

文章编号: 1007-4627(2017)04-0784-06

# 大分割碳离子放射治疗中相对生物学效应与剂量依赖关系的研究

戴天缘<sup>1,2,3,4</sup>, 李强<sup>1,2,3,†</sup>, 陈卫强<sup>1,2,3</sup>, 刘新国<sup>1,2,3</sup>, 戴中颖<sup>1,2,3</sup>

(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:** 应用碳离子束进行大分割放射治疗从而缩短治疗周期是碳离子束治疗的优势之一。为研究大分割放疗增加单次照射剂量后, 碳离子束相对生物学效应 (RBE) 的变化, 应用细胞存活线性平方 (LQ) 模型推导出 RBE 与剂量的依赖关系。基于此关系研究了具有不同辐射敏感性的肿瘤细胞和正常组织细胞 RBE 随剂量的变化。结果表明, 在 0~20 Gy 范围内, 不论肿瘤细胞与正常组织细胞具有怎样的辐射敏感性, 肿瘤细胞的 RBE 值始终大于正常组织细胞。此外, 基于理论推导和对相关实验数据的分析, 证实了 RBE 随剂量增加而递增现象的存在。这些结果对应用碳离子束进行大分割放射治疗具有重要的指导作用。

**关键词:** 大分割放射治疗; 碳离子束; 相对生物学效应; 剂量; LQ 模型

**中图分类号:** O571.53 **文献标志码:** A **DOI:** 10.11804/NuclPhysRev.34.04.784

## 1 前言

肿瘤放射治疗的基本原则是在正常组织所受损伤最小的前提下, 使肿瘤组织接收到足够剂量的照射。由于具有倒转的深度剂量分布, 质子及重离子束在肿瘤放射治疗领域具有独特的优势。此外与质子及其他重离子束相比, 碳离子束还被认为具有最佳的生物学效应<sup>[1]</sup>。由于在深度剂量分布以及生物学效应方面的双重优势, 使得应用碳离子束进行大分割放射治疗从而缩短总治疗时间成为可能。

所谓大分割放射治疗, 即通过增加每分次的照射剂量来减少总治疗时间的放射治疗方案。日本国立放射线医学综合研究所 (NIRS) 在应用碳离子束进行放射治疗的临床试验中, 仅分别需要 28 GyE/1 分次和 32 GyE/2 分次便可完成 I 期肺癌与肝细胞癌的放射治疗。甚至对于前列腺癌以及骨与软组织肉瘤等通常需要相对延长照射时间的肿瘤来说, 使用碳离子束大约进行 52.8~73.6 GyE/16 分次的照射即可完成治疗。在 NIRS 进行的碳离子束放射治疗临床试验中, 每位患者所需的平均放射治疗分次数由 6 周 18 分次减少到 3 周 12 分次<sup>[2]</sup>。

碳离子束的相对生物学效应 (RBE) 被定义为某一特定的射线 (通常指 250 keV X 射线) 引起某一特定效应所需剂量  $D_X$  和碳离子束达到同样生物效应所需剂量  $D_C$  的比值<sup>[3]</sup>:

$$RBE(D_C) = \frac{D_X}{D_C}, \quad (1)$$

其中  $D_X$  为 X 射线引起某一特定生物效应所需剂量,  $D_C$  为碳离子束达到同样生物效应所需剂量。RBE 并不是一个固定的数值, 其大小受众多因素影响, 如传能线密度 (LET)、细胞种类、剂量等。为讨论碳离子束在大分割放射治疗中的应用, 本文从剂量变化的角度探讨 RBE 的变化规律。

Carabe-Fernandez<sup>[4]</sup> 和 Denekamp 等<sup>[5]</sup> 的研究发现, 随着剂量增加, 肿瘤细胞和正常组织细胞的 RBE 均减小, 但与肿瘤细胞相比, 正常组织细胞减小速度较为缓慢。Friedrich 等<sup>[6]</sup> 的研究发现随着剂量的增加, 将出现正常组织细胞 RBE 值大于肿瘤细胞的情况, 即存在碳离子束对正常组织细胞的损伤超过其对肿瘤细胞杀伤的可能。但必须指出, 以上研究均未考虑在应用碳离子束进行放射治疗时, 肿瘤和正常组织所处辐射场中的位置、剂量、LET 值均不同, 因而不能完全揭

