

基于微剂量学蒙特卡罗模拟的重离子生物有效剂量精确计算方法

戴天缘^{1,2,3,4}, 李强^{1,2,3,4}, 陈卫强^{1,2,3,4}, 刘新国^{1,2,3,4}, 戴中颖^{1,2,3,4}, 贺鹏博^{1,2,3,4}, 马圆圆^{1,2,3,4}, 中国盛^{1,2,3,4}, 张晖^{1,2,3,4}

1. 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000; 2. 中国科学院重离子束辐射生物医学重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省重离子束辐射医学应用基础研究重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 4. 中国科学院大学核科学与技术学院, 北京 100049

【摘要】目的:在蒙特卡罗(MC)模拟当中引入理想组织等效正比计数器(Ideal TEPC),并结合微剂量动力学模型(MKM)精确计算重离子生物有效剂量。**方法:**采用Ideal TEPC与MC模拟方法对能量为330 MeV/u具有6 cm展宽Bragg峰(SOBP)的碳离子束生物有效剂量进行计算。**结果:**优化得到MKM模型的参数为: $\alpha_0=0.12\text{ Gy}^{-1}$, $r_d=0.39\text{ }\mu\text{m}$, $R_d=3.7\text{ }\mu\text{m}$ 。对于能量为330 MeV/u具有6 cm SOBP碳离子束生物有效剂量的计算显示:基于MKM模型计算的生物有效剂量与碳离子放射治疗计划系统(coplan)中的生物有效剂量具有较好的一致性,二者偏差随深度的增加而增大,在坪区、SOBP前端、SOBP中点、SOBP后端、尾区的偏差分别为0.3%、1.7%、2.7%、4.9%、10.3%。**结论:**Ideal TEPC结合MC模拟能够准确计算重离子的生物有效剂量,有效避免TEPC壁引起的辐射场畸变,结构材料所产生的 δ 电子对线能谱的影响,以及实验中位置的偏差,具有良好的移植性。

【关键词】微剂量学;生物有效剂量;微剂量动力学模型;重离子治疗;蒙特卡罗模拟

【中图分类号】R811.5;R312

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)10-1119-06

An accurate method for calculating biological effective doses of therapeutic heavy ions based on microdosimetric Monte Carlo simulation

DAI Tianyuan^{1,2,3,4}, LI Qiang^{1,2,3,4}, CHEN Weiqiang^{1,2,3,4}, LIU Xinguo^{1,2,3,4}, DAI Zhongying^{1,2,3,4}, HE Pengbo^{1,2,3,4}, MA Yuanyuan^{1,2,3,4}, SHEN Guosheng^{1,2,3,4}, ZHANG Hui^{1,2,3,4}

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 Science, Lanzhou 730000, China; 3. Gansu Provincial Key Laboratory of Basic Research on Heavy Ion Radiation Application in Medicine, Lanzhou 730000, China; 4. School of Nuclear Science and Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Objective To calculate the biological effective dose of therapeutic heavy ions accurately by introducing ideal tissue equivalent proportional counter (Ideal TEPC) into Monte Carlo (MC) simulations and combining it with microdosimetric-kinetic model (MKM). **Methods** The biological effective dose of the carbon ion beam with the energy of 330 MeV/u and 6 cm spread-out Bragg peak (SOBP) was calculated using Ideal TEPC and MC simulation. **Results** The optimized parameters of MKM were as follow: $\alpha_0=0.12\text{ Gy}^{-1}$, $r_d=0.39\text{ }\mu\text{m}$, $R_d=3.7\text{ }\mu\text{m}$. The calculation for the biological effective dose of the carbon ion beam with the energy of 330 MeV/u and 6 cm SOBP showed that the biological effective dose calculated by MKM were in good agreement with that in carbon ion treatment planning system (coplan), and that the deviations between them became greater with the increasing of penetration depth. The deviations were 0.3%, 1.7%, 2.7%, 4.9% and 10.3% at plateau region, SOBP front-end, SOBP midpoint, SOBP rear-end and tail region, respectively. **Conclusion** Ideal TEPC combined with MC simulation, with good portability, can be used to calculate the biological effective dose of therapeutic heavy ions accurately while eliminating the distortion of radiation field caused by TEPC wall, the effect of δ electrons produced by structural materials on lineal energy spectrum, and the location errors in the experiments.

