

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2025.09.001

医学放射物理

## 儿童髓母细胞瘤质子治疗现状和展望

范家瑜<sup>1,2</sup>, 魏焯霓<sup>1,2</sup>, 李晨曦<sup>1,2</sup>, 王泽如<sup>1,2</sup>, 黄晓延<sup>1,3</sup>, 黄思娟<sup>1,3</sup>, 陈媛媛<sup>1,3</sup>, 杨鑫<sup>1,3</sup>

1. 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室/广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室/广东省恶性肿瘤临床医学研究中心/中山大学肿瘤防治中心放疗科, 广东 广州 510060; 2. 广州新华学院生物医学工程学院, 广东 广州 510520; 3. 中山大学国科离子放射治疗前沿技术联合实验室, 广东 广州 510060

**【摘要】目的:**质子治疗儿童髓母细胞瘤的研究现状和发展前景。**方法:**使用PubMed、CNKI常用数据库检索系统,以“pediatric medulloblastoma、proton therapy、radiotherapy”等为英文关键词,“儿童髓母细胞瘤、质子治疗、放射治疗”等为中文关键词,检索2004年1月1日~2025年6月1日发表的218篇相关文献。纳入标准:(1)儿童髓母细胞瘤质子治疗;(2)儿童髓母细胞瘤放射治疗;(3)儿童颅脑肿瘤质子治疗;(4)质子治疗的发展与应用。排除标准:(1)数据陈旧文献;(2)内容相似或重复。最终共纳入89篇文献。**结果:**相较于传统的手术治疗、光子治疗、化学治疗,质子治疗儿童髓母细胞瘤可显著减小急性毒性和长期副作用,包括认知功能障碍、内分泌疾病、听力损失等,并且质子治疗的成本效益较高。在未来,通过优化质子治疗技术、计划和设备,可进一步改善治疗效果。**结论:**随着技术的进步和临床经验的积累,质子治疗有望成为儿童髓母细胞瘤的标准治疗选择之一。

**【关键词】**儿童;髓母细胞瘤;质子治疗;综述

**【中图分类号】**R318;R815.2

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2025)09-1121-09

### Application status and future prospects of proton therapy for pediatric medulloblastoma

FAN Jiayu<sup>1,2</sup>, WEI Xuanni<sup>1,2</sup>, LI Chenxi<sup>1,2</sup>, WANG Zeru<sup>1,2</sup>, HUANG Xiaoyan<sup>1,3</sup>, HUANG Sijuan<sup>1,3</sup>, CHEN Yuanyuan<sup>1,3</sup>, YANG Xin<sup>1,3</sup>

1. State Key Laboratory of Oncology in South China/Guangdong Key Laboratory of Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis and Therapy/Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer/Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; 2. School of Biomedical Engineering, Guangzhou Xinhua University, Guangzhou 510520, China; 3. United Laboratory of Frontier Radiotherapy Technology of Sun Yat-sen University & Chinese Academy of Sciences Ion Medical Technology Co., Ltd., Guangzhou 510060, China

**Abstract: Objective** To conduct a comprehensive review on application status and future development prospects of proton therapy for pediatric medulloblastoma. **Methods** A total of 218 literatures were retrieved from PubMed and CNKI database using the search terms "pediatric medulloblastoma, proton therapy, radiotherapy" (English) and "儿童髓母细胞瘤, 质子治疗, 放射治疗" (Chinese), with a publication timeframe from January 1, 2004, to June 1, 2025. Inclusion criteria were as follow: (1) proton therapy for pediatric medulloblastoma; (2) radiotherapy for pediatric medulloblastoma; (3) proton therapy for pediatric brain tumors; (4) development and applications of proton therapy. Exclusion criteria were as follow: (1) outdated literatures; (2) redundant or highly similar studies. After screening, 89 literatures met the inclusion criteria. **Results** Compared with conventional treatments such as surgery, photon therapy, and chemotherapy, proton therapy for pediatric medulloblastoma significantly reduced acute toxicity and long-term side effects including cognitive dysfunction, endocrine disorders, and hearing loss. Additionally, proton therapy exhibited favorable cost-effectiveness. In the future, the therapeutic outcomes would be further enhanced through the optimization of proton therapy techniques, treatment planning, and equipment. **Conclusion** With ongoing technological advancements and growing clinical experience, proton therapy is expected to become one of the standard treatment modalities for pediatric medulloblastoma.

**Keywords:** children; medulloblastoma; proton therapy; review

**【收稿日期】**2025-07-17

**【基金项目】**北京市希思科临床肿瘤学研究基金(Y-Young2024-0538, Y-Young2023-0156);中山大学国科离子(兰州泰基)放射治疗前沿技术联合实验室(HT-99982024-0350);新疆人工智能影像辅助诊断重点实验室开放课题资助项目(XJRGZN2024002)

**【作者简介】**范家瑜,研究方向:医学影像技术,E-mail: 2623431109@qq.com;魏焯霓,研究方向:医学影像技术,E-mail: wxn331922@qq.com

**【通信作者】**黄思娟,硕士,工程师,研究方向:放射治疗计划设计、质控质保等临床应用,E-mail: huangsj@sysucc.org.cn

### 前言

质子治疗的应用规模不断扩大,相关数据及项目进展反映出其发展态势。在全球范围内,接受质子治疗的患者已超过300 000名<sup>[1]</sup>,IBA公司进行37个质子治疗项目,其中5个项目已开始安装<sup>[2]</sup>。质子治疗基于布拉格峰(Bragg peak)特性,可在精准照射肿瘤靶区的同时,保护邻近的放射敏感器官,于多项肿瘤治疗中展现出应用潜力。其适应征涵盖不可切除的局部侵犯性肿瘤,以及辐射耐受性差的肿瘤,如鼻咽癌、胶质母细胞瘤、横纹肌肉瘤等,尤其广泛应用于儿童髓母细胞瘤(Medulloblastoma, MB)等儿童肿瘤<sup>[3-4]</sup>。

