

从“定位打击”到“动态追踪”：看自适应放疗如何超越常规放疗

王云祥 何海青 门 阔 戴建荣

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院
北京协和医学院肿瘤医院放疗科 100021)

一、常规放疗技术的积极意义和固有局限

放射治疗是癌症治疗的三大核心手段之一，正向着精准放疗的目标持续迈进。目前主流的常规放疗技术主要包括调强放疗、容积旋转调强放疗、立体定向放疗和图像引导放疗等，这些技术共同提升了放疗的精准度，为患者带来更好的疗效并减少了发生不良反应的风险。常规的放疗流程通常需要三个步骤：第一步是在治疗前对患者治疗部位进行计算机断层成像(CT)模拟定位，在定位CT影像中确定放疗靶区和需要保护的危及器官，制订放疗处方和正常组织剂量限值；第二步是根据划定的靶区、器官、处方和剂量限值，在定位CT影像上设计制订放疗计划并进行临床评估；第三步是在整个疗程的各个放疗分次中重复执行该放疗计划。

从上述流程不难看出，常规放疗使用的是“一次计划用全程”的“定位打击”模式，这种治疗模式的局限性在追求精益求精的现代放疗中日益凸显。首先，常规放疗的基础建立在一个静态的、理想化的解剖“快照”之上，治疗前获取的单次CT模拟定位图像，无法捕捉和预测患者在长达数周疗程中的解剖结构动态变化，如肿瘤的退缩或进展、危及器官的运动和状态变化、体重的变化以及呼吸模式的变化等。其次，常规放疗计划执行过程中的“刚性”无法适应每次放疗时的“形变”，尽管在图像引导放疗技术的帮助下，患者摆位的误差能得到有效补

偿，但也只是将患者与治疗前获取的模拟定位CT图像进行对齐，无法对当次放疗实际的解剖结构变化做出有效的响应和修正。因此，最初精心设计的放疗计划和相应的剂量分布在实际治疗中可能逐渐偏离，出现靶区剂量不足或正常组织剂量超过限值等情况，影响疗效并增加不良反应风险。

从本质上看，常规放疗对患者的解剖结构做了潜在的刚性假设，但人体并非刚性的模型，在实际放疗中患者的解剖结构可能会发生位移与形变，这使得初始治疗计划在后续放疗分次中可能并非是最优的，甚至是不准确的，这便是常规放疗的固有局限。但随着放疗技术的发展和相关研究领域的进步，这一固有局限已经逐渐成为实现精准放疗目标的制约因素，自适应放疗(Adaptive Radiation Therapy, ART)技术的产生和发展，正是为了突破这一固有局限。

二、什么是ART？为什么需要ART？

ART的概念最早于1997年由阎蒂教授提出^[1]，是指在放疗过程中通过测量手段对变化进行监测，并据此重新优化放疗计划的一种闭环治疗流程。ART从根本上解决了常规放疗“一次计划用全程”的局限，实现了从“变化适应计划”到“计划适应变化”的范式转变，主动感知并响应治疗过程中的动态变化。

为了更直观地理解这一转变，我们可以将肿瘤放疗比作战场上的导弹攻击。在肿瘤放疗的战场上，肿瘤是敌方目标，放疗射线是攻击敌方的导弹。

在常规放疗中,会先派出侦察机(CT模拟定位)确认目标位置,再向相应坐标发射导弹攻击,实现定位打击。但如果目标发生了移动(肿瘤和器官的位移与形变),导弹就会错过目标。而ART则为导弹配备了追踪制导系统,它能在导弹发射后持续监测目标动态,一旦发现目标移动,便立即重新计算弹道,引导导弹精确击中移动后的新位置,实现动态追踪与精准打击。

ART的核心在于通过“监测—评估—调整”的闭环流程,主动响应治疗过程中出现状态变化,以突破常规放疗的固有局限。正是基于这一理念,ART发展出了不同的技术路径与工作模式。

