

# A prosztatába ültetett aranymarkerek alkalmazásának bevezetése prosztatarákos betegek képvezérelt sugárkezeléséhez. A beültetés okozta mellékhatások ismertetése

*Jorgo Kliton, Ágoston Péter, Szabó Zoltán, Major Tibor, Polgár Csaba*

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

*A tanulmány célja a prosztatába ültetett sugárfogó aranymarkerek alkalmazásának bevezetése a prosztatarákos betegek képvezérelt sugárkezeléséhez és a beültetés okozta mellékhatások ismertetése. 2011. 11. hó és 2013. 11. hó között 60 prosztatatumoros beteg prosztatájába 3-3 aranymarkert ültettünk be (Best Medical International, Springfield, VA, USA, 1,0 mm×3,0 mm) transrectalis UH és tüveztető sablon segítségével a gát felől szúrt tűkön át. A betegeknek helyi érzéstelenítést alkalmaztunk az implantációhoz. A beavatkozás után egy héttel a betegek kérdőívet töltöttek ki a beültetés okozta tünetekről: fájdalom, dysuria, gyakori vizelet, nocturia, rectalis vérzés, haematuria, haemospermia és láz. A betegek a beavatkozás alatt érzett fájdalmat 1–10-es skálán osztályozták. Egyesnek az igen gyenge, tízesnek az elviselhetetlen fájdalmat jelölték. A markerbeültetést követően tíz nappal végeztük el a besugárzástervezéshez a topometriai CT-vizsgálatot, és azt követően egy héten belül elkezdtük a betegek kezelését intenzitásmódulált sugárterápiával (IMRT). A besugárzások előtt két irányból röntgenfelvételt készítettünk, és a markerek pozíciója alapján a betegbeállítást ellenőriztük és a pontatlanságokat korrigáltuk. Egy betegnél sem tapasztaltunk lázat vagy infekciót. A kérdőívek alapján senkinek nem volt nehézzivélése, rectalis vérzése a beültetés után. A 60 vizsgált beteg közül ötnél (8%) jelentkezett haemospermia és kilencnél (15%) haematuria, ami átlagosan 3,4 és 1,8 napig tartott, ebben a sorrendben. A fájdalom pontszámának átlagértéke a tízes skálán 4,2 (tartomány: 0–9) volt. 18 betegnek (30%) a biopszia, 10 betegnek (17%) a markerbeültetés fáj jobban, 27 beteg (45%) azonosnak értékelte a két beavatkozás okozta fájdalmat. Öt beteg, akiknél altatásban végezték a biopsziát, erre a kérdésre nem válaszolt. A beültetést követő fájdalom miatt egyik beteg sem használt fájdalomcsillapítót. A képvezérelt sugárkezeléshez történő aranymarker-beültetést a betegek helyi érzéstelenítés mellett jól tolerálták. A szövődmények mérsékeltek voltak, perioperatív fájdalom a biopsziához hasonló mértékű és gyakoriságú volt. A beültetés után enyhe analgetikum adására sem volt szükség. A módszer a klinikai gyakorlatban biztonsággal végezhető. Magyar Onkológia 58:182–187, 2014*

**Kulcsszavak:** képvezérelt sugárterápia, aranymarker, transperinealis beültetés

*The purpose of the study was to introduce the use of the gold radiopaque markers implanted into the prostate for image-guided radiotherapy of prostate cancer patients and to present the side effects caused by the marker implantation. Between November 2011 and November 2013, three radiopaque, gold-plated markers (Best Medical International, Springfield, VA, USA, 1.0 mm x 3.0 mm) were implanted transperineally into the prostate of 60 patients under transrectal ultrasound guidance. Local anaesthesia was performed in all patients. A week after the procedure the patients filled in a questionnaire regarding the pain, dysuria, urinary frequency, nycturia, rectal bleeding, haematuria, haemospermia or fever symptoms caused by the implantation. The pain caused by the intervention was scored on a 1-10 scale, where 1 was a very weak and 10 was an unbearable pain. Ten days after the*