MB多发于第4脑室小脑蚓部的胚胎性中枢神经系统,是最常见的儿童恶性脑肿瘤,约占儿童脑肿瘤的20%,多见于4~17岁儿童。标危患者的5年总生存率(Overall Survival, OS)约为70%~85%,高危患者的5年OS约为70%<sup>[5-6]</sup>。现阶段,MB治疗方案主要为手术治疗、化学治疗、光子治疗<sup>[6]</sup>。手术治疗包括全切除和部分切除,术后神经系统疾病(缄默症等)的发病率约为24%<sup>[7]</sup>。化疗的常用药物长春新碱可导致运动神经病变,顺铂易引起耳毒性反应,卡铂可引发3级以上的血液毒性反应(概率约为5%)<sup>[6,8]</sup>。光子治疗的平均剂量为50~58 Gy,于10年内诱发继发性癌症(Secondary Malignant Neoplasm, SMN)的几率约为8%<sup>[6,9]</sup>,常对MB幸存者的健康相关生活质量(Health-Related Quality of Life, HRQoL)造成负面影响<sup>[5]</sup>。因此,进行长期随访,探索新型质子治疗方法,改善儿童MB的治疗效果,提高幸存者的HRQoL迫在眉睫<sup>[10-11]</sup>。本文对质子治疗儿童MB的研究现状进行综述,并对质子治疗技术的优化等进行展望,文献检索及纳排详见图1。

### 1 质子治疗儿童MB的物理基础

质子束带正电,随穿透组织的深度增加而减速,传能线密度(Linear Energy Transfer, LET)相应增加。能量转移结束时,MB靶区内形成一个高剂量区域—Bragg peak,即其剂量沉积特性。通常未经调制的质子束产生的Bragg peak较窄,需通过调制器、准直器和补偿器等扩宽至设定的数值,以完整覆盖MB靶区。这种调制方式仅略微增加MB前方的正常组织受量。因此,质子治疗在确保MB靶区接受足够辐射剂量的同时,可显著减小周围正常组织所受的辐射伤害,具有较高的安全性和有效性<sup>[3,12]</sup>。

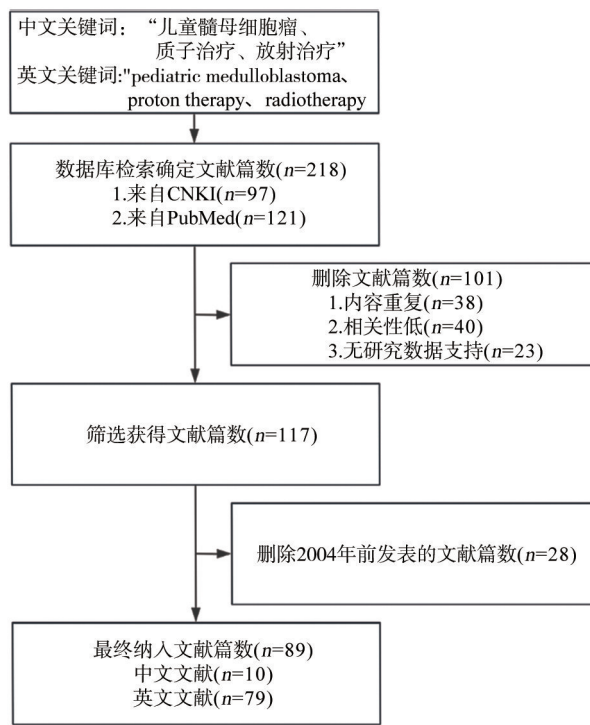


图1 文献纳入流程图

Figure 1 Flowchart of literature inclusion

## 2 质子治疗与光子治疗的对比

### 2.1 物理原理

光子治疗的入射、出射和散射剂量较高,其光子束在穿透人体的初始阶段,不断沉积剂量,达到最大值后,呈指数下降。这意味着MB周围的正常组织会接受高辐射剂量<sup>[13]</sup>。质子治疗则精确调控质子束能量和射程,将辐射能量集中释放于肿瘤靶区<sup>[14]</sup>。与光子治疗相比,质子治疗的整体剂量低50%~67%,入射剂量低30%~40%,出射剂量低90%~100%,散射剂量低50%~70%。因此,质子治疗具有明显的剂量优势,可有效降低非靶向区域的受量,进而保护MB患儿的脑干、耳蜗、海马体、心脏、肺和内分泌腺<sup>[3,15-19]</sup>。

### 2.2 生物效应

质子生物学效应(Relative Biological Effectiveness, RBE)的相对值为1.1,比光子高约10%,易受LET、单次剂量和组织类型的影响呈现动态变化。在质子束入射区,RBE值接近1.0,随深度增加至射程末端,可达1.4。总体而言,质子对MB的杀伤效力更强。然而,高RBE值将扩展束流的有效生物作用范围。若以恒定值为1.1的RBE计算危及器官(Organs at Risk, OARs)受量,将降低MB远端的正常组织RBE,增加OARs的毒性反应风险。因此,对于质子治疗MB计划,需结合精准勾画临床靶区(Clinical Target Volume, CTV)等技术加以精细制定,进而保证质子束精准照射于MB<sup>[3,20]</sup>。

### 2.3 主要技术

用于MB的光子治疗技术主要包括三维适形放射治疗(Three Dimensional-Conformal Radiation Therapy, 3D-CRT)、调强放射治疗(Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)、容积旋转调强放疗(Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)和螺旋断层放射治疗(Tomotherapy, TOMO)。这些技术各有特点,适用于不同的临床情况。3D-CRT利用3~5个非共面射野,使剂量分布适形于MB靶区<sup>[21]</sup>;IMRT采用逆向计划优化算法,通过动态多叶准直器调制子野强度,使高剂量区与MB靶区精确匹配<sup>[21-22]</sup>;VMAT以复杂的计算机算法设计治疗方案,在机架旋转过程中连续改变射束强度和形状,实现高效且高度适形的剂量分布<sup>[22]</sup>;TOMO结合螺旋CT和IMRT的优势,通过连续旋转机架及调整射束强度,高效实现剂量精准递送,尤其适合全脑全脊髓等轴向范围较大的治疗区域<sup>[23]</sup>。

在MB质子治疗中,笔形束扫描质子治疗(Pencil-Beam Scanning Proton Beam Therapy, PBS-PBT)能在三维空间内精确调节质子束的位置、能量和强度,集中剂量于MB。调强质子治疗(Intensity-Modulated Proton Therapy, IMPT)是基于PBS-PBT发展而来的新型治疗方法,其无需限光筒或补偿器等辅助装置,通过多能级动态切换的点扫描技术,能高度适应分次治疗间的MB解剖结构变化,有效节省治疗时间和费用。多项研究指出,相较于光子治疗,PBS-PBT和IMPT在降低SMN发病率方面具有显著优势<sup>[3,24]</sup>。

### 2.4 辐射剂量

放射治疗引起的急性毒性反应主要有血液毒性反应、耳毒性反应、心脏毒性反应和肺毒性反应。研究结果显示,光子治疗可引起3级血液毒性反应,而质子治疗未引起2级以上的血液毒性反应<sup>[13,25-26]</sup>。光子治疗对MB患儿的耳蜗辐射剂量约为处方剂量的101.2%,质子治疗则可将其降低至2.4%,以减小听力损失等耳毒性反应的发生风险<sup>[5,27-28]</sup>。光子治疗对MB患儿心脏的平均剂量约为10.5 Gy,而质子治疗可将其降至约0 Gy(RBE),对心脏的保护效果显著,并且质子治疗对MB患儿肺部的平均剂量比光子治疗低40%~60%<sup>[17,27]</sup>。

