

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**  
**ФАКУЛЬТЕТ РАДІОФІЗИКИ, ЕЛЕКТРОНІКИ ТА КОМП'ЮТЕРНИХ СИСТЕМ**  
Кафедра медичної радіофізики

«На правах рукопису»

Робота допущена до захисту в ЕК  
рішенням кафедри медичної радіофізики  
від \_\_\_\_\_ 2026 року, протокол № \_\_\_\_\_.  
Завідувач кафедри канд. фіз.-мат. наук, доцент  
\_\_\_\_\_ Сергій РАДЧЕНКО

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА**

на тему:

**«ОПТИМІЗАЦІЯ МЕЖ ПЛАНОВОГО ОБ'ЄМУ ОПРОМІНЕННЯ (RTV) ПРИ  
ІНТЕСИВНО-МОДУЛЬОВАНИЙ ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ  
ЕНДОМЕТРІЯ, ШИЙКИ МАТКИ ТА ПРОСТАТИ»**

**Виконала:**

студентка 2-го курсу магістратури  
денної форми здобуття освіти  
спеціальності 105 Прикладна фізика та наноматеріали  
ОНП Біомедична фізика, інженерія та інформатика  
Шраменко Наталія Володимирівна \_\_\_\_\_

**Наукові керівники:**

Овсієнко Олег Володимирович \_\_\_\_\_  
канд. фіз.-мат. наук, доцент  
Радченко Сергій Петрович \_\_\_\_\_

**Рецензент:**

канд. фіз.-мат. наук  
Бровчук Сергій Михайлович \_\_\_\_\_

Засвідчую, що у цій дипломній роботі  
немає запозичень з праць інших авторів без  
відповідних посилань  
Студентка \_\_\_\_\_ Наталія ШРАМЕНКО

**КИЇВ-2026**

## ЗМІСТ

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| РЕФЕРАТ .....                                                                                               | 4  |
| РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ .....                                                                    | 5  |
| 1.2 Перехід від 2D до 3D верифікації положення: роль СВСТ .....                                             | 5  |
| 1.3 Проблема емпіричних марж PTV та необхідність індивідуалізації .....                                     | 6  |
| 1.4 Мета та завдання дослідження .....                                                                      | 7  |
| РОЗДІЛ 2. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....                                                                             | 9  |
| 2.1 Поняття Planning Target Volume (PTV): від ICRU 50 до ICRU 83.....                                       | 9  |
| 2.2 Систематичні ( $\Sigma$ ) та випадкові ( $\sigma$ ) похибки позиціонування в радіотерапії.....          | 12 |
| 2.3 Формули розрахунку відступів PTV: порівняльний аналіз.....                                              | 15 |
| 2.4 СВСТ Технології та система Elekta XVI .....                                                             | 18 |
| 2.5 Помилки позиціонування та PTV маржини для раку простати .....                                           | 21 |
| 2.6 Помилки позиціонування та PTV маржини для гінекологічних пухлин (Рак<br>ендометрію та шийки матки)..... | 24 |
| 2.7 Адаптивна радіотерапія та роль щоденного СВСТ.....                                                      | 27 |
| 3.1 Дизайн дослідження .....                                                                                | 30 |
| 3.2 Клінічна вибірка пацієнтів.....                                                                         | 30 |
| 3.2.1 Критерії включення та виключення .....                                                                | 30 |
| 3.2.2 Розподіл пацієнтів за групами.....                                                                    | 31 |
| 3.3 Технічні характеристики системи Elekta XVI .....                                                        | 32 |
| 3.3.1 Лінійний прискорювач Elekta Versa HD.....                                                             | 32 |
| 3.3.2 Система XVI: апаратна частина .....                                                                   | 32 |
| 3.3.3 Касети коліматора та поля огляду .....                                                                | 32 |
| 3.3.4 Параметри протоколів СВСТ за нозологічними групами .....                                              | 33 |
| 3.3.5 Алгоритми автоматичної реєстрації СВСТ.....                                                           | 33 |
| 3.4 Протокол СВСТ-верифікації в клінічній практиці.....                                                     | 35 |
| 3.5.2 Контроль якості та фільтрація даних.....                                                              | 35 |
| 3.6 Методика розрахунку систематичних і випадкових похибок.....                                             | 36 |
| 3.7 Формули розрахунку марж PTV .....                                                                       | 37 |
| 3.8 Статистичний аналіз.....                                                                                | 38 |
| 3.8.1 Описова статистика .....                                                                              | 38 |
| 3.8.2 Перевірка нормальності розподілу .....                                                                | 38 |
| 3.8.3 Міжгрупове порівняння .....                                                                           | 38 |
| 3.8.4 Програмне забезпечення.....                                                                           | 39 |
| 3.9 Обмеження методологічного підходу .....                                                                 | 39 |
| РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ .....                                                                                  | 40 |
| 4.1 Характеристика вибірки .....                                                                            | 40 |
| 4.2 Перевірка нормальності розподілу .....                                                                  | 40 |

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.3 Описова статистика верифікаційних зміщень .....                  | 42        |
| 4.7 Часова динаміка похибок позиціонування.....                      | 49        |
| <b>РОЗДІЛ 5. ОБГОВОРЕННЯ .....</b>                                   | <b>51</b> |
| 5.1 Загальна характеристика отриманих результатів.....               | 51        |
| 5.2 Порівняння з міжнародними СВСТ-дослідженнями .....               | 52        |
| 5.2.1 Простата .....                                                 | 52        |
| 5.2.2 Гінекологічні пухлини .....                                    | 53        |
| 5.3 Порівняльний аналіз чотирьох формул розрахунку відступів.....    | 54        |
| 5.4 Клінічне значення: обґрунтування перегляду відступів.....        | 56        |
| 5.5 Нормальність розподілу та її клінічне значення .....             | 57        |
| 5.6 Обмеження дослідження.....                                       | 59        |
| <b>Б.1. Базовий модуль (версія 1) — первинна обробка даних .....</b> | <b>63</b> |
| <b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>                               | <b>67</b> |

## РЕФЕРАТ

У магістерській роботі досліджено можливості оптимізації меж планового об'єму опромінення (PTV) при інтенсивно-модульованій променевій терапії у пацієнтів з раком ендометрія, шийки матки та передміхурової залози на основі СВСТ-верифікації, виконаної на системі Elekta XVI. Актуальність роботи зумовлена необхідністю переходу від емпірично заданих ізотропних марж до локально обґрунтованих анізотропних відступів, що враховують реальні систематичні та випадкові похибки позиціонування пацієнтів у конкретному клінічному відділенні.

У дослідження включено 37 пацієнтів і проаналізовано 274 СВСТ-верифікації; встановлено, що систематична похибка становила для гінекологічної групи 1,608/1,762/2,394 мм, а для простати 1,761/1,312/2,555 мм у напрямках RL/CC/AP відповідно, тоді як випадкова похибка — 3,229/4,427/4,184 мм та 3,668/3,590/4,382 мм. Розраховані за формулою van Herk маржі PTV були меншими за діючий стандарт 10 мм і становили для гінекологічних пухлин 6,28/7,50/8,91 мм, а для простати — 6,97/5,79/9,45 мм; після СВСТ-корекції –3 мм для простати вони зменшилися до 3,97/2,79/6,45 мм. Отримані результати підтвердили доцільність індивідуалізації PTV-марж, а також показали, що щоденна СВСТ-верифікація знижує систематичні похибки та дозволяє безпечно скорочувати об'єм опромінення здорових тканин.

## РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ

Злоякісні новоутворення органів малого тазу — рак ендометрію, шийки матки та передміхурової залози — є одними з найпоширеніших онкологічних захворювань в Україні та світі. Клінічні рекомендації для цих локалізацій передбачають зовнішнє опромінення як основний або ад'ювантний метод лікування. Ефективність радіотерапії визначається здатністю точно доставити терапевтичну дозу до об'єму пухлини, не перевищуючи при цьому допустимого навантаження на суміжні органи ризику.

Сучасне планування променевої терапії ґрунтується на концепції планувального цільового об'єму (PTV), що включає клінічний цільовий об'єм (CTV) та захисні відступи (маржі), які компенсують геометричні невизначеності: варіабельність положення пацієнта, міжфракційні зміщення органів та похибки доставки дози [1, 2, 3].

На практиці відступи PTV переважно встановлюються емпірично — на основі узагальнених літературних даних або внутрішніх стандартів відділення, без урахування апаратно-специфічних характеристик та локального профілю помилок позиціонування. Такий підхід легко призводить до застосування надмірно консервативних або, навпаки, недостатніх відступів, що відповідно збільшує об'єм опромінених здорових тканин або підвищує ризик геометричного промаху мішені.

### 1.2 Перехід від 2D до 3D верифікації положення: роль СВСТ

Системи верифікації положення пацієнта в радіотерапії пройшли шлях від двовимірної портальної дозиметрії (EPID, плівкова дозиметрія) до тривимірних методів, на основі конусно-пучкової комп'ютерної томографії (СВСТ). При цьому EPID дозволяє вимірювати лише проекційні зміщення у двох площинах, тоді як СВСТ забезпечує тривимірну реєстрацію анатомії пацієнта безпосередньо перед кожною фракцією опромінення [4].

Система Elekta XVI (X-ray Volume Imager), вбудована в лінійний прискорювач Elekta Versa HD, є одним із провідних та широко

розповсюджених клінічних рішень для СВСТ-верифікації. Система забезпечує автоматичне співставлення верифікаційних зображень із плановою КТ за алгоритмами остеологічної, м'якотканинної та об'єктної реєстрації, розраховує тривимірні вектори зміщення ( $\Delta RL$ ,  $\Delta CC$ ,  $\Delta AP$ ) і підтримує позиційну корекцію за шістьма ступенями свободи [5].

Впровадження щоденної СВСТ-верифікації суттєво впливає на профіль геометричних невизначеностей. Систематичні похибки ( $\Sigma$ ), пов'язані з відтворюваністю укладки, виявляють і коригують вже з перших фракцій лікування — це дозволяє обґрунтовано зменшити зумовлені ними маржі PTV [4, 6]. Розвиток IGRT-технологій детально описаний в оглядових роботах [7, 8]

### **1.3 Проблема емпіричних марж PTV та необхідність індивідуалізації**

Незважаючи на широке впровадження IGRT, більшість клінічних протоколів досі використовують фіксовані маржі PTV (5–10 мм), що не відображають реальні характеристики верифікаційної системи та специфіки конкретного відділення. Дослідження Youssoufi et al. (2020) [9] продемонстрували, що розрахункові маржі за формулою van Herk для простати становлять 6,76–8,31 мм залежно від напрямку, тоді як у ряді закладів застосовується стандартна маржа 10 мм — що може бути надлишковою при наявності СВСТ-верифікації.

Переконлива наукова база свідчить: розрахунок марж на основі реальних даних про систематичні ( $\Sigma$ ) та випадкові ( $\sigma$ ) помилки позиціонування для власного набору обладнання є клінічно обґрунтованим і відповідає рекомендаціям AAPM, ESTRO та ICRU. Формула van Herk ( $M = 2,5\Sigma + 0,7\sigma$ ) [6] та її аналоги [10, 11, 12] є стандартним інструментом такого розрахунку.

В умовах Київського міського клінічного онкологічного центру на системі Elekta XVI щоденно проводяться СВСТ-верифікації для пацієнтів з пухлинами простати, легень та гінекологічних органів. Накопичена база

верифікаційних даних за 2025–2026 роки (понад 2000 записів) дозволяє провести ретроспективний аналіз та розрахувати обґрунтовані інституційні маржі PTV.

#### **1.4 Мета та завдання дослідження**

Мета роботи: розробити науково обґрунтовані рекомендації щодо марж планованого цільового об'єму (PTV) для пацієнтів з раком ендометрію, шийки матки та передміхурової залози на основі ретроспективного аналізу даних СВСТ-верифікації системи Elekta XVI у Київському міському клінічному онкологічному центрі.

Завдання дослідження:

- Провести систематичний огляд літератури з проблематики PTV-марж у ВІМТ на основі СВСТ-верифікації.
- Сформувати вибірку пацієнтів (простата  $\geq 20$ ; гінекологія  $\geq 15$ ) та вилучити дані СВСТ-верифікацій (Elekta XVI, 2025–2026).
- Розрахувати систематичні ( $\Sigma$ ) та випадкові ( $\sigma$ ) похибки позиціонування для трьох напрямків (RL, CC, AP) в кожній нозологічній групі.
- Застосувати чотири формули розрахунку марж: van Herk (2000), Stroom (1999), Parker (2002), ICRU 62 та порівняти отримані результати.
- Верифікувати нормальність розподілу похибок (тест Шапіро-Вілکا) та провести міжгрупове порівняння (ANOVA, тест Тьюкі).
- Порівняти розраховані маржі з даними міжнародних досліджень та діючими клінічними протоколами.
- Розробити практичні рекомендації щодо протоколів СВСТ-верифікації та оптимальних марж PTV для двох нозологічних груп.

Об'єкт дослідження: процес геометричної верифікації положення пацієнта в ході курсу ВІМТ на лінійному прискорювачі з системою СВСТ Elekta XVI.

Предмет дослідження: систематичні та випадкові похибки позиціонування ( $\Sigma$ ,  $\sigma$ ) та розраховані на їх основі маржі PTV для пацієнтів з локалізаціями простати та гінекологічних органів.

Наукова новизна: вперше в умовах Київського міського клінічного онкологічного центру проведено систематичний розрахунок інституційних марж PTV на основі реальних СВСТ-даних Elekta XVI. Отримано порівняльний аналіз чотирьох міжнародних формул марж у контексті СВСТ-верифікації (на відміну від більшості попередніх робіт, що базувалися на EPID-даних). Результати надають доказову базу для перегляду поточних клінічних протоколів.

## РОЗДІЛ 2. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 2.1 Поняття Planning Target Volume (PTV): від ICRU 50 до ICRU

83

Принципи сучасної зовнішньої променевої терапії, ґрунтуються на серії звітів Міжнародної комісії з радіаційних одиниць та вимірювань (ICRU). Першу системну кодифікацію номенклатури об'ємів мішені було викладено у Звіті ICRU № 50 (1993). Він запроваджує три ієрархічно вкладені геометричні об'єми для призначення, реєстрації та звітності в фотонній терапії: загальний об'єм пухлини (GTV), клінічний цільовий об'єм (CTV) та планувальний цільовий об'єм (PTV) [1].

Згідно з визначеннями, GTV охоплює макроскопічні межі злоякісного новоутворення, які можна виявити шляхом пальпації або методами клінічної візуалізації. CTV включає GTV разом із зонами субклінічного мікроскопічного поширення, що потребують повної ерадикації. PTV — суто геометричне поняття: запроваджене для підведення призначеної дози до CTV з урахуванням усіх геометричних похибок під час опромінення [1]. Впровадження цих об'єктів було зумовлене результатами аудиту літератури з радіотерапії початку 1990-х років, який виявив, що менше половини опублікованих досліджень надавали однозначну інформацію щодо об'ємів опромінення та специфікації дози — порівнювати результати між центрами було практично неможливо.

Звіт ICRU № 62 (1999), виданий як доповнення до Звіту № 50 у відповідь на стрімке поширення тривимірної конформної променевої терапії (3D-CRT), удосконалив концепцію PTV шляхом формального розділення відступу від CTV до PTV на два фізично відмінні компоненти: внутрішній відступ (Internal Margin, IM) та відступ на укладання (Setup Margin, SM). IM враховує варіації розміру, форми та положення CTV відносно внутрішніх анатомічних орієнтирів (наприклад, фізіологічні рухи, такі як наповнення сечового міхура, прямої кишки або дихання), тоді як SM компенсує неточності суміщення пучка з пацієнтом відносно системи координат

апарату для опромінення.[12]. Крім того, у Звіті № 62 було запроваджено два критично важливих для сучасної IGRT-практики поняття: внутрішній цільовий об'єм (Internal Target Volume,  $ITV = CTV + IM$ ), що визначає огинаючу межу всіх можливих положень CTV, та планувальний об'єм критичних органів (Planning Organ-at-Risk Volume, PRV) — аналогічне розширення, що застосовується до органів ризику для їхнього захисту від систематичних і випадкових геометричних похибок. Важливим положенням Звіту стала констатація того, що похибки пов'язані з рухом органів та похибки позиціювання є статистично незалежними, тому їх не можна додавати лінійно. Натомість, рекомендовано використовувати квадратичне додавання їхніх стандартних відхилень. Ця рекомендація лягла в основу найпростішої формули розрахунку відступів, яка набула широкого клінічного застосування [12].

Наступний важливий документ: Звіт ICRU № 83 (2010) присвячено специфічним вимогам інтенсивно-модульованої променевої терапії (IMRT) та інших методик інверсного планування [2]. Зберігаючи ієрархію об'ємів GTV/CTV/PTV, Звіт № 83 докорінно переглядає систему призначення та реєстрації доз. Зокрема, замість точкових дозових показників рекомендовано використовувати медіанну поглинену дозу в межах PTV ( $D_{50\%}$ ) як ключовий параметр призначення дози. Для заміни класичних понять мінімальної та максимальної доз запроваджено терміни "майже мінімальна" ( $D_{98\%}$ ) та "майже максимальна" ( $D_2\%$ ) дози, а для оцінки рівномірності дозового розподілу — індекс гомогенності ( $HI = (D_2\% - D_{98\%})/D_{50\%}$ ). [2]. Окрему увагу у Звіті № 83 приділено тому, що при застосуванні IMRT дотримання чітких відступів PTV залишається критичним для коректної звітності та дозиметричного охоплення CTV. Парадоксально, але через високу крутизну градієнтів конформної дози плани стають значно чутливішими до будь-яких геометричних похибок. Також у звіті прямо згадується адаптивна радіотерапія як стратегія корекції

плану під час курсу лікування з метою врахування динамічних анатомічних змін [2].

Концептуальний прорив, що доповнив положення звітів ICRU, було здійснено у роботі Ван Герка (van Herk) та співавт. (2000). Автори запропонували замінити емпіричні ізотропні методи розрахунку відступів імовірнісною моделлю, заснованою на дозових розподілах [6]. Ключовим було розуміння того, що систематичні та випадкові похибки мають різну дозиметричну природу: випадкові коливання спричиняють «розмиття» кумулятивного розподілу дози (ефект конволюції), тоді як систематичні похибки призводять до зміщення всього сформованого дозового поля відносно CTV без втрати його чіткості. Вплив рухів пацієнта на кумулятивний дозовий розподіл детально розглянуто у роботі Bortfeld та співавт. (2004) [13]. Оскільки зміщення є значно критичнішим для охоплення мішені, ніж розмиття аналогічної амплітуди, систематичні похибки повинні мати суттєво більшу вагу у формулах розрахунку відступів. Це відкриття заклало основу для переходу від ізотропних до анізотропних відступів (за напрямками). Сьогодні такий підхід є стандартом: при опроміненні передміхурової залози задній відступ мінімізують для захисту прямої кишки, а при лікуванні органів малого таза у жінок передньо-задні та верхньо-нижні відступи помітно перевищують латеральні через рухливість сечового міхура й матки. Таким чином, сучасна клінічна практика поєднує номенклатуру ICRU № 83 із розрахунком розширень від CTV до PTV за формулами типу Ван Герка окремо для кожної головної осі. Ця еволюція — від уніфікованого ізотропного «запасу безпеки» до статистично обґрунтованих відступів за напрямками — створює підґрунтя для формального аналізу систематичних і випадкових похибок позиціювання, наведеного у наступному розділі.

