

В.П. Ващишин
Б.О. Ботвиновський
О.С. Сіласва
А.В. Мурга

Універсальна клініка «Оберіг»,
Центр променевої терапії,
Київ, Україна

Ключові слова: променева терапія, клінічний об'єм опромінення, анізотропні відхилення на запланований об'єм опромінення, контроль положення пацієнта.

ПОРІВНЯННЯ ГЕОМЕТРИЧНИХ ПОХИБОК В ДИСТАНЦІЙНІЙ ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ЧАСТОТИ КОРЕКЦІЇ ПОЛОЖЕННЯ ПАЦІЄНТА

Мета: визначення додаткових анізотропних відступів від запланованого об'єму опромінення (PTV) за відсутності щоденного контролю положення пацієнта за рентгенівськими знімками для зниження променевого навантаження на здорові тканини та підвищення дози на пухлину. **Об'єкт і методи:** проведено обрахунок геометричних неточностей залежно від розміщення ізоцентру. Виділено 5 груп пацієнтів за локалізацією пухлини (зоною опромінення): голова ($n = 67$), голова-шия ($n = 27$), грудна клітка ($n = 58$), черевна порожнина ($n = 12$), мала миска ($n = 58$). Пацієнтів було проліковано з використанням прискорювача TrueBeam 2.7 з використанням методик 3D-конформної терапії, модуляції за інтенсивністю (intensity modulated radiation therapy — IMRT) та об'ємно модульованої променевої терапії (volumetric modulated arc therapy — VMAT). Лікувальні плани розраховані в Eclipse 15.6. **Результати:** було визначено вектор зміщення пацієнта для кожної з локалізацій. Підрахована систематична та випадкова похибка укладання пацієнта для всіх виділених зон опромінення. Анізотропні відступи були визначені за формулою Ван Херка. **Висновок:** головним результатом дослідження є встановлення анізотропних відступів на PTV, які потрібно використовувати за відсутності щоденного контролю положення пацієнта за рентгенівськими знімками. Виявлено, що найбільші відступи мають зони малої миски, черевної порожнини та грудної клітки, похибки в зонах голова-шия та голова є значно меншими. Показано, що найбільші відступи необхідні в латеральному напрямку.

Головна ціль променевої терапії — це підведення необхідної дози опромінення на визначену зону і мінімізація опромінення оточуючих здорових тканин. Для досягнення зазначеного потрібна висока геометрична точність як пучка опромінення, так і положення пацієнта під час проведення процедури. Основою перевірки та корекції положення пацієнта є мегавольтні зображення (MV), мегавольтні [1] та кіловольтні (kV) знімки; широку популярність набирає також метод трьохвимірного рентгенівського знімка (Cone Beam Computed Tomography — СВСТ) [2]. Якщо відома геометрична похибка положення пацієнта, до необхідного клінічного об'єму опромінення (clinical target volume — CTV) додається додатковий відступ на це відхилення від запланованого об'єму опромінення (planning target volume — PTV). Таким чином, при зменшенні геометричних неточностей, можна зменшити PTV, не знижуючи терапевтичну ефективність лікування.

На даний момент існує кілька найбільш застосовуваних режимів контролю положення пацієнта: щоденний, щотижневий, контроль лише на першій фракції і контроль на перших 3–5 днях лікування (еквівалент no-action level protocol). Основною причиною відмови від виконання щоденних

знімків є підвищення променевого навантаження на пацієнта, додаткова витрата людських та матеріальних ресурсів, а також зменшення пропускної здатності відділення. На даний момент з використанням сучасних низькодозових зображень kV-kV та СВСТ променеве навантаження суттєво знизилося [3, 4]. У дослідженні A. Amer et al. [5] було виявлено, що при повному СВСТ грудної клітки пацієнти отримують в середньому 6 мГр за один скан (близько 18 сГр за 30 фракцій), що становить до 0,5% від середніх терапевтичних доз. Час виконання верифікації за сучасними технологіями також суттєво скоротився і становить 1–3 хв. При середній тривалості всієї терапевтичної процедури в 12–15 хв час на зображення займає 7,0–20,0% від тривалості всього лікувального процесу.