三、ART的三种模式

根据放疗计划调整的不同时间节点和时效,ART可被大致分为三类模式,分别是离线、在线和实时模式,如图1所示,三种ART模式各有特点,可

适应不同的临床需求。

1. 离线ART

离线ART是指在放疗分次间获取患者最新的生理解剖结构信息、评估初始放疗计划在当前状态下的治疗误差、进行放疗计划修改并在后续放疗分次应用修改后放疗计划的一种ART模式。离线ART的时效性需求一般为几个小时到几天,放疗计划修改通常可以沿用常规放疗设备和流程,实现难度和成本比较低,因此离线ART是目前应用广泛的一种ART模式。离线ART对包括肿瘤进展与退缩、患者体重变化在内的相对缓慢、稳定和规律的放疗分次间解剖变化具有较好的适用性,但对于相对快速和随机的放疗分次间解剖变化或者分次内器官运动,如膀胱充盈程度变化、胃肠道蠕动、呼吸运动和心脏搏动等,则难以对实际状态做出准确预测和应对。

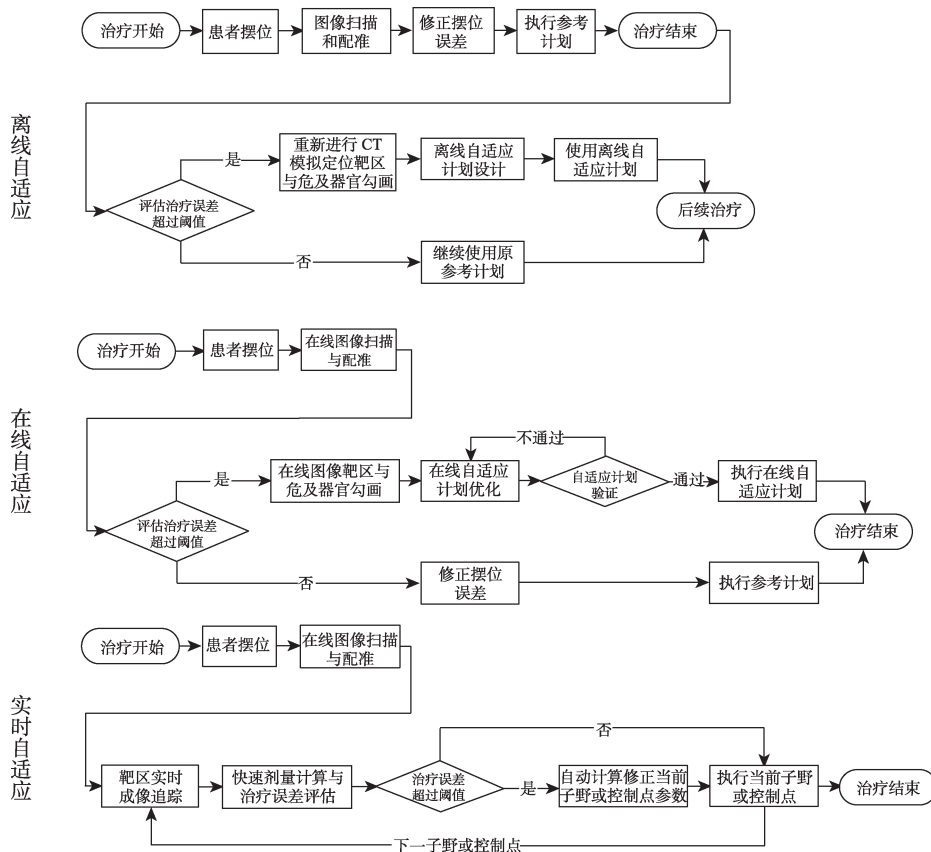


图1 三种ART模式的流程图

2. 在线 ART

在线 ART 是针对当前放疗分次,在患者摆位后快速获取患者的解剖信息、评估治疗误差、进行放疗计划修改和执行的一种 ART 模式。在线 ART 从图像获取到治疗的时间间隔通常为分钟级,主要解决放疗分次间随机不可预测但分次内相对稳定的解剖结构变化问题,也能有效对摆位误差等做出反馈和补偿。由于在线 ART 对治疗流程有时间效率上的要求,一般需要借助专用的计划系统,在保证质量的情况下尽可能缩短图像传输、靶区器官勾画和计划优化时间,以确保患者最新图像的时效性,同时也能提高患者的舒适度。在线 ART 一般需要临床医生和物理师参与治疗流程,因此需要做好临床和人力资源分配。但在线 ART 也存在一定局限性,它对呼吸运动、心脏搏动等放疗分次内运动幅度较大的变化无法做出有效的反馈,且当单次治疗流程持续时间较长时,膀胱充盈和胃肠道运动也将导致不可忽略的分次内解剖结构变化。此外,由于在整个放疗流程中需要保证患者位置保持不变,无法像常规放疗那样,在治疗实施前进行基于物理模体的实测验证,通常需依赖独立的计算机剂量验算来确保安全。

3. 实时 ART

实时 ART 是指在当前放疗分次出束过程中,通过影像技术和人工智能等手段对靶区及周围组织解剖结构的位置和运动进行实时追踪与预测,并据此调整治疗计划中下一子野或控制点的参数,使放疗射束始终对准肿瘤靶区并避开关键危及器官,直至当次治疗完成的一种 ART 模式。与在线 ART 在出束前调整计划有所不同,实时 ART 更加侧重于出束过程中的实时动态束流调整。理论上,实时 ART 是目前最为精准的一种 ART 模式,可以对呼吸运动等放疗分次内的解剖结构变化做出有效反馈和修正。实时 ART 对放疗临床流程中各个环节的时效性都提出了更高的要求,一般需要达到秒级甚至毫秒级,并且需要做到全流程的自动化。因此,实时

ART 要求放疗设备具有非常高的集成度和自动化水平,而常规放疗设备很难通过升级改造等方式实现实时 ART。

四、ART 的常见引导方式

ART 的核心在于通过测量等手段获取放疗疗程中患者的实际状态信息,为自适应决策和放疗计划修改提供解剖形态或生物学信息的重要引导。经过近三十年的发展,目前 ART 的主流引导方式主要包括 CT、磁共振成像(MRI)以及正电子发射断层成像(PET-CT)等,每种引导方式各有其独特优势与适用场景,也促进了各类 ART 设备的发展(如图 2 所示)。

1. CT 引导方式

基于 X 射线的 CT 成像是目前应用最广泛的放疗图像引导方式,能够提供具有电子密度信息的解剖图像,可直接用于剂量计算和计划优化。CT 主要包括锥形束 CT 和扇形束 CT 两种成像方式。

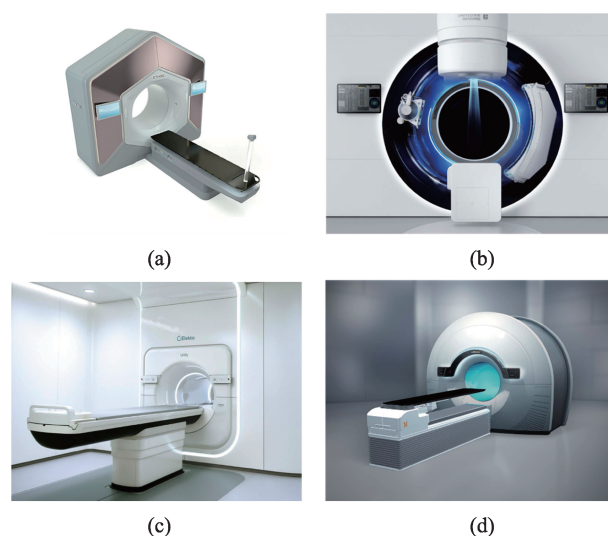


图2 具备不同成像引导方式的各类 ART 设备 (a)为 Varian Ethos 直线加速器,可实现锥形束 CT 引导的在线 ART 功能;(b)为国产直线加速器联影 uRT-linac 506c,可实现扇形束 CT 引导的在线 ART 功能;(c)为 Elekta Unity 磁共振加速器,可实现 MRI 引导的在线 ART 功能;(d)为 RefleXion X1 生物引导放疗系统,预计可实现 PET-CT 引导的实时 ART 功能

锥形束CT设备通常与医用电子直线加速器高度集成,可在治疗床上直接扫描,实现便捷的在线图像引导。然而,其图像常因散射较多而存在对比度较低、噪声与伪影明显、电子密度不准确等问题,且成像视野较小,因此在软组织分辨和精确剂量计算方面存在一定局限^[2]。为克服这些问题,诸多新技术被开发出来,例如迭代重建锥形束CT技术^[3]、扩展成像视野技术^[4]等,可以显著提升锥形束CT图像质量和电子密度准确性,推动了高效在线ART流程的实现。

与锥形束CT相比,扇形束CT能提供诊断级的高分辨率图像和更准确的电子密度信息,为ART计划修改提供更可靠的依据。扇形束CT与加速器的整合方式多样,可以采用滑轨CT的集成方式^[5],也可与加速器机架一体化集成^[6],实现从扫描到治疗的快速精准衔接。

同时也需要注意,CT成像引导方式需要考虑多次扫描带来的额外辐射剂量,尤其在分次数较多的放疗疗程中需综合评估其风险与获益。

2. MRI引导方式

MRI引导方式的最大优势在于成像过程无辐射、具备卓越的软组织对比度,并能进行实时快速断层成像,清晰显示肿瘤及周围正常组织在治疗期间的形态变化甚至功能状态。在实现MRI引导ART的过程中,存在诸多需要解决的技术挑战,包括强磁场与加速器系统的相互干扰、磁场对剂量学的影响,以及磁共振图像缺乏直接用于剂量计算的电子密度信息等。这些挑战通过磁共振加速器一体化创新设计、形变配准与电子密度映射技术等,都已得到有效解决^[7,8]。MRI引导ART的局限性主要在于治疗流程相对耗时,对患者体位固定要求高,且受限于机架设计通常不支持非共面照射等。

3. PET-CT引导方式

PET-CT引导方式将ART从图像引导推向了生物引导的新维度^[9-11]。它通过探测肿瘤特有的代谢活性,提供功能及生物学信息,使放疗靶区能够依

据肿瘤的生物特性,而非仅依据解剖边界,对放疗计划进行动态调整,实现生物引导ART。目前的技术已经实现了加速器机架与PET探测器的集成,通过快速PET扫描与实时束流引导算法,在治疗流程中实时追踪PET信号并动态调整射束,实现对代谢活跃区域的精准照射,为ART提供了新策略。当然,PET-CT成像带来的辐射剂量也是临床实践中需要考量的重要因素之一。

五、ART的未来发展

展望未来,ART将从当前的“物理精准”阶段,逐渐迈向以“生物智能”为核心的新时代。ART未来的发展,将主要围绕两大主题展开:一是从图像引导向多模态生物信息引导的转变;二是人工智能作为关键技术,将深度融入ART流程,驱动ART迈向更高效和个性化的新阶段。

1. 从图像引导到生物引导:ART决策维度的升维

当前基于CT、MRI等的ART,核心目标是修正解剖结构变化和保证剂量投照的物理精确性。然而,放疗的疗效最终由复杂的放射生物学过程决定,ART的决策依据也应从单一的解剖形态信息,扩展至融合多模态生物学信息的综合判断体系^[12-14]。PET、功能磁共振等技术能揭示肿瘤的代谢活性、氧合状态、细胞增殖及微环境特性等,将这些动态生物信息纳入自适应决策,使放疗靶区不仅能随解剖形态变化而调整,更能针对个体化生物学差异进行精细化的剂量雕刻;结合影像组学、基因组学、蛋白质组学等数据,构建更全面的肿瘤生物特征图谱,通过识别与放疗敏感性、预后相关的生物标志物,可以在疗程中动态预测肿瘤反应和疗效,并据此调整放疗计划,实现生物功能层面的个体化ART。

2. 人工智能深度赋能:实现高效、精准的闭环治疗

面对生物信息带来的数据复杂度剧增,以及对

治疗效率的更高要求,人工智能将成为支撑ART不可或缺的基础,贯穿各项核心环节^[13,15]。人工智能驱动下的医学影像超快速重建与增强、毫秒级自动图像分割、实时剂量计算与优化等先进技术,将有效压缩ART流程的耗时,真正实现实时ART;人工智能模型能够整合海量的治疗记录与多模态数据,为ART决策提供关于靶区位置、剂量分布和疗效预测等关键量化决策建议;还可以通过机器学习方法,实现ART计划的动态监控、实时验证和误差修正等,构建更加智能化、更具鲁棒性的质量控制体系。

六、结语

ART以其“动态追踪”的核心能力,突破了常规放疗“定位打击”的固有局限,在确保射束精准照射肿瘤靶区的同时,也显著降低了对正常组织的损伤风险,为实现疗效与降低不良反应风险之间的矛盾提供了革命性的方案,是肿瘤精准放疗发展道路上的重要里程碑。未来,随着生物引导与人工智能技术的深度融合,ART正迈向一个更加个体化和智能化的新阶段,为肿瘤放疗注入新的希望。

参考文献

- [1] YAN D, VICINI F, WONG J, et al. Adaptive radiation therapy[J]. Phys Med Biol, 1997, 42: 123-132.
- [2] YOO S, YIN F F. Dosimetric feasibility of cone-beam CT-based treatment planning compared to CT-based treatment planning[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(5): 1553-1561.
- [3] GARDNER S J, MAO W, LIU C, et al. Improvements in CBCT Image Quality Using a Novel Iterative Reconstruction Algorithm: A Clinical Evaluation[J]. Adv Radiat Oncol, 2019, 4(2): 390-400.
- [4] FONSECA P G, LUSTERMANS D, BOGOWICZ M, et al. PO-1668 An evaluation of a novel CBCT system: image quality, extended FoV and metal artefact reduction[J]. Radiotherapy and Oncology, 2023, 182: S1370-S2.
- [5] YANG C, LIU F, AHUNBAY E, et al. Combined online and offline adaptive radiation therapy: a dosimetric feasibility study[J]. Pract Radiat Oncol, 2014, 4(1): e75-83.
- [6] YU L, ZHAO J, ZHANG Z, et al. Commissioning of and preliminary experience with a new fully integrated computed tomography linac[J]. J Appl Clin Med Phys, 2021, 22(7): 208-223.
- [7] KLUTER S. Technical design and concept of a 0.35 T MR-Linac[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2019, 18: 98-101.
- [8] ROBERTS D A, SANDIN C, VESANEN P T, et al. Machine QA for the Elekta Unity system: A Report from the Elekta MR-linac consortium[J]. Med Phys, 2021, 48(5): e67-e85.
- [9] SHIRVANI S M, HUNTZINGER C J, MELCHER T, et al. Biology-guided radiotherapy: redefining the role of radiotherapy in metastatic cancer[J]. Br J Radiol, 2020, 94.
- [10] ODERINDE O M, SHIRVANI S M, OLCOTT P D, et al. The technical design and concept of a PET/CT linac for biology-guided radiotherapy[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2021, 29: 106-112.
- [11] GAUDREAU M, CHANG D, HARDCASTLE N, et al. Feasibility of biology-guided radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma driven by PSMA PET imaging[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2023, 40: 100608.
- [12] YUAN S T, FREY K A, GROSS M D, et al. Changes in global function and regional ventilation and perfusion on SPECT during the course of radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(4): e631-8.
- [13] GER R B, WEI L, NAQA I E, et al. The Promise and Future of Radiomics for Personalized Radiotherapy Dosing and Adaptation [J]. Semin Radiat Oncol, 2023, 33(3): 252-261.
- [14] NAGHAVI A O, BRYANT J M, KIM Y, et al. Habitat escalated adaptive therapy (HEAT): a phase 2 trial utilizing radiomic habitat-directed and genomic-adjusted radiation dose (GARD) optimization for high-grade soft tissue sarcoma[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 437.
- [15] GLIDE-HURST C K, LEE P, YOCK A D, et al. Adaptive Radiation Therapy (ART) Strategies and Technical Considerations: A State of the ART Review From NRG Oncology[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 109(4): 1054-1075.

