

多固定野三维适形放射治疗铅挡块与多叶准直器应用的研究

曾自力, 刘 兵

中图分类号: R815.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2009)01-0109-02

三维适形放射治疗技术作为一种精度很高的治疗技术, 是提高治疗比的重要物理措施, 它对于以局部肿瘤未控复发为主要失败原因的肿瘤患者的治疗有重要意义^[1]。其设计思路是: 在杀灭肿瘤方面应像手术那样将足够的高剂量围歼到病灶上, 使高剂量区剂量分布的形状在三维方向上与靶区的实际形状一致; 而在保护正常组织器官方面应通过铅挡块与多叶准直器 (MLC) 等使射线躲避重要敏感器官。三维适形放射治疗技术把先进的计算机技术应用于患者病变的定位, 治疗计划的设计、验证及治疗的实施, 使放射治疗高剂量区分布与肿瘤的立体形态基本上保持一致^[2-4]。现对多固定野三维适形放射治疗治疗计划实施过程中, 铅挡块与多叶准直器等相关知识的研究进行综述。

1 三维适形放射治疗技术的建立

由于肿瘤生长的特点, 使大多数照射野形状是不规则的。在临床放疗实践中, 一般采用低熔点铅挡块技术和多叶准直器实施不规则照射野放疗。自上世纪 40 年代开始有人在临床研究中, 试图在二维放疗计划的指导下, 应用半自动的原始多叶光栅技术或低熔点铅挡块, 采用多个不规则照射野实施最初的适形放疗。1948 年日本最先报道开展这一技术, 至今已有 60 年。初期报告的多数适形放疗采用标准的放疗技术, 即标准的直线加速器, 铅挡块和各种照射野的分别摆位。适形放射治疗技术一般需用 2~6 个非共面静止照射野, 有时照射野数多至 9 个, 由于用此技术实施适形放射治疗的手工操作繁杂使临床使用受限。上世纪 80 年代以来, 放射物理学家试图用更先进的多叶准直器替代铅挡块以达到对射线的塑形目的, 尤其是计算机技术在放射治疗设备的开拓和应用, 计算机控制的多叶准直器可根据不同视角靶体积形状, 在加速器机架旋转时变换叶片的方位调整照射野形状, 使高剂量区剂量分布的形状在三维方向上与靶区的实际形状一致, 临床实现了三维立体放射治疗计划指导的三维适形放射治疗。

2 铅挡块与 MLC 遮挡野的设计制作

多固定野三维适形放射治疗其治疗计划设计由治疗计划系统完成, 患者的临床检查和治疗方针确定后, 主管医师按要求确定好体位和制作好体位固定器, 由 CT 定位, 获得为进行治疗计划设计所必需的患者治疗部位的解剖资料, 包括肿瘤的位置和范围、周围重要组织及器官的位置及结构等, 将这些信息送入治疗计划系统进行治疗方案的设计, 选择一最佳治疗方案, 通过网络传输到治疗机系统, 治疗时根据治疗方案由计算机控制 MLC 叶片进行不规则的遮挡。打印出三维适形放射治疗多个固定照射野铅挡块的形状图, 在全自动热丝切割机上, 将照射野的形状输入计算机, 设置相关参数, 切割得出治疗托架位置处几何形状的挡铅模块, 据此制作成实际挡铅铅块, 将其粘贴到托架的有机玻璃板上即可。

3 多叶准直器的工作原理及结构

电动 MLC 是通过计算机控制的多个微型电机独立驱动每

个叶片单独运动, 达到射野动态形成的目的。MLC 的构成单元是单个叶片, 它一般由钨或钨合金制成。相邻叶片沿宽度方向平行排列, 构成叶片组, 两个相对叶片组合在一起, 构成 MLC。目前, MLC 一般由 20~60 对叶片组成, 每对叶片宽度在等中心处的投影宽度为 10mm 或 20mm。作立体定向放疗用的微型多叶准直器的叶片宽度在等中心处的投影宽度可到 4mm、3mm 甚至 1.6mm。叶片宽度决定了 MLC 形成的不规则射野与靶区形状的几何适合度, 叶片宽度越薄, 适合度越好; 但叶片宽度越薄, 制作越困难, 造价也相应提高, 因此必须在两者之间进行折中。叶片高度必须使原射线的穿射不到原来强度的 5%, 即需要 4~5 个半价层的高度。由于叶片间存在漏射线, 会降低叶片对原射线的衰减效果, 叶片高度应适当加厚, 一般需要 5mm 厚钨合金。如果想进一步将叶片的衰减效果由 5% 提高到 1%, 则需要 7.5mm 厚钨合金。设计时应综合考虑。

