

◆ 综述

Research progresses of on-line imaging technologies for proton and heavy ion therapy monitoring

DAI Tiantian¹, WEI Qingyang^{2*}

(1. Department of Radiation Oncology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;

2. School of Automatic and Electrical Engineering, University of

Science Technology Beijing, Beijing 100083, China)

[Abstract] Compared with conventional electron and photon radiotherapy, proton and heavy ion therapy utilizing the Bragg curve characteristic of heavy charged particles, can deposit the main energy to the tumor, while maximally protecting the surrounding normal tissues and critical organs. Because of the range and dose uncertainties in the course of proton/heavy ion therapy treatment, monitoring and verification of the range and dose is particularly important. During dose delivery, heavy charged particle interaction with tissue could emit positrons and prompt gammas. Therefore, real-time detection and imaging of these particles could show the distribution of energy deposition. So far, online monitoring imaging technologies have still been in research and initial clinical study stage, and the main three technologies include in-beam PET, collimated single photon imaging and Compton imaging. The principle, advantages, disadvantages and research progresses of these three technologies, and the future direction of on-line imaging technology for proton/heavy ion therapy monitoring were reviewed in this article.

[Key words] Proton/heavy ion therapy; On-line imaging monitoring; Positron-emission tomography; Collimated single photon imaging; Compton imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201607064

质子和重离子治疗在线监测成像技术的研究进展

戴甜甜¹ 综述, 魏清阳^{2*} 审校

(1. 中日友好医院放射肿瘤科, 北京 100029;

2. 北京科技大学自动化学院, 北京 100083)

[摘要] 不同于传统的高能电子线和光子线治疗, 质子/重离子治疗利用重带电粒子与物质作用的布拉格曲线特性, 将主要能量沉积在癌变组织上, 从而最大限度地保护正常组织和器官。由于质子/重离子在治疗过程中的射程和剂量存在不确定性, 因而对其射程和剂量的监测和验证尤为重要。治疗过程中质子/重离子与组织相互作用能够释放出正电子和瞬发 γ 光子。对这些粒子进行探测成像可实时反映质子/重离子的能量沉积情况。目前在线监测成像技术尚处在研究和初步临床试验阶段, 其中主要的 3 种技术包括: in-beam PET、准直单光子成像和康普顿散射成像。本文介绍这 3 种技术的原理、优缺点和研究进展, 并对质子/重离子治疗在线监测成像技术的发展方向进行展望。

[关键词] 质子/重离子治疗; 在线成像监测; 正电子发射断层成像; 准直单光子成像; 康普顿散射成像

[中图分类号] R730.55; R817 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)02-0312-04

[基金项目] 国家自然科学基金(11505300)、中央高校基本科研业务费专项资金(FRF-TP-15-114A1)。

[第一作者] 戴甜甜(1985—), 女, 河南鹤壁人, 博士, 研究实习员。研究方向: 放射治疗物理。E-mail: maxinedtt@163.com

[通信作者] 魏清阳, 北京科技大学自动化学院, 100083。E-mail: weiqy@ustb.edu.cn

[收稿日期] 2016-07-14 **[修回日期]** 2016-12-06

质子/重离子治疗是一种有别于传统电子线和光子线的先进放射治疗技术^[1]。原理是利用重带电粒子与组织作用在射程末端形成能量沉积峰(布拉格峰)的特性,使其在到达癌细胞之前杀伤力较低,在癌细胞达到最大剂量,并且对射程外的细胞无伤害^[2]。因此质子/重离子相比于电子线和 X 线具有巨大的优势,可实现更好的治疗计划,大幅提高肿瘤治愈率、降低并发症。

布拉格峰的突变特性使治疗效果更加依赖于治疗计划实施的精确度,因此需要对质子/重离子在人体内的布拉格峰和剂量进行更为严格的控制。根据在线监测结果实时调整治疗计划和治疗过程,可有效地提高治疗的效果。随着质子/重离子治疗的进步和推广,在线监测设备的研发十分必要。本文针对成像技术在质子/重离子治疗在线监测领域的应用和研究进展进行综述。

1 在线监测方法

质子/重离子与人体组织作用过程中有一定概率产生 γ 光子。主要包括两类:①产生的放射性同位素衰变发射的正电子湮灭后形成一对 511 keV 的 γ 光子^[3];②受激发的目标原子核退激,发出瞬发 γ 光子^[4]。

