

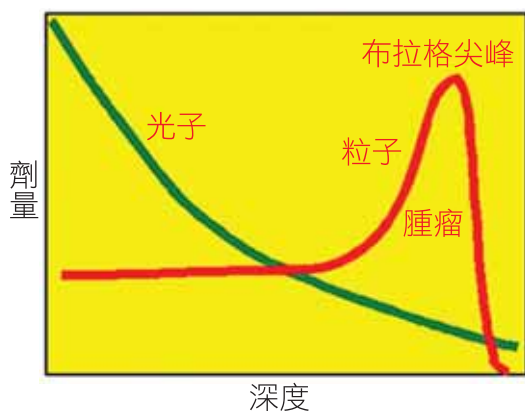
粒子治療之奈微劑量研究

長庚大學放射醫學研究院院長 董傳中

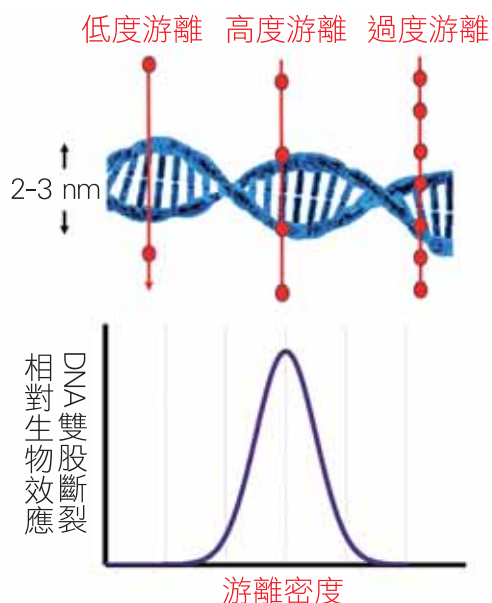
根 據粒子治療國際合作組織（Particle Therapy Co-operative Group, PTCOG）2014年公布的資料顯示，全世界共有15國54所醫院實施粒子治療，其中德、義、日、中等國擁有8部碳離子治療機，其餘各國則設置質子治療機。我國林口長庚醫院新建之四部質子治療機已有兩部投入臨床腫瘤治療，另外兩部正進行最後階段之設備調校，完成後即可加入臨床腫瘤治療，全力服務國內外癌症病人。

惡性腫瘤是壞的組織，必須加以去

除，但腫瘤包覆在好的正常組織之中，要去除腫瘤、又要避免傷害正常組織，這是放射治療的最大挑戰。粒子治療的優點有二，第一是它具有布拉格尖峰的特性（圖一），最大劑量落在腫瘤處，腫瘤前方正常組織的劑量很小，腫瘤後方正常組織的劑量為零。第二個優點是單一粒子殺死腫瘤的能力高於單一光子，換言之單一粒子的輻射品質或相對生物效應大於單一光子，此由圖二之示意可以得印證。一般認為游離輻射導致細胞死亡之根本原因，是細胞核的去氧



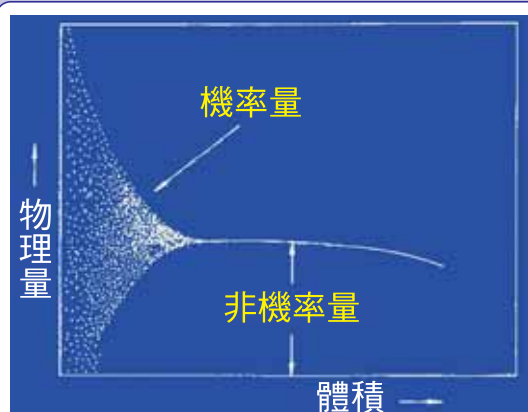
▲ 圖一 粒子治療劑量分布的布拉格尖峰



▲ 圖二 輻射品質與游離密度有關

核醣核酸 (DNA) 雙股接受輻射劑量斷裂所致。當相鄰兩次游離之間距在 2-3 奈米 (約為 DNA 的作用寬度) 時, 粒子輻射非常容易造成 DNA 雙股斷裂, 故相對生物效應值最大。反之, 具低度游離能力之光子輻射在單次事件中, 大多只造成 DNA 單股斷裂, 容易被修復, 故相對生物效應值較小。此外, 具過度游離能力之重核輻射在單次事件中, 因為過度殺傷力, 反而需要用較大的輻射劑量方能產生 DNA 雙股斷裂, 故相對生物效應值反而降低。

