

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна**  
**ННІ «Фізико-технічний факультет»**  
**Кафедра медичної фізики та біомедичних нанотехнологій**

## **Пояснювальна записка**

до дипломної роботи магістра

на тему (укр. мова) Дослідження кореляції вибору відступу CTV-PTV від  
обраної стратегії верифікації положення пацієнта під час променевої терапії  
пухлин голови та шії.

на тему (англ. мова) Study of the correlation between the selection of CTV-PTV  
margin and the chosen strategy for the verification of patient positioning during  
radiation therapy of head and neck tumors.

Виконав: студент 2 курсу, групи ТЛ-61

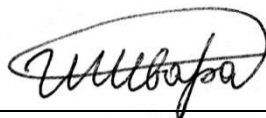
Напрямок підготовки 105 «Прикладна фізика та наноматеріали»



Юхим ЄГУНОВ

(підпис, прізвище та ініціали)

Науковий керівник:



Ірина ШЕІНА

(підпис, прізвище та ініціали)

Рецензент:



Інна АФАНАСЬЄВА

(підпис, прізвище та ініціали)

Харків 2023

## АНОТАЦІЯ

Єгунов Ю.К. – Дослідження кореляції вибору відступу СТВ-РТV від обраної стратегії верифікації положення пацієнта під час променевої терапії пухлин голови та шиї. – Рукопис.

Дипломна робота магістра за спеціальністю 105 «Прикладна фізика та наноматеріали» – Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків, 2023.

43 с., 7 рис., 17 табл., 24 джерела.

Дослідження фокусується на аналізі впливу обраної стратегії верифікації положення пацієнта на результати променевої терапії пухлин голови та шиї, зокрема в контексті величини відступу між клінічним і планувальним обсягами променевого лікування (СТВ-РТV). Мета дослідження полягає в визначенні оптимальних параметрів для підвищення ефективності променевого лікування. Отримані результати можуть зробити вагомий внесок у вдосконалення процедур та забезпечити вищу точність лікування пацієнтів із пухлинами у голові та шиї. Це дослідження спрямоване на оптимізацію практичних аспектів медичного впровадження, спираючись на систематичний аналіз кореляцій між вибраними стратегіями та кінцевими результатами лікування, що може відкрити нові перспективи для підвищення якості надання медичних послуг у сфері онкології.

**Ключові слова:** променева терапія, IMRT, VMAT, PTV, рак, ізоцентр, геометрична точність.

## SUMMARY

Yegunov Yu.K. – Study of the correlation between the selection of CTV-PTV margin and the chosen strategy for the verification of patient positioning during radiation therapy of head and neck tumors. – Manuscript.

Master's thesis in speciality 105 "Applied Physics and Nanomaterials" – V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2023.

43 pages, 7 figures, 17 tables, 24 sources.

The research focuses on analyzing the impact of the chosen patient positioning verification strategy on the outcomes of radiotherapy for head and neck tumors, particularly in the context of the margin size between clinical and planning target volumes (CTV-PTV). The goal is to determine optimal parameters to enhance the effectiveness of radiotherapy. The obtained results can significantly contribute to improving procedures and ensuring higher precision in treating patients with head and neck tumors. This study aims to optimize practical aspects of medical implementation, relying on a systematic analysis of correlations between selected strategies and the final treatment outcomes, potentially opening new perspectives for enhancing the quality of oncology care.

**Keywords:** radiotherapy, IMRT, VMAT, PTV, CTV, head and neck cancer, systematic error.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Загальні відомості про променеву терапію	8
1.2. Процедура та обладнання для дистанційної променевої терапії.	9
1.3. Градація об'ємів	11
1.4. Методи верифікації положення пацієнта під час променевої терапії	17
1.5. Протоколи корекції похибок	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	27
2.1. Загальна інформація про обладнання та пацієнтів	27
2.2. Робота зі зміщенням пацієнта	29
2.3. Оцінка систематичної похибки	31
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ	35
3.1. Систематичні похибки для існуючих протоколів отримання зображень	35
3.2. Обговорення результатів та рекомендації стосовно вибору відступу	
STV-PTV	37
ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- IMRT – променева терапія модульованої інтенсивності
- VMAT – об'ємно- модульована променева терапія
- IGRT – променева терапія з візуальним контролем
- GTV – загальний об'єм пухлини
- CTV – клінічний об'єм мішені
- PTV – планований об'єм мішені
- ITV – внутрішній об'єм мішені
- IM (internal margin) – внутрішній відступ
- SM (set up margin) – зовнішній відступ
- ААФМ – Американська асоціація фізиків у медицині (AAPM)
- КПТ – конформна променева терапія
- ЄТПТО – Європейське товариство променевих терапевтів та онкологів (ESTRO)
- КТ – комп'ютерна томографія
- КПКТ – конусно-променева комп'ютерна томографія (СВСТ)
- МБМВ – Міжнародне бюро мір і ваг (Bureau International des Poids et Mesures)
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

## ВСТУП

За останнє десятиліття в лікуванні локально поширеного раку голови та ший значно зросло застосування хіміопроменевої терапії для покращення виживаності та збереження органів. Цисплатин сьогодні вважається стандартним хіміопрепаратом і в поєднанні з променевою терапією та біологічними препаратами, спрямованими як на ангіогенні шляхи, так і на фактори росту, стає все більш поширеною рутинною практикою [1]. Однак ці досягнення супроводжуються паралельним збільшенням частоти та інтенсивності токсичних ефектів, таких як ксеростомія, дисфагія, дисгевзія, порушення мовлення та тризм. Вплив цих токсичних ефектів на функцію пацієнта, а отже, і на якість життя, добре задокументований [2-4].

Мінімізація цих токсичних ефектів досягається завдяки ретельній орієнтації променю і вибору геометрії, а також інноваційному використанню розклинювання і обважнення при лікуванні таких пацієнтів за допомогою 3D-конформного підходу (3D КПТ). В останні роки з метою мінімізації токсичності та максимізації дози опромінення пухлини застосовуються такі передові методики, як променева терапія модульованої інтенсивності (IMRT), спіральна томотерапія та об'ємно-модульована променева терапія (VMAT). Для досягнення мети променевої терапії пацієнти з раком голови та ший повинні бути позиціоновані та іммобілізовані у відтворюваний спосіб для всіх фракцій. Методи верифікації положення також повинні враховувати дозиметричний вплив зменшення об'єму пухлини і зміни контуру пацієнта внаслідок втрати ваги на дозу як в цільових об'ємах, так і в органах ризику.

Променеві терапевти повинні бути обізнані про наслідки порушення обмежень об'єму дози в органах ризику через погане позиціонування та іммобілізацію або процедури перевірки положення, що може призвести до ще більшої гострої та пізньої токсичності для пацієнтів з раком голови та ший, ніж можна було б очікувати.

Дослідження в галузі променевої терапії пухлин голови та шиї має високе значення для поліпшення результатів лікування. У даному контексті недостатньо вивчені взаємозв'язки між вибором стратегії верифікації положення пацієнта і розміром відступу між клінічним і планованим обсягами променевої лікування (CTV-PTV). Метою цього дослідження є аналіз цих кореляцій з метою виявлення оптимальних параметрів, що сприяють підвищенню ефективності променевої терапії в лікуванні пухлин голови та шиї. У ході роботи проводиться систематичний аналіз впливу обраної стратегії на кінцеві результати лікування.

Метою даної роботи є верифікація точності положення пацієнта під час променевої терапії пухлин голови та шиї та дослідження існуючих протоколів отримання зображень та корекції положення пацієнта під час опромінення.

Для досягнення даної мети було поставлено та вирішено наступні задачі:

1. здобути у зручному для обробки форматі дані з щоденної корекції положення пацієнта під час сеансів променевої терапії пухлин голови та шиї.
2. для кожного пацієнта розрахувати величину систематичної похибки для обраних протоколів проведення верифікації точності положення пацієнта на лікувальному столі.
3. Проаналізувати існуючі протоколи отримання зображень та оцінити величину відступу CTV-PTV при різних стратегіях верифікації положення пацієнта.

Результати, отримані в даній роботі, можуть суттєво поліпшити практичні аспекти медичної реалізації, надаючи нові перспективи для підвищення точності та ефективності лікування пацієнтів із пухлинами у зазначеній області. Це може призвести до оптимізації клінічних процедур та підвищення якості медичного обслуговування в онкології.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Загальні відомості про променеву терапію

Променева терапія, яка почала свій розвиток наприкінці ХІХ століття, є важливим етапом у лікуванні ракових захворювань. Перші кроки були зроблені після відкриття Вільгельмом Рентгеном рентгенівських променів у 1895 році. На початку ХХ століття вчені, такі як Марія Кюрі та П'єр Кюрі, запропонували використовувати радіоактивні речовини у медичних цілях. Експерименти Франсуа Жиля в 1903 році з використанням рентгенівських променів для лікування пухлин відкрили шлях до нового методу лікування.

У 1920-1930-х роках розробка кобальтових терапевтичних апаратів і лінійних прискорювачів надала променевій терапії нові можливості. Ці технології дозволили більш ефективно та точно опромінювати пухлини, поліпшуючи результати лікування.

Сучасна ера променевої терапії включає в себе використання інноваційних методів, таких як інтенсивна модульована променева терапія (IMRT) та томотерапія, які надають більш точне спрямування променів і зменшують вплив на оточуючі здорові тканини.