## 2.2 Систематичні ( $\Sigma$ ) та випадкові ( $\sigma$ ) похибки позиціювання в радіотерапії

Математичний апарат для опису геометричних невизначеностей у фракціонованій променевій терапії був остаточно сформований наприкінці 1990-х років у працях Ван Герка (van Herk et al.) [6] та Струма (Stroom et al.) [10]. Розглянемо популяцію з  $N$  пацієнтів, які проходять багатодозний курс лікування. Щоденне вимірює зміщення мішені відносно її запланованого положення розкладається на два компоненти: середнє зміщення конкретного пацієнта ( $m_i$ ) та відхилення окремої фракції від цього середнього. Загальне середнє по популяції:

$$M = \frac{1}{N} \sum m_i \quad (2.2.1)$$

відображає загальну середню похибку на рівні популяції. За умови належного калібрування системи позиціювання цей показник в ідеалі має дорівнювати нулю. Популяційна систематична похибка ( $\Sigma$ ) визначається як стандартне відхилення індивідуальних середніх значень пацієнтів відносно загальнопопуляційного середнього:

$$\Sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum (m_i - M)^2} \quad (2.2.2)$$

Ця величина кількісно описує стабільне відхилення позиціювання пацієнта від планового положення протягом усього курсу лікування. Такі відхилення зумовлені особливостями індивідуальної анатомії, методики імобілізації або нанесення поверхневих міток.

Випадкову похибку ( $\sigma$ ) для групи розраховують у два кроки. Спочатку для кожного пацієнта визначають стандартне відхилення варіацій навколо його власного середнього:

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{1}{(n_i - 1)} \sum (m_i - \Delta_{ij})^2} \quad (2.2.3)$$

де  $n_i$  — кількість фракцій пацієнта  $i$ ,  $\Delta_{ij}$  — зміщення на  $j$ -й фракції. Потім групову випадкову похибку обчислюють як середньоквадратичний корінь з індивідуальних стандартних відхилень:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum \sigma_i^2} \quad (2.2.4)$$

Такий підхід визначає варіабельність положення мішені відносно середнього значення для конкретного пацієнта від дня до дня та від фракції до фракції [6, 10]. Звіт ICRU № 62 підтримує обидва визначення та рекомендує вказувати їх окремо через суттєву відмінність (асиметрію) їхніх дозиметричних наслідків [12].

Фізична природа  $\Sigma$  та  $\sigma$  є різною. Систематичні похибки зумовлені чинниками, що діють упродовж усього курсу лікування: помилками контурування GTV/CTV на етапі планувальної КТ, розбіжністю між лікувальними та планувальними ізоцентрами, некоректним калібруванням лазерів позиціонування, а також повільними біологічними змінами (наприклад, регресією пухлини або постійним наповненням прямої кишки). Оскільки такі похибки ідентично повторюються у кожній фракції, вони зміщують весь кумулятивний дозовий розподіл відносно CTV, що спричиняє, так званий, географічний промах (geographical miss) для конкретного пацієнта [14, 15].

Метадані на популяційному рівні демонструють, що величини  $\Sigma$  та  $\sigma$  суттєво залежать від обраного методу верифікації. Верифікація за допомогою електронної портальної дозиметрії (EPID), що базується на планарному суміщенні за кістковими орієнтирами при мегавольтних енергіях, як правило дає значення  $\Sigma$  та  $\sigma$  у межах 2–4 мм для мішеней у ділянці таза, наприклад, для передміхурової залози. У статті Юссуфі (Youssoufi) та співавт. (2020) повідомили, що для 20 пацієнтів із раком передміхурової залози, позиціонування яких проводилося за допомогою EPID та щотижневої візуалізації, систематичні похибки у латеральному, краніо-каудальному та передньо-задньому напрямках відповідали відступам за Ван

Герком у 8,3 мм, 6,8 мм та 8,2 мм відповідно, при порівняннях за величиною випадкових похибках [9].

Верифікація на основі конусно-променевої комп'ютерної томографії (СВСТ) забезпечує повне тривимірне об'ємне зображення безпосередньо перед сеансом лікування, і зазвичай дає менші залишкові похибки після корекції. Це зумовлено можливістю візуалізувати саму мішень (наприклад, передміхурову залозу або матку), а не лише опосередковано оцінювати її положення за кістковими орієнтирами таза. Для порівняння, при пухлинах голови та шиї точність позиціонування за 2D/3D методами демонструє аналогічні закономірності [16]

Кількісне підтвердження цієї переваги наводять Панг (Pang) зі співавторами у метааналізі, опублікованому в PLOS One, — на основі 9 504 СВСТ-сканувань для восьми різних локалізацій пухлин. Для передміхурової залози після корекції вони зафіксували:  $\Sigma = 2,5 / 2,6 / 2,9$  мм (SI/LR/AP) та  $\sigma = 3,0 / 3,9 / 3,9$  мм. Для пухлин голови та шиї показники виявилися помітно нижчими:  $\Sigma$  не перевищувала 1,9 мм,  $\sigma$  — 2,3 мм в усіх напрямках. Ці дані підкреслюють залежність профілю похибок від анатомічної локалізації та обраного методу верифікації [17].

Бордер (Border) та співавт. [18] продемонстрували, що при раку легень визначені за допомогою СВСТ похибки позиціонування ( $\Sigma_{LR} = 1,6$  мм,  $\Sigma_{CC} = 1,7$  мм,  $\Sigma_{AP} = 1,5$  мм;  $\sigma_{LR} = 2,9$  мм,  $\sigma_{CC} = 4,0$  мм,  $\sigma_{AP} = 2,0$  мм) були значно більшими у СС- та АР-напрямках порівняно з похибками, визначеними за допомогою EPID. Це підтверджує, що метод EPID, реєструючи лише кісткову анатомію, систематично недооцінює реальну невизначеність положення мішені у випадках, коли об'єкт зміщується незалежно від кісткових структур [18].

Підсумовуючи,  $\Sigma$  та  $\sigma$  — це не абстрактні статистичні категорії, а фізично вимірювані параметри, величини яких зумовлені методами імобілізації пацієнта, кратністю верифікації, модальністю візуального контролю та алгоритмами суміщення зображень. Оскільки ці похибки

мають різні вагові коефіцієнти у формулах розрахунку відступів, їхня точна диференціація є необхідною умовою для розробки локальних протоколів оптимізації маржин. Детальний аналіз таких протоколів наведено у наступному розділі.

### 2.3 Формули розрахунку відступів PTV: порівняльний аналіз

На основі значень популяційної систематичної похибки  $\Sigma$  та популяційної випадкової похибки  $\sigma$  було запропоновано кілька аналітичних методів (формул) для перетворення цих статистичних величин у значення відступу від CTV до PTV. Нижче наведено опис чотирьох найбільш цитованих підходів.

1. Формула Ван Герка (2000) — Виведена на основі моделі дозо-популяційних гістограм у поєднанні з методом Монте-Карло. Критерій моделі: щонайменше 95% призначеної дози має досягати CTV у 90% пацієнтів. Припускаючи, що розмиття пучка (пенумбра) описується розподілом Гаусса з шириною  $\sigma_p \approx 3.2$  mm спрощений вигляд формули є таким [6]:

$$M_{VH} = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma \quad (2.3.1)$$

Коефіцієнт 2,5 відображає критичні наслідки недоопромінення внаслідок систематичних похибок, тоді як коефіцієнт 0,7 ( $\approx 1,64\sigma' - 1,64\sigma_p$  при  $\sigma_p = 3,2$  мм) враховує менш шкідливий ефект розмиття, спричинений випадковими похибками. Ця формула стала загальновизнаним міжнародним стандартом і використовується у понад 90 % сучасних досліджень з визначення відступів, зокрема у роботах Королівської лікарні Марсдена (Royal Marsden), Нідерландського інституту раку (NKI Amsterdam) та у масштабних метааналізах СВСТ-даних[6, 19].

Для IMRT передміхурової залози Ван Герк згодом запропонував уточнену формулу, верифіковану методом Монте-Карло. Вона враховує крутий спад дози, досяжний при інтенсивно-модульованій терапії, що дозволяє зменшити розрахований відступ на 3 мм:

$$M_{VH\_prostate} = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma - 3 \text{ мм} \quad (2.3.2)$$

Цю розширену формулу згадують Юссуфі (Youssoufi) зі співавторами (2020) [9]. Вона найбільш актуальна при щоденній IGRT з рентгеноконтрастними маркерами, коли залишкова похибка є субміліметровою [20]. Саме це обґрунтовує застосування малих задніх відступів (3–5 мм), що наразі є стандартом для гіпофракціонованої SBRT раку простати [21].

2. Формула Струма (1999)— Даний підхід базується на математичному апараті імовірнісного охоплення мішені. Критерій моделі: середній об'єм CTV, що отримує не менше 95% призначеної дози, має становити 99% [10]:

$$M_{Stroom} = 2 \Sigma + 0.7 \sigma \quad (2.3.3)$$

Нижчий коефіцієнт (2 замість 2,5) пояснюється менш суворим критерієм охоплення популяції (середнє охоплення замість охоплення 90 % пацієнтів). Струм та Хеймен (2002) наочно продемонстрували: попри те, що запропонований у Звіті ICRU № 62 метод квадратичного додавання недооцінює необхідний відступ, формула  $2\Sigma + 0.7\sigma$  забезпечує адекватну оцінку впливу геометричних похибок на дозиметричні параметри реальних клінічних планів [10].

3. Формула Паркера (2002) — Паркер (Parker) та співавт., працюючи над стереотаксичною радіотерапією інтракраніальних новоутворень із використанням фіксувальної рами Гілла–Томаса–Космана, застосували моделювання Монте-Карло за критерієм, згідно з яким 95 % об'єму CTV отримує повну (100 %) дозу, заплановану для PTV [11]:

$$M_{Parker} = \Sigma + \sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2)} \quad (2.3.4)$$

Математично формула є сумою систематичної похибки та одного середньоквадратичного відхилення сумарної похибки. Розраховані за нею значення, як правило, займають проміжне положення між результатами ICRU 62 та формули ван Герка. Підхід набув особливої популярності в безрамних стереотаксичних методах і гіпофракціонованій стереотаксичній терапії тіла (SBRT) [11].

4. Формула ICRU 62 (1999). Найбільш спрощена модель, що базується на розрахунку середньоквадратичної суми [12]:

$$M_{ICRU} = \sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2)} \quad (2.3.5)$$

Ця формула базується на припущенні, що систематичні та випадкові похибки мають еквівалентний дозиметричний ефект, що, як продемонстрували Струм та Хеймен, є фізично некоректним. Відступи, розраховані за методикою ICRU, систематично є найменшими серед усіх чотирьох варіантів, тому їх слід розглядати виключно як нижню межу референтних значень.

Числовий приклад.

За умови типових для терапії передміхурової залози похибок  $\Sigma = \sigma = 2.5 \text{ mm}$ , розрахунки за чотирма моделями дають такі значення:

*Таблиця.2 Оцінки відступів для типових показників похибок*

| Formula             | Expression                            | Margin (mm) |
|---------------------|---------------------------------------|-------------|
| ICRU 62             | $\sqrt{(2.5^2 + 2.5^2)}$              | 3.54        |
| Parker              | $2.5 + \sqrt{(2.5^2 + 2.5^2)}$        | 6.04        |
| Stroom              | $2 \times 2.5 + 0.7 \times 2.5$       | 6.75        |
| Van Herk            | $2.5 \times 2.5 + 0.7 \times 2.5$     | 7.99        |
| Van Herk (prostate) | $2.5 \times 2.5 + 0.7 \times 2.5 - 3$ | 4.99        |

Різниця між ICRU 62 та ван Герком сягає майже 2,3 раза при однакових вихідних даних — це підкреслює критичну роль вибору розрахункової моделі.

У дослідженні Юссуфі (Youssoufi) та співавт. (2020) на когорті пацієнтів із раком передміхурової залози було отримано такі значення відступів для латерального, краніо-каудального та АР-напрямків: 3,7 / 3,2 / 3,3 мм (за ICRU 62); 5,0 / 4,5 / 5,2 мм (за Паркером); 7,0 / 5,8 / 6,8 мм (за Струмом) та 8,3 / 6,8 / 8,2 мм (за Ван Герком), що демонструє чітку узгодженість із розрахунковим прикладом. [9]. Ерауді (Erraoudi) та співавт. (2023), використовуючи щоденний контроль СВСТ для 20 пацієнтів із тією

ж патологією, зафіксували систематичні похибки на рівні 2,32, 2,42 та 3,54 мм (для осей X, Y, Z відповідно) [9, 22]. Результати метааналізів СВСТ-даних для пухлин шлунка, голови та шиї, а також органів малого таза у жінок, солідарні у висновку: модель Ван Герка забезпечує найбільш надійне (консервативне) дозиметричне охоплення, гарантуючи підведення  $\geq 95\%$  дози до CTV у 90 % випадків.

Отже, вибір розрахункової моделі безпосередньо визначає стратегію лікування. Коли пріоритетом виступає радикальна ескалація дози за умови гарантованого 90-відсоткового охоплення популяції, безальтернативним стає алгоритм Ван Герка. Підхід Струма, навпаки, дає вужчі ізодозні відступи; він є релевантним для оптимізації планів середньостатистичного пацієнта, не орієнтуючись на критичні відхилення маргінальних випадків. В свою чергу, формула Паркера демонструє високу точність у межах гіпофракціонованих стереотактичних протоколів. Натомість ICRU-62 варто розглядати виключно як референтний мінімальний поріг.

Згадані моделі спираються на спільні припущення: пресупозицію ізотропного гауссового розподілу та повну стохастичну незалежність систематичних і випадкових складових. Будь-яка імплементація цих розрахунків мусить передувати жорсткій верифікації емпіричних даних на відповідність нормальному закону (зокрема, через критерій Шапіро-Вілکا [23]). У межах даної роботи ми розглядаємо модель Ван Герка як базисний референт, використовуючи інші алгоритми для компаративного аналізу. Проте ці формули є точними лише настільки, наскільки дозволяють вхідні дані  $\Sigma$  та  $\sigma$ , що спрямовує наш огляд на технології візуалізації, які використовуються для вимірювання цих зміщень

## 2.4 СВСТ Технології та система Elekta XVI

Ідея використання конусно-променевої комп'ютерної томографії (СВСТ) в архітектурі медичних лінійних прискорювачів як інструменту IGRT була закладена Джеффри та Сівердсеном ще у 2002 році [4]. На відміну від класичної віялоподібної геометрії сканування, СВСТ використовує

конусоподібний пучок. Проходячи крізь анатомічні структури об'єкта, випромінювання реєструється великоформатним двовимірним плоскопанельним детектором протягом одного обертового циклу (зазвичай у діапазоні  $200\text{--}360^\circ$ ). В основі найпоширеніших детекторів більшості сучасних систем знаходиться матриця тонкоплівкових транзисторів (TFT) на базі гідрогенізованого аморфного кремнію (a-Si:H), інтегрована зі сцинтилятором на основі йодиду цезію, легованого талієм CsI:Tl. Ця комбінація забезпечує високу оптичну когерентність і детективну квантову ефективність близько 60%, що гарантує якісний сигнал при типових кВ-енергіях [4].

Реконструкцію об'ємного зображення виконують методом фільтрованої зворотної проєкції Фельдкамп–Девіса–Кресса (FDK). Результатом є датасет. Типова просторова роздільна здатність варіюється в межах  $0,5\text{--}2\text{ мм}^3$  на воксель при матриці до  $512^3$ . Така дискретизація простору дозволяє досягти необхідного рівня деталізації для верифікації положення мішені безпосередньо перед сеансом опромінення.

Система XVI (X-ray Volume Imaging) Elekta, інтегрована в лінійні прискорювачі Synergy та Versa HD, сьогодні є базовим інструментом СВСТ-візуалізації в провідних клініках Європи, зокрема в Київському міському клінічному онкологічному центрі. Апаратне забезпечення включає в себе: кіловольтну рентгенівську трубку та плоскопанельний аморфно-кремнієвий детектор площею  $41 \times 41\text{ см}^2$  розташовані під кутом  $90^\circ$  відносно осі терапевтичного МВ-пучка з фіксованою відстанню джерело-детектор (153,6 см). При цьому варіативність клінічних сценаріїв сканування забезпечується комбінацією колімуючих касет (S, M, L) та регульованим зміщенням детектора. [5]

Експлуатаційна гнучкість системи зумовлена трьома варіантами поля зору (FOV). Протокол S20 (Small) формує циліндричний об'єм реконструкції діаметром 27 см і довжиною 26 см, що є оптимальним для інтракраніальних локалізацій та пухлин голови-ший. Для абдомінального

сегмента, зокрема при онкологічних пухлинах простати чи ендометрія, стандартом є режим M20 (Medium) (діаметр ~41 см). У складних клінічних випадках — при значних габаритах пацієнта або необхідності опромінення всієї тазової ділянки чи молочної залози — задіюється L20 (Large).<sup>39]</sup>

Напруга генерації зазвичай становить 100–120 кВп (таз), а струм рентгенівської трубки адаптується до обраного FOV. Дозиметричний вплив процедури суттєво різниться. Якщо краніальний протокол S20 характеризується мінімальним навантаженням (CTDI<sub>w</sub> ~0,5 мГр), то верифікація таза в режимі M20 супроводжується поглинутою дозою в діапазоні 20–30 мГр.

Програмне забезпечення XVI підтримує три основні алгоритми реєстрації для суміщення щоденних СВСТ-зображень із референтними даними планової КТ. Перший метод — кісткова реєстрація за значеннями сірого — виступає фундаментальним інструментом при опроміненні органів таза. Альтернативно, реєстрація за м'якими тканинами (за значеннями сірого) з визначеною користувачем зоною інтересу (clip-box), що безпосередньо вирівнює простату або матку за наявності достатнього тканинного контрасту. Третій підхід, відомий як "Seed match", фокусується на автоматичній детекції рентгенокотрасних маркерів. Після реєстрації автоматично визначаються три трансляційні зміщення (X, Y, Z) та, за умови використання столу NехаPOD evo, додатково, три ротаційні корекції.

Клінічна ефективність kV СВСТ-верифікації підтверджена рядом оглядів — це тривимірна реконструкція анатомії пацієнта безпосередньо на столі прискорювача, яка дозволяє верифікувати взаємне розташування мішені та критичних органів [24]. Важливо, що онлайн-корекція перед фракціонуванням знижує стійкий компонент систематичної складової похибки ( $\Sigma$ ) до субміліметрових значень. За допомогою СВСТ можна виявити внутрішньоорганну рухливість, зокрема рух простати чи матки, що залишається невидимим при EPID-моніторингу. Окрім того, динамічний

контроль морфологічних трансформацій пухлини протягом курсу опромінення відкриває шлях до стратегій адаптивного лікування.

Дослідження Borst та співавт. (2007) підтвердили, що EPID схильний недооцінювати реальні відхилення, обмежуючись лише кістковою анатомією[18]. Летурно (Létourneau) зі співавт. (2005), першими кількісно оцінили залишкову похибку після онлайн-корекції за допомогою СВСТ при раку простати. Вони повідомили, що залишкова похибка укладки становила приблизно 1,5 мм, і зробили висновок, що відступ CTV–PTV у 3 мм був би адекватним після онлайн-корекції під контролем СВСТ— значення, що суттєво нижче за традиційний 10-міліметровий відступ[25].

