

Dr. Kovács Péter

KÉPVEZÉRELT SUGÁRTERÁPIA

SZÉCHENYI 



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

© Dr. Kovács Péter – 2020.

A tankönyv az EFOP-3.4.3-16-2016-00005 Korszerű egyetem a modern városban: Értékközpontúság, nyitottság és befogadó szemlélet egy 21. századi felsőoktatási modellben pályázat támogatásával készült.

Lektorálta: Simon Mihály

ISBN: 978-963-429-665-2

Kiadja: Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Pécs, 2020.

Tartalom

| | |
|---|----|
| 1. Előszó | 4 |
| 2. Besugárzási technikák | 5 |
| 2.1. 1D besugárzás | 5 |
| 2.2. 2D besugárzás | 6 |
| 2.3. 3D besugárzás | 7 |
| 2.4. A besugárzási technikák osztályozása..... | 9 |
| 3. A céltérfogat meghatározása | 10 |
| 4. A biztonsági margók meghatározása..... | 12 |
| 4.1. A mozgási biztonsági margó (CTV → ITV)..... | 12 |
| 4.2. A beállítási biztonsági margó (ITV → PTV)..... | 12 |
| 5. IGRT protokollok..... | 14 |
| 5.1. Az on-line IGRT..... | 14 |
| 5.2. Off-line IGRT..... | 14 |
| 5.2.1. NAL protokoll..... | 14 |
| 5.2.2. SAL protokoll..... | 15 |
| 6. Szervmozgás monitorozás..... | 17 |
| 6.1. Légzéskapuzás..... | 17 |
| 6.2. Marker követés..... | 18 |
| 6.3. Suface matching..... | 20 |
| 7. A képvezérelt sugárterápia eszközei | 21 |
| 7.1. Hagyományos Röntgen-film | 21 |
| 7.2. EPID | 22 |
| 7.3. Ultrahang..... | 23 |
| 7.4. Röntgen felvétel-pár..... | 24 |
| 7.5. CT..... | 24 |
| 7.5.1. CT-on-rail..... | 25 |
| 7.5.2. Conebeam CT..... | 25 |
| 8. Zárszó | 28 |

Rövidítések jegyzéke

| | |
|--------|--|
| 3D-CRT | háromdimenziós, konformális sugárterápia (conformal radiation therapy) |
| BAT | B-mode Acquisition and Targeting |
| CBCT | Cone-beam Computed Tomography |
| CT | Computed Tomography |
| CTV | Clinical Target Volume |
| DRR | Digitally Reconstructed Radiograph |
| EPID | Electronic Portal Imaging Device |
| GTV | Gross Tumour Volume, a makroszkópos daganat |
| ICRU | International Commission on Radiation Units and Measurements |
| IGRT | image guided radiation therapy, képvezérelt sugárterápia |
| IMRT | intensity modulated radiation therapy, intenzitásmodulált sugárterápia |
| ITV | Internal Target Volume |
| MLC | multileaf-collimátor |
| PTV | Planning Target Volume |
| SAD | forrás-tengely távolság (source-axis distance) |
| SSD | forrás-felszín távolság (source-skin distance) |
| VMAT | térfogati modulált ívterápia (volumetric modulated arc therapy) |

1. Előszó

A daganatos betegek sugárkezelése több évtizedes múlttal rendelkezik. A teleterápiában kezdetben ortovoltos és Röntgen-besugárzók készülékeket alkalmaztak. Nagy előre lépést jelentettek a hetvenes-nyolcvanas években, illetve a kilencvenes évek elején a sugárterápiás ellátó helyeken üzembe állított, sugárforrásként ^{60}Co izotópot használó kobaltbesugárzó készülékek, melyekkel lehetővé vált a megavolt terápia. A nyolcvanas-kilencvenes években számos helyen vásároltak lineáris gyorsítókat, melyek radioaktív izotóp sugárforrás nélkül is képesek mesterséges úton előállítani megavoltos energiájú foton- és elektronsugár nyalábokat. A számítástechnika fejlődésének köszönhetően már a múlt század utolsó évtizedében is, de főként az ezredfordulót követően számítógépes besugárzás-tervező rendszerek álltak üzembe nagy számban, s így megnyílt a lehetőség a napjainkban is rutinszerűen alkalmazott háromdimenziós, konformális sugárterápiás besugárzás tervezésére, és kivitelezésére. Lehetőségessé vált továbbá, és 2010 után széles körben elterjedt az ún. intenzitás modulált, valamint a térfogati modulált sugárterápia és ívterápia. (IMRT, VMAT) is. A kezelési eredmények összehasonlíthatóságának igénye és a technológia bonyolultságának fokozódása nemzetközi szinten szükségessé tette az irányadó protokollok kidolgozását. Az egyre precízebb kezelések pontosabb, standardizált céltérfogat meghatározást, dózis előírást, dózisszámítást és dózismérést tettek szükségessé. Az elmúlt években rohamosan fejlődő képvezérelt sugárterápia (IGRT) lehetővé tette a pontosság további növelését. Jelen jegyzetben e technika elméleti hátterét, gyakorlati megvalósításának lehetőségeit, és eszközeit foglaljuk össze.

2. Besugárzási technikák

2.1. 1D besugárzás

Az egydimenziós besugárzás tervezés a szó mai értelmében nem tekinthető valódi tervezési eljárásnak, inkább csak dózisszámításnak. Ezt az eljárást általában egyszerű, ám gyorsan kivitelezendő sugárkezelések esetén alkalmazzák (bőrfelszíni betegségek, ízületi degeneratív betegségek, sürgősségi palliatív csontbesugárzások, stb.).

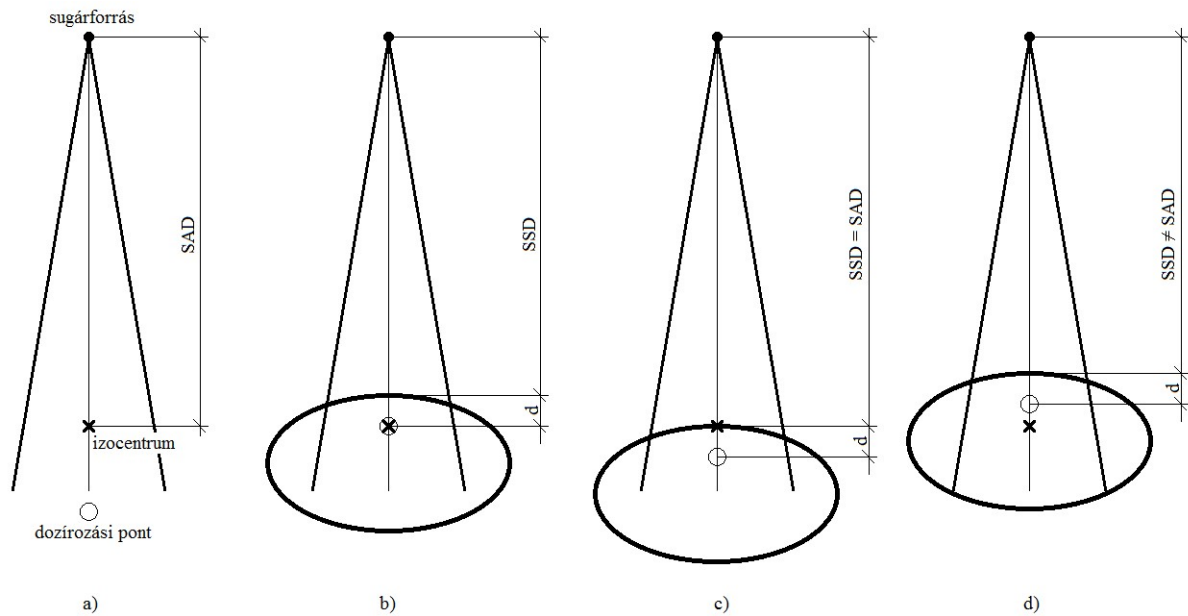
Első lépésként a kezelőorvos kijelöli a dózis előírás pontját, mely a betegben, leggyakrabban a kezelendő terület geometriai közepén elhelyezkedő pont. Helyzetét és a bőrfelszíntől mért mélységét (d , kezelési mélység) egyszerű kétirányú Röntgen-átvilágítással, esetleg CT felvétel alapján határozzuk meg. Ezt követi a szükséges mezőméret (X és Y , hossz és szélesség) megállapítása, mely szintén az említett képalkotók alapján lehetséges. Végül definiálásra kerül az előírt frakciódózis nagysága (D).

A beteg pozícionálása történhet izocentrikusan, vagy fix forrás-felszín távolsággal (fix SSD). Erről szintén a kezelőorvos dönt, mert a mezőméretet és kezelési mélységet a választott pozícionálási mód függvényében írjuk le. Az izocentrikus beállításnál a besugárzó kép izocentruma a dóziselőírás pontjába kerül, a forrás felszín távolság ekkor a készülék forrás-tengely távolságának (SAD) és a dozírozási mélységnek (d) a különbségeként adódik. Az SAD a gép geometriai jellemzője, adott állandó érték, lineáris gyorsítóknál jellemzően 100 cm.

$$SSD = SAD - d$$

Fix SSD-s beállításnál az izocentrum a fősugár belépési pontjába, a bőrfelszínre kerül. Ebből következően ekkor az SSD megegyezik az SAD -vel.

Lehetőség van ún. kevert módú beállításra, amikor egy adott SSD érték szerint pozícionáljuk a beteget, és így az izocentrum nem feltétlenül a dozírozási pontba kerül. Az egyes beállítási módok az alábbi ábrán láthatóak.



