

肿瘤放射治疗 物理质控手册

主 编 金献测 谢聪颖



科学出版社

肿瘤放射治疗物理质控手册

主 编 金献测 谢聪颖

副主编 任江平 陆中杰

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

卜路懿 (浙江大学医学院附属第一医院)	任江平 (宁波市第一医院)
陈明伟 (上海卓亚医疗科技有限公司)	商海焦 (RaySearch (Shanghai) Medical Device Co.,Ltd)
陈 姗 (医科达(上海)医疗器械有限公司)	万福莺 (上海东方肝胆医院)
傅益谋 (温州医科大学附属第二医院)	王 武 (温州医科大学附属第一医院)
葛 迦 (浙江大学医学院附属第一医院)	谢聪颖 (温州医科大学附属第一医院)
龚长飞 (温州医科大学附属第一医院)	杨继明 (宁波市第一医院)
韩 策 (温州医科大学附属第一医院)	杨 军 (郑州大学附属第三医院)
靳 富 (重庆市肿瘤医院)	杨 昕 (浙江大学医学院附属第一医院)
金献测 (温州医科大学附属第一医院)	姚升宇 (上海市第一人民医院)
李宏伟 (郑州市第三人民医院)	赵映薇 (上海市黄浦区中心医院)
陆中杰 (浙江大学医学院附属第一医院)	郑小敏 (温州医科大学附属第一医院)
罗焕丽 (重庆市肿瘤医院)	周永强 (温州医科大学附属第一医院)
宁丽华 (浙江大学医学院附属第一医院)	

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书对肿瘤放射治疗的历史和物理师的定位进行了简单回顾和描述,对放射治疗质控涉及的加速器机器质控和患者剂量验证的质控以图文方式进行了详细描述,希望以直观、明了的方式对年青物理师和即将加入医学物理领域的青年学生进行指导,帮助他们掌握和熟练操作基础的临床物理工作。本书还尝试对物理操作人员相关技术规范做出一些界定,希望能帮助年青物理师认识自身的作用和职责,更好地开展相关临床工作,以此为推动我国医学物理师制度的建立贡献自己的力量。

本书适合刚入行的基层临床青年物理师,也可为放疗医师了解放疗物理提供参考。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤放射治疗物理质控手册 / 金猷测, 谢聪颖主编. —北京: 科学出版社, 2018.6

ISBN 978-7-03-044120-1

I. ①肿… II. ①金… ②谢… III. ①肿瘤-放射治疗学-手册
IV. ①R730.55-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第034471号

责任编辑: 王镔榭 胡治国 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 张欣秀 / 封面设计: 王 融

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京建宏印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年6月第一版 开本: 787×1092 1/16

2018年6月第一次印刷 印张: 13 1/2

字数: 380 000

定价: 118.00元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

物理师是放射治疗安全实施保障的关键环节之一。现代放射治疗中，迫切需要物理师参与治疗方案的设计，监控放疗质量并维护设备运转。20世纪90年代以来，随着三维、四维放疗技术的出现，我们对医疗质量与患者安全提出了更高的要求。如果物理师不能很好地了解并掌握相关技术的操作规范，则可能无益于改善治疗效果并产生危及患者安全的严重后果。

目前，我国医学物理师供需缺口巨大，且未建立完善的医学物理师准入制度，尚缺乏专门针对从事医学物理人员的明确要求和具体规范。作为浙江省肿瘤诊治质控放疗专家组成员，检查中时常会发现基层医院的物理师缺乏专业教育和系统培训。很多物理师从业前没有医学和物理学教育背景，从业后也只是到上级医院短暂进修，回到单位也没有经验丰富的物理师指导，独立作业具有较大风险。

为了改善这种现象，本书对放疗质控的基础流程用图文的方式进行了详细解读，并试图对物理操作人员相关技术操作规范作出明确界定，希望能对推动我国医学物理师制度的建立贡献自己的力量。也希望本书能够对年青的物理治疗师和即将进入医学物理领域的青年学生有一定的借鉴意义，并帮助他们认识到自身的作用和职责，以便更好地开展相关临床工作。

为了保证相关知识的实时性及实用性，本书邀请了数位经验丰富的临床专家参与编写。在此，谨向参与此书编写工作的各位专家及全体编审人员表示衷心的感谢。

鉴于作者水平有限、研究问题的复杂性及各种主客观条件和因素限制，本书还存在着一些不完善之处，敬请广大读者和学界同仁给予批评指正。

金献测

2018年3月

目 录

第一章 放射治疗简史	1
第一节 放射医学发展简史	1
第二节 现代放射治疗技术发展简史	4
第二章 医学物理师的作用和职责	16
第一节 定义	16
第二节 物理师在放射肿瘤学的职责	16
第三节 放射肿瘤学物理师	17
第四节 物理人员	18
第五节 放射肿瘤物理师的资格认证	19
第六节 放射肿瘤物理师和科室其他人员的关系	20
第七节 就业模式	21
第三章 医用直线加速器设备验收	23
第一节 医用直线加速器设备验收定义及标准	23
第二节 医用直线加速器设备验收内容	24
第三节 医用直线加速器设备验收书面档案管理	71
第四章 医用直线加速器设备数据采集及建模	74
第一节 三维水箱的使用	74
第二节 医用直线加速器建模数据测量	81
第三节 计划系统建模	94
第四节 计划系统剂量测试验证	114
第五章 直线加速器常规周期性 QA	122
第一节 概述	122
第二节 常规机械 QA 内容和评价标准	123
第三节 加速器剂量刻度	131
第四节 CT 模拟定位机周期性 QA	141
第六章 患者计划剂量验证	146
第一节 点剂量验证	146
第二节 调强放射治疗计划胶片验证	147
第三节 IMRT 二维矩阵验证流程	150
第四节 VMAT 计划的三维剂量验证	155
第五节 电子射野影像系统剂量验证	158
第六节 关于 IMRT/VMAT 验证的一些思考	160
第七章 螺旋断层放疗的质控流程	164
第一节 螺旋断层放疗的发展历史简介	164

第二节 TOMO QA 流程步骤要点.....	165
第八章 射波刀的质控流程.....	177
第一节 射波刀发展历史简介.....	177
第二节 射波刀技术特点.....	178
第三节 射波刀 QA 项目及流程.....	180
附录.....	202



第一章 放射治疗简史

第一节 放射医学发展简史

一、引言

癌症是全球主要公共卫生问题之一，约占全部死亡人口的 1/4。目前，癌症已超过心脏疾病成为 85 岁以下人口死亡的首要原因^[1]。关于老龄化人口的癌症治疗方式正日益受到关注，对发展中国家显得尤为迫切。在电离粒子束出现之前，医学上对于良、恶性肿瘤的治疗鲜有有效的治疗手段，治疗技术发展有一个较长的空窗期。自 1895 年伦琴发现 X 射线后，单独放射治疗及放射治疗结合手术和药物治疗的方式已经成为抗击癌症的主要手段^[2]。