Променева терапія - це метод лікування, що базується на використанні іонізуючого випромінювання для знищення чи контролю росту злоякісних клітин. Вона застосовується у лікуванні різних ракових захворювань і є одним із ключових компонентів мультиспеціалізованого підходу до онкологічного лікування.

Головна мета променевої терапії - знищення ракових клітин чи стримування їхнього росту. Цей метод може використовуватися як самостійний спосіб лікування або в комбінації з хірургічним втручанням і хіміотерапією.

Основні типи випромінювання, які використовуються у променевій терапії, включають рентгенівські промені, гамма-промені та частинки (протони, іони вуглецю).

Лікування починається із ретельного планування, включаючи визначення оптимальної дози та точного спрямування променів для мінімізації впливу на здорові тканини.

Сучасні технології, такі як лінійні прискорювачі, комп'ютерна томографія для планування (КТ-планування), та інноваційні методи дозволяють більш точно та ефективно проводити променеву терапію.

Променева терапія продовжує еволюціювати, надаючи нові можливості для лікування ракових захворювань і підвищення якості життя пацієнтів.

## **1.2. Процедура та обладнання для дистанційної променевої терапії.**

Процедура дистанційної променевої терапії включає кілька ключових етапів. Спочатку важливо провести планування лікування, враховуючи параметри пацієнта та характер пухлини. Обладнання для терапії грає важливу роль, забезпечуючи точність дозування.

Процедура дистанційної променевої терапії включає декілька ключових етапів. Спочатку важливо провести планування лікування, враховуючи параметри пацієнта та характер пухлини. Обладнання для терапії відіграє важливу роль, забезпечуючи точність дозування.

Під час проведення лікування важливим етапом є верифікація положення пацієнта. Це забезпечує точність введення лікувального впливу та мінімізує ризик пошкодження нормальних тканин. Така верифікація зазвичай проводитиметься на етапі планування та перед самою сесією терапії.

Планування променевої терапії можна поділити на кілька основних етапів [5]:

1. Діагноз та класифікація. Початковий етап включає встановлення точного діагнозу онкологічного захворювання та його класифікацію з урахуванням типу пухлини, її розмірів та метастазів.

2. Медичне зображення. Отримання високоякісних зображень за допомогою різних методів, таких як комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-

резонансна томографія (МРТ) чи позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), для визначення точного розташування пухлин та нормальних тканин.

3. Контуриг. Операція визначення контурів пухлини та навколишніх органів на зображеннях. Це важливий етап, оскільки точність контурів впливає на те, як точно можна спрямувати лікування.

4. Дозиметричне планування. Розробка плану променевої терапії, включаючи визначення оптимального положення та кутів опромінення, розподіл дози та забезпечення максимальної ефективності в лікуванні пухлини.

5. Верифікація плану. Перевірка розробленого плану для забезпечення його відповідності медичним стандартам та ефективності лікування.

6. Введення лікування. Реалізація променевої терапії згідно з розробленим планом, з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та його реакції на терапію.

7. Моніторинг та корекція. Постійний медичний контроль за процесом опромінення, включаючи періодичні зображення та переоцінку плану для внесення коригуючих заходів, якщо це необхідно.

Схема планування показана на рис.1.1.

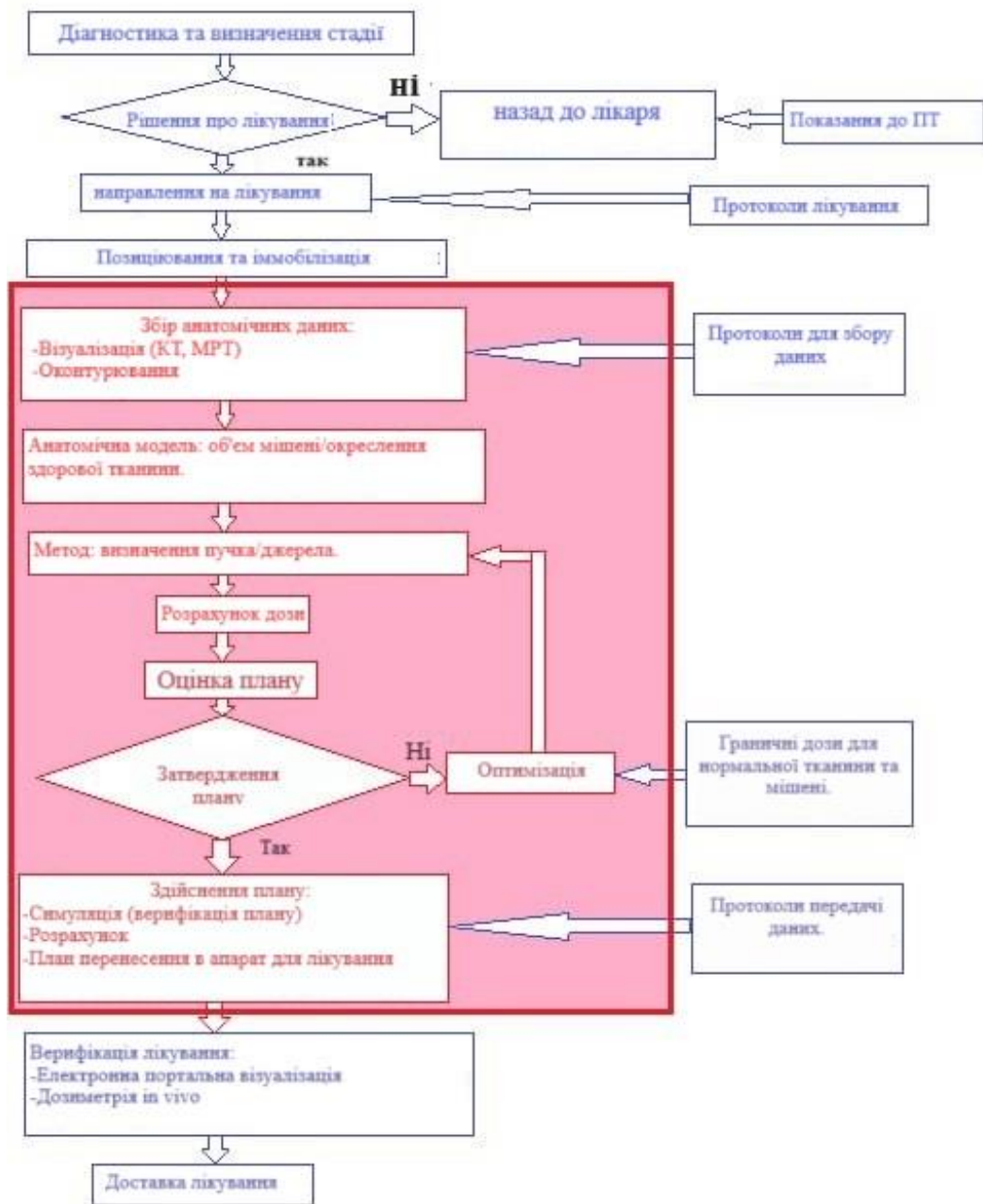


Рис.1.1 Схематичне зображення проведення лікування.

### 1.3. Градація об'ємів

Загальний об'єм пухлини GTV (від англ. gross tumor volume) – це обсяг тканин, включаючи пухлину та прилеглі здорові тканини, що підлягає променевій терапії для лікування раку. Він включає в себе саму пухлину і метастази або лімфатичні вузли, в яких можуть бути метастази.

Клінічний об'єм мішені CTV (від англ. clinical tumor volume) це об'єм, який очевидно включає GTV grubий об'єм, а так само тканини, які можуть бути уражені пухлиною. Правильне визначення CTV є важливим для якості

проведеної променевої терапії і як наслідок відіграє важливу роль у ймовірності одужання пацієнта. Щоб правильно вибрати клінічний обсяг, необхідно враховувати багато чинників, наприклад тип пухлини, вибрану стратегію лікування тощо.

При виборі CTV враховуються дані, отримані з різних джерел, наприклад, знімки КТ, проте контури цього обсягу не враховують рух пацієнта при диханні, а так само не беруть до уваги неточності позиціонування.

На даний момент вибір CTV лягає на плечі радіологічного онколога, який ґрунтуючись на власному досвіді та відомої йому інформації визначає межі області.

Планований об'єм мішені PTV (від англ. planning target volume) це геометрична область, що використовується для розрахунку дози та планування лікування. Він включає CTV і деякий відступ, що враховує рух пацієнта вчасно лікування і неточності обладнання, але існує відмінність від GTV і CTV, різниця полягає в тому, що грубий цільовий об'єм і клінічний цільовий об'єм визначаються в основному через клінічні дослідження, знімки КТ або МРТ дослідження, а PTV залежить від технічних можливостей та вибору стратегії лікування [6]. PTV може бути набагато більше ніж CTV, може бути трохи більше, але існує можливість практичної рівності цих двох геометричних областей.

Можна виділити два основні джерела визначення PTV [7]:

- 1) Форма і розмір CTV а також рух пацієнта з фізіологічних причин (дихання, серцебиття і т.д.)
- 2) Неточності спричинені технічними можливостями.

Перше джерело дає відступ, який називається внутрішній відступ IM (від англ. internal margin), друге джерело дає відступ враховує похибки використовуваного обладнання та неточності позиціонування пацієнта на столі, і називається зовнішній відступ SM (від англ. set up margin).