Неточності в укладанні пацієнта можна розділити на дві категорії: систематична та випадкова похибки [6, 7]. Випадкова похибка розбиває дозовий розподіл і робить його більш однорідним, у той час як систематична похибка призводить до зміщення всієї накопиченої дози. Систематична похибка реалізується в одному напрямку і з однаковою амплітудою, а випадкова варіює в усіх напрямках зі змінною амплітудою і є непередбачуваною. Система-

тична похибка є більш критичною, тому що вона впливає на всі фракції лікування [7]. Зменшення похибки дозволить не лише знизити променеве навантаження на здорові тканини, але й дасть можливість підвищувати дози на пухлину, що у разі радіо-резистентних пухлин може суттєво покращити локальний контроль [8].

У фаховій літературі існує ряд робіт щодо можливості та підходів до зменшення похибки, але дослідження з репрезентативними вибірками пацієнтів (аналогічними з кількістю обстежених в даній роботі) були проведені з використанням обладнання попередніх поколінь, а наявні результати досліджень на сучасному обладнанні мають малу (<50) вибірку пацієнтів [9–11].

Значною перевагою дослідження, проведеного в клініці «Оберіг», є «засліпленість» працівників (лікарів і лаборантів), що обґрунтовує максимальну наближеність наших результатів до рутинної практики та можливість їх застосування на обладнанні аналогічного класу в більшості сучасних центрів променевої терапії. Важливою особливістю дослідження є також обрахунок абсолютних значень випадкової та систематичної похибок окремо для всіх трансляційних та ротаційних ступенів вільності. Показано, що таке розділення дозволяє визначити основні джерела геометричних неточностей та, за можливості, уникати або мінімізувати їх [12].

Більшість стандартних рекомендацій роблять з припущенням, що похибки в усіх напрямках однакові, що є грубою оцінкою ситуації. Більш коректним вважаємо визначення похибок для кожного напрямку окремо, тобто формування анізотропних відступів на РТВ. Такий підхід до формування об'єму опромінення дасть змогу зменшити відступи в напрямках з невеликою похибкою та збільшити відступи у напрямках з великою похибкою. Таким чином можна зменшити променеве навантаження на здорові тканини та покращити дозове покриття СТВ.

Враховуючи викладене, основною метою даної роботи було визначення додаткових анізотропних відступів на РТВ за відсутності щоденного контролю положення пацієнта за рентгенівськими знімками.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включені відомості (дані сумішень рентгенівських зображень) щодо 222 пацієнтів, які одержали променеве лікування з приводу злоякісних пухлин різної локалізації в Центрі променевої терапії Універсальної клініки «Оберіг». Усі дані повністю анонімізовані та не несуть загрози розголошення персональних даних пацієнтів.

Пацієнтів було розділено на 5 груп залежно від розміщення ізоцентру опромінення: голова ($n = 67$), голова-шия ($n = 27$), грудна клітка ($n = 58$), черевна порожнина ($n = 12$), мала миска ($n = 58$). Пацієнти були проліковані на прискорювачі TrueBeam 2.7 з використанням методик 3D-конформної терапії, модуляції за інтенсивністю (intensity modulated

radiation therapy — IMRT) та об'ємно модульованої променевої терапії (volumetric modulated arc therapy — VMAT). Лікувальні плани розраховані в Eclipse 15.6.

Імобілізація пацієнтів. Для кожної групи пацієнтів використовували різні фіксуєчі пристрої Orfit, що враховували анатомічні особливості зони опромінення: для імобілізації голови та голови-ший — SBRT Plate, маски Eficast та підголівники; для грудної клітки — вакуумні матраци або MammoRX та аксесуари, фіксатори колін і ступень; для черевної порожнини — SBRT Plate та вакуумні матраци; для органів малого таза — SBRT Plate, фіксатори колін, фіксатори ступень та/або вакуумні матраци [13].

Системи контролю та корекції положення пацієнта. Для перевірки положення пацієнта використовували пари взаємоперпендикулярних планарних kV-знімків та СВСТ з повним обертом (360°) або півобертом (200°). Підтвердження зсувів проводилися досвідченим рентген-лаборантом на лінійних прискорювачах або променевим терапевтом.

Схема дослідження. Було отримано і оброблено контрольні знімки та зсуви (більше 4000 корекцій) всіх відібраних пацієнтів на всіх фракціях лікування, окрім першої. На першій фракції пацієнта спочатку вкладають за мітками, отриманими на комп'ютерній томографії, що не є лікувальними; після цього вираховують та проводять зсув на лікувальний ізоцентр. Саме через цей зсув з'являється додаткова похибка, яка буде відсутньою в наступних фракціях. Тому зсув на першій фракції не піддається такій статистичній обробці, як всі наступні фракції.

Для порівняння було вибрано 2 режими частоти проведення знімків: щоденний та режим «знімків лише на першій фракції» з подальшим укладанням пацієнта за мітками на тілі. Режим «знімків лише на першій фракції» є гіпотетичним, тобто насправді положення пацієнтів на всіх фракціях лікування були скориговані, а величини зсувів у цьому дослідженні будуть виступати як додаткові похибки за умови відсутності знімків перед лікуванням. Метою такого порівняння є оцінка додаткових відступів на РТВ у разі, якщо не проводять знімки пацієнтів кожного дня заради зменшення витрат часу на одного хворого.

Зсуви були поділені на 2 категорії: трансляційні та ротаційні. Трансляційні мають три лінійно незалежні складові — медіолатеральні (ML), краніокаудальні (CC) та вертикальні (AP). Ротаційні зміщення — нахили за/проти годинникової стрілки, нахили вліво-вправо та нахили в бік голови/ніг.

Статистична обробка. Обрахунок індивідуальних та групових параметрів геометричної неточності укладання пацієнта було проведено згідно з «On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy» від The Royal College of Radiologists [14]. Індивідуальна середня похибка укладки m , була визначена як середня похибка для одного пацієнта на кожній із фракцій його лікування:

$$m_i = \frac{m_1 + m_2 + \dots + m_n}{n},$$

де n — кількість фракцій лікування.

Групові середні зміщення визначалися як середнє від середніх значень окремого пацієнта:

$$M_{group} = \frac{m_1 + m_2 + \dots + m_k}{k},$$

де k — кількість пацієнтів у групі.

Середні значення визначалися по трьох окремих напрямках зміщень окремо — ML, CC та AP.

Також було розраховано довжину вектора зміщення пацієнта на кожній фракції r_n :

$$r_n = \sqrt{\Delta x_n^2 + \Delta y_n^2 + \Delta z_n^2}$$

Систематична похибка укладки Σ_{setup} визначалася як середньоквадратичне відхилення середнього індивідуального m_i від середнього групового M_{group} :

$$\Sigma_{setup} = \sqrt{\frac{(m_1 - M_{group})^2 + (m_2 - M_{group})^2 + \dots + (m_k - M_{group})^2}{k - 1}}$$

Випадкова похибка щодо пацієнта σ_i визначалася як середньоквадратичне відхилення на кожній фракції від середнього значення m_i за всі фракції лікування:

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{(m_1 - m_i)^2 + (m_2 - m_i)^2 + \dots + (m_n - m_i)^2}{n - 1}}$$

Випадкова похибка групи пацієнтів визначалася як корінь від середніх квадратів σ_i :

$$\sigma_{setup} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \dots + \sigma_k^2}{k}}$$

Анізотропні відступи на PTV обраховані за формулою Ван Херка [15], при якій мінімальну дозу СТВ в розмірі 95% від приписаної отримають більше 90% пацієнтів [16]:

$$PTV_{margin} = 2.5 * \Sigma_{setup} + 0.7 * \sigma_{setup}.$$

Систематична Σ_R та випадкові σ_R похибки довжини вектора зміщення (радіальний зсув) були визначені аналогічно до Σ_{setup} та σ_{setup} .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середні відхилення пацієнта вказують на систематичну похибку, що пов'язана з низкою таких факторів, як люфт фіксуючих пристроїв, зміна емоційного стану хворого протягом всього циклу лікування та ін.

За результатами середніх значень відхилень та поворотів, представлених на рис. 1 та 2, очевидно, що систематична похибка найбільше проявляється у пацієнтів в групах опромінення черевної порожнини та грудної клітки, особливо в напрямку AP.

