

OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIS EN PACIENTES DE RADIOTERAPIA DURANTE IGRT BASADA EN 4D-CBCT

Alfonso, R.¹, García, F.², Castillo, D.¹, Ascensión, Y.¹, Argota, R.² y Linares, H.¹

¹ Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas,

² Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

RESUMEN

El empleo de sistemas tomográficos basados en haces cónicos de fotones de kilovoltaje (kV-CBCT) para verificar la exactitud del posicionamiento de los pacientes en tratamientos de radioterapia externa se ha expandido en los últimos años, con el aumento de la disponibilidad de aceleradores lineales con sistemas para administrar radioterapia guiada por imágenes (IGRT) basada en sistemas de kV-CBCT, incorporados en el propio gantry del equipo. Diversos estudios han evaluado las dosis colaterales recibidas por los pacientes empleando estos sistemas de posicionamiento durante un tratamiento de radioterapia (RT). Recientemente la firma Elekta ha desarrollado una solución para manejar los efectos de los movimientos respiratorios y reducir los márgenes internos que afectan el volumen blanco de planificación (Symmetry™), la cual se basa en la adquisición de estudios tomográficos dinámicos (4D-CBCT), posibilitando estimar la posición temporal promedio del blanco en cada tratamiento, sin necesidad de emplear métodos de gatillado o "tracking". Estos estudios 4D requieren sin embargo una mayor cantidad de imágenes por ángulo de gantry, lo cual potencialmente implica una mayor dosis administrada a los pacientes, aparte de la dosis propiamente del haz de tratamiento. En el presente estudio se ha investigado una metodología para evaluar los índices de dosis en 4D-CBCT (4D-CBDI), empleando instrumentación dosimétrica y maniqués como los que suelen disponerse en departamentos de radioterapia. Se comparan las dosis recibidas con diferentes técnicas, empleando como criterios de mérito la calidad de imágenes y la exactitud geométrica global alcanzada en el posicionamiento y en los márgenes internos. Los resultados demuestran que es posible reducir la dosis administrada a los pacientes en los estudios de CBCT estáticos y dinámicos, sin afectar significativamente los objetivos de los mismos en términos de exactitud geométrica.

1. INTRODUCCIÓN

En la Radioterapia Externa con haces de megavoltaje (aceleradores lineales o unidades de Co-60), los avances tecnológicos han posibilitado la transición de la Radioterapia Bidimensional (2-DRT) a la Radioterapia Conformada Tridimensional (3-DCRT) y a la Radioterapia altamente conformada con Intensidad Modulada (IMRT) [1].

Así mismo, desarrollos tecnológicos posteriores han permitido remplazar los métodos tradicionales de verificación del posicionamiento del paciente, basados en imágenes radiográficas tomadas con el haz terapéutico y analizadas después del tratamiento ("off-line"), por sistemas de imágenes portales digitales y más recientemente por imágenes tomográficas con haz en cono (CBCT) de alta resolución que permiten estrategias de corrección inmediata del posicionamiento ("on-line") [2]. Mientras que la verificación del tratamiento en la 2DRT se puede aplicar con equipamiento sencillo, la administración de IMRT con métodos de posicionamiento basados en imágenes de alta calidad (IGRT), requieren equipos de alta complejidad tecnológica y un mayor entrenamiento del personal. La

¹ E-mail del Autor: rodocub@yahoo.com

capacidad que ofrecen los sistemas avanzados de IGRT para considerar en el proceso radioterápico el movimiento de los órganos y blancos a irradiar (4D-CRT) permite una potencial reducción del volumen de tejido sano a irradiar [3].

