

出國報告（出國類別：進修）

## 質子治療最佳化技術及 圖形處理器在醫療上的應用

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設癌醫中心醫院

姓名職稱：王嘉儔 主治醫師

派赴國家/地區：美國

出國期間：107年8月1日至109年7月10日

報告日期：109年7月13日

## 摘要

為了發展質子治療與醫學物理，至有豐富經驗以及完整研究團隊的麻州總醫院進修，學習圖形處理器加速、最佳化技術、蒙地卡羅方法，以及臨床評估。在臨床研究部分，麻州總醫院發現某些接受質子治療的病人發生骨折的機率較高，因此我們採用蒙地卡羅方法來計算精確的劑量以及線性能量傳遞，同時評估物理與生物效應。研究發現，由於肋骨正位於質子射束的末端，乳癌病人的肋骨骨折可能與射束末端較高的線性能量傳遞與生物效應相關。除骨折外，心血管劑量的評估也會受到此改變的生物效應影響，因此我們建議質子治療計畫時，應將此相對生物效應納入考慮。我們也利用圖形處理器加速來進行最佳化與機器學習相關研究，利用類神經網路方法來發展質子的適應性放射治療，增進錐狀電腦斷層的清晰程度與劑量估計的準確度。在波士頓這個生醫以及學術的重鎮，也參與了當地由哈佛大學及麻省理工學院等機構舉辦的各項課程或研討會，以吸收包含醫學、電機資訊、生物科技，以及產業界的評估與運作等各類知識與經驗。在麻州總醫院期間，並參與新病人病歷討論會、質子治療病歷討論會、泌尿腫瘤與骨肉瘤的多專科團隊會議等，了解此處醫師的臨床做法，並學習各種質子治療的適應症與評估方法，為病患選擇最適合的治療。

## 目次

一、目的.....	3
二、過程.....	3
三、心得及建議.....	6

## 一、目的

放射治療的領域日新月異，其中質子治療可以提供更好的放射劑量分布，保護正常組織，在小兒腫瘤、腦腫瘤、肝癌、乳癌等病患已被廣泛地應用，以降低正常組織在接受放射治療時接受的輻射劑量。目前，台灣已有林口長庚醫院及高雄長庚醫院兩間質子治療中心，國立台灣大學醫學院的癌醫中心也即將成立輻射科學暨質子治療中心，以提供病患更好的治療。

麻州總醫院擁有歷史悠久的光子與質子治療設備，到當地進修可以進一步提升未來台灣質子治療以及相關研究的水準。同時麻州總醫院的醫學物理團隊相當成熟，並有很多進行圖形處理器加速、蒙地卡羅方法(Monte Carlo method)、相對生物效應最佳化，以及穩健最佳化的經驗，可以向他們學習，改進未來治療計畫設計與最佳化的流程。

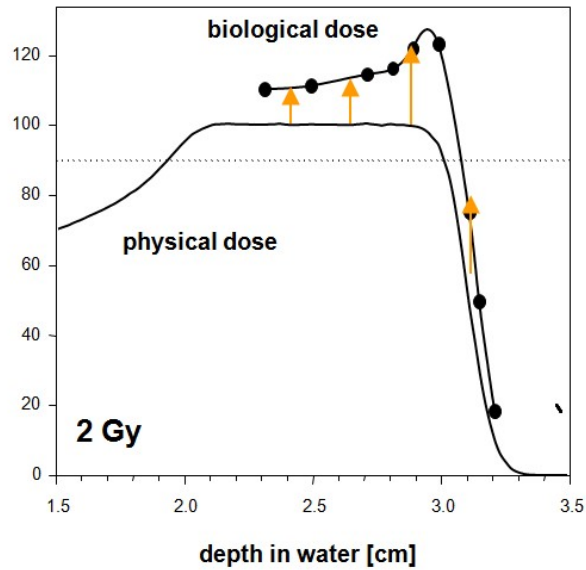
哈佛大學所在的波士頓區域更是美國重要的學術與生醫重鎮，除了前述在癌症治療與質子治療的領先地位外，更有著各個不同領域的頂尖專家。除了哈佛大學本身的數學與電腦科學專家外，鄰近的麻省理工學院也有相當優秀的專家，可以就地利之便一同與他們交流學習，以完成結合臨床知識與高效能運算的進修。

