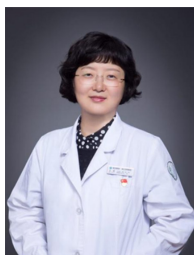


• 院士论坛 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.01.001

粒子放射治疗的进展

龙 斌¹, 王 颖²综述, 于金明^{3△}审校1. 重庆大学附属肿瘤医院肿瘤放射治疗中心, 重庆 400030; 2. 重庆大学附属肿瘤医院, 重庆 400030;
3. 山东第一医科大学附属肿瘤医院, 山东济南 250117

专家 于金明



专家 王 颖

专家简介:于金明,男,院士,山东省肿瘤医院院长。中国工程院院士、医学博士、博士生导师;山东省人大常委会委员、教科文卫副主任;山东第一医科大学(省医学科学院)名誉校(院)长;中央保健联系专家;中国临床肿瘤学会理事长;中国抗癌协会副理事长;山东省抗癌协会理事长;山东省医学会肿瘤学分会主任委员;山东省院士专家联合会会长;山东省高层次人才促进会会长;中华肿瘤防治杂志等多家杂志主编或副主编。

专家简介:王颖,女,主任医师,二级教授,博士研究生导师,重庆大学附属肿瘤医院业务院长。重庆市学术技术带头人;重庆英才·创新创业领军人才;法国巴黎国立卫生研究所访问学者;中华医学会肿瘤放射治疗学分会委员;中国抗癌协会鼻咽癌整合康复专业委员会副主任委员;中国抗癌协会放疗专委会常务委员;中国抗癌协会鼻咽癌专委会常务委员;中国医师协会放疗医师分会委员;重庆市医学会肿瘤学分会主任委员;重庆抗癌协会副理事长;重庆抗癌协会鼻咽癌专委会主任委员;重庆市职业病诊断鉴定委员会鉴定专家。

摘 要:随着医学技术的不断进步,粒子放射治疗已成为肿瘤治疗领域的一个重要分支。该文综述了粒子放射治疗的最新进展,包括质子、碳离子、中子及其他重离子放射治疗的研究和应用,探讨了这些技术的发展历史、技术优势、临床应用及面临的挑战和未来发展方向。粒子放射治疗利用高能粒子束精准照射肿瘤组织,以其独特的物理和生物学特性,在提高治疗效果的同时减少对周围健康组织的损伤。该文从技术发展和临床应用的角度出发,重点叙述了质子放射治疗的布拉格峰特性、碳离子放射治疗的高传能线密度优势、中子放射治疗特别是硼中子俘获疗法的新兴应用,以及其他重离子治疗的潜力和挑战。尽管粒子放射治疗技术取得了长足的进步,但仍面临成本高、技术复杂、剂量计算不确定性等挑战。未来的研究需要聚焦于加强治疗的精准性、降低成本、优化治疗方案,并探索粒子治疗与其他治疗手段如免疫疗法、靶向疗法的联合应用,以期实现更好的治疗效果和改善患者生存质量。随着技术的不断进步和临床试验的深入,粒子放射治疗有望在未来肿瘤治疗中扮演更加重要的角色。

关键词:粒子放射治疗; 质子放射治疗; 碳离子放射治疗; 中子放射治疗; 肿瘤

中图法分类号:R815;R73

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)01-0001-06

Advances in particle radiotherapy

LONG Bin¹, WANG Ying², YU Jinming^{3△}

1. Cancer Radiotherapy Center, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China;

2. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 3. Affiliated Tumor

Hospital of Shandong First Medical University, Ji'nan, Shandong 250117, China

作者简介:龙斌,男,副主任医师,从事临床肿瘤放射治疗 20 余年,在局部晚期、复发难治性鼻咽癌的放疗及综合治疗等方面有深入研究。

△ **通信作者,** E-mail: sdyujinming@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20241121.0904.002.html> (2024-11-21)