粒子治療之相對生物效應與輻射種類、輻射能量、腫瘤組織、腫瘤深度、照射條件等有關, 必須藉助微米劑量學及奈米劑量學加以評估。微米劑量學探討單一粒子在細胞核內的游離密度, 奈米劑量學則進一步探討單一粒子造成 DNA 雙股斷裂的機率。由於奈微劑量學探討之體積都極小, 體積內之物理量已從非機率量轉變為機率量 (圖三), 因此無論理論模擬或實驗度量, 都要依靠



▲ 圖三 微觀體積內的機率量與巨觀體積內的非機率量

極精密的工具來處理。理論模擬多使用蒙地卡羅程式, 實驗度量則常利用組織等效比例計數器。

長庚大學微劑量學實驗室成立以來, 執行了多個與粒子治療相關之奈微劑量學的研究計畫, 包括粒子在水中遷移產生之低能量二次電子的作用截面、質子治療之相對生物效應評估、碳離子治療之相對生物效應評估、鄂惹 (Auger) 電子標靶治療之相對生物效應評估等, 以下為重點研究摘要。

● 質子治療相對生物效應評估

本研究利用微劑量學之腸隱窩再生作為生物效應端點, 採用實驗測得之生物加權函數, 模擬 160 MeV 質子治療射束在水假體中不同深度之相對生物效應、吸收劑量分布, 以及生物加權劑量分布。評估求得之結果顯示, 質子治療在擴展布拉格尖峰遠端邊緣處的相對生物效應值可達 1.3-1.4, 對於精密治療而言這是不可忽視的因素。此一研究成果, 可應用於臨床質子治療, 以改善現行假設相對生物效應值等於 1.1 固定值之作法。

● 碳離子治療相對生物效應評估

本研究利用微劑量學之腸隱窩再生以及奈米劑量學之 DNA 雙股斷裂 (DSB) 產率作為生物效應端點, 模擬 300 MeV/u 碳離子治療射束在水假體中不同深度之相對生物效應、吸收

劑量分布，以及生物加權劑量分布。評估求得之結果顯示，碳離子治療在擴展布拉格尖峰遠端邊緣處的相對生物效應值高達 3~4，與採用之生物效應端點有關。此一研究成果，可應用於臨床碳離子治療。

● 鄂惹核種標靶治療之相對生物效應評估

鄂惹放射核種之標靶治療，乃利用核種衰變時釋出之大量低能量鄂惹電子，以高度游離的作用方式打斷DNA鍵結，誘發各種形式的雙股斷裂。鄂惹放射核種產生之大量電子串雨，射程多在數奈米至數十奈米之間，若能將鄂惹核種標靶到DNA附近，則誘發之雙股斷裂產率會很大，且DNA雙股斷裂複雜程度會很高，因為不易修復，故能有效殺死癌細胞，達到腫瘤治療之目的。本研究開發多環源區至靶區的奈米劑量評估模式，計算鄂惹核種標靶治療之相對生物效應。針對均勻分布於細胞核內之數種不同鄂惹核種，評估所得之DNA雙股斷裂產率的比較。研究結果顯示碘-125之雙股斷裂產率最高，相對生物效應值最大。

● 自製迷你組織等效比例計數器量測質子射束之微劑量分布

以低密度組織等效氣體模擬細胞核、組織等效固體模擬細胞質，製作之組織等效比例計數器，可以測量單一粒子在細胞核內之線性能量。惟使用組織

等效比例計數器測量粒子治療之微劑量參數，必須要解決兩個問題。首先，粒子治療的粒子通量很大，一般組織等效比例計數器容易產生信號堆疊現象，所以必須製作體積更小之迷你組織等效比例計數器。其次，迷你組織等效比例計數器的信號極弱、雜訊相對增高，必須有精密的放大器及校驗程序，才能測到微弱信號。本研究自製之迷你組織等效比例計數器，氣腔直徑只有1毫米，可以模擬1微米之細胞核，精度很高、性能良好。是以自製迷你組織等效比例計數器測量核能研究所TR/30醫用迴旋加速器產生之質子射束，在1微米細胞核內之線能分布結果。利用測量之線能分布代入微劑量學之生物加權函數，即可求得質子射束之相對生物效應值。

● 結語

以往國內放射治療都使用低度游離之輻射，如光子、電子、貝他粒子等，因為這些輻射之相對生物效應都等於1，因此物理劑量可以相加合併計算，不需要評估生物劑量。國內未來採用新興粒子治療的機會大增，因此必須針對不同種類及能量之高度游離的粒子輻射，研究單一粒子在細胞核及DNA內之奈微劑量學，以評估腫瘤及正常組織之相對生物效應及生物劑量。長庚大學微劑量學實驗室之研究經驗，包括開發完成之各種理論方法及實驗儀器，均可提供給國內相關單位使用，作為臨床應用發展之工具。☯