

بررسی دقت موقعیت‌یابی هدف در پرتودرمانی سرطان سینه چپ به روش حبس تنفس عمیق با هدایت یک سیستم تصویربرداری سه‌بعدی از سطح بدن

صابر نانکلی^۱، علیرضا زیرک*^۲، امیر موافقی^۱، پیر روگارد پولسن^{۳،۴}

۱. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی، صندوق پستی: ۱۴۱۵۵-۱۳۳۹، تهران - ایران
۲. پژوهشکده فوتونیک و فناوری‌های کوانتومی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۴۱۵۵-۱۳۳۹، تهران - ایران
۳. دپارتمان سرطان‌شناسی، بیمارستان دانشگاه آرهوس، آرهوس - دانمارک
۴. دپارتمان پزشکی، دانشگاه آرهوس، آرهوس - دانمارک

مقاله‌ی پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۸/۳۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۱۲/۱۹

چکیده

یکی از جدیدترین و مؤثرترین روش‌ها به‌منظور ردیابی بلادرنگ بافت هدف در پرتودرمانی خارجی سرطان سینه چپ، به کارگیری سیستم ویژن-آرتی است. در این سیستم در طول فرایند درمان حرکات سطح بدن به‌صورت سه‌بعدی با کمک دوربین‌های نوری و استفاده از روش‌های پردازش و برازش تصویر تخمین زده می‌شود. هدف از این پژوهش، بررسی کمی و کیفی دقت پرتودرمانی سرطان سینه چپ با هدایت سیستم ویژن-آرتی و به روش حبس تنفس عمیق است. بدین منظور ۵ بیمار مبتلا به سرطان سینه چپ با پرتودرمانی به روش تنفس عمیق با هدایت سیستم ویژن-آرتی در بیمارستان آرهوس کشور دانمارک تحت درمان قرار گرفتند. نتایج نشان داد در ۵ جلسه از ۱۵ جلسه درمانی، در یک بیمار از ۵ بیمار، قلب به طور ناخواسته به میزان ۰٫۶ تا ۰٫۹ cm وارد ناحیه تابش شده بود. با به کارگیری معیار ون-هرک، حاشیه PTV مورد نیاز در اطراف تومور جهت پوشش خطای موقعیت‌دهی به بیمار ۲٫۳۸ mm و خطای حین درمان برای دو باریکه درمانی اصلی شماره ۱ و ۲ به‌ترتیب برابر با ۳ mm و ۴٫۱۲ mm به دست آمد.

کلیدواژه‌ها: پرتودرمانی با هدایت سطح، حبس تنفس عمیق، سرطان سینه، پرتودرمانی با هدایت تصویر

Investigation of the accuracy of deep inspiration breath hold left-sided breast cancer radiotherapy using a surface guiding system

S. Nankali^{1,3}, A. Zirak*², A. Movafeghi¹, P.R. Poulsen^{3,4}

1. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 1339-14155, Tehran - Iran
2. Photonics and Quantum Technology Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 1339-14155, Tehran - Iran
3. Department of Oncology, Aarhus University Hospital, Aarhus - Denmark
4. Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus - Denmark

Research Article

Received 21.11.2019, Accepted 9.3.2020

Abstract

Vision-RT system is one of the most effective methods for real-time estimation of target location in external beam radiotherapy. Vision-RT tracks the patient's surface before and during radiation therapy to improve treatment accuracy. Using proprietary 3D stereo camera units, Vision-RT system tracks the skin surface, compares it to the ideal position, and can automatically signal to the treatment delivery system. The purpose of this study is to investigate the accuracy of Vision RT guided deep inspiration breath-hold left-sided breast cancer radiotherapy. Five patients with left-sided breast cancer were treated by Vision RT guided deep inspiration breath-hold at Aarhus university hospital. Based on the results, in one out of five patients, the undesired heart extended to 0.6-0.9 cm into the treatment fields in 5 out of 15 treatment fractions. Moreover, the required PTV margin to account for patient setup error and intra-fractional error of the first and second treatment field was 2.38 mm, 3 mm and 4.12 mm, respectively.

Keywords: Surface guided radiotherapy, Deep inspiration breath hold, Left-sided breast cancer, Image guided radiotherapy

*Email: zirak@um.ac.ir

۱. مقدمه

درخواست می‌شود هنگام اعمال پرتودرمانی نفس عمیق کشیده و نفس خود را در این حالت نگه دارد تا با توجه به افزایش حجم ریه پس از تنفس عمیق، فاصله قلب با ناحیه درمان به بیش‌ترین حد ممکن افزایش یافته و لذا احتمال رسیدن دز به قلب کاهش یابد [۱۹]. دو تکنیک اساسی جهت اعمال این روش درمانی، حبس نفس عمیق کنترل‌شده^۴ [۲۰] و حبس نفس عمیق اختیاری^۵ است [۲۱]. در روش حبس نفس عمیق کنترل‌شده، تنفس بیمار توسط ابزار کنترل تنفس فعال تنظیم می‌شود. این روش با پایش سیکل تنفسی بیمار و انجام تنظیماتی از پیش تعیین شده، جریان هوا را در ریه کنترل می‌کند [۲۰، ۲۲]. در روش حبس تنفس اختیاری بر خلاف روش کنترل‌شده، بیمار به‌صورت عادی می‌تواند تنفس عمیق داشته باشد اما حرکات تنفسی وی توسط یکی از روش‌های موجود پایش می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد تفاوت معناداری بین دو روش حبس تنفس از نظر موقعیت‌دهی به بیمار و دز رسیده به قلب یا ریه وجود ندارد؛ در حالی‌که زمان درمان با استفاده از روش حبس تنفس اختیاری کوتاه‌تر بوده و احساس راحتی بیمار نیز بیش‌تر است [۲۳]. در واقع روش حبس تنفس عمیق کنترل‌شده سبب بروز احساس ناراحتی در بیمار می‌شود که قابلیت اجرای آن را بر روی تعداد زیادی از بیماران محدود می‌کند [۲۴]. روش‌های مختلفی به منظور تنظیم موقعیت بیمار بر روی تخت درمان و پایش حرکات تنفسی وی در حین درمان وجود دارد که هر یک از این روش‌ها مزایا و معایب مربوط به خود را دارند [۴، ۷-۹، ۲۵-۲۸]. از جمله روش‌های مورد استفاده به منظور پایش تنفس بیمار در روش حبس تنفس اختیاری می‌توان به سیستم مدیریت بلادرنگ موقعیت^۶ به منظور اندازه‌گیری جابه‌جایی عمودی جناغ سینه یا شکم، سنسورهای مغناطیسی قرار گرفته بر روی قفسه سینه [۲۹]، پایش مکان نشانه‌های زده شده بر روی پهلوی بیمار با استفاده از لیزر [۱۸، ۲۳]، ابزار لیزری اندازه‌گیرنده بلادرنگ فاصله [۳۰]، روش‌های هدایت تصویر با استفاده از فلوروسکوپ [۳۱] و یا در جدیدترین حالت می‌توان به سیستم بلادرنگ

