

Technology-Driven Improvement in Cancer Treatment: Adopted Radiotherapy

Tayyeb Pourfallah

Associate Professor, Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 29, 2023 ; Accepted September 19, 2023)

Abstract

In various fields of oncology and radiation therapy, scientists continue to explore and develop innovative treatments that are less toxic and more effective to improve local tumor control rates, patient survival, and quality of life. In the development process of radiation therapy, continuous improvement is observed in different methods of radiation therapy, and in particular, adopted radiotherapy (ART) can be considered a developing phenomenon in this regard. In this review article, by describing the ART method, its classification in time domain is first discussed, and then different ART methods, the capabilities and scope of these methods and the way to overcome their limitations and defects are discussed.

Keywords: cancer, adopted radiotherapy, technology

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (222): 204-216 (Persian).

Corresponding Author: Tayyeb Pourfallah - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
(E-mail: tpourfallah@gmail.com, tpourfallah@mazums.ac.ir)

نقش تکنولوژی در بهبود درمان سرطان: رادیوتراپی تطبیقی

طیب پورفلاح

چکیده

در حوزه‌های مختلف درمان انکولوژیک و پرتو درمانی، دانشمندان برای بهبود نرخ کنترل لوکال تومور، بقای بیمار و کیفیت زندگی به کاوش و توسعه درمان‌های نوآورانه‌ای که کم‌تر سمی بوده و مؤثرتر باشند، ادامه می‌دهند. در روند توسعه پرتو درمانی، بهبود مستمری در روش‌های مختلف درمان با پرتو مشاهده می‌شود و به‌صورت خاص رادیوتراپی تطبیقی (Adopted radiotherapy یا ART) را می‌توان پدیده‌ای رو به توسعه در این خصوص به حساب آورد. در این مطالعه مروری با تشریح روش Adopted radiotherapy ابتدا به طبقه‌بندی آن در حیطه زمان پرداخته شده و سپس روش‌های مختلف ART، توانایی‌ها و حیطه عمل این روش‌ها و چگونگی غلبه بر محدودیت‌ها و نقایص آن‌ها بحث شده است.

واژه‌های کلیدی: سرطان، رادیوتراپی تطبیقی، فن‌آوری

مقدمه

radiotherapy یا 3DCRT) شناخته شد (۲). مدت کوتاهی بعد از بکارگیری CT برای انجام 3DCRT، "رادیوتراپی با شدت تعدیل شده" یا IMRT معرفی شد که توانست دوز RT در اطراف اندام‌های طبیعی را به‌طور چشمگیری کاهش دهد (۳)، که بعداً با به‌کارگیری پرتو چرخشی یا چرخش تیوب هنگام پرتو دهی (arc therapy) در روش IMRT یا همان VMAT (volumetric modulated arc therapy) یا توموتراپی (tomotherapy) که در آن باریکه پرتو به‌صورت helical در حین حرکت تخت به هدف تابانده می‌شود، توانست راندمان تحویل دوز و زمان درمان را به‌طور قابل توجهی کاهش دهد (۴،۵).

مدت کوتاهی بعد از IMRT و VMAT، پارتیکل تراپی (particle therapy) برای درمان سرطان به کار گرفته شد که در این روش درمانی به دلیل ویژگی‌های خاص

پرتو درمانی (radiotherapy: RT) از دهه‌ها پیش روش رایج در درمان سرطان بوده است. تخمین زده می‌شود که ۴۰ تا ۶۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان در مقطعی از دوره درمانی خود از RT بهره‌مند می‌شوند (۱). در ۳۰ سال گذشته تغییرات تکنولوژیکی چشمگیری در RT ایجاد شده است. در تحول تاریخی که در این فاصله زمانی رخ داده است کاهشی مستمر در کاهش میزان بافتی که هنگام رادیوتراپی تحت تابش قرار می‌گیرد، ایجاد شده است. با اختراع توموگرافی کامپیوتری (CT) توانایی مشخص کردن جایگاه تومورها و اندام‌ها در سه بعد به‌دست آمد و با توسعه مدل‌های محاسباتی سه بعدی از بیمار با استفاده از CT، محاسبات نسبتاً سریع و دقیق، توزیع دوز RT را در سراسر این اندام‌ها امکان‌پذیر ساخت، که تحت عنوان "رادیوتراپی سه بعدی منطبق" (three dimensional conformal) سه بعدی منطبق

E-mail: tpourfallah@gmail.com

مولف مسئول: طیب پورفلاح - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی

دانشیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۶/۲۸

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۶/۱۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۶/۷

ذرات بکار گرفته شده و ایجاد شیب دوز خیلی بالا در اطراف تومور، بافت‌های سالم اطراف تومور بیش‌تر محافظت شده و سمیت کم‌تری ایجاد گردید (۶، ۷). مدت کوتاهی پس از معرفی 3DCRT و متعاقب آن، IMRT، RT با هدایت تصویر (IGRT) عرضه شد. در IGRT بیماران بلافاصله قبل از هر فرکشن از RT با سیستم‌های تصویربرداری آنبرد (on-board imaging system) یا OBI (که تصاویر سه بعدی (حجمی) ارائه می‌دهد، تصویربرداری می‌شوند. سیستم OBI یک تکنیک ابتکاری است که از تصاویر برای تأیید این که تنظیمات پرتودرمانی بیمار به طور دقیق برنامه درمانی بیمار را منعکس می‌کند، استفاده می‌شود. تصاویر تهیه شده از تومور و اندام طبیعی با این سیستم با تصاویر شبیه‌سازی اولیه CT که کیفیت بالایی دارند، مقایسه می‌شود. سپس بیمار در موقعیتی قرار می‌گیرد (تنظیم مجدد) تا این اندام‌های طبیعی با مکان‌هایشان در زمان شبیه‌سازی CT هماهنگ شود. در برخی شرایط، این عمل در هر فرکشن تکرار می‌شود و تنظیمات جزئی برای محل تومور و اندام‌های طبیعی را ممکن می‌سازد. با IGRT اگرچه پزشکان می‌توانند اندام‌های آناتومیک و حجم تومور را با استفاده از هدایت تصویر مشاهده کنند، اما پاسخ به تغییرات آناتومیک، مانند تغییرات موقعیت نسبی یا تغییر در شکل یا اندازه (مانند حرکات پرستالسیس)، تنها با استفاده از جابه‌جایی موقعیت بیمار صورت می‌گیرد که از نظر حفاظت از بافت‌های سالم اطراف تومور روندی ایده آل نیست. یعنی عدم توانایی اصلاح تغییرات حجمی و تغییر شکل تومور و ساختارهای طبیعی محدودیت اصلی IGRT می‌باشد، که این نقیصه منجر به اختلاف بین دوز واقعی تومور یا ساختارهای طبیعی با طرح درمان می‌شود (۱۲-۷). برای غلبه بر محدودیت‌های ذکر شده در IGRT، روش درمانی رادیوتراپی تطبیقی (ART: adopted radiotherapy) معرفی شد. ART به صورت تغییر برنامه پرتودرمانی ارائه شده به بیمار در طول دوره رادیوتراپی (چه بین فرکشن‌ها و چه در طول هر فرکشن)، برای در نظر

