

行政院國家科學委員會補助
大專學生參與專題研究計畫研究成果報告

* *****
* 計 畫
* : 以擴散張量指標評估放射治療腦轉移腫瘤之成效
* 名 稱
* *****

執行計畫學生： 許凱涵
學生計畫編號： NSC 99-2815-C-040-011-B
研究期間： 99年07月01日至100年02月28日止，計8個月
指導教授： 黃全福

處理方式： 本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

執行單位： 中山醫學大學醫學影像暨放射科學系

中華民國 100年04月01日

行政院國家科學委員會補助

大專學生參與專題研究計畫研究成果報告

計畫名稱：以擴散張量指標評估放射治療腦轉移腫瘤之成效

執行計畫學生：許凱涵

學生計畫編號：99-2815-C-040 -010-B

研究期間：99年7月1日至100年2月底止，計8個月

指導教授：黃全福 老師

處理方式(請勾選)：立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年二年後
可公開查詢

執行單位：中山醫學大學醫學系

中華民國 100 年 3 月 31 日

(一) 摘要

擴散張量影像(Diffusion Tensor Imaging DTI)是一個把水分子移動視覺化的技術，可以提供我們腦部白質神經纖維走向的資訊，常用來觀察腫瘤細胞破壞神經纖維的程度。本研究利用擴散張量技術針轉移性腦腫瘤病患依據一個月三個月半年做神經纖維追蹤，經由手術前後觀察神經纖維受腫瘤擠壓、移位、浸潤、破壞的影響，利用 GE Medical System 的 Functool 4.5.5 系統圈選出腫瘤和正常組織的相對位置，以利評估治療後的神經纖維改變。此研究之結果有助於了解病患在接受放射治療前後的改變，以及腫瘤治癒率，更可進一步評估個人生活機能的改善，甚至可深入的比較傳統治療以及放射治療的優缺點，以作為對臨床醫師提供實質的評估與診斷訊息。

關鍵字：擴散張量影像. 放射治療.

(二) 研究動機與研究問題

2-1 研究動機

腦瘤之發生率在歐美地區報導約為 10 萬人中有 10 例，但年齡愈大其發生率就愈高，超過 80 歲約 37 例，其中男性較女性多，而腦瘤又為(Metastatic Brain tumor) 轉移性腦瘤最常見，並且大多是由肺部、腸胃道以及泌尿系統中所轉移過來的惡性腫瘤。此種轉移性腦瘤為國人所普遍疾病，難以根治且預後差。

目前我國傳統主要採用手術及化療來治療癌症，經過規範的手術、放化療後，癌症病人體內還會殘餘 1 萬—10 萬個癌細胞。這些殘餘的癌細胞是患者轉移、復發的根源。如此一來，不但使的患者需挨針打顯影劑麻醉藥，還須忍受治療所給予極大的副作用、增加手術對正常腦部的傷害，此外也需要較長的時間恢復，當面臨多處轉移性腦瘤的處理更為困難。加上治療完後還需經過一個月、三個月、半年做定期追蹤，觀察影像中的腫瘤變化，而目前健保未給付情況下，病患身心飽受煎熬下，還要承受極大的醫藥費用。所以，我們希望找出更快速的檢查方式，來降低醫療資源的浪費。

2-2 研究問題

本研究以加碼刀轉移性腦腫瘤為目標對象，主要利用非侵入性、快速、且無傷害的檢查評估方式，利用擴散張量影像(Diffusion Tensor Imaging DTI) 來找出輻射傷害和(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)表現擴散係數值的

相關性。並且利用三度空間概念的擴散張量影像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)的量化指標，來了解腫瘤組織和轉移性腦瘤患者的纖維走向，藉此評估腫瘤擠壓、浸潤、破壞、移位的前後相關變化。

加碼刀主要治療是以一次大劑量集中於腫瘤，減少周圍正常組織的輻射量，且加碼刀適用於轉移性腦瘤的腫瘤特性為圓形且多發性。因此本研究利用MRI更快速看到細胞壞死的狀況，來了解腫瘤治癒率，評估腫瘤治療成效來節省許多不必要的醫療浪費而達到更正確的評估，繼而可以更進一步評估患者經治療前後功能恢復的可能性。

此外，本人於2010年中華民國放射學會第43次年會學術研討會暨第14回東亞國際學術交流大會發表了一篇口頭論文，內容是利用擴散張量影像評估腦瘤患者，利用量化指標ADC及FA值評估腫瘤及纖維分布，因而得知ADC值越高，水分子擴散能力越強，所以在治療後腫瘤液化較治療前的液化為嚴重。而FA值越高，表示神經纖維越趨向一致性，治療後，腫瘤FA值較鄰近正常組織高，所以得之加碼刀治療前後之腫瘤對於正常鄰近組織傷害較小。而在研究中，並未深入探討更密集的觀察腫瘤經治療後的追蹤，所以在本次研究中的主要目的為探討病人經治療後，更密集的追蹤神經纖維的變化，以及對於病人本身生活機能的是否改善做探討。

(三)文獻回顧與探討

3-1.1 擴散張量基本原理

水分子擴散主要為三個方向性，在運動過程中受到不同組織間障蔽的影響而使水分子的速度不一樣，我們稱為非等向性(anisotropy)。而腦部中的神經纖維白質部分，會讓水分子呈現強烈的非等向性，使的水分子會有特定走向，而灰質部分使水分子非等向性較弱，我們無法以單一擴散係數表現擴散特性。為了更精確的描述神經纖維的走向，我們利用三維的數學式3x3矩陣來表示，即是張量D，張量可以明確表現出擴散的方向及三度空間的軸向相關性。

$$D = \begin{bmatrix} D_{XX} & D_{XY} & D_{XZ} \\ D_{YX} & D_{YY} & D_{YZ} \\ D_{ZX} & D_{ZY} & D_{ZZ} \end{bmatrix}$$

3-2 擴散量化指標

3-2.1 ADC 指標

藉由所獲得的DWI影像，運用方程式求出每個像素對應體素的表現擴散係數ADC值，再由ADC值的大小給予不同的灰階值所組合成的圖形便是ADC map，

因此我們用 ROI 所圈選之區域即為平均的 ADC 值，可量測組織各部分水分子的擴散特性，並可以定量其 ADC 值。

$$ADC = \frac{\ln S/S_0}{b - b_0}$$

3-2.2 ADC 臨床應用於腫瘤

根據 G Schlaug 著作 - 1997 Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke NEUROLOGY 1997;49:113-119G. [1]文獻指出 DTI-MRI 可利用 ADC 值中水分子擴散情形，快速的偵測出急性大腦水腫病患劇烈上升的訊號改變，數據資料可表示相對 ADC 值的比例控制在病灶中腫瘤區域的利益。

根據 JD Eastwood 著作 - 2001 Increased Brain Apparent Diffusion Coefficient in Children with Neurofibromatosis Type 1 文獻指出有 Neurofibromatosis [2]第一型的兒童中，描述在腦中五個區域水分子擴散的情形，而 ADC 值，可觀察出病灶的劇烈變化以及 Neurofibromatosis Type 1 孩童腦部顯現正常區域的值。

3-2.3 FA 指標

(Fractional anisotropy, FA)非等向性指標，用來評估水分子擴散的非等向性，其值以 0 到 1 之間，FA 值越大，表示擴散能力強且具有方向性，FA 值越小，則表示擴散能力越沒有方向性。

3-2.4 FA 臨床應用於腫瘤

P Kochunov 著作 - 2007 Relationship between white matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: Tract-based spatial statistics study of aging [3]文獻指出白質的非等向性和其它不正常老化腦組織間的健康程度，利用 DTI 空間統計計算出全腦、胼胝體、半腦、灰質的 FA 值，根據分析解腦中 late-myelinating 的區域較能承受年齡老化的改變具有一致性。

3-3 DTI 之神經追蹤影像的應用

擴散張量磁振造影 (diffusion tensor MRI, DTI) 這項白質研究技術是在 1990 年初由美國國家衛生研究院研究員貝斯爾 (Peter Basser) 等人所提出。最早描述磁振訊號的衰減與擴散現象的論文，則是在 1950 年由美國加州大學哈恩 (Erwin Hahn) 教授所發表，並於 1970 年代中期陸續應用於腦血障壁 (blood brain barrier)、大腦及肌肉結構的微細結構觀察，直到 1980 年中期，造影的基本原理提出後，擴散磁振造影技術才得以普及使用，它結合了雙極脈衝梯度自旋迴訊序列 (bipolar-pulsed gradient spin echo sequence, PGSE) 測量擴散磁振訊號與磁振造影的概念，以雙極磁場梯度序列偵測擴散運動。