总体上看，放射医学的发展经历了四个时代。探索时代：从伦琴发现 X 射线到 20 世纪 20 年代末；中低能（千伏）时代：从 20 世纪 20 年代末到第二次世界大战结束；高能（兆伏）时代：20 世纪 50 年代开始出现了高能直线加速器；最后一个时代便是以此为基础，一直沿用至今，其代表技术则是以高能直线加速器为基础的调强放射治疗技术（IMRT）。时代的划分并不是泾渭分明的，而仅仅是为了方便人们认识肿瘤放射治疗和离子束治疗复杂的发展史。

事实上，每个时代进步的根本动力都源于患者的需求，是患者获得更有效的疾病控制手段和提高生活质量的需要。正是这些需要引发了医生、物理学家和生物学家的热忱。他们在各自所处的时代以其独有的研究方式来更好地理解 and 操作他们所拥有的工具，并以最优的方式为患者谋取最大的治疗效益。尽管他们的行业各不相同，但却有着“更好的治疗患者”的共同目标。虽然他们之间并没有形成正式的共同体，但共同的目标指引他们不分彼此、团结合作。放射治疗的发展正是这种团队协作的成果之一。放射治疗的最终目标是通过技术创新改善癌症患者的临床疗效，而这些创新是基于许多随机临床实验并综合形成的循证医学。

二、探索时代

在探索时代的这 30 ~ 35 年里，研究人员见证了原子、亚原子和电磁粒子的问世，以此建立了放射治疗的基础并努力学习如何利用它们进行放射治疗。19 世纪后期是放射治疗的黄金时期，期间有三个诺贝尔奖授予了与电离辐射有关的发现^[3]。1895 年 12 月伦琴发现了 X 射线^[4]，1896 年 6 月贝克勒尔（Becquerel）发现了自然放射性^[5]，1898 年居里分离出了镭^[6]，这三个基本发现为放射治疗的两种主要技术（远程放射治疗和近距离放射治疗）奠定了基础。远程放射治疗使用的较长源皮距（SSD），后来被称为外照射治疗（EBRT）；近距离放射治疗是一个基于短的 SSD（最初用镭，后来使用 50 kV 的 X 射线照射）^[7]。

基础研究到临床应用的快速转化在这个时代也是非常成功的。诸如 Becquerel 和居里夫妇在 1901 年报道的镭射线的生理效应等^[8]，发现激发了放射性可以用来治疗疾病的猜想^[9]。事实上，X 射线在 1896 年 1 月已被用来治疗乳腺癌^[10]。第一批癌症患者在 1896 年，即伦琴发现 X 射线 6 个月分别在法国、美国和瑞典接受了胃癌和基底细胞癌的放射治疗^[11-13]。从 1904 年出现关于放射治疗介绍的文章到 20 世纪第一个 10 年，涌现出大量有关利用 X 射线和镭（居里治疗）的报告^[14,15]，辐射危害问题也即刻为人们所发现^[16]，人们开始考虑优化治疗效率并促进辐射防护的发展。

回顾性研究发现，缺乏对新射线生物效应和机理的足够了解导致了较高的癌症发病率和治疗死亡率^[17]。这样的结果促使临床医生开始思考更好的射线传递模式，而放射生物学家则加深了射

线对细胞影响的相关研究，物理学家则不断研究新发现射线的性质。随着物理研究发现了后来被用于腔内和组织内治疗的放射性同位素，人类对原子结构有了更深入的理解。Coolidge 开发了一个允许医生将更加高能 X 射线（180 ~ 200kV）传递至更深部肿瘤的实用 X 射线球管（在这之前，X 射线主要用于治疗浅表肿瘤）^[18]，同时高压变压器也随之被发明。物理学家和工程师们也开发了一些新技术来更好地测量 X 射线辐射剂量。

带电粒子被用于放射治疗始于 Ernest Rutherford，他首先发现一种元素可以转变成另一种元素，并将放射性解释为原子的自我衰变，他的研究为原子结构的确定提供了帮助并激励世人对原子结构进行探索。如今在 Rutherford 个人网站的网页上可以查阅到有关他所有工作的完整参考书目^[19]，当然读者也可从中查阅到及一些发现的相关出版物。

1896 年，Rutherford 开始利用 X 线在空气中启动电传导，在 Becquerel 发现天然放射性之后，他对天然放射核素的射线进行了反复的研究。1898 年，他发现来自放射性原子的两种不同类型的放射线，并将其命名为 α 射线和 β 射线，后者后来被证明为电子。他的研究显示一些重原子可衰变为较轻的原子，并于 1907 年证明了 α 粒子实际上是一个失去了电子的氦原子。他和 Geiger 发明了一种可用于检测放射性原子释放出单一粒子的方法。Rutherford 对 α 粒子是否会被金属反射进行了研究，并发现一些 α 射线可直接被很薄的金膜反向散射；质量大但很小的原子核将 α 粒子反射回去。1911 年，Rutherford 提出了原子核模型。标准的原子模型就是由他的学生 Niels Bohr 将电子以稳定状态放在原子核周围的原子 Rutherford-Bohr 模型修改后形成的。Rutherford 散射至今仍在基础和应用研究中得到广泛使用。

在 Wilhelm Wien 1898 年发现了一个和氢原子质量相等的带正电的粒子后，Rutherford 于 1919 年证明氮在 α 粒子轰击下释放了氢核；一年之后，他确认氢核与 Wien 所发现的带电的实体相同并命名为质子。

X 射线、 γ 射线、原子结构、电子、质子和中子的发现标志着放射治疗进入第一个发展时代。了解新发现射线的特点以及射线对细胞组织的影响，需要接连不断的物理和生物实验，尤其在 Rutherford 工作之后，更多的放射性元素被不断发现和研究。

新发现的放射线在还未被人类完全了解其特性和效果前，就开始应用于临床治疗，以至于产生了许多错误，给患者带来了伤害。当今时代，随着对放射线的深入了解，人类史上开始发展出两种不同类型的放射医学分支，即放射诊断和放射治疗。据此医生诊断出了许多疾病，并成功地治疗了一些恶性肿瘤。

三、千伏时代

千伏时代大约从 20 世纪 20 年代末到 1950 年。在此之前，由于缺乏可以从外部穿透人体深度的射线，所以大部分放射治疗是基于镭的腔内和间质照射来解决患者的需求。其实这个时代只是一个过渡时期，超高压（500kV ~ 2MV）放疗所需要的物理技术正在发展中^[20]。在 20 世纪 20 年代，物理学和工程技术的进步增加了人们对亚原子粒子的理解，提高了人们对亚原子粒子能量化及相关技术的关注。

第一个超高压 X 射线球管由 Coolidge 制造^[21]，这个 X 射线球管是直线加速器的基础，它由 Wideroe 在 1927 年发明，并发表在 1928 年德国的一本杂志上。Lawrence 在只懂一点德语的情况下利用 Wideroe 的方程式和图纸，提出了回旋加速器的概念^[22]。粒子加速器在 20 世纪 20 年代末开始被设计出。在发明直线加速器后，Van de Graaff 在 1929 年、Cockcroft 和 Walton 在 1932 年分别发明了一种利用电势差进行加速的设备^[23-25]。同样基于电势差原理的回旋加速器于 1930 年由 Lawrence 和 Livingston 发明^[26]。在 Berkeley 加利福尼亚大学的 Lawrence 实验室里，加速的粒子被用来轰击各种元素的原子，在某些情况下形成了新的元素。Lawrence 的兄弟 John 医生和 Robert Stone 一起开创了中子辐射用于医学治疗的年代^[27]。

