

СЕРИЯ ИЗДАНИЙ МАГАТЭ ПО ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА

№ 31

Требования к точности и факторы неопределенности в лучевой терапии



IAEA

Международное агентство по атомной энергии

ПУБЛИКАЦИИ СЕРИИ ИЗДАНИЙ МАГАТЭ ПО ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА

Мандат программы МАГАТЭ в области здоровья человека вытекает из статьи II его Устава, которая гласит, что «Агентство стремится к достижению более скорого и широкого использования атомной энергии для поддержания мира, здоровья и благосостояния во всем мире». Основная задача программы в области здоровья человека — расширение возможностей государств — членов МАГАТЭ для решения вопросов профилактики, диагностики и лечения заболеваний посредством разработки и применения ядерных методов на основе обеспечения качества.

В публикациях Серии изданий МАГАТЭ по здоровью человека содержится информация из следующих областей: радиационная медицина, включая лучевую диагностику, диагностическую и терапевтическую ядерную медицину и лучевую терапию, дозиметрия и медицинская радиационная физика и методы стабильных изотопов и другие ядерные применения в питании. Публикации имеют широкую читательскую аудиторию и рассчитаны на практикующих врачей, исследователей и других специалистов. В подготовке и рецензировании этих публикаций Секретариату МАГАТЭ оказывают помощь международные эксперты. Некоторые публикации этой серии могут также получать одобрение международных организаций и профессиональных обществ, работающих в соответствующих областях, или подготавливаться в соавторстве с ними.

В этой серии выделяются две категории публикаций:

СЕРИЯ ИЗДАНИЙ МАГАТЭ ПО ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА

В публикациях этой категории представлен анализ или приводится информация рекомендательного характера, например руководящие принципы, нормы и стандарты практики; в нее также входят пособия по обеспечению качества. В этой серии также издаются монографии и образовательные материалы высокого уровня, например для программ послевузовской подготовки.

ДОКЛАДЫ МАГАТЭ ПО ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА

Доклады по здоровью человека дополняют информацию, публикуемую в Серии изданий МАГАТЭ по здоровью человека, в таких областях, как радиационная медицина, дозиметрия и медицинская радиационная физика, а также питание. Эти публикации включают в себя отчеты технических совещаний, результаты проектов координированных исследований МАГАТЭ, промежуточные доклады о реализации проектов МАГАТЭ и образовательные материалы, подготавливаемые для учебных курсов МАГАТЭ по тематике здоровья человека. В некоторых случаях в этих докладах может содержаться дополнительный материал к публикациям, выходящим в Серии изданий МАГАТЭ по здоровью человека.

Все эти публикации можно бесплатно загрузить с веб-сайта МАГАТЭ:

<https://www.iaea.org/ru/publikacii>

За дополнительной информацией просьба обращаться в:

Marketing and Sales Unit
International Atomic Energy Agency
Vienna International Centre
PO Box 100
1400 Vienna, Austria

Читателям предлагается делиться своими впечатлениями от этих публикаций. Информацию можно направлять через веб-сайт МАГАТЭ, по почте на указанный выше адрес либо по электронной почте:

Official.Mail@iaea.org.

ТРЕБОВАНИЯ К ТОЧНОСТИ
И ФАКТОРЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ
В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Членами Международного агентства по атомной энергии являются следующие государства:

АВСТРАЛИЯ	ИСПАНИЯ	ПЕРУ
АВСТРИЯ	ИТАЛИЯ	ПОЛЬША
АЗЕРБАЙДЖАН	ЙЕМЕН	ПОРТУГАЛИЯ
АЛБАНИЯ	КАЗАХСТАН	РЕСПУБЛИКА МОЛДОВА
АЛЖИР	КАМБОДЖА	РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
АНГОЛА	КАМЕРУН	РУАНДА
АНТИГУА И БАРБУДА	КАНАДА	РУМЫНИЯ
АРГЕНТИНА	КАТАР	САЛЬВАДОР
АРМЕНИЯ	КЕНИЯ	САМОА
АФГАНИСТАН	КИПР	САН-МАРИНО
БАГАМСКИЕ ОСТРОВА	КИТАЙ	САУДОВСКАЯ АРАВИЯ
БАНГЛАДЕШ	КОЛУМБИЯ	СВЯТОЙ ПРЕСТОЛ
БАРБАДОС	КОМОРСКИЕ ОСТРОВА	СЕВЕРНАЯ МАКЕДОНИЯ
БАХРЕЙН	КОНГО	СЕЙШЕЛЬСКИЕ ОСТРОВА
БЕЛАРУСЬ	КОРЕЯ, РЕСПУБЛИКА	СЕНЕГАЛ
БЕЛИЗ	КОСТА-РИКА	СЕНТ-ВИНСЕНТ И ГРЕНАДИНЫ
БЕЛЬГИЯ	КОТ-Д'ИВУАР	СЕНТ-ЛЮСИЯ
БЕНИН	КУБА	СЕРБИЯ
БОЛГАРИЯ	КУВЕЙТ	СИНГАПУР
БОЛИВИЯ,	КЫРГЫЗСТАН	СИРИЙСКАЯ АРАБСКАЯ
МНОГОНАЦИОНАЛЬНОЕ	ЛАТВИЯ	РЕСПУБЛИКА
ГОСУДАРСТВО	ЛАОССКАЯ НАРОДНО-	СЛОВАКИЯ
БОСНИЯ И ГЕРЦЕГОВИНА	ДЕМОКРАТИЧЕСКАЯ	СЛОВЕНИЯ
БОТСВАНА	РЕСПУБЛИКА	СОЕДИНЕННОЕ КОРОЛЕВСТВО
БРАЗИЛИЯ	ЛЕСОТО	ВЕЛИКОБРИТАНИИ И
БРУНЕЙ-ДАРУССЛАМ	ЛИБЕРИЯ	СЕВЕРНОЙ ИРЛАНДИИ
БУРКИНА-ФАСО	ЛИВАН	СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ
БУРУНДИ	ЛИВИЯ	АМЕРИКИ
ВАНУАТУ	ЛИТВА	СУДАН
ВЕНГРИЯ	ЛИХТЕНШТЕЙН	СЬЕРРА-ЛЕОНЕ
ВЕНЕСУЭЛА,	ЛЮКСЕМБУРГ	ТАДЖИКИСТАН
БОЛИВАРИАНСКАЯ	МАВРИКИЙ	ТАИЛАНД
РЕСПУБЛИКА	МАВРИТАНИЯ	ТОГО
ВЬЕТНАМ	МАДАГАСКАР	ТРИНИДАД И ТОБАГО
ГАБОН	МАЛАВИ	ТУНИС
ГАИТИ	МАЛАЙЗИЯ	ТУРКМЕНИСТАН
ГАЙАНА	МАЛИ	ТУРЦИЯ
ГАНА	МАЛЬТА	УГАНДА
ГВАТЕМАЛА	МАРОККО	УЗБЕКИСТАН
ГЕРМАНИЯ	МАРШАЛЛОВЫ ОСТРОВА	УКРАИНА
ГОНДУРАС	МЕКСИКА	УРУГВАЙ
ГРЕНАДА	МОЗАМБИК	ФИДЖИ
ГРЕЦИЯ	МОНАКО	ФИЛИППИНЫ
ГРУЗИЯ	МОНГОЛИЯ	ФИНЛЯНДИЯ
ДАНИЯ	МЬЯНМА	ФРАНЦИЯ
ДЕМОКРАТИЧЕСКАЯ	НАМИБИЯ	ХОРВАТИЯ
РЕСПУБЛИКА КОНГО	НЕПАЛ	ЦЕНТРАЛЬНОАФРИКАНСКАЯ
ДЖИБУТИ	НИГЕР	РЕСПУБЛИКА
ДОМИНИКА	НИГЕРИЯ	ЧАД
ДОМИНИКАНСКАЯ	НИДЕРЛАНДЫ	ЧЕРНОГОРИЯ
РЕСПУБЛИКА	НИКАРАГУА	ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА
ЕГИПЕТ	НОВАЯ ЗЕЛАНДИЯ	ЧИЛИ
ЗАМБИЯ	НОРВЕГИЯ	ШВЕЙЦАРИЯ
ЗИМБАБВЕ	ОБЪЕДИНЕННАЯ РЕСПУБЛИКА	ШВЕЦИЯ
ИЗРАИЛЬ	ТАНЗАНИЯ	ШРИ-ЛАНКА
ИНДИЯ	ОБЪЕДИНЕННЫЕ	ЭКВАДОР
ИНДОНЕЗИЯ	АРАБСКИЕ ЭМИРАТЫ	ЭРИТРЕЯ
ИОРДАНИЯ	ОМАН	ЭСВАТИНИ
ИРАК	ПАКИСТАН	ЭСТОНИЯ
ИРАН, ИСЛАМСКАЯ	ПАЛАУ	ЭФИОПИЯ
РЕСПУБЛИКА	ПАНАМА	ЮЖНАЯ АФРИКА
ИРЛАНДИЯ	ПАРАГВАЙ	ЯМАЙКА
ИСЛАНДИЯ	ПАПУА — НОВАЯ ГВИНЕЯ	ЯПОНИЯ

Устав Агентства был утвержден 23 октября 1956 года на Конференции по выработке Устава МАГАТЭ, которая состоялась в Центральных учреждениях Организации Объединенных Наций в Нью-Йорке. Устав вступил в силу 29 июля 1957 года. Центральные учреждения Агентства находятся в Вене. Главной целью Агентства является достижение «более скорого и широкого использования атомной энергии для поддержания мира, здоровья и благосостояния во всем мире».

СЕРИЯ НОРМ МАГАТЭ ПО ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА, № 31

ТРЕБОВАНИЯ К ТОЧНОСТИ И ФАКТОРЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

ОДОБРЕНО:

АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИЕЙ ФИЗИКОВ В МЕДИЦИНЕ,
АМЕРИКАНСКИМ ОБЩЕСТВОМ РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ,
ЕВРОПЕЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИЕЙ ОРГАНИЗАЦИЙ МЕДИЦИНСКОЙ
ФИЗИКИ, ЕВРОПЕЙСКИМ ОБЩЕСТВОМ РАДИОТЕРАПИИ И
ОНКОЛОГИИ

МЕЖДУНАРОДНОЕ АГЕНТСТВО ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ,
ВЕНА, 2022

УВЕДОМЛЕНИЕ ОБ АВТОРСКОМ ПРАВЕ

Все научные и технические публикации МАГАТЭ защищены положениями Всемирной конвенции об авторском праве, принятой в 1952 году (Берн) и пересмотренной в 1972 году (Париж). Впоследствии авторские права были распространены Всемирной организацией интеллектуальной собственности (Женева) также на интеллектуальную собственность в электронной и виртуальной форме. Для полного или частичного использования текстов, содержащихся в печатных или электронных публикациях МАГАТЭ, должно быть получено разрешение, которое обычно оформляется соглашениями типа роялти. Предложения о некоммерческом воспроизведении и переводе приветствуются и рассматриваются в каждом случае в отдельности. Вопросы следует направлять в Издательскую секцию МАГАТЭ по адресу:

Группа маркетинга и сбыта (Marketing and Sales Unit)
Издательская секция
Международное агентство по атомной энергии
Венский международный центр,
а/я 100,
А1400 Вена, Австрия
Факс: +43 1 26007 22529
Тел.: +43 1 2600 22417
Эл. почта: sales.publications@iaea.org
<https://www.iaea.org/ru/publikacii>

© МАГАТЭ, 2022 год

Напечатано МАГАТЭ в Австрии
Июнь 2022 года
STI/PUB/1679

ТРЕБОВАНИЯ К ТОЧНОСТИ
И ФАКТОРЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ
В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
МАГАТЭ, 2022 ГОД
STI/PUB/1679
ISBN 978-92-0-408021-6 (ПЕЧАТНЫЙ ФОРМАТ)
ISBN 978-92-0-408121-3 (ФОРМАТ PDF)
ISSN 2788-4228

ПРЕДИСЛОВИЕ

Лучевая терапия является ключевым методом лечения онкологических больных. В последние годы в дистанционной лучевой терапии произошли значительные изменения: на смену простым двумерным методам пришли конформная лучевая терапия с трехмерной визуализацией, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, лучевая терапия с визуальным контролем и четырехмерные методы. В брахитерапии также расширяется использование трехмерных адаптивных методов с визуальным контролем. Эти достижения по сути своей направлены на улучшение результатов лечения пациентов при сохранении приемлемо низкого уровня осложнений и морбидности нормальных тканей.

В многочисленных опубликованных докладах были определены требования в отношении обеспечения точности в радиационной онкологии, однако большинство этих публикаций было подготовлено в ранний период, когда использовались иные радиационные технологии. За прошедшее время удалось улучшить ситуацию с неопределенностями, связанными с референсными эталонами в радиационной дозиметрии, технологии были усовершенствованы и появились более детальные данные о результатах лечения пациентов. В настоящей публикации рассматриваются вопросы точности и факторы неопределенности, касающиеся подавляющего большинства медицинских учреждений, в которых проводится лучевая терапия, в том числе дистанционная лучевая терапия и брахитерапия. Требования в отношении точности, относящиеся к специальным методам (например, терапии тяжелыми частицами или роботизированной терапии), конкретно не рассматриваются, хотя некоторые общие замечания и рекомендации также применимы к этим методам.

В качестве исходной предпосылки в настоящей публикации используется допущение, что лечебное назначение (предписание) является правильным и учитывает факторы неопределенности, связанные с выполнением данного назначения. Что касается радиационных инцидентов или событий, близких к аварийной ситуации, то очевидно, что отделение медицинского учреждения, тщательно относящееся к вопросам обеспечения безопасности, также будет заботиться об обеспечении точности. Обеспечение качества и точность тесно связаны между собой. Настоящая публикация не предназначена служить в качестве руководства по обеспечению качества; основное внимание в ней уделяется повышению информированности о вопросах точности и факторах неопределенности. Тема точности клинических результатов не затрагивается в настоящей публикации.

Настоящая публикация охватывает весь процесс лучевой терапии, и вопросы точности обсуждаются с радиобиологической, клинической, дозиметрической и технической точек зрения. Рассматривается практически

достижимая степень точности. Обсуждаются также вопросы управления факторами неопределенности, и предлагаются конкретные рекомендации. Прогресс и непрерывные изменения в области лечебной работы означают, что радиационная онкология и связанные с ней процессы лечения постоянно эволюционируют, и информация инструктивного характера, содержащаяся в настоящей публикации, является вспомогательной по отношению к клиническим оценкам.

Целевой аудиторией настоящей публикации являются специалисты, работающие в области лучевой терапии, действия которых могут влиять на точность доставки лечения и которые участвуют в управлении факторами неопределенности в лечении, включая радиационных онкологов, медицинских физиков и технологов лучевой терапии.

Настоящая публикация одобрена Американской ассоциацией физиков в медицине (ААФМ), Американским обществом радиационной онкологии (АОРО), Европейской федерацией организаций медицинской физики (ЕФОМП) и Европейским обществом радиотерапии и онкологии (ЕОТРО). Особая признательность выражается Б. Мейнхеру и Дж. Ван Дику за важный вклад, внесенной ими в подготовку настоящей публикации. Сотрудниками МАГАТЭ, ответственными за настоящую публикацию, являлись Б. Хили, Д. ван дер Мерве, Й. Ижевская и Э. Субисаррета из Отдела здоровья человека.

РЕДАКЦИОННОЕ ПРИМЕЧАНИЕ

В настоящей публикации не затрагиваются вопросы ответственности — юридической или иного рода — за действия или бездействия со стороны какого-либо лица.

Хотя для обеспечения точности информации, содержащейся в настоящей публикации, были приложены большие усилия, ни МАГАТЭ, ни его государства-члены не несут ответственности за последствия, которые могут возникнуть в результате ее использования.

Использование тех или иных названий стран или территорий не является выражением какого-либо суждения со стороны издателя — МАГАТЭ — относительно правового статуса таких стран или территорий, их органов и учреждений, либо относительно определения их границ.

Упоминание названий конкретных компаний или продуктов (независимо от того, указаны ли они как зарегистрированные) не означает выражение какого-либо намерения нарушить права собственности и не должно рассматриваться как одобрение или рекомендация со стороны МАГАТЭ.

Авторы несут ответственность за получение необходимого разрешения, с тем чтобы МАГАТЭ могло воспроизводить, переводить или использовать материал из источников, уже защищенных авторскими правами.

МАГАТЭ не несет ответственности за постоянство и точность приводимых в настоящей публикации адресов веб-сайтов внешних или третьих сторон и не гарантирует того, что информационное наполнение таких веб-сайтов является или останется точным и релевантным.

Изложенные в настоящей публикации руководящие материалы с описанием надлежащей практики отражают мнение экспертов и не являются рекомендациями, сформулированными на основе консенсуса государств-членов.

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	1
1.1.	Общие сведения	1
1.2.	Цель	2
1.3.	Область применения	4
1.3.1.	Терминология	5
1.3.2.	Радиобиологические соображения	6
1.3.3.	Клиническая лучевая терапия	7
1.3.4.	Безопасность и качество	12
1.4.	Структура	13
2.	ПРОЦЕСС ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	14
2.1.	Обзор процесса	14
2.2.	Идентификация пациентов	14
2.3.	Направление на лечение	16
2.4.	Позиционирование и иммобилизация для планирования лечения	16
2.5.	Оконтуривание объемов мишени и органов риска	17
2.6.	Планирование лечения	18
2.7.	Иммобилизация и позиционирование пациентов для доставки лечения	18
2.8.	Доставка лечения	19
2.9.	Соображения, касающиеся брахитерапии	21
2.10.	Резюме	24
3.	ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ	25
3.1.	Введение	25
3.2.	Основные термины	25
3.2.1.	Неопределенность	25
3.2.2.	Погрешность	29
3.2.3.	Точность	30
3.2.4.	Прецизионность	30
3.2.5.	Толерантность	30
3.2.6.	Уровень действий (максимальная допустимая погрешность)	32
3.3.	Другие замечания по терминологии	33
3.4.	Резюме	33

4.	РАДИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕБОВАНИЙ В ОТНОШЕНИИ ТОЧНОСТИ	35
4.1.	Введение	35
4.2.	Источники отклонений от назначенной (предписанной) дозы	36
4.2.1.	Геометрические неопределенности	37
4.3.	Описание кривых доза-ответ	37
4.3.1.	Количественный анализ зависимости доза-ответ ..	39
4.3.2.	Количественная оценка крутизны кривой доза-ответ	40
4.3.3.	Наклон кривой доза-ответ и уровень ответа	42
4.3.4.	Постоянная доза за одну фракцию и постоянное Количество фракций	43
4.3.5.	Наклоны кривых доза-ответ	44
4.3.6.	Вариабельность и стратификация пациентов	46
4.4.	Влияние точности на результат лечения	46
4.4.1.	Смещение в доставленной дозе	47
4.4.2.	Случайная неопределенность в доставленной дозе	48
4.4.3.	Геометрическая неопределенность в доставке лечения	51
4.5.	Статистические соображения, касающиеся точности, необходимой при проведении клинических исследований .	54
4.6.	Резюме	57
5.	КЛИНИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕБОВАНИЙ ОТНОШЕНИИ ТОЧНОСТИ	58
5.1.	Медицинские аспекты: согласование клинических данных	60
5.2.	Объемы в лучевой терапии: концепции, определения и терминология	62
5.2.1.	Концепция онкологического объема: макроскопический объем Опухоли (GTV)	64
5.2.2.	Концепция онкологического объема: клинический объем Мишени (CTV)	69
5.2.3.	Планируемый объем мишени (PTV)	73
5.2.4.	Концепции и объемы, связанные с нормальной тканью	76
5.2.5.	Объем, подвергаемый лечебному воздействию . . .	83

5.3.	Эскалация дозы для RTV	84
5.3.1.	Применение концепции RTV в фотонной дистанционной лучевой терапии	86
5.3.2.	Применение концепции RTV в брахитерапии	87
5.3.3.	Протонная и углерод-ионная лучевая терапия	90
5.4.	Эффекты объема и дозового распределения	91
5.4.1.	Доза в органах с изменяющимся объемом.	91
5.5.	Резюме	95
6.	ПРАКТИЧЕСКИ ДОСТИЖИМЫЕ УРОВНИ ТОЧНОСТИ.	96
6.1.	Референсная дозиметрия	96
6.1.1.	Международная система измерения.	96
6.1.2.	МБМВ и ДЛПЭ	97
6.1.3.	Эталоны для ДЛТ.	98
6.1.4.	Эталоны для брахитерапии	102
6.1.5.	Клиническая дозиметрия.	107
6.1.6.	Распространение неопределенностей в референсной Дозиметрии пучка	112
6.2.	Относительная дозиметрия и расчет дозы.	116
6.2.1.	Ввод в эксплуатацию измерительного оборудования для дозиметрии.	117
6.2.2.	Ввод в эксплуатацию аппаратов для терапии	118
6.2.3.	СПЛ (неопределенность в расчетах дозы).	125
6.3.	Позиционирование и иммобилизация пациента	138
6.3.1.	Методы, обычно используемые для ежедневной верификации укладки пациента.	139
6.3.2.	Позиционирование и иммобилизация с учетом конкретной локализации	144
6.3.3.	Процедурная кушетка или процедурный стол.	148
6.3.4.	Лазерная световая система	149
6.3.5.	Сводная информация о процедурах иммобилизации и связанных с ними неопределенностях.	149
6.4.	Системы визуализации.	152
6.4.1.	Качество изображения, чувствительность и специфичность.	153
6.4.2.	Геометрическая калибровка систем визуализации.	154
6.4.3.	Реконструкция изображения	156
6.4.4.	Визуализационная доза	159

6.4.5.	Рентгеновский симулятор	161
6.4.6.	КТ-сканер	163
6.4.7.	ПЭТ/КТ	168
6.4.8.	МРТ	172
6.4.9.	Регистрация изображений	175
6.4.10.	Визуализация в процедурном кабинете	178
6.4.11.	Оборудование и программное обеспечение для 4D-визуализации	194
6.5.	Доставка лечения	202
6.5.1.	Определение уровней достижимой точности	203
6.5.2.	Ресурсы и методы работы	203
6.5.3.	Прерывание лечения и незапланированные перерывы в лечении	204
6.5.4.	Идентификация	205
6.5.5.	Документация по лечению	207
6.5.6.	Отчетность об инцидентах и событиях, близких к аварийной ситуации	207
6.5.7.	ДЛТ	208
6.5.8.	Брахитерапия	209
6.5.9.	Дозиметрия in vivo (IVD)	215
6.6.	Соображения, касающиеся суммарной точности	218
6.6.1.	Общий обзор	218
6.6.2.	Соображения, касающиеся геометрической точности	220
6.6.3.	Точность дозы, доставленной к объему	221
6.6.4.	Верификационное тестирование полного цикла	223
6.6.5.	Другие соображения, влияющие на клинические результаты	224
6.7.	Резюме	224
7.	УПРАВЛЕНИЕ ФАКТОРАМИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ	230
7.1.	Менеджмент качества и управление качеством	230
7.1.1.	Менеджмент качества в брахитерапии с ВМД	233
7.2.	Затраты-выгоды	236
7.3.	Исследовательская деятельность	237
7.3.1.	Клинические исследования	239
7.4.	Определение неопределенностей в клинике	241
7.5.	Представление неопределенностей	245
7.6.	Уменьшение неопределенностей	246
7.6.1.	Подходы к уменьшению неопределенности	247

7.6.2.	Предотвращение и смягчение последствий инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации	254
7.6.3.	Примеры, показывающие, как можно уменьшить различные неопределенности в разных ситуациях.	260
7.6.4.	Принятие решения об изменении плана лечения пациента	265
7.7.	Аудиты в радиационной онкологии	269
7.7.1.	Внешние аудиты (ДЛТ и брахитерапия)	269
7.7.2.	Проводимые МАГАТЭ аудиты качества в лучевой терапии.	270
7.7.3.	Дозиметрическая система Центра обеспечения качества Главного центра визуализации и радиационной онкологии Хьюстон (Центр IROC-Хьюстон).	274
7.7.4.	Директива Европейской комиссии по клиническим аудитам.	281
7.7.5.	Концепция и цели клинического аудита.	283
7.7.6.	Критерии клинического аудита.	285
7.7.7.	Масштабы и направленность клинического аудита.	286
7.7.8.	Проведение клинического аудита.	289
7.8.	Резюме	294
8.	РЕКОМЕНДАЦИИ	297
	СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ.	317
	СОКРАЩЕНИЯ	359
	СОСТАВИТЕЛИ И РЕЦЕНЗЕНТЫ.	363

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Примерно у каждого третьего человека в мире в течение жизни развивается онкологическое заболевание. В зависимости от региона, в котором они проживают, до 65% всех онкологических больных имеют возможность воспользоваться процедурами лучевой терапии в рамках проводимого лечения. В странах с низким уровнем дохода возможностей для лечения методом лучевой терапии гораздо меньше главным образом из-за отсутствия учреждений для проведения лучевой терапии [1].

В последние годы достигнут значительный прогресс в области технологий, связанных с лучевой терапией. Эти технологические разработки обеспечили переход от конвенциональной двухмерной (2D) лучевой терапии к трехмерной (3D) конформной лучевой терапии (КЛТ), лучевой терапии с модуляцией интенсивности (ЛТМИ), лучевой терапии с визуальным контролем (ЛТВК), адаптивной лучевой терапии (АЛТ) и лучевой терапии с четырехмерной (4D) визуализацией и компенсацией движения [2–4]. Также развивались процедуры брахитерапии [5, 6] для методов с высокой мощностью дозы (ВМД) и применением постоянных имплантатов, в частности при лечении рака предстательной железы. В настоящее время доступно множество визуализационных модальностей для оконтуривания объема мишени и нормальных тканей при планировании лучевой терапии для целей как дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), так и брахитерапии. Эти новые технологии, часто используемые в сочетании с интегрированной компьютеризированной информационной системой по управлению облучением, позволяют онкологическим центрам работать в полномасштабной сетевой информационной среде. Темпы разработки новых технологий и ожидание получения улучшенных результатов в ДЛТ и брахитерапии обусловили необходимость повышения точности и контроля в процессе проведения лучевой терапии [7].

Степень применения этих технологий в лучевой терапии в разных странах мира существенно различается. Различия существуют не только на уровне стран, но и в масштабах отдельных стран. Независимо от уровня технологической сложности, точность в лучевой терапии и средства, с помощью которых она достигается и поддерживается, остаются главными вопросами в проведении лечения. Для поддержания требуемой точности доставки дозы все этапы процесса лучевой терапии должны быть охвачены комплексными программами обеспечения качества (ОК). Разумеется,

что необходимо оценивать различные факторы, влияющие на точность доставки дозы облучения, и определять меры, требующиеся для удержания неопределенностей в лечении на приемлемом уровне [8].

1.2. ЦЕЛЬ

В ряде докладов и публикаций были определены требования в отношении обеспечения точности при проведении лучевой терапии, однако большинство этих материалов было подготовлено в период, когда использовались другие радиационные технологии [9–15]. Одновременно с этим также были усовершенствованы стандарты в области дозиметрии. Кроме того, опубликованные требования, касающиеся точности, частично основывались до появления визуализационной 3D-КЛТ, ЛТМИ или ЛТВК на доступных на тот момент клинических данных и процедурах. В дополнении к технологическим изменениям и достижениям в области дозиметрии были опубликованы значительные данные, полученные в ходе клинических исследований с использованием этих новых технологий (см. подраздел 4.3.5). С учетом новых технологий и методов, усовершенствования дозиметрических методик и новых клинических данных по значению доза-объем [16] совещание консультантов МАГАТЭ рекомендовало разработать международный руководящий документ по требованиям в отношении точности и неопределенностям в лучевой терапии в целях повышения информированности и содействия количественной оценке неопределенностей, а также обеспечения более безопасного и эффективного лечения пациентов.

Вопросы, связанные с точностью и неопределенностями, относятся ко всем видам лучевой терапии. Однако, как указано далее в настоящей публикации, требуемый уровень точности зависит от клинических и технологических условий. В качестве компромисса Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ) [17–20] определила три уровня назначения и отчетности. Ниже приводится цитата из Доклада 83 МКРЕ [21]:

«Рекомендации для уровня 1: минимальные стандарты назначения и отчетности.»

Назначение и отчетность на уровне 1 считаются минимальным стандартом, который необходимо применять во всех центрах, т.е. стандартом, ниже которого лучевая терапия не должна проводиться. Уровень 1 является достаточным для работы в случае

простых лечебных процедур и предполагает знание значений поглощенной дозы вдоль центральной оси пучка и наличие простых схем двухмерного (2D-) распределения поглощенной дозы вдоль центральной оси.

Рекомендации для уровня 2: современные методы назначения и отчетности.

При назначении и отчетности на уровне 2 предполагается, что лечение проводится с использованием вычислительной дозиметрии и 3D-визуализации. На этом уровне предполагается, что все интересующие объемы, например макроскопический объем опухоли (GTV), клинический объем мишени (CTV), планируемый объем мишени (PTV), органы риска (OAR) и планируемый объем органа риска (PRV) (см. раздел 4), определяются с использованием, например, серии срезов, полученных с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), и что доступны 3D-распределения поглощенных доз, включающие поправки на гетерогенность.

Ожидается, что в обычном порядке для всех интересующих объемов вычисляются гистограммы доза-объем (ГДО). Кроме того, предполагается, что для обеспечения точного выполнения назначенного лечения осуществляется полная программа ОК.

Рекомендации для уровня 3: факультативная отчетность по исследованиям и разработкам.

Отчетность на уровне 3 включает разработку новых методов и/или подходов, для которых критерии отчетности пока не установлены. Примеры включают использование таких концепций, как вероятность контроля опухоли (англ. TCP), вероятность осложнений в нормальных тканях (англ. NTCP) или эквивалентная равномерная доза (англ. EUD).

Рекомендуется, чтобы вся информация, необходимая для назначения и отчетности на уровне 1, включалась в уровень 2, а рекомендации для уровней 1 и 2 следует использовать в отношении отчетности на уровне 3. Признается, что в будущем к уровню 2 могут быть добавлены процедуры уровня 3».

Изложенные в настоящей публикации руководящие материалы с описанием надлежащей практики отражают мнение экспертов и не являются рекомендациями, сформулированными на основе консенсуса государств-членов.

1.3. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящая публикация ограничивается радиотерапевтическими процедурами, используемыми в подавляющем большинстве отделений лучевой терапии, включая ДЛТ и брахитерапию, т.е. уровни 1 и 2 МКРЕ. Специализированные методы доставки, такие как роботизированная лучевая терапия, и такие модальности лечения, как протонная и тяжелоионная терапия, не находятся в фокусе внимания настоящей публикации, хотя некоторые из них кратко упоминаются в соответствующих случаях. Настоящая публикация предназначена для специалистов, работающих в области лучевой терапии, которые способны решать вопросы, связанные с обеспечением точности лечения, и могут влиять на неопределенности, связанные с лечением, на любом этапе процесса подготовки и проведения лучевой терапии. В число этих специалистов входят метрологи, радиационные онкологи, медицинские физики, технологи лучевой терапии (ТЛТ) и дозиметристы [22]. В настоящей публикации термин «радиационный онколог» употребляется для обозначения врачей-специалистов или врачей-радиологов. К специалистам по лучевой терапии также относятся рентгенологи, медицинские радиационные технологи или ТЛТ. Дозиметристы специализируются на планировании лечения, хотя в некоторых медицинских центрах это могут делать медицинские физики, врачи-радиотерапевты или медицинские работники обеих этих специальностей.

Очевидно, что могут существовать значительные вариации в назначениях дозы, которые врачи используют даже для одной и той же локализации и стадии заболевания, однако эти вариации не считаются частью неопределенности в лечении. В качестве исходной предпосылки для неопределенностей, рассматриваемых в настоящей публикации, принимается допущение для конкретного назначения. В этой связи ставятся вопросы, насколько точно может быть выполнено назначение и каковы связанные с этим неопределенности в дозах, определенных для опухоли и всех соответствующих нормальных тканей. Следовательно, важное значение приобретает меж- и внутриклиническое оконтуривание объемов.

Концепции GTV, STV и PTV часто не определены для брахитерапии так четко, как в случае дистанционной лучевой терапии (ДЛТ); в настоящей публикации будут разъяснены имеющиеся различия. Сложность процедур ДЛТ и брахитерапии обусловлена периодом времени, в течение которого осуществляется доставка лечения, многочисленными этапами процесса лучевой терапии, которые могут оказывать различное влияние, а также знаниями, навыками и отношением к делу специалистов, входящих в состав многодисциплинарной бригады.

Этапы лучевой терапии включают: идентификацию пациента; направление на лечение (назначение), позиционирование и иммобилизацию пациента для целей симуляции или визуализации; оконтуривание объема мишени и органов риска (OAR); планирование лечения; иммобилизацию, позиционирование и визуализацию пациента для доставки лечения; наконец, доставку дозы. В брахитерапии применяется аналогичный процесс в том, что касается визуализации и оконтуривания мишеней и OAR, но имеются различия в процедурах укладки и иммобилизации пациента. Кроме того, в случае брахитерапии применяются другие соображения, касающиеся мощности дозы.

1.3.1. Терминология

Для обеспечения надлежащей коммуникации важное значение имеет последовательное применение согласованной терминологии. Термин «неопределенность» означает параметр, характеризующий дисперсию значений, которые могут быть получены для конкретного измерения при его многократном выполнении. В последнее время были введены такие термины, как «расширенная неопределенность» и «коэффициент охвата». Стандартная неопределенность обычно считается эквивалентной одному среднеквадратическому отклонению, хотя иногда общая неопределенность принимается на другом уровне доверия, например 95%. Такое перемасштабирование может быть выполнено с использованием коэффициента охвата, k . Умножение совокупной стандартной неопределенности на k дает результат, известный как расширенная неопределенность.

Неопределенности типа А и типа В являются предпочтительными терминами в метрологических лабораториях (более подробно эти термины рассматриваются в разделе 3). Необходимо отметить, что неопределенности типа А и В не следует путать со случайными и систематическими погрешностями. Термины «случайная погрешность» и «систематическая погрешность» также используются в литературе по лучевой терапии. Случайные погрешности изменяются произвольно по

направлению и величине, в то время как систематические погрешности имеют тенденцию иметь одинаковое направление и одинаковую величину. Неопределенности могут быть объединены в квадратуре для получения общей неопределенности. Вместе с тем были разработаны формулы (рецепты) расчета отступов, в которых используются различные весовые коэффициенты для объединения систематических и случайных неопределенностей в лучевой терапии.

«Точность» означает близость результата к истинному значению измеряемой величины. «Прецизионность» означает близость результатов многократных независимых измерений, полученных при определенных условиях. Термин «толерантность» является в некоторой степени неоднозначным в применении. Согласно одному из определений, толерантность представляет собой диапазон приемлемости, за пределами которого требуется принятие корректирующих мер. При таком определении, однако, может возникать путаница с термином «уровень действий». Поэтому в рекомендациях настоящей публикации термин «толерантность» не используется. Предполагается, что лица, использующие настоящую публикацию, имеют определенную подготовку в области медицинской радиационной физики или радиационной онкологии, и, следовательно, детальные определения общепринятых терминов не требуются.

1.3.2. Радиобиологические соображения

Для принятия рациональных решений в отношении требующегося уровня точности в лучевой терапии применяются радиобиологическая и клиническая основы. Кривые доза-ответ описывают зависимость между дозой и инцидентностью конкретной конечной точки лучевой терапии, будь то опухоль или связанная с ней нормальная ткань. В демонстрационных целях применяется логическое выражение для моделирования зависимости доза-ответ при γ_{50} , нормированном градиенте доза-ответ, и D_{50} дозе для получения ответа 50%, которые, как правило, являются параметрами, применяемыми для обеспечения соответствия клиническим данным. Для представления абсолютного изменения в ответе в процентах при изменении на 1% дозы в любом месте вдоль кривой доза-ответ применяется нормализованный градиент дозы (или крутизна кривой доза-ответ) γ . Представлены сводные данные по γ_{50} , показывающие, что в случае нормальных тканей с поздним откликом крутизна γ_{50} выше (в диапазоне 2–6) по сравнению с опухолями (1,5–2,5). Довольно часто для иллюстрации используются значения 4 и 2 соответственно. Оговорки в отношении опубликованных оценок крутизны включают:

- a) в случае группы пациентов с гетерогенностью по характеристикам пациента, опухолям и дозам получаются более пологие кривые доза-ответ;
- b) смещение результатов в нерандомизированных исследованиях, по-видимому, обуславливает более высокие значения γ_{50} по сравнению с рандомизированными исследованиями;
- c) значения γ в случае адьювантной терапии значительно ниже значений, имеющих место при проведении дефинитивного лечения.

В относительно гетерогенной группе пониженная точность будет оказывать относительно меньшее влияние, чем неопределенность на уровне отдельного пациента. Для иллюстрации того, как различные виды точности влияют на результаты, и для получения общего представления о требуемой точности в лучевой терапии приводятся отдельные примеры. Простых, строгих правил не существует, однако моделирование показывает, что разумным является обеспечение точности с систематическим смещением порядка 1–2%. Что касается случайных неопределенностей, то моделирование показывает, что если ставится цель ограничить увеличение токсичности до <3%, то неопределенности дозы (σ_D) необходимо удерживать на уровне <5% и <3% при γ_{50} , что равно значениям 4 и 6 соответственно. Для обеспечения разумно небольшой потери контроля опухоли, разумно небольшого увеличения токсичности или и того и другого реалистичной целью будет <5% случайной σ_D . В случае хорошо стратифицированных групп пациентов, как например, в клинических исследованиях, этот предел, вероятно, следует ужесточить до σ_D <3% в целях соблюдения требования в отношении максимального ухудшения результата 3%. Основываясь на моделировании геометрической неопределенности, а также с целью удержания падения вероятности контроля опухоли на уровне <3%, объем, получающий <90% запланированной дозы, следует иметь на уровне <12% и <6% для γ_{50} , что равно значениям 1,8 и 4,0 соответственно. Количество пациентов, необходимое в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, сильно зависит от крутизны кривой доза-ответ и неопределенности в доставке дозы, причем для неточных систем требуется гораздо больше пациентов.

1.3.3. Клиническая лучевая терапия

Помимо точности доставки дозы рассматриваются соображения, касающиеся точности спецификации и оконтуривания соответствующих опухолей, объемов мишени и нормальных тканей. Объемы МКРЕ пересматриваются и подлежат использованию. План лечения пациентов

следует разрабатывать, базируясь на единой системе стадирования и международной классификации болезней, доказательной медицине или консенсусных руководствах или на сочетании того и другого. Следует обеспечивать, чтобы при оценке результатов лучевой терапии применялись единые и четко определенные конечные точки токсичности. При разработке политики медицинского учреждения, в котором проводится лучевая терапия, следует использовать анатомический консенсусный атлас. Следует обеспечивать, чтобы клиницисты имели подготовку по определению объема конкретной локализации. Следует проводить междисциплинарные экспертизы и добиваться достижения консенсуса в отношении отчетности о межклинических и внутриклинических различиях.

В настоящей публикации рассматриваются уровни точности, которые практически достижимы в клиниках. Для определения воздушной кермы и поглощенной дозы в воде в дозиметрических лабораториях вторичных эталонов следует иметь референсные эталоны, эталоны, изготовленные из ^{60}Co , с относительной стандартной неопределенностью 0,7% ($k = 1$). При сравнении референсных эталонов рекомендуется применять уровень действий 1,5% для взаимных сличений. В референсных условиях в лечебных учреждениях, как правило, доза может быть доставлена с точностью 2% ($k = 1$). Относительные параметры дозы, такие как соотношения между дозами, выходные коэффициенты и внеосевые отношения, могут быть измерены с точностью 1% ($k = 1$); опубликованные рекомендации предлагают поддерживать относительные параметры дозы на уровне 2%. Постоянство выхода (ежедневные проверки) современных клинических линейных ускорителей (линаков) варьирует в пределах 2% ($k = 1$). Кратко рассматриваются вопросы дозиметрии, касающиеся специальных методов, таких как ЛТМИ, стереотаксическая радиохирургия (СРХ), стереотаксическая лучевая терапия тела (СЛТТ) и тотальное облучение тела. В случае аппаратов для брахитерапии с дистанционным последующим введением источников (по методу «афтерлоудинг») временная точность составляет $<0,5\%$ ($k = 1$), сила (мощность) источника должна быть известна в пределах неопределенности 1,5% ($k = 1$) и точность дозы на уровне $<5\%$ ($k = 1$) достижима при расстоянии от большинства источников 10–50 мм. Следует обеспечивать, чтобы расчеты дозы имели численную точность 2% ($k = 1$) для определения дозы в воде, при этом в случае неоднородностей с более низкой плотностью 1D-алгоритмы обеспечивают точность до приблизительно 10% ($k = 1$).

В расчетах внешнего пучка точность системы планирования лечения сильно варьируется в зависимости от характера алгоритма. В случае высокоэнергетических пучков фотонов при применении простых

алгоритмов расчета дозы наблюдаемая разность между расчетами и измерениями достигала 20%. Основанные на моделях алгоритмы расчета доз с использованием принципов свертки или суперпозиции, которые учитывают аспекты латерального переноса, как правило, позволяют получить результаты в пределах 3,5% ($k = 1$).

Точность лечения может зависеть от локализации опухоли, имеющихся кадровых и технологических ресурсов, графика сменности персонала, особой внимательности сотрудников и числа перерывов в лечении. Обеспечение точности лечения начинается с проверки идентификации пациента, правильности локализации и процедур. Применение системы ОК имеет важное значение для осуществления точной лучевой терапии при проведении как ДЛТ, так и брахитерапии. В дозиметрии *in vivo* (англ. IVD) используются дополнительные средства для проведения точной лучевой терапии, и в случае ДЛТ достигается точность 2–3% ($k = 1$).

Вопросы геометрической точности и соображения, касающиеся точности доз, доставляемых в объем, рассматриваются применительно к ДЛТ на основе доклада 83 МКРЕ [21]. При тестировании полного цикла (*end to end*) с применением антропометрических фантомов была получена неопределенность дозы 5% ($k = 1$); таким образом, с учетом дополнительных неопределенностей, связанных с пациентом (укладка, дыхательные движения), неопределенность 5%, скорее всего, будет заниженной применительно к реальным пациентам.

Прецизионность и точность в лучевой терапии зависят от многих факторов, в том числе от соответствующей подготовки персонала, надлежащего укомплектования кадрами, надлежащих программ ОК и инструментов контроля качества (КК), связанных с конкретными методами или технологиями, а также надлежащих процедур КК. Эффективная программа ОК должна включать: комплекс процедур, охватывающих все ключевые процессы в организации; процессы контроля для обеспечения эффективности процедур; надлежащие процедуры ведения учета и протоколирования; регистрацию инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, с принятием при необходимости надлежащих корректирующих мер; проведение регулярных проверок отдельных процессов и самой системы обеспечения качества в целях поддержания ее эффективности; содействие постоянному совершенствованию в соответствующих областях.

В связи с быстрыми изменениями в применяемых технологиях и их возрастающей сложностью затраты на ОК также увеличиваются. Объем литературы, в которой анализируется соотношение затрат и выгод в области ОК, растет, однако пока еще слишком рано предлагать количественные рекомендации. Участие в многоучрежденческих клинических

исследованиях способствует улучшению и согласованию основанных на доказательствах систем ОК и тем самым повышению точности лучевой терапии; вместе с тем необходимы дополнительные исследования по вопросу об соотношении затрат и выгод.

В связи с ростом затрат на ОК и повышением точности и расширением использования радиобиологических моделей для планирования лечения также необходимы дальнейшие исследования по вопросу о соотношении затрат и выгод в области ОК. В принципе в каждой клинике в рамках ее отделений следует определять значения неопределенности, связанные с данным пациентом и лечением. В докладе Британского института радиологии [23] описывается процесс определения геометрических неопределенностей. Доклад включает описание процедур визуализации и формул (рецептов) расчета отступов. По-прежнему проблематичным является отражение неопределенностей в процессе планирования лечения, и в коммерческих системах планирования лечения соответствующие методы не применяются. Этот вопрос пока еще остается предметом исследований и требует практической реализации. В число факторов, способствующих уменьшению неопределенностей, входят: реализация четко сформулированных политики, руководств и процедур; наличие надлежащей документации, касающейся как политики и процедур, так и результатов испытаний по приемке, вводу в эксплуатацию и КК; постоянное обучение и подготовка кадров по применению рутинных процедур и технологий, новых технологий и проведению брахитерапии.

Факторы, которые следует рассматривать в целях предотвращения и уменьшения погрешностей, включают: степень четкости информационного обмена между различными специалистами, участвующими в процессе лечения пациента; внутренний и внешний аудит; вторые проверки; независимую экспертизу отдельных случаев; систему отчетности об инцидентах; постоянное проведение актуализированной подготовки кадров.

Приводятся конкретные примеры уменьшения неопределенностей в случае брахитерапии, при лечении заболевания в области головы и шеи с использованием ЛТМИ, при проведении СЛТТ, а также при лечении заболеваний в области таза и молочной железы. Вкратце обсуждается вопрос об адаптации лечения к изменениям в состоянии пациента, определяемым при проведении лучевой терапии с визуальным контролем, но при этом признается, что четко составленных руководств нет и что это является предметом дальнейших исследований.

В настоящей публикации приводится краткая информация о внешних аудитах пучков с отправкой дозиметров по почте. Что касается результатов, полученных Центром обеспечения качества Главного центра визуализации и радиационной онкологии Хьюстон (Центром IROC-Хьюстон), то

вариация дозы, заявленной лечебным учреждением, по сравнению с дозой, измеренной в Центре IROC-Хьюстон, составляет около 1,7% ($k = 1$), при этом 3–5% фотонных пучков и 5–8% электронных пучков выходили за пределы порога приемлемости 5%, принятого в Центре IROC-Хьюстон. Центр IROC-Хьюстон на основе серии ранее проведенных исследований разработал для ЛТМИ критерии приемлемости 7% для дозы и 4 мм для расстояния до точки совпадения (РТС). Даже при таких имеющих относительно широкий диапазон критериях первоначально при первых попытках был зафиксирован процент неудач 30% в случае проведения ЛТМИ с использованием фантомов позвоночника и таза Центра IROC-Хьюстон. После десяти лет применения в ЛТМИ и накопления соответствующего опыта достигнутый процент неудач все еще составляет 10–15%. Следует, однако, добиваться обеспечения средней точности дозы, равной 3% в центре объема мишени с более чем 95% пикселей с гамма-индексом 3%, и РТС 3 мм.

В настоящей публикации описывается программа МАГАТЭ по аудиту доз и клинической практики, включая комплексные клинические аудиты, которые проводятся Группой по обеспечению качества в радиационной онкологии МАГАТЭ (КВАТРО). Требование в отношении клинического аудита закреплено в европейском законодательстве Директивой 97/43/EURATOM [24] о медицинском облучении.

Одним из средств повышения качества лечения пациентов считается проведение клинических аудитов. В эти аудиты следует включать процесс обратной связи и четко определенные критерии оценивания адекватности решений и действий с учетом инфраструктуры и ресурсов. Эти критерии необходимы для процессов и получаемых результатов, и они могут быть конкретными или общими. Клинические аудиты, как правило, представляют собой меры, связанные с процессом, а не с клиническими результатами, и они часто сосредоточены на таких вопросах, как ресурсы, списки ожидания, материально-техническое обеспечение и инфраструктура. Клинические аудиты могут быть комплексными или частичными, внутренними или внешними, проактивными или реактивными или сочетанием этих подходов. Процесс клинического аудита включает: предаудиторскую подготовку, проводимую местными и аудиторскими группами; проведение аудита (вводный брифинг, собственно аудит, включая наблюдение, собеседования, изучение документов и запроотоколированных записей, физические измерения и заключительное информационное совещание, включающее ознакомление с рекомендациями) и представление отчета.

1.3.4. Безопасность и качество

В целом существуют два важных соображения, которые определяют необходимость обеспечения точности при проведении лучевой терапии. Как указано более подробно в подразделе 4.2, первое соображение относится к характеру кривой доза излучения-ответ применительно как к опухолям, так и нормальным тканям [10–13]. Известно, что кривые доза-ответ имеют S-образную или сигмоидальную форму с относительно крутым наклоном вблизи уровня ответа 50%. Общеизвестно, что опухоли имеют более пологую кривую зависимости доза-ответ по сравнению с нормальными тканями. В любом случае небольшая неточность в дозе может привести к значительному отклонению от планируемого ответа. В случае опухолей незначительно заниженная доза может привести к снижению вероятности контроля опухоли, а в случае нормальных тканей небольшая передозировка может привести к значительно более высокой вероятности возникновения морбидности. Второе соображение касается обеспечения безопасного лечения пациентов при условии недопущения погрешностей лечения в очень сложном многоступенчатом процессе лучевой терапии [25]. Некоторые недавние широко освещавшиеся инциденты и события, близкие к аварийной ситуации, вновь указывают на важность наличия эффективных программ обеспечения качества и безопасности [26]. Они также привели к повышению уровня информированности о важности системы отчетности по вопросам безопасности и о том, как использовать полученные данные для целей обучения и дальнейшего совершенствования [27]. Формирование культуры, в которой точность является неотъемлемым компонентом практической деятельности каждого специалиста, является одним из инструментов, с помощью которых может быть обеспечен учет этих двух соображений. В настоящей публикации прежде всего рассматриваются вопросы точности с точки зрения первого соображения, имеющего радиобиологический характер. В отношении погрешностей, связанных с лечением пациентов, применяются специфические требования, и эта тема может стать предметом отдельного детального доклада. В настоящей публикации вопросам инцидентов или событий, близких к аварийной ситуации, возникающим во время лечения, уделяется небольшое внимание, хотя очевидно, что отделение медицинского учреждения, тщательно относящееся к вопросам обеспечения безопасности, также будет уделять повышенное внимание обеспечению точности.

В рамках обсуждения вопросов точности и факторов неопределенности обязательно будут рассматриваться вопросы ОК. Однако основное внимание в настоящей публикации уделяется не программам ОК, кодексам практики или руководящим принципам, многие из которых хорошо

задокументированы различными обществами и организациями. Основной акцент делается на повышении информированности в вопросах точности и неопределенности, с тем чтобы процесс лечения оптимизировался и надлежащим образом доводился до сведения пациента в конечном счете с максимальной пользой для него. Обсуждение вопросов ОК и менеджмент качества обязательно должны быть частью процесса обеспечения точности на основе принципа разумно достижимой точности.

Широко признается, что на клинические результаты влияют факторы неопределенности в подведении дозы облучения, но при этом фактические измерения этих результатов также характеризуются своими собственными неопределенностями. Один из компонентов требований в отношении точности, выходящий за рамки настоящей публикации, связан с оценением клинических результатов. В отношении существования неопределенностей, связанных с определением конкретного уровня контроля опухоли или конкретного типа реакции нормальной ткани, имеется определенная ясность, однако количественное определение этих неопределенностей требует дальнейшего изучения.

1.4. СТРУКТУРА

Настоящая публикация начинается с краткого описания всего процесса лучевой терапии в случае ДЛТ и брахитерапии, за которым следует раздел, посвященный терминологии, имеющей отношение к соображениям, касающимся точности. Затем подробно излагается обоснование определения требований в отношении точности с точки зрения радиобиологии и клинической практики. В следующем ниже разделе показано, какой уровень точности практически достижим в случае ДЛТ и брахитерапии. После раздела, посвященного управлению факторами неопределенности, приводятся конкретные рекомендации, вытекающие из настоящей публикации. В конце каждого раздела публикации приводится резюме информации, касающейся требований в отношении точности и неопределенностей. Некоторые из рекомендаций, приведенных в конце настоящей публикации, основаны на этих резюме.

2. ПРОЦЕСС ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

2.1. ОБЗОР ПРОЦЕССА

Способы лечения рака могут значительно варьироваться в случае разных пациентов. Лучевая терапия может проводиться с применением одной модальности либо в сочетании с другими видами терапии, как правило, включая химиотерапию, хирургическое вмешательство или и то и другое. В определении подхода к лечению, как правило, участвуют несколько многодисциплинарных бригад специалистов. При проведении самого процесса лучевой терапии необходима еще одна многодисциплинарная бригада, в состав которой входят радиационный онколог, медицинский физик и технолог лучевой терапии (ТЛТ), а в некоторых странах и дозиметрист. Каждый член этой бригады отвечает за различные аспекты всего процесса лучевой терапии. На точность доставки нескольких фракций в лучевой терапии во многом влияют воспроизводимость укладки пациента, а также дозиметрическая и техническая точность аппаратов для лучевой терапии, соответствующих принадлежностей и процесса планирования лечения. Кроме того, точное клиническое осуществление плана лечения зависит от точности и полноты документации и знаний, навыков и отношения к делу всех специалистов, входящих в состав многодисциплинарной бригады для проведения лучевой терапии. Решающее значение в лучевой терапии имеет соответствие процедур КК оборудования передовой клинической практике; в противном случае достижение требуемых результатов становится невозможным.

В отделении лучевой терапии лечение пациента проходит в несколько отдельных, но связанных между собой этапов. На рис.1 показана блок-схема этапов процесса ДЛТ. Соображения, касающиеся брахитерапии, будут рассмотрены ниже в данном разделе. В остальной части настоящей публикации будут рассмотрены различные аспекты процесса лечения и соответствующие неопределенности для каждого из этих этапов.

2.2. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ

Надлежащее проведение лучевой терапии начинается с идентификации пациента и включает три критически важные составляющие: правильный пациент, правильная локализация и правильная процедура [29]. Ошибочная идентификация представляет собой проблему, которая до сих пор возникает в отделениях лучевой терапии. «Возможность ошибочной идентификации

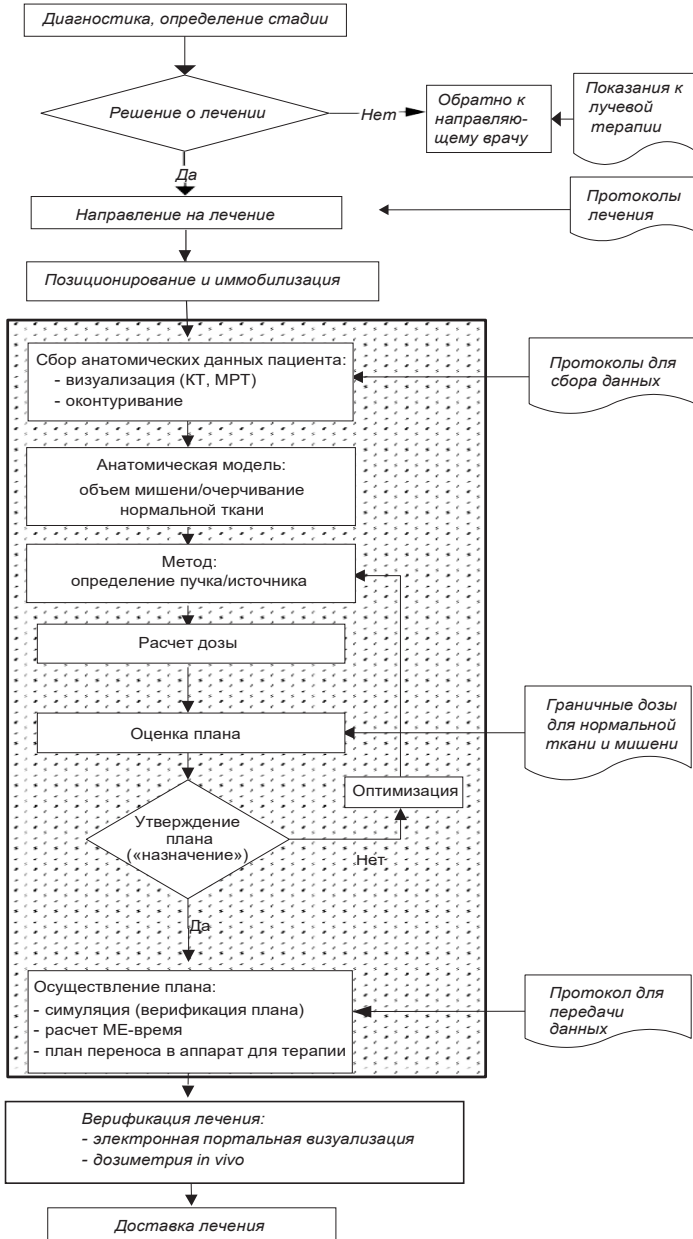


РИС. 1. Блок-схема, иллюстрирующая этапы процесса ДЛТ от диагностики до доставки лечения. Затрихованный фон показывает подпроцессы, которые считаются частью планирования лечения. Элементы, показанные справа, относятся к руководствам принципам, практике или протоколам, используемым для информационного обеспечения процесса. (Адаптировано из [28].)

наиболее велика в больницах скорой неотложной помощи, где персонал, работающий посменно, в разных местах в учреждении проводит у пациентов широкий спектр вмешательств» [30]. Информация об инцидентах, связанных с ошибочной идентификацией, направляется в Информационную систему по безопасности радиационной онкологии (ROSI) [31] и в организованную на веб-платформе базу данных МАГАТЭ «Безопасность в радиационной онкологии» (SAFRON) [32, 33], и эти инциденты также были четко определены МАГАТЭ в качестве одного из важных источников возникновения неправильного лечения [34].

2.3. НАПРАВЛЕНИЕ НА ЛЕЧЕНИЕ

На основе всей диагностической информации, имеющейся у радиационного онколога, а также у коллег-медиков, специализирующихся в других дисциплинах (например, врачей-онкологов, хирургов-онкологов, радиологов, врачей ядерной медицины или патологов), в многопрофильной клинике определяется стадия конкретного заболевания [35], и радиационный онколог проводит лечение согласно соответствующему направлению на лечение. Это направление включает назначение дозы для объемов мишени, а также ограничения дозы для нормальных тканей. Примеры подробной информации, включаемой в назначение лечения, приводятся в директивном документе Австралии [36].

2.4. ПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ И ИММОБИЛИЗАЦИЯ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Воспроизводимое позиционирование с высокой степенью иммобилизации имеет очень важное значение. Первоначальное определение позиции и способность ежедневно воспроизводить эту позицию крайне важны для точного прохождения курса лечения. Выбор оптимальной позиции пациента и метод его иммобилизации определяются с учетом данной клинической области, величины объема мишени и локализации OAR и зависят от вида лечения и состояния пациента. Точность позиционирования в стереотаксическом лечении требует (суб)миллиметровой прецизионности, но достижение максимального уровня точности должно быть соотнесено с уровнем дискомфорта, причиняемого пациенту, без ущерба для желаемого результата.

2.5. ОКОНТУРИВАНИЕ ОБЪЕМОВ МИШЕНИ И ОРГАНОВ РИСКА

После принятия решения об использовании лучевой терапии необходимо тщательно определить подлежащий лечению объем у пациента. Это может включать клиническую локализацию или использование рентгенографических костных ориентиров с поверхностной анатомической привязкой с применением радиотерапевтического симулятора. В качестве альтернативы на рабочих станциях для виртуальной симуляции или планирования лечения можно графически определить границы GTV, наблюдаемого на изображениях, которые были получены с помощью КТ. С целью охвата микроскопических поражений, которые могут существовать в нормальной ткани вокруг GTV, при определении CTV применяется соответствующий отступ. При подготовке оптимального плана лечения необходимо также отмечать и принимать во внимание любой критический орган с высокой чувствительностью к излучению, находящийся вблизи установленного объема мишени. Мультипланарную информацию в поперечном срезе можно получить с помощью целого ряда методов диагностической визуализации, в первую очередь КТ в ДЛТ, однако для облегчения оконтуривания границ опухоли, мишени или объема OAR, или во всех этих случаях может использоваться множество различных визуализационных модальностей (например, КТ, МРТ, ПЭТ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и ультразвуковой метод) [37]. Необеспечение постоянства позиционирования (включая применение плоской деки стола и приспособления для иммобилизации) может привести к затруднению или неправильной регистрации изображений и, следовательно, к снижению точности очерчивания объема. Применение КТ-сканнеров с большим диаметром апертуры облегчает физическое позиционирование пациента для визуализации в актуальном положении для проведения лечения. Следует обеспечивать, чтобы получение изображений для целей планирования лечения осуществлялось технологами лучевой терапии (ТЛТ), которые знакомы с процессом симуляции и лечения, и характеризовались высоким качеством, с тем чтобы облегчалось четкое определение интересующих объемов и структур. При визуализации для планирования лечения следует использовать те же приспособления для позиционирования и иммобилизации конкретного пациента, которые будут использоваться позднее в ходе доставки лечения.

2.6. ПЛАНИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Затем данные неграфической, планарной или поперечной визуализации передаются в группу планирования лечения и составляется оптимальный план лечения. Это может включать определенные отступы в объеме мишени и OAR, тип пучка излучения, энергию, конфигурацию поля, суммарную дозу и фракционирование. Конечный план затем утверждается радиационным онкологом. Факторы неопределенности присущи процессу планирования лечения, например, это относится к очерчиванию границ опухоли и расчету дозы, и, в особенности если имеются неоднородности тканей, они могут повлиять на результат лечения. Следует обеспечивать, чтобы ввод данных в систему протоколирования и верификации (СПВ) осуществлялся, когда это возможно, посредством прямой передачи данных по сети, а не ручным способом. Вместе с тем вероятность ошибок при передаче данных в СПВ по-прежнему будет сохраняться, и независимо от того, передаются ли данные вручную или в электронном виде, следует обеспечивать, чтобы эти данные дважды перепроверялись независимыми специалистами.

2.7. ИММОБИЛИЗАЦИЯ И ПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕЧЕНИЯ

В некоторых медицинских центрах после завершения разработки плана лечения и изготовления дополнительных устройств, таких как экранирующие блоки или болусы, пациент укладывается в положение для проведения лечения на симуляторе либо на терапевтической установке, и подтверждается постоянство позиционирования до начала лечения. Применение не обеспечивающих постоянство приспособлений для иммобилизации может привести к неправильному проведению лечения, и для выявления этого следует использовать данную процедуру. Следует иметь в виду, что визуализация на аппаратах для терапии с разным оседанием кушетки приводит к неточностям, имеющим отношение к лечению, с возможным систематическим смещением. Следует проводить регулярные проверки вспомогательного оборудования в соответствии с действующими политикой и процедурами. Например, в нескольких исследованиях было показано, что форма опоры для головы и шеи может изменяться с течением времени и в зависимости от вида применения [38]. Альтернативой являются индивидуализированные для данного пациента подголовники. Неоднократное и частое использование термопластов может приводить к утрате жесткости и неудовлетворительной иммобилизации;

поэтому следует ограничивать или не допускать такое повторное использование. Регистрация порталных изображений (вручную или автоматически) также может быть источником неопределенности, особенно в случаях, когда сотрудники не знакомы с подробными анатомическими данными или протоколами трансформации.

2.8. ДОСТАВКА ЛЕЧЕНИЯ

Ежедневные лечебные процедуры проводятся в фракциях — от одной фракции до 40 или более фракций. В плановом порядке должны проводиться регулярные проверки выходных характеристик и точности терапевтических установок. Усилия по обеспечению точного позиционирования являются эффективными только в том случае, если характеристики и функции оборудования точно соответствуют установленным пределам. Помимо верификации дозиметрических характеристик пучка там следует также проводить проверки лучей лазерных центраторов, световых лучей для определения границ поля, углов гантри и других механических параметров.

В ходе лечения могут происходить изменения в анатомии пациента, такие как сокращение или рост опухоли, или же у пациента могут возникнуть такие побочные эффекты, как потеря/прибавление веса, боль или усталость. Эти параметры также должны контролироваться, поскольку они могут существенно изменить положение пациента и последующую точность доставки лечения. Ежедневная визуализация в онлайн-режиме выявила сдвиги в укладке пациента от примерно 2 мм в районе головы и шеи до 6–8 мм в области таза [39]. Потеря или увеличение веса пациента или сокращение опухоли могут привести к неправильной установке приспособлений для иммобилизации с вытекающим из этого изменением положения пациента.

В настоящее время на регулярной основе применяются разнообразные схемы фракционирования, при которых уменьшение объемов лечения позволяет повысить дозы. Пациенты могут получать фракционированный курс лечения продолжительностью до двух месяцев с использованием современных методов ЛТВК, что обеспечивает применение более высоких биологически эффективных доз благодаря изменению общего времени лечения. Применение гиперфракционированной терапии влияет на составление расписания лечения пациентов и может быть связано с участием в ежедневных процедурах терапии более одной лечебной бригады. Обеспечение точности осложняется, когда в рутинном проведении лечения и наблюдении за пациентами участвуют разные бригады. В случае гипофракционированной высокой дозы за одну фракцию может

требоваться еще большая клиническая, дозиметрическая и геометрическая точность. Разрывы или задержки в лечении могут играть критическую роль в обеспечении клинической точности и влиять на общий результат.

Технические достижения обусловили повышение сложности процесса лучевой терапии и привели к изменению типов и уровней обязанностей специалистов, входящих в состав лечебной бригады. Персонал может не обладать необходимым уровнем знаний для выполнения этих обязанностей. Например, совмещение изображений все чаще становится обязанностью ТЛТ, и выполнение протоколов для совмещения изображений требует умения идентифицировать соответствующие структуры, интерпретировать изображения и вводить соответствующие изменения. Для верификации позиционирования могут использоваться костная анатомия или другие ориентиры, однако в случае некоторых мишеней или критических структур более целесообразным может быть проведение совмещения мягких тканей. Для определения надлежащей методологии необходимы высокий уровень навыков и соблюдение хорошо разработанных протоколов регистрации изображений.

Точность на всех этапах лечения, обеспечивающая воспроизводимость, в значительной степени зависит от стандарта и четкости соответствующей документации. Важнейшее значение имеют четкое и подробное протоколирование медицинской карты пациента, диагностическая информация, назначение лечения, долечебные процессы и наблюдение за пациентом на протяжении всего курса лечения. Следует обеспечивать, чтобы назначения основывались на политике учреждения с документированием причины любого отклонения. Любые изменения или дополнения в назначении или плане следует четко документировать с указанием причины внесения изменений. Эта документация помогает свести к минимуму неточности в доставке дозы даже в условиях, когда частые изменения в составе лечебной бригады неизбежны. В конечном счете соответствующая документация по лечению пациентов также обеспечивает получение врачом точной картины лечения пациента и позволяет изучить вопрос о негативной реакции на терапию. Обеспечение хорошей коммуникации между специалистами, входящими в состав бригады, когда все могут комментировать процесс лечения, также способствует общей приверженности культуре точности и обеспечению точности в данном отделении медицинского учреждения.

2.9. СООБРАЖЕНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ БРАХИТЕРАПИИ

Брахитерапия может применяться в случае большинства анатомических областей тела. Она может использоваться в качестве отдельного метода либо чаще всего в рамках мультимодального подхода, включающего ДЛТ, хирургическое вмешательство, химиотерапию или их сочетание. Брахитерапия позволяет локально доставлять эквивалентную дозу излучения с меньшим числом фракций, чем в случае конвенциональной ДЛТ. Например, при лечении рака предстательной железы с низкой степенью риска 8-недельный курс из 40 фракций облучения в ходе ЛТМИ может быть заменен 4 фракциями (или меньшим количеством фракций) брахитерапии с ВМД, проводимой в течение 2 дней, или одним имплантированным зерном (микрокапсулой) с низкой мощностью дозы (НМД). Брахитерапия — это обязательный компонент радикального лечения рака шейки матки с использованием временных внутриволожников или сочетанных внутриволожников и интерстициальных аппликаций.

Процесс брахитерапии (рис. 2 [40]) аналогичен ДЛТ. Сходство заключается в том, что визуализация с помощью КТ и МРТ может быть использована для 3D-оконтуривания границ мишени и объема OAR, и определения, используемые для GTV и CTV, в этом случае применимы. Однако другие процедуры в достаточно значительной степени отличаются в том отношении, что условия укладки и иммобилизации пациентов совершенно разные и также необходимо осуществлять реконструкцию аппликатора. В процесс планирования входит выбор наиболее подходящего типа брахитерапии — постоянная имплантация зерен или временные имплантаты, внутриволожники или интерстициальные имплантаты. Другие важные решения касаются выбора мощности дозы (НМД или ВМД), типа и активности используемого радионуклида и оптимального лечебного аппликатора, соответствующего данной клинической ситуации. При оконтуривании границ объема мишени следует учитывать необходимость обеспечения анатомического отступа безопасности в выборе положения терапевтического устройства. Характер и сложность требуемой подготовки пациента к проведению этого процесса также зависят от области лечения и типа используемой брахитерапии. Например, планирование проведения процедур НМД-брахитерапии с постоянными имплантатами следует координировать с подведением необходимых источников, принимая во внимание время, требующееся для подготовки и стерилизации источника и аппликатора. Кроме того, в некоторых случаях, например, при постоянной имплантации зерен (микрокапсул) для лечения предстательной железы, не только до начала лечения составляется план, но и часто проводится компьютерная томография через 3–4 недели после установки имплантатов,

а также разрабатывается последующий план с целью определения фактической (запротоколированной и зафиксированной) дозы, доставленной к предстательной железе [41, 42].

Точность доставки дозы в брахитерапии очень сильно зависит от применяемого метода. В случае постоянной имплантации, например для лечения предстательной железы, может иметь место некоторая мобильность зерен (микрокапсул), а также могут происходить изменения объема предстательной железы, в то время как лечение брахитерапией с ВМД проводится в течение короткого времени (как правило, 20–40 минут), при этом аппликатор должен находиться в стабильном положении в течение этого времени во избежание вероятности изменения объема в ходе лечения. Вместе с тем, когда для нескольких ВМД-фракций используется один аппликатор (например, 3 фракции в течение 24 часов), вероятнее всего, что наиболее высокую неопределенность в отношении доставки дозы будет создавать смещение аппликатора и OAR относительно аппликатора. С другой стороны, неоднократное проведение процедур (например, еженедельное фракционирование) может приводить к различиям в размещении аппликатора. Другие неопределенности в брахитерапии с дистанционным последующим вводом источников (по методу «афтерлоудинг») включают реконструкцию аппликатора, получение гибридных изображений и позиционирование источника.

Качество и точность программы брахитерапии зависит от реализации действий по трем широким направлениям: 1) проведение открытых консультаций между радиационным онкологом и медицинским физиком в целях обеспечения оптимальной подготовки и организации индивидуального лечения пациента; 2) осуществление программы менеджмента качества, охватывающей процедуры визуализации и оконтуривания границ и обеспечивающей правильное функционирование всех соответствующих устройств (например, источников, аппликаторов и компьютеризированных средств планирования и осуществления программы) и правильную интеграцию контроля физики в процесс доставки лечения; 3) тщательная разработка программы доставки лечения, обеспечивающей точное и безопасное применение радиоактивных источников [43]. Как будет изложено в подразделе 6.5.8, некоторые неопределенности в той или иной степени являются общими для всех видов брахитерапии, однако во многих других случаях они существенно отличаются друг от друга, поскольку зависят от локализации источника в теле (глубокосидящие или поверхностные опухоли); состава ткани (влияния на энергию излучения); используемых методов применения, фиксации и локализации; вариабельности, связанной с пользователем.

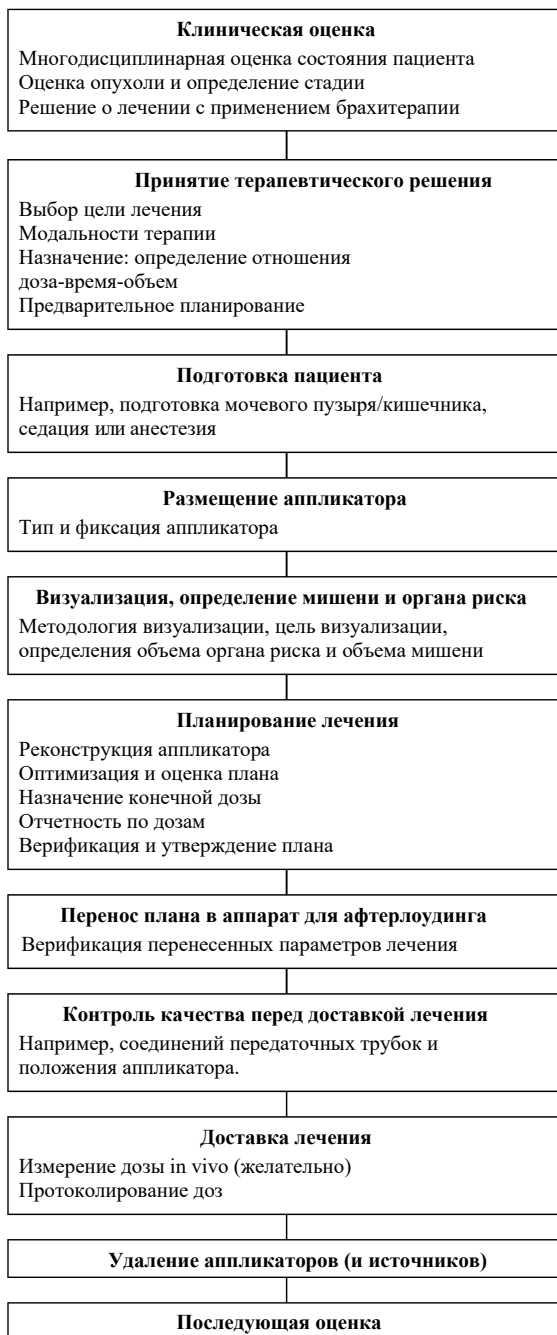


РИС. 2. Пример графического представления процесса в брахитерапии с указанием каждого основного этапа. (Адаптировано из [40].)

2.10. РЕЗЮМЕ

В данном разделе рассматривается процесс лучевой терапии, включая ДЛТ и брахитерапию, в контексте точности и неопределенностей. Было установлено, что:

- лучевая терапия представляет собой сложный процесс планирования и доставки лечения;
- этапы процесса включают идентификацию пациента, подготовку направления на лечение, позиционирование и иммобилизацию пациента для целей планирования и лечения, оконтуривание объема по изображениям пациента, планирование и анализ лечения, а также доставку лечения;
- сложность лучевой терапии обусловлена:
 - периодом времени (до 40 фракций), в течение которого проводится лечение;
 - разными элементами, описанными в данном разделе, которые со временем могут оказывать различное влияние;
 - количеством разных групп персонала, необходимых для проведения лучевой терапии, а также их знаниями, навыками и отношением к делу;
- в случае брахитерапии — внутрисполостной, интерстициальной, с постоянными или временными имплантатами — осуществляются некоторые процессы, отличающиеся от процессов, применяемых в ДЛТ, включая размещение аппликатора или катетера, реконструкцию и извлечение. Проведение брахитерапии может быть связано с дополнительными медицинскими дисциплинами, включая хирургические специальности и анестезиологию;
- точность в лучевой терапии может быть достигнута за счет применения тщательно разработанных процессов доставки, сведения к минимуму разрывов или задержек в лечении и содействия осуществлению процессов ОК, тщательной подготовке документации и коммуникации персонала.

Наконец, подчеркивается необходимость формирования культуры безопасности в лучевой терапии [44], особенно в отношении передовых методов, в которых на большинстве этапов осуществляемого процесса предусматривается проведение профессионального анализа с последующим принятием решения, могущего привести к перезапуску процесса. Для обеспечения точного и безопасного лечения пациентов необходимо проводить многоэтапный анализ.

3. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

3.1. ВВЕДЕНИЕ

При рассмотрении таких терминов, как «точность», «прецизионность», «неопределенность» и «погрешность», важно употреблять четкую и последовательную терминологию. Указанные термины часто используются неоднозначно в литературе по лучевой терапии. Ввиду сосредоточенности настоящей публикации на вопросах точности и факторах неопределенности особое внимание в ней уделяется метрологической терминологии. Термин «ошибка», употребляемый в контексте безопасности пациентов и стандартизированной таксономии отчетности об инцидентах, здесь не применяется. Несколько организаций, включая Международную организацию по стандартизации (ИСО) [45–47] и Международное бюро весов и мер (МБМВ, Bureau International des Poids et Mesures) [48], опубликовали различные соответствующие документы. В данном разделе будут рассмотрены несколько важных терминов, поскольку эти термины используются в настоящей публикации, а также в медицинской и научной литературе по лучевой терапии.

3.2. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

3.2.1. Неопределенность

В лучевой терапии нет измерений (или процедур), которые можно было бы выполнить идеально; каждый шаг характеризуется некоторой неопределенностью. Признание и понимание неопределенностей, связанных с различными этапами процесса лучевой терапии, необходимо для определения результирующей неопределенности дозы, доставляемой в определенные ткани организма, будь то раковые или здоровые нормальные ткани. В количественном отношении эта неопределенность представляет собой параметр, характеризующий дисперсию значений, которые могут быть получены для конкретного измерения при его многократном повторном выполнении [47]. В случае таких измерений результаты могут быть описаны с помощью статистического распределения, которое может быть обобщено с применением конкретных статистических величин, таких как среднее значение, мода и стандартное отклонение. На рис. 3 (а) показан пример гауссовского (нормального) распределения и соответствующего стандартного отклонения.

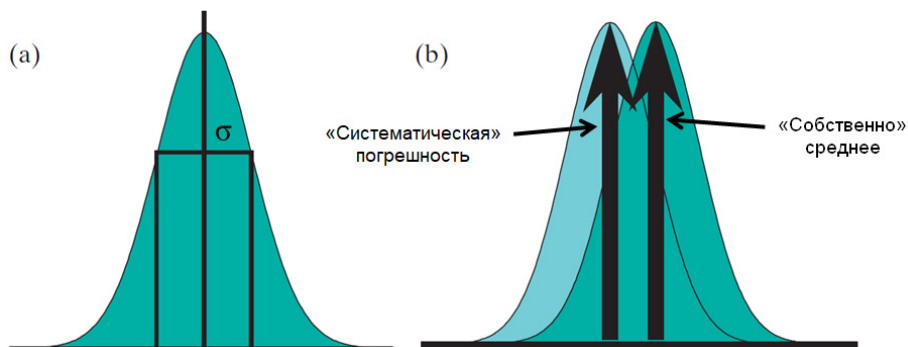


РИС. 3 (а). Распределение неопределенностей для конкретного измерения. (По вертикальной оси — частота; по горизонтальной — измеряемая величина.) Стандартное отклонение обозначено σ . (б) Сравнение двух распределений неопределенностей — собственно среднее значение и систематическая погрешность. (Адаптировано из [28].)

Неопределенность результата конкретного измерения, как правило, состоит из нескольких компонентов, которые Международный комитет по весам и мерам [49] подразделяет на две категории в соответствии с методом, используемым для оценивания их числовых значений: неопределенность типа А — это неопределенности, которые оцениваются статистическими методами, а неопределенности типа В представляют собой неопределенности, оцениваемые другими средствами (см. также доклад 76 МКРЕ [9]). Хотя в некоторых ситуациях неопределенности типа А и типа В классифицировались как случайные или систематические, в настоящее время признается, что между этими классификациями не всегда существует простое корреспондирование. В литературе по лучевой терапии по-прежнему часто используются определения «случайный» и «систематический», как правило, для описания погрешностей. Эти термины будут использоваться, но при этом понимается, что употребление термина погрешность в данном контексте строго не является правильным. Случайные погрешности в размещении поля излучения в лучевой терапии изменяются по направлению и величине, в то время как систематические погрешности имеют тенденцию иметь одинаковое направление и одинаковую величину. В действительности систематические погрешности, связанные с укладкой пациента, можно определить статистическими средствами как в случае 2D-, так и 3D-методов [50], и они могут быть скорректированы (например, путем

использования данных измерений в онлайн-режиме). На рис. 3 (b) приведен пример двух распределений неопределенностей, в одном из которых имеется систематическая погрешность.

Рис. 4 [51] показывает отклонения укладки для группы из пяти пациентов и иллюстрирует разницу между случайной и систематической неопределенностями в индивидуальных данных пациента, а также в данных по группе. Как правило, измерения, сочетающие различные неопределенности типа А, могут быть объединены в квадратуре для получения оценки общей неопределенности. Объединение неопределенностей типа А и типа В также может быть выполнено в квадратуре [12, 49], при этом для геометрических неопределенностей в лучевой терапии были разработаны различные формулы (рецепты) расчета отступов, позволяющие получить разные веса для сочетания систематических и случайных неопределенностей [52] (см. подраздел 7.4).

Стоит отметить, что не все неопределенности в лучевой терапии могут быть описаны распределением Гаусса. Погрешности, связанные с дыханием, являются примером несимметричного распределения неопределенностей.



РИС. 4. Графическое представление систематических и случайных погрешностей укладки в группе из пяти пациентов. На рисунке: погрешности укладки для каждого измерения показаны небольшими цветными точками; средняя систематическая погрешность для одного пациента — большими точками; стандартное отклонение погрешности укладки для каждого пациента — малыми кругами; стандартное отклонение всех средних значений — большим кругом. Рисунок иллюстрирует тот факт, что детальное знание погрешности укладки для данного пациента может обеспечить уменьшение требуемого отступа по сравнению с отступами, основанными на групповой статистике. (Адаптировано из [51].)

Неопределенности в определении границ объема мишени, обусловленные биологическими факторами, такими как гипоксический объем, ограничения в визуализации, изменения положения и формы мишени, а также внутриклиническая или межклиническая вариабельность, как правило, распределяются асимметричным, бимодальным или весьма вариабельным образом и обычно также не поддаются анализу таким методом [53, 54].

3.2.1.1. Расширенная неопределенность и коэффициент охвата

Следующие два пункта являются адаптацией материалов веб-сайта Национального института науки и технологии Соединенных Штатов Америки [55], а также публикации [47] (см. также доклад 76 МКРЕ [9]).

Совокупная стандартная неопределенность (u_c) используется для выражения неопределенности многих результатов измерений. Однако в некоторых случаях (например, когда речь идет о здоровье и безопасности) вместо этого требуется определенная мера неопределенности, определяющая интервал для результата измерений (y), в пределах которого, как можно с достаточным основанием ожидать, находится измеряемая величина (Y). Мера неопределенности, применяемая для выполнения этого требования, называется расширенной неопределенностью с условным обозначением U и получается путем умножения $u_c(y)$ на коэффициент охвата с условным обозначением k . Таким образом, $U = k u_c(y)$, и с достаточным основанием можно считать, что Y больше или равно $y - U$ и меньше или равно $y + U$, который обычно записывается как $Y = y \pm U$.

В общем случае значение коэффициента охвата k выбирается исходя из желаемого уровня доверия, ассоциируемого с интервалом, определяемым равенством $U = k u_c$. Как правило, k имеет значение в пределах от 2 до 3. Когда применяется нормальное распределение и u_c является надежной оценкой стандартного отклонения y , $U = 2 u_c$ (т.е. $k = 2$) определяет интервал с уровнем доверия приблизительно 95% и $U = 3 u_c$ (т.е. $k = 3$) определяет интервал с уровнем доверия более 99%.

Недавно в совместном докладе Американской ассоциации физиков в медицине (ААФМ) и Groupe Européen de Curiothérapie (Европейской группы брахитерапии) — Европейского общества радиотерапии и онкологии (ЕГБ-ЕОТРО) по вопросу об анализе неопределенности в дозиметрии эти концепции описаны довольно подробно и приводятся оценки неопределенностей в дозиметрии, проводимой до клинической доставки дозы с одним радиоактивным источником [56].

3.2.2. Погрешность

Погрешность (или отклонение) измеренного или вычисленного результата представляет собой разность между ее значением и ожидаемым значением, полученным с помощью другого метода, который считается референсным. В случае расчетов дозы референсные данные часто получают путем измерений или расчетов методом Монте-Карло. В отличие от измерений, когда существуют неопределенности как типа А, так и типа В, в расчетах в большинстве случаев имеются только неопределенности типа В; например, в случае оценивания дозы, рассчитанной для одной точки, можно сделать вывод о том, что расчеты будут полностью повторяемыми при допущении, что расчетные параметры идентичны (одинаковая частота сетки, одинаковая геометрия, идентичная расчетная точка, идентичный алгоритм расчета и т.д.). Однако при неоднократном проведении измерений в одном и том же месте на фантоме можно обнаружить распределение результатов. Таким образом, сравнение представляет собой расчет с нулевой случайной неопределенностью при измерении, которое будет характеризоваться заметным статистическим распределением. В случае значительного отклонения расчетов от среднего значения измеренных данных считается, что они характеризуются систематической погрешностью. В некоторых случаях расчеты могут также включать неопределенности типа А, если они базируются на статистическом методе (например, при проведении расчетов по методу Монте-Карло), в котором используются случайные стартовые точки (семена) для генерации случайных чисел. Кроме того, можно также сравнить ряд точек расчетов (с различным пространственным расположением, например, процентной глубинной дозой по центральной оси) с рядом различных измерений в этих же пространственных точках. Затем необходимо статистически объединить отдельные отклонения для общей оценки качества расчетов.

К сожалению, термин «погрешность» также используется в контексте ошибок. Например, Институт медицины определяет ошибку как «невыполнение запланированного действия надлежащим образом (т.е. ошибка исполнения) или использование неправильного плана для достижения цели (т.е. ошибка планирования)» [57]. Ошибки могут возникать в результате действия или бездействия, и, как правило, они отражают недостатки в системах лечения. Эти типы ошибок прямо не рассматриваются в настоящей публикации, хотя в некоторых случаях даются предложения по их минимизации.

3.2.3. Точность

Точность означает близость результата (вычисленного или измеренного) к истинному значению [45], где истинным значением обычно является приемлемое референсное значение. Точность включает в себя сочетание случайных и систематических компонентов. Она также сочетает в себе концепции истинности и прецизионности.

3.2.4. Прецизионность

Прецизионность означает близость результатов многократных независимых тестов или измерений, полученных при определенных условиях [45]. Следует иметь в виду, что точность зависит только от распределения случайных погрешностей и не связана с истинным значением или с референсным значением. Прецизионность обычно выражается в виде стандартного отклонения результатов испытаний. Чем меньше прецизионность, тем больше стандартное отклонение. Количественные показатели прецизионности в решающей степени зависят от оговоренных условий. На рисунке 5 показаны примеры соотношений между точностью и прецизионностью.



РИС. 5. Иллюстрация концепций точности и прецизионности в случае, в которой целью является попадание «синей пулей» в центр мишени. (Адаптировано из [58].)

3.2.5. Толерантность

Концепция толерантности, как правило, применяется в контексте КК. Согласно одному из определений, толерантность представляет собой диапазон приемлемости, за пределами которого требуется принятие корректирующих мер. Таким образом, если для измерения, например,

расстояния источник-поверхность (РИП), принимается толерантность (допуск) 5 мм, то любой результат измерения, выходящий за пределы диапазона РИП ± 5 мм, не может считаться допустимым (т.е. он является неприемлемым и требует принятия корректирующих мер). Однако в случае систем планирования лечения (СПЛ) ситуация не является простой, и часто применяется менее ограничительный подход. Выбор значения толерантности может зависеть от неопределенности, атрибутируемой к референсным данным. Оно должно быть более высоким в случае большей неопределенности и также может зависеть от конкретного применения. Например, в радиохирургии толерантность в отношении дозы и геометрии будет ниже, чем в случае конвенциональной лучевой терапии. Следует отметить, что устанавливаемый толерантный уровень в контексте лучевой терапии может зависеть от клинической ситуации. Таким образом, толерантные уровни, связанные с лечением, в котором используются малые поля, как например в СРХ, будут существенно более жесткими, чем в конвенциональной терапии или терапии с большими полями, так как в стереотаксических процедурах применяются очень высокие дозы, подводимые за одну фракцию (или несколько фракций в стереотаксической лучевой терапии), как правило, вблизи от очень радиочувствительных нормальных тканей.

Более подробное изложение данного вопроса содержится в публикации Серии технических докладов МАГАТЭ, № 430 [28], посвященной толерантности и критериям приемлемости в контексте расчетов дозы с использованием компьютеризированных СПЛ в лучевой терапии. Отмечается, что точность расчетов дозы зависит от алгоритма, области внутри пучка (например, центральной области, области равномерной дозы, области накопления дозы, области полутени и внеполевой области) и области в теле пациента (например, мышечной, костной, легочной и граничной области).

В некоторых докладах толерантные уровни и уровни действий имеют разные значения. Так, МБМВ рекомендовало при рассмотрении «максимально допустимой погрешности» применять термин «толерантность» [59]. ИСО опубликовала серию стандартов по теме толерантности, определений и обозначений толерантности (включая ОСП (англ. GPS)), где ОСП означает общие спецификации продукта. Определение, данное НИСТ в США [60], гласит:

«Доверительный интервал охватывает популяционный параметр с заданной доверительной вероятностью, т.е. определенную долю времени. Существует также способ охватить фиксированную долю популяции с принятой доверительной вероятностью. Такой

интервал называется *толерантным интервалом*. Конечные точки толерантного интервала называют *толерантными (допустимыми) пределами*. Применение толерантных интервалов в обрабатывающей промышленности включает сравнение спецификационных пределов, указанных заказчиком, с толерантными (допустимыми) пределами, которые охватывают определенную долю популяции».

Таким образом, определение НИСТ включает ссылку на уровень доверия или вероятность с определением толерантного интервала. Основным контекстом определений ИСО и НИСТ является обрабатывающая промышленность. Применительно к лучевой терапии недавно в брошюре № 10 [61] «Independent Dose Calculations» («Независимые расчеты дозы») Европейского общества радиотерапии и онкологии (ЕОТРО) была детально рассмотрена разница между толерантным (допустимым) уровнем и уровнем действий. Поскольку независимое определение того или иного параметра имеет присущую ему неопределенность, существует сложная взаимосвязь между вероятностью того, что истинное значение этого параметра будет выходить за пределы толерантного уровня, и неопределенностью в процедуре измерения. В [61] приводятся формулы расчета пределов действий с учетом вероятности того, что пациент получит дозу, превышающую толерантный предел, как функции наблюдаемого отклонения дозы и неопределенности в методе верификации дозы.

Слово «толерантность» имеет самостоятельное значение в контексте толерантности нормальной ткани, где оно означает определенную клиническую реакцию на конкретный уровень дозы, по возможности определяемую гистограммой доза-объем.

3.2.6. Уровень действий (максимальная допустимая погрешность)

Из-за различий в определении толерантности и с учетом рекомендаций МБМВ о том, что следует избегать употребления этого термина, в рекомендациях, содержащихся в настоящей публикации, этот термин применяться не будет. Вместо этого в разделе 8, в котором содержатся рекомендации настоящей публикации, приводятся примеры некоторых репрезентативных дозиметрических и пространственных неопределенностей, а также предлагается уровень действий. Уровнем действий для «любой измеряемой величины» является «уровень, при превышении которого должно осуществляться вмешательство» [62]. МБМВ дает следующее официальное определение максимально допустимой погрешности: «максимальное значение измерительной погрешности по отношению к известному стандартному значению, разрешенное

спецификацией или нормативным документом для данного измерительного прибора или измерительной системы» [59]. Для целей настоящей публикации принимается допущение, что уровень действий и максимально допустимая погрешность означает одно и то же. Таким образом, если разница между измеренным значением и его ожидаемым значением, основанным на типичных оценках неопределенности, превышает уровень действий или максимально допустимую погрешность, то требуется немедленное реагирование. В идеальном случае такое реагирование будет возвращать систему в состояние, отвечающее ожидаемым уровням неопределенности. Если это не может быть сделано немедленно, то использование процедур или оборудования должно быть ограничено клиническими ситуациями, в которых выявленные неадекватные рабочие характеристики не имеют клинического значения или же имеют клиническое значение, которое является приемлемым и понятным.

3.3. ДРУГИЕ ЗАМЕЧАНИЯ ПО ТЕРМИНОЛОГИИ

Для терминов, описанных выше, в отдельных подразделах настоящей публикации приводятся четкие определения, поскольку они имеют ключевое значение для описания точности и неопределенности в лучевой терапии. Кроме того, существует множество концепций в области медицинской физики и радиационной онкологии, которые являются составной частью научных основ и практики в этих дисциплинах. Предполагается, что лица, использующие настоящую публикацию, имеют соответствующую базовую подготовку, и, следовательно, детальные определения не требуются. Поэтому подразумевается, что такие концепции, как поглощенная доза, гистограммы доза-объем, различные объемы мишени и т.д., хорошо понятны. Подробное руководство по управлению факторами погрешности и неопределенности в клинических условиях содержится в [63, 64].

3.4. РЕЗЮМЕ

В данном разделе рассматривается терминология, используемая при отчетности об уровне точности в лучевой терапии.

- Для обеспечения хорошей коммуникации важное значение имеет последовательное применение согласованной терминологии.

- Согласно более поздней терминологии, термин «неопределенность» определяется как «расширенная неопределенность» и «коэффициент охвата»:
 - неопределенность представляет собой параметр, характеризующий дисперсию значений, которые могут быть получены для конкретного измерения при его многократном повторном выполнении;
 - стандартная неопределенность обычно считается эквивалентной одному среднеквадратическому отклонению; однако иногда желательнее указывать общую неопределенность на другом уровне доверия, например 95%. Такое перемасштабирование может быть выполнено с использованием коэффициента охвата k . Умножение совокупной стандартной неопределенности u_c на коэффициент охвата дает результат, называемый расширенной неопределенностью, и, как правило, обозначается символом U .
- Неопределенности типа А и типа В являются предпочтительными терминами в метрологических лабораториях, однако в литературе по лучевой терапии продолжается использование терминов «случайные и систематические погрешности». Неопределенности типа А и В не следует путать со случайными и систематическими погрешностями.
- Случайные погрешности изменяются случайным образом по направлению и величине, в то время как систематические погрешности имеют тенденцию иметь одинаковое направление и одинаковую величину.
- Погрешности могут быть объединены в квадратуру для получения общей неопределенности при допущении, что неопределенности будут вести себя согласно (близко к) распределению Гаусса.
- Были разработаны формулы (рецепты) расчета отступов, в которых используются различные весовые коэффициенты для объединения систематических и случайных неопределенностей в лучевой терапии.
- «Точность» означает близость результата к истинному значению измеряемой величины.
- «Прецизионность» означает близость результатов многократных независимых испытаний или измерений, полученных при определенных условиях.
- Термин «толерантность» является до некоторой степени неоднозначным в своем употреблении. Согласно одному из определений, толерантность представляет собой диапазон приемлемости, за пределами которого требуется принятие корректирующих мер. При таком определении, однако, может возникать путаница с термином «уровень действий». Поэтому в рекомендациях настоящей публикации термин

«толерантность» не используется. Принимается допущение, что уровень действий эквивалентен более официальному метрологическому определению максимально допустимой погрешности.

- Предполагается, что лица, использующие настоящую публикацию, имеют определенную подготовку в области медицинской радиационной физики или радиационной онкологии, и, следовательно, детальные определения общепринятых терминов не требуются.

4. РАДИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕБОВАНИЙ В ОТНОШЕНИИ ТОЧНОСТИ

4.1. ВВЕДЕНИЕ

Логично предположить, что пациенты, непреднамеренно подвергшиеся воздействию более высокой, чем планировалось, дозы на OAR, будут иметь повышенный риск развития токсичности; пациенты, получившие более низкую, чем предполагалось, дозу для объема мишени, будут иметь повышенный риск локальной неудачи [12]. Исследования, направленные на сопоставление результатов лечения пациентов с существенными отклонениями между запланированной и доставленной дозами при проведении лучевой терапией и без таковых, вызывают вопросы в связи с тем, что пациенты с такими отклонениями могут не составлять случайное подмножество всех случаев; иными словами, такое сопоставление может характеризоваться смещением в сторону лучших результатов лечения пациентов без отклонений в терапии, как обсуждается, например, в [65]. Ввиду ограниченности клинических данных ряд авторов предприняли попытку проанализировать влияние точности на результат на основе эмпирически полученных моделей «доза-ответ» [12, 13, 66, 67]. Эти исследования имеют важное значение не только как способ количественной оценки вероятных последствий недостаточной точности, но и как средство определения того, какой уровень точности требуется в лучевой терапии. Представляется логичным стремиться к тому, чтобы на каждом этапе общего процесса планирования и в доставке лечения обеспечивалась точность на максимально высоком (разумно) достижимом уровне. На практике, однако, существует предел, за которым дальнейшее улучшение не будет иметь клинически значимого влияния на результат лечения. Целью

данного раздела является рассмотрение основы и доказательной базы для принятия рациональных решений в отношении требуемого уровня точности в лучевой терапии.

4.2. ИСТОЧНИКИ ОТКЛОНЕНИЙ ОТ НАЗНАЧЕННОЙ (ПРЕДПИСАННОЙ) ДОЗЫ

Важно определить рамки и терминологию для системного рассмотрения неопределенностей при планировании и доставке лучевой терапии. Фактическая физическая доза, доставленная в референсную (опорную) точку у пациента, может быть записана как:

$$\hat{D} = D_1 + b + \varepsilon \quad (1)$$

где D_1 — запланированная (назначенная) доза; b — смещение (часто называемое систематической погрешностью), вносимое исходными отклонениями между запланированной и доставленной дозой; ε — случайная переменная, описывающая остаточную вариацию доставленной дозы (часто называемую случайной погрешностью). Примером b может быть погрешность в калибровке пучка, приводящая к вариациям параметров на выходе, которые, по определению, должны быть постоянными в течение продолжительных периодов времени и в принципе могут вносить смещение в дозы, получаемые всеми пациентами, проходящими лечение в этот период. Следует отметить, что b может далее варьировать в течение более длительных периодов времени, например, в случае перекалибровки выхода пучка или регулировки лазеров для укладки пациента.

Случайная составляющая ε имеет среднее значение, равное нулю, и дисперсию, которая может быть разделена на два компонента:

$$\sigma_D^2 = \sigma_{\text{pop}}^2 + \sigma_F^2 = \sigma_{\text{pop}}^2 + \sigma_f^2 / N \quad (2)$$

где σ_{pop}^2 — вариабельность от пациента к пациенту или на уровне пациента в популяции прошедших лечение пациентов; σ_F^2 — вариация, обусловленная интерфракционной вариабельностью или вариабельностью на уровне фракций за полный курс из N фракций лечения; σ_f^2 — вариация между фракциями. Вариабельность на уровне пациента может, например, возникнуть из-за отклонений, внесенных на этапе планирования КТ-сканирования или в процессе симуляции. Вариабельность на уровне фракций обусловлена отклонениями, возникающими во время терапии,

например, в результате изменений в укладке или степени наполнения мочевого пузыря у пациента, получающего лучевую терапию тазовой области.

4.2.1. Геометрические неопределенности

Расширение использования 3D-КЛТ и ЛТМИ фактически привело к тому, что проблему точности в лучевой терапии стали рассматривать с точки зрения геометрической неопределенности. Эти неопределенности были менее важной проблемой, когда обычно использовались параллельные встречные (противоположные) поля с довольно либеральными отступами вокруг объема мишени. Опубликовано сравнительно немного работ по моделированию влияния геометрических неопределенностей, однако в данном разделе будут рассмотрены некоторые простые модели.

4.3. ОПИСАНИЕ КРИВЫХ ДОЗА-ОТВЕТ

Радиационный эффект или конечная точка — это конкретный наблюдаемый эффект в ткани или органе, который может возникнуть через некоторое время после облучения и может быть в разумной степени отнесен на счет воздействия излучения. В случае нормальных тканей эффект может быть выражен в виде раннего или позднего изменения морфологии или функции нормальной ткани, например, ксеростомии после лучевой терапии в области головы и шеи. С увеличением дозы облучения радиационные эффекты могут возрастать по тяжести (в случае ксеростомии по степени), вероятности возникновения (т.е. по доле облученных лиц, у которых развивается определенная степень, например ксеростомия III степени) или по обоим показателям. Определение терминов и градации эффектов лучевой терапии в нормальных тканях дано в различных словарях или шкалах токсичности, подготовленных, например, Онкологической группой лучевой терапии/Европейской организацией по изучению и лечению рака (ОГЛТ/ЕОИЛР) [68], Рабочей группой ОГЛТ по поздним эффектам [69], или в Общих терминологических критериях неблагоприятных эффектов (СТСАЕ) [70]. В случае опухолей предпочтительной конечной точкой в радиотерапевтических исследованиях, как правило, является стойкий контроль опухоли, который часто определяется как отсутствие прогрессирования опухоли в течение определенного времени, например, через 5 лет после проведения лучевой терапии.

В данном разделе, как это принято в опубликованной литературе, термин «зависимость или кривая доза-ответ» используется для обозначения зависимости между дозой и частотой возникновения конкретной конечной точки в лучевой терапии. Кривая доза-ответ, как правило, имеет сигмовидную форму, при этом частота реакций постепенно возрастает от нуля до 100% при увеличении дозы от нуля до бесконечности. Применительно к отдельному случаю частота реакций интерпретируется как вероятность того, что этот пациент достигает определенной конечной точки.

Оценка результата лучевой терапии требует длительного наблюдения за пациентом, поскольку рецидив опухоли или поздние побочные эффекты могут проявиться через несколько лет после окончания терапии [71]. Пациенты подвержены конкурирующему риску смерти в результате прогрессирования рака или могут не находиться под полным последующим наблюдением, поскольку они оставались живыми без токсичности или рецидива опухоли на момент проведения последнего наблюдения, и поэтому необходимо применять актуарные методы, такие как оценка Каплана-Мейера, для корректировки количества случаев, подверженных риску с течением времени [72]. Таким образом, клинические кривые доза-ответ будут приведены в соответствие с актуарными оценками частоты возникновения токсичности и контроля опухоли. Некоторые исследования показали, что поздние эффекты могут продолжать развиваться через 10 или даже 20 лет после лучевой терапии [73–75]. Тем не менее 5-летние оценки обычно принимаются в качестве разумного показателя поздней токсичности, связанной только с лучевой терапией отдельно или в сочетании с другими модальностями, за исключением очень поздних эффектов, таких как связанные с облучением вторые злокачественные новообразования. Что касается достижения клинического эффекта от изменения лучевой терапии, то анализ, недавно проведенный Yarnold et al. [76], показал, что 5-летние оценки относительного риска поздних эффектов после двух различных схем фракционирования дозы облучения всей молочной железы после резекции опухоли оказались значительно выше 10-летних оценок в случае 10 конкретных поздних побочных эффектов. Это говорит о том, что возможность устранения эффекта от измененной терапии по прошествии 5 лет на самом деле выше, чем через 10 лет. Другими словами, тот факт, что поздние эффекты продолжают проявляться в популяции облученных лиц, не доказывает, что для описания относительной токсичности лечения требуется очень длительный период последующего наблюдения.

4.3.1. Количественный анализ зависимости доза-ответ

В литературе используется несколько математических функций для увязки облучения с величиной NTCP в конкретной конечной точке или TCP, включая функцию распределения Пуассона, логистические функции и связующую функцию погрешности [77]. Для простоты и в соответствии с общей тенденцией в литературе ниже будет рассмотрена логистическая зависимость доза-ответ.