早期的 MLC 大都是无聚焦的叶片平移结构, 大野时会造成临床上不能接受的较大半影。单聚焦结构在垂直于叶片运动的方向上, 因为叶片上下宽度相等, 仍有穿射半影。双聚焦结构上小下大, 每个端面的梯形两边的向上延长线都交于放射源, 消除了半影。但为了避免磨损、碰撞引起机械损伤等故障, 通常留有少许间隙, 所以它们有射线泄漏。Jordan^[5] 和 Galvín^[6] 等分别用 Farmer 型电离室和胶片剂量计对医科达、瓦里安等公司的 MLC 在相应 X 射线能量下的漏射线剂量进行了测量。为了将相邻叶片间的漏射线剂量和相对叶片合拢时端面间的漏射线剂量减低到规定要求的水平, 通常 MLC 还需与治疗机的可调常规准直器配合使用, 规定一个相对有效的最小外接矩形野, 使之既可屏蔽有效野外各对未完全闭合叶片端面间隙的漏射线, 又能遮挡相邻叶片间微小缝隙处可能的漏射线。治疗计划系统可计算出这种有效射野的最小外接矩形野, 并将相应的控制数据传输给对应的控制系统, 从而实现最小矩形野和 MLC 有效射野的自动设置。

常规 MLC 在临床应用的首要条件是, MLC 叶片形成的射野能够适合计划靶区。因为 MLC 叶片有一定的物理宽度, 每对叶片宽度在等中心处的投影宽度为 10mm~20mm, 形成的射野的边界必然是锯齿形, 叶片边缘形成的等剂量线近似为正弦波形^[7]。由于等剂量线近似为正弦波形, 射野的半影较难定义, 有人建议用有效半影 (effective penumbra) 概念^[8]。有效半影 $P_{\text{有效}}$ 为 80% (或 90%) 正弦波形等剂量线的波峰到 20% (或 10%) 正弦波形等剂量线的波谷间的距离, MLC 叶片在等中心处的投影宽度决定了射野的适形度, 也造成了射野边缘剂量波动和有效半影的增大^[9]。

随着 MLC 用途的进一步开发, 动态非线性楔形野, 动态调强, 逆向设计等各种不同的形状和复杂剂量分布射野的高级应用技术越快越多, 常常要求成对的叶片从最远的一端一前一后以不同的变速同向运动到另一端。因此, 叶片运动的过中线行程是实现高性能适形调强照射的必要条件, 并成为衡量现代 MLC 功能强弱的重要指标之一, 要求叶片的过中线行程应尽可能大, 一般不应小于 12cm^[10]。

4 铅挡块与多叶准直器临床应用的比较

4.1 铅挡块与 MLC 适形度的比较 从射线源沿中心轴观察, 能够看到被野覆盖的整个靶区, 这样的视线称为束流视线, 在

垂直中心轴的等中心面上的射野称为该束流的 BEV。通过适形铅挡块或 MLC 构成的射野形状与 BEV 野中的靶区完全包罗, 这种仅从射野几何形状上去对肿瘤形状的适形叫几何适形。适形度就是铅挡块和 MLC 遮挡构成的射野形状与 BEV 野中的靶区 (治疗计划系统打印出的靶区形状图) 相吻合的程度。瓦里安 23EX 医用电子直线加速器 MLC 为左右各 40 片等中心处宽 1 cm 的叶片组合构成, 是无聚焦的叶片平移结构, 没有考虑射线发散聚焦问题, 在射野边缘呈锯齿印状, 因此适形度差, 也就是说, 较难达到和满足医生在计划系统上勾画出的平滑靶区形状, 从而导致计划系统计划靶区与实际物理治疗靶区边缘不一致。铅挡块在制作时模拟了源与托架及靶区的距离关系, 而且铅挡块遮挡的靶区边缘光滑, 使等剂量曲线比较平滑。

