

质子治疗技术的发展及其挑战

崔相利^{1,2}, 张建光³, 卢晓明⁴, 胡漫⁵

1. 中国科学院合肥物质科学研究院/健康与医学技术研究所/医学物理与技术安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230031; 2. 中国科学院合肥肿瘤医院放疗科, 安徽 合肥 230031; 3. 山东省淄博岙山万杰医院肿瘤科三病区, 山东 淄博 255213; 4. 合肥离子医学中心, 安徽 合肥 230088; 5. 山东省肿瘤医院放疗科, 山东 济南 250117

【摘要】质子治疗有显著的剂量学优势,布拉格峰的迅速跌落可保证肿瘤在接受相同照射剂量的同时,大大减少肿瘤周围正常组织受照射剂量,降低放疗并发症。但是质子剂量学优势能否充分转化为临床患者的获益仍然存在一定的争议。本文综述了质子治疗的历史、基础原理及其技术发展历程,并分析了质子治疗的优势和面临的挑战。

【关键词】质子治疗;散射技术;扫描技术;放疗计划系统;综述

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)04-0404-05

Development and challenges of proton therapy

CUI Xiangli^{1,2}, ZHANG Jianguang³, LU Xiaoming⁴, HU Man⁵

1. Anhui Province Key Laboratory of Medical Physics and Technology/Institute of Health and Medical Technology/Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China; 2. Department of Radiotherapy, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China; 3. Ward 3, Department of Oncology, Zibo Bashan Wanjie Hospital, Zibo 255213, China; 4. Hefei Ion Medical Center, Hefei 230088, China; 5. Department of Radiotherapy, Shandong Cancer Hospital, Ji'nan 250117, China

Abstract: Proton therapy has significant dosimetric advantages. The rapid drop-off of Bragg peak ensures that the radiation dose for normal tissues around tumor can be significantly decreased while tumor receives the same radiation dose, which can reduce the complications of radiotherapy. However, it is still controversial whether the advantage of proton dosimetry can be fully translated into the benefits of patients. Herein the history, basic principles and technological development of proton therapy are summarized, and its advantages and challenges are discussed.

Keywords: proton therapy; scattering technique; scanning technique; treatment planning system; review

前言

放射治疗可提高肿瘤的局控率、患者远期生活质量。目前普遍采用光子线治疗肿瘤,但光子线在物质中沉积能量的形式使得该治疗技术不可避免地对肿瘤周围正常组织产生辐射。质子在物质中沉积能量的形式不同于光子。在束流方向,质子沉积的能量会产生一个布拉格峰,且大部分能量沉积在布拉格峰处。这种沉积能量的形式使质子射程范围外的正常组织免受辐射伤害,这为质子应用于放射治

疗领域提供可能。

1946年, Wilson^[1]第一次提出可利用质子剂量深度的特性治疗肿瘤。1954年,美国伯克利国家实验室利用同步回旋加速器加速质子束,并治疗了第一例乳腺癌患者^[2]。后来,一些加速器物理实验室联合肿瘤学专家也开始利用质子束流治疗患者。其中,美国哈佛回旋加速器实验室在质子治疗方面做了大量的研究工作,成就最突出^[3-6]。

早期物理实验室加速器的临床应用具有很大的局限性。采用单一的束流方向,只能借助旋转病人实现多个角度的照射,仅可应用在眼部、头部等某些特殊部位的疾病。为了多角度照射肿瘤,20世纪90年代初医院联合实验室开始建设医院质子治疗设备。位于美国洛杉矶的罗马林达大学医学中心(Loma Linda University Medical Center, LLUMC)在费米实验室的帮助下建立了世界上第一个医用质子同步加速器及其治疗系统^[7-9],机架可旋转360°,更好

【收稿日期】2021-10-26

【基金项目】国家重点研发计划(2018YFE0114100);安徽省重点研究与开发计划项目(202004j07020052)

【作者简介】崔相利,副研究员,研究方向:肿瘤放射物理, E-mail: xl-cui@cmpt.ac.cn

【通信作者】胡漫,主任医师,研究方向:分子功能影像和肿瘤精准放疗, E-mail: hu5770@sina.com

地发挥了质子束在治疗肿瘤方面的优势。2001年,麻省总医院建立了第二个医用质子治疗中心。2006年,MD安德森癌症中心(MD Anderson Cancer Center, MDACC)建立了第一个具有扫描功能的质子中心^[10],随后更多的质子中心在世界各地得到快速的推广。淄博万杰肿瘤医院于2004年建立了国内第一个质子中心,并用于临床。根据PTCOG统计,截止到2021年3月,全球已经建立了大约96家质子中心,32家正在建设之中^[11-12]。国内目前已经建立了4家质子中心(其中台湾2家),9家正在建设中。

1 质子与物质相互作用简介

相对于光子,质子与物质相互作用更加复杂。理解质子与物质的相互作用是在临床实践中将质子剂量学优势最大程度发挥的基础和前提。质子与物质相互作用主要分为两类:一类是带电粒子间的电磁相互作用,主要包括质子与原子核及核外电子间的多次库伦作用;另一类是核相互作用^[13],主要为质子与核子(原子核内的质子、中子)间的相互作用。质子布拉格峰的剂量-深度分布曲线主要通过这两类相互作用损失能量而形成的。质子与核外电子间的电磁相互作用通过电离和激发把质子部分能量传递给物质,对整个剂量-深度分布曲线都有贡献,且主要贡献在布拉格峰区域。当质子动能较大时,质子与核子发生核相互作用的几率增加,这种核相互作用主要贡献在剂量-深度分布曲线的前端。而质子与原子核间的库伦作用使得质子束偏离运动方向,偏转角度在垂直深度方向(横向)以高斯分布展宽,但没有能量损失。被动散射技术便是质子与原子核间散射理论的一个重要应用。

2 质子治疗技术发展

2.1 加速器类型

由质子的剂量深度分布曲线可知,不同能量质子对应不同的入射深度^[14]。质子束能量范围在70~250 MeV时,能满足临床上不同深度肿瘤所需的剂量。这些定量能量的质子束流需要加速器加速质子束实现。目前,临床上普遍使用的加速器主要有两类:回旋加速和同步加速器。

回旋加速器设计紧凑,束流引出能量固定^[15],最大能量一般为250 MeV。常用回旋加速器高1.5 m,半径约5 m。若配置超导线圈,加速器直径可缩短至3.5 m,大大减轻了加速器的重量^[13]。回旋加速器在物理方面的主要优势是可提供束流连续、强度可调的质子束流^[16],但能量太高,不能治疗浅部肿瘤。为了获得临床所需的低能量束流,需加入降能器。但

这会降低束流强度,还会在运行时产生较高放射性活化,所以放射结束后不能立即进入机房^[17]。

同步加速器输出的质子束能量是可调的,输出能量范围一般为临床所需范围。因此不需要降能系统。但同步加速器平均输出的束流强度较低,加速器的加速环直径较大约6~8 m。因此,同步加速器所需要的空间远比回旋加速器大。美国LLUMC和MDACC所使用的加速器都为同步加速器。

相对于光子直线加速器,质子加速器占用空间更大,防护级别更高,建造费用更为昂贵,同时需要更强的技术支撑,这些限制了质子治疗技术的推广应用。效率与经济的关系也是临床应用考虑的重要依据。为了降低费用,节省空间,质子设备的研究向小型化发展。目前Mini加速器的重量已经从上百吨降到了20吨,直径缩小了3倍,既缩小了基建规模,也降低了费用。目前,如IBA、Mevion等质子设备供应商可提供单室的质子治疗设备。

2.2 束流传递技术

由于质子加速器仅能输出单能质子束,形成宽度较小的布拉格峰,因此单能质子通常不能覆盖整个肿瘤区域。为了提高体积大小不等、形状不规则肿瘤照射剂量的均匀性和适形度,需对单能质子束在深度方向和横向进行展宽。早期应用被动散射技术,如图1a所示。近15年来,随着计算机等技术的发展,束流扫描技术得到发展且应用到临床,如图1b所示。

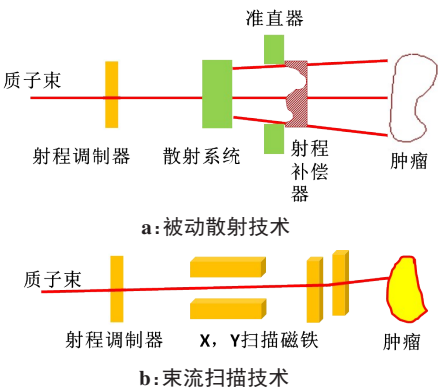
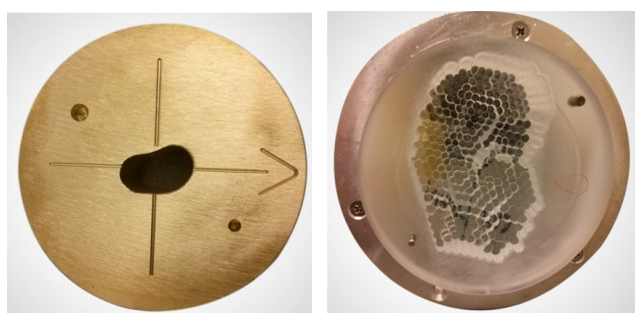


图1 质子治疗技术

Figure 1 Techniques for proton therapy

2.2.1 被动散射技术 被动散射主要是在质子束的深度方向和横向方向上对布拉格峰进行展宽。早期的质子设备在束流传递途径中插入两块高原子序数的散射体,通过质子与原子核间的散射实现质子束流在横向方向的展宽。深度方向的展宽因加速器的类型不同采用的措施不同。回旋加速器通过在束流传输过程中插入射程调制器产生不同能量的布拉格

峰,而同步加速器通过调节束流能量即可产生不同的布拉格峰。两类加速器都是按照权重对不同能量的质子束流,进行叠加生成扩展的布拉格峰。质子束在横向和深度方向被展宽后,在三维空间形成一个圆柱体形的均匀剂量分布,保证了肿瘤照射剂量的均匀性。为了提高肿瘤剂量分布的适形度,根据肿瘤形状对每个照射野特制准直器,并外挂在喷嘴下方,如图2a所示,实现横向方向上质子束的剂量分布与肿瘤形状的一致性。此外,为了实现深度方向肿瘤远端剂量分布与肿瘤形状的一致性,在准直器下端加入射程补偿器,如图2b所示。准直器和射程补偿器可提高肿瘤剂量分布的均匀性与适形性,进而提高肿瘤的控制率,减少周围正常组织受辐射剂量。



a: 准直器

b: 射程补偿器

图2 准直器和射程补偿器

Figure 2 Collimator and range compensator

虽然被动散射大大提高了剂量分布的均匀性和适形度,能够满足胸、腹等部位移动肿瘤治疗要求,但是对于靶区形状复杂、周围危及器官关系复杂的病变,其适形度仍比较差,而且因肿瘤形状具有多样性,需对每个照射野特制准直器和射程补偿器,才能实现肿瘤剂量分布的适形,这耗费大量的人力、物力和存储空间。此外,质子在进入人体之前要穿过散射体和射程调制器,增加质子束在深度方向的离散和横向方向的半影,进而增加危及器官的受辐射剂量,削弱质子治疗剂量分布的优势。

2.2.2 束流扫描技术 为了实现质子束在三维方向的展宽,基于加速器类型及特性发展了各类扫描技术,如基于机械运动扫描、基于磁场扫描和两者的组合等。其中,基于磁场扫描的技术是目前质子治疗中应用最为广泛的一种束流扫描技术,最早实现的是笔形束扫描技术,并于1996年第一次治疗患者。笔形束扫描治疗系统在束流传输路径中在旋转机架中插入四极磁铁和一对正交的二级弯曲磁铁实现束流的聚焦和横向平面内的偏转,电离室实时监测经磁