Общая математическая форма логистической модели доза-ответ является следующей:

$$\text{NTCP или TCP} = \frac{\exp(\beta_{0+}\beta_1 D + \beta_2 Dd + \beta_3 z \dots)}{1 + \exp(\beta_{0+}\beta_1 D + \beta_2 Dd + \beta_3 z \dots)} \quad (3)$$

где D и d обозначают суммарную дозу и дозы за фракцию, соответственно, и z — любая другая характеристика пациента или лечения, изменяющая риск экспрессии конечной точки. Соотношение β_1/β_2 является оценкой значения α/β линейной квадратной модели. Коэффициенты β_i оцениваются с помощью логистической регрессии — процедуры, доступной во многих стандартных пакетах статистического программного обеспечения.

В настоящем контексте полезно параметризовать логистическую зависимость доза-ответ по γ_{50} и дозе, необходимой для ответа 50%, D_{50} :

$$\text{NTCP или NCP} = \frac{1}{1 + \exp\left[4\gamma_{50}\left(1 - \frac{D}{D_{50}}\right)\right]} \quad (4)$$

где γ_{50} — нормализованный градиент доза-ответ или просто значение γ , т.е. параметр, характеризующий крутизну кривой доза-ответ (см. подраздел 4.3.2). Предполагается, что любая другая характеристика пациента или лечение, влияющая на NTCP или TCP, как правило, изменяет положение, т.е. D_{50} , а не крутизну кривой доза-ответ. Небольшая проблема с логистической моделью доза-ответ состоит в том, что NTCP или TCP при нулевой дозе не равна точно нулю. Однако для практических значений γ_{50} с NTCP или TCP $< 0,02$ и с точки зрения соответствия клиническим данным это не создает проблем.

4.3.2. Количественная оценка крутизны кривой доза-ответ

Одним из описаний крутизны кривых доза-ответ, которые использовались в прошлом, является процентное увеличение дозы, необходимой для повышения ТСП с 50 до 75% ($\Delta 75/50$ (%)) или, в случае НТСП, процентное уменьшение дозы, необходимой для снижения частоты осложнений с 50 до 25% ($\Delta 50/25$ (%)). Данные для последних дескрипторов приведены в докладе 76 МКРЕ [9] на основе обзоров данных, проведенных Mijnheer et al. [12] и Wambersie [10]. Эти данные свидетельствуют о наличии больших вариаций в фиксируемых наклонах кривых дозы-ответ в случае различных опухолей и нормальных тканей в зависимости от их радиобиологических характеристик, а также неопределенностей, связанных с генерацией значений этих параметров. Середина представляет собой самую крутую часть этой кривой, и в этой точке изменение дозы на 5% может привести к изменению ТСП на 10–20% при ТСП 50%. Изменение дозы на 5% может также привести к изменению частоты осложнений в нормальных тканях на 20–30%.

Более поздним и широко используемым показателем крутизны кривых доза-ответ является нормализованный градиент доза-ответ γ , который определяется как:

$$\gamma = D \frac{dP(D)}{dD} = DP'(D) \quad (5)$$

где $P(D)$ — функция доза-ответ. Интуитивно понятно, что γ — это (абсолютное) изменение в процентах для относительного увеличения дозы на 1% (см. рис. 6 [78]). Для простоты в дальнейшем в настоящей публикации γ будет называться крутизной кривой доза-ответ.

S-образная форма кривой доза-ответ подразумевает, что значение γ будет меняться в зависимости от дозы. Используется индекс: обозначение γ_x указывает на то, что это значение γ при дозе, соответствующей вероятности отклика $x\%$. Применительно к логистической кривой доза-ответ значение γ устанавливается на уровне ответа 50%, γ_{50} . Это точка, в которой логистическая кривая достигает максимальной крутизны (но не обязательно максимального значения γ из-за умножения на дозу в уравнении (5)). Математически крутизна на любом другом уровне ответа может быть рассчитана, если известно γ_{50} , как показано в подразделе 4.3.3. Это очень практично с точки зрения составления таблицы параметров крутизны зависимости доза-ответ для различных конечных точек. Однако для любого практического применения важно использовать локальное значение γ на уровне фактического клинического ответа, как показано ниже.

При относительно небольшом изменении суммарной дозы ΔD результирующее абсолютное изменение ответа ΔP может быть рассчитано с использованием аппроксимации:

$$\Delta P \approx \gamma_x \frac{\Delta D}{D} \tag{6}$$

где γ_x — локальная крутизна кривой доза-ответ и x — ответ при дозе D . Это соответствует аппроксимации кривой доза-ответ по касательной к кривой; если исследованы более крупные возмущения дозы, необходимо работать с фактическим математическим выражением для зависимости доза-ответ.

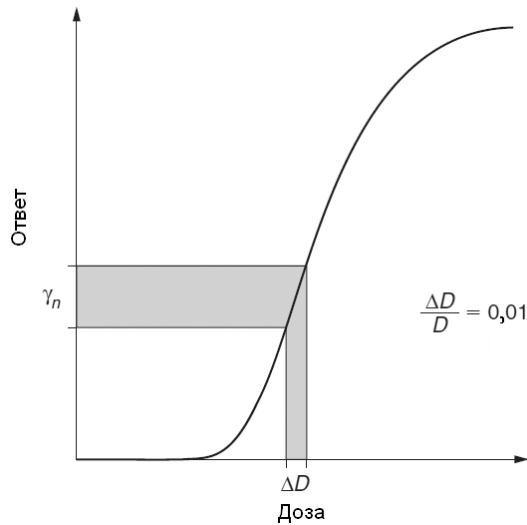


РИС. 6. Геометрическая интерпретация нормализованного градиента доза-ответ: γ_n — абсолютное изменение ответа в процентах при относительном увеличении дозы на 1%. Значение γ_n варьируется по кривой доза-ответ, что приводит к S-образной форме кривой. Как правило, оно табулируется на уровне ответа 50%. Полная кривая доза-ответ определяется двумя параметрами: D_{50} , доза для ответа 50%, и γ_{50} . Если эти параметры известны, можно рассчитать вероятность ответа на любую другую дозу, а также значения γ для любого другого уровня ответа. (Из [78].)

4.3.3. Наклон кривой доза-ответ и уровень ответа

На практике частота серьезных побочных эффектов, как правило, значительно ниже частоты достижения контроля опухоли. Как следствие, γ_{50} часто является не очень значимым параметром для характеристики наклона при более низком уровне ответа. Например, в случае, когда $\gamma_{50} = 4$ при тяжелых побочных эффектах, значение γ для эффекта, возникающего в 5% случаев, γ_{05} , составляет 0,62 или примерно в 7 раз ниже, чем γ_{50} , и, следовательно, относительная крутизна кривой доза-ответ для опухоли и нормальных тканей меняется на противоположную, если предположить, что контроль опухоли находится в диапазоне от 15% до 90%, а γ_{50} для кривой контроля опухоли равно 2. В таблице 1 приведены локальные значения γ для ряда уровней ответа в случае кривых доза-ответ с различной крутизной. Значение γ для других комбинаций уровня ответа и γ_{50} может быть определено путем бивариационной интерполяции данных из таблицы.

ТАБЛИЦА 1. ЛОКАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ γ КАК ФУНКЦИЯ γ_{50} И УРОВНЯ ОТВЕТА ДЛЯ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ КРИВОЙ ДОЗА-ОТВЕТ

γ_{50}	Уровень ответа											
	5%	10%	15%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	85%	90%
1	0,05	0,16	0,29	0,42	0,66	0,86	1,00	1,06	1,02	0,86	0,73	0,56
2	0,24	0,52	0,80	1,06	1,50	1,82	2,00	2,02	1,86	1,50	1,24	0,92
3	0,43	0,88	1,31	1,70	2,34	2,78	3,00	2,98	2,70	2,14	1,75	1,28
4	0,62	1,24	1,82	2,34	3,18	3,74	4,00	3,94	3,54	2,78	2,26	1,64
5	0,81	1,60	2,33	2,98	4,02	4,70	5,00	4,90	4,38	3,42	2,77	2,00

Эта таблица также дает полезное, хотя и неформальное, представление о достоверности линейной аппроксимации (уравнение (6)) к кривой доза-ответ: в диапазоне уровней ответа, в котором локальные значения γ примерно постоянны, линейная аппроксимация, вероятно, обеспечивает удовлетворительную точность.

4.3.4. Постоянная доза за одну фракцию и постоянное количество фракций

Если наклон кривой дозы-ответ формируется с использованием возрастающего числа одинаковых фракций, то в этом случае одним из преимуществ применения параметра γ является то, что он не зависит от размера фракции. Тем не менее крутизна кривой доза-ответ выше, если данные получаются путем изменения дозы при сохранении постоянного количества фракции, а не путем изменения количества фракций при использовании фиксированной дозы за фракцию. На интуитивном уровне можно сказать, что это является следствием эффекта «двойной проблемы» Уизерса [79]: при увеличении дозы и поддержании постоянного количества фракций доза за фракцию также увеличивается. Таким образом, крутизна кривой доза-ответ будет более значительной в этой ситуации. Обозначение $\gamma_{N,50}$ используется для указания уровня ответа, в данном случае 50%, где N — фиксированное количество фракций. Относительная крутизна кривой доза-ответ, получаемой при постоянном количестве фракций γ_N , при сравнении с крутизной кривой, которая формируется в случае фиксированного размера фракции, γ_d , зависит от отношения α/β , а также дозы за фракцию, d_r , в релевантной точке кривой [80]:

$$\gamma_N = \gamma_d \frac{\alpha/\beta + 2d_r}{\alpha/\beta + d_r} \quad (7)$$

В практической лучевой терапии количество фракций, как правило, фиксируется в назначении лечения. Как можно видеть ниже, во многих ситуациях требования в отношении точности в лучевой терапии прямо зависят от крутизны кривой доза-ответ, но релевантной крутизной будет крутизна кривой доза-ответ с постоянным количеством фракций. Одно из следствий, вытекающих из зависимости фракция-размер γ_N , состоит в том, что в случае гипофракционированного режима повышается требование в отношении точности на уровне пациента, хотя и в сравнительно незначительной степени. В случае поздно реагирующей нормальной ткани с высокой чувствительностью к фракционированию, например, $\alpha/\beta = 2$ Гр, относительное изменение γ_N (и следовательно, требуемой точности) при увеличении дозы за фракцию от 2 Гр до, например, 5 Гр, составляет всего лишь 14% и приближаются к 33% при очень высоких дозах за фракцию [80].

4.3.5. Наклоны кривых доза-ответ

Bentzen и Overgaard оценили и обобщили значения для γ_{50} , относящиеся к опухолям и нормальным тканям [78, 80, 81]. Кривые доза-ответ для поздних конечных точек нормальной ткани имеют тенденцию быть более крутыми (рис. 7) с типичными значениями γ_{50} от 2 до 6, чем кривые доза-ответ для локального контроля плоскоклеточной карциномы головы и шеи (рис. 8) с типичными значениями γ_{50} в диапазоне от 1,5 до 2,5. В иллюстративных целях в этих случаях иногда используются значения 4 и 2 соответственно. В последних общих обзорах, таких как обзоры QUANTEC (количественный анализ эффектов в нормальных тканях в клинике) [16, 82], представлен значительный объем новых клинических данных, относящихся ко многим конечным точкам нормальной ткани, однако указанные общие оценки по-прежнему остаются актуальными.

Имеется ряд важных замечаний относительно опубликованных оценок параметров крутизны. Во-первых, серия случаев со значительной гетерогенностью в характеристиках пациентов и опухолей, а также с

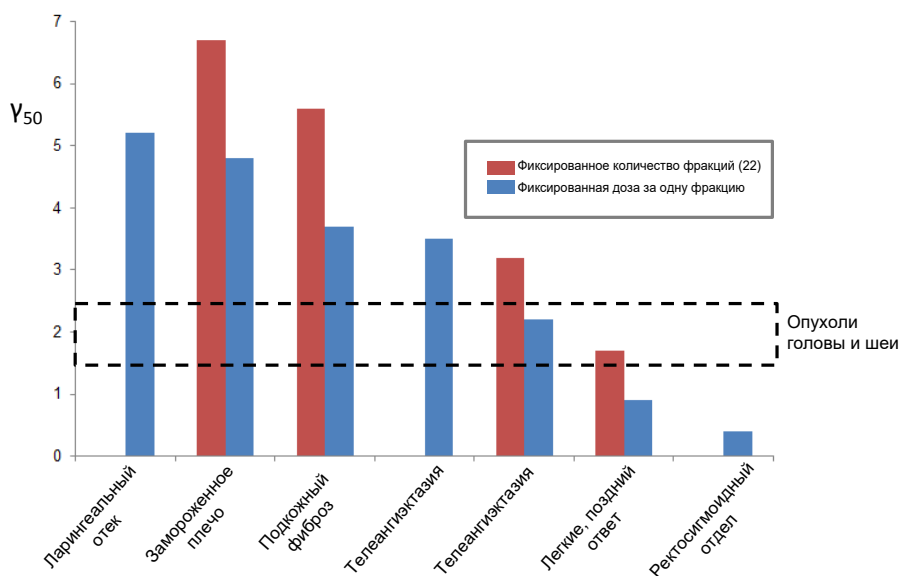


РИС. 7. Оцененные значения γ для различных поздних конечных точек нормальной ткани. Оценки показаны как для лечения с фиксированной дозой за одну фракцию, так и для фиксированного количества фракций. Отмеченная пунктиром горизонтальная полоса показывает типичные значения в точке максимальной крутизны кривых доза-ответ в случае опухолей головы и шеи. (Адаптировано из [78].)

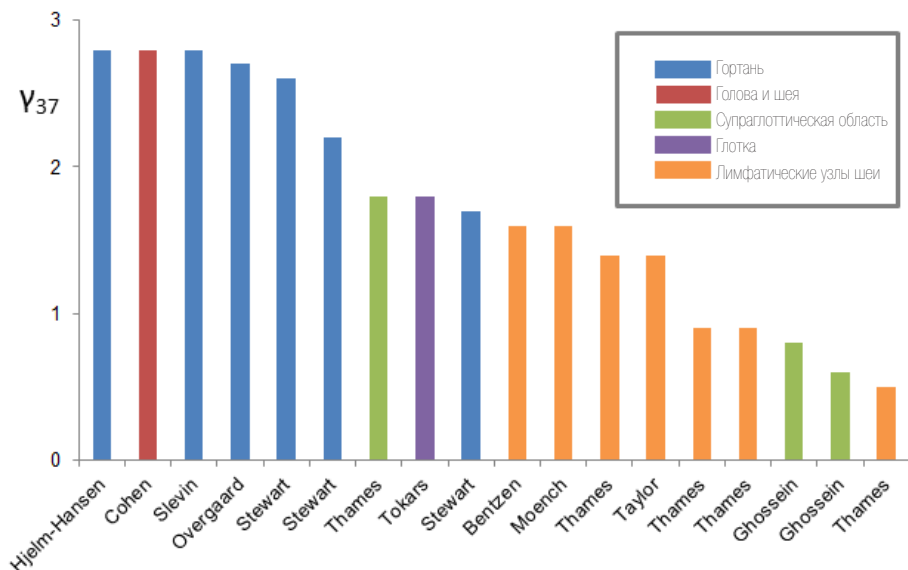


РИС. 8. Оцененные значения γ , полученные в ряде исследований зависимости доза-ответ в случае плоскоклеточной карциномы на различных участках головы и шеи. Следует отметить, что относительная разность между γ_{37} по оси ординат и γ_{50} используемая в данных расчетах, составляет менее 4% в диапазоне многих клинических значений. (Адаптировано из [78].)

дозиметрической гетерогенностью покажет большую вариабельность ответа у пациентов, и это будет делать кривую доза-ответ более пологой (см. подраздел 4.3.6). Во-вторых, оценки γ_{50} , полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований эскалации дозы при лучевой терапии рака предстательной железы, оказались статистически менее значимыми, чем оценки, полученные в ретроспективных исследованиях клинических случаев [83]. Скорее всего, это является результатом влияния нескольких типов смещения в нерандомизированных исследованиях, как обсуждается в работе Diez et al. [83]. Поскольку большинство имеющихся в настоящее время оценок значения γ получены в нерандомизированных условиях, это является важным ограничением наших текущих знаний. В-третьих, кажущееся значение γ в случае адьювантной лучевой терапии обычно значительно ниже значений, оцененных для дефинитивного лечения; примером может служить послеоперационное облучение всей груди при раке молочной железы [84]. Вероятно, это не является преимущественно следствием гетерогенности характеристик

пациентов, а обусловлено тем фактом, что значительная часть облученных лиц не имеет остаточного рака на момент проведения терапии; обсуждение данного вопроса см. в работе Yarnold et al. [76].

4.3.6. Вариабельность и стратификация пациентов

Вариабельность реагирования пациентов на лучевую терапию приводит к тому, что популяционная кривая доза-ответ становится более пологой [85–88]. Прямая демонстрация этого эффекта в опухолях экспериментальных животных была представлена Khalil et al. [89]. В работе Levegrun et al. [90] было показано, как стратификация в группе риска повышает крутизну кривой доза-ответ по результатам биопсии после проведения лучевой терапии по поводу рака предстательной железы от $\gamma_{50} = 2,9$ до $\gamma_{50} = 3,4-5,2$ после стратификации при анализе всей популяции. Аналогичный эффект стратификации наблюдался в конечных точках нормальной ткани. Например, Honore et al. [91] обнаружили, что кривая доза-ответ для нейросенсорной тугоухости после лучевой терапии носоглоточной карциномы была относительно пологой с $\gamma_{50} = 0,7$ (с 95%-ными доверительными пределами 0,2 и 1,2). В то же время в многовариантной модели, учитывающей возраст и уровень слуха до лечения пациента, была получена более крутая кривая доза-ответ: $\gamma_{50} = 3,4$ с 95%-ными доверительными пределами 0,3 и 6,5. Все это означает, что в относительно гетерогенной популяции пониженная точность будет оказывать относительно меньшее влияние, чем неопределенность на уровне отдельного пациента. Однако в относительно однородной популяции, как это может быть установлено по результатам клинических испытаний с конкретными квалификационными требованиями, снижение точности может иметь более значительные последствия.

4.4. ВЛИЯНИЕ ТОЧНОСТИ НА РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ

Детальный анализ требований в отношении точности, основанных на доказательствах, выходит за рамки настоящей публикации. Вместо этого в ней будет показано, как различные составляющие точности влияют на терапевтический результат в отдельных примерах. При этом преследуются две цели: 1) выяснить, как различные виды неточности влияют на результат, и 2) получить общее представление о требуемом уровне точности в лучевой терапии.

4.4.1. Смещение в доставленной дозе

Простейший случай, как и случай, рассмотренный в большей части литературы в 1970-х и 1980-х годах, представляет собой систематическое смещение, т.е. систематическое отклонение между назначенной (предписанной) и доставленной дозой у всей группы пациентов. Это смещение может вноситься на нескольких уровнях, например, это могут быть погрешности в калибровке выходных параметров аппарата для терапии, неточные данные о пучке в СПЛ, неточности в совместной регистрации данных планирования лечения и фактической геометрии пациента. Чистое влияние всех этих факторов на доставленную дозу в группе (одинаковых) пациентов, проходящих лечение с использованием данного аппарата с данной энергией пучка, данного программного обеспечения для планирования лечения и т.д., представлено компонентой b в уравнении (1). Оценка влияния на результат проста: смещение b в доставке дозы приводит к изменению вероятности конкретного результата лечения ΔP , выраженного уравнением (6):

$$\Delta P = \gamma_x \frac{b}{D_1} \quad (8)$$

где D_1 — предполагаемая доза и x — NTCP или TCP после этой дозы.

В качестве примера предположим, что γ_{50} для контроля опухоли равно 2 и для данного пациента ожидается TCP 30%; с помощью таблицы 1 определяем, что γ_{30} составляет 1,5. Смещение, приводящее к доставке дозы на 5% ниже, чем предполагалось, т.е. $b/D_1 = -5\%$, дает $\Delta P = -7,5$ процентных пункта. Или, иными словами, TCP снизится с 30% до 22,5%, что является клинически существенным снижением.

Аналогичным образом, для нормальной ткани с $\gamma_{50} = 4$ и частотой развития мукозита полости рта 3-й степени 70% значение $\gamma_{70} = 3,54$. Превышение дозы на 5%, т.е. $b/D_1 = +5\%$ приводит к увеличению риска мукозита на 18%, т.е. с 70% до примерно 88%. Приближается диапазон, где начинается нарушение линейной аппроксимации. При относительно редком побочном эффекте, например, мукозите 4-й степени с ожидаемой NTCP 5%, $\gamma_{05} = 0,62$, ΔP становится 3%, т.е. риск увеличивается с 5% до 8%.

Систематическое смещение в доставленной дозе следует сводить к минимуму настолько, насколько это разумно достижимо. Такой вид неточности затрагивает большую популяцию пациентов. При превышении дозы риск побочных эффектов быстро возрастает, особенно в случае относительно частых эффектов в нормальных тканях. Это также относится к категории уязвимых пациентов, т.е. пациентов с коморбидностью или

другими факторами, повышающими риск побочных эффектов. Хотя такие пациенты будут иметь теоретическое преимущество с точки зрения вероятности контроля опухоли, очевидно, что любое улучшение результата лечения опухоли должно основываться на рациональном клиническом решении в отношении эскалации дозы, а не быть следствием (неизвестной!) неточности в планировании и доставке лечения.

Точный переход смещения в изменение исхода лечения зависит от риска побочных эффектов, вероятности контроля опухоли и крутизны соответствующей кривой доза-ответ. Некоторые побочные эффекты будут варьироваться в зависимости от γ_{50} соответствующей кривой доза-ответ и частоты возникновения для данной дозы и, следовательно, локальной γ_x . Невозможно установить какое-либо жесткое правило, поскольку это континуум эффектов, однако с учетом относительно заметных изменений в частоте ответа представляется разумным стремиться к достижению точности применительно к систематическому смещению порядка 1–2%.

4.4.2. Случайная неопределенность в доставленной дозе

Эффект случайного отклонения предполагаемой от доставленной дозой, ε в уравнении (1), сильно отличается от систематического смещения. По определению, среднее значение ε в популяции пациентов равно нулю; если бы оно отличалось от нуля, то этот компонент вариации был бы включен в член b в уравнении (1). На интуитивном уровне это означает, что вероятность погрешности на «горячей» стороне будет уравниваться вероятностью погрешности на «холодной» стороне. Для простоты, мы принимаем, как правило, вполне разумное допущение, что ε имеет нормальное распределение с нулевым средним и дисперсией σ_D^2 . Дисперсию можно разложить, как в уравнении (2), на вариабельность на уровне пациента или исходного отклонения и вариабельность на уровне фракций. Неопределенность, возникающая во время доставки каждой фракции, будет снова иметь нулевое среднее значение, а также иметь тенденцию к аннулированию даже у отдельного пациента по мере увеличения количества фракций. Примером неточности на уровне пациента может быть неточность переднезаднего диаметра пациента для метода параллельных встречных (противоположных) полей, измеренного в процессе симуляции. Она может оказывать влияние на дозу, доставляемую в течение всего курса лучевой терапии (если пренебречь возможностью систематического изменения переднезаднего (ПЗ) диаметра во время терапии). Но она будет случайным образом варьироваться от пациента к пациенту и иметь среднее значение, равное нулю, при большой выборке пациентов. Степень

неопределенности на уровне фракции может варьироваться в зависимости от фактического ежедневного РИП в случае метода облучения по РИП. Очевидно, что эта вариация приведет к случайной последовательности положительных и отрицательных отклонений от той или иной величины от фракции к фракции. Этот компонент дисперсии будет уменьшаться обратно пропорционально количеству фракций N , т.е. стандартное отклонение будет уменьшаться с квадратным корнем из N . Это одна из причин, почему схемы фракционирования, использующие большое количество фракций, по своей природе являются более «терпимыми» к погрешностям, чем схемы с меньшим количеством фракций. Разумеется, вероятность изменения в состоянии пациента с увеличением времени выше в случае схем с большим количеством фракций и более длительным общим временем лечения.

Если бы зависимость доза-ответ была линейной или, как это имеет место в районе уровня ответа 50%, если бы аппроксимация кривой доза-ответ с помощью касательной к кривой была действительной в диапазоне неопределенности (т.е. в диапазоне, соответствующем, например, $\pm 3\sigma_D$), положительные и отрицательные отклонения компенсировались бы от пациента к пациенту и, более того, в случае одного пациента — от фракции к фракции. Из этого аргумента следует, что уровень ответа, на котором влияние случайных отклонений будет наибольшим, находится там, где кривизна кривой доза-ответ максимальна, т.е. вблизи подножия и вершины кривой. Интуитивно понятно, что если посмотреть на подножие кривой, то это происходит потому, что правый хвост распределения отклонений будет двигаться вверх по кривой доза-ответ, что приведет к большему усилению ответа, чем соответствующее изменение от движения вниз по кривой в результате отклонения в левом хвосте.

Формально, вероятность ответа при наличии случайного отклонения в доставленной дозе, $\tilde{P}(D)$, представляет собой свертку $(N)TSP(D)$ с нормальным распределением со средним D и стандартным отклонением σ_D :

$$\tilde{P}(D) = \int_{-\infty}^{\infty} (N)TSP(x) \cdot nd(D, \sigma_D; x) dx \quad (9)$$

где $nd(D, \sigma_D; x)$ — функция плотности нормального распределения, оцененная при дозе x .

На рис. 9 показано, как увеличение вариабельности доставляемой дозы приводит к снижению ТСП в точке кривой, где эффект наибольший. Для кривой доза-ответ с $\gamma_{50} = 1,8$, являющейся типичным значением для не отобранных случаев заболевания головы и шеи, даже 10%-ное стандартное отклонение ε на уровне пациентов приведет к потере <3% контроля опухоли в популяции пациентов. В хорошо стратифицированных популяциях

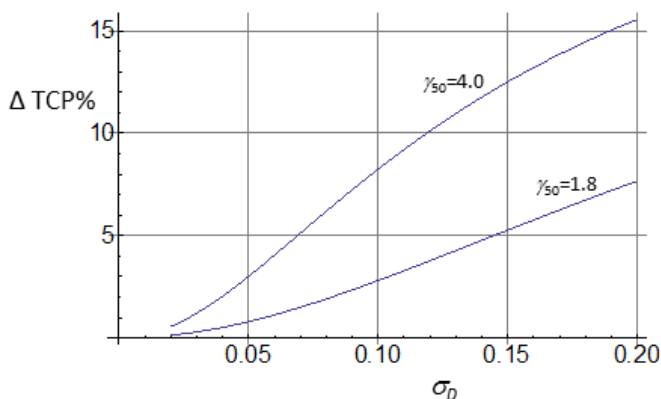


Рис. 9. Снижение вероятности контроля опухоли (TCP) с увеличением случайного отклонения между запланированной и доставленной дозами с двумя кривыми доза-ответ различной крутизны. Расчет выполняется в точке максимальной крутизны кривой доза-ответ, соответствующей TCP 79%. σ_D — стандартное отклонение ε .

пациентов, где γ_{50} может быть около 4, стандартное отклонение ε должно быть <5%, чтобы обеспечить потерю <3% контроля опухоли вследствие вариабельности дозы от пациента к пациенту.

Применительно к осложнениям в нормальных тканях максимальный эффект случайной вариации доставленной дозы будет проявляться у подножия кривой доза-ответ, что соответствует NTCP 21%. Также, поскольку мы используем кривую доза-ответ при доставке лечения с фиксированным числом фракций, γ_N — это соответствующая мера крутизны. Для нормальных тканей значение может достигать 4–6 в клинической серии. В этом случае, если ставится цель ограничить увеличение токсичности до <3%, то σ_D необходимо удерживать на уровне <5% и <3% при γ_{50} , что равно значениям 4 и 6 соответственно (см. рис. 10).

Кроме того, применительно к случайным отклонениям между запланированной и доставленной дозами трудно устанавливать рациональное, жесткое ограничение в отношении требуемой точности. При расчете учитываются несколько параметров, в частности, крутизна основной кривой доза-ответ и рассматриваемый локальный уровень ответа. Для обеспечения разумно небольшой потери контроля опухоли и разумно небольшого увеличения токсичности реалистичной целью будет σ_D <5% случайной неопределенности. В случае хорошо стратифицированных популяций пациентов, как например, в клинических исследованиях, этот предел, вероятно, следует ужесточить до σ_D <3% в целях соблюдения требования в отношении максимального ухудшения результата 3%.

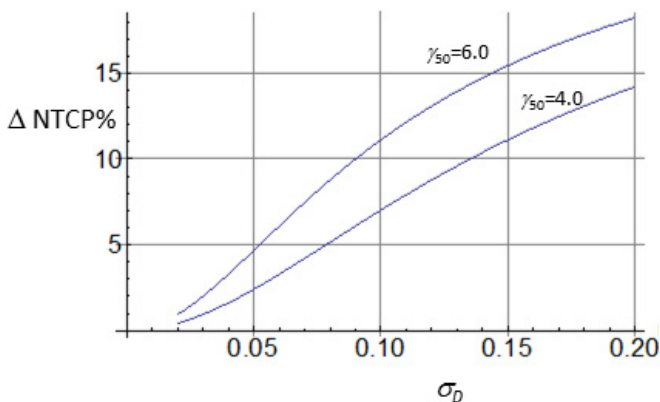


РИС. 10. Увеличение вероятности осложнений в нормальных тканях (NTCP) с увеличением случайного отклонения между запланированной и доставленной дозами с двумя кривыми доза-ответ различной крутизны. Расчет выполняется в точке максимальной крутизны кривой доза-ответ, соответствующей NTCP 21%. σ_D — стандартное отклонение ε .

4.4.3. Геометрическая неопределенность в доставке лечения

Проведено относительно небольшое количество исследований по клиническим последствиям геометрических неопределенностей в лучевой терапии. Tomé and Fowler [92] рассмотрели эффект холодных пятен на основе модели гетерогенности популяции. В этом случае полное рассмотрение этого вопроса выходит за рамки настоящей публикации, но простую формулировку, основанную на кривой доза-ответ и допущении о статистической независимости ТСП в двух отдельных опухолевых субобъемах, можно представить следующим образом:

$$\Delta P = P(D) - P(D)^{1-\Delta V} P(D - \Delta V)^{\Delta V} \quad (10)$$

где ΔV — фракционный объем (со значением от 0 до 1), а ΔD — доза, пропущенная из-за геометрической неопределенности. Если параметры модели подбираются так, что они отражают клинические зависимости доза-ответ, эта более простая модель дает оценки, примерно соответствующие модели Томе и Фаулера. «Штраф» за пропуск определенного количества фракций или эквивалентного процента назначенной (предписанной) дозы снова будет зависеть от крутизны кривой доза-ответ и достигает максимума на самом крутом участке кривой. Интуитивно понятно, что это объясняется

тем, что пропуск, например, 3 из 35 фракций приведет к снижению дозы на субобъем опухоли, и при этом компенсации за счет оставшихся 32 фракций не будет.

Кроме того, в этом случае число степеней свободы велико, и при проведении лучевой терапии невозможно применить жесткое ограничение в отношении требуемой геометрической точности. Однако снова с целью удержания падения TSP на уровне <3% объем, получающий менее 90% запланированной дозы, следует иметь на уровне <12% и <6% для $\gamma_{50} = 1,8$ и 4,0 соответственно (см. рис. 11).

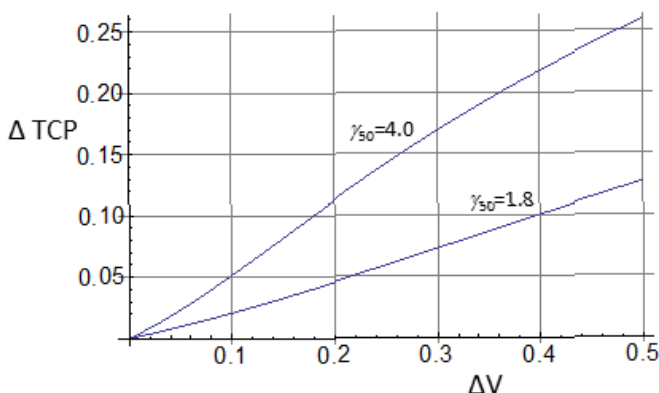


РИС. 11. Потеря TSP из-за пропуска 10% назначенной (предписанной) дозы для опухоли в различных фракциях объема мишени для двух кривых доза-ответ различной крутизны. Расчет выполняется при уровне ответа 50%, когда крутизна кривой доза-ответ является максимальной.

Указанные выше результаты представлены в таблице 2. Смещение в дозировке на несколько процентов, несколько большее для NTSP, чем для TSP, приводит к изменению в обеих конечных точках на 3 процентных пункта. Эта величина может быть приблизительно максимально приемлемой с клинической точки зрения, особенно в связи с поздними неблагоприятными последствиями. Кроме того, если использовать гипофракционирование (фиксированное количество фракций с дозой более 2 Гр), то эти смещения дозировки будут немного меньше для того же 3%-ного изменения эффекта из-за большей крутизны кривых доза-ответ.

ТАБЛИЦА 2. НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ДОЗИРОВАНИЯ/ОБЪЕМА В СЛУЧАЕ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ, ПРИВОДЯЩИЕ К СНИЖЕНИЮ ТСП НА <3% ИЛИ УВЕЛИЧЕНИЮ НТСП НА <3%, РАССЧИТАННОМУ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОБЩИХ ЗНАЧЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ

Источник неопределенности	Неопределенности дозирования/объема, приводящие к:	
	снижению ТСП на <3% от ТСП = 30% ($\gamma_{50} = 1,8, \gamma_{30} = 1,5$)	увеличению НТСП на <3% от НТСП = 5% ($\gamma_{50} = 4,0, \gamma_{05} = 0,62$)
Смещение дозирования при использовании фракций 2 Гр	снижению дозы на <2%	увеличению дозы на <5%
Смещение дозирования при использовании фракций 3 Гр, гипо (фиксированное N)	снижению дозы на <1,5% ($\alpha/\beta = 10$ Гр)	увеличению дозы на <3% ($\alpha/\beta = 2$ Гр)
Случайная неопределенность в доставленной дозе	$\sigma_D < 10\%$ ($\sigma_D < 5\%$ в случае хорошо стратифицированных пациентов, $\gamma_{50} = 4,0$)	$\sigma_D < 5\%$ ($\sigma_D < 3\%$ в случае хорошо стратифицированных пациентов, $\gamma_{50} = 6,0$)
Объем, получающий <90% запланированной дозы	<12% объема (<6%, если $\gamma_{50} = 4,0$)	—

Случайная неопределенность в доставленной дозе будет иметь больший эффект в группах лучше стратифицированных пациентов, так как кривые доза-ответ также будут более крутыми в этом случае. Имеющиеся данные указывают на то, что в результате примерно двукратного снижения вариабельности доставки дозы в таких группах будут иметь место те же изменения эффекта, что и в хуже стратифицированных группах пациентов.

Что касается требуемой точности доставки дозы в связи с толерантностью к поздним неблагоприятным последствиям, то, вероятно, за основу следует взять функцию минимальной ассоциации 1:1 ($\sigma_D \leq x\% : \leq x\%$ эффект) для конвенционального фракционирования с хорошо стратифицированными пациентами. Точность очерчивания объемов опухоли относительно дозовых распределений является еще одним важным вопросом (см. подраздел 5.1).

Следует подчеркнуть, что данные расчеты основаны на общих значениях наклона кривой дозы-ответ и чувствительности к фракционированию. Существуют заметные различия в значениях параметров применительно к конкретным типам опухолей и их локализациям (как показано на рис. 7 и 8), и в определенных случаях это изменит некоторые из представленных выводов. Кроме того, необходимо отметить, что приведенное выше моделирование представляет интерес в плане определения тенденций в оценке влияния связанных с лечением неопределенностей. В недавней работе Moiseenko et al. [93], в которой сравнивается определение радиобиологических параметров для четырех разных моделей, установлено, что утверждения относительно радиочувствительности нормальных тканей и крутизны кривой доза-ответ, основанные на параметрах модели, следует делать с осторожностью, поскольку они не только зависят от модели, но и чувствительны к диапазону данных о частоте осложнений, полученных в клинических условиях.

Дальнейшее обсуждение радиобиологических принципов, связанных с клиническими процедурами лечения и их точностью, содержится в: а) подразделе 6.5.3 в связи с гетерогенностью и ущербом от прерывания лечения; б) подразделе 5.2.1, касающемся резистентных гипоксических областей опухолей; в) подразделе 5.2.4 применительно к объемам OAR и наклонам кривых доза-ответ; подразделе 7.5, в котором рассматривается необходимость применения радиобиологических моделей для расчета TCP и NTCP в коммерческих системах планирования лечения.

4.5. СТАТИСТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ТОЧНОСТИ, НЕОБХОДИМОЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При планировании клинических исследований важным фактором является размер выборки — способность обнаруживать разницу в результатах в двух группах зависит от количества пациентов в исследовании. Кроме того, уровень точности лечения будет влиять на крутизну измеренной кривой доза-ответ: более низкая точность приводит к более пологой кривой, что, в свою очередь, приводит к необходимости привлечения большего количества пациентов в исследование для выявления существенного различия в результатах. Orton et al. [94] оценивали разницу в количестве пациентов, требующихся в двухгрупповых клинических исследованиях и ее зависимость от уровня неопределенности доставленной дозы. В этом исследовании содержится вывод о том, что для исследования по эскалации дозы при лечении легких потребуется на 60% больше раковых пациентов,

если не вводить поправки на плотность легких (создавая неопределенность в доставке дозы 10–20%), по сравнению с исследованием, в котором делаются поправки на негомогенность (уменьшение неопределенности до ~5%).

В 1994 году в работе Bentzen [78] были рассмотрены некоторые общие проблемы при расчете необходимого количества пациентов в исследовании с применением радиобиологического обоснования. Было установлено, что одним из важнейших факторов в расчете размеров исследования является крутизна кривой доза-ответ как в случае опухолей, так и нормальных тканей. Был сделан вывод, что необходимо проводить довольно большие исследования, как правило, охватывающее 300 и более пациентов, за исключением случаев, когда возможна эффективная стратификация пациентов по риску возникновения определенного типа рецидивов.

В 2008 году была опубликована работа Pettersen et al. [95] по изучению влияния соответствующих мер по ОК дозиметрии на количество пациентов, требующихся для рандомизированных контролируемых исследований в лучевой терапии. Крутизна клинических кривых доза-ответ, $\gamma_{\text{клин.}}$, была рассчитана путем свертки распределения биологическая доза-ответ и распределения технических и дозиметрических факторов. Расчеты размера популяции были выполнены с учетом γ_{50} и ожидаемой разницы в результатах в двух группах рандомизированного клинического исследования при различных уровнях вариации дозы в популяции пациентов. В этой работе было установлено, что неопределенности в дозе уменьшают γ_{50} в наибольшей степени, когда начальное значение гамма высоко, и в меньшей степени при низких значениях гамма. В таблице 3 показано, что влияние увеличения неопределенности в дозе на клинически полученное гамма-значение $\gamma_{\text{клин.}}$, будет более выраженным, если лежащее в основе биологическое гамма-значение $\gamma_{\text{биол.}}$ является более высоким.

ТАБЛИЦА 3. НАБЛЮДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ $\gamma_{\text{клин.}}$
(из работы Pettersen et al. [95])

	$\gamma_{\text{биол.}} = 7$	$\gamma_{\text{биол.}} = 5$	$\gamma_{\text{биол.}} = 3$
$SD_{\text{доза}} = 5\%$	5,3	4,2	2,8
$SD_{\text{доза}} = 10\%$	3,5	3,1	2,4
$SD_{\text{доза}} = 15\%$	2,5	2,4	2,0

Примечание. Расчет предполагает использование базового значения γ , характерного для группы пациентов, на которое не оказывает влияние изменение технических и дозиметрических параметров.

На рис. 12 показано количество пациентов, необходимых для каждой группы рандомизированного контролируемого клинического исследования, в зависимости от увеличения крутизны клинической кривой доза-ответ. Снижение неопределенности дозы приводит к значительному уменьшению числа пациентов, требующегося для клинического исследования, если ожидаемая разница между экспериментальной и обычной группами мала. Уменьшение количества пациентов будет менее значительным в случае большей разницы между обычной и экспериментальной группами. Таким образом, количество пациентов, необходимое для рандомизированного клинического исследования может быть уменьшено путем применения соответствующих мер по ОК дозиметрии, так как риск, связанный с недостаточностью данных в исследовании, минимизирован. Очевидно, что ОК дозиметрии и сведение к минимуму неопределенностей в клинических исследованиях является затратоэффективным.

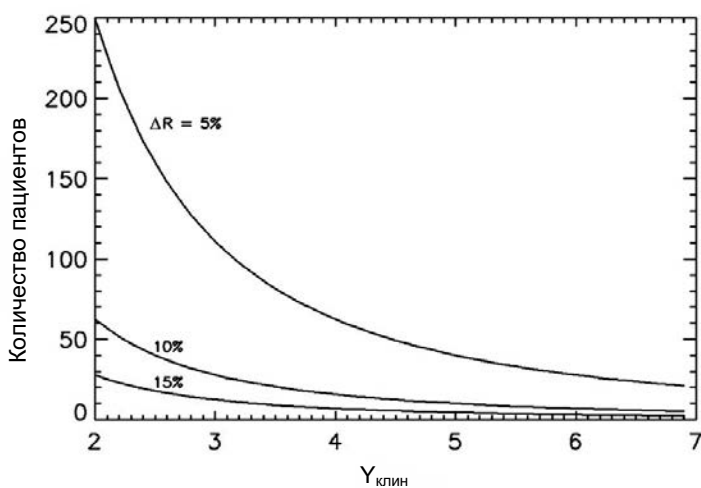


РИС. 12. Количество пациентов (No. of pts), необходимых в каждой группе рандомизированного контролируемого клинического исследования, рассчитанное для различных значений разницы в ответе и росте крутизны клинической кривой доза-ответ $\gamma_{\text{клин}}$. (Из [95].)

4.6. РЕЗЮМЕ

- В данном разделе рассматривается радиобиологическая основа, применяемая при принятии рациональных решений в отношении требуемого уровня точности в лучевой терапии.
- Кривые доза-ответ описывают зависимость между дозой и инцидентностью конкретной конечной точки лучевой терапии, будь то опухоль или связанная с ней нормальная ткань.
- В демонстрационных целях для моделирования зависимости доза-ответ используется логическое выражение применительно к параметрам γ_{50} и D_{50} , т.е. нормализованному градиенту доза-ответ и дозе для получения ответа 50%, которые являются параметрами, применяемыми для обеспечения соответствия клиническим данным. Нормализованный градиент дозы (или крутизна кривой доза-ответ), γ , репрезентирует абсолютное изменение в ответе в процентах при изменении на 1% дозы в любом месте вдоль кривой доза-ответ, т.е. ответ 50% (γ_{50}).
- Представлены сводные данные по γ_{50} , показывающие, что в случае нормальных тканей с поздним откликом крутизна γ_{50} выше (в диапазоне 2–6) по сравнению с опухолями (1,5–2,5). Довольно часто для иллюстрации используются значения 4 и 2 соответственно.
- Оговорки в отношении опубликованных оценок крутизны включают:
 - в случае группы пациентов с гетерогенностью по характеристикам пациента, опухоли и дозы получаются более пологие кривые доза-ответ;
 - смещение результатов в нерандомизированных исследованиях, по-видимому, обуславливает более высокие значения γ_{50} по сравнению с рандомизированными исследованиями;
 - значения γ в случае адьювантной терапии значительно ниже значений, имеющих место при проведении дефинитивной процедуры.
- В относительно гетерогенной популяции пониженная точность будет оказывать относительно меньшее влияние, чем неопределенность на уровне отдельного пациента.
- Для иллюстрации того, как различные виды неточности влияют на результаты, и для получения общего представления о требуемой точности в лучевой терапии приводятся отдельные примеры.
- Простых, строгих правил не существует, однако моделирование показывает, что разумным является обеспечение точности в систематическом смещении порядка 1–2%.

- Что касается случайных неопределенностей, то моделирование показывает, что если ставится цель ограничить увеличение токсичности до $<3\%$, то неопределенности дозы (σ_D) необходимо удерживать на уровне $<5\%$ и $<3\%$ при γ_{50} , что равно 4 и 6 соответственно.
- Для обеспечения разумно небольшой потери контроля опухоли и разумно небольшого увеличения токсичности реалистичной целью будет $<5\%$ случайной неопределенности (σ_D). В случае хорошо стратифицированных популяций пациентов, как например, в клинических исследованиях, этот предел, вероятно, следует ужесточить до $\sigma_D <3\%$ в целях соблюдения требования в отношении максимального ухудшения результата 3% .
- Основываясь на моделировании геометрической неопределенности, с целью удержания падения ТСП на уровне $<3\%$, объем, получающий $<90\%$ запланированной дозы, следует иметь на уровне $<12\%$ и $<6\%$ для γ_{50} , что равно значениям 1,8 и 4,0 соответственно.
- Количество пациентов, необходимое в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, сильно зависит от крутизны кривой доза-ответ и неопределенности в доставке дозы, причем для исследований с большей неопределенностью требуется гораздо больше пациентов.

5. КЛИНИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕБОВАНИЙ В ОТНОШЕНИИ ТОЧНОСТИ

Данные, подтверждающие четкую связь между дозиметрическим и объемным качеством в лучевой терапии и общим измеримым клиническим исходом для конечных точек опухоли и нормальной ткани, относительно ограничены. В 1993 году была опубликована работа Dische et al. [96], в которой сообщается, что при раке головы и шеи разница в дозах, составляющая всего 5% , может повлиять на излечение опухоли и морбидность нормальных тканей (следует иметь в виду, что в данном случае используется отчетность о дозах в 2D-геометрии). Было рекомендовано использовать последовательные международные руководства по отчетности о точности доз в целях обеспечения надежной международной доказательной базы. В первые десятилетия XXI века возможность отображения и представления точных трехмерных дозиметрических данных, разработка согласованных систем оценки токсичности и проведение

высококачественных исследований фазы II и III позволили осуществить сбор доказательств того, что точная, высококачественная лучевая терапия положительно влияет на клинический исход.

Целью любого курса лечения для конкретного пациента является максимизация вероятности оптимального исхода и минимизация вероятности субоптимального исхода из-за неспособности контролировать опухоль и/или осложнения для OAR. Для достижения наилучших результатов для отдельных пациентов (независимо от того, получают ли они курс лучевой терапии или нет) требуется тщательное соблюдение основополагающих принципов надлежащей медицинской практики. Каждый пациент должен иметь полный анамнез и результаты обследований, при этом особое внимание должно уделяться онкологическому анамнезу, а также генетическим, социальным и эмоциональным особенностям пациента. Необходимо особенно тщательно изучить и расшифровать все соответствующие изображения, относящиеся к данному пациенту, в междисциплинарной среде, принимая во внимание хирургическую анатомию и хирургическую патологию. Только после обобщения всех этих факторов можно составлять план радиотерапевтического лечения и ознакомить с ним пациента и передать его бригаде для проведения лучевой терапии. Радиационный онколог, ведущий данный случай, должен нести окончательную ответственность за план лечения, назначение лучевой терапии и принятые в учреждении руководства, на которых они основываются. Это должно быть закреплено в четко определенной структуре управления и системе ОК, применяемых в отношении всего коллектива, участвующего в лечении пациента.

Существует большое количество незлокачественных заболеваний, которые влияют на лучевую реакцию как опухоли, так и нормальных тканей, а также влияют на физиологию самого пациента и его реакцию на любой данный курс лучевой терапии или химиолучевой терапии [97]. Например, использование неoadъювантной гормональной терапии и высокодозной лучевой терапии у мужчин с локализованным раком предстательной железы имеет значительные последствия для их сердечно-сосудистого здоровья и развития метаболического синдрома [98]. В настоящее время ряд групп начали регулярно включать различные медицинские, физиологические и хирургические факторы в номограммы для прогнозирования результатов лучевой терапии [99, 100]. Иногда, казалось бы, обычные препараты, такие как антикоагулянты, могут повлиять на токсичность для нормальных тканей при проведении лучевой терапии [101]. В практике клинической онкологии управление этими рисками для различных типов исходов у отдельного пациента является более сложным процессом, чем выполнение требований руководств или простая оценка в отдельности дозового

распределения, номограммы или коэффициента рисков [99, 100, 102–104]. Исход лучевой терапии следует рассматривать как матрицу вероятностей, каждая из которых имеет заданную временную функцию риска. Например, острые и поздние реакции имеют различные кривые плотности времени и всегда должны оцениваться актуарными или кумулятивными методами, или одновременно обоими методами, а не в качестве грубых рисков (см. подраздел 4.3) [105, 106].

5.1. МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ: СОГЛАСОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Обмен соответствующей информацией имеет важное значение для обеспечения прогресса в лечении рака. Выбор модальностей лечения основывается в значительной степени на сравнении с предыдущими результатами и результатами, полученными в других медицинских центрах (частота локального контроля и побочные эффекты). Это особенно важно при изменении протоколов, методов, внедрении новых методик или в случае сочетания этих факторов. Такие медицинские аспекты часто недооцениваются или остаются без должного внимания в отчетности. Чтобы избежать систематической ошибки отбора, следует использовать международные системы стадирования, такие как система стадирования рака TNM Международного союза по борьбе с раком [35]. Влияние потенциальной систематической ошибки отбора пациентов показано на рис. 13.

Для оценки, сравнения и исключения систематической ошибки при оценке исхода следует использовать международные балльные системы оценки токсичности (например, «EORTC-RTOG, Common Terminology Criteria for Adverse Events») («ЕОИЛР-ОГЛТ, Общие терминологические критерии неблагоприятных эффектов») [68, 70]). Отчетность, публикации и сообщения о назначении и доставке лечения следует составлять так, чтобы они могли быть интерпретированы и были понятны широкой общественности. Это означает, что ряд определений, концепций и терминов должен быть согласован. На протяжении нескольких десятилетий МКРЕ предпринимала постоянные усилия по согласованию отчетности о лечении в целях облегчения полезного обмена информацией [17–21, 107]. Под точностью в лучевой терапии подразумевается не только точность оценки поглощенной дозы в референсных (опорных) точках и объемах (уровня дозы), но и точность в спецификации и очерчивании соответствующих объемов. В 1990-х годах впервые были оценены межклинические и внутриклинические различия в очерчивании объема мишени [108].

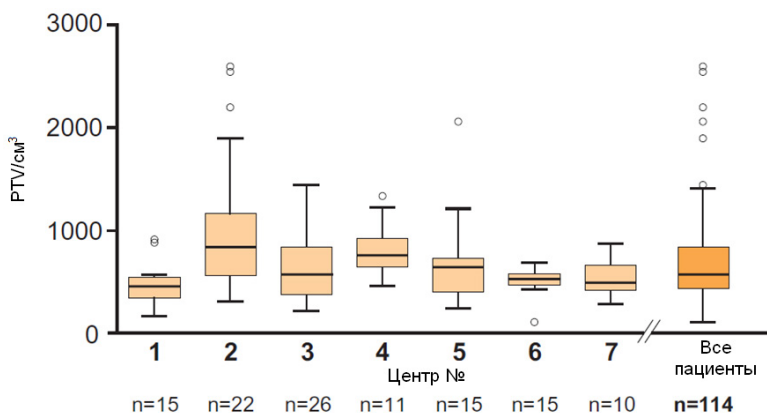


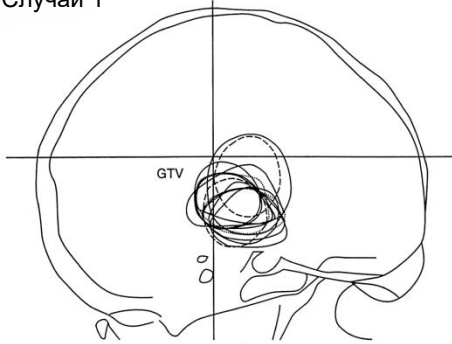
РИС. 13. Коробчатая диаграмма, иллюстрирующая вариацию размеров PTV у 114 пациентов 7 медицинских центров, участвовавших в исследовании по немелкоклеточному раку легкого (стадия III). Между центрами существует четкое систематическое различие, предположительно обусловленное систематической ошибкой отбора пациентов и различным толкованием определения PTV радиационными онкологами. Обозначения: PTV — планируемый объем мишени. (Воспроизведено с разрешения из доклада 71 МКРП [19].)

Это очень важная и широкая тема, и ее полное освещение выходит за рамки настоящей публикации. Причины таких различий многочисленны и варьируются от присущей биологической вариабельности моделей метастатической болезни [109] до местной внутриучрежденческой политики (см., например, рис. 13). Хотя сама концепция GTV является простой и понятной, точное оконтуривание GTV может быть затруднено в силу очевидных патологических причин (отсутствия четких границ). Вследствие этого разные специалисты, проводящие наблюдение, могут по-разному определять контуры (рис. 14).

До сих пор не разработана последовательная терминология для измерения и фиксации меж- и внутриклинической вариабельности. Используются самые разнообразные качественные и количественные дескрипторы [111–122]. Примеры этих дескрипторов включают:

- простые объемные параметры;
- параметры соответствия и несоответствия;
- коэффициенты несходства;
- индексы конформности;
- популяционные параметры гистограммы доза-объем;
- параметры полярных координат.

Случай 1



Случай 2

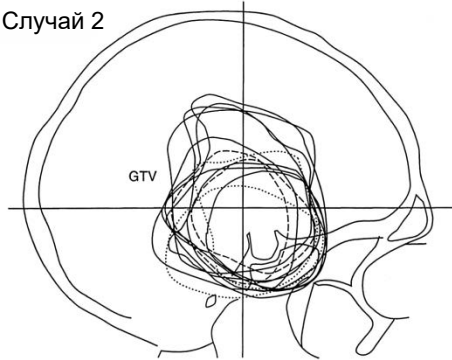


РИС. 14. Схематическое представление рентгеновских снимков в латеральной проекции двух пациентов с опухолями головного мозга, где GTV был околонтурен: 8 радиационными онкологами (сплошная линия), 2 радиодиагностами (пунктирная линия), 2 нейрохирургами (штриховая линия). (Адаптировано из [110].)

В этой области необходим консенсус в отношении применяемой терминологии и методов.

5.2. ОБЪЕМЫ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: КОНЦЕПЦИИ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

В период с 1993 по 2010 год была опубликована серия докладов МКРЕ о «назначении, протоколировании и отчетности» применительно к дистанционной фотонной, электронной терапии, ЛТМИ и протонной терапии [17–21]. Эти публикации содержат основополагающие и общепринятые термины и концепции. Аналогичные доклады были опубликованы по спецификации дозы и объема для отчетности по

внутриполостной терапии в гинекологии [123] и интерстициальной терапии [124]. Важные изменения постоянно внедряются в практику благодаря развитию инженерных, компьютерных технологий и методов визуализации, а также улучшению понимания радиоонкологии и радиобиологии.

В нижеследующих разделах, посвященных концепциям онкологического и радиоонкологического объема, рассматриваются три группы объемов: 1) общие онкологические объемы, 2) радиационные онкологические объемы, связанные с мишенью, и 3) объемы, связанные с нормальными тканями.

Концепции общего онкологического объема включают GTV и CTV; они основаны на общих клинических онкологических принципах и применимы ко всем формам терапии рака. По нескольким причинам важно при проведении лучевой терапии, чтобы предполагаемый метод облучения не влиял на оконтуривание GTV и CTV. Например, необходимо иметь возможность сравнивать и оценивать различные методы лечения для данного CTV. В высокоточной лучевой терапии объемы опухоли часто неоднократно визуализируются в ходе лечения, что позволяет корректировать подлежащий лечению объем, и это часто называют адаптивной терапией. Используется анатомическая визуализация (КТ или МРТ) либо функциональная визуализация (МРТ или ПЭТ). Подстрочный индекс должен указывать, при каком уровне дозы или времени и с помощью какой визуализационной или клинической модальности был определен GTV, например, $GTV_{30Gr, ПЭТ}$. Для OAR определяются типичные конечные точки морбидности, которые требуют специфических определений объема.

Такой подход соответствует растущей тенденции к созданию центров комплексной диагностики и лечения рака, объединяющих различные диагностические и терапевтические стратегии и модальности хирургии, химиотерапии и радиотерапии. Конечной целью является использование комплексного подхода для контроля заболевания в GTV и общего CTV (локальное, региональное и отдаленное распространение) с учетом неблагоприятных побочных эффектов и ухудшения качества жизни. Такой комплексный подход требует единой терминологии и единых концепций и определений для диагностики и стадирования, стратегии лечения и оценки исхода. В настоящей публикации определения GTV и CTV, предложенные в докладах МКРЕ для ДЛТ, дополнительно уточняются для общего подхода к адаптивному лечению с введением остаточного rGTV и адаптивного CTV.

PTV и PRV — это концепции, введенные для обеспечения того, чтобы поглощенные дозы, подведенные к соответствующим GTV или остаточному rGTV, CTV или адаптивному CTV и OAR, соответствовали ограничениям назначения. В отличие от GTV и CTV выбор PTV в значительной степени зависит от технических аспектов различных модальностей облучения.

5.2.1. Концепция онкологического объема: макроскопический объем опухоли (GTV)

Исходный GTV — это грубая видимая протяженность и местоположение опухоли, определенные при диагностике, до проведения лучевой терапии. Доклад 83 МКРЕ [21] гласит:

«GTV может включать первичную опухоль (GTV-первичная опухоль или GTV-T, метастатические региональные лимфатические узлы (GTV-лимфоузел или GTV-N) или отдаленные метастазы (GTV-метастазы или GTV-M). Как правило, для первичной опухоли и региональных лимфатических узлов определяются различные GTV. Но в некоторых конкретных клинических ситуациях вполне может оказаться, что метастатический узел невозможно отличить от первичной опухоли при диагностике, например, носоглоточная недифференцированная карцинома, инфильтрирующая заднешелатерально в ретрофарингеальное пространство, включая возможные инфильтрированные узлы. В таких ситуациях может быть очерчен один GTV, охватывающий как первичную опухоль, так и узел (узлы) [для первичной радиохимиотерапии]».

Этот подход с одной GTV может быть адаптирован в ходе лечения в соответствии с ответом как макроскопической первичной, так и нодальной опухоли.

Для полного и точного определения GTV и стадии необходимо указать расположение опухоли, ее протяженность во всех измерениях, объем и характер роста. Например, при раке шейки матки это включает параметрий и стенки таза, а при раке тела матки — влагалище и прилегающие органы. Размеры и анатомическое расположение GTV по-прежнему составляют главную основу систем классификации TNM [35] и Международного кодекса по онкологическим заболеваниям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [125]. Классификация стадий представляет собой основной прогностический фактор.

Хотя сама концепция GTV является простой и понятной, точное оконтуривание GTV может быть осложнено главным образом из-за трудностей в проведении различия между злокачественной опухолью и нормальной тканью.

5.2.1.1. GTV и метод исследования

Объемная визуализация, такая как КТ, МРТ и УЗИ, является наиболее часто используемым методом визуализации в лучевой терапии для определения анатомической протяженности GTV в дополнение к клиническому обследованию, когда это возможно. Совсем недавно ПЭТ/КТ и функциональная МРТ (фМРТ) все чаще используются для введения функционального аспекта в оценку GTV.

Поскольку разные методы обследования могут давать разные результаты в установлении GTV, о чем сообщалось в отношении КТ, МРТ и ПЭТ [126, 127], методы, используемые для определения GTV, должны быть специфицированы и описаны. Поэтому рекомендуется увязать определение GTV с используемой визуализационной модальностью, например, $GTV_{КТ}$, $GTV_{МРТ}$, $GTV_{ПЭТ/КТ}$ как это предлагается в докладе 83 МКРЕ [21]. В местах локализации болезни, которые прямо доступны для эндоскопического (световая визуализация), клинического или обоих видов обследования (например, в области головы и шеи или гинекологии), информация о GTV также может быть специфицирована как $GTV_{эндоскоп.}$ или $GTV_{клинич.}$. В целом, любая клиническая визуализация не позволяет получить точность, достижение которой возможно после проведения хирургической процедуры, когда оценка может быть основана на патологических образцах.

5.2.1.2. Идентификация функциональных суб-GTV

Использование функциональной визуализации с помощью ПЭТ с применением различных трассеров или фМРТ позволяет расширить функциональные аспекты процесса очерчивания GTV, что может повлиять на исход лечения [128–131]. При идентификации функциональных суб-GTV можно избежать применения новых или способных привести к путанице терминов, таких как биологический объем мишени или гипоксический объем мишени [132]. Такая идентификация также может использоваться в качестве повторной визуализации, показывающей изменение функционального (суб)-GTV на протяжении курса лечения. Важно, чтобы был указан метод, применяемый для оценки размера и формы суб-GTV, поскольку разные методы визуализации могут приводить к различному очерчиванию границ суб-GTV.

5.2.1.3. Составной GTV

Информация, получаемая с помощью данного метода визуализации, может дополнять другие визуализационные модальности, как было указано ранее, например, МРТ, КТ или клиническое обследование, или сочетание этих методов. При передаче результатов онкологического лечения важно указать окончательный GTV, который был использован для планирования различных видов онкологических процедур. Если для получения дополняющей информации были использованы разные методы определения GTV, онкологу следует использовать составной GTV. Такой составной GTV ($GTV_{\text{состав.}}$) — это GTV, который был использован для планирования онкологического лечения. Следует подготовить описание разных методов визуализации, формирующих определение такого составного объема. Как указывалось выше, размеры GTV должны быть зафиксированы как можно полнее вместе с их топографическими взаимосвязями. Аналогичные спецификации могут также применяться к CTV, соответствующему данному GTV (см. подраздел 5.2.2).

5.2.1.4. Изменение опухолей во время лечения: исходный GTV (iGTV) и остаточный GTV (rGTV)

Лучевая терапия, часто в сочетании с химиотерапией, проводится в течение длительного периода времени, что приводит к изменению характеристик, размеров, объема и топографии опухоли и позволяет адаптировать (или «дополнить») лечение в зависимости от ответа опухоли. Следует отметить, что применение этого принципа к адаптивной терапии, основанной на ежедневной визуализации, в настоящее время является областью активных исследований, и часто в исследованиях, изучающих аспекты этого вопроса, используется одинаковая терминология.

В случае значительного числа опухолей в течение (первых недель) лучевой терапии наблюдались существенный ответ и регрессия опухоли, и это может усиливаться при проведении сочетанной радиохимиотерапии. Такой клинический ответ известен уже давно, однако сейчас его можно лучше отобразить и оценить с помощью прецизионной 3D- и 4D- повторной КТ и МРТ, а в последнее время и с помощью функциональной визуализации, например, ПЭТ/КТ или МРТ.

Если различные изменения опухоли представляются значительными, предлагается называть обнаруживаемую опухоль после определенного количества лечебных процедур «остаточным макроскопическим объемом опухоли» (rGTV). Согласно имеющимся данным, полученным, например, в результате предоперационного лечения рака прямой кишки (лучевая

терапия или радиохимиотерапия) и последующего хирургического вмешательства, такой остаточный rGTV может содержать макроскопические или микроскопические проявления заболевания, или даже не иметь проявлений заболевания. По аналогии с термином GTV, используемым при диагностике, термин клинический остаточный rGTV содержит атрибуцию к макроскопическому или большому проявлению злокачественного заболевания, которое может быть отображено с применением тех же самых клинико-диагностических средств. Это позволяет делать оценку макроскопического ответа опухоли. Однако очевидно, что клиническая достоверность остаточного rGTV меньше по сравнению с исходным iGTV при диагностике, который устанавливается с помощью биопсии.

Для проведения четкого различия между доказанным GTV в начале лечения и остаточным объемом после определенного количества лечебных процедур предлагается концепция «остаточный GTV» (rGTV) в качестве специального термина. Следует указывать момент времени и точку дозы в течение курса лечения, когда проводится эта оценка.

В дополнение к изменениям во всем GTV участки GTV могут полностью исчезнуть или измениться внешне. После значительного проведенного лечения эти участки могут утрачивать основные характеристики опухоли, отмеченные при диагностике, но, например, при этом становиться фиброзными. Это может быть обнаружено клиническими средствами с помощью эндоскопии или визуализации. Примером типичных результатов такой визуализации является серая зона, которая ранее характеризовалась интенсивностью сигнала вблизи исходного GTV (iGTV).

5.2.1.5. Неопределенность в выборе и оконтуривании исходного GTV и остаточного GTV

Наличие неопределенностей в выборе и оконтуривании GTV уже давно признается применительно ко всем локализациям опухолей (см. подраздел 5.1). Размер и конфигурация GTV сильно зависят от применяемого метода исследования. Наименьшие вариации в общей оценке наблюдаются в патогистологических исследованиях, которые в классификации TNM [35] обозначаются, например, как «pT2» (оценка патологической макроскопической и микроскопической опухоли). Любая другая форма клинического исследования приводит к большей вариабельности клинической оценки опухоли, обозначаемой, например, как «cT2». Кроме того, разные клинические исследования и методы визуализации характеризуются значительными вариациями в прецизионности, что обуславливает проявление различных неопределенностей при оценке GTV.

Величина вариаций в основном зависит от типа опухоли и применяемого метода исследования. В целом клиническая визуализация и патологические исследования позволяют определить золотой стандарт для определенного типа клинической визуализации применительно к данному типу опухоли. Такие золотые стандарты принимаются в международном научном сообществе в соответствии с уровнем представленных доказательств. Их достоинства и недостатки хорошо известны и постоянно меняются по мере прогресса в области визуализации. Например, в контексте онкологии головы и шеи и легких недавно были показаны различные неопределенности при оценке GTV при сравнении КТ, МРТ и ПЭТ/КТ с золотым стандартом, полученным в результате патологоанатомических исследований [133, 134]. Сравнение контуров GTV до сих пор носило лишь ограниченный характер и проводилось в основном в контексте исследований, связанных с лучевой терапией.

В докладах МКРЕ уже давно указывается на наличии различий между методами исследования при диагностике, например, в докладе 62 МКРЕ [18] в случае сравнения патологического образца и радиологической визуализации при раке молочной железы. Что касается остаточного GTV (rGTV) и остаточной патологии, обнаруженной во время или после радиохимиотерапии, то достоверность и надежность клинической визуализации является (даже) менее очевидной при наличии к настоящему времени лишь ограниченных патологических или клинических доказательств [135]. Основные неопределенности существуют в отношении того, что следует считать остаточной патологией в пределах остаточного GTV (rGTV). Еще больше неопределенностей наблюдается в случае наличия остаточного микроскопического проявления заболевания в прилегающей остаточной патологической ткани. Поэтому для подтверждения оценки остаточного GTV (rGTV) и остаточной прилегающей патологической ткани должно быть проведено большое количество исследований, включающих морфологическую и функциональную визуализацию, а в будущем, возможно, и патогистологическое картирование.

Для будущего развития подходов к лучевой терапии, ориентированных на исходный GTV (iGTV) и остаточный GTV (rGTV), необходимо изучать и фиксировать факторы неопределенности при оценке GTV. Поэтому рекомендуется оценивать и фиксировать систематические и случайные вариации оконтуривания исходного GTV и остаточного GTV (iGTV/rGTV) как при выборе iGTV/rGTV, так и при оконтуривании iGTV/rGTV.

5.2.2. Концепция онкологического объема: клинический объем мишени (CTV)

CTV представляет собой объем ткани, содержащей очевидный GTV с предполагаемым субклиническим злокачественным заболеванием, характеризуемым данной вероятностью. После выполнения (радикальной) хирургической резекции в CTV может оставаться только субклиническая патология. Целью терапии может быть излечение или паллиативная помощь, но всегда учитываются факторы, связанные с побочными эффектами лечения и ухудшением качества жизни.

CTV или его части могут быть определены для целей лечения с помощью хирургии, лучевой терапии или химиотерапии, или сочетания этих модальностей. Это — совместное решение, принимаемое консилиумом по клинической онкологии. Для определения общей стратегии лечения рака и выбора CTV для лучевой терапии (как единственного метода, так и в сочетании с другими методами), по-видимому, необходимо учитывать тип злокачественной опухоли, потенциал стратегий сочетанного лечения, последствия локорегиональной неудачи и ожидаемую возможность спасительной терапии.

Применительно к лучевой терапии и хирургии понятие субклинического злокачественного заболевания включает:

- микроскопическое распространение опухоли на границе первичной опухоли в GTV (CTV-T). Это своего рода оболочка за пределами того, что можно наблюдать, пальпировать или визуализировать с использованием определенной визуализационной модальности;
- возможную региональную инфильтрацию в лимфатические узлы (CTV-N) и микроскопическое распространение опухоли вокруг макроскопически пораженного узла.

При системном лечении (включая химиотерапию) необходимо учитывать потенциальные метастатические поражения других органов, которые также могут включать определенную область для лучевой терапии (например, головной мозг), несмотря на их нормальный вид при клиническом и радиологическом обследовании (CTV-M).

5.2.2.1. Выбор CTV-T и CTV-N

Выбор тканей, подверженных риску микроскопической инфильтрации за пределами GTV, представляет собой вероятностную оценку, охватывающую биологическое и клиническое поведение различных

опухолевых образований и знание окружающей анатомии, включая структуры, которые являются барьерами для тканевой инфильтрации, или, наоборот, структуры, которые являются легкими путями для распространения опухоли.

Вероятность наличия злокачественных клеток и их плотность в отступе вокруг GTV уменьшается с расстоянием от границы GTV. Кроме того, могут существовать специфические локальные пути распространения, способные повысить вероятность наличия злокачественных клеток в определенных прилегающих локациях. Различные лимфатические пути распространения создают конкретную вероятность поражения лимфатических узлов в определенных точках, которые в основном зависят от места нахождения опухоли и ее биологического поведения. Практическим следствием этого является, например, то, что в соответствии с предполагаемой вероятностью нагрузки опухолевых клеток могут выбираться различные подразделы CTV-T (CTV-T₁, CTV-T₂, CTV-T₃ и т.д.).

В литературе и в докладах МКРЕ сообщается об оценке рекомендаций для различных зон CTV-N, выполненной на основе клинических и патогистологических наблюдений за характером распространения [21]. Эти концепции широко использовались в течение длительного времени и были скорректированы для 3D-визуализации, например, при раке головы и шеи [136], при раке легких [137] и при болезни Ходжкина [138, 139].

Концепция разных CTV все чаще исследуются и применяется для CTV, связанных с опухолью, и с лимфатическими узлами, с выбором разных визуализационных модальностей применительно к подозрительным областям поражения на основе морфологической и функциональной визуализации, например, при раке головы и шеи и при раке предстательной железы [140]. Аналогичные исследования выполняются применительно к раку легких и болезни Ходжкина.

В принципе, размер и конфигурация CTV-T являются результатом выбора большого или узкого отступа вокруг GTV и зависят от различных условий. CTV-T может также включать в себя весь несущий опухоль орган (например, при раке предстательной железы — предстательную железу). В случае ограниченного рака шейки матки вся шейка матки рассматривается как GTV, и связанный с ним CTV-T имеет отступы между границами шейки матки и GTV. Может быть даже определен второй CTV-T с отступом вокруг шейки матки, указывающим на определенную вероятность наличия опухолевых клеток, как предлагается в рекомендациях Европейской группы брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии (ЕГБ-ЕОТРО) и как это практикуется в хирургии рака шейки матки.

При выборе СТV следует учитывать неопределенности выбора мишени и оконтуривания. Однако СТV не охватывает диапазон движения внутренней анатомии (см подраздел 5.2.3). В настоящее время выбор СТV основывается на личном клиническом опыте, опыте данного отделения, а также на полученной в рамках обмена опытом и опубликованной информации, содержащей доказательства различного уровня. За выбор СТV отвечает радиационный онколог. При трехмерном (3D-) очерчивание СТV для первичной опухоли, нодальной локализации или того и другого в качестве руководства часто применяются опубликованные рекомендации по определению областей, подверженных риску микроскопического распространения (как в месте локализации первичной опухоли, так и в лимфатических узлах) границ, идентифицируемых при планировании КТ или МРТ.

5.2.2.2. Адаптивный клинический объем мишени, учитывающий опухолевый ответ (аСТV)

GTV может изменяться и уменьшаться в течение курса лечения. Это приводит к остаточному объему опухоли во время лечения. Это может стать затем отправной точкой для адаптации исходного СТV, связанного с GTV, который называется адаптивным клиническим объемом мишени (аСТV). Такая адаптация мишени учитывает индивидуальный морфологический и/или функциональный ответ на лечение и исходный GTV. Этот адаптивный СТV основывается на размере и конфигурации остаточного rGTV на данный момент времени в процессе лечения. Такой остаточный rGTV определяется в соответствии с согласованными диагностическими характеристиками для оценки GTV, и после лечения он может содержать макроскопическое или микроскопическое проявление заболевания, или то и другое, или не иметь ни того, ни другого. Можно предположить наличие вокруг rGTV остаточных микроскопических опухолевых клеток, в частности, в областях с остаточной (макроскопической) патологической тканью, т.е. в серых зонах, которые могут быть расположены в области исходного GTV. Таким образом, аСТV может включать в себя отступ вокруг rGTV или не включать этот отступ, в зависимости от типа ответа и предполагаемых остаточных опухолевых клеток. Отступ может охватывать остаточные серые зоны в области, где было установлено местонахождение исходного GTV. Даже субъединица остаточного rGTV, которая считается несущей специфическую опухолевую нагрузку, может быть выбрана в качестве аСТV.

Концепция адаптивного объема мишени предполагает, что остаточная опухоль (макроскопическая или микроскопическая) после определенного лечения (лучевая терапия, химиотерапия, хирургия или сочетание этих

методов) нуждается в дополнительном лечении по сравнению с тем, которое применяется к СТV-T, относящемуся к исходному GTV. Таким дополнительным лечением может быть (добавочная) лучевая терапия, химиотерапия (таргетная терапия), хирургическое вмешательство или любое сочетание этих методов. В традиционной практике в основном применяется дополнительное лечение в отношении СТV-T, связанного с GTV, который был установлен при диагностике, однако в настоящее время появляется все больше доказательств того, что во многих ситуациях может требоваться дополнительное лечение применительно к адаптивному СТV с учетом только остаточного rGTV.

Для таких объемов, которые могут иметь значительно меньшие размеры, возможным может стать проведение более агрессивного лечения, обеспечивающего улучшение локального контроля. Морбидность, связанная с лечением, может быть сведена к минимуму, если хирургическое вмешательство является менее радикальным лечением или если высокодозная лучевая терапия проводится на небольших объемах. Добавочная лучевая терапия и лежащая в ее основе концепция СТV-T до сих пор применялась в отношении исходного GTV плюс отступы для учета потенциального микроскопического распространения. Адаптивная добавочная терапия с учетом опухолевого ответа, включающая концепцию адаптивного объема СТV-T, применяется в ситуации, возникающей после проведения первоначального лечения, приводящего к значительному изменению GTV и топографии. Эти топографические (геометрические) изменения могут приводить к значительным дозиметрическим изменениям, и им уделялось большое внимание в недавно применявшихся процедурах повторной визуализации. До настоящего времени эти геометрические изменения учитывались в АЛТ. В представленном здесь адаптивном подходе, учитывающем опухолевый ответ, индивидуальная биология опухоли, проявляющаяся в индивидуальном ответе, принимается в качестве системы отсчета, в которую должна быть интегрирована адаптивная (добавочная) лучевая терапия. В настоящее время это может быть достигнуто с помощью морфологической повторной визуализации, позволяющей получить основную информацию, но в будущем более функциональная визуализация также будет способна служить источником ценной дополнительной информации.

Ниже приведены различные клинические сценарии, иллюстрирующие подходы с использованием исходного и адаптивного СТV-T на базе исходного GTV и остаточного GTV, учитывающего опухолевый ответ, соответственно. Связанная с опухолевым ответом концепция адаптивного

CTV-T также может применяться в случае макроскопических нодальных и метастатических поражений, которые затем могут привести к адаптивному CTV-N или адаптивному CTV-M, или и тому и другому.

Выбор CTV-T на базе исходного GTV осуществляется аналогично традиционному выбору CTV-T с некоторыми изменениями, в то время как выбор CTV-T на базе остаточного rGTV представляет собой новый адаптивный подход к определению CTV-T. Определение адаптивного CTV в лучевой терапии до сих пор в основном базировалось на морфологической повторной визуализации, такой как КТ, МРТ, УЗИ, эндоскопия и клиническое обследование. Выводы в отношении объемов и выбор адаптивных объемов мишени могут различаться в зависимости от применяемой визуализационной модальности [126, 141]. Изучается также вопрос о применении функциональной визуализации с целью определения объемов для конкретных биологических характеристик, которые часто являются меньшими по сравнению с объемами, полученными на основе морфологической визуализации.

Применение учитывающих опухолевый ответ концепций адаптивной мишени для определения добавочных лечебных процедур в лучевой терапии было успешно включено в руководства по традиционному лечению, например, болезни Ходжкина (лимфатические узлы), мелкоклеточного рака легких (опухоли и лимфатические узлы), анального рака (опухоли), саркомы (опухоли) и в отдельных случаях рака головы и шеи (опухоли и лимфатические узлы). Подходы к лечению, включая применение концепций адаптивной мишени, учитывающих опухолевый ответ, получили широкое распространение в многодисциплинарной онкологии применительно к различным онкологическим локализациям и часто включают применение различных модальностей лечения, например, абляционной гормональной терапии с последующей дефинитивной брахитерапией в отношении остаточного объема мишени.

5.2.3. Планируемый объем мишени (PTV)

Произошедшие в последнее время изменения в определении концепций и терминологии, относящихся к отчетности об объемах [20, 21, 142], отражают прогресс в развитии мультимодального подхода, который используется при определении общей стратегии онкологического лечения. С другой стороны, необходимо рассматривать использование конкретных объемов в качестве инструментов для достижения целей лучевой терапии в контексте общей стратегии онкологического лечения. В подразделах 5.2.1 и 5.2.2 общие онкологические концепции GTV и CTV рассматриваются как применимые к любой стратегии лечения рака с использованием

хирургического вмешательства, лучевой терапии, медицинской химиотерапии или сочетания этих методов. Различные модальности могут применяться одновременно или последовательно; ответ или толерантность опухоли к одной терапевтической модальности может влиять на выбор и параметры следующей модальности лечения. Эти ситуации обуславливают необходимость введения новых концепций объема в лучевой терапии: остаточного rGTV и адаптивного aCTV.

В настоящем разделе рассматриваются концепции, относящиеся конкретно к лучевой терапии. Общее назначение лечения включает определение места лучевой терапии в рамках общей онкологической стратегии, включающей, например, радикальное хирургическое вмешательство, (нео)адьювантную терапию, одновременное или последовательное применение антинеопластических препаратов. Это предполагает определение всех CTV, которые должны быть подвергнуты облучению (включая адаптивные CTV), их протяженности и местоположения, дозы и дозового распределения, фракционирования и распределения доза-время.

Концепция PTV первоначально была введена в применение в отношении фотонной дистанционной лучевой терапии в докладе 50 МКРЕ [17]. Она была доработана (и слегка адаптирована) в последующих докладах МКРЕ [18–21]. До настоящего времени она не адаптирована конкретно для брахитерапии [123, 124]. Концепция PTV в ДЛТ не может быть напрямую применена к брахитерапии. Концепция PTV в брахитерапии нуждается в определенной адаптации из-за особенностей дозовых распределений, которые имеют совершенно другие характеристики по сравнению с ДЛТ (см. подраздел 5.3.2).

В рамках глобальной (мультимодальной) противораковой стратегии конкретной целью вклада лучевой терапии в лечение является доставка назначенной (предписанной) дозы в каждый выбранный CTV с клинически приемлемой вероятностью. PTV для достижения этой цели определяется как объем, который планируется облучить при соответствующей дозе для того, чтобы гарантировать, что все части CTV получают назначенную (предписанную) дозу с клинически приемлемой вероятностью и в пределах ограничений, связанных с OAR.

Таким образом, каждый раз, когда планируется лучевая терапия объема CTV с лечебной, послеоперационной или паллиативной целью, предусматривается PTV. Вместе с тем подход к очерчиванию PTV, его размер и форма могут сильно различаться в зависимости от методики. В отличие от концепций объема для GTV и CTV, которые в основном базируются на клинических ситуациях и онкологических принципах, PTV в лучевой терапии, кроме того, в значительной степени зависит от условий

лечения и технических возможностей лучевой терапии. В зависимости от глобальной стратегии лечения облучению могут подвергаться один или несколько PTV-объемов одновременно или последовательно.

PTV включает CTV и отступ, учитывающий произвольное движение органа и его наполнение, а также геометрические неопределенности в доставке дозы. PTV, как правило, больше по размеру, чем CTV; он может быть гораздо больше, немного больше или иногда равным (например, в некоторых случаях применения брахитерапии). В некоторых распространенных ситуациях, в частности, при использовании СРХ или СЛТТ в отношении краниальных или экстракраниальных мишеней, концепция CTV не применяется, а создается PTV на основе расширения GTV или внутреннего объема мишени (ITV).

Таким образом, PTV — это геометрическая концепция, введенная для планирования лечения, назначения дозы, фиксирования и оценки характеристик с помощью гистограмм доза-объем. В случае ДЛТ — это рекомендуемый инструмент формирования дозовых распределений для гарантии того, что цель лучевой терапии будет достигнута, несмотря на геометрические неопределенности, такие как движение органа и вариабельность укладки [21].

5.2.3.1. Неопределенности в оконтуривании границ PTV

При оконтуривании границ PTV необходимо учитывать по существу два типа неопределенностей:

- 1) размеры и форма CTV и его положение или физиологические движения и форма внутри тела пациента;
- 2) доставка облучения, которая в значительной степени зависит от способа облучения.

Отступ, учитывающий первый набор неопределенностей, окружает CTV в ДЛТ подобно оболочке и называется внутренним отступом, определяющим ITV. Второй набор неопределенностей, связанных с условиями подведения пучка, определяет отступ на погрешности укладки или внешний отступ и снова добавляется подобно оболочке к CTV в ДЛТ.

Сочетание этих двух типов отступов вокруг CTV формирует PTV. В докладе 62 [18] МКРЕ рекомендуется в случае ДЛТ суммировать внутренний и внешний отступы квадратически. Концепция ITV особенно важна в клинических ситуациях, когда неопределенность в отношении положения или движения CTV доминирует над связанными с укладкой пациента неопределенностями.

Дополнительный объем облучения при добавлении отступа на PTV к CTV зависит от расположения опухоли и метода лучевой терапии. В некоторых случаях такие отступы могут быть маленькими, например, при проведении высокоточной (прецизионной) ЛТВК или применении методов, в которых аппликатор излучения фиксируется на мишени, например, в внутрисполостной и интерстициальной брахитерапии.

В некоторых применениях брахитерапии источник излучения прикрепляется к опухоли или находится в контакте с ней и перемещается с системой координат опухоли. Поэтому, согласно современным знаниям, погрешности в укладке или неопределенности движения представляются весьма ограниченными. Основной неопределенностью остается оконтуривание (остаточного) GTV и определение степени микроскопического поражения, например, распространения опухоли шейки матки на тело матки и/или на параметры.

Если очерчивание границ и назначение дозы для объемов GTV и CTV является обязанностью радиационного онколога, входящего в состав онкологической многодисциплинарной бригады, то определение границ и назначение дозы для PTV является обязанностью радиационного онколога и команды медицинских физиков, которые вместе разрабатывают цель планирования, которая затем подвергается оценке на предмет реализуемости.

5.2.4. Концепции и объемы, связанные с нормальной тканью

Морбидность, связанная с лечением, и сопутствующее ухудшение качества жизни являются важными вопросами, которые необходимо учитывать при лечении рака и которые относятся к любой модальности лечения, например, хирургическому лечению, лучевой терапии или применению антинеопластических/таргетных препаратов, или любому сочетанию этих методов. Существуют типичные модели ранней и/или поздней морбидности, связанные с любой из этих модальностей лечения. Они могут взаимодействовать друг с другом и усиливаться при сочетании модальностей. Таким образом, решение о стратегии лечения должно основываться на балансе между лечебным потенциалом каждой модальности и вероятностью индуцирования ранних или поздних неблагоприятных побочных эффектов с учетом имеющихся доказательств.

5.2.4.1. Конечные точки морбидности и объемы в органах риска

Органы риска (OAR) или критические нормальные структуры — это ткани, облучение которых может привести к значительной морбидности и, таким образом, повлиять на планирование лечения и назначение дозы [21].

В принципе, все не являющиеся мишенью ткани можно считать OAR, если они влияют на лечение и исход. Однако то, какие нормальные ткани считаются OAR, обычно зависит от расположения СТВ/РТV, предписанной дозы или от того и другого.

Существуют специфические для OAR или специфические для субобъема OAR конкретные виды морбидности. Что касается морбидности для мочевого пузыря, то срочность и частота мочеиспускания могут быть связаны с дозой облучения тригона и шейки мочевого пузыря, которые обеспечивают функции опорожнения и закрытия мочевого пузыря. Фиброз мочевого пузыря и уменьшение его объема может произойти, если весь мочевой пузырь (стенка) будет находиться в объеме, на который воздействует высокая доза. В случае морбидности прямой/сигмовидной кишки возникающее кровотечение связано с различной степенью телеангиэктазии, часто в небольших объемах. Изменение привычек кишечника является следствием окружающей дозы, а проблемы с срочностью и континенцией — следствием повреждения общей стенки прямой кишки и структур нервного сплетения, регулирующих ректо-анальное опорожнение.

Расположение субобъема OAR, определенное по референсным точкам, также позволяет оценить морбидность, например, ректальное кровотечение. Расположение таких референсных точек может в разной степени коррелировать с расположением референсных объемов; преимуществом в этом случае является то, что это расположение находится в определенной точке органа, такой как точка мочевого пузыря в связи с шейкой мочевого пузыря.

Со временем будут появляться должные ограничения в отношении значений доза-объем для OAR, определяемые на основе результатов клинических исследований и благодаря углублению понимания базовых биологических механизмов, достигаемому путем проведения экспериментальных исследований. Такой прогресс будет связан с разработкой экспериментальных, (био-)визуализирующих и лечебных методов.

Что касается тканевой организации, то в докладе 83 МКРЕ [21] говорится, что «с функциональной точки зрения тканевая организация концептуально делится на «серийную», «параллельную» или «серийно-параллельную» [17, 143]. Серийные или органы серийного типа (например, спинной мозг, нервы, желудочно-кишечный тракт) состоят из цепочки функциональных единиц, которые необходимо сохранить, чтобы гарантировать функциональность ткани. В последнее время эта концепция получила дальнейшее развитие применительно к тканевой организации, в том числе в пределах определенных органов, которые часто представляют собой сочетание параллельной и серийной организации [144].

5.2.4.2. Геометрические неопределенности в оценивании OAR

При проведении лечения необходимо учитывать вариации в положении органа риска (OAR) в процессе лечения. Основным определяющим фактором, по-видимому, является изменение геометрии и движение органа по отношению к пучкам или источникам излучения, которые могут происходить во время фракций лучевой терапии или между ними и приводить к значительным вариациям дозы. Однако вопрос неопределенностей, связанных с оконтуриванием, до сих пор также не был полностью решен, особенно в случае таких органов, как перемещающийся кишечник. Кроме того, в зависимости от различных конечных точек морбидности и биологических мишеней, ассоциированных с неблагоприятными побочными эффектами в пределах структуры данного органа, может потребоваться определение различных субобъемов для оконтуривания, например, в связи с мочевыми кровотечениями (телеангиоэктазией) и симптомами urgency мочеиспускания (*trigonum vesicae*).

В контексте ДЛТ была разработана концепция PRV [18–21]. Она аналогична концепции PTV в том, что к OAR добавляются отступы для компенсации вариаций и неопределенностей. В докладе 83 МКРЕ указано: «Отступ вокруг OAR со структурами сериального типа (например, спинной мозг) клинически более значим, чем отступ вокруг OAR со структурой параллельного типа (например, печень, легкие, околоушная железа)» [21]. Очень важно обеспечивать очерчивание контура всего органа со структурой параллельного типа, поскольку толерантность в большей степени зависит от процента облученного объема всего органа.

Что касается PTV, то несколько авторов предложили подходы для расчета отступов для OAR-PRV с учетом систематических и случайных неопределенностей [21, 145–147]. При такой концепции определения отступов оценка дозы для OAR до сих пор имела лишь ограниченное применение в сообществе радиотерапевтов. Она применялась для определенных мест органов, например, спинного мозга при лучевой терапии головы и шеи. Основным новым направлением для более точной оценки значения доза-объем для OAR представляется повторная визуализация в рамках ЛТВК и усовершенствованные методы регистрации изображений.

В докладе 83 МКРЕ рассматривается тканевая организация в связи с граничными дозами для органов риска и их оконтуриванием:

«Концепцию тканевой организации полезно применять с функциональной точки зрения при определении ограничений в отношении значений доза-объем и при оценке ГДО. Действительно,

для органов сериального типа, демонстрирующих порогово-бинарный ответ, доза на уровне максимальной дозы или близком к ней для данного объема обычно является лучшим предиктором утраты функции. В противоположность этому в случае органов параллельного типа, характеризующихся градуированной кривой поглощенная доза–ответ, в качестве предикторов утраты функции использовались средняя поглощенная доза или объем, который получает поглощенную дозу, превышающую определенное значение.

.....

Эту концепцию тканевой организации также полезно применять при оконтуривании органов риска (OAR). Например, для сетчатки глаза или органов трубчатого типа, таких как прямая кишка, предпочтительно (но более трудоемко) очерчивать стенку или поверхность, а не весь орган. В случае органов сериального типа, поскольку облучаемый объем может оказывать меньшее влияние на оценку толерантности органа, степень очерченности этих органов, вероятно, будет иметь меньшую значимость для лечения пациента. Однако для обеспечения возможности сравнения между медицинскими центрами очень полезно следовать рекомендациям, например, очерчивать спинной мозг при опухолях головы и шеи от места соединения со стволом мозга до первого спинного позвонка, а при раке предстательной железы очерчивать прямую кишку, начиная от ануса до места, где прямая кишка горизонтально переходит в сигмовидную кишку. В отличие от этого в случае органов параллельного типа оценка объема имеет решающее значение, и требуется полное очерчивание органа. Во всех случаях следует протоколировать объем оконтуренного органа. Это особенно важно, когда в ГДО используется относительный объем» [21].

Некоторые модальности лечения (например, фотонная ЛТМИ и методы сканирующего пучка частиц) могут:

«приводить к более гетерогенному распределению поглощенной дозы в нормальных тканях и большим объемам облученных нормальных тканей, причем каждая ткань характеризуется разным ответом. Таким образом, процесс оптимизации требует более тщательного учета биологической реакции нормальных тканей. Ограничения в отношении значений доза–объем для OAR в основном определяются на базе ретроспективных клинических наблюдений, по результатам которых

были построены кривые NTCP [148–150]. Большинство данных заимствовано из клинической литературы 1970-х и 1980-х годов, т.е. до применения фотонной 3D-визуализации и, следовательно, с менее надежной информацией о дозе и объеме. Лишь в последнее время в перспективных исследованиях систематически изучалась взаимосвязь между поглощенной дозой, объемом и осложнениями в нормальных тканях у пациентов, получавших 3D-КЛТ или ЛТМИ» [21, 148–150].

Новейшие данные исследований молочной железы с применением ЛТМИ показывают, что острая кожная эритема сильно коррелирует с дозиметрическими горячими точками в паренхиме молочной железы, а не с дозой на кожу как таковой [151]. Это говорит о том, что помимо простых механистических моделей большую роль могут играть местная анатомия, физиология и влияние цитокинов. Были также опубликованы примеры данных о граничных дозах и исходе лечения для других участков тела, нормальных тканей и OAR (хотя и с вышеуказанными ограничениями), полученные как в одном, так и в нескольких учреждениях [102, 106, 152–157].

Группа планирования должна использовать основанный на доказательствах набор граничных доз для нормальных тканей в контексте клинического исследования или обычной практики, который интегрирован в систему ОК и учрежденческую библиотеку клинической политики соответствующего отделения медицинского учреждения. Тщательная оценка параметров граничных доз и кумулятивных и дифференциальных (или прямых) ГДО должна проводиться в контексте известного клинического сценария для данного пациента. Другие показатели охвата PTV, такие как индекс конформности или гомогенности, хвостовой индекс EUD или сигма-индекс, также могут быть частью библиотеки граничных доз [158, 159]. На рис. 15 представлен пример шаблона для учрежденческой библиотеки клинической политики, организованной на базе рекомендаций МКРЕ. Простота доступа, авторство, даты пересмотра и контрольный журнал являются важными требованиями для любой системы хранения устанавливающих политику документов.

Что касается отступов для OAR, то в докладе 83 МКРЕ указано:

«Отступ вокруг OAR со структурами сериального типа (например, спинной мозг) клинически более значим, чем отступ вокруг OAR со структурой параллельного типа (например, печень, легкие, околушная железа). Следует отметить, что при очерчивании PTV и PRV часто происходит перехлест одной или нескольких областей. Рекомендуется не допускать занижения отступов для PTV или PRV,

даже если происходит дублирование. Для обеспечения достаточного щажения нормальных тканей можно использовать правила приоритета в системе планирования или подразделить PTV или PRV на области с различными ограничениями по поглощенной дозе» [21].

В настоящее время МКРЕ рекомендует обеспечивать отчетность о дозе для полного PTV (см. рис. 16). В отношении отчетности по PRV МКРЕ указывает следующее:

«рекомендуется, чтобы, как и в случае PTV, в описании PRV указывались размеры отступов, применяемых для OAR в различных направлениях. Что касается PTV, то многие авторы предлагали подходы для вычисления отступов для OAR–PRV с учетом систематических и случайных неопределенностей» [21].

Для целей планирования (расположения пучка и назначения дозы) могут использоваться субобъемы PTV_{SV-1} и PTV_{SV-2}, но дозовое распределение следует фиксировать для всего PTV (иллюстрация справа). В случае компромисса по дозе в области перехлеста между PTV и PRV зафиксированная доза в субобъеме PTV (т.е. PTV_{SV-1}, левая иллюстрация) может ошибочно представлять дозу для базового CTV. Например, если предписанная почти минимальная доза для PTV составляет 65 Гр, а доза для PRV не должна превышать 50 Гр, планируемая доза для субобъема PTV_{SV-2} должна находиться в диапазоне от 70 до 50 Гр. Ответственность за выбор и назначение оптимальной вариации дозы для данного объема возлагается на радиационного онколога, который занимается лечением пациента. (Использование современных методов, таких как ЛТМИ и сканирование пучком, делает возможным «прорисовку дозы».)

5.2.4.3. Оставшийся объем риска и OAR

Оставшийся объем риска (RVR) определяется как объем, который находится за пределами всех очерченных OAR и CTV, но в пределах визуализированной области пациента [21]. На этапе оценки плана следует рассматривать дозы для RVR, а также OAR и PTV с целью исключения того, чтобы области с высокой дозой за пределами PTV могли остаться неустановленными. Кроме того, доза для RVR может быть полезной для прогнозирования поздних эффектов, таких как канцерогенез.

RT Protocol		Bladder Radical		Author:		Date Protocol:		Edit RT Protocols								
Site	Bladder	VirtualSim	<input type="checkbox"/>	Indication for Protocol:	T2-4 N0 recurrent disease				Close RT Protocols							
Side	N/A	Contrast Type:	Nil	IV Contrast	<input type="checkbox"/>				Rapid Edit Table							
Modality1	IMV	QAR1		Rectum V66 < 25%					Open Refs for This Protocol							
Modality2		QAR2							Open All References							
Modality3		QAR3							Bladder Radical							
Dose Gy.	66	QAR4														
Fraction Number	33	QAR5														
Fractions/Week	5	QAR6														
Number Phases	1	QAR7														
Number Fields	6	Patient Position	Supine	Patient Info:	Your Bladder Radiotherapy Diary											
Location Field Isocenter	med Bladder approx 2.5 cm sup symphysis	Immobilisation	Ankle Stocks Knee Rest	Scheduling Notes:	Synchronous Cis platinum weekly selected patients. Carbo AUC 2 if capat CI Start on Monday of Tues. Chem given											
Slice Thickness	2.5mm	Portal Imaging	3D Grey	Notes RT Treatment:	Bladder comfortably full											
Review post Tmt	4wks	Portal Imaging Online	Daily	Notes RT Simulation:	Bladder comfortably full											
Review on Tmt:	second weekly	Upper Level:	Lower L5	Voluming Notes: PTV1 = CTV (whole bladder) with 15 mm margin superiorly, 10 mm other directions PTV2 = Boost to GTV + margins (as above) Consider MRI to delineate GTV Same normal tissue dose constraints as 705y prostate Adaptive bladder protocol for on-line verification as per Christie protocol (Pole) (Conventional 4 field conformal, no adaptive protocol if resources do not permit)												
RT Protocol Voluming Details		Systemic Error Tolerance mm.	mm.													
Volume1	<input checked="" type="checkbox"/> Phase1	5y	5y	CTV margin mm.	mm.	5y	5y	PTV margin mm.	mm.	5y	5y	Fraction Number	Dose/Fraction	Dose Specification Point	Fields	Systemic Error Tolerance mm.
Volume2	<input checked="" type="checkbox"/> Phase2	66	66									33	1.67	TAD	Up to 6 fields	7
Volume3	<input type="checkbox"/> Phase3											33	2	TAD	Up to 6 fields	7

Рис. 15. Пример шаблона для организованной на базе рекомендаций МКРЕ учрежденческой библиотеки клинической политики с разбивкой по локализации или применяемому методу. (Иллюстрация любезно предоставлена С. Hamilton.)

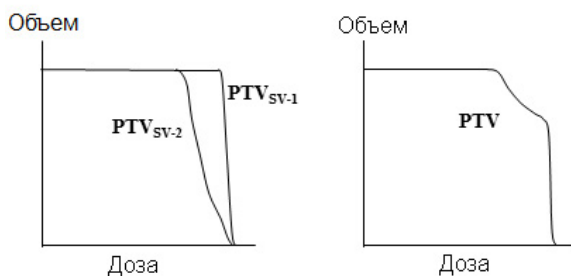
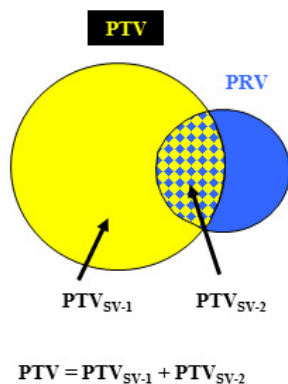


РИС. 16. Схематическое описание субобъемов PTV с оконтуренными границами в случае перекрытия PTV и PRV . (Обозначения: PTV — планируемый объем мишени; PRV — планируемый объем органа риска; SV — субобъем; CTV — клинический объем мишени.) (Воспроизведено с разрешения МКРЕ (доклад 83 МКРЕ [21]).)

5.2.5. Объем, подвергаемый лечебному воздействию

Объем, подвергаемый лечебному воздействию (TV), определяется в докладе 83 МКРЕ как:

«объем ткани, заключенной в определенный конверт изодозы, с поглощенной дозой, указанной бригадой радиационных онкологов, как это целесообразно для достижения эрадикации опухоли или палиации, в пределах приемлемых осложнений» [21].

Также

«Значение изодозовой поверхности, выбранной для определения объема TV , следует указывать относительно предписанной поглощенной дозы, либо в абсолютном выражении. Важно определить

форму, размер и положение подвергаемого лечебному воздействию объема по отношению к РТВ по нескольким причинам. Одна из причин заключается в необходимости получения информации для оценки причин локальных рецидивов (внутри или снаружи ТВ)» [21].

ТВ необходимо устанавливать:

«из-за ограничений методов облучения объем, получающий предписанную дозу, может отличаться от РТВ; он может быть больше (иногда намного больше) или меньше и в целом иметь более простую форму (в меньшей степени при использовании ЛТМИ или методов сканирующего пучка, чем в случае конвенциональных методов лучевой терапии)» [21].

Уровень дозы, определяющий ТВ, указывается в единицах (физической) поглощенной дозы и в надлежащих случаях биологически взвешенных доз (т.е. изозффективных доз, учитывающих такие факторы, как доза за фракцию, общее время, качество излучения, а также биологическую систему и эффект и другие соответствующие факторы).

ТВ-объем может быть получен на основе рассчитанной кривой ГДО. Например, в качестве уровня дозы, определяющего ТВ, можно выбрать $D_{98\%}$, как это предлагается для фотонной и протонной терапии [20, 21]. Следует фиксировать анатомическое расположение, протяженность, объем и размеры ТВ (три ортогональных измерения), а также соответствующий РТВ. ТВ должен (в принципе) полностью покрывать РТВ и одновременно включать как можно меньше нормальных тканей за пределами РТВ. Это приводит к применению концепции индекса конформности, который определяется в докладе 62 МКРЕ как соотношение между ТВ и РТВ.

5.2.5.1. Референсные объемы

Специально для конкретных исследований были определены другие референсные объемы, которые в основном используются для облегчения сравнений и для обеспечения большей объективности таких сравнений.

5.3. ЭСКАЛАЦИЯ ДОЗЫ ДЛЯ РТВ

В настоящее время существует большое количество доказательств первого уровня, подтверждающих ценность эскалации дозы для улучшения локального контроля, выживаемости или обоих этих показателей в случае

большого количества злокачественных опухолей [160–163]. Важность достижения локального контроля с учетом общего качества жизни и выживания остается главным принципом качественной практики лучевой терапии [164]. Получение более детальных знаний о 3D-распределении дозы в пределах PTV, связанное с совместной регистрацией функциональных изображений (так называемым скульптурированием дозы, например, для доминирующих интрапростатических поражений), стало возможным благодаря появлению новых визуализационных модальностей и программного обеспечения для получения гибридных изображений. Van Vulpen et al. [165] провели корреляцию фактического дозового распределения в простате с местными рецидивами при раке предстательной железы с помощью функциональной визуализации. Даже в местах локализации опухоли, где неоднородность дозы значительна, связь между холодными пятнами и клиническим рецидивом по-прежнему остается в основном теоретической [165, 166].

Вполне возможно, что в случае многих мест локализации опухоли отсутствие оценки локального распространения опухолевой области и ее адекватного охвата в GTV и CTV является причиной значительного числа клинических неудач [120, 167, 168]. Для минимизации этого источника вариаций и неопределенности среди клиницистов необходимо обеспечить рутинное применение радиационными онкологами и соответствующими отделениями медицинских учреждений основанных на доказательствах внутриучрежденческих руководств по очерчиванию объемов GTV и CTV как при проведении клинических исследований, так и в стандартных ситуациях. Например, Giraud et al. [169] сравнили размер опухолей легких, измеренный на образце резекции, с реальным размером опухоли, включая микроскопическое распространение, определенное патологом, в группе из 70 пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого. Средняя величина микроскопического распространения, измеренная патологом, составила 2,7 мм для аденокарцином и 1,5 мм для плоскоклеточных карцином. Отступ в 8 мм для аденокарцином и 6 мм для плоскоклеточных карцином охватывает микроскопическое распространение в 95% случаев.

