



质子FLASH放疗计划设计的考虑因素及现状分析

曾伊玲, 全红*

武汉大学物理科学与技术学院医学物理系, 武汉 430072

* 联系人, E-mail: 00007962@whu.edu.cn

2023-03-30 收稿, 2023-06-29 修回, 2023-07-03 接受, 2023-07-04 网络版发表

医科达-武汉大学医学物理教学科研基金(250000200)资助

摘要 放射治疗(简称“放疗”)作为肿瘤的主要治疗方式之一,利用肿瘤细胞和正常细胞的差异,在保护正常组织的同时,杀灭肿瘤细胞。近年来,许多研究发现,相较于常规剂量率放疗,超高剂量率(ultra-high dose rate, UHDR, or FLASH)放疗能够在保持肿瘤控制率的前提下,对正常组织有更好的保护作用,这一发现被称为FLASH效应。FLASH效应为提升放疗的治疗窗、降低放疗过程中正常组织的毒副反应提供了新思路。因此,如何完成FLASH效应的临床转化这一问题成为放疗领域的研究热点。目前,FLASH效应的生物学机制尚不清楚,大部分实验只对细胞或动物进行了FLASH照射。为了给FLASH效应的临床转化提供技术支撑,越来越多的团队开始探索如何利用现有的治疗设备进行更复杂的FLASH放疗计划的设计。虽然关于FLASH效应的实验大多使用电子进行照射,但由于质子能够治疗更深的肿瘤,并且可以有效地减少肿瘤后方的出射剂量,质子在FLASH放疗上有较大的应用前景。基于质子的剂量学优势,越来越多的团队开始探索如何利用质子实施FLASH放疗。本文对近10年(2014~2023年)质子FLASH放疗领域的研究进行回顾性总结,从诱发FLASH效应的潜在要求、现有的输送系统和投递技术3个方面总结了质子FLASH放疗计划设计的限制和发展前景,对引发FLASH效应的重要条件——剂量率的定义方式进行总结讨论。最后,总结分析目前已经提出的质子FLASH放疗计划设计方案,旨在全面系统地如何将FLASH效应转化为临床益处提供有用的证据。

关键词 质子放疗, FLASH效应, 被动散射, 笔形束扫描

放射治疗(简称“放疗”)作为肿瘤的主要治疗方式之一,利用各种放射线,在保护正常组织的同时,对肿瘤细胞进行杀灭。保持肿瘤控制率需要在一个治疗分次内对肿瘤投递足够多的剂量,而放射线在对肿瘤细胞投递剂量的同时,也会在正常组织内沉积部分剂量,使得正常组织出现短期或长期的不良反应,从而影响患者的生活质量。因此,如何平衡肿瘤控制率和正常组织并发症是放射治疗领域长久以来探索的问题^[1,2]。

近年来,越来越多的研究发现,超高剂量率(ultra-high dose rate, UHDR, or FLASH)照射相比于常规剂

量率照射,在保持与之相当的肿瘤控制率下,可对正常组织产生额外的保护作用,该现象被称为FLASH效应^[3]。早在20世纪70年代,几个研究组就已经观察到UHDR照射对正常细胞的保护效应,但当时的研究止步于对离体细胞的照射^[4,5]。直到2014年,Favaudon等人^[3]采用了4.5 MeV的电子线,以高于40 Gy/s的剂量率对小鼠进行照射,发现在此剂量率下,与低于0.03 Gy/s的常规剂量率相比,小鼠正常组织早期和晚期并发症的发生率以及严重程度均被降低,同时小鼠肺部的肿瘤也被消除。随后,更多的团队开始利用不同的射线在

引用格式: 曾伊玲, 全红. 质子FLASH放疗计划设计的考虑因素及现状分析. 科学通报, 2023, 68: 4231-4244

Zeng Y L, Quan H. Considerations and current status of treatment planning for proton FLASH radiotherapy (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 4231-4244, doi: 10.1360/TB-2023-0291

小动物上进行FLASH放疗的研究. 目前, FLASH效应已在斑马鱼胚胎^[6]、小鼠^[7]以及大鼠^[8]等动物模型上得到了证实. 预临床研究数据表明, 相比于常规剂量率放疗, FLASH放疗对正常组织的保护能提升20%~40%^[9]. 这也就意味着FLASH放疗可以在保护正常组织的同时, 通过提升分次剂量以增强对肿瘤的杀伤作用. 为了进一步实现FLASH效应的临床转化, 揭示FLASH效应生物学机制发挥了重要作用. FLASH照射可使被照射的组织内出现短暂的缺氧期, 即氧耗竭状态, 使得组织的放射敏感性降低. 因此, 氧耗竭一直被认为是FLASH照射对正常组织产生保护效应的原因, 但这尚不能解释FLASH照射在正常组织和肿瘤细胞之间的差异^[10]. Zhou^[11]对FLASH放疗生物学机制的最新进展进行了总结, 提出FLASH效应可能与正常细胞和肿瘤细胞在受照后自由基产额、DNA损伤修复以及免疫调控等方面的差异有关.

尽管FLASH效应的机制尚不清楚, 随着FLASH效应在更多的研究中被证实, 多个团队开始探索FLASH放疗计划的设计方式, 为FLASH效应的预临床实验以及后续的临床转化做准备. 目前, 多个研究团队对光子^[12]、电子^[13]和质子^[14,15]实现FLASH放疗的方式进行了研究. 但由于光子射野需要通过直线加速器加速后的高能电子轰击钨靶后产生, 在这个过程中损耗了大量的束流, 其射野的剂量率很难满足FLASH放疗的要求. 因此, 越来越多的研究将重点转向高能电子束以及质子束. 目前, 电子FLASH放疗和质子FLASH放疗对正常组织的保护作用已在人体上得到了证实^[16,17]. 但由于其剂量沉积特点, 电子束在应用到FLASH放疗时有几点限制: (1) 电子束没有光子束剂量建成区对皮肤的保护效应, 会在到达肿瘤前产生较高的剂量沉积; (2) 受限于其较短的射程, 电子束只能对浅表的肿瘤进行治疗. 尽管有研究开始探索利用高能电子束实现对较深的肿瘤进行照射^[13], 高能电子尾部产生的剂量污染仍需进一步考虑. 而质子由于其特有的深度剂量分布, 在给予肿瘤高剂量的同时, 能有效地对皮肤进行保护并减少肿瘤后端的出射剂量^[18]. 同时, 当前临床使用的质子加速器能产生能量高达250 MeV的高能质子束, 有利于深层肿瘤的治疗, 并且其点峰值剂量率(spot peak dose rate, SPDR)可高达 10^5 Gy/s以上. 基于以上的优势, 质子FLASH放疗具有更好的应用前景, 可用于更广泛的患者治疗^[19].

因此, 本文围绕如何利用质子完成FLASH放疗计

划的设计这一问题, 对目前引发FLASH效应的条件、当前加速器以及束流传输的能力、各种剂量投递技术在FLASH放疗计划上的优势和局限性进行总结讨论, 并对未来质子FLASH放疗应用的前景和局限性进行讨论.

1 引发FLASH效应的潜在要求

引发FLASH效应的必要条件对FLASH放疗计划的设计以及评估有重要的作用. 目前的实验结果表明, 引发FLASH效应的重要因素是剂量率. 另外, 单次照射的总剂量也可能影响FLASH效应的引发.

1.1 剂量率

研究表明, UHDR是引发FLASH效应的关键条件之一. 只有在剂量率达到一定的阈值后, 与常规剂量率照射相比, UHDR照射才会出现对正常组织额外的保护作用^[3]. 因此, 剂量率是FLASH放疗计划设计的重要指标之一.