场偏转后的束流位置并将位置信息实时反馈给控制系统,控制系统再对磁场进行调控,实现质子束剂量在横向方向的精准投放^[13]。因此,磁场扫描技术集成并升级了准直器和射程补偿器两者的功能,减轻了加速器的体积和重量,优化了旋转机架的机械设计,不需要治疗师进入治疗室更换准直器和射程补偿器,缩短治疗时间,不但高效、精准地把剂量投递到相应的肿瘤体素内,还避免在使用准直器和射程补偿器过程中造成的辐射污染及人为因素造成的错误和误差。同时,一般笔形束扫描质子束流可多个角度对肿瘤进行调强照射,既提高了肿瘤靶区在三维方向的适形度,又降低了危及器官的辐射剂量。因此,束流扫描技术的出现在质子治疗史上具有里程碑意义,目前已经得到广泛的推广和应用。

虽然扫描技术治疗肿瘤,有更好的适形度,也能更好地保护正常组织,但是在治疗运动器官的肿瘤时,这些优势会因为扫描束和器官两者运动的相互干扰而被削弱^[18-20]。因此,在治疗运动器官的肿瘤时,要综合分析肿瘤的位置、运动幅度和扫描束自身的物理特性,定量分析运动对肿瘤和正常组织器官剂量分布的影响,最终确定该靶区能否使用扫描束质子治疗。

2.3 放疗计划系统

因质子与光子在物质中沉积能量的机制不同,质子放疗计划系统不同于光子放疗计划系统,主要体现在以下几个方面^[21-24]:(1)质子的剂量计算公式、优化算法等技术不同。散射技术计划系统一般采用半经验解析公式按照正向优化方法计算剂量;扫描技术计划系统一般可根据靶区、危及器官等剂量限制要求按照逆向优化方法进行剂量计算^[25-26]。而光子治疗系统普遍采用解析算法,少数几个治疗系统采用蒙特卡罗算法。(2)质子照射野的路径选择不同:因质子对组织密度梯度变化更为敏感,所以质子束路径需尽量避开密度梯度大的组织。(3)保证临床靶区(Clinical Target Volume, CTV)获得足够处方剂量的方式不同。通常质子计划系统借助射程不确定性(如射程 $\times 3.5\% + 1\text{ mm}$)弥补各种因素造成的射程误差,所以质子治疗不借助计划靶区(Planning Target Volume, PTV)保证CTV获得足够的处方剂量^[27]。目前质子调强计划系统通常把摆位不确定性和射程不确定性嵌入到“鲁棒性”优化功能框架中,通过计划系统的“鲁棒性”优化,定量评估不确定性对剂量分布的影响,确保CTV获得足够的处方剂量^[28-30]。而在光子放疗计划中,通常在三维方向上外扩一定的范围形成PTV,以使剂量覆盖CTV。