На рис. 17 представлен пример доказательств, необходимых для определения GTV и, возможно, субобъема GTV и CTV при раке предстательной железы. Предоперационные изображения, полученные с помощью КТ и ПЭТ с холином, меченным углеродом-11, можно совмещать с патологическим объемом инвазивного заболевания.

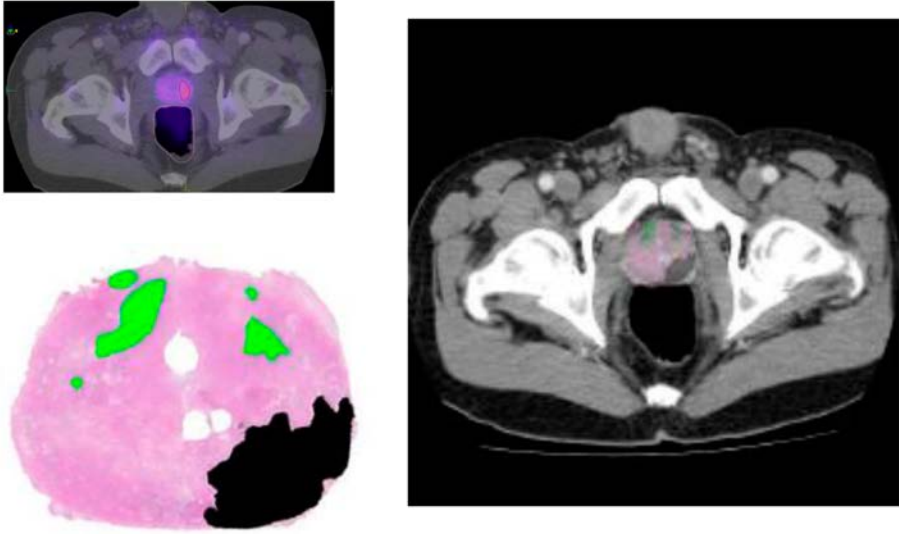


РИС. 17. Вверху слева: гибрид ПЭТ-сканирования (с холином, меченным углеродом-11) и КТ-симуляции для планирования. Внизу слева: окрашенный гематоксилином и эозином срез образца, полученного при простатэктомии; черным цветом — инвазивное заболевание, зеленым цветом — простатическая интраэпителиальная неоплазия. Справа: наложение полученного при простатэктомии среза, окрашенного гематоксилином и эозином, на предоперационное диагностическое КТ изображение. (Адаптировано из [170].)

5.3.1. Применение концепции PTV в фотонной дистанционной лучевой терапии

В ДЛТ обычно PTV окружает репрезентируемый CTV с отступом (подобно оболочке) так, как запланированная доза будет доставляться к CTV. Ширина отступа учитывает как внутренние, так и связанные с укладкой пациента неопределенности. Внутренний отступ учитывает (возможные) изменения размеров, формы и положения CTV в процессе лечения. Отступ на погрешности в укладке учитывает конкретно неопределенности в позиционировании пациента и центрировании терапевтических пучков в процессе планирования лечения и во время всех сеансов лечения. Цель ЛТВК заключается в уменьшении этого отступа таким образом, чтобы меньше нормальных тканей подвергалось облучению.

5.3.2. Применение концепции PTV в брахитерапии

В последние годы в брахитерапии произошел значительный прогресс в результате внедрения передовых технологий визуализации. GTV и CTV используются в брахитерапии так же, как и в ДЛТ, поскольку эти объемы являются анатомическими и клиническими концепциями, применимыми к любому методу лучевой терапии. Применительно к гинекологической брахитерапии в рекомендациях рабочей группы ЕГБ-ЕОТРО (Европейской группы брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии) [171, 172] предложены адаптивные концепции CTV высокого риска (HR-CTV) и CTV промежуточного риска. Они также учитывают распространение опухоли во время проведения брахитерапии и на момент постановки диагноза. Эти концепции были широко приняты и стали основой для разработки данного адаптивного подхода к терапии с визуальным контролем. Этот подход к лечению, который позволяет оптимизировать индивидуальный 4D-объем мишени на основе МРТ с соответствующими ограничениями значений доза-объем для мишени и органов риска (OAR), все шире внедряется в клиническую практику.

Применение PTV в брахитерапии пока еще конкретно не рассматривалось в докладах МКРЕ. В гинекологической брахитерапии предполагается, что шейка матки и источники связаны или скреплены вместе, и поэтому считается, что PTV равно CTV. Этот подход был также использован в рекомендациях Рабочей группы по брахитерапии с визуальным контролем в США [173] и рекомендациях рабочей группы по гинекологии ЕГБ-ЕОТРО (Европейской группы брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии), посредством которой была введена концепция CTV, основанная на 3D-визуализации и согласно которой предполагается, что PTV равно CTV [171]. Однако это допущение является необоснованным, поскольку в брахитерапии действительно существуют неопределенности, связанные с расположением источника относительно мишени. К таким неопределенностям относятся позиционирование источника, реконструкция аппликатора, получение гибридных изображений, стабильность аппликаторов относительно мишени (например, игл в имплантатах простаты) и оконтуривание мишени. В Справочник по брахитерапии ЕГБ-ЕОТРО (Европейской группы брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии) [174] дано следующее определение:

«В брахитерапии PTV определяется для выбора соответствующего расположения, позиционирования и/или управления движением источника. Распределение дозы в PTV должно рассматриваться как репрезентативное для распределения дозы в CTV».

Tanderup et al. [175] поставили вопрос, можно ли в действительности определить такой PTV и является ли доза PTV на самом деле репрезентативной для дозы CTV. Необходимо рассмотреть, как дозы CTV и PTV связаны друг с другом в неоднородном дозовом распределении в брахитерапии. Дозовое распределение в брахитерапии вдоль оси катетеров источника (продольное направление, например, вдоль тандема и игл) отличается от распределения в направлении, перпендикулярном к ним (ортогональное направление). В продольном направлении дозовое распределение может быть удлинено путем загрузки дополнительных позиций источника непосредственно у края, за пределами мишени или в обоих направлениях, и таким образом может быть создано плато дозы, выходящее за пределы CTV. Такой подход позволит сделать дозовое распределение более устойчивым по отношению к неопределенностям в направлении вдоль катетеров источника. Дозовое распределение в центральной области имплантата, как правило, почти не зависит от таких изменений положения источника у края или за пределами мишени. Ортогональный спад дозы почти полностью определяется физикой, и этим процессом нельзя управлять с целью сделать его менее крутым путем изменения схемы нагружения. Здесь проявляется принципиальное отличие от ситуации в ДЛТ, где дозовое плато увеличивается в размерах в результате отступа от краев, но при этом эскалации дозы не происходит (рис. 18).

В рамках эндоваскулярной брахитерапии была разработана концепция PTV [176], включающая отступ вдоль оси катетера, который компенсирует движения катетера относительно определенной мишени. Эта концепция продольной стенки применяется также во внутрисветовой брахитерапии. Эти концепции не включают отступы в ортогональном направлении. Аналогичный подход может использоваться во внутрисветовой брахитерапии, где отступ может выбираться вдоль тандема [175]. Применение концепции PTV в интерстициальной брахитерапии является похожим, но несколько более сложным и требует более тщательной проработки для понимания и точного определения роли, которую может играть PTV [177]. Особый интерес в случае брахитерапии представляет возможность применения концепции предварительного планирования PTV, предусматривающей необходимость применять отступы до и во время

проведения брахитерапии. Такая концепция PTV имеет то отличие, что она не применяется при планировании лечения, а используется для управления неопределенностями на начальном этапе.

Применение отступов должно основываться на систематической оценке неопределенностей. В настоящее время опубликовано лишь немного исследований по неопределенностям при проведении внутриволостной брахитерапии с 3D-визуальным контролем. Очевидно, что необходима дальнейшая работа в этом направлении. В частности, большой интерес представляет анализ стабильности различных аппликаторов и методов фиксации [171].

Таким образом, можно отметить, что неопределенности в брахитерапии могут быть лишь частично компенсированы путем добавления отступов безопасности для PTV. Представляется, что концепция PTV не является полезной для рутинной отчетности по дозам, хотя она может играть определенную роль в отчетности по наихудшим сценариям (таким как минимальная доза для мишени) при наличии неопределенностей. Настоятельно не рекомендуется проводить нормализацию дозы для PTV, так как это может привести к эскалации дозы (см. рис. 18) [175].

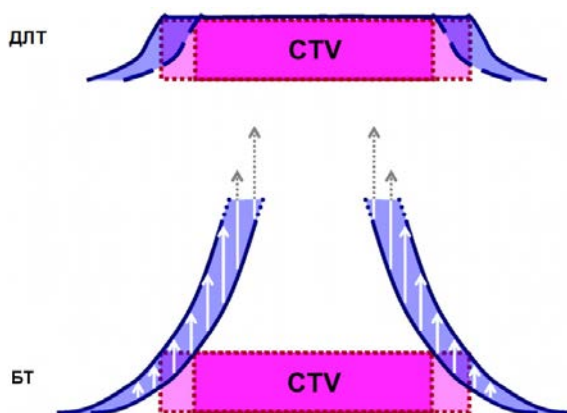


РИС. 18. Влияние отступов на дозовое распределение в ДЛТ и внутриволостной брахитерапии рака шейки матки. В ДЛТ (вверху) отступ на PTV приводит к увеличению объема, облученного с высокой дозой. Плато дозы становится больше по размеру, но доза CTV остается неизменной. В брахитерапии (внизу) отступ на PTV в латеральном и переднезаднем направлении и перенормировка дозы в соответствии с PTV приводит к общей эскалации дозы. Доза по всем CTV и OAR будет систематически увеличиваться от внутреннего к внешнему профилю дозы. (Адаптировано из [175].)

5.3.3. Протонная и углерод-ионная лучевая терапия

В фотонной лучевой терапии, как указывалось ранее, PTV в первую очередь используется для определения латеральных отступов в поле пучка. В случае протонов и ионов углерода очерчивание PTV требует иного подхода: в дополнение к латеральным отступам необходимо предусматривать некоторый отступ по глубине для учета неопределенностей в знаниях о том, где проходит дистальная (например, 90%) изодоза.

Энергия пучка (т.е. глубина проникновения) должна выбираться таким образом, чтобы CTV находилось в пределах TV с учетом неопределенностей, связанных как с движением, так и глубиной (см. подраздел 5.2.5, посвященный определению TV). Таким образом, применительно к протонным и ионным пучкам латеральные отступы и отступы по глубине (относительно проксимальной и дистальной поверхностей) позволяют решать разные задачи и практически всегда будут отличаться численно. Как следствие для каждой рассматриваемой ориентации пучка в принципе может требоваться отдельный PTV с разными отступами в латеральном направлении и вдоль направления каждого пучка.

Альтернативный подход заключается в определении параметров лечения с использованием CTV, а не PTV, и во включении функции добавления соответствующих латеральных отступов и отступов по глубине в компьютерный алгоритм. Это означает, что при проектировании каждого пучка рассчитываются как латеральные, так и глубинные отступы. В случае лечения рассеянным пучком латеральные отступы предусматриваются в апертуре в проекции со стороны пучка, и отступы по глубине должны встраиваться в компенсатор. В случае сканирующих пучков и в целом протонной терапии с модуляцией интенсивности эти отступы будут влиять на то, какие карандашные пучки будут использоваться, и на глубину проникновения каждого из них.

При использовании одиночного пучка размеры пучка увеличивают для компенсации неопределенностей в укладке, а также увеличивают глубину проникновения пучка также с целью учета других неопределенностей, как уже указывалось ранее. Ситуация усложняется, когда используется несколько (непараллельных) пучков. Отчетность по объемам PTV для каждого пучка может быть индивидуальной, но эти объемы нельзя суммировать, поскольку они относятся к разным процессам.

Что касается отчетности по дозам для PTV, то в докладе 78 МКРЕ указано:

«необходимо протоколировать дозовое распределение в PTV и обеспечивать соответствующую отчетность. Наличие отдельного PTV

для каждого используемого пучка представляется нереализуемым подходом, также как не представляется возможным предусмотреть в компьютерном алгоритме формирования пучка отдельно латеральные и глубинные отступы. Поэтому в протонной терапии предлагается определять PTV относительно CTV только на основе латеральных неопределенностей. Далее в алгоритме формирования пучка должна быть сделана корректировка, позволяющая учесть разницу, если таковая имеется, между отступами, необходимыми для компенсации неопределенностей вдоль оси пучка (т.е. неопределенностей глубины), и отступами, включенными в определенный таким образом PTV (т.е. основывающимися на латеральных неопределенностях)» [20].

Такой же подход может применяться и в случае углерод-ионной терапии. В отчетности следует указывать анатомическое расположение, протяженность, объем и размеры PTV (три ортогональных измерения).

5.4. ЭФФЕКТЫ ОБЪЕМА И ДОЗОВОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

Исход лечения отдельного пациента определяется общим распределением дозы в облучаемом объеме у этого пациента и специфической радиационной чувствительностью пациента. Кривые доза-ответ группы пациентов основаны на средних значениях, полученных для ряда отдельных пациентов, у которых могли быть вариации в доставке дозы и собственной радиочувствительности. Чтобы разделить эти две переменные и получить оптимальное дозовое распределение для конкретного пациента, необходимо оценить фактическую доставку дозы в объем мишени и OAR. Она может отличаться от запланированного дозового распределения, поэтому необходимы методы оценки фактического дозового распределения в течение полного курса лучевой терапии.

5.4.1. Доза в органах с изменяющимся объемом

Если объем мишени или объем OAR изменяется во время лечения, дозовое распределение может отличаться от запланированного дозового распределения в этом объеме. Эти вариации могут возникать довольно быстро, т.е. во время одной фракции или постепенно в течение полного курса лучевой терапии. Влияние изменения объема на дозу, доставляемую в этот объем, зависит от величины вариации, метода лечения и применяемых отступов, т.е. отступов для CTV-PTV и вокруг OAR. С внедрением методов 3D-КЛТ и ЛТМИ и развитием сопутствующей тенденции к уменьшению

этих отступов вероятность того, что в объеме мишени появляются области, получающие меньшую, чем планировалось, дозу, или участки OAR, получающие более высокую дозу, чем требовалось, не сводится к нулю [178].

Для определения дозиметрических последствий этих вариаций объема необходимо иметь: а) описание изменений объема в зависимости от времени; б) расчет (статического) дозового распределения для соответствующих временных интервалов; в) результаты генерации кумулятивных дозовых распределений в течение курса терапии для каждого субобъема данной ткани или данного органа.

5.4.1.1. Времязависимое описание

Как уже указывалось в подразделе 6.4, в настоящее время имеется ряд устройств для объемной визуализации, позволяющих представлять анатомию пациента в 3D в функции времени в течение одной фракции или серии фракций курса лечения. Основная цель применения этих устройств — обеспечить одинаковое положение соответствующей анатомической области пациента во время каждой процедуры или непосредственно перед ней относительно запланированного положения. Применяя визуализацию непосредственно в процедурном кабинете, можно при необходимости адаптировать положение пациента, лечение пациента или и то и другое так, чтобы доза в определенных объемах оставалась одинаковой в пределах установленных границ неопределенностей по сравнению с запланированными значениями. Вместе с тем, если объем изменяется, простого смещения положения кушетки не всегда достаточно, и необходимо применять более сложные методы использования получаемой визуализационной информации, такие как ее использование для проведения адаптивной лучевой терапии с визуальным контролем. Одна из основных проблем при работе с органами разного объема в полях с крутым градиентом дозы связана с необходимостью отслеживания положения конкретных субобъемов в этом органе. С целью решения этой проблемы несколько групп исследователей разработали алгоритмы деформируемой регистрации [179, 180]. Кроме того, при составлении нового плана с учетом изменившегося положения PTV и OAR необходимо выполнить большой объем работы для оконтуривания всех соответствующих структур. Для уменьшения этой трудоемкой задачи разрабатываются автоматизированные устройства для оконтуривания, используемые совместно с анатомическими атласами пациента.

5.4.1.2. (Статическое) дозовое распределение

Следующим шагом является расчет 3D-распределения дозы для каждой временной точки, в которой наблюдалось соответствующее изменение анатомии. Если использовать обычную процедуру расчета дозы путем сочетания нового набора данных КТ с имеющимися параметрами лечения в клинической системе планирования лечения, такая процедура становится очень громоздкой. В связи с этим разрабатываются новые подходы, такие как надежные методы лечения, которые позволяют получить дозовые распределения, менее чувствительные к вариации объема, или применение атласов предварительно рассчитанных дозовых распределений. Концептуально простым, но на практике все еще довольно громоздким подходом является использование адаптивной лучевой терапии с «планом дня». Составляется несколько планов ЛТМИ конкретного пациента для различных возможных положений PTV и OAR. С помощью визуализации, проводимой непосредственно в процедурном кабинете, выбирается оптимальный план дня, применяется коррекция укладки в онлайн-режиме и проводится облучение по соответствующему плану лечения. В других исследуемых методах адаптивной лучевой терапии с визуальным контролем делается попытка автоматически адаптировать процедуру лечения, например, путем изменения положения лепестков или угла коллиматора для обеспечения адекватного охвата дозой объема мишени и щажения органа риска (OAR). Очевидно, что эти методы характеризовались достаточным быстродействием для того, чтобы они были клинически полезными, при этом точность должна быть сопоставима с результатами, которые обеспечивают имеющиеся алгоритмы расчета дозы.

5.4.1.3. Кумулятивное дозовое распределение

Оценка накопленной дозы в движущихся субобъемах ткани или органа требует сочетанного описания вариации объема в зависимости от времени и расчета дозы для каждой временной точки. В настоящее время разрабатываются различные подходы, позволяющие сделать такой подход полезным для применения в условиях рутинной клинической практики [181, 182]. Моделирование движения органа, например, в результате дыхания, как функции времени в течение одной фракции в сочетании с заранее определенными дозовыми распределениями может обеспечить более надежное фактическое дозовое распределение, чем использование результатов планирования. Для получения кумулятивного дозового распределения по-прежнему необходимо делать допущения в отношении постоянства движения во время серии фракций. Разработка

инструментов деформируемой регистрации, безусловно, поможет в определении кумулятивного дозового распределения в подвижных тканях, меняющих только положение или форму. Вместе с тем пока еще нерешенной проблемой является то, как учитывать изменения в объеме и положении субобъемов этих тканей, например PTV или OAR, в областях с высоким градиентом дозы.

Подробное обсуждение этих вопросов, касающихся определения фактического распределения доз, доставленных в нормальные ткани в течение курса лучевой терапии, содержится в работе Jaffray et al. [183]. В этой работе также указан ряд будущих разработок, направленных на достижение высокой точности определения дозы внутри тканей с изменяющимся объемом.

Влияние неопределенностей дозы и объема на получение данных доза-ответ было проанализировано в недавно опубликованной работе Kurjewicz [184]. С использованием модели Лаймана-Катчера для ответа в легких был проведен анализ 200 виртуальных экспериментов; было установлено, что 10%-ные неопределенности дозы и объема приводят к значительному увеличению определяемого параметра m (параметра крутизны) в модели помимо получения больших 95%-ных доверительных пределов для результирующего параметра. Среднее значение и 95%-ные доверительные уровни параметра n (параметра объема) практически не изменились.

Более глубокое понимание фактического дозового распределения в объеме мишени и OAR, учитывающее изменение объема при определении накопленной дозы, позволит проводить более точную оценку кривых доза-ответ и, следовательно, получать улучшенные входные данные для моделей расчета ТСР и NTСР. Это понимание может быть использовано для разработки и проведения оптимального лечения конкретного пациента.

Следует отметить, что карта общей дозы может быть нерепрезентативной для суммарного радиобиологического эффекта дозы, поскольку значения фракционированной дозы теоретически не могут накапливаться линейным образом. Эффект будет более выраженным в случае стратегий с сильными вариациями дозы, например, при применении высокой дозы за фракцию. Однако в теоретическом исследовании, касающемся некоторых типичных методов лучевой терапии, Bortfeld and Paganetti [185] показали, что 10%-ное стандартное отклонение фракции суточной дозы приводит к погрешности в накоплении дозы вследствие радиобиологических эффектов, составляющей менее чем 1%. Кроме того, недавнее исследование по оценке радиобиологического воздействия анатомических изменений во время проведения лучевой терапии рака головы и шеи показало, что в случае учета радиобиологических эффектов

при расчете накопленной суммарной дозы отмечаются весьма небольшие различия по сравнению с простым линейным суммированием фракций дозы [186]. Радиобиологические эффекты, вероятно, имеет смысл учитывать в адаптивных стратегиях, в которых используется суммарная доза для ограниченного количества вокселей, а не всего объема мишени.

Вопрос об уровне точности дозы в объеме, достижимый на практике, будет изложен в подразделе 6.6, а в подразделе 7.6.4 будут более подробно рассмотрены различные аспекты, связанные с принятием решения об изменении плана лечения пациента.

5.5. РЕЗЮМЕ

В данном разделе рассматриваются клиническая основа и доказательная база, применяемые при принятии рациональных решений в отношении требующегося уровня точности в лучевой терапии.

- При организации профессиональной подготовки, рабочих процессов, системы ОК и отчетности в отделении медицинского учреждения следует использовать определения и процессы, предложенные МКРЕ. Объемы МКРЕ четко подразделяются на онкологические объемы (GTV, CTV) и геометрические объемы (PTV, PRV).
- План лечения пациентов следует разрабатывать на базе единой системы стадирования и международной классификации болезней с проверкой путем проведения многодисциплинарного аудита.
- Следует обеспечивать, чтобы назначение лучевой терапии, дозиметрия, доставка лечения и верификация осуществлялись с проверкой путем проведения многодисциплинарного аудита.
- Следует обеспечивать, чтобы политика медицинского учреждения, в котором проводится лучевая терапия, базировалась на доказательной медицине, на консенсусных руководствах или на сочетании того и другого.
- Следует обеспечивать, чтобы при оценке результатов лучевой терапии применялись опубликованные системы оценки токсичности.
- При разработке клинической политики медицинского учреждения, в котором проводится лучевая терапия, следует использовать анатомический консенсусный атлас.
- Следует обеспечивать, чтобы клиницисты имели подготовку по определению объема конкретной локализации.

- Для очерчивания объемов следует использовать современные визуальные дисплеи и инструменты с высокой разрешающей способностью.
- Следует обеспечивать, чтобы сотрудничающие группы специалистов создавали общие крупномасштабные файлы высококачественных данных о значениях доза-объем в 3D-представлении.
- Следует проводить междисциплинарные экспертизы и добиваться достижения консенсуса в отношении отчетности о межклинических и внутриклинических различиях.
- Следует продолжать исследования по корреляции для конкретных областей локализации.
- При повторной визуализации в ходе адаптивной терапии уровень дозы и визуализационную модальность следует указывать на пересмотренном GTV, например GTV_{20Гр, МРТ}.

6. ПРАКТИЧЕСКИ ДОСТИЖИМЫЕ УРОВНИ ТОЧНОСТИ

6.1. РЕФЕРЕНСНАЯ ДОЗИМЕТРИЯ

6.1.1. Международная система измерения

Международная система измерения для радиационной метрологии обеспечивает основу для обеспечения согласованности в радиационной дозиметрии путем распространения среди пользователей откалиброванных радиационных (дозиметрических) приборов, прослеживаемых до первичных эталонов (рис. 19). С целью обеспечения всемирного единства измерений в соответствии с Метрической конвенцией (Convention du Mètre, подписанной в 1875 году) было создано МБМВ [48].

В области радиационной дозиметрии дозиметрические лаборатории первичных эталонов (ДППЭ) многих государств — членов Метрической конвенции разработали первичные эталоны радиационных измерений. Первичные эталоны являются инструментами высочайшего метрологического качества, позволяющими определять единицу величины в соответствии с ее определением, точность которых проверена путем сличения с эталонами других учреждений такого же уровня, т.е. с эталонами МБМВ и других ДППЭ.

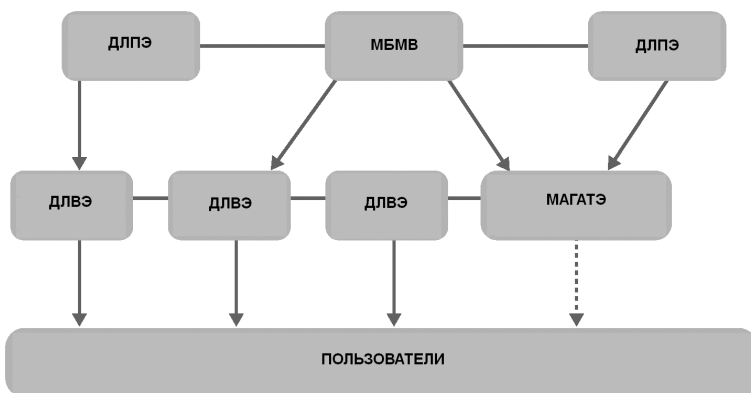


РИС. 19. Упрощенное представление международной системы измерения для дозиметрии ионизирующих излучений. Пунктирной линией представлено сопоставление первичных и вторичных эталонов, а стрелками — калибровки, прослеживаемые до первичных эталонов. Можно видеть, что для дозиметрических лабораторий вторичных эталонов (ДЛВЭ) прослеживаемость может обеспечиваться либо с помощью МБМВ (если национальный институт метрологии является членом Метрологической конвенции), ДЛПЭ или МАГАТЭ. Штриховой линией со стрелкой показана калибровка пользовательского средства измерений, проводимая МАГАТЭ в исключительных случаях, если страна не имеет ДЛВЭ и располагает ограниченными ресурсами.

Ионизационные камеры, используемые в лечебных учреждениях для референсной дозиметрии, должны иметь калибровку, прослеживаемую (прямо или косвенно) до первичного эталона. Первичные эталоны не предназначены для целей рутинной калибровки, поскольку они являются постоянным эталоном единицы величины. Вместо этого используются ДЛПЭ для калибровки дозиметров для вторичных эталонов в дозиметрических лабораториях вторичных эталонов (ДЛВЭ), которые, в свою очередь, используются для калибровки референсных средств пользователей, таких как ионизационные камеры, применяемые в лечебных учреждениях для целей терапии.

6.1.2. МБМВ и ДЛПЭ

Первичные дозиметрические эталоны имеются в ДЛПЭ примерно в двадцати странах мира. В ДЛПЭ разработаны различные экспериментальные подходы для их создания.

Для воздушной кермы в воздухе применительно к поверхностному и ортовольтному рентгеновскому излучению (до 300 кВ по энергии) в качестве первичного эталона применяются ионизационные камеры

для измерений в свободном воздухе. Они не могут функционировать в качестве первичного эталона для пучков излучения источника ^{60}Co , так как воздушный столб, окружающий чувствительный объем (для установления состояния электронного равновесия в воздухе) было бы необходимо сделать очень длинным. В результате камера была бы очень громоздкой, а различные необходимые поправки и их неопределенности также стали бы проблематичными. В случае источника ^{60}Co в качестве первичного эталона используются ионизационные камеры с графитовыми стенками с точно известным объемом камеры.

Эталон для поглощенной дозы в воде позволяет производить калибровку ионизационных камер для терапевтических целей прямо в единицах поглощенной дозы в воде, а не воздушной кермы в воздухе. Это упрощает процедуру определения дозы на уровне лечебного учреждения и повышает точность по сравнению с формализмом, основанным на воздушной керме. Эталон для калибровки поглощенной дозы в воде в настоящее время доступен для пучков источника ^{60}Co в нескольких ДЛПЭ, и в некоторых из них были расширены предоставляемые услуги по калибровке с целью охвата высокоэнергетических пучков фотонов и электронов ускорителей.

В течение нескольких лет проводились сравнения первичных и вторичных эталонов для воздушной кермы и поглощенной дозы в воде. МБМВ, а также региональными метрологическими организациями было организовано проведение сличения имеющихся в ДЛПЭ первичных эталонов воздушной кермы и поглощенной дозы в воде для гамма-излучения источников ^{60}Co . Ключевые референсные значения для сличения были установлены с помощью первичных эталонов в МБМВ для обеих величин. Результаты сличения и степень эквивалентности являются последовательными у обеих величин, за исключением нескольких случаев [187]. Максимальное отклонение от ключевых референсных значений, использованных для сличения, составляет 0,84% и 0,74% для воздушной кермы и поглощенной дозы в воде, соответственно.

6.1.3. Эталон для ДЛТ

Основная роль ДЛВЭ сводится к устранению разрыва между ДЛПЭ и пользователями ионизирующего излучения путем обеспечения переноса калибровки дозиметров с первичного эталона на пользовательские приборы [188]. В 1969 году совместными усилиями МАГАТЭ и ВОЗ была создана сеть ДЛВЭ в целях распространения калибровки среди пользователей посредством предоставления доступа пользователям к первичным эталонам, в основном в странах, которые не являются членами Метрической конвенции. В 2013 году сеть насчитывала 84 лаборатории в

67 государствах — членах МАГАТЭ, из которых более половины относятся к странам с низким и средним уровнем дохода. Сеть ДЛВЭ также имеет 20 аффилированных членов, среди которых МБМВ, несколько национальных ДЛПЭ, МКРЕ и другие международные организации, оказывающие поддержку сети [189]. Как организатор сети, МАГАТЭ несет ответственность за проверку того, что услуги, предоставляемые лабораториями — членами ДЛВЭ, соответствуют принятым на международном уровне метрологическим стандартам. Первым направлением в этом процессе является распространение с помощью МАГАТЭ дозиметрической калибровки, обеспечиваемой МБМВ или ДЛПЭ, в сети ДЛВЭ. В рамках второго направления МАГАТЭ осуществляет программы последующих мер и проводит аудит качества дозы для сети ДЛВЭ с целью гарантирования, что эталоны, распространяемые среди пользователей, находятся в пределах уровней точности, требуемых международной системой измерения [189].

Одной из основных задач сети ДЛВЭ в области радиотерапевтической дозиметрии является обеспечение того, чтобы доза, получаемая пациентами, проходящими курс лучевой терапии, находилась в пределах международно признанных уровней точности. Первым шагом на пути к выполнению этой задачи является обеспечение правильности калибровки приборов, которые предоставляет ДЛВЭ, что достигается путем поощрения участия ДЛВЭ в программах ОК в лучевой терапии, содействия участию ДЛВЭ в проведении аудита качества дозиметрии в радиотерапевтических центрах и оказания при необходимости помощи в проведении калибровки радиотерапевтического оборудования в лечебных учреждениях.

6.1.3.1. Сравнение коэффициентов калибровки ионизационной камеры для поглощенной дозы в воде и воздушной кермы для ^{60}Co

В рамках программы, начатой в 1995 году, ДЛВЭ проводит калибровку ионизационной камеры-переносчика, отсылает ее в МАГАТЭ для калибровки и повторяет калибровку после возвращения камеры в ДЛВЭ. При допущении, что типичная относительная стандартная неопределенность для калибровки воздушной кермы и поглощенной дозы в воде для ^{60}Co ионизационной камеры в ДЛВЭ составляет около 0,75% (при $k = 1$), как это рекомендовано в публикации Серии технических докладов МАГАТЭ, № 374 (TRS 374) [190], применяется уровень действий $\pm 1,5\%$.

В программе сличения в период 1999–2012 годов участвовало 47 ДЛВЭ (т.е. лабораторий с возможностями проведения калибровки лечебного оборудования). В первые годы, в период главным образом до 2001 года, было выявлено несколько случаев отклонений за установленные пределы уровня действий. В последующем было отмечено несколько

пограничных случаев в отношении воздушной кермы. В последние годы данные по поглощенной дозе в воде оказываются более точными, чем данные по воздушной керме. Результаты представлены на рис. 20.

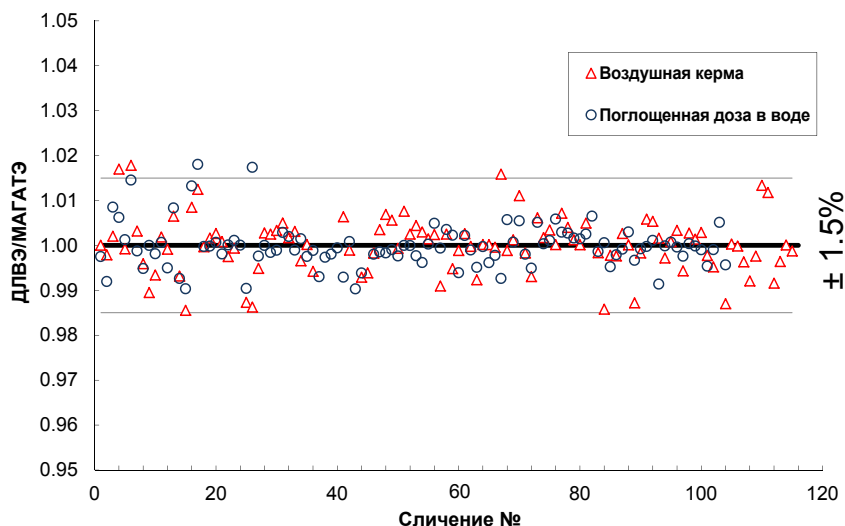


РИС. 20. Соотношение коэффициентов калибровки, указанных ДЛВЭ для ионизационных камер, и коэффициентов калибровки, измеренным МАГАТЭ в 1991–2012 годах. Треугольничками показана воздушная керма для ^{60}Co и кружками — коэффициенты для поглощенной дозы в воде.

6.1.3.2. Киловольтные пучки рентгеновского излучения

Эталоны воздушной кермы для киловольтных рентгеновских пучков устанавливаются в ДЛПЭ и передаются в ДЛВЭ с помощью калиброванной ионизационной камеры эталонного качества. ДЛПЭ могут калибровать ионизационные камеры с неопределенностью 0,75%, как указано в предыдущем разделе. После поступления в ДЛВЭ калиброванная ионизационная камера становится локальным эталоном, и ее калибровочный коэффициент переносится лабораторией на другие приборы, в том числе на приборы, представленные клиентами. Неопределенность в переносе калибровочных коэффициентов воздушной кермы в киловольтном диапазоне зависит от лабораторных процедур, но в нескольких лабораториях была определена на уровне около 0,5% [191].

6.1.3.3. Высокоэнергетические рентгеновские и электронные пучки

Поскольку мегавольтные (МВ) рентгеновские пучки часто калибруются относительно эталона ^{60}Co , эталоны для высокоэнергетических пучков фотонов обычно не передается из ДЛПЭ в ДЛВЭ. Для относительно небольшого числа лабораторий с высокоэнергетическими пучками фотонов возможен прямой перенос, при этом обеспечивается некоторое повышение точности (см. таблицу 4).

ТАБЛИЦА 4. ОЦЕНКА СУММАРНОЙ СОВОКУПНОЙ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ЗНАЧЕНИЯ D_w НА РЕФЕРЕНСНОЙ ГЛУБИНЕ В ВОДЕ В ПУЧКЕ ФОТОНОВ С ЭНЕРГИЕЙ В МВ-ДИАПАЗОНЕ (адаптировано из [192])

Физическая величина или процедура	Относительная стандартная неопределенность (%)			
	ДЛВЭ Co-60	ДЛПЭ Co-60	ДЛПЭ Co-60 и ускоритель	Ускоритель ДЛПЭ
<i>Этап 1: поверочная лаборатория</i>				
Калибровка вторичного эталона, $N_{D,w}$	0,5	—	—	—
Долговременная стабильность вторичного эталона	0,1	—	—	—
Калибровка дозиметра пользователя в поверочной лаборатории, $N_{D,w}$	0,4	0,5	0,5	0,5
<i>Совокупная неопределенность этапа 1</i>	0,6	0,5	0,5	0,5
<i>Этап 2: лечебное учреждение</i>				
Долговременная стабильность дозиметра пользователя	0,3	0,3	0,3	0,3
Обеспечение референсных условий	0,4	0,4	0,4	0,4

ТАБЛИЦА 4. ОЦЕНКА СУММАРНОЙ СОВОКУПНОЙ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ЗНАЧЕНИЯ D_w НА РЕФЕРЕНСНОЙ ГЛУБИНЕ В ВОДЕ В ПУЧКЕ ФОТОНОВ С ЭНЕРГИЕЙ В МВ-ДИАПАЗОНЕ (адаптировано из [192]) (продолжение)

Физическая величина или процедура	Относительная стандартная неопределенность (%)			
	ДЛВЭ Co-60	ДЛПЭ Co-60	ДЛПЭ Co-60 и ускоритель	Ускоритель ДЛПЭ
Показания дозиметра относительно таймера или монитора пучка	0,6	0,6	0,6	0,6
Поправка на влияющие величины	0,4	0,4	0,4	0,4
Поправка на качество пучка излучения	1,0 ^a	1,0 ^a	0,7 ^b	—
<i>Совокупная неопределенность этапа 2</i>	1,3	1,3	1,1	0,9
<i>Совокупная стандартная неопределенность значения D_w (этапы 1 и 2)</i>	1,5	1,4	1,2	1,0

Примечание. $N_{D,w}$ — поглощенная доза в воде; D_w — поглощенная доза в воде.

^a расчетные значения

^b измеренные значения, нормируемые к ^{60}Co

С другой стороны, мегавольтные (МВ-) электронные пучки калибруются относительно эталона ^{60}Co , и поэтому эталоны для высокоэнергетических электронных пучков обычно не передается из ДЛПЭ в ДЛВЭ.

6.1.4. Эталоны для брахитерапии

Эталон для брахитерапии были разработаны в нескольких ДЛПЭ [193, 56]. Опубликованы рекомендации по установлению и поддержанию эталонов силы воздушной кермы для источников низкоэнергетического фотонного излучения [193]. Эти рекомендации предусматривают регулярную передачу источников каждой модели в ДЛПЭ и ДЛВЭ, а также их обратную отправку производителю для обеспечения постоянства характеристик референсного эталона.

Опубликованы требования, касающиеся определения надежных данных, характеризующих источники для брахитерапии применительно к дозиметрии [194, 195]. Эти требования предусматривают определение путем измерения или расчета, или и того и другого, дозиметрических параметров, установленных целевой группой (ЦГ) № 43 Американской ассоциации физиков в медицине (ААФМ) [196], таким образом, чтобы можно было собрать набор консенсусных данных для каждой модели источника, используемой при планировании лечения. Перед использованием таких источников в клинических исследованиях в кооперативной группе рекомендуется обеспечивать, чтобы они отвечали указанным дозиметрическим требованиям.

Ранние дозиметрические системы (т.е. правила применения) основывались на спецификации источника, представленной изготовителем (обычно в единицах мГ Ра или мГ эквивалент Ра, а потом уже активности). Часто физики не располагают надлежащими средствами для собственной проверки (верификации) силы источника. Распад источника игнорировался в связи с тем, что длительный период полураспада ^{226}Ra (1602 года) не влияет на силу источника в течение его клинического срока службы и, таким образом, не отражается на общем результате. Как правило, в случае всех короткоживущих источников применяется коррекция времени терапевтического воздействия, позволяющая учитывать распад радионуклида на основе его периода полураспада. При использовании очень короткоживущих источников поправки на распад применяются даже *в ходе* лечения.

В настоящее время доступны гораздо более сложные индивидуализированные системы дозиметрии. Все они основаны на силе каждого источника, выраженной как результат измерения воздушной кермы, обычно в единицах референсной мощности воздушной кермы (РМВК) в Гр (мкГр или мГр) в час на расстоянии 1 м, или как сила воздушной кермы, S_K , выраженная в единицах U, причем $1 \text{ U} = 1 \text{ мкГр} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{ч}^{-1} = 1 \text{ кГр} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{ч}^{-1}$. Это сразу же обеспечивает повышение точности, так как устраняются неопределенности, вносимые при использовании величины «активность» (или «эффективная», или «кажущаяся активность»). Однако погрешности или неопределенности все еще возможны по следующим причинам:

- 1) иногда пользователю трудно проверить каждый источник, например, в случае применения нескольких зерен или бусинок ^{137}Cs , которые используются в системах брахитерапии с НМД, или доставки источников в стерильных условиях в постоянные имплантаты;

- 2) РМВК необходимо точно связывать с мощностью дозы вблизи источников с помощью константы мощности поглощенной дозы, Λ . Значения Λ обычно измерялись несколькими исследователями для всех конструкций источников, в основном с помощью термолюминесцентной дозиметрии (ТЛД), но в последнее время применяются расчеты по методу Монте-Карло [197];
- 3) в случае использования старых СПЛ, в которых применяются алгоритмы, учитывающие активность источника, пользователи должны знать, что при пересчете принятой или измеренной РМВК в величину «активность» они должны использовать тот же коэффициент пересчета, который используется в алгоритме. Такая информация должна содержаться в руководстве для пользователей СПЛ.

В случае ВМД прилагаются большие усилия для повышения точности. Для обеспечения прослеживаемости силы (мощности) источника отдельного источника до первичного эталона может быть рекомендована наперстковая ионизационная камера или ионизационная камера колодезного типа, в зависимости от действующих национальных руководств [198]. Имеется ряд исследований, посвященных точности калибровки источников ВМД, например:

- 1) было установлено, что точность РМВК источников ^{192}Ir для брахитерапии с ВМД при использовании эталона воздушной кермы Национальной физической лаборатории Соединенного Королевства составила 2,6% и 1,2%, соответственно, в случае консервативных и оптимизированных оценок калибровочного коэффициента (на основе расширенных неопределенностей ($k = 2$)) [199];
- 2) в результате аудита, проведенного в 14 шведских медицинских центрах с использованием камеры колодезного типа, откалиброванной в Висконсине и в Национальной физической лаборатории, была получена оценка точности 2,5% для поставщиков и 1,3% для лечебных учреждений, соответственно ($k = 2$) [200];
- 3) в работе Dijk et al. [201] сообщается: общая неопределенность составила 1,0% ($k = 1$);
- 4) в исследовании Stump et al. [202] указано: расширенная неопределенность составила 2,15% ($k = 2$).

В докладе ЦГ № 138 о дозиметрическом анализе источников фотонного излучения для брахитерапии, подготовленном ААФМ и Европейской группой брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии (ЕГБ-ЕОТРО), был проведен обзор имеющейся

литературы и представлена оценка стандартной неопределенности вторичной лабораторной калибровки и переноса к клинической камере колодезного типа, составляющая 1,3% для низкоэнергетических источников брахитерапии с НМД (на уровне $k = 1$). Для высокоэнергетических источников с НМД было указано 1,5%, а для высокоэнергетических источников с ВМД — 1,3% соответственно [56].

Внутриучрежденческая верификация силы (мощности) источника должна проводиться в соответствии с национальным или международным кодексом практики (см., например, [203–205]). Результат такого измерения, выполненного на отдельном источнике, не должен отклоняться от значения, указанного в паспорте поставщика, более чем на 5%, а средний результат для партии источников должен укладываться в пределы 3%. Если это не так, то калибровку следует повторить, желательно с использованием независимой системы. Если и этот результат также будет выходить за пределы 3%, то РМВК (или ее эквивалент) в системе планирования с ВМД следует изменить. Если измеренная сила (мощность) вновь приобретенных источников продолжает значительно отличаться от данных изготовителя, необходимо тщательно исследовать систему, а также следует провести консультации с поставщиком. Независимый аудит также имеет важное значение (см., например, [200]).

6.1.4.1. Калибровка дозиметрической системы лечебного учреждения: примерный бюджет неопределенностей, связанных с брахитерапией

В лаборатории первичных эталонов выполняется измерение источника для определения силы воздушной кермы S_K (величины, рекомендованной ААФМ) или РМВК (рекомендованной МАГАТЭ [206]). Источник отправляется в ДЛВЭ, где он помещается в стандартную ионизированную камеру колодезного типа ДЛВЭ, и выполняется измерение ионизационного тока. В результате обеспечивается перенос первичного эталона к ДЛВЭ. Затем клиент отправляет камеру колодезного типа в ДЛВЭ, где процесс повторяется: источник соответствующей модели помещается в камеру колодезного типа ДЛВЭ и определяется сила воздушной кермы этого источника. Далее источник переносится в камеру клиента и определяется ионизационный ток. Такой процесс позволяет переносить калибровочный коэффициент референсного эталона в дозиметрическую систему клиента с расширенной неопределенностью ($k = 2$) от 6,8% до 8,7%, в зависимости от энергии источника [56].

6.1.4.2. Калибровка дозы в воде для источников брахитерапии

Силу (мощность) источника, выраженную в единицах силы воздушной кермы S_K или РМВК, необходимо умножать на константу мощности дозы Λ для получения величины дозы в воде на заданном калибровочном расстоянии (см. подраздел 6.2.3.2). Доза в воде является величиной, представляющей интерес для назначения и протоколирования доз, но она трудно поддается прямому измерению. Поэтому в существующие общепринятые рекомендации национальных и международных обществ включена концепция промежуточного этапа измерения мощности воздушной кермы для источников, используемых в брахитерапии.

В рамках Европейской ассоциации национальных метрологических институтов несколько европейских национальных метрологических институтов недавно приняли участие в совместном исследовательском проекте «Т2 J06 — Брахитерапия» по разработке методологии для обеспечения прямой калибровки дозы в воде в единицах $D_{W, 1 \text{ см}}$ для используемых в брахитерапии источников с переносом калибровки к ДЛВЭ. Было разработано несколько эталонов. Эталоны для источников с НМД были разработаны в Национальном институте метрологии ионизирующих излучений (Италия), Национальной лаборатории им. Анри Беккереля (Франция) и Федеральном физико-техническом управлении (Германия). Эталоны для источников ^{192}Ir с ВМД были разработаны в Федеральном физико-техническом управлении (Германия), Итальянском национальном агентстве по новым технологиям, энергетике и устойчивому экономическому развитию, Лаборатории им. ван Свиндена (Нидерланды) и Национальной физической лаборатории (Соединенное Королевство) [207, 208]. Прямая калибровка $D_{W, 1 \text{ см}}$ в принципе теперь возможна для определенных условий и позволяет несколько снизить неопределенность расчета дозы путем исключения объединенных этапов определения S_K и Λ .

Введение калибровочного стандарта $D_{W, 1 \text{ см}}$ для источников брахитерапии в кодексы практики (практические рекомендации) и повседневную клиническую практику требует принятия плана действий и ресурсов для обеспечения перехода брахитерапевтического сообщества на предлагаемые новые стандарты калибровки. Поэтому профессиональные общества должны разработать новые рекомендации для такого введения во избежание появления погрешностей и недоразумений на уровне клинических пользователей. Необходимо внести незначительные, но вместе с тем четкие изменения в используемое в мире программное обеспечение для планирования лечения, с тем чтобы обеспечить прямое включение значения силы (мощности) источника $D_{W, 1 \text{ см}}$ в модуль определения мощности источника, ответственность за который несут поставщики таких систем.

Что касается согласования с референсной дозиметрией ДЛТ, то ожидается, что в конечном счете в брахитерапии будет внедрена концепция дозы в воде. Однако в данном контексте пока еще слишком рано подробно обсуждать этот вопрос, поскольку высказываются предложения о том, что, возможно, более целесообразным является рассмотрение подхода, основанного на дозе в среде (см. подраздел 6.2.3.2). В настоящей публикации не рассматривается влияние этих изменений на бюджет общей неопределенности дозиметрии в брахитерапии. Следует отметить, однако, что предпринимаемые действия направлены на получение меньшего бюджета неопределенности в калибровочной цепи источников, используемых в брахитерапии.

6.1.5. Клиническая дозиметрия

6.1.5.1. Доза в референсной (опорной) точке в пучке клинической лучевой терапии

Некоторые источники неопределенности влияют на точность дозы, которую получают пациенты при проведении лучевой терапии. Основной источник неопределенности связан с калибровкой референсных дозиметрических эталонов, используемых для целей референсной дозиметрии. В большинстве учреждений калибровка референсного эталона лечебного учреждения проводится в национальной ДЛВЭ или ДЛПЭ. Кроме того, в большинстве случаев калибровки базируются на применении эталона ^{60}Co . Лишь немногие лаборатории предлагают калибровку в единицах поглощенной дозы в воде для высокоэнергетических фотонов или электронов. В настоящее время, согласно базе данных ключевых сличений МБМВ [187], неопределенность калибровок в единицах поглощенной дозы в воде для источника ^{60}Co в среднем составляет 0,5% (менее 0,8% при $k = 1$) для ДЛПЭ и 0,7% (менее 1,2% при $k = 1$) для ДЛВЭ.

Неопределенность калибровки в ДЛВЭ в США была проанализирована в работе Ibbott et al. [191]. В ходе этой оценки были рассмотрены факторы неопределенности, связанные с каждым этапом процесса переноса калибровочного эталона с эталонного прибора лаборатории на прибор заказчика, и эта неопределенность была объединена с заявленной неопределенностью ДЛПЭ. В рамках требований к аккредитации ДЛВЭ США должны оценивать неопределенности, связанные с каждым этапом калибровки прибора заказчика. В работе Mitch et al. [209] сообщается, что эта неопределенность составляет порядка 1,5% ($k = 2$).

В большинстве клиник ежегодная калибровка оборудования, используемого для лечения, осуществляется с применением собственного эталона, калибровка которого проводится в ДЛВЭ с неопределенностью,

указанной в протоколе калибровки. Вместе с тем стабильность калибровки оборудования для лечения контролируется посредством использования полевого прибора, калибровка которого проверяется путем сличения с учрежденческим эталоном, с предполагаемой неопределенностью 1,0%. Таким образом, калибровка полевого прибора при объединении в квадратуре с калибровкой локального эталона может достигать 1,25% ($k = 1$). Следует отметить, что эти расчеты учитывают только калибровку прибора и не учитывают другие аспекты, такие как линейность, энергетическая зависимость и эффекты мощности дозы.

При использовании референсного дозиметра для определения поглощенной дозы в воде для пучков излучения в лечебном учреждении необходимо объединять неопределенности, связанные с различными физическими величинами или процедурами, которые влияют на определение дозы. Неопределенность в калибровке ионизационной камеры должна быть объединена с другими источниками неопределенности, включая неопределенности в установлении референсных условий (позиция средства измерения на референсной глубине в фантоме, влияющие величины), поправка на качество пучка излучения, неопределенности, введенные использованием других фантомных материалов, помимо воды, а также стабильность измерительного прибора.

Анализ неопределенностей в референсной дозиметрии на основе эталонов поглощенной дозы в воде на уровне лечебного учреждения приводится в публикации Серии технических докладов МАГАТЭ, № 398 [210]. В случае ^{60}Co совокупная стандартная неопределенность для определения поглощенной дозы в воде в референсной точке, согласно оценкам, составляет 0,9% ($k = 1$). В случае высокоэнергетических пучков фотонов оцененная относительная стандартная неопределенность $D_{w,Q}$ (где D — доза, w — вода и Q — качество пучка) на референсной глубине в воде при калибровке в ионизационной камере с применением гамма-излучения от ^{60}Co -источника составляет 1,5%. Применительно к высокоэнергетическим пучкам электронов оцененная относительная стандартная неопределенность $D_{w,Q}$ на референсной глубине в воде колеблется в пределах от 1,4% до 2,1%, в зависимости от используемой ионизационной камеры и ее калибровки с меньшим значением, соответствующим кросс-калибровке камеры в высокоэнергетическом пучке электронов. В недавнем обзоре, о котором сообщается в работе Andreo [192], представлены сводные данные об оцененной суммарной неопределенности значения D_w на референсной глубине в воде в пучках фотонов с МВ-энергией. Результаты представлены в таблице 4.

Резюмируя, можно отметить, что доза на референсной глубине в водном фантоме для пучков фотонов с МВ-энергией характеризуется точностью 1,0–1,5% ($k = 1$) и 1,4–2,1% для высокоэнергетических пучков электронов.

6.1.5.2. Термолюминесцентный дозиметрический аудит клинических пучков

Некоторые авторы определяли неопределенность калибровки аппаратов для терапии путем измерения. ТЛД-аудит, проведенный Центром IROC-Хьюстон, указывает на то, что в США калибровка выхода пучков фотонов с энергией в МВ-диапазоне имеет стандартное отклонение 1,7% [191].

Программа МАГАТЭ и ВОЗ по ТЛД обеспечивает аудит калибровки высокоэнергетических пучков фотонов в центрах лучевой терапии во всем мире, главным образом в странах с низким и средним уровнем дохода. На рис. 21 показаны среднее значение и стандартное отклонение распределения результатов ТЛД в стране для 82 стран, которые участвовали в ТЛД-аудитах МАГАТЭ и ВОЗ по меньшей мере 5 раз в период 2001–2010 годов.

Представленные на рис. 21 данные о текущей практике дозиметрии в центрах лучевой терапии в странах с низким и средним уровнем дохода свидетельствуют о значительных различиях в качестве измерений выхода пучка излучения в разных странах мира. Среднее значение распределения результатов в данной стране отражает прослеживаемость к СИ измерений дозы, и стандартное отклонение является показателем стабильности в доставке дозы в лечебных учреждениях страны. В целом, в большинстве стран обеспечивается надлежащий уровень качества дозиметрии выхода пучков излучения в лучевой терапии со средним значением распределения результатов, равным 1,00 или близким к этому, и низким разбросом результатов. Около 80% стран на этом графике имеет среднее значение в пределах 0,99–1,01, и приблизительно 95% стран — в пределах 0,98–1,02. Для почти половины стран стандартное отклонение распределения результатов ТЛД составляет менее 2%, что можно считать отражением передовой практики в дозиметрии в центрах лучевой терапии, которая может быть достигнута сегодня. Для более чем 80% стран стандартное отклонение составляет менее 3%, что, возможно, не является оптимальным показателем, однако свидетельствует о достаточно стабильной системе доставки доз в медицинских центрах этих стран. Вместе с тем, как показано на рис. 21, в некоторых странах измерения выхода пучков излучения в лучевой терапии не являются адекватными. Особенно низкое качество калибровки пучков отмечается в шести странах, как это показано на рис. 21, где стандартное отклонение распределения результатов ТЛД превышает 5%;

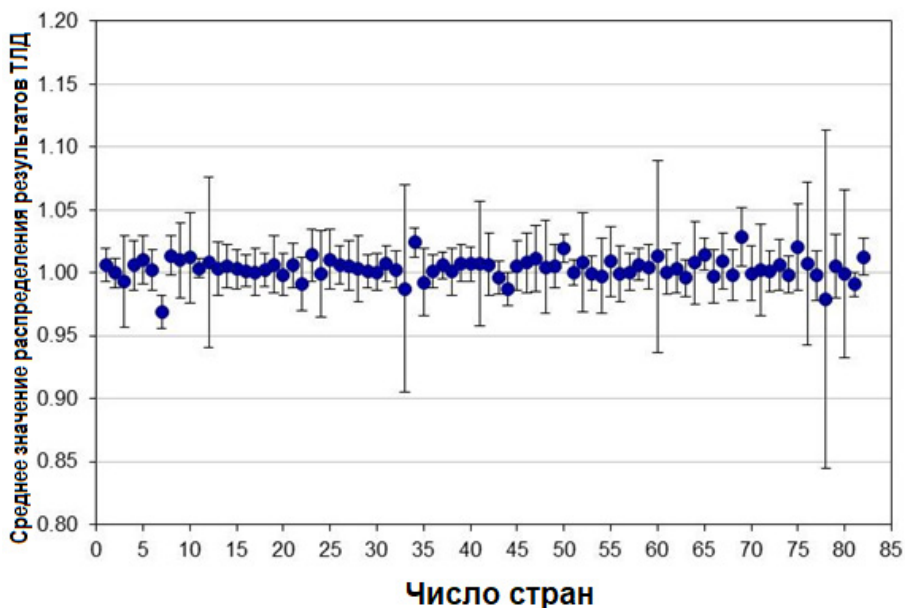


РИС. 21. Результаты аудита доз по почте на базе ТЛД с использованием службы МАГАТЭ и ВОЗ, представленные как среднее значение распределения результатов ТЛД для каждой страны из 82 стран, участвовавших по меньшей мере 5 раз в ТЛД-аудитах в период с 2001 по 2010 год. Отражающие погрешность вертикальные полосы соответствуют стандартному отклонению распределения результатов для отдельных стран. Экстремальные отклонения, превышающие 20%, из этих статистических данных исключены не были.

это можно объяснить устойчивыми отклонениями результатов ТЛД, которые повлияли на эти статистические данные. Следует отметить, что неудовлетворительная дозиметрическая практика в некоторых странах может привести к неприемлемо высокой неопределенности в дозах, доставляемых раковым пациентам.

Участники программы МАГАТЭ и ВОЗ по ТЛД-аудиту доз по почте [211] представили информацию об используемых кодексах практики в области дозиметрии, включая численные значения поправочных коэффициентов, применяемых при расчете поглощенной дозы в воде на основе измерений в ионизационной камере. Статистическая оценка распределения результатов (отношения дозы, измеренной с помощью ТЛД, к заявленной пользователем дозе, $D_{ТЛД}/D_{заявл.}$) для лечебных учреждений, использующих различные кодексы практики в области дозиметрии, приводится в таблице 5.

Результаты, полученные для лечебных учреждений, использующих кодексы практики, основанные на поглощенной дозе ($N_{D,w}$) или воздушной керме (N_K), характеризуются меньшим стандартным отклонением по сравнению с результатами для лечебных учреждений, в которых применяются старые рекомендации по дозиметрии, основанные на экспозиционных калибровках (N_X), или в случае которых применяемый кодекс практики неизвестен. Основными практическими рекомендациями в области дозиметрии, используемыми для целей калибровки пучков в лучевой терапии являются кодексы практики, основанные на $N_{D,w}$ (главным образом публикация № 398 (TRS 398) в Серии технических докладов МАГАТЭ и доклад ЦГ № 51 ААФМ [210, 212]), и кодексы практики, основанные на N_K (публикация № 277 (TRS 277) в Серии технических докладов МАГАТЭ [213]). В последней строке таблицы 5 приведены результаты для медицинских учреждений, которые не представили соответствующие сведения.

ТАБЛИЦА 5. ОТНОШЕНИЕ ДОЗЫ, ИЗМЕРЕННОЙ С ПОМОЩЬЮ ТЛД, К ЗАЯВЛЕННОЙ ДОЗЕ, $D_{ТЛД}/D_{ЗАЯВЛ.}$, И СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ (SD)

Кодекс практики	Кол-во	Среднее значение $D_{ТЛД}/D_{заявл.}$	SD (%)
На основе поглощенной дозы ($N_{D,w}$)	2188	1,003	2,2%
На основе воздушной кермы (N_K)	1064	1,006	2,4%
Экспозиционные калибровки (N_X)	302	1,012	3,4%
Сведений нет	930	1,008	4,1%

Примечание. Значения отношения, приведенные в таблице 5, были сообщены участниками ТЛД-аудитов МАГАТЭ и ВОЗ, проведенных в 2001–2010 годах, и указаны с разбивкой в зависимости от применяемых ими кодексов практики в области дозиметрии. Экстремальные отклонения, превышающие 20%, были исключены из этих статистических данных.

Анализ измеренных с помощью ТЛД результатов аудита МАГАТЭ и ВОЗ [214] показал, что процент расхождений в калибровке пучков выше в случае аппаратов для телетерапии с источником ^{60}Co , чем при использовании высокоэнергетических пучков фотонов от линейных ускорителей (линаков).

В 2001–2010 годах центры лучевой терапии, в которых используются современные кодексы практики в области дозиметрии, имели полученные с помощью ТЛД результаты со стандартным отклонением 2,0% для рентгеновских лучей в МВ-диапазоне и 2,4% для пучков гамма-излучения от источника ^{60}Co [211].

6.1.6. Распространение неопределенностей в референсной дозиметрии пучка

Примером распространения неопределенностей в референсной дозиметрии пучка может служить анализ результатов, полученных в сети МАГАТЭ и ВОЗ для ТЛД-аудита доз по почте (см. рис. 22). Были

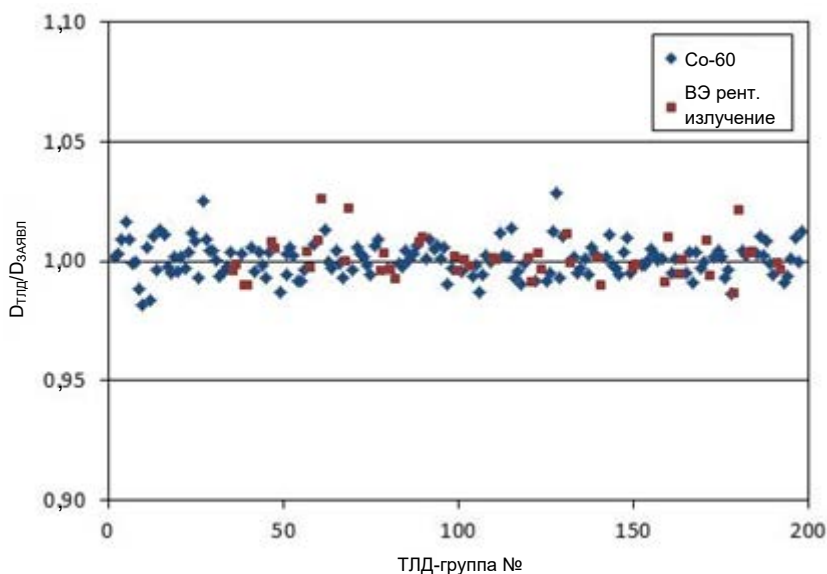


РИС. 22 (а). Результаты референсного облучения, представленные МБМВ и шесть ДЛПЭ, для периода 2001–2010 годов в поддержку ТЛД-аудитов МАГАТЭ и ВОЗ по почте. Каждая точка данных представляет собой среднее значение трех дозиметров, и показаны результаты 197 референсных облучений. График включает точки данных для 151 ^{60}Co -пучка и 46 высокоэнергетических пучков рентгеновского излучения. Среднее значение равно 1,001, и стандартное отклонение составляет 0,7%. У ^{60}Co -пучков среднее значение: 1,001; стандартное отклонение: 0,7%. У высокоэнергетических пучков рентгеновского излучения среднее значение: 1,001; стандартное отклонение: 0,8%.

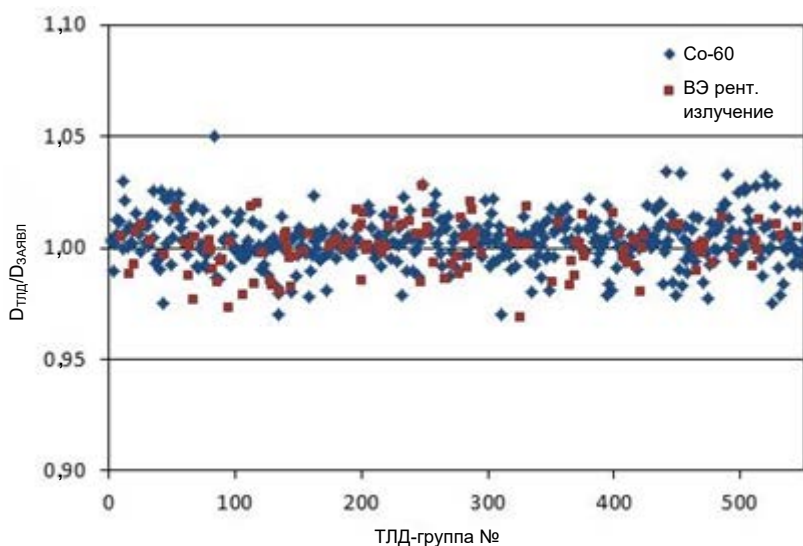


РИС. 22 (б). Результаты ТЛД-аудитов МАГАТЭ и ВОЗ, проведенных в ДЛВЭ в период 2001–2010 годов. Включены только результаты ДЛВЭ, применяющих кодексы практики в области дозиметрии, основанные на поглощенной дозе в воде. Каждая точка данных представляет собой среднее значение трех дозиметров, и показаны результаты 550 проверок пучков. Среднее значение равно 1,003; стандартное отклонение составляет 1,1%. График включает данные для 424 ^{60}Co -пучков и 126 высокоэнергетических пучков рентгеновского излучения. У ^{60}Co -пучков среднее значение: 1,004; стандартное отклонение: 1,1%. У высокоэнергетических пучков рентгеновского излучения среднее значение: 1,001; стандартное отклонение: 1,1%.

проанализированы полученные с помощью ТЛД результаты облучения в МБМВ и шести ДЛПЭ и результаты аудита в ДЛВЭ и референсных центрах лучевой терапии для периода 2001–2010 годов. Стандартное отклонение распределения ТЛД-результатов составляет 0,7% для МБМВ и ДЛПЭ и увеличивается до 1,1% для ДЛВЭ и находится на уровне 2,2% в случае центров лучевой терапии, применяющих современные кодексы практики в области дозиметрии, основанные на $N_{D,w}$.

Неопределенность для отношения ТЛД-дозы, оцененной МАГАТЭ, к дозе, заявленной участвующим медицинским центром, $u_c(D_{\text{ТЛД}}/D_{\text{заявл.}})$, анализируется ниже для определения неопределенности в доставке дозы в центрах лучевой терапии, согласно ТЛД-аудитам. Неопределенность $u_c(D_{\text{ТЛД}}/D_{\text{заявл.}})$ может быть выражена как стандартное отклонение статистического распределения большого числа ТЛД-результатов, как показано на рис. 22. С другой стороны, неопределенность $u_c(D_{\text{ТЛД}}/D_{\text{заявл.}})$

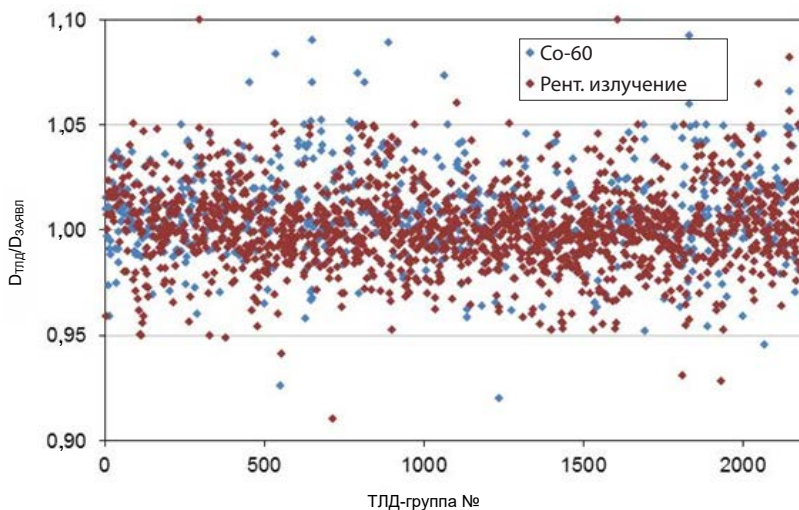


РИС. 22 (с). Результаты проверок в лечебных учреждениях в период 2001–2010 годов. Включены только результаты лечебных учреждений, применяющих кодексы практики в области дозиметрии, основанные на $N_D \cdot w$. Показаны результаты 2188 проверок пучков. Среднее значение равно 1,003; стандартное отклонение составляет 2,2%. График включает данные для 631 ^{60}Co -пучка и 1557 высокоэнергетических пучков рентгеновского излучения. У ^{60}Co пучков среднее значение: 1,008; стандартное отклонение: 2,4%. У высокоэнергетических пучков рентгеновского излучения среднее значение: 1,002; стандартное отклонение: 2,0%. Семь результатов, выходящих за пределы 10%, не показаны на графике, в том числе два результата, превышающие 20%, которые были исключены из приведенных статистических данных.

зависит от неопределенности $u_c(D_{\text{ТЛД}})$ для дозы, оцененной с помощью ТЛД-измерений, и от неопределенности $u_c(D_{\text{заявл}})$ для дозы, заявленной участником. Таким образом, неопределенность $u_c(D_{\text{ТЛД}}/D_{\text{заявл}})$ равна:

$$u_c\left(\frac{D_{\text{ТЛД}}}{D_{\text{заявл}}}\right) = \sqrt{\frac{u_c(D_{\text{ТЛД}})^2 + u_c(D_{\text{заявл}})^2}{L}} \quad (11)$$

где L — количество термолюминесцентных дозиметров, используемых при определении ТЛД-дозы.

С помощью этого уравнения неопределенность $u_c(D_{\text{заявл}})$ для дозы, доставленной на ТЛД участниками аудита, может быть определена с использованием данных, показанных на рис. 22 (с), и основной неопределенности $u_c(D_{\text{ТЛД}})$ ТЛД-системы МАГАТЭ. Результирующая $u_c(D_{\text{заявл}})$ равна 3,0% ($k = 1$) для ^{60}Co -пучков и 2,3%

($k = 1$) для высокоэнергетических пучков рентгеновского излучения в медицинских центрах, участвовавших в ТЛД-аудитах доз по почте МАГАТЭ и ВОЗ в период 2001–2010 годов, в которых применяются современные дозиметрические протоколы (см. рис. 22 (с)). Как указано выше (см. подраздел 6.1.5.1), в кодексе практики, представленном в публикации TRS 398, предлагается, чтобы относительная стандартная неопределенность дозы D_w на референсной глубине в воде была 0,9% для ^{60}Co -пучков и 1,5% для высокоэнергетических пучков рентгеновского излучения. Таким образом, указанные в публикации TRS 398 значения оказываются ниже значений, полученных на основе ТЛД-результатов, в особенности в случае ^{60}Co -пучков. Это свидетельствует о том, что практика дозиметрии в центрах лучевой терапии, участвующих в ТЛД-аудитах доз по почте МАГАТЭ и ВОЗ, связана с неопределенностями, присущими доставке дозы, в дополнение к неопределенностям, указанным в кодексе практики TRS 398 [210]. Этому, возможно, способствовали неопределенности, связанные с калибровкой местных дозиметрических эталонов в некоторых национальных ДЛВЭ. Еще одним фактором могут быть неопределенности, связанные с настройкой ТЛД для облучения, и неоптимальные характеристики работы оборудования, в особенности в случае ^{60}Co -аппаратов в некоторых центрах лучевой терапии, вследствие применения неадекватных программ технического обслуживания.

Таблица 6 заимствована из брошюры № 9 Европейского общества радиотерапии и онкологии (ЕОТРО); в ней обобщены результаты многочисленных отчетов, опубликованных за последние 20 лет по аудиту или сличениям доставленных и расчетных доз в референсных условиях для высокоэнергетических пучков фотонов. Таким образом, в стандартных референсных условиях (широкий равномерный пучок (например, 10 см × 10 см) на референсной глубине) доза, как правило, может быть доставлена с точностью около 2,0% ($k = 1$).

ТАБЛИЦА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ТОЧНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ В РЕФЕРЕНСНЫХ УСЛОВИЯХ ДЛЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПУЧКОВ ФОТОНОВ
(адаптировано из [215])

Регион или страна	Количество пучков	Среднее значение	SD (%)
Скандинавия	50	1,017	2,3
Европа	16	1,024	3,3

ТАБЛИЦА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ТОЧНОСТИ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ В РЕФЕРЕНСНЫХ УСЛОВИЯХ ДЛЯ
ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПУЧКОВ ФОТОНОВ

(адаптировано из [215]) (продолжение)

Регион или страна	Количество пучков	Среднее значение	SD (%)
Нидерланды	40	1,008	2,0
Международные данные (в основном США)	740 ^a	1,008	1,9
Соединенное Королевство	100	1,003	1,5
Европа	125 119 ^a	0,970 0,985 ^a	9,5 2,5 ^b
Польша	22	1,004	3,8
Ирландия	13	1,002	1,2
Германия	114 ^a	0,996	2,1
Чешская Республика	362 ^a	1,000	2,8
Италия	16	1,009	1,6

^a Включая ⁶⁰Со

^b Исключая отклонения >12%

6.2. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ДОЗИМЕТРИЯ И РАСЧЕТ ДОЗЫ

В этом разделе рассматриваются данные, необходимые для планирования лечения, но не рассматривается облучение пациента.

Многие измерения ионизирующего излучения, проводимые в клинике, являются относительными измерениями, т.е. они представляют собой измерения, сопоставляющие дозы, получаемые при различных обстоятельствах. Например, в измерениях процентной глубинной дозы проводится сравнение дозы на глубинах фантома с дозой в референсной точке, обычно на глубине максимальной дозы (d_{max}). Аналогичным образом в измерениях выходных коэффициентов на d_{max} при различных размерах поля сравниваются с дозой на той же глубине с референсным полем 10 см × 10 см.

Относительные дозы, как правило, рассчитываются на компьютерах планирования лечения, предназначенных для дозиметрии пациентов, но также при этом могут проводиться расчеты абсолютной дозы для

получения числа мониторных единиц (МЕ) на пучок (или времени доставки на пучок в случае телетерапевтической установки на ^{60}Co), которое должно быть установлено на аппарате для терапии. Такие расчеты относительных доз основываются по меньшей мере частично на измеренных данных. Независимо от метода расчета очень важно, чтобы расчеты были валидированы с использованием измерений, выполненных для конкретного моделируемого аппарата для терапии.

Относительные измерения требуют такой же точности, как и абсолютные измерения, за исключением того, что при их проведении не требуется обращение к лаборатории эталонов. Вместе с тем неопределенность относительных измерений должна быть небольшой, поскольку любая неопределенность измерений может найти отражение в расчетах доз для пациентов и в конечном счете в процессе доставки дозы.

6.2.1. Ввод в эксплуатацию измерительного оборудования для дозиметрии

Разработано немного рекомендаций относительно ввода в эксплуатацию дозиметрического оборудования [216, 217], и на практике большинство медицинских физиков принимают допущение, что дозиметрическое оборудование работает надлежащим образом. Например, в ионизационных камерах, как правило, не проводятся эксплуатационные испытания, помимо тех, которые выполняются в калибровочной лаборатории.

Средства измерения, используемые при выполнении процедур ОК, следует включать в комплексную программу ОК. Следует обеспечивать, чтобы программа ОК охватывала не только оборудование, используемое для первичной калибровки, но также и средства, применяемые для относительных измерений и рутинных работ по ОК, такие как системы сканирования водных фантомов, пленочные сканеры, диоды и системы дозиметрии с ТЛД.

ААФМ опубликовала рекомендации [218], предусматривающие проведение оценки дозиметрического оборудования при первом использовании и регулярно после этого. Представлены рекомендации, касающиеся местных эталонов, а также полевых приборов.

В случае дозиметрических систем, таких как автоматизированные сканеры водных фантомов, также необходимо осуществлять надлежащие процедуры ввода в эксплуатацию. Ключевым вопросом эффективности работы при этом является воспроизводимость позиции детектора. Согласно оценке ААФМ, достижимая точность позиционирования составляет 1 мм, но это значение, по-видимому, является завышенным с учетом

возможностей современного оборудования. Более точной оценкой может быть признание значения 1 мм в качестве 3-сигм, что дает эффективную неопределенность 0,3 мм ($k = 1$).

Калибровка дозиметров, используемых с такими системами, не требуется, однако следует проводить испытания для определения их надежности и постоянства (стабильности) их реакции. Следует проводить оценку этих детекторов для определения, является ли их реакция постоянной в течение проведения стандартного набора измерений, не происходит ли в них утечка воды и остается ли электрическая утечка в пределах приемлемых уровней. Следует ежегодно проверять линейность и влияние держателя таких средств измерения. При каждом использовании следует проверять механическую целостность.

Калибровка устройств, используемых для измерения относительных доз (например, ионизационных камер, диодов и ТЛД) или для измерения дозовых распределений (например, ионизационных камер и пленок), не требуется. Вместе с тем при вводе в эксплуатацию в рамках программы ОК должны оцениваться соответствующие аспекты их работы (например, линейность, утечки). Их чувствительность следует измерять часто, особенно в случаях, когда планируется проводить сравнения измерений, выполненных в разное время. Следует часто проводить оценку линейности этих устройств, также как и других факторов, таких как зависимость от мощности дозы. В докладах ЦГ № 106 [219] по приемке характеристик пучка и ЦГ № 120 [220] по дозиметрии для ЛТМИ, подготовленных ААФМ, содержится детальная информация о правильном использовании дозиметров при выполнении различных задач.

6.2.2. Ввод в эксплуатацию аппаратов для терапии

6.2.2.1. Доза и геометрия в аппаратах для ДЛТ

Moran and Ritter [221] представили резюме оцененных неопределенностей ($k = 1$), связанных с измерениями на современных линейных ускорителях (линаках). Ниже приведены некоторые данные из этой главы, в которой содержатся многочисленные ссылки для обоснования указанных цифр:

- выходные коэффициенты могут быть измерены с неопределенностью 0,5–1,0%;
- положение «челюстей» аппарата имеет неопределенность менее 1 мм;

- расчетные неопределенности при измерениях, касающихся клиньев, составляют примерно 2% или 2 мм (последнее значение относится к точности расположения клиньев);
- статическое положение многолепесткового коллиматора (МЛК) характеризуется неопределенностью менее 1 мм, хотя пропускание у конца и краев лепестков сильно варьируется;
- динамическое положение МЛК характеризуется неопределенностью на уровне менее 1 мм;
- пропускание через МЛК может достигать нескольких процентов в случае высокомодулированных полей в ЛТМИ;
- неопределенности в аттенюации на деке стола/кушетке сильно варьируются и зависят от угла, энергии и положения. Аттенюация через опоры кушетки может достигать 20% в экстремальных случаях.

В 2007 году МАГАТЭ разработало процедуру аудита для определения доз в референсных и нереференсных условиях с использованием новых регламентов облучения ТЛД в лечебных учреждениях [222]. В ходе многонационального пилотного исследования была опробована методология внеосевого измерения фотонных пучков. Результаты представлены на рис. 23 и показывают статистическое распределение дозиметрических параметров (внеосевых отношений для профилей с открытым и модифицированным клиньями пучком, выходных коэффициентов и факторов пропускания клиновидного фильтра) в 146 измерениях $0,999 \pm 0,012$ ($k = 1$).

Достижимая точность в геометрии аппаратов для терапии зависит от применяемой системы ОК и принятых уровней действий. Для современного лечебного оборудования, используемого для таких передовых технологий, как ЛТМИ и СЛТТ, ААФМ рекомендует [223] поддерживать точность линейного позиционирования на уровне 1 мм, а угловых параметров — на уровне 1° .

Вместе с тем согласно оценке, приведенной в работе Li et al. [224] и других работах, в случае ЛТМИ необходимо применять гораздо менее строгие критерии приемлемости, особенно в отношении положения лепестков МЛК. Li et al. показали, что погрешность в положении лепестков 1 мм может привести к среднему отклонению дозы порядка 7% [224]. Cadman et al. [225] также показали, что погрешность в положении лепестков становилась источником существенных дозиметрических погрешностей. В применяемой ими системе для избежания погрешностей в оценке дозы до 12% необходимо было сократить расстояние между лепестками на 1,4 мм.

Как правило, относительные параметры дозы, такие как процентная глубинная доза, соотношение ткань-максимум (ткань-фантом), относительные выходные коэффициенты и относительные внеосевые

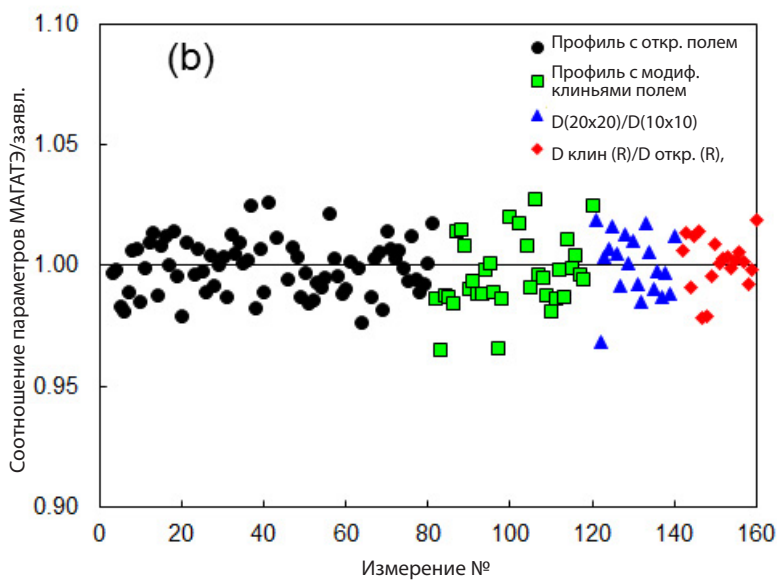
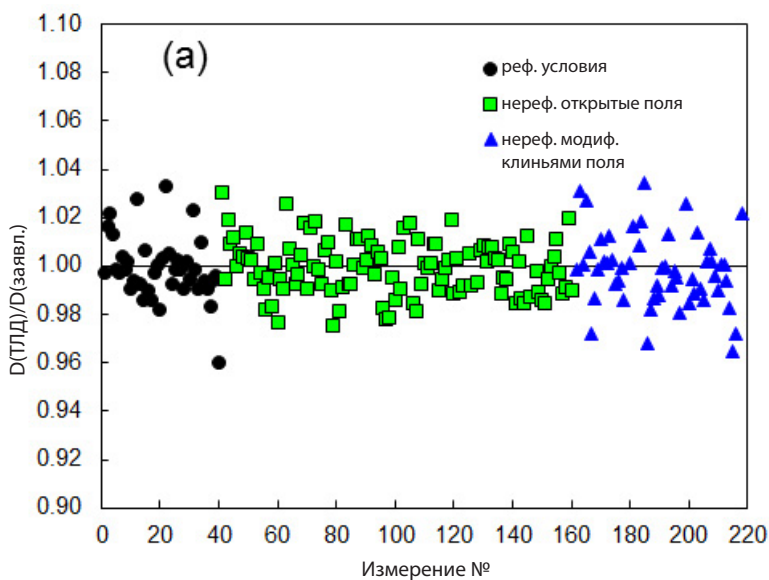


РИС. 23. Результаты пилотного исследования с участием многих медицинских центров: а) дозы, т.е. отношения дозы, измеренной МАГATЭ с помощью ТЛД, к дозе, заявленной участником; б) параметры пучка, т.е. отношения параметра пучка, измеренного с помощью ТЛД, к параметру, заявленному участником.

отношения, могут быть измерены с точностью около 1%. В опубликованных рекомендациях предлагается поддерживать относительные параметры дозы на уровне 2%. В докладе ЦГ № 142 ААФМ [223] рекомендуется, чтобы ежемесячные проверки выхода подтверждали постоянство (стабильность) выхода в пределах 2%, а при проведении ежедневных проверок следует применять критерий приемлемости 3%. Это говорит о том, что постоянство (стабильность) выхода у клинических линейных ускорителей (линаков) имеет неопределенность 2% или лучше на уровне $k = 1$.

6.2.2.2. Особые соображения, касающиеся специальных систем, таких как ЛТМИ, СРХ, СЛТТ, и тотального облучения тела

В случае оборудования для терапии, специально разработанного для стереотаксического использования, требуются значительно более жесткие спецификации по геометрической неопределенности, чем при использовании оборудования, применяемого в конвенциональной лучевой терапии, которая не является ЛТМИ [223, 224, 226]. Изготовители таких специальных устройств указывают позиционную точность в пределах 0,5 мм. Применяемые дозиметрические системы сопоставимы с системами конвенциональных линейных ускорителей (линаков), и разумно ожидать постоянства (стабильности) 2% или лучше на уровне ($k = 1$).

Специальная ускорительная система для спиральной томотерапии отличается тем, что физик может и должен регулярно измерять выход, однако результаты измерения этого выхода не используются непосредственно для лечения пациентов. Вместо этого для целей планирования стандартное значение выхода интегрируется в программное обеспечение для планирования лечения в рамках процесса ввода в эксплуатацию, и именно это значение необходимо сравнивать с результатами измерений. Кроме того, известно, что радиационный выход устройства изменяется в зависимости от угла поворота, и, следовательно, с интегрированным значением должны сравниваться как значение для изменения угла, так и среднее значение [227].

Для некоторых методов, таких как стереотаксические процедуры и спиральная томотерапия, отсутствуют данные о конвенциональных размерах полей калибровки. Такие методы, наряду с процедурами ЛТМИ, увеличили неопределенность клинической дозиметрии и ее связи с референсной дозиметрией с использованием кодексов практики для конвенциональной дозиметрии. В результате неопределенности в дозиметрии стали значительно больше, чем неопределенности в случае применения конвенциональных пучков [228]. Очевидно, что существует необходимость в методологии, дополняющей дозиметрию в референсных условиях, рекомендованных в существующих кодексах практики, предназначенных для калибровки. С целью

разработки такого кодекса практики, основанного на общем формализме, опубликованном в 2008 году [228], была создана совместная рабочая группа МАГАТЭ и ААФМ. Этот формализм обусловил введение концепции двух новых промежуточных калибровочных полей: 1) статического референсного поля конкретного аппарата для модальностей, в случае которых невозможно установить конвенциональные референсные условия; 2) референсного поля, привязанного к данному классу плана, которое приближается к пациент-ориентированным клиническим полям, что облегчает стандартизацию дозиметрии сложных полей. Эта работа продолжается и включает оценки неопределенности, предусмотренные в новом кодексе практики.

Недавно Институтом физики и техники в области медицины в Соединенном Королевстве был подготовлен доклад о малых фотонных полях в МВ-диапазоне [229]. В ходе обсуждения вопроса об оценивании неопределенности при измерении малых полей они отметили, что подбор подходящего детектора (с учетом его размеров, водной эквивалентности, энергетической зависимости и других характеристик) наряду с тщательным выбором экспериментальной компоновки и применением соответствующих поправок к показаниям детекторов будет обеспечивать поддержание неопределенностей типа В на как можно более низком уровне. Они указывают на то, что все еще необходимо провести детальное исследование вклада факторов неопределенности в определение поглощенной дозы в воде в условиях малых полей. В целом ожидается, что общая (суммарная) неопределенность в дозиметрических измерениях в условиях малых полей будет выше, чем в случае измерений более широких полей вследствие более высоких неопределенностей (типа В) в значениях коэффициентов возмущения детектора, массовой тормозной способности и отношений массового коэффициента поглощения энергии детекторной средой в воде. Предлагается провести дополнительные исследования для определения значений этих коэффициентов и их неопределенностей в условиях малых полей применительно к используемым детекторам. Затем эти неопределенности следует использовать в качестве исходных данных для определения совокупных неопределенностей в доставке лечения.

В случае тотального облучения тела применяются другие соображения. Разработано много методов лечения, и в геометрии терапии прослеживается тенденция к увеличению расстояний с применением полей очень больших размеров [230, 231]. В докладах, содержащих рекомендации в отношении дозиметрии тотального облучения тела, последовательно указывается, что дозиметрические измерения следует проводить в условиях, в которых пациент будет проходить лечение [230–232]. Также указывается, что при

приложении значительных усилий в случае пациентов детского возраста и взрослых пациентов может быть достигнута равномерность дозы тотального облучения тела приблизительно 5% и 10% соответственно.

6.2.2.3. Аппараты для брахитерапии с дистанционным последующим введением источников (по методу «афтерлоудинг»)

Было подготовлено несколько докладов ААФМ, содержащих описание аспектов брахитерапии, включая детальный дозиметрический протокол (доклад ЦГ № 43 ААФМ) [196], кодекс практики, касающийся всех аспектов физики брахитерапии (доклад ЦГ № 56 ААФМ) [203], доклад по процедурам доставки лечения в брахитерапии, позволяющим сводить к минимуму как систематические, так и случайные погрешности и случаи неправильного лечения (доклад ЦГ № 59 ААФМ) [233], а также анализ дозиметрических неопределенностей (доклад ЦГ № 138 ААФМ) [56]. В докладе ЦГ № 56 приводится описание комплексной программы ОК, охватывающей каждый из трех основных процессов: 1) вставка аппликатора; 2) разработка и оценка имплантата; 3) доставка лечения. В нем указано, что различия в характеристиках устройств для брахитерапии и стандартах клинической практики не позволяют разработать фиксированную программу ОК. Брошюра № 8 Европейского общества радиотерапии и онкологии (ЕОТРО) [204] содержит детальную информацию о методах КК, периодичности проведения испытаний и уровнях действия для всех типов аппаратов для брахитерапии с дистанционным последующим введением источников (по методу «афтерлоудинг»). Считается, что уровни действия отражают верхний предел приемлемости в клинических условиях и аналогичны пределам КК, указанным в докладах ААФМ. Используя рекомендации, подобные рекомендациям, изложенным в указанных в настоящей публикации докладах, каждому соответствующему учреждению следует разработать программу, специально адаптированную к местным клиническим условиям. Одна из основных задач заключается в определении соответствующих количественных конечных точек и точности, с которой они должны быть реализованы для практического и разумного достижения клинической цели, поставленной радиационным онкологом. Эти доклады содержат руководящие материалы по осуществлению программы ОК, и значения, указанные в них для физических конечных точек, в целом могут рассматриваться как клинические неопределенности на уровне $k = 1$.

В докладе ЦГ № 56 ААФМ приводится несколько замечаний относительно документирования количественных показателей точности.

а) Позиционная точность

В большинстве клинических применений аппаратов для брахитерапии с дистанционным последующим введением источников (по методу «афтерлоудинг») достижима позиционная точность источника ± 2 мм по отношению к системе аппликатора (неанатомическим ориентирам у пациента).

б) Временная точность

Критерий временной точности $\pm 2\%$ представляется легко достижимым в случае как ручных, так и коммерчески доступных систем брахитерапии с дистанционным последующим введением источников (по методу «афтерлоудинг»).

с) Точность доставки дозы

Для обеспечения точности доставки доз целесообразно подразделить доставку дозы на физические и клинические аспекты. Согласно докладу ЦГ № 56, обоснованной представляется точность калибровки силы (мощности) источника $\pm 3\%$. Это согласуется с более поздним и подробным анализом, представленным в докладе ЦГ № 138 [56]. Принятые в лучшей (передовой) практике значения неопределенностей в определении дозы на расстоянии 1 см от источника для брахитерапии в клинике, включая этапы от полной схемы калибровки источника до расчета дозы с использованием интерполяции данных системы планирования лечения, составляют 8,7% для низкоэнергетических источников и 6,8% для высокоэнергетических источников (на уровне $k = 2$). Эти данные относятся к использованию формализма, приведенного в докладе ЦГ № 43 для расчета дозы в водной среде. При одних и тех же условиях, согласно оценкам, представленным в докладе ЦГ № 56, при доставке НМД достижима физическая точность доставки дозы от 5 до 10% на расстоянии 1–5 см от наиболее распространенных источников с НМД. В докладе ЦГ № 56 также дана оценка, согласно которой компьютерные расчеты дозы должны иметь числовую точность $\pm 2\%$, но в случае гетерогенных сред с низкой плотностью, таких как воздух и жиры, предполагается, что одномерные алгоритмы имеют точность порядка 10% в зависимости от энергии. Это было далее проанализировано на нескольких примерах в работе Rivard et al. [5] в 2009 году. Позднее была опубликована информация о применении алгоритма расчета дозы на основе современной модели [234], которая обсуждается далее в подразделе 6.2.3.2.

Точность доставки клинической дозы гораздо сложнее поддается определению, поскольку это связано с целым рядом трудноразрешимых проблем. Факторы, которые следует учитывать, включают точность, с которой специалист, планирующий лечение, и компьютер, используемый для планирования лечения, могут реконструировать 3D-геометрию аппликаторов и положение источника внутри аппликаторов. Часто требуются анатомические референсные точки, например референсные точки мочевого пузыря и прямой кишки при проведении внутривлагалищной брахитерапии. В дополнение к достижению желаемого дозового распределения может потребоваться оптимизация времени облучения, и в этом случае необходимо уделять пристальное внимание конечным точкам оптимизации, критериям назначения и качеству полученного имплантата. Наряду с этим, как и при проведении ДЛТ, возникают трудности, связанные с определением объема мишени и отступов для критических органов относительно положения аппликаторов, а также с контролем или компенсацией движения пациента. Ввиду вариативности процедур уровни действий должны определяться каждым пользователем исходя из соответствующих практических соображений.

6.2.3. СПЛ (неопределенность в расчетах дозы)

В СПЛ требуется ввод данных для моделирования пучков излучения. Объем необходимых данных зависит от вычислительного алгоритма и может варьироваться от очень небольшого количества измерений до тысяч измерений, которые позволяют полностью картировать пучки излучения для широкого диапазона размеров поля. Системы, для которых требуется небольшое количество измеренных данных, основаны на подробной спецификации конструкции головки ускорителя, коллиматора и вспомогательного оборудования. Точность любой СПЛ в конечном счете определяется путем сопоставления расчетов с измеренными данными. Полная валидация СПЛ требует сравнения расчетов с результатами измерений в широком диапазоне условий лечения, что обуславливает необходимость обеспечения наличия большого объема измеренных данных.

В случае систем, в которых требуются измерения и перенос табличных данных, у пользователя может возникнуть соблазн сократить число точек данных в попытке ускорить процесс. Этого следует избегать, так как отклонения от пространственного или численного разрешения в измеренных данных может привести к увеличению неопределенности расчетных мощностей дозы.

6.2.3.1. Расчеты дозы (ДЛТ)

Определение дозы, доставляемой к пациенту, представляет собой сложный процесс. Как правило, процесс начинается с ряда измерений, проводимых в водном фантоме в идеализированных условиях. Для алгоритмов расчета дозы эти водные измерения часто требуются в качестве исходных данных. Затем алгоритм вносит соответствующие поправки на различные ткани, переменный пучок и расположение пациентов, а также соответствующую геометрию аппарата и энергию. На разных коммерческих СПЛ применяется по несколько алгоритмов. В некоторых системах используют алгоритмы, основанные на введении поправок, в которых доза облучения пациента сначала рассчитывается, как если бы тело пациента состояло из воды однородной плотности, а затем вносятся поправки на неоднородность тканей [235]. Другие алгоритмы основаны на модели и рассчитывают дозу с прямым использованием информации о плотности тканей, получаемой, как правило, в результате КТ-сканирования [235]. В этих алгоритмах обычно используются принципы свертки или суперпозиции. Даже если физика является более полной, точность расчетов зависит от того, насколько хорошо алгоритм физики был переведен в компьютерный код. Таким образом, то, что алгоритм основан на модели, не означает, что он автоматически будет давать правильный ответ. Из-за множества различных переменных, алгоритмов, геометрий пучка и параметров, связанных с аппаратом для терапии, сложно делать простые выводы о точности и неопределенностях, которыми характеризуется процедура расчета дозы.

Имеется большое количество публикаций об алгоритмах расчета дозы. Безусловно, эти алгоритмы продолжают эволюционировать по мере появления новой информации по физике и по мере того, как компьютерная технология позволяет применять на практике более сложные алгоритмы на коммерческих СПЛ. В связи с оценкой возможностей обеспечения точности расчетов в СПЛ для 3D-КЛТ в 2014 году были опубликованы результаты более полного исследования [236]. МАГАТЭ разработало ряд практических клинических тестов для СПЛ на основе своей публикации TRS 430 [28]. Методология основывалась на полуантропоморфном фантоме, репрезентирующем грудную клетку человека, и на симуляции цепочки действий по планированию лечения методом дистанционной лучевой терапии. Сканирование фантома осуществлялось с помощью КТ. Данные КТ переносились в СПЛ, с помощью которой выполнялось планирование клинических тестов и проводились расчеты доз. Тестовое планирование охватывало целый ряд методов конформной лучевой терапии. Эти процедуры облучения затем выполнялись на фантоме на аппарате для

терапии. Дозы в определенных точках на фантоме измерялись с помощью ионизационной камеры. Полученные результаты дают представление о точности и неопределенностях, связанных с современными СПЛ.

Пилотная процедура была использована в 17 различных лечебных учреждениях, в которых применялись 14 разных алгоритмов, методов коррекции негомогенности или и то и другое с разными коммерческими СПЛ [237]. В общей сложности было подготовлено 53 набора данных клинических испытаний для разных уровней энергии и алгоритмов расчета. Критерии приемлемости были определены в публикации TRS 430 МАГАТЭ [28]; они варьировались от 2% до 5% в зависимости от характера геометрии пучок-пациент и дополнительных устройств, используемых при лечении. На рис. 24 дана высокоуровневая сводка результатов. В исследовании алгоритмы были подразделены на три типа:

- 1) алгоритмы, основанные на измерениях;
- 2) алгоритмы, основанные на моделях, с использованием свертки карандашного (остронаправленного) пучка и преимущественно поправок на эквивалентную длину пути для учета неоднородностей. Изменения в латеральном переносе электронов не моделируются;
- 3) алгоритмы, основанные на моделях, с преимущественным использованием свертки/суперпозиции точечных ядер и учетом изменения плотности в 3D-формате. Изменения в латеральном переносе электронов и фотонов моделируются приближенно.

В случае некоторых простых алгоритмов и высокоэнергетических пучков рентгеновского излучения обнаруженная разница в дозах превышала 20%. Число отклонений, не соответствующих критериям согласия, возрастает с увеличением энергии пучка и уменьшается с усложнением алгоритма расчета. При применении алгоритмов типа 3 (свертка/суперпозиция точечных ядер) отклонения расчетных от измеренных доз оказались в пределах установленных критериев согласия (т.е. 2–5%) в случае почти всех протестированных СПЛ.

Расхождения в результатах измерений и расчетов могут возникать в силу ряда факторов. К ним относятся: 1) ввод данных пучка в СПЛ; 2) настройка модельного пучка; 3) алгоритм расчета дозы; 4) укладка для верификационных измерений; 5) неопределенности дозиметрических измерений. Некоторые отклонения являются результатом систематических погрешностей, связанных с ограничениями алгоритма, а другие отклонения могут быть обусловлены недостатками в различных частях процесса планирования лечения.

В более позднем докладе, в котором сообщается о расширении указанного исследования [238], был осуществлен сбор 186 наборов данных (для комбинации алгоритм-энергия пучка) в 59 лечебных учреждениях в 8 европейских странах (Венгрии, Латвии, Литве, Сербии, Словакии, Польше, Португалии и Эстонии). Проблемы, связанные с дозиметрией (несоответствие критериям приемлемости 2%–5% в зависимости от конкретного теста), были выявлены в 10% наборов данных; сводка причин отклонений представлена на рис. 25. Примерно в двух третях медицинских центров для кривых пересчета КТ-числа в относительную электронную плотность требовалась корректировка (на основе следующих критериев приемлемости: ± 5 ЕХ (единиц Хаунсфильда) для воды; ± 50 ЕХ для костноподобного вещества и ± 20 ЕХ для всех других веществ). И в этом случае наибольшие отклонения были отмечены в случае более простых алгоритмов, при этом самые низкие показатели были зафиксированы для пучков ^{60}Co , а основанные на моделях алгоритмы не учитывали латеральный перенос (например, свертку карандашного пучка).

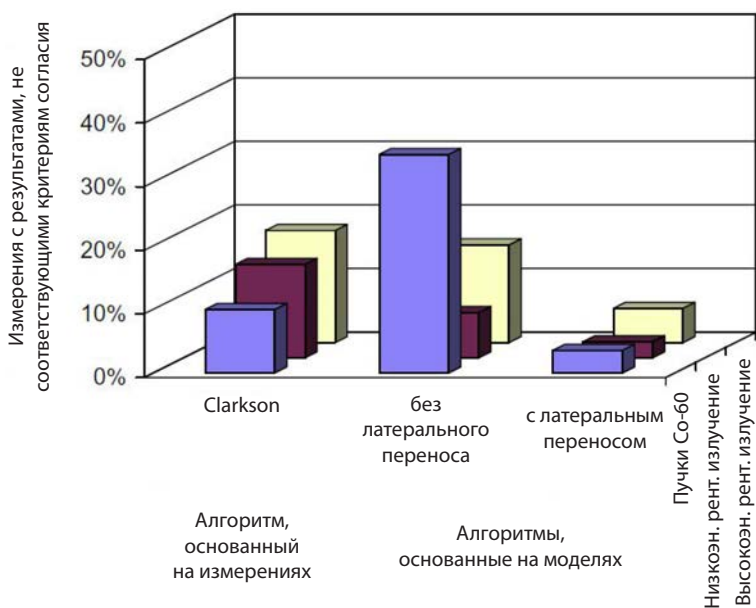


РИС. 24. Процентная доля измерений с результатами, не соответствующими критериям согласия, в зависимости от типа алгоритма и энергии. (Из [237].)

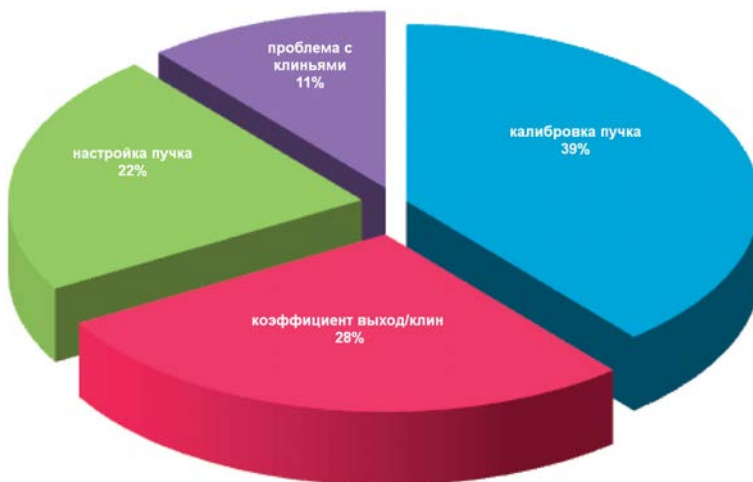


РИС. 25. Причины отклонений, выявленных при проведении МАГАТЭ аудитов СПЛ. (Из [238].)

Аналогичные результаты были опубликованы и в других работах. Например, в работе Davidson et al. [239, 240] была определена точность пяти широко используемых СПЛ для ЛТМИ: три системы с использованием алгоритма свертки/суперпозиции (АСС) и две системы с применением алгоритма карандашного пучка (АКП) при расчете поглощенной дозы в неоднородной области низкой плотности антропоморфного фантома легких. Прогнозируемая доза в центре объема мишени была в пределах 5% от измеренной дозы или в пределах 3 мм РТС в случае всех протестированных СПЛ. Для более сложных мест на границе опухоль-легкое и на периферии легкого вблизи опухоли АСС давали лучшие результаты, чем АКП: 86–96% и 50–61%, соответственно, точек расчета в пределах 5%/3 мм (см. рис. 26).

