



Wykorzystanie obrazów transit-EPID w kontroli jakości radioterapii – przegląd piśmiennictwa

The use of the transit-EPID images in the radiotherapy quality assurance – literature review

Patrycja Borowska¹, Marta Paluszyńska¹, Urszula Sobocka-Kurdyk^{1,2}

¹ Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Kaszubska 12, 62-800 Kalisz, tel. +48 62 332 25 49, e-mail: patrycja.borowska@wco.pl

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Kaliska, ul. Nowy Świat 4, 62-800 Kalisz

Cel

Celem niniejszego przeglądu jest podsumowanie koncepcji zastosowania obrazów transit (tj. zarejestrowanych podczas realizacji frakcji leczenia) zebranych przez kasetę portalową w zapewnieniu poprawności realizacji planów leczenia zaprezentowanych w światowym piśmiennictwie.

Materiał i metody

Na potrzeby opracowania przeanalizowano doniesienia literaturowe na temat zastosowania obrazów transit-EPID w kontroli jakości radioterapii na podstawie piśmiennictwa z lat 1996-2020.

Streszczenie

Wraz z rozwojem coraz bardziej złożonych technik napromieniania pacjenta wiązkami zewnętrznymi, weryfikacja prawidłowości ich realizacji staje się coraz większym wyzwaniem. Jednym z narzędzi, które budzi szczególne zainteresowanie ze względu na swój potencjał zastosowania w kontroli jakości leczenia i powszechną dostępność, jest kasetka portalowa (ang. Electronic Portal Imaging Device, EPID). Koncepcje wykorzystania obrazów transit-EPID (tj. zarejestrowanych podczas seansu terapeutycznego za pomocą EPID) obejmują zarówno próby rekonstrukcji dawki zdeponowanej w pacjencie (począwszy od wyznaczenia „midpoint dose” dla leczenia konformalnego, na rekonstrukcji rozkładu 3D dawki skończywszy), a także porównanie obrazów z poszczególnych frakcji leczenia z obrazem referencyjnym w celu monitorowania zmian anatomicznych i ruchomości wewnętrznej narządów pomiędzy frakcjami leczenia.

Słowa kluczowe: dozymetria transit, dozymetria *in vivo*, EPID, kontrola jakości

Wprowadzenie

EPID, zintegrowany z akceleratorem medycznym, wykorzystywany jest nie tylko do obrazowej weryfikacji ułożenia pacjenta w pozycji terapeutycznej, ale stanowi również przydatne narzędzie dozymetryczne. Stosowany może być zarówno w testach funkcjonalności akceleratora, m.in. obrazowej weryfikacji działania kolimatora wielolistkowego (ang. Multi Leaf Collimator, MLC), jak i w weryfikacji „pre-treatment” planów leczenia technikami dynamicznymi, a także, co jest tematem niniejszego opracowania, w kontroli *in vivo* realizacji radioterapii wiązkami zewnętrznymi.

414

Abstract

As the complexity of developed techniques in External Beam Radiotherapy (EBRT) rises, the Quality Assurance (QA) of the delivery of treatment becomes increasingly challenging.

One of the tools that is of particular interest due to its potential applicability in QA and common availability is the Electronic Portal Imaging Device (EPID). Approaches to utilization of transit-EPID images (i.e. images acquired by EPID during the treatment session) include reconstruction of the dose delivered to the patient, as well as simple comparisons of current and baseline transit-EPID images in order to track anatomical changes and inter fraction internal organ motion.

Key words: transit dosimetry, *in vivo* dosimetry, EPID, quality assurance

otrzymano / received:

05.10.2021

poprawiono / corrected:

27.10.2021

zaakceptowano / accepted:

03.11.2021



Koncepcje wykorzystania EPID w dozymetrii *in vivo* dla napromieniania techniką konformalną

Historia wykorzystania EPID jako narzędzia dozymetrii *in vivo* sięga lat 90. XX wieku. W celu weryfikacji poprawności realizacji leczenia techniką konformalną (ang. 3D Conformal Radiotherapy, 3DCRT) stosowano dwa niezależne podejścia – rekonstrukcyjne i predykcyjne. Weryfikacja rekonstrukcyjna polegała na odtworzeniu metodą projekcji wstecznej rozkładu dawki wewnątrz pacjenta i porównaniu go z rozkładem z systemu planowania leczenia (ang. Treatment Planning System, TPS) [1]. Podstawą weryfikacji predykcyjnej było natomiast opracowanie metody przewidywania obrazów EPID po przejściu wiązki przez pacjenta i porównywaniu ich z obrazami zmierzonymi podczas realizacji frakcji leczenia [2]. Punktową rekonstrukcją dawki na podstawie pomiarów wykonanych przez EPID i porównanie jej z dawką zaplanowaną w celu weryfikacji *in vivo* leczenia techniką 3DCRT zaproponowało wiele zespołów [3-5]. Rekonstrukcja dawki na głębokości 5 cm czy też „midpoint dose” w każdej z powyższych koncepcji uwzględnia osłabienie wiązki po przejściu przez pacjenta (obliczane na podstawie skanów CT) i promienionowanie rozproszone. Metoda ta stosowana była w kontroli jakości (ang. Quality Assurance, QA) leczenia w różnych lokalizacjach – począwszy od mednicy po nowotwory głowy i szyi.

Koncepcje wykorzystania EPID w dozymetrii *in vivo* dla napromieniania technikami dynamicznymi

Rozwój dynamicznych technik napromieniania stawia kolejne wyzwania związane z weryfikacją prawidłowości realizacji leczenia. Metody pomiarów detektorami punktowymi, stosowane dla 3DCRT, nie są miarodajnym narzędziem QA w przypadku wiązek o modulowanej intensywności. Stosowana powszechnie weryfikacja planów IMRT/VMAT przed rozpoczęciem leczenia pozwala jedynie zweryfikować realizowalność planu przez akcelerator. Metoda ta nie daje jednak informacji na temat dawek rzeczywiście zdeponowanych w pacjencie, na które wpływ mają m.in. zmienność anatomiczna, niedokładność ułożenia czy też błąd realizacji planu przez akcelerator podczas frakcji leczenia. Mans i wsp. w długoterminowej analizie wyników QA w The Netherlands Cancer Institute wykazali zasadność stosowania weryfikacji *in vivo* planów dynamicznych. Na podstawie analizy wyników QA dla dużej grupy 4337 pacjentów wykryto 17 istotnych dozymetrycznie błędów, spośród których 9 nie byłoby wychwyconych przy zastosowaniu jedynie weryfikacji pre-treatment [6].

Narzędziem z dużym potencjałem zastosowania w kontroli *in vivo* planów dynamicznych jest EPID, przy czym koncepcje jego wykorzystania proponowane przez poszczególne zespoły badawcze znacząco różnią się między sobą.

Punktowa rekonstrukcja dawki

Włoska grupa badaczy zgromadzona w ramach The Italian National Project [7-12] zaproponowała schemat dozymetrii transit-EPID zarówno dla technik 3DCRT, jak i dynamicznych, którego elementami są:

- weryfikacja zgodności dawki zrekonstruowanej dla izocentrum z dawką zaplanowaną:

$$R = \frac{\text{dawka zrekonstruowana w izocentrum}}{\text{dawka zaplanowana w izocentrum}} \quad (1),$$

gdzie:

dawka zrekonstruowana – uśredniona zrekonstruowana dawka w kwadracie o boku Δr wokół osi wiązki,

- porównanie testem χ obrazu transit EPID zebranego dla danej frakcji z obrazem zebrany podczas frakcji przyjętej jako referencyjna (zwykle pierwszej).

