

粒子放射治疗之束流监测的研究进展

李昕, 李浩然, 郑其斌

上海理工大学健康科学与工程学院辐射探测与医学成像实验室, 上海 200093

【摘要】粒子放射治疗是一种新型的放射治疗方法,具有更好的瞄准性和更高的精度,能进行更精准的放射治疗。然而,粒子束流的复杂性以及每个患者的病变部位和体质不同,为了确保粒子放射治疗的疗效,需要一个高精度的束流监测系统来监测束流的空间和能量分布,如位置和剂量等重要参数。所以束流监测系统对于粒子治疗中的安全性和精准性有着非常重要的作用。通过监测束流的位置和剂量等重要参数,可以实时调整治疗计划,从而确保粒子束流能够准确地照射到病变部位,对周围健康组织的影响降到最低。因此,研制并验证这种束流监测系统是粒子放射治疗中极为重要的一步。本文将综述粒子治疗中质量保证束流监测的发展历程。首先简述粒子放射治疗的发展,重点说明束流监测系统对于粒子放射治疗的重要性。然后着重论述粒子束流监测的发展过程,并介绍不同类型的探测器及其应用和研究进展。最后探讨束流监测系统的未来发展趋势和可能面临的挑战。

【关键词】粒子治疗;质量保证;束流监测;探测器;综述

【中图分类号】R318;R815.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2024)03-0273-09

Review on beam monitoring for particle radiotherapy

LI Xin, LI Haoran, ZHENG Qibin

Laboratory of Radiation Detection and Medical Imaging, School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: Particle radiotherapy is a new type of radiotherapy with superior targeting and precision for more accurate radiotherapy. Considering the complexity of the particle beams and the different lesion sites and physique of patients, a high-precision beam monitoring system which enables the monitoring of the spatial and energy distributions of the beams, such as position, dose and other important parameters, is needed to ensure the efficacy of particle radiotherapy. The beam monitoring system plays a crucial role in the safety and accuracy of particle therapy. By monitoring vital parameters such as the position and dose of the beams, the treatment plan can be adjusted in real-time, thus ensuring accurate lesion irradiation while minimizing the effects on the surrounding healthy tissues. Consequently, the development and validation of such a beam monitoring system are essential in particle radiotherapy. Herein the advances in beam monitoring for quality assurance for particle therapy are summarized. It gives a brief description of particle radiotherapy, emphasizing the significance of beam monitoring systems for particle radiotherapy, focuses on the development of particle beam monitoring and introduces different types of detectors, along with their applications and research advancements, and explores the future development trend of beam monitoring system and potential challenges it may face.

Keywords: particle therapy; quality assurance; beam monitoring; detector; review

前言

恶性肿瘤成为威胁全人类的重大疾病,造成严重的疾病负担和全社会的经济负担。恶性肿瘤治疗通常是以化学治疗、手术治疗和放射治疗相结合进行治疗。传统的放射治疗用于癌症护理,但由于癌细胞周围的正常组织中电离辐射沉积,可能导致急性和长期毒性,在治疗环境中这些潜在的毒性通常会限制能安全递送的放射治疗剂量。此外,化疗或

【收稿日期】2023-09-26

【基金项目】国家重点研发计划(2023YFF0719202);国家自然科学基金(12105177)

【作者简介】李昕,硕士,研究方向:快电子学, E-mail: lixin_usst2021@163.com

【通信作者】郑其斌,副教授,研究方向:快电子学, E-mail: qb-zheng@usst.edu.cn

者是放射治疗作为多模式治疗的一部分时,毒性反应的风险通常会增大。为了减少传统光子疗法常见的急性和长期副作用,人们越来越多地采用粒子疗法,其中粒子治疗包括质子治疗和重离子治疗。

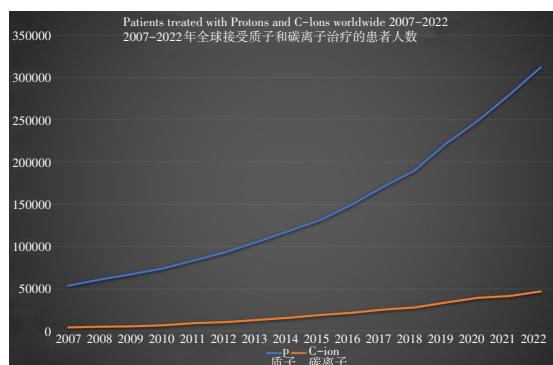
粒子疗法在过去几十年里迅速发展,接受治疗的患者数量增多,根据国际粒子治疗协作委员会(Particle Therapy Co-Operative Group, PTCOG)统计^[1],截至2022年底,全球已有超过36万名患者接受了粒子放射治疗,其中约312 000名患者接受了质子治疗,约46 800名患者接受了碳离子治疗,约3 500名患者接受了氦离子、负离子和其他粒子治疗。图1是PTCOG官方发布的数据统计图,证实了粒子疗法在清除癌细胞的多个方案中存在实用价值。寻求更有效的治疗,最大限度地提高肿瘤控制概率,同时避免处于风险中的健康组织和器官受到伤害以及保持治疗时间最小化,推动了该领域的最新技术发展。在治疗部分中使用的粒子递送和射束质量的相应检查一直是持续研究和开发的主题。

1 粒子放射治疗

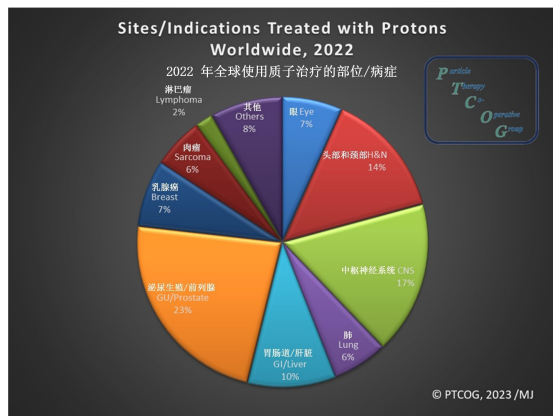
1.1 粒子放射治疗的发展

1946年哈佛大学的Wilson^[2]第一次提出可利用质子的剂量深度特性治疗肿瘤,同时提出这种特性的应用也可以推广到其他粒子。在这之后的18年中,质子放射治疗的临床研究已经在6个中心进行,包括1954年美国劳伦斯伯克利国家实验室首次将质子放射治疗应用于人类^[3]。文献^[4]记载选择26例晚期乳腺癌患者接受垂体照射。1956年乌普萨拉大学古斯塔夫·维纳研究所利用185 MeV的质子束流开始了放射生物学和实验放射治疗方面的质子束工作^[5]。这项医学研发的基础是使用为实验物理学而设计的加速器,因此很多加速器物理实验室联合肿瘤学专家开启了利用粒子治疗肿瘤的研发之路。