گرفتن تغییرات زمانی در آناتومی (مانند کوچک شدن تومور، کاهش وزن یا حرکت داخلی) و تغییرات در بیولوژی/عملکرد تومور (مانند هیپوکسی)، به منظور تحویل دوز واقعی به هدف، تعریف می‌شود. اگر مغایرت‌هایی تشخیص داده شود، طرح درمان اولیه باید مطابق با تغییرات بالینی تومور تغییر داده شود تا اهداف درمانی را برآورده کند. به این نوع تغییرات در نظر گرفته شده، "سازگاری یا تطبیق" و پرتودرمانی که شامل این اعمال شود، "پرتودرمانی تطبیقی" می‌گویند. در این مقاله مروری روایتی با تشریح روش درمانی رادیوتراپی تطبیقی ابتدا به طبقه‌بندی آن در حیطه زمان خواهیم پرداخت، سپس بعضی از تکنیک‌هایی که براساس تعیین حجم درونی هدف (internal target volume: ITV)، گیتینگ و ردیابی، محل تومور را بین فرکشن‌ها (interfraction) و در طول هر فرکشن (intrafraction) به منظور رادیوتراپی تطبیقی تعیین می‌کنند، توصیف شده و در ادامه با معرفی رادیوتراپی تطبیقی با هدایت MRI (MRgART)، توانایی‌ها، حیطه عمل و چگونگی غلبه بر محدودیت‌ها و نقایص آن‌ها بحث خواهد شد.

طبقه‌بندی ART در حیطه زمان

تغییرات آناتومیک زیادی وجود دارند که نیاز است توزیع دوز RT متناسب با آن‌ها تغییر یابد. از جمله آن‌ها می‌توان حرکت اندام‌های طبیعی و تغییرات در اندازه تومور یا اندام و تغییرات در آناتومی خارجی بیمار (مانند کاهش یا افزایش وزن) و همچنین تغییرات تصادفی مانند تغییر شکل اندام در نتیجه پر و خالی شدن (مانند هنگام تنفس و حرکت پرستالتیک) را نام برد. این تغییرات ممکن است در مقیاس‌های زمانی مختلف از ثانیه، تا ساعت و روز رخ دهد. اجرای ART اغلب در سه مرحله اصلی صورت می‌گیرد: ۱) آفلاین بین فرکشن‌های درمان، ۲) آنلاین بلافاصله قبل از هر فرکشن درمان و ۳) به صورت بهنگام یا بلادرنگ در طول یک فرکشن از درمان.

"ART آفلاین" بیش تر به تغییرات سیستماتیک و پیشرونده‌ای می‌پردازد که در طول دوره درمان رخ می‌دهد، مانند کاهش وزن بیمار و تغییرات مورفولوژیکی تومور. برای ART آفلاین، تنظیمات پارامترهای برنامه درمانی بیمار براساس تغییرات مشاهده شده، پس از هر فرکشن، معمولاً با همان روند کار بالینی و طرح درمان اولیه معمولی اصلاح می‌شود (مراحلی که در درمان IGRT هم وجود دارد) و اگر تصویر in room (تصاویر بدست آمده در اتاق رادیوتراپی) به دست آمده برای طرح درمان کافی نباشد (نقصه موجود در درمان IGRT)، ممکن است شبیه‌سازی تکرار شود، به دنبال آن کانتورینگ، طرح درمان جدید و "تضمین کیفیت مخصوص بیمار" (patient specific quality assurance: PSQA) تهیه و بررسی و سپس در مراحل بعدی اجرا شود. در آزمایشات بالینی آینده‌نگر مربوط به پروستات، سر و گردن و ریه نشان داده شده است که پوشش هدف و کاهش اندام‌های در خطر (OAR) در ART آفلاین بهبود یافته است (۱۳-۱۵). PSQA یا "سیستم تضمین کیفیت مخصوص بیمار"، نقشی حیاتی در اطمینان از صحت و ایمنی فرآیند درمان ایفا می‌کند. ظهور نرم‌افزارهای تجاری موجود که قادر به تخمین دوز تحویل شده به بیمار هستند، یک تغییر الگو در PSQA ارائه داده است که در آن عمدتاً از شاخص گاما استفاده می‌شود. این روش، امکان ارزیابی یک طرح را از نظر هیستوگرام‌های دوز-حجم (DVHs) فراهم می‌کند و با ارائه اطلاعات معنی‌دار بیش تر به فرآیند تصمیم‌گیری در مورد این‌که آیا با یک طرح باید به درمان ادامه داد یا خیر، کمک می‌کند (۱۶). بسیاری از تغییرات در ناحیه درمان مانند جابجایی اندام و هدف، به ویژه در شکم و لگن و تغییر شکل OARها در مقیاس زمانی کوتاه‌تر از فاصله زمانی بین دو فرکشن رخ می‌دهند، از این‌رو ART آفلاین برای در نظر گرفتن این تغییرات کافی نیست. "ART آنلاین" فرآیندی است که در آن برنامه درمانی بیمار قبل از تحویل درمان تعدیل می‌شود تا تغییرات زمانی و تصادفی

