

A tumormozgások jelentőségének sokszeletes-CT-alapú képfúziós vizsgálata tüdődaganatos betegek sugárkezelésénél

Kovács Árpád¹, Hadjiev Janaki¹, Lakosi Ferenc¹, Antal Gergely¹,
Horváth Ákos², Bogner Péter¹, Repa Imre¹

¹Kaposvári Egyetem, Egészségtudományi Centrum, Kaposvár

²Debreceni Egyetem OEC Sugárterápia Tanszék, Debrecen

Tanulmányunk célja a tüdőtumorkok mindennapi rutinban használt 3D-alapú besugárzásakor a daganatmozgásból adódó kontúrozási bizonytalanságok vizsgálata volt maximális kilégzési valamint maximális belégzési körülmények mellett. Vizsgálatunkban 10 szövettanilag igazolt, sugárkezelésben részesülő tüdő tumoros beteg vett részt. A normális légzésben végzett CT-képekre történt fúziót követően a daganat a normális légzési, a maximális belégzési valamint a maximális kilégzési helyzetben kontúrozásra került. Ezt követően a normális légzési GTV (gross tumor volume) körül 0,5-1,5-2,5 cm-es margóval tervezési térfogatokat készítettünk (PTV1, PTV2, PTV3). A GTV térfogatokat regisztráltuk a különböző légzési fázisokban. A legkisebb eltérés a normális légzési fázisban regisztrált térfogathoz képest 1,5%, a legnagyobb 35,6%-os volt. A GTV-k lefedettségének vizsgálatára a coverage indexet (CI) alkalmaztuk. A centrálisan elhelyezkedő daganatok esetén a 0,5 cm-es margó alkalmazása mellett elérhető volt a maximális CI. A perifériás tumorok esetén az 1,5 cm-es margó egy eset kivételével jó lefedettséget biztosított mindkét szélsőséges esetben (CI: 0,85-1,00). A legkiugróbb esetben csupán a 2,5 cm-es margó alkalmazása tette lehetővé a korrekt GTV lefedettséget (CI: 0,92-1,00). Vizsgálatunk eredményei „szélsőséges” légzési körülmények között több lehetséges problémára rávilágítottak. A napi rutinban a 3D besugárzástervezéshez használt CT-felvétel nem feltétlenül reprezentálja a tényleges tumor középpozíciót, még centrális lokalizáció esetén is 0,5 cm-es biztonsági margóval kell számolni a légzési mozgásokból adódó bizonytalanság kiküszöbölésére. Figyelemfelkeltő tényező a különböző fázisokban leírt térfogateltérés is. *Magyar Onkológia 51:219–223, 2007*

The aim of our study was to detect the possible uncertainties arising from tumor movements in the daily routine treatment planning, in extreme breathing conditions. Ten patients with lung cancer were enrolled into the study. According to tumor location, five patients had periferial and five had central tumor. After the normal planning CT scan, two more scans were made with the same CT parameters in maximal exhalation and in maximal inhalation. For planning, the normal breathing scans were used with the fusion of the maximal inhalation and maximal exhalation scans. After the fusion in all breathing phases the gross tumor volumes were contoured (GTV1, GTV2, GTV3). Around the GTV1 (normal breathing phase GTV) 3 planning target volumes (PTV) were generated with the margin of 0.5 cm, 1.5 cm and 2.5 cm (PTV1, PTV2, PTV3). Individual plans were generated to all PTVs. All GTV volumes were registered. In all cases volume deviations were registered in different breathing phases (min: 1.5%, max: 35.6%). For GTV coverage comparison the coverage index (CI) was used. In case of extreme breathing conditions, using 0.5 cm margin was sufficient to reach good coverage for central tumors. For periferial tumors 1.5 cm margin had to be used for the acceptable coverage (CI: 0.85-1.00). In our study, extreme breathing conditions were analyzed. According to our results, CT scans used in the daily routine do not exactly represent the tumor midposition and the true tumor volume. Due to breathing synchron tumor movements, 0.5 cm margin must be used for planning in central location. In periferial tumors wider margin should be used. *Kovács Á, Hadjiev J, Lakosi F, Antal G, Horváth Á, Bogner P, Repa I. Tumor movements detected by multi-slice CT-based image fusion in the radiotherapy of lung cancer patients. Hungarian Oncology 51:219–223, 2007*

Közlésre érkezett: 2007. február 19.