4.2 铅挡块与 MLC 漏射剂量率的比较 射野几何边缘附近的剂量主要由模体的侧向散射、准直器的漏射线和散射射线造成。虽然有最小矩形野和 MLC 有效射野的自动设置。但对于凹形野、凸形野、星形野等特殊形状照射野, 最小外接矩形野无法完全遮挡相邻叶片和相对叶片间微小缝隙处可能的漏射线, 造成 MLC 的漏射剂量率、不规则靶区边缘 1 cm 处剂量率较大。铅挡块不存在这些问题。

4.3 铅挡块与 MLC 物理半影的比较 在射野边缘附近, 剂量随离轴距离增加逐渐减少。这种减少, 一方面由于几何半影、准直器漏射引起, 另一方面由于侧向散射的减弱引起。由几何半影、准直器漏射和侧向散射引起的射野边缘的剂量渐变区称为物理半影, 这里用垂直于射线中心轴的平面内, 以该平面与射线中心轴交点处剂量为 100%, 在此平面内 20% 至 80% 等剂量线间的侧向距离表示物理半影的大小。瓦里安 23EX 医用电子直线加速器 MLC 为左右各 40 片等中心处宽 1 cm 的叶片组合构成, 是无聚焦的叶片平移结构, 没有考虑射线发散聚焦问题, 在射野边缘呈锯齿印状, 造成较大的物理半影。铅挡块在制作时模拟了源与托架及靶区的距离关系, 物理半影小。

4.4 铅挡块与 MLC 质量保证和质量控制的比较 铅挡块制作完成后到治疗机上验证, 出现的问题可在实际治疗前发现解决, 质量保证和质量控制较易完成, 可以确保患者接受不规则野治疗时, 几何位置准确无误, 并有很好的重复性。由于 MLC 自身固有的特点, 在应用于实际放疗工作中质量保证和质量控制情况复杂, 主要的检测内容为 MLC 叶片的机械定位精度和射野边界的校准精度, 其包括: MLC 检查: 叶片的编号顺序、叶片的运动范围、叶片位置的数字; 叶片运动的一致性; MLC 叶片的到位精度, 在不同的机架角如 90°、180°、270°, MLC 叶片到位精度随机架角的变化; MLC 形成的照射野与灯光野的符合性; MLC 旋转中心轴与线束中心轴的符合性; MLC 本身及相邻叶片间、相对叶片间漏射线; MLC 处方准备系统的软、硬件和 MLC 处方准备系统与 MLC 控制计算机间通讯。MLC 射野的 S_c ($S_{c,p}$) 随 MU 的变化。MLC 射野平坦度随 MU 的变化等。MLC 的质量保证和质量控制难以保证。

4.5 CT 扫描方向肿瘤计划靶区 (PTV) 大小不是多叶准直器叶片整数倍带来的问题 采用 CT 扫描层厚为 2.5 mm, 当确定 CT 扫描方向 (径向、头脚方向) N 个扫描层面都有肿瘤计划靶区时, 经过 TPS 重建 CT 图像, 则得到一个 CT 扫描方向 2.5 N mm 长的 PTV。MLC 按 PTV 成型, 当 PTV 在 M 个叶片中都有时, 由于叶片在等中心处宽为 10 mm, 结果在 CT 扫描方向 MLC 形成的实际照射野宽度为 10 M mm, 此时在 CT 扫描方向 MLC 形成的实际照射野宽度 10 M mm 大于肿瘤计划靶区宽度 2.5 N mm。PTV 两端外的非肿瘤计划靶区受到了肿瘤计划靶区一样的照射, 造成了非肿瘤计划靶区正常组织不必要的照射。铅挡块做出的照射野边缘和肿瘤计划靶区的效果相吻合。

