

自适应放疗在质子治疗中的应用及研究进展

王远远^{1,2}

1. 中国科学技术大学附属第一医院离子医学中心(合肥离子医学中心), 安徽 合肥 230028; 2. 中国科学院合肥物质科学研究院, 安徽 合肥 230031

【摘要】随着放射治疗技术的不断发展,放疗工作流程也在不断地完善更新。由于放疗通常需要照射多次,患者在分次治疗的过程中可能会发生解剖结构的变化,这会导致患者接受到的放疗剂量发生变化。相比于常规光子放疗,质子放疗对射野路径上密度变化的敏感度更高,微小的解剖结构变化可能会导致显著的剂量扰动,从而影响患者的治疗效果。自适应质子放疗通过监测患者解剖结构的变化,触发放疗计划调整的工作流程,以确保肿瘤靶区接收到规定的处方剂量,同时保证周围正常组织不超过剂量限值。本文综述了自适应放射治疗在质子治疗中的应用与发展,并讨论当前存在的一些挑战和可能的自适应策略,以期为自适应放疗在质子治疗领域的研究和应用提供参考和借鉴。

【关键词】质子放疗;自适应;治疗计划;肿瘤治疗;综述

【中图分类号】R318;R811.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2025)06-0708-04

Application and development of adaptive radiotherapy in proton therapy

WANG Yuanyuan^{1,2}

1. Hefei Ion Medical Center, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230028, China;
2. Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

Abstract: With the continuous development of radiotherapy technology, the radiotherapy workflow is undergoing continuous refinements and updates. As radiotherapy typically involves multiple treatment sessions, anatomical changes in patients may occur during the course of fractionated treatment, which will lead to variations in the delivered radiation dose. Compared with conventional photon therapy, proton therapy is more sensitive to density variations along the radiation field path. Even small changes in anatomy can result in significant dose perturbations, potentially affecting treatment outcomes. Adaptive proton therapy monitors anatomical changes in patients and triggers the adjustment of treatment plans to ensure that the tumor target area receives the prescribed dose while maintaining the dose to surrounding normal tissues within prescribed limits. The review summarizes the application and development of adaptive radiotherapy in proton therapy and discusses the current challenges and potential adaptive strategies, with the aim of offering valuable insights for future research and clinical application of adaptive radiotherapy in adaptive proton therapy.

Keywords: proton therapy; adaptive radiotherapy; treatment plan; tumor treatment; review

前言

放射治疗在癌症治疗中扮演着越来越重要的角色,绝大多数的癌症患者需要接受放射治疗^[1-3]。随着计算机科学技术和放疗技术的不断发展,放射治疗的方法也越来越多。其中,质子治疗是放射治疗中最先进的一种治疗方式,相较于传统的X线放射治疗,其独特的布拉格峰物理优势可以实现肿瘤靶区的精准照射,并最大限度地减少对周围健康组织的

损伤,从而降低患者的并发症概率,显著提高放射治疗的疗效和安全性^[4-6]。然而,质子放射治疗的效果不仅仅依赖于精确的剂量递送,还会受到患者体位变化、肿瘤大小变化和肿瘤及器官运动等影响。质子束对于射野路径上的密度变化非常敏感,小的位置偏差便可能引起剂量分布的较大变化,从而影响患者的治疗效果。由于放射治疗通常需要进行多次照射,治疗周期较长,患者在分次治疗过程中可能会发生解剖结构的变化。这些变化是不容易被预测的,这些变化可能与治疗相关,随着治疗的进行,肿瘤体积不断缩小或形态发生变化;另外还存在与治疗无关的情况,比如鼻黏膜填充变化等。基于图像引导下的自适应放疗,可以及时捕捉患者的体位及

【收稿日期】2025-01-10

【基金项目】国家自然科学基金青年项目(82202945);合肥市自然科学基金(202334)

【作者简介】王远远,硕士,工程师,研究方向:医学物理, E-mail: wangyuanyuan@himc.org.cn

解剖结构变化,对应调整患者放疗计划,可以大大提高质子治疗的精准度和临床疗效。

1 自适应放疗概述

自适应放疗是一个闭环的放射治疗过程,旨在利用影像数据动态应对患者在放射治疗过程中可能发生的解剖学和生理学变化,并根据这些变化重新优化放疗计划来改善放射治疗效果^[7-9]。自适应放疗的概念早在20多年前便已被提出,其核心是利用影像引导对患者的实时解剖学结构进行监测,并针对解剖变化调整放射治疗的参数,其中包括图像采集、靶区的重新勾画、计划再优化及评估和计划验证等。因此,自适应放疗是一项临床工作流程,涉及多个环节,需要设置一定的触发标准^[10]。合适的自适应频率,可以在确保患者最佳治疗效果的同时,提高患者的治疗效率^[11-13]。随着影像引导技术、人工智能、动态剂量优化及剂量叠加算法的不断发展,自适应放疗的实施已经成为质子治疗中不可或缺的组成部分,在确保肿瘤靶区覆盖率的同时可以减少靶区体积的外放并降低危及器官的受量,从而降低发生急性和远期副反应的概率。