W zależności od techniki leczenia i lokalizacji zmiany stosowane są zmienne kryteria DTA (ang. Distance To Agreement) i ΔS (różnicy sygnału).

Proponowane progi tolerancji to:

- $R: 0,95 \leq R \leq 1,05$,
- odsetek punktów spełniających przyjęte kryteria testu $\chi < 1: > 90\%$,
- średnia wartość parametru $\chi: \chi_{\text{mean}} \leq 0,5$.

Cilla i wsp., stosując powyższy schemat dla grupy 20 pacjentów poddanych radioterapii okolicy głowy i szyi (ang. Head and Neck, HaN) techniką łukową z jednoczasowym boostem (ang. Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT; Simultaneous Integrated Boost, SIB), wykryli na podstawie analizy 350 obrazów EPID trzy istotne niezgodności – 1 błąd w ułożeniu i 2 zmiany anatomii pacjenta [7]. Warto odnotować, że w każdym z powyższych przypadków parametr $R = 1$, natomiast wartość $\% \chi$ spadła poniżej 85%.

Fidanzio i wsp. zweryfikowali zastosowanie opisanej metody jako dozymetrii *in vivo* w czasie quasi-rzeczywistym w grupie 20 pacjentów leczonych VMAT w lokalizacjach: prostata, trzustka oraz głowa z szyją. Wyniki analizy dostępne są przy zastosowaniu powyższego schematu po zaledwie 2 minutach od zakończenia frakcji leczenia, co pozwala na wykonanie pacjentowi tomografii wiązką stożkową (ang. Cone Beam Computed Tomography, CBCT) dla zdefiniowania przyczyny wykrytej niezgodności [8].

Rekonstrukcja rozkładu dawki wewnątrz pacjenta

Grupa badaczy z The Netherlands Cancer Institute (NKI) rozwinęła metodę polegającą na odtworzeniu, na podstawie obrazów zebranych przez EPID, rozkładu dawki w płaszczyźnie wewnątrz pacjenta równoległej do kasety portalowej (np. płaszczyźnie przecinającej izocentrum) i porównaniu go z rozkładem z TPS dla odpowiedniej płaszczyzny [6]. Ponieważ zastosowany algorytm pozwala na wybór płaszczyzny odtwarzania dawki, możliwe jest



uzyskanie rozkładu trójwymiarowego. Dzięki automatyzacji procesu w 2012 r. 95% weryfikacji *in vivo* EPID w NKI zostało sprawdzone bez ludzkiej ingerencji [13]. Rekonstrukcja 3D, niezbędna w celu weryfikacji planów VMAT, została wprowadzona w NKI do użytku klinicznego dla tej techniki leczenia w 2009 r., a następnie rozszerzono jej zastosowanie na wszystkie techniki leczenia. Rozkłady zrekonstruowane z zaplanowanym porównano testem 3Dy przy kryterium globalnym 3%/3mm wewnątrz izodozy > 50%, analizie poddano parametry: średnia γ , maksymalny 1% γ oraz odsetek punktów spełniających kryterium $\gamma < 1$, przyjmując różne progi tolerancji w zależności od techniki leczenia i lokalizacji zmiany. W analizie długoterminowej wykazano, że 31% testów dało wynik poza granicami tolerancji, wymagający dalszego zbadania. Istotne klinicznie niezgodności wystąpiły u ok. 10% pacjentów. Wykryte przyczyny powyższych niezgodności – zmiany anatomiczne (potwierdzone przez CBCT) oraz odstępstwa od rutynowej procedury – nie zostałyby wykryte w weryfikacji pre-treatment [14]. Priorytetem badaczy rozwijających powyższy algorytm nie było uzyskanie jak najdokładniejszej rekonstrukcji dawki, ale uzyskanie takiej rekonstrukcji, która pozwala na szybkie wykrycie niezgodności istotnych klinicznie. Zaobserwowano, że uwzględnienie bieżącej anatomii pacjenta w rekonstrukcji dawki poprzez zastosowanie zmodyfikowanych przez funkcję krzywoliniową z obrazami CBCT skanów tomograficznych powoduje istotną redukcję odsetka frakcji zakwalifikowanych jako zrealizowane nieprawidłowo [15]. Kolejnym etapem rozwoju metody przez badaczy z NKI było zastosowanie algorytmu do kontroli napromieniania w czasie rzeczywistym. Dzięki rozdzielaniu obliczeń na część zależną od obrazu zebranego przez EPID, którą system wykonuje w czasie rzeczywistym oraz część niezależną, kalkulowaną osobno, uzyskano czas rekonstrukcji pozwalający na zatrzymanie promieniowania w sytuacji wykrycia istotnego błędu [16]. Rekonstrukcja wsteczna rozkładu dawki może stanowić także bazę do analizy histogramu (ang. Dose-Volume Histogram, DVH) dla objętości tarczowej (ang. Plannig Treatment Volume, PTV). Rozendaal i wsp. przedstawili zestawienie porównania testem γ rozkładów dawki zrekonstruowanego z zaplanowanym z analizą histogramu PTV. Zadowolająca zgodność między porównywanymi metodami pozwala w praktyce klinicznej przejść na weryfikację t-DVH, która ma nad testem γ przewagę, dając mniej wyników fałszywie pozytywnych, a co za tym idzie – mniej przypadków wymagających dalszej analizy. Ponadto w przypadku t-DVH wprost widoczne staje się zmniejszenie pokrycia PTV izodozą terapeutyczną, co ułatwia interpretację wyniku [17]. Rekonstrukcja wsteczna rozkładu dawki stosowana przez NKI nie uwzględnia niejednorodności tkankowej pacjenta. Dlatego też dla lokalizacji cechującej się dużą heterogenicznością, jaką jest płuco, stosuje się poprawkę „in aqua vivo”. Metodologia ta, polegająca na rekonstrukcji rozkładu dawki w pacjencie w taki sposób, jakby zbudowany on był z wody i porównaniu go z rozkładem z TPS z wyłączoną niejednorodnością tkankową, opisana została szczegółowo przez Wendling i wsp. [18].

Van Uytven i wsp. wdrożyli model rekonstrukcji 3D dawki w pacjencie bazujący na rozdzielaniu fluencji na komponentę ogniskową i pozaogniskową. Wsteczna projekcja fluencji ogniskowej EPID przeliczana jest w tej koncepcji najpierw na płaszczyznę elementu objętości pacjenta najbliższego źródła promieniowania (tzw. Płaszczyznę SPD, ang. Source-Patient Distance), a następnie sumowana z przewidywaną składową pozaogniskową. Rozkład dawki w poszczególnych voxelach matrycy gęstości pacjenta (uzyskanej na bazie obrazów CT do planowania leczenia lub CBCT) odtwarzany jest metodą konwolucji (algorytm. Collapsed Cone Convolution, CCC). Wyróżnikiem powyższej metody jest jej wysoka skuteczność w rekonstrukcji dawki w warunkach heterogeniczności tkankowej. Algorytm zvalidowano zarówno w testach dla fantomu warstwowego, jak i dla 9 przypadków klinicznych przetestowanych dla fantomu antropomorficznego. Ocena modelu objęła zarówno zróżnicowane lokalizacje: prostatę, HaN oraz płuca, jak i różne techniki napromieniania – IMRT oraz VMAT. We wszystkich testowych sytuacjach uzyskano zadowalającą zgodność zrekonstruowanego rozkładu dawki z zaplanowanym [19]. McCowan i wsp. zaprezentowali implementację kliniczną powyższego modelu dla leczenia VMAT SBRT w 31-miesięcznym okresie obserwacji. Analiza przyczyn wykrytych niezgodności wskazała dokładność pozycjonowania pacjenta jako powód największej liczby alertów. W jednym przypadku wyraźnie widoczny był przyczynek niezgodności algorytmu zastosowanego do rekonstrukcji rozkładu dawki z algorytmem stosowanym na etapie planowania leczenia. Zastosowana metoda jest dokładna, lecz czasochłonna – rekonstrukcja dawki zajmuje 1,5-2 godzin. Użycie proponowanej metody do rekonstrukcji dawki dla planów VMAT wymaga ponadto bardzo dużej ilości pamięci wirtualnej podczas zbierania i analizy obrazów [20].

