

系统摆位误差对保护海马脑预防照射的剂量学影响

王攀,陈俊杰,赵婷,杨万福,孔伟,叶红强,尚钧
宁夏医科大学总医院肿瘤医院放疗科,宁夏 银川 750004

【摘要】目的:研究不同系统摆位误差对肺癌的保护海马脑预防照射剂量分布的影响。**方法:**随机选取20例肺癌脑预防照射患者,均采取保护海马的脑预防照射。通过在计划系统中移动治疗计划的等中心,分别模拟患者在三维6个方向上1、3和5 mm系统摆位误差。移动等中心后的计划,在不做通量计算的情况下,重新计算剂量分布。分析在不同系统摆位误差下,靶区和危及器官剂量分布的变化情况以及系统摆位误差对靶区和危及器官剂量影响的敏感度。**结果:**系统摆位误差为1、3和5 mm时,CTV D₉₀在三维6个方向的剂量变化均值均未超过2%。误差为1 mm时,CTV D₉₀的剂量变化仅脚方向有统计学意义($P<0.05$);误差为3 mm时,CTV D₉₀的剂量变化仅头脚方向有统计学意义($P<0.05$);误差为5 mm时,CTV D₉₀的剂量变化仅头脚方向和背部方向有统计学意义($P<0.05$)。系统摆位误差为1 mm时,海马体剂量变化均值在左右方向和头脚方向均大于3%;系统摆位误差为3、5 mm时,海马在三维6个方向的剂量变化均值均超过10%;对于海马剂量变化,仅1 mm误差下背部方向无统计学意义($P>0.05$),其余误差下所有方向的剂量变化,有统计学意义($P<0.05$)。系统摆位误差为1 mm时,海马、左右眼球和左右晶体剂量变化大于5%的占比分别是26.19%、26.20%、26.19%、10.71%、17.86%;系统摆位误差为3 mm时,海马、左右眼球、左右晶体和左右视神经剂量变化大于10%的占比分别是97.62%、69.05%、66.67%、30.95%、25.00%、1.19%、3.57%。靶区和海马均在头脚方向误差敏感度最大。**结论:**系统摆位误差对CTV剂量影响较小,CTV外扩3 mm形成的PTV足以保证靶区接受足够的处方剂量的照射。危及器官尤其是海马、眼球和眼晶体对系统摆位误差尤为敏感,且误差越大对剂量分布的影响越大。因此在实际治疗的过程中要严格控制摆位误差尤其是头脚方向的摆位误差。

【关键词】海马;脑预防照射;系统摆位误差;剂量分布

【中图分类号】R815.6

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)08-0930-05

Dosimetric effects of systematic setup errors on hippocampus sparing prophylactic cranial irradiation

WANG Pan, CHEN Junjie, ZHAO Ting, YANG Wanfu, KONG Wei, YE Hongqiang, SHANG Jun

Department of Radiotherapy, Cancer Hospital, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

Abstract: Objective To investigate the effects of different systematic setup errors on the dose distribution in hippocampus sparing prophylactic cranial irradiation for lung cancer. Methods A total of 20 lung cancer patients were randomly selected, and all of them received hippocampus sparing prophylactic cranial irradiation. The systematic setup errors of 1, 3 and 5 mm in three-dimensional 6 directions were simulated by moving the isocenter of the treatment plan in treatment planning system, respectively; and then the dose distributions of the generated plans with different systematic setup errors were recalculated without flux calculation. Under different systematic setup errors, the changes of dose distribution in target area and organs-at-risk to systematic setup errors were analyzed, and the sensitivity of dosimetric parameters of target areas and organs-at-risk were discussed. Results The mean dose deviation of CTV D₉₀ did not exceed 2% in the 6 directions with the systematic setup errors of 1, 3 and 5 mm. The significant dose variation of CTV D₉₀ was only found in inferior direction (systematic setup error of 1 mm), in superior and inferior directions (systematic setup error of 3 mm), and in superior, inferior and posterior directions (systematic setup error of 5 mm) (all $P<0.05$). When the systematic setup error was 1 mm, the mean dose deviation of the hippocampus was greater than 3% in left-right and superior-inferior directions. With the systematic setup error of 3 mm and 5 mm, the mean dose deviation of the hippocampus was more than 10% in the 6 direction. Except for the hippocampus

【收稿日期】2021-02-05

【作者简介】王攀,助理工程师,研究方向:肿瘤放射物理,E-mail: 656894018@qq.com

【通信作者】尚钧,高级工程师,研究方向:肿瘤放射物理,E-mail: shangjun138118@163.com

dose deviation in posterior direction under the systematic setup error of 1 mm ($P>0.05$), the hippocampus dose deviations were statistically significant ($P<0.05$). When the systematic setup error was 1 mm, the proportions of the dose deviations greater than 5% for hippocampus, left and right eyeballs and left and right lens were 26.19%, 26.20%, 26.19%, 10.71% and 17.86%, respectively. When the systematic setup error was 3 mm, the proportions of the dose deviation greater than 10% for hippocampus, left and right eyeballs, left and right lens and left and right optic nerve was 97.62%, 69.05%, 66.67%, 30.95%, 25.00%, 1.19% and 3.57%, respectively. Both target area and the hippocampus had the highest error sensitivity in superior-inferior direction. Conclusion Systematic setup error has little effect on CTV dose distribution, and the PTV formed by CTV with an expansion of 3 mm is adequate to ensure that the target area receives sufficient prescription dose. Organs-at-risk, especially the hippocampus, eyeball and lens, are particularly sensitive to systematic setup error. The larger the error is, the greater the effect on the dose distribution is. Therefore, in treatment practice, it is necessary to strictly control the setup error, especially the setup error in superior-inferior direction.

Keywords: hippocampus; prophylactic cranial irradiation; systematic setup error; dose distribution

前言

脑预防性照射作为小细胞肺癌患者的标准治疗手段,可有效降低脑转移的发生率,提高患者生存率,但患者后期容易出现神经认知功能障碍^[1],造成远期的认知功能损伤,临床研究表明,位于海马回的神经干细胞在神经认知功能中有着至关重要的作用,且神经干细胞对放射线的敏感性很强,这也是大多数肺癌脑预防照射患者治疗后期出现不同程度神经认知功能障碍的主要原因^[2-5]。为保护患者治疗后期的认知功能,提高生存质量,提出了保护海马的肺癌脑预防照射^[6-7]。目前能实现保护海马的放疗技术主要有螺旋断层放疗系统(Tomotherapy, TOMO)、容积旋转调强放疗(Volumetric Modulated Arc Radiotherapy, VMAT)和调强适形放疗(Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT),本机构采用的是Pinnacle放疗计划系统中的IMRT技术设计放疗计划,由于海马在全脑组织中解剖位置的复杂性和特殊性,为满足海马剂量限量,海马体周围的剂量梯度变化很大,高剂量梯度对治疗过程中患者摆位精度提出了更高的要求,因此很有必要研究摆位误差引起的剂量偏差。有研究表明与随机误差相比,系统摆位误差对剂量影响更显著,且头颈部肿瘤摆位误差大多分布在3 mm以下,很少出现大于3 mm的情况^[8-10]。基于此,本研究分析了1、3、5 mm共3种系统摆位误差对保护海马脑预防照射剂量分布的影响。

1 材料与方法

1.1 病例选取

随机选取宁夏医科大学总医院肿瘤医院2018年~2019年小细胞肺癌患者20例,所有患者均未发生脑转移。

1.2 定位及靶区勾画

20例患者均采取仰卧位,热塑面罩固定,应用

Philips大孔径CT扫描定位,扫描层厚3 mm。在相同体位下,20例患者均行头部核磁扫描,扫描层厚3 mm。将CT定位图像与MRI图像进行图像融合,由放疗科医生在定位CT图像中勾画临床靶区(Clinical Target Volume, CTV)和危及器官(海马、眼球、眼晶体、视神经、视交叉),全脑CTV外放3 mm为计划靶区(Planning Target Volume, PTV),海马外放5 mm为海马剂量跌落区域。

1.3 计划设计

在Pinnacle计划系统上,分别为20例患者设计IMRT计划,选用6 MV X射线,采用9个均分共面野(200°、240°、280°、320°、0°、40°、80°、120°、160°)和1个带有90°床脚的非共面野照射,根据每个计划的不同情况给予准直器一定的角度。处方剂量为2.5 Gy×10次,危及器官剂量限值:海马≤10 Gy、眼球≤9 Gy、晶体≤8 Gy、视神经≤30 Gy、视交叉≤30 Gy。