收稿日期: 2017-01-12; 修改日期: 2017-04-01

基金项目: 国家自然科学基金委员会-中国科学院大科学装置联合基金资助项目(U1232207); 国家科技支撑计划资助项目(2015BAI01B11); 国家自然科学基金资助项目(11205217, 11475231, 11075191); 国家重点研发计划资助项目(2016YFC0904600)

作者简介: 戴天缘 (1992-), 男, 黑龙江哈尔滨人, 博士研究生, 从事重离子治疗技术基础研究; E-mail: dty@impcas.ac.cn

† 通信作者: 李强, E-mail: liqiang@impcas.ac.cn.

示肿瘤细胞和正常组织细胞在大分割碳离子束放射治疗中 RBE 随剂量变化的相对关系。基于以上考虑, 本文首先基于线性平方 (LQ) 模型从理论上推导出碳离子束 RBE 与剂量的依赖关系。然后基于理论推导的关系, 以能量为 290 MeV/u, Bragg 峰展宽 60 mm 的碳离子束为例, 研究具有不同辐射敏感性的肿瘤细胞和正常组织细胞 RBE 随剂量的变化。此外, 还研究了 RBE 随剂量变化函数单调性对大分割碳离子束放射治疗的影响。

## 2 研究方法

### 2.1 基于 LQ 模型的 RBE 与剂量的依赖关系

LQ 模型是放射治疗领域最常见的描述细胞存活率随剂量变化的放射生物学模型, 它于 20 世纪 60 年代被提出并于 20 世纪 80 年代被广泛应用<sup>[7]</sup>。某一细胞在特定辐射场中的存活率和剂量之间的关系可以用 LQ 模型表示为

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2, \quad (2)$$

其中:  $S$  为该细胞的存活率;  $D$  为细胞所受的照射剂量;  $\alpha, \beta$  为 LQ 模型的两个参数。当细胞种类或细胞所处辐射场变化时, 只需根据实验数据结果调整  $\alpha, \beta$  两参数的大小, 即可实现对细胞存活率随剂量变化的关系进行描述。Friedrich 等<sup>[6]</sup>的研究已经证实, RBE 随剂量变化的趋势并不是 LQ 模型本身所导致的, 而是 RBE 随剂量变化的一般特性。因此, 考虑到 LQ 模型的普遍性, 简洁性以及不失一般性, 本研究采用 LQ 模型进行相关的理论推导。

对于某一类确定的细胞, 其在常规 X 射线照射下, 细胞存活率与剂量间的关系可以表示为

$$-\ln S_X = \alpha_X D_X + \beta_X D_X^2, \quad (3)$$

其中:  $S_X$  为该细胞在常规 X 射线照射下的存活率,  $D_X$  为细胞所受常规 X 射线的照射剂量,  $\alpha_X, \beta_X$  分别为常规 X 射线照射下 LQ 模型的一次项系数和二次项系数。

对于同样的细胞, 其在碳离子束照射下, 细胞存活率与剂量间的关系可以表示为

$$-\ln S_C = \alpha_C D_C + \beta_C D_C^2, \quad (4)$$

其中:  $S_C$  为该细胞在碳离子束照射下的存活率;  $D_C$  为细胞所受碳离子束的照射剂量;  $\alpha_C, \beta_C$  分别为碳离子束照射下 LQ 模型的一次项系数和二次项系数。

由公式(3)~(4)结合 RBE 的定义(1)可以得到:

$$RBE(D_C) = -\frac{\alpha_X}{2\beta_X} \frac{1}{D_C} + \sqrt{\left(\frac{\alpha_X}{2\beta_X} \frac{1}{D_C}\right)^2 + \frac{\alpha_C}{\beta_X} \frac{1}{D_C} + \frac{\beta_C}{\beta_X}}, \quad (5)$$