在全脑全脊髓照射(Craniospinal Irradiation, CSI)中,MB患儿下丘脑-垂体轴(Hypothalamic Pituitary Adrenal, HPA)、甲状腺和性腺等内分泌腺受到辐射剂量,存在生长激素缺乏症、甲状腺功能减退症、性激素缺乏症等内分泌疾病风险。此外,因海马体位于幕上脑,幕上脑的暴露体积和受量直接关联

认知影响程度,MB患儿面临认知功能障碍的风险。ACNS0331(儿童肿瘤学组)评估标危患者接受低剂量CSI和质子治疗的研究表明,低剂量CSI联合质子治疗可减小晚期副作用,同时保持疗效。相较于光子CSI,质子CSI可使甲状腺功能减退症、激素缺乏症和症状性脑干损伤的发病率分别降低约43%、16%和3.2%,脑体积的剂量降低4.1 Gy,HPA、海马体和颞叶的平均剂量分别降低约4.0、11.2和14.0 Gy<sup>[29-36]</sup>。可见,质子CSI减小内分泌疾病和认知功能障碍等晚期放疗效应的优势显著。

与MB成人患者相比,MB患儿的辐射敏感性较高,接受治疗后的生存时间较长,因此避免其出现SMN等潜在的致命并发症尤为重要。光子治疗易使SMN等放射源性迟发效应在照射后数月、数年发生,而质子治疗可使SMN的10年累积发生率降低3%~6%<sup>[5,37-39]</sup>。并且在质子治疗中,MB患儿的5年OS和无复发生存期均提高约3%<sup>[29,40-41]</sup>。多项研究(如:NCT01878617)证实,相较于光子治疗组(如:SJMB03),质子治疗组(如:PBTC-059)基于生存率、智商、毒性反应分析的健康生活质量指标有所改善<sup>[29,34,42-44]</sup>。可见,质子治疗可有效降低MB患儿的SMN发病率,延长生存期,提升其生活质量。质子治疗和光子治疗对OARs的辐射剂量比较如表1所示。

### 2.5 成本效益

成本效益即总效益和总成本的比值。质子治疗中心的建设费用约为光子治疗的10倍,且运营维护费用高昂,使儿童MB质子治疗的前期费用较高<sup>[3]</sup>。然而,从中长期来看,质子治疗基于其Bragg peak等物理基础和辐射剂量小等临床优势,可显著减小辐射剂量带来的副作用,从而降低后期治疗成本。Yoshimura等<sup>[45]</sup>设光子治疗与质子治疗的成本与终生归因风险(Lifetime Attributable Risk, LAR)之差的比率为增量成本效益比(Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER),对光子和质子治疗的成本效益研究结果显示,光子治疗和质子治疗的成本分别为1 067 608日元和2 436 061日元,LAR分别为42%和7%,ICER为3 856 398日元/LAR,即质子治疗的成本效益优于光子治疗。此外,相关研究显示,质量调整生命年(Quality-Adjusted Life Year, QALY)是一项综合考量医疗干预对患者生活质量与生命长度提升情况的指标,可用于评估成本效益<sup>[46]</sup>。蒙特卡罗算法模拟模型分析显示,质子治疗的QALY为17.37,而光子治疗为13.91,且质子治疗总成本比光子治疗低约32 579.08美元<sup>[47]</sup>。可见,在儿童MB治疗中,质子治疗具有成本效益优势。

表1 质子治疗和光子治疗对OARs的辐射剂量比较

Table 1 Comparison of radiation doses to organs-at-risk for proton therapy and photon therapy

文献	OARs	数据来源 时间范围	研究类型	样本量	统计方法	质子治疗 辐射剂量	光子治疗 辐射剂量
Baliga等 <sup>[44]</sup> ,2022年	脑干	2002年至 2016年	前瞻性队列研究	178例儿童MB患者	1.描述性统计 2.log-rank检验 3.Kaplan-Meier法 4.Cox比例风险模型 5.FineGray模型 6.逆向Kaplan-Meier方法	低剂量	高剂量(有认知功能障碍风险)
Sienna等 <sup>[34]</sup> ,2024年	海马体	2007年至 2018年	回顾性双机构研究	75例儿童MB患者(39例光子治疗组和36例质子治疗组)	1.描述性统计 2.独立样本t检验 3.错误发现率(FDR)方法 4.线性混合效应模型	低剂量	高剂量(有认知功能障碍风险)
Bielamowicz等 <sup>[30]</sup> , 2018年	下丘脑、 垂体	1997年至 2014年	回顾性队列研究	95例儿童MB患者(54例光子治疗组和41例质子治疗组)	1.t检验 2.Fisher精确检验 3.区间删失Cox回归分析	低剂量	高剂量(有生长激素缺乏风险)
Paulino等 <sup>[28]</sup> ,2018年	耳蜗	1997年至 2013年	回顾性对比研究	84例儿童MB患者(46例光子治疗组和38例质子治疗组)	1.Wilcoxon秩和检验 2.Fisher精确检验 3.Kaplan-Meier法 4.卡方检验	低剂量	高剂量(有耳毒性风险)
Howell等 <sup>[17]</sup> ,2012年	心脏、肺	2007年至 2009年	回顾性治疗计划研究	18例MB患者(年龄2~16岁, BMI 16.4~37.9 kg/m <sup>2</sup> )	1.Wilcoxon符号秩和检验 2.顺序Bonferroni型程序	低剂量	高剂量(有心肺问题风险)
Ruggi等 <sup>[7]</sup> ,2022年	骨髓	2015年至 2021年	多中心回顾性研究	43例儿童MB患者	1.独立样本t检验 2.Welch校正的t检验 3.描述性分析	低剂量	高剂量(有免疫抑制风险)

### 3 质子治疗儿童MB的挑战

#### 3.1 前期医疗费用高

大多数MB患儿来自中低收入水平的国家,因此即使质子治疗的成本效益较高,前期高昂的治疗费用仍会给他们带来沉重的经济负担<sup>[48]</sup>。这主要归因于其对回旋加速器、束流传输系统和剂量检测系统等高精度设备的依赖,以及对粒子加速技术、图像引导技术和质子束流控制技术等高端技术的需求。专业技术人员缺乏和治疗周期漫长,也是其中的原因<sup>[47]</sup>。相关研究指出,质子治疗中心的建造成本通常超过1亿美元,质子治疗的前期费用通常是光子治疗的3~4倍。因此,愿意接受质子治疗的患者较少,致使大部分质子治疗中心无法盈利,如位于加利福尼亚州圣地亚哥的Scripps质子治疗中心开业仅3年即申请破产<sup>[49]</sup>。此外,Yoshimura等<sup>[45]</sup>研究表明,自2016年起,儿童肿瘤患者的质子治疗费用已纳入日本公共医疗保险,其医疗费用仍需2 436 061日元,而光子治疗的费用仅需1 067 608日元。

展望未来,期待通过结合自动治疗计划系统(Treatment Planning System, TPS),研制新的实用型质子治疗系统,改良大分割放疗方案,并将治疗费用

纳入医疗保险,实施多学科合作治疗,从而减轻患者的经济压力。其中,实用型质子治疗系统需具备以下特性:技术先进,包括扫描调强和图像引导等技术;适度小型化,在机房建设成本下降和系统价格上升之间取得平衡;配置灵活,用户可根据患者情况选择治疗室数量和技术配置;初期投资可回收,回收周期为15年左右;运行成本低,保修费与电费的总和不超过购机成本的10%<sup>[50-52]</sup>。

#### 3.2 治疗地点受限

基于质子治疗设施庞大,建设和运营成本高昂、质子治疗技术复杂、专业医疗团队缺乏等现状,质子治疗地点受限。相关研究表明,1个质子治疗中心包含2~3个治疗室,占地面积约670 m<sup>2</sup><sup>[49]</sup>。国际粒子治疗协作委员会的统计数据显示,截至2025年3月,全球质子治疗中心数量仅124家<sup>[53]</sup>。在接下来的时间里,随着质子治疗系统的不断优化、专业医疗团队的逐渐壮大和相关政策的逐步完善,相信质子治疗地点会日益增加,从而使更多患者节省因治疗路途遥远而花费的时间<sup>[50]</sup>。

#### 3.3 治疗技术受限

质子治疗对于解剖结构变化高度敏感,如分次

间误差及分次内误差所致的CTV变化,这可能导致靶区的剂量覆盖不足或OARs剂量增加。相关研究表明,将4D-CBCT应用于质子治疗,可捕获解剖结构的动态变化,精准定位肿瘤,最大限度减少动态变化对剂量输送的影响。研究数据显示,3D-CBCT的扫描时间仅需1 min,而4D-CBCT的全扇扫描需3~4 min,半扇扫描需8~10 min,且成像剂量较高<sup>[54-55]</sup>。在往后的研究中,期望通过改进混合整数二次规划模型,将扫描时间减少70%以上,并使成像剂量降低85%以上<sup>[56-57]</sup>。

## 4 展望

### 4.1 质子治疗技术优化

**4.1.1 PBS-PBT** PBS-PBT计划基于MC算法的剂量优化和计算系统生成。针对脑部肿瘤,PBS-PBT采用两束前斜入射质子束和一束正后入射质子束作用于靶区,并且其可根据脊髓轴向照射范围,运用1~3束正后入射质子束进行治疗。在计划评估阶段,PBS-PBT采用3 mm平移误差容限和3.0%~3.5%的射程不确定性(Range Uncertainty, RU)容限进行鲁棒性分析,综合评估靶区剂量的覆盖率和OARs所受到的辐射剂量<sup>[48]</sup>。因而,PBS-PBT可凭借良好的顺应性,有效减小患者的急性毒性反应,为MB患儿提供CSI和肿瘤床加量治疗<sup>[13,48]</sup>。基于MB的分子分型研究,有望在短期内制定PBS-PBT的分层治疗方案,提高治疗的精准度。期待通过长期的随访,对PBS-PBT的长期疗效和晚期毒性反应加以评估,优化辐射剂量,为临床治疗提供更可靠的依据<sup>[48]</sup>。

**4.1.2 IMPT** 现有研究指出,同传统的被动散射质子治疗(Passively Scattered Proton Therapy, PSPT)相比,IMPT可减少中子污染,改善多野交界处的剂量分布,提高质子治疗的鲁棒性,更好地保护OARs<sup>[58]</sup>。近年来,IMPT已衍生出图像引导IMPT等放疗技术。该技术利用MRI提供的影像信息,在CT图像中勾画靶区,完成基于图像引导IMPT的CSI,可实现治疗的实时监控和调整,提高质子治疗的顺应性和耐受性,减小MB患儿发生急性毒性反应和治疗中断的风险<sup>[48]</sup>。此外,相较于光子CSI,与IMPT相结合的CSI可有效减小MB患儿的血液毒性反应<sup>[59]</sup>。在未来,将2D-3D图像配准软件运用于IMPT,有助于实现“缩短IMPT的时间,提高剂量分布的准确性”这一短期目标<sup>[58]</sup>。期望通过长期研究质子束的角度等配置参数,构建高质量的束流配置训练数据集,以适应人工智能在质子治疗中的应用趋势,为MB患儿制定个性化治疗方案<sup>[60]</sup>。

**4.1.3 质子弧形治疗(Proton Arc Therapy, PAT)** PAT

是一种新兴的放射治疗技术,可在机架旋转过程中持续出束,尤其适用于脑肿瘤治疗。由于脑肿瘤所需质子射程较短,且头部结构的对称性有利于弧形射束的靶区覆盖,PAT可以单弧替代共面弧,减小弧形束的变形程度,降低CTV周围健康组织的中位剂量<sup>[61]</sup>。随着各项研究的进展,PAT已衍生出质子微束弧形治疗(Proton Minibeam Arc Therapy, pMBAT)、动态准直质子弧形治疗(Dynamically Collimated Proton Arc Therapy, DC-PAT)等新型放疗技术。相较于质子微束放射治疗(Proton Minibeam Radiation Therapy, pMBRT)和PAT,pMBAT减少了接受高剂量和高LET的正常组织体积,进一步强化对正常组织的保护作用,并且对于正常组织,pMBAT与单阵列pMBRT具有相同的剂量空间调制水平,其剂量峰值和谷剂量可降低至pMBRT的10%<sup>[62]</sup>。同多野IMPT相比,DC-PAT不仅减少正常脑组织和皮肤的辐射剂量,还提升肿瘤剂量的适形性<sup>[61]</sup>。目前,PAT的短期研究计划着重于优化高能质子单弧形治疗(Single High Energy Arc with Bragg Peak Boost, SHARP)的射点布野和LET,改善质子治疗儿童MB的半影区<sup>[63]</sup>。在未来,仍需扩大研究的样本量,长期探索SHARP的非共面射野配置性能,并将多能量提取技术应用于调强质子弧形治疗(Intensity Modulated Proton Arc Therapy, IMPAT),从而实现SHARP弧形角度的更优化以及IMPAT的高效动态束流传输<sup>[63-64]</sup>。