Elfogadva: 2007. május 10.

Levelezési cím: Dr. Kovács Árpád, Kaposvári Egyetem Egészségtudományi Centrum, 7400 Kaposvár, Guba Sándor u. 40.,
Telefon: 82-502-000, Fax: 82-502-052, e-mail: kovacs.arpad@sic.hu

A tanulmányt a Kaposvári Egyetem Egészségtudományi Centruma támogatta.

Bevezetés

Napjainkban a tüdőrák mind a férfiak, mind a nők között a vezető daganatos halálok világszerte (5). Statisztikai adatok alapján hazánkban az elmúlt években a betegséggel kapcsolatos halálozási adatok folyamatos növekedést mutatnak, 2003-ban 8021 beteg vesztette életét tüdőrák miatt (15). Magyarországon a tüdő tumoros betegek hosszú távú túlélési esélyei elmaradnak a nemzetközi irodalomban fellelhető adatokkal összevetve (15% helyett 5-10%), azonban még a leg-

1. táblázat.
Betegadatok

Beteg	Életkor	Nem	Lokalizáció	Hisztológiai típus	TNM	Stádium
1	74	nő	Jobb oldal S6	adenocarcinoma	T2N0M1	IV
2	53	férfi	Jobb oldal centrális	adenocarcinoma	TxNxM1	IV
3	51	férfi	Bal oldal centrális	carcinoma microcellulare	T3N2Mx	IIa
4	59	férfi	Bal felső lebeny	carcinoma planocellulare	T3N2M0	IIa
5	61	férfi	Bal felső lebeny	carcinoma planocellulare	T2N2M0	IIa
6	43	férfi	Jobb oldal centrális	carcinoma planocellulare	T2N2M0	IIa
7	53	férfi	Bal oldal centrális	carcinoma microcellulare	T4N1M1	IV
8	72	férfi	Jobb felső lebeny	carcinoma planocellulare	T2N0M0	II
9	71	férfi	Bal felső lebeny	carcinoma planocellulare	T3N1M0	III
10	69	nő	Jobb oldal centrális	carcinoma microcellulare	T2N0M1	IV

2. táblázat. Különböző légzési fázisban kontúrozott célterületek térfogatadatai, a normális légzéshez képest mért eltérések százalékos jelölése mellett

Betegek	GTV1 cm ³ normális	GTV2 cm ³ belégzés	Eltérés %	GTV3 cm ³ kilégzés	Eltérés %
1 (perifériás)	3,80	3,60	-5,3	3,40	-10,6
2 (centrális)	37,80	37,20	-1,5	45,00	16,0
3 (centrális)	33,30	28,30	-17,6	38,30	13,1
4 (perifériás)	89,00	78,10	-13,9	85,50	-4,09
5 (perifériás)	15,00	11,50	-30,4	13,30	-16,54
6 (centrális)	19,60	20,00	2,0	26,60	26,3
7 (centrális)	61,00	66,00	7,6	69,00	12,0
8 (perifériás)	33,30	43,80	24,0	46,80	28,9
9 (perifériás)	90,00	95,30	5,6	100,70	11,7
10 (centrális)	23,60	17,00	-35,6	21,80	-8,2
Átlag	40,64	40,08	-1,39	45,04	10,82
Medián	33,30	32,75	-0,76	41,65	25,07
Tartomány	3,8-90	3,6-95,3		3,4-100,7	

magasabbnak számító, Egyesült Államokból származó adatok is csupán 15% körüli 5 éves túlélésről számolnak be (7). A tüdő daganatok modern kezelése multidiszciplináris, a sebészi, a kemoterápiás, valamint a modern 3D-alapú sugárterápiás kezelések tekinthetőek alapmódszernek (1, 10). Stádiumtól függően a sugárterápia önállóan, műtétet megelőzően, illetve azt követően kemoterápiával kombinálva kerülhet alkalmazásra. A kombinált kezelések során a fő cél a nagyobb helyi válasz elérése a mellékhatások összeadódásának lehetséges elkerülése mellett.

A tüdő tumorok kezelésében a megfelelő lokális kontroll elérése az egyik legfontosabb kérdés. Még a korai (I-es) stádiumú NSCLC (nem kissejtes tüdőrák) esetén is csupán 43% a három éves relapszusmentes túlélés. A tüdőben lévő daganatok megfelelő dózissal történő ellátása sok problémát vet fel. Számos befolyásoló tényező mellett (a beteg elmozdulása, beállítási pontatlanságok) a daganatok légzésszinkron bekövetkező mozgásából adódó bizonytalanságok is fontosak. Az ICRU-62 ajánlása szerint a 3D tervezés során a céltér fogat meghatározásánál a beállítási bizonytalanságok mellett a szervmozgásokból adódó bizonytalanságokat is figyelembe kell venni (11). Az, hogy ennek a margónak pontosan mekkorának kell lennie, azonban még nem tisztázott.

Tanulmányunk célja egy CT-alapú képfiziológiai vizsgálat elvégzése volt, mely során a napi rutinban alkalmazott céltér fogat-kontúrozás légzőmozgásból adódó lehetséges hibáit, valamint azok kiküszöbölésének lehetőségeit vizsgáltuk.

Anyag és módszer

A vizsgálatba 10 szövettanilag igazolt, Intézetünkbe sugárkezelés céljából érkezett tüdő daganatos beteget vontunk be. A vizsgálatról a pácienseket tájékoztattuk és írásos beleegyezést kértünk. A beteg kiválasztás során a következő szempontokat vettük figyelembe: képkötőn detektálható daganat, a beteg jó általános állapota (ECOG: 0-1), valamint jó kooperációs készség. Nyolc férfi és 2 nő került vizsgálatra, átlagéletkoruk 60,6 év volt (43-74 év). Öt beteg centrális, 5 beteg perifériás tüdő daganat miatt került sugárkezelésre. Három esetben mikrocelluláris, 7 esetben nem kissejtes tüdő daganat volt a szövettani diagnózis (1. táblázat).

A beteg rögzítéshez a napi rutinban használt kartartóval kombinált termoplasztikus mellkasi maszkokat alkalmaztunk (ORFIT). A maszkolást követően történt meg a tervezés CT-vizsgálata.

A CT-vizsgálatokat (Siemens Somatom Sensation Cardiac 16) a rutin tervezés paraméterek betartásával végeztük el (mérési tartomány: C.V-L.II., szeletvastagság: 5 mm, léptetés: 5 mm). Az első, normális légzés közben végzett vizsgálatot követően teljesen azonos beállítások mellett (a kiinduló- és végpontok is egységesek, azonos hosszúságú mérési tartományok) a beteg elmozdítása nélkül maximális belégzés és maximális kilégzés mellett a CT-felvételt megismételtük. Az elkészült képeket digitálisan a tervezőrendszerre továbbítottuk (ONCENTRA MASTERPLAN).

