# Kilovoltos CT-vel végzett betegbeállítás vizsgálata prosztatarákos betegek képvezérelt külső besugárzásakor

Jorgo Kliton, Ágoston Péter, Major Tibor, Polgár Csaba

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

Munkánk célja prosztatarákos betegek képvezérelt sugárkezelésekor a betegbeállítás pontosságának meghatározása a kezelőhelviségben lévő kilovoltos CT-vel, valamint a prosztatára végzett manuális és a medencecsontokra történő automatikus képillesztés pontosságának összehasonlítása volt. 2011. január és március között 10 prosztatarákos beteget vontunk be a vizsgálatba. A tervezési CT-szeleteken berajzoltuk a prosztatát (CTV-PROS), a prosztatát és az ondóhólyagok kaudális egy cm-ét (CTV-PVS). A tervezési céltérfogat (PTV) a prosztata +/- a vesicula seminalisok kaudális részei voltak, a kismedencei nyirokrégióval vagy anélkül - a betegek kockázati besorolásának függvényében. A PTV-t a klinikai céltérfogat (CTV) 10 mm-es minden irányban történő kiterjesztésével kaptuk. Kezelés előtt az izocentrumot 3 db 1 mm-es átmérőjű gömb alakú sugárfogó bőrmarker segítségével jelöltük a betegen. Beállítás után a beteget az asztallal 180 fokban elfordítottuk, és a kezelőhelyiségben levő, síneken mozgó kilovoltos CT-n sorozatképeket készítettünk az izocentrum régiójáról (kezelési CT). A tervezési és kezelési CT-képek illesztéséhez képfúziós szoftvert használtunk. Először automatikus illesztés történt, majd a prosztata kontúrjára (CTV-PROS) további, manuális képillesztést végeztünk. Minden illesztést követően feljegyeztük az izocentrum beállítási hibáját laterális (LAT), longitudinális (LONG) és vertikális (VERT) irányokban. Az adatokat t-próbával hasonlítottuk össze. Meghatároztuk a beállítás szisztematikus és véletlenszerű (ún. random) hibáját automatikus és manuális illesztés alapján is. A CTV-PTV biztonsági zóna nagyságát a különböző irányokban van Herk képlete alapján számoltuk. Tíz betegnél 42 kezelés előtti CT-sorozatot elemeztünk, összesen 252 beállítási eltérést jegyeztünk fel. Az izocentrum átlagos beállítási hibája automatikus és manuális képillesztésnél LAT 0,19 cm és 0,07 cm (p=0,001), LONG 0,05 cm és 0,03 cm (p=0,07), VERT 0,16 cm és 0,22 cm (p=0,16) volt. A beállítás szisztematikus hibája automatikus és manuális illesztésnél LAT 0,22 cm és 0,26 cm, LONG 0,17 cm és 0,18 cm, VERT 0,25 cm és 0,26 cm volt. A beállítás random hibája LAT 0,31 cm és 0,26 cm, LONG 0,27 cm és 0,27 cm, VERT 0,24 cm és 0,33 cm volt. Manuális illesztésnél a CTV-hez laterálisan 0,93 cm, longitudinálisan 0,65 cm, vertikálisan pedig 0,89 cm biztonsági zónát kell adnunk ahhoz, hogy a betegpopulációban a céltérfogatok legalább 95%-át lefedje az előírt dózis 95%-a. A kezelőhelyiségben elhelyezett CT segítségével a betegbeállítás a prosztatára végzett lágyrész-képillesztéssel ellenőrizhető. A manuális és automatikus képillesztés közötti eltérést laterális irányban szignifikánsnak találtuk. Prosztatarák képvezérelt külső besugárzásakor a CTV megfelelő ellátásához szükséges biztonsági zóna mindhárom irányban 1 cm alatti, ami alátámasztja eddigi gyakorlatunk helyességét. Magyar Onkológia 56:193-198, 2012