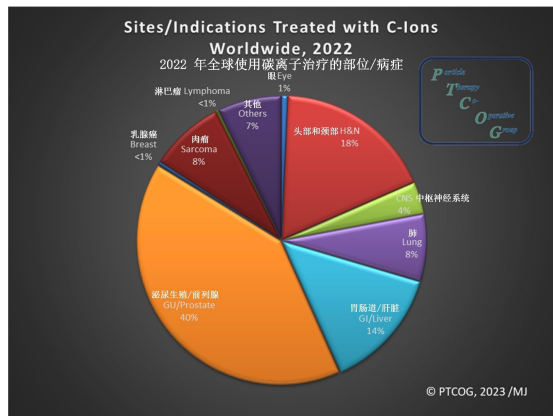
1957年在瑞典第二次应用物理研究加速器进行质子治疗。1959年哈佛回旋加速器实验室的医生开始使用160 MeV的质子束流进行治疗。1963年首次将质子束流用于垂体切除^[6-7],到1968年已有69名病人接受治疗,此后文献记载对于粒子放射治疗的研究还在继续^[8-11]。1973年,哈佛回旋加速器实验室开展了质子束流治疗其他部位肿瘤的临床试验,在质子治疗方面做出了突出成就^[5,12-14]。1990年,位于美国加利福尼亚州的洛马琳达大学医学中心设计并建造了世界上第一套完整的以医院为基础的临床质子放射治疗设施^[15-17]。2001年,麻省总医院建立了应用等时回旋加速器最大质子能量为235 MeV的第二个医用质子治疗中心^[18-19]。2006年,德克萨斯大学安德



a: 2007-2022年全球接受质子和碳离子治疗的患者人数



b: 2022年全球使用质子治疗的部位/病症统计



c: 2022年全球使用碳离子治疗的部位/病症统计

图1 PTCOG官方发布数据统计图

Figure 1 PTCOG's official release of statistical charts

森癌症中心建立了第一个具有笔形束扫描功能的独立癌症治疗质子中心^[20],随后更多的粒子治疗中心在世界各地得到加速发展。图2是质子治疗中心的模型图。

根据PTCOG统计,截止到2023年5月,全球已投入临床运行的粒子治疗设施共有123家^[21],38家正在建设之中^[22]。国内目前已经建立了10家粒子中心(其中台湾4家),12家正在建设中,8家处于规划建设阶段^[23]。

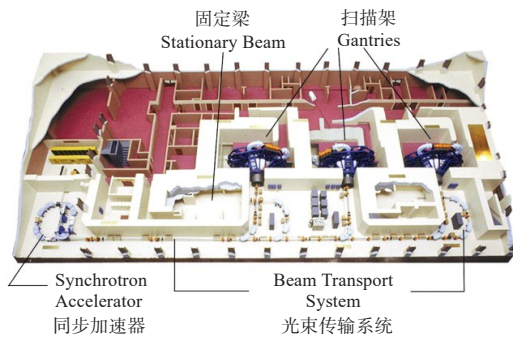


图2 质子治疗中心的模型图

Figure 2 Model of the Proton Treatment Center

1.2 粒子的特殊性

到目前为止,癌症放射治疗的各项技术中粒子放射治疗仍被认为是最先进的放射治疗技术,并且粒子放射治疗经长期临床使用被验证效果良好。在物理特性上^[24],传统光子线束在入射到人体内几厘米后,或者光子线束到达峰值剂量后,会随着进入人体深度的增加而出现指数衰减,并继续将能量沉积在肿瘤以外的正常组织中,并可能损伤靶体积远端的正常组织。而质子重离子拥有特殊的“粒子特性-布拉格峰”,能以精确的能量传递到所需的深度,优先在称为布拉格峰的特定深度沉积能量,并且没有出口剂量。

因此粒子放射治疗与传统光子放射治疗相比,更能精准治疗并作用在癌症细胞病灶处,同时又能最大限度地减少正常组织辐射损伤,并且粒子放疗的适应范围广,粒子放射治疗适用于几乎所有肿瘤类型,包括儿童肿瘤和复杂的头颈部、脑部、脊柱和盆腔等部位的肿瘤。对于那些位于敏感器官旁边、形状复杂或体积较大的肿瘤,粒子放射治疗能够更好地控制疾病并降低患者的副作用。另外,粒子放射治疗能够提高患者的治疗效果和生存率。它可以有效控制肿瘤的生长并减少复发风险,特别是对于那些难以手术切除的肿瘤和其他治疗方法无效的肿瘤。因此,质子重离子特有的“布拉格峰”特性,使质子重离子放疗成为最理想的放射治疗方法。

1.3 束流监测的重要性

要发挥粒子治疗的优势,对输送的射束进行监测至关重要。一个可靠的监测系统,不仅能最大限度地减少输出剂量的不确定性,还能最大限度地减少射束位置的不确定性。粒子治疗需要高水平的质量控制和质量保证(Quality Assurance, QA),才能从粒子的物理和放射生物学优势中获得真正的临床效益。从根本上说,粒子的“布拉格峰”特性使粒子在放射治疗应用中如此有用,也是计划剂量和输送剂

量之间保持良好一致性至关重要的原因。如果计划剂量与实际剂量之间存在显著差异,可能会对健康组织造成过度损伤,甚至会导致部分肿瘤无法治疗。因此需要实施针对患者的治疗前QA验证计划,以便在治疗过程中实现较高的空间和剂量精度^[25]。

粒子束流监测系统一般通过剂量散布控制、立体定位和移动目标跟踪、治疗计划验证和质量控制、数据记录和研究分析等功能,实现精准治疗确保粒子束的精准照射和治疗计划的准确实施。粒子束流监测系统记录和存储治疗过程中的数据,为后续的研究分析和质量改进提供支持。因此,为了实现粒子放射治疗,需要开发可靠粒子束流监测剂量和位置的系统,该系统的应用对于实现精准治疗、提高治疗效果和保障患者的安全至关重要。

2 QA 的束流监测

2.1 束流监测的发展

2000年国际原子能机构定义了电离室参考剂量测定的标准指南之后^[26],许多治疗中心已采用电离室进行在线束流监测和定期质量保证测量^[27-29]。2009年保罗-舍勒研究所在电离室对铅笔束扫描技术治疗设施进行射束监测和日常验证方面已有丰富的应用经验^[30]。通常条带或者是像素型的大面积电离室用于位置和剂量的验证,在德国亥姆霍兹重离子研究中心和千叶重离子医用加速器治疗中心一般使用多丝正比室来验证束流轮廓^[31-34]。