Metoda predykcyjna – przewidywanie obrazów EPID po przejściu wiązki przez pacjenta

Równoległe do metody rozwiniętej przez NKI powstały algorytmy weryfikacji poprawności realizacji radioterapii na podstawie porównania przewidywanych obrazów transit-EPID z zebranymi przez kasetę portalową podczas napromieniania pacjenta. Model przewidywania obrazu EPID autorstwa Chytk-Przanic i wsp. cechuje się rozdzielaniem fluencji pierwotnej na składową ogniskową oraz pozaogniskową, która wraz z promieniowaniem rozproszonym pochodzącym od pacjenta oraz rozproszeniem wstecznym od ramienia podtrzymującego kasetę portalową tworzy fluencję docierającą do EPID. Wyróżnikiem zaproponowanej metody jest jej skuteczność w rekonstrukcji dawki w objętościach heterogenicznych tkankowo, dzięki czemu nie ma potrzeby stosowania poprawki „in aqua vivo” [21].

Na modelu przewidywania obrazu EPID oparty jest system detekcji w czasie rzeczywistym błędów w realizacji napromieniania



Watchdog [22-24]. Działanie tej niezależnej aplikacji polega na porównywaniu testem Chi w sposób ciągły zbieranych podczas frakcji leczenia obrazów EPID z odpowiednimi wymodelowanymi na dany moment skumulowanymi obrazami transit-EPID. Synchronizacja z postępem w realizacji danego pola realizowana jest na podstawie położenia listków kolimatora dla techniki IMRT lub kąta głowicy dla VMAT. Działanie aplikacji zostało wstępnie zweryfikowane w warunkach błędów kontrolowanych. System wykrył wszystkie wprowadzone w ramach testu niezgodności [24]. W celu wyznaczenia odpowiednich wartości progów tolerancji (ang. Lower Control Limit, LCL) zastosowano metodę kontroli procesów statystycznych (ang. Statistical Process Control, SPC). LCL ustalono zależnie od techniki napromieniania: dla IMRT – 62,5%, dla VMAT – 70%. W kolejnej publikacji tej samej grupy badawczej wyznaczono limity tolerancji specyficzne dla lokalizacji leczenia: dla prostaty 75,6%, dla HaN 71,3%, dla recti: 71,1% [25]. Aplikacja pozostaje w fazie rozwoju, dlatego nadal znaczna część spośród wykrywanych błędów ma podłoże techniczne, często związane z utratą synchronizacji. Wśród niezgodności zaliczonych do klinicznych, przyczyną rozbieżności były zmiany związane z pacjentem: zmiany anatomiczne, kurczenie guza, ruch narządów wewnętrznych, utrata masy ciała oraz pozycjonowanie pacjenta. W żadnym wypadku przyczyną niezgodności nie było nieprawidłowe zrealizowanie frakcji leczenia przez aparat terapeutyczny. Istotną zaletą systemu Watchdog jest dostarczanie na bieżąco informacji o prawidłowości realizacji frakcji leczenia w czasie rzeczywistym. Pozwala to na wychwycenie istotnych niezgodności zanim znaczna część zaplanowanej dla danej frakcji dawki zostanie dostarczona.

Złożoność opracowywanych w poszczególnych klinikach własnych systemów weryfikacji powoduje, że są one trudne do implementacji w innych ośrodkach. Dla zwiększenia uniwersalności swojego rozwiązania, Berry i wsp. zaproponowali rozwinięcie stosowanego komercyjnie w aplikacji Portal Dosimetry algorytmu van Esch i wsp. przewidywania obrazów portalowych (ang. Portal Dose Image, PDI) na obrazy transit-PDI. Przeliczenie generowanych przez Portal Dosimetry obrazów na przewidywane obrazy w obecności pacjenta/fantomu (pPDI) odbywa się z zastosowaniem wyznaczonych empirycznie współczynników korekcyjnych pozwalających uwzględnić osłabienie, rozproszenie oraz odpowiedź EPID za obiektem, a także obecność stołu terapeutycznego w drodze wiązki. W koncepcji tej przyjęto stałą odległość wyjście z fantomu – EPID (tzw. *air gap*). Działanie algorytmu zweryfikowano dla 49 pól IMRT, porównując zmierzone w obecności różnych fantomów (jednorodnego, niejednorodnego i antropomorficznego) mPDI z pPDI [26]. Modyfikację niniejszej koncepcji przedstawił Najem i wsp., zmieniając stałą odległość *air gap* na ustalone położenie kasyety portalowej (ang. Source Imager Distance, SID), dzięki czemu metoda może być stosowana dla weryfikacji realizacji planów VMAT. Wykazano, że system jest wrażliwy na błędy dozymetryczne oraz istotne niezgodności w kącie głowicy akceleratora. Metoda nie jest w stanie jednak wykryć przesunięcia pacjenta/fantomu o mniej niż 2 cm

w pojedynczym kierunku, a wrażliwość na błędy translacyjne zależy w dużym stopniu od heterogeniczności obszaru napromieniania. Potwierdzono czułość metody na zmiany masy ciała pacjenta. Wykazano ponadto wrażliwość systemu na różnorodne błędy MLC, jednakże wystąpienie niezgodności o testowanej skali jest mało prawdopodobne w warunkach klinicznych [27].

Modyfikacja kasyety portalowej

Deshpande i wsp. zaproponowali alternatywne podejście do dozymetrii transit – modyfikację standardowo montowanego w akceleratorach medycznych EPID. Metalowa płyta i ekran fosforowy, występujące przed detektorem fotodiodowym, zostały zastąpione 3 cm warstwą odpowiadającego wodzie plastiku. Uzyskano w ten sposób tzw. Water-Equivalent EPID (WE-EPID), co pozwoliło wyeliminować z procesu dozymetrii transit skomplikowane modelowanie odpowiedzi kasyety. Zamiast tego dawka na płaszczyźnie EPID obliczana jest w TPS. Dokładność wyznaczenia przez TPS dawki na powierzchni EPID została zweryfikowana dla różnych wymiarów pola oraz różnych wielkości obiektów w osi wiązki przy pomocy WE-EPID oraz matrycy. Sprawdzenia dokonano zarówno dla pól otwartych, jak i technik IMRT oraz VMAT, stosując różnej grubości fantom wykonany z materiału odpowiadającego wodzie, a także fantom antropomorficzny. Dawki zmierzone matrycą oraz WE-EPID pozostawały w zgodności z wyznaczonymi w TPS, natomiast na podstawie wyników analizy testów gamma grupa oceniła zaproponowaną przez siebie modyfikację WE-EPID za dokładne narzędzie weryfikacji rozkładu dawki podczas leczenia pacjenta [28].

Walidacja metodologii

Bojchko i wsp. zastosowali krzywą ROC (ang. Receiver Operator Characteristic) do oceny skuteczności dozymetrii transit-EPID w wykrywaniu niezgodności w leczeniu [29]. Miarę jakości ocenianego modelu stanowi wielkość pola pod krzywą (ang. Area Under the Curve, AUC). Oceniany algorytm dozymetrii transit-EPID oparty był na rekonstrukcji wstecznej rozkładu dawki w pacjencie. Rozkład zrekonstruowany w płaszczyźnie izocentrum porównywano testem gamma z zaplanowanym w TPS, a także z planami, w których zasymulowano cztery typy błędów. Wprowadzone celowo niezgodności to: przeskalowanie dawki, przesunięcie pozycji MLC, przesunięcie pacjenta oraz modyfikację konturu pacjenta. W TPS obliczono ponadto, jak wprowadzone zmiany wpłynęły na DVH. Zauważono, że dozymetria transit-EPID pozwala z dużą skutecznością wykryć zmiany liczby jednostek monitorowych oraz zmiany wymiarów pacjenta, natomiast najmniej skuteczna jest w przypadku przesunięcia pacjenta. Dla oceny znaczenia klinicznego powyższych stwierdzeń, analizę tę połączono z oceną różnicy pomiędzy D_{99} oryginalnego i zmodyfikowanego planu. Zaobserwowano, że stopień wykrywalności przez EPID niezgodności w realizacji leczenia nie zawsze idzie w parze z istotnością kliniczną wprowadzonej modyfikacji.



Rekomendacją grupy jest połączenie dozymetrii transit-EPID z analizą obrazowania.

Zhu i wsp. zaprojektowali algorytm szybkiej rekonstrukcji dawki oparty na procesorze graficznym (ang. Graphic Processing Unit, GPU), co znacząco przyspieszając kalkulacje, ma docelowo umożliwić zastosowanie algorytmu w weryfikacji *in vivo* w czasie rzeczywistym. Schemat opiera się na dwóch niezależnych składowych: wyznaczenia TERMY oraz konwolucyjno-superpozycyjnego obliczenia rozkładu energii [30]. Li i wsp. zweryfikowali wrażliwość powyższego algorytmu na istotne niezgodności w warunkach dozymetrii *in vivo*. Zrekonstruowany rozkład dawki dla planu z wprowadzonymi błędami porównywano ze zrekonstruowanym rozkładem dla niezmodyfikowanego planu. Jednocześnie w TPS symulowano analogiczne porównania oryginalnych planów leczenia z planami z modyfikacjami i oceniano zgodność obu porównań. Zweryfikowano w ten sposób czułość proponowanej metody EPID-IVD, eliminując wpływ różnic pomiędzy algorytmami stosowanymi do planowania leczenia i rekonstrukcji dawki. Sprawdzenia dokonano dla różnych fantomów – prostych: jednorodnego i niejednorodnego oraz fantomu klatki piersiowej, dla różnych technik napromieniania. Dla fantomu humanoidalnego klatki piersiowej oceniono ponadto wpływ oparcia rekonstrukcji rozkładu dawki o obrazowanie CBCT na jej dokładność. EPID-IVD oparte na CT uznano za narzędzie odpowiednie do wykrywania błędów w leczeniu niezwiązanych z pacjentem, takich jak zmiana wydajności aparatu czy położenia MLC. Połączenie metody z technikami IGRT, jak rekonstrukcja rozkładu dawki w oparciu o CBCT, pozwala natomiast wiarygodnie monitorować wpływ dokładności pozycjonowania czy zmian anatomicznych pacjenta na rozkład dawki zdeponowanej [31].

Przydatność weryfikacji opartej na obrazach EPID w wykrywaniu niedokładności ułożenia pacjenta oraz niezgodności w leczeniu wynikających z ruchu narządów wewnętrznych ocenili w swojej pracy Tae Seong Baek i wsp. Dla 47 pól IMRT przeprowadzili oni najpierw weryfikację poprzedzającą radioterapię dwoma niezależnymi narzędziami: z wykorzystaniem systemu MapCHECK oraz przy użyciu PDIP, uzyskując dla obu metod wysoką zgodność z TPS. Te same plany leczenia zweryfikowano dla obrazów EPID zebranych podczas seansu radioterapeutycznego. Przeprowadzono ponadto test polegający na przesunięciu fantomu antropomorficznego o 5 i 10 mm w różnych kierunkach. Grupa uznała dozymetrię transit-EPID za wartościowe narzędzie w ocenie wpływu pozycjonowania pacjenta i ruchu narządów wewnętrznych na zgodność rzeczywistego rozkładu dawki zdeponowanej podczas danej frakcji z rozkładem zaplanowanym [32].

Rozwiązania komercyjne

Komercjalizacja rozwiązań rozwijanych w poszczególnych ośrodkach klinicznych stanowi największą szansę ich rozpowszechnienia. Spośród omówionych powyżej koncepcji,

skomercjalizowane zostały algorytmy The Italian National Project pod postacią oprogramowania SOFTDISO oraz metoda wypracowana przez NKI wprowadzona na rynek we współpracy z Elekta jako system iViewDose. Dostępne są także inne systemy komercyjne: EpiGray, PerFraction oraz Dosimetry Check.

Oprogramowanie SOFTDISO znalazło stałe zastosowanie kliniczne głównie w ośrodkach włoskich, które uczestniczyły w jego rozwoju [9-12], ale też w Sichuan Cancer Institute w Chinach. Wprowadzenie systemu do użytku oraz wpływ na organizację pracy ośrodka został zreferowany przez Li i wsp. Po implementacji systemu odnotowano, że zastosowanie tej metody dozymetrycznej kontroli w stałej rutynie klinicznej nie zwiększyło w znaczący sposób obciążenia pracą zespołu [33]. Kang i wsp. w tej samej klinice zastosowali oprogramowanie SOFTDISO do oceny skuteczności stosowanej metody kontroli obrazowej pozycjonowania pacjentek w radioterapii po mastektomii (ang. Post-Mastectomy RadioTherapy, PMRT). W grupie 48 pacjentek poddawanych radioterapii techniką IMRT lub VMAT porównano wyniki dozymetrii *in vivo* przeprowadzanej z użyciem programu SOFTDISO podczas dwóch frakcji każdego tygodnia leczenia – poprzedzonej obrazowaniem CBCT służącym dodatkowej kontroli pozycjonowania pacjentki oraz zrealizowanej po zastosowaniu standardowych metod stosowanych w rutynie klinicznej w ośrodku. Wykazano, że częstotliwość występowania alertów w dozymetrii *in vivo* była trzykrotnie wyższa dla frakcji bez wykonanego uprzednio CBCT. Badanie wykazało, że dotychczas stosowany schemat pozycjonowania pacjentki do PMRT nie zapewniał wystarczającej dokładności, został on więc dopracowany [34].

Aplikacja iViewDose została zwalidowana przez Delaby i wsp. przed implementacją kliniczną w szpitalu w Rennes we Francji. W pracy potwierdzono zdolność iViewDose do wykrycia niezgodności zarówno związanych z działaniem akceleratora, jak i z pacjentem. Podkreślono przy tym konieczność ustalenia takich poziomów tolerancji testu 3Dgamma, dla których wykryte niezgodności będą istotne klinicznie [35]. Olaciregui-Ruiz i wsp. ocenili działanie aplikacji iViewDose w zestawieniu z dozymetrią przy użyciu matryc. Porównano dokładność rekonstrukcji 3D rozkładu dawki zarówno dla obrazów transit, jak i zebranych bez obecności pacjenta w osi wiązki z systemu iViewDose z dokładnością rozkładów uzyskanych na podstawie pomiarów wykonanych matrycami Octavius 1500 i Octavius 1000 SRS w systemie Octavius 4D (PTW Freiburg GmbH). Stwierdzono, że zarówno w przypadku dozymetrii transit, jak i non-transit EPID aplikacja iViewDose może być stosowana w indywidualnej kontroli jakości radioterapii na równi z matrycami [36].

Innym komercyjnie dostępnym systemem dozymetrii transit-EPID jest EPIgray (DOSIsoft, Francja). Działanie algorytmu oparte jest na pomiarach współczynnika korekcyjnego FTMR, wyznaczanego na podstawie wzoru:

$$f_{TMR} = \frac{D_{max}}{D_{max,a}} \quad (2),$$



gdzie:

FTMR (ang. finite Tissue Maximum Ratio) – wyznaczany współczynnik korekcyjny

D_{max} – dawka zmierzona w fantomie wodnym na głębokości maksimum dawki, bez obecności absorbera w osi wiązki

$D_{max,a}$ – dawka zmierzona w fantomie wodnym na głębokości maksimum dawki w obecności absorbera w drodze wiązki.

Pozwala to przeliczyć sygnał EPID na punktową dawkę w pacjencie [37].

Działanie metody sprawdzono przy pomocy fantomu, zweryfikowano także plany kliniczne dla 37 pacjentów leczonych techniką 3DCRT. W ramach przeprowadzonej analizy wykryto dwa błędy ułożenia pacjenta mające wpływ na dawkę zdeponowaną [38]. W kolejnej pracy zespołu ustalono progi tolerancji dla poszczególnych lokalizacji anatomicznych oraz technik napromieniania. Dodatkowo dla pól z niską wagą zaproponowano ustalenie przedziałów tolerancji opartych na absolutnej różnicy dawki bądź sumowanie dawki z wszystkich pól w sprawdzanym punkcie i określenie przedziału tolerancji dla dawki sumarycznej [39]. W obserwacji długoterminowej zastosowania algorytmu w Instytucie Curie w Paryżu zaobserwowano, że wprowadzenie ręcznej korekty dopasowania obrazu EPID do planu zredukowało odsetek wiązek, dla których wynik weryfikacji wykraczał poza przyjęte limity tolerancji z 21 do 5,7% w przypadku radioterapii piersi techniką konformalną. Zaowocowało to podjęciem przez DOSIsoft prac nad algorytmem automatycznej korekty przesunięcia obrazu [40]. W klinice radioterapii Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Francisco oceniono działanie aplikacji pod kątem dokładności rekonstrukcji dawki dla pojedynczych pól otwartych, pól naprzeciwległych oraz planów IMRT. Dla otwartych pól naprzeciwległych zweryfikowano wpływ obecności stołu terapeutycznego w drodze wiązki na dokładność rekonstrukcji. Zauważono, że EPIgray nie doszacowuje dawkę pochodzącą z pól bocznych, co może być związane z zastosowanym w systemie modelem stołu. Zaobserwowano, że dokładność rekonstrukcji jest wysoka w pobliżu izocentrum, spada natomiast wyraźnie w odległości ≥ 5 cm oraz w obszarach ograniczonej dawki. Odnotowano także niedoszacowanie dawki dla planów IMRT mieszczące się w granicach 3%, co jest zgodne z doniesieniami Celi i wsp. W zastosowanej wersji oprogramowania analizowanych jest 20 punktów automatycznie generowanych wewnątrz objętości PTV, z możliwością obliczenia dla każdego z tych punktów średniej różnicy dawki dla całej frakcji zamiast różnic dla poszczególnych wiązek, co jest odpowiedzią na problem weryfikacji pól o niskiej wadze. Oceniono, że przyjęty wstępnie 5% próg tolerancji dla różnicy między dawką zrekonstruowaną i zaplanowaną jest odpowiednim poziomem alarmowym dla podjęcia prób określenia przyczyn niezgodności i ewentualnej interwencji. Dopuszczono możliwość zwiększenia z czasem zakresu tolerancji do 8% dla pojedynczych wiązek promieniowania [37].

Kolejnym komercyjnie dostępnym rozwiązaniem pozwalającym na odtworzenie dawki wewnątrz pacjenta na podstawie

pomiarów transit-EPID jest Dosimetry Check (DC). Działanie systemu polega na mapowaniu pomiędzy fluencją EPID i liczbą jednostek monitorowych (MU), które w środku pola 10 x 10 cm w warunkach odniesienia dąby takie samo zaciernienie – uzyskiwane są w ten sposób względne MU (ang. Relative MU, RMU). Na podstawie RMU i CT do planowania, dla każdego z pikseli obrazu EPID wyznaczany jest punkt objętości pacjenta, który daną fluencję wygenerował. Rozkład dawki w pacjencie odtwarzany jest algorytmem wiązki ołówkowej i porównywany z zaplanowanym w TPS. W zastosowaniu klinicznym zweryfikowana jest najpierw zgodność dawki dla punktu referencyjnego planu leczenia. W przypadku gdy różnica przekracza 10%, wykonywana jest pełna, 3D analiza gamma przy kryteriach 4%/4mm [41, 42]. Esposito i wsp. scharakteryzowali działanie systemu i zweryfikowali jego zgodność z TPS w zestawieniu z matrycą 1500 systemu Octavius (PTW Freiburg GmbH) oraz wrażliwość na wykrycie różnego rodzaju błędów. Wyniki weryfikacji przeprowadzonych przy użyciu Dosimetry Check były zbliżone z otrzymanymi z wykorzystaniem matrycy [41]. Podsumowanie działania aplikacji oraz pięcioletniego doświadczenia klinicznego w jej zastosowaniu przedstawili Nailon i wsp. Zestawiono wyniki pomiarów wykonanych dla 3795 pacjentów – 842 napromienianych techniką VMAT, 2953 3DCRT wiązkami o energii 6, 10 i 15 MV. W przypadku 153 pacjentów przekroczony został 10% próg tolerancji. Dalsza analiza 3D gamma i indywidualne QA nie wykazały w żadnym z tych przypadków istotnych błędów w leczeniu. Stwierdzono, że przyczyną wszystkich wykrytych niezgodności dawki były zmiany anatomiczne [42].

Koncepcje transit-EPID QA bez rekonstrukcji dawki

Alternatywnym podejściem do wykorzystania obrazów EPID zebranych po przejściu promieniowania przez pacjenta podczas frakcji leczenia jest rezygnacja z rekonstrukcji rozkładu dawki w pacjencie na rzecz porównywania testem gamma wyłącznie map fluencji bieżącej z referencyjną (zarejestrowaną na przykład dla pierwszego seansu radioterapeutycznego). Skuteczność takiego schematu postępowania zweryfikowała przy użyciu fantomu antropomorficznego oraz w przypadkach klinicznych Kruszyńska-Mochalska. W fazie pierwszej projektu oceniła ona zdolność wykrywania przez analizę obrazów EPID przesunięć fantomu antropomorficznego. Zauważono, że przesunięcia w osi gantry-EPID pozostają niewykrywalne dla tej metody pomiarowej, natomiast wykrywalność przesunięć w pozostałych kierunkach powiązana jest z heterogenicznością napromienianego obszaru. W drugiej, klinicznej, fazie pracy przeanalizowano wyniki weryfikacji dla grupy 23 pacjentów. Zaobserwowano, że dla pacjentów napromienianych w obszarze HaN, wynik testu wskazywał na wysoką powtarzalność leczenia dla wszystkich pól podczas pierwszych 8 frakcji, pogarszając się zauważalnie dla niektórych pól wraz z upływem czasu od wykonania CT do planowania. Dla pacjentów leczonych w obszarze miednicy wynik testu



wykazywał natomiast większą zmienność od początku leczenia. Różnicę tę powiązano z mniejszym stopniem unieruchomienia obszaru miednicy niż obszaru głowy i szyi podczas napromieniania. Na podstawie obserwacji uznano analizowany sposób wykorzystania obrazów EPID za przydatne narzędzie weryfikacyjne, niegenerujące dodatkowych dawek promieniowania dla pacjenta, oferujące przy tym informacje o potrzebie zastosowania dodatkowej immobilizacji, potrzebie częstszych kontroli obrazowych lub zastosowania bardziej zaawansowanych technik obrazowania dla weryfikacji ułożenia pacjenta czy też wspierające podjęcie decyzji o wykonaniu ponownych skanów CT i stworzeniu dla pacjenta nowego planu leczenia [43].

Piron i wsp. podjęli próbę oceny wpływu zaobserwowanych w obrazowaniu CBCT zmian anatomicznych na rozkład dawki w pacjencie i powiązania go z wynikiem porównania testem gamma obrazów transit-EPID bieżącego z referencyjnym. Badanie przeprowadzono w grupie 50 pacjentów poddanych radioterapii obszaru HaN, spośród których wyselekcjonowano 5 osób, u których w trakcie analizy obrazów CBCT zaobserwowano zmiany anatomiczne zaklasyfikowane jako istotne. Dla tej podgrupy oszacowano wpływ powyższych zmian na rozkład dawki. Dokonano tego poprzez rekalkulację planu leczenia danego pacjenta na zmodyfikowane przez fuzję krzywoliniową z obrazami CBCT do planowania. Na podstawie zebranych danych oceniono, że pacjentów można podzielić na dwie różniące się statystycznie grupy, przyjmując próg parametru gamma średnia = 0,5. Poniżej tego progu nie obserwuje się pogorszenia planu w aspekcie dozymetrycznym [44]. Celem kolejnej pracy tej grupy badawczej było wyznaczenie takiego progu tolerancji dla porównania obrazów EPID bieżącego i referencyjnego, który pozwoliłby zastosować tę analizę jako szybkie i proste w zastosowaniu narzędzie pozwalające wskazać potrzebę przygotowania nowego planu leczenia pacjenta. Badanie przeprowadzono retrospektywnie, dla grupy 55 pacjentów poddanych napromienianiu obszaru głowy i szyi zgodnie ze stosowanym w klinice protokołem radioterapii adaptacyjnej (ang. Adaptive RadioTherapy, ART). Dokonano analizy klastrowej – na podstawie wartości parametru gamma średnia pacjentów podzielono na trzy kategorie, odzwierciedlające stopień zaobserwowanych zmian morfologicznych. Zdecydowano, że wartość parametru avg. gamma stanowi najlepszy samodzielny wskaźnik do kategoryzacji pacjentów. W latach 2015 i 2016 w ośrodku odpowiednio 15 i 9% pacjentów leczonych w obszarze HaN miało przygotowany nowy plan leczenia w trakcie radioterapii, podczas gdy dla grupy pacjentów objętych niniejszym projektem jedynie 60% planów w połowie toku leczenia było bliskich planowi wyjściowemu. Świadczy to może o niewystarczającej wykrywalności potrzeby replanowania przez dotychczas stosowane procedury. Piron i wsp. proponuje analizę porównawczą obrazów EPID jako sposób obiektywizacji procesu decyzji o konieczności przygotowania nowego planu leczenia [45].

Klimas i wsp. zwalidowali zastosowanie obrazów transit-EPID do monitorowania powtarzalności radioterapii. Podobnie jak

w pracach Piron czy Kruszyny-Mochalskiej, proponowany schemat postępowania polega na porównaniu map fluencji zbieranych dla poszczególnych frakcji leczenia z mapą zarejestrowaną dla frakcji referencyjnej (optymalnie – pierwszej). Walidacja metody składała się z szeregu testów oceniających: powtarzalność, liniowość reakcji EPID na wzrost dawki, czułość na przeskalowanie dawki, czułość na zmiany geometryczne – przesunięcia fantomu. Zebrane mapy fluencji były porównywane ze sobą nie tylko testem gamma, ale także nieparametrycznym testem Manna-Whitneya. Wykazano, że mierzone mapy fluencji są wrażliwe zarówno na zmiany dawki, jak i na przesunięcia fantomu, można więc wnioskować, że porównywanie obrazów EPID umożliwia wykrycie tego rodzaju błędów w radioterapii. Przetestowano ponadto analizę przypadków klinicznych dla grupy 19 pacjentów. Każdą parę zebranych map fluencji porównano testem gamma o kryteriach 0,5%/0,5 mm i 2%/2 mm oraz testem U Manna-Whitneya. Zestawienie wyników tych dwóch rodzajów porównań doprowadziło do wniosku, że jeżeli co najmniej 98% punktów porównywanych map spełnia kryteria testu gamma 2%/2 mm, to rozkłady są identyczne. Hipoteza ta sprawdziła się w 73 z 78 przypadków. Ostatecznie Klimas i wsp. ocenili analizę porównawczą obrazów transit-EPID jako przydatne narzędzie w kontroli jakości radioterapii pozwalające ocenić powtarzalność leczenia zarówno pod względem stabilności dozymetrycznej, jak i geometrycznej [46].

Rozwiązaniem komercyjnym pozwalającym w sposób zautomatyzowany kontrolować realizację radioterapii poprzez analizę porównawczą obrazów transit-EPID jest PerFRACTION (Sun Nuclear Inc.). System PerFRACTION w zastosowaniu klinicznym zbiera obrazy transit-EPID dla bieżącej frakcji leczenia i porównuje je z obrazami dla frakcji referencyjnej. Zaprogramowane testy wykonywane są w pełni automatycznie. Zhuang i wsp. przeprowadzili badanie oceniające wrażliwość tego systemu na wykrycie potencjalnych błędów w leczeniu pacjenta dla różnych testowych scenariuszy przy użyciu fantomu stałego, fantomu antropomorficznego lub bez obecności fantomu w drodze wiązki. Sprawdzone wykrywalność zmiany położenia szczęk, przesunięcia wybranych listków MLC, rotacji kolimatora, zmiany pracy MLC w realizacji planu IMRT czy modyfikacji pozycjonowania fantomu antropomorficznego (obejmujące zarówno translacje w różnych kierunkach, jak i rotacje płaszczyzny stołu). W pracy potwierdzono czułość systemu na każdy rodzaj zasymulowanych nieprawidłowości w realizacji leczenia. PerFRACTION został uznany za narzędzie przydatne w kontroli jakości radioterapii, ponieważ dostarcza użytecznych i dających realne podstawy do podjęcia reakcji informacji o poprawności realizacji frakcji leczenia przez akcelerator i geometrii pacjenta [47].


Rozbudowanym systemem komercyjnym rejestrującym obrazy transit-EPID w celu kontroli realizacji napromieniania jest akcelerator Halcyon (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA). System Halcyon charakteryzuje się zabudowaną gantry, w której EPID znajduje się na stałe naprzeciw źródła promieniowania i zbiera na bieżąco obrazy dla wszystkich pól frakcji leczenia



w trybie klinicznym. Pełna automatyzacja akwizycji obrazów i brak ryzyka kolizji ułatwiają wprowadzenie weryfikacji transit w postępowanie rutynowe w danym ośrodku [48-50]. Ze względu na budowę aparatu nie ma możliwości sprawdzenia odległości SSD, dlatego ocena wrażliwości systemu na zmiany wymiarów pacjenta jest szczególnie istotna. Dodatkowo, w przypadku radioterapii obszaru miednicy, obrys ciała pacjenta nie zawsze może być sprawdzony ze względu na ograniczone pole widzenia dostępnych w różnych wersjach Halcyon systemów obrazowania, co może prowadzić do niedokładności w ułożeniu pacjenta. Ray i wsp. ocenili w swojej pracy wrażliwość systemu Halcyon na potencjalne zmiany rozmiarów pacjenta, niedokładność pozycjonowania oraz zmienność wydajności akceleratora. W przeprowadzonych testach fantomowych system Halcyon pozwolił wykryć 2% przeskalowanie liczby jednostek monitorowych, przesunięcie fantomu już o 2 mm oraz 0,5 cm warstwę materiału symulującą zmianę wymiarów pacjenta. Przeprowadzono ponadto analizę obrazów zebranych dla 6 pacjentów leczonych w okolicy miednicy, potwierdzając zdolność systemu Halcyon do wykrywania potencjalnych niezgodności w realizacji radioterapii wynikających zarówno z nieprawidłowego dostarczenia frakcji leczenia przez akcelerator, jak i zmian w budowie i ułożeniu pacjenta [48]. Jin i wsp. podjęli się retrospektywnego zestawienia wyników analizy przeprowadzonej testem gamma przy kryteriach 3%/3 mm dla ponad 1000 frakcji leczenia, podczas których akcelerator Halcyon automatycznie zebrał obrazy transit-EPID. Automatyzacja akwizycji obrazów stanowi dużą zaletę opisywanego systemu, ponieważ pozwala na przeprowadzenie kontroli jakości napromieniania bez wydłużenia czasu jego realizacji. Analizę obrazów przeprowadzono z uwzględnieniem lokalizacji anatomicznej leczonej zmiany. Oceniono, że dla wszystkich lokalizacji leczenia poza piersią próg tolerancji dla testu gamma na poziomie 95% jest odpowiednim do podjęcia dalszych analiz, natomiast w przypadku leczenia raka piersi należy tę wartość obniżyć do 90%, a jako obrazy referencyjne obrać mapy fluencji zebrane dla drugiej frakcji [49]. Inne kryteria testu gamma: 4%/4 mm oraz próg tolerancji 90% zastosowali w swojej pracy Kim i wsp., oceniając przydatność systemu Halcyon w weryfikacji poprawności leczenia pacjentek z nowotworami ginekologicznymi. Przeanalizowano łącznie 300 pól dla 12 planów leczenia IMRT-SIB. W przypadku 2,7% frakcji stwierdzono przekroczenie wyznaczonego progu tolerancji. Dalsza analiza pozwoliła stwierdzić, że frakcje te wyróżniała względnie duża różnica w wypełnieniu jelita cienkiego oraz zmiana SSD. Na bazie opisanych wczesnych doświadczeń klinicznych badacze ocenili, że zintegrowana w systemie Halcyon weryfikacja transit-EPID stanowi wiarygodne i wygodne narzędzie do wykrywania zmian anatomicznych pacjenta oraz ruchu narządów wewnętrznych [50].

Podsumowanie

Zastosowanie EPID w kontroli *in vivo* realizacji radioterapii daje użytkownikom szeroki wachlarz możliwości: począwszy od oceny

powtarzalności realizacji leczenia, bazującej wyłącznie na analizie porównawczej obrazów zebranych dla bieżącej frakcji z obrazami zebranymi dla frakcji referencyjnej, na rekonstrukcji 3D rozkładu dawki i analizie DVH skończywszy. Dla każdej z wybranych metod analizy dostępne są na rynku rozwiązania komercyjne, co, dzięki uproszczeniu procesu implementacji, może pozytywnie wpłynąć na rozpowszechnienie zastosowania EPID w kontroli jakości radioterapii. Niezależnie od złożoności wybranej metody, EPID jest oceniane przez badaczy z ośrodków na całym świecie jako przydatne i wiarygodne narzędzie umożliwiające prowadzenie indywidualnej kontroli jakości napromieniania pacjentów podczas całego procesu radioterapii. Przedstawione w powyższym przeglądzie przykłady zastosowania obrazów transit-EPID dowodzą, że opracowanie klinicznie użytecznego schematu wykorzystania tej techniki nie musi się wiązać z nakładami finansowymi, nadmiernym obciążeniem personelu dodatkową pracą, a przede wszystkim nie obciąża pacjenta dodatkową dawką promieniowania. Dysponując jednak odpowiednimi środkami finansowymi lub zasobami ludzkimi, można czerpać w pełni z bogactwa danych dostarczanych przez zbierane przez kasetę portalową obrazy. 

Piśmiennictwo

1. V. N. Hansen et al.: *The application of transit dosimetry to precision radiotherapy*, The International Journal of Medical Physics and Research, 23(5), 1996, 713-721.
2. M. Kroonwijk et al.: *In vivo dosimetry for prostate cancer patients using an electronic portal imaging device (EPID); demonstration of internal organ motion*, Radiotherapy and Oncology, 49(2), 1998, 125-132.
3. K. Pasma et al.: *Transit dosimetry with an electronic portal imaging device (EPID) for 115 prostate cancer patients*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 45(5), 1999, 1297-1303.
4. S. Nijsten et al.: *Routine individualized patient dosimetry using electronic portal imaging devices*, Radiotherapy and Oncology, 83(1), 2007, 65-75.
5. A. Fidanzio et al.: *Breast in vivo dosimetry by EPID*, Journal of Applied Clinical Medical Physics, 11(4), 2010, 249-262.
6. A. Mans et al.: *Catching errors with in vivo EPID dosimetry*, The International Journal of Medical Physics Research and Practice, 37(6), 2010, 2638-2644.
7. S. Cilla et al.: *Initial clinical experience with EPID-based in-vivo dosimetry for VMAT treatments of head and neck tumors*, Physica Medica European Journal of Medical Physics, 32(1), 2016, 52-58.
8. A. Fidanzio et al.: *Quasi real time in vivo dosimetry for VMAT*, International Journal of Medical Physics Research and Practice, 41(6), 2014, 062103.
9. M.D. Falco et al.: *A feasibility study for in-vivo dosimetry procedure in clinical practice*, Technology in Cancer Research & Treatment, 17, 2018, 1533033818779201.
10. A. Piermattei et al.: *A validation study of a dedicated software for an automated in vivo dosimetry control in radiotherapy*, Medical and Biological Engineering & Computing, 56(10), 2018, 1939-1947.
11. S. Cilla et al.: *EPID-based in vivo dose verification for lung stereotactic treatments delivered with multiple breath-hold segmented volumetric modulated arc therapy*, Journal of Applied Clinical Medical Physics, 20(3), 2019, 37-44.
12. R. Consorti et al.: *EPID-based in vivo dosimetry for stereotactic body radiotherapy of non-small cell lung tumors. Initial clinical*



- experience, *Physica Medica European Journal of Medical Physics*, 42, 2017, 157-161.
13. I. Olaciregui-Ruiz et al.: *Automatic in-vivo portal dosimetry of all treatments*, *Physics in Medicine and Biology*, 58(22), 2013, 8253-8264.
 14. B.J. Mijnheer et al.: *Overview of 3-year experience with large-scale electronic portal imaging device – based 3-dimensional transit dosimetry*, *Practical Radiation Oncology*, 5(6), 2015, e679-687.
 15. R.A. Rozendaal: *Impact of daily anatomical changes on EPID-based in vivo dosimetry of VMAT treatments of head-and-neck cancer*, *Radiotherapy and Oncology*, 116(1), 2015, 70-74.
 16. B. Mijnheer et al.: *New developments in EPID-based 3D dosimetry in the Netherlands Cancer Institute*, *Journal of Physics: Conference Series*, 847, 2017, 012033.
 17. R.A. Rozendaal et al.: *In vivo portal dosimetry for head-and-neck VMAT and lung IMRT: linking γ -analysis with differences in dose-volume histograms of the PTV*, *Radiotherapy and Oncology*, 112(3), 2014, 396-401.
 18. M. Wendling et al.: *In aqua vivo EPID dosimetry*, *The International Journal of Medical Physics Research and Practice*, 39(1), 2012, 367-377.
 19. E. Van Uytven et al.: *Validation of a method for in vivo 3D dose reconstruction for IMRT and VMAT treatments using on-treatment EPID images and a model-based forward-calculation algorithm*, *The International Journal of Medical Physics Research and Practice*, 42(12), 2015, 6945-6954.
 20. P.M. McCowan et al.: *Clinical Implementation of a model-based in vivo dose verification system for stereotactic body radiation therapy – volumetric modulated arc therapy treatments using electronic portal imaging device*, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 97(5), 2017, 1077-1084.
 21. K. Chytky-Praznik et al.: *Model-based prediction of portal dose images during patient treatment*, *The International Journal of Medical Physics Research and Practice*, 40(3), 2013, 031713.
 22. H. Woodruff, *First experience with real-time EPID based delivery verification during IMRT and VMAT sessions*, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 93(3), 2015, 516-522.
 23. T. Fuangrod et al.: *Simulation of clinical relevance errors detected by real-time EPID-based patient verification system*, *Radiotherapy and Oncology*, 2016, 167.
 24. T. Fuangrod et al.: *A method for evaluating treatment quality using in vivo EPID dosimetry and statistical process control in radiation therapy*, *International Journal of Health Care Quality Assurance*, 30(2), 2017, 90-102.
 25. T. Fuangrod et al.: *Investigation of a real-time EPID-based patient dose monitoring safety system using site-specific control limits*, *Radiotherapy and Oncology*, 11(1), 2016, 106.
 26. S.L. Berry et al.: *Implementation of EPID transit dosimetry based on a through-air dosimetry algorithm*, *The International Journal of Medical Physics Research and Practice*, 39(1), 2012, 87-98.
 27. M.A. Najem et al.: *in-vivo EPID dosimetry for IMRT and VMAT based on through-air predicted portal dose algorithm*, *Physica Medica European Journal of Medical Physics*, 52, 2018, 143-153.
 28. S. Deshpande et al.: *A simple model for transit dosimetry based on a water equivalent EPID*, *The International Journal of Medical Physics Research and Practice*, 45(3), 2018, 1266-1275.
 29. C. Bojcheko et al.: *Quantifying the performance of in vivo portal dosimetry in detecting four types of treatment parameter variations*, *Med Phys.*, 42(12), 2015, 6912-6918.
 30. J. Zhu et al.: *Fast 3D dosimetric verifications based on an electronic portal imaging device using a GPU calculation engine*, *Radiation Oncology*, 10(1), 2015, DOI:10.1186/s13014-015-0387-7.
 31. Y. Li et al.: *Investigating the effectiveness of monitoring relevant variations during IMRT and VMAT treatments by EPID-based 3D in vivo verification performed using planning CTs*, *PLOS ONE*, 14(6), 2019, e0218803.
 32. T. Baek et al.: *Feasibility study of patient specific quality assurance using transit dosimetry based on measurement with an electronic portal imaging device*, *Progress in Medical Physics*, 28(2), 2017, 54.
 33. J. Li et al.: *Setup in a clinical workflow and impact on radiotherapy routine of an in vivo dosimetry procedure with an electronic portal imaging device*, *PLOS ONE*, 13(2), 2018, e0192686.
 34. S. Kang et al.: *Evaluation of interfraction setup variations for post-mastectomy radiation therapy using EPID-based in vivo dosimetry*, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(10), 2019, 43-52.
 35. N. Delaby et al.: *Validation of a transit EPID device for a clinical use: application to iViewDose (Elekta)*, *Physica Medica European Journal of Medical Physics*, 2017.
 36. I. Olaciregui-Ruiz et al.: *Transit and non-transit 3D EPID dosimetry versus detector arrays for patient specific QA*, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(6), 2019, 79-90.
 37. M. Held et al.: *Commissioning and Evaluation of Electronic Portal Imaging Device – based In Vivo Dosimetry Software*, *Cureus Journal of Medical Science*, 10(2), 2018, e2139.
 38. K. Ricketts et al.: *Implementation and evaluation of a transit dosimetry system for treatment verification*, *Physica Medica European Journal of Medical Physics*, 32(5), 2016, 671-680.
 39. K. Ricketts et al.: *Clinical experience and evaluation of patient treatment verification with a transit dosimeter*, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 95(5), 2016, 1513-1519.
 40. S. Celi et al.: *EPID based in vivo dosimetry system, clinical experience and results*, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(3), 2016, 262-276.
 41. M. Esposito et al.: *Characterization of EPID software for VMAT transit dosimetry*, *Australian Physical and Engineering Sciences in Medicine*, 41(4), 2018, 1021-1027.
 42. W.H. Nailon et al.: *EPID-based in vivo dosimetry using Dosimetry Check: Overview and clinical experience in a 5-yr study including breast, lung, prostate and head and neck cancer patients*, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(1), 2019, 6-16.
 43. M. Kruszyna-Mochalska et al.: *EPID-based daily verification of reproducibility of patients irradiation with IMRT plans*, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 23(5), 2018, 309-314.
 44. O. Piron et al.: *Using 2D Relative Gamma Analysis from EPID image as a predictor of plan deterioration due to anatomical changes*, *The International Journal of Medical Physics Research and Practice*, 2015.
 45. O. Piron et al.: *Establishing action threshold for change in patient anatomy using EPID gamma analysis and PTV coverage for head and neck radiotherapy department*, *The International Journal of Medical Physics Research and Practice*, 2018, DOI: 10.1002/mp.13045.
 46. A. Klimas et al.: *EPID – a useful interfraction QC tool*, *Polish Journal of Medical Physics and Engineering*, 25(4), 2019, 221-228.
 47. A.H. Zhuang et al.: *Sensitivity study of an automated system for daily patient QA using EPID exit dose images*, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 19(3), 2018, 114-124.
 48. 48 X. Ray et al.: *Evaluating the sensitivity of Halcyon's automatic transit image acquisition for treatment error detection: A phantom study using static IMRT*, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(11), 2019, 131-143.
 49. P. Jin et al.: *Quantitative evaluation of transmission EPID daily imaging on a Halcyon linac*, *Journal of Physics: Conference Series*, 1305(1), 2019, 012064.
 50. H. Kim et al.: *Early clinical experience with Varian Halcyon V2 linear accelerator: Dual-isocenter IMRT planning and delivery with portal dosimetry for gynecological cancer treatments*, *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(11), 2019, 111-120.