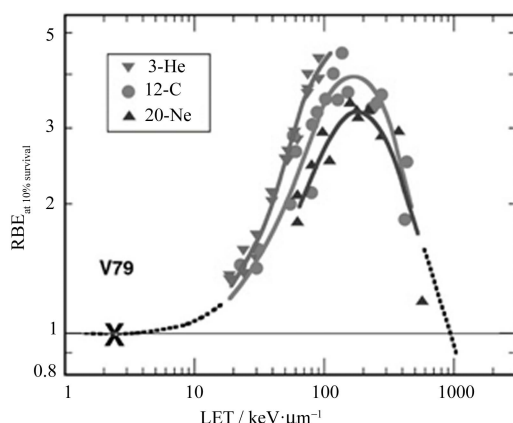


图 2 不同 LET 和离子种类下 V79 细胞的 RBE 值^[11]
Fig.2 RBE of V79 cell lines on different LET and particle types^[11]

1.2 细胞存活率影响 RBE

辐射产生的生物学效应与所受到的辐射类型相关, 辐射可以依据 LET 值分为高 LET 辐射和低 LET 辐射。一般来说, 高 LET 辐射的生物学效应大于低 LET 辐射。在辐射防护中 RBE 定义为 X-射线剂量与引起相同生物学效应的其他粒子剂量的比值。X-射线的参考曲线是一个线性二次函数, 当粒子的剂量效应曲线变得越来越线性时, 往往伴随着能量和 LET 的增加^[12]。有文章显示, RBE 的值依赖于细胞的存活率, 存活率较高时, RBE 的值也较大, 当细胞存活率较低时, RBE 的值较小见图 3 和图 4^[13]。

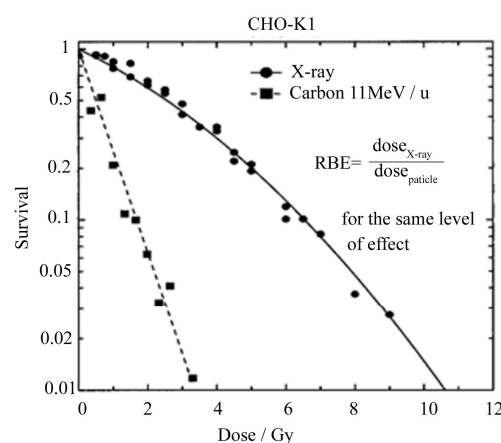


图 3 CHO 细胞的存活率和剂量相关, 而 RBE 依赖于细胞的存活率^[13]
Fig.3 Survival of CHO cells is a function of dose. RBE values calculated from these curves depend strongly on the survival level^[13]

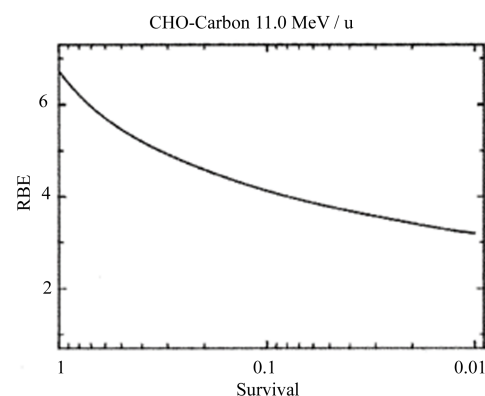


图 4 图 3 所得的 RBE 值和存活率相关, 存活率降低时 RBE 也逐渐减少^[13]
Fig.4 RBE values from Fig. 3 as a function of survival level. The RBE decreases towards lower survival^[13]

1.3 氧增比对 RBE 的影响

在放疗中, 对低氧肿瘤细胞的杀灭一直是一个难题。当肿瘤生长时, 会生成新的血管为肿瘤细胞提供氧气和养料。一般情况下血管的生成速度不及肿瘤生长速度。导致肿瘤细胞处于低氧状态, 尤其是在大型肿瘤的中心, 经常会有低氧区域。众所周知低氧条件会导致很强的辐射抗性, 然而出现这种效应的机理却并不清楚。氧气的减少使氧增比升高, 这是高 LET 辐射引入治疗的原因之一。