在 Kerst 发明了电子回旋加速器后, 电子束治疗在 1940 年成为一个实用的治疗选择^[28,29]。第一台电子回旋加速器可以产生 2 MeV 的电子, 后期的设备可以产生高达 300 MeV 的电子。应用于医学领域的离子研究在第二次世界大战期间被大大延缓, 但高能物理研究尤其是在原子弹方面得到了快速发展。一些从事原子弹研究的专家, 尤其是 Robert R. Wilson 成为发展粒子束器的奠基人。

大约在 1944 ~ 1945 年, 由美国 McMillan 发明的同步回旋加速器成为另一个重大进步(稍早于苏联 Veksler)^[30]。这个发明的核心思想就是电相位稳定性, 它不需要建立更大的回旋加速器, 通过相位稳定性就可以获得高能电子。之后, 相位稳定性成为所有高能质子和电子加速器的基础, 尤其是在医学领域的应用。同步回旋加速器更容易改变加速的能量, 因此能够穿透深部组织达到最佳的放射治疗。在 1952 年, 第一台质子同步加速器在布鲁克海文国家实验室(Brookhaven National Laboratory)开始运行^[22]。

到 1913 年, 为治疗癌症所生产的镭管或针以及柯立芝管已经被设计成可用于常规放疗^[3]。从物理的角度来说, 从那时起放射治疗的目标就是尽可能地给靶区体积(肿瘤体积(GTV)或亚临床病灶)近 100% 的剂量, 而给危及器官(OAR)近为零的剂量。在此期间取得的主要成就就是在 1932 年, 成功研制第一个具有准确剂量单位(伦琴¹, $1R=2.58 \times 10^{-4}C/kg$)的电离室, 从此人类具有了测量辐射剂量的能力^[31]。

在那个时候用外照射治疗癌症是轶事, 且仅限于小的表皮肿瘤(皮肤和声带)^[32]或本身对放射敏感的癌症(霍奇金淋巴瘤和精原细胞瘤)^[6]以及近距离放射治疗“易接近”的肿瘤(移动舌头, 肛门或子宫癌)等^[33]。在 50 ~ 200kV 能量内, 主要由于伴随的不可避免的皮肤毒性, 所以很难对深层次肿瘤输送足够的剂量^[34]。在 1920 年, 当第一次不需要行永久气管切开术就有可能治愈早期喉癌时, 放射治疗为肿瘤治疗带来了一场革命^[35]。

这个时代发现的一些基本定律仍然是今天放疗实践的基础。首先, Bergonié 和 Tribondeau 在 1906 年证明了细胞和组织间的放射敏感性有本质上的差异^[36]。其次, 发现了分次治疗模式可以在癌细胞与正常细胞之间产生有益的疗效差异^[37]。在 1934 年, Coutard 提出了每次 200R 的分次放疗方案, 每周 5 次, 后转化为当代标准的每分次 2Gy 方案, 最近还发现这个分次方案可很好地与 α/β 模型进行匹配, 用来描述该方案的生物效应^[38]。再次, 1928 年成立了解决放射防护问题的国际放射防护委员会(ICRP)^[39]和 1928 年发明了检测放射性的 Geiger Müller 管^[40]。

四、兆伏时代

兆伏时代大概是 1950 ~ 1985 年, 如上所述, 兆伏时代在某些方面仍在发展中。面对治疗深部肿瘤的持续需要, 最大的进展就是研发了外照射远距离钴治疗机和兆伏级电子直线加速器。艾琳和弗雷德里克·约里奥-居里在 1934 年发现人工放射性物质并获得诺贝尔奖^[41], 此后琼斯和坎宁安又因为他们的工作获得了诺贝尔奖^[42]。钴 60 的剂量率比镭高, 钴治疗机能够产生相当于 1.3 MV 的 X 射线光束, 因此钴 60 作为另一个高能 γ 射线被用于外照射治疗。第一个远程钴装置于 1948 年在加拿大汉密尔顿完成安装, 在接下来的十年中全世界有超过 1000 台机器出售给医院, 这些机器普遍被使用了 20 ~ 30 年^[43]。1.3 MeV 光子束能量首次使得皮肤得到保护, 并可使高达 45 ~ 60Gy 的剂量能够输送到深层肿瘤, 且不超过 OAR 的耐受剂量。使用钴 60 大野外照射放疗也被认为是一种肿瘤治疗革命, 可以使人类治愈先前认为无法治愈的癌症——霍奇金淋巴瘤。这种强大而有效的技术的弱点在于管理放射源废物资源时有辐射暴露的风险, 导致其后来被直线加速器取代^[44]。此外, 出于放射防护安全考虑, 镭逐渐被后装技术取而代之^[45]。后装近距离放射疗法的技术包括两个步骤: 放置空心管, 然后装载放射性源, 手动装载或者更好地用机械远程遥控装载。

雷达(速调管和磁控管)的研究带来了微波功率管技术。1948 年, 第一台兆伏级直线加速器

(Linac) X 射线机得以建成^[46]。Vickers 建造的第一个医用直线加速器于 1953 年在伦敦的哈默史密斯医院(Hammersmith Hospital)完成安装^[47]。电子直线加速器早在 1950 年中期开始应用于临床^[48]，但广泛应用发生在 20 世纪 60 年代和 70 年代。直线加速器具有更高的能量(早期 4 ~ 6MeV, 后期 10 ~ 20MeV)，能够增加穿透的深度，更好地保护皮肤，提高肿瘤的控制率，通过增加照射剂量，可两倍甚至三倍地提高疾病的控制率^[49,50]。但是直线加速器有一个局限：由于 X 射线或 γ 射线(钴)在穿透组织时很难控制，它们会横向散射，越过肿瘤的边界，从入射口的对侧穿出，肿瘤周围的正常组织处于过度辐射。为了克服这一局限，放射肿瘤学家和医学物理学家研发了多野治疗计划，使不必要的辐射传输到大体积的正常组织，从而减少任何一个区域的高剂量。这一策略有助于减少可见的副作用，但也增加了正常组织的总照射剂量(体积积分剂量)。因为正常组织损伤引起的连续的急性并发症和后遗症不断出现，所以给予多数肿瘤足够的控制剂量仍难于实现。

在一些个体化治疗开展较好的放射肿瘤科，通过使用专用的 2D 模拟机及 2D 骨骼放射影像投影来更准确地定位肿瘤靶区。在同一时期，第一代计算机辅助的治疗计划系统(TPS)的引入，让计划计算更精确，并进一步提高了剂量分布的准确性^[51]。在此期间，使用新的检测器使剂量测定精确度显著提高，剂量单位 rad 被 Gy (J/kg) 代替^[52]。同时还引入了质量保证——一种旨在控制治疗传输和减少偏离计划方案的方法，质量控制是在国家剂量实验室的帮助下来协调剂量分布的准确性^[53]。从那时起，放射治疗成为风险管理和质量保证项目的典范。它在允许保守治疗的情况下，显著改善了肿瘤局部控制并且改善了患者的生存质量^[54]。因此，放射肿瘤学家成为多学科肿瘤综合治疗组中的重要成员，放射治疗成为标准治疗方法。

