

行政院原子能委員會
委託研究計畫研究報告

直線能量轉移評估系統之建立(2/4)

Establishment of an Evaluation System of Linear Energy Transfer
(2/4)

計畫編號：NL1070698

受委託機關(構)：國立清華大學

計畫主持人：蔡惠予

聯絡電話：03-5715131#34236

E-mail address：huiyutsai@mx.nthu.edu.tw

協同主持人：林怡君

研究期程：中華民國 107 年 6 月至 107 年 12 月

研究經費：新臺幣 五十七萬元

核研所聯絡人員：林怡君

報告日期： 107 年 12 月 20 日

目 錄

目 錄	I
中文摘要	1
英文摘要	2
作者及所屬單位	3
壹、計畫緣起與目的	4
一、計畫目的	5
二、文獻回顧	5
(一) 質子治療與直線能量轉移	5
(二) 熱發光劑量計與直線能量轉移	8
(三) 熱發光輝光曲線與高溫比值方法	8
(四) 前期研究結果	10
貳、研究方法與過程	11
一、研究設計與實驗規劃	11
二、熱發光劑量計校正	12
(一) 熱發光劑量計之分析、篩選	12
(二) 劑量校正	12
(三) 直線能量轉移校正	14
1. 高溫比值計算	14
2. 高溫比值區定義	17
3. 蒙地卡羅模擬	20
三、系統驗證	22
參、主要發現與結論	23
一、劑量校正方程式	23
二、直線能量轉移校正方程式	25
三、系統驗證結果	26
四、結論	27
肆、研究發表	29
伍、參考文獻	30

中文摘要

隨著質子治療的躍起，且因著其相對生物效應與直線能量轉移有關，因此除了評估質子治療劑量外，相應的直線能量轉移之評估也開始受到重視。熱發光劑量計(thermoluminescent dosimeter, TLD)應用於放射治療的劑量評估已有悠久的歷史，其乃利用熱發光之輝光訊號積分值正比於輻射量的關係來推估輻射劑量，然而尚能擴展其應用於直線能量轉移(linear energy transfer, LET)之評估。

由質子束和光子束照射熱發光劑量計，在指定高溫區域的積分熱發光強度比率表示為高溫比 (high-temperature ratio, HTR)，進而可藉由校正得知 HTR 和 LET 之關係。使用三種輻射在水假體的幾個深度用相同劑量照射 TLD，輻射源分別為核能研究所國家測量實驗室的 ^{60}Co γ 射線源，6-MV 光子束和長庚紀念醫院的 190-MeV 質子束。使用蒙特卡羅程式 TOPAS (版本 3.0.1) 模擬 LET 值隨深度變化，如果用熱發光劑量計(LiF:Mg,Ti)度量估計質子束，則可評估 LET 的範圍為 1 至 10 keV/ μm 。LET 測量系統是藉由比較由質子束引起的熱發光訊號與 ^{60}Co 伽馬射線或 6 MV 的 X 光引起的熱發光訊號而開發的系統。對於大多數醫院醫療機構而言，使用直線加速器的 X 光來建構校正系統是更為方便且貼近臨床狀況的，透過本計畫的研究結果，使得 TLD 不僅是質子治療的劑量計，也可以是 LET 偵檢器。

Abstract

With the leap of proton therapy, the evaluation of the corresponding linear energy transfer (LET) began to pay a lot of attention. The reason is that the relative biological effects (RBE) becomes important in the proton therapy, and the LET is one of the parameters related to RBE. Thermoluminescence dosimeters (TLD) are used in the radiation therapy dose assessment, especially *in-vivo* dose assessment, for a long time. The integrated thermoluminescence signal is proportional to the amount of radiation dose. However, it can still be extended the application to assess the LET. In the previous (2017) project, we have evaluated the average value of the linear energy transfer by analyzing the high temperature ratio in the high temperature region of the glow curve. However, the LET calibration model was established by the scientific literature.

The ratio of the integral thermoluminescent intensities at the specified high-temperature region induced by a proton beam and a photon beam is denoted as the high-temperature ratio (HTR). The relationship between HTR and LET was determined. The TLDs were irradiated with the same dose at several depths of a water phantom using three types of radiation: a ^{60}Co gamma source at the National Measurement Laboratory of the Institute of Nuclear Energy Research, a 6-MV photon beam, and a 190-MeV proton beam at the Chang Gung Memorial Hospital. The LET values varied with depths were simulated using a Monte Carlo code, TOPAS (version 3.0.1). The LET values range from 1 to 10 keV/ μm as estimating using LiF:Mg,Ti for a proton beam. The LET measurement system has been developed using comparing TL signals caused by proton beams with those by ^{60}Co gamma rays or 6-MV X rays. It is more convenient to build the system with Linac X rays for most hospital-based

medical facilities. Therefore, TLDs can be not only dosimeters but also LET detectors in proton therapeutic sites.

作者及所屬單位

計畫名稱：直線能量轉移評估系統之建立(2/4)

計畫編號：NL1070698

執行期間： 107 年 6 月 27 日至 107 年 12 月 20 日

執行機構：國立清華大學

計畫主持人： 蔡惠予 國立清華大學核子工程與科學研究所

研究參與人員： 宋其勳 長庚大學醫學影像暨放射科學系

林雍傑 國立清華大學核子工程與科學研究所

簡佳玉 國立清華大學核子工程與科學研究所

協同主持人： 林怡君 行政院原子能委員會核能研究所

壹、計畫緣起與目的

熱發光劑量計(thermoluminescent dosimeter, TLD)可用於測量輻射劑量，乃是利用其輝光訊號積分值正比於輻射劑量的關係。當加熱 TLD 時可以讀出輝光曲線(glow curve)，即輝光訊號隨加熱溫度的變化。一般來說，TLD 通常用於劑量測量，然而當 TLD 受到不同輻射品質的射束照射時，此處的射束品質是指有不同直線能量轉移(linear energy transfer, LET)的射束，將 TLD 在特定加熱模式下計讀，就可以獲得因 LET 造成的不同能峰分佈的輝光曲線，藉由理論模型可以分析輝光曲線下的分量，進而得到平均直線能量轉移，以推算輻射的「品質」與「劑量」。建立直線能量轉移評估系統，首先需要建置控溫程度良好的 TLD 加溫/控溫系統，當讀出輝光曲線時需有輝光曲線分析程式，利用理論模型分析各能峰的分量，計算特定能峰下的分量比值，以評估平均直線能量轉移，這部分已在前期計畫完成。其次，須取得不同 LET 的照射，以建構 HTR 與 LET 之校正關係，鑑於台灣的放射腫瘤科皆具備直線加速器的 X 光射源，因此擬評估以 X 光照射取代鈷六十加馬射線照射，且台灣較難尋得特定已知 LET 射源進行校正，因此擬依據現行質子治療設備的射束狀況建構蒙地卡羅程式之模型，用以理論計算得到平均能量轉移理論數值，此數值會隨著照射深度而變化，因此標定深度與所對應的 LET，便能建構已知 LET 的環境。此後，再將熱發光劑量計放在標定深度下照射，以得到實際測量的 HTR，取得兩者之間的關聯性以完成系統的建立。最後，配合臨床常用之照射條件，對假體進行照射後，評估其 HTR，將其套用至建立好的直線能量轉移評估系統，與蒙地

卡羅模擬的數值進行比較，便能完成建構質子治療之直線能量轉移評估系統之臨床應用。

一、計畫目的

關於本計畫的相關研究，自 2010 年後國外的研究僅有四篇相關文獻，這些文獻主要是建立其他熱發光材料的 HTR 與 LET 之關係，沒有關於質子治療輻射場的相關評估，然而自 2010 年後國際間的質子治療設備之數量增長速度變快，而台灣第一台質子治療設備也自 2015 年底開始啟用，至今國內尚未有 LET 的評估系統，因此本計畫的目的就是要建立質子治療的 LET 評估系統，未來可於一次測量中就可推算出推算輻射的「品質」與「劑量」。

透過完成以下四個工作項目來達成本計畫的目的：(1)設計質子治療直線能量轉移之臨床照射實驗架構：以粒子遷移計算程式設計臨床照射實驗，先於前期模擬計算中評估臨床照射的可用性與限制性；(2)評估以鈷六十光子與直線加速器光子作為直線能量轉移系統之基準數據之適用性；(3)進行質子治療照射的臨床實驗：針對質子治療時假體內的數個深度進行熱發光劑量計的測量與直線能量轉移的評估；(4)完成建構質子治療之直線能量轉移評估系統之臨床應用。

二、文獻回顧

(一) 質子治療與直線能量轉移

質子治療的放射治療計畫於評估劑量時，以治療計畫所

算出的物理劑量(physical dose)乘以相對生物效應(relative biological effectiveness, RBE)來計算生物劑量(biological dose)。相對生物效應(relative biological effectiveness, RBE)時，目前假設質子的 RBE 為常數 1.1(Paganetti, 2016)，然而這個假設忽略了 RBE 會隨著質子照野內的縱向深度(depth)與側向距離(distance)而變化，因此為得更符合生物效應的生物劑量分佈，目前有些先驅研究(Fager et al., 2015)嘗試將 RBE 變化的因素，考量於治療計畫當中(Giantsoudi et al., 2016)，請見圖 1.1。

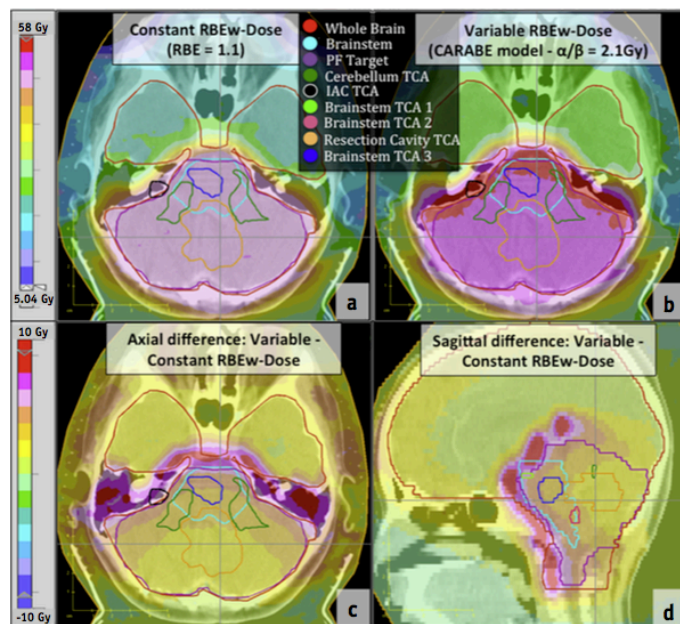


圖 1.1、RBE 加權的生物劑量分佈圖：(a) 軸向劑量分佈圖，RBE 使用常數 1.1、(b) 軸向劑量分佈圖，RBE 使用變量、(c) 軸向面的劑量差異圖、和(d)矢狀面的劑量差異圖。(Giantsoudi et al., 2016)

有研究證據顯示 RBE 的變化與直線能量轉移(linear

energy transfer, LET)、生物組織類型有關(Paganetti, 2014; Paganetti et al., 2002)，因此最近有一研究(McNamara et al., 2015)收集約 70 篇關於質子 RBE 的實驗報告，建立開發質子 RBE 的預測模型，這是目前為止所提出最全面的質子 RBE 實驗數據收集得出的，而 RBE 預測所考慮的參數包含物理劑量、LET、與生物參數(α/β 比值)等，其中 α/β 比值是生物組織特徵參數，該研究所提出的預測模型可以觀察到 RBE 隨著 LET 的增加而增加、隨著 α/β 比值的增加而減小。由於 LET 正比於 RBE，且 LET 的推算較無需考慮複雜的生物因素，因此治療計畫的最佳化已有使用 LET 來推算生物劑量的趨勢(Bassler et al., 2010; Grassberger et al., 2011)。

此外，質子治療會在目標體積(target volume)之外造成不必要的劑量，此原因可能是由質子散射造成的，或由質子與人體組織作用所誘發的二次粒子所造成的(Clasie et al., 2010)。被誘發的二次粒子可能是光子、中子或重荷電粒子，因此照野外的 LET 與粒子種類、粒子能量有關，而照野外的 LET 評估是極必須的，如此才能計算照野外器官的等價劑量(equivalent dose, H_T)。

因著以上的需求，質子治療是需要評估 LET，才能決定照野內的生物劑量與照野外器官的等價劑量。目前多數的研究是用蒙地卡羅計算去評估 LET ((Bassler et al., 2010; Grassberger and Paganetti, 2011)，若需要實際測量，則可用被動式固態偵檢器 CR-39 測量系統(Sahoo et al., 2016)或熱發光劑量計(thermoluminescent dosimeter, TLD) (Granville and

Sawakuchi, 2015)。

(二) 熱發光劑量計與直線能量轉移

熱發光劑量計用於輻射劑量的測量由來已久，且再現性與準確性高，除了可用在光子劑量的測量上，亦可用於高能粒子的輻射劑量評估上(Yasuda, 1999)。然而提出熱發光劑量計能應用在微劑量學(microdosimetry)可追溯到 1980 年代(Horowitz, 1981)，學者提出熱發光現象與微劑量學的理論模型，乃因觀察到氟化鋰(LiF)熱發光劑量計的熱發光量與輻射劑量呈現超線性(supralinearity)的關係，但當時對這現象的理論並不太了解。爾後，有相關的研究開始討論重荷電粒子(heavy charge particle, HCP)的徑跡形狀(track shape) 如何影響 TLD-100 的超線性反應(Rodriguez-Villafuerte and Brandan, 1999)，進而可應用在太空輻射和醫用輻射的微劑量評估上(Yasuda, 1999)，建立重荷電粒子場下的輻射品質或 LET(Noll et al., 2000)。

(三) 熱發光輝光曲線與高溫比方法

不同 LET 的輻射照射熱發光劑量計後，其輝光曲線可分為兩區：主峰區與高溫區，請見圖 1.2，主峰區的輝光曲線不隨著 LET 而變化，可用於劑量評估。高溫區的輝光曲線會隨 LET 而變化，因此可以用於 LET 評估。Vana 等人(Vana et al., 1996)提出使用氟化鋰系列的熱發光劑量計(LiF:Mg,Ti, 型號 TLD-100/600/700)，使用輝光曲線的高溫區

下與主峰區下的面積比 (HTR)，建立 HTR 其與 LET 之關係 (Yasuda, 1999)，見圖 1.3，爾後就可以用 HTR 來評估平均的 LET，此法稱為高溫比 (high temperature ratio, HTR) 方法 (Yasuda and Fujitaka, 2000)。首度應用於太空站的輻射劑量評估與 LET 評估 (Vana et al., 1996)，LET 可用以推算輻射防護系統中的輻射加權因子，進而可以評估輻射防護用的等價劑量 (dose equivalent) (Yasuda, 2001)，爾後就開啟太空站等價劑量評估的應用 (Berger et al., 2002)。

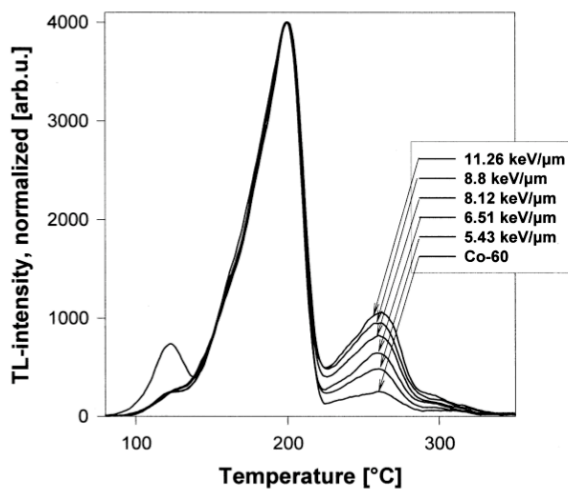


圖 1.2、氟化鋰輝光曲線隨 LET 而變化 (Noll et al., 2000)

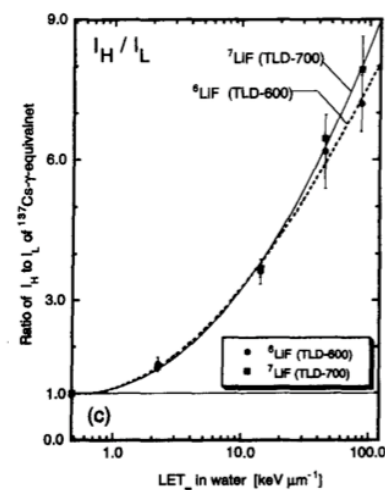


圖 1.3、高溫比與 LET 的關係 (Yasuda, 1999)

除了太空站的輻射防護應用上，氟化鋰系的熱發光劑量計有著體積小、有效原子序近似人體等特性，亦有學者開始將此法應用在醫用放射治療上，用以評估混合輻射場下的平均 LET。Noll 等人將之應用於質子照射下，建立高溫比與相對生物效應之相關性 (Noll et al., 2000)；亦可應用於粒子輻

射(Massillon-JL et al., 2007; 2006; Rodriguez-Villafuerte et al., 2006)。

(四) 前期研究結果

前期研究(林明緯, 2017)已於 106 年計畫案中完成熱發光劑量計的計讀系統設置，並建構直線能量轉移評估系統的理論模型、粒子遷移的直線能量轉移計算，也完成取得實際測量數據與模擬數據。由於當時要取得臨床所用的質子治療設備之照射時間難度較高，因此在有限的照射時間內，已作到初步的測量評估，且已驗證所建立的直線能量轉移評估系統是可行的。

受限於要使用他人建構的 HTR 與 LET 關係，因此前期研究是以鈷六十的加馬射線作為比對基礎，但考量到 LET 評估系統若要於臨床上使用，鈷六十的加馬射線於目前臨床較難取得。因此，經過仔細評估後，認為可用醫用直線加速器的 X 光取代鈷六十的加馬射線，因此本年度的目標是預計自行建立 HTR 與 LET 之關係，並使用醫用直線加速器 X 光照射後的熱發光劑量計的輝光值作為比對基礎，可以擴展技術應用的範圍。

貳、研究方法與過程

一、研究設計與實驗規劃

為達成利用熱發光劑量計建立直線能量轉移量測系統的目標，本計畫的研究設計與實驗規劃如圖 2.1 所示。

研究架構主要分為兩大部分，第一部分為熱發光劑量計校正，包含 (1) TLD 迴火、照射、計讀後利用輝光曲線進行後續分析；(2) TLD 之再現性(reproducibility)與晶體修正因子(element correction coefficient, ECC)的評估； (3)劑量反應評估及劑量校正； (4) LET 校正並利用 TLD 建立 LET 之量測系統。

第二部分則為系統驗證，即進行質子照射的臨床實驗，即利用 190 MeV SOBP 質子射束照射水假體來取得實驗之 LET 數值與模擬所得相比來驗證系統。

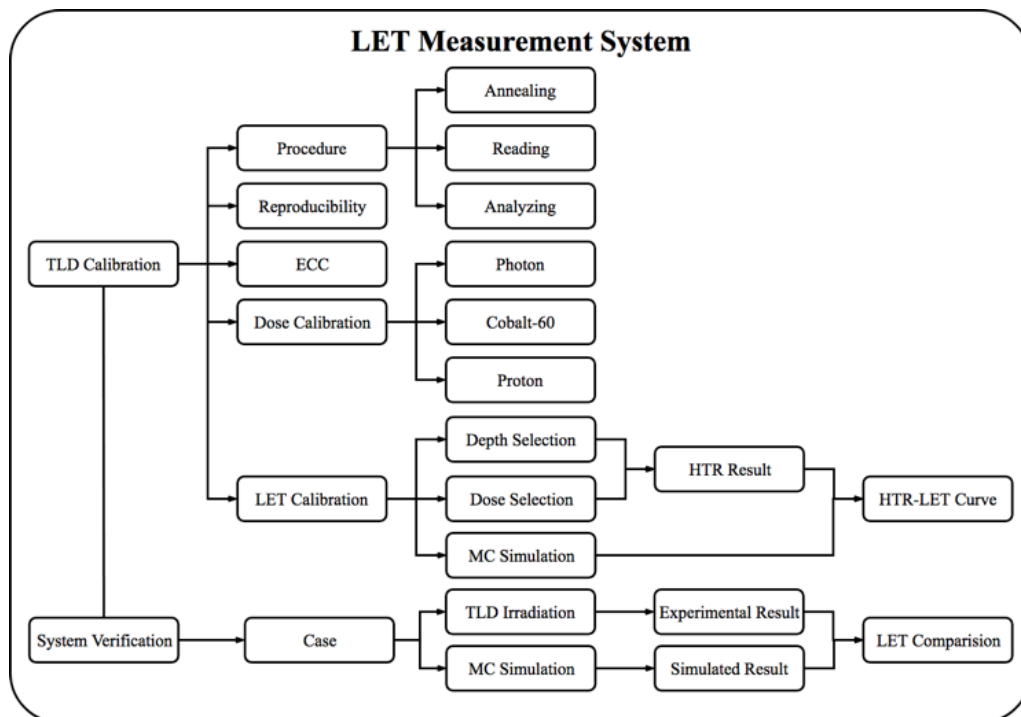


圖 2.1、研究設計與實驗規劃

二、熱發光劑量計校正

(一) 熱發光劑量計之分析、篩選

前項研究架構中提到(1) TLD 迴火、照射、計讀後利用輝光曲線進行後續分析；(2) TLD 之再現性(reproducibility)與晶體修正因子(element correction coefficient, ECC)的評估；(3)劑量反應評估這三部分皆已於前期研究(林明緯, 2017)計畫案中完成。

(二) 劑量校正

劑量校正即是 TLR 與劑量的關係，本研究有建立光子（鈷六十、6 MV 光子）和質子共三套系統，鈷六十伽馬射源是使用核能研究所國家標準實驗室機台，6 MV 光子來源是使用林口長庚醫院暨放射治療中心直線加速器 (Truebeam, Varian)，質子射束則是使用林口長庚醫院暨放射治療中心之擾動式 (wobbling) 質子治療機。兩種光子的照射幾何如圖 2.2(a)，SAD 為 100 cm，照野 10 cm×10 cm，在固態水假體深度 5 cm 下照射；質子的照射幾何如圖 2.2(b)，SSD 為 260 cm，多葉式準直儀(multileaf collimator)照野 10 cm×10 cm，在高密度聚乙烯(high density polyethylene, HDPE)假體深度 13.8 cm 下照射，質子能量為 190 MeV，使用中型擾動模式(middle wobbling)和產生出 10 cm 的 SOBP 之山形濾器(ridge filter)，在此情況下，被照射的 TLD 會恰好落在 SOBP 的中間，光子與質子的擺設幾何都是該機構針對劑量進行品保(quality assurance)之下的結果。

鈷六十照射的劑量如下：0、10、20、50、100、150、200、300、400、500cGy；6 MV 光子照射的劑量為：0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500 cGy；質子照射的劑量則為：0、50、100、150、200、250、300、350 cGy，每個劑量點使用了 5 顆 TLD，另外預留 5 顆作為背景劑量計。鈷六十、6 MV 光子及質子照射前皆會使用游離腔偵檢器(CHECKMATTM 2, Sun Nuclear Corporation)確認劑量輸出的穩定度。實驗後會使用輝光曲線的 MP 範圍訊號做線性迴歸法，得到劑量與其之間的關係，擬合方法是經過計算殘餘值(residual)的結果,評估其與測量理論劑量值的差異在 3%以內選為最佳擬合結果。