Keywords: microdosimetry; biological effective dose; microdosimetric-kinetic model; heavy ion therapy; Monte Carlo simulation

【收稿日期】2019-04-11

【基金项目】国家重点研发计划(2017YFC0107500);国家自然科学基金(11875299, 61631001, U15322641)

【作者简介】戴天缘,博士研究生,从事离子束治疗技术基础研究,E-mail: dty@impcas.ac.cn

【通信作者】李强,研究员,从事重离子治疗相关研究,E-mail: liqiang@impcas.ac.cn

前言

重离子束倒转的深度剂量分布和布拉格峰附近较高的相对生物学效应(RBE)使得其在局部恶性肿瘤放射治疗中具有独特的优势^[1]。此外,在不同种类的重离子束中碳离子束被认为最适合应用到肿瘤放射治疗当中。然而与光子放射治疗不同,碳离子治疗中不但需要关注物理吸收剂量的分布,而且需要准确确定生物有效剂量的分布情况。生物有效剂量被定义为RBE与物理吸收剂量的乘积^[2]。由于碳离子束的RBE并不是一个固定的数值且具有众多的影响因素^[3],因此在碳离子治疗当中通常需要应用模型来确定碳离子束不同水等效深度处的RBE数值^[4]。

微剂量动力学模型(MKM)是当前应用较为广泛且临床经验最为丰富的RBE模型之一,其原始架构是由Hawkins等^[5-7]提出的基于微观空间能量沉积预测辐射生物效应的生物物理模型,后被Kase等^[8]应用到日本国立放射线医学综合研究所(NIRS)^[9]和千叶碳离子治疗装置(HIMAC)^[10]等装置产生的碳离子束RBE计算当中。应用MKM模型计算碳离子束RBE的前提是需要准确获得碳离子束相应水等效深度处的微剂量线能谱作为表征辐射品质的基本输入数据,该线能谱的精确程度直接影响最终得到的RBE和生物有效剂量的准确性^[11]。

当前在应用MKM模型计算RBE时,普遍采用一种有壁的组织等效正比计数器(Wall TEPC)来获取基本的微剂量学量—线能谱。研究表明,这种有壁的TEPC会产生壁效应^[2, 12]且会造成辐射场的畸变,从而导致其测量出的线能谱并不能真实反应相应位置处的实际辐射场的辐射品质,进而在RBE的计算上产生较大的偏差。此外,还有一种无壁组织等效正比计数器(Wallless TEPC),这种无壁组织等效正比计数器因其体积大,定位不精准,且存在结构材料亦会对线能谱的测量产生偏差。

本研究提出一种理想组织等效正比计数器(Ideal TEPC),结合蒙特卡罗(MC)模拟来获得线能谱等用于计算碳离子束生物有效剂量的基础数据,从而避免Wall TEPC中的壁效应和壁带来的辐射场畸变,Wallless TEPC结构材料对线能谱的影响,以及实验中位置偏差等因素对碳离子束生物有效剂量计算的影响。本研究还基于大量辐射生物学实验数据重新确定MKM模型的模型参数,避免以往只应用低传能线密度(LET)区域的两组辐射生物学实验数据确定模型参数对RBE计算引入的较大偏差。此外,本研究中的方法具有很好的移植性,即针对任何装置产生的重离子束,只要准确设置束流线上相应设

备的几何参数和材料组成,均可采用本研究中的方法对重离子的生物有效剂量分布进行精确计算。

1 材料与方法

1.1 碳离子放射治疗计划系统(ciPlan)

ciPlan是应用在由中国科学院近代物理研究所自主研发的医用重离子加速器示范装置(HIMM)上的放射治疗计划系统,该放疗计划系统可实现碳离子治疗中的二维适形、二维分层适形以及三维点扫描的治疗计划设计^[13]。当前ciPlan已具备应用于碳离子放射治疗的基本功能,其剂量计算与实测结果间的偏差符合质子/碳离子治疗系统技术审查指导原则的规定,并已通过国家医疗器械检验部门的检测,具备开展临床试验的条件^[14-15]。引入Ideal TEPC结合MKM模型实现对碳离子生物有效剂量的精确计算,一方面可验证ciPlan计算的生物有效剂量的正确性,另一方面可实现对日本碳离子放疗临床实践经验的参考。

