

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ СТЕРЕОТАКТИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Костюченко В.В.
Центр "Гамма-нож, Москва"

Окончание, начало в № 2(66) 2015 г.

5. Стереотактическое облучение тела

Успехи стереотактической хирургии (СРХ) внутричерепных мишеней подвигли несколько групп исследователей оценить возможность использования аналогичной стратегии лечения высокими разовыми дозами экстракраниальных опухолей в различных частях тела, отличных от нервной системы. Жёсткая фиксация головы в раме, предложенная Лекселлом, являлась ключевым принципом интракраниальной СРХ. Поэтому первые эксперименты в области стереотактической лучевой терапии тела (СЛТТ) следовали аналогичной парадигме: использование фиксирующей рамы и меток для локализации экстракраниальных мишеней. По мере развития и распространения внутриканьонных систем наведения по изображениям, использование рам стало историей. Тем не менее, множество пациентов было успешно пролечено по этим методикам и было показано, каких неплохих клинических результатов можно достичь при аккуратном подведении аблационной дозы излучения.

Солберг с коллегами выразили мнение [2], что хотя акроним SBRT широко используется для описания экстракраниального стереотактического облучения, более подходящим названием является стереотактическая аблационная лучевая терапия (stereotactic ablative radiotherapy – SAbR), предложенная Лу с сотр. [168], поскольку стереотаксис, позволяя минимально включать в область облучения здоро-

вые ткани, в большинстве случаев используется для облучения в режиме высоких доз за фракцию, т.е. если не для радиохирургии (РХ), то, как минимум, для гипофракционирования. При этих режимах различия в радиобиологических характеристиках патологических и нормальных тканей минимальны и можно считать, что всё, что попадает в область предписанной дозы, будет разрушено, т.е. будет произведена полная абляция. Видимо, это было одним из аргументов в пользу объединения под термином "радиохирургия" всех режимов фракционирования от 1 до 5 фракций в определении, принятом в 2006 г. Американской ассоциацией нейрохирургов (AANS), Конгрессом нейрохирургов (CNS), и Американским обществом терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO) [169], скептически воспринятое радиохирургическим сообществом. Мы разделяем этот скепсис – существующие термины РХ (1 фракция), гипофракционирование и ЛТ (фракционирование по 1,5–3 Гр/фр), достаточно точно разделяют существующие варианты лечения, и изменение этих терминов вносит только путаницу.

5.1. Стереотактическая рама для тела

Начиная с 1990 г., в госпитале Каролинска в Стокгольме начали развивать методологию СЛТТ, которая, в основном благодаря своей неинвазивной природе была одобрена многими клиницистами [170, 171]. Система состояла из фиксирующего бокса (immobilization box) со

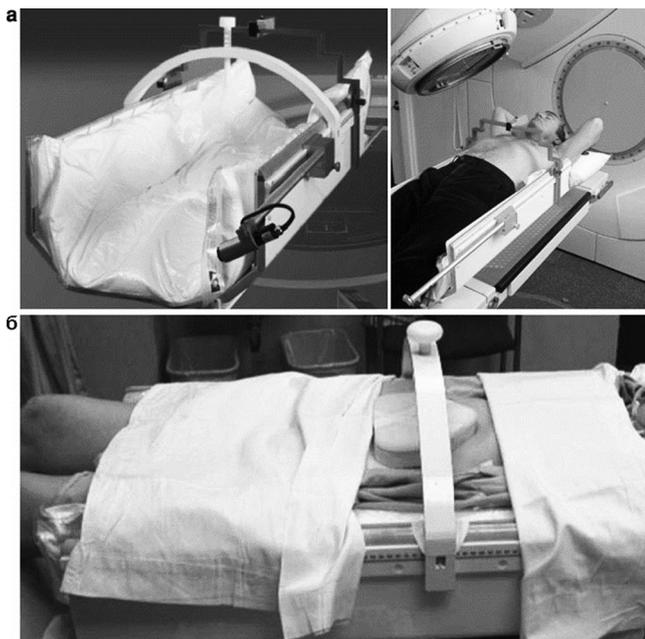


Рис. 21. а – стереотактическая рама тела Elekta Stereotactic Body Frame, основанная на конструкции Лакса (Lax) и Бломгрена (Blomgren) [170, 171]; б – способ абдоминальной компрессии, эффективно уменьшающий подвижность, обусловленную дыханием

встроенными КТ-маркерами (CT fiducials) и устройства сжатия груди для ограничения подвижности, связанной с дыханием (respiratory motion) (рис. 21). Точность наведения пучка была ограничена – 5–8 мм в 90 % укладок из-за большой сложности воспроизведения положения пациента внутри бокса на этапе получения изображений и перед сеансом облучения. Уникальным свойством этой рамы был механизм сжатия живота (абдоминальной компрессии), эффективно ограничивающий дыхательную подвижность [172] (рис. 21б). Система была выпущена фирмой Elekta под названием Stereotactic Body Frame (SBF) – стереотактическая рама тела, и использовалась в ряде клиник [173–176]. В настоящее время выпуск SBF прекращён.