Abstract: With the continuous advancement of medical technology, particle radiotherapy has become a significant branch in the field of oncological treatment. This article reviews the latest progress in particle radiotherapy, including proton radiotherapy, carbon ion radiotherapy, neutron radiotherapy and other heavy ion therapies. It explores the historical development, technological advantages, clinical applications and challenges of these modalities, as well as their future development directions. Particle radiotherapy utilizes high-energy particle beams to precisely target tumor tissues, and with its unique physical and biological characteristics, it can enhance treatment efficacy while minimizing damage to surrounding healthy tissues. The article focuses on the technological development and clinical application, highlighting the Bragg peak characteristic of proton therapy, the high linear energy transfer advantage of carbon ion therapy, the emerging application of neutron radiotherapy especially boron neutron capture therapy, and the potential and challenges of other heavy ion therapies. Despite significant progress in particle radiotherapy technology, it still faces challenges such as high costs, technical complexity and uncertainties in dose calculation. Future research should concentrate on improving treatment precision, reducing costs, optimizing treatment plans and exploring the combination of particle therapy with other treatment methods like immunotherapy and targeted therapy to achieve better therapeutic outcomes and to improve patient survival quality. As technology progresses and clinical trials deepen, particle radiotherapy is expected to play a more critical role in future cancer treatments.

Key words: particle radiotherapy; proton therapy; carbon ion radiotherapy; neutron radiotherapy; tumor

随着医学技术的不断进步,粒子放射治疗已成为肿瘤治疗领域的一个重要分支。粒子放射治疗利用高能粒子束,如质子、碳离子、中子等,精准照射肿瘤组织,其独特的物理和生物学特性在提高肿瘤治疗效果的同时减少了对周围健康组织的损伤。

本文将综述粒子放射治疗的最新进展,包括质子放射治疗、碳离子放射治疗(CIRT)、中子放射治疗及其他重离子治疗的研究和应用,并探讨这些技术的发展历史、技术优势、临床应用及面临的挑战和未来发展方向,旨在为肿瘤治疗领域的专业人士和研究人员提供全面的参考依据和深入的见解。

1 质子放射治疗进展

质子放射治疗是一种利用高能质子束精准照射肿瘤的放射治疗技术,其主要优势来源于质子束的独特能量分布特性^[1]。在人体组织中,质子束的能量逐渐累积,达到一定深度后迅速释放,形成一个尖锐的能量峰值,这一现象被称为布拉格峰^[2]。布拉格峰使得质子放射治疗能够在目标区域内形成高剂量区,而在峰值之后能量快速衰减,几乎没有残余辐射。因此,质子放射治疗可在实现足够肿瘤剂量的同时显著降低对周围健康组织的辐射损伤,这一点尤其适用于需要保护临近关键器官的肿瘤治疗。

1.1 质子束在医学上的应用设想 1946 年,放射学家罗伯特·威尔逊首次提出质子束在医学上的应用设想,指出质子束的布拉格峰特性可用于肿瘤治疗^[2]。在临床应用中,治疗团队可以通过调整质子束的入射角度和能量深度,精确地将布拉格峰对准肿瘤的不同部位,以适应肿瘤的形状和分布。这种高度可

控的剂量分布不仅提高了放疗的效果,还显著减少了治疗引起的不良反应,使质子放射治疗在脑部、脊柱、头颈部恶性肿瘤及小儿肿瘤等需要精确控制剂量的部位中具有广泛的应用价值^[3]。

1.2 质子放射治疗实验首次开展 1954 年,美国哈佛大学医学院附属的劳伦斯伯克利实验室首次开展质子放射治疗实验,为脑部肿瘤患者提供了初步的治疗,这标志着质子放射治疗实际应用的开始^[4]。20 世纪 70 年代,随着质子加速器技术的发展,美国和欧洲的几家研究机构逐渐在放射治疗中引入质子束,并开始用于治疗眼部和中枢神经系统的肿瘤^[5]。20 世纪 80 年代末期,瑞士的保罗谢勒研究所和美国的麻省总医院开发了新的质子放射治疗设施,为质子放射治疗从实验性逐渐向临床应用转变提供了重要平台^[6]。

1.3 质子放射治疗技术进一步普及及应用 质子放射治疗技术近年来取得了重大的突破,从早期的固定束流系统逐步演变为更加灵活、精准的现代加速器系统。20 世纪 90 年代,调强质子放射治疗和笔形束扫描技术逐步被引入,使得质子束的剂量分布更加精确,进一步推动了质子放射治疗在复杂肿瘤治疗中的应用^[3]。2001 年,美国第一家民用质子放射治疗中心在美国印第安纳大学成立,这是质子放射治疗技术进一步普及和向商业化发展的重要一步^[7]。近年来,影像引导质子放射治疗和 4D 质子放射治疗等新技术被引入,使得质子放射治疗更加精准,能实时监测和追踪肿瘤位置,以应对体位变化和器官运动的影响^[8]。