1.2 TEPC壁引起的辐射场畸变

以往应用MKM模型研究重离子束的生物有效剂量分布时常使用Wall TEPC,并将TEPC壁近似为一个具有固定的水等效厚度的水层,并在实验测量中加以考虑。然而这样的处理方式仅考虑了TEPC壁对重离子射程的影响,而忽略其引起辐射场的畸变对测量结果的影响。本研究以远西技术(Far West Technology)公司的一款TEPC为原型^[8],研究TEPC壁引起的重离子束辐射场畸变。该TEPC的灵敏体积是一个直径12.7 mm充满组织等效气体的球体,其壁为厚1.27 mm由组织等效塑料(A150)制成的球形壳。为研究该TEPC壁引起的重离子辐射场畸变,首先用基于Geant4内核的MC模拟方法计算能量为330 MeV/u的单能碳离子束在水中的百分深度剂量分布(PDD),然后用同样的方法计算330 MeV/u的单能碳离子束通过厚1.27 mm的A150半球形壳后的PDD,比较前后两次计算得到的PDD即可得到TEPC壁引起的碳离子束辐射场畸变。

1.3 Ideal TEPC结构及微剂量学MC模拟

为避免TEPC壁引起的辐射场畸变对TEPC测量结果的影响,本研究引入Ideal TEPC,其结构如图1所示:在边长350 mm充满组织等效气体的盒子中心,放置一个直径12.7 mm充满相同密度组织等效气体的球形正比计数器。这种Ideal TEPC的设置既没有结构材料的影响,也不会有壁的干扰,并且在模拟计算中可以实现精准的定位,从而可以准确计算重离子束不同水等效深度处的微剂量学线能谱。本研究以HIMM提供的能

量为 330 MeV/u 具有 6 cm SOBP 的碳离子束为例, 应用 MKM 模型计算其不同水等效深度处的生物有效剂量。其束流线如图 1 所示, 其中 Ideal TEPC 中所充的组织等效气体是丙烷基组织等效气体 (P-TEG 各组分体积分数: 54.6% C₃H₈、40.16% CO₂、5.26% N₂), 密度为 0.078 74 mg/cm³, 以实现模拟测量 1 μm 尺度的线能谱

分布。在应用基于 Geant4 内核的 MC 模拟计算线能谱的过程中, 需要准确设置图 1 中束流线上各设备的位置、几何形状和材料, 然后在 Ideal TEPC 的球形灵敏体积上绑定探测器, 用于记录粒子的能量沉积, 通过改变水模体的厚度 d 实现碳离子束不同水等效深度处的线能谱计算。

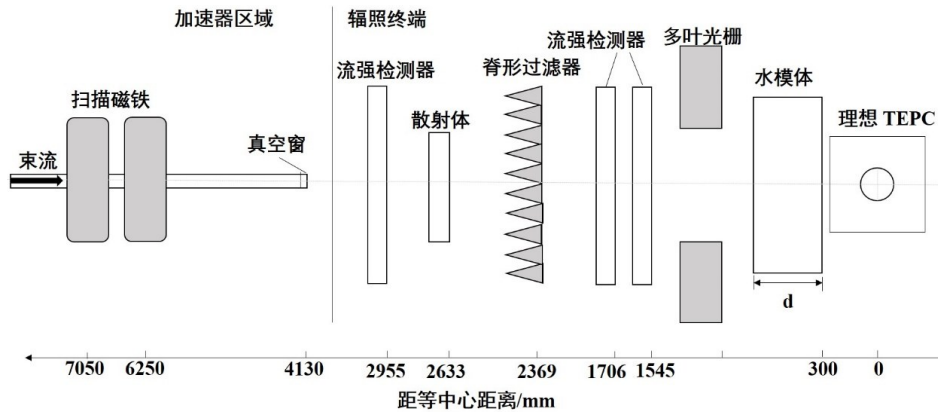


图1 Ideal TEPC 结构及 MC 模拟中的束流线设置

Fig.1 Configuration of Ideal TEPC and setting up of beam lines in Monte Carlo simulation

1.4 碳离子束生物有效剂量计算

按照 NIRS 对生物有效剂量的定义, 某水等效深度处的生物有效剂量等于该位置处的生物有效 RBE 与物理吸收剂量的乘积, 其中生物有效 RBE 以人类唾液腺肿瘤 (HSG) 细胞体外培养 10% 细胞存活率为生物学终点。按照线性平方 (LQ) 模型, 细胞存活率 S 与吸收剂量 D 的关系如下:

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (1)$$

其中, α 、 β 为一次项系数和二次项系数。 β 在 MKM 模型中是一个与辐射品质无关常量, 其数值为相应细胞系在 X 射线照射下的细胞存活实验数据按 LQ 模型拟合的二次项系数, 对于 HSG 细胞 $\beta = 0.05 \text{ Gy}^{-2}$ 。 α 在 MKM 模型中按如下公式计算^[16]:

$$\alpha = \alpha_0 + \frac{\beta}{\rho \pi r_d^2} y^* \quad (2)$$

$$y^* = \frac{y_0^2 \int (1 - \exp(-y^2/y_0^2)) f(y) dy}{\int y f(y) dy} \quad (3)$$

$$y_0 = \rho \pi r_d R_n^2 / \sqrt{\beta(r_d^2 + R_n^2)} \quad (4)$$

其中, $f(y)$ 为线能谱中线能 y 的概率密度分布, r_d 、 R_n 、 α_0 、 y_0 为 MKM 的模型参数, $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$ 为组织的密度, y^* 为饱和修正的剂量平均线能。从而对于 HSG 细胞, 其生物有效 RBE 为:

$$\text{RBE} = D_{\text{X-rays}} / D_{\text{Carbon}} = 2\beta D_{\text{X-rays}} / \left(\sqrt{\alpha^2 - 4\beta \ln S} - \alpha \right) \quad (5)$$

其中, $D_{\text{X-rays}}$ 为 HSG 细胞在 X 射线照射下达到 10% 细胞存活率所需的物理吸收剂量, 对于 200 kVp 的 X 射线 $D_{\text{X-rays}} = 5.0 \text{ Gy}$ ^[8]。从而生物有效剂量为:

$$D_{\text{Bio}} = \text{RBE} \cdot D_{\text{Phy}} \quad (6)$$

其中, D_{Bio} 为生物有效剂量, 单位为 Gy(RBE), D_{Phy} 为物理吸收剂量, 单位为 Gy。

1.5 MKM 模型参数的确定

当前 MKM 模型的参数普遍采用的是 Kase 等^[8]基于两组低 LET 区域的辐射细胞生物学实验数据处理得到的 MKM 模型参数。考虑该方法在确定 MKM 模型参数时往往会引入较大误差, 本研究将参照文献中可获取到的 19 组 HSG 细胞在不同 LET 条件下的辐射细胞生物学实验数据, 通过最小二乘方法优化得到最优的 MKM 模型的参数, 从而避免用两组实验数据确定模型参数带来的较大误差。MKM 模型参数的优化过程如图 2 所示。

2 结果

2.1 TEPC 壁引起的单能碳离子束辐射场畸变

如图 3 所示, 黑色实线为具有能量 330 MeV/u 的碳离子束在水中的 PDD, 红色虚线为具有相同初始离子数目的碳离子束经过 TEPC 半球形的前壁后在水中的 PDD。可以看出, 通过 TEPC 壁的碳离子束在水中的射程较浅, 此外其 Bragg 峰较未通过 TEPC 壁的碳离子束宽, 二者的峰平比也存在较大差异。因

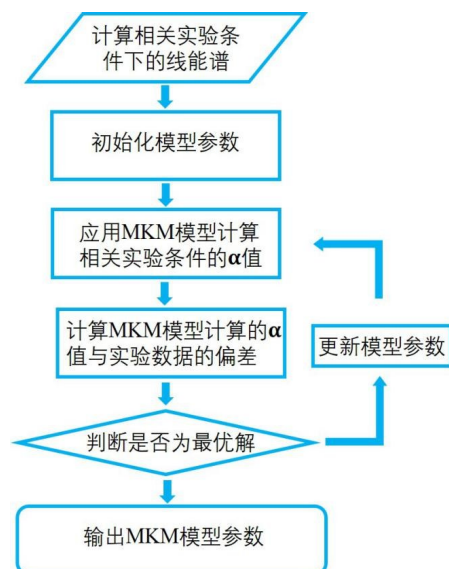


图2 MKM模型参数优化流程图

Fig.2 Flow chart of microdosimetric-kinetic model (MKM) parameter optimization

此,在应用有壁 TEPC 进行线能谱的测量时,TEPC 壁会引起碳离子束辐射场的畸变,并使得所测量的线能谱并不能真实反映相应位置处实际辐射场的辐射品质,进而引入对该位置处的 RBE 和生物有效剂量计算的偏差。