3-4 轉移性腦腫瘤

腫瘤可分為本身由腦或相關細胞所長出的原發性腦瘤或癌細胞經由其他器

官所轉移的轉移性腦瘤，而其中又以轉移性腦瘤的病患為最多，症狀主要為頭痛，虛弱，精神狀態的變化，癲癇發作，共濟失調 [自願無法協調肌肉運動]和感官的變化。

3-5 加碼刀對腦轉移腫瘤治療成效

自從1968年瑞典 Karolinska Hospital 首次採用加馬機治療腦部病灶以來，至今全球各地已超過300000人接受過此種治療。加碼刀放射手術的特點，是為201個鈷六十原子以一次大劑量的照射下殺死腫瘤，病人所接收到的劑量經過精準的計算以最大的腫瘤致死率，最小傷害正常的組織下治療。利用加碼刀治療結果的「可再造性」(reproducibility)，是其它手術方法所難以比擬的。而根據瑞典 Stockholm 文獻指出加馬刀手術與開顱術手術的比較如下

轉移性腦瘤	加馬刀手術	開顱術手術
切除	92%	73%
復發	6%	8%
平均存活(月)	8.4	8.7
術中死亡	0%	9%

而根據 A Jawahar 著作 - 2002 Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases: Do Patients Benefit from Adjuvant External-Beam Radiotherapy? An 18-Month Comparative Analysis[5]的文獻中也指出伽瑪刀立體定向放射手術是一種安全且有效的治療病人，他針對轉移性腦瘤患者提供改善生活品質的益處。

根據由 A Franzin 著作 - 2008 Stereotactic drainage and Gamma Knife radiosurgery of cystic brain metastasis[7]對於轉移性腦瘤患者，立體定位放射手術是一種非侵入性而且可有效改善局部腫瘤的生存。而表中是對於只單用一次放射治療患者的再恢復率較低，而多配合二次全腦放射治療的再恢復性皆為0。

3-6 傳統手術對腦腫瘤治療成效

根據2006, Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: results and prognostic factors[8]的文獻指出 whole brain radiotherapy (WBRT)全腦放療治療腦轉移病患，並且評估預後因素與總生存期，估計可能改善腦轉移瘤患者的生存曲線(log-rank)，癌症患者和單一轉移到大腦，可有效地治療手術切除加放療。而圖中不同放療劑量和分次的時間表沒有改變生存。

根據 K Ogawa 著作 Palliative Radiation Therapy for Brain Metastases from Endometrial Carcinoma: Report of two Cases[6]指出腦轉移腫瘤的子宮內膜癌，利用 CT 或 MRI 觀察腫瘤的大小，在後期的過程中收到的姑息治療疾病和全腦放射治療，而姑息放射治療，有效地提高素質的剩餘壽命。

3-7 腫瘤影像分期

根據18FDG PET in squamous cell carcinoma of the oral cavity and

oropharynx : A study on inter- and intra observer agreement .

J Oral Maxillofac Surg 2010;68:21-7. [9] 文獻指出對於頭頸上皮鱗狀癌病患做¹⁸F-FDG PET的檢查，正確的對腫瘤分期對於適當的治療病人，將可能的治療傷害降到最低非常重要，影像技術除了敏感性及特定性要好之外，同一觀察者不同時間的解讀與不同觀察者的解讀之間的一致性也是必須的。而傳統治療則被認為更加的依賴觀察者的經驗。

根據SA Ford 著作 - 1989 Detection of tumor-associated membrane proteins in prostate and bladder carcinomas by means of protein blotting [10]文獻指出攝護腺癌一為抽血檢查攝護腺特異性抗原(PSA), 另一為經直腸超音波檢查。必要時做穿刺切片病理診斷，侵犯或擴散的程度分為四期。而治療以化療、放療、或手術切除為主。

(四)研究方法及步驟

4-1 研究方法

本研究選用中山醫學大學附設醫院經放射治療後的病患為目標，不依其年齡、性別區分，以擴散加權係數做評估，分別依照治療後一個月、三個月、半年的病患所作磁振造影的檢查，蒐集 DWI 的影像，根據 GE Medical System 的 Functool 4.5.5 軟系統圈選出腫瘤及正常組織相對位置，經由六個不同方向擴散係數，計算出 ADC 值、FA 值，來瞭解神經纖維受腫瘤擠壓、浸潤、破壞前後的各個數值。並依照定期追蹤來蒐集資料，最後經圖表及資料分析計算出神經纖維的死亡率及腫瘤治癒率分別為何。並以病患經治療後所改善的生活機能結果做驗證。

4-2 儀器之選用與參數

實驗所用的磁振造影儀是 GE(美國奇異電腦) Signa Horizon LX2 型 1.5T MRI，與一組臨床使用的 DTI 量側序列，其包含擴散張量影像所需的六個方向權重 DW-EPI 影像，由上往下共取得大腦 20 個平面，擴散加權影像(DWI)以 TE = 95 ms，TR = 10000ms，FOV = 30 cm，Slice thickness = 5.5 mm，NEX = 1，b-value = 0、1000，Diffusion direction = ALL，Total scan time = 40 s，作其設定之參數。

4-3 研究步驟

1. 先為轉移性腫瘤病人掃 6 個不同方向的 MRI 影像
2. 以加碼刀治療
3. 治療完的病患再依照一個月、三個月、半年做定期追蹤
4. 利用 GE Medical System Functool 4.5.5 軟體圈選

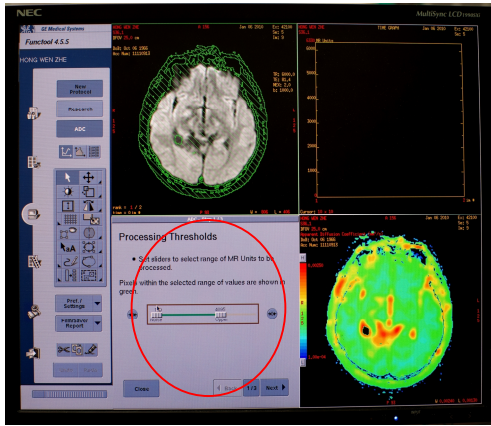


Figure 4-2 將圖像均勻化

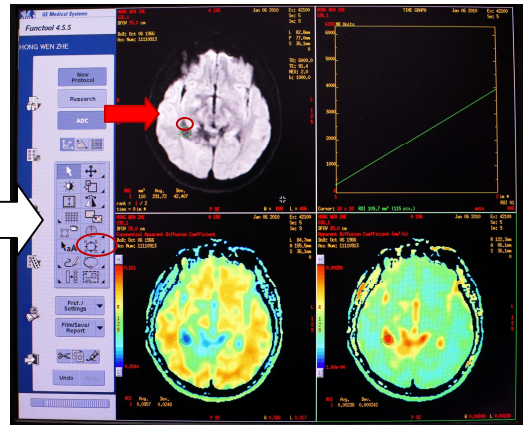


Figure 4-1 先圈選出要觀察的腫瘤位置

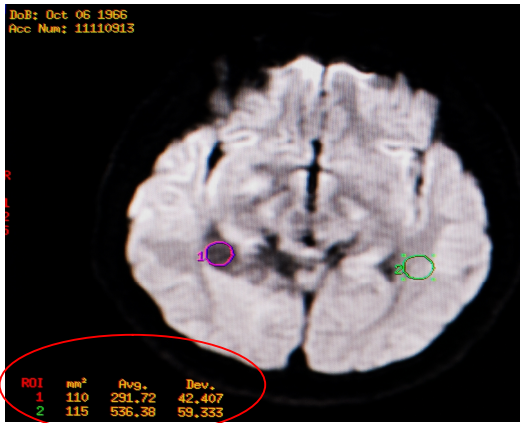


Figure 4-3 經由 ROI 可觀察出我們想要的值 (ADC、FA)

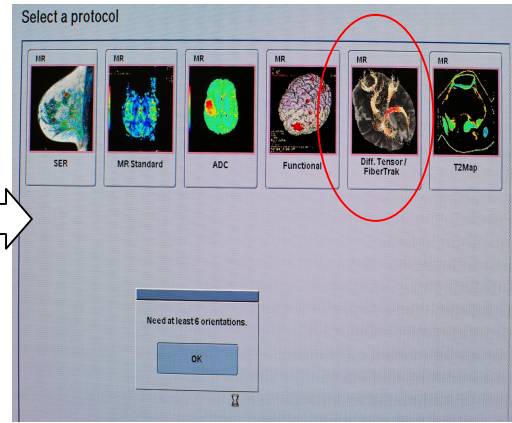


Figure 4-4 我們圈選此可看出先維經 ROI 連結所呈現的神經纖維

(五) 結果與討論

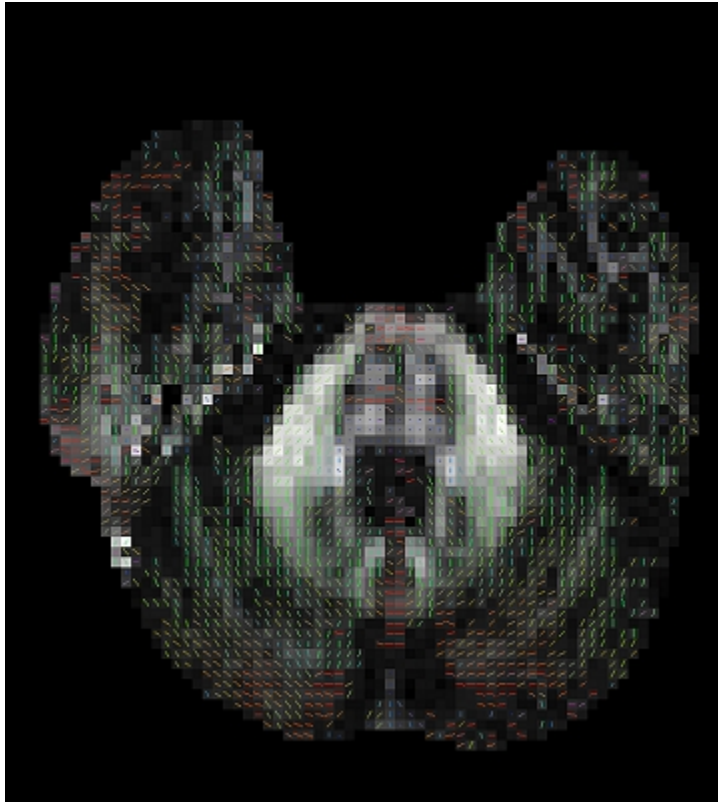


Figure 5-1

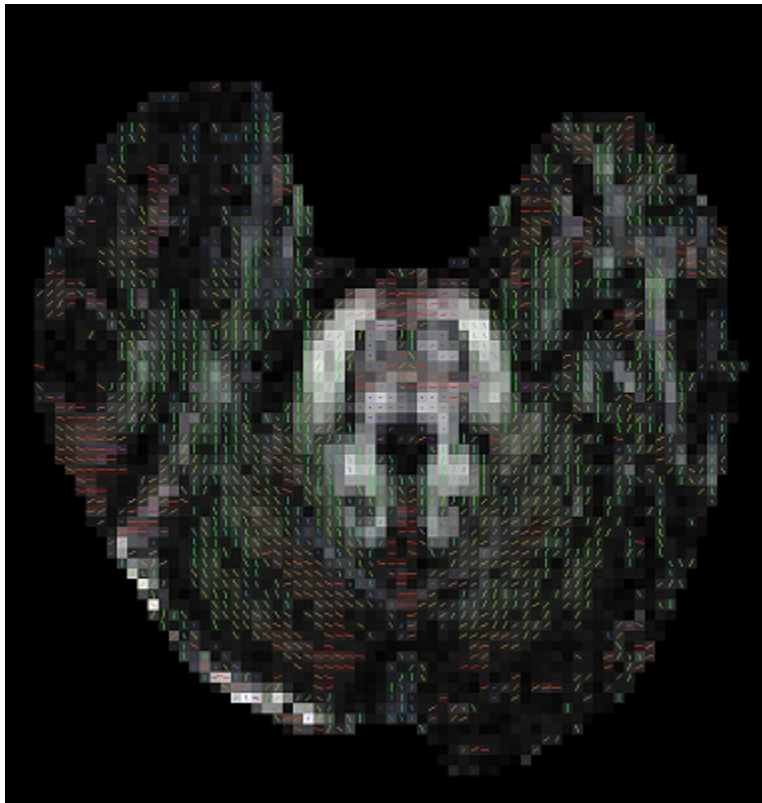


Figure 5-1



Figure 5-3

