

Aplikasi Program PHITS Versi 3.21 untuk Analisis Dosis Radiasi Pada Terapi Kanker Otak dengan Metode *Proton Therapy***Robiatun Mutamimah^{1✉}, Susilo¹, Yohannes Sardjono²**¹Universitas Negeri Semarang, Indonesia²Pusat Sains dan Teknologi Akselerator-Badan Tenaga Nuklir Nasional, Indonesia**Info Artikel***Sejarah Artikel:*

Diterima xxx 2022

Disetujui xxx 2022

Dipublikasikan xxx 2022

*Keywords:**Kanker otak, terapi proton,
Dosis, PHITS.***Abstrak**

Kanker otak jenis glioblastoma (GBM) merupakan kanker otak glioma grade IV dengan jumlah kasus terbanyak yaitu 56% dari semua jenis glioma, Ciri-cirinya *infiltrate*, agresif, invasif. Terapi proton merupakan jenis radioterapi yang memanfaatkan proton dengan pemberian dosis maksimum pada tumor dan dosis minimum pada organ sehat. Tujuan penelitian untuk menganalisis dosis target tumor dan jaringan sehat dengan melakukan simulasi menggunakan program *Particle and Heavy Ion Transport code System* (PHITS) versi 3.21. Teknik pengiriman yang digunakan yaitu *uniform beam* dan *pencil beam* untuk memperlihatkan hasil dosis total yang diterima dan profil dosisnya. Pasien dimodelkan menggunakan phantom pria dewasa dari Oak Ridge National Library-Medical Internal Radiation Dose (ORNL-MIRD). *Pencil beam* memberikan dosis sebesar 52,164 Gy (W) pada tumor, sedangkan pada *uniform beam* dosis yang diberikan sebesar 50,519 Gy (W) dengan jumlah total 30 fraksi. Berdasarkan hasil penelitian pada jaringan berisiko dengan *pencil beam* dan *uniform beam* dosis pada kulit berurut-urut yaitu 3,8574 Gy (W); 3,7693 Gy (W), jaringan lunak mendapat dosis sebesar 6,2735 Gy (W); 5,7597 Gy (W), tulang tengkorak mendapat dosis sebesar 13,561 Gy(W); 12,027 Gy (W), dan pada otak mendapat dosis sebesar 5,1510 Gy (W); 4,7002 Gy (W).

Abstract

Brain cancer is the 20th most common cancer in the world, Asia, and Indonesia. Glioblastoma type brain cancer (GBM) is a grade IV glioma brain cancer with the highest number, is 56% of all glioma types. Its characteristics are infiltrated, aggressive, invasive. Proton therapy is a type of radiotherapy that utilizes protons by giving a maximum dose to tumors and a minimum dose to healthy organs. The study aimed to analyze the target tumor dose and healthy tissue by simulating the *Particle and Heavy Ion Transport code System* (PHITS) version 3.21 program. The delivery technique used a *uniform beam* and *pencil beam* to see the total dose received and the dose profile. The Patients modeled used an adult male phantom by the Oak Ridge National Library-Medical Internal Radiation Dose (ORNL-MIRD). The result of the *pencil beam* is doses of 52.164 Gy (W) on the tumor, while the *uniform beam* gave a dose of 50.519 Gy (W) with a total of 30 fractions. Results Based on research on at-risk tissue with *pencil beam* and *uniform beam*, the dose result is skin received 3.8574 Gy (W); 3.7693 Gy (W), soft tissue received 6.2735 Gy (W); 5.7597 Gy (W), skull bone received 13,561 Gy (W); 12,027 Gy (W), and the brain received 5,1510 Gy (W); 4.7002 Gy (W).

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang terjadi karena adanya pertumbuhan sel abnormal dalam jaringan, berkembang secara terus menerus dan dapat menyebar ke jaringan lain. Kanker otak yaitu sel tumor yang tumbuh di bagian otak. Di Indonesia, kanker otak dan sistem saraf menduduki peringkat ke-15 dengan jumlah 5.964 kasus baru atau sekitar 1,5% dari semua jenis kanker (Globocan, 2020). Glioma merupakan jenis tumor di dalam otak yang berasal dari sel glial. Tumor ini bersifat *infiltrate* atau mudah menyebar ke jaringan lain (Futamura et al., 2017; Miyatake et al., 2016). Pada tahun 2019, di United State terdapat 26.170 kasus baru kanker otak jenis glioma, dimana 56% nya adalah kanker glioblastoma atau disebut dengan GBM (American Brain Tumor Association, 2018).

