

# КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ПЛАНОВ ОБЛУЧЕНИЯ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С МОДУЛЯЦИЕЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

## CRITERIA FOR EVALUATING DOSIMETRIC VERIFICATION OF TREATMENT PLANS IN RADIATION THERAPY WITH MODULATION OF INTENSITY

**А. И. Бринкевич, Е. В. Титович, М. Н. Петкевич**  
**A. Brynkevich, E. Titovich, M. Piatkevich**

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь  
annabrijerry@gmail.com*

*Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Для проверки эффективности системы доставки дозы IMRT плана используются системы QA. Основным инструментом проверки соответствия между эталонным и оцениваемым распределением дозы является  $\gamma$ -индексирование. В процессе  $\gamma$ -индексирования сравниваются распределения дозы с геометрической точки зрения, оценивая смещение между эталонным и оцениваемым распределениями. Для проверки соответствия распределений используются понятия уровней действия и допусков. Уровни действия определяются как суммарный коэффициент, на который допускается отклонение показателей, проверяемых системой QA, без риска причинения вреда пациенту. Допуски определяются как границы, в пределах которых процесс считается работающим нормально. Использование описанной в докладе процедуры для установления уровней действия и допусков позволит медицинским физикам сравнивать процессы QA в разных учреждениях.

To test the effectiveness of the dose delivery system of the IMRT plan, QA systems are used. The main tool for checking compliance between the reference and estimated dose distribution is the  $\gamma$ -analysis. In the process of  $\gamma$ -analysis, dose distributions are compared from a geometric point of view, evaluating the displacement between the reference and estimated distributions. To check the conformity of distributions, the concepts of action limits and tolerances are used. Action limits are defined as the total coefficient by which the deviation of the indicators checked by the QA system is allowed, without the risk of harming the patient. Tolerances are defined as boundaries within which a process is considered to be operating normally. Using the procedures described in the report to establish action limits and tolerances will allow medical physicists to compare QA processes in different institutions.

*Ключевые слова:* лучевая терапия, IMRT, гарантия качества, верификация,  $\gamma$ -индексирование.

*Keywords:* radiation therapy, IMRT, quality assurance, verification,  $\gamma$ -analysis.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-33-36>

Критерии оценки результатов тестов, проводимых перед вводом в эксплуатацию лечебной техники и систем дозиметрического планирования хорошо известны [1]. Однако критерии приемлемости для процедур гарантии качества (далее – QA) плана лечения в лучевой терапии с модуляцией интенсивности (далее – IMRT) для конкретного пациента установить труднее из-за больших различий между системами планирования, системами доставки дозы и инструментами измерений [2].

Для проверки эффективности системы доставки дозы используются системы QA [3]. Уровни действия определяются как суммарный коэффициент, на который допускается отклонение показателей, проверяемых системой QA, без риска причинения вреда пациенту [2], а также предельные значения для случаев, когда потребуются клиническое действие. Примером такого уровня действия является решение не лечить пациента, если сравнение между измеренным значением дозы в точке и запланированным значением превышает предварительно определенный критерий приемлемости (например, 5%). Эти уровни будут зависеть от того, использует ли физик при анализе относительные или абсолютные значения доз и/или исключает области низких доз из анализа. Уровни действия должны быть установлены на основе клинических требований относительно приемлемости конкретного отклонения.

Допуски определяются как границы, в пределах которых процесс считается работающим нормально, т.е. подвержен только случайным ошибкам. Результаты за пределами допусков (или в случае быстрого движения к этим границам) указывают на то, что система отклоняется от нормальной работы. Результаты измерений, которые находятся за пределами допусков, должны быть исследованы, чтобы определить, может ли их причина быть идентифицирована и исправлена. Целью этого подхода является устранение проблем до того, как они достигнут клинически неприемлемых порогов. При использовании уровней действия и допусков предполагается, что был выполнен тщательный процесс ввода в эксплуатацию всех систем, влияющих на результат прохождения анализа. Этот подход может также идентифицировать ошибки, при которых существует неопределенность в отношении клинического действия превышения разрешенных допусков [4].