3 质子治疗面临的挑战

质子治疗除了剂量分布的物理学优势,其放疗毒性小,辐射到人体内的总剂量远小于光子放疗^[31],已经应用了60余年,但质子治疗仍面临着巨大的挑战,主要有以下几方面:(1)相对生物效应(Relative Biological Effectiveness, RBE)的不确定性。目前,在质子治疗计划系统中所用的RBE值为常数1.1^[32-33]。但很多学者提出RBE是一个变量,在SOBP的平坦区域约为1.1,但在远端跌落区域显著升高,在布拉格峰后沿紧靠峰的位置RBE高达1.4^[34-37]。较高的RBE值将对束流的有效生物作用射程予以扩展。因此,如果RBE采用恒定值1.1计算危及器官的受量,可能会降低肿瘤远端的正常组织生物效应,从而低估了危及器官的毒副作用。(2)剂量计算算法不确定性:质子治疗计划系统所用算法主要有解析算法和蒙特卡罗算法^[38-39]。目前临床广泛应用的是解析算法,其计算速度快,能够满足临床治疗的需求,但该算法对质子与物质的相互作用做了假设和近似,剂量计算的精度低。蒙特卡罗算法提高了剂量计算的精度,被定为剂量计算的金标准,但因计算速度慢而限制了其临床应用和推广。(3)射程的不确定性:定位CT图像质量、CT值转换为质子相对阻止本领的转换误差、剂量计算的误差等均会引起射程计算的误差,即射程不确定性。其中CT值与相对阻止本领转换的误差对射程不确定性的贡献最大,约为3.5%^[40]。为了降低此比例,一些学者分别从理论和实验等方面探索了基于双能CT的CT值到相对阻止本领的转换的误差^[41-42],结果证明此方法可大幅度降低CT到相对阻止本领转换的误差。为了从根源上消除CT到相对阻止本领转换的误差,一些学者根据质子的线性阻止本领成像特性,开始研究质子成像技术^[43],发现质子成像不仅具有更高的成像精度,还可降低患者的辐射剂量。但目前双能CT和质子成像技术正处于研究阶段,尚未应用到临床。(4)质子治疗对器官移动更敏感,易产生剂量热点或冷点^[44]。因为器官的移动不仅可以产生靶区位移和照射位置的偏差,同时也改变质子束流路径上密度的分布,从而改变实际射程。针对器官移动的问题,学者研究了多种先进的技术^[45-46]:①减少呼吸运动对器官体积、位置等的影响:通过呼吸门控或跟踪技术针对周期性运动的器官,扫描患者4DCT图像,测量呼吸幅度,选出最优呼吸幅度范围,勾画靶区。治疗前利用4D锥形束CT验证靶区中心位置及呼吸模式的可重复性,治疗时束流仅在选定的呼吸幅度范围内出束,保证放疗剂量的精准照射^[47]。除此之外还有基于ITV的

自由呼吸技术和屏气治疗等。②减少扫描时间对器官移动的影响:通过提高每层的扫描速度,加速能量切换,实现靶区在1 min内完成多次扫描,进而削弱靶区的运动效应,保证肿瘤区域接收处方剂量照射。

4 结论

质子治疗在临床应用中有有了很大的进展。近10年来国际范围内质子治疗的应用越来越广泛,已经得到业界的高度认可。但质子治疗对设备和技术的精准性要求比光子治疗更高,对技术人员和医生的要求也更高。随着人工智能、影像学等技术的进步,质子治疗的成本大幅度下降,精准的质子治疗将成为肿瘤患者治疗的首选。质子治疗与化疗、靶向治疗、生物治疗或免疫治疗相结合,更大幅度地提高患者的生存期和降低毒副作用,将使更多的患者获益。