سرطان سینه شایع‌ترین سرطان زنان در سراسر جهان است [۱]. به طور مشابه در ایران نیز سرطان سینه با در بر گرفتن ۲۱،۴٪ از کل سرطان‌های مربوط به زنان، در این رابطه بالاترین رتبه را به خود اختصاص می‌دهد [۲]. یکی از مؤثرترین روش‌ها جهت درمان بیماران مبتلا به سرطان سینه، پرتودرمانی است. پرتودرمانی روش به کارگیری پرتوهای یونساز به‌منظور از بین بردن یا کوچک کردن بافت‌های سرطانی و در عین حال آسیب‌رسانی حداقلی به بافت‌های سالم به منظور معالجه یا کاهش امراض سرطانی است [۳]. با این حال در درمان تومورهای نیم تنه بالای بدن، به دلیل حرکت هدف ناشی از تنفس، ضربان قلب و فشارهای مختلف نظیر پر و خالی شدن مثانه یا روده‌ها، رسیدن به این هدف با مشکلات جدی همراه است. تاکنون پژوهش‌های بسیاری به منظور جبران حرکت این نوع تومورها صورت گرفته است [۴-۹]. علی‌رغم تلاش‌های انجام شده، ممکن است اثرات جانبی پرتو درمانی بقای بیمار را تحت‌الشعاع قرار داده و فرایند درمان را ناکارآمد کند [۱۰]. از جمله این اثرات در پرتودرمانی سرطان سینه چپ می‌توان به بروز نارسایی‌های قلبی بعد از درمان اشاره کرد [۱۱]. در بیماران مبتلا به سرطان سینه چپ، نزدیکی ناحیه درمان به قلب موجب رسیدن دز ناخواسته به قلب شده که این موضوع مرگ و میرهای ناشی از بیماری‌ها و حملات قلبی را افزایش می‌دهد [۱۱-۱۲]. در گذشته به‌دلیل روش‌های قدیمی مورد استفاده در پرتودرمانی این بیماران، احتمال بروز چنین عوارضی بیش‌تر بود [۱۰، ۱۳] اما با پیشرفت روش‌های پرتودرمانی نظیر پرتودرمانی تطبیقی سه‌بعدی^۱ و پرتودرمانی با شدت پرتو مدوله شده^۲، احتمال بروز این عوارض کاهش یافته است [۱۳-۱۵].

با توجه به نزدیکی قلب به ناحیه درمان و به منظور به حداقل رساندن احتمال پرتوگیری قلب به طور معمول از روش حبس نفس عمیق^۳ استفاده می‌شود [۱۶-۱۸]. در این روش به منظور افزایش حداکثری فاصله قلب با ناحیه درمان، از بیمار

4. Moderate Deep Inspiration Breath Hold (mDIBH)

5. Voluntary Deep Inspiration Breath Hold (vDIBH)

6. Real Time Position Management (RPM)

1. Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3DCRT)

2. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)

3. Deep Inspiration Breath Hold (DIBH)

دقت قابل‌قبول آن در موقعیت‌دهی به بیمار بر روی تخت درمان [۳۴، ۳۷] و هدایت درمان دارد [۳۶، ۳۸]. با این حال در این مطالعات، معیار محاسبه خطای حین درمان، موقعیت سینه بیمار و به طور خاص سطح خارجی سینه در نظر گرفته شده است. این در حالی است که به دلیل ویژگی آناتومیکی بافت سینه، ممکن است اندازه و شکل آن در طول درمان تغییرات زیادی داشته باشد. بنابراین انطباق سطح سینه ممکن است سبب انطباق آناتومی داخلی بیمار نگردد. علاوه بر این، در پرتودرمانی با تابش باریکه‌های مماسی به سینه که باریکه‌ها به خارج از سطح سینه (محیط اطراف) نیز گسترش می‌یابند، تا زمانی که آناتومی داخلی بیمار با طرح درمان مطابقت داشته باشد، تغییرات شکل سینه مشکل خاصی در رسیدن دز موردنظر به حجم هدف ایجاد نمی‌کند. بنابراین به‌منظور محاسبه خطای درمان و در نتیجه میزان موفقیت سیستم ویژن- آرتی در هدایت درمان، بهتر است خطای موقعیت آناتومی داخلی بیمار، و نه سطح سینه، مورد بررسی قرار گیرد. از این‌رو در این پژوهش معیار محاسبه خطا، موقعیت قفسه سینه بیمار (به عنوان آناتومی داخلی) در نظر گرفته شده است. در این پژوهش که بر روی پنج بیمار مبتلا به سرطان سینه سمت چپ در بیمارستان دانشگاه آرهوس کشور دانمارک به‌وسیله کولیماتور چند برگی انجام شده است، دقت واقعی سیستم ویژن- آرتی در پرتودرمانی سرطان سینه چپ به روش تنفس عمیق اختیاری، به صورت کمی بررسی شده است. پس از محاسبه خطای سیستم ویژن- آرتی در موقعیت‌دهی به بیماران بر روی تخت درمان، حاشیه اضافی مورد نیاز در اطراف حجم هدف (حجم بالینی هدف)^۱ به‌منظور جبران عدم قطعیت ناشی از این خطاها برابر با ۲/۴ mm محاسبه گردید. این بدان معناست که به منظور اطمینان از رسیدن دز یکنواخت تجویز شده به تمامی حجم هدف، نیاز است تا علاوه بر حجم هدف، حاشیه‌ای اضافی به اندازه ۲/۴ mm در اطراف آن نیز مورد پرتودهی قرار گیرد [۳۹]. این مقدار برای دو باریکه درمانی اصلی برابر با ۳/۰ و ۴/۱ mm به دست آمد.

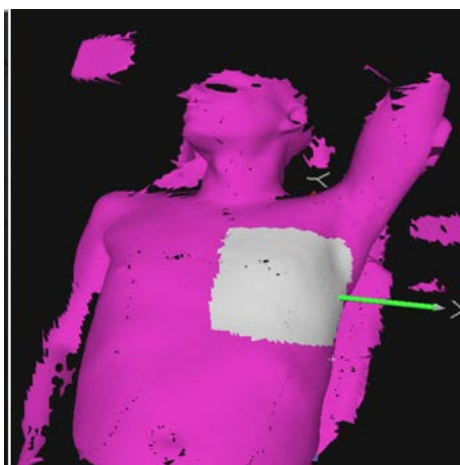
تصویربرداری سه‌بعدی از سطح بدن (ویژن- آرتی) که در این مقاله به آن پرداخته شده اشاره نمود [۳۲]. لازم به ذکر است که در برخی موارد استفاده ترکیبی از این روش‌ها نیز گزارش شده است [۳۳]. در ادامه توضیحاتی در رابطه با سیستم ویژن- آرتی به همراه نقش آن در هدایت پرتودرمانی سرطان سینه چپ ارائه شده است.

ویژن- آرتی یک سیستم موقعیت‌یابی نوری است که به‌صورت بلادرنگ، مسیر حرکت بخشی از سطح بدن بیمار را پیش از و در طی پرتودرمانی به صورت سه‌بعدی دنبال می‌کند تا به دقت درمان کمک کند. این سیستم با استفاده از دوربین‌های نوری سه‌بعدی سطح بدن بیمار را در هر لحظه پایش کرده و آن را با موقعیت ایده‌آل سطح بدن مقایسه می‌کند. در صورتی که این اختلاف بیش از حد آستانه باشد، فرایند درمان متوقف شده و بیمار مجدداً بر روی تخت درمان موقعیت‌دهی شده و یا سطح تنفس عمیق او اصلاح می‌گردد. لازم به ذکر است که موقعیت ایده‌آل سطح بدن بیمار، از تصاویر سی‌تی اسکن استفاده شده در طرح درمان وی استخراج می‌شود. چند مزیت مهم سیستم ویژن- آرتی عبارتند از تخمین حرکت در سه بعد، بلادرنگ بودن، عدم تأثیر در طول زمان درمان، غیرتهاجمی بودن، و عدم تحمیل دز اضافه به بیمار [۳۴-۳۵]. اما چالش اساسی استفاده از سیستم ویژن- آرتی در حبس تنفس عمیق اختیاری که در این مقاله نیز به آن پرداخته خواهد شد، میزان دقت واقعی این سیستم در تکرارپذیری سطح تنفس و موقعیت بیمار بر روی تخت درمان و در حین درمان است [۳۶]. الگوی تنفسی بیمار در زمان‌های مختلف متفاوت است و حتی در برخی موارد، بیمار با ایجاد انحنای در کمر خود به اشتباه سعی می‌کند تا الگوی تنفس عمیق را بازسازی کند. این درحالی است که این انحنا لزوماً سبب فاصله گرفتن قلب از قفسه سینه نشده و تنها با فریب دادن ناخواسته ابزار پایش، خطای درمان را افزایش می‌دهد. میزان توانایی سیستم ویژن- آرتی در تخمین موقعیت هدف، عامل کلیدی در کاهش خطای درمان با استفاده از این سیستم است. پژوهش‌های انجام شده بر روی این سیستم در هدایت پرتودرمانی سرطان سینه چپ به روش تنفس عمیق نشان از