公式(5)给出了对于确定细胞在常规 X 射线和碳离子束照射下 LQ 模型参数已知的前提下, 碳离子束 RBE 数值随碳离子束剂量变化的函数关系。因此, 只要通过对确定细胞在常规 X 射线和碳离子束照射下的细胞存活实验数据进行拟合, 得到 LQ 模型的相关参数, 即可得到该细胞在碳离子束照射下 RBE 数值随剂量变化的变化规律, 从而进行下一步的分析。

### 2.2 RBE 随剂量变化的分析方法

从公式(5)中可以看出, 对于在碳离子束照射下的确定细胞, 其 RBE 随剂量的变化由该细胞在碳离子束以及光子照射下的 LQ 模型参数所确定。考虑到应用碳离子束进行放射治疗时, 肿瘤细胞和正常组织细胞所处辐射场中的深度位置、剂量、LET 值均不同, 所以本文选择了一种典型的, 能量为 290 MeV/u, 展宽 Bragg 峰 (SOBP) 宽度为 60 mm 的碳离子束作为研究对象。该碳离子束因其具有合适的射程以及适中的展宽宽度, 被广泛地在基础研究以及临床治疗中采用。

为得到生物有效剂量均匀的展宽 Bragg 峰, 本文采用了国际原子能机构 (IAEA) 建议的能量为 290 MeV/u, Bragg 峰展宽 60 mm 的碳离子束的相对物理剂量分布<sup>[8]</sup>, 如图 1 所示。并假定应用碳离子束进行放射治疗时正常组织位于深度剂量分布的坪区 (对应 LET 为 10~30 keV/ $\mu$ m), 肿瘤组织位于展宽 Bragg 峰处, (对应 LET 为 50~80 keV/ $\mu$ m), 且肿瘤细胞受照射剂量 (取展宽 Bragg 峰中点处) 为正常组织细胞受照射剂量的 1.24 倍。

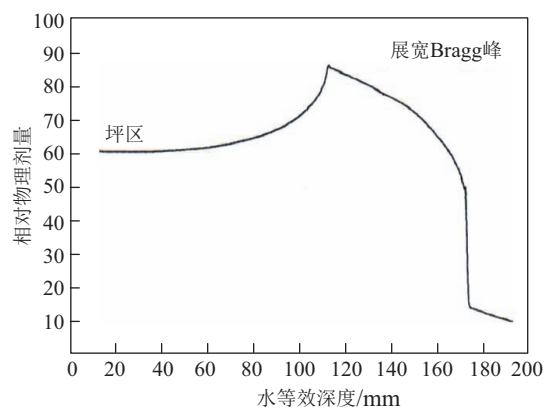


图 1 能量为 290 MeV, 展宽 Bragg 峰 (SOBP) 宽度为 60 mm 碳离子束的深度剂量分布

在临床治疗中，一般用光子照射下细胞存活 LQ 模型中线性项系数与平方项系数之比，即  $\alpha_X/\beta_X$  来描述细胞的辐射敏感性。通常认为肿瘤细胞具有较大的  $\alpha_X/\beta_X$  值，而正常组织细胞具有较小的  $\alpha_X/\beta_X$  值。但考虑到前列腺癌细胞等特殊情况，我们对肿瘤细胞与正常组织细胞的  $\alpha_X/\beta_X$  值范围稍作扩展。基于本课题组在兰州重离子加速器 (HIRFL) 开展相关辐射生物学研究得到的实验数据并结合文献[10, 12, 14, 15, 17] 中

报道过的相关细胞存活实验数据，得到具有不同辐射敏感性的肿瘤细胞和正常组织细胞在 X 射线和碳离子束照射下的 LQ 模型参数，如表 1 所示。进而应用公式 (5) 得到相应的 RBE 随剂量变化规律。在此过程中，对于文献中没有明确给出  $\alpha, \beta$  具体数值的情况，我们先通过对细胞存活率随剂量变化的实验数据进行最小二乘拟合，得到  $\alpha, \beta$  具体数值后再进行相关分析。