Система XVI спирається на чітко визначену базу контролю якості, описану в рекомендаціях AAPM TG-142 (2009), яка встановлює щоденні, щомісячні та щорічні тести на точність реєстрації СВСТ (толерантність  $\leq 2$  мм для не-IMRT,  $\leq 1$  мм для SRS/SBRT), стабільність чисел Хаунсфілда (HU), просторову роздільну здатність та дозу опромінення[26]. Порогові значення стабільності якості зображення для Elekta XVI за стандартними протоколами S20 та M20 добре документовані в літературі. Кількісна оцінка геометричної похибки на основі СВСТ, таким чином, забезпечує інформаційну інфраструктуру, від якої залежать усі дослідження з оптимізації відступів, включаючи цю роботу.

## **2.5 Помилки позиціонування та PTV маржини для раку простати**

Серед наукових робіт присвячених IGRT простата посідає особливе місце, оскільки вона одночасно є високорухливою (зміщується до 10–15 мм у передньо-задньому напрямку залежно від наповнення сечового міхура/прямої кишки) і придатною для ескалації дози, що, як було доведено, покращує біохімічний контроль. Відтак, променева терапія простати стала основним рушієм розвитку СВСТ та IGRT з використанням рентгеноконтрастних маркерів.

Опубліковані значення  $\Sigma$  та  $\sigma$  на основі СВСТ для радіотерапії простати вкладаються у відносно вузькі діапазони. У різних дослідженнях систематичні похибки зазвичай лежать у межах  $\Sigma = 1,5\text{--}3,5$  мм, а випадкові —  $\sigma = 1,5\text{--}3,0$  мм у кожному з трьох основних напрямків [25, 27, 28]. Летурно (Létourneau) та співавт. (2005), які першими встановили базовий рівень залишкової похибки для онлайн-IGRT простати під контролем СВСТ у лікарні Вільяма Бомонта, повідомили про залишкові похибки укладки після онлайн-корекції приблизно 1,5 мм (одне стандартне відхилення) і дійшли висновку, що відступу CTV–PTV приблизно 3 мм буде достатньо. [25]. Більш сучасний метааналіз Панга та співавт. (2016) у PLOS ONE, що охопив 1615 СВСТ-сканувань простати, зафіксував після корекції  $\Sigma_{\text{SI}} = 2,5$  мм,  $\Sigma_{\text{LR}} = 2,6$  мм,  $\Sigma_{\text{AP}} = 2,9$  мм та  $\sigma_{\text{SI}} = 3,0$  мм,  $\sigma_{\text{LR}} = 3,9$  мм,  $\sigma_{\text{AP}} = 3,9$  мм, із розрахованими відступами CTV–PTV порядку 7–10 мм для пацієнтів із пухлинами таза. Хіросе (Hirose) та співавт. (2014) кількісно оцінили дозо-об'ємні наслідки різних стратегій корекції укладки у 30 пацієнтів IMRT простати. Продемонструвавши, якщо замість м'якотканинної або маркерної реєстрації використовувати СВСТ-реєстрацію за кістками, залишкова рухливість простати спричиняє клінічно значуще відхилення CTV  $V_{100\%}$  — навіть при PTV-відступах до 8/5 мм (передній/задній) [27]. Детальне порівняння точності локалізації за допомогою фідуціальних маркерів і СВСТ наведено у роботі Moseley та співавт. (2007) [29].

Роль рентгеноконтрастних (фідуціальних) маркерів на сьогодні добре обґрунтована. Скарсгард (Skarsgard) та співавт. (2010), використовуючи щоденну ортогональну кВ-візуалізацію з трьома імплантованими золотими маркерами, змогли зменшити необхідний відступ PTV з 5,7/7,9/7,7 мм (LR/SI/AP) до 3,6/3,7/3,7 мм — що становить скорочення приблизно на 50% при збереженні 95% охоплення CTV у 95% фракцій [30]. Не менш важливий вплив має ефект наповнення сечового міхура/прямої кишки: зменшення наповнення сечового міхура на 10 см<sup>3</sup>

спричиняє зміщення цервікального каналу на 8 мм та зміщення основи простати на 18 мм. Ректальний газ може викликати раптові передні трансляції простати на 5–10 мм. Детальний аналіз анізотропних форм-варіацій прямої кишки при IMRT простати наведено у роботі Наекал та співавт. (2018) [31]. Відтак, відділення, що використовують щоденну IGRT під контролем СВСТ, зазвичай впроваджують суворий протокол підготовки сечового міхура та прямої кишки (повний міхур, порожня кишка), щоб мінімізувати випадковий компонент  $\sigma$ . Арумугам (Arumugam) та співавт. (2023), використовуючи систему візуалізації Elekta XVI у поєднанні з власним програмним забезпеченням SeedTracker для моніторингу маркерів у реальному часі, продемонстрували, що інтрафракційну залишкову рухливість простати можна контролювати в межах допуску 3 мм, що підтримує відступи CTV–PTV на рівні 3 мм [28].

При порівнянні цих значень, отриманих на основі СВСТ, із даними на основі EPID, наведеними Юссуфі (Youssoufi) та співавт. (2020) [9] для простати (відступи 3,7–8,3; 3,2–6,8 та 3,3–8,2 мм за осями X, Y, Z відповідно за чотирма формулами; що відповідає відступам Ван Герка 8,3, 6,8 та 8,2 мм), виникає кілька спостережень. По-перше, відступи, отримані за допомогою EPID, мають тенденцію бути на 2–3 мм більшими за відступи на основі СВСТ, оскільки EPID не фіксує інтра- та інтерфракційну рухливість простати відносно кісток таза. По-друге, різниця між методами суттєво зменшується, коли EPID застосовують щодня разом із фідуціальними маркерами. По-третє, емпірично прийнятий клінічний відступ у 10 мм у закладі Юссуфі перевищує всі розраховані значення, забезпечуючи консервативний коефіцієнт безпеки, який компенсує відносну відсутність інформації про м'які тканини в EPID. Хіросе (Hirose) та співавт. (2018) показали, що безмаркерна СВСТ-реєстрація за м'якими тканинами може недооцінювати справжній відступ PTV порівняно з реєстрацією за фідуціальними маркерами, і рекомендували установам, що впроваджують IGRT лише на основі СВСТ, валідувати алгоритм зіставлення м'яких тканин

за даними маркерів принаймні один раз для кожного пацієнта [27]. Конвергентний висновок цієї літератури полягає в тому, що ізотропного відступу в 5 мм (із можливим зменшенням до 3 мм ззаду) достатньо для щоденної IMRT простати під контролем СВСТ, тоді як відступи у 7–10 мм необхідні, коли СВСТ використовується лише щотижня або коли доступний лише EPID. Ця робота, визначаючи специфічні для установи  $\Sigma$  та  $\sigma$  у Київському міському клінічному онкологічному центрі і за допомогою системи XVI Elekta на лінійному прискорювачі Versa HD, доповнить саме цю порівняльну позицію. Ту саму методологію далі застосовано до гінекологічних мішеней малого таза — локалізації з принципово іншим профілем рухливості та геометричних невизначеностей.

## **2.6 Помилки позиціонування та PTV маржини для гінекологічних пухлин (Рак ендометрію та шийки матки)**

Променева терапія гінекологічних пухлин таза характеризується унікальною геометричною проблемою, яка не має аналогів у випадку простати: значною за амплітудою, анатомічно анізотропною та специфічною для кожного пацієнта інтерфракційною рухливістю матки та шийки матки, спричиненою варіабельністю наповнення сечового міхура та прямої кишки. Ця рухливість має прямі, кількісно оцінювані та несприятливі наслідки для вибору відступу CTV–PTV в IMRT.

Тейлор і Пауелл (2008) [32] у фундаментальному МРТ-дослідженні за участю 33 пацієнток (19 із раком шийки матки, 14 із раком ендометрія) виміряли зміщення матки та її шийки між двома МР-скануваннями, проведеними у послідовні дні, і повідомили про середнє ( $\pm 1$  стандартне відхилення) зміщення передньої частини тіла матки на  $7,0 \pm 9,0$  мм у передньо-задньому (AP) напрямку,  $7,1 \pm 6,8$  мм у поздовжньому (SI) напрямку та  $0,8 \pm 1,3$  мм латерально. Рухливість шийки матки була дещо меншою ( $\approx 4,1$  мм AP) і зумовлювалася переважно наповненням прямої кишки, тоді як рух тіла матки визначався головним чином наповненням сечового міхура. Вони запропонували асиметричне розширення CTV–PTV

на 15 мм AP, 15 мм SI та 7 мм латерально для матки, шийки матки та верхньої частини піхви, а також 7 мм у всіх напрямках для зон регіонарного лімфовідтоку [32, 33]. Ця пропозиція відтоді стала широко вживаною відправною точкою для гінекологічної IMRT.

Література, заснована на даних СВСТ, значною мірою підтверджує ці величини. Яо (Yao ) та співавт. (2015) [34] проспективно вивчили 13 післяопераційних пацієнток із гінекологічним раком (шийки матки та ендометрія), які проходили лікування за допомогою VMAT та щоденної кВ-СВСТ на столі з шістьма ступенями свободи (6-DoF). Систематичні похибки укладки становили 1,5–4,6 мм, випадкові — 2,0–3,5 мм у трьох основних напрямках. Розраховані за ван Херком відступи склали 5,6, 8,3 та 7,6 мм у передньо-задньому (AP), поздовжньому (SI) та медіо-латеральному (ML) напрямках відповідно [34]. Патні (Patni) та співавт. (2017) проаналізували 2 078 СВСТ-сканів у 105 пацієнток із інтактним та післяопераційним раком шийки матки та ендометрія і повідомили про популяційні систематичні похибки  $\Sigma\_AP = 2,0$  мм,  $\Sigma\_SI = 3,5$  мм,  $\Sigma\_ML = 1,9$  мм та випадкові похибки  $\sigma\_AP = 1,2$  мм,  $\sigma\_SI = 2,3$  мм,  $\sigma\_ML = 1,3$  мм, з відповідними відступами CTV-PTV 5,84, 10,36 та 5,66 мм у напрямках AP, SI та ML [35]. Маханцшетті (Mahantshetty) та співавт. (2021) на основі 1 380 СВСТ-сканів від 67 пацієнток із раком шийки матки повідомили про похибки укладки тазових лімфовузлів на рівні 3,0–3,6 мм ( $\Sigma$  та  $\sigma$ ) з відступами укладки CTV-PTV приблизно 10 мм, та додатковими відступами CTV-ITV до 10 мм у AP/латеральному напрямках і 12–20 мм у SI напрямку на рівні «дна» матки через рухливість м'яких тканин[36]. Аналогічні дослідження в Acta Oncologica [37] показали, що для раку ендометрія та шийки матки значення  $\Sigma\_AP = 3\text{--}8$  мм та  $\sigma\_AP = 3\text{--}6$  мм є типовими, коли доступна лише щотижнева візуалізація, і вони знижуються до  $\Sigma\_AP = 1,5\text{--}2$  мм та  $\sigma\_AP = 1\text{--}2$  мм за умови застосування щоденної СВСТ та суворого протоколу підготовки сечового міхура [37].

Консорціуми EMBRACE-I та EMBRACE-II у своїх багатоцентрових дослідженнях хіміопроменевої терапії раку шийки матки з наступною адаптивною брахітерапією під контролем МРТ встановили міжнародний золотий стандарт і для компонента дистанційного опромінення: 45–50,4 Гр за 25–28 фракцій, що підводяться методами IMRT або VMAT під щоденним візуальним контролем СВСТ. Об'єм EBRT CTV охоплює первинну пухлину, параметрії та зони лімфовідтоку, а відступ CTV–PTV становить приблизно 7–10 мм залежно від локалізації в межах таза [38, 39]. Деталізація клінічного цільового об'єму при IMRT раку шийки матки визначається міжнародними консенсусними рекомендаціями [40]. Поттер (Pötter) та співавт. (2011) та рекомендації GYN-GEC-ESTRO додатково наголосили на використанні стратегій «плану дня» (малий/середній/великий цільові ITV) для врахування значної варіабельності рухливості матки у різних пацієток [38].

Дозиметричні наслідки таких великих гінекологічних відступів є значними. Кожен додатковий міліметр розширення CTV–PTV у передньо-задньому (AP) напрямку збільшує дозу на сечовий міхур та пряму кишку, при цьому показник  $V_{40\text{Gu}}$  прямої кишки зростає приблизно на 5% на міліметр, а  $V_{45\text{Gu}}$  сечового міхура — приблизно на 6% на міліметр [34]. Навіть індекс маси тіла впливає на величину похибки укладки: у пацієток із надмірною вагою ( $\text{IMT} > 30$ ) спостерігаються на 2–3 мм більші систематичні похибки, ніж у пацієток із нормальним ІМТ. Для цієї роботи даний розділ встановлює головне клінічне обґрунтування для гінекологічної когорти: хоча стандартна практика в багатьох українських центрах передбачає використання єдиного ізотропного 10-міліметрового відступу, міжнародні дані однозначно свідчать, що анізотропні відступи (менші латерально, більші в AP та SI напрямках) та індивідуалізація на основі СВСТ можуть суттєво знизити дозу на здорові тканини без загрози для охоплення мішені. Таким чином, кількісна оцінка  $\Sigma$  та  $\sigma$  з використанням даних XVI СВСТ для українських пацієнтів є внеском, що безпосередньо впроваджується в місцеву клінічну практику.

## 2.7 Адаптивна радіотерапія та роль щоденного СВСТ

Концептуальний фундамент адаптивної радіотерапії (АРТ) був закладений Яном, Вічіні, Вонгом та Мартінесом (1997) [41], які визначили АРТ як процес променевого лікування із замкнутим циклом, у якому план лікування може бути модифікований одноразово або багаторазово на основі систематичного зворотного зв'язку від візуалізаційних та дозиметричних вимірювань, отриманих під час курсу терапії. Оригінальний підхід, так званий «офлайн АРТ» або протокол «рівня дії, що звужується», використовував перші 3–5 щоденних зображень для оцінки специфічної для пацієнта систематичної похибки, а потім відбувалася модифікація запланованого ізоцентра або повністю переплановували розподіл дози для решти фракцій, знижуючи  $\Sigma$  до рівня залишкової похибки вимірювання модальності візуалізації [41, 42].

Методи АРТ систематизують за двома критеріями: часовим режимом реалізації (офлайн проти онлайн) та об'єктом модифікації (корекція ізоцентра проти повної реоптимізації плану). Офлайн-модель, хрестоматійним прикладом якої є протокол «рівня дії, що звужується», базується на ретроспективному аналізі отриманих даних у міжфракційні інтервали. Попри організаційну простоту, даний підхід позбавлений можливості оперативного реагування на випадкові інтерфракційні анатомічні зсуви. Натомість онлайн-АРТ передбачає імплементацію адаптивного циклу безпосередньо перед сеансом опромінення на основі актуального об'ємного зображення. Ця технологія накладає суворі вимоги до швидкодії клінічного процесу: від миттєвої детекції сигналу та автоматизованої сегментації структур (зазвичай через алгоритми деформаційної реєстрації — DIR) до експрес-розрахунку дози та фінальної реоптимізації плану. [6, 14, 43]

Такі вимоги зумовлюють високу ресурсомісткість процесу. На стандартних лінійних прискорювачах провідним інструментом для онлайн-адаптації залишається СВСТ. Водночас системи МР-лінаків (зокрема Elekta

Unity та ViewRay MRIdian) пропонують недосяжний для рентгенівських методів рівень диференціації м'яких тканин, що, однак, супроводжується експоненціальним зростанням капітальних витрат.

Дозиметрична вигода від IGRT на основі CBCT, навіть без повноцінної ART, на сьогодні є встановленим фактом. Ключовий вплив здійснюється на систематичну складову похибки  $\Sigma$ : щоденна онлайн-корекція дозволяє нівелювати  $\Sigma$  до рівня прецизійності системи візуалізації (орієнтовно 1–2 мм). Водночас параметр  $\sigma$  залишається практично незмінним, що зумовлено стохастичною природою випадкових похибок. Враховуючи, що у формулі Ван Герка коефіцієнт при  $\Sigma$  становить 2,5, редукція систематичного зсуву з 4 мм до 1 мм ініціює скорочення розрахункового відступу на значні 7,5 мм. Такий масштабний виграш виступає найбільш вагомим аргументом на користь рутинної щоденної CBCT-верифікації [41, 6]. Емпіричні дані підтверджують ефективність скорочення відступів при переході зі щотижневого EPID-контролю на щоденний CBCT-супровід для широкого спектра локалізацій: простати (з 5–10 до 3–5 мм), легень (з 10–15 до 5 мм), гінекологічних пухлин (з 15–20 до 7–10 мм у передньо-задньому напрямку) та патологій голови-ший (з 5 до 3 мм) [42].

Паралельно з цим, у тематичному випуску Acta Oncologica [44] було формалізовано концепцію «плану дня» (Plan-of-the-Day, PotD) для пельвіальних мішеней. Методологія PotD при неоплазіях шийки матки передбачає генерацію тріад IMRT-планів, що базуються на варіативних станах наповнення сечового міхура (експліцитно: порожній, субфільний та повний)[45, 46]. Безпосередньо перед сеансом здійснюється компаративний аналіз актуальної CBCT-візуалізації з наявними шаблонами для вибору оптимального внутрішнього цільового об'єму (ITV). Дана стратегія забезпечує редукцію PTV орієнтовно на 30% відносно консервативних моделей із широкими відступами, гарантуючи при цьому ізодозну стабільність CTV на рівні  $\geq 99\%$  [44]. Слід наголосити, що життєздатність

PotD-протоколів детермінована мультидисциплінарною синергією онкологів, медичних фізиків і радіологічних технологів, а також суворим дотриманням регламентів якості згідно з AAPM TG-142 [26].

Квінтесенція наукового доробку в галузі адаптивної радіотерапії, що має пряму релевантність до даного дослідження, полягає у зміні парадигми сприйняття СВСТ-керованої IGRT. Вона трансформується з суто верифікаційного інструментарію в активну технологію редукції ізодозних відступів. При цьому її клінічна прецизійність піддається прямому кількісному вираженню через показник популяційної систематичної похибки  $\Sigma$ .

Технологічна база Київського міського клінічного онкологічного центру, представлена системою XVI у складі лінійного прискорювача Elekta Versa HD, генерує необхідний масив об'ємних даних. Цей ресурс є критично важливим для реалізації двох стратегічних завдань. По-перше, він забезпечує поточну онлайн-корекцію, що вже стала де-факто стандартом у світовій клінічній практиці. По-друге, що є пріоритетом цієї роботи, він створює емпіричний фундамент для комплексної оптимізації PTV-маржі на основі статистично достовірних даних. Саме такий аналітичний підхід дозволяє перейти від емпіричного планування до персоналізованої дозиметричної точності.

## **РОЗДІЛ 3. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

### **3.1 Дизайн дослідження**

Дане дослідження є ретроспективним одноцентровим спостережувальним клінічним дослідженням. Джерелом первинних даних слугують верифікаційні записи системи конусно-пучкової комп'ютерної томографії (СВСТ) Elekta XVI (версія програмного забезпечення 5.0.7, Elekta Harmony), інтегрованої в лінійний прискорювач Elekta Versa HD у Київському міському клінічному онкологічному центрі.

