

科技部補助
大專學生研究計畫研究成果報告

計 畫 名 稱	： 利用電腦斷層影像轉換物理組織參數、線性衰減係數與 質子阻擋本領
------------	--------------------------------------

執行計畫學生： 林子琳

學生計畫編號： MOST 108-2813-C-040-025-B

研究期間： 108年07月01日至109年02月28日止，計8個月

指導教授： 施政廷

處理方式： 本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

執行單位： 中山醫學大學醫學影像暨放射科學系(所)

中華民國 109年03月24日

大專生研究計畫 結案報告

題目：利用電腦斷層影像轉換物理組織參數、線性衰減係數與質子阻擋本領

摘要

在現今的世代裡，癌症已經蟬聯國人身體疾病的榜首數十年，化學治療和放射性治療是只要的治療方式，雖然普遍度極高，但副作用所產生的不適感也讓許多病患飽受痛苦。隨著醫療與科技的進步，粒子治療逐漸受到關注，其中治療又分為重粒子治療與質子治療兩大類，因皆具有布拉格尖峰(Bragg peak)[1]的特點，可以減少周圍組織的遭受輻射危害風險，所以越來越多人投入相關的研究，希望能做更有效率的治療。而在質子治療之前，需先對病患的腫瘤組織進行治療規劃，其中透過 CT(computer tomograph, CT)掃描，有助於醫學物理師確定病灶的位置、大小及分布範圍，但如果高頻率的照射 CT 影像，可能會對病患的身體增加腫瘤發生病變的機率，為減少此一狀況的發生，本研究將提出一套方式，是藉由 Schneider 等人提出的化學劑量校準法，利用標準等效組織材質模擬人體各器官，求出能譜特性參數(Spectrum characteristic parameter)，再由已知的組織物理參數求出 CT 值，計算出衰減係數，最終轉換成質子阻擋本領。

關鍵字:質子阻擋本領、電腦斷層影像、標準組織參數、物理組織參數、光子作用係數

(一) 研究動機與研究問題

近年來由於粒子加速器的快速發展，再加上粒子治療利用布拉格尖峰此一特點，其能降低損害周邊細胞的機會，又能對病灶進行有效率的治療，綜合上述之優勢，有別於光子治療，因此質子治療逐漸受到醫療的廣泛運用，且各國皆積極投入人力與資金於此領域中。布拉格尖峰是利用粒子在剛進入介質時，只釋放少量粒子之動能，當到達特定位置時，能量才會完全釋放，利用這種特性把尖峰調整至符合病灶的大小、位置後，再做質子照射。在運用質子治療前，必須先透過 CT(computer tomograph, CT)成像，藉由 CT 影像確切的掌握病灶具體位置後，再建立 CT 值與質子阻擋本領(Proton stopping power, RPSP)之關係[2]，但有鑑於 CT 會產生相對高劑量之輻射，為遵守 ALARA 原則，所以治療時對病人產生之輻射劑量，必須經過審慎評估，是以本研究建立一套計算方式減少照射劑量不必要的暴露。

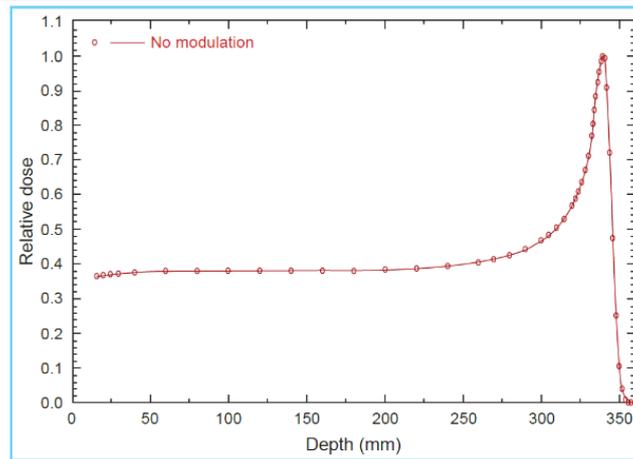
近年來大多還是使用單能 CT(Single energy computer tomograph, SECT)，因雙能 CT (Dual energy computer tomograph, DECT)[3.4]雖然可以在一次的照射中在不同的 kVp 下產生兩個 CT 值(CT number)，且可以大幅降低誤差的產生，但在目前的現有的治療計畫中仍遵循運用單能 CT 產生的數據和 HU-to-RPSP 查表，找到對應的 RPSP 值。上述的方法存在一個問題，雖檢測目標為人體組織，但 RPSP 值對於人體組織而言是相對不準確的，因質子阻擋本領與物理參數沒有直接的關係，無法直接產生矯正之衰減物理參數，為了解決這個問題 Schneider 等人提出了化學劑量校準法(stoichiometric calibration)[5]，此方法是先將光子作用係數轉換成光子能量和材質組織函數，利用雷利散射 (Rayleigh scattering, RS) /康普吞散射 (Compton scattering, CS) 及光電吸收 (photoelectric absorption, PE) /康普吞散射相互之比值，搭配已知元素的等效假體做為校準，配合古典參數模型(classical parametric fitting model, cPFM)計算出線性衰減係數，求出的線性衰減係數再轉為 CT 值，建立 CT 值與物理參數的關係，藉由等校假體計算所得的準確 CT 值搭配貝斯公式(Bethe formula)求得質子阻擋本領，便可有準確的治療劑量，使質子治療可有效的運用。

本研究為減少不必要之輻射劑量暴露，將利用組織參數搭配參數化物理模型，以建立 CT 值與光子作用係數、質子阻擋本領之關聯，再以質子布拉格尖峰方式運用在質子治療計畫之劑量預測，最後以 ICRU 46 報告和臨床影像作為驗證，並運用在臨床實務。