目前, 剂量率与正常组织保护效应之间的关系仍需进一步探索. 引发FLASH效应的最低剂量率尚不明确. 由于Favaudon等人^[3]在最初提出FLASH效应的研究中采用40 Gy/s的剂量率作为基础, 之后的大多数研究把剂量率高于40 Gy/s作为引发FLASH效应的前提, 将照射的剂量率设置在40~100 Gy/s范围内. 另外, 在达到触发FLASH效应的阈值后, 剂量率继续上升是否会增强FLASH效应仍不清楚. Montay-Gruel等人^[20]对小鼠进行全脑照射, 在剂量率为30 Gy/s时, 观测到保护效应, 而在剂量率为100 Gy/s时, 观测到更明显的保护效应. 这个结果表明FLASH效应与剂量率之间可能存在更复杂的关系. 除此之外, 剂量率对FLASH效应的引发还可能存在着组织特异性.

由于关于剂量率的要求存在诸多不确定性, 目前大多数研究仍以40 Gy/s为FLASH放疗的剂量率阈值, 并假定只要达到该剂量率阈值即可, FLASH效应不会随着剂量率的上升而增强.

1.2 分次剂量

研究表明, 引发FLASH效应还可能存在着3.5~7 Gy的剂量阈值^[21]. 基于氧耗竭假说, FLASH照射只有在达到一定剂量后, 细胞附近的氧气才能被耗竭, 从而对正常细胞形成保护作用^[10]. 同时许多细胞实验结果表明, 在FLASH照射下, 细胞的存活率在达到一定剂量

后出现断点, 细胞的放射敏感性随着氧耗竭的发生逐渐降低, 且断点对应的剂量与氧气的初始浓度有关^[4,22,23]。这些结果在一定程度上证实了氧耗竭假说, 并且表明FLASH放疗只有在达到一定剂量后才开始对正常组织保护。在对小鼠进行照射时, Montay-Gruel等人^[20]发现, 在分次剂量为7 Gy的照射中, FLASH放疗对认知功能产生保护作用, 但在分次剂量为3.5 Gy的照射中, FLASH放疗没有表现出明显的保护作用, 该结果也表明FLASH效应的引发可能存在剂量阈值。

目前, 离体的细胞实验可通过细胞存活率来反映FLASH效应, 可以更灵活地对剂量阈值进行探索。在体实验主要通过正常组织的毒副反应来评估FLASH效应, 而毒副反应的出现需要正常组织接受到一定的剂量, 所以大多数在体实验使用的分次剂量约为10 Gy或者更高, 对剂量阈值的研究更为局限。目前仍不清楚引发FLASH效应是否存在剂量阈值, 或是引发FLASH效应不存在剂量阈值, 但对在体实验而言, 观察到显著的FLASH效应需要达到一定的剂量。

2 质子加速器

目前, 质子加速系统主要采用回旋加速器^[24,25]和同步加速器^[26], 其中回旋加速器包括等时回旋加速器或同步回旋加速器。此外, 还未投入临床使用的质子直线加速器^[27]以及激光加速器^[28]在FLASH放疗上也展现出一定的潜力。这几种加速器产生的束流在时间结构和强度上有很大的不同。由于加速器产生的质子束流特征对引发FLASH效应有重要影响, 本节对目前的加速器进行简单的总结和讨论。

2.1 回旋加速器

如图1所示, 回旋加速器外观类似于一个圆柱体, 主要由以下几部分组成: (1) 回旋加速器中心的质子源, 通过电离氢气获取质子; (2) 提供强电场的射频系统, 使质子获得较高的速度; (3) 提供强磁场的磁铁, 将质子轨迹限制在螺旋形轨道上, 使其可以被射频电压反复加速; (4) 质子引出系统, 将达到最大能量的质子从回旋加速器引出到束流传输系统中。

如图1所示, 质子在加速器中心的离子源中产生并被引出, 穿过产生电场的电极后, 其能量逐渐升高。在磁场的作用下, 质子不断偏转, 每绕行半圈就穿过一次加速电场, 随着能量的增加, 轨道半径不断增大, 最终质子沿着螺旋轨道旋转。在这个过程中, 质子可获得很

高的速度, 所以需考虑相对论效应。在不考虑相对论效应前, 质子绕行半圈进入加速电场的时间周期是固定的, 但随着速度的增大, 质子的质量增加, 导致其绕行半圈的时间变长, 逐渐偏离了交变电场的加速状态。为解决这个问题, 可使磁极外圈的磁场逐渐增强, 即等时回旋加速器, 另外也可调节加速电场的变化频率, 即同步回旋加速器。质子沿着螺旋轨道旋转数百圈(同步回旋加速器)或数千圈(等时回旋加速器)达到规定能量后, 随即从回旋加速器中引出。对回旋加速器而言, 引出的质子能量为固定值, 例如230或250 MeV^[24,29]。

目前, 临床上使用的回旋加速器能提取的最大束流强度高达几百nA, 例如, 瓦里安ProBeam加速器在临床治疗模式可引出的最高束流强度为800 nA^[29]。这意味着, 从回旋加速器中引出的高能质子能够满足FLASH效应对剂量率的要求, 可用于FLASH放疗计划的实施。但引出的高能质子无法直接满足临床治疗计划的要求。如图2所示, 对回旋加速器而言, 适用于临床治疗的低能质子是通降能系统对加速器中引出的最高能量质子进行调制形成的。然而在能量调节以及能

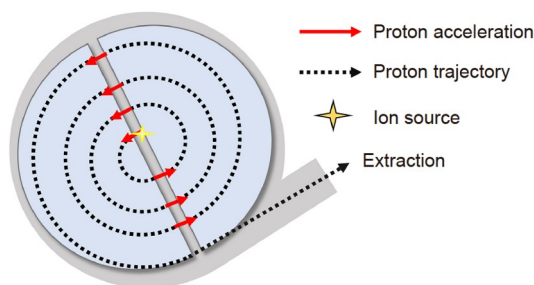


图1 (网络版彩色)回旋加速器示意图
Figure 1 (Color online) Schematic design of the cyclotron

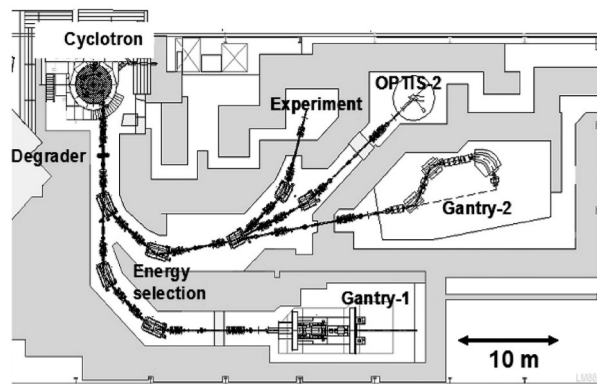


图2 PSI PROSCAN基于回旋加速器的质子治疗设施的布局^[25]
Figure 2 Layout of the PSI PROSCAN cyclotron-based proton therapy facility^[25]

量选择的过程中,随着能量的降低,质子束的束流损失占比大幅度增加,这意味着在加速器引出的束流强度固定的情况下,到达治疗室质子束的束流强度及其SPDR也随之降低^[30].同时,其能量层的切换需要几十至几百毫秒的时间间隔^[31,32].

2.2 同步加速器

如图3所示,同步加速器由离子源、一个或两个串联的直线加速器和束流传输系统组成.同步加速器产生的质子按每个周期引出,每次引出称为喷发(spill).产生一个spill的周期主要有几个环节:(1)质子在单独的离子源中产生,然后在直线加速器中预加速,并注入到环中,弯曲磁体和聚焦磁体引导粒子束沿着环形中的闭合、近似圆形轨道运动,该环可填充约 $10^9 \sim 10^{12}$ 个质子;(2)当活塞环充满后,直线加速器将环内的低能质子加速到70~250 MeV的指定能量;(3)当到达指定能量后,存储在环中的质子被缓慢引出;(4)对未使用的质子进行减速降能.