验证粒子束流能量的传统方法是使用单个电离室,沿布拉格峰轮廓的几个点测量粒子沉积的能量,然而这一过程非常耗时,而先进的粒子治疗系统需要更精细、更快速的粒子束流验证方法,为此后来保罗-舍勒研究所开发了多层电离室^[30]。第一个多层类型探测器是Brusasco等^[35]为了实验目的而建造的。之后,因为这些实验检测仪器与常规治疗设备质量保证的相关性,促使很多研发中心开始研发束流监测相关的设备仪器。其中就有德国亥姆霍兹重离子研究中心,由于使用碳离子调强适形放射治疗时的复杂性和高瞬时剂量率需要精度高的剂量验证程序,所以是Brusasco等^[36]开发了一种新的可以在短时间内获得相对剂量深度分布的三维重建探测器系统。这个探测器系统运用于主动光束传输系统中,由一个位置敏感探测器、一组电离室和一个范围转换器组成,具有高精细度和大容量的性能特点。Brusasco等^[35]、Nichiporov等^[28]和Yajima等^[37]还对平板电离室之间含吸收材料的多层电离室分别进行了研发。另外,根据Dhanesar等^[38]和De.Tec.Tor实验室^[39]的记载,新的商用监测设备也采用了相同的工

作原理。想要做粒子放射治疗中的三维束流位置重建,可以通过将Nichiporov等^[28]研发的深度剂量剖面测量装置与附加像素探测器、Brusasco等^[35]和Amerio等^[32]研发的条带探测器或Brusasco等^[36]研发的多丝正比室集成来实现。

质量保证系统必须能够适应治疗设备的定时和能量叠加结构。在许多情况下,为了能给治疗系统的参数配置提供足够的输入数据,还必须准确检测出单个束流的强度分布。除此之外,由于需要精确测量单个束流的高剂量和低剂量的包络,对测量系统的灵敏度和动态范围也提出了额外的要求^[25]。日常QA计划包括一系列的测试,为了验证束流各项参数,也涉及各种类型的探测器。粒子束流监测系统使用先进的探测技术可以实时监测粒子束流的位置和剂量,如电离室探测器、半导体探测器和闪烁纤维探测器等。接下来将综述各类型探测器的特点和发展情况。

2.2 束流探测器的研究现状

自保罗-舍勒研究所使用全球第一台铅笔束扫描技术质子治疗设备后,粒子放疗已成为放射治疗中的重要治疗选择,该技术使得肿瘤体积的高度适形照射成为可能^[30]。铅笔束扫描技术的特性,包括小光束形状,快速和精确的三维扫描,是高精度癌症治疗的关键。为了确保性能的质量,必须在患者治疗期间在线验证这些参数,并定期进行QA测量。

各研发中心在QA的束流监测系统中应用不同类型的探测器,不同的探测器可以用于测量与射束方向正交平面中的一维和二维剂量和位置分布。各探测器的探测特点和应用方面各不相同,下面将分别综述有关辐射显色胶片、闪烁屏和电荷耦合器件探测器、半导体探测器和平行板电离室探测器的特点和发展情况。

2.2.1 辐射显色胶片 “无膜”二维成像程序,使得辐射显色胶片成为替代剂量计的首选。与其他二维辐射探测器相比,辐射显色胶片是一种具有良好特性的剂量测定介质,拥有0.1~0.2 mm的空间分辨率。辐射显色胶片被广泛应用于散射和扫描光束传输系统,以测量二维剂量分布^[40-43]。与老式卤化银的放射胶片不同,辐射显色胶片是自显影的,不需要化学处理,在照射后会改变颜色显影辐射诱导的图像,该过程受二乙炔染料单体聚合的影响^[44-45],而且对可见光的灵敏度可忽略不计^[46]。辐射显色胶片保留了老式卤化银胶片的所有优点,例如二维剂量测定、薄、

坚固耐用、永久记录。而且没有必须显影性、不受温度和化学成分对读出信号的影响、没有非组织等效性、没有对可见光的敏感性、没有低光子能量时的强能量依赖性等众多缺点。

胶片颜色的变化可通过光度计测量光密度^[47],并利用查询表或校准曲线进行换算,从而得出吸收剂量^[41,43,48]。辐射显色胶片通常用作参考剂量测量系统,测量绝对剂量。参考剂量计依赖于校准过程中建立的校准因子或校准曲线,该校准因子或校准曲线是在可能影响剂量计响应的特定条件下,使用已知剂量率的参考光束质量建立的。高的空间分辨率、相对较小的能量相关响应和接近组织等效性,使辐射显色胶片适用于高剂量梯度辐射场中的剂量分布测量^[49-50]。

在出现一些灵敏度相对较低、尺寸较小的辐射显色胶片之后,Gafchromic™研发了EBT型辐射显色胶片^[51],这种胶片设计初衷是为了取代卤化银射线胶片,用于调强放射治疗质量保证程序^[52]。后来Gafchromic™又研发出多种型号的辐射显色胶片,其中EBT、EBT2和EBT3型已广泛用于粒子束调试和质量保证程序^[53-54],为了进一步扩大有效剂量范围,Gafchromic™又研发了两种胶片型号,分别是有效剂量为1~100 Gy的MD-V3型和有效剂量为10~1 000 Gy的HD-V2型。图3描绘了Gafchromic™的多种型号胶片的结构/尺寸图。

另外,虽然辐射显色胶片广泛应用,但由于离子在物理学特性中有很高的电离比值^[55-57],出现的显色胶片响应降低也是不可忽略的^[43, 48, 58-61]。Fuss等^[62]提出使用EBT型胶片进行测量的建议,也介绍了EBT型胶片剂量响应以及质子和碳离子在单能量束深度-

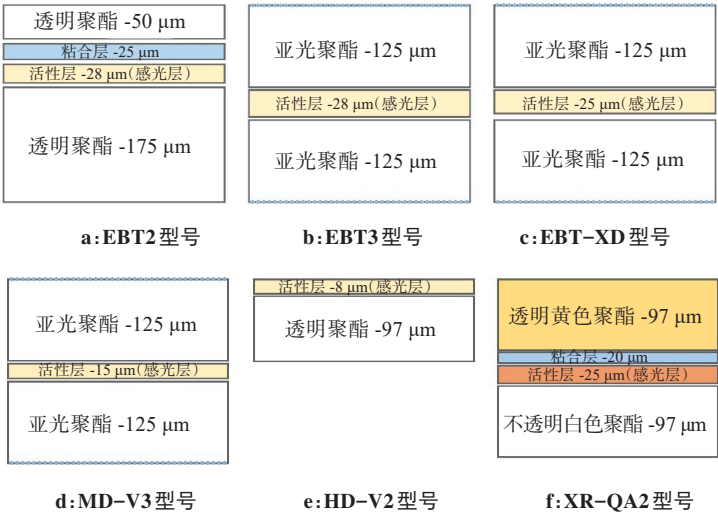


图3 Gafchromic™多个型号胶片的结构/尺寸图
Figure 3 Diagrams of the Gafchromic™ film structures/dimensions