### Kulcsszavak: képvezérelt sugárkezelés, prosztatarák, kilovoltos CT

The purpose of the study was to evaluate accuracy of patients' set up verified by kV CT-on-rails system and compare automatic and manual image registration of planning and verification kVCT-s. Between January 2001 and March 2011, at ten patients with prostate cancer the clinical target volumes (CTVs) for prostate (CTV-PROS), and prostate plus caudal 1 cm of seminal vesicles (CTV-PVS) with or without pelvic lymph node region were contoured on the treatment planning

Levelezési cím: Dr. Jorgo Kliton, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. Telefon: (06-1) 224-8600/3206, Fax: (06-1) 224-8680, e-mail: jorgokliton@gmail.com

Közlésre érkezett: 2011. október 15. • Elfogadva: 2012. január 25.

CT, according to risk category of the patient. Planning target volumes (PTVs) were created with 1 cm margin extended around the CTVs in each direction. The isocentre was marked on the skin with three radiopaque markers. After the set up, treatment couch with the patient was turned by 180 degree and images were acquired of the region of the isocentre with a kV helical CT-on-rails system (treatment CT). An image registration software was used to co-register planning and treatment CT images. Automatic CT image co-registration was followed by manual co-registration taking into account the CTV-PROS contour and soft tissue informations. Deviations of the isocentres in lateral (LAT), longitudinal (LONG) and vertical (VERT) directions were recorded after each image co-registration. Corresponding data were compared using the t-probe. Systematic ( $\Sigma$ ) and random ( $\sigma$ ) errors of the set up were calculated. Adequate PTV to CTV margins were calculated by van Herk's formula ( $2.5x\Sigma$  +  $0.7x\sigma$ ). Overall 252 deviations were analysed on fourty-two CT series of 10 patients. The mean errors of the set up with automatic and manual image co-registrations were 0.19 cm and 0.07 cm (p=0.001) in LAT, 0.05 cm and 0.03 cm (p=0.07) in LONG and 0.16 cm and 0.22 cm (p=0.16) in VERT directions, respectively. The systematic errors of the set up for automatic and manual image registrations were 0.22 cm and 0.26 cm in LAT, 0.17 cm and 0.18 cm in LONG, 0.25 cm and 0.26 cm in VERT directions, respectively. The random errors of the set up for automatic and manual image registrations were 0.31 cm and 0.26 cm in LAT, 0.27 cm and 0.27 cm in LONG and 0.24 cm and 0.33 cm in VERT directions, respectively. In case of manual image co-registration, the required PTV to CTV margins to cover at least 95% of the CTVs with at least 95% percent of the prescribed dose were calculated to 0.93 cm in LAT, 0.65 cm in LONG, and 0.89 cm in VERT directions. Patients set up can be verified with manual image co-registration based on soft tissues around the prostate using a kV CT-on-rails system installed in the treatment room. The difference between automatic and manual image co-registration was significant in LAT direction. A PTV to CTV margin <1 cm seems to be appropriate to cover the CTVs in image-guided prostate radiotherapy. These findings support our recent clinical protocol.

Jorgo K, Ágoston P, Major T, Polgár C. Evaluation of patient positioning using in-room kV CT for image-guided radiotherapy (IGRT) of prostate cancer. Hungarian Oncology 56:193-198, 2012

#### Keywords: image-guided radiotherapy, prostate cancer, kVCT

# BEVEZETÉS

Számos randomizált vizsgálat igazolta, hogy a prosztatára leadott dózis növelése javítja a biokémiai és helyi daganatmentességet (1, 12, 27, 28, 34, 35). 66 Gy feletti dózis hagyományos technikával történt kiszolgáltatásánál a végbél- és hólyagszövődmények nagyobb arányát tapasztalták (7, 21, 30). A prosztatarák nagy dózisú sugárkezelése során a klinikai céltérfogat ("clinical target volume" = CTV) és a tervezési céltérfogat ("planning target volume" = PTV) közötti biztonsági zóna szűkítésével lehet a környező védendő szervek (végbél, hólyag, csípőízületek) dózisterhelését csökkenteni. A kisebb biztonsági zóna alkalmazása azonban pontosabb besugárzást igényel. A biztonsági zóna túlzott csökkentése esetén a napi betegbeállítási pontatlanság, valamint a frakciók közötti szervelmozdulás céltérfogat-tévesztést okozhat (2, 3, 13, 17). Vizsgálatunk célja a prosztatarákos betegek sugárkezelésekor a tervezési izocentrum frakciók közötti elmozdulásának meghatározása a kezelőhelyiségbe telepített kilovoltos CT segítségével. A tervezési CT és a besugárzás leadása előtt készült CT-felvételeken a prosztatára végzett manuális képillesztés pontosságát összehasonlítottuk az automatikus képillesztéssel. A lágyrész-illesztéssel kapott izocentrum-eltérések alapján kiszámoltuk a szükséges CTV-PTV biztonsági zónát, aminek használatakor a betegek legalább 95%-ánál a CTV megkapja az előírt dózis legalább 95%-át.

# BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatba 2011. január és március között 10 prosztatarákos beteget vontunk be. Mindegyik esetben definitív célú, egyedüli külső besugárzást végeztünk. A céltérfogatokat a D'Amico-féle (10) kockázati csoportok szerint határoztuk meg, az Osztályunkon használt protokoll alapján.

Kis kockázatú, szervre lokalizált prosztatarákos betegeknél a klinikai céltérfogat (CTV-PROS) maga a prosztata állománya volt. Közepes kockázatú betegeknél két klinikai céltérfogatot határoztunk meg: a CTV-PROS-t és a CTV-PVS-t. Ez utóbbit a CTV-PROS-ból képeztük (a poszterior kivételével) minden irányban 0,5 cm-es szövetsáv és az ondóhólyagok kaudális 1 cm-ének hozzáadásával. Poszterior irányban nem növeltük meg a CTV-t, mert ebben az irányban a Denovillier fascia a daganatterjedést gátolja. Nagy kockázatú betegeknél 3 klinikai céltérfogatot használtunk: CTV-PROS-t, CTV-PVS-t és a kismedencei nyirokcsomórégiót (CTV-kismed) (*1. ábra*). A PTV-ket a CTV-k 1 cm-es térbeli kiterjesztésével nyertük. 1. ábra. Klinikai és tervezési céltérfogatok (CTV és PTV) nagy kockázatú prosztatarákos betegnél. A CTV-PROS lila, a PTV-PROS kék, a PTV-PVS zöld, a PTV-kismedence piros színnel kontúrozva



A klinikai és tervezési céltérfogatok meghatározása után elkészítettük a besugárzási tervet. Minden céltérfogatot 4 mezős boksz technikával kezeltünk (0, 90, 180 és 270 fokos sugárirányokból). A betegbeállításához a betegek bőrére 4 jelet tetováltunk, amelyeket a tervezési CT elkészítése során fém markerekkel jelöltünk meg. Besugárzástervezéskor

**2. ábra.** Osztályunkon telepített lineáris gyorsító és vele egy helyiségben elhelyezett, sínen mozgó kilovoltos CT a betegbeállítás ellenőrzésére



a jelölések alapján határoztuk meg az ún. referenciapontot a betegben. A kezelés előtt az oldal- és hosszirányú lézerekkel a betegre tetovált referencia bőrpontokra álltunk rá. A besugárzási terv alapján a referenciapont és a besugárzási középpont (izocentrum) x, y és z irányú eltérése szerint az asztalt úgy mozgattuk el, hogy a lézerek az izocentrumra mutattak. A betegen a beállított izocentrumot 3 db gömb alakú sugárfogó bőrmarkerrel megjelöltük. Ezután az asztalt a beteggel együtt 180 fokkal elforgattuk, és CT-vizsgálatot végeztünk a kismedencéről, 3 mm-es szeletvastagsággal (Siemens, Sensation Open, 16 szeletes spirál CT). Ezt neveztük kezelési CT-nek (2. ábra).

A tervezési és a kezelési CT-képeket egy fúziós szoftver (Siemens, Syngo) segítségével automatikusan illesztettük. A képsorozatok illesztése lágyrész- és csontos anatómia alapján történt. A módszer pontosságát rutinszerű alkalmazása előtt fantomon ellenőriztük.

Ezt követően a prosztatamirigy és környező lágyrészek alapján manuális képillesztést végeztünk. Legalább 3–3 axiális, koronális és szagittális síkban elvégzett illesztés után a folyamatot még egyszer megismételtük és az optimális egyezést fogadtuk el. Ehhez referencia kontúrként a CTV-PROS-t használtuk. A legnagyobb gondosság után is a módszer szubjektív marad, az optimális illesztés választása miatt (amikor pl. az axiális és koronális síkban látott illesztés egymásnak kissé ellentmondott, akkor választani kellett). Mivel a képalkotás axiális, a többi rekonstruált, ezért az axiális képsorozat alapján hoztuk meg a döntést.

A manuális képillesztést az automatikus után végeztük (3. *ábra*). Mind az automatikus, mind a manuális képillesztés után feljegyeztük a tervezési és a kezelési CT-n meghatározott izocentrumok közötti eltéréseket laterális (LAT), longitudinális (LONG) és vertikális (VERT) irányban (4. *ábra*). Összesen 252 eltérés-adatot értékeltünk.

A betegbeállítás korrekcióját az automatikus illesztés alapján végeztük az osztályos protokollunkban meghatározott frakciók után. A manuális illesztés eredményei alapján egyelőre betegbeállítás-korrekciót még nem végeztünk.

# ADATOK FELDOLGOZÁSA

Az automatikus és manuális képillesztés megfelelő adatsorait t-próbával hasonlítottuk össze. Meghatároztuk az izocentrum-beállítás szisztematikus ( $\Sigma$ ) és random ( $\sigma$ ) hibáját a betegpopulációra. Az egyes napi frakciók mérései tartalmaztak szisztematikus és random hibából származó összetevőt is. Az izocentrum-eltérések egyes betegre számított szisztematikus hibája az egyes frakciók eltéréseinek átlaga. A populációra számított szisztematikus hiba az egyes betegekre számolt eltérések átlagainak standard deviációja. Az egyes betegre számolt random

# 196 Jorgo és mtsai

**3. ábra.** A prosztata kezelési CT-képe és a tervezési CT alapján rajzolt prosztatakontúr helyzete automatikus (a) illetve manuális (b) képillesztés után



hiba az egyes frakciók utáni eltérések standard deviációja (egyes mérések eltérése az átlagtól). A populációra számított random hiba az egyedi random hibák átlaga. Van Herk (33) alábbi képlete alapján kiszámoltuk a szükséges CTV-PTV biztonsági zóna (BZ) nagyságát LAT, LONG és VERT irányokban:

BZ= 2,5 x  $\Sigma$  + 0,7 x  $\sigma$ 

## EREDMÉNYEK

A tervezési és kezelési CT-n meghatározott izocentrumok közötti eltérések átlagos hibája automatikus és manuális képillesztésnél LAT irányban 0,19 cm és 0,07 cm (p=0,001), LONG irányban 0,05 cm és 0,03 cm (p=0,07), VERT irányban 0,16 cm és 0,22 cm (p=0,16) volt. LAT irányban a különbség szignifikáns, LONG irányban közel szignifikáns volt (1. táblázat).

A tervezési és kezelési CT-n meghatározott izocentrumok közötti eltérések szisztematikus hibája a vizsgált 10 betegre automatikus és manuális illesztésnél LAT irányban 0,22 cm és 0,26 cm, LONG irányban 0,17 cm és 0,18 cm, VERT irányban 0,25 cm és 0,26 cm volt.

**4. ábra.** Egy beteg tervezési és kezelési CT alapján meghatározott izocentrumok közötti eltérései laterális, longitudinális és vertikális irányban automatikus (a) illetve manuális (b) illesztés után





**1. táblázat.** Betegbeállítás átlagos hibája (cm-ben) a tér három irányában automatikus és manuális képfúzió után

Irány	Automatikus	Manuális	p-érték
Laterális	0,19	0,07	0,001
Longitudinális	0,05	0,03	0,07
Vertikális	0,16	0,22	0,16

**2. táblázat.** A betegpopuláció (n=10) szisztematikus és random betegbeállítási hibája (cm-ben) a tér három irányában

	Szisztematikus		Random	
Irány	Automatikus	Manuális	Automatikus	Manuális
Laterális	0,22	0,26	0,31	0,26
Longitudinális	0,17	0,18	0,27	0,27
Vertikális	0,25	0,26	0,24	0,33

A tervezési és kezelési CT-n meghatározott izocentrumok közötti eltérések random hibája a vizsgált betegpopulációra LAT 0,31 cm és 0,26 cm, LONG 0,27 cm és 0,27 cm, VERT 0,24 cm és 0,33 cm volt (*2. táblázat*).

A mért adatok alapján számolt random és szisztematikus hibát Van Herk képletébe helyettesítve lágyrészekre történő manuális képillesztésnél laterálisan 0,93 cm, longitudinálisan 0,65 cm, vertikálisan pedig 0,89 cm biztonsági zónát kell alkalmazni ahhoz, hogy a betegpopulációban a céltérfogatok legalább 95%-át lefedje az előírt dózis legalább 95%-a.

# MEGBESZÉLÉS

A mai klinikai gyakorlatban a prosztatára leadott nagy dózis miatt (>70 Gy) egyre fontosabb a céltérfogat térbeli alakjára minél inkább illeszkedő (konformális) dóziseloszlás kialakítása, amivel a környező ép szövetek sugárterhelése is csökkenthető. Ennek alapfeltétele a prosztata kezelés alatti helyzetének pontos meghatározása. Különböző vizsgálatok kimutatták, hogy az átlagos prosztataelmozdulás anterior-poszterior irányban 10-11 mm, kranio-kaudális irányban pedig 13 mm (4, 5, 8, 20). A cine-MR (időben rövid egymásután következő anatómiai helyzeteket rögzítő mágneses rezonancia vizsgálat) felvételek azt bizonyítják, hogy a prosztataelmozdulásért felelős fő tényezők a végbél és a hólyag teltsége (17). de Crevoiser és mtsai (10) kimutatták, hogy a végbél teltsége és a nagy kockázat a biokémiai relapszus szignifikáns független prediktorai, sorrendben a következő relatív rizikóarányokkal (HR): 3,89 (p=0,003) és 2,45 (p=0,016). Mindezek miatt

a sugárterápiás orvosnak figyelembe kell vennie a kezelések közötti és a kezelések alatti prosztataelmozdulásokat.

A beállítás ellenőrzésére használt korszerű módszerek közé tartozik a rektális UH-vezérléssel a prosztatába implantálható szövetbarát fém markerek alkalmazása, amelyek röntgenkészülékkel és CT-vel is könnyen detektálhatóak (7, 13). A jelen tanulmányban a kezelőhelyiségben elhelyezett, sínen mozgó kilovoltos CT-készülékkel közvetlenül a besugárzás előtt ellenőriztük a prosztata helyzetét. A módszer előnye a CT-felvételek kiváló lágyrészkontrasztja, így a tervezési és kezelési CTfelvételek nagyon pontosan illeszthetőek lágyrészre is. A módszer hátránya az izocentrum manuális jelölése a betegen, az izocentrum manuális beállítása a kezelési CT képein, valamint a CT és a kezelés közötti hosszabb idő, ami alatt a prosztata helyzete megváltozhat (19). Ez az időtartam a besugárzófejbe (ún. "gantry") beépített megavoltos (MV) vagy kilovoltos (kV) CT használatával lerövidíthető (15,18). A "megavoltos cone beam" CT (MV-CBCT) előnye az egyszerűbb felépítés, gyors képalkotás (<1 perc). Hátránya, hogy használatával elsősorban a csontos anatómiáról kaphatunk információt. Ezzel szemben a drágább és bonyolultabb felépítésű "kilovoltos cone beam CT" (kV-CBCT) előnye a jobb lágyrészábrázolás.

Vizsgálatunkban a kezelőhelyiségben elhelyezett, sínen mozgó kilovoltos CT és a képfúziós szoftver segítségével 10 prosztatarákos betegnél manuális képillesztést végeztünk a prosztatára, és az adatokat összehasonlítottuk az automatikus illesztéssel kapottakkal. Az automatikus és a manuális képillesztés során mért izocentrum-beállítás átlagos hibája közötti különbséget csak LAT irányban találtuk szignifikánsnak, LONG irányban a különbség közel szignifikáns volt. Az, hogy a talált különbségek nem voltak igazán jelentősek, magyarázható azzal, hogy a manuális illesztést mindig az automatikus illesztés után végeztük, így ez utóbbi egyfajta előillesztést jelentett, csökkentve a két módszer közötti eltéréseket. Másik oka lehet, hogy a kilovoltos CT alapján végzett automatikus illesztés szoftvere a lágyrész-adatokat is figyelembe veszi, azt nagyon pontosan alkalmazza, így a manuális illesztés már csak kis mértékben pontosíthatja a képfúziót.

A biztonsági zóna kiszámítására a szisztematikus és random hiba alapján több képletet használhatunk (21, 25, 26), melyek közül mi van Herk képletét alkalmaztuk.

Lágyszövet-illesztés alapján végzett betegbeállítás során az újonnan kiszámított biztonsági zóna mindhárom irányban kisebb lett az eddigi használt 1 cm-es biztonsági zónánál. A PTV-PVS átlagos térfogata tapasztalataink szerint kb. 300 cm<sup>3</sup>. Ha 1 cm-es biztonsági zóna helyett 0,7 cm-es biztonsági zónát használunk, a PTV-PVS térfogata 238 cm<sup>3</sup> lesz, ami kb. 20%-os céltérfogat-csökkenést jelent. Ha a céltérfogat-tévesztés veszélye nélkül csökkenthetjük a PTV-t, akkor egyidejűleg tovább emelhetjük a prosztatára leadott összdózist, anélkül, hogy a végbél- és hólyag-mellékhatások kockázatát növelnénk, ami végeredményben a biokémiai daganatmentesség és a betegek életminőségének további javulását eredményezheti.

A vizsgálatunkba bevont betegek száma még nem elegendő ahhoz, hogy eredményeink alapján a mindennapi gyakorlatban használt biztonsági zónát csökkentsük, ezért további betegek bevonásával folytatjuk vizsgálatunkat. Rövidtávú terveinkben szerepel a prosztatába ültetett arany markerek segítségével történő képvezérelt sugárkezelés bevezetése, illetve a módszer összehasonlítása a lágyrész- és automatikus illesztéssel végzett betegpozicionálási technikával.

## KÖVETKEZTETÉSEK

Besugárzás előtt a kezelőhelyiségben sínen mozgó kilovoltos CT-vel a céltérfogat lokalizációja a prosztatára és környezetének lágyszöveteire végzett képillesztéssel ellenőrizhető. A képillesztés történhet automatikusan és manuálisan is. Az automatikus, szoftveres képillesztés és a lágyszövetekre elvégzett manuális képillesztés alapján meghatározott izocentrumok helyzete közötti eltérés laterális irányban szignifikáns. A céltérfogat megfelelő ellátásához szükséges biztonsági zóna a CT-képillesztés használatával mindhárom irányban 1 cm alatti, ami alátámasztja eddigi klinikai gyakorlatunk helyességét. Amennyiben a jelen tanulmányunkból nyert adatokat a jövőben több betegen nyert eredmények is alátámasztják, úgy a kV-os CT-alapú képvezérléssel a prosztatadaganatok külső besugárzásához eddig alkalmazott biztonsági zóna csökkenthető lesz. Ez további dózisemelést és/vagy a mellékhatások arányának csökkentését teheti lehetővé.

### IRODALOM

1. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72:980–988, 2008

2. Alasti H, Petric MP, Catton CN, et al. Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49:869–884, 2001

**3.** Aubry JF, Beaulieu L, Girouard LM, et al. Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60:30–39, 2004

**4.** Beard CJ, Kijewski P, Bussiere M et al. Analysis of prostate and seminal vesicle motion: implications for treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34:451–458, 1996

**5.** Cheung P, Sixel K, Morton G, et al. Individualized planning target volumes for intrafraction motion during hypofractionated intensity-modulated radiotherapy boost for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:418–425, 2005

**6.** Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, et al. Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79-84 Gy by a simple four-field coplanar beam arrangement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:71–77, 2003

7. Chung PW, Haycocks T, Brown T, et al. On-line aSi portal imaging of implanted fiducial markers for the reduction of interfraction error during conformal radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60:329–334, 2004

**8.** Ciernik IF, Baumert BG, Egli P et al. On-line correction of beam portal in the treatment of prostate cancer using an endorectal balloon device. Radio-ther Oncol 65:39–45, 2002

**9.** D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically loclized prostate cancer. JAMA 280:969–974, 1998

**10.** de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:965–973, 2005

**11.** Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 8:475–487, 2007

**12.** el Gayed AA, Bel A, Vijlbrief R, et al. Time trend of patient setup deviations during pelvic irradiation using electronic portal imaging. Radiother Oncol 26:162–171, 1993

**13.** Kotte AN, Hofman P, Lagendijk JJ, et al. Intrafraction motion of the prostate during external-beam radiation therapy: analysis of 427 patients with implanted fiducial markers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:419–425, 2007

14. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:265–278, 2001

**15.** Langen KM, Zhang Y, Andrews RD, et al. Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:1517–1524, 2005

**16.** Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:935–939, 1991

**17.** Mechalakos JG, Mageras GS, Zelefsky MJ, et al. Time trends in organ position and volume in patients receiving prostate three-dimensional conformal radiotherapy. Radiother Oncol 62:261–265, 2002

**18.** Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed to-mography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:942–953, 2007

**19.** Owen R, Kron T, Foroudi F, et al. Comparison of CT on rails with electronic portal imaging for positioning of prostate cancer patients with implanted fiducial markers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:906–912, 2009

**20.** Padhani AR, Khoo VS, Suckling J, et al. Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:525–533, 1993

**21.** Parker BC, Shiu AS, Maor MH, et al. PTV margin determination in conformal SRT of intracranial lesions. J Appl Clin Med Phys 3:176–189, 2002

**22.** Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 24:1990–1996, 2006

**23.** Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. J Clin Oncol 18:3904–3911, 2000

**24.** Smit WG, Helle PA, van Putten WL, et al. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:23–29, 1990

**25.** Stroom JC, de Boer HCJ, Huizinga H, et al. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy planning by means of coverage probability. Int J Radiat Oncol Biol Phys **43**:905–919, 1999

**26.** van Herk M, Remeijer P, Rasch C, et al. The probability of correct target dosage: Dose population histograms for deriving treatment margins in radio-therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:1121–1135, 2000

**27.** Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41:491–500, 1998

**28.** Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventionaldose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 294:1233– 1239, 2005