Standar terapi kanker otak terbagi menjadi tiga metode yaitu operasi, kemoterapi, dan radioterapi (Ntoy & Sardjono, 2017). Radioterapi menjadi terapi yang dianggap paling mumpuni untuk kanker otak. Terapi proton merupakan jenis radioterapi yang memanfaatkan energi proton untuk membunuh tumor (Doyen et al., 2016). Kelebihan terapi proton dengan radioterapi konvensional diantaranya yaitu dosis terapi proton dapat menjangkau pada posisi tumor yang dalam, jaringan sehat mendapatkan dosis semimum mungkin, dan tumor mendapatkan dosis maksimum (Chiek Quah et al., 2020; De Marzi et al., 2020), sehingga terapi ini memiliki efek radiasi yang kecil pada jaringan sehat *pasca* terapi.

Sebelum melakukan proses radiasi, pada terapi proton terdapat perencanaan perawatan untuk menentukan dosis yang tepat berdasarkan kedalaman dan volume target tumor serta memperhatikan dosis di jaringan sehat. Metode yang dapat digunakan yaitu menggunakan metode monte carlo (MC) (Tsuboi et al., 2020). Metode monte carlo (MC) merupakan metode untuk melakukan

perencanaan yang akurat (Liang et al., 2019) dengan pengambilan sampel secara acak menggunakan pemodelan statistik (Harrison, 2011). PHITS (*Particle and Heavy Ion Transport Code System*) versi 3.21 merupakan perangkat lunak berbasis MC yang digunakan dalam penelitian ini. Kelebihannya yaitu dapat mereaksikan semua partikel termasuk proton dan mampu mengantarkan energi hingga 1 TeV (Noda et al., 2015). Pengkajian ini difokuskan pada simulasi menggunakan program PHITS versi 3.21 untuk mengetahui dosis yang diterima target tumor otak dan jaringan sehat beresika dengan metode terapi proton.

Glioblastoma atau disebut sebagai GBM merupakan jenis kanker otak primer yang menyerang sel glial atau disebut sebagai glioma. Kanker ini masuk kedalam glioma *grade* IV, dimana perkembangan selnya agresif, terdapat nekrosis (sel mati) dan berkembang sangat cepat tanpa adanya lesi sebelumnya. *Survival rate* kanker ini diperkirakan kurang lebih 12 bulan setelah terdiagnosis (Archontidi et al., 2021). Glioblastoma pada laki-laki mendominasi sekitar 53% dari kasus perempuan dan banyak terdapat di bagian lobus frontal, temporal, dan parietal (Kaul et al., 2020; Nizamutdinov et al., 2017). Berdasarkan beberapa penelitian, tidak dijelaskan secara spesifik/khusus mengenai faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya kanker otak, tetapi besar kemungkinannya disebabkan karena adanya faktor keturunan kelainan otak/sistem saraf dan adanya riwayat radiasi di sekitar otak (American Brain Tumor Association, 2018). Semakin besar tumor akan mengakibatkan tekanan intrakranial pada otak hingga mengakibatkan kejang, kebingungan, kehilangan daya ingat dan kelemahan otot (Hanif et al., 2017).

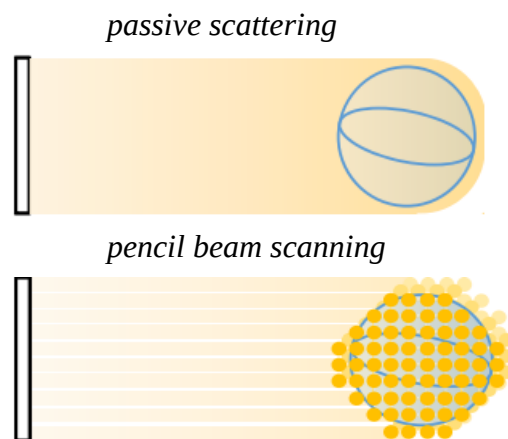
Terapi ini memanfaatkan jenis ion bermuatan positif (H^+) sebagai sumber radiasinya. Proton mengalami perlambatan ketika berinteraksi dengan materi melalui ionisasi di sepanjang lintasannya dan melepas energi berdasarkan *linear energy transfer*

(LET). LET pada terapi proton menunjukkan kualitas radiasi yang digunakan (Wilkins & Oelfke, 2003). Puncak bragg menunjukkan besarnya energi yang disimpan pada kedalaman jaringan atau dapat diartikan sebagai titik dosis maksimal pada target (Weber et al., 2020). Energi dalam proton dapat menembus penghalang Coloumb pada inti atom yang memicu reaksi nuklir sehingga melepaskan partikel sekunder seperti foton dan neutron. Partikel sekunder ini berkontribusi terhadap dosis yang diterima oleh pasien (Ahmadi et al., 2019).

Treatment planning system (TPS) bertujuan untuk mencapai perencanaan dosis yang sesuai untuk pasien sebelum melakukan terapi. Minimal terdapat tiga volume target dalam perencanaan yaitu PTV (*Planning Tumor Volume*), CTV (*Clinical Target Volume*), dan GTV (*Gross Target Volume*). GTV merupakan daerah tumor inti, CTV merupakan daerah tumor yang melingkupi inti, dan PTV merupakan daerah batas perencanaan volume target tumor (Tsuboi et al., 2020). Serta *organ at risk* (OAR) merupakan jaringan berisiko yang letaknya sangat dekat dengan volume target (*target volume/TV*). OAR dapat berada berdampingan dengan target atau seri dan dapat sejajar dengan target tumor (Grosu et al., 1999).

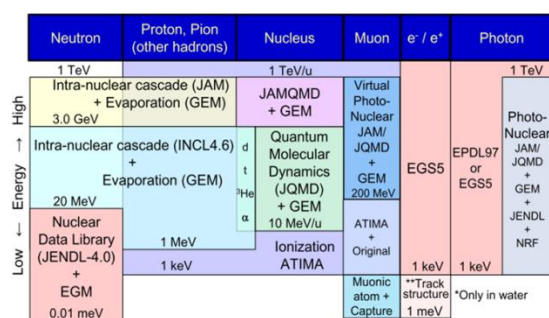
Dalam terapi proton terdapat dua metode distribusi berkas yaitu hamburan pasif (*passive scattering/PS*) dan pemindaian sinar (*pencil beam scanning/PBS*) (Moignier et al., 2015). PS merupakan penembakan tunggal yang terdapat *range modulation wheel* (RMW) untuk menghasilkan daerah berkas yang cukup luas dan merata (Chaouni et al., 2020). Sedangkan PBS merupakan metode dengan pemindaian sinar balok dengan lubang sangat kecil di atas target volume (Chuong et al., 2018; Marzi et al., 2019). Distribusi PBS mengikuti bentuk dari tumor sehingga tidak melebihi batas tepi volume target dengan pemberian dosis maksimum hanya pada tumor (Yoo et al., 2020), terlihat pada Gambar 2.10. Dalam sifat toksisitas PBS lebih rendah

(Mishra et al., 2019), tetapi memiliki sensitifitas yang lebih tinggi dari PS (Su et al., 2020).



Gambar 1. Persebaran berkas pada *passive scattering* dan *pencil beam scanning* (Sumber: Lariviere et al., 2019).

PHITS versi 3.21 merupakan *software* berbasis MC yang dikembangkan oleh peneliti Jepang dan Eropa yang dibuat dengan bahasa fortran (Sato et al., 2018).



Gambar 2. Model fisika dalam PHITS.

Software ini dikembangkan oleh Japan Atomic Energy Agency (JAEA) dengan peneliti yang tersebar di Eropa (Niita, et al., 2019). Program ini dapat mengoperasikan semua jenis partikel dengan jumlah energi antara 10^{-4} eV sampai 1 TeV dan dapat diaplikasikan berbagai bidang radioterapi (Sato et al., 2018; Shiiba et al., 2017). Proses perhitungan interaksi dan transportasi partikel dalam simulasi menggunakan beberapa model seperti *Intra-nuclear cascade* (INCL 4.6), *Japanese Nuclear Data Library* (JEND), ATIMA, dan EGS5, terlihat

pada Gambar 2, ATIMA untuk ionisasi proton, INCL 4.6 untuk interaksi nuklir proton dan neutron, dan EGS5 untuk interaksi foton.

METODE

Jenis penelitian ini termasuk penelitian *pre-experimental design*. Bentuk *pre-experimental design* yang digunakan adalah *one group pretest posttest design*. Penelitian ini dilaksanakan di SMA 1 Bojong pada tahun ajaran 2020/2021 dengan sampel penelitian kelas XI IPA yang terdiri dari empat kelas. Pengambilan sampel ditentukan dengan teknik sampling jenuh.