在儿童肿瘤治疗中,质子放射治疗的优势更加突出^[9]。儿童身体组织对辐射较为敏感,传统放射治疗

的辐射会增加继发性癌症的风险,而质子放射治疗可以显著减少这种风险^[10]。此外,有研究表明,质子放射治疗能在保持较高的肿瘤控制率的同时,减少因放射治疗引起的急性和晚期不良反应^[11]。这对于改善患儿的生活质量及避免长期并发症具有重要意义。

1.4 质子放射治疗技术的局限性 尽管质子放射治疗在肿瘤治疗中展现了众多优势,但其临床应用仍面临一些局限性和挑战^[12]。首先,质子放射治疗的成本相对较高,高昂的设备购置成本和维护费用使得这一技术在许多医疗机构难以普及^[13]。其次,质子放射治疗在剂量计算中的不确定性也是一个重要问题^[14]。尽管质子束具有良好的剂量分布特性,但在处理不同组织密度和形态时,其剂量的准确性仍受到影响^[15]。例如,在肿瘤与周围正常组织的边界区域,质子束可能出现剂量沉积不均匀的情况。此外,质子放射治疗的生物学效应尚未完全理解,目前的研究主要集中在物理剂量的优化上,缺乏对生物学参数(如氧合状态、细胞周期等)的全面考量^[16-17]。

此外,质子放射治疗与其他治疗手段的联合应用也是一个重要的研究方向。例如,质子放射治疗与免疫疗法、靶向疗法的结合可能会产生协同效应,从而提高肿瘤的控制率和延长患者的生存期^[18-19]。随着人工智能(AI)和机器学习技术的发展,这些技术在质子放射治疗中的应用也开始受到关注^[20]。AI可以在治疗计划的优化、剂量计算和治疗效果评估中发挥重要作用,通过分析大数据来加强治疗的个性化和精准性。这些前沿研究不仅为质子放射治疗的发展提供了新的视角,也有望提升其在临床应用中的有效性和安全性。

2 CIRT 进展

CIRT 是放射肿瘤学领域的前沿疗法之一。与传统的 X 射线和质子放射治疗比较,碳离子具有更高的传能线密度(LET),能够在更高的生物学效应下对肿瘤细胞产生较强的杀伤力,同时减少对正常组织的损伤。20 世纪 40 年代以来,CIRT 逐渐从基础研究发展为临床应用,并成为多个国家的重要治疗方式之一。

2.1 高能粒子辐射的基础研究 1946 年,WILSON^[2]同样提到了利用高能重离子对深部肿瘤治疗的可能性。20 世纪 60 年代,美国劳伦斯伯克利实验室开展了粒子束的早期辐射生物学研究,发现重离子尤其是碳离子的 LET 和相对生物效应(RBE)显著高于光子和质子,揭示了碳离子在癌症治疗中的潜在优势^[21]。

2.2 碳离子临床试验的起步 1975 年,美国劳伦斯伯克利实验室首次将碳离子用于治疗癌症患者,这标志着 CIRT 临床应用的开始。此后的临床试验结果

显示,碳离子在难治性肿瘤,如骨肉瘤和软组织肿瘤方面展现出良好的疗效,特别是对乏氧肿瘤的杀伤效果,CIRT 明显优于传统放射治疗^[22]。

2.3 日本带动 CIRT 的发展 1994 年,日本放射线医学综合研究所(NIRS)建成世界上第一台专门用于临床治疗的重离子加速器,正式进入碳离子治疗的临床阶段。NIRS 通过治疗一系列实体瘤,包括头颈部肿瘤、肺癌和肝癌等,总结出碳离子治疗对多种恶性肿瘤的优势^[23],推动了日本国内碳离子治疗中心的建立,并逐渐带动欧洲和中国的 CIRT 研究和临床应用。

2.4 技术和设备的改进 20 世纪末,碳离子加速器技术逐步成熟。随着同步加速器和旋转机架的技术进步,CIRT 的精度和治疗效率不断提高^[24]。此时,德国重离子研究中心(GSI)和德国海德堡大学附属医院在欧洲建立了碳离子放射治疗中心,并开始应用于脑瘤和软组织肉瘤等适应证。此外,CIRT 的剂量传递技术也不断发展,逐步引入适形调强和图像引导放射治疗等新技术,使治疗更加精确。