Levelezési cím: Dr. Jorgo Kliton, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.  
Tel.: 224-8600/3206, fax: 224-8620, e-mail: jorgokliton@gmail.com

Közlésre érkezett: 2014. május 5. • Elfogadva: 2014. augusztus 2.

implantation a treatment planning CT was performed and subsequently patients started intensity-modulated radiation therapy (IMRT) within one week. During the treatments markers were used for daily verification and correction of patient's setup. No patients experienced fever or infection. Based on the questionnaires nobody experienced dysuria or rectal bleeding after implantation. Among the 60 patients studied, five (8 %) had haemospermia, nine (15 %) haematuria, which lasted in average of 3.4 and 1.8 days, respectively. The average pain score on 1-10 scale was 4.2 (range: 0-9). After the marker implantation 18 patients (30%) reported less, 10 patients (17%) more, and 27 patients (45%) equal amount of pain compared to biopsy. Five patients, who had a biopsy performed under general anaesthesia, did not answer this question. None of the patients needed analgesics after implantation. The gold marker implantation implemented for image-guided radiotherapy was well tolerated under a local anaesthesia. The complications were limited, rate and frequency of perioperative pain was comparable to the pain caused by biopsy. After implantation, the patients did not require analgesics. The method can be performed safely in clinical practice.

Jorgo K, Ágoston P, Szabó Z, Major T, Polgár C. The use of the gold radiopaque markers implanted into the prostate for image guided radiotherapy of prostate cancer patients. The presentation of side effects caused by the marker implantation. Hungarian Oncology 58:182–187, 2014

**Keywords:** image-guided radiotherapy, gold marker, transperineal implantation

## BEVEZETÉS

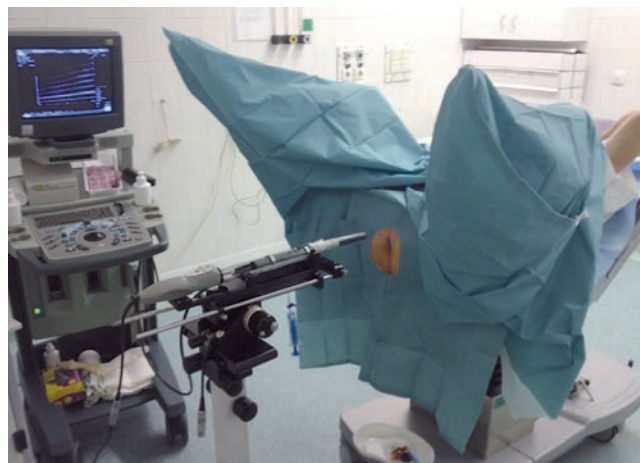
Prostatadaganatos betegek külső sugárkezelése során a beállítási hibák minimalizálásával növelni lehet a dózisleadás térbeli pontosságát és csökkenteni lehet a klinikai céltérfogat körül a biztonsági zóna nagyságát, így alacsony toxicitás mellett növelhető a leadott összdózis, ami a klinikai eredmények javulásához vezet (1, 2). Az összdózis növelése a betegbeállítás pontatlansága esetén nagyobb rectalis toxicitást eredményezhet (3, 4). A prosztata helyzete a sugárterápiás frakciók között jelentősen változhat a csontokhoz képest, aminek fő oka a hólyag és a végbél változó telítettsége (5, 6). Ezek az eltérések a 2 cm-t is elérhetik (5, 7). A prosztata sugárterápiás frakciók alatti elmozdulásait is több tanulmányban vizsgálták, és megállapították, hogy egy kezelés alatt a szerv elmozdulása 5 mm-nél nagyobb is lehet (8, 9). A besugárzás pontossága növelhető a prosztata helyzetének rendszeres ellenőrzésén alapuló beállításkorrekcióval (10). A betegbeállítás javítására több módszer is ismert (11). Alkalmazznak ultrahangot (UH) (12–14), besugárzófejbe épített megavoltos vagy arra merőlegesen elhelyezett kilovoltos kúpsugaras CT-t (1, 15–17), illetve prosztatába beültetett elektromágneses adóvevőket (18, 19). Igen pontos beállítás végezhető el a prosztatába beültetett aranybevonatú markerek (aranymarkerek) röntgensugárzással végzett detektálásával (20). A markerek helyzete a kezelés során megfelel a prosztata helyzetének. A beültetés után a markerek egymástól való elmozdulása 2 mm-nél kisebb (4, 21). A beültetés UH-vezérlés mellett történik, általában urológusok vagy radiológusok végzik (22, 23). Intézetünkben a prostatabrachyterápia során szerzett tapasztalataink alapján mi magunk végeztük a markerbeültetéseket.