1. ábra

a) a besugárzás geometriája; b) izocentrikus beállítás;

c) fix SSD-s beállítás; d) kevert módú beállítás

A fenti adatok (SSD, d , X , Y , D) ismeretében, valamint besugárzókészülék üzembe helyezésekor elvégzett ún. bemérés során felvett mérési adatok alapján kiszámítható a szükséges besugárzási idő.

A módszer előnye, hogy gyors és kicsi az erőforrás igénye, hiszen nem igényel feltétlenül bonyolult képalkotást, kontúrozást, besugárzás tervezést, ellenőrző mérést. Hátránya viszont, hogy a leadott dózis pontosan kizárólag a dozírozási pontban ismert, a környező szövetek dózisa csak becsülhető, a térfogati dózisokról pedig jóformán semmilyen megbízható információt tudunk. Ezért 1D dózisszámítást kizárólag olyan esetben használunk, ahol a besugárzandó terület jól körülhatárolható, a környező védendő szervek és szövetek pedig biztosan elkerülhetőek.

2.2. 2D besugárzás

A 2D besugárzásnak manapság csupán történeti jelentősége van, ezért részletesen nem tárgyaljuk. Lényege, hogy kis számítógép kapacitás esetén is lehetőség volt néhány axiális CT szeleten pontosan kiszámítani és megjeleníteni a besugárzás során kialakuló dóziseloszlást. E módszer jellemzően a '90-es években volt elterjedt, amikor a számítógépek sebessége több nagyságrenddel elmaradt a mai eszközökétől. A klinikai rutinban el nem fogadhatóan hosszú ideig (akár napokig) tartott volna a betegről készült minden axiális szeleten kiszámítani a dóziseloszlást, ezért a számításba vont szeletek számát 3-5-re korlátozták.

A módszer előnye, hogy sokkal pontosabb képet ad a besugárzott térfogatban kialakuló dóziseloszlásról, bár az egyes szervek teljes térfogati relatív dózisait még mindig csak becsülni lehetett.

További hátránya, hogy a korszaknak megfelelően filmre készült CT szeleteket kézi módszerrel digitalizálni kellett, valamint szükségessé vált a kontúrozás és a számítógépes számolás, ami további jelentős erőforrásokat és időt igényelt.

A számítástechnika fejlődésével, a számítási sebesség ugrásszerű növekedésével a 2D tervezési módszer kiveszett a klinikai rutinból, helyét teljes mértékben átvette a 3D besugárzás tervezés.

2.3. 3D besugárzás

A 3D besugárzási technika és besugárzás tervezés minden esetben egy több lépcsős, összetett, erőforrás és időigényes folyamat. A besugárzandó térfogatnak megfelelően CT felvételt, illetve egyéb képalkotó modalitású leképezést kell készíteni a beteg anatómiájának feltérképezése céljából. A felvételek készítése és tárolása digitálisan, számítógépes adatbázisban történik. A céltérfogatot és a védendő szerveket a kontúrozási folyamat során kell kijelölni. A céltérfogatra előírt dózis elvárt homogenitással történő leadását, a rizikószervek maximális védelme mellett térbeli számítógépes modellen, minden rendelkezésre álló axiális szeleten, a részecske-transzportot is figyelembe véve, összetett számítási algoritmussal lehet biztosítani. A teljes térbeli dózisszámítás nagy előnye, hogy minden egyes képi voxelre ismert az ott leadott dózis, így a védendő szerve és a céltérfogat minden pontjában pontos dózisérték áll rendelkezésre, melyből összegzés, valamint statisztikai módszerekkel relatív térfogati dóziseloszlás számolható, és elemezhető.

A 3D besugárzások legrégebbi, de mai napig is klinikai létjogosultsággal rendelkező típusa a konformális módszer. A besugárzás során használt sugármezők irányát, súlyát, méretét, alakját, és az esetleges mezőmódosító eszközöket a beteg térbeli digitális rekonstrukciója alapján a tervezést végző fizikus állítja be a tervezőrendszerben. Ezt követi a dózisszámítás, majd a terv dozimetriai jellemzőinek értékelése, szükség esetén a terv módosítása, finomítása. Ez az úgynevezett „forward” tervezési eljárás.

A legkorszerűbb és egyben legkomplexebb besugárzási technika az intenzitás modulált besugárzás (IMRT). A tervezés itt már „inverz” eljárással történik: a meghatározott dóziskritériumokat egy optimalizáló modulba töltjük, majd a tervezőrendszer az optimalizáló algoritmus segítségével létrehozza az előírások teljesítéséhez szükséges mezőket és a egyes mezők nyálábintenzitásának modulációs sémáját. Ezt követi a dózisszámítás és a kiértékelés.

Ha módosításra van szükség, akkor az a bemenő elvárt paraméterek változtatásával lehetséges, a mezőket vagy a modulációs sémát kézzel megváltoztatni azok összetettsége miatt általában nem célravezető, egyes esetekben nem is lehetséges.

A technológia történeti fejlődése során e technikák közül először az állómezős IMRT technikák jelentek meg. A nyalábmodulációt a besugárzógép fejében található ún. multileaf-collimátorral (MLC) lehet létrehozni. Az MLC egy sugárelnyelő lamellákból álló, elektronikusan mozgatható és formázható kollimátor-rendszer.



2. ábra: multi-leaf kollimátor¹

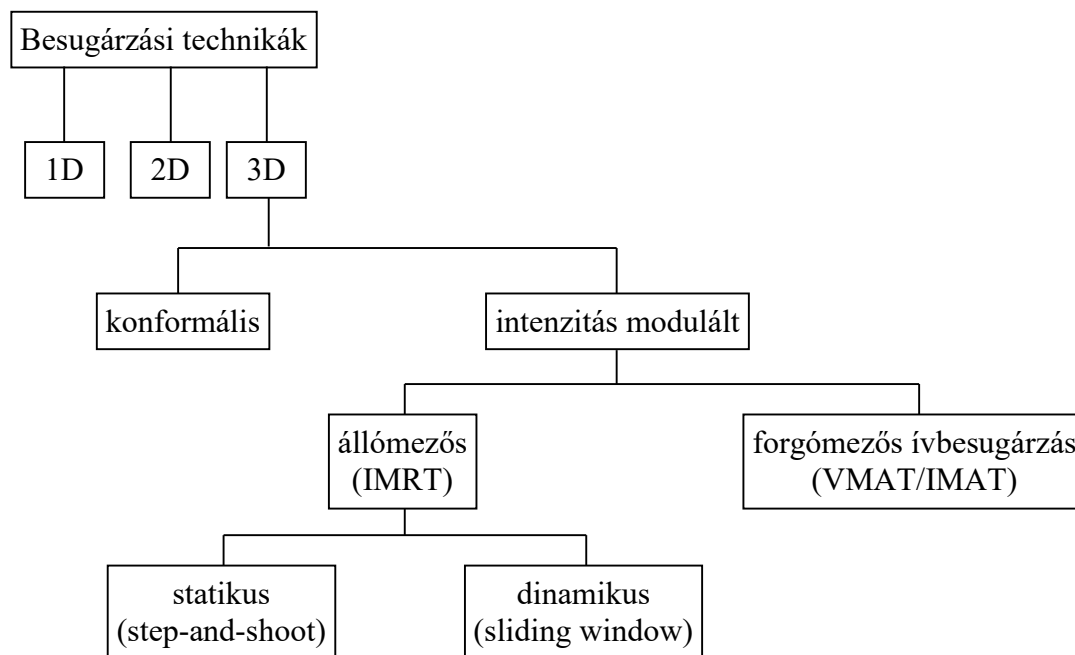
Az intenzitás moduláció létrehozható statikus (step-and-shoot), vagy dinamikus (sliding window) eljárással (időrendben ezek ilyen sorrendben jelentek meg). Az előbbi esetben a mező egyes részeire irányított kisebb almezőket irányítunk, melyekből további dózis tudunk leadni. Az egyes almezők közötti MLC átállítás alatt a sugármenet szünetel, ezért lép-majd-lő módon történik a besugárzás. A mező egyes részein így összesen más-más intenzitással kerül kiszolgáltatásra a dózis. A második esetben az MLC lamellái a sugármenet során folyamatos mozgásban vannak, a szemben álló lamella párok által aktuális nyitva hagyott vékony ablakok szélességét, nyílásának és záródásának sebességét a lamellák sebességének változtatásával tudjuk befolyásolni. A mező az egymás mellett elhelyezkedő csúszó ablakokból tevődik össze.

Az intenzitás modulált kezelések legkorszerűbb, és napjainkban elterjedt módja a forgómezős intenzitás modulált besugárzás, más néven a térfogati modulált ívterápia (VMAT). Habár külön névvel illetjük, logikailag minden VMAT kezelés tulajdonképpen IMRT kezelést. Történeti okokból azonban IMRT alatt az állómezős technikákat, VMAT (IMAT, RapidArc) alatt a forgómezős ívbesugárzásos technikákat szokás érteni. VMAT kezelés során a besugárzógép folyamatos körülfordulást végez a beteg körül, közben folyamatos a sugármenet és az MLC előre megtervezett, összetett mozgása. A forgás szögsebessége és a

nyaláb dózisteljesítménye menet közben nem állandó, a tervezőrendszer által meghatározott módon változik.

2.4. A besugárzási technikák osztályozása

Az alábbi diagram mutatja a fent említett besugárzási technikák egymással való viszonyát és besorolásukat.