(二) 文獻回顧及探討

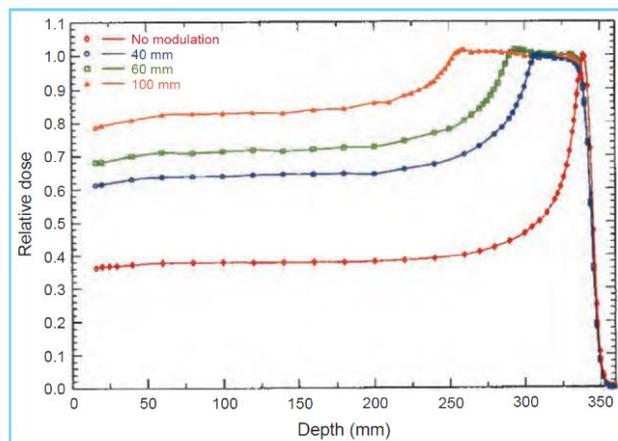
粒子治療中可分為重粒子治療和質子治療，重粒子運用碳原子核，質子治療則是用氫原子核，兩者在治療上的差異在於，碳原子較氫原子來的重，因此雖質子和重粒子的相對生物效應(Relative Biologic Effective, RBE)都會隨深度增加而快速增大，但質子和光子差不多，重粒子則是大約為光子的三倍[6.7]，故可更有效率的破壞癌細胞。

這兩種治療的共通點是，都具備獨特的布拉格尖峰特性，粒子在精準的計算之下，最深可以到達皮下 300 毫米的組織。布拉格尖峰(Bragg Peak)，劑量的沉積會隨著深度而緩慢的增加，當抵達計算之確定位置後，帶電粒子會完全釋放能量，在粒子失去能量之後，帶電粒子會減慢並且每單位路徑長度的能量損失率會增加，布拉格尖峰後，深度劑量曲線急遽下降，大約到零劑量值(圖一)[8]。此種特性對於周圍正常組織細胞傷害率甚低，卻可以精準破壞腫瘤細胞。



圖一、布拉格尖峰曲線

目前治療方法是使用 250MeV 的質子加速器產生質子束，或是碳原子核在百萬伏特的加速器下產生重粒子，但是因這兩者的布拉格尖峰都過於狹窄，無法完全覆蓋目標組織的體積，為此，醫療人員將布拉格尖峰透過疊加高能量來擴展尖峰，稱為 Spread-out Bragg Peak (SOBP)(圖二)[8.9]。



圖二、擴展布拉格尖峰

另外，在先前的研究當中，都估計不確定性對於質子阻擋本領的 1% 左右，但為了檢驗此估計是否過於保守，使不確定性更為準確，V De Smet 針對平均激發能與水含量對質子阻擋本領之影響做研究。首先，利用貝斯公式中，觀察水的比重是否為其產生不確定性的影響，由結果顯示，在 150 MeV 時，對於平均水重量百分比至少為 60% 的軟組織，所獲得的質子阻擋本領相對標準偏差為 0.1%~0.3%，對於脂肪和骨組織，其質子阻擋本領的相對標準偏差為 0.5%~0.7%，也就是說質子阻擋本領的不確定性隨著組織的水重量百分率增加而降低。

接著，以水的平均激發能作為探討，因人體軟組織的組成成分大多為水，此實驗中把組織成份分為有水與無水，利用不同數值的水平均激發能，分別為 75 MeV、78 MeV，來判斷是否會因為水平均激發能而影響計算出來的 RPSP，並且

研究組織的平均激發能是否會影響計算結果的不確定性，由最後的實驗數據顯示，可以得知不同水的平均激發能不會對質子阻擋本領數值的不確定比傳統的估計低很多。從上述兩點可以得知，雖然水在組織之間佔有極重要的角色，但是無論是水組成或是水平均激發能對最後的質子阻擋本領都不會有太大的影響。[10]

再來探討組織物理參數對子阻擋本領之影響，Indra Yohannes 的研究中，為建立一個更準確且更簡單的定義物理組織參數的方式，其探討使用不同方式計算物理參數對質子阻擋本領造成的影響，此實驗利用基本數據法(Basic Data Method)和化學計量校準法(Stoichiometric Calibration)相結合，製作出新的組織和水的相對等效材質(Tissue- and water-equivalent materials ,TEMs)。從實驗的數據結果可以看到，新的 TEMs 與 ICRU 44 號報告的數值標準偏差為 1.41%，如此便充足證明此實驗有效達成此目的。[11]

傳統的放射性治療，因劑量到達需治療部位時，輻射劑量已經漸趨微弱，只能打斷 DNA 的單鏈，且會產生副作用，但重粒子與質子治療，其獨特的布拉格尖峰物理特性，避免了周圍組織不必要傷害。另外，當碳帶電粒子接近布拉格尖峰時，被激發出的電子在前後兩次碰撞的平均自由徑(Mean Free Path) 達到 10~20nm 剛好為 DNA 雙鏈寬度，可以直接破壞 DNA 雙鏈，更重要的優勢是，其治療的療程時間短，大約只需要 1~2 分鐘的時間，且副作用小，不需要住院，只需要定期追蹤癌細胞，不會對病患的生活作息產生明顯的影響。目前是著重於局部治療，如果癌細胞有轉移的情況，也能有效緩解，但現今尚未有能力對擴散的癌細胞做全面性的完全治癒[12]。

準確的物理參數與射程估計，在粒子治療的是十分重要的，透過確切的物理參數評估，使醫療人員在執行治療計畫擬定之時，可以快速的判斷病灶之組成成分和大小，再運用於射程計算，估算出腫瘤之位置及深度，可以給予病患最少卻是最有效率之劑量，使病患不會過度暴露於傷害之中，減少病患會遭受的治療風險，治療計畫將達到最佳利益。