В другой недавней публикации [241] дана оценка коррекции неомогенности и расчета мониторинговых единиц при планировании лечения. В исследовании были рассмотрены два поставщика ускорителей, 4 разных уровня энергии и разные алгоритмы. Измерения подтвердили, что алгоритм Pinnacle CSA прогнозирует дозы с точностью $\pm 5\%$ даже вблизи границ легкое-ткань во всем диапазоне протестированных энергий и размеров поля. Алгоритм Batho, модифицированный алгоритмом Eclipse, и алгоритм отношения эквивалентная ткань-максимум завышали прогнозы доз на 10% и более в легких и вблизи границ легкое-ткань, если размер поля был менее 10 см \times 10 см при энергии 18 МВ или выше. При более низких энергиях размер поля должен был быть не менее 6 см \times 6 см, чтобы расчетные дозы находились в пределах 10% от результатов измерений. У границ кость-ткань

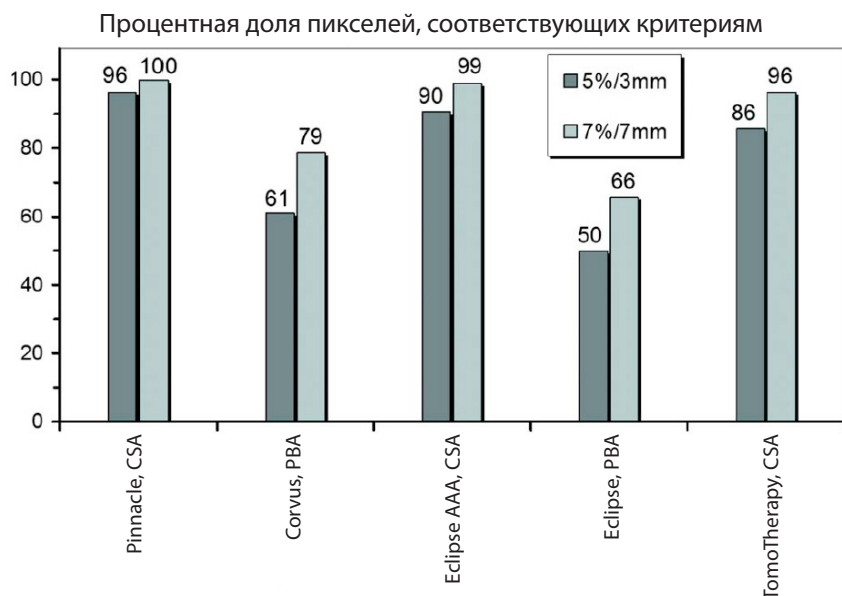


РИС. 26. Процентная доля пикселей, отвечающих критериям, на границе опухоль-легкое и на периферическом участке легкого вблизи опухоли на обоих уровнях тестирования для всех СПЛ (5%/3 мм — процентная доля пикселей в пределах 5% расчетной дозы или 3 мм расстояния до точки совпадения (РТС); 7%/7 мм — процентная доля пикселей в пределах 7% расчетной дозы или 7 мм РТС). (Из [239].)

оценки дозы, как правило, занижались на 5–10% или более при всех методах расчета в диапазоне рассмотренных размеров поля и энергий. Результаты исследований точности определения дозы на антропоморфных фантомах для конвенциональной терапии и 3D-КЛТ приведены в таблице 7 [215]. Эти вариации имеют стандартное отклонение до 3,5%. Часть вариаций обусловлена дозиметрическим методом, используемым при проведении этих аудитов. Другая часть — это вариации от учреждения к учреждению.

Методы Монте-Карло, имитирующие процесс переноса излучения, позволяют обеспечивать более точные расчеты дозы. Эти расчеты, как правило, сопряжены с большими затратами времени и поэтому часто используются для проведения исследований и установления контрольных параметров в дозиметрии как для дистанционной лучевой терапии [242], так и брахитерапии [243]. Было разработано несколько кодов Монте-Карло. Для ускорения расчета они основаны на ряде различных приближений и допущений. Существует несколько коммерческих систем

планирования, в которых используется код Монте-Карло в качестве опции для расчета поглощенной дозы у пациента в рамках их обычного применения (см., например, [244, 245]).

ТАБЛИЦА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ТОЧНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ НА АНТРОПОМОРФНЫХ ФАНТОМАХ ДЛЯ КОНВЕНЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И 3D-КЛТ
(адаптировано из [215])

Регион или страна	Локализация	Число пучков	Среднее значение	SD (%)
Европа	Миндалины	19	1,035	3,2
Нидерланды	Предстательная железа	18	1,015	1,5
Соединенное Королевство	Таз, однородная	62	1,008	2,7
	Легкие, неоднородная	62	1,011	3,4
Соединенное Королевство	Голова и шея	13	1,007	2,1
	Бронхи	13	0,989	2,4
Австралия	Голова и шея	19	1,001	3,5
	Таз	21	0,996	3,3
Соединенное Королевство	Молочная железа	36	0,979	1,3
Италия	Таз	16	1,009	2,2

При планировании лечения с помощью пучков электронов алгоритмы, основанные на методе Монте-Карло, имеют более высокую точность, чем конвенциональные алгоритмы расчета дозы, поэтому иногда им отдается предпочтение (см., например, [244]). Их точность зависит от статистики Пуассона и количества событий, используемых в расчетах, с получением, таким образом, неопределенностей типа А. Помимо этого в результате различных допущений (например, стратегий уменьшения дисперсии) и ввода данных (например, геометрии источника, поперечных сечений), которые необходимы для выполнения расчетов, возникают неопределенности типа В. В докладе TG 105 [242] целевой группы ААФМ отмечено, что между двумя различными кодами Монте-Карло наблюдались отклонения до 10%. Эти расхождения объясняются различиями в моделировании МЛК аппарата и не

были вызваны переносом частиц в организме пациента, что свидетельствует о важности тщательного моделирования МЛК при планировании лечения в ЛТМИ. Исследования, проведенные с использованием алгоритмов расчета методом Монте-Карло для фотонов, показали, что расчетные выходные коэффициенты находятся в пределах 1,5% для измерений в широком диапазоне размеров поля. Аналогичные результаты (1–2%) были получены для выходных коэффициентов применительно в пучкам электронов с использованием аппликаторов, выбираемых с учетом конкретных размеров поля. Целевая группа предположила, что 2%-ная статистическая неопределенность должна быть целью для имеющих неправильную форму полей пациентов.

6.2.3.2. Расчеты дозы (брахитерапия)

Ранние работы в рамках манчестерской системы [246] с использованием интегралов Зиверта в какой-то мере позволили рассчитать дозу вдоль ряда линий, параллельных оси источника. Основные СПЛ, используемые в настоящее время в большинстве применений брахитерапии, базируются на формализме, изложенном в докладе ЦГ № 43 ААФМ [196, 247], который сводит каждый аспект проблемы расчета дозы к параметризованному уравнению. Метод базируется на применении силы воздушной кермы источника (на основе внутриучрежденческих измерений или данных сертификата источника), коэффициента пересчета Λ , который представляет собой константу мощности дозы в воде для получения мощности дозы в воде в референсной точке на расстоянии 1 см на поперечной оси источника; радиальной дозовой функции, позволяющей учитывать рассеяние и поглощение; геометрической функции для учета распределения активности физического источника вдоль поперечной оси; анизотропной функции для расчета в точках вне поперечной оси. Данные параметров и функций специфичны для данной конструкции источника и должны быть доступны (или введены вручную) в СПЛ.

Опубликовано большое количество работ, в которых мощности доз, указанные в докладе ЦГ № 43, сравниваются для нескольких различных источников ^{125}I и ^{103}Pd с расчетами, выполненными с использованием метода Монте-Карло [248–255]. Для источников с ВМД значение константы мощности дозы Λ известно с более высокой степенью точности. Сила (мощность) источника может быть прослежена до первичного эталона мощности воздушной кермы.

Медицинский физик отвечает за ввод данных и валидацию расчетов СПЛ для клинических применений. Данные, требующиеся в соответствии с формализмом, изложенным в докладе ЦГ № 43, были проанализированы

несколькими группами экспертов на основе многочисленных публикаций, и они должны соответствовать определенным предварительным условиям [194, 195, 256]. Интернет-доступ к полным базам данных протокола ЦГ № 43 может быть очень полезным для пользователей, и поэтому рекомендуется использовать такие данные, размещенные, например, на веб-сайтах Карлтонского университета [257] и ЕОТРО [258].

Неопределенность этих данных может быть оценена на основе проведения измерений (например, ТЛД) и расчетов (метод Монте-Карло) и составляет порядка 3,0–3,6% и 1,6–1,7%, соответственно, согласно докладу ЦГ № 138 [56]. Это приводит к распространению в рамках лучшей (передовой) практики неопределенностей в мощности поглощенных доз в воде на расстоянии 1 см на поперечной плоскости, составляющих 4,4% для низкоэнергетических источников и 3,4% для высокоэнергетических источников (при $k = 1$), как показано в таблице V в работе [56]. Факторами, включенными в анализ неопределенностей, были измерения силы (мощности) источника в клинике, определение дозовых параметров путем измерения и/или расчета и интерполяция набора данных системы планирования лечения.

Отмечается, что, хотя такое широкое использование формализма, изложенного в докладе ЦГ № 43, для расчета дозы в брахитерапии являлось стандартом на момент его составления, этот протокол имеет ряд ограничений. Фактически протокол ЦГ № 43 предусматривает суперпозицию распределений дозы от одного источника, которые рассчитаны на основе данных, полученных на фантоме из воды в жидком состоянии с фиксированным объемом для рассеивания излучения. Некоторые эффекты клинических случаев брахитерапии поэтому остаются неохваченными, оказывая разное влияние на общую точность.

В случае реального пациента появляется еще больше неопределенностей. Это, в частности, обусловлено:

- a) тканевыми неоднородностями, элементным составом, изменениями плотности и отсутствием рассеяния;
- b) ослаблением в материалах аппликаторов, удерживающих источник, влиянием защитного экранирования и межисточникового экранирования;
- c) процессами визуализации и переносом визуализационных данных на компьютер планирования лечения;
- d) определением и оконтуриванием мишени;
- e) вариациями в клинической доставке дозы.

Некоторые из этих факторов приводят к появлению относительно небольших неопределенностей (в основном меньше 1,5%); вместе с тем ослабление в материале аппликатора и тканевые неоднородности могут обусловить возникновение значительных неопределенностей в некоторых условиях, и они будут рассмотрены ниже. Кроме того, в следующих ниже разделах представлено несколько других примеров клинических неопределенностей в процедурах брахитерапии.

В результате обзора, недавно проведенного ЕГБ-ЕОТРО (Европейской группой брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии) и ААФМ, было разработано руководство [259], в котором несколько аспектов доставки дозы в брахитерапии, не учтенных в формализме, предложенном в докладе ЦГ № 43, были проанализированы на предмет их влияния на общую дозиметрическую неопределенность, например, интер- и интрафракционные изменения и отсутствие полного рассеяния в некоторых приложениях.

На доставку дозы в постоянном имплантате для лечения предстательной железы в определенной степени влияет, например, межисточниковое экранирование. В вышеупомянутом докладе [259] было показано, что это влияние зависит от типа зерен (микрокапсул) и используемого радионуклида, расстояния между зернами (микрокапсулами) и размера имплантата. Исследования методом Монте-Карло с использованием низкоэнергетических источников-зерен (микрокапсул) в таких имплантатах показали результаты, которые варьировали между незначительным эффектом и завышением оценки D_{90} для СТВ на 1–5% в зависимости от геометрии, объема и плотности зерен и модели зерен (микрокапсул).

Плотность ткани может быть определена из наборов данных КТ, однако состав тканей в настоящее время невозможно получить с помощью конвенциональной КТ. В случае имплантатов предстательной железы низкоэнергетическая доза облучения зависит от наличия кальцификации, в то время как у имплантатов молочной железы соотношение жировых/железистых тканей определяет влияние на доставленную дозу. Чувствительность дозиметрии для этих эффектов была изучена в работе Landry et al. [260] с помощью метода Монте-Карло на примере лечения 4-х случаев рака предстательной железы и 4-х случаев рака молочной железы с применением различных типов зерен (микрокапсул). Влияние состава на дозиметрию предстательной железы варьировалась от пренебрежимо малого до среднего увеличения D_{90} на 3,2% по сравнению с водной средой, и более низкие значения $Z_{эфф.}$ в ткани молочной железы приводили к увеличению D_{90} на 30%. С изменением плотности были связаны меньшие эффекты.

В случае высокоэнергетических источников благодаря эффекту Комптона в доставке дозы острота проблемы, связанной с неоднородностью состава ткани, снижается в сравнении с использованием фотонного излучения с более низкой энергией, хотя эффекты, связанные с плотностью, границей раздела и аппликаторами с экранированием материалами с высоким Z , могут проявляться. Эффект частичного экранирования области расположения имплантата зависит от расстояния и положения и поэтому не является постоянным. Было показано, что пациентские условия рассеяния в имплантатах для лечения рака молочной железы с применением источника ^{192}Ir с ВМД приводят к завышению дозы на границе раздела ткань-воздух на 14%, однако в зонах с более высокой изодозой вблизи объема имплантата или в этом объеме отмечается гораздо меньший эффект [261].

При использовании контрастного вещества в грудном баллонном катетере с применением источника ^{192}Ir с ВМД назначенная доза может быть завышена на 4–10% в зависимости от концентрации контрастного вещества для данного размера баллона диаметром 4,5 см. Эти эффекты будут варьироваться в случае других размеров баллона и расстояний, отличных от расстояния для данной предписанной дозы.

Из-за зависимости от многих факторов, типов применения, вариаций от пациента к пациенту и т.д. бюджет неопределенности брахитерапии не может быть просто выражен одним значением. Каждая методика лечения должна анализироваться отдельно (например, для предстательной железы, молочной железы, гинекологии), и в еще большей степени это относится к конкретным методикам применения аппликаторов.

Алгоритмы расчета дозы на основе модели (MBDCA) недавно были включены в коммерческие СПЛ для брахитерапии. Это стало возможным благодаря увеличению мощности вычислительной техники, и подходы, основанные на фундаментальных физических процессах или физических моделях, таких как линейное уравнение переноса Больцмана, теперь могут применяться в клинических условиях. MBDCA позволит улучшить планирование лечения по сравнению с применением традиционного формализма ЦГ № 43 благодаря учету индивидуальных, специфических для данного пациента условий рассеяния излучения, а также радиологического эффекта неоднородностей материала, отличных от воды.

В настоящее время проводятся первые исследования, в которых сравниваются возможности таких алгоритмов, и в докладе ЦГ № 186 ААФМ опубликовано руководство по применению и параллельной отчетности на переходном этапе [234]. Анализ компьютерной программы Varian Acuros в сравнении с бенчмаркингвым расчетом методом Монте-Карло показал, что в целом согласие находится в пределах 2% [262, 263].

Введение новых формализмов в клиническую практику существенным образом повлияло на менеджмент качества в отделениях лучевой терапии. Сравнение с методами Монте-Карло выходит далеко за рамки возможностей средней службы медицинской физики, и для этой работы требуются дополнительные ресурсы и руководящие материалы. В двух публикациях «Vision 20/20» в журнале «Medical Physics» были изложены идеи относительно возможных руководящих материалов [5, 243]. В работе [243] было высказано предположение, что внедрение MBDSA в клиническую практику потребует новых стандартов ОК в дополнение к существующим рекомендациям по ОК СПЛ [243], что следует рассмотреть новые спецификации дозы, такие как доза для среды в среде, и что отделения лучевой терапии должны предусмотреть создание дополнительной инфраструктуры, необходимой для единообразного внедрения этих новых алгоритмов.

Ожидается, что широкое использование этих новых MBDSA повысит общую точность дозиметрии, но также потребует совместных усилий для критической оценки новых методов.

Отличный обзор ОК применительно к СПЛ для брахитерапии представлен в работе Rivard et al. [5]. В этой статье отмечается, что производители успешно разрабатывают MBDSA, источники для брахитерапии и системы доставки лечения в брахитерапии, которые не охватываются существующими руководствами по ОК. Роль интраоперационного и мультимодального планирования на основе визуализации возрастает. Вместе с тем многие медицинские учреждения продолжают проводить процедуры конвенциональной брахитерапии. В работе Williamson et al. [8] отмечается, что в опубликованных руководствах по ОК в брахитерапии акцент делается на ОК оборудования, а не на клинических процессах брахитерапии, и что рекомендуемые отдельные тесты КК базируются на эксплуатационных спецификациях оборудования, а не на тщательной оценке рисков. Для брахитерапии без визуализации в докладах ЦГ № 56 и № 59 ААФМ [203, 233] опубликованы обоснованные руководящие материалы по ориентированным на процедуры технологическим процессам и ОК. Резюме количественных требований в отношении точности, изложенных в докладе ЦГ № 56, приведено выше. Уровни действий, указанные в руководстве ЕОТРО по ОК в брахитерапии с ВМД [204], приведены в таблице 8 и дают представление о минимальных уровнях точности, достижимость которых следует обеспечивать. Необходимо усовершенствовать руководящие материалы даже для хорошо отработанных процедур, таких как имплантация в ткань предстательной железы под УЗ-контролем.

ТАБЛИЦА 8. ПЕРИОДИЧНОСТЬ ИСПЫТАНИЙ И УРОВНИ
ДЕЙСТВИЙ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРОЦЕДУР БРАХИТЕРАПИИ
(адаптировано из [204])

Описание	Минимальные требования	
	Периодичность испытаний	Уровень действий
<i>ВМД/ИМД</i>		
Калибровка источника	Смена источника	5%
Положение источника	Ежедневно/ ежеквартально	2 мм
Длина терапевтических трубок	Один раз в год	1 мм
Таймер облучения	Один раз в год	1%
Дата, время, сила (мощность) источника	Ежедневно	—
Эффект времени прохождения	Один раз в год	—
<i>НМД/СМД</i>		
Калибровка источника, среднее значение для партии	Смена источника	3%
Калибровка источника, индивидуальный источник, распад	Смена источника	5%
Линейная однородность	Смена источника	5%
Положение источника, длина источника	Один раз в полгода	2 мм
Таймер облучения	Один раз в год	2%
Дата, время, сила (мощность) источника терапевтической установки	Ежедневно	—
<i>Ручное введение источников</i>		
Калибровка источника, расчет распада	Смена источника	5%
Линейная однородность, длина источника	Смена источника	5%
Идентификация источника	Ежедневно/один раз в год	—

Примечание. ВМД — высокая мощность дозы; ИМД — импульсная мощность дозы; НМД — низкая мощность дозы; СМД — средняя мощность дозы.

6.3. ПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ И ИММОБИЛИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТА

Первоначальное определение позиции пациента и способность ежедневно точно воспроизводить эту позицию имеют важное значение для точного прохождения курса лечения. При существующей тенденции к повышению общей дозы, увеличению дозы за фракцию и уменьшению объемов мишени тщательное выполнение работы и внимание к подготовке пациента приобретают еще большее значение.

Выбор оптимальной позиции пациента и метода его иммобилизации определяется с учетом данной клинической области и величины объема опухоли. Это может быть одним из наиболее эффективных методов минимизации дозы для OAR. При принятии решения о наиболее подходящем методе иммобилизации следует учитывать физическое состояние пациента и стадию заболевания. Пациенты могут иметь сопутствующие заболевания, влияющие на их способность занимать и поддерживать требуемое положение, и это необходимо учитывать. В случае паллиативного лечения приоритетом может считаться комфорт пациента, но при этом необходимо соблюдать точность в пределах согласованных параметров.

Применение приспособлений для иммобилизации включает использование детальной документации по референсным точкам. Должна быть предусмотрена учрежденческая референсная система, связывающая позицию стола с приспособлениями для иммобилизации и позиционирования. Индексированные системы облегчают этот процесс, но требуют обеспечения совместимости между приспособлениями и декой стола (как правило, все индексированные приспособления для иммобилизации также необходимо приобретать у одного и того же поставщика). Неопределенности перепозиционирования пациентов зависят от локализации на теле и используемых приспособлений для иммобилизации. Например, при иммобилизации головы и шеи в укладке наблюдались межпроцедурные вариации, достигающие 3 мм. При проведении процедур лечения в области таза без иммобилизации обычно возникают вариации в укладке в пределах 6–8 мм. Эти вариации могут достигать еще большей величины в грудном отделе. Получаемые ежедневно данные онлайн-визуализации для укладки в лечебном положении указывают на вариации в анатомии, которые могут достигать более 2 мм при проведении лечения в области головы и шеи и 10–20 мм в области таза [264, 265]. Неправильное позиционирование пациентов с заболеваниями головы и шеи потенциально может привести к нежелательному попаданию спинного мозга в область действия высокой дозы. Важным аспектом позиционирования и иммобилизации является обеспечение ясности информации, предоставляемой пациенту, а также уровень понимания им

важности сохранения постоянства своей позиции. Необходимо добиваться надлежащего сотрудничества со стороны пациента. Пациентам следует подробно разъяснять такие вопросы, как подготовка к процедуре, связанная с мочевым пузырем или кишечником. Необходимо тщательно обеспечивать баланс между соблюдением права пациента на приватность и исключением угрозы для позиционирования.

Приемлемый уровень точности может быть достигнут даже без усложнения систем, если аккуратно и внимательно выполнять операции по позиционированию и иммобилизации, основываясь на понимании основополагающих принципов, а не только на технических решениях. Обеспечение пациенту максимально возможного комфорта и тщательная подготовка и аккуратное применение приспособлений для иммобилизации позволяют минимизировать движения пациента и уменьшить недопустимые отклонения. Пациенты, испытывающие дискомфорт, чаще пытаются изменить свое положение и считают процедуру лечения более мучительной, чем в действительности. Изменения положения пациента можно избежать, если использовать одну позицию (а не заниматься перепозиционированием пациента в нескольких полях, например) для обеспечения воздействия всех полей облучения. Знания и навыки ТЛТ, выполняющих подготовку приспособлений для иммобилизации, также имеют значение, как показано в работе Malone et al. [266], в который было установлено, что эффективность использования любого приспособления для иммобилизации повышается, если ТЛТ лучше знают эти приспособления, что обеспечивает снижение частоты погрешностей при увеличении числа пациентов, получающих лечение. Хорошей практикой является визуальная проверка с помощью светового поля объема мишени и щажение здоровых тканей в местах облучения статическими полями. В современных методах с применением малых или динамических полей в качестве ориентира могут использоваться сложные поля.

6.3.1. Методы, обычно используемые для ежедневной верификации укладки пациента

6.3.1.1. Внешняя разметка

Точная разметка референсных точек и оконтуривание полей, будь то непосредственно на коже пациента или на приспособлении для иммобилизации, имеют важное значение. В течение многих лет кожные метки использовались для определения полной площади поля для проведения терапии, и во многих медицинских центрах мира они по-прежнему используются таким образом. Связанная с кожными метками

проблема чрезмерного доверия к ним заключается в их ненадежности. Кожа, особенно у пациентов с ожирением, подвижна по отношению к нижележащим органам, и смещение положения кожной метки может привести к тому, что она не будет адекватно отражать предполагаемый внутренний объем. Многие медицинские центры в настоящее время в качестве рутинной практики используют регулировку высоты кушетки для позиционирования, а не разметку на кожном покрове и латеральные лазеры. В этом методе определяется местоположение изоцентра на высоте относительно стола. Необходимо использовать четко размеченную жесткую линейку. Было показано, что в сочетании с жестким столом выбор высоты кушетки позволяет значительно повысить точность в переднем/заднем направлении по сравнению с центрированием по кожным меткам и с помощью лазерных центраторов [267, 268].

Объем влаги на коже также изменяется со временем, и это может приводить к размыванию или потускнению разметки. Татуировка — это идеальный вариант, но в некоторых культурах она может быть неприемлемой. Также татуировку иногда трудно отличить от пятен на коже, и важную роль в этом случае играет квалификация ТЛТ. В настоящее время имеются различные коммерческие изделия, которые позволяют решить эту проблему.

Линии разметки на коже и приспособления для иммобилизации должны быть четко выполненными и не должны быть слишком широкими. Широкие линии могут быть источником значительной неопределенности в позиционировании поля и в ходе лечения могут приводить к существенному сдвигу границ поля облучения. При повторной разметке из-за потускнения меток на коже необходимо тщательно обеспечивать точное воспроизведение положения. Ширина начальной и последующей меток имеет важнейшее значение, так как она может вносить значительные изменения в позиционирование. Лента, используемая для нанесения информации о поле на приспособлениях для иммобилизации, должна быть закреплена с минимальным количеством складок для обеспечения четкой разметки.

При проведении второй фазы лечения или интегрированной эскалации дозы (бустового повышения) необходимо разграничивать две фазы. В некоторых медицинских центрах в таких случаях используется другой цвет разметки.

6.3.1.2. Совмещение по костным ориентирам

С расширением возможностей визуализации лечебного объема в процессе проведения лечения меняется подход к использованию внешних кожных меток. В настоящее время кожные метки чаще всего

применяются для обозначения изоцентров и референсных точек для позиционирования с последующей визуализацией и верификацией поля до начала лечения. На сегодняшний день во многих медицинских центрах для согласования ежедневного объема лечения с первоначальной цифровой реконструированной рентгенограммой (ЦРР) используется костная анатомия. Костная анатомия стабильна по сравнению с кожными метками и, следовательно, позволяет повысить точность ежедневного позиционирования. Применительно к лечению простаты в работе Liu et al. [269] отмечается, что при разметке на коже, как правило, отступ планирования составляет 10 мм и отступ в заднем направлении равен 6–7 мм. Было обнаружено, что центрирование по кожным меткам приводило к занижению дозы РТВ более чем в 50% всех случаев как в положении на спине, так и в положении на животе, и установлено, что центрирование по костным ориентирам в обеих позициях обеспечивает существенное повышение точности. Еще большее улучшение достигается при использовании метода совмещения по мягким тканям.

6.3.1.3. Совмещение по мягким тканям

Очевидно, что совмещение по костной анатомии является наиболее точным в области головы и шеи. Вместе с тем, хотя костные ориентиры обеспечивают гораздо большую стабильность, чем кожная маркировка, они все же не идеальны в ситуациях, когда органы, находящиеся в костной полости, подвержены позиционному изменению. В работе Van Naaren et al. [270] было определено, что при лечении простаты отступы 8 мм являются недостаточными, если лечение проводится без верификации положения и коррекции укладки, или же только с совмещением по костной анатомии.

Метод совмещения по мягким тканям в настоящее время широко применяется, однако его использование зависит от наличия технологии и способности персонала правильно интерпретировать изображения. В исследовании Van der Vight et al. [271] установлено, что костная анатомия не отражает положения предстательной железы, так как движение органов является значительным, и совмещение по костным ориентирам могло приводить к значительному, неприемлемому отклонению. Рекомендовано использовать золотые фидуциальные маркеры и протокол коррекции в оффлайн-режиме для отслеживания положения простаты до начала лечения с целью уменьшения систематической погрешности в укладке, а также протокол онлайн-коррекции для сокращения случайной погрешности. Фидуциальные маркеры подходят не для всех условий, а также их положение может быть подвержено смещению в области имплантирования.

Появление ЛТВК позволило ежедневно проводить визуализацию, и в настоящее время можно обеспечивать более высокий уровень точности, чем когда-либо ранее [272].

С помощью ЛТВК можно уменьшить отступы и, соответственно, размеры PTV. Это было показано в работе Tournel et al. [273]; оказалось возможным уменьшить отступы для CTV-PTV у больных раком прямой кишки, получавших томотерапию, с 10–15 мм до 8 мм в латеральных направлениях, 11 мм в переднем направлении, 7 мм в заднем направлении, 10 мм в краниальном направлении и 12 мм в каудальном направлении.

6.3.1.4. Движение органов

Даже в случае прямого совмещения по мягким тканям положение внутренних органов может изменяться в течение времени доставки отдельной фракции. Это может быть связано с физиологическими процессами, такими как дыхание, глотание, сердцебиение, наполнение кишечника или мочевого пузыря. В условиях, когда аккуратное и внимательное выполнение операций по позиционированию и иммобилизации могут значительно повысить уровень точности, были предприняты усилия, направленные на максимально возможное уменьшение движения органов, поскольку оно также может оказывать значительное влияние на точность, особенно при выполнении 3D-КЛТ или ЛТМИ, в случае которых предусматривается очень маленький отступ на погрешности. Смещение предстательной железы, происходящее в результате наполнения мочевого пузыря или кишечника и деформации органов, может быть весьма значительным. В работе Bauley et al. [274] было установлено, что движение предстательной железы во время фракционированного курса лечения может достигать 5–10 мм в переднезаднем (AP) направлении, 1–2 мм в латеральном направлении и до 10 мм в верхне нижнем (superior-inferior) направлении. В исследовании Muren et al. [275] документально зафиксировано как значительное внутреннее движение мочевого пузыря, так и существенное изменение укладки пациента в результате наполнения мочевого пузыря при радикальной лучевой терапии рака мочевого пузыря. В грудной клетке нормальное дыхание может привести к значительному смещению положения как легочных, так и грудных объемов. Например, в работе McNair et al. [276] сообщается о движении органов при дыхании, которое может составлять 6–18 мм, что приводит к появлению отступов для PTV в диапазоне от 15 до 20 мм. В области головы и шеи регулярно наблюдаются изменения положения гортани в результате глотания.

6.3.1.5. Референсные точки

Если исходная референсная точка, определенная при получении данных КТ, требует смещения изоцентра, это должно протоколироваться с особой тщательностью во избежание неправильной интерпретации поступательного перемещения стола. Положение изоцентра должно быть верифицировано по ЦРР в момент первого сеанса терапии. В исследовании Klein et al. [277] неправильное использование координат, не обязательно всегда обусловленное смещением, было признано самой распространенной погрешностью. Было также отмечено, что если неправильно полученные координаты вводятся в СПВ, то погрешность закрепляется. Королевский колледж радиологов, а также МКРЕ, рекомендуют использовать в отделении лучевой терапии однокоординатную систему. В ней указывается положение изоцентра относительно точки укладки, задающей поступательные направления и вращение вокруг осей [18, 278]. И в этом случае большинство погрешностей, связанных с системами координат, может быть выявлено и исправлено с помощью визуализации при проведении первоначального лечения. Метод визуализации в процедурном кабинете может предусматривать использование портальной визуализации с применением пленки, электронных устройств портальной визуализации (систем EPID) или любого другого устройства для ЛТВК в зависимости от конкретной ситуации и местных ресурсов. Следует обеспечивать, чтобы полученные изображения анализировались в соответствии с внутриучрежденческой политикой, определяемой бригадой специалистов, в состав которой входят онкологи и ТЛТ, и медицинские физики при этом координировали реализацию методологии анализа изображений.

При подготовке пациента к лечению необходимо учитывать все индивидуальные факторы для того, чтобы обеспечить максимальную стабильность и воспроизводимость в течение всего курса лечения. Внимательное выполнение работы на этом этапе процесса позволяет максимально эффективно использовать нередко ограниченные ресурсы, уменьшить трудности, связанные с укладкой, и свести к минимуму необходимость повторного проведения процедур.

6.3.2. Позиционирование и иммобилизация с учетом конкретной локализации

6.3.2.1. Область таза

Для пациентов, получающих лечение в области таза без иммобилизации, обычны вариации в укладке в пределах 6–8 мм. Вместе с тем оптимальный метод иммобилизации остается предметом споров: в исследовании Song et al., опубликованном в 1996 году, не было обнаружено значительных вариаций положения при отсутствии иммобилизации, но при условии очень аккуратного выполнения процедуры укладки [279], и в работе Malone et al. [266] было показано снижение общей неопределенности при увеличении количества пациентов, получивших лечение с применением одной системы иммобилизации. Аккуратное и внимательное выполнение операций по укладке является важным условием точной подготовки и доставки лечения, впоследствии экономит время и снижает риск недопустимых отклонений. Дальнейшее повышение эффективности работы обеспечивается за счет более тщательного изучения систем иммобилизации.

Несколько исследований показали, что простая система подставки для ног позволяет эффективно сводить к минимуму тазовые движения, и что аккуратное и внимательное выполнение операций по первоначальному позиционированию может быть затратоэффективным, но обеспечивающим достижение хороших результатов. В исследовании van Herk et al., проведенном в 1995 году [280], установлено, что поворот ноги является вторым наиболее важным фактором, влияющим на стабильность положения при лечении больных раком предстательной железы. В работе Baumert et al. было подтверждено, что иммобилизация и фиксация нижней части ноги уменьшает поворот во фронтальной плоскости [281].

Дискуссия, касающаяся использования опорной панели для положения на животе (belly board), продолжается. Лечение в положении на животе имеет свои преимущества в отношении дозы, доставляемой к прямой кишке и кишечнику, но они часто нивелируются из-за сложностей, связанных с укладкой, стабильностью положения и воспроизводимостью. В работе Robertson et al. [282] установлено, что в положении на животе требуется более значительная долечевная корректировка даже в случае иммобилизации пациента, и это следует учитывать при определении сроков назначения лечения. В исследовании Bayley et al. [274] не обнаружено различий в неопределенности при положении на животе и на спине, но отмечено значительно меньшее движение предстательной железы в положении на спине и увеличение числа долечевных коррекций в случае положения на животе, что потребовало компенсирующего увеличения

размеров PTV. В этом исследовании было установлено, что после коррекции на движение органов достигается статистически значимое улучшение при всех уровнях дозы для OAR. Положение оптимума до сих пор является предметом дискуссий, и различные исследования часто приходят к разным выводам. Важно оценивать каждого пациента индивидуально и предварительно выбирать для лечения в положении на животе только тех пациентов, которые могут стабильно сохранять положения лежа на животе.

Удобное положение руки, когда пациент находится в положении на спине, помогает сохранять стабильность позиции [283]. При использовании слепка, изготавливаемого вакуумным формованием, он должен быть достаточно длинным, чтобы полностью поддерживать позвоночник пациента; он не должен растягивать кожу пациента, а боковые края должны быть достаточно низкими, чтобы обеспечивать видимость боковых татуировок [284].

Вес пациента может изменяться в течение курса лечения, что может влиять на дозовое распределение. Может происходить потеря веса из-за болезни или побочных эффектов, но возможно и увеличение веса, если пациент проходил гормональную терапию в рамках схемы лечения. Целесообразно иметь данные об исходной массе тела, которые использовались в процессе симуляции, для сравнения в случае необходимости. Такие изменения массы сопряжены с изменениями объема с течением времени и могут приводить к позиционным сдвигам.

В случаях, когда применяется метод наполнения мочевого пузыря, симуляция должна проводиться в тех же самых условиях. Этот метод должен обеспечивать достижение желаемых граничных доз, при этом пациент должен чувствовать себя достаточно комфортно, чтобы сохранять свою позицию. Способность мочевого пузыря к наполнению может изменяться к концу лечения. Это также относится и к ректальному наполнению. Существует значительная связь между растяжением прямой кишки на момент планирования и расчетом NTCP/TCP, что приводит к значительному увеличению частотности биохимических неудач и ухудшению исхода заболевания [285]. В исследовании Heemsbergen et al. [286] это подтверждается, а также сообщается о значительном снижении контроля опухоли в подгруппе участвовавших в исследовании пациентов с большой прямой кишкой (объем ≥ 90 см³) в момент планирования КТ.

6.3.2.2. Торакальная область

Вариации положения у пациентов, получающих лечение в торакальной области, еще более значительны, чем при проведении терапии в других частях тела, и поэтому в таких случаях необходимо применять

приспособление для иммобилизации. Более высокая степень комфорта пациента в условиях ограниченной иммобилизации становится возможной в результате внедрения ЛТВК и ежедневного проведения визуализации пациентов до начала доставки лечения. Этот вопрос, однако, необходимо тщательно рассматривать в контексте имеющихся ресурсов и возможностей персонала. Необходимо учитывать факторы глотания, дыхания и движения диафрагмы. Рекомендуется использовать опорную панель для молочной железы («Маммоборд») и легочную опорную панель и точно фиксировать референсные положения всех элементов. Эти панели следует позиционно привязывать к процедурной кушетке и желательнее закреплять в требуемом положении. В исследовании трех приспособлений для иммобилизации, предназначенных для интраторакальной терапии, результаты которого были опубликованы в работе O'Shea et al. [287], было установлено, что недопустимые отклонения возрастали, когда позиционирование пациента осуществлялось только с опорной подставкой для головы. Стабильность положения руки необходима для обеспечения точной воспроизводимости в торакальной области.

Для обеспечения стабильности положения и воспроизводимости результатов лучевой терапии молочной железы рекомендуется использовать опорную панель для молочной железы («Маммоборд»). Трудности с позиционированием руки могут возникать в случае КТ-сканнеров с малым диаметром апертуры, и рекомендуется планирование КТ с применением панели «Маммоборд» для сведения к минимуму дозы облучения легких и сердца. В работе Canney et al. [288] сообщается о снижении на 60% средней дозы на сердце и сокращении на 32% максимальной дозы при облучении с левой стороны с использованием опорной панели для молочной железы («Маммоборд») с рукой над головой по сравнению с процедурой без устройства «Маммоборд» и отведенной и согнутой под углом 90° ипсилатеральной рукой. Техника задержки дыхания также используется для снижения дозы на сердце при облучении левой молочной железы [289].

6.3.2.3. Область головы и шеи

Неопределенности перепозиционирования пациентов зависят от участка тела и используемых приспособлений для иммобилизации. Сообщалось о средней погрешности до 10 мм в укладке иммобилизованных пациентов с заболеваниями головы и шеи [290]. При лечении области головы и шеи следует использовать систему иммобилизирующих масок с 3–5 точечной фиксацией. Для повышения стабильности на верхнюю часть

головы надевается иммобилизирующая маска с 5-точечной фиксацией. При подготовке приспособления для иммобилизации необходимо тщательно учитывать местоположение точки приложения терапии.

При включении в объем лечения надключичных лимфатических узлов в нижней части шеи рекомендуется использовать маску с 5-точечной фиксацией. Кожные реакции, особенно в области шеи с тонкой кожей, могут быть очень тяжелыми и усиливаться при использовании приспособления для иммобилизации. В некоторых медицинских центрах принято вырезать в маске участок, в котором происходит непосредственное воздействие на кожу. При наличии таких вырезов следует обеспечивать, чтобы не нарушалась общая стабильность маски. Вместе с тем эту процедуру невозможно применять при использовании ротационных методов ЛТМИ, и необходимо обратить внимание на дополнительную дозу облучения кожи, которая может быть получена при использовании таких методов. Следует также отметить, что сканирование для планирования лечения должно выполняться с идентичной конфигурацией маски, которая будет использоваться на аппарате для терапии.

Альтернативой являются индивидуализированные для данного пациента подголовники (опорные подставки для головы). В исследовании Houweling et al. [291] было проведено сравнение стандартных с индивидуализированными опорными подставками для головы и подтверждено, что при использовании индивидуализированных подставок обеспечивается значительное улучшение воспроизводимости и стабильности. Было подтверждено снижение как систематической, так и случайной погрешности, связанной с межфракционными вариациями, со статистически значимым уменьшением вращения позвонков C1–C3.

6.3.2.4. Конечности

При облучении конечностей возникают особые проблемы с позиционированием и иммобилизацией. Важно сохранить полоску кожи и подкожной клетчатки для поддержания адекватного лимфатического дренажа и минимизации побочных эффектов после лечения. В случае исключения воздействия, связанного с нижней конечностью, вторая конечность может создавать дополнительные трудности. Поворота конечности можно избежать путем соответствующей иммобилизации.

6.3.2.5. Подготовка и хранение приспособлений для иммобилизации

Следует обеспечивать, чтобы иммобилизационные маски были жесткими для обеспечения максимальной стабильности и воспроизводимости и аккуратно хранились во избежание деформации. Все используемое вспомогательное оборудование, включая иммобилизационные маски, должно иметь маркировку с четко видимыми данными о пациенте. Подготовка приспособлений для иммобилизации должна включать использование детальной документации по референсным точкам. Следует разработать политику, предусматривающую создание учрежденческой референсной системы, которая позволяет связывать позицию стола с индексированием или маркировкой приспособлений для иммобилизации и позиционирования. Повторное использование термопластичных материалов следует ограничивать сроком их полезной службы, так как слишком частое повторное использование приводит к потере жесткости и ухудшению иммобилизации.

6.3.3. Процедурная кушетка или процедурный стол

Процедурная кушетка может сама по себе быть источником недопустимых отклонений. Наиболее стабильным материалом, используемым в настоящее время для деки стола, является углеродное волокно. Следует избегать применения гибких вставок, так как их форма может измениться при длительном использовании [268, 271, 292]. Для щажения кожи и сохранения контура пациента можно использовать жесткие приспособления. В целом, следует избегать использования пенных матрасов, но тонкий матрас может быть полезен, например, при проведении процедуры однопольного облучения позвоночника в положении на животе, когда жесткий стол может вызывать сильную боль или дискомфорт.

Что касается дозиметрического эффекта процедурной кушетки, то в работе Pulliam et al. [293] было оценено влияние кушетки и рельсовых направляющих в случае пяти пациентов, которым проводилась как восьмипольная ЛТМИ, так и двухдуговая ротационная терапия с модуляцией объема (РТМО) для лечения предстательной железы. Кушетка привела к среднему снижению назначенной дозы (по сравнению с планированием, в котором кушетка игнорировалась) для лечения предстательной железы на 4,2% и 2,0% в случае ЛТМИ и на 3,2% и 2,9% при проведении РТМО с рельсовыми направляющими в положении снаружи и внутри, соответственно. Эти потери являются клинически неприемлемыми при утверждении планирования лечения. Общее влияние этих потерь было изучено с помощью моделирования вероятности контроля опухоли

(ТСР), и было показано, что максимальное снижение ТСР, обусловленное игнорированием эффекта кушетки в процессе лечения, составляет 10,5%. Этот эффект относительно велик, и его следует учитывать при планировании лечения не только при проведении ЛТМИ и РТМО, но и всех других видов терапии.

6.3.4. Лазерная световая система

Точная лазерная световая система играет важную роль в обеспечении точного позиционирования и воспроизводимости позиции. Центральная установленная сагиттальная лазерная система с двумя латеральными лазерами — это традиционная схема для распрямления пациента и предотвращения вращательной погрешности. В регулярные ежедневные тесты следует включать простые проверки точности лазерной системы. В спецификации указана характеристика точности лазерного центрирования в диапазоне 1–2 мм с уровнем действий 2 мм [223, 264, 294, 295].

6.3.5. Сводная информация о процедурах иммобилизации и связанных с ними неопределенностях

Как указано выше, было разработано множество процедур иммобилизации. Опубликованные в последнее время сводные данные о различных приспособлениях для иммобилизации приводятся в таблице 9 с количественными оценками ожидаемых неопределенностей для различных анатомических областей тела.

ТАБЛИЦА 9. СРАВНЕНИЕ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ И ОЖИДАЕМЫЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ОБЛАСТЕЙ
(адаптировано из [296])

Анатомическая область	Приспособление для иммобилизации	Ожидаемая неопределенность (Средняя погрешность в укладке)	Справочные материалы
Внутричерепное пространство	Стереотаксическое головное кольцо	1,0 мм	[297]
	TALON	1,38 ± 0,48 мм	[298]
	Рама GTC	2,00 ± 1,04 мм	[299]

ТАБЛИЦА 9. СРАВНЕНИЕ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ ДЛЯ
ИММОБИЛИЗАЦИИ И ОЖИДАЕМЫЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ДЛЯ
РАЗЛИЧНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ОБЛАСТЕЙ

(адаптировано из [296]) (продолжение)

Анатомическая область	Приспособление для иммобилизации	Ожидаемая неопределенность (Средняя погрешность в укладке)	Справочные материалы
	Прикусной блок HeadFIX	<2,0 мм	[300–302]
	Термопластичные масочные системы	1,59 ± 0,84 мм	[303]
		2,1 ± 1,0 до 2,7 ± 1,5 мм	[304]
		3,17 ± 1,95 мм	[299]
Голова и шея	Термопластик S-типа	3,1 ± 1,6 (ориентиры sup.) и 8,0 ± 4,5 (ориентиры inf.)	[305]
	Система Bear claw (медвежий коготь)	2,8 ± 0,9 (ориентиры sup.) и 8,0 ± 5,5 (ориентиры inf.)	
Позвоночный столб	Винтовая фиксация позвоночного отростка	2 мм	[306]
	Слепок тела со стереотаксической рамой	≤3,6 мм	[307]
	Индивидуальная стереотаксическая рама	Точность позиционирования 2–3 мм	[308]
	Маски для туловища и головы из Scotch-cast	Шейный отдел: 0,3 ± 0,8 мм ant. pos., –0,1 ± 1,1 мм lat., 0,1 ± 0,9 мм sup. inf.	[309]
		Грудной отдел: 0,3 ± 0,8 мм ant. pos., 0,8 ± 1,1 мм lat., 1,1 ± 1,3 мм sup. inf.	

ТАБЛИЦА 9. СРАВНЕНИЕ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ ДЛЯ
ИММОБИЛИЗАЦИИ И ОЖИДАЕМЫЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ДЛЯ
РАЗЛИЧНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ОБЛАСТЕЙ

(адаптировано из [296]) (продолжение)

Анатомическая область	Приспособление для иммобилизации	Ожидаемая неопределенность (Средняя погрешность в укладке)	Справочные материалы
		Поясничный отдел: 0,0 ± 0,9 мм ant. pos., -0,7 ± 1,3 мм lat., 0,5 ± 1,6 мм sup. inf.	[309]
Легкие	Ложe Alpha/Vac-Lok	5–9 мм	[310-312]
Легкие — СЛТТ	Абдоминальное сжатие	5–8 мм	[313]
	(Рама для тела Elekta)	3,4 мм ant. pos., 3,3 мм lat., 4,4 мм sup. inf.	[314]
		2 мм	[315]
		2 мм	[316]
		~5 мм	[317]
	Абдоминальное сжатие (рама для тела Leibinger)	1,8–4 мм	[318]
	BodyFIX	2,5 мм	[319]
		0,3 ± 1,8 мм ant. pos., -1,8 ± 3,2 мм lat., 1,5 ± 3,7 мм sup. inf.	[320]
Молочная железа	«Маммоборд» с опорой для рук	-1,7 ± 2,8 мм ant. pos., 1,2 ± 3,7 мм sup. inf.	[321]
	Vac-Lok	-1,8 ± 2,9 мм ant. pos., 0,4 ± 2,3 мм sup. inf.	
Брюшной отдел	BodyFIX	~2 мм ant. pos., ~2 мм lat., ~6 мм sup. inf.	[322]

ТАБЛИЦА 9. СРАВНЕНИЕ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ И ОЖИДАЕМЫЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ОБЛАСТЕЙ

(адаптировано из [296]) (продолжение)

Анатомическая область	Приспособление для иммобилизации	Ожидаемая неопределенность (Средняя погрешность в укладке)	Справочные материалы
	Рама для тела Elekta	3,7 мм lat., 5,7 мм sup. inf.	[313]
	Рама для тела Leibinger	1,8–4,4 мм	[323]
Предстательная железа	Общая опора для ног	6,5 мм	
	Полное ложе Alpha	6,0 мм	[266]
	HipFix (термопласт)	4,6 мм	
	Vac-Lok	4,6 ± 3,5 мм (простата) и 7,6 ± 4,7 мм (семенные пузырьки)	[324]
	BodyFIX	3,0 ± 1,29 мм	[325]
Таз в положении на животе	Опорная панель для положения на животе	4,5 мм ant. pos., 3,2 мм lat., 4,2 мм sup. inf.	[326]

Примечание. sup. — верхний (англ. superior); inf. — нижний (англ. inferior); ant. pos. — передний-задний (англ. anterior-posterior); sup. inf. — верхний-нижний (англ. superior-inferior); lat — латеральный (англ. lateral).

6.4. СИСТЕМЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Визуализация при лучевой терапии обычно проводится для планирования лечения до начала лечения и для целей позиционирования, верификации, оценки и повторного планирования в ходе лечения. Визуализация для целей планирования лечения часто проводится на специальных аппаратах, таких как КТ или ПЭТ/КТ и МРТ-сканеры и

(КТ) симуляторы в отдельных кабинетах. Визуализация, выполняемая во время лечения в целях позиционирования и верификации, как правило, осуществляется с использованием соответствующего оборудования в процедурном кабинете.

Неопределенности, связанные с визуализацией в процессе лучевой терапии, носят в основном геометрический характер, поскольку основной целью визуализации является точное нацеливание пучка на мишень как при планировании лечения, так и при его проведении. Факторы, вносящие вклад в неопределенности, связанные с визуализацией, в основном делятся на две категории в зависимости от их происхождения:

- геометрическая калибровка и стабильность систем визуализации;
- реконструкция и регистрация изображений.

Другим важным вопросом является чувствительность и специфичность системы (систем) визуализации в оконтуривании (в рамках процесса планирования лечения) или идентификации (в рамках процесса доставки лечения) как объемов мишени, так и OAR. Некоторые из этих вопросов рассматриваются в разделе 5; ниже будут приведены некоторые дополнительные замечания. Определение и оконтуривание анатомических областей интереса (ОИ) является одним из самых сложных вопросов в проведении 3D-КЛТ и ЛТМИ. В последнем случае процесс оптимизации не позволяет ограничивать дозу в структурах, которые не были должным образом очерчены.

В указанном разделе более подробно описаны источники неопределенности в визуализации для лучевой терапии и их характер в случае систем визуализации различного типа, используемых в лучевой терапии.

6.4.1. Качество изображения, чувствительность и специфичность

Спецификация требований, предъявляемых к качеству изображения, во многом зависит от предназначения изображений. При использовании изображений для оконтуривания мишени и определения OAR качество изображения должно обеспечивать достаточную чувствительность и специфичность для однозначной и точной идентификации различных структур. (Чувствительность выражается числом истинно положительных результатов, деленным на число истинно положительных результатов плюс число ложноотрицательных результатов, а специфичность — это число истинно отрицательных результатов, деленное на число истинно отрицательных результатов плюс число ложноотрицательных результатов).

Снижение качества изображения неизбежно приводит к большим внутри- и межнаблюдательным вариациям в очерчивании мишени. Применительно к использованию только данных КТ, полученных при планировании, в работе Van de Steene et al. [327] сообщается о больших межнаблюдательных вариациях в установлении GTV в случае опухолей легких, а также в определении клинической значимости этого объема. Одним из решений, направленных на уменьшение этих вариаций, является сочетание нескольких разных визуализационных модальностей [114, 328] при условии обеспечения надежной регистрации изображений и квалифицированной интерпретации результатов радиационным онкологом в случае различных визуализационных модальностей, поскольку каждая визуализационная модальность отображает разную информацию и характеризуется своими собственными ограничениями. Эти клинические аспекты более подробно рассматриваются в подразделах 5.1 и 5.2.

Чувствительность и специфичность также следует оценивать применительно к методам визуализации, используемым для визуального контроля в процедурном кабинете. Низкое качество изображения затрудняет регистрацию специалистами, проводящими наблюдение, изменения ежедневных снимков относительно референсного изображения (например, в случае большой межнаблюдательной вариабельности в кранио-каудальной позиции пациентов с простатитом при использовании изображений низкого качества системы EPID [329]), но также может повлиять и на точность автоматизированных средств регистрации и автоматического детектирования имплантированных фидуциальных маркеров. При использовании алгоритмов для автоматической регистрации или детектирования пользователю рекомендуется оценивать эффективность работы системы при разных параметрах получения изображения (например, определять пределы качества изображения, при превышении которых будут происходить сбои в работе алгоритма), а также вводить в действие соответствующие учрежденческие протоколы визуализации.

6.4.2. Геометрическая калибровка систем визуализации

Независимо от своего места нахождения — в процедурном кабинете или вне процедурного кабинета — системы визуализации предназначены для эффективного представления изоцентра аппарата для терапии, за исключением случаев, когда для визуализации используется фактический лечебный пучок. Одним из наиболее важных факторов в обеспечении точности системы визуализации является ее геометрическая калибровка относительно соответствующей геометрии терапевтической системы. Это включает калибровку изоцентра визуализации (или в случае

неизоцентрических систем, в более общем смысле, центрирование пучка излучения относительно положения пациента), коллимации пучка, подвижных элементов системы позиционирования, отсчетных шкал или линеек, любых вторичных систем позиционирования, используемых в сочетании с системой визуализации (таких как независимые лазерные центраторы или световые поля), а также калибровку точности системы направления лечебного пучка (например, систем стробирования с синхронизацией по дыхательному циклу и отслеживания дыхания). В случае визуализации для планирования лечения основная задача заключается в создании точного и известного геометрического представления пациента, на которое можно точно наложить геометрию лечения. При визуализации для целей позиционирования и верификации в процессе лечения задачей является как можно более точное воспроизведение геометрии лечения с помощью системы визуализации.

Геометрическая калибровка в основном выполняется с использованием фантомов с четко определенной геометрией, подходящей для визуализации. Часто система визуализации поставляется производителем с изготовленным на заказ фантомом (фантомами) для калибровки. Фантом чаще всего содержит один или несколько радионепрозрачных (рентгеноконтрастных) маркеров, расположенных по схеме, облегчающей калибровку до соответствующей геометрии в 2, 3 или 4D (четвертым измерением является время). Примеры фантомов со встроенными шарикоподшипниковыми фидуциальными маркерами для 3D-геометрической калибровки стереоскопической системы визуализации и изоцентрической вращательной моноскопической системы визуализации показаны на рис. 27. Процесс калибровки может, например, включать позиционирование фантома в геометрическом центре терапевтической системы (путем визуализации с помощью лечебного луча либо с помощью вторичной системы позиционирования, уже откалиброванной для терапевтической системы), получение по меньшей мере двух изображений фантома, например, под прямыми углами, вычисление соответствующего геометрического центра системы визуализации и последующую калибровку по геометрическому центру лечебной системы.

Количественная оценка геометрической точности системы визуализации на основе фантомной калибровки может включать определение, например, в случае бортовой системы визуализации для конусно-лучевой КТ: расстояния между радиологическим изоцентром системы визуализации и механическим изоцентром системы лечения, диаметров эллипсоида изоцентра системы визуализации, стандартных отклонений положения «челюстей» коллиматора пучка (на расстоянии изоцентра), стандартных отклонений положения вытянутой панели

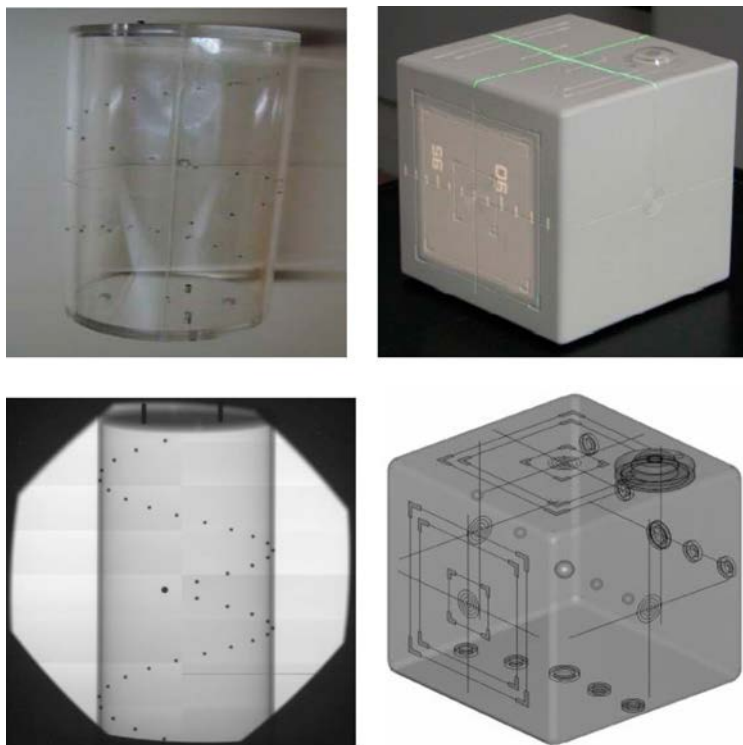


РИС. 27. Фантомы для 3D-геометрической калибровки с использованием известных внешних средств и внутренних структур. (Иллюстрация любезно предоставлена U. Oelfke и J. P. Bissonnette.)

генератора пучка и детектора и стандартных отклонений положения вращения гантри. В некоторых системах данные фантома используются для повторной калибровки изоцентра визуализации относительно изоцентра лечения (например, в системах визуализации, смонтированных в процедурном кабинете; см. подраздел 6.4.10.2). В других системах используется информация, полученная в процессе реконструкции изображения (например, при применении бортовых систем конусно-лучевой КТ (КЛКТ), как указано в подразделе 6.4.10.1).

6.4.3. Реконструкция изображения

Все рентгеновские системы визуализации в основном состоят из генератора пучка и детекторного устройства в конфигурации с веерным, либо конусным пучком. Пользователь системы получает обработанное

изображение, а не необработанные данные, поступающие с детекторного устройства. Уровень обработки, необходимый для получения полезного изображения, зависит от нескольких факторов, таких как размер пучка и детектора (веерный или конический пучок, линейный или матричный детектор), является ли результирующее изображение в формате 2, 3 или 4D, тип детектора (например, диоды, ионизационные камеры, пленочные или плоскопанельные детекторы), вспомогательные вставки (фильтры), качество пучка и желаемый контраст изображения. Обработка (т.е. реконструкции изображения) влияет на качество изображения в отношении как пространственных размеров, так и контрастности и шума изображения, и эти факторы также влияют на точность, связанную с использованием изображения.

Характеристики качества изображения, связанные с пространственными размерами, включают пространственное разрешение изображения (зависящее как от размеров детекторов, так и расстояния между ними) и пространственные искажения изображения. Качество изображения, кроме того, характеризуется отношением сигнал-шум, контрастностью изображения и наличием артефактов. Артефакты изображения могут быть серьезным источником ухудшения качества изображения (и, следовательно, снижения точности) и могут включать, например, артефакты в виде полос, обусловленные наличием объектов с высоким Z при проведении рентгеновской КТ с киловольтным (кВ) напряжением, эффекты двоения, вызванные релаксацией детектора и коррекцией разницы во времени, дыханием пациента и изменением анатомии во время получения изображения (например, типичные артефакты КЛКТ), а также чашевидные артефакты при проведении конусно-лучевой КТ, вызванные изменением толщины тела пациента. Типичный пример влияния реконструкции изображения приведен на рис. 28, на котором показан радионепрозрачный маркер, встроенный в антропоморфный фантом, на снимках, полученных двумя разными способами (последовательная и спиральная КТ). Плохая реконструкция в последнем случае затрудняет точное определение геометрического центра маркера. Современные алгоритмы для реконструкции имеют фильтры для коррекции этих артефактов, и пользователям рекомендуется проводить оценку этих эффектов применительно к различным процедурам, используемым в клинической практике.

Оптимизация и калибровка параметров реконструкции изображения часто осуществляется с помощью фантомов со специальными функциями, предусмотренными для данной цели, например фантомов, содержащих объемы разной плотности и с разным атомным составом, и пространственных моделей с различным разрешением (например, в виде полос с различной шириной и разным расстоянием между ними). На рис. 29 показан пример

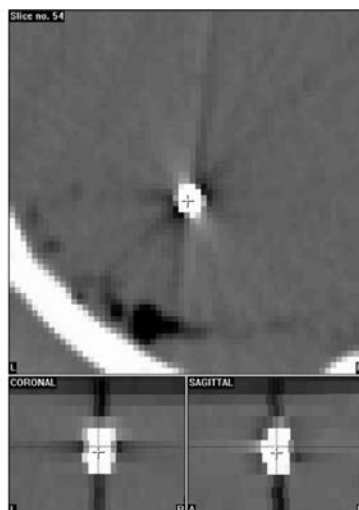
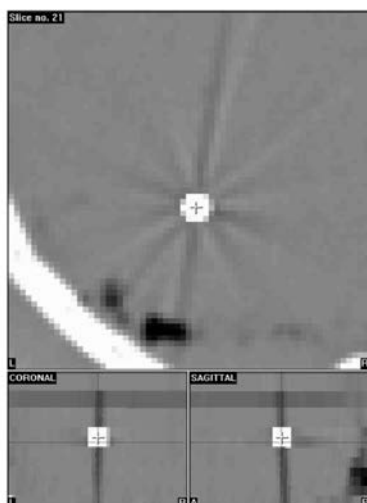


РИС. 28. Слева: осевая реконструкция свинцового шарика диаметром 0,2 см на основе данных КТ антропоморфного фантома с использованием последовательного режима сканирования с толщиной среза и перемещением 0,2 см. Справа: аналогичная осевая реконструкция этого же свинцового шарика с использованием режима спирального сканирования (толщина среза и перемещение 0,2 см), иллюстрирующая увеличение артефактной полосы. (Иллюстрации любезно предоставлены D. Verellen.)

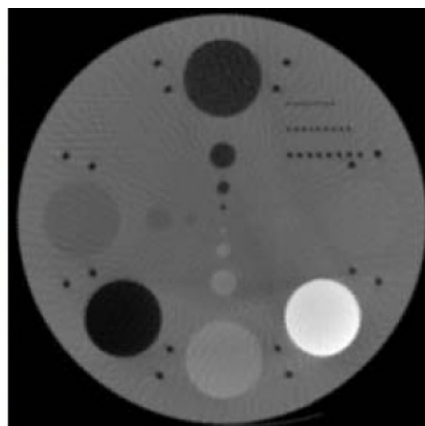


РИС. 29. Изображение фантома, используемого для оптимизации качества изображения (слева) и ось КТ-изображения фантома (справа). (Иллюстрации любезно предоставлены фирмой «Сименс».)

фантома, используемого для КТ-визуализации, с четко определенными областями с разной плотностью и разным составом, а также с разными пространственными формами. Фантом можно визуализировать с разными настройками параметров получения и обработки изображения для оптимизации качества изображения в различных условиях.

Оптимизация качества изображения может привести к составлению таблицы настроек, оптимальных для различных целей визуализации, которые будут включены (предпочтительно автоматически) в методы визуализации для данного устройства. В идеале следует обеспечивать, чтобы калибровка приводила к количественной оценке точности, связанной с различными процедурами визуализации. Такая количественная оценка, однако, редко выполняется на практике, что объясняется, в частности, тем, что это предполагает проведение большой работы по оценке точности, связанной с различными геометриями, контрастами и используемыми методами, и поэтому имеет ограниченное практическое применение. В случае систем визуализации, используемых для целей позиционирования, ограничивающим фактором в действительности становится общая точность процесса регистрации и оценки, независимо от того, выполняется ли он автоматически или вручную (см. подраздел 6.4.9).

С этим связан и вопрос о качестве ЦРР, генерируемых СПЛ, поскольку эти ЦРР могут использоваться несколькими системами визуального контроля для привязки положения пациента на процедурной кушетке к идеальному положению, оцененному в СПЛ. Важно понимать влияние качества изображения КТ (например, пространственного разрешения и толщины среза), а также алгоритма реконструкции на геометрическую точность и видимость соответствующей информации на ЦРР. Следует разрабатывать протоколы визуализации для различных локализаций болезни, анатомических областей и методов. Для гарантии качества ЦРР необходимы специальные тесты в программе ОК, предназначенной для СПЛ [28].

6.4.4. Визуализационная доза

Получение рентгеновских изображений подразумевает доставку дозы ионизирующего излучения к пациенту в визуализируемом объеме. Важность визуализационной дозы в условиях, когда пациент получает большую терапевтическую дозу, является весьма спорным вопросом. Обоснованность применения принципа «на разумно достижимом низком уровне» (ALARA) следует анализировать с точки зрения способности увеличенной визуализационной дозы содействовать усилению терапевтического эффекта. Следует также учитывать, что использование

экстенсивной визуализации может обеспечить уменьшение объема, облучаемого терапевтическими дозами, и, таким образом, снижение общей интегральной дозы для пациента и, следовательно, уменьшение потенциально токсичных доз для здоровых тканей.

Вместе с тем важно обеспечивать надлежащую оценку дозы облучения при визуализации в лучевой терапии, с тем чтобы фактическая визуализационная доза, полученная пациентом, была достоверно определена. Это необязательно влияет на качество дозы, получаемой в терапевтических целях (за исключением случаев, когда визуализационная доза не отражена в плане лечения, что бывает редко), но является мерой радиационной защиты. Вопросы управления визуализационной дозой во время ЛТВК были тщательно рассмотрены в докладе ЦГ № 75 ААФМ [330], а также в недавно опубликованном докладе ЦГ № 179 ААФМ [331]. В этом случае также трудно получить объективные данные, поскольку визуализационная доза связана с требуемым качеством изображения, и ответственность за соблюдение принципа ALARA возлагается на пользователя. Например, если изображения должны использоваться для локализации костных структур при проведении КЛКТ до начала лечения (например, в области головы и шеи), требования к качеству изображения менее строгие по сравнению с ситуацией, когда требуется контрастирование для мягких тканей (например, предстательной железы и прямой кишки). В первом случае визуализация может быть проведена с пониженным качеством изображения и, следовательно, со значительно меньшими дозами по сравнению со вторым случаем при одинаковой геометрической точности. Другой вопрос, который необходимо учитывать, это требуемая частота визуализации. В некоторых случаях достаточным может быть еженедельное сканирование в сочетании с соответствующей методикой позиционирования и определением отступа для РТВ; в других случаях необходимо проводить ежедневную визуализацию, а в случае 4D-терапии с респираторной корреляцией процесс лечения подразумевает получение большого числа изображений. Следует признать, что некоторые методы визуализации в первую очередь связаны с получением поверхностной или кожной дозы (например, при использовании рентгеновских систем с кВ-излучением), в то время как другие методы обеспечивают доставку дозы глубже в объеме тела пациента (например, в случае МВ-КТ).

В недавно проведенном исследовании была продемонстрирована возможность использования кВ-источника рентгеновского излучения в коммерческой СПЛ для расчета дозы для пациента в результате проведения ЛТВК-процедур [332]. Смоделированные профили совпали с измеренными с точностью до 5%. Таким образом, это может стать процедурой, включающей общую визуализацию и терапевтическую дозу как часть оптимизации

метода лечения в процессе планирования лечения. В исследованиях методом Монте-Карло [333–335] отмечается, что доза облучения кости в три-четыре раза выше, чем доза облучения ткани при проведении процедур кВ-КЛКТ, и это может становиться важным фактором накопления данной дозы в течение многофракционного курса терапии с ежедневным визуальным контролем. Иными словами, радиационный онколог должен обосновывать пользу от дополнительной визуализационной дозы. Для точной оценки необходимо определить дозу облучения пациента, генерируемую системой, и влияние различных настроек и методов получения изображения.

6.4.5. Рентгеновский симулятор

Установленный в отдельном помещении симулятор используется для прямого планирования 2D-терапии либо для верификации подготовленного плана лечения путем визуализации в проекции со стороны пучка сложных терапевтических полей. Симулятор состоит из гантри в виде С-дуги с изоцентрической геометрией и коллимацией пучка, аналогичной коллимации аппарата для терапии. Визуализация обычно может проводиться как в режиме радиографической (рентгенографической), так и флюороскопической визуализации, и симулятор оснащен автоматической регулировкой яркости для оптимизации качества изображения во время включения пучка.

В последних моделях симуляторов предусматриваются следующие функции: выбор основанных на анатомии методов; автоматическая коррекция искажений изображения; сохранение последнего изображения; верификация полей МЛК; различные средства для просмотра изображений и манипуляции с ними с аннотацией; печать изображений на пленку или бумагу; экспорт в формате DICOM (стандарта цифровых изображений и коммуникаций в медицине) в СПЛ, система EPID, СПВ и системы менеджмента пациентов. Инструменты для манипуляции с изображениями позволяют корректировать параметры поля и качество изображения на последнем сохраняемом изображении, что сокращает время скрининга и, следовательно, дозу облучения пациента. Некоторые модели оснащены устройствами для КЛКТ с широкой апертурой (обычно 90 см), позволяющими проводить объемную визуализацию в положении для лечения. Однако из-за ограничения скорости вращения гантри темп получения изображения остается замедленным, и время реконструкции и качество изображения не соответствуют аналогичным характеристикам диагностического КТ-сканера.

Подробное описание тестов КК и критериев приемлемости для конвенциональной симуляции и рекомендуемой частоты их проведения приведено в исследованиях Mayles et al. [198] и Van Dyk and Munro [336]. Как правило, эллипсоид в изоцентре симулятора может иметь диаметры от 0,5 до 2,0 мм при вращении гантри. Важно понимать, что симулятор и аппарат для терапии находятся в разных местах и что переход от одного изоцентра к другому может осуществляться только с помощью кожных меток на пациенте, фидуциальных маркеров, прикрепленных к пациенту, приспособлений для иммобилизации или сочетания этих средств. Приспособления для иммобилизации неизбежно привносят дополнительную неопределенность в процесс, и, что более важно, смещение в механических настройках приводит к систематическому отклонению в результатах в течение всего процесса лечения.

Альтернативой использованию рентгеновского симулятора с опцией КЛКТ для получения объемного набора данных у пациента в положении для проведения лечения является модификация КТ-сканеров с учетом потребностей, связанных с проведением лучевой терапии, и добавление программного обеспечения для выполнения симуляции, известной как виртуальная симуляция. В некоторых клиниках все планирование лечения осуществляется с использованием КТ-изображений, которые либо передаются в СПЛ или на рабочую станцию виртуальной симуляции. В этом случае требуются программы КК, адаптированные к данному подходу (например, определяющие смещение изоцентра между двумя положениями стола из-за провисания кушетки при визуализации внутри туннеля аппарата относительно положения стола во время лазерной маркировки вне туннеля).

6.4.5.1. Использование симулятора для брахитерапии

Планирование лечения для брахитерапии требует получения геометрической информации в отношении имплантата, аппликатора или и того и другого, и анатомии пациента. Во многих медицинских центрах для этого используется симулятор с отображением в ортогональных проекциях или компьютерный томограф. Иногда могут использоваться изображения, полученные на рентгеноскопическом аппарате с С-дугой в операционном блоке во время подготовки пациента. Для этого варианта необходимо использовать фидуциальные маркеры, например реконструкционную рамку, чтобы обеспечить правильную реконструкцию аппликации. Другой подход заключается в использовании известных геометрий для рентгеноскопических изображений и в цифровом переносе изображений

в СПЛ. Искажения изображения могут быть исправлены, а положение аппликатора может быть реконструировано с точностью до 2 мм [337]. Это обеспечивает альтернативу методу ортогональных рентгенограмм.

В одном из проведенных исследований была изучена точность реконструкции имплантата и доставки дозы в 33 медицинских учреждениях, проводящих лучевую терапию, в Бельгии и Нидерландах [338]. Средняя точность реконструкции составила $-0,07$ мм ($\pm 0,4$ мм, 1 SD) для 41 локализатора, 33 из которых были симуляторами.

Процедура геометрической проверки методов реконструкции, используемых в СПЛ для брахитерапии, была разработана Европейской лабораторией обеспечения качества в рамках проекта «ESQUIRE» (Образование, наука и обеспечение качества в лучевой терапии в Европе) Европейского общества радиотерапии и онкологии (ЕОТРО) [339]. Были определены четыре уровня отклонения с использованием Δ в качестве предела доверия, где Δ равно абсолютному среднему $+2$ SD:

- в пределах оптимального уровня, когда среднее отклонение составляет $\leq \pm 0,5$ мм и когда $\Delta \leq 1,0$ мм;
- за пределами оптимального уровня, но в пределах уровня действий, когда среднее отклонение составляет $> \pm 0,5$ мм и $\leq \pm 1,0$ мм, или когда $\Delta > 1,0$ мм и $\leq 2,0$ мм;
- за пределами уровня действий, когда среднее отклонение составляет $> \pm 1,0$ мм и $\leq \pm 2,0$ мм; или когда $\Delta > 2,0$ мм и $\leq 3,0$ мм;
- в пределах уровня экстренного реагирования, когда среднее отклонение составляет $> \pm 2,0$ мм; или когда $\Delta > 3,0$ мм.

Результаты 152 проверок в 75 центрах лучевой терапии в 18 европейских странах в 2002–2005 годах представлены на рис. 30. После первой проверки в пределах приемлемого уровня оказалось 86% результатов. В отношении остальных 14% была проведена вторая проверка. Результаты повторных проверок в большинстве случаев находятся в пределах приемлемого уровня, за исключением 2% реконструкций. Общие результаты свидетельствуют о достижимой точности, а снижение отклонений, наблюдаемое между двумя проверками, еще раз подтверждает важность такого рода внешнего аудита, поскольку он позволяет выявлять некоторые погрешности.

6.4.6. КТ-сканер

В лучевой терапии КТ-сканеры прежде всего используются для целей планирования лечения, в процессе которого проводится предварительное сканирование, на изображении очерчиваются структуры и мишени,



Рис. 30. Уровни отклонений, полученных в результате проведения внешнего аудита геометрической реконструкции в СПЛ для брахитерапии. Отражены первая и вторая проверки. Эта оценка включает 152 проверки. (Из [339].)

оптимизируется расположение пучка и рассчитывается доза облучения с использованием значений электронной плотности для данного пациента, полученных на основе изображений. В случае обратной оптимизации (например, как это применяется в ЛТМИ) сканирование перед лечением проводится для получения оптимальных параметров лечения на основе аналогичных расчетов дозы.

Разработка концепции проекции со стороны пучка (вида из пучка) на передаваемое изображение из КТ-сканов, образующееся при любой ориентации пучка, обеспечила получение изображений на основе данных КТ, соответствующих изображениям конвенционального симулятора [340–342]. Эти ЦРР могут быть наложены на контуры анатомических структур, формы полей и перекрестия и, следовательно, позволяют получить изображения, аналогичные рентгенограммам симулятора. Вместе с тем пространственное разрешение ЦРР ограничивается размером вокселя на КТ-скане и не может соответствовать разрешению симуляционной рентгенограммы, сделанной с малым фокальным пятном и короткой экспозицией. Однако успешная реализация 3D-КЛТ, ЛТМИ и в особенности ротационной ЛТМИ не может быть достигнута без трехмерной информации о местоположении и протяженности объема мишени и положении соседнего органа риска (OAR). Трехмерный аспект виртуальной симуляции имеет важное значение для визуализации охвата объема мишени и исключения OAR в этих чрезвычайно сложных планах лечения. Термин «виртуальная

симуляция» был предложен в работе Sherouse et al. в 1987 году [343], и в статье Aird and Conway [294] подробно описан процесс использования системы компьютеризованного проектирования и ЦРР в качестве замены процесса физической симуляции. Отличный обзор сравнительных исследований физической и виртуальной симуляции содержится в работе Baker [344]. Эти исследования подтверждают наблюдение, что точность оценок укладки с использованием виртуальной симуляции и ЦРР была аналогична точности оценки с использованием изображений с симулятора и обеспечивала улучшенный охват GTV и исключение OAR, а также уменьшение систематических отклонений в процессе лечения за счет исключения этапа симуляции.

Если предварительная физическая симуляция не проводится, иммобилизация и позиционирование пациента выполняются на КТ-сканере с определением (предварительным) изоцентра и нанесением (при необходимости) кожных татуировок. Поэтому на КТ-сканере часто устанавливается система лазерного центрирования. Разумеется, следует обеспечивать, чтобы положение пациента было воспроизводимым в процедурном кабинете (или наоборот, чтобы положение пациента на КТ-сканере соответствовало положению пациента в процедурном кабинете), и при этом следует использовать идентичные подставки и приспособления для иммобилизации. Особое внимание следует уделять процедурной кушетке, поскольку КТ-сканеры обычно оснащаются изогнутыми мягкими кушетками, в то время как при проведении лучевой терапии необходимо использовать плоскую подложку для кушетки. Поскольку для расчетов дозы используются данные КТ, в этих расчетах необходимо учитывать ослабление излучения декой стола (например, в случае задних пучков). При этом также рекомендуется использовать идентичные деки стола для визуализации и лечения. Следует отметить, что в некоторых СПЛ расчет дозы может учитывать ослабление, вносимое процедурной кушеткой, путем замены изображения КТ-кушетки изображением процедурной кушетки в данных КТ. Верификация проводится на терапевтической установке с применением системы EPID или бортовой системы ЛТВК. Проводится сравнение имеющихся портальных снимков с данными ЦРР, полученными с помощью программного обеспечения виртуальной симуляции (в СПЛ), или же КТ-данные конкретного дня сравниваются с референсными КТ-данными. В работе Mutic et al. [295] содержится исчерпывающее руководство по ОК, предназначенное для КТ-симуляторов. В ней подчеркивается необходимость частого проведения аудита и анализа процесса по мере развития КТ-симуляции и методов терапии.

КТ-сканер имеет неизоцентрическую кольцевую геометрию гантри и (почти всегда) веерный пучок и многорядную систему детекторов. При реконструкции трехмерного изображения могут возникать погрешности в зависимости от настроек сканера и используемого алгоритма реконструкции. Особая проблема, связанная с артефактами на реконструированном изображении, заключается в том, что наличие материала с высоким Z приводит к появлению артефактов в виде полос, ухудшающих качество изображения. Это оказывает двойное влияние на планирование лечения: а) снижение качества изображения препятствует точному очерчиванию объема; б) электронная плотность нарушается, что приводит к ошибочным расчетам дозы. Пространственное разрешение изображения составляет приблизительно 1 мм, за исключением продольного направления, в котором разрешение зависит от расстояния между реконструированными срезами, т.е. от толщины среза и шага сканирования.

Особый интерес при КТ-сканировании представляет пересчет КТ-чисел в электронную плотность, что необходимо для точного расчета дозы облучения. Как правило, КТ-сканеры калибруются в единицах для воздуха и воды, однако пересчет КТ-чисел в значения относительной электронной плотности зависит от атомного числа тканей. Такой пересчет также зависит от конкретного сканера, его калибровки и программного обеспечения. В идеальном случае эти кривые пересчета необходимо строить на регулярной основе с использованием фантомов с несколькими плотностными вставками (для обеспечения долгосрочной воспроизводимости), после технических вмешательств и при каждом вводе в действие новых методов получения изображений. Если для планирования лечения используется несколько КТ-сканеров, то для каждого сканера должны быть правильно построены конкретные кривые пересчета. Пользователю следует обеспечить возможность в процессе расчета дозы выбирать соответствующую кривую пересчета.

Следует также отметить использование контрастных веществ с высоким Z . Контрастное вещество обычно вводится для идентификации объемов мишени или для целей диагностики. К сожалению, эти контрастные вещества не присутствуют во время проведения лечения, но они влияют на расчет дозы при планировании лечения. Это может приводить к высокому поглощению пучков фотонов высокой энергии и, таким образом, существенно влиять на расчет дозы. Относительная разница в дозах линейно увеличивается с ростом значения E_X , а также с увеличением диаметра объема. При типичном диаметре болюса 3 см и значениях E_X порядка 1400 оцененная передозировка может достигать 7,4% и 5,4% в случае одиночных пучков фотонов с энергией 6 МВ и 25 МВ соответственно [345]. При увеличении числа падающих пучков, например, при применении метода

четырёх полей, контрастные вещества обуславливают появление разницы в 2,7% и 1,8% для пучков фотонов с энергией 6 МВ и 25 МВ [345]. Таким образом, воздействие контрастного вещества в значительной степени зависит от методики лечения, которая будет использоваться. В общем, когда контрастирование считается необходимым, рекомендуется выполнять два последовательных сканирования пациента: одно без контрастного вещества, а другое с введением контрастного вещества. В качестве альтернативы пользователь может очертить ткань с помощью контраста (например, мочевого пузыря) и ввести новую электронную плотность для этого очерченного объема в программном обеспечении для планирования.

Надлежащей практикой являются сканирование фантома с известной геометрией и плотностью вставок и регулярный перенос данных в СПЛ для верификации согласованности работы сканера и процедуры передачи данных. Применительно к расстоянию целесообразным является достижение согласия в пределах 2 мм. Для относительных электронных плотностей целесообразным считается согласие в пределах 0,02 (т.е. КТ-число для данного объекта не должно изменяться более чем на ± 20 EX) [28]. Типичные дозы КТ-сканера находятся примерно в диапазоне от 1 до 4 сГр в пределах сканируемого объема за одно КТ-исследование.

6.4.6.1. КТ-сканер для реконструкции при проведении брахитерапии

В качестве примера использования КТ в брахитерапии Американское брахитерапевтическое общество рекомендует проводить постимплантационную дозиметрию всем пациентам, получающим постоянную брахитерапию предстательной железы, для обеспечения оптимального лечения пациента [346]. Рекомендуется использовать основанную на КТ дозиметрию, учитывая при этом доступность, стоимость и возможности визуализации простаты, а также зерен (микрокапсул). Для верификации количества зерен следует проводить дополнительную планарную рентгенографию. Дозиметрическая оценка имплантатов простаты обычно проводится через 3–4 недели после имплантации. Кроме того, в работе Kolotas et al. [347] описаны основанные на КТ методы интерстициальной брахитерапии с ВМД при лечении рецидивирующих злокачественных глиом. Для этих процедур применение ВМД обеспечивает гораздо более короткое время лечения, что повышает комфорт пациента и улучшает индивидуализированную оптимизацию лечения по сравнению с НМД.

При анализе неопределенности дозы, обусловленной толщиной КТ-среза при проведении основанной на КТ брахитерапии рака предстательной железы с применением ВМД, согласно сообщению в

работе Kim et al. [348], было обнаружено, что неопределенность дозы из-за конечной толщины среза линейно возрастает с увеличением расстояния между срезами в диапазоне от 3% до 8% в случае значений толщины среза в интервале 2–5 мм, соответственно, в сценариях, в которых имеет место систематическое смещение катетеров. Вместе с тем в более реалистичном сценарии случайного смещения была получена средняя погрешность 0,7–1,7%. В вершине и основании наблюдаются более значительные и более вариабельные дозовые погрешности, чем в остальной части объема предстательной железы. Статистической разницы между различными поперечными срезами предстательной железы не наблюдалось. Толщина КТ-среза 3 мм, по-видимому, является хорошим компромиссом, показывающим приемлемую среднюю погрешность дозы 1% без неоправданного увеличения числа срезов.

Рабочая группа по гинекологии ЕГБ-ЕОТРО (Европейской группы брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии) опубликовала доклад о соображениях и возможных трудностях, связанных с вводом в эксплуатацию и реконструкцией аппликатора при планировании брахитерапии рака шейки матки на основе данных 3D-визуализации [349]. Из-за крутых градиентов дозы брахитерапии погрешности в реконструкции могут привести к значительным отклонениям дозы в мишенях и ОАР. Поэтому для минимизации случайных и систематических неопределенностей и во избежание случайно допущенных погрешностей необходимо применять надлежащие методы ввода в эксплуатацию и реконструкции аппликатора.

6.4.7. ПЭТ/КТ

В системах ПЭТ/КТ реализовано сочетание ПЭТ-детектора с КТ-сканером, и они позволяют получать геометрически выверенные анатомические данные (составляющие основу применяемого в настоящее время процесса планирования лечения) и функциональную информацию на молекулярном уровне [350]. Существует несколько различных способов использования ПЭТ-изображений для планирования лечения. ПЭТ-изображения доступны исключительно в качестве диагностического средства: ПЭТ- и КТ-изображения с разных сканеров могут регистрироваться в программном обеспечении; ПЭТ/КТ-изображения с комбинированного сканера могут регистрироваться в КТ-скане для планирования; на комбинированном сканере может проводиться ПЭТ/КТ-сканирование для целей планирования. Эффективные дозы от ПЭТ/КТ-сканирования с ФДГ, как правило, составляют 15–25 мЗв [351],

и их разрешение находится в пределах от 4 до 7 мм, в зависимости от данного исследования и того, проводится ли визуализация в аксиальной или трансаксиальной плоскости, соответственно [37].

Очерчивание объемов в идеале базируется на всей имеющейся диагностической информации и знаниях об анатомии, патологии и физиологии заболевания. Поскольку ПЭТ может быть интегрирована в эту базу знаний, она может помочь в принятии решений о модификации лечения на основе вероятности ложноположительных и ложноотрицательных данных для определенных структур и локализаций. Известно, что точное стадирование некоторых видов рака с помощью ПЭТ имеет большое значение для обеспечения надлежащего лечения пациента [352]. В нескольких исследованиях было показано, что включение ПЭТ-данных снижает межнаблюдательную вариабельность [328, 353, 354]. Такой результат можно только приветствовать, однако он не обязательно означает, что объемы будут определяться более точно [355]. Введение любого нового метода визуализации для планирования лечения требует адаптации процедур сканирования для использования с данной модальностью. Для разработки таких принимаемых в рамках данного учреждения руководств потребуется тесное сотрудничество между специалистами в области лучевой терапии и ядерной медицины. Получение набора ПЭТ/КТ-данных в положении для лечения требует прямого участия ТЛТ для обеспечения согласованности методик в процессах планирования и лечения. Это требование было количественно оценено группой исследователей из Неймегена, Нидерланды, как показано на рис. 31, который свидетельствует о том, что неточности в укладке пациента увеличиваются, если технологи ядерной медицины проводят укладку пациента без участия ТЛТ. Укладка пациента в положение для лечения — это трудоемкий процесс, и, если она проводится для ПЭТ-сканирования, необходимо разрабатывать процедуры, сводящие к минимуму контакт рентгенологов с пациентом после введения ему радиоактивного трейсера (изотопного индикатора) в целях минимизации дозы облучения, получаемой персоналом. Время ПЭТ-сканирования относительно велико и зависит от применяемого протокола получения изображений, и соблюдение требования в отношении сохранения положения пациента на протяжении всего процесса сканирования может быть проблематичным. В редакционной статье Gregoire [356] освещаются вопросы, связанные с ложноположительными и ложноотрицательными показателями выявления заболевания. Использование трейсеров не рассматривается в данной публикации, поскольку основное внимание в ней уделяется вопросам точности.

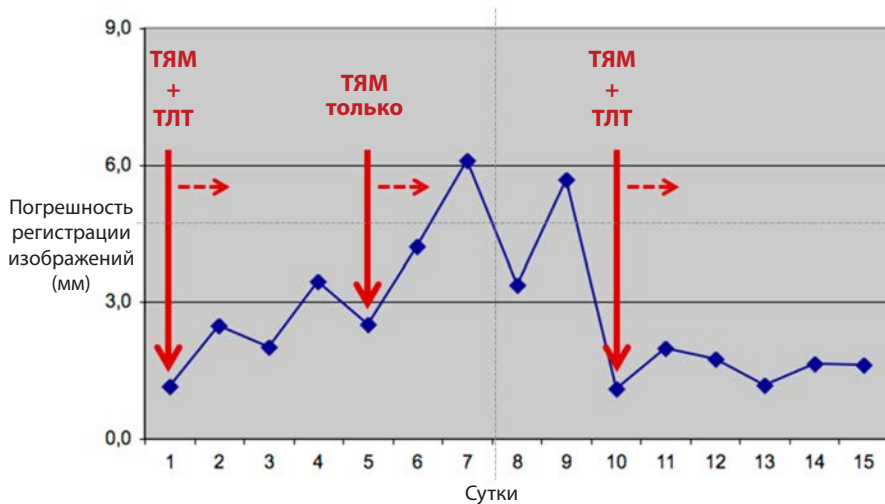


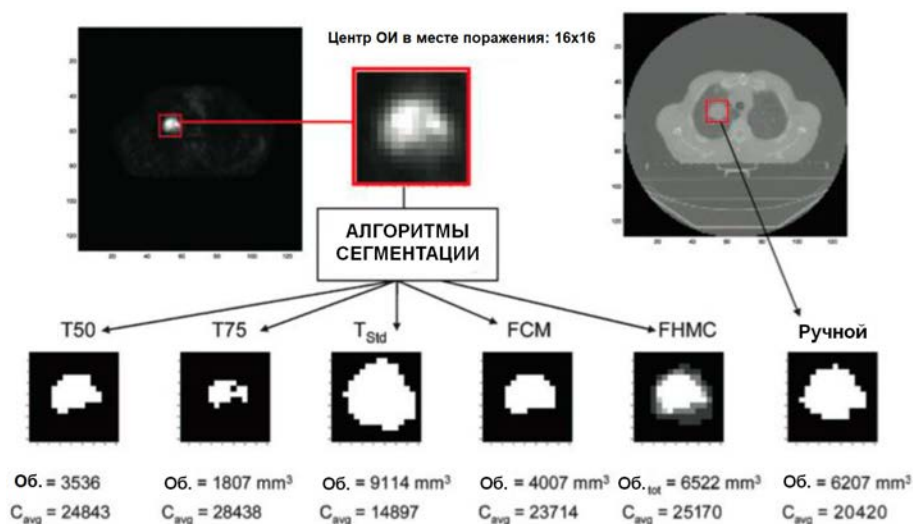
РИС. 31. Погрешности регистрации изображений с участием ТЛТ и без него. (Обозначение: ТЯМ — технолог ядерной медицины. (Данные любезно предоставлены W.V. Vogel.))

Первоначально в исследованиях [357] по применению ПЭТ-изображений при планировании лечения использовались ПЭТ- и КТ-изображения, полученные на разных сканерах и зарегистрированные впоследствии. В целом эти исследования осуществлялись с пациентом в положении для проведения лечения. Программное обеспечение для получения гибридных ПЭТ- и КТ-изображений позволяет реализовать преимущество, заключающееся в том, что ПЭТ-данные не обязательно должны получаться в позиции проведения лечения — для этой цели могут использоваться данные диагностического сканирования. Недостатком является то, что симуляционные сканы и ПЭТ-сканы получают в разное время, возможно, на разных подложках для кушетки (плоских и вогнутых подложках) и с пациентом, потенциально находящимся в разных положениях. В обзорной работе Langen and Jones [358] по движению органов и компенсации этого движения рассматривается такое движение органов, оказывающее влияние на положение пациента, а также потенциальные проблемы, связанные с визуализацией и лечением пациента в различных положениях.

Если очерчивание объемов на КТ-изображениях может представлять лишь некоторые трудности, то очерчивание объемов на ПЭТ-изображениях, по-видимому, является более проблематичным из-за более низкого разрешения и более высокого уровня шума. Существует несколько

различных способов определения объемов поражения с использованием ПЭТ-изображений. Объемы определяются вручную, как при планировании в конвенциональной КТ, или же могут использоваться автоматизированные методы оконтуривания. Пороговая обработка является наиболее широко используемым методом автоматического определения объемов по ПЭТ-изображениям [359, 360]. В ядерной медицине хорошо известно, что выбор порога зависит от размера, формы и контрастности поражения (рис. 32) и что порог может влиять на оценку размера и формы поражения. Следует учитывать и другие факторы, такие как объемы поражения, программное обеспечение для реконструкции, чувствительность и специфичность трейсера (изотопного индикатора).

При определении объема на ПЭТ-изображении важно иметь представление о процессе получения изображений, особенно в том, что касается физиологических движений. Более подробную информацию в отношении компенсации движения и коррекции ослабления (аттенюации) излучения приводится в подразделе 6.4.11.



T50 — порог 50% от максимального значения пикселя, T75 — порог 75% от максимального значения пикселя. T_{Std} — порог 3 x станд. отклон. Измеряется на фоне ОИ. FCM — метод нечеткой кластеризации С-средних. FHMC — нечеткие скрытые марковские цепи, 2 жестких класса и 2 нечетких уровня. C_{avg} — средняя плотность счета

РИС. 32. Пример вариаций сегментированных объемов в случае поражения легких, полученных при использовании различных пороговых и аналитических методов. (Сокращение: ОИ — область интереса.) (Иллюстрация любезно предоставлена М. Hatt.)

Наконец, важно обеспечивать согласованность данных сканирования во времени, а также между различными медицинскими центрами. Европейская ассоциация ядерной медицины определила руководства для этого. В работе Voellaard et al. [361] и Velasquez et al. [362] подтверждается важность централизованно установленных единых процедур ОК применительно к вариации данных в исследованиях с участием многих медицинских центров.

6.4.8. МРТ

МРТ может дополнять процесс планирования лучевой терапии, обеспечивая улучшение характеристики мягких тканей по сравнению с возможностями КТ. Контрастность структур мягких тканей можно изменять, манипулируя параметрами визуализации, такими как время релаксации тканей (спин-решеточной T_1 и спин-спиновой T_2). Еще одной особенностью возросшей функциональности МРТ является ее истинная мультипланарность, позволяющая уменьшать эффект частичной объемной визуализации, который часто возникает при проведении конвенциональной аксиальной компьютерной томографии, особенно когда трехмерная форма мишени является экстремальной или существенно изменяется в промежутках между срезами конвенциональной КТ. Кроме того, МРТ может обеспечивать получение функциональной и биологической информации об опухолевых областях, позволяющей улучшить определение мишеней и открывающей новые возможности для внедрения новых стратегий в практику лучевой терапии. Вместе с тем, что касается ПЭТ-визуализации, важно сознавать, что радиационные онкологи должны иметь надлежащую подготовку для интерпретации магнитно-резонансных (МР) изображений и понимания их использования для определения интересующих объемов [363].

В принципе МР-изображения не могут быть использованы для планирования ДЛТ без сопутствующих КТ-изображений, поскольку эти визуализационные данные не содержат информации об электронной плотности ткани или о коэффициентах ослабления. Предпочтительной методологией является интеграция МР-изображений с КТ-данными путем совместной регистрации наборов изображений с целью создания наиболее подходящего интересующего объема.

При проведении брахитерапии полученные посредством МРТ изображения можно использовать без проведения дополнительной КТ, поскольку расчет дозы в брахитерапии обычно основывается на расчете дозы для водозквивалентной ткани (см. подраздел 6.2.3.2). В случае 3D-реконструкции аппликаторов, выполняемой непосредственно при

проведении МРТ, процедуры и неопределенности несколько отличаются от тех, которые имеют место при КТ, что обусловлено разной визуализацией аппликаторов в МРТ и КТ. Аналогичные процедуры нашли отражение и детально описаны в рекомендациях ЕГБ-ЕОТРО (Европейской группы брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии) по реконструкции аппликаторов [349].

Перед проведением совместной регистрации изображений (см. подраздел 6.4.9) важно убедиться, что МР-данные являются подходящими. Искажение МР-изображений — это потенциальная проблема, которая подразделяется на две основные категории: связанные с системой и вызванные объектом искажения. Связанные с системой искажения обусловлены несовершенством магнитного поля (неоднородность магнитного поля, градиентные нелинейности поля и вихревые токи), операционной системы и визуализационных последовательностей. В целом, эффект связанных с системой искажений является наименьшим в центре магнита и возрастает с увеличением расстояния от центра магнита (т.е. на периферии поля видения). В работе Caldwell и Mah [37] показано, что эти искажения могут достигать 15 мм на краю поля видения 40 см; однако путем введения коррекции они могут быть уменьшены до менее чем 1 мм. Связанные с системой искажения лучше всего определять количественно и картировать с использованием фантома (тест-объекта для проверки линейности) с известной решеткой маркеров в 3D-формате для пространственной оценки всего визуализационного объема, используемого для планирования лечения. Вызванное объектом искажение возникает, когда объект (в данном случае пациент) помещается в магнитное поле. Этот тип искажений возникает из-за эффектов магнитной восприимчивости и химических сдвигов, вызывающих артефакты, которые наиболее выражены на границах тканей, например, между воздушными полостями и мягкими тканями. Химический сдвиг является результатом разного поведения протонов в различных тканях. Протоны жира прецессируют медленнее протонов воды, и это может привести к эффекту химического сдвига, когда протоны жира и воды смещаются относительно их истинного пространственного положения. Для использования МР-изображений при планировании лечения эти искажения визуализации должны быть оценены, сведены к минимуму, исправлены или устранены сочетанием этих методов; в противном случае в план лечения может быть внесена систематическая погрешность [364–366]. Важную роль играет оценка протоколов визуализации, которые будут использоваться, и определение последовательностей, обеспечивающих оптимальное сочетание качества

и разрешения изображения и минимальное искажение изображения. Эти последовательности будут различаться в зависимости от анатомического объекта, который подвергается визуализации и лечению.

Манипулирование временем релаксации протонов в тканях обеспечивает две основные МРпоследовательности, взвешенные по T_1 и T_2 . Это обеспечивает отличную визуализацию мягких тканей, однако при этом параметрами визуализации можно также манипулировать с целью улучшения процесса планирования лечения, обеспечивая сверхбыструю визуализацию, объемные последовательности и получение изображений в кинорежиме. Эти последовательности могут быть использованы с целью получения информации о движении мишени и смещении OAR для изменения отступов планирования и реализации лучевой терапии с визуальным контролем. Как и в случае ПЭТ-визуализации, при проведении МРТ для целей планирования лечения также следует придерживаться выполнения процедур КТ-планирования, таких как сканирование пациента в позиции проведения лечения с плоской подложкой для кушетки; использование тех же самых приспособлений для иммобилизации, если они совместимы с МРТ, когда это предписывается; такой же инструктаж пациента (например, полный или опорожненный мочевой пузырь и минимизация движения внутренних органов с помощью методов задержки дыхания или релаксантов кишечника); сокращение времени сканирования, когда это показано и возможно.

В период с 2005 по 2015 год был достигнут большой прогресс в области разработки технологий МРТ, которые еще больше облегчают определение объемов как для ДЛТ, так и брахитерапии. Напряженность поля МРТ-сканеров росла с момента их первоначального создания и на момент подготовки публикации достигла 1,5–3,0 Тл. Качество изображения или разрешение улучшается при увеличении сигнала и снижении шума. Отношение сигнал/шум приблизительно линейно увеличивается с ростом напряженности поля. Сканеры с напряженностью поля 3 Тл не только позволяют получать изображения с более высоким разрешением для более точного определения тканей, но также и улучшают применение МР-спектроскопии. Существует ряд проблем, связанных с МР-сканерами 3,0 Тл, которые могут ограничивать их использование для планирования лучевой терапии. Среди них — усиление эффектов магнитной восприимчивости, удвоение эффектов химического сдвига, безопасность пациентов и инженерные проблемы. Сверхмалые контрастные вещества в виде суперпарамагнитных частиц оксида железа могут помочь в оценке патологии лимфатических узлов для целей лечения. МР-методы с применением МР-спектроскопии, МРТ с динамическим контрастным усилением, диффузионно-взвешенная МРТ и диффузионно-тензорная

визуализация могут быть использованы для дальнейшей оценки объемов мишени с улучшенными и дополненными морфологическими, функциональными и биологическими данными. Эти методы могут также сочетаться с ПЭТ для дальнейшего повышения диагностической чувствительности и специфичности.

6.4.9. Регистрация изображений

Для интеграции информации, полученной из нескольких визуализационных исследований, данные должны геометрически регистрироваться в общей системе координат. Этот процесс называется регистрацией изображений. После регистрации различных наборов данных такая информация, как границы тканей, распределение рассчитанной дозы и другие данные визуализации или данные, полученные с помощью визуализации, может быть сопоставлена с этими наборами данных и включена в них. Этот процесс называется получением гибридных данных [367]. Подробный обзор различных методов представлен в работе Maintz et. al. [368]. Регистрация изображений относится к геометрическому преобразованию, отображающему координаты соответствующих точек между двумя наборами данных визуализации. В целом, процесс регистрации изображений включает в себя следующие три основных компонента [367]:

- 1) собственно модель преобразования, которая может варьироваться от одного глобального линейного преобразования для осуществления вращений и поступательных перемещений (6 степеней свободы, 3 вращения и 3 перемещения) до модели деформации полностью свободной формы, в которой преобразование представлено независимыми векторами смещения для каждого вокселя в данных визуализации (число степеней свободы может в 3 раза превышать число вокселей);
- 2) характеристики, используемые для измерения того, насколько хорошо изображения зарегистрированы или не зарегистрированы;
- 3) применение оптимизатора и оптимизации для согласования данных визуализации.

В лучевой терапии распространенным подходом является регистрация каждого визуализационного исследования в КТ-системе для планирования лечения, поскольку эта регистрация используется в качестве основного набора данных для планирования лечения, расчета дозы и позиционирования пациента в целях визуального контроля в процедурном кабинете. Эти инструменты, однако, не могут заменить клиническую оценку. Различные методы визуализации по-разному отображают одни и те же ткани, и, хотя

средства регистрации помогают лучше понять и отличать опухолевую ткань от неопухолевой, они не способны обеспечивать принятие окончательного решения (во время планирования лечения, а также в процессе самого лечения) в отношении того, что подлежит терапии, а что нет. Для получения конечного результата требуется проведение пользователем тщательного анализа, а для эффективного проведения такого анализа необходимо наличие инструментов оценки.

Для объемов, определяемых жесткой структурой черепа, модель «вращение-поступательное перемещение», заданная 3 углами поворота и 3 перемещениями, может быть точно применена для отображения точек из одного набора данных визуализации в другом наборе. Более общим линейным преобразованием является так называемое аффинное преобразование, которое представляет собой композицию вращений, поступательных перемещений, масштабирования и сдвигов. Свойство аффинных преобразований заключается в том, что они сохраняют коллинеарность («параллельные линии остаются параллельными»; иными словами, форма и положение пациента остаются неизменными). Оба эти подхода классифицируются как жесткая регистрация. В настоящее время преобладающим является применение жестких или аффинных преобразований, но оно затрудняется нелинейными деформациями, связанными с реакцией на лечение, изменением веса, изменением положения и объема органов в промежутке между исследованиями, неконтролируемым физиологическим движением (например, дыханием) и чаще всего различиями в позе пациента (например, различия в изгибе шейного отдела). В некоторых случаях, когда можно предположить наличие локального жесткого движения, эта проблема может быть решена путем определения областей интереса (ОИ) или субобъемов для оптимизации процесса регистрации (по возможности, придавая разные веса важности различным анатомическим областям). Однако в большинстве клинических ситуаций такой локальной жесткой регистрации недостаточно, и необходимо вводить нежесткие или деформируемые модели [369]. Деформируемые модели преобразования варьируются по сложности от простого расширения глобального аффинного преобразования с применением полиномов более высокого порядка с относительно небольшим числом параметров до модели полностью локальной или свободной формы, где каждая точка или каждый воксель в объеме визуализации могут перемещаться независимо друг от друга. Между этими двумя крайностями можно применять модели преобразования, разработанные для различных степеней полулокальных деформаций с использованием умеренного числа параметров, например сплайнов [179, 370]. Отличный обзор различных способов совместной регистрации изображений содержится

в работе Kessler et al. [367, 371]. В большинстве алгоритмов регистрации параметры модели преобразования, которые приводят два набора данных в геометрическое соответствие, являются результатом процесса оптимизации на основе характеристик регистрации (меры сходства или несходства двух наборов данных визуализации). Большинство используемых в настоящее время характеристик (метрик) регистрации можно классифицировать как основанные на геометрии (с применением таких средств, как анатомические или искусственные ориентиры и границы органов, определенные на изображении) или основанные на интенсивности (с прямым применением данных визуализации). Процесс оптимизации является общим для характеристик, которые используются в алгоритмах обратного планирования, поскольку он итеративно регистрирует последовательные шаги, основанные, например, на методе градиентного спуска.

