

· 标准与规范 ·

原发性三叉神经痛靶区勾画和计划设计指南

国家癌症中心/国家肿瘤质控中心

通信作者:潘隆盛,解放军总医院第一医学中心神经外科医学部,北京 100853, Email: panls301@163.com

【摘要】 立体定向放射外科是原发性三叉神经痛的重要治疗方式。规范开展放射外科治疗对患者疼痛的控制和生活质量的提高具有重要意义。本指南涵盖了基于伽玛刀、射波刀等不同系统下原发性三叉神经痛放射外科治疗过程的全流程质量标准,包括靶区定位和勾画、计划设计与优化、危及器官剂量限制和疼痛复发的影响因素及处理方式。以期基于不同单位实际条件及患者治疗情况,提高各级放疗单位针对原发性三叉神经痛放射外科治疗的规范化水平。

【关键词】 三叉神经痛,原发性; 立体定向放射外科; 靶区勾画; 放疗计划; 医学实践指南

Guideline of target delineation and treatment planning for primary trigeminal neuralgia

National Cancer Center / National Cancer Quality Control Center

Corresponding author: Pan Longsheng, Department of Neurosurgery, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: panls301@163.com

【Abstract】 Stereotactic radiosurgery stands as a pivotal therapeutic modality for primary trigeminal neuralgia. Standardized implementation of radiosurgical intervention holds paramount significance in alleviating patients' pain and enhancing their quality of life. This guideline encompasses comprehensive quality standards throughout the process of radiosurgical treatment for primary trigeminal neuralgia using various systems such as Gamma Knife and CyberKnife, including target localization and delineation, plan design and optimization, constraints on doses to organs at risk, and factors influencing pain recurrence along with their management. The aim is to elevate the standardization level of radiosurgical treatment for primary trigeminal neuralgia across all levels of radiation therapy units, considering the practical conditions of different facilities and treatment circumstances of individual patients.

【Key words】 Trigeminal neuralgia, primary; Stereotactic radiosurgery; Target delineation; Radiotherapy planning; Medical practice guideline

本指南按照 GB/T 1.1-2020 给出的规划起草。

本指南由国家肿瘤质控中心提出。

本指南由国家肿瘤质控中心归口。

引言

原发性三叉神经痛是一种临床常见的颅神经病变,年发病率约为(4~5)/10万,甚至更高^[1-3]。一般人群中的总患病率为0.015%^[4]。放射外科是一

种安全、有效、微创或无创的治疗模式,适用于内科难治性的,或微血管减压、球囊压迫术等外科治疗后复发,以及存在手术禁忌证或拒绝外科手术治疗的原发性三叉神经痛患者。

近年,越来越多的放射外科治疗中心开始采用放射外科治疗原发性三叉神经痛,但相关报道中技术、靶区定义和放疗剂量仍有很大的不同,国内2020年已发表《中国三叉神经痛伽玛刀放射外科

DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20230602-00153

收稿日期 2023-06-02

引用本文:国家癌症中心/国家肿瘤质控中心.原发性三叉神经痛靶区勾画和计划设计指南[J].中华放射肿瘤学杂志,2024,33(7):585-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20230602-00153.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



治疗专家共识(2020版)》^[5], 暂未包括射波刀等放射外科设备。本指南通过筛选、分析国内外相关的研究数据、指南、共识等, 结合申请人及参与人所在治疗中心多年的临床经验和研究成果, 旨在为放射外科治疗原发性三叉神经痛靶区勾画和计划设计提供建议, 为国内医疗机构制订适用于本单位的治疗方案提供指导意见, 希望尽可能推动其广泛和规范地应用于临床, 亦可为今后开展大规模多中心研究提供支持, 达到最终使患者受益的目的。

原发性三叉神经痛靶区勾画和计划设计指南

1 范围

本指南规定了适合开展原发性三叉神经痛放射外科治疗技术的单位。

本指南介绍了原发性三叉神经痛诊疗常规、体位固定及影像学模拟定位、靶区勾画及处方剂量、危及器官限制剂量、计划设计方案、流程、评价方法。

本指南适用于能够开展原发性三叉神经痛放射外科治疗的医疗机构。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中, 注日期的引用文件, 仅该日期对应的版本适用于本文件; 不注日期的引用文件, 其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 17857-1999 医用放射学术语(放射治疗、核医学和辐射剂量学设备)

国际放射单位与测量委员会(International Commission on Radiation Units and Measurement, ICRU)第 83 号报告

ICRU 第 91 号报告

中国三叉神经痛伽玛刀放射外科治疗专家共识(2020 版)

美国医学物理学家协会(American Association of Physicists in Medicine, AAPM) TG101 号报告

3 术语和定义

GB/T 17857-1999 医用放射学术语(放射治疗、核医学和辐射剂量学设备)、ICRU 第 83 号报告、ICRU 第 91 号报告、中国三叉神经痛伽玛刀放射外科治疗专家共识(2020 版)、AAPM TG101 号报告界定的术语和定义适用于本文件。

4 质控人员要求

开展原发性三叉神经痛放射外科治疗的医疗单位必须依法取得放射治疗诊疗许可。

开展原发性三叉神经痛放射外科治疗的医疗单位必须具备合格的能够执行放射外科的设备和质量保证、质量控制设备, 确保设备满足治疗要求。

开展原发性三叉神经痛放射外科治疗的医疗单位必须具备副高级职称及以上的神外科和放疗专业医师或放射外科医师, 配备合格的医学物理师和放疗技师。

所有参与原发性三叉神经痛放射外科治疗的人员须持证上岗并经过完善培训。所有治疗相关医疗记录需要按照规定保存备查。

5 诊疗概况

5.1 流行病学及病因

原发性三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)的年发病率约为(4~5)/10 万, 女性略多于男性, 发病率随年龄的增长而增加, 50 岁以上人群发病居多^[1-3]。关于三叉神经痛的发病机制尚不明确, 但普遍认为与血管压迫有关。其发作时常出现难以忍受的剧烈疼痛, 影响患者的日常生活, 降低生活质量, 严重者可导致患者焦虑、抑郁甚至自杀。

5.2 诊断

原发性三叉神经痛是最常见的颅面部疼痛综合征, 也被称为抽搐性痛, 是面部三叉神经分布区内反复发作的阵发性剧烈疼痛。其特点为三叉神经分布区反复发作的短暂电击样、刀割样疼痛; 突发突止, 疼痛一般持续数秒至数分钟, 间歇期完全正常; 存在“触发点或扳机点”; 区别于颅内肿瘤、病变压迫等继发因素导致的继发性三叉神经痛。

5.3 治疗

原发性三叉神经痛的一线治疗通常选择以卡马西平为基础的药物治疗, 90% 的患者初始药物治疗有效, 但控制疼痛的药物剂量有可能会引起严重的药物不良反应。当药物治疗无效或患者对药物不良反应难以耐受时, 手术成为解除疼痛的选择。显微血管减压术在治疗因血管压迫引起的三叉神经痛方面有很好的成功经验, 但因其有创性而无法覆盖全部三叉神经痛患者, 且存在一定失败率。目前原发性三叉神经痛的治疗方式主要有微血管减压术、射频热凝术、半月神经节球囊压迫术以及放射外科(radiosurgery), 目前放射外科已成为原发性三叉神经痛的重要治疗方式之一。Tuleasca 等^[1]通过总结 6461 例患者的治疗情况, 于 2018 年发表了“放射外科治疗三叉神经痛的国际建议”。其 88%



的病例来自接受伽玛刀治疗的三叉神经痛患者,8%的病例来自接受直线加速器治疗的患者和4%的病例来自接受射波刀治疗的患者。按巴罗神经研究所(Barrow Neurology Institute, BNI)疼痛强度量表评估,大多数研究表明放射外科治疗三叉神经痛是安全有效的。

6 靶区勾画和计划设计

6.1 放射外科治疗理论基础

关于原发性三叉神经痛的确切发病机制尚存在争议,但目前被普遍接受的病因是三叉神经半月节感觉神经根入脑干处(root entry zone, REZ)受到血管压迫,长期压迫损伤三叉神经,导致神经功能障碍和神经病理性疼痛的发展^[6-11]。此外,三叉神经长期被压迫导致神经脱髓鞘,并伴有大脑感知为疼痛的脑电传递^[6-7,9,12-13]。放射外科治疗后的疼痛缓解与对神经髓鞘的影响、伤害性感受相关细胞、离子通道的破坏以及电传导的相对阻断有关^[2]。从各放射外科治疗中心的放疗靶区来看,一般选择三叉神经感觉根出脑桥进入半月节这一部分,也是基于血管压迫理论及此段神经对放射治疗的敏感性。国外活检个案也发现射波刀照射后,三叉神经病理结果显示有明显的纤维化和轴突变性^[14]。

6.2 治疗前检查

患者治疗前需行头颅MRI检查,在影像上辨别患侧三叉神经脑池段有无占位、压迫等,详细询问患者病史及临床表现,明确三叉神经痛的性质,并完善BNI疼痛强度量表。

6.3 放射外科设备

目前国内治疗原发性三叉神经痛的放射外科设备主要为伽玛刀(GammaKnife)和射波刀(Cyberknife)。

6.3.1 伽玛刀

伽玛刀,又称立体定向伽玛射线放射治疗系统,作为一种微创放射外科技术,对三叉神经痛的治疗有确切的疗效,且风险极低,被认为是一种重要的治疗三叉神经痛的方法^[1]。最新一代伽玛刀治疗系统(Gamma Knife Icon™)亦可无需安装头架,锥形线束计算机断层扫描模块和高清运动管理系统在无侵入固定的同时,仍可达到亚毫米级的精度,从而实施无创治疗^[15]。