شناسایی شده در یک تک فرکشن را در حالی که بیمار در موقعیت درمان باقی می‌ماند، لحاظ شود. در نتیجه، ART آنلاین به تصویربرداری، تکرار سریع طرح درمان، بررسی طرح و شکل قابل قبولی از PSQA نیاز دارد. ART آنلاین بهبود پوشش هدف و کاهش OAR را در رادیوتراپی معمولی و استریوتاکتیک بدن به ویژه در سر و گردن، شکم، لگن و ریه را امکان‌پذیر ساخته است، هر چند فرآیند و ملزومات آن سهل الوصول نیست (۲۰-۱۷). برای تحت کنترل در آوردن تغییراتی مانند تنفس، تغییرات وضعیت داخلی و حرکت پرستالتیس که در طول زمان یک فرکشن رخ می‌دهد، "ART بلادرنگ" معرفی شده است که در آن طرح درمان به طور خودکار در طول تحویل درمان بدون مداخله اپراتور تطبیق داده می‌شود. ART بلادرنگ ممکن است از طریق گیتینگ درمان (treatment gating) ردیابی دینامیک توسط سیستم درمانی (مانند CyberKnife)، توسط MLCها و طراحی درمان مجدد در طول هر فرکشن انجام شود، که این رویکرد به تصویربرداری مداوم و مکرر و تغییر طراحی درمان به‌طور مداوم و محاسبه دوز سریع نیاز دارد (۲۳-۲۱).

ART به روش گیتینگ

گیتینگ، سیستمی است که چرخه تنفسی طبیعی بیمار را با دوربین مادون قرمز و نشانگر قفسه سینه/شکم ردیابی می‌کند. این سیستم به گونه‌ای هماهنگ شده است که تنها زمانی که تومور در فیلد درمان قرار دارد، پرتوتابی صورت می‌گیرد. در این سیستم، حرکت نشانگر با استفاده از دوربین متصل به کامپیوتر ردیابی می‌شود و فواصل گیتینگ طوری تعریف می‌شود که در آن لحظات، حرکت دیافراگم در طول تنفس آزاد، محدود (حدوداً کم‌تر از ۱ سانتی‌متر) باشد. شبیه‌سازی بیمار با CT با استفاده از تکنیک حبس نفس انجام شده و در زمان درمان، تأیید موقعیت بیمار و فاصله گیتینگ با استفاده از تصویربرداری الکترونیکی پورتال انجام می‌شود. مطالعاتی

که در این زمینه صورت گرفته نشان داده است که این سیستم در حالی که دوز بیش تری را به هدف می‌رساند، توزیع‌های دوز دقیق‌تری تولید کرده و بافت سالم را حفظ می‌کند (۲۵، ۲۴، ۲۲).

ART با سیستم پایش اشعه ایکس کیلوولتاژی (KIM)

روش ART به صورت بهنگام، منحصر به سیستم‌های رادیوتراپی اختصاصی و گران قیمت مانند CyberKnife نیست و اجرای بالینی ART بلادرنگ با یک شتاب دهنده خطی استاندارد و استفاده از ردیابی "نظارت کیلوولتاژی در طول هر فرکشن" (kilovoltage intrafraction monitoring: KIM) که موقعیت هدف را به صورت بهنگام در طول پرتودرمانی پیدا می‌کند نیز امکان پذیر است (۲۶). در این روش برای تعیین بهنگام موقعیت سه بعدی مارکرهای کاشته شده، از یک سیستم تصویربرداری اشعه ایکس کیلوولتاژی نصب شده بر روی گانتری در طول پرتودرمانی استفاده می‌شود. اساس روش KIM بر پایه تبدیل تصاویر دو بعدی به سه بعدی است که این تبدیل نیز به ارتباط و همبستگی حرکت بین جهت قابل مشاهده و غیرقابل مشاهده متکی است. یعنی موقعیت مارکرها در جهتی که مشاهده نمی‌شود براساس موقعیتی که در تصاویر قابل مشاهده قبلی داشته‌اند، با استفاده از نرم‌افزار و الگوریتم‌های به کار گرفته شده، تخمین زده می‌شود. برای اولین بار این روش برای درمان سرطان پروستات بکار گرفته شد که در آن میزان دقت و صحت کم‌تر از یک میلی‌متر گزارش شد (۲۶). در مطالعه دیگر که بر روی ۲۰ بیمار با سرطان پروستات صورت گرفت (۲۷) این فرضیه که KIM توزیع دوز را بهبود می‌بخشد، دوباره به اثبات رسید. این مطالعه نشان داد که بدون KIM تنها در ۶۵ درصد از فرکشن‌ها هدف دوز تجویزی PTV را با اختلاف ۵ درصد دریافت می‌کنند، در صورتی که با KIM، ۱۰۰ درصد فرکشن‌ها دوز تجویزی PTV را با اختلاف ۵ درصد دریافت می‌کنند و هم‌چنین با KIM دوز مثانه و رکتوم همیشه

همان مقادیر طراحی شده را دریافت می‌کنند ($\pm 4\%$ درصد) ولی بدون KIM، مثانه و رکتوم بترتیب در ۲۵ و ۶ درصد فرکشن‌ها دوز بیش از حد دریافت می‌کنند. محققین این مطالعه اظهار داشتند که استفاده موفقیت‌آمیز از KIM در رادیوتراپی استریو تاکتیک ابلیتیو (stereotactic ablative radiotherapy) پروستات مسیری را برای پذیرش گسترده هدایت تصویر به صورت بهنگام در شتاب‌دهنده‌های خطی مدرن فراهم می‌کند و استانداردهای مراقبت را در سراسر جهان ارتقا می‌دهد.

هم‌چنین در مطالعه‌ای که برای روی ۳۹ بیمار دچار سرطان پروستات با موفقیت صورت گرفت (۲۸)، صحت هندسی در جهات راست چپ، بالا پائین و جلو عقب به ترتیب 0.1 ± 0.4 ، 0.2 ± 0.2 و 0.6 ± 0.1 میلی‌متر گزارش شد. البته در این مطالعه، روش KIM با روش ردیابی فرستنده الکترومغناطیسی (قسمت بعد)، که پرتو تابش را با هدف متحرک تنظیم می‌کند، ترکیب شده بود.