В дополнение к регистрации и объединению данных в гибридных изображениях 3D-распределения дозы, рассчитанные в системе координат одного визуализационного исследования, могут быть перенесены в другое исследование. С применением объемной визуализации в терапевтических системах теперь можно получать ежедневные КТ-данные для более точного определения фактически доставленных доз. Благодаря проведению этих исследований в ходе терапии и регистрации их в референсном наборе данных, дозы последовательных фракций лечения можно пересчитывать и накапливать для получения более вероятной оценки общей полученной дозы для конкретных тканевых вокселей.

Как упоминалось ранее, до принятия клинических решений на основе результатов важно провести валидацию результатов регистрации. Как правило, некоторые средства визуальной верификации (полиэкранные мониторы, быстрое переключение между наборами изображений или цветовое кодирование) помогают оценивать качество регистрации. Помимо визуального сравнения соответствия изображений одного исследования другому на периферии анатомических тканей и органов на экране могут отображаться контуры одного исследования поверх изображений другого исследования. Однако точность рассчитанных параметров коррекции необходимо верифицировать путем проведения фантомных исследований. Обычно для таких тестов на локализацию изображения и коррекцию положения используются фантомы со встроенными радионепрозрачными (рентгеноконтрастными) маркерами. Методологии были описаны в работе Kashani et al. [372, 373]. Эти исследователи использовали деформируемый фантом, снабженный небольшими идентифицируемыми референсными метками, для применения известной деформации к простой геометрии и количественной оценки результатов использования алгоритмов регистрации путем сопоставления измеренного и оцененного расположения серии точек.

Большинство исследований по верификации алгоритмов регистрации были выполнены на специальных системах, и в настоящее время нет общих инструментов для сопоставления или ОК. В целом, руководства по ОК средств регистрации изображений при проведении СРХ и планировании лечения подходят для КЛТ и ЛТВК. В качестве типичного примера можно привести рекомендации МАГАТЭ по оценке технических принципов, возможной предвзятости в отношении использования определенной модальности, ограничений, накладываемых на получение изображений, степени автоматизации и поведения средств автоматизации, модели регистрации (жесткая или деформируемая) и зависимости от параметров получения изображений [28]. ААФМ учредила целевую группу (ЦГ) № 132 для обзора методов регистрации изображений, выявления проблем, связанных с клинической реализацией, оценки точности и рассмотрения вопросов приемки и ОК.

6.4.10. Визуализация в процедурном кабинете

При наличии референсной модели пациента (обычно содержащей информацию КТ-сканирования) основной целью центрирования в лучевой терапии является сопоставление положения пациента во время лечения с положением, определенным при планировании. ЛТВК в процедурном кабинете определяется как процесс частого проведения визуализации в процедурном отделении во время курса облучения с принятием решений на основе этой визуализации [374]. ЛТВК связана с процессом использования визуализационной информации, получаемой в процедурном кабинете, для верификации укладки пациента и учета интер- или интрафракционного движения органов. Протоколы визуального контроля включают следующие три этапа визуализации: 1) визуализация после первоначальной укладки; 2) визуализация после коррекции; 3) визуализация в процессе или после проведения лечебной процедуры, или же и в том и другом случаях. Помимо визуализации процесс включает сравнение референсных и полученных в процедурном кабинете изображений (в ручном или автоматизированном режиме) и вынесение оценки. Поскольку эти так называемые алгоритмы регистрации используются для локализации и укладки пациента, тщательная верификация требуется не только для перевода данных из референсной системы координат визуализации в референсную систему координат лечения, но и для контроля надежности параметров позиционной коррекции. На результаты регистрации могут влиять параметры получения изображения (качество изображения: пространственное разрешение, контрастность, шум и т.д.), доступная анатомическая информация (например, область сканирования), а также настройки самого алгоритма

регистрации (в большинстве пакетов программного обеспечения предусмотрены параметры, определяемые пользователем, такие как ОИ, регистрация мягких тканей в сравнении с костной анатомией). Осложняющим фактором является то, что снимки пациента, полученные при проведении КТ в ходе первоначального планирования и ежедневного КТ, могут быть не одинаковыми.

6.4.10.1. Визуализация в процедурном кабинете: смонтированные на гантри системы

- а) Планарная визуализация (портальная МВ-визуализация, кВ-визуализация (рентгенография, флюороскопия))

Хороший обзор истории и практики использования порт-снимков представлен в работе Munro [375], в которой рассматриваются различные комбинации пленочных кассет, позволяющие получить наилучшие портальные изображения с учетом ограничений технологий МВ-визуализации. Еще один углубленный обзор этой технологии содержится в докладе ЦГ № 28 ААФМ [376]. Порт-снимки используются в качестве локализационных снимков, когда для формирования изображения применяется только часть индивидуального лечения, либо верификационных снимков, когда пленочная кассета остается на месте в течение всего времени терапевтического облучения. Таким образом, диапазон доз для соответствующей экспозиции на пленке очень широкий — от всего лишь 1 сГр (верификационная визуализация) до 80–100 сГр (терапевтическое облучение). Довольно часто двойная экспозиция применяется для того, чтобы показать поле лучевой терапии в пределах большего поля, с тем чтобы лучше видеть окружающую анатомию. Исследования межнаблюдательной вариабельности показывают, что наблюдатели испытывали трудности с точным определением погрешности в размещении поля, когда величина погрешности составляет 5 мм или меньше [375].

Портальная визуализация с использованием рентгенографических пленок или системы EPID существует уже давно, однако лишь совсем недавно появилась возможность автоматического получения изображений в режиме реального времени и были разработаны инструменты для полуавтоматической количественной оценки погрешностей в укладке, что создает условия для проведения визуального контроля в процедурном кабинете [39, 377]. В прошлом концепция портальной визуализации была основана на ОК применительно к существенным погрешностям, связанным с терапевтическими портами, или погрешностям в укладке, при этом меньше внимания уделялось визуальному контролю, ежедневно проводимому в

целях более точной доставки лечения. Клиническое внедрение онлайн-систем EPID [378] обеспечило возможность полуавтоматизированного проведения количественной оценки неопределенностей в укладке и доставке лечения. Основное преимущество МВ-визуализации заключается в том, что в ней используется фактически терапевтический пучок. Таким образом, происходит прямое центрирование положения пациента в терапевтическом пучке, что позволяет избежать необходимости проведения дополнительных процедур калибровки системы ЛТБК. Кроме того, использование терапевтического пучка позволяет верифицировать форму пучка, обеспечивает возможность верифицировать контуры поля относительно анатомии пациента, а также оценивать передачу дозы.

Информация, извлеченная из портального изображения, при ее использовании для целей оценки укладки в положение для терапии обычно сопоставляется с информацией, полученной на основе золотого стандарта референсного метода укладки пациента в положение для лечения, например, референсной симуляционной рентгенограммы или цифровой реконструированной рентгенограммы (ЦРР), на основе референсных КТ-данных (включая границы и форму поля). Можно получить как одинарную, так и двойную экспозицию с целью объединения в одном изображении контура поля терапии с анатомической информацией об окружающих структурах. С появлением систем EPID были введены в практику два класса стратегий: так называемые оффлайн- [280, 378–380] и онлайн-подходы [378, 381, 382]. В первом подходе осуществляется мониторинг положения пациента в течение ограниченного числа фракций и затем корректируются отступы безопасности, план лечения или то и другое соответственно. Онлайн-подход может быть простым и предусматривать ежедневную регулировку положения кушетки (позволяющую уменьшить как систематические, так и случайные неопределенности) или сложным, включающим получение информации для полной переоптимизации терапевтических параметров с учетом изменений формы и относительного положения мишени и нормальных структур.

В случае большинства систем EPID требуется некоторая форма калибровки изображения и механической калибровки. Калибровка обеспечивает получение поправочных коэффициентов и позволяет измерять характеристики ускорителя и системы EPID, которые используются для обеспечения наилучшего качества изображения при обычном использовании. Часто осуществляется вычитание фоновых сигналов и деление неоднородности ответа. Для системы EPID может даже требоваться калибровка угла гантри, если механическая стабильность системы EPID такова, что механическое смещение нарушает калибровку плоского поля или характеристики аппарата для терапии значительно

изменяются с изменением углом гантри. Пользователю предлагается определить, какие характеристики будут обеспечивать оптимальную работу. Простые механические фантомы с квадратными сетками детекторов для проверки искажений поставляются производителями или могут быть легко изготовлены. Использование фидуциальных маркеров или краев поля для количественной оценки погрешностей в укладке пациента позволяет устранить эффекты механической нестабильности. Часто проводимые (например, ежедневные) процедуры ОК включают такие средства обеспечения безопасности, как блокировки для гарантирования механической целостности и предотвращения столкновений. Проверки рабочих характеристик и изображения проводятся путем визуализации неподвижного фантома в фиксированной геометрии с заданной дозой. Это позволяет быстро оценивать функциональность и качество изображения. Другой важной задачей является детектирование краев поля. Существуют две причины для установления краев поля излучения на изображении. Поскольку большинство аппаратов для визуализации не имеет жесткой и воспроизводимой привязки к центральной оси терапевтической установки, расположение поля излучения может быть использовано для создания системы координат, в рамках которой можно определять вариацию расположения анатомии пациента. При отсутствии сформированного поля излучения или в случае, когда поле выходит за границы изображения, для этой цели также может использоваться проекция координатной сетки. Вторая важная роль для продления границ портального поля заключается в верификации формы и ориентации терапевтического портала.

Использование систем EPID ограничивается тем, что в этих устройствах применяется метод планарной визуализации, в которой должно быть как минимум два положения гантри для получения 3D-отображения укладки пациента. Более того, качество изображения, полученного с помощью МВ-пучков, уступает качеству изображения, достигаемому с помощью кВ-пучков в случае некоторых локализаций, и для определения местоположения объема мишени требуются суррогаты, такие как костные структуры или имплантированные радионепрозрачные маркеры. Детальные материалы по применению систем EPID приводятся в докладе ЦГ № 58 ААФМ [378]. Актуальные критерии приемлемости для применения в отношении ОК при использовании систем EPID приведены в докладе ЦГ № 142 ААФМ [223]. Следует обеспечивать, чтобы геометрические уровни действий были $<1-2$ мм, а разрешение <1 мм.

В целях улучшения качества изображений в аппаратах для терапии была дополнительно предусмотрена функция кВ-визуализации [383–385]. Эта концепция основана на интеграции кВ-источника рентгеновского излучения и плоскпанельного детектора большой площади на

стандартном линейном ускорителе (линаке), позволяющем проводить флюорографию (рентгенографию), рентгенографию и объемную кВ-КЛКТ. Система кВ-визуализации может быть смонтирована ортогонально к терапевтическому пучку или встроена в линию этого пучка. В первом варианте достигается преимущество, которое заключается в том, что стереоскопическая планарная визуализация возможна с гантри в одном положении благодаря применению гибридной кВ- и МВ-визуализации при наличии также установленной системы EPID. Второе преимущество состоит в том, что система кВ-визуализации не может быть заблокирована головкой терапевтической установки. Подход с размещением в линию обеспечивает преимущество в том, что ось кВ-визуализации совпадает с осью терапевтического пучка, что позволяет получать данные визуализации в онлайн-режиме по оси пучка. И в этом случае следует отметить, что изображения являются планарными, и часто для получения 3D-информации требуется больше двух изображений. Все системы базируются на принципе, который сводится к тому, что изоцентр кВ-визуализации и изоцентр МВ-терапии являются независимыми и не могут точно совпадать. ОК геометрической точности должно учитывать эту особенность.

Интеграция бортовой системы диагностической кВ-визуализации в сочетании с мегавольтными системами EPID на линейных ускорителях (линаках) может обеспечить мониторинг 3D-положения опухоли в реальном времени в процессе доставки лечения [386, 387]. Было установлено, что геометрическая точность такой системы находится в пределах 1 мм во всех трех пространственных измерениях при использовании фидуциальных маркеров.

б) Объемная визуализация (кВ- и МВ-КЛКТ, МВ-КТ)

В работе Jaffray et al. [388] авторы одними из первых исследовали концепцию интеграции кВ-КЛКТ с существующими терапевтическими аппаратами, и некоторые изготовители использовали такой подход в последних моделях производимого ими оборудования. Как и в случае бортовых систем кВ-визуализации для получения планарных изображений, данная концепция основана на интеграции кВ-источника рентгеновского излучения с плоскпанельным детектором большой площади. Киловольтная КЛКТ позволяет реконструировать объемное КТ-изображение на основании данных, собранных за один оборот гантри. Поскольку вращение гантри линейного ускорителя (линака) происходит гораздо медленнее, чем кольцевого гантри КТ, для получения КТ-изображений в конусно-лучевой КТ или объемной КТ используются плоскпанельные детекторы. На конструкцию имеющихся в настоящее время бортовых систем кВ-КЛКТ

негативно влияют многие факторы, такие как рассеяние, ужесточение пучка излучения, механическая нестабильность и движение органов во время сканирования.

Как и в случае с планарными смонтированными на гантри кВ-системами, возникают систематические геометрические погрешности, и идеальной геометрии для получения изображений достичь невозможно из-за провисания рентгеновской трубки и детектора при вращении гантри и неопределенностей, связанных с углом проекции. В алгоритм реконструкции изображения может быть введена поправка на механический прогиб, исходя из допущения, что он воспроизводим и стабилен во времени. Процедура ОК поэтому прежде всего преследует цель верификации воспроизводимости этого механического прогиба [389, 390]. На основе результатов фантомных исследований в работе Jaffray et al. [388] подтверждается полный объемный характер данных конусно-лучевой КТ, обеспечивающий отличное пространственное разрешение во всех трех измерениях (в отличие от конвенциональной КТ с веерным пучком, в случае которой разрешение в кранио-каудальной проекции зависит от толщины среза и шага сканирования). Система обеспечила субмиллиметровое пространственное разрешение (приблизительно 0,7 мм полной ширины на половине максимума функции рассеяния линии) и самый низкий легко обнаруживаемый контраст на уровне 47 EX. В работе Sharpe et al. [390] были проведены фантомные измерения для оценки совмещения центра реконструкции в случае кВ-КЛКТ с изоцентром МВ-излучения для визуализации и локализации стального шарикового подшипника диаметром 1 см. Данные 21 сеанса лечения за 3 месяца, полученные на линейном ускорителе (линаке) при обычном клиническом использовании, показали, что система может смещать объект (данные кВ-КЛКТ регистрировались относительно данных планирования для оценки коррекции положения кушетки) в пределах менее 1 мм от предписанного местоположения. Было установлено, что механический изоцентр кВ-системы находится в пределах $\pm 0,5$ мм от изоцентра МВ-излучения. В остальном точность укладки зависит от механической прецизионности различных компонентов системы доставки. В работе Sharpe et al. [390] также представлен простой метод геометрической калибровки с использованием упомянутого выше шарикового подшипника. На первом этапе шариковый подшипник (первоначально размещенный в изоцентре с помощью установленных в кабинете лазеров) центрируется относительно изоцентра терапии на основе ортогональных портальных МВ-изображений, полученных с помощью системы EPID. Таким образом генерируются справочные таблицы путем расчета центроида шарикового подшипника в каждой проекции получения изображений в кВ-КЛКТ в зависимости от угла

поворота гантри. Эти справочные таблицы сохраняются для последующего использования и применяются в процессе реконструкции для соотнесения каждой проекции с реконструированным массивом вокселей, тем самым обеспечивая совпадение центра реконструированного объема с предполагаемым изоцентром терапии (на основе МВ-визуализации). И снова эта процедура предполагает, что механические характеристики систем являются систематическими и воспроизводимыми. Аналогичный подход рассматривается в работе Oelfke et al. [389]. В работе Yoo et al. [391] сообщается о многоучрежденческой верификации объемной ЛТВК, основанной на шарикоподшипниковых измерениях, и подтверждается точность механического изоцентра менее $1,5 \text{ мм} \pm 1,0 \text{ мм}$ для 60 измерений, охватывающих период 6 месяцев.

Что касается точности определения КТ-числа, то в работе Rong et al. [392] показано, что применительно к жировой ткани отклонение ЕХ от базового уровня составило 20 ЕХ для малоразмерного фантома и 5-кратно увеличивалось в случае большого фантома. В работе Ding et al. [333] детально рассмотрен вопрос о дополнительных дозах облучения нормальных тканей пациента, получаемых при типичном получении изображений с помощью кВ-КЛКТ. Было определено распределение дозы по анатомическим структурам пациента при типичном получении изображений методом КЛКТ для различных локализаций проведения лечения, таких как голова и шея, легкие и тазовая область. Полученные результаты показали, что при типичном КЛКТ-сканировании головы и шеи дозы облучения мягких тканей, таких как глаза, спинной и головной мозг, могут достигать 8, 6 и 5 сГр соответственно. Доза облучения костей из-за фотоэлектрического эффекта может достигать 25 сГр, что примерно в три раза превышает дозу для мягкой ткани.

Как и в случае с кВ-КЛКТ, фиксированная изоцентрическая геометрия и фиксированное соотношение источник-детектор не могут быть жесткими при использовании МВ-КЛКТ. В этом подходе также в алгоритм реконструкции необходимо включать коррекцию. В одном из примеров, приведенных в литературе, сообщается о вертикальном прогибе более чем на 15 мм между углами поворота гантри на 90° и 270° из-за дополнительного веса плоскостельного детектора в экспериментальной укладке [393]. На первый взгляд, отклонение в 15 мм от идеальной геометрии визуализации может показаться экстремальным значением. Однако следует помнить, что решающее значение имеет не абсолютное значение этого отклонения, а то, что наблюдаемый гравитационный прогиб воспроизводим и стабилен в соответствующих временных масштабах ОК. Пока неидеальная геометрия облучения стабильна во времени имеющиеся методы калибровки будут способны надежно корректировать любые связанные с этим артефакты

на изображениях, полученных с помощью конусно-лучевой КТ. Чтобы исключить необходимость измерения физических параметров для каждого угла поворота гантри, геометрические факторы, имеющие отношение к получению изображений с использованием МВ-КЛКТ, измеряются и определяются в серии преобразований с помощью простой процедуры калибровки. Затем можно ввести проекционные матрицы для непосредственного использования в алгоритме обратной проекции с фильтрацией. В работе Pouliot et al. [393] было сообщено об использовании цилиндрического фантома с 108 радионепрозрачными сферами, встроенными в уникальную спиральную структуру для выполнения геометрической калибровки. Эта процедура охватывает такие параметры, как расстояние источник–детектор, ориентация плоскости детектора, провисание гантри и детектора и искажение изображения. В этой же работе также сообщается о возможности использования параметров пучка для разработки комплексного плана в обычной СПЛ, сочетающего дозовое распределение МВ-КЛКТ с дозовым распределением запланированного лечения [394]. Оцененные геометрическая точность и разрешение составили 1–2 мм, и доза облучения за одно исследование с применением МВ-КЛКТ была в диапазоне от 5 до 10 сГр [393–395].

Аппарат для спиральной томотерапии (изготовитель фирма «TomoTherapy Inc.») является примером интегрированной системы [396, 397], в которой концепция дополнительного устройства для последовательной томотерапии [398, 399] сочетается со спиральным КТ-сканированием, что обеспечило создание системы «два в одном». Непрерывно вращающийся гантри в сочетании с системой массива детекторов для КТ позволяет проводить визуализацию с помощью МВ-КТ и в принципе может использоваться для измерений передачи дозы *in vivo* с целью верификации доз. По сути это КТ-сканер, в котором диагностическая рентгеновская трубка заменена 6-мегавольтным линейным ускорителем (линаком), а коллимирующие «челюсти» (или диафрагма) заменены на бинарный коллиматор, состоящий из металлических листочков высокой плотности. По аналогии с диагностической спиральной КТ пациент получает терапию узким пучком фотонов по срезам. Получение КТ-изображений с использованием несколько меньшей энергии, чем для лечения, осуществляется со всеми лепестками в открытом положении до начала лечения. Поскольку система визуализации интегрирована с системой лечения (одно и то же устройство доставки пучка и средство обеспечения синхронности кушетки), ОК получения изображений с помощью МВ-КТ и геометрической точности изначально включено в систему ОК доставки лечения, причем эта система является гораздо более важной и чувствительной в отношении небольших погрешностей. В отличие от

КЛКТ, в случае которой геометрические неопределенности необходимо корректировать в алгоритме реконструкции, эти неопределенности минимизируются физическими и механическими средствами. Примеры проблем, связанных с ОК, включают ширину поля, поворот коллиматора, центрирование МЛК, согласованность изоцентра с вращением, скорость и точность движения кушетки и синхронность с поворотом гантри. Обзор процедур ОК представлен в работе Fenwick et al. [400] и в недавно опубликованном докладе ЦГ № 148 ААФМ [227]. Вопрос точности регистрации изображений (кВ-КТ против МВ-КТ) был исследован в работах Boswell et al. [401] и Woodford et al. [402, 403]. В последней работе было проведено исследование влияния различных параметров получения изображений на точность и стабильность укладки с целью оптимизации этих параметров в клинической среде.

Помимо механической нестабильности артефакты движения, вызванные дыханием или перистальтикой во время усиленного сканирования, могут поставить под угрозу качество изображения при выполнении бортовой объемной визуализации. Кроме того, сочетание конусно-лучевой визуализации с плоскопанельной детекторной системой неизбежно приводит к интенсификации артефактов рассеяния. Для решения проблемы артефактов рассеяния были разработаны методы коррекции рассеяния [404]. Специальные средства калибровки и реконструкции изображения гарантируют достаточно высокое качество изображения для широкого спектра процедур ЛТВК при умеренных дозах [405–408].

Поле видения детектора ограничено в продольном направлении в случае КЛКТ, но не в случае конфигурации с веерным пучком, когда пациента перемещают относительно пучка по всей длине выбранного поля видения. Латеральное поле видения ограничивается размером массива детекторов, но в случае КЛКТ массив детекторов может быть смещен для получения так называемых полувеерных сканов, расширяющих боковое поле видения. В случае конфигураций с веерным пучком продольное пространственное разрешение должно задаваться толщиной среза в сочетании с величиной шага, а в решениях с конусным пучком продольное пространственное разрешение задается разрешением массива детекторов в сочетании с расстоянием между источником, пациентом и детектором. Пространственное разрешение в двух других направлениях определяется исключительно разрешением детектора и геометрией укладки в случае всех решений. Может потребоваться установка фильтра-бабочки, который обеспечивает оптимальное качество изображения за счет противодействия вариации толщины тела пациента в латеральном направлении (в случае геометрии со смещением может применяться фильтр-полубабочка). Дуга вращения, необходимая для реконструкции изображений, может быть

различной в решениях как с веерным, так и конусным пучком, при этом в решениях с конусным пучком количество проекций на дугу вращения также может быть разным.

В целом, основным преимуществом объемной визуализации является получение анатомических данных на ежедневной основе для процесса позиционирования. Эти 3D-данные могут быть использованы в стратегиях реконструкции доз, позволяющих проводить верификацию дозы дня [179, 393, 409–411].

В будущем можно ожидать, что по ежедневным снимкам можно будет проводить расчет планирования лечения. Это позволяет предположить возможность реализации онлайн-ой АЛТ, при проведении которой методика лечения переоптимизируется в течение всего курса лечения. Это создает как новые возможности, так и неопределенности, которые потребуют тщательного рассмотрения.

6.4.10.2. Визуализация в процедурном кабинете: смонтированные в процедурном кабинете системы

а) Планарная визуализация

Системы планарной визуализации, смонтированные в процедурном кабинете, имеют детекторы излучения источников кВ-диапазона, размещенные на стенах, потолке или полу процедурного кабинета. Эти системы предназначены для стереоскопической радиографической (рентгенографической) или флюороскопической проекционной визуализации. В целом, системы, смонтированные на потолке или полу, эффективны и создают в клинических применениях низкую дозу порядка 0,5 мГр, как сообщается в докладе ЦГ № 75 ААФМ и в работе Verellen et al. [330, 412]. Как и в случае с системами EPID, для локализации мишени требуется применять суррогаты, такие как костные ориентиры или имплантированные радионепрозрачные маркеры. Отсутствие трехмерной объемной верификации мишени не позволяет осуществлять количественный мониторинг деформации опухоли или органов и объемных изменений, однако, поскольку система визуализации не зависит от системы лечения, этот подход хорошо подходит для мониторинга в режиме реального времени в ходе лечения (например, лечения с синхронизацией дыхания) [330, 374]. В коммерчески доступных системах обычно стереоскопическая рентгеновская визуализация сочетается с оптическим устройством отслеживания в реальном времени (основанным на использовании инфракрасных (ИК) отражающих маркеров; например, это может быть система ExacTrack компании «BrainLAB» или активные светодиоды, как, например, в системе

Cyberknife (кибернож) компании «Accuray»). Обе системы сочетают технологию визуализации с автоматизированной (роботизированной) коррекцией с 6-градусной степенью свободы (роботизированная кушетка, роботизированный линейный ускоритель или то и другое). Стереоскопический рентгеновский метод обеспечивает возможность автоматической гибридной 2D- или 3D-визуализации с жесткотельной трансформацией. Получаются двухпроекционные изображения в кВ-диапазоне, которые автоматически сливаются с ЦРР, генерируемыми на основе референсного набора данных 3D-КТ, для определения относительных сдвигов и вращений по всем трем ортогональным осям. Трехмерная анатомическая информация может быть получена путем использования зарегистрированных симуляционных изображений [412, 413]. При их доступности и допустимости имплантированные радионепрозрачные маркеры могут использоваться в качестве суррогатов мягких тканей, хотя и с оговорками, связанными с инвазивностью процедуры и потенциальной миграцией маркеров [414]. Как правило, требуется более трех зерен или маркеров для корреляции трехмерных местоположений между ними на стереоизображениях и для идентификации потенциальных поступательных движений и вращений, исходя из жесткотельной модели [415]. Маркеры могут быть определены как для статических, так и движущихся объектов. Программное обеспечение для стробирования используется с целью определения фазы дыхания, в которой будут получены изображения, на основе информации, полученной в реальном времени от оптических устройств отслеживания, и, кроме того, система может быть использована для запуска линейного ускорителя для терапии с респираторным стробированием [416] (см. подраздел 6.4.11). В целях верификации во время лечения могут быть получены моментальные стереоскопические снимки для прямой верификации стробированной доставки относительно суррогатов отражающих маркеров для отслеживания интрафракционных движений. Была исследована вариабельность интрафракционной укладки при проведении гипофракционированной лучевой терапии черепа и тела, и результаты были опубликованы в работе Spadea et al. [417]; исследования проводились с использованием интегрированной ИК-оптической локализации и стереоскопической рентгеновской кВ-визуализации. Было установлено, что согласно оптическим измерениям размер интрафракционного движения¹ составил (медиана \pm квартиль) $0,3 \pm 0,3$ мм, $0,6 \pm 0,6$ мм и $0,7 \pm 0,6$ мм для пациентов с черепными, абдоминальными

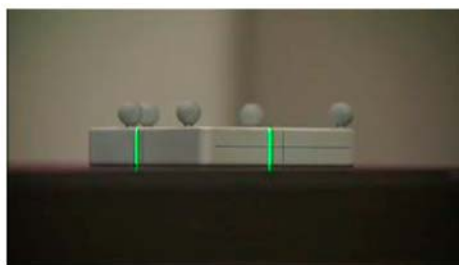
¹ В [417] используется выражение интрафракционного движения через значение медиана \pm квартиль. Изменить выражение этих результатов не представляется возможным из-за отсутствия информации о распределении неопределенностей.

и легочными поражениями, соответственно. Регистрация рентгеновского изображения показала, что интрафракционное движение является более значительным и составляет $0,9 \pm 0,8$ мм, $1,3 \pm 1,2$ мм и $1,8 \pm 2,2$ мм соответственно.

Правильная локализация мишени с помощью установленных в процедурном кабинете рентгеновских систем требует проведения калибровки пространственной привязки рентгеновских трубок, детекторов и функционирующего в реальном времени оптического устройства отслеживания к изоцентру аппарата для терапии. Положение детектора по отношению к трубке базируется на детектировании краев у границ поля излучения. Пространственная привязка к изоцентру лечения устанавливается с использованием калибровочного фантома с внутренними



(a)



(b)



(c)



(d)

РИС. 33. Пример процедуры калибровки для системы локализации мишени: а) референсная видео- и ИК-система; б) калибровка ИК-системы по отношению к изоцентру лечения с использованием установленных в кабинете лазеров; в) фантом с ИК-отражающими маркерами и радионепрозрачными (рентгеноконтрастными) встроенными маркерами; д) программное обеспечение для калибровки рентгеновской системы по отношению к ИК-системе для референсной привязки ИК-маркеров и радионепрозрачных маркеров предыдущего фантома. (Иллюстрация любезно предоставлена D. Verellen.)

радионепрозрачными маркерами для кВ-визуализации и внешними ИК-отражающими маркерами или светодиодами для оптического отслеживания. Далее конкретная геометрия кВ-конфигурации сохраняется в системе планирования. На рис. 33 представлена процедура калибровки, и детальные сведения об ОК такой системы приведены в работе Verellen et al. [412]. Аналогичным образом, точность позиционирования (поступательная и вращательная) для системы Novalis Body, включающей две ИК-камеры, видеокамеру и два устройства кВ-визуализации, была определена с помощью фантомных исследований, о которых сообщается в работе Yan et al. [418].

В настоящее время рентгеновские системы, как правило, не способны определять местоположение и регистрировать объемы опухолей мягких тканей с помощью применяемых двухмерных систем визуализации. Некоторые из них обеспечивают возможность отслеживания при определенных условиях опухолей мягких тканей в легких. Поэтому места опухолей мягких тканей обычно отмечаются несколькими фидуциальными маркерами так же, как и при лечении позвоночника. Принимается допущение, что фидуциальные маркеры сохраняют фиксированное положение в тканях с момента получения КТ-изображения для планирования лечения и до завершения лечения. Это допущение верифицируется путем измерения относительного расстояния между фидуциальными маркерами на центровочных изображениях во время лечения. Если относительное расстояние между фидуциальными маркерами остается без изменений по результатам КТ-исследования, то предполагается, что миграция фидуциальных маркеров отсутствует. Установленные в процедурном кабинете рентгеновские системы потенциально могут генерировать изображения более эффективно, чем другие типы систем рентгеновской визуализации, в основном благодаря их фиксированной конфигурации относительно блока доставки пучка, и, следовательно, они могут обеспечивать получение изображений без механического перемещения. В докладе ЦГ № 104 ААФМ [419] содержится полный обзор систем визуализации, работающих в кВ-диапазоне, которые смонтированы в процедурном кабинете.

б) Объемная визуализация

Очевидным подходом к визуализации мягких тканей до начала лечения и определению пространственного соотношения между мишенью и ОАР является использование высокоскоростного диагностического КТ-сканера в процедурном кабинете. В работе Court et al. [420] сообщается об оценке механической прецизионности и неопределенностей центрирования,

выполненной для интегрированной системы КТ — линейный ускоритель (линак). В этой системе высокоскоростной КТ-сканер на рельсовых направляющих был объединен с линейным ускорителем (линаком). КТ-сканер размещался в непосредственной близости от медицинского линака, что позволяет перемещать кушетку из положения для визуализации в позицию проведения лечения. Подобные системы различаются по величине перемещения и степени свободы движения, которые необходимы для перевода пациента из одной позиции в другую. Если КТ-изображения получаются при прохождении КТ-гантри над статической кушеткой для пациента (КТ на рельсовых направляющих), то разница в прогибе кушетки при ее различном выдвигении сводится к минимуму [421]. Поскольку КТ-визуализация выполняется не в изоцентре терапии, идентификация изоцентра в полученном наборе КТ-изображений имеет важное значение для лечения с визуальным контролем. Радионепрозрачные фидуциальные маркеры могут использоваться для передачи данных об изоцентре между линейным ускорителем (линаком) и КТ-сканером. Радионепрозрачные маркеры могут быть сначала отцентрированы по лазерным центраторам на стороне линака и прикреплены к коже пациента или приспособлению для иммобилизации в качестве временного ориентира для сеанса визуализации и укладки в положение для терапии. В случае провисания кушетки или ее различного смещения на стороне КТ прикрепленные радионепрозрачные маркеры будут перемещаться вместе с пациентом и поэтому не будут подвержены воздействию неопределенностей, связанных с опорами кушетки. Использование внешних маркеров позволило повысить точность (<1 мм) при перепозиционировании [420].

Что касается геометрической точности, то в работе Court et al. [420] были определены следующие источники неопределенности:

- «1) положение кушетки пациента на стороне линейного ускорителя (линака) после вращения; 2) положение кушетки пациента на стороне КТ после вращения; 3) положение кушетки пациента, указанное устройством цифровой индикации; 4) разность в прогибе кушетки в положениях для КТ и линака; 5) прецизионность координат КТ; 6) идентификация фидуциальных маркеров на КТ-изображениях; 7) совпадение контуров со структурами на КТ-изображениях; 8) регулировка лазерных центраторов для укладки пациента. Неопределенности во всех случаях были менее 0,3 мм (1 SD), за исключением положения кушетки на стороне КТ после поворота (0,5 мм в латеральном направлении) и совпадения контуров на КТ-изображениях (0,4 мм в кранио-каудальном направлении)».

Основным преимуществом данного подхода является наличие высокоскоростного КТ-сканера с оптимальным качеством изображения. Томографические системы визуализации, установленные на рельсовых направляющих, сочетают в себе совершенно обычную КТ-технологии с высоким качеством изображений и клинической надежностью [422]. В работе Kuriyama et al. [421] сообщается о позиционной точности менее 0,5 мм, в то время как в исследовании Court et al. [420] указана точность 0,7 мм, которая может быть далее повышена до 0,4 мм (т.е. приблизится к разрешающей способности самого КТ-сканера) при использовании радионепрозрачных фидуциальных маркеров с твердотельным фантомом.

В работе Owen et al. [423] было исследовано соответствие между визуализацией с помощью КТ-аппарата на рельсовых направляющих и планарной визуализацией с применением системы EPID, и было обнаружено наличие значительных различий между этими двумя методами вследствие разной толщины срезов, которая влияет на точность локализации в плоскости «верхний-нижний» (superior-inferior), и провисания кушетки, имеющего место в случае КТ-аппарата на рельсовом гантри, которое не может быть полностью устранено в переднезадней (anterior-posterior) плоскости. Разница >3 мм в локализации фидуциальных маркеров была отмечена в 3,1–14,2% случаев, в зависимости от плоскости наблюдения. Кроме того, были выявлены систематические погрешности от 1 до 3 мм.

В исследовании 2011 года [424] описаны индивидуальные ежедневные суммарные сдвиги погрешностей в случае пациентов с постпростатэктомией при использовании системы ЛТВК с КТ диагностического качества на рельсовых направляющих. Временные векторные тенденции подтвердили сложное поведение и непредсказуемые изменения величины и направления. Эти данные подчеркивают важность ежедневного проведения ЛТВК у пациентов после простатэктомии. Такая точность в сочетании с отличным качеством изображения обеспечивает эффективное устранение интерфракционных погрешностей в укладке и влияния движения органов. Вместе с тем проблема интрафракционного перемещения между системами визуализации и доставки остается актуальной и должна быть решена путем соответствующего выбора отступов для РТВ.

Об альтернативном подходе сообщается в работе Sorensen et al. [425]; этот подход предусматривает применение в процедурном кабинете плоскопанельной подвижной С-дуги, позволяющей проводить кВ-КЛКТ. Для определения привязки координат изображений, полученных с помощью С-дуги, к изоцентру аппарата для терапии была использована коммерческая оптическая ИК-система отслеживания, что позволило получить соответствующую систему отсчета для реконструированных изображений. Система может вращаться синхронно с линейным ускорителем

и обеспечивать получение изображений в позиции для проведения лечения, не допуская при этом столкновений между устройствами. Для определения изоцентра линейного ускорителя в системе отсчета ИК-устройства для отслеживания применяется фантом, предназначенный для ИК-калибровки изоцентра. Это обеспечивает точное местоположение любого ИК-отражающего объекта в координатах лечебного кабинета, что позволяет отслеживать положение С-дуги в процедурном кабинете. В указанном исследовании была проведена локализация отражающих маркеров на фантоме с применением ИК-устройства отслеживания и преобразования реконструированных КТ-изображений для расчета координат процедурного кабинета; было сообщено о среднем абсолютном расхождении $1,4 \text{ мм} \pm 0,5 \text{ мм}$ (1 SD). Поскольку процедура калибровки основана на лазерном центрировании в процедурном кабинете, фундаментальное допущение в этом подходе заключается в том, что лазеры в процедурном кабинете центрируются по изоцентру линейного ускорителя (линака). Такой же подход был применен в Гейдельбергском университете, где в процедурном кабинете для терапии с использованием тяжелых частиц была установлена система визуализации КЛКТ, управляемая роботизированной рукой [426]. Эти системы были необходимы для терапии частицами, поскольку терапевтические пучки не проходят через тело пациента и поэтому не могут обеспечить получение портального изображения.

В докладе ЕОТРО-Европейского института лучевой терапии содержится обзор систем объемной визуализации на основе КТ, смонтированных в процедурном кабинете [51].

6.4.10.3. Нерадиографические решения

а) Ультразвуковой метод

Ежедневное ультразвуковое (УЗ-) позиционирование для лечения предстательной железы с применением дистанционной лучевой терапии является привлекательным методом визуального контроля, поскольку в этом случае не требуется облучение, а сама предстательная железа позиционируется без имплантации маркеров. Вместе с тем при УЗ-позиционировании возникают проблемы, связанные с межнаблюдательной вариабельностью и возможным внесением погрешностей во время получения изображений из-за давления на нижнюю часть брюшной полости пациента [427–429]. Опубликованные данные о приемлемом качестве изображений и приемлемом центрировании варьируются в диапазоне от 68% до 97% [429]. Несмотря на вызывающую

вопросы точность, достигаемую при использовании данной модальности, эта методика все еще находит широкое клиническое применение для целей визуального контроля.

б) Радиочастотные маркеры

Разработана система позиционирования пациента, основанная на непрерывной локализации имплантированных электромагнитных транспондеров (маяков). Транспондеры могут использоваться в качестве магнитных интрапростатических фидуциальных маркеров. Клиническая оценка этой четырехмерной неионизирующей электромагнитной системы локализации с транспондерами характеризуется сопоставимой точностью локализации в привязке к изоцентру (в пределах 2 мм) по сравнению с рентгеновской локализацией [430, 431].

6.4.11. Оборудование и программное обеспечение для 4D-визуализации

Четырехмерная визуализация, используемая в адаптивной лучевой терапии, применяется в двух различных случаях для: 1) отслеживания реакции опухоли в течение курса лечения и соответствующей адаптации лечения или 2) управления движением опухоли во время каждой отдельной фракции лечения. Особое внимание необходимо уделять визуализации движения, и общая точность представляет собой сочетание пространственной точности используемой модальности получения изображений (описанных выше методов) и временных аспектов, связанных с использованием 4D-модальности. Для калибровки и точности измерений визуализации движения применяются специально разработанные фантомы.

6.4.11.1. 4D-визуализация для подготовки к лечению

Важно понимать, что дыхательные паттерны и, следовательно, движение опухоли будут меняться с течением времени (между сеансами симуляции или визуализации и сеансами лечения) и по своей сути являются невозпроизводимыми. При измерении движения опухоли это движение следует наблюдать в течение нескольких дыхательных циклов.

а) 4D-КТ или КТ с респираторной корреляцией (КТ-РК)

Прежде чем перейти к 4D-концепции в КТ-сканировании, следует отметить, что для оценки движения опухоли во многих случаях можно использовать флюороскопию (рентгеноскопию) с применением конвенциональных симуляторов для количественного определения смещений и оценки надежных отступов для РТВ. Оценка движения — это только один из аспектов, касающихся движения опухоли; необходимо также учитывать артефакты, вносимые при реконструкции изображения. В принципе возможны три варианта КТ-визуализации, способной охватить весь диапазон движения опухоли при дыхании. В порядке возрастания нагрузки они могут быть классифицированы следующим образом: 1) медленнодействующая КТ; 2) КТ с задержкой дыхания на вдохе и выдохе; 3) 4D- или СД-КТ.

При использовании КТ-сканеров предыдущего поколения с относительно медленным сбором данных изображение опухоли размазывалось из-за дыхательных движений. В таком случае объем опухоли и очертания органов будут включать по крайней мере часть внутреннего отступа, что является неприемлемым при выполнении 4D-визуализации. Эта методика позволяет получить охватывающий опухоль объем с ограничением, которое сводится к тому, что дыхательные движения будут меняться в промежутке между визуализацией и лечением. Более того, движение может привести к погрешностям в локализации, а в некоторых случаях и к исчезновению мелких опухолей, которые должны быть обнаружены. Быстродействующие спиральные многосрезовые КТ-сканеры фактически «замораживают» изображение опухоли на одном месте в данный конкретный момент дыхательного цикла, тем самым обеспечивая анатомически более релевантную репрезентацию опухоли в определенный момент времени. Однако, поскольку это не обязательно среднее положение опухоли, такое быстрое получение данных может приводить к большим систематическим погрешностям в центрировании пучка относительно опухоли при его ненадлежащем применении. Для решения этой проблемы было исследовано несколько методов, таких как техника задержки дыхания на вдохе и выдохе, респираторное стробирование [432] и КТ с респираторной корреляцией или 4D-КТ (КТ-РК) [433–436]. КТ с задержкой дыхания на вдохе и выдохе также может применяться для получения объема, охватывающего опухоль. Преимущество этого подхода по сравнению с упомянутым выше методом медленного сканирования заключается в том, что размытие изображения, вызванное движением, значительно уменьшается. Расчет дозы, однако, следует выполнять с использованием набора данных КТ, который является наиболее подходящим для данного конкретного

лечения и пациента. Одним из вариантов может быть использование КТ со свободным дыханием для расчета дозы, а также использование снимков на вдохе и выдохе для определения диапазона движения и достижения более точного очерчивания опухоли.

Четырехмерная КТ или СД-КТ — это относительно новая технология, ставшая возможной благодаря внедрению более быстродействующих КТ-сканеров с многорядными детекторами. По сути, это КТ-сканирование с супер- или избыточной дискретизацией или малым шагом, во время которого регистрируется респираторный сигнал. Последние могут быть получены с помощью различных методов, среди которых наиболее распространенными являются применение брюшных ремней с датчиком давления [435, 437, 438], ИК-маркеры, размещенные на груди пациента [436] и измерение воздушного потока с помощью термопар или спирометров в ротовой маске [439-441]. Далее КТ-изображения могут быть разделены (отсортированы) в соответствии с фазой или амплитудой внешнего респираторного сигнала (сортировка по фазовому углу или амплитуде) [441, 442]. Большинство коммерчески доступных систем основаны на фазе внешнего респираторного сигнала; вместе с тем в работе Lu et al. [441] отмечается, что наиболее сильно выраженной, по-видимому, является связь между внутренним движением и амплитудой внешнего сигнала. Эти и другие исследователи показали, что изображения, полученные с помощью амплитудной сортировки, демонстрируют более гладкие границы между легкими и диафрагмой и присутствие минимального количества артефактов реконструкции по сравнению с изображениями, отсортированными по фазовому углу [441, 443–445]. Короче говоря, при сортировке по фазовому углу поверхностное дыхание приравнивается к нормальному и глубокому дыханию. Собственно бинирование изображений может быть выполнено проспективно или ретроспективно. В проспективных методах набор изображений синхронизируется с дыханием пациента, и все проекции получаются во время одной и той же фазы дыхания с помощью триггерного сигнала, вырабатываемого системой отслеживания дыхательных движений в реальном времени [446]. С другой стороны, в случае ретроспективных алгоритмов [447–450] не требуется триггерный сигнал во время набора изображений, хотя они характеризуются ограничением, связанным с необходимостью охвата нескольких полных дыхательных циклов за срез во избежание появления пустых фазовых бинов. Поэтому для протокола получения изображений обычно требуется нескольких кадров с каждого угла проекции, каждый из которых соответствует разной точке во время дыхательного цикла.

Вместо одного набора КТ-данных в 4D-КТ или СД-КТ для очерчивания опухоли и планирования лечения доступны несколько наборов данных, в зависимости от количества бинов. Ограничением 4D-КТ является то, что на нее влияют вариации дыхательных паттернов во время сбора изображений. На основе этих наборов данных 4D-КТ можно создавать видеоролики для визуализации и количественной оценки движения опухоли. Однако следует понимать, что видеопетля, созданная на основе 4D-КТ, не является репрезентативной для дыхания пациента во время процедуры лечения, поскольку она представляет лишь несколько дыхательных циклов, полученных за несколько дней до начала лечения и повторяющихся в замкнутой петле. Дыхание пациента во время сканирования или лечения может быть нерегулярным, а также может изменяться по мере того, как пациент постепенно начинает чувствовать себя более комфортно в процессе лечения или в результате ответа на лечение. Это еще раз подчеркивает важность выбора метода визуализации с учетом технологии лучевой терапии, используемой для лечения пациента (охват всех позиций движения опухоли, иммобилизация, стробирование, отслеживание и т.д.).

4D-информацию можно включать в планирование лечения по-разному, и это также зависит от метода лечения. Одним из вариантов является использование только одной фазы дыхания, например, средней фазы вентиляции, в качестве фазы, во время которой опухоль находится в среднем положении, в сочетании с формулой расчета отступа (основанной на степени движения, наблюдаемой в случае других наборов данных) с целью учета данного движения [451]. Некоторые исследователи используют проекции максимальной интенсивности с максимальным пиксельным значением, имеющимся на всех КТ-изображениях вдоль луча обзора для каждого пикселя, что приводит к искусственному отображению интенсивности самого яркого объекта вдоль каждого луча на проекционном изображении [452]. Другой вариант заключается в создании контура каждой фазы в отдельности или — в качестве альтернативы — контура одной фазы и в использовании деформируемой регистрации для создания контуров в других фазах, а также в применении объединенных контуров, сформированных на основе этих наборов данных, для получения формулы (рецепта) расчета отступа. В случае лучевой терапии с респираторным стробированием может приниматься решение оконтуривать объем опухоли с использованием только набора данных, отсортированных по фазовому углу или амплитуде (при условии, что аналогичный метод применяется для получения внешнего респираторного сигнала). И в этом случае важно отметить, что дыхание пациента во время КТ-сканирования не может быть репрезентативным для дыхания во время лечения, и корреляция между внешним сигналом и внутренним движением опухоли

подвержена изменениям (из-за нерегулярного дыхания, реакции опухоли, смещения базовой линии и т.д.). Таким образом, методы респираторного стробирования или отслеживания требуют, чтобы ЛТВК во время лечения обеспечивала валидацию и актуализацию корреляции между внешним респираторным сигналом и внутренним движением опухоли.

б) ПЭТ/КТ с респираторной корреляцией

Как указывалось ранее, внутри- и межнаблюдательная вариабельность в очерчивании опухоли может быть улучшена путем сочетания ПЭТ с КТ. Было показано, что КТ с респираторной корреляцией (КТ-РК) является полезной применительно к визуализации движущихся опухолей, и поэтому влияние дыхания на ПЭТ и возможность реализации ПЭТ/КТ с респираторной корреляцией [440, 453] требуют тщательного анализа при планировании лечения методом лучевой терапии. ПЭТ-визуализация — это медленный метод визуализации, требующий нескольких минут для получения приемлемого соотношения сигнал/шум. Поэтому изображения охватывают несколько дыхательных циклов, что заметно размывает объекты. В целом, артефакты движения в ПЭТ приводят к двум основным эффектам: 1) они влияют на точность количественной оценки, искажая измеренные стандартные значения поглощения, и 2) кажущийся объем поражения завышается. Излишне говорить, что артефакт размытия затрудняет возможную регистрацию изображений, полученных с помощью быстродействующей КТ. В работе Caldwell et al. [454] предлагается фактически использовать эту информацию для получения индивидуализированного ITV [18], исходя из гипотезы, что дыхательные движения учитываются в процессе визуализации и что видимое поражение отражает распределение вероятностей расположения опухоли. Однако против такого подхода можно привести некоторые контраргументы. Во-первых, ПЭТ-изображения чрезвычайно чувствительны к настройкам окна и уровня, и поэтому для определения GTV на основе ПЭТ следует применять определенное программное обеспечение для автоматизированного оконтуривания [127, 455, 456]. Следует обеспечивать, чтобы GTV был скоррелирован с данными патологии [127, 457, 458], что чрезвычайно сложно сделать при размытых ПЭТ-изображениях. Более того, результирующая интенсивность, наблюдаемая на изображениях, представляет собой сложное сочетание неоднородности метаболического поглощения и движения (как правило, обеспечивающее высокую интенсивность в среднем положении и низкую интенсивность в крайних положениях). Во-вторых, затруднено получение точной информации о некоторых параметрах, таких как максимальное

значение стандартизированного уровня накопления ($SUN_{\text{макс.}}$), при этом значения СУН надежны только при отсутствии движения или при незначительном движении мишени [459]. В-третьих, коррекция ослабления (аттенюации) может быть выполнена неправильно при сочетании быстрого КТ-сканирования с медленным ПЭТ-сканированием. И наконец, информация о внутриопухолевой гетерогенности в поглощении трейсера (изотопного индикатора), которая необходима для определения дозы по числам, полностью теряется из-за дыхательного движения. По этим причинам была разработана 4D-ПЭТ или ПЭТ-визуализация с респираторной корреляцией аналогично КТ-РК.

Артефакты движения можно уменьшить путем стробирования ПЭТ-изображений в корреляции с дыханием. В работе Nehmeh et al. [459] показано, что респираторное стробирование может уменьшить деградирующее влияние дыхательных движений на ПЭТ-изображения, позволяя более полно восстанавливать истинный счет в пределах поражения и более точно оценивать объем поражения. На основе фантомных исследований эти исследователи показали зависимость снижения эффекта смазывания от размера поражения, амплитуды движения и размера бина. ПЭТ с респираторной корреляцией (ПЭТ-РК) позволила увеличить соотношение сигнал/шум, а также восстановить значения СУН. Применение в исследовании на пациенте показало, что методика оказалась успешной в плане уменьшения эффекта смазывания и коррекции значения СУН [459]. В этих фантомных исследованиях, однако, данные ПЭТ были получены в режиме стробирования и проспективно разделены на 10 бинов. Этот подход чувствителен к иррегулярным дыхательным паттернам, поскольку бины имеют предопределенную продолжительность. В попытке учесть различную частоту дыхания в работе Nagel et al. [460] была исследована КД-ПЭТ, основанная на непрерывном получении данных в списочном режиме и ретроспективном фазовом бинировании. Ретроспективное бинирование имеет преимущество в том, что временная длина бинов определяется индивидуально для каждого периода дыхания. После бинирования данных КТ и нескорректированных данных ПЭТ по соответствующим фазам достигается более точное совпадение положения опухоли и тканей на ПЭТ- и КТ-снимках, что позволяет уменьшить артефакты движения, вносимые в реконструкцию ПЭТ при коррекции ослабления (аттенюации) на основе КТ. В исследовании Nagel et al. [460], в котором использовался движущийся леденцовый фантом со сферой диаметром 3,2 см, заполненной ^{18}F -ФДГ, отмечается, что при стандартной некоррелированной с дыханием КТ-ПЭТ объем, измеренный в наборах данных КТ и ПЭТ, был недооценен на 46% и переоценен на 370%, соответственно. Объемы, полученные с помощью КТ-ПЭТ с респираторной

корреляцией (РК), имели средние отклонения 1,9% ($\pm 4,8\%$) и 1,5% ($\pm 3,4\%$) от фактического объема в случае объемов, полученных с помощью КТ и ПЭТ, соответственно [460]. Изображения с коррекцией ослабления (аттенюации) без РК показали явное смещение максимальной активности, что приводит к неправильной локализации опухоли в клинической практике. Вместе с тем исследователи признали, что изображение сферы в воздухе было получено с незначительным ослаблением, что может приводить к завышению оценки эффектов. Интересно отметить, что в некоторых экспериментах можно было наблюдать небольшой фазовый сдвиг, поскольку респираторные сигналы регистрировались разными устройствами. Предполагается, что синхронизация обеих модальностей (КТ и ПЭТ) с помощью одного устройства для респираторной корреляции позволяет устранить эту разницу в фазе. С целью решения некоторых из этих проблем та же группа провела симуляцию с использованием данных реальных пациентов, полученных на основе КТ-исследований с респираторным стробированием пяти пациентов с применением конвенциональной ПЭТ, ПЭТ без стробирования в сочетании со стробируемой КТ, ПЭТ со стробированием без стробируемой КТ и фазосогласованной ПЭТ и КТ [461]. Как и следовало ожидать, ПЭТ и КТ с фазовым согласованием и стробированием обеспечивали существенно более качественную реконструкцию ПЭТ-изображений. Стробирование только ПЭТ (нестробируемая КТ) обеспечивает получение правильной формы опухоли, но не является количественным. Стробирование только КТ (нестробируемая ПЭТ) приводит к смазыванию опухолей и также не является количественным, что имеет место и при проведении конвенциональной ПЭТ.

с) МРТ

Ультрабыстрая, объемная и кино-МРТ обеспечивает наличие неинвазивного метода оценки не только вариабельности позиционирования объема мишени во время проведения лучевой терапии, но и временных вариаций деформации объема мишени, которые могут происходить интерфракционно и интрафракционно. Это — актуальные проблемы, которые в настоящее время ограничивают прецизионную лучевую терапию и оправдывают развитие ЛТВК. Кино-МРТ позволяет оценивать подвижность внутригрудной опухоли пациента с целью индивидуализации отступов для терапии [462] и определения эффективности методов стробирования со свободным дыханием при проведении легочной лучевой терапии [463]. Сообщалось об использовании МРТ в режиме кино для оценки интрафракционного движения при раке предстательной железы [464, 465]. Эта интрафракционная информация может применяться

не только для определения размера внутреннего отступа при планировании лечения, но и для оценки степени деформации органа, которая может произойти во время проведения лучевой терапии [466].

6.4.11.2. 4D-визуализация в процедурном кабинете и обратная связь с терапевтическим пучком (стробирование, отслеживание)

Для СЛТТ было показано, что использование визуального контроля, стробирования и отслеживания опухоли в реальном времени является методом повышения точности лечения [467]. В работе Guckenberger et al. [467] представлен расчет отступов безопасности для компенсации интер- и интрафракционных неопределенностей в положении мишени с использованием изображений, полученных с помощью КЛКТ до и после проведения процедур лечения. Отступы безопасности для компенсации дыхательных движений были также оценены для опухолей легких с применением КТ с респираторной корреляцией, сегментации с помощью модели изображений 4D-КТ и накопления дозы на основе вокселей. Референсной была мишень в положении средней вентиляции. Из-за большого интерфракционного смещения базовой линии опухоли стереотаксическое позиционирование пациента и основанный на костной анатомии визуальный контроль обуславливают необходимость отступов безопасности 12 мм и 9 мм соответственно. Четырехмерный визуальный контроль самой опухоли и интрафракционное отслеживание опухоли позволили уменьшить отступы до <5 мм и <3 мм соответственно. Для компенсации дыхательных движений потребовались дополнительные отступы безопасности. Наблюдалась квадратичная зависимость между движением опухоли и отступами для компенсации движения: были рассчитаны отступы безопасности 2,4 мм и 6 мм для компенсации амплитуд движения 10 мм и 20 мм в кранио–каудальном направлении, соответственно. Таким образом, четырехмерный визуальный контроль с верификацией долечебного положения мишени и онлайн-коррекция погрешностей позволили самым эффективным образом уменьшить отступы безопасности при легочной СЛТТ. В этом же исследовании было также сообщено о разработке новой методики компенсации дыхательных движений и установлено, что для легочных мишеней с амплитудой движения >10–15 мм сочетание стробирования и концепции среднего положения мишени позволяет устанавливать небольшие отступы безопасности при длительном рабочем цикле [468]. Об аналогичных концепциях также сообщается в работе Verellen et al. [469].

VERO — это новая платформа для стереотаксической лучевой терапии тела с визуальным контролем. Ортогональные карданные шарниры удерживают блок МЛК линейного ускорителя (линака), обеспечивая

движение в реальном времени для достижения отслеживания опухоли. Было установлено, что систематические погрешности отслеживания оказались на уровне менее 0,14 мм. Двухмерные траектории опухоли отслеживались со средней (90%-ный процентиль) погрешностью отслеживания 0,54 мм, а стандартные отклонения погрешности отслеживания составили 0,20 мм для панорамирования и 0,22 мм для наклона [470].

CyberKnife — это линейный ускоритель (линак) на роботизированном манипуляторе, который способен отслеживать опухоль с включенным пучком. В исследовании [471] были количественно определены погрешности в корреляционной модели, которая связывает внутреннее движение мишени с внешним дыхательным движением. Было установлено, что средние погрешности, связанные с корреляционной моделью, составляют менее 0,3 мм. Стандартные отклонения, описывающие интрафракционные вариации вокруг средней погрешности для всей фракции, составили 0,2–1,9 мм для кранио-каудального, 0,1–1,9 мм для лево-правого и 0,2–2,5 мм для передне-заднего направлений. Без использования отслеживания дыхания эти вариации составили бы 0,2–8,1 мм, 0,2–5,5 мм и 0,2–4,4 мм. Общая средняя погрешность прогноза была очень мала ($0,0 \pm 0,0$ мм) для всех направлений.

6.5. ДОСТАВКА ЛЕЧЕНИЯ

Доставка лечения — это заключительный этап реализации назначения, и, как таковая, она является заключительным шагом в процессе лучевой терапии. В ходе подготовительного этапа были тщательно определены оптимальная позиция пациента, уровни доз и объемы опухоли и OAR. Наивысший уровень точности, достижимый на момент доставки лечения, помогает обеспечить оптимальный результат лечения для всех пациентов.

Важно учитывать технические разработки в области лучевой терапии в течение последних десятилетий, которые постоянно совершенствуются. Сложность, присущая современной лучевой терапии, обусловлена применяемым оборудованием, периодом времени, в течение которого осуществляется доставка лечения, элементами, которые со временем могут оказывать различное влияние, а также знаниями, навыками и отношением к делу специалистов, входящих в состав многодисциплинарной бригады. Точность всегда важна, но уровень требуемой точности возрастает при уменьшении объемов и увеличении доз, чему в значительной степени способствовали разработки оборудования и медицинские данные (см., например, [472]).

6.5.1. Определение уровней достижимой точности

В этом контексте и с учетом широкого разнообразия ресурсов, доступных в настоящее время в мире, соответствующему отделению медицинского учреждения важно определить уровни точности, которые могут быть реально достигнуты, и использовать эту информацию как в текущей практике, так и для разработки будущих усовершенствований. Таким образом, при наличии соответствующих условий будет происходить внедрение в практику более сложных методов. Уровень точности, который может быть достигнут, будет зависеть от ранее выявленных факторов. При определении достижимого уровня точности следует анализировать источники неопределенности, такие как оборудование, связанные с пациентами процедуры, уровни укомплектования штатов и продолжительность рабочего времени, выявлять слабые звенья и рассматривать вопрос о том, как они будут устраняться.

В целом ряде публикаций описываются желательные и достижимые уровни точности. Приемлемые уровни точности дозы, доставленной в точку спецификации дозы, варьируются от 3,5% до 5% ($k = 1$) [10–12, 14, 28, 473]. Указанные уровни, конечно, относятся ко всем элементам процесса лучевой терапии. Многие неопределенности, связанные с доставкой лечения, носят случайный характер, и при учете в приемлемом уровне точности используется лишь их оценка.

6.5.2. Ресурсы и методы работы

Для определения реально достижимого уровня точности соответствующему отделению медицинского учреждения следует провести анализ своих ресурсов и методов работы и рассчитать количество пациентов, которые могут пройти точное лечение в установленные сроки, а также уровень сложности, который может быть безопасно реализован в повседневной практике. Например, вопрос о внедрении ЛТМИ следует рассматривать только в том случае, если отделение удостоверится в том, что рутинная практика в проведении 3D-КЛТ выполняется на достаточно высоком уровне и что имеются необходимые ресурсы для обеспечения внедрения более сложных методов. То же самое относится и к переходу на 3D-брахитерапию, основанную на объемной визуализации.

В настоящее время в отделениях лучевой терапии на регулярной основе применяется широкий спектр схем фракционирования. При небольших объемах и высоких дозах пациентам может быть предписан фракционированный курс лечения длительностью до двух месяцев. Могут также использоваться гиперфракционированные режимы, влияющие

определенным образом на ежедневное расписание работы терапевтической установки. Такой подход может также предусматривать участие в ежедневных процедурах терапии более одной лечебной бригады. В случае гипофракционированной высокой дозы за одну фракцию может требоваться еще большая клиническая, дозиметрическая и геометрическая точность. Обеспечение точности осложняется в таких условиях, когда в рутинном проведении лечения и наблюдении за пациентами участвуют разные бригады, что приводит к отсутствию преемственности в работе персонала.

Следует тщательно анализировать влияние методов работы на качество и безопасность ведения работы в данном отделении медицинского учреждения. Если персонал ротируется между подразделениями или фирмами и неизбежным является применение различных сменных режимов работы, следует предусматривать соответствующую пересменку для персонала и обсуждения любых важных факторов, касающихся пациентов, находящихся на лечении или готовящихся к лечению.

Следует обеспечивать, чтобы персонал, ответственный за доставку лечения, владел научными основами лучевой терапии и, следовательно, понимал важность обеспечения точной доставки. Сотрудникам следует понимать, что они делают, думать, как лучше это делать, и осознавать последствия неправильных действий. Только таким образом можно обеспечить культуру точности доставки лечения, независимо от ограниченности ресурсов. Любая повторяющаяся процедура может быстро стать рутинной, что может привести к снижению внимания к деталям, и во избежание этого следует поощрять культуру работы с постоянным проявлением информированности и осторожного подхода. Клинические аспекты ОК, включая регулярные совещания по результатам независимой экспертизы и регулярные совещания по контрольному просмотру медицинских карт (историй болезни), позволяют снизить вероятность ошибок в решении рутинных задач. Поэтому следует поощрять участие всех сотрудников в комплексной программе ОК.

6.5.3. Прерывание лечения и незапланированные перерывы в лечении

Перерывы или задержки в лечении по любой причине могут отрицательно сказаться на обеспечении точности и повлиять на общий результат. Пациентов следует подразделять на категории так, чтобы в случае выхода из строя терапевтической установки приоритетные пациенты имели преимущество в получении лечения. Понимание радиобиологических принципов имеет существенно важное значение для предотвращения неправильного толкования и неправильного применения предписаний для

назначенного лечения. Королевский колледж радиологов (Соединенное Королевство) констатирует, что прерывание курса лечения, которое приводит к общему увеличению продолжительности лечения, повышает риск локального рецидива, особенно в случае быстрорастущих опухолей. Используя математическое моделирование, исследователи подсчитали, что незапланированный перерыв в один день может привести к абсолютному снижению локального контроля на 1–1,4% при раке гортани, а более длительные перерывы существенно влияют на результаты лечения в случае рака головы и шеи, шейки матки и легких [474].

Важно, чтобы сотрудники понимали радиобиологическое значение перерывов в лечении, если они хотят обеспечить эффективное управление этими перерывами в отделении медицинского учреждения. Необходимо тщательно относиться к выбору срока начала лечения; в идеале он должен приходиться на начало рабочей недели. Начало лечения перед перерывом на выходные, например, увеличивает общее время лечения по меньшей мере на два дня. Для успешного осуществления этого процесса необходимо разработать политику, направленную на устранение незапланированных перерывов, и обеспечить участие всех сотрудников. В эту политику следует включать рекомендации по планированию, управлению запланированными паузами и их последствиями и по компенсации прерывания лечения независимо от его причины.

Перерывы также могут быть вызваны факторами, связанными с пациентом, и следует обеспечивать, чтобы ТЛТ, работающие на терапевтической установке, были осведомлены обо всем, что вызывает трудности в проведении лечения пациента. Это могут быть социальные факторы, связанные с транспортом проблемы или побочные эффекты от лечения, которые часто усиливаются при химиорadiотерапии. Тщательное ежедневное наблюдение за пациентом позволяет выявить проблемы на раннем этапе. Следует проводить регулярный аудит случаев прерывания и увязывать его с результатами лечения в данном отделении. Следует также сводить к минимуму случаи незапланированного простоя оборудования путем осуществления тщательной и регулярной программы профилактического технического обслуживания. Следует также разработать планы по резервному обеспечению лечения на других терапевтических аппаратах в отделении, если имеется такая возможность.

6.5.4. Идентификация

Надлежащее точное проведение лечения начинается с идентификации пациента и включает три критически важных составляющих: правильный пациент, правильная локализация и правильная процедура [29].

6.5.4.1. Правильный пациент

Как указано в подразделе 2.2, неправильная идентификация является актуальной проблемой во многих отделениях лучевой терапии и признается более серьезной проблемой в учреждениях скорой и неотложной помощи, в которых процедуры проводятся в нескольких местах и персонал работает посменно [475]. Информация об инцидентах, связанных с неправильной идентификацией, регулярно поступает в систему ROSIS [31]. В настоящее время во многих отделениях медицинских учреждений пациентам в обязательном порядке предлагается сообщать свои имя, фамилию, адрес и дату рождения до входа в процедурный кабинет. В число других вариантов контроля входят использование штрихового кодирования в качестве дополнительного средства, позволяющего более эффективно регулировать поток пациентов в отделении медицинского учреждения, а также фотографическая идентификация. Вместе с тем необходимо учитывать право пациента на конфиденциальность, и выбор системы, используемой в отделении медицинского учреждения, зависит от имеющихся ресурсов и культурных ценностей населения в данной стране. Политику и процедуры идентификации пациентов, которые должны соблюдаться, следует разрабатывать независимо от используемого метода.

Важно также убедиться, что пациент готов к проведению лечения, например, проконтролировать, был ли пациент проверен на возникновение побочных эффектов, или требуется ли до начала лечения проведение специальных тестов, таких как анализ крови или клиническое обследование?

6.5.4.2. Правильная локализация

Следует обеспечивать, чтобы ТЛТ проверяли загрузку правильного плана лечения пациента, а также чтобы все изменения были правильно внесены, проверены и подписаны. Если план лечения включает более одного этапа или добавочную процедуру (буст), необходимо четко дифференцировать инструкции (как электронные, так и бумажные) и маркировку, используемую для укладки. Хорошей практикой является однократное дублирование спецификации топографии в предписании.

6.5.4.3. Правильная процедура

Если пациенту требуется специальная предварительная подготовка, например, наполнение мочевого пузыря, необходимо предусмотреть достаточное время для такой подготовки, и пациент должен незамедлительно получать лечение во избежание не вызванного необходимостью

дискомфорта или стресса. В случае если пациент одновременно получает другое лечение, может потребоваться особый график, который должен быть включен в план лечения.

6.5.5. Документация по лечению

Карты лечения содержат как инструкции, позволяющие правильно проводить лечение, так и неудаляемые запротоколированные записи о проводимом лечении пациента. Таким образом, в карте лечения должна быть отражена вся информация, относящаяся к назначению. Следует обеспечивать, чтобы карта лечения была достаточно полной и позволяла проводить независимую точную проверку и реконструкцию, перерасчет и обзор лечения, получаемого пациентом. В отделении медицинского учреждения следует разрабатывать политику, предусматривающую проведение соответствующими сотрудниками регулярных проверок карт лечения.

6.5.6. Ответность об инцидентах и событиях, близких к аварийной ситуации

Следует создать систему отчетности и обучения по вопросам безопасности, предусматривающую регулярную обратную связь и наличие планов действий. Следует обеспечивать, чтобы при наличии национальной политики в области отчетности о радиационных инцидентах это согласовывалось с такой политикой. Во многих странах отчетность о значительных инцидентах является обязательной. Следует разрабатывать местные системы отчетности в качестве инструментов обучения и усовершенствования. Основное внимание должно уделяться повышению информированности в отношении возможных инцидентов и поощрению сотрудников к тому, чтобы они всегда помнили об этом. Ответность об инцидентах и событиях, близких к аварийной ситуации, следует рассматривать в качестве позитивного аспекта в доставке лечения, и она должна сопровождаться эффективной обратной связью и осуществлением с участием сотрудников мер, направленных на повышение уровня и точности доставки лечения. Вопросы отчетности об инцидентах более подробно рассматриваются в подразделе 7.6.2.

6.5.7. ДЛТ

6.5.7.1. *Позиционирование пациента*

Положение пациента, определенное на подготовительном этапе, выбирается в качестве идеального для данного предписания. Это положение должно точно воспроизводиться ежедневно на протяжении всего курса ДЛТ с выявлением любых изменений, которые могут поставить под угрозу данную цель. Любые отклонения в положении пациента следует проверять, обращаясь к изображениям симулятора (КТ). ТЛТ должны быть знакомы с процессом совмещения изображений, и им может потребоваться дополнительное обучение в этой области. Портальные изображения часто имеют низкий контраст и могут быть трудно совместимыми; многое зависит от опыта и знаний конкретного специалиста.

6.5.7.2. *Маркировка референсной (опорной) точки и поля*

Также важна точность установки параметров поля, например, углов наклона гантри и коллиматора. В частности, на некоторых старых терапевтических установках угол наклона гантри может быть в некоторой степени нестабильным, и для его стабилизации может потребоваться некоторое время. В сильно загруженном отделении медицинского учреждения допустимы небольшие отклонения в целях экономии времени. Важно помнить, что серия небольших отклонений может привести к очень значительному общему отклонению.

Очень важно соблюдать осторожность при совмещении полей, границы которых расположены близко друг к другу или соприкасаются. В случае смежных полей, например, тангенциальных и надключичных полей при облучении молочной железы или краниоспинальной области, необходимо проявлять особую осторожность и при необходимости ежедневно отмечать или визуализировать границы для обеспечения правильности перемещений между полями.

6.5.7.3. *Обеспечение качества (ОК) и контроль качества (КК) доставки лечения*

Следует обеспечивать проведение независимой двойной проверки всех параметров укладки в процедурном кабинете и независимой верификации установки мониторных единиц или таймера перед фактической доставкой дозы. Следует предусматривать обязательность двойной подписи. Следует вводить в действие систему еженедельного просмотра карт лечения.

Это должно осуществляться в соответствии с местной политикой и процедурами и включать проверку расчетов, любых изменений в лечении и их реализации, а также всех других критически важных для безопасности параметров. В рамках системы клинического аудита следует регулярно анализировать все аспекты доставки лечения.

Значительного повышения точности можно достичь, используя порталную визуализацию перед лечением. Если ожидается, что ТЛТ внесут изменения в положение пациента на основе изображений, необходимо разработать внутриучрежденческие процедуры с указанием четких уровней действий. Помимо верификации положения с помощью визуализации можно также выявить ряд других неточностей, связанных с пучком, таких как неправильная ориентация поля или неправильные настройки МЛК [277]. Наблюдение за очень малыми вариациями параметров поля, однако, требует проявления особой внимательности при фактической укладке.

6.5.8. Брахитерапия

Существует множество различных процедур для введения источников брахитерапии в организм. Они разрабатывались на протяжении многих лет, начиная с методов брахитерапии с набором библиотек аппликаторов, например, в гинекологической терапии, когда источники с НМД помещались вручную в аппликаторы (стабилизированные с помощью некоторых упаковочных материалов) и вводились в матку и влагалище, и заканчивая разработкой 3D-брахитерапии с ВМД, основанной на объемной визуализации [476, 477].

6.5.8.1. Дозиметрия и терапевтическое назначение

Общая количественная оценка влияния на общую точность внедрения в клиническую практику правил, предусмотренных в таких системах как Манчестерская, Стокгольмская или Парижская система в гинекологии или Манчестерская, Парижская система или система Куимби для интерстициальной аппликации, не представляется возможной. Точно так же не могут быть получены данные о влиянии международных рекомендаций по протоколированию доз и отчетности, например, опубликованных МКРЕ, на клинические результаты. Тем не менее применение письменных внутриучрежденческих руководящих документов и политики будет обеспечивать согласованность дозиметрии для больших групп пациентов, проходящих лечение в данном учреждении, а если они основаны на указанных международных рекомендациях, то это также позволяет проводить сравнение клинических данных учреждений с опубликованными

клиническими результатами. Вполне логично сделать вывод о том, что в конечном итоге такие межучрежденческие сличения позволяют избежать грубых погрешностей и уменьшить общую неопределенность в доставке доз. Ниже рассматриваются некоторые аспекты использования таких систем.

В более ранних методах брахитерапии использовались простые системы для расчета времени лечения по стандартным таблицам, разработанным медицинскими физиками и математиками. Например, при назначении лечения рака шейки матки по Манчестерской системе [478] доза для стандартной пары точек (точки А) будет указана и достигаться (при условии, что доза на прямую кишку не будет слишком высокой). Для интерстициального лечения была разработана Манчестерская система [246], а позднее Парижская система [479]. В целях обеспечения выполнения стандартов по протоколированию и отчетности в брахитерапии МКРЕ подготовила публикации по спецификации дозы и объема для отчетности по внутрисполостной терапии в гинекологии [123] и по спецификации дозы и объема для отчетности по интерстициальной терапии [124]. С 2000 года ЕГБ-ЕОТРО (Европейская группа брахитерапии — Европейское общество радиотерапии и онкологии) участвует в этой работе по стандартизации и в своих публикациях дает рекомендации по брахитерапии как с НМД, так и с ВМД [56, 171, 172, 174, 349, 480].

По возможности при назначении лечения и в оценках проведенного лечения следует применять значения поглощенной дозы в воде. В соответствующих случаях, например, для многих интерстициальных имплантатов, следует обеспечивать, чтобы предписанные и зафиксированные дозы основывались на минимальной дозе для объема мишени, анатомически определяемой с помощью 3D-визуализации. В качестве альтернативы абсолютной минимальной дозе, которую сложно оценить воспроизводимо, приемлемой является минимальная доза для определенной доли объема мишени, например $D_{90\%}$ и $D_{98\%}$, определенной на основании ГДО [43, 346]. Следует отметить, что $D_{100\%}$, как было показано, слишком зависит от случая, тогда как более низкие значения, такие как $D_{98\%}$ и $D_{90\%}$, более стабильны и поэтому являются лучшим выбором. Аналогичным образом гетерогенность дозы в TV может быть выражена через объем (например, как доля объема мишени, получающая больший, чем заданный процент предписанной дозы, например $V_{150\%}$ или $V_{200\%}$), а также дозу для критических органов, чтобы обеспечить проспективную корреляцию с морбидностью. Что касается OAR, то предполагается, что значения дозы, рассчитанные для 2 см^3 и $0,1 \text{ см}^3$, $D_{2 \text{ куб.см}}$ и $D_{0,1 \text{ куб.см}}$,

указывают на осложнения. Ниже рассматривается отчетность по дозам, специально предназначенная для ВМД-брахитерапии предстательной железы.

Вместе с тем спецификация дозы на основе анатомических ориентиров часто является невозможной или нецелесообразной. В этих случаях доза традиционно указывается для поверхностей или точек относительно геометрии аппликатора. В случае внутриволостного лечения, при проведении которого общепринятыми параметрами предписания являются общая мощность источника и произведение мощности (силы) источника на продолжительность лечения, вместо устаревших мг Ra-эквивалента и мг/ч, следует использовать, соответственно, силу воздушной кермы ($\text{мкГр}\cdot\text{м}^2\cdot\text{ч}^{-1}$) и интегрированную или суммарную референсную воздушную керму (СРВК) ($\text{мкГр}\cdot\text{м}^2$). Доклад 58 МКРЕ [124] содержит ряд предложений в отношении того, как фиксировать дозовую гомогенность и другие параметры качества имплантата при отсутствии объемных изображений или возможности использования ГДО. В докладе 38 МКРЕ [123] приводится также целый ряд полезных предложений по протоколированию доз при проведении внутриволостной брахитерапии.

Независимо от критериев спецификации дозы, принятых в медицинском учреждении, необходимо отметить следующее:

- следует обеспечивать, чтобы критерии спецификации дозы для назначения лечения, количественной оценки проведенного лечения или количественной оценки доз для нормальных тканей были четко определены и задокументированы в соответствующих письменных процедурах или в истории болезни пациента. В описании должно быть четко указано, как указанный объем, поверхность или точки пространственно локализованы, например, как координаты точки А определяются на основе ортогональных рентгенограмм или 3D-изображений;
- следует документировать функцию определенных доз, например, дозы на поверхности свода влагалища, при ограничении лечения или изменении письменного предписания;
- все сотрудники, участвующие в планировании лечения, должны понимать важность последовательного и воспроизводимого применения в ходе лечения критериев спецификации дозы. Для методов лечения брахитерапией, которые были эмпирически валидированы исследованиями результатов лечения пациентов, новые параметры спецификации дозы не следует вводить до тех пор, пока не будет хорошо изучено соответствие между старыми и новыми критериями. Аналогичным образом при попытке воспроизвести клинический опыт

другого учреждения необходимо четко понимать взаимосвязь между критериями спецификации дозы и критериями, которые необходимо применить. Это включает понимание радиобиологических эффектов времени, дозы и фракционирования при сравнении различных режимов и схем лечения;

- в случаях, когда это практически возможно и целесообразно, для облегчения межучрежденческой коммуникации следует использовать критерии спецификации доз, одобренные признанными консенсусными сообществами (например, МКРЕ, Американское брахитерапевтическое общество, Европейская группа брахитерапии — Европейское общество радиотерапии и онкологии и ААФМ). Ожидается, что в ближайшее время указанные выше рекомендации GEC-ESTRO (Европейской группы брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии) будут использованы в качестве основы для обновленного доклада 38 МКРЕ [123].

6.5.8.2. Визуализация в процессе брахитерапии

Даже в случае первоначальных методов брахитерапии с использованием нескольких радиевых (а затем цезиевых) трубок (игл) медицинские физики настаивали на применении как минимум одной пары ортогональных рентгенограмм для проверки и дальнейших расчетов введения источника относительно окружающих тканей. В современной брахитерапии до сих пор используются ортогональные рентгенограммы, а также многие другие методы визуализации, такие как КТ, МРТ, УЗИ или конвенциональные рентгенологические системы [6, 173, 481].

Оконтуривание объемов на изображениях поперечного среза для брахитерапии — это область, которая еще не до конца изучена. Межнаблюдательная вариабельность может быть значительной, как показали исследования применительно к ДЛТ. Поэтому очень трудно дать оценку дозиметрических последствий этой проблемы.

Одно из ограничений информации, полученной с помощью визуализации, заключается в том, что визуализация выполняется в данный момент времени, в то время как лечение проводится в течение определенного периода времени. В промежутке может произойти перемещение. Это может потребовать корректирующих действий, например при проведении ВМД-брахитерапии предстательной железы, с целью регулировки положения игл для последующих процедур лечения [6]. В работе Simnor et al. [482] было установлено, что межфракционная поправка на движение катетера в трехфракционной ВМД-схеме для простатных имплантатов с применением долечебной визуализации имеет решающее значение в

обеспечении качества имплантата. Без коррекции движения возникает значительный риск недодозировки опухоли и передозировки нормальной ткани. Результаты этого исследования оправдывают дополнительную визуализацию между фракциями для проведения коррекции. Применительно к лечению рака шейки матки в ИМД-режиме в работе de Leeuw et al. [483] сообщается об эпизодичном смещении аппликатора, приводящем в отдельных случаях к значительным изменениям дозы для мишени. Средние изменения для 18 применений в мочевом пузыре и прямой кишке составили $4\% \pm 12\%$ и $4\% \pm 23\%$ соответственно. В работе Nesvacil et al. [484] сообщается о сравнении данных разных медицинских центров по интра- и интерфракционным вариациям у 123 пациентов с местнораспространенным раком шейки матки. Стандартные отклонения в случае как интра-, так и интерфракционных неопределенностей составили около 20% для OAR и приблизительно 13% для CTV высокого риска (HR-CTV). Неопределенности оконтуривания и реконструкции неизбежно включаются в анализ, и поэтому вариации, обусловленные движением органа, будут меньше.

Можно сказать, что клинические процедуры, в которых не уделяется внимания возможным интрафракционным движениям, могут привести к очень серьезной недо- или передозировке в облучении объемов ткани. Эти отклонения следует рассматривать не как неопределенности, а как погрешности лечения. Визуальный контроль положения аппликатора между фракциями посредством визуализации или с помощью дозиметрии *in vivo* (IVD) следует считать обязательным в случае определенных типов применений. При ненадлежащем выполнении процедуры отклонения от предполагаемой дозы могут достигать нескольких десятков процентов.

Визуализация может не отображать орган или опухоль мишени, например, КТ области интереса (ОИ) предстательной железы может на самом деле показывать предстательную железу, перипростатические венозные сплетения, урогенитальную диафрагму, пубопростатическую мышцу или нейрососудистый пучок. Более точная дифференциация обеспечивается с помощью УЗИ или МРТ. Аналогичным образом образование в области шейки матки, видимое на КТ, представляет собой не только опухоль, но и включает шейку матки, часть прилегающего влагалища, параметрий, часть прямой кишки и часть мочевого пузыря. И в этом случае лучшие результаты дифференциации могут быть получены с применением МРТ. Для учета этих неопределенностей при оконтуривании мишени иногда используются отступы для объема лечения, например 3–5 мм [485].

В отличие от ДЛТ некоторое движение пациента может быть допустимым. Важным является положение аппликатора по отношению к опухоли и мишени, а не к костным ориентирам, процедурной кушетке или

внешней анатомии пациента. Введение аппликаторов для брахитерапии (например, игл, катетеров, тандемов) вызывает смещение органа-мишени относительно костных ориентиров. Также может возникать деформация органа (изменение положения, формы и объема) вследствие кровоизлияния, отека и объема самого аппликатора. Следовательно, при планировании лечения необходимо учитывать эти деформации органов и смещения мишеней, вызванные введением аппликатора, а визуализация должна проводиться с установленным аппликатором. Технологические ограничения обычно не позволяют осуществлять интраоперационное планирование с навигацией в реальном времени в случае большинства клинических локализаций, за исключением брахитерапии предстательной железы [486].

6.5.8.3. Реконструкция аппликатора и источника

В простых ручных системах для НМД-брахитерапии и 2D-брахитерапии с планарной визуализацией часто используются ортогональные пары рентгенограмм для локализации источников, например, рентгеновских катетеров, помещенных в аппликаторы, а затем полученная информация применяется для определения дозы в референсных точках и для критических структур, например, при лечении шейки матки для прямой кишки. Более сложные системы, например, использующие 3D-брахитерапию с ВМД, основанную на объемной визуализации, также зависят от реконструкции аппликатора или реконструкции набора игл или катетеров по данным КТ или МРТ. Для ряда систем и методов опубликованы данные о точности, с которой можно реконструировать имплантат, и дозе, полученной на фантоме [338]. В случае внутрисполостной брахитерапии с 3D-визуализацией, однако, интересно отметить, что «систематические погрешности в несколько миллиметров могут привести к значительному отклонению в дозе» и что «при исключении систематических погрешностей в реконструкции, неопределенности в параметрах ГДО могут быть снижены до менее 10% у 90% популяции пациентов», как сообщается в работе Tanderup et al. [487].

В заключение данного раздела в качестве экспертного консенсуса в отношении дозиметрических эффектов при реконструкции аппликатора или интерпретации объема в клинической практике брахитерапии можно предложить оценочное значение 5% ($k = 1$).

6.5.8.4. Точность систем доставки для брахитерапии

В клинической практике технические компоненты систем доставки, используемых для брахитерапии, включая аппараты для дистанционного последующего введения источников (по методу «афтерлоудинг») с одним или несколькими источниками излучения, характеризуются индивидуальными источниками неопределенностей. Они связаны с типом процедуры, временем облучения и положением источника, в то время как дозиметрические неопределенности ассоциируются с силой (мощностью) источника. При применении ВМД во избежание неопределенностей, обусловленных различиями в запланированном и фактическом положении терапевтического источника, в процессе ввода в эксплуатацию следует проверять смещение положения источника, связанное с искажениями траектории введения источника вследствие кривизны аппликаторов или имплантатов [488]. Эффективная система ОК в отделении медицинского учреждения может гарантировать, что в течение клинического срока службы систем доставки временная точность и точность позиционирования будут находиться в довольно строгих пределах. Следует обеспечивать, чтобы часто проводимые проверки характеристик системы с применением письменно оформленных процедур КК обеспечивали безопасное и надежное использование таких систем. Методы, частота проведения и уровни действий для таких процедур контроля оборудования для брахитерапии указаны в нескольких опубликованных национальных и международных документах, см., например, [203, 204]. Разумная оценка неопределенности может быть составлена на основе уровней, указанных в этих документах.

6.5.9. Дозиметрия *in vivo* (IVD)

В цепочке лечения существует множество этапов, влияющих на доставку дозы пациенту, проходящему лучевую терапию. Каждый из этих этапов вносит неопределенность. Поэтому целесообразно и, возможно, даже необходимо проводить независимую проверку фактических доз облучения пациентов, получающих лучевую терапию, с помощью IVD, о чем говорится в нескольких работах [489, 490]. Измерение дозы *in vivo* является дополнительной защитой от различных погрешностей, которые могут быть не выявлены, когда проводится только верификация укладки перед началом лечения или порталная визуализация. При измерении дозы *in vivo* также получается документальное подтверждение того, что лечение проводится правильно с соблюдением четко установленных уровней действий.

Существует много типов IVD-систем, но наиболее популярными дозиметрами являются точечные детекторы, такие как ТЛД и диоды [491–493]. Недавно также были проведены исследования по использованию металлооксидных полевых транзисторов (МОП-транзисторов) и оптически стимулированных люминесцентных дозиметров (ОСЛД) для рутинных IVD-целей [490, 494, 495]. Использование точечных детекторов для верификации методов конвенциональной лучевой терапии, включая 2D- и 3D-КЛТ, оказалось очень полезным, однако их применение в качестве дозиметров *in vivo* во время лечения такими методами, как ЛТМИ, как правило, труднее реализуется из-за острых градиентов дозы в этих полях. В случае этих методов применение одноточечных детекторов является недостаточным, и поэтому для верификации доставки лечения в 2D- и 3D-терапии были исследованы системы многоточечных детекторов, такие как системы EPID [496].

С помощью дозиметрии *in vivo* (IVD) можно обнаруживать различные типы погрешностей [491]. Эти погрешности могут быть обусловлены неправильным расстоянием источник-поверхность (РИП), отсутствием клина, неправильным фракционированием суммарной дозы и ограничениями алгоритма расчета дозы в СПЛ. Для верификации ориентации клина могут также использоваться внесевые измерения. Углы смещения и ориентация клиньев, неточное размещение болуса или неправильное использование вспомогательных приспособлений для позиционирования не так легко определяются, и в большей степени этот процесс зависит от внимательности ТЛТ.

Методологии дозиметрии с системой EPID (*in vivo* и *in aqua*) для ЛТМИ и РТМО позволили выявить ряд серьезных погрешностей, связанных с расчетом дозы в СПЛ, положением лепестков или изменениями в анатомии пациента в промежутке между планированием лечения и доставкой дозы [496, 497]. Большинство этих погрешностей в силу их происхождения не могут быть обнаружены с помощью предлечебной верификации с использованием фантома или определением флюенса.

В брахитерапии метод IVD использовался в течение многих лет с различными детекторами. Однако при использовании в брахитерапии метода IVD возникают трудности, в основном из-за высоких градиентов дозы в брахитерапии и большого динамического диапазона дозы и мощности дозы [498]. Существуют значительные вариации в разнице между рассчитанной и измеренной дозой, и часто наблюдаются расхождения, превышающие 30% [498]. Из-за этих проблем метод IVD в основном применяется в брахитерапии для выявления грубых погрешностей в клинической практике, и это связано с опасениями в отношении ограниченной чувствительности и специфичности обнаружения

погрешностей. Поэтому в настоящее время использование метода IVD на регулярной основе ограничено. Брахитерапия обычно проводится без независимой верификации доставки лечения несмотря на то, что влияние погрешностей в брахитерапии может быть пагубным, так как брахитерапия обычно проводится с применением крупных фракций и с высоким градиентом дозового распределения. Повышение безопасности брахитерапии возможно при дальнейшем развитии метода IVD.

Среди центров лучевой терапии нет консенсуса по вопросу об экономической эффективности метода IVD, и до недавнего времени ее рутинное применение не было широко распространено. Вместе с тем некоторые серьезные инциденты в лучевой терапии можно было бы предотвратить, если бы использовались системы IVD, и это усиливает аргументацию в пользу IVD. В настоящее время все шире признается, что усилия и расходы, связанные с внедрением программ IVD, являются оправданными в рамках программы ОК [498, 499].

Вместе с тем существует еще одно важное применение систем IVD. При надлежащей реализации объем работы, связанной с применением системы IVD, невелик, и погрешности могут составлять несколько процентов. По этой причине в настоящее время IVD используется в большей степени как инструмент независимой проверки полного цикла запланированной дозы против дозы, доставленной пациенту. Таким образом можно отследить даже небольшие систематические погрешности в процессе расчета и доставки дозы. Примеры неопределенностей в проведении лечения, которые были уменьшены благодаря использованию метода IVD, приведены в подразделе 7.6.3.

Метод IVD является относительно простым и точным средством КК доставки дозы, и это единственный метод, позволяющий отследить ряд погрешностей во время фактической доставки дозы. Для групп пациентов, в случае которых требуется высокая точность доставки дозы, например, при проведении 3D-КЛТ, ЛТМИ или в исследованиях с эскалацией дозы, настоятельно рекомендуется использовать метод IVD в течение нескольких сеансов лечения. После каждого изменения процедуры лечения следует снова проводить IVD. Поэтому МАГАТЭ, основные профессиональные сообщества в области лучевой терапии и ряд национальных регулирующих органов рекомендуют применять метод IVD в качестве инструмента ОК, а также меры обеспечения безопасности. Оцененная неопределенность дозы при проведении IVD в ДЛТ с использованием регулярно калибруемых детекторов в сравнении с измерениями дозы в калиброванной ионизационной камере составляет около 3% ($k = 1$), а в случае МОП-транзисторов — несколько выше (5%) [499]. Для количественной

оценки влияния IVD на точность брахитерапии необходимы дальнейшие разработки в области детекторной технологии, а также внедрение и изучение стандартного метода IVD.

6.6. СООБРАЖЕНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ СОВОКУПНОЙ ТОЧНОСТИ

6.6.1. Общий обзор

Как было описано выше, процесс лучевой терапии включает в себя несколько этапов, в том числе визуализацию мишеней и критических структур, расчеты распределений доз излучения и повторные укладки пациента во время фракционированного курса лечения, который может проводиться в течение нескольких недель. В случае проведения визуального контроля может быть обеспечено более точное ежедневное лечение с использованием 3D-визуализации анатомического состояния в данный день в процедурном кабинете [500]. Визуализация во время курса лечения позволила выявить сложные модели (паттерны) сокращения опухоли и смещения тканей [501], как интерфракционные, так и интрафракционные, причем последние в основном обусловлены дыхательными движениями. Вместе с тем необходимо учитывать теоретические преимущества проведения уточненного повторного таргетирования в контексте неопределенностей, связанных с многоэтапным процессом лучевой терапии. В частности, сочетание неопределенностей в цепи лечения, включая первоначальную визуализацию мишени, способно нейтрализовать любые потенциальные выгоды, получаемые в результате повышения точности на одном из поздних этапов процесса. Например, неправильное оконтуривание мишени может привести к географическому промаху, который не может компенсироваться последующими корректировками укладки пациента. И наоборот, точное таргетирование позволяет увеличивать дозу в сочетании с часто выполняемым визуальным контролем. Несмотря на то, что лучевая терапия в настоящее время выходит на новый уровень прецизионности и точности, в целях реализации этого потенциала необходимо учитывать все сочетания неопределенностей. Прецизионность и точность некоторых отдельных этапов процедуры до некоторой степени известны, однако кумулятивные эффекты плохо изучены и очень трудно поддаются моделированию.

В отношении распространения неопределенностей в подразделе 3.2.1 указано, что, как правило, неопределенности типа А могут быть объединены в квадратуре для получения оценки общей неопределенности и что объединение неопределенностей типа А и типа В также может быть

выполнено в квадратуре [12, 49]. Это верно при рассмотрении одной величины, такой как поглощенная доза в точке тела пациента. Вместе с тем было также указано, что для геометрических неопределенностей в лучевой терапии были разработаны различные формулы (рецепты) расчета отступов, позволяющие получить разные веса для сочетания систематических и случайных неопределенностей [52]. Таким образом, распространение как дозиметрических, так и геометрических неопределенностей в совокупности является гораздо более сложной проблемой.

В работе Van Dyk et al. [502] описана компьютерная модель всей технологической цепочки лучевой терапии, начиная с визуализации, которая позволяет прогнозировать распределение доставленной дозы и оценивать радиобиологические эффекты (ТСР и NTСР). Также было описано первое использование прототипа этой модели, и результаты выборки свидетельствуют об эффекте, достигаемом при осуществлении ежедневного визуального контроля геометрии при лечении предстательной железы. Значения ТСР снижались с 94,4% (запланированные) до 90,3% (доставленные), когда визуальный контроль не использовался, и возвращались к 93,4% при визуальном контроле с помощью МВ-КТ. Однако этот вид моделирования все еще находится в начальной стадии развития, и требуются дальнейшие исследования в этой области, прежде чем его можно будет применять в клинике на рутинной основе.

Также в работе Jin et al. [503, 504] сообщается о модели неопределенности дозы для доставки в ЛТМИ. Для восьми ретроспективно отобранных пациентов были построены карты неопределенности дозы с использованием модели неопределенности дозы с 95%-ным доверительным уровнем [504]. В дополнение к неопределенностям, присущим СПЛ, были рассмотрены четыре сценария возникновения пространственных погрешностей: 1) только аппарат; 2) только аппарат + интрафракция; 3) только аппарат + интерфракция; 4) только аппарат + интрафракционные и интерфракционные погрешности. Для оценки потенциальных рисков в планах проведения ЛТМИ применялись три инструмента оценки планов на основе неопределенностей доз: 1) взвешенная по уровню доверия ГДО; 2) взвешенное по уровню доверия распределение дозы; 3) гистограмма неопределенность дозы-объем. Было обнаружено, что неопределенность дозы, вызванная интерфракционной погрешностью в укладке, является более значительной, чем погрешность, связанная с интрафракционным движением. Максимальная неопределенность дозы (уровень доверия 95%) для СТ_V была меньше 5% от предписанной дозы во всех случаях, кроме двух (13,9% и 10,2%). Неопределенность дозы для 95% объемов СТ_V составляла от 1,3% до 2,9% от предписанной дозы. Таким образом, был сделан вывод, что планы ЛТМИ по лечению предстательной железы,

преследующие одни и те же цели лечения, могут приводить к значительно различающимся неопределенностям дозы из-за сложного взаимодействия многих источников неопределенности.

На практике в настоящее время проводится тестирование полного цикла с фантомами с применением процедур клинической визуализации, планирования лечения и доставки дозы. Группы по ОК клинических исследований, такие как группы в Центре IROC-Хьюстон, провели многочисленные тесты для различных клинических учреждений, как указано в подразделе 7.7.3.3. Такие процедуры, однако, выполняются обычно на твердотельных и неподвижных фантомах; следовательно, они не учитывают влияние неопределенностей и вариаций, связанных с укладкой пациента, которые могут возникнуть при многофракционной терапии. Кроме того, доставка дозы во время тестирования полного цикла с фантомами часто выполняется медицинскими физиками, а не ТЛТ. Данные фантомных исследований полного цикла позволили выявить некоторые очень существенные и тревожные отклонения от желаемого результата, особенно в контексте новых технологий, которые должны расширить возможности лечения. Очевидно, что необходимо продолжать тестирование полного цикла, с тем чтобы лучше понять, как надлежащим образом применять существующие и усовершенствованные методы лучевой терапии.

Моделирование распространения неопределенностей является очень сложным процессом, и поэтому, вероятно, практический способ усовершенствования заключается в рассмотрении вариантов улучшения на каждом этапе процесса в отдельности. Они уже были описаны в настоящей публикации. В разделе 8 настоящей публикации приводится сводка рекомендаций.

6.6.2. Соображения, касающиеся геометрической точности

Доставка дозы к намеченным анатомическим структурам требует как точного описания положения анатомических структур, так и точной доставки дозы. Неопределенности в этом процессе могут быть компенсированы путем применения концепции отступов на погрешности в укладке, описанной в докладах МКРЕ №№ 50, 62 и 83 [17, 18, 21]. Детальный обзор геометрических неопределенностей в лучевой терапии можно найти в двух публикациях Соединенного Королевства [23, 278].

На национальном и на международном уровне существуют хорошо зарекомендовавшие себя программы ОК, призванные обеспечить эффективный уровень геометрической целостности симуляторов, КТ-сканеров, СПЛ и терапевтических установок. Они отражают базовый

уровень качества, которым должна характеризоваться каждая система. В случае применения специальных методов лечения, таких как СРХ, СЛГТ и брахитерапия, требования различаются и регулируются специальными положениями и процедурами.

С целью уменьшения неопределенностей, связанных с размерами и положением анатомической мишени, а также OAR, в лучевой терапии используются новые системы визуализации (МРТ/ПЭТ). Системы визуализации в процедурном кабинете помогают доставлять заданное распределение дозы в заданный объем тела пациента. Геометрическая целостность этих систем, как по отдельности, так и в общей терапевтической цепи вместе с другими системами, является предметом для обсуждения. Оценка общей геометрической точности в случае конкретных методов лечения и в конкретных медицинских учреждениях важна для валидации формул (рецептов) расчета доступов и данных о неопределенностях позиционирования, используемых в этих рецептах [23, 278]. Геометрическая точность отдельных систем и проявление связанных с ними неопределенностей во всей цепочке лечения — это сложная проблема как для понимания, так и для практического решения. Постоянное обучение и подготовка радиационных онкологов, медицинских физиков и ТЛТ по этим вопросам имеет решающее значение для применения в учреждении комплексной программы в этой области.

Аналогичные соображения применимы и к брахитерапии, в особенности с учетом быстрого уменьшения дозы с увеличением расстояния. Появление адаптивной брахитерапии с визуальным контролем может обеспечить еще большее снижение геометрических неопределенностей.

6.6.3. Точность дозы, доставленной к объему

До недавнего времени МКРЕ рекомендовала, чтобы доза, подводимая к пациенту, назначалась для определенной точки, известной как референсная точка МКРЕ, которая обычно находится вблизи центра RTV [17, 18, 107]. Наряду с этим было предложено сообщать минимальную и максимальную дозы для RTV, а также среднее значение и среднюю дозу. В недавно опубликованном докладе по назначению, протоколированию доз и отчетности по дозам в лучевой терапии [21] МКРЕ представила конкретные предложения, касающиеся современных технологий лечения методом ЛТМИ. В этом докладе указано, что точечная отчетность не подходит для 3D-КЛТ и ЛТМИ, так как одна точка не может отражать дозу, доставленную в объем, особенно если в этом объеме имеются значительные градиенты дозы. В нем рекомендуется использовать назначение не для одной точки, а назначение и отчетность для дозы-объема.

Процедуры ЛТМИ требуют наличия комплексных возможностей расчета дозы, поскольку в случае большинства методов ЛТМИ необходимо проводить обратное планирование, обычно с учетом ограничений значения доза-объем. Таким образом, проведение расчетов ГДО является неотъемлемой частью процесса ЛТМИ. Рис. 34 заимствован из доклада 83 МКРЕ [21] и показывает ГДО с предлагаемыми назначениями и точками отчетности. В докладе рекомендуется использовать поглощенную дозу, которая покрывает определенный фракционный объем V , т.е. D_V , хотя при этом не указывается какое-либо конкретное значение V в D_V для назначения; в нем предполагается, однако, что медианная поглощенная доза, т.е. $D_{50\%}$, вероятно, будет хорошей мерой типичной поглощенной дозы в относительно равномерно облученной опухоли. В действительности $D_{50\%}$ очень похожа на дозу, которая была определена как референсная доза МКРЕ в более ранних рекомендациях МКРЕ.

Протоколирование нескольких других значений D_V позволяет получить более полное представление о гетерогенности поглощенной дозы в объеме мишени по сравнению с одноточечным или объемным параметром. $D_{98\%}$ и $D_{2\%}$ являются репрезентативными для околominiмальной и околوماксимальной доз для PTV, соответственно.

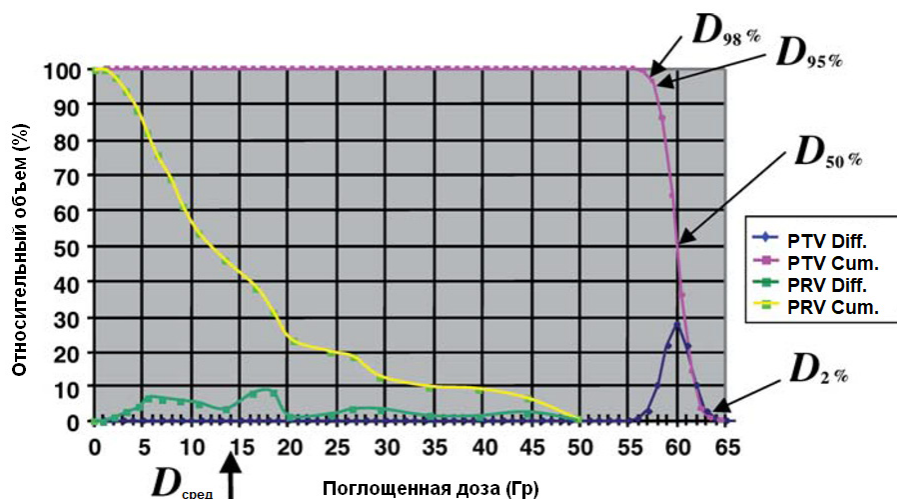


РИС. 34. Типичные дифференциальные (Diff.) и кумулятивные (Cum.) ГДО для PTV и PRV. Показаны новые характеристики, которые могут быть использованы для назначения, протоколирования и отчетности. (Адаптировано из [21].)

Как и в настоящей публикации, в докладе МКРЕ [21] рассмотрены различные соображения и сообщения, касающиеся вопросов точности в доставке дозы в ЛТМИ. На основании проведенного обзора в нем предлагается следующее:

- для области с низким градиентом дозы ($<20\%/см$) разница между измеренной (или независимо вычисленной) поглощенной дозой и поглощенной дозой, определенной при планировании лечения, нормализованная к назначенной поглощенной дозе (например, $D_{50\%}$) должна составлять не более 3,5%. Если дифференциальная гистограмма отклонения поглощенной дозы-объем имеет приблизительно нормальное распределение со стандартным отклонением 3,5% по отношению к назначенной поглощенной дозе, это означает, что около 85% точек должны находиться в пределах желаемого значения (нормализованного по назначенной поглощенной дозе). Значение 5% было первоначальным требованием МКРЕ для точности доставки в референсной точке МКРЕ [17];
- для области с высоким градиентом дозы ($>20\%/см$) точность расстояния до точки совпадения (РТС) должна составлять 3,5 мм, что в случае гистограммы РТС с нормальным распределением означает, что 85% значений выборки должны находиться в пределах 5 мм от РТС.

