

立体定向放射外科治疗癫痫的剂量-体积与脑水肿的相关性研究

樊跃飞 耿明英

【摘要】 目的 研究立体定向放射外科治疗低剂量照射癫痫灶引起的放射性脑水肿与治疗剂量和体积的相关性。方法 回顾性分析 1999 年 10 月—2005 年 5 月山东万杰医院及重庆大坪医院 γ 刀中心治疗的各种类型难治性癫痫患者 136 例。对 136 例患者采用立体定向放射治疗的靶区体积和剂量进行对比分析, 绘出散点图, 并进行相关数据的 Logistic 回归性分析, 得出一定剂量、体积范围内预测放射性脑水肿发生概率的方程。结果 立体定向放射外科的靶区中心剂量 >18 Gy 或靶区体积 >30 cm³ 时, 发生放射性脑水肿反应的可能性最大。回归性分析后得到预测方程, 经验证该方程的正确率为 94.7%。结论 利用靶区体积和剂量作为参数, 通过相关性分析得到的方程, 可以预测立体定向放射外科治疗癫痫患者后发生放射性脑水肿的概率, 该方程有一定的临床参考价值。

【关键词】 癫痫; 立体定向放射外科; 低剂量; 放射性脑水肿

Correlation occurrence of radiation induced encephaledema with target dose and volume in stereotactic radiosurgery of epilepsy Fan Yuefei*, Geng Mingying. *Gamma Knife Therapy Center, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China
Corresponding author: Geng Mingying, Department of Neurosurgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China, Email:380904661@qq.com

【Abstract】 Objective To study the correlation between the occurrence of encephaledema and the target dose-volume after the low dose stereotactic radiosurgery of epilepsy. **Methods** Totally 136 epilepsy patients treated by low dose stereotactic radiosurgery with Novalis System were analysed retrospectively. The target doses and volumes of the patients were analysed by drawing out the scatterplot and conducting the binary Logistic regression to all of the data. An equation was obtained to predict the occurrence of radiation induced encephaledema in certain range of target volume and dose. **Results** Among all of 136 patients, different degree of local encephaledema occurred in 19 cases after the radiosurgery. Higher occurrence of radiation induced encephaledema was observed when the target central dose (i. e. 90% isodose circling the target) was more than 18 Gy or the target volume more than 30 cm³. Moreover, in patients with multi-targets the doses of different targets devoted to each other, which could lead to the occurrence of local encephaledema. The equation to predict the occurrence probability was obtained by regression analysis. By testing this equation in all of 136 patients the coincidence percentage was 94.7%. **Conclusions** The target dose and volume could be effective parameters in certain range to predict the occurrence probability of radiation induced encephaledema. This equation would help to establish and optimize the therapeutic planning system. So it could finally reduce the side-effect of low dose stereotactic radiosurgery in epilepsy patients. The equation has some clinical value.

【Key words】 Epilepsy; Stereotactic radiosurgery; Low dose; Radiation-induced cerebral edema

立体定向放射外科 (stereotactic radiosurgery, SRS) 治疗癫痫病与常规手术切除致痫灶相比, 具有

无创、安全、风险小等优点, 缺点是有的患者可能会出现程度不等的放射性脑水肿, 导致神经功能障碍^[1]。因此, 制定合理的治疗计划, 对于减轻放射性脑水肿的发生, 提高患者的疗效, 改善患者的生活质量至关重要。本研究回顾性分析采用 SRS 治疗患者的病灶体积和放疗剂量, 发现放射性脑水肿的发生与靶区剂量和体积之间存在着可预测的相

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.07.011

作者单位: 250021 济南, 山东大学附属省立医院伽玛刀中心 (樊跃飞); 第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所神经外科 (耿明英)

