

放疗相关性脱发保护的剂量学研究及临床应用价值探讨

The Dosimetry Study of Radiation-induced Alopecia Protection and Its Clinical Application Value // ZHU Jian, DONG Qin-hui, YANG Hai-hua, WANG Wei, ZHANG Jin-hua

朱 健, 董琴晖, 杨海华, 王 微, 张金花

(台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院, 浙江 台州 317000)

摘要: [目的] 探讨放疗相关性脱发与剂量的相关性及头皮的剂量限制。[方法] 回顾性选取 5 例经病理及影像学证实的非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移患者, 分别勾画肿瘤靶区(GTV)、临床靶区(CTV)、头皮及其他危及器官(OARs), 全部接受同期推量下调强放疗(SIB-IMRT), 全脑放疗(CTV)25Gy/10f, 同期脑转移灶(GTV)推量至 50Gy/10f, 分别于放疗结束后 1、3、6 个月后应用杜克大学脱发严重程度评分标准(SALT)评估头皮脱发情况。[结果] 头皮的平均体积为 276.72cm³, 头皮的平均剂量为 1635.92cGy, 根据 SALT 评分 1 个月后所有患者的脱发程度为 S3~S4; 放疗后 3 个月, 头皮毛发生长, 覆盖面较放疗后 1 个月明显增多; 放疗后 6 个月头皮毛发覆盖面基本恢复到放疗前。[结论] 头皮平均剂量 1800cGy, 无明显永久性脱发的发生, 低于 1200cGy 可能会降低短暂性脱发。

关键词: 放射疗法; 脑转移瘤; 脱发; 永久性; 短暂性; SALT 评分

中图分类号: R730.55 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)10-1034-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.10.B020

脑部是晚期非小细胞肺癌(NSCLC)最常见的转移部位, 据统计显示, 约 7.4% 的 NSCLC 患者在初诊时已有脑转移^[1], 30%~50% 的晚期肺癌最终会发生脑转移^[2]。近年来, 肺癌驱动基因的发现以及针对其突变位点进行治疗的靶向药物在临床广泛应用, 肺癌患者生存期明显延长, 在治疗过程中脑转移发生率也明显增高, 患者对于生活质量的要求得到了进一步关注。针对肺癌的治疗包括手术、放疗、化疗、分子靶向治疗等, 但是由于血脑屏障的存在, 影响了化疗和靶向药物的效果, 故目前关于脑转移瘤的治疗以放疗应用最为普遍, 但是脑部放疗会引起局部脱发, 一定的剂量下还会引起永久性脱发, 而脱发会明显影响患者的自我形象、自信心, 严重影响患者社会交际^[3]。目前对于头皮的限量问题没有形成统一的共识。本文旨在从放射物理的角度探讨 IMRT 治疗脑转移模式下头皮限量问题。

1 资料与方法

1.1 病例选择

回顾性选取 5 例患者, 原发灶经手术或活检病理证实为非小细胞肺癌(腺癌), 脑转移诊断均通过颅脑增强磁共振(MR)检查证实。入组条件: ①既往未行预防性脑照射或全脑放疗; ②放疗前有完整的头皮, 头皮无破损; ③系统治疗为靶向治疗, 不引起脱发。

1.2 模拟定位

设备采用瓦里安医用直线加速器及瓦里安 Eclipse 放疗计划系统。操作步骤为患者按要求仰卧于 CT 模拟机治疗床, 热塑头颈肩体模固定, 然后行颅脑增强 CT 扫描, 层厚 2.5mm。定位图像传至瓦里安 Eclipse 放疗计划系统, 并融合颅脑增强磁共振图像(近 1 周内)。

1.3 靶区勾画及计划评估

靶区勾画标准依据国际辐射单位和计量委员会第 62 号报告确定, 肿瘤靶区(GTV)为 CT 及 MR 影像可见的肿瘤区域; 计划肿瘤靶区(PGTV)为 GTV

通讯作者: 杨海华, 主任, 副主任医师, 学士; 台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院放疗科, 浙江省临海市古城街道西门街 150 号(317000); E-mail: yanghh@enzemed.com