(三) 研究方法與步驟

在運用質子治療之前，先需要透過單能 CT(SECT)獲得 CT 影像，為藉由影像取得需治療的確切位置，利用標準人體組織的物理參數，配合參數化物理模型和化學計量校準，計算出光子質量能量吸收係數，因化學劑量校準裡的擬和參數會影響輻射作用係數之轉換結果，所以分別使用 Rutherford[13]、Watanabe[14] 以及 Williamson[15] 等人所提出的擬合係數，以評估其對於光子作用係數轉換的影響。此次實驗我們使用 Rutherford 等人所提出的擬和參數。另外，在質子作用係數轉換方面，採用貝斯公式(Bethe formula)將 CT 值轉換為相對質子阻擋本領，

其值可以輔助質子治療劑量之評估，計算結果須與 ICRU 46 號報告比較[16]，並與 CT 臨床影像驗證，以確定古典參數化模型與擬和參數的準確性。最後，組織等效材質與人體組織參數的輻射作用係數做比對，以評估使用組織等效材質轉換為輻射作用係數所可能產生的誤差。

首先，在化學計量校準上，先使用組織等效假體 (WI, USA)，此假體由一固態水假體底座、純水以及十一種 Gammex RMI-467 標準組織等效材質的圓柱組成，模擬人體各組織器官，利用其已知的元素組成、有效原子序及物理密度[16]，再配合 Rutherford 等人[13]所提出之擬和參數 a 至 f ，其中參數 a 為 3.62、參數 b 為 3.28、參數 c 為 2.06×10^{-23} 、參數 d 為 1.86、參數 e 為 2.80×10^{-24} 和參數 f 為 2.02，以上 6 項參數再用古典參數擬和模型(classical parametric fitting model, cPFM)，由雷利散射、康普吞散射及光電吸收組成，公式如下：

$$\mu(E) = \frac{c \cdot N_g \cdot Z_{PE}^a}{E^b} + N_g \cdot E + \frac{e \cdot N_g \cdot Z_{RS}^d}{E^f} \quad (1)$$

其中 Z_{PE} 與 Z_{RS} 分別為光電吸收與雷利散射作用的有效原子序、 N_g 為電子密度搭配上上述公式及擬和參數在材質 m 下求出 k_1 及 k_2 ，公式如下：

$$\bar{\mu}_m = \rho_m N_A \sum_{i=1}^N \left(\frac{w_i}{A_i} \left(Z_i + Z_{RS,i}^{d+1} \cdot k_1 + Z_{PE,i}^{a+1} \cdot k_2 \right) \right) \quad (2)$$

其中 w_i 為元素 i 的重量百分比，對於光電吸收與雷利散射的有效原子序 Z_{PE} 與 Z_{RS} 可藉由下列公式計算：

$$Z_{PE,RS} = \left[\sum_i^N \lambda_i Z_i^{a,d} \right]^{1/a,d} \quad (3)$$

$$\lambda_i = \frac{N_g^i}{N_g}$$

為使得式(2)中的 k_1 與 k_2 產生最小誤差，藉由最小化目標函數，產生 k_1 及 k_2 ，最小化參數擬和，公式如下：

$$(k_1, k_2) = \arg \min \sum_{j=1}^M \left[\left(\frac{CTN_{meas}}{k} + 1 \right)_j - \left(\frac{\bar{\mu}}{\mu_{H_2O}}(k_1, k_2) \right) \right]^2 \quad (4)$$

CTN_{meas} 為量測值、 M 為等效假體的數目。

掃描後在 CT 影像的圓柱中圈選 10×10 個像素的興趣區域 (region of interest, ROI)，並計算平均 CT 值與標準差。

再來，利用 Woordard 與 White 等人發表人體組織器官的標準元素組成與物理密度[18.19](表一)，搭配化學計量校準法的參數模型與能譜參數 k_1 與 k_2 ，得以計算組織器官的線性衰減係數，公式如下：

$$\frac{\overline{\mu_m}}{\mu_{H_2O}} = \frac{\rho_m}{\rho_{H_2O}} \frac{\sum_{i=1}^N \left(\frac{w_i}{A_i} \right) (Z_i + Z_{RS,i}^{d+1} \cdot k_1 + Z_{PE,i}^{a+1} \cdot k_2)}{\left(\frac{w_H}{A_H} \right) (k_1 + k_2 + 1) + \left(\frac{w_O}{A_O} \right) (Z_{RS,i}^{d+1} k_1 + Z_{PE,i}^{a+1} k_2 + 8)} \quad (5)$$

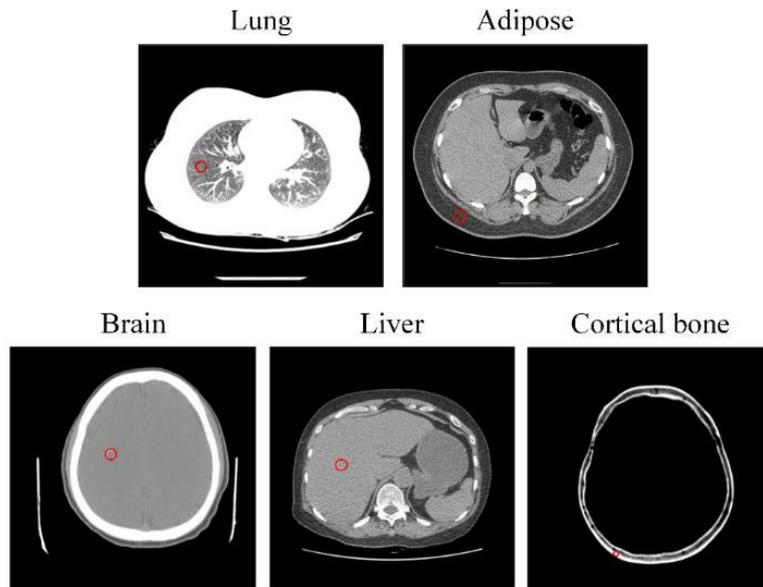
其中 ρ_m 為組織密度、 Z 為有效原子序、 k_1 與 k_2 為能譜參數。