2 自适应放疗类型

2.1 离线自适应放疗

离线自适应放疗的工作流程与标准放疗流程类似,在时间上会有所压缩。离线自适应放疗通常会利用传统定位CT进行再扫描,扫描的图像用于评估肿瘤的形状、大小和位置及危及器官和身体轮廓在治疗过程中的变化。此外,还可以利用诸如磁共振或PET成像来获取患者解剖结构的高分辨率图像^[14-15]。

离线自适应放疗可以采用刚性配准或者形变配准技术进行图像融合,再进行剂量累积计算,使放疗医生能够利用定期收集的成像数据来有效评估治疗计划。如果评估结果表明肿瘤靶区剂量覆盖率不足或超出了危及器官的剂量限值,则要求重新制定新的放疗计划。离线自适应放疗的频率通常以较低频率进行,例如每两周或者治疗中期对患者重新扫一次CT^[16]。然而,离线自适应放疗对于分次治疗过程中解剖结构变化较快的情况,通常存在一定的滞后性,无法实现实时的动态调整,其带来的剂量学影响可能会延迟到随后的分次治疗中。

2.2 在线自适应放疗

在线自适应放疗是一种更加实时和高效的工作流程,可以在放疗过程中借助多种影像系统持续跟踪患者的解剖结构和肿瘤位置的变化,并依托先进的软件工具快速处理影像数据并对治疗计划进行重新优化调整,以实现治疗当天即可完成患者计划的

调整和新计划的治疗实施。在临床应用方面,在线自适应放疗更多应用于肿瘤的位置和形状可能频繁变化的临床场景,如肺癌和肝癌等,以及靠近关键组织结构需要精确靶向的情况^[17-19]。在线自适应放疗对整个工作流程中的质控要求很高,调整后的放疗计划也需要经过验证后才能用于治疗,这通常需要对包含射野传输信息的日志文件进行即时分析。

在线自适应放疗标志着传统放疗的根本改变,它涉及到动态重新优化治疗计划,以适应患者解剖结构的变化^[20]。这确保肿瘤靶区接受到高准确度的剂量照射的同时也最大限度地保护了危及器官,从而减少患者的毒副反应,提高治疗效果。

3 自适应放疗在质子治疗中的应用

质子放疗相比于常规放疗具有独特的布拉格峰优势,可以将绝大部分能量沉积在肿瘤靶区,而周围健康组织则接收到较少的剂量。然而,正是由于物理剂量主要沉积在布拉格峰处,射野路径上患者解剖学变化会导致质子束的射程发生变化,从而造成较大的剂量偏差。因此,相比于常规放疗,自适应放疗在质子治疗中的应用更为重要^[21-23]。自适应质子放疗工作流程类似于常规的放疗标准工作流程,但必须在患者处于治疗位置时获取每天的三维图像,然后对患者的图像进行评估以确定是否需要调整计划。需要调整的计划必须重新进行计划优化和评估,然后在治疗前完成计划验证,在时效上要远高于首次放疗流程。

3.1 每日三维成像

患者质子治疗时每日获取的三维成像目前主要有3种模式:室内CT、锥形束CT(CBCT)和磁共振成像^[24]。室内CT通常放置在治疗室内,通过移动机器人治疗床将患者从治疗位移动到室内CT处进行三维成像。室内CT具有良好的图像对比度和HU精确度,可以清楚发现患者解剖结构的变化,并可以直接用于剂量计算^[19]。缺点是需要增加治疗室的空间,患者的成像剂量也不可避免地会有所增加。对于CBCT系统,通常会安装在质子旋转机架上,用于患者治疗前的摆位验证。因此,CBCT系统每天都可以在患者处于治疗位置时获取三维图像,是自适应放疗的最佳成像模式^[25]。然而,CBCT图像的质量较低,难以精确地将灰度值转化为相对阻止本领,这也是目前CBCT暂未广泛用于质子剂量计算的主要限制因素^[26]。对于磁共振成像,其图像分辨率高并且没有多余的辐射剂量,是患者每日三维成像的理想选择^[27]。缺点是磁共振图像无法直接用于质子剂量计算,需要将磁共振图像转化为伪CT图像,再基于伪CT图像进行剂量计算。另外,磁场的存在对质子束