与回旋加速器有很大的不同,同步加速器的典型特征是质子被加速到所需的能量后引出,其产生的质子束能量可在每一次束流引出前进行切换,并且提取的质子束的束流强度与引出的能量无关.根据质子束从环中提取的速度,目前从同步加速器中提取的束流强度为0.1~10 nA^[29,33].此外,在从同步加速器中提取具有特定能量的粒子时,引出束流只需几微秒,因此在一个spill内可认为束流是连续的.然而,在单个spill提取模式,提取下一个spill需要1 s以上,在此期间,引出的束流强度为0.所以对同步加速器而言,在不采用下游换能装置的前提下,其换能的时间与产生一个spill的周期相同,约为2~3 s^[29].由于同步加速器相较于回旋加速器的换能时间长,且能达到的束流强度偏低,其在实现FLASH放疗上有一定的难度.因此,许多团队没有采用同步加速器产生的束流进行FLASH放疗计划的设计,后文也不再对同步加速器有更多的讨论.

2.3 直线加速器

直线加速器由质子注入器、射频四极管以及漂移管直线加速器构成.如图4所示,根据Fang等人^[27]的设计,该紧凑型直线加速器可在18 m内将质子加速至235 MeV以满足临床需求.通过16个加速单元,该直线加速器可产生97个在70~235 MeV之间的离散能量.

不同于回旋加速器,直线加速器无需下游的降能

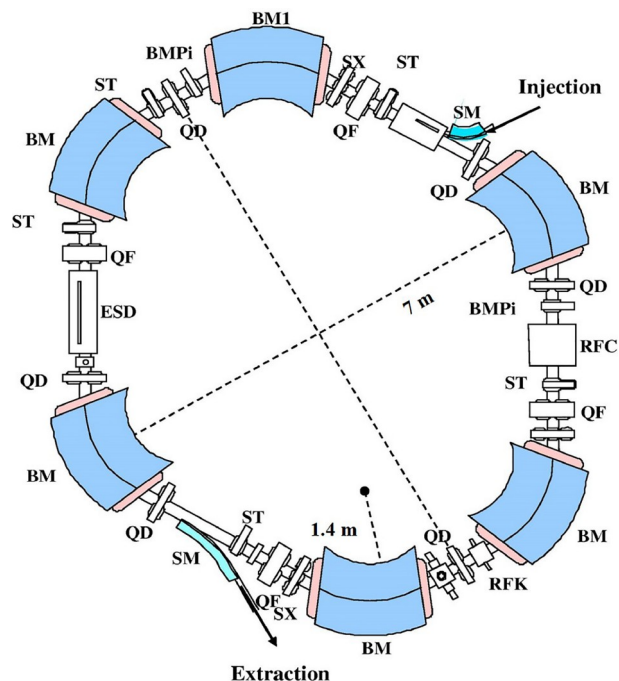


图3 (网络版彩色)Hitachi同步加速器的布局^[26]

Figure 3 (Color online) Layout of the Hitachi synchrotron^[26]

器对质子能量进行调制,因此减轻了束流系统对质子束流的损耗;也不同于同步加速器,直线加速器可在极短的时间内(毫秒量级)引出不同能量的质子.此外,为达到FLASH放疗的要求,Fang等人^[27]还对直线加速器的束流传输系统进行了优化设计.通过多个超导线圈的组合,该机架可在无机械旋转或磁场变化的情况下,将不同能量的质子束偏转到治疗等中心处.通过上述的设计,该直线加速器可在100 ms内完成30 Gy的剂量投递,并在1 ms内完成一个能量层的切换.

2.4 激光加速器

由于其相干特性,激光可将其脉冲能量集中到极小的体积内.目前,质子激光加速器主要采用靶背鞘场加速(target normal sheath acceleration, TNSA)的方式,其加速原理如图5所示.TNSA通过集中到几微米焦斑的激光束入射到靶表面,产生大量高能热电子.质子在靶外电子和靶内离子形成的强电场中加速,可在极短的时间内获得数十MeV的能量^[28].

激光加速器形成的加速电场强度远高于传统加速器,其产生的质子束瞬时剂量率高达 10^{12} Gy/s.但由于目前激光加速器产生的质子束能量只能到达100 MeV,且其换能时间较长(~1 s),激光加速器用于临床FLASH

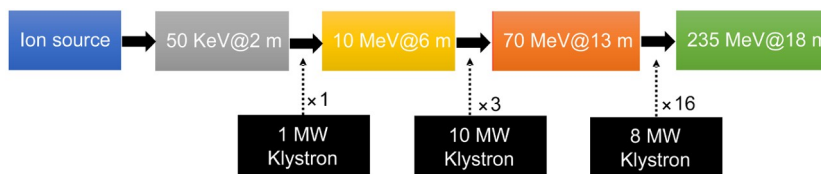


图 4 (网络版彩色)紧凑型质子直线加速器示意图

Figure 4 (Color online) Schematic design of the compact proton linac

放疗还有较大的局限性,但可以用于对束流调制要求较低的细胞实验^[33].

3 射野调制技术

质子束从加速器中引出后,经过束流系统达到治疗室时为单能窄束.质子在到达射程末端前,沿射束方向沉积的剂量陡峭上升直到峰值,随后陡峭下降,即布拉格峰,其宽度只有几毫米.在横向方向上,质子束的剂量分布近似于高斯分布,在离中心轴不到1 cm后,剂量迅速跌落.在实际的临床治疗中,需要在一定大小的肿瘤内形成均匀适形的剂量分布.显然,在未经过调制前,单能窄束无法直接用于临床肿瘤的治疗.为了满足临床要求,需要通过能量调制形成展宽的布拉格峰(spread-out Bragg peak, SOBP),以满足深度方向的均匀照射^[34,35],同时还需要被动散射技术^[36]或笔形束扫描技术(pencil beam scanning, PBS)技术进行横向的适形^[37].

3.1 SOBP调制技术

为了在深度方向上形成均匀的剂量分布,质子束引出后,需形成SOBP用于治疗. SOBP由不同能量的质子束以适当的强度叠加形成^[34,35].对回旋加速器而言,

形成SOBP需要通过降能系统对引出的高能质子进行调制;对同步加速器而言,形成SOBP可通过引出不同能量的质子束进行叠加.由于质子从回旋加速器引出后,在调制的过程中会大量损耗,最终形成的低能质子束的束流强度会有很大程度的降低,从而导致整个射野的平均剂量率下降,因此常规临床计划无法满足FLASH效应对剂量率的要求.所以,在利用回旋加速器产生的质子束进行FLASH放疗计划的设计时,应尽可能地使用能量高的质子束.此外,考虑到FLASH放疗需要在较短的时间内完成治疗计划的投递,设计FLASH放疗计划时需要减少能量层的切换,从而减少总的治疗时间,以提升射野的平均剂量率.

3.2 被动散射技术

被动散射技术主要通过散射系统,将引出的窄束散射到一定范围.其中,散射器一般由高原子序数材料构成,以增强质子束的散射,同时尽可能减少质子束能量的损耗.质子束在经过散射器后在横向方向上被展宽到一定的范围,然后通过准直器准直以获得横向剂量均匀的射野.横向展宽后的单能质子进一步通过射程调制系统,例如能量叠加技术、射程调制器或脊形过滤器,对质子能量和相应的权重进行调制,形成SOBP.此时形成的射野剂量分布类似于一个圆柱体.为进一步用于肿瘤的适形照射,经过被动散射形成的射野还需要利用挡铅或者多叶光栅对肿瘤进行横向适形,以及利用射程补偿器将SOBP的远端拉回,对肿瘤进行远端适形.

被动散射技术在临床应用中有一定的局限性.首先是被动散射可形成的射野大小有限.目前投入临床使用的射野直径可达25 cm,使得被动散射技术治疗较大的肿瘤有一定的难度.另外,由于在被动散射形成的射野中,SOBP在各个位置覆盖的深度是一致的,尽管可通过射程补偿器将SOBP的末端“拉回”至肿瘤远端,以保护后方的正常组织,但仍有一部分前方的正常组

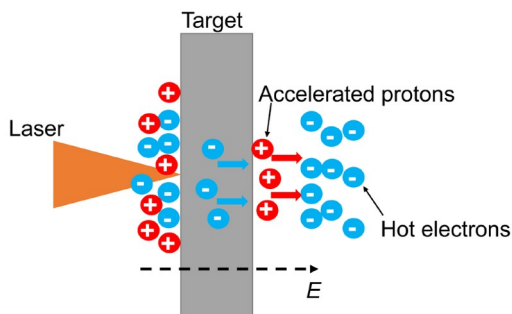


图 5 (网络版彩色)靶背鞘场加速原理示意图

Figure 5 (Color online) Schematic view of the target normal sheath acceleration

织会接受到较高的剂量. 被动散射技术也有一定的优势: 由于其射野调制不复杂, 被动散射形成的射野在剂量投递时有更好的鲁棒性, 对器官的运动不太敏感.

