

**ОСНОВАННЫЕ НА ИЗМЕРЕНИЯХ ПРЕДЕЛЫ
ТОЛЕРАНТНОСТИ И МЕТОДЫ ГАРАНТИИ КАЧЕСТВА
ВЕРИФИКАЦИИ ПЛАНОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
С МОДУЛЯЦИЕЙ ИНТЕНСИВНОСТИ
Рекомендации рабочей группы AAPM № 218**

**TOLERANCE LIMITS AND METHODOLOGIES FOR IMRT
MEASUREMENT-BASED VERIFICATION QA:
Recommendations of AAPM Task Group 218**

*M. Miften, A. Olch, D. Mihailidis, J. Moran, T. Pawlicki, A. Molineu, H. Li,
K. Wijesooriya, J. Shi, P. Xia, N. Papanikolaou, D.A. Low*

**<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mp.12810>
Med. Phys. April 2018, 45 (4): 0094-2405**

*Перевод М.А. Кузнецова, С.С. Русецкого
Под редакцией А.Н. Мусеева*

Продолжение, начало в № 2 (86) 2020 г., с. 86–98 и в № 2 (90) 2021 г., с. 97–109

**5. Обзор опубликованных
результатов сравнения измерений
и расчетов для технологии IMRT**

Использовались несколько вариантов проведения и анализа результатов связанной с пациентом ГК IMRT: а) измерение абсолютной дозы детектором, располагающимся в области высокой дозы с низким градиентом [40]; б) измерение двумерного распределения абсолютной дозы с нормировкой на рассчитанную локальную дозу, рассчитанный глобальный максимум дозы двумерного распределения или на максимум дозы во всём плане [17]; в) измерение ДТА [32, 50]; г) анализ γ -индекса [43, 51].

Опубликованные результаты ГК IMRT, включая соответствие по абсолютной дозе и процент прохождения при анализе γ -индекса для различных толерантных уровней, приведены в табл. 2. Из данных табл. 2 следует, что измерения абсолютной дозы с помощью ИК согласуются с расчетными значениями в пределах 5 %, а процент прохождения при анализе γ -индекса для двумерных измерений был больше 90 % (критерий 3 %/3 мм, глобальная нормировка) [102, 103]. Более того, в недавних исследованиях процент прохождения достигал значений, близких к 100 % для критериев 3 %/3 мм [64, 104–106] и более 95 % для

Таблица 2

Результаты ГК IMRT, представленные в литературе. Результаты включают сравнение абсолютной дозы в точке и процент прохождения γ -теста для различных пределов толерантности

Автор, год	Техника доставки дозы	Метод измерения	Количество облучений	Опубликованные результаты
Dong, 2003 [75]	Фиксированные углы гантри и томотерапия	ИК	751 план и 1591 измерение	0,4%±1,7% (диапазон от -4,5% до 9,5%)
Both, 2007 [102]	Фиксированные углы гантри	Двумерный массив диодов	747 полей	3%/3 мм относительная доза: 96,2%±2,9% (ОГШ), 99,3%±1,4% (ПЖ и другие локализации); разница абсолютной дозы в точке: 1,4%±1,1% (ОГШ), 0,42%±0,42% (ПЖ и другие локализации)
Ibbott, 2008 [33]	Не указано	Пленка, ТЛД	250 (несколько учреждений)	179 (72%) прохождения (7%/4 мм абсолютная доза/глобальное нормирование)
Molineu, 2013 [107]	Не указано	Пленка, ТЛД	1139 облучений, 763 учреждения	929 (81,6%) прошли тест (7%/4 мм абсолютная доза/глобальное нормирование)
Basran, 2008 [108]	Фиксированные углы гантри	Двумерный массив диодов	115 планов	3%/3 мм абсолютная доза/глобальное нормирование: 95,5%±3,5% (ОГШ), 98,8%±2,0% (мочеполовая система), 97,3%±1,6% (легкие)
Ezzell, 2009 [16]	Фиксированные углы гантри и томотерапия	Пленка, ИК, двумерный массив диодов	10 учреждений, 5 случаев от простого к сложному на учреждение	Точка в области высокой дозы: 0,2%±2,2%; точка в области низкой дозы: 0,3%±2,2% (сложение); пленка по полям: 97,9%±2,5% (3%/3 мм абсолютная доза/глобальное нормирование); пленка в комбинации полей: 96,3%±4,4% (3%/3 мм абсолютная доза/глобальное нормирование)
Geurts, 2009 [109]	Томотерапия	Трехмерный массив диодов	264 плана	3%/3 мм: 97,5%, интервал 90,0–100%; абсолютная/относительная доза или глобальное/локальное нормирование – не указано
Langen, 2010 [110]	Томотерапия	ИК, двумерный дозиметр	Учреждения, являющиеся членами TG-148	ИК: 3%; в плоскости: >90% (3%/3 мм абсолютная доза/глобальное нормирование); интервал или σ – не указано
Masi, 2011 [64]	VMAT	ИК, пленка, двумерный массив диодов, двумерный массив ИК	50 планов	ИК: 1,1%±1,0%; EPID: >97,4% (3%/3 мм или 3%/2 мм абсолютная доза / глобальное и локальное нормирование), интервал 92,0–100%; пленка EDR2: 95,1%, диапазон 83,0–100%; пленка EBT2: 91,1%, интервал 80,0–98,5%
Bailey, 2011 [103]	Фиксированные углы гантри	Двумерный массив диодов, EPID	25 полей для ПЖ, 79 полей для ОГШ	2%/2 мм абсолютная доза / глобальное нормирование: 80,4% (ПЖ), 77,9% (ОГШ); 2%/2 мм абсолютная доза/локальное нормирование: 66,3% (ПЖ), 50,5% (ОГШ); 3%/3 мм абсолютная доза/глобальное нормирование: 96,7% (ПЖ), 93,5% (ОГШ); 3%/3 мм абсолютная доза/локальное нормирование: 90,8% (ПЖ), 70,6% (ОГШ)
Lang, 2012 [104]	Фиксированные углы гантри или VMAT с FFF	ИК, пленка, трехмерный массив диодов, двумерная матрица ИК	224 плана (52 плана для ИК)	99,3%±1,1% (3%/3 мм абсолютная доза/глобальное нормирование); доза в точке: 0,34% (±2% в 88% случаев)
Mancuso, 2012 [105]	Фиксированные углы гантри и VMAT	ИК, пленка или двумерный массив диодов	Тестовые случаи TG-119	ИК: -0,82%±0,48% (IMRT) и -1,89%±0,50% (VMAT); Пленка в комбинации полей: 97,6%±0,6% для IMRT, 97,5%±0,8% для VMAT (2%/2 мм, абсолютная доза/глобальное нормирование); Массив диодов: 98,7%±0,3% для IMRT и 98,6%±0,4% для VMAT (3%/3 мм абсолютная доза/глобальное нормирование)
Bresciani, 2013 [106]	Томотерапия	Трехмерный массив диодов	73 плана	Абсолютная доза/глобальное нормирование: 98%±2% (3%/3 мм), 92%±7% (2%/2 мм), 61%±11% (1%/1 мм); абсолютная доза / локальное нормирование (локальный порог 2 cGp): 93%±6% (3%/3 мм), 84%±9% (2%/2 мм), 66%±12% (1%/1 мм)