Комбінація обох відступів і формує PTV зрештою. Схематичне зображення відступів та об'ємів опромінювання, визначене МКРО, показано на (рис.1.2).

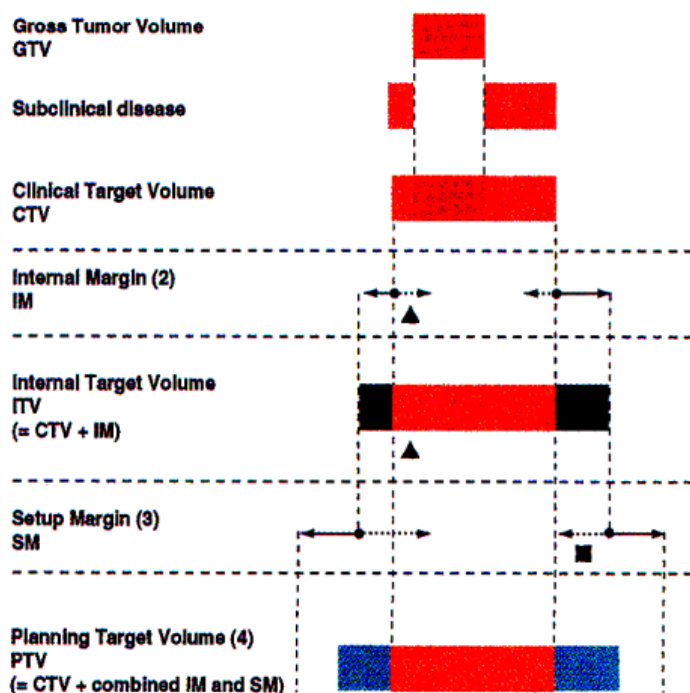


Рис.1.2. Схематичне зображення відступів та об'ємів опромінювання, визначене МКРО (ICRU, Report 62).

Цільовий об'єм TV (від англ. treated volume) це об'єм, який одержує дозу достатню для надання ефекту.

Також важливо згадати про опромінений обсяг IR (від англ. irradiated volume). Це геометрична область організму, яка, при проведенні променевої терапії, потрапляє під вплив іонізуючого випромінювання.

Правильне окреслення меж кожної з вищенаведених областей, схема взаємного розташування яких показана на рис.1.3, відіграє важливу роль як проведене лікування, наявність і силу побічних ефектів і шанси на здатність пацієнта вести повноцінне життя після проходження курсу променевої терапії.

При виборі кордону IR потрібно враховувати безліч факторів, окрім інших це критичні тканини, глибина проникнення променів та доза, яку отримують здорові тканини. Якщо все правильно зробити, то можна

сконцентрувати опромінення на пухлини і мінімізувати вплив на здорові тканини.

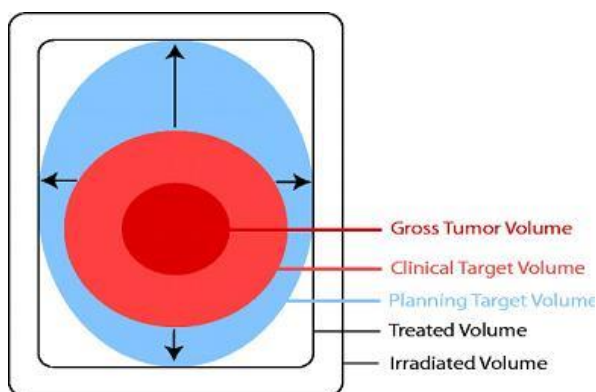


Рис. 1.3. Схематичне зображення градації об'ємів опромінювання.

Показано [8], що зовнішній відступ SM наступним чином можна оцінити за величиною похибок:

$$SM = a\Sigma_{setup} + b\sigma_{setup}, \quad (1.1)$$

де  $\Sigma_{setup}$  – систематична похибка,  $\sigma_{setup}$  – випадкова похибка,  $a$  і  $b$  – константи, які характеризують відносний внесок систематичної і випадкової похибки і залежать від розташування полів опромінення, необхідної ймовірності покриття CTV дозою і т.д. Як правило  $a$  в 3-4 рази більша за  $b$ , що демонструє важливість впливу систематичної похибки на остаточний відступ.

Актуальний виклад питання про відступи і формули розрахунку відступів було представлено ван Херком під час проведення літньої школи ААФМ у 2011 році [9]. Автор навів приклад розрахунку відступу, у якому використано наступну формулу, що здобуто вибором значень констант  $a = 2,5$  та  $b = 0,7$  у (1.1):

$$SM = 2,5\Sigma_{setup} + 0,7\sigma_{setup} \quad (1.2)$$

Для геометричних невизначеностей у променевій терапії було розроблено різні формули розрахунку відступів, що дають змогу отримати різні ваги для поєднання систематичних і випадкових невизначеностей [8]. В табл.1.1. наведені приклади опублікованих в літературних джерелах формул розрахунку відступів для мішені та органів ризику.

Автор	Застосування	Формула	Припущення
Bel et al., 1996	Мішень	$0.7 \sigma$	Тільки випадкові похибки (лінійне наближення) Монте-Карло
Antolak and Rosen, 1999	Мішень	$1.65 \sigma$	Тільки випадкові помилки (лінійна апроксимація), зафіксований відступ
Stroom et al., 1999	Мішень	$2 \Sigma + 0.7 \sigma$	95% доза на 99% CTV (в середньому), протестованих в реалістичному плані
Van Herk et al., 2000	Мішень	$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$ або (правильніше): $2.5 \Sigma + 1.64 (\sigma - \sigma_P)$	Мінімальна доза для CTV становить 95% для 90% пацієнтів. Аналітичне рішення для ідеальної конформації.
McKenzie et al., 2000	Мішень	$2.5 \Sigma + \beta (\sigma - \sigma_P)$	Розширення ван Херка та ін. для зафіксованої дози через обмежену кількість променів
Parker et al., 2002	Мішень	$\Sigma + \sqrt{\sigma^2 + \Sigma^2}$	95% мінімальна доза і 100% доза на 95% об'єму. Рівні ймовірності не вказані.
Van Herk et al., 2002	Мішень	$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma - 3 \text{ мм}$ або (правильніше): $\sqrt{2.7^2 \Sigma^2 + 1.6^2 \sigma^2} - 2.8 \text{ мм}$	Тест на основі Монте-Карло на 1% втрати TCP через геометричні помилки для пацієнтів з простатитом
Van Herk et al., 2003	Мішень	$M - 2 \text{ мм}$ $M - 5 \text{ мм}$	Поправка на нерівномірну щільність клітин
Ten Haken et al., 1997 and Engelsman et al., 2004	Дихання (печінка та легені)	0 A	Немає відступу на дихання, але компенсується збільшенням дози до ізo-NTCP, що зменшує обмеження однорідності мішенної дози
McKenzie et al., 2000	Дихання	A	Поправка на затримку дихання на додаток до інших поправок, коли затримка дихання домінує над іншими помилками
Van Herk et al., 2003	Дихання (легені)	0.25 A (каудально) 0.45 A (каудально)	Поправка на (випадкове) дихання в поєднанні з 3 мм випадкового середньо квадратичного відхилення, коли дихання домінує над іншими помилками ( $A > 1 \text{ см}$ ).
McKenzie et al., 2002	Орган ризику	$1.3 \Sigma + f - 0.5 \sigma$	Відступ для малих та/або серійних органів, що піддаються ризику в області низьких (+) або високих (-) доз опромінення

Таблиця 1.1. Зведена таблиця опублікованих формул (рецептів) розрахунку відступів для мішені, дихання (мішені) та органів ризику. Скорочення:  $\Sigma$ , середнє квадратичне відхилення систематичних помилок;  $\sigma$ , середнє квадратичне відхилення випадкових похибок;  $\sigma_P$ , описує ширину півтіні променя, підігнану під функцію Гаусса; A, пік-пікова амплітуда дихання; M, маржа до коригування описаного ефекту.

Визначення відступів з метою компенсації систематичних і випадкових невизначеностей, пов'язаних із даним пацієнтом, є дуже складною процедурою, в якій передбачається використання фантомів. Водночас багато з інших фізичних аспектів процесу лікування можуть бути оцінені за допомогою фантомного тестування повного циклу. Під повним циклом тут мається на увазі сканування фантома, планування лікування за допомогою фантомних зображень, а потім опромінення фантома, як під час лікування пацієнта, з дозиметрами, встановленими у фантомі. Результати такого тестування, виконаного аудиторськими групами, такими як групи Центру IROC-X'юстон, описано в [10]. Варто забезпечувати, щоб аналогічне тестування повного циклу проводилося в медичному закладі.

У променевій терапії немає вимірювань (або процедур), які можна було б виконати ідеально; кожен крок характеризується деякою невизначеністю [7]. Визнання і розуміння невизначеностей, пов'язаних із різними етапами процесу променевої терапії, необхідне для визначення результуючої невизначеності дози, що доставляється в певні тканини організму, чи то ракові, чи то здорові нормальні тканини. У кількісному відношенні ця невизначеність являє собою параметр, що характеризує дисперсію значень, які можуть бути отримані для конкретного вимірювання при його багаторазовому повторному виконанні [11]. У разі таких вимірювань результати можуть бути описані за допомогою статистичного розподілу, який можна узагальнити із застосуванням конкретних статистичних величин, таких як середнє значення, мода і стандартне відхилення. Зазвичай вважають, що систематичні похибки можуть бути описані гауссовським (нормальним) розподілом.