Дозовое распределение, как правило, представлено в виде матрицы точек, каждой из которых присвоено значение дозы и координата. Расстояние между точками называется пространственным разрешением. Пространственное разрешение не обязательно должно быть одинаковым во всех направлениях и областях матрицы. Пространственное разрешение играет важную роль в отображении и анализе дозового распределения. Распределение, построенное по малому числу точек, может потребовать дополнительную обработку: интерполяция данных при помощи, например, изодозовых линий или цветового градиента. Интерполяция позволяет более эффективно использовать некоторые грубые методы измерений. Также разрешение существенно влияет на возможности сравнения дозовых распределений.

В ходе верификации, как правило, определяют два дозовых распределения: эталонное (или рассчитанное) и измеренное (оцениваемое). Как правило, измеренное распределение сравнивается с рассчитанным. Ряд систем инвариантен по отношению к выбору эталонного и оцениваемого распределения, некоторые – нет. Процесс сравнения этих двух распределений является частью клинической практики, цель которой – определить степень схожести рассчитанного и измеренного дозовых распределений в соответствии с клинически обоснованными критериями. Причём клинические критерии должны выбираться не только исходя из самой отпускаемой дозы, но и с учётом градиента доз, а также пространственных и дозиметрических неопределённостей. Аналогом дозиметрических ошибок (разницы между ожидаемой и измеренной дозой в конкретной точке) является пространственный критерий расстояния, который показывает геометрическую схожесть двух дозовых распределений.

Определение геометрической точности доставки дозы в области крутого градиента должно по меньшей мере частично основываться на точности позиционирования пациента. Установление критериев оценки сравнения дозовых распределений более жёсткими, чем клинические требования к позиционированию пациента, приведёт к ненужным усилиям в попытке уменьшить связанные с этим ошибки. Однако, наличие пространственных погрешностей может быть связано с ошибками при проведении измерений. Также нельзя забывать, что даже в идеально поставленном эксперименте с высокой степенью точности доставки дозы, пространственные ошибки могут быть вызваны техническими ограничениями применяемого оборудования. Т.е. пространственные неопределённости, полученные в процессе измерений, включают в себя непосредственно погрешности технического процесса измерений.

В первом приближении, сопоставление дозовых распределений не вызывает трудностей: само распределение представляет собой лишь матрицу чисел, а значит весь анализ можно свести к нахождению разности между точками двух матриц. Однако, в областях с сильным градиентом доз, разница в численных значениях имеет сильную зависимость от пространственных неопределённостей. Высокая чувствительность к геометрическим неточностям приводит к существенным размерам разности между значениями дозы в точках, которые легко могут превысить клинически обоснованные критерии оценки, даже если сами неточности клинически незначительны.

Тест на алгебраическую разность значений доз наиболее прост для понимания и интерпретации. Разница в дозе в месте ( $\vec{r}$ ) представляет собой числовую разницу  $\delta$  между оцениваемой дозой  $D_e(\vec{r})$  и эталонной дозой  $D_r(\vec{r})$  в этом месте. Математически разность в дозе может быть записана, как:

$$\delta(\vec{r}) = D_e(\vec{r}) - D_r(\vec{r}). \quad (1)$$

Значения доз берутся из одних и тех же позиций анализируемых массивов данных. Этот анализ легко реализуем, когда отдельные элементы дозовых распределений занимают одинаковые позиции, в ином случае требуется дополнительная пространственная интерполяция. Этот тест инвариантен с точностью до знака относительно выбора эталонного и оцениваемого распределения; в случае, когда они меняются местами, меняется знак рассчитанной разности. Тест на разность доз отлично подходит для понимания соответствия между двумя распределениями в областях с низким градиентом доз и низкими дозами. В этих регионах доза изменяется медленно в зависимости от местоположения, а разница в дозах свидетельствует о несоответствии между двумя распределениями независимо от пространственных неопределённостей.