2.5 CIRT 全球化和适应证扩展 2010 年以来,CIRT 在全球范围内进一步扩展,新的治疗中心在欧洲和亚洲(尤其是中国)相继建立。2014 年,重离子加速器被引入中国,并在甘肃省肿瘤医院投入使用。2015 年,日本东芝公司开发出更高效的碳离子加速器系统,使得治疗时间显著缩短,为大规模推广 CIRT 提供了条件^[25]。

在适应证方面,CIRT 治疗领域从最初的骨肉瘤和头颈部肿瘤扩展至肺癌、前列腺癌和胰腺癌等一系列复杂肿瘤。临床试验证明 CIRT 对多种放射治疗抵抗性肿瘤具有较高的局部控制率,特别是在晚期胰腺癌、肝癌等难治性肿瘤中取得了优异的治疗效果^[26]。

2.6 精准医学和个性化治疗的应用 2020 年以来,CIRT 与分子影像学、基因组学和生物标志物的结合,为个性化治疗提供了新途径。通过精确的剂量分布控制,CIRT 能够根据患者的肿瘤类型、基因特征和个体差异进行剂量优化,从而最大限度减少正常组织损伤^[27]。此外,计算机模拟与 AI 的引入,如基于蒙特卡罗模拟的剂量计算和机器学习辅助的治疗计划优化,使得 CIRT 的安全性和有效性得到进一步提升。

未来,CIRT 的研究重点将集中在多模态疗法,包括免疫治疗和靶向治疗,以期实现协同作用,进一步提高疗效。此外,随着更多临床数据的积累和 CIRT 中心的建立,其费用有望下降,使更多患者能够获得这一先进的治疗方式。

3 中子放射治疗进展

中子放射治疗是一种新兴的肿瘤治疗手段,通常结合中子俘获药物(如硼化合物或钆化合物)进行中

子俘获疗法[如硼中子俘获疗法(BNCT)]。这些化合物能够选择性地聚集在肿瘤组织中,若用低能中子照射肿瘤可诱发核反应,产生高 LET 粒子和 γ 射线,有效杀伤肿瘤细胞^[28]。BNCT 技术与 X、 γ 射线有很大区别,其在人体内的射程很短(数微米,大约为一个细胞的长度),理想状态下,临床效果表现为中子束只杀伤肿瘤细胞,不破坏肿瘤周边的正常器官细胞,特别是对于已经对周围器官产生明显侵犯的肿瘤具有良好的应用前景。中子放射治疗疗程短,通常数次治疗即可^[29]。

3.1 中子放射治疗的基础研究 中子放射治疗的研究始于 20 世纪 30 年代,1936 年,美国斯沃斯莫尔学院的研究员 LOCHER^[30] 提出了 BNCT。1940—1951 年,许多科学家进行了动物实验,将 BNCT 概念付诸实践。1951 年,神经外科医生 SWEET 在美国马萨诸塞州总医院针对胶质瘤患者进行了一项 BNCT 试验,使用硼砂作为硼输送剂。到 20 世纪 60 年代,许多临床试验开始进行,特别是在胶质瘤等难治性肿瘤的治疗上,中子放射治疗取得了一定的进展^[31]。

3.2 中子放射治疗技术的发展 20 世纪 80 年代,随着加速器技术的不断发展,中子源的选择更加多样化。研究人员开始使用质子加速器生成快中子。一系列重要临床试验也开始揭示中子放射治疗的临床应用价值,特别是在对小脑胶质瘤和头颈部肿瘤的治疗上,中子放射治疗能够有效提高肿瘤控制率^[32]。研究者们发现,中子放射治疗的剂量分布与肿瘤生物学特性密切相关,因此,研究者们开发了新的治疗系统,以更好地优化中子束的照射^[33]。进入 21 世纪后,中子放射治疗技术继续演进,出现了新型中子发生器,可以在较小的设备中产生中子,便于临床使用^[34]。研究者开始关注中子放射治疗的组合治疗策略,例如将中子放射治疗与化疗或免疫疗法结合,以增强治疗效果。一些小规模临床试验结果表明,组合治疗在提高肿瘤响应率和生存率方面具有潜力。