## 二、過程

### (一) 研究主題一：質子治療後骨折發生率與機轉相關研究

麻州總醫院的醫師發現接受質子治療的病人，之後發生骨折的機率較高。目前發現較多病人有骨折的部位為肋骨以及薦椎骨，因此我們嘗試分析乳癌、肺癌、肝癌以及骨肉瘤的病人，希望找出劑量或放射生物效應與骨折的關聯。我們採用蒙地卡羅方法來計算精確的劑量以及線性能量傳遞(linear energy transfer, LET)來同時評估物理與生物效應。

在質子治療中，跟光子對比顯著的優勢是在一定深度之後，質子射束的劑量會降至零，從而可以讓在此深度之後的正常組織接受到的劑量降到極低(可參考下圖中物理劑量(physical dose)的曲線)。但除了物理劑量之外，在臨床上對病人更重要的是生物劑量，一般傳統上，會使用相對生物效應(relative biological effectiveness, RBE)的方式，換算質子與光子的劑量。常用的做法是用 RBE=1.1 的數值進行計算，但根據研究，其實在同一個質子射束的不同深度，相對生物效應與生物劑量也會有所不同，在接近射束終點時，生物劑量會上升(可參考下圖中生物劑量(biological dose)的曲線)。



圖片來源：Prof. Harald Paganetti, Paganetti, Goitein: *Med. Phys.* 2000;27:1119-1126

我們最終收集了在 MGH 接受質子治療的乳癌病患共 203 名，並找出其中 13 名有骨折的病患，共有骨折 25 處。我們發現，由於肋骨正位於質子射束的末端，乳癌病人的肋骨骨折可能與射束末端較高的線性能量傳遞與生物效應相關。而利用線性能量傳遞計算的生物效應模型，也較符合過去長久累積的劑量—生物效應相關曲線。本主題之研究成果已刊登於 *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 期刊，我們並提出建議，未來的質子治療計畫應納入不同相對生物效應的模型，以更準確地評估治療效果與副作用。在最佳化的過程也應考慮到不同的相對生物效應，以得到一個不只是在物理劑量上最佳，同時也是生物效應最佳的治療計畫

除了乳癌之外，我們也嘗試分析了肺癌、肝癌、骨肉瘤病患相關的骨折情況。治療胸腔腫瘤的醫師指出肺癌患者接受質子治療後似乎發生骨折的機率也較高，不過我們初步分析發現，肺癌病患的骨折並非位於射束末端較高的線性能量傳遞區域，因此可能機轉與我們先前在乳癌的發現不同。另外雖然有世界上其他醫院報告肝癌病患較高的骨折發生率，麻州總醫院治療肝癌的醫師的經驗是骨折發生率並不高。治療骨肉瘤病患的醫師雖然有發現骨折發生率較高的狀況，但和肺癌相同，骨折並非位於射束末端，因此其機轉可能與高劑量相關，而與相對生物效應的關係較小。

## (二) 研究主題二：質子治療相關最佳化技術

相對於光子的治療，質子治療由於在不同深度的劑量變化與生物效應差異較大，對治療過程中病患的擺位誤差與身體內部器官的位置改變更為敏感。雖然現

今影像對位技術不斷進步，但對於治療過程之中的位置改變仍然沒有很好的解決方案。因此在質子治療的領域中，目前全世界頂尖的質子中心均開始研究利用穩健最佳化(robust optimization)的方式來改善此問題。此種最佳化的方式會同時考慮可能的位置誤差，而產生即使在有誤差的狀況下，劑量仍然不會差距太大的治療計畫，以達到較為穩定的治療效果。

我們與麻州總醫院的醫師及研究人員一同研究建立一個可以即時調整並顯示劑量曲線及計畫穩健度(robustness)的系統，讓醫師可以一目了然地評估穩健度與治療劑量，並進一步進行取捨。目前初步結果已發表於 2019 年 Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)會議，文章也正由另一位主要作者撰寫中。

### (三) 研究主題三：適應性放射治療(adaptive radiotherapy)與圖形處理器的應用

在圖形處理器的醫療相關應用上，除了可用於加速前述的蒙地卡羅方法外，現今另一個重要的領域是機器學習與人工智慧的運算。在 2019 年至 2020 年間，我並參與了科技部/國家實驗研究院與麻州總醫院合作的 LEAP@MGH 計畫，與麻州總醫院 Laboratory of Computer Science 的研究人員一同合作，將電腦科學相關的方法應用在放射治療上。在放射治療長達數週的療程中，適應性放射治療可以根據病患解剖構造的改變重新優化並治療病患。在質子治療的領域，由於質子射束對體內解剖構造的敏感度更高，適應性放射治療也更為重要。我們利用較新的機器學習方法來發展質子的適應性放射治療，來增進錐狀電腦斷層(cone-beam computed tomography, CBCT)的清晰程度，同時也整合其他資料進行質子治療的劑量驗證。

在此研究中，我們應用類神經網路的方法來進行機器學習，並利用圖形處理器來訓練模型。在資料收集的部分，我們收集了大約二十位病患在放射治療療程中的錐狀電腦斷層(cone-beam computed tomography, CBCT)影像。而在機器學習的模型部分，我們採用類似 Stanford University 提出的模型(Shen et al., Nature Biomedical Engineering 2019)，由錐狀電腦斷層的原始投影影像，重組出三度空間的電腦斷層影像，目前正進一步嘗試不同的類神經網路架構，以得到更好的效率。另也與麻州總醫院 Laboratory of Computer Science 的 Dr. William Lester 與 LEAP@MGH 計畫的 Dr. Christopher Fang 討論本研究主題，他們建議除在放射治療領域外，在應用上也可以考慮在診斷上的影像重組，可減少病人接受的輻射劑量。

### (四) 研究主題四：質子治療放射生物效應與心血管副作用相關研究

除了骨折相關研究外，我與另外一位同事合作，分析在乳癌的質子治療中，

放射生物效應與心血管副作用的關係。我們找出了接受三度空間順形放射治療、弧形調控放射治療，以及質子治療的病患各約十名，並分析採用不同模型的放射生物效應與可能的心血管副作用之間的關係。我們發現若僅採用固定的生物效應模型—相對生物效應(relative biological effectiveness, RBE)=1.1，則質子治療所造成的心血管副作用風險可能會被低估。本研究成果目前投稿至 *Physics in Medicine & Biology* 審查中。與骨折相關研究一樣，我們也建議未來的質子治療計畫應考慮不同相對生物效應的模型來評估治療效果與副作用。

### (五) 臨床觀摩學習

在麻州總醫院期間，有參與每週一次的新病人病歷討論會(chart round)及質子治療病歷討論會(proton round)，了解此處醫師的臨床做法，並學習各種質子治療的適應症與評估方法，以及如何為病人選擇最適合的治療。此外，也參與了泌尿腫瘤與骨肉瘤的多專科團隊會議。這裡的泌尿腫瘤多專科會議較偏重教學與學術討論，每次大約只討論一個或少數幾個病患，但都會進行文獻回顧與詳細討論。骨肉瘤的多專科團隊則和台灣的模式較接近，以臨床要討論的病患為主，另不定期會在會議結束後邀請外賓進行專題演講。另曾有機會參與泌尿腫瘤多專科門診，他們大約每 30 分鐘約一位病患，而包含放射腫瘤科、腫瘤內科、泌尿科的醫師會一同在診間內向病患解釋病情還有建議的治療方式，並進行討論。

### (六) 進修相關課程與會議

波士頓地區同時是生醫以及學術的重鎮，有哈佛大學(Harvard)以及麻省理工學院(Massachusetts Institute of Technology, MIT)等名校。我參與了當地各項短至數天，長至一學期的課程或研討會，以學習各種知識。相關的主辦單位包含 Harvard-MIT Health Sciences and Technology、Office of Technology Development (Harvard)、Department of Biomedical Informatics (Harvard)、Harvard Center for Mathematical Sciences and Applications、Martin Trust Center (MIT)等，課程或會議內容包含醫學、電機資訊、生物科技，以及創投與產業界的評估與運作模式。

## 三、心得及建議

### (一) 生醫重鎮的視野

在進修過程中，很讓我印象深刻的是在當地大家對於選擇研究主題或是專案的視野跟想法。在波士頓地區，研究者們都以領導世界作為目標，也依此選擇研究的主題以及路線。像 Harald Paganetti 教授他就曾很具體地指出，他不喜歡去追著其他人的研究跑來決定路線。固然在這兩年的進修期間，我們也看到了超高劑

量率放射治療(FLASH)以及人工智慧在醫療上的應用變得十分熱門，但仍然可以看到麻州總醫院的研究者們並非一味地追求熱門的主題，而是即使要做跟熱門主題相關的研究，仍會謹慎地評估，選擇自己能夠做出差異性並領導進一步發展的研究。