Intézetünk sugárterápiás centrumában prospektív vizsgálatot indítottunk, amelynek célja a prosztatába ültetett aranymarker módszerének bevezetése prosztatárakos betegek képzésére (image-guided radiotherapy, IGRT) sugárkezeléséhez, a beültetés okozta mellékhatások ismertetése és a módszer alkalmazásakor szükséges biztonsági zóna meghatározása. A jelen tanulmányban az eljárás leírását és a markerbeültetéssel tapasztalt perioperatív szövődeményeket közöljük.

## A MARKERBEÜLTETÉS

Minden beteg részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást kapott a módszer menetéről, előnyeiről és várható szövődeményeiről. A beültetés előtt a betegek beleegyező nyilatkozatot írtak alá a vizsgálatban való önkéntes részvételükről. A beültetésre jelölt prostatadaganatos betegeknél

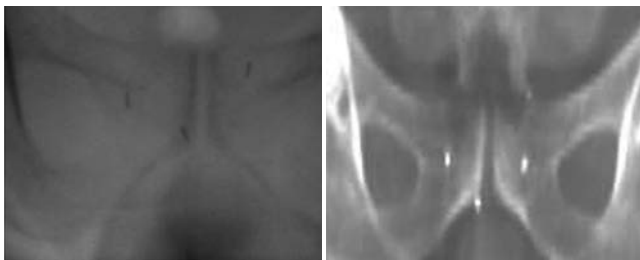
**1. ábra.** A beteg fektetése aranymarkerek beültetése előtt



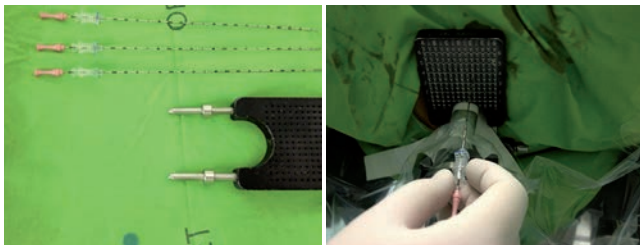
**2. ábra.** 1 db aranymarker képe



**3. ábra.** Bal oldalon 3 aranymarker röntgenképe a kezelés előtt a betegbeállítás során elektronikus mezőellenőrző rendszerrel (EPID) készített felvételen. A jobb oldali ábrán 3 aranymarker DRR (digitálisan rekonstruált röntgen) képe topometriás CT alapján



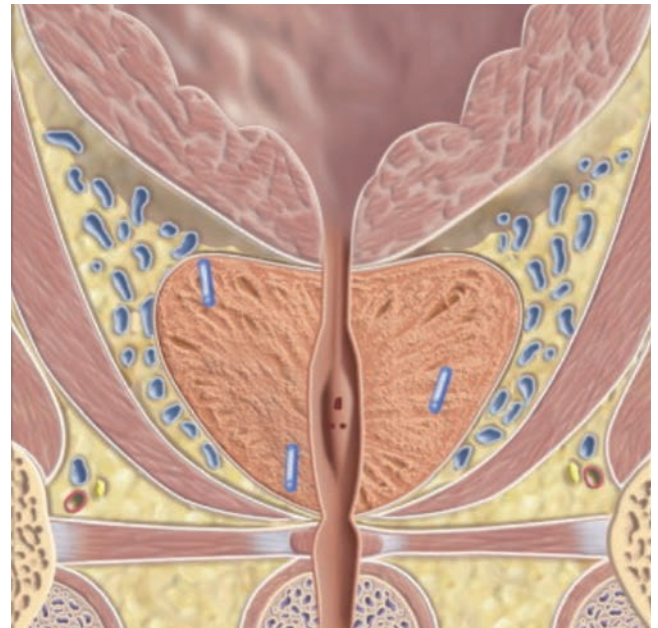
**4. ábra.** Bal oldalon a markerbeültetéshez alkalmazott brachyterápiás tűk és tűvezető sablon, jobb oldalon a beültetés pillanata