完成光子作用係數與物理組織之參數測定後，藉由參數化物理模型 (parametric physical model) 進一步將光子作用係數轉換為質子阻擋本領。在特定能量 20~1000keV 下，使用貝斯公式所產生質子阻擋本領，公式如下：

$$\left(\frac{-dE}{dx} \right)_m = \frac{4\pi \cdot \frac{\rho^m N_g^m Z^2}{m_0 c^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \left[\ln \left(\frac{2m_0 c^2 \beta^2}{I_m \cdot (1-\beta^2)} \right) - \beta^2 \right]}{\left(\frac{-dE}{dx} \right)_{water} = \frac{4\pi \cdot \frac{\rho^{water} N_g^{water} Z^2}{m_0 c^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \left[\ln \left(\frac{2m_0 c^2 \beta^2}{I_{water} \cdot (1-\beta^2)} \right) - \beta^2 \right]} \quad (6)$$

其中 c 為光速、 ϵ_0 為真空介電常數、 $\beta = v/c$ 、 I 為平均激發能。

將用 Woordard 與 White (表一) 等人發表人體組織器官所獲得的 CT 值，轉換出電子密度和平均激發能，且在不同的管電壓下，可產生不同的 CT 值與質子阻擋本領值，上述計算之結果再與 ICRU 46 報告(表二)做比較以及利用臨床 CT 影像做為驗證(圖三)。



圖三、肺、脂肪、腦、肝、緻密骨的 CT 影像計算 CT 值

最後，為評估組織等效材質(表三)與人體組織器官的輻射作用係數之間的誤差關係，將組織等效材質進行 CT 掃描，並計算出 CT 值，再轉換為組織物理參數，利用式(6)計算在對應質子能量下所產生的質子阻擋本領。此外，如圖四及五所示，亦直接將整張 CT 影像轉換為物理組織參數及相對質子阻止本領之分布圖，以方便治療計畫及劑量評估使用。

表一、人體組織器官之元素組成、重量百分比與物理密度

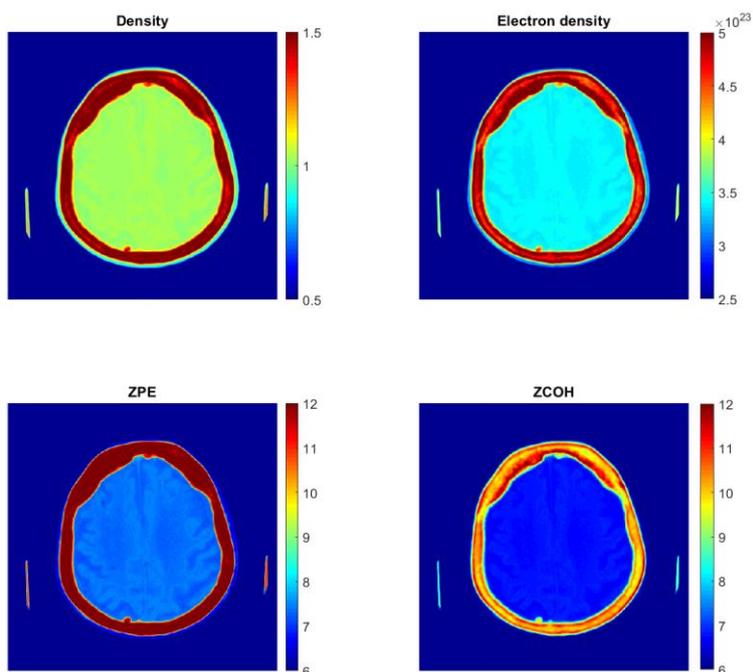
Soft tissue	H	C	N	O	Ca	P	Other	ρ ($g \cdot cm^{-3}$)
Water	11.1	0	0	88.9	0	0	0	1.00
Adipose	11.2	51.7	1.3	35.5	0	0	0.3	0.97
Brain	11.1	0	0	88	0	0	0.9	1.01
Liver	10.3	15.6	2.7	70.1	0	0.3	1	1.05
Lung	10.3	10.1	2.9	75.5	0	0.2	1	1.05
Cortical bone	3.4	15.5	4.2	43.5	22.5	10.3	0.6	1.92

表二、ICRU 46 報告中質子阻擋本領數

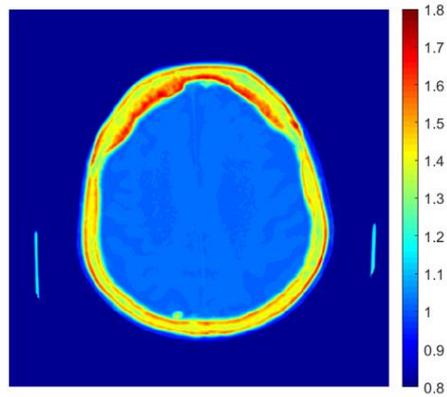
Energy (MeV)	80	150	200
Brain	8.6	5.43	4.48
Liver	8.55	5.39	4.45
Adipose	8.76	5.52	4.55
Lung	8.55	5.40	4.45
Cortial bone	7.57	4.80	3.97

表三、PP、PMMA 與 HDPE 材質的化學式、有效原子序、電子密度與物理密度

Material	PP	PMMA	HDPE
	$(C_3H_6)_n$	$(C_5O_2H_8)_n$	$(C_2H_4)_n$
Z_{eff}	5.36	6.40	5.36
$N_g (10^{23} e \cdot cm^{-3})$	2.77	3.55	2.88
$\rho (g \cdot cm^{-3})$	0.91	1.17	0.94