收稿日期: 2017-07-20; **修回日期:** 2017-12-12

分别三维外放 3mm 形成;临床靶区 (CTV) 为全脑实质,在 CT 骨窗勾画,上界为额骨及顶骨内缘,下界为枕骨及颞骨内缘,侧界为颞骨、枕骨、顶骨内缘^[4];计划靶区 (PTV) 为 CTV 三维外放 3mm 形成,危及器官 (OARs)包括脑干、视神经、视交叉、晶体、头皮等。

1.4 头皮的勾画

外侧界为头皮皮肤轮廓,内侧界为头部皮下 4~5mm,若内收后碰到颅骨,头皮内边界则缩到颅骨外侧缘,上界为头顶,前界下缘及后界下缘均为发际线(见 Figure 1)。

1.5 照射剂量

处方剂量 PGTV 50Gy/10f,PTV 25Gy/10f。危及器官限量:脑干 25~35Gy,全脑 V30<50%,晶体<9Gy,脊髓<25Gy。照射剂量要求 95%等剂量曲线包绕计划靶区体积(planning target volume,PTV),通过剂量—体积直方图(dose volume histogram,DVH)及等剂量曲线评价计划。

1.6 脱发评估标准

脱发评价采用杜克大学脱发严重程度评分标准(SALT)^[5],通过对比放疗前和放疗后脱发的数量来评价,S0:没有脱发;S1:≤25%脱发;S2:25%~49%脱发;S3:50%~74%脱发;S4:75%~99%脱发;S5:无头发(具体脱发严重程度评分方法见 Figure 2)。

1.7 观察与随访

患者治疗结束后 1 个月、3 个月、6 个月随访,进行常规体格检查,疗效评估,观察脱发情况。

2 结果

5 例 NSCLC 脑转移患者,头皮最高剂量、最低剂量及平均剂量见 Table 1,所有患者顺利完成治疗,治疗

1 个月复查行常规体检检查,疗效评估,观察头发分布情况,所有患者脱发程度为 S3~S4(5 例患者的脱发面积见 Table 1)。

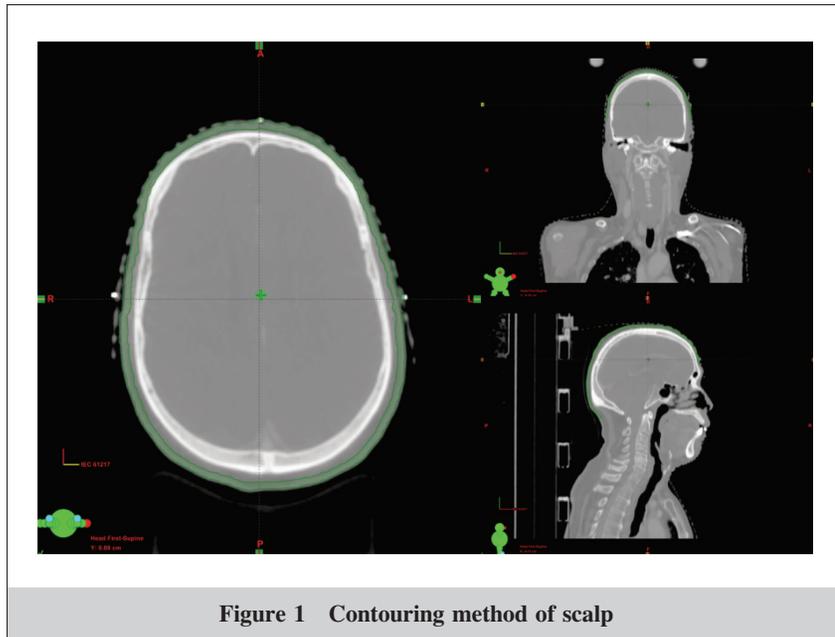


Figure 1 Contouring method of scalp

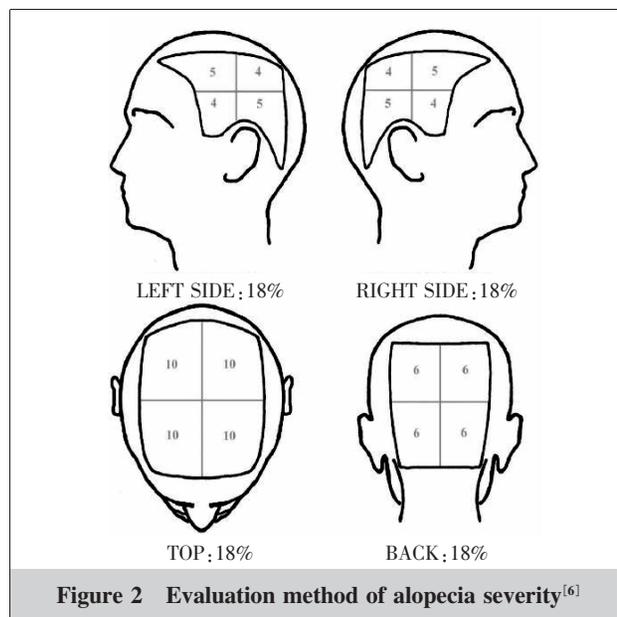


Figure 2 Evaluation method of alopecia severity^[6]

Table 1 The dose distribution of scalp and alopecia level in 1 months after radiotherapy

Patient	Volume(cm ³)	Min dose(cGy)	Max dose(cGy)	Mean dose(cGy)	Alopecia level
Patient 1	364.1	214.1	4654.4	1730.1	S4(85%)
Patient 2	331.1	367.2	3294.5	1634.2	S4(80%)
Patient 3	214.1	130.1	2412.9	1464.3	S4(77%)
Patient 4	198.8	147.2	3448.8	1660.5	S3(70%)
Patient 5	275.5	226.6	3301.2	1690.5	S4(79%)
$\bar{x}\pm s$	276.72±71.74	217.04±93.65	3422.36±801.35	1635.92±102.36	84%±5%

研究发现所有患者毛发相对浓密的部位为顶部及后侧发际线区域,根据放疗后 1 个月头发分布情况,分析剂量分布情况,显示头顶部及后发际线区域

的剂量均小于 1200cGy(其中 1 例患者放疗头发剂量分布情况见 Figure 3)。

放疗后 3 个月复查, 显示头皮毛发生长, 覆盖面较放疗后 1 个月增多, 超过 50%, 放疗后 6 个月复查, 覆盖面积恢复至放疗前。

3 讨论

随着肺癌驱动基因的发现以及针对其突变位点进行治疗的靶向药物在临床中的广泛应用, 患者生存时间明显延长, 发生脑转移的概率也进一步提高, 同时患者对于生活质量的要求越来越高, 目前关于脑转移瘤的治疗以放疗应用最为普遍, 在脑转移瘤的放射治疗过程中, 脱发是比较常见的放疗不良反应之一, 部分患者甚至因为脱发而拒绝放疗。放疗引起的脱发, 主要分为短暂性脱发和永久性脱发, 放疗相关的短暂性脱发大约在放疗开始后 2~3 周发生, 放疗结束后 2~3 个月重新生长。主要机制为急性放疗剂量下引起细胞凋亡^[7], 同时与巨噬细胞增殖减少, 蛋白质合成减少, 细胞膜对巨噬细胞通透性下降相关, 导致毛囊周围血供减少有关^[8]。放疗相关的永久性脱发是指放疗造成毛囊结构破坏, 新发不能再生。然而目前关于头皮的放疗剂量与永久性或短暂性脱发的关系尚无统一的说法或共识。本项回顾性研究, 拟从放射物理的角度观察剂量与脱发的关系, 以便后续的临床工作中推测比较合适的头皮限量。

临床上引起脱发的因素很多, 如毛囊的剂量、有无脱发家族史、有无化疗病史、性别、年龄、放疗射线束能量等等。Lawenda 等^[9]指出, 毛囊的剂量是唯一有统计学意义的因素。毛发的生长周期大致可分为生长期、退化期、静止期 3 个阶段, 约 75%~80% 的毛囊处于生长期, 放疗引起的短暂性脱发主要与生长期毛囊的剂量相关, 永久性脱发与静止期毛囊剂量相关, 然而静止期毛囊相对比生长期毛囊, 需 2~3 倍或者更高放疗剂量, 且放射损伤持续的时间更长。

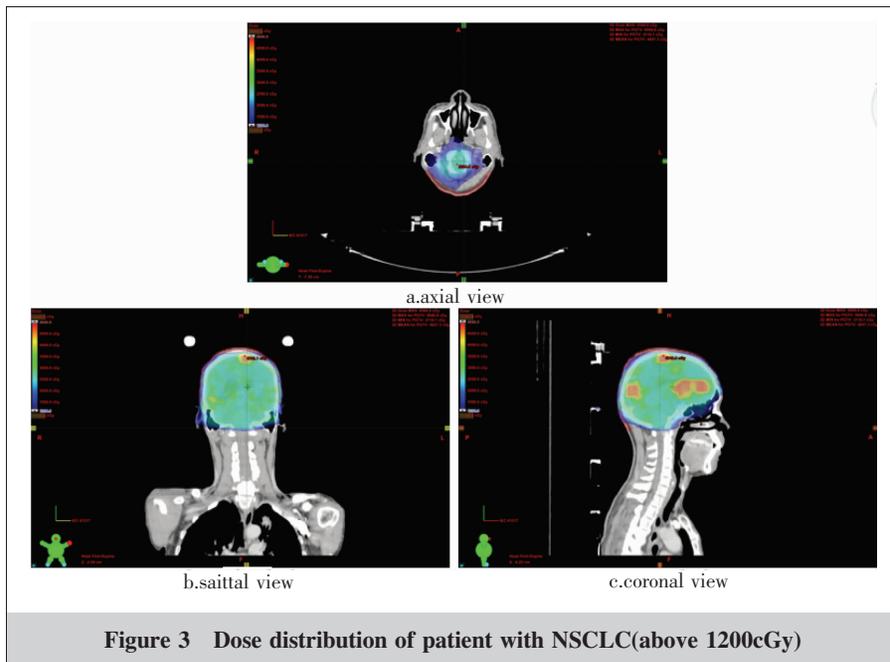


Figure 3 Dose distribution of patient with NSCLC(above 1200cGy)

生长期毛囊主要分布于表皮往内 4.0~4.5mm^[10], 本研究靶区勾画中头皮的勾画为皮下内收 4~5mm, 考虑颅骨是无毛囊存在的, 如内收后碰到颅骨, 头皮内边界则缩到颅骨外侧缘, 这样勾画已然将毛囊包括在内。

放疗引起的短暂性脱发与毛囊的剂量密切相关, 而毛囊的剂量与射线束的类型、照射野设计及外照射的方式有关。Hamilton 等^[7]在显微镜下发现低于 200cGy 时就可以观察到生长期脱发, 但是大部分的关于脱发临床研究中^[3,5,10-12]发现, 虽然放疗会引起较大面积的暂时性脱发, 但均未达到完全脱发, 本研究结果提示放疗结束后 1 个月复查所有患者均出现 S3~S4 脱发, 但是头顶及后发际线附近区域相对较浓密, 查看剂量分布情况, 该区域的大部分剂量超过 200cGy, 但均小于 1200cGy, 由此我们推测, 若头皮最大剂量小于 1200cGy, 可能可以明显减少放疗相关的短暂性脱发的发生, 但是, 计划中实现有一定难度, 还需要进一步临床观察。

毛囊达到一定的累积剂量后, 后引起永久性脱发, 关于毛囊的最大耐受剂量, 国内及国际上尚无统一的标准。Lawenda 等^[9]预估毛囊 D50(50% 患者发生永久性脱发)为 43Gy, Shakespeare 等^[13]指出, 当放疗剂量累积到 36Gy(2Gy/f, 5F/周), 发生永久性脱发的相对危险度为 5%, 当放疗剂量累积到 45Gy, 相对危险度则升高到了 15%。Iwai 等^[3]在治疗小儿颅内

胚胎瘤中给予全脑全脊髓 35.2Gy/22f, 完成后予原发灶推量至 52.2Gy/32f, 限制头皮平均剂量小于 2100cGy, 分别在放疗结束后 2、9、15 个月观察毛发分布, 发现放疗结束后 2 个月就可以看到毛发生长, 放疗结束后 9 个月覆盖面积达到 90% 以上。Kao 等^[5]应用 IMRT 治疗 17 例脑转移瘤患者, 全脑剂量为 30Gy/15f, 瘤床同步推量至 37.5Gy/15f, 给予头皮平均剂量小于 1800cGy, 计划评估实际的头皮平均剂量为 1640cGy, 1~3 个月观察到 73% 的病例出现 S3~S4 脱发, 没有 S5 脱发发生, 5 例生存时间超过半年的患者头发基本完全覆盖, 无再脱发情况发生。本项回顾性研究中 5 例患者头皮的平均剂量为 1635.92cGy, 同 Kao 等研究的头皮平均剂量值接近, 本研究中 5 例患者 1 个月后均出现了 S3~S4 脱发, 但 Kao 等文章中有 27% 的 S2 脱发, 其原因可能为本项研究的样本量较少, 其二原因 Kao 等观察的脱发时间为 1~3 个月, 观察时间点和本研究不同, 本研究放疗后 3 个月观察, 均看到头皮毛发生长, 覆盖面较放疗后 1 个月增多, 超过 50%, 估计 Kao 等文中 S2 脱发为放疗后 2~3 个月的数据。放疗后 6 个月复查, 头发覆盖面积基本恢复放疗前, 同 Kao 等结果基本符合。以此, 我们推测, 考虑在不影响靶区剂量的情况下, 若头皮的平均剂量低于 1800cGy, 可明显减少放疗相关的永久性脱发的发生, 若低于 1200cGy 可能可以明显减少短暂性脱发的发生。但由于该回顾性分析样本量少, 有待后续的临床工作中进一步完善。而且, 基于目前的放疗技术而言, 若行全脑同期推量放疗或者全脑放疗, 无论是 TOMO 或者 VMAT 技术, 无论如何调整放射野的分布, 可能都无法实现头皮的最大剂量小于 1200cGy, 随着放疗技术的发展, 靶区剂量分布会更加优化, 头皮的最大剂量限制可能达到我们的临床要求, 更好的减少短暂性脱发的发生, 进一步提高患者的生活质量。但是, 若颅内转移瘤的总体积不是特别大, 头皮的平均剂量低于 1200cGy 基本上是可以实现的, 本研究中所有患者头皮的剂量均低于 1800cGy, 且均未发生永久性脱发。近年来立体定向放疗(SRS)的发展, 靶区剂量分布更加优化, 若颅内转移瘤个数少, 位置较好, 头皮的最大剂量限制完全可以达到小于 1200cGy, 后续, 我们将进一步做脑转移 SRS 头皮保护的相关研究, 以期能更好的发挥放疗的脑转移中

的作用和提高生活质量。

参考文献:

- [1] Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2014, 4(12): 248.
- [2] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed(1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2865-2872.
- [3] Iwai A, Umeda K, Uto M, et al. Whole brain radiotherapy with volumetric-modulated arc therapy for pediatric intracranial embryonic carcinoma prevents permanent alopecia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(8). [Epub 2017 Jan 2]
- [4] Cefaro GA, Genovesi D, Perez CA, et al. Delineating organs at risk in radiation therapy [M]. *Italia:Spring-verlag*, 2013. 84-85.
- [5] Kao J, Darakchiev B, Conboy L, et al. Tumor directed, scalp sparing intensity modulated whole brain radiotherapy for brain metastases [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2014, 14(5): 547-555.
- [6] Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines --Part II. National Alopecia Areata Foundation [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51(3): 440.
- [7] Hamilton CS, Potten CS, Denham JW, et al. Response of human hair cortical cells to fractionated radiotherapy [J]. *Radiation Oncol*, 1997, 43(3): 289-292.
- [8] Malkinson FD, Keane JT. Radiobiology of the skin: review of some effects on epidermis and hair [J]. *J Invest Dermatol*, 1981, 77(1): 133-138.
- [9] Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship [J]. *Int J Radiation Oncol Biol*, 2004, 60(3): 879-887.
- [10] Haider M, Hamadah I, Almutawa A. Radiation and chemotherapy-induced permanent alopecia: case series [J]. *J Cutan Med Surg*, 2013, 17(1): 55-61.
- [11] De Puyssseleir A, Van De Velde J, Speleers B, et al. Hair-sparing whole brain radiotherapy with volumetric arc therapy in patients treated for brain metastases: dosimetric and clinical results of a phase II trial [J]. *Radiation Oncol*, 2014, 9(1): 170.
- [12] Mahadevan A, Sampson C, LaRosa S, et al. Dosimetric analysis of the alopecia preventing effect of hippocampus sparing whole brain radiation therapy [J]. *Radiation Oncol*, 2015, 10(1): 245.
- [13] Shakespeare TP, Dwyer M, Mukherjee R, et al. Estimating risks of radiotherapy complications as part of informed consent: the high degree of variability between radiation oncologists may be related to experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(3): 647-653.