3 %/2 мм или 2 %/2 мм [105, 106] для планов со средней или высокой модуляцией.

5.А. Методы доставки дозы

5.А.1. IMRT с фиксированными углами гантри

Вначале связанная с пациентом ГК IMRT с фиксированными углами поворота гантри реализовывалась с использованием одной ИК в комбинации с измерениями в нескольких дополнительных точках [40, 75] и/или одной или двух планарных пленок [107]. С появлением коммерчески доступных устройств для ГК IMRT, отказом от рентгеновских пленок и оборудования для их проявления, а также из-за потребности во времяберегающих методах, большая часть ГК IMRT стало проводиться с помощью двумерных массивов диодов или ИК [76, 108–110]. Если используется EPID [111–114], то дополнительное оборудование для дозиметрии может и не потребоваться.

Основываясь на результатах ГК для систем планирования IMRT первого поколения с расчётом дозы алгоритмом “тонкий луч”, было установлено, что средняя разница между измеренной в точке и расчётной дозами (1591 точка, 751 клинический план) при IMRT составила $0,37 \pm 1,7 \%$ с интервалом значений теста нормированной сходимости (см. 2.F) NAT от 4,5 % до 9,5 % [75]. 71 организация из 250 не прошла первичный квалификационный тест, разработанный Центром радиационной онкологии и визуализации в Хьюстоне США (IROC). При тестировании облучали область головы-шеи (ОГШ) антропоморфного фантома, используя критерий 7 % разницы дозы для ТЛД внутри PTV и 4 мм DTA для плёнки в области высокого градиента дозы на границе между PTV и органами риска [33]. В недавнем обновлении данных по облучению фантома ОГШ IROC сообщались результаты 1139 измерений из 763 организаций, проведенных в период с 2001 до 2011 гг. [115]. Для 81,6 % результатов облучения критерии исследования были выполнены, для 13,7 % не выполнялся критерий по абсолютной дозе в ТЛД, для 1,8 % не выполнялся только критерий для плёнки, а 2,9 % не выполнили оба критерия. При этом только 69 % результатов облучения прошли более строгий критерий по абсолютной дозе $\pm 5 \%$. Данные IROC показывают, что организации, которые были достаточно уверены в уровне своей ГК планирования и лечения IMRT, чтобы принять участие в исследованиях IMRT RTOG, значи-

тельно различались в возможностях доставки запланированного распределения дозы в фантоме. Более важно то, что данные наглядно показали значимость выполнения связанной с пациентом ГК и подчеркнули необходимость надлежащего введения в эксплуатацию IMRT как в части СДП, так и в части системы доставки дозы.

На основе опыта одной организации проанализированы 747 карт флюенса с пучками фотонов 6 МВ, сгенерированных тремя широко используемыми СДП и измеренных с помощью двумерного массива диодов [102]. По результатам сравнения относительных доз обнаружено, что средний процент прохождения для критерия 3 %/3 мм с порогом дозы 10 % составил $96,2 \pm 2,9 \%$ для планов ОГШ и $99,3 \pm 1,4 \%$ для предстательной железы (ПЖ) и остальных локализаций. Для абсолютной дозы в точке среднее отклонение составило $1,4 \pm 1,1 \%$ для ОГШ и $0,42 \pm 0,42 \%$ для ПЖ и остальных локализаций. При этом разница между результатами для ОГШ и результатами для ПЖ с остальными локализациями была статистически значимой.

5.А.2. VMAT

В последнее время VMAT становится предпочтительной техникой лечения с модуляцией интенсивности, в том числе благодаря сокращению времени облучения по сравнению с IMRT с постоянными углами наклона гантри. В исследовании [116] 10 клинически приемлемых планов VMAT были рассчитаны для фантома с использованием алгоритма Монте-Карло (МК) и реальных log-файлов с ускорителя. Результаты измерений камерой типа «Фармер» с активным объёмом $0,6 \text{ см}^3$ (PTW-Freiburg, Германия) совпадали с расчётом методом МК, и с расчётами в СДП в пределах 2,1 %. На основе анализа log-файлов авторы выяснили, что ошибки позиции лепестков МЛК были меньше 1 мм 94 % времени доставки дозы, а максимальная погрешность была не более 2,5 мм. Для 10 проанализированных случаев среднеквадратичные отклонения значений ME и углов поворота гантри составили 0,052 ME и $0,355^\circ$ соответственно. Это исследование показало, что точная доставка VMAT и стабильная работа аппарата достижимы. Таким образом, можно обеспечить хорошее совпадение рассчитанной и измеренной дозы.