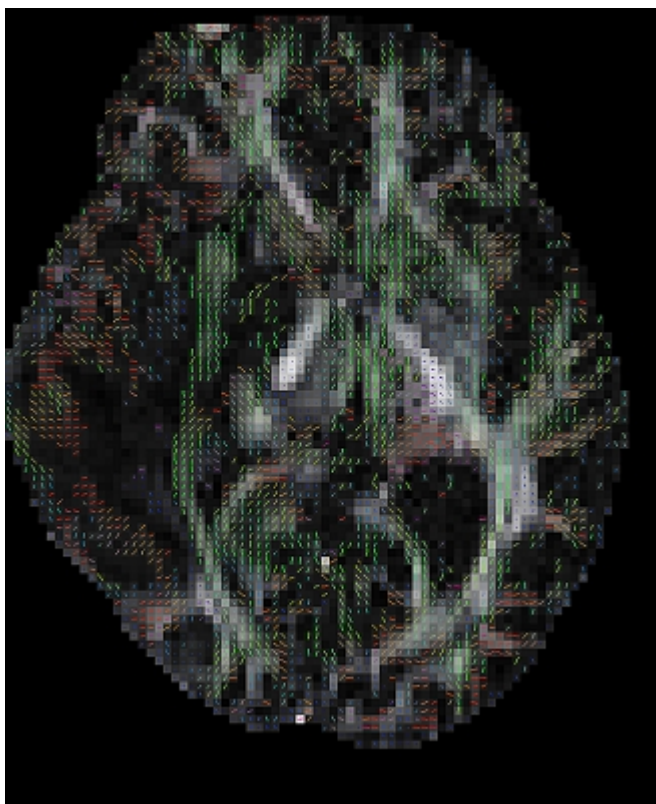


Figure 5-4

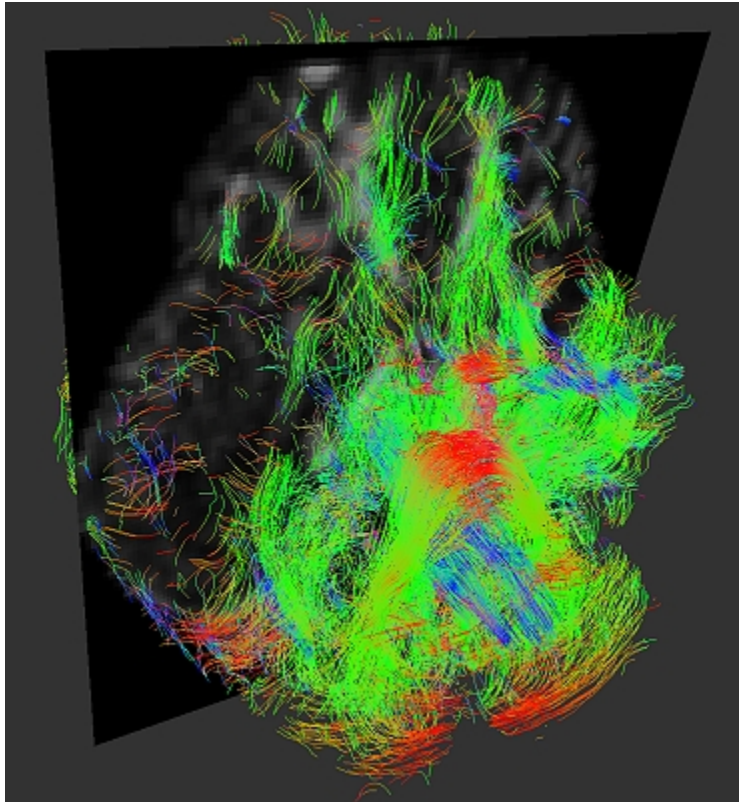


Figure 5-5

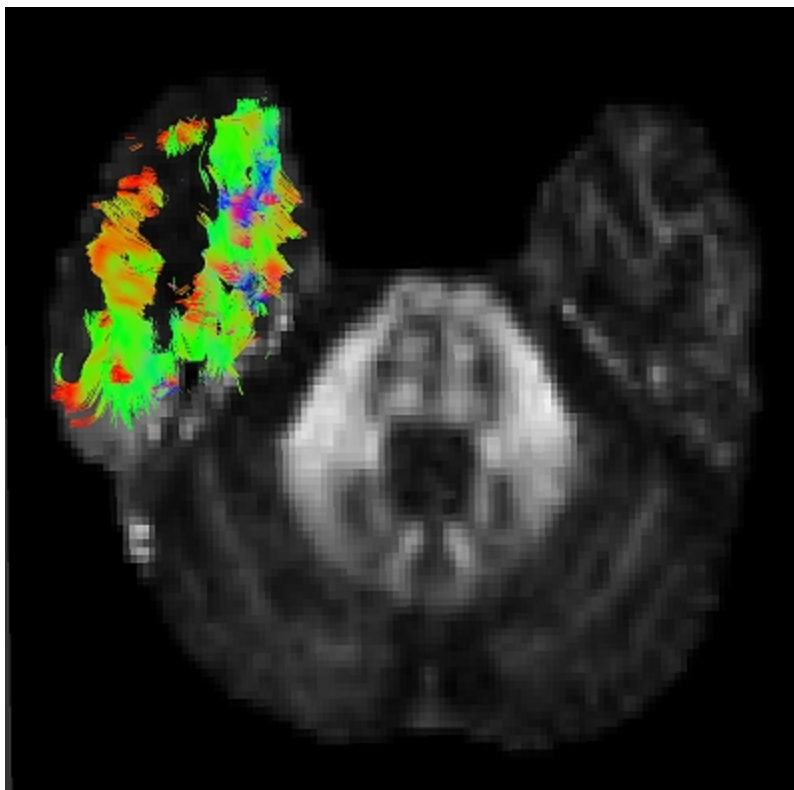


Figure 5-6

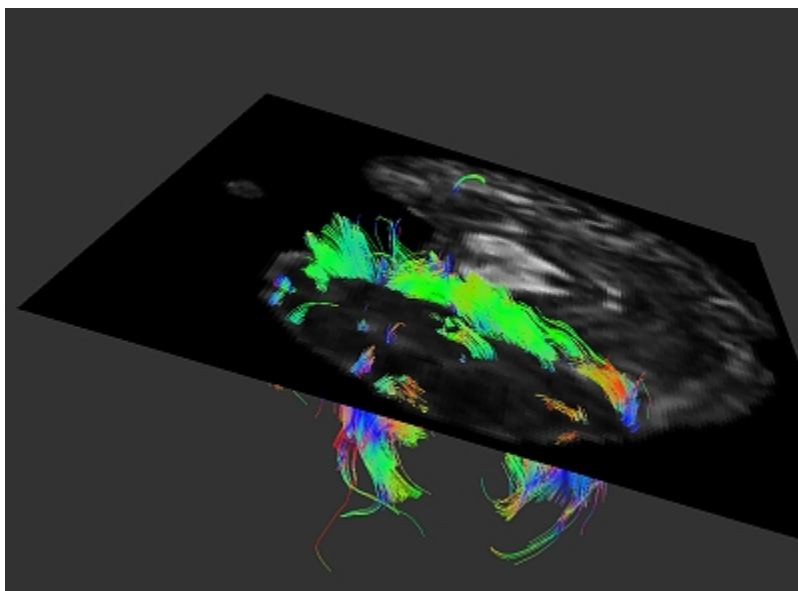


Figure 5-7

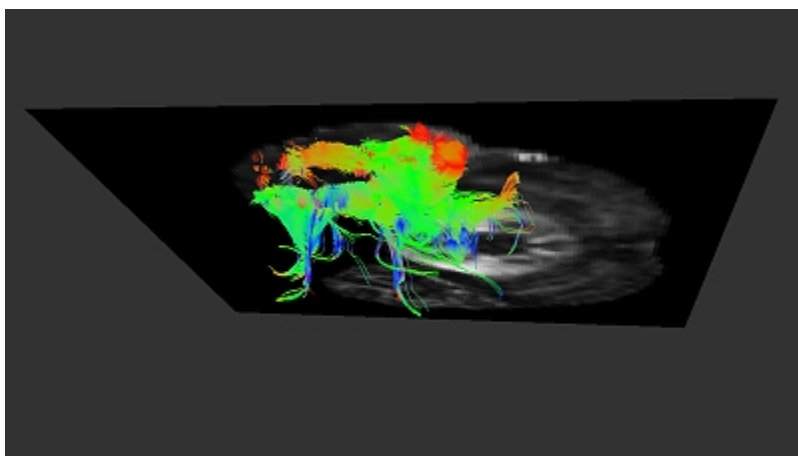


Figure 5-8

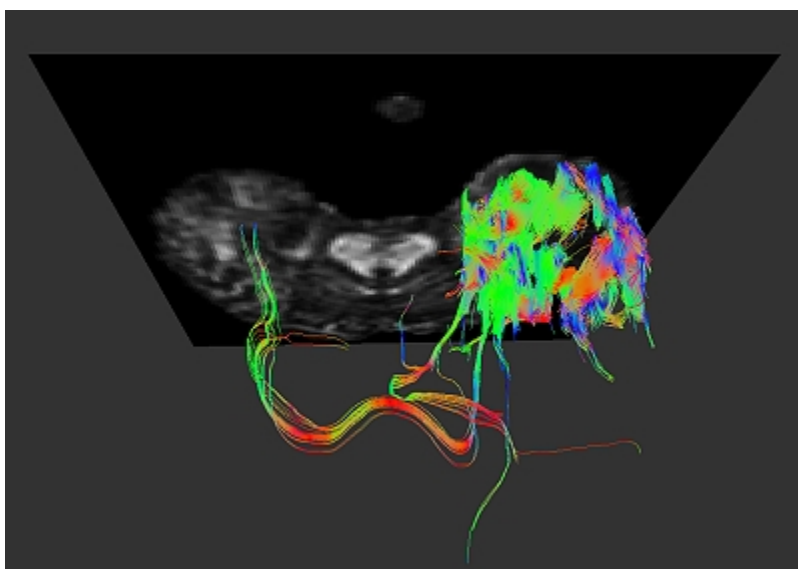


Figure 5-9

結果

Figure 5-1、5-2、5-3、5-4 分別是患者顱底區顱葉到顱頂區頂葉的 DTI 影像；我們可以很明顯看到右側的病灶區域呈現低訊號或全黑的液化壞死區域，可知這個區域的白質纖維已遭受腫瘤侵犯破壞。