El empleo de sistemas tomográficos basados en haces cónicos de fotones de kilovoltaje (kV-CBCT), montados en la misma báscula del brazo del acelerador lineal, permite verificar con mayor fidelidad y comodidad la exactitud del posicionamiento del paciente en tratamientos de radioterapia externa [4], considerando incluso eventuales desplazamientos de órganos y estructuras internas, respecto a las marcas externas empleadas tradicionalmente para la colocación del paciente. La calidad de las imágenes de CBCT puede mejorarse incrementando el número de proyecciones y la intensidad de las exposiciones de rayos X adquiridas (expresada en mAs). Este procedimiento se ha comenzado a emplear para crear estudios tomográficos dinámicos (4D-CBCT), que permiten evaluar los movimientos de órganos y tejidos durante el proceso de IGRT, permitiendo corregir los márgenes internos alrededor de los volúmenes blancos de planificación (CTV) [5] y eventualmente emplear esta información para correcciones de la posición de los haces terapéuticos de forma dinámica [6]. Sin embargo, las legislaciones nacionales para exposiciones de pacientes a radiaciones ionizantes con fines diagnósticos exigen que las dosis sean optimizadas a los valores más bajos que sean razonablemente alcanzables (principio "ALARA"). En el caso de Radioterapia Externa, las dosis recibidas por los pacientes durante estos estudios por imágenes, aunque son mucho menores que las que normalmente se prescriben a los CTV, pueden llegar a ser significativas para los tejidos y órganos sanos, sobre todo cuando se emplean regímenes "on-line", con imágenes de CBCT diarias. En tales casos los criterios de optimización son más complejos, pues por una parte, el uso de la IGRT en régimen "on-line" potencialmente permite reducir el volumen de tejido sano subyacente alrededor del CTV, que es irradiado a altas dosis, disminuyendo así la probabilidad de ocurrencia de efectos no estocásticos en dichos órganos, mientras que por otra parte, se aumenta el exceso de riesgo a efectos estocásticos (como inducción de neoplasias secundarias), debido al incremento de órganos y tejidos expuestos a dosis bajas, pero que emplean campos de dimensiones mucho mayores que las de los haces terapéuticos.

Varios autores han reportado dosis medidas en maniqués plásticos cilíndricos que pueden llegar hasta 100 mGy en un escaneo simple [7, 8]. *Ding y col.* han explorado métodos para reducir las dosis debidas a estudios de kV-CBCT en pacientes expuestos a tratamientos radioterápicos [9], concluyendo que las dosis pueden minimizarse optimizando varios parámetros del estudio, tales como la longitud de escaneo, las técnicas de exposición (kV, mAs, ms, filtrado del haz), el rango de rotación del haz de rayos X (ángulo de gantry) y el uso de cobertura parcial o total del cono del haz según lo permita la dimensión de la región escaneada.

Aunque las normativas internacionales de seguridad radiológica en la práctica del radiodiagnóstico [10, 11] definen los niveles de referencia para la tomografía computada convencional con haz estrecho (TC) en términos del índice de kerma en aire de TC ponderado ($CTDI_w$), para la CBCT este parámetro no parece práctico, teniendo en cuenta que en esta modalidad no se usan técnicas secuenciales de haces en "abanico" ("fan-beam"). *Amer y col.* han definido un parámetro similar al $CTDI_w$ para fines comparativos en estudios dosimétricos con CBCT, que refleja la variación de la deposición de dosis en profundidad, ponderando los aportes de la dosis periférica (P) y central (C), medidas en un maniqué estándar para CTDI [7]. Este parámetro, denominado "índice de kerma en aire para tomografía con haz en cono", o $CBDI_w$, se obtiene como:

$$CBDI_w = \frac{1}{3}CBDI_c + \frac{2}{3}CBDI_p \quad (1)$$

Donde:

$CBDI_c$ y $CBDI_p$ son los valores de índices de kerma en aire medidos en el centro y la periferia del maniquí cilíndrico, respectivamente.

Aunque estos parámetros ofrecen métricas de dosis para fines comparativos entre diferentes equipos y protocolos de adquisición de imágenes, las dosis reportadas por ellos deben manejarse con gran precaución, dado que los maniquíes empleados para definirlos difieren significativamente en composición y forma de los pacientes reales, como demuestran algunos estudios realizados en maniquíes antropomórficos [12, 13].