A kontúrozási eljárást megelőzően a három képsorozatot betegenként fuzionáltattuk. A képfúzió során a mindennapi tervezéshez használt, normális légzési körülmények között készített képsorozatra illesztettük a két légzési végállapotot reprezentáló képeket. A tervezőprogram automata fúzióját manuálisan kiegészítettük az anatómiai képkorrekciós eszköz felhasználásával. Ezt követően mindhárom légzési helyzetben - azonos ablakolás (W: 500, H: 70) mellett - bekentőztük a látható daganatot (GTV1-normális, GTV2-belégzés, GTV3-kilégzés), majd a normális légzési GTV körül (GTV1) 0,5-1,5-2,5 cm-es margóval tervezési térfogatokat generáltunk (PTV1, PTV2, PTV3). Tanulmányunkban a mozgásból adódó dózislefedettség eltéréseinek vizsgálatához minden betegnél individuálisan 2-3 mezőből készült terveket készítettünk. A tervek kizárólag a tumor ellátására készültek az ép tüdőszövet legkisebb terhelésének figyelembevételével az optimális besugárzási energiákat és technikát felhasználva. Egységesen a dóziselőírást az izocenter azon legmagasabb százaléka tettük (88-95%), ami garantálta a célterület 100%-os lefedettségét.

Eredmények

A vizsgálat során az adatokat dózis-térfogat-histogramok (DVH) segítségével értékeltük ki. A céltérfogatok elfogadása - a kontúrozást követően - három egymástól független orvos konszenzusa alapján történt (2 sugárterápiás orvos, 1 radiológus szakorvos). A térfogatadatokat a 2. táblázatban foglaltuk össze, külön feltüntetve az egyes esetekben tapasztalt százalékos eltéréseket is.

A tervezés során a nyugalmi légzésben regisztrált GTV (GTV1) köré generált 0,5-1,5-2,5 cm-es margóval kalkulált tervezési céltérfogatokra (PTV1, PTV2, PTV3) történt a tervezés. A GTV-k lefedettségének vizsgálatára a coverage indexet (11) alkalmaztuk (a GTV előírt dózis által lefedett térfogat osztva a GTV térfogatával). Értelemeszerűen a normális légzési fázisban a CI értékek mindhárom PTV esetén 1-nek adódtak.

Az 1. ábra a maximális belégzésben regisztrált GTV-k lefedettségét mutatja be. Látható, hogy a maximális kilégzés állapotában 3 betegnél nem volt biztosítható a maximális GTV-lefedettség még a 2,5 cm-es margóval történő tervezés mellett sem.

A 2. ábra a maximális kilégzésben regisztrált GTV-k lefedettségét mutatja a három tervezési térfogat által. Látható, hogy az 1. számú betegnél (kis tumor, perifériás, inferior pozíció) a CI értéke a 0,5 cm-es margóval tervezett PTV által 0 - tehát nincs lefedettsége -, az 1,5 cm-es PTV sem biztosít tökéletes eredményt. A többi daganat esetén viszonylag jó lefedettséget találtunk már kis margó használata esetén is. A számszerű CI-értékeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

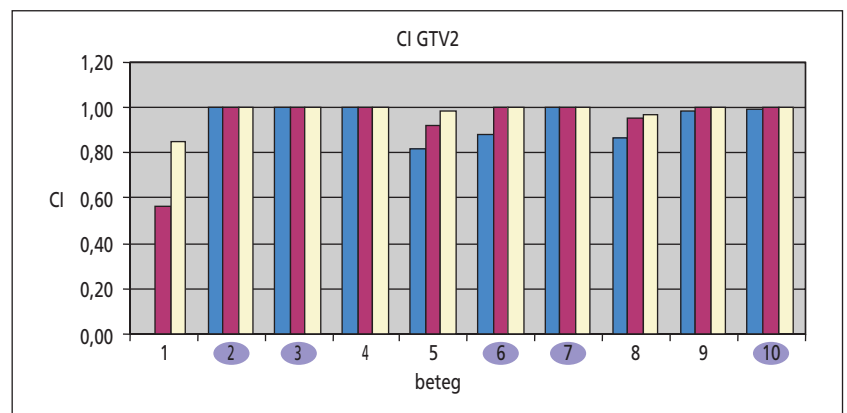
Megbeszélés

A modern sugárterápia a tüdő tumoros betegek komplex kezelésében rendkívül fontos szerepet tölt be mind a kissejtes, mind a nem kissejtes tü-