近 10 年来,中子放射治疗的相关研究呈现出更为活跃的趋势。研究者们致力于探索其在不同类型肿瘤(如胰腺癌、肝癌等)中的应用,取得了一些积极成果。2020 年 3 月,日本批准 BNCT 用于治疗不能手术切除的或者局部复发性头颈肿瘤。此外,研究者们也在探索中子放射治疗与新兴疗法的结合,如免疫检查点抑制剂的联合使用,初步结果显示其可能进一步提高患者的疗效^[35-36]。国际原子能机构也在 2023 年 6 月出版了关于 BNCT 的科技报告《Advances In Boron Neutron Capture Therapy》。

3.3 中子放射治疗的局限性 目前中子放射治疗仍处于探索阶段,还存在以下限制:(1)现有中子源如厦门弘爱医院 BNCT 中心的极锋刀® NeuPex,以及赫尔

辛基大学医院的 nuBeam® BNCT 系统均成本较高^[37];(2)患者对中子放射治疗的反应存在个体差异,还需要多病种和多中心的临床试验;(3)现阶段 BNCT 治疗常见的不良反应为轻度皮肤放射性损伤、口腔黏膜炎、局部脱发,少数患者可出现头晕、乏力等神经系统症状或其他 III、IV 级严重并发症,而 BNCT 的长期不良反应还有待研究;(4)BNCT 的治疗方案和剂量标准化仍需进一步完善。

4 其他粒子放射治疗进展

粒子放射治疗中,除质子、碳离子、中子外,其他重离子(如氦、氧、氟、氩、硅)也显示出各自的优缺点:氦和氧离子因其 RBE 和剂量集中性较强,在临床上具有发展潜力。氟、氩、硅离子因其不良反应较大,目前主要用于实验研究。未来,随着加速器技术和剂量控制的改进,这些粒子的临床应用前景可能进一步拓展。

4.1 氦 1957—1992 年,美国劳伦斯伯克利国家实验室对约 2 000 例患者进行了氦离子束治疗,涉及胶质瘤、胰腺癌、头颈癌及复发性腹膜后癌,RBE 当时估计为 1.2~1.3^[38]。1993 年,氦离子项目因资金短缺和技术挑战而被迫停止。21 世纪初,质子放射治疗和 CIRT 获得成功,推动了粒子放射治疗的发展。2015 年,德国海德堡离子束治疗中心(HIT)安装氦离子源,标志着氦离子治疗的复兴。2018 年,HIT 开展氦离子的预临床研究,为临床试验积累数据。2021 年,HIT 完成首例氦离子临床治疗,特别适用于儿童肿瘤和邻近重要器官肿瘤的治疗,展现了良好的治疗效果。2022 年以来,多个机构,包括 NIRS、上海质子重离子医院、MedAustron 及意大利国家肿瘤强子治疗中心,已成功改造具备氦离子治疗所需的加速器。

4.2 氧 氧离子放射治疗自 20 世纪 80 年代起逐步受到关注,研究发现其高 LET 特性在治疗乏氧肿瘤中有效,具有 RBE 高达 2.8 的优势^[39],显示出对深层肿瘤的治疗潜力。20 世纪 90 年代,氧离子的物理特性进一步得到研究,与其他粒子如质子、碳离子相比,氧离子氧增强比较低,因而在乏氧环境下仍能保持疗效,为临床应用打下基础。2000 年后,氧离子放射治疗在日本和欧洲逐步开展,尤其在头颈癌、肺癌等肿瘤中显示良好效果,并开始探索与其他放射治疗方法的联合使用^[2]。2010 年以来,随着技术进步,氧离子的临床试验增加,尤其在乏氧肿瘤治疗中表现出较高的局部控制率和较少的不良反应。到 2023 年,尽管氧离子的临床应用尚未广泛普及,研究者积极探索其与其他粒子的联合治疗潜力,为放射治疗提供了新的可能^[40]。未来的研究应致力于优化氧离子的治疗方案,进一步研究剂量分布和治疗计划,同时通过大规模临床试验验证其在多种肿瘤治疗中的效果,以推动

氧离子放射治疗的普及。总体而言,氧离子单独使用时的效用可能有限,但与其他离子联合应用仍具研究潜力。

4.3 氮 20 世纪 90 年代,氮离子因其较高的 LET 和在乏氧肿瘤中的有效性而成为研究热点,随后在 21 世纪初进入剂量分布和生物效应的系统研究阶段,显示出对肿瘤有较好的剂量控制,同时对正常组织损伤较小^[39-41]。

