

全脑放射治疗海马区保护的剂量学研究

单书灿, 欧丹, 韩一旻, 王玉洁, 周晖, 陈佳艺
上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025

【摘要】目的:探讨容积调强技术在全脑放射治疗中对海马区保护的可行性,对比分析共面旋转调强计划与非共面旋转调强计划在海马区保护中的优缺点。**方法:**选取10例需进行全脑放射治疗的脑转移患者,分别对其进行共面旋转调强和非共面旋转调强的计划设计,对两组计划的机器跳数、靶区的均匀性指数和适形度指数以及危及器官的受量进行比较。**结果:**两组计划均能降低海马区的剂量,海马区 D_{mean} 分别为9.7、9.6 Gy。两组计划的海马区 $D_{100\%}$ 、 D_{mean} 、 $D_{40\%}$ 、 D_{max} 的均值相差不大;两组计划的靶区均匀性指数和适形度指数在统计学上均无差异。非共面计划的机器跳数比共面计划的大。两组计划的危及器官受量均在临床要求的范围内。**结论:**在海马保护的全脑放射治疗中,共面旋转调强计划与非共面旋转调强计划均可达到临床要求,且差异不明显。

【关键词】海马区;全脑放射治疗;容积旋转调强放射治疗;共面计划;非共面计划

【中图分类号】R739.4

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)05-0546-05

Dosimetric research on hippocampal-sparing whole brain radiotherapy

SHAN Shucan, OU Dan, HAN Yimin, WANG Yujie, ZHOU Hui, CHEN Jiayi

Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Abstract: Objective To discuss the feasible of volumetric modulated arc therapy (VMAT) for the protection of the hippocampus in whole brain radiotherapy (WBRT), and investigate the advantages and disadvantages of coplanar and non-coplanar VMAT plans for hippocampal-sparing WBRT. **Methods** Ten patients receiving WBRT for brain metastases were enrolled in this study. Two different plans, namely coplanar and non-coplanar VMAT plans, were designed for each patient. The monitor unit, the homogeneity index and conformity index of target areas, and the organs-at-risk dose were compared between two plans. **Results** Both the two plans reduced the dose of the hippocampus, and the D_{mean} of the hippocampus in coplanar and non-coplanar VMAT plans were 9.7 and 9.6 Gy, respectively. Moreover, the mean values of the $D_{100\%}$, D_{mean} , $D_{40\%}$, and D_{max} of the hippocampus were similar in the two plans, and no statistical difference was found in the homogeneity index and conformity index of target areas. However, the monitor unit of non-coplanar VMAT plan was larger than that of coplanar VMAT plan. The organs-at-risk doses in the two plans met the clinical requirements. **Conclusion** Both coplanar and non-coplanar VMAT plans for hippocampal-sparing WBRT satisfy the clinical requirements, and the difference between the two plans is trivial.

Keywords: hippocampus; whole brain radiotherapy; volumetric modulated arc therapy; coplanar plan; non-coplanar plan

前言

随着癌症患者生存期的延长,脑转移的发生率也在逐渐升高,相关数据显示,肺癌的脑转移率为20%~40%^[1],乳腺癌的脑转移率为10%~16%^[2]。全脑放射治疗(Whole Brain Radiotherapy, WBRT)是治疗多发性脑转移的最常见方法之一^[3]。WBRT可快

速缓解症状,延长患者的生命,但如同所有的医疗干预,WBRT也有一定的风险和并发症。放射治疗的并发症通常分为急性效应(放疗期间或放疗后6周内)、早期迟发效应(放疗后6个月内)和晚期效应(放疗结束后6个月或6个月以上)^[4]。急性效应和早期迟发效应通常可逆,而晚期效应一般不可逆,其中常见的晚期副效应包括智力下降、记忆力下降、性格改变甚至痴呆^[5]。DeAngelis等^[6]提出认知功能障碍的发生与剂量呈相关性,接受WBRT的长期(12个月)脑转移幸存者中,11%的人患有严重的痴呆症,尤其是接受了较大剂量的患者。海马保护的WBRT可以减少由辐射引起的神经认知缺陷^[7]。随着放射治疗技术