图 5^[14] 是美国劳伦斯伯克利实验室 (LBL) 在 70 年代进行的重离子治疗预实验。在高 LET 粒子进行辐照时缺氧和正常情况细胞的差异有所减小, 细胞存活曲线也逐渐靠近。氧增比随粒子能量的减少而增加, 高 LET 粒子的情况下, 氧增比接近于 1。这一情况在很多粒子和细胞种类的实验都有出现^[15]。

研究发现，相比氦等质量较轻的粒子如碳、氮等重离子的氧增比最小值更低，原因可能是相比诱导产生自由基造成损伤，这些重离子直接击中靶标引起损伤的能力更强。随着 OER 的减少，RBE 的值在布拉格峰展宽处会有更大的提升，因此，碳等重离子为治疗乏氧状态下的肿瘤提供了选择。

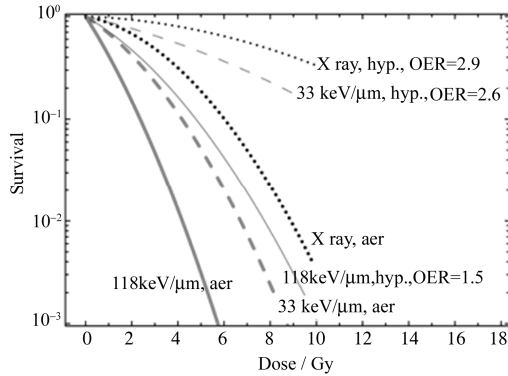


图 5 不同含氧量时人肾 T-1 细胞在 X-射线以及不同 LET 碳离子射线对细胞存活率的影响^[14]
Fig.5 Influence of the oxygen level on cell survival of human kidney T-1 cells for carbon ions and X-ray radiation with different LET^[14]

1.4 RBE 与 α/β 的关系

对治疗肿瘤来说最重要的是辐照后细胞的修复能力可以通过 RBE 值直观显示。已经有实验论证当修复系统发生变化时，细胞的 RBE 值会发生完全不同的变化。图 6^[13]中野生型的 CHO 与辐射敏感、突变的 XRS 细胞系进行比较，XRS 中 β -聚合酶活性被抑制。尽管只有这一种差异，但是实验结果显示 RBE 的值相差很大。野生型细胞在 50–500 keV/ μm 中存在一个明显的峰，但缺陷型的 XRS 细胞系则没有观察到 RBE 值有显著增加。

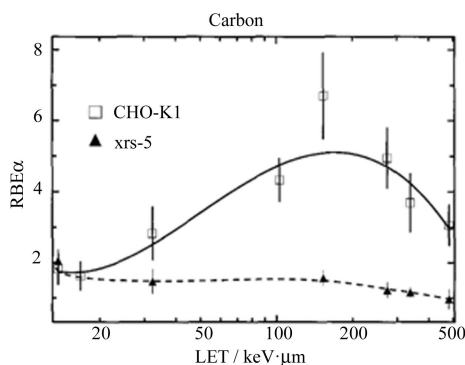


图 6 野生型细胞 CHO 与修复缺陷型细胞 XRS 相关 RBE 最大值的比较。当修复作用被抑制时，RBE 最大值几乎消失^[13]

Fig.6 $RBE\alpha$ from the wild type CHO in comparison to the repair deficient XRS. When repair is suppressed the RBE maximum disappears^[13]

在存活曲线中，肩区与修复能力有关，肩区越大修复能力越强，较小或纯线性则可能是修复能力不足。在线性-二次方程(LQ)中， α/β 的值是肩区大小的衡量标准。 α/β 的值较大说明 α 占主导，肩区就会越小，相反， α/β 值较小，则说明肩区越大，肩区越大修复能力就越强。

