

小动物放射研究平台在放疗实验中的应用

张艳俊 邓云 许青 章真

200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院放疗中心

通信作者:邓云,Email:shiny_deng@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.02.025

【摘要】 小动物放射研究平台是为肿瘤放射治疗和放射生物学研究所提供的一个高效研究平台;是有着等中心及非公面适形照射机架等诸多结构和性能优势的精确放射仪,通过其平台上 CBCT 获取的三维图像,可以实时的进行治疗计划的设计和照射,保证了小动物精确照射和研究的时效性。小动物放射研究平台的广泛使用,在加速临床转化的同时,又推动了放射治疗学和放射生物学等研究领域的发展。

【关键词】 放射研究平台; 小动物

Application of small animal radiation research platform in radiotherapy Zhang Yanjun, Deng Yun, Xu Qing, Zhang Zhen

Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Deng Yun, Email: shiny_deng@126.com

【Abstract】 Small Animal Radiation Research Platform (SARRP) is a highly efficient platform specifically designed for research in the fields of radiation oncology and radiobiology. This platform possesses precise radiometers with gantries capable of isocentric, coplanar, and non-coplanar conformal irradiation. Based on the three-dimensional images acquired by the cone-beam computed tomography, the platform can perform “real time” treatment planning and irradiation, which assures timeliness for precise irradiation and research on small animals. The wide application of SARRP not only accelerates the bench to bedside translation, but also facilitates the development of radiation oncology and radiobiology.

【Key words】 Radiation research platform; Small animal

放疗是肿瘤局部治疗的主要手段之一,随着放疗技术的进步和设备的不断更新,放疗受到日益重视。然而放射生物学的研究发展一直滞后于临床放疗,这与可以应用到放射生物学基础研究的手段和技术受限有关,尤其是缺乏临床常用的放疗设备和技术。因此,合适的放疗研究平台对放射生物学研究的发展具有重要意义。小动物放射研究平台(简称 SARRP),不仅可以提供对细胞、材料、小鼠等小型动物的简单照射,还可以对各种鼠动物模型实施放射处理,包括对肿瘤进行靶区勾画实现精准的照射,为临床放疗提供必要的参考数据和依据。本文对 SARRP 的组成及应用做一详细介绍。

一、SARRP 组成

1.SARRP 硬件组成及特点:SARRP 主要包括 225 kV 球管、主控电脑、SARRP 控制器(MP1 控制器)(图 1A)、CBCT 成像系统、外部成像系统和激光线、高压发生器、冷却装置、安全连锁系统等主要结构(图 1B),其中 225 kV X 射线球管机头、载物平台、限光筒、CBCT 成像系统、外部成像系统和激光线整合在铅防护照射机柜内(图 1C),整个照射、成像过程都在照射机柜内完成;载物台除了能在普通 xyz 轴上移动

外,还能在 z 轴上做旋转,根据此特性—旋转的载物台,配合水平位置的影像板和 90°机架的球管,按要求设置载物台的旋转速度,可以对应获取载物台上物体低中高分辨率的图像,通过获取的三维图像数据,为后续在主控电脑的照射计划系统上,进行照射计划设计提供数据保障;准四维方向运动的载物台,加上 X 线机头在 350 mm 的旋转半径上做 ±180°运动,和配合多种大小的限光筒,可达成在一定小范围内实施固定或旋转方式的精确照射。MP1 控制器是基础的射线控制装置,而连接在其间的主控电脑是协调并完成所有过程的重要部件^[1-3]。

2.SARRP 软件组成:SARRP 软件主要包括 SARRP 控制界面系统和图像重建靶区勾画系统 Muriplan 即治疗计划系统 TPS^[2]。SARRP 控制界面主要实施 CBCT 的获得、载物台和机器臂的控制,并下达简单的照射指令,且通过控制界面可以清楚观察 SARRP 柜内的实验全过程。而 Muriplan 是专门为 SARRP 定制的一套计划系统,并与 SARRP 系统整合,利用 SARRP 获得的 CBCT 图像,对靶区进行勾画,并制定精确的放疗计划实施放疗。其使用操作简单,对操作人员无放射经验要求,临床上常见基础 TPS 如图像融合、射束权重以

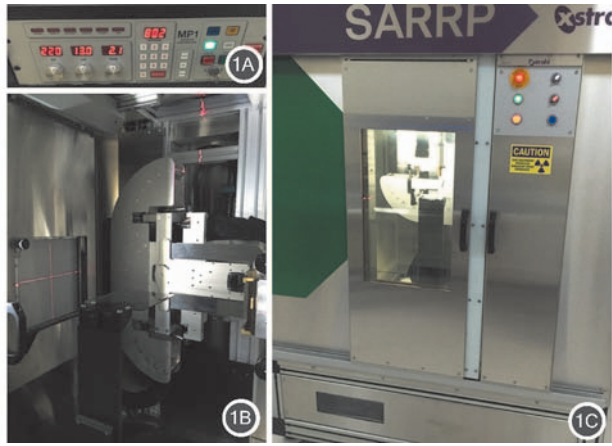


图 1 小动物放射研究平台硬件组成(1A 为控制部分,1B 安全连锁系统,1C 为铅防护照射机柜)

及多个等中心靶向治疗等与 SARRP 系统整合。Muriplan 可独立完成治疗计划的制定及实施,而无需借助其他软件系统,这在实验过程中节约了时间^[2,4]。

Muriplan 的工作流程如下:(1) CT 图像获取:基于 GPU 的图像重建技术减少了图像获取时间,可在 1 min 之内完成;(2)多模式图像融合:自动注册计算;(3)图像组织分割:包括空气、肺、脂肪、软组织和骨;(4)靶区勾画:可对靶区实行自动勾画、编辑修改,并可进行容量分析和给出剂量体积分布图;(5)光束计划:设定等中心,包括射线数还是 Arc 的实施以及每个等中心所需的处方剂量;(6)计划系统验证:包括等剂量线和剂量体积分布图,确保靶区的总剂量;(7)计划实施:系统自动计算射线坐标和治疗时间,并将各个参数输送到 SARRP 实施出束;(8)实验及各类参数输出报告:可保存或用于快速照射流程^[4-6]。

3.SARRP 的机械原理:SARRP 采用等中心设计应用于成像和照射,最高输出 225 kV 的双焦点恒压 X 射线源,其源皮距为 35 cm,延伸设置为 80 cm 源皮距,可提高照射面积。其机器定位系统由 3 个模块组成:旋转工作台、水平工作台和垂直工作台。旋转工作台由编码过的直流电机操作,具有超常的角度准确性(0.05°)和可重复性(0.007°),因而可提供任意角度位置的输出。水平工作台则确保水平方向运动(x、y 轴)的准确性,在一个整体的系统中每个方向的准确性为 65 μm,机械运动范围每个方向为±50 mm;而垂直工作台则确保 z 轴方向的运动,采用了剪式机械的原理,其运动距离为 38 mm^[7]。SARRP 的图像采集系统 CBCT 成像是通过新型的几何学系统,利用平躺的实验物体在固定的 X 射线源和二维数字平板检测器焦系统之间进行水平转动而实现,在进一步治疗时利用图像引导实施等中心辐射的放疗^[4-6]。

二、SARRP 与传统 X 射线照射设备的比较

SARRP 是针对临床前期实验而开发的,主要用于更好地模拟已用于临床的现代放疗技术,并针对目前临床放疗研究中需要解决的问题开展相关的放射生物学实验,SARRP 的实验对象以小鼠或者大鼠实验动物模型为主。SARRP 采用的是非共面照射,能够从多角度多方向地对靶标实施治

疗,在不减少肿瘤位置剂量同时减少正常组织的毒性,因此,SARRP 在研究肿瘤照射、正常组织损伤的研究中具有明显的优势。SARRP 各取了深部 X 线和加速器的优点,拥有自己独立的针对小物体的成像、计划和照射系统。如表 1 所示 SARRP 占用地方小、对机房防护无特殊要求、机械部分如同加速器一样灵活、定位准确、射线部分又用到深部 X 线的特性;避免使用直线加速器高能射线过深,满足小动物的照射深度,伴有的高分辨率的影像装置。不同于直线加速器的 CBCT 成像装置,大幅提高影像分辨率,对小动物局部照射有更高的精确性。在 SARRP 中获取图像清晰度分辨率高,在重建的三维模型上能多方位观察小动物状态,不仅可以验证照射部位情况,还能以此勾画各种靶区,按需设计相应照射计划,计算和观察 DVH;在日常使用中,运用多种载物台可为小动物体位固定提供良好的外部保障,再运用 TPS 实时设计照射计划,并进行实施完成整个过程。

表 1 小动物放射研究平台与深部 X 线机及常规加速器的比较

| 项目 | 深部 X 线机 | 放射研究平台 | 直线加速器 |
|-----------|--|--|----------------------|
| 照射装置 | 中、机房内实施 | 小、机柜内实施 | 大、机房内实施 |
| 射线性质 | 100 ~ 220 kV 深部 X 线 | 50 ~ 225 kV 深部 X 线 | 4 ~ 15 MV 高能 X 线、电子线 |
| 机头机架 | 无旋转机架 | ±180°运动 | ±180°运动 |
| 机架旋转半径 | 无旋转机架 | 35 cm | 100 cm |
| 源皮距 | 30 cm 或 40 cm | 35 cm | 100 cm |
| 射野控制 | 铅橡皮+限光筒: 60mm × 80mm, 100mm × 100mm, 100mm × 150mm | 固定限光筒: 3mm × 3mm, 5mm × 5mm, 10mm × 10mm, 3mm × 10mm | 光栏、MLC、电子限光筒 |
| CBCT 获取方式 | 无 | 载物台旋转 | 机架旋转 |
| CBCT 图像目的 | 无 | 验证、TPS | 验证 |
| 激光定位系统 | 无 | 有 | 有 |
| 图像分析软件 | 无 | 有 | 有 |
| 即时 TPS 软件 | 无 | 有 | 无 |

三、SARRP 的应用

通过 SARRP,研究者可以勾画靶区对肿瘤实施靶向照射。首先,对实验小鼠进行麻醉并固定于实验床板上(图 2A),随后利用 CBCT 扫描获取图像,SARRP 系统在查看 CBCT 图像时将自动切入到 Muriplan 系统(图 2B)。按照前述方法进行靶区勾画制定照射计划(图 2C),并运行计算产生 DVH 图(图 2D)。根据 DVH 可判断计划的优劣,并根据需要调整计划至研究者满意,最后执行计划出束。由此可看出研究者根据实验设计需要可利用 SARRP 进行肿瘤精确照射,此外还可利用其不同规格限光筒对脑、肺、心脏、骨、神经等不同组织器官进行靶向照射,而减少周边组织损伤;这对放射损伤动物模型建立以及再生医学研究非常重要。如 Ford 等^[8]利用 SARRP 能产生发射 0.5 mm 大小 X 射线光束,通过图像引导对小鼠大脑海马区进行局部照射,利用

$\gamma\text{H}_2\text{AX}$ 染色观察靶器官组织中 DNA 损伤及修复情况,从而研究照射脑损伤对神经组织的再生的影响。SARRP 还可进行立体锥形束 Arc 治疗,这类技术可进一步提高剂量输送的准确性并减少脱靶效应^[9];因此可进行全骨骼照射而非传统的全身照射这类复杂操作。该技术可在免疫研究领域中大泛运用,因利用该特点研究者可方便地去除骨髓干细胞同时极大地减少对正常组织尤其是放射敏感组织的损伤。此外,SARRP 系统还兼容 MRI 图像、生物发光成像系统,这样即使不进行 CBCT,也可利用此类 IGRT 并观察疗效^[10-11]。

使用 SARRP 需要注意的是 CBCT 条件需要根据实验动物对象不同而进行调整,选择合适参数对 CBCT 图像质量至关重要;而 SARRP 在最初设计上便有 2 个源皮距 (35、80 cm),常规应用选择 35 cm,而 80 cm 源皮距尽管能够扩大照射范围,增加照射剂量,但相应条件下剂量率要低很多。

总之,SARRP 为临床放疗的转化研究提供了一个先进平台,随着其对生物化学发光技术、可自主调节准直器的整合升级,将推动再生医学、肿瘤放射生物学的发展,进一步发展临床放疗技术。

参 考 文 献

- [1] Wong J, Armour E, Kazanzides P, et al. High-resolution, small animal radiation research platform with X-ray tomographic guidance capabilities [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(5): 1591-1599. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.025.
- [2] Tryggstad E, Armour M, Iordachita I, et al. A comprehensive system for dosimetric commissioning and Monte Carlo validation for the small animal radiation research platform [J]. *Phys Med Biol*, 2009, 54(17): 5341-5357. DOI: 10.1088/0031-9155/54/17/017.
- [3] Saylor E, Dolney D, Avery S, et al. Shielding considerations for the small animal radiation research platform (SARRP) [J]. *Health Phys*, 2013, 104(5): 471-480. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182844f61.
- [4] Armour M, Ford E, Iordachita I, et al. CT guidance is needed to achieve reproducible positioning of the mouse head for repeat precision cranial irradiation [J]. *Radiat Res*, 2010, 173(1): 119-123. DOI: 10.1667/RR1845.1.
- [5] Matinfar M, Iordachita I, Wong J, et al. Robotic delivery of complex radiation volumes for small animal research [A]// *Proceedings of 2010 IEEE international conference on robotics and automation [C]*. Anchorage, Alaska: IEEE, 2010: 2056-2061. DOI: 10.1109/ROBOT.2010.5509898.
- [6] Deng H, Kennedy CW, Armour E, et al. The small-animal radiation research platform (SARRP): dosimetry of a focused lens system [J]. *Phys Med Biol*, 2007, 52(10): 2729-2740. DOI: 10.1088/0031-9155/52/10/007.
- [7] Matinfar M, Gray O, Iordachita I, et al. Small animal radiation research platform; imaging, mechanics, control and calibration [A]// *Ayache N, Ourselin S, Maeder A. Medical image computing and computer-assisted intervention - MICCAI 2007 [M]*. Berlin Heidelberg: Springer, 2007: 926-934. DOI: 10.1007/978-3-540-75759-7_112.
- [8] Bolcaen J, Descamps B, Deblaere K, et al. MRI-guided 3D conformal arc micro-irradiation of a F98 glioblastoma rat model using the Small Animal Radiation Research Platform (SARRP) [J]. *J Neuro-Oncol*, 2014, 120(2): 257-266. DOI: 10.1007/s11060-014-1552-9.
- [9] Sharabi AB, Nirschl CJ, Kochel CM, et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4): 345-355. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0196.
- [10] Tuli R, Armour M, Surmak A, et al. Accuracy of off-line bioluminescence imaging to localize targets in preclinical radiation research [J]. *Radiat Res*, 2013, 179(4): 416-421. DOI: 10.1667/RR2999.2.
- [11] Eslami S, Yang Y, Wong J, et al. An integrated X-ray/optical tomography system for pre-clinical radiation research [A]// *Proceedings of the SPIE 8668, medical imaging 2013: physics of medical imaging [C]*. Lake Buena Vista (Orlando Area), Florida, USA: SPIE, 2013, 8668: 866830. DOI: 10.1117/12.2008060.

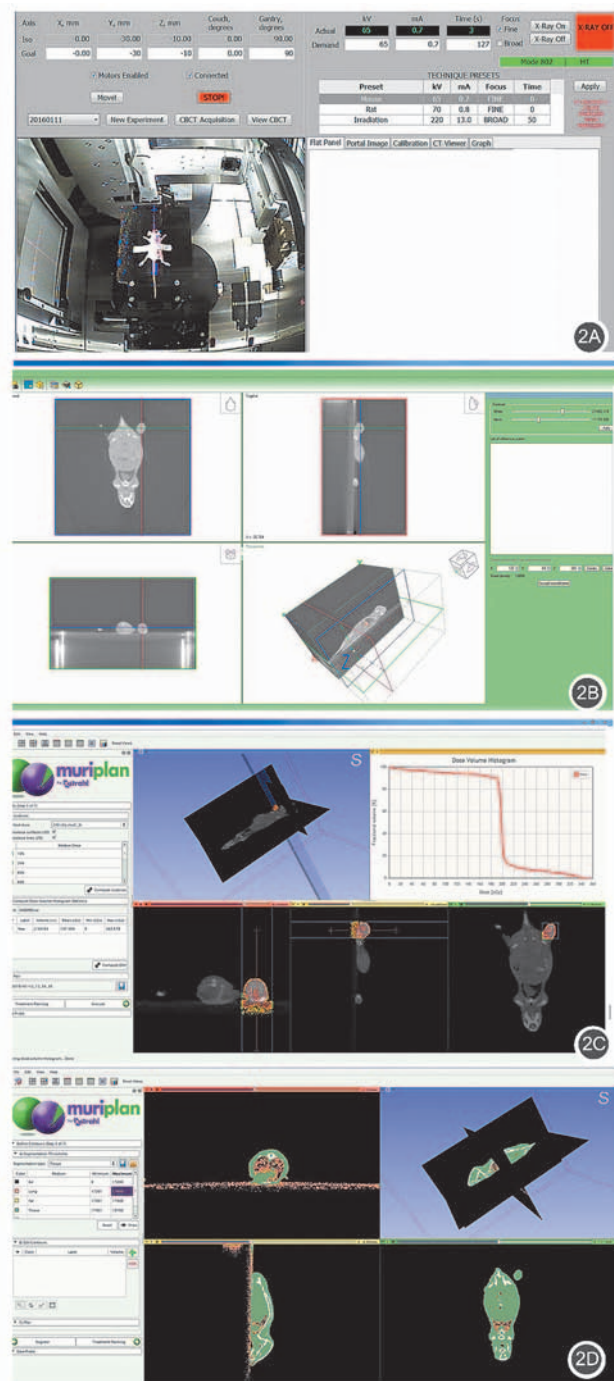


图 2 小动物放射研究平台使用图例 (2A 为实验床板, 2B 为 Muriplan 系统, 2C 为制定照射计划, 2D 为计算 DVH 图)

(收稿日期: 2015-12-07)