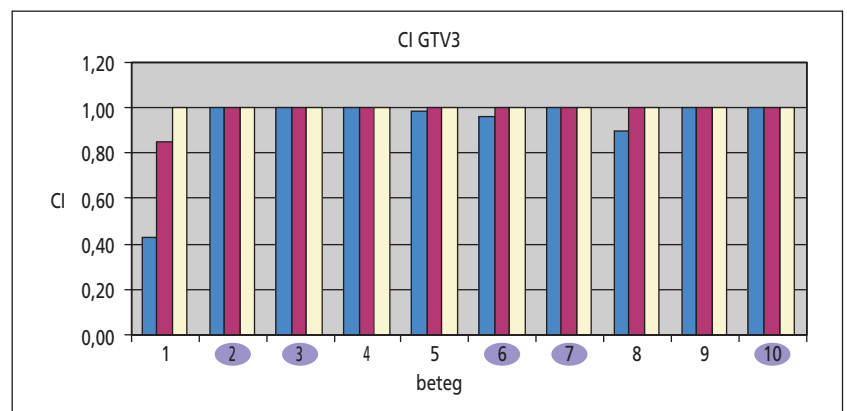
dórák esetén. Természetesen a tüdőrák kezelése multidiszciplináris feladat, melyben a sugárterápia szerepe a minél nagyobb pontosság és daganatpusztító hatás elérése a mellékhatások visszaszorítása mellett. A tüdő daganatok esetén különösen fontos problémát jelent ez, hiszen stádiumtól függetlenül nagy a helyi kiújulások valószínűsége. A sugárkezelés dózisének és a kezelt térfogat kiterjesztésének azonban az ép szöveti toxicitás növekedése szab gátat. Különösen fontos ez, ha a beteg gyógyítása során egy másik modalitás - pl. kemoterápia - mellékhatásaival való összeadódás veszélye is fennáll. A technológia robbanásszerű fejlődésével a daganatok pontos kiterjedésének, valamint mozgásainak vizsgálata az elmúlt években a figyelem középpontjába került (2, 6). A modern képalkotó módszerek (4D CT, PET, PET-CT, dinamikus MR) elterjedése, rutinszerű használata lehetővé teszi a daganatok pontos leírását, a különböző modalitások kombinálásával-fúziójával a céltérfogatok pontos definiálását. Napjainkban a PET, PET-CT berendezések széleskörű elterjedésével a metszetképkalkotás mellett a PET által adott pluszinformáció segíti a klinikust a pontos tumorkiterjedés meghatározásában (4, 8, 14).

A tumormozgások vizsgálata a tüdő tumoros betegek kezelésénél kiemelt kérdés. A besugárzási tervek készítésénél a tervezési térfogatok meghatározásakor a betegmozgásból adódó eltérések, a napi beállítási bizonytalanságok mellett alapve-

1. ábra. Maximális belégzési fázisban lévő GTV-k lefedettsége. A kék oszlopok a PTV1-hez, a bordó oszlopok a PTV2-höz, a sárga oszlopok a PTV3-hoz tartozó CI-t mutatják. A centrális lokalizációjú tumorokat kék ovállissal emeltük ki.



2. ábra: Maximális kilégzési fázisban lévő GTV-k lefedettsége. A kék oszlopok a PTV1-hez, a bordó oszlopok a PTV2-höz, a sárga oszlopok a PTV3-hoz tartozó CI-t mutatják. A centrális lokalizációjú tumorokat kék ovállissal emeltük ki.



tő az a probléma, hogy ténylegesen mekkora margóval kell számolni a tumor légzésszinkronmozgásai miatt. Amennyiben a meghatározott térfogat kicsi és a kezelés során a daganat „kiter” a célterületből, a lokális kontroll elérése kérdéssé válik. Az, hogy mekkora is az a terület, amely biztosan lefedi a mozgásból adódó bizonytalanságokat, még nincs pontosan definiálva. Az irodalomban számos szerző foglalkozott a daganatmozgások kérdéskörével, kiemelten a tüdőtumrok esetén. A tumormozgások monitorozása korábban fluoroscopiás átvilágítóval történt, azonban ennek a módszernek a pontossága nem kielégítő (17, 18). Napjainkban a monitorozásra „real-time beam-imaging”, 4D CT (12, 16), dinamikus MR (13) módszerek alkalmazhatóak. Ezen eljárások rendkívül ígéretesek, azonban hazánk-

ban széleskörű elterjedésük a közeljövőben nem valószínű drága és kiterjedt infrastrukturális igényük miatt.