ART با روش ردیابی MLC با استفاده از فرستنده الکترومغناطیسی (ردیابی MLC)

روش دیگر برای اجرای بالینی ART بلادرنگ، استفاده از یک شتاب دهنده خطی استاندارد و سیستم ردیابی فرستنده الکترومغناطیسی است که موقعیت برکه‌های "کولیماتور چند برکه" (MLC) را به صورت بلادرنگ ردیابی می‌کند تا محل پرتو تابشی را با مکان هدف متحرک تنظیم کند (۲۹). در این سیستم ردیابی ۴ بعدی موسوم به Calypso (Calypso System, Medical, Seattle, WA)، چند فرستنده الکترومغناطیسی کاشته شده در محل تومور امکان ردیابی بهنگام هدف به صورت ۳ بعدی را ایجاد می‌کنند. در این سیستم سیگنال‌های ارسالی (به صورت ممتد و با فرکانس ۱۰ هرتز) از محل فرستنده‌ها با استفاده از یک آرایه الکترومغناطیس غیر تماسی برای تعیین مکان فرستنده‌های بی سیم با صحت کم‌تر از ۱ میلی‌متر مانیتور شده و ایزوستر هدف با ایزوستر شتاب‌دهنده منطبق می‌شود.

این روش برای اولین بار در درمان سرطان پروستات مورد استفاده قرار گرفت و اظهار شد که تنظیم اولیه درمان می تواند به سرعت و دقت انجام شده و میزان و فرکانس حرکت پروستات در طول دوره درمان مدیریت شود (۳۰). در مطالعه دیگر که برای درمان سرطان پروستات صورت گرفت، تجزیه تحلیل "بازسازی دوز" (dose reconstruction) تحویلی، نشان داد که ایزودوز و هیستوگرام دوز ناشی از درمان با روش ردیابی MLC، مشابه بازسازی دوز بود و ۴/۶ درصد افزایش در V_{60} (حجمی از تومور که ۶۰ درصد دوز را دریافت می کند) رکتوم را نیز نشان داد، این در حالی بود که این میزان بدون به کارگیری ردیابی MLC به ۳۰ درصد می رسید (۲۹).

در مطالعه ای هم که بر روی ۴ بیمار با سرطان ریه (بیماران stage 1 یا تنها با متاستاز به ریه) با این روش صورت گرفت (۳۱)، نتایج خوبی به دست آمد. PTV ردیابی شده با MLC برای این ۴ بیمار از حجم داخلی هدف (ITV) که با سیستم طراحی درمان به دست آمده بود، کوچک تر بود و کاهش بیش تر در PTV بیمارانی که حرکت هدف در آن ها بیش تر بود، ملاحظه شد (۱۲ تا ۴۹ درصد). علاوه بر این در دوز متوسط ریه نیز تا ۳۱ درصد کاهش دوز مشاهده شد که این کاهش در هدف های با حرکت بیش تر، بارز تر بود. در این مطالعه، بازسازی دوز انجام شده، صحت دوز تحویلی با ردیابی MLC را نشان داد به نحوی که ۱۰۰ درصد دوز تجویزی در هر ۱۷ فرکشن درمان به GTV تحویل داده شده بود.

ART براساس تعیین حجم درونی هدف (ITV) در فازهای مختلف حرکت

در این روش، فازهای مختلف حرکت برای ایجاد تصویر از هر فاز حرکت (phase images) استفاده می شود (مثلا حرکت ریه در یک سیکل تنفسی به ۱۰ فاز تقسیم می شود). در واقع بر این اساس، ITV مجموع GTV های مرزبندی شده (محدوده GTV ها) از داده های

این تصاویر است. در ابتدا، مشکل این روش تعیین حدود هدف به صورت دستی بود که کار سخت و زمانبری محسوب می شد، ولی روش های مختلفی برای تعیین سریع تر و راحت تر ITV پیشنهاد و مطالعه شده است که به کارگیری 4DCT یکی از موثرترین آن ها بود (۳۲-۳۴). مطالعات زیادی برای لحاظ حرکت حین هر فرکشن با این روش صورت گرفته است که در آن ها بیش تر به مقایسه روش های مختلف تعیین ITV پرداخته شده است. در مطالعه ای که از روش MIP (maximum intensity projection) با استفاده از 4DCT برای تعیین ITV در مورد سرطان ریه انجام شد، موفقیت آن برای stage های پائین سرطان ریه تأیید شد (۳۴)، ولی بیان شد که این روش برای سرطان ریه در stage های بالا یا سرطان مری، تخمین پائین از حجم هدف دارد و روش ایجاد تصاویر از فازهای مختلف حرکت صحیح تر می باشد (۳۲). روش جدیدی که برای تعیین سریع هدف به صورت 4D در رادیوتراپی پیشنهاد شده است، طراحی درمان چهاربعدی با روش SAM (segment aperture morphing) است که در این روش امکان IMRT و VMAT به صورت چهار بعدی (4D IMRT و 4D VMAT)، با به حداکثر رساندن انطباق دوز، به حداقل رساندن دوز بافت نرمال و ارائه مؤثرتر درمان با در نظر گرفتن هر گونه حرکت تومور مثل جابجائی (translation)، چرخش (rotation) و هم چنین تغییر شکل (deformation) در چرخه تنفسی وجود دارد. در درمان بر اساس روش SAM، فازهای مختلف تنفسی به طور مکانیکی بهم مرتبط شده و به شتاب دهنده خطی این امکان را می دهد که به صورت بهنگام با توجه به فاز تنفسی جابه جا شود (۲۳).

ART با سایرنایف (CyberKnife)

سایرنایف یک سیستم رادیوسرجری استریوتاکتیک است که می تواند بافت را با اشعه X تحت تابش قرار دهد. توانائی این سیستم برای شکل دادن به باریکه پرتو با استفاده از کولیماتورهای چندلایه و انطباق ۳ بعدی با

بافت تومور (با صحت کم‌تر از یک میلی‌متر) آن را جایگزین خوبی برای جراحی تومورهای کوچک کرده است. این دقت بالا در تحویل دوز به بافت تومور، باعث به حداقل رسیدن آسیب به بافت‌های سالم اطراف تومور شده است (۳۵). طراحی فن‌آوری‌های نوآورانه ردیابی هدف و سیستم‌های رباتیک، کاربردهای بالینی سایرنایف را برای تومورها و ضایعات درون بافت‌های نرم که تحت تأثیر حرکت تنفسی قرار می‌گیرند، گسترش داده است. ربات ابزاری مبتنی بر حسگر است که قادر به انجام اقدامات دقیق و درست در محیط خود است. در سایرنایف نیز سیستم رباتیک متشکل از دو زنجیره تصویربرداری متعامد ساخته شده از منابع تشخیصی (kV) اشعه ایکس و آشکارسازهای دیجیتالی، قبل و در طول درمان، موقعیت بیمار را به‌طور دائم به‌روزرسانی می‌کند. این فرآیند به دستگاه اجازه می‌دهد تا تغییرات موقعیت بیمار را در حین تحویل پرتو درمان به‌صورت بهنگام تصحیح کند (۳۶).