Критерий расстояния (DTA) для точки в эталонном распределении определяется как кратчайшее расстояние между точкой в оцениваемом распределении дозы с такой же по значению дозы точкой в эталонном распределении. DTA тест хорошо подходит для анализа отдельных областей с сильным градиентом дозы. Однако, как инструмент для сравнения целых изодозовых распределений, он становится сверхчувствительным в областях с низким градиентом доз, где даже небольшая разница в численных значениях приводит к существенному смещению измеренной изодозы относительно контрольной точки.

Тест алгебраической разности доз и критерий расстояния являются взаимодополняющими в своей чувствительности к областям со слабым и сильным градиентами доз соответственно. На практике используется инструмент, объединяющий оба эти теста -  $\gamma$ -индексирование. В процессе  $\gamma$ -индексирования сравниваются распределения дозы с геометрической точки зрения, оценивая смещение между эталонным и оцениваемым распределениями. Эта оценка проводится независимо для каждой точки эталонного распределения. Эталонное распределение в данном случае может состоять из одной точки, в то время как оцениваемое распределение должно быть как минимум одномерным.

Для того, чтобы можно было провести анализ, шкалы дозы и расстояния перенормируются так, чтобы стать безразмерными, путем деления их на критерий разности доз ( $\Delta D$ ) и критерий расстояния ( $\Delta d$ ) соответственно.

Смещение двух точек относительно друг друга,  $\vec{r}_e$  и  $\vec{r}_r$  в эталонном и оцениваемом распределениях соответственно, в перенормированном пространстве называются  $\gamma$ :

$$\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r) = \sqrt{\frac{r^2(\vec{r}_e, \vec{r}_r)}{\Delta d^2} + \frac{\delta^2(\vec{r}_e, \vec{r}_r)}{\Delta D^2}}, \quad (2)$$

где  $r(\vec{r}_e, \vec{r}_r)$  – расстояние между контрольной и оцениваемой точками, а  $\delta(\vec{r}_e, \vec{r}_r)$  – разность в абсолютных значениях дозы между ними же. Минимальное смещение было определено следующим образом:

$$\gamma(\vec{r}_r) = \min\{\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r)\} \forall \{\vec{r}_e\}. \quad (3)$$

Значения  $\gamma$  между 0 и 1 указывают на то, что сравнение прошло в соответствии с критериями обоих тестов. Значения больше 1 означают наличие ошибки. Поскольку  $\gamma$  – это смещение между двумя распределениями, и, по сути, радиус, проведённый между эталонной точкой и оцениваемым распределением, то критерием прохождения теста являются круг, сфера или гиперсфера в 1, 2 или 3-мерном пространстве дозового распределения соответственно. Несмотря на то, что  $\gamma$ -индексирование даёт больше, чем бинарный выбор «пройдено/не пройдено», сам по себе он не позволяет однозначно интерпретировать полученные результаты. Наиболее эффективным способом оценки эффективности теста является изучение его поведения в двух экстремальных условиях: с градиентом дозы, близким к нулю, и с резким градиентом дозы.

В каждой процедуре IMRT QA есть место человеческому вкладу, который является источником неопределённостей. Другим источником неопределённостей является сложность каждого отдельного IMRT плана, например, различия в модуляции интенсивности между IMRT головы, шеи и простаты. Учет всех вариаций событий, которые могут произойти в течении процедуры верификации, может быть достигнут путем установки специфических критериев оценки и уровней действия.

Уровни действия должны ограничивать процесс контроля качества таким образом, чтобы в случае выхода результатов измерений за выбранные операционные уровни было очевидно, что реализация этого лечебного плана приведёт к негативным клиническим последствиям. Эти пределы задают диапазон, в пределах которого процесс контроля качества считается неизменным. Если результаты верификации выходят за установленные допуски, но находятся в диапазоне уровней действия, медицинский физик должен принять решение о принятии какого-либо действия.