在利用被动散射技术进行FLASH放疗计划设计时, 有一些特征需要注意. 在形成SOBP时, 采用脊形过滤器可以更快地完成能量调制, 且可认为调制过程中射野是连续出束的. 并且在射野的照射范围内, 所有体素的剂量率可认为是一致的. 但由于散射系统对束流强度的损耗, 随着射野的增大, 射野的平均剂量率会大幅度降低. 因此, 采用被动散射技术进行的FLASH放疗可能局限于小靶区的照射, 比如眼睛等.

3.3 PBS技术

PBS技术是当前最先进的质子投递技术, 是主要的射野调制方式. PBS技术使用不同能量的窄束进行扫描, 从而完成射野剂量的投递. PBS技术通过扫描磁铁控制质子束流的方向, 同时用不同能量的质子束对处于不同深度的肿瘤体素进行治疗, 从而完成对整个肿瘤的剂量投递.

PBS技术相较于被动散射技术在传统的放射治疗中具有很多优势. 首先, PBS技术不需要针对每个病人定制射程补偿器和挡铅. 同时, PBS技术对于不同大小的靶区都可以实现优于被动散射技术的剂量适形性, 对靶区前端以及周围的正常组织有更好的保护.

此外, 在采用PBS技术设计FLASH放疗计划时, 由于其束流不经过散射系统, 束流强度损失更小, 更容易提升放疗计划的剂量率. 但采用PBS技术进行照射时, 剂量投递不是连续的, 最终形成的剂量率分布是随时空变化而变化的. 因此, 对PBS技术而言, 其剂量率的评估更为复杂.

4 剂量率的评估

由于UHDR是引发FLASH效应的潜在要求之一, 如何定义质子放疗计划的剂量率是利用质子进行FLASH效应临床转化的前提条件. 被动散射技术形成的射野是均匀的且可被认为是连续投递的, 其剂量率可简单地通过投递的剂量和完成射野剂量投递的时间进行计算.

对于PBS技术, 笔形束束斑的剂量分布近似于高斯分布, 因此同一个笔形束在不同体素中的剂量以及剂量率均不一致. 对于第*i*个笔形束, 其对第*j*个体素的剂量率贡献可表示为

$$Dr_{ij} = d_{ij} I_i, \quad (1)$$

其中, d_{ij} 为第*i*个笔形束对第*j*个体素的剂量贡献, I_i 为第*i*个笔形束的束流强度. 但在整个射野的剂量投递过程中, 每个体素受到的剂量来自多个笔形束的贡献, 且剂量投递的过程遵从一定的时间序列, 因此体素接受的剂量不是连续投递的. 目前, 对PBS计划的剂量率定义还未达成共识, 几个团队提出了几种对PBS放疗计划的剂量率定义.

PSI质子中心放疗研究团队^[38]考虑到每个笔形束对体素的剂量率以及剂量的贡献有差异, 提出以每个笔形束对体素的剂量, 对其剂量率进行加权, 最终得到剂量平均剂量率(dose average dose rate, DADR). 对于第*j*个体素, DADR的计算公式为

$$DADR_j = \frac{\sum_{i=1}^{N_{\text{spot}}} Dr_{ij} D_{ij}}{\sum_{i=1}^{N_{\text{spot}}} D_{ij}}, \quad (2)$$

其中, D_{ij} 为第*i*个笔形束对第*j*个体素的剂量, Dr_{ij} 为第*i*个笔形束在第*j*个体素上的剂量率, N_{spot} 为整个计划中扫描点的个数. DADR主要针对瞬时剂量率, 忽略了治疗计划中射野切换、能量层切换以及扫描点切换的时间.

宾夕法尼亚大学医学院放射研究团队^[39]直接将剂量率定义为在一个射野内体素接受的剂量与整个射野投递时间的比值, 即有效射野剂量率(effective field dose rate, EFDR). 尽管该计算方式考虑了剂量投递过程中停止出束的时间, 但由于每个体素实际上只接受部分笔形束的剂量贡献, 即特定体素实际的被照射时间比整个射野的剂量投递时间短, 这种评估方式可能会低估体素的平均剂量率.

瓦里安粒子治疗研究团队^[40]则进一步考虑了扫描点的时间序列, 提出平均剂量率(average dose rate, ADR)的概念. ADR是投递到体素上的累积剂量和投递该剂量所经历时间的比值, 其计算公式如下:

$$ADR_j = \frac{D_j(t_{\text{end}}) - D_j(t_0)}{t_{\text{end}} - t_0}, \quad (3)$$

其中, $D_j(t_0)$ 为预设参数, 用于排除没有显著剂量沉积的体素, $D_j(t_{\text{end}})$ 为投递到第*j*个体素上的总剂量减去 $D_j(t_0)$. 由于ADR考虑了剂量投递过程中未出束的时间, 同一计划的ADR相较于DADR会更低一些, 但因为ADR考虑了剂量投递的时空顺序, 其计算值比EFDR更高一些. 对于该定义还需注意的是, 预设参数 $D_j(t_0)$ 会影响

计算结果,所以在选择用ADR的计算方式进行评估时,需根据实际情况选取合适的 $D_j(t_0)$.

纽约质子中心研究团队^[41]考虑到FLASH效应的引发可能存在剂量阈值,提出了剂量阈值剂量率(dose threshold dose rate, DTDR). DTDR只考虑了瞬时剂量率,并认为只要扫描点对体素的剂量贡献超过了剂量阈值,且相应的瞬时剂量高于剂量率阈值则引发FLASH效应.通过预设的剂量阈值 d_t ,对于第 j 个体素,DTDR的计算如下:

$$DTDR_j = \min(Dr_{ij}), \text{ if } D_{ij} > d_t, i = 1, \dots, N_{\text{spot}}. \quad (4)$$

以上几种定义方式的侧重点不同,且同一计划在不同的计算方式下,计算出的剂量率可能会出现较大的差异.其中DADR和DTDR只考虑了瞬时剂量率的影响,而ADR和EFDR均考虑了在剂量投递过程中未出束的时间.目前,FLASH效应持续的时间尺度并不明确,尚不清楚应该如何考虑PBS计划中能量层的切换时间以及笔形束的切换时间.因此,在明确FLASH效应的生物学机制前,进行剂量率评估时应尽可能对几种剂量率进行全面评估,以找到最合适的剂量率定义方式.在对FLASH放疗治疗计划的剂量率进行评估时,采用较为稳妥的评估方式,如ADR,或许可以减轻目前FLASH效应机制上存在的不确定性对FLASH放疗最终结果的影响.

5 质子FLASH放疗的计划设计

目前,在进行FLASH放疗计划的设计时,大多数研究均在满足临床剂量限制的前提下,以尽可能提升射野的剂量率作为目标.由于被动散射技术在临床应用上的局限性,目前更多的团队对利用PBS技术完成FLASH照射的方式进行了探索.虽然PBS技术相较于被动散射技术,在对不同大小的肿瘤进行适形治疗时有诸多优势,但PBS技术仍需解决能量调节对束流强度的影响.另外,由于射野的剂量投递不是连续的,PBS技术还需解决笔形束切换和能量切换时间对平均剂量率的影响.如图6(a)所示,常规的PBS放疗计划为完成肿瘤的适形照射,射野内使用的质子能量层多,会导致射野平均束流强度的降低,且存在能量层总的切换时间过长等问题.因此,想要提高PBS射野的剂量率,必须尽可能地减少质子能量的切换(投递时间短),且用能量较高的质子束(束流损失少).为解决PBS技术用于FLASH放疗的局限性,几个团队提出了几种新的

PBS治疗计划设计方案,主要分为利用布拉格峰前端的剂量坪区^[42]和利用布拉格峰进行照射的放疗计划^[43,44].

5.1 穿透射野计划

如图6(b), van de Water等人^[38]提出穿透射野进行FLASH放疗的方法.穿透射野采用加速器引出的最高能量的质子,并利用其布拉格峰前端的剂量坪区进行照射,而使布拉格峰停留到病人的体外.尽管一开始穿透射野的提出是为了降低质子治疗过程中的不确定性^[45],但该照射方式由于避免了如图6(a)中的能量层切换,且采用的最高能量质子具有最高的束流强度,其剂量率大幅度提升.目前,几个研究组利用病人的CT数据对穿透射野治疗计划进行了评估,包括头颈部^[15]、肺部^[46]以及肝部^[42]肿瘤.为了满足靶区的剂量适形,穿透射野计划采用多个穿透射野的组合,尽管其适形度劣于临床计划,但剂量学指标也可被控制在临床可接受范围内.最重要的是,在采用前文提到的剂量率计算方式评估时,穿透射野均能满足最低剂量率超过40 Gy/s的要求^[41].

除了能够轻易达到剂量率阈值的优势以外,由于不再利用布拉格峰,穿透射野计划对射程不确定性的敏感程度相对于布拉格峰计划更低,且无需考虑布拉格峰处的生物不确定性.但相对于传统的布拉格峰计划,穿透射野计划的缺点也很明显:一是肿瘤后方的正常组织也会接受到较高的剂量;二是对于一些病人,最高能量的质子束也可能无法穿透,这将导致布拉格峰的剂量沉积在病人体内的正常组织中.

5.2 单能布拉格峰计划

为充分利用布拉格峰的生物学优势,纽约质子中心^[44,47]提出采用单能布拉格峰治疗的方法.如图6(c),为了满足靶区的远端适形,该团队采用通用射程移位器和射程补偿器,将最高能量的单能质子布拉格峰“拉到”肿瘤远端,并利用多个射野对肿瘤进行适形.该团队通过与穿透射野计划进行比较发现,单能布拉格峰计划可达到相似的UHDR覆盖率,且对危机器官有更好的保护,靶区的适形性更高.由于布拉格峰比前端坪区更具有生物学优势,采用布拉格峰进行照射对肿瘤细胞的杀伤力更大.同时由于布拉格峰计划对危机器官现有的保护更好,在考虑FLASH效应后,其对危机器官的保护可能更优于穿透射野计划.但该方法需要

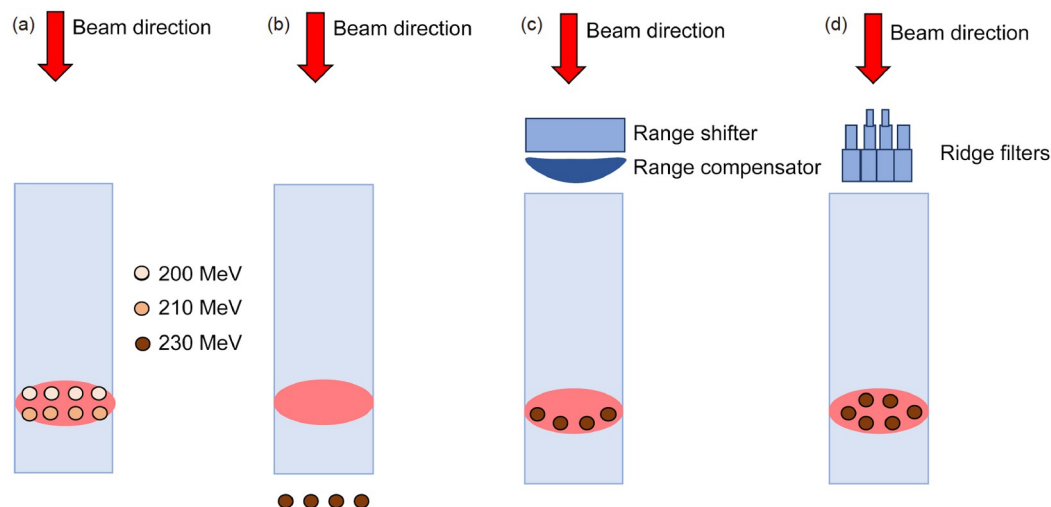


图6 (网络版彩色)几种质子治疗计划的示例. (a) 常规临床放疗计划. (b) 穿透射野FLASH放疗计划. (c) 单能布拉格峰FLASH放疗计划. (d) 单能展宽布拉格峰FLASH放疗计划

Figure 6 (Color online) Examples of the proton treatment plans. (a) Clinical treatment plan. (b) FLASH treatment plan using transmission beams. (c) FLASH treatment plan using single-energy Bragg peak beams. (d) FLASH treatment plan using single-energy spread-out Bragg peak beams

为病人定制射野专用的射程补偿器, 需要较高的制作精度, 且每次治疗前涉及补偿器摆放位置的准确性, 这两点带来的不确定性均可能造成实际剂量分布与期望剂量分布之间出现临床不可接受的差异.

5.3 单能展宽布拉格峰计划

为减少射野的投递时间以及提高计划的适形度, 如图6(d)所示, 几个研究小组提出采用脊型过滤器对各个质子束进行调制, 使质子停留在肿瘤的不同深度, 从而在肿瘤内形成SOBP. 由于该方法采用下游的过滤器对单能质子束进行调制, 而无需在机架上游调整能量, 射野剂量投递的时间可被大大缩短. 目前主要有两种脊型过滤器的设计方案: 静态脊型过滤器以及动态脊型过滤器^[43].

静态脊型过滤器可通过3D打印的方式为每个病人进行定制^[48], 而动态的脊型过滤器可通过类似于多叶光栅的结构对每个笔形束进行调制^[43]. 静态脊型过滤器虽然已经有实物模型且无需对现有加速器和机架的结构做改动, 但在实际使用时仍存在几个缺陷. 静态脊型过滤器对制作精度要求极高, 其中包括材料的阻止本领精度以及每个“针尖”的尺寸精度(毫米量级). 除了制作要求以外, 实际治疗过程中静态脊型过滤器对摆位的精度要求也比较高, 因为每个“针尖”与扫描束都是严格匹配的. 动态脊型过滤器虽然对摆位误差没有静态脊型过滤器那么敏感, 但其对电机的移动速度以

及到位精度要求比较高, 目前的硬件技术还无法达到其要求.

6 实验进展

尽管FLASH效应最初是在利用电子线照射时发现的, 许多团队也利用质子对FLASH效应进行了探索. 如表1所示, 目前已在细胞、动物和人体上完成了质子FLASH照射.

6.1 细胞实验

Buonanno等人^[50]采用4.5 MeV的质子束, 分别以1000和0.05 Gy/s的剂量率对正常人肺成纤维细胞进行照射, 发现在UHDR下细胞外的迟发反应被显著减轻. Ohsawa等人^[49]观察在UHDR下DNA双链损伤和单链损伤的占比变化, 结果表明, 在剂量率为40 Gy/s时, DNA单链损伤相较于常规剂量率下显著降低, 而DNA双链损伤无显著变化, 因此UHDR照射减轻急性辐射效应中致命DNA损伤的作用可能不显著. Guo等人^[51]研究了UHDR照射对正常细胞线粒体功能的保护, 结果发现与常规剂量率照射相比, UHDR照射下质子照射诱导的线粒体损伤最小.