表 1 具有不同辐射敏感性的正常组织细胞与肿瘤细胞的 LQ 模型参数

细胞系	$\alpha/\beta$	$\alpha_X$	$\beta_X$	$\alpha_C$	$\beta_C$	$LET_D$	数据来源
低度辐射敏感性正常组织细胞 (V79 细胞)	2.2	0.0660	0.0303	0.2419	0.0274	13.7	参考文献 [10]
中度辐射敏感性正常组织细胞 (HFL-III 细胞)	6.7	0.4153	0.0618	0.5429	0.0664	13.3	参考文献 [12]
高度辐射敏感性正常组织细胞 (NB1RGE 细胞)	14.5	0.5399	0.0373	0.7339	0.0170	13	参考文献 [14]
低度辐射敏感性肿瘤细胞 (HCT116 细胞)	1.99	0.2066	0.1037	1.1010	0.1521	50	参考文献 [15]
中度辐射敏感性肿瘤细胞 (SHG44 细胞)	13.9	0.4171	0.0300	0.9982	0	75	HIRFL 辐射生物学实验
高度辐射敏感性肿瘤细胞 (KS-1 细胞)	21.3	0.7446	0.0350	1.8970	0	77	参考文献 [17]

注:  $LET_D$  (Dose Averaged LET) 为剂量平均 LET, 单位为 keV/ $\mu$ m.

### 3 结果

#### 3.1 具有不同辐射敏感性的肿瘤细胞与正常组织细胞 RBE 随剂量的变化

图 2 为不同辐射敏感性肿瘤细胞与正常组织细胞 RBE 随剂量的变化规律，图中横坐标为应用碳离子束治疗时肿瘤细胞的吸收剂量，其数值是正常组织细胞吸收剂量的 1.24 倍；纵坐标为该条件下肿瘤细胞和正常组织细胞的 RBE 值。从图中可以看出：随剂量

增加，无论肿瘤细胞与正常组织细胞具有怎样的辐射敏感性，肿瘤细胞的 RBE 数值始终大于正常组织细胞的 RBE 数值。这不同于 Friedrich 等<sup>[6]</sup> 的结论：由于辐射敏感性的不同，即  $\alpha_X/\beta_X$  不同，随剂量增加，可能出现正常组织细胞 RBE 数值高于肿瘤细胞的现象。之所以 Friedrich 等的结论与本文不同，是因为在其研究中未考虑在应用碳离子束进行治疗时，肿瘤细胞与正常组织细胞在辐射场中的位置不同，进而 LET 大小不同。

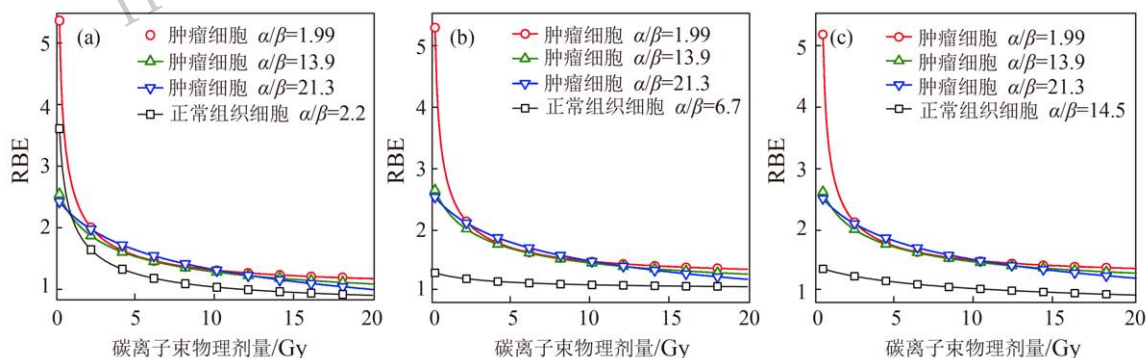


图 2 (在线彩图) 具有不同辐射敏感性的肿瘤细胞与正常组织细胞 RBE 随剂量的变化

(a) 低度辐射敏感性的正常组织细胞与不同辐射敏感性的肿瘤细胞 RBE 随剂量变化的比较; (b) 中度辐射敏感性的正常组织细胞与不同辐射敏感性的肿瘤细胞 RBE 随剂量变化的比较; (c) 高度辐射敏感性的正常组织细胞与不同辐射敏感性的肿瘤细胞 RBE 随剂量变化的比较。

Tsuruoka 等<sup>[14]</sup> 于 2005 年发表了不同 LET 的碳离子束照射下正常人类皮肤纤维母细胞 (NB1RGE) 的细胞存活曲线等相关实验数据。应用 LQ 模型对不同 LET 下的细胞存活曲线进行拟合，得到 LQ 模型相

关参数，通过公式 (5) 得到 NB1RGE 细胞在不同 LET 下 RBE 随剂量变化的曲线如图 3 所示。从图中可以看出，在 0~20 Gy 范围以及治疗用 LET 范围内。LET 高的 RBE 随剂量变化曲线位于 LET 低的 RBE 随剂量变

化曲线的上方。同样的结论还可以从仓鼠肺细胞(V79)等其他实验数据中得出。因此,我们可以对图2中的现象作如下解释:虽然具有不同辐射敏感性的肿瘤细胞和正常组织细胞的RBE随剂量变化曲线的形态不同,但由于在应用碳离子束进行放射治疗时,曲线的相对位置主要由LET决定,肿瘤细胞位置处的LET明显高于正常组织细胞位置处的LET,因而,不论肿瘤细胞与正常组织细胞的辐射敏感性如何搭配,随剂量增加,肿瘤细胞的RBE数值始终高于正常组织细胞的RBE数值。

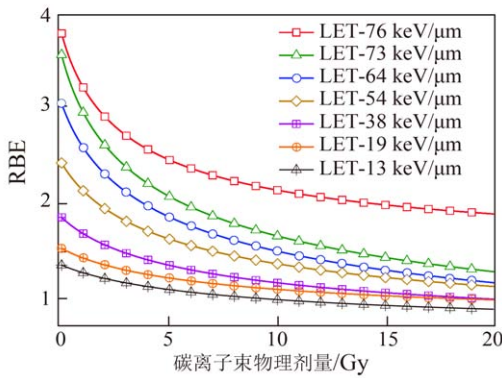


图 3 (在线彩图)NB1RGE 细胞系 LET 对 RBE 随剂量变化的影响

由于RBE( $D_C$ )曲线的相对位置主要由LET决定,即LET大的RBE( $D_C$ )曲线始终位于LET小的RBE( $D_C$ )曲线之上,对文献中的相关数据进行分析,可以得到结论:在0~20 Gy范围内,随着单次剂量的增大,无论正常组织细胞与肿瘤细胞的 $\alpha_X/\beta_X$ 值如何搭配,肿瘤细胞的RBE值始终大于正常组织细胞的RBE值。由于传统X射线的辐射场是均匀的,肿瘤细胞与正常组织细胞位置处的LET并不会明显差别,因而随着照射剂量的增加,不能够保持肿瘤细胞的生物学效应始终大于正常组织细胞的生物学效应。因此,重离子相对传统X射线在大分割放射治疗方面将更有利于提高治疗增益比,可以具有更广泛的适应症。

### 3.2 肿瘤细胞与正常组织细胞 RBE 随剂量递增的现象

一直以来,人们普遍认为RBE随剂量变化的曲线是递减的。但通过公式(5)右端对 $D_C$ 进行微分,可以得到:在 $(\frac{\alpha_C}{\alpha_X})^2 < \frac{\beta_C}{\beta_X}$ 的情况下RBE( $D_C$ )可以为增函数。通过查阅文献[11, 14, 19, 21],发现对于某些细胞,确有 $(\frac{\alpha_C}{\alpha_X})^2 < \frac{\beta_C}{\beta_X}$ 的情况,并且对RBE( $D_C$ )作图证实了其增函数,如图4所示。