Sin embargo, en la mayoría de los servicios de radioterapia típicos no se dispone de cámaras de ionización ni maniquíes diseñados expresamente para la medida de $CTDI_w$ o $CBDI_w$. En un trabajo [14] previo los autores proponen adaptar la metodología propuesta por un grupo de trabajo de la Asociación Americana de Físicos en Medicina para evaluar la dosis en estudios de CBCT estáticos empleando instrumentación para dosimetría de radioterapia [15], que permita optimizar las técnicas de adquisición de imágenes tomográficas. En el presente trabajo se propone una metodología para optimizar las dosis por estudios de CBCT dinámicos (4D-CBCT), basadas en indicadores de calidad enfocados al objetivo principal de la IGRT: asegurar la exactitud y reproducibilidad de posicionamiento del paciente.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Sistema CBCT

Para la verificación del posicionamiento del paciente se emplea el sistema de kV-CBCT, denominado "*X-ray Volumetric Imager*" o simplemente XVI (Elekta Oncology Systems, Crawley, UK). Este sistema utiliza un haz cónico de rayos X de kilovoltaje, que permite escanear un gran volumen del paciente. El sistema de CBCT se encuentra montado en el mismo gantry que el cabezal del acelerador lineal y el sistema de imágenes portales electrónicas (EPID). El XVI puede funcionar en varios modos de adquisición:

Radiografía digital estática (*PlanarViewTM*): Con el gantry en modo fijo, se adquiere una imagen digital plana estática.

Fluoroscopia digital (*MotionViewTM*): Con el gantry en modo fijo o rotatorio, se adquiere una secuencia de imágenes digitales planas durante un tiempo dado. Esta secuencia de imágenes puede mostrar el movimiento de las estructuras anatómicas incluidas en el campo visual del panel detector (FOV).

Tomografía volumétrica estática (*VolumeViewTM*): Con el gantry en modo rotatorio, se adquiere una secuencia de imágenes digitales planas durante un arco dado. Para FOV pequeños se pueden emplear rotaciones de 200°. Para FOV medios o grandes se requieren rotaciones de 360°. La obtención de un estudio volumétrico de 360° implica adquirir aproximadamente 650 imágenes planas, las que son empleadas para reconstruir el CBCT 3D de la región analizada. Este estudio se emplea posteriormente para producir reconstrucciones

en múltiples planos (axial, coronal y sagital) que son co-registradas con las imágenes del TC de planificación, para determinar los desplazamientos eventuales del paciente respecto a la posición de referencia.

Tomografía volumétrica dinámica (*4D VolumeViewTM* o *SymmetryTM*): Con el gantry en modo rotatorio a una velocidad reducida, se adquieren varias secuencias de imágenes digitales planas durante un arco dado, sincronizadas en relación al ciclo respiratorio del paciente. Esto permite visualizar en modo 3D las diferentes fases del ciclo respiratorio. Este modo emplea rotaciones de 200° en las cuales se adquiere un promedio de 1400 imágenes planas.

El modo más empleado en la clínica para la verificación del posicionamiento del paciente es la tomografía volumétrica estática (CBCT), ya que ofrece una información más detallada y precisa de los órganos y tejidos en la región de interés.

En los casos donde el blanco (CTV) se ubica en regiones con movimientos internos (tórax, abdomen), se recomienda emplear para el posicionamiento el modo *SymmetryTM* (4D-CBCT), ya que permite co-relacionar cada fase de la imagen 4D con la imagen de referencia. En este caso es importante seleccionar adecuadamente la fase respiratoria en que fue adquirida la imagen de referencia.

El manual de usuario del XVI de Elekta [16] reporta mediciones del $CTDI_w$ para estudios dinámicos en modo *SymmetryTM* del CBCT XVI empleando 2 tipos de maniqués cilíndricos de 32 cm de diámetro, uno de la longitud típica empleada en los TC convencionales ($L = 15$ cm) y otro extendido para dosimetría de CBCT ($L = 40$ cm). Para el maniqué de $L = 15$ cm, el $CTDI_w = 13.7$ mGy, mientras que para el de $L = 40$ cm, el $CTDI_w = 15.5$ mGy. Como se puede apreciar, el incremento de la longitud del maniqué sólo implica un aumento del $CTDI_w$ de alrededor de 13%, lo que está asociado a que la longitud del FOV en este estudio (26 cm) es mayor que la del maniqué estándar empleado para las mediciones de estos índices.