国际辐射单位和测量委员会(ICRU)定义了 GTV、临床肿瘤靶区(CTV)、计划靶区(PTV)等概念^[39]，这些仍然是目前治疗计划的基本参数^[55]。ICRU 所定义的概念是一些最基本的、通用的语言，用于统一放射治疗的处方记录，最主要的是统一放射治疗报告。

逐渐地，放射医学发展成为一门学科。许多精心设计的临床研究证明了现代放射治疗的有效性。其中最早的一个临床研究由得克萨斯大学 M.D 安德森医院的 Gilbert Fletcher 完成，该研究清楚地显示兆伏治疗能够提高宫颈癌患者的生存率^[56]。美国于 1966 年成立了放射治疗家协会(前身是 1958 年成立的美国放射科医生俱乐部)，该协会成立的部分原因就是鼓励开展放射治疗领域的研究，如 Fletcher 所做的研究。随着时间的推移，放射治疗医生们开始强调自己是放射肿瘤学家，放射治疗家协会也在 1983 年发展为美国放射肿瘤学会(ASTRO)^[57]。

从 20 世纪 70 年代开始，随机试验尤其是针对乳腺癌患者的随机试验取得了具有显著统计学意义的临床证据，这些证据影响了肿瘤治疗临床实践的变化^[58]。例如，当时外科医生在治疗早期乳腺癌时，不愿意将根治性乳房切除术改成微创手术^[59,60]，直到一个随机临床试验的出现才改变这种治疗方式。这个随机临床试验结果显示，对于早期乳腺癌患者，保乳手术联合放射治疗与乳房切除术的总生存率相同^[59,60]。在随机临床试验结果公布后的仅仅几个月中，保乳治疗方式已被全世界大多数国家所采用^[61]。直肠癌的治疗也提供了一个很好的例子，相关性的随机试验优化了对放射治疗的使用，改变了直肠癌治疗的临床实践^[62-71]。其他随机试验也表明，同步化疗和安全的放疗剂量提升正在改善临床疗效。目前直肠癌的局部控制率接近 95%，75% 的直肠癌患者进行保守手术治疗^[72]。在其他类型肿瘤(如肛门癌和脉络膜黑色素瘤)的治疗中，放射治疗给患者带来的免于器官切除的好处也非常明显，因此无须随机试验来证明就改变了对这些肿瘤治疗的临床实践^[73-75]。

第二节 现代放射治疗技术发展简史

尽管在许多方面高能电子加速器的发展相当成熟，但兆伏电压时代至今仍然在延续。近年来，光子放射治疗重点是以计算机控制为主的适形放疗技术和 IMRT 技术，其目的是传递更多有效剂量到靶区而减少正常组织的剂量，这也是在整个兆伏电压时代的发展目的。当多野的方式能效地

减少正常组织剂量，人们就会想到这种适形的方式。适形方式最先由旋转弧形方式实现，旋转弧形方式在 20 世纪 70 年代和 80 年代非常流行。IMRT 可以使靶区得到适形的高剂量照射，但这种方法使用更多的照射野，因此射线经过更多的正常组织体积。并且 IMRT 方法仍由光子实现，他们在组织中吸收特性仍然保持不变。本节将简单回顾现代放射治疗技术的发展历史。

一、计算机辅助的三维适形放疗时代

1971 年 Hounsfield 发明了 CT 扫描，并在 20 世纪 80 年代投入临床应用^[76]。随着计算机在放射治疗计划中的使用，放射治疗逐渐从 2D 转向 3D 计划^[77]。受计算机算法^[78]和新的 TPS^[79]提供射野视窗图 (BEV) 驱动^[80]，以及多叶准直器的引进，放射治疗技术革命快速发展，基于 CT 的模拟和计划计算可获得更好的放射剂量分布，可以通过 3D 剂量雕刻精确地将放射治疗剂量传输到靶区体积上并避开 OAR。随着正常组织临床耐受剂量和剂量效应相关性的数据积累，人们可以用剂量体积直方图来定义 OAR 的特异性耐受剂量^[81]。更好的适形剂量分布对临床带来影响的一个很好的例子就是前列腺癌的治疗，更适形的剂量分布可以提高前列腺癌肿瘤靶区的剂量 (图 1-1)^[82,83]。与 2D 照射相比，3D 外照射为前列腺癌放疗患者提供了更好的直肠保护作用。随机临床试验也证明了肿瘤靶区剂量提高对这些患者的生化和临床结果的益处^[84~87]。虽然光子的外照射是临床试验中最常见的技术，随机试验中也成功地研究了间质内近距离放射治疗^[88,89]。这些技术的临床试验证实，与低剂量放疗 (66~70 Gy) 相比，高剂量放射治疗 (78~80 Gy) 显著提高了生化控制率和临床结果。

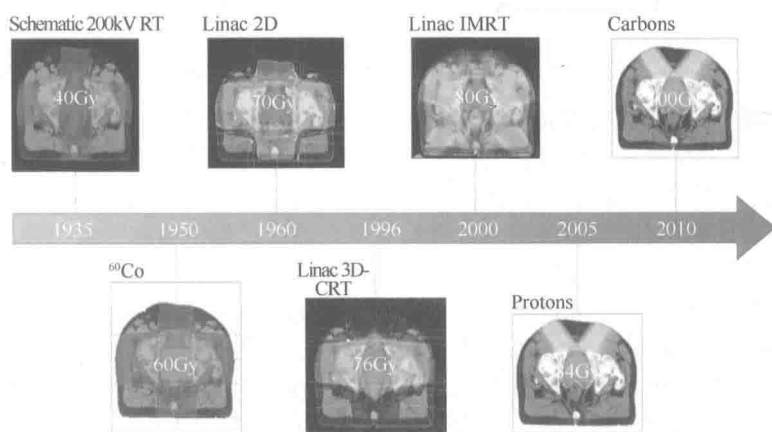


图 1-1 前列腺癌放射治疗 1935~2010

前列腺癌照射是过去几十年来放射治疗技术改进的一个很好的例子。通过增加射野能量和靶区精度，有可能将前列腺剂量提高而不超过正常组织的耐受剂量；允许从姑息照射转向治疗。3D-CRT 代表 3D 适形放疗；IMRT 代表调强放射治疗；RT 代表放疗

二、调强放射治疗

在适形的外照射基础上，在 21 世纪初，新的技术进一步出现。新技术包括可在分次治疗中进一步“调节”光子束强度和在 TPS 计划优化时可采用逆向剂量计算^[90]。这些技术进步可以使得 CTV 与周围 OAR 的剂量分布适形度更好，该技术被称为 IMRT。IMRT 可在腮腺周围雕出凹状等剂量线，特别适用于治疗头颈部肿瘤患者。IMRT 可以对腮腺进行保护，防止患者出现严重的口干反应 (常规 2D 放射治疗时常见的副反应)，同时获得相同的局部疾病控制^[91]。最近 PARSPORT 随机 III 期试验证明了 IMRT 这一治疗方式的有效性^[92]。此外，Zelefksy 等也证实了 IMRT 在前列腺肿瘤患者中的治疗优势，与 3D 适形放射治疗照射 70Gy 后观察到的不良反应相比，利用 IMRT 提高剂量到 81Gy 而不增加直肠毒性^[87]。此外，随着 IMRT 技术的进一步发展，最近使用动态弧形