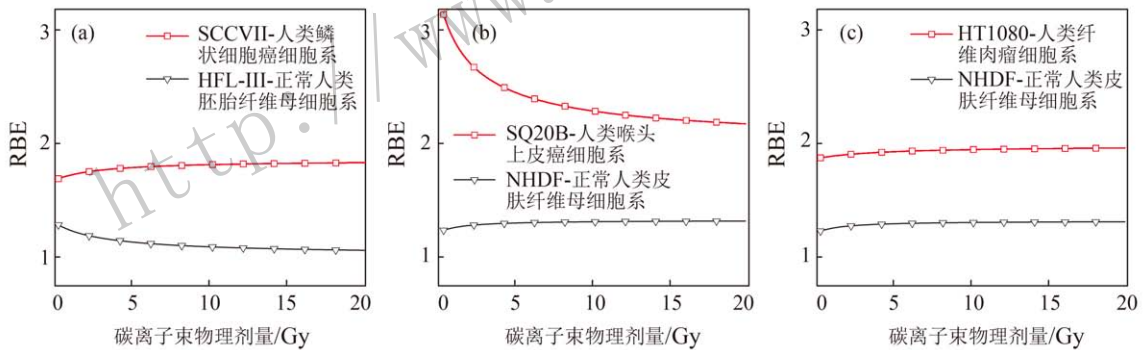


图 4 (在线彩图)肿瘤细胞与正常组织细胞至少一方 RBE 随剂量递增的分析

- (a) 肿瘤细胞 RBE 随剂量递增, 正常组织细胞 RBE 随剂量递减;
- (b) 肿瘤细胞 RBE 随剂量递减, 正常组织细胞 RBE 随剂量递增;
- (c) 肿瘤细胞与正常组织细胞 RBE 随剂量均递增。

在LQ模型中 $\alpha, \beta$ 为剂量效应系数,其中 $\alpha$ 代表单击所致的细胞死亡效应, $\beta$ 代表由于损伤累积而导致的细胞死亡效应[28]。对于某些特定种类的细胞,其在碳离子束照射下由于损伤累积导致的细胞死亡效应较X射线照射下有显著的增加(即 $\frac{\beta_C}{\beta_X}$ 显著增加),当其增加到一定程度,即 $\frac{\beta_C}{\beta_X} > (\frac{\alpha_C}{\alpha_X})^2$ 时,由于辐射损伤累积而导致的细胞死亡效应起主导作用,此时,剂量的增加(剂量的增加有利于辐射损伤的累积)将导致相对生物学效应也随之增加。因此,导致了某些满足条件 $\frac{\beta_C}{\beta_X} > (\frac{\alpha_C}{\alpha_X})^2$ 的细胞在碳离子照射下,出现相对生物

学效应随剂量的增加而递增的现象。图4显示了在应用碳离子束进行放射治疗时肿瘤细胞与正常组织细胞至少一方RBE随剂量递增的情况。图4(a)中,随剂量增大,肿瘤靶区RBE增加,正常组织RBE减小,肿瘤靶区与正常组织的RBE差值逐渐增加。与常规X射线相比较,碳离子束表现了其进行大分割放射治疗优越性,随剂量增加,治疗增益比增加,因而单次照射剂量可以被提到很高的剂量水平,在其他限制条件允许的情况下,甚至有进行一次性放射外科手术的可能性。图4(b)中,随剂量增加,肿瘤靶区RBE减小,正常组织RBE增加,肿

瘤靶区与正常组织的 RBE 差值逐渐趋于定值。在差值大于某一阈值的情况下, 碳离子束体现了其进行大分割治疗的可能性, 随剂量增加, 治疗增益比趋于不变, 因而单次照射剂量可以被提高到较高的剂量水平。图 4(c) 中, 随剂量增加, 肿瘤靶区与正常组织 RBE 均增加, 且肿瘤靶区的 RBE 始终大于正常组织。与常规 X 射线相比较, 碳离子体现了进行大分割治疗的可能性, 随剂量增加, 治疗增益比趋于不变, 因而单次照射剂量可以被提高到较高的剂量水平。因此, RBE 随剂量递增的现象对于应用碳离子束进行大分割放射治疗具有重要意义。