МКРЕ отмечает, что в будущем рекомендуемые критерии могут быть более строгими, поскольку при использовании усовершенствованных алгоритмов расчета дозы, таких как прямое моделирование методом Монте-Карло, возможно уменьшение неопределенности расчета поглощенной дозы.

6.6.4. Верификационное тестирование полного цикла

Точность доставки дозы в объем ткани пациента включает несколько источников неопределенности, как было описано выше. Точность доставки доз пациентам была оценена несколькими группами исследователей с использованием математических методов и фантомных облучений. В работе Ibbott et al. [505, 506] сообщается, что неопределенность в дозе, подведенной с помощью методов ЛТМИ к антропоморфному фантому примерно при 163 облучениях в 128 учреждениях, составила 5% (1 SD). Использование антропоморфного фантома упрощает процедуры укладки и устраняет неопределенности, связанные с движением пациента; следовательно, значение 5%, вероятно, будет заниженным с точки зрения неопределенности дозы для пациента.

6.6.5. Другие соображения, влияющие на клинические результаты

Существуют и другие соображения, которые могут влиять на результаты лечения пациентов при проведении лучевой терапии. Биологические последствия ожидания лучевой терапии могут быть значительными, поскольку во время ожидания, как правило, происходит деление опухолевых клеток [507, 508]. Эффект этого фактора весьма неодинаков и зависит от типа опухоли, но в некоторых случаях негативные последствия являются значительными. Хотя этот вопрос не связан с самим процессом лечения, его следует признать как вопрос, который может иметь весьма серьезные последствия для успеха лечения, и поэтому следует выделять соответствующие ресурсы для максимально возможного сокращения промежутка времени между постановкой диагноза и лечением. Аналогичным образом, перерывы во время курса лечения также могут приводить к радиобиологическим последствиям; следовательно, незапланированные перерывы следует по возможности сводить к минимуму (см. подраздел 6.5.3).

6.7. РЕЗЮМЕ

В данном разделе рассматриваются уровни точности, которые практически достижимы в клиниках и в значительной степени основаны на опубликованных данных.

В настоящее время, согласно базе данных ключевых сличений МБМВ [187], неопределенность калибровок в единицах поглощенной дозы в воде для источника ^{60}Co в среднем составляет 0,5% (менее 0,8% при $k = 1$) для ДЛПЭ и 0,7% (менее 1,2% при $k = 1$) для ДЛВЭ.

В случае определения воздушной кермы и поглощенной дозы в воде при условии, что относительная стандартная неопределенность в ДЛВЭ составляет около 0,75% ($k = 1$), МАГАТЭ рекомендует уровень действий $\pm 1,5\%$.

Неопределенность в переносе калибровочных коэффициентов воздушной кермы в киловольтном диапазоне зависит от лабораторных процедур, но в нескольких лабораториях была определена на уровне около 0,5%.

Доза на референсной глубине в водном фантоме для пучков фотонов с энергией в МВ-диапазоне характеризуется точностью 1,0–1,5% ($k = 1$) и 1,4–2,1% для высокоэнергетических пучков электронов.

В случае дозиметрических систем, таких как автоматизированные сканеры водных фантомов, также необходимо осуществлять надлежащие процедуры ввода в эксплуатацию, и ключевым вопросом эффективности работы является воспроизводимость позиции детектора. Оцененная

достижимая точность позиционирования составляет 1 мм, но это значение, по-видимому, является завышенным с учетом возможностей современного оборудования. Относительные параметры дозы, такие как процентная глубинная доза, отношение ткань-максимум (ткань-фантом), относительные выходные коэффициенты и относительные внеосевые отношения, могут быть измерены с точностью 1%. В опубликованных рекомендациях предлагается поддерживать относительные параметры дозы на уровне 2%.

Информацию об эффективности работы современного телетерапевтического оборудования можно резюмировать следующим образом:

- постоянство (стабильность) выхода у клинических линейных ускорителей (линаков) обычно имеет неопределенность 2% или лучше на уровне $k = 1$;
- выходные коэффициенты могут быть измерены с неопределенностью 0,5–1,0%;
- положение «челюстей» аппарата имеет неопределенность менее 1 мм;
- расчетные неопределенности при измерениях, связанных с клиньями, составляют примерно 2% или 2 мм (последнее значение относится к точности расположения клиньев);
- статическое положение многолепесткового коллиматора (МЛК) характеризуется неопределенностью менее 1 мм, хотя пропускание у конца и краев лепестков сильно варьируется;
- динамическое положение МЛК характеризуется неопределенностью на уровне менее 1 мм;
- пропускание через МЛК может достигать нескольких процентов в случае высокомодулированных полей в ЛТМИ.

Неопределенности в аттенюации на деке стола/кушетке сильно варьируются и зависят от угла, энергии и положения. Аттенюация через опоры кушетки может достигать 20% в экстремальных случаях.

Для современного лечебного оборудования, используемого для таких передовых технологий, как ЛТМИ и СЛТТ, ААФМ рекомендует поддерживать точность линейного позиционирования на уровне 1 мм, а угловых параметров — на уровне 1°. Дозиметрические соображения, касающиеся специальных методов, таких как ЛТМИ, СРХ, СЛТТ, и тотального облучения тела, могут различаться.

В расчетах внешнего пучка точность системы планирования лечения сильно варьируется в зависимости от характера алгоритма. В случае высокоэнергетических пучков фотонов при применении простых алгоритмов расчета наблюдаемая неточность достигала 20%. Основанные на

моделях алгоритмы с использованием принципов свертки и суперпозиции, которые учитывают аспекты латерального переноса, позволяют получить результаты в пределах 3,5% ($k = 1$). У границ кость-ткань оценки дозы, как правило, занижались на 5–10% или более при всех методах расчета в диапазоне рассмотренных размеров поля и энергий.

В случае брахитерапии неопределенность консенсусных данных, используемых в формализме, предложенном в докладе ЦГ № 43 [196], для низкоэнергетических и высокоэнергетических источников брахитерапии, составляет порядка 3,0–3,6% и 1,6–1,7% соответственно, согласно докладу ЦГ № 138 [56]. Это приводит к применению в лучшей (передовой) практике значений неопределенностей в мощности поглощенных доз в воде на расстоянии 1 см на поперечной плоскости (связанных с измерениями силы (мощности) источника в клинике, определением параметров путем измерений, расчетов или и того и другого и интерполяцией набора данных системы планирования лечения), составляющих 4,4% для низкоэнергетических источников и 3,4% для высокоэнергетических источников (при $k = 1$), как показано в таблице V доклада этой целевой группы [56].

Из-за зависимости от многих факторов, типов применения, вариаций от пациента к пациенту и т.д. бюджет неопределенности брахитерапии не может быть просто выражен одним значением, и на каждом этапе процесса существует широкий диапазон достижимой точности. В недавно опубликованных руководствах было предложено анализировать каждый вид лечения брахитерапией отдельно (например, лечение предстательной железы, молочной железы и гинекологическое лечение), рассматривать все факторы, которые могут повлиять на общую дозиметрическую неопределенность в течение всего курса лечения, и принять единообразную отчетность в отношении неопределенностей [259].

В случае визуализации для планирования лечения эллипсоид в изоцентре симулятора может иметь диаметры от 0,5 до 2,0 мм при вращении гантри.

При КТ-симуляции точность оценок укладки с использованием ЦРР аналогична точности оценки с использованием изображений с симулятора, и при этом разрешение в продольном направлении зависит от расстояния между КТ-срезами. Пространственное разрешение изображения составляет приблизительно 1 мм, за исключением продольного направления, в котором разрешение зависит от расстояния между реконструированными срезами, т.е. от толщины среза и шага сканирования. При КТ-сканировании фантома с известной геометрией и плотностью вставок целесообразным является согласие в пределах 2 мм для расстояния и согласие в пределах 0,02 для электронных плотностей по отношению к воде. Типичные дозы

КТ-сканера находятся примерно в диапазоне от 1 до 4 сГр в пределах сканируемого объема за одно КТ-исследование. При планировании лечения толщина КТ-срезы 3 мм, по-видимому, является хорошим компромиссом, обеспечивающим среднюю погрешность расчета дозы около 1%.

ПЭТ-сканирование имеет разрешение 4–7 мм и приводит к суммарной эффективной дозе 15–25 мЗв. Необходимо устанавливать тесное сотрудничество между персоналом, проводящим лучевую терапию, и сотрудниками, осуществляющими визуализацию, для обеспечения правильной укладки пациента при его визуализации для целей планирования лечения.

Связанные с МРТ искажения могут достигать 15 мм на краю поля видения 400 мм; однако путем введения коррекции они могут быть уменьшены до менее чем 1 мм.

В случае верификационной визуализации и дозиметрии *in vivo* (IVD) двойная экспозиция на пленке применяется для того, чтобы показать поле лучевой терапии в пределах большего поля, с тем чтобы лучше видеть окружающую анатомию. Исследования межнаблюдательной вариабельности показывают, что наблюдатели испытывают трудности с точным определением погрешности в размещении поля, когда погрешности составляют 5 мм или меньше. Следует обеспечивать, чтобы геометрические уровни действий для системы EPID составляли <1–2 мм, а разрешение было <1 мм. Установлено, что геометрическая точность такой системы находится в пределах 1 мм во всех трех пространственных измерениях при использовании фидуциальных маркеров.

Киловольтная КЛКТ обеспечила субмиллиметровое пространственное разрешение (приблизительно 0,7 мм полной ширины на половине максимума функции рассеяния линии) и самый низкий легко обнаруживаемый контраст на уровне 47 EX. Регистрация данных кВ-КЛКТ относительно данных планирования для оценки необходимости коррекции положения кушетки показала, что смещение находится в пределах <1 мм от предписанного местоположения. Было установлено, что точность механического изоцентра кВ-системы находится в пределах менее 1,5 мм \pm 1,0 мм. Что касается точности определения КТ-числа, то в работе Rong et al. [392] показано, что применительно к жировой ткани отклонение EX от базового уровня составило 20 EX для малоразмерного фантома и 5-кратно увеличивалось в случае большого фантома. При типичном КЛКТ-сканировании головы и шеи дозы облучения мягких тканей, таких как глаза, спинной и головной мозг, достигают 8, 6 и 5 сГр соответственно. Доза облучения костей из-за фотоэлектрического эффекта может достигать 25 сГр, что примерно в три раза превышает дозу для мягкой ткани.

Применительно к МВ-КЛКТ сообщалось о вертикальном прогибе гантри до 15 мм из-за дополнительного веса плоскостового детектора в конусно-лучевой КТ, проводимой в процедурном кабинете. Специализированные системы визуализации в процедурном кабинете позволяют проводить интрафракционные измерения движения и обеспечивают локализацию мишени в пределах 1,5 мм. Оцененные геометрическая точность и разрешение составили 1–2 мм, и доза облучения за одно исследование с применением МВ-КЛКТ была в диапазоне от 5 до 10 сГр.

Томографические системы визуализации, установленные на рельсовых направляющих, сочетают в себе совершенно обычную КТ-технология с высоким качеством изображений и клинической надежностью. В работе Kuriyama et al. [421] сообщается о позиционной точности менее 0,5 мм, в то время как в исследовании Court et al. [420] указана точность 0,7 мм, которая может быть далее повышена до 0,4 мм (т.е. приблизится к разрешающей способности самого КТ-сканера) при использовании радионепрозрачных фидуциальных маркеров с твердотельным фантомом.

Несмотря на то что УЗИ является эффективным средством визуализации, этот метод подвержен межнаблюдательной вариабельности. Сравнения центрирования при использовании КТ- и УЗ-методов свидетельствуют о наличии стандартных отклонений 4–5 мм во всех направлениях. Локализация в реальном времени с имплантированными электромагнитными транспондерами может обеспечить точность в пределах 2 мм.

Было установлено, что при использовании планарной визуализации размер интрафракционного движения составил (медиана \pm квартиль) $0,3 \pm 0,3$ мм, $0,6 \pm 0,6$ мм и $0,7 \pm 0,6$ мм для пациентов с черепными, абдоминальными и легочными поражениями, соответственно. Регистрация рентгеновского изображения показала, что интрафракционное движение является более значительным и составляет $0,9 \pm 0,8$ мм, $1,3 \pm 1,2$ мм и $1,8 \pm 2,2$ мм соответственно [417].

4D-визуализация (КТ с респираторной корреляцией) позволяет адаптировать лечение к ответу опухоли на протяжении курса лучевой терапии, а также управлять движением во время отдельных фракций терапии. ПЭТ-визуализация с респираторной корреляцией позволяет улучшить ПЭТ-реконструкцию. Использование технологии отслеживания положения опухоли (например, VERO и CyberKnife) позволяет определять опухоли с точностью до долей миллиметра.

В гинекологической 3D-брахитерапии с визуальным контролем типичными являются интер- и интрафракционные неопределенности 20% ($k = 1$) для OAR и 13% ($k = 1$) для мишени. По определению, эти оценки включают также составляющие неопределенности, связанные с реконструкцией аппликаторов и оконтуриванием.

Получаемые ежедневно данные онлайн-визуализации отражают вариации в анатомии, которые могут составлять от нескольких миллиметров при проведении лечения в области головы и шеи до 10–20 мм при терапии в области таза и грудной клетки.

Дозиметрия *in vivo* (IVD) обеспечивает дополнительную гарантию точности лучевой терапии. Оцененная неопределенность дозы в IVD при проведении ДЛТ с использованием тщательно калибруемых детекторов, по сравнению с измерениями дозы в калиброванной ионизационной камере, составляет около 3% ($k = 1$), а в случае МОП-транзисторов точность несколько ниже (5%).

Точность лечения может зависеть от локализации опухоли в теле пациента, имеющихся кадровых и технологических ресурсов, графика сменности персонала и частоты перерывов в работе персонала. Обеспечение точности лечения начинается с проверки идентификации пациента, правильности локализации и процедур. Осуществление политики и процедур, связанных с КК, имеет важное значение для обеспечения точности в лучевой терапии. В целом ряде публикаций описываются желательные и достижимые уровни точности. Приемлемые уровни точности дозы, доставленной в точку спецификации дозы, варьируются от 3,5% до 5%. При тестировании полного цикла (*end to end*) с применением антропометрических фантомов была получена неопределенность дозы 5% ($k = 1$); таким образом, с учетом дополнительных неопределенностей, связанных с пациентом (укладка и дыхательные движения), неопределенность 5%, скорее всего, является заниженной применительно к реальным пациентам.

7. УПРАВЛЕНИЕ ФАКТОРАМИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ

7.1. МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА И УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

Прецизионность и точность в лучевой терапии зависят от многих факторов, в том числе от соответствующей подготовки персонала, надлежащего укомплектования кадрами, надлежащих инструментов ОК и КК, связанных с конкретными методами или технологиями, а также надлежащих процедур ОК и КК. Все эти факторы особенно важны в случае более сложных технологий и процедур, которые осуществляются в современной клинике. Менеджмент качества (МК) напрямую связан с ОК и КК.

«Менеджмент качества, как следует из словосочетания этого термина, относится ко всем вопросам управления системой или процессом обеспечения качества. Менеджмент качества должен инициироваться и постоянно поощряться по цепочке сверху вниз. Это должен быть процесс, который пронизывает всю структуру менеджмента организации для того, чтобы она могла успешно работать» [509].

Таким образом, МК — это вопрос организационного и административного характера. Управление качеством является также задачей, постоянно находящейся в центре внимания, выполнять которую надлежит каждому сотруднику в организации. Усложнение лечения в лучевой терапии, естественно, обуславливает стремление или даже необходимость постоянно улучшать процедуры ОК. Связанный с этим постоянно растущий спрос на ресурсы характеризуется неустойчивостью. Каждый этап в процессе лучевой терапии может в принципе быть проверен как с точки зрения затрат, так и желаемых выгод. Например, когда радиационный онколог принимает решение о дозе облучения пациента, онколог косвенно или прямо обосновывает эту дозу, взвешивая выгоду (контроль опухоли или паллиация симптомов) против вреда (риск осложнений в нормальных тканях или индукции новой злокачественной опухоли). Если потребность в терапии пациентов с применением данной модальности лечения больше, чем может обеспечить центр лучевой терапии (например, в целях достижения более высокой точности путем использования той или иной формы компенсации движения в лучевой терапии или ЛТВК с использованием КЛКТ на линейном ускорителе), то один из подходов, который может применяться нейтрально, последовательно и прозрачно, сводится к использованию

анализа затрат и выгод. В этом смысле анализ затрат и выгод используется для определения наиболее эффективного способа поддержания точности в этих условиях. В настоящее время проблема заключается в практической реализуемости этого в каждом медицинском учреждении, предназначенном для проведения лучевой терапии.

Анализ менеджмента качества может также применяться в оффлайн-режиме в процессе лучевой терапии. Например, он может быть использован для оптимизации процессов КК с точки зрения эффективности поддержания геометрических и дозиметрических стандартов в радиотерапевтическом оборудовании с минимальным использованием ресурсов, включая время использования линейного ускорителя (линака) и затраты на персонал. В число общих вопросов анализа затрат и выгод в случае осуществления любой процедуры в рамках проведения лучевой терапии, входит рассмотрение:

- 1) выгоды для пациента с точки зрения вероятности того, что эта процедура приведет к увеличению лет жизни данного пациента, а также с точки зрения вероятного качества жизни в эти годы (например, когда повышение точности приводит к повышению вероятности контроля опухоли (ТСР) и снижению вероятности осложнений в нормальных тканях (НТСР));
- 2) вреда для пациента с учетом:
 - a) увеличения НТСР (например, в результате эскалации дозы);
 - b) возможности возникновения новых радиационно-индуцированных злокачественных новообразований (например, от сопутствующей дозы облучения, возникающей в результате ежедневной визуализации в процедурном кабинете или увеличения числа МЕ при проведении ЛТМИ);
- 3) затрат применительно к другим пациентам, если ограничен доступ к ресурсам, которые используются для пациентов, получающих более сложное лечение.

Уровень детализации анализа затрат и выгод зависит от знания параметров, характерных для данной проблемы. Существует или разрабатывается ряд подходов, таких как использование анализа видов и последствий отказов (АВПО) в рамках системного инжиниринга, предложенное в докладе целевой группы (ЦГ) № 100 ААФМ [510]. Такие рабочие группы рассматривают некоторые или все из перечисленных выше вопросов, которые потенциально также могут быть выражены посредством числа вероятности риска (которое в анализе видов и последствий

отказов (АВПО) обозначается как ЧВР), через годы сохраненной качественной жизни (ГСКЖ или англ. QALY) или стоимость ресурсов в денежных единицах.

Процесс МК имеет решающее значение в случае новых методов и технологий. Это особенно верно в отношении смены персонала, поскольку сложные процедуры требуют, чтобы соответствующая документация была без промедления изучена и ее содержание было усвоено новыми сотрудниками отделения медицинского учреждения. Постоянно действующая система ОК, таким образом, становится критически важной в плане проведения точных и безопасных процедур. Это справедливо и в отношении клинических исследований, поскольку вероятность соблюдения протоколов будет выше при наличии соответствующих процедур МК. Как указано в публикации IAEA-TECDOC-1588 [511], в случае невозможности применения процедур по ОК новые технологии или методы не следует внедрять, поскольку может возникнуть риск неточного или даже небезопасного лечения.

В некоторых странах применение процедур МК или ОК, или их одновременное применение, закреплено законодательно или регламентируется регулирующими органами, как правило, в связи с лицензированием технологий, в которых используется излучение. Такие правила могут вводиться на местном, государственном, национальном или даже международном уровне (например, в рамках Европейского союза). Многие национальные или международные организации разработали руководства по ОК для конкретных методов или технологий. Такие организации, как МАГАТЭ, ЕОТРО, ААФМ, Австралазийский колледж ученых-физиков в медицине и Канадская организация медицинских физиков, разработали всеобъемлющие руководства по процедурам ОК и КК, которые должны применяться в технологиях, связанных с излучениями.

Одна из форм реализации добровольной системы МК регулируется стандартами ИСО. Сертификация ИСО может быть получена путем подтверждения применения стандартов ИСО. Требования стандарта ИСО 9001:2008 [512] (который является одним из стандартов семейства ИСО 9000) включают, в частности:

- наличие комплекса процедур, охватывающих все ключевые процессы в организации;
- процессы контроля для обеспечения эффективности процедур;
- надлежащие процедуры учета и протоколирования;
- проверку на наличие дефектов на выходе с принятием при необходимости надлежащих корректирующих мер;

- проведение регулярных проверок отдельных процессов и самой системы обеспечения качества в целях поддержания ее эффективности;
- содействие постоянному совершенствованию в соответствующих областях.

Таким образом, программа МК является важным компонентом деятельности отделения лучевой терапии. Она не гарантирует точность в лучевой терапии, но повышает вероятность того, что будет проведено точное лечение.

7.1.1. Менеджмент качества в брахитерапии с ВМД

В брахитерапии с ВМД менеджмент качества (МК) является особенно важным, поскольку процедуры проводятся быстро с применением высоких доз в течение короткого отрезка времени с небольшими возможностями для коррекции.

Следует обеспечивать, чтобы программа МК учитывала клинические аспекты брахитерапии с ВМД (критерии отбора пациентов, определение и спецификация дозы, фракционирование, качество вставок, объем опухоли и объем лечения), физические аспекты дозиметрии (проверки ввода компьютерной информации, источников, мощности и величины дозы на разном расстоянии), ОК терапевтической установки, аппликаторов, системы планирования лечения и системы визуализации.

Описание полной программы МК и деталей отдельных этапов ОК выходят за рамки настоящей публикации, и до начала применения программы по терапии с ВМД или при необходимости получения руководящих материалов в связи с использованием существующей программы терапии с ВМД следует ознакомиться с другими справочными материалами (например, [123, 124, 233, 513]).

ОК планов лечения описано в различных публикациях. Особенно важно иметь системы для проверки компьютерных планов, создаваемых для терапии с ВМД. В работе Das et al. [514] предлагается эффективный, точный и простой метод проверки сложных компьютерных расчетов. В докладе ЦГ № 59 ААФМ [233] предполагается, чтобы отношение силы (мощности) источника, умноженной на время облучения, к дозе или отношению суммарной референсной воздушной кермы (СРВК) к дозе были в пределах диапазона, ожидаемого для данной геометрии имплантата. В этом докладе также рассматривается количественная верификация компьютерных расчетов времени облучения. Как правило, эти упрощенные методы требуют, чтобы размеры имплантата определялись независимо от рентгенограмм локализации, а значения силы (мощности) источника

брались из предварительно рассчитанной таблицы. С помощью таких методов можно проводить верификацию и удостовериться в том, что суммарное время терапии будет обеспечиваться с точностью 3% от расчетного значения в СПЛ в 95% случаев.

Недавно Американское общество терапевтической радиологии и онкологии (АОТРО) и Американский колледж радиологии (АКР) опубликовали практическое руководство по брахитерапии с ВМД [515].

7.1.1.1. Другие аспекты ОК в брахитерапии

В работе Williamson [516] рассматриваются вопросы, связанные с ОК в брахитерапии, которые ранее не получили должного освещения в литературе. В этой работе отмечается, что во всех документах, существовавших в то время (т.е. в 2008 году), проводится различие между ОК оборудования (ввод в эксплуатацию и периодическое тестирование систем планирования, доставки и визуализации) и ОК клинических процессов (ОК конкретных процедур лечения пациентов). В докладах ЦГ № 53 [517], ЦГ № 56 [203] и ЦГ № 59 [233] ААФМ содержится наиболее подробная информация о концептуальных основах программ ОК в брахитерапии. Вместе с тем Уильямсон выявил ряд вопросов, которые ранее не были рассмотрены. На основании своего анализа и всеобъемлющего доклада ЦГ № 56 ААФМ по ОК он предложил, чтобы в случае любой процедуры брахитерапии меры по ОК включались в базовую схему процесса со следующими этапами:

- 1) определение предполагаемой или фактической схемы процесса, включая подготовку пациента, размещение аппликатора, визуализацию, планирование лечения и т.д. (рис. 2). На каждом этапе следует определить важнейшие работы, которые планируется выполнять, необходимый персонал и информацию, которую необходимо собрать;
- 2) разработка форм (бланков) для сбора и документирования всей важной информации, включая чертеж имплантата, тип аппликатора, систему нумерации катетеров, данные локализации мишени и назначение в письменном виде;
- 3) определение уязвимых этапов в процессе доставки лечения, на которых ошибки, неверные суждения или неточная передача данных могут поставить под угрозу результаты осуществления процедуры;
- 4) разработка для каждого такого этапа дублирующих проверок с указанием лица, проводящего проверку и действий, которые должны быть выполнены в случае неприемлемого результата. При

принятии решения о том, как распределить имеющиеся ресурсы ОК, принимается во внимание как серьезность, так и вероятность связанной с мишенью погрешности;

- 5) разработка письменной процедуры, определяющей хронологию выполнения процедуры, функции членов соответствующей бригады, проверки ОК и т.д.

Еще один важный момент заключается в том, что документов, содержащих подробное руководство по проведению процедур брахитерапии с 3D-визуальным контролем, включая имплантацию постоянных зерен (микрокапсул), не существует. К числу вопросов, которые следует рассматривать, также относятся:

- требования в отношении уровней укомплектования персоналом, функций и обязанностей во время проведения исследований по определению объема и процедур имплантации, включая важные функции по ОК;
- процессы обеспечения адекватного позиционирования трансректальных ультразвуковых зондов и качества изображения во время проведения процедуры;
- проверки объемов мишеней, сегментированных вручную по интраоперационным или объемным изображениям (приблизительно 40% медицинских ошибок и случаев неправильного лечения, имеющих отношение к процедурам постоянной брахитерапии, в Базе данных о событиях, связанных с ядерными материалами (NMED) Комиссии по ядерному регулированию США [518], связаны с имплантацией не в тот орган из-за низкого качества трансректального ультразвукового изображения, неправильной интерпретации изображения или отсутствия возможности проверить положение иглы);
- рассмотрение процедур составления планов лечения на основе визуализации, включая проверку точности ручного расчета дозы и локализации мишени;
- улучшение работы оператора путем оценки качества имплантата после выполнения процедуры.

7.2. ЗАТРАТЫ-ВЫГОДЫ

Затраты, связанные с проведением лучевой терапии, продолжают увеличиваться по мере внедрения новых технологий. Университетские больницы в г. Лёвене разработали модель расчета затрат по видам деятельности (ABC) для количественной оценки изменений в затратах на лучевую терапию, произошедших в течение десятилетия развития медицинских технологий [519]. Они отметили значительное увеличение общих расходов при проведении лучевой терапии в результате повышения капитальных затрат (96%) и расходов на персонал (103%), причем расходы на персонал являются доминирующими в общей картине. Был сделан вывод, что доставка лечения остается наиболее дорогостоящим видом деятельности, что определяется затратами, связанными с улучшением ОК, которые составляют 23% от общей стоимости продукта, создаваемого с использованием более совершенных методов лучевой терапии. Рост затрат наиболее очевиден в случае внедрения сложных методов лечения, таких как ЛТМИ, при которых увеличение затрат достигает 38–88% по сравнению с методами конформной терапии.

Анализ затратоэффективности процедур ОК, позволяющих повысить точность лечения, проводится редко. В работе Malicki et al. [520] сообщается о проведении оценки экономической эффективности модификаций программы ОК, связанных с повышением требований к точности и надежности в лучевой терапии, с использованием дозиметрии *in vivo* (IVD) в качестве примера изменения технических процедур. Были проанализированы данные 6864 пациентов, пролеченных в период с 2001 по 2005 год по поводу опухолей головы и шеи, груди, таза или легких. Качество лучевой терапии выражалось как точность доставки дозы, а затраты оценивались на основе стоимости труда, оборудования и материалов. Средние отклонения между измеренными и рассчитанными дозами снизились с –1,5 до 0,5%, с 3,4% до 1,4%, с 3,9% до 0,1% и с –2,1% до 1,8% для области головы и шеи, груди, таза и легких, соответственно. Стандартные отклонения измеренных значений также последовательно уменьшались. Преобладающим компонентом в затратах на IVD была стоимость труда первоначально только специалистов-физиков, а затем и персонала по ОК и техников.

Считается, что точность повышается с увеличением количества процедур ОК, но остается вопрос, являются ли оправданными эти усилия на фоне достигаемого улучшения. В работе McKenzie [521] этот вопрос был рассмотрен с точки зрения ГСКЖ (QALY). Концепция использования показателя ГСКЖ в качестве средства оценки медицинских технологий была описана Национальной службой здравоохранения Соединенного

Королевства [522]. В этой работе приводятся несколько конкретных примеров того, как можно количественно измерить выгоду в стоимостных показателях ГСКЖ, исходя из допущения, что общество готово платить 30 000 фунтов стерлингов (примерно 44 000 долл. США) за ГСКЖ (или 1 миллион фунтов стерлингов (1,5 миллиона долл. США) за жизнь человека). Проведение объективного и обоснованного анализа затрат и выгод для всех пациентов является вполне возможным, однако выполнение подобного анализа с целью оценки последствий катастрофических погрешностей представляется намного более сложным. Поскольку эти концепции являются новыми, остается открытым вопрос о том, насколько надежным может быть такой анализ.

Недавно ААФМ использовала основанный на системном инжиниринге подход к оценке затрат и выгод, связанных с вопросами ОК, с применением анализа видов и последствий отказов (АВПО). Был опубликован предварительный доклад ЦГ № 100 ААФМ [510]. Практические примеры детального АВПО были опубликованы в работах Ford et al. [523], Sawant et al. [524] и Ciocca et al. [525]. Последствия публикации этих исследований для практики пока еще не ощущаются в полной мере, и поэтому преждевременно давать количественные рекомендации по таким процедурам анализа. Таким образом, в настоящее время следует использовать наилучшую профессиональную оценку, основанную на имеющейся количественной информации.

7.3. ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Одним из важных вопросов, связанных с точностью и неопределенностями в лучевой терапии, является вопрос о том, сколько времени, энергии и усилий необходимо затратить на повышение точности и уменьшение неопределенностей в лучевой терапии. Эта проблема уже рассматривалась в подразделе 7.2, посвященном анализу затрат и выгод. Хорошо известно, что предыдущая информация о требованиях, касающихся точности, основывалась как на концепции зависимости доза-ответ и на разумно достижимой точности, однако вопрос о количественной оценке того, что является разумным, находится в зачаточном состоянии.

Появление технологических достижений в последнее время происходит ускоряющимися темпами. Основное предположение заключается в том, что при улучшенной доставке дозы и более совершенном визуальном контроле можно будет увеличить дозу для мишени и снизить клиническую морбидность. Вопрос заключается в том, как далеко мы можем пойти и с какими затратами? Как указано в работе

Ling et al. [526], затраты относительно легко оцениваются количественно; вместе с тем проведение количественной оценки выгоды является намного более сложной. Несомненно, наиболее важным показателем является клинический результат. Однако результат может быть определен только в ходе клинических исследований, и, как обсуждалось ранее в настоящей публикации, успех клинических исследований сам по себе зависит от точности и неопределенностей в доставке дозы. Кроме того, проведение клинических исследований требует значительных затрат времени. Поэтому, как указано в работе Ling et al. [526], мы пользуемся суррогатными методами уменьшения неопределенностей в укладке, направляя усилия на сведение к минимуму эффекта движения органов, а также на обеспечение доставки дозы на основе принципа разумно достижимой точности.

В работе Ling et al. [526] представлены замечания, в которых поднимается ряд вопросов, касающихся процесса ЛТБК и трудностей, связанных с количественной оценкой его клинической выгоды, получаемой от этого процесса. В этой работе также рассматриваются некоторые вопросы, связанные с переходом к более высоким дозам на фракцию. Аналогичным образом в работе Bentzen [527] отмечается, что, работая в сфере медицины, основанной на технологических и научных достижениях, исследователи в области радиационной онкологии должны продолжать развивать методологию критической оценки медицинских технологий в качестве дополнения к рандомизированным контролируемым исследованиям.

Ни в одном из упомянутых замечаний не поднимался вопрос о радиобиологическом моделировании в контексте планирования рутинного лечения. Количественная оценка точности и неопределенностей в прогнозах радиобиологических моделей очень сложна. Некоторые исследователи утверждают, что радиобиологические модели позволяют прогнозировать тенденции [528], но при этом было показано, что это не всегда оказывается возможным [104]. В целом принято считать, что эти модели, вероятно, не очень точны с точки зрения прогнозирования результатов в абсолютном смысле. Для оценки возможностей радиобиологических моделей обеспечивать прогноз клинических результатов необходимо провести дополнительные исследования и требуется больший объем данных клинических исследований. На данном этапе такие модели и их параметры следует использовать со всей ответственностью и с крайней осторожностью, особенно если они применяются в клинической практике для планирования лечения.

7.3.1. Клинические исследования

Одним из наиболее важных факторов в повышении качества лечения, улучшении контроля результатов, уровня образования и технической компетенции в отделении лучевой терапии является участие в масштабных, надлежащим образом спланированных рандомизированных клинических исследованиях. Аналогичным образом, хорошо спланированные исследования фазы I и II также могут принести значительную пользу всему отделению и пациентам при условии, что схема, реализация, проведение и анализ исследований легитимны, прошли независимую проверку и одобрены с точки зрения этики.

Первым и наиболее очевидным фактором, влияющим на точность и качество лечения в связи с проведением исследований, является внедрение доказательной практики. В случаях, когда доказательства являются спорными или получение результатов исследований все еще ожидается, следует соблюдать требования руководств, разработанных на основе консенсуса, достигнутого среди экспертов [529]. Для внедрения новых технологий в лучевой терапии обеспечиваются особенно широкие возможности при наличии условий для проведения клинических исследований, в которых строго оцениваются управление, технические процедуры, клинические показания, клинический мониторинг и результаты [506, 530, 531]. Клинические и другие исследования свидетельствуют о наличии значительных различий в отделениях медицинских учреждений в том, что касается применяемых методов, размеров поля, доз и фракционирования [532]. Представленный в работе Fairchild et al. обзор 17 исследований с участием ряда медицинских центров, в которых проводился централизованный контроль на предмет соблюдения протоколов, указывает на то, что улучшение соблюдения протоколов может привести к достижению более благоприятных клинических результатов [533]. Для количественной оценки степени соблюдения протокола (или его несоблюдения) необходимы более надежные, универсальные методики, в которые следует включить учет факторов, влияющих на качество и точность лучевой терапии, описанных в разделах 4–6 настоящей публикации.

Участие в рандомизированных клинических исследованиях и последующие межучрежденческие аудиты и верификация исходных данных (с санкциями за несоблюдение) служит весьма мощным стимулом для присоединения к протоколам, основанным на принципах доказательной медицины [534–536]. Многие группы, проводящие исследования, обеспечивают возможности для обучения, подготовки кадров и разработки протоколов в контексте проведения так называемой «холостой пробы» (dummy

run) [537]. Это позволяет совместно развивать базу навыков в отделениях медицинских учреждений до клинического внедрения новых протоколов. Участие в клинических исследованиях обеспечивает получение ценной информации о ресурсах, инфраструктуре и качественных результатах как на национальном, так и на международном уровне [538]. Рандомизированные клинические исследования являются единственной крупномасштабной средой, обеспечивающей замыкание «цикла обеспечения качества» в лучевой терапии. В этой среде достигается статистическая достоверность клинических исходных данных, касающихся качества, и их корреляции с важными общими исходами рака (например, выживаемость, безрецидивная выживаемость, качество жизни, токсичность для OAR). Участие в правильно выбранных современных рандомизированных клинических исследованиях, как правило, позволяет участвующему отделению медицинского учреждения получить готовый стандартизированный набор протокольных рекомендаций, атласов для оконтуривания и показателей результатов. Необходимость проведения клинических исследований в рамках строгой системы управления (включающей, например, надлежащую практику клинической отчетности, Хельсинкскую декларацию, обеспечение гармонизации) означает, что никакие другие меры по ОК в лучевой терапии не могут обеспечить объем, глубину и достоверность данных, которые достигаются в результате проведения этих исследований и благодаря значительному вкладу, который отделения медицинских учреждений вносят в эти исследования [81, 539, 540].

В области брахитерапии проводится международное исследование по брахитерапии под контролем МРТ при лечении местнораспространенного рака шейки матки (EMBRACE). Трехмерная брахитерапия под контролем МРТ все чаще используется в медицинских центрах [541, 542], и полученные к настоящему времени результаты являются весьма многообещающими.

«Исходя из накопленного к опыту, метод БТ [брахитерапии] с визуальным контролем позволяет значительно улучшить параметры ГДО, и повышение точности доставки дозы, по-видимому, в значительной мере влияет на клинический результат с одновременным снижением частоты как локальных неудач или рецидивов, так и морбидности. Целью протокола EMBRACE является внедрение брахитерапии с использованием МРТ в многоцентровом формате в рамках проспективного наблюдательного исследования, а также корреляция основанных на визуализации параметров ГДО для клинического объема мишени и для органов риска с результатами терапии.

На основе этих результатов мы надеемся разработать прогностические и прогнозные статистические модели для клинических результатов, включая объемные, дозиметрические, клинические и биологические факторы риска, а также оценки радиобиологических параметров, которые позволят точно оценить риск у отдельных пациентов и помогут в разработке новых протоколов лечения» [543].

7.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ В КЛИНИКЕ

Для сведения к минимуму клинического воздействия факторов неопределенности, связанных с дозой и лечением, специалисты должны иметь определенное представление о величине неопределенностей, имеющих место в данном клиническом контексте и в случае конкретных процедур лечения. При дозиметрии пучка и применительно к другим аспектам технологий лечения такие неопределенности обычно определяют при осуществлении процедур ввода в эксплуатацию и ОК. Надлежащая регистрация данных позволяет выявить вариации результатов с течением времени. Процедуры независимой калибровки, проводимой третьей стороной, обеспечивают возможность получения представления о точности абсолютной дозиметрии пучка. Гораздо сложнее, однако, поддаются определению неопределенности, связанные с пациентом и лечением. Гораздо сложнее определить неопределенности, связанные с позиционированием пациента и ежедневным перепозиционированием, движением и деформациями органов, а также изменениями в опухоли и теле пациента. Именно величина этих неопределенностей позволяет определять отступ при переходе от CTV к PTV.

В публикации IAEA-TECDOC-1588 [511] указано, что одним из этапов перехода от 2D-лучевой терапии к 3D-КЛТ или ЛТМИ является проведение аудита неопределенностей укладки с целью определения 3D-отступов. Средством определения неопределенностей, связанных с лечением, является определенная форма верификации и визуализации пациента в положении для лечения в лечебном аппарате. Такая визуализация может быть выполнена с использованием порт-снимков или систем EPID, и ее можно расширить до полного ежедневного визуального контроля в процедурном кабинете. Следует обеспечивать, чтобы при повышении уровня сложности обеспечивалась более высокая точность позиционирования пациента, позволяющая уменьшать отступ при переходе от CTV к PTV.

Возможно, лучшее описание определения геометрических неопределенностей, связанных с пациентом, приведено в разделах 3 и 4 доклада, опубликованного Королевским колледжем радиологов (Соединенного Королевства) [278]. В целом, в докладе дано описание процесса геометрической верификации с рассмотрением следующих вопросов:

- оборудование и техническая инфраструктура;
- персонал, обязанности и подготовка кадров;
- протоколы визуализации:
 - получение изображений;
 - частота и синхронизация визуализации;
- измерение погрешностей укладки:
 - грубые погрешности;
 - систематические и случайные погрешности;
- уровни действий и стратегии коррекции;
- соображения, касающиеся доз, — сопутствующее облучение;
- аудит.

Каждый из этих вопросов подробно рассматривается в докладе с математическим описанием того, как суммировать неопределенности. В докладе также рассматривается вопрос о том, как случайные и систематические погрешности могут быть определены на основе порталных изображений, и дополнительно обсуждается взаимосвязь между отступлениями при переходе от CTV к PTV и верификационной визуализацией. Общий принцип проиллюстрирован на рис. 35.

Величина отступа при переходе от CTV к PTV в значительной степени определяется совокупными систематическими погрешностями. Для верификации укладки пациента можно использовать метод оффлайновой порталной визуализации. Метод онлайн-коррекции, обеспечивающий определение положения мишени, позволяет дополнительно отслеживать и контролировать как систематические, так и случайные погрешности, связанные с движением органов.

В докладе приводится описание оборудования, необходимого для геометрической верификации, и рассматриваются процедуры геометрической верификации для конкретного клинического учреждения. Они представляют собой отлично составленные руководства, которые можно использовать для разработки внутриучрежденческих процедур геометрической верификации лечения и для определения отступов для клинической терапии применительно к каждой клинике.

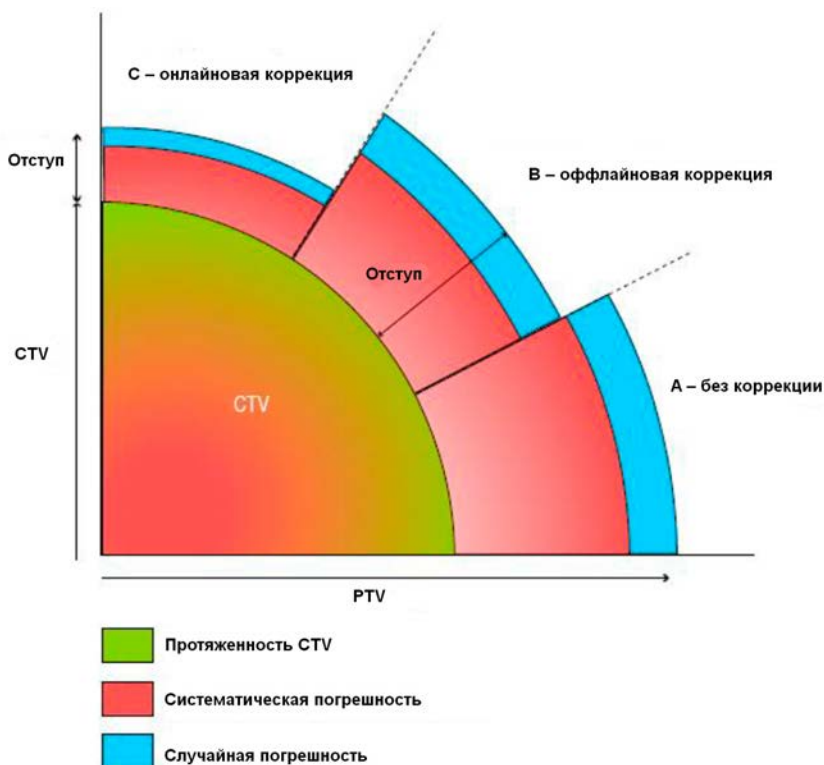


Рис. 35. Отступ при переходе от CTV к PTV зависит от совокупных систематических и случайных погрешностей, вносимых всеми возможными источниками. Верификация лечения с применением протоколов визуализации, разработанных для количественной оценки и снижения влияния некоторых из этих источников, может служить обоснованием для уменьшения применяемых отступов. (Адаптировано из [278].)

Актуальное изложение вопроса об отступах и формулах (рецептах) расчета отступов было представлено ван Херком во время проведения летней школы ААФМ в 2011 году [147]. Автор привел пример расчета отступа. Адаптированная версия этого расчета показана на рис. 36.

В примере на рис. 36 использована следующая формула (рецепт) расчета отступа:

$$CTV - PTV_{\text{отступ}} = 2,5\Sigma + 0,7\sigma \quad (12)$$

где Σ — среднеквадратичное значение систематических погрешностей, а σ — среднеквадратичное значение случайных погрешностей.

Тип неопределенности	Систематическая (мм)	Систематическая в квадрате (мм ²)	Случайная (мм)	Случайная в квдрате (мм ²)	Суммарный отступ (мм)
Оконтуривание GTV	2.5	6.25	0.0	0.0	
Движение органа	3	9	3	9.0	
Погрешность укладки	1	1	2	4.0	
Интрафракционное движение		0	1	1.0	
Суммарная погрешность	4.0	16.25	3.7	14.0	
	Умножить на 2.5		Умножить на 0.7		
Отступ	10.1		2.6		12.7

РИС. 36. Типичная формула расчета отступов для ДЛТ. В этом примере рассчитывается отступ для облучения предстательной железы с применением метода принятия решений в оффлайновом режиме на основе костной анатомии. Следует отметить, что показанный отступ предназначен для обеспечения 90%-ной вероятности того, что 95%-ная изодозовая линия кумулятивной дозы охватывает СТВ. (Адаптировано из [147].)

Также в работе McKenzie et al. [145] сообщается о расчете отступа OAR-PRV для OAR, которые являются небольшими, сериальными или же и теми и другими органами в области с низкой (+) или высокой (-) дозой:

$$CTV - PTV_{\text{отступ}} = 1,3\sigma + 0,5\sigma \quad (13)$$

Определение отступов с целью компенсации систематических и случайных неопределенностей, связанных с данным пациентом, является очень сложной процедурой, в которой предусматривается использование фантомов. Вместе с тем многие из других физических аспектов процесса лечения могут быть оценены с помощью фантомного тестирования полного цикла. Под полным циклом здесь подразумевается сканирование фантома, планирование лечения с помощью фантомных изображений, а затем облучение фантома, как при лечении пациента, с дозиметрами, установленными в фантоме. Результаты такого тестирования, выполненного аудиторскими группами, такими как группы Центра IROC-Хьюстон, описаны в подразделе 7.7.3. Следует обеспечивать, чтобы аналогичное тестирование полного цикла проводилось в медицинском учреждении.

7.5. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ

Отображение и представление неопределенностей в 3D-распределении дозы продолжает оставаться сложной задачей [20], отчасти из-за большого объема данных, существующих в 3D-распределении дозы, а отчасти из-за сложности разных значений неопределенностей в различных областях тела облучаемого пациента. В 1988 году в работе Shalev et al. [544, 545] был описан объективный метод с использованием файла назначений для определения требований клинициста в отношении площади каждого органа (по отдельным срезам КТ), которая может подвергаться облучению с заранее определенными толерантными дозами. Компьютерная программа сравнивала прогнозируемое дозовое распределение с предписанными пределами и отображала несоответствия в виде окрашенных «областей потерь» (areas of regret). Кроме того, для количественной оценки приемлемости дозовых распределений в пределах мишени и каждого OAR использовались оценочные функции.

Примеры методов отображения были также предоставлены в работах Goitein [546] и Urie et al. [547]. Они использовали метод оценивания неопределенности путем проведения серии из трех расчетов. В первом расчете дозы используются номинальные значения для пациента и пучка излучения, а во втором и третьем расчетах применяются экстремальные значения (верхние и нижние пределы) зависимых параметров. Эти расчеты позволяют получить оценку диапазона дозы в теле пациента с некоторым определенным уровнем доверия. Такой подход позволяет продемонстрировать масштабы потенциальных проблем, возникающих вследствие неопределенностей, связанных с лечением. Методы для отображения полос неопределенности в ГДО также были описаны в работе [548]; однако, поскольку неопределенности в разных местах могут быть сильно коррелированы, это делает оценивание чистого эффекта очень сложным. В этой связи в работе van Herk [549] было сообщено о разработке метода Монте-Карло, позволяющего оценивать неопределенность в любой величине, связанной с дозой, такой как минимальная доза в CTV, EUD и TSP. Метод аппроксимации с несколькими геометрическими вариациями, предложенный в работе McShan et al. [550], является аналогичным, но более точным; вместе с тем в вычислительном отношении он намного медленнее. Такие подходы позволяют сравнивать конкурирующие планы с точки зрения устойчивости к дозиметрическим или геометрическим неопределенностям [551].

Другой подход был разработан А. Ломаксом (A. Lomax) и представлен в докладе 78 МКРЕ [20]. В этом методе дозовые распределения рассчитываются для ряда различных сценариев (например, наборов

данных КТ-сканирования с поступательным и вращательным движениями или измененными КТ-числами). Генерируется гибридное дозовое распределение, которое индицирует ситуацию наихудшего случая. Это позволяет идентифицировать «холодные» точки в опухоли или «горячие» точки в OAR. Такое отображение до некоторой степени аналогично «изображениям потерь» (images of regret) Ш. Шалева.

Как упоминалось выше, были опубликованы сообщения о методах оценивания и отображения полос неопределенности на ГДО, которые могут показывать область, в которой находится истинная ГДО [547, 552]. Аналогичным образом в работе McQuaid, et al. [553] было предложено использовать доверительные интервалы на ГДО так, чтобы планы можно было сравнивать на основе различных моделей известных или прогнозируемых неопределенностей, связанных с процессом.

Kupchak et al. [554] разработали метод картирования НТСП в областях дозово-объемного пространства и интегрировали в карты статистические соображения, касающиеся риска. Созданные карты позволяют идентифицировать области высокого риска для осложнений в нормальных тканях, что является преимуществом по сравнению с одноточечными ограничениями значения доза-объем. Карты «помогают выбрать безопасные и надежные планы лечения и позволяют повысить эффективность биологически обоснованной оптимизации планов путем сосредоточения внимания на более критических участках кривых ГДО» [554].

До сих пор ни один из методов оценивания и отображения неопределенностей не стал рутинным в процессе планирования лечения, и ни один из них не доступен в коммерческом программном обеспечении для планирования лечения. Реализация и практическая оценка таких процедур остается предметом дальнейших исследований и разработок. Вместе с тем очевидно, что следует обеспечивать, чтобы оценивание неопределенностей входило в планы и использовалось в методах лечения как часть стандартной практики в процессе планирования лечения. Этот вид информации поможет разрабатывать планы лечения, которые будут более надежными и менее подверженными влиянию неопределенностей в процессе лечения.

7.6. УМЕНЬШЕНИЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ

Как указано в разделе 6 настоящей публикации, в доставке лучевой терапии существуют различные типы дозиметрических, а также геометрических неопределенностей. Дозиметрические неопределенности вносятся при калибровке референсной ионизационной камеры, используемой для абсолютной дозиметрии, при измерениях относительной

дозы, при расчете дозы с помощью СПЛ и при доставке фактической дозы облучения пациента. Основные источники геометрических неопределенностей связаны с очерчиванием мишени, укладкой пациента и физиологическими изменениями в организме. В данном разделе будут рассмотрены различные подходы и приведены примеры того, как можно уменьшить каждую из этих неопределенностей в клинической практике. Примеры, предоставленные различными медицинскими учреждениями, в которых работают авторы настоящей публикации, отражают различные методы повышения точности конкретных методов лучевой терапии. Масштабы такого повышения будут разными в каждом медицинском центре и будут зависеть от многих факторов, включая уровень сложности метода ОК и метода лечения.

7.6.1. Подходы к уменьшению неопределенности

Как отмечалось ранее, лучевая терапия представляет собой многодисциплинарный процесс; обязанности распределяются между специалистами разных дисциплин и должны быть четко определены. Каждая группа специалистов играет важную роль в достижении конечного результата всего процесса, и функции этих групп взаимозависимы и требуют обеспечения тесного сотрудничества. С этой целью в каждом отделении лучевой терапии следует предусматривать систему обеспечения качества, включающую комплексный подход, охватывающий все виды деятельности в данном отделении лучевой терапии, начиная с поступления пациента в отделение и до его выписки и последующего наблюдения.

Необходимым условием для управления факторами неопределенности является наличие комплексной системы обеспечения качества, о чем говорилось в подразделе 7.7.2.2. Для определения и уменьшения неопределенностей в условиях клиники необходимо иметь письменные распоряжения, руководства и процедуры по вопросам, влияющим на точность лечения пациентов. Кроме того, документация и коммуникация должны быть четкими и недвусмысленными, гарантирующими оптимальное лечение и позволяющими избегать инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации. Наконец, следует подчеркнуть, что образование, профессиональная подготовка и непрерывное повышение квалификации членов бригады лучевой терапии имеют решающее значение для успешного функционирования системы обеспечения качества.

7.6.1.1. Политика, руководства и процедуры

В отделениях лучевой терапии обычно разрабатываются распоряжения для многих этапов лечения пациентов. Это обеспечивает последовательность в лечении пациентов и стимулирует коммуникацию в отношении различных процессов в медицинском центре. В число очевидных тем в рамках разработки политики входят клинические руководства для конкретной локализации опухолей, цели планирования, позиционирование и иммобилизация, а также программы ОК оборудования. Указанные политика и процедуры нередко являются частью системы менеджмента качества (МК) в данном отделении медицинского учреждения и могут рассматриваться как уровень усиленного контроля и анализа уже существующих процедур. При определении политики и процедур часто применяется командный подход, поскольку в них присутствует множество аспектов: клинических, технических и практических. Политику следует регулярно пересматривать, например, в случае установки нового оборудования или появления в литературе данных, согласно которым рекомендуются новые руководящие принципы. Следует выявлять и применять возможные методы совершенствования действующих документов, например путем проведения регулярных совещаний по обзору политики и процедур. Включение темы указанных распоряжений в программы обучения и профессиональной подготовки позволяет знакомить младших сотрудников с различными процедурами, применяемыми в данном отделении для обеспечения оптимального лечения пациента с конкретным заболеванием. В политике и процедурах следует указывать любые возможные обстоятельства, при которых ответственный сотрудник («оператор») должен обращаться к другому сотруднику, прежде чем он может проводить лечение. Для обеспечения соблюдения принятой внутриучрежденческой политики необходимо регулярно проводить междисциплинарные независимые экспертизы

Одним из наиболее важных этапов в процедуре лучевой терапии является определение объемов мишени и внутренних структур риска для целей планирования лечения. Как поясняется в подразделах 6.6.2 и 7.4, при определении объема могут иметь место значительные неопределенности, которые можно уменьшить при наличии четко определенных рекомендаций, основанных на мультимодальной визуализации и другой клинической информации. Следует обеспечивать, чтобы обширная профессиональная подготовка по очерчиванию объемов, а также специальные курсы по этой теме были частью медицинского образования (повышения квалификации) каждого ординатора и радиационного онколога. Таким образом, следует обеспечить уменьшение меж- и внутриклинических вариаций, благодаря

чему могут быть получены отступы меньшего размера с применением хорошо определенных формул (рецептов) расчета отступов. Эти руководства следует основывать на консенсусных документах, подготовленных экспертными группами на местном или международном уровне, например, как это недавно было сделано экспертами ЕОИЛР [555] и ОГЛТ [556] в отношении выработки определения объема мишени при послеоперационной лучевой терапии рака предстательной железы. Консенсусные доклады могут включать атлас КТ-изображений, размещаемый на веб-сайте. Указанные руководства позволят унифицировано определять объем клинических исследований, а также могут использоваться для обеспечения внутренней согласованности в отделении медицинского учреждения.

Руководства могут отличаться в том, что касается описания деталей процесса. Они могут также содержать ссылки на более конкретную информацию, например на веб-сайты, гиперссылки или пользовательские программы хранения документов, используемые для хранения и предоставления по запросу более подробных процедур. Это особенно полезно при проведении специалистами-физиками различных тестов по ОК радиотерапевтического оборудования. Такая программа ОК базируется на ряде тестов по КК, в которой следует указывать тестируемые параметры, проводимые тесты, конкретное используемое оборудование, геометрию и частоту проведения тестов, а также сотрудников, проводящих тесты и контролирующих их выполнение. Кроме того, в такой программе ОК следует указывать ожидаемые результаты и уровни действий, а также процедуры, которые необходимо применять в случае превышения уровней действий. Следует обеспечивать, чтобы эта программа была как можно более простой и позволяла оптимизировать необходимые затраты времени и сил. Программы ОК следует адаптировать к конкретному оборудованию и ситуации в данном отделении медицинского учреждения.

7.6.1.2. Документация

Руководства для всех этапов и процедур в отделении лучевой терапии следует хорошо документировать; они часто являются частью онкологической информационной системы. Одним из способов ведения этой документации является разработка системы обеспечения качества, о которой говорилось в подразделе 7.1, поскольку она гарантирует, что вся документация будет храниться в одном месте и регулярно обновляться (пересматриваться не реже одного раза в год). В документах следует указывать состав, задачи и обязанности многодисциплинарной группы по ОК в отделении лучевой терапии, а также структуру программ ОК. Ясно составленная документация и четкая коммуникация являются необходимым

условием для оптимального лечения пациентов. Различные организации разработали документы для конкретных целей, например, для симуляторов, карт назначений и лечения, которые могут служить шаблонами для разработки соответствующих документов в данном отделении. Ряд национальных и международных организаций опубликовал, в том числе на национальных языках, примеры рабочих карт для целого ряда тестов по КК дозиметрического оборудования, СПЛ и аппаратуры для доставки лечения. Например, в разделе 12 справочника МАГАТЭ по физике радиационной онкологии [557] приведены подробные сведения о том, как следует структурировать программу ОК оборудования для дистанционной лучевой терапии, и приведен ряд примеров программ ОК радиотерапевтического оборудования. Регулярный контроль отчетности по ОК необходим для отслеживания любых отклонений от референсных условий. Раннее обнаружение таких отклонений уменьшит неопределенности и даже может помочь избежать инцидентов или событий, близких к аварийной ситуации.

Важной частью документации для проведения курса лучевой терапии является отчетность о назначении доз. В случае 2D- и 3D-КЛТ рекомендации, содержащиеся в более старых докладах МКРЕ, в целом соблюдаются, однако пока дело обстоит иначе с ЛТМИ, для которой МКРЕ разработала ряд новых рекомендаций, как указано в подразделе 6.6. В ряде публикаций было показано, что в разных учреждениях существуют большие различия в значениях назначенной и доставленной доз в ЛТМИ [558, 559]. В этих публикациях рассмотрены критерии назначения доз, применяемые в современных исследованиях по применению ЛТМИ. Руководства по использованию ЛТМИ при проведении исследований, как правило, позволяют каждому учреждению устанавливать свои собственные критерии спецификации дозы, что приводит к различиям в назначениях в ЛТМИ. Был сделан вывод, что в настоящее время стандарты назначения и спецификации доз для клинических исследований по применению ЛТМИ отсутствуют, но имеются для процедур лечения с помощью 2D- и 3D-КЛТ. По этой причине АОТРО недавно опубликовало рекомендации по документированию лечения с применением ЛТМИ [560]. Поскольку некоторые из этих рекомендаций неоднозначны, необходимо дальнейшее обсуждение этих предложений, прежде чем они будут приняты к широкому использованию.

В отчетности следует не только четко указывать назначения доз, но и подробно документировать все аспекты, связанные с лечением. Следует обеспечивать, чтобы регистрация подробных фактических данных о лечении осуществлялась в четкой и легкодоступной форме всеми лицами, участвующими в ведении пациента, что будет снижать вероятность

возникновения недоразумений и ошибок. Проведение внешнего аудита — это хороший способ выявить недостатки в системе документации, как указано в подразделе 7.7.

7.6.1.3. Обучение и профессиональная подготовка

Роль обучения и профессиональной подготовки всех сотрудников в такой быстро развивающейся области, как лучевая терапия, невозможно переоценить. Очевидно, что в лучевой терапии необходимо иметь хорошо подготовленных специалистов на всех этапах лечения пациентов. Неадекватная профессиональная подготовка может не только привести к неоптимальному лечению, но также может создать значительный риск для пациентов, если пользователи радиотерапевтического оборудования не имеют достаточной квалификации. Недавний анализ большого количества инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, показал, что все сотрудники, радиационные онкологи, медицинские физики и ТЛТ могут быть причастны к возникновению этих событий [25, 27, 561, 562]. Поэтому крайне важно, чтобы все сотрудники знали об особенностях той части лечения пациента, которую они проводят. Другими словами, следует обеспечивать, чтобы каждый сотрудник имел соответствующее образование и профессиональную подготовку по аспектам процедуры лечения, за которые они несут ответственность, включая знания о том, как эти процедуры влияют на требования в отношении точности и неопределенности.

Все специалисты, работающие в отделениях лучевой терапии, должны быть специалистами в своей области и должны отвечать определенным требованиям в отношении образования, профессиональной подготовки и компетентности в своей области для того, чтобы получить разрешение участвовать в лечении пациентов [563]. К сожалению, это не всегда так, например, во многих странах ТЛТ не обязательно должны иметь формальную профессиональную подготовку в области лучевой терапии, чтобы получить допуск к лечению пациентов. В принципе следует обеспечивать, чтобы уровень и содержание программы профессиональной подготовки терапевтической бригады соответствовал типу лечения, проводимого в конкретном медицинском учреждении.

Признано, что учебные программы в разных странах различаются как по содержанию, так и по продолжительности. В целях обеспечения стандартизации МАГАТЭ разработало ряд учебных программ для специалистов, работающих в области лучевой терапии, с подробным изложением содержания программ академического образования, а также другие учебные материалы [557, 564–570], включая обучающие

видеоматериалы [571]. Эти учебные планы и программы клинической подготовки включают как академическое образование, так и практическую, клиническую подготовку и обучение на рабочем месте. Обучение на рабочем месте играет очень важную роль в обеспечении оптимального и точного лечения пациентов и в предотвращении инцидентов. Рекомендуемым подходом является обучение на рабочем месте под руководством опытных специалистов в области лучевой терапии в дополнение к высшему образованию.

Для специализации, а также для непрерывного повышения квалификации в области медицины одним из необходимых условий для современного отделения лучевой терапии является онлайн-доступ к учебникам, журналам, курсам и другим ресурсам. В Интернете, как правило, можно найти большой объем информации по конкретной теме. Поэтому всех сотрудников следует обучить навыкам поиска литературы и обеспечить им возможность продолжения формального образования и постоянного повышения квалификации.

Целесообразно изучить законодательство Соединенного Королевства [572], в котором рекомендуются простые способы составления диаграмм и матриц компетентности, включающих данные о профессиональной подготовке, для помощи руководителю в поддержании компетентности штата работников, имеющих разную специализацию. В связи с профессиональной подготовкой возникает вопрос осуществления руководства. Например, при проведении большинства работ в брахитерапии предпочтительным является прямое руководство, как это указано, например, в документе Королевского колледжа радиологов (Соединенное Королевство) [63]: «Стажер может осуществлять планирование лечения под прямым руководством уполномоченного оператора, отвечающего за правильное выполнение стоящей задачи». Косвенное руководство заключается в том, что от руководителя требуется неукоснительно соблюдать правила, обеспечивающие, чтобы ни один важный элемент выполняемой работы не оставался без контроля.

Для ввода в эксплуатацию нового оборудования требуется наличие в данном отделении медицинского учреждения соответствующих ресурсов и специалистов, включая применение междисциплинарного подхода, в рамках которого обеспечивается эффективная интеграция усилий радиационных онкологов, физиков и ТЛТ. Поэтому образование и профессиональная подготовка являются важнейшими предпосылками безопасного перехода к использованию нового оборудования, и в случае необходимости такую подготовку следует тщательно планировать до монтажа новых аппаратов. Очевидно, что в медицинском учреждении следует обеспечивать надлежащую подготовку персонала до

использования нового оборудования, однако часто трудно определить, когда такая профессиональная подготовка является достаточной для начала фактического лечения пациентов. В связи с этим важно, в особенности на начальном этапе использования нового оборудования, обеспечивать наличие комплексной программы ОК. Изучение теоретических основ применения нового оборудования с использованием литературы и на курсах следует дополнять интерактивными учебными занятиями, ориентированными на практические ситуации, в качестве важной части профессиональной подготовки по различным аспектам новых технологий.

Анализ ряда недавних инцидентов (и событий, близких к аварийной ситуации), имевших место в медицинских учреждениях, проводящих лучевую терапию, после внедрения новой технологии, показал, что причиной значительного числа этих инцидентов была недостаточная профессиональная подготовка ответственных сотрудников (см. [561]). Например, в одном из недавних инцидентов специалист по планированию лечения допустил ошибку при использовании СПЛ, а в другом случае физик не смог правильно измерить выход малых полей [26]. В обоих случаях дополнительная профессиональная подготовка по использованию новой версии СПЛ или дозиметрии пучков в СРХ, соответственно, позволила бы избежать совершения этих ошибок.

Ряд документов содержит рекомендации по специальной подготовке, необходимой для проведения брахитерапии [34, 204, 233, 573]. В этих рекомендациях часто подготовке по проведению брахитерапии с ВМД уделяется особое внимание, главным образом ввиду того, что такая брахитерапия рассматривается как вид брахитерапии, характеризующийся наиболее высокими рисками. Из различных сообщений об инцидентах, событий, близких к аварийной ситуации, и ошибках в брахитерапии (и в лучевой терапии в целом) следует, что недостаточная профессиональная подготовка часто определяется как слабое место. Для всех членов медицинской бригады, участвующих в проведении брахитерапии, правила в отношении профессиональной подготовки одинаковы: требуется наличие фундаментальной квалификации (обеспечивающей базовый уровень знаний), специализированных знаний (полученных из прослушивания лекций и путем самообразования), специальной подготовки и понимания всех процедур, за выполнение которых необходимо будет нести ответственность.

В ряде публикаций, например в [63], обсуждался вопрос о полном понимании ответственности за выполнение той или иной задачи, а также о том, что член медицинской бригады должен подписывать по завершении выполнения задачи. Согласно законодательству Соединенного Королевства [572]: «Оператор несет личную ответственность за свое

участие в лечении пациента», и «Планирование лечения может проводить только должным образом подготовленный специалист, именуемый оператором».

С профессиональной подготовкой связаны вопросы МК и аудита (см. подразделы 7.1 и 7.7). Эти вопросы можно рассматривать как продолжение одной темы — обеспечение точности доставки дозы и безопасности пациента благодаря реализации различных важнейших компонентов: ввод оборудования в эксплуатацию, базовая профессиональная подготовка, непрерывное повышение квалификации, применение процедур и, в частности, проверка эффективности и соблюдения процедур посредством проведения аудитов.

Следует обеспечивать, чтобы все сотрудники имели также определенное понимание ответственности других членов медицинской бригады. Достижению такого понимания членами бригады помогает проведение как внутренних, так и внешних аудитов (в соответствии с требованиями системы обеспечения качества). Очень ценным инструментом является аудит бумажных (или электронных) документов с отслеживанием каждого этапа процесса на всем пути от поступления пациента в клинику и до его выписки из клиники. Он позволяет выявлять не только рискованные укорочения пути, но и показывает, где фактический процедурный документ слаб или не работает надлежащим образом. Этот тип аудита является обязательным элементом любой системы обеспечения качества (см. подраздел 7.7).

7.6.2. Предотвращение и смягчение последствий инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации

Различные анализы инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, в лучевой терапии показали, что основными причинами являются ошибки человека (34, 561, 562). В этом отношении лучевая терапия ничем не отличается от использования других технологий, применяемых, например, в области коммерческих воздушных перевозок, химической промышленности и автомобильного транспорта. В опубликованных сообщениях был сделан вывод, что одним из факторов, способствовавших возникновению многих зарегистрированных инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, в лучевой терапии, было отсутствие обмена информацией между различными специалистами, участвовавшими в проведении курса лучевой терапии пациента с онкологическим заболеванием. Поэтому в каждом медицинском центре следует предусматривать систему отчетности и обучения по вопросам безопасности, что является законодательным требованием во многих странах, и необходим постоянный анализ событий

в данном центре, о которых поступили сообщения. Сфера охвата и надежность такой системы отчетности будет в значительной степени зависеть от готовности сообщать об ошибках и открыто обсуждать их. Во-первых, для определения тяжести инцидента необходимо установить различные категории инцидентов. Например, первый уровень инцидента может быть установлен для событий, которые приводят к отклонению доставленной от назначенной дозы менее чем на 5%, или событий, приводящих к геометрическому промаху, не имеющему клинических последствий. Тяжесть инцидента будет в значительной мере определять выбор последующих действий. Важным условием функционирования системы отчетности и обучения по вопросам безопасности является, таким образом, конфиденциальное обращение со всей информацией.

Следующим условием является то, что анализ инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, должен приводить к выработке рекомендаций о том, как, когда и при каких обстоятельствах следует принимать корректирующие меры. Инциденты следует рассматривать как слабое место системы и возможность усовершенствовать процедуры, а не как случай для вынесения порицания сотруднику. Отношение сотрудников, их информированность и осторожный подход в отношении процедурных ошибок играют важную роль в предотвращении будущих инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации. Уроки, извлекаемые из этих инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, следует рассматривать на совещаниях персонала. Следует постоянно оценивать различные факторы, которые могут привести к инцидентам и влиять на скорость излечения или качество жизни пациента. В этой связи, по-видимому, целесообразно, чтобы информация, содержащаяся в отчетах организаций, проанализировавших ошибки в медицинских учреждениях, проводящих лучевую терапию, таких как доклады МАГАТЭ и Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ) [34, 473], а также доклад об опыте использования ROSIS [574], была доступна в каждом медицинском учреждении, имеющем систему отчетности об инцидентах. Местные ситуации отличаются друг от друга, однако причины и частота возникновения инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, указанные в этих отчетах и докладах, позволяют получить представление о том, что может произойти в клинике. В таблице 10, заимствованной из публикации Серии докладов по безопасности МАГАТЭ, № 17 [34], дана сводка причин и данных о частоте возникновения инцидентов в отделениях лучевой терапии в период до 2000 года.

ТАБЛИЦА 10. ПРИМЕРЫ ПРИЧИН И ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОШИБОК В ТЕЧЕНИЕ ПРОХОЖДЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ПАЦИЕНТАМИ КУРСА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

(адаптировано из [34])

Причина	Количество инцидентов
Ошибка в расчете времени экспозиции или дозы	15
Неадекватное изучение карты пациента	9
Ошибка в выборе анатомической области, подлежащей лечению	8
Ошибка в идентификации пациента	4
Ошибка, связанная с отсутствием или неправильным использованием клина	4
Ошибка в калибровке источника Co-60	3
Ошибка в записи назначенной дозы	3
Ошибка, связанная с выводом из эксплуатации источника для телетерапии	2
Человеческая ошибка во время симуляции	2
Ошибка при вводе в эксплуатацию системы планирования лечения	2
Неправильное прочтение технологом времени лечения или числа мониторных единиц	2
Неисправность ускорителя	1
Механическая неисправность терапевтической установки	1
Ошибка в программном обеспечении управления ускорителем	1
Неправильный ремонт и человеческая ошибка	1

Аудиты — это еще один способ получить полезную информацию о качестве текущей клинической практики в отделении медицинского учреждения, а также получить рекомендации по предотвращению ошибок в будущем. Аудиты могут проводиться различными способами, но предпочтительно, чтобы их выполняла независимая организация или

группа экспертов (см. подраздел 7.7). Важным и в некоторых странах юридическим требованием является проверка в ходе аудита выхода и других характеристик пучка оборудования для облучения. Как правило, в ходе такого аудита проводится верификация ограниченного числа параметров, которая может выполняться по почте (см., например, [214]) или группой экспертов (см., например, [575]). Анализ результатов этих аудитов имеет прямое отношение к повседневной работе в отделении лечебного учреждения и необходим для обеспечения высокого качества лечения.

7.6.2.1. инциденты, события, близкие к аварийной ситуации, и ошибки при проведении брахитерапии

В течение последних десяти лет были опубликованы различные материалы и исследования, касающиеся инцидентов, связанных с лучевой терапией; прежде всего это публикация Серии докладов по безопасности МАГАТЭ, № 17 [34], и публикации 86 [473] и 112 [561] МКРЗ. Брахитерапия, однако, имеет специфические особенности, в силу которых в случае данной модальности лучевой терапии инциденты и события, близкие к аварийной ситуации, которые связаны с этой модальностью, необходимо рассматривать отдельно. Фактически в большинстве публикаций по безопасности в брахитерапии приводится ссылка на один конкретный случай в США, когда ВМД-источник был оставлен в теле пациента, который вернулся с ним в свою палату [576]. Еще один пакетный документ был опубликован Комиссией по ядерному регулированию США [577] под названием «Оценка человеческого фактора в брахитерапии с дистанционным управлением, проводимой по методу «афтерлоудинг». Этот очень объемный документ содержит 13-страничное резюме, свидетельствующее о серьезности, с которой регулирующие органы отнеслись к этим инцидентам.

Как указано в подразделе 6.5.8, брахитерапия с использованием ВМД связана с комплексной визуализацией и планированием, для которых необходимым требованием в рамках менеджмента качества (МК) является обучение и детализация процедур. Однако, поскольку в брахитерапии используются радиоактивные источники, она также строго регулируется. В частности, высокая активность ВМД-источника означает, что он подпадает под специальное антитеррористическое регулирование. Например, в Соединенном Королевстве Агентство по охране окружающей среды [578] требует, чтобы за источниками осуществлялся тщательный контроль на протяжении всего их жизненного цикла. В частности, это включает время, в течение которого они находятся в клинических условиях: от доставки до хранения, монтажа (в безопасном процедурном кабинете, который может

быть оснащен специальным оборудованием, таким как сейф для хранения радиоактивных источников и материалов, специальные прочные двери с замком и сигнализация с датчиком движения), использования и возврата.

В публикации Серии докладов по безопасности МАГАТЭ, № 17 [34], подчеркивается необходимость разработки плана чрезвычайного реагирования в случае застревания источника в теле пациента, например из-за перегиба катетера или выпадения источника из приводного механизма. Целью процедур чрезвычайного реагирования является предотвращение ненужных доз облучения пациентов, персонала и населения путем быстрого возвращения источника в экранированное положение хранения или в свинцовый контейнер. Первоначальное обучение и регулярные тренировки по отработке применения этой процедуры необходимы для всей бригады специалистов по ВМД-брахитерапии.

При изучении литературы становится также очевидным, что общее мнение сводится к тому, что брахитерапия с ВМД является наиболее опасной формой брахитерапии. МКРЗ поддерживает эту концепцию в своей публикации № 97 «Prevention of High-dose-rate Brachytherapy Accidents» («Предотвращение аварий при брахитерапии с высокой мощностью дозы») [579]. Несмотря на то, что, как представляется, количество инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, в значительной степени занижено, было зарегистрировано более 500 событий, связанных с ВМД. Наиболее частой причиной этих инцидентов и событий является человеческая ошибка. Ниже указаны примеры некоторых конкретных событий, связанных собственно с лечением:

- a) ошибочное облучение не того пациента — см. подраздел 6.5.4.1;
- b) неправильный (обратный) порядок вхождения источника в рабочее положение. В результате пациент получил дозу 8,0 Гр в предписанной точке вместо назначенной дозы 5,0 Гр. Регулирующий орган потребовал принять меры по исправлению положения, включающие: 1) внесение изменений в ежегодную программу переподготовки онкологов и физиков; 2) изменение процедуры, касающееся проведения проверки вторым физиком; 3) изменение процедур онкологической проверки;
- c) неправильное исходное положение для начала выбора мест облучения, что приводит к получению дозы облучения в незапланированной части пищевода;
- d) изгиб катетера. Резкий изгиб катетера привел к удерживанию источника в течение некоторого времени, в результате чего высокую дозу получила трахея, а не бронхи;

- e) погрешность в положении источника. В систему брахитерапии с ВМД была введена неправильная длина шага (5 мм вместо 2,5 мм), и в результате доза оказалась слишком низкой;
- f) катетер неправильной длины. Это привело к тому, что некоторые участки тела, в частности правый глаз, получили ненужную дозу облучения.

В публикации 97 [579] МКРЗ приводится ряд рекомендаций по сокращению количества инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, в брахитерапии, в число которых входят:

- a) комплексная программа ОК;
- b) внешний аудит, охватывающий как физические аспекты дозиметрии, так и процедурные аспекты в рамках системы обеспечения качества;
- c) вторая проверка и верификация всех существенных шагов от назначения до конечной доставки лечения вторым компетентным лицом;
- d) независимая экспертиза каждого случая в целях улучшения качества;
- e) сообщение о каждом инциденте соответствующему компетентному органу.

Публикация [579] также содержит ряд очень конкретных рекомендаций, таких как необходимость обучения в конкретных областях ВМД-брахитерапии, поддержание постоянного размера шага источника, наличие специального кабинета и назначение постоянного штата старших сотрудников.

В докладе ЦГ № 59 ААФМ [233] используется тот же подход, что и в других публикациях по данной теме, но при этом в нем разъясняются различия между систематическими и случайными погрешностями. Систематические погрешности в основном связаны с вводом в эксплуатацию оборудования. Случайные погрешности обусловлены индивидуальными погрешностями, ошибками, ошибочным суждением и иногда неисправностью оборудования. Такие погрешности могут быть вызваны: 1) временным сбоем в работе устройства; 2) несоблюдением установленных процедур членом медицинской бригады; 3) ошибка в выполнении процедуры; 4) использование процедур, которые неадекватно определяют обязанности и ответственность каждого члена бригады (их надлежащее определение в процедурах имеет очень важное значение). В докладе ЦГ № 59 некоторые из этих концепций получили дальнейшее развитие, при этом «несчастный случай» (misadventure) определяется как лечение с отклонением от критериев безопасности или точности, установленных данным учреждением; это — ошибка или инцидент,

способные поставить под угрозу клинические результаты лечения пациента. Следует отметить, что для выявления несчастного случая необходимо использовать квалифицированное клиническое суждение; устанавливать точные критерии для таких событий бесполезно и невозможно. Большинство несчастных случаев происходит из-за человеческих ошибок или неправильных суждений, а не из-за отказов или неисправности оборудования. Как указывается в подразделе 7.6.1.3, в качестве причин ошибок были определены неадекватная профессиональная подготовка и неадекватное руководство, крайне жесткие сроки и отсутствие надлежащей документации.

Стоит отметить, что совершенно другой набор правил применяется к НМД-брахитерапии с использованием зерен ^{125}I или ^{103}Pd для лучевой терапии предстательной железы. При выполнении таких процедур риск несчастного случая не так велик во время лечения. Вместе с тем после выписки пациента из лечебного учреждения другие медицинские работники или лица из населения могут подвергаться риску, но, как правило, этот риск относительно невелик. Особого внимания требуют, в частности, случаи, когда могут нарушаться нормы, касающиеся окружающей среды, например, при наступлении смерти пациента или необходимости проведения дополнительной операции. Важно, чтобы все люди в течение как минимум 2 лет в случае зерен ^{125}I оповещались о том, что эти зерна находятся в теле индивидуума, используя для этого карточку-памятку или другие средства предупреждения о рисках хирургов, персонала, проводящего аутопсию и кремацию, а также иных лиц.

7.6.3. Примеры, показывающие, как можно уменьшить различные неопределенности в разных ситуациях

В данном разделе приведен ряд примеров того, как можно добиться уменьшения геометрических или дозиметрических неопределенностей в клинической практике. Каждый пример отражает опыт работы в клинике одного из авторов настоящей публикации и является иллюстрацией подходов, рассмотренных ранее в данном разделе. Эти случаи не следует рассматривать в качестве рекомендации для клинического применения в других учреждениях, поскольку они специфичны для локальных условий.

7.6.3.1. ЛТМИ

Анатомия пациента может претерпевать изменения в течение курса лечения, и такие изменения могут приводить к клинически значимым дозиметрическим отклонениям. Это важно, например, в случае ЛТМИ

головы и шеи, при которой поля могут проходить через спинную полость (см., например, [580]). Дозиметрия *in vivo* с помощью системы EPID используется для подтверждения правильности доставки полей в ЛТМИ [581]. На рис 37 показаны результаты дозиметрии *in vivo* с помощью системы EPID при лечении методом ЛТМИ пациента с раком в области головы и шеи, когда доза на выходе каждого пучка проецировалась обратно на плоскость, проходящую через изоцентр, и сравнивалась с запланированным дозовым распределением в этих плоскостях. Отклонение дозы в изоцентре считалось клинически неприемлемым. Дальнейший анализ с использованием верификационного сканирования с помощью КЛКТ показал, что причиной разницы стало опорожнение послеоперационной полости, которая была заполнена при проведении КТ-планирования. Повторное проведение КТ-визуализации и повторное планирование с помощью ЛТМИ позволяют уменьшить неопределенность.

В брошюре № 9 ЕОТРО [215] приведен ряд других примеров возможных трудностей, потенциальных ошибок и возможных действий для решения конкретных проблем при применении ЛТМИ.

7.6.3.2. Бескаркасная стереотаксическая лучевая терапия тела в случае лечения рака легкого

Для гарантирования точности локализации и интрафракционной стабильности мишени во время бескаркасной стереотаксической лучевой терапии тела можно использовать 4D-КЛКТ [582]. Затем можно провести сопоставление костей с референсным КТ-сканом, для которого можно выбрать средневзвешенное по времени положение опухоли. Дыхательный цикл также определяется на основе реконструированного скана 4D-КЛКТ. После этого для каждой фазы дыхательного цикла проводится сопоставление мягких тканей с движущейся опухолью. На рис. 38 показано, что в случае выбора костной анатомии в качестве суррогата положения опухоли требуется значительно больший отступ между GTV (красная линия) и PTV (фиолетовая линия) по сравнению с совмещением по мягким тканям.

7.6.3.3. Таз

На рис. 39 показано, что значительное повышение точности укладки пациента может быть достигнуто путем применения портальной визуализации в случае пациентов, получающих лечение в области таза. Тщательный анализ результатов программы портальной визуализации позволяет отследить несколько систематических погрешностей, таких как

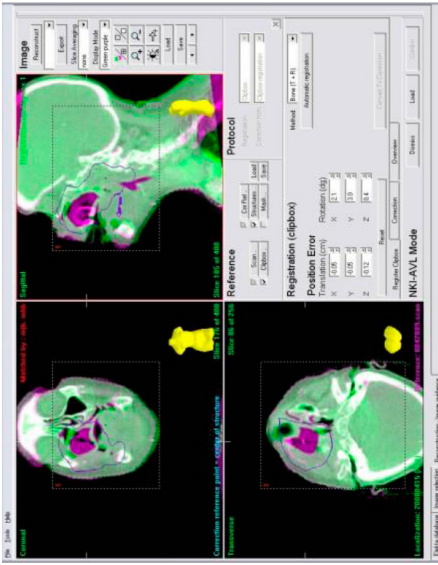
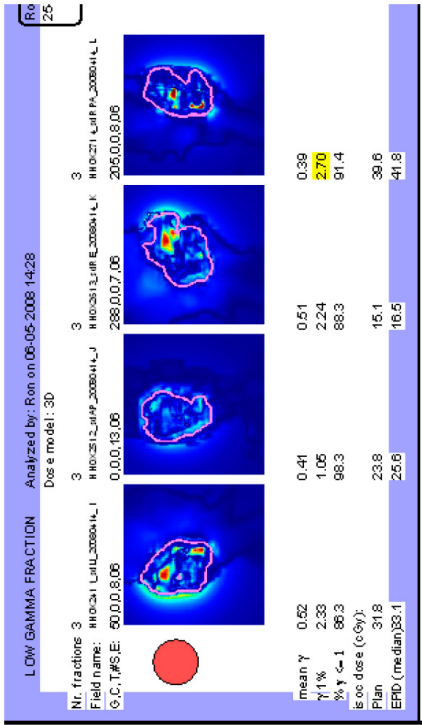


РИС. 37. Слева: результаты дозиметрии *in vivo* с применением системы EPID при лечении с помощью ЛТМИ пациента с раком в области головы и шеи. Справа: верификация положения пациента путем сопоставления КЛКТ-скана (зеленый цвет) с КТ-сканом для планирования (фиолетовый цвет). Красное пятно на гамма-снимках слева указывает на то, что жидкость, которой была заполнена послеоперационная полость при КТ-планировании, была удалена во время лечения, в результате чего на скане конусно-лучевой КТ появилась фиолетовая область, указывающая на воздушную полость. (Иллюстрации любезно предоставлены С. Hamilton.)

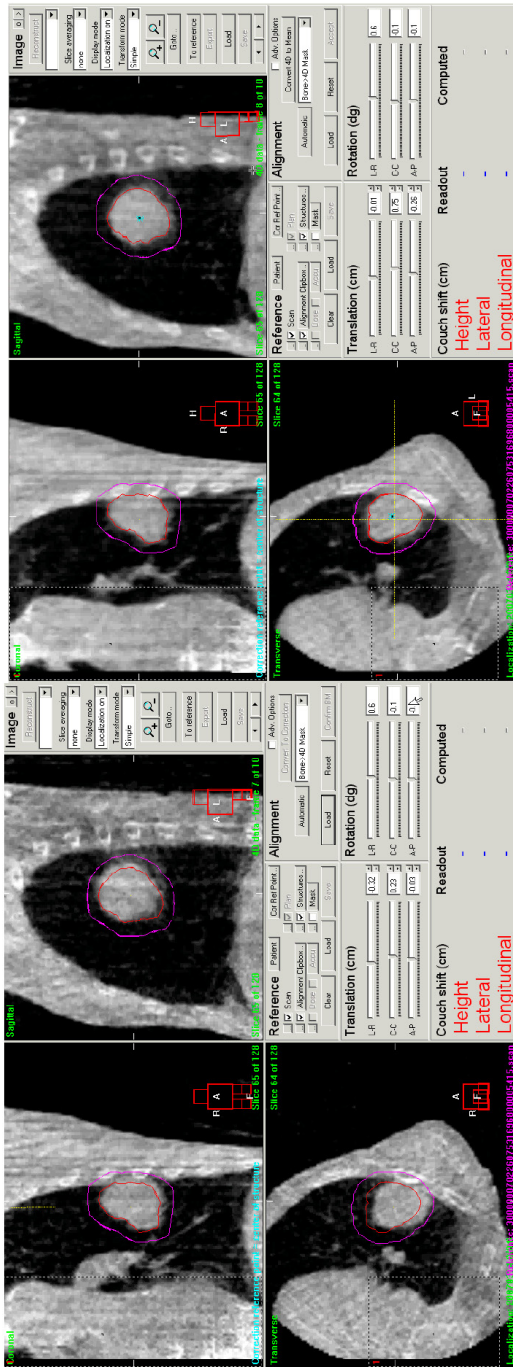


Рис. 38. Результаты совмещения по костным ориентирам (слева) и совмещения по опухоли (справа) при бескаркасном стереотаксическом лечении рака легкого, верифицированные с помощью 4D-КТКТ. (Иллюстрации любезно предоставлены С. Hamilton.)

несовершенное центрирование лазеров или различия в провисании кушетки во время КТ и при фактическом лечении пациента. Портальная визуализация позволяет также применять различные стратегии, обеспечивающие еще большее повышение точности лечения в отделении медицинского учреждения, например применительно к методам иммобилизации и позиционирования пациента, которые применяет ТЛТ. Знание случайных и систематических неопределенностей в укладке пациента в случае конкретного метода лечения может быть использовано для корректировки отступов у конкретной группы пациентов, например, в сочетании с эскалацией дозы, как указано в подразделе 5.3.

На рис. 40 показаны результаты применения IVD во время 3D-КЛТ пациентов с раком предстательной железы, участвовавших в клиническом исследовании. Среднее соотношение измеренной и назначенной доз составило $1,009 \pm 0,012$ (1 SD) для всех пациентов группы исследования, получавших терапию предстательной железы на двух ускорителях. При анализе результатов по каждому ускорителю было получено соотношение $1,002 \pm 0,015$ (1 SD) для ускорителя А и $1,015 \pm 0,008$ (1 SD) для ускорителя В. Эту разницу можно объяснить совокупным эффектом трех небольших ограничений в работе ускорителя В (выходной коэффициент 0,5%; зависимость выхода от угла гантри 0,5%; калибровочный коэффициент 0,2%), которые оставались полностью в рамках пределов, установленных в программе ОК. Общая неопределенность может быть уменьшена путем обеспечения более точного выхода у ускорителя В.

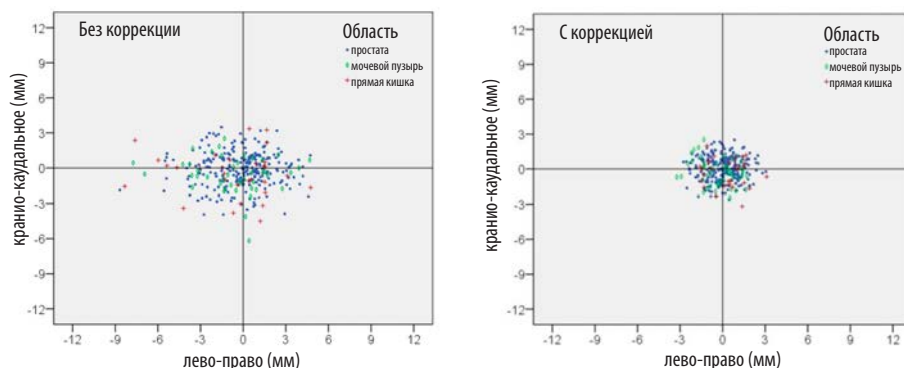


РИС. 39. Результаты рутинной портальной визуализации пациентов, получавших лечение в области малого таза. (Иллюстрации любезно предоставлены С. Hamilton.)

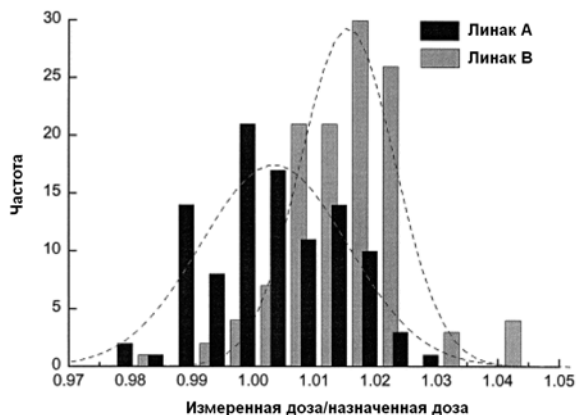


РИС. 40. Частотное распределение результатов дозиметрии *in vivo* (IVD) в 3D-КЛТ при лечении предстательной железы на двух разных линейных ускорителях (линаках). (Иллюстрация любезно предоставлена С. Hamilton.)

7.6.3.4. Молочная железа

Геометрическая точность стандартной трехпольной моно-изоцентрической методики (тангенциальные грудные и косые надключичные поля) может быть повышена путем проведения ежедневного онлайн-контроля передних полей перед началом лечения в надключичной области с помощью системы EPID. Уровень действий 5 мм привел к смещению поля примерно в 50% фракций и весьма значительному уменьшению погрешности в размещении поля ($P < 0,026$ лево–право и $P < 0,0000021$ супремум–инфимум), как показано на рис. 41. На каждое изображение дается дополнительно 3–7 мониторинговых единиц (МЕ), которые учитываются в суммарной дозе.

7.6.4. Принятие решения об изменении плана лечения пациента

Во время серии радиотерапевтических процедур могут происходить значительные изменения объема. Как следствие, доза в объеме мишени может уменьшиться, а доза в OAR может увеличиться без проведения повторного планирования. Было разработано несколько методов для предупреждения врача о том, что уменьшение опухоли или изменения в анатомии могут привести к занижению дозы для объема мишени или чрезмерному облучению OAR. В таких ситуациях визуальный контроль часто позволяет получить информацию, требующуюся для прогнозирования необходимости корректировки дозы. В настоящее время критерии для перепланирования

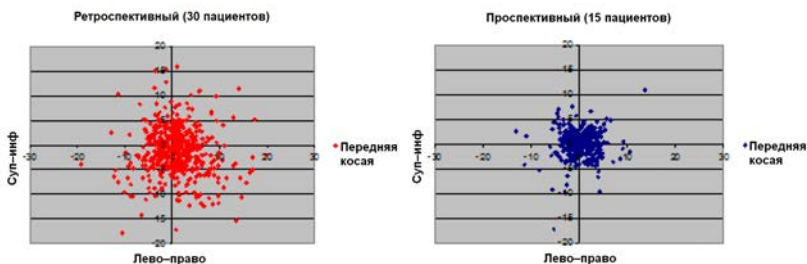


РИС. 41. Разброс погрешностей в размещении 3D-поля до и после проведения ежедневного онлайн-контроля полей облучения надключичной области. (Иллюстрации любезно предоставлены С. Hamilton.)

основываются главным образом на разнице в положении, определенном при КТ-планировании, и на снимках верификационной визуализации. Для обеспечения адекватного распределения дозы в объеме мишени и безопасных значений дозы в нормальных тканях необходимо количественно оценить эти геометрические вариации, выраженные в единицах длины, в значениях изменения дозы, что в настоящее время осуществляется путем повторной КТ-визуализации, повторного очерчивания объема(ов) мишени и OAR, а также перепланирования. Поскольку это времязатратный процесс, перепланирование применяется лишь в ограниченном числе ситуаций. Вместо этого часто выбирается более надежный подход, учитывающий уже возможные изменения в геометрии, например, принятие довольно широкого отступа при переходе от CTV к PTV.

Различные группы исследуют более оперативные методы, позволяющие чаще проводить перепланирование, если оно возможно, которое обеспечивает уменьшение отступов. Одна из проблем, которую необходимо решить, заключается в том, как следует объединять дозовые распределения при наличии вариаций объема. С этой целью разрабатываются инструменты регистрации деформируемых органов, позволяющие отслеживать изменения формы органа. Однако эти алгоритмы все еще находятся на стадии исследования и нуждаются в доработке, прежде чем их можно будет использовать для рутинных клинических применений [180]. После завершения разработки они обеспечат возможность проведения адаптивной лучевой терапии, при которой вариации лечения будут отслеживаться и учитываться в реоптимизации плана лечения на ранней стадии курса лечения [583, 584].

Об одном из примеров адаптивного планирования сообщается в работе Woodford et al. [501], в которой проанализированы ежедневные сканы МВ-КТ, полученные с помощью спирального томотерапевтического

аппарата у 17 пациентов с немелкоклеточным раком легкого. При назначении 30 фракций они обнаружили, что, если GTV уменьшается более чем на 30% в любой точке в течение первых 20 фракций лечения, адаптивное перепланирование целесообразно для дальнейшего улучшения терапевтического индекса.

Существует ряд методов визуализации для верификации в процедурном кабинете с применением как онлайнного, так и оффлайнного подходов. Однако не все методы позволяют получить достаточную анатомическую информацию для принятия решения о необходимости перепланирования. Например, визуализация костной анатомии с помощью систем портальной визуализации может не отражать фактическое положение объема опухоли. Инструмент для визуализации мягких тканей часто необходим для адаптации плана лечения. Визуальный контроль в процедурном кабинете позволяет получить достаточную информацию для надежного прогнозирования необходимости корректировки доз во многих ситуациях. Внедрение во многих медицинских центрах визуального контроля в процедурном кабинете, вероятно, приведет к расширению применения практики перепланирования. С другой стороны, расширение использования схем гипофракционирования и связанное с этим сокращение общего времени лечения могут уменьшить вероятность изменения физического объема.

У многих пациентов с раком головы и шеи или раком легких во время курса лучевой терапии наблюдается уменьшение опухоли, потеря веса или и то и другое. Тщательный постоянный контроль состояния пациента во время клинического обследования, проводимого радиационным онкологом, в настоящее время, по-видимому, является наиболее широко используемым критерием для определения необходимости перепланирования. Часто радиационные технологи заранее замечают изменения в иммобилизации или увеличение неопределенностей в укладке. Повторная симуляция или КТ-визуализация и перепланирование с использованием той же самой настройки пучка с последующим анализом исходных и адаптированных параметров доза-объем могут затем использоваться для оценки степени отличия нового плана и выяснения, можно ли считать эту степень клинически значимой. Если да, то может потребоваться продолжение лечения пациента по новому, адаптированному плану.

При лечении рака легкого во время курса лучевой терапии могут происходить анатомические изменения разного типа. Например, визуализация в процедурном кабинете в процессе курса облучения может показать, что легкое, по-видимому, заполнено жидкостями, которых не было во время планирования, или что может произойти повторное расширение легкого после ателектаза. Кроме того, положение опухоли может изменяться

за время между получением КТ-скана для планирования и фактическим лечением (хороший пример такого изменения представлен в [585]). Подобные ситуации могут привести к смещению опухоли за пределы предполагаемой области подведения дозы, что обусловит необходимость перепланирования лечения. Для принятия решения о необходимости перепланирования требуется тщательный анализ каждого конкретного случая.

Перепланирование не всегда приводит к значительному улучшению фактического плана по сравнению с первоначальным планом. Даже при значительных анатомических и объемных изменениях разница в дозе может быть относительно небольшой и зависеть от объема и положения мишени относительно OAR. Кроме того, важную роль в принятии решения о проведении повторного планирования играет метод терапии. Например, если используются параллельные встречные (противоположные) поля, то изменения внешнего контура будут оказывать лишь умеренное и легко предсказуемое влияние на дозовое распределение по средней линии. Если, однако, используется ЛТМИ, то изменения объема имеют более важное значение применительно к охвату мишени или дозам для OAR, которые труднее прогнозировать без повторного планирования. Кроме того, при проведении ЛТМИ уменьшение размеров опухоли не всегда приводит к значительным дозиметрическим различиям в мишенях и критических структурах. Например, польза от перепланирования может заключаться лишь в умеренном улучшении защиты околоушной железы, в то время как доза в спинном мозге, стволе головного мозга и нижней челюсти остается неизменной. Для определения критериев необходимости повторного проведения КТ-визуализации и перепланирования с помощью ЛТМИ в случае онкологических пациентов, проходящих лучевую терапию, необходимо провести дополнительные исследования с различными локализациями опухолей.

Адаптивная лучевая терапия подразумевает выполнение разных действий в случае разных категорий пациентов. Для одних пациентов этот метод означает перепланирование вследствие изменения объема во время курса лучевой терапии. Для других — это возможность выявления и корректирования интерфракционных вариаций в лечении. Таким образом, он позволяет учитывать не только изменения анатомии, но также и смещения и отклонения пациента при интрафракционном перемещении органов, например, из-за дыхательных движений.

Можно сделать вывод, что в настоящее время перепланирование в основном проводится после появления клинических признаков того, что в облученной области тела пациента произошли значительные объемные изменения. Эта информация основывается главным образом на повторной

визуализации в процессе курса лечения. Наблюдаемые геометрические изменения, однако, прямо не связаны с вариациями дозового распределения, и, следовательно, простых критериев необходимости перепланирования не может быть. Для обеспечения более широкого применения перепланирования необходимы существенные технологические разработки в автоматизации планирования с коррекцией погрешностей укладки. Более подробно вопрос о влиянии дозы в опухолях различного объема на кривые доза-ответ рассматривается в подразделе 4.4.

Конкретные аспекты, связанные с перепланированием в брахитерапии, рассматриваются в подразделе 6.5.8. В случае пациентов, проходящих ВМД-терапию с несколькими фракциями после разового введения игл (под анестезией), особенно важно, чтобы положение этих игл относительно объема мишени и критических структур проверялось непосредственно перед каждой доставкой лечения.

7.7. АУДИТЫ В РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ

7.7.1. Внешние аудиты (ДЛТ и брахитерапия)

Аудиты могут быть очень полезными в выявлении грубых отклонений от стандартов и особенно в определении систематических погрешностей во внутриучрежденческих процедурах. По меньшей мере три организации проводят регулярные дистанционные аудиты калибровки выходных характеристик аппаратов для терапии с помощью направляемых по почте дозиметров. Такие программы аудита проводятся Центром IROC-Хьюстон в США, МАГАТЭ и Национальным онкологическим центром в Японии. Среди этих центров Центр IROC-Хьюстон имеет самую большую программу и осуществляет мониторинг всех учреждений, участвующих в клинических исследованиях, спонсируемых Национальным институтом рака США (1888 учреждений по состоянию на начало 2012 года), как на территории США, так и на международном уровне. Центр IROC-Хьюстон начал осуществлять свою программу аудита с использованием ТЛД для фотонных пучков в 1977 году [586, 587]. В 1982 году в аудит были включены электронные пучки, а в 2007 году начались измерения протонных пучков. МАГАТЭ осуществляет мониторинг примерно такого же количества учреждений, как и Центр IROC-Хьюстон — приблизительно 1800 учреждений. Однако МАГАТЭ проводит меньше измерений пучков в год; сообщалось об измерении 1228 клинических пучков в 2010–2011 годах, тогда как Центр IROC-Хьюстон ежегодно измеряет примерно 14 000 пучков.

7.7.2. Проводимые МАГАТЭ аудиты качества в лучевой терапии

7.7.2.1. Дозиметрические аудиты

Аудиты дозы излучения имеют давнюю историю проведения [214, 588]. Системы проведения аудита с посещением объекта и программы дозиметрии по почте функционируют параллельно. Как правило, в ходе аудита с посещением объекта проверяются применяемые дозиметрические системы, тестируются дозиметрические, электрические, механические и связанные с обеспечением безопасности параметры радиотерапевтического оборудования, тестируются СПЛ и анализируются клинические дозиметрические регистрационные записи. Многие программы проверок с посещением объектов действуют на национальном уровне и охватывают ограниченное число лечебных учреждений, тогда как как системы аудита по почте обеспечивают проведение эффективных с точки зрения затрат проверок в более широком масштабе с охватом сотен или даже тысяч учреждений, проводящих лучевую терапию [588–591].

Дозиметрические аудиты являются эффективным средством выявления проблем на практике и позволяют доводить полученные результаты до сведения соответствующих медицинских физиков, помогая определять источник проблем и, следовательно, устранять их. Аудиты в конечном счете обеспечили улучшение практики и точности дозиметрии во многих центрах лучевой терапии и помогают поддерживать достигнутый уровень (см. рис. 42). Аудиты помогают также уменьшить неопределенность и повысить точность и согласованность дозиметрии в лучевой терапии между медицинскими центрами. В целом дозиметрический аудит улучшил согласованность результатов проведения лучевой терапии и результатов лечения пациентов и обеспечил врачам уверенность в дозиметрии, которую они используют в своей практике.

Как правило, программы аудита доз по почте имеют ограниченную сферу охвата и способны обеспечить верификацию нескольких выбранных точек дозы или параметров пучка. Для проведения таких аудитов в ДЛТ может применяться адаптированная четырехуровневая гибкая система аудита [590]:

- уровень 1: почтовые аудиты доз применительно к фотонным пучкам в референсных условиях [214, 588, 591]. Это — базовый уровень, рекомендованный для всех центров лучевой терапии и обязательный в некоторых странах;

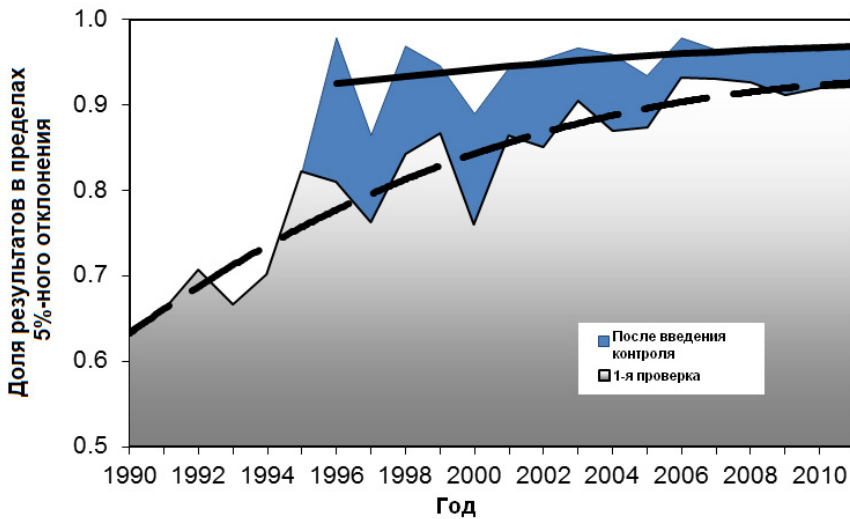


РИС. 42. Доля результатов ТЛД, находящихся в пределах 5%-ного приемлемого отклонения, в программе МАГАТЭ и ВОЗ по ТЛД-аудиту доз по почте. После введения в 1996 году регулярного контроля в отношении неудовлетворительных результатов ТЛД доля приемлемых результатов неуклонно росла.

- уровень 2: почтовые аудиты доз применительно к фотонным и электронным пучкам в референсных и неререференсных условиях вдоль оси луча [589];
- уровень 3: аудит фотонных пучков в референсных и неререференсных условиях, внеосевых и глубинных доз по оси пучка применительно к электронным пучкам [222];
- уровень 4: аудит фотонных и электронных пучков в неоднородных или антропоморфных фантомах. Этот этап используется для проверки дозового распределения для более реалистичных ситуаций лечения, например, молочной железы, предстательной железы или легких [237], или специальных методов лечения, таких как ЛТМИ головы и шеи [592].

Постепенное развитие и расширение сферы применения дозиметрических аудитов, первоначально от пучков в референсных условиях до включения большего количества параметров дозиметрии, характеристик работы оборудования, сложных облучений, комбинированных пучков, планирования лечения, новых технологий и т.д., продолжает увеличивать обеспечиваемую ими потенциальную выгоду. По мере усложнения лучевой

терапии также должны расширяться масштабы охвата дозиметрии и применения аудитов качества лучевой терапии. Такое расширение сферы охвата должно также включать процедуры брахитерапии.

7.7.2.2. Комплексные клинические аудиты (КВАТРО)

В ответ на просьбы о помощи в проведении полномасштабных аудитов в лучевой терапии МАГАТЭ ввело комплексные клинические аудиты (КВАТРО) [593]. Целью аудитов КВАТРО является анализ и оценка качества практики лучевой терапии в онкологических центрах с целью улучшения этой практики. В руководящем документе [575] определено, как следует проводить такие аудиты. МАГАТЭ организовало несколько семинаров для обучения аудиторов и сотрудников проверяемых учреждений по вопросам проведения аудитов КВАТРО, и было выполнено множество миссий (70 в период с 2006 по 2013 год).

В целях оптимизации результатов лучевой терапии в равной степени важно, чтобы аудит охватывал как клинические аспекты, так и физические и технические аспекты лечения пациентов, поскольку, несмотря на важность для процесса лучевой терапии, точная дозиметрия пучка и планирование лечения сами по себе не могут гарантировать требуемый результат. Методология комплексного аудита изложена в публикации МАГАТЭ [575] и в руководящем документе Европейской комиссии [594]. В методологии аудита КВАТРО, проводимого МАГАТЭ, особое внимание уделяется структуре и процессу лучевой терапии, а не результатам лечения. Аудит включает оценку инфраструктуры, а также процедур, связанных с пациентами и оборудованием, включая аспекты радиационной безопасности и защиты пациентов в надлежащих случаях. Также анализируются уровни укомплектования персоналом и программы профессиональной подготовки радиационных онкологов, медицинских радиационных физиков и ТЛТ. Процедуры аудитов КВАТРО были одобрены Европейской федерацией организаций медицинской физики (ЕФОМП), ЕОТРО и Международной организацией медицинской физики.

Целью аудитов КВАТРО является оценка качества всех компонентов практики лучевой терапии в медицинском центре, включая профессиональную компетентность, в интересах повышения качества и выработки общей методологии аудита для применения в различных экономических условиях. В этих аудитах предусматривается также проведение оценки способности центра осуществлять практику лучевой терапии на уровне, соответствующем наилучшей клинической практике в данных экономических условиях (связанных с возможностью страны устойчиво использовать рассматриваемую технологию).

Проведение аудитов КВАТРО организуется МАГАТЭ по просьбе центров радиационной онкологии в государствах — членах МАГАТЭ в Азии, Африке, Европе и Латинской Америке. Запрашивающая сторона должна четко указывать причину проведения аудита. Аудит проводится multidisciplinary группой высококвалифицированных экспертов, в состав которой входят радиационный онколог, физик-радиотерапевт и ТЛТ. Группа проводит одну неделю в отделении лучевой терапии и изучает все аспекты прохождения пациентами пути от направления на лечение до последующего наблюдения по окончании терапии. Аудит начинается с ознакомительной встречи с руководством центра, после чего следует полный осмотр объекта. Аудиторы изучают различные аспекты методов и процедур работы, проводят собеседования с сотрудниками, рассматривают и оценивают процедуры и документацию, а также проводят практические измерения и проверки эффективности работы. Оценка лучевой терапии, применяемой для ряда различных анатомических областей, проводится путем изучения выбранных методом случайной выборки историй болезни пациентов и документации по протоколированию лечения.

В помощь аудиторской группе в проведении аудита и последующей подготовке отчета был составлен набор детальных контрольных перечней вопросов. Эти контрольные перечни вопросов предоставляются отделению лучевой терапии до начала проведения аудита, с тем чтобы ознакомить персонал отделения с методологией аудита и облегчить проведение аудита.

Интерпретация результатов аудита проводится в соответствии с критериями надлежащей доказательной практики лучевой терапии. В качестве примера таких критериев МАГАТЭ опубликовала описание разработки и реализации программы лучевой терапии с учетом клинических аспектов, а также аспектов, касающихся медицинской физики, радиационной защиты и безопасности [513]. В аудиторских отчетах указываются области, в которых необходимо повысить качество оказываемых в настоящее время услуг в проверяемых медицинских центрах и даются рекомендации этим центрам в отношении их дальнейшего развития. Было признано, что некоторые центры функционируют на высоком уровне компетентности. Результаты аудитов позволили МАГАТЭ выявить наличие и найти пути решения проблем, в отношении которых, как правило, требуется принять корректирующие меры в центрах в разных странах мира, например в отношении профессиональной подготовки персонала.

7.7.3. Дозиметрическая система Центра обеспечения качества Главного центра визуализации и радиационной онкологии Хьюстон (Центр IROC-Хьюстон)

Система дистанционного дозиметрического аудита Центра IROC-Хьюстон (рис. 43) состоит из пакета с легкой платформой и акрилового минифантома, содержащего несколько дозиметров для каждого пучка фотонов и электронов.

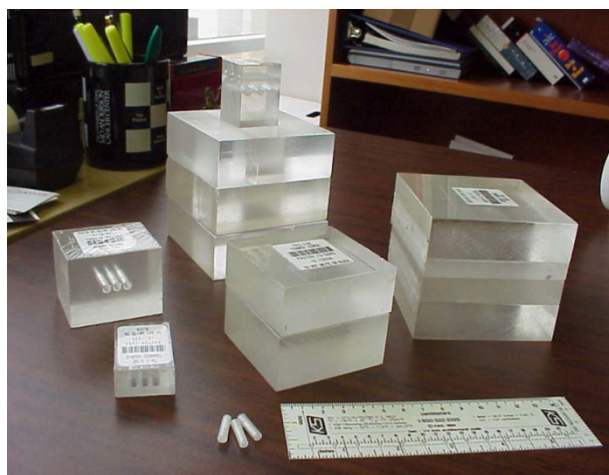


Рис. 43. Облучаемые фантомы Центра IROC-Хьюстон для аудита ОК.

Была проведена оценка неопределенности для ТЛД-системы при дистанционном измерении выходных характеристик ускорителей, которая, как было установлено, составляет 1,5% [587]. Эта неопределенность выражается как стандартное отклонение измерений дозы с применением ТЛД-системы Центра IROC-Хьюстон. В результате можно констатировать, что проведенные Центром IROC-Хьюстон измерения выхода у аппарата для терапии в лечебном учреждении характеризуются неопределенностью менее 5% при доверительном интервале 99%. Центр IROC-Хьюстон установил $\pm 5\%$ в качестве порога приемлемости. В середине 2010 года Центр IROC-Хьюстон прекратил использование ТЛД для проведения регулярных ежегодных аудитов пучков фотонов и электронов и принял к применению технологию ОСЛД.

7.7.3.1. Результаты ежегодных аудитов, проведенных Центром IROC-Хьюстон

Гистограмма, показанная на рис. 44, отображает результаты измерений, выполненных в рамках аудита с применением ТЛД в пучках фотонов и электронов в период с июня 2009 по март 2010 года. Среднее отношение результатов измерения с применением ТЛД к заявленной учреждением дозе в пучке фотонов составило $0,999 \pm 0,016$ и в пучке электронов было равно $0,998 \pm 0,017$. (Известные погрешности в облучении, исключая погрешности в калибровке, не рассматривались в анализе.) Центр IROC-Хьюстон установил порог $\pm 5\%$ для выявления погрешностей в калибровке, требующих дополнительного анализа. За последние несколько лет примерно 3% фотонных пучков и 5% электронных пучков были признаны находящимися за пределами этого порога. Подавляющее большинство результатов аудитов, проведенных Центром IROC-Хьюстон, относится к учреждениям лучевой терапии, находящимся в Северной

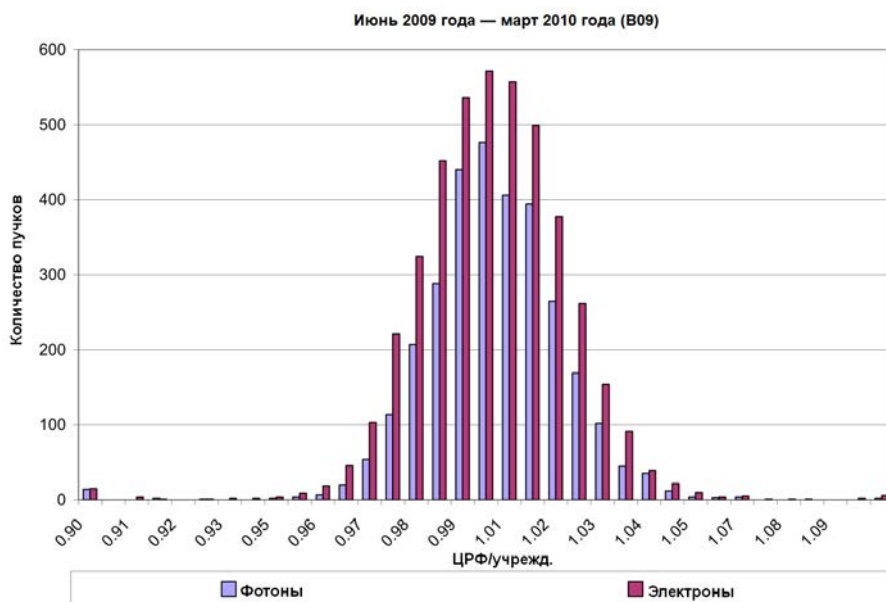


РИС. 44. Разброс результатов определения отношения дозы, измеренной Центром радиологической физики (ЦРФ) в Центре IROC-Хьюстон, к дозе, заявленной лечебным учреждением, в случае аудита измерений доз с применением ТЛД в фотонных и электронных пучках, проведенных в течение периода, равного приблизительно 9 месяцам.

Америке и Западной Европе. Стандартное отклонение, приблизительно равное 1,6–1,7%, хорошо согласуется с оцененной неопределенностью, полученной на основании рекомендаций таких организаций, как ААФМ.

7.7.3.2. Дистанционные аудиты в нереференсных условиях

МАГАТЭ выявило значительное число отклонений в нереференсных ситуациях, например в клинических условиях, и в 2001 году оно разработало скоординированный исследовательский проект по аудиту измерений в различных клинически значимых геометриях облучения, в том числе с использованием новых и передовых методов лучевой терапии. На момент подготовки настоящей публикации эти аудиты включали измерения профилей пучков с клиньями и без них в случае симметричных и асимметричных полей для фотонных пучков с МЛК и без него.

7.7.3.3. Аудиты процедур передовых технологий

Центр IROC-Houston в рамках своего мандата, полученного от Национального института рака США, также проводит дистанционный аудит передовых технологических процедур. Центр IROCHouston проводит, кроме того, тестирование полного цикла с использованием антропоморфных фантомов. Было создано несколько фантомов различной конструкции. В настоящее время эти фантомы обеспечивают проведение симуляции в области головы, грудной клетки, груди, брюшной полости и таза и предназначены для оценки лечебных процедур ЛТМИ для головы и шеи, предстательной железы или легких, а также стереотаксических методов лечения головного мозга, легких, позвоночника и печени.

Оценка фантомного облучения заключалась в сравнении измеренных дозиметрических данных с рассчитанным в данном медицинском учреждении дозовым распределением. Информация о рассчитанном дозовом распределении в ТЛД-объеме и информация об изодозах предоставлялась в виде печатных копий планов лечения либо в виде электронных данных в формате DICOM-RT (стандарта цифровых изображений и коммуникаций в медицине — лучевая терапия) или RTOG (Онкологической группы лучевой терапии (ОГЛТ)/Европейской организации по изучению и лечению рака), которые представляются в Центр ОК терапии с визуальным контролем Сент-Луисского университета и впоследствии становятся доступными для Центра IROC-Houston. Результаты Центра IROC-Houston по ТЛД-и пленочной дозиметрии сравнивались с данными, предоставленными медицинским учреждением. Критерии приемлемого фантомного облучения были основаны на статистическом анализе первых 10 фантомных

облучений и одобрены ОГЛТ. Были установлены критерии $\pm 7\%$ для абсолютной дозы в объемах PTV и ± 4 мм для PTC в области высокого градиента дозы между первичным PTV и OAR [592]. Для фантомов легких и позвоночника проводится двухмерная оценка гамма-индекса, критерии которой показаны в таблице 11. О применении гамма-индекса сообщается в работе Low et al. [595]. Этот индекс обеспечивает средство сопоставления карт измеренных и рассчитанных дозы в 2D-геометрии. В каждой точке 2D-пространства гамма-индекс рассчитывается с использованием заранее определенных значений разности доз и PTC. Если значение гамма-индекса больше единицы, это указывает на положение, в котором согласие между картами измеренных и рассчитанных доз не соответствует заранее определенным критериям.

ТАБЛИЦА 11. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЛУЧЕНИЙ ФАНТОМОВ ЦЕНТРА IROC-ХЬЮСТОН ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ПРОЦЕДУРАМ ПЕРЕДОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ

Фантом	Голова и шея	Предстательная железа	Позвоночный столб	Легкие	Печень
Облучения	752	174	19	174	23
Соответствуют	585	143	13	124	12
% соответствия	78%	82%	68%	71%	52%
Критерий	7%/4 мм	7%/4 мм	5%/3 мм	5%/5 мм	7%/4 мм
Год введения	2001	2004	2009	2004	2005

Результаты сравнения доз в таблице 12 отражают данные 475 облучений фантомов, которые позволили получить 3337 соотношений ТЛД/учреждение. Последние представляют собой отношение ТЛД-дозы, измеренной в Центре IROC-Хьюстон, к средней ТЛД-дозе, рассчитанной с помощью СПЛ в медицинском учреждении. Среднее соотношение ТЛД/учреждение для структур PTV составило 0,99 со стандартным отклонением $\pm 5\%$. Диапазон разброса соотношений был довольно широким: от 0,44 до 1,26.

В таблице 12 показаны значения PTC, измеренные в области с высоким градиентом дозы между первичным PTV и OAR. Среднее смещение составило 0,2 мм со стандартным отклонением 3,1 мм. Большинство облучений соответствовало критерию 4 мм, и только 59 из 475 результатов превышали

критерий. Разброс значений РТС был в диапазоне от -15 мм до +17 мм. Отрицательное значение РТС означает, что учреждение доставляло дозу постериорно по отношению к запланированному дозовому распределению, т.е. доставленная доза снижалась более постепенно, чем запланированная доза, и, как правило, доза была выше запланированной в OAR.

ТАБЛИЦА 12. АНАЛИЗ ИЗМЕРЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ТЛД-И ПЛЕНОЧНОЙ ДОЗИМЕТРИИ НА ФАНТОМЕ ГОЛОВЫ И ШЕИ В ЦЕНТРЕ IROC-ХЬЮСТОН (2001–2008 годы)

	PTV 1 (Доза: IROC- Хьюстон/ учреждение)	PTV 2 (Доза: IROC- Хьюстон/ учреждение)	Орган риска (Доза: IROC- Хьюстон/ учреждение)	РТС (мм)
Среднее	0,99	0,98	1,00	0,2
SD	0,056	0,046	0,20	3,1
Количество измерений	1671	834	832	475
Диапазон	0,44–1,26	0,57–1,23	0,27–2,24	-15 до +17

Для корреляции показателя соответствия (pass rate) облучения фантома с демографическими данными лечебного учреждения на рис. 45 представлены результаты анализа зависимости показателя соответствия

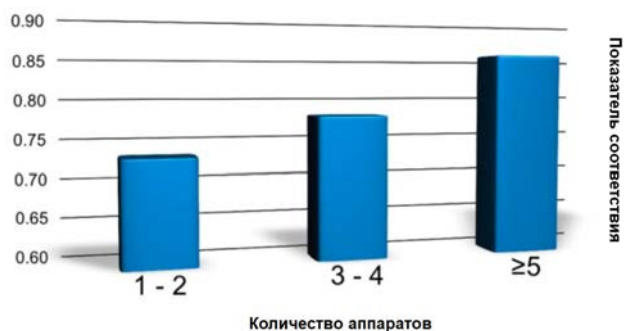


РИС. 45. Показатель соответствия медицинских учреждений при облучении фантома головы и шеи в зависимости от размера отделения лучевой терапии.

от количества мегавольтных терапевтических аппаратов. Эти результаты указывают на то, что кадровые ресурсы и размер отделения лучевой терапии существенно влияют на показатель соответствия.

Результаты аудитов, проведенных для процедур ЛТМИ, также были обобщены в брошюре № 9 ЕОТРО [215]. Эти результаты сравнения доз на антропоморфных фантомах, облученных пучками ЛТМИ, воспроизведены в таблице 13.

ТАБЛИЦА 13. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ТОЧНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛТМИ
(адаптировано из [215])

Группа аудита	Область	Локализация	Кол-во	Среднее соотношение доз	SD (%)
ЕОТРО-КВАЗИМОДО	Европа	Таз	10	1,014	1,6
		PTV		0,997	3,6
		OAR			
GORTEC	Франция и Бельгия	Голова и шея	16	0,992	3,9
Центр IROC-Хьюстон-ОГЛТ	США	Голова и шея	450	0,99	8
		Первичный PTV	223	0,99	7
		Вторичный PTV			
ЕОТРО-ОЕОИ Томотерапия	Европа	Мнимый объем (после внутреннего ОК)	7	0,966	2,4
				0,978	1,5

Примечание. КВАЗИМОДО — Обеспечение качества радиационной онкологии с модуляцией интенсивности; GORTEC — Groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou (Группа лучевой терапии онкологических заболеваний головы и шеи); ОЕОИ — Организация европейских онкологических институтов.

В брошюре № 9 ЕОТРО указано, что тесты для верификации ЛТМИ можно разделить на три составляющих: 1) верификация оборудования для проведения ЛТМИ, 2) верификация планирования лечения с использованием ЛТМИ; 3) верификация методов ЛТМИ для конкретных пациентов, т.е. сочетанного процесса планирования и проведения лечения отдельных пациентов на основе относительной и абсолютной дозиметрии. Предлагаемые значения для точности положения лепестков, воспроизводимости положения лепестков, воспроизводимости зазоров и

скорости лепестков приводятся в работе Palta et al. [596] как для метода пошагового сканирования, так и для метода скользящего окна. В таблице 14 обобщена информация о предлагаемых доверительных пределах и уровнях действий для лечения методом ЛТМИ.

ТАБЛИЦА 14. ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ ПРЕДЕЛЫ И УРОВНИ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ЛТМИ (адаптировано из [596])

Область	Доверительный предел ^а	Уровень действий
Высокая доза, низкий градиент дозы	±3%	±5%
Высокая доза, высокий градиент дозы	10% или 2 мм РТС	15% или 3 мм РТС
Низкая доза, низкий градиент дозы	4%	7%
Спад дозы ($D_{90-50\%}$)	2 мм РТС	3 мм РТС

^а Доверительный предел определяется как сумма среднего отклонения и 1,96 SD. Среднее отклонение, используемое при расчете доверительного предела для всех областей, выражается как процент назначенной (предписанной) дозы согласно формуле $100\% \times (D_{\text{расч.}} - D_{\text{изм.}} / D_{\text{назнач.}})$.

7.7.3.4. Выезды на объект для дозиметрических проверок

Ряд организаций, в том числе ААФМ и МАГАТЭ [597, 598], рекомендовали проводить аудит с посещением объекта. Независимый аудит особенно важен для практикующих специалистов-«индивидуалов» (т.е. специалистов, которые являются единственными физиками в учреждении), но он также является полезным для всех практикующих медицинских физиков. Он не обязательно должен быть масштабным, но в него необходимо включать такие ключевые элементы, как базовая калибровка, комплексная программа ОК и документация.

В аудитах, проводимых Центром IROC-Хьюстон, предусматривается измерение референсной калибровки. На рис. 46 показана процентная доля учреждений, которые находятся в пределах 3%-ного критерия приемлемости для калибровки пучков. Он позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, результаты лучше для фотонов, чем для электронов.

Во-вторых, изменения кодексов практики в области калибровки приводят к тому, что все больше учреждений не могут оставаться в пределах критерия приемлемости. В-третьих, наблюдается общая тенденция к улучшению положения, и показатели соблюдения приближаются к 97–98%.



РИС. 46. Результаты выездов Центра IROC-Хьюстон на объекты для калибровки пучков.

7.7.4. Директива Европейской комиссии по клиническим аудитам

Требование в отношении проведения клинического аудита закреплено в европейском законодательстве Директивой о медицинском облучении Европейского сообщества по атомной энергии (Евратома): 97/43/EURATOM [24]. После опубликования этой директивы в Европейском союзе было проведено исследование с целью оценки масштабов проведения клинических аудитов на практике, поскольку эти масштабы, по-видимому, являются очень небольшими. Результаты исследования свидетельствуют о низком уровне понимания фактического значения клинического аудита. Для исправления этой ситуации был разработан набор руководств с целью оказания помощи медицинским центрам в проведении клинического аудита медицинской радиологической практики [594].

Директива 97/43/EURATOM предоставляет государствам — членам Европейского союза свободу в интерпретации содержания и практической организации процедур клинического аудита. Принципы Европейской комиссии и руководство по проведению аудитов КВАТРО [575] аналогичны друг другу и соответствуют другим практикам клинического аудита, действующим в отдельных странах. Методология, предусмотренная в этих двух руководствах, может применяться в широком спектре экономических и культурных условий. Важно, чтобы медицинский центр был способен поддерживать свою структуру и процессы на уровне, соответствующем лучшей клинической практике в данной области. Кроме того, аудит Европейской комиссии должен охватывать все взаимосвязанные этапы клинического пути, поскольку они вносят вклад в общее качество медицинской помощи.

Важно уточнить, что клинический аудит, как это определено Европейской комиссией и аналогичным образом группой КВАТРО, не является инспекцией регулирующих органов и не должен проводиться регулирующим органом. Регулирующий орган может предложить помощь и консультации в инициировании процесса, но не должен использовать аудит в качестве инструмента принятия меры по обеспечению выполнения требований. Национальный подход к клиническому аудиту рекомендован как Европейской комиссией, так и проектами группы КВАТРО в интересах обеспечения последовательности.

Клинический аудит, как указано в руководстве Европейской комиссии, в определенной степени охватывает клинические результаты. Понятно, что это не просто реализовать и связано с тремя дисциплинами, а именно радиологией, ядерной медициной и лучевой терапией, при этом как минимум следует иметь четкое представление о том, как в данном медицинском центре будут измеряться результаты. Следует обеспечивать, чтобы руководства по ОК и КК, используемые в отделении лечебного учреждения содержали элементы этой информации и были доступны для аудиторской группы.

Необходимо подчеркнуть несколько важных моментов: следует обеспечивать, чтобы клинический аудит способствовал развитию и использованию международных стандартов практики, был пригоден для применения во всех областях здравоохранения, учитывал имеющиеся ресурсы, содействовал обмену знаниями и информацией, помогал разработке стандартов работы в радиологии, ядерной медицине и лучевой терапии, обеспечивал соблюдение Директивы Европейского союза в части обоснования и оптимизации, а также способствовал формированию атмосферы хороших профессиональных отношений и междисциплинарного подхода к наилучшему лечению пациентов.

7.7.5. Концепция и цели клинического аудита

За последние 20–30 лет клинический аудит в медицине стал неотъемлемым элементом системы здравоохранения. В Соединенном Королевстве Национальный институт здоровья и клинического совершенствования² [599] определил клинический аудит как:

«Процесс повышения качества, направленный на улучшение лечения пациентов и клинических результатов путем систематического анализа лечения с использованием четких критериев и внесения изменений. На основе четких критериев выбираются и систематически оцениваются отдельные аспекты, касающиеся структуры, процессов и результатов лечебной работы. При наличии соответствующих показаний вносятся изменения на уровне отдельных групп или служб, и для подтверждения улучшения лечебной работы проводится дальнейший мониторинг».

В практике радиационной онкологии клинический аудит обычно охватывает разнообразные процессы лечения пациентов и клинические результаты при рутинной доставке лечения (как правило, исключая клинические исследования). В 1989 году Национальная служба здравоохранения (Соединенное Королевство) в своем рабочем документе определила клинический аудит как «систематический и критический анализ качества лечебной работы, включая процедуры, используемые для диагностики и лечения; использование ресурсов и конечный результат и качество лечения пациента» [600].

Таким образом, клинический аудит является мерой оценки практики, процедур и результатов в сопоставлении с согласованными стандартами надлежащей практики и международными сравнениями. Следует обеспечивать, чтобы это была систематическая и непрерывная деятельность, сочетающая внутренние и внешние компоненты для достижения оптимальных результатов. Это должно быть частью непрерывного процесса обучения, направленного на личностное и профессиональное развитие, результаты которого способствуют применению надлежащей практики и улучшению лечения пациентов. Клинический аудит по существу означает вовлечение в процесс обучения с конечным результатом, обеспечивающим дальнейшее совершенствование. Эффективность работы не может быть улучшена, если она не оценивается. Конечная цель аудита качества

² С 1 апреля 2013 года это учреждение стало именоваться Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи.

заключается в повышении качества, а используемый инструмент — это оценка практики или деятельности независимым органом. Аудит качества эквивалентен независимой экспертизе или оценке практики.

Аудит качества признан важным элементом систем ОК в лучевой терапии. Это метод проверки того, что качество деятельности в центре лучевой терапии соответствует стандартам надлежащей практики. Стандарты могут быть рекомендованы на национальном или международном уровне и должны основываться на современных доказательных данных лечения рака. Надлежащая практика меняется и развивается по мере того, как исследовательская работа, включая клинические исследования, дает результаты, развивается доказательная медицина и разрабатываются технологии. Для клинического аудита сначала необходимо определить надлежащую практику, а также стандарты, в соответствии с которыми должен проводиться аудит.

Аудит предполагает установление фактов и интерпретацию полученных результатов в контексте доказательных критериев надлежащей практики. В процессе проверки аудиторами выявляются недостатки в структуре, пробелы в технологии или отклонения в процедурах. Таким путем документально фиксируются области, в которых требуются улучшения, и формулируется ряд рекомендаций, подлежащих выполнению проверяемым медицинским центром. Обычно считается, что выводы и результаты аудита конфиденциальны и предназначены для использования аудиторским органом и медицинским центром, в котором проводится аудит.

Следует отметить, что аудит качества лучевой терапии не предназначен для целей регулирования, и аудиторы не имеют полномочий требовать выполнения каких-либо мер на основании своих выводов; они просто сообщают о своих выводах и дают рекомендации. Аудит следует понимать исключительно как беспристрастный источник рекомендаций по повышению качества [575]. Таким образом, именно проверяемый медицинский центр принимает решения о любых мерах, осуществление которых необходимо для выполнения рекомендаций аудита.

Клинический аудит не оценивает исследования, в процессе аудита оцениваются способность и готовность проводить исследования в проверяемом медицинском центре. Эти два процесса (клинический аудит и исследования) дополняют друг друга, и необходимы системы для оценки клинического процесса и результатов на основе лучшей (передовой) практики, основанной на исследованиях. Клинический аудит следует рассматривать как часть непрерывного, динамичного процесса обучения и поддержки, способствующего формированию культуры и среды, в которой непрерывное совершенствование является целью всех заинтересованных сторон. В целом, клинический аудит основывается на требовании

повышения общего качества лечения пациентов. Повышение качества — это процесс, в котором качество является этическим, профессиональным и юридическим требованием и должно составлять основу клинического управления. Клинический аудит способствует повышению качества лечебной работы, обеспечивает уверенность и гарантии медицинским работникам, пациентам, широкой общественности и руководителям в том, что в медицинском учреждении планируется использование лучшей (передовой) практики.

7.7.6. Критерии клинического аудита

Аудит включает в себя процесс проверки циклов обеспечения качества, в котором предусмотрено определение стандартов, сбор данных или выборки данных для оценки применяемой практики в сопоставлении с этими стандартами и внесение изменений, признанных необходимыми. Система обратной связи, включенная в схему аудита, позволяет отслеживать изменения и в случае необходимости обуславливает проведение повторного аудита. При таком подходе цикл аудита стимулирует и поощряет постоянное совершенствование в интересах пациента.

Критерии, на основе которых будет проводиться аудит, должны быть четко определены. В целом, любой критерий должен быть связан со стандартом, с помощью которого может оцениваться и анализироваться практика, подвергаемая аудиту. В клиническом контексте критерии аудита сводятся к систематически разрабатываемым требованиям, которые могут использоваться для оценки адекватности конкретных решений, услуг и результатов в области лечебной работы [601].

Критерии могут разрабатываться применительно к инфраструктуре и ресурсам, процессам и результатам. Критерии могут быть общими и охватывать широкий круг ситуаций или же конкретными для данной ситуации, в которой проводится аудит. Они могут содействовать проведению более детального анализа проблемы, если это необходимо. Критерии могут базироваться на коэффициентах и, как правило, определяются на основе консенсуса, достигаемого экспертами и фокус-группами с целью получения наилучшего показателя качества услуг. Обычно это — показатели процесса, а не клинического результата. В практике лучевой терапии или клинической онкологии использование показателей типичных исходов рака (выживаемость, безрецидивная выживаемость, частота осложнений или последствия для популяционного здоровья) особенно сложно из-за большого количества географических, селекционных, биологических и терапевтических предубеждений, которые возникают в любой типичной клинической выборке [602, 603]. Критерии оценки результатов являются

практически целесообразными в случаях, когда результаты можно легко измерить и они проявляются в непосредственной близости от места доставки лечения. Самые простые и понятные ключевые показатели эффективности лучевой терапии, как правило, касаются ресурсов, листа ожидания, материально-технического обеспечения и инфраструктуры и не связаны непосредственно с результатами, ориентированными на пациента или имеющими клиническое значение [604, 605].

Существуют различные наборы рекомендаций в отношении инфраструктуры и ресурсов, необходимых для работы служб в отделении лучевой терапии [513, 606]. Клинический процесс подразумевает совершение действий и принятие решений, а критерии процесса заставляют клиническую бригаду сосредоточиться на тех аспектах своей работы, которые вносят непосредственный вклад в улучшение результатов лечения. Установление критериев для аудита процесса лучевой терапии может быть сложным, и его следует основывать на доказательствах, которые могут быть получены в результате поиска литературы, статей и систематических обзоров высокого качества, или на основе достижения консенсуса в официальном порядке среди экспертов высокого уровня по всем аспектам лучевой терапии.

Несколько авторов сообщили, что недавно была начата работа по определению системы обеспечения качества в лучевой терапии с выделением основных областей (как клинических, так и неклинических) этой деятельности, в которых требуется обучение, достижение консенсуса, разработка определений и методологий применительно к практике лучевой терапии [8, 25, 510, 607–611]. Особое значение в этом отношении имеет принятие общего набора определений, охватывающих как клинические, так и неклинические аспекты быстро развивающейся дисциплины в связи с использованием 3D-технологий [612–614]. Ценные уроки можно извлечь из исследований последних 30 лет в области ОК в медицине [615].

7.7.7. Масштабы и направленность клинического аудита

Аудиты качества могут быть разного типа и уровня и предусматривать анализ всей практики лучевой терапии (комплексный аудит) либо отдельных важных частей практики (частичный аудит). В целом, клинические аудиты могут быть комплексными или частичными, внутренними или внешними, проактивными или реактивными, или сочетанием этих подходов.

Комплексный аудит в лучевой терапии обычно охватывает весь клинический путь пациента, включая все взаимосвязанные этапы лучевой терапии. Напротив, частичный аудит имеет ограниченный охват и включает только определенные части практики лучевой терапии. Это может быть

частичный аудит структуры учреждения, например уровня укомплектования персоналом и квалификации, или процесса, например дозиметрический аудит для проверки калибровки пучка в ДЛТ [506]. Другим примером частичного аудита является аттестация для участия в совместных клинических исследованиях [592, 616]; в ходе этого аудита проверяется соответствие процедур медицинского центра определенному клиническому протоколу для выбранной группы пациентов.

Частичный аудит может проводиться в форме внешнего опроса или анкетирования, например, в отношении ресурсов, инфраструктуры, документации и технических процедур. Аудиты также могут включать оценку степени соблюдения согласованных клинических руководств или протоколов. Данные общей медицины и радиационной онкологии свидетельствуют о том, что причины соблюдения или несоблюдения руководств имеют сложный характер, и при определенных обстоятельствах этот критерий не может служить хорошим индикатором клинического качества [617, 618].

Частичный аудит полезен для целей анализа работы отдельных направлений услуг в области лучевой терапии и может проводиться как часть непрерывной программы ОК. Речь идет о постановке целей и достижении их посредством ряда небольших шагов.

Внутренний и внешний аудиты, как правило, отличаются друг от друга и охватывают различные области, но они могут и дополнять друг друга. Например, внутренний аудит или самооценка могут использоваться в качестве подготовки к проведению внешнего аудита и для мониторинга выполнения рекомендаций аудиторов. Кроме того, внутренний аудит, а не внешний аудит, особенно в национальном и международном контексте, является более подходящим для обзора результатов проведения лучевой терапии главным образом из-за того, что данные результатов лечения отражают прошлую практику медицинского центра, а не текущую практику, которая является предметом аудита. Принято считать, что результат, последствия лечения для состояния здоровья пациента или популяционной группы не могут эффективно оцениваться группой внешнего аудита; вместо этого аудиторской группе следует обеспечивать проверку наличия методов оценки результатов и проведения регулярного мониторинга результатов. Оценка результатов является более целесообразной в исследованиях, чем в аудите. Поэтому внешний аудит, как правило, будет сосредоточен на структуре или условиях обеспечения лечения, включая оборудование, помещения и людские ресурсы, а также процессы.

Внутренний аудит обычно проводится группой сотрудников данного лечебного учреждения, не работающих в отделении, и полезен в плане осуществления контроля за соблюдением стандартов и руководств, а также

введения изменений. Например, внутренний аудит может охватывать ряд отдельных тем на постоянной основе, а внешний аудит — полный клинический путь. Такой подход согласуется с аналогией процесса обучения (кривой обучаемости) и непрерывного, а не скачкообразного совершенствования. Для местного клинического аудита конкретного элемента практики можно разработать формы сбора данных и использовать их для проспективного сбора данных для анализа в течение определенного периода времени. Затем это можно использовать для анализа эффективности и результатов процесса.

Одним из примеров наиболее распространенных методов оценки качества клинической работы посредством внутреннего аудита являются регулярно проводимые так называемые совещания по контрольному просмотру медицинских карт (историй болезни) или в хирургических отделениях — аудит морбидности и смертности. В этих условиях отдельные случаи обсуждаются независимыми клиническими экспертами (с участием только врачей либо в междисциплинарном контексте) с целью ретроспективной оценки, была ли оказана наилучшая помощь. Эти совещания могут проводиться специально для данного случая или регулярно в соответствии с руководствами, протоколами и планируемыми результатами [617, 619, 620]. Внутренние аудиты рекомендуется проводить на регулярной основе.

Следует обеспечивать, чтобы внешние аудиты были независимым и проводились органами, являющимися внешними по отношению к медицинскому центру, в котором проводится аудит. Обычно внешние аудиты проводятся реже, чем внутренние аудиты.

Некоторые центры показали, что цикл регулярных внутренних аудитов, дополняемых внешним аудитом, является эффективной и менее обременительной системой. Стоит отметить, что наличие системы регулярных клинических аудитов обеспечивает снижение объема усилий, необходимых для регулирующего контроля.

Аудиты качества могут быть проактивными, состоящими из обзора применяемых процедур с целью повышения качества и предотвращения или снижения вероятности инцидентов или событий, близких к аварийной ситуации, или они могут быть реактивными, т.е. направленными на реагирование в случае предполагаемого или выявленного инцидента или события, близкого к аварийной ситуации. Примерами проактивных и реактивных аудитов качества являются аудиты, проводимые Центром IROC-Хьюстон [505], и программа МАГАТЭ и ВОЗ по ТЛД-аудиту доз по почте [214], а также выезды экспертов МАГАТЭ в медицинские учреждения, проводящие лучевую терапию, для дозиметрических проверок на объекте, соответственно [575].

Реактивный аудит тесно связан с мониторингом инцидентов, который представляет собой процесс отчетности и экспертной оценки клинических случаев, когда имеются опасения относительно неожиданного неблагоприятного или потенциально неблагоприятного исхода. Он может быть аудитом, проводимым на местном уровне силами лечебного учреждения или конкретного отделения с целью реагирования на так называемые значительные или сигнальные события, на региональном или национальном уровне [621–624], или же на международном уровне [625, 626]. По аналогии с регистрами для других медицинских дисциплин, включая неотложную медицину и анестезиологию [627, 628], в которых применяется более комплексный подход к мониторингу инцидентов и анализу ошибок, предусматривающий применение системы анонимного представления сообщений об инцидентах, через системы ROSIS и SAFRON [31, 32] обеспечивается доступ к регистру инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, в лучевой терапии. В настоящее время имеются убедительные доказательства, подтверждающие мнение о том, что анализ ошибок, инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации, требует узкоспециализированных таксономических навыков и наличия большой национальной или международной базы данных об инцидентах, с тем чтобы можно было сделать значимые выводы [628–630]. Несмотря на то, что в радиационной онкологии используется сложный интерфейс управления технологическими, физиологическими и цифровыми системами, как и в области анестезиологии, реанимации и неотложной помощи, программы анализа пока не получили широкого распространения [631]; вместе с тем в настоящее время ведется работа с использованием специализированных подходов к методам управления рисками в лучевой терапии, таких как вероятностная оценка безопасности, АВПО, анализ деревьев событий и матрицы рисков [510, 523].

7.7.8. Проведение клинического аудита

Процесс клинического аудита включает: предаудиторскую подготовку, проводимую местными и аудиторскими группами; проведение аудита (вводный брифинг, собственно аудит, включая наблюдение, собеседования, изучение документов и запроотоколированных записей, физические измерения и заключительное информационное совещание, включающее ознакомление с рекомендациями) и представление отчета.

7.7.8.1. Подготовительный этап

Необходимо определить цель, сферу охвата и масштабы клинического аудита. Определение цели аудита будет оказывать влияние на подготовку аудита, его процесс, результаты и принятие; следовательно, она должна быть четко сформулирована. Клинический аудит может охватывать полностью или частично клинический или пациентский путь в системе оказания медицинской помощи от направления на лечение до последующего наблюдения по окончании терапии, обеспечивая отражение всего хода лечения пациента. В этот аудит следует включать соответствующие службы, отделения медицинского учреждения и области специализации, а также лиц, участвующих в процессе. Наиболее комплексным подходом является проведение аудита на основе анализа клинического пути [599] или пациентского пути [575] с последующим включением всех элементов лечебной работы. Структура и план клинического аудита также имеют значение и должны тщательно рассматриваться учреждением, организующим аудит.

Центр лучевой терапии, в котором проводится аудит, должен собрать данные высокого качества, необходимые для данного аудита. Необходимо также разработать концепцию управления осуществлением рекомендаций, вынесенных по итогам аудита, предусмотреть время для введения изменений, подготовить план проведения повторного аудита, выделить достаточные ресурсы и распределить обязанности и обеспечить наличие инструментов для мониторинга изменений и документирования усовершенствований.

7.7.8.2. Группы клинического аудита

Клинический аудит должен представлять собой процесс сотрудничества между проверяемыми и аудиторской группой. Проведение клинического аудита строится на командном подходе к оцениванию лечебной работы, и следует обеспечивать, чтобы этот командный подход применялся как в медицинском центре, в котором проводится аудит, так и аудиторам. Состав членов аудиторской группы варьируется в зависимости от типа проводимого аудита и должен соответствовать стоящей задаче. В случае лучевой терапии, например, группа внешнего клинического аудита должна, таким образом, состоять из радиационного онколога, медицинского физика и ТЛТ, причем все они должны обладать большим опытом работы в соответствующих областях.

Следует создать местную группу, включающую представителей всех соответствующих групп специализации, которая подготовит документацию, необходимую для проведения аудита, проинформирует всех сотрудников о предстоящем аудите и будет заниматься практическими вопросами проведения аудита. Этой местной группе следует поручить также обеспечивать группе внешних аудиторов доступ к соответствующим документам и выводам по итогам частичных и внутренних аудитов.

Аудиторская группа должна обладать необходимыми навыками для выполнения поставленной задачи и проведения аудита с осторожностью, высоким уровнем знаний и пониманием данной области и вопросов, которые могут возникнуть. Группа должна быть независимой от организации, в которой проводится аудит. Следует подчеркнуть, что аудиторская группа не имеет полномочий требовать выполнения каких-либо действий или требований на основе своих выводов. Она должна установить основные правила и заранее согласовать план проведения аудита. Аудиторы должны обеспечивать, чтобы все сделанные выводы или представленные рекомендации основывались на анализе всех фактов (например, неудовлетворительные результаты могут быть связаны с более высокой долей пациентов с заболеванием на поздней стадии или коморбидным заболеванием), подтвержденных точными данными аудиторской документации. Аудиторы должны провести независимую оценку и сообщить о своих выводах и рекомендациях организации, в которой проводится аудит.

Для успешного проведения клинического аудита необходимо наличие соответствующей среды. Чтобы аудит был эффективным, необходим доступ к экспертным знаниям в данной области и любой документации, связанной с пациентом, которая считается необходимой для анализа данной практики. Все сотрудники проверяемого отделения медицинского учреждения или участка должны быть информированы о проведении аудита, его целях и задачах, о том, как и когда он будет проводиться и что будет происходить впоследствии. Сотрудники должны чувствовать себя комфортно и безопасно в процессе проведения аудита, с тем чтобы в полной мере участвовать в этом процессе. Аудит следует рассматривать как открытое и совместное мероприятие по исследованию любых трудностей, мотивируемое искренним желанием понять, оценить и решить возникающие проблемы.

7.7.8.3. Проведение аудита

В начале аудита аудиторская группа должна встретиться с как можно большим количеством сотрудников, которые будут участвовать в аудите. Как минимум, во время этой встречи следует обеспечить присутствие

руководителей каждого подразделения, охватываемого аудитом. Аудиторская группа должна представиться и кратко рассказать о том, как будет проводиться аудит, о сотрудниках, с которыми они хотели бы встретиться, и о необходимой документации. Эта встреча также должна обеспечить сотрудникам возможность задать любые вопросы и получить разъяснения относительно целей и процесса проведения аудита.

В ходе комплексного клинического аудита следует оценить общую эффективность работы центра на протяжении всего пациентского пути. При лечении рака это включает диагностику, принятие решения о лечении, назначение лечения, планирование и подготовку к лучевой терапии, доставку лечения и последующее наблюдение. В этот процесс при необходимости следует включать все службы, подразделения, оборудование, области специализации, а также участвующих специалистов. Важно, чтобы аудиторская группа имела доступ ко всем соответствующим помещениям в лечебном учреждении и могла беседовать с сотрудниками, прямо или косвенно вовлеченными в процесс лечения пациентов.

В докладе Национального института клинического совершенства [599] рекомендуется использование контрольных перечней вопросов при проведении аудита с целью подготовки, планирования и осуществления клинического аудита, а также выполнения анализа и внесения изменений. Руководство КВАТРО [575] МАГАТЭ также включает в себя набор исчерпывающих контрольных перечней для оказания помощи группе в проведении аудитов и подготовке окончательного отчета.

Следует провести заключительное информационное совещание аудиторской группы и сотрудников проверяемого учреждения, которые участвовали в аудите. Аудиторская группа должна представить подробный и открытый доклад о выводах своего аудита и предложить участникам выступить с замечаниями, обсудить возникшие вопросы и дать по ним разъяснения.

7.7.8.4. Аудиторский отчет и последующие меры по итогам аудита

Следует обеспечить подготовку полного отчета о выводах аудита, а также его распространение среди членов группы для уточнения и согласования. Подготовка окончательной редакции этого отчета следует проводить в приемлемые сроки, и затем отчет направляется руководителю местной группы для возможного уточнения и исправления фактических неточностей. Следует выработать рекомендации по действиям, которые необходимо предпринять.

По окончании аудита и после получения отчета местная группа должна провести совещание с целью оценки выводов и принятия решения о том, как действовать в соответствии с ними. В частности, в ходе рассмотрения и обсуждения необходимо определить, что нужно изменить, а также выяснить наличие связанных с этим препятствий с учетом того, что может потребоваться увеличение рабочей нагрузки или повышение ответственности без соответствующего поощрения или признания, а в некоторых случаях может возникнуть ощущение потери полномочий, контроля или статуса. Препятствия необходимо устранить, а это может подразумевать создание условий для изменений в поведении и отношении к делу, а также в культуре организации рабочего места, причем последнее, возможно, является наиболее сложной задачей.

Иногда аудиты могут не достигать своей цели. Причин и подводных камней может быть много, но наиболее типичные из них связаны с неудовлетворительной коммуникацией и организационными проблемами, например, отсутствием взаимодействия со всеми сотрудниками и непредоставлением достаточной информации и отсутствием обратной связи, плохими отношениями между группами специализации и внутри бригады или отсутствием отношений взаимной поддержки между клиницистами и руководством. Другие проблемы могут быть структурными, связанными с ресурсами или менеджментом, например, это может быть недостаточный опыт в разработке и анализе проекта, отсутствие общего плана аудита, нехватка ресурсов [632], неправильная расстановка приоритетов, решение вопросов, которые воспринимаются как менее важные, или постановка нереалистичных целей.

Одним из важных элементов последующих мер по итогам аудита является обеспечение устойчивого улучшения. Для достижения этой цели следует осуществлять постоянный мониторинг; в частности, необходимо предусмотреть регулярное проведение внутренних аудитов в конкретных областях при снижении частоты проведения внешних аудитов. Следует обеспечить, чтобы процесс принятия последующих мер также включал разработку оценочных показателей и оценку соблюдения принятой политики. Следует обеспечить, чтобы этот процесс был динамичным и основывался на новых разработках, результатах исследований и новых доказательных данных; поэтому следует поощрять регулярный пересмотр клинических протоколов на основе новых данных. Кроме того, нельзя недооценивать значение практики извлечения уроков из инцидентов и событий, близких к аварийной ситуации. Еще одним важным аспектом создания условий, способствующих введению изменений, является поддержка применения персоналом динамичного и мотивированного подхода к совершенствованию практики. Другим моментом, который

следует учитывать, является сочетание ретроспективного и проспективного анализа с использованием ретроспективной информации для получения исторического ориентира, позволяющего определить перспективный план на основе фактов.

7.8. РЕЗЮМЕ

В данном разделе рассматривается управление факторами неопределенности в лучевой терапии, включая стратегии их уменьшения. Точность и прецизионность в лучевой терапии зависят от многих факторов, в том числе от соответствующей подготовки персонала, надлежащего укомплектования кадрами, наличия надлежащих инструментов ОК и КК, связанных с конкретными методами или технологиями, а также надлежащих процедур ОК и КК.

В соответствии со стандартом ISO 9001:2008 [512] требования, предъявляемые к эффективной программе ОК, включают:

- наличие комплекса процедур, охватывающих все ключевые процессы в организации;
- процессы контроля для обеспечения эффективности процедур;
- надлежащие процедуры ведения учета и протоколирования;
- проверку на наличие дефектов на выходе с принятием при необходимости надлежащих корректирующих мер;
- проведение регулярных проверок отдельных процессов и самой системы обеспечения качества в целях поддержания ее эффективности;
- содействие постоянному совершенствованию в соответствующих областях.

В связи с быстрыми изменениями в применяемых технологиях и их возрастающей сложностью затраты на ОК также растут. Объем литературы по анализу соотношения затрат и выгод увеличивается; однако пока еще слишком рано давать количественные рекомендации. Участие в клинических исследованиях способствует улучшению основанного на доказательствах ОК и повышению точности процедур лучевой терапии. Необходимы дальнейшие исследования в области анализа затрат и выгод в связи с ростом затрат на ОК. Точность и использование параметров радиобиологических моделей для планирования лечения требуют дальнейшего изучения.

В принципе, в каждой клинике в рамках ее отделений следует определять значения неопределенности, связанные с данным пациентом и лечением. В докладе Соединенного Королевства [278] описывается

процесс определения геометрических неопределенностей. Доклад включает описание процедур визуализации и формул (рецептов) расчета отступов.

По-прежнему проблематичным является отражение неопределенностей в СПЛ, и в коммерческих СПЛ соответствующие методы пока еще не применяются. Этот вопрос пока еще остается предметом исследований и практической реализации.

В качестве средств уменьшения неопределенностей следует предусматривать:

- реализацию четко сформулированных политики, руководств и процедур;
- надлежащую документацию, касающуюся как политики и процедур, так и результатов испытаний по приемке, вводу в эксплуатацию и КК;
- постоянное обучение и подготовку кадров по применению рутинных процедур и технологий, новых технологий и по проведению брахитерапии.

Факторы, которые следует рассматривать в целях предотвращения и уменьшения погрешностей, включают:

- четкое осуществление информационного обмена между различными специалистами, участвующими в процессе лечения пациента;
- внутренний и внешний аудиты;
- вторые проверки;
- независимую экспертизу отдельных случаев;
- систему отчетности об инцидентах;
- постоянное проведение актуализированной подготовки кадров.

Приводятся конкретные примеры уменьшения неопределенностей в случае брахитерапии, при лечении заболевания в области головы и шеи с использованием ЛТМИ, при проведении СЛГТ, а также при лечении заболеваний в области таза и молочной железы.

Вкратце рассмотрен вопрос об адаптации лечения к изменениям в состоянии пациента, определяемым при проведении ЛТМК, но при этом признается, что четко составленных руководств нет и что это является предметом дальнейших исследований.

Была представлена краткая информация об аудитах внешних пучков с использованием ТЛД или ОСЛД.

- Что касается результатов, полученных Центром IROC-Хьюстон, то неопределенность дозы, заявленная лечебным учреждением, по сравнению с дозой, измеренной в Центре IROC-Хьюстон, составляет около 1,7% ($k = 1$), при этом 3–5% фотонных пучков и 5–8% электронных пучков выходили за пределы порога приемлемости 5%, принятого в Центре IROC-Хьюстон.
- Применительно к ЛТМИ Центр IROC-Хьюстон разработал на основе серии ранее проведенных исследований критерии приемлемости 7% для дозы и РТС 4 мм. Даже при таких критериях, имеющих относительно широкий диапазон значений, около 30% медицинских учреждений не смогли выполнить эти критерии при первоначальных попытках.

Для проведения комплексных аудитов МАГАТЭ создало группу КВАТРО и обеспечивает ее функционирование. Был проведен пересмотр программы МАГАТЭ по аудиту доз и клинической практики. Требование в отношении проведения клинического аудита закреплено в европейском законодательстве Директивой 97/43/EURATOM о медицинском облучении.

Одним из средств повышения качества лечения пациентов считается проведение клинических аудитов. В эти аудиты следует включать:

- процесс обратной связи;
- четко определенные критерии оценивания адекватности решений и действий с учетом:
 - инфраструктуры и ресурсов;
 - процессов и получаемых результатов.
- Критерии могут быть конкретными или общими.

Они, как правило, представляют собой меры, связанные с процессом, а не с клиническими результатами и часто сосредоточены на таких вопросах, как ресурсы, списки ожидания, материально-техническое обеспечение и инфраструктура. Клинический аудит может быть комплексным или частичным, внутренним или внешним, проактивным или реактивным или сочетанием этих подходов.

Процесс клинического аудита включает:

- предаудиторскую подготовку, проводимую местной и аудиторской группами;

- проведение аудита (вводный брифинг, собственно аудит, включая наблюдение, собеседования, изучение документов и запротоколированных записей, физические измерения и заключительное информационное совещание, включающее ознакомление с рекомендациями);
- представление отчета.

8. РЕКОМЕНДАЦИИ

В настоящей публикации рассмотрен весь процесс лучевой терапии для целей как ДЛТ, так и брахитерапии. Подробно изложено обоснование определения требований в отношении точности с радиобиологической, клинической, технической и дозиметрической точек зрения. Дан обзор того, какие исходные уровни точности практически достижимы в случае как ДЛТ, так и брахитерапии. Рассмотрен до некоторой степени вопрос о том, как управлять факторами неопределенности с целью их поддержания на приемлемом уровне.

В данном разделе приводятся некоторые конкретные рекомендации, которые во многих случаях могут быть актуальными на всех трех уровнях назначения доз и отчетности по ним.

Из обсуждения, приведенного выше в настоящей публикации и в соответствующей медицинской и научной литературе, ясно, что лучевая терапия — это очень сложный процесс, в котором задействованы сложнейшие технологии, сопряженные со значительным риском причинения вреда в случае ненадлежащего обращения с ними. Кроме того, в мире существуют очень большие различия в доступности и применении этих технологий. В некоторых странах стандартной практикой в медицинских учреждениях является относительно простая 2D-ДЛТ и брахитерапия. В других учреждениях используется сочетание 2D-лучевой терапии и визуализационной 3D-КЛТ. В то же время имеются учреждения, располагающие полным спектром возможностей, включая различные процедуры брахитерапии, а также ЛТМИ и ЛТВК. Из обсуждения клинических соображений и практически достижимых уровней точности следует, что одно значение не будет достаточным для требований в отношении точности во всех видах лучевой терапии. Вместе с тем общие рекомендации применимы ко всем аспектам лучевой терапии.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1: ПРИНЦИП РАЗУМНО ДОСТИЖИМОЙ ТОЧНОСТИ (AAARA)

Все виды лучевой терапии следует применять на основе принципа разумно достижимой точности (AAARA) с учетом технических и биологических факторов.

Приведенные ниже замечания представляют собой краткое пояснение данной рекомендации:

- соотношения приемлемый риск/выгода (и, следовательно, толерантность для OAR) могут быть весьма разными, например, в случае ранней стадии рака гортани и спасательной лучевой терапии рецидива лимфомы Ходжкина. Оба метода являются терапевтическими, но могут характеризоваться очень разными требованиями в отношении точности для достижения оптимальных результатов;
- в СРХ, СЛТТ и ЛТМИ применяются существенно разные требования и ограничения в отношении дозиметрической и пространственной точности по сравнению с тотальным облучением тела, используемым в сочетании с трансплантацией костного мозга или полным облучением кожи электронами в случае фунгоидного микоза;
- в связи с особенностями размещения радиоактивных источников и быстрым спаданием дозы процедуры брахитерапии отличаются в плане точности и неопределенностей от ДЛТ;
- двухмерная лучевая терапия при минимальных затратах ресурсов отличается в плане точности от ЛТМИ, сочетаемой с ЛТВК;
- высокодозное лечение с объемом мишени вблизи критических нормальных тканей, таких как глаз или спинной мозг, может требовать значительно больше времени и усилий для планирования и доставки по сравнению с низкодозным лечением для экстренного ослабления компрессии спинного мозга.

При любых обстоятельствах следует учитывать толерантность нормальной ткани. Любой план лечения, приближающийся к возможному возникновению клинических осложнений, требует применения надлежащих мер по ОК и принятия корректирующих действий.

С учетом этих соображений ясно, что использование одного значения для требований в отношении точности, т.е. 5% в лучевой терапии, является чрезмерным упрощением. Требования в отношении точности зависят как от технологических, так и от биологических и клинических соображений. В конечном итоге затраты усилий, вероятность возможных осложнений,

возможность рецидива и влияние на лечение других пациентов в условиях ограниченных ресурсов необходимо сопоставлять с выгодами, которые получит пациент в плане излечения и улучшения качества жизни.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2: РЕКОМЕНДАЦИИ МКРЕ

В целях обеспечения последовательности в назначении, протоколировании и отчетности при проведении ДЛТ и брахитерапии следует выполнять рекомендации МКРЕ. В соответствующих случаях следует соблюдать рекомендации других признанных консенсусных групп.

В случае проведения ДЛТ при планировании лечения следует применять концепции МКРЕ: GTV, STV и PTV [17–21]. GTV и STV используются в брахитерапии так же, как и в ДЛТ, поскольку эти объемы являются анатомическими и клиническими концепциями, применимыми к любому методу лучевой терапии. Для гинекологической брахитерапии рабочая группа по гинекологии ЕГБ-ЕОТРО (Европейской группы брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии) [171, 172] ввела в использование адаптивные концепции STV высокого риска и STV промежуточного риска. Применение PTV в брахитерапии является более спорным и пока еще конкретно не рассматривалось в докладах МКРЕ. Отступы безопасности в PTV могут выборочно применяться только в определенных направлениях, но при этом не представляется возможным компенсировать неопределенности в других направлениях во время планирования дозы. Дозовое распределение в PTV не является репрезентативным для дозового распределения в STV. Роль PTV в брахитерапии следует уточнять по мере того, как брахитерапия с визуальным контролем будет становиться все более совершенной.

Применительно к брахитерапии в докладе 58 [124] МКРЕ приводится ряд предложений в отношении того, как фиксировать дозовую гомогенность и другие параметры качества имплантата при отсутствии 3D-изображений или возможности использования ГДО. Доклад 38 МКРЕ [123] также содержит целый ряд полезных предложений по документированию доз при проведении внутриволостной брахитерапии. В случаях, когда это практически возможно и целесообразно, для облегчения межучрежденческой коммуникации следует использовать критерии спецификации доз, одобренные признанными консенсусными группами в последних публикациях (например, МКРЕ, Американского брахитерапевтического общества, ААФМ и Европейской группы брахитерапии — Европейского общества радиотерапии и онкологии).

При проведении ДЛТ с визуальным контролем, когда доступны ГДО, в качестве руководства следует использовать доклад 83 МКРЕ [21]. Как правило, это будет включать назначения на основе D_V , в которых также будут зафиксированы $D_{50\%}$, $D_{98\%}$ и $D_{2\%}$. В случаях, когда лучевая терапия с визуализацией еще не доступна, назначения должны соответствовать референсной точке МКРЕ и должны быть указаны минимальная и максимальная дозы [17, 18]. В особых ситуациях, когда дозовое распределение является менее равномерным, как в случае СРХ, могут требоваться другие подходы к назначению, например, «для 95% РТВ следует предусматривать дозу не менее x Гр». Следует также учитывать рекомендации групп по клиническим исследованиям или других консенсусных органов.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3: ПРАКТИЧЕСКИ ДОСТИЖИМЫЕ УРОВНИ ТОЧНОСТИ

Данные, представленные в таблицах 15 и 16 для ДЛТ и брахитерапии, соответственно, следует использовать в качестве руководства при оценивании практически достижимых уровней точности. В таблицах также представлены предлагаемые уровни действий в случаях, когда происходят отклонения, значительно выходящие за пределы нормального диапазона значений.

Таблицы 15 и 16 имеют 4 столбца: в столбце 1 указана конкретная оцениваемая величина. В столбце 2 дана оценка неопределенности, связанной с дозой, при $k = 1$ (условно указывается как одно стандартное отклонение или уровень одной сигмы). Столбец 3 указывает пространственную неопределенность при $k = 1$. В столбце 4 указан уровень, при достижении которого следует рассматривать принятие корректирующих действий. Он равен приблизительно уровню $k = 2$ (примерно 2 SD или 2 сигмы), хотя иногда указываются более низкие значения. В данном контексте «приблизительно» используется ввиду того, что числа округляются до значения, близкого к значению, которое считается разумным в контексте корректирующих действий. Большая часть данных базируется на опубликованных эмпирических результатах, однако некоторые исходные данные основаны на консенсусном мнении экспертов, которое, как правило, не поддается статистической оценке.

Следует подчеркнуть, что рекомендация 1 имеет приоритет, т.е. следует обеспечивать, чтобы принцип AAARA применялся в каждом медицинском учреждении, проводящем лучевую терапию. Чрезвычайно сложно свести все сценарии лечения в одну таблицу с точными количественными

данными. Вместе с тем в таблице 15 приведена выборка, которая может быть использована в конкретном медицинском учреждении и которую следует доработать для получения местного варианта, включающего типичные возможные значения точности наряду с уровнями действий. Определение мишени является, возможно, экстремальным примером вариаций. Уровень действий не может быть указан без описания подхода и методов, применяемых в конкретном месте. Кроме того, в рамках процесса независимой экспертной оценки, возможно в контексте регулярных совещаний по контрольному просмотру медицинских карт для целей ОК, должен проводиться внутриучрежденческий анализ определения мишени.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4: ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЙ АУДИТ

На каждой новой установке перед началом ее использования для лучевой терапии следует обеспечить проведение независимого дозиметрического аудита. Кроме того, следует организовывать проведение регулярных (например, ежегодных) аудитов с использованием дистанционных услуг или с посещением объекта (или аналогичных аудитов).

Термин «новая установка» в данной рекомендации охватывает новые терапевтические аппараты, такие как ^{60}Co -аппараты для телетерапии, линейные ускорители (линаки), аппараты для брахитерапии с дистанционным последующим введением источников (по методу «афтерлоудинг») или терапевтические аппараты других типов, такие как аппараты для спиральной томотерапии и системы CyberKnife (кибернож), новые СПЛ и, возможно, новые алгоритмы расчета доз. Кроме того, проведение независимого аудита также может быть полезным при внедрении нового базового метода, такого как ЛТМИ, или при существенном изменении программного обеспечения. Такой аудит не только сводит к минимуму риск серьезных погрешностей, но и помогает повысить точность лучевой терапии.

Желательным является проведение более полных клинических аудитов в соответствии с рекомендациями Директивы 97/43/EURATOM [24] и, например, аудитов КВАТРО МАГАТЭ, так как они охватывают гораздо более широкий круг вопросов, чем дозиметрические аудиты. Такие аудиты могут проводиться реже, в зависимости от результатов, представленных в отчете об аудите.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5: КОМПЛЕКСНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА (ОК)

В каждом отделении лучевой терапии следует разработать и ввести в действие комплексную программу ОК. Регулярные процедуры КК должны осуществляться в соответствии с опубликованными рекомендациями и местными регулирующими требованиями.

Комплексные программы ОК рекомендованы МАГАТЭ [563] в его основных нормах безопасности и европейским законодательством в Директиве 97/43/EURATOM [24]. ААФМ и ЕОТРО подготовили ряд докладов, в которых содержатся рекомендации по ОК при использовании различных методов и технологий. Многие из них уже упоминались в предыдущих частях настоящей публикации.

Комплексная программа ОК включает учреждение комитета по ОК, в котором представлены три основные группы специализации в области лучевой терапии [509]. Функции этого комитета заключаются в рассмотрении деятельности по ОК и составлении отчетов для обеспечения подотчетности в том, что процедуры ОК и КК выполняются с рекомендованной периодичностью. Кроме того, комитету по ОК следует также разрабатывать процедуру отчетности, в рамках которой любые инциденты и события, близкие к аварийной ситуации, должны доводиться до сведения этого комитета и рассматриваться на регулярной основе.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6: ОБРАЗОВАНИЕ И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА

Следует обеспечивать, чтобы сотрудники-специалисты имели соответствующее образование и профессиональную подготовку. Уровень укомплектованности персоналом следует поддерживать достаточным для обеспечения безопасной и точной доставки доз облучения. Следует обеспечивать, чтобы персонал, проводящий процедуры лучевой терапии, также получал поддержку от административного руководства учреждения.

Различными организациями были предложены руководства по укомплектованию персоналом; см., например, [513, 633–635]. При внедрении новых и более сложных технологий (таких как ЛТМИ, ЛТВК, визуализация и доставка лечения с респираторной корреляцией) следует рассматривать вопрос о надлежащем увеличении численности персонала. Необходимым предварительным условием для внедрения этой технологии в клиническую практику является обеспечение надлежащей профессиональной подготовки

сотрудников по работе со всеми технологиями, включая вопросы модернизации и усовершенствования. Необходимо обеспечить выполнение всех национальных и региональных нормативных положений, касающихся уровней укомплектования персоналом, образования, аттестации и непрерывного повышения квалификации. В публикации МАГАТЭ по разработке программы по лучевой терапии [513] определены минимальные уровни укомплектования персоналом для базового медицинского учреждения, в котором проводится лучевая терапия. Поддержка со стороны административного руководства учреждения имеет существенно важное значение для обеспечения того, чтобы группа лучевой терапии могла выполнить все стоящие задачи и получить необходимые инструменты для обеспечения точной и безопасной доставки доз облучения.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОТЧЕТНОСТЬ О НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЯХ

«Для целей отчетности в клинических исследованиях, публикациях и т.п. следует оценивать и указывать неопределенности, связанные с соответствующими величинами и параметрами. Такую оценку можно сформулировать следующим образом: "Дозы оцениваются как точные до x процентов от назначенной дозы или как находящиеся в пределах y мм от истинного местоположения (при УД [уровень доверия]) z процентов". Оценка неопределенности может основываться на общем анализе конкретного класса терапии, и в таком случае это должно быть указано». (Эта рекомендация цитируется из доклада 83 МКРЕ [21] и воспроизводится здесь, поскольку она очень важна для контекста настоящей публикации.)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8: ОБУЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЮ ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Производители радиотерапевтического оборудования должны обеспечить детальное обучение по эксплуатации и применению всего оборудования, при этом конечная ответственность, связанная с клиническим применением, возлагается на специалистов клинических отделений.

В области лучевой терапии непрерывно предлагаются новейшие достижения и вносятся изменения в применяемые технологии. Инновационные идеи и связанные с ними маркетинговые стратегии не должны отвлекать внимание от клинической оценки и стандартной практики и должны подвергаться надлежащей независимой экспертной оценке.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9: ИССЛЕДОВАНИЯ

Следует провести исследования по ряду вопросов с целью содействия внедрению усовершенствований, направленных на обеспечение точной и безопасной лучевой терапии с пониженными уровнями неопределенности. Ниже приводится краткое описание примеров без соблюдения порядка их приоритетности.

а) Отображение неопределенностей в процессе планирования лечения

В подразделе 7.5 описаны некоторые варианты отображения связанных с лечением неопределенностей в процессе планирования лечения. На сегодняшний день, однако, ни один из этих методов не нашел применения в коммерческих СПЛ. Необходимы дальнейшие исследования практических методов отображения и использования связанных с лечением неопределенностей в качестве средства помощи в принятии решений, а также средства разработки надежных планов лечения, сводящих к минимуму влияние неопределенностей и обеспечивающих максимальный терапевтический эффект для пациента.

б) Вероятностное определение СТВ

В подразделе 5.2.2 рассмотрено определение СТВ и пояснено, что было бы полезно ввести вероятностное определение, т.е. выбирать СТВ с учетом определенной вероятности того, что для данной области требуется лечение.

с) Уточнение концепции РТВ для брахитерапии

В брахитерапии определение РТВ является более сложным, чем в ДЛТ. Как указано в подразделе 5.3.2, применение отступов должно основываться на систематической оценке неопределенностей. Пока опубликовано лишь немного исследований по неопределенностям при проведении внутрисполостной брахитерапии с 3D-визуальным контролем. Очевидно, что необходима дальнейшая работа в этом направлении. В частности, большой интерес представляет анализ стабильности различных аппликаторов и методов фиксации [171].

д) Применение радиобиологических моделей в процессе планирования лечения

Как указано в подразделе 7.5, в настоящее время в ряде коммерческих СПЛ доступны радиобиологические модели, позволяющие рассчитывать ТСР и NTСР. Количественная оценка точности и неопределенностей в прогнозах радиобиологических моделей очень сложна. В целом принято считать, что эти модели, вероятно, не очень точны с точки зрения их использования для прогнозирования результатов в абсолютном смысле. Для оценки возможностей радиобиологических моделей прогнозировать клинические результаты и для определения их роли в процессе планирования клинического лечения необходимы дополнительные научные исследования и больше данных клинических исследований.

е) Анализ затрат и выгод

Вопрос о том, сколько времени, усилий и затрат следует вкладывать в повышение точности и уменьшение неопределенностей, рассматривался в подразделах 7.2 и 7.3. В условиях все возрастающей сложности и связанного с этим увеличения рабочей нагрузки и повышения требований в отношении ОК существует риск того, что связанные с этим затраты будут перевешивать выгоды. Однако до сих пор было проведено относительно мало исследований, включающих проведение количественного анализа для определения момента, когда дополнительные затраты перестают иметь существенное значение. Разумеется, что это еще одна область, требующая дальнейшего исследования.

f) Вклад в малопольную дозиметрию

Необходимо разработать стандартную методологию в виде кодекса практики в области дозиметрии для референсной и относительной дозиметрии малых статических полей, используемых в терапии пучками фотонов с МВ-энергией, в частности, в стереотаксических методах лечения и в ЛТМИ. Кодекс практики в области малопольной дозиметрии, который в настоящее время разрабатывается МАГАТЭ, предназначен для использования клиническими медицинскими физиками для определения поглощенной дозы в воде с таким типом узкого пучка в конфигурациях, при которых существующие дозиметрические протоколы не применяются. Рекомендации, приведенные в кодексе практики, в особенности в отношении типа используемых дозиметров и поправочных коэффициентов, которые следует применять для определения относительных коэффициентов пучка, даны для конкретных клинических аппаратов, в которых используются малые поля. Данные заимствованы из литературных источников. Требуется больше данных для обеспечения надежности рекомендаций, приведенных в кодексе практики. Кроме того, необходима дополнительная работа по разработке эталонов поглощенной дозы в воде в условиях малых полей.

Рекомендации по дозиметрии однородных и неоднородных полей, состоящих из небольших подполей, как в случае ЛТМИ, не включены в этот кодекс практики. Здесь необходимы дальнейшие исследования для сбора дополнительных данных с целью подготовки согласованных и последовательных международных рекомендаций в данной области.

g) Последовательное описание меж- и внутриклинической вариабельности при определении объемов мишени

Как указано в подразделе 5.1, до сих пор не разработана последовательная терминология для измерения и фиксации меж- и внутриклинической вариабельности. Используются самые разнообразные качественные и количественные дескрипторы [110–121]. В этой области необходим консенсус в отношении применяемой терминологии и методов.

h) Руководство по АЛТ

Применение ЛТВК и ежедневного визуального контроля может обеспечить получение информации об изменениях в укладке и объеме мишени, которые в противном случае не представляется возможным обнаружить. Обнаружение изменений может привести к необходимости реоптимизации плана лечения. Вместе с тем критерии и руководства

для определения того, когда следует проводить адаптацию, по-прежнему не выработаны. Для определения критериев необходимости повторного проведения КТ-визуализации и перепланирования в случае пациентов, проходящих лучевую терапию, необходимо провести дополнительные исследования с различными локализациями опухолей.

i) Дозиметрия *in vivo* (IVD) в брахитерапии

Как указано в подразделе 6.5.9, использование IVD в брахитерапии не получило широкого распространения, и поэтому влияние этого метода на безопасность, качество и точность в значительной мере не известно по сравнению с эквивалентными методологиями, используемыми в ДЛТ.

j) Применение в брахитерапии расчетов дозы с поправкой на гетерогенность

Методология, применяемая в настоящее время для планирования лечения и расчетов дозы для брахитерапии, значительно отстает по своему уровню от методологии, используемой в ДЛТ. Важно, чтобы в брахитерапии шире использовалась основанная на КТ визуализация и чтобы дозовые распределения рассчитывались с учетом различных неоднородностей тканей вблизи или внутри мишени.

ТАБЛИЦА 15. ОЦЕНКИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Величина	Неопределенность дозы ($k = 1$)	Пространственная неопределенность или неопределенность КТ-числа ($k = 1$)	Уровень действий* ($\sim k = 2$)
<i>Референсная дозиметрия с ионизационной камерой</i>			
Со-60 (ДЛВЭ)	0,75%		1,5%
Со-60 (клиника)	0,9%		1,8%
Высокоэнергетические фотоны (клиника)	1,5%		3,0%
Электроны (клиника)	1,4–2,1%		5,0%
Совокупная неопределенность	1,6–2,6%		
<i>ТЛД-аудиты</i>			
Резистивная плоская камера (РПК) — фотоны	1,7%		5,0%
РПК — электроны	1,7%		5,0%
РПК — фотоны в МВ-диапазоне	2,0%		5,0%
МАГАТЭ — + Со-60	2,4%		5,0%
<i>Неопределенности, связанные с аппаратом для терапии</i>			
Лазеры (оборудование, не относящиеся к ЛТМИ/СРХ/СЛТТ)		1–2 мм	2 мм
Относительные соотношения доз (по оси и вне оси)	2%		3%

ТАБЛИЦА 15. ОЦЕНКИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ (продолжение)

Величина	Неопределенность дозы ($k = 1$)	Пространственная неопределенность или неопределенность КТ-числа ($k = 1$)	Уровень действий* ($\sim k = 2$)
Стабильность монитора пучка (постоянство выхода)	2%		3%
Позиция «челюстей» аппарата		<1 мм	2 мм
Клинья	2%	2 мм	3%/3 мм
Статическое положение МЛК		≤ 1 мм	2 мм
Динамическое положение МЛК		≤ 1 мм	≤ 1 мм
Прохождение через МЛК	Несколько %		—
Позиция деки стола/кушетки		Варьируется	—
Аттенуация на деке стола/кушетке	До 20%		—
Позиционирование пациента		< 1–15 мм	+
Дозиметрия in vivo	2–5%		7%
<i>Связанные с визуализацией неопределенности при планировании лечения</i>			
КТ			
Геометрия изображения		< 2 мм	3 мм
Разрешение изображения		<1 мм	2 мм
Точность КТ-числа		20 EX	30 EX

ТАБЛИЦА 15. ОЦЕНКИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ (продолжение)

Величина	Неопределенность дозы ($k = 1$)	Пространственная неопределенность или КТ-числа ($k = 1$)	Уровень действий* ($\sim k = 2$)
Визуализационная доза	1–4 сГр		—
МР			
Геометрия изображения		<1–15 мм	2 мм
Разрешение изображения		<1 мм	1,5 мм
Визуализационная доза	0 (доза отсутствует)		
ПЭТ			
Геометрия изображения		<2 мм	3 мм
Разрешение изображения		4–7 мм	—
Визуализационная доза	15–25 мЗв		—
Ультразвук			
Геометрия изображения		<1 мм	1,5 мм
Разрешение изображения		0,3–3 мм	1 мм
Визуализационная доза	0 (доза отсутствует)		—
<i>Связанные с визуализацией неопределенности при визуальном контроле</i>			
Порт-снимки			
Геометрия изображения		~5 мм	7 мм
Разрешение визуализации		Плохое	
Визуализационная доза (двойная экспозиция для локализации)	~4 сГр		—
Системы EPID			

ТАБЛИЦА 15. ОЦЕНКИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ (продолжение)

Величина	Неопределенность дозы ($k = 1$)	Пространственная неопределенность или неопределенность КТ-числа ($k = 1$)	Уровень действий* ($\sim k = 2$)
Геометрия изображения		1–2 мм	2 мм
Разрешение визуализации		<1 мм	2 мм
Визуализационная доза (двойная экспозиция для локализации)	~2 сГр		—
<i>МВ-КТ — спиральная томотерапия</i>			
Геометрия изображения		1–2 мм	2 мм
Разрешение визуализации		1,6 мм	2 мм
Точность КТ-числа		30 EX	40 EX
Визуализационная доза (доза на орган)	1–3 сГр		3 сГр
<i>кВ-КЛКТ</i>			
Геометрия изображения		1 мм	2 мм
Разрешение визуализации		<1 мм	1 мм
Точность КТ-числа		20–100 EX	—
Визуализационная доза (доза на орган)	5–25 сГр		—
<i>МВ-КЛКТ</i>			
Геометрия изображения		1 мм	2 мм
Разрешение визуализации		2 мм	2 мм
Точность КТ-числа		80 EX	—

ТАБЛИЦА 15. ОЦЕНКИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ (продолжение)

Величина	Неопределенность дозы ($k = 1$)	Пространственная неопределенность или КТ-числа ($k = 1$)	Уровень действий* ($\sim k = 2$)
Визуализационная доза (доза на орган)	5–10 сГр		—
Определение мишени (в зависимости от локализации)		5–50 мм	—
Определение нормальной ткани		5–20 мм	—
<i>Неопределенности, связанные с СПЛ</i>			
Данные для центральной оси	2%		3%
Вне оси, высокая доза, низкий градиент дозы	2%		3%
Высокий градиент дозы		2–4 мм	3 мм
Низкая доза, низкий градиент дозы	3–5%		5%
Накопление	50% ⁺⁺		20%
Ткани с неударной плотностью	2–20%		4%
<i>Позиционирование (перепозиционирование) пациента</i>			
Внутричерепное пространство		1–2 мм	+
Голова и шея		2–8 мм	+
Позвоночный столб		1–4 мм	+

ТАБЛИЦА 15. ОЦЕНКИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ (продолжение)

Величина	Неопределенность дозы ($k = 1$)	Пространственная неопределенность или КТ-числа ($k = 1$)	Уровень действий* ($\sim k = 2$)
Грудная клетка		10–20 мм	+
Легкие — СЛТТ		2–5 мм	+
Молочные железы		2–10 мм	+
Брюшной отдел		5–15 мм	+
Предстательная железа		3–15 мм	+
Таз		7–15 мм	+
Конечности**		3–5 мм	+
Полный цикл, ДЛТ на фантоме	3–10%	2 мм	5–15%/3 мм
Полный цикл, ДЛТ на пациенте**	5–10%	5 мм	5%/4 мм

* Уровень действий = максимально допустимой погрешности; тире (—) указывает на отсутствие данных или возможности принять действие в отношении данного параметра.

** Экспертный консенсус.

+ Уровни действий следует определять в конкретных клиниках с учетом используемого типа иммобилизации.

++ Старые алгоритмы СПЛ плохо рассчитывают накопление. Новые алгоритмы могут обеспечивать неопределенность лучше, чем 50%.

ТАБЛИЦА 16. ОЦЕНКИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С БРАХИТЕРАПИЕЙ

Величина	Неопределенность дозы ($k = 1$)	Пространственная неопределенность ($k = 1$)	Уровень действий* ($\sim k = 2$)
<i>Доза в референсной точке в воде</i>			
Сила воздушной кермы в клинике	1,3%		2,6%
<i>Расчет дозы</i>			
В воде в сравнении с опубликованными данными (все источники)	1,6–3,6%		3,6–7,2%
Неоднородности (оцененные с учетом межзеренной аттенюации, экранированных аппликаторов и отсутствия полного рассеяния)	10%**		20%**
<i>Доставка дозы</i>			
<i>ВМД</i>			
Калибровка источника	1,5%		3,0%
Положение источника		1 мм	2 мм
Временная точность	<0,5%		1%
Доставка дозы (включая регистрацию геометрии аппликатора относительно анатомии)	4–7%		8–14%
Интер- и интрафракционные изменения (оцененные с учетом неопределенностей оконтуривания)	5–11%		10–22%

ТАБЛИЦА 16. ОЦЕНКИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С БРАХИТЕРАПИЕЙ (продолжение)

Величина	Неопределенность дозы ($k = 1$)	Пространственная неопределенность ($k = 1$)	Уровень действий* ($\sim k = 2$)
<i>НМД/СМД</i>			
Калибровка источника	1,3%		2,6%
Линейная однородность	<5%		<10%
Положение источника		2 мм	4 мм
Временная точность	1 с		2 с
Доставка дозы (оценка с учетом неопределенностей оконтуривания и изменений анатомии во время подведения)	<7,5%		15%

* Уровень действий = максимально допустимой погрешности.

** В случае источников с высоким уровнем излучения фотонов эти значения, вероятно, будут значительно меньшими.

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- [1] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Inequity in Cancer Care: A Global Perspective, IAEA Human Health Reports No. 3, IAEA, Vienna (2011).
- [2] SUIT, H., The Gray Lecture 2001: Coming technical advances in radiation oncology, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **53** (2002) 798–809.
- [3] DAWSON, L.A., JAFFRAY, D.A., Advances in image-guided radiation therapy, *J. Clin. Oncol.* **25** (2007) 938-946.
- [4] THWAITES, D.I., MALICKI, J., Physics and technology in ESTRO and in Radiotherapy and Oncology: Past, present and into the 4th dimension, *Radiother. Oncol.* **100** (2011) 327-332.
- [5] RIVARD, M.J., VENSELAAR, J.L., BEAULIEU, L., The evolution of brachytherapy treatment planning, *Med. Phys.* **36** (2009) 2136-2153.
- [6] HAIE-MEDER, C., SIEBERT, F.A., PÖTTER, R., Image guided, adaptive, accelerated, high dose brachytherapy as model for advanced small volume radiotherapy, *Radiother. Oncol.* **100** (2011) 333-343.
- [7] JAIN, P., et al., Inter-fraction motion and dosimetric consequences during breast intensity-modulated radiotherapy (IMRT), *Radiother. Oncol.* **90** (2009) 93-98.
- [8] WILLIAMSON, J.F., et al., Quality assurance needs for modern image-based radiotherapy: Recommendations from 2007 interorganizational symposium on “quality assurance of radiation therapy: challenges of advanced technology”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** Suppl. 1 (2008) S2–S12.
- [9] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Measurement Quality Assurance for Ionizing Radiation Dosimetry, ICRU Rep. 76, Oxford University Press, Oxford (2006).
- [10] WAMBERSIE, A., What accuracy is required and can be achieved in radiation therapy (review of radiobiological and clinical data), *Radiochim. Acta* **89** (2001) 255–264.
- [11] BRAHME, A., Accuracy Requirements and Quality Assurance of External Beam Therapy with Photons and Electrons, *Acta Oncol.* **27** Suppl. 1 (1988) S5–S76.
- [12] MIJNHEER, B.J., BATTERMANN, J.J., WAMBERSIE, A., What degree of accuracy is required and can be achieved in photon and neutron therapy? *Radiother. Oncol.* **8** (1987) 237-252.
- [13] BRAHME, A., Dosimetric precision requirements in radiation therapy, *Acta Radiol. Oncol.* **23** (1984) 379-391.
- [14] DUTREIX, A., When and how can we improve precision in radiotherapy? *Radiother. Oncol.* **2** (1984) 275-292.
- [15] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Determination of Absorbed Dose in a Patient Irradiated by Beams of X or Gamma Rays in Radiotherapy Procedures, ICRU Rep. 24, Bethesda, MD (1976).
- [16] BENTZEN, S.M., et al., Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** Suppl. 3 (2010) S3–S9.

- [17] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Rep. 50, ICRU, Bethesda, MD (1993).
- [18] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Rep. 50), ICRU Rep. 62, Bethesda, MD (1999).
- [19] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Prescribing, Recording, and Reporting Electron Beam Therapy, ICRU Rep. 71, Oxford (2004).
- [20] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy, ICRU Rep. 78, Oxford (2007).
- [21] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-modulated Photon-beam Therapy (IMRT), ICRU Rep. 83, Oxford (2010).
- [22] МЕЖДУНАРОДНОЕ АГЕНТСТВО ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ, Функции, обязанности и требования к образованию и профессиональной подготовке медицинских физиков клинической квалификации, Серия изданий МАГАТЭ по здоровью человека, № 25, МАГАТЭ, Вена (2014).
- [23] BRITISH INSTITUTE OF RADIOLOGY WORKING PARTY, Geometric Uncertainties in Radiotherapy: Defining the Planning Target Volume, BIR, London (2003).
- [24] Council Directive 97/43 Euratom of 30 June 1997, on Health Protection of Individuals Against the Dangers of Ionising Radiation in Relation to Medical Exposures and Repealing Directive 84/466/Euratom, Official Journal of the European Communities No. L 180, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg (1997).
- [25] FRAASS, B.A., Errors in radiotherapy: Motivation for development of new radiotherapy quality assurance paradigms, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** Suppl. 1 (2008) S162–S165.
- [26] DERREUMAUX, S., et al., Lessons from recent accidents in radiation therapy in France, *Radiat. Prot. Dosim.* **131** (2008) 130–135.
- [27] WORLD HEALTH ORGANIZATION, Radiotherapy Risk Profile: Technical Manual, WHO, Geneva (2008).
- [28] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer, Technical Reports Series No. 430, IAEA, Vienna (2004).
- [29] NSW HEALTH, Clinical Procedure Safety, PD2014_036, NSW Health, Sydney (2007).
- [30] ROSIS, Spotlight on Patient Identification: ROSIS Newsletter 3 (2016), http://www.rosis.info/docs/spotlight_case3.pdf
- [31] ROSIS, Radiation Oncology Safety Information System (2015), <http://www.rosis.info>.
- [32] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, SAFRON: Safety Reporting and Learning System for Radiotherapy (2015), <https://rpop.iaea.org/SAFRON/>

- [33] HOLMBERG, O., MALONE, J., REHANI, M., McLEAN, D., CZARWINSKI, R., Current issues and actions in radiation protection of patients, *Eur. J. Radiol.* **76** (2010) 15–19.
- [34] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Lessons Learned from Accidental Exposures in Radiotherapy, Safety Reports Series No. 17, IAEA, Vienna (2000).
- [35] INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, TNM Classification of Malignant Tumors, 7th edn, Wiley-Blackwell, Oxford (2009).
- [36] NEW SOUTH WALES MINISTRY OF HEALTH, Development of Prescription and Treatment Sheets for NSW Health Radiation Therapy Facilities (2008), http://www.health.nsw.gov.au/policies/pd/2008/PD2008_053.html
- [37] CALDWELL, C., MAH, K., “Imaging for radiation therapy planning”, *The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists*, (VAN DYK, J., Ed.), Medical Physics Publishing, Madison, WI (2005).
- [38] VAN LIN, E.N., VAN DER VIGHT, L., HUIZENGA, H., KAANDERS, J.H., VISSER, A.G., Set-up improvement in head and neck radiotherapy using a 3D off-line EPID-based correction protocol and a customised head and neck support, *Radiother. Oncol.* **68** (2003) 137-148.
- [39] JAFFRAY, D.A., BISSONNETTE, J.-P., CRAIG, T., “X-ray Imaging for Verification and Localization in Radiation Therapy”, *The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists*, (VAN DYK, J., Ed.), Medical Physics Publishing, Madison, WI (2005).
- [40] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, The Transition from 2-D Brachytherapy to 3-D High Dose Rate Brachytherapy, IAEA Human Health Reports No. 12, IAEA, Vienna (2015).
- [41] SALEMBIER, C., et al., Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy, *Radiother. Oncol.* **83** (2007) 3–10.
- [42] NATH, R., et al., AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: report of Task Group 137, *Med. Phys.* **36** (2009) 5310–5322.
- [43] NAG, S., et al., Inter-society standards for the performance of brachytherapy: a joint report from ABS, ACMP and ACRO, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **48** (2003) 1–17.
- [44] MORAN, J.M., et al., Safety considerations for IMRT: executive summary, *Med. Phys.* **38** (2011) 5067–5072.
- [45] INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, Statistics -- Vocabulary and Symbols -- Part 2: Applied Statistics, ISO 3534-2, ISO, Geneva (2006).
- [46] INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, International Vocabulary of Metrology — Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM) ISO/IEC Guide 99, ISO, Geneva (2007).
- [47] 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).

- [48] INTERNATIONAL BUREAU OF WEIGHTS AND MEASURES, The International System of Units, 8th edn updated, BIPM, Sèvres (2014).
- [49] INTERNATIONAL COMMITTEE FOR WEIGHTS AND MEASURES, Evaluation of Measurement Data — Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, JCGM 100:2008, Joint Committee for Guides in Metrology, Paris (2008).
- [50] 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.
- [51] KORREMAN, S., et al., The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: A practical and technical review and guide, *Radiother. Oncol.* **94** (2010) 129–144.
- [52] VAN HERK, M., Errors and margins in radiotherapy, *Semin. Radiat. Oncol.* **14** (2004) 52–64.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] NATIONAL INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY, Expanded Uncertainty and Coverage Factor (2011), <http://physics.nist.gov/cuu/Uncertainty/coverage.html>
- [56] DEWERD, L.A., et al., A dosimetric uncertainty analysis for photon-emitting brachytherapy sources: Report of AAPM Task Group No. 138 and GEC-ESTRO, *Med. Phys.* **38** (2011) 782–801.
- [57] KOHN, L., CORRIGAN, J., DONALDSON, M., To Err is Human: Building a Safer Health System, National Academies Press, Washington, DC (2000).
- [58] GOITEIN, M., *Radiation Oncology: A Physicist’s-Eye View*, Springer, New York (2008).
- [59] 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).
- [60] CROARKIN, C.M., “Measurement process characterization”, *Engineering Statistics Handbook*, National Institute of Standards and Technology, Semiconductor Manufacturing Technology, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD (2003) Ch. 2.
- [61] KARLSSON, M., AHNESJO, A., GEORG, D., NYHOLM, T., OLOFSSON, J., *Independent Dose Calculations, Concepts and Models*, ESTRO Booklet No. 10, ESTRO, Brussels (2010).
- [62] МЕЖДУНАРОДНОЕ АГЕНТСТВО ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ, Глоссарий МАГАТЭ по вопросам безопасности: терминология, используемая в области ядерной безопасности и радиационной защиты, издание 2007 года, МАГАТЭ, Вена (2008).

- [63] THE ROYAL COLLEGE OF RADIOLOGISTS, INSTITUTE OF PHYSICS AND ENGINEERING IN MEDICINE, SOCIETY AND COLLEGE OF RADIOGRAPHERS, NATIONAL PATIENT SAFETY AGENCY, BRITISH INSTITUTE OF RADIOLOGY, Towards Safer Radiotherapy, The Royal College of Radiologists, London (2008).
- [64] POTTERS, L., et al., American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for image-guided radiation therapy (IGRT), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** (2010) 319–325.
- [65] PETERS, L.J., et al., Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02, *J. Clin. Oncol.* **28** (2010) 2996–3001.
- [66] HERRING, D.F., The consequences of dose response curves for tumor control and normal tissue injury on the precision necessary in patient management, *Laryngoscope* **85** (1975) 1112–1118.
- [67] SVENSSON, H., WESTLING, P., LARSSON, L.G., Radiation-induced lesions of the brachial plexus correlated to the dose-time-fraction schedule, *Acta. Radiol. Ther. Phys. Biol.* **14** (1975) 228–238.
- [68] COX, J.D., STETZ, J., PAJAK, T.F., Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **31** (1995) 1341–1346.
- [69] RUBIN, P., CONSTINE, L.S., FAJARDO, L.F., PHILLIPS, T.L., WASSERMAN, T.H., Overview: Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **31** (1995) 1041–1042.
- [70] NATIONAL CANCER INSTITUTE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0, National Cancer Institute, Washington, DC (2006).
- [71] ZUPPINGER, A., Spätveränderungen nach protrahiert fraktionierter Röntgenbestrahlung im Bereich der oberen Luft- und Speisewege, *Strahlenther.* **70** (1941) 361–442.
- [72] BENTZEN, S.M., VAETH, M., PEDERSEN, D.E., OVERGAARD, J., Why actuarial estimates should be used in reporting late normal-tissue effects of cancer treatment ... *now!*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **32** (1995) 1531–1534.
- [73] EIFEL, P.J., LEVENBACK, C., WHARTON, J.T., OSWALD, M.J., Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **32** (1995) 1289–1300.
- [74] JOHANSSON, S., SVENSSON, H., DENEKAMP, J., Timescale of evolution of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48** (2000) 745–750.
- [75] JUNG, H., BECK-BORNHOLDT, H.P., SVOBODA, V., ALBERTI, W., HERRMANN, T., Quantification of late complications after radiation therapy, *Radiother. Oncol.* **61** (2001) 233–246.
- [76] YARNOLD, J., BENTZEN, S.M., COLES, C., HAVILAND, J., Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: Myths and realities, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **79** (2011) 1–9.

- [77] BENTZEN, S.M., TUCKER, S.L., Quantifying the position and steepness of radiation dose-response curves, *Int. J. Radiat. Biol.* **71** (1997) 531–542.
- [78] BENTZEN, S.M., Radiobiological considerations in the design of clinical trials, *Radiother. Oncol.* **32** (1994) 1–11.
- [79] McBRIDE, W.H., WITHERS, H.R., “Biological basis of radiation therapy”, *Principles and Practice of Radiation Oncology* (HALPERIN, E.C., PEREZ, C.A., BRADY, L.W., Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2008).
- [80] BENTZEN, S.M., Steepness of the radiation dose-response curve for dose-per-fraction escalation keeping the number of fractions fixed, *Acta. Oncol.* **44** (2005) 825–828.
- [81] BENTZEN, S.M., OVERGAARD, J., “Clinical Normal-tissue Radiobiology”, *Current Radiation Oncology*, (TOBIAS, J.S. THOMAS, P.R.M., Eds), Arnold, London (1998).
- [82] MARKS, L.B., et al., Use of normal tissue complication probability models in the clinic, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** Suppl. 3 (2010) S10–S19.
- [83] DIEZ, P., VOGELIUS, I.S., BENTZEN, S.M., A new method for synthesizing radiation dose-response data from multiple trials applied to prostate cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **77** (2010) 1066–1071.
- [84] BENTZEN, S.M., et al., The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial, *Lancet Oncol.* **9** (2008) 331–341.
- [85] BENTZEN, S.M., THAMES, H.D., OVERGAARD, J., Does variation in the in vitro cellular radiosensitivity explain the shallow clinical dose-control curve for malignant melanoma? *Int. J. Radiat. Biol.* **57** (1990) 117–126.
- [86] BENTZEN, S.M., Steepness of the clinical dose-control curve and variation in the in vitro radiosensitivity of head and neck squamous cell carcinoma, *Int. J. Radiat. Biol.* **61** (1992) 417–423.
- [87] SUIT, H., SKATES, S., TAGHIAN, A., OKUNIEFF, P., EFIRD, J.T., Clinical implications of heterogeneity of tumor response to radiation therapy, *Radiother. Oncol.* **25** (1992) 251–260.
- [88] WEBB, S., NAHUM, A.E., A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density, *Phys. Med. Biol.* **38** (1993) 653–666.
- [89] KHALIL, A.A., BENTZEN, S.M., OVERGAARD, J., Steepness of the dose-response curve as a function of volume in an experimental tumor irradiated under ambient or hypoxic conditions, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **39** (1997) 797–802.
- [90] LEVEGRÜN, S., et al., Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer, *Radiother. Oncol.* **63** (2002) 11–26.
- [91] HONORE, H.B., BENTZEN, S.M., MØLLER, K., GRAU, C., Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation, *Radiother. Oncol.* **65** (2002) 9–16.
- [92] TOMÉ, W.A., FOWLER, J.F., On cold spots in tumor subvolumes, *Med. Phys.* **29** (2002) 1590–1598.

- [93] MOISEENKO, V., SONG, W.Y., MELL, L.K., BHANDARE, N., A comparison of dose-response characteristics of four NTCP models using outcomes of radiation-induced optic neuropathy and retinopathy, *Radiat. Oncol.* **6** (2011) 61.
- [94] ORTON, C.G., MONDALEK, P.M., SPICKA, J.T., HERRON, D.S., ANDRES, L.I., Lung corrections in photon beam treatment planning: are we ready? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **10** (1984) 2191–2199.
- [95] PETTERSEN, M.N., AIRD, E., OLSEN, D.R., Quality assurance of dosimetry and the impact on sample size in randomized clinical trials, *Radiother. Oncol.* **86** (2008) 195–199.
- [96] DISCHE, S., SAUNDERS, M.I., WILLIAMS, C., HOPKINS, A., AIRD, E., Precision in reporting the dose given in a course of radiotherapy, *Radiother. Oncol.* **29** (1993) 287–293.
- [97] CHON, B.H., LOEFFLER, J.S., The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy, *Oncol.* **7** (2002) 136–143.
- [98] NANDA, A., CHEN, M.H., BRACCIOFORTE, M.H., MORAN, B.J., D’AMICO, A.V., Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction, *JAMA* **302** (2009) 866–873.
- [99] ARCANGELI, S., et al., Clinical and dosimetric predictors of acute toxicity after a 4-week hypofractionated external beam radiotherapy regimen for prostate cancer: Results from a multicentric prospective trial, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **73** (2009) 39–45.
- [100] VALDAGNI, R., RANCATI, T., FIORINO, C., Predictive models of toxicity with external radiotherapy for prostate cancer: clinical issues, *Cancer* **115** Suppl. 11 (2009) S3141–S3149.
- [101] CHOE, K.S., JANI, A.B., LIAUW, S.L., External beam radiotherapy for prostate cancer patients on anticoagulation therapy: How significant is the bleeding toxicity? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** (2010) 755–760.
- [102] BOULE, T.P., et al., Clinical comparative study of dose-volume and equivalent uniform dose based predictions in post radiotherapy acute complications, *Acta Oncol.* **48** (2009) 1044–1053.
- [103] DUMAS, J.L., et al., Equivalent uniform dose concept evaluated by theoretical dose volume histograms for thoracic irradiation, *Phys. Med.* **23** (2007) 16–24.
- [104] MOISEENKO, V., BATTISTA, J., VAN DYK, J., Normal tissue complication probabilities: dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **46** (2000) 983–993.
- [105] TAI, B.C., GRUNDY, R.G., MACHIN, D., On the importance of accounting for competing risks in pediatric cancer trials designed to delay or avoid radiotherapy: I. Basic concepts and first analyses, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** (2010) 1493–1499.
- [106] ANDERSON, J.F., et al., Urinary side effects and complications after permanent prostate brachytherapy: The MD Anderson Cancer Center experience, *Urology* **74** (2009) 601–605.

- [107] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Dose Specification for Reporting External Beam Therapy with Photons and Electrons, IRCU Rep. 29, ICRU, Bethesda, MD (1978).
- [108] HAMILTON, C.S., et al., Treatment and planning decisions in non-small cell carcinoma of the lung: An Australasian patterns of practice study, *Clin. Oncol.* **4** (1992) 141–147.
- [109] HAMILTON, C.S., EBERT, M.A., Volumetric uncertainty in radiotherapy, *Clin. Oncol.* **17** (2005) 456–464.
- [110] LEUNENS, G., MENTEN, J., WELTENS, C., VERSTRAETE, J., VAN DER SCHUEREN, E., Quality assessment of medical decision making in radiation oncology: variability in target volume delineation for brain tumours, *Radiother. Oncol.* **29** (1993) 169–175.
- [111] TAI, P., et al., Variability of target volume delineation in cervical esophageal cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **42** (1998) 277–288.
- [112] REMEIJER, P., RASCH, C., LEBESQUE, J.V., VAN HERK, M., A general methodology for three-dimensional analysis of variation in target volume delineation, *Med. Phys.* **26** (1999) 931–940.
- [113] FIORINO, C., et al., Rectum contouring variability in patients treated for prostate cancer: impact on rectum dose-volume histograms and normal tissue complication probability, *Radiother. Oncol.* **63** (2002) 249–255.
- [114] STEENBAKKERS, R.J., et al., Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: A three-dimensional analysis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **64** (2006) 435–448.
- [115] CHAO, K.S., et al., Reduce in variation and improve efficiency of target volume delineation by a computer-assisted system using a deformable image registration approach, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **68** (2007) 1512–1521.
- [116] PETERSEN, R.P., et al., Target volume delineation for partial breast radiotherapy planning: clinical characteristics associated with low interobserver concordance, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **69** (2007) 41–48.
- [117] VAN DER PUT, R.W., RAAJMAKERS, B.W., KERKHOF, E.M., VAN VULPEN, M., LAGENDIJK, J.J., A novel method for comparing 3D target volume delineations in radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* **53** (2008) 2149–2159.
- [118] VESPRINI, D., et al., Improving observer variability in target delineation for gastro-oesophageal cancer—the role of ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography, *Clin. Oncol.* **20** (2008) 631–638.
- [119] NGUYEN, T.B., HOOLE, A.C., BURNET, N.G., THOMAS, S.J., Dose–volume population histogram: a new tool for evaluating plans whilst considering geometrical uncertainties, *Phys. Med. Biol.* **54** (2009) 935–947.
- [120] SPOELSTRA, F.O., et al., Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: Analysis of an international contouring study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** (2010) 1106–1113.
- [121] KHOO, E.L., et al., Prostate contouring variation: Can it be fixed? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **82** (2012) 1923–1929.
- [122] HELLEBUST, T.P., et al., Dosimetric impact of interobserver variability in MRI-based delineation for cervical cancer brachytherapy, *Radiother. Oncol.* **107** (2013) 13–19.