Многие исследователи сообщили об экспериментальных проверках планов VMAT с использованием различных 1D-, 2D- и 3D-систем изме-

рений, включая спиральные и двухплоскостные массивы диодов и массив ИК [64, 89, 117]. Реализация методики VMAT доступна на ЛУЭ с вращающимся гантри, с соответствующим программным обеспечением и оборудованием. Ключевым условием для точной доставки плана VMAT является прецизионная синхронизация движения лепестков МЛК, вращения гантри и изменение мощности дозы (если оно используется). При планировании VMAT движение гантри раскладывается на множество статических пучков с интервалом между контрольными точками от 2 до 7°. Поэтому точность доставки дозы и, следовательно, результаты ГК могут зависеть от частоты дискретизации и сложности плана. Авторы [118] показали, что при расчёте с дискретизацией 4° средние ошибки дозы при измерении ИК в геометрии фантомов TG-119 составили 0,5 % ± 1,4 % и -0,3 % ± 1,4 % в PTV и OAR соответственно. Процент прохождения γ -теста (3 %/3 мм) при измерении абсолютной дозы с помощью двумерной матрицы диодов составил 98,2 % ± 1,6 % (диапазон от 94,5 % до 99,9 %). При интервале между контрольными точками 6° планы с высокой модуляцией показывают большие дозиметрические ошибки (к примеру, процент прохождения γ -теста менее 90 % для критерия 3 %/3 мм и ошибка дозы ИК в точке в диапазоне 6–12 %); в то же время более простые планы дают приемлемые результаты.

Mancuso и др. [105] провели систематическое сравнение результатов связанной с пациентом ГК с использованием фантома TG-119 для IMRT с фиксированным гантри и для VMAT. Представленные данные демонстрируют, что средний процент прохождения γ -теста с критериями 2 %/2 мм и 3 %/3 мм составил >97 % и >98 % как для IMRT, так и для VMAT, без статистически значимой разницы. Авторы предположили, что использовать уровни вмешательства, применяемые для IMRT, приемлемо и для VMAT.

5.A.3. IMRT с пучками фотонов без сглаживающего фильтра

Сглаживающий фильтр был разработан для создания гомогенного распределения дозы при конформной ЛТ, в то же время он значительно уменьшает мощность дозы и добавляет дозу от рассеянного излучения. При IMRT используются методы инверсного планирования для создания негомогенных полей. Возросшее использование гипофракционирования привело к появлению пучков без сглаживающего

фильтра для увеличения мощности дозы и, следовательно, снижения времени лечения, а также для уменьшения рассеянного излучения, которое повышает дозу на всё тело. Для планирования с такими пучками используются методы инверсного планирования. В работе [104] представлены данные ГК для 224 планов из 4 центров, измеренные различными устройствами для верификации, чтобы оценить безопасность доставки дозы пучками без сглаживающего фильтра методиками IMRT и VMAT. Было обнаружено отличное совпадение результатов расчётной и измеренной дозы для этих пучков со средним процентом прохождения γ -теста 99,3 % ± 1,1 % для IMRT и 98,8 % ± 1,1 % для VMAT с критериями 3 %/3 мм. Для 52 из вошедших в исследование случаев верификацию дозы проводили в одной позиции с помощью ИК типа PinPoint или Фармер. Среднее отклонение дозы составило всего 0,34 %. Также было обнаружено, что процент прохождения не зависит от максимальной мощности дозы во время ротационного облучения. Тем не менее, процент прохождения уменьшался с увеличением отношения количества МЕ к дозе за фракцию, что свидетельствует о том, что планы с высокой модуляцией дают немного худшие результаты ГК.

5.A.4. Томотерапия

При проведении томотерапии (Accuray, США), точность доставки дозы зависит от синхронизации динамических компонент, включающих гантри, стол и МЛК [119, 120]. Авторы [121] сообщили, что на основании данных ежемесячных проверок в течение двухлетнего периода синхронизация стола с гантри была лучше 2 мм, а синхронизация гантри с МЛК находилась в пределах 1°. Для того же периода дозиметрические тесты показали среднее отклонение радиационного выхода при вращении гантри в размере 0,0 % ± 1,0 % (1 стандартное отклонение). Примечательно, что несколько групп исследователей сообщили об отклонении мощности дозы или радиационного выхода в 1–2 % в течение рабочего дня или в процессе проведения ГК IMRT [65, 122, 123]. Следовательно, флуктуации радиационного выхода были, вероятнее всего, присущи и процессу доставки дозы во время ГК IMRT, что должно учитываться при анализе измеренных данных.

Доклад AAPM TG-148 [119] рекомендует измерения дозы в фантоме как при пуско-наладке, так и для клинического применения. Со-

гласно TG-148, ожидается, что результаты измерений ионизационной камерой совпадут с расчётными в пределах 3 %, а для измерений дозы в плоскости с критериями 3 %/3 мм можно достичь процента прохождения γ -теста как минимум 90 %. Необходимо соблюдать осторожность в отношении угловой зависимости детекторов из-за ротации при томотерапии. Коммерческие массивы детекторов, сформированные как из ИК, так и из диодов, имеют анизотропный отклик к дозе в зависимости от угла наклона падающего пучка [63, 65, 87]. Geurts и др. опубликовали опыт своей клиники в ГК томотерапии с применением бипланарного массива диодов для более чем 250 клинических случаев, включающих молочную железу, область головы-шеи, колоректальный рак и рак предстательной железы [123]. Авторы сообщают, что оценка совпадения расчёта и измерений методом анализа γ -индекса с критериями 3 %/3 мм в среднем составляла 97,5 % (от 90 % до 100 %), что предполагает как отличные возможности измерений продвинутыми детекторами, так и точность доставки дозы аппаратами томотерапии. Кроме того, была обнаружена значимая положительная корреляция между ГК IMRT и ежедневной ГК радиационного выхода, тогда как не было найдено никакой корреляции между процентом прохождения γ -индекса и клиническими переменными, такими как объём PTV, доза за фракцию, размер поля, степень модуляции, питч (стола) или внеосевое расстояние (до мишени).