**4.1.4 Flash质子治疗** Flash质子治疗通过超高剂量率( $\geq 40$  Gy/s)的粒子短脉冲束流产生Flash效应,可在0.2 s内传输8 Gy,且无需在放射输送过程中补偿组织和肿瘤的运动。这种高剂量率照射可消耗组织中的氧气,在杀灭肿瘤细胞的同时,提高周围健康组织的剂量耐受性,进而提高治愈率。相关研究表明,Flash质子治疗可治愈皮下T细胞淋巴瘤,且毒性反应最小<sup>[65]</sup>。然而,在进行传统的Flash质子治疗期间,位于射线束照射路径上的OARs难免会受到剂量辐射。对此,纽约质子治疗中心基于单能质子束的Bragg peak特性,研发了适形Flash质子治疗技术。该技术在保证超高剂量率的同时,将肿瘤靶区以外的照射剂量降至最低,有助于改善患者的预后效果<sup>[66]</sup>。此外,研究发现,以高于100 Gy/s的剂量率对小鼠大脑进行10 Gy剂量照射,不仅能显著减少小胶质细胞增生,还可保留与记忆形成相关的神经元树突棘,从而维持小鼠的神经认知功能<sup>[67]</sup>。目前,Flash质子治疗优化的短期计划在于改良质子束流传输系统,并构建用于剂量学研究的TPS,进而准确计算治疗期间的辐射剂量,确保良好的疗效和安全性。日后的长期研究需聚焦于开展大量临床试验,确定

Flash质子治疗的最佳剂量和剂量率组合,深入探究其影响人体肿瘤微环境和免疫系统的生物学机制,为其在儿童MB治疗中的广泛应用提供坚实依据<sup>[66]</sup>。

#### 4.2 质子治疗计划优化

质子TPS的剂量算法精度是治疗实施的关键。现阶段应用的剂量算法主要有射线追踪算法、宽束算法、笔形束算法等解析算法,以及MC数值模拟算法。其中,高精度的MC是剂量计算的金标准。目前,Ray Search公司和Varian公司已在其商业TPS中提供基于GPU加速的快速MC。由于快速MC可简化TPS的几何追踪与次级粒子的追踪流程,且可使用预先设置条件范围内的截面库,简化质子放疗物理中非关键核反应类型的模拟过程,其计算速度显著快于通用的蒙特卡诺程序。因此,MC的模拟时间更接近于临床需求,并将推广于儿童MB质子治疗,在保证TPS实现高精度剂量计算的同时,提升计算速率<sup>[20,68]</sup>。

质子治疗的RU是影响物理剂量分布的关键因素,其主要源于CT成像的相对组织本领校准、剂量计算的核相互作用与库仑散射、质子的能量波动和患者解剖结构的变化。这都会对质子治疗的剂量计算等方面产生干扰<sup>[69]</sup>。具体而言,TPS依赖于CT图像的输入,而CT值和图像噪音会降低光子衰减系数与人体组织特异性的相关性,导致其不适用于质子治疗的剂量计算。此外,水模型和人体组织的密度存在差异。这些因素共同作用,使得RU引起2.5%~3.5%的剂量误差。以PSPT为例,为确保CTV处于射束覆盖范围内,深度为20 cm的CTV需在头尾方向上外扩8 mm,而这一数值略大于PBS-PBT的外扩标准<sup>[70-71]</sup>。Park等<sup>[72]</sup>研究数据显示,基于先验CT的散射校正锥形束CT(a priori Computed Tomography-Based Scatter-Corrected Cone Beam Computed Tomography, CBCT<sub>ap</sub>),可使质子射程的精度提高50%。综上所述,CBCT<sub>ap</sub>等新型成像技术在提升质子TPS的精度方面颇具潜力,有助于解决质子物理剂量分布的RU,为MB患儿制定强健的质子治疗计划<sup>[73]</sup>。

自适应质子治疗(Adaptive Proton Therapy, APT)通过整合IMPT、CBCT、形变配准技术和剂量追踪技术,能依据肿瘤位置、大小、形状的变化以及患者的体质量减轻等解剖结构的改变,实时调整剂量分布,尤其适用于肺部、头颈部等运动敏感部位<sup>[69,74]</sup>。将人工智能与深度学习算法融入图像引导放疗和APT的成像系统,可借助大规模算法,提高复杂成像数据分析、肿瘤运动预测以及治疗计划优化的精确性和高效性。例如,Niraula等<sup>[75]</sup>开发的ARClIDS机器学习

模型,通过利用人工放疗环境、最优决策器、双图神经网络和生成对抗网络,整合机器学习分析与多组学数据,克服治疗期间的不确定性和患者间的异质性,从而其成功为非小细胞肺癌患者提供36%良好治疗计划,优化74%治疗计划。在肝细胞癌治疗方面,其也实现了50%良好治疗计划的制定和30%治疗计划的改进。这不仅有效提升肿瘤的局部控制率,还减小治疗的不良反应,充分彰显出其优化MB质子治疗计划的潜力<sup>[73,75]</sup>。

#### 4.3 质子治疗设备优化

由于质子治疗存在旁散射,其半影使靠近靶区的正常组织受到较高的辐射剂量<sup>[3]</sup>。在头颈部质子治疗的研究中,动态准直系统可将半影宽度从8.4 mm缩减至3.0 mm,分别把脊髓和脑干所受的最大辐射剂量降低137.3%和62%,并使46.6 cm<sup>2</sup>靶区外的平均剂量降低约40%<sup>[76-77]</sup>。未使用射程移位器时,动态准直系统可将深度为5~15 cm的半影减小33%~64%,反之动态准直系统可将深度为5 cm的半影减小50%<sup>[78]</sup>。在日后,探索动态准直系统与治疗控制、计划系统的整合方案,有助于减小半影,缩短治疗时间<sup>[79]</sup>。