通信作者: 耿明英, Email:380904661@qq.com

关性。

资料与方法

1. 一般资料及分组: 病例选自 1999 年 10 月至 2005 年 5 月在山东万杰医院及重庆大坪医院 γ 刀中心治疗的各种类型的难治性癫痫患者, 共计 136 例。其中, 男性 95 例, 女性 41 例, 年龄 7 ~ 63 岁, 平均年龄 21.6 岁, 发病时间 2 ~ 22 年, 平均时间 10.2 年。病灶体积 15 ~ 60 cm^3 。136 例患者共确定癫痫灶 311 个, 平均每例患者 2.29 个, 其中, 颞叶 215 个, 额叶 27 个, 顶叶 48 个, 以及枕叶 21 个。按国际癫痫发作类型分类, 全身性发作者 108 例, 部分性发作者 28 例。病例选择标准: ①癫痫发作病史超过 2 年、正规服用抗癫痫药仍每月平均发作 1 次以上; ②年龄在 7 岁以上, 智商 > 70 分; ③MR/CT、SPECT、PET、电生理(EEG)检查, 癫痫灶与临床发作类型相符; ④患者及家属均已知情。136 例患者按病灶个数(1、2、3 及 4)分为 4 组: 1、2、3 及 4 组; 按吸收剂量分为 3 组: < 13 Gy 组, 13 ~ 18 Gy 组及 > 18 Gy 组; 按病灶体积分为 3 组: < 30 cm^3 组, 30 ~ 50 cm^3 组及 > 50 cm^3 组。所有病例均经本院伦理委员会认证, 且患者及家属均签署知情同意书。

2. 癫痫灶的定位: 在致痫灶的定位方面, 考虑临床症状、EEG、局部脑血流灌注或脑代谢(SPECT 和 PET), 以及形态学结构改变(CT 和 MRI) 等 4 个指标。至少应有 3 个指标出现阳性表现且互相吻合, 才可将其定为致痫灶。

3. 癫痫灶的照射

(1) 诺力刀照射: 采用德国 BrainScan Novalis 系统。119 例患者在山东万杰医院治疗。采用 7 ~ 9 个共面和非共面固定束照射, 射束形状与病灶形状在该切面上相吻合, 每个射束均须避开眼球和脑干, 使剂量聚焦照射分布更加合理, 确定病灶的影像资料与治疗定位时的 CT 影像资料行图像融合。靶区中心剂量 12 ~ 20 Gy, 边缘剂量 11 ~ 16 Gy (50% ~ 90% 的等剂量线)。单病灶者一次性完成治疗, 多病灶者每日治疗 1 个病灶。

(2) γ 刀治疗: 采用法国 OUR C 型旋转式 γ 刀。17 例患者在重庆第三军医大学大坪医院采用 PET 和 MRI 融合图像勾画靶区。14 mm 准直器, 50% 等剂量曲线, 靶区中心剂量 15 ~ 25 Gy, 边缘剂量 7.5 ~ 12.5 Gy, 患者均为单病灶者, 一次性完成

治疗。边缘超过 20 Gy 即为大剂量照射。

4. 复查随访: 电话随访临床变化, MRI 观察水肿变化。用 Excel 表格统计病灶数量、各病灶体积和靶区中心剂量, 绘制散点图, 以是否发生脑水肿为二分类资料, 进行 Logistic 回归性分析。使用统计学软件 SPSS 16.0 进行验证。

结 果

1. 低剂量照射癫痫灶的并发症

(1) 临床表现: 136 例患者癫痫发作次数增多者 8 例, 头痛、呕吐者 13 例, 肢体运动障碍者 9 例。

(2) 影像学表现: 放射性脑水肿的出现最早在照射后 2 个月, 持续时间最长 6 年, 平均 0.5 ~ 2 年。19 例患者影像学出现不同程度的放射性脑水肿 13.9% (19/136), 均经 MRI/CT 证实。CT 呈低密度影; MRI 表现为: T_1 WT 低信号, T_2 WT 高信号, 脑组织有占位效应, 增强扫描见不规则环形强化。16 例患者仅表现为单侧额、顶、颞叶局限性水肿, 经脱水、对症治疗 2 ~ 5 年后脑水肿消失。3 例为颞顶区及丘脑大范围水肿, 中线移位。其中, 2 例误以胶质瘤致颅内高压行开颅手术, 病理未见肿瘤细胞; 另 1 例颅内高压者经反复脱水治疗 6 年, 左侧顶叶形成多囊性脑坏死, 行脑室镜下减压术后, MRI 示大片状脑坏死、囊变, 患者右侧肢体偏瘫。

2. 病灶数目、体积和剂量统计: 每例患者照射病灶体积相加为病灶体积总和 ($V_{\text{总}}$), 136 例平均 $V_{\text{总}}$ 为 (33.49 ± 15.09) cm^3 , 给予各病灶的靶区中心剂量总和再除以病灶个数为各病灶的剂量均值 ($D_{\text{均}}$), 全部病例的 $D_{\text{均}}$ 为 (14.39 ± 2.50) Gy。发生放射性脑水肿的 19 例患者的 $V_{\text{总}}$ 为 (48.33 ± 13.80) cm^3 , $D_{\text{均}}$ 为 (18.49 ± 1.65) Gy; 未发生脑水肿的 117 例患者的 $V_{\text{总}}$ 为 (31.33 ± 14.06) cm^3 , $D_{\text{均}}$ 为 (13.79 ± 1.90) Gy。病灶个数、体积和病灶的照射剂量, 以及发生放射性脑水肿的例数列于表 1。

3. 放射性脑水肿与靶区体积和剂量的相关性: 无放射性脑水肿的患者和出现放射性脑水肿的患者有较明显的趋势性结果见图 1。蓝色的 4 例患者 (A、B、C、D) 均为接受诺力刀照射的患者, 与所形成的趋势分布有悖。由图 1 可见, 放射剂量 > 18 Gy 靶区体积 > 30 cm^3 时, 发生脑水肿的概率也比较大; < 13 Gy 的病例中仅有 1 例发生脑水肿, 而这一例主要是因为其 2 个病灶的距离相距较小, 2 个靶点 50% ~ 80% 的等剂量线相互贡献有关。体积 $<$

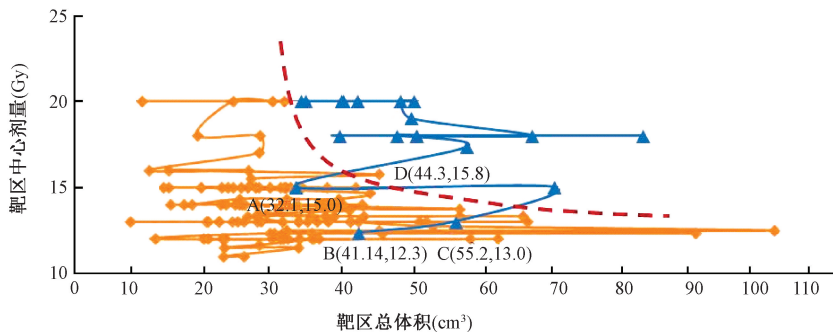


图1 靶区体积与靶区中心剂量的散点图(蓝色为出现脑水肿的病例)

表1 各组患者发生放射性脑水肿的结果

项目	患者数	脑水肿患者数	构成比(%)
病灶数			
1	23	2	1.5
2	60	12	8.8
3	44	5	3.7
4	9	0	0
剂量(Gy)			
<13	33	22	0.7
13~18	81	4	2.9
>18	22	14	10.3
体积(cm³)			
<30	59	0	0
30~50	61	14	10.3
>50	16	5	3.7

30 cm³ 者均无脑水肿发生,病灶总体积 > 100 cm³ 时,如剂量 < 13 Gy 亦无脑水肿发生。

因此,视 A、B、C、D 4 例患者为特殊病例,在作相关性分析时予以去除,以是否发生放射性脑水肿作为二分类资料,采用二分类 Logistic 回归性分析,得出方程如下:

$$P_x = \frac{EXP(-23.093 + 0.113V_{总} + 1.017D_{均})}{1 + EXP(-23.093 + 0.113V_{总} + 1.017D_{均})} \quad (1)$$

式中, P_x 为发生脑水肿的概率, EXP 表示反对数函数。 P_x 值越接近于 0,说明发生放射性脑水肿的可能性越小;越接近于 1,则发生脑水肿的可能越大。为了更加直观地表示,将 P_x 值换算成百分率,经统计学软件 SPSS 16.0 验证,总预测正确率为 94.7%。

(1) 实际病例验证:将全部患者的体积和吸收剂量分别代入预测方程,其中未出现脑水肿的预测符合率为 96.6%,出现水肿的预测符合率为 82.4%,总符合率为 94.7%。

(2) 特殊病例验证:A、B、C 3 例特殊患者的 $V_{总}$ 分别为 32.1、41.14 和 55.2 cm³, $D_{均}$ 分别为 15.0、12.3 和 13.0 Gy,预测出现放射性脑水肿的概率分别是 1.46%、0.27% 和 2.57%。去除这 3 个特殊病

例,发生放射性脑水肿的平均预测值是 76.74%,预测值 > 50% 者 15 例;病例 D 的体积为 44.3 cm³,吸收剂量 15.8 Gy,预测值是 11.13%,而未发生放射性脑水肿病例的平均预测值为 4.79%。预测值 > 10% 者 11 例,其中 > 50% 者 5 例,最高 89.7%。由此可以看出,当病灶总体积 > 100 cm³ 或平均剂量 > 20 Gy 时,上述公式的表达则明显失真,可见本预测公式在特定范围外存在着一定的局限性。

讨 论

SRS 的新理论指出,使用外部生成的电离辐射控制或根除已被确定的目标,目的在于使靶区体积和处方剂量区域相一致,靶区之外不存在明显的照射剂量,以减轻放射性损伤的出现。

本组数据表明,出现放射性脑水肿的病例与病灶个数无关,23 例单病灶患者中出现脑水肿者仅有 2 例,该患者脱水 6 年后形成多囊性脑坏死,是放射性脑损伤范围最大、持续时间最长的 1 例。4 例接受诺力刀照射的患者,与所形成的趋势分布有悖,其中 A、B、C 3 例患者均分布于无放射反应的区域。进一步查阅和分析治疗计划,这 3 例患者均为两个靶点,总体积和放疗剂量并不大,但是,因为两个靶点的相邻距离较小,用 90% 等剂量线分别包绕各个靶区后,50% ~ 80% 以上的剂量线相互重合,虽然靶区内未出现热点,但所包绕的体积明显增大,考虑脑水肿与此有关;而未出现脑水肿的病例 D 则位于脑水肿分布区,该病例 2 个病灶总体积虽然较大,但它们分别位于左右颞叶,相距较远,且该患者存在弥漫性脑萎缩,故考虑未出现放射性脑水肿与此有关。

分析认为,该方程以靶区体积和照射剂量为自变量,放射性脑水肿的严重程度除与这两个因素有

关外,还可能与个体对放射线敏感性的差异有关。 P_x 值的大小与患者放射性脑水肿的严重程度无明显相关性,其值仅提示出现放射性脑水肿的可能性,不代表放射性脑水肿的严重程度;而多达 4 个病灶的 9 例患者均未出现放射性脑水肿,可能是病灶多时,照射剂量反而偏小的原因;放射性脑损伤的发生机制不很清楚,可能与下列因素有关:放射剂量叠加,直接损伤脑组织,引起细胞脱髓鞘;血管损伤引起继发性脑组织缺血、坏死;出现自身免疫反应导致脱髓鞘,以及自由基损伤使组织内部酶活性发生改变,使其处于功能不全状态^[2-3]。

SRS 治疗癫痫所给予的照射剂量选择,报道不一,来自临床及动物实验研究的多位学者认为,癫痫灶 10 ~ 15 Gy 的吸收剂量是安全的^[1,4];也有研究认为,任何剂量照射都可以产生放射性脑水肿,只是低剂量照射相对于高剂量所需的时间相对较长,所产生的效应则逐渐出现^[5-7]。国内外对放射性脑损伤的报道甚多,但均为常规分割模式。本组病例的特点是:靶区是根据神经电生理、神经影像学 and 临床表现综合确定的癫痫灶,并非影像可见的肿瘤病灶;放射治疗是一次性低剂量照射;放射性损伤的部位主要是靶区。本组发生放射性脑水肿的比例为 13.8%,也在可控范围内与血管畸形的水肿模型及结果相似^[8]。

研究发现, γ 刀治疗癫痫灶的边缘剂量为 10 ~ 25 Gy,用 50% 等剂量线(靶区中心剂量 20 ~ 50 Gy)包绕靶区^[9-12]。这些文献均未报道其靶区体积,按照 γ 刀 14 mm 或 18 mm 准直器 2 ~ 3 个等中心推算,体积应在 20 ~ 30 cm³。归纳起来大致为两种情况:最小的治疗体积为 6.5 ~ 7.5 cm³,边缘剂量为 25 Gy;体积在 10 ~ 30 cm³ 者,边缘剂量为 10 ~ 15 Gy;X 刀治疗用 80% ~ 90% 等剂量线包绕靶区,边缘剂量为 9 ~ 13 Gy,体积 < 30 cm³。用本方程运算 P_x 值均为 0 ~ 0.01,预测概率为 1% 以下,与文献报道未发生放射性脑水肿相吻合,也验证了预测方程的准确性。

本研究中的预测公式经验证,总预测正确率为 94.7%。出现的不准确性,考虑与二靶点之间的距离和患者对放射线的敏感性及其特异性有关。因此,该公式仅限于 SRS 治疗癫痫灶时,其平均吸收剂量在 10 ~ 20 Gy 低剂量照射,病灶总体积 < 100 cm³ 时可用,超出此范围可能导致预测失真,可见本预测公式在特定范围外存在着一定的局限性。

尽管开展立体定向放射外科治疗癫痫的医疗机构已有丰富的临床经验,仍可认为该公式在预测放射性脑水肿发生概率时,还是有一定的参考价值,特别是用诺力刀、X 刀、 γ 刀等治疗癫痫时,预测是否可能发生放射性脑水肿,对于评价及优化放射治疗计划具有较大的指导意义,早期发现、早期治疗是避免出现严重后果的关键^[13]。该公式的实用性还需要在以后的工作中进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Barbaro NM, Quigg M, Bmshek DK, et al. A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(2):167-175.
- [2] Tofilon PJ, Fike JK. The radioresponse of central nervous system: a dynamic process[J]. *Radiat Res*, 2000, 153(4):357-370.
- [3] Quigg M, Rolston J, Barbaro NM. Radiosurgery for epilepsy: Clinical experience and potential antiepileptic mechanisms[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(1):7-15.
- [4] 刘爱军, 李安民, 刘天星, 等. 低剂量立体定向适形光子刀治疗原发性癫痫[J]. *临床军医杂志*, 2007, 35(3):365-367.
- [5] Vojtěch Z, Vladyka V, Kalina M, et al. The use of radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy and long term results[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(9):2061-2071.
- [6] Usami K, Kawai K, Koga T, et al. Delayed complication after Gamma Knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg*, 2012, 116(6):1221-1225.
- [7] Régis J, Rey M, Bartolomei F, et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(5):504-515.
- [8] 赵刚, 梁军潮, 王伟民, 等. 伽玛刀治疗脑动静脉畸形的长期随访[J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24(11):851-853.
- [9] New P. Radiation injury to the nervous system[J]. *Curr Opin Neurol*, 2001, 14(6):725-734.
- [10] Belka C, Budach W, Kortman RD, et al. Radiation induced CNS toxicity-molecular and cellular mechanisms [J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(9):1233-1239.
- [11] 刘东, 郑立高, 徐德生, 等. 伽玛刀治疗顽固性癫痫的长期随访研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2008, 2(5):541-548.
- [12] 余军武, 赵俊, 栾金利, 等. 单光子发射计算机断层扫描在脑软化灶导致癫痫伽玛刀治疗中的应用[J]. *临床神经外科杂志*, 2006, 3(1):24-26.
- [13] 陈登奎, 庄进学, 朱明霞, 等. 伽玛刀治疗癫痫致迟发性放射性脑水肿及脑坏死的临床研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(3):304-307.