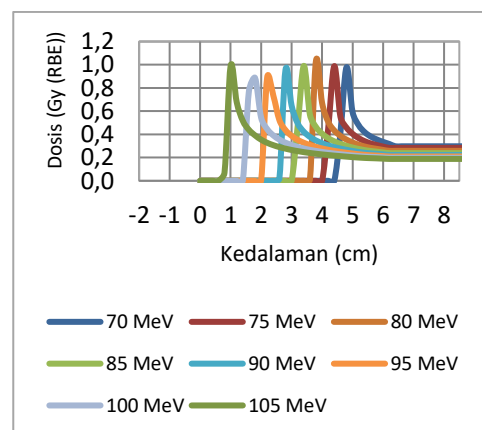
Penelitian yang dilakukan terdiri dari tiga tahap yaitu: tahap uji coba, tahap pelaksanaan, dan tahap analisis. Tahap uji coba meliputi kegiatan uji coba soal yang dilaksanakan di kelas XII IPA 1 SMA 1 Bojong. Tahap pelaksanaan meliputi penerapan pembelajaran daring fisika berbantuan modul berbasis masalah yang dilaksanakan di empat kelas yaitu kelas XI IPA 1 hingga XI IPA 4. Tahap analisis meliputi analisis awal dan akhir. Analisis awal terdiri dari uji validitas, reliabilitas, daya pembeda, dan taraf kesukaran pada hasil uji coba soal. Analisis akhir terdiri dari uji prasyarat analisis (normalitas dan homogenitas) dan uji hipotesis. Metode pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini yaitu metode tes, angket, wawancara, dan dokumentasi. Analisis data yang dilakukan meliputi analisis awal dan analisis akhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Model jaringan kepala dan leher mengacu pada phantom tubuh dari ORNL-MIRD dengan ukuran kepala pria dewasa (Cristy & Eckerman, 1987). Target tumor diasumsikan berbentuk bola dengan tiga bagian target yaitu GTV, CTV dan PTV berurut-urut memiliki ukuran jari-jari yaitu sebesar 1,5 cm, 2 cm dan 2,5 cm. Kedalaman tumor sekitar 2,7 – 5,7 cm dari permukaan kulit. Pada penelitian ini dilakukan variasi pemodelan berkas terhadap

profil dosis pada tumor, yaitu (1) *pencil beam* merupakan pemodelan dari teknik *pencil beam scanning*, dimana radius penembakannya berbeda dari setiap energi, sehingga profil dosis yang dihasilkan akan mengikuti bentuk tumor. (2) *uniform beam* merupakan pemodelan dari *passive scattering* yang memiliki penembakan radius yang sama disetiap energinya hingga melingkupi seluruh tumor.

Pemodelan terapi proton menggunakan landasan keluaran berkas dari *gantry* yang diterima pasien, yaitu menggunakan Proteus@ONE yang dibuat oleh IBA dengan energi 70-230 MeV. Metode penembakan berkas menggunakan 2 jenis, yaitu *uniform beam* dan *pencil beam*.



Gambar 3. Kedalaman puncak bragg.

Berdasarkan Gambar 3 tersebut, pada energi 100 dan 105 MeV kedalaman jaringannya melebihi dari posisi tumor, yakni pada 1,73 cm dan 1,6 cm terhadap sumbu z sehingga melebihi posisi pada 2,3 cm terhadap sumbu z dengan arah penembakan ke kanan. Energi 70-95 MeV dipilih karena memiliki nilai puncak pada kedalaman tumor. Dalam penelitian ini dilakukan dengan fraksinasi yaitu proses pembagian dosis yang dilakukan untuk meminimalkan dosis yang melebihi batas ambang. Hal ini bertujuan untuk mempertimbangkan dosis pada jaringan sehat dan tercapainya dosis maksimal pada target tumor.

Tabel 1. Energi weight pada model *pencil beam*

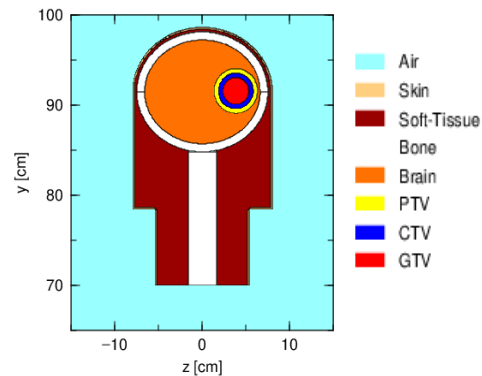
Energi (MeV)	Weight	Energi (MeV)	Weight
94	1,3	80	0,868
92	1	78	0,65
90	0,95	76	0,64
88	0,91	74	0,63
86	0,9	72	0,3
84	0,88	70	0,2
82	0,87		