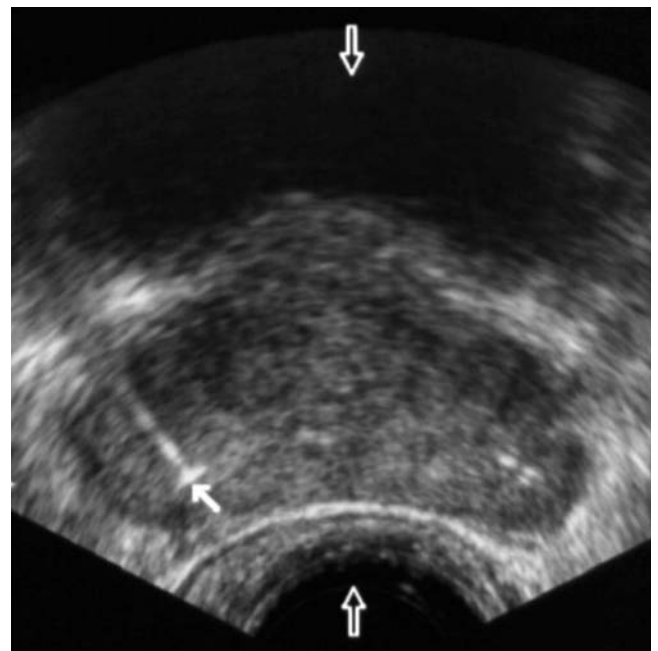
a beültetés napján kőmetsző helyzetben rectalis UH-t végeztünk (1. ábra). Minden páciens a beavatkozás előtt fél órával 100 mg tramadol és 5 mg metoclopramidot kapott intramuscularisan. Az implantációt steril körülmények között végeztük, a gáttájékot betadinnal gondosan fertőtlenítettük és a beültetés környezetét izoláltuk. A gáttájékot lidocainnal érzéstelenítettük, először a subcutan részt, majd a mélyebb szöveteket. A rectumba UH-detektort helyeztünk, majd rectalis UH-vezérlettel a brachyterápiában használt

tűkkel 3 arannyal bevont, sugárfogó markert (Best Medical International, Springfield, VA, USA, 1,0 mm×3,0 mm) ültettünk be a prosztatába transperinealisán (2–5. ábra). Az első markert a bázis jobb felső oldalára, a másodikat az apexbe, a harmadikat a kettő között, bal oldalra helyeztük el

**5. ábra.** A beültetett aranymarkerek kívánatos helyzete a prosztatában, sematikus ábrán szemléltetve

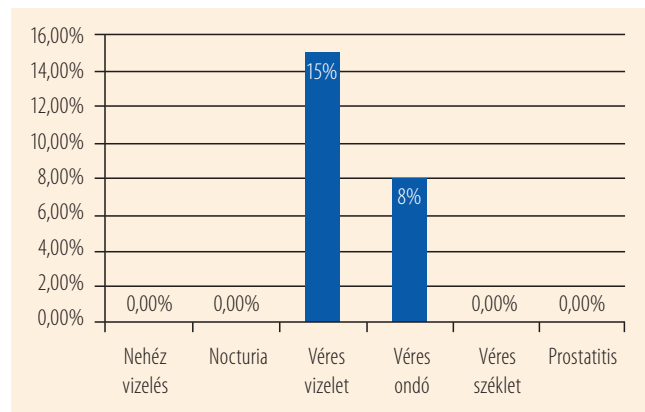


**6. ábra.** A hólyag (felső nyíl), a jobb oldalra a prosztatába ültetett egyik aranymarker (középső nyíl) és a rectum (alsó nyíl) ultrahangos képe a transzverzális UH-síkon