图 7^[12,16-17]显示，在不同的 LET 下，RBE 的值与 β/α 有明显的相关性。在低 LET 时，RBE 的值只随着 β/α 的增加而增加了一点，而在高 LET 时，RBE 的值随 β/α 的增加而明显增大。图 7 证实了 RBE 的取值对 α/β 比例的相关性。Weyrather 等从中得出两个重要的结论：首先，任何试图计算 RBE 值得模型都应该包括修复环节，尽管微观上直接确定修复进程在现阶段还不太可能实现，但可以通过一些非直接的方式得以实现；其次，RBE 与修复的过程的联系具有直接的临床意义，抗辐射缓慢生长的肿瘤 α/β 比值较小，可以作为特征之一，因此其最大 RBE 值可以作为粒子治疗的参考。

被辐射细胞系或组织的辐射敏感性同样影响 RBE，于是 Weyrather 等^[12]进行了 3 种哺乳动物细胞系不同辐射敏感性的比较。结果表明，CHO 细胞对辐射更为敏感，而修复缺陷的 XRS 细胞系 RBE 增加的效果几乎可被忽略（图 8）。一般来说，辐射敏感性的差异会由于高 LET 辐射而有所减小。为了检测人类细胞系对碳离子束的辐照敏感性，Suzuki 等^[18]测定了超过 12 个正常及肿瘤细胞的存活曲线。结果显示 RBE 的增加伴随着 α/β 值的减少。得到的结论是，RBE 的值与 X-射线实验中得出的 α/β 相关。而细胞之间出现这样差别的原因还有待进行更深入的研究。

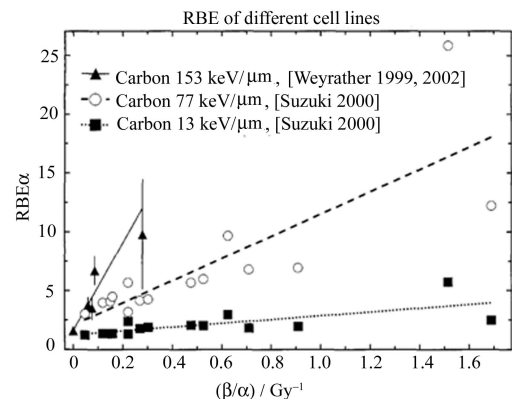


图 7 三种 LET 碳离子射线 RBE 与 β/α 的关系，证明了 β/α 与 RBE 的相关性^[12,16-17]

Fig.7 RBE for three different carbon LET values as function of the β/α ratio, which demonstrated the relativity between LET and β/α ratio^[12,16-17]

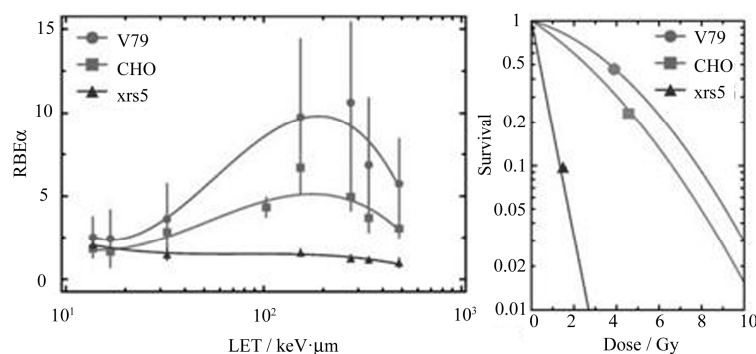


图8 细胞的辐射敏感性影响 RBE: 左图是三种细胞系在碳离子辐射后 RBE 最大值的曲线; 右图为 X-射线照射后相同细胞系的存活曲线^[12]

Fig.8 RBE dependence on the radiation sensitivity of cell lines. Left: RBE of three cell lines after carbon irradiation; Right: Survival curves of the same cell lines after x-ray irradiation^[12]