У літературі з променевої терапії часто використовуються визначення "випадковий" і "систематичний" для опису похибок. Ці терміни будуть використовуватися в даній роботі, але при цьому розуміється, що вживання терміна похибка в даному контексті строго не є правильним. Випадкові похибки в розміщенні поля випромінювання в променевій терапії

змінюються за напрямком і величиною, в той час як систематичні похибки мають тенденцію мати однаковий напрямок і однакову величину. Насправді систематичні похибки, пов'язані з укладанням пацієнта, можна визначити статистичними засобами як у разі 2D-, так і 3D-методів [12], і їх можна скоригувати (наприклад, шляхом використання даних вимірювань в онлайн-режимі).

Також варто зазначити, що не всі невизначеності в променевої терапії можуть бути описані розподілом Гауса. Похибки, пов'язані з диханням, є прикладом несиметричного розподілу невизначеностей. Невизначеності у визначенні меж об'єму мішені, зумовлені біологічними факторами, такими як гіпоксичний об'єм, обмеження у візуалізації, зміни положення і форми мішені, а також внутрішньоклінічна або міжклінічна варіабельність, зазвичай, розподіляються асиметричним, бімодальним або вельми варіабельним чином і зазвичай також не піддаються аналізу таким методом [13, 14].

#### **1.4. Методи верифікації положення пацієнта під час променевої терапії**

При написанні цього розділу ми спиралися на результати опитування, проведеного в провідних європейських клінічних центрах лікування онкологічних захворювань для з'ясування сучасних методів позиціонування, іммобілізації та верифікації положення при променевої терапії голови та шиї в Європі. Це опитування було розроблено на основі огляду літератури у відповідних базах даних, включаючи PubMed, Embase та Google Scholar.

Результати загальноєвропейського дослідження [15] показали, що в даний час в Європі для пацієнтів з раком голови та шиї застосовуються найрізноманітніші методи лікування та протоколи верифікації лікування. Вони варіюються від 3D КЛПТ до VMAT і від щоденної онлайн візуалізації КЛПТ до офлайн протоколів корекції з використанням кіловольтних портальних знімків або, в деяких випадках, мегавольтної портальної візуалізації.

Що стосується іммобілізації, більшість респондентів використовують термопластичні маски для іммобілізації голови та шиї з деякими відмінностями у способах підтримання положення плечового суглоба. З повними результатами цього опитування можна ознайомитися в повному документі з рекомендаціями, доступному на веб-сайті Європейське товариство променевої терапії та онкологів (ЄТПРО, англ. ESTRO).

Метою позиціонування та іммобілізації має бути максимізація комфорту пацієнта, забезпечуючи при цьому високу відтворюваність, а отже, і точність лікування протягом усього курсу лікування. Пацієнти з раком голови та шиї можуть позиціонуватися та іммобілізуватися у спеціальних муляжних кімнатах або, частіше, в кабінеті КТ. В обох випадках необхідною умовою є наявність однакової системи лазерного вирівнювання та столу, як на симуляторі, КТ, МРТ, ПЕТ та лінійного прискорювача.

Рекомендується знімати і встановлювати маску перед початком КТ-сканування, щоб переконатися, що правильність прилягання та адекватність іммобілізації, що забезпечується маскою. Особливу увагу слід звернути на найбільш стабільні кісткові орієнтири: лоб, перенісся, підборіддя, а також очевидно, що має бути хороший контакт з грудною кліткою та плечовою зоною (рис. 1.4 а, 1.4 б). Це також дає пацієнту можливість зробити невелику перерву перед початком отримання зображення, що є бажаним.



Згідно з опитуванням [15], проведеними для 187 респондентів (радіаційних медичних фізиків та радіаційних онкологів) з 32 європейських країн, виділяють наступні загальні принципи верифікації та надання лікування:

1. Якість позиціонування та іммобілізації слід перевіряти щоденно шляхом візуального огляду пристроїв для позиціонування та іммобілізації. Настійно рекомендується ретельне щоденне позиціонування пацієнта на підставці для шиї перед накладанням та фіксацією іммобілізаційного пристрою.

2. Вагу пацієнта слід контролювати щотижня, оскільки значна втрата або збільшення ваги може в кінцевому підсумку вимагати перепланування.

3. Якщо маска виглядає занадто вільною або занадто тугою, променевиї терапевт повинен оцінити пристрої для позиціонування та іммобілізації, вагу та об'єми пацієнта за допомогою 2D портальної візуалізації або 3D конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ), залежно від ситуації.

4. За відсутності можливостей об'ємної 3D-зйомки доцільно виконувати нову КТ або між фазами лікування, або після попередньо визначеної кількості фракцій для методик, що дають змогу одночасної перевірки цільових об'ємів, органів ризику та змін зовнішнього контуру. В даний час в Європі використовується багато методів візуалізації, і в багатьох випадках вибір модальності залежить від ресурсів. Саме зважаючи на це, в наступному розділі наведені рекомендації щодо методу і частоти верифікації зображень.

5. При використанні планарної мегавольтної візуалізації ортогональні зображення повинні бути отримані для верифікації положення ізоцентру. Апертура повинна бути достатньо великою, щоб захопити відповідні структури. Якість зображення при використанні ортогональної планарної мегавольтної візуалізації є достатньою для співставлення голови та шиї. Зображення повинні бути отримані з мінімально можливою енергією для покращення контрастності. Кількість моніторних одиниць, що використовуються для отримання зображень, має бути якомога меншою (2-5

моніторів), але вони повинні забезпечувати достатню якість зображення для процедури співставлення зображень.

Ортогональна кіловольтна візуалізація має додаткову перевагу у вигляді великого поля зору і поліпшеною контрастністю, в порівнянні з ортогональним планарним мегавольтним зображенням. У випадку кіловольтної КЛПТ візуалізації попередньо встановлена доза завжди повинна бути мінімально досяжною для отримання достатньої інформації про об'єми та зовнішній контурі, пам'ятаючи, що якість зображення може погіршитися через розсіювання, шум, артефакти або розмір пацієнта. Можливість тривимірної візуалізації приносить з собою додаткову інформацію про зменшення пухлини і вузлів, набряк і потенційний вплив втрати ваги на мішені і розташування органів ризику.

При використанні мегавольтної КТ вибрана швидкість столу та об'єм зображення завжди повинні бути мінімально можливими для отримання достатньої інформації про об'єми та зовнішній контур, пам'ятаючи про те, що якість зображення може погіршитися через розсіювання, шум, артефакти або розміру пацієнта. Хоча системи кіловольтного КТ перевершують мегавольтне КТ з точки зору низької контрастної видимості, зображення при мегавольтне устаткування дає змогу візуалізувати зменшення пухлини і вузлів, набряк і потенційний вплив втрати ваги на розташування мішені та органів ризику. Крім того, немає ніяких артефактів, пов'язаних із зубними пломбами або імплантатами.

Кісткові структури відповідності/області інтересу для верифікації зображень повинні бути сурогатом мішені і, в залежності від локалізації пухлини, можуть включати носову перегородку, хребетні тіла і відростки хребців, верхня щелепа, кут нижньої щелепи, основа черепа, головка ключиці. Доцільним може бути визначення первинних та вторинних структур збігу структури при плануванні для використання під час верифікації зображень. Первинні структури - це ті, анатомічна будова яких знаходиться в безпосередній близькості до мішені і тому є найбільш корисними для

порівняння положення і, для 3D об'ємної візуалізації з використанням КЛПТ, визначатимуть положення кліпбоксу. Вторинні структури порівняння - це структури, присутність яких корисна лише для орієнтування.

### **1.5. Протоколи корекції похибок**

Вибір онлайн або офлайн протоколу корекції для верифікації положення пацієнтів з онкологічними захворюваннями голови та ший є багатофакторним і залежить від відділення. Ресурси, обладнання, освіта персоналу та необхідна пропускна спроможність пацієнтів - все це фактори, які будуть розглядатися окремими відділеннями при підготовці такого протоколу. Однак настійно рекомендується дотримуватися деяких основних принципів, незалежно від цього.

Першочерговим завданням є зменшення систематичної похибки. Систематичні помилки - це помилки, які, як правило, вносяться на етапі підготовки до лікування, а отже, їх некорекція призведе до зміщення розподілу кумулятивної дози. Це, ймовірно, може поставити під загрозу як контроль над пухлиною, так і ймовірність ускладнень з боку нормальних тканин.

Стратегії корекції в режимі офлайн, такі як рівень відсутності дії (no-action level –NAL), розширений рівень відсутності дії (extended no-action level – e-NAL) та зменшений рівень дії (shrinking action level – SAL) є перевіреними стратегіями для зменшення систематичної помилки [16, 17]. Рекомендується виявлення та корекція систематичної помилки на ранніх стадіях лікування.

Суть усіх стратегій офлайн-корекції полягає у візуалізації пацієнта на послідовних фракціях (наприклад,  $n = 3$ ) для кількісної оцінки корекції, яку слід застосувати до наступних фракцій. Зображення повинні бути отримані на послідовних фракціях для того, щоб з'ясувати, чи є похибка систематичною або випадковою.