合理地调整质子束的光斑位置和尺寸可优化半影区域的剂量分布。Giovannelli等<sup>[79]</sup>质子治疗研究表明,动量接受范围内的能量调制技术可将光斑的位置误差调整至1 mm以内,使 $\gamma$ 射线的穿透率达90%以上,并把能量切换时间缩短至27 ms,均符合临床要求。现有研究结果显示,四级磁铁双合透镜可将质子束的光斑聚焦至5~20 mm<sup>[80-84]</sup>。通过优化笔形束扫描专用治疗头的焦距和气隙等参数,运用二级直线加速器将离子微探针的能量提升至70 MeV,有望在短期内实现亚毫米束流设计<sup>[85-86]</sup>。在未来的长期研究中,基于束流自生磁场或束流等离子体相互作用引发的聚焦效应,提高Gabor透镜的稳定性,有望将光斑尺寸调节至0.1 mm以内<sup>[87]</sup>。

由于运用小型化质子治疗设备可有效降低质子治疗成本,并扩大质子治疗的应用范围,小型化质子治疗设备深受各医疗机构的青睐。目前,采用超导磁铁等先进技术可将旋转机架的重量减轻至50 t,使旋转机架的直径降低到6~8 m,最紧凑的小型化质子治疗设备体积已基本缩小到两个医用直线加速器占地规模,但未达到人们的期望<sup>[88]</sup>。随着激光加速器、固定场交变梯度加速器、高梯度线性加速器、超导磁铁等先进技术的发展及应用,质子治疗设备缩小到一台医用直线加速器的水平指日可待<sup>[89]</sup>。

## 5 总结

在儿童MB治疗中,相较于手术治疗、光子治疗等传统的治疗方案,质子治疗因其独特的剂量沉积特性而具有对正常组织的辐射剂量小、引发急性毒性反应和SMN的风险低等优势。然而,质子治疗组的5年无进展生存率与光子治疗组相当,约为70%~80%,且其存在前期治疗费用高昂、治疗地点受限等不足,应用范围仍有待扩大。未来,期待通过长期随访,加以开展多学科融合的临床试验研究,全面评估质子治疗对于MB患儿的认知能力下降、内分泌疾病和SMN的发生风险,继续验证其长期益处,提高MB患儿的OS。此外,优化PBS-PBT、IMPT等先进的质子治疗技术,将进一步提高质子治疗的成本效益和应用率,造福更多MB患儿。

## 【参考文献】

- [1] PTCOG. Patient statistics[EB/OL]. (2025-03-11). <https://www.ptcog.site/index.php/patient-statistics-2>.
- [2] 田源. 广州迈胜产业化基地项目环境影响报告书[R]. 广州: 广州迈胜医疗设备有限公司, 2025.  
Tian Y. Environmental impact assessment report of Guangzhou Medisum industrialization base project[R]. Guangzhou: Guangzhou Medisum Medical Equipment Co., Ltd., 2025.
- [3] 刘玉连, 赵鑫, 张艺, 等. 质子放射治疗的现状与展望[J]. 中国医学装备, 2017, 14(7): 139-143.  
Liu YL, Zhao ZX, Zhang WY, et al. The current situation and prospect of proton radiotherapy[J]. China Medical Equipment, 2017, 14(7): 139-143.
- [4] Mohan R. A review of proton therapy-current status and future directions[J]. *Precis Radiat Oncol*, 2022, 6(2): 164-176.
- [5] Young S, Phaterpekar K, Tsang DS, et al. Proton radiotherapy for management of medulloblastoma: a systematic review of clinical outcomes[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2023, 8(4): 101189.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. Patient resources[EB/OL]. <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources>.
- [7] Ruggi A, Melchionda F, Sardi I, et al. Toxicity and clinical results after proton therapy for pediatric medulloblastoma: a multi-centric retrospective study[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(11): 2747.
- [8] Leary SE, Packer RJ, Li YM, et al. Efficacy of carboplatin and isotretinoin in children with high-risk medulloblastoma: a randomized clinical trial from the children's oncology group[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(9): 1313-1321.
- [9] Paulino AC, Ludmir EB, Grosshans DR, et al. Overall survival and secondary malignant neoplasms in children receiving passively scattered proton or photon craniospinal irradiation for medulloblastoma[J]. *Cancer*, 2021, 127(20): 3865-3871.
- [10] Kamran SC, Goldberg SI, Kuhlthau KA, et al. Quality of life in patients with proton-treated pediatric medulloblastoma: results of a prospective assessment with 5-year follow-up[J]. *Cancer*, 2018, 124(16): 3390-3400.
- [11] Jones B. Proton beam therapy for medulloblastoma[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): e173.
- [12] 刘玮, 丁行晨, 张扬, 等. 质子放疗在头颈部恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(23): 1468-1474.  
Liu W, Ding XC, Zhang Y, et al. Research progress on proton therapy in the treatment of head and neck tumors[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2024, 31(23): 1468-1474.
- [13] Ruggi A, Melchionda F, Sardi I, et al. Toxicity and clinical results after proton therapy for pediatric medulloblastoma: a multi-centric retrospective study[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11): 2747.
- [14] 李家敏, 刘素文, 申文江. 质子放射治疗在髓母细胞瘤中的临床应用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2006, 26(2): 194-195.  
Li JM, Liu SW, Shen WJ. Clinical use of proton radiotherapy in medulloblastoma[J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2006, 26(2): 194-195.
- [15] Paganetti H, van Luijk P. Biological considerations when comparing proton therapy with photon therapy[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2013, 23(2): 77-87.
- [16] Mohan R, Grosshans D. Proton therapy-present and future[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 109: 26-44.
- [17] Howell RM, Giebler A, Koontz-Raisig W, et al. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton and photon craniospinal irradiations for medulloblastoma[J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 116.
- [18] Shahmohammadi Beni M, Krstic D, Nikezic D, et al. A comparative study on dispersed doses during photon and proton radiation therapy in pediatric applications[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0248300.
- [19] Liu H, Chang JY. Proton therapy in clinical practice[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(5): 315-326.
- [20] 崔相利, 张建光, 卢晓明, 等. 质子治疗技术的发展及其挑战[J]. 中国医学物理学杂志, 2022, 39(4): 404-408.  
Cui XL, Zhang JG, Lu XM, et al. Development and challenges of proton therapy[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2022, 39(4): 404-408.
- [21] Armoogum KS, Thorp N. Dosimetric comparison and potential for improved clinical outcomes of paediatric CNS patients treated with protons or IMRT[J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(2): 706-722.
- [22] Lőcsei Z, Farkas R, Borbásné Farkas K, et al. Assessment of the results and hematological side effects of 3D conformal and IMRT/ARC therapies delivered during craniospinal irradiation of childhood tumors with a follow-up period of five years[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 702.
- [23] Muzik J, Soukup M, Alber M. Comparison of fixed-beam IMRT, helical tomotherapy, and IMPT for selected cases[J]. *Med Phys*, 2008, 35(4): 1580-1592.
- [24] Majer M, Ambrožová I, Davidková M, et al. Out-of-field doses in pediatric craniospinal irradiations with 3D-CRT, VMAT, and scanning proton radiotherapy: a phantom study[J]. *Med Phys*, 2022, 49(4): 2672-2683.
- [25] Yuh GE, Loredó LN, Yonemoto LT, et al. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children[J]. *Cancer J*, 2004, 10(6): 386-390.
- [26] Liu KX, Ioakeim-Ioannidou M, Susko MS, et al. A multi-institutional comparative analysis of proton and photon therapy-induced hematologic toxicity in patients with medulloblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109(3): 726-735.
- [27] Sreeramam R, Indelicato DJ. Proton therapy for the treatment of children with CNS malignancies[J]. *CNS Oncol*, 2014, 3(2): 149-158.
- [28] Paulino AC, Mahajan A, Ye R, et al. Ototoxicity and cochlear sparing in children with medulloblastoma: proton vs. photon radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 128(1): 128-132.
- [29] National Library of Medicine. Home | ClinicalTrials.gov[EB/OL]. (2025-03-11). <https://clinicaltrials.gov/>.
- [30] Bielamowicz K, Okcu MF, Sonabend R, et al. Hypothyroidism after craniospinal irradiation with proton or photon therapy in patients with medulloblastoma[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 35(4): 257-267.
- [31] Aldrich KD, Horne VE, Bielamowicz K, et al. Comparison of hypothyroidism, growth hormone deficiency, and adrenal insufficiency following proton and photon radiotherapy in children with medulloblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2021, 155(1): 93-100.
- [32] Eaton BR, Esiasvili N, Kim S, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(6): 881-887.
- [33] Aljabab S, Rana S, Maes S, et al. The advantage of proton therapy in Hypothalamic-Pituitary axis and hippocampus avoidance for children with medulloblastoma[J]. *Int J Part Ther*, 2022, 8(3): 43-54.
- [34] Sienna J, Kahalley LS, Mabbott D, et al. Proton therapy mediates dose reductions to brain structures associated with cognition in children with medulloblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 119(1): 200-207.
- [35] Upadhyay R, Liao KP, Grosshans DR, et al. Quantifying the risk and dosimetric variables of symptomatic brainstem injury after proton beam radiation in pediatric brain tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(9): 1571-1581.