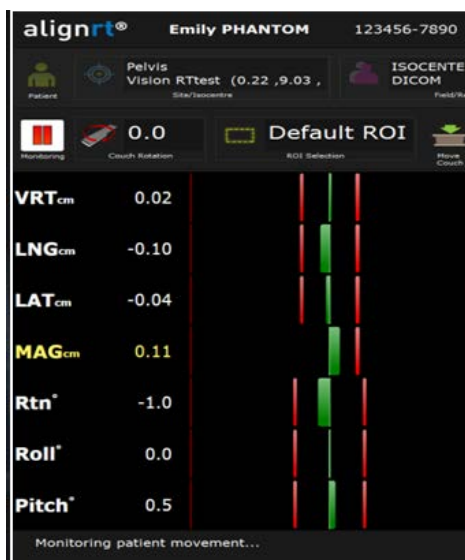
1. Planning Target Volume (PTV)



(الف)



(ب)



(ج)

شکل ۱. الف) محل قرارگیری دوربین‌های نوری سیستم ویژن-آرتی جهت ثبت تصویر از سطح بدن بیمار. ب) تصویر ثبت شده از سطح بدن بیمار توسط سیستم ویژن-آرتی به همراه ناحیه مشخص شده بر روی سینه چپ بیمار جهت تعقیب موقعیت آن. ج) سیگنال خروجی سیستم ویژن-آرتی جهت نمایش میزان خطای موقعیت سطح بدن بیمار.

۲. روش کار

۱.۲ طراحی و اعمال درمان

در این پژوهش، پنج بیمار ۴۰ تا ۶۷ ساله مبتلا به سرطان سینه چپ و بدون درگیری گره لنفاوی، پس از جراحی و خارج کردن تومور، با پرتودرمانی به روش تنفس عمیق اختیاری، در بیمارستان دانشگاه آرهوس کشور دانمارک از ماه نوامبر سال ۲۰۱۷ میلادی تا ماه ژوئن سال ۲۰۱۸ تحت درمان قرار گرفتند. طول درمان چهار بیمار از پنج بیمار، ۱۵ جلسه و بیمار پنجم ۱۸ جلسه بوده است. طراحی درمان بیماران بر پایه تصویر سی‌تی اسکن گرفته شده با تنفس عمیق به صورتی انجام شد تا با حذف قلب از دهانه میدان تابش، دزی به آن نرسد. علاوه بر طراحی درمان، از این سی‌تی اسکن جهت بازسازی سطح بدن بیمار نیز استفاده شد تا بتوان به عنوان موقعیت ایده‌آل سطح بدن بیمار در هنگام درمان (مورد استفاده در سیستم هدایت سطح بدن) از آن استفاده نمود. هم‌چنین تصویر سی‌تی اسکنی با تنفس عادی نیز از بیماران ثبت گردید تا موقعیت‌دهی آن‌ها بر روی تخت درمان (پیش از شروع هر جلسه درمانی) بر اساس سطح بدن بازسازی شده از روی این تصویر انجام شود. این تصاویر سی‌تی اسکن در وضعیت تاق‌باز و در حالتی که بازوی چپ بیمار در بالای سر او قرار داده شده بود، گرفته شدند. در فاز درمان، دز از طریق دو باریکه اصلی مماس با قفسه سینه (فیلد شماره ۱ و فیلد شماره ۲)، در دو جهت مخالف، به هدف تابیده شد. لازم به ذکر است که باریکه‌های پرتو، توسط کولیماتور چند برگه‌ای^۱ شکل داده شده بودند. هم‌چنین به منظور اطمینان از یکنواختی دز در داخل حجم هدف، باریکه‌های کوچکی نیز علاوه بر باریکه‌های اصلی به حجم هدف تابیده شدند. به طور هم‌زمان در سراسر درمان، سطح بدن بیماران توسط سیستم ویژن-آرتی (Vision RT, Ltd, London, United Kingdom) پایش گردید (شکل ۱).

1. Multileaf Collimator (MLC)

تا تخت درمان به میزان خطای محاسبه شده براساس تصاویر کیلوولتاژ و مگاولتاژ جابه‌جا شود. پس از پایان جابه‌جایی، تصویر جدیدی از سراسر سطح بدن بیمار توسط دوربین‌های اسکن نوری سیستم ویژن-آرتی گرفته شده و به عنوان تصویر مرجع، جای‌گزین سطح استخراج شده از تصویر سی‌تی اسکن با تنفس عمیق می‌شود (سطح مرجع جدید در شکل ۲). به دلیل ثبت این سطح مرجع، درست پیش از شروع درمان، این سطح انطباق بیش‌تری با سطح واقعی بدن بیمار خواهد داشت. جهت اطمینان از صحیح بودن موقعیت فعلی تومور، از بیمار خواسته می‌شود که مجدداً نفس عمیق بکشد. در این حالت تصویر مگاولتاژ دیگری از بیمار گرفته شده (دومین تصویر مگاولتاژ در شکل ۲) و اگر موقعیت هدف در تصویر فوق صحیح بود، درمان آغاز خواهد شد. بدین‌ترتیب در مرحله درمان (نواحی مشخص شده با رنگ سبز در شکل ۲)، پرتودرمانی در حالت حبس تنفس عمیق با خطای قابل‌قبول $3 \pm \text{mm}$ در جهت‌های چپ-راست^۱، فوقانی-تحتانی^۳ و قدامی-خلفی^۴ و $3 \pm$ درجه در اطراف محور چرخش بیمار، توسط سیستم ویژن-آرتی کنترل شده و به بیمار اعمال می‌شود. در این فعالیت پژوهشی، به منظور تعیین کمتی صحت درمان، تصاویر مگاولتاژ فلوروسکوپی در طول اعمال هر یک از باریکه‌های درمانی، از ناحیه درمان ثبت گردیدند. لازم به ذکر است با توجه به این‌که تصاویر مگاولتاژ فوق‌الذکر توسط باریکه درمانی و در همان راستا تهیه می‌شوند، بنابراین در این میان دز اضافی به بیمار تحمیل نکرده و در طول زمان درمان تأثیری نخواهد گذاشت. نواحی سبز رنگ در شکل ۲، زمان تحویل باریکه‌های درمانی را نشان می‌دهند. همان‌طور که از این شکل مشخص است، برای این جلسه درمانی از این بیمار خاص، دو باریکه اصلی در ابتدا و انتهای درمان (نواحی سبز رنگ با عرض بیش‌تر) و چند باریکه کوچک تقویتی در بین آن‌ها (نواحی سبز رنگ با عرض کم‌تر) به تومور تابیده شده‌اند.