Tabel 2. Energi weight pada model uniform beam

Energi (MeV)	Weight	Energi (MeV)	Weight
96	1,56	82	0,53
94	1,12	80	0,35
92	0,8	78	0,33
90	0,6	76	0,22
88	0,55	74	0,215
86	0,54	72	0,2
84	0,535	70	0,195

Pada simulasi dengan PHITS ini menggunakan 10^9 dengan kalkulasi dosis menggunakan tally [T-Deposit]. Dosis yang dihasilkan dalam simulasi kemudian diubah menjadi dosis RBE dengan mengalikan nilai dosis dengan nilai RBE untuk tiap partikel, nilai untuk proton 1,1 (ICRU, 2007), untuk foton 1, dan untuk neutron diasumsikan bernilai 20 pada energi 1 MeV (ICRP, 2007). Pada penelitian terapi kanker otak ini mengacu pada protokol dari NRG- BN001 dimana pemberian dosis minimal 50 Gy (RBE) dalam 30 fraksi.

SIMPULAN

**Gambar 4.** Model phantom kepala tampak melintang depan

Jaringan kepala dan leher pada gambar diambil berdasarkan phantom tubuh dari ORNL-MIRD dengan ukuran kepala pria dewasa (Cristy & Eckerman, 1987). Target tumor diasumsikan berbentuk bola dengan tiga bagian target yaitu GTV, CTV dan PTV berurut-urut memiliki ukuran jari-jari yaitu sebesar 1,5 cm, 2 cm dan 2,5 cm. Kedalaman tumor sekitar 2,7 – 5,7 cm dari permukaan kulit.

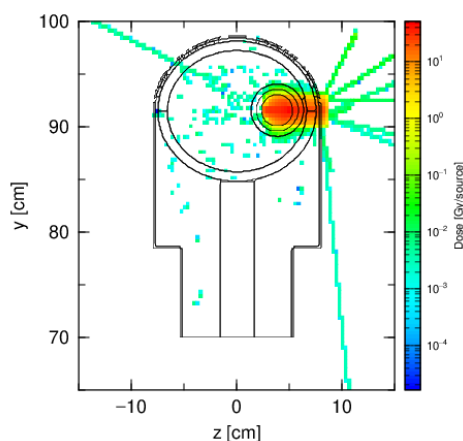
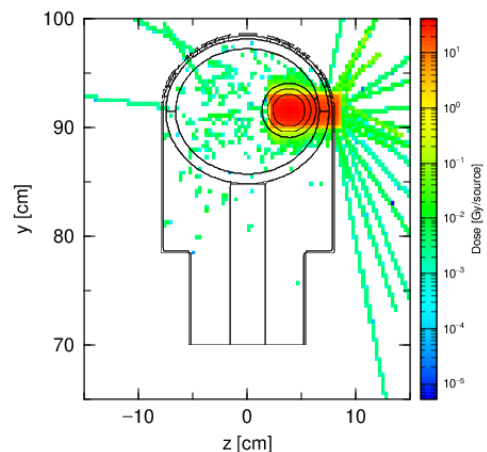
Tabel 3. Dosis organ berisiko (OAR) *pencil beam*

OAR	<i>Pencil beam</i>		Batas toleransi dosis (Gy (W))
	Fraksi	Dosis (Gy (W))	
Kulit	0,28	3,8574	2
Jaringan lunak	0,20	6,2735	4
Tulang tengkora k	0,45	13,561	20
Otak	0,16	5,1510	15

Tabel 4. Dosis organ berisiko (OAR) *uniform beam*.

OAR	<i>Uniform beam</i>		Batas toleransi dosis (Gy (W))
	Fraksi	Dosis (Gy (W))	
Kulit	0,14	4,4853	2
Jaringan lunak	0,19	5,7597	4
Tulang tengkorak	0,40	12,027	20
Otak	0.14	4,702	15

Dosis toleransi dari kulit, jaringan lunak, tulang tengkorak, dan otak yaitu 2 (Gy (W)), 4 (Gy (W)), 20 (Gy (W)), dan 15 (Gy (W)) (Rubin, 2015). Berdasarkan Tabel 3 dan 5 menunjukkan hasil dosis total yang diterima OAR dari proses fraksinasi yang telah dilakukan. Pada jaringan tulang tengkorak dan otak memiliki dosis total dibawah dosis toleransi, hal ini dipengaruhi daerah jaringan yang terkena radiasi memiliki ketebalan jaringan yang relatif kecil yakni sekitar 1 cm dan 0,2 cm. Dosis serap total pada kulit dan jaringan lunak melebihi dosis toleransi dikarenakan jaringan tersebut merupakan jaringan pertama yang terkena radiasi.

