

## 螺旋断层放疗在全脑照射保护海马回区计划中的影响因素

王海洋,皮一飞,韩滨,贾飞,刘乐乐,王芳娜,孔凡洋,裴运通,胡金炎,冀传仙,姬腾飞,徐丹丹,郭跃信  
郑州大学第一附属医院放射治疗部,河南 郑州 450052

**【摘要】目的:**研究螺旋断层放疗(HT)在全脑照射保护海马回区(HS-WBRT)计划中各项参数对结果的影响。**方法:**选取8例行HS-WBRT的患者,在瓦里安Eclipse 13.5医生工作站进行靶区和危及器官的勾画,左右海马基于CT图像和MR图像融合勾画,同时外扩5 mm作为海马减量区,靶区为全脑减去海马回区均匀外扩5 mm的区域,危及器官包括海马回区、海马减量区、眼球和晶体。将勾画好的结构和图像传至HT物理师工作站进行计划设计,处方剂量25 Gy/10 F,射野宽度(FW)分别选择1.0、2.5、5.0 cm,螺距(Pitch)分别选择0.215、0.287、0.430,调制因子(MF)分别选择1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0,剂量计算网格(0.195 cm×0.195 cm),其余计划参数都保持一致,分别设计不同组合参数的计划。最后统计分析不同计划参数对靶区及危及器官的剂量分布及执行效率的影响。**结果:**使用不同参数制作的计划均满足临床要求。通过比较不同FW、Pitch和MF对靶区及危及器官的影响,FW和MF影响最大,Pitch无影响。从计划质量考虑,FW为1.0 cm时剂量分布最佳,FW为2.5 cm时次之,FW为5 cm时最差;从治疗效率考虑,FW为5 cm时效率最高,FW为2.5 cm时效率次之,FW为1.0 cm时最差。当FW为1.0 cm时,MF选择2.5左右最佳;当FW为2.5 cm,MF选择4左右最佳;当FW为5 cm时,MF选择4左右最佳;此时减小MF会降低计划质量,而增大MF对改善剂量分布无意义,仅会增加治疗出束时间,降低治疗效率。**结论:**在进行HS-WBRT的计划设计中,需根据临床要求选择合适的计划参数。当临床侧重计划质量时,可选择FW为1 cm或2.5 cm,此时MF选择对应的2.5左右或4左右最佳;当侧重治疗效率时,可选择FW为5.0 cm或2.5 cm,此时MF选择4左右最佳;当兼顾计划质量和执行效率时,可选择FW为2.5 cm,此时MF选择4左右最佳,实现计划质量和治疗效率的平衡。

**【关键词】**螺旋断层放疗;全脑照射;保护海马回区;影响因素

**【中图分类号】**R818

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2022)01-0014-09

## Infuencing factors of hippocampus-sparing whole-brain radiotherapy with helical tomotherapy

WANG Haiyang, PI Yifei, HAN Bin, JIA Fei, LIU Lele, WANG Fangna, KONG Fanyang, PEI Yuntong, HU Jinyan, JI Chuanxian, JI Tengfei, XU Dandan, GUO Yuexin

Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

**Abstract: Objective** To study the effects of various parameters on the outcome of hippocampus-sparing whole-brain radiotherapy (HS-WBRT) with helical tomotherapy (HT). **Methods** Eight patients receiving HS-WBRT were enrolled in the study, and the target areas and organs-at-risk (OAR) were delineated at the Varian Eclipse 13.5 doctor's workstation. The left and right hippocampus was delineated based on the fusion of CT images and MR images, and the external expansion of 5 mm was taken as the hippocampus reduction region. The target area was the whole brain minus hippocampal gyrus with an uniform exteranal expansion of 5 mm; and OAR included hippocampus, hippocampus reduction region, eyeballs and lens. The delineated structures and images were transmitted to the HT physicist workstation for designing plans with different parameter combinations. The prescribed dose was 25 Gy/10 F. Field widths (FW) was set at 1.0, 2.5, 5.0 cm, respectively, Pitch at 0.215, 0.287, 0.430, and modulation factors (MF) at 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, and the dose calculation grid was 0.195 cm × 0.195 cm. The other planning parameters remained consistent. Finally, the effects of various parameters on the dose distributions of target area and OARs and execution efficiency were statistically analyzed. **Results** Plans designed with different parameter combinations met clinical requirements. FW and MF were found to have great dosimetric effects on the target area and OAR, while Pitch had no effect on them. From the perspective of plan quality, the dose distribution was the optimal when FW was 1.0 cm, followed by FW of 2.5 cm and FW of

**【收稿日期】**2021-08-12

**【基金项目】**中华国际医学交流基金会肿瘤精准放疗星火计划临床科研基金(HDRS2020010110);河南省教育厅重点项目(20B320035);河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190161,2018020055)

**【作者简介】**王海洋,硕士,工程师,研究方向:肿瘤放射物理,E-mail: wangsea0371@163.com

**【通信作者】**郭跃信,硕士,主任医师,研究方向:肿瘤放射物理,E-mail: guoyx0371@126.com

5.0 cm; and from the perspective of treatment efficiency, the efficiency was highest when FW was 5.0 cm, followed by FW of 2.5 cm and FW of 1.0 cm. The best choice of MF was about 2.5 for FW of 1.0, and about 4.0 for FW of 2.5 cm and 5.0 cm. Reducing MF would reduce plan quality, while increasing MF was meaningless for improving the dose distribution, and it would only increase treatment delivery time and reduce treatment efficiency. **Conclusion** During HS-WBRT planning, appropriate planning parameters needed to be selected according to clinical requirements. When focusing on plan quality, FW should be selected at 1.0 cm or 2.5 cm, and at this time, the MF should be about 2.5 or 4.0. When focusing on treatment efficiency, FW at 5.0 cm or 2.5 cm and MF about 4.0 was the optimal choice. When considering both plan quality and execution efficiency, FW at 2.5 cm and MF about 4.0 can balance plan quality and treatment efficiency.