Ретроспективний дизайн обрано з трьох взаємопов'язаних обґрунтувань. По-перше, верифікаційні СВСТ-дані систематично накопичуються в базі даних системи XVI як невід'ємна частина стандартного клінічного протоколу, тому додаткових інвазивних або ризикованих для пацієнтів процедур не потребується. По-друге, ретроспективний аналіз дозволяє охопити достатньо великі когорти пацієнтів за відносно короткий період збору матеріалу, що суттєво для статистичної валідності розрахунку  $\Sigma$  та  $\sigma$ . По-третє, з точки зору медичної етики використання вже зібраних клінічних даних у знеособленому вигляді не вимагає додаткової рандомізації або втручання у хід лікування.

Досліджуваний часовий діапазон: липень 2025 року – лютий 2026 року. Усі верифікаційні дані вилучено з архіву системи Elekta XVI. Анонімізацію даних пацієнтів виконано відповідно до вимог Закону України «Про захист персональних даних».

### **3.2 Клінічна вибірка пацієнтів**

#### **3.2.1 Критерії включення та виключення**

До дослідження включено пацієнтів двох нозологічних груп: рак передміхурової залози та рак ендометрію / шийки матки (гінекологічна група). Мінімальний розмір кожної вибірки визначено, виходячи з вимог до статистичної надійності формули ван Херка: для отримання стабільних оцінок  $\Sigma$  та  $\sigma$  необхідно не менше 15 пацієнтів у групі.

Таблиця.3.1 Критерії включення та виключення

|                            |                                                                                             |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Критерії включення</b>  |                                                                                             |
| Діагноз                    | Гістологічно підтверджений рак простати, ендометрію, шийки матки або легень                 |
| Намір лікування            | Потенційно-лікувальне (радикальне або ад'ювантне) опромінення                               |
| Метод верифікації          | Регулярна СВСТ-верифікація на системі Elekta XVI (Harmony v5.0.7)                           |
| Кількість фракцій          | Не менше 4 фракцій опромінення з СВСТ у пацієнта                                            |
| Якість даних               | Повні DICOM-записи зміщень ( $\Delta X$ , $\Delta Y$ , $\Delta Z$ ) для $\geq 80\%$ фракцій |
| Реєстрація                 | Успішна автоматична або ручна СВСТ-реєстрація                                               |
| <b>Критерії виключення</b> |                                                                                             |
| Паліатив                   | Паліативне та симптоматичне опромінення                                                     |
| Недостатня кількість СВСТ  | Менше 80% фракцій з верифікацією СВСТ                                                       |
| Малий курс                 | Менше 20 фракцій                                                                            |
| Технічні проблеми          | Зафіксовані несправності системи XVI протягом курсу                                         |
| Анатомічні варіації        | Екстремальні анатомічні особливості, що унеможливають стандартну реєстрацію                 |
| Неповні дані               | Неможливість ідентифікації напрямку зміщень у записах                                       |

### 3.2.2 Розподіл пацієнтів за групами

Таблиця.3.2 Розподіл пацієнтів за групами

| Нозологічна група                                | Мін. кількість пацієнтів | Фактична кількість | Кількість фракцій (очікувано) | Планова кількість СВСТ |
|--------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|
| Рак простати                                     | $\geq 15$                | 22                 | 88–132                        | $\geq 4$ /пацієнт      |
| Гінекологічні пухлини (ендометрій + шийка матки) | $\geq 15$                | 15                 | 60–90                         | $\geq 4$ /пацієнт      |
| Разом                                            | $\geq 30$                | 37                 | —                             | $\geq 185$ СВСТ-сесій  |

### **3.3 Технічні характеристики системи Elekta XVI**

#### **3.3.1 Лінійний прискорювач Elekta Versa HD**

Опромінення всіх пацієнтів проводилося на лінійному прискорювачі Elekta Versa HD, оснащеному системою СВСТ-верифікації Elekta XVI (версія програмного забезпечення 5.0.7). Лінійний прискорювач генерує мегавольтне терапевтичне фотонне випромінювання (6 MV, 10 MV, 6 MV FFF та 15 MV ) та оснащений мультипелюстковим коліматором Agility з 160 пелюстками товщиною 5 мм у ізоцентрі для формування полів ВІМТ.

Стіл для лікування дозволяє виконувати трансляційні ( $\Delta X$ ,  $\Delta Y$ ,  $\Delta Z$ ) корекції положення пацієнта на підставі результатів СВСТ-реєстрації. Точність позиціонування стола відповідно до технічних специфікацій виробника:  $\leq 0,5$  мм для трансляцій.

#### **3.3.2 Система XVI: апаратна частина**

Система Elekta XVI (X-ray Volume Imager) встановлена на барабані гентрі прискорювача під кутом  $90^\circ$  до терапевтичного МВ-пучка. Система складається з двох основних компонентів: кВ-джерела рентгенівського випромінювання (дуга кВ-джерела) та плоскпанельного кВ-детектора (панель XRD 1642 AP3, розміром  $409,6 \times 409,6$  мм), розташованих навпроти одне одного. Відстань між джерелом та детектором (SDD) складає 153,6 см; відстань між джерелом та ізоцентром (SID) — 100 см. [5]

Детектор панелі виготовлений із аморфного гідрогенізованого кремнію (a-Si:H), поєднаного зі сцинтилятором на основі йодиду цезію, легованого талієм (CsI:Tl). Ця комбінація забезпечує квантову ефективність виявлення понад 60% у діапазоні кВ-енергій та рівномірну просторову роздільну здатність у всій площині детектора.

#### **3.3.3 Касети коліматора та поля огляду**

Система XVI підтримує три положення детектора, що визначають три поля огляду для реконструкції VolumeView™:

Таблиця.3.3 Опис положення детектора для існуючих протоколів

| Касета / ПО                  | Позиція детектора          | Максимальний діаметр реконструкції | Аксіальна довжина (коліматор) | Застосування в даному дослідженні     |
|------------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| M10 / M15 / M20 (середнє ПО) | Зміщення 115 мм від кВ-осі | ≤410 мм                            | 135 / 179 / 277 мм            | Простата: протокол Prostate M15 / M20 |
| L20 (велике ПО)              | Зміщення 190 мм від кВ-осі | ≤500 мм                            | 277 мм                        | Гінекологія / широкий таз: Pelvis L20 |

### 3.3.4 Параметри протоколів СВСТ за нозологічними групами

Параметри СВСТ-сканування визначаються заздалегідь встановленими налаштуваннями (presets) у програмному забезпеченні XVI 5.0.7. Для даного дослідження використовувались клінічні протоколи, верифіковані для кожної нозологічної групи:

Таблиця.3.4 Параметри сканування

| Параметр              | Простата (Prostate M15 / M15 CCW) | Гінекологія (Pelvis M20 / Pelvis L20) |
|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Касета коліматора     | M15                               | M20 / L20                             |
| Фільтр                | F1 (bowtie)                       | F1 (bowtie)                           |
| kV                    | 120                               | 120                                   |
| мА/кадр               | 64                                | 40                                    |
| мс/кадр               | 40                                | 40                                    |
| Кількість кадрів      | 660 (180°/хв)                     | 660 (180°/хв)                         |
| Кут сканування        | 360°                              | 360°                                  |
| Швидкість гентрі      | 180°/хв                           | 180°/хв                               |
| NominalScanDose (мГр) | 26,9–28,7 (M15)                   | 18,4–24,1 (M20/L20)                   |
| Реконструкція         | M15 Med_Res                       | M20 / L20 Med_Res                     |

### 3.3.5 Алгоритми автоматичної реєстрації СВСТ

Програмне забезпечення XVI 5.0.7 підтримує два класи алгоритмів реєстрації, що відрізняються математичним принципом:

1. Алгоритм зіставлення країв (Edge matching, «Chamfer matching»): застосовується у режимах Bone (T+R) та Seed (T+R). Алгоритм обчислює зміщення та обертання на основі щільностей тканин, еквівалентних кістковій, шляхом мінімізації відстані між краями у верифікаційному та контрольному зображеннях. Алгоритм описаний у роботі Боргефорс (Borgefors, 1988) «Hierarchical Chamfer Matching» та валідований компанією Elekta відповідно до методу ван Херка. Перевага — висока швидкість обчислень; обмеження — чутливість до якості зображення та до наявності металевих артефактів.

2. Алгоритм кореляційного відношення інтенсивностей сірого (Grey Value / Normalized Mutual Information): застосовується у режимах Grey Value (T), Grey Value (T+R) та Grey Value 4D (T). Алгоритм обчислює зміщення та/або обертання на основі інтенсивностей усіх пікселів у заданому об'ємі реєстрації (рамка або маска). Виконання займає більше часу, однак алгоритм менш чутливий до артефактів і забезпечує кращу реєстрацію м'якотканинних структур.

*Таблиця.3.5 Режими реєстрації за нозологічною групою*

| Нозологічна група                      | Основний режим реєстрації      | Об'єкт реєстрації                                    | Обчислення обертань |
|----------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------|
| Простата                               | Bone (T+R) / Grey Value (T+R)* | Кісткові структури тазу / простата (soft tissue box) | Так                 |
| Гінекологія (ендометрій / шийка матки) | Grey Value (T+R)               | М'які тканини малого тазу                            | Так                 |

Результатом автоматичної реєстрації є вектор зміщення (TransX, TransY, TransZ) у мм та кути обертання (RotX, RotY, RotZ) у градусах. Для аналізу в даному дослідженні використовуються виключно трансляційні компоненти: TransX (латеральний, RL), TransY (краніо-каудальний, CC), TransZ (передньо-задній, AP).

### 3.4 Протокол СВСТ-верифікації в клінічній практиці

Стандартний клінічний протокол СВСТ-верифікації, що застосовувався для всіх пацієнтів дослідження, включав такі послідовні кроки:

1. Розмітка пацієнта за лазерами позиціонування на базі планувальної КТ (шкірні мітки / татуювання).
2. Укладання на стіл із відтворенням іммобілізаційного пристрою та позиції симуляції.
3. СВСТ-сканування перед опроміненням (pre-treatment) з відповідним протоколом (M15/M20/L20) за кожною нозологічною групою.
4. Автоматична реєстрація верифікаційного СВСТ з планувальним КТ (референтним зображенням) у системі XVI; клінічна перевірка результатів реєстрації персоналом.
5. Розрахунок векторів зміщення ( $\text{TransX}=\text{RL}$ ,  $\text{TransY}=\text{CC}$ ,  $\text{TransZ}=\text{AP}$ ) та кутів обертання системою XVI.
6. Корекція положення стола або пацієнта на величину виявленого зміщення; повторна перевірка позиції за необхідності.
7. Опромінення запланованою дозою (VMAT/IMRT).
8. Опціональна post-treatment СВСТ для моніторингу інтрафракційного руху (за протоколом відділення, не для всіх пацієнтів).

#### 3.5.2 Контроль якості та фільтрація даних

Перед статистичним аналізом проведено контроль якості вилучених даних за такими критеріями:

Аномальні зміщення ( $|\Delta| > 20$  мм у будь-якому напрямку) розглядались як можливі помилки реєстрації та підлягали ручній перевірці за оригінальними СВСТ-записами; у разі підтвердження помилки — виключались із вибірки.

Фракції без виконаної корекції (CoachMove = 'No correction') не виключались, оскільки відповідають реальним клінічним умовам і відображають загальний профіль геометричних невизначеностей.

Пацієнти з менше ніж 4 верифікаційними фракціями після фільтрації виключалися з розрахунку групових  $\Sigma$  та  $\sigma$ .

Перевірка на дублікати: записи з однаковими SessionID виключались.

### 3.6 Методика розрахунку систематичних і випадкових похибок

Розрахунок компонент геометричної похибки виконано за стандартною методологією, запропонованою ван Херком (van Herk) та співавт. (2000), яка є міжнародним стандартом для визначення марж PTV на основі СВСТ-даних. Для кожного напрямку (RL, CC, AP) розрахунок виконувався незалежно [47]

Крок 1 — Середнє зміщення пацієнта (систематична похибка пацієнта, мм).

Для кожного пацієнта і розраховується середнє зміщення по всіх  $n_i$  верифікаційних фракціях:

$$\mu_i = 1/n_i \cdot \Sigma_j \Delta_{ij} \quad (3.6.1)$$

де  $\Delta_{ij}$  — зміщення у конкретному напрямку для пацієнта і, фракції j (мм).

Крок 2 — Систематична похибка популяції ( $\Sigma$ , мм).

Систематична похибка  $\Sigma$  визначається як стандартне відхилення індивідуальних середніх  $\mu_i$  від загального середнього  $M = (1/N) \cdot \Sigma \mu_i$  по популяції N пацієнтів:

$$\Sigma = \sqrt{\frac{1}{(N)} \Sigma_i (\mu_i - M)^2} \quad (3.6.2)$$

Величина  $\Sigma$  характеризує когортний профіль стабільних, курсово-персистентних зміщень — тобто відхилень, що відтворюються у кожній фракції для конкретного пацієнта з постійною амплітудою та напрямком. Фізичні джерела  $\Sigma$ : помилки розмітки, невідповідність іммобілізаційного положення між симуляцією та лікуванням, систематична похибка реєстрації. Клінічне значення:  $\Sigma$  входить у формулу ван Херка з коефіцієнтом 2,5 — найбільшим з усіх компонент маржі.[6]

Крок 3 — Випадкова похибка пацієнта ( $\sigma_i$ , мм).

Для кожного пацієнта розраховується стандартне відхилення фракційних зміщень від індивідуального середнього:

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{1}{(n_i - 1)} \sum_j (\Delta_{ij} - \mu_i)^2} \quad (3.6.3)$$

Крок 4 — Випадкова похибка популяції ( $\sigma$ , мм)

Популяційна випадкова похибка  $\sigma$  — середньоквадратичне значення індивідуальних  $\sigma_i$ :

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i \sigma_i^2} \quad (3.6.4)$$

Величина  $\sigma$  відображає міжфракційну варіабельність положення, зумовлену динамічними анатомічними чинниками: варіативністю наповнення сечового міхура та прямої кишки, перистальтикою кишечника, дихальними екскурсіями та дрібними відмінностями щоденного позиціонування пацієнта [6, 10]. Вплив дихальних рухів на кумулятивний дозовий розподіл при пухлинах легень показано у роботі Engelsman та співавт. (2001) [48].

### 3.7 Формули розрахунку марж PTV

На основі розрахованих значень  $\Sigma$  та  $\sigma$  маржа CTV→PTV визначається для кожного напрямку та кожної нозологічної групи незалежно із застосуванням чотирьох формул:

*Таблиця.3.7 Клінічні припущення формул розрахунку відступів*

| Формула         | Вираз                                       | Клінічне припущення                    | Посилання |
|-----------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-----------|
| van Herk (2000) | $M = 2,5\Sigma + 0,7\sigma$                 | 95% дози на CTV у 90% пацієнтів        | [6]       |
| Stroom (1999)   | $M = 2\Sigma + 0,7\sigma$                   | 95% дози на 99% CTV в середньому       | [10]      |
| Parker (2002)   | $M = \Sigma + \sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2)}$ | 95% мін. дози; 100% дози на 95% об'єму | [11]      |
| ICRU 62 (1999)  | $M = \sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2)}$          | Квадратурне підсумовування похибок     | [12]      |

Формула ван Херка є основною для розрахунку клінічно рекомендованих марж, решта — порівняльними. Для раку простати в

окремих розрахунках може бути застосована розширена формула:  $M = 2,5\Sigma + 0,7\sigma - 3$  мм, яка враховує мінімізацію дозового навантаження на сечовий міхур та пряму кишку при щоденній СВСТ-верифікації.[6, 9]

Оскільки геометричні невизначеності можуть суттєво відрізнятися за різними просторовими напрямками (анізотропія), маржі розраховуються та рекомендуються окремо для RL, CC та AP напрямків, відповідно до сучасних рекомендацій ESTRO.

### **3.8 Статистичний аналіз**

#### **3.8.1 Описова статистика**

Для кожного напрямку (RL, CC, AP) у кожній нозологічній групі розраховуються такі дескриптивні показники: арифметичне середнє (M), медіана, стандартне відхилення (SD), мінімальне та максимальне значення, 5-й та 95-й перцентилі. Дані представляються у вигляді таблиць та графіків типу box-plot з індивідуальними точками даних.

#### **3.8.2 Перевірка нормальності розподілу**

Нормальність розподілу верифікаційних зміщень перевіряється за допомогою тесту Шапіро-Вілکا (Shapiro & Wilk, 1965) — одного з найпотужніших тестів для вибірок малого та середнього розміру. [23] Тест проводиться для кожного напрямку та кожної нозологічної групи окремо. Критичне значення:  $p > 0,05$  відповідає відсутності суттєвих відхилень від нормального розподілу. Якщо розподіл виявляється ненормальним, для подальших порівнянь застосовуються непараметричні аналоги.

#### **3.8.3 Міжгрупове порівняння**

Для порівняння компонент похибок між трьома нозологічними групами застосовується однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Умови застосування: нормальність розподілу (Шапіро-Вілк,  $p > 0,05$ ) та гомогенність дисперсій (тест Левене). Рівень статистичної значущості:  $\alpha = 0,05$  [49, 50].

### 3.8.4 Програмне забезпечення

Весь статистичний аналіз та розрахунок компонент похибок виконується мовою програмування Python 3.10 із використанням таких бібліотек: pandas 2.1 (обробка даних), scipy.stats (статистичні тести), numpy (числові розрахунки), matplotlib та seaborn (візуалізація). Програмний код доступний у Додатку Б цієї роботи.

### 3.9 Обмеження методологічного підходу

Поряд із перевагами запропонованої методології, слід відзначити ряд обмежень, що враховувались при інтерпретації результатів:

- Ретроспективний дизайн: відсутня рандомізація та контрольована маніпуляція незалежними змінними; результати відображають реальні клінічні умови одного центру.
- Одноцентрове дослідження: отримані значення  $\Sigma$  та  $\sigma$  є специфічними для даного відділення і не можуть бути механічно перенесені на інші установи з відмінними імобілізаційними пристроями або протоколами верифікації.
- Відсутність деформаційного аналізу: ротаційні похибки та деформація органів не враховуються; аналіз обмежений трансляційними компонентами (RL, CC, AP).
- Відмінності у реєстраційних алгоритмах: для різних пацієнтів у межах однієї групи міг застосовуватись різний алгоритм реєстрації (Bone vs Grey Value), що може вплинути на порівняння індивідуальних  $\mu_i$ .

Незважаючи на зазначені обмеження, методологія дослідження відповідає міжнародним стандартам аналізу СВСТ-верифікаційних даних та забезпечує достатню внутрішню узгодженість для формулювання обґрунтованих клінічних рекомендацій щодо марж PTV в умовах Київського міського клінічного онкологічного центру.

## РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ

### 4.1 Характеристика вибірки

До аналізу включено 37 пацієнтів двох нозологічних груп: 22 з раком передміхурової залози та 15 з гінекологічними пухлинами (рак ендометрію та шийки матки). Загальна кількість проаналізованих СВСТ-верифікаційних записів типу «3D» склала 274, з яких 146 — для групи раку простати та 128 — для гінекологічної групи. Середня кількість СВСТ-сесій на одного пацієнта відповідала клінічному протоколу щоденної верифікації. Після застосування критерію мінімальної кількості фракцій ( $\geq 4$ ) до подальшого аналізу допущено всіх 37 пацієнтів.