剂量曲线的平台区的相应淬火效应^[46, 62-64]。Devic等^[47]为了说明胶片在温度、湿度、紫外线和宇宙辐射影响下也会发生光密度变化,同时使用经辐照胶片和未经辐照胶片,并进行相同的处理过程后,对两组胶片进行对比。

与其他二维剂量测定系统相比,参考辐射显色胶片剂量测定的系统具有高空间分辨率、接近组织等效和成本相对较低的优势。但是该剂量测定方式的主要缺点是辐照后有等待时间,由于辐照后的聚合过程需要几个小时,因此时间的延长必然会导致灵敏度的降低。另外,虽然EBT3型可用于大范围的投射剂量^[65],并具有亚毫米级的空间分辨率^[47, 66],但它们是相当昂贵且耗时的离线探测器,必须在测量后进行数字化和分析。

2.2.2 闪烁屏和电荷耦合器件探测器 在使用扫描质子束的放射治疗设备中,针对不同的剂量测定,有一套二维位置敏感剂量测定系统,这个系统由一个涂有闪烁材料的平板屏构成,闪烁屏垂直于光束,安装在一叠厚度可调的水等效幻影材料的光束出口处,闪烁屏被束流照射后发出的光被具有长积分时间功能的微弱电流电荷耦合器件检测到。闪烁屏所用的闪烁材料具有出色的发射频率和较强的射线吸收能力,闪烁材料通常在545 nm和550 nm处有发射峰,发射光谱与光纤的透射光谱和电荷耦合器件的光谱灵敏度相匹配。因此,二维位置敏感剂量测定系统非常适合收集光,这个测定系统可同时对两个维度的剂量分布进行时间积分测量。Boon等^[67]已经证明,该系统的精确度足以用于静态光束传输系统中的相对剂量测定。

电荷耦合器件探测器可以提供非常精细的空间分辨率,但相应的缺点是大量的数据导致读出速度较低^[68]。还有一个缺点是闪烁屏会受到淬火效应的影响导致非线性,这就限制了电荷耦合器件探测器作为剖面 and 位置测量设备的作用。另外,因为电荷耦合器件探测器装置的大尺寸也进一步限制了在临床使用中作为监测设备的用途。不过,Safai等^[69]的研究表明,闪烁粉末的混合物可以将布拉格峰的淬火效应降至最低。对于质子和碳离子束流的调试和定期QA检查,电荷耦合器件探测器是一种很有前途的工具,被验证可替代EBT3型胶片进行实时测量和分析,能大大节省检测时间^[68]。闪烁屏是对执行的射束大小和位置等特性进行实时测量的可选系统。这是由于读出系统非常快,远低于1 ms。与胶片相比,闪烁屏的一个主要优点是易于设置,且读数可自动处理。图4是基于闪烁屏和电荷耦合器件探测器的二维示意图。

保罗-舍勒研究所有研究说明闪烁屏可以在空气

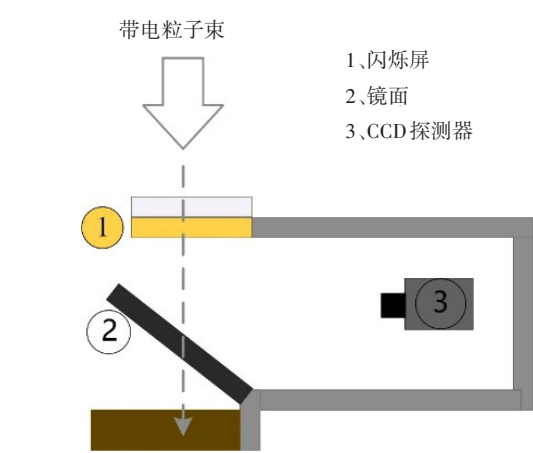


图4 基于闪烁屏和电荷耦合器件探测器的二维示意图
Figure 4 Schematic diagram of a 2D detector based on scintillating screen coupled with a CCD detector

和水中实现快速读取,有高达0.5 mm的空间分辨率和高达0.2%的重现性^[68]。后来国家放射科学研究所研制了带电荷耦合器件摄像系统的闪烁屏^[70],不仅用于二维剂量输送的性能测试和扫描离子束的质量保证^[71],还给出了在粒子束扫描辐照系统中重建三维剂量分布的方法。后来在千叶重离子医用加速器治疗设备端口安装并使用碳离子束对该系统进行了测试,实验测试出重建剂量与电离室测量值之间的最大差异约为目标体积的5%,验证了带电荷耦合器件摄像系统可用于快速验证三维剂量分布。

另外,还有意大利国家肿瘤放射治疗中心开发并测试了一套二维高分辨率闪烁剂量测定系统,用于碳离子放射治疗主动扫描设施的日常质量保证计划,可测量同步加速器产生的单铅笔束和扫描场。同时对核物理实验^[72]的商用闪烁探测器^[73]和二维塑料闪烁体进行了鉴定,并与EBT3型胶片进行对比验证,在测量的光束参数中没有发现重大差异。这两种闪烁探测器都显示出适宜的灵敏度、良好的短期稳定性以及与粒子数量和通量的线性关系。这项研究的结果表明,闪烁探测器适用于具有主动束流输送系统的碳离子设施的日常质量保证。

2.2.3 半导体探测器 在束流的探测中,提高信噪比的一个明显方法是使用高密度材料,这就是硅或金刚石探测器的原理。但另一方面,它们也显示出对线性能量传输很强的依赖性,因此目前只能用于质子、单能量较重的离子束,以及具有恒定线性能量传输条件的常规照射场中的相对剂量曲线的测量。对于半导体探测器显示对线性能量传输有很强依赖性有两种解决方法,第一种是对混合场使用的原始剂量乘以校正因子^[74];第二种是使用与测量的深度-剂量曲线相匹配的射束数据来校正实验剂量分布^[75]。

硅二极管探测器被广泛用作单点探测器,除此之外,也适用于构建一维和二维探测器阵列,并且有成熟的制造方法为生产出具有亚毫米级空间分辨率的单片二维传感器提供可能^[76-77]。

由于辐射效应,即使在相对较低的辐射通量下,也会导致这些探测器整体分辨率的下降和出现硅二极管响应变化的情况,因此半导体探测器在使用上还存在着很大的局限性。另外,因为粒子束流辐照到传感器阵列上通常是不均匀的,为了避免均匀性和轮廓测量的误差,需要频繁进行校准。