#### 4 讨论

本文基于 LQ 模型从理论上推导出了 RBE 随剂量变化的函数关系, 从而在已知某种细胞在常规 X 射线和碳离子束照射下的 LQ 模型参数的情况下, 仅通过简单处理即可得到 RBE 随剂量的变化规律。通过对相关实验数据的分析, 得到具有不同辐射敏感性的肿瘤细胞和正常组织细胞在常规 X 射线和碳离子束照射下的 LQ 模型参数, 又结合典型的碳离子束相关物理参数分析得出结论: 在 0~20 Gy 范围内, 不论临床治疗当中肿瘤细胞与正常组织细胞具有怎样的辐射敏感性, 应用碳离子束进行放射治疗时, 随剂量增加肿瘤细胞的 RBE 值始终大于正常组织细胞的 RBE 值。此外还根据理论结果推导出了 RBE 随剂量递增的条件, 即细胞在常规 X 射线和碳离子束照射下的 LQ 模型参数满足  $\left(\frac{\alpha_C}{\alpha_X}\right)^2 < \frac{\beta_C}{\beta_X}$ , 结合文献中的实验数据证实了该现象确实存在, 并讨论了该现象的产生机制及其对于碳离子束大分割放射治疗的意义。以上关于碳离子束 RBE 与剂量依赖关系的研究结果对应用碳离子束进行大分割放射治疗有非常重要的指导意义。

必须指出, 与以往的多数研究类似, 本文在研究 RBE 随剂量变化的过程中所采用的数据均为细胞体外培养实验数据, 并且仅考虑简单的治疗模型(即正常组织细胞位于碳离子束深度剂量分布的坪区, 肿瘤细胞位于展宽 Bragg 峰区)。因此, 在应用碳离子束进行大分割放射治疗时还需根据临床情况具体分析, 从而获得更好的疗效。

#### 参考文献:

- [1] TSUJII H, KAMADA T, SHIRAI T, *et al.* Carbon-Ion Radiotherapy: Principles, Practices, and Treatment Planning[M]. Tokyo: Springer, 2014: 13.
- [2] DELANEY T F, KOOY H M, *et al.* Proton and Charged Particle Radiotherapy[M]. Philadelphia: Wilkins, 2008: 110.
- [3] MA L, ZHOU G X, FENG L C, *et al.* High LET (heavy ion and fast neutron) Malignant Tumors Therapeutic Radiology[M]. Beijing: Military Medicine Science Press, 2007: 52. (in Chinese)  
(马林, 周桂霞, 冯林春, 等. 恶性肿瘤高LET(重离子, 快中子)放射治疗学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2007: 52.)
- [4] CARABE-FERNANDEZ A, DALE R G, HOPEWELL J W, *et al.* Phys Med Biol, 2010, **55**(19): 5685.
- [5] DENEKAMP J, WAITES T, FOWLER J F, *et al.* Int J Radiat Biol, 1997, **71**(6): 681.
- [6] FRIEDRICH T, SCHOLZ U, DURANTE M, *et al.* Phys Med, 2014, **30**(5): 588.
- [7] FRESE M C, YU V K, STEWART R D, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, **83**(1): 442.
- [8] ANDREO P, BURNS D T, HOHLFELD K, *et al.* IAEA TRS-398, 2001: 124.
- [9] FURUSAWA Y, FUKUTSU K, AOKI M, *et al.* Radiation Research, 2000, **154**(5): 485.
- [10] K WEYRATHER SRMSW, *et al.* Int J Radiat Biol, 2009, **75**(11): 1357.
- [11] WANG J, LI R, GUO C, *et al.* Journal of Radiation Research, 2008, **49**(4): 391.
- [12] SUZUKI M, KASE Y, H, KANAI T, *et al.* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2000, **48**(1): 241.
- [13] SUZUKI M, KASE Y, H, KANAI T, *et al.* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2000, **48**(1): 251.
- [14] TSURUOKA C, SUZUKI M, KANAI T, *et al.* Radiation Research, 2005, **163**(5): 494.
- [15] AMORNWICHET N, OIKE T, SHIBATA A, *et al.* Plos One, 2014, **9**(12).
- [16] MATSUMOTO Y, IWAKAWA M, FURUSAWA Y, *et al.* Int J Radiat Biol, 2008, **84**(4): 299.
- [17] MATSUZAKI H, MIYAMOTO T, MIYAZAWA Y, *et al.* Breast Cancer, 1998, **5**(3): 261.
- [18] OONISHI K, CUI X, HIRAKAWA H, *et al.* Radiother Oncol, 2012, **105**(2): 258.
- [19] TAKAHASHI A, MA H, NAKAGAWA A, *et al.* International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology, 2014, **03**(03): 133.
- [20] HIRAYAMA R, UZAWA A, TAKASE N, *et al.* Mutat Res, 2013, **756**(1-2): 146.
- [21] BELLI M, BETTEGA D, CALZOLARI P, *et al.* Journal of Radiation Research, 2008, **49**(6): 597.
- [22] OGATA T, TESHIMA T, KAGAWA K, *et al.* Cancer Research, 2005, **65**(1): 113.
- [23] KITAJIMA S, NAKAMURA H, ADACHI M, *et al.* Journal of Radiation Research, 1997, **71**(6): 681.
- [24] DENEKAMP J, WAITES T, FOWLER JF, *et al.* Int J Radiat Biol, 2010, **5**: 251.
- [25] LIU X, LIU Y, LI Q, *et al.* Nuclear Physics Review, 2015, **32**(4): 473. (in Chinese)  
(刘玺, 刘岩, 李强. 原子核物理评论. 2015, **32**(4): 473.)