Figure 5-5 為全腦的腦神經纖維追蹤圖，由右下斜位觀察的圖像，可以清楚的看到神經纖維的分布情況；在右側的病灶區可以明顯觀察到纖維結構缺損破壞嚴重，而對側的正常區域則有豐富發育良好的纖維結構。

Figure 5-6 為以病灶區為起始種子點所呈現出來，被腫瘤所影響的纖維區域。Figure 5-7、5-8、5-9 則為不同高低角度的側面像，可以清楚的看到病灶破壞纖維的情況，以及剩下殘存的纖維結構，這將幫助我們評估判斷預後的發展。

1. 經過加馬刀照射後，可觀察出 ADC 值的相對變化及其規律性。
2. 腫瘤組織分子層次上的變化與其 ADC 值的相互關係。
3. 探討表現擴散係數用於腫瘤病理上的實效性及其優缺點。
4. 利用 DTI 軟體分析出轉移性腦瘤患者經腫瘤擠壓後的神經纖維影像。
5. 經由神經纖維走向追蹤，分析腫瘤與受壓迫的神經相互的關係，並預判出實施治療後該功能恢復的可能性。
6. 針對傳統治療及放術治療的優缺點評估。

討論

1. 每位病患在治療後的回診時間難以定奪，有時可能因個人因素而延誤了預定的追蹤日期，繪製成圖表時無法準確的定期每位病患的數據，造成作圖上的困難以及統計上之誤差。
2. 轉移性腦腫瘤多數為惡性腫瘤，可其範圍的大小及術後分子層次上的變化皆有所不同，有時甚至會造成腫瘤的局部缺限、空洞，以及周圍正常組織的部份壞死，導致 ROI 的圈選會有所誤差，影響整體的實驗數據。
3. 神經纖維追蹤根據 GE Medical System Functool 4.5.5 軟體，再利用程式的運算所獲得，此問題環環相扣，若病患在受測時頭部有些許移動就會影響整體掃描後的結果，必要時影像應採取適時的剔除且重新檢測。
4. 轉移性腦腫瘤多為多發性，容易造成神經纖維方向的走樣及異常，此方面應多加揣測與考量，並把加馬刀可能賦予的劑量範圍一併探討，方可提升作後研判的準確性。

本研究對於腫瘤治療的成效上將具有一定的參考價值，利用非侵入性的表現擴散係數所呈現的趨勢，進而推論腫瘤的控制率及再度復發的可能性；而根據 DTI 軟體所分析出神經纖維的走向，為臨床醫師提供另一種實施治療計畫的考量，並也相對的減少治療失敗的機率。

(六)參考文獻

1. G Schlaug 著作 - 1997 Time course of the apparent diffusion

coefficient (ADC) abnormality in human stroke NEUROLOGY
1997;49:113-119G.

2. JD Eastwood 著作 - 2001 Increased Brain Apparent Diffusion Coefficient in Children with Neurofibromatosis Type 1 .
3. P Kochunov 著作 - 2007 Relationship between white matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: Tract-based spatial statistics study of aging.
4. A Jawahar 著作 - 2002 Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases: Do Patients Benefit from Adjuvant External-Beam Radiotherapy? An 18-Month Comparative Analysis
5. “Metastatic Brain Tumor Management” is an original guideline approved by The International RadioSurgery Association and issued in May2008. 著作 Stereotactic Radiosurgery for Patients with Radiosurgery.
6. K Ogawa 著作 Palliative Radiation Therapy for Brain Metastases from Endometrial Carcinoma: Report of two Cases
7. A Franzin 著作 - 2008 Stereotactic drainage and Gamma Knife radiosurgery of cystic brain metastasis
8. 2006, Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: results and prognostic factors
9. 18FDG PET in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx : A study on inter- and intra observer agreement .
J Oral Maxillofac Surg 2010;68:21-7.
10. SA Ford 著作 - 1989 Detection of tumor-associated membrane proteins in prostate and bladder carcinomas by means of protein blotting