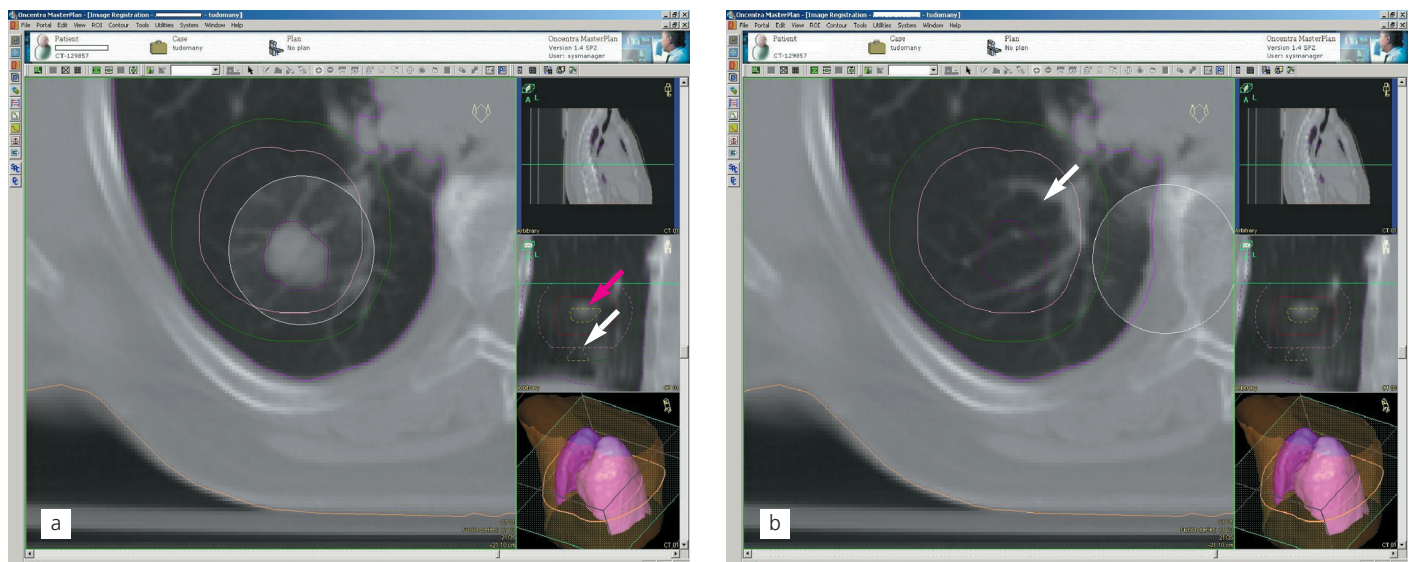
Vizsgálatunk célja az volt, hogy az általunk használt módszerrel képet alkossunk a tumormozgásból adódó lehetséges hibákról, és azok kiküszöbölésének lehetséges útjairól. Intézetünkben a tüdőtumros betegek sugárkezelése CT-alapú 3D tervezés mellett történik, az ICRU-62 ajánlásai, a hazai és a nemzetközi standardok maximális figyelembevételével (7, 11). Tanulmányunk során szélsőséges légzési körülményeket modelleztünk, ezzel azt kívántuk vizsgálni, mekkora is az a maximális tumormozgás, amire számítnunk kell. A tervezés során az általánosan alkalmazott 1,5-2 cm-es margók helyett egy szűk (0,5), egy normális (1,5) és egy széles (2,5) biz-

3. táblázat.