有文献记载,天然钻石也可用于传统放射治疗^[78-79]和质子放射治疗^[80];但另一方面,设计、晶体选择、工艺成本等方面的不足在很大程度上限制了天然钻石的日常使用。天然钻石的优点有组织等效性和能量独立性;缺点与剂量率有关,并且需要对大量的原始数据进行修正。罗马大学工业工程系的一个实验室开发了一种新型单晶金刚石探测器,并用60 MeV的质子束^[80]和小型光子束^[81]对其进行了验证,证明了这种新型单晶金刚石探测器可用于先进放射治疗技术中小型场的临床辐射剂量测定。后来Mandapaka等^[82]报告了这台带PMMA外壳的原型机进行质子剂量测定的特性,表明了在所研究的能量和剂量率范围内,新型单晶金刚石探测器的特性行为与质子能量和剂量率无关,也表示可在高能临床质子的大束流场和小束流场中进行精确的相对剂量测定。另外,Akino等^[83]则分析了在质子束照射下PTW公司60019商用型SCDD探测器的特性,并表示该探测器在辐射剂量测定、相对剂量、深度-剂量和剖面测量方面表现出了适用于各种辐照尺寸的特性。图5是PTW公司60019型探测器的照片和射线图像。

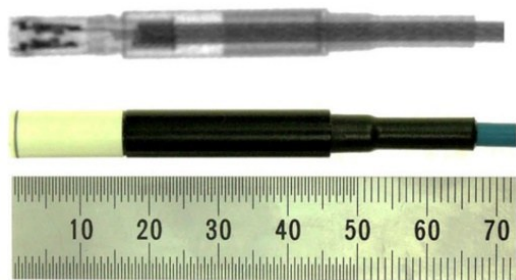


图5 PTW公司60019型探测器的照片和射线图像

Figure 5 Photo and ray image of the PTW type 60019 detector

半导体探测器与剂量率无关,又抗辐射,并表现出较弱的线性能量传输依赖性;半导体探测器在临床质子束^[82]和碳离子束^[84]中观察不到明显的淬火效应。只有在布拉格峰具有极强线性能量传输的低能

离子束中,才能观察到轻微的淬火效应^[85-86]。

2.2.4 平板电离室 电离室探测器的特点是可以忽略对粒子的能量和线性能量传输的依赖,同时具有很高的可重复性和准确性。因此,电离室测量束流剖面剂量被视为黄金标准。因为测量布拉格峰深度的精度要求在指定范围的 ± 1.0 mm以内,所以建议采用亚毫米级分辨率的探测器。正如Karger等^[87]所说,想达到这种测量精度可采用以下两种配置:一是将直径2~5 mm的小型探测器放置在明显更大的均匀辐照场中间;另一个是将最大半高宽为5~10 mm的窄光束穿过直径80~120 mm的大型探测器。

目前使用的商业平板电离室有很多^[88],如德国PTW公司的尖点三维电离室和改进型Markus电离室,以及IBA公司的PPC05型等电离室。在大面积型电离室中,德国PTW公司的Bragg peak电离室测量的束流剖面表征是用于单个铅笔束纵向剖面表征的临床标准。为了能沿光束方向移动探测器,可以使用德国PTW公司步长达到10 μ m的Peakfinder系统。研究表明,Bragg peak电离室的大小不足以捕获深度很大时的整个横向散射剂量^[29, 53, 89-90]。因此,必须通过蒙特卡罗模拟对积分深度剂量曲线进行修正^[29, 54, 91-92]。与4.08 cm的Bragg peak电离室相比,IBA公司研发的6.0 cm Stingray电离室半径更大,大的半径可以减轻捕获不到整个横向散射剂量的影响^[93],从而减少蒙特卡罗校正的需要。

条带型平板电离室^[94]通常由两个正交的带状图案电极组成,夹在带偏置电压的电极之间。每个条带的信号在极短的时间内被放大并在前端电子设备中数字化,这样就可以对数据进行单点重建。由于结构粗糙得多,虽然位置分辨率小于电荷耦合器件的位置分辨率,但测量位置仍优于0.1 mm。由于仅测量光束的两个投影,因此无法重建光束光斑的二维剂量图案,甚至无法重建整个辐射场。该设备本身在沿光束方向上要比电荷耦合器件紧凑得多。在很多铅笔束扫描放射设备中,都可以找到条带型平板电离室作为光束位置监测器。

2019年保罗-舍勒研究所新研发了用于铅笔束扫描质子疗法的像素型平板电离室探测器系统^[95],该研究所研发的第一个点扫描质子治疗1号扫描架和2号扫描架也采用了像素型平板电离室这种探测技术^[30]。新像素平板电离室的主要构件是 $n \times n$ 的小像素阵列,每个小像素阵列又由 n^2 个像素点组成,图6展示了新像素平板电离室原型以及它特殊的通道循环读出技术。为设计简单方便,这个新像素平板电离室是以空气作为气体介质。阳极是由20 μ m厚的双层金属化迈拉铝箔制成的高压板,阴极是在印刷

电路板的顶部和底部工艺上铺铜制成的平板。另外,阳极和阴极之间的间隙大小对信号质量非常重要,间隙越大,读出信号越高,但信号上升时间会缩

短。Eichin 等^[95]经过测试发现高压板和像素板之间的最佳间隙为 6 mm。

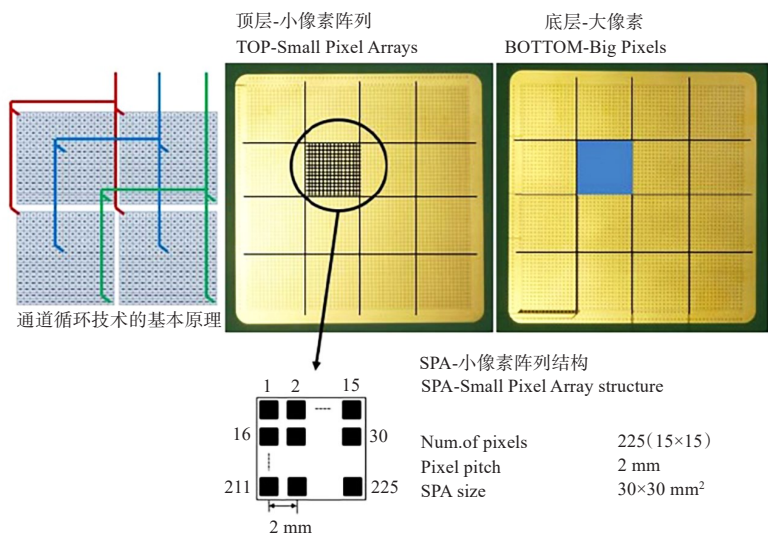


图6 像素探测器原型I-SPA通道再循环的基本原理
Figure 6 Pixel detector prototype I and the basic principle of SPA channel recycling