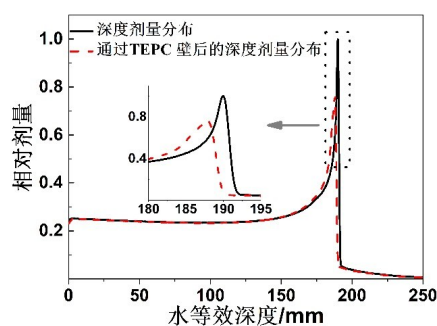


图3 TEPC壁引起的碳离子束辐射场畸变
Fig.3 Distortion of carbon ion beam radiation field caused by TEPC wall

2.2 MKM模型参数

按照第1.5节所述方法,基于19组HSG细胞辐射生物学实验结果优化得到的MKM模型参数为: $r_d = 0.39 \mu\text{m}$, $R_n = 3.7 \mu\text{m}$, $\alpha_0 = 0.12 \text{ Gy}^{-1}$, $\gamma_0 = 126 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 。优化结果与19组辐射细胞生物学实验数据如图4所示。

2.3 线能谱与生物有效剂量分布

应用Ideal TEPC结合MC模拟可以准确地获得线能谱等用于计算相应位置处碳离子束生物有效剂量的

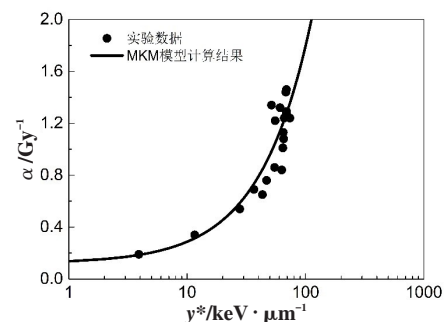


图4 LQ模型一次项系数 α 与饱和修正的剂量平均线能的关系:辐射细胞生物学实验(圆点),基于优化参数结果的MKM计算(实线)

Fig.4 Dependence of the first-order coefficient α in linear quadratic model on the saturation-corrected dose mean lineal energy: radiation cell biological experiment (dots) and MKM calculation based on optimized parameters (solid line)

基础数据,从而避免有壁TEPC中的壁效应和壁引起的辐射场畸变。对于HIMM提供的能量为330 MeV/u具有6 cm SOBP的碳离子束的5个不同水等效深度处的线能谱如图5所示,图中5个水等效深度分别对应坪区、SOBP前端、SOBP中心、SOBP后端和尾区。随深度增加,线能谱的峰值向线能增加的方向移动,说明随深度增加碳离子束的辐射品质增强;在尾区,峰值消失,线能谱主要由碳离子产生的相关次级粒子所贡献。

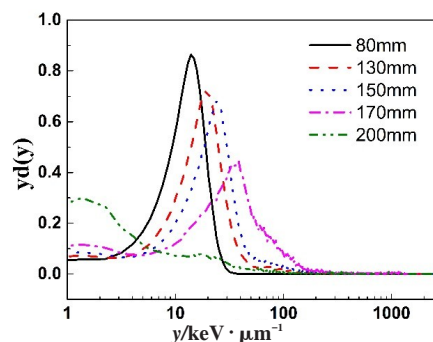


图5 能量为330 MeV/u具有6 cm SOBP的碳离子束不同水等效深度处的线能谱

Fig.5 Lineal energy spectrum for the carbon ion beam with the energy of 330 MeV/u and 6 cm spread-out Bragg peak (SOBP)

基于HIMM提供的能量为330 MeV/u具有6 cm SOBP的碳离子束不同水等效深度处的线能谱计算结果可以计算出相应位置处的频率平均线能 y_F ,剂量平均线能 y_D ,饱和修正的剂量平均线能 y^* ,如表1所示,进而按照第1.3节的计算过程即可得到相应位置处的生物有效剂量。应用MKM模型计算的能量为330 MeV/u具有6 cm SOBP的碳离子束不同水等效深度处的生物有效剂量与HIMM治疗计划(TPS)

中的生物有效剂量分布如图6所示。图中基于MKM模型计算的生物有效剂量与ciPlan计算的生物有效剂量在坪区、SOBP前端、SOBP中心、SOBP后端和尾区的偏差分别为0.3%、1.7%、2.7%、4.9%、10.3%，说明ciPlan计算的生物有效剂量与基于MKM计算的生物有效剂量具有较好的一致性。

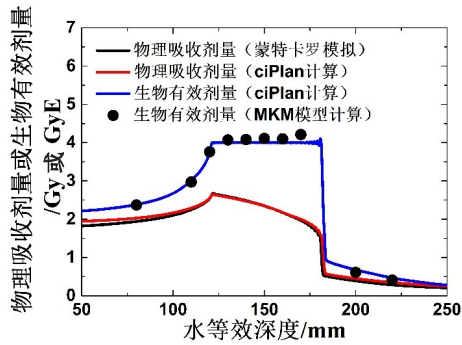


图6 能量为330 MeV/u 具有6 cm SOBP的碳离子束的物理吸收剂量分布与生物有效剂量分布

Fig.6 Distributions of the physical absorbed dose and biological effective dose of the carbon ion beam with the energy of 330 MeV/u and 6 cm SOBP

3 讨论

本研究引入 Ideal TEPC 结合 MC 模拟实现对 HIMM 提供的能量为 330 MeV/u 具有 6 cm SOBP 的碳离子束不同水等效深度处生物有效剂量的计算，该方法可以有效地避免 TEPC 的壁效应以及 TEPC 壁引起的辐射场畸变，以及结构材料对线能谱测量产生的影响以及实验过程中的位置偏差，从而揭示相关辐射场真实的辐射品质并实现生物有效剂量的精确计算。该方法具有良好的移植性，并且不会受到客观条件的限制，只需准确设置束流线上相关设备的位置、几何、材料，即可结合 MC 模拟实现生物有效剂量的精确计算。

从图6和表1可以看出，MKM 计算的结果和 ciPlan 计算结果的差异随深度的增加而增大，其原因在于随深度增加，次级粒子对线能谱的贡献增大，从而使得应用 MKM 计算的生物有效剂量与 ciPlan 计算的生物剂量的差异增大。

考虑到以往基于两组实验数据确定 MKM 模型参数的较大不确定性，本研究在 MKM 模型参数确定上采

表1 能量为330 MeV/u 具有6 cm SOBP的碳离子束不同水等效深度处的yF,yD,y*,α,RBE,MKM生物有效剂量及其与TPS计算的偏差

Tab.1 The yF, yD, y*, α, relative biological effectiveness and MKM biological effective dose of the carbon ion beam with the energy of 330 MeV/u and 6 cm SOBP and their deviations to TPS calculations

水等效深度/mm	yF/keV·μm ⁻¹	yD/keV·μm ⁻¹	y*/keV·μm ⁻¹	α/Gy ⁻¹	RBE	生物有效剂量(MKM)/GyE	生物有效剂量(TPS)/GyE	σ/%
80	10.3	14.1	14.0	0.35	1.22	2.37	2.38	0.3
110	12.7	18.6	17.9	0.42	1.32	2.97	3.01	1.3
120	15.0	25.9	23.5	0.51	1.48	3.76	3.75	0.3
130	16.1	41.8	26.5	0.56	1.57	4.07	4.00	1.7
140	17.5	47.1	29.0	0.61	1.65	4.08	4.00	2.0
150	19.2	53.3	32.3	0.66	1.75	4.11	4.00	2.7
160	21.8	64.3	36.7	0.74	1.89	4.10	4.00	2.5
170	26.4	87.7	45.1	0.88	2.15	4.21	4.00	4.9
200	4.5	49.5	26.9	0.57	1.58	0.61	0.68	10.3
220	3.0	44.7	22.0	0.49	1.44	0.41	0.47	14.6

用了基于19组辐射生物学实验数据的最小二乘优化方法。该方法具有较好的鲁棒性，不会因个别实验数据的偏差对结果产生严重的影响。在优化过程中所有参数均设置为随机变量，从优化结果上看 $R_n = 3.7 \mu\text{m}$ ，即模型中 HSG 细胞核尺寸为 $3.7 \mu\text{m}$ ； $y_0 = 126 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ，即对于重离子束剂量平均线能在大于 $126 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 后将产生超杀效应，二者均符合客观事实。

考虑到 MKM 模型积累的丰富临床经验，本研究的方法亦可应用于将采用其他模型（如 Kainai 模型^[17]、LEM 模型^[18]）计算的临床剂量转换为 MKM 模型的临床剂量。需要注意的是，MKM 模型的临床剂量与生物有效剂量之间存在一个常数因子，该因子的值范围为 1.43~1.48。必须指出，MKM 模型虽能较好地预测重离子束不同水等效深度处的生物有效剂

