

# 個人化精準質子治療新視野： 從物理影像到在線生物影像導引

詹美齡

長庚大學 放射醫學研究中心

Email: [mljan@mail.cgu.edu.tw](mailto:mljan@mail.cgu.edu.tw)

**摘要：**相較於傳統依賴物理影像提供幾何資訊作為適應性放射治療的參考，先進的在線生物影像開啟了質子/重粒子治療嶄新的視野。透過分次治療過程中即時取得的生物影像資訊，可掌握腫瘤對輻射的反應，進而調整治療策略，實現更精準且個人化的治療優化。不同於傳統需注射顯影劑的分子影像，在線生物影像訊號來源為質子或重粒子治療過程中自然產生的正子發射核，由於無需額外注射顯影劑，該技術特別適合應用於治療期間的即時動態造影。目前，應用於導引質子/重粒子治療的在線生物影像技術仍處於臨床前研究階段。本文將介紹先進在線生物影像技術及其導引適應性質子/重粒子治療的應用前景、該技術所面臨的挑戰、國際研發現況、本實驗室在質子治療領域的最新研究進展，以及未來趨勢展望等。

## ■ 前言

放射治療是用高能量的輻射線來殺死癌細胞或抑制癌細胞生長的一種治療方法。它是癌症治療中很重要的一種方式，常常跟手術、化學治療一起搭配使用。放射治療是給予腫瘤一定的輻射能量，以直接或間接方式造成細胞傷害，引起後續的生物效應。放射治療的核心目標是精準地將足夠高的輻射劑量照射於腫瘤上，最大限度地消滅癌細胞以達到治療效果；同時，在治療過程中，限制正常器官所承受的輻射量，最大程度保護周圍正常組織與重要器官，降低副作用。因此，放射治療仰賴非侵入式的影像技術，例如電腦斷層掃描 (Computed Tomography, CT) 或是磁振造影 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)，來精確定位並制定治療計劃。

現行的放射治療設計主要藉由影像提供的實體腫瘤位置與體積 GTV (gross tumor volume) 為基礎(ICRU report 62)，考慮腫瘤及腫瘤可能侵犯的範圍(在影像看不到的腫瘤細胞微小擴散部分)，進一步擴大成臨床靶區 (Clinical Target Volume, CTV)。再進一步考量治療過程中病人器官運動(例如呼吸、尺寸與形狀變化)及病人擺位或治療儀器設備誤差等，於 CTV 外加上適當緩衝區域，形成計畫靶區 PTV (planning target volume, PTV)，以確保放射劑量能完整覆蓋腫瘤目標。上述 GTV、CTV 和 PTV 間的關係如圖 1 所示。根據現有放射治療常規，治療計劃處方劑量著重於對 PTV 的完整包覆度、劑量均勻度與危急器官保護能力。在此所謂的劑量

均勻度，是期望 PTV 內的處方劑量分佈均勻，保證靶區接受足夠劑量的照射，避免有過高（熱點）或不足（冷點）劑量的出現，以確保治療效果並減少副作用。由於上述需求，現階段使用的影像技術以提供物理資訊（例如腫瘤位置、體積大小等）為主。

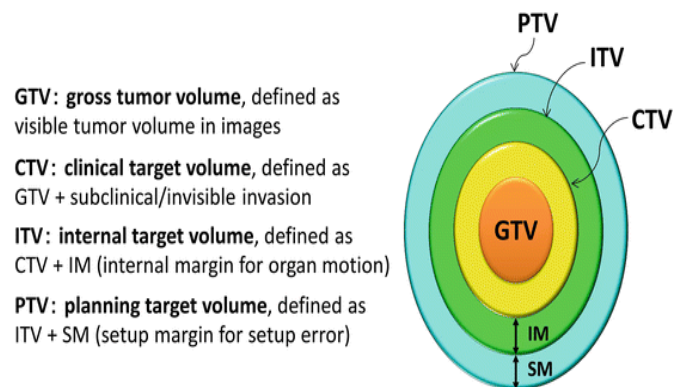


圖 1 放射治療的靶區定義(引自 ICRU report 62)

由影像 GTV 往外擴的 CTV 和 PTV 範圍是根據患者的群體統計數據及臨床經驗設定的，在 PTV、CTV 範圍於治療期間不改變的假設下，治療前制定的治療計劃可以在整個治療過程沿用。但如若實際考量每個病患對治療的反應，則應根據病患的個體差異做調整。治療計劃的 CTV 和 PTV 是依據治療前的腫瘤大小及其在病患體內的位置、病人體型等而設計，但隨著治療過程的演變，在治療期間預期接受治療的靶區可能已經變形到原定 PTV 範圍以外；或是因腫瘤的消融使得原定 PTV 照射範圍太大，造成正常器官受到高劑量傷害。而影像導引放射治療(image-guided radiation therapy, IGRT)在治療期間監測腫瘤體積或位置的 GTV 變化，使 CTV 和 PTV 可根據每位患者腫瘤對輻射的響應情況做不同因應，以提升放射治療的精準度。這種根據患者實際照射情況，在腫瘤與正常組織的外形體積，甚至體型等的變化，可能對原本治療計劃的劑量分佈產生不可忽視的影響時，即因應進行治療計劃調整，以使輻射能更精準照射於腫瘤內，以增加腫瘤控制率並降低正常組織的副作用，此稱為適應性放射治療(adaptive radiotherapy)。

目前臨床常規 IGRT 以提供物理資訊的解剖性影像儀器為主。採用 MV 級或 KV 級的錐形射束 cone-beam CT (CBCT)最為常見。然而，CBCT 因有增加額外的輻射劑量，以及軟組織分辨解析度低(不易分辨腫瘤和正常組織，尤其是神經、肌肉等軟組織的結構)等缺點，因此 MRI 影像導引放射治療在近期亦見應用於臨床實務中。MRI 因具有較 CBCT 較佳的軟組織分辨能力，在 IGRT 應用上具有精準擺位、靶區運動管理、無額外游離輻射劑量等優點。不過 MRI 有掃描需時長，可能影響醫院每日治療病患流通量的缺點。

## ■ 生物影像導引個人化適應性放射治療

隨著精準醫學(precision medicine)、個人化醫療(personalized medicine)的蓬勃發展，放射治療也步入了精準放療時代。無論是新興質子/重粒子治療，還是傳統的光子治療，如何精準掌握治療靶區的劑量、提升腫瘤控制率，始終是放射治療領域的重要研究課題。精準放療的實現有三個主要步驟：精準的腫瘤靶區識別、精準的治療計劃設計、以及精準的治療計劃實施，影像技術在在以上步驟的實施中有至關重要的作用。理想的適應性放射治療除考量治療期間每位患者腫瘤及周圍正常組織的物理性變化(腫瘤體積變化)外，也考慮患者對游離輻射的生物響應(biological response)，特別是腫瘤的缺氧(hypoxia)狀態，如圖 2 所示。

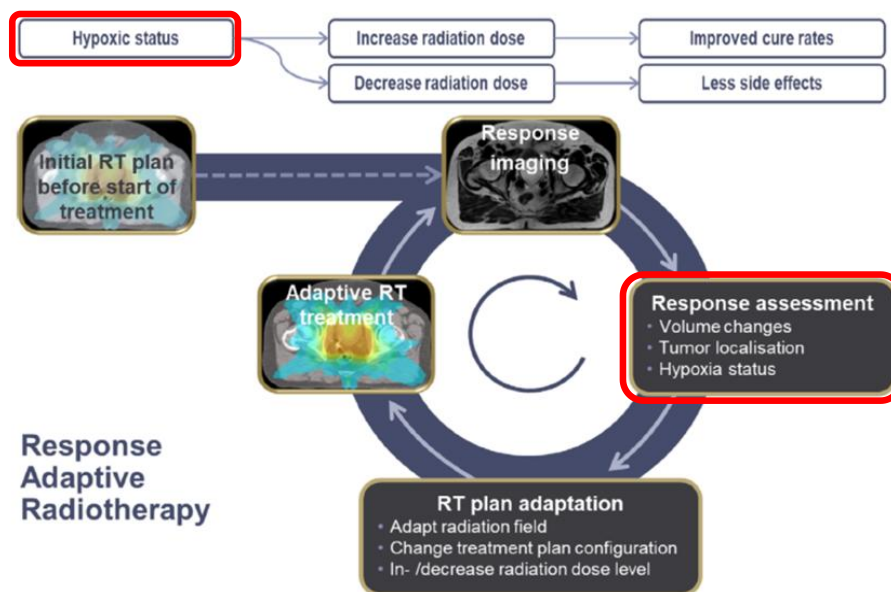


圖 2 先進個人化適應性放射治療之流程。治療期間利用 Bio-IGRT 監測病患的治療反應(例如腫瘤缺氧狀態)，回饋作為調整劑量參考，以獲得最佳的治療成效(引自 Gregoire et al., 2020)。

根據基礎放射生物學，給予腫瘤一定的輻射劑量，將以直接或間接方式造成細胞傷害並引起後續的生物效應。輻射照射引起的自由基與氧氣反應後產生更多不穩定的過氧化物(peroxide)與超氧化物(superoxide)將會對細胞中的 DNA、蛋白質等分子造成傷害。腫瘤在缺氧的環境下，由於缺乏足夠的分子氧參與自由基反應，相同劑量的輻射所誘導的氧化損傷相對減少，因此降低輻射對腫瘤細胞的殺傷效果。換言之，缺氧狀態下的腫瘤細胞對輻射治療的敏感度下降，產生所謂的「輻射抗性」(radioresistance)。因此，缺氧的腫瘤細胞往往需要更高的放射劑量，根據文獻，約為正常氧氣狀況下的 2.5 至 3 倍，才能達到相同的治療效果(Sorensen et al., 2020; Gerard et al., 2019)。以小鼠前列腺癌模型(TRAMP-C1 腫瘤)研究為例，TRAMP-C1 腫瘤在分次治療 2 至 3 週後，受照射腫瘤約產生 10~15%的缺氧區域。這些區域因輻射照射造成血管崩解，所以幾乎沒有發現微血管存在，致含氧量較差。腫瘤在這種慢

性缺氧狀態會吸引或促進巨噬細胞(TAMs)的聚集，這些巨噬細胞可能成為一個細胞激素的儲存區，進一步使腫瘤在缺氧與壞死的同時仍能再生長(Chen et al., 2009)。這些仍在增長的慢性缺氧狀態腫瘤，對輻射不敏感，因此可能使得腫瘤增長更為快速(Stieb et al., 2018)。這表示放射治療可能改變腫瘤內的血管結構或低氧微環境，進而使腫瘤的缺氧狀態惡化，導致輻射抗性上升。若仍採用原定的均勻劑量照射，可能造成局部劑量不足，增加腫瘤復發的風險。此時，根據缺氧區域的分佈局部調高腫瘤的輻射劑量，有助於維持治療效果並抑制腫瘤的再生潛力。這種結合可提供生物資訊的影像導引技術(biological image-guided radiotherapy, 以下簡稱為 Bio-IGRT) 的先進適應性放射治療，將腫瘤生物異質性納入考量，針對腫瘤內生物靶區 BTV ( biological target volume )，如圖 3 所示，進行局部劑量加強 ( boost )，以實現個人化且更精準有效的治療。

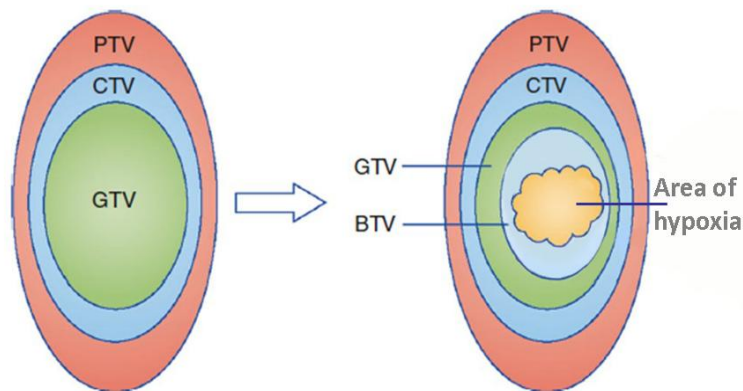


圖 3 先進放射治療納入 BTV 的考量(引自 Beaton et al.,2019)

換言之，此時在 PTV 內的 BTV 部分會有較高的輻射劑量，此概念與現行臨床上強調 PTV 內劑量均勻分佈的做法有很大不同。由於傳統以 CT 為基礎的解剖影像無法反映腫瘤內的血液供應、缺氧狀態及增殖活性等生物特性，Bio-IGRT 需要藉助分子影像技術，以非侵入性方式顯示與放射敏感性密切相關的生物標靶。透過這些技術，可標定腫瘤內部的生物學特徵(如缺氧區域)及其輻射敏感性分布，進而實現真正的個人化放射治療，最大程度地殺傷腫瘤細胞，同時保護正常組織。具有可提供生物資訊影像有核子醫學 PET (positron emission tomography) 分子影像或功能性磁振造影 (functional MRI, fMRI) 等技術，其中透過注射缺氧顯影劑如  $^{18}\text{F}$ -MISO ( $^{18}\text{F}$ -Fluoromisonidazole) 或  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM ( $^{64}\text{Cu}$ -diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) 之  $^{18}\text{F}$ -MISO-PET 或  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM-PET 造影是目前臨床研究上最常見的顯示腫瘤缺氧資訊的分子影像(Beaton et al.,2019; Chang et al., 2013; Thorwarth et al., 2007;

Dalah et al., 2020)。以圖 4 為例，(右)為現行藉由 CT 影像(物理影像)制定治療計劃所描繪的傳統 CTV 區域(紅色框線)；(左)為在放射治療前進行  $^{18}\text{F}$ -MISO-PET/CT 檢查，透過  $^{18}\text{F}$ -MISO-PET 分子影像結合 CT 解剖性影像可顯示腫瘤內的缺氧分佈，放射腫瘤醫生可根據此生物影像制定 BTV 範圍並調整輻射劑量。然而放射治療採分次方式治療，整個完整療程往往長達一至數個月。在整個治療期間，如前文所述，腫瘤內缺氧區域分佈與缺氧程度可能會隨治療的過程而變化，因此只有在治療前僅一個時間點的腫瘤缺氧資訊是不夠的。所以先進的個人化精準放射治療的策略是在分次治療期間以在線經常性監視腫瘤內缺氧隨治療的變化，讓醫師在治療過程掌握腫瘤狀態並適時優化治療計劃。

