

# TOMOTERÁPIA

---

Szerző: Dr. Kovács Árpád

Lektorálta: Simon Mihály

**SZÉCHENYI** 



MAGYARORSZÁG  
KORMÁNYA

**Európai Unió**  
Európai Szociális  
Alap



**BEFEKTETÉS A JÖVŐBE**

© 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: 978-963-429-669-0

Kiadja: Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar  
Pécs, 2021.

# Tartalomjegyzék

<b>Bevezetés</b> .....	<b>4</b>
<b>A spirális tomoterápiás egység fizikai tervezése</b> .....	<b>5</b>
Tervezési jellemzők .....	5
Sugár jellemzői .....	5
Leadási jellemzők .....	6
Képalkotási jellemzők .....	7
<b>Kezelés tervezése</b> .....	<b>8</b>
Dózisosztás.....	10
Sugárvédelem .....	10
Dozimetria .....	11
<b>Legújabb elképzelések</b> .....	<b>13</b>
<b>Jövőbeli lehetőségek</b> .....	<b>15</b>
<b>Irodalomjegyzék</b> .....	<b>17</b>

## Bevezetés

Az 1980-as években Dr. Thomas Mackie, a Wisconsini Egyetemen felvetette a tomoterápia gondolatát, amely egy CT-egységben elhelyezett lineáris gyorsítón alapult, amely képes mind a betegek leképezésére, mind kezelésére. (1) Az IMRT és a spirális tomoterápia közötti különbség az, hogy tovább javítottuk a sugárterápiás pontosságot, ezáltal lehetővé téve a dózis növelését és a teljes kezelési idő csökkentését. A készülék azt ígéri, hogy az IMRT-t számos előnnyel látja el, amelyet egyetlen más eszköz sem kínál. (2) Például a spirális tomoterápiás eszköz CT-komponense lehetővé teszi az on-line megavoltosCT (MVCT) képalkotást, amely aztán lehetővé teszi a beteg helyzetének ellenőrzését a kezelés előtt és alatt, a leadott sugárzási dózis rekonstruálását, valamint a megcélzott tumort / szerv esetében regisztrálható a belső mozgás és a tumor alakjának vagy térfogatának változásainak figyelembevétele (3). Ezek a folyamatok lehetővé teszik a kezelési variációk folyamatos ellenőrzését és gyors korrekcióját, melyek az adaptív sugárterápia fogalmának magját képezik.

A spirális tomoterápia sok esetben kiválóbb eszközt jelenthet a konformális sugárterápiás kezeléshez képest. A spirális tomoterápiás stratégia kulcsfogalma a konformális elkerülés, a konformális terápia ellentéte. Az előzetes dozimetrikus modellezés sok esetben összehasonlítható vagy jobb sugárzási dózis-eloszlást javasol, mint ami a nem spirális IMRT-rel egy hagyományos lineáris gyorsítóból származik (4-6).

Sugárterápia során a teljes kezelési dózist frakciókban adják be. Ezt a koncepciót szükségszerűen fejlesztették ki, az első sugárterápiás egységek korlátozottsága miatt. Manapság biológiai okok indokolják a frakcionálást. Valójában a tumorsejtek tipikusan kevésbé hatékony javító mechanizmussal rendelkeznek, amely lehetővé teszi az egészséges sejtek számára, hogy viszonylag jobban helyreálljanak a frakciók között. Ezen túl a radioaktív ellenálló fázisban lévő tumorsejtek várhatóan radioaktív érzékenységű fázisba lépnek a következő frakcióhoz.

1997-ben pénzügyi nyomás hatására, a klinikai spirális tomoterápia prototípusának fejlesztése érdekében megalapították a TomoTherapy Inc.-t. 2001-ben elkészült az első klinikai egység, és 2002-ben az első emberi beteget a Wisconsini Egyetemen kezelték. További részleteket nyújtunk a tomoterápia tervezésének néhány sajátosságáról, de röviden: ez a kezelőegység alapvetően CT, egy LINAC-el, amely a röntgensövet helyettesíti.

A 2000-es években az intenzitás-modulált sugárterápia (IMRT) vált fő technológiává. A jövőben jobb lágyszöveti kontrasztú vagy funkcionális kapacitással rendelkező képalkotó technikák, például mágneses rezonancia képalkotás és pozitron emissziós tomográfia klinikai bevezetése a logikus lépés az IGRT rendszerek számára. Az utóbbi időben a képalkotó technikák integrálásának technológiája, mint például a cone-beam-CT (CBCT), klinikai alkalmazásba került. Jelenleg az IMRT-ben és általában a sugárterápiában sok erőfeszítést kell tenni a dóziseloszlás megfelelőségének javítására,

valamint a daganatok követési sémáinak felhasználására.

Az IMRT jövőbeli címének jelenlegi kereskedelmi versenytársai az intenzitás-modulált ívterápiás rendszeren (IMAT) alapulnak, amelyet Yu javasolt először (7). Az IMAT koncepció MLC alakú mezőket használ, amelyek minden szögben meghatározzák az intenzitás eloszlását (7). Egy másik előnye az, hogy az IMAT a hagyományos LINAC-okkal kapcsolatos koncepciókra támaszkodik. Az IMAT azonban az ígéretek ellenére nem ért el kereskedelmi sikert, és a későbbi fejlemények eredményeként olyan kereskedelemben alkalmazott térfogat-modulált ívterápiás (VMAT) egységeket vezettek be, amelyek egyetlen gantry-forgás alatt továbbítják a dózist a teljes térfogathoz (8, 9, 10).

### **A spirális tomoterápiás egység fizikai tervezése**

#### **Tervezési jellemzők:**

A tomoterápia alapvetően egy LINAC és a CT egyesítésének eredménye, annak érdekében, hogy megfeleljen az ideális sugárterápiás kezelés követelményeinek. Ez a sajátos származás néhány formatervezési jellemzőjén is megmutatkozik, míg más a fejlesztői csapat döntésein alapul. A tomoterápiás dózis leadása a betegnek egy spirál mentén történik, amelyet a kezelőasztal mozgatásával és a besugárzófej forgásával lehet elérni. A 64 leveles bináris kollimátor egy legyező szerű mezőt modulál a dózisleadás során. A mező maximális keresztirányú mérete 40 cm, és a gyártó lehetőséget biztosít három legyező-sugár szélességére: 1, 2,5 és 5 cm. Ezen felül nincs

lehetőség a szokásos 10 cm-es ~ 10 cm-es referencianyaláb használatára. A kezelőasztal elmozdulási sebességének mértékét a portál forgási sebességéhez és a mező méretéhez viszonyítva pitch-nek nevezzük, és ez egy fontos paraméter, amely befolyásolja a dózisleadást. Mackie és társai (11) ismertették a modern tomoterápia mögött meghúzódó ötleteket. Bevezetésre került egy sugárterápiához használt mozgó csúszó gyűrűs gantry, amely alapvetően egy standard CT gantry. A tomoterápia gantry-jea kereskedelemben kapható HiSpeed gantry-ja a General Electrics Medical (GEM)-től. A gantry belső átmérője a forrás-tengely távolságot (SAD) 85 cm-en korlátozza, a szokásos gyorsítóban alkalmazott 100 cm helyett. A tomoterápia másik tervezési sajátossága, hogy nyaláb output az egységnyi időben elnyelt dózis szempontjából ellenőrzik. Egy hagyományos gyorsítóban a sugárzás intenzitását egységenkénti dózisegységekkel monitorozzuk. A tomoterápiás kimenet ellenőrzését a LINAC fejben elhelyezkedő két ionkamrával végzik. A kamrák ellenőrzik, hogy az dózisteljesítmény meghatározott ablakban marad-e. A sugárzási idő kezdetén a kimenet nem stabil, ezért az MLC zárva marad az első 10 másodpercen át.

#### **Sugár jellemzői:**

A LINAC-ban és a röntgensövekben a beeső elektronok nagy atomszámú célpontban fékezési röntgen sugárzást eredményeznek. Egy standard LINAC-ban a kibocsátott fotonok egy primer kollimátoron haladnak át, ahol a nyaláb formát kap, majd a lapító szűrőn ellaposodik a profil.. A fotonok fizikai tulajdonságainak némelyikét meg

lehet mérni, de a sugárzási mező teljes leírását csak Monte Carlo (MC) számításokkal kapjuk meg. Ezért a tomoterápiás sugár jellemzőinek leírása a mérésekből és az MC eredményekből együtt épül fel. A tomoterápiás sugár teljes jellemzését először Jeraj és társai végezték el (12), majd később megerősítették a dózis ellenőrzésére szolgáló sugármodell-vizsgálatokkal (Caprile és Hartmann (13), Sterpin és társai (14). Bebizonyították, hogy a kialakítás ellenére a tomoterápiás energia spektruma nem különbözik szignifikánsan a szokásos LINAC-tól, a beeső elektron energiája 6MV. A tomoterápia tervezésének nagyon fontos szempontja a flattening szűrő hiánya, amelyet Mackie és társai már 1993-ban felvázoltak (15). Az egység egy külön IMRT rendszer, ezért nincs szüksége egységes dózisprofilra. Következésképpen a sugáráram-profil kúp alakúként jelenik meg, ahol a középső intenzitás kétszer olyan nagy, mint az oldalán, lásd az 5. ábrát. A flattening szűrő hiánya nagyobb dózisleadási sebességet eredményez, ami csökkenti a kezelés időtartamát. Nagyobb dózisszintet lehet elérni a hagyományos LINAC-kban a gyorsító optimalizálásával is, ilyen például a Varian Trilogy (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA, USA). Ezenkívül a flattening szűrő hiánya segít csökkenteni a fej sugárszórását. Georg és munkatársai (16) széles körben beszámoltak a „flattening free filters unit” perspektívájáról. A hagyományos LINAC flattening szűrője nagyban hozzájárul a sugárnyaláb tengelyén kívüli energiafüggőséghez. Következésképpen csak kis mértékben csökken a sugár energiaszöge a szög függvényében. Jeraj és társai (17) mindössze 5% -os energiacsökkenést

jelentettek a tomoterápiás sugár közepe és széle között, és a fő hatást 3MeV felett figyelték meg.

A tomoterápiás rendszernek két klinikai módja van: a kezelés és a képalkotás, amelyeket úgy kapunk, hogy a sugár energiáját 6MV és 3,5MV értékek közt változtatjuk. Egy további fizikai mód is beépült, amelyet az egység bemelegítésére tartunk fenn. A terápiás módban az átlagos fotonenergiát 1,5MeV körüli értéken mérték, mely a képalkotás során 1,0MeV-ra csökkent (17). A képalkotás során a beteg megóvása érdekében a sugárzás folyamatossága jelentősen csökken. Következésképpen az egység kimenetét csökkenti a beeső elektron energia csökkentése, az impulzus frekvencia csökkentése és a legyezősugárnyalábok 4 mm-re történő csökkentése.

### **Leadási jellemzők**

Az MLC-k nagymértékben fejlődtek azóta, hogy bevezették őket a formázó-blokkok pótlására. Manapság nélkülözhetetlenek a konformális sugárterápia biztosításához. A Tomoterápia 64 lapos bináris MLC-t használ a kezelendő terület modulálására, melyre 20 ms alatt képes. Ezek tipikusan egymásba illeszkedő nyelv-horony kialakítású a levelek, így minimalizálja a lapok közti szivárgást. A sugárnyaláb legyező alakú, maximális keresztirányú szélessége 40 cm, állítható szeletvastagsága legfeljebb 5 cm. Még tovább lehetne növelni a tomoterápiás egység modulálható komponenseit egy dinamikus másodlagos kollimátor (11, 14, 18, 19) beépítésével, amely hamarosan a kereskedelemben is elérhető lesz. A mozgó kezelőágy körül forgó gantry konfigurációja

spirális leadási mintát eredményez, amely általános a CT-nél, de a sugárterápia területén egyedülállónak számít. A spirális leadás különleges hatása az egymást követő gantry fordulatok profiljainak lehetséges dózis átfedése. Ezt a hatást Kissick et al. (20) vizsgálta, és a szál (*thread*) hatásnak nevezték el.

### **Képalkotási jellemzők:**

Az 1970-es években történő első alkalmazásuk óta a CT képalkotó technikák a sugárterápiában meglehetősen szokásossá váltak. A történetileg a kezelés pontosságának javítására irányuló erőfeszítések először a jobb immobilizációs rendszerek létrehozására, és a céltérfogat nagymértékű lefedésére irányultak. A képalkotó lehetőségek bevezetése lehetővé tette a sugárterápiás orvosok számára, hogy pontosabban lokalizálják a lágyszöveti struktúrákat, és az on-board képalkotó rendszerek új lehetőségeket nyitottak meg a további dózisleadási gyakorlatok optimalizálása érdekében. Senki sem vitatná, hogy a CT a kezelés tervezésének standardja, de az on-board MVCT vagy CBCT adaptív tervezési lehetőségeket kínál. A frakcióközi bizonytalanságok csökkenthetők, még akkor is, ha a frakciókon belüli problémák továbbra is problémát jelentenek a legtöbb technológia számára (21, 22).

Különböző képalkotó rendszereket teszteltek a LINAC-okon, például elektronikus portál képalkotó eszközöket (EPID), fluoroszkópos képalkotó rendszereket vagy ionizációs kamrákat, amelyek mindegyike anatómiai információkat

szolgáltathat a dózisleadási pontosság javítása érdekében (20, 21, 23).

A Tomoterápia beépített on-board MVCT-vel rendelkezik, és - amint azt korábban kifejtettük - a LINAC sugárainak energiasűrűsége a képalkotási módban szignifikánsan csökken. Egy ilyen konfiguráció előnye, hogy a képalkotó és a kezelő sugárnyalábok lényegében azonosak geometriailag, ami megkönnyíti a szükséges minőség-ellenőrzést. A tomoterápiás képalkotó detektor egy szokásos CT képalkotó rendszer. Egy ív alakú xenondetektor van felszerelve a portálra, a LINAC-al szemben. A detektáló térfogat 640 submilliméteres kamrából áll, amelyeket volfrámlemezek választanak el egymástól. A képalkotáshoz csak 520 kamrát használnak, a standard képméret  $512 \text{ \AA} \sim 512 \text{ pixel}$ , a látómező pedig 40 cm széles (23).

A rekonstrukciós rendszer QA keretén belül Keller és munkatársai (20) megvizsgálták a detektor képalkotó tulajdonságait. Megállapították, hogy a detektor a nagy hatékonyság és a megfelelő felbontás miatt alkalmas megavoltos CT képalkotásra és képvezérelt sugárterápiára. Következésképpen a képalkotó célokra szállított dózis alacsony, 10–30 mGy. A szerelési geometria másik sajátossága, hogy az érzékelő a LINAC fejétől 129,2 cm-re fekszik, ív alakú detektor fókuszpontja pedig 103,6 cm-re van. Megállapítást nyert, hogy ez a nem fókuszáló geometria tovább növeli az detektor hatékonyságát (20).

## Kezelés tervezése

A sugárterápiában a kezelés megtervezése magában foglalja az orvosi és fizikai szakemberek munkáját a terápia megfelelő geometriai és radiológiai szempontjainak megtervezésére. Általában a képalkotó technikák alkalmazásával nyert beteg reprezentációját használják a kezelési tervezési rendszerben (TPS) a különféle kezelési paraméterek meghatározására. A tomoterápia egyik speciális jellemzője a TPS-ben található, amely konverziós és szuperpozíciós fordított tervezési dózisszámítási algoritmust használ (24, 25). Röviden kifejtve, a vízhez elnyelt dózist az energia leadási kernel konvolúciójával lehet elérni, amely a térfogati egységre jutó relatív energiát és a tömegegységre jutó teljes energiát (TERMA) képviseli.

A TPS kiszámítja a vízbe juttatott elnyelt dózist az MC számításokkal kapott adatok felhasználásával. A teljes kezelést egyedülálló szegmensekre (beamlet) osztják szét, amelyeket úgy definiálnak, mint az egyetlen „leaf” egyetlen vetületben leadott potenciális sugárzását. A kiszámításhoz forgásonként 51 impulzust feltételeznek, amelyek mindegyike 7,06°-ig terjed, míg a gépen a tényleges ganrtorfogás folyamatos. Mindegyik vetületben 64 sugárnyaláb van, amelyek közvetlenül kapcsolódnak az MLC 64 levéléhez, és mindegyik sugárnyaláb több sugárra van felosztva, hogy voxelenként legalább egy nyaláb legyen. A számítás figyelembe veszi a megadott mezőszélességet, az dózisszámítási rács felbontását és pitch-et (az asztal sebessége). A pitch-nek 1-nél kisebbnek kell lennie, hogy minden szelet többször lefedhető legyen. A kisebb pitch több modulációt tesz lehetővé, de hosszabb

kezelési időt indukál. Ezért kompromisszumot kell találni a beadott dózis minősége, amelyet a modulációs lehetőségekkel számszerűsítünk, és a kezelési időtartam között. Mint korábban kifejtettük, a pitch-et is gondosan meg kell választani a szálhatás minimalizálása érdekében.

A TERMA kiszámításához a voxel térfogatain áthaladó elsődleges sugarak átlagát kell kiszámítani. A számítás egy előre kiszámított energiasűrűség-elnyelési táblázatot (FAT) használ, amely a radiológiai mélység függvényében vízben ( $\mu_w / \rho$ ) és corticális csontba ( $\mu_b / \rho$ ) a csillapítási együttható értékeit adja meg. A köztes sűrűség esetén a csillapítási együtthatót a víz és a corticális csont értékei alapján interpoláljuk. A víznél alacsonyabb sűrűség esetén a számítások a víz csillapítási együtthatóját használják, a kéregcsonttól nagyobb sűrűség esetén a kérgi csont csillapítási együtthatóját kell választani. A sugárkeményedést a polyenergetikus spektrumokkal kiszámított FAT alkalmazásával vesszük figyelembe. A nyaláb energiaspektrumának eloszlása konstansnak tekintendő a nyaláb keresztmetszetében, ami ésszerű feltételezés a sima szűrők nélküli gyorsítók esetében (14). A polienergetikus kernelt a monoenergetikus kernelek súlyozott összegével nyerik, a sugármodell spektrális energiaeloszlása alapján. A kernelek konvolúcióját ezután a Collapsed Cone közelítés segítségével hajtjuk végre (25).

A tomoterápia implementálásának kérdéseit az Egyesült Államokban továbbra is tanulmányozzák. 2001-ben az UW Humán Onkológiai Tanszék Minesh Mehta vezetésével a Nemzeti Rákkutató Intézet programprojekt-



támogatást kapott az adaptív sugárterápia és a konformális elkerülés fogalmainak alkalmazására. 2005-ben, most a P01 ötödik évében, közel 500 protokoll beteget vontak be óriási eredményekkel tüdő-, prosztata-, fej- és nyaki daganatokban, és a csapat rendkívül eredményes volt több mint 100 publikációval. Néhány projekt külön említést érdemel, mivel sok „első” eseményt képviselnek. Mark Ritter kidolgozott egy hipofrakcionált protokollt a prosztata számára, amely Jack Fowler azon hipotézisének alapult, miszerint a prosztataráknak alacsony az  $\alpha / \beta$  aránya, és javasolta, hogy a frakciódózist növelni lehessen (26) a lokál kontroll javítása érdekében, a szövődmények növekedése nélkül. Ez a protokoll annyira népszerűvé vált, hogy számos más intézmény becsatlakozott és hozzájárult ehhez a beteganyaghoz, képviselve az első több intézményi klinikai kutatási erőfeszítést a tomoterápiával kapcsolatban. A prosztata tervezési vizsgálatában Hidefumi Aoyama (27) kimutatta, hogy a spirális tomoterápiával a rizikószervek terhelése csökkenthető azonos integrál dózis mellett, a hagyományos sugárterápiával szemben. A Minesh Mehta azt a hipotézist is vizsgálja, hogy a tüdőrákban milyen módon végezzék el a hipofrakcionált kezeléseket - ha a kezelés nagyobb részét le lehet adni a gyors sejt proliferáció megjelenése előtt, akkor a kezelés hatékonyabb lesz (28, 29). Egy tervezési tanulmányban Rufus Scrimger, az Albertai Edmontoni Cross Cancer Intézet látogató munkatársa kimutatta, hogy a spirális tomoterápia kedvezőbb dóziseloszlást eredményez a tüdődaganatok esetében (30). Raphael Manon egy nagyobb tanulmányban megerősítette, hogy a

tomoterápia kivételesen előnyös normális tüdőszövet védelmet biztosíthat (31). Ez a frakciódózis növelési stratégia megkövetelte a fogalmak integrálását, ideértve a gyorsított sugárterápia koncepciójának klinikai igazolását (32), a PET / CT tervezés beépítését (ezt lehetővé tette az első hibrid PET / CT szkennerek telepítése a sugárterápiás osztályon). , mozgásérzékelés, bayesian statisztikai tervek stb. Ez a munka vezetett a korai stádiumú tüdőrák esetében a frakciódózis növeléséhez (31), ami az első extrakraniális sztereotaktikus sugársebészeti alkalmazás a tomoterápiában. Paul Harari kifejlesztett egy konformális fej-nyak daganatos protokollt, amelynek célja az volt, hogy csökkentse a parotisok , a hallócsatorna és az érintetlen nyálkahártya dózisát (33). A kutyáknál a sinusdaganatokkal kapcsolatos kapcsolódó protokollt Lisa Forrest UW állatorvos sugárkezelő onkológus vezette. Ez az egyedülálló protokoll a spontán kialakuló daganatokkal rendelkező kliens kutyák esetében kiváló bizonyítékot szolgáltatott spirális tomoterápiával történő lehetséges konformációra és a kritikus struktúrák, például a szem elkerülésére. A sugárterápia szinte minden más technológiai fejlődése a klinikai vizsgálaton kívül történt, de ez a P01 szigorú tudományosan igazolható és jelentős módszertani klinikai adatokat szolgáltatott egy új technológiához.

A GEMS CT gantryken alapuló első spirális tomoterápiás prototípusok fejlesztésével párhuzamosan a TomoTherapy elkezdte egy dedikált gantry, energiaelosztó egység és kezelőasztal tervezését. David Murray, Eric Schloesser és Richard Schmidt vezetésével ezt a rendszert úgy tervezték, hogy könnyebben

gyártható és karbantartható legyen. Ezenkívül egy innovatív szilárdtest RF modulátort használna az English Elective Valve (e2v) -től egy vonalmodulátor és thyatron helyett, hogy ellássa a mgnetront impulzusokkal. Az eredeti egység vezérlése egy robusztus GEMS architektúrán alapult, de ez nem volt bővíthető. Az MD Anderson –Orlando megkapta az első ilyen egységet, bár a Thompson Daganati Túlélő Központja, Knoxville Tennessee-ben kezelte az első beteget ezzel az új rendszerrel. Az új gantry sugárnyalábja majdnem azonos volt az eredeti nyalábbal. Ekkorra a mérések és a részletes Monte Carlo-szimuláció megmutatta, hogy eredeti tervezési paramétereink elfogadhatók voltak (14, 34). Kivétel volt az, hogy az első prototípusunkon a szeletek szélességét meghatározó pofákon a nyelv és a horony kialakítása volt, amelyet azért szüntettek meg, mert a sugárnyaláb profilját hosszirányban aszimmetrikussá tette. Az MVCT képminősége több módon is javult, annak ellenére, hogy ugyanazt az érzékelőt használták. A modern CT rendszereknél használt új Analogic Corporation adatgyűjtő rendszert (DAS) vezettek be. Ennek a DAS-nak alacsony elektronikus zaja volt, és a dinamikus tartomány 20 bit mély volt. A linac energiát a terápiás nyaláb 6 MV-jétől 3 MV alá csökkentették a képalkotó sugár esetében, és az elektronágyú karakterisztikáját a legfinomabb fókuszolt méretre optimalizálták.

### **Dóziselosztás:**

A tomoterápiás egységek kiváló minőségű conformalis kezelést tudnak biztosítani, és a statikus módszerekkel összehasonlítva alacsonyabb dózisokat adnak a környező

szövetekre, de ezeket az alacsony dózisokat nagyobb térfogatra adják be. Mint már említettem, jelenleg nincs konszenzus a tomoterápiás kezelések jobb minőségéről az olyan dinamikus IMRT-kezeléssel szemben, mint a VMAT vagy a RapidArc. Rengeteg irodalom található a kezelési tervek összehasonlításáról a különféle megoldások között (35,36, 37), de a módszertant néha nehéz összehasonlítani. Mostanáig sem randomizált vizsgálatokban sem prospektív vizsgálatokban nem sikerült bizonyítani a tomoterápia más fejlett kezelési technikákkal szembeni fölényét. A jövőbeli klinikai vizsgálatok során össze kell hasonlítani az alacsonyabb dózisok nagyobb térfogatra történő leadását és a nagyobb dóziask használatát egy kisebb térfogatra. Ez a dóziselosztás aggodalmakat vet fel a célterületen kívüli dózissal és a sugárzás által kiváltott második daganat kockázataival is. Véleményünk szerint a klinikusoknak és az epidemiológusoknak ezt a nem túl távoli jövőben kell megoldani.

### **Sugárvédelem:**

Vannak bizonyos speciális kérdések a szobavédelmi számításokkal kapcsolatban a tomoterápiában. A gantry forgása elavulttá teszi a hagyományos foglaltsági faktor, mivel az a sugár irányától függ, és a tomoterápia IMRT-re van dedikálva, amely jelentősen növeli a munkaterhelést. A tomoterápia árnyékoló megfontolásait már 2000-ben megvitatta Robinson és munkatársai (38). Ez az első cikk nem tudott részletesebben elmélyedni a témában, mivel az egység kialakítását még nem tervezték meg, de az elsődleges kérdések már egyértelműen felmerültek. Gyakorlatilag először a LINAC-t kell

gondosan árnyékolni. Ólomtárcsák és volfrámtömbök vannak a gyorsító körül. Ezenkívül a sugárnyaláb maximális hosszanti mérete 5 cm, ami csökkenti az elsődleges árnyékolást, amelyet 13 cm-es ólomnyaláb-ütközővel lehet elérni, amelyet a gantry-re rögzítenek. Balog és munkatársai (39) egy tomoterápiás egység körüli méréseket végeztek és arra a következtetésre jutottak, hogy a szórás és az elsődleges sugárzás elhanyagolható a szivárgási sugárzás szintjéhez képest. Megállapították, hogy a szivárgás és az izocenterben mért dózis aránya 0,18% és 0,0006% között van. Néhány tipikus számítást adtak az olvasónak a létesítmény körül megkövetelt falvastagságról. Eredményeiket később más tanulmányok is megerősítették (40, 41). Gyakorlatilag a Wu és társai (42) ajánlásai a tomoterápiás egység telepítéséről egy meglévő LINAC kezelőhelyiségbe, valamint a Baechler és társai (43) által kidolgozott analitikai modell segíthet a jövőbeli felhasználóknak a tomoterápiás létesítmény méretezésében.

## **Dozimetria**

Az üzembe helyezés, a minőségbiztosítás és a dozimetria elvégzéséhez a tomoterápiás dózisoskat egy standard dozimetriai rendszerrel adják le, amely néhány ionizációs kamrát és egy fantomot tartalmaz. Ezeket az eszközöket gyakran említik a tomoterápiával kapcsolatos szakirodalomban. Szállításra kerül egy hengeres Virtual Water™ fantom (Gammex Inc., Middleton, WI, USA), amelyet gyakran „sajt” fantomnak neveznek. 30 cm átmérőjű ~ 18 cm hosszúságú Virtual Water™, félig kinyitható, hogy dozimetrikus filmeket használjon, és tartalmaz ionizációs kamrákhoz

való tartóegységeket, valamint referencia-sűrűségű betéteket. A virtuális víz egy olyan típusú szintetikus anyag, amely utánozza a víz csillapítási és diffúziós viselkedését egy meghatározott energiatarományban. Rendszeresen használják a víztartályok alternatívájaként, amelynek használata nehézkes lehet. Három típusú kamra is rendelkezésre áll. A referenciaionizációs kamra az Exradin A1SL ionizációs kamra (Standard Imaging, Middleton, WI, USA), amely 0,057 cm<sup>3</sup> gyűjtő térfogatú. Rendelkezésre áll egy Farmer típusú kamra, az A12S (Standard Imaging, Middleton, WI, USA), de sok felhasználónak már van Farmer típusú kamrája a kéznél. A 0,166 cm<sup>3</sup>-es gyűjtőtérrel ellátott mikrokamrát, az A14SL-t (Standard Imaging, Middleton, WI, USA) időnként kis méretű dozimetriás célra használják. Végül egy CT típusú kamrát, az A17-et (Standard Imaging, Middleton, WI, USA), 1,91 cm<sup>3</sup> gyűjtőtérrel használjuk az MVCT-vel. A kamrákat Tomoelektrométernek nevezett elektrométerhez kapcsoljuk (Standard Imaging, Middleton, WI, USA). A kamrák kalibrációs együtthatói az Amerikai Nemzeti Metrológiai Intézetnél (NIST) csak a Co-60 sugárminőségére vonatkoztatva, a vízben felszívott dózisban követhetők nyomon.

Az ionizációs áramot mérő elektrométer elektromos tulajdonságai szintén fontosak. A gázzal töltött ionizációs kamrák eddig az arany standard voltak a dozimetriában. Az utóbbi időben egyértelművé vált néhány gyakorlati korlátozás, például a viszonylag nagy kamraméret megváltoztatja a kis mezők méréseire adott eredményeket, a nagy dózisgradiensek és inhomogén dóziseloszlások mérésének esetében.

A kis sugárzási mezők számára különösen érdekes, hogy a sugárméret kisebb, mint a szekunder töltésű részecskék tartománya, ami megakadályozza a töltött részecskék egyensúlyának (CPE) kialakulását. A CPE az üreg elmélet alkalmazásának szükséges feltétele, amely alapja az ionizációs kamrákkal végzett mérések. A CPE feltételek elérésekor a tápközegben levő dózist a levegőben levő dózisból lehet kiszámítani úgy, hogy egy korrekciós tényezőt alkalmazzuk, amelyet a közeg levegőben megállítási teljesítményarányaival kapunk. Egy kis mezőben az érzékelő jelenléte helyben megváltoztathatja a töltött részecskék pályáját (44, 45, 46).

Az időfüggő energiasűrűségek mérése szintén kihívás. Az MC számításokat értékes eszköznek tekintik, azon esetekben, ahol a mérések nem egyszerűen végrehajthatók. A kísérletileg hitelesített MC számítások alkalmazásával meghatározhatóak az egyes gépekre és detektorokra szabott korrekciós tényezők, amelyek nélkülözhetetlenek a tomoterápia abszolút dozimetriájához és a kezelés megtervezéséhez (47, 48). A minőségbiztosítási protokollokhoz hasonlóan a dozimetriai ajánlásokat elismert szakértői csoportok (AAPM vagy IAEA) nyújtják, de a tomoterápiás egység abszolút dózisának értékelésére manapság nincs ilyen referencia. Nyilvánvaló az új nemzetközi eljárási kódex szükségessége a kis mező dozimetriában, mivel a hagyományos referenciafeltételek már nem megfelelőek a tomoterápiához és más technológiákhoz, például a RapidArc® rendszerhez (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA, USA), VMAT és Leksell Gamma Knife® (Elekta AB, Stockholm,

Svédország), Cyberknife® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA) és Vero sztereotaktikus test-sugarterápia (SBRT) (Brainlab AG, Feldkirchen, Németország) és Mitsubishi Heavy Industries Ltd, Tokió, Japán).

A hagyományos gyorsító elnyelt dózisának kalibrálását az IAEA TRS-398 gyakorlati kódexe (49) és az AAPM TG-51 protokollja (50) írja le. A dokumentumok a gyorsító abszolút dozimetriáján egy ionkamra használatán alapulnak, de leginkább a sugárnyaláb minőségének meghatározása alapján különböznek egymástól. Megfelelő formalizmust fejlesztettek ki a kicsi és az összetett mezők dozimetriájára a meglévő protokollok kiterjesztése érdekében (51). Alfonso és munkatársai (51) keretet nyújtanak a referencia dozimetria létrehozásához, amely alkalmazható a legkülönbözőbb technológiákra. Új paramétereket vezettek be, amelyek figyelembe veszik az egyes referenciakörülményeket és a kezelési módokat. Néhány, a tomoterápiára szabott mérést és számítást Jeraj és munkatársai (52), Thomas és munkatársai (53), Xiong és Rogers (54), Bailat és társai (55) végeztek. Ezek a vizsgálatok felhasználhatók bizonyos paraméterek, valamint korrekciós tényezők meghatározására az abszolút dozimetriai mérések elvégzéséhez.

A nyaláb méretének kérdése nem egyedi a tomoterápia esetében, és a gyártók különféle technikai megoldásokat kínálnak. A nem teljes listán kis térfogatú ionizációs kamrák, diódadetektorok, gyémántdetektorok, MOSFET-doziméterek, optikailag stimulált lumineszcens és termolumineszcens doziméterek, alanin-doziméterek és filmek szerepelnek. A kiválasztott módszernek meg kell felelnie a kis mezőknek,

valamint a szigorú metrológiai követelményeknek is. Annak ellenére, hogy bizonyos technológiák ígéretesek, a választott „fegyver” továbbra is az ionizációs kamra marad, és sok erőfeszítést igényel a módszertan kibővítése helyett a technológia megváltoztatása. A tomoterápia másik kihívása a spirális kezelési mód. Az Alfonso és társai (51) által bevezetett formalizmus egyértelműen azonosítja a helikális kezelés kirtékelésének szükségességét. Az Egyesült Királyság Nemzeti Fizikai Laboratóriuma (NPL) kidolgozott egy módszert a Co-60, a gamma- és megavoltos fotonnyalábok referenciadozimetriájának biztosítására alanin-doziméterek segítségével (56, 57). Ez az IMRT ellenőrző rendszer elsősorban a tomoterápiás egységek számára lett kialakítva. A Rexolite™ fantom lehetővé teszi az alanin-doziméterek és az ionizációs kamrák egyidejű besugárzását. Az alaninnal végzett dozimetriát a nemzeti metrológiai intézetek rutinszerűen másodlagos standardként használják. Az alanin-doziméterek víz-ekvivalensek, kis térfogatban helyezkedhetnek el, és nem mutatnak erős energiafüggést MV range-ben.. *Alanin doziméterek kombinálva elektron spin rezonancia értékekkel az abszolút dozimetria előírásoknak megfelelő bizonytalansággal rendelkeznek csupán és függetlenek az ionkamrák esetében használt feltételezésektől, ezáltal független verifikációját biztosítják a kamra kalibrációnak.*

### **Legújabb elképzelések:**

A programprojekt támogatásával az UW a hangsúlyt az adaptív sugárterápia koncepciójára helyezte, amely folyamatok gyűjteménye annak

biztosítására, hogy a kezelés a tervek szerint haladjon, és módosítsa a folyamatot, ha nem (59). Harold Keller megvizsgálta a vezérlélméletnek a mérési hibára gyakorolt hatásait a beállítási bizonytalanságban és azokat az cselekvési-szinteket, amelyek kiváltják a beállítások korrekcióját (60, 61). Kimutatta, hogy a választott cselekvési szinttől függetlenül a napi korrekciók alkalmazása mindig előnyös volt a beállításának javítása érdekében a betgpopuláció számára. Van azonban néhány olyan beteg, akiknél a korrekciók valójában még rosszabbá teszik az egyes beállításokat. Ennek nagyobb esélye van, ha a mérési bizonytalanság a cselekvési szint nagy részét jelenti. Gyakorlati szempontból a beállítást nem szabad megváltoztatni, ha az eltolódás a mérési bizonytalanság miatt van. Nincs praktikus szükség a beállítási bizonytalanság megváltoztatására, ha az jóval kisebb, mint a PTV margója. Chuan Wu tanulmányozta az adaptív sugárterápia újraoptimalizálásával kapcsolatos kérdéseket (62, 63). Például, ha a dózis rekonstrukciója megállapítja, hogy hideg foltok vannak a daganatban, akkor újra optimalizálhatjuk, még az eredeti előírás használatával is, hogy javítsuk az dózis eloszlását a terápia teljes időtartama alatt. Megmutatta, hogy az újraoptimalizálás dóziselőírása attól függ, hogy a frakciónkénti dózist kell-e lehető legközelebb leadni az eredeti célhoz, vagy a teljes dózist kell lehető legközelebb adni. Azt is megmutatta, hogy a kezelési terv módosítása rugalmasabbá válhat, ha voxel-alapú súlyokat vagy dózis-előírásokat alkalmaznak (64, 65). Weiguo Lu kifejlesztett egy deformálható regisztrációs algoritmust (66, 67). A deformálható regisztráció egy-az-egyhez non-affin

transzformációt eredményez, amely az egyik képsorozatról a második sorozatra képez le. A deformálható regisztráció alapja számos fontos, a tomoterápiában alkalmazott technológiának. Az adaptív sugárterápia megköveteli a képességét, hogy a ROI területeket és az dóziseloszlását kezelés értékelése és módosítása céljából a napi CT scanekből azonos térfogatra és eloszlásokra térképezzük le, mint a tervezési CT esetében. Lu regisztrációja eredetileg kétdimenziós volt, de azóta fejlesztett egy háromdimenziós deformálható regisztrációs algoritmust, amikor a TomoTherapy Inc.-nél dolgozott.

Tiezhi Zhang (68) kifejlesztett egy teljesen négydimenziós modellt a szinkronizált légzés-leadásnak nevezett tomoterápia végrehajtására. Az ötlet az volt, hogy rögzítsék a 4D CT-vizsgálatban részesülő beteg légzési mozgását. A rögzített mintázat minden gantryszögnél kiválasztja a beteg megfelelő 3D-s ábrázolását egy adott légzési ciklushoz. Az a dózis, amelyet ebből az szögből jutnak el a betegbe a sugárnyalábból deformálhatóan regisztrálják a légzési fázisok egyikére, így az iteratív dózis meghatározása közös fázison végezhető el. Az Iteratív optimalizálás a szokásos módon zajlik. A kezelés befejezésekor a betegnek ugyanolyan mintázattal kell lélegeznie, amennyire csak lehetséges az eredeti 4D CT-hez, amelyen a tervezés alapult. A tomoterápiás kutatás az elmúlt években klinikailag hangsúlyosabbá vált. John Fenwick kidolgozta a spirális tomoterápiás egység minőségbiztosításának átfogó megközelítését (69, 70). Hangsúlyozta a tomoterápiás egység mozgó részeinek szinkronizálási tesztjeinek fontosságát. Stewart Becker vizsgálta az gyorsított részleges

emlő besugárzással kapcsolatos kérdéseket tomoterápiával kapcsolatban (Becker 2006). Arra a következtetésre jutott, hogy a spirális tomoterápia homogénebb és szinte a brachyterápiával megegyező mértékben kerülheti el a normál szövetet. Susanta Hui szintén hasonló eredményekről számolt be (71). Sarah Boswell számszerűsítette a pontosságot, amely elvárható az automatikus és kézi képi regisztrációval a napi megavoltos CT segítségével, és arra a következtetésre jutott, hogy a tomoterápia az regisztrációt 1 mm-en belül végezte el az esetek 95%-ban. Megmutatta, hogy az automatikus regisztrációval outliner eredmények érhetőek el, ha a beteg a beállítástól távol van, és a képeken periodikus struktúrák vannak jelen. Hasonló eredményeket mutattak be a gerincdaganatok újratezelésének pozicionálásáról Mahan és munkatársai (72). Megállapították, hogy a céltérfogat és a gerincvelő közötti dózisgradiens  $10\% / \text{mm} - 1$  volt, ami nagy beállítási pontosságot igényel, és a gerincvelő dózisa a cél térfogatának 25% -a volt. Közöték, hogy a gerincet oldalirányban 0,6 mm-re, hosszanti irányban pedig 1,2 mm-re lehet diszpozicionálni. Langen és munkatársai (73) úgy találták, hogy a prosztatata markerei javíthatják az igazítás pontosságát. Azt is megállapították, hogy markerek hiányában az anatómiai regisztráció jobb volt, mint pusztán a napi CT képek körvonalainak elhelyezése. Meeks és munkatársai (74) megvizsgálták az MVCT klinikai teljesítményét és arra a következtetésre jutottak, hogy míg az alacsony kontrasztú kimutathatóság nem volt olyan jó, mint a hagyományos CT, sok lágyszövet szerkezete látható és ez elegendő volt a

beteg beállításának javításához. Kupelian és mtsai (75) és Ramsey és mtsai (41) számoltak be arról, hogy az MVCT-vel felvett tüdődaganat térfogata azt mutatja, hogy a tumor szignifikánsan csökken a kezelés során. Ramsey és munkatársai (41) azt gondolják, hogy ha a céltérfogat csökkenthető a kezelés előrehaladtával a normál tüdő jobb védelme érdekében.

A tomoterápia alkalmazását a teljesen új típusú kezeléseknél dokumentálták. Az egyik első vizsgált koncepció a „kiterjesztett mező besugárzás” volt. Ezt kezdetben klinikailag alkalmazták többszörös csontáttéteknél, Mark Ritter és Kristin Bradley a kiterjesztett nyirokcsomó besugárzáshoz használta, beleértve kismedencei daganatok esetében a medencei és para-aortikus nyirokcsomókat is. Susanta Hui írta le a teljes csontvelő besugárzás (TMI) megvalósíthatóságát, amelynek során a csontvelő terápiás dózisú sugárzásban részesül, és a normál struktúrákat rizikószervként definiálják, ezáltal lényegesen csökkentve a normál szövetek dózisterhelését. Jeffrey Wong csapata, Hope City-ben, a Duarte államban, több TMI kezelést végzett, minimális mellékhatásokkal (77). Depak Khuntia (78) javasolta a hipocampus konformális elkerülését, ha több agyi áttétet céloznak meg a hosszú távú neurokognitív deficit elkerülése érdekében. Alonso Gutiérrez és Lisa Forrest közösen kifejlesztett egy minimálisan invazív műtéti technikát felfújható tasakimplantálására a betegekbe, hogy elkülönítsék a tumort a sugárérzékeny szervektől. A sóoldattal és a jóddal szemben töltött tasakoknak elegendő a kontrasztja, hogy a kezelés előtt kimutathatók legyenek az MVCT képeken. A munkát kutya

húgyhólyagdaganatainak kísérletével kísérletezték a vékonybél védelme céljából. Várható, hogy a munka alkalmazható lehet az emberi húgyhólyagdaganatokban vagy még nehezebben kezelhető daganatok esetén is, amelyeket a normál szöveti toxicitás korlátoz, például a hasnyálmirigy daganatok.

### **Jövőbeli lehetőségek**

Az MVCT adatok jövőbeni felhasználása központi jelentőségű számos olyan kérdésben, amely befolyásolja a dozimetriára vonatkozó fejlődéseket, ám jelenleg az MVCT adatokat csak a beteg helymeghatározására használják. A jövőben ezeket a képeket fel lehet használni a tényleges dózisbecslésére a kezelése során, a páciens anatómiájának ismeretében, és a kezelési terv kiszámításához, figyelembe véve a beteg napi anatómiáját is. A képalkotó rendszernek nagyon stabilnak kell lennie a használható MVCT képek elérése érdekében. Számos tanulmányt publikáltak, amelyek az MVCT adatok felhasználásával vizsgálták a dózis rekonstrukciójának kihívásait és követelményeit (73, 79, 80, 81, 82, 83). A gyakorlatban a tomoterápiás tervező rendszer a hagyományos relatív elektronsűrűség helyett a tömeg sűrűségben kifejezett Hounsfield egységeket használja. Ezért ahhoz, hogy az MVCT képeket felhasználhassák a dózis meghatározásához, azokat tömeg-sűrűség szerint kell kalibrálni. Ezt a kalibrálást hengeres fantom segítségével hajtják végre, beillesztett referencia-sűrűségű objektumokkal. Ezután megkapjuk a megfelelési táblázatot, amelyet képérték-sűrűség-kalibrációs táblázatnak (IVDT) hívnak. Annak érdekében, hogy az MVCT

felhasználható legyen a beteg napi dózisának meghatározására, minden betegnél meg kell kapni egy IVDT-t, ami megmaradt gyakorlati probléma.



## Irodalomjegyzék:

1. Mackie, T. R., Holmes, T., Swerdloff, S., et al. Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 20, 1709-19 (1993).
2. Mackie, T. R., Balog, J., Ruchala, K., et al. Tomotherapy. *Semin Radiat Oncol* 9, 108-117 (1999).
3. Ruchala, K. J., Olivera, G. H., Kapatoes, J. M., Schloesser, E. A., Reckwerdt, P. J., and Mackie, T. R. Megavoltage CT image reconstruction during tomotherapy treatments. *Phys Med. Biol.* 45, 3545-3562 (2000).
4. Yu CX 1995 Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy *Phys. Med. Biol.* 40 1435–49
5. Otto K 2009 Letter to the Editor on ‘Single-Arc IMRT?’ *Phys. Med. Biol.* 54 L37
6. Cao D, Afghan M K, Ye J, Chen F and Shepard D M 2009 A generalized inverse planning tool for volumetric-modulated arctherapy *Phys. Med. Biol.* 54 6725–38
7. Webb S and McQuaid D 2009 Some considerations concerning volume-modulated arc therapy: a stepping stone towards a general theory *Phys. Med. Biol.* 54 4345–60
8. Mackie T R, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy J O, Yang J, Paliwal B and Kinsella T 1993 Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy *Med. Phys.* 20 1709–19
9. Jeraj R, Mackie T R, Balog J, and Olivera G, Pearson D, Kapatoes J, Ruchala K and Reckwerdt P 2004 Radiation characteristics of helical tomotherapy *Med. Phys.* 31 396–404
10. Caprile P and Hartmann G H 2009 Development and validation of a beam model applicable to small fields *Phys. Med. Biol.* 54 3257–68
11. Sterpin E, Hundertmark B T, Mackie T R, Lu W G, Olivera G H and Vynckier S 2010 Monte Carlo-based analytical model for small and variable fields delivered by TomoTherapy Radiother. *Oncol.* 94 229–34
12. Mackie T R, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy J O, Yang J, Paliwal B and Kinsella T 1993 Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy *Med. Phys.* 20 1709–19
13. Georg D, Knöös T and McClean B 2011 Current status and future perspective of flattening filter free photon beams *Med. Phys.* 38 1280–93
14. Jeraj R, Mackie T R, Balog J, and Olivera G, Pearson D, Kapatoes J, Ruchala K and Reckwerdt P 2004 Radiation characteristics of helical tomotherapy *Med. Phys.* 31 396–404
15. Gladwish A, Kron T, McNiven A, Bauman G and Van Dyk J 2004 Asymmetric fan beams (AFB) for improvement of the craniocaudal dose distribution in helical tomotherapy delivery *Med. Phys.* 31 2443–8
16. Sterzing F et al 2010 Dynamic jaws and dynamic couch in helical tomotherapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76 1266–73
17. Kissick M W, Fenwick J, James J A, Jeraj R, Kapatoes J M, Keller H, Mackie T R, Olivera G and Soisson E T 2005 The helical tomotherapy thread effect *Med. Phys.* 32 1414–23
18. Verellen D, De Ridder M and Storme G 2008 A (short) history of image-guided radiotherapy *Radiother. Oncol.* 86 4–13
19. Martin S and Yartsev S 2010 kVCT, MVCT, and hybrid CT image studies—treatment planning and dose delivery equivalence on helical tomotherapy *Med. Phys.*
20. Keller H, Glass M, Hinderer R, Ruchala K, Jeraj R, Olivera G and Mackie T R 2002 Monte Carlo study of a highly efficient gas ionization detector for megavoltage.

21. Korreman S, Rasch C, McNair H, Verellen D, Oelfke U, Maingon P, Mijnheer B and Khoo V 2010 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.* 94 129–44
22. Mackie T R et al 2003 Image guidance for precise conformal radiotherapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56 89–105
23. Mackie T R, Scrimger J W and Battistag J J 1985 A convolution method of calculating dose for 15MV x-rays *Med. Phys.* 12 188–96
24. Papanikolaou N, Mackie T R, Meger-Wells C, Gehring M and Reckwerdt P 1993 Investigation of the convolution method for polyenergetic spectra *Med. Phys.* 20 1327–36
25. Ahnesjö A 1989 Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media *Med. Phys.* 16 577–92
26. Fowler J F, Ritter M A, Chappell R J and Brenner D J 2003 What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56 1093–104
27. Aoyama H, Westerly D C, Mackie T R, Olivera G H, Bentzen S M, Patel R R, Jaradat H, Tomé W A, Ritter M A and Mehta M P 2006 Integral radiation dose to normal structures with conformal external beam radiation *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64 962–7
28. Mehta M, Scrimger R, Mackie R, Paliwal B, Chappell R and Fowler J 2001 A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49 23–33
29. Welsh J S, Bradley K, Ruchala K J, Mackie T R, Mañon R, Patel R, Wiederholt P, Lock M, Hui S and Mehta M P 2004 Megavoltage computed tomography imaging: a potential tool to guide and improve the delivery of thoracic radiotherapy *Clin. Lung Cancer* 5 303–6
30. Scrimger R A, Tomé W A, Olivera G H, Reckwerdt P J, Mehta M P and Fowler J F 2003 Reduction in radiation dose to lung and other normal tissues using helical tomotherapy to treat lung cancer in comparison to conventional field arrangements *Am. J. Clin. Oncol.* 26 70–8
31. Manon R R, Jaradat H, Patel R, Zhang T, Fenwick J, Tome W, Fowler J, Paliwal B, Soisson E, Yuan Z and Mehta M 2005 Potential for radiation therapy technology innovations to permit dose escalations for small-cell lung cancer *Clin. Lung Cancer* 7 107–13
32. Fowler J F, Tomé W A, Fenwick J and Mehta M P 2004 Stereotactic body radiotherapy: a challenge to conventional radiation oncology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60 1241–56
33. Hong T S, Ritter M A, Tome W A and Harari P M 2005 Intensity-modulated radiation therapy: emergent cancer treatment technology *Brit. J. Radiol.* 92 1819–24
34. Glass M 2003 Monte Carlo simulation of tomotherapy PhD Thesis University of Wisconsin, Madison, WI Grigorov G, Kron T, Wong E, Chen J, Sollazzo J and Rodrigues G 2003 Optimization of

helical tomotherapy treatment plans for prostate cancer  
*Phys. Med. Biol.* 48 1933–43

35. Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, Shepard D and Cao D 2010 Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: plan quality, delivery efficiency and accuracy  
*Med. Phys.* 37 1350–9

36. Marnitz S, Lukarski D, Köhler C, Włodarczyk W, Ebert A, Budach V, Schneider A and Stromberger C 2010 Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients: an intraindividual comparison  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* at press (doi:10.1016/j.ijrobp.2010.06.005)

37. Wiezorek T et al 2011 Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases  
*Radiat. Oncol.* 6 20–30

38. Robinson D, Scrimger J W, Field G C and Fallone B G 2000 Shielding considerations for tomotherapy  
*Med. Phys.* 27 2380–4

39. Balog J, Lucas D, DeSouza C and Crilly R 2005 Helical tomotherapy radiation leakage and shielding considerations  
*Med. Phys.* 32 710–9

40. Kinkhikar R A, Jamema S V, Pai R, Sharma P K D and Deshpande D D 2009 Radiation survey of first Hi-Art II Tomotherapy vault design in India  
*Radiat. Meas.* 44 188–92

41. Ramsey C R, Seibert R, Mahan S L, Desai D and Chase D 2006 Out-of-field dosimetry measurements for helical tomotherapy system  
*J. Appl. Clin. Med. Phys.* 7 1–11

42. Wu C, Guo F and Purdy J 2006 Helical tomotherapy shielding calculation for an existing LINAC treatment room: sample calculation and cautions  
*Phys. Med. Biol.* 51 N389–N392

43. Baechler S, Bochud F O, Verellen D and Moeckli R 2007 Shielding requirements in helical tomotherapy  
*Phys. Med. Biol.* 52 5057–67

44. Attix F H 1986 Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry (Weinheim: Wiley-VCH)

45. Gray L H 1929 The absorption of penetrating radiation  
*Proc. R. Soc. Lond. A* 122 647–68

46. Gray L H 1936 An ionization method for the absolute measurement of  $\gamma$ -ray energy  
*Proc. R. Soc. Lond. A* 156 578–96

47. Caprile P and Hartmann G H 2009 Development and validation of a beam model applicable to small fields  
*Phys. Med. Biol.* 54 3257–68

48. Das I J, Ding G X and Ahnesjö A 2008 Small fields: nonequilibrium radiation dosimetry  
*Med. Phys.* 35 206–15

49. Andreo P, Burns D T, Hohlfield K, Huq M S, Kanai T, Laitano F, Smythe V G and Vynckier S 2000 Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water IAEA Technical Report IAEA TRS-398 (Vienna: IAEA)

50. Almond P R, Biggs P J, Coursey B M, Hanson W F, Huq M S, Nath R and Rogers D W 1999 AAPM's TG-51 protocol for clinical reference

- dosimetry of high-energy photon and electron beams  
*Med. Phys.* 26 1847–70
51. Alfonso R et al 2008 A new formalism for reference dosimetry of small and nonstandard fields  
*Med. Phys.* 35 5179–86
52. Jeraj R, Mackie T R, Balog J and Olivera G 2005 Dose calibration of nonconventional treatment systems applied to helical tomotherapy  
*Med. Phys.* 32 570–7
53. Thomas S D, Mackenzie M, Rogers D W O and Fallone B G A 2005 Monte Carlo derived TG-51 equivalent calibration for helical tomotherapy  
*Med. Phys.* 32 1346–53
54. Xiong G M and Rogers D W O 2008 Relationship between  $\%dd(10)x$  and stopping-power ratios for flattening filter free accelerators: a Monte Carlo study  
*Med. Phys.* 35 2104–9
55. Bailat C J, Buchillier T, Pachoud M, Moeckli R and Bochud F O 2009 An absolute dose determination of helical tomotherapy accelerator, TomoTherapy High-Art II  
*Med. Phys.* 36 3891–6
56. Duane S et al 2006a Alanine and ion chamber dosimetry in helical tomotherapy  
*Radiother. Oncol.* 81 S45
57. Duane S et al 2006b Dosimetry audit for tomotherapy using alanine/EPR  
*Med. Phys.* 33 2093–4
58. Anton M 2006 Uncertainties in alanine/ESR dosimetry at the Physikalisch-Technische Bundesanstalt  
*Phys. Med. Biol.* 51 5419–40
59. Olivera G H et al 1999 Tomotherapy Modern Technology of Radiation Oncology ed J Van Dyk (Madison, WI: Medical Physics Publishing) pp 521–87
60. Keller H, Ritter M A and Mackie T R 2003 Optimal stochastic correction strategies for rigid-body target motion.  
*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55 261–70
61. Keller H, Tome W, Ritter M and Mackie T R 2004 Design of adaptive treatment margins for nonnegligible measurement uncertainty: application to ultrasound-guided prostate radiation therapy  
*Phys. Med. Biol.* 49 69–86
62. Wu C 2002 Treatment planning in adaptive radiotherapy PhD Thesis University of Wisconsin, Madison, WI
63. Wu C, Jeraj R, Lu W and Mackie T R 2004 Fast treatment plan modification with an over-relaxed Cimmino algorithm  
*Med. Phys.* 31 191–200
64. Wu C, Jeraj R and Mackie T R 2003a The method of intercepts in parameter space for the analysis of local minima caused by dose-volume constraints, a note  
*Phys. Med. Biol.* 48 N149–N157
65. Wu C, Jeraj R, Olivera G H and Mackie T R 2002 Re-optimization in adaptive radiotherapy  
*Phys. Med. Biol.* 47 3181–95
66. Lu W 2001 Motion detection and correction for image guided radiation therapy PhD Thesis University of Wisconsin, Madison, WI
67. Lu W, Chen M-L, Olivera G, Ruchala K and Mackie T R 2004 Fast free-form deformable registration via calculus of variations  
*Phys. Med. Biol.* 49 3067–87

68. Zhang T, Jeraj R, Keller H, Lu W, Olivera G, McNutt T, Mackie T R and Paliwal B 2004 Treatment plan optimization incorporating respiratory motion *Med. Phys.* 31 1576–86
69. Fenwick J D et al 2004 Quality assurance of a helical tomotherapy machine. *Phys. Med. Biol.* 49 2933–53
70. Fenwick J D, Tome W A, Kissick M W and Mackie T R 2005 Modeling simple helically delivered dose distributions *Phys. Med. Biol.* 50 1505–17
71. Hui S K et al 2004 Helical tomotherapy as a means of delivering accelerated partial breast irradiation *Technol. Cancer Res. Treat.* 3 639–46
72. Mahan S L, Ramsey C R, Scaperoth D D, Chase D J and Byrne T E 2005 Evaluation of image-guided helical tomotherapy for the treatment of spinal metastases *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63 1576–83
73. Langen K M, Zhang Y, Andrews R D, Hurley M E, Meeks S L, Poole D O, Willoughby T R and Kupelian P A 2005a Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62 1517–24
74. Meeks S L, Harmon J F, Langen K M, Willoughby T R, Wagner T H and Kupelian P A 2005 Performance characterization of megavoltage computed tomography imaging on a helical tomotherapy unit *Med. Phys.* 32 2673–81
75. Kupelian P A, Ramsey C, Meeks S L, Willoughby T R, Forbes A, Wagner T H and Langen K M 2005 Serial megavoltage CT imaging during external beam radiotherapy for non-small-cell lung cancer: Observations on tumor regression during treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63 1024–8
76. Hui S K, Kapatoes J, Fowler J, Henderson D, Olivera G, Manon R R, Gerbi B, Mackie T R and Welsh J S 2005 Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation *Med. Phys.* 32 3214–24
77. Wong J 2006 Personal Communication
78. Khuntia D, Li J, Brown P and Mehta M 2006 Management of unresectable brain metastases. *J. Clin. Oncol.* 24 1295–304
79. Kapatoes J M, Olivera G H, Ruchala K J, Smilowitz J B, Reckwerdt P J and Mackie T R 2001a A feasible method for clinical delivery verification and dose reconstruction in tomotherapy *Med. Phys.* 28 528–42
80. Kapatoes J M, Olivera G H, Balog J P, Keller H, Reckwerdt P J and Mackie T R 2001b On the accuracy and effectiveness of dose reconstruction for tomotherapy *Phys. Med. Biol.* 46 943–66
81. Schombourg K, Bochud F and Moeckli R 2009 3D in vivo dosimetry in tomotherapy: first results *Strahlentherapie Onkologie* 185 636
82. Duchateau M, Tournel K, Verellen D, Van de Vondel I, Reynders T, Linthout N, Gevaert T, de Coninck P, Depuydt T and Storme G 2010 The effect of tomotherapy imaging beam output instabilities on dose calculation *Phys. Med. Biol.* 55 N329–N336
83. Zhou J N, Uhl B, Dewit K, Young M, Taylor B, Fei D Y and Lo Y C 2010 Analysis of daily setup

variation with tomotherapy megavoltage computed  
tomography Med. Dosim. 35 31-7