【收稿日期】2019-02-14

【作者简介】单书灿,硕士,物理师,研究方向:医学物理,E-mail: shan-shucan@163.com

【通信作者】周晖,硕士,物理师,研究方向:医学物理,E-mail: zhouhui-2012@yeah.net

的发展以及放射治疗设备的更新,脑转移患者的生存率和局控率已得到进一步的提升^[8]。随着患者生存期的延长,WBRT导致的认知功能减退受到广泛的关注,相关研究表明放射治疗损伤了海马区的神经干细胞,进而影响海马区功能和脑组织修复,是WBRT引起记忆衰退等认知障碍的主要原因^[9]。随着放射治疗技术的发展,调强放射治疗(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)和容积旋转调强计划(Volumetric Arc Modulated Therapy, VAMT)等技术的推广,使得在WBRT的范围内避让海马区成为可能。本研究旨在对海马保护的WBRT共面和非共面VMAT计划进行一个前瞻性的剂量学探讨。

1 材料和方法

1.1 入组病人信息

选取瑞金医院放射治疗科2016~2018年内10例需行WBRT的多发脑转移患者,平均年龄52岁(中位年龄57岁)。患者均使用Philips大孔径CT采集图像,层厚2 mm,图像采集范围头脚方向超出靶区5 cm以上。

1.2 靶区和危及器官的勾画

CT图像和MRI进行图像融合,由医生进行靶区和危及器官的勾画。靶区的范围定义为全脑减去海马区均匀外扩5 mm区域;危及器官的勾画包括海马区、海马减量区、视神经、视交叉、眼球、晶体和泪腺。其中海马减量区HS_{0.5-0}为海马区外扩0.5 cm区域减去海马区;HS_{2-0.5}为海马区外扩2 cm区域减去海马外扩0.5 cm区。

1.3 计划设计

本研究选用Eclipse 13.6软件,AAA算法,计算网格大小为2 mm,加速器为Varian的edge机型,能量为6 MV的X射线,剂量率为600 MU/min,120对多叶准直器。对10副CT图像进行两组计划设计:(1)4个共面全弧的VMAT计划;(2)两个共面全弧和两个非共面弧的VMAT计划,其中,非共面弧计划中的治疗床为90°和270°,准直器角度为90°,机架角度范围为180°~0°。计划要求90%的处方剂量包绕靶区,海马区、视神经、视交叉、眼球、晶体和泪腺的剂量要求参考RTG0933报告^[10],相关参数见表1。

表1 计划设计参数限制

Tab.1 Protocol parameters in treatment planning

项目	参数	标准	可接受的差异	不接受的差异
CT/MRI融合		正确无误的融合	正确无误的融合	有误的融合
CT/MRI融合和勾画	海马勾画	Hausdorff距离偏差 小于2 mm	Hausdorff距离偏差 大于2 mm 小于等于7 mm	Hausdorff距离偏差 大于7 mm
全脑海马保护计划	PTV	$D_2 \leq 37.5 \text{ Gy}, D_{98\%} \geq 25 \text{ Gy}$	$37.5 \text{ Gy} < D_2 \leq 40 \text{ Gy}, D_{98\%} < 25 \text{ Gy}$	$V_{30} < 90\%, D_{2\%} > 40 \text{ Gy}$
	海马区	$D_{\max} \leq 16 \text{ Gy}$	$D_{100\%} < 10 \text{ Gy}; D_{\max} \leq 17 \text{ Gy}$	$D_{100\%} > 10 \text{ Gy}; D_{\max} > 17 \text{ Gy}$
	视神经和视交叉	$D_{\max} \leq 37.5 \text{ Gy}$	$D_{\max} \leq 37.5 \text{ Gy}$	$D_{\max} > 37.5 \text{ Gy}$

Hausdorff距离为分别在MR和CT图像上对海马区进行勾画,然后再在融合的图像上测量的海马区的距离。

1.4 计划评估

靶区PTV评估参数:适形度指数 $CI = \frac{V_{PTV} * V_{ref}}{V_{PTV,ref} * V_{PTV,ref}}$;均一性指数 $HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{mean}}$;其中 $V_{PTV,ref}$ 为处方剂量所包绕的靶区PTV的体积, V_{PTV} 为勾画靶区的体积, V_{ref} 为处方剂量所包绕的体积; $D_{2\%}$ 为2%的靶区ptv体积所对应的剂量, $D_{98\%}$ 为98%的靶区PTV体积所对应的剂量, D_{mean} 为靶区的平均剂量。危及器官评估参数:评估两组计划的危及器官视神经、视交叉、眼球、晶体、泪腺等的 D_{\max} ,海马区的 D_{mean} 、 $D_{100\%}$ 、和 D_{\max} 及海马减量区的 D_{mean} 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21软件进行统计学分析,对10例患者的靶区和危及器官的剂量进行配对t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区参数和机器跳数

两组计划的靶区CI、HI和机器跳数的对比结果见表2。两组计划靶区的CI和HI相似,差异没有统计学意义($P > 0.05$);非共面计划的机器跳数大于共面计划,差异有统计学意义($P = 0.029$)。图1为两组计划相同层面的剂量显示云图,其中,a组为共面计划,b组为非共面计划。显示的剂量范围为900 cGy到计划的最大剂量。从剂量云图可见,两组计划剂量分布相似。

表2 两组计划靶区CI、HI和机器跳数的比较
Tab.2 Comparison of conformity index and homogeneity index of target areas and monitor units between two plans

参数	共面计划	非共面计划	P值
适形度指数	0.80±0.05	0.80±0.06	0.893
均匀性指数	0.26±0.08	0.28±0.04	0.131
机器跳数	661±112	678±111	0.029

2.2 海马区及海马减量区的结果

由表3可知,非共面计划的海马区参数D_{40%}小于共面计划组,差异有统计学意义(P<0.05)。相关研究指出,随访19例患者,放疗后18个月的认知功能测试与认知功能基准值对比显示当海马区D_{40%}的EQD2小于7.3 Gy可以很大程度上减缓患者认知的衰退^[11],此结果为现代放疗计划设计中海马区限值提供了一

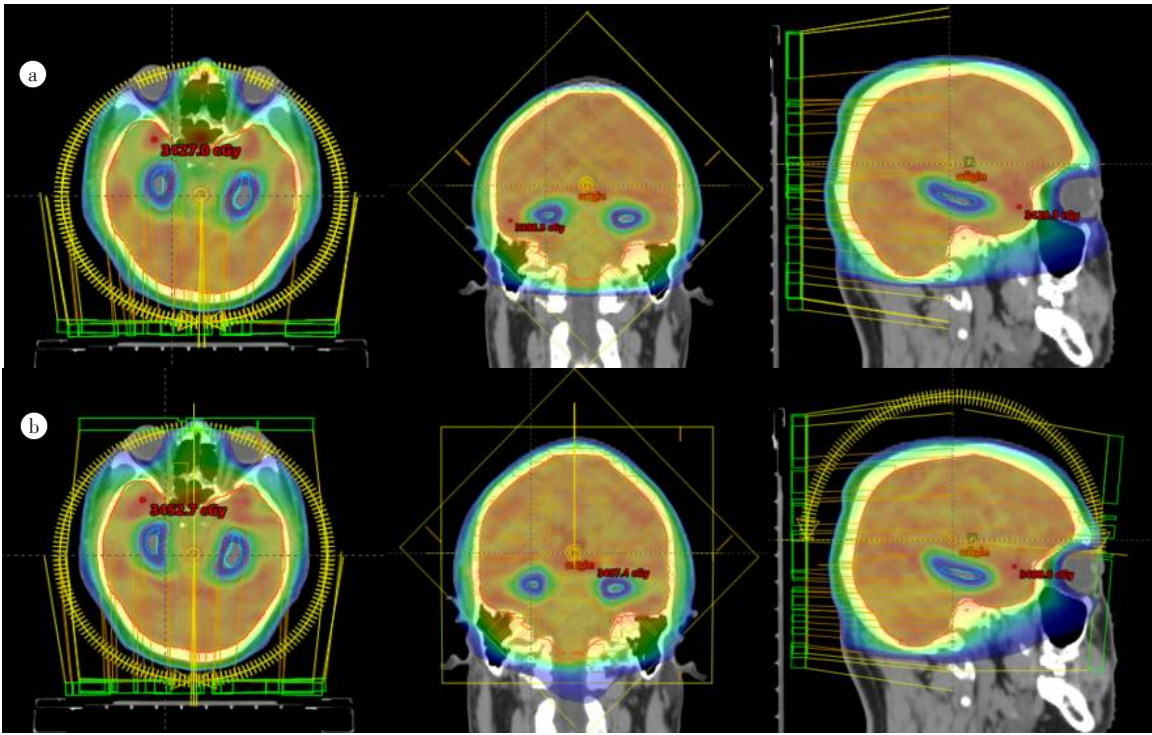


图1 横断面、冠状面、矢状面剂量分布
Fig.1 Transverse, coronal and sagittal dose distributions

a: 共面计划组; b: 非共面计划组

个阈值,为减缓认知功能障碍衰退,需要控制海马区D_{40%}的EQD2尽量小于7.3 Gy。当海马区的 α/β 取值为2时,共面计划组和非共面计划组的D_{40%}的EQD2均值分别为7.06和6.63Gy,绝大部分计划与之前的研究结果相符^[12-13]。两组计划海马区的D_{mean}、D_{100%}和D_{max}及海马减量区的D_{mean}的结果均相似,在统计学上无显著性差异(P>0.05)。

2.3 危及器官的受量结果

由表4可知,共面计划的左右眼球、右侧晶体的D_{max}和泪腺的D_{mean}均高于非共面计划,差异有统计学意义(P<0.05);而共面计划组的视神经的D_{max}则低于非共面计划,差异有统计学意义(P<0.05);对于左侧晶体和视交叉的D_{max},两组计划数值相似,差异不明显。

表3 两组计划的海马区及减量区的剂量学比较(Gy, $\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Dosimetric comparison of hippocampus and protected areas between two plans (Gy, Mean±SD)

海马区及减量区	参数	共面计划	非共面计划	P值
HS	D _{mean}	9.74±0.66	9.59±0.56	0.063
	D _{100%}	8.03±0.46	7.96±0.37	0.282
	D _{40%}	9.73±0.69	9.54±0.61	0.030
	D _{max}	13.81±0.84	13.83±0.89	0.928
HS _{0.5-0}	D _{mean}	15.36±0.67	15.15±0.51	0.057
HS _{2-0.5}	D _{mean}	29.22±0.35	29.26±0.73	0.877

HS:海马区;HS_{0.5-0}:海马区外扩0.5 cm区域减去海马区;HS_{2-0.5}:海马区外扩2 cm区域减去海马区外扩0.5 cm区

表4 两组计划危及器官受量的对比结果(Gy, $\bar{x} \pm s$)
Tab.4 Comparison of organs-at-risk dose between two plans (Gy, Mean \pm SD)

危及器官	参数	共面计划	非共面计划	P值
左眼球	D _{max}	16.15 \pm 1.88	15.10 \pm 1.80	0.020
右眼球	D _{max}	16.32 \pm 1.68	15.53 \pm 1.11	0.023
左侧晶体	D _{max}	7.32 \pm 0.91	6.97 \pm 0.90	0.102
右侧晶体	D _{max}	7.63 \pm 0.69	6.99 \pm 1.09	0.048
视神经	D _{max}	29.65 \pm 0.81	30.77 \pm 1.02	0.006
视交叉	D _{max}	31.00 \pm 0.89	31.25 \pm 1.05	0.364
泪腺	D _{max}	10.28 \pm 1.31	8.87 \pm 1.02	0.016

3 讨论

近年研究显示接受WBRT的患者的认知学习记忆等功能损伤与放射线对海马区的损伤有关^[14-16]。关于海马区的保护,要考虑该区域复发概率大小,此外,如果降低了海马区的照射剂量是否会在该区域出现转移也是需要关注的问题。本研究中心曾报道海马区5 mm内的脑转移发生率为3.1%,10 mm内为5.7%,20 mm内为8.4%^[17]。该数据也为我们设置海马区的剂量减量区提供了一个参考,这也是本研究海马保护减量区设置的依据。由于海马区的解剖位置,使得WBRT时,躲避该区域有一定的困难。随着近些年放射治疗技术上的发展和突破以及对海马区及海马减量区复发风险的进一步随访和研究,海马区保护已成为研究的一个热点。

对于WBRT海马区剂量学保护,质子重离子、tomotherapy、IMRT和VMAT等技术均可以不同程度降低海马区剂量^[18-19]。Harrabi等^[20]分析了质子放疗与常规放疗海马区受量,结果显示质子放疗相比于常规放疗同侧与对侧海马区平均剂量分别降低了15.3%和64.5%;而Rong等^[21]发现tomography相比于step and shoot IMRT和VMAT技术,tomography的靶区适形度要优于后两者,海马区D_{100%}为8.0 Gy,优于后两者的8.6及8.7 Gy。本研究的海马区D_{100%}为8.03和7.96 Gy,均优于Rong等^[21]研究中的VMAT结果和tomography的结果相似,这归功于加速器更为精细的多叶准直器和其它技术的升级。随着不同放射治疗设备厂家对放射治疗设备性能的进一步提升和不同功能的划分,放射治疗加速器市场占有份额比质子重离子等其它放射治疗设备更大,本研究也采用光子放射治疗加速器为临床降低海马区剂量提供更广泛的选择。

本研究对WBRT的共面和非共面VMAT计划进行了比较,两组计划虽然有部分结果数值比较有统计学差异,但整体结果在临床上相差不大。考虑到非共面计划执行时需要在治疗过程中再次进机房做治疗床的旋转,这样会增加治疗时间,有可能会给治疗引进另一部分误差,并且增加了机房工作人员的工作量,所以,在非共面计划和共面计划的结果相差不大时,应尽量选择共面计划。本研究只对治疗床90°和270°进行了研究,是否存在其它角度的非共面计划会有更好的结果,还需进一步的探讨。

【参考文献】

- [1] ZHAO R, KONG W, SHANG J, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy for lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(2): 127-131.
- [2] STOKER J, VORA S, PATEL A, et al. Advantages of intensity modulated proton therapy during hippocampal avoidance whole brain radiation therapy[J]. Phys Imaging Radiat Oncol, 2018, 8: 28-32.
- [3] ANDREWS D W, SCOTT C B, SPERDUTO P W, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial[J]. Lancet, 2004, 363(9422): 1665-1672.
- [4] BÁLENTOVÁ S, HNILICOVÁ P, KALENSKÁ D, et al. Effect of whole-brain irradiation on the specific brain regions in a rat model: metabolic and histopathological changes[J]. Neurotoxicology, 2017, 60: 70-81.
- [5] MCTYRE E, SCOTT J, CHINNAIYAN P, et al. Whole brain radiotherapy for brain metastasis[J]. Surg Neurol Int, 2013, 4(Suppl 4): S236.
- [6] DEANGELIS L M, DELATTRE J Y, POSNER J B. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases[J]. Neurology, 1989, 39(6): 789-796.
- [7] RABER J, ROLA R, LEFEVOUR A, et al. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis[J]. Radiat Res, 2004, 162(1): 39-47.
- [8] AOYAMA H, SHIRATO H, TAGO M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2006, 295(21): 2483-2491.
- [9] RUBIN R D, WATSON P D, DUFF M C, et al. The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior[J]. Front Hum Neurosci, 2014, 8: 742.
- [10] GONDI V, PUGH S L, TOME W A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(34): 3810-3816.
- [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, 2012, 83(4): e487-e493.
- [12] OEHLKE O, WUCHERPFENNIG D, FELS F, et al. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases[J]. Strahlenther Onkol, 2015, 191(6): 461-469.
- [13] HAUSWALD H, HABL G, KRUG D, et al. Whole brain helical tomotherapy with integrated boost for brain metastases in patients with

- malignant melanoma: a randomized trial[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8(1): 234.
- [14] LI J, BENTZEN S M, RENSCHLER M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(10): 1260-1266.
- [15] MONJE M. Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis[J]. *Dev Disabil Res Rev*, 2008, 14(3): 238-242.
- [16] RABER J, FAN Y, MATSUMORI Y, et al. Irradiation attenuates neurogenesis in the dentate gyrus and exacerbates ischemia-induced functional deficits[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 381-389.
- [17] HAN Y M, CAI G, CHAI W M, et al. Radiological distribution of brain metastases and its implication for the hippocampus avoidance in whole brain radiotherapy approach [J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1079): 20170099.
- [18] MARSH J C, ZIEL G E, DIAZ A Z, et al. Integral dose delivered to normal brain with conventional intensity- modulated radiotherapy (IMRT) and helical tomotherapy IMRT during partial brain radiotherapy for high-grade gliomas with and without selective sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2013, 57(3): 378-383.
- [19] BOEHLING N S, GROSSHANS D R, BLUETT J B, et al. Dosimetric comparison of three- dimensional conformal proton radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, and intensity-modulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2): 643-652.
- [20] HARRABI S, BOUGATF N, MOHR A, et al. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma [J]. *Strahlenther Onkol*, 2016, 192(11): 759-769.
- [21] RONG Y, EVANS J, XU-WELLIVER M, et al. Dosimetric evaluation of intensity- modulated radiotherapy, volumetric modulated arc therapy, and helical tomotherapy for hippocampal-avoidance whole brain radiotherapy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0126222.
- (编辑:谭斯允)