سایرنایف می‌تواند برای درمان تومورهای خوش خیم و بدخیم در هرجائی از بدن و به‌ویژه برای درمان تومورهای عود کرده یا تومورهای باقی مانده (مثلاً در غدد لنفاوی) و هم‌چنین به‌صورت تسکینی در موارد با پیش‌آگهی ضعیف به کار گرفته شود. شواهد موجود از یک بررسی سیستماتیک نشان می‌دهد درمان با سایرنایف، پیشرفت متاستاتیک به دوردست را محدود می‌کند، در نتیجه نرخ بقای کلی را افزایش می‌دهد. CyberKnife می‌تواند یک گزینه درمانی مؤثر برای سرطان سر و گردن عودکننده که قبلاً تحت تابش بوده‌اند، به‌ویژه برای تومورهای غیرقابل برداشت باشد (۳۷).

رادیوتراپی تطبیقی با هدایت MRI (MRgART)

رادیوتراپی مبتنی بر تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) اخیراً به صورت یک گرایش مهم در انکولوژی پرتویی در آمده است (۳۸، ۳۹). به خوبی پذیرفته شده است که MRI می‌تواند مزایایی نسبت به تصویربرداری

مبتنی بر اشعه ایکس برای طراحی درمان در سر و گردن، سیستم عصبی مرکزی و لگن فراهم کند (۴۰). مزیت گرفتن تصویر بدون استفاده از پرتوهای یونیزان، MRI را به روشی جالب برای تصویربرداری هفتگی، روزانه یا حتی مداوم و بهنگام در طول درمان تبدیل کرده است. این مزایا باعث گسترش و انگیزش به کارگیری MRI به‌صورت یکپارچه با سیستم رادیوتراپی (onboard MRI) برای تنظیم روزانه بیمار، لوکالیزاسیون آناتومیکی و درمان تطبیقی شده است. توسعه جدیدتر در RT آفلاین با هدایت MRI، استفاده از روش‌های هوش مصنوعی برای شناسایی خودکار ساختار و بخش‌بندی در طراحی درمان است. این روش‌ها، زمان و حجم کار تعیین حدود هدف و اندام‌های در معرض خطر با دست را کاهش می‌دهند و در عین حال، تغییرات احتمالی در تعیین حدود کانتور در طول هر فرکشن و مابین فرکشن‌های درمان را کاهش می‌دهند (۴۱).

در شبیه‌سازی آفلاین MRI، که درحال حاضر نقش فزاینده‌ای در برنامه‌ریزی درمان ایفا می‌کند، برای قرار گرفتن هر چه بهتر بیمار به موقعیت درمانی از دستگاه بی‌حرکت‌کننده هنگام درمان استفاده می‌شود (۴۲)، هرچند استفاده از وسایل بی‌حرکت‌کننده در MRI علی‌رغم به کارگیری گیرنده‌های ویژه‌ای که بین بیحرکت‌کننده و بیمار قرار می‌گیرد، باعث افزایش نویز می‌شود (۴۳). یک پیشرفت مهم در بکارگیری MRI در RT، استفاده از داده‌های چگالی شبه CT، تصاویر CT مصنوعی (نقشه دانسیته الکترونی) و تصاویر بازسازی شده دیجیتالی (digitally reconstructed radiographs: DRR) است که امکان طراحی درمان فقط با MRI (بدون استفاده از CT) و با استفاده از واحدهای Hounsfield از پیش اختصاص داده شده را می‌دهد (۴۴، ۴۵).

بحث

هدف اول رادیوتراپی در عصر تکنولوژی‌های جدید انطباق دوزهای بالا با حجم هدف بود که با ابداع

تکنیک‌های مدرن فوتون‌تراپی نظیر IMRT و IGRT، VMAT، SBRT و توموتراپی، تا حدود زیادی محدودیت‌های فیزیکی مربوط به آن ازمیان برداشته شد. با این وجود تغییرات زمانی در آناتومی (مانند کوچک شدن تومور، کاهش وزن یا حرکت اندام‌های داخلی حین پرتودهی) و تغییرات در بیولوژی/عملکرد تومور (مانند هیپوکسی)، حرکت و جابه‌جایی‌هایی را بین فرکشن‌های درمانی یا در طول هر فرکشن ایجاد می‌کنند که تحویل دوز واقعی به هدف را با مشکل مواجه می‌کنند. برای غلبه بر این محدودیت، پرتودرمانی تطبیقی یا ART معرفی شد که بتواند در سه مرحله اصلی درمان به‌صورت آفلاین، آنلاین و بهنگام این تغییرات و حرکات را تحت کنترل خود درآورد (تغییرات سیستماتیک و پیشرونده‌ای که در طول دوره درمان رخ می‌دهد مانند کاهش وزن بیمار و تغییرات مورفولوژیکی تومور به‌صورت "آفلاین"، بلافاصله قبل از هر فرکشن درمان مانند جابجایی اندام و هدف، به‌ویژه در شکم و لگن و تغییر شکل OARها که در مقیاس زمانی کوتاه‌تر از فاصله زمانی بین دو فرکشن رخ می‌دهند به‌صورت "آنلاین" و حتی به‌صورت "بهنگام" در طول یک فرکشن از درمان مانند تنفس، تغییرات وضعیت داخلی و حرکات پرستالتیس).