Coverage index (CI) értékek betegenként a különböző légzési fázisban lévő GTV-értékekre 0,5 (PTV1), 1,5 (PTV2), 2,5 (PTV3) cm-es margóval tervezve

Betegek	Nyugalmi GTV			Max. belégzési GTV			Max. kilégzési GTV		
	PTV1	PTV2	PTV3	PTV1	PTV2	PTV3	PTV1	PTV2	PTV3
1 (perif.)	1,00	1,00	1,00	0,00	0,56	0,85	0,43	0,85	1,00
2 (centr.)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
3 (centr.)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
4 (perif.)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
5 (perif.)	1,00	1,00	1,00	0,82	0,92	0,98	0,98	1,00	1,00
6 (centr.)	1,00	1,00	1,00	0,88	1,00	1,00	0,96	1,00	1,00
7 (centr.)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
8 (perif.)	1,00	1,00	1,00	0,86	0,95	0,97	0,90	1,00	1,00
9 (perif.)	1,00	1,00	1,00	0,98	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
10 (centr.)	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Átlag	1,0	1,0	1,0	0,85	0,94	0,98	0,93	0,99	1,0
Medián	1,0	1,0	1,0	0,99	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Tartomány	1,0-1,0	1,0-1,0	1,0-1,0	0,0-1,0	0,56-1,0	0,85-1,0	0,43-1,0	0,85-1,0	1,0-1,0

3. ábra. A bal oldali képen (a) a lila kontúr mutatja a maximális belégzésben rajzolt GTV helyzetét. A rózsaszínű nyíl a sárgával kontúrozott GTV1-et mutatja a coronalis rekonstrukción. A fuzionált képen (b) látható, hogy a normális helyzetben a daganat nem is látszik ezen a szeleten. A rózsaszín és zöld körvonalak mutatják a GTV1 köré generált 1,5 és 2,5 cm-es margót.



tonsági zónát kalkuláltunk, vizsgálatunk kifejezetten a légzési mozgások hatásainak vizsgálatára koncentrált. Eredményeink rámutatnak arra (1-3. ábra), hogy a daganat mozgásai miatt még a centrálisan elhelyezkedő tumorok esetén is a mozgásból adódó bizonytalanság kiküszöbölésére legalább 0,5 cm-es margó alkalmazása szükséges, míg perifériás daganatok esetén 1,5 cm a kívánatos. Egyedi esetekben (perifériás lokalizáció, rekesz közeli) ennél nagyobb margóval kell számolni. Bonyolítja a kérdést, ha pl. egy „jól” kiterő perifériás alsólebenyi tüdőtumort és annak centrális - hiláris vagy mediasztinális - „rögzült” nyirok-áttétét egy céltérfogóban kell kezelnünk.

Vizsgálatunk során egy másik problémára is felfigyeltünk. Az irodalomban számos hivatkozást találunk az eltérő kontúrozási térfogatokkal kapcsolatban, de ezeket leginkább az egyedi rajzolás „hibájaként” értékelik. Esetünkben ezt a hibát megpróbáltuk kizárni azzal, hogy 3 szakorvos konszenzusa alapján lettek a fúziót követően definiált térfogatok elfogadva. Általánosságban a rutin CT-felvétel látható tumorpozíciót tekintjük „alaphelyzetnek” a tervezés során. Számos cikk foglalkozott azzal a kérdéssel, vajon feltétel nélkül tekinthető-e az elkészült CT-scan a daganat közép- vagy középpozíciójának? Mit is látunk, mit is kontúrozunk valójában (3, 9, 19)?

Eredményeink arra mutatnak rá, hogy a rutin vizsgálatok során nem feltétlenül a tumor közép- vagy középpozíciója, legnagyobb átmérője kerül a vizsgálatba. A rutinban alkalmazott 1-0,5 cm-es szeletvastagság mellett fennállhat a veszélye annak, hogy a valós daganattér fogat egy része egyszerűen kima- rad, nem látszik a két szelet közötti távolság miatt. Így nem csupán az egyedi rajzolási hibára, hanem az aktuális tumorpozícióból adódó eltérésekre is számítanunk kell. A 3. ábrán szemléltetünk egy példát.

Vizsgálatunk eredményei „szélsőséges” légzési körülmények között több lehetséges problémára rávilágítottak. A napi rutinban 3D besugárzás-tervezéshez használt CT-felvétel nem feltétlenül reprezentálja a tényleges tumor-középpozíciót, még centrális lokalizáció esetén is 0,5 cm-es biztonsági margóval kell kalkulálni a légzési mozgások kiküszöbölésére, míg a periférián ennél többre is kell számítani. Figyelemfelkeltő tényező a különböző légzési fázisban regisztrált térfogateltérés is, mely a kezelés során nem kalkulált hibához, végső soron a tumor elégtelen ellátásához vezethet. Természetesen a mindennapi kezelése- kben nem kell szélsőséges légzési viszonyokra számítani, azonban a több hétig tartó kezelés során előfordulhat eltérés. A pontos mozgásmegha- tározáshoz egyedi vizsgálatok szükségesek, ennek főleg finomabb besugárzási technikák (IMRT, tüdő-stereotaxia) esetén lehet létjogosult-

sága. További nagyobb betegszámú vizsgálatokat tervezünk a daganatmozgások minél pontosabb definiálására.

Irodalom

1. American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. Nonaggressive, nonsurgical treatment of inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) 2000
2. Armstrong JG. Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer. *Br J Radiol* 71:587-594, 1998
3. Balter JM, Ten Haken RK, Lawrence TS, et al. Uncertainties in CT-based radiation therapy treatment planning associated with patient breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:167-174, 1996
4. Cai J, Chu JCH, Recine D, et al. CT and PET lung image registration and fusion in radiotherapy treatment planning using the chamfer-matching method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 883-891, 1999
5. Cersosimo RJ. Lung cancer: A review. *Am J Health Syst Pharm* 59:611-642, 2002
6. Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, et al. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiation Oncol* 48:71-77, 1998
7. Ésik O, Horváth Á, Bajcsay A, et al. A nem kissejtes tüdőrák sugárterápiájának irányelvei. *Magyar Onkológia* 46:51-85, 2002
8. Giraud P, Grahek D, Montravers F, et al. CT and 18Fdeoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:1249-1257, 2001
9. Henkelman RM, Mah K. How important is breathing in radiation therapy of the thorax. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:2005-2010, 1982
10. Horváth Á, Bajcsay A. A tüdőrák sugárkezelése: visszatekintés és a legújabb evidenciák. *Magyar Onkológia* 49:209-213, 2005
11. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50) Bethesda, MD (1999) by Wambersie A, Landberg T.
12. Keall PJ, Strakschall G, Shulka H, et al. Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Med Phys* 49:2053-2076, 2004
13. Koch N, Liu HH, Olsson LE, Jackson EF. Assessment of geometrical accuracy of magnetic resonance images for radiation therapy of lung cancers. *J Appl Clin Med Phys* 4:352-364, 2003
14. Ling CC, Humm J, Larson S, et al. Towards multi-dimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 551-560, 2000
15. Ottó Sz, Kásler M. A hazai és nemzetközi daganatos halálozási és megbetegedési mutatók alakulása. *Magyar Onkológia* 49:99-107, 2005
16. Pan T, Lee Y, Rietzel E, Chen GT. 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT. *Med Phys* 31:333-340, 2004
17. Rabinowitz I, Broomberg J, Goitein M, et al. Accuracy of radiation field alignment in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:1857-1867, 1985
18. Stevens CW, Munden RF, Forester KM, et al. Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:62-68, 2001
19. Verhey LJ. Immobilizing and positioning patients for radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 5:100-114, 1995