5.В. Использование γ -теста для верификации клинических планов

Многие клинические центры используют анализ γ -индекса [51], чтобы избежать сверхчувствительности тестов разницы дозы и ДТА к высокому и низкому градиентам дозы, как было показано в разделе 2. Некоторые исследователи [46, 48], тем не менее, отмечают ситуации, в которых γ -тест оказывался нечувствителен к ошибкам дозы при измерениях отдельных полей и к таким ошибкам, как неправильная позиция лепестков.

Авторы [124] вносили случайные и систематические ошибки в позиции лепестков МЛК. С критериями 3 %/3 мм и порогом прохождения 90 %, при измерениях с применением двумерного массива диодов с расстоянием между детекторами 7 мм было возможно обнаружить лишь ошибки более 2 мм в позиционировании лепестков. Авторы [125] проанализировали 12

простых планов с прямой оптимизацией параметров аппарата (DMPO, direct machine parameter optimization) и общим количеством сегментов не более 50, и 5 сложных планов, созданных с применением конвенциональной двухшаговой оптимизации с количеством сегментов ≥ 100 . Для систематической погрешности в 1 мм среднее изменение $D_{95\%}$ составляло 4 % для простых планов против 8 % для сложных. Среднее изменение $D_{0,1cc}$ для спинного мозга и ствола головного мозга составили 4 % в простых планах против 12 % в сложных планах. Был сделан вывод, что внесённые систематические ошибки позиции лепестка МЛК в размере 1 мм могут повлиять на точность дозы при лечении ОГШ, особенно для планов с высокой степенью модуляции.

Исследована чувствительность доли точек, которые не прошли γ -тест с критериями 2 %/2 мм и 3 %/3 мм при измерении с помощью EPID и массива ИК [67]. В исследовании использовали 3 плана лечения ОГШ и 1 дополнительный набор планов с помощью подстройки ограничений дозы таким образом, чтобы получить планы с высокой степенью модуляции. Лечебные планы были рассчитаны в цилиндрическом фантоме, после чего были проведены измерения с EPID и массивом ИК, результаты которых сравнивали с расчётными. Обнаружено, что для планов с высокой степенью модуляции и жёсткими дозиметрическими ограничениями достаточно много точек отличаются по дозе от расчётных более чем на 4 %, а одна – на 10,6 %. При использовании массива ИК доля точек, которые прошли γ -тест с критериями 2 %/2 мм, находилась в интервале от 92,4 % до 94,9 % для оригинальных планов и в интервале 86,8 % до 98,3 % для планов с высокой степенью модуляции. Сходные результаты были получены для критериев 3 %/3 мм с тем же массивом ИК. Авторы заключили, что доля точек, прошедших γ -тест при анализе по полям, была плохим предиктором дозиметрической точности для исследуемых критериев и методов измерений.

Nelms и др. внедрили четыре типа погрешностей при моделировании пучка, включая некорректные факторы пропускания МЛК и некорректную полутьню пучка. Планы с внесёнными ошибками сравнивали с планами без таковых. Используя критерии 3 %/3 мм, 2 %/2 мм и 1 %/1 мм, авторы обнаружили только слабую и среднюю корреляции между стандартными метриками ГК IMRT и клиниче-

ски значимыми изменениями гистограмм доза–объём. Несколько недавних исследований продемонстрировали, что общепринятая техника ГК IMRT, основанная на измерениях в фантоме, недостаточно чувствительна к некоторым погрешностям позиции лепестков МЛК [67, 124, 126–128] или к клинически значимым ошибкам [67, 48, 68–70, 127, 129].

Кгу и др. сравнивали результаты ГК IMRT головы-шеи с фантомом IROC с результатами внутренней ГК IMRT для 855 облучений, реализованных с 2003 по 2013 г. [130]. Чувствительность и специфичность ГК IMRT к определению неприемлемых или приемлемых планов определялась относительно результатов ГК для фантома IROC Houston. Они показали, что в зависимости от того, как интерпретировали результаты ГК, они плохо предсказывали неудовлетворительные результаты на фантоме IROC. Плохое согласие между результатами ГК IMRT и результатами ГК на фантоме IROC подчеркнуло неоднородность процесса ГК IMRT среди госпиталей. McKenzie и др. исследовали результативность нескольких устройств для ГК IMRT в отношении их способности корректно разделять дозиметрически приемлемые и неприемлемые планы IMRT, которые определены фантомом IROC с несколькими ИК, который использовался как золотой стандарт [131]. Применяя общепринятые клинические пороги приемлемости (критерии γ -теста: 2%/2 мм, 3%/3 мм и 5%/3 мм), авторы обнаружили, что большая часть устройств ГК IMRT показала недостаточную эффективность с точки зрения выявления неприемлемых планов.