تکنیک‌هایی که برای ART بهنگام معرفی شدند دارای محدودیت‌ها یا نواقصی هستند که کاربرد آن‌ها را با مشکل مواجه می‌کند. مثلاً تکنیک‌های ITV تمایل به افزایش اندازه میدان درمان و در نتیجه افزایش دوز به بافت سالم دارند. تکنیک‌های گیتینگ می‌توانند از حاشیه‌های زیاد جلوگیری کنند، با این حال، معمولاً ناکارآمد هستند زیرا پرتو درمان تنها در کسری از چرخه تنفس بیمار روشن می‌شود. علاوه بر این، در بیشتر تکنیک‌های ردیابی فعلی، جابجائی (translation) تومور به حساب می‌آیند، اما معمولاً حرکات‌هایی مثل چرخش (rotation) و تغییر شکل (deformation) تومور که به‌دلیل حرکت تنفسی و یا حرکت روده ایجاد

می‌شود را در نظر نمی‌گیرند (۴۷،۴۶،۲۳). هر چند با روش SAM این حرکات و تغییر شکل‌ها به نحو موثرتری کنترل می‌شود (۲۳).

ART با راهنمایی سیستم تصویربرداری تشدید مغناطیسی یا MRgART یک روش نوظهور و توسعه‌یافته ART است که قابلیت‌های ART را گسترش داده و بهبود مداومی در هدایت تطبیقی تصویر ارائه کرده است (۴۸-۵۰). در مقایسه با CT، MRI کنتراست بهتری از بافت نرم ایجاد می‌کند و راهنمایی پیش‌تری برای تعیین وضعیت تومور ارائه می‌کند، هم‌چنین در CT حجم زیادی از بافت‌ها با دوز پایین تحت تابش قرار می‌گیرد که به‌کارگیری مداوم را محدود کرده و مانع از ارزیابی حرکت در طول هر فرکشن می‌شود (۵۱). در عصری که تکنولوژی‌های پیشرفته مثل رادیوتراپی به روش IMRT توانسته شیب دوز بالائی بین تومور و بافت نرمال (OAR) ایجاد کند، تا ارگان‌های نرمال را به نحو موثری محافظت کند، جلوگیری از وقوع خطای هندسی در تعیین حدود تومور و این ارگان‌ها ضروری می‌باشد. به‌کارگیری MRI در طراحی درمان، اختلاف و خطای هندسی مربوط به درمانگر را در خیلی از موارد کاهش می‌دهد (۵۱). در مغز، MRI بخوبی می‌تواند مرز و حدود تومور را که با CT امکان‌ناپذیر نیست را مشخص کند. در پروستات، MRI می‌تواند بدرستی حدود پروستات، راس آن و ناحیه تومورال را مشخص کند که بر اساس معیار ACR (American College of Radiology) با CT قابل تشخیص نیست. یا در مورد لگن زنان، اطلس RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) بیان می‌کند که MRI ترسیم دقیق رحم و دهانه رحم را فراهم می‌کند و وسعت مثانه فوقانی/تحتانی را شناسایی می‌کند. دستورالعمل‌های انجمن اروپا برای سرطان و انکولوژی (ESTRO) نتیجه‌گیری کرده است که MRI قابل اعتمادترین وسیله برای تعیین حدود این ارگان‌ها در سرطان زنان می‌باشد (۴۵). تمرکز فعلی MRgART آنلاین و بهنگام، سازگاری با تغییرات آناتومیک است.

اما در بلندمدت با استفاده از بیومارکرهای مشتق شده از تکنیک‌های کمی MRI، انتظار می‌رود سازگاری با ساختار فیزیولوژیکی و پاسخ درمان با این روش امکان‌پذیر شود. زمینه مطالعاتی وسیعی که در این مقاله به آن پرداخته نشد، ART با هدایت بیولوژیکی (Biologically-guided ART) است که براساس آن می‌توان تغییرات بیولوژیکی که در ناحیه مورد نظر (تومور) ایجاد می‌شود، را نیز در پروسه درمان مد نظر قرار داد. BG-ART امیدواری زیادی را در جهت انطباق زود هنگام درمان با تغییرات ناحیه مورد نظر ایجاد کرده است، زیرا تغییرات در سطوح فیزیولوژیکی و مولکولی معمولاً قبل از تغییرات آناتومیک رخ می‌دهد. نشان داده شده است که تغییرات بیولوژیکی مختص بیمار در طول درمان با پیامدهای بالینی و پروفایل‌های سمیت مرتبط است که نشان‌دهنده مزایای بالینی قوی BG-ART در درمان شخصی (personalized treatment) است. کاربرد BG-ART در حوزه بالین محدود است با این وجود، چندین کارآزمایی بالینی صورت گرفته که هدف آن‌ها بررسی تغییرات طرح دوز بر اساس تصویربرداری عملکردی مانند MRI، PET و SPECT بوده است (۴۹، ۵۴-۵۲). روش‌های تصویربرداری عملکردی، می‌توانند برای رنگ آمیزی دوز (dose painting) با شدت دوز تعدیل شده نیز مورد استفاده قرار بگیرند. رنگ آمیزی دوز (DP) یک استراتژی پرتودرمانی (RT) برای بیماران مبتلا به تومورهای ناهمگن است که دوز بالاتری را به مناطق مقاوم در برابر تشعشع نسبت به مناطق حساس به اشعه ارائه می‌دهد، که هدف آن به حداکثر رساندن کنترل تومور، با عوارض جانبی محدود است (۵۵، ۵۲).

پیام اصلی مقاله مطرح کردن روش‌های درمانی پیشرفته‌ای است که لزوماً نه با صرف هزینه بالا، بلکه با برنامه ریزی و استفاده بهینه از امکانات و یکپارچه کردن آن با دیگر تکنولوژی‌های پیشرفته موجود، می‌تواند مسیری هرچند باریک در راه بهبود کیفیت درمان