第一类可采用 PET 进行成像。PET 成像技术早在 1992 年就被提出可用于质子/重离子治疗的离线监测^[5],也是目前商业系统上主要采用的监测方式。通常需要将患者从治疗室转移至 PET 扫描室,或将 PET 置于治疗机房^[6],但均会产生数十分钟或数分钟的延时。而治疗产生的正电子放射性同位素的半衰期较短,在延时内的衰变将导致活度降低;另一方面生物代谢效应使得大部分正电子发射同位素远离了其初始位置。上述原因导致离线 PET 监测的效果不佳,且无法用于当次治疗的调整,因此有必要发展在线监测技术,如基于正电子成像的在束 PET(in-beam PET)。对于第二类 γ 光子,相比于正电子发射同位素,其产生条件中质子/重离子的能量下阈低,且不存在物理衰变和生物代谢因素,因此能很好地反映质子/重离子能量沉积情况,与实际剂量分布相关性强。其另一个优点是产生的概率高于正电子发射同位素,模拟研究^[7]表明质子/重离子治疗产生的瞬发 γ 光子比正电子发射同位素平均高一个数量级,再考虑正电子发射核素的物理衰变和生物代谢情况甚至可差别近两个数量级。因此探测瞬发 γ 光子的准直单光子成像以及康普顿散射成像技术也具有重要的

应用前景。以下将分别介绍上述 3 种在线监测成像技术。

1.1 in-beam PET in-beam PET 的概念早在 1996 年由 Pawelke 等^[3]提出,目前国际上多个团队正开展相关研究,其中包括国内中国科学院应用物理所^[8]。in-beam PET 在硬件上的一个挑战是需要将 PET 探测器与质子/重离子治疗机架相互集成和兼容。不同于常规临床 PET 的全环型结构,为不阻挡治疗粒子束,通常采用异形 PET 探测器,如平板型^[8]、C 形环^[9]、倾斜环形^[10]或多环形^[11]。异形设计存在数据截断的问题,可能导致重建图像的伪影和变形,因此需要开发适用的重建算法;其还将导致探测的立体角减小,系统灵敏度降低。质子/重离子治疗产生的正电子发射同位素中,半衰期为 2~20 min 的主要包括¹¹C、¹⁵O、¹³N、³⁰P 和³⁸K,还有部分更短半衰期的同位素如¹⁰C、¹²N、²⁹P 和^{38m}K 等^[12]。常规 PET 成像通常需要数分钟,而 in-beam PET 由于灵敏度的降低将不利于对短半衰期核素的实时在线监测。

近年来飞行时间(time of flight, TOF)技术有了极大的发展。TOF 技术的应用提高了重建图像信噪比,等效于提高了系统灵敏度,因此 TOF-PET 也成为 in-beam PET 的首选^[13]。近几年还有研究组进行电阻板式新型 TOF-PET 探测器用于质子/重离子在线监测的研究^[14],相比传统闪烁探测器,其具有更优的时间分辨率,目前已报道实现 200 ps 符合时间分辨率,且还有进一步提升的空间^[15]。主要缺点是探测效率低,能量分辨率差,散射影响大。

由于不同组织产生的正电子发射同位素的种类和比例不同、初始分布与布拉格曲线不一致、具有不同的物理和生物半衰期,因此正电子发射同位素监测的是一个复杂的过程。虽然可以建立正电子发射同位素分布与布拉格峰的相关性,用于剂量分布的监测,但其准确性有限,而且很难用于剂量大小的监测。最近在 in-beam PET 基础上进一步提出的 on-beam PET 概念^[12],有望可以实现剂量的定量监测。on-beam PET 是在笔形束的治疗方式下,仅在出束时探测,进行快速重建(ms 级),实现对超短半衰期核素的测量;这种情况下短半衰期的核素占主要成分,因此可以通过重建时间区分出一些特别短半衰期的核素,排除上述多个不确定性,从而用于估算剂量及其分布,但是实时在线重建算法面临较大的挑战。

1.2 准直单光子成像 基于物理准直的单光子成像技术探测瞬发 γ 光子在 2006 年首次被应用于质子治

疗监测^[4],其优点是定位精度高。研究^[16]表明该成像技术对质子/重离子射程的测量达到亚毫米精度。不同于核医学领域的 SPECT (主要能量 100 ~ 400 keV),质子/重离子监测面对的是更高能量的 γ 光子,能量范围主要在 MeV 级别(2~15 MeV)^[2],因此需要使用相当厚度的高密度准直器。

准直单光子成像方式在临床应用中的主要困难是平行孔或针孔等准直器的设计极大降低了系统的探测效率,导致精度下降,且无法得到有效的剂量监测。一个改进的方法是采用刀形线缝准直器的设计,提高探测立体角^[17],基于治疗出束方向的先验知识,将准直器线缝与射束垂直,实现一维深度监测。然而该技术仍需要较小的立体角来准确定位瞬发 γ 光子的发生位置,并且需要权衡探测效率与定位精度。基于线缝准直器的单光子成像技术于 2016 年首次应用于临床人体质子治疗的在线监测^[18],实现了 2 mm 的测量精度。