目前市场上可用的二维电离室阵列由多达 1 000 个呈网格状分布的像素点组成,每个子电离室由一个单独的放大器读出并数字化。这些像素探测器虽然能提供剂量的二维信息,但通常排布比较稀疏,每个子电离室的边长约为 5 mm,且间距为 10 mm,因此只有 50%的阵列表面受到检测。由于读出单个像素速度较慢,所以通常用于验证放射治疗的完整剂量场^[96]。

3 结 语

粒子放射治疗技术仍处于不断发展阶段,需要更多的研究和临床实践来完善和推广。目前,世界最先进的粒子治疗中心均是运行多种结构和多个射束原理设备的系统,以及使用多个类型的扫描架。因此,粒子治疗中心面临着多室治疗设施的典型挑战:所有 QA 核查,特别是日常 QA 核查,都必须高效进行,以优化病人治疗时间。粒子治疗中心面临的另一个挑战是系统的异质性,这需要特定的程序。最后,由于所有治疗区域的操作人员都是一样的,因此 QA 程序应易于执行,以免受到个人日程安排变化的影响。

随着开发者不断探究新技术,束流监测系统的功能不断更新,特别是人工智能和大数据算法技术的应用,对束流分析和实时控制方面的监测将成为一种新的趋势和可能性。同时,大规模的法规属性

和审核意见以及负面评估也将给这个行业带来实际的挑战,加速了采用新型技术的速度和提升安全的重要性。另外,如何提高粒子束监测系统的准确度、稳定性和灵活性,从而提高粒子治疗的疗效和安全性,也成为未来急需解决问题和重要的研究方向。

【参考文献】

[1] PTCOG. Particle therapy co-operative group[EB/OL]. <https://ptcog.site/index.php>.

[2] Wilson RR. Radiological use of fast protons[J]. Radiology, 1946, 47 (5): 487-491.

[3] Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report[J]. Cancer Res, 1958, 18 (2): 121-134.

[4] Tobias CA, Roberts JE, Lawrence JH, et al. Irradiation hypophysectomy and related studies using 340-MeV protons and 190-MeV deuterons: UCRL-2907 [R]. Berkeley: Lawrence Berkeley National Laboratory, 1955.

[5] Suit HD, 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.

[6] Kjellberg RN, Shintani A, Frantz AG, et al. Proton-beam therapy in acromegaly[J]. N Engl J Med, 1968, 278(13): 689-695.

[7] Kliman B, Kjellberg RN, Swisher B, et al. Proton-beam therapy of acromegaly: a 20-year experience[J]. Progr Endocrine Res Ther, 1984, 1: 191-211.

[8] Graffman S, Jung B. Clinical trials in radiotherapy and the merits of high energy protons[J]. Acta Radiol Ther Phys Biol, 1970, 9(1): 1-23.

[9] Graffman S, Brahme A, Larsson B. Proton radiotherapy with the Uppsala cyclotron. Experience and plans[J]. Strahlentherapie, 1985, 161(12): 764-770.

[10] Larsson B, Leksell L, Rexed B. The use of high energy protons for cerebral surgery in man[J]. Acta Chir Scand, 1963, 125: 1-7.

[11] Larsson B, Lidén K, Sarby B. Irradiation of small structures through the intact skull[J]. Acta Radiol Ther Phys Biol, 1974, 13(6): 512-534.