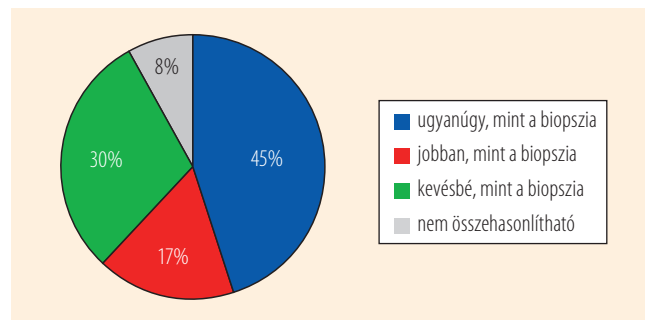




**7. ábra.** A prostata-markerbeültetés során tapasztalt perioratív mellékhatások százalékos előfordulása



**8. ábra.** Prostata-markerbeültetés során tapasztalt fájdalom összehasonlítása a biopszia okozta fájdalommal



(5. ábra). A szúráshoz brachyterápiás tűvezető sablont használtunk (4. ábra). A marker és a tűk helyzetét végig UH-n ellenőriztük longitudinális és transzverzális irányban (6. ábra). A tűk kivétele után a szúrási pontokat 2-3 percig taponáltuk. A besugárzástervezéshez a topometriás CT-t 7-10 nappal a beavatkozás után készítettük. A tervezési CT alapján digitálisan létrehozott röntgenképeket (DRR) hoztunk létre elülső (3. ábra) és oldalsó irányból, és ezeket a képeket a besugárzókészülék számítógépére küldtük. A besugárzások előtt közvetlenül, ugyanilyen irányokból MV-os röntgenfelvételeket készítettünk, melyen láthatóak a markerek (3. ábra). Ezt követően páronként szoftveresen illesztettük a két-két képet, és a markerek pozíciói alapján három irányban meghatároztuk a prostatapozicionálás pontatlanságát. Majd a kezelőasztal automatikus eltolásával korrigáltuk a beállítási pontatlanságot.

A beavatkozás után egy héttel a betegek egy általunk összeállított kérdőívet töltöttek ki. A kérdőívben részletesen kitértünk a beültetés után várható szövődményekre és panaszokra: fájdalom a beavatkozás alatt és után, dysuriás panaszok, vizeletgyakoriság, nocturia, rectalis vérzés, haematuria, haematospermia, láz. A beavatkozás okoz-

ta fájdalmat a betegek egy 10-es skálán értékelték, ahol az egyes fájdalom az igen enyhe, a 10 a szinte elviselhetetlen fájdalmat jelentette. Kérdéssel vizsgáltuk, hogy kellett-e használni fájdalomcsillapítót a beültetés után, és végül a betegek a prostatabiopszia során érzett fájdalmat összehasonlították az aranymarker-beültetés során érzett fájdalommal. A kérdőív kérdéseit és a lehetséges válaszokat az 1. táblázatban ismertettük.