治疗技术可以有效减少 IMRT 的治疗时间^[93]。其他衍生技术包括 tomo 技术，使用专用 CT 扫描单元可以很好地适用于大靶区肿瘤的放疗^[94]。值得注意的是，这些技术使用的是传统剂量分割，但同时也能很好地适应同步剂量加量模式。这种同步加量方法，在同一次外照射期间，利用多叶准直器缩小照射野，可以给予 GTV 较高的剂量而不增加总治疗时间。

三、立体定向放射治疗

Leksell 设计的第一个立体定位装置用于治疗颅内良性或恶性病变^[95]。这些设备称为伽马机，后来改称为伽马刀，伽马刀使用多个⁶⁰Co 源和多个非共面小野，利用立体定向框架将高剂量放射线以高精度的方式输送到小靶区体积内，实现了单次大剂量分割照射。如今，这种立体定向放射治疗可以通过专用的机器实现^[96]。虽然颅内肿瘤（包括脑转移）是利用这些立体定向放射系统治疗的主要适应证，但随着立体定向体部放射治疗（SBRT）技术的发展，立体定向放疗已经可以用于治疗颅外病变（如脊柱和转移肿瘤）。在早期肺肿瘤患者的治疗中，与手术相比，SBRT 得到了优异的临床结果^[97]。据报道，可手术的早期肺癌患者在临床试验中被随机地分配到 SBRT 或手术组，可手术的 I 期非小细胞肺癌患者的立体定向消融放射治疗结果非常优异^[98]。SBRT 也被广泛地用于寡转移患者的一种积极治疗方式，根据肿瘤转移的数量和大小，对于一些特定的转移患者，SBRT 可缓解患者的病情，保持其良好的生活质量^[99]。SBRT 技术的进展逐渐将转移性疾病特别是肺和肝转移患者转变成慢性疾病，大量的病例可以使用很少的 SBRT 分次治疗得到控制，而没有或只有轻度的治疗毒性^[100,101]。

四、4D 放射治疗

患者、器官和肿瘤运动的管理是放射治疗前沿技术的关注焦点。随着高度适形外照射的普遍使用，通过减少放射治疗过程中的几何不确定性可以减小肿瘤靶区（CTV）的体积。在放射治疗 5~7 周内，考虑到分次内、分次间患者摆位的不确定性和肿瘤移动（包括肺和肝脏随着呼吸的运动）以及肿瘤和患者轮廓形状、体积的变化，我们需要在治疗过程中引进图像引导放射治疗（IGRT）方法。IGRT 可以使用 kV X 射线或锥束 CT，以离线或在线的形式控制肿瘤或器官位置的变化^[102,103]。IGRT 临床获益的正式评估正在进行中。自适应放射治疗（ART）是 IGRT 的一种形式，包括在放射治疗过程中的“重新计划”及当临床需要时的治疗技术优化，其目的是根据患者解剖部位变化以及器官和肿瘤形状变化来优化剂量分布。ART 已经在随机临床试验中被证明是有效的，因为它仅通过治疗过程中的一次或两次再计划就可以为患者提供剂量学优化。初步临床结果显示使用 ART 治疗的患者在 1 年以后的随访中证实器官的功能得到恢复同时保持对疾病的控制^[104-106]。

放射治疗行业已经通过设计新的机器来解决目标移动的问题，包括立体定向设备，如 CyberKnife®，它有专门的软件来实现对移动目标的实时跟踪，以及 TrueBeam™、Vero™ 和 Novalis® 等设备，可以利用在线图像引导和各种运动跟踪方法^[97]。软件和 TPS 算法正在不断升级，需要通过整合时间相关的变化来提高剂量传递的准确性。为实现这一目标，软件持续优化是技术创新的重要组成部分。

五、近距离放射治疗

近距离放射治疗使用引导装置（针、塑料管或其他施用器），将放射源放置在肿瘤体积（间质）内或靠近（plesio 或 endocavitary）肿瘤靶区^[107,108]。利用距离平方反比原理的近距离放射疗法在提供适形的剂量分布上有内在的优势，有利于增加肿瘤靶区的剂量^[109]。经过一段时间低剂量率的¹⁹²Ir 手动后装后，现在高剂量率的、图像引导的遥控后装已经是常规的近距离放射治疗方法。使用¹²⁵I 或¹⁰³Pd 粒子的永久性植入也在治疗低危前列腺癌患者中发挥着主要作用，成为可替代根

治性前列腺切除术的一种治疗方式。

使用 50 kV X 射线的 X 射线近距离放射治疗 (XRB, 以前称为接触 X 射线) 在 20 世纪 70 年代被广泛用于治疗皮肤癌和可及的肿瘤^[110,111]。XRB 43 使用 Philips® 管治疗小型 T1N0 直肠癌, 该方法为在 2 分钟内给予肿瘤 30Gy 的剂量。Papillon 50™ 系统可以重复再现相似的剂量分布。有趣的是, XRB 也可以与 IntraBeam® 系统一起进行术中放疗使用, 在局部切除小乳腺肿瘤后, 将 20 Gy 的剂量输送到肿瘤床。一个入组了 2010 例患者的随机试验显示, 术中 XRB4 年局部控制和美容效果与每 30 次 60Gy、6 周时间的外照射疗效相当^[112,113]。利用电子束也可以使用类似的术中放射治疗方法^[114]。这些阳性结果的随机试验促进了术中放疗技术的发展, 可用于术中安全地增加计划靶区剂量。

六、大分割和个体化放射治疗

外照射和近距离放射治疗的技术改进提高了放射治疗的准确性和适形度。几项临床试验证实 3 年或 5 年后的随访评估发现其严重的毒性作用都保持在 5% 以下, 因此安全地提高肿瘤靶区剂量似乎有可能在提高肿瘤局部控制率的同时增加对器官的保护^[115]。随着人们对肿瘤形状理解的准确性提高, 同时伴随着治疗体积的减小, 这些技术的改进, 以及对 α/β 模型的生物学基础的进一步理解, 最终为人们提供了一个可以缩短总治疗时间的机会——从传统的 6~7 周分次方案缩短到 3 周的治疗方案^[116]。甚至进一步降低至 3~5 分次^[117], 或用立体定向放射治疗进行单次治疗。这种低分割方案可以给患者更舒适的治疗, 为社会提供更廉价的治疗方案, 但同时需要通过持续的随机试验对这种低分割方案进行严谨的临床评估^[118]。

目前有大量的技术和设备可以提供 X 射线、电子线和质子等治疗, 这也使得每个患者接受个性化的放射线治疗变为可能。大约 20 年前, 大多数放射疗法是使用相当简单的两野、三野或四野等中心技术^[119], 而现在人们可以根据不同类型的肿瘤和患者采用个体化放射治疗技术。尽管有超过 50% 的患者仍在使用标准的三野或四野 3D 适形放射治疗, 但已经有越来越多的患者接受可以跟踪移动靶区的 IMRT 治疗、立体定向放射治疗或 ART 治疗。