【参考文献】

- [1] WILSON R R. Radiological use of fast protons[J]. *Radiology*, 1946, 47(5): 487-491.
- [2] TOBIAS C A, LAWRENCE J H, BORN J L, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report[J]. *Cancer Res*, 1958, 18(2): 121-134.
- [3] HALL E J, KELLERER A M, ROSSI H H, et al. The relative biological effectiveness of 160 MeV protons-II. Biological data and their interpretation in terms of microdosimetry[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1978, 4(11-12): 1009-1013.
- [4] ROBERTSON J B, WILLIAMS J R, SCHMIDT R A, et al. Radiobiological studies of a high-energy modulated proton beam utilizing cultured mammalian cells[J]. *Cancer*, 1975, 35(6): 1664-1677.
- [5] TEPPER J, VERHEY L, GOITEIN M, et al. *In vivo* determinations of RBE in a high energy modulated proton beam using normal tissue reactions and fractionated dose schedules[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1977, 2(11-12): 1115-1122.
- [6] SUIT H D, GOITEIN M, TEPPER J, et al. Exploratory study of proton radiation therapy using large field techniques and fractionated dose schedules[J]. *Cancer*, 1975, 35(6): 1646-1657.
- [7] SLATER J M, ARCHAMBEAU J O, MILLER D W, et al. The proton treatment center at loma linda university medical center: rationale for and description of its development[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 22(2): 383-389.
- [8] COUSTRAGON G, HUBBARD J, JOHANNING J, et al. A performance study of the Loma Linda proton medical accelerator: preliminary design study for a corkscrew gantry [J]. *Med Phys*, 1994, 21(11): 1691-1701.
- [9] SLATER J D. Development and operation of the Loma Linda University Medical Center proton facility[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6(suppl 4): 67-72.
- [10] SMITH A, GILLIN M, BUES M, et al. The M.D. Anderson proton therapy system[J]. *Med Phys*, 2009, 36(9): 4068-4083.
- [11] Particle Therapy Co-operative Group. Particle therapy facilities in operation [EB/OL]. <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
- [12] Particle Therapy Co-operative Group. Particle therapy facilities under construction [EB/OL]. <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-under-construction>.
- [13] PAGANETTI H. Proton therapy physics book[S]. FL: CRC Press, 2012.
- [14] BENTEFOUR E L, SCHNUEERER R, LU H M. Concept of proton radiography using energy resolved dose measurement[J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(16): N386-N393.
- [15] GEISLER A, BAUMGARTEN C, HOBL A, et al. Superconducting