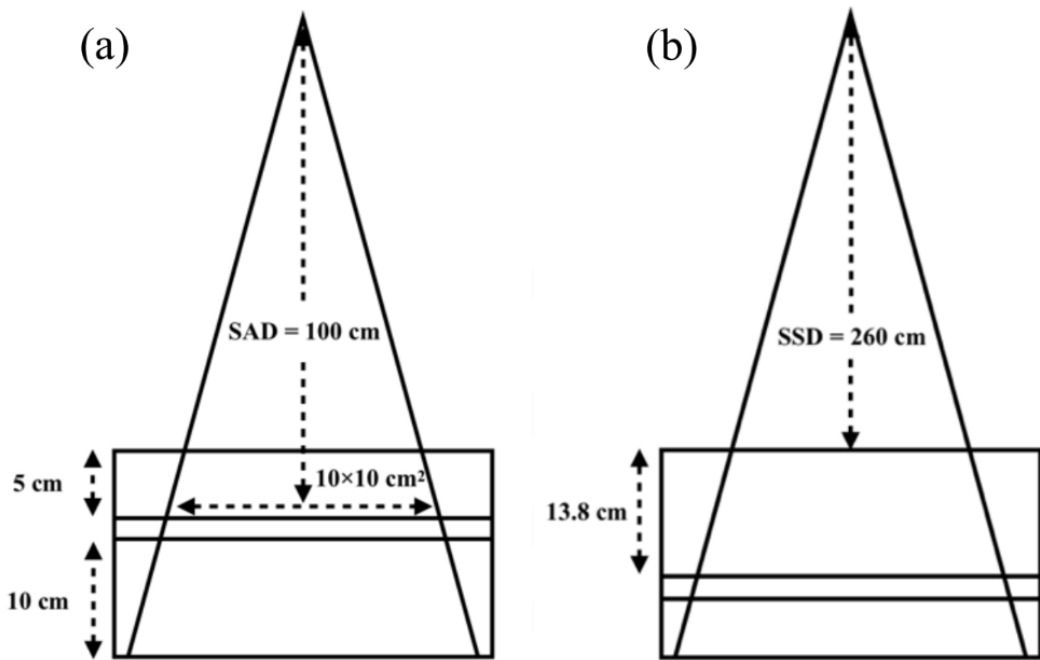


圖 2.2、劑量校正幾何圖：(a)6 MV 光子與鈷六十；(b)190 MeV 質子

(三) 直線能量轉移校正

LET 校正曲線是 HTR 與 LET 之間所建立的關係式，其中 HTR 的量測需要質子和光子(6 MV 光子和鈷六十)的照射，利用計讀 TLD 得到的輝光曲線高溫區面積做計算，LET 是由蒙地卡羅模擬程式 TOPAS (TOol for PArticle Simulation, version 3.0.1) 依照照射的條件模擬出數值，再將 HTR 和 LET 利用多項式迴歸曲線擬合出關係式。

1. 高溫比值計算

質子的照射幾何如圖 2.3(左)，利用林口長庚醫院暨放射治療中心之中型擾動式質子治療機所產生的 190 MeV 單布拉格峰(pristine Bragg peak) 質子射束、射源到表面距離(source-to-surface distance, SSD) 260 cm、MLC 照野 10 cm × 10 cm，在 HDPE 假體中照射深度 (d) 由淺至深分別為:0、2、6、12、13.4、15、16、17、17.6、18.2、18.4、18.8、19.2、19.5、19.6 cm，每個深度劑量設定為 200 cGy，並且放置五顆 TLD，擺設位置如圖 2.3(右)，圖中白點為 TLD 位置，紅線為 10 cm×10 cm 之照野。

HTR 的計算，包含質子、6 MV 光子和鈷六十，6 MV 光子和鈷六十的照射結果是使用劑量校正中 200 cGy 的結果來計算。本研究的高溫比(high temperature ratio, HTR)如式 2.1：

$$HTR_{p,\gamma} = \frac{\varepsilon_p/D_p}{\varepsilon_\gamma/D_\gamma} \quad (\text{式 2.1})$$

HTR : high temperature ratio , 高溫比值區定義在 a °C 至 b °C

ε : 在高溫比值區下的熱發光訊號

p : proton , 質子

γ : 6 MV 光子或者鈷六十

D : 劑量(Gy)

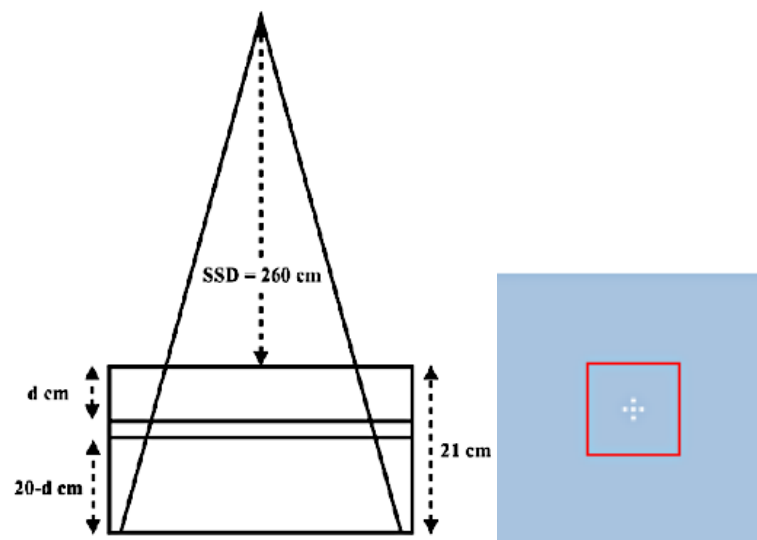


圖 2.3、LET 校正幾何與 TLD 擺放位置：190 MeV 質子(左)、
TLD-100 擺放位置(右)

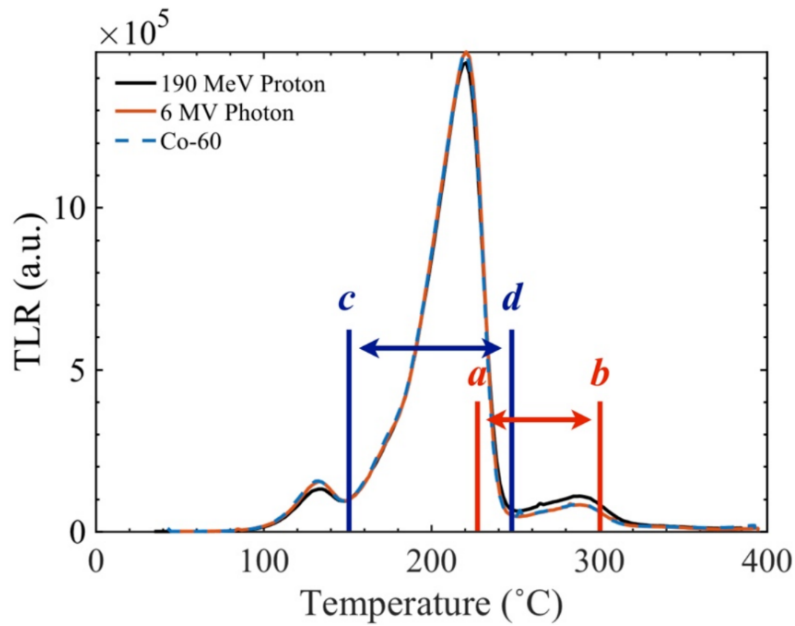


圖 2.4、輝光曲線與區段溫度定義

圖 2.4 中呈現三種不同射束之輝光曲線，橫軸為計讀時加熱之溫度，而縱軸則為熱發光劑量計反應 (thermoluminescent dosimeter response, TLR)，為任意單位 (arbitrary unit, a.u.)，本計畫中之 TLR(a.u.)皆指光訊號之計數值(counts)。本研究對於輝光曲線中理想的高溫比值區溫度(a°C 至 b°C)定義，是使該區域只存在著 LET 的依存性，也就是說對劑量等其他因素的相關性要越低越好，實際的溫度區間必須透過該區面積與劑量之相關分析來做決定。輝光曲線的兩個波谷(valley)的溫度 (Weinstein et al., 2005) 150°C 和 245 °C (圖 2.4 中 c°C 至 d°C)之間的區域定義為主峰(main peak, MP)，此區與劑量有著很高的依存性，因此 TLD 之劑量校正便是以主峰區的訊號所評估。HTR 式子中的分子與分母，是以質