的影响也是需要特别考虑的问题。从结果来看,不同的三维成像方法会对自适应质子放疗的效率和不确定度造成很大的影响。

3.2 靶区和正常器官勾画

通过每日三维成像,可以及时发现患者的解剖结构变化。基于解剖结构的变化,需要重新勾画肿瘤靶区和周围正常组织的轮廓。这些轮廓可以先通过刚性或形变配准来获取原始参考图像的轮廓,再通过人工修改校正以获取当前变化后的轮廓。这是一项比较耗时的工作,也是在线自适应放疗的重要限制之一。除此之外,自动勾画功能的研发也在不断发展中,大多基于机器学习或深度学习概念的算法来实现靶区和危及器官的快速勾画,有望突破时效和精确性方面的限制^[28-29]。

3.3 计划优化及剂量计算

基于新勾画的轮廓进行自适应计划设计优化,并完成剂量计算,需要在尽可能短的时间内完成该工作流程。在物理师输入有限的情况下实现自适应计划生成的自动化一直是近年来研究的重点,自动快速生成的放疗计划质量与标称计划相当甚至更优。自动计划除了可以实现放疗计划的自动生成,通常还具有快速的剂量计算算法。快速蒙特卡罗算法和铅笔束通量优化算法是当前研究的热门方向,可以实现在几分钟内完成计划的剂量计算^[30-31]。这无疑可以大大提高自适应质子放疗的效率。

3.4 计划验证

在自适应计划正式应用于临床治疗前,还需要对计划进行验证。常规的计划验证方式通常是使用探测器和水模体进行实际剂量测量,再与自适应计划的剂量分布进行伽马通过率比较来验证计划的递送准确性^[32]。这一方法通常需要耗费较长的时间,降低了自适应放疗的工作效率。目前,一种基于日志文件的计划验证方法被广泛应用,其采用蒙特卡罗算法进行剂量重建来获取治疗机器输送的剂量分布,可以精确得到与放疗计划的剂量分布差异,并且花费的时间要比传统测量方法大量减少。

3.5 剂量累积

由于放射治疗包含多个分次,为了准确记录患者在整个放射治疗过程中接受到的实际剂量,有必要在一个共同的三维图像上进行累积剂量的计算^[33-36]。这个图像可以是患者初始定位时的CT图像,也可以是最新扫描的CT图像。由于患者解剖结构的演变,这两个参考可能会产生不同的结果^[37]。此外,剂量累积需要将分次间的图像通过刚性或形变配准到参考图像上,其准确性取决于位移矢量场的完整性,任何不确定性都会对累积剂量的计算结果造成影响。因此,自适应质子放疗累积剂量的精确计算是一项非常具有挑战性的工作。

4 展望

近年来,随着放射治疗技术和医学影像技术的不断发展,自适应放疗技术也从常规的离线自适应放疗不断向在线自适应放疗发展。自适应放疗是癌症治疗领域的一项重要进展,一方面可以通过每日成像监测发现患者的解剖结构变化情况,从而实现及时干预;另一方面,也实现了患者在放疗过程中随着解剖结构变化而同步改变放疗计划的个性化治疗,进而在确保患者肿瘤靶区接受到足够剂量照射的同时避免周围危及器官受到过量照射,提高患者的局部控制率和治疗效果。然而,在将自适应质子放疗纳入临床实践的过程中,也面临着很多需要不断克服的障碍以及需要不断改进的要求。

当前,有很多研究致力于提高自适应放疗工作流程的自动化,但仍然存在一定的技术缺陷。例如,肿瘤靶区和危及器官轮廓的准确性在很大程度上仍需要临床医生的检查和修改。此外,与传统放疗流程相比,虽然当前的自适应放疗在人工智能的辅助下已得到明显改善,但仍然存在着耗时和劳动密集型的流程,这也是进一步减少自适应放疗时间的重要障碍^[8]。对于这种时间的增加,有可能会降低自适应质子放疗的优势。因此,还需要提高人工智能在自适应放疗工作流程中的应用,尤其在靶区和正常组织勾画及三维图像转换等方面还需取得进一步的技术突破,以提高整个自适应工作流程的准确性和效率^[38-41]。

另外,在临床实践方面还要特别重视参与自适应放疗的临床团队人员的培训及资质认证,主要目的在于确保在自适应放疗中使用人工智能技术的能力。临床团队人员包括放疗医生、医学物理师和治疗师等,自适应放疗需要团队人员的共同协作,才能确保工作流程中各个环节的正确开展。虽然自适应质子放疗在提高患者放射治疗效果方面展现出了巨大的潜力,但仍然面临着包括临床、技术和实践等方面的一系列挑战。选择的自适应策略方式以及成像、靶区勾画、剂量计算和计划验证所应用的工具都会对自适应工作流程产生较大影响,这些也是当前该领域的研究热点,同时也是需要多方协助努力解决的问题。

5 结论

质子放射治疗是当前最先进的放射治疗技术之一,越来越多的临床实践证实了其相比于传统放疗在正常组织保护上的巨大优势。自适应质子放疗利用先进的成像技术和人工智能技术来适应患者放疗过程中解剖结构的动态变化,通过不断地调整放疗计划来适应解剖结构变化带来的剂量差异,从而显

著提高患者的治疗效果。随着医学成像技术和人工智能技术的不断发展,将会进一步克服自适应质子放疗当前所面临的障碍,提高自适应放疗的鲁棒性和工作效率,进而进一步改善肿瘤患者的放射治疗效果。

【参考文献】

- [1] Schae D, McBride WH. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(9): 527-540.
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(4): 778-789.
- [3] Grégoire V, Langendijk JA, Nuyts S. Advances in radiotherapy for head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29): 3277-3284.
- [4] 宋新宇, 宋英鹏, 李京, 等. 质子治疗临床应用研究简介[J]. *中国医疗设备*, 2022, 37(3): 155-158.
Song XY, Song YP, Li J, et al. Clinical application of proton therapy technology[J]. *China Medical Devices*, 2022, 37(3): 155-158.
- [5] Kim JK, Leeman JE, Riaz N, et al. Proton therapy for head and neck cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(6): 28.
- [6] Leeman JE, Romesser PB, Zhou Y, et al. Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): e254-e265.
- [7] 张宇聪, 徐钢. 鼻咽癌自适应放疗的临床应用进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(4): 422-426.
Zhang YC, Xu G. Advances on clinical application of adaptive radiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2023, 50(4): 422-426.
- [8] Dewan A, Sharma S, Dewan A, et al. Impact of adaptive radiotherapy on locally advanced head and neck cancer-a dosimetric and volumetric study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(3): 985-992.
- [9] Castelli J, Simon A, Louvel G, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 6.
- [10] Dohopolski M, Choi B, Meng B, et al. Dosimetric impact of simulated daily adaptive radiotherapy with significantly reduced setup margins in the definitive treatment of head and neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 114(3): e590.
- [11] Heukelom J, Fuller CD. Head and neck cancer adaptive radiation therapy (ART): conceptual considerations for the informed clinician[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2019, 29(3): 258-273.
- [12] Morgan HE, Sher DJ. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer[J]. *Cancers Head Neck*, 2020, 5: 1.
- [13] Van den Bosch L, van der Schaaf A, van der Laan HP, et al. Comprehensive toxicity risk profiling in radiation therapy for head and neck cancer: a new concept for individually optimised treatment[J]. *Radiation Oncol*, 2021, 157: 147-154.
- [14] Guberina M, Santiago Garcia A, Khouya A, et al. Comparison of online-onboard adaptive intensity-modulated radiation therapy or volumetric-modulated arc radiotherapy with image-guided radiotherapy for patients with gynecologic tumors in dependence on fractionation and the planning target volume margin[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3): e234066.
- [15] Weykamp F, Meixner E, Arians N, et al. Daily AI-based treatment adaptation under weekly offline MR guidance in chemoradiotherapy for cervical cancer 1: the AIM-C1 trial[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(4): 957.
- [16] De Ornelas M, Xu YH, Padgett K, et al. CBCT-based adaptive assessment workflow for intensity modulated proton therapy for head and neck cancer[J]. *Int J Part Ther*, 2021, 7(4): 29-41.
- [17] Green OL, Henke LE, Hugo GD. Practical clinical workflows for online and offline adaptive radiation therapy[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2019, 29(3): 219-227.
- [18] Vuong W, Gupta S, Weight C, et al. Trial in progress: adaptive RADIation therapy with concurrent sacituzumab govitecan (SG) for bladder preservation in patients with MIBC (RAD-SG)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(2): e447-e448.
- [19] Nenoff L, Matter M, Hedlund Lindmar J, et al. Daily adaptive proton therapy-the key to innovative planning approaches for paranasal cancer treatments[J]. *Acta Oncol*, 2019, 58(10): 1423-1428.
- [20] Sun BZ, Yang DS, Lam D, et al. Toward adaptive proton therapy guided with a mobile helical CT scanner[J]. *Radiation Oncol*, 2018, 129(3): 479-485.
- [21] Wang XL, Li H, Zhu XR, et al. Multiple-CT optimization of intensity-modulated proton therapy-is it possible to eliminate adaptive planning?[J]. *Radiation Oncol*, 2018, 128(1): 167-173.
- [22] Kurz C, Süß P, Arnsmeier C, et al. Dose-guided patient positioning in proton radiotherapy using multicriteria-optimization[J]. *Z Med Phys*, 2019, 29(3): 216-228.
- [23] Oliver JA, Zeidan O, Meeks SL, et al. Commissioning an in-room mobile CT for adaptive proton therapy with a compact proton system[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2018, 19(3): 149-158.
- [24] Albertini F, Matter M, Nenoff L, et al. Online daily adaptive proton therapy[J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1107): 20190594.
- [25] Liu HF, Schaal D, Curry H, et al. Review of cone beam computed tomography based online adaptive radiotherapy: current trend and future direction[J]. *Radiat Oncol*, 2023, 18(1): 144.
- [26] Fu YB, Lei Y, Wang TH, et al. Deep learning in medical image registration: a review[J]. *Phys Med Biol*, 2020, 65(20): 20TR01.
- [27] Winkel D, Bol GH, Kroon PS, et al. Adaptive radiotherapy: the Elekta Unity MR-linac concept[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2019, 18: 54-59.
- [28] Feng M, Valdes G, Dixit N, et al. Machine learning in radiation oncology: opportunities, requirements, and needs[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 110.
- [29] Fritscher K D, Peroni M, Zaffino P, et al. Automatic segmentation of head and neck CT images for radiotherapy treatment planning using multiple atlases, statistical appearance models, and geodesic active contours[J]. *Med Phys*, 2014, 41(5): 051910.
- [30] Botas P, Kim J, Winey B, et al. Online adaption approaches for intensity modulated proton therapy for head and neck patients based on cone beam CTs and Monte Carlo simulations[J]. *Phys Med Biol*, 2018, 64(1): 015004.
- [31] Matter M, Nenoff L, Meier G, et al. Intensity modulated proton therapy plan generation in under ten seconds[J]. *Acta Oncol*, 2019, 58(10): 1435-1439.
- [32] Matter M, Nenoff L, Meier G, et al. Alternatives to patient specific verification measurements in proton therapy: a comparative experimental study with intentional errors[J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(20): 205014.
- [33] Brock KK, Mutic S, McNutt TR, et al. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No.132[J]. *Med Phys*, 2017, 44(7): e43-e76.
- [34] Paganelli C, Meschini G, Molinelli S, et al. Patient-specific validation of deformable image registration in radiation therapy: overview and caveats[J]. *Med Phys*, 2018, 45(10): e908-e922.
- [35] Ribeiro CO, Knopf A, Langendijk JA, et al. Assessment of dosimetric errors induced by deformable image registration methods in 4D pencil beam scanned proton treatment planning for liver tumours [J]. *Radiation Oncol*, 2018, 128(1): 174-181.
- [36] Chetty IJ, Rosu-Bubulac M. Deformable registration for dose accumulation[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2019, 29(3): 198-208.
- [37] Amstutz F, Nenoff L, Albertini F, et al. An approach for estimating dosimetric uncertainties in deformable dose accumulation in pencil beam scanning proton therapy for lung cancer[J]. *Phys Med Biol*, 2021, 66(10): 105007.
- [38] Sahiner B, Pezeshk A, Hadjiiski LM, et al. Deep learning in medical imaging and radiation therapy[J]. *Med Phys*, 2019, 46(1): e1-e36.
- [39] Lustberg T, van Soest J, Gooding M, et al. Clinical evaluation of atlas and deep learning based automatic contouring for lung cancer [J]. *Radiation Oncol*, 2018, 126(2): 312-317.
- [40] Thompson RF, Valdes G, Fuller CD, et al. Artificial intelligence in radiation oncology: a specialty-wide disruptive transformation?[J]. *Radiation Oncol*, 2018, 129(3): 421-426.
- [41] Elmahdy MS, Jagt T, Zinkstok RT, et al. Robust contour propagation using deep learning and image registration for online adaptive proton therapy of prostate cancer[J]. *Med Phys*, 2019, 46(8): 3329-3343.

(编辑:薛泽玲)