受照射的正常组织体积有越来越小的趋势, 特别是用近距离放疗时正常组织的受照体积可以非常小, 但在一些治疗中还是会需要进行大面积照射, 比如用全身放疗控制骨髓移植相关的免疫反应, 或用全身电子线皮肤照射来消灭蕈样霉菌^[120]。在许多临床诊治过程中, 特定的放射治疗技术 (如立体定向脑照射^[121] 或图像引导的近距离放射治疗等)^[122] 都需要专门的设备、员工和相应的培训。因此, 放射治疗从业人员要求有较高的学术专业性和临床专业性似乎是不可避免的。

七、离子束时代

Robert R. Wilson 在 1946 年写了一篇具有里程碑意义的文章, 他提出质子可以通过 Lawrence 实验室里类似的机器进行加速, 加速后的质子可用于医疗以及科学研究^[123]。他的这篇文章奠定了粒子束治疗的基础。访谈中 Wilson 提到他是受到了 Lawrence 和 Stone 在伯克利所做的医疗研究的启发。在战争结束后的几年里, 高能加速器应运而生。Wilson 认为带电粒子中的质子在给定能量下射程最长, 因此可能是医用辐射中最简单、最实用的射线。

质子束的第一次临床应用发生在 1954 年的伯克利^[124]。此后, 局限的探索性质子治疗持续了几年, 直到伯克利的科学家们, 特别是 Cornelius A. Tobias 开始研究与质子的生物特性类似的氦离子。Tobias 是一位核物理学家, 在职业生涯的早期, 他热衷于把物理学应用到生物学和医学中, 他的主要兴趣是研究电离辐射对活的细胞的影响, 像 Wilson 一样, 他对离子束治疗优势的认识, 比大多数放射肿瘤学家要早^[125,126]。

此后, 质子治疗 (proton therapy, PT) 开始蔓延到世界各地的物理实验室。1957 年, 瑞典的

Uppsala 是第二个将物理研究使用的加速器应用于质子治疗的科学家。1961 年,麻省总医院(MGH)的医生们在神经外科医生 Raymond Kjellberg 的带领下开始开展质子神经放射治疗。1963 年,哈佛大学第一次使用质子治疗垂体腺瘤^[127],接着在 1973 年采用分次质子治疗方式治疗其他恶性肿瘤^[128,129]。在 Herman D. Suit 的领导下,苏联于 1967 年开始开展质子治疗;随后,1969 年的莫斯科和 1975 年的圣彼得堡等其他医疗机构也开始进行质子治疗。日本千叶使用质子治疗的经验始于 1979 年;另一个质子设备于 1983 年在筑波开始运行。瑞士核研究所(现在的保罗谢勒研究所)在 1985 年开始使用质子治疗^[130]。

Wilson 对质子应用于医学的兴趣从未减退。当他被选为国立加速器实验室(后来的费米实验室)第一任主任的时候,他就开始鼓励大家构思研发质子治疗设备。在 1972 年,当费米实验室的研究者们设计出了一个质子治疗设备时,芝加哥地区的医生们却提议要在实验室中建立中子治疗设备。Wilson 于 1978 年辞去了实验室主任职位,而费米实验室的其他人,包括 Miguel Awschalom、Donald Young 和 Philip Livdahl 等坚持认为应该继续研发专门为肿瘤患者设计的质子治疗设备。

世界上第一个基于医院使用的质子设备的研发始于 1970 年的美国洛玛琳达大学医学中心(LLUMC)。当时的一个可行性研究显示,计算机操作能力、数字成像技术(计算机断层扫描)和计算机辅助的治疗计划设计这三大主要辅助性技术的缺失是阻碍质子用于患者优化治疗的主要原因。计算机辅助的治疗计划设计可以让医生看见射线电离模式在患者解剖结构上的叠加,从而设计出高精度的治疗计划来实现对这些可控制的带电粒子束带来的治疗获益。在 20 世纪 80 年代早期,工业提供了足够的计算机技术和所需的成像技术。LLUMC 的研究人员在 20 世纪 60 年代末开始研发计算机辅助的放射治疗计划设计,并于 70 年代早期利用超声影像做成了第一台设备^[131]。70 年代中期,利用 GE 公司的第一代 CT 扫描设备将计划设计设备转换为基于 CT 影像的治疗计划系统(图 1-2)。这个系统提供了电子密度数据,可以在靶区体积里准确放置布拉格峰^[132]。MGH 的 Michael Goitein 把这个计划系统扩展到具有三维计划的功能,从而为重带电粒子提供了优越的治疗计划^[133,134]。这些计划系统的研发为质子放疗提供了必要的先决条件之一(还有其他的重带电粒子)^[135]。到 1984 年,建立最优的、可用于临床治疗的离子束设备的所有先决条件已经到位,而费米实验室、MGH 和 LLUMC 放射医学科的员工们也清楚地意识到了这一点。

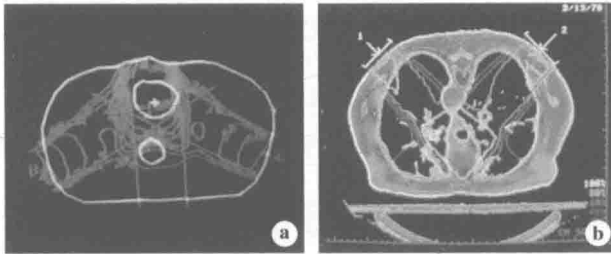


图 1-2 LLUMC 的治疗计划系统导出的结果

a 1973 年基于超声计划系统的治疗计划; b 1978 年基于 CT 图像计划系统的治疗计划

费米实验室的主任 Leon M. Lederman、副主任 Philip V. Livdahl 都同意费米实验室为研发这样一个临床设备提供概念设计支持,费米实验室也将继续研发这个工程设计,为 LLUMC 生产加速器、光束传导和光束传输系统并用于质子治疗临床试验(图 1-3)。1990 年是质子治疗的一个重要转折点,LLUMC 成立了世界上第一个基于医院的质子治疗中心。这距离从开始研究和筹建基于医院的质子设备已经过去了 20 年^[136,137]。

LLUMC 选择质子作为治疗粒子,因为和重离子相比,质子的 LET(线性能量传递)相对较低,较低的 LET 可选择性地破坏在正常细胞中生长的浸润性癌细胞。这个现象多年来已经在世界范围内的光子(X 线)数据中得到了显示和记录。在这个时期,人们已经知道两种射线的 RBE(相对生物效应)是相似的。Loma Linda 研究人员意识到若要优化质子的临床应用、积累有意义的临床

数据, 质子设备必须要根据患者的需要进行设计, 并要在有大量患者、有医学中心大量辅助医疗支持的医疗环境下运行。截至目前, 已经有超过 15000 名患者在 LLUMC 接受了质子治疗。



图 1-3 两位费米实验室人员创建了 LLUMC 的质子中心

a 拍摄于 1986 年的费米实验室副主任 Philip V. Livdahl; b Lee Teng 博士, 质子加速器首席设计师

质子并不是唯一用于治疗的粒子。在 20 世纪 60 年代和 70 年代, 一些物理学家和放射生物学家还热衷于负 π 介子, 以及一些比氢核重的粒子的研究, 也正是那个时候, 人们意识到最常用的粒子还是质子。基于这些介子捕获现象的发现, Fowler 和 Perkins 提出可以将 π 介子用于临床治疗^[138], 当时有观点认为 π 介子是可以满足临床需求的粒子^[139], 有三个研究中心分别进行了试验: Los Alamos 国家实验室、瑞士 Paul Scherrer 研究所和加拿大的不列颠哥伦比亚的 TRIUMF 研究所。尽管有一些成功的结果被报道出来^[140-142], 但总地来说, 将 π 介子用于临床治疗的预期结果并没有实现。