پرتویی باز کند. طبیعی است دستگاه‌های پیشرفته‌ای مثل سایر نایف به دلیل دقت بالا در تحویل دوز به بافت تومور، باعث به حداقل رسیدن آسیب به بافت‌های سالم اطراف تومور می‌شود، اما قیمت گزاف این سیستم مانع از به کارگیری آن در همه مراکز پرتودرمانی می‌شود. هم‌چنین روش جدیدی که برای تعیین سریع هدف به صورت 4D در رادیوتراپی پیشنهاد شده است طراحی درمان چهاربعدی با روش SAM است که در این روش امکان IMRT و VMAT به صورت چهاربعدی، با به حداکثر رساندن انطباق دوز، به حداقل رساندن دوز بافت نرمال و ارائه مؤثرتر درمان با در نظر گرفتن هر گونه حرکت وجود دارد، اما با این حال چنین تکنیک‌های ردیابی چهار بعدی چالش‌های تکنولوژیکی بزرگی را برای برنامه‌ریزی، تحویل و تضمین کیفیت ایجاد می‌کند، که باعث می‌شود فعلاً امکان به کارگیری آن به صورت روتین در کلینیک را محدود کند. در عوض روش‌های سهل‌الوصول‌تر که امکان اجرای آن‌ها حتی با امکانات موجود میسر است (مثلاً یکپارچه کردن شتابدهنده‌های درمانی با سیستم‌های ردیابی مثل سیستم پایش اشعه ایکس کیلوولتاژی (KIM) یا فرستنده الکترومغناطیسی) راهکارهایی هستند که می‌توانند در حال حاضر نیز در کلینیک‌های موجود کشور به کار گرفته شوند. MRgART هر چند می‌تواند در تعیین مکان و تفکیک بافت‌های نرم از همدیگر و یا بافت تومورال از تومور نسبت به CT یا منابع پرتوزای دیگر بهتر باشد، ولی هنوز در بیش‌تر مراکز درمانی سیستم یکپارچه شده MRI با شتابدهنده وجود ندارد و ایجاد اینگونه مراکز نه به اندازه سیستم ساینرتایف، ولی باز بسیار هزینه بر خواهد بود. در کل موضوعاتی که در مدیریت درمان پرتویی سرطان در ارتباط با ART مطرح هستند، چالش‌های تکنولوژیکی، هزینه، دقت و صحت، عوارض پرتویی، و راندمان درمان هستند که هر کدام در انتخاب روش درمان می‌توانند تاثیرگذار و مهم باشند.

References

1. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence- based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104(6): 1129-1137.
2. Gardner SJ, Kim J, Chetty IJ. Modern radiation therapy planning and delivery. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33(6): 947-962.
3. Tubiana M, Eschwège F. Conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy-- Clinical data. *Acta Oncol* 2000; 39(5): 555-567.
4. Li Y, Wang J, Tan L, Hui B, Ma X, Yan Y, et al. Dosimetric comparison between IMRT and VMAT in irradiation for peripheral and central lung cancer. *Oncol Lett* 2018; 15(3): 3735-3745.
5. Chen Q, Tang L, Zhu Z, Shen L, Li S. Volumetric modulated arc therapy versus tomotherapy for late T-stage nasopharyngeal carcinoma. *Front Oncol* 2022; 12: 961781.
6. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(8): 483-495.
7. Pourfallah T. Technology-driven improvement in cancer treatment. *Razi Journal of Medical Sciences* 2018; 25(8): 91-110 (Persian).
8. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *The Lancet Oncology* 2006; 7(10): 848-858.
9. Pourfallah T, Shahidi M, Seifi Makrani D, Mihandoust E, Davodian S. Dosimetric Evaluation of Target Volume in Breast Boost Radiotherapy: Comparison of Electron and Photon Beam. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2019; 29(175): 65-75 (Persian).
10. Pourfallah T, Ahmadi A, Seifi Makrani D, Mihandoust E, Davodian S. Analysis of Hip Joint Dose in Prostate Cancer Radiation Therapy: A Dosimetric Comparison of Treatment Plans. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2021; 31(197): 123-131 (Persian).
11. Pourfallah T, Seyed Abousaedi M, Seifi Makrani D, Mihandoust E, Davoudian S. Evaluation of Lung Dose in Esophageal Cancer Radiotherapy Using Monte Carlo Simulation. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2020; 29(182): 41-49 (Persian).
12. Makrani DS, Hasanzadeh H, Pourfallah TA, Ghasemi A, Jadidi M. Non-surgical Treatments of Esophageal Cancer. *Advances in Biosciences* 2015; 6(1).
13. Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, Chen Y, Zhang Y, Lewin J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3): 986-993.
14. Li X, Quan EM, Li Y, Pan X, Zhou Y, Wang X, et al. A fully automated method for CT-on-rails-guided online adaptive planning for prostate cancer intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(5): 835-841.
15. Spoelstra FO, Pantarotto JR, de Koste JRvS, Slotman BJ, Senan S. Role of adaptive radiotherapy during concomitant chemoradiotherapy for lung cancer: analysis of data from a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4): 1092-1097.
16. W C, Toye W, Phung P, Huston C. Patient-specific quality assurance protocol for volumetric modulated arc therapy using dose volume histogram. *J Med Phys* 2018; 43(2): 112-118.
17. Henke L, Kashani R, Robinson C, Curcuru A, DeWees T, Bradley J, et al. Phase I trial