1.5 照射次数对 RBE 的影响

LET、细胞存活率和粒子类型等对 RBE 的影响基本上是被人们公认的。后来人们发现实际上照射次数的不同对 RBE 也有很大的影响。而这一影响在峰区显得尤为明显。

Karger 等^[18]对不同照射次数对 RBE 的影响做了细致的研究, 可以看出辐照次数的增加使峰区的 RBE 值有了很大程度的提升, 坪区没有什么变化(图 9)。峰区是重离子治疗应用的主要区域, 因此这一研究对重离子临床应用有很大影响。既可以更大程度上杀伤处于峰区的癌细胞, 又不至于使处于坪区的正常细胞受到额外的辐射损伤。此外, 由于粒子的轨迹结构不同, 生物分子的结构不同以及发生损伤后修复效率不同, 这导致损伤的分布, 类型, 和复杂程度不同, 最终的表现情况也各不相同。总的来说, RBE 的值受到多种生物物理因素影响, 但这些影响的具体作用机制仍欠缺一个合理的解释。

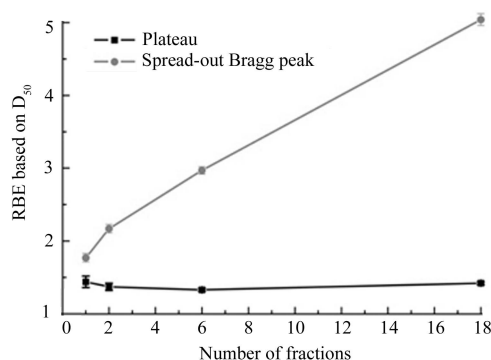


图9 小鼠脊髓细胞峰区、坪区不同照射次数对 RBE 的影响。照射剂量为致死剂量的 50%^[18]

Fig.9 RBE values based on the dose for 50% complication probability for the radiation tolerance of the rat spinal cord. Data for the spread-out Bragg peak and the plateau^[18]

2 RBE 的计算模型

由于影响治疗效果的生物学因素很多, 仅仅对物理剂量进行优化对重离子治疗是远远不够的。理论上, 通过用恰当的方法预测治疗区域每个位置的 RBE 就可以确定治疗所需要的剂量。但是, 这涉及到很多参数而且需要相关的生物物理学模型, 事实上即使是在体外实验, 现阶段也无法通过实验来得知每个可能位置上的 RBE。尽管目前物理和化学途径^[19-21]与后来的修复通路都让人看到希望, 但还不能确定它们未来的应用前景。辐射对生命体造成影响的机制以及相关数据的缺乏, 影响了 RBE 模型的精确性。因此, 科研人员还需要继续发展简单的模型, 使它既囊括重离子实验的数据, 也涵盖了传统辐射领域的经验。由于治疗中的 RBE 值基于生物学模型且无法预知, 相对剂量的命名、定义以及 RBE 的计算方法在不同的重离子治疗中心中也各不相同。这更导致了 RBE 在具体剂量确定上的复杂性

2.1 HIMAC 的方法

HIMAC 于 1994 年开始碳离子束治疗, 但是对于它的临床效应知之甚少, 因此 HIMAC 对于 RBE 计算的研究是结合中子束流的临床经验^[22], 采用剂量逐步增加的方法, 以实现从生物学 RBE 到临床运用 RBE 的过渡。

在研究的过程中, HIMAC 的研究人员主要采用了人类唾液腺细胞(HSG)进行了一系列实验^[23], HSG 是生物的多种细胞种类中的代表细胞, 而且其各种条件下 RBE 值的差别与在存活率为 10%时相差不大, 而且它在快中子治疗中治疗效果较好, 因此它是适合被用作剂量处方设计的典型细胞。

他们用 LQ 模型在不同的 LET 值下适配了 HSG 的数据发展了一系列计算 RBE 的模型。其基本计算公式如下。

$$\alpha_{mix} = \sum f_i \alpha_i \quad (1)$$

$$\sqrt{\beta_{mix}} = \sum f_i \sqrt{\beta_i} \quad (2)$$

其中, f_i 为第 i 条单能 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 ^{12}C 离子束在某 LET 下细胞存活曲线 LQ 模型的两个拟合参数。结合剂量沉积深度等参数, 最终可以确定该细胞的生物学 RBE。但这距离临床运用的 RBE 还有一定的距离。

由于中子治疗过程中对应的不同细胞以及生物体内的生物学 RBE 的值已经通过大量实验获得, 并且可以作为参照和碳离子的 RBE 值进行比较, 因此, HIMAC 的研究人员试图与之前中子治疗中积累的经验建立联系以实现从生物学 RBE 到临床应用 RBE 的过渡。

通过一系列的比较, 研究人员最终确定了一个 SOBP 的位置, 在这个位置上, 碳离子束与之前中子治疗临床试验上的结果表现出相同的 RBE 值。这个位置被称为 SOBP 的中子当量点。对 HSG 细胞 10% 存活率时的生物学 RBE 进行检测, 发现在 6 cm 的 SOBP 时, RBE 随着剂量平均 LET 值的增加而增加, 当 LET 为 85 keV/ μm 时, 其值是 2.05。在相同的终点时, 这个 RBE 值与中子的 RBE 相同。对体内正常组织进行了测量发现, 以早期皮肤反应等级 2.5 为终点。此时, 获得的碳离子 RBE 是 3.1, 剂量平均的 LET 值是 75 keV/ μm , 与快中子的 RBE 值一致。结合体内、体外的结果, 取 LET 为 80 keV/ μm 作为中子当量点, 此时对应的 SOBP 为 6 cm, 粒子束能量为 290 MeV/n。

假定在这个 SOBP 条件下的碳离子 RBE 与同样条件下的快中子治疗中的 RBE 值相同, 过去 NIRS 积累的快中子治疗的经验就可以用来确定在这个 SOBP 下对应的碳离子治疗的临床 RBE, 从而实现治疗过程中, 生物学 RBE 值到临床运用 RBE 的过渡。一般来说这个值确定在 2.1 到 2.8 之间, 但这是在忽略了剂量水平, 照射次数等因素的前提下, 具体值的确定仍与 SOBP 覆盖的肿瘤大小有关, 具体见图 10^[23]。

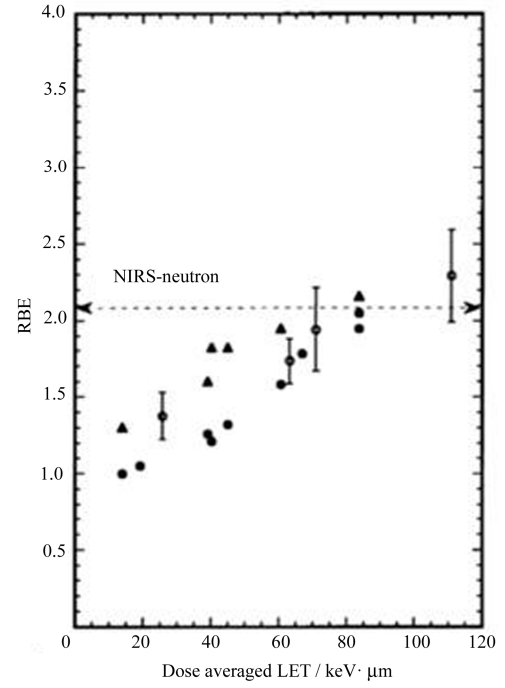


图 10 10%存活率的 HSG 细胞在 290 MeV/n 碳离子束, 不同 LET 下 RBE 值, 虚线为中子束时的 RBE 值^[23]

Fig.10 LET dependency of the RBE for colony formation of HSG cells at the 10% survival level. The data of the RBE were obtained by exposures of a HIMAC carbon beam of 290 MeV/n. The dashed line shows the RBE for the NIRS neutron beam for the HSG cells^[23]

