

## 螺旋断层放射治疗在儿童神经母细胞瘤全颅骨放疗中保护海马的计划设计

王为, 蒋马伟, 沈奕晨, 张松方, 查元梓, 屠永清  
上海交通大学医学院附属新华医院肿瘤科, 上海 200092

**【摘要】目的:**用螺旋断层放射治疗(TOMO)的不同模式进行儿童全颅骨照射的计划设计,探讨TOMO全颅骨照射同时保护海马的调强技术。**方法:**取5例儿童高危神经母细胞瘤颅骨转移病例,全颅骨外扩3 mm且皮下内收3 mm形成计划靶区(PTV),海马区外扩5 mm形成海马保护区。使用TomoHD™治疗计划系统设计螺旋模式下的保护全脑(HT-BSRT)、保护海马(HT-HSRT)和6野径照模式下保护全脑(DT-BSRT)、保护海马(DT-HSRT)4种调强计划,处方剂量为21.6 Gy/12 F。单因素ANOVA和配对 $t$ 检验比较靶区、海马区及其他正常组织剂量。**结果:**5例病例的4种调强方式中,PTV受照95%处方量的体积都大于95%,HT-BSRT、HT-HSRT、DT-BSRT、DT-HSRT均匀性指数分别为 $0.046\ 4\pm0.013\ 2$ 、 $0.094\ 5\pm0.053\ 4$ 、 $0.108\ 6\pm0.027\ 9$ 和 $0.133\ 2\pm0.040\ 4$ ( $P=0.013$ ),适形度指数分别为 $0.625\ 40\pm0.039\ 88$ 、 $0.638\ 30\pm0.023\ 40$ 、 $0.589\ 00\pm0.041\ 40$ 和 $0.615\ 00\pm0.034\ 19$ ( $P=0.198$ );海马平均剂量分别为 $(14.92\pm3.52)$ 、 $(3.30\pm0.79)$ 、 $(17.80\pm1.78)$ 和 $(5.13\pm1.62)$  Gy( $P<0.000\ 1$ ),海马保护区平均剂量分别为 $(15.38\pm3.08)$ 、 $(4.41\pm1.06)$ 、 $(17.83\pm1.55)$ 和 $(6.41\pm1.81)$  Gy( $P<0.000\ 1$ )。**结论:**全颅骨照射同时保护海马较之仅保护全脑的TOMO调强计划在满足PTV剂量要求下,能显著降低海马区受照剂量,保护儿童神经认知功能。

**【关键词】**螺旋断层放疗;全颅骨放疗;海马保护;儿童神经母细胞瘤

**【中图分类号】**R815

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2017)10-0977-07

## Hippocampus-Sparing with Helical Tomotherapy for Pediatric Neuroblastoma Whole Skull Radiotherapy

WANG Wei, JIANG Mawei, SHEN Yichen, ZHANG Songfang, ZHA Yuanzi, TU Yongqing

Department of Oncology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**Abstract: Objective** To discuss an optimal hippocampus sparing whole skull radiotherapy plan with helical tomotherapy (TOMO) for pediatric neuroblastoma skull metastases by comparing the dose distribution of plans with different intensity modulation patterns on TOMO. **Methods** Five cases of pediatric high-risk neuroblastoma skull metastasis were enrolled. The clinical target volume (CTV) of the whole skull and the hippocampus region were contoured. The planning target volume (PTV) was the CTV with a 3 mm expansion and a 3 mm subcutaneous shrink. The hippocampal avoidance (HA) region with a 5 mm volumetric expansion around the hippocampus was determined. TomoHD™ treatment planning system was used to generate 4 kinds of radiotherapy plans with a prescription dose of 21.6 Gy/12 F, including helical tomo-brain sparing radiotherapy (HT-BSRT), helical tomo-hippocampus sparing radiotherapy (HT-HSRT), six-field direct tomo-brain sparing radiotherapy (DT-BSRT) and direct tomo-hippocampus sparing radiotherapy (DT-HSRT). Single factor ANOVA and paired  $t$ -test were performed to compare the dose distributions of target area, hippocampus region and other normal tissues. **Results** The volume of PTV receiving  $\geq 95\%$  of prescribed dose was  $\geq 95\%$  in all 5 cases. The homogeneity indexes of HT-BSRT, HT-HSRT, DT-BSRT and DT-HSRT were  $0.046\ 4\pm0.013\ 2$ ,  $0.094\ 5\pm0.053\ 4$ ,  $0.108\ 6\pm0.027\ 9$  and  $0.133\ 2\pm0.040\ 4$ , respectively ( $P=0.013$ ), and the conformity indexes were  $0.625\ 40\pm0.039\ 88$ ,  $0.638\ 30\pm0.023\ 40$ ,  $0.589\ 00\pm0.041\ 40$  and  $0.615\ 00\pm0.034\ 19$ , respectively ( $P=0.198$ ). The average doses of hippocampus in HT-BSRT, HT-HSRT, DT-BSRT and DT-HSRT were  $(14.92\pm3.52)$ ,  $(3.30\pm0.79)$ ,  $(17.80\pm1.78)$  and  $(5.13\pm1.62)$  Gy, respectively ( $P<0.000\ 1$ ), and the average doses of

**【收稿日期】**2017-05-04

**【基金项目】**上海促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划项目(16CR2014A)

**【作者简介】**王为, 硕士, 工程师, 研究方向: 放射治疗物理技术, E-mail: wangwei06@xinhumed.com.cn

**【通信作者】**蒋马伟, 博士, 副主任医师, 研究方向: 儿童肿瘤放射治疗, E-mail: jiangmawei@xinhumed.com.cn

HA region were  $(15.38 \pm 3.08)$ ,  $(4.41 \pm 1.06)$ ,  $(17.83 \pm 1.55)$  and  $(6.41 \pm 1.81)$  Gy, respectively ( $P < 0.0001$ ). **Conclusion** Compared with brain sparing TOMO radiotherapy, hippocampus sparing whole skull radiotherapy with helical tomotherapy for pediatric neuroblastoma skull metastases not only meets the dose requirement for PTV, but also significantly lowers the dose of hippocampus region and protects the neurocognitive function of children.