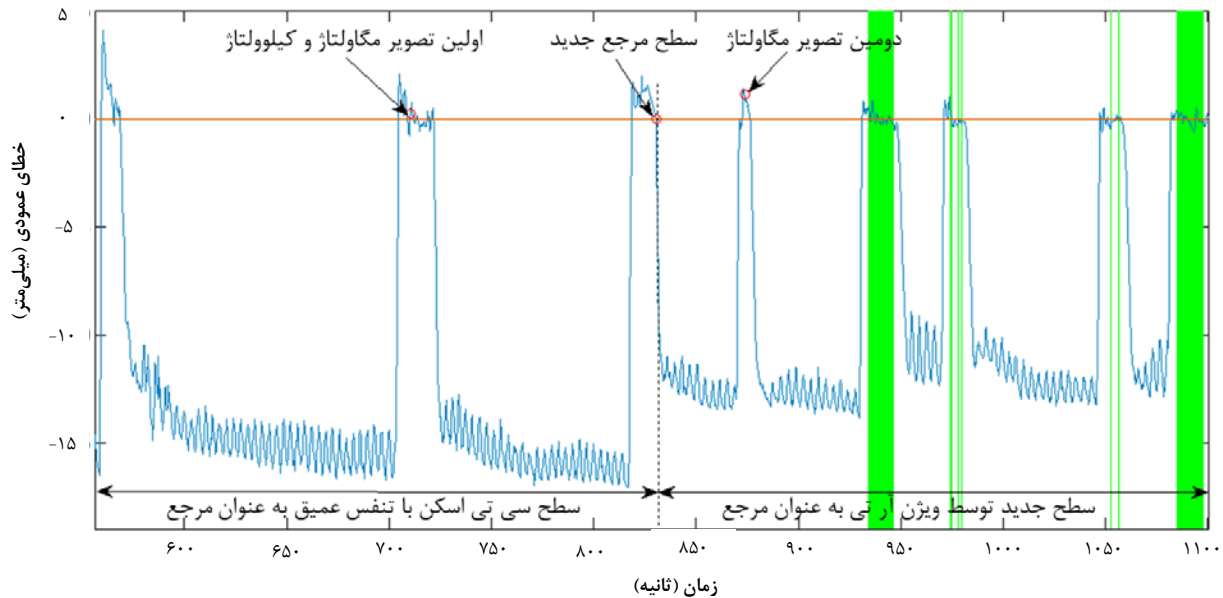
در فاز پیش از درمان، هر دو تصویر سی‌تی اسکن با تنفس عادی و عمیق به عنوان ورودی اولیه به سیستم ویژن-آرتی داده شدند تا با استفاده از الگوریتم‌های تعبیه شده در آن، سطح بدن بیمار از روی آن‌ها بازسازی شود. سپس در ابتدای هر جلسه درمانی، موقعیت اولیه تخت بیمار تنظیم گردید. به این منظور در حالت تنفس عادی بیمار، سیستم ویژن-آرتی تصویر لحظه‌ای سطح بدن را با سطح بدن استخراج شده از تصویر سی‌تی اسکن با تنفس عادی (سطح مرجع) مقایسه کرده و مقدار خطا را با شش درجه آزادی تعیین می‌کند (شکل ۱، سمت راست-پایین). به این ترتیب می‌توان با جابه‌جا کردن تخت درمان، این خطا را به کم‌ترین مقدار ممکن و در محدوده $3 \pm \text{mm}$ کاهش داد. مشخصه عمودی خطای فوق‌الذکر در سراسر درمان در شکل ۲ نشان داده شده است. در این شکل، جابه‌جایی سطح بدن بیمار در طول یک جلسه درمانی برحسب زمان سپری شده از ابتدای درمان رسم شده است. هم‌چنین مراحل مختلف درمان در این شکل نشان داده شده‌اند. پس از موقعیت‌دهی به بیمار، سطح مرجع به سطح استخراج شده از تصویر سی‌تی اسکن با تنفس عمیق تغییر داده شده و از بیمار خواسته می‌شود که نفس عمیقی کشیده و آن را در حالت تنفس عمیق نگه دارد. هم‌زمان بیمار سطح تنفس خود را با کمک سیستم ویژن-آرتی بر روی نمایشگر تعبیه شده روبه‌روی خود می‌بیند تا بتواند به سطح تنفسی از پیش تعیین شده برسد. پس از رسیدن بیمار به سطح تنفسی مورد نظر، جهت اطمینان از صحیح بودن موقعیت تومور، دو تصویر متعامد پرتو ایکس کیلوولتاژ و مگاولتاژ از سینه چپ بیمار گرفته می‌شود (اولین تصویر مگاولتاژ و کیلوولتاژ در شکل ۲). به‌منظور انطباق جداره قفسه سینه و هم‌چنین انطباق دنده‌های جلویی و محل اتصال ترقوه به ستون فقرات، به‌ترتیب تصویر مگاولتاژ و کیلوولتاژ با تصویر دوبعدی رادیوگرافی بازسازی شده به صورت دیجیتالی (DRR)^۱ از سی‌تی اسکن طرح درمان بیمار، مقایسه می‌شوند. پس از مقایسه این تصاویر و تعیین میزان جابه‌جایی در طول سه محور مختصاتی و نیز زوایای مختلف، از بیمار خواسته می‌شود که مجدداً نفسی عمیق بکشد

2. Left-Right (LR)

3. Cranio Caudal (CC)

4. Anterior-Posterior (AP)

1. Digitally Reconstructed Radiograph



شکل ۲. جابه‌جایی سطح بدن بیمار، ثبت شده توسط سیستم ویژن-آرتی در جهت فوقانی-تحتانی در یک جلسه درمانی. مراحل مختلف درمان از جمله: زمان ثبت اولین تصویر مگاولتاژ و کیلوولتاژ، سطح مرجع جدید و دومین تصویر مگاولتاژ، بر روی شکل نشان داده شده‌اند. نواحی سبزرنگ زمان‌های روشن بودن باریکه درمانی را نشان می‌دهند.

راست و قدامی-خلفی می‌باشد. در این پژوهش، دو نوع خطای موقعیت‌دهی به بیمار بر روی تخت درمان^۲ و خطای حین درمان^۳ به نحوی که در ادامه توضیح داده می‌شود، محاسبه گردیدند.

۱.۲.۲ خطای موقعیت‌دهی به بیمار بر روی تخت درمان
در درمان با هدایت سیستم ویژن-آرتی و مطابق با فرایند استاندارد ارایه شده توسط شرکت سازنده، موقعیت‌دهی به بیمار بر روی تخت درمان و پیش از شروع درمان تنها با کمک سیستم ویژن-آرتی صورت می‌گیرد. با این حال در این پژوهش مطابق آنچه پیش از این توضیح داده شد پس از موقعیت‌دهی به بیماران با هدایت سیستم ویژن-آرتی، به منظور اطمینان از محل قرارگیری آن‌ها، پیش از شروع درمان دو تصویر متعامد مگاولتاژ و کیلوولتاژ از آن‌ها ثبت گردید و موقعیت بیماران مجدداً بر روی تخت درمان اصلاح شد. اختلاف موقعیت قفسه سینه در تصویر مگاولتاژ ثبت شده پیش از شروع درمان نسبت به تصویر DRR طرح درمان، خطای موقعیت‌دهی به بیمار بر روی تخت درمان را نشان می‌دهد.

۲.۲ پردازش داده‌ها

به منظور تعیین میزان انحراف قفسه سینه در طول درمان از موقعیت اصلی آن در طرح درمان، تصاویر مگاولتاژ ثبت شده از بیمار با تصویر سی‌تی اسکن طرح درمان مقایسه گردیدند. به این منظور از یک برنامه توسعه داده شده توسط نویسندگان این مقاله در نرم‌افزار متلب استفاده گردید. همچنین با توجه به سه‌بعدی بودن تصویر سی‌تی و دوبعدی بودن تصویر مگاولتاژ در ابتدا با استفاده از نرم‌افزار کلینیکی شرکت واریان (ARIA, Varian Medical systems)، تصویر دوبعدی DRR در راستای همان تصاویر مگاولتاژ، از تصویر سی‌تی اسکن طرح درمان استخراج گردید. بدین ترتیب تصویر DRR ساخته شده، در همان مختصات باریکه، بازسازی شده و به عبارت دیگر از دید باریکه^۱ خواهد بود. برنامه توسعه داده شده جهت مقایسه این دو تصویر، با کمک بررسی تغییرات شدت پیکسل تصویر مگاولتاژ نسبت به تصویر DRR در ۱۲ ناحیه از پیش تعیین شده در جداره قفسه سینه، انحراف قفسه سینه را در جهت U تعیین می‌کند. شکل ۳ محل این نواحی را به همراه جهت U در دو تصویر مگاولتاژ و DRR نشان می‌دهد. لازم به ذکر است که U ترکیبی خطی از جهت‌های چپ-