圖四、CT 影像轉換為物理密度、電子密度、有效原子序之初步成果。



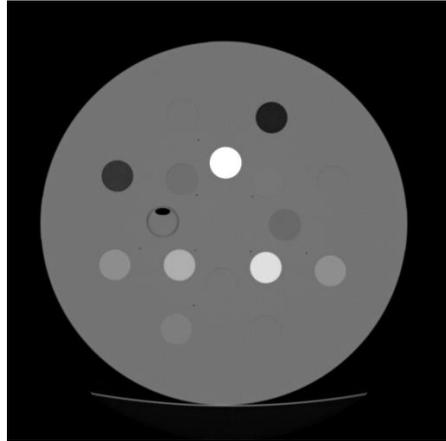
圖五、CT 影像轉換為相對質子阻止本領之初步成果。

(四)結果

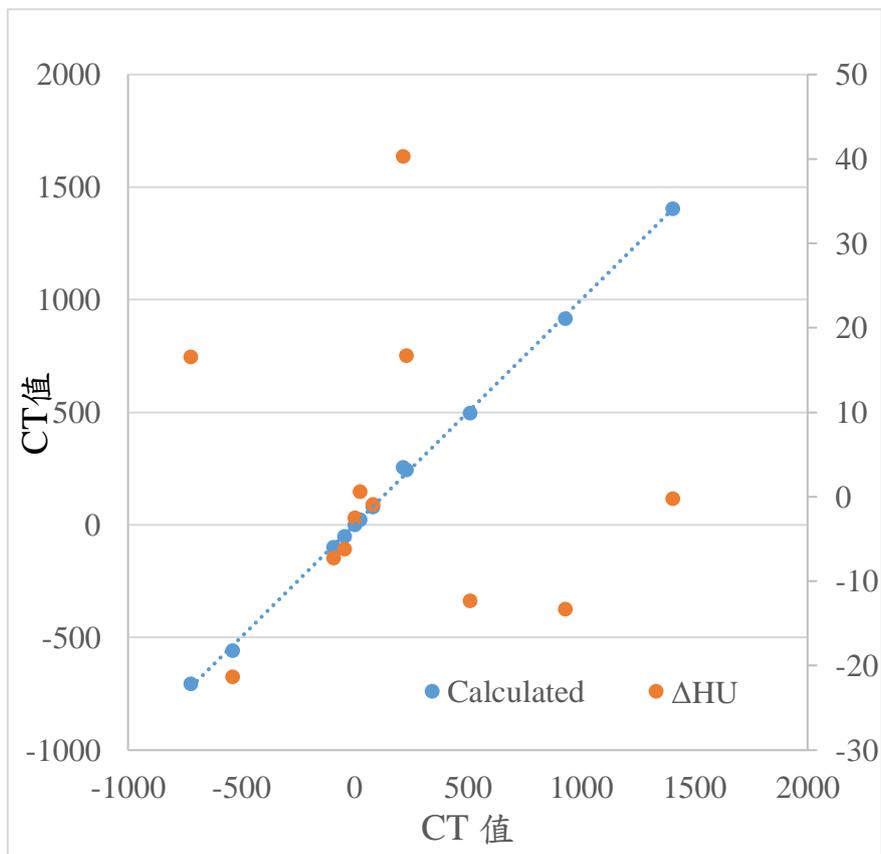
針對化學劑量校準方面，為得到準確的 CT 值與衰減係數，我們首先利用組織等效假體 (WI, USA)(圖六)做單能 CT 掃描，其掃描影像為圖七，由掃描結果可以得知測量的衰減係數，並由測量的衰減係數配合 CT 值轉換公式，得到測量的 CT 值，接著我們藉由自行書寫的 MATLAB 程式，搭配 Rutherford 等人所提出之擬和參數[13]，和組織等效假體的已知有效原子序、元素組成及物理密度，物理參數，可以獲得計算的衰減係數，再將計算出之衰減係數同樣套入 CT 值轉換公式，便能求得計算的 CT 值。將測量的 CT 值與計算得出 CT 值做兩者的比較，將取得 HU 的誤差，圖八用 CT 值作圖，分別為測量與計算的 CT，圖八中藍點為計算 CT 值，紅點為 Δ HU，X 軸與左側 Y 軸皆表示 CT 值，右側 Y 軸為 HU 值差異，從圖八中可更清楚知道 HU 差異範圍為-25~40 之間，計算 CT 值斜率為 0.997，斜率非常接近 1， R^2 為 0.999，由此兩數值能夠知道計算 CT 值是線性分布。