2.2 GSI 的方法

Scholz 和 Kraft 等^[24]经研究提出了局部效应模型(Local effect model, LEM)。局部效应模型与 X-射线辐射相联系。认为只要沉积剂量均匀, 则重离子照射和 X-射线照射引起的生物学效应是等同的。假设辐射产生的生物学效应完全是由空间剂量在细胞核中沉积引起, 那么将细胞核分为各个亚单位, 运用轨迹结构模型计算细胞核中剂量的积累, 根据沉积剂量理论, 从每个亚体积及整合的完整细胞核的 X-射线实验中可以推断出生物学损伤的结果。由于粒子辐射剂量的分配差异很大, 所以用三维局部剂量 $d(x, y, z)$ 来计算致死事件中的平均值。从靶学说出发, X-射线照射下细胞的存活率可以描述为:

$$S(D) = e^{-N(D)} \quad (3)$$

D 为细胞的吸收剂量, $N(D)$ 为剂量 D 时的细胞体积内的平均致死事件数。于是有:

$$N(D) = \ln S(D) \quad (4)$$

在线性平方模型的框架下, 上式具体地表述为:

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (5)$$

其中 α 、 β 是辐射敏感性参数。公式(2)可表示为:

$$N(D) = \alpha D + \beta D^2 \quad (6)$$

假设细胞核中的辐射敏感性位点是均匀分布的,且致死事件随机地出现在细胞核的任何部位,那么细胞核内单位体积中的平均致死事件(致死事件密度)可以写成:

$$V(D) = \frac{N(D)}{V} - \frac{\ln S(D)}{V} \quad (7)$$

其中, V 为细胞核体积。重离子照射时,由于重离子径迹中的分布是不均匀的,因此在多个离子沉积的剂量重叠后细胞核体积内的剂量分布是不均匀的。在局部效应模型中,假设重离子和 X-射线在生物效应上的差异主要是由这种能量沉积方式的差异造成的,如果在某个局部沉积地剂量相同,那么此剂量无论是由重离子放射产生还是由 X-射线放射产生,它们所造成的生物学效应是相同的,即在该局部发生的致死事件数是相同的。基于这个观点,由公式(5)式求得的 X-射线照射时的致死事件密度就是重离子沉积同样剂量时的致死事件密度。在重离子照射下,如果微小体积 ΔV 内沉积的剂量为 D ,那么 ΔF 内的平均致死事件数可以表示为:

$$\bar{N}_{\text{lethal}} = \frac{\ln S(D)}{V} \Delta V \quad (8)$$

在重离子照射下细胞核内的平均致死事件数则表示为:

$$\bar{N}_{\text{lethal}} = \iiint_V \frac{\ln S(D)}{V} dV \quad (9)$$

重离子照射时的细胞存活率可按(10)式计算:

$$S = e^{-\bar{N}_{\text{lethal}}} \quad (10)$$

再由得到的重离子照射下细胞的存活率来用于 X-射线相似的方法计算重离子照射的 RBE 值^[25]。但是这种原始版本的 LEM 模型在很大程度上低估了碳离子的治疗比率(即 RBE 在布拉格峰区域在入射区域的比值)。但经过一系列的修改(例如修改轨迹结构),LEM 模型几乎完全补偿了这些系统误差,而且适用于高能低能碳离子束 RBE 的预测。进一步提高了治疗计划的精确性,尽管如此,这仍是一种经验型的计算模型,但相比其他治疗方式,这种模型对碳离子,质子或强度调控放射治疗计划的进一步优化有明显作用^[26]。

2.3 HIRFL 的方法

HIRFL 属于被动式束流配送系统。其 RBE 值的计算在某些方面类似于 HIMAC。由于 X-射线与

γ -射线作为一种常规治疗手段,理论相对完善,积累的经验也相对丰富,其主要特点之一是 RBE 不会发生明显的变化,因此,在重离子治疗中采用 250 kV X-射线作为参考辐射来定义它们的 RBE^[27]

根据 RBE 的定义得:

$$RBE = \frac{\beta_c \sqrt{\alpha_x^2 - 4\beta_x \ln(S)} - \alpha_x}{\beta_x \sqrt{\alpha_c^2 - 4\beta_c \ln(S)} - \alpha_c} \quad (11)$$