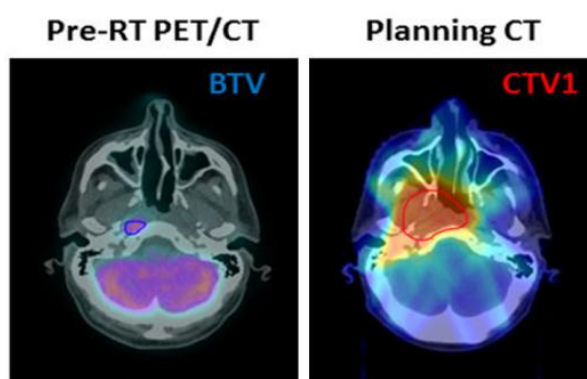


圖 4 左圖為放射治療前的  $^{18}\text{F}$ -MISO-PET/CT 缺氧影像(生物影像)及缺氧 BTV 區域(藍色框線)；右圖為藉由 CT 影像(物理影像)制定治療計劃所描繪的傳統 CTV 區域(紅色框線)及劑量分佈(引自 Mohamed et al., 2017)

根據近年的 Bio-IGRT 研究，在放射治療期間在線(on-line)監測腫瘤內缺氧區域與程度的變化，對敏感性不同的靶區給予差別化的劑量照射，或是給予輻射增敏劑，可達到較佳的腫瘤控制率(Shen et al., 2020; Gregoire et al., 2020; Lapa et al., 2021)。在光子放射治療領域，現已有廠商發展結合直線加速器與生物影像造影儀器的 fMRI-LINAC 及 PET/CT-LINAC 機型(Gregoire et al., 2020; Shirvani et al., 2021)。礙於醫療技術於臨床實現需要冗長臨床試驗與上市驗證，目前臨床常規在線 IGRT 導引放射治療仍以監測腫瘤體積解剖學變化的 CT 影像為主，但展望未來利用在線 Bio-IGRT 於分次治療時經常性監視腫瘤內早期生物反應(如缺氧)的變化並進行生物影像導引之個人化適應性放射治療將是指日可待。不過在未來例行運作上，傳統光子治療利用核子醫學 PET 技術實現 Bio-IGRT 需要注意兩個問題，一是在每次掃描前配合核醫缺氧顯影劑如  $^{18}\text{F}$ -FMISO 注射病患體內並分布適當時間(通常是約 2–4 小時)後進行 PET 造影，故實際執行須注意光子治療排程與  $^{18}\text{F}$ -FMISO 藥物注射時間的相互搭配。二是核醫缺氧顯影劑會有增加額外輻射劑量的隱憂。所幸質子或重粒子治療的 Bio-IGRT，因其有自發訊號源，病患無需注射  $^{18}\text{F}$ -FMISO 等核醫缺氧顯影劑，在例行實現上較無前述的兩個隱憂。

## ■ 質子與重粒子治療的生物影像自發訊號源產生機制

有別於光子 Bio-IGRT 治療的 PET 分子影像需要注射  $^{18}\text{F}$ -FMISO 等核醫缺氧顯影劑作為正子訊號源，質子或重粒子治療達成 Bio-IGRT 分子影像的訊號源是自然產生的，無需另外注射核醫藥物。對於質子治療而言，這種自發訊號源是來自質子入射人體與組織或腫瘤作用自然產生的二次粒子。對於重粒子治療，則是利用入射人體後的重粒子射束(例如  $^{15}\text{O}$ ) 作為在線監測腫瘤生物資訊的訊號來源。無需額外注射核醫藥物，這對醫病而言，治療排程無需與核醫藥物體內分佈時間搭配，時間動線安排可較為順暢，且沒有額外輻射劑量問題，適合做為經常性分次治療的在線即時監測使用。以質子治療為例，質子入射患者體內自然產生可作為 Bio-IGRT 訊號源的加馬光子主要有兩種類型。當質子與人體組織原子核發生非彈性碰撞，如圖 5 之  $^{16}\text{O}$  靶核為例，圖 5(a)為  $^{16}\text{O}$  靶核被激發至激態，在奈秒時間產生瞬發加馬光子(prompt gamma rays)。另一是  $^{16}\text{O}$  靶核被質子撞擊碎片化(nuclear fragmentation)而產生  $^{15}\text{O}$  正子發射核(positron-emitting nuclei)，如圖 5(b)所示(Paganetti, 2017)。質子入射人體後產生的正子發射核主要是  $^{15}\text{O}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$  等，如表 1 所列。這些正子發射核衰變產生的正子(positron)與周圍組織中的電子互毀生成正子互毀加馬光子(positron-annihilation gamma rays)。以圖 5(b)為例，質子撞擊  $^{16}\text{O}$  靶核產生  $^{15}\text{O}$  正子發射核，而  $^{15}\text{O}$  發射的正子與電子作用產生一對正子互毀加馬光子並衰變為  $^{15}\text{N}$ 。選擇能量適當可穿透體外的二次加馬光子源，可以作為監測腫瘤生物反應的信號源。對於質子治療誘發的二次加馬光子偵測方式，國際上的研究可分成兩大類。一類是嘗試直接偵測  $^{16}\text{O}$  或  $^{15}\text{O}$  瞬發加馬光子，以觀測腫瘤區域隨治療過程的含氧量變化(Verburg et al., 2014; Hueso-González et al., 2018)。這類方法因  $^{15}\text{O}$ 、 $^{16}\text{O}$  的瞬發加馬光子能

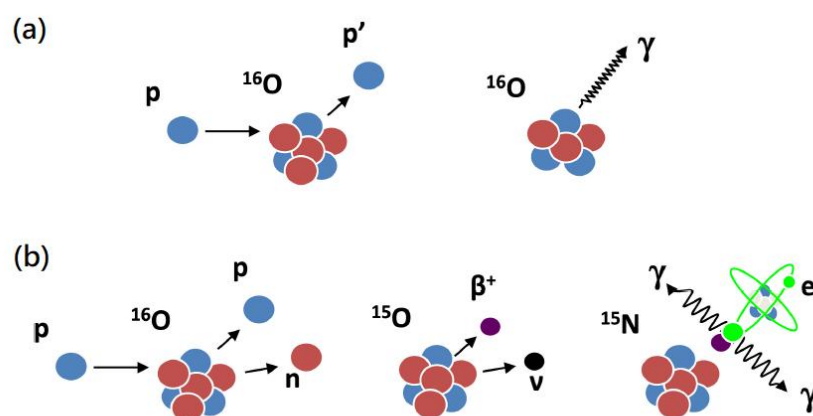


圖 5 質子入射人體與體內組織原子核作用(以  $^{16}\text{O}$  為例)，自然產生可作為 Bio-IGRT 訊號源的兩種加馬光子類型；(a)瞬發加馬光子，以及(b)正子互毀加馬光子的產生機制 (引自 Paganetti, 2017)

量很高(5.18, 5.24, 6.13, 6.18 MeV 等)且存在時間短(奈秒等級)，利用現行加馬探頭技術進行定量成像，並期望能準確評估缺氧程度的變化率，以人類現有技術水準挑戰還相當高 (Krimmer et al., 2018)。另一類是利用質子入射體內與組織的 O、C、N 等原子核作用產生的正子發射核訊號源來進行正子成像與定量。相較瞬發加馬光子的偵測成像，正子發射核產生的正子互毀加馬光子能量為 511 keV，其能量適中且偵檢成像技術上較為成熟，較有機會快速進入常規臨床實踐。

正子發射核成像雖與核子醫學的 PET 造影原理相似，但因其正子發射核的來源不同，故其影像的解讀完全不同。質子/重粒子治療的正子成像可追溯至十餘年前的離線(off-line) PET 時期。多年來雖質子治療用 PET 儀器已多有進步，但在質子/重粒子治療領域其應用還是以滿足醫學物理需求的射程驗證(range verification)為主( Handrack et al., 2017; Pinto et al., 2014; Parodi, 2020)。透過追蹤腫瘤內的正子放射核種變化，來觀測質子/重粒子治療期間的腫瘤生物反應，這是近年的新觀念。尤其是  $^{15}\text{O}$  隨生物洗出(biological washout)率的變化，來觀測治療期間的腫瘤缺氧狀態，具有關聯腫瘤治療反應的潛力(Dalah et al., 2020)。

表 1 質子入射體內與組織的 O、C、N 等原子核作用產生的正子發射核和其半衰期 (引自 Espana & Paganetti, 2011)

target	nuclear reaction channels	$\beta^+$ isotopes	half-life
C	$^{12}\text{C}(p,pn)^{11}\text{C}$ , $^{12}\text{C}(p,p2n)^{10}\text{C}$	$^{10}\text{C}$ , $^{11}\text{C}$	19.29 s, 20.33 m
N	$^{14}\text{N}(p,2p2n)^{11}\text{C}$ , $^{14}\text{N}(p,pn)^{13}\text{N}$ , $^{14}\text{N}(p,n)^{14}\text{O}$ ,	$^{13}\text{N}$	9.96 m
O	$^{16}\text{O}(p,pn)^{15}\text{O}$ , $^{16}\text{O}(p,3p3n)^{11}\text{C}$ , $^{16}\text{O}(p,2p2n)^{13}\text{N}$ , $^{16}\text{O}(p,p2n)^{14}\text{O}$ , $^{16}\text{O}(p,3p4n)^{10}\text{C}$	$^{14}\text{O}$ , $^{15}\text{O}$	70.61 s, 122.24 s
P	$^{31}\text{P}(p,pn)^{30}\text{P}$	$^{30}\text{P}$	2.50 m
Ca	$^{40}\text{Ca}(p,2pn)^{38}\text{K}$	$^{38}\text{K}$	7.64 m

## ■ 重粒子治療的生物影像導引技術研發現況

質子/重粒子誘發之  $^{15}\text{O}$  正子發射核的生物洗出模型，如圖 6 所示。當質子入射腫瘤時產生  $^{15}\text{O}$  正子發射核，亦或以重粒子治療設備直接入射  $^{15}\text{O}$  時，腫瘤組織的  $^{15}\text{O}$  正子發射核假設透過 Form1 和 Form2 兩種形式從腫瘤擴散至血管中，虛線表示血管壁的位置。其中  $k_{2,1st}$  為 Form1 的洗出常數，而  $k_{2,2nd}$  為 Form2 的洗出常數。這兩種形式的生物洗出率可以透過單隔室雙成分模型(single compartment with two components)，由動態 PET 影像定量推估出來 (Toramatsu et al., 2022)。相較 Form1，Form2 為清除階段的洗出(washout in the elimination phase)，故 Form2 的平均生物洗出率較 Form1 的來得慢 (Toramatsu et al., 2022)。由於  $^{15}\text{O}$  正子發射核半衰期僅有 2.037 min，所以質子/重粒子治療用 PET 以追蹤 Form1 的生物洗出率為主。

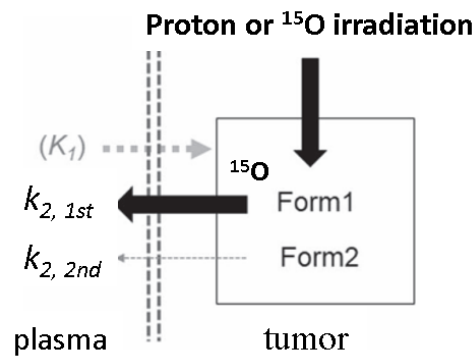


圖 6 質子/重粒子誘發之  $^{15}\text{O}$  正子發射核由腫瘤擴散至血管之生物洗出模型 (引自 Toramatsu et al., 2022)。

如前文，當腫瘤處於輻射照射所致的慢性缺氧狀態時，該區域的微血管密度很低，此時正子發射核流出至血管的生物洗出率會較正常無缺氧狀態的慢，因此  $k_{2,1st}$  值較小。相反地，當有較多的微血管新生時，腫瘤的生物洗出率會較為快速，此時  $k_{2,1st}$  值較大。因此，利用在線 PET 針對腫瘤進行動態掃描，追蹤並量化分析正子發射核的生物洗出率常數  $k_{2,1st}$  可作為推測腫瘤內部微環境變化的指標，進而輔助評估腫瘤缺氧程度及放射敏感性差異，為個別化質子/重粒子治療策略提供生物學依據。Martínez-Rovira 等人以蒙地卡羅模擬研究，最早提出了透過追蹤正子放射核種 (如  $^{15}\text{O}$ ) 隨生物洗出變化以評估腫瘤缺氧或灌注(perfused)狀態的概念 (Martínez-Rovira et al., 2015)。2022 年 Toramatsu 等人使用日本千葉重粒子醫用加速器 (HIMAC)，以  $^{15}\text{O}$  主射束照射荷瘤大鼠腫瘤(C6 cell line)，首見利用重粒子在線 PET 追蹤  $^{15}\text{O}$  射束照射腫瘤後的正子發射核分佈，再由影像定量估算腫瘤的生物洗出率，藉以分辨缺氧/灌注狀態的腫瘤(Toramatsu et al., 2022)。這項動物研究證明了以在線 PET 監測重粒子治療的腫瘤生物反應是具實務可行性的。2023 年 Toramatsu 團隊更進一步利用 DCE-MRI (dynamic contrast-enhanced MRI) 驗證重粒子治療用 PET 分析的腫瘤生物洗出率與 DCE-MRI 所得的顯影劑由腫瘤向血管的外流率(efflux rate)為高度正相關(Toramatsu et al., 2023)。DCE-MRI 是 fMRI 的一種，在臨床上常用來測量腫瘤血流量、血管通透性和間質及血管內容量的變化，可以反應腫瘤內的血液循環、微血管生成，以及通透性等生物訊息。一般而言，血流灌注良好或通透性高的組織，由 DCE-MRI 實驗推算之顯影劑流出率常數  $k_{2a}$  值較大，而血流減弱、壞死或缺氧區域的  $k_{2a}$  值則會下降。此現象與 PET 的生物洗出率常數概念所描述的過程相似。基於此，由 DCE-MRI 實驗推算之顯影劑流出率常數  $k_{2a}$  與重粒子 PET 實驗所得之生物洗出率常數  $k_{2,1st}$  顯示出高度正相關。這進一步驗證了重粒子 PET 影像中正子發射核生物洗出率的定量結果，具有作為腫瘤缺氧分佈重要指標的潛力。

## ■ 質子治療用的生物影像技術挑戰

就輻射抗性而言，質子治療對於腫瘤缺氧相關資訊的依賴程度遠高於重粒子治療。有鑑於此，本實驗室的研究方向與前述日本團隊有所區別，目前著重於研發應用於質子治療之 PET 成像與量化技術，以提供準確的生物影像資訊。對於質子治療，生物影像訊號源的  $^{15}\text{O}$  正子發射核是來自質子與人體組織作用產生的二次粒子。有別於重粒子治療的正子發射核是來自主射束，作為 PET 生物影像造影的訊號源，質子束產生的  $^{15}\text{O}$  正子發射核在數量上先天不足。加馬影像量化的不確定性主要來源之一就是統計誤差，若加馬光子訊號源數量不足，偵測訊雜比(signal-to-noise ratio)差，則統計誤差大使得影像品質與影像定量準確度下降。尤其是  $^{15}\text{O}$  正子發射核的半衰期短(2.037 min)， $^{15}\text{O}$  正子發射核數量衰減快。考量 PET 造影的訊號源數量，提供質子治療之腫瘤缺氧資訊的 PET 儀器最好是原位(*in-situ*) PET 設計，也就是病患在質子治療相同的位置進行動態 PET 造影。早期的 in-room PET 或是 off-line PET 相隔射束結束(*beam off*)時間長(分別是大於 5 min，以及 30 min)方開始掃描。但經過 5 min 後， $^{15}\text{O}$  正子發射核數量已大量衰減，剩餘量僅為原始的 18.24%，使得原本訊號源數量不足問題就更為嚴重。

表2 質子/重粒子*in-situ* PET及核醫PET比較

核醫PET	重粒子用 <i>in-situ</i> PET	質子用 <i>in-situ</i> PET
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 正子訊號來源：注射人體的正子標誌藥物(e.g. <math>^{18}\text{F}</math>-FMISO, <math>^{18}\text{F}</math>-FDG)</li> <li>• 正子訊號數量：優化後適中</li> <li>• 照射室背景輻射干擾：無</li> <li>• 正子種類：單一核種</li> <li>• 訊雜比挑戰：低</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療主射束：<math>^{15}\text{O}</math>、<math>^{11}\text{C}</math>或其他正子</li> <li>• 正子訊號來源：主射束 ( e.g. <math>^{15}\text{O}</math>)</li> <li>• 成像訊號數量：主射束，正子數量多</li> <li>• 照射室背景輻射干擾：小 (相對訊號)</li> <li>• 正子種類：多核種</li> <li>• 訊雜比挑戰：中</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療主射束：質子</li> <li>• 正子訊號來源：質子入射人體誘發產生的二次粒子( e.g. <math>^{15}\text{O}</math>)</li> <li>• 成像訊號數量：二次粒子，正子數量少，是主射束粒子的幾個數量級以下。</li> <li>• 照射室背景輻射干擾：大 (相對訊號)</li> <li>• 正子種類：多核種</li> <li>• 訊雜比挑戰：高</li> </ul>

質子治療應用情境的 *in-situ* PET 技術與核子醫學大不同，如表 2 比較，其挑戰以質子治療用 *in-situ* PET 的為最高。通常核子醫學造影僅使用單一正子同位素標誌藥物，且該正子同位素是經過審慎選擇的，其衰變的加馬能量很單純。例如  $^{18}\text{F}$  的衰變 96.86%為正子發射，3.14%為電子捕獲(*electron capture*)，所以造影時的射源很單純只發射正子互毀的 511 keV 加馬光子。有別於核子醫學的單純環境，質子或重粒子治療時環境充斥二次粒子(如中子、瞬發加馬光子等)，以及二次粒子誘發的延遲加馬光子(*delayed gamma rays*)等。這意味著質子/重粒子治療用在線 PET 儀器，面臨高背景雜訊干擾與低訊雜比的挑戰。這有如天文觀測時，要在有光害的環境中偵測變星的光量變化般的具有挑戰。另外，囿於治療室射束出口的空間

限制，*in-situ* PET 系統的偵檢探頭通常採非環形而不適合用核子醫學的環狀 PET 設計。本實驗室自製的 *in situ* DH-qPET (dual-head quantitative PET) 系統即採用雙探頭設計。雙探頭設計的優點是探頭間距離可調整儘量趨近被測目標，可提高正子發射核訊號偵檢效率。但其缺點是無法獲得完整斷層掃描角度的數據擷取(在不旋轉探頭或被照物做掃描的狀況下)。這種不完整取樣的有限角度(limited angle)掃描會因數據取樣不完整而產生拉長假影(elongation artifact)並影響定量準確度。質子治療的生物影像導引技術研發現況

為實現並驗證質子治療用 PET 提供生物影像資訊可行性，本實驗室自製 *in-situ* DH-qPET 系統，除克服原位正子掃描的強背景輻射干擾造成的實務問題(例如偵檢器 offset 隨機偏移，偵測能譜飄移、高比率隨機時訊符合等等)後，也針對雙探頭非環型 PET 的有限角度掃描問題提出一個新影像重建演算法，sc-MLEM (sampling completeness-based maximum-likelihood expectation maximization)。我們提出的 sc-MLEM 新方法，考量了視野範圍內不同位置成像點之取樣完整程度，再結合先驗資訊自動調整加權因子以平衡取樣不完整度的影響。此方法具新穎性已取得中華民國發明專利(TWI-869256)。sc-MLEM 的效果可見於圖 7。圖 7 顯示在不同取樣完整度位置的 5 mm 直徑球狀正子射源之 PET 重建影像，圖 7 右為以 sc-MLEM 新方法重建所得、圖 7 左為以傳統 MLEM 方法所得之影像。由圖 7 左可知，取樣完度愈小時，傳統 MLEM 所得影像的拉長假影愈嚴重；而圖 7 右顯示使用本實驗室研發的 sc-MLEM 方法可有效抑制有限角度造成的拉長模糊化假影。在取樣不完整下，有限角度也會造成影像定量的不準確。根據實驗設計，此置放於不同取樣完整度位置之球狀正子射源，其活度都相同，

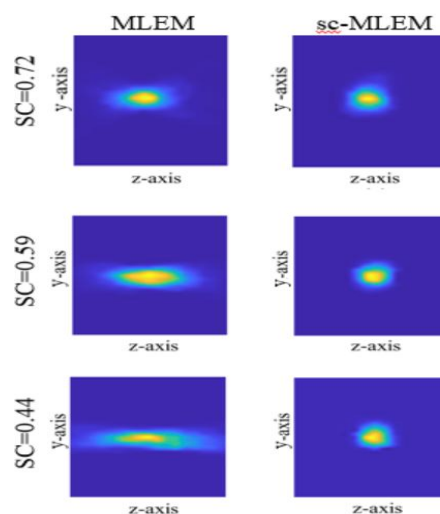


圖 7 以 sc-MLEM 影像重建新方法(右)與傳統 MLEM 方法(左)獲得位於不同取樣完整度位置的 5 mm 直徑球狀正子射源影像；取樣完度愈小，傳統 MLEM 所得影像的拉長假影愈嚴重；使用本團隊研發的 sc-MLEM 方法可有效抑制有限角度造成的拉長假影。

所以活度量化的真值(true value)也應都相同。如圖 8 顯示，隨著取樣完整度愈小，傳統 MLEM 所得之射源活度量化值被低估愈嚴重。圖 8 縱座標為影像量化值相對真值，愈接近 1 愈準確。比較圖 8，sc-MLEM 新方法可有效抑制有限角度影響，所得射源活度量化值較接近真值。即使在取樣完整度較低的狀況下，活度值被低估現象也較不明顯。

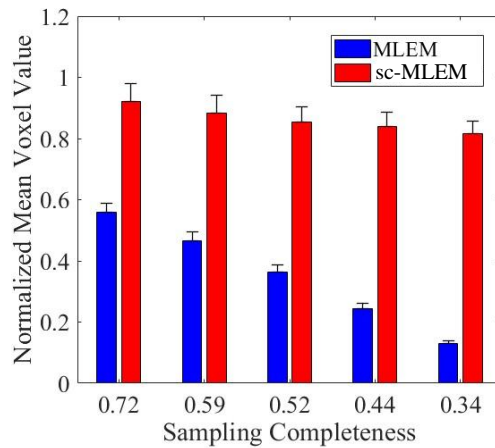


圖 8 比較 sc-MLEM 和 MLEM 方法所得 5 mm 直徑球狀正子射源重建影像之量化值。sc-MLEM 新方法可以改善傳統 MLEM 隨取樣完整度愈低，而量化值愈為低估的現象。該球狀正子射源雖所放位置不同，但有相同的活度值。

**質子照射動態假體驗證** —以質子束照射具有洗出功能的動態假體，射束結束後立即以自製 *in-situ* DH-qPET 進行動態造影掃描，實驗照片如圖 9(a)。圖 9(b)顯示三個不同洗出速率假體分別於 0~60 sec (上)和 300~360 sec (下)的 x-y 切面活度影像。因動態假體內填充水，所以質子照射後產生的正子發射核主要為  $^{15}\text{O}$ 。這三個假體的洗出速率分別是無洗出、慢速及快

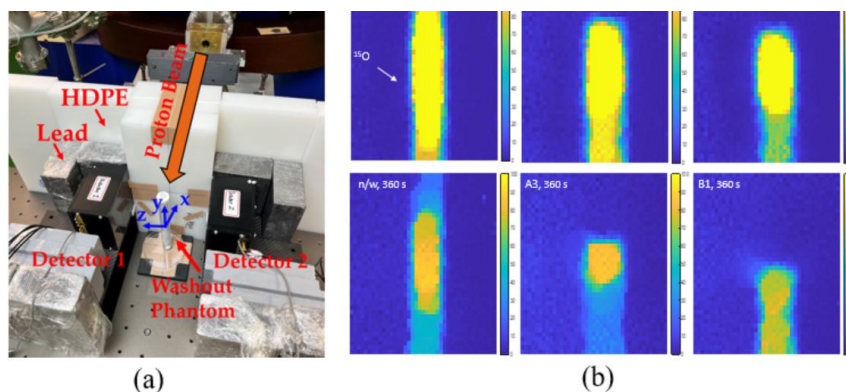


圖 9 以質子束照射動態假體(假體內填充水)，射束結束後立即以自製 *in-situ* DH-qPET 進行動態造影掃描，實驗照片如圖 9(a)。圖 9(b)為三個不同洗出速率假體分別於 0~60 sec (上)和 300~360 sec (下)的 x-y 切面之正子活度影像。

速，分別呈現在圖 9(b)的左、中、右欄。其中標示為 A3 的慢速假體為 A 群假體中任選的一個；標示為 B1 的快速假體為在 B 群假體中任選的一個。比較圖 9(b)可知，左欄之無洗出假體在 360 sec 後，除影像強度因活度衰變而減弱外，其正子分佈相較 60 sec 的影像高度不變。至於 A3 假體(中)和 B1 假體(右)在 360 sec 後，其正子分佈相較 60 sec 的影像，B1 假體的正子分佈高度變化較 A3 來得大，也就是 B1 假體的洗出速率較 A3 假體快。根據冷測試(cold test)結果，B 群假體的洗出率較 A 群快。圖 9(b)證明正子影像結果與冷測試結果相符。冷測試為以光學攝影方式直接量測假體之洗出速率，因假體為透明，固可採用此法。因冷測試分析不涉及模型假設，可以較為直觀也較為準確。

將 A、B 兩群不同洗出速率的假體各 3 個，分別進行質子照射後用 *in-situ* DH-qPET 造影，所擷取的數據再分別以 MLEM 及 sc-MLEM 方法重建正子活度影像。圖 10 為其中一個洗出假體的三維活度影像，觀察比較(a) MLEM 及(b) sc-MLEM 方法所得影像，可知 sc-MLEM 方法明顯可有效減少洗出假體的拉長假影及模糊化。利用活度影像進一步以單隔室雙成分模型量化萃取獲洗出率參數影像。比較生物洗出假體 A、B 兩群之相對洗出半衰期(washout half-

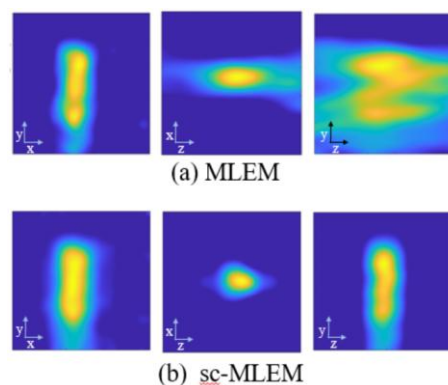


圖 10 以(a) MLEM 及(b) sc-MLEM 方法所得之一洗出假體的三維活度影像。我們提出的 sc-MLEM 新方法明顯可有效減少有限角度造成的拉長假影及模糊化。

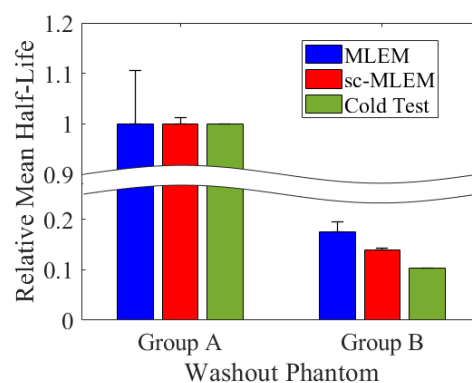


圖 11 比較 MLEM 及 sc-MLEM 方法所得洗出假體的影像量化結果，sc-MLEM 所得之相對洗出半衰期較接近冷測試結果，較為準確。

life)，並與冷測試所得速率比較。圖 11 為 A、B 兩群組的相對洗出半衰期比較，洗出半衰期愈大，則表示洗出速率愈慢。由於冷測試所得的 B 群洗出半衰期為 A 群的 0.12 倍；以 sc-MLEM 及 MLEM 重建影像所得的 B 群洗出半衰期分別為 A 群的 0.14、0.18 倍。新方法 sc-MLEM 量化結果較為接近冷測試的，這意味著 sc-MLEM 可以較準確地還原了 A、B 兩群假體間的相對洗出速率差異，這對於定量分析中準確反映生物洗出率是關鍵的。再進一步以區別指數(discriminability index, Simpson A. J. & Fitter M. J., 1973)比較 sc-MLEM 與 MLEM 影像所得的 A、B 兩群假體相對洗出半衰期的差異分別為 300.1 及 49.7。區別指數結果顯示以 *in-situ* DH-qPET 搭配 sc-MLEM 重建方法，對於區別不同生物洗出狀態的標靶有較佳的鑑別能力，相較 MLEM 的鑑別能力可提升超過 6 倍。

由以上質子照射假體實測的圖 10~11 可知，以 sc-MLEM 重建 *in-situ* DH-qPET 動態影像，能有效抑制非環形 PET 的取樣不完整問題，並獲得較佳的量化結果。特別是在動態成像條件下，根據非環形 PET 設計的 sc-MLEM 方法因其能更準確地反映放射性核種的時序變化，以及影像中目標區域的時間-放射活度曲線 (time-activity curve, TAC) 可信度，因而其量化分析獲得的生物洗出率的準確度也近一步獲得提升。

**質子照射荷瘤小鼠活體實驗**—本實驗利用自製 *in-situ* DH-qPET 於林口長庚醫院質子中心第五研究室進行質子照射活體荷瘤小鼠之動態造影測試。荷瘤小鼠由長庚大學醫學影像暨放射科學系游靜芳教授提供(註 1)。在此實驗，我們以 150 MeV 筆型質子束入射 57BL/6J 小鼠腿部的 TRAMP-C1 腫瘤，照片如圖 12(a)所示。質子照射小鼠腿部腫瘤產生的正子發射核影像及生物洗出率量化的初步結果如圖 12(b)所示。在圖 12(b)的左側為小鼠 PET 造影 1 分鐘之活度影像，右側為透過單隔室雙成分模型萃取獲得的生物洗出率參數影像。參數影像的色條

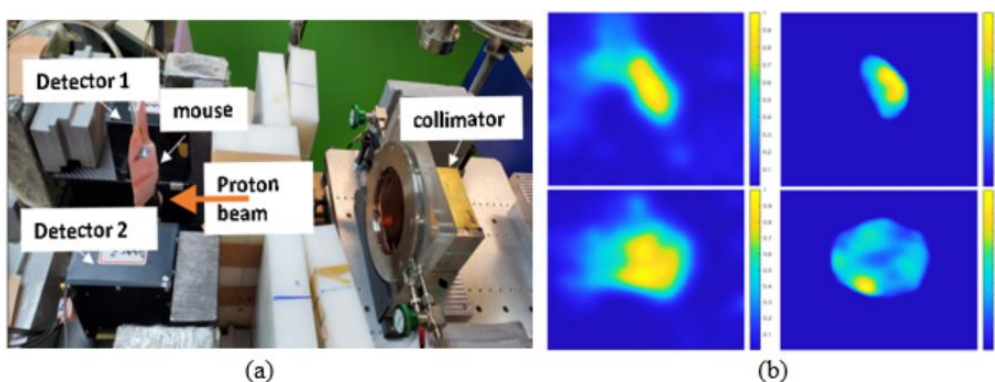


圖 12 (a)為於林口長庚醫院質子中心第五研究室進行質子照射活體荷瘤小鼠及 *in-situ* DH-qPET 動態造影實驗照片。(b)圖左側為兩隻小鼠腫瘤區域的正子發射核活度影像、右側為生物洗出率參數影像；上列小鼠腫瘤直徑為 1.2 mm，下列之小鼠腫瘤直徑為 12.6 mm。比較圖(b)右側參數影像，右上小腫瘤的生物洗出率快，而右下腫瘤生物洗出率變慢，尤其是在腫瘤核心區域；相較外圍區生物洗出較快。此與既知的腫瘤核心缺氧，外圍血管增生的現象一致。

(colorbar)數值代表生物洗出速率，顏色愈偏黃色則洗出率愈快，愈偏藍色則洗出率愈慢。圖 12(b)之上、下列影像分別來自兩隻不同的小鼠。上列小鼠腫瘤直徑 1.2 mm，實驗當時為腫瘤細胞植入第 7 天。下列小鼠腫瘤直徑為 12.6 mm，為腫瘤細胞植入第 17 天。觀察比較圖 12(b)右側的生物洗出率參數影像，右上小鼠的腫瘤生物洗出率較快，右下小鼠的腫瘤生物洗出率較慢，尤其是腫瘤的核心區域。根據合作團隊的 TRAMP-C1 腫瘤小鼠的病理組織切片研究結果，在腫瘤生長天數超過 12 天後腫瘤出現缺氧現象，並隨著生長天數增加腫瘤缺氧比率則愈高。究其原因是腫瘤生長體積愈大，腫瘤內部已有壞死現象，此時微血管密度低且腫瘤缺氧程度也愈高(Chen et al., 2016)。圖 12(b)右下小鼠腫瘤已成長至第 17 天，由 *in-situ* DH-qPET 取得的生物洗出率參數影像可知，該腫瘤核心區域生物洗出特別慢，可能是腫瘤核心缺氧機率大。至於腫瘤外圍區域生物洗出率較快，可能是外圍有血管增生。而圖 12(b)右上小鼠腫瘤尚在快速生長期，腫瘤血管增生密度高，所以由 PET 影像估算的生物洗出速率較高，也就是缺氧機率低。這個初步小鼠活體實驗結果與合作團隊先前的病理組織切片研究 (Chen et al., 2016) 所得之現象一致，這也初步驗證了以 *in-situ* DH-qPET 應用於質子治療過程中即時提供生物影像之可行性。後續實驗將擴充小鼠的樣本數，並規劃導入功能性磁共振造影進行比對，以進一步確認在線原位 PET 提供之腫瘤生物洗出率與缺氧狀態的相關性。

## ■ 未來展望

隨著輻射生物學和腫瘤微環境相關研究的日益深入，腫瘤對輻射的生物反應機制逐步被揭示，並說明其輻射抗性如何影響放射治療的效果。因應放射治療逐漸邁向個人化與精準化，即時掌握腫瘤的生物反應將成為導引放射治療策略的關鍵。在影像導引放射治療上，目前臨床常規仍以提供物理幾何資訊的解剖影像為大宗。這類物理影像在技術上較為成熟，其應用重點在於輔助確保治療過程中的病患擺位準確性與輻射劑量的精確投予。然而，僅提供幾何資訊的物理影像，已無法滿足掌握腫瘤的生物學特性與其對放射治療反應的臨床需求。因此，能夠以非侵入性評估腫瘤缺氧狀態、分佈情形及其對輻射抗性的生物影像技術，結合劑量強化策略，為影像導引放射治療開啟了嶄新的方向與思維模式。

未來的尖端 Bio-IGRT 放射治療將不僅侷限於單一生物影像模態，而是朝向物理與生物影像多模態融合的方向發展。期望能最大限度地挖掘影像資訊，獲得更全面的腫瘤資訊來更導引治療計劃的設計或調整，從而提升放射治療的精準性。特別是在質子與重粒子治療中應用 Bio-IGRT，由於粒子束本身可自然產生生物影像所需的自發性訊號源，無需額外注射顯影劑，大幅提升了在線生物影像取得的便利性，進而使治療期間得以更頻繁地監測並掌握腫瘤對輻射的反應與狀態變化。因此，進一步結合原位 PET 與錐形射束 CT 等儀器裝置，可藉由物理

解剖影像在空間解析度的優勢，更為強化生物影像導引的精確性，實現以生物效應為核心的個人化精準粒子治療之願景。

## ■ 附註

註 1：本動物實驗通過長庚大學動物實驗委員會許可進行(IACUC:CGU110-139)

## ■ 參考資料

- Beaton, L., Bandula, S., Gaze, M. N., Sharma, R. A. (2019). How rapid advances in imaging are defining the future of precision radiation oncology. *British Journal of Cancer*, 120(8), 779-790. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0412-y>
- Chang, J. H., Wada, M., Anderson, N. J., Lim Joon, D., Lee, S. T., Gong, S. J. et al. (2013). Hypoxia-targeted radiotherapy dose painting for head and neck cancer using (18)F-FMISO PET: a biological modeling study. *Acta Oncologica*, 52(8), 1723-1729. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.759273>
- Chen, F. H., Chiang, C. S., Wang, C. C., Tsai, C. S., Jung, S. M., Lee, C. C. et al. (2009). Radiotherapy decreases vascular density and causes hypoxia with macrophage aggregation in TRAMP-C1 prostate tumors. *Clinical Cancer Research*, 15(5), 1721-1729. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1471>
- Dalah, E. Z., Yang, C., Hart, V. P., Zhang, Q., Hu, Y., Li, X. A. (2020). Mapping transient hypoxia from in situ activation of <sup>15</sup>O by photon beams: A simulation study. *Radiation Physics and Chemistry*, 172, 108815. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.108815>
- España, S., & Paganetti, H. (2011). Uncertainties in planned dose due to the limited voxel size of the planning CT when treating lung tumors with proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56, 3843-3856.
- Gerard, M., Corroyer-Dulmont, A., Lesueur, P., Collet, S., Cherel, M., Bourgeois, M., et al. (2019). Hypoxia imaging and adaptive radiotherapy: a state-of-the-art approach in the management of glioma. *Frontiers in Medicine*, 6, 117. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00117>
- Grégoire, V., Guckenberger, M., Haustermans, K., Lagendijk, J. J. W., Ménard, C., Pötter, R., et al. (2020). Image guidance in radiation therapy for better cure of cancer. *Molecular Oncology*, 14(7), 1470-1491. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12751>
- Handrack, J., Tessonnier, T., Chen, W., Liebl, J., Debus, J., Bauer, J., et al. (2017). Sensitivity of post treatment positron emission tomography/computed tomography to detect inter-fractional range variations in scanned ion beam therapy. *Acta Oncologica*, 56(11), 1451-1458. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1348628>
- Hueso-González, F., Rabe, M., Ruggieri, T. A., Bortfeld, T., Verburg, J. M. (2018). A full-scale clinical prototype for proton range verification using prompt gamma-ray spectroscopy. *Physics*

- in Medicine and Biology*, 63(18),185019. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aad513>
- International Commission on Radiation Units and Measurements. (1999). *ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50)*. Bethesda, MD, USA:ICRU
- Lapa, C., Nestle, U., Albert, N. L., Baues, C., Beer, A., Buck, A., et. al. (2021). Value of PET imaging for radiation therapy. *Strahlentherapie Onkologie*, 197, 757 – 779. <https://doi.org/10.1007/s00066-021-01812-2>
- Martínez-Rovira, I., Jouvie, C., Jan, S. (2015) Technical note: implementation of biological washout processes within GATE/GEANT4 - a Monte Carlo study in the case of carbon therapy treatments. *Medical Physics*, 42(4), 1773-1778. <https://doi.org/10.1118/1.4914449>
- Mohamed, A. S. R., Wong, A. J., Fuller, C. D., Kamal, M., Gunn, G. B., Phan, J. et al. (2017). Patterns of locoregional failure following post-operative intensity-modulated radiotherapy to oral cavity cancer: quantitative spatial and dosimetric analysis using a deformable image registration workflow. *Radiation Oncology*, 12, 129. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0868-y>
- Paganetti, H. (2017). *Proton Beam Therapy*. Bristol, UK: IOP Publishing
- Parodi, K. (2020). Latest developments in in-vivo imaging for proton therapy. *British Journal of Radiology*, 93(1107), 20190787.
- Pinto, M., Dauvergne, D., Freud, N., Krimmer, J., Letang, J. M., Ray, C., et al. (2014) Design optimisation of a TOF-based collimated camera prototype for online hadrontherapy monitoring. *Physics in Medicine and Biology*, 59, 7653–7674. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/24/7653>
- Shen, L. F., Zhou, S. H., Yu, Q. (2020). Predicting response to radiotherapy in tumors with PET/CT: when and how? *Translational Cancer Research*, 9(4), 2972-2981. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.03.16>
- Shirvani, S. M., Huntzinger, C. J., Melcher, T., Olcott, P. D., Voronenko, Y., Bartlett-Roberto, J., et al. (2021) Biology-guided radiotherapy: redefining the role of radiotherapy in metastatic cancer. *British Journal of Radiology*, 94(1117), 20200873. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200873>
- Sørensen, B. S., & Horsman, M. R. (2020). Tumor hypoxia: impact on radiation therapy and molecular pathways. *Frontiers on Oncology*, 10, 562. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00562>
- Stieb, S., Eleftheriou, A., Warnock, G., Guckenberger, M., Riesterer, O. (2018). Longitudinal PET imaging of tumor hypoxia during the course of radiotherapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(12), 2201–2217. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4116-y>
- Thorwarth, D., Eschmann, S. M., Paulsen, F., Alber, M. (2007). Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(1), 291–300. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.061>

- Toramatsu, C., Mohammadi, A., Wakizaka, H., Sudo, H., Nitta, N., Seki, C., et al. (2022) Measurement of biological washout rates depending on tumor vascular status in  $^{15}\text{O}$  in-beam rat-PET. *Physics in Medicine and Biology*, 67, 125006. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac72f3>
- Toramatsu, C., Mohammadi, A., Wakizaka, H., Nitta, N., Ikoma, Y., Seki, C., et al. (2023). Tumour status prediction by means of carbon-ion beam irradiation: comparison of washout rates between in-beam PET and DCE-MRI in rats. *Physics in Medicine and Biology*, 68, 195005. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/acf438>
- Verburg, J. M., & Seco, J. (2014) Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, 59(23), 7089-106. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/23/7089>