圖六、組織等效假體



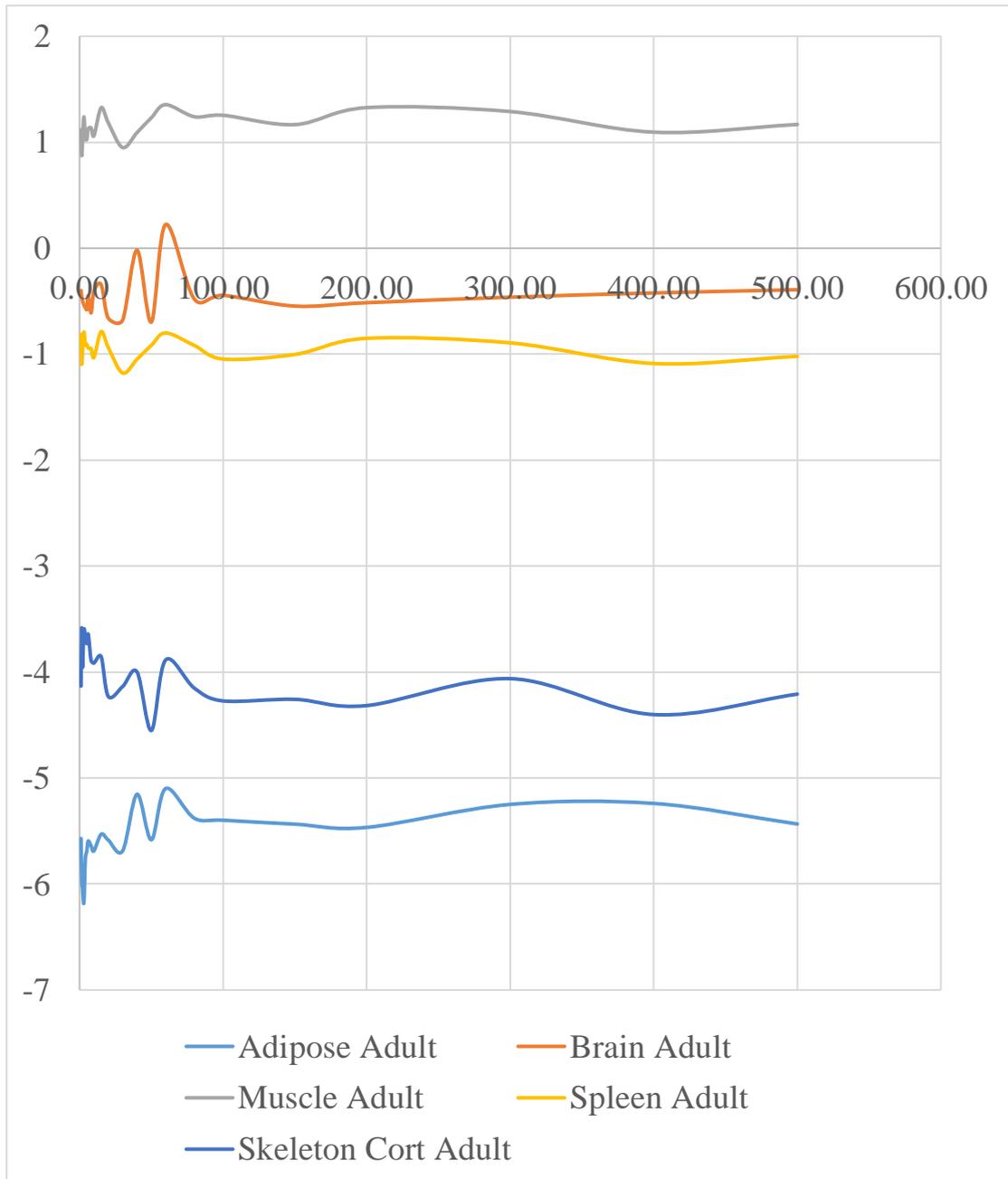
圖七、單能 CT 掃描完組織等校假體影像



圖八、驗證化學計量校準法結果

確定化學計量校準法的準確性後，藉由衰減係數轉換成質子阻擋本領與相對質子阻擋本領，同樣我們藉由方法與材料中的式(6)書寫成 MATLAB 做計算。此研究我們把質子能量設於 1 MeV~500 MeV，取人體組織為成人的脂肪、腦、肌肉、脾臟、皮質骨等五部分，計算出結果與 ICRU 46 號報告做誤差計算。首先本研究先探討質子阻擋本領，圖九中，X 軸為每 100 MeV 作區間的能量標示，Y 軸為誤差，圖九中我們可以得知五個組織的誤差在 -6~2 之間，腦組織和脾的誤差

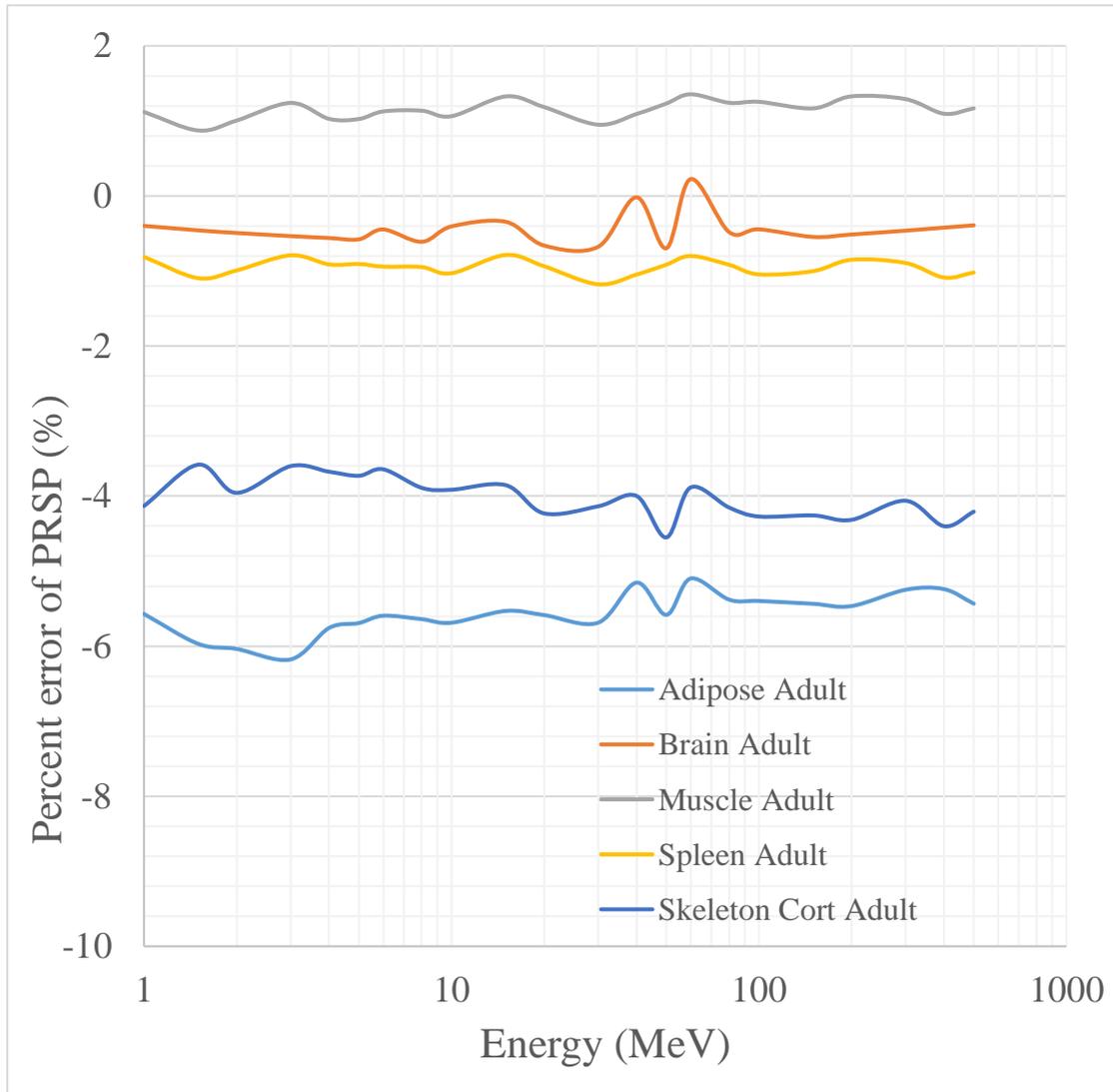
更趨近於 0，僅脂肪的誤差大約落在-6，從圖中的五條曲線我們可以發現其皆呈趨近水平波動，在能量較低處波動較為明顯，本研究推估因為統計波動的正常影響。