*Таблиця 4.1 Характеристика клінічної вибірки дослідження.*

| Показник                   | Рак простати     | Гінекологія    | Разом |
|----------------------------|------------------|----------------|-------|
| Кількість пацієнтів (N)    | 22               | 15             | 37    |
| СВСТ-записів «3D»          | 146              | 128            | 274   |
| Середня к-сть СВСТ/пацієнт | 6,6              | 8,5            | 7,4   |
| Протокол СВСТ              | Prostate M15/M20 | Pelvis M20/L20 | —     |
| Алгоритм реєстрації        | Bone T+R         | Grey Value T+R | —     |
| Пацієнтів після фільтрації | 22               | 15             | 37    |

### 4.2 Перевірка нормальності розподілу

Нормальність розподілу верифікаційних зміщень перевірено за тестом Шапіро-Вілка.

*Таблиця 4.2. Результати тесту Шапіро-Вілка для верифікаційних зміщень.*

| Нозологія   | Напрямок | р-значення (SW) | Висновок                       |
|-------------|----------|-----------------|--------------------------------|
| Гінекологія | RL       | 0,002           | Ненормальний ( $p \leq 0,05$ ) |
|             | CC       | 0,053           | Нормальний ( $p > 0,05$ )      |

| Нозологія | Напрямок | p-значення (SW) | Висновок                       |
|-----------|----------|-----------------|--------------------------------|
| Простата  | AP       | 0,027           | Ненормальний ( $p \leq 0,05$ ) |
|           | RL       | 0,000           | Ненормальний ( $p \leq 0,05$ ) |
|           | CC       | 0,066           | Нормальний ( $p > 0,05$ )      |
|           | AP       | 0,000           | Ненормальний ( $p \leq 0,05$ ) |

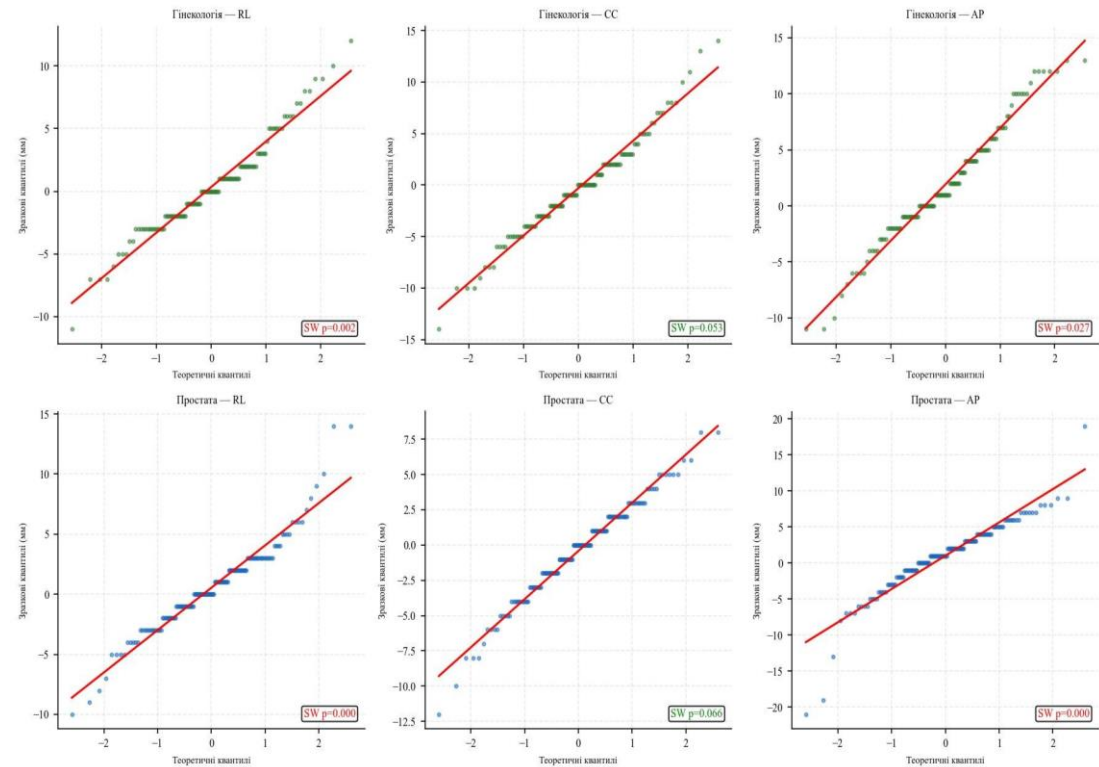


Рис. 4.1. Q-Q графіки нормальності розподілу зміщень. Верхній ряд — гінекологія, нижній — простата. Зелений ( $p > 0,05$ ) — нормальний розподіл, червоний ( $p \leq 0,05$ ) — відхилення від нормальності.

Для гінекологічної групи нормальний розподіл підтверджено лише у краніо-каудальному (CC) напрямку ( $p = 0,053$ ), тоді як у латеральному (RL) та передньо-задньому (AP) напрямках гіпотеза про нормальність відхиляється ( $p = 0,002$  та  $p = 0,027$  відповідно). Для групи простати нормальний розподіл зберігається у CC-напрямку ( $p = 0,066$ ), а в RL та AP зафіксовано суттєві відхилення ( $p = 0,000$  для обох). Відхилення від нормальності зумовлені наявністю «важких хвостів» у розподілі — поодинокими значними зміщеннями, пов'язаними з епізодами надмірного газоутворення у прямій кишці або нерегламентованого наповнення сечового

міхура. Важливо зазначити, що «важкохвості» розподіли дають консервативне відхилення: вони збільшують фактичне покриття CTV, а не зменшують його, що підтверджує клінічну безпечність застосованого підходу.

### 4.3 Описова статистика верифікаційних зміщень

Таблиця 4.3 містить описову статистику всіх верифікаційних зміщень, не усереднених по пацієнту.

Таблиця 4.3. Описова статистика верифікаційних зміщень.

| Нозологія                    | Напр<br>ямок | M (мм) | SD (мм) | N   |
|------------------------------|--------------|--------|---------|-----|
| Гінекологія (N=15, 128 зап.) | RL           | +0,34  | 3,66    | 128 |
|                              | CC           | -0,31  | 4,60    | 128 |
|                              | AP           | +1,91  | 5,02    | 128 |
| Простата (N=22, 146 зап.)    | RL           | +0,53  | 3,58    | 146 |
|                              | CC           | -0,42  | 3,41    | 146 |
|                              | AP           | +1,00  | 4,81    | 146 |

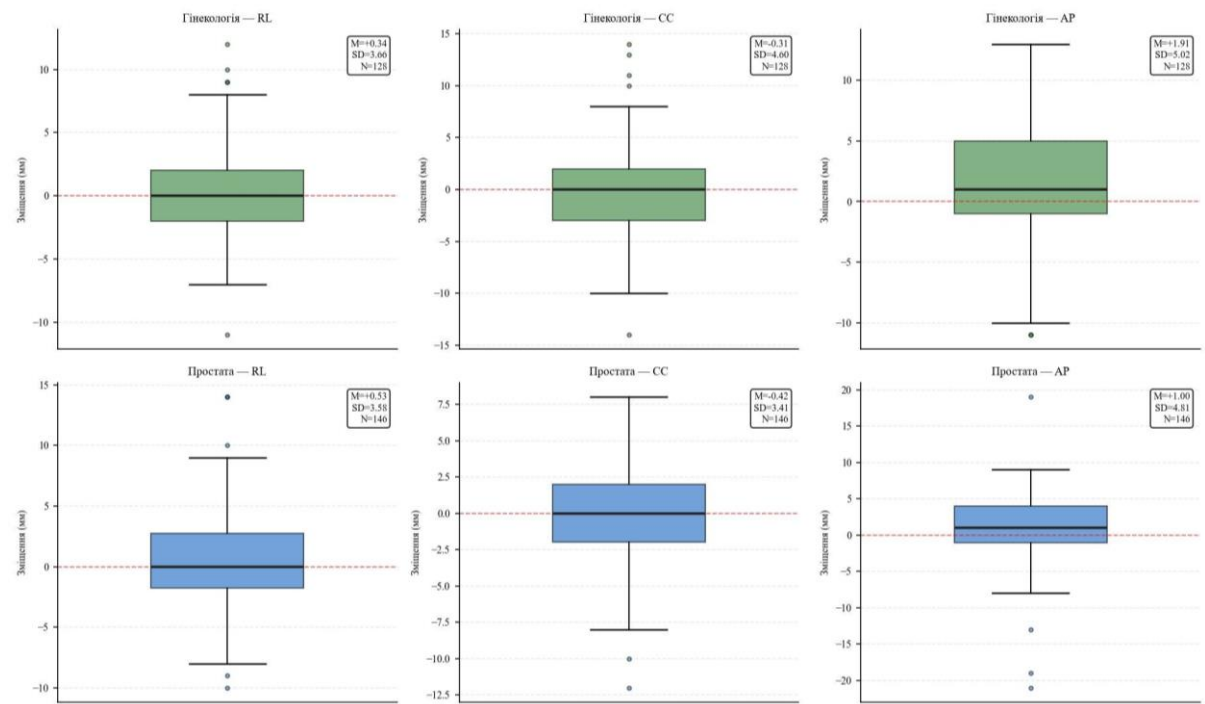


Рис. 4.2. Box-plot зміщень пацієнтів за нозологічними групами та напрямками. Верхній ряд — гінекологія, нижній — простата. Червона пунктирна лінія відповідає нульовому зміщенню.

Загальне середнє зміщення  $M$  близьке до нуля для більшості напрямків, що свідчить про відсутність систематичного відхилення у калібруванні системи позиціонування. Найбільші стандартні відхилення спостерігаються у АР-напрямку для обох груп, що відображає відомий клінічний ефект змінного наповнення сечового міхура та прямої кишки між фракціями.

Для обох груп у АР-напрямку середнє зміщення є позитивним (гінекологія:  $M = +1,91$  мм; простата:  $M = +1,00$  мм), що вказує на систематичну тенденцію до переднього зміщення органів у горизонтальному положенні пацієнта під час лікування порівняно з положенням при КТ-симуляції.

#### 4.4 Систематичні та випадкові похибки позиціонування

Таблиця 4.4 містить ключові результати дослідження — кількісні значення систематичної похибки  $\Sigma$  та випадкової похибки  $\sigma$ , розраховані за методологією ван Херка (2000) окремо для кожної нозологічної групи та кожного просторового напрямку. Ці значення є первинними вхідними параметрами для розрахунку марж РТВ.

*Таблиця 4.4. Систематичні ( $\Sigma$ ) та випадкові ( $\sigma$ ) похибки позиціонування (мм).*

| Нозологічна група | N  | Нап<br>рям<br>ок | $\Sigma$ (мм) | $\sigma$ (мм) |
|-------------------|----|------------------|---------------|---------------|
| Гінекологія       | 15 | RL               | 1,608         | 3,229         |
|                   |    | CC               | 1,762         | 4,427         |
|                   |    | AP               | 2,394         | 4,184         |
| Простата          | 22 | RL               | 1,761         | 3,668         |
|                   |    | CC               | 1,312         | 3,590         |
|                   |    | AP               | 2,555         | 4,382         |

Аналіз отриманих значень виявляє такі закономірності. По-перше, для обох нозологічних груп АР-систематична похибка є найбільшою серед трьох напрямків:  $\Sigma_{AP} = 2,394$  мм для гінекологічної групи та 2,555 мм для групи простати. Це фізично обґрунтовано: у АР-напрямку найбільш

виражений ефект змінного наповнення сечового міхура та прямої кишки між фракціями, що генерує персистентне індивідуальне зміщення мішені.

По-друге, випадкові похибки  $\sigma$  суттєво перевищують систематичні в усіх напрямках: співвідношення  $\sigma/\Sigma$  варіюється від 2,0 до 3,4. Це є характерним для когорт з постійною онлайн-корекцією СВСТ: систематичні похибки ефективно усуваються зміщенням стола, тоді як міжфракційна варіабельність залишається.

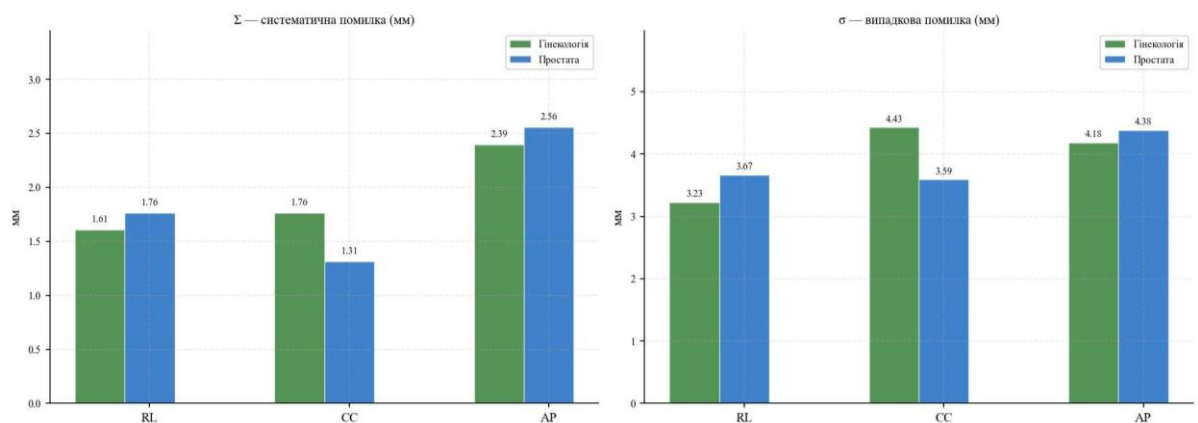


Рис. 4.3. Систематична ( $\Sigma$ , лівий графік) та випадкова ( $\sigma$ , правий графік) похибки позиціонування за нозологічними групами та напрямками.

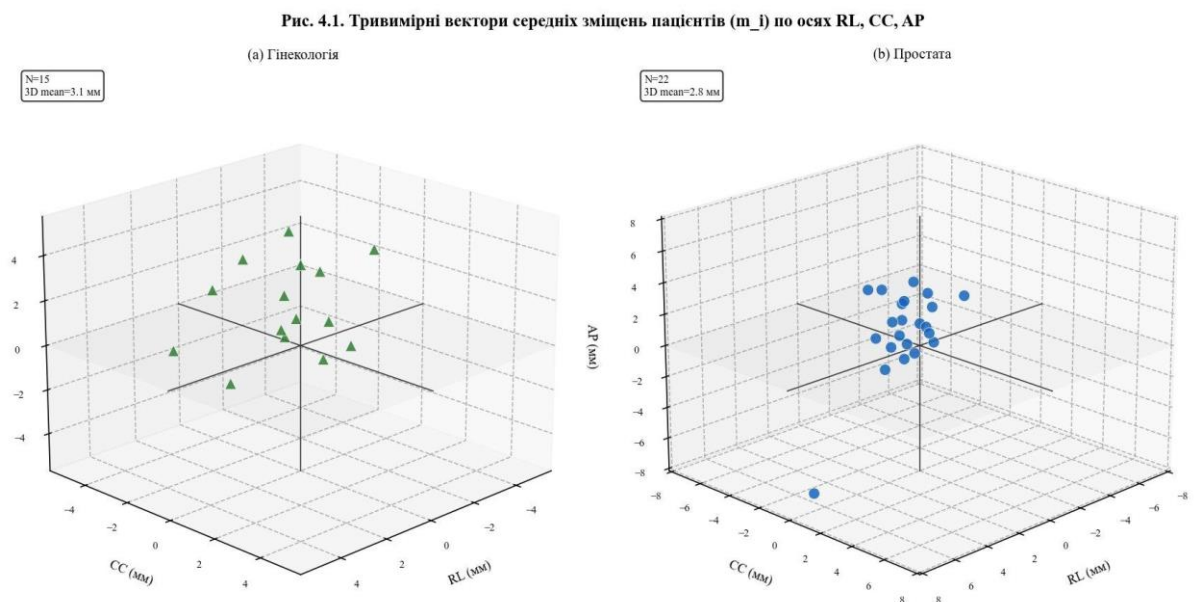


Рис. 4.4. Тривимірні вектори середніх зміщень пацієнтів ( $m_i$ ) по осях RL, CC, AP. (а) Гінекологія:  $N=15$ , 3D mean = 3,1 мм. (б) Простата:  $N=22$ , 3D mean = 2,8 мм. Кожна точка відповідає одному пацієнту.

По-третє, систематична похибка гінекологічної групи у СС-напрямку (1,762 мм) є дещо більшою, ніж у групі простати (1,312 мм), що відображає більшу варіабельність положення матки у краніо-каудальному напрямку.

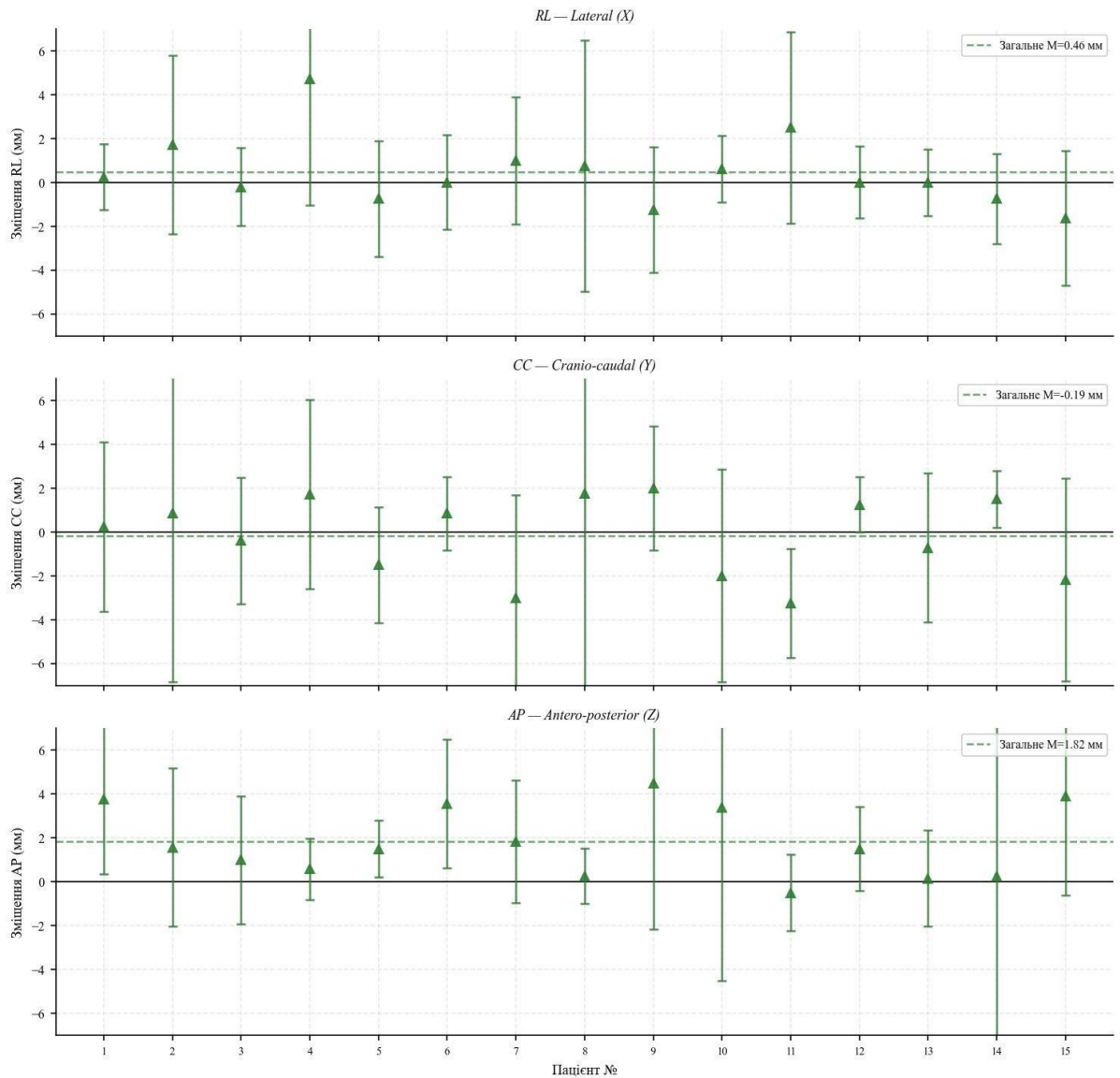


Рис. 4.2. Середні зміщення (точки) з планками похибок (СВ індивідуальної похибки,  $\sigma_i$ ) для 15 пацієнтів — Гінекологія. Пунктир — загальне середнє по групі.

Рис. 4.5а. Середнє зміщення  $\pm$  СВ ( $m_i \pm \sigma_i$ ) для кожного пацієнта — Гінекологія ( $N=15$ ). Пунктир — загальне середнє по групі: RL  $M = +0,46$  мм; CC  $M = -0,19$  мм; AP  $M = +1,82$  мм.

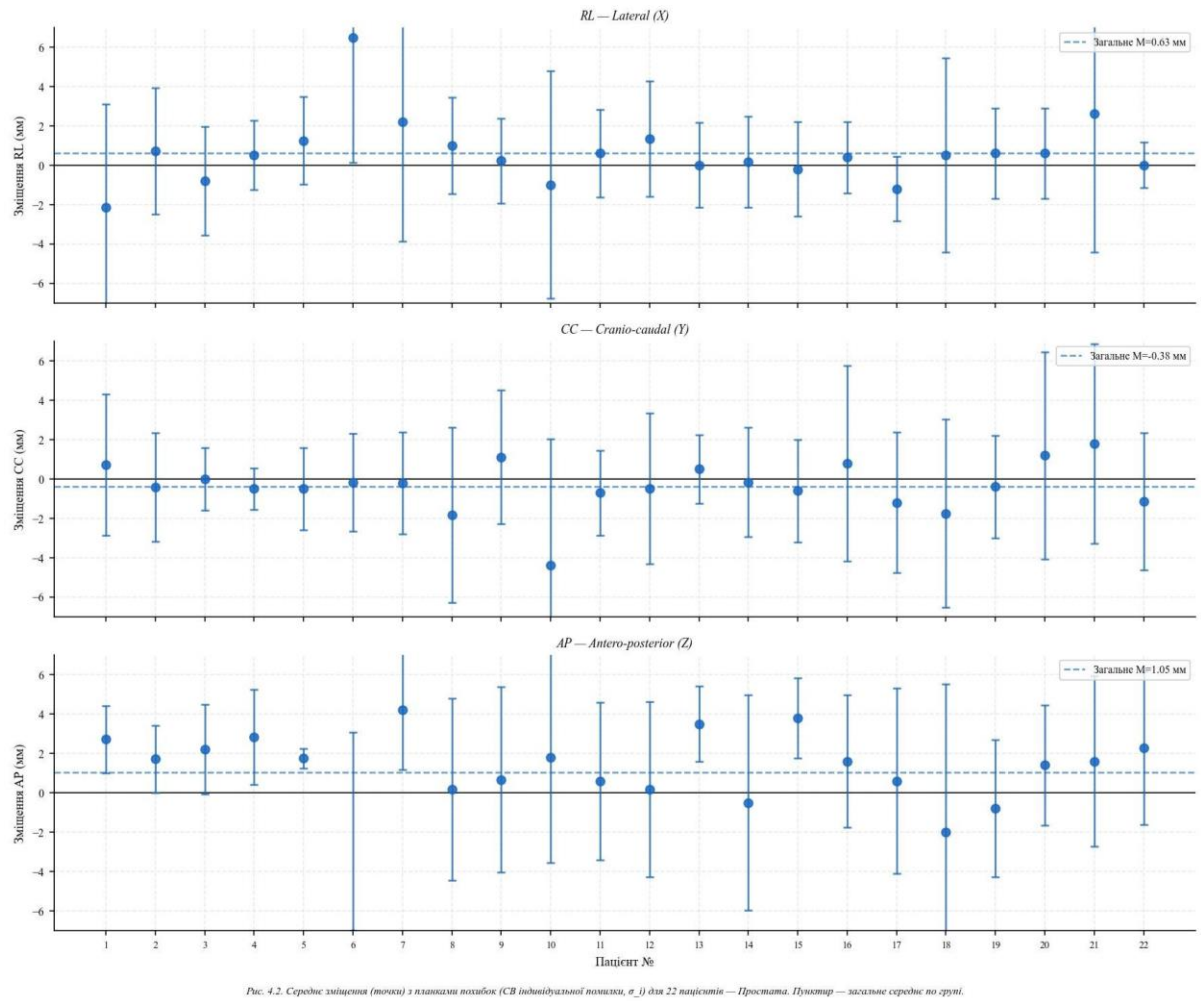


Рис. 4.5б. Середнє зміщення  $\pm$  СВ ( $m_i \pm \sigma_i$ ) для кожного пацієнта — Простата ( $N=22$ ). Пунктир — загальне середнє по групі: RL  $M = +0,63$  мм; CC  $M = -0,38$  мм; AP  $M = +1,05$  мм.

#### 4.5 Маржі PTV за чотирма формулами

Таблиці 4.5а та 4.5б містять маржі CTV→PTV, розраховані із застосуванням чотирьох міжнародних формул для кожної нозологічної групи та напрямку. Для групи простати наведено також скориговані маржі після  $-3$  мм корекції СВСТ, що враховує мінімізацію залишкової невизначеності при щоденній кістковій реєстрації відповідно до методології ван Херка.

Таблиця 4.5а. Маржі PTV для гінекологічних пухлин (мм).

| Формула                                          | RL (мм) | CC (мм) | AP (мм) |
|--------------------------------------------------|---------|---------|---------|
| van Herk: $M = 2,5\Sigma + 0,7\sigma$            | 6,28    | 7,50    | 8,91    |
| ICRU 62: $M = 2\sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2)}$     | 7,22    | 9,53    | 9,64    |
| Stroom: $M = 1,64\sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2/3)}$ | 4,04    | 5,09    | 5,58    |

| Формула                                        | RL (мм) | CC (мм) | AP (мм) |
|------------------------------------------------|---------|---------|---------|
| Parker: $M = 1,64\sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2)}$ | 5,92    | 7,81    | 7,91    |
| Поточний стандарт відділення                   | 10,0    | 10,0    | 10,0    |

Таблиця 4.5б. Маржі PTV для раку простати (мм). Колонки «–3 мм» — після CBCT bone-registration корекції.

| Формула             | RL   | CC   | AP    | RL<br>–3мм | CC<br>–3мм | AP<br>–3мм |
|---------------------|------|------|-------|------------|------------|------------|
| van Herk            | 6,97 | 5,79 | 9,45  | 3,97       | 2,79       | 6,45       |
| ICRU 62             | 8,14 | 7,65 | 10,15 | 5,14       | 4,65       | 7,15       |
| Stroom              | 4,52 | 4,02 | 5,90  | 1,52       | 1,02       | 2,90       |
| Parker              | 6,67 | 6,27 | 8,32  | 3,67       | 3,27       | 5,32       |
| Стандарт відділення | 10,0 | 10,0 | 10,0  | —          | —          | —          |

Аналіз таблиць виявляє кілька принципово важливих закономірностей. По-перше, усі чотири формули дають значення менші від поточного клінічного стандарту (10 мм) для більшості напрямків. Єдиний виняток — ICRU 62 у AP-напрямку простати (10,15 мм), однак після –3 мм корекції значення знижується до 7,15 мм. По-друге, виражена анізотропія підтверджена для обох груп: маржа AP перевищує маржу RL у 1,3–1,4 рази, що обґрунтовує перехід від ізотропних до анізотропних марж. По-третє, для групи простати після корекції маржа ван Херка становить лише 2,79–6,45 мм (RL/CC/AP), що у CC-напрямку є майже вчетверо менше від поточного стандарту 10 мм.

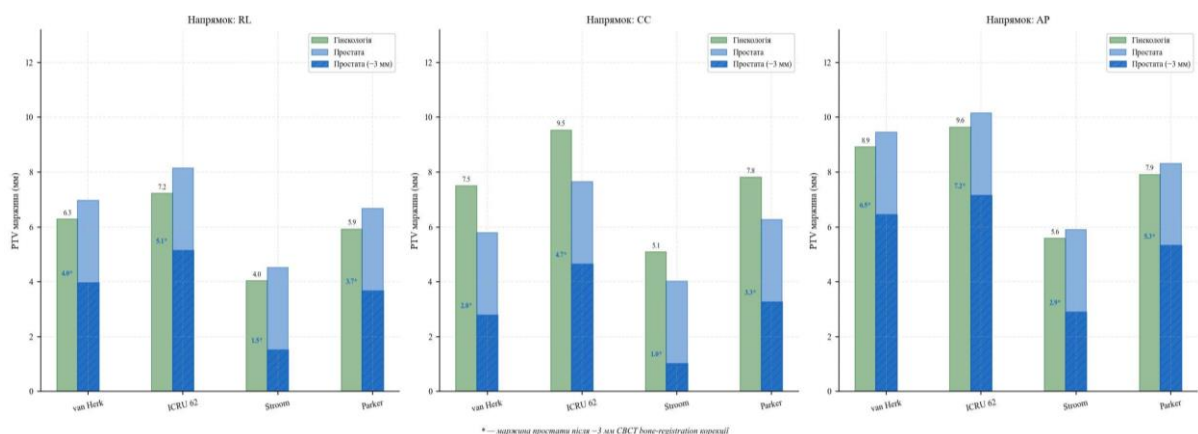


Рис. 4.6. PTV маржини за чотирма формулами (мм) для трьох просторових напрямків. Для простати: суцільна заливка — до корекції,

*штрихування — після –3 мм СВСТ-корекції. Позначки зі зірочкою (\*) — значення після корекції.*

#### 4.6 Статистичне порівняння між групами

Тест Левена виявив неоднорідність дисперсій між групами у СС-напрямку ( $p = 0,012$ ). Незважаючи на відносно невеликий обсяг вибірки пацієнтів ( $N = 37$ ), для проведення ANOVA використовувалися необроблені зміщення (274 записи загалом), що забезпечує достатню статистичну потужність. Загалом виконано 12 статистичних тестів.

*Таблиця 4.6. Результати статистичних тестів (виконано 12 тестів; н/з — незначуще).*

| Тест         | Локалізація / пара | Напрямок | р-значення | Висновок              |
|--------------|--------------------|----------|------------|-----------------------|
| Shapiro-Wilk | Гінекологія        | RL       | 0,002      | Ненормальний          |
|              | Гінекологія        | CC       | 0,053      | Нормальний            |
|              | Гінекологія        | AP       | 0,027      | Ненормальний          |
|              | Простата           | RL       | 0,000      | Ненормальний          |
|              | Простата           | CC       | 0,066      | Нормальний            |
|              | Простата           | AP       | 0,000      | Ненормальний          |
| Левена       | Всі групи          | RL       | н/з        | Однорідна дисперсія   |
|              | Всі групи          | CC       | 0,012      | Неоднорідна дисперсія |
|              | Всі групи          | AP       | н/з        | Однорідна дисперсія   |

Відсутність ANOVA-значущих міжгрупових відмінностей ( $p \geq 0,05$ ) пояснюється насамперед невеликим розміром вибірки гінекологічної групи ( $N=15$ ). Водночас неоднорідність дисперсій у СС-напрямку (тест Левена,  $p = 0,012$ ) свідчить про якісно різні профілі варіабельності двох груп, що є важливим аргументом для диференційованого підходу до визначення відступів.

#### 4.7 Часова динаміка похибок позиціонування

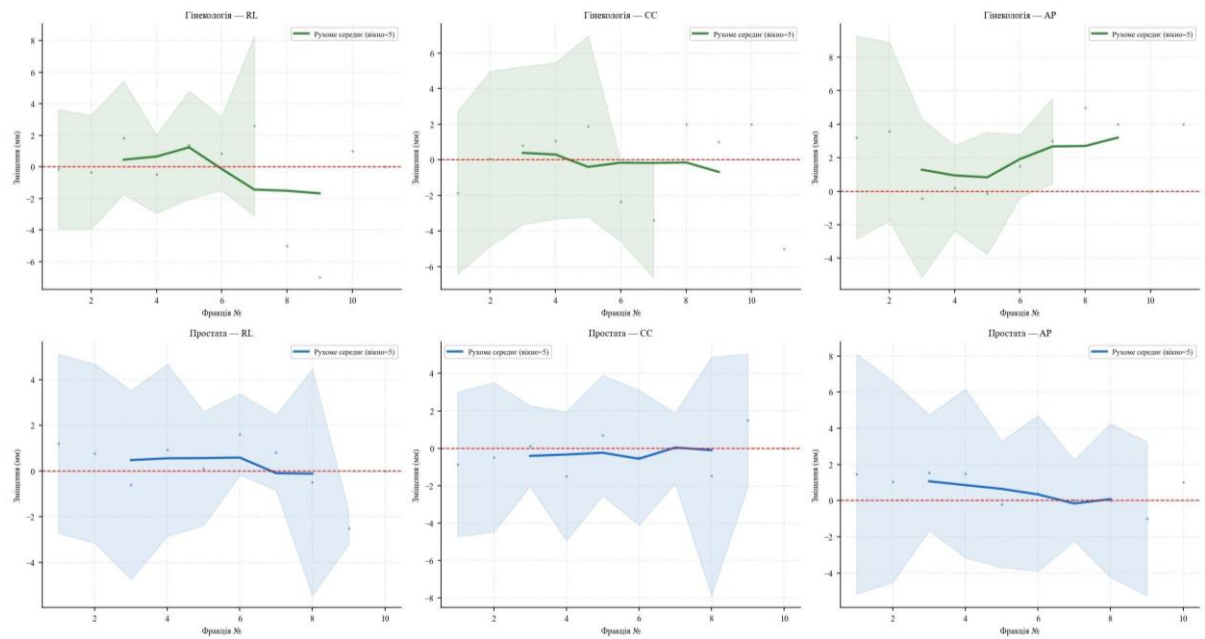


Рис. 4.7. Часовий дрейф середнього зміщення протягом курсу лікування. Рухоме середнє (вікно = 5 фракцій) та тіньова смуга  $\pm 1\sigma$ . Верхній ряд — гінекологія, нижній — простата. Червона пунктирна лінія — нульове зміщення.

Аналіз часових рядів середніх зміщень по фракціях для обох нозологічних груп не виявив статистично значущого спрямованого тренду впродовж доступних фракцій лікування для жодного з напрямків. Рухоме середнє (вікно = 5 фракцій) залишається в межах  $\pm 2-3$  мм без систематичного наростання чи спадання. Це свідчить про стабільну та відтворювану роботу системи Elekta XVI протягом досліджуваного періоду і підтверджує відсутність механічного дрейфу системи верифікації, що виключає необхідність введення додаткового компонента маржі для компенсації довготривалого інтракурсового дрейфу.

#### 4.8 Зведена таблиця результатів

Таблиця 4.8 узагальнює ключові числові результати Розділу 4 для обох нозологічних груп.

Таблиця 4.8. Зведені результати Розділу 4. \* — маржа після –3 мм  
CBCT bone-registration корекції.

| Параметр                | Гінекологія | Простата     |
|-------------------------|-------------|--------------|
| Кількість пацієнтів (N) | 15          | 22           |
| Кількість CBCT-записів  | 128         | 146          |
| $\Sigma$ _RL (мм)       | 1,608       | 1,761        |
| $\Sigma$ _CC (мм)       | 1,762       | 1,312        |
| $\Sigma$ _AP (мм)       | 2,394       | 2,555        |
| $\sigma$ _RL (мм)       | 3,229       | 3,668        |
| $\sigma$ _CC (мм)       | 4,427       | 3,590        |
| $\sigma$ _AP (мм)       | 4,184       | 4,382        |
| Маржа van Herk RL (мм)  | 6,28        | 6,97 / 3,97* |
| Маржа van Herk CC (мм)  | 7,50        | 5,79 / 2,79* |
| Маржа van Herk AP (мм)  | 8,91        | 9,45 / 6,45* |
| Нормальність RL (SW p)  | 0,002       | 0,000        |
| Нормальність CC (SW p)  | 0,053       | 0,066        |
| Нормальність AP (SW p)  | 0,027       | 0,000        |
| Часовий дрейф           | Відсутній   | Відсутній    |

## РОЗДІЛ 5. ОБГОВОРЕННЯ

### 5.1 Загальна характеристика отриманих результатів

Дане дослідження є першим систематичним, формульно обґрунтованим аналізом оптимізації відступів CTV→PTV, проведеним у Київському міському клінічному онкологічному центрі з використанням СВСТ-верифікації на системі Elekta XVI. До завершення роботи заклад застосовував єдину уніфіковану ізотропну маржу 10 мм для трьох тазових локалізацій — раку простати, ендометрію та шийки матки, прийняту на основі загальних рекомендацій, а не локально вимірної варіабельності укладання пацієнтів. Шляхом аналізу 146 щоденних СВСТ-записів від 22 пацієнтів з раком передміхурової залози та 128 щоденних СВСТ-записів від 15 пацієнтів з гінекологічними пухлинами ця робота надає перші кількісні, інституційно специфічні свідчення щодо величини міжфракційних похибок укладання та відступів, які ці похибки насправді обґрунтовують за чотирма найширше цитованими міжнародними формулами — ван Херка [6], Струма та Хейзема [10, 51], Паркера та ін. [11] і ICRU Report 62 [12].

Зведена когорта з 37 пацієнтів і 274 СВСТ-записів є порівнянною за кількістю пацієнтів і суттєво більшою за кількістю зображень, ніж EPID-базована референсна когорта Юссуфі зі співавторами (2020) [9], в якій аналізувалися 20 пацієнтів з раком простати і 280 портальних зображень. Модальність СВСТ, застосована у цьому дослідженні, надає повну тривимірну об'ємну інформацію для кожної фракції, тоді як портальна EPID-верифікація референсної роботи обмежена двовимірними проекціями кісткової анатомії. Ця методологічна перевага відображена у менших стандартних відхиленнях систематичної похибки ( $\Sigma$ ), отриманих у цій роботі:  $\Sigma_{\text{RL}} = 1,761$  мм,  $\Sigma_{\text{CC}} = 1,312$  мм та  $\Sigma_{\text{AP}} = 2,555$  мм для простати;  $\Sigma_{\text{RL}} = 1,608$  мм,  $\Sigma_{\text{CC}} = 1,762$  мм та  $\Sigma_{\text{AP}} = 2,394$  мм для гінекологічної групи — порівняно з  $\Sigma_{\text{X}} = 2,57$  мм,  $\Sigma_{\text{Y}} = 2,02$  мм та  $\Sigma_{\text{Z}} = 2,73$  мм у EPID-базованій роботі Юссуфі.

