

MR - LINAC

Szerző: Dr. Kovács Árpád

Lektorálta: Dr. Kovács Péter



© Dr. Kovács Árpád – 2021

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.

ISBN: 978-963-429-667-6

Kiadja: Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Pécs, 2021.

Tartalomjegyzék

Bevezetés	4
Képvézérelt sugárterápia fejlődése.....	4
Alapok és alapelvek	5
Az új technológia fejlesztése	6
A 1,5 T MRI-Linac rendszer	6
Klinikai alkalmazás	7
Központi idegrendszer	7
Fej-nyaki régió.....	8
Tüdő	8
Emlő	8
Hasnyálmirigy	9
Gastrointestinalis rendszer.....	9
Prostata	9
Nőgyógyászati daganatok.....	9
Irodalomjegyzék.....	11

Bevezetés

A sugárterápiás kezelés az ionizáló sugárzás sejtpusztító hatásán alapul, melynek célja a daganatos sejtek elpusztítása vagy a tumor méretének csökkentése a környező ép szövetek megkímélése mellett. A sugárkezelést alkalmazhatjuk külső sugárforrásból, amikor a sugárforrás a beteg testén kívül helyezkedik el, illetve belső sugárkezelésként is, amikor a sugárzó izotóp a testüregben vagy a daganatos szövetben helyezkedik el. A kezelt térfogatban lévő sejtek ezáltal képtelenek az osztódásra és növekedésre. A sugárkezelések alatt nem csak a daganatos, hanem az ép szövetek is károsodnak, azonban az egészséges szövetek képesek a sugárzás utáni regenerálódásra, míg a daganatos sejtek maradandó károsodást szenvednek. Ennél fogva a sugárkezeléseket több részletben, fracionáltan alkalmazzuk, mely lehetővé teszi az ép szövetek besugárzások közötti gyógyulását.

Az elmúlt évtizedekben az orvosi képalkotás számos technológiai fejlődésen ment keresztül, mely hatással volt a sugárterápiás kezelésekre is. Manapság az onkológia területén a modern képalkotó eljárások széles skálája alkalmazható, beleértve a daganatos betegségek diagnosztikáját, nyomon követését, előrejelzését és funkcionális vagy biológiai paramétereinek kiértékelését. A műszaki fejlődés lehetővé tette a különféle képalkotó módszerek beépítését a sugárterápiás eszközökbe. Az MRI a kiváló lágyrészkontraszt miatt nagy anatómiai pontosságú képek előállítására képes, ezáltal lehetővé teszi a daganatos és a normál szövetek

jobb megkülönböztetését. Az MRI berendezés integrálása más modalitásokkal közel valós idejű képvezelést tesz lehetővé, kiváltképp a lineáris gyorsítók (Linac) esetében.

Képzérelt sugárterápia fejlődése

A képzérelt sugárterápia (IGRT, image guided radiation therapy) megjelenése a daganatok kezelésének átalakulást tette lehetővé. Korábban a mozgó daganatok kezelése során a lézió bizonytalan detektálását a nagyobb tervezési céltérfogatokkal kompenzálták, mely a szomszédos, ép szövetek szükségtelen sugárterhelésével járt valamint a kritikus szervek toleranciadózisa miatt a dózis növelése sem vált lehetővé, mely a daganat kezelésének eredményeit nagyban javíthatták volna. Az IGRT használata előtt széles margókkal történő besugárzás jelentős toxicitással járt (Chang JY és mtsi 2015). A modern besugárzástervező programok képesek a legbonyolultabb mezőkonfiguráció elkészítésére is, azonban a sugárterápiás kezelés csak abban az esetben hatásos, ha az elkészített terv alapján a sugárzás valóban az a térfogatot éri, amelyet megcéloztunk. Az onkológiai betegek több frakcióban, hosszú hetekig részesülnek sugárkezelésben, így nagyon fontos az ellátni kívánt céltérfogat meghatározása. A sugárterápia alatti szervmozgások (légzés, perisztaltika, szívpuzáció) illetve a kezelése közötti fektetési, elmozdulási hibák kiküszöbölése nagy kihívást jelent. Ezért szükségessé vált olyan stratégiák kidolgozása, mely lehetővé tette ezen bizonytalanságok monitorozását és korrigálását a

kezelés alatt. A besugárzási mezők helyzetének ellenőrzése és korrekciója iránti igény illetve a terápiás eljárások fejlődése vezetett el a képvezérlés sugárterápia napi rutinban történő alkalmazásához. Lényege, hogy a valós kezelési pozícióban ellenőrizhetjük a beteg, illetve a célterület helyzetét mely alapján manuálisan vagy automatikusan végrehajthatjuk a szükséges korrekciókat (L. A. Dawson and D. A. Jaffray, 2007). A képalkotó által irányított sugárterápia célja a pozicionálási bizonytalanság minimalizálása, amely jó módszer a PTV (planning target volume) margók csökkentésére, így mérsékeli az ép szövetek mennyiségét a besugárzási területen belül. Mára számos IGRT technika létezik: cone-beam CT, megavolt CT és beültethető markereken alapuló technikák, mely mindegyike próbálja megtalálni a saját helyét a klinikumban, egyedi képességei és határai alapján (McNair HA és mtsi 2006). A daganatok és rizikószervek még pontosabb nyomon követésének igénye az MR-Linac (MRL) tervezését mozdította elő. Az MR képalkotás számos előnnyel bír a korábbi röntgensugárzáson alapuló technikához képest. Nem jár ionizáló sugárzással illetve kiváló lágyrészfelbontása lehetővé teszi a mozgó daganatok pontosabb detektálását valamint az ép és daganatos szövetek jobb elkülönítését (Terashima M, és mtsi. 2006). Az IGRT folyamatos fejlődése során világszerte számos integrált MRI sugárterápiás rendszer fejlesztésébe kezdtek.

Alapok és alapelvek

A modern sugárterápiában a tumor pontos alakjának és helyzetének meghatározása nélkül, valamint a környező rizikószervek bizonytalansága miatt limitált a daganatra leadható maximális sugárdózis. A hatékony sugárkezelés érdekében a tumor körüli klinikai céltérfogat (CTV: clinical target volume) sugárkezelése is szükséges a maximálisan előírt dózis alapján. A megfelelő tumorkontroll mellett ennek a stratégiának a hátránya, hogy ezáltal margón belül elhelyezkedő egészséges szöveteket is kezelik, így a leadott dózis meghatározza azok toxicitását. Az IGRT célja a geometriai bizonytalanságok csökkentése a sugárkezelés alatt képvezérlés útján.

Az MRI-LINAC néven ismert berendezés egy mágneses rezonancia képalkotás (MRI) alapú IGRT-t alkalmazó lineáris gyorsító (LINAC) melyet daganatos betegségek sugárkezelésére fejlesztettek ki. A valós idejű MR képalkotás kiváló lágyrészfelbontásának köszönhetően biztosítja a daganat valamint a környező szövetek jobb elkülönítését és a makroszkópos tumortérfogat pontos meghatározását. A lineáris gyorsítóval pedig elektromosan töltött részecskéket lehet egyenes vonalú pályán gyorsítani, mely ezáltal nagy pontosságú besugárzást tesz lehetővé. A technológiák egyedülálló kombinációja lehetővé tette a céltérfogat valós idejű, nagy felbontású megjelenítését a sugárkezelés alatt. A tumor és a rizikószervek terápia alatti, folyamatos monitorozása biztosítja a szűkebb margók, nagyobb dózissal való besugárzását, mellyel jobb

tumorkontrollt érhetnek el a toxicitás csökkentése mellett. Az MR berendezés lineáris gyorsítóval való integrálása során azonban számos kihívással szembesültek a mágneses interferenciák miatt. A két modalitás fúzióját úgy kellett létrehozni, hogy a két berendezés ne legyen egymásra hatással, mert az csökkenthetné a geometriai és dozimetriai pontosságot.

Az új technológia fejlesztése

Az első MR-linac prototípust 2008 óta tanulmányozzák és fejlesztik az Utrechti Egyetemi Orvos Központban (Hollandia). Egy ilyen új technológia megvalósítása azonban évekig tartó fejlesztést igényel, így 2012-ben az berendezés gyártói, az Elekta és partnere a Philips megalapították az MR-linac nemzetközi kutatási együttműködését, melyet a képezérelt sugárterápia tanulmányozására és a technológiai bizonyítékainak igazolására hoztak létre. Világszerte több mint 12 tagintézmény telepítette a prototípust a klinikai eredmények validálása céljából. Az együttműködés elengedhetetlen egy ilyen innovatív technológia bevezetése során. Kiemelkedő fontosságú hogy tanulmányok és adatnyilvántartások megalkotásával bizonyítékot gyűjtsenek az MR-linac klinikai előnyeinek alátámasztása érdekében. Mindemellett a szabályzó testületek (CE, FDA, etikai bizottság) jóváhagyása is sokkal egyszerűbb és gyorsabb lehet. A klinikai vizsgálatok során fontos volt, hogy a kezelési indikációk száma ne legyen túl magas, így 9 régiót határoztak meg, melyek esetében átfogó klinikai vizsgálatokat végeztek. A

9 régió megválasztása során az alábbi kritériumokat vették figyelembe: a várható klinikai haszon (fokozott helyi tumorkontroll, túlélés vagy csökkent toxicitás) a potenciális betegek száma (átlagos incidencia évente) és az együttműködő intézmények szaktudása. Így a kiválasztott régiók a következők voltak: agy, emlő, méhnyak, nyelöcső, tüdő, oropharynx, hasnyálmirigy, prostata és rectum. A fejlesztések és a hosszútávú tanulmányozás során számos módszertani alapot meg kell határozni: MRI szekvenciák optimalizálása a sugárterápiás beavatkozáshoz, MRI alapú besugárzástervezés, besugárzástervezés nagyobb térerejű gépek esetén, megfelelő indikációk azonosítása, ahol az MR-linac alkalmazása várhatóan a legnagyobb haszonnal jár. Ezen fontos kérdések megválaszolására interdiszciplináris együttműködés szükséges. A csapat tagjai a sugárterápiás onkológusok szakorvosok, fizikusok, ápolók, informatikusok, technikusok és egyéb támogató személyzet.

Az MR-linac 2018-ban megkapta a CE jelölést, lehetővé téve annak klinikai alkalmazását Európában, melyet az FDA 2018. decemberi engedélyezése követett.

A 1,5 T MRI-linac rendszer

A Philips és az Elekta együttműködése által kifejlesztett hibrid eszköz egy 1,5 T térerősségű MRI berendezésből és egy 7 MV lineáris gyorsítóból áll. Mindkét rendszer esetén módosításokat kellett végrehajtani, hogy azok egyidejű akadálytalan működés biztosítsák. Az MRI készüléket és ezáltal a gradiens valamint a

szupravezető tekercseket két részre osztották, melyek között így helyet kapott a besugárzó eszköz. Ez a megoldás lehetővé tette, hogy a sugárnyaláb áthaladjon a „résen” az MR képek torzítása nélkül. Ez a 15 cm-es hézag legfeljebb 24 cm-es besugárzási teret tesz lehetővé az isocentertől cranio-caudalis irányban. A forrás isocenter távolsága 1,5 méter, a kezelendő céltérfogat pedig 0,5 méterre van a mágneses felülettől. A mágneses tereket úgy alakították ki, hogy az MRI berendezés közepén, ahol a lineáris gyorsító helyet foglal, közel nulla legyen a mágneses térerő. Az MRI egységet pedig Faraday kalitkába helyezték, így a Linac rádiófrekvenciás interferenciáit minimálisak az MRI jel vételezésekor. Ezzel a megoldással a gyorsító nem torzítja az MR képeket, a Linac működését pedig nem akadályozza a túl nagy térerő.

Ezen egységen kívül számos országban, különféle megoldásokkal kezdtek neki az integrált rendszerek fejlesztésének változó mágneses térerő igénybevételével (0,35 T, 0,5 T, 1,0 T, 1,5 T). Ilyen egységek az Elekta 1,5 T MRI-Linac mellett a ViewRay MRIdian rendszer, Aurora-RT Linac rendszere és az Ausztrál MRI-Linac fejlesztése Sydneyben.

Klinikai alkalmazás

Központi idegrendszer:

Az intracranialis daganatokat gyakran kezelik sugárterápiával. Ezek lehetnek metastasisok, primer daganatok (alacsony grádusú gliomák, anaplasztikus asztrocitómák, oligodendrogliómák, glioblastomák), extraaxiális daganatok, hypophysis adenomák vagy vestibularis schwannómák. Az MRI a legjobb módszer a központi idegrendszeri daganatok diagnosztikájában valamint a kezelési válasz kiértékelésében (Kovacs A et al. 2011, 2015). Az MRgRT (MR guided Radiation Therapy) ezáltal lehetővé teszi a daganat kiterjedésének pontos meghatározását illetve a sugárkezelés alatt a tumorreakció gyors értékelését. Erre példa lehet egy rezekciós üreg kezelése, melynek alakja és mérete a besugárzástervezés és a kezelés megkezdése között jelentősen változhat. Ezenkívül ha hypofrakcionált sztereotaktikus sugárkezelést (SRT) alkalmazunk, a céltérfogat a frakciók között is változhat, melyek az MRgRT alkalmazása során láthatóvá válik a terápia során. Az MRgRT új perspektívát hozott létre az individualizált, beteg-központú tervezési megközelítés felé az online adaptáció alkalmazásával az intracranialis kezelésekhez. Ezen túlmenően az RT során bekövetkező biológiai folyamatokkal kapcsolatos ismeretek jelentős növekedése várható.

Fej-nyaki régió:

Az MR képalkotásnak a fej-,nyaki daganatok kezelésében kiemelkedő szerepe van a kiváló lágyrészkontrasztjának köszönhetően. Az MRI-t évek óta alkalmazzák a besugárzástervezés során a céltérfogatok (GTV,CTV,PTV) meghatározására valamint kezelést követően a loko-regionális tumorkontroll vizsgálatára. Kétségtelen, hogy a CBCT-hez (Cone Beam CT) képest az MR képalkotás számos előnnyel rendelkezik a fej-nyaki régiók sugárkezelése során.. Egyik ilyen az anatómiai változásokhoz való alkalmazkodás: a besugárzás során a fej-nyaki tumoros betegek esetében jelentős súlycsökkenés figyelhető meg, így a rizikószervek helyzete módosulhat a kezelés alatt. MRL alkalmazása során ezek a változások a sugárkezelés alatt korrigálhatók. A másik előny, hogy a kezelés alatt nyomon lehet követni a céltérfogat besugárzásra adott válaszát, mely megjelenhet a jelentős térfogati változástól a kisebb MRI jelekig. Oropharyngealis rák esetén például különbséget kell tenni a HPV-pozitív betegek között, ahol fontolóra lehet venni a dóziscsökkentést a jól reagáló GVT-k esetében, és a HPV-negatív betegeket, akiknél a GTV-n belül a rosszul reagáló régiókban a dózis növelése szükséges. A sugárkezelések során a betegeket thermoplasztikus maszk segítségével immobilizálják, azonban a gége, a nyelv kisebb mozgásai a nyelés és a légvétel során elkerülhetetlen. A Cine-MR azonban egy adott területről történő dinamikus képadatgyűjtést tesz lehetővé, melynek eredményeképpen mozgások, áramlások különböző fázisai megjeleníthetővé válnak.

Tüdő:

A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) a tüdődaganatos betegek körülbelül 85 %-át teszi ki, melyek közül csaknem 30% lokálisan előrehaladott állapotban kerül felismerésre. A választandó kezelés ebben a betegcsoportban a sugárterápia kemoterápiával kombinálva. Az alacsony túlélési arány miatt a III. stádiumú NSCLC kezelésében a dóziscsökkentési stratégiát támogatják a mellékhatások minimalizálása érdekében. A tüdődaganat helyváltoztatását a légzőmozgások során több tényező befolyásolja, mint a tumor elhelyezkedése, és hogy rögzítve van-e a pleurához vagy a gerincsigolyához. Az MRL alkalmazása során a valós idejű képalkotás lehetővé teszi a daganat helyének meghatározását, ezáltal a sugárdózis pontosabb leadását. Az MRgRT várhatóan hosszabb betegségmentes túlélést és alacsonyabb toxicitást fog elérni a tüdődaganatok esetében, különösen a reirradáció esetén és a központi elhelyezkedésű léziók kezelésében.

Emlő:

A korai emlődaganat esetén az emlőmegtartó műtétet követően teljes mellbesugárzás történik, esetleg kiegészítő tumorágy boost sugárkezeléssel. A kezelés célja a lokális tumorkontroll fenntartása, mely azonban számos akut és késői mellékhatással járhat. A sugárkezelés előtt a CTV lokalizálása és körvonalazása a postoperatív CT alapján igen nehéz feladat, még akkor is ha ezt a tumorágyba helyezett clippek segítik. Ezenkívül a légzőmozgást sem lehet figyelmen kívül hagyni, mely a rizikószervek sugárterhelését nagyban

növelheti. Az MRgRT alkalmazása során a kiváló lágyszövetkontraszt lehetővé teszi a kezelni kívánt emlőtérfogot minimalizálását, mellyel csökkenteni lehet normál szöveti toxicitást valamint a környező rizikószervek sugárterhelését.

Hasnyálmirigy:

A pancreas anatómiai helyzete miatt nehéz megteremteni az egyensúlyt a céltérfogot megfelelő dózissal való besugárzása és a környező rizikószervek megfelelő védelme között, különösen SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) során. A rendelkezésre álló technikák nem teszik lehetővé a kezelendő lézió dózisának növelését, mivel a környező szövetek toxicitása jelentős korlátozó tényező. Tanulmányok alapján az MRgRT rendszer alkalmazása lehetőséget nyújt a dózis biztonságos növelésére, de a toxicitás előfordulásának kiértékeléséhez nagyobb számú vizsgálatokra van szükség. Azonban a korlátozott számú betegek ellenére az első klinikai eredmények ígéretesnek tűnnek.

Gastrointestinalis rendszer:

A rectum tumorok diagnosztikájában az MR képalkotás nagy jelentőséggel bír. A nagy térbeli felbontása és kiváló lágyszövetkontrasztnak köszönhetően a daganat kiterjedése pontosan meghatározható a környező szervekhez, szövetekhez képest. További előnyök származnak a specifikus MRI szekvenciák, például a diffúzió súlyozott képalkotás (DWI) alkalmazásával többletinformációt kaphatunk a lézió azonosítása vagy a tumorkontroll értékelése, előrejelzése

szórában. A végbélrákos MRgRT-re vonatkozó klinikai vizsgálatok a szakirodalomban azonban még nem állnak rendelkezésre.

Prostata:

A sugárkezelés fontos szerepet játszik a szervre lokalizált prostatadaganatok esetében. Ennek ellenére, hogy a napi IGRT-t rendszeresen elfogadják a frakciók közti változások kompenzálásával, a prostata és a rizikószervek mozgása a besugárzás alatt továbbra is nagy kihívást jelent. Az MR vezérelt sugárterápia alkalmazása javítaná a pontos anatómia meghatározását a CBCT-hez képest, miközben csökkenti a rizikószervek sugárterhelését. Ezenkívül a valós idejű MR képalkotás figyelembe veszi a véletlenszerű anatómiai változásokat (hólyag vagy bélmozgások) is.

Nőgyógyászati daganatok:

A lokálisan előrehaladott méhnyakrák standard kezelése az egyidejű kemo-radioterápia kombinációja, amelyet brachyterápia követ. A napi képvezérlés és a fejlett sugárterápiás technikák széles körű alkalmazása ellenére a hosszú távú urogenitális és gastrointestinalis mellékhatások továbbra is gyakoriak. Kiváló lágyszöveti kontrasztjának köszönhetően az MRI-t már széles körben alkalmazzák a méhnyakrák stádiumában és kezelés utáni értékelésében, mivel a hagyományos CT képalkotáshoz képest jobb a tumor méretének, valamint a lágyszövet inváziójának értékelésében. A képalkotás vonatkozásában azonban a CBCT-t továbbra is

szokásosan alkalmazzák a külső sugárkezeléseknél, míg az MR képalkotás a brachyterápia során játszik fontos szerepet. Az MR-vezérelt brachyterápia fokozatosan egyre inkább az ellátás standardjává válik, lehetővé téve a környező sugárérzékeny szervek jobb megkímélését és a dózis növelését a hagyományos 2D-tervezéshez képest. Az MRgRT, amelynek kiemelkedő lágyszöveti kontrasztja lehetővé teszi a frakcióközi szervmozgás pontos és azonnali észlelését, valamint a daganatos zsugorodást a terápiára adott válaszként, magában foglalja a toxicitás csökkentésének és a dózis növelésének potenciálját az EBRT során. További tanulmányok megerősíthetik a technika alkalmazhatóságának eredményeit ebben a környezetben is.

A mágneses rezonancia-vezérelt sugárterápia (MRgRT) egy új korszak kezdetét jelenti. Az MR sokoldalú képalkotó módszer a sugárterápiás kezelésekhez, ennek ellenére az új technológia átültetése a klinikai gyakorlatba továbbra is nagy kihívást jelent.

Irodalomjegyzék

1. B.W. Raaymakers, J.J.W. Lagendijk, J. Overweg, J.G.M. Kok, A.J.E. Raaijmakers, E.M. Kerkhof, R.W.v.d. Put, I. Meijnsing, S.P.M. Crijns, F. Benedosso, M.v. Vulpen, C.H.W.d. Graaff, J. Allen, K.J. Brown, Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: proof of concept, *Phys. Med. Biol.* 54 (2009) N229.
2. L. Liu, H. Sanchez-Lopez, M. Poole, F. Liu, S. Crozier, Simulation and analysis of the interactions between split gradient coils and a split magnet cryostat in an MRI-PET system, *J. Magn. Reson.* 222 (2012) 8–15
3. M. Poole, R. Bowtell, D. Green, S. Pittard, A. Lucas, R. Hawkes, A. Carpenter, Split gradient coils for simultaneous PET-MRI, *Magn. Reson. Med.* 62 (2009) 1106– 1111
4. L. A. Dawson and D. A. Jaffray, “Advances in image-guided radiation therapy,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 8, pp. 938–946, 2007.
5. 2B. G. Fallone, B. Murray, S. Rathee, T. Stanescu, S. Steciw, S. Vidakovic, E. Blosser, and D. Tymofichuk, “First MR images obtained during megavoltage photon irradiation from a prototype integrated linac-MR system,” *Med. Phys.* 36, 2084–2088 2009.
6. McNair HA, Mangar SA, Coffey J, et al. A comparison of CT and ultrasound-based imaging to localize the prostate for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:678–87.
7. Terashima M, Hyon M, de la Pena-Almaguer E, et al. High-resolution real-time spiral MRI for guiding vascular interventions in a rabbit model at 1.5 T. *J Magn Reson Imaging* 2005;22:687–90.
8. Kerkhof E, Lagendijk J, van der Put R, Raaymakers B. Dose escalation to the prostate in a subset of radiotherapy fractions using the MRI accelerator: the way to go? *Proceedings XVth ICCR*, Toronto, Canada; 2007. pp. 551–5.
9. Lagendijk JJ, Raaymakers BW, Raaijmakers AJ, et al. MRI/linac integration. *Radiother Oncol* 2008;86(1):25e29.
10. Dempsey JF, Benoit D, Fitzsimmons JR, et al. A device for realtime 3d image guided IMRT. *Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):S202.
11. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* (2015) 16:630–7. doi:10.1016/S1470-2045(15)70168-3
12. Raaijmakers AJ, Raaymakers BW, van der Meer S, Lagendijk JJ. Integrating a MRI scanner with a 6 MV radiotherapy accelerator: impact of the surface orientation on the entrance and exit dose due to the transverse magnetic field. *Phys Med Biol.* 2007;52(4):929-939
13. Raaijmakers AJ, Raaymakers BW, Lagendijk JJ. Integrating a MRI scanner with a 6 MV radiotherapy accelerator: dose increase at tissue-air interfaces in a lateral magnetic field due to returning electrons. *Phys Med Biol.* 2005;50(7):1363-1376.
14. Lagendijk JJ, Raaymakers BW, Raaijmakers AJ, Overweg J, Brown KJ, Kerkhof EM, et al. MRI/linac integration. *Radiother Oncol* (2008) 86:25–9. doi:10.1016/j. radonc.2007.10.034

15. Tijssen R, Crijs S, Bluemink J, Hacket S, deVries J, Kruiskamp M, Philippens M, Lagendijk J and tracked irradiation using 2D phantom MR images on a prototype linac-MR. *Med Phys.* 2013;40(5):051718.
16. Raaymakers B 2017 Comprehensive MRI acceptance testing & commissioning of a 1.5T MR-linac: guidelines and results oral presentation OC 0257 Proc. ESTRO p S130 ([www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(17\)30700-4/pdf](http://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(17)30700-4/pdf)) Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel
17. Hu Y, Rankine L, Green OL, et al. Characterization of the onboard imaging unit for the first clinical magnetic resonance image guided radiation therapy system. *Med Phys.* 2015;42(10):5828-5837.
18. Mutic S, Dempsey JF. The ViewRay system: magnetic resonance-guided and controlled radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2014;24(3):196-199.
19. Wooten HO, Green O, Yang M, et al. Quality of Intensity Modulated Radiation Therapy Treatment Plans Using a ⁶⁰Co Magnetic Resonance Image Guidance Radiation Therapy System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(4):771-778.
20. Merna C, Rwigema JC, Cao M, et al. A treatment planning comparison between modulated tritium-60 teletherapy and linear accelerator-based stereotactic body radiotherapy for central early-stage non-small cell lung cancer. *Med Dosim.* 2016;41(1):87-96
21. Fallone BG. The rotating biplanar linac-magnetic resonance imaging system. *Semin Radiat Oncol.* 2014;24(3):200-202.
22. Yun J, Wachowicz K, Mackenzie M, Rathee S, Robinson D, Fallone BG. First demonstration of intrafractional tumor-
23. Jaffray DA, Carlone MC, Milosevic MF, et al. A facility for magnetic resonance-guided radiation therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2014;24(3):193-195.
24. Keall PJ, Barton M, Crozier S, Australian MRI-Linac Program icfII, Illawarra Cancer Care Centre, Liverpool Hospital, Stanford University, Universities of Newcastle, Queensland, Sydney, Western Sydney, and Wollongong. The Australian magnetic resonance imaging-linac program. *Semin Radiat Oncol.* 2014;24(3):203-206.
25. Constantin DE, Holloway L, Keall PJ, Fahrig R. A novel electron gun for inline MRI-linac configurations. *Med Phys.* 2014;41(2):022301.
26. Raaymakers BW, Lagendijk JJ, Overweg J, Kok JG, Raaijmakers AJ, Kerkhof EM, et al. Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: proof of concept. *Phys Med Biol* (2009) 54:N229–37. doi:10.1088/0031-9155/54/12/N01
27. Allison J, Amako K, Apostolakis J, et al. Geant4 developments and applications. *IEEE Trans Nucl Sci* 2006;53:270–8.
28. Lagendijk JJ, Raaymakers BW, Raaijmakers AJ, et al. MRI/linac integration. *Radiother Oncol.* 2008;86(1):25-29.
29. Raaymakers BW, Raaijmakers AJ, Kotte AN, Jette D, Lagendijk JJ. Integrating a MRI scanner with a 6 MV radiotherapy accelerator: dose deposition in a transverse magnetic field. *Phys Med Biol* 2004;49:4109–18.

30. Kron T, Eyles D, John SL, Battista J. Magnetic resonance imaging for adaptive cobalt tomotherapy: A proposal. *J Med Phys.* 2006;31(4):242-254.

31. Raaijmakers AJE, Raaymakers BW, Lagendijk JJW. Integrating a MRI scanner with a 6 MV radiotherapy accelerator: dose increase at tissue-air interfaces in a lateral magnetic field due to returning electrons. *Phys Med Biol* 2005;50:1363–76.

32. Raaijmakers AJE, Raaymakers BW, Meer S, Lagendijk JJW. Integrating a MRI scanner with a 6 MV radiotherapy accelerator: impact of the surface orientation on the entrance and exit dose due to the transverse magnetic field. *Phys Med Biol* 2007;52:929–39.

33. Lagendijk JJ, van Vulpen M, Raaymakers BW. The development of the MRI linac system for online MRI-guided radiotherapy: a clinical update. *J Intern Med.* 2016;280(2):203-208.

34. Bol GH, Lagendijk JJ, Raaymakers BW. Virtual couch shift (VCS): accounting for patient translation and rotation by online IMRT re-optimization. *Phys Med Biol* 2013; 58: 2989–3000.

35. Kovacs A, Toth L, Glavak Cs, Liposts G, Hadjiev J et al. Integrating functional MRI information into conventional 3D radiotherapy planning of CNS tumors, is it worth it?
JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY (0167-594X 1573-7373): 105 3 pp 629-637 (2011)

36. Kovacs A, Emri M, Opposits G, Pisak T, Vandulek Cs et al. Changes in functional MRI signals after 3D based radiotherapy of glioblastoma multiforme

JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY (0167-594X 1573-7373): 125 1 pp 157-166 (2015)

37. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:949–60. Review. Erratum in: *Nat Rev Cancer* 2008;8:71.

38. Lagendijk JJW, Raaymakers BW, van den Berg CAT, Moerland MA, Philippens MEP, van Vulpen M. MR guidance in radiotherapy. *Phys Med Biol* 2014; 59: R349–69.