**Keywords:** helical tomotherapy; whole-brain radiotherapy; hippocampus sparing; influencing factors

前言

随着肿瘤治疗效果的不断提升及生存期的延长,脑转移的发生率呈逐步上升趋势。根据《Global Cancer Statistics 2018》最新统计表明:2018年全球约有1 810万新发癌症患者,其中约30%存在颅脑转移的可能<sup>[1]</sup>,而肺癌的脑转移率为20%~40%<sup>[2]</sup>,乳腺癌的脑转移率为10%~16%<sup>[3]</sup>,位居实体瘤脑转移前两位。由于血脑屏障因素使得标准化疗剂量很难使颅内达到理想药物浓度,造成化疗对预防脑转移没有明显帮助,而对已发生的脑转移也疗效欠佳<sup>[4]</sup>。全脑照射(Whole Brain RadioTherapy, WBRT)为预防脑转移提供治疗手段,能有效控制脑转移的发生<sup>[5]</sup>。但是WBRT在获取收益的同时存在一定的风险和并发症,其中最主要的副作用是智力下降、记忆力下降、性格改变甚至痴呆<sup>[5-6]</sup>。全脑照射保护海马回区(Hippocampus Sparing Whole Brain RadioTherapy, HS-WBRT)可以有效减少由辐射引起的神经认知损伤<sup>[7]</sup>,RTOG0933研究结果也显示HS-WBRT能保护患者的认知功能,提高患者生存质量<sup>[8]</sup>,但如何才能实现HS-WBRT技术成为新的研究热点。随着放疗技术的发展,尤其是螺旋断层放疗(Helical Tomotherapy, HT)技术的出现,其独有的360°螺旋照射及气动多叶准直器配合,能够实现剂量雕刻式分布<sup>[9]</sup>,使得开展HS-WBRT技术成为可能。多个研究中心通过采用不同放疗技术进行对比后均显示HT技术是执行HS-WBRT的最佳选择<sup>[10-12]</sup>。由于HT计划中包含多项参数:如射野宽度(FW)、螺距(Pitch)、调制因子(MF)、计算网格等,不同的参数选择对计划质量和执行效率具有较大影响。目前为止还没有关于不同参数对海马保护计划质量影响的相关研究报道和结论,本文将着重研究不同参数对HS-WBRT计划的影响,为临床设计HS-WBRT计划时提供最佳的借鉴和参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取郑州大学第一附属医院放射治疗部近1年

收治的8例行HS-WBRT的肺癌患者。其中男性5例,女性3例,年龄49~73岁,中位值61岁。

1.2 方法

1.2.1 固定方法 用美国Civco公司的头颈肩板,使用头颈肩热塑膜进行体位固定。

1.2.2 CT扫描 患者在德国西门子大孔径SOMATOM Definition AS CT上完成图像的扫描,图像层厚1 mm,采用仰卧位头先进,扫描范围从颅顶到颅底,并沿头脚方向各延长5 cm以上。同时行颅脑MR图像,使用德国西门子磁共振3.0T设备层厚为1 mm,获得MRI-T1加权序列,以便进行图像融合和靶区勾画。

1.2.3 靶区勾画扫描 获取的CT图像和MR图像传输到瓦里安Eclipse 13.5医生工作站,先将CT图像与MR图像融合后再进行结构勾画,参考国际辐射单位和测量委员会(International Commission Radiological Units, ICRU)发布的50号及62号文件勾画靶区及危及器官(Organs at Risk, OARs),其中海马回区的勾画参照美国肿瘤放射治疗协作组RTOG0933指南<sup>[8]</sup>,在MRI-T<sub>1</sub>加权序列上勾画海马回区,起始于侧脑室颞角的新月形底部,内侧界为环池,外侧界为侧脑室脑脊液,前界为杏仁体与颞角形成的勾状凹陷,后界为侧脑室三角区前侧,上界邻近胼胝体压部水平,下界为脑垂体水平,勾画至四叠体池外侧。勾画出上述边界围成结构中的灰质部分为海马回区。海马均匀外扩5 mm形成海马减量区。全脑外扩3 mm且皮下内收3 mm避开海马与海马减量区形成计划靶区(PlaningTarget Volume, PTV)。OARs包括海马回区、海马减量区、眼球、晶体。

1.2.4 计划设计 将勾画好的结构和图像传送到TomotherapyV5.01计划系统进行计划设计。处方剂量25 Gy,分割次数为10次,单次2.5 Gy<sup>[8]</sup>。分别设计计划,选择不同FW(FW=1.0、2.5、5.0 cm),不同Pitch(Pitch=0.215、0.287、0.430),不同MF(MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0),计算网格(0.129 cm×0.129 cm),分别组合不同计划参数进行HT计划设

计,其余计划参数都保持一致,每个计划迭代 100 次以后进行剂量计算。

**1.2.5 评估方法** 靶区的平均剂量( $PTV D_{mean}$ )、均匀性指数(HI)和适形度指数(CI)。其中  $HI=D_5/D_{95}$ ,  $D_5$  是指靶区 5% 的体积受到的照射剂量,  $D_{95}$  是指 95% 靶体积受到的照射剂量, HI 越接近 1, 表明靶区均匀性越好。  $CI=(V_{T,ref}/V_T) \times (V_{T,ref}/V_{ref})$ , 其中  $V_{T,ref}$  为接受剂量  $\geq$  参考剂量的靶区体积,  $V_T$  为靶区体积,  $V_{ref}$  为接受剂量  $\geq$  参考剂量的体积, 本文的参考剂量为 25 Gy。 CI 的值越接近 1, 表示靶区适形度越好。 OARs 评估指标参考 ICRU 的 83 报告, 包括海马的最大剂量 ( $D_{max}$ ) 和平均剂量 ( $D_{mean}$ ), 海马减量区的  $D_{max}$ 、 $D_{mean}$  和最小剂量 ( $D_{min}$ ), 双晶体计划危及体积 (Plan Risk Volume, PRV)  $D_{max}$ , 眼球  $D_{mean}$ ; 治疗出束时间; 机架单圈旋转时间。 海马回区限值参考 RTOG0933 协议标准:  $D_{max} < 17$  Gy,  $D_{mean} \leq 10$  Gy。 左右晶体 PRV  $D_{max} < 9$  Gy。

**1.2.6 统计学分析** 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析, 数据结果以均数  $\pm$  标准差表示。 图形用 OriginLab 8.0 绘制。

2 结果

2.1 靶区剂量分布

图 1 为不同 FW (FW=1.0、2.5、5.0 cm), 不同 Pitch (Pitch=0.215、0.287、0.430), 不同 MF (MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0) 下  $PTV D_{mean}$  变化趋势图, 从图 1 中可以明显看出: 随着 FW 的增加, 靶区的剂量分布逐步变差。 在 FW 为 1 cm 时靶区的平均剂量最接近处方剂量, 此时靶区的 HI (图 2) 和 CI 指数 (图 3) 也最接近于 1, 剂量分布最佳。 随着 FW 逐步增大,  $PTV D_{mean}$  逐步偏离处方剂量, 与此同时靶区的适形度和均匀性也逐渐变差。 当 FW 不变时, 随着 MF 的增加, 靶区的平均剂量逐渐向处方剂量靠近, 剂量分布逐渐变好。 当 FW 为 1 cm 时, 此时 MF 选择 2.5 左右剂量分布最佳, 再增大 MF 对改善靶区剂量无意义, 但减小 MF 会影响计划质量。 当 FW 为 2.5 或 5.0 cm 时,  $PTV D_{mean}$  整体变差, 而 FW 为 5.0 cm 时最差, 靶区剂量分布随着 MF 的增加在逐渐变好, 此时 MF 选择 4 左右剂量分布最佳, 再增大 MF 已对改善靶区剂量无意义, 但减小 MF 会影响计划质量。 总体而言 FW 和 MF 对靶区的剂量分布影响较大, 因而在进行 HS-WBRT 计划设计时, 需根据临床要求选择合适的计划参数组合。

2.2 左右海马回区及海马减量区剂量分析

图 4 为左右海马回区的平均剂量变化趋势图, 从图中可以明显看出: FW 对左右海马回区整体的剂量分布影响较大。 当 FW 为 1 cm 时, 左右海马回区的平均剂量

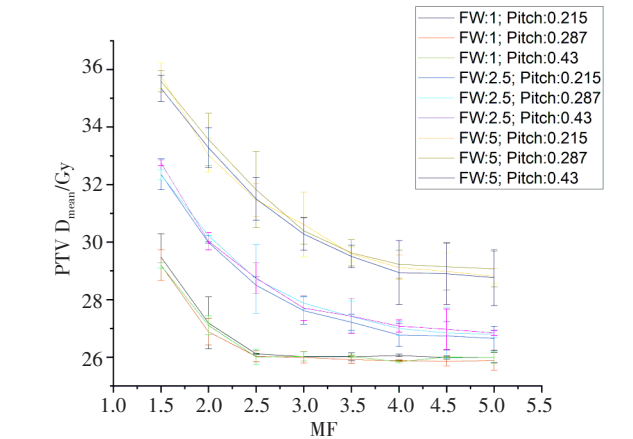


图 1 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下  $PTV D_{mean}$  的变化趋势图

Figure 1 Variation trend of  $PTV D_{mean}$  under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

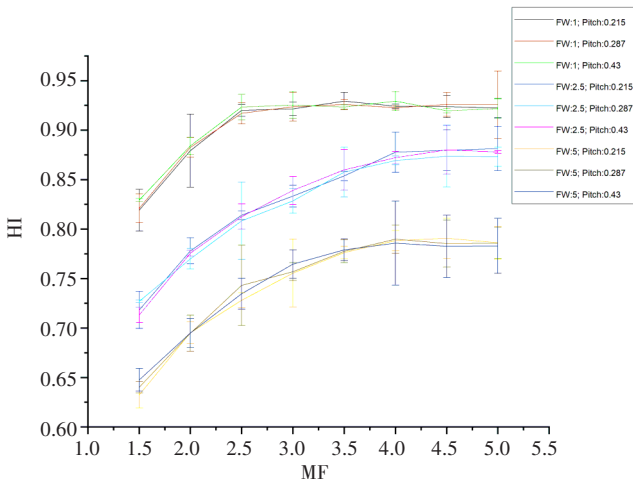


图 2 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下靶区的 HI 指数变化趋势图

Figure 2 Variation trend of HI under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

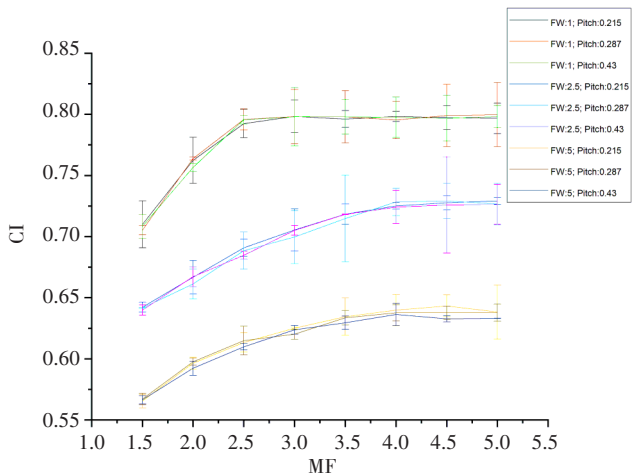


图 3 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下靶区的 CI 指数变化趋势图

Figure 3 Variation trend of CI under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0



最低,随着FW逐步增大,海马回区的整个平均剂量在逐步增大,图5表示左右海马回区的最大剂量变化趋势与平均剂量的变化趋势一致,且左右海马回区没有明

显差异。MF对海马的剂量分布影响相对较小,而不同Pitch对左右海马回区剂量分布没有影响。

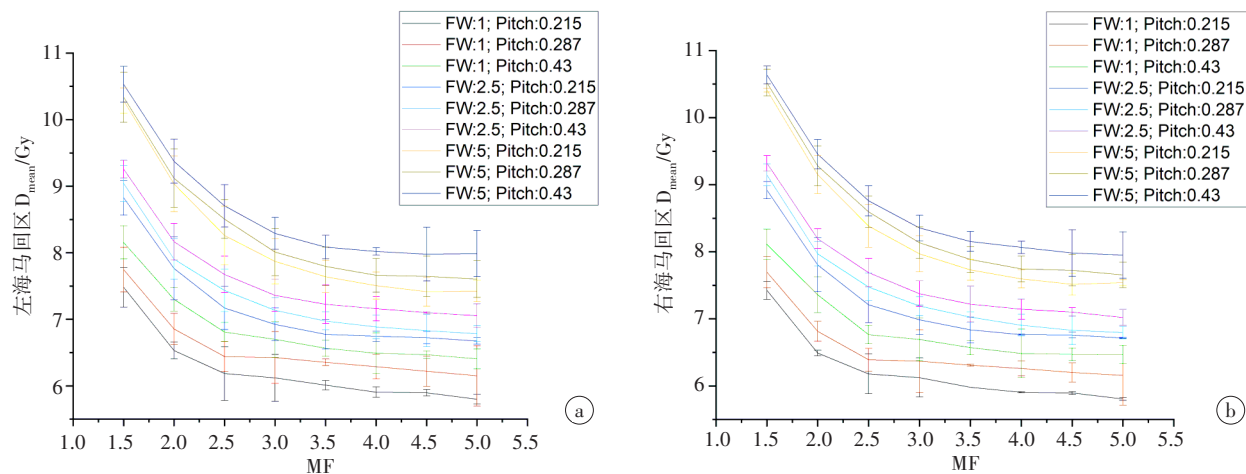


图4 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下左(a)右(b)海马回区  $D_{mean}$  变化趋势图

Figure 4 Variation trends of the  $D_{mean}$  to the left (a) and right (b) hippocampus gyrus under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

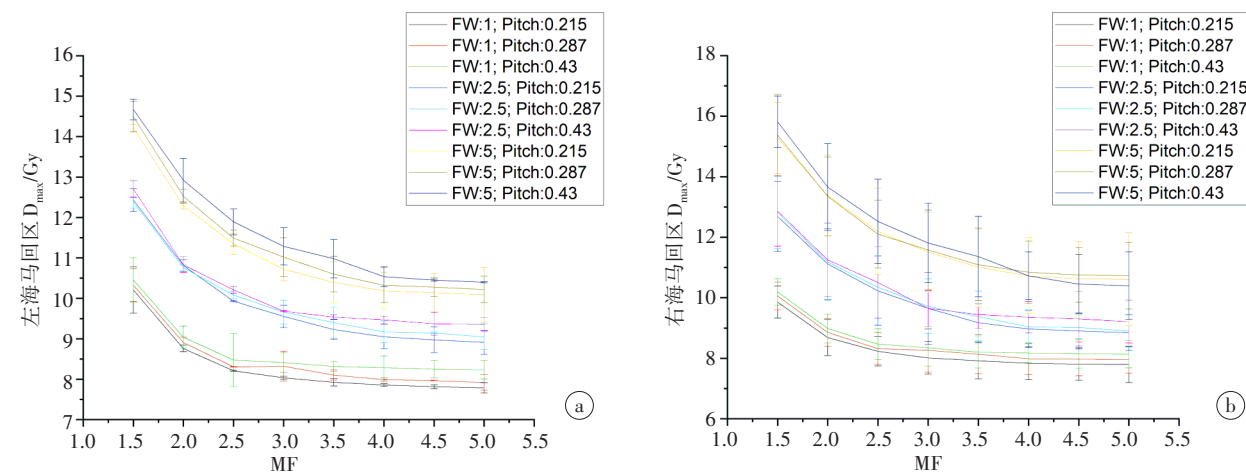


图5 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下左(a)右(b)海马回区  $D_{max}$  变化趋势图

Figure 5 Variation trends of the  $D_{max}$  to the left (a) and right (b) hippocampus gyrus under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

左右海马减量区为左右海马回区分别均匀外扩0.5 cm形成,左右海马减量区分别分析能更清晰看出从靶区到海马回区的剂量跌落趋势。图6为海马减量区  $D_{mean}$  变化趋势图,从图中可以看出,FW对左右海马减量区的剂量分布影响较大,海马减量区  $D_{mean}$  随着FW的增加在整体增大。在FW不变的情况下随着MF的增加,海马减量区  $D_{mean}$  逐渐下降,剂量分布变优。从图7和图8可以明显看出当FW为1.0 cm或2.5 cm时,海马减量区  $D_{max}$  和  $D_{min}$  跌落最佳,而当FW为5.0 cm时缓冲区  $D_{max}$  和  $D_{min}$  最高,剂量跌落效果最差。无论FW为1.0、2.5、5.0 cm,其缓冲区的剂

量都能满足临床要求。MF对海马减量区的剂量分布影响相对较小,而不同Pitch (Pitch=0.215、0.287、0.430)对减量区剂量几乎没有影响。

### 3 OARs 剂量学分析

对于OARs中的晶体PRV  $D_{max}$  和眼球  $D_{mean}$  变化趋势如图9和图10所示,从图中变化趋势可以看出,FW对晶体和眼球的剂量分布影响显著,随FW减小,晶体PRV  $D_{max}$  和眼球  $D_{mean}$  降低。MF和不同Pitch对晶体和眼球的剂量分布没有明显影响。

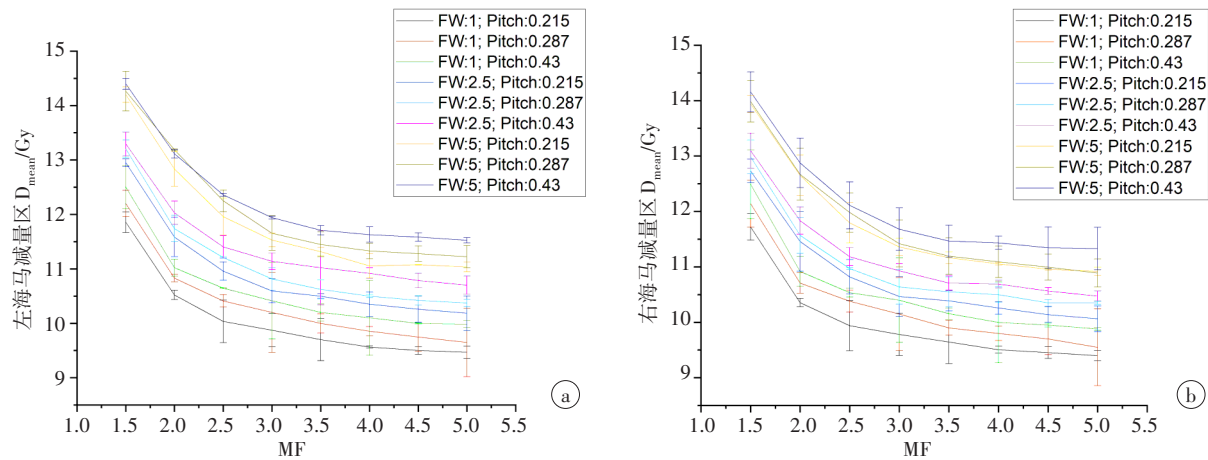


图 6 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下左(a)、右(b)海马减量区  $D_{mean}$  变化趋势图  
Figure 6 Variation trends of the  $D_{mean}$  to the left (a) and right (b) hippocampus reduction regions under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

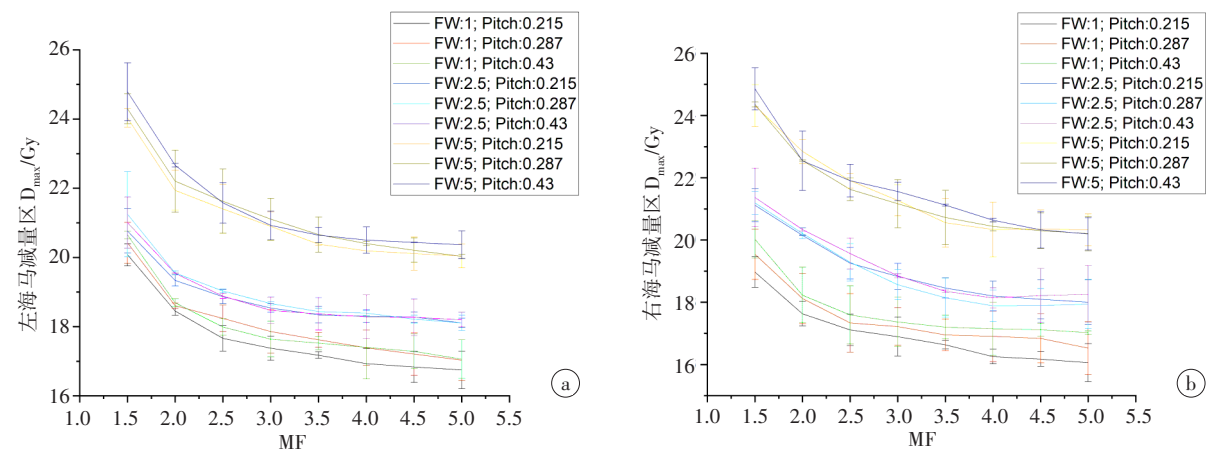


图 7 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下左(a)、右(b)海马减量区  $D_{max}$  变化趋势图  
Figure 7 Variation trends of the  $D_{max}$  to the left (a) and right (b) hippocampus reduction regions under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

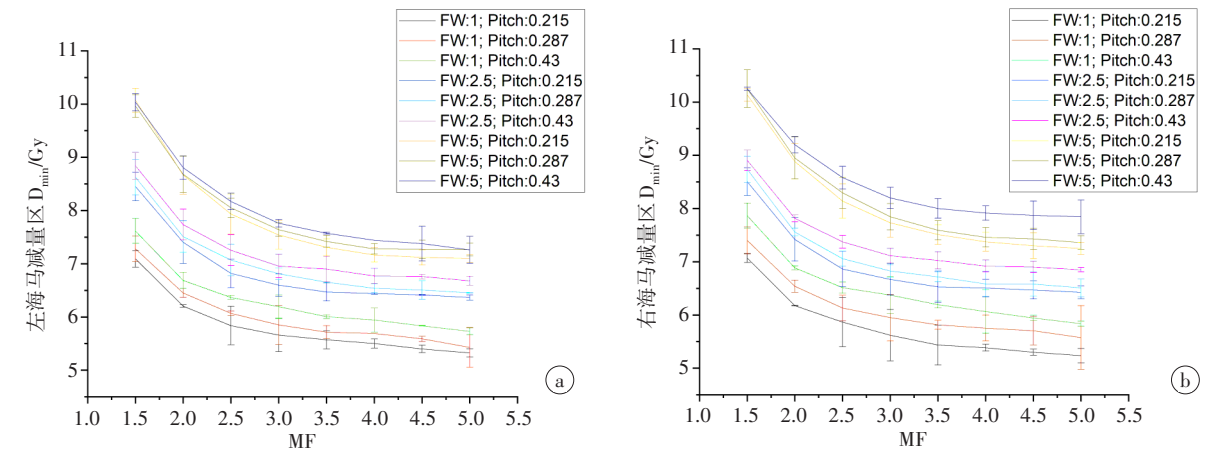


图 8 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下左(a)、右(b)海马减量区  $D_{min}$  变化趋势图  
Figure 8 Variation trends of the  $D_{min}$  to the left (a) and right (b) hippocampus reduction regions under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

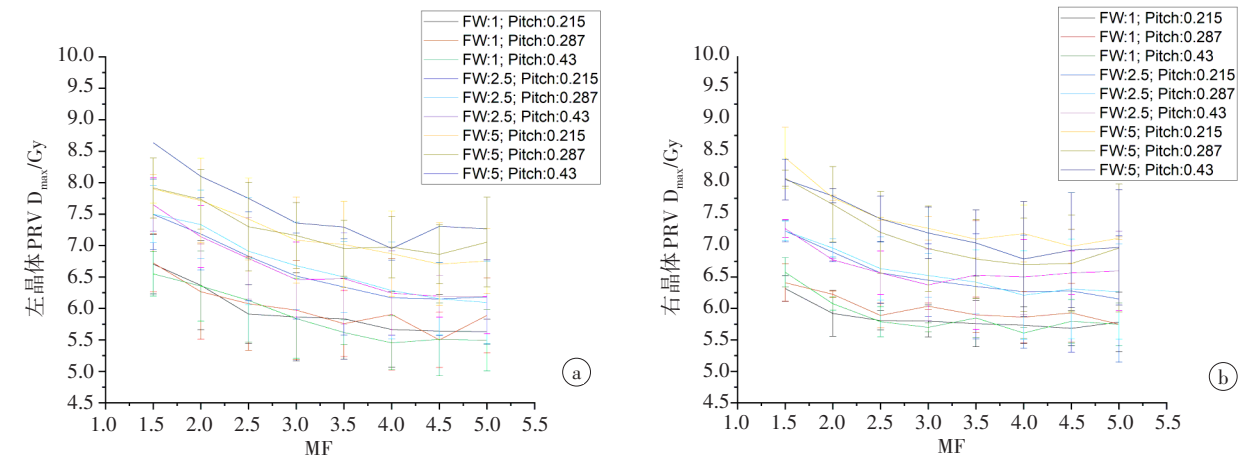


图9 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下左(a)、右(b)晶体PRV  $D_{max}$  变化趋势图

Figure 9 Variation trends of the  $D_{max}$  of the left (a) and right (b) lens PRV under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

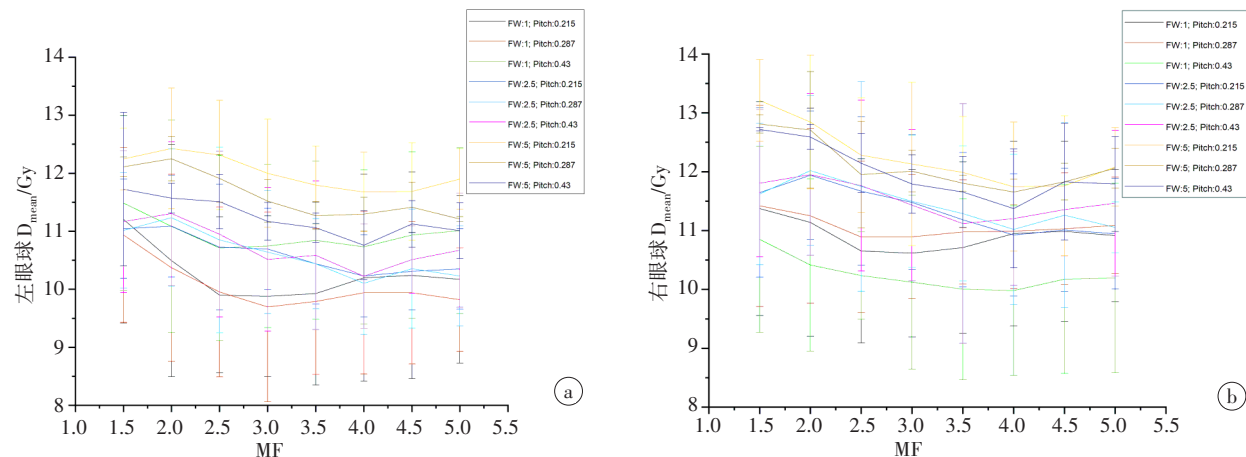


图10 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下左(a)、右(b)眼球  $D_{mean}$  变化趋势图

Figure 10 Variation trends of the  $D_{mean}$  of the left (a) and right (b) eyeballs under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

4 治疗效率

图 11 为不同FW(FW=1.0、2.5、5.0 cm),不同Pitch (Pitch=0.215、0.287、0.430),不同MF(MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0)下治疗出束时间变化趋势图,明显看出,FW和MF对治疗出束时间影响较大。当FW为1 cm时整个治疗出束时间最长,而FW=2.5 cm和5.0 cm时治疗出束时间显著下降,治疗效率最高的是FW为5 cm,FW为2.5 cm时治疗效率次之,而FW为1.0 cm最低。治疗出束时间随着MF的增大呈线性指数增加,而不同Pitch对治疗效率没有影响。如图 12 所示,FW和MF对机架旋转周期影响较大,机架旋转周期随着FW的增大逐步增加,当FW=1.0 cm, Pitch=0.287、0.430, MF=1.5时机架旋转周期最小为12 s,直到FW=5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=5时机架旋转周期最大为60 s,其它参数组合的计划都在此范围之内。Pitch对治疗出束时间无影响,但对机架旋转周期有影响,且随着MF的

增大逐步增加,当机架旋转周期达到最大值60 s或最小值12 s时,将不再随MF和Pitch增大或者减小而变化。

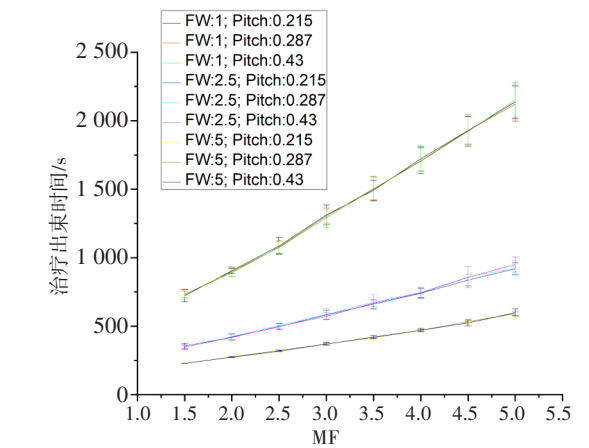


图11 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 下治疗出束时间变化趋势图

Figure 11 Variation trends of delivery time under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

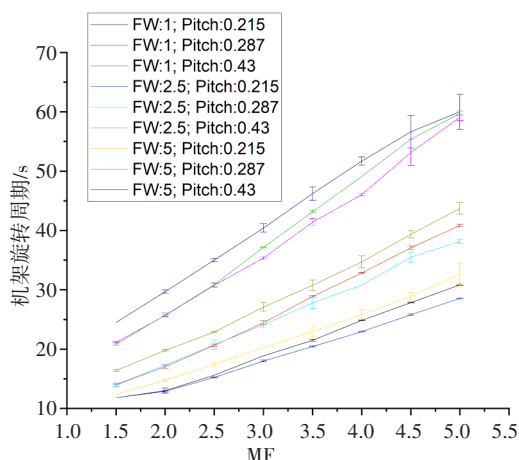


图12 FW=1.0、2.5、5.0 cm, Pitch=0.215、0.287、0.430, MF=1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0下机架旋转周期变化趋势图

Figure 12 Variation trend of gantry rotation period under FW=1.0, 2.5, 5.0 cm, Pitch=0.215, 0.287, 0.430, and MF=1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0

综上可得:从靶区剂量、海马回区剂量、海马减量区剂量及OAR受量多方面综合分析,FW和MF影响最大,而Pitch无影响。若从计划质量考虑,FW为1 cm时剂量分布最佳,FW为2.5 cm时次之,而FW为5.0 cm时最差;若从治疗效率考虑,FW为5.0 cm时效率最高,FW为2.5 cm时效率次之,而FW为1.0 cm时最差,两者正好相反。若综合考虑,当临床侧重计划质量时,可选择FW为1.0 cm或2.5 cm,此时MF选择对应的2.5左右或4左右最佳;当侧重治疗效率时,可选择FW为5 cm或2.5 cm,此时MF选择4左右最佳;当兼顾计划质量和治疗效率时,可选择FW为2.5 cm,此时MF选择4左右最佳,实现计划质量和治疗效率的平衡。若MF值大于推荐值时仅会增加治疗出束时间,降低执行效率,对计划质量没有显著提高。若MF值小于推荐值时会使计划质量变差,影响计划质量。在临床治疗中需综合平衡,选择最佳的计划参数组合,实现计划质量与治疗效率的平衡。

## 5 讨论

WBRT为预防脑转移提供治疗手段,能有效控制脑转移率的发生<sup>[5]</sup>。Chang等<sup>[13]</sup>和Aoyama等<sup>[14]</sup>前瞻性随机对照研究显示,将未行WBRT与立即行WBRT的恶性肿瘤脑转移患者进行对比,前者颅内转移病灶进展风险将提高70%~300%<sup>[13-14]</sup>。欧洲癌症研究治疗组织(EORTC)一项有关颅内肿瘤2年内治疗失败的数据显示,执行与不执行WBRT的局部失败率分别是23%和42%<sup>[15]</sup>,其结果都显示出WBRT在预防脑转移中的重要性。WBRT如同其它医疗干预一样,在获取收益的同时存在一定的毒副作用。

相关研究表明WBRT会损伤海马回区的神经干细胞,影响海马回区功能及脑组织修复,是引起记忆力衰退等认知功能障碍的主要原因,损伤轻者可降低患者的记忆力,重者可致患者痴呆<sup>[16]</sup>。基于上述因素近年来HS-WBRT引起越来越多的临床关注,其中最具有代表性的就是临床多中心RTOG0933 I期和II期对照研究,结果显示保护海马的全脑放疗能保护患者的认知功能,显著提高患者生存质量<sup>[8,17]</sup>。

目前为止国内外多个临床中心对HS-WBRT进行了研究。Marsh等<sup>[18]</sup>最先研究了使用HT对11例患者行HS-WBRT,处方剂量给予30 Gy/15 F,其中HT技术选择FW为1.0 cm、Pitch为0.285、MF为2.5的计划参数,最终海马回区的平均剂量降到12.5 Gy,有效地保护了海马回区。Gondi等<sup>[10]</sup>对5例行HS-WBRT的患者分别使用HT技术和固定野调强治疗(Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT)技术进行剂量学对比研究,其中HT技术选择FW为1.0 cm、Pitch为0.215、MF为3的计划参数,这两种技术的靶区体积覆盖范围和OARs的保护是相似的,但是HT计划的海马回区中位剂量和最大剂量分别为5.5 Gy和12.8 Gy,IMRT计划的海马回区中位剂量和最大剂量分别为7.8 Gy和15.3 Gy,明显看出HT在行HS-WBRT时海马回区剂量更低。Rong等<sup>[11]</sup>对10例行HS-WBRT的患者使用HT、IMRT和容积旋转调强(Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)3种不同的放疗技术进行对比研究,其中HT技术选择FW为1.0 cm、Pitch为0.215、MF为3.0的计划参数,最终IMRT、VMAT及HT的海马回区的平均剂量分别为8.7、8.6和8.0 Gy。在剂量学比较中HT治疗的均一性指数最佳为 $0.15 \pm 0.03$ (IMRT为 $0.28 \pm 0.04$ ,  $P < 0.005$ ; VMAT为 $0.22 \pm 0.03$ ,  $P < 0.005$ )。就剂量分布而言,HT为优先考虑的治疗方式。医科院肿瘤医院董昕等<sup>[12]</sup>对6例行HS-WBRT的患者使用HT、IMRT和VMAT 3种不同的放疗技术进行剂量学对比,其中HT技术选择FW为1.0 cm、Pitch为0.287、MF为2.5的计划参数,其中HT、IMRT及VMAT计划在靶区剂量覆盖上无差异,但HT技术中海马的平均剂量、最大剂量分别为5.3和6.4 Gy,能很好保护海马回区,且明显优于IMRT及VMAT计划;HT达到了可接受的减量区剂量,IMRT、VMAT计划均未能满足剂量要求,建议应用HT技术在全脑放疗中对海马回区进行保护。上述结果都显示HT技术是执行HS-WBRT的最佳选择,但由于HT计划中包含多项参数:如FW、Pitch、MF、计算网格等,不同的参数选择对计划质量和执行效率具有较大影响。目前为止还没有关于不同参数



对海马保护计划质量影响的相关研究报道和结论,本文将着重研究不同参数对HS-WBRT计划的影响,为临床在设计HS-WBRT计划时提供最佳的借鉴和参考。

针对海马回区均匀外扩5 mm作为海马剂量区,是否存在肿瘤复发的可能。Harth等<sup>[19]</sup>研究100例患者共856个脑转移灶中仅有0.4%累及海马。Marsh等<sup>[20]</sup>研究63例患者共327个脑转移灶中有2.8%累及海马,在距离海马5、10 mm区域内概率为1.7%、6.4%。Wan等<sup>[21]</sup>研究283例患者共1346个脑转移灶中仅有0.22%累及海马。陈远等<sup>[22]</sup>研究56例患者共139个脑转移灶无一累及海马,在距离海马5、10 mm区域内概率为4.3%、2.9%。Gondi等<sup>[10]</sup>研究中海马体积为3.3 cm<sup>3</sup>,全脑体积为1370.00 cm<sup>3</sup>,海马体积占全脑体积的0.25%。Wang等<sup>[23]</sup>研究中海马体积为5.07 cm<sup>3</sup>,全脑体积为1680.09 cm<sup>3</sup>,海马体积占全脑体积的0.30%。不同研究中采用的海马定界标准不同,导致海马勾画后的体积不同。上述研究及本研究中结果认为转移灶累及海马较为罕见,海马体积占全脑体积分数很小,对靶区剂量分布影响有限,可进行保护海马的全脑放疗。以上研究说明预防或治疗性HS-WBRT具有较低风险,也提示海马回区外扩5 mm边界是安全的。

本文研究选取的RTOG0933中关于全脑预防照射保护海马回区推荐25 Gy/10次的治疗方案。对于部分行30 Gy/10次或其它剂量方案,上述结论也是成立的,只是最终结果中关于靶区、海马回区、海马减量区及OARs剂量会整体变化,不同参数组合对计划的影响保持一致,其结论仍适用。但对于脑转移瘤保护海马回区的计划,由于转移瘤位置和个数与海马回区的空间相对位置因人而异,所以上述结论不适用,需要进一步研究确认。

本研究中MF分布选择1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0,即从最小值1.5到最大值5的区间。MF之所以选择1.5作为起始值,主要是由于 $MF = LOT_{\max} / LOT_{\text{average}}$ ,  $LOT_{\max}$ 为多叶准直器打开时间的最大值,  $LOT_{\text{average}}$ 为多叶准直器打开非零时间平均值,理论上 $MF \geq 1$ ,临床实际中一般从1.5开始。MF的最大值选择5.0,主要是从临床实际和通过率考虑,Binny等<sup>[24]</sup>研究了 $MF_{\text{actual}}+0.5$ 、 $MF_{\text{actual}}+1$ 、 $MF_{\text{actual}}+2$ 、 $MF_{\text{actual}}-0.5$ 、 $MF_{\text{actual}}-1$  ( $MF_{\text{actual}}$ 为每个计算的实际调制因子值)和 $MF=5$  ( $MF$ 为每个计划的理想调制因子值)6组不同MF值对计划通过率的影响,其中 $MF=5.0$ 作为最大极限值进行研究,全面展示了MF与计划通过率的关系,本文参考其最大极限值。本文研究中MF按照0.5的间隔值逐个研究与计划质量和效率的关系,并

通过插值处理形成其变化趋势图,在实际临床中可参考其变化趋势选择合适的MF值。

为了能更准确勾画左右海马回区,本研究所选患者的CT图像和MR图像全部采用层厚为1 mm,相较于RTOG0933<sup>[17]</sup>所推荐的CT图像层厚 $\leq 2.5$  mm, MR图像层厚 $\leq 1.5$  mm,本研究所选择的图像层厚更薄,勾画出的海马回区结构将更准确,同时也有利于提高计划设计和剂量计算的精度,结果的准确性和可靠性更好。

本研究使用的是TomoHD系列加速器,采用的是固定铅门模式(目前TomoH系列和TomoHD系列中仅有固定铅门模式),而TomoHDA系列以后加入动态铅门模式,不同铅门模式对靶区外沿纵向剂量跌落和总治疗出束时间具有直接影响,但对横向剂量分布没有影响<sup>[25]</sup>,因而上述结论对于固定铅门模式的TomoH系列和TomoHD系列加速器及加入动态铅门的TomoHDA系列都适用。

本研究结果已经在临床中对行HS-WBRT的患者进行了广泛使用,治疗效果明显,得到了临床医生和患者的广泛欢迎。

## 【参考文献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *Ca-Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 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.
- [3] STOKER J B, 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.
- [4] SEUTE T, LEFFERS P, WILMINK J T, et al. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(13): 2079-2083.
- [5] MC TYRE E, SCOTT J, CHINNAIYAN P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis[J]. *Surg Neurol Int*, 2013, 4(Suppl 4): S236.
- [6] GORE E M, BAE K, WONG S J, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation *versus* observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study RTOG 0214[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3): 272.
- [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] GONDI V, TOME W A, MARSH J, et al. Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95(3): 327-331.
- [9] MACKIE T R, BALOG J, RUCHALA K, et al. Tomotherapy[J]. *Semin Radiat Oncol*, 1999, 9(1): 108-117.
- [10] GONDI V, TOLAKANAHALLI R, MEHTA M P, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "How-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2010, 78(4): 1244-1252.
- [11] 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.
- [12] 董昕, 周宗玖, 苗俊杰, 等. 局限期小细胞肺癌全脑预防照射保护海马回区的初步临床研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(2): 131-136.
- DONG X, ZHOU Z M, MIAO J J, et al. Primary clinical study of hippocampal-sparing prophylactic cranial irradiation in limited-stage small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2015, 24(2): 131-136.
- [13] CHANG E L, WEFEL J S, HESS K R, et al. Neurocranial in patients with metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A randomized controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(11): 1037-1044.
- [14] 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.
- [15] KOCHER M, SOFFIETTI R, ABACIOGLU U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery for resection of 1-3 cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(2): 134-141.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] MARSH J C, GIELDA B T, HERSKOVIC A M, et al. Sparing of the hippocampus and limbic circuit during whole brain radiation therapy: a dosimetric study using helical tomotherapy [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2010, 54(4): 375-382.
- [19] HARTH S, ABO-MADYAN Y, ZHENG L, et al. Estimation of intracranial failure risk following hippocampal-sparing whole brain radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2013, 109(1): 152-158.
- [20] MARSH J C, HERSKOVIC A M, GIELDA B T, et al. Intracranial metastatic disease spares the limbic circuit: a review of 697 metastatic lesions in 107 patients[J]. Int J Radiat Oncol, 2010, 76(2): 504-512.
- [21] WAN J F, ZHANG S J, WANG L, et al. Implications for preserving neural stem cells in whole brain radiotherapy and prophylactic cranial irradiation: a review of 2 270 metastases in 488 patients[J]. J Radiat Res, 2013, 54(2): 285-291.
- [22] 陈远, 顾文栋, 田野, 等. 56例 NSCLC 脑转移灶与海马距离及与海马保护状态下 PCI 的 PTV 低剂量区关系[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(1): 42-45.
- CHEN Y, GU W D, TIAN Y, et al. Distance between brain metastases of non-small cell lung cancer and the hippocampus and its correlation with PTV low-dose regions in prophylactic cranial irradiation with hippocampal avoidance: an analysis of 56 patients[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2016, 25(1): 42-45.
- [23] WANG B H, HUA W, GU X, et al. Dosimetric study of different radiotherapy planning approaches for hippocampal avoidance whole-brain radiation therapy (HA-WBRT) based on fused CT and MRI imaging[J]. Australas Phys Eng Sci Med, 2015, 38(4): 767-775.
- [24] BINNY D, LANCASTER C M, HARRIS S, et al. Effects of changing modulation and pitch parameters on tomotherapy delivery quality assurance plans[J]. J Appl Clin Med Phys, 2015, 16(5): 87-105.
- [25] RONG Y, CHEN Y, SHANG L, et al. Helical tomotherapy with dynamic running-start-stop delivery compared to conventional tomotherapy delivery[J]. Med Phys, 2014, 41(5): 051709.

(编辑: 薛泽玲)