准直单光子成像的另一个关键挑战是存在大量的背景噪声,特别是高能散裂中子束流产生的干扰^[4]。降噪的主要方法包括:①探测器上增加中子屏蔽,如采用多层屏蔽材料先慢化快中子,后吸收慢中子,再屏蔽其产生的次级 γ 光子^[4];②背景扣除法,通过长时间测量准直器在线缝关闭状态下的噪声本底,对实际测量进行校正^[19];③使用 TOF 技术区分瞬发 γ 光子和中子^[20],Lopes 等^[20]将探测器的采集电路时钟与质子治疗加速器的 106 MHz 的时钟相符合,采用 1.5 ns 符合时间窗可将信噪比提高 1.6 倍。因此通过先验知识,采用缝隙准直器来提高探测效率,并有效去除干扰噪声,准直单光子成像技术有望在临床取得较大应用。

1.3 康普顿散射成像 康普顿散射成像是基于电子准直的技术,最早应用于天体物理研究。传统技术为康普顿相机(由 1 个散射探测器和 1 个吸收探测器组成),基于康普顿散射原理,利用 2 个探测器上的能量沉积和作用位置估计 γ 光子的入射方向,将其定位到一个圆锥面,无需转动探测器即可重建出放射源的三维分布^[21]。

由于质子/重离子产生的瞬发 γ 光子为宽能谱^[22],入射光子初始能量未知,又由于光子能量大,能量全部沉积的概率较小,因此仅通过 2 个探测器无法准确估计粒子入射方向。在放射治疗领域通常采用多个散射探测器的康普顿望远镜^[23-25],利用双散射事件实现较为精确的重建,另一方面多级探测器也进一步

提高了探测效率。

与准直单光子成像相比,康普顿成像技术的优势是可以显著提高探测效率,因此基于康普顿散射成像的实时监测可行性大,甚至可实现单个射束成像。目前康普顿散射成像技术存在的问题主要有:①空间分辨率较差;②随机符合概率高;③精确实时重建算法有待进一步开发。康普顿散射成像技术的空间分辨率主要取决于探测器的固有空间分辨率和能量分辨率,因此需要使用具有良好位置和能量分辨率的探测器。康普顿散射成像设备的高探测效率也导致了较高概率的随机符合事件,与准直单光子成像技术一样可以采用 TOF 技术降低背景噪声^[25],以及采用电子跟踪康普顿相机(electron tracking Compton camera, ETCC)^[26],但 ETCC 的散射探测器使用气体电离室,具有较低的探测效率。对于图像重建算法,由于大部分高能射线未能在探测器上沉积全部能量,因此无法直接采用解析重建,需要进行较为复杂的迭代重建,即实时重建存在挑战^[24]。

2 小结与展望

近年来以 in-beamPET、准直单光子成像和康普顿散射成像为代表的 3 种在线监测成像技术成为了研究的热点。质子/重离子治疗方案选择的粒子、能量、出束方式以及治疗对象不同,其产生的正电子放射性同位素和瞬发 γ 光子不尽相同,因此不同的治疗方案对应的最佳成像方式不同。目前质子/重离子在线监测成像技术仍处于前期探索预研阶段,包括仿真模拟、样机开发和体模实验;仅有少数组开展了初步的临床实验,但均尚未成熟应用于临床。今后质子/重离子在线监测成像技术仍将是研究的热点,更加精确和可靠的在线监测技术亟待开发。

上述 3 种成像技术的发展方向均基于探测器性能的提升以及重建算法的优化。对于 in-beam PET,随着新型闪烁晶体的发现以及光电器件性能的改进,PET 灵敏度、空间分辨率将进一步提升,短时动态成像和重建的应用将有望实现真正在线实时监测射程及剂量;对于准直单光子成像技术,其优点是可达到亚毫米精度,但灵敏度有待提高,一方面进一步降低噪声的干扰,另一方面结合治疗粒子束的先验条件进行优化的探测和重建;对于康普顿散射成像,其优势是高灵敏度探测,发展方向在于提高系统的空间分辨率和开发实时重建算法。另外,3 种成像技术的发展还将得益于其他辐射探测领域的进步,如核医学^[27]和天体物理学。

[参考文献]