- [12] Robertson JB, Williams JR, Schmidt RA, et al. Radiobiological studies of a high-energy modulated proton beam utilizing cultured mammalian cells[J]. *Cancer*, 1975, 35(6): 1664-1677.
- [13] Hall EJ, Kellerer AM, Rossi HH, 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.
- [14] 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.
- [15] Slater JM, Archambeau JO, Miller DW, 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.
- [16] Couttrakon G, Hubbard J, Johanning J, et al. A performance study of the Loma Linda proton medical accelerator[J]. *Med Phys*, 1994, 21(11): 1691-1701.
- [17] Slater JD. Development and operation of the Loma Linda University Medical Center proton facility[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6(4 Suppl): 67-72.
- [18] Flanz J, Durlacher S, Goitein M, et al. Overview of the MGH-northeast proton therapy center plans and progress[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B*, 1995, 99(1-4): 830-834.
- [19] Flanz JB, Bailey J, Bradley SG, et al. Recent performance of the NPTC equipment compared with the clinical specifications[J]. *AIP Conf Proc*, 1999, 475(1): 971-974.
- [20] Smith A, Gillin M, Bues M, et al. Anderson proton therapy system[J]. *Med Phys*, 2009, 36(9): 4068-4083.
- [21] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in clinical operation[EB/OL]. <https://ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>.
- [22] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities under construction[EB/OL]. <https://ptcog.site/index.php/facilities-under-construction>.
- [23] Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in a planning stage[EB/OL]. <https://ptcog.site/index.php/facilities-in-planning-stage>.
- [24] Mohan R, Grosshans D. Proton therapy-present and future[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 109: 26-44.
- [25] Klyachko AV. GEM-based dose imaging detectors for proton therapy quality assurance and proton radiography[J]. *Q Phys Rev*, 2017, 3(3): 1-20.
- [26] Andreo P, Burns DT, Hohlfield K, et al. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water: No. 398[R]. Vienna, Austria: IAEA, 2000.
- [27] Jäkel O, Hartmann GH, Karger CP, et al. A calibration procedure for beam monitors in a scanned beam of heavy charged particles[J]. *Med Phys*, 2004, 31(5): 1009-1013.
- [28] Nichiporov D, Solberg K, Hsi W, et al. Multichannel detectors for profile measurements in clinical proton fields[J]. *Med Phys*, 2007, 34(7): 2683-2690.
- [29] Gillin MT, Sahoo N, Bues M, et al. Commissioning of the discrete spot scanning proton beam delivery system at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Proton Therapy Center, Houston[J]. *Med Phys*, 2010, 37(1): 154-163.
- [30] Lin SX, Boehringer T, Coray A, et al. More than 10 years experience of beam monitoring with the gantry 1 spot scanning proton therapy facility at PSI[J]. *Med Phys*, 2009, 36(11): 5331-5340.
- [31] Torikoshi M, Noda K, Takada E, et al. Beam monitor system for high-energy beam transportation at HIMAC[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A*, 1999, 435(3): 326-338.
- [32] Amerio S, Boriani A, Bourhaleb F, et al. Dosimetric characterization of a large area pixel-segmented ionization chamber[J]. *Med Phys*, 2004, 31(2): 414-420.
- [33] Cirio R, Garelli E, Schulte R, et al. Two-dimensional and quasi-three-dimensional dosimetry of hadron and photon beams with the magic cube and the pixel ionization chamber[J]. *Phys Med Biol*, 2004, 49(16): 3713-3724.
- [34] 刘世耀. 质子和重离子治疗及其装置(修订版)[M]. 北京: 科学出版社, 2016: 6-12.
- [35] Brusasco C, Cattai A, Cirio R, et al. Strip ionization chambers as 3-D detector for hadron therapy[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A*, 1997, 389(3): 499-512.
- [36] Brusasco C, Voss B, Schardt D, et al. A dosimetry system for fast measurement of 3D depth-dose profiles in charged-particle tumor therapy with scanning techniques[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B*, 2000, 168(4): 578-592.
- [37] Yajima K, Kanai T, Kusano Y, et al. Development of a multi-layer ionization chamber for heavy-ion radiotherapy[J]. *Phys Med Biol*, 2009, 54(7): N107-N114.
- [38] Dhanesar S, Sahoo N, Kerr M, et al. Quality assurance of proton beams using a multilayer ionization chamber system[J]. *Med Phys*, 2013, 40(9): 092102.
- [39] Devices and Technologies (Torino). BEAM MONITOR[EB/OL]. <https://detector-group.com/>.
- [40] Vatnitsky SM. Radiochromic film dosimetry for clinical proton beams[J]. *Appl Radiat Isot*, 1997, 48(5): 643-651.
- [41] Daftari I, Castenadas C, Petti PL, et al. An application of GafChromic MD-55 film for 67.5 MeV clinical proton beam dosimetry[J]. *Phys Med Biol*, 1999, 44(11): 2735-2745.
- [42] Spielberger B, Krämer M, Kraft G. Three-dimensional dose verification with X-ray films in conformal carbon ion therapy[J]. *Phys Med Biol*, 2003, 48(4): 497-505.
- [43] Kirby D, Green S, Palmans H, et al. LET dependence of GafChromic films and an ion chamber in low-energy proton dosimetry[J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(2): 417-433.
- [44] Saylor MC, Tamargo TT, McLaughlin WL, et al. A thin film recording medium for use in food irradiation[J]. *Int J Rad Appl Instrum C*, 1988, 31(4-6): 529-536.
- [45] Chu RD, Lewis DF, O'Hara KP, et al. Gafchromic™ dosimetry media: a new high dose, thin film routine dosimeter and dose mapping tool[J]. *Int J Rad Appl Instrum C*, 1990, 35(4-6): 767-773.
- [46] Arjomandy B, Taylor R, Anand A, et al. Energy dependence and dose response of Gafchromic EBT2 film over a wide range of photon, electron, and proton beam energies[J]. *Med Phys*, 2010, 37(5): 1942-1947.
- [47] Devic S, Tomic N, Lewis D. Reference radiochromic film dosimetry: review of technical aspects[J]. *Phys Med*, 2016, 32(4): 541-556.
- [48] Zhao L, Das JJ. Gafchromic EBT film dosimetry in proton beams[J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(10): N291-N301.
- [49] Butson MJ, Cheung T, Yu PK. Weak energy dependence of EBT gafchromic film dose response in the 50 kVp-10 MVp X-ray range[J]. *Appl Radiat Isot*, 2006, 64(1): 60-62.
- [50] Rink A, Vitkin IA, Jaffray DA. Energy dependence (75 kVp to 18 MV) of radiochromic films assessed using a real-time optical dosimeter[J]. *Med Phys*, 2007, 34(2): 458-463.
- [51] Lynch B, Ranade M, Li J, Dempsey I. Characteristics of a new very high sensitivity radiochromic film[C]. 46th Annual Meeting of the American Association of Physicists in Medicine, 2004.
- [52] Sankar A, Ayyangar KM, Nehru RM, et al. Comparison of kodak EDR2 and gafchromic EBT film for intensity-modulated radiation therapy dose distribution verification[J]. *Med Dosim*, 2006, 31(4): 273-282.
- [53] Grevillot L, Bertrand D, Dessy F, et al. A Monte Carlo pencil beam scanning model for proton treatment plan simulation using GATE/GEANT4[J]. *Phys Med Biol*, 2011, 56(16): 5203-5219.
- [54] Mirandola A, Molinelli S, Vilches Freixas G, et al. Dosimetric commissioning and quality assurance of scanned ion beams at the Italian National Center for Oncological Hadrontherapy[J]. *Med Phys*, 2015, 42(9): 5287-5300.
- [55] Kanai T, Sudo M, Matsufuji N, et al. Initial recombination in a parallel-plate ionization chamber exposed to heavy ions[J]. *Phys Med Biol*, 1998, 43(12): 3549-3558.
- [56] Rossomme S, Hopfgartner J, Lee ND, et al. Ion recombination correction in carbon ion beams[J]. *Med Phys*, 2016, 43(7): 4198.
- [57] Rossomme S, Horn J, Brons S, et al. Ion recombination correction factor in scanned light-ion beams for absolute dose measurement using plane-parallel ionisation chambers[J]. *Phys Med Biol*, 2017, 62(13): 5365-5382.
- [58] Hara Y, Furukawa T, Mizushima K, et al. Application of radiochromic film for quality assurance in the heavy-ion beam scanning irradiation