量,但其仍存在一些不合理之处,如 β 在MKM模型中是一个与辐射品质无关的常量,对于不同细胞系 r_d 不同,以及生物有效剂量与分次剂量大小无关等,解决这一系列问题需要逐步改良MKM模型或建立更为精准且灵活的RBE模型。

【参考文献】

- [1] KRAFT G. Tumor therapy with heavy charged particles[J]. Prog Part Nucl Phys, 2000, 45(2): S473-S544.
- [2] KANAI T, MATSUFUJI N, MIYAMOTO T, et al. Examination of GyE system for HIMAC carbon therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(2): 650-656.
- [3] 戴天缘, 李强, 陈卫强. 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[J]. 原子核物理评论, 2017, 34(4): 784-789. DAI T Y, LI Q, CHEN W Q. Dependence of relative biological effectiveness on dose in hypofractionated carbon ion beam radiotherapy [J]. Nuclear Physics Review, 2017, 34(4): 784-789.
- [4] MIHAILESCU D, BORCIA C. Biophysical models in hadrontherapy [J]. J Adv Res Phys, 2012, 3(1): 1-9.
- [5] HAWKINS R B. A statistical-theory of cell-killing by radiation of varying linear-energy-transfer[J]. Radiat Res, 1994, 140(3): 366-374.
- [6] HAWKINS R B. A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET [J]. Radiat Res, 2003, 160(1): 61-69.
- [7] HAWKINS R B. A microdosimetric-kinetic model of cell death from exposure to ionizing radiation of any LET, with experimental and clinical applications[J]. Int J Radiat Biol, 1996, 69(6): 739-755.
- [8] KASE Y, KANAI T, MATSUMOTO Y, et al. Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams[J]. Radiat Res, 2006, 166(4): 629-638.
- [9] KASE Y, KANAI T, SAKAMA M, et al. Microdosimetric approach to NIRS-defined biological dose measurement for carbon-ion treatment beam[J]. J Radiat Res, 2011, 52(1): 59-68.
- [10] INANIWA T, FURUKAWA T, KASE Y, et al. Treatment planning for a scanned carbon beam with a modified microdosimetric kinetic model [J]. Phys Med Biol, 2010, 55(22): 6721-6737.
- [11] SELTZER S M, BARTLETT D T, BURNS D T, et al. ICRU report 85-Fundamental quantities and units for ionizing radiation[J]. ICRU J, 2011, 11(1): 1-41.
- [12] ROSSI H H. Microdosimetry and its applications[M]. Berlin: Springer, 1996.
- [13] 刘新国, 李强, 戴中颖. IMP重离子治癌中的剂量计算方法[J]. 原子核物理评论, 2009, 26(1): 69-75. LIU X G, LI Q, DAI Z Y. Method of dose calculation for heavy-ion cancer therapy at IMP [J]. Nuclear Physics Review, 2009, 26(1): 69-75.
- [14] 李强, 贺鹏博, 刘新国. 武威医用重离子加速器示范装置的仿真实体模剂量验证测试[C]. 北京: 全国医学物理大会论文集, 2018: 187. LI Q, HE P B, LIU X G. Test of dose validation using anthropomorphic phantom at HIMM-WW[C]. Beijing: Proceedings of China National Congress of Medical Physics, 2018: 187.
- [15] 刘新国, 李强, 马圆圆. 碳离子放射治疗计划系统及相关调试[C]. 北京: 全国医学物理大会论文集, 2018: 196-197. LIU X G, LI Q, MA Y Y. Carbon ion radiotherapy planning system and related debugging[C]. Beijing: Proceedings of China National Congress of Medical Physics, 2018: 196-197.
- [16] GALER S, SHIPLEY D R, PALMANS H, et al. Monte Carlo simulation of a TEPC for microdosimetry of carbon ions[J]. Radiat Phys Chem, 2017, 140(11): 412-418.
- [17] KANAI T, ENDO M, MINOHARA S, et al. Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy [J]. Int J Radiat Oncol, 1999, 44(1): 201-210.
- [18] SCHOLZ M, KELLERER A M, KRAFT-WEYRATHER W, et al. Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy-the model and its approximation[J]. Radiat Environ Biophys, 1997, 36(1): 59-66.

(编辑:陈丽霞)