5.2. Опыт СРХ позвоночника

Методология проведения радиохирургии мишеней, расположенных вблизи позвоночника, была описан Хамильтоном (Hamilton) и Лулу (Lulu) в 1995 г. [177]. Система состояла из жёсткого ящика с углублением, имеющего поперечные размеры, позволяющие проводить КТ (рис. 22). Пациент располагался в ящике лёжа на животе. Под анестезией к одному или двум выступам позвонков (spinous processes) вблизи на-

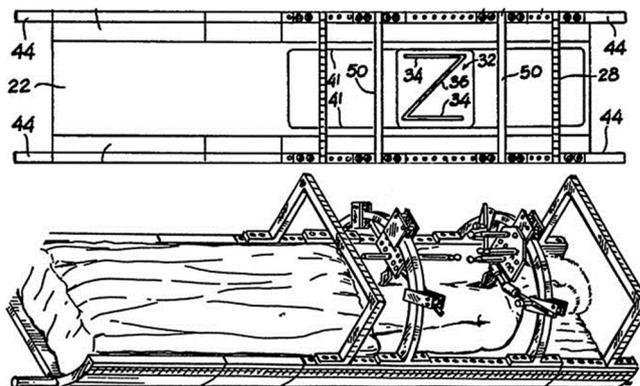


Рис. 22. Концепция спинальной радиохирургии «Аризона» (Arizona). Схема из патента, полученного в 1994 г. Хамильтоном (Hamilton) и Лулу (Lulu), со стандартными Z-образными метками для сопоставления с координатами томографии [177, 178]

меченной мишени прикреплялись маленькие скобки (clamps). Эти скобки неподвижно прикреплялись к полукруглым металлическим дугам, закреплённым на ящике. Стереотактическая система координат определялась относительно малоразмерного рентгено-непрозрачного шарика с использованием системы координат КТ-сканера. Томография, планирование и лечение выполнялись за один сеанс, в течение которого пациент оставался неподвижно зафиксированным. Авторы докладывали, что погрешность локализации мишени в худшем случае составляла 2,0 мм. Прототип системы был использован для лечения 9 пациентов [177, 178]. Подводимая доза по понятным причинам была консервативно низкой: 8–10 Гр, с таким дозовым распределением, что спинной мозг получил не более 3 Гр. Была попытка вывести эту систему на рынок под названием «Аризона» (Arizona), но она оказалась неудачной.

5.3. Другие подходы использования рамы в СЛТТ

В конце 1990-ых группа из DKFZ описала конструкцию и клиническое применение стереотактической рамы для облучения тела. Металлическая дуга с V-образными маркерами неподвижно прикреплялась к полноростовой столешнице из углеродного волокна, стандартным способом, задавая систему координат на КТ-изображениях [179]. Пациент прикреплялся к раме по всей длине туловища с помощью вакуумной подушки (vacuum pillow) или корсета из гипса (scotchcast). Средняя точность системы была определена как $\leq 3,6$ мм. Авторы рекомендовали

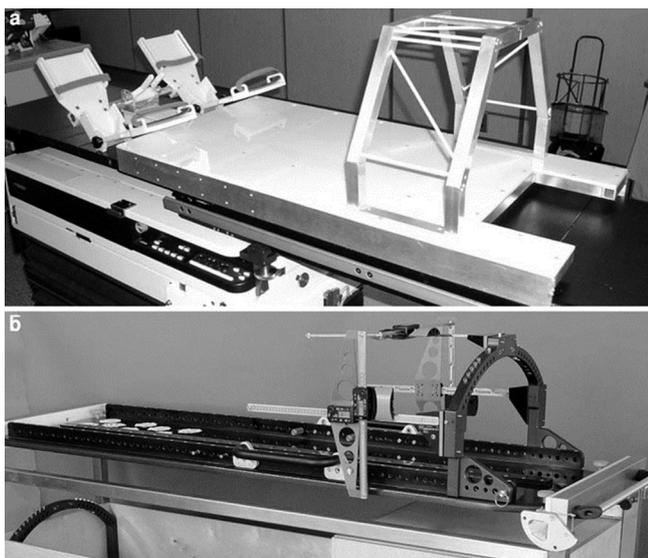


Рис. 23. а – одна из первых рам для тела, сконструированных группой из UCLA; б – коммерческая рама для тела Лейбингер (Leibinger), исходно сконструированная группой из Гейдельберга

повторять КТ непосредственно перед лечением, “... т.к. приемлемые результаты повторного позиционирования с первой попытки достигались менее чем у половины пациентов” [180]. Большей точности определения положения внечерепных мишеней можно было добиться дополнительной фиксацией головы. Затем использовали приспособление для сжатия живота, что достоверно уменьшало дыхательную подвижность. Система стала коммерческой (Leibinger, Freiburg) (рис. 23б) и прошла через ряд владельцев, прежде чем её продажи были прекращены.

6. СРХ и СЛТТ в эпоху наведения по изображениям

Мишени вне головы сложно фиксировать относительно неподвижной рамы. Поэтому сегодня необходимым условием для проведения экстракраниальной СРХ и СЛТТ является наведение по изображениям (image guidance). Так же, как и в случае рамы, используемой в СРХ, безрамные технологии исходно были разработаны для обычной хирургии. Первой работой в этом направлении была публикация Робертса с сотр. [181], в которой описывался метод совмещения данных КТ с операционным микроскопом для применения в нейрохирургии. Следующие исследователи усовершенствовали дан-

ный подход до такой степени, что безрамочная нейронавигация в настоящее время используется повсеместно [146, 182–184].

6.1. СЛТТ с рамочной фиксацией и вспомогательной визуализацией

Очевидные недостатки методов с жёсткой фиксацