

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

陈远 顾文栋 田野 沐金明 莫俊聪 裴红蕾

213003 常州,苏州大学附属第三医院 常州市第一人民医院放疗科(陈远、顾文栋、沐金明、莫俊聪、裴红蕾);215004 苏州大学附属第二医院放疗科(田野)

通信作者:顾文栋,Email:hony0428@126.com;裴红蕾,Email:jtw316@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.01.000

【摘要】 目的 探讨NSCLC脑转移患者海马保护状态下PCI(HA-PCI)的可行性。**方法** 搜集2011—2014年间56例NSCLC脑转移患者资料,在T₁WI增强MRI上勾画脑转移病灶和海马,分析脑转移病灶与海马之间距离;并设计HA-PCI计划,分析病灶在海马周围PTV低剂量区域内的分布情况。**结果** 139个病灶无一累及海马,海马外放5、10 mm范围时分别有6个(4.3%)、18个(12.9%)病灶。HA-PCI计划PTV的D_{50%}、D_{2%}分别为25.6、27.1 Gy;海马D_{mean}、D_{2%}分别为7.4、9.9 Gy;海马外周0~5.0、5.1~10.0、10.1~15.0 mm区域D_{50%}分别为10.3、15.1、20.5 Gy。**结论** HA-PCI理论上是可行的,但还需长期生存患者颅内失败模式来证实。

【关键词】 海马保护; 全脑照射; 非小细胞肺癌; 脑转移

基金项目:江苏省临床医学科技专项(BL2014040)

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 Chen Yuan, Gu Wendong, Tian Ye, Mu Jinming, Mo Junchong, Pei Honglei

Department of Radiation Oncology, Third Affiliated Hospital of Soochow University, First Peoples' of Changzhou, Changzhou 213003, China (Chen Y, Gu WD, Tian Y, Mu JM, Mo JC, Pei HL); Department of Radiation Oncology, Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China (Tian Y)
Corresponding authors: Gu Wendong, Email:hony0428@126.com; Pei Honglei, Email:jtw316@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility of prophylactic cranial irradiation with hippocampal avoidance (HA-PCI) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The clinical data of 56 patients with brain metastases of NSCLC who were treated from 2011 to 2014 were collected. Brain metastases and the hippocampus were delineated on T₁WI contrast-enhanced MRI, and the distance between brain metastases and the hippocampus was analyzed; an HA-PCI regimen was also developed, and the distribution of the metastases in planning target volume (PTV) low-dose regions around the hippocampus was analyzed. **Results** None of the 139 metastases involved the hippocampus. There were 6 (4.3%) and 18 (12.9%) metastases within 5 mm and 10 mm, respectively, outside the hippocampus. In the HA-PCI regimen, the D_{50%} and D_{2%} of PTV were 25.6 Gy and 27.1 Gy, respectively. D_{mean} and D_{2%} for the hippocampus were 7.4 Gy and 9.9 Gy, respectively; D_{50%} within 0-5.0 mm, 5.1-10.0 mm, and 10.1-15.0 mm outside the hippocampus was 10.3 Gy, 15.1 Gy, and 20.5 Gy, respectively. **Conclusions** HA-PCI may be feasible theoretically, but this needs to be confirmed by the intracranial failure pattern in patients with long-term survival.

【Key words】 Hippocampus avoidance; Whole-brain radiotherapy; Non-small cell lung cancer; Brain metastases

Fund program: Science and technology projects of clinical medicine for Jiangsu province (BL2014040)

局部晚期NSCLC脑转移发生率大约为22%~55%,而治疗失败以脑为首发部位概率为16%~43%^[1]。尽管PCI能使治疗后完全缓解的SCLC患

者获得5.4%的3年OS优势^[2],但PCI在NSCLC患者中的优势仅显示为降低脑转移发生概率^[1],或提高DFS^[3],并没有体现OS优势^[2-4]。而且PCI有可

能引起位于海马齿状回颗粒下层的中枢神经干细胞损伤,可导致约 11% 长期生存患者发展为严重痴呆^[5]。本研究通过分析 56 例 NSCLC 患者脑转移病灶与海马距离及其与海马保护状态下 PCI (hippocampal avoidance PCI, HA-PCI) 计划中 PTV 低剂量区的相关性,旨在探讨 NSCLC 患者 HA-PCI 是否会增加颅内治疗失败的概率。

材料与amp;方法

1. 一般临床资料:选取 2011 年 7 月 1 日至 2014 年 9 月 30 日在苏州大学附属第三医院首次明确诊断为 NSCLC 脑转移、并有包括增强 MRI 在内完整资料的患者共 56 例。其中男 34 例、女 22 例,男:女为 1.5 : 1;年龄 39~79 岁(中位数 62 岁);左肺癌 21 例、右肺癌 35 例;病理诊断为腺癌 42 例、鳞癌 12 例、腺鳞癌 2 例。所有患者均有颅脑平扫和增强 MRI 图像(3.0T,层厚 5.5 mm,层距 1.1 mm),将影像资料通过刻录 DVD 光盘方式转至 TPS (MONACO[®], v3.2.01,瑞典医科达公司)。

2. 靶区勾画:(1)海马的勾画参照 Chera 的方法按下列步骤进行^[6]:①第 1 步:在横截位 T₁ 加权增强 MRI 图像上确认侧脑室下角显示最清晰的层面,勾画侧脑室下角包绕的灰质区域为海马(即海马的前、内侧及外侧界为脑脊液,后界为白质);②第 2 步:向足侧方向继续勾画海马,前界与杏仁核很难区分,需要根据上一层边界来估计,两侧界和后界为脑脊液及白质,下界为脑垂体水平;③第 3 步:在第 1 步基础上向头侧方向在颞叶和中脑、丘脑之间区域勾画海马体,内、外侧边界分别为环池和侧脑室的脑脊液,前界为侧脑室下角和白质,后界为白质和上外侧部分侧脑室,上界邻近胼胝体压部水平。(2)脑转移灶勾画:在横截位 T₁ 加权增强 MRI 图像上逐层勾画所有的可见病灶。

3. CT-MRI 融合:以定位 CT 为基准图像, MRI 为待融合图像。在 CT、MRI 图像中各选择 3 个以上不同层面特征点(如基底动脉、晶体、视神经、脑干等)作为基准点,通过手动旋转和平移等操作进行图像配准融合,由 2 名高年资放射肿瘤医师通过观察侧脑室、鼻中隔、眼球、桥脑等解剖结构,共同确认达到最佳效果。

4. HA-PCI 计划设计:在定位 CT-MRI 融合图像上勾画整个脑组织为 CTV,均匀外放 0.3 cm 为 PTV。勾画海马、眼球、晶体、脑干等组织为 OAR,靶区要求 95%PTV 为 25 Gy/10 分次,5 次/周。海马限

量为 $D_{\text{mean}} \leq 10 \text{ Gy}$, $D_{\text{max}} \leq 17 \text{ Gy}$;晶体限量 $D_{\text{mean}} \leq 4 \text{ Gy}$,眼球 $D_{\text{mean}} \leq 15 \text{ Gy}$,脑干、神经、视交叉等未做特殊要求。MONACO[®] v3.2.01 的 TPS 设计 IMRT 计划。

5. 脑转移病灶位置与海马的距离关系分析:利用海马三维外放的方式来测量转移病灶与海马边缘的距离,如果病灶直接累及海马,则记录为两者相距 0 mm;如海马三维均匀外放 $x \text{ mm}$ 后与病灶相邻,则记录为两者之间的距离为 $x \text{ mm}$ 。

6. 脑转移病灶位于 HA-PCI 计划 PTV 低剂量区概率:分析脑转移病灶在海马周围 PTV 低剂量区域内分布的可能情况。

7. 统计方法:采用 SPSS 18.0 软件行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 病灶与大小:56 例患者共 139 个脑转移病灶,数目范围为 1~18 个(中位数 2 个);腺癌 104 个转移灶,非腺癌 35 个。139 例病灶 MRI 横截位长径(14.9 ± 9.87) mm (范围 2.3~50.1 mm)、短径(11.3 ± 7.76) mm (范围 1.5~37.1 mm),冠状位上下径(14.8 ± 9.32) mm (范围 3.0~47.0 mm);体积($4\,095.2 \pm 9408.9$) mm³。

2. 患者海马体积:56 例患者平均为(5.86 ± 0.65) cm³,范围为 4.95~6.97 cm³。

3. 脑转移病灶与海马边缘的距离:139 个病灶无一累及海马,与海马边缘相距 2~59 mm,平均(31.7 ± 15.5) mm;与海马边缘距离 $\leq 5 \text{ mm}$ 有 6 个病灶(4.3%),其中腺癌 5 个、非腺癌 1 个($P = 0.623$);与海马边缘距离 $\leq 10 \text{ mm}$ 有 18 个病灶(12.9%),其中腺癌 15 个、非腺癌 3 个($P = 0.372$)。详见表 1。

表 1 56 例 NSCLC 脑转移患者 139 个转移灶与海马距离分布(个数)

| 距离 | 腺癌 | 非腺癌 | 总数 | % |
|--------------|-----|-----|-----|------|
| 0~5.0 mm | 5 | 1 | 6 | 4.3 |
| 5.1~10.0 mm | 10 | 2 | 12 | 8.6 |
| 10.1~15.0 mm | 11 | 1 | 12 | 8.6 |
| 15.1~20.0 mm | 6 | 2 | 8 | 5.8 |
| 20.1~25.0 mm | 8 | 2 | 10 | 7.2 |
| >25.0 mm | 64 | 27 | 91 | 65.5 |
| 合计 | 104 | 35 | 139 | 100 |

4. HA-PCI 剂量分布:9 个野非共面动态调强计划的机架角度分别为 160°、100°、40°、61°、127°、98°、

233°、262°、299°，相应床的角度分别为 90°、90°、90°、2°、16°、35°、344°、6°、332°。PTV（减去海马及周围 5 mm 正常脑组织）： $D_{50\%} = 25.6 \text{ Gy}$ ， $D_{2\%} = 27.1 \text{ Gy}$ ， $D_{98\%} = 15.9 \text{ Gy}$ ；海马： $D_{\text{mean}} = 7.4 \text{ Gy}$ ， $D_{2\%} = 9.9 \text{ Gy}$ ；海马外围 0~5 mm 区域剂量： $D_{50\%} = 10.3 \text{ Gy}$ ， $D_{2\%} = 13.8 \text{ Gy}$ ， $D_{98\%} = 7.3 \text{ Gy}$ ；海马外围 5~10 mm 区域剂量： $D_{50\%} = 15.1 \text{ Gy}$ ， $D_{2\%} = 19.1 \text{ Gy}$ ， $D_{98\%} = 10.8 \text{ Gy}$ ；海马外围 10~15 mm 区域剂量： $D_{50\%} = 20.5 \text{ Gy}$ ， $D_{2\%} = 23.9 \text{ Gy}$ ， $D_{98\%} = 16.2 \text{ Gy}$ 。余见图 1 和图 2。

讨 论

PCI 是预防恶性肿瘤颅内转移的重要措施。但 PCI 有可能导致神经认知功能障碍，早期表现为顺行性遗忘，严重者可发展为痴呆^[5]。目前研究认为射线导致位于海马齿状回颗粒下层损伤与神经认知功能障碍关系密切^[7]。因此近年来以保护海马功能为目的 PCI 和 WBRT 越来越受到放射肿瘤学家关注，而 RTOG 0933 研究结果也显示 HA-WBRT 能保护患者的记忆功能，提高生存质量：言语记忆测验量表在放疗后 4 个月时较基线平均下降 7%，优于历史对照组（下降 30%）^[8]。

HA-PCI 理论基础在于脑转移灶很少累及海马区域。Harth 等^[9]研究了 100 例患者共 856 个脑转移灶中心与海马间距离，结果发现 11 例 NSCLC 共 232 个转移灶中仅 0.4% 累及海马，在海马 5、10 mm 区域内的概率分别为 1.7%、6.4%。Marsh 等^[10]研究了 107 例患者共 697 个脑转移灶的分布规律，发现 63 例 NSCLC 共 327 个转移灶中有 2.8% 累及海马。Wan 等^[11]发现 283 例 NSCLC 共 1346 个脑转移灶中 0.22% 累及海马。而本研究结果显示 139 个病灶累及海马、海马外 5 mm 及 10 mm 区域的概率分别为 0、4.3% 和 12.9%，略高于既往文献报道结果。

这可能是由于勾画海马方式不同而导致海马体积较大；既往文献大都采用 RTOG 推荐方法勾画海马^[12]，该方式仅仅关注了颗粒下层，而不是整个海马，如 Gondi 等^[13]研究中 5 例患者海马体积为 2.8~4.0 cm³。而本研究采用 Chera 等^[6]推荐方法，勾画了双侧完整的海马，平均体积为 5.86 cm³，明显大于文献报道的海马体积。

上述研究只是考虑了脑转移病灶解剖位置与海马的关系，并没有考虑因保护海马而导致的剂量跌落在海马周边形成的 PTV 低剂量区。van Kesteren 等^[14]设计 2 个左右对穿野照射全脑，利用 2 个 1 cm 宽的 MLC 叶片遮挡保护海马，结果显示海马平均剂量约 6 Gy，同时超过 80% 的 PTV（去除海马体积）可获得 95% 处方剂量照射，也即是说除海马周边尚有近 20% 靶区处于低剂量区。作者没有明确指出其范围，但 2 cm 的 MLC 阴影处于低剂量区是显而易见的。Harth 等^[9]采用非共面 VMAT 计划来实施 HA-WBRT，结果显示海马边缘剂量约为 10 Gy。TOMO 可能更加有利于改善剂量分布：Ghia 等^[15]设计了 TOMO 的 HA-WBRT 治疗计划，全脑照射 32.3 Gy，并同时可见病灶加量至 63 Gy，结果显示海马 D_{mean} 为 8.3 Gy，而海马外围 5、10、15 mm 剂量分别为 11.9、24.7、37.6 Gy，显示出良好的靶区适合度。本研究结果显示在海马外围 5 mm 范围内 PTV 的 $D_{50\%}$ 仅 10.3 Gy，但该区域内脑转移的发生概率 < 5%，属于小概率事件，可能并不会增加颅内治疗失败概率。

总之，NSCLC 患者脑转移病灶累及海马及其外围 5 mm 概率较小，HA-PCI 虽然因保护海马而导致该区域内 PTV 欠量，可能也不会导致颅内失败概率增加；因此 NSCLC 患者 HA-PCI 理论上是可行的，但最终结果需要分析 HA-PCI 后长期生存患者颅内

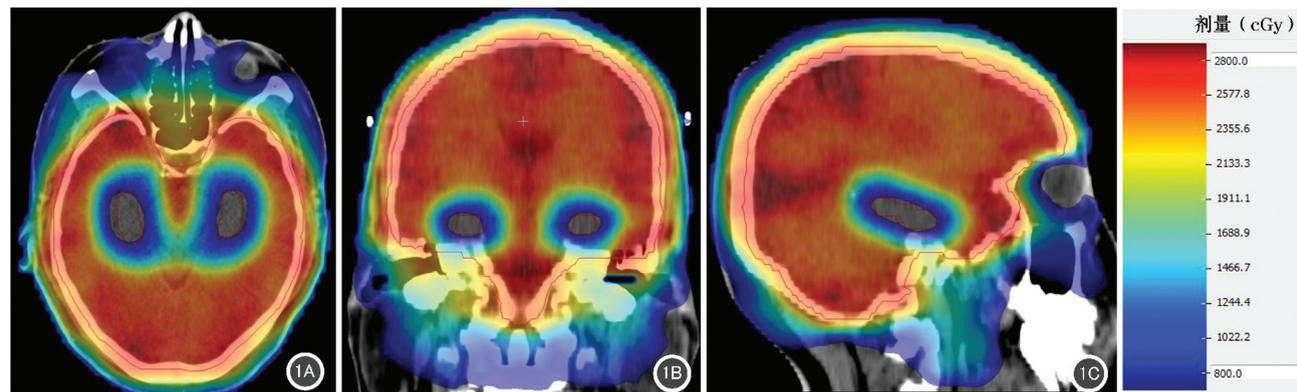


图 1 非小细胞肺癌脑转移患者海马保护状态下预防性脑照射的剂量分布 CT 图示例（红线勾画区域为海马，灰色区域剂量 < 8 Gy。1A 为横截位，1B 为冠状位，1C 为矢状位）

失败的模式来进一步证实。

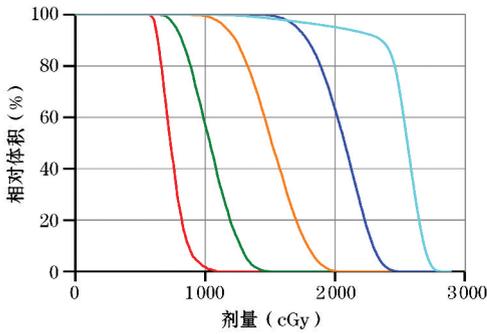


图2 非小细胞肺癌脑转移患者海马保护状态下的剂量体积直方图[从左至右分别为海马、海马外围0~5.0 mm、5.1~10.0 mm、10.1~15.0 mm 区域和计划靶体积(脑组织减去海马及周围5 mm)]

参 考 文 献

[1] Gore EM, Bae K, Wong SJ, 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):272-278. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.1609.

[2] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(7):476-484. DOI: 10.1056/NEJM199908123410703.

[3] Li N, Zeng ZF, Wang SY, et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with fully resected stage III_A-N₂ non-small-cell lung cancer and high risk of cerebral metastases after adjuvant chemotherapy [J/OL]. *Ann Oncol*, 2014 (Epub ahead of print). DOI: 10.1093/annonc/mdl567.

[4] Park HS, Decker RH, Wilson LD, et al. Prophylactic Cranial irradiation for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer at high risk for brain metastases [J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2014 (Epub ahead of print). DOI: 10.1016/j.clc.2014.11.005.

[5] DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases [J]. *Neurology*, 1989, 39(6):789-796.

[6] Chera BS, Amdur RJ, Patel P, et al. A radiation oncologist's guide to contouring the hippocampus [J]. *Am J Clin Oncol*, 2009, 32(1):20-22. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1784.

[7] Schindler MK, Bourland JD, Forbes ME, et al. Neurobiological responses to stereotactic focal irradiation of the adult rodent hippocampus [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 306(1-2):129-137. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.025.

[8] Gondi V, Pugh SL, Tome WA, 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. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2909.

[9] 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. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.09.009.

[10] Marsh JC, Herskovic AM, Gielda BT, et al. Intracranial metastatic disease spares the limbic circuit: a review of 697 metastatic lesions in 107 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(2):504-512. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.038.

[11] Wan JF, Zhang SJ, Wang L, et al. Implications for preserving neural stem cells in whole brain radiotherapy and prophylactic cranial irradiation: a review of 2270 metastases in 488 patients [J]. *J Radiat Res*, 2013, 54(2):285-291. DOI: 10.1007/s12019-013-085-5.

[12] Hippocampal contouring: a contouring Atlas for RTOG 0933 [DB/OL] [2015-01-02]. <http://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=59vaU8vfgQc%3d&tabid=338>.

[13] Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, 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 Biol Phys*, 2010, 78(4):1244-1252. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.039.

[14] van Kesteren Z, Belderbos J, van Herk M, et al. A practical technique to avoid the hippocampus in prophylactic cranial irradiation for lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 102(2):225-227. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.09.023.

[15] Ghia A, Tome WA, Thomas S, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(4):971-977. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.016

(收稿日期:2015-01-04)