6.3.2 射波刀

射波刀,又称立体定向射波手术平台,是一种无创无框架图像引导的立体定向放射外科平台,于1994年由斯坦福大学神经外科教授John R. Adler

开发。射波刀具有实时图像引导技术,照射精准,且无需安装头架,舒适度更高。射波刀提供非等中心射束的能力在治疗细长的靶区(如三叉神经等)方面具有一定优势。2002年斯坦福大学开始应用射波刀来治疗原发性三叉神经痛,随访显示有效率为70%,效果显著^[16]。随后更多系列的研究证明了射波刀治疗三叉神经痛的有效性和安全性^[17-19]。

6.4 体位固定及影像学模拟定位

6.4.1 体位固定

6.4.1.1 伽玛刀定位:目前大部分伽玛刀定位前需在局部麻醉下安装Leksell立体定向头架。其要点是使患者眶听线与头架的基环尽量平行,使三叉神经脑池段的走行与MRI轴位像平行^[5];头架位置可适当后移,使靶区尽量位于框架的中心^[1]。

6.4.1.2 射波刀定位:射波刀定位前需先做热塑记忆头颈肩膜,定位及治疗时均使用热塑记忆膜来固定体位。

6.4.2 影像学模拟定位

目前常用MRI或者CT与MR的图像融合来确定三叉神经的位置。磁共振在显示软组织时有着比CT更明显的优势,特别是后颅窝脑池的位置,长重复时间(repetition time, TR)时,低信号的神经对在高信号的脑脊液的对比下显示得非常清晰。因而MR模拟定位被认为是三叉神经脑池段理想的定位手段,一般选择T₁、T₂,增强扫描,层厚1 mm,矩阵512×512。不同品牌的机器采用不同序列名称,如西门子的3D-space、3D-Toff序列,GE的Cube-T₂序列。西门子机器一般选择3D-TOF加3D-CISS序列或者3D-space序列,层厚1~2 mm;GE机器一般选择3D-TOF加3D-FIESTA序列或者Cube-T₂序列,层厚1~2 mm。Adler教授团队认为仅在T₂加权MR图像上亦能够可靠地确定三叉神经的脑池段^[20]。CT扫描层厚应为1 mm,以便与MRI图像进行融合配准,减少MRI的图像形变,提高定位精度。对于无法进行MRI模拟定位的患者,如体内有金属植入物(义齿、心脏起搏器等),则可以选择行CT脑池造影术以协助定位,蛛网膜下腔造影剂亦有助于增加三叉神经与脑脊液之间的对比。

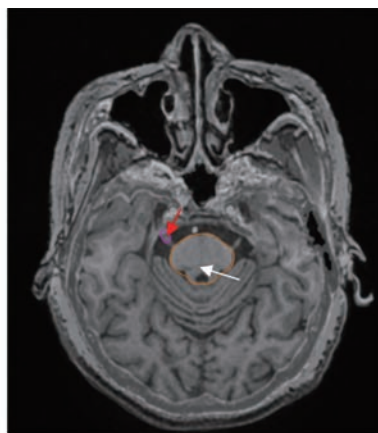
6.5 靶区勾画

放射外科治疗三叉神经痛主要推荐的照射区域是三叉神经脑池段。国内外报道中常见两种位置的靶区:一种是靠近半月神经节,也就是在半月神经节后方的前部靶区;另一种是三叉神经根入脑干处(root entry zone, REZ)前方的后部靶区,如图



1 所示。治疗时可以照射单个靶区,也可采用双靶区覆盖三叉神经整个脑池段^[5]。有研究显示尽管采用双靶区可以增加照射长度,但与单靶区[平均长(5.4±0.4) mm]相比,双靶区[平均长(8.7±1.1) mm]照射没有显著提升疼痛的缓解率,却增加了治疗后不良反应的发生率^[21]。也有报道称治疗三叉神经痛时,当靶区的长度从 6 mm 增加到 8 mm,面部麻木的程度亦随之增加,且存在统计学意义^[22];当靶区的长度小于 5 mm 时,无面部麻木及感觉减退的发生^[19]。靶区的中位长度为 5 mm,似乎是一个临界值,因为较短的长度与较低的疼痛缓解率有关,体积>25 mm³似乎与疼痛控制率更高有关^[23]。射波刀治疗时,靶区多集中在三叉神经根入脑干处前方 2~3 mm 处,根据国内外研究综合来看,推荐治疗靶区平均长度为 4~6 mm^[23-26]。关于伽玛刀单靶区治疗时位置的选择,Xu 等^[27]认为靶区距离脑干越近,疼痛的控制时间越长,但相应的面部麻木的发生率越高。而 Park 等^[21]总结 39 例靶区位于 REZ 和半月神经节的患者治疗情况,并未发现治疗疼痛缓解率及不良反应发生率的差异,但前者的起效时间明显早于后者。选择 REZ 作为靶区的可能优势: REZ 为三叉神经中枢神经少突胶质细胞与周围髓鞘结构(施万细胞)移行的分水岭,而少突胶质细胞比施万细胞对射线更加敏感; REZ 是感觉神经纤维汇聚的共同通路,在此处照射能使所有的感觉神经纤维获得同步照射; REZ 穿过桥前池,影像学检查时能得到优良的对比,从而能精准定位靶区^[28]。

各治疗中心,亦可根据自身经验,选择合适靶区,进行治疗。表 1 列举了三叉神经痛靶区选择的相关结论及文献,以供参考。



注:红色箭头为 REZ 前方的后部靶区,白色箭头为脑干

图 1 原发性三叉神经痛放疗患者三叉神经根入脑干处(REZ)前方的后部靶区示例

6.6 靶区剂量

目前放射外科治疗三叉神经痛的最佳照射剂量尚不完全明确,剂量大小是在疗效和不良反应之间进行取舍和平衡来决定的。剂量过大可能会损害神经功能,剂量过小则缓解神经疼痛的效果不佳。伽玛刀推荐的中心剂量范围在 70~90 Gy,等剂量线归一到 50%。射波刀常用的处方剂量范围为 60~66 Gy,等剂量线归一到 80%^[29-31]。

6.6.1 原发性三叉神经痛放射外科治疗相关危及器官名称及剂量限制

原发性三叉神经痛的放射外科治疗相关危及器官主要包括:视神经通路、耳蜗、脑干(无髓)、脊髓和延髓以及皮肤,本指南参照了 Timmerman tables.2021 的剂量限制标准^[32],如表 2 所示。

7 计划设计规范

伽玛刀和射波刀均可以进行原发性三叉神经

表 1 关于放射外科治疗三叉神经痛靶区的相关文献及结论

时间	共识或研究	结论
2020	中国三叉神经痛伽玛刀放射外科治疗专家共识(2020 版)	可单或双靶照射三叉神经
2010	The retrogasserian zone versus dorsal root entry zone: comparison of two targeting techniques of gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia	双靶可能增加不良反应的发生率
2001	Does increased nerve length within the treatment volume improve trigeminal neuralgia radiosurgery? A prospective double-blind, randomized study	靶区从 6 mm 增至 8 mm,面部麻木程度增加
2009	CyberKnife radiosurgery as a first treatment for idiopathic trigeminal neuralgia	靶区小于 5 mm,无面部麻木及感觉减退的发生
2017	Frameless stereotactic radiosurgery for treatment of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia	较短的靶区长度与较低的疼痛缓解率有关,靶区体积>25 mm ³ 与疼痛控制率更高有关
2020	Factors affecting outcome in frameless non-isocentric stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multicentric cohort study	射波刀治疗时,靶区常为三叉神经根入脑干处前方 2~3 mm,靶区长约 4~6 mm
2014	Impact of target location on the response of trigeminal neuralgia to stereotactic radiosurgery	靶区距离脑干越近,疼痛控制时间越长,但面部麻木发生率越高
2010	The retrogasserian zone versus dorsal root entry zone: comparison of two targeting techniques of gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia	靶区位于三叉神经根入脑干处和半月神经节的患者治疗情况,并未发现治疗疼痛缓解率及不良反应发生率的差异,但前者的起效时间明显早于后者

表2 原发性三叉神经痛放射外科治疗(一次照射)相关危及器官名称及剂量限制

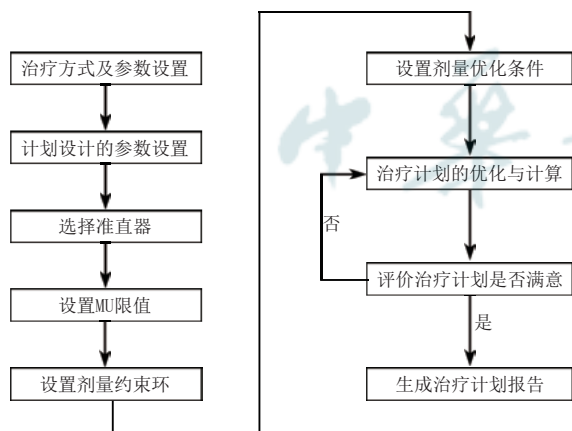
器官名称	体积(cm ³)	剂量体积限值(Gy)	最大剂量点限值(Gy)	终点事件(≥3级)
视神经通路	<0.20	8	10	神经炎
耳蜗	-	-	9	听力丧失
脑干(无髓)	<0.50	10	15	颅神经病变
脊髓和延髓	<0.35	10	14	脊髓炎
皮肤	<10.00	25.5	27.5	溃疡