**Gambar 5.** Profil dosis lateral untuk uniform beam**Gambar 6.** Profil dosis lateral untuk uniform beam

Kedua dosis lateral pada Gambar 5 dan 6 menunjukkan terdistribusinya dosis pada target, tetapi pada *pencil beam* dosis maksimum dapat terdistribusi pada area tumor terdalam, dan tidak melebihi batas tepi dari tumor. *Pencil beam* memiliki presisi yang lebih tinggi untuk memberikan dosis tumor yang lebih besar pada area terdalam dikarenakan setiap pemberian berkas memiliki nilai radius dan irisan volume yang berbeda ditiap energinya.

Tabel 5. Dosis organ pada *pencil beam*

Organ	Dosis Proton (Gy (RBE))	Dosis Foton (Gy (RBE))	Dosis Neutron (Gy (RBE))	Dosis (Gy (W))
GTV	5,20E+1	3,28E-3	1,16E-1	5,21E+1
CTV	8,55E+0	8,37E-4	3,22E-2	8,58E+0
PTV	8,04E+0	8,27E-4	3,79E-2	8,08E+0
Otak	5,12E+0	5,96E-4	2,76E-2	5,15E+0
Tulang tengkorak	1,31E+0	1,73E-3	4,81E-2	1,35E+0
Soft tissue	6,26E+0	5,65E-4	1,26E-2	6,27E+0
Kulit	3,86E+0	2,54E-4	3,43E-4	3,85E+0

Tabel 6. Dosis organ pada *uniform beam*

Organ	Dosis Proton (Gy (RBE))	Dosis Foton (Gy (RBE))	Dosis Neutron (Gy (RBE))	Dosis (Gy (W))
GTV	5,04E+1	4,16E-3	1,49E-1	5,05E+1
CTV	7,73E+0	9,40E-4	3,33E-2	7,76E+0
PTV	7,32E+0	9,51E-4	4,28E-2	7,36E+0
Otak	4,67E+0	6,33E-4	3,29E-2	4,70E+0
Tulang tengkorak	1,19E+1	2,27E-3	6,15E-2	1,20E+1
Soft tissue	5,75E+0	5,93E-4	1,18E-2	5,76E+0
Kulit	3,53E+0	2,35E-1	3,76E-3	3,77E+0

Pada Tabel 5 dan 6 Dosis total yang dihasilkan oleh *pencil beam* dan *uniform beam* yaitu 52,16 Gy (W) dan 50,52 Gy (W). Pada penelitian ini menghasilkan dosis foton dan neutron dengan rentang 10^{-4} sampai 10^{-1} Gy (RBE), hal tersebut menunjukkan bahwa adanya partikel sekunder yang mempengaruhi dosis total yang diterima organ.