Эти исследования акцентировали внимание на важности принятия более жёстких порогов допусков, более тщательного анализа, создания программы рутинной ГК для ускорителя и МЛК, а также разработки новых методов для того, чтобы дополнить относящуюся к пациенту ГК, основанную на измерениях [70, 132]. Кроме того, эти исследования высветили проблемы, связанные с использованием процентного критерия прохождения γ -теста для оценки приемлемости плана, а также показали, что клинический анализ неудовлетворительных результатов ГК IMRT является сложной задачей. Как обсуждалось в разделе 2.G.3, γ -тест может недооценить клинические последствия некоторых погрешностей в дозе в том случае, когда γ -тест оценивается в общем без проведения более подробного изучения распределения γ -индекса. Суммирование процента прохожде-

ния при анализе γ -индекса не имеет пространственной чувствительности, аналогично гистограммам доза–объём, а расположение и концентрация не прошедших тест точек не рассматривается одновременно с процентом прохождения. Кроме того, оценка и дозиметрическое сравнение по полям может скрыть клинически значимые ошибки дозы и затруднить поиск соответствия между результатами теста и клинической приемлемостью плана. Это особенно важно потому, что большинство тестов не дают 100% сходимости, и, следовательно, клинический критерий позволит части точек не пройти γ -тест. Проведение ГК IMRT планов, имеющих большие по площади области низкой дозы, приводит к тому, что часть точек, не прошедших тест, может показаться небольшой, даже если эта область велика по сравнению с областями высокой дозы, и в результате приводит к (ошибочно) лёгкому прохождению γ -теста.

5.С. Процент прохождения для заданных толерантностей и соответствующие уровни вмешательства

Ряд групп исследователей предложили метрики для оценки клинической приемлемости верификационных планов при ГК IMRT. В табл. 3 приведены данные о значениях доверительных уровней (confidence limits – CL), уровней вмешательства (action limits – AL), уровней толерантности (tolerance limits – TL) и соответствующих порогов для γ -теста, опубликованных в литературе. Авторы [35] предложили доверительные уровни и уровни вмешательства для диапазона областей дозы при валидации планов IMRT. Доверительные уровни были рассчитаны как сумма модуля среднего и среднеквадратического, умноженного на 1,96 отклонений ($|\text{среднее отклонение}| + 1.96\sigma$). Среднее отклонение, используемое в расчёте доверительного уровня для всех областей, выражали как процент предписанной дозы в соответствии с формулой: $100\% \times (D_{\text{calc}} - D_{\text{meas}}) / D_{\text{prescr}}$. Формула расчёта доверительных уровней основана на статистике нормального распределения, которое предполагает, что 95% измеренных точек попадут в доверительный интервал. Значения доверительных уровней были получены из опросника по IMRT, разосланного в 30 организаций. Целью было определить, каким образом определяется клиническая значимость толерантных уровней, используемых в ГК IMRT. Были даны следующие

Таблица 3

ГК IMRT: доверительные уровни, уровни вмешательства, пределы толерантности и соответствующие пороги для γ -теста, опубликованные в литературе

Автор, год	Техника доставки дозы	Метод измерения	Количество облучений	Опубликованные результаты
Palta, 2003 [35]	IMRT	Не указано	Результаты анкетирования по IMRT из 30 учреждений	CL и AL: $\pm 10\%$ / 2 мм и $\pm 15\%$ / 3 мм (высокая доза, высокий градиент); CL и AL: $\pm 3\%$ и $\pm 5\%$ (высокая доза, низкий градиент); CL и AL: $\pm 4\%$ и $\pm 7\%$ (низкая доза, низкий градиент)
Low, 2003 [4]3	IMRT	Не применимо	Поля, имитирующие клинические	Критерий толерантности γ -индекса: 5 % / 2–3 мм
Childress, 2005 [66]	IMRT	Пленка	858 полей	Критерий толерантности γ -индекса: 5 % / 3 мм
Stock, 2005 [134]	IMRT	Пленка, ИК	10 планов	γ -индекс (3 % / 3 мм): $\gamma_{\text{mean}} < 0,5$, $\gamma_{\text{max}} < 1,5$, и доля $\gamma_{>1}$ 0–5 %
De Martin, 2007 [135]	IMRT	Пленка, ИК	57 планов ОГШ	γ -индекс (4 % / 3 мм): $\gamma_{\Delta} [\gamma_{\text{mean}} + 1,5 \sigma(\gamma)] < 1$ порог γ (4 % / 3 мм): $\gamma_{<1} > 95,3\%$, $\gamma_{<1,5} > 98,9\%$, $\gamma_{>2} > 0,4\%$
ESTRO, 2008 [38]	IMRT	ИК	Не указано	TL: 3 % AL: 5 %
Basran, 2008 [108]	IMRT	Двумерный массив диодов	115 планов	TL: 3 % при сложении, 5 % по полям (независимо от локализации); порог γ (3 % / 3 мм): $\geq 95\%$ (случай не ОГШ); порог γ (3 % / 3 мм): $\geq 88\%$ (случай ОГШ)
Ezzell, 2009 [16]	IMRT и томотерапия	Пленка, ИК, двумерный массив диодов	10 учреждений, 5 случаев от простого к сложному на учреждение	CL: $\pm 4,5\%$ (точка высокой дозы в PTV); CL: $\pm 4,7\%$ (точка низкой дозы в OAR); CL: $\pm 12,4\%$ (сложение при измерении пленкой), процент прохождения 87,6 % (3 % / 3 мм); CL: $\pm 7\%$ (по полям), процент прохождения 93,0 % (3 % / 3 мм)
Carlone, 2013 [136]	IMRT	Двумерный массив диодов	85 планов предстательной железы (68 измененных планов со случайными ошибками МЛК)	Порог γ (2 % / 2 мм): 78,9 % ($\sigma \sim \pm 3$ мм), 84,6 % ($\sigma \sim \pm 2$ мм), 89,2 % ($\sigma \sim \pm 1$ мм); порог γ (3 % / 3 мм): 92,9 % ($\sigma \sim \pm 3$ мм), 96,5 % ($\sigma \sim \pm 2$ мм) и 98,2 % ($\sigma \sim \pm 1$ мм)

щие значения: а) доверительный уровень $\pm 10\%$ или 2 мм DTA, уровень вмешательства $\pm 15\%$ или 3 мм DTA для высокой дозы в области высокого градиента; б) доверительный уровень $\pm 3\%$ и уровень вмешательства $\pm 5\%$ для высокой дозы в области низкого градиента; в) доверительный уровень $\pm 4\%$ и уровень вмешательства $\pm 7\%$ для низкой дозы в области низкого градиента. Авторы [35] предположили, что план IMRT не должен применяться для лечения, если разница между измеренными и рассчитанными значениями дозами будет больше, чем величина уровня вмешательства.