1.4 系统摆位误差的模拟

在Pinnacle计划系统中,通过移动放疗计划的等中心,分别模拟患者在三维6个方向(左/右、头/脚、腹/背)上的系统摆位误差。移动等中心后的计划,在不做通量计算的情况下,重新计算剂量分布。每例患者在原计划的基础上共生成18例计划,所有患者共生成360例计划。

1.5 计划评估

移动等中心前后,比较不同系统摆位误差下,CTV和危及器官剂量分布的变化情况,分析X、Y和Z方向的系统摆位误差对靶区和危及器官剂量影响的灵敏度差异。患者计划评估指标有:CTV D₉₀(90%靶区所接受的剂量),海马、眼球、晶体、视神经和视交叉最大剂量(D_{max})。剂量变化=(D_{系统摆位误差}-D_{原计划})/D_{原计划}×100%。

1.6 统计学方法

使用SPSS软件对数据进行统计学处理,在三维6个方向上分别对模拟系统摆位误差前后的靶区和

危及器官剂量进行配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区剂量分布变化

表1列出了1、3和5 mm系统摆位误差下CTV D_{90} 剂量变化百分值以及靶区剂量变化的配对 t 检验

结果。当系统摆位误差为1、3和5 mm时, CTV D_{90} 在三维6个方向上的剂量变化均值均<2%,且在脚方向剂量变化最大,其次是头方向;误差为1 mm时,除了脚方向,有统计学意义($P < 0.05$),其余5个方向的,没有统计学意义($P > 0.05$);误差为3 mm时,头脚方向,有统计学意义($P < 0.05$);误差为5 mm时,头脚方向和背部方向,有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 CTV D_{90} 剂量变化均值(%)

Tab.1 The mean percent dose deviation of CTV D_{90} (%)

摆位误差	左	右	头	脚	腹	背
1 mm	-0.22±0.82	-0.20±0.89	0.29±1.00	-0.48±1.09	-0.17±1.08	-0.28±0.91
3 mm	-0.15±0.88	-0.11±0.78	1.09±1.06	-1.20±1.04	-0.03±0.83	-0.46±0.86
5 mm	-0.18±0.89	-0.05±0.77	1.13±1.49	-1.68±1.40	0.16±0.71	-0.56±0.91
P_1 值	0.31	0.52	0.49	0.04	0.30	0.21
P_2 值	0.61	0.54	0.01	0.00	0.98	0.05
P_3 值	0.54	0.67	0.01	0.00	0.32	0.01

P_1 、 P_2 、 P_3 分别表示与原计划比较,摆位误差为1、3和5 mm时的 P 值

20例放疗计划在三维6个方向上的靶区剂量变化结果见图1~图3,由图可更明显地看出三维6个方向上的系统摆位误差对靶区CTV D_{90} 剂量影响的敏感度,脚方向的摆位误差对靶区剂量影响最敏感,头方向次之。

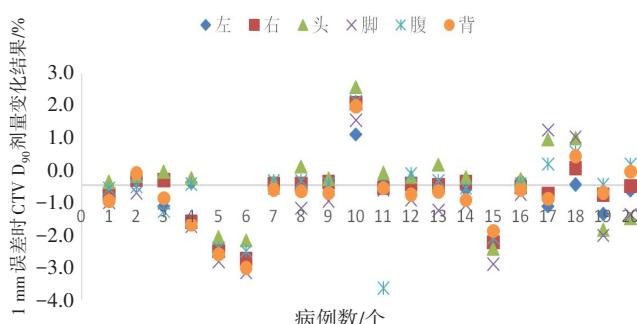


图1 1 mm系统误差CTV D_{90} 剂量变化分布图

Fig.1 Dose deviation distribution of CTV D_{90} for 1 mm systematic setup errors

2.2 危及器官剂量分布变化

表2列出了三维6个方向的系统摆位误差引起的海马体剂量变化百分值以及海马剂量变化的配对 t 检验结果。系统摆位误差为1 mm时,左右方向和头脚方向海马体剂量变化均值均大于3%,且头脚方向剂量变化均值大于左右方向,腹背方向海马剂量变化均值小于3%;系统摆位误差为3 mm和5 mm时,海马在三维6个方向的剂量变化百分值均超过10%;除1 mm误差下背部方向,无统计学意义外