2. Patient-Setup Error
3. Intra-Fraction Error

1. Beams Eye View (BEV)

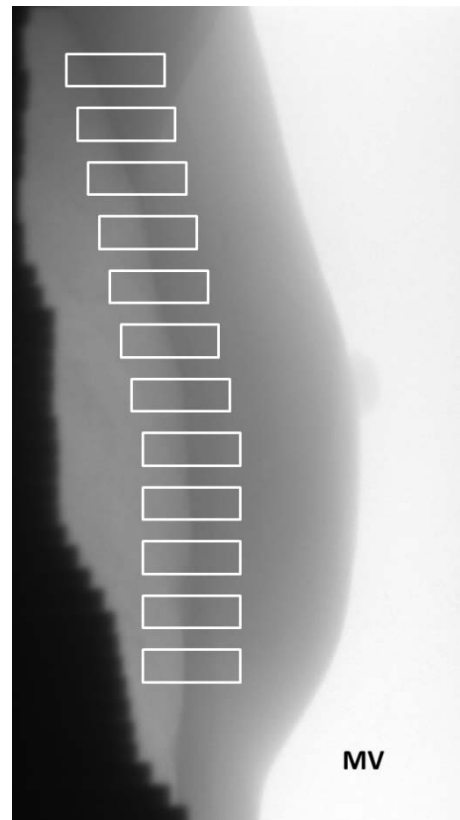
۲.۲.۲ خطای حین درمان

اختلاف بین موقعیت قفسه سینه در تصاویر مگاولتاژ ثبت شده حین درمان نسبت به تصویر DRR، خطای حین درمان بیمار را نشان می‌دهد. این خطا، دقت کلی درمان را نشان می‌دهد که شامل عدم قطعیت در موقعیت‌دهی به بیمار پیش از شروع درمان، تکرارپذیری سطح تنفس بیمار نسبت به زمان ثبت سی‌تی اسکن طرح درمان، ثبات تنفس عمیق بیمار و سایر خطاهای تکنیکی درمان است. این خطا برای هر یک از باریکه‌های درمانی اصلی (فیلد شماره ۱ و فیلد شماره ۲) به صورت مجزا محاسبه گردید.

بدین ترتیب با توجه به اندازه‌گیری خطاهای بیان شده، لازم است از معیاری استفاده شود که از نگاه طراحی درمان و متخصص پرتودرمانی قابل استناد و درک باشد. این معیار در پرتودرمانی، حجم بالینی هدف (PTV) نام داشته و عبارت است از تخمین حداقل حاشیه اضافی موردنیاز در اطراف هدف برای این که عملیات پرتودرمانی بتواند تمام ناحیه هدف را تحت پوشش قرار دهد [۲۹]. با توجه به امکان اندازه‌گیری کمی خطا در این فعالیت پژوهشی، بهترین معیار به منظور محاسبه PTV، رابطه "ون هرک" است که در سال ۲۰۰۴ پیشنهاد داده شد و به طور گسترده نیز در محاسبات طراحی تطبیقی درمان توسط دیگران مورد استفاده قرار گرفت [۳۹]. این رابطه با در نظر گرفتن انحراف از معیار خطای سیستماتیک (میانگین خطای درمان هر یک از بیماران بر روی تمامی جلسات درمانی) و نیز خطای تصادفی (انحراف از معیار خطای درمان هر یک از بیماران بر روی تمامی جلسات درمانی) درمان برای تمامی بیماران، حاشیه PTV موردنیاز را مطابق با رابطه ۱ به دست می‌دهد:

$$\text{حاشیه PTV} = (0.7 \times \sigma) + (2.5 \times \Sigma) \quad (1)$$

در این رابطه Σ انحراف از معیار خطای سیستماتیک و σ انحراف از معیار خطای تصادفی درمان را بر روی تمامی بیماران نشان می‌دهد. همچنین تصاویر مگاولتاژ ثبت شده در طول درمان بررسی شدند تا مشخص شود که قلب در سراسر درمان، خارج از دهانه باریکه درمانی قرار گرفته باشد.



(الف)



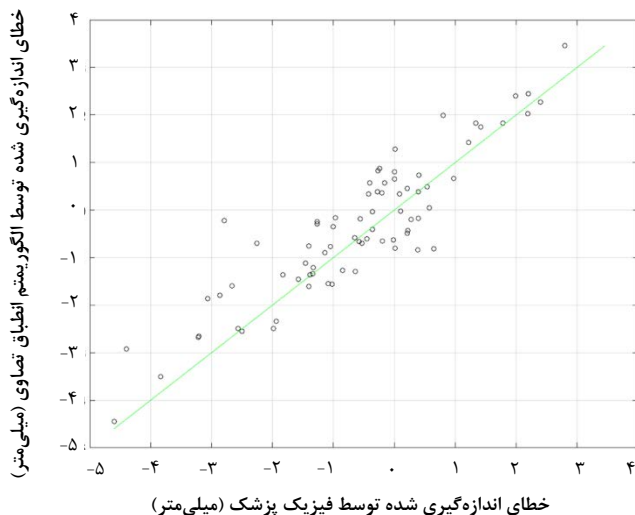
(ب)

شکل ۳. محل قرارگیری ۱۲ ناحیه از پیش تعیین شده در جداره قفسه سینه به منظور تعیین انحراف قفسه سینه در تصویر مگاولتاژ (شکل الف) نسبت به تصویر DRR (شکل ب).

ویژن- آرتی و تصویربرداری مگاولتاژ در جهت مختصات فوق به خوبی بر هم منطبق هستند.

$$\text{حاشیه } PTV = \sigma * 0.7 + \Sigma * 2.5 \quad (2)$$

جدول ۲ خطای سیستماتیک و تصادفی حین درمان را برای دو فیلد درمانی اصلی و تمامی بیماران نشان می‌دهد. در صورتی که این خطاها تصحیح نشوند، مطابق جدول ۲ حاشیه PTV اضافی موردنیاز در اطراف تومور جهت جبران عدم قطعیت درمان برای فیلد شماره ۱ برابر با ۳ mm و برای فیلد شماره ۲ برابر با ۴.۱ mm خواهد بود که نشان‌دهنده خطای کلی درمان است. این خطا برخاسته از عدم قطعیت در موقعیت‌دهی به بیمار پیش از شروع درمان، تکرارپذیری سطح تنفس بیمار نسبت به زمان ثبت سی تی اسکن طرح درمان، ثبات تنفس عمیق بیمار و سایر خطاهای تکنیکی درمان است.



شکل ۴. مقایسه خطای انطباق تصاویر مگاولتاژ پیش از درمان، گزارش شده توسط فیزیک پزشکی و الگوریتم انطباق تصویر. خط سبز رنگ، منحنی برابری دو خطا را نشان می‌دهد (خط $X = Y$).

جدول ۱. خطای موقعیت‌دهی به بیماران به دست آمده از تصاویر مگاولتاژ پیش از شروع درمان به همراه خطاهای جمعیتی موقعیت‌دهی به بیمار

شماره بیمار	۱	۲	۳	۴	۵
خطای میانگین (mm)	۰.۰۶	۰.۷۹	-۰.۵۱	-۰.۳۹	-۰.۸۷
انحراف از معیار (mm)	۰.۷۹	۱.۲۰	۱.۰۵	۱.۴۳	۱.۰۴
میانگین گروهی (mm)			-۰.۱۸		
خطای سیستماتیک Σ (mm)			۰.۶۴		
خطای تصادفی σ (mm)			۱.۱۲		
حاشیه PTV (mm)			۲.۳۸		

$$\text{حاشیه } PTV = \sigma * 0.7 + \Sigma * 2.5$$

جهت بررسی این موضوع که تا چه حد موقعیت سطح سینه گزارش شده توسط سیستم ویژن- آرتی می‌تواند نماینده مناسبی از موقعیت قفسه سینه باشد، همبستگی بین این دو دسته داده به دست آمده توسط سیستم ویژن- آرتی و تصاویر مگاولتاژ نیز مورد بررسی قرار گرفت.

۳. بحث و نتیجه‌گیری

به منظور بررسی دقت الگوریتم انطباق تصویر به کار رفته در این پژوهش، تصویر مگاولتاژی که به منظور موقعیت‌دهی به بیماران پیش از شروع درمان ثبت شده بود، توسط فیزیک‌پزشکان درمان با تصویر DRR نیز مقایسه شده و خطای درمان در آن‌ها محاسبه گردید. به منظور انجام این مقایسه، فیزیک‌پزشک سعی می‌کند تا با جابه‌جا کردن تصویر مگاولتاژ به صورت دستی در جعبه ابزار مرور برون خط^۱ نرم‌افزار شرکت واریان (ARIA, Varian Medical systems)، آن را بر تصویر DRR منطبق سازد. واضح است که دقت این روش به توانایی و تجربه فیزیک‌پزشک در منطبق‌سازی این دو تصویر بستگی دارد. سپس خطای گزارش شده توسط فیزیک‌پزشک با نتیجه به دست آمده توسط الگوریتم انطباق تصویر مقایسه شد. نتیجه این مقایسه برای تمامی جلسات درمانی همه بیماران در شکل ۴ نمایش داده شده است. اختلاف جذر میانگین مربعات^۲ خطای گزارش شده، توسط الگوریتم مورد استفاده و فیزیک‌پزشک، مقدار ۰.۷ mm به دست آمد.

میانگین خطای موقعیت‌دهی به بیماران برای تمامی جلسات درمانی هر بیمار به همراه انحراف از معیار آن در جدول ۱ گزارش شده است. هم‌چنین در این جدول مؤلفه‌های سیستماتیک و تصادفی خطای فوق نشان داده شده‌اند. در صورتی که این خطاها در شروع درمان تصحیح نشوند، مطابق جدول ۱ حاشیه PTV اضافی موردنیاز در اطراف هدف جهت جبران عدم قطعیت موقعیت‌دهی به بیمار، برابر با ۲.۴ mm خواهد بود که نشان‌دهنده میزان عدم قطعیت سیستم ویژن- آرتی در موقعیت‌دهی به بیماران پیش از شروع درمان است. خطای میانگین گروهی نزدیک به صفر نشان داده شده در جدول ۱ نشان‌دهنده این است که مبدأ مختصات دو سیستم

1. Offline Review

2. Root Mean Square Error (RMSE)

تخت درمان) و زمان ثبت سطح بدن مرجع جدید توسط سیستم ویژن-آرتی باشد (شکل ۲).

یکی از راه‌های کاهش این عدم قطعیت در موقعیت‌دهی به بیمار، استفاده از سطح استخراج شده از تصویر سی‌تی اسکن با تنفس عمیق در سرتاسر درمان است. بدین‌منظور باید پس از گرفتن تصاویر کیلوولتاژ و مگاولتاژ و جابه‌جایی تخت بیمار، این سطح را نیز به میزان جاب‌جایی تخت درمان جابه‌جا کرد تا بر موقعیت قرارگیری بیمار منطبق شود. مشکل این روش، عدم تطابق کامل سطح استخراج شده از سی‌تی اسکن با سطح بدن بیمار در زمان درمان است. سطحی که در روز درمان توسط سیستم ویژن-آرتی از بدن بیمار ثبت می‌شود، با حالت قرارگیری بدن بیمار و انحنای سطح بدن او مطابقت بیش‌تری دارد. این در حالی است که تصویر سی‌تی اسکن، پیش از شروع جلسات درمانی از بیمار گرفته شده است و تا پایان جلسات درمانی می‌تواند تغییرات زیادی در بیمار (مانند تغییر در وزن بیمار که در طول درمان بسیار رایج است) ایجاد شود.

روش دیگر، گرفتن هم‌زمان سطح بدن مرجع جدید از بیمار به همراه تصاویر کیلوولتاژ و مگاولتاژ است. پس از بررسی تصاویر کیلوولتاژ و مگاولتاژ و تعیین میزان جابه‌جایی تخت درمان، می‌توان سطح مرجع جدید را نیز به همین میزان جابه‌جا کرد. به این ترتیب هم وضعیت جدید بدن بیمار در نظر گرفته می‌شود و هم عدم قطعیت ناشی از جابه‌جایی بیمار کاهش می‌یابد.

در این پژوهش، بدون آن‌که در فرایند طبیعی پرتودرمانی تغییری داده شود، تلاش شد راهکار مؤثری ارائه شود تا بتوان با پردازش اطلاعات حاصل از تصاویر متداولی که در طول فرایند درمان و پیش از درمان ثبت می‌شود و هم‌چنین داده‌های جمع‌آوری شده از سیستم ویژن-آرتی و مقایسه کمی آن‌ها، میزان صحت و اعتبار پرتودرمانی سرطان سینه چپ در حالت تنفس عمیق و با هدایت سیستم ویژن-آرتی بررسی شود. پس از بررسی اولیه تصاویر مگاولتاژی که در طول فرایند درمان از مجموع پنج بیمار ثبت گردید، مشخص شد برای چهار نفر از آن‌ها، قلب در تمامی جلسات درمانی خارج از ناحیه تابش نگه داشته شده بود. اما برای یکی از پنج بیمار فوق‌الذکر، در ۵ جلسه از ۱۵ جلسه درمانی، قلب به طور ناخواسته به میزان ۶ تا ۹ mm وارد ناحیه تابش شده بود.

جدول ۲. خطاهای جمعیتی درمان بیماران با استفاده از سیستم ویژن-آرتی

فیلد شماره ۱	فیلد شماره ۲	
۰٫۳۵	۰٫۳۱	میانگین گروهی (mm)
۰٫۸۵	۱٫۲۰	خطای سیستماتیک Σ (mm)
۱٫۲۳	۱٫۵۸	خطای تصادفی σ (mm)
۳	۴٫۱۲	حاشیه PTV (mm)

$$\text{حاشیه PTV} = 0.7^* \sigma + 2.5^* \Sigma$$

شکل ۵ رابطه بین میزان انحراف سطح بدن در حین درمان نسبت به طرح درمان را (سیگنال خروجی سیستم ویژن-آرتی) با میزان انحراف قفسه سینه در حین درمان نسبت به طرح درمان (استخراج شده از تصاویر مگاولتاژ) برای پنج بیمار تحت مطالعه و دو فیلد درمانی اصلی نشان می‌دهد. با توجه به این شکل، به طور کلی بین این دو نوع خطا همبستگی واضحی وجود دارد. با این حال این همبستگی بین جلسات درمانی مختلف متغیر است.