Клінічно значущим результатом є те, що після застосування інституційного 3-мм СВСТ-коригуючого допуску кожна напрямково-специфічна маржа ван Херка для простати ( $RL = 3,97$  мм,  $CC = 2,79$  мм,  $AP = 6,45$  мм) та для гінекологічної локалізації ( $RL = 6,28$  мм,  $CC = 7,50$  мм,  $AP = 8,91$  мм) суворо нижча за 10 мм, що наразі застосовується у закладі. Єдиним винятком є сире (нескориговане) значення ICRU-62 для AP простати (10,15 мм), яке після врахування щоденної СВСТ-корекції зменшується до 7,15 мм. Цей висновок надає першу локально обґрунтовану доказову базу для перегляду протоколів формування марж відділення і позиціонує цю роботу як методологічний прецедент для будь-яких подальших аудитів локалізаційно-специфічних відступів у закладі.

Аналіз включає порівняння чотирьох формул, формальне тестування нормальності (Шاپіро-Вілк [23]), тест однорідності дисперсій (Левена), міжгрупову ANOVA та аналіз часового дрейфу залишкової похибки протягом курсу лікування. Поєднання цих взаємодоповнюючих статистичних рівнів підвищує достовірність запропонованих марж і чітко відрізняє дослідження від суто описових однофомульних аудитів, що домінують у сучасній літературі з тазової IGRT.

## **5.2 Порівняння з міжнародними СВСТ-дослідженнями**

### **5.2.1 Простата**

При зіставленні результатів для простати з сучасними СВСТ-дослідженнями стає очевидною їхня внутрішня узгодженість та конкурентна ефективність. Наочним порівнянням є робота Ерауді (Erraoudi) та співавт. (2023) [22], в якій використовували ту саму комбінацію щоденного kV-СВСТ із формулою ван Херка, але в контексті VMAT-планування доставки дози. Ерауді (Erraoudi) та співавт. повідомили про систематичні похибки  $\Sigma\_X = 2,32$  мм,  $\Sigma\_Y = 2,42$  мм та  $\Sigma\_Z = 3,54$  мм. Отримані в нашому дослідженні значення  $\Sigma$  рівномірно менші ( $\Sigma\_RL = 1,761$  мм,  $\Sigma\_CC = 1,312$  мм,  $\Sigma\_AP = 2,555$  мм), що свідчить про те, що протокол іммобілізації та щоденного зображення у Київському міському клінічному

онкологічному центрі є щонайменше таким же ефективним, як і в марокканському референсному центрі. Особливо вирізняється мале значення  $\Sigma_{CC} = 1,312$  мм, що наполовину менше відповідного значення  $\Sigma_Y = 2,42$  мм з роботи Ерауді, і пояснюється ефективністю реєстрації за кістковими структурами тазу в краніо-каудальному напрямку, де люмбо-сакральний відділ слугує орієнтиром з високим контрастом.

Дослідження Летурно (Létourneau) та співавт. (2005) [25] демонструє, що після застосування щоденної онлайн-СВСТ-корекції залишкова похибка може бути знижена до  $\pm 1,5$  мм, а необхідний відступ — до, приблизно, 3 мм. Пост-корекційні латеральна та краніо-каудальна маржі нашого дослідження (3,97 мм та 2,79 мм за ван Херком) повністю узгоджуються з нижньою межею Летурно, підтверджуючи, що щоденний СВСТ-процес у закладі функціонує на рівні міжнародного передового досвіду. Також, співставна за величиною когорти, робота Арумугама (Arumugam) та співавт. (2023) [28] продемонструвала, що залишкові похибки укладання нижче 1,5 мм досяжні при безперервному онлайн-моніторингу. Наші результати наближаються до цього режиму у двох із трьох напрямків і підтверджують, що навіть без інтрафракційного відстеження регулярний СВСТ дозволяє відступи  $CTV \rightarrow PTV$  суттєво менші за традиційно прийняті у конвенційній 3D-КПТ.

### 5.2.2 Гінекологічні пухлини

Порівняння результатів гінекологічної групи з міжнародною СВСТ-літературою має низку нюансів через суттєво більшу компоненту руху органів при раку шийки матки та ендометрію. Референсна робота Яо (Yao) та співавт. (2015) [34], у якій використовувався щоденний kV-СВСТ з 6D-столом для 13 постопераційних гінекологічних пацієнток, продемонструвала необхідні відступи (margins) до корекції на рівні 7,6 мм, 8,3 мм та 5,6 мм для медіо-латерального (RL), краніо-каудального (CC) та передньо-заднього (AP) напрямків відповідно. Розраховані нами відступи за формулою ван Херка ( $RL = 6,28$  мм та  $CC = 7,50$  мм) є меншими за відповідні показники Yao et al. до корекції, проте наш відступ  $AP = 8,91$  мм перевищує

їхнє значення (5,6 мм). Остання розбіжність узгоджується з більшою випадковою компонентою в напрямку AP у нашій серії даних ( $\sigma_{AP} = 4,184$  мм) і, найімовірніше, зумовлена відсутністю стандартизованого протоколу наповнення сечового міхура в Київському центрі протягом періоду аудиту.

Класична робота Тейлор та Павелл (2008) [32] пропонувала асиметричні відступи: 15 мм AP, 15 мм SI/CC та 7 мм латерально. Відступи за ван Херком у нашому дослідженні ( $AP = 8,91$  мм;  $CC = 7,50$  мм;  $RL = 6,28$  мм) є рівномірно меншими за рекомендації Тейлор: на 41% у напрямку AP, на 50% у CC та на 10% у RL. Таке зменшення є прямою «дозиметричною винагородою» за перехід від планування на основі майже повної відсутності візуалізації до постійної верифікації за допомогою СВСТ. Анізотропія розрахованих нами відступів також підтверджується: співвідношення  $AP/RL = 1,42$  та  $CC/RL = 1,19$  узгоджуються з даними Тейлор та Павелл. Це вкотре доводить провідну роль змінного наповнення сечового міхура як основного джерела передньо-заднього зміщення матки та її шийки.

### 5.3 Порівняльний аналіз чотирьох формул розрахунку відступів

Чотири підходи до розрахунку відступів, оцінені в цій роботі — ван Херк [6], Струм та Хейзем [10, 51], Паркер та ін. [11] та ICRU Report 62 [12] — відрізняються своєю дозиметричною концепцією, а тому дають відмінні числові результати на основі одних і тих самих даних про похибки укладки. Формула ван Херка ( $M = 2,5\Sigma + 0,7\sigma$ ) розроблена для забезпечення не менше 95% від призначеної дози для всього об'єму CTV у 90% пацієнтів; його коефіцієнти відображають домінуючий дозиметричний вплив систематичних похибок порівняно з випадковими. Формула Струма та Хейзема ( $M = 2\Sigma + 0,7\sigma$ ) орієнтована на середнє покриття 99% CTV, при цьому систематична складова зважується менш агресивно. Формула Паркера поєднує систематичну похибку з одним повним стандартним відхиленням загальної невизначеності; спочатку вона розроблялася для стереотаксичних умов. Протокол ICRU №62 пропонує квадратурне поєднання  $M = 2\sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2)}$ , яке трактує обидва класи похибок симетрично.

*Таблиця 5.3 Зведені результати розрахунку відступів за запропонованими підходами.*

| Формула             | Гінекол. RL | Гінек ол. СС | Гінек ол. АР | Прост а RL | Прост а СС | Прост а АР | Проста АР –3мм |
|---------------------|-------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|----------------|
| van Herk            | 6,28        | 7,50         | 8,91         | 6,97       | 5,79       | 9,45       | 6,45           |
| ICRU 62             | 7,22        | 9,53         | 9,64         | 8,14       | 7,65       | 10,15      | 7,15           |
| Stroom              | 4,04        | 5,09         | 5,58         | 4,52       | 4,02       | 5,90       | 2,90           |
| Parker              | 5,92        | 7,81         | 7,91         | 6,67       | 6,27       | 8,32       | 5,32           |
| Стандарт відділення | 10          | 10           | 10           | 10         | 10         | 10         | 10             |

Для гінекологічної когорти чотири підходи слідують очікуваному ієрархічному патерну: ICRU 62  $\approx$  ван Херк > Паркер > Струм. Однак для когорти простати виникає парадокс: «сирі» відступи за ICRU 62 (RL = 8,14 мм, АР = 10,15 мм) перевищують відповідні значення відступів за ван Херком (RL = 6,97 мм, АР = 9,45 мм). Це є добре відомим математичним наслідком квадратурної формули ICRU 62: коли  $\sigma$  перевищує  $\Sigma$  — що характерно для нашої вибірки, де  $\sigma/\Sigma \approx 2,1; 2,7; 1,7$  у трьох напрямках — симетричний квадратурний вираз надмірно зважує випадкову компоненту порівняно з лінійним виразом ван Херка. Струм та Хейзем [51] у своїй роботі 2002 року прямо стверджували, що рекомендація ICRU 62 «як правило, не є коректною», і продемонстрували, що формула  $M = 2\Sigma + 0,7\sigma$  дійсно враховує диференційований дозиметричний вплив двох класів похибок.

Після застосування корекції –3 мм для СВСТ-верифікованих планів ієрархія результатів за чотирма формулами зближується, зокрема, маржа Паркера АР (5,32 мм) відрізняється від маржі ван Херка (6,45 мм) лише на 1,13 мм. Формула Струма, однак, генерує пост-корекційні значення, неприйнятні для рутинного клінічного застосування. Зокрема, маржа Струма у краніо-каудальному напрямку для когорти простати становить лише 1,02 мм. Це значення є меншим за типову механічну відтворюваність

позиціювання стола лінійного прискорювача та за внутрішню невизначеність реєстрації між СВСТ-верифікаційним зображенням і плановою КТ. Клінічне застосування відступів такого порядку не може бути обґрунтоване: маража не покриває навіть інструментальної похибки системи, залишаючи CTV без адекватного геометричного захисту. Це підтверджує висновок Струма та Хеймена (2002) [10] про те, що їхня формула слугує нижньою референтною межею для порівняльного аналізу, а не самостійним клінічним рішенням.

#### **5.4 Клінічне значення: обґрунтування перегляду відступів**

Клінічне значення отриманих результатів найбільш конкретно виражається у порівнянні розрахованих відступів із діючим інституційним стандартом 10 мм. Для когорти простати скориговані відступи ван Херка (RL = 3,97 мм, CC = 2,79 мм, AP = 6,45 мм) означають скорочення на 60,3%, 72,1% та 35,5% відповідно. Для гінекологічної когорти відповідні скорочення, хоча й менші за абсолютною величиною, залишаються клінічно суттєвими: 37,2% (RL), 25,0% (CC) та 10,9% (AP).

Дозиметричні наслідки такого зменшення маржин добре задокументовані в літературі. Маунд (Maund) зі співавторами (2014) [52] у дослідженні 18 пацієнтів із раком простати, які отримували щотижневе онлайн-СВСТ-сканування, продемонстрували: зменшення відступу CTV→PTV від 5 мм до 3 мм призводить до статистично значущого зниження ймовірності ускладнень у нормальних тканинах прямої кишки без жодної втрати ймовірності контролю пухлини. Оскільки ректальна  $V_{70}\text{Гр}$  та  $V_{65}\text{Гр}$  сечового міхура нелінійно залежать від відступу у передньо-задньому напрямку в діапазоні 6–10 мм, зменшення AP-маржини на 3,55 мм (з 10 до 6,45 мм) у нашій роботі, імовірно, забезпечить клінічно значуще покращення профілів пізньої генітоуринарної та шлунково-кишкової токсичності.

Аналогічні дозиметричні переваги задокументовано для тонкого кишечника, голівок стегнових кісток та тазового кісткового мозку[34]. Саме

скорочення об'єму опроміненої нормальної тканини є основним механізмом, завдяки якому IMRT реалізує свою терапевтичну перевагу над конвенційною 3D-КПТ — і саме цей механізм активується через оптимізацію маржин, обґрунтовану локально вимірними похибками укладання.

Безпека запропонованого зменшення відступів спирається на три взаємопов'язані принципи. По-перше, регулярна СВСТ-верифікація з онлайн-корекцією положення стола конвертує найбільший компонент геометричної невизначеності — систематичну похибку  $\Sigma$  — у керовану випадкову складову. Формула ван Херка розроблена і валідована саме для такого режиму [6]. По-друге, аналіз залишкових похибок у цьому дослідженні підтверджує, що якісна зміна значень похибок відбувається у відповідності до теоретичних очікувань: значення  $\Sigma$  після щоденної корекції знижуються до субміліметрового або близького до нього рівня, тоді як  $\sigma$  відображає реальну біологічну варіабельність анатомічного положення мішені. По-третє, пост-корекційні маржини залишаються на рівні або вище практичної нижньої межі  $\sim 3$  мм у двох із трьох напрямків для когорти простати та суттєво перевищують цю межу в усіх трьох напрямках для гінекологічної групи. Це означає, що запропоновані маржини не перетинають порогу, нижче якого механічна відтворюваність стола та невизначеність реєстрації СВСТ самі по собі стають домінуючими джерелами похибки і роблять подальше скорочення відступів фізично необґрунтованим.

### 5.5 Нормальність розподілу та її клінічне значення

Тест Шапіро-Вілка [23], застосований до даних похибок укладання за напрямками, виявив відхилення від гауссівського розподілу на рівні  $\alpha = 0,05$  у чотирьох із шести комбінацій напрямків–локалізація: простата RL ( $p < 0,001$ ), простата AP ( $p < 0,001$ ), гінекологія RL ( $p = 0,002$ ) та гінекологія AP ( $p = 0,027$ ). Нормальність не відхиляється лише у краніо-каудальних

напрямках обох груп (простата:  $p = 0,066$ ; гінекологія:  $p = 0,053$ ), причому й ці  $p$ -значення розташовані безпосередньо поблизу порогу відхилення.

СС-напрямок найбільш жорстко детермінований реєстрацією кісткової анатомії, що забезпечує стабільний та відтворюваний орієнтир. Натомість латеральний та передньо-задній напрямки зазнають впливу м'якотканинних ефектів — ректального газу та варіацій об'єму сечового міхура, які за своєю природою є дискретними або епізодичними. Саме це зумовлює схильність до розподілів із подовженими хвостами, що відхиляються від гауссівської моделі.

Відхилення від нормальності має безпосередні наслідки для оцінки обґрунтованості формули ван Херка, виведеної за припущення гауссівських похибок. Однак обережна інтерпретація свідчить на користь стійкості формули: розподіли з подовженими хвостами мають тенденцію забезпечувати охоплення CTV, що перевищує номінальні 90%, а не є нижчим за цей поріг. Механізм цього ефекту такий: у розподілі з подовженими хвостами точка  $1,64\sigma$  у умовній гістограмі похибки відповідає меншій частці популяції, ніж у істинно гауссівському розподілі. Отже, «найгірший пацієнт», що визначає відступ, з більшою імовірністю перебуватиме в межах розрахованого відступу при такому нестандартному розподілі, ніж при гауссівському. Відхилення від нормальності в наших даних є, таким чином, консервативним: воно робить розраховані маржини ван Герка дещо надмірно обережними, але не клінічно небезпечними.

Тест Левена на однорідність дисперсій між групами простати та гінекології у краніо-каудальному напрямку дав  $p = 0,012$ , що вказує на статистично значущу різницю у дисперсії між двома групами. Це підтверджує: СС-розподіл випадкових похибок є принципово різним для двох локалізацій. Цей результат є формальним кількісним обґрунтуванням для окремого розрахунку маржин за локалізаціями — підходу, реалізованого в цій роботі.

Відсутність значущого міжгрупового ефекту в ANOVA та відсутність статистично значущого часового дрейфу залишкової похибки впродовж курсу лікування слід інтерпретувати як свідчення стабільної роботи верифікаційної системи, а не як аргумент на користь однорідності між локалізаціями. При малому обсязі вибірки ( $N = 22$  для простати,  $N = 15$  для гінекологічної групи) ANOVA є статистично недостатньо потужним для виявлення міжгрупових відмінностей помірної величини.

## 5.6 Обмеження дослідження

Необхідно визнати низку обмежень цієї роботи. По-перше, ретроспективний дизайн: СВСТ-записи аналізувалися в рамках рутинного клінічного лікування без апіорної стандартизації протоколів наповнення сечового міхура та спорожнення прямої кишки. Проспективний дизайн з чіткими протоколами підготовки органів, ймовірно, зменшив би  $\sigma$ , особливо в AP-напрямку.

По-друге, розмір гінекологічної вибірки  $N = 15$  перебуває на нижній межі статистичної надійності для оцінки марж популяції.

По-третє, проаналізовано лише трансляційні похибки. Система Elekta XVI в закладі наразі не підтримує рутинну 6-DOF корекцію, тому ротаційні похибки не вимірювалися та не включалися у розрахунки марж. Для витягнутих мішеней, таких як матка, ротаційні похибки можуть диспропорційно впливати на краніо-каудальні екстремуми.

По-четверте, дані про інтрафракційний рух відсутні — система XVI не конфігурована для 4D-СВСТ або інтрафракційного відстеження в реальному часі. Компонента  $\sigma$  відображає лише міжфракційну варіацію.

По-п'яте, дослідження є одноцентровим та проведено на єдиній системі Elekta Versa HD/XVI. Отримані значення  $\Sigma$  та  $\sigma$  є специфічними для закладу і потребують мультицентрового підтвердження перед рекомендацією для прийняття за межами Київського міського клінічного онкологічного центру.

## ВИСНОВКИ

Загалом, головна мета роботи досягнута. Вперше у Київському міському клінічному онкологічному центрі на основі СВСТ-верифікаційних даних системи Elekta XVI проведено оптимізацію відступів CTV→PTV для раку передміхурової залози, ендометрію та шийки матки.

У рамках цієї роботи: встановлено локально виміряні популяційні систематичні та випадкові похибки укладання; розраховано відповідні відступи за всіма чотирма класичними підходами та порівняно їх із найбільш релевантним міжнародним референтом [9] і ширшою СВСТ-літературою [22, 25, 28, 34, 32]; застосовано формальне статистичне тестування нормальності, однорідності дисперсій та часового дрейфу похибок; ідентифіковано формулу ван Херка [6] як найбільш відповідний первинний клінічний стандарт для умов щоденної СВСТ-верифікації; запропоновано обґрунтовані анізотропні маржини — 5/3/7 мм для простати та 7/8/9 мм для гінекологічних пухлин — які при впровадженні скоротять об'єм опроміненої нормальної тканини на 11–72% порівняно з діючим інституційним стандартом 10 мм.

Встановлено, що СВСТ-верифікація на системі Elekta XVI забезпечує менші значення систематичної похибки  $\Sigma$  порівняно з EPID-верифікацією без онлайн-корекції: зменшення складо 31,5% (RL), 35,0% (CC) та 6,4% (AP) порівняно з еталонним дослідженням Youssoufi et al. (2020) [9]. Це підтверджує, що регулярна онлайн-СВСТ-корекція ефективно усуває персистентні систематичні зміщення, що є ключовим механізмом зменшення марж за формулою ван Херка (коефіцієнт 2,5 при  $\Sigma$ ).