## EREDMÉNYEK

2011. 11. hó és 2013. 11. hó között 60 közepes és nagy kockázatú prosztatatarákos betegnél végeztünk aranymarker-beültetést. Minden beteg prosztatájába 3 markert ültettünk be, kivéve az első beteget, ahol négyet helyeztünk el, mert az egyik marker a prosztatán kívülre, az apex és a gát közé került. Az első 5-10 betegnél a folyamat körülbelül 30 percig tartott, az utolsó betegnek ez az idő 10 percre csökkent. Csak az első beteg kapott profilaktikus antibiotikumot, mégsem tapasztaltunk lázat vagy infekciót egy betegnél sem. A kitöltött kérdőívek alapján senkinek nem volt nehéz/gyakoribb vizelete, rectalis vérzése a beültetés után. A vizsgált betegek közül ötnnek (8%) volt véres ondója átlagosan 3,4 napon át és kilencnek (15%) véres vizelete, átlagosan 1,8 napon át. A beavatkozás okozta mellékhatások arányát a 7. ábrán foglaltuk össze. A beavatkozás okozta fájdalom átlagos pontszáma 4,2 (tartomány: 0-9) volt. Arra a kérdésre, hogy melyik fáj jobban, az aranymarker-beültetés vagy a biopszia, 18 beteg (30%) a biopsziát, 10 beteg (17%) az aranymarker-beültetést találta fájdalmasabbnak, 27 beteg (45%) szerint pedig nem volt különbség a fájdalomban. Öt beteg (8%), akinél altatásban végezték a biopsziát, nem tett összehasonlítást (8. ábra). A beavatkozás után 17 beteg (28%) érzett bármilyen fokú fájdalmat, amely átlagosan 1,4 napig tartott. A beültetést követően fellépő fájdalom miatt egyik beteg sem igényelt fájdalomcsillapítót.

## MEGBESZÉLÉS

A prosztatatarák sugárkezelésében a prosztatára adott dózis növelése szignifikánsan javítja a biokémiai tünetmentességet és a lokális kontrollt (2, 24). A nagyobb dózis leadása pontosabb besugárzással érhető el a toxicitás növelése nélkül. A képvezérelt sugárkezelés ezt a célt szolgálja. Ennek egyik formája a prosztatába ültetett markerek alkalmazásával végzett kezelés. Az aranybevonatú szövetbarát markerek használatával a sugárkezelés előtt végzett („online”) betegbeállítás-korrektúra növeli a külső sugárkezelés pontosságát, ami lehetővé teszi a klinikai és tervezési céltérfogat közötti biztonsági zóna csökkentését. Ennek köszönhetően, azonos leadott dózis mellett enyhébb gastrointestinalis és urogenitalis

1. táblázat. A betegek által kitöltött kérdőív 1 héttel a beültetés után

<b>Vizelés</b>	A beültetés után tapasztalt-e nehéz vizelést?	Igen:          Nem:
	Éjjel hányszor volt vizelete?	Beültetés előtt: Beültetés után:
<b>Fájdalom</b>	A beültetés során mekkora fájdalmat tapasztalt egy 10-es skálán, ahol az egyes fájdalom az igen enyhe, a 10-es a szinte elviselhetetlen fájdalmat jelenti?	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
	Hány napig tartott a fájdalom?	..... napig
	Kellett-e használni fájdalomcsillapítót?	Igen          Nem
	A biopsziával összehasonlítva az aranymarker-beültetés	kevésbé – ugyanúgy – jobban fáj
<b>Vérzés</b>	A beültetés után tapasztalt-e vért a székletében?	Igen          Nem
	Ha igen, hány napig tartott?	..... napig
	A beültetés után tapasztalt-e vért a vizeletében?	Igen          Nem
	Ha igen, hány napig tartott?	..... napig
	A beültetés után tapasztalt-e vért az ondójában?	Igen          Nem
	Ha igen, hány napig tartott?	..... napig
<b>Gyulladás</b>	A beavatkozást követően volt-e láza, hőemelkedése, végbéltáji fájdalma?	Igen          Nem
	Ha igen, hány napig tartott?	..... napig
	Kellett-e használni antibiotikumot?	Igen:          Nem

radiogén mellékhatások várhatóak azonos leadott dózisznál. Intézetünkben Magyarországon elsőként vezettük be az aranymarker-beültetést a klinikai gyakorlatba.

Külföldön az aranymarker alapján történő betegbeállítás módszerét már a 90-es évek végén leírták (25, 26). Ezt követően egyre több publikáció jelent meg a módszer alkalmazásáról és a beültetés után várható szövődményekről (3, 27–30).

Langenhuisen és mtsai (30) 209 betegnél képezzérelt külső sugárkezelés előtt transrectalisán 4-4 aranymarker helyeztek a prosztatába. A beültetéshez a betegknél periprostatikus idegblokádot végeztek. Kérdőívek segítségével mérték a szövődményeket. Az enyhe vizelési panaszok, a láz, a 3 napnál tartósabb haematuria, a haematospermia, a rectalis vérzés aránya sorrendben 1,9%, 1,9%, 3,8%, 18,5% és 9,1% volt. 10-es skálán a betegek átlagosan 3,2-re értékelték a beültetés során érzett fájdalmat. Megállapították, hogy a transrectalis markerbeültetés biztonságos és a betegek által jól tolerálható beavatkozás.

Gill és mtsai (3) 234 betegnél végeztek transrectalis aranymarker-beültetést. A kitöltött kérdőívek alapján a betegek 10%-a tapasztalt véres ondót, 12,5%-a véres vizeletet, 11%-a véres székletet, 11%-a új dysuriás panaszokat, 3%-ban gyulladás alakult ki. Szintén megállapították, hogy a módszer biztonságos és kevés perioperatív szövődménnyel alkalmazható.

Henry és mtsai (31) lokális érzéstelenítést követően transperinealisán 3-3 aranymarkert ültettek be 12 beteg prosztatájába. A beavatkozás átlagosan 30 percig tartott.

A betegek 25%-a elviselhetetlennek tartotta a beültetés során érzett fájdalmat. A betegek 50%-a végbéltáji diszkomfortról panaszkodott, mely maximum 3 napig tartott. Véres széklet és véres ondó 8%-ban, véres vizelet 25%-ban fordult elő. Gyulladásos tüneteket nem tapasztaltak.

Vizsgálatunkban új vizelési panasz, gyulladásos tünet és rectalis vérzés nem jelentkezett egyik betegnél sem. A beültetés során tapasztalt fájdalmat betegeink hasonló módon értékelték, 10-es skálán átlagosan 4,2-es értéket kaptunk. Három napnál tartósabb vérvizelést nem tapasztaltunk. Véres ondó 8%-ban fordult elő. Adataink alapján úgy tűnik, hogy az általunk a brachyterápia során megszokott és alkalmazott, gáton keresztül történő beültetés fő előnye a transrectalis markerimplantációval szemben a rectalis vérzés és gyulladás esélyének jelentős csökkenése.

Irani és mtsai (32) 81 betegnél végeztek prostatobiopsziát. 10-es skálán átlagosan 3,2 értékkel jellemezték az átélt fájdalmat, ami hasonló a mi eredményünkhöz.

Betegeink a prostatobiopszia során tapasztalt fájdalmat a beültetés alkalmával tapasztalt fájdalommal is összehasonlították. A betegek 75%-ának kevésbé vagy ugyanúgy fáj a beültetés, mint a biopszia, mindössze 17%-nak fáj jobban. Ez az eredmény azzal magyarázható, hogy a biopszia során több (6, 10 vagy 12) alkalommal szúrnak, míg markerbeültetés során általában csak háromszor.

Az aranymarkerek költsége jelenleg betegenként kb. 30 000 Ft, ami a teljes sugárterápiás kúra töredéke. Az aranymarkerek segítségével a besugárzás pontosabban

végezhető el, a mellékhatások csökkenthetőek. Az újabb technikával végzett korszerű, pontos besugárzások (IMRT) kivitelezése mindenképpen képzérelt sugárkezelést igényel, optimális esetben napi betegbeállítás-korrekcióval. A lehetőségek közül az aranymarker az egyik legpontosabb és a leginkább költségkímélő módszer a képzérelt sugárkezeléshez. Mindezek alapján a módszer költséghatékony-ságához aligha fér kétség.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A képzérelt sugárkezeléshez történő aranymarker-beültetés a betegek helyi érzéstelenítése mellett jól tolerálható módszer, amelynek szövődményei mérsékeltek. Az implantáció a klinikai gyakorlatban biztonsággal és gyorsan (kb. 10 perc alatt) elvégezhető, alkalmazása költséghatékony.