На основе формализма доверительного уровня, предложенного в [35], в TG-119 приведены доверительные уровни: $\pm 4,5\%$ для точки

с высоким значением дозы в PTV и $\pm 4,7\%$ для точки с низким значением дозы в критическом органе, причём обе величины измерены с помощью ИК. Для композитных 2D-измерений, проведенных с помощью плёнки и массивов детекторов, были опубликованы доверительные уровни $\pm 12,4\%$ и $\pm 7\%$, соответствующие прохождению γ -теста с результатом 87,6 % и 93 % соответственно (3 % / 3 мм). Basran и Woo [133] исследовали расхождения между рассчитанной и измеренной с помощью 2D-массива диодов дозами для 115 планов IMRT. Они сообщили о допустимых уровнях толерантности, равным 3 % для сравнения методом сложения и 5 % – для сравнения по полям для абсолютной разницы доз (независимо от локализации мишени

облучения). Они рекомендовали следующие уровни порогов для γ : $\geq 95\%$ для всех случаев, кроме ОГШ, и $\geq 88\%$ для случаев ОГШ, используя 3%/3 мм. В докладе ESTRO [38] "Руководство по верификации планов IMRT" опубликован опыт нескольких европейских центров. Для верификации с помощью ИК доклад рекомендует уровень толерантности 3% и уровень вмешательства 5%.

Авторы [43] в 2003 г. высказали предположение о необходимости расширения уровней толерантности. Они сообщили, что для типичного современного случая доля точек, которые выходят за пределы 3% и 3 мм, часто была достаточно большой, поэтому они использовали критерии 5% и 2–3 мм в качестве значений толерантности при анализе γ -индекса для оценки возможности применения плана IMRT. Childress и др. [66] в 2005 г. проанализировали 850 плёнок, использованных для верификации планов IMRT и сообщили о "предпочтительном" критерии γ , равном 5% и 3 мм.

Ряд групп исследователей предложили использование комбинации среднего значения γ , максимального значения γ , которое превышено заданным процентом точек измерения (например, 1%), и доли значений γ выше 1 ($P > 1$) для анализа распределений γ и принятия решений о сходимости измерений и расчётов на основе клинически обоснованных критериев [66, 134–136]. Например, в работе [134] применяли анализ γ -индекса (3%/3 мм) относительно максимальной дозы для 9 планов IMRT, чтобы определить приемлемость верификации ГК IMRT. Считалось, что план удовлетворяет критериям прохождения, если среднее значение γ , максимальное значение γ и $P > 1$ были соответственно $< 0,5$; $< 1,5$ и 0–5%.

Авторы [137] проанализировали гистограммы распределения γ (4%/3 мм) для 57 планов IMRT в ОГШ, используя средние значения γ , γ_D (где γ_D определялось как $\gamma_{\text{mean}} + 1,5\sigma(\gamma)$), и процент точек с $\gamma < 1$, $\gamma < 1,5$ и $\gamma > 2$. План IMRT признавался прошедшим верификацию в зависимости от величины доверительного уровня. Было установлено, что для нового медицинского ускорителя и $\gamma_D < 1$ доверительные уровни были 95,3, 98,9 и 0,4% для точек, в которых $\gamma < 1$, $\gamma < 1,5$ и $\gamma > 2$ соответственно.

Авторы [103] сравнили измеренные двумерные распределения дозы с расчётами для 79 полей из планов лечения ОГШ и 25 – предстательной железы. Процент прохождения рассчитывали, используя разницу в дозе/DТА,

анализ γ -индекса и сравнение абсолютных доз с локальным и глобальным нормированием. Они сообщили о разбросе величины процента прохождения для отдельных полей из планов для ПЖ и ОГШ, причем наибольшие различия наблюдались в зависимости от того, было ли нормирование глобальным или локальным. Для критериев 2%/2 мм и 3%/3 мм (порог 10%) процент прохождения для ПЖ составил 80,4% и 96,7% для глобального и 66,3% и 90,8% для локального нормирования соответственно. С другой стороны, для ОГШ процент прохождения составил 77,9% и 93,5% для глобального и 50,5% и 70,6% для локального нормирования.

Carlone и др. [138] исследовали метод рабочих характеристик измерительного устройства, чтобы установить пределы толерантности для анализа γ -индекса. Они использовали 17 планов для ПЖ, для которых облучение осуществлено в соответствии с планом, и вторую группу из 17 планов, которые были модифицированы путем внедрения случайных ошибок в положение лепестков МЛК. Ошибки были нормально распределены с $\sigma \sim \pm 0,5, \pm 1,0, \pm 2,0$ и $\pm 3,0$ мм. Суммарно было создано 68 модифицированных планов, которые оценивали с использованием 5 различных критериев γ (5%/5 мм, 4%/4 мм, 3%/3 мм, 2%/2 мм и 1%/1 мм). Величина порога дозы, использованная в процессе анализа γ , не сообщается. Все планы были измерены с помощью двумерного массива детекторов с расстоянием между детекторами 7 мм. Были построены графические отображения доли полей с процентом прохождения, превышающим определённое пользователем значение порога в зависимости от процента прохождения в диапазоне от 0% до 100%. Графики построены для каждой комбинации пяти критериев γ и четырех критериев σ . Затем было сгенерировано в общей сложности 20 кривых рабочих характеристик измерительного устройства путём изменения значения порога процента прохождения и вычисления для каждой точки доли непрошедших верификацию модифицированных планов и доли прошедших немодифицированных планов. Оценка рабочих характеристик измерительного устройства была выполнена путём количественного определения доли модифицированных планов, отмеченных как "непрошедшие", и немодифицированных планов, отмеченных как "прошедшие". Оптимальные пределы толерантности были получены путем определения