UCAPAN TERIMA KASIH

Perkenankan kami menyampaikan ucapan terima kasih kepada Prof. Susilo, M.S dan Prof. Ir. Yohannes Sardjono, APU atas dorongan, kesabaran, bimbingan, dan petunjuknya yang tak ternilai, kepada intansi UNNES yang menjadi tempat belajar penulis serta PSTA-BATAN sebagai tempat penulis melakukan penelitian, sehingga penulis dapat menyelesaikan pembuatan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmadi, Z., Mohammad, G., & Asghar, E. A. (2019). Dosimetry calculations of involved and noninvolved organs in proton therapy of liver cancer: a simulation study. *Nuclear Science and Techniques*, 8. <https://doi.org/10.1007/s41365-019-0698-8>
- American Brain Tumor Association. (2018). *Glioblastoma and Malignant Astrocytoma*.
- American Brain Tumor Association. (2020). *Chemotherapy*.
- Archontidi, S., Joppé, S., Khenniche, Y., Bardella, C., & Huillard, E. (2021). Mouse Models of Diffuse Lower-Grade Gliomas of the Adult. In G. Seano (Ed.), *Brain Tumors* (pp. 3–38). Springer imprint.
- Chaouni, S., Leduc, A., Pouzoulet, F., De Marzi, L., Megnin-Chanet, F., Stefan, D., Habrand, J. L., Sichel, F., & Laurent, C. (2020). Biological effects of scattered versus scanned proton beams on normal tissues in total body irradiated mice: survival, genotoxicity, oxidative stress and inflammation. *Antioxidants*, 9(12), 1–16. <https://doi.org/10.3390/antiox9121170>
- Chiek Quah, D. S., Yi-Wei, C., & Yuan-Hung, W. (2020). Dosimetric comparison of Boron Neutron Capture Therapy, Proton Therapy and Volumetric Modulated Arc Therapy for Recurrent Anaplastic Meningioma. *Applied Radiation and Isotopes*, 109301. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109301>
- Chuong, M., Badiyan, S. N., Yam, M., Li, Z., Langen, K., Regine, W., Morris, C., Snider, J., Mehta, M., Huh, S., Rutenberg, M., & Nichols, R. C. (2018). Pencil beam scanning versus passively scattered proton therapy for unresectable pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 9(4), 687–693. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.03.14>
- Cristy, M., & Eckerman, K. F. (1987). *SPECIFIC ABSORBED FRACTIONS OF ENERGY AT VARIOUS AGES FROM INTERNAL PHOTON SOURCES*.
- De Marzi, L., Patriarca, A., Scher, N., Thariat, J., & Vidal, M. (2020). Exploiting the full potential of proton therapy: An update on the specifics and innovations towards spatial or temporal optimisation of dose delivery. *Cancer/Radiotherapy*. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.06.003>
- Doyen, J., Falk, A. T., Floquet, V., Hérault, J., V, B. M., & V, B. M. (2016). Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *CANCER TREATMENT REVIEWS*, 43, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.12.007>
- Futamura, G., Kawabata, S., Nonoguchi, N., Hiramatsu, R., Toho, T., Tanaka, H., Masunaga, S. I., Hattori, Y., Kirihaata, M., Ono, K., Kuroiwa, T., & Miyatake, S. I. (2017). Evaluation of a novel sodium borocaptate-containing unnatural amino acid as a boron delivery agent for neutron capture therapy of the F98 rat glioma. *Radiation Oncology*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0765-4>
- Globocan. (2020). *All cancers Source: Globocan 2020*. 419, 199–200.
- Grosu, A., Sprague, L. D., & Molls, M. (1999). *Definition of Target Volume and Organs at Risk. Biological Target Volume*. 167.
- Hanif, F., Muzaffar, K., Perveen, K., Malhi, S. M., & Simjee, S. U. (2017). Glioblastoma

- multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(1), 3–9. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3>
- Harrison, R. L. (2011). Introduction to Monte Carlo simulation. *AIP Conference Proceedings*, 1204, 17–21. <https://doi.org/10.1063/1.3295638>
- ICRP. (2007). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. In J. VALENTIN (Ed.), *ICRP Publication 103, annals of ICRP 28* (Issue 0). ELSEVIER.
- ICRU. (2007). 2 Radiation Biology Considerations. *Journal of the ICRU*, 7(2), 21–28. <https://doi.org/10.1093/jicru/ndm025>
- Kaul, D., Pudlitz, V., Böhmer, D., Wust, P., Budach, V., & Grün, A. (2020). Reirradiation of High-Grade Gliomas: A Retrospective Analysis of 198 Patients Based on the Charité Data Set. *Advancesradonc*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.06.005>
- Lariviere, M. J., Santos, P. M. G., Hill-kayser, C. E., & Metz, J. M. (2019). Proton Therapy. In *Hematology/Oncology Clinics of NA* (Vol. 33, Issue 6, pp. 989–1009). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.08.006>
- Liang, X., Bradley, J. A., Zheng, D., Rutenberg, M., Mailhot Vega, R., Mendenhall, N., & Li, Z. (2019). The impact of dose algorithms on tumor control probability in intensity-modulated proton therapy for breast cancer. *Physica Medica*, 61(May), 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.04.011>
- Marzi, L. De, Fonseca, A. Da, Moignier, C., Patriarca, A., Goudjil, F., Mazal, A., Buvat, I., & Hérault, J. (2019). Experimental characterisation of a proton kernel model for pencil beam scanning techniques. *Physica Medica*, 64(June), 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.07.013>
- Mishra, M. V., Khairnar, R., Bentzen, S. M., Larson, G., Tsai, H., Sinesi, C., Vargas, C., Laramore, G., Rossi, C., Rosen, L., Zhu, M., & Hartsell, W. (2019). Proton beam therapy delivered using pencil beam scanning vs . passive scattering / uniform scanning for localized prostate cancer: Comparative toxicity analysis of PCG 001-09. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 19, 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.08.006>
- Miyatake, S. I., Kawabata, S., Hiramatsu, R., Kuroiwa, T., Suzuki, M., Kondo, N., & Ono, K. (2016). Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 56(7), 361–371. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2015-0297>
- Moignier, A., Gelover, E., Wang, D., Flynn, R., Kirk, M., Lin, L., Solberg, T., Lin, A., & Hyer, D. (2015). “Theoretical benefits of dynamic collimation in pencil beam scanning proton therapy for brain tumor.” *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.030>
- Niita, K., Sato, T., Iwamoto, Y., Hashimoto, S., Ogawa, T., Furuta, T., Abe, S., Kai, T., Tsai, P.-E., Matsuda, N., Matsuya, Y., Ratliff, H., Iwase, H., Shigyo, N., & Sihver, L. (2019). PHITS Ver. 3.21 User’s Manual English version. In *Japan Atomic Energy Agency (JAEA)* (3.21; pp. 1–306). Japan Atomic Energy Agency (JAEA).