Tobias 和他的同事于 1957 年在伯克利开始了氦离子治疗^[143], 并获得了一些显著的成果^[144-146]。1974 年, Joseph R. Castro 和他的同事们开始了重离子的临床研究^[147,148]。Tobias 对这些粒子的分子和细胞放射生物特性进行阐述^[149]。虽然重离子的优势在理论上比较有吸引力, 但是在临床上却没能很好地理解和利用这些优势。为了增加对重粒子临床效果的了解, 伯克利开展了相关研究。Castro 和他的同事也进行了一些临床试验, 并探索了一些临床应用。值得注意的是他们发现了一些特殊的适应症, 比如骨肉瘤、胆管癌等^[150-153]。然而, 由于治疗患者经验的相对有限, 研发和传输重离子的成本合理性得不到认可, 正如当初在 π 介子临床试验中所经历的那样^[153]。在千叶的 Hirohiko Tsujii 和达姆施塔特的 Gerhard Kraft 领导下, 关于重离子的临床研究转移到了日本和德国。

八、总 结

一个多世纪以来, 放射治疗技术的不断进步已经迅速转化为更好的临床效果。技术创新的主要目的在于探索完善肿瘤最佳剂量与 OAR 最低可耐受剂量之间的比例关系。放射治疗在很长时间内将光束能量从 50 ~ 250 kV 增加到了 1.2 MeV (远距离钴外照射) 和 6 ~ 20 MV (直线加速器)。借助于“计算机革命”的近期技术研究主要是调整放射治疗射束以三维适形的方式将其传递到复杂的靶区, 并传送到患者器官及肿瘤组织中, 未来, 或说是现在最主要的技术发展是要将新的粒子, 包括质子和大离子 (12C 和 He), 引入常规的放射治疗中。

在整个技术演变历史中, 放射治疗在全球抗癌斗争中有三大优势。一是放射治疗是一种适用于大多数癌症患者的根治性治疗方法。在每 100 名癌症患者中, 约 50 例会接受放射治疗^[154]。在存活期较长的患者中, 约 50% 是通过放射治疗与手术、药物等治疗相结合实现治愈的^[154]。

二是放射治疗是一种保守治疗。其主要价值在于能够消除肿瘤活性的同时不切除器官或改变患者身体形态。不论是单独放疗或结合器官保护手术, 它都可以保留眼睛、喉、乳腺、肛门直肠、

膀胱和四肢等器官,保证患者有较高的生活质量。在人口老龄化时代,这样副作用少、治疗效果较好的保守疗法对老年和体弱的患者尤其有吸引力。

三是放射治疗是一种具有高成本效益比的方法。以法国为例,其6300万居民的医疗总费用每年为1500亿欧元,其中与癌症相关的总费用(每年35万个新增病例)每年为150亿欧元,而放射治疗每年能治疗约20万例患者(新发或复发病例),相关费用(包括投资、运行成本、工资、运输成本等)只需要10亿欧元,未及癌症治疗总预算的10%^[155]。

总而言之放射治疗是一种持续性创新技术,为肿瘤患者带来了显著的治疗效益。回顾放射治疗一个多世纪的发展,每一个临床技术创新都会迅速转化为患者的医疗收益。1903年X射线的发现第一次实现了皮肤癌的非手术治愈^[6]。20世纪20年代,更高能量的光束与柯立芝管实现了用非全喉切除术的方式来治疗喉(声带)癌^[35]。20世纪50年代,使用钴治疗机来进行大面积放射治疗(中等剂量)使得霍奇金淋巴瘤的治愈成为可能^[43]。当下,3D适形放射治疗和IMRT则更好地保护了头颈部肿瘤患者,避免了严重的口干症;更好的“剂量雕刻”技术控制了局部晚期的前列腺癌患者的病程;质子束治疗已经可以在保护患者视力的前提下治愈眼部的黑色素瘤,并在儿童癌症治疗中取得了鼓舞人心的成果^[156]。与此同时,现代近距离放射治疗和¹²C离子治疗也初步取得了令人振奋的阶段性成果,后续的临床研究将有很大的希望来证实这些成果。

放射治疗的发展就是为了尽可能地保护正常组织,减少副作用和并发症,这些副作用和并发症正是阻碍向肿瘤传输足够剂量以达到控制肿瘤的原因,即使在发展成熟的兆伏治疗时代也是如此。科学研究总是持续不断地开发新技术来克服这些对正常组织带来损害和限制的难题。自从Rontgen X射线发现以来,物理学的发展让我们不断地接近理想治疗模式,即只摧毁“坏”细胞而使“好”细胞生存下来。研究将继续进行,研究最原始也是一贯的动力就是尽最大的努力、尽最好的可能来满足患者的需求。

随机试验证明,随着时间的推移,放射治疗技术创新可以更好地保护患者。没有科学家、工程师、放射肿瘤学家、放射治疗物理师和参与科学、医学实践领域的所有人员的努力,以及与其他肿瘤学家的合作,不可能有这种持续的研究进步。这些科学家和肿瘤学家的专业知识、研究动力和持续进步造就了放射治疗这个伟大事业的巨大成功,为癌症患者带来了福音。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA: Cancer J Clin*, 2012, 62 (1): 10-29.
- [2] Roentgen W C. On a new kind of ray (first report). *Munch Med Wochenschr*, 1959, 101: 1237-1239.
- [3] Paterson J R. The Treatment of Malignant Disease By Radium And X-Rays, Being a Practice of Radiotherapy. London: Williams & Wilkins, 1948.
- [4] Röntgen W C. Ueber eine neue Art von Strahlen; Vorläufige Mitteilung//: Sitzungsberichte der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburger, Sitzung 1895 (30): 132-141.
- [5] Becquerel J, Crowther J A. Discovery of radioactivity. *Nature*, 1948, 161 (4094): 609.
- [6] Curie E. Marie and Pierre Curie and the discovery of radium. *Br J Radiol*, 1950, 23 (271): 409-412.
- [7] Schäfer W, Witte E. Über eine neue Körperhöhlenröntgenröhre zur Bestrahlung von Uterustumoren. *Strahlentherapie*, 1932, 44: 283.
- [8] Becquerel A H, Curie P. Action physiologique des rayons de radium. *Compt. Rend. Acad. Sci*, 1901, 132: 1289-1291.
- [9] Lyon T G. The Roentgen rays as a cure for disease. *Lancet*, 1896 (1): 326.
- [10] Grubbé E H. Priority in the therapeutic use of X-rays. *Radiology*, 1933, 21: 156-162.
- [11] Grubbé E H. Priority in the use of X-rays. *Radiology*, 1933, 21: 156-162.
- [12] Despeignes V. Observation concernant un cas de cancer de L'estomac traité par les rayons Roentgen. *Lyon. Med.*, 1896, 82: 428-430.
- [13] Dubois J B, Ash D. A Century of Progress and Achievement: 1895-1995 //Bernier J. Brussels ESTRO Publication, 1995.
- [14] Beck C. Roentgen Ray Diagnosis and Therapy. London: Appleton, 1904.
- [15] Freund L. Elements of General Radiotherapy for Practitioners. New York: Rehman, 1904.
- [16] Mould, R F. A Century of X-rays and Radioactivity in Medicine. Bristol: IOP Publishing, 1993.
- [17] Kaplan H S. Basic principles in radiation oncology. *Cancer*, 1977, 39 (2 Suppl): 689-693.
- [18] Coolidge W D. A powerful Röntgen ray tube with a pure electron discharge. *Phys Rev*, 1913, 2: 409-413.
- [19] Campbell J. Web site on Lord Ernest Rutherford, including a comprehensive bibliography at <http://www.rutherford.org.nz/>