4.6 铅挡块与 MLC 治疗时间的比较 加速器在常规放疗 2 Gy 肿瘤量用时约 1.5 min, 6 个固定野 MLC 三维适形放射治疗 2 Gy 肿瘤量用时约 3 min, 但 6 个固定野铅挡块三维适形放射治疗, 由于每照射一个野后, 技术员要打开防护门进入治疗室, 取下已治疗的铅挡块, 插入待用的铅挡块, 旋转机架到计划位置, 离

开治疗室, 关上防护门, 开机治疗……6 个固定野铅挡块三维适形放射治疗 2 Gy 肿瘤量用时达 15 min 左右。固定野减少, 治疗时间会适当减少; 固定野增加, 治疗时间会相应增加。治疗时间长意味着降低了照射剂量率, 对放射生物效应有一定影响; 同时治疗时间越长, 患者治疗体位改变的可能性也增加。

放疗临床中使用电动 MLC 有三个主要原因: 第一, 常规放疗中, 使用常规铅挡块有许多缺点: ①射野挡块的制作费时费力, 且在熔铅和挡块加工过程中的蒸发气体和铅粉尘会对工作人员健康有影响; ②射野挡块都比较重, 治疗摆位效率不仅低, 而且操作不太方便。MLC 的最初设计主要是用于替代射野挡块, 形成不规则射野, 提高治疗摆位的效率。第二, 采用计算机后, 旋转照射野过程中, 可用 MLC 调节射野形状跟随靶区的投影形状。第三, 在照射过程中, 利用计算机控制的叶片运动实现静态和动态调强^[11]。

综上所述, 恶性肿瘤生物学行为和周围正常组织关系多构成不规则的几何形状, 所以用铅挡块或 MLC 将规则射野变成不规则射野, 以使射野形状与靶区形状的投影一致。多固定野三维适形放射治疗的各种射野都可由铅挡块设计制作实现, 其边缘平滑, 几何适形度高, 物理半影小, 射野大小不受限制, 无机械磨损, 临床易于操作, 可以重复使用, 无维护费用, 质量保证和质量控制较易完成, 但铅挡块的制作费时费力, 且在熔铅和挡块加工过程中的蒸发气体和铅粉尘会对工作人员健康有影响; 铅挡块都比较重, 治疗摆位效率不仅低, 操作不太方便。MLC 的最初设计主要是用于替代射野挡块, 形成不规则射野, 提高治疗摆位的效率。但由于 MLC 自身固有的特点, 在应用于实际放疗工作中的确存在着许多问题, 如价格昂贵, 机械磨损, 维护费用高, PTV 的边缘剂量不可靠, 照射野大小不是叶片整数倍带来的问题, 计划不能过于“精确”, 与普通放疗交接的问题, 掌握根治放疗与姑息放疗适应症的问题, MLC 的质量保证和质量控制难以保证等。本课题分析比较多固定野三维适形放射治疗中铅挡块与 MLC 的适形度、漏射剂量率、不规则靶区边缘 1 cm 处剂量率、物理半影、质量保证和质量控制、CT 扫描方向肿瘤计划靶区大小不是 MLC 叶片整数倍、每次治疗时间等; 研究多固定野三维适形放射治疗中, 根据照射野形状、肿瘤的位置和范围、周围重要组织及器官的位置及结构等怎样科学、准确、有效地使用铅挡块和 MLC 为科学、准确、有效地使用铅挡块与多叶准直器提供重要依据; 以便较好地处理好肿瘤组织和周围正常组织间的剂量关系, 使肿瘤得到最大限度的局部控制而周围正常组织和器官的放射性损伤最小, 提高疗效。

参考文献:

- [1] 马金利, 蒋国梁. 三维适形放射治疗计划的验证 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2001, 10(2): 137.
- [2] Srinivasan V, Samuel H. Advances in radiation oncology [J]. Lancet 1997; 349(Suppl): 2.
- [3] Vijaykumar S, Chen GTY. Implementation of three dimensional conformal radiation therapy: prospects, opportunities and challenges [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 979—983.
- [4] Lichen AS. Three Dimensional conformal radiation therapy at establishment [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 853—855.
- [5] Jordan TE, Williams PC. The design and performance characteristics of a multileaf collimator [J]. Phys Med Biol 1994; 39: 231—251.
- [6] Galvin M, Smith AB, Lal B. Characterization of a multileaf collimator system [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25: 181—192.
- [7] Zhu Y, Boyer AL, Desobry GE. Dose distributions of X-ray fields shaped with multileaf collimators [J]. Phys Med Biol 1992; 37: 163—173.