- Nizamutdinov, D., Dandashi, J. A., Stock, E. M., Vasquez, E. A., Mao, Y., Dayawansa, S., Ph, D., Zhang, J., Wu, E., Ph, D., Fonkem, E., & Huang, J. H. (2017). Survival Outcomes Prognostication in Glioblastoma Diagnosed Patients. *World Neurosurgery*.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.104>
- Noda, S., Hashimoto, S., Sato, T., & Fukahori, T. (2015). Improvement of photonuclear reaction model below 140 MeV in the PHITS code. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 52(1), 57–62.
<https://doi.org/10.1080/00223131.2014.923349>
- Ntoy, S. G., & Sardjono, Y. (2017). Calculation of Bnct Dosimetry for Brain Cancer Based on Kartini Research Reactor Using Phits Code. *Jurnal Teknologi Reaktor Nuklir Tri Dasa Mega*, 19(3), 159.
<https://doi.org/10.17146/tm.2017.19.3.3634>
- Rubin, P. (2015). *Law and Order of Radiation Sensitivity*. 23(table I), 7–40.
<https://doi.org/10.1159/000416568>
- Sato, T., Iwamoto, Y., Hashimoto, S., Ogawa, T., Furuta, T., Abe, S., Kai, T., Tsai, P., Matsuda, N., Iwase, H., Shigyo, N., Sihver, L., & Niita, K. (2018). *Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3 . 02. 3131*.
<https://doi.org/10.1080/00223131.2017.1419890>
- Shiiba, T., Kuga, N., Kuroiwa, Y., & Sato, T. (2017). Evaluation of the accuracy of mono-energetic electron and beta-emitting isotope dose-point kernels using particle and heavy ion transport code system : PHITS. *Applied Radiation and Isotopes*, 128(July), 199–203.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2017.07.028>
- Su, Z., Indelicato, D. J., Mailhot, R. B., & Bradley, J. A. (2020). *Impact of different treatment techniques for pediatric Ewing sarcoma of the chest wall : IMRT , 3DCPT , and IMPT with / without beam aperture*. March, 1–8.
<https://doi.org/10.1002/acm2.12870>
- Tsuboi, K., Sakae, T., & Gerelchuluun, A. (2020). Proton Beam Radiotherapy. In K. Tsuboi, T. Sakae, & A. Gerelchuluun (Eds.), *Proton Beam Radiotherapy*. Springer.
- Weber, D. C., Langendijk, J. A., Grau, C., & Thariat, J. (2020). Proton therapy and European Particle Therapy Network: The past, present and future. *Cancer / Radiotherapie*, 2–5.
<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.05.002>
- Wilkens, J. J., & Oelfke, U. (2003). Analytical linear energy transfer calculations for proton therapy. *Medical Physics*, 30(5), 806–815.
<https://doi.org/10.1118/1.1567852>
- Yoo, G. S., Yu, J. Il, Cho, S., Jung, S. H., Han, Y., Park, S., Oh, Y., Lee, B., Park, H. C., Lim, D. H., Choi, M. S., & Won, H. (2020). Comparison of clinical outcomes between passive scattering versus pencil-beam scanning proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 146, 187–193.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.02.019>