## (二) 放射治療未來發展

麻州總醫院不管是光子或是質子的放射治療都有悠久的歷史，也有相當完整的醫學物理團隊。在他們的病例討論會與質子治療討論會中，可以發現各種治療各有特性及優缺點，需評估病患狀況選擇最適合的治療。例如，質子治療雖然可以在一定深度後達到很低的劑量，進而減低正常組織劑量，但在劑量需要快速降低的區域，可能不見得比弧形調控放射治療(volumetric modulated arc therapy, VMAT)來得有效。在質子治療的討論會中，也常發現在一些較為複雜的案例，劑量師會建議結合 VMAT 及質子治療。另外，質子治療對於病患解剖構造的變化與不確定性較為敏感，在空腔較多或是解剖構造變化較大的區域也需要小心。最後，麻州總醫院的掃描質子射束歷史較悠久，因此掃描射束的面積較大，也造成劑量分布有時比不上 VMAT。

若以未來台大癌醫中心的角度來看，我們一樣會有光子與質子的治療，因此也可以依照病患情況選擇適合的治療。以目前規劃，應是採用掃描質子射束的方式進行治療，且掃描射束的面積較小，可進行較為精細的治療計畫。另一個未來可能有的優勢是可以整合完整的錐狀電腦斷層以及質子治療，這也是目前麻州總醫院還不能夠做到的，因此未來有機會持續和該院進行前述關於適應性放射治療的合作。而對於空腔較多或是解剖構造變化較大的區域，也會需要利用蒙地卡羅方法進行運算可以得到較為準確的結果。

包含本次進修完成的骨折相關研究在內，Harald Paganetti 教授進行了一系列有關質子治療相對生物效應的研究。依據這些研究，質子治療的相對生物效應有其不確定性，在進行治療計畫設計與評估時需特別注意。也因此，他認為重粒子治療的相對生物效應不確定性更大，不見得可以廣泛地應用在各種癌症上。氦離子(helium ion)放射治療雖然目前仍較少臨床治療的機器，但可能是在前述相對生物效應不確定性與物理劑量分布考量下，有前景的未來治療方式。

## (三) 選擇研發項目的思考模式

在波士頓地區接觸到在各個不同機構的研發人員，對於選擇研發項目都有相當全面而深刻的思考。除了前述的視野以及以領導世界為目標外，他們對於選擇



研發項目的原因、研發後續的發展也都有仔細的考慮。像是我與麻州總醫院 Laboratory of Computer Science 的 Dr. William Lester 與 LEAP@MGH 計畫的 Dr. Christopher Fang 討論適應性放射治療的專案時，他們就很強調要去思考為什麼要做這樣的研究？如果研發成功的話，後續應用的領域為何？是否有夠多的應用場域？也因此，他們提出建議除在放射治療領域外，在應用上也可以考慮在診斷上的影像重組，可減少病人接受的輻射劑量。

#### (四) 跨領域與基礎/應用整合

在參與當地各項課程與研討會時，可以深切地感受到當地的學術界非常重視跨領域的合作還有基礎/應用研究整合。例如丘成桐教授主持的 Center for Mathematical Sciences and Applications，就主辦了非常多樣化的研討會，讓數學領域的專家可以跟物理、資訊、生物醫學等應用領域的專家交換意見，促進基礎與應用研究整合。而來自各領域的講者，在發表演說或是討論時，也很能夠提綱挈領地把自己研究的領域說明給其他領域的研究者聽，並讓大家了解其重要性還有跟其他領域的關聯。

#### (五) 數位醫療(Digital Health)與人工智慧(Artificial Intelligence)

在波士頓區各學研單位與產業界的大小會議中，可發現數位醫療與人工智慧是目前很受關注的領域。很多學者或業界研發人員嘗試將目前蓬勃發展的電腦視覺、自然語言處理、深度學習方法等技術應用在生醫領域，而搭配目前進步的網路基礎措施，遠距醫療與利用數位媒介進行諮詢/治療也正在蓬勃發展。台灣在醫療與資通訊產業都有很好的基礎，可依此在數位醫療與人工智慧領域發展。另一個值得記錄的趨勢是由於 2020 年的嚴重特殊傳染性肺炎(COVID-19)的疫情，麻州總醫院也開始大量實施遠距醫療。麻州總醫院 Laboratory of Computer Science 也在當地應變疫情時，參與了許多資訊相關的計畫，幫助當地各醫院追蹤員工症狀以及陽性個案等等。