того, какие критерии позволяют добиться максимальной чувствительности и специфичности. В частности, оптимальный порог определялся точкой на площади под кривой рабочих характеристик измерительного устройства, ближайшей к точке, где чувствительность и специфичность были равны 1.

В то время как учёт критериев γ смог обеспечить практически 100%, чувствительность и специфичность при обнаружении больших случайных ошибок МЛК ($\sigma > 3$ мм), чувствительность и специфичность уменьшились для всех критериев γ со снижением размера обнаруживаемой ошибки ниже 2 мм. Оптимальные значения порога прохождения для 2%/2 мм составили 78,9% ($\sigma = 3$ мм), 84,6% ($\sigma = 2$ мм) и 89,2% ($\sigma = 1$ мм). Оптимальные значения порога прохождения для 3%/3 мм составили 92,9% ($\sigma = 3$ мм), 96,5% ($\sigma = 2$ мм) и 98,2% ($\sigma = 1$ мм). На основании анализа рабочих характеристик измерительного устройства Carlone и др. пришли к выводу, что прогностическая значимость относящейся к пациенту ГК была ограничена размером ошибки, которую нужно было обнаружить с помощью оборудования для ГК IMRT, используемого в их центре.

Bresciani и др. [106] оценили вариабельность локального и глобального анализа для томотерапии, используя 3%/3 мм, 2%/2 мм и 1%/1 мм, каждый с локальным и глобальным нормированием. Они сообщили о средних значениях процента прохождения для локального (глобального) нормирования: 93% (98%) для 3%/3 мм, 84% (92%) для 2%/2 мм и 66% (61%) для 1%/1 мм. Исследовали влияние исключения точек ниже порога дозы 5% или 10% и обнаружили, что выбор между этими порогами не влияет на процент прохождения. Авторы установили, что различие в процентах прохождения, наблюдаемое в их работе, указывает на необходимость создания новых критериев соответствия, которые могли бы быть универсальными и сопоставимыми между учреждениями.

Pulliam и др. выполнили двухмерный и трёхмерный анализ γ -индекса для 50 планов IMRT, сравнив распределение дозы, рассчитанное алгоритмом CCC (collapsed-cone convolution) в СДП (оцениваемое) с распределением, полученным методом Монте-Карло (референсное) [139]. Анализ проводили с применением различных критериев сходимости для разницы доз (5%, 3%, 2% и 1%) и DTA (5, 3, 2 и 1 мм), порогов низких доз (5%, 10% и 15%), и

разрешении сетки расчёта дозы (1,0; 1,5 и 3,0 мм). Сообщалось о небольшой разнице между значениями процента прохождения для 2D- и 3D-анализа: 0,8% для 3%/3 мм и 1,7% для 2%/2 мм без порога низкой дозы при разрешении сетки расчёта дозы 1 мм. 3D-анализ γ -индекса показал лучшую сходимость, чем соответствующий 2D-анализ. Дополнительная степень свободы в 3D-анализе при поиске совпадения увеличивает процент пикселей, проходящих критерий γ на 2,9%. Наибольшая разница между результатами 2D- и 3D-анализа была вызвана увеличением критериев разницы доз и DTA.

Продолжение следует

Список литературы

102. Both S., Alecu J.M., Stan A.R. et al. A study to establish reasonable action limits for patient specific IMRT QA. *J Appl Clin Med Phys.* 2007; 8:1-8.
103. Bailey D.W., Nelms B.E., Attwood K. et al. Statistical variability and confidence intervals for planar dose QA pass rates. *Med Phys.* 2011; 38: 6053.
104. Lang S., Reggiori G., Puxeu Vaquee J. et al. Pretreatment quality assurance of flattening filter free beams on 224 patients for intensity modulated plans: a multicentric study. *Med Phys.* 2012; 39:1351-6.
105. Mancuso G.M., Fontenot J.D., Gibbons J.P., Parker B.C. Comparison of action levels for patient-specific quality assurance of intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy treatments. *Med Phys.* 2012; 39: 4378-85.
106. Bresciani S., Dia A.D., Maggio A. et al. Tomotherapy treatment plan quality assurance: the impact of applied criteria on passing rate in gamma index method. *Med Phys.* 2013; 40: 111-6.
107. Olch A.J., Whitaker M.L. Validation of a treatment plan-based calibration method for 2D detectors used for treatment delivery quality assurance. *Med Phys.* 2010; 37:4485-94.
108. Jursinic P.A., Nelms B.E. A 2-D diode array and analysis software for verification of intensity modulated radiation therapy delivery. *Med Phys.* 2003; 30: 870-9.
109. Letourneau D., Gulam M., Yan D. et al. Evaluation of a 2D diode array for IMRT quality as-