注:-表示无剂量体积限值,仅有最大剂量点限值

痛的治疗计划设计与治疗。

伽玛刀的治疗计划设计相对简单,在行放疗计划时考虑综合剂量和焦点剂量率。综合剂量(integral dose, ID, 单位:mJ)为平均剂量和靶体积的乘积,用于估算组织从辐射中吸收的总能量,相关研究发现ID在1.4~2.7 mJ时有更好的止痛效果^[33-34]。随着伽玛刀⁶⁰Co放射源的衰变,焦点剂量率不断减小,因此在低焦点剂量率时,可以适当增加照射时间,即增加照射剂量;在高焦点剂量率时,考虑到不良反应的发生率,可以适当减少照射时间,即降低照射剂量。在高综合剂量和高焦点剂量率的情况下,同等照射剂量的放射效率更高,因此应根据设备的焦点剂量率调整照射剂量;推荐选择4 mm 准直器^[5]。

本指南以下主要以G4射波刀治疗计划系统MultiPlan为例,详细说明原发性三叉神经痛实施放射外科治疗的计划设计^[35-36],计划设计基本步骤如图2所示。



注:MU为机器跳数

图2 原发性三叉神经痛放疗患者射波刀计划设计基本步骤

7.1 治疗方式及参数设置

7.1.1 基本治疗参数设置

首先进行基本治疗参数的设置,在治疗参数选项中设置如治疗次数、治疗部位(头部)、路径模板、追踪方式等的相关参数(图3)。根据治疗计划申

请单给定的治疗次数,在治疗次数中输入,对于原发性三叉神经痛来说,一般医师给定的治疗次数为1次。

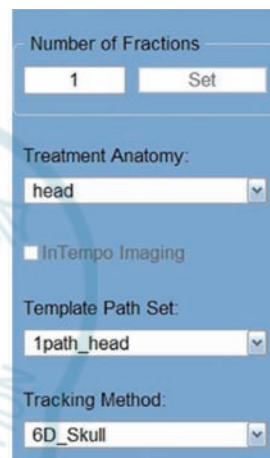


图3 原发性三叉神经痛放疗基本治疗参数设置示例

选择治疗部位:原发性三叉神经痛为头部病灶,因此治疗部位选择头部。

选择治疗路径:常规会建立一个针对于不同部位的模板路径,头部一般选择头部单路径(1path_head)。

选择追踪方式:头部病灶常规选择六维颅骨追踪方式(6D_Skull Tracking),射波刀针对颅内病灶只有颅骨追踪方式可以选择,通过颅骨丰富的解剖结构进行刚性配准。

7.1.2 调整定位中心

在CT断层图像中移动光标,根据定位CT生成的数字重建放射影像(digitally reconstructed radiograph, DRR)调整位置,使得颅骨的前侧(鼻尖位置)和顶部(颅顶位置)距离DRR边界20~30 mm左右,调整好之后进行确认点击,图4为1例原发性三叉神经痛患者调整定位中心界面的示例。

7.2 计划设计的参数设置

治疗计划的参数设置不仅影响计划设计的效率,而且也会对计划的质量产生较大的影响。涉及的参数设置有CT值-密度模型的选取和允许射线

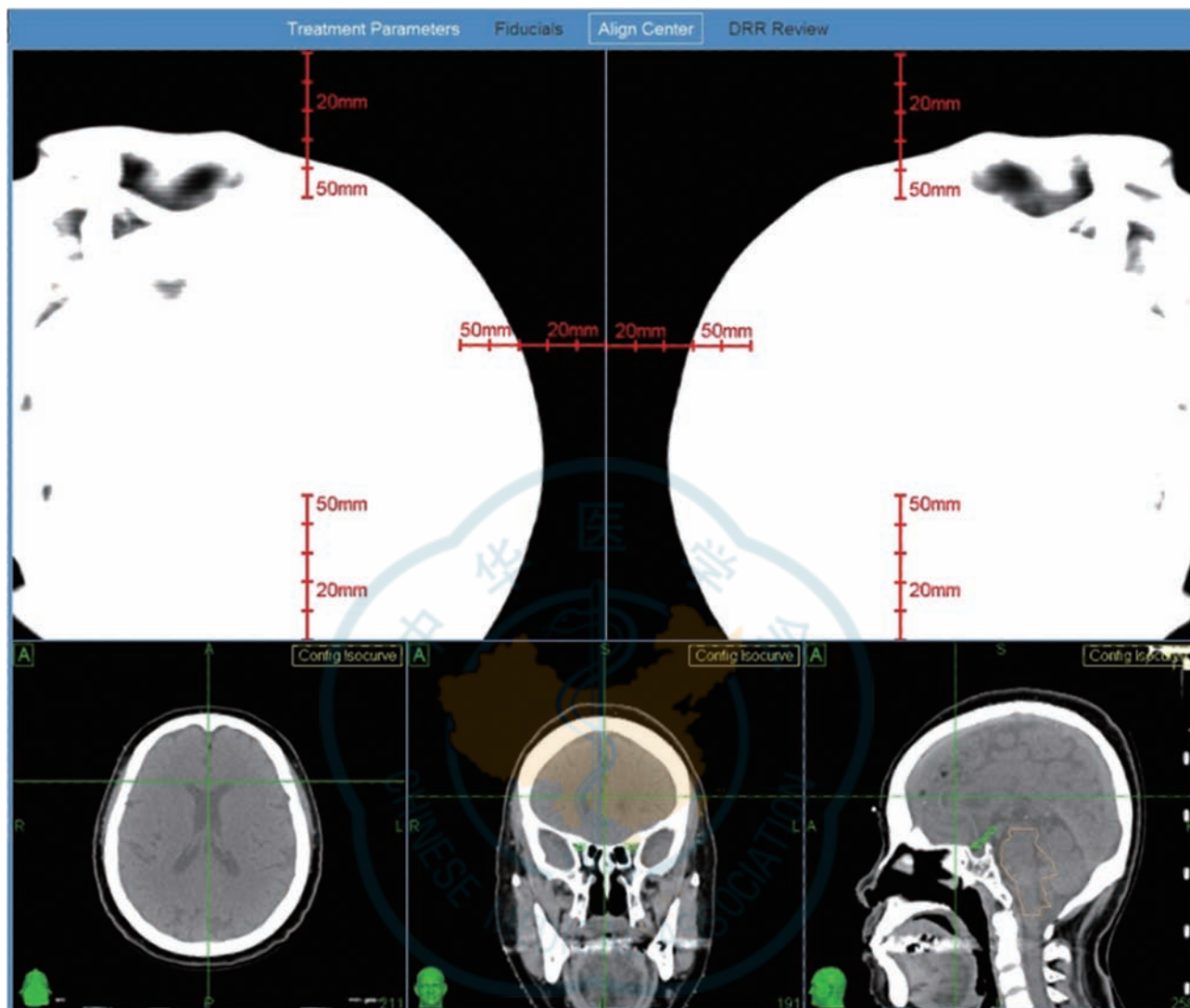


图4 原发性三叉神经痛放疗患者调整定位中心示例

穿过器官的选择。

7.2.1 选取合适的CT值-密度模型

不同模拟定位设备的物质或相对电子密度与CT值的对应关系不同,因此将模拟定位扫描使用的CT值-密度模型导入治疗计划系统,计划设计时根据模拟定位设备和扫描部位,选择合适的CT值-密度模型,确定物质或相对电子密度与CT值之间的对应关系,用于剂量计算。以西门子模拟定位设备为例,图5是原发性三叉神经痛计划设计时选取的CT值与相对电子密度的对应关系。

7.2.2 选择允许射线穿过的器官

选择可以允许射线穿过的危及器官,将禁止射线入射的危及器官不选择。对于原发性三叉神经痛的头部病灶,对双侧眼晶状体和双侧眼球都设置为禁止射线穿过。图6为选择是否允许射线穿过界面的示例。

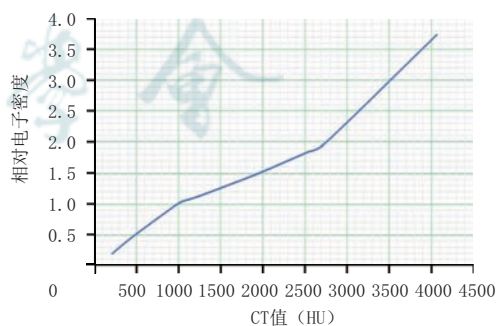


图5 原发性三叉神经痛放疗的CT值与相对电子密度的对应关系

7.2.3 选择准直器

进入“顺序优化(Sequential)”模式,点击“Collimators”进行准直器的选择。可自动进行准直器的选择,也可手动进行准直器的选择。若为自动选择,则将自动准直器选择的靶区“Target”选择为“PTV”,准直器选择方法选择为“Conformality(2 collimators)”适形;若为手动选择准直器,则可直接



在“PTV”对应的下方进行准直器的勾选。对于三叉神经痛的病灶,由于病灶体积较小,因此选用2个固定准直器组合(fixed collimator),孔径大小分别为5 mm和7.5 mm。徐伟等^[37]研究发现在实施射波刀治疗时,选用5 mm联合7.5 mm双准直器计划能够保证有效放射剂量和满足高效性。现在的射波刀系统配有三种准直器:Fixed准直器、Iris准直器和多叶准直器(multileaf collimator, MLC)。由于三叉神经痛的病灶较小,处方剂量较大,从剂量计算准确性和可靠性等因素考虑推荐使用Fixed准直器。从治疗时间和计划质量等综合考虑推荐联合使用5 mm和7.5 mm两个固定准直器。图7为准直器选择界面示例。

7.2.4 设置机器跳数(monitor units, MU)限值

进入MU限值设置界面,对“Total MU”“Max MU per Beam”以及“Max MU per Node”进行设置。图8为MU限值设置界面的示例。在本例中,“Total MU”设置为30 000 MU左右,主要考虑在不影响计划质量前提下尽量缩短治疗时间。“Max MU per Beam”设置为800 MU,考虑三叉神经痛靶区单次剂量较大,如果设置单个射束最大MU过小,会影响靶区覆盖、脑干受量等,如果该值设置过大,会导致单一射束权重过大,形成条状高剂量带。“Max MU per Node”设置为1500 MU,接近单个射束MU设置值的2倍,如果该值设置过大会导致出现远端高剂量点(同一节点包含几个不同方向大权重射束,若在靠近皮肤位置相互接近,则可能生成远离靶区的高剂量点)。

7.2.5 设置剂量约束环

进入设置约束环界面,为靶区加剂量约束环。为靶区加剂量约束环的目的是对靶区外围的正常组织受量进行限制,约束和优化计划的剂量分布,这也是调强设计中一种常用的手段。通常对最外层的靶区[计划靶区(planning target volume, PTV)]加剂量约束环,即如果PTV由大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)或临床靶区(clinical target volume, CTV)外放生成,只需给PTV加约束环。对于原发性三叉神经痛的病灶,常规加入4个约束环,约束环基于靶区(PTV)进行三维方向的均匀外放,4个约束环分别为PTV外放2、5、10、20 mm。单次剂量较大,要注意外环对低剂量区的限制。图9为设置剂量约束环界面的示例,图10为在CT图像中显示出的设置完成的4个剂量约束环。

7.2.6 设置剂量优化条件

对靶区、危及器官以及剂量约束环进行剂量限制条件的设置,根据AAPM TG101报告给定的危及器官限值条件,分别对脑干、视神经、视交叉等危及器官进行剂量限制。

图11列出了1例原发性三叉神经痛病例优化条件参数设定示例。该例计划,医师给定的处方剂量为6000 cGy分1次,对于PTV,将最大剂量设置为7500 cGy(处方剂量/80%),对于危及器官和约束环,根据危及器官限量进行相应地限制,剂量约束环1的最大剂量设置为处方剂量附近,根据剂量约束环的大小将数值进行相应地减小。“Skip Factor”对于重要器官及靶区建议设置为1,“Skip Factor”

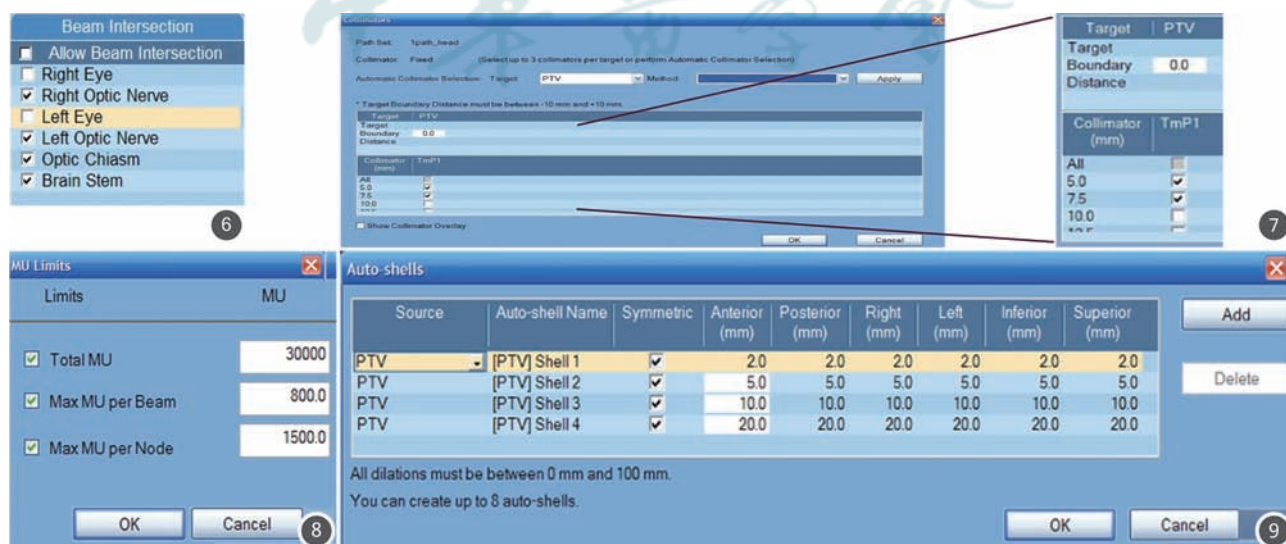


图6 原发性三叉神经痛放疗选择是否允许射线穿过界面 图7 原发性三叉神经痛放疗准直器选择界面 图8 原发性三叉神经痛放疗机器跳数(MU)限值设置界面 图9 原发性三叉神经痛放疗设置剂量约束环界面



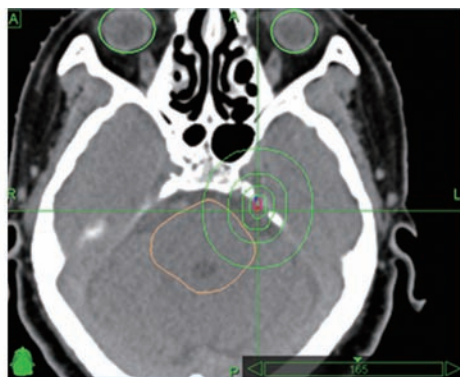


图 10 原发性三叉神经痛放疗患者剂量约束环(绿色环线)示例

用来调整参与计算结构的采样点数,如果总的采样点数过大会影响计划优化的时间,甚至导致计划系统死机等问题,对于一些体积较大、重要性较低的结构可以适当调整“Skip Factor”的大小,减少采样点数,如果“Skip Factor”调整到 >1 ,虽然减少采样点节省优化时间,也会影响对该结构的优化结果。

7.3 治疗计划的优化与计算

一个质量好的计划,不仅仅要满足剂量分布的要求,对射束数和总 MU 也应设计在一定的范围,从而使治疗时间不要过长^[38]。对于原发性三叉神经痛的病例,行放射外科治疗的单次剂量较大,如果不进行严格限制,治疗时间会很长(>1 h),可以在治疗计划的优化过程中,在不影响计划质量的前提下,一步步降低“Total MU”,减少计划总跳数,可有效减少治疗时间。

选择“优化覆盖率(optimize coverage, OCO)”优化函数进行优化,目标剂量(goal value)设定为最大

剂量(处方剂量/80%,图 12);使用射线追踪剂量算法(ray-tracing),使用相对电子密度来确定每个射束在患者解剖结构中每一点处的有效深度(相对电子密度是指给定 CT 值相对于水电子密度的电子密度值);使用高分辨率计算(resolution: high),以高分辨率执行射线追踪算法剂量计算过程,因三叉神经痛的靶区太小,与脑干间距离非常近,使用中低分辨率可能会因为靶区内计算的采样点过少,严重影响计划结果(图 13)。

设置完成之后开始进行优化,优化结束调整参数,观察剂量分布、剂量体积直方图(dose volume histogram, DVH)、射束数及 MU 等信息是否符合预期,再进行优化,直至危及器官全部满足剂量限值。然后先进行减时间(time reduction)过程(图 14),输入目标值为 80 min,即先减时间到 80 min 左右,再进行减射束(beam reduction)过程(图 15),然后再继续优化。当对剂量分布、射束数及 MU 等均比较满意后,优化过程结束。优化结束后进行最终计算并进行处方剂量归一(图 16),原发性三叉神经痛计划都将处方剂量归一到最大剂量的 80%。

7.4 治疗计划的审核与评估

7.4.1 计划设计常规设置参数的检查

- 检查计划中分次数、处方剂量、归一百分比是否与医生所给处方剂量一致;
- 检查追踪方式的选择是否合理;
- 检查计划路径的选择是否正确;
- 检查影像定位中心的选择是否正确;

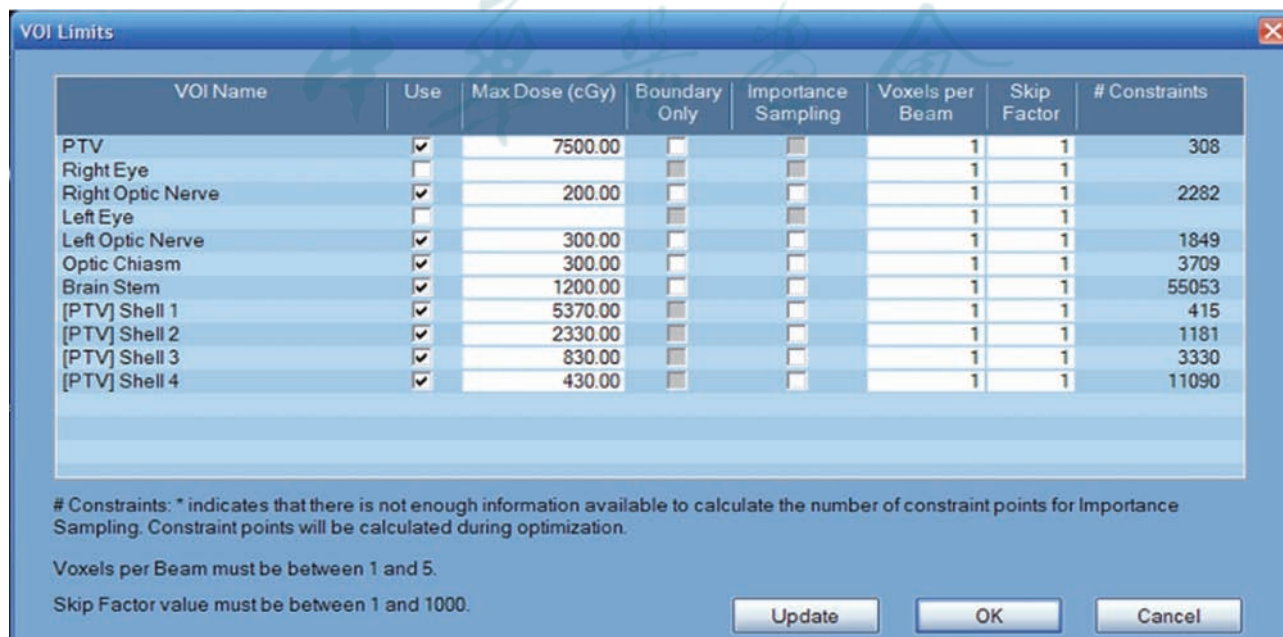


图 11 原发性三叉神经痛放疗优化条件参数设定界面



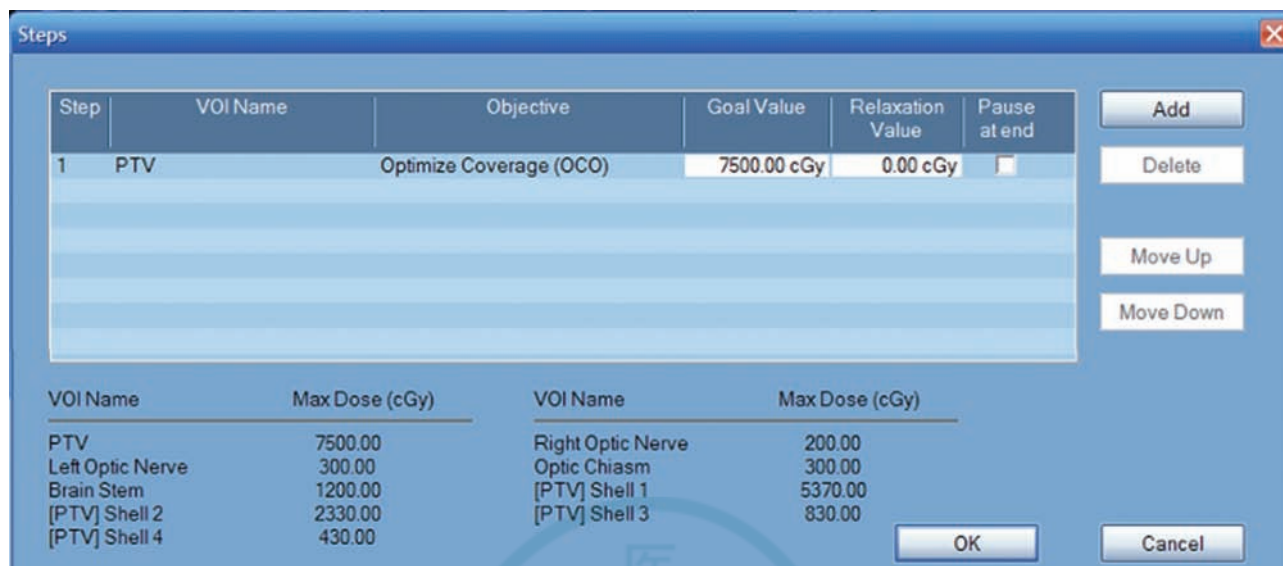


图 12 原发性三叉神经痛放疗优化函数的选择界面

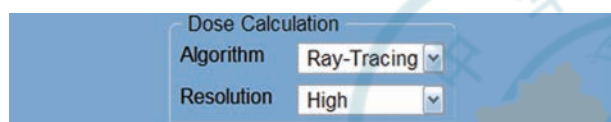


图 13 原发性三叉神经痛放疗剂量算法和分辨率选择示例

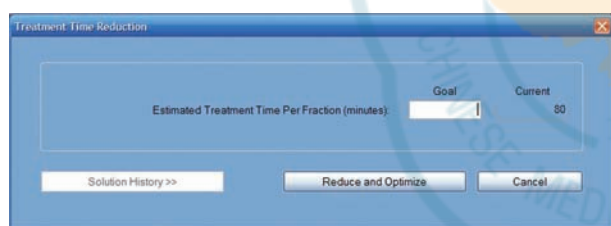


图 14 原发性三叉神经痛放疗减时间优化设置界面

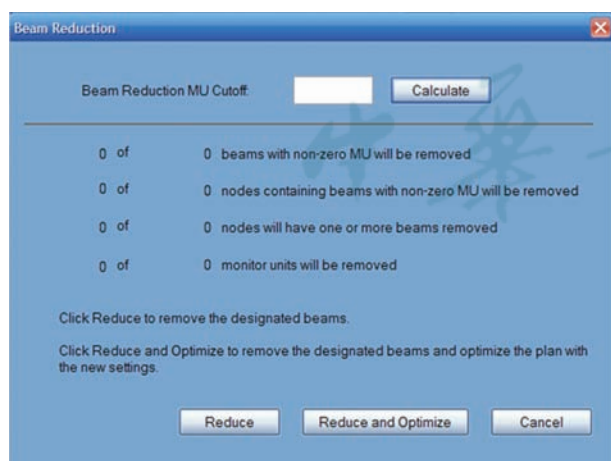


图 15 原发性三叉神经痛放疗减射束优化设置界面

7.4.2 计划评估

利用横断位、矢状位和冠状位的剂量分布, DVH, 治疗时间及适形指数等物理学指标等评价治疗计划质量。图 17 是 1 例右侧原发性三叉神经痛计划的横断位、矢状位和冠状位的剂量分布图, 图

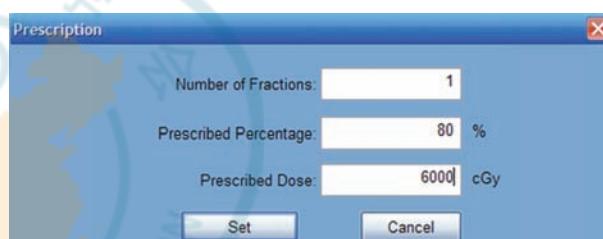


图 16 原发性三叉神经痛放疗计划处方剂量归一设置界面

18 是该例右侧原发性三叉神经痛计划靶区和危及器官的 DVH, 图 19 是该例计划靶区和危及器官的剂量统计结果。考虑从以下几个方面进行评价:

a) 靶区周围危及器官的最大受量和体积受量在安全范围之内(参照 Timmerman tables.2021 的剂量限制标准)。

b) 靶区覆盖率 > 95%, 95% 处方剂量覆盖 99% 的靶区体积, 当周围危及器官离靶区距离过近, 保证危及器官安全与靶区覆盖率有冲突时, 优先保证安全。

c) 计划实施效率如何, 治疗时间是否合适。

d) 适形指数 (conformal index, CI) 定义为处方剂量线包绕的所有组织体积与处方剂量线包绕的靶体积之比, 理想值为 1, 通常在 1.1~1.5 之间, 但当靶区形状特别复杂、连贯性较差时, 优先保证覆盖率, CI 可适当放宽。

e) 由于 CI 的不完善, 没有考虑到处方剂量线是否完全包绕靶体积, 在某些极端情况下, CI 值很好, 但实际靶体积剂量分布却很差。例如处方剂量线收得比较紧, 包绕的体积全部是肿瘤体积, 此时 CI 为 1, 然而处方剂量线却没有完全包绕靶体积,



即靶体积欠量。因此定义 CI 与覆盖率的比值为新适形指数(new conformal index, nCI), 兼顾了剂量的适形度和覆盖率。

f) 仔细评估各剂量线覆盖正常组织体积的大小、靶区外是否存在剂量热点等, 评估剂量跌落是否满足预期要求, 应用梯度指数(gradient index, GI)来评估, GI 定义为 50% 处方剂量线覆盖体积与 100% 处方剂量覆盖体积之比, 头部肿瘤要求 $GI < 3.0$ 。

g) 因为射波刀计划系统为非等中心、非共面照射, 有时有多条射束在远端相交, 容易出现远端高剂量点, 所以需要物理师和医师仔细检查距离靶区较远的地方是否有高剂量点。

h) 均质指数(homogeneity index, HI) 定义为靶区最大剂量与处方剂量之比, 反映靶区内剂量均匀度的优劣, 射波刀计划系统的 DVH 显示的最大点为 100%, 处方剂量归一到 80% 时均匀度为 1.25, 都是固定的, 所以射波刀系统的 HI 指数并无太大意义。射波刀的最大剂量点远大于处方剂量, 所以射波刀的计划系统不考虑热点的问题, 这同时也要求射波刀治疗具备高精度度, 否则高剂量点落到危及器官处会造成严重的不良反应。

i) 治疗计划是否已无改进的余地, 可以通过高年资物理师根据临床经验判断或借助计划预测软件判断。

7.5 生成治疗计划报告

将医师审核允许通过的计划保存为可执行计划, 然后生成治疗计划报告, 用于物理师核查计划、医师抄写治疗单。打印的治疗计划报告应注意以下几点:

a) 治疗的计划“Plan”命名为: 患者姓名+确认计划的当天日期;

b) 打印的内容包括计划信息总览(各参数信息列表)、射束路径中所有射束的跳数列表、剂量统计

表, MR 图像的横断面、矢状面和冠状面的剂量分布图, 以及靶区和危及器官的剂量体积直方图。

7.6 局限性

原发性三叉神经痛的放射外科治疗设备包括伽玛刀和射波刀, 本指南针对目前临床应用中计划设计比较复杂的射波刀技术进行了详细地说明, 没有太多涉及伽玛刀的计划设计等, 同时本指南的计划设计流程以 G4 射波刀的 MulitiPlan 计划系统为例, G4 射波刀系统还提供了“Monte Carlo”算法的选项, 但因临床工作中应用较少且在头部病灶的计算中, “Monte Carlo”算法与射线追踪算法(Ray-Tracing)的差异很小^[39], 本指南中没有涉及“Monte Carlo”算法的应用。另外, 本指南中也没有过多的内容涉及伽玛刀的计划系统, 但两者整体计划设计的基本思路相同。

G4 射波刀所配备的计划系统无法对危及器官的体积进行限值, 如果需要限定危及器官的体积受量, 需要通过手动勾画辅助结构来实现。射波刀计划系统无法手动选择射束的入射角度及每个射束的跳数, 需要根据我们的设置, 例如准直器的选择、MU 限值设置、剂量优化条件设置、优化函数的选择等来自动布野。

8 疼痛复发的治疗

经由放射外科治疗的原发性三叉神经痛患者中仍有一定比例疼痛复发, 国内研究显示伽玛刀治疗后患者出现至少 1 次复发的概率约为 32%~34%, 复发时间为治疗完成后 6~48 个月^[5]。国外研究提示治疗后平均 3 年内, 有相当数量的患者出现疼痛复发^[40], 50% 以上的患者, 5 年内出现复发, 在接受了二次放射外科治疗和其他治疗无效后的放射外科补救治疗的患者中, 5 年内复发率仍超过 50%^[41-42]。已有的射波刀研究报告的平均复发率为 25.8%, 平均复发时间为治疗后 9 个月^[5]。但对复发患者的二次甚至三次治疗而言, 放射外科治疗

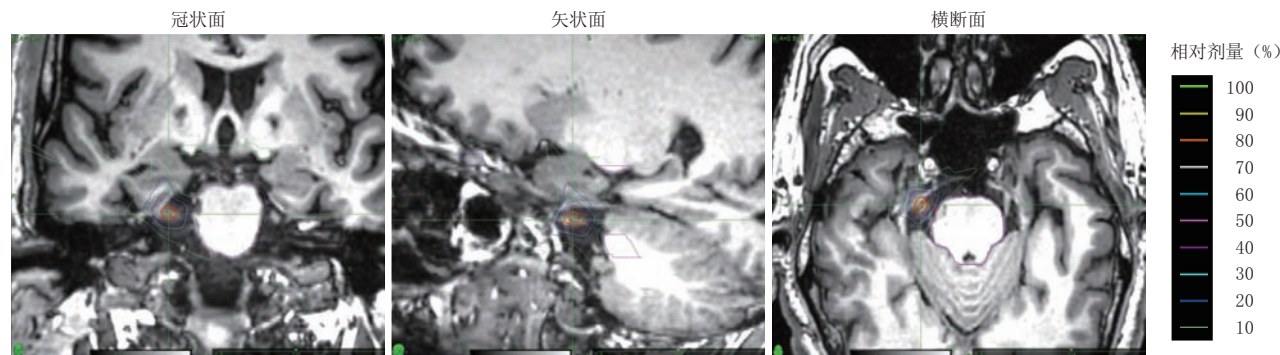


图 17 右侧原发性三叉神经痛患者放疗计划的冠状面、矢状面和横断面剂量分布示例

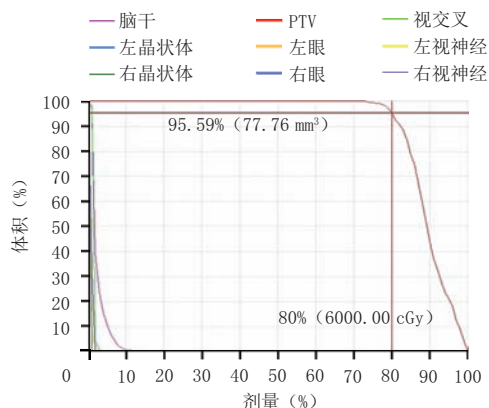


图 18 1 例右侧原发性三叉神经痛患者放疗计划靶区(PTV)和危及器官的剂量体积直方图

VOI	Min (cGy)	Mean (cGy)	Max (cGy)	CI	nCI	HI	Coverage
PTV	5501.72	6719.80	7500.00	1.30	1.36	1.25	95.59%
LEN_L	39.60	40.56	41.66	n/a	n/a	n/a	n/a
LEN_R	39.25	39.71	40.40	n/a	n/a	n/a	n/a
BrainStem	54.13	188.40	1386.59	n/a	n/a	n/a	n/a
Eye_L	38.45	41.36	45.89	n/a	n/a	n/a	n/a
Eye_R	39.02	40.52	43.14	n/a	n/a	n/a	n/a
OpticChiasm	69.81	106.61	298.01	n/a	n/a	n/a	n/a
OpticNrv_L	41.31	53.92	91.78	n/a	n/a	n/a	n/a
OpticNrv_R	42.23	67.43	114.33	n/a	n/a	n/a	n/a
[PTV] Shell 1	2820.90	4461.06	5459.14	n/a	n/a	n/a	n/a
[PTV] Shell 2	664.80	1799.47	3528.27	n/a	n/a	n/a	n/a
[PTV] Shell 3	189.52	671.19	2010.76	n/a	n/a	n/a	n/a
[PTV] Shell 4	96.36	203.74	974.02	n/a	n/a	n/a	n/a
[PTV] Shell 5	46.23	86.46	883.04	n/a	n/a	n/a	n/a

注:与图 18 为同 1 例患者;VOI 为感兴趣区域;PTV 为计划靶区;LEN 为晶状体;L 表示左;R 表示右;BrainStem 为脑干;Eye 为眼;OpticChiasm 为视交叉;OpticNrv 为视神经;shell 是剂量约束环;CI 为适形指数;HI 为均匀性指数

图 19 1 例右侧原发性三叉神经痛患者放疗计划靶区和危及器官剂量统计结果界面

仍是有效的选择^[5,41]。治疗后复发的再次放射外科治疗,尤其是三次或以上的治疗,主要的风险是不良反应^[41],因为重复治疗可以提高疼痛的缓解率,但会增加不良反应的发生率^[1]。国内研究报告推荐首次选择单靶区治疗的患者,复发后二次治疗,靶区位置选择上推荐向三叉神经半月节方向靠近,并保持同首次治疗靶区 50% 重合,以获得较好的治疗效果^[5]。目前国外进行的最大规模的三次及以上治疗次数的放射外科治疗原发性三叉神经痛的研究中,重复治疗的靶区选取了更远端的神经部分,以保证治疗体积不变^[42]。各治疗中心可以根据患者的实际反应、治疗效果及不良反应,选择不同的治疗时间和次数。

9 疼痛控制及影响因素

伽玛刀治疗原发性三叉神经痛的起效时间通常在治疗后 15~81 d^[5]。射波刀最早起效时间在 24~72 h 内^[43],具体疼痛缓解时间各中心报道不一,差异较大,综合来看平均疼痛缓解期在 1 个月

左右^[44]。

放射外科治疗三叉神经痛的疗效依照 BNI 疼痛强度评分进行评估。一项回顾性多中心放射外科治疗三叉神经痛的研究(射波刀 263 例,伽玛刀 5687 例)表明:射波刀治疗后疼痛缓解率(包含服药)为 50%~100%,平均 79.3%;伽玛刀治疗后疼痛缓解率(包含服药)为 66.6%~100%,平均 84.8%,且两者之间差异无统计学意义^[1]。既往报道中伽玛刀治疗后疼痛的复发率平均为 24.6%,复发的平均时间是 6~48 个月后;射波刀治疗后疼痛的复发率平均 25.8%,时间 1~43 个月,平均 9 个月^[1]。有报道称伽玛刀治疗后 7 年的疼痛缓解率为 22%~59.7%,10 年的疼痛缓解率为 30%~45.3%^[1]。黄立超等^[45-46]的多项不同研究中,利用射波刀治疗老年人群原发性三叉神经痛的疼痛控制有效率为 95%~97%;潘绵顺等^[47]的研究采用患者自我报告疼痛的控制、生活满意度指数 A (life satisfaction index A, LSI-A) 的变化进行伽玛刀治疗后的疗效评估。结果表明,疼痛控制有效率为 91%;治疗后 LSI-A 总分平均值明显高于治疗前 $[(36.25 \pm 3.87) : (25.67 \pm 3.50), P < 0.05]$;伽玛刀放射外科治疗三叉神经痛显著缓解疼痛并提高患者生活质量。

影响伽玛刀疗效的积极因素包括典型的症状、对伽玛射线敏感、对卡马西平敏感、有血管压迫、出现面部麻木,以及三叉神经痛病史较短即疼痛起病早期接受治疗等^[1,5];射波刀治疗前曾接受的治疗方式和数量会影响治疗结果^[48];较高的疼痛评分是三叉神经痛预后的积极因素^[49];神经血管冲突的出现可能会有积极的影响^[50]。病史持续时间、既往手术治疗、放射外科治疗、糖尿病等都对治疗响应的持续时间有负面影响^[5,51-52],糖尿病亦为负面因素,而既往手术治疗可能是长期疼痛控制的负面预测因素^[1]。

10 不良反应

不良反应的发生率与靶区位置、靶区长度和剂量相关^[2]。有研究显示,既往接受手术治疗和放射外科治疗的原发性三叉神经痛患者可能有更高的感觉减退风险^[1]。接受伽玛刀和射波刀治疗的患者不良反应发生率差异没有统计学意义^[1]。目前尚无研究报告明确的药物或其他物理方法可以减少放射外科治疗原发性三叉神经痛所产生的不良反应发生率。

10.1 面部感觉减退

感觉迟钝、感觉减退、面部麻木等是放射外科



治疗原发性三叉神经痛最常见的不良反应,其发生率与治疗的神经长度、与脑干的距离及剂量成正比,平均出现时间为6~36个月。严重感觉麻木或感觉缺失的患者在接受伽玛刀治疗的患者中大约占3%(0%~17.3%),在接受射波刀治疗的患者中大约占29.1%(11.8%~51.2%)^[1-2]。对麻木感觉障碍及患者的包容性暂无明确量化标准,多采用BNI麻木评分。Fariselli等^[19]的射波刀治疗三叉神经痛的报道中无麻木发生,认为可能与治疗长度小于5 mm有关。Lim等^[43]研究发现靶区平均长度为8 mm患者的不良反应发生率显著高于靶区平均长度为6 mm的患者。

10.2 其他不良反应

其他不良反应非常罕见,例如痛性感觉缺失、味觉障碍、干眼综合征、听力受损、咀嚼肌无力等^[2]。部分不良反应如感觉传入性疼痛、角膜炎、干眼症等,仅在照射后部靶区(REZ)时可观察到^[53]。已有的极少数病例报道,提示伽玛刀治疗原发性三叉神经痛后,照射视野内出现动脉瘤,其具体机制仍有待阐明^[54]。已有充分的证据证实,放射性坏死是立体定向放射治疗神经系统恶性肿瘤的不良反应。但其在治疗原发性三叉神经痛的发生率尚不明确,目前仅有极少数的病例报道^[55]。初次咀嚼症(first bite syndrome, FBS),是指进食第一口食物时出现的疼痛、痉挛症状,目前仅1例放射外科治疗三叉神经痛引发的病例报道^[56]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 本指南项目申请单位解放军总医院第一医学中心感谢放疗质控专家委员会委员在指南审定过程中提供的专家意见(名单在下方列出,其中委员排名不分先后);感谢第一届放疗质控专家委员会委员在指南立项中反馈的专家意见;感谢李文涛(西安交大第一附属医院神经外科)、周伽右、杜乐辉、雷霄(解放军总医院第一医学中心)、李纪伟物理师(中核安科锐天津医疗科技有限公司)等国内同行也对本指南的撰写提出了很好的建议和意见;感谢何海青编辑(《中华放射肿瘤学杂志》编辑部)对指南稿件编排规范给予的专业意见;感谢指南起草小组成员在指南起草过程中付出的努力;感谢放疗质控专家委员会秘书处在本指南征集、修订、印刷发布过程中的付出

指南主要起草人 潘隆盛、曲宝林、张剑宁、黄立超、白敬民、王金媛、戴相昆(解放军总医院第一医学中心),孙时斌(首都医科大学附属北京天坛医院北京市神经外科研究所),梁军潮(南部战区总医院),潘绵顺(武警部队上海肿瘤放射治疗中心),王伟(四川大学华西医院),孙君昭(解放军总医院第六医学中心神经外科头部伽玛刀中心),徐德生(天津医科大学第二医院),刘云默(解放军总医院第一医学中心)

指南审定人 王平(天津医科大学肿瘤医院)、王军(河北省肿瘤医院)、王奋(海南省人民医院)、王晖(湖南省肿瘤医院)、王小虎(中

国科学院近代物理研究所/兰州重离子医院)、王若峥(新疆医科大学附属肿瘤医院)、王俊杰(北京大学第三医院)、王绿化(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、尹勇(山东省肿瘤医院)、邓小武(中山大学肿瘤防治中心)、卢冰(贵州医科大学附属医院/贵州省肿瘤医院)、申良方(中南大学湘雅医院)、白彦灵(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、曲宝林(中国人民解放军总医院第一医学中心)、朱小东(广西医科大学附属肿瘤医院)、刘士新(吉林省肿瘤医院)、刘孟忠(中山大学肿瘤防治中心)、李光(中国医科大学附属第一医院)、李红卫(山西省肿瘤医院)、李金高(江西省肿瘤医院)、李宝生(山东省肿瘤医院)、李晔雄(中国医学科学院肿瘤医院)、杨怡萍(陕西省肿瘤医院)、吴永忠(重庆市肿瘤医院)、吴君心(福建省肿瘤医院)、邱杰(北京协和医院)、何侠(江苏省肿瘤医院)、张福泉(北京协和医院)、陈凡[青海大学附属(肿瘤)医院]、陈传本(福建省肿瘤医院)、陈晓钟[中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)]、郁志龙(内蒙古医科大学附属医院)、易俊林(中国医学科学院肿瘤医院)、金晶(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院/中国医学科学院肿瘤医院)、郎锦义(四川省肿瘤医院·电子科技大学附属肿瘤医院)、赵仁(宁夏医科大学肿瘤医院)、胡伟刚(复旦大学附属肿瘤医院)、胡德胜(湖北省肿瘤医院)、柏森(四川大学华西医院)、袁智勇(天津医科大学肿瘤医院)、倪昕晔(常州市第二人民医院)、鄂明艳(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、章真(复旦大学附属肿瘤医院)、葛红(河南省肿瘤医院)、谢丛华(武汉大学中南医院)、戴建荣(中国医学科学院肿瘤医院)、魏世鸿(甘肃省肿瘤医院)

参 考 文 献

- [1] Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review [J]. J Neurosurg, 2018, 130(3): 733-757. DOI: 10.3171/2017.9.JNS17545.
- [2] Marchetti M, Pinzi V, De Martin E, et al. Radiosurgery for trigeminal neuralgia: the state of art[J]. Neurol Sci, 2019, 40(Suppl 1):153-157. DOI: 10.1007/s10072-019-038 14-6.
- [3] Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide[J]. Pract Neurol, 2021, 21(5): 392-402. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002782.
- [4] Jones MR, Urits I, Ehrhardt KP, et al. A comprehensive review of trigeminal neuralgia[J]. Curr Pain Headache Rep, 2019, 23(10):74. DOI: 10.1007/s11916-019-0810-0.
- [5] 世界华人神经外科医师协会放射神经外科专业委员会. 中国三叉神经痛伽玛刀放射外科治疗专家共识(2020版)[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(10):984-989. DOI: 10.3760/cmaj.cn112050-20200403-00203. International Chinese Neurosurgical Sciences Physicians Association-Radiosurgery Neurosurgery Specialty Committee. Expert consensus on gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia in China (2020 Edition) [J]. Chin J Neurosurg, 2020, 36(10):984-989. DOI: 10.3760/cmaj.cn112050-20200403-00203.
- [6] Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis[J]. Brain, 2001, 124(Pt 12): 2347-2360. DOI: 10.1093/brain/124.12.2347.
- [7] Chen GQ, Wang XS, Wang L, et al. Arterial compression of nerve is the primary cause of trigeminal neuralgia[J]. Neurol Sci, 2014, 35(1):61-66. DOI: 10.1007/s10072-013-1518-2.
- [8] 叶春林, 潘绵顺, 李勇, 等. 伽玛刀及射波刀放射外科治疗三叉神经痛的疗效对比分析[J]. 立体定向和功能性神经外



- 科杂志, 2015, 28(2): 102-105.
- Ye CL, Pan MS, Li Y, et al. The efficacy of gamma knife and cyberknife radiosurgery for trigeminal neuralgia[J]. Chinese Journal of Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2015, 28(2): 102-105.
- [9] Maarbjerger S, Di Stefano G, Bendtsen L, et al. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment[J]. Cephalalgia, 2017, 37(7):648-657. DOI: 10.1177/0333102416687280.
- [10] Boling W, Song M, Shih W, et al. Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: a comparison of dose protocols[J]. Brain Sci, 2019, 9(6):134. DOI: 10.3390/brainsci9060134.
- [11] Kumar S, Rastogi S, Kumar S, et al. Pain in trigeminal neuralgia: neurophysiology and measurement: a comprehensive review[J]. J Med Life, 2013, 6(4):383-388.
- [12] Cole CD, Liu JK, Apfelbaum RI. Historical perspectives on the diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia[J]. Neurosurg Focus, 2005, 18(5): E4. DOI: 10.3171/foc.2005.18.5.5.
- [13] Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options[J]. Neurosciences (Riyadh), 2015, 20(2): 107-114. DOI: 10.17712/nsj.2015.2.20140501.
- [14] Al-Otaibi F, Alhindi H, Alhebshi A, et al. Histopathological effects of radiosurgery on a human trigeminal nerve[J]. Surg Neurol Int, 2014, 4(Suppl 6): S462-S467. DOI: 10.4103/2152-7806.125463.
- [15] Mendel JT, Schroeder S, Plitt A, et al. Expanded radiosurgery capabilities utilizing Gamma Knife Icon™[J]. Cureus, 2021, 13(3):e13998. DOI: 10.7759/cureus.13998.
- [16] Romanelli P, Heit G, Chang SD, et al. Cyberknife radiosurgery for trigeminal neuralgia[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2003, 81(1-4): 105-109. DOI: 10.1159/000075112.
- [17] Maesawa S, Salame C, Flickinger JC, et al. Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia[J]. J Neurosurg, 2001, 94(1): 14-20. DOI: 10.3171/jns.2001.94.1.0014.
- [18] Villavicencio AT, Lim M, Burneikiene S, et al. Cyberknife radiosurgery for trigeminal neuralgia treatment: a preliminary multicenter experience[J]. Neurosurgery, 2008, 62(3):647-655; discussion 647-655. DOI: 10.1227/01.neu.0000317313.46826.dc.
- [19] Fariselli L, Marras C, De Santis M, et al. CyberKnife radiosurgery as a first treatment for idiopathic trigeminal neuralgia[J]. Neurosurgery, 2009, 64(2 Suppl): A96-101. DOI: 10.1227/01.NEU.0000341714.55023.8F.
- [20] Adler JR, Bower R, Gupta G, et al. Nonisocentric radiosurgical rhizotomy for trigeminal neuralgia[J]. Neurosurgery, 2009, 64(2 Suppl): A84-90. DOI: 10.1227/01.NEU.0000341631.49154.62.
- [21] Park SH, Hwang SK, Kang DH, et al. The retrogasserian zone versus dorsal root entry zone: comparison of two targeting techniques of gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia[J]. Acta Neurochir (Wien), 2010, 152(7):1165-1170. DOI: 10.1007/s00701-010-0610-0.
- [22] Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, et al. Does increased nerve length within the treatment volume improve trigeminal neuralgia radiosurgery? A prospective double-blind, randomized study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(2): 449-454. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01606-6.
- [23] Conti A, Pontoriero A, Iati G, et al. Frameless stereotactic radiosurgery for treatment of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia[J]. World Neurosurg, 2017, 103: 702-712. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.102.
- [24] 戴毅, 吴建新, 倪晓影, 等. 射波刀在原发性三叉神经痛治疗中的初步应用探讨[J]. 中华全科医学, 2016, 14(4): 578-579, 594. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.04.021.
- Dai Y, Wu JX, Ni XY, et al. The discussion of treating primary trigeminal neuralgia with cyberknife[J]. Chinese Journal of General Practice, 2016, 14(4): 578-579, 594. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.04.021.
- [25] 朴京虎, 吴承远, 姜辉, 等. 射波刀治疗原发性三叉神经痛初步经验(附 15 例报道)[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2009, 22(2): 108-110.
- Piao JH, Wu CY, Jiang H, et al. Preliminary experience in the treatment of primary trigeminal neuralgia with cyberknife radiosurgery (case series of 15 patients) [J]. Chinese Journal of Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2009, 22(2): 108-110.
- [26] Conti A, Acker G, Pontoriero A, et al. Factors affecting outcome in frameless non-isocentric stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multicentric cohort study[J]. Radiat Oncol, 2020, 15(1): 115. DOI: 10.1186/s13014-020-01535-1.
- [27] Xu ZY, Schlesinger D, Moldovan K, et al. Impact of target location on the response of trigeminal neuralgia to stereotactic radiosurgery[J]. J Neurosurg, 2014, 120(3): 716-724. DOI: 10.3171/2013.10.JNS131596.
- [28] 潘绵顺, 李勇, 邱书珺. 三叉神经痛的发病机制及立体定向放射外科治疗进展[J]. 世界复合医学, 2015, (2): 144-148. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2015.02.10.
- Pan MS, Li Y, Qiu SJ. Advances of the pathogenesis of trigeminal neuralgia and the efficiency of stereotactic radiosurgery[J]. World Journal of Complex Medicine, 2015, (2): 144-148. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2015.02.10.
- [29] Patil CG, Veeravagu A, Bower RS, et al. CyberKnife radiosurgical rhizotomy for the treatment of atypical trigeminal nerve pain[J]. Neurosurg Focus, 2007, 23(6): E9. DOI: 10.3171/FOC-07/12/E9.
- [30] Tang CT, Chang SD, Tseng KY, et al. CyberKnife stereotactic radiosurgical rhizotomy for refractory trigeminal neuralgia[J]. J Clin Neurosci, 2011, 18(11): 1449-1453. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.03.012.
- [31] Ho A, Lo AT, Dieterich S, et al. Trigeminal neuralgia treatment dosimetry of the Cyberknife[J]. Med Dosim, 2012, 37(1): 42-46. DOI: 10.1016/j.meddos.2010.12.012.
- [32] Brunner T. A story of hypofractionation and the "Table on the Wall"[J]. Strahlenther Onkol, 2022, 198(8): 759-760. DOI: 10.1007/s00066-022-01947-w.
- [33] 王宏伟, 窦长武, 何占彪, 等. 三叉神经根受照长度对伽玛刀治疗三叉神经痛疗效的影响[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2014, 27(2): 70-72.
- Wang HW, Dou CW, He ZB, et al. Trigeminal nerve root length radiated effects on efficacy of Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia[J]. Chinese Journal of Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2014, 27(2): 70-72.
- [34] Shrivastava A, Mohammed N, Hung YC, et al. Impact of integral dose on the maintenance of pain relief in patients



- with idiopathic trigeminal neuralgia treated with upfront Gamma Knife radiosurgery[J]. *World Neurosurg*, 2019, 129:e375-e380. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.155.
- [35] Cheng WY, John RAJ. An overview of CyberKnife radiosurgery[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2006,3(4):229-243.
- [36] Adler JR, Chang SD, Murphy MJ, et al. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1997, 69(1-4 Pt 2): 124-128. DOI: 10.1159/000099863.
- [37] 徐伟,解传滨,鞠忠建,等. 射波刀准直器选择对原发性三叉神经痛治疗计划影响的评估[J]. *中国医学装备*, 2018, 15(7):8-13. DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2018.07.002. Xu W, Xie CB, Ju ZJ, et al. Assessment of the different CK collimator for the influence of treatment plan of primary TN[J]. *China Medical Equipment*, 2018, 15(7): 8-13. DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2018.07.002.
- [38] 朱锡旭,李兵. CyberKnife 立体定向放射治疗学[M]. 江苏: 凤凰科学技术出版社, 2014. Zhu XX, Li B. *CyberKnife Stereotactic Radiation Therapy* [M]. Jiangsu: Phoenix Science Press, 2014.
- [39] Wilcox EE, Daskalov GM, Lincoln H. Stereotactic radiosurgery-radiotherapy: should Monte Carlo treatment planning be used for all sites? [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2011, 1(4): 251-260. DOI: 10.1016/j.prro. 2011. 03.001.
- [40] Park H, Jeong SS, Chung HT, et al. Treatment planning factors associated with long-term outcomes of Gamma Knife surgery in patients with trigeminal neuralgia[J]. *World Neurosurg*, 2021, 151:e899-e910. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.05.008.
- [41] Helis CA, Hughes RT, Munley MT, et al. Results of a third Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia[J]. *J Neurosurg*, 2020, 134(3):1237-1243. DOI: 10.3171/2020. 2.JNS192876.
- [42] Gupta M, Sagi V, Mittal A, et al. Results of three or more Gamma Knife radiosurgery procedures for recurrent trigeminal neuralgia[J]. *J Neurosurg*, 2021, 135(6): 1789-1798. DOI: 10.3171/2020.10.JNS202323.
- [43] Lim M, Villavicencio AT, Burneikiene S, et al. CyberKnife radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia[J]. *Neurosurg Focus*, 2005, 18(5):E9. DOI: 10.3171/foc.2005. 18.5.10.
- [44] Karam SD, Tai A, Wooster M, et al. Trigeminal neuralgia treatment outcomes following Gamma Knife radiosurgery with a minimum 3-year follow-up[J]. *J Radiat Oncol*, 2014, 3(2):125-130. DOI: 10.1007/s13566-013-0134-3.
- [45] 黄立超,曲宝林,白敬民,等. 射波刀治疗原发性三叉神经痛 105 例分析[J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2019, 32(2):74-78. Huang LC, Qu BL, Bai JM, et al. Cyberknife radiosurgery for primary trigeminal neuralgia analysis of 105 cases[J]. *Chinese Journal of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2019, 32(2):74-78.
- [46] 黄立超,曲宝林,张治中,等. 老年患者原发三叉神经痛的射波刀治疗[J]. *中华保健医学杂志*, 2019, 21(4):298-301. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2019.04.003.
- Huang LC, Qu BL, Zhang ZZ, et al. Cyberknife radiosurgery in treating primary trigeminal neuralgia in elderly[J]. *Chinese Journal of Health Care and Medicine*, 2019, 21(4): 298-301. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2019.04.003.
- [47] 潘绵顺,王鹏,李勇,等. 原发性三叉神经痛伽玛刀放射外科治疗的有效性评估[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(5): 258-260, 263. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-9852.2012. 05.002. Pan MS, Wang P, Li Y, et al. The clinical study of gamma knife radiosurgery in the treatment of trigeminal neuralgia[J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2012, 18(5): 258-260, 263. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-9852.2012. 05.002.
- [48] Lucas JT, Nida AM, Isom S, et al. Predictive nomogram for the durability of pain relief from gamma knife radiation surgery in the treatment of trigeminal neuralgia[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(1): 120-126. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.023.
- [49] Singh R, Davis J, Sharma S. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a retrospective multi-institutional examination of treatment outcomes[J]. *Cureus*, 2016, 8(4): e554. DOI: 10.7759/cureus.554.
- [50] Brisman R, Khandji AG, Mooij RB. Trigeminal nerve-blood vessel relationship as revealed by high-resolution magnetic resonance imaging and its effect on pain relief after Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia[J]. *Neurosurgery*, 2002, 50(6): 1261-1266, discussion 1266-1267. DOI: 10.1097/0000 6123-200206000-00015.
- [51] Mousavi SH, Niranjana A, Huang MJ, et al. Early radiosurgery provides superior pain relief for trigeminal neuralgia patients[J]. *Neurology*, 2015, 85(24):2159-2165. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002216.
- [52] Karam SD, Tai A, Snider JW, et al. Refractory trigeminal neuralgia treatment outcomes following CyberKnife radiosurgery[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:257. DOI: 10.1186/ s13014-014-0257-8.
- [53] Dupic G, Biau J, Lemaire JJ, et al. Functional stereotactic radiosurgery: indications and perspectives [J]. *Cancer Radiother*, 2020, 24(2): 166-173. DOI: 10.1016/j.canrad. 2020.01.009.
- [54] Dominguez L, Saway B, Benko MJ, et al. Ruptured distal superior cerebellar artery aneurysm after Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: a case report and review of the literature[J]. *World Neurosurg*, 2020, 135: 2-6. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.10.136.
- [55] Wang AP, Suryavanshi T, Marcucci M, et al. Radiation necrosis following stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia[J]. *Can J Neurol Sci*, 2020, 47(3): 425-427. DOI: 10.1017/cjn.2020.24.
- [56] Redon S, Graillon N, Régis J, et al. First bite syndrome after trigeminal radiosurgery: case report and pathophysiology[J]. *Headache*, 2018, 58(10): 1680-1681. DOI: 10.1111/head.13449.