- system at HIMAC[J]. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B, 2014, 331: 253-256.
- [59] Reinhardt S, Hillbrand M, Wilkens JJ, et al. Comparison of gafchromic EBT2 and EBT3 films for clinical photon and proton beams[J]. Med Phys, 2012, 39(8): 5257-5262.
- [60] Fiorini F, Kirby D, Thompson J, et al. Under-response correction for EBT3 films in the presence of proton spread out Bragg peaks[J]. Phys Med, 2014, 30(4): 454-461.
- [61] Vadrucci M, Esposito G, Ronsivalle C, et al. Calibration of GafChromic EBT3 for absorbed dose measurements in 5 MeV proton beam and (60)Co γ -rays[J]. Med Phys, 2015, 42(8): 4678-4684.
- [62] Fuss M, Sturtewagen E, De Wagter C, et al. Dosimetric characterization of GafChromic EBT film and its implication on film dosimetry quality assurance[J]. Phys Med Biol, 2007, 52(14): 4211-4225.
- [63] Castriconi R, Ciocca M, Mirandola A, et al. Dose-response of EBT3 radiochromic films to proton and carbon ion clinical beams[J]. Phys Med Biol, 2017, 62(2): 377-393.
- [64] Martisíková M, Jäkel O. Dosimetric properties of Gafchromic® EBT films in monoenergetic medical ion beams[J]. Phys Med Biol, 2010, 55(13): 3741-3751.
- [65] Martisíková M, Jäkel O. Study of Gafchromic® EBT film response over a large dose range[J]. Phys Med Biol, 2010, 55(10): N281-N290.
- [66] Fiandra C, Ricardi U, Ragona R, et al. Clinical use of EBT model Gafchromic™ film in radiotherapy[J]. Med Phys, 2006, 33(11): 4314-4319.
- [67] Boon SN, van Luijk P, Schippers JM, et al. Fast 2D phantom dosimetry for scanning proton beams[J]. Med Phys, 1998, 25(4): 464-475.
- [68] Boon SN, van Luijk P, Böhringer T, et al. Performance of a fluorescent screen and CCD camera as a two-dimensional dosimetry system for dynamic treatment techniques[J]. Med Phys, 2000, 27(10): 2198-2208.
- [69] Safai S, Lin SX, Pedroni E. Development of an inorganic scintillating mixture for proton beam verification dosimetry[J]. Phys Med Biol, 2004, 49(19): 4637-4655.
- [70] Furukawa T, Saotome N, Inaniwa T, et al. Delivery verification using 3D dose reconstruction based on fluorescence measurement in a carbon beam scanning irradiation system[J]. Med Phys, 2008, 35(6): 2235-2242.
- [71] Takeshita E, Furukawa T, Inaniwa T, et al. A fluorescent screen+CCD system for quality assurance of therapeutic scanned ion beams[J]. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B, 2011, 269(24): 2936-2940.
- [72] Tamborini A, Raffaele L, Mirandola A, et al. Development and characterization of a 2D scintillation detector for quality assurance in scanned carbon ion beams[J]. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A, 2016, 815: 23-30.
- [73] Russo S, Mirandola A, Molinelli S, et al. Characterization of a commercial scintillation detector for 2-D dosimetry in scanned proton and carbon ion beams[J]. Phys Med, 2017, 34: 48-54.
- [74] Kohno R, Hotta K, Matsubara K, et al. *In vivo* proton dosimetry using a MOSFET detector in an anthropomorphic phantom with tissue inhomogeneity[J]. J Appl Clin Med Phys, 2012, 13(2): 3699.
- [75] Lu HM, Mann G, Cascio E. Investigation of an implantable dosimeter for single-point water equivalent path length verification in proton therapy[J]. Med Phys, 2010, 37(11): 5858-5866.
- [76] Aldosari AH, Petasecca M, Espinoza A, et al. A two dimensional silicon detectors array for quality assurance in stereotactic radiotherapy: MagicPlate-512[J]. Med Phys, 2014, 41(9): 091707.
- [77] Bisello F, Menichelli D, Scaringella M, et al. Development of silicon monolithic arrays for dosimetry in external beam radiotherapy[J]. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A, 2015, 796: 85-88.
- [78] Vatnitsky S, Järvinen H. Application of a natural diamond detector for the measurement of relative dose distributions in radiotherapy[J]. Phys Med Biol, 1993, 38(1): 173-184.
- [79] Das IJ, Downes MB, Corn BW, et al. Characteristics of a dedicated linear accelerator-based stereotactic radiosurgery-radiotherapy unit[J]. Radiother Oncol, 1996, 38(1): 61-68.
- [80] Pacilio M, De Angelis C, Onori S, et al. Characteristics of silicon and diamond detectors in a 60 MeV proton beam[J]. Phys Med Biol, 2002, 47(8): N107-N112.
- [81] Ciancaglion I, Marinelli M, Milani E, et al. Dosimetric characterization of a synthetic single crystal diamond detector in clinical radiation therapy small photon beams[J]. Med Phys, 2012, 39(7): 4493-4501.
- [82] Mandapaka AK, Ghebremedhin A, Patyal B, et al. Evaluation of the dosimetric properties of a synthetic single crystal diamond detector in high energy clinical proton beams[J]. Med Phys, 2013, 40(12): 121702.
- [83] Akino Y, Gautam A, Coutinho L, et al. Characterization of a new commercial single crystal diamond detector for photon- and proton-beam dosimetry[J]. J Radiat Res, 2015, 56(6): 912-918.
- [84] Marinelli M, Prestopino G, Verona C, et al. Dosimetric characterization of a microDiamond detector in clinical scanned carbon ion beams[J]. Med Phys, 2015, 42(4): 2085-2093.
- [85] Rossomme S, Hopfgartner J, Vynckier S, et al. Under-response of a PTW-60019 microDiamond detector in the Bragg peak of a 62 MeV/n carbon ion beam[J]. Phys Med Biol, 2016, 61(12): 4551-4563.
- [86] Rossomme S, Marinelli M, Verona-Rinati G, et al. Response of synthetic diamond detectors in proton, carbon, and oxygen ion beams[J]. Med Phys, 2017, 44(10): 5445-5449.
- [87] Karger CP, Jäkel O, Palmans H, et al. Dosimetry for ion beam radiotherapy[J]. Phys Med Biol, 2010, 55(21): R193-R234.
- [88] Giordanengo S, Manganaro L, Vignati A. Review of technologies and procedures of clinical dosimetry for scanned ion beam radiotherapy[J]. Phys Med, 2017, 43: 79-99.
- [89] Musolino SV. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water; technical reports series No.398[J]. Health Phys, 2001, 81(5): 592-593.
- [90] Lin LY, Ainsley CG, Mertens T, et al. A novel technique for measuring the low-dose envelope of pencil-beam scanning spot profiles[J]. Phys Med Biol, 2013, 58(12): N171-N180.
- [91] Sawakuchi GO, Zhu XR, Poenisch F, et al. Experimental characterization of the low-dose envelope of spot scanning proton beams[J]. Phys Med Biol, 2010, 55(12): 3467-3478.
- [92] Saini J, Cao N, Bowen SR, et al. Clinical commissioning of a pencil beam scanning treatment planning system for proton therapy[J]. Int J Part Ther, 2016, 3(1): 51-60.
- [93] Bäumer C, Koska B, Lambert J, et al. Evaluation of detectors for acquisition of pristine depth-dose curves in pencil beam scanning[J]. J Appl Clin Med Phys, 2015, 16(6): 151-163.
- [94] Braccini S, Cirio R, Donetti M, et al. Segmented ionization chambers for beam monitoring in hadrontherapy[J]. Mod Phys Lett A, 2015, 30(17): 1540026.
- [95] Eichin M, Actis O, Grossmann M, et al. Development and evaluation of a pixel detector system for pencil beam scanning proton therapy[J]. IEEE Trans Nucl Sci, 2019, 66(7): 1273-1279.
- [96] PTW. Radiation therapy-top products [EB/OL]. <https://www.ptwdosimetry.com/en/top-products/radiation-therapy>.

(编辑:薛泽玲)