但是在混合场中,重离子束的相对生物学效应会随着 LET 的变化而变化,因此,公式 11 可改写为:

$$RBE(LET, S) = \frac{\beta_c (LET \sqrt{\alpha_x^2 - 4\beta_x \ln(S)} - \alpha_x)}{\beta_x \sqrt{\alpha_c^2 (LET) - 4\beta_c (LET) \ln(S)} - \alpha_c (LET)} \quad (12)$$

但在重离子治疗中,布拉格峰需要进行进一步展览以覆盖整个肿瘤靶区,因此,在实际应用时还需进一步应用混合辐射场下的 LQ 模型,对公式 12 进行进一步的修正以满足治疗要求。

3 结语

与 X-射线等传统放射线不同,重离子射线的 RBE 值不再作为一个定值贯穿于整个治疗过程中,它的确定需要考虑更多的情况,衡量更多的相关参数。最初,重离子的临床 RBE 是直接从人体细胞实验数据中得到并直接应用到临床中。后来人们通过适当的条件特定的选择适当的 RBE 值。一些 RBE 定值的确定对一些特定肿瘤的治疗取得了一些成功。目前来说,肿瘤的放疗更多采用强度调控的放射治疗,很多参数可以自由设定,RBE 的确定就更多基于临床经验。此外,与中子治疗类似,对完整的靶标来说,RBE 再也不是一个定值。也不仅仅是取决于穿透深度的一维变量。由于肿瘤的形状十分复杂,RBE 的确定需要根据靶标的三维参数来确定。

不论是德国的 GSI 还是日本的 HIMAC,关于 RBE 的计算都是与传统且理论技术相对成熟的放射经验和数据相关,从而确定重离子治疗相适宜的 RBE 值,在数据和经验有限的情况下,这是一种简单高效的办法,现在重离子治疗发展迅速,临床案例也将越来越多,这就需要科研人员不断根据数据来修正已有模型,发展新模型,并在生物学进程不断被探明的情况下将其运用在临床方面。重离子治