圖九、質子阻擋本領結果

接著本研究將計算出的組織質子阻擋本領與計算的水質子阻擋本領相除，可得相對質子阻擋本領(RPSP)，並將數值作圖，將產生圖十。同樣本研究能量範圍定在 1 MeV~500 MeV，且一樣取人體組織為成人的脂肪、腦、肌肉、脾臟、皮質骨等五部分，圖十與圖九較不相同處為，其 X 軸取 log 函數，可較清楚看到較低能量的變化，至於 Y 軸依舊是誤差百分比，從圖中的結果我們可以清楚的看到，因理論上只與相對固定的水阻擋本領，將不會有太大的差距，結果與圖

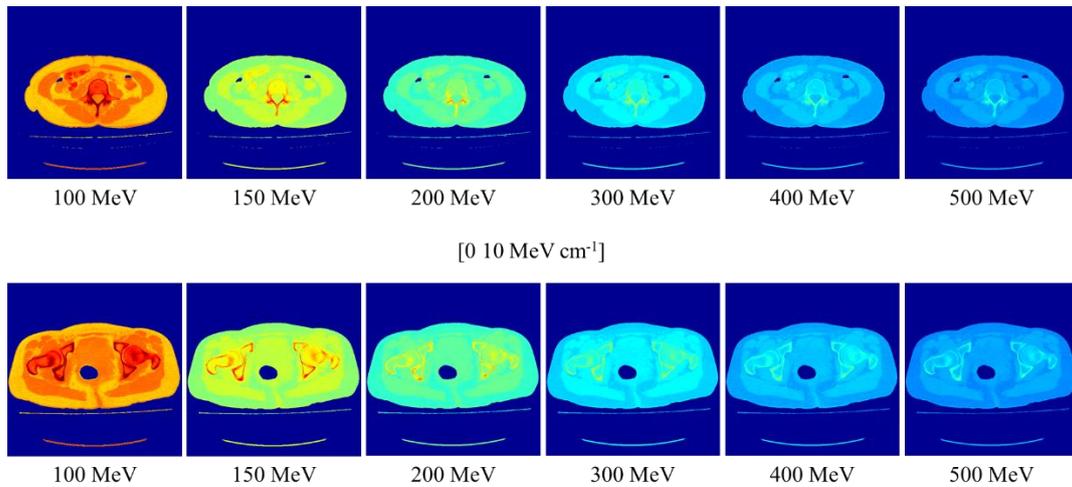
九相似，因此從圖十中的結果可以清楚驗證此論點，再者腦與脾臟的質子阻止本領趨近於 0%，誤差較大者為 6% 的脂肪組織。



圖十、相對質子阻擋本領結果

另外本研究也針對臨床之腹部切面影像作確認(圖十一)，我們選取兩張臨床腹部影像，顯示範圍皆訂在 $0-10 \text{ MeV cm}^{-1}$ ，色階顯示為，當數值越接近 0，偏向橘紅色，當數值越接近 10 MeV 越偏向深藍色，而能量皆為 $100-500 \text{ MeV}$ 。由圖十一中可以得知隨著能量增加，質子阻擋本領的數值呈現下降的趨勢，圖中在能量 100 MeV 時，切面影像呈現橘紅色為大宗，但當能量設定於 500 MeV 時，整張臨床影像都偏向藍色調，其分部趨勢與 ICRU 46 號報告中的數值呈現完全相符。再來，我們可以發現軟組織和皮質骨兩分類的質子阻擋本領在較低能量時的差異十分顯著，當能量設於 100 MeV 時，兩張切面影像的軟組織構造是橘紅色，蛋皮值股的部分皆為深藍色，呈現強烈的對比，但當能量逐步上升，軟組織和皮質骨的數值差異逐漸縮小，所以產生之影像也較低能量的杜比不如此明顯。經由