- [123] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology, ICRU Rep. 38, ICRU, Bethesda, MD (1985).
- [124] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Dose and Volume Specification for Reporting Interstitial Therapy, ICRU Rep. 58, ICRU, Bethesda, MD (1997).
- [125] WORLD HEALTH ORGANIZATION, International Classification of Diseases (ICD), WHO, Geneva (2010).
- [126] GEETS, X., et al., Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies, *Radiother. Oncol.* **78** (2006) 291–297.
- [127] GEETS, X., et al., Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors: impact on target volume delineation and dose distribution using helical tomotherapy, *Radiother. Oncol.* **85** (2007) 105–115.
- [128] GRIGSBY, P.W., The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer, *Cancer Imaging* **8** (2008) 146–155.
- [129] GREGOIRE, V., HAUSTERMANS, K., Functional image-guided intensity modulated radiation therapy: integration of the tumour microenvironment in treatment planning, *Eur. J. Cancer* **45** Suppl. 1 (2009) S459–S460.
- [130] GRIGSBY, P.W., PET/CT imaging to guide cervical cancer therapy, *Future Oncol.* **5** (2009) 953–958.
- [131] SCHUETZ, M., et al., Evaluating repetitive 18F-fluoroazomycin-arabinoiside (18FAZA) PET in the setting of MRI guided adaptive radiotherapy in cervical cancer, *Acta Oncol.* **49** (2010) 941–947.
- [132] LING, C.C., et al., Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): Biological imaging and biological conformality, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **47** (2000) 551–560.
- [133] GEETS, X., LEE, J.A., CASTADOT, P., BOL, A., GREGOIRE, V., Rôle potentiel de la TEP-FDG pour la définition du volume tumoral macroscopique (GTV) des cancers des voies aérodigestives supérieures et du poumon, *Cancer Radiother.* **13** (2009) 594–599.
- [134] DE RUYSSCHER, D., NESTLE, U., JERAJ, R., MacMANUS, M., PET scans in radiotherapy planning of lung cancer, *Lung Cancer* **75** (2012) 141–145.
- [135] JANSSEN, M.H., et al., PET-based treatment response evaluation in rectal cancer: Prediction and validation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **82** (2012) 871–876.
- [136] GREGOIRE, V., MAINGON, P., Intensity modulated radiation therapy in head and neck squamous cell carcinoma: state of the art and future challenges, *Cancer Radiother.* **9** (2005) 42–50.
- [137] CHAPET, O., et al., CT-based definition of thoracic lymph node stations: An atlas from the University of Michigan, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **63** (2005) 170–178.
- [138] KAPLAN, H.S., Hodgkin's disease: unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis, *Cancer* **45** (1980) 2439–2474.
- [139] CAMPBELL, B.A., et al., Involved-nodal radiation therapy as a component of combination therapy for limited-stage Hodgkin's lymphoma: a question of field size, *J. Clin. Oncol.* **26** (2008) 5170–5174.

- [140] LIPS, I.M., et al., Single blind randomized phase III trial to investigate the benefit of a focal lesion ablative microboost in prostate cancer (FLAME-trial): study protocol for a randomized controlled trial, *Trials* **12** (2011) 255.
- [141] VISWANATHAN, A.N., DIMOPOULOS, J., KIRISITS, C., BERGER, D., PÖTTER, R., Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: Results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **68** (2007) 491–498.
- [142] WAMBERSIE, A., et al., Harmonisation of concepts and terms for volume and dose-volume parameters in photon, proton and carbon-ion therapy (European Commission, Grant 228436), Union of Light-Ion Centres in Europe, Geneva (2011).
- [143] WITHERS, H.R., TAYLOR, J.M., MACIEJEWSKI, B., Treatment volume and tissue tolerance, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **14** (1988) 751–759.
- [144] JOINER, M., VAN DER KOGEL, A., *Basic Clinical Radiobiology*, 4th edn, CRC, Boca Raton, FL (2009).
- [145] McKENZIE, A., VAN HERK, M., MIJNHEER, B., Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy, *Radiother. Oncol.* **62** (2002) 299–307.
- [146] McKENZIE, A., et al., (Eds), *Geometric Uncertainties in Radiotherapy: Defining the Planning Target Volume* (Working Party of the British Institute of Radiology), British Institute of Radiology, Oxford (2003).
- [147] 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).
- [148] BURMAN, C., KUTCHER, G.J., EMAMI, B., GOITEIN, M., Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21** (1991) 123–135.
- [149] EMAMI, B., et al., Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21** (1991) 109–122.
- [150] KUTCHER, G.J., BURMAN, C., BREWSTER, L., GOITEIN, M., MOHAN, R., Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21** (1991) 137–146.
- [151] BARNETT, G.C., et al., A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: baseline characteristics and dosimetry results, *Radiother. Oncol.* **92** (2009) 34–41.
- [152] RODRIGUES, G., LOCK, M., D’SOUZA, D., YU, E., VAN DYK, J., Prediction of radiation pneumonitis by dose — volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review, *Radiother. Oncol.* **71** (2004) 127–138.
- [153] AKIMOTO, T., et al., Acute genitourinary toxicity after high dose rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: Second analysis to determine the correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **63** (2005) 472–478.

- [154] SANGUINETI, G., ENDRES, E.J., SORMANI, M.P., PARKER, B.C., Dosimetric predictors of diarrhea during radiotherapy for prostate cancer, *Strahlenther. Onkol.* **185** (2009) 390–396.
- [155] RANCATI, T., et al., Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101), *Radiother. Oncol.* **73** (2004) 21–32.
- [156] JENSEN, K., LAMBERTSEN, K., GRAU, C., Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: Frequency, intensity and correlation with dose and volume parameters, *Radiother. Oncol.* **85** (2007) 74–82.
- [157] GUCKENBERGER, M., FLENTJE, M., Late small bowel toxicity after adjuvant treatment for rectal cancer, *Int. J. Colorectal Dis.* **21** (2006) 209–220.
- [158] BORTFELD, T., CRAFT, D., DEMPSEY, J.F., HALABI, T., ROMEIJN, H.E., Evaluating target cold spots by the use of tail EUDs, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** (2008) 880–889.
- [159] YOON, M., et al., A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histogram, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **8** (2007) 9–17.
- [160] PEETERS, S.T., et al., Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy, *J. Clin. Oncol.* **24** (2006) 1990–1996.
- [161] BARTELINK, H., et al., Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial, *J. Clin. Oncol.* **25** (2007) 3259–3265.
- [162] POLLACK, A., et al., Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **53** (2002) 1097–1105.
- [163] CLARKE, M., et al., Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials, *Lancet* **366** (2005) 2087–2106.
- [164] ZELLARS, R.C., Deemphasize dogma: Consider the local control-overall survival link, *Oncol.* **23** (2009) 679–680.
- [165] VAN VULPEN, M., VAN DEN BERG, C.A., MOMAN, M.R., VAN DER HEIDE, U.A., Difficulties and potential of correlating local recurrences in prostate cancer with the delivered local dose, *Radiother. Oncol.* **93** (2009) 180–184.
- [166] D'SOUZA, W.D., THAMES, H.D., KUBAN, D.A., Dose-volume conundrum for response of prostate cancer to brachytherapy: summary dosimetric measures and their relationship to tumor control probability, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **58** (2004) 1540–1548.
- [167] TEH, B.S., BASTASCH, M.D., MAI, W.Y., BUTLER, E.B., WHEELER, T.M., Predictors of extracapsular extension and its radial distance in prostate cancer: implications for prostate IMRT, brachytherapy, and surgery, *Cancer J.* **9** (2003) 454–460.
- [168] WHIPP, E., BERESFORD, M., SAWYER, E., HALLIWELL, M., True local recurrence rate in the conserved breast after magnetic resonance imaging-targeted radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** (2010) 984–990.

- [169] GIRAUD, P., et al., Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48** (2000) 1015–1024.
- [170] CHANG, J.H., et al., Intensity modulated radiation therapy dose painting for localized prostate cancer using (1)(1)C-choline positron emission tomography scans, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83** (2012) e691–e696.
- [171] HAIE-MEDER, C., et al., Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV, *Radiother. Oncol.* **74** (2005) 235–245.
- [172] PÖTTER, R., et al., Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology, *Radiother. Oncol.* **78** (2006) 67–77.
- [173] NAG, S., et al., Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: Report from Image-Guided Brachytherapy Working Group, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60** (2004) 1160–1172.
- [174] GERBAULET, A., PÖTTER, R., MAZERON, J.J., MEERTENS, H., VAN LIMBERGEN, E., *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*, ESTRO, Brussels (2002).
- [175] TANDERUP, K., et al., PTV margins should not be used to compensate for uncertainties in 3D image guided intracavitary brachytherapy, *Radiother. Oncol.* **97** (2010) 495–500.
- [176] PÖTTER, R., et al., Prescribing, recording, and reporting in endovascular brachytherapy. Quality assurance, equipment, personnel and education, *Radiother. Oncol.* **59** (2001) 339–360.
- [177] TANDERUP, K., et al., “Margin concepts in image-guided brachytherapy”, *Comprehensive Brachytherapy: Physical and Clinical Aspects*, (HENDEE, W.R., Ed.), CRC, Boca Raton, FL (2013).
- [178] EZZELL, G.A., et al., Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee, *Med. Phys.* **30** (2003) 2089–2115.
- [179] SCHALY, B., KEMPE, J.A., BAUMAN, G.S., BATTISTA, J.J., VAN DYK, J., Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy, *Phys. Med. Biol.* **49** (2004) 791–805.
- [180] BROCK, K.K., Results of a multi-institution deformable registration accuracy study (MIDRAS), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** (2010) 583–596.
- [181] SCHALY, B., BAUMAN, G.S., SONG, W., BATTISTA, J.J., VAN DYK, J., Dosimetric impact of image-guided 3D conformal radiation therapy of prostate cancer, *Phys. Med. Biol.* **50** (2005) 3083–3101.
- [182] SONG, W.Y., SCHALY, B., BAUMAN, G., BATTISTA, J.J., VAN DYK, J., Evaluation of image-guided radiation therapy (IGRT) technologies and their impact on the outcomes of hypofractionated prostate cancer treatments: A radiobiologic analysis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **64** (2006) 289–300.

- [183] JAFFRAY, D.A., LINDSAY, P.E., BROCK, K.K., DEASY, J.O., TOME, W.A., Accurate accumulation of dose for improved understanding of radiation effects in normal tissue, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** Suppl. 3 (2010) S135–S139.
- [184] KURJEWICZ, L., Radiobiological Modeling and the Impact of Treatment Uncertainties, MSc Thesis, Univ. Western Ontario (2009).
- [185] BORTFELD, T., PAGANETTI, H., The biologic relevance of daily dose variations in adaptive treatment planning, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **65** (2006) 899–906.
- [186] ORBAN DE XIVRY, J., et al., Evaluation of the radiobiological impact of anatomic modifications during radiation therapy for head and neck cancer: can we simply summate the dose? *Radiother. Oncol.* **96** (2010) 131–138.
- [187] INTERNATIONAL BUREAU OF WEIGHTS AND MEASURES, Key Comparison Database (1999–2015), <http://kcdb.bipm.org/>
- [188] ORGANIZATION INTERNATIONALE DE METROLOGIE LEGALE, Secondary Standard Dosimetry Laboratories for the Calibration of Dosimeters used in Radiotherapy, Document OIML D-21, OIML, Paris (1990).
- [189] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, SSDL Network Charter (1999), http://www-naweb.iaea.org/nahu/dmrp/documents/ssdl_charter.pdf
- [190] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Calibration of Dosimeters Used in Radiotherapy: A Manual, Technical Reports Series No. 374, IAEA, Vienna (1994).
- [191] IBBOTT, G.S., ATTIX, F.H., SLOWEY, T.W., FONTENLA, D.P., ROZENFELD, M., Uncertainty of calibrations at the accredited dosimetry calibration laboratories, *Med. Phys.* **24** (1997) 1249–1254.
- [192] ANDREO, P., “Accuracy requirements in medical radiation dosimetry”, Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry (IDOS) (Proc. Int. Symp. Vienna, 2010), IAEA, Vienna (2011).
- [193] DEWERD, L.A., et al., Procedures for establishing and maintaining consistent air-kerma strength standards for low-energy, photon-emitting brachytherapy sources: recommendations of the Calibration Laboratory Accreditation Subcommittee of the American Association of Physicists in Medicine, *Med. Phys.* **31** (2004) 675–681.
- [194] WILLIAMSON, J., COURSEY, B.M., DEWERD, L.A., HANSON, W.F., NATH, R., Dosimetric prerequisites for routine clinical use of new low energy photon interstitial brachytherapy sources. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee. Ad Hoc Subcommittee of the Radiation Therapy Committee, *Med. Phys.* **25** (1998) 2269–2270.
- [195] LI, Z., et al., Dosimetric prerequisites for routine clinical use of photon emitting brachytherapy sources with average energy higher than 50 keV, *Med. Phys.* **34** (2007) 37–40.
- [196] NATH, R., et al., Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine, *Med. Phys.* **22** (1995) 209–234.
- [197] BORG, J., ROGERS, D.W., Spectra and air-kerma strength for encapsulated ¹⁹²Ir sources, *Med. Phys.* **26** (1999) 2441–2444.

- [198] MAYLES, W.P., et al., Physics Aspects of Quality Control in Radiotherapy, IPEM Rep. 81, IPEM, York (1999).
- [199] AWUNOR, O.A., LECOMBER, A.R., RICHMOND, N., WALKER, C., A practical implementation of the 2010 IPEM high dose rate brachytherapy code of practice for the calibration of ^{192}Ir sources, *Phys. Med. Biol.* **56** (2011) 5397–5410.
- [200] CARLSSON TEDGREN, A., GRINDBORG, J.E., Audit on source strength determination for HDR and PDR ^{192}Ir brachytherapy in Sweden, *Radiother. Oncol.* **86** (2008) 126–130.
- [201] VAN DIJK, E., KOLKMAN-DEURLOO, I.K., DAMEN, P.M., Determination of the reference air kerma rate for ^{192}Ir brachytherapy sources and the related uncertainty, *Med. Phys.* **31** (2004) 2826–2833.
- [202] STUMP, K.E., DEWERD, L.A., MICKA, J.A., ANDERSON, D.R., Calibration of new high dose rate ^{192}Ir sources, *Med. Phys.* **29** (2002) 1483–1488.
- [203] NATH, R., et al., Code of practice for brachytherapy physics: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56. American Association of Physicists in Medicine, *Med. Phys.* **24** (1997) 1557–1598.
- [204] VENSELAAR, J., PÉREZ-CALATAYUD, J., A Practical Guide to Quality Control of Brachytherapy Equipment, ESTRO Booklet No. 8, ESTRO, Brussels (2004).
- [205] BUTLER, W.M., et al., Third-party brachytherapy source calibrations and physicist responsibilities: Report of the AAPM Low Energy Brachytherapy Source Calibration Working Group, *Med. Phys.* **35** (2008) 3860–3865.
- [206] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Calibration of Photon and Beta Ray Sources Used in Brachytherapy, IAEA-TECDOC-1274, IAEA, Vienna (2002).
- [207] QUAST, U., et al., “From reference air kerma rate to nominal absorbed dose rate to water: Paradigm shift in photon brachytherapy”, Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry (IDOS) (Proc. Int. Symp. Vienna, 2010), IAEA, Vienna (2011).
- [208] TONI, M.P., “New brachytherapy standards paradigm shift”, Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry (IDOS) (Proc. Int. Symp. Vienna, 2010), IAEA, Vienna (2011).
- [209] MITCH, M.G., DEWERD, L.A., MINNITI, R., WILLIAMSON, J.F., “Treatment of uncertainties in radiation dosimetry”, Clinical Dosimetry Measurements in Radiotherapy: AAPM 2009 Summer School, (ROGERS D.W.O., CYGLER, J.E., Eds), Medical Physics Publishing, Madison, WI (2009).
- [210] МЕЖДУНАРОДНОЕ АГЕНТСТВО ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ, Определение поглощенной дозы при дистанционной лучевой терапии: Международные практические рекомендации по дозиметрии, основанные на эталонах единицы поглощенной дозы в воде, Серия технических докладов, № 398, МАГАТЭ, Вена (2004).
- [211] IZEWSKA, J., HULTQVIST, M., BERA, P., Analysis of uncertainties in the IAEA/WHO TLD postal dose audit system, *Radiat. Meas.* **43** (2008) 959–963.
- [212] ALMOND, P.R., et al., AAPM’s TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams, *Med. Phys.* **26** (1999) 1847–1870.

- [213] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams: An International Code of Practice, Technical Reports Series No. 277, IAEA, Vienna (1987).
- [214] IZEWSKA, J., ANDREO, P., VATNITSKY, S., SHORTT, K.R., The IAEA/WHO TLD postal dose quality audits for radiotherapy: a perspective of dosimetry practices at hospitals in developing countries, *Radiother. Oncol.* **69** (2003) 91–97.
- [215] MIJNHEER, B., GEORG, D., Guidelines for the Verification of IMRT, ESTRO Booklet No. 9, ESTRO, Brussels (2008).
- [216] KRON, T., “Dose measuring tools”, *The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists*, (VAN DYK, J., Ed.), Medical Physics Publishing, Madison, WI (1999).
- [217] MORGAN, A.M., et al., IPEM guidelines on dosimeter systems for use as transfer instruments between the UK primary dosimetry standards laboratory (NPL) and radiotherapy centres, *Phys. Med. Biol.* **45** (2000) 2445–2457.
- [218] KUTCHER, G.J., et al., Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40, *Med. Phys.* **21** (1994) 581–618.
- [219] DAS, I.J., et al., Accelerator beam data commissioning equipment and procedures: Report of the TG-106 of the Therapy Physics Committee of the AAPM, *Med. Phys.* **35** (2008) 4186–4215.
- [220] LOW, D.A., MORAN, J.M., DEMPSEY, J.F., DONG, L., OLDHAM, M., Dosimetry tools and techniques for IMRT, *Med. Phys.* **38** (2011) 1313–1338.
- [221] MORAN, J.M., RITTER, T., “Limits of precision and accuracy of radiation delivery systems”, *Uncertainties in External Beam Radiation Therapy* (PALTA, J. R. MACKIE, T.R., Eds), Medical Physics Publishing, Madison, WI (2011).
- [222] IZEWSKA, J., et al., A methodology for TLD postal dosimetry audit of high-energy radiotherapy photon beams in non-reference conditions, *Radiother. Oncol.* **84** (2007) 67–74.
- [223] KLEIN, E.E., et al., Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators, *Med. Phys.* **36** (2009) 4197–4212.
- [224] LI, J.S., LIN, T., CHEN, L., PRICE, R.A., JR., MA, C.M., Uncertainties in IMRT dosimetry, *Med. Phys.* **37** (2010) 2491–2500.
- [225] CADMAN, P., BASSALOW, R., SIDHU, N.P., IBBOTT, G., NELSON, A., Dosimetric considerations for validation of a sequential IMRT process with a commercial treatment planning system, *Phys. Med. Biol.* **47** (2002) 3001–3010.
- [226] DIETERICH, S., et al., Report of AAPM TG 135: Quality assurance for robotic radiosurgery, *Med. Phys.* **38** (2011) 2914–2936.
- [227] LANGEN, K.M., et al., QA for helical tomotherapy: Report of the AAPM Task Group 148, *Med. Phys.* **37** (2010) 4817–4853.
- [228] ALFONSO, R., et al., A new formalism for reference dosimetry of small and nonstandard fields, *Med. Phys.* **35** (2008) 5179–5186.
- [229] ASPRADAKIS, M.M., et al., Small Field MV Photon Dosimetry, IPEM Report No. 103, IPEM, York (2010).

- [230] VAN DYK, J., GALVIN, J.M., GLASGOW, G.P., PODGORSK, E., The Physical Aspects of Total and Half Body Photon Irradiation: A Report of Task Group 29, Radiation Therapy Committee, Association of Physicists in Medicine, AAPM Report No. 17, AAPM, New York (1986).
- [231] QUAIST, U., Total body irradiation--review of treatment techniques in Europe, *Radiother. Oncol.* **9** (1987) 91–106.
- [232] VAN DYK, J., Dosimetry for total body irradiation, *Radiother. Oncol.* **9** (1987) 107–118.
- [233] KUBO, H.D., GLASGOW, G.P., PETHEL, T.D., THOMADSEN, B.R., WILLIAMSON, J.F., High dose-rate brachytherapy treatment delivery: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 59, *Med Phys* **25** (1998) 375–403.
- [234] BEAULIEU, L., et al., Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations for clinical implementation, *Med. Phys.* **39** (2012) 6208–6236.
- [235] PAPANIKOLAOU, N., et al., Tissue Inhomogeneity Corrections for Megavoltage Photon Beams: Report of Task Group 65 of the Radiation Therapy Committee of the American Association of Physicists in Medicine, AAPM Rep. No. 85, Medical Physics Publishing, Madison, WI (2004).
- [236] GERSHKEVITSH, E., et al., Dosimetric inter-institutional comparison in European radiotherapy centres: Results of IAEA supported treatment planning system audit, *Acta Oncol.* **53** (2014) 628–636.
- [237] GERSHKEVITSH, E., et al., Dosimetric verification of radiotherapy treatment planning systems: results of IAEA pilot study, *Radiother. Oncol.* **89** (2008) 338–346.
- [238] GERSHKEVITSH, E., et al., Results of the IAEA project on TPS audit in radiotherapy in Europe, PD-0336, *Radioth. Oncol.* **103** Suppl. 1 (2012) S134–S135.
- [239] DAVIDSON, S.E., POPPLE, R.A., IBBOTT, G.S., FOLLOWILL, D.S., Technical note: Heterogeneity dose calculation accuracy in IMRT: study of five commercial treatment planning systems using an anthropomorphic thorax phantom, *Med. Phys.* **35** (2008) 5434–5439.
- [240] DAVIDSON, S.E., POPPLE, R.A., IBBOTT, G.S., FOLLOWILL, D.S., Erratum: “Technical note: Heterogeneity dose calculation accuracy in IMRT: Study of five commercial treatment planning systems using an anthropomorphic thorax phantom” [*Med. Phys.* 35, 5434–5439 (2008)], *Med. Phys.* **36** (2009) 2345.
- [241] SAXENA, R., HIGGINS, P., Measurement and evaluation of inhomogeneity corrections and monitor unit verification for treatment planning, *Med. Dosim.* **35** (2010) 19–27.
- [242] CHETTY, I.J., et al., Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning, *Med. Phys.* **34** (2007) 4818–4853.
- [243] RIVARD, M.J., BEAULIEU, L., MOURTADA, F., Enhancements to commissioning techniques and quality assurance of brachytherapy treatment planning systems that use model-based dose calculation algorithms, *Med. Phys.* **37** (2010) 2645–2658.
- [244] HU, Y.A., SONG, H., CHEN, Z., ZHOU, S., YIN, F.F., Evaluation of an electron Monte Carlo dose calculation algorithm for electron beams, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **9** (2008) 2720.

- [245] LOPEZ-TARJUELO, J., et al., Acceptance and commissioning of a treatment planning system based on Monte Carlo calculations, *Technol. Cancer Res. Treat.* **13** (2014) 129–138.
- [246] MEREDITH, W.J.E., *Radium Dosage: The Manchester System*, Livingstone, Edinburgh (1967).
- [247] RIVARD, M.J., et al., Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations, *Med. Phys.* **31** (2004) 633–674.
- [248] RIVARD, M.J., Monte Carlo calculations of AAPM Task Group Report No. 43 dosimetry parameters for the MED3631-A/M125I source, *Med. Phys.* **28** (2001) 629–637.
- [249] RIVARD, M.J., Comprehensive Monte Carlo calculations of AAPM Task Group Report No. 43 dosimetry parameters for the Model 3500 I-Plant 125I brachytherapy source, *Appl. Radiat. Isot.* **57** (2002) 381–389.
- [250] CHAN, G.H., PRESTWICH, W.V., Monte carlo investigation of the dosimetric properties of the new ^{103}Pd BrachySeedPd-103 Model Pd-1 source, *Med. Phys.* **29** (2002) 1984–1990.
- [251] DASKALOV, G.M., WILLIAMSON, J.F., Monte Carlo-aided dosimetry of the new Bebig IsoSeed ^{103}Pd interstitial brachytherapy seed, *Med. Phys.* **28** (2001) 2154–2161.
- [252] MONROE, J.I., WILLIAMSON, J.F., Monte Carlo-aided dosimetry of the theragenics TheraSeed model 200 ^{103}Pd interstitial brachytherapy seed, *Med. Phys.* **29** (2002) 609–621.
- [253] THOMSON, R.M., ROGERS, D.W., Monte Carlo dosimetry for ^{125}I and ^{103}Pd eye plaque brachytherapy with various seed models, *Med. Phys.* **37** (2010) 368–376.
- [254] THOMSON, R.M., TAYLOR, R.E., ROGERS, D.W., Monte Carlo dosimetry for ^{125}I and ^{103}Pd eye plaque brachytherapy, *Med. Phys.* **35** (2008) 5530–5543.
- [255] BOHM, T.D., MICKA, J.A., DEWERD, L.A., Monte Carlo aided design of an improved well-type ionization chamber for low energy brachytherapy sources, *Med. Phys.* **34** (2007) 1274–1285.
- [256] PEREZ-CALATAYUD, J., et al., Dose calculation for photon-emitting brachytherapy sources with average energy higher than 50 keV: report of the AAPM and ESTRO, *Med. Phys.* **39** (2012) 2904–2929.
- [257] TAYLOR, R.E.P., ROGERS, D.W., An EGSnrc Monte Carlo-calculated database of TG-43 parameters, *Med. Phys.* **35** (2008) 4228–4241.
- [258] ESTRO, TG43 Dosimetry Data (2012),
<http://www.estro.org/about/governance-organisation/committees-activities/tg43-dosimetry-data>
- [259] KIRISITS, C., et al., Review of clinical brachytherapy uncertainties: Analysis guidelines of GEC-ESTRO and the AAPM, *Radiother. Oncol.* **110** (2014) 199–212.
- [260] LANDRY, G., et al., Sensitivity of low energy brachytherapy Monte Carlo dose calculations to uncertainties in human tissue composition, *Med. Phys.* **37** (2010) 5188–5198.
- [261] MANGOLD, C.A., et al., Quality control in interstitial brachytherapy of the breast using pulsed dose rate: treatment planning and dose delivery with an Ir-192 afterloading system, *Radiother. Oncol.* **58** (2001) 43–51.

- [262] ZOURARI, K., et al., Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based ^{192}Ir brachytherapy treatment planning system. Part I: single sources and bounded homogeneous geometries, *Med. Phys.* **37** (2010) 649–661.
- [263] PETROKOKKINOS, L., et al., Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based ^{192}Ir brachytherapy treatment planning system. Part II: Monte Carlo and experimental verification of a multiple source dwell position plan employing a shielded applicator, *Med. Phys.* **38** (2011) 1981–1992.
- [264] VERHEY, L., BENTEL, G., “Patient immobilization”, *The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists* (VAN DYK, J., Ed.), Medical Physics Publishing, Madison, WI (1999).
- [265] HURKMANS, C.W., REMEIJER, P., LEBESQUE, J.V., MIJNHEER, B.J., Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice, *Radiother. Oncol.* **58** (2001) 105–120.
- [266] MALONE, S., et al., A prospective comparison of three systems of patient immobilization for prostate radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48** (2000) 657–665.
- [267] GREER, P.B., MORTENSEN, T.M., JOSE, C.C., Comparison of two methods for anterior-posterior isocenter localization in pelvic radiotherapy using electronic portal imaging, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **41** (1998) 1193–1199.
- [268] VAN LIN, E.N.T., NIJENHUIS, E., HUIZENGA, H., VAN DER VIGHT, L., VISSER, A., Effectiveness of couch height-based patient set-up and an off-line correction protocol in prostate cancer radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **50** (2001) 569–577.
- [269] LIU, B., et al., Dosimetric effects of the prone and supine positions on image guided localized prostate cancer radiotherapy, *Radiother. Oncol.* **88** (2008) 67–76.
- [270] VAN HAAREN, P.M.A., et al., Influence of daily setup measurements and corrections on the estimated delivered dose during IMRT treatment of prostate cancer patients, *Radiother. Oncol.* **90** (2009) 291–298.
- [271] VAN DER VIGHT, L.P., VAN LIN, E.N., SPITTERS-POST, I., VISSER, A.G., LOUWE, R.J., Off-line setup corrections only marginally reduce the number of on-line corrections for prostate radiotherapy using implanted gold markers, *Radiother. Oncol.* **90** (2009) 359–366.
- [272] KUPELIAN, P.A., et al., Evaluation of image-guidance strategies in the treatment of localized prostate cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70** (2008) 1151–1157.
- [273] TOURNEL, K., et al., Assessment of intrafractional movement and internal motion in radiotherapy of rectal cancer using megavoltage computed tomography, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** (2008) 934–939.
- [274] BAYLEY, A.J., et al., A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer, *Radiother. Oncol.* **70** (2004) 37–44.
- [275] MUREN, L.P., SMAALAND, R., DAHL, O., Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer, *Radiother. Oncol.* **69** (2003) 291–304.

- [276] McNAIR, H.A., et al., Feasibility of the use of the Active Breathing Co ordinator (ABC) in patients receiving radical radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC), *Radiother. Oncol.* **93** (2009) 424–429.
- [277] KLEIN, E.E., DRZYMALA, R.E., PURDY, J.A., MICHALSKI, J., Errors in radiation oncology: a study in pathways and dosimetric impact, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **6** (2005) 81–94.
- [278] THE ROYAL COLLEGE OF RADIOLOGISTS, SOCIETY AND COLLEGE OF RADIOGRAPHERS, INSTITUTE OF PHYSICS AND ENGINEERING IN MEDICINE, *On Target: Ensuring Geometric Accuracy in Radiotherapy*, The Royal College of Radiologists, London, 2008.
- [279] SONG, P.Y., et al., A comparison of four patient immobilization devices in the treatment of prostate cancer patients with three dimensional conformal radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **34** (1996) 213–219.
- [280] VAN HERK, M., et al., Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **33** (1995) 1311–1320.
- [281] BAUMERT, B.G., et al., The use of a leg holder immobilisation device in 3D-conformal radiation therapy of prostate cancer, *Radiother. Oncol.* **65** (2002) 47–52.
- [282] ROBERTSON, J.M., CAMPBELL, J.P., YAN, D., Generic planning target margin for rectal cancer treatment setup variation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74** (2009) 1470–1475.
- [283] GRIFFITHS, S.E., STANLEY, S., SYDES, M., Recommendations on best practice for radiographer set-up of conformal radiotherapy treatment for patients with prostate cancer: experience developed during the MRC RT01 trial (ISRTCN 47772397), *J. Radiother. Pract.* **4** (2004) 107–117.
- [284] MUBATA, C.D., BIDMEAD, A.M., ELLINGHAM, L.M., THOMPSON, V., DEARNALEY, D.P., Portal imaging protocol for radical dose-escalated radiotherapy treatment of prostate cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **40** (1998) 221–231.
- [285] DE CREVOISIER, R., et al., Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **62** (2005) 965–973.
- [286] HEEMSBERGEN, W.D., et al., Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **67** (2007) 1418–1424.
- [287] O'SHEA, E., et al., A prospective randomised controlled clinical trial to evaluate three immobilisation devices for intra-thoracic radiation therapy, *J. Radiother. Pract.* **9** (2010) 65–75.
- [288] CANNEY, P.A., DEEHAN, C., GLEGG, M., DICKSON, J., Reducing cardiac dose in post-operative irradiation of breast cancer patients: the relative importance of patient positioning and CT scan planning, *Br. J. Radiol.* **72** (1999) 986–993.
- [289] WANG, W., et al., Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for active breathing control to achieve cardiac dose reduction, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **82** (2012) 386–393.

- [290] BENTEL, G.C., MARKS, L.B., HENDREN, K., BRIZEL, D.M., Comparison of two head and neck immobilization systems, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **38** (1997) 867–873.
- [291] HOUWELING, A.C., VAN DER MEER, S., VAN DER WAL, E., TERHAARD, C.H., RAAIJMAKERS, C.P., Improved immobilization using an individual head support in head and neck cancer patients, *Radiother. Oncol.* **96** (2010) 100–103.
- [292] BIERI, S., MIRALBELL, R., NOUET, P., DELORME, H., ROUZAUD, M., Reproducibility of conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate without rigid immobilization, *Radiother. Oncol.* **38** (1996) 223–230.
- [293] PULLIAM, K.B., et al., The clinical impact of the couch top and rails on IMRT and arc therapy, *Phys. Med. Biol.* **56** (2011) 7435–7447.
- [294] AIRD, E.G., CONWAY, J., CT simulation for radiotherapy treatment planning, *Br. J. Radiol.* **75** (2002) 937–949.
- [295] MUTIC, S., et al., Quality assurance for computed-tomography simulators and the computed-tomography-simulation process: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 66, *Med. Phys.* **30** (2003) 2762–2792.
- [296] MEEKS, S.L., “Immobilization from rigid to non-rigid”, *Uncertainties in External Beam Radiation Therapy*, (PALTA, J.R. MACKIE, T.R., Eds), Medical Physics Publishing, Madison, WI (2011).
- [297] SCHELL, M.C., et al., Stereotactic Radiosurgery: Report of Task Group 42, Radiation Therapy Committee, AAPM Report No. 54, AAPM, Woodbury, NY (1995).
- [298] SALTER, B.J., et al., The TALON removable head frame system for stereotactic radiosurgery/radiotherapy: measurement of the repositioning accuracy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **51** (2001) 555–562.
- [299] BEDNARZ, G., et al., Report on a randomized trial comparing two forms of immobilization of the head for fractionated stereotactic radiotherapy, *Med. Phys.* **36** (2009) 12–17.
- [300] SWEENEY, R., et al., Repositioning accuracy: comparison of a noninvasive head holder with thermoplastic mask for fractionated radiotherapy and a case report, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **41** (1998) 475–483.
- [301] SWEENEY, R.A., et al., A simple and non-invasive vacuum mouthpiece-based head fixation system for high precision radiotherapy, *Strahlenther. Onkol.* **177** (2001) 43–47.
- [302] KUNIEDA, E., et al., The reproducibility of a HeadFix relocatable fixation system: analysis using the stereotactic coordinates of bilateral incus and the top of the crista galli obtained from a serial CT scan, *Phys. Med. Biol.* **54** (2009) N197–204.
- [303] FUSS, M., et al., Repositioning accuracy of a commercially available thermoplastic mask system, *Radiother. Oncol.* **71** (2004) 339–345.
- [304] TRYGGESTAD, E., et al., Inter- and intrafraction patient positioning uncertainties for intracranial radiotherapy: a study of four frameless, thermoplastic mask-based immobilization strategies using daily cone-beam CT, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **80** (2011) 281–290.

- [305] ROTONDO, R.L., SULTANEM, K., LAVOIE, I., SKELLY, J., RAYMOND, L., Comparison of repositioning accuracy of two commercially available immobilization systems for treatment of head-and-neck tumors using simulation computed tomography imaging, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70** (2008) 1389–1396.
- [306] HAMILTON, A.J., LULU, B.A., FOSMIRE, H., STEA, B., CASSADY, J.R., Preliminary clinical experience with linear accelerator-based spinal stereotactic radiosurgery, *Neurosurgery* **36** (1995) 311–319.
- [307] LOHR, F., et al., Noninvasive patient fixation for extracranial stereotactic radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **45** (1999) 521–527.
- [308] YENICE, K.M., et al., CT image-guided intensity-modulated therapy for paraspinal tumors using stereotactic immobilization, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **55** (2003) 583–593.
- [309] STOIBER, E.M., et al., Quantitative assessment of image-guided radiotherapy for paraspinal tumors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75** (2009) 933–940.
- [310] RABINOWITZ, I., BROOMBERG, J., GOITEIN, M., MCCARTHY, K., LEONG, J., Accuracy of radiation field alignment in clinical practice, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11** (1985) 1857–1867.
- [311] BISSONNETTE, J.P., et al., Quantifying interfraction and intrafraction tumor motion in lung stereotactic body radiotherapy using respiration-correlated cone beam computed tomography, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75** (2009) 688–695.
- [312] BISSONNETTE, J.P., PURDIE, T.G., HIGGINS, J.A., LI, W., BEZJAK, A., Cone-beam computed tomographic image guidance for lung cancer radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **73** (2009) 927–934.
- [313] LAX, I., BLOMGREN, H., NÄSLUND, I., SVANSTRÖM, R., Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects, *Acta Oncol.* **33** (1994) 677–683.
- [314] WULF, J., HADINGER, U., OPPITZ, U., OLSHAUSEN, B., FLENTJE, M., Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame, *Radiother. Oncol.* **57** (2000) 225–236.
- [315] NAGATA, Y., et al., Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52** (2002) 1041–1046.
- [316] HARA, R., et al., Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating, *Radiother. Oncol.* **63** (2002) 159–163.
- [317] TIMMERMAN, R., et al., Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer, *Chest* **124** (2003) 1946–1955.
- [318] HOF, H., et al., Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **56** (2003) 335–341.
- [319] FUSS, M., et al., Repositioning accuracy of a commercially available double-vacuum whole body immobilization system for stereotactic body radiation therapy, *Technol. Cancer Res. Treat.* **3** (2004) 59–67.

- [320] WANG, L., FEIGENBERG, S., CHEN, L., PASKLEV, K., MA, C.C., Benefit of three-dimensional image-guided stereotactic localization in the hypofractionated treatment of lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **66** (2006) 738–747.
- [321] NALDER, C.A., BIDMEAD, A.M., MUBATA, C.D., TAIT, D., BEARDMORE, C., Influence of a vac-fix immobilization device on the accuracy of patient positioning during routine breast radiotherapy, *Br. J. Radiol.* **74** (2001) 249–254.
- [322] WYSOCKA, B., et al., Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **77** (2010) 53–59.
- [323] HERFARTH, K.K., et al., Extracranial stereotactic radiation therapy: Set-up accuracy of patients treated for liver metastases, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **46** (2000) 329–335.
- [324] FRANK, S.J., et al., Quantification of prostate and seminal vesicle interfraction variation during IMRT, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** (2008) 813–820.
- [325] WANG, L., et al., Stereotactic IMRT for prostate cancer: dosimetric impact of multileaf collimator leaf width in the treatment of prostate cancer with IMRT, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **5** (2004) 29–41.
- [326] ALLAL, A.S., BISCHOF, S., NOUET, P., Impact of the “belly board” device on treatment reproducibility in preoperative radiotherapy for rectal cancer, *Strahlenther. Onkol.* **178** (2002) 259–262.
- [327] VAN DE STEENE, J., et al., Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability, *Radiother. Oncol.* **62** (2002) 37–49.
- [328] STEENBAKKERS, R.J., et al., Observer variation in target volume delineation of lung cancer related to radiation oncologist-computer interaction: a ‘Big Brother’ evaluation, *Radiother. Oncol.* **77** (2005) 182–190.
- [329] VAN DEN HEUVEL, F., et al., Clinical implementation of an objective computer-aided protocol for intervention in intra-treatment correction using electronic portal imaging, *Radiother. Oncol.* **35** (1995) 232–239.
- [330] MURPHY, M.J., et al., The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: report of the AAPM Task Group 75, *Med. Phys.* **34** (2007) 4041–4063.
- [331] BISSONNETTE, J.P., et al., Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: A report of the AAPM TG-179, *Med. Phys.* **39** (2012) 1946–1963.
- [332] ALAEI, P., DING, G., GUAN, H., Inclusion of the dose from kilovoltage cone beam CT in the radiation therapy treatment plans, *Med. Phys.* **37** (2010) 244–248.
- [333] DING, G.X., DUGGAN, D.M., COFFEY, C.W., Accurate patient dosimetry of kilovoltage cone-beam CT in radiation therapy, *Med. Phys.* **35** (2008) 1135–1144.
- [334] DOWNES, P., JARVIS, R., RADU, E., KAWRAKOW, I., SPEZI, E., Monte Carlo simulation and patient dosimetry for a kilovoltage cone-beam CT unit, *Med. Phys.* **36** (2009) 4156–4167.
- [335] WALTERS, B.R., DING, G.X., KRAMER, R., KAWRAKOW, I., Skeletal dosimetry in cone beam computed tomography, *Med. Phys.* **36** (2009) 2915–2922.
- [336] VAN DYK, J., MUNRO, P., “Simulators”, *The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists* (VAN DYK, J., Ed.), Medical Physics Publishing, Madison, WI (1999).

- [337] LIU, L., BASSANO, D.A., PRASAD, S.C., KESHLER, B.L., HAHN, S.S., On the use of C-arm fluoroscopy for treatment planning in high dose rate brachytherapy, *Med. Phys.* **30** (2003) 2297–2302.
- [338] ELFRINK, R.J.M., et al., Determination of the accuracy of implant reconstruction and dose delivery in brachytherapy in The Netherlands and Belgium, *Radiother. Oncol.* **59** (2001) 297–306.
- [339] ROUÉ, A., FERREIRA, I.H., VAN DAM, J., SVENSSON, H., VENSELAAR, J.L., The EQUAL-ESTRO audit on geometric reconstruction techniques in brachytherapy, *Radiother. Oncol.* **78** (2006) 78–83.
- [340] GOITEIN, M., ABRAMS, M., ROWELL, D., POLLARI, H., WILES, J., Multi-dimensional treatment planning: II. Beam's eye-view, back projection, and projection through CT sections, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **9** (1983) 789–797.
- [341] SHEROUSE, G.W., NOVINS, K., CHANEY, E.L., Computation of digitally reconstructed radiographs for use in radiotherapy treatment design, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **18** (1990) 651–658.
- [342] PEREZ, C.A., et al., Design of a fully integrated three-dimensional computed tomography simulator and preliminary clinical evaluation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **30** (1994) 887–897.
- [343] SHEROUSE, G., MOSHER, C., NOVINS, K., ROSEMAN, J., CHANEY, E.L., “Virtual Simulation: Concept and Implementation”, *The Use of Computers in Radiation Therapy: Proceedings of the Ninth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (Proc. Conf. Scheveningen, 1987)* (BRUINVIS, I.A.D., Ed.), North Holland, Scheveningen (1987).
- [344] BAKER, G.R., Localization: conventional and CT simulation, *Br. J. Radiol.* **79** Spec. No. 1 (2006) S36–S49.
- [345] RAMM, U., et al., Influence of CT contrast agents on dose calculations in a 3D treatment planning system, *Phys. Med. Biol.* **46** (2001) 2631–2635.
- [346] NAG, S., et al., The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **46** (2000) 221–230.
- [347] KOLOTAS, C., et al., CT guided interstitial high dose rate brachytherapy for recurrent malignant gliomas, *Br. J. Radiol.* **72** (1999) 805–808.
- [348] KIM, Y., HSU, I.C., LESSARD, E., POULIOT, J., VUJIC, J., Dose uncertainty due to computed tomography (CT) slice thickness in CT-based high dose rate brachytherapy of the prostate cancer, *Med. Phys.* **31** (2004) 2543–2548.
- [349] HELLEBUST, T.P., et al., Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy, *Radiother. Oncol.* **96** (2010) 153–160.
- [350] TOWNSEND, D.W., CARNEY, J.P., YAP, J.T., HALL, N.C., PET/CT today and tomorrow, *J. Nucl. Med.* **45** Suppl. 1 (2004) S4–S14.
- [351] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Planning a Clinical PET Centre, IAEA Human Health Series No. 11, IAEA, Vienna (2010).

- [352] MacMANUS, M.P., et al., High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: Implications for radical radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **50** (2001) 287–293.
- [353] CALDWELL, C.B., et al., Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: The impact of ¹⁸F-FDG-hybrid PET fusion, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **51** (2001) 923–931.
- [354] FOX, J.L., et al., Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **62** (2005) 70–75.
- [355] BENTZEN, S.M., High-tech in radiation oncology: should there be a ceiling? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **58** (2004) 320–330.
- [356] GREGOIRE, V., Is there any future in radiotherapy planning without the use of PET: unraveling the myth, *Radiother. Oncol.* **73** (2004) 261–263.
- [357] MAH, K., et al., The impact of (18)F-FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52** (2002) 339–350.
- [358] LANGEN, K.M., JONES, D.T., Organ motion and its management, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **50** (2001) 265–278.
- [359] ERDI, Y.E., et al., Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding, *Cancer* **80** Suppl. 12 (1997) 2505–2509.
- [360] DAISNE, J.F., et al., Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms, *Radiother. Oncol.* **69** (2003) 247–250.
- [361] BOELLAARD, R., et al., FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37** (2010) 181–200.
- [362] VELASQUEZ, L.M., et al., Repeatability of 18F-FDG PET in a multicenter phase I study of patients with advanced gastrointestinal malignancies, *J. Nucl. Med.* **50** (2009) 1646–1654.
- [363] SUNDAR, S., SYMONDS, R.P., Diagnostic radiology for radiotherapist: the case for structured training in cross-sectional imaging (CT and MRI), *Clin. Oncol.* **14** (2002) 413–414.
- [364] TANNER, S.F., et al., Radiotherapy planning of the pelvis using distortion corrected MR images: the removal of system distortions, *Phys. Med. Biol.* **45** (2000) 2117–2132.
- [365] DORAN, S.J., CHARLES-EDWARDS, L., REINSBERG, S.A., LEACH, M.O., A complete distortion correction for MR images: I. Gradient warp correction, *Phys. Med. Biol.* **50** (2005) 1343–1361.
- [366] REINSBERG, S.A., DORAN, S.J., CHARLES-EDWARDS, E.M., LEACH, M.O., A complete distortion correction for MR images: II. Rectification of static-field inhomogeneities by similarity-based profile mapping, *Phys. Med. Biol.* **50** (2005) 2651–2661.
- [367] KESSLER, M.L., Image registration and data fusion in radiation therapy, *Br. J. Radiol.* **79** Spec. 1 (2006) S99–S108.
- [368] MAINTZ, J.B., VIERGEVER, M.A., A survey of medical image registration, *Med. Image Anal.* **2** (1998) 1–36.

- [369] BROCK, K.M., BALTER, J.M., DAWSON, L.A., KESSLER, M.L., MEYER, C.R., Automated generation of a four-dimensional model of the liver using warping and mutual information, *Med. Phys.* **30** (2003) 1128–1133.
- [370] UNSER, M., ALDROUBI, A., EDEN, M., B-Spline Signal-Processing: Part I — Theory, *IEEE Trans. Signal Process.* **41** (1) 821–833.
- [371] KESSLER, M.L., ROBERSON, M., “Image registration and data fusion for radiotherapy treatment planning”, *New Technologies in Radiation Oncology* (SCHLEGEL, W., BORTFELD, T. GROSU, A.L., Eds), Springer, New York (2006).
- [372] KASHANI, R., HUB, M., KESSLER, M.L., BALTER, J.M., Technical note: a physical phantom for assessment of accuracy of deformable alignment algorithms, *Med. Phys.* **34** (2007) 2785–2788.
- [373] KASHANI, R., et al., Objective assessment of deformable image registration in radiotherapy: a multi-institution study, *Med. Phys.* **35** (2008) 5944–5953.
- [374] VERELLEN, D., et al., Innovations in image-guided radiotherapy, *Nat. Rev. Cancer* **7** (2007) 949–960.
- [375] MUNRO, P., “Megavoltage Radiography for Treatment Verification”, *The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists*, (VAN DYK, J., Ed.), Medical Physics Publishing, Madison, WI (1999).
- [376] REINSTEIN, L.E., et al., Radiotherapy Portal Imaging Quality: Report of AAPM Task Group No. 28, AAPM Report No. 24, AAPM, New York (1988).
- [377] VERELLEN, D., DE RIDDER, M., STORME, G., A (short) history of image-guided radiotherapy, *Radiother. Oncol.* **86** (2008) 4–13.
- [378] HERMAN, M.G., et al., Clinical use of electronic portal imaging: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58, *Med. Phys.* **28** (2001) 712–737.
- [379] BEL, A., VAN HERK, M., LEBESQUE, J.V., Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy, *Med. Phys.* **23** (1996) 1537–1545.
- [380] YAN, D., WONG, J.W., GUSTAFSON, G., MARTINEZ, A., A new model for “accept or reject” strategies in off-line and on-line megavoltage treatment evaluation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **31** (1995) 943–952.
- [381] EZZ, A., et al., Daily monitoring and correction of radiation field placement using a video-based portal imaging system: a pilot study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **22** (1992) 159–165.
- [382] DE NEVE, W., et al., Routine clinical on-line portal imaging followed by immediate field adjustment using a tele-controlled patient couch, *Radiother. Oncol.* **24** (1992) 45–54.
- [383] HOLLOWAY, A.F., A localising device for a rotating cobalt therapy unit, *Br. J. Radiol.* **31** (1958) 227.
- [384] JOHNS, H.E., CUNNINGHAM, J.R., A precision cobalt 60 unit for fixed field and rotation therapy, *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* **81** (1959) 4–12.
- [385] BIGGS, P.J., GOITEIN, M., RUSSELL, M.D., A diagnostic X ray field verification device for a 10 MV linear accelerator, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11** (1985) 635–643.

- [386] MAO, W., RIAZ, N., LEE, L., WIERSMA, R., XING, L., A fiducial detection algorithm for real-time image guided IMRT based on simultaneous MV and kV imaging, *Med. Phys.* **35** (2008) 3554–3564.
- [387] WIERSMA, R.D., MAO, W., XING, L., Combined kV and MV imaging for real-time tracking of implanted fiducial markers, *Med. Phys.* **35** (2008) 1191–1198.
- [388] JAFFRAY, D.A., SIEWERDSEN, J.H., WONG, J.W., MARTINEZ, A.A., Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **53** (2002) 1337–1349.
- [389] OELFKE, U., et al., Linac-integrated kV-cone beam CT: technical features and first applications, *Med. Dosim.* **31** (2006) 62–70.
- [390] SHARPE, M.B., et al., The stability of mechanical calibration for a kV cone beam computed tomography system integrated with linear accelerator, *Med. Phys.* **33** (2006) 136–144.
- [391] YOO, S., et al., A quality assurance program for the on-board imagers, *Med. Phys.* **33** (2006) 4431–4447.
- [392] RONG, Y., SMILOWITZ, J., TEWATIA, D., TOMÉ, W.A., PALIWAL, B., Dose calculation on kV cone beam CT images: an investigation of the Hu-density conversion stability and dose accuracy using the site-specific calibration, *Med. Dosim.* **35** (2010) 195–207.
- [393] POULIOT, J., et al., Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **61** (2005) 552–560.
- [394] MORIN, O., et al., Patient dose considerations for routine megavoltage cone-beam CT imaging, *Med. Phys.* **34** (2007) 1819–1827.
- [395] MORIN, O., et al., Physical performance and image optimization of megavoltage cone-beam CT, *Med. Phys.* **36** (2009) 1421–1432.
- [396] MACKIE, T.R., et al., Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy, *Med. Phys.* **20** (1993) 1709–1719.
- [397] MACKIE, T.R., History of tomotherapy, *Phys Med Biol* **51** (2006) R427–453.
- [398] CAROL, M.P., Peacock(Tm)—a System for Planning and Rotational Delivery of Intensity-Modulated Fields, *Int. J. Imag. Syst. Tech.* **6** (1995) 56–61.
- [399] VERELLEN, D., LINTHOUT, N., VAN DEN BERGE, D., BEL, A., STORME, G., Initial experience with intensity-modulated conformal radiation therapy for treatment of the head and neck region, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **39** (1997) 99–114.
- [400] FENWICK, J.D., et al., Quality assurance of a helical tomotherapy machine, *Phys. Med. Biol.* **49** (2004) 2933–2953.
- [401] BOSWELL, S., TOME, W., JERAJ, R., JARADAT, H., MACKIE, T.R., Automatic registration of megavoltage to kilovoltage CT images in helical tomotherapy: an evaluation of the setup verification process for the special case of a rigid head phantom, *Med. Phys.* **33** (2006) 4395–4404.
- [402] WOODFORD, C., YARTSEV, S., VAN DYK, J., Optimization of megavoltage CT scan registration settings for brain cancer treatments on tomotherapy, *Phys. Med. Biol.* **52** (2007) N185–193.

- [403] WOODFORD, C., YARTSEV, S., VAN DYK, J., Optimization of megavoltage CT scan registration settings for thoracic cases on helical tomotherapy, *Phys. Med. Biol.* **52** (2007) N345–354.
- [404] SIEWERDSEN, J.H., et al., A simple, direct method for x-ray scatter estimation and correction in digital radiography and cone-beam CT, *Med. Phys.* **33** (2006) 187–197.
- [405] ISLAM, M.K., et al., Patient dose from kilovoltage cone beam computed tomography imaging in radiation therapy, *Med. Phys.* **33** (2006) 1573–1582.
- [406] WALTER, C., 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.* **85** (2007) 418–423.
- [407] WEN, N., et al., Dose delivered from Varian’s CBCT to patients receiving IMRT for prostate cancer, *Phys. Med. Biol.* **52** (2007) 2267–2276.
- [408] STUTZEL, J., OELFKE, U., NILL, S., A quantitative image quality comparison of four different image guided radiotherapy devices, *Radiother. Oncol.* **86** (2008) 20–24.
- [409] BEAVIS, A.W., Is tomotherapy the future of IMRT? *Br. J. Radiol.* **77** (2004) 285–295.
- [410] VIEIRA, S.C., DIRKX, M.L., PASMA, K.L., HEIJMEN, B.J., Dosimetric verification of x-ray fields with steep dose gradients using an electronic portal imaging device, *Phys. Med. Biol.* **48** (2003) 157–166.
- [411] VAN ELMPT, W., et al., 3D in vivo dosimetry using megavoltage cone-beam CT and EPID dosimetry, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **73** (2009) 1580–1587.
- [412] VERELLEN, D., et al., Quality assurance of a system for improved target localization and patient set-up that combines real-time infrared tracking and stereoscopic X-ray imaging, *Radiother. Oncol.* **67** (2003) 129–141.
- [413] KIM, J., YIN, F.F., ZHAO, Y., KIM, J.H., Effects of x-ray and CT image enhancements on the robustness and accuracy of a rigid 3D/2D image registration, *Med. Phys.* **32** (2005) 866–873.
- [414] GRAF, R., WUST, P., BUDACH, V., BOEHMER, D., Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy, *Radiat. Oncol.* **4** (2009) 13.
- [415] SOETE, G., et al., X-ray-assisted positioning of patients treated by conformal arc radiotherapy for prostate cancer: comparison of setup accuracy using implanted markers versus bony structures, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **67** (2007) 823–827.
- [416] VERELLEN, D., et al., Importing measured field fluences into the treatment planning system to validate a breathing synchronized DMLC-IMRT irradiation technique, *Radiother. Oncol.* **78** (2006) 332–338.
- [417] SPADEA, M.F., et al., Intra-fraction setup variability: IR optical localization vs. X-ray imaging in a hypofractionated patient population, *Radiat. Oncol.* **6** (2011) 38.
- [418] YAN, H., YIN, F.F., KIM, J.H., A phantom study on the positioning accuracy of the Novalis Body system, *Med. Phys.* **30** (2003) 3052–3060.
- [419] YIN, F.F., et al., The Role of In-Room kV X-Ray Imaging for Patient Setup and Target Localization: Report of AAPM Task Group 104 of the Therapy Imaging Committee American Association of Physicists in Medicine, AAPM Report No. 104, AAPM, College Park, MD (2009).

- [420] COURT, L., ROSEN, I., MOHAN, R., DONG, L., Evaluation of mechanical precision and alignment uncertainties for an integrated CT/LINAC system, *Med. Phys.* **30** (2003) 1198–1210.
- [421] KURIYAMA, K., et al., A new irradiation unit constructed of self-moving gantry-CT and linac, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **55** (2003) 428–435.
- [422] MA, C.M., PASKALEV, K., In-room CT techniques for image-guided radiation therapy, *Med. Dosim.* **31** (2006) 30–39.
- [423] OWEN, R., et al., Comparison of CT on rails with electronic portal imaging for positioning of prostate cancer patients with implanted fiducial markers, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74** (2009) 906–912.
- [424] CAVALIERI, R., et al., Total error shift patterns for daily CT on rails image-guided radiotherapy to the prostate bed, *Radiat. Oncol.* **6** (2011) 142.
- [425] SORENSEN, S., MITSCHKE, M., SOLBERG, T., Cone-beam CT using a mobile C-arm: a registration solution for IGRT with an optical tracking system, *Phys. Med. Biol.* **52** (2007) 3389–3404.
- [426] HABERER, T., et al., The Heidelberg Ion Therapy Center, *Radiother. Oncol.* **73** Suppl. 2 (2004) S186–S190.
- [427] LANGEN, K.M., et al., Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **57** (2003) 635–644.
- [428] VAN DEN HEUVEL, F., et al., Independent verification of ultrasound based image-guided radiation treatment, using electronic portal imaging and implanted gold markers, *Med. Phys.* **30** (2003) 2878–2887.
- [429] KUPELIAN, P.A., LANGEN, K.M., WILLOUGHBY, T.R., ZEIDAN, O.A., MEEKS, S.L., Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target, *Semin. Radiat. Oncol.* **18** (2008) 58–66.
- [430] WILLOUGHBY, T.R., et al., Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **65** (2006) 528–534.
- [431] RAU, A.W., NILL, S., EIDENS, R.S., OELFKE, U., Synchronized tumour tracking with electromagnetic transponders and kV x-ray imaging: evaluation based on a thorax phantom, *Phys. Med. Biol.* **53** (2008) 3789–3805.
- [432] MAGERAS, G.S., YORKE, E., Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment, *Semin. Radiat. Oncol.* **14** (2004) 65–75.
- [433] VEDAM, S.S., et al., Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal, *Phys. Med. Biol.* **48** (2003) 45–62.
- [434] KEALL, P.J., et al., The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76, *Med. Phys.* **33** (2006) 3874–3900.
- [435] BOSMANS, G., et al., An “in silico” clinical trial comparing free breathing, slow and respiration correlated computed tomography in lung cancer patients, *Radiother. Oncol.* **81** (2006) 73–80.
- [436] FORD, E.C., MAGERAS, G.S., YORKE, E., LING, C.C., Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning, *Med. Phys.* **30** (2003) 88–97.

- [437] LU, W., et al., Reduction of motion blurring artifacts using respiratory gated CT in sinogram space: a quantitative evaluation, *Med. Phys.* **32** (2005) 3295–3304.
- [438] LI, X.A., STEPANIAK, C., GORE, E., Technical and dosimetric aspects of respiratory gating using a pressure-sensor motion monitoring system, *Med. Phys.* **33** (2006) 145–154.
- [439] WILSON, E.M., WILLIAMS, F.J., LYN, B.E., WONG, J.W., AIRD, E.G., Validation of active breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **57** (2003) 864–874.
- [440] WOLTHAUS, J.W., et al., Fusion of respiration-correlated PET and CT scans: correlated lung tumour motion in anatomical and functional scans, *Phys. Med. Biol.* **50** (2005) 1569–1583.
- [441] LU, W., RUCHALA, K.J., CHEN, M.L., CHEN, Q., OLIVERA, G.H., Real-time respiration monitoring using the radiotherapy treatment beam and four-dimensional computed tomography (4DCT) — a conceptual study, *Phys. Med. Biol.* **51** (2006) 4469–4495.
- [442] ABDELNOUR, A.F., et al., Phase and amplitude binning for 4D-CT imaging, *Phys. Med. Biol.* **52** (2007) 3515–3529.
- [443] VEDAM, S.S., KEALL, P.J., KINI, V.R., MOHAN, R., Determining parameters for respiration-gated radiotherapy, *Med. Phys.* **28** (2001) 2139–2146.
- [444] RIETZEL, E., PAN, T., CHEN, G.T., Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol, *Med. Phys.* **32** (2005) 874–889.
- [445] FITZPATRICK, M.J., et al., Displacement-based binning of time-dependent computed tomography image data sets, *Med. Phys.* **33** (2006) 235–246.
- [446] BADEA, C., GORDON, R., Experiments with the nonlinear and chaotic behaviour of the multiplicative algebraic reconstruction technique (MART) algorithm for computed tomography, *Phys. Med. Biol.* **49** (2004) 1455–1474.
- [447] LOW, D.A., et al., A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing, *Med. Phys.* **30** (2003) 1254–1263.
- [448] KEALL, P.J., et al., Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method, *Phys. Med. Biol.* **49** (2004) 2053–2067.
- [449] SONKE, J.J., ZIJP, L., REMEIJER, P., VAN HERK, M., Respiratory correlated cone beam CT, *Med. Phys.* **32** (2005) 1176–1186.
- [450] KLESHNEVA, T., MUZIK, J., ALBER, M., An algorithm for automatic determination of the respiratory phases in four-dimensional computed tomography, *Phys. Med. Biol.* **51** (2006) N269–N276.
- [451] WOLTHAUS, J.W., et al., Mid-ventilation CT scan construction from four-dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **65** (2006) 1560–1571.
- [452] UNDERBERG, R.W., LAGERWAARD, F.J., SLOTMAN, B.J., CUIJPERS, J.P., SENAN, S., Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **63** (2005) 253–260.
- [453] BOUCHER, L., RODRIGUE, S., LECOMTE, R., BENARD, F., Respiratory gating for 3-dimensional PET of the thorax: feasibility and initial results, *J. Nucl. Med.* **45** (2004) 214–219.

- [454] CALDWELL, C.B., MAH, K., SKINNER, M., DANJOUX, C.E., Can PET provide the 3D extent of tumor motion for individualized internal target volumes? A phantom study of the limitations of CT and the promise of PET, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **55** (2003) 1381–1393.
- [455] LEE, J.A., GEETS, X., GREGOIRE, V., BOL, A., Edge-preserving filtering of images with low photon counts, *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **30** (2008) 1014–1027.
- [456] LEE, C., et al., Evaluation of geometric changes of parotid glands during head and neck cancer radiotherapy using daily MVCT and automatic deformable registration, *Radiother. Oncol.* **89** (2008) 81–88.
- [457] GREGOIRE, V., et al., Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma, *Oncol.* **12** (2007) 555–564.
- [458] STROOM, J., et al., Feasibility of pathology-correlated lung imaging for accurate target definition of lung tumors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **69** (2007) 267–275.
- [459] NEHMEH, S.A., et al., Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer, *J. Nucl. Med.* **43** (2002) 876–881.
- [460] NAGEL, C.C., et al., Phased attenuation correction in respiration correlated computed tomography/positron emitted tomography, *Med. Phys.* **33** (2006) 1840–1847.
- [461] HAMILL, J.J., BOSMANS, G., DEKKER, A., Respiratory-gated CT as a tool for the simulation of breathing artifacts in PET and PET/CT, *Med. Phys.* **35** (2008) 576–585.
- [462] PLATHOW, C., et al., Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **59** (2004) 952–959.
- [463] LIU, H.H., et al., Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI: Part II-margin reduction of internal target volume, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60** (2004) 1473–1483.
- [464] PADHANI, A.R., et al., Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **44** (1999) 525–533.
- [465] GHILEZAN, M.J., et al., Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **62** (2005) 406–417.
- [466] KERKHOF, E.M., et al., Variation in target and rectum dose due to prostate deformation: an assessment by repeated MR imaging and treatment planning, *Phys. Med. Biol.* **53** (2008) 5623–5634.
- [467] GUCKENBERGER, M., et al., Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy, *Radiother. Oncol.* **91** (2009) 288–295.
- [468] GUCKENBERGER, M., KAVANAGH, A., WEBB, S., BRADA, M., A novel respiratory motion compensation strategy combining gated beam delivery and mean target position concept — A compromise between small safety margins and long duty cycles, *Radiother. Oncol.* **98** (2011) 317–322.
- [469] VERELLEN, D., et al., Gating and tracking, 4D in thoracic tumours, *Cancer Radiother.* **14** (2010) 446–454.
- [470] DEPUYDT, T., et al., Geometric accuracy of a novel gimbal based radiation therapy tumor tracking system, *Radiother. Oncol.* **98** (2011) 365–372.

- [471] HOOGEMAN, M., et al., Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: Assessment by analysis of log files, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74** (2009) 297–303.
- [472] HUDDART, R.A., et al., Accuracy of pelvic radiotherapy: prospective analysis of 90 patients in a randomised trial of blocked versus standard radiotherapy, *Radiother. Oncol.* **39** (1996) 19–29.
- [473] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, Prevention of Accidental Exposures to Patients Undergoing Radiation Therapy, ICRP Publication No. 86, ICRP, Pergamon, Oxford (2000).
- [474] THE ROYAL COLLEGE OF RADIOLOGISTS, The Timely Delivery of Radical Radiotherapy: Standards and Guidelines for the Management of Unscheduled Treatment Interruptions, The Royal College of Radiologists, London (2008).
- [475] FITZPATRICK, J.M., WHILE, A.E., ROBERTS, J.D., Shift work and its impact upon nurse performance: current knowledge and research issues, *J. Adv. Nurs.* **29** (1999) 18–27.
- [476] LANG, S., KIRISITS, C., DIMOPOULOS, J., GEORG, D., PÖTTER, R., Treatment planning for MRI assisted brachytherapy of gynecologic malignancies based on total dose constraints, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **69** (2007) 619–627.
- [477] ARES, C., et al., Hypofractionated boost with high-dose-rate brachytherapy and open magnetic resonance imaging-guided implants for locally aggressive prostate cancer: A sequential dose-escalation pilot study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75** (2009) 656–663.
- [478] TOD, M., MEREDITH, W.J., Treatment of cancer of the cervix uteri, a revised Manchester method, *Br. J. Radiol.* **26** (1953) 252–257.
- [479] MARINELLO, G., “Paris System for Interstitial Brachytherapy”, *Radiotherapy and Brachytherapy*, Springer, Dordrecht (2009).
- [480] DIMOPOULOS, J.C., et al., Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy, *Radiother. Oncol.* **103** (2012) 113–122.
- [481] SOETE, G., VERELLEN, D., STORME, G., Radiothérapie guidée par l’image dans le traitement de l’adénocarcinome prostatique, *Bull. Cancer* **95** (2008) 374–380.
- [482] SIMNOR, T., et al., Justification for inter-fraction correction of catheter movement in fractionated high dose-rate brachytherapy treatment of prostate cancer, *Radiother. Oncol.* **93** (2009) 253–258.
- [483] DE LEEUW, A.A., et al., Applicator reconstruction and applicator shifts in 3D MR-based PDR brachytherapy of cervical cancer, *Radiother. Oncol.* **93** (2009) 341–346.
- [484] NESVACIL, N., et al., A multicentre comparison of the dosimetric impact of inter- and intra-fractional anatomical variations in fractionated cervix cancer brachytherapy, *Radiother. Oncol.* **107** (2013) 20–25.
- [485] MERRICK, G.S., et al., Dosimetry of an extracapsular anulus following permanent prostate brachytherapy, *Am. J. Clin. Oncol.* **30** (2007) 228–233.

- [486] POLO, A., SALEMBIER, C., VENSELAAR, J., HOSKIN, P., Review of intraoperative imaging and planning techniques in permanent seed prostate brachytherapy, *Radiother. Oncol.* **94** (2010) 12–23.
- [487] TANDERUP, K., et al., Consequences of random and systematic reconstruction uncertainties in 3D image based brachytherapy in cervical cancer, *Radiother. Oncol.* **89** (2008) 156–163.
- [488] AWUNOR, O.A., DIXON, B., WALKER, C., Direct reconstruction and associated uncertainties of 192Ir source dwell positions in ring applicators using gafchromic film in the treatment planning of HDR brachytherapy cervix patients, *Phys. Med. Biol.* **58** (2013) 3207–3225.
- [489] ESSERS, M., MIJNHEER, B.J., In vivo dosimetry during external photon beam radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **43** (1999) 245–259.
- [490] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Development of Procedures for In Vivo Dosimetry in Radiotherapy, IAEA Human Health Reports No. 8, IAEA, Vienna (2013).
- [491] HUYSKENS, D.P., et al., Practical Guidelines for the Implementation of in Vivo Dosimetry with Diodes in External Radiotherapy with Photon Beams (Entrance Dose), ESTRO Booklet No. 5, ESTRO, Brussels (2001).
- [492] YORKE, E., et al., Diode in Vivo Dosimetry for Patients Receiving External Beam in Radiation Therapy: Report of AAPM Task Group 62, AAPM Rep. No. 87, Medical Physics Publishing, Madison, WI (2005).
- [493] LANSON, J.H., et al., In vivo dosimetry during conformal radiotherapy: requirements for and findings of a routine procedure, *Radiother. Oncol.* **52** (1999) 51–59.
- [494] MRCELA, I., et al., Optically stimulated luminescence in vivo dosimetry for radiotherapy: physical characterization and clinical measurements in (60)Co beams, *Phys. Med. Biol.* **56** (2011) 6065–6082.
- [495] SHARMA, R., JURSNIC, P.A., In vivo measurements for high dose rate brachytherapy with optically stimulated luminescent dosimeters, *Med. Phys.* **40** (2013) 071730.
- [496] MANS, A., et al., Catching errors with in vivo EPID dosimetry, *Med. Phys.* **37** (2010) 2638–2644.
- [497] WENDLING, M., et al., In aqua vivo EPID dosimetry, *Med. Phys.* **39** (2012) 367–377.
- [498] TANDERUP, K., BEDDAR, S., ANDERSEN, C.E., KERTZSCHER, G., CYGLER, J.E., In vivo dosimetry in brachytherapy, *Med. Phys.* **40** (2013).
- [499] MIJNHEER, B., BEDDAR, S., IZEWSKA, J., REFT, C., In vivo dosimetry in external beam radiotherapy, *Med. Phys.* **40** (2013).
- [500] JAFFRAY, D., KUPELIAN, P., DJEMIL, T., MACKLIS, R.M., Review of image-guided radiation therapy, *Expert Rev. Anticancer Ther.* **7** (2007) 89–103.
- [501] WOODFORD, C., YARTSEV, S., DAR, A.R., BAUMAN, G., VAN DYK, J., Adaptive radiotherapy planning on decreasing gross tumor volumes as seen on megavoltage computed tomography images, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **69** (2007) 1316–1322.
- [502] VAN DYK, J., et al., “Impact analysis of image-guided radiation therapy: Description of a multi-fraction dose propagation model”, *The Use of Computers in Radiation Therapy* (Proc. Int. Conf. Amsterdam, 2010) (SONKE, J.J., Ed.), The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam (2010).

- [503] JIN, H., PALTA, J., SUH, T.S., KIM, S., A generalized a priori dose uncertainty model of IMRT delivery, *Med. Phys.* **35** (2008) 982–996.
- [504] JIN, H., PALTA, J.R., KIM, Y.H., KIM, S., Application of a novel dose-uncertainty model for dose-uncertainty analysis in prostate intensity-modulated radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **78** (2010) 920–928.
- [505] IBBOTT, G.S., MOLINEU, A., FOLLOWILL, D.S., Independent evaluations of IMRT through the use of an anthropomorphic phantom, *Technol. Cancer Res. Treat.* **5** (2006) 481–487.
- [506] IBBOTT, G.S., et al., Challenges in credentialing institutions and participants in advanced technology multi-institutional clinical trials, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** Suppl. 1 (2008) S71–S75.
- [507] MacKILLOP, W.J., Killing time: the consequences of delays in radiotherapy, *Radiother. Oncol.* **84** (2007) 1–4.
- [508] CHEN, Z., KING, W., PEARCEY, R., KERBA, M., MacKILLOP, W.J., The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature, *Radiother. Oncol.* **87** (2008) 3–16.
- [509] VAN DYK, J., PURDY, J.A., “Clinical implementation of technology and the quality assurance process”, *The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists*, (VAN DYK, J., Ed.), Medical Physics Publishing, Madison, WI (1999).
- [510] HUQ, M.S., et al., A method for evaluating quality assurance needs in radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** Suppl. 1 (2008) S170–S173.
- [511] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Transition from 2-D Radiotherapy to 3-D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy, IAEA-TECDOC-1588, IAEA, Vienna (2008).
- [512] INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, Quality management systems — Requirements, ISO 9001:2008, Geneva (2008).
- [513] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Setting Up a Radiotherapy Programme, IAEA, Vienna (2008).
- [514] DAS, R.K., BRADLEY, K.A., NELSON, I.A., PATEL, R., THOMADSEN, B.R., Quality assurance of treatment plans for interstitial and intracavitary high-dose-rate brachytherapy, *Brachyther.* **5** (2006) 56–60.
- [515] ERICKSON, B.A., et al., American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of high-dose-rate brachytherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **79** (2011) 641–649.
- [516] WILLIAMSON, J.F., Current brachytherapy quality assurance guidance: Does it meet the challenges of emerging image-guided technologies? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** (2008) 18–22.
- [517] FRAASS, B., et al., American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning, *Med. Phys.* **25** (1998) 1773–1829.
- [518] UNITED STATES NUCLEAR REGULATORY COMMISSION, Nuclear Materials Events Database (NMED) (2006–2015), <https://nmed.inl.gov/>

- [519] VAN DE WERF, E., VERSTRAETE, J., LIEVENS, Y., The cost of radiotherapy in a decade of technology evolution, *Radiother. Oncol.* **102** (2012) 148–153.
- [520] MALICKI, J., LITOBORSKI, M., BOGUSZ-CZERNIEWICZ, M., SWIEZEWSKI, A., Cost-effectiveness of the modifications in the quality assurance system in radiotherapy in the example of in-vivo dosimetry, *Phys. Med.* **25** (2009) 201–206.
- [521] McKENZIE, A., Cost-benefit, QALYs and the Value of a Statistical Life, Presentation at Mayneord Phillips Summer School, Oxford, 2009.
- [522] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013 (2013), <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/foreword>
- [523] FORD, E.C., et al., Evaluation of safety in a radiation oncology setting using failure mode and effects analysis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74** (2009) 852–858.
- [524] SAWANT, A., DIETERICH, S., SVATOS, M., KEALL, P., Failure mode and effect analysis-based quality assurance for dynamic MLC tracking systems, *Med. Phys.* **37** (2010) 6466–6479.
- [525] CIOCCA, M., et al., Application of failure mode and effects analysis to intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **82** (2012) e305–e311.
- [526] LING, C.C., YORKE, E., FUKS, Z., From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother. Oncol.* **78** (2006) 119–122.
- [527] BENTZEN, S.M., Randomized controlled trials in health technology assessment: overkill or overdue?, *Radiother. Oncol.* **86** (2008) 142–147.
- [528] MOISEENKO, V., DEASY, J.O., VAN DYK, J., “Radiobiological Modeling for Treatment Planning”, *The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists*, (VAN DYK, J., Ed.), Medical Physics Publishing, Madison, WI (2005).
- [529] SMITH, B.D., et al., Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74** (2009) 987–1001.
- [530] WILLIAMS, M.J., BAILEY, M., FORSTNER, D., METCALFE, P.E., Multicentre quality assurance of intensity-modulated radiation therapy plans: a precursor to clinical trials, *Australas. Radiol.* **51** (2007) 472–479.
- [531] PURDY, J.A., Quality assurance issues in conducting multi-institutional advanced technology clinical trials, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** Suppl. 1 (2008) S66–S70.
- [532] DIEZ, P., HOSKIN, P.J., AIRD, E.G., Treatment planning and delivery of involved field radiotherapy in advanced Hodgkin’s disease: results from a questionnaire-based audit for the UK Stanford V regimen vs ABVD clinical trial quality assurance programme (ISRCTN 64141244), *Br. J. Radiol.* **80** (2007) 816–821.
- [533] FAIRCHILD, A., STRAUBE, W., LAURIE, F., FOLLOWILL, D., Does quality of radiation therapy predict outcomes of multicenter cooperative group trials? A literature review, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **87** (2013) 246–260.

- [534] MULLER, R.P., EICH, H.T., The development of quality assurance programs for radiotherapy within the German Hodgkin Study Group (GHSg) — Introduction, continuing work, and results of the radiotherapy reference panel, *Strahlenther. Onkol.* **181** (2005) 557–566.
- [535] POORTMANS, P.M., et al., Quality assurance in the EORTC phase III randomised ‘boost vs. no boost’ trial for breast conserving therapy: comparison of the results of two individual case reviews performed early and late during the accrual period, *Radiother. Oncol.* **76** (2005) 278–284.
- [536] SOUCHON, R., et al., DEGRO Practice Guidelines for Palliative Radiotherapy of Metastatic Breast Cancer Bone Metastases and Metastatic Spinal Cord Compression (MSSC), *Strahlenther. Onkol.* **185** (2009) 417–424.
- [537] MATZINGER, O., et al., Quality assurance in the 22991 EORTC RTOG trial in localized prostate cancer: dummy run and individual case review, *Radiother. Oncol.* **90** (2009) 285–290.
- [538] BUDIHARTO, T., et al., Profile of European radiotherapy departments contributing to the EORTC Radiation Oncology Group (ROG) in the 21st century, *Radiother. Oncol.* **88** (2008) 403–410.
- [539] OVERGAARD, J., BENTZEN, S.M., Evidence based radiation oncology, *Radiother. Oncol.* **46** (1998) 1–3.
- [540] SANTANAM, L., et al., Standardizing naming conventions in radiation oncology, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83** (2012) 1344–1349.
- [541] PÖTTER, R., et al., Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma, *Acta Oncol.* **47** (2008) 1325–1336.
- [542] HAIE-MEDER, C., et al., Apport des techniques de curiethérapie optimisée grâce à l’imagerie tridimensionnelle dans la prise en charge des patientes atteintes d’un cancer du col utérin, *Cancer Radiother.* **13** (2009) 520–524.
- [543] EMBRACE, An international study on MRI-guided brachytherapy in locally-advanced cervical cancer (2015),
<https://www.embracestudy.dk/>
- [544] SHALEV, S., VIGGARS, D., CAREY, M., STEWART, M., Treatment planning using images of regret, *Med. Dosim.* **13** (1988) 57–61.
- [545] SHALEV, S., BARTEL, L., THERRIEN, P., HAHN, P., CAREY, M., The objective evaluation of alternative treatment plans: I. Images of regret, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **15** (1988) 763–767.
- [546] GOITEIN, M., Calculation of the uncertainty in the dose delivered during radiation therapy, *Med. Phys.* **12** (1985) 608–612.
- [547] URIE, M.M., et al., The role of uncertainty analysis in treatment planning, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21** (1991) 91–107.
- [548] MAGERAS, G.S., et al., Computerized design of target margins for treatment uncertainties in conformal radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **43** (1999) 437–445.
- [549] VAN HERK, M., REMEIJER, P., LEBESQUE, J.V., Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52** (2002) 1407–1422.

- [550] McSHAN, D.L., KESSLER, M.L., VINEBERG, K., FRAASS, B.A., Inverse plan optimization accounting for random geometric uncertainties with a multiple instance geometry approximation (MIGA), *Med. Phys.* **33** (2006) 1510–1521.
- [551] BOS, L.J., et al., The sensitivity of dose distributions for organ motion and set-up uncertainties in prostate IMRT, *Radiother. Oncol.* **76** (2005) 18–26.
- [552] NIEMIERKO, A., GOITEIN, M., Dose-volume distributions: a new approach to dose-volume histograms in three-dimensional treatment planning, *Med. Phys.* **21** (1994) 3–11.
- [553] McQUAID, D., UNKELBACH, J., TROFIMOV, A., BORTFELD, T., “Robust optimization”, *Uncertainties in External Beam Radiation Therapy (Proc. AAPM Summer School Burnaby, Canada, 2011)* (PALTA, J.R. MACKIE, T.R., Eds), Medical Physics Publishing, Madison, WI (2011).
- [554] KUPCHAK, C., BATTISTA, J., VAN DYK, J., Experience-driven dose-volume histogram maps of NTCP risk as an aid for radiation treatment plan selection and optimization, *Med. Phys.* **35** (2008) 333–343.
- [555] POORTMANS, P., et al., Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group, *Radiother. Oncol.* **84** (2007) 121–127.
- [556] MICHALSKI, J.M., et al., Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** (2010) 361–368.
- [557] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, *Radiation Oncology Physics*, IAEA, Vienna (2005).
- [558] DAS, I.J., et al., Intensity-modulated radiation therapy dose prescription, recording, and delivery: patterns of variability among institutions and treatment planning systems, *J. Natl. Cancer Inst.* **100** (2008) 300–307.
- [559] YAPARPALVI, R., et al., ICRU reference dose in an era of intensity-modulated radiation therapy clinical trials: correlation with planning target volume mean dose and suitability for intensity-modulated radiation therapy dose prescription, *Radiother. Oncol.* **89** (2008) 347–352.
- [560] HOLMES, T., et al., American Society of Radiation Oncology recommendations for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74** (2009) 1311–1318.
- [561] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, *Preventing Accidental Exposures from New External Beam Radiation Therapy Technologies*, ICRP Publication No. 112, ICRP, Oxford (2009).
- [562] SHAFIQ, J., BARTON, M., NOBLE, D., LEMER, C., DONALDSON, L.J., An international review of patient safety measures in radiotherapy practice, *Radiother. Oncol.* **92** (2009) 15–21.
- [563] АГЕНТСТВО ПО ЯДЕРНОЙ ЭНЕРГИИ ОЭСР, ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЕВРОПЕЙСКАЯ КОМИССИЯ, МЕЖДУНАРОДНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТРУДА, МЕЖДУНАРОДНОЕ АГЕНТСТВО ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ, ПАНАМЕРИКАНСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ПРОГРАММА ОРГАНИЗАЦИИ ОБЪЕДИНЕННЫХ НАЦИЙ ПО

ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ, ПРОДОВОЛЬСТВЕННАЯ И СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ОБЪЕДИНЕННЫХ НАЦИЙ, Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности, Серия норм безопасности МАГАТЭ, № GSR Part 3, МАГАТЭ, Вена (2015).

- [564] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, The Applied Sciences of Oncology (ASO) Distance Learning Course in Radiation Oncology for Cancer Treatment (Updated Edition) (2010), <http://olms-nkm.iaea.org/m2/enrol/index.php?id=302>
- [565] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students, Training Course Series No. 42, IAEA, Vienna (2010).
- [566] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, A Syllabus for the Education and Training of RTTs, Training Course Series No. 25, IAEA, Vienna (2005).
- [567] COFFEY, M., et al., A core curriculum for RTTs (radiation therapists/radiotherapy radiographers) designed for developing countries under the auspices of the International Atomic Energy Agency (IAEA), *Radiother. Oncol.* **81** (2006) 324–325.
- [568] МЕЖДУНАРОДНОЕ АГЕНТСТВО ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ, Клиническая подготовка медицинских физиков, специализирующихся в области радиационной онкологии, Серия учебных курсов, № 37, МАГАТЭ, Вена (2012).
- [569] МЕЖДУНАРОДНОЕ АГЕНТСТВО ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ, План обучения и подготовки медицинских сестер отделений радиационной онкологии, Серия учебных курсов, № 28, МАГАТЭ, Вена (2009).
- [570] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, IAEA Syllabus for the Education and Training of Radiation Oncologists, Training Course Series No. 36, IAEA, Vienna (2009).
- [571] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Basic Positioning and Immobilization in Radiotherapy: A Training Video, Training Course Series No. 41, IAEA (2010).
- [572] DEPARTMENT OF HEALTH UNITED KINGDOM, The Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations (IRMER), Department of Health United Kingdom, London (2000).
- [573] THOMADSEN, B.R., Achieving Quality in Brachytherapy, Institute of Physics, UK, Bristol (2000).
- [574] CUNNINGHAM, J., COFFEY, M., KNOOS, T., HOLMBERG, O., Radiation Oncology Safety Information System (ROSIS)--profiles of participants and the first 1074 incident reports, *Radiother. Oncol.* **97** (2010) 601–607.
- [575] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Comprehensive Audits of Radiotherapy Practices: A Tool for Quality Improvement, IAEA, Vienna (2007).
- [576] NUCLEAR REGULATORY COMMISSION, Loss of an Iridium-192 Source and Therapy Misadministration at Indiana Regional Cancer Center, Indiana, Pennsylvania, on November 16, 1992, Rep. NUREG-1480, USNRC, Washington, DC (1993).
- [577] NUCLEAR REGULATORY COMMISSION, Human Factors Evaluation of Remote Afterloading Brachytherapy, Vol. 2: Function and Task Analysis, Rep. NUREG/CR-6125, USNRC, Washington, DC (1995).

- [578] ENVIRONMENT AGENCY UNITED KINGDOM, The High-activity Sealed Radioactive Sources and Orphan Sources Regulations 2005 (HAAS), The Department for Environment, Food and Rural Affairs, 2005.
- [579] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, Prevention of High-Dose-Rate Brachytherapy Accidents, ICRP Publication No. 97, Elsevier, Oxford (2005).
- [580] WANG, X., et al., Anatomic and dosimetric changes during the treatment course of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma, *Med. Dosim.* **35** (2010) 151–157.
- [581] VAN ELMPT, W., et al., A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry, *Radiother. Oncol.* **88** (2008) 289–309.
- [582] SONKE, J.J., et al., Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74** (2009) 567–574.
- [583] YAN, D., VICINI, F., WONG, J., MARTINEZ, A., Adaptive radiation therapy, *Phys. Med. Biol.* **42** (1997) 123–132.
- [584] YAN, D., Adaptive radiotherapy: merging principle into clinical practice, *Semin. Radiat. Oncol.* **20** (2010) 79–83.
- [585] YARTSEV, S., KRON, T., VAN DYK, J., Tomotherapy as a tool in image-guided radiation therapy (IGRT): current clinical experience and outcomes, *Biomed. Imaging Interv. J.* **3** (2007) e17.
- [586] KIRBY, T.H., HANSON, W.F., GASTORF, R.J., CHU, C.H., SHALEK, R.J., Mailable TLD system for photon and electron therapy beams, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **12** (1986) 261–265.
- [587] KIRBY, T.H., HANSON, W.F., JOHNSTON, D.A., Uncertainty analysis of absorbed dose calculations from thermoluminescence dosimeters, *Med. Phys.* **19** (1992) 1427–1433.
- [588] AGUIRRE, J.F., TAILOR, R.C., IBBOTT, G., STOVALL, M., HANSON, W.F., “Thermoluminescence dosimetry as a tool for the remote verification of output for radiotherapy beams: 25 years of experience”, *Standards and Codes of Practice in Medical Radiation Dosimetry (Proc. Int. Symp. Vienna, 2002)*, IAEA, Vienna (2003).
- [589] ROUÉ, A., VAN DAM, J., DUTREIX, A., SVENSSON, H., The EQUAL — ESTRO external quality control laboratory in France, *Cancer Radiother.* **8** Suppl. 1 (2004) S44–S49.
- [590] IZEWSKA, J., SVENSSON, H., IBBOTT, G., “Worldwide quality assurance networks for radiotherapy dosimetry”, *Standards and Codes of Practice in Medical Radiation Dosimetry (Proc. Int. Symp. Vienna, 2002)*, IAEA, Vienna (2003).
- [591] IZEWSKA, J., THWAITES, D.I., “IAEA supported national thermoluminescence dosimetry audit networks for radiotherapy dosimetry: Summary of the posters presented in Session 12b”, *Standards and Codes of Practice in Medical Radiation Dosimetry (Proc. Int. Symp. Vienna, 2002)*, IAEA, Vienna (2003).
- [592] MOLINEU, A., et al., Design and implementation of an anthropomorphic quality assurance phantom for intensity-modulated radiation therapy for the Radiation Therapy Oncology Group, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **63** (2005) 577–583.

- [593] IZEWSKA, J., et al., “QA team for radiation oncology (QUATRO)”, International Conference on Quality Assurance and New Techniques in Radiation Medicine: Book of Extended Synopses (Proc. Int. Conf. Vienna, 2006), IAEA, Vienna (2006).
- [594] EUROPEAN COMMISSION, Radiation Protection No. 159 — European Commission Guidelines on Clinical Audit for Medical Radiological Practices (Diagnostic Radiology, Nuclear Medicine and Radiotherapy) (2009), http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radiation_protection/doc/publication/159.pdf
- [595] LOW, D.A., HARMS, W.B., MUTIC, S., PURDY, J.A., A technique for the quantitative evaluation of dose distributions, *Med. Phys.* **25** (1998) 656–661.
- [596] PALTA, J.R., KIM, S., LI, J.G., LIU, C., “Tolerance limits and action levels for planning and delivery of IMRT”, Intensity-Modulated Radiation Therapy: The State of the Art (Proc. Summer School Colorado Springs, 2003) (PALTA, J.R., MACKIE, T.R., Eds), Medical Physics Publishing, Madison, WI (2003).
- [597] HALVORSEN, P.H., et al., AAPM Task Group 103 report on peer review in clinical radiation oncology physics, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **6** (2005) 50–64.
- [598] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, On-site Visits to Radiotherapy Centres: Medical Physics Procedures, IAEA-TECDOC-1543, IAEA, Vienna (2007).
- [599] NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE), Principles for Best Practice in Clinical Audit, Radcliffe Medical Press, Abingdon (2008).
- [600] NATIONAL HEALTH SERVICE, Working for patients. NHS White Paper. New diagnosis--new prescription, *Health Serv. J.* **99** (1989) 134–137.
- [601] UNITED STATES INSTITUTE OF MEDICINE, Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use, National Academy Press, Washington, DC (1992).
- [602] ERRIDGE, S.C., et al., Improved treatment and survival for lung cancer patients in South-East Scotland, *J. Thorac. Oncol.* **3** (2008) 491–498.
- [603] SPENSLEY, S., HUNTER, R.D., LIVSEY, J.E., SWINDELL, R., DAVIDSON, S.E., Clinical outcome for chemoradiotherapy in carcinoma of the cervix, *Clin. Oncol.* **21** (2009) 49–55.
- [604] KOLYBABA, M., KRON, T., HARRIS, J., O'BRIEN, P., KENNY, L., Survey of radiation oncology centres in Australia: report of the Radiation Oncology Treatment Quality Program, *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* **53** (2009) 382-395.
- [605] COLLOPY, B.T., Clinical indicators in accreditation: an effective stimulus to improve patient care, *Int. J. Qual. Health Care* **12** (2000) 211–216.
- [606] SLOTMAN, B.J., et al., Overview of national guidelines for infrastructure and staffing of radiotherapy. ESTRO-QUARTS: work package 1, *Radiother. Oncol.* **75** (2005) 349–354.
- [607] HULICK, P.R., ASCOLI, F.A., Quality assurance in radiation oncology, *J. Am. Coll. Radiol.* **2** (2005) 613–616.
- [608] SHORTT, K., DAVIDSSON, L., HENDRY, J., DONDI, M., ANDREO, P., International perspectives on quality assurance and new techniques in radiation medicine: Outcomes of an IAEA conference, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** Suppl. 1 (2008) S80–S84.
- [609] THOMADSEN, B., Critique of traditional quality assurance paradigm, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** Suppl. 1 (2008) S166–S169.

- [610] CIONINI, L., et al., Quality indicators in radiotherapy, *Radiother. Oncol.* **82** (2007) 191–200.
- [611] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, *Planning National Radiotherapy Services: A Practical Tool*, IAEA Human Health Series No. 14, IAEA, Vienna (2010).
- [612] KOH, W.Y., REN, W., MUKHERJEE, R.K., CHUNG, H.T., Internal audit of a comprehensive IMRT program for prostate cancer: A model for centers in developing countries? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74** (2009) 1447–1454.
- [613] DUNSCOMBE, P.B., EKAETTE, E.U., LEE, R.C., COOKE, D.L., Taxonomic applications in radiotherapy incident analysis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71** (2008) S200–S203.
- [614] RUNCIMAN, W.B., Shared meanings: preferred terms and definitions for safety and quality concepts, *Med. J. Aust.* **184** Suppl. 10 (2006) S41–S43.
- [615] ODEGARD, S., Health care safety should be focused on prevention. Lessons to be learned from aviation, nuclear power plants and offshore industries, *Läkartidn.* **96** (1999) 3068–3073.
- [616] KRON, T., HAMILTON, C., ROFF, M., DENHAM, J., Dosimetric intercomparison for two Australasian clinical trials using an anthropomorphic phantom, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52** (2002) 566–579.
- [617] STRATFORD, J., et al., Radiotherapy treatment verification in the UK: an audit of practice in 2004, *Clin. Oncol.* **18** (2006) 15–22.
- [618] RAZAVI, A.R., GILL, H., AHLFELDT, H., SHAHSAVAR, N., Non-compliance with a postmastectomy radiotherapy guideline: decision tree and cause analysis, *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **8** (2008) 41.
- [619] BRUNDAGE, M.D., et al., A real-time audit of radiation therapy in a regional cancer center, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **43** (1999) 115–124.
- [620] BOXER, M., et al., Impact of a real-time peer review audit on patient management in a radiation oncology department, *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* **53** (2009) 405–411.
- [621] PATTON, G.A., GAFFNEY, D.K., MOELLER, J.H., Facilitation of radiotherapeutic error by computerized record and verify systems, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **56** (2003) 50–57.
- [622] HUANG, G., et al., Error in the delivery of radiation therapy: Results of a quality assurance review, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **61** (2005) 1590–1595.
- [623] YEUNG, T.K., BORTOLOTTI, K., COSBY, S., HOAR, M., LEDERER, E., Quality assurance in radiotherapy: evaluation of errors and incidents recorded over a 10 year period, *Radiother. Oncol.* **74** (2005) 283–291.
- [624] KONSKI, A., et al., Developing a radiation error scoring system to monitor quality control events in a radiation oncology department, *J. Am. Coll. Radiol.* **6** (2009) 45–50.
- [625] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, *Investigation of an Accidental Exposure of Radiotherapy Patients in Panama*, IAEA, Vienna (2001).
- [626] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, *Accidental Overexposure of Radiotherapy Patients in San José, Costa Rica*, IAEA, Vienna (1999).
- [627] GABA, D., COOPER, J., Landmark report published on patient safety, *J. Clin. Monit. Comput.* **16** (2000) 231–232.

- [628] CHOY, C.Y., Critical incident monitoring in anaesthesia, *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **21** (2008) 183–186.
- [629] VINCENT, C.A., Analysis of clinical incidents: a window on the system not a search for root causes, *Qual. Saf. Health Care* **13** (2004) 242–243.
- [630] PERCARPIO, K.B., WATTS, B.V., WEEKS, W.B., The effectiveness of root cause analysis: what does the literature tell us? *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* **34** (2008) 391–398.
- [631] HAMILTON, C., OLIVER, L., COULTER, K., How safe is Australian radiotherapy? *Australas. Radiol.* **47** (2003) 428–433.
- [632] JOHNSTON, G., CROMBIE, I.K., DAVIES, H.T., ALDER, E.M., MILLARD, A., Reviewing audit: barriers and facilitating factors for effective clinical audit, *Qual. Health Care* **9** (2000) 23–36.
- [633] KLEIN, E.E., A grid to facilitate physics staffing justification, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **11** (2010) 263–273.
- [634] BATTISTA, J.J., et al., Medical physics staffing for radiation oncology: a decade of experience in Ontario, Canada, *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **13** (2012) 3704.
- [635] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Staffing in Radiotherapy: An Activity Based Approach, IAEA Human Health Reports No. 13, IAEA, Vienna (2015) (CD-ROM).

СОКРАЩЕНИЯ

ААФМ	Американская ассоциация физиков в медицине
АВПО	анализ видов и последствий отказов
АЛТ	адаптивная лучевая терапия
ВМД	высокая мощность дозы
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГДО	гистограмма доза-объем
ГСКЖ	год сохраненной качественной жизни (QALY)
ДЛВЭ	дозиметрическая лаборатория вторичных эталонов
ДЛПЭ	дозиметрическая лаборатория первичных эталонов
ДЛТ	дистанционная лучевая терапия
Евратом	Европейское сообщество по атомной энергии
ЕГБ	Европейская группа брахитерапии (Groupe Européen de Curiothérapie)
ЕОИЛР	Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC)
ЕОТРО	Европейское общество радиотерапии и онкологии (ESTRO)
ЕХ	единица Хаунсфильда
ИК	инфракрасный
ИМД	импульсная мощность дозы
ИСО	Международная организация по стандартизации
КВАТРО	Группа обеспечения качества в радиационной онкологии
КК	контроль качества
КЛТ	конформная лучевая терапия
КЛКТ	конусно-лучевая компьютерная томография
КТ	компьютерная томография
КТ-РК	КТ с респираторной корреляцией (RC-СТ)
ЛТВК	лучевая терапия с визуальным контролем
ЛТМИ	лучевая терапия с модуляцией интенсивности
МБМВ	Международное бюро мер и весов (Bureau International des Poids et Mesures)
МК	менеджмент качества
МКРЕ	Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям
МКРЗ	Международная комиссия по радиологической защите
МЛК	многолепестковый коллиматор
МОП-транзистор	металлооксидный полупроводниковый полевой транзистор
МР	магнитный резонанс
МРВ	магнитно-резонансная визуализация
НИО	Национальный институт онкологии
НМД	низкая мощность дозы
ОГЛТ	Онкологическая группа лучевой терапии (RTOG)

ОИ	область интереса
ОК	обеспечение (гарантия) качества
ОСЛД	оптически стимулированная люминесцентная дозиметрия
ОУМ	система стадирования рака опухоль-узел-метастазы (ТНМ)
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ-РК	ПЭТ с респираторной корреляцией (RC-PET)
РИП	расстояние источник-поверхность
РМВК	референсная мощность воздушной кермы (RAKR)
РТМО	ротационная терапия с модуляцией объема излучения
РТС	расстояние до точки совпадения
СИД	светоизлучающий диод
СЛТТ	стереотаксическая лучевая терапия тела
СПВ	система протоколирования и верификации
СПЛ	система планирования лечения
СРХ	стереотаксическая радиохирurgia
СУН	стандартизированный уровень накопления (SUV)
ТЛД	термолюминесцентная дозиметрия
ТЛТ	технолог лучевой терапии
фМРТ	функциональная МРТ
ЦГ	целевая группа
Центр IROC-Хьюстон	Центр обеспечения качества радиационной онкологии-Хьюстон
ЦРР	цифровая реконструированная рентгенограмма
2D	двухмерный
3D	трехмерный
4-D	четырёхмерный
AAARA	принцип «разумно достижимой точности»
СТV	клинический объем мишени
DICOM	Цифровые изображения и коммуникации в медицине
EPID	электронное устройство портальной визуализации
EUD	эквивалентная равномерная доза
GTV	макроскопический объем опухоли
ITV	внутренний объем мишени
IVD	дозиметрия in vivo
MBDCA	алгоритм расчета дозы на основе модели
NICE	Национальный институт здоровья и клинического совершенствования
NTCP	вероятность осложнений в нормальных тканях
OAR	орган риска
PRV	планируемый объем органа риска
PTV	планируемый объем мишени
ROSIS	Информационная система по безопасности радиационной онкологии

RVR	остаточный объем риска
SD	стандартное отклонение
TCP	вероятность контроля опухоли
TV	объем, подвергаемый лечебному воздействию

СОСТАВИТЕЛИ И РЕЦЕНЗЕНТЫ

Aird, E.	Больница Маунт Вернон, Соединенное Королевство
Bentzen, S.	Висконсинский университет, Соединенные Штаты Америки
Coffey, M.	Тринити-центр медицинских наук, Ирландия
Gomola, I.	Международное агентство по атомной энергии
Hamilton, C.	Центр здравоохранения им. Э. Остин, Австралия
Healy, B.	Международное агентство по атомной энергии
Hendry, J.	Больница им. Кристи, Манчестер, Соединенное Королевство
Ibbott, G.	Онкологический центр им. М.Д. Андерсона, Соединенные Штаты Америки
Izewska, J.	Международное агентство по атомной энергии
Korreman, S.	Университет Роскилле, Дания
Kron, T.	Онкологический центр им. Питера МакКаллума, Австралия
Meghzifene, A.	Международное агентство по атомной энергии
Mijnheer, B.	Нидерландский институт рака, Нидерланды
Nag, S.	Медицинский центр округа Санта Клара, Соединенные Штаты Америки
Stewart-Lord, A.	Лондонский университет Саут-Бэнк, Лондон, Соединенное Королевство
Tanderup, K.	Больница Орхусского университета, Дания
van der Merwe, D.	Международное агентство по атомной энергии
Vandevelde, G.	Университетская клиника Лёвена, Лёвен, Бельгия
Van Dyk, J.	Западный университет, Канада

Venselaar, J.	Институт им. д-ра Бернарда Вербетена, Нидерланды
Verellen, D.	Больница Свободного университета, Бельгия
Wambersie, A.	Католический университет Лувена, Бельгия
Zubizarreta, E.	Международное агентство по атомной энергии

Совещания консультантов

Вена, Австрия: 10–12 декабря 2008 года, 13–17 июля 2009 года, 5–9 июля 2010 года



IAEA

Международное агентство по атомной энергии

№ 26

ЗАКАЗ В СТРАНАХ

Платные публикации МАГАТЭ могут быть приобретены у перечисленных ниже поставщиков или в крупных книжных магазинах.

Заказы на бесплатные публикации следует направлять непосредственно в МАГАТЭ. Контактная информация приводится в конце настоящего перечня

СЕВЕРНАЯ АМЕРИКА

Bernan / Rowman & Littlefield

15250 NBN Way, Blue Ridge Summit, PA 17214, USA

Тел.: +1 800 462 6420 • Факс: +1 800 338 4550

Эл.почта: orders@rowman.com • Сайт: <http://www.rowman.com/bernan>

ОСТАЛЬНЫЕ СТРАНЫ

Просьба связаться с местным поставщиком по вашему выбору или с вашим основным дистрибьютером:

Eurospan Group

Gray's Inn House
127 Clerkenwell Road
London EC1R 5DB
United Kingdom

Торговые заказы и справочная информация:

Тел: +44 (0) 1767604972 • Факс: +44 (0) 1767601640

Эл.почта: eurospan@turpin-distribution.com

Индивидуальные заказы:

www.eurospanbookstore.com/iaea

Дополнительная информация:

Тел: +44 (0) 2072400856 • Факс: +44 (0) 2073790609

Эл.почта: info@eurospangroup.com • Сайт: www.eurospangroup.com

Заказы на платные и бесплатные публикации можно направлять напрямую по адресу:

Группа маркетинга и сбыта (Marketing and Sales Unit)

Международное агентство по атомной энергии

Vienna International Centre, PO Box 100, 1400 Vienna, Austria

Телефон: +43 1 2600 22529 или 22530 • Факс: +43 1 26007 22529

Эл.почта: sales.publications@iaea.org • Сайт: <https://www.iaea.org/ru/publikacii>

В последние годы в дистанционной лучевой терапии произошли значительные изменения: на смену простым двухмерным методам пришли конформная лучевая терапия с трехмерной визуализацией, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, лучевая терапия с визуальным контролем и 4D-методы с респираторной корреляцией. В брахитерапии также расширяется использование трехмерных адаптивных методов с визуальным контролем. Эти достижения по сути своей направлены на улучшение результатов лечения пациентов при сохранении приемлемо низкого уровня осложнений и морбидности нормальных тканей. В многочисленных опубликованных докладах были определены требования в отношении обеспечения точности в радиационной онкологии, однако большинство этих публикаций было подготовлено в ранний период, когда использовались иные радиационные технологии. За прошедшее время удалось уменьшить неопределенности, связанные с референсными эталонами в радиационной дозиметрии, и появились более детальные данные о результатах лечения пациентов. Вместе с тем исчерпывающего доклада по точности и факторам неопределенности в лучевой терапии опубликовано не было. В связи с этим МАГАТЭ в интересах обеспечения более безопасного и более эффективного лечения пациентов подготовило настоящую публикацию, основанную на консенсусе международных экспертов. В ней рассматриваются вопросы точности и факторы неопределенности, касающиеся подавляющего большинства медицинских учреждений, в которых проводится лучевая терапия, в том числе дистанционная лучевая терапия и брахитерапия, а также затрагиваются клинические, радиобиологические, дозиметрические, технические и физические аспекты.

СЕРИЯ ИЗДАНИЙ МАГАТЭ ПО ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА