

TECHNOLOGICKÝ POKROK V RÁDIOTERAPII (2. časť)

Pavol Dubinský

Klinika rádioterapie a onkológie, Východoslovenský onkologický ústav a. s., Košice

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (1): 42–45

Technológia pre IMRT

Štandardným spôsobom podania IMRT sa stalo ožarovanie pomocou fixných polí vytvorených mnoholistovým kolimátorom konvenčného lineárneho urýchľovača. Komerčne sú dostupné aj ďalšie technológie, ktoré predstavujú alternatívu s rovnakými alebo lepšími charakteristikami distribúcie dávky (tabuľka 3). Princípy plánovania a optimalizácie liečby sú veľmi podobné, rozdiel je najmä v samotnej aplikácii ožarovania.

Možnosti zmenšenia cieľového objemu pri pohyblivých tumoroch a gating

Pohyblivosť tumorov, ktorá súvisí s fyziologickými funkciami organizmu, najmä s dýchaním, je hlavným problémom konformných techník, najmä IMRT. Všeobecným riešením tohto problému je využitie okrajov, ktoré zahŕňajú aj rozsah pohyblivosti orgánu. Dôsledkom je ožiarenie pomerne veľkého objemu zdravých tkanív, čo obmedzuje podanie maximálnej dávky.

Jednou z možností redukcie okrajov v týchto prípadoch je získanie 4-dimenzionálnych údajov o cieľovom objeme bezprostredne pred ožarovaním s následnou zmenou parametrov ožarovania. Táto technológia sa označuje aj ako rádioterapia vedená obrazom: IGRT (*image guided radiotherapy*). Podľa rozsahu zmeny polohy cieľového objemu, ktorú zistíme opakovanými vyšetreniami podľa protokolu, je možné zväčšovať alebo zmenšovať požadované okraje pre každý prípad zvlášť, hovoríme vtedy tiež o adaptívnej rádioterapii. V prípade, že zmeny polohy tumoru sú rýchle, napríklad pri dýchaní počas ožarovania, je takáto precízna lokalizácia veľmi zložitá. Namiesto toho sa využívajú nepriame metódy, kedy je zobrazenie polohy tumoru počas liečby nahradené značkami. Použitie značiek umožňuje buď lokalizáciu tumoru, alebo ožarovanie len v jeho určitej polohe – *gating* („otváranie a zatváranie zväzku žiarenia podľa potreby“). *Gating* sa využíva najmä pri ožarovaní nádorov v oblasti hrudníka a brucha a snaží sa eliminovať nepresnosti vznikajúce pri respiračných pohyboch: respiračný *gating*.

Gating má dve formy: internú a externú. Interný *gating* je presnejší, využíva implantované kontrastné značky, čo si však vyžaduje invazívny chirurgický

Tabuľka 3. Štandardné a alternatívne systémy pre aplikáciu IMRT.

systém	gantry	geometria lúča	kolimácia	modulácia	zobrazovanie	možnosti pre gating
konvenčný linac s MLC	C-rameno	kužeľový zväzok, non-koplanárna	clony + konvenčný MLC	clony + konvenčný MLC	portálové zobrazovanie, fluoroskopia, kVCT, infračervené reflektory	zadržanie dychu, spúšťanie žiarenia, sledovanie MLC
konvenčný linac bez MLC	C-rameno	kužeľový zväzok, non-koplanárna	clony ± terciárne zoslabenie	clony ± terciárne zoslabenie	portálové zobrazovanie, fluoroskopia, kVCT, infračervené reflektory	zadržanie dychu, spúšťanie žiarenia, sledovanie clonami
postupujúca tomoterapia (MIMic)	C-rameno	rozptýlený zväzok, koplanárna, sekvenčná, delená dráha	clony a binárny MLC	binárny MLC	portálové zobrazovanie, fluoroskopia, kVCT, infračervené reflektory	zadržanie dychu pri každom reze
špirálová tomoterapia	prstenec	rozptýlený zväzok, koplanárna, špirálová dráha	clony a binárny MLC	binárny MLC	MVCT, infračervené reflektory	ožarovanie synchronne s dýchacím cyklom
robotický linac (CyberKnife)	robotické rameno	ceruzkový zväzok, non-koplanárna	kruhový kolimátor	superpozícia ceruzkových lúčov robotickým ramenom	biplanárna rádiografia, infračervené reflektory	spúšťanie žiarenia, robotické sledovanie

Pozn: linac: lineárny urýchľovač, MLC: mnoholistový kolimátor, kVCT: kilovoltové CT, MVCT: megavoltové CT

Tabuľka 4. Porovnanie medzi CT a FDG-PET pri stanovení N – štádia (26).

oblasť	senzitivita		špecificita	
	CT%	FDG-PET%	CT%	FDG-PET%
nádory hlavy a krku	36 – 86	50 – 96	56 – 100	88 – 100
nemalobunkový karcinóm pľúc	45	80 – 90	85	85 – 100
karcinóm krčka maternice	57 – 73*	75 – 91	83 – 100*	92 – 100
karcinóm pažeráka	11 – 87	30 – 78	28 – 99	86 – 98

*CT alebo MR

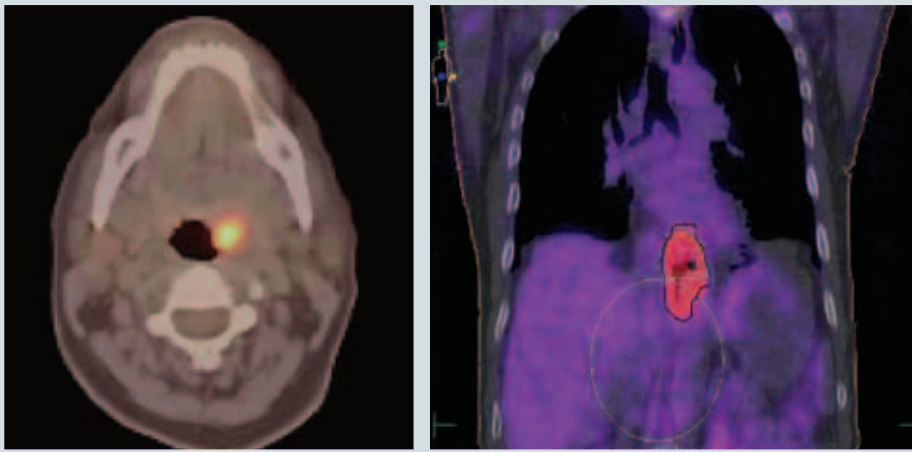
výkon, ktorý je pri karcinóme pľúc spojený s rizikom vzniku pneumothoraxu. Nemôžeme tiež zanedbať pomerne vysokú dávku žiarenia, ktorú dostane pacient pri fluoroskopii. Pri externom *gatingu* sú značky umiestnené na povrchu tela, nevyžaduje si ďalšie ionizujúce žiarenie, avšak riziko chyby je väčšie. V oboch prípadoch prebieha ožarovanie len v určitej fáze pohybu značky, v okne *gatingu* (obrázok 8).

Rádioterapia vedená obrazom a najmä respiračný *gating* môže veľmi pravdepodobne znížiť výskyt a stupeň poškodenia zdravých tkanív a umožniť tak zvýšenie dávky žiarenia na tumory v oblasti hrudníka a brucha (20, 21).

Stanovenie cieľového objemu – funkčné zobrazenie pomocou PET

Zdá sa, že technológia umožňujúca konformné cieleň zväzku žiarenia pokročila podstatne viac ako naše schopnosti lokalizovať rozsah nádoru. Pre plánovanie rádioterapie je stále nevyhnutné CT zobrazenie, pretože odráža hustotu ožarovaného tkaniva, ktorá je dôležitá pre stanovenie absorpcie prenikajúceho žiarenia, ktorá podmieňuje distribúciu dávky v tkanive. Nové technológie nám umožňujú 3D rekonštrukciu CT obrazu, ostrejšie zobrazenie, získanie a rekonštrukciu obrazu v krátkom čase a softvérové prepojenie s plá-

Obrázok 7. PET CT v rádioterapii: infiltrujúci tumor laterálnej steny orofaryngu a karcinóm distálnej časti pažeráka (biela krivka - objem definovaný na CT obraze, modrá krivka – objem stanovený fúziou PET CT).



novacím, lokalizačným a verifikačným systémom (virtuálna simulácia). Podstatne viac je potrebné pri 3D plánovaní využívať kontrastné látky. Dostupnou možnosťou v moderných plánovacích systémoch je tiež fúzia zobrazenia CT s MR, ktorá sa využíva napríklad pri intrakraniálnych tumoroch. Možnosti zobrazenia tkanivových štruktúr pomocou CT alebo MR sa blížia k vrcholu, preto ďalší pokrok v stanovení cieľového objemu predstavuje funkčné zobrazenie.

Do funkčného zobrazenia pomocou PET sa kladú nádeje na zlepšenie stanovenia rozsahu ochorenia a sledovanie pacientov po liečbe (obrázok 7). PET s pomocou najmä rádionucléom značenej fluorodeoxyglukózy (FDG) má klinické alebo experimentálne využitie pre zobrazenie rôznych molekulových dráh špecifických pre fyziológiu zhubných nádorov, napríklad metabolizmu, proliferácie, využitia kyslíka alebo aj receptorov a expresie génov. Využitie FDG PET v klinickej praxi, ktoré zatiaľ nepriamo zobrazuje denzitu klonogénnych buniek, sa stalo veľmi populárne, avšak pri plánovaní rádioterapie zostávajú otvorené niektoré otázky. Je to najmä senzitivita a špecificita tohto vyšetrenia pre sta-

novenie cieľových objemov jednotlivých nádorových lokalít v porovnaní so senzitivitou a špecificitou CT/MR. Senzitivitu a špecificitu pre stanovenie postihnutia regionálnych lymfatických uzlín uvádza tabuľka 4 (22). Najväčší rozdiel medzi jednotlivými vyšetreniami bol zistený pri bronchogénnom karcinóme (23). Využitie PET pre ohraničenie nádorových cieľových objemov v plánovacom systéme si pre jednotlivé nádorové lokalizácie vyžaduje špecifický prístup k získaniu, spracovaniu, segmentácii obrazu a najmä k interpretácii SUV (*standard uptake values*) (24, 25, 26).

Bentzen (27) navrhol termín teragnostika, ktorý popisuje využitie molekulového funkčného zobrazenia na predpis dávky žiarenia v 4 dimenziách: v 3D priestore a v čase. Princíp tejto koncepcie, ktorá je na začiatku klinického výskumu, spočíva v priebežnej zmene (zmenšení) ožarovovaných objemov podľa odpovede nádoru na priebeh liečby.

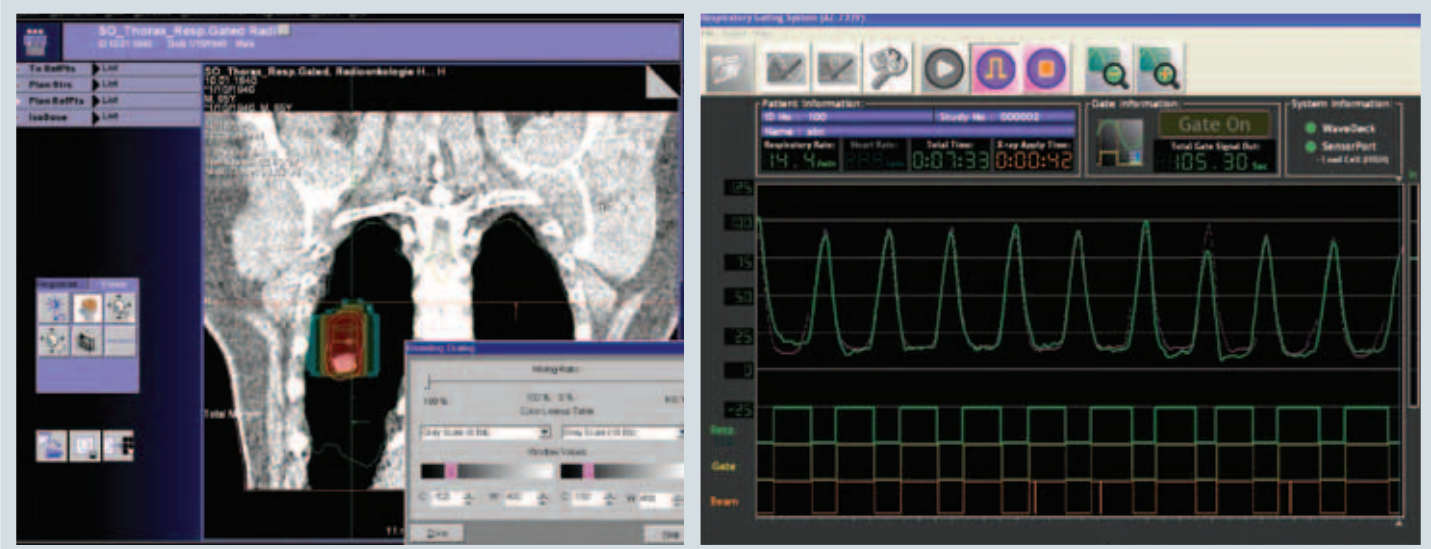
Brachyterapia

Pri brachyterapii sa zdroj žiarenia dostáva do vnútra alebo na povrch cieľového objemu. Súčasný

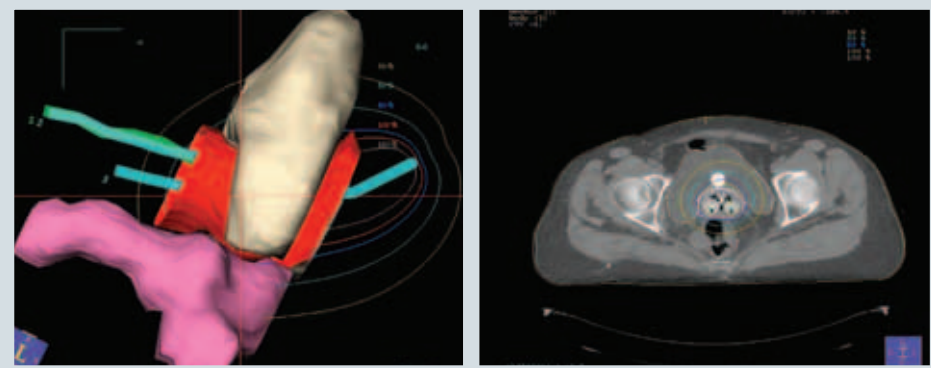
vývoj v brachyterapii sa netýka len technologického rozvoja, ale aj určitých zmien v klinickom využití. Môžeme pozorovať určitý ústup od brachyterapie v oblasti hlavy a krku a naopak, výrazné oživenie záujmu o brachyterapiu karcinómu prostaty. Implantácia permanentných rádioizotopov I^{125} a Pd^{103} vedená transrektálnym ultrazvukom predstavuje akceptovanú alternatívu radikálnej prostatektómie a 3D konformnej rádioterapie pri dobre a stredne diferencovaných nádoroch. Kombinácia externej rádioterapie a opakovaného ožarovania prostaty vysokou dávkou pomocou HDR (*high dose rate*) zdroja Ir^{192} dáva možnosť eskalovať dávku žiarenia a tým zvýšiť pravdepodobnosť lokálnej kontroly. Kontrola zavedenia ihliel a plánovanie distribúcie dávky pomocou transrektálneho ultrazvuku s CT rekonštrukciou umožňuje ožarovanie cieľového objemu s veľmi nízkymi nežiaducimi účinkami. Klinický výskum parciálneho ožarovania prsníka pomocou brachyterapie bol motivovaný častejším výskytom malých tumorov s nízkym rizikom. V klinických štúdiách sú overované európske a RTOG protokoly lokálnej liečby pomocou HDR brachyterapie (28). Brachyterapia zostáva jednoduchou a veľmi efektívnou paliatívnou liečbou bronchogénneho karcinómu, nádorov pažeráka a konečníka.

Najčastejšou indikáciou brachyterapie na Slovensku zostáva rádioterapia karcinómu krčka matrice. Anatomické pomery umožňujú pri tejto diagnóze pomerne konformné ožarovanie tumoru vysokou dávkou, ktoré je spojené s ožarováním len malých objemov zdravých tkanív. Manchesterský plánovací systém spojený s rádiovými aplikátormi, ktorý bol priekopníckym dielom Patersona a jeho skupiny v 40-tych rokoch minulého storočia, sa zdal byť dlhé desaťročia neprekonateľný. Najprv sa zmenil spôsob aplikácie liečby, čo bolo podmienené najmä požiadavkami radiačnej ochrany. Postupne sa vyví-

Obrázok 8. Zapínanie žiarenia len v expíriu, gating, umožňuje výrazné zmenšenie plánovaného cieľového objemu (porovnaj laterálne a kraniokaudálne okraje).



Obrázok 9. 3D rekonštrukcia a izodózový plán pri brachyterapii vedenej obrazom.



nuli LDR (*low dose rate*) a HDR afterloadingové systémy. Chýbajúce klinické údaje pre HDR čiastočne nahradilo rádiobiologické modelovanie. Zdá sa, že v posledných rokoch, po zastavení produkcie LDR afterloadingových zariadení, však vývoj smeruje skôr k PDR (*pulse dose rate*) systémom, ktoré umožňujú optimalizáciu dávky ako HDR a súčasne eliminujú potenciálne rádiobiologické nedostatky (29).

Výsledkom technologického rozvoja brachyterapie gynekologických malignít je plánovanie liečby založené na CT/MR zobrazení podobne ako pri 3D externej rádioterapii s vysoko konformným ožiarením cieľového objemu a presným určením dávky v oblasti mechúra a konečníka (30).

Liečba časticami s nábojom – hadrónmi

Vzhľadom na to, že fyzikálne a biologické vlastnosti protónového žiarenia sú významne rozdielne ako vlastnosti žiarenia ťažších častíc, liečbu časticami s nábojom (označovaných pre svoju silnú interakciu s hmotou ako hadróny) rozdeľujeme do 2 skupín: „protónová liečba“ je charakterizovaná relatívne nízkym LET (*linear energy transfer*) a „liečba ťažkými iónmi“ zas vysokým LET. Termín ťažké ióny označuje ióny ťažšie ako hélium, zvyčajne ide o ióny uhlíka.

Častice s nábojom pri prechode tkanivami postupne strácajú energiu, pričom na konci ich dráhy je interakcia s hmotou najväčšia a dochádza k prudkému maximálnemu odovzdaniu energie a tým zvýšeniu dávky – Braggov vrchol (obrázok 10). Superpozíciou žiarenia s rôznou energiou a pomocou tkanivových kompenzátorov je možné rozšíriť Braggov vrchol tak, aby bol konformný s cieľovým objemom. Čím je častica ťažšia, tým lepšiu konformitu môžeme dosiahnuť. Fyzikálnym výsledkom je lepšia distribúcia dávky v tkanivách ako pri fotónovej liečbe a to takmer vo všetkých klinických situáciách (obrázok 11). Energia častíc sa pohybuje od 80 až 250 MeV (protóny) po 3000 MeV (ióny uhlíka). Na urýchlenie častíc na tak vysokú energiu sa používajú synchrotróny a cyklotróny. Synchrotróny produkujú pulzové žiarenie s rôznou energiou, ktoré je vhodnejšie na moduláciu Braggovho vrcholu. Tieto zariadenia sú však podstatne zložitejšie a drahšie ako cyklotróny (31).

Napriek jednoznačným fyzikálnym a biologickým výhodám, ožiarenie hadrónmi je limitované vysokou cenou technológie, ktorá je dostupná približne v 30 zariadeniach na svete. Klinická skúsenosť je obmedzená na niekoľko desiatok tisíc pacientov a preto je ťažké túto liečbu porovnávať s konvenčnou rádioterapiou.

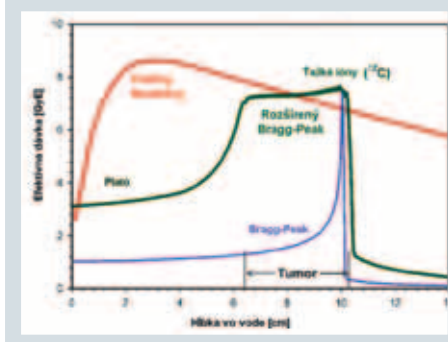
Striktný pohľad v duchu Cochranovej analýzy na klinické výsledky liečby protónmi a ťažkými časticami ponúkajú dve nedávno publikované práce (32, 33). Obe prehľady zhodne uzatvárajú, že nemáme dobre navrhnuté klinické štúdie jednoznačne preukazujúce superioritu protónov a C-iónov nad najlepšimi fotónovými technológiami. Preto nie je možné vysloviť konečné závery o relatívnych prednostiach fotónov, protónov a C-iónov pri týchto diagnózach: nádory hlavy a krku, gastrointestinálne tumory, nemalobunkový karcinóm pľúc, sarkómy, karcinóm krčka maternice, mechúra a prostaty.

Liečba protónmi umožňuje pri očných nádoroch (zvyčajne melanómoch) zachovanie oka s pravdepodobnosťou nad 90 % a zachovanie zraku okolo 50 % po 5 rokoch. Pri väčších tumoroch so špecifickou anatomickou lokalizáciou sú výsledky dosiahnuté protónovou liečbou pravdepodobne najlepšie. Pri menších léziách (pod 4mm) už rozdiel nie je taký zrejmy.

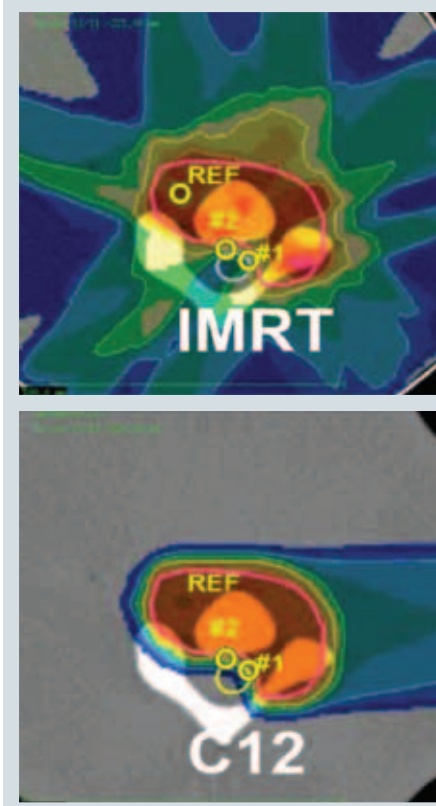
Liečba chordómov spodiny lebečnej je pri využití protónov a C-iónov úspešnejšia ako pri fotónovej liečbe. Pri iných nádoroch CNS sú výsledky liečby porovnateľné (32). Súčasná literárna prehľady poskytujú len veľmi málo dôkazov, ktoré by podľa striktných kritérií medicíny založenej na dôkazoch mohli, okrem niekoľkých výnimiek, podporiť zaradenie liečby časticami s nábojom do štandardnej klinickej praxe. Taktiež je len málo dôveryhodných údajov týkajúcich sa relatívnej cenovej efektivity hadrónovej liečby. Cenová efektivita závisí od indikácie liečby a pohybuje sa od zjavnej cenovej efektivity pri liečbe detského meduloblastómu (berúc do úvahy ušetrené prostriedky pri znížení rizika toxicity: zhoršenia sluchu, zníženia IQ, sekundárne malignity), po približne 2 – násobné náklady pri väčšine ostatných diagnóz, v porovnaní s najmodernejšou fotónovou liečbou.

Pri hodnotení klinických výsledkov hadrónovej liečby je však potrebné zdôrazniť, že väčšina uve-

Obrázok 10. Porovnanie priebehu efektívnej dávky: výhodnejšia distribúcia pre protóny a C-ióny vďaka Braggovmu vrcholu.



Obrázok 11. Cielené ožiarenie metastázy v stavci: menší ožarovaný objem a lepšia konformita pri liečbe C-iónmi ako pri IMRT.



rejných údajov pochádza z centier, ktoré neboli budované špecificky pre liečbu pacientov, ale pre iné výskumné alebo komerčné využitie. Napriek tomu sú výsledky liečby, ktorá prebiehala zvyčajne v časovo obmedzených podmienkach, mimo zdravotníckych zariadení, s mnohými priebežne riešenými technologickými problémami a s malou klinickou skúsenosťou, porovnateľné s najlepšimi súbormi konvenčne liečených pacientov. Možnosti využitia liečby hadrónmi zostávajú vo väčšine onkologických diagnóz predmetom klinického výskumu. Technologický pokrok v plánovaní, aplikácii liečby a informácie o indikáciách umožnia v klinickej praxi širšie využitie tejto liečby. Odrazom súčasného záujmu je budovanie viac ako 20 zariadení takmer výlučne určených pre liečbu nádorov.

Záver

Technologický pokrok v rádioterapii, podobne ako v iných oblastiach medicíny, vždy znamenal drahšiu liečbu. Zavádzanie nových technológií sa zvyčajne opiera o teoretické argumenty, najmä o lepšie pokrytie cieľového objemu plánovanou dávkou žiarenia (zvýšenie lokálnej kontroly) a šetrenie zdravých tkanív (zníženie toxicity). Zvýšená cena je vo väčších centrách rozvinutých krajín považovaná za prijateľnú vzhľadom na potenciálny prínos pre pacienta.

Vo vymedzenom priestore sú spomenuté len niektoré oblasti technologického pokroku, ktoré zlepšujú, alebo môžu zlepšiť výsledky liečby. Neboli uvedené všetky technológie, napríklad stereotaktická alebo intraoperačná rádioterapia. Pri optimalizácii liečby nám môže pomôcť aj pokrok v rádiobiologickom modelovaní a predikcia neskorej toxicity rádioterapie. Ďalšou veľkou oblasťou klinického výskumu je kombinácia rádioterapie so systémovou liečbou a jej optimálne zaradenie do multimodálnych protokolov. V oboch prípadoch sa každá zmena klinickej praxe opiera takmer výlučne o výsledky randomizovaných klinických štúdií, podobne ako pri farmakologickej liečbe.

Základom technologického pokroku na každom oddelení radiačnej onkológie by malo byť zavedenie protokolov pre 3D plánovanie a konformnú liečbu do každodennej praxe, najmä pri diagnózach, kde je táto liečba považovaná za klinický štandard. Zo skúseností na vlastnom pracovisku môžeme povedať, že splnenie aj minimálnych požiadaviek pre 3D CRT znamená celkové zlepšenie kvality liečby vrátane 2D plánovania a zjavné zníženie nežiaducich účinkov. Keďže tento proces si vyžaduje nemalé úsilie všetkých pracovníkov, sprevádza ho odborný a spoločenský posun celého oddelenia radiačnej onkológie. Takto pripravené pracovisko môže potom efektívne absorbovať možnosti, ktoré ponúka technologický pokrok.

MUDr. Pavol Dubinský

Klinika rádioterapie a onkológie
Východoslovenský onkologický ústav a. s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
e-mail: dubinsky@vou.sk

Literatúra

1. Mould RF. A century of X – rays and radioactivity in medicine – with emphasis of photographic records of the early years. Bristol: IOP Publishing 1993.
2. Webb S. The physics of three dimensional radiation therapy – conformal radiotherapy, radiosurgery and treatment planning. Bristol: IOP Publishing 1993.
3. Schlegel W, Mahr A. 3D Conformal radiation therapy. Heidelberg: Springer 2002.
4. Webb S. Intensity modulated radiation therapy. Bristol: IOP Publishing 2000.
5. National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology: lung cancer, prostate cancer, pancreatic cancer and brain tumours. www.nccn.org. accessed April 2007.
6. Fletcher G. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. Br. J. Radiol. 1973; 46: 1 – 12, 1973
7. D'Amico AV, Hanks GE. Radiotherapeutic management of prostate adenocarcinoma. New York: Arnold 1999.
8. Purdy JA. Three-dimensional conformal radiotherapy: physics, treatment planning and clinical aspects. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt – Ulrich RK: Principles and practice in Radiation Oncology, Philadelphia: Lippincott 2004.
9. Webb S. Contemporary IMRT – developing physics and clinical implementation. Bristol: IOP Publishing 2004.
10. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al. Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 1097–1105
11. Lebesque JV, Peeters STH, van Putten WLJ et al. Radiation dose-response in prostate cancer: Results of a multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy with 78 Gy. Eur J Cancer Suppl 2005; 3: 1.
12. Symon Z, Griffith KA, McLaughlinPW et al. Dose escalation for localized prostate cancer: Substantial benefit observed with 3D conformal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003, 57: 384–390.
13. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High dose intensity modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 1111–1116.
14. Michalski JM, Winter K, Purdy JA et al. Toxicity after three dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 735–742.
15. Kam MK, LeungSF, Zee B et al. Impact of intensity modulated radiotherapy (IMRT) on salivary gland function in early stage nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients: A prospective randomized study. J Clin Oncol 2005, ASCO Proc. 2005; 23: 5501.
16. Dawson LA, Anzai Y, Marsh L et al. Patterns of local-regional recurrence following parotid sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 1117–1126.
17. Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al. A Radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 77–16.
18. Gregoire V, Scaliet P, Ang KK. Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy. Berlin: Springer 2004.
19. Gregoire V, Maingon P. Intensity modulated radiation therapy in head and neck squamous cell carcinoma: State of the art and future challenges. Cancer Radiother 2005; 9: 42–50.
20. Shirato H, Harada T, Harabayashi T et al. Feasibility of insertion/implantation of 2,0- mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 240–247.
21. Balter JM, Wright JN, Newell LJ et al. Accuracy of wireless localization system for radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 933–937.
22. Grégoire V, Bol A, Geets X et al. Is PET-based treatment planning the new standard in modern radiotherapy? The head and neck paradigm. Sem Rad Oncol 2006; 16: 232–238.
23. Black QC, Grills IS, Kestin LL et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 1272–1282.
24. Daisne JF, Sibomana M, Bol A et al. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: Influence of reconstruction algorithms. Radiother oncol 2003; 69: 247-250.
25. Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA et al. [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for targeting radiation dose escalation for patients with glioblastoma multiforme: Clinical outcomes and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 886–891.
26. Black QC, Grills IS, Kestin LL et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 1272–1282.
27. Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. Lancet Oncol 2005; 6: 112–117.
28. Polgar C, Strnad V, Major T. Brachytherapy for partial breast irradiation: The European experience. Semin. Radiat Oncol 2005; 15: 116–122.
29. Dale R. The role of radiobiology in the management of cervix cancer. Radiother Oncol 2004; 71: 101.
30. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen et al. Recommendations from gynaecological (Gyn) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image based brachytherapy, radiation physics, radiobiology. Radioth Oncol 2006; 78: 67–77.
31. Schulz-Ertner D, Jäkel O, Schlegel W. Radiation therapy with charged particles. Sem Radiat Oncol 2006; 19, 4: 249-259.
32. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L et al. A systematic literature review of the clinical and cost cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. Radioth Oncol 2007; 83: 110–122.
33. Olsen DR, Bruland Ø, Frykholm G et al. Proton therapy – A systematic review of clinical effectiveness. Radioth Oncol 2007; 83: 110–122.