子和光子之輝光曲線其高溫比值區除以主峰區所評估出的劑量，目的是將分子與分母的高溫比值區，在相同劑量水平上作運算。高溫比值區的溫度範圍定義於本計畫中有利用該區域的超線性反應作評估，來決定最適合的高溫比值區範圍。

蒙地卡羅模擬的幾何條件與實際照射條件相同，在模擬 LET 前，會先利用 TOPAS 紀錄法「DoseToMedium」來紀錄模擬的百分深度劑量(percentage depth dose, PDD)是否與實際量測的相同，以此來驗證模擬射束的準確性，再使用「ProtonLET」紀錄沿著假體深度的 LET_d 和 LET_f。

HTR 與 LET 的關係式，是沿著不同深度下，以實驗量測的 HTR 作為橫軸，以模擬出來的 LET_d 或者 LET_f 作為縱軸，利用迴歸的方式找到 HTR 與 LET 的關係。

2. 高溫比值區定義

理想的高溫比值區，必須只存在著 LET 依存性，相對的，劑量的依存性越小越好，因此在做 LET 校正前，本實驗評估了不同高溫區的範圍，觀察該區間面積與劑量的關係，利用隨著劑量變異的程度來選擇變異最小的區間。TLD 在 6 MV 光子、鈷六十與質子的評估結果如圖 2.5，詳細的計算數值如表 2.1，評估的區間有：225°C 至 300°C、245°C 至 310°C、225°C 至 310°C、260°C 至 300°C 和 225°C 至 245°C，分別的意義是：部分高溫(光峰)訊號加上部分主峰訊號、全部的高溫訊號、

全部的高溫訊號加上部分主峰訊號、部分高溫訊號和部分主峰訊號，最後一項為前述區間中的部分主峰訊號，表中的數據可得到以下結論：225℃ 至 245℃ 屬於主峰的訊號，因此此區間與主峰訊號的比值固然最穩定(變異係數最小)，而質子此區的照射結果會有不同，是由於輝光曲線中較高溫的山谷會受到高溫訊號的影響，導致此部分的主峰訊號會相對於光子的結果不穩定；225℃ 至 300℃ 為高溫訊號中變異程度最小之區間，代表其對光子及質子劑量的關係為高溫訊號區間中最小的，故本研究將以 225℃ 至 300℃ 定為高溫比值區。

表 2.1、高溫比值區與主峰區比值對劑量之變異係數

CV \ Region(°C)	225-300	245-310	225-310	260-300	225-245
CV _{6MV Photon}	14.9%	33.8%	16%	8.4%	35%
CV _{Co-60}	14.8%	36.5%	15.9%	6.7%	38.4%
CV _{190 MeV Proton}	3.7%	14.4%	4.1%	15.9%	9.1%

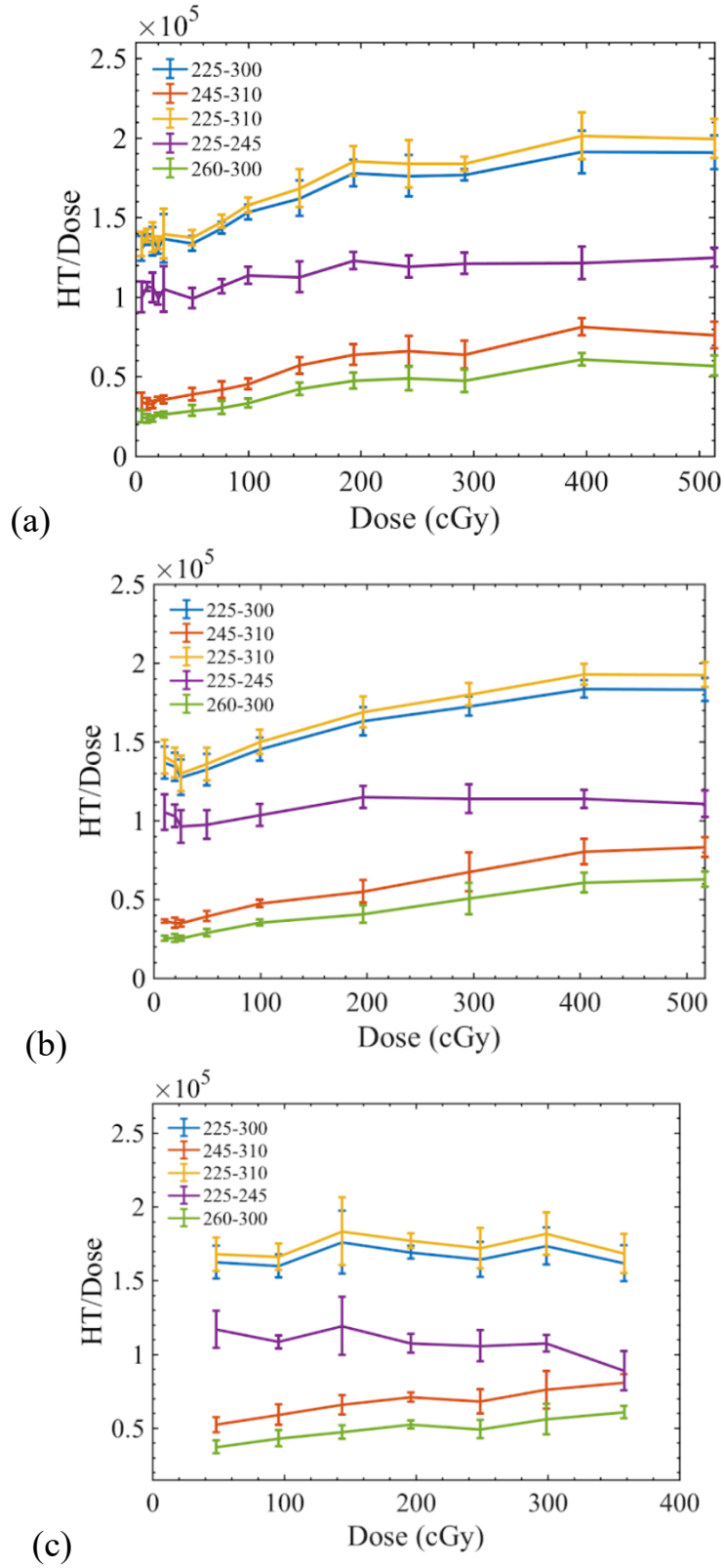


圖 2.5、區間面積與主峰區比值指劑量之關係圖：(a) 6 MV 光子、
(b)鈷六十、(c) 190 MeV 質子

3. 蒙地卡羅模擬

蒙地卡羅模擬一直被視為劑量計算的指標，相較於傳統光子劑量，其針對質子劑量計算影響更為顯著，這是由於質子布拉格峰的特性，讓劑量在腫瘤組織的分佈順形度更佳，然而使得劑量不確定性(dose delivery uncertainty)、組織不均性(tissue heterogeneity)、病人固定裝置(patient immobilization)、器官移動(organ motion)與劑量計算的精準度尤為重要。目前蒙地卡羅已被運用在臨床的劑量計算。目前常見的蒙地卡羅模擬程式有：MCNPX(Monte Carlo N-Particle Transport Code)、FLUKA(FLUktuierende KAskade)、Geant4(Geometry ANd Tracking)以及 TOPAS(Tool for Particle Simulation)。其中 Geant4 是個使用現代編碼語言—C++ 的開放資源，在質子治療的領域中已被應用許久，而 TOPAS 是個建立在 Geant4 資料庫上的模擬程式。

TOPAS 有幾項特色：(1)建立在 Geant4 之上；(2)保留了 Geant4 的編碼(code)、速度(speed)、精準度(accuracy)和彈性(flexibility)；(3)涵蓋了標準的物理學資訊；(4)相對於 Geant4，TOPAS 不需使用 C++ 語言進行操作，利於不具備編碼能力的使用者使用。TOPAS 由於建立於 Geant4 之上，其會隨之演變。TOPAS 的目標是能夠提高質子模擬的可信度(reliability)和可重複性(repeatability)。所謂的可信度指的是精準的物理和精確的模擬出使用者想要模擬的情況；可重複性是指同

樣的模擬情況在不同時間使用或者不同使用者使用時，能夠得到相同的結果。

Granville 等人(Granville and Sawakuchi, 2016)使用光激發劑量計結合 TOPAS 模擬，來量測臨床射束 LET，TOPAS 具備模擬出 LET_f (fluence-weighted LET，式 2.2) 和 LET_d (dose-weighted LET，式 2.3) 的能力。 LET_f 是利用單位體積內的 LET 能譜(LET spectrum)來做平均，如式 2.2 所示，每個 LET 與其通量相乘，再以總通量平均，即為通量直線能量轉移，其與 ICRU 所提出的概念相當接近；然而，當討論到生物效應時，必須考慮到 LET 及劑量， LET_d 就涵蓋了此兩者的因素， LET_f 如式 2.3 所示，每個 LET 與其通量、LET 值和密度相乘，再以通量乘以 LET 值和密度之總和平均，又由於式中分子分母之密度相同，得以相消，即為劑量直線能量轉移。

$$LET_f = \frac{\sum_j^N \Phi_j \times LET_j}{\sum_j^N \Phi_j} \quad (\text{式 2.2})$$

$$LET_d = \frac{\sum_j^N \Phi_j \times LET_j \times LET_j}{\sum_j^N \Phi_j \times LET_j} \quad (\text{式 2.3})$$

三、系統驗證

此驗證實驗係利用長庚醫院暨放射治療中心之中型擾動式質子治療機所產生的 190 MeV SOBPs 射束，其 SOBPs 寬度設定為 10 cm，照野為 10 cm × 10 cm，SSD 為 260 cm，如圖 2.6 所示。分別照射 HDPE 假體 49、137、176、186、190、192 mm 的深度，在 SOBPs 中心點處給予 200 cGy 的劑量，將照射後計算所得之 HTR 數值套用至經 LET 校正得到的直線能量轉移校正式，再將得到的 LET 數值與針對此情況所做之 LET 模擬結果相互比較，若兩者結果相符則可完成對此直線能量轉移量測系統之初步驗證。

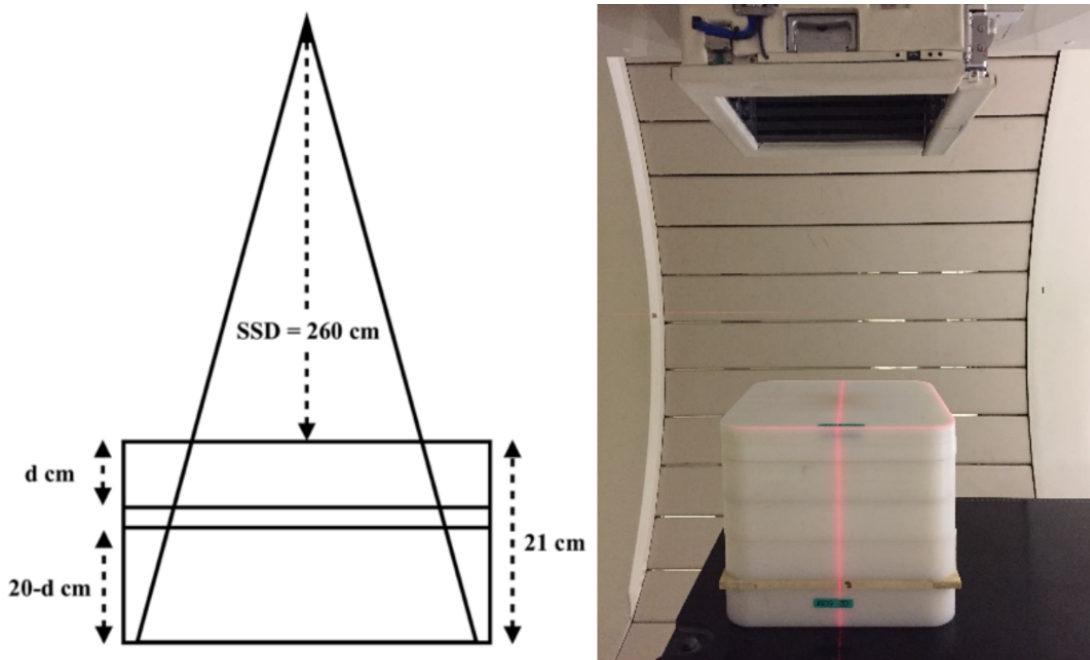


圖 2.6、系統驗證照射幾何（左）與實際照射情形（右）

參、主要發現與結論

一、劑量校正方程式

6 MV 光子與鈷六十的劑量校正結果如圖 3.1(a)與圖 3.1(b)，6MV 光子以劑量點 69 cGy 利用兩段線性方程式擬合，鈷六十射束以劑量點 82 cGy 利用兩段線性方程式擬合，結果如表 3.1，兩校正曲線(calibration curve) 的適用劑量範圍在 0 cGy 至 500 cGy，質子的劑量校正結果如圖 3.1(c)、表 3.1，適用的劑量範圍在 0 cGy 至 350 cGy。

表 3.1、劑量校正曲線方程式

$y = ax + b$				
	Dose condition (cGy)	a ($\times 10^{-6}$)	b	R^2
Dosex	$0 < D \leq 69$	1.647	0.00	0.9999
	$69 < D \leq 500$	1.616	9.78	0.9981
Dose γ	$0 < D \leq 82$	1.665	0.00	0.9997
	$82 < D \leq 500$	1.447	10.75	0.9986
Dose p	$0 \leq D \leq 350$	1.641	0.00	0.9987

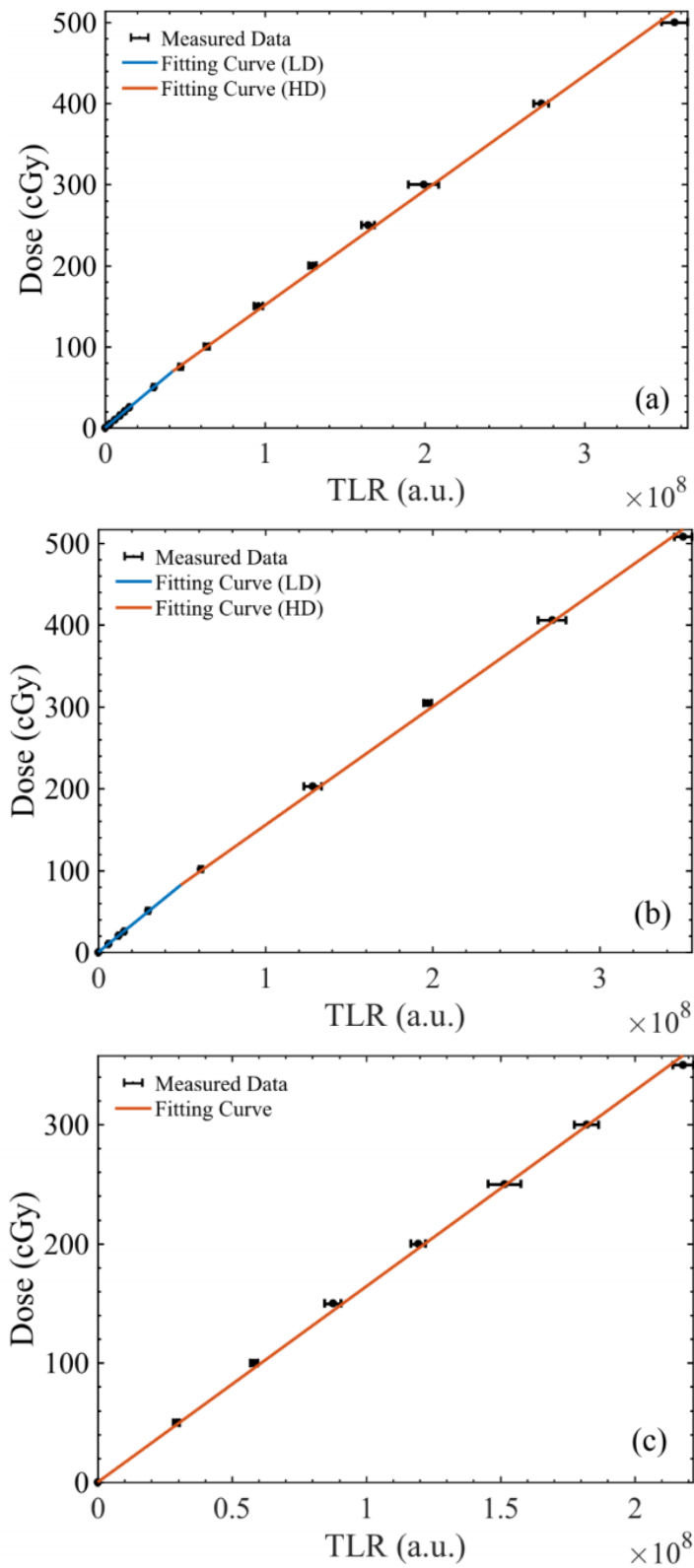


圖 3.1、熱發光劑量計劑量校正曲線：(a)6 MV 光子；(b)鈷六十
(c)190 MeV 質子

二、直線能量轉移校正方程式

質子射束的 PDD、 LET_d 及 LET_f 模擬結果如圖 3.2，將模擬與游離腔偵檢器量測得到的 PDD 相互比對，可發現兩者所得到的 190 MeV 質子射程是吻合的，其 PDD 值也相近，以此可證明模擬條件與實際情況相似。TLD 所得到的輝光曲線，經過式子的計算後，以質子作為分子，以不同光子作為分母取得 $HTR_{p,\gamma}$ 及 $HTR_{p,x}$ ，可發現 HTR 會隨著深度變深而增加。

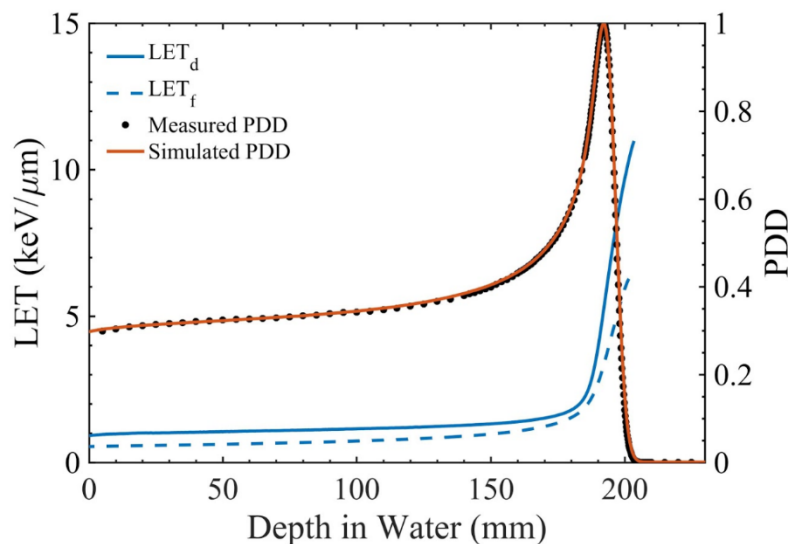


圖 3.2、190 MeV 單一布拉格峰質子射束模擬結果圖

將模擬得到之 LET_d 及 LET_f 與 TLD 經照射後計算所得之 HTR 結果做相關性的擬合比較，可以得到二次多項式的擬合結果，藉由照射 TLD 取得加馬射線或 X 射線之 HTR，套入二次多項式即可得到相應之 LET_d 或 LET_f 。

不管是加馬射線或 X 射線，其二式多項式擬合之相關係數 (R^2) 皆大於 0.97，且當欲求 LET_d 時，使用加馬射線之 HTR

亦或 X 射線之 HTR 套入所得之擬合相關係數皆相等，換作欲求 LET_f 時亦有相同結果，這代表了臨床直線加速器的光子射源與鈷六十射源在 HTR 技術中的表現是接近的，也證實了臨床直線加速器之光子射源具有取代鈷六十射源作為直線能量轉移系統之基準數據能力。

關於直線能量轉移校正曲線之適用範圍， LET_d 校正曲線之適用範圍最小至 $0.99 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ，最大至 $9.52 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ，而 LET_f 校正曲線之適用範圍最小至 $0.58 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ，最大則可至 $5.79 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 。

三、系統驗證結果

關於系統驗證之實驗結果，圖 3.3 顯示了院方使用游離腔偵檢器測量出來的百分深度劑量(PDD)、藉由蒙地卡羅模擬所得到的 PDD 以及本次照射實驗利用 TLD-100 所評估之 PDD，三者 SOBP 末端下降處有良好的一致性，代表質子射束能量模擬的部分，確實有符合實驗照射機台的真實情況；而若將各深度之模擬所得與加馬射線、X 射線照射所得之 LET_d 及 LET_f 相互比較，可發現在 SOBP 劑量的增加的區段上，不管是模擬或是實驗數據， LET_d 相較於 LET_f 皆有較高的數據結果，而若比較模擬與實驗數據的差異，可發現實驗數據之 LET_d 與 LET_f 與模擬數據相比下有些許低估的情況， LET_d 最多可低估至 26.7%，而 LET_f 則最多可低估至 16.5%。

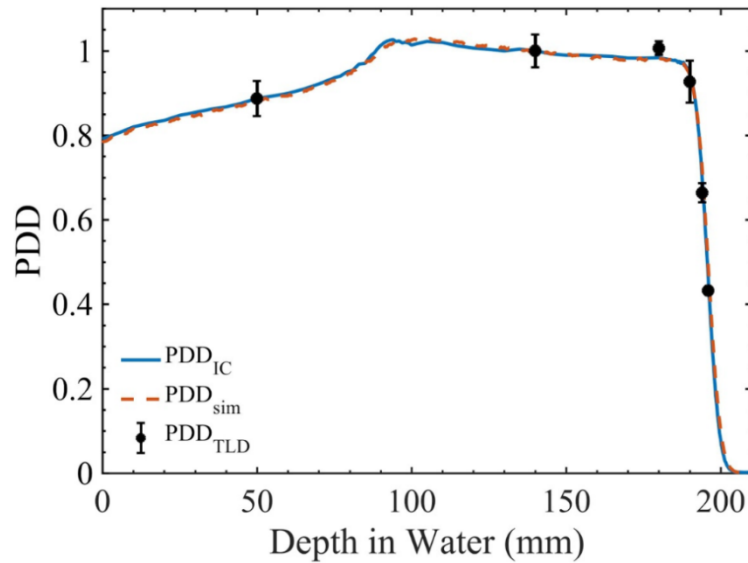


圖 3.3、百分深度劑量之系統驗證結果

四、結論

本計畫已完成直線能量轉移評估系統的建立，並已確認以直線加速器光子作為直線能量轉移系統之基準數據是可行的，因為其與鈷六十光子的結果具有相同的表現。除此之外，本計畫也完成了質子治療照射的臨床實驗，對熱發光劑量計進行量測並評估其直線能量轉移，對此直線能量轉移量測系統進行驗證，證明本計畫所建立的直線能量轉移評估系統已可實際應用，有助於醫療院所進行質子治療時之直線能量轉移評估的測量，進而可優化病人的治療計畫或對病人安全評估取得更多的資訊。

由於熱發光劑量計度量直線能量轉移，受限於其作用機制，僅能評估原始質子(primary proton)的直線能量轉移，即 LET 小於 10 keV/μm，因此對於質子所撞擊出的二次粒子（多數為 LET 大於 10 keV/μm）之直線能量轉移則需要發展其他系統，目前

已知固態核徑跡偵檢器(solid-state nuclear track detector)可補足這部分的限制，因此未來期待能繼續這個研究題目，發展雙偵測系統以評估廣度高的 LET 範圍。

肆、 研究發表

本計畫研究成果已發表於三個研究會議：海報發表於 2018 年七月美國醫學物理協會(The American Association of Physicists in Medicine)所舉辦之國際會議；口頭發表於 2018 年八月第 8 屆第 2 次中華民國醫學物理學會會員大會暨學術研討會；口頭發表 2018 年九月於捷克布拉格舉辦之第十屆國際會議(10th International Conference on International Conference on Luminescent Detectors and Transformers of Ionizing Radiation)。

伍、參考文獻

1. 林明緯, 蔡惠予, 宋其勳, 黃柏翰, 林雍傑, 林怡君, 2017. 行政院原子能委員會委託研究計畫研究報告: 直線能量轉移評估系統之建立。
2. Bassler, N., Jäkel, O., Søndergaard, C.S., Petersen, J.B., 2010. Dose- and LET-painting with particle therapy. *Acta Oncol* 49, 1170–1176. doi:10.3109/0284186X.2010.510640
3. Berger, T., Hajek, M., Sch ner, W., Fugger, M., Vana, N., Akatov, Y., Shurshakov, V., Arkhangelsky, V., Kartashov, D., 2002. Application of the High-temperature Ratio Method for Evaluation of the Depth Distribution of Dose Equivalent in a Water-filled Phantom On Board Space Station Mir. *Radiat Prot Dosimetry* 100, 503–506. doi:10.1093/oxfordjournals.rpd.a005923
4. Clasié, B., Wroe, A., Kooy, H., Depauw, N., Flanz, J., Paganetti, H., Rosenfeld, A., 2010. Assessment of out-of-field absorbed dose and equivalent dose in proton fields. *Med Phys* 37, 311–321. doi:10.1118/1.3271390
5. Fager, M., Toma-Dasu, I., Kirk, M., Dolney, D., Diffenderfer, E.S., Vapiwala, N., Carabe, A., 2015. Linear energy transfer painting with proton therapy: a means of reducing radiation doses with equivalent clinical effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91, 1057–1064. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.12.049
6. Giantsoudi, D., Sethi, R.V., Yeap, B.Y., Eaton, B.R., Ebb, D.H., Caruso, P.A., Rapalino, O., Chen, Y.-L.E., Adams, J.A., Yock, T.I., Tarbell, N.J., Paganetti, H., MacDonald, S.M., 2016. Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma: LET and RBE Associations for Areas

- of Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95, 287–296.
doi:10.1016/j.ijrobp.2015.09.015
7. Granville, D.A., Sawakuchi, G.O., 2015. Comparison of linear energy transfer scoring techniques in Monte Carlo simulations of proton beams. *Phys Med Biol* 60, 283–291.
doi:10.1088/0031-9155/60/14/N283
 8. Granville, D.A., N. Sahoo, and G.O. Sawakuchi, Simultaneous measurements of absorbed dose and linear energy transfer in therapeutic proton beams. *Phys Med Biol*,
doi:10.1088/0031-9155/61/4/1765
 9. Grassberger, C., Paganetti, H., 2011. Elevated LET components in clinical proton beams. *Phys Med Biol* 56, 6677–6691.
doi:10.1088/0031-9155/56/20/011
 10. Grassberger, C., Trofimov, A., Lomax, A., Paganetti, H., 2011. Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80, 1559–1566.
doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.027
 11. Horowitz, Y.S., 1981. The theoretical and microdosimetric basis of thermoluminescence and applications to dosimetry. *Phys Med Biol* 26, 765–824. doi:10.1088/0031-9155/26/5/001
 12. Massillon-JL, G., Gamboa-deBuen, I., Brandan, M.E., 2007. TL response of LiF: Mg,Ti exposed to intermediate energy 1H, 3He, 12C, 16O and 20Ne ions. *Journal of Physics D: Applied Physics* 40, 2584–2593. doi:10.1088/0022-3727/40/8/025
 13. Massillon-JL, G., Gamboa-deBuen, I., Brandan, M.E., 2006. LET and dose dependence of TLD-100 glow curve after exposure to intermediate-energy ions. *Radiat Prot Dosimetry* 120, 341–344.
doi:10.1093/rpd/nci534

14. McNamara, A.L., Schuemann, J., Paganetti, H., 2015. A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data. *Phys Med Biol* 60, 8399–8416. doi:10.1088/0031-9155/60/21/8399
15. Noll, M., Böck, E., Schöner, W., Egger, P., Wolf, C., Rüdiger, H., Vana, N., 2000. Correlation of the LET-dependent TL-response of LIF:Mg,Ti TL-dosimeters and genotoxic endpoints after proton irradiation 52, 1135–1138. doi:10.1016/S0969-8043(00)00059-2
16. Paganetti, H., 2016. *Proton Therapy Physics*. CRC Press. doi:10.1097/hp.0b013e31824e7040
17. Paganetti, H., 2014. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol* 59, R419–72. doi:10.1088/0031-9155/59/22/R419
18. Paganetti, H., Niemierko, A., Ancukiewicz, M., Gerweck, L.E., Goitein, M., Loeffler, J.S., Suit, H.D., 2002. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53, 407–421.
19. Rodriguez-Villafuerte, M., Ávila, O., Buenfil, A.E., Gamboa-deBuen, I., Ruiz, C.G., Brandan, M.E., 2006. Response of LiF:Mg,Ti to low energy carbon and oxygen ions. *Radiat Prot Dosimetry* 119, 106–110. doi:10.1093/rpd/nci669
20. Rodriguez-Villafuerte, M., Brandan, M.E., 1999. Influence of the Radiation Field and Track Shape on the Supralinear Response of TLD-100 to Heavy Charged Particles. *Radiat Prot Dosimetry* 84, 73–76. doi:10.1093/oxfordjournals.rpd.a032801
21. Sahoo, G.S., Tripathy, S.P., Molokanov, A.G., Aleynikov, V.E., Sharma, S.D., Bandyopadhyay, T., 2016. Measurement of LET (linear energy transfer) spectra using CR-39 at different depths of

- water irradiated by 171MeV protons_ A comparison with Monte Carlo simulation. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 818, 14–19. doi:10.1016/j.nima.2016.02.038
22. Vana, N., ner, W.S., Fugger, M., Akatov, Y., 1996. Absorbed Dose Measurement and LET Determination with TLDs in Space. Radiat Prot Dosimetry 66, 145–152. doi:10.1093/oxfordjournals.rpd.a031703
 23. Weinstein, M., U. German, A. Abraham, S. Dubinsky, and Z.B. Alfassi, On the linearity of the high temperature peaks of LiF:Mg,Ti. Radiat Meas, 2005. 39(5): p. 489-494. doi: 10.1016/j.radmeas.2008.06.004
 24. Yasuda, H., 2001. Conservative evaluation of space radiation dose equivalent using the glow curve of (LiF)-Li-7 : Mg, Ti (TLD-700). Health Phys 80, 576–582.
 25. Yasuda, H., 1999. Glow curve analyses of 6LiF:Mg,Ti (TLD-600) and 7LiF:Mg,Ti (TLD-700) exposed to high-energy heavy ions. Journal of Nuclear Science and Technology 36, 1105–1107. doi:10.1080/18811248.1999.9726304
 26. Yasuda, H., Fujitaka, K., 2000. Non-linearity of the high temperature peak area ratio of 6LiF:Mg,Ti (TLD-600). Radiat Meas 32, 355–360. doi:10.1016/S1350-4487(00)00069-X