- 250 MeV proton cyclotron for cancer treatment[J]. IEEE Trans Appl Supercon, 2005, 15: 1342-1345.
- [16] SCHIPPERS J M. Beam delivery systems for particle radiation therapy: current status and recent developments [J]. Reviews of Accelerator Science and Technology, 2009, 2(1): 179-200.
- [17] VAN GOETHEM M J, VAN DER MEER R, REIST H W, et al. Geant4 simulations of proton beam transport through a carbon or beryllium degrader and following beam line[J]. Phys Med Biol, 2009, 54(19): 5831-5846.
- [18] OTTER L A, ANAKOTTA R M, WEESSIES M, et al. Investigation of inter-fraction target motion variations in the context of pencilbeam scanned proton therapy in non-small cell lung cancer patients[J]. Med Phys, 2020, 47(9): 3835-3844.
- [19] DOWDELL S, GRASSBERGER C, SHARP G C, et al. Interplay effects in proton scanning for lung: a 4D Monte Carlo study assessing the impact of tumor and beam delivery parameters[J]. Phys Med Biol, 2013, 58(12): 4137-4156.
- [20] BERT C, GRÖZINGER S O, RIETZEL E. Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets[J]. Phys Med Biol, 2008, 53(9): 2253-2265.
- [21] MCGOWAN S E, BURNET N G, LOMAX A J. Treatment planning optimization in proton therapy[J]. Br J Radiol, 2013, 86(20): 120288.
- [22] ALBERTINI F, CASIRAGHI M, LORENTINI S, et al. Experimental verification of IMPT treatment plans in an anthropomorphic phantom in the presence of delivery uncertainties[J]. Phys Med Biol, 2011, 56(14): 4415-4431.
- [23] International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report No. 62. A review of the new supplement to ICRU Report 50[R]. Bethesda: ICRU, 1999.
- [24] HOUWELING A C, CRAMA K, VISSER J, et al. Comparing the dosimetric impact of interfractional anatomical changes in photon, proton and carbon ion radiotherapy for pancreatic cancer patients [J]. Phys Med Biol, 2017, 62(8): 3051-3064.
- [25] LOMAX A J. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties[J]. Phys Med Biol, 2008, 53(4): 1027-1042.
- [26] LOMAX A J. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions[J]. Phys Med Biol, 2008, 53(4): 1043-1056.
- [27] International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report No. 78. Prescribing, recording, and reporting proton beam therapy[R]. Bethesda: ICRU, 2007.
- [28] UNKELBACH J, CHAN T C, BORTFELD T. Accounting for range uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy [J]. Phys Med Biol, 2007, 52(10): 2755-2773.
- [29] LIU W, ZHANG X D, LI Y P, et al. Robust optimization in intensity-modulated proton therapy[J]. Med Phys, 2012, 39(2): 1079-1091.
- [30] LIU W, FRANK S J, LI X, et al. Effectiveness of robust optimization in intensity-modulated proton therapy planning for head and neck cancers[J]. Med Phys, 2013, 40(5): 051711.
- [31] LOMAX A J, BORTFELD T, GOITEIN G, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 1999, 51(3): 257-271.
- [32] PAGANETTI H, NIEMIERK A, ANCUKIEWICZ M, et al. Relative biological effectiveness(RBE) values for proton beamtherapy[J]. Phys Med Biol, 2002, 53(2): 407-421.
- [33] PAGANETTI H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer[J]. Phys Med Biol, 2014, 59(22): R419-R472.
- [34] WOUTERS B G, SKARSGARD L D, GERWECK L E, et al. Radiobiological intercomparison of the 160 MeV and 230 MeV proton therapy beams at the Harvard cyclotron laboratory and at Massachusetts General Hospital[J]. Radiat Res, 2015, 183(2): 174-187.
- [35] JONES B. Clinical radiobiology of proton therapy: modeling of RBE [J]. Acta Oncol, 2017, 56(11): 1374-1378.
- [36] MAIRANI A, DOKIC I, MAGRO G, et al. A phenomenological relative biological effectiveness approach for proton therapy based on an improved description of the mixed radiation field[J]. Phys Med Biol, 2017, 62(4): 1378-1395.
- [37] MAEDA K, YASUI H, MATSUURA T, et al. Evaluation of the relative biological effectiveness of spot-scanning proton irradiation *in vitro* [J]. J Radiat Res, 2016, 57(3): 307-311.
- [38] URIE M, GOITEIN M, HOLLEY W R, et al. Degradation of the Bragg peak due to inhomogeneities[J]. Phys Med Biol, 1986, 31(1): 1-15.
- [39] YEPES P, ADAIR A, GROSSHANS D, et al. Comparison of Monte Carlo and analytical dose computations for intensity modulated proton therapy[J]. Phys Med Biol, 2018, 63(4): 045003.
- [40] PAGANETTI H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations[J]. Phys Med Biol, 2012, 57(11): R99-R117.
- [41] BAR E, LALONDE A, ROYLE G, et al. The potential of dual-energy CT to reduce proton beam range uncertainties[J]. Med Phys, 2017, 44(6): 2332-2344.
- [42] BAR E, LALONDE A, ZHANG R, et al. Experimental validation of two dual-energy CT methods for proton therapy using heterogeneous tissue samples[J]. Med Phys, 2017, 45(1): 48-59.
- [43] SADROZINSKI H F, GEOGHEGAN T, HARVEY E, et al. Operation of the preclinical head scanner for proton CT [J]. Nucl Instrum Methods Phys Res A, 2016, 831(6): 394-399.
- [44] PHILLIPS M H, PEDRONI E, BLATTMANN H, et al. Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method[J]. Phys Med Biol, 1992, 37(1): 223-234.
- [45] SECO J, ROBERTSON D, TROFI MOV A, et al. Breathing interplay effects during proton beam scanning: simulation and statistical analysis [J]. Phys Med Biol, 2009, 54(14): N283-N294.
- [46] PAGANETTI H, JIANG H, TROFI MOV A. 4D Monte Carlo simulation of proton beam scanning: modelling of variations in time and space to study the interplay between scanning pattern and time-dependent patient geometry[J]. Phys Med Biol, 2005, 50(5): 983-990.
- [47] VAN DE WATER S, KREUGER R, ZENKLUSEN S, et al. Tumour tracking with scanned proton beams: assessing the accuracy and practicalities[J]. Phys Med Biol, 2009, 54(21): 6549-6563.

(编辑:陈丽霞)