【综述】

微波辐射对细胞信号转导的影响

王 程, 吕士杰, 潘文干

中图分类号: R454.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2009)01-0111-02

微波 (Microwave MW)是指频率在 300MHz~300GHz的电磁辐射,是非电离辐射的一部分。微波在雷达、无线通讯、感应加热、医疗和科研等领域的应用十分广泛。以往研究表明微波辐射对生物体存在热效应 (thermal effect)和非热效应 (non-thermal effect)。随着微波技术的日新月异,微波辐射已成为损伤人类健康的重要物理因素之一。生物体内的细胞信号转导 (signal transduction)是受微波辐射影响的一个重要方面,逐渐成为国内外学者关注的焦点。

1 相关的信号转导途径

1.1 G蛋白偶联受体信号转导途径 G蛋白偶联受体包括多种神经递质、肽类激素和趋化因子的受体,其胞浆部分首先与GTP结合蛋白 (简称G蛋白)相互作用,故称这类受体为G蛋白偶联受体。 $\beta 1$ -肾上腺素能受体 ($\beta 1$ -adrenergic receptor $\beta 1$ -AR)和M₂-胆碱能受体 (M₂-cholinergic receptor M₂-AChR)是两种G蛋白偶联受体。潘敏鸿等^[1]采用平均功率密度为2~90 mW/cm²的微波辐射150只Wistar雄性大鼠,研究辐射后大鼠心脏组织中 $\beta 1$ -AR和M₂-AChR的表达变化规律,发现10 mW/cm²以上的微波辐射后大鼠心肌细胞 $\beta 1$ -AR表达增强,3 d达高峰,14 d逐渐恢复至正常水平,于照射后1 d大鼠心肌细胞M₂-AChR表达明显增强并达高峰,14 d逐渐恢复至正常水平,认为 $\beta 1$ -AR和M₂-AChR参与了高能微波辐射所致心脏损伤的病理生理过程。杨妹雅等^[2]发现胸腺和淋巴结中有21个G蛋白偶联受体信号转导途径相关基因差异表达。Donato等^[3]得到不同结论,他们在用低功率微波辐射生肌细胞16-C5时,发现乙酰胆碱和抗利尿激素激活G蛋白偶联受体信号转导途径应没有发生变化。

1.2 PKC信号转导途径 蛋白激酶C (Protein kinase C, PKC)信号转导途径即Ca²⁺磷脂依赖性蛋白激酶信号转导途径,是以三磷酸肌醇 (inositol triphosphate IP₃)和二脂酰甘油 (diacylglycerol DAG)为第二信使的信号转导途径,又称为“双信使转导途径”,PKC的活化可增强特殊基因转录。低强度微波辐射对静止中性粒细胞 (neutrophilic granulocyte NP)无影响,却可对活化NP呼吸爆发产生的活性氧物质 (reactive oxygen species ROS)有明显的正向调节作用^[4]。ROS具有强氧化作用和细胞毒作用,可以加强NP的吞噬作用,特异性蛋白激酶C抑制剂可以消除微波辐射对其的作用,表明微波是通过PKC信号转导途径调节NP功能的。Harvey等^[5]应用频率为864.3 MHz

功率为7 W/kg的微波辐射鼠/人肥大细胞系 (RBL-2H3/HMC-1),每次20 min每天3次,持续7 d再用聚丙烯凝胶电泳及蛋白质印迹 (Western blot)检测PKC的定位,发现细胞膜上免疫反应性PKC的含量增加,伴有细胞质中PKC含量下降。