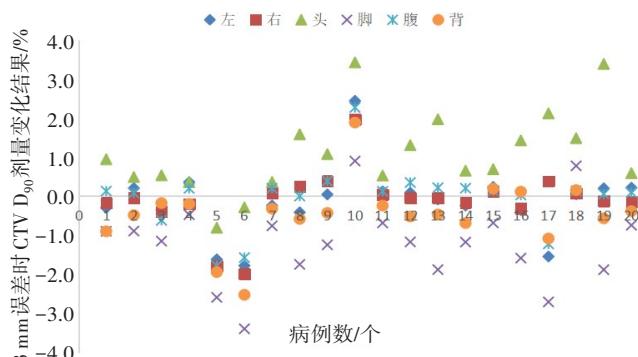


图2 3 mm系统误差CTV D_{90} 剂量变化分布图

Fig.2 Dose deviation distribution of CTV D_{90} for 3 mm systematic setup errors

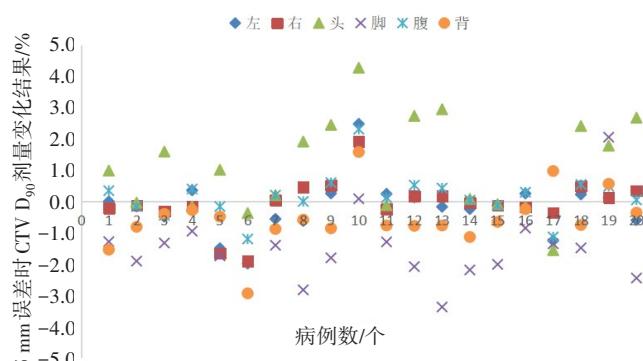


图3 5 mm系统误差CTV D_{90} 剂量变化分布图

Fig.3 Dose deviation distribution of CTV D_{90} for 5 mm systematic setup errors

($P > 0.05$),其余摆位误差下所有方向,有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表2 原计划和模拟计划间的海马剂量变化百分值(%)

Tab.2 Mean percent dose deviation of the hippocampus between simulation plan and normal plan (%)

摆位误差	左	右	头	脚	腹	背
1 mm	3.59±2.44	3.22±3.79	3.82±3.10	4.72±2.02	2.92±1.72	1.00±2.36
3 mm	18.42±3.62	18.16±7.09	24.45±8.44	25.11±5.76	12.78±9.58	11.90±2.48
5 mm	42.25±6.20	42.40±8.77	57.84±14.49	59.52±10.16	34.89±6.06	30.82±4.29
P_1 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.13
P_2 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00
P_3 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

P_1 、 P_2 、 P_3 分别表示与原计划比较摆位误差为1、3和5 mm时的P值

表3为剂量变化频率分布结果。系统误差为1 mm时,海马、眼球和晶体的剂量变化超过3%的频率均超过了30%,剂量变化超过5%的频率均超过了10%,视神经和视交叉均未出现剂量变化超过5%的情况,说明1 mm系统摆位误差对海马、眼球和晶体的剂量变化影响非常显著。当系统摆位误差为3 mm时,所有危及器官(海马、眼球、晶体、视神经、视交叉)剂量变化超过3%的频率均大于20%,海马体剂量变化超过10%的频率达到了97.62%,左右眼球和左右晶体剂量变化超过10%的频率分别是69.05%、66.67%、30.95%和25.00%,只有视交叉剂量变化未超过10%。当系统摆位误差为5 mm时,所有危及器官(海马、眼球、晶体、视神经、视交叉)剂量变化超过3%的频率均大于40%,海马体、眼球剂量变化超过10%的频率超过了89%,左右晶体、左右视神经剂量变化超过10%的频率分别是52.38%、44.05%、26.19%和23.81%,视交叉剂量变化超过10%的频率达到了2.38%。随着摆位误差的增加,造成危及器官剂量变化也越来越大。

3 讨论

由于海马解剖结构的复杂性和特殊性,为达到保护海马的目的,防止放疗后发生认知功能损伤,在放疗计划设计的过程中,海马区会形成很高的剂量梯度,高剂量梯度对放疗的精确摆位提出了更高的要求,临床研究表明3%~5%的剂量改变会降低肿瘤的控制率以及增加正常组织的并发症^[11-16],因此研究摆位误差对剂量的影响具有非常重要的意义。

相关研究表明随机误差所引起的剂量偏差具有随机性,在分次治疗的过程中随机误差在各个方向是随机出现的,对剂量分布影响较小,而系统误差会引起剂量线的整体偏移,对患者治疗效果产生较大的影响^[17-20]。临床研究发现头颈部患者的摆位误差基本在3 mm左右,很少出现超过3 mm的情况^[21-22],

表3 危及器官剂量变化频率分布(%)

Tab.3 Probability of organs-at-risk dose deviation(%)

摆位误差	危及器官	剂量变化百分值		
		>3%	>5%	>10%
1 mm	海马	57.14	26.19	0.00
	眼球-左	63.10	26.20	4.76
	眼球-右	58.33	26.19	2.38
	晶体-左	39.29	10.71	0.00
	晶体-右	32.14	17.86	0.00
	视神经-左	4.76	1.19	0.00
	视神经-右	11.90	0.00	0.00
	视交叉	0.00	0.00	0.00
3 mm	海马	100.00	100.00	97.62
	眼球-左	92.86	84.52	69.05
	眼球-右	91.67	88.10	66.67
	晶体-左	76.19	63.10	30.95
	晶体-右	51.19	42.86	25.00
	视神经-左	45.24	30.95	1.19
	视神经-右	46.43	17.86	3.57
	视交叉	22.62	5.95	0.00
5 mm	海马	100.00	100.00	100.00
	眼球-左	98.81	98.81	89.28
	眼球-右	98.81	98.81	90.48
	晶体-左	80.95	71.43	52.38
	晶体-右	73.81	65.47	44.05
	视神经-左	76.19	58.33	26.19
	视神经-右	76.19	55.95	23.81
	视交叉	41.67	22.62	2.38

基于此笔者只研究了1、3和5 mm系统摆位误差对剂量的影响。

通过模拟系统摆位误差发现1、3和5 mm系统摆位误差引起的CTV在三维6个方向的剂量变化均值均小于2%。误差为1 mm时,只有脚方向,有统计学意

义($P<0.05$)；误差为3 mm时,头脚方向,有统计学意义($P<0.05$)；误差为5 mm时,头脚方向和背部方向,有统计学意义($P<0.05$),说明系统摆位误差对靶区剂量影响较小,CTV外扩3 mm形成的PTV足以保证靶区接受足够的处方剂量的照射。而针对危及器官的研究发现当系统摆位误差为1 mm时,海马区剂量变化超过3%的频率为57.14%,超过5%剂量变化的频率为26.19%;眼球及眼晶体的剂量变化均超过了5%且频率均大于10.00%;当系统摆位误差为3 mm时,海马、眼球、眼晶体和视神经的剂量变化均超过了10%,仅视交叉的剂量变化未超过10%;当系统摆位误差为5 mm时,所有危及器官的剂量变化均超过了10%。对比靶区和危及器官受系统摆位误差的影响结果发现:系统摆位误差达到5 mm时,靶区CTV剂量变化结果均值仍小于2%;系统摆位误差仅为1 mm时,引起海马、眼球和晶体剂量变化超过3%的频率超过了30%。说明系统摆位误差对危及器官(尤其是海马、眼球和眼睛体)造成的剂量变化影响大于CTV,造成以上这种结果的主要原因是:(1)CTV和海马之间的高剂量梯度变化。由于海马体位于CTV之内,为满足靶区处方剂量覆盖率的同时达到保护海马的临床要求,会在海马体周围形成高剂量梯度;(2)眼球和眼晶体位于靶区和海马体的附近,且眼球临床剂量限值要低于900 cGy,因此眼球周围的剂量梯度变化也很大,对系统摆位误差同样很敏感。

对比靶区和海马在三维6个方向的对系统摆位误差的敏感度发现CTV和海马均在头脚方向误差敏感度最大,这与海马在全脑组织中的解剖结构有关。因此,在实际治疗的过程中尤其需要注意头脚方向的摆位误差,对保护海马的全脑预防性照射患者可以考虑采用图像引导放疗技术或者自适应技术来减少摆位误差,提高治疗的精确度。

本研究所选取的患者数量有限,且患者均来于宁夏医科大学总院肿瘤医院,在患者病历选取上可能存在局限性;仅仅讨论了患者治疗过程中引起剂量偏差的一个因素,对可能引起剂量偏差的其他因素(随机误差、叶片间的漏射等)缺乏系统性的研究,在今后的研究中应系统地考虑以上因素对剂量偏差的影响。

【参考文献】

- [1] GONDI V, HERMANN B P, MEHTA M P, et al. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(4): 487-493.
- [2] TADA E, PARENT J M, LOWENSTEIN D H, et al. X-radiation causes a prolonged reduction in cell proliferating in the dentate gyrus of adult rates[J]. Neuroscience, 2000, 99: 33-41.
- [3] RABER J, ROLA R, LEFEVOUR A, et al. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis[J]. Radiat Res, 2004, 162(1): 39-47.
- [4] TOFILON P J, FIKE J R. The radio response of the central nervous system: a dynamic process[J]. Radiat Res, 2000, 153(4): 357-370.
- [5] GONDI V, PUH S L, TOME W A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 093): a phase II multi-institutional trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(34): 3810-3816.
- [6] TOMAS K, RADIM J, PETR P, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy[J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 139.
- [7] REN Z, WEI K, JUN S, et al. Hippocampus-sparing whole-brain radiotherapy for lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 18(2): 127-131.
- [8] SIEBER J V, KEALL P J, WU Q, et al. Effect of patient setup errors on simultaneously integrated boost head and neck IMRT treatment plans[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(2): 422-433.
- [9] SU Z, WU J, KIRBY N, et al. SU-E-T-568: hippocampus and neural stem cell sparing using proton therapy in whole brain irradiation[J]. Med Phys, 2012, 39(6 Part 19): 3836.
- [10] VAN HERK M, REMEIJER P, RASCH C, et al. The probability of correct target dosage-dose population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(4): 1121-1135.
- [11] 王鑫,胡超苏,应红梅,等.摆位系统误差对鼻咽癌放疗剂量分布的影响[J].中国癌症杂志,2018,18(8): 620-625.
- [12] WANG X, HU C S, YING H M, et al. Systematic setup errors for intensity modulated radiation therapy in the nasopharyngeal carcinoma: effect on dose distribution[J]. China Oncology, 2018, 18 (8): 620-625.
- [13] DISCHE S, SANNDERS M I, WILLIAMX C, et al. Precision in reporting the dose given in a course of radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 1993, 29(3): 287-293.
- [14] DUTREIX A. When and how can we improve precision in radiotherapy?[J]. Radiother Oncol, 1984, 2(4): 275-292.
- [15] GUPTA T, CHOPRA S, KADAM A, et al. Assessment of three-dimensional set-up errors in conventional head and neck radiotherapy using electronic portal imaging device[J]. Radiat Oncol, 2007, 2 (1): 44.
- [16] CHO H L, PARK E T, KIM J Y, et al. Evaluation of radiotherapy setup accuracy for head and neck cancer using a 3-D surface imaging system [J]. J Instrum, 2013, 8(11): 11002.
- [17] GREGOV M, BOKULIC T, BUDANEC M, et al. Analysis of patient set-up errors in head and neck radiotherapy[C]. Tenth Symposium of the Croatian Radiation Protection Association, 2015.
- [18] VAN HERK M. Errors and margins in radiotherapy[J]. Semin Radiat Oncol, 2004, 14(1): 52-64.
- [19] XING L, LIN Z, DONALDSON S S, et al. Dosimetric effects of patient displacement and collimator and gantry angle misalignment on intensity modulated radiation therapy[J]. Radiother Oncol, 2000, 56 (1): 97.
- [20] KOVALCHUK N, FURUTAIN K M, MACDONALD O K, et al. Dosimetric effect of interfractional needle displacement in prostate high-dose-rate brachytherapy[J]. Brachytherapy, 2012, 11(2): 111-118.
- [21] HAMMERS J, MATNEY J, KAIDAR-PERSON O, et al. SU-F-T-516: effects of inter-fraction organ displacement/deformation on the delivered doses to the heart, esophagus, and lungs in patients receiving thoracic radiotherapy[J]. Med Phys, 2016, 43(6): 3582.
- [22] ASHOUR M G, SHOUMAN T H, HASSOUNA A H, et al. Measuring radiotherapy setup errors in IMRT treated head and neck cancer patients requiring bilateral neck irradiation, NCI-Egypt experience[J]. J Cancer Ther, 2017, 8(13): 1160-1168.
- [23] PRABHAKAR R, LAVIRAJ M A, HARESH K P, et al. Impact of patient setup error in the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiation therapy[J]. Phys Med, 2010, 26(1): 26-33.

(编辑:谭斯允)