- of stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for the treatment of oligometastatic or unresectable primary malignancies of the abdomen. *Radiother Oncol* 2018; 126(3): 519-526.
18. El-Bared N, Portelance L, Spieler BO, Kwon D, Padgett KR, Brown KM, et al. Dosimetric benefits and practical pitfalls of daily online adaptive MRI-guided stereotactic radiation therapy for pancreatic cancer. *Pract Radiat Oncol* 2019; 9(1): e46-e54.
 19. Henke LE, Olsen JR, Contreras JA, Curcuro A, DeWees TA, Green OL, et al. Stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for ultracentral thorax malignancies: results of a phase 1 trial. *Adv Radiat Oncol* 2018; 4(1): 201-209.
 20. Ahunbay EE, Peng C, Godley A, Schultz C, Li XA. An on- line replanning method for head and neck adaptive radiotherapy. *Med Phys* 2009; 36(10): 4776-4790.
 21. Pathmanathan AU, van As NJ, Kerkmeijer LG, Christodouleas J, Lawton CA, Vesprini D, et al. Magnetic resonance imaging-guided adaptive radiation therapy: a “game changer” for prostate treatment? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2018; 100(2): 361-373.
 22. Kontaxis C, Bol G, Stemkens B, Glitzner M, Prins F, Kerkmeijer L, et al. Towards fast online intrafraction replanning for free-breathing stereotactic body radiation therapy with the MR-linac. *Phys Med Biol* 2017; 62(18): 7233-7248.
 23. Klawikowski S, Tai A, Ates O, Ahunbay E, Li XA. A fast 4D IMRT/VMAT planning method based on segment aperture morphing. *Med Phys* 2018; 45(4): 1594-1602.
 24. Berson AM, Emery R, Rodriguez L, Richards GM, Ng T, Sanghavi S, et al. Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: comparison of free-breathing and breath-hold techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(2): 419-426.
 25. Giraud P, Houle A. Respiratory gating for radiotherapy: main technical aspects and clinical benefits. *International Scholarly Research Notices* 2013; 2013: 1-13.
 26. Keall PJ, Aun Ng J, O'Brien R, Colvill E, Huang CY, Rugaard Poulsen P, et al. The first clinical treatment with kilovoltage intrafraction monitoring (KIM): a real- time image guidance method. *Med Phys* 2015; 42(1): 354-348.
 27. Hewson E, Nguyen D, O'Brien R, Poulsen P, Booth J, Bromley R, et al. Kilovoltage Intrafraction Monitoring (KIM) Real-Time Tracking Improves Patient Dose Distributions: Interim Primary Hypothesis Results from the First 20 Patients on the TROG 15.01 Stereotactic Prostate Ablative Radiation Therapy SPARK Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2018; 102(3): S128.
 28. Keall PJ, Nguyen DT, O'Brien R, Caillet V, Hewson E, Poulsen PR, et al. The first clinical implementation of real-time image-guided adaptive radiotherapy using a standard linear accelerator. *Radiother Oncol* 2018; 127(1): 6-11.
 29. Keall PJ, Colvill E, O'Brien R, Ng JA, Poulsen PR, Eade T, et al. The first clinical implementation of electromagnetic transponder-guided MLC tracking. *Med Phys* 2014; 41(2): 020702.
 30. Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A, Djemil T, Weinstein G, Jani S, 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* 2007; 67(4): 1088-1098.
31. Booth J, Caillet V, Hardcastle N, Haddad C, Harris B, Szymura K, et al. First Clinical implementation of electromagnetic transponder-guided MLC tracking for lung stereotactic ablative radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2016; 96(2S): S47.
 32. Chen X, Lu H, Tai A, Johnstone C, Gore E, Li XA. Determination of internal target volume for radiation treatment planning of esophageal cancer by using 4-dimensional computed tomography (4DCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(1): 102-109.
 33. Dieleman EM, Senan S, Vincent A, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, de Koste JRvS. Four-dimensional computed tomographic analysis of esophageal mobility during normal respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3): 775-780.
 34. Underberg RW, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Cuijpers JP, Senan S. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1): 253-260.
 35. Kurup G. CyberKnife: A new paradigm in radiotherapy. *J Med Phys* 2010; 35(2): 63-64.
 36. Coste-Manière È, Olender D, Kilby W, Schulz R. Robotic whole body stereotactic radiosurgery: clinical advantages of the CyberKnife integrated system. *Int J Med Robot* 2005; 1(2): 28-39.
 37. Soman C, Alghamdi SRM, Alazemi FNM, Alghamdi AAA. Cyberknife radiosurgery for the treatment of head and neck cancer: a systematic review. *Eur J Dent* 2022; 16(2): 266-273.
 38. Hall WA, Paulson ES, van der Heide UA, Fuller CD, Raaymakers B, Lagendijk JJ, et al. The transformation of radiation oncology using real-time magnetic resonance guidance: A review. *Eur J Cancer* 2019; 122: 42-52.
 39. Romesser PB, Tyagi N, Crane CH. Magnetic resonance imaging-guided adaptive radiotherapy for colorectal liver metastases. *Cancers* 2021; 13(7): 1636.
 40. Devic S. MRI simulation for radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2012; 39(11): 6701-6711.
 41. Pereira S, Pinto A, Alves V, Silva CA. Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2016; 35(5): 1240-1251.
 42. Liney GP, Moerland MA. Magnetic resonance imaging acquisition techniques for radiotherapy planning. *Semin Radiat Oncol*; 2014; 24(3): 160-168.
 43. Tyagi N, Zakian KL, Italiaander M, Almujaayaz S, Lis E, Yamada J, et al. Technical Note: A custom- designed flexible MR coil array for spine radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2020; 47(7): 3143-3152.
 44. Wiesinger F, Bylund M, Yang J, Kaushik S, Shanbhag D, Ahn S, et al. Zero TE- based pseudo- CT image conversion in the head and its application in PET/MR attenuation correction and MR- guided radiation therapy planning. *Magn Reson Med* 2018; 80(4): 1440-1451.
 45. Owangi AM, Greer PB, Glide-Hurst CK. MRI-only treatment planning: benefits and challenges. *Phys Med Biol* 2018; 63(5): 05TR01.
 46. Colvill E, Booth JT, O'Brien RT, Eade TN, Kneebone AB, Poulsen PR, et al. Multileaf collimator tracking improves dose delivery for prostate cancer radiation therapy: results

- of the first clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(5): 1141-1147.
47. Poulsen P. A method of dose reconstruction for moving targets compatible with dynamic treatments. *Med Phys* 2012; 39(10): 6237-6246.
48. Hall WA, Paulson E, Li XA, Erickson B, Schultz C, Tree A, et al. Magnetic resonance linear accelerator technology and adaptive radiation therapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2022; 72(1): 34-56.
49. Glide-Hurst CK, Lee P, Yock AD, Olsen JR, Cao M, Siddiqui F, et al. Adaptive radiation therapy (ART) strategies and technical considerations: a state of the ART review from NRG oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 109(4): 1054-1075.
50. Brock KK. Adaptive radiotherapy: moving into the future. *Semin Radiat oncol* 2019; 29(3): 181-184.
51. Noel CE, Parikh PJ, Spencer CR, Green OL, Hu Y, Mutic S, et al. Comparison of onboard low-field magnetic resonance imaging versus onboard computed tomography for anatomy visualization in radiotherapy. *Acta oncol* 2015; 54(9): 1474-1482.
52. Matuszak MM, Kashani R, Green M, Lee C, Cao Y, Owen D, et al. Functional adaptation in radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2019; 29(3): 236-244.
53. Gensheimer MF, Le Q-T. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer: are we ready to put it into routine clinical practice? *Oral Oncol* 2018;86:19-24.
54. Van der Heide UA, Thorwarth D. Quantitative imaging for radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102(4): 683-686.
55. Freden E, Tilly D, Ahnesjö A. Adaptive dose painting for prostate cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 973067.