1.3 JAK/STAT信号转导途径 近年来,Janus激酶/信号转导与转录激因子 (Janus activated kinase/signal transducers and activators of transcription JAK/STAT)信号传导途径在中枢神经系统 (central nervous system CNS)中可能发挥着重要作用,在中枢神经损伤过程中如脑缺血、脑外伤时,JAK/STAT信号转导途径相关蛋白质表达及磷酸化水平明显升高,且与胶质细胞活化的程度呈显著正相关,并直接参与调节小胶质细胞的活化过程及其功能。杨学森等^[6]研究发现,微波辐射后海马脑区Jak家族成员出现差别激活,Jak1、Jak2、Jak3在微波辐射诱导的小胶质细胞活化中可能具有不同的作用。Jak1可能主要与小胶质细胞的继发性激活有关,Jak2可能主要参与诱导急性期的反应。而Jak3的变化趋势与小胶质细胞活化时相不完全一致,其发挥的具体功能尚不明确。

1.4 MAPK信号转导途径 有丝分裂素激活蛋白激酶类 (mitogen-activated Protein kinase MAPK)信号转导途径包括细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal regulated kinases ERK1/2)、C-Jun氨基末端激酶/应激激活蛋白激酶类 (C-Jun N-terminal kinases/stress activated protein kinase JNK/SAPK)和P38 MAPK三条途径。研究表明ERK1/2信号转导途径主要对细胞的生长、分裂和分化信号进行传导,而JNK/SAPK信号转导途径和P38 MAPK信号转导途径主要对炎症细胞因子和多种类型的细胞应激信号进行传导。Ras/Raf/MEK/ERK是MAPK信号转导途径中研究最为活跃也是最为重要的信号转导途径之一。MEK即MAPKK,ras和raf是原癌基因,分别编码C蛋白和丝氨酸激酶,Ras蛋白是上游分子,Raf蛋白起桥梁的作用。Caraglia等^[7]采用1.95 GHz微波辐射人皮肤癌细胞KB 3b发现KB细胞的凋亡呈现时间依赖性,辐射后3 h 45%的KB细胞发生凋亡。同时检测到热休克蛋白HSR90表达降低,ras和raf-1减少了2.5倍,并激活ERK1/2由此认为微波辐射可影响Ras/Raf/MEK/ERK信号转导途径,并最终引起细胞凋亡。此外,Pacini等^[8]使用900 MHz 0.6 W/kg连续波辐射人类皮肤成纤维细胞1 h发现P38 MAPK表达增加。Leszczynski等^[9]用900 MHz 2 W/kg连续波辐射人内皮细胞EA h926发现P38 MAPK表达增高,认为MAPK依赖的细胞信号抑制凋亡。Inoue等^[10]采用2.45 GHz微波照射药物过敏症细胞系PC12m³,结果表明PC12m³细胞生存主要依赖P38 MAPK信号转导途径。Yang等^[11]采用抗磷酸化形式的ERK、JNK/SAPK、P38 MAPK抗体,进行蛋白质印迹 (Western blot),动态观察微波辐射后大鼠海马神经细胞这三种蛋白质磷酸化情况,发

基金项目: 吉林省白求恩基金项目 (200705408)

作者单位: 吉林医药学院生物化学教研室,吉林 吉林 132013

作者简介: 王程 (1979-),男,辽宁抚顺人,助教,硕士,研究方向: 生物化学与分子生物学。

通讯作者: 潘文干 (1949-),男,汉族,教授。

- [8] Webb S The multileaf collimator in clinical practice [J]. Int (Webb S ed). The Physics of conformal Radiotherapy [M]. Advance in Technology chapter 3. Institute of Physics Publishing Bristol and Philadelphia 1997 176
- [9] Galvin M, Han K, Cohen R A comparison of multileaf collimator and alloy-block field shaping [J]. Int J Radiat Oncol

Bio Phys 1998 40 721-731.

- [10] 王迎选,王所亭.现代立体放射治疗学 [M].北京:人民军医出版社,1999 127.
- [11] 胡逸民主编.肿瘤放射物理学 [M].北京:原子能出版社,1999 123.

(收稿日期: 2007-04-30)