2.2. Determinación del índice de dosis en CBCT

2.2.1. Medición de la Capa Hemirreductora de los haces de CBCT.

Para la medición de la dosis se emplearon dos cámaras de ionización cilíndrica tipo *Semiflex*, modelo PTW31010, con volumen sensible de 0.125 cm³, que dispone de factores de calibración en términos de kerma en aire (N_K) para un rango de calidades entre 100 y 150 kV. Para la determinación de la calidad de los haces de rayos X del sistema XVI, expresada en términos de Capa Hemirreductora (HVL), se conformó un arreglo de medición con el haz de rayos X en orientación horizontal, empleando una cámara de ionización tipo *Farmer*, modelo PTW 30013, colocada en el seno de aire, a 120 cm de distancia del foco de rayos X. Las irradiaciones fueron realizadas en modo *MotionViewTM*, controlando las exposiciones en función del número cuadros ("*frames*") que conforman la imagen dinámica. Una segunda cámara tipo *Farmer* se empleó como monitora, para corregir por eventuales fluctuaciones de la intensidad del haz. Este método aseguró una adecuada reproducibilidad en las medidas para los diferentes espesores de aluminio. Se escogieron 3 calidades para evaluar el HVL, sin filtro adicional (F0), para tensiones del tubo de rayos X de 80, 100 y 120 kV.

2.2.2. Dosimetría de referencia en 4D-CBCT

Para la medición del $CBDI_w$ se empleó un maniquí cilíndrico modelo PTW IMRT Matrix Phantom T40026, constituido por un cilindro de plástico agua-equivalente tipo RW3, de 20 cm de diámetro y 20 cm de longitud, empleado fundamentalmente para verificaciones de planes de tratamiento de IMRT. Este maniquí permite ubicar cámaras de ionización tipo *Semiflex* en 25 orificios en una matriz de 2x2 cm, como se muestra en la Fig. 1

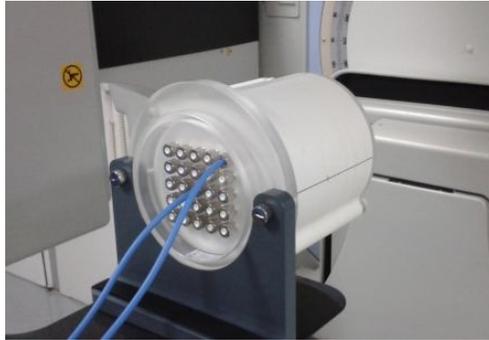


Figura 1. Maniquí *IMRT Matrix T40026* empleado para la medición del $CBDI_w$ con cámaras *semiflex* insertadas en el orificio central y periférico..

La determinación del $CBDI_C$ y el $CBDI_P$ se realizó a partir de las lecturas promediadas de las cámaras *Semiflex* ubicadas en el orificio central y periférico ($\overline{M}_C, \overline{M}_P$) respectivamente, empleando el formalismo dosimétrico del OIEA [17].

$$CBDI_{C/P} = \overline{M}_{C/P} N_{K,Q} k_{TP} \quad (2)$$

donde $N_{K,Q}$: representa el coeficiente de calibración de la cámara de ionización, para la calidad de referencia Q ; k_{TP} es el factor de corrección por la densidad del aire.

Se evaluaron los valores de $CBDI_w$ para las diferentes calidades analizadas, es decir, 80, 100 y 120 kV, como se muestran en las tabla 1. La técnica estándar establecida por el fabricante para los estudios dinámicos (*Symmetry*) emplean 120 kV con el filtro F0.

Tabla 1. Técnicas de *VolumeView™* dinámico (*Symmetry*) estudiadas

Técnica (dinámica)	kV	Filtro	Arco [grados]	Velocidad del Gantry [°/min]
<i>Symmetry 1</i> *	120	F0	180-20	50
<i>Symmetry 2</i>	100	F0	180-20	50
<i>Symmetry 3</i>	80	F0	180-20	50

* Técnica estándar

2.2.3. Criterios de optimización de la dosis

Es conocido que la reducción del kV va acompañada de una disminución de la calidad de las imágenes. Las configuraciones pre-establecidas por el fabricante parten del principio de optimización para lograr los resultados deseados con un mínimo de exposición al paciente. Sin embargo, a diferencia de los sistemas de imágenes digitales por rayos X con fines de

diagnóstico, donde la calidad de la imagen es esencial para el asegurar el objetivo del estudio, en el caso de los sistemas empleados con fines de IGRT, lo esencial es asegurar que las imágenes obtenidas permitan realizar las correcciones pertinentes en el posicionamiento del paciente con la exactitud deseada, generalmente empleando técnicas de co-registro automático de imágenes.