- bibliography.htm (accessed 4 March 2010). Campbell is the author of a comprehensive biography: Rutherford Scientist Supreme. New Zealand: AAS, Christchurch, 1999.
- [20] Robison R F. The race for megavoltage. X-rays versus telegamma. *Acta Oncol*, 1995, 34 (8): 1055-1074.
- [21] Coolidge W D. Cathode-ray and Roentgen-ray work in progress. *Am J Roentgenol*, 1928, 19: 313-321.
- [22] Courant E D. Early milestones in the evolution of accelerators// *Chao AW Reviews of Accelerator Science and Technology*, vol. 1, ed. by Singapore: World Scientific, 2008.
- [23] van de Graaff R J. A 1500000 volt electrostatic generator. *Phys. Rev.*, 1931, 38: 1919-1920.
- [24] Cockcroft J D, Walton E T S. Experiments with high velocity positive ions. *Proc R Soc Lond A*, 1932, 129: 477-489.
- [25] Cockcroft J D, Walton E T S. Experiments with high velocity positive ions. I. Further developments in the method of obtaining high velocity positive ions. *Proc R Soc Lond A*, 1932, 136: 619-630.
- [26] Lawrence E O, Livingston M S. The production of high speed light ions without the use of high voltages. *Phys Rev*, 1932, 40: 19-35.
- [27] Stone R S, Lawrence J H, Aebersold P D. A preliminary report on the use of fast neutrons in the treatment of malignant disease. *Radiology*, 1940, 37: 322-327.
- [28] Kerst D W. Acceleration of electrons by magnetic induction. *Phys Rev*, 1940, 58: 841.
- [29] Kerst D W. The acceleration of electrons by magnetic induction. *Phys. Rev*, 1941, 60: 47-53.
- [30] McMillan E M. The origin of the synchrotron. *Phys Rev*, 1946, 69: 534.
- [31] Thoraeus R A. A study of ionization method for measuring the intensity and absorption of roentgen rays and of the efficiency of different filters used in therapy. *Acta Radiol*, 1932, 15: 1-86.
- [32] Baclesse F. Comparative study of results obtained with conventional radiotherapy (200 kV) and cobalt therapy in the treatment of cancer of the larynx. *Clin Radiol*, 1967, 18 (3): 292-300.
- [33] Pierquin B, Chassagne D, Gasiowski M. Présentation technique et dosimétrique de curiepuncture par fils d'or-198. *J Radiol. Electrol Med Nucl*, 1959, 40: 690-693.
- [34] Chaoul H. Short-distance roentgenotherapy (contact roentgenotherapy). *J. Radiol Electrol Arch Electr Medicale*, 1950, 31 (5/6): 290-298.
- [35] Kramer R. Radiation therapy in early laryngeal cancer. *J Mt Sinai Hosp N Y*, 1947, 14 (1): 24-28.
- [36] Bergonié J, Tribondeau L. L'interprétation de quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. *C R Seances Acad Sci*, 1906, 143: 983-985.
- [37] Regaud C, Ferroux R. Discordance entre les effets des rayons X sur les testicules et la peau, implications pour le fractionnement de la dose. *Compt Rend Soc Biol*, 1927, 97: 431-434.
- [38] Coutard H. Principles of X-ray therapy of malignant disease. *Lancet*, 1934, 224: 1-8.
- [39] Taylor L S. History of the International Commission on Radiological Protection (ICRP). *Health Phys*, 1958, 1: 97-104.
- [40] Geiger H, Müller W. The electron counting tube (German). *Physikalische Zeitschrift*, 1928, 29: 839-841.
- [41] Curie I, Joliot F. A new type of radioactivity (French). *Compt Rend Acad Sci*, 1934, 198: 254-256.
- [42] Johns H E, Bates L M, Watson T A. 1000 Curie cobalt units for radiation therapy. I. The Saskatchewan cobalt 60 unit. *Br J Radiol*, 1952, 25 (294): 296-302.
- [43] Laugier A. The first century of radiotherapy in France (French). *Bull Acad Natl Med*, 1996, 180: 143-160.
- [44] Courageot E, Huet C, Clairand I, et al. Numerical dosimetric reconstruction of a radiological accident in South America in April 2009. *Radiat Prot Dosimetry*, 2011, 144 (1-4): 540-542.
- [45] Pierquin B, Dutreix A. For a new methodology in curietherapy: the system of Paris (endo-and plesioradiotherapy with non-radioactive preparation). A preliminary note. *Ann Radiol*, 1966, 9 (9): 757-760.
- [46] Le Bourgeois J P, Chavaudra J, Eschwege F. *Radiothérapie Oncologique Paris*, Hermann, 1992.
- [47] Fry D W, Harvie R B, Mullett L B, et al. A travelling wave linear accelerator for 4-MeV electrons. *Nature* 1948, 162: 859-861.
- [48] Karzmark C J, Pering N C. Electron linear accelerators for radiation therapy: history, principles, and contemporary developments. *Phys Med Biol*, 1973, 18 (3): 321-354.
- [49] Berry R J. Therapeutic uses of X-rays. *Int J Radiat Biol*, 1985, 15: 873-895.
- [50] Kaplan H S. Historic milestones in radiobiology and radiation therapy. *Semin Oncol*, 1979, 6 (4): 479-489.
- [51] Tiemann J. Practical irradiation planning using a "dedicated system" (German). *Strahlentherapie*, 1974, 148 (5): 463-467.
- [52] Protocol for the dosimetry of X-rays and gamma ray beams with maximum energies between 0.6 and 50 MeV. Scientific Committee on Radiation Dosimetry (SCRAD) of the American Association of Physicists in Medicine. *Phys Med Biol*, 1971, 16 (3): 379-396.
- [53] Horiot J C, van der Schueren E, Johansson K A, et al. The programme of quality assurance of the EORTC radiotherapy group. A historical overview. *Radiother Oncol*, 1993, 29 (2): 81-84.
- [54] Bernier J, Hall E J, Giaccia A. Radiation oncology: a century of achievements. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4 (9): 737-747.
- [55] Purdy J A. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Semin. Radiat Oncol*, 2004, 14 (1): 27-40.
- [56] Fletcher G H. Supervoltage radiotherapy for cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol*, 1962, 35: 5-17.
- [57] Astro Web site. <http://www.astro.org/AboutUs/SocietyHistory/index.aspx>. Accessed 4 Mar 2010.
- [58] Bonadonna G, Brusamola Lion E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N