6.2 动物实验

目前, 质子照射的FLASH效应在小鼠、斑马鱼胚胎上得到了证实. 亥姆霍兹德累斯顿罗森多夫研究中

表 1 质子FLASH预临床实验的参数设置

Table 1 Parameter settings of proton FLASH preclinical experiments

实验类型	细胞种类	质子能量(MeV)	治疗技术	单次剂量(Gy)	剂量率(Gy/s)	参考文献
DNA照射		27.5	单个扫描点	≥10	1000	[49]
细胞照射	肺纤维细胞	4.5	单个扫描点	10	100	[50]
	肺纤维细胞		单个扫描点		100	[51]
动物照射	斑马鱼胚胎	224	被动散射	≥10	100	[6]
	斑马鱼胚胎	64	笔形束扫描	≥30	≥8000	[52]
	小鼠	230	被动散射	30	≥69	[53]
	小鼠	230	被动散射	≥10	96	[7]
	小鼠	250	笔形束扫描	≥15	≥57	[54]
	小鼠	250	笔形束扫描	>20Gy	≥65	[55,56]
	小鼠	230	被动散射	≥15	≥100	[57]
	大鼠	250	被动散射	≥5	100	[8]
	大鼠	226.8	笔形束扫描	25	257	[58]
人体实验	骨转移肿瘤	250	笔形束扫描	8	60	[16]

心采用224 MeV的垂直固定射野，分别用100 Gy/s和5 Gy/min的剂量率对斑马鱼胚胎进行照射。实验发现，对于某一特定剂量，采用UHDR照射后水肿发生率显著降低^[6]。Saade等人^[52]利用68 MeV的质子束对斑马胚胎进行照射，发现在UHDR下，斑马鱼生长的长度相较于常规剂量率下更长。Velalopoulou等人^[53]和Mevion医疗系统公司^[7]利用被动散射形成的质子射野对小鼠进行照射后发现，UHDR下的照射(69~124 Gy/s)减少了小鼠的皮肤损伤、干细胞耗竭和炎症等正常组织副反应。辛辛那提儿童医院医学中心^[54]和Sørensen等人^[55,56]采用质子PBS技术对小鼠进行照射，发现小鼠的皮肤毒性以及腿部挛缩在UHDR下均显著降低，而肿瘤控制率与常规剂量率照射相当。此外，Sørensen等人^[55,56]用皮肤脱屑作为FLASH效应的评估指标，结果发现，在UHDR下(65~92 Gy/s)，需要1.14和1.3的剂量修正因子，这意味着如果要达到与常规剂量率(0.35~0.40 Gy/s)下相同的皮肤反应，需要提高44%~58%的剂量。Kim等人^[57]使用SOBP以及布拉格峰前的剂量坪区对小鼠进行FLASH照射，实验结果证明，两种治疗方式均对小鼠的正常肠段有保护作用。Williams等人^[8]在以100 Gy/s的质子束对大鼠进行全脑照射时，发现在照射剂量高于5 Gy后，UHDR照射才对正常组织有显著的保护作用。Iturri等人^[58]通过质子束对大鼠的头部进行单次剂量为25 Gy的照射后，发现UHDR照射也能提供神经保护作用，同时在肿瘤中产生了有效的淋巴免疫反应。

6.3 临床实验

第一例使用质子PBS技术进行FLASH放疗的临床实验也已完成。Mascia等人^[16]采用单个穿透射野，以8 Gy的分次剂量对10例四肢骨转移患者进行姑息照射，射野的平均剂量率高达60 Gy/s。经过UHDR照射的患者皮肤炎症反应相较于常规照射组显著降低，这一结果对后续实施临床FLASH放疗提供了支撑。

7 总结与展望

随着越来越多的研究着力于FLASH效应的临床转化，如何设计FLASH放疗计划成为一个热门话题。基于现有的设备以及投递技术，实现质子FLASH放疗有极大的可能性，但仍存在很多局限性。本文对质子FLASH放疗计划设计的发展前景以及局限性进行了讨论，表2总结了质子FLASH放疗计划设计中各个关键技术的研究。

尽管大部分研究将剂量率高于40 Gy/s的覆盖体积作为评估FLASH放疗计划的指标，剂量率与FLASH效应的关系仍不明确。多个研究表明，在提高放疗计划的剂量率时，正常组织受到的剂量也逐渐增多^[44,59,60]。同时，如果真的存在引发FLASH效应的剂量阈值，FLASH放疗计划的分次剂量需远大于常规放疗的分次剂量，才可能使得正常组织在一个分次内接受的剂量高于剂量阈值。而提升分次剂量的放疗计划，相较于常规分割的放疗计划，也可能提升正常组织副反应发生的可能。

表 2 质子FLASH放疗临床设计相关技术的研究

Table 2 Research on related technologies for proton FLASH clinical treatment planning

相关技术	参考文献
质子加速器	回旋加速器 [24,25]
	同步加速器 [26,29,33]
	直线加速器 [27]
	激光加速器 [28]
笔形束扫描剂量率评估	剂量加权剂量率 [38]
	有效射野剂量率 [39]
	平均剂量率 [40]
	剂量阈值剂量率 [41]
质子 FLASH 放疗的计划设计	单能穿透计划 [38]
	单能布拉格峰计划 [44]
	单能展宽布拉格峰计划 [43,48]

性以及严重程度。因此, FLASH放疗计划对正常组织的保护是否优于常规放疗计划需要更复杂的量化评估。虽然已经有研究采用剂量修正因子对FLASH放疗计划的生物等效剂量进行了评估^[59,61], 但不同组织的剂量修正因子可能存在差异, 准确的修正因子需要通过进一步实验来证实。

虽然FLASH效应的引发条件和生物学机制尚不明确, 但目前的设备和技术为FLASH放疗的实现提供了一定的支撑。受限于0.1~10 nA的束流强度和长达几秒的换能时间, 目前的同步加速器很难用于FLASH放疗计划的实施。而回旋加速器可引出束流强度高达几百nA的高能质子, 并且通过束流下游的降能系统, 可在短至几十毫秒内完成能量层的切换。虽然经过降能器后的质子束流强度远低于从加速器引出的束流强度, 其束流强度也可高达几十至几百nA, 这为FLASH放疗提供了可能性。质子直线加速器和激光加速器可以大大缩减质子放疗对场地的需求, 有利于质子放疗的推广, 虽然两者均未投入临床使用, 但直线加速器的快速换能以及激光加速器的超高瞬时剂量率均为FLASH放疗提供了新的可能性。此外, 最近备受关注的超导大动量机架也为快速能量切换提供了可能性, 可使能量层的切换时间缩短至10 ms量级^[62]。但是考虑到降能对FLASH放疗带来的诸多挑战, 多个团队也探索了利用

最高能量质子束进行计划设计的方案。穿透射野计划通过布拉格峰前的剂量坪区进行照射, 除了能够完成FLASH放疗以外, 还对射程不确定性以及生物不确定性不敏感。但这种治疗方式的缺点也很明显, 例如肿瘤后方的正常组织会受到大量的照射, 对肿瘤的剂量适形劣于常规的临床计划等。而采用射程补偿器或脊型滤波器的布拉格峰计划对正常组织有更好的保护, 且对肿瘤的适形好。但射程补偿器以及脊型过滤器会带来额外的不确定性, 需要很高的制作精度以及摆位精度, 在实际应用时需格外注意。除了对FLASH效应的考虑以外, 采用高能质子进行治疗时, 还需对中子污染进行评估, 涉及医护人员的辐射防护。

除了放射生物学的优点外, FLASH放疗还可能带来一些临床益处。由于FLASH放疗可以在极短的照射时间内提供很高的剂量, 因此病人的运动管理相对于常规剂量率照射更方便。在治疗过程中, 患者不自主地移动、心脏搏动和呼吸运动等, 在这个时间尺度被最小化, 从而可以减轻运动带来的剂量不确定性。此外, 由于FLASH放疗对正常组织可产生额外的保护效应, FLASH放疗可提高分次剂量, 从而减少病人的治疗次数, 为超大分割放射治疗提供了应用前景。虽然FLASH放疗存在诸多待解决的问题, 但FLASH效应为放疗带来的新机遇仍值得更多的研究。

参考文献

- 1 Gaito S, Burnet N, Aznar M, et al. Normal tissue complication probability modelling for toxicity prediction and patient selection in proton beam

- therapy to the central nervous system: A literature review. *Clin Oncol*, 2022, 34: e225–e237
- 2 Yerramilli D, Johnstone C A. Radiation therapy at the end of-life: Quality of life and financial toxicity considerations. *Semin Radiat Oncol*, 2023, 33: 203–210
 - 3 Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 245ra93
 - 4 Michaels H B, Epp E R, Ling C C, et al. Oxygen sensitization of CHO cells at ultrahigh dose rates: Prelude to oxygen diffusion studies. *Radiat Res*, 1978, 76: 510
 - 5 Shinohara K, Nakano H, Miyazaki N, et al. Effects of single-pulse (≤ 1 ps) X-rays from laser-produced plasmas on mammalian cells. *J Radiat Res*, 2004, 45: 509–514
 - 6 Beyreuther E, Brand M, Hans S, et al. Feasibility of proton FLASH effect tested by zebrafish embryo irradiation. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 46–50
 - 7 Evans T, Cooley J, Wagner M, et al. Demonstration of the FLASH effect within the spread-out Bragg peak after abdominal irradiation of mice. *Int J Part Ther*, 2022, 8: 68–75
 - 8 Williams M T, Sugimoto C, Regan S L, et al. Cognitive and behavioral effects of whole brain conventional or high dose rate (FLASH) proton irradiation in a neonatal Sprague Dawley rat model. *PLoS One*, 2022, 17: e0274007
 - 9 Wilson J D, Hammond E M, Higgins G S, et al. Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy: Silver bullet or fool's gold? *Front Oncol*, 2019, 9: 1563
 - 10 Jansen J, Knoll J, Beyreuther E, et al. Does FLASH deplete oxygen? Experimental evaluation for photons, protons, and carbon ions. *Med Phys*, 2021, 48: 3982–3990
 - 11 Zhou G. Mechanisms underlying FLASH radiotherapy, a novel way to enlarge the differential responses to ionizing radiation between normal and tumor tissues. *Radiat Med Protect*, 2020, 1: 35–40
 - 12 Rosenstrom A, Santan-Leitner M, Rokni S H, et al. Monte Carlo simulation of shielding designs for a cabinet form factor preclinical MV-energy photon FLASH radiotherapy system. *Med Phys*, 2023, 50: 3055–3065
 - 13 Sarti A, De Maria P, Battistoni G, et al. Deep seated tumour treatments with electrons of high energy delivered at FLASH rates: The example of prostate cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 777852
 - 14 Liu R, Charyyev S, Wahl N, et al. An integrated physical optimization framework for proton SBRT FLASH treatment planning allows dose, dose rate, and LET optimization using patient-specific ridge filters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 116: 949–959
 - 15 van Marlen P, Dahele M, Folkerts M, et al. Ultra-high dose rate transmission beam proton therapy for conventionally fractionated head and neck cancer: Treatment planning and dose rate distributions. *Cancers*, 2021, 13: 1859
 - 16 Mascia A E, Daugherty E C, Zhang Y, et al. Proton FLASH radiotherapy for the treatment of symptomatic bone metastases. *JAMA Oncol*, 2023, 9: 62
 - 17 Bourhis J, Sozzi W J, Jorge P G, et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 18–22
 - 18 Bortfeld T, Yan S. Our journeys through the fascinating world of proton radiation therapy. *Med Phys*, 2023, 50(Suppl 1): 27–34
 - 19 Kim M M, Zou W. Ultra-high dose rate FLASH radiation therapy for cancer. *Med Phys*, 2023, 50(Suppl 1): 58–61
 - 20 Montay-Gruel P, Petersson K, Jaccard M, et al. Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100 Gy/s. *Radiother Oncol*, 2017, 124: 365–369
 - 21 MacKay R, Burnet N, Lowe M, et al. FLASH radiotherapy: Considerations for multibeam and hypofractionation dose delivery. *Radiother Oncol*, 2021, 164: 122–127
 - 22 Berry R J, Stedeford J B H. Reproductive survival of mammalian cells after irradiation at ultra-high dose-rates: Further observations and their importance for radiotherapy. *Br J Radiol*, 1972, 45: 171–177
 - 23 Epp E R, Weiss H, Santomaso A. The oxygen effect in bacterial cells irradiated with high-intensity pulsed electrons. *Radiat Res*, 1968, 34: 320
 - 24 Vandeplasseche D, Beeckman W, Zaremba S, et al. Extracted beams from IBA's C235. In: *Proceedings of the 1997 Particle Accelerator Conference (Cat No97CH36167)*, 1997
 - 25 Schippers J M, Dölling R, Duppich J, et al. The SC cyclotron and beam lines of PSI's new proton therapy facility PROSCAN. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B-Beam Interact Mater Atoms*, 2007, 261: 773–776
 - 26 Hiramoto K, Umezawa M, Saito K, et al. The synchrotron and its related technology for ion beam therapy. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B-Beam Interact Mater Atoms*, 2007, 261: 786–790
 - 27 Fang W C, Huang X X, Tan J H, et al. Proton linac-based therapy facility for ultra-high dose rate (FLASH) treatment. *Nucl Sci Tech*, 2021, 32: 34
 - 28 Wang P, Gong Z, Lee S G, et al. Super-heavy ions acceleration driven by ultrashort laser pulses at ultrahigh intensity. *Phys Rev X*, 2021, 11: 021049
 - 29 Jolly S, Owen H, Schippers M, et al. Technical challenges for FLASH proton therapy. *Phys Med*, 2020, 78: 71–82

- 30 van Goethem M J, van der Meer R, Reist H W, et al. Geant4 simulations of proton beam transport through a carbon or beryllium degrader and following a beam line. *Phys Med Biol*, 2009, 54: 5831–5846
- 31 Pedroni E, Meer D, Bula C, et al. Pencil beam characteristics of the next-generation proton scanning gantry of PSI: Design issues and initial commissioning results. *Eur Phys J Plus*, 2011, 126: 66
- 32 Kang M, Pang D. Commissioning and beam characterization of the first gantry-mounted accelerator pencil beam scanning proton system. *Med Phys*, 2020, 47: 3496–3510
- 33 Farr J, Grilj V, Malka V, et al. Ultra-high dose rate radiation production and delivery systems intended for FLASH. *Med Phys*, 2022, 49: 4875–4911
- 34 Fujitaka S, Takayanagi T, Fujimoto R, et al. Reduction of the number of stacking layers in proton uniform scanning. *Phys Med Biol*, 2009, 54: 3101–3111
- 35 Hara Y, Takada Y, Hotta K, et al. Improvement of spread-out Bragg peak flatness for a carbon-ion beam by the use of a ridge filter with a ripple filter. *Phys Med Biol*, 2012, 57: 1717–1731
- 36 Sahoo N, Zhu X R, Arjomandy B, et al. A procedure for calculation of monitor units for passively scattered proton radiotherapy beams. *Med Phys*, 2008, 35: 5088–5097
- 37 Lorin S, Grusell E, Tilly N, et al. Development of a compact proton scanning system in Uppsala with a moveable second magnet. *Phys Med Biol*, 2000, 45: 1151–1163
- 38 van de Water S, Safai S, Schippers J M, et al. Towards FLASH proton therapy: The impact of treatment planning and machine characteristics on achievable dose rates. *Acta Oncol*, 2019, 58: 1463–1469
- 39 Zou W, Diffenderfer E S, Cengel K A, et al. Current delivery limitations of proton PBS for FLASH. *Radiother Oncol*, 2021, 155: 212–218
- 40 Folkerts M M, Abel E, Busold S, et al. A framework for defining FLASH dose rate for pencil beam scanning. *Med Phys*, 2020, 47: 6396–6404
- 41 Kang M, Wei S, Choi J I, et al. Quantitative assessment of 3D dose rate for proton pencil beam scanning FLASH radiotherapy and its application for lung hypofractionation treatment planning. *Cancers*, 2021, 13: 3549
- 42 Wei S, Lin H, Choi J I, et al. FLASH radiotherapy using single-energy proton PBS transmission beams for hypofractionation liver cancer: Dose and dose rate quantification. *Front Oncol*, 2021, 11: 813063
- 43 Zhang G, Gao W, Peng H. Design of static and dynamic ridge filters for FLASH-IMPT: A simulation study. *Med Phys*, 2022, 49: 5387–5399
- 44 Kang M, Wei S, Choi J I, et al. A universal range shifter and range compensator can enable proton pencil beam scanning single-energy bragg peak FLASH-RT treatment using current commercially available proton systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 113: 203–213
- 45 Mou B, Beltran C J, Park S S, et al. Feasibility of proton transmission-beam stereotactic ablative radiotherapy versus photon stereotactic ablative radiotherapy for lung tumors: A dosimetric and feasibility study. *PLoS One*, 2014, 9: e98621
- 46 van Marlen P, Verbakel W F A R, Slotman B J, et al. Single-fraction 34 Gy lung stereotactic body radiation therapy using proton transmission beams: FLASH-dose calculations and the influence of different dose-rate methods and dose/dose-rate thresholds. *Adv Radiat Oncol*, 2022, 7: 100954
- 47 Wei S, Lin H, Shi C, et al. Use of single-energy proton pencil beam scanning Bragg peak for intensity-modulated proton therapy FLASH treatment planning in liver-hypofractionated radiation therapy. *Med Phys*, 2022, 49: 6560–6574
- 48 Simeonov Y, Weber U, Penchev P, et al. 3D range-modulator for scanned particle therapy: Development, Monte Carlo simulations and experimental evaluation. *Phys Med Biol*, 2017, 62: 7075–7096
- 49 Ohsawa D, Hiroshima Y, Kobayashi A, et al. DNA strand break induction of aqueous plasmid DNA exposed to 30 MeV protons at ultra-high dose rate. *J Radiat Res*, 2022, 63: 255–260
- 50 Buonanno M, Grilj V, Brenner D J. Biological effects in normal cells exposed to FLASH dose rate protons. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 51–55
- 51 Guo Z, Buonanno M, Harken A, et al. Mitochondrial damage response and fate of normal cells exposed to FLASH irradiation with protons. *Radiat Res*, 2022, 197: 569–582
- 52 Saade G, Bogaerts E, Chiavassa S, et al. Ultrahigh-dose-rate proton irradiation elicits reduced toxicity in zebrafish embryos. *Adv Radiat Oncol*, 2023, 8: 101124
- 53 Velalopoulou A, Karagounis I V, Cramer G M, et al. FLASH proton radiotherapy spares normal epithelial and mesenchymal tissues while preserving sarcoma response. *Cancer Res*, 2021, 81: 4808–4821
- 54 Cunningham S, McCauley S, Vairamani K, et al. FLASH proton pencil beam scanning irradiation minimizes radiation-induced leg contracture and skin toxicity in mice. *Cancers*, 2021, 13: 1012
- 55 Sørensen B S, Krzysztosf Sitarz M, Ankjærgaard C, et al. *In vivo* validation and tissue sparing factor for acute damage of pencil beam scanning proton FLASH. *Radiother Oncol*, 2022, 167: 109–115
- 56 Sørensen B S, Sitarz M K, Ankjærgaard C, et al. Pencil beam scanning proton FLASH maintains tumor control while normal tissue damage is reduced in a mouse model. *Radiother Oncol*, 2022, 175: 178–184

-
- 57 Kim M M, Verginadis I I, Goia D, et al. Comparison of FLASH proton entrance and the spread-out Bragg Peak dose regions in the sparing of mouse intestinal crypts and in a pancreatic tumor model. [Cancers](#), 2021, 13: 4244
- 58 Iturri L, Bertho A, Lamirault C, et al. Proton FLASH radiation therapy and immune infiltration: Evaluation in an orthotopic glioma rat model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 116: 655–665
- 59 Gao H, Liu J, Lin Y, et al. Simultaneous dose and dose rate optimization (SDDRO) of the FLASH effect for pencil-beam-scanning proton therapy. [Med Phys](#), 2022, 49: 2014–2025
- 60 Lin Y, Lin B, Fu S, et al. SDDRO-joint: Simultaneous dose and dose rate optimization with the joint use of transmission beams and Bragg peaks for FLASH proton therapy. [Phys Med Biol](#), 2021, 66: 125011
- 61 Habraken S, Breedveld S, Groen J, et al. Trade-off in healthy tissue sparing of FLASH and fractionation in stereotactic proton therapy of lung lesions with transmission beams. [Radiother Oncol](#), 2022, 175: 231–237
- 62 Liu X, Wang W, Liang Z, et al. Design of a light and fast energy degrader for a compact superconducting gantry with large momentum acceptance. [Phys Med](#), 2020, 73: 43–47

Summary for “质子FLASH放疗计划设计的考虑因素及现状分析”

Considerations and current status of treatment planning for proton FLASH radiotherapy

Yiling Zeng & Hong Quan^{*}*Department of Medical Physics, School of Physics and Technology, Wuhan University, Wuhan 430072, China*^{*} Corresponding author, E-mail: 00007962@whu.edu.cn

Radiation therapy (RT) plays an important role in tumor treatment. How to balance the tradeoff between tumor control probability and normal tissue complication probability is an important issue in radiotherapy. With a higher fractional dose, the normal tissue complication probability will increase; with a lower fractional dose, the tumor control probability will decrease. Recently, several studies have shown that the RT delivered at an ultra-high dose rate, e.g., > 40 Gy/s, could potentially improve normal tissue sparing while maintaining tumor control, the so-called “FLASH effect”. The FLASH effect makes it possible to improve the fractional dose to kill the tumor more efficiently while controlling the normal tissue complication probability. Moreover, the ultra-fast dose delivery of FLASH-RT makes it easier for intra-fractional motion management. Although the FLASH effect has been demonstrated in the irradiation of cells and animals, e.g., mice, zebrafish, and pigs, there still are some obstacles to the clinical translation of the FLASH effect. One of the biggest problems is how to realize the ultra-high dose rate treatment planning with current machine capabilities. The photon, electron, and proton beams have demonstrated the FLASH effect. However, the clinical photon beam is hard to reach the dose rate threshold of FLASH-RT. While the clinical electron beam has shown the capability to deliver dose at an ultra-high dose rate, however, it is limited to treating the tumor located at a shallow depth. The proton has the dosimetric advantages to treat the tumor in-depth and eliminate the exit dose. Moreover, compared to electrons and photons, the proton has higher relative biological effectiveness and linear energy transfer, resulting in more efficient tumor killing. Most importantly, the proton beam is easy to deliver dose at an ultra-high dose rate with the current beamline. Hence, how to design the proton FLASH treatment plan has been drawing attention in radiotherapy. To provide available evidence for proton FLASH treatment planning comprehensively and systematically, this review summarized the relative articles searched from the year 2014–2023 in databases. This review first summarized the requirements to trigger the FLASH effect, which indicated the additional considerations for proton FLASH treatment plans, compared to conventional treatment plans. Then we focused on the capability of existing accelerators, including the accelerators that have been used in clinical treatment, i.e., cyclotron and synchrotron, and other accelerators that have shown the potential to be used in clinical treatment. The beamlines of different dose delivery technologies were also discussed. Both the accelerators and beam lines determine whether it is possible to realize the ultra-high dose rate treatment plan delivery. As the dose rate is the main factor to trigger the FLASH effect and has not been defined clearly in proton FLASH-RT, we summarized the proposed definitions of dose rate for proton fields and discussed the characters of these definitions. And we summarized the proposed treatment planning strategies for proton FLASH-RT and discussed the prospects in clinical applications and existing shortcomings for clinical usage. We also summarized the pre-clinical experiments using proton beams. In the end, we prospected the future development of FLASH-RT.

proton therapy, FLASH effect, passive scattering, pencil beam scanningdoi: [10.1360/TB-2023-0291](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0291)