3. ábra: a besugárzási technikák osztályozása

Ahogy az elmúlt évtizedekben egyre összetettebb besugárzási technikák fejlődtek ki és kerültek a mindennapi klinikai rutinban, úgy vált egyre hangsúlyosabbá a beteg pozícionálásának pontossága. Míg a '60-as '70-es években a centiméteres pontosságú beállítás kielégítő volt, napjainkban a 2-3 milliméteres pontosság már általános elvárás, egyes esetekben akár a szubmilliméteres pozícionálás igénye is megjelenik. Ez a kihívás sorra hívta életre a képvezérelt sugárterápia módszereit, és szükségessé tette az megfelelő képalkotó technológiák kifejlesztését.

3. A céltérfogat meghatározása

A daganatos betegek korszerű, 3D-CRT, IMRT vagy VMAT sugárkezelésének fontos fázisa a céltérfogat alakjának és kiterjedésének pontos meghatározása. Az ICRU 50 és 62 nemzetközi protokollok rögzítik a céltérfogat nevezékτανát.²

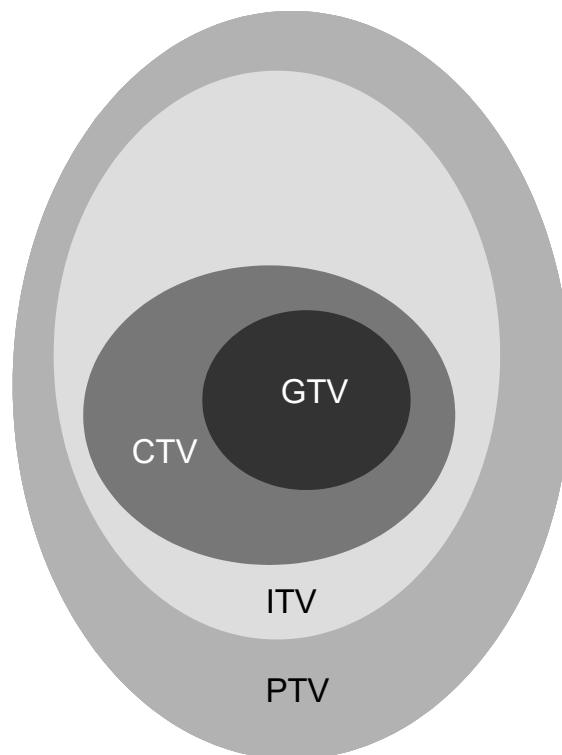
A védendő szervek és kezelendő területek kijelöléséhez, valamint a besugárzás megtervezése során a dózisszámításhoz metszetképkeltő eljárások használata feltétlenül szükséges. Ez elsősorban CT és MRI, ritkábban PET-CT, SPECT-CT felvétel készítését jelenti. CT felvételezésre a dózisszámítás elvégzéséhez is feltétlenül szükség van. Ennek oka, hogy a CT-felvételezés és a terápiás besugárzás során ugyanaz a fizikai kölcsönhatási dominál, (Compton-szórás), s így a CT felvétel tartalmazza a szövetek elektron-denzitás térképét, mely alapján kiszámítható a sugárzás által leadott energia elnyelődésének eloszlása, vagyis a dóziseloszlás. A képek számítógépes kontúrozó és besugárzás tervező programokkal kerülnek feldolgozásra. Minden egyes szeleten körül kell rajzolni a védendő szerveket és a besugárzandó területet. Így végül elkészíthető a páciens egyedi, háromdimenziós számítógépes rekonstrukciója.



4. ábra: 3D rekonstrukció³

A céltérfogat meghatározása több lépcsőben történik. Először a metszetképeken látható makroszkópos tumort kell körberajzolni, ez a GTV. A daganat szövettani típusától, jellegétől függő mértékben a GTV-t ki kell egészíteni a metszetképeken nem látható, de ismert környezeti mikroszkópos terjedés, és az érintett lokoregionális nyirokcsomók figyelembe

vételével. Az így meghatározott térfogat a CTV, mely magában foglal minden olyan területet, melyet a terápiás dózissal el kell látni. A CTV helyzete azonban nem stabil a szervezeten belül, a belsőszerv-mozgások hatására elmozdulhat. A lehetséges mozgásokat figyelembe véve kell meghatározni a mozgási biztonsági margót, melyet a CTV köré kell rajzolni, így kialakítva az ITV-t. Az ITV helyzete a szervezeten belül már stabil, ám a beteg kézi beállítása a napi pozícionálás során csak bizonyos hibával lehetséges. Ezért a napi beállítási hibát az ITV köré rajzolt biztonsági margóval kell figyelembe venni, és így kialakítani a végleges tervezési céltérfogatot, vagyis a PTV-t. Csak a teljes PTV terápiás dózissal való ellátása biztosítja a valóban kóros CTV kezelését.



5. ábra: céltérfogatok³

Látható, hogy az alkalmazandó biztonsági margók miatt számos ép szövetet is be kell sugaroznunk, amely növeli nem kívánt mellékhatások kialakulásának kockázatát. Ezért törekedni kell a lehető legkisebb biztonsági margók használatára.

4. A biztonsági margók meghatározása

4.1. A mozgási biztonsági margó (CTV → ITV)

A mozgási biztonsági margó meghatározásakor figyelembe kell venni a CTV helyzetének megváltozását kiváltó belsőszerv-mozgás jellegét és mértékét.

Az CTV elmozdulása lehet ciklikus és véletlenszerű. Ciklikusan mozog például egy tüdődaganat a lélegzetvétel hatására. Véletlenszerűen mozdulhat el például egy prosztata daganat a húgyhólyag és a rectum telítettsége, mozgása következtében.

Különböző irányokban különböző mértékű elmozdulásra lehet számítani. Egy mediastinalis daganat inkább posteroanterior irányban, míg egy alsólebenyi tumor inkább caudocranialis irányban mozog a lélegzetvétel hatására.

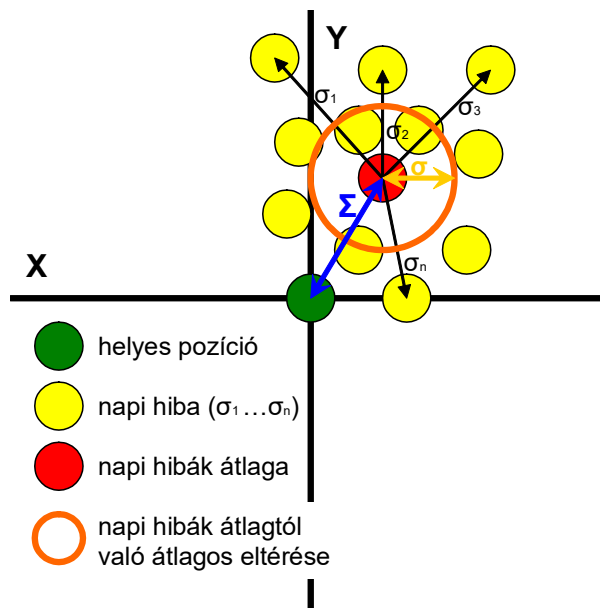
A mozgás mértéke nagyban függ a CTV szervezeten belüli elhelyezkedésétől. Egy koponyaűri lézió esetén gyakorlatilag nincs elmozdulás, míg egy tüdő, máj vagy vesedaganat több centiméteres amplitúdóval is mozoghat.

A mozgások mértékére vonatkozó klinikai kutatások számos helyen megtalálhatók a szakirodalomban.^{4,5,6,7,8,9,10}

4.2. A beállítási biztonsági margó (ITV → PTV)

A sugárkezelés folyamán a beteget minden kezelési napon pozicionálni kell a kezelőasztalon abban a fekvési helyzetben, amiben a céltérfogat meghatározáshoz és a besugárzás tervezéshez készített CT felvétel elkészítése során feküdt. A gyakorlatban a pozíció reprodukálhatóságát e célra készített fektető eszközök (fejrögzőtő párnák, kartámaszok, láb-, térd-, és karrögzőtők, egyedi termoplasztikus maszkok, vákuum matrac, stb.) segítik, ám néhány milliméteres beállítási hibával szinte minden fektetési pozícióban számolnunk kell.

A napi beállítási hibák átlagát szisztematikus hibának nevezzük, és Σ -val jelöljük. Ideális esetben a szisztematikus hiba mértéke nulla. A gyakorlatban ez általában nem teljesül. A napi beállítási hibák Σ -tól való átlagos eltérésének mértékét véletlenszerű hibának nevezzük és σ -val jelöljük.



6. ábra: szisztematikus és véletlenszerű hibák³

Az alkalmazandó beállítási biztonsági margó mértékét a szisztematikus és véletlenszerű hibák súlyozott összegeként kell meghatározni, figyelembe véve a konkrét beteg kezelésének ide vonatkozó Σ és σ értékeit.¹¹ Σ és σ mértéke függ az alkalmazott fektetést könnyítő eszközöktől, a pozicionálási technikától, a kezelési célrégiótól és a beteg geometriai jellemzőitől is, ezért ezeket minden sugárterápiás központban célszerű vizsgálni, mérni. Ha Σ és σ értékek egy betegség típus, kezelési metodika, fektetési elrendezés, alkalmazott eszköz, stb. együttesére egy adott terápiás központban már ismertek, akkor általánosan, kielégítő pontossággal használható az alábbi képlet, ahol a M az alkalmazandó beállítási biztonsági margó mértéke:¹²

$$M = 2,5\Sigma + 0,7\sigma$$

Ez a képlet a betegek 90 %-nak a dózis 95%-val való lefedettségét biztosítja, ennél magasabb konfidencia eléréséhez nagyobb, margók tartoznak.

A beállítási biztonsági margó mértékét tehát 3,6-szor nagyobb mértékben befolyásolja a szisztematikus hiba, mint a véletlenszerű hiba. Ezért elsősorban ennek csökkentésére kell törekedni. Számos korrekciós stratégia létezik, melyek két fő csoportba sorolhatók.

5. IGRT protokollok

5.1. Az on-line IGRT

Az első csoport az ún. on-line korrekciós stratégia, melynek lényege, hogy minden kezelési napon a kezelés megkezdése előtt meghatározzuk a beállítási hiba nagyságát, és korrigáljuk a beteg pozícióját a kezelőasztal lapjának elmozdításával. Így a szisztematikus hiba kiküszöbölése mellett a véletlenszerű hiba is korrigálható. Az alkalmazandó mozgási biztonsági margó mértéke csak a pozícionálási hiba meghatározásához használt eszköz pontosságától függ. A mai technikai lehetőségek mellett az így megmaradó pontatlanság egy nagyságrenddel kisebb, mint maga a korrigált hiba.

Az eljárás hátránya, hogy a képalkotás során kiszolgáltatott dózist a beteg a terápiás dózison felül minden nap megkapja. Ez ugyan két nagyságrenddel kisebb, mint a kezeléskor kapott frakciódózis, de mindenképp szem előtt kell tartani.

5.2. Off-line IGRT

A második csoportot az off-line korrekciós stratégiák alkotják. Előnyük, hogy az on-line protokollal összevetve kevesebb idő és munkaerő ráfordítást igényelnek, a véletlenszerű hibák korrigálását azonban nem teszik lehetővé. Ennek oka, hogy az off-line protokollok alapján nem feltétlenül kell minden kezelési napon képfelvételt készíteni, ami így kevesebb munkát igényel, ám elveszik a mindennapi információgyűjtés lehetősége. A szisztematikus beállítási hiba csökkentésére az off-line protokollok is kiválóan alkalmasak. A szakirodalomban több helyen megtalálható a különböző off-line korrekciós stratégiák leírása.^{13,14,15,16}

5.2.1. NAL protokoll

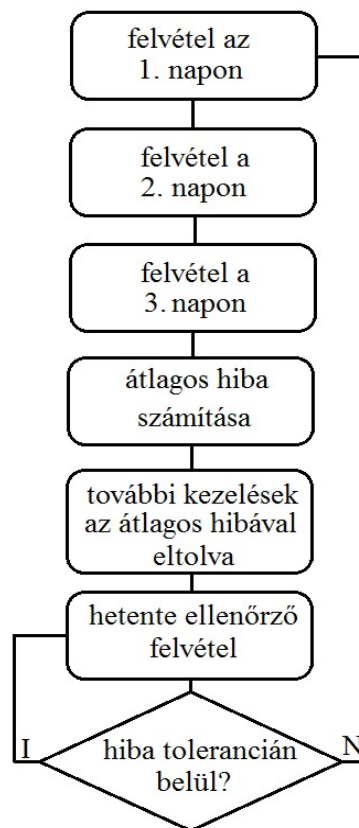
Az egyik off-line stratégia a beavatkozási szint nélküli (Non-Action Level) protokoll. A kezelés első három napján készítünk felvételt a beteg pozíciójáról, de ezeken a napokon a pozíciót nem korrigáljuk. A harmadik nap végén utólagosan elemezzük a felvételeket, és az kiszámítjuk egyes felvételeken mért beállítási hibák átlagát. Ezt az átlagértéket használjuk a további kezelési napokon, mint szükséges korrekciós eltolást. További felvételt a kezelés során már nem készítünk.

A módszer előnye, hogy kevés képalkotási időt igényel, a képek pedig utólag kerülnek elemzésre, így a teljes napi kezelési idő nem növekszik meg.

Hátránya, hogy a szisztematikus hibát korlátozott számú mérés alapján határozzuk meg, és nem alkalmazunk utólagos visszaellenőrzést ennek helyességéről, így ezt a hiba típust csak

részben korrigáljuk. E tulajdonság veszélyeinek csökkentése céljából hetente szokás ellenőző felvételt készíteni, és ha azon a meghatározott toleranciánál nagyobb beállítási hibát tapasztalunk, akkor újra kezdjük a háromnapos felvételezési ciklust, és új átlagot számítunk. A módszer további hátránya, hogy a véletlenszerű hibát egyáltalán nem képes csökkenteni.

A NAL protokoll folyamatábrája a következő:

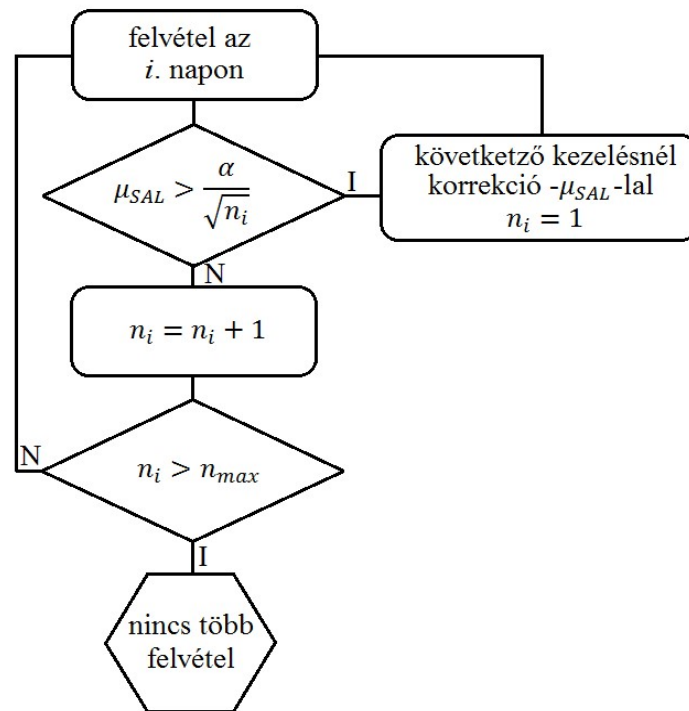


7. ábra: NAL protokoll

5.2.2. SAL protokoll

A másik off-line stratégia a csökkenő beavatkozási szintű (Shrinking Action Level) protokoll. Lényege, hogy a kezelési napon készítünk egy felvételt, majd egy előre meghatározott α határértéknek és kezelési nap (n_i) négyzetgyökének a hányadosát összevetjük a felvétel alapján megállapított napi hibával (μ_{SAL}). Ha a hányados a beavatkozási szint alatt marad, akkor a következő napon ismét felvételezünk és megismételjük a számítást és az összevetést, de ekkor már egyel emelt kezelési sorszámmal. Így a kezelési napok előre haladtával egyre szigorúbb beavatkozási szinttel dolgozunk. Ha a számított napi hiba nagyobb, mint az adott napra vonatkozó beavatkozási szint, akkor korrigáljuk a beteg pozícióját, és újra kezdjük a kezelési nap sorszámozást. Ha az előre meghatározott n_{max} felvételszám (kezelési nap)

eléréséig egyszer sem kellett korrigálnunk, akkor a felvételezési sorozatot megszakítjuk, és a kezelés hátralévő részén felvételt már nem készítünk. A SAL protokoll folyamatábrája a következő:



8. ábra: SAL protokoll

α és n_{max} megválasztásával lehetőség van a szisztematikus hiba csökkentésének mértékét, valamint a szükséges munkamennyiség nagyságát befolyásolni.

A módszer előnye, hogy kiküszöböli a túl korai beállítási hiba korrekciót, mely az első néhány mérésen alapulna, amikor az eltérésekért még jó rész a véletlenszerű hibák a felelősek, és nem a szisztematikus hiba.

Hátránya, hogy hatékonysága korlátozott, mert ha bekövetkezik a felvételezési ciklus újraindítása, akkor a korábbi felvételekből nyert információ elveszik.

A beállítási biztonsági margó az on-line és off-line korrekciós stratégiák alkalmazásával csökkenthető. Ezen technikák gyakorlati alkalmazásához szükség van a képvezérelt sugárterápia technológiájára és eszközeire.

6. Szervmozgás monitorozás

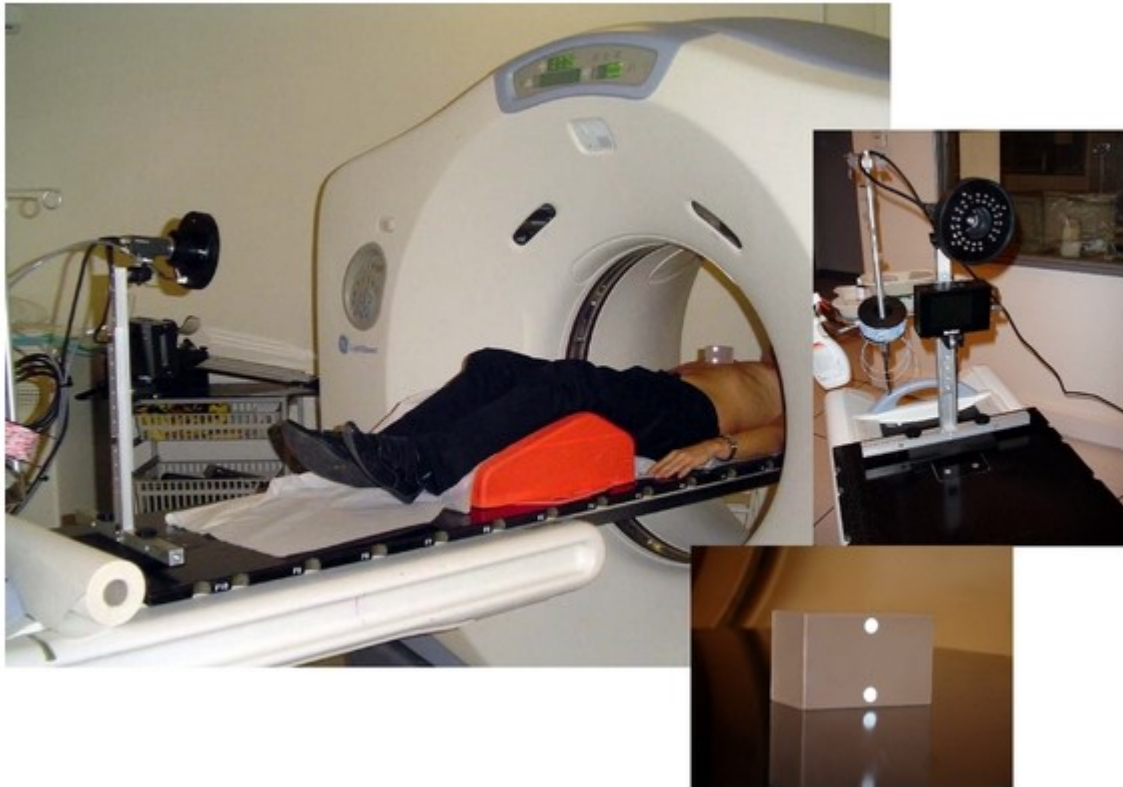
A fentiekben a beállítási biztonsági margóval foglalkoztunk, ám fontos kérdés a mozgási biztonsági margó csökkentése is. Ez utóbbi lehetségessé válik a szervmozgás monitorozásán és utánkövetésén alapuló kezelés-vezérléssel.

6.1. Légzéskapuzás

Kapuzást akkor alkalmazunk, amikor a besugarazandó tumor valamilyen periodikusan ismétlődő belsőszerv-mozgás hatására, azzal egy ütemben mozog. Legjellemzőbb példák a tüdő alsó-külső perifériás területein, illetve a májban vagy a hasnyálmirigyben elhelyezkedő kisméretű, szoliter daganat gócok. Ezek általában nem primer daganatok, hanem metastasisok, kezelésük 5-7 frakcióban 7-12 Gy frakciódózissal történik. Ha egy ilyen, legfeljebb 2-3 cm átmérőjű, 1,5-2 cm amplitúdójú mozgást végző gócot a mozgás során folyamatosan sugarnánk, akkor a választandó mozgási biztonsági margó nagysága összemérhető lenne a góc átmérőjével. Ekkor a szükségesnél 2-3-szor nagyobb térfogatot sugarnánk be, aminek fele-kétharmada tulajdonképpen normál szövet.

Ennek elkerülése végett a tumort csak kiválasztott pozícióban, a mozgást okozó légvételnél csak meghatározott fázisában sugarazzuk. Ez a szabadlégzés monitorozásával, és a légzési görbe alapján történő kapuzással valósul meg. Vagyis a sugárnyalábot csak akkor kapcsoljuk be, amikor a daganat épp a megfelelő pozícióban van.

A fekvő beteg mellkasra helyezett, infravörös tartományban visszaverő tárgy emelkedését és süllyedését egy infrakamerával megfigyelve lehetséges a légzési görbe felvétele. A kamerát és annak szoftverét összeköttetésbe hozzunk a besugárzó készülékkel. Így lehetővé válik a besugárzás vezérlése, a sugármenet megszakítása, kapuzása az infrakameráról érkező jelek, vagyis a beteg mellkasának mozgása alapján. Az alábbi ábrán egy ilyen infrakamera rendszer láthatunk.



9. ábra: légzéskapuzó infrakamera rendszer¹⁷

A tumor mozgásának megítéléséhez már besugárzás tervezéskor szükség van egy 4D CT felvételre. Ez egy olyan, általában 10 sorozatot tartalmazó CT felvétel készlet, melyet mozgóképszerűen le tudunk játszani. Ennek segítségével meg tudjuk határozni a góc kitérés amplitúdóját, valamint azt a légzési fázist (vagy fázisokat), amely(ek)ben majd a besugárzást el fogjuk végezni. A fent említett infrakamera rendszert a CT készülékkel összekötve egymáshoz rendelhető a légzési fázis az adott pillanatban készülő felvétel.

Összességében tehát a beteg lélegzetvételét monitorozva készítünk több, időben egymás utáni CT felvétel sorozatot, mely alapján kiválasztjuk a besugárzási fázist. A besugárzás-tervezéshez a kiválasztott fázisban készült CT felvételt használjuk. A kezelés során a légzést ismét figyeljük, és az előírt fázisra kapuzzuk a sugárnyalábot. Ezzel a szükséges mozgási biztonsági margó csökkenthető, és számottevő térfogatú épszövet-rész kímélhető meg.

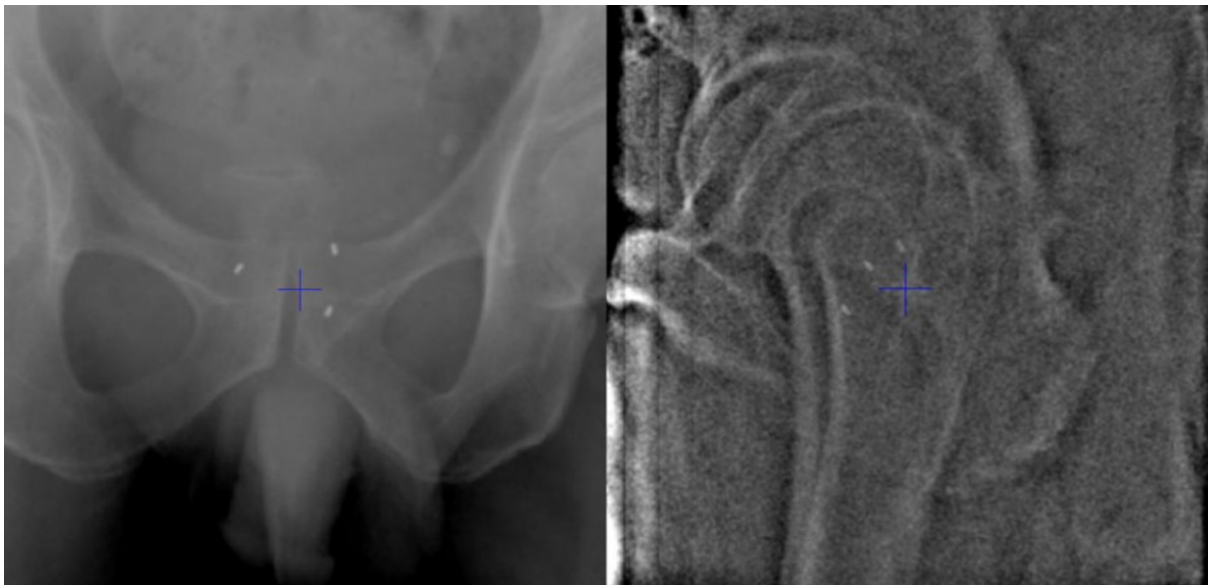
6.2. Marker követés

A Marker követés eljárás célja hasonló a légzéskapuzáséhoz, vagyis a belsőszerv-mozgás hatására nagymértékben elmozduló CTV által indokolt mozgási biztonsági margót kívánjuk csökkenteni. A légzés periodikus, kiszámítható mintázata van, nem invazív módos is nagy pontossággal megfigyelhető. Vannak azonban olyan, szervek okozta mozgások, melyek

bekövetkezésének időpontja, és az okozott kitérés mértéke is véletlenszerű. Leggyakoribb ilyen példa a rectum teltségének hirtelen változása következtében akár 1,5-2 cm-t kimozduló célterület, a prosztata.

A prosztata elmozdulása a beteg szervezetén kívülről látható elváltozással nem jár. Ezért a tervezés CT felvétel készítése előtt a prosztatába permanens fém jelölőket (markereket) ültetnek. Minimális számuk 3, anyaguk arany, vagy biológiailag nem aktív, a gyógyászat más területén is használt fém. Méretük nem nagyobb egy búzaszemnél.

A besugárzás során a terápiás nyalábtól független, folyamatos kis energiás Röntgen átvilágítással figyeljük a markerek helyzetét. Számítógép segítségével folyamatos összehasonlítást végzünk, a tervezés CT felvételből számolt referencia helyzet és a aktuális marker pozíciókat vetjük össze. Ha a markerek (és az őket hordozó prosztata) kimozdul, a besugárzás azonnal megszakad. Ilyenkor a beteget újra pozícionáljuk, a kimozdult prosztata visszakerül az elvárt helyre, és folytatható a besugárzás, illetve a megfigyelés. A prosztatába ültetett jelölőktől készült vetületi Röntgen-képet mutatja az alábbi ábra.

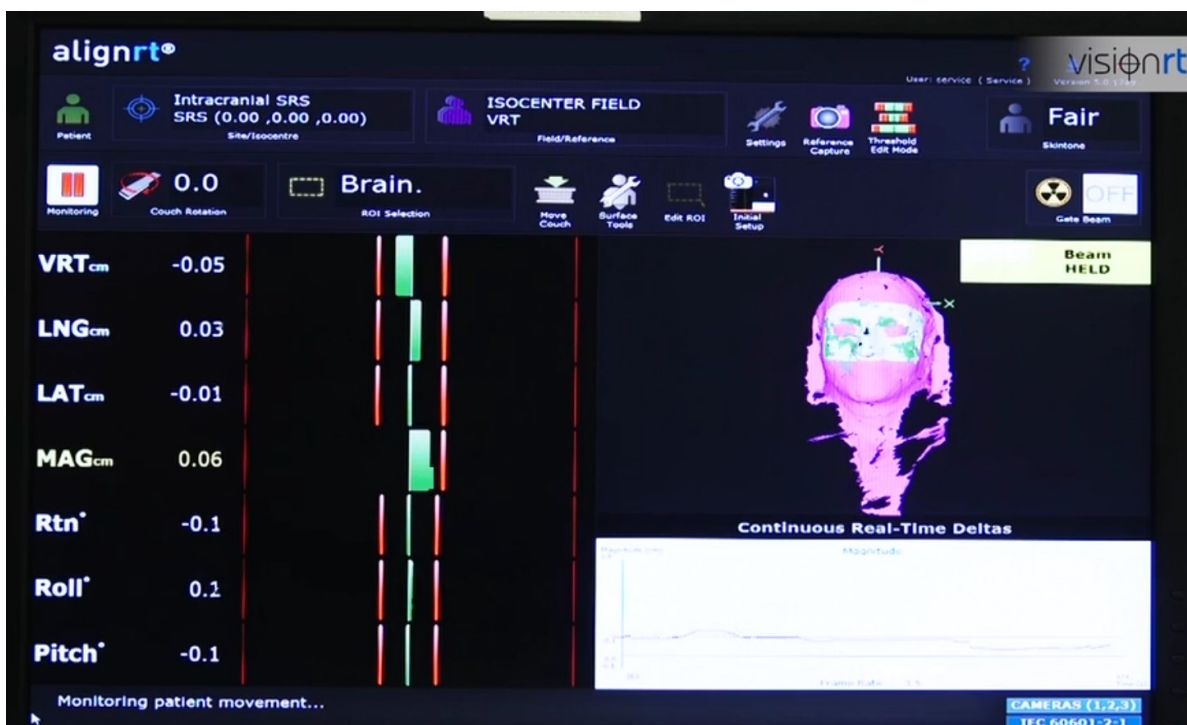


10. ábra: prosztatába ültetett jelölők¹⁸

Létezik olyan technológia is, mely során nem fém jelölőket, hanem apró rádiófrekvenciás jeladókat (RFID) ültetnek a prosztatába. Elmozdulásukat a beteg bőre felé helyezett rádió adó-vevővel lehet nyomon követni, így szükségtelenné válik a kisenergiás Röntgen-képképzés és az azzal járó többlet dózis kiszolgáltatása.

6.3. Surface matching

A felület illesztéses eljárás (surface matching) akkor alkalmazható, amikor a céltérfogat és a beteg külső bőrfelszíne egymáshoz képes anatómiai rögzítettség okán nem tud elmozdulni. Jó példa a koponyaűrben elhelyezkedő daganat, mely az arc- és fejbőrhez képest nem mozdul el. A tervezési CT felvétel alapján meghatározható, hogy a beteg külső bőrkontúrjának a besugárzó készülék izocentrumához képest hol kell elhelyezkednie, illetve milyen szögben kell állnia. Ez a referencia helyzet. A kezelés során a beteg valós külső kontúrját egy kétkamerás rendszer figyeli. A két nézőpontból származó képi információ alapján számítógép segítségével leképezhető bőrfelszín-héj térbeli helyzete és állása. Ilyen módon pillanatról pillanatra készíthető felszín rekonstrukció, mely összevetésre kerül a referencia helyzettel. Szükség esetén, ha a kimozdulás a kezelés közben meghaladja az előre meghatározott, tolerálható mértéket, akkor a besugárzás megszakítható, és a beteg újra pozícionálható. A rendszert az alábbi ábrán láthatjuk.



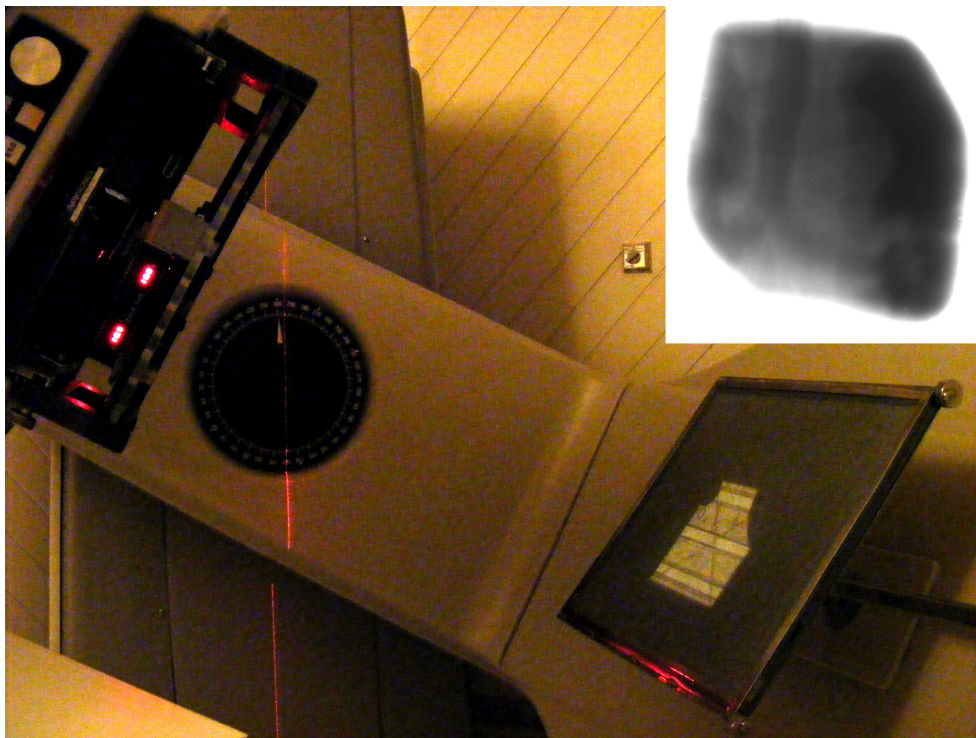
11. ábra: surface matching rendszer¹⁹

7. A képvezérelt sugárterápia eszközei

A képvezérelt sugárterápia (IGRT) olyan eljárás, mely során valamely képalkotó modalitás segítségével korrigáljuk a beteg helyzetét, és/vagy szabályozzuk a sugárkezelés lefolyását.

7.1. Hagyományos Röntgen-film

Az IGRT legegyszerűbb formái már az 1970-80-as években megjelentek. A beteg sugárnyalábhoz viszonyított helyzetét ekkor még hagyományos Röntgen-filmre készített felvétellel ellenőrizték.^{20,21,22,23}



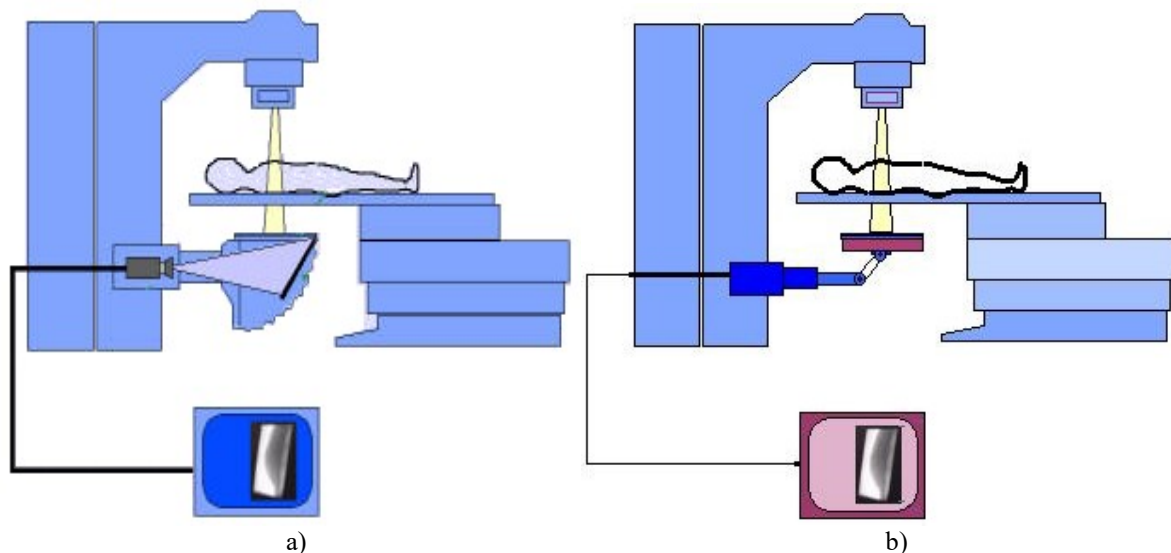
12. ábra: pozíció ellenőrzés Röntgen-filmmel³

Megállapítható volt, hogy milyen anatómiai képletek esnek a sugárnyaláb útjába, és szükség esetén manuálisan lehetett a pozíció-korrekciót elvégezni. A technika előnye, hogy Röntgen-terápiás és ortovoltos energiatartományban jó minőségű, nagy felbontású képek készíthetők. Hátránya viszont, hogy a filmek előhívása több percig is eltarthat, ezért időigényes, minden felvételhez új film szükséges, ezért költséges, a manuális korrekció miatt nem kellően pontos, megavoltos energia tartományban pedig nehezen értékelhető, szemcsés, diffúz képet ad.

7.2. EPID

Az 1990-es években a lineáris gyorsítók elterjedésével együtt megjelentek a szcintillációs detektort tartalmazó portálkép felvételező (EPID) eszközök.^{24,25,26}

A nagyenergiás Röntgen-fotonok a sugármező irányára merőlegesen álló, a sugárforrással átellenes oldalra szerelt szcintillációs lapon fényfelvillanásokat keltenek, melyek intenzitása arányos az őket kiváltó Röntgen-sugárzás intenzitásával. Egy reflektáló tükör a fényfelvillanásokat egy optikai kamerába vetíti, mely az így készült analóg képjelet a feldolgozó számítógépbe továbbítja. Itt megtörténik a kép digitalizálása és minőségének szoftveres feljavítása. Előnye, hogy az így feljavított képen a csontos struktúrák már elfogadható módon azonosíthatóak. A lágyszövetek pozíciójának meghatározása is lehetséges, amennyiben előzetesen permanens jelölőmarker beültetést végzünk (pl. prosztatadaganat esetén).²⁷ A pozícionálási hiba meghatározása egy referenciakép (DRR) segítségével, számítógépes szoftverrel történik, a pontosság ezért a filmes technikánál nagyobb, néhány milliméteres pontosság érhető el. További előny, hogy akár sorozatfelvétel is készíthető a besugárzás közben, hiszen a képet a terápiás sugárnyalábbal készítjük. Hátránya, hogy pontosságának a képdigitalizálás ellenére határt szab a felvételező analóg jellege. A felvételező eszközök (szcintillációs lap, kamera) karakterisztikája a rendszeres használat mellett változik, ezért rendszeres időközönként kalibrációra, illetve cserére van szükség.



13. ábra: a) szcintillációs EPID; b) félvezető detektoros EPID³

A 2000-es évek elején a félvezető technika fejlődésével megjelentek a félvezető detektoros EPID eszközök, melyek felhasználási területe az előd, szcintillációs detektoros EPID-del megegyezik. A félvezető detektor panel a közvetlenül a szcintillációs lap alá van felszerelve, s

így a kép digitalizálása helyben megtörténik, a tükör és a kamera által keltett optikai és elektronikus zajok így nem rontják a kép minőségét. Digitális képjavítás ennek ellenére itt is történik. Jó minőségű, éles képet kapunk. Itt is lehetőség van képsorozat felvételezésre. A pozíció meghatározás pontossága jobb, mint az előző eszköz esetén, de még mindig a milliméteres nagyságrendbe esik. A lágyszövetek helyzete továbbra is csak jelölőmarkerek segítségével határozható meg. A detektor panel vezérlőelektronikája igen érzékeny. Ha a nagyenergiájú sugárzás éri, könnyen károsodhat, ezért az eszköz használata nagy körültekintést, vagy szoftveres védelmet igényel, mely nem engedi a besugárzás elindítását akkor, amikor a sugárnyaláb a vezérlőelektronikára esne.

7.3. Ultrahang

A lágyszövetek helyzetének meghatározásának igénye szükségessé tette olyan eszköz kifejlesztését, mely képes jelölőmarker alkalmazása nélkül is elvégezni ezt a feladatot. Az ultrahangot használó BAT-rendszer segítségével lehetőség van ionizáló sugárzás használata nélkül meghatározni a belsőszerv-mozgás hatására bekövetkező céltérfogat-elmozdulást.



14. ábra: ultrahangos pozícionálás³

Hátránya, hogy a megfelelő képminőséghez a transzducert a beteghez kell szorítani, és az így keletkező nyomás önmagában is okozhat szervmozdulást. Ezért a hibás pozíció meghatározás elkerüléséhez a felvételezést végző személynek nagy gyakorlattal kell rendelkeznie. Ez a technológia elérhető ugyan, de széles körben nem terjed el.

7.4. Röntgen felvétel-pár

Szintén a légyszövetek jobb megjelenítését tette lehetővé a kilovoltos képalkotó eszközök alkalmazása a sugárterápiában. A lineáris gyorsító mozgó elemeitől független, ortogonális felvételezést lehetővé tevő verifikációs rendszer segítségével néhány tized milliméter pontossággal korrigálható a beteg pozíciója. A képalkotás a padlóba vagy a plafonra szerelt kettő vagy négy Röntgensugár-forrás, és a velük szembe helyezett digitális detektor-panelek segítségével történik.



15. ábra: ortogonális Röntgen-verifikáció³

Ilyen rendszert elsődlegesen a sztereotaxiás sugárkezelések és a sugársebészeti kezelések során alkalmazunk, ahol a kis céltérfogat méret és a védendő szervek közelsége szubmilliméteres pontosságot igényel.^{28,29,30,31}

7.5. CT

Az eddig ismertetett eszközökkel kétdimenziós, vagy kvázi-háromdimenziós (két 2D kép együttes feldolgozása) képalkotás végezhető, és az így nyert információ alapján három vagy hat szabadsági fokban (három translációs + három rotációs irány) van lehetőség a beteg pozíciójának korrigálására. Valós, háromdimenziós térfogati képalkotás végezhető a számítógépest tomográfias (CT) eszközök besugárzó bunkerén belüli, a lineáris gyorsítóval

egy koordináta rendszerben való alkalmazásával. Három különböző technológiai megvalósítás létezik.

7.5.1. CT-on-rail

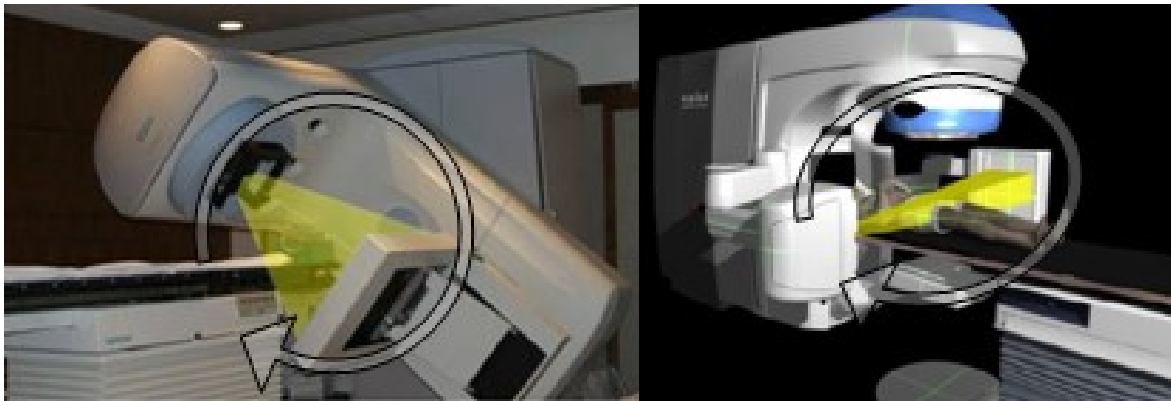
CT-on-rail-ről beszélünk, ha a besugárzó bunkerbe egy diagnosztikus célokra is használható, olyan hagyományos CT készülék kerül, mely síneken képes elmozdulni.³² A beteg fektetésére szolgáló kezelőasztal 180°-ban elforgatható, egyik végén a lineáris gyorsító helyezkedik el, másik végén a CT-on-rail. Képalkotás során a CT készülék a síneken egyenes vonalú egyenletes mozgást végez, miközben a kezelőasztal lapja mozdulatlan. A módszer nagy helyigényű, pontosságát korlátozza a kezelőasztal forgástengelyének esetleges stabilitási bizonytalansága. Előnye, hogy a diagnosztikus CT nagyon jó képalkotási minőségével dolgozhatunk. Hátrányai miatt azonban a módszer kevésbé elterjedt.

7.5.2. Conebeam CT

Gyakrabban használt eszköz a megavoltos (MV) és a kilovoltos (kV) Cone-beam CT (CBCT). Mindkét esetben a lineáris gyorsító egyszeri teljes vagy részleges körbefordításával készítjük el a CT felvételt. MV-os esetben a nagyenergiájú terápiás sugárnyalábot és félvezető detektoros EPID eszközt használjuk képalkotáshoz.^{33,34,35} A jelenleg klinikai alkalmazásban működő kV-os CBCT-k esetében a terápiás sugárnyaláb fő tengelyére merőleges képalkotási mező használatos.^{36,37,38}



a)



b)

c)

16. ábra: a) CT-on-rail; b) MV-os és c) kV-os ConeBeam CT³

A MV-os módszer előnye, hogy csak az EPID mellé csak egy képfeldolgozó szoftverre van szükség, míg kV-os esetben egy Röntgen-forrásra, és egy újabb félvezető detektoros felvételező panelre is. MV-nál a terápiás és képalkotási sugármező azonossága a pontosságot növelheti, ám a MV-os sugárnyaláb gyengébb minőségű lágy szövet megjelenítést tesz lehetővé, mint a kV-os, ahol viszont a két sugármező forgási középpontjainak különbözősége okozhat pozíció meghatározási hibát.³⁹ A beteg szervezetében található fém implantátumok képalkotási műterméket okoznak kV-os esetben, MV-nál ez nem jelentős. A beteg dózisterhelése MV-os képalkotással nagyobb, mint kV-os esetben. Látható, hogy mindkét rendszernek van előnye és hátránya.⁴⁰ A gyakorlatban ezzel együtt a kV-os rendszer elterjedtebb. Előfordul a két rendszer egyidejű kombinációja is.⁴¹

Lehetőség van a CBCT és a légzéskapuzás kombinálására is. Ezt olyan esetben alkalmazzuk, amikor a céltérfogat a lélegzetvétel hatására periodikus mozgást végez. A kezelés 4D CT alapú besugárzási terv alapján történik, ezért a pozicionálásnak is 4D CBCT alapúnak kell lennie. A helyes pozíció meghatározása a kiválasztott lélegzetvételi fázisban történik. A referencia 4D CT-t és a 4D CBCT-t ebben a fázisban vetjük össze.

A szakirodalomban megtalálható a kV-os CBCT és az ortogonális Röntgen-verifikációs eszköz pontosságának összevetésének eredményeiről szóló közlemény. Megállapították, hogy ez utóbbi megfelelő elővigyázatossággal használva alternatívát jelenthet az elsővel szemben.⁴² A képvezérelt sugárterápia eszközei nem csak a beteg pozicionálás hibáinak mérésére és korrigálására alkalmasak. Közülük néhány sikerrel használható a belsőszerv-mozgások megfigyelésére, és ezzel a terápiás besugárzás vezérlésére.^{43,44} E rendszerek részletes leírását a 6. fejezetben tárgyaltuk.

8. Zárszó

A képvezérelt sugárterápia, és a betegpozíció ellenőrzésének és szükség szerinti korrigálásának igénye a minőségi sugárterápia szerves része. Az elmúlt évtizedekben a technológiai színvonal emelkedésével egyre pontosabb és hatékonyabb módszerek jelentek meg. A számítógépek teljesítményének növekedése az elmúlt tíz évben robbanásszerű fejlődést hozott, a képalkotás már nem csak ellenőrző funkciót, hanem számos esetben elengedhetetlen biztonsági eljárást is jelent. A képvezérelt sugárterápiás technikák széleskörű használatával csökkenthetők a céltérfogat meghatározáskor alkalmazott beállítási és mozgási biztonsági margók, csökkenthető a védendő szervek dózisterhelése. Végeredményben javítható a kezelés eredményessége és csökkenthető a nem kívánt mellékhatások kialakulásának valószínűsége. Mindezek pedig alapjául szolgálhatnak újabb sugárterápiás módszerek, és alternatív dozírozási sémák kialakításához. Napjainkban egy modern sugárterápiás központ nem nélkülözheti a képvezérelt sugárterápia használatát.

Irodalomjegyzék

- 1 Laurent C. Tantot: Modelling ionisation chamber response to nonstandard beam configurations. Medical Physics Unit, McGill University, Montreal, 2007.
- 2 International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50 and 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU News 1993-1999.
- 3 Kovács P, Sebestyén Zs, Farkas R, et al. A képzérelt sugárterápia formái és alkalmazása. EGÉSZSÉG-AKADÉMIA 2010. 313-322.
- 4 Keros L, Bernier V, Aletti P, et al. Qualitative estimation of pelvic organ interactions and their consequences on prostate motion: Study on a deceased person. Med Phys 2006; 33:1902-1910.
- 5 Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, et al. Quantification and predictors of prostate motion variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. Radiother Oncol 1999; 40:129-133.
- 6 Rosewall T, Chung P, Bayley A, et al. A randomised comparison of interfraction and intrafraction prostate motion with and without abdominal compression. Radiother Oncol 2008; 88:88-94.
- 7 Rimmer YL, Burnet NG, Routsis DS, et al. Practical issues in the implementation of image-guided radiotherapy for the treatment of prostate cancer within a UK department. Clin Oncol 2008; 20:22-30.
- 8 Jereczek-Fossa BA, Cattani F, Garibaldi C, et al. Transabdominal ultrasonography, computed tomography and electronic portal imaging for 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Strahlenther Oncol 2007; 183:610-616.
- 9 Qi XS, White J, Rabinovitch R, et al. Respiratory organ motion and dosimetric impact on breast and nodal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78:609-617.
- 10 Kovacs A, Hadjiev J, Lakosi F, et al. Dynamic MR based analysis of tumor movement in upper and mid lobe localized lung cancer. Pathol Oncol Res 2009; 15:269-277.
- 11 Stroom JC, de Boer HCJ, Huizenga H, et al. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. 1999; 43:905-919.
- 12 van Herk M, Remeijer P, Rasch C, et al. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:1121-1135.
- 13 Bel A, van Herk M, Bartelin H, et al. A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. Radiother Oncol 1993; 29:253-260.

-
- 14 De Boer JCJ, Heijmen BJM A protocol for the reduction of systematic patient set-up errors with minimal portal imaging workload. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1350-1365.
 - 15 Bel A, Vos PH, Rodrigues PT, et al. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an off-line patient set-up correction procedure, using portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:321-332.
 - 16 de Boer HC, Heijmen BJ. eNAL: an extension of the NAL setup correction protocol for effective use of weekly follow-up measurements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1586-1595.
 - 17 Giraud P, Houle A. Respiratory Gating for Radiotherapy: Main Technical Aspects and Clinical Benefits. *ISRN Pulmonology* 2013; ID 519602
 - 18 Ng M1, Brown E, Williams A, et al. Fiducial markers and spacers in prostate radiotherapy: current applications. *BJU Int.* 2014; 113 Suppl 2: 13-20.
 - 19 Vision RT website: www.visionrt.com/technology/surface-guided-radiation-therapy
 - 20 Roth RJ. Megavolt portal radiography using film and xerox techniques. *Radiol Technol* 1964; 36:65-69.
 - 21 Galkin BM, Wu RK, Suntharalingam N. Improved technique for obtaining teletherapy portal radiographs with high-energy photons. *Radiology* 1978; 127:828-830.
 - 22 Keller BE. Electron-beam radiographs. *Radiology* 1978; 128:830-831.
 - 23 van Arsdale E. Simple modification of a radiation therapy table for portal film radiographs. *Radiol Technol* 1983; 54:476-478.
 - 24 van Tienhoven G, Lanson JH, Crabeels D, et al. Accuracy in tangential breast treatment set-up: a portal imaging study. *Radiother Oncol* 1991; 22:317-322.
 - 25 el-Gayed AA, Bel A, Vijlbrief R, et al. Time trend of patient setup deviations during pelvic irradiation using electronic portal imaging. *Radiother Oncol* 1993; 26:162-171.
 - 26 Hunt MA, Schultheiss TE, Desobry GE, et al. An evaluation of setup uncertainties for patients treated to pelvic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:227-233.
 - 27 Vigneault E, Pouliot J, Laverdière J, et al. Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: a clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 27:449-454.
 - 28 Jin JY, Yin FF, Tenn SE, et al. Use of the BrainLAB ExacTrac X-Ray 6D system in image-guided radiotherapy. *Med Dosim* 2008; 33:124-134.

-
- 29 Wurm RE, Erbel S, Schwenkert I, et al. Novalis frameless image-guided noninvasive radiosurgery: initial experience. *Neurosurgery* 2008; 62:A11-17; A17-18.
 - 30 van Santvoort J, Wiggenraad R, Bos P. Positioning accuracy in stereotactic radiotherapy using a mask system with added vacuum mouth piece and stereoscopic X-ray positioning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:261-267.
 - 31 Takakura T, Mizowaki T, Nakata M, et al. The geometric accuracy of frameless stereotactic radiosurgery using a 6D robotic couch system. *Phys Med Biol* 2010; 55:1-10.
 - 32 Oita M, Takegawa Y, Yagi H, et al. Quality control (QC) of CT on rail system (FOCAL Unit) with a micro-multi leaf collimator (mMLC) using new GafChromic film for stereotactic radiotherapy. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 2006; 62:711-713.
 - 33 Ford EC, Chang J, Mueller K, et al. Cone-beam CT with megavoltage beams and an amorphous silicon electronic portal imaging device: potential for verification of radiotherapy of lung cancer. *Med Phys* 2002; 29:2913-2924.
 - 34 Seppi EJ, Munro P, Johnsen SW, et al. Megavoltage cone-beam computed tomography using a high-efficiency image receptor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:793-803.
 - 35 Morin O, Gillis A, Chen J, et al. Megavoltage cone-beam CT: system description and clinical applications. *Med Dosim* 2006; 31:51-61.
 - 36 Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, et al. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1337-1349.
 - 37 McBain CA, Henry AM, Sykes J, et al. X-ray volumetric imaging in image-guided radiotherapy: the new standard in on-treatment imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:625-634.
 - 38 Oelfke U, Tücking T, Nill S, et al. Linac-integrated kV-cone beam CT: technical features and first applications. *Med Dosim* 2006; 31:62-70.
 - 39 Sharpe MB, Moseley DJ, Purdie TG, et al. The stability of mechanical calibration for a kV cone beam computed tomography system integrated with linear accelerator. *Med Phys* 2006; 33:136-144.
 - 40 Korreman S, Rasch C, McNair H, et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: a practical and technical review and guide. *Radiother Oncol* 2010; 94:129-144.

-
- 41 Wertz H, Stsepankou D, Blessing M, et al. Fast kilovoltage/megavoltage (kVMV) breathhold cone-beam CT for image-guided radiotherapy of lung cancer. *Phys Med Biol* 2010; 55:4203-4217.
- 42 Chang Z, Wang Z, Ma J, et al. 6D image guidance for spinal non-invasive stereotactic body radiation therapy: Comparison between ExacTrac X-ray 6D with kilo-voltage cone-beam CT. *Radiother Oncol* 2010; 95:116-121.
- 43 Wurm RE, Gum F, Erbel S, et al. Image guided respiratory gated hypofractionated Stereotactic Body Radiation Therapy (H-SBRT) for liver and lung tumors: Initial experience. *Acta Oncol* 2006; 45:881-889.
- 44 Willoughby TR, Forbes AR, Buchholz D, et al. Evaluation of an infrared camera and X-ray system using implanted fiducials in patients with lung tumors for gated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:568-575.