- [1] Loeffler JS, Durante M. Charged particle therapy-optimization, challenges and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10 (7):411-424.
- [2] Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 1946, 47 (5):487-491.
- [3] Pawelke J, Enghardt W, Haberer T, et al. In-beam PET imaging for the control of heavy-ion tumour therapy. *IEEE Trans Nucl Sci*, 1997, 44(4):1492-1498.
- [4] Min CH, Kim CH, Youn MY, et al. Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Appl Phys Lett*, 2006, 89(18):183517. 1-183517. 3.
- [5] Enghardt W, Fromm WD, Geissel H, et al. The spatial distribution of positron-emitting nuclei generated by relativistic light ion beams in organic matter. *Phys Med Biol*, 1992, 37 (11): 2127-2131.
- [6] Zhu X, Espana S, Daartz J, et al. Monitoring proton radiation therapy with in-room PET imaging. *Phys Med Biol*, 2011, 56 (13):4041-4057.
- [7] Moteabbed M, Espana S, Paganetti H. Monte Carlo patient study on the comparison of prompt gamma and PET imaging for range verification in proton therapy. *Phys Med Biol*, 2011, 56 (4):1063-1082.
- [8] 陈泽. In-Beam PET 的性能模拟与图像重建. 北京:中国科学院研究生院(近代物理研究所), 2014:71-85.
- [9] Kim HI, Chung YH, Lee K, et al. Preliminary results of a prototype C-shaped PET designed for an in-beam PET system. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, 2016, 822:57-62.
- [10] Tashima H, Yamaya T, Yoshida E, et al. A single-ring Open-PET enabling PET imaging during radiotherapy. *Phys Med Biol*, 2012, 57(14):4705-4718.
- [11] Yamaya T, Inaniwa T, Minohara S, et al. A proposal of an open PET geometry. *Phys Med Biol*, 2008, 53(3):757-773.
- [12] Dendooven P, Buitenhuis HJ, Diblen F, et al. Short-lived positron emitters in beam-on PET imaging during proton therapy. *Phys Med Biol*, 2015, 60(23):8923-8947.
- [13] Biegun AK, Seravalli E, Lopes PC, et al. Time-of-flight neutron rejection to improve prompt gamma imaging for proton range verification: A simulation study. *Phys Med Biol*, 2012, 57 (20):6429-6444.
- [14] Torres-Espallardo I, Diblen F, Rohling H, et al. Evaluation of resistive-plate-chamber-based TOF-PET applied to in-beam particle therapy monitoring. *Phys Med Biol*, 2015, 60 (9): N187-N208.
- [15] Watts D, Borghi G, Sauli F, et al. The use of multi-gap resistive plate chambers for in-beam PET in proton and carbon ion therapy. *J Radiat Res*, 2013, 54(Suppl 1):i136-i142.
- [16] Janssens G, Smeets J, Vander Stappen F, et al. Sensitivity study of prompt gamma imaging of scanned beam proton therapy in heterogeneous anatomies. *Radiother Oncol*, 2016, 118 (3): 562-567.
- [17] Bom V, Joulaeizadeh L, Beekman F. Real-time prompt gamma monitoring in spot-scanning proton therapy using imaging through a knife-edge-shaped slit. *Phys Med Biol*, 2012, 57(2): 297-308.
- [18] Richter C, Pausch G, Barczyk S, et al. First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system. *Radiother Oncol*, 2016, 118(2):232-237.
- [19] Verburg JM, Riley K, Bortfeld T, et al. Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification. *Phys Med Biol*, 2013, 58(20):L37-L49.
- [20] Lopes PC, Clementel E, Crespo PA, et al. Time-resolved imaging of prompt-gamma rays for proton range verification using a knife-edge slit camera based on digital photon counters. *Phys Med Biol*, 2015, 60(15):6063-6085.
- [21] Han L, Rogers WL, Huh SS, et al. Statistical performance evaluation and comparison of aCompton medical imaging system and a collimated Anger camera for higher energy photon imaging. *Phys Med Biol*, 2008, 53(24):7029-7045.
- [22] Hilaire E, Sarrut D, Peyrin F, et al. Proton therapy monitoring by Compton imaging: Influence of the large energy spectrum of the prompt-gamma radiation. *Phys Med Biol*, 2016, 61(8):3127-3147.
- [23] Maxim V, Lojcono X, Hilaire E, et al. Probabilistic models and numerical calculation of system matrix and sensitivity in list-mode MLEM 3D reconstruction of Compton camera images. *Phys Med Biol*, 2016, 61(1):243-264.
- [24] Ortega PG, Torres-Espallardo I, Cerutti F, et al. Noise evaluation of Compton camera imaging for proton therapy. *Phys Med Biol*, 2015, 60(5):1845-1863.
- [25] Richard MH, Chevallier M, Dauvergne D, et al. Design guidelines for a double scattering Compton camera for prompt-gamma imaging during ion beam therapy: A monte Carlo simulation study. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2011, 58(1):87-94.
- [26] Kurosawa S, Kubo H, Ueno K, et al. Prompt gamma detection for range verification in proton therapy. *Current Applied Physics*, 2012, 12(2):364-368.
- [27] 王荣福. 分子影像学与分子核医学应用研究现状与进展. 中国医学影像技术, 2010, 26(增刊):220-220.