上述兩點，都可以與 ICRU 46 號報告的結果有高度的相似，因此可以得證，本研究方法運用在臨床影像也是可行。



圖十一、臨床腹部切面影像之質子阻擋本領

由上述圖九、圖十與圖十一，三張圖結果可以確定，本實驗結果誤差值極小，無論是五個組織的質子阻擋本領抑或是相對質子阻擋本領，其與 ICRU 46 號報告之誤差值皆於 6 % 以內，由此得證本研究之方法成功且可進行於未來臨床醫學。

(五)結論

透過本研究之結果，能夠明確確定實驗中利用 Rutherford 等人的化學計量校準法搭配貝斯公式，在各不同的能量下和不同組織之間，誤差百分比都十分小，亦等同於相當不錯之結果，再來臨床影像驗證部分也是和 ICRU 46 號報告的結果相似，因此本研究可以確定，此方式將能夠運用在未來質子治療計畫上的質子阻擋本領預測，且協助獲得更準確的質子射程，提高質子治療計畫的準確性。將來，本研究將會透過無假體化的方式做化學計量校準法，去評估是否可以同樣能計算出高準確度的質子阻擋本領，轉換成射程，用更加有效的方式運用於擬定相關的質子治療計畫，期望對未來的臨床醫學物理和病患創造更大的醫學福祉。

(六)參考資料

1. Bortfeld, Thomas. "An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams." *Medical Physics* 24.12 (1997): 2024-2033.
2. Schaffner, B., & Pedroni, E. (1998). The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning: experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power. *Physics in Medicine & Biology*, 43(6), 1579.

3. Bazalova, M., Carrier, J. F., Beaulieu, L., & Verhaegen, F. (2008). Dual-energy CT-based material extraction for tissue segmentation in Monte Carlo dose calculations. *Physics in Medicine & Biology*, 53(9), 2439.
4. Goodsitt, M. M., Christodoulou, E. G., & Larson, S. C. (2011). Accuracies of the synthesized monochromatic CT numbers and effective atomic numbers obtained with a rapid kVp switching dual energy CT scanner. *Medical physics*, 38(4), 2222-2232.
5. Schneider, Uwe, Eros Pedroni, and Antony Lomax. "The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning." *Physics in Medicine and Biology* 41.1 (1996): 111.3.
6. Paganetti, H., Niemierko, A., Ancukiewicz, M., Gerweck, L. E., Goitein, M., Loeffler, J. S., & Suit, H. D. (2002). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(2), 407-421.
7. Britten, R. A., Nazaryan, V., Davis, L. K., Klein, S. B., Nichiporov, D., Mendonca, M. S., ... & Keppel, C. (2012). Variations in the RBE for cell killing along the depth-dose profile of a modulated proton therapy beam. *Radiation research*, 179(1), 21-28.
8. Loma Linda University, CA. From Miller DW. A review of proton beam radiation therapy. *Med Phys*. 1995;22:1943-1954.
9. Kanai, T., Furusawa, Y., Fukutsu, K., Itsukaichi, H., Eguchi-Kasai, K., & Ohara, H. (1997). Irradiation of mixed beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion radiotherapy. *Radiation research*, 147(1), 78-85.
10. De Smet, V., Labarbe, R., Vander Stappen, F., Macq, B., & Sterpin, E. (2018). Reassessment of stopping power ratio uncertainties caused by mean excitation energies using a water-based formalism. *Medical physics*, 45(7), 3361-3370.
11. Yohannes, I., Kolditz, D., Langner, O., & Kalender, W. A. (2012). A formulation of tissue-and water-equivalent materials using the stoichiometric analysis method for CT-number calibration in radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine & Biology*, 57(5), 1173.
12. Levin, W. P., Kooy, H., Loeffler, J. S., & DeLaney, T. F. (2005). Proton beam therapy. *British journal of Cancer*, 93(8), 849.
13. Rutherford, R. A., Pullan, B. R., & Isherwood, I. (1976). Measurement of effective atomic number and electron density using an EMI scanner. *Neuroradiology*, 11(1), 15-21.

14. Watanabe, Y. (1999). Derivation of linear attenuation coefficients from CT numbers for low-energy photons. *Physics in Medicine & Biology*, 44(9), 2201.
15. Williamson, J. F., Li, S., Devic, S., Whiting, B. R., & Lerma, F. A. (2006). On two-parameter models of photon cross sections: Application to dual-energy CT imaging. *Medical physics*, 33(11), 4115-4129.
16. ICRU. "Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues." ICRU Report 46 (1992).
17. Constantinou, C., Harrington, J. C., & DeWerd, L. A. (1992). An electron density calibration phantom for CT-based treatment planning computers. *Medical physics*, 19(2), 325-327.
18. Woodard, H. Q., and D. R. White. "The composition of body tissues." *British Journal of Radiology* 59.708 (1986): 1209-1218.
19. Woodard, H. Q., & White, D. R. (1982). Bone models for use in radiotherapy dosimetry. *The British journal of radiology*, 55(652), 277-282.
20. Hurley, R. F., Schulte, R. W., Bashkirov, V. A., Wroe, A. J., Ghebremedhin, A., Sadrozinski, H. W., ... & Patyal, B. (2012). Water-equivalent path length calibration of a prototype proton CT scanner. *Medical physics*, 39(5), 2438-2446.
21. Gomà, C., Almeida, I. P., & Verhaegen, F. (2018). Revisiting the single-energy CT calibration for proton therapy treatment planning: a critical look at the stoichiometric method. *Physics in Medicine & Biology*, 63(23), 235011.
22. MacKay, R. I. (2018). Image Guidance for Proton Therapy. *Clinical Oncology*, 30(5), 293-298.