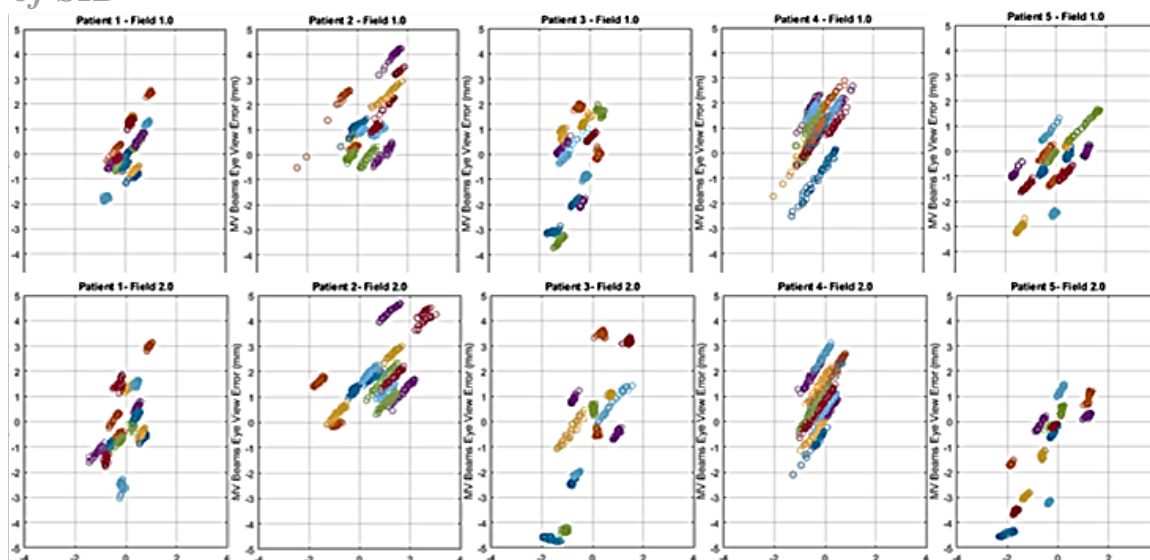
به منظور مطالعه دقیق‌تر، ضریب همبستگی بین این دو نوع خطا را برای جلسات درمانی مختلف و دو فیلد درمانی اصلی با استفاده از رابطه ۲ محاسبه شده است:

$$r = \frac{\sum_t [(A_t - \bar{A}) \times (B_t - \bar{B})]}{\sqrt{[\sum_t (A_t - \bar{A})^2] \times [\sum_t (B_t - \bar{B})^2]}} \quad (2)$$

در رابطه ۲، A و B ، اختلاف سطح بدن با سطح مرجع (سیگنال سیستم ویژن-آرتی) و اختلاف موقعیت قفسه سینه نسبت به تصویر DRR را در زمان‌های مختلف (t) نشان می‌دهند. \bar{A} و \bar{B} نیز نشان‌دهنده مقدار متوسط این دو سیگنال هستند.

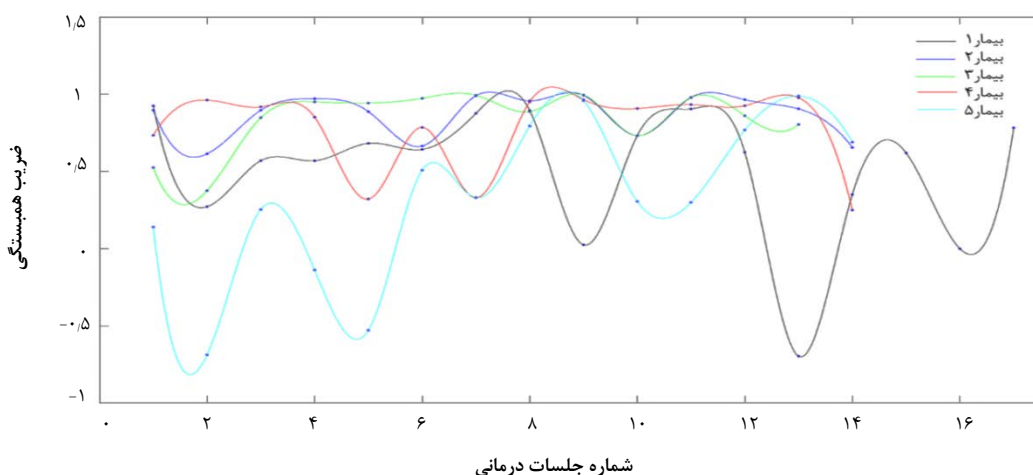
شکل‌های ۶ و ۷ نتایج این محاسبات را برای تمامی بیماران نشان می‌دهند. چنان‌که ملاحظه می‌شود، همبستگی بین دو سیگنال توضیح داده شده در بالا بین جلسات درمانی و بیماران مختلف بسیار متفاوت است، به طوری که در برخی جلسات درمانی این همبستگی نزدیک به ۱ بوده در حالی که در برخی دیگر این همبستگی کم‌تر است. مهم‌ترین دلیل این همبستگی پایین در برخی از جلسات درمانی می‌تواند تغییر شکل یا جابه‌جایی بدن بیمار بین زمان گرفتن تصاویر کیلوولتاژ و مگاولتاژ (مورد استفاده جهت تنظیم موقعیت بیمار بر روی

تصاویر مگاولتاژ

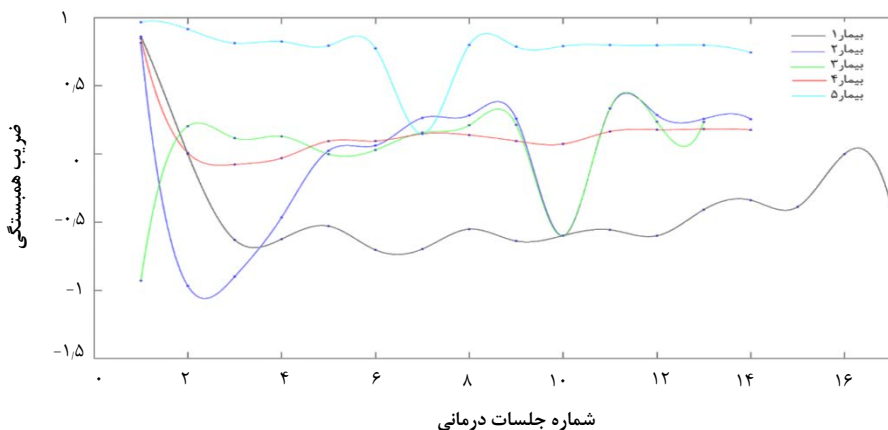


ویژن- آر تی

شکل ۵. رابطه بین سیگنال خروجی سیستم ویژن- آر تی (محور افقی) و انحراف قفسه سینه استخراج شده از تصاویر مگاولتاژ (محور عمودی). تصاویر به ترتیب از چپ به راست مربوط به بیمار شماره ۱ تا ۵ هستند. تصاویر بالایی مربوط به فیلد شماره ۱ و تصاویر پایینی مربوط به فیلد شماره ۲ هستند.



شکل ۶. ضریب همبستگی بین سیگنال خروجی سیستم ویژن- آر تی و انحراف قفسه سینه استخراج شده از تصاویر مگاولتاژ در جلسات درمانی مختلف، برای فیلد شماره ۱ هر ۵ بیمار.



شکل ۷. ضریب همبستگی بین سیگنال خروجی سیستم ویژن- آر تی و انحراف قفسه سینه استخراج شده از تصاویر مگاولتاژ در جلسات درمانی مختلف، برای فیلد شماره ۲ هر ۵ بیمار.