- [26] JIN X, LI F, ZHENG X, *et al.* Scientific Reports, 2015, **5**: 13815.
- [27] LIU Y, LIU X, JIN X, *et al.* Journal of Nanoscience & Nanotechnology, 2016, **16**(3): 2365.
- [28] ZHENG Y T, XIA Y F, QIAN J Y, *et al.* Chinese Journal of medical Physics, 1999, **16**(3): 194. (in Chinese)  
(郑云婷, 夏云飞, 钱剑扬. 中国医学物理学杂志. 1999, **16**(3): 194.)

## Dependence of Relative Biological Effectiveness on Dose in Hypofractionated Carbon Ion Beam Radiotherapy

DAI Tianyuan<sup>1,2,3,4</sup>, LI Qiang<sup>1,2,3,†</sup>, CHEN Weiqiang<sup>1,2,3</sup>, LIU Xinguo<sup>1,2,3</sup>, DAI Zhongying<sup>1,2,3</sup>

- (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 Basic Research on Heavy Ion Radiation Application in Medicine, Gansu Province, Lanzhou 730000, China;  
4. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** Short treatment course due to the suitability of hypofractionated regimen for carbon ion beam is one of the advantages of carbon ion radiotherapy. To study the dependence of relative biological effectiveness (RBE) on dose, the relationship between RBE and dose was deduced through the linear-quadratic (LQ) model. Based on the relationship, the change of RBE of tumor cells and normal tissue cells with different radiosensitivities with dose was studied. The results showed that the RBE value of tumor cells was always greater than that of normal tissue cells in the dose range of 0~20 Gy, regardless of the radiosensitivity of tumor and normal tissue cells. In addition, based on theoretical deduction and analysis of the relevant experimental data, the existence of RBE increase with increasing dose was verified. These results are of great significance for conducting hypofractionated radiotherapy with carbon ion beam.

**Key words:** hypofractionated radiotherapy; carbon ion beam; relative biological effectiveness; dose; LQ model

**Received date:** 12 Jan. 2017; **Revised date:** 1 Apr. 2017

**Foundation item:** Key Project of National Natural Science Foundation of China(U1232207); National Key Technology Support Program of Ministry of Science and Technology of China(2015BAI01B11); National Natural Science Foundation of China(11205217, 11475231, 11075191); National Key Research and Development Program of China(2016YFC0904600)

† **Corresponding author:** LI Qiang, E-mail: [liqiang@impcas.ac.cn](mailto:liqiang@impcas.ac.cn).