- [36] Jimenez RB, Sethi R, Depauw N, et al. Proton radiation therapy for pediatric medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: outcomes for very young children treated with upfront chemotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(1): 120-126.
- [37] Zhang R, Howell RM, Giebler A, et al. Comparison of risk of radiogenic second cancer following photon and proton craniospinal irradiation for a pediatric medulloblastoma patient[J]. *Phys Med Biol*, 2013, 58(4): 807-823.
- [38] Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, et al. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113(1): 84-88.
- [39] Ho ES, Barrett SA, Mullaney LM. A review of dosimetric and toxicity modeling of proton *versus* photon craniospinal irradiation for pediatric medulloblastoma[J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(8): 1031-1042.
- [40] Grewal AS, Li YM, Fisher MJ, et al. Tumor bed proton irradiation in young children with localized medulloblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(12): e27972.
- [41] Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Clinical outcomes among children with standard-risk medulloblastoma treated with proton and photon radiation therapy: a comparison of disease control and overall survival[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(1): 133-138.
- [42] Eaton BR, Fong GW, Ingerski LM, et al. Intellectual functioning among case-matched cohorts of children treated with proton or photon radiation for standard-risk medulloblastoma[J]. *Cancer*, 2021, 127(20): 3840-3846.
- [43] Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, et al. Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 454-461.
- [44] Baliga S, Gallotto S, Bajaj B, et al. Decade-long disease, secondary malignancy, and brainstem injury outcomes in pediatric and young adult medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(6): 1010-1019.
- [45] Yoshimura T, Tamori H, Morii Y, et al. Cost-effectiveness analysis using lifetime attributable risk of proton beam therapy for pediatric medulloblastoma in Japan[J]. *J Radiat Res*, 2021, 62(6): 1022-1028.
- [46] Bała K, Samovich Y, Dorobisz K. Proton therapy in the treatment of head and neck cancers- review[J]. *Curr Oncol Rep*, 2024, 26(11): 1380-1387.
- [47] Mailhot Vega RB, Kim J, Bussière M, et al. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma[J]. *Cancer*, 2013, 119(24): 4299-4307.
- [48] Das A, Gaikwad U, Krishnan G, et al. Successful implementation of image-guided pencil-beam scanning proton therapy in medulloblastomas[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(21): 3378.
- [49] Bortfeld TR, Loeffler JS. Three ways to make proton therapy affordable [J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 451-453.
- [50] 戴建荣, 夏文龙. 从临床需求出发, 研制实用型质子治疗系统[J]. *中国医疗器械杂志*, 2023, 47(4): 355-359.
- [51] Dai JR, Xia WL. Development of practical proton therapy system based on clinical needs [J]. *Chinese Journal of Medical Instrumentation*, 2023, 47(4): 355-359.
- [52] Santos A, Penfold S, Gorayski P, et al. The role of hypofractionation in proton therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2271.
- [53] Kouwenberg J, Penninkhof J, Habraken S, et al. Model based patient pre-selection for intensity-modulated proton therapy (IMPT) using automated treatment planning and machine learning[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 158: 224-229.
- [54] PTCOG. Facilities in operation[EB/OL]. (2025-03-11). <https://ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>.
- [55] Thengumpallil S, Smith K, Monnin P, et al. Difference in performance between 3D and 4D CBCT for lung imaging: a dose and image quality analysis[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2016, 17(6): 97-106.
- [56] Hugo GD, Weiss E, Sleeman WC, et al. A longitudinal four-dimensional computed tomography and cone beam computed tomography dataset for image-guided radiation therapy research in lung cancer[J]. *Med Phys*, 2017, 44(2): 762-771.
- [57] Reynolds T, Lim P, Keall PJ, et al. Minimizing 4DCBCT imaging dose and scan time with respiratory motion guided 4DCBCT: a pre-clinical investigation[J]. *Biomed Phys Eng Express*, 2021, 7(2): 025009.
- [58] O'Brien RT, Dillon O, Lau B, et al. The first-in-human implementation of adaptive 4D cone beam CT for lung cancer radiotherapy: 4DCBCT in less time with less dose[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 161: 29-34.
- [59] Yoshimura T, Kondo K, Hashimoto T, et al. Geometric target margin strategy of proton craniospinal irradiation for pediatric medulloblastoma[J]. *J Radiat Res*, 2024, 65(5): 676-688.
- [60] Hashimoto T, Shimizu S, Takao S, et al. Clinical experience of craniospinal intensity-modulated spot-scanning proton therapy using large fields for central nervous system medulloblastomas and germ cell tumors in children, adolescents, and young adults[J]. *J Radiat Res*, 2019, 60(4): 527-537.
- [61] Cao WH, Rocha H, Mohan R, et al. Reflections on beam configuration optimization for intensity-modulated proton therapy[J]. *Phys Med Biol*, 2022, 67(13): 13TR01.
- [62] Smith BR, Flynn RT, Hyer DE. A novel optimization algorithm for enabling dynamically collimated proton arc therapy[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21731.
- [63] Ortiz R, De Marzi L, Prezado Y. Proton minibeam radiation therapy and arc therapy: proof of concept of a winning alliance[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 14(1): 116.
- [64] Penfold SN, Santos AM, Penfold M, et al. Single high-energy arc proton therapy with Bragg peak boost (SHARP)[J]. *J Med Radiat Sci*, 2024, 71(Suppl 2): 27-36.
- [65] Cao WH, Li YP, Zhang XD, et al. Intensity modulated proton arc therapy *via* geometry-based energy selection for ependymoma[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2023, 24(7): e13954.
- [66] Hageman E, Che PP, Dahele M, et al. Radiobiological aspects of FLASH radiotherapy[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1376.
- [67] Cheng C, Xu LM, Jing H, et al. The potential and challenges of proton FLASH in head and neck cancer reirradiation[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(19): 3249.
- [68] Jo HJ, Oh T, Lee YR, et al. FLASH radiotherapy: a FLASHing idea to preserve neurocognitive function[J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2023, 11(4): 223-231.
- [69] 霍万里, 胡漫, 卢晓明. 质子治疗计划系统剂量算法的研究进展[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2020, 40(10): 807-812.
- [70] Huo WL, Hu M, Lu XM. Progress in dose algorithm research for proton therapy planning system[J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2020, 40(10): 807-812.
- [71] Paganetti H, Botas P, Sharp GC, et al. Adaptive proton therapy[J]. *Phys Med Biol*, 2021, 66(22): 22TR01.
- [72] Suzuki S, Kato T, Murakami M. Impact of lifetime attributable risk of radiation-induced secondary cancer in proton craniospinal irradiation with vertebral-body-sparing for young pediatric patients with medulloblastoma[J]. *J Radiat Res*, 2021, 62(2): 186-197.
- [73] Winterhalter C, Aitkenhead A, Oxley D, et al. Pitfalls in the beam modelling process of Monte Carlo calculations for proton pencil beam scanning[J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1107): 20190919.
- [74] Park YK, Sharp GC, Phillips J, et al. Proton dose calculation on scatter-corrected CBCT image: feasibility study for adaptive proton therapy [J]. *Med Phys*, 2015, 42(8): 4449-4459.
- [75] 孙良超, 孙佳新, 孟雪. 质子放疗的研究进展和前景[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2024, 31(12): 764-774.
- [76] Sun LC, Sun JX, Meng X. Research progress and prospects of proton radiotherapy [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*, 2024, 31(12): 764-774.
- [77] Rossi CJ. An introduction to adaptive radiotherapy using IMPT[EB/OL]. (2016-06-15) [2025-04-10]. <https://www.varian.com/introduction-adaptive-radiotherapy-using-impt>.
- [78] Niraula D, Sun WB, Jin JH, et al. A clinical decision support system for AI-assisted decision-making in response-adaptive radiotherapy (ARClIDS)[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5279.
- [79] Hyer DE, Hill PM, Wang DX, et al. A dynamic collimation system for penumbra reduction in spot-scanning proton therapy: proof of concept [J]. *Med Phys*, 2014, 41(9): 091701.
- [80] Grewal HS, Ahmad S, Jin H. Performance evaluation of adaptive aperture's static and dynamic collimation in a compact pencil beam scanning proton therapy system: a dosimetric comparison study for multiple disease sites[J]. *Med Dosim*, 2021, 46(2): 179-187.
- [81] Nelson NP, Culbertson WS, Hyer DE, et al. Dosimetric delivery validation of dynamically collimated pencil beam scanning proton therapy[J]. *Phys Med Biol*, 2023, 68(5): 055003.
- [82] Giovannelli AC, Maradia V, Meer D, et al. Beam properties within the

- momentum acceptance of a clinical gantry beamline for proton therapy [J]. *Med Phys*, 2022, 49(3): 1417-1431.
- [80] De Marzi L, Da Fonseca A, Moignier C, et al. Experimental characterisation of a proton kernel model for pencil beam scanning techniques[J]. *Phys Med*, 2019, 64: 195-203.
- [81] Huang S, Kang ML, Souris K, et al. Validation and clinical implementation of an accurate Monte Carlo code for pencil beam scanning proton therapy [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2018, 19(5): 558-572.
- [82] Kang M, Pang D. Commissioning and beam characterization of the first gantry-mounted accelerator pencil beam scanning proton system [J]. *Med Phys*, 2020, 47(8): 3496-3510.
- [83] Pidikiti R, Patel BC, Maynard MR, et al. Commissioning of the world's first compact pencil-beam scanning proton therapy system[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2018, 19(1): 94-105.
- [84] 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.
- [85] Schneider T, De Marzi L, Patriarca A, et al. Advancing proton minibeam radiation therapy: magnetically focussed proton minibeam at a clinical centre[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1384.
- [86] Mayerhofer M, Datzmann G, Degiovanni A, et al. Magnetically focused 70 MeV proton minibeam for preclinical experiments combining a tandem accelerator and a 3 GHz linear post-accelerator [J]. *Med Phys*, 2021, 48(6): 2733-2749.
- [87] Vidal M, Moignier C, Patriarca A, et al. Future technological developments in proton therapy-a predicted technological breakthrough [J]. *Cancer Radiother*, 2021, 25(6/7): 554-564.
- [88] 申太华. 质子治疗系统技术发展研究[J]. *中国医院建筑与装备*, 2020, 21(9): 129-132.
- Shen TH. Research on the development of proton therapy system[J]. *Chinese Hospital Architecture & Equipment*, 2020, 21(9): 129-132.
- [89] 杨小龙, 陈惠贤, 陈继朋, 等. 医用质子重离子加速器应用现状及发展趋势[J]. *中国医疗器械杂志*, 2019, 43(1): 37-42.
- Yang XL, Chen HX, Chen JP, et al. Application status and development trends of medical proton and heavy ion accelerators [J]. *Chinese Journal of Medical Instrumentation*, 2019, 43(1): 37-42.

(编辑:陈丽霞)