Найбільші відхилення від бажаного положення показала група пацієнтів з опроміненням грудної клітки, у той час як найменші — група з опроміненням голови. Дані щодо модулів середніх відхилень та середнім радіальним відхиленням показано на рис. 3 і 4 відповідно.

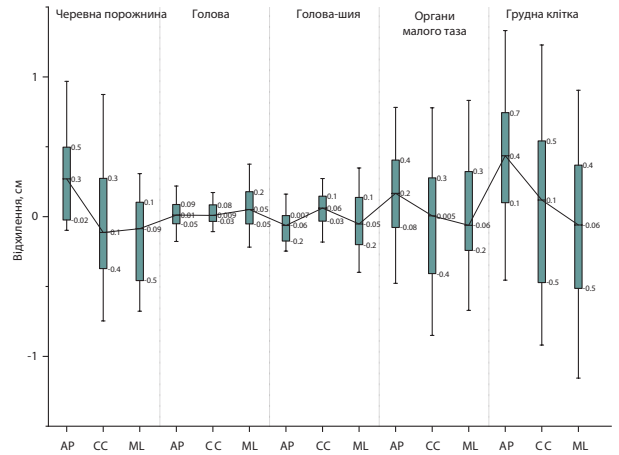


Рис. 1. Середні відхилення пацієнта

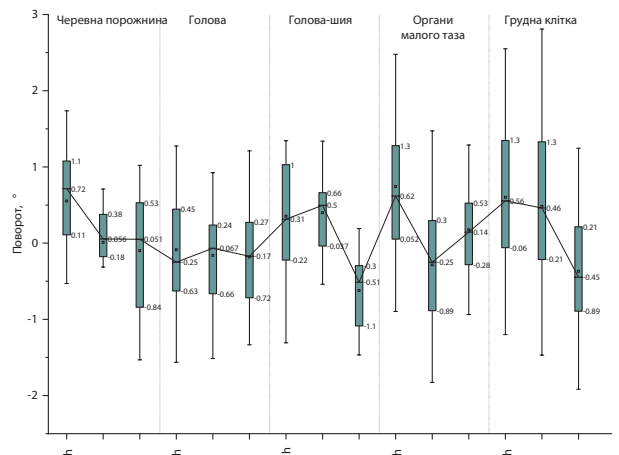


Рис. 2. Середні повороти пацієнта

Примітки: Pitch — нахил вперед-назад, Roll — нахил вліво-вправо, Rtn — повороти за та проти годинникової стрілки.

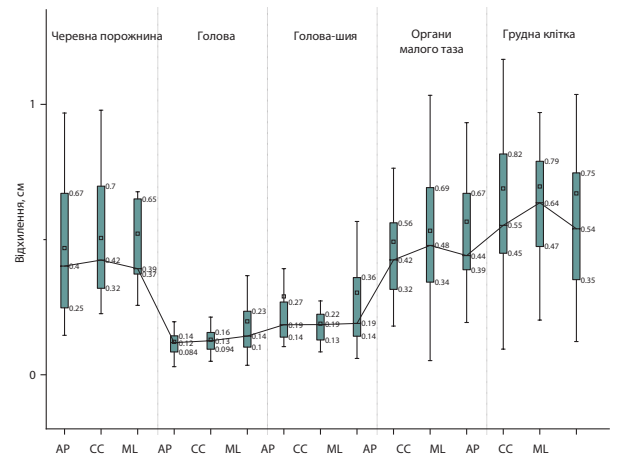


Рис. 3. Середній модуль відхилення

Важливим параметром у характеристиці точності укладання є модуль вектора переміщення. Медіана радіальних відхилень має найбільші значення для органів малого таза та грудної клітки — 1,07 см та 1,38 см. Розподіл за всіма локалізаціями показаний на рис. 5.

Систематичну похибку можна суттєво зменшити за рахунок використання більшої кількості фіксуючих пристроїв і ретельної підготовки пацієнта.

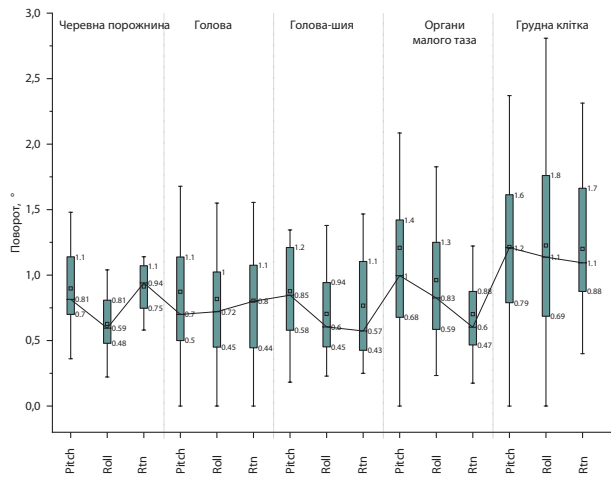


Рис. 4. Середні модулі повороту пацієнта

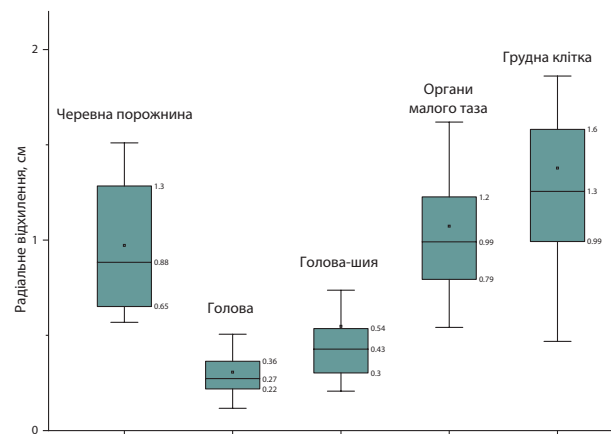


Рис. 5. Середня довжина вектора зміщення пацієнта

ента до кожного сеансу опромінення [17]. Випадкову похибку набагато важче передбачити, тому зменшити її вплив набагато складніше. Внесок систематичної та випадкової похибок в загальну похибку наведено на рис. 6. Як видно, для локалізації центру опромінення «органи малого таза» або «голова» значущість систематичної і випадкових похибок для загальної неточності близькі між собою. За інших локалізацій центру опромінення внесок систематичної і випадкових похибок різняться. Найбільший відсотковий внесок у загальну похибку систематична похибка має при укладанні черевної порожнини, що вказує на необхідність використання значної кількості фіксуючих пристроїв за такої локалізації, якщо знімки для перевірки положення пацієнта не проводяться кожного дня. Особливо це має значення для зменшення PTV, оскільки коефіцієнт внеску до відступів 2,7 для систематичної та 0,7 для випадкової похибок.

За формою Ван Херка були розраховані анізотропні відступи для компенсації неточності укладання окремо для кожної групи пацієнтів (таблиця). Дані відступи забезпечують мінімальну дозу на CTV в розмірі 95% від приписаної для 90% [18] всіх пацієнтів у групі.

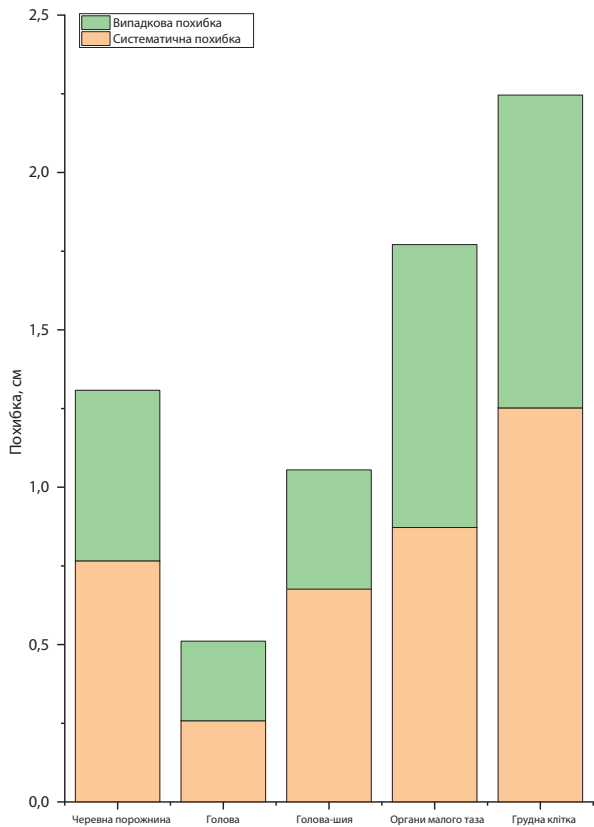


Рис. 6. Внески систематичної та випадкової похибок

Таблиця

Анізотропні відступи на PTV				
	PTV _{AP} , см	PTV _{CC} , см	PTV _{ML} , см	PTV _{ізотропне} , см
Червона порожнина	1,33	1,66	1,15	1,19
Голова	0,34	0,36	0,65	0,43
Голова-шия	1,43	0,53	1,40	1,48
Органи малого таза	1,52	1,71	1,91	1,51
Грудна клітка	1,95	2,40	2,65	2,22

Таким чином, головним результатом дослідження є встановлення анізотропних відступів на PTV, які потрібно використовувати за відсутності щоденного контролю положення пацієнта за рентгенівськими знімками. Відступи обраховані для основних 5 зон опромінення: голова, голова/шия, грудна клітка, червона порожнина та органи малого таза. Було виявлено, що найбільші відступи необхідні в латеральному напрямку.

Аналіз одержаних даних дозволяє зробити наступні **висновки і рекомендації**:

1. У більшості випадків маркери на тілі пацієнта не є абсолютно нерухомими відносно лікувального ізоцентру, тому повністю уникнути похибок укладання практично неможливо, особливо у разі укладання пацієнта за мітками в зоні малого таза, черевної порожнини та грудної клітки, тому, використовуючи дані дослідження, можна суттєво зменшити непокриття зони CTV.

2. Одним із підходів до зменшення похибки укладання є протокол «no-action level», який частково зменшує величину систематичної похибки. Але за результатами дослідження середні відхилення

пацієнта коливаються несуттєво від початкових міток, тому такий підхід значно поступається в ефективності щоденним зображенням, особливо для зон голови та голови/шиї.

3. Показана наявність суттєвих ротаційних похибок, корекція яких можлива лише при використанні 6D-лікувального столу. Вплив поворотів на точність лікування залежить від низки факторів, таких як форма пухлини, енергія та геометрія пучків опромінення. Найбільшої актуальності використання ротаційної корекції набуває у разі використання високих разових доз, коли ефект розмиття випадкової похибки не виникає через невелику кількість фракцій. Ефект від таких неточностей на розмір PTV потребує подальших досліджень.

4. Розподіл випадкової і систематичної похибок варіює залежно від сукупності локальних факторів: набору фіксуючих засобів, системи візуалізації, доповідності лаборантів, товщини та точності лазерів для позиціонування, товщини маркерів на тілі та ін. Тому проведення ідентичного дослідження в інших клініках може дати інші результати щодо відступів PTV.

5. У більшості лікувальних центрів, незалежно від частоти проведення передлікувальних знімків, використовують ізотропні відступи на PTV, які за своєю природою є анізотропними. Це призводить до опромінення зайвої кількості здорових тканин. Використання анізотропних відступів, визначених у даному дослідженні, дозволить більш індивідуально підходити до лікування пацієнтів та знизити променеве навантаження на здорові тканини.

6. Використання специфічних фіксуючих пристроїв, таких як термопластичні маски для голови, у більшості випадків дозволяє знизити частоту контрольних зображень у разі лікування з великою кількістю фракцій. За результатами дослідження, в цій локалізації майже відсутня необхідність в анізотропних відступах через велику ступінь відтворюваності положення пацієнта і невеликий розмір систематичної похибки, яка становила 0,10 см, 0,11 см та 0,21 см в напрямках AP, CC та ML відповідно.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Gildersleve J, Dearnaley DP, Evans PM, Swindell W. Reproducibility of patient positioning during routine radiotherapy, as assessed by an integrated megavoltage imaging system. *Radiother oncol* 1995; **35** (2): 151–60.
- Den RB, Doemer A, Kubicek G, *et al.* Daily image guidance with cone-beam computed tomography for head-and-neck cancer intensity-modulated radiotherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **76** (5): 1353–59.
- Walter C, Boda-Heggemann J, Wertz H, *et al.* Phantom and in-vivo measurements of dose exposure by image-guided radiotherapy (IGRT): MV portal images vs. kV portal images vs. cone-beam CT. *Radiother Oncol* 2007; **85** (3): 418–23.
- Purdie TG, Bissonnette JP, Franks K, *et al.* Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **68** (1): 243–52.

5. Amer A, Marchant T, Sykes J, *et al.* Imaging doses from the Elekta Synergy X-ray cone beam CT system. *Br J Radiol* 2007; **80** (954): 476–82.

6. Kanakavelu N, Jebaseelan SJ. Determination of patient set-up error and optimal treatment margin for intensity modulated radiotherapy using image guidance system. *J BUON* 2016; **21** (2): 505–11.

7. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, *et al.* Report 62, Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements 1999; os32 (1): <https://doi.org/10.1093/jicru/os32.1.Report62>

8. Dawson LA, Jaffray DA. Advances in image-guided radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 938–46.

9. Padhani AR, Khoo VS, Suckling J, *et al.* Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; **44** (3): 525–33.

10. Dawson LA, Litzenberg DW, Brock KK, *et al.* A comparison of ventilatory prostate movement in four treatment positions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **48** (2): 319–23.

11. Van der Heide UA, Kotte ANTJ, Dehdad H, *et al.* Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Onco* 2007; **82** (1): 38–45.

12. Thasanthan L, Piyasena W, Croos A, *et al.* Assessment of three-dimensional set-up errors in pelvic radiation therapy. *J Cancer Prev Curr Res* 2014; **1** (2): 00009. DOI: 10.15406/jpcr.2014.01.00009.

13. Gilbeau L, Octave-Prignot M, Loncol T, *et al.* Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2001; **58** (2): 155–62.

14. Hoskin P, Greener A, Kirby MC, *et al.* On Target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy. A Joint RCR/IPeM/SCoR Report. Royal College of Radiologists, 2008 (RCR, London, UK). ISBN 1-905034-33-8.

15. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in radiation oncology* 2004; **14** (1): 52–64.

16. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **47** (4): 1121–35.

17. Bortfeld T, van Herk M, Jiang SB. When should systematic patient positioning errors in radiotherapy be corrected? *Phys Med Biol* 2002; **47** (23): N297–N302.

18. Stroom JC, de Boer HC, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; **43** (4): 905–19.

COMPARISON OF GEOMETRIC ERRORS IN RADIATION THERAPY DEPENDING ON THE FREQUENCY OF THE PATIENT'S POSITIONING CORRECTION

V.P. Vashchyslyn, B.O. Botvinovsky,
O.S. Silaeva, A.V. Murha

Universal clinic «Oberig», Radiotherapy center,
Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to determine additional anisotropic margins for planning target volume (PTV) in the absence of daily X-rays monitoring of the patient's position to reduce the radiation expose on healthy tissues and increase the dose to the tumor. **Object and methods:** geometric inaccuracies depending on the isocenter location was calculated. Based on tumor location (radiation zone), there were 5 groups of patients divided: head ($n = 67$),

head-and-neck ($n = 27$), chest ($n = 58$), abdominal cavity ($n = 12$), pelvis ($n = 58$). Patients were treated on a TrueBeam 2.7 accelerator with 3D conformal radiotherapy, IMRT (intensity modulated radiation therapy) and VMAT (volumetric modulated arc therapy). The Eclipse treatment planning system was used to generate patient treatment plan. **Results:** the patient displacement vector for each of the localizations was determined. The systematic and random patient set-up errors for all studied irradiation zones were calculated. Van Herk equation was used to calculate anisotropic margins. **Conclusion:** the main result of the study is that there were determined the anisotropic margins of PTV which should be used in the absence of daily X-rays monitoring of patient positioning. The largest variation was shown to be

in the areas of pelvis, abdomen and chest; errors in the areas of the head, head-and-neck are much smaller. It was estimated that in the lateral direction the largest margins are needed.

Key Words: radiation therapy, clinical target volume, anisotropic margins of planning target volume, monitoring of patient positioning.

Адреса для листування:

Вашишин В.П.

Універсальна клініка «Оберіг»,

Центр променевої терапії

03057, Київ, вул. Зоологічна, 3Г

E-mail: v.vashchyshyn@gmail.com

Одержано: 6.04.21