## IRODALOM

- Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:942–953, 2007
- Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:1405–1418, 2009
- Gill S, Li J, Thomas J, et al. Patient-reported complications from fiducial marker implantation for prostate image-guided radiotherapy. *Br J Radiol* 85:1011–1017, 2012
- Poggi M, Gant DA, Sewchand W, Warlick WB. Marker seed migration in prostate localization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1248–1251, 2003
- Adamson J, Wu Q. Prostate intrafraction motion assessed by simultaneous kilovoltage fluoroscopy at megavoltage delivery. I: Clinical observations and pattern analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:1563–1570, 2010
- 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* 53:1097–1105, 2002
- Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:265–278, 2001
- Klayton T, Price R, Buyyounouski MK, et al. Prostate bed motion during intensity-modulated radiotherapy treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:130–136, 2012
- Langen KM, Willoughby TR. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1084–1090, 2008
- Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol* 7:848–858, 2006
- Major T, Ágoston P, Polgár Cs, et al. Új lehetőségek a sugárterápiában I: Intenzitás modulált és képzérelt sugárkezelés. *Onkológia* 2:156–160, 2012
- Fung AY, Enke CA, Ayyangar KM, et al. Prostate motion and iso-center adjustment from ultrasound-based localization during delivery of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:984–992, 2005
- Lattanzi J, McNeely S, Hanlon A, et al. Ultrasound-based stereotactic guidance of precision conformal external beam radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Urology* 55:73–78, 2000
- Serago CF, Chungbin SJ, Buskirk SJ, et al. Initial experience with ultrasound localization for positioning prostate cancer patients for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1130–1138, 2002
- Bylund KC, Bayouth JE, Smith MC, et al. Analysis of interfraction prostate motion using megavoltage cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:949–956, 2008
- Smitsmans MH, de Bois J, Sonke JJ, et al. Automatic prostate localization on cone-beam CT scans for high precision image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:975–984, 2005
- Smitsmans MH, Wolthaus JW, Artignan X, et al. Automatic localization of the prostate for on-line or off-line image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:23–35, 2004
- Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A, et al. Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1088–1098, 2007
- Willoughby TR, Kupelian PA, Pouliot J, et al. Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:528–534, 2006
- Graf R, Wust P, Budach V, Boehmer D. Potential of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 4:13–16, 2009
- Kitamura K, Shirato H, Shimizu S, et al. Registration accuracy and possible migration of internal fiducial gold marker implanted in prostate and liver treated with real-time tumor tracking radiation therapy (RTRT). *Radiother Oncol* 62:275–281, 2002
- Linden RA, Weiner PR, Gomella LG, et al. Technique of outpatient placement of intraprostatic fiducial markers before external beam radiotherapy. *Urology* 73:881–886, 2009
- Shinohara K, Roach M. Technique for implantation of fiducial markers in the prostate. *Urology* 71:196–200, 2008
- 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
- Shimizu S, Shirato H, Kitamura K, et al. Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1591–1597, 2000
- Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, et al. Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet* 353:1331–1332, 1999
- Dehnad H, Nederveen AJ, van der Heide UA, et al. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 67:295–302, 2003
- Brown S, Lehman M, Ferrari-Anderson J, et al. Assessment of prostatic fiducial marker introduction: patient morbidity, staff satisfaction and improved treatment field placement. *J Med Imaging Radiat Oncol* 55:417–424, 2011
- Welsh JS, Berta C, Borzillary S, et al. Fiducial markers implanted during prostate brachytherapy for guiding conformal external beam radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 3:359–364, 2004
- Langenhuijsen JF, van Lin EN, Kiemeny LA, et al. Ultrasound-guided transrectal implantation of gold markers for prostate localization during external beam radiotherapy: complication rate and risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:671–676, 2007
- Henry AM, Wilkinson C, Wylie JP, et al. Trans-perineal implantation of radiopaque treatment verification markers into the prostate: an assessment of procedure related morbidity, patient acceptability and accuracy. *Radiother Oncol* 73:57–59, 2004
- Irani J, Fournier F, Bon D, et al. Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Br J Urol* 79:608–610, 1997