- urance. *Radiother Oncol.* 2004; 70:199-206.
110. Amerio S., Boriani A., Bourhaleb F. et al. Dosimetric characterization of a large area pixel-segmented ionization chamber. *Med Phys.* 2004; 31:414-20.
 111. Greer P.B., Popescu C.C. Dosimetric properties of an amorphous silicon electronic portal imaging device for verification of dynamic intensity modulated radiation therapy. *Med Phys.* 2003; 30:1618-27.
 112. Warkentin B., Steciw S., Rathee S., Fallone B.G. Dosimetric IMRT verification with a flat-panel EPID. *Med Phys.* 2003; 30:3143-55.
 113. McDermott L.N., Wendling M., van Asselen B. et al. Clinical experience with EPID dosimetry for prostate IMRT pre-treatment dose verification. *Med. Phys.* 2006; 33:3921-30.
 114. Howell R.M., Smith I.P., Jarrio C.S. Clinical implementation of portal dosimetry – Establishing action levels. *J Appl Clin Med Phys.* 2008; 9:16-25.
 115. Molineu A., Hernandez N., Nguyen T. et al. Credentialing results from IMRT irradiations of an anthropomorphic head and neck phantom. *Med Phys.* 2013; 40:5330-7.
 116. Teke T., Bergman A.M., Kwa W., et al. Monte Carlo based, patient-specific RapidArc QA using Linac log files. *Med Phys.* 2010; 37:116-23.
 117. Chandraraj V., Stathakis S., Manickam R. et al. Comparison of four commercial devices for RapidArc and sliding window IMRT QA. *J Appl Clin Med Phys.* 2011; 12:3367.
 118. Feygelman V., Zhang G., Stevens C. Initial dosimetric evaluation of SmartArc - a novel VMAT treatment planning module implemented in a multi-vendor delivery chain. *J Appl Clin Med Phys.* 2010; 11:3169.
 119. Langen K.M., Papanikolaou N., Balog J. et al. QA for helical tomotherapy: report of the AAPM Task Group 148. *Med Phys.* 2010; 37:4817-53.
 120. Bailat C.J., Buchillier T., Pachoud M. et al. An absolute dose determination of helical tomotherapy accelerator, TomoTherapy High-Art II. *Med Phys.* 2009; 36:3891-6.
 121. Broggi S., Cattaneo G.M., Molinelli S. et al. Results of a two-year quality control program for a helical tomotherapy unit. *Radiother Oncol.* 2008; 86:231-41.
 122. Goddu S.M., Mutic S., Pechenaya O.L. et al. Enhanced efficiency in helical tomotherapy quality assurance using a custom-designed water equivalent phantom. *Phys Med Biol.* 2009; 4:5663-74.
 123. Geurts M., Gonzalez J., Serrano-Ojeda P. Longitudinal study using a diode phantom for helical tomotherapy IMRT QA. *Med Phys.* 2009; 36:4977-83.
 124. Yan G., Liu C., Simon T.A. et al. On the sensitivity of patient-specific IMRT QA to MLC positioning errors. *J Appl Clin Med Phys.* 2009; 10:2915.
 125. Mu G., Ludlum E., Xia P. Impact of MLC leaf position errors on simple and complex IMRT plans for head and neck cancer. *Phys Med Biol.* 2008; 53:77-88.
 126. Gordon J.D., Krafft S.P., Jang S. et al. Confidence limit variation for a single IMRT system following the TG-119 protocol. *Med Phys.* 2011; 38: 1641-8.
 127. Coleman L., Skourou C. Sensitivity of volumetric modulated arc therapy patient specific QA results to multileaf collimator errors and correlation to dose volume histogram based metrics. *Med Phys.* 2013; 40:7151-7.
 128. Fredh A., Scherman J.B., Fog L.S., Munckaf Rosenschold P. Patient QA systems for rotational radiation therapy: a comparative experimental study with intentional errors. *Med Phys.* 2013; 40:161-9.
 129. Chan M.F., Li J., Schupak K., Burman C. Using a novel dose QA tool to quantify the impact of systematic errors otherwise undetected by conventional QA methods: clinical head and neck case studies. *Technol Cancer Res Treat.* 2014; 13:57-67.
 130. Kry S.F., Molineu A., Kerns J.R. et al. Institutional patient-specific IMRT QA does not predict unacceptable plan delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90:1195-201.
 131. McKenzie E.M., Balter P.A., Stingo F.C. et al. Toward optimizing patient-specific IMRT QA techniques in the accurate detection of dosimetrically acceptable and unacceptable patient plans. *Med Phys.* 2014; 41:121702.
 132. Nelms B.E., Chan M.F., Jarry G. et al. Evaluating IMRT and VMAT dose accuracy: practical examples of failure to detect systematic errors when applying a commonly used metric and action levels. *Med Phys.* 2013; 40:221-5.
 133. Basran P.S., Woo M.K. An analysis of tolerance levels in IMRT quality assurance procedures. *Med Phys.* 2008; 35:2300-7.
 134. Stock M., Kroupa B., Georg D. Interpretation and evaluation of the c index and the c index

- angle for the verification of IMRT hybrid plans. *Phys Med Biol.* 2005; 50:399.
135. Budgell G.J., Perrin B.A., Mott J. et al. Quantitative analysis of patient-specific dosimetric IMRT verification. *Phys Med Biol.* 2005; 50:103.
136. van Zijtveld M., Dirkx M.L., de Boer H.C. et al. Dosimetric pre-treatment verification of IMRT using an EPID; clinical experience. *Radiother. Oncol.* 2006; 81:168-75.
137. De Martin E., Fiorino C., Broggi S. et al. Agreement criteria between expected and measured field fluences in IMRT of head and neck cancer: the importance and use of the c histograms statistical analysis. *Radiother Oncol.* 2007; 85:399-406.
138. Carlone M., Cruje C., Rangel A. et al. ROC analysis in patient specific quality assurance. // *Med. Phys.* 2013; 40:04210317.
139. Pulliam K.B., Huang J.Y., Howell R.M. et al. Comparison of 2D and 3D gamma analyses. *Med Phys.* 2014; 41:021710.