Випадкові помилки - це помилки, які зазвичай виникають під час лікування на етапі проведення лікування. Це повсякденні розбіжності і призводять до розмиття розподілу кумулятивної дози. Випадкові помилки можна мінімізувати лише за допомогою онлайн-корекції стратегій онлайн-корекції, тобто щоденного контролю зображень.

Багато, щоб окремі відомства кількісно оцінювали свої власні помилки, засновані на популяції, для того, щоб надійно обґрунтувати свій вибір відступів CTV-PTV для підгруп пацієнтів голови та ший, а також для того, щоб переконатися в тому, що ці відступи є достатніми. Механізм цього раніше був чітко викладений іншими [18, 8], і рекомендується його дотримуватися.

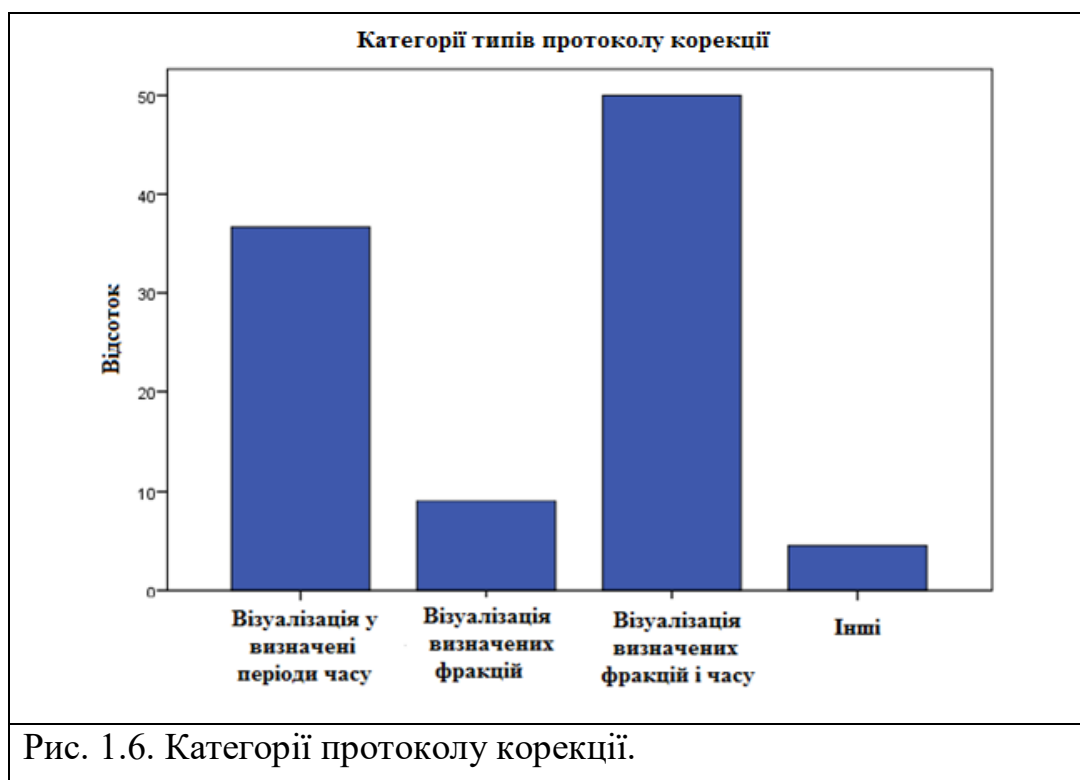
Учасників експериментального дослідження [15] попросили надати детальну інформацію про використаний протокол. З цього було виокремлено рівень дії (максимально припустиму похибку) протоколу корекції (рис. 1.5) та тип протоколу корекції (рис. 1.6).

Рівні дій, про які повідомлялося, наведені нижче. Деякі респонденти, які використовували рівень 3 мм для 3D CRT, зменшили його до 2 мм для IMRT (N=2, 2%) або до 0 мм для IMRT/VMAT (N=1, 1%), відхилившись від однієї відповіді. Тому цифри та відсотки не будуть дорівнювати загальній сумі, як показано на рис. 1.5. Зауважте, що "рівень дії 0 мм" означає щоденну он-лайн візуалізацію та співставлення, однак повідомлялося також про он-лайн співставлення з рівнем дії.

Рівнем дії для "будь-якої вимірюваної величини" є "рівень, при перевищенні якого має здійснюватися втручання" [19]. Міжнародне бюро мір і ваг (МБМВ) дає таке офіційне визначення максимально допустимої похибки: "максимальне значення вимірювальної похибки по відношенню до відомого стандартного значення, дозволене специфікацією або нормативним документом для даного вимірювального приладу або вимірювальної системи" [20].



Типи протоколів, про які повідомлялося, поділялися на ті, що використовували визначені періоди часу, ті, що використовували визначені номери фракцій, та ті, що використовували комбінацію періодів часу і номерів фракцій, а також "інші". Розбивку кожної з цих категорій наведено на рис.1.6.



Вищезазначені категорії розподілилися наступним чином у Таблицях 1.2-1.5.

<b>Візуалізація у періоди часу:</b>	<b>Кількість</b>	<b>%</b>
Щоденно (онлайн)	34	25.4
2-3 рази на тиждень	3	2.2
День 1, щотижня	2	1.5
День 2, щотижня	1	0.7
1 раз на тиждень	6	4.5
Двічі на тиждень	1	0.7
Дні 1-6, 11-16	1	0.7
Кожні 2 тижня	1	0.7
<b>Разом</b>	<b>49</b>	<b>36.6</b>

Таблиця 1.2. Протоколи на основі визначених періодів часу.

<b>Візуалізація у фракціях:</b>	<b>Кількість</b>	<b>%</b>
Кожні 3 фракції	1	0.7
Перші 3 фракції	5	3.7
Перші 3 фракції, фракції 10 і 15	1	0.7
Перші 3 фракції потім кожен другу фракцію	2	1.5
Перші 4 фракції	3	2.2
<b>Разом</b>	<b>12</b>	<b>9.0</b>

Таблиця 1.3. Протоколи на основі визначених номерів фракцій.

<b>Візуалізація у періоди часу та фракції:</b>	<b>Кількість</b>	<b>%</b>
Перші 2 фракції, потім щотижня	5	3.7
Перші 3 фракції, потім щотижня	42	31.3
Перші 3 фракції, потім щоденно/щотижня	3	2.2
Перші 4 фракції, потім щотижня	5	3.7
Перші 5 фракції, потім щотижня	4	3.0
Дні 1-5, потім кожен третю фракцію	2	1.5
Дні 1-2, потім кожен четверту/п'яту фракцію	4	3.0
День 1, потім кожен п'яту фракцію	1	0.7
Щоденно для IMRT/VMAT, Перші 3 фракції, потім щотижня для 3D КІПТ	1	0.7
<b>Разом</b>	<b>67</b>	<b>50.0</b>

Таблиця 1.4. Протоколи на основі визначених періодів часу і номерів фракцій.

<b>Протоколи візуалізації:</b>	<b>Кількість</b>	<b>%</b>
SAL, 3 фракції	2	1.5
Комбінація SAL та NAL	1	0.7
Комбінація онлайн та офлайн	3	2.2
<b>Разом</b>	<b>6</b>	<b>4.5</b>

Таблиця 1.5. Інші визначені протоколи.

Для з'ясування взаємозв'язку між типом протоколу та його рівнем дії було проведено перехресну табуляцію, яка наведена в Таблиці 1.6.

<b>Візуалізація у:</b>	<b>0 мм</b>	<b>0-1.5 мм</b>	<b>0-3 мм</b>	<b>1 мм</b>	<b>2 мм</b>	<b>3 мм</b>	<b>3-5 мм</b>	<b>4 мм</b>	<b>5 мм</b>	<b>6 мм</b>	<b>7 мм</b>
Визначений час	20 (19%)	0	0	3 (3%)	10 (10%)	8 (8%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Визначені фракції	0	0	0	0	2 (2%)	1 (1%)	0	0	2 (2%)	0	0
Обидва	1 (1%)	0	0	0	14 (13%)	30 (29%)	0	2 (2%)	4 (4%)	1 (1%)	0
Інші	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	1 (1%)
<b>Разом</b>	<b>21</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>26</b>	<b>39</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Таблиця 1.6. Тип протоколу та рівень дії.

Як видно з наведених таблиць 1.2-1.6, більшість типів протоколів - це "Щоденний" та "Перші 3 фракції, потім щотижня", що свідчить про офлайн-протокол e-NAL. "Щоденні" протоколи здебільшого використовують 0 мм (щоденне онлайн зіставлення), тоді як "Перші 3 фракції, потім щотижня" здебільшого використовують рівень дії 3 мм, і близько третини використовують рівень дії 2 мм.

В цій роботі було досліджено наступні найбільш використовувані у клінічній практиці протоколи:

1. Weekly – зображення 1 раз на тиждень, корекція наступні 4 фракції.
2. NAL/NAL3 (no action level) – зображення на 1-3 фракціях, корекція систематичної похибки, без подальших зображень.

3. NAL5 – зображення на 1-5 фракціях, корекція систематичної похибки, без подальших зображень.

4. e-NAL – зображення на 1-3 фракціях, корекція систематичної похибки. Далі щотижня зображення. Якщо похибка менше 5 мм – без повторної корекції, якщо більша – повторна корекція.

Кожен з описаних протоколів отримання зображень має свої переваги і обирається для конкретних потреб кожного пацієнта та в залежності від наявного устаткування клініки. Так, в роботі [21] досліджено розширений порівняно з NAL протокол e-NAL і показано, що він може зменшити систематичні переміщення до незначного рівня, незалежно від точної природи систематичних змін, що залежать від часу, які можуть відбуватися в популяції. В [22] виявлено, що протокол NAL працює набагато ефективніше, ніж протокол SAL, як для фактично вимірених, так і для змодельованих даних. Зменшення кількості необхідних портальних зображень не тільки зменшує робоче навантаження, але й дозу опромінення здорових тканин, якщо для портальної візуалізації потрібні спеціальні великі поля (подвійна експозиція).

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

### 2.1. Загальна інформація про обладнання та пацієнтів

У даній роботі використовувалися лінійний прискорювач Varian True Beam, КТ Philips Brilliance Big Bore та система реєстрації даних пацієнта Aria променева терапія з модуляцією інтенсивності IMRT та об'ємно-модульована променева терапія (VMAT)

Лінійний прискорювач Varian TrueBeam: цей пристрій дозволяє проводити променеву терапію для широкого спектру видів раку, включаючи рак голови та шиї, які були згадані в цій роботі.

Універсальність є важливою перевагою. Ця якість досягається за рахунок променевої терапії з модульованою інтенсивністю. Це передова технологія, яка забезпечує точні дози радіації пухлини, мінімізуючи вплив на навколишні здорові тканини, про що було сказано раніше. Так само Varian TrueBeam має можливість модифікації саме використання коліматора з товщиною пелюсток, що варіюється, даючи можливість надати променю конфігурацію, необхідну для якісного опромінення зони інтересу, що в свою чергу призводить до другої переваги точності.

Висока точність і можливість генерації високих доз, дозволяє значно скоротити час проведення процедур, що, в першу чергу, позначається на комфорті пацієнта, а також на продуктивності клініки в цілому.

Необхідний рівень швидкості проведення опромінення і точність досягаються за рахунок системи позиціонування пацієнта на столі та RapidArc. Ця технологія забезпечує швидке встановлення променя в потрібному напрямку щодо пацієнта.

Перераховані вище переваги наявні безпосередньо під час опромінення доповнюються широкими можливостями для візуалізації та обробки різних видів зображень, зокрема КТ-знімки, зображення отримані за допомогою МРТ або ПЕТ.

Philips Brilliance Big Bore: КТ система, яка використовується для отримання високоякісних зображень у медичній діагностиці та для планування променевої терапії. Серед переваг даного пристрою висока роздільна здатність що дозволяє точно визначити структури в органах та тканинах, а також зменшення дози випромінювання використання сучасних технологій для зменшення одержуваної пацієнтом дози відіграє важливу роль у забезпеченні безпеки та якості лікування.

IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) - це технологія променевої терапії, яка дозволяє точно модулювати інтенсивність лікувальних променів у реальному часі. Замість традиційних радіаційних пучків фіксованої інтенсивності, IMRT дозволяє регулювати дозу у різних частинах пухлини. Це забезпечує точніше опромінення пухлини при максимальному збереженні навколишніх здорових тканин. Використовується в онкології для лікування різних видів раку.

VMAT (Volumetric-Modulated Arc Therapy) – це удосконалена форма променевої терапії, яка використовується для лікування пухлин. Вона включає в себе об'ємно-модульовані та аркові елементи. Під час лікування лінійний прискорювач обертається навколо пацієнта, а інтенсивність променів та їх траєкторії автоматично модифікуються під час руху прискорювача. Це дозволяє ефективно забезпечити оптимальне розподіл дози на пухлину, знижуючи вплив на навколишні здорові тканини.

В даній роботі дослідження проводилося для двох пацієнтів. Пацієнт 1 має діагноз – рак мигдалини (плоскоклітинна карцинома) з локалізацією пухлини у ротоглотці. Пацієнт 2 має діагноз – парагангліома з локалізацією пухлини в області вуха. Обидва пацієнти під час проведення сеансів променевої терапії були зафіксовані термопластичною маскою (це загально прийняти спосіб іммобілізації для пацієнтів з раком голови та шиї). Опромінення обох пацієнтів проходило із використанням технології VMAT з кількістю фракцій 33 та 30 відповідно для першого та другого пацієнтів.

## 2.2. Робота зі зміщенням пацієнта

У табл. 2.1 представлені зміщення  $\Delta_i(\Delta x_i, \Delta y_i, \Delta z_i)$  координат столу  $(x_i, y_i, z_i)$  за трьома координатами (напрямами) відносно його положення  $(x_r, y_r, z_r)$  при отриманні зображення під час проведення референсного КТ в процесі передпроменевої підготовки під час  $i$ -ого сеансу опромінення для кожного з  $n=33$  сеансів для пацієнта 1. Позначення координат столу “vertical” – вертикальна координата, “longitudinal” – поздовжня координата, “lateral” – латеральна координата (рис. 1.2).

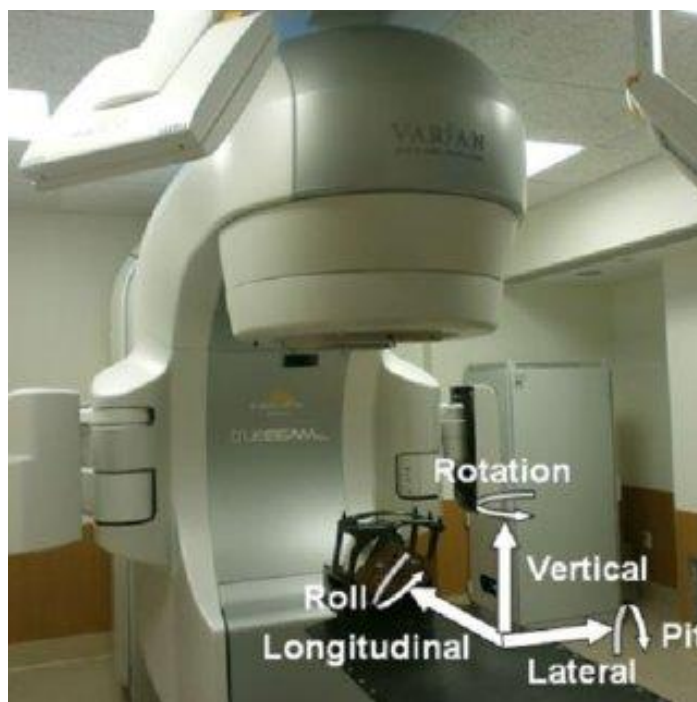


Рис.2.1. Система координат лінійного прискорювача TrueBeam STx.

Тут буде також доцільно пояснити, що у загальному випадку референсне КТ та КЛПТ під час сеансів опромінення пацієнта на лінійному прискорювачі проводять на окремих апаратах (обладнанні), що мають свої власні системи координат. З цієї причини перед доставкою першої фракції дози кожного разу треба проводити процедуру «адаптації» системи координат апарату, на якому проводять референсне КТ до системи координат лінійного прискорювача. Це відбувається за допомогою міток на тілі пацієнта.

Так, наприклад, при першому сеансі координати столу дорівнювали  $(x_1, y_1, z_1) = (-19,04; 83,67; 0,48)(\text{см})$ . Як зазначалося  $\Delta_i$  є різницею координат столу між кожним з проведених сеансів опромінення та референсною КТ, знімок під час якої вважається еталонним. Процедура «адаптації» систем координат комп'ютерного томографа та лінійного прискорювача, що описана вище, пояснює той факт, що величини зміщення  $\Delta_1$  під час першого сеансу опромінення пацієнта має нульове значення.

Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см	Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см
$\Delta_1$	0	0	0	$\Delta_{18}$	0,04	0,26	-0,03
$\Delta_2$	0,04	0,01	-0,11	$\Delta_{19}$	0,01	-0,05	-0,06
$\Delta_3$	-0,16	0	-0,15	$\Delta_{20}$	-0,15	0,04	-0,06
$\Delta_4$	0,09	-0,07	-0,02	$\Delta_{21}$	-0,03	0,07	-0,12
$\Delta_5$	-0,06	-0,1	-0,17	$\Delta_{22}$	0,04	0,01	-0,11
$\Delta_6$	0,18	-0,42	-0,04	$\Delta_{23}$	-0,35	0,04	0,48
$\Delta_7$	0,13	0,01	0	$\Delta_{24}$	-0,23	0,06	-0,37
$\Delta_8$	-0,03	-0,13	-0,13	$\Delta_{25}$	0,2	-0,03	-0,04
$\Delta_9$	0	-0,1	-0,01	$\Delta_{26}$	0,05	0,13	-0,12
$\Delta_{10}$	0,08	-0,01	0,01	$\Delta_{27}$	-0,02	0,13	-0,14
$\Delta_{11}$	-0,09	0,08	-0,02	$\Delta_{28}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{12}$	-0,13	-0,1	0,06	$\Delta_{29}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{13}$	-0,17	0	0	$\Delta_{30}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{14}$	0	0	0	$\Delta_{31}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{15}$	-0,18	0,1	0,03	$\Delta_{32}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{16}$	-0,17	0,27	-0,14	$\Delta_{33}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{17}$	0,04	0,01	-0,11				

Табл. 2.1. Зміщення координат столу відносно референсної КТ (нульового положення ізоцентра) для пацієнта 1 (пояснення в тексті). n/a - вимірювання не проводилися.

Аналогічно описаній вище для першого пацієнта процедурі збору даних у табл. 2.2 представлені зміщення  $\Delta_i(\Delta x_i, \Delta y_i, \Delta z_i)$  координат столу  $(x_i, y_i, z_i)$  за трьома координатами під час  $i$ -ого сеансу опромінення для кожного з  $n=30$  сеансів для пацієнта 2.

Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см	Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см
$\Delta_1$	0	0	0	$\Delta_{16}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_2$	0,42	0,11	-0,3	$\Delta_{17}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_3$	0,17	-0,29	-0,24	$\Delta_{18}$	0,3	0,11	-0,31
$\Delta_4$	n/a	n/a	n/a	$\Delta_{19}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_5$	n/a	n/a	n/a	$\Delta_{20}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_6$	n/a	n/a	n/a	$\Delta_{21}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_7$	n/a	n/a	n/a	$\Delta_{22}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_8$	0,2	-0,12	-0,13	$\Delta_{23}$	0,21	-0,5	-0,35
$\Delta_9$	n/a	n/a	n/a	$\Delta_{24}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{10}$	n/a	n/a	n/a	$\Delta_{25}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{11}$	n/a	n/a	n/a	$\Delta_{26}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{12}$	n/a	n/a	n/a	$\Delta_{27}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{13}$	0,18	-0,3	-0,36	$\Delta_{28}$	0,13	-0,32	-0,58
$\Delta_{14}$	n/a	n/a	n/a	$\Delta_{29}$	n/a	n/a	n/a
$\Delta_{15}$	n/a	n/a	n/a	$\Delta_{30}$	n/a	n/a	n/a

Табл. 2.2. Зміщення координат столу відносно референсної КТ (нульового положення ізоцентра) для пацієнта 2 (пояснення в тексті). n/a - вимірювання не проводилися.

### 2.3. Оцінка систематичної похибки

Середнє значення зміщення столу вздовж вертикальної координати можна розрахувати по формулі:

$$\overline{\Delta x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \Delta x_i, \quad (2.1)$$

де  $n$  – кількість серій зображень,  $\Delta x_i$  – зміщення вздовж вертикальної координати столу  $x_i$  під час  $i$ -го виміру.

Середньо квадратична похибка  $S$  величини зміщення столу вздовж вертикальної координати може бути розраховано за наступним виразом:

$$S_{\Delta x} = \sqrt{\frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n (\Delta x_i - \overline{\Delta x})^2} \quad (2.2)$$

де  $n$  – кількість прямих вимірів. Для латеральної та повздовжньої координат розрахунки було проведено за аналогічними виразами.

Оцінку систематичної похибки проведемо за абсолютною похибкою  $m_x$ , що може бути порохвана за наступним виразом:

$$m_x = t_{\alpha, n} S_{\Delta x} \quad (2.3)$$

де  $t_{\alpha, n}$  - коефіцієнт Стюдента,  $S_{\Delta x}$  – відповідно середньо квадратичні похибки координат зміщень столу.

Розрахунки проводилися двома способами. Перший спосіб розрахунків похибок передбачає, що для сеансів, у які вимірювання не проводилися, беремо координати попереднього сеансу, на якому були зміщення. Другий спосіб розрахунків похибок передбачає виключення сеансів, у які вимірювання не проводилися (з відповідним зменшенням кількості фракцій  $n$ ). Легко порохувати, що у першому способі число сеансів не змінювалося та дорівнювало  $n=33$  і  $n=30$  для пацієнтів 1 і 2 відповідно. У другому способі число сеансів, дані з яких ми беремо до розрахунків, зменшувалося на ту кількість сеансів, у які ми не проводили виміри. Тому число сеансів дорівнювало  $n=28$  і  $n=7$  для пацієнта 1 і 2 відповідно. В розрахунках використовувалися значення коефіцієнта Стюдента при коефіцієнті довіри 0,95 і вони мають такі значення: 2,03 для  $n=33$ , 2,04 для  $n=30$ , 2,05 для  $n=28$ , 2,45 для  $n=7$ .

Розрахунок похибок проводився у програмі Excel із використанням стандартних функцій. Результати розрахунків середньо квадратичної та абсолютної похибки обома описаними вище способами для кожного з двох пацієнтів наведені у таблицях 2.3-2.6.

	Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см
Пацієнт 1	Середньо квадратична похибка	0,020	0,022	0,022
	Абсолютна похибка	0,041	0,044	0,045

Табл. 2.3. Середньо квадратична та абсолютна похибки для пацієнта 1, порахована першим способом (пояснення в тексті).

	Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см
Пацієнт 1	Систематична похибка	0,025	0,025	0,026
	Абсолютна похибка	0,051	0,050	0,054

Табл. 2.4. Середньо квадратична та абсолютна похибки для пацієнта 1, порахована другим способом (пояснення в тексті).

	Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см
Пацієнт 2	Середньо квадратична похибка	0,014	0,038	0,024
	Абсолютна похибка	0,028	0,077	0,050

Табл. 2.5. Середньо квадратична та абсолютна похибки для пацієнта 2, порахована першим способом (пояснення в тексті).

	Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см
Пацієнт 2	Середньо квадратична похибка	0,050	0,091	0,070
	Абсолютна похибка	0,122	0,224	0,171

Табл. 2.6. Середньо квадратична та абсолютна похибки для пацієнта 2, порахована другим способом (пояснення в тексті).

Тут слід зазначити, що така оцінка систематичної похибка стала можливою завдяки припущення нормального розподілу величини зміщень

координат столу під час проведення процедури верифікації пацієнта перед опромінення. Такий розподіл, строго кажучи, спостерігається далеко не для всіх похибок, що з'являються на різних етапах променевої терапії. Прикладом можуть слугувати похибки, пов'язані з диханням, що мають несиметричний розподілу невизначеностей.

Як було зазначено вище систематичні похибки, пов'язані з укладанням пацієнта під час проведення сеансів, можна скоригувати, наприклад, шляхом використання даних протоколів щоденного отримання зображень (так званий онлайн режим).

## РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

### 3.1. Систематичні похибки для існуючих протоколів отримання зображень

Попарно порівнюючи величину систематичної похибки, здобутої двома різними способами для першого (см. табл. 2.3 та 2.4), та другого (см. табл. 2.5 та 2.6), можна зробити висновок, що величина похибки, здобутої другим способом, є більшою. Це спостерігається за рахунок зменшення кількості сеансів, під час яких проводяться виміри, що зумовлено особливістю конкретних протоколів отримання зображень.

Описана залежність величини систематичної похибки від кількості проведених вимірювань спостерігається і при порівнянні результатів для двох пацієнтів, здобутий першим (табл. 2.3 і 2.5) та другим (табл. 2.4 та 2.6) способами. З табл. 2.6 можна побачити, що систематична похибка є значно більшою у випадку другого способу розрахунків для пацієнта 2 за рахунок суттєво меншої кількості вимірів (та відповідно значно більшого значення коефіцієнта Стьюдента).

Для першого пацієнта проаналізуємо найбільш розповсюджені з існуючих протоколів отримання зображень, а саме: Weekly, NAL/NAL3, NAL5 та e-NAL. Для проведення розрахунків замінимо в таблиці 2.1. вимірювання величин зміщень координат столу, проведених у певні сеанси, на найбільші за значенням серед всіх інших сеансів (тобто розрахунки проводимо першим способом, що описаний раніше; для тих сеансів, для яких вимірювання не проводилися, ми беремо вимірювання з найближчого попереднього сеансу, де вимірювання проводилися). Таким чином були проведені наступні зміни у вихідній табл. 2.1:

1. протокол Weekly (беремо вимірювання у 1, 6, 11, 16, 21, 26, 31 сеанси у незмінному вигляді, а у всі інші – найбільше зі зміщень для кожного напрямку);  $n = 33$ .

2. протокол NAL/NAL3 (беремо вимірювання у 1, 2, 3 сеанси незмінному вигляді, а у всі інші – найбільше зі зміщень для кожного напрямку); n = 33.

3. протокол NAL5 (беремо вимірювання у 1, 2, 3, 4, 5 сеанси незмінному вигляді, а у всі інші – найбільше зі зміщень для кожного напрямку); n = 33.

4. протокол e-NAL (беремо вимірювання у 1, 2, 3, 8, 13, 18, 23, 28, 33 сеанси незмінному вигляді, а у всі інші – найбільше зі зміщень для кожного напрямку); n = 33.

Результати розрахунків середньо квадратичної та абсолютної похибки при використанні описаних вище протоколів отримання зображень для першого пацієнта наведені у таблицях 3.1-3.4.

Зазначимо, що завдяки такому способу розрахунків, за якого кількість сеансів для різних протоколів однакова (n = 33), можна дослідити залежність систематичної похибки саме від конкретного виду протоколу отримання зображень, а не від кількості вимірів.

	Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см
Пацієнт 1 Weekly	Середньо квадратична похибка	0,025	0,023	0,038
	Абсолютна похибка	0,050	0,047	0,077

Табл. 3.1. Середньо квадратична та абсолютна похибки для пацієнта 1, порашована для протоколу Weekly (пояснення в тексті).

	Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см
Пацієнт 1 NAL/ NAL3	Середньо квадратична похибка	0,016	0,015	0,029
	Абсолютна похибка	0,033	0,030	0,059

Табл. 3.2. Середньо квадратична та абсолютна похибки для пацієнта 1, порашована для протоколу NAL/NAL3 (пояснення в тексті).

	Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см
Пацієнт 1 NAL5	Середньо квадратична похибка	0,022	0,020	0,036
	Абсолютна похибка	0,044	0,040	0,074

Табл. 3.3. Середньо квадратична та абсолютна похибки для пацієнта 1, порахована для протоколу NAL5 (пояснення в тексті).

	Зміщення	Vertical, см	Longitudinal, см	Lateral, см
Пацієнт 1 e-NAL	Середньо квадратична похибка	0,023	0,020	0,038
	Абсолютна похибка	0,047	0,041	0,077

Табл. 3.4. Середньо квадратична та абсолютна похибки для пацієнта 1, порахована для протоколу e-NAL (пояснення в тексті).

### 3.2. Обговорення результатів та рекомендації стосовно вибору відступу CTV-PTV

Результати розрахунків систематичної похибки для різних протоколів верифікації приведені у зведеній таблиці 3.5.

Координати	Систематична похибка				
	Daily	Weekly	NAL/NAL3	NAL5	e-NAL
Vertical, см	0,041	0,050	0,033	0,044	0,047
Longitudinal, см	0,044	0,047	0,030	0,040	0,041
Lateral, см	0,045	0,077	0,059	0,074	0,077

Табл. 3.5. Величина систематичної похибки для різних протоколів верифікації положення пацієнта.

Як видно з таблиці 3.5, величини систематичних похибок відрізняються для різних протоколів отримання зображень. Найбільша величина систематичної похибки, і, відповідно, величина SM, спостерігається для

протоколу Weekly, де зображення отримують щотижня з подальшою корекцією на наступні 4 фракції. Але тут слід зазначити, що цей вид протоколу зазвичай використовується для коротких курсів (близько двох тижнів, до  $n=10$  сеансів) на відміну від півторамісячного курсу, що було обрано для проведення розрахунків. Тому отримані результати саме для цього протоколу не є зовсім коректними.

Досить великі значення систематичної похибки спостерігалися для протоколу e-NAL. Так, у порівнянні з протоколом Daily, де верифікації положення пацієнта проводиться щодня, збільшення величини похибки складало в середньому близько 20%. Це пояснюється фактом зміни контуру пацієнта внаслідок втрати ваги, що потребує додаткової корекції його положення і призводить саме по собі до збільшення систематичної похибки. З цього можна зробити висновок, що на величину систематичної похибки для конкретного обраного протоколу впливає не тільки кількість сеансів, під час яких проводиться верифікація положення пацієнта («сеанси з вимірами»), а й розподілення цих сеансів впродовж усього курсу лікування.

Як було зазначено в огляді літератури, величина систематичної похибки дає змогу оцінити величину відступу SM [7, 24], і, відповідно дати рекомендації для вибору відступу CTV-PTV в залежності від конкретної обраної стратегії верифікації положення пацієнта під час променевої терапії. Так, згідно з формулою (1.2) величина відступу SM сильно корелює з величиною систематичної похибки. Наприклад, збільшення систематичної похибки для латеральної координати з 0,045 см для щоденного протоколу отримання зображень до 0,077 см для протоколу e-NAL призведе до збільшення відступу SM на 0,08 см. Проведена оцінка величини відступу SM корелює з вибором відступу CTV-PTV та за порядком величини співпадає з існуючими теоретичними та експериментальними даними щодо опромінення пухлин різної локалізації [23, 24].

Таким чином, результати даної роботи дають змогу зробити висновок о необхідності проведення власного дослідження по визначенню відступу SM,

оскільки він залежить від наявних засобів іммобілізації та якості роботи променевого терапевта. Корекція систематичної похибки дає змогу суттєво зменшити відступ CTV-PTV за рахунок зменшення SM. Дослідження, проведені в даній роботі, дають рекомендації щодо розробки власного протоколу отримання зображень та вибору відступу CTV-PTV, що дають змогу створити персоналізований підхід до кожного пацієнта, що оптимізує час та якість лікування.

## ВИСНОВКИ

На основі отриманих результатів можна зробити наступні висновки.

1. В даній роботі було розглянуто стандартні похибки для існуючих протоколів отримання зображень та корекції положення пацієнтів з раком голови та шиї при верифікації положення пацієнта під час сеансів дистанційної променевої терапії.

2. На основі даних з щоденної корекції положення пацієнтів було проведено розрахунки систематичної похибки. Показано, що систематична похибка зростає зі зменшенням кількості сеансів, під час яких проводяться виміри у конкретних протоколах отримання зображень.

3. На основі даних о систематичних похибках проведено аналіз існуючих протоколів верифікації положення пацієнта (Daily, Weekly, NAL/NAL, NAL5, e-NAL). Виявлено, що на величину систематичної похибки для конкретного обраного протоколу впливає не тільки кількість сеансів, під час яких проводиться верифікація положення пацієнта, а й розподіл цих сеансів впродовж усього курсу лікування.

4. Проведена оцінка відступу SM, величина якого корелює з вибором відступу CTV-PTV та за порядком величини співпадає з існуючими теоретичними та експериментальними даними. Показано, що корекція систематичної похибки дає змогу суттєво зменшити відступ CTV-PTV за рахунок зменшення SM.

5. Результати дослідження дають рекомендації щодо розробки власного протоколу отримання зображень, що дозволяє створити персоналізований підхід до кожного пацієнта, а також оптимізує час та якість лікування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D and Ferris RL: Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2008, 371:1695-1709.
2. Burlage F, Roesink J, Kampinga H, Coppes R, Terhaard C, Langendijk J et al. Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2008, 70 (1): 14-22.
3. Dirix P, Abbeel S, Vansraelen B, Hermans R and Nuyts S. Dysphagia after chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009, 75 (2): 385-392.
4. Jensen K. Measuring side effects after radiotherapy for pharynx cancer. *Acta Oncologica*. 2007, 46: 1051-1063.
5. Barrett, A., Morris, S., Dobbs, J., Roques, T. (2009). *Practical Radiotherapy Planning*. London: CRC Press, <https://doi.org/10.1201/b13373>.
6. Lee, N. Y., Lu, J. J. (2013). "Volume Delineation and Field Setup."
7. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, *Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy*, IAEA Human Health Series No. 31, IAEA, Vienna (2016).
8. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004;14 (4):322–5.
9. VAN HERK, M., “Margins and margin recipes”, *Uncertainties in External Beam Radiation Therapy*, (Proc. AAPM Summer School, Burnaby, Canada, 2011), Medical Physics Publishing, Madison, WI (2011)
10. KIRBY, T.H., HANSON, W.F., JOHNSTON, D.A., *Uncertainty analysis of absorbed dose calculations from thermoluminescence dosimeters*, *Med. Phys.* 19 (1992) 1427–1433

11. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, Uncertainty of measurement -- Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995), ISO/IEC Guide 98-3:2008, ISO, Geneva (2008).
12. DENHAM, J.W., et al., Objective decision-making following a portal film: The results of a pilot study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 26 (1993) 869–876.
13. LOUIE, A.V., et al., Inter-observer and intra-observer reliability for lung cancer target volume delineation in the 4D-CT era, *Radiother. Oncol.* 95 (2010) 166–171.
14. SPRATT, D.E., et al., Impact of FDG PET/CT on delineation of the gross tumor volume for radiation planning in non-small-cell lung cancer, *Clin. Nucl. Med.* 35 (2010) 237–243.
15. M. Leech et al. ESTRO ACROP guidelines for positioning, immobilisation and position verification of head and neck patients for radiation therapists *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2016.12.001>
16. De Boer HC, Heijmen B. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1350–65.
17. De Boer HC, Heijmen B. ENAL: an extension of the NAL setup correction protocol for effective use of weekly follow-up measurements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1586–95.
18. The Royal College of Radiologists, Society and College of Radiographers, Institute of Physics in Engineering and Medicine. *On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy*. London: The Royal College of Radiologists; 2008.
19. Міжнародне агентство з атомної енергії. (2008). IAEA Safety Glossary: Terminology Used in the Fields of Nuclear Safety and Radiation Protection, 2007 Edition. Відень.
20. INTERNATIONAL BUREAU OF WEIGHTS AND MEASURES, *International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM)*, JCGM 200:2012(E/F), Joint Committee for Guides in Metrology, Paris (2012).

21. De Boer, H. C. J., & Heijmen, B. J. M. (2007). eNAL: an extension of the NAL setup correction protocol for effective use of weekly follow-up measurements. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 65(5), 1397–1405. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.050>
22. De Boer, H. C., & Heijmen, B. J. (2001). A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 50(5), 1350–1365. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01624-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01624-8) lanning. London: CRC Press.
23. T.M. Janssen, U.A. van der Heide, P. Remeijer, J.-J.Sonke, and E. van de Bijlb (2022). A margin recipe for the management of intra-fraction target motion in radiotherapy, *Phys Imaging Radiat Oncol.*, 24: 159–166, doi: 10.1016/j.phro.2022.11.008.
24. Ian Gleeson (2013). Calculation of planning margins for different verification techniques in radical prostate radiotherapy *Journal of Radiotherapy in Practice* , Volume 13, Issue 2, June 2014, pp. 149 – 158, <https://doi.org/10.1017/S1460396913000101>.