疗是一个生物和物理的交叉学科, 相信随着越来越多的生物物理学模型的建立, 重离子治疗的应用前景会更加美好。

参考文献

- 1 Zhang H, Li S, Wang X H, *et al.* Results of carbon ion radiotherapy for skin carcinomas in 45 patients [J]. *British Journal of Dermatology*, 2012, **166**(5): 1100-1106.
- 2 Kamada T, Tsujii H, Blakely E A, *et al.* Carbon ion radiotherapy in Japan: An assessment of 20 years of clinical experience [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, **16**(2): 93-100.
- 3 Imai T. Treatment with carbon-ion radiotherapy and its combinations-basic biological studies and investigations at the national institute of radiological sciences [J]. *Gan to Kagaku Ryoho Cancer & Chemotherapy*, 2015, **42**(2): 154-158.
- 4 Suzuki K, Matsui H, Kawamura H, *et al.* Heavy ion radiotherapy for prostate cancer-the role of hormone therapy [J]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 2015, **42**(2): 159-163.
- 5 Pedroni E, Bacher R, Blattmann H, *et al.* The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization [J]. *Medical Physics*, 1995, **22**(1): 37-53.
- 6 Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, *et al.* Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2002, **53**(2): 407-421.
- 7 Belli F, Cera R, Cherubini M, *et al.* RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V79 cells: further results at the LNL facility [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 1998, **74**(4): 501-509.
- 8 Scholz M. Effects of ion radiation on cells and tissues //Radiation effects on polymers for biological use [M]. Springer Berlin Heidelberg, 2003: 95-155.
- 9 Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, *et al.* Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated ^3He -, ^{12}C -and ^{20}Ne -ion beams [J]. *Radiation Research*, 2000, **154**(5): 485-496.
- 10 Schlaff C D, Krauze A, Belard A, *et al.* Bringing the heavy: carbon ion therapy in the radiobiological and clinical context [J]. *Radiation Oncology*, 2014, **9**(1): 88.
- 11 Tsujii H, Kamada T, Shirai T, *et al.* Carbon-ion radiotherapy [J]. *Carbon-Ion Radiotherapy Springer*, 2014: 34-35.
- 12 Weyrather W K, Ritter S, Scholz M, *et al.* RBE for carbon track-segment irradiation in cell lines of differing repair capacity [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 1999, **75**(11): 1357-1364.
- 13 Weyrather W K, Kraft G. RBE of carbon ions: experimental data and the strategy of RBE calculation for treatment planning [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2004, **73**: S161-S169.
- 14 Blakely E A, Tobias C A, Yang T C H, *et al.* Inactivation of human kidney cells by high-energy monoenergetic heavy-ion beams [J]. *Radiation Research*, 1979, **80**(1): 122-160.
- 15 Krämer M, Jäkel O, Haberer T, *et al.* Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2000, **45**(11): 3299.
- 16 Weyrather W K. Radiobiological Research for Hadron Therapy [J]. *Progress in Radio-Oncology VII*, 2002: 353-360.
- 17 Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, *et al.* Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams [J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2000, **1**(48): 241-250.
- 18 Karger C P, Peschke P, Sanchez-Brandelik R, *et al.* Radiation tolerance of the rat spinal cord after 6 and 18 fractions of photons and carbon ions: experimental results and clinical implications [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2006, **66**(5): 1488-1497.
- 19 LaVerne J A. Track effects of heavy ions in liquid water [J]. *Radiation Research*, 2000, **153**(5): 487-496.
- 20 Cucinotta F A, Pluth J M, Anderson J A, *et al.* Biochemical kinetics model of DSB repair and induction of γ -H2AX foci by non-homologous end joining [J]. *Radiation Research*, 2008, **169**(2): 214-222.
- 21 Champion C, L'hoir A, Politis M F, *et al.* A Monte Carlo code for the simulation of heavy-ion tracks in water [J]. *Radiation Research*, 2005, **163**(2): 222-231.
- 22 Kagawa K, Murakami M, Hishikawa Y, *et al.* Preclinical biological assessment of proton and carbon ion beams at Hyogo Ion Beam Medical Center [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2002,

- 54(3): 928-938.
- 23 Kanai T, Endo M, Minohara S, *et al.* Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy [J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1999, **44**(1), 201-210.
- 24 Scholz M, Kraft G. Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles [J]. Advances in Space Research, 1996, **18**(1): 5-14.
- 25 刘瑞娟. 重离子照射细胞存活率局部效应模型的计算检验[D]. 大连: 大连理工大学, 2006: 13-15.
- LIU Ruijuan. A study on the local effect model of the heavy-ion cell survival calculation [D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2006:13-15.
- 26 Elsässer T, Krämer M, Scholz M. Accuracy of the local effect model for the prediction of biologic effects of carbon ion beams *in vitro* and *in vivo* [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2008, **71**(3): 866-872.
- 27 刘新国, 李强, 杜晓刚, 等. 初步的 IMP 重离子治疗计划系统[J]. 原子核物理评论, 2010, **27**(4): 480-487.
- LIU Xinguo, LI Qing, DU Xiaogang, *et al.* A preliminary version of heavy ion treatment planning system at IMP [J]. Nuclear Physics Review, 2010, **27**(4): 480-487.

Influencing factors and calculation of RBE in heavy ion radiotherapy

YAN Jiawei^{1,2,3,4} LIU Yang^{1,2,3} ZHAO Qiuyue^{1,2,3,4} ZHANG Hong^{1,2,3}

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

²(Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Biology and Medicine of Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

³(Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

⁴(University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

ABSTRACT Relative biological effectiveness (RBE), a major factor to determine the absorbed dose, is an important parameter of radiotherapy. Differing from that in the conventional radiation, RBE is a variable value and related with many biological and physical factors in heavy ion therapy. The paper reviews the elements that influence RBE, and briefly introduces the methods to calculate RBE in Japan, German and China.

KEYWORDS Heavy ion radiotherapy, Relative biological effectiveness, Influence factors, Calculation methods

CLC R730.55, TL99