En este trabajo se han considerado dos aspectos esenciales al optimizar la dosis: el primero se relaciona con la calidad de la imagen como tal, mientras que el segundo se basa en la exactitud lograda en el posicionamiento del paciente o más específicamente, el blanco a irradiar.

2.2.4. Evaluación de la calidad de las imágenes

Para la evaluación de la calidad de las imágenes con los diferentes kV aplicados al modo volumétrico estático *VolumeView™* se empleó el maniquí CATPHAN®, con el que se analizaron los principales parámetros relevantes de las imágenes, tales como uniformidad, resolución de bajo contraste y resolución espacial (alto contraste), demostrándose la factibilidad de reducir dosis sin afectar apreciablemente la calidad de imágenes [14].

La evaluación de la calidad de las imágenes en modo 4D-CBCT, sin embargo, resulta más compleja, ya que se requiere simular el movimiento respiratorio del paciente, a la vez de disponer de dispositivos y métodos para analizar de forma objetiva los atributos de las imágenes. Para este fin se empleó un maniquí cuasi-antropomórfico que simula el tórax humano (ver Fig. 2), que cuenta además con un sistema motorizado para control de movimiento, permitiendo replicar ciclos respiratorios con diferentes patrones de amplitud y frecuencia; estas características facilitan realizar evaluaciones de la exactitud de los sistemas de TC 4D, incluidos los 4D- CBCT. El maniquí empleado dispone, como se muestra en la Fig. 2-a, de un inserto de construido de material pulmón-equivalente en el que se pueden colocar esferas de material músculo-equivalente, de 1, 2 ó 3 cm de diámetro, simulando un pequeño tumor móvil en el pulmón. También cuenta con otro inserto para medir calidad de reconstrucciones 4D en modos dinámicos (Fig. 2-b).

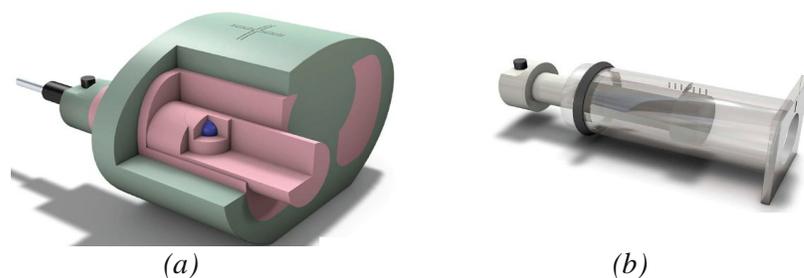


Figura 2. Maniquí CIRS008A® (*Dynamic Thorax Phantom*). (a) Corte que muestra inserto de material pulmón-equivalente con "tumor" esférico de densidad músculo-equivalente ("*IMAGING INSERT Model 008A-14*"). (b) Inserto para evaluación de calidad de imagen de TC en modo 4D ("*4D CT QA INSERT Model 008A-012*").

Para la cuantificación de eventual degradación de la calidad de las reconstrucciones 4D en modo *Symmetry* al reducir la exposición (técnicas de la tabla 1) se consideraron tres criterios: la distorsión geométrica del blanco esférico y la exactitud al determinar el desplazamiento del blanco móvil de la Fig. 2-a; además, se evalúa la eventual degradación de la resolución

espacial a partir de la capacidad de detección del patrón de pines metálicos del inserto 4D CT QA de la Fig. 2-b.

2.2.5. Evaluación de la exactitud de reposicionamiento

El sistema XVI cuenta con herramientas para el co-registro manual o automático de las imágenes de CBCT con las imágenes de referencia, reportando los errores en posicionamiento y las consecuentes correcciones que deben aplicarse a la mesa de tratamiento. En la rutina clínica el método de co-registro más empleado por los operarios es el automático.

Para evaluar el impacto de las técnicas con reducción de dosis en la exactitud del sistema automático de re-posicionamiento del XVI en modo *Symmetry*, se empleó el maniquí CIRS008A en régimen dinámico. Se aplicó un desplazamiento conocido al colocar el maniquí, de 10 mm en los 3 ejes (vertical, longitudinal y lateral), respecto a la posición de referencia del isocentro en el CT de planificación (centro geométrico del blanco esférico de 3 cm de diámetro). En el modo *Symmetry*, se tomó como referencia el juego de imágenes correspondiente a la fase de respiración media, es decir, cuando el "tumor" se encuentra en la posición central de su recorrido. Esto puede lograrse tanto con un TC 4D, pero en nuestro caso realizamos una adquisición de imágenes en el TC de planificación con el maniquí en modo estático y el tumor en la posición central. En el sistema XVI se seleccionó la corrección tipo "*Mask (Mean if 4D)*" que implica tomar para el co-registro el conjunto de imágenes del 4D-CBCT correspondientes a la fase respiratoria media temporal (*time-weighted mid-position*). Se realizó entonces el registro de las imágenes empleando el método "dual" del *Symmetry*, que combina el algoritmo "*chamfer matching*" [18] con el basado en una máscara, que en este estudio se definió a partir del contorno del tumor esférico de 3 cm, expandido 0.5 cm. Se establecieron límites para el primer método, de 2 mm en todas las direcciones.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Determinación del índice de dosis en CBCT

Los valores de HVL determinados se emplearon para obtener por interpolación los coeficiente de calibración de las cámara de ionización empleadas en la medición de $CBDI_C$, $CBDI_P$ y consecuentemente el $CBDI_W$, cuyos resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. HVL e índices de kerma en aire medidos en maniquí *IMRT Matrix T40026*

Técnica	kV	HVL _{medido} [mm Al]	$CBDI_C$ [mGy]	$CBDI_P$ [mGy]	$CBDI_W$ [mGy]
<i>Symmetry 1</i>	120	7.1	15,88	21,6	19,7
<i>Symmetry 2</i>	100	6.3	8,93	10,4	9,9
<i>Symmetry 3</i>	80	5.1	4,14	3,6	3,8

Como era de esperar, ocurre una disminución aproximadamente cuadrática de la dosis al reducir la calidad del haz (kV); de esta manera, con la técnica *Symmetry* con 80 kV se puede disminuir la dosis a un 20% del valor para la técnica estándar (120 kV).

3.2. Evaluación de la calidad de las imágenes

La resolución espacial se cuantificó a partir del número de pines observados en el inserto 4D CT QA de la Fig. 2-b. La distorsión espacial se evaluó mediante las discrepancias entre el diámetro real del blanco esférico móvil de la Fig. 2-a y el medido en las imágenes tomográficas reconstruidas por *Symmetry* (axiales, coronales y sagitales), con el maniquí CIRS008A® "respirando" con oscilaciones en forma de aleta de tiburón, un período de 6 segundos y desplazamientos de ± 10 mm en la dirección antero-posterior (AP) y de ± 5 mm en las direcciones derecha-izquierda (DI) e inferior-superior (IS) del maniquí. Este mismo patrón de respiración se empleó para evaluar la exactitud en la determinación de los desplazamientos del tumor en las tres direcciones de movimiento, así como para calcular los errores de reposicionamiento automático. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Índices de calidad de imagen para la técnicas de *Symmetry*TM

Técnica	Resol. espacial [# líneas]	Distorsión geométrica AP / DI / IS [mm]	Exactitud de desplazamientos AP / DI / IS [mm]	Errores de reposicionamiento [mm]
<i>Symmetry 1</i>	4	-1.5 / -0.4 / -0.7	-0.9 / -0.4 / -0.8	0.9 / 1.6 / 0.3
<i>Symmetry 2</i>	4	-2.3 / -0.1 / -0.4	-0.9 / -0.5 / -1.0	0.3 / 1.9 / 0.1
<i>Symmetry 3</i>	3	-1.2 / -1.6 / -0.9	-1.1 / -0.4 / -0.7	0.6 / 1.5 / 0.7

Como se puede observar, la disminución de la dosis por reducción del kV no afecta ninguno de los parámetros de interés de las imágenes ni la exactitud del reposicionamiento.

4. CONCLUSIONES

El trabajo ha demostrado que es posible reducir significativamente la dosis colateral a que se exponen los pacientes tributarios de radioterapia en lesiones del tórax, donde se empleen técnicas de IGRT con 4D-CBCT; sin afectar de forma apreciable la calidad de las imágenes y, lo que es más relevante, sin perturbar la exactitud en el posicionamiento del paciente. Adicionalmente, se servicios con recursos financieros limitados, este método puede elevar la funcionalidad a largo plazo de los sistemas de CBCT.

5. REFERENCIAS

1. "Transition from 2-D Radiotherapy to 3-D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy", *IAEA-TECDOC No. 1588*, International Atomic Energy Agency, Vienna (2008).
2. Bissonnette J. P. et al., "Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: A report of the AAPM TG-179", *Med. Phys.*, **Vol. 39**, No. 4, pp. 1946-1963 (2012).

-
3. Keal, P. et al., "The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76", *Med. Phys.*, **Vol. 33, No. 10**, pp. 3874-3900 (2006).
 4. Jaffray D. A., et al., "A radiographic and tomographic imaging system integrated into a medical linear accelerator for localization of bone and soft-tissue targets". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*; **45**, pp. 773–89 (1999).
 5. Wolthaus, J. et al., "Comparison of different strategies to use Four-Dimensional Computed Tomography in Treatment Planning for lung cancer patients", *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **Vol. 70, No. 4**, pp. 1229–1238 (2008).
 6. Fast, M. F., "Dynamic tumor tracking using the Elekta Agility MLC", *Med. Phys.*, **Vol. 41, No. 11**, pp. 1117191-5 (2014)
 7. Amer A. et al., "Imaging doses from the Elekta Synergy X-ray cone beam CT system", *Br J Radiol.*, **80(954)**, pp. 476–82 (2007).
 8. Song W.Y. Kamath S., Ozawa S., et al., "A dose comparison study between XVI and OBI CBCT systems", *Med Phys.*, **35 (2)**, pp. 480–86 (2008).
 9. Ding G. X. et al., "Reducing radiation exposure to patients from kV-CBCT imaging", *Radiotherapy and Oncology* **97**, pp. 585–592 (2010).
 10. "European Guidelines on Quality Criteria for Computed Tomography", **Report No. EUR 16262**, Brussels: EU (1999).
 11. "Applying radiation safety standards in diagnostic radiology and interventional procedures using X rays" *Safety Report Series No. 39*, International Atomic Energy Agency, Vienna (2006).
 12. Sawyer L.J. et al., "Estimation of organ and effective doses resulting from cone beam CT imaging for radiotherapy treatment planning", *Br J Radiol.*, **82(979)**, pp. 577–84 (2009).
 13. Hyer, D. E. et al., "An organ and effective dose study of XVI and OBI cone-beam CT systems", *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, **Vol. 11, No 2** (2010).
 14. Alfonso, R. et al. "Dosimetric Commissioning of a CBCT system for IGRT purposes", *Proceedings of the XV Workshop on Nuclear Physics and IX International Symposium on Nuclear and Related Techniques WONP-NURT'2015, Havana, Cuba*, pp. 19-23 (2015).
 15. Dixon, R.L. et al., "Comprehensive Methodology for the Evaluation of Radiation Dose in X-Ray Computed Tomography", *Report of AAPM Task Group 111: The Future of CT Dosimetry*, **AAPM pub.** (2010).
 16. "XVI R4.5: Instructions for Use", **Article number 1010070 02**, Elekta Limited (2009).
 17. "Dosimetry in diagnostic radiology: an international code of practice", *Technical Report Series No. 457*, International Atomic Energy Agency, Vienna (2007).
 18. Borgefors, G., "Hierarchical Chamfer Matching: A Parametric Edge Matching Algorithm", *IEEE Transactions on Pattern Anal Machine Intelligence*, **vol.10, no.6**, pp.849-865 (1988).