6. S. Nankali, A.E. Torshabi, P.S. Miandoab, A feasibility study on ribs as anatomical landmarks for motion tracking of lung and liver tumors at external beam radiotherapy. *Technology in cancer research & treatment*, 99-111 (2015).
7. S. Nankali, et al., Investigation on Performance Accuracy of Different Surrogates in Real Time Tumor Tracking at External Beam Radiotherapy. *Frontiers in Biomedical Technologies*, 2(2), 73-79 (2015).
8. P.S. Miyandoab, et al., A Simulation Study on Patient Setup Errors in External Beam Radiotherapy Using an Anthropomorphic 4D Phantom. *Iranian Journal of Medical Physics*, 13(4), 276-288 (2016).
9. P.S. Miandoab, A.E. Torshabi, S. Nankali, Investigation of the optimum location of external markers for patient setup accuracy enhancement at external beam radiotherapy. *Journal of applied clinical medical physics*, 17(6), 32-43 (2016).
10. M.J. Hooning, et al., Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 64(4), 1081-1091 (2006).
11. K. Bouillon, et al., Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(4), 445-452 (2011).
12. C. Taylor, et al., Late side-effects of breast cancer radiotherapy: Second cancer incidence and non-breast-cancer mortality among 40,000 women in 75 trials. in *Cancer Research*. (2016). Amer Assoc Cancer Research 615 Chestnut ST, 17Th Floor, Philadelphia, PA 19106-4404 USA.
13. J. Cuzick, et al., Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 12(3), 447-453 (1994).
14. C. Ares, et al., Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(3), 685-697 (2010).
15. F. Lohr, et al., Potential effect of robust and simple IMRT approach for left-sided breast cancer on cardiac mortality. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 74(1), 73-80 (2009).
16. L. Rice, et al., An effective deep-inspiration breath-hold radiotherapy technique for left-breast cancer: impact of post-mastectomy treatment, nodal coverage, and dose schedule on organs at risk. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9, 437 (2017).

در این فعالیت پژوهشی، بدون تغییر در فرایند طبیعی پرتو درمانی، با پردازش اطلاعات حاصل از تصاویر متداول در طول پروسه درمان و پیش از درمان و هم‌چنین داده‌های جمع‌آوری شده از سیستم ویژن-آرتی، میزان اعتبار پرتو درمانی سرطان سینه چپ در حالت تنفس عمیق با هدایت سیستم ویژن-آرتی بررسی شد. نتایج نشان داد ضمن وجود همبستگی مناسب بین سیگنال سیستم ویژن-آرتی و موقعیت آناتومی داخلی بدن در بیشتر جلسات درمانی، در برخی موارد این همبستگی پایین است که می‌تواند علت خطای درمان گزارش شده در این پژوهش باشد. از این‌رو به منظور کاهش هر چه بیشتر عدم قطعیت‌های درمان سرطان سینه چپ با هدایت سیستم ویژن-آرتی و به روش تنفس عمیق بهتر است مطابق روش مورد استفاده در این پژوهش، برای موقعیت‌دهی بیمار بر روی تخت درمان علاوه بر سیستم ویژن-آرتی از هدایت تصویری با کمک تصاویر متعامد مگاولتاژ و کیلوولتاژ نیز بهره برد. هم‌چنین به منظور به حداقل رساندن تغییر در موقعیت بیمار بین زمان گرفتن تصاویر متعامد مگاولتاژ و کیلوولتاژ فوق و سطح مرجع جدید بدن، بهتر است این دو فرایند به طور هم‌زمان انجام گیرد.

مراجع

1. I. Magrath, *The International Network for Cancer Treatment and Research: helping poorer nations confront a growing problem*. *Cancer Futures*, 3, 55-58 (2004).
2. I. Harirchi, et al., *Breast cancer in Iran: results of a multi-center study*. *Asian pacific journal of cancer prevention*, 5(1), 24-27 (2004).
3. C. Polgár, et al., *Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial*. *Radiotherapy and Oncology*, 108(2), 197-202 (2013).
4. S. Nankali, et al., *Geometric and dosimetric comparison of four intrafraction motion adaptation strategies for stereotactic liver radiotherapy*. *Physics in Medicine and Biology*, (2018).
5. S. Nankali, et al., *Optimum location of external markers using feature selection algorithms for real-time tumor tracking in external-beam radiotherapy: a virtual phantom study*. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(1) (2016).

17. N. Mc Parland, et al., *Deep Inspiration Breath Hold for left-sided breast cancer: experience from the patient's perspective*. [Journal of Radiotherapy in Practice](#), **14**(3), 228-235 (2015).
18. C.A. Jensen, et al., *Monitoring deep inspiration breath hold for left-sided localized breast cancer radiotherapy with an in-house developed laser distance meter system*. [Journal of applied clinical medical physics](#), **18**(5), 117-123 (2017).
19. D. Latty, et al., *Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer*. [Journal of medical radiation sciences](#), **62**(1), 74-81 (2015).
20. J.W. Wong, et al., *The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion*. [International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics](#), **44**(4), 911-919 (1999).
21. J. Boda-Heggemann, et al., *Deep inspiration breath hold—based radiation therapy: a clinical review*. [International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics](#), **94**(3), 478-492 (2016).
22. V.M. Remouchamps, et al., *Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy*. [International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics](#), **56**(3), 704-715 (2003).
23. F.R. Bartlett, et al., *The UK HeartSpare Study: randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy*. [Radiotherapy and Oncology](#), **108**(2), 242-247 (2013).
24. H.B. Eldredge-Hindy, et al., *Modeled risk of ischemic heart disease following left breast irradiation with deep inspiration breath hold*. [Practical radiation oncology](#), **5**(3), 162-168 (2015).
25. S. Nankali, A.E. Torshabi, P.S. Miandoab, *A feasibility study on ribs as anatomical landmarks for motion tracking of lung and liver tumors at external beam radiotherapy*. [Technology in cancer research & treatment](#), **16**(1), 99-111 (2017).
26. P. Samadi-Miyandoab, et al., *The robustness of various intelligent models in patient positioning at external beam radiotherapy*. [Frontiers in Biomedical Technologies](#), **2**(1), 45-54 (2015).
27. S. Nankali, et al., *Optimum location of external markers using feature selection algorithms for real-time tumor tracking in external-beam radiotherapy: a virtual phantom study*. [Journal of applied clinical medical physics](#), **17**(1), 221-233 (2016).
28. P.S. Miandoab, A.E. Torshabi, S. Nankali, *Extraction of Respiratory Signal Based on Image Clustering and Intensity Parameters at Radiotherapy with External Beam: A Comparative Study*. [Journal of biomedical physics & engineering](#), **6**(4), 253 (2016).
29. V.M. Remouchamps, et al., *The use of magnetic sensors to monitor moderate deep inspiration breath hold during breast irradiation with dynamic MLC compensators*. [Radiotherapy and oncology](#), **82**(3), 341-348 (2007).
30. C. Jensen, et al., *Cine EPID evaluation of two non-commercial techniques for DIBH*. [Medical physics](#), **41**(2), (2014).
31. G.R. Borst, et al., *Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation*. [International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics](#), **78**(5), 1345-1351 (2010).
32. D.P. Gierga, et al., *A voluntary breath-hold treatment technique for the left breast with unfavorable cardiac anatomy using surface imaging*. [International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics](#), **84**(5), e663-e668 (2012).
33. B.D. Macrie, et al., *A cost-effective technique for cardiac sparing with deep inspiration-breath hold (DIBH)*. [Physica Medica](#), **31**(7), 733-737 (2015).
34. T. Alderliesten, et al., *Accuracy evaluation of a 3-dimensional surface imaging system for guidance in deep-inspiration breath-hold radiation therapy*. [International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics](#), **85**(2), 536-542 (2013).
35. S.K. Tanguturi, et al., *Prospective assessment of deep inspiration breath-hold using 3-dimensional surface tracking for irradiation of left-sided breast cancer*. [Practical radiation oncology](#), **5**(6), 358-365 (2015).
36. A. Betgen, et al., *Assessment of set-up variability during deep inspiration breath hold radiotherapy for breast cancer patients by 3D-surface imaging*. [Radiotherapy and Oncology](#), **106**(2), 225-230 (2013).
37. L. Deantonio, et al., *Detection of setup uncertainties with 3D surface registration system for conformal radiotherapy of breast cancer*. [Reports of Practical Oncology & Radiotherapy](#), **16**(3), 77-81 (2011).
38. T. Alderliesten, et al., *Application of 3D surface imaging in breast cancer radiotherapy*. in *Medical Imaging 2012: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling*. [International Society for Optics and Photonics](#), (2012).
39. M. Van Herk, *Errors and margins in radiotherapy*. in *Seminars in radiation oncology*. Elsevier (2004).