**Keywords:** helical tomotherapy; whole skull radiotherapy; hippocampus sparing; pediatric neuroblastoma

## 前言

儿童神经母细胞瘤是一种起源于交感神经可发生在身体各部位的恶性肿瘤,以发生在肾上腺最为常见,约75%患者发生在4岁以下,其恶性程度高,诊断时有75%以上患者已有转移并出现相应症状。常见的颅骨多病灶转移,临床特征表现为眶周瘀斑以及眼球突出。对于儿童高危神经母细胞瘤颅骨转移,放射治疗可以提高局控率<sup>[1-2]</sup>。按照国际儿科肿瘤学会ANBL0532方案给予高危神经母细胞瘤转移性病灶21.6 Gy/12 F,单次分割剂量1.8 Gy/F的放疗。21 Gy剂量的颅骨照射有助于控制神经母细胞瘤的颅骨转移,对儿童的毒副作用亦不显著<sup>[3]</sup>。传统放疗方式对儿童脑组织会有较大损伤,如脑坏死和智力障碍。海马区涉及学习、记忆、空间信息处理等基本认知功能,放射线会造成神经认知功能损伤,3岁以下小儿放疗后的智能损伤更会影响未来生存质量。Blomstrand等<sup>[4]</sup>通过应用旋转调强技术(Intensity-Modulated Arc Therapy, IMAT)、调强放射治疗技术(Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT)和质子调强技术(Intensity-Modulated Proton Therapy, IMPT)进行儿童髓母细胞瘤全脑同时保护海马区的放疗,海马和脑室下区(Subgranular Zone, SVZ)的双侧 $D_{\text{mean}}$ 分别降为处方量的88.3%、77.1%和42.3%。照射23.4 Gy处方量后对记忆发展损伤进行评估,常规双侧对穿野、IMAT、IMRT和IMPT放疗后的均值分别为47%、44%、41%和33%,证实了限制海马和SVZ的放射剂量可保护神经认知功能,降低神经认知后遗症的风险。

本文通过比较4种螺旋断层放疗(TomoTherapy, TOMO)计划:照射全颅骨仅保护全脑未特别保护海马计划,以及照射全颅骨同时保护海马计划,其中每一种计划都使用螺旋断层(Helical)模式和断层径照(Direct)模式分别比较。对不同计划方式的剂量学优势、海马、全脑等重要器官保护和计划的实施效率进行综合评估,探讨适合高危神经母细胞瘤儿童颅骨转移的全颅骨TOMO调强放疗技术。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年3~12月在上海交通大学医学院附属新华医院肿瘤科应用新一代TOMO的螺旋断层与径照放射治疗系统(简称TomoHD)治疗神经母细胞瘤颅骨多病灶转移的儿童患者5例,分期为IV期。按照国际神经母细胞瘤分期系统(International Neuroblastoma Staging System, INSS),IV期为远处转移,如骨、骨髓、软组织 and 远处淋巴结。其中男患儿4名,女患儿1名,平均年龄 $(3.83 \pm 0.89)$ 岁(范围2.25~4.33岁)。所有患儿均自愿接受全颅骨放疗+海马保护的治疗方式。

### 1.2 体位固定及CT扫描

患儿仰卧位,头颈肩热塑面膜固定,双手置于身体两侧,下颌内收,两外耳孔与CT床面等距。使用16排大孔径CT(Brilliance Big Bore, Philips)扫描定位,层厚2 mm,扫描范围从颅顶上2 cm处到颈2水平。年幼患儿口服镇静剂(水合氯醛)或采取麻醉措施以保证定位和治疗的顺利进行。

### 1.3 靶区以及海马区的勾画

全颅骨靶区为临床靶区(Clinical Target Volume, CTV),CTV外扩3 mm同时头皮下内收3 mm为计划靶区(Planning Target Volume, PTV)。由同一名有经验医师勾画眼球、晶体、视神经、视交叉、垂体、脑干、海马、内耳、全脑、脊髓等正常器官和结构。双侧海马区域的勾画参照美国肿瘤放射治疗协作组RTOG 0933指南<sup>[5]</sup>,将 $T_1$ 加权增强序列的MRI图像和不增强的CT定位图像融合,在MRI的 $T_1$ 加权轴位序列上勾画海马<sup>[6]</sup>。由于海马中灰质占优势,勾画颞角内侧的 $T_1$ 低信号区。海马外扩5 mm形成海马保护区。全脑组织定义为全脑软组织减去PTV后剩余范围。

### 1.4 计划设计和计划参数设置

设计计划HT-BSRT为螺旋Helical模式下全颅骨照射仅保护全脑计划,HT-HSRT为Helical模式下全颅骨照射同时保护海马计划,DT-BSRT为径照Direct模式下全颅骨照射仅保护全脑计划,DT-HSRT为Direct模式下全颅骨照射同时保护海马计划。给予4组计划(HT-BSRT、HT-HSRT、DT-BSRT、DT-HSRT)相同的处方量和分割方式21.6 Gy/12 F,单次分割剂量1.8 Gy/F。

在TomoHD™治疗计划系统(Version 2.0.7, To-

motherapy, Inc, Madison, WI) 的 Helical 模式中选择射野宽度=1.05 cm, 螺距 Pitch=0.287, 调制因子 MF<3.0, 眼睛和晶体选择半挡(Directional Blocked, DB) 模式。

在 TomoHD™ 治疗计划系统的 Direct 模式中, 选择固定野, 机架角分别为 45°、90°、135°、225°、270° 和 315° 的 6 野设野, 射野宽度=1.05 cm, 螺距 Pitch=0.105, 调制因子 MF<3.0, 眼睛和晶体选择 DB 模式。给予与 Helical 模式同样的调强计划权重和体积剂量限制条件。

TomoHD™ 治疗计划系统采用一种最小二乘法的迭代优化算法来进行每个小子野权重的计算。权重(Importance)和惩罚因子(DVH Penalty)大小与剂量优化时的优先级相关。在进行计算的所有体素范围内, 计划的目标函数(Objective Function)与处方目标(Prescribed)、实际值(Actual)、感兴趣区体积(ROI Volume)简化后的迭代关系如下<sup>[7]</sup>:

$$\text{Objective Function} = \sum (\text{Prescribed} - \text{Actual})^2 \left[ \frac{\text{Importance}}{\text{ROI Volume}} \right] [\text{DVH Penalty}] \quad (1)$$

根据儿童脑组织正常器官耐受剂量<sup>[8-9]</sup>, 给予 4 种调强 PTV 和正常器官组织相同的权重和体积剂量限制。HT-HSRT 计划中, 靶区和主要危及器官计划优化参数设置见表 1。

TomoHD™ 治疗计划系统采用一种基于 GPU、基于非单体素的宽束并行算法框架(Non-Voxel

Broad Beam, NVBB)、使用快速通量卷积算法(Fluence Convolution Broad Beam, FCBB)和倒塌锥卷积叠加算法(Collapsed Cone Convolution Superposition, CCCS)并行进行剂量计算<sup>[12]</sup>, 并进行了组织不均匀性校准。计算网格为“Fine”(“精细”, 像素尺寸为 1~2 mm)。

### 1.5 计划评估

按照国际辐射单位与测量委员会第 83 号报告<sup>[13]</sup>中对 IMRT 第二剂量水平报告要求, 评估剂量分布、体积剂量直方图中相应剂量学参数。评估靶区 CTV/PTV 的近似最大剂量  $D_2$ , 近似最小剂量  $D_{98}$ , 中位剂量  $D_{50}$  (2%、98%、50% 的靶体积或正常组织体积所接受的剂量),  $V_{95}$  (接受 95% 处方剂量的靶体积及正常组织体积), 靶区剂量不均匀性指数 (Homogeneity Index, HI) [ $HI = (D_2 - D_{98}) / D_{50} \times 100\%$ ] 和适形度指数 (Conformal Index, CI) [ $CI = V_{t,ref} / V_t \times V_{t,ref} / V_{ref}$ ] (其中  $V_t$  为靶区体积,  $V_{t,ref}$  为参考等剂量线面所包绕的靶区体积,  $V_{ref}$  为参考等剂量线面所包绕的所有区域的体积)。HI 值越接近 0, 靶区均匀性越好; CI 值介于 0 到 1 间, 越接近 1, 适形性越好。评估海马  $D_{max}$ 、 $D_2$ 、 $V_3$ 、 $D_{mean}$ , 海马保护区、晶体、眼球、垂体、脑干、全脑等正常组织的  $D_{max}$ 、 $D_2$ 、 $D_{mean}$ 。比较分析 MF、出束时间、期望跳数等参数, 评估治疗效率。

### 1.6 统计学方法

使用统计软件 SPSS 17.0 计算 4 种计划方式的 CTV、PTV、海马区、海马保护区及其他正常组织受照剂量体积, 各计划相关参数指标进行单因素 ANOVA 分析和配对样本  $t$  检验, 显著性检验水平设为 0.05,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 靶区剂量体积结果及剂量均匀性和适形性对比

4 种计划方式 HT-BSRT、DT-BSRT、HT-HSRT、DT-HSRT 中, CTV 中位剂量  $D_{50}$  分别为  $(22.15 \pm 0.38)$ 、 $(22.55 \pm 0.45)$ 、 $(22.18 \pm 0.34)$  和  $(22.81 \pm 0.21)$  Gy ( $P = 0.026$ ),  $V_{95}$  分别为  $(99.69 \pm 0.18)\%$ 、 $(96.46 \pm 1.26)\%$ 、 $(97.25 \pm 2.35)\%$  和  $(95.79 \pm 2.73)\%$  ( $P = 0.008$ )。PTV 中位剂量  $D_{50}$  分别为  $(22.10 \pm 0.36)$ 、 $(22.48 \pm 0.49)$ 、 $(22.14 \pm 0.34)$  和  $(22.70 \pm 0.26)$  Gy ( $P = 0.062$ ),  $V_{95}$  分别为  $(98.96 \pm 0.73)\%$ 、 $(95.73 \pm 1.50)\%$ 、 $(96.66 \pm 2.17)\%$  和  $(95.19 \pm 2.51)\%$  ( $P = 0.005$ ), 近似最小剂量  $D_{98}$  分别为  $(21.29 \pm 0.19)$ 、 $(20.50 \pm 0.55)$ 、 $(20.54 \pm 0.82)$  和  $(20.03 \pm 0.99)$  Gy ( $P = 0.077$ ), 近似最大剂量  $D_2$  分别为  $(22.32 \pm 0.36)$ 、 $(22.92 \pm 0.17)$ 、 $(22.64 \pm 0.50)$  和  $(23.28 \pm 0.24)$  Gy ( $P = 0.003$ )。4 种计划中, PTV 剂量 HI 和 CI 结果见表 2。Helical 模式下计划 (HT-BSRT、HT-HSRT) 较 Di-

表 1 HT-HSRT 计划的靶区和主要危及器官计划优化参数设置  
Tab.1 Optimization parameters of PTV and major OAR in HT-HSRT plan

| Target area/OAR | Dose-volume constraint              | Penalty | Importance |
|-----------------|-------------------------------------|---------|------------|
| PTV             | $D_{max}$ : 21.6 Gy                 | 100     | 100        |
|                 | $V_{21.6} \geq 96\%$                | 100     |            |
| Hippocampus     | $D_{max}$ : 6.0 Gy                  | 100     | 200        |
|                 | $V_3 \leq 20\%$                     | 20      |            |
| HA              | $D_{max}$ : 12.0 Gy <sup>[10]</sup> | 1       | 5          |
|                 | $V_{7.3} \leq 40\%$ <sup>[11]</sup> | 10      |            |
| Lens            | $D_{max}$ : 5.0 Gy                  | 20      | 20         |
|                 | $V_3 \leq 50\%$                     | 10      |            |
| Chiasma         | $D_{max}$ : 15.0 Gy                 | 1       | 1          |
| Brain-PTV       | $D_{max}$ : 21.6 Gy                 | 10      | 10         |
|                 | $V_{18} \leq 50\%$                  | 10      |            |

PTV: Planning target volume; OAR: Organs-at-risk; HT-HSRT: Helical tomo-hippocampus sparing radiotherapy; HA: Hippocampal avoidance



rect 模式下计划(DT-BSRT、DT-HSRT)的靶区均匀性好( $P=0.013$ ),但 4 种计划方式的适形性差异不显著( $P=0.198$ )。

2.2 海马区及海马保护区剂量对比

表 2 4 种计划 PTV 的剂量不均匀性(HI)和适形性(CI)对比  
Tab.2 Comparison of HI and CI in 4 kinds of TOMO plans

| No.     | HI       |          |          |          | P value | CI        |           |           |           | P value |
|---------|----------|----------|----------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
|         | HT-BSRT  | DT-BSRT  | HT-HSRT  | DT-HSRT  |         | HT-BSRT   | DT-BSRT   | HT-HSRT   | DT-HSRT   |         |
| 1       | 0.041 5  | 0.099 2  | 0.152 0  | 0.189 0  |         | 0.600     | 0.587     | 0.648     | 0.605     |         |
| 2       | 0.053 6  | 0.079 2  | 0.039 4  | 0.109 0  |         | 0.584     | 0.544     | 0.650     | 0.631     |         |
| 3       | 0.060 3  | 0.154 0  | 0.097 6  | 0.132 0  |         | 0.681     | 0.628     | 0.643     | 0.635     |         |
| 4       | 0.050 4  | 0.111 0  | 0.142 0  | 0.153 0  |         | 0.610     | 0.552     | 0.597     | 0.560     |         |
| 5       | 0.026 2  | 0.100 0  | 0.041 5  | 0.083 3  |         | 0.652     | 0.633     | 0.653     | 0.644     |         |
| Mean±SD | 0.046 4± | 0.108 6± | 0.094 5± | 0.133 2± | 0.013   | 0.625 40± | 0.589 00± | 0.638 30± | 0.615 00± | 0.198   |
|         | 0.013 2  | 0.027 9  | 0.053 4  | 0.040 4  |         | 0.039 90  | 0.041 40  | 0.023 40  | 0.034 19  |         |

HI: Homogeneity index; CI: Conformity index; HT-BSRT: Helical tomo-brain sparing radiotherapy; DT-BSRT: Six-field direct tomo-brain sparing radiotherapy; DT-HSRT: Direct tomo-hippocampus sparing radiotherapy

5 例儿童病例的海马区平均体积为 $(2.856\pm 0.438)\text{cm}^3$ ,4 种计划方式 HT-BSRT、DT-BSRT、HT-HSRT、DT-HSRT 海马区  $D_{\text{mean}}$  分别为 $(14.92\pm 3.52)$ 、 $(17.80\pm 1.78)$ 、 $(3.30\pm 0.79)$ 和 $(5.13\pm 1.62)\text{Gy}$ ( $P<0.000\ 1$ )。海马保护区平均体积为 $(12.685\pm 1.911)\text{cm}^3$ ,平均剂量分别为 $(15.38\pm 3.08)$ 、 $(17.83\pm 1.55)$ 、 $(4.41\pm 1.06)$ 和 $(6.41\pm 1.81)\text{Gy}$ ( $P<0.000\ 1$ )。海马区,左右侧海马区及海马保护区受照剂量体积比较见表 3。海马区、左右侧海马区及海马保护区的平均受量和各项体积剂量结果差异明显( $P<0.01$ ),且 HT-HSRT 方式的受照剂量均为最低。其中 HT-HSRT 方式的海马区,右侧海马区的  $D_{\text{mean}}$ 、 $D_2$ 、 $V_3$ 、 $V_5$  各项剂量体积结果都远低于 HT-BSRT 方式( $P<0.05$ )。左侧海马区的  $D_{\text{mean}}$ 、 $D_2$ 、 $V_3$ 、 $V_5$  和海马保护区的  $D_{\text{mean}}$ 、 $D_2$ 、 $V_3$  都远低于 HT-BSRT 方式( $P<0.05$ ),但  $V_3$ 、 $V_{15}$  差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。

2.3 其他正常组织剂量对比

5 例儿童病例的脑干平均体积为 $(22.27\pm 9.52)\text{cm}^3$ ,4 种计划方式 HT-BSRT、DT-BSRT、HT-HSRT、DT-HSRT 脑干  $D_{\text{mean}}$  分别为 $(16.81\pm 1.59)$ 、 $(18.32\pm 0.98)$ 、 $(10.96\pm 1.73)$ 和 $(12.43\pm 1.85)\text{Gy}$ ( $P=0.000$ )。去除 PTV 体积后的全脑平均体积为 $(1\ 254.35\pm 264.29)\text{cm}^3$ , $D_{\text{mean}}$  分别为 $(18.81\pm 0.47)$ 、 $(19.52\pm 0.95)$ 、 $(14.93\pm 0.81)$ 和 $(17.44\pm 0.82)\text{Gy}$ ( $P=0.000$ )。其他正常组织受照剂量体积结果比较见表 4。其中,右晶体  $D_2$ 、左晶体  $D_{\text{mean}}$  和  $D_2$ 、右眼  $D_{\text{mean}}$ 、脑干  $D_{\text{mean}}$  和  $D_2$ 、视交

叉  $D_{\text{mean}}$  和  $D_2$ 、全脑  $D_{\text{mean}}$  和  $V_{15}$  体积剂量差异明显,且 HT-HSRT 方式的受照剂量最低( $P<0.05$ )。

2.4 剂量分布比较

Helical 模式下,HT-BSRT 计划和 HT-HSRT 计划在同一病例图像上的三维剂量分布对比,如图 1 所示。红色勾画区域为 PTV,淡紫色勾画区域为海马区,橙色勾画区域为海马保护区。在靶区适形度和均匀性相似的情况下,与 HT-BSRT 计划相比,HT-HSRT 计划的低剂量区范围明显扩增(处方量的 15% 剂量线避开海马保护区),高剂量区范围明显缩小(处方量的 70% 以上剂量线更贴合靶区)。

2.5 计划实施效率评估

4 种计划方式 HT-BSRT、DT-BSRT、HT-HSRT、DT-HSRT 相关计划参数:MF、出束时间、期望跳数结果见表 5。Direct 模式下计划(DT-BSRT、DT-HSRT)较 Helical 模式下计划(HT-BSRT、HT-HSRT)平均出束时间长( $P=0.000$ ),且平均期望跳数多( $P=0.049$ )。

3 讨论

Arnold 等<sup>[14]</sup>认为直至 6 岁以上,儿童海马区才基本发育完整;Schoemaker 等<sup>[15]</sup>在 MRI 上,采用人工分割方式勾画 65 例女童和 82 例男童海马区[平均年龄 $(8.47\pm 1.37)$ 岁],左、右海马体积分别为 $(2\ 746.29\pm 347.73)$ 和 $(2\ 786.92\pm 337.88)\text{mm}^3$ 。海马勾画指南 RTOG0933 建议海马的勾画并非整个海马,更应关注齿状回颗粒细胞亚区。同时推荐海马勾画的 CT 扫描最佳层厚为

表3 海马区及海马保护区受照剂量体积对比( $\bar{x} \pm s$ )Tab.3 Comparison of the dosimetrics parameters of hippocampus and HA (*Mean±SD*)

| OAR            | Parameter             | HT-BSRT     | DT-BSRT     | HT-HSRT     | DT-HSRT     | P value  | $P_{HTBSRT-DTBSRT}$<br>value | $P_{HTBSRT-HTHSRT}$<br>value | $P_{HTHSRT-DTHSRT}$<br>value | $P_{DTBSRT-DTHSRT}$<br>value |
|----------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Hippo-campus   | D <sub>2</sub> /Gy    | 18.67±2.40  | 20.13±2.47  | 5.31±1.62   | 8.21±2.15   | <0.000 1 | 0.305                        | 0.000                        | 0.052                        | 0.000                        |
|                | D <sub>mean</sub> /Gy | 14.92±3.52  | 17.80±1.78  | 3.30±0.79   | 5.13±1.62   | <0.000 1 | 0.052                        | 0.005                        | 0.201                        | 0.000                        |
|                | V <sub>3</sub> /%     | 100.00      | 100.00      | 38.90±32.98 | 85.00±28.22 | 0.001 0  | >0.500                       | 0.047                        | 0.167                        | 0.345                        |
|                | V <sub>5</sub> /%     | 100.00      | 100.00      | 7.99±11.16  | 37.65±29.84 | <0.000 1 | >0.500                       | 0.000                        | 0.273                        | 0.032                        |
|                | V <sub>15</sub> /%    | 54.63±46.76 | 85.90±31.52 | 0.00        | 0.00        | 0.001 0  | 0.424                        | 0.179                        | >0.500                       | 0.013                        |
| Hippo-campus_L | D <sub>2</sub> /Gy    | 17.14±3.31  | 19.32±1.59  | 4.33±1.11   | 8.04±1.72   | <0.000 1 | 0.482                        | 0.002                        | 0.021                        | 0.000                        |
|                | D <sub>mean</sub> /Gy | 14.74±3.23  | 17.09±1.29  | 3.17±0.80   | 5.09±1.29   | 0.001 0  | 0.057                        | 0.003                        | 0.096                        | 0.000                        |
|                | V <sub>3</sub> /%     | 100.00      | 100.00      | 34.29±31.46 | 84.85±19.74 | 0.004 0  | >0.500                       | 0.032                        | 0.073                        | 0.421                        |
|                | V <sub>5</sub> /%     | 100.00      | 100.00      | 5.21±11.65  | 36.60±21.86 | 0.003 0  | >0.500                       | 0.000                        | 0.104                        | 0.010                        |
|                | V <sub>15</sub> /%    | 51.62±50.13 | 87.00±29.24 | 0.00        | 0.00        | <0.000 1 | >0.500                       | 0.240                        | >0.500                       | 0.009                        |
| Hippo-campus_R | D <sub>2</sub> /Gy    | 20.45±0.17  | 20.91±1.34  | 7.14±1.22   | 8.42±1.44   | <0.000 1 | 0.126                        | 0.000                        | 0.145                        | 0.000                        |
|                | D <sub>mean</sub> /Gy | 15.47±3.48  | 18.21±2.02  | 4.03±0.49   | 5.67±1.07   | <0.000 1 | 0.350                        | 0.005                        | 0.080                        | 0.000                        |
|                | V <sub>3</sub> /%     | 100.00      | 100.00      | 58.57±27.01 | 91.15±12.13 | 0.001 0  | >0.500                       | 0.085                        | 0.172                        | 0.456                        |
|                | V <sub>5</sub> /%     | 100.00      | 100.00      | 24.14±11.14 | 49.85±17.66 | <0.000 1 | >0.500                       | 0.000                        | 0.104                        | 0.011                        |
|                | V <sub>15</sub> /%    | 67.10±31.14 | 84.00±24.63 | 0.00        | 0.00        | <0.000 1 | >0.500                       | 0.029                        | >0.500                       | 0.005                        |
| HA             | D <sub>2</sub> /Gy    | 20.85±0.90  | 21.73±0.86  | 12.32±3.49  | 13.41±1.69  | <0.000 1 | 0.439                        | 0.001                        | 0.287                        | 0.005                        |
|                | D <sub>mean</sub> /Gy | 15.38±3.08  | 17.83±1.55  | 4.41±1.06   | 6.41±1.81   | <0.000 1 | 0.451                        | 0.003                        | 0.239                        | 0.000                        |
|                | V <sub>3</sub> /%     | 100.00      | 100.00      | 50.67±28.78 | 94.13±12.03 | <0.000 1 | >0.500                       | 0.061                        | 0.084                        | >0.500                       |
|                | V <sub>5</sub> /%     | 100.00      | 100.00      | 24.46±11.31 | 46.94±23.31 | <0.000 1 | >0.500                       | 0.000                        | 0.308                        | 0.024                        |
|                | V <sub>15</sub> /%    | 60.45±37.73 | 87.80±23.91 | 1.10±2.46   | 0.00        | <0.000 1 | >0.500                       | 0.075                        | >0.500                       | 0.004                        |

1.25至1.50 mm,至少应小于等于2.50 mm。本组研究中,患儿平均年龄较小,样本量也小;所采用的CT扫描层厚为2 mm,且TomoHD™治疗计划系统会对输入的CT图像进行下采样,图像分辨率为256×256像素,重建层厚为2.5 mm<sup>[6]</sup>。这些因素都可能影响海马勾画及其体积的精准从而影响计划的计算结果。目前保护海马的相关研究以全脑放疗为主,全颅骨放疗研究甚少。Gondi等<sup>[6]</sup>将直线加速器调强技术和TOMO调强技术应用用于全脑放疗同时保护海马进行比较。全脑放疗处方剂量30 Gy/10 F,单次分割剂量3 Gy/F,5例病例海马平均体积为3.3 cm<sup>3</sup>。其中直线加速器采用9野非共面射野的调强技术,海马平均剂量为7.8 Gy,最大剂量为15.3 Gy;TOMO采用1.05 cm射野宽度,螺距0.215,调制因子3.0的螺旋模式调强技术,海马D<sub>mean</sub>为5.5 Gy,最大剂量12.8 Gy。国内学者杨海燕等<sup>[16]</sup>在Varian Eclipse7.3.10计划系统上进行的全脑保护海马的计划

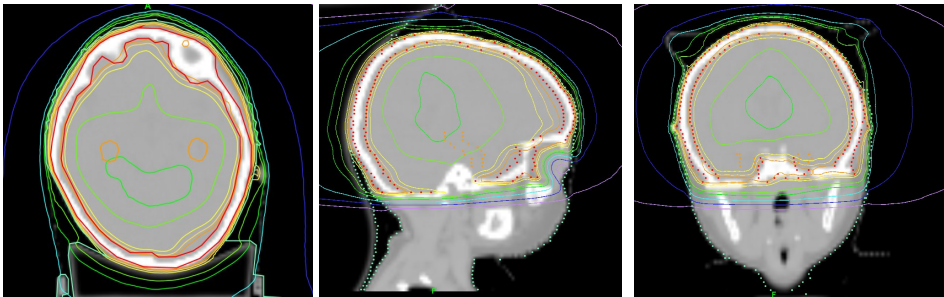
设计,6 MV X线,10野非共面射野,海马平均剂量17.1 Gy,为靶区处方剂量的57%。TOMO调强技术相较于普通直线加速器调强技术在保护海马上具一定优势,主要归因于其较好的剂量梯度跌落特性<sup>[6]</sup>。

全颅骨放疗的计划设计策略和全脑放疗完全不同,难度体现在靶区的适形度要求更高,同时,儿童的全颅骨靶区和海马等正常组织间的距离较成人的相对位置更近,故对治疗设备和技术精准要求也更高。全颅骨照射保护脑组织已经显现了其降低脑D<sub>mean</sub>的优势<sup>[1]</sup>。本研究中,保护海马计划比仅保护脑组织计划能更显著降低脑组织平均受量( $P=0.000$ )。在TOMO径照模式的固定野角度选择上,对4野径照的靶区适形度和剂量分布较差,难以满足临床需求,多于6野的径照又将大幅增加治疗时间,降低治疗效率。本研究中选择6野均布径照,结果平均计划出束时间也略长于螺旋方式( $P=0.000$ )。在保护海马的计划设计中,无论是靶区均

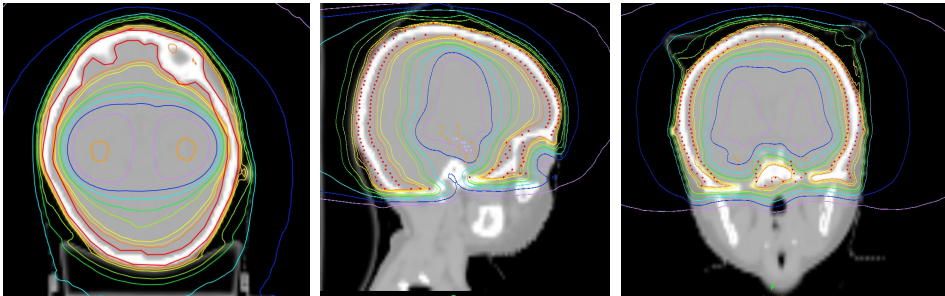
表4 其他正常组织受照剂量体积对比(Gy,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab.4 Comparison of the dosimetrics parameters of other OAR (Gy,  $Mean \pm SD$ )

| OAR       | Parameter          | HT-BSRT    | DT-BSRT    | HT-HSRT    | DT-HSRT    | <i>P</i> value | $P_{HTBSRT-DTBSRT}$<br>value | $P_{HTBSRT-HTHSRT}$<br>value | $P_{HTHSRT-DTHSRT}$<br>value | $P_{DTBSRT-DTHSRT}$<br>value |
|-----------|--------------------|------------|------------|------------|------------|----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Lens_L    | D <sub>2</sub>     | 4.50±0.41  | 5.34±0.54  | 4.95±0.67  | 6.03±0.41  | 0.002          | 0.100                        | >0.500                       | 0.070                        | 0.192                        |
|           | D <sub>mean</sub>  | 3.46±0.43  | 4.08±0.58  | 3.55±0.78  | 4.31±0.50  | 0.100          | 0.303                        | >0.500                       | 0.331                        | >0.500                       |
| Lens_R    | D <sub>2</sub>     | 4.36±0.55  | 4.97±0.54  | 4.71±0.96  | 5.74±0.34  | 0.023          | 0.344                        | >0.500                       | 0.230                        | 0.111                        |
|           | D <sub>mean</sub>  | 3.39±0.44  | 4.05±0.67  | 3.42±0.75  | 4.54±0.52  | 0.024          | 0.338                        | >0.500                       | 0.102                        | >0.500                       |
| Eye_R     | D <sub>mean</sub>  | 13.01±0.68 | 15.26±0.41 | 12.38±3.02 | 15.12±1.27 | 0.032          | 0.002                        | >0.500                       | 0.339                        | >0.500                       |
| Eye_L     | D <sub>mean</sub>  | 12.59±0.76 | 14.20±0.72 | 11.97±3.11 | 15.00±2.04 | 0.086          | 0.036                        | >0.500                       | 0.340                        | >0.500                       |
| Brainstem | D <sub>2</sub>     | 21.03±0.40 | 21.86±0.34 | 19.63±2.06 | 21.29±0.81 | 0.041          | 0.031                        | 0.414                        | 0.419                        | >0.500                       |
|           | D <sub>mean</sub>  | 16.81±1.59 | 18.32±0.98 | 10.96±1.73 | 12.43±1.85 | 0.000          | 0.346                        | 0.002                        | >0.500                       | 0.003                        |
| Chiasma   | D <sub>2</sub>     | 19.08±1.06 | 20.31±1.04 | 13.27±2.13 | 17.28±1.64 | 0.000          | 0.313                        | 0.007                        | 0.045                        | 0.041                        |
|           | D <sub>mean</sub>  | 18.00±0.65 | 19.79±0.82 | 10.65±1.64 | 15.14±1.21 | 0.000          | 0.023                        | 0.001                        | 0.006                        | 0.001                        |
| Cochlea_L | D <sub>mean</sub>  | 21.14±1.18 | 22.01±0.40 | 19.78±2.32 | 21.26±1.13 | 0.141          | 0.471                        | >0.500                       | >0.500                       | >0.500                       |
| Cochlea_R | D <sub>mean</sub>  | 20.83±1.45 | 21.78±0.68 | 17.83±5.76 | 21.59±1.13 | 0.185          | 0.490                        | >0.500                       | 0.439                        | >0.500                       |
| Brian     | D <sub>mean</sub>  | 18.81±0.47 | 19.52±0.95 | 14.93±0.81 | 17.44±0.82 | 0.000          | 0.473                        | 0.000                        | 0.005                        | 0.026                        |
|           | V <sub>15</sub> /% | 93.33±4.95 | 98.78±2.30 | 53.42±2.31 | 76.75±9.52 | 0.000          | 0.222                        | 0.000                        | 0.015                        | 0.019                        |
| Body      | D <sub>2</sub>     | 22.19±0.39 | 22.77±0.26 | 22.30±0.42 | 23.06±0.15 | 0.002          | 0.108                        | >0.500                       | 0.043                        | 0.231                        |
|           | D <sub>mean</sub>  | 12.09±2.85 | 12.14±2.87 | 10.84±2.20 | 11.53±2.84 | >0.500         | >0.500                       | >0.500                       | >0.500                       | >0.500                       |



a: Dose distribution of HT-BSRT plan (transverse, coronal and sagittal sections)



b: Dose distribution of HT-HSRT plan (transverse, coronal and sagittal sections)

PTV, hippocampus region and HA region are contoured in dark red, lavender and orange lines, respectively. And the red, orange, yellow orange, yellow, yellow green, green, nattier blue, blue, lavender lines represent 107%, 100%, 98%, 95%, 80%, 70%, 50%, 30%, 15% isodose lines of the prescribed dose, respectively.

图1 HT-BSRT 和 HT-HSRT 计划在横断面、冠状面和矢状面上的剂量分布

Fig.1 Dose distribution in transverse, coronal and sagittal sections when HT-BSRT plan or HT-HSRT plan was applied

表5 部分计划参数结果对比( $\bar{x} \pm s$ )Tab.5 Comparison of relevant plan parameters ( $Mean \pm SD$ )

| Plan parameter | HT-BSRT            | DT-BSRT            | HT-HSRT            | DT-HSRT            | Mean               | P value |
|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| MF             | 2.660±0.100        | 2.660±0.085        | 2.210±0.160        | 2.520±0.095        | 2.510±0.210        | 0.000   |
| Duration       | 749.440±18.500     | 816.660±18.920     | 737.640±16.230     | 817.040±7.590      | 780.200±40.590     | 0.000   |
| Expected MU    | 10 522.400±262.930 | 10 733.800±267.750 | 10 355.200±231.330 | 10 731.400±105.430 | 10 585.700±263.910 | 0.049   |

MF: Modulation factor; MU: Monitor unit

匀性和适形性,还是治疗效率,螺旋模式都略占优势。

降低海马区域的剂量,并不意味着改变生存率,但是海马区域 $D_{mean}$ 和特定剂量指标的降低,对提高患儿的生存质量有临床意义,同时也需要进一步的长期临床随访研究。

#### 4 结 论

使用TOMO螺旋模式照射并保护海马区域,海马区 $D_{mean}$ 为3.30 Gy,是靶区处方剂量的15.28%;使用TOMO径照模式照射并保护海马区域,海马区 $D_{mean}$ 为5.13 Gy,是靶区处方剂量的23.75%;若仅保护全脑不特别保护海马区域,螺旋和径照模式下的海马区 $D_{mean}$ 分别为14.92和17.80 Gy。利用TOMO螺旋模式照射儿童全颅骨保护海马的调强技术能显著降低海马、海马保护区和脑等正常组织受照剂量。

#### 【参考文献】

- [1] WOLDEN S L, BARKER C A, KUSHNER B H, et al. Brain-sparing radiotherapy for neuroblastoma skull metastases[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(6): 1163-1168.
- [2] 黄程, 马晓莉. 神经母细胞瘤生物学特征及其预后因素的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(3): 235-237.  
HUANG C, MA X L. Research progression of bio-features and the prognosis of neuroblastoma[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2016, 31(3): 235-237.
- [3] KUSHNER B H, CHEUNG N K, BARKER C A, et al. Hyperfractionated low-dose (21 Gy) radiotherapy for cranial skeletal metastases in patients with high-risk neuroblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(4): 1181-1186.
- [4] BLOMSTRAND M, BRODIN N P, MUNCK A F, et al. Estimated clinical benefit of protecting neurogenesis in the developing brain during radiation therapy for pediatric medulloblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(7): 882-889.
- [5] GONDI V, TOME W A, ROWLEY H A, et al. Hippocampal

contouring: a contouring atlas for RTOG 0933 [R]. <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/HippocampalSparing.aspx>.

- [6] GONDI V, TOLAKANAHALLI R, MEHTA M P, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique, utilizing helical tomotherapy and linac-based intensity modulated radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(4): 1244-1252.
- [7] TOMOTHERAPY Inc. TOMOH™, TOMOHD™ & TOMOHD™ V2.0 physics[M]. Madison: TOMOTHERAPY Inc, 2013.
- [8] RODGERS S P, ZAWASKI J A, SAHNOUNE I, et al. Radiation-induced growth retardation and microstructural and metabolite abnormalities in the hippocampus[J]. *Neural Plast*, 2016(1): 1-12.
- [9] SILVIA S, BEATRICE D, DAVIDE G, et al. Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: a radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice[J]. *Radiation Oncol*, 2015, 114(2): 230-238.
- [10] MARSH J C, GODBOLE R H, HERSKOVIC A M, et al. Sparing of the neural stem cell compartment during whole-brain radiation therapy: a dosimetric study using helical tomotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(3): 946-954.
- [11] GONDI V, HERMANN B P, MEHTA M P, et al. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(2): 348-354.
- [12] LU W. A non-voxel-based broad-beam (NVBB) framework for IMRT treatment planning[J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(23): 7175-7210.
- [13] HODAPP N. ICRU REPORT 83: prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT) [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(1): 97-99.
- [14] ARNOLD S E, TROJANOWSKI J Q. Human fetal hippocampal development: I. cytoarchitecture, myeloarchitecture, and neuronal morphologic features[J]. *J Comp Neurol*, 1996, 367(2): 274-292.
- [15] SCHOEMAKER D, BUSS C, HEAD K, et al. Hippocampus and amygdala volumes from magnetic resonance images in children: assessing accuracy of freesurfer and FSL against manual segmentation [J]. *Neuro Image*, 2016, 129: 1-14.
- [16] 杨海燕, 孙冰, 王军良, 等. 全脑放疗中保护海马的调强计划设计[J]. *中国医学物理学杂志*, 2016, 33(3): 322-324.  
YANG H Y, SUN B, WANG J L, et al. Whole brain intensity modulated radiotherapy with hippocampus protection[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2016, 33(3): 322-324.

(编辑:陈丽霞)