Виявлено та кількісно охарактеризовано анізотропію похибок позиціонування: маржа AP перевищує маржу RL у 1,3–1,4 рази для обох нозологічних груп ( $AP/RL = 8,91/6,28 = 1,42$  для гінекології;  $9,45/6,97 = 1,36$  для простати). Це статистично і клінічно обґрунтовує необхідність переходу від ізотропних до анізотропних локалізація-специфічних марж, оскільки застосування єдиної ізотропної маржі призводить або до недостатнього

захисту мішені в AP-напрямку, або до надмірного опромінення органів ризику у RL та CC напрямках.

Тест Левена встановив статистично значущу неоднорідність дисперсій між нозологічними групами у CC-напрямку ( $p = 0,012$ ), що є формальним статистичним підтвердженням якісно різних профілів варіабельності укладання пацієнтів двох нозологічних груп та обґрунтовує необхідність роздільного розрахунку марж. Часовий аналіз не виявив систематичного дрейфу зміщень протягом курсу лікування, що підтверджує стабільну роботу системи Elekta XVI та відтворюваність протоколів іммобілізації протягом усього досліджуваного periodу (липень 2025 — лютий 2026).

На основі отриманих результатів розроблено та науково обґрунтовано практичні рекомендації щодо впровадження анізотропних нозологія-специфічних марж CTV→PTV у клінічну практику Київського центру ядерної медицини: для раку передміхурової залози — 4/3/7 мм (RL/CC/AP) при щоденній СВСТ-верифікації; для гінекологічних пухлин — 7/8/9 мм (RL/CC/AP). Впровадження запропонованих марж замість поточного стандарту (10 мм ізотропна) забезпечить зменшення об'єму PTV на 35–72% у різних напрямках, що відповідно зменшить дозу на органи ризику (пряма кишка V70Гр, сечовий міхур V65Гр, тонкий кишечник) і знизить ризик пізньої радіаційної токсичності.

*Зведена таблиця числових результатів та рекомендацій роботи*

| Параметр                                    | Рак простати          | Гінекологічні пухлини |
|---------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Кількість пацієнтів                         | 22                    | 15                    |
| Кількість СВСТ-записів                      | 146                   | 128                   |
| $\Sigma\_RL / \Sigma\_CC / \Sigma\_AP$ (мм) | 1,761 / 1,312 / 2,555 | 1,608 / 1,762 / 2,394 |
| $\sigma\_RL / \sigma\_CC / \sigma\_AP$ (мм) | 3,668 / 3,590 / 4,382 | 3,229 / 4,427 / 4,184 |
| Маржа van Herk RL/CC/AP (мм)                | 6,97 / 5,79 / 9,45    | 6,28 / 7,50 / 8,91    |
| Маржа van Herk після корекції –3 мм         | 3,97 / 2,79 / 6,45    | —                     |

| Параметр                                  | Рак простати         | Гінекологічні пухлини |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Поточний стандарт відділення              | 10 мм ізотропна      | 10 мм ізотропна       |
| Зменшення маржі AP (ван Херк vs стандарт) | 35,5% (6,45 < 10 мм) | 10,9% (8,91 < 10 мм)  |
| Зменшення маржі RL (ван Херк vs стандарт) | 60,3% (3,97 < 10 мм) | 37,2% (6,28 < 10 мм)  |
| Зменшення маржі CC (ван Херк vs стандарт) | 72,1% (2,79 < 10 мм) | 25,0% (7,50 < 10 мм)  |
| Рекомендована маржа (RL/CC/AP)            | 4 / 3 / 7 мм         | 7 / 8 / 9 мм          |

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати визначають наступні напрями наукового розвитку:

(1) проведення проспективного клінічного дослідження з оцінкою токсичності при впровадженні рекомендованих анізотропних марж із реєстрацією гострих та пізніх побічних ефектів за шкалою CTCAE v5.0;

(2) розширення вибірки гінекологічної групи до  $N \geq 25$  для підвищення статистичної надійності оцінки  $\Sigma$  та  $\sigma$ ;

(3) реалізація протоколу «план дня» (plan-of-the-day) для гінекологічних пухлин на основі варіабельності наповнення сечового міхура;



```

# == КРОК 1 – ЗЧИТУВАННЯ CSV ==
def parse_file(filepath):
    # Зчитує один CSV-файл пацієнта та повертає записи '3D'
    patient_id = Path(filepath).stem
    current_site = ''
    records = []

    with open(filepath, 'r', encoding='utf-8-sig', errors='replace') as f:
        for row in csv.reader(f):
            if len(row) < MIN_COLS:
                continue
            if row[COL_SITE].strip():
                current_site = row[COL_SITE].strip()

            x = row[COL_X].strip().replace(',', ' ')
            y = row[COL_Y].strip().replace(',', ' ')
            z = row[COL_Z].strip().replace(',', ' ')

            if not x or not y or not z:
                continue
            if '3D' not in row[COL_DESC].strip():
                continue # тільки 3D VolumeView записи

            try:
                records.append({
                    'patient_id': patient_id,
                    'site': current_site,
                    'date': row[COL_DATE].strip(),
                    'time': row[COL_TIME].strip(),
                    'X_cm': float(x), # RL
                    'Y_cm': float(y), # CC
                    'Z_cm': float(z), # AP
                })
            except ValueError:
                continue
    return records

# == КРОК 2 – РОЗРАХУНОК  $\Sigma$  ТА  $\sigma$  ==
def compute_errors(records):
    # Методологія van Herk (2000):
    #  $m_i$  = середнє зміщення пацієнта  $i$  (систематична похибка пацієнта)
    #  $\sigma_i$  = SD зміщень пацієнта  $i$  (випадкова похибка пацієнта)
    #  $\Sigma$  =  $\sqrt{\text{mean}(m_i^2)}$  (систематична похибка популяції)
    #  $\sigma$  =  $\sqrt{\text{mean}(\sigma_i^2)}$  (випадкова похибка популяції)
    #  $M_{PTV} = 2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma$  (маржа PTV за ван Херком)

    by_patient = defaultdict(list)
    for r in records:
        by_patient[r['patient_id']].append(r)

```

```

filtered = {pid: recs for pid, recs in by_patient.items()
            if len(recs) >= MIN_FRACTIONS}

per_patient_rows = []
all_means = {'X': [], 'Y': [], 'Z': []}
all_sigmas = {'X': [], 'Y': [], 'Z': []}

for pid, recs in filtered.items():
    x_vals = [r['X_cm'] for r in recs]
    y_vals = [r['Y_cm'] for r in recs]
    z_vals = [r['Z_cm'] for r in recs]
    n = len(recs)

    mx = np.mean(x_vals) # m_i RL
    my = np.mean(y_vals) # m_i CC
    mz = np.mean(z_vals) # m_i AP

    sx = np.std(x_vals, ddof=1) if n > 1 else 0.0 #  $\sigma_i$  RL
    sy = np.std(y_vals, ddof=1) if n > 1 else 0.0 #  $\sigma_i$  CC
    sz = np.std(z_vals, ddof=1) if n > 1 else 0.0 #  $\sigma_i$  AP

    per_patient_rows.append({
        'patient_id': pid, 'N_fractions': n,
        'm_i_RL': round(mx, 4), 'sigma_i_RL': round(sx, 4),
        'm_i_CC': round(my, 4), 'sigma_i_CC': round(sy, 4),
        'm_i_AP': round(mz, 4), 'sigma_i_AP': round(sz, 4),
    })

    for axis, m, s in [('X', mx, sx), ('Y', my, sy), ('Z', mz, sz)]:
        all_means[axis].append(m)
        all_sigmas[axis].append(s)

# — Групові  $\Sigma$ ,  $\sigma$  та маржа PTV —————
group_rows = []
for axis, label in [('X', 'RL'), ('Y', 'CC'), ('Z', 'AP')]:
    Sigma = np.sqrt(np.mean(np.array(all_means[axis]) ** 2))
    sigma = np.sqrt(np.mean(np.array(all_sigmas[axis]) ** 2))
    ptv = 2.5 * Sigma + 0.7 * sigma # формула ван Херка

    group_rows.append({
        'direction': label,
        'N_patients': len(all_means[axis]),
        'Sigma_mm': round(Sigma * 10, 3),
        'sigma_mm': round(sigma * 10, 3),
        'PTV_van_Herk_mm': round(ptv * 10, 2),
    })

return per_patient_rows, group_rows, filtered

# == ГОЛОВНА ФУНКЦІЯ ==
def main():

```

```

folder      = Path(DATA_FOLDER)
csv_files   = sorted(folder.glob('*.csv'))

all_records = []
for f in csv_files:
    recs = parse_file(str(f))
    print(f'   {f.name:35s} -> {len(recs)} записів 3D')
    all_records.extend(recs)

per_patient, group_errors, _ = compute_errors(all_records)
save_shifts(all_records, OUTPUT_SHIFTS)
save_errors(per_patient, group_errors, OUTPUT_ERRORS)

if __name__ == '__main__':
    main()

```

*Лістинг Б.1. Базовий модуль обробки СВСТ-даних (cbct\_v1\_prostate.p*

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. ICRU Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU, 1993. 72 p.
2. ICRU Report 83. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). J. ICRU. 2010. Vol. 10, No. 1. Oxford University Press, 2010. DOI: 10.1093/jicru/ndq002
3. Webb S. The physical basis of IMRT and inverse planning. Br. J. Radiol. 2003. Vol. 76, No. 910. P. 678–689. DOI: 10.1259/bjr/65676879
4. 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. 2002. Vol. 53, No. 5. P. 1337–1349. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02884-5
5. Elekta AB. XVI R5.0.7 Harmony: X-ray Volume Imaging User Manual. Stockholm: Elekta AB, 2019.
6. Van Herk M., Remeijer P., Rasch C., Lebesque J. V. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 47, No. 4. P. 1121–1135. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00518-6
7. Dawson L. A., Sharpe M. B. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. Lancet Oncol. 2006. Vol. 7, No. 10. P. 848–858. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0274
8. Verellen D., De Ridder M., Linthout N. et al. Innovations in image-guided radiotherapy. Nat. Rev. Cancer. 2007. Vol. 7, No. 12. P. 949–960. DOI: 10.1038/nrc2288
9. Youssoufi M. A., Bougtib M., Douama S. et al. Evaluation of PTV margins in IMRT for head and neck cancer and prostate cancer. J. Radiother. Pract. 2021. Vol. 20, No. 1. P. 114–119. DOI: 10.1017/S1460396919000931
10. Stroom J. C., de Boer H. C., Huizenga H., Visser A. G. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage

probability. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. Vol. 43, No. 4. P. 905–919. DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00468-4

11. Parker B. C., Shiu A. S., Maor M. H. et al. PTV margin determination in conformal SRT of intracranial lesions. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2002. Vol. 3, No. 3. P. 176–189. DOI: 10.1120/jacmp.v3i3.2561

12. ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU, 1999. 52 p.

13. Bortfeld T., Jiang S. B., Rietzel E. Effects of motion on the total dose distribution. *Semin. Radiat. Oncol.* 2004. Vol. 14, No. 1. P. 41–51. DOI: 10.1053/j.semradonc.2003.10.011

14. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 2004. Vol. 14, No. 1. P. 52–64. DOI: 10.1053/j.semradonc.2003.10.003

15. Korreman S. S. Motion in radiotherapy: photon therapy. *Phys. Med. Biol.* 2012. Vol. 57, No. 23. P. R161–R191. DOI: 10.1088/0031-9155/57/23/R161

16. Kang H. et al. Accurate positioning for head and neck cancer patients using 2D and 3D image guidance. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2011. Vol. 12, No. 1. DOI: 10.1120/jacmp.v12i1.3270

17. Pang E. P. P., Knight K., Paddick I. et al. Quantification and assessment of interfraction setup errors based on cone beam CT and determination of safety margins for radiotherapy. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, No. 3. P. e0150665. DOI: 10.1371/journal.pone.0150326

18. Borst G. R., Sonke J. J., Betgen A. et al. Kilo-voltage cone-beam computed tomography setup measurements for lung cancer patients; first clinical results and comparison with electronic portal-imaging device. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68, No. 2. P. 555–561. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.014

19. Namyśl-Kaletka A., Tomsej M., Korgul K. et al. PTV margin calculation for head and neck patients treated with VMAT: a systematic literature review. *Radiother. Oncol.* 2022. Vol. 170. P. 193–205. DOI: 10.1017/S1460396921000546.

20. Zapatero A., García-Vicente F., Martín de Vidales C. et al. Long-term results after high-dose radiotherapy and adjuvant hormones in prostate cancer. *Radiat. Oncol.* 2011. Vol. 6. P. 168. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1975
21. Boyer M. J. et al. Toxicity and QoL report of a phase II study of SBRT for low and intermediate risk prostate cancer. *Radiat. Oncol.* 2017. Vol. 12. P. 12. DOI: 10.1186/s13014-016-0758-8
22. Erraoudi M., Bouzekraoui Y., Asmi H., Bentayeb F. CTV to PTV margins based on CBCT method for prostate cancer of patients treated with VMAT technique. *Iran. J. Med. Phys.* 2023. Vol. 20, No. 5. P. 266–272. DOI: 10.22038/ijmp.2022.61725.2041
23. Boda-Heggemann J. et al. kV cone-beam CT-based IGRT: a clinical review. *Strahlenther. Onkol.* 2011. Vol. 187. P. 284–291. DOI: 10.1007/s00066-011-2236-4
24. Létourneau D., Martinez A. A., Lockman D. et al. Assessment of residual error for online cone-beam CT-guided treatment of prostate cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62, No. 4. P. 1239–1246. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.035
25. Klein E. E., Hanley J., Bayouth J. et al. Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators. *Med. Phys.* 2009. Vol. 36, No. 9. P. 4197–4212. DOI: 10.1118/1.3190392
26. Hirose Y., Nakamura M., Tomita T. et al. Evaluation of different set-up error corrections on dose-volume metrics in prostate IMRT using CBCT images. *J. Radiat. Res.* 2014. Vol. 55, No. 5. P. 966–975. DOI: 10.1093/jrr/rru033
27. Arumugam S., Wong K., Do V., Sidhom M. Reducing the margin in prostate radiotherapy: optimizing radiotherapy with a general-purpose linear accelerator using an in-house position monitoring system. *Front. Oncol.* 2023. Vol. 13. Article 1116999. DOI: 10.3389/fonc.2023.1116999
28. Moseley D. J., White E. A., Wiltshire K. L. et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int. J. Radiat.*

Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 67, No. 3. P. 942–953. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.039

29. Skarsgard D., Cadman P., El-Gayed A. et al. Planning target volume margins for prostate radiotherapy using daily electronic portal imaging and implanted fiducial markers. *Radiat. Oncol.* 2010. Vol. 5. P. 52. DOI: 10.1186/1748-717X-5-52

30. Haekal M., Arimura H., Hirose T. A. et al. Computational analysis of interfractional anisotropic shape variations of the rectum in prostate cancer radiation therapy. *Phys. Med.* 2018. Vol. 46. P. 168–179. DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.12.019

31. Taylor A., Powell M. E. B. An assessment of interfractional uterine and cervical motion: implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer. *Radiother. Oncol.* 2008. Vol. 88, No. 2. P. 250–257. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.04.016

32. Groher M. et al. An IGRT margin concept for pelvic lymph nodes in high-risk prostate cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2017. DOI: 10.1007/s00066-017-1182-1

33. Yao L., Zhu L., Wang J. et al. Positioning accuracy during VMAT of gynecologic malignancies and the resulting dosimetric impact by a 6-degree-of-freedom couch in combination with daily kilovoltage cone beam computed tomography. *Radiat. Oncol.* 2015. Vol. 10. Article 104. DOI: 10.1186/s13014-015-0412-x

34. Patni, Nidhi; Burela, Nagarjuna; Pasricha, Rajesh<sup>1</sup>; Goyal, Jaishree; Soni, Tej Prakash; Kumar, T. Senthil; Natarajan, T.. Assessment of three-dimensional setup errors in image-guided pelvic radiotherapy for uterine and cervical cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography and its effect on planning target volume margins. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 13(1):p 131-136, Jan–Mar 2017. | DOI: 10.4103/0973-1482.199451

35. Mahantshetty et al. IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2021 Jul;160:273-284. doi: 10.1016/j.radonc.2021.05.010.

36. van de Schoot A. J. et al. Dosimetric advantages of a clinical daily adaptive plan selection strategy for cervical cancer. *Acta Oncol.* 2017. Vol. 56. P. 667–674. DOI:10.1080/0284186X.2017.1287949

37. Pötter R., Georg P., Dimopoulos J. C. A. et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100, No. 1. P. 116–123. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.07.012

38. Guckenberger M., Richter A., Krieger T., Wilbert J., Baier K., Flentje M. Is a single arc sufficient in volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for complex-shaped target volumes? *Radiother Oncol.* 2009. Vol. 93, No. 2. P. 259–265.

39. Lim K., Small W., Portelance L. et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 79, No. 2. P. 348–355. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.075

40. Yan D., Vicini F., Wong J., Martinez A. Adaptive radiation therapy. *Phys. Med. Biol.* 1997. Vol. 42, No. 1. P. 123–132. DOI: 10.1088/0031-9155/42/1/008

41. Sonke J. J., Belderbos J. Adaptive radiotherapy for lung cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2010. Vol. 20, No. 2. P. 94–106. DOI: 10.1016/j.semradonc.2009.11.003

42. Sonke JJ, Aznar M, Rasch C. Adaptive Radiotherapy for Anatomical Changes. *Semin Radiat Oncol.* 2019;29(3):245-257. DOI: 10.1016/j.semradonc.2019.02.007

43. van de Schoot A. J. et al. Dosimetric advantages of a clinical daily adaptive plan selection strategy for cervical cancer. *Acta Oncol.* 2017. Vol. 56. P. 667–674. DOI:10.1080/0284186X.2017.1287949

44. Murthy V., Master Z., Adurkar P. et al. Plan of the day for bladder cancer adaptive radiotherapy for bladder cancer using helical tomotherapy. *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 99, No. 1. P. 65–71. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.01.027

45. Kong V, Hansen VN, Hafeez S. Image-guided Adaptive Radiotherapy for Bladder Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021 Jun;33(6):350-368. doi: 10.1016/j.clon.2021.03.023. PMID: 33972024.

46. Abubakar A., Zamri N. A. M., Shaukat S. I., Mohd Zin H. Automated algorithm for calculation of setup corrections and planning target volume margins for offline image-guided radiotherapy protocols. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2021. Vol. 22, No. 7. P. 137–146. DOI: 10.1002/acm2.13291

47. Engelsman M., Damen E. M. F., De Jaeger K. et al. The effect of breathing and set-up errors on the cumulative dose to a lung tumor. *Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 60, No. 1. P. 95–105. DOI: 10.1016/S0167-8140(01)00349-8

48. Tukey J. W. Comparing individual means in the analysis of variance. *Biometrics.* 1949. Vol. 5, No. 2. P. 99–114. DOI: 10.2307/3001913

49. Levene H. Robust tests for equality of variances. *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling*. Stanford University Press, 1960. P. 278–292.

50. Stroom J. C., Heijmen B. J. M. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiother. Oncol.* 2002. Vol. 64, No. 1. P. 75–83. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00140-8

51. Maund I. F., Benson R. J., Fairfoul J. et al. Image-guided radiotherapy of the prostate using daily CBCT: the feasibility and likely benefit of implementing a margin reduction. *Br. J. Radiol.* 2014. Vol. 87, No. 1044. P. 20140459. DOI: 10.1259/bjr.20140459