Уровни действия подразделяются на две категории: универсальные, определённые сообществом по результатам экспериментов и предоставленные экспертами, и локальные, т.е. определённые внутри самой клиники исходя из своего опыта и возможностей. Для любого измерения желательно использовать универсальные уровни действия, так как они напрямую сигнализируют о результатах лечения. Примером универсально определенных уровней действия являются ограничения выходной дозы, поскольку существует прямая связь между результатом лечения и этой характеристикой. Превышение уровней действия, которые определены на местном уровне, не обязательно приводит к вреду для пациента, но в интересах надлежащего контроля лечения считается, что лучше всего поддерживать производительность процесса в этом диапазоне.

Используя методы статистического анализа, измерения, проводимые в рамках контроля качества, могут использоваться для определения локальных уровней действия, в случае если универсальные уровни по какой-либо причине не подходят [5]. Уровни действия, определённые таким образом, зависят от используемого оборудования и методик, и рассчитываются с использованием следующего уравнения [3]:

$$\Delta A = \beta \sqrt{\sigma^2 + (\bar{x} - T)^2}, \quad (4)$$

где  $\Delta A$  – разница между верхним и нижним уровнями действия, обычно записывается как  $\pm A/2$ ,  $T$  – целевое значение процесса, а  $\sigma^2$  и  $\bar{x}$  – дисперсия и среднее значение, соответственно. Константа  $\beta$  является комбинацией двух факторов. Один фактор исходит из метрики возможностей процесса,  $C_{pm}$ , как отсечка для приемлемо выполняющегося процесса и сочетается с другим фактором, который уравнивает ошибки I типа (отклонение нулевой гипотезы, когда она истинна) и ошибки II типа (не отклонение нулевой гипотезы, когда она ложна) при использовании измерения в процедурах IMRT QA для принятия решения о производительности процесса. В данном случае нулевая гипотеза состоит в том, что процесс неизменен. В настоящее время принято считать  $\beta = 6.0$  [3], хотя это значение может быть изменено при дальнейших исследованиях. Использование формулы (4), вероятно, приведет к уровням действия, более широким, чем принято в настоящее время. Однако, такие уровни действия должны позволить медицинским физикам сосредоточиться на проблемах верификации плана конкретного пациента, в случае, если эти проблемы могут иметь идентифицируемые причины. Если  $T$  используется как показатель разности доз в конкретных точках для конкретного пациента (то есть  $T=0\%$ ) или степени прохождения по  $\gamma$ -индексу (то есть  $T=100\%$ ), то следует использовать известное целевое значение. Если целевое значение неизвестно или не определено, то его среднее значение может использоваться в качестве целевого. Этот подход приведёт к ужесточению уровней действия по сравнению с первым вариантом [4].

В данном случае среднее значение процесса  $\bar{x}$  и дисперсия  $\sigma^2$  вычисляются на основе измерений за период времени, когда процесс не отображает неконтролируемое поведение. Если процесс выходит из-под контроля, то необходимо выявить и устранить причину, и продолжить мониторинг процесса, пока он не подтвердит хорошую степень контроля еще примерно для 20 измерений. Затем, в качестве пределов допусков используются пределы контрольной карты из специальной диаграммы (I-диаграммы) отдельных измерений. I-диаграмма – это статистический инструмент, который помогает идентифицировать любое измерение, в течении которого возникает ненормальное (неконтролируемое) поведение процесса. I-диаграмма имеет верхнюю и нижнюю граничные линии (так называемые контрольные пределы) и центральную линию, которые рассчитываются с использованием данных измерений [5]. Неконтролируемое поведение процесса означает, что какое-либо одно измерение выходит за пределы верхнего или нижнего контрольного предела на I-диаграмме. Измерения должны быть примерно одинаково распределены выше и ниже центральной линии. Центральная линия, верхний контрольный предел и нижний контрольный предел для I-диаграммы рассчитываются с использованием следующих уравнений:

$$\text{Центральная линия} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \quad (5)$$

$$\text{Верхняя контрольная линия} = \text{центральная линия} + 2,660 * \overline{mR}, \quad (6)$$

$$\text{Нижняя контрольная линия} = \text{центральная линия} - 2,660 * \overline{mR}, \quad (7)$$

где  $x$  – это конкретное измерение в рамках проведения контроля качества,  $n$  – это общее количество измерений, и

$$\overline{mR} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=2}^n |x_i - x_{i-1}| \quad (8)$$

– диапазон смещения.

В этой процедуре контрольные линии используются как диапазон значений допуска. Установление управления процессом является ключевым элементом этой процедуры, потому что контролируемый процесс является показателем того, что процедура стабильна и пригодна для целей QA IMRT планов. Использование предложенной процедуры требует несколько иного подхода к пониманию QA, т.к. этот подход понимает QA как совокупность процессов (люди + оборудование + процедуры), а не просто как сумму аппаратуры и программного обеспечения. Важно отметить, что полученные значения допусков будут зависеть от сложности плана из-за большей изменчивости измерений в зависимости от локализации. Следовательно, будет целесообразно рассчитывать допуски отдельно для случаев с высокой сложностью плана и для случаев с низкой сложностью плана, например, для планов головы и шеи в сравнении с планами лечения предстательной железы [4].

Последний шаг в процедуре – сравнить допуски с уровнями действия. Например, если допуски по  $\gamma$ -индексу ниже уровней действия, то либо необходимо пересмотреть процедуру их получения, либо уменьшить уровни действия (т. е. использовать большее значение  $\beta$  в уравнении (4)). Также для исправления процесса может потребоваться новое или модифицированное оборудование, обучение персонала, выполняющего измерения и анализ результатов измерений в рамках QA. Использование этой стандартизированной процедуры для установления уровней действия и допусков позволит медицинским физикам сравнивать процессы контроля качества в разных учреждениях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. American Association of Physicists in medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning / B. Fraass [et al.] // Medical Physics. – 1998. – Vol. 25, № 10. – P. 1773–1829.
2. Intensity-modulated radiation therapy dose prescription, recording, and delivery: patterns of variability among institutions and treatment planning systems / IJ. Das [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2008. – Vol. 100, № 17. – P. 300–307.
3. A method of setting limits for the purpose of quality assurance / T. Sanghathum [et al.] // Physics in Medicine and Biology. – 2013. – Vol. 58, № 19. – P. 7025–7037.
4. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218 / M. Miften [et al.] // Medical Physics. – 2018. – Vol. 45, № 4. – P. 53–83.
5. A comprehensive analysis of the IMRT dose delivery process using statistical process control (SPC) / K. Gerard [et al.] // Medical Physics. – 2009. – Vol. 36, № 4. – P. 1275–1285.

## СОЗДАНИЕ ШТАММА-ПРОДУЦЕНТА СЛИТОГО БЕЛКА ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗА-АННЕКСИН А5 CREATION OF A STRAIN PRODUCER OF FUSED PROTEIN PURIN NUCLEOSIDE PHOSPHORHYLASE-ANXEXIN A5

**А. Б. Булатовский<sup>1</sup>, А. И. Зинченко<sup>1,2</sup>**

**A. Bulatovski<sup>1</sup>, A. Zinchenko<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Институт Микробиологии НАН Беларуси,

г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,

г. Минск, Республика Беларусь

a.bulatovski@yandex.by

<sup>1</sup>Institute of Microbiology NAS Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Известно, что бактериальная пурииннуклеозидфосфорилаза (далее – ПНФаза), в отличие от ПНФазы млекопитающих, способна подвергать фосфоролитическому расщеплению аденозин и его производные с образованием свободных азотистых оснований. Это позволяет использовать ПНФазу бактерий (при условии решения проблемы доставки этого фермента или его гена в клетки-мишени) в качестве пролекарственной терапии рака. Кроме того, ПНФаза в ложе опухоли может разрушать внеклеточный аденозин, который как известно, защищает раковые клетки от противоопухолевого иммунитета.