4.4 氦 2000 年后,氦离子放射治疗研究在欧洲兴起,特别是在前列腺癌和肺癌治疗中展现效果。2010 年以来,氦离子的临床试验增多,联合其他放射治疗手段提高了其在难治性肿瘤治疗中的效果。氦是最重的临床离子,但由于晚期毒性问题,目前已不再使用^[39-42]。

4.5 硅 硅离子研究起步较晚,但随着重离子治疗技术的进步,其在 2010 年左右开始受到关注。截至 2020 年,硅离子的研究主要集中在其剂量分布特性和生物学效应方面,临床试验也在推进中。由于晚期毒性及其他离子替代品的存在,硅离子的使用前景有限^[42]。

总的来说,氮、氦、硅离子治疗展现了在肿瘤治疗中的潜力。未来研究应专注于优化这些粒子的剂量分布、探索多粒子联合治疗方案,并通过临床试验证实其在不同肿瘤类型中的疗效,以推动其临床应用普及。

5 结 论

粒子放射治疗作为肿瘤治疗的先进手段,已经取得了显著的临床成果,并展现出巨大的发展潜力。质子放射治疗因其布拉格峰特性在保护周围正常组织的同时提供高剂量辐射,已成为多种肿瘤治疗的首选方法。CIRT 以其高 LET 值在治疗难治性肿瘤方面显示出卓越的效果。中子放射治疗,特别是 BNCT,为肿瘤治疗提供了一种新的选择,尤其适用于那些对传统放射治疗不敏感的肿瘤。此外,氮、氧、氮、氦、硅等其他重离子也在粒子放射治疗领域展现出各自的治疗潜力。

尽管粒子放射治疗技术取得了长足的进步,但仍面临成本高、技术复杂、剂量计算不确定性等挑战。未来的研究需要聚焦于加强治疗的精准性,降低成本,优化治疗方案,并探索粒子放射治疗与其他治疗手段如免疫疗法、靶向疗法的联合应用,以期实现更好的治疗效果和改善患者生存质量。随着技术的不断进步和临床试验的深入,粒子放射治疗有望在未来肿瘤治疗中扮演更加重要的角色。

参考文献

[1] LEVIN P W. Proton beam therapy[J]. Br J Cancer, 2005,

93(8):849-854.
 [2] WILSON R R. Radiological use of fast protons[J]. Radiology, 1946, 47(5):487-491.
 [3] LOMAX J A. 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.
 [4] LAWRENCE J H, TOBIAS C A, BORN J L, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report[J]. Cancer Res, 1958, 18(2):121-134.
 [5] KJELLBERG R N, HANAMURA T, DAVIS K R, et al. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain[J]. N Engl J Med, 1983, 309(5):269-274.
 [6] GOITEIN M, JERMANN M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy[J]. Clin Oncol(R Coll Radiol), 2003, 15(1):S37-S50.
 [7] DURANTE M. Proton beam therapy in Europe: more centres need more research[J]. Br J Cancer, 2019, 120(8):777-778.
 [8] MACKAY R I. Image guidance for proton therapy[J]. Clin Oncol(R Coll Radiol), 2018, 30(5):293-298.
 [9] MERCHANT T E, HUA C H, SHUKLA H, et al. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51(1):110-117.
 [10] MIRALBELL R, LOMAX A, CELLA L, et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(3):824-829.
 [11] YOCK T I, YEAP B Y, EBB D H, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3):287-298.
 [12] DOIG M, BEZAK E, PARANGE N, et al. Can we compare the health-related quality of life of childhood cancer survivors following photon and proton radiation therapy? A systematic review[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(16):3937.
 [13] BHARATHI R P, MS A, KAMATH A. A systematic review of the economic burden of proton therapy in head and neck cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(11):3643-3653.
 [14] PAGANETTI H, NIEMIERKO A, ANCIKIEWICZ M, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(2):407-421.
 [15] MOYERS M F, MILLER D W, BUSH D A, et al. Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49(5):1429-1438.

[16] MCMAHON S J, PAGANETTI H, PRISE K M. LET-weighted doses effectively reduce biological variability in proton radiotherapy planning[J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63 (22):225009.

[17] PAGANETTI H. Proton relative biological effectiveness-uncertainties and opportunities[J]. *Int J Par Ther*, 2018, 5 (1):2-14.

[18] YUAN T Z, ZHAN Z J, QIAN C N. New frontiers in proton therapy: applications in cancers[J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1):61.

[19] WU Y, YI M, NIU M, et al. Beyond success: unveiling the hidden potential of radiotherapy and immunotherapy in solid tumors[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44 (7): 739-760.

[20] KALENDRALIS P, SLOEP M, CHOUDHURY A, et al. Technical note: a knowledge graph approach to registering tumour specific data of patient-candidates for proton therapy in the Netherlands[J]. *Med Phys*, 2023, 50 (2): 1044-1050.

[21] BLAKELY E A, KRONENBERG A. Heavy-ion radiobiology: new approaches to delineate mechanisms underlying enhanced biological effectiveness [J]. *Radiat Res*, 1998, 150(5 Suppl):S126-S145.

[22] CASTRO J R, GADEMANN G, COLLIER J M, et al. Heavy particle radiotherapy at the University of California Lawrence Berkeley Laboratory: clinical studies by the Northern California Oncology Group[J]. *Strahlenther Onkol*, 1987, 163 (1):9-16.

[23] TSUJII H, MIZOE J E, KAMADA T, et al. Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS [J]. *Radiother Oncol*, 2004, 22(Suppl 2):S41-S49.

[24] ELSSER S T, SCHULZ-ERTNER D. Heavy-ion tumor therapy: physical and radiobiological benefits [J]. *Rev-ModPhys*, 2010, 82(1):383-425.

[25] KAMADA T, TSUJII H, BLAKELY E A. Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years of clinical experience[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2):e93-e100.

[26] MOHAMAD O, SISHC B J, SAHA J, et al. Carbon ion radiotherapy: a review of clinical experiences and preclinical research, with an emphasis on DNA damage/repair [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(6):66.

[27] DURANTE M, LOEFFLER J S. Charged particles in radiation oncology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7 (1): 37-43.

[28] SHEN S, WANG S, ZHOU D, et al. A clinician's perspective on boron neutron capture therapy: promising advances, ongoing trials, and future outlook[J]. *Int J Radiat Biol*, 2024, 100(8):1126-1142.

[29] MALOUFF T D, SENEVIRATNE D S, EBNER D K, et al. Boron neutron capture therapy: a review of clinical applications[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:601820.

[30] LOCHERT G. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons [J]. *Am J Roentgenol Radium Ther*, 1936:36.

[31] ASBURYA K, OJEMANN R G, NIELSEN S L, et al. Neuropathologic study of fourteen cases of malignant brain tumor treated by boron-10 slow neutron capture radiation[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1972, 31(2):278-303.

[32] IMAHORI Y, UEDA S, OHMORI Y, et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: part I [J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(8):1825-1832.

[33] SUZUKI M, SAKURAI Y, MASUNAGA S, et al. Feasibility of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant pleural mesothelioma from a viewpoint of dose distribution analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5):1584-1589.

[34] CARTELLID E, CAPOULAT M E, BALDO M, et al. Status of low-energy accelerator-based BNCT worldwide and in Argentina[J]. *Appl Radiat Isot*, 2020, 166:109315.

[35] BOREL C, JUNG A C, BURG Y M. Immunotherapy breakthroughs in the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12 (9):2691.

[36] KAO H F, LOU P J. Immune checkpoint inhibitors for head and neck squamous cell carcinoma: current landscape and future directions[J]. *Head Neck*, 2019, 41:4-18.

[37] PORRA L, WENDLAND L, SEPPÄLÄ T, et al. From nuclear reactor-based to proton accelerator-based therapy: the Finnish boron neutron capture therapy experience [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2023, 38(3):184-191.

[38] CASTRO J R, QUIVEY J M. Clinical experience and expectations with helium and heavy ion irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1977, 3:127-131.

[39] MALOUFF T D, NEWPOWER M, BUSH A, et al. A practical primer on particle therapy[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2024, 14(6):590-602.

[40] AHMAD R, BARCELLINI A, BAUMANN K, et al. Particle beam radiobiology status and challenges: a PTCOG radiobiology subcommittee report [J]. *Int J Part Ther*, 2024, 13:100626.

[41] BLAKELY E A. The 20th gray lecture 2019: health and heavy ions[J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1115):20200172.

[42] PREZADO Y, HIRAYAMA R, MATSUFUJI N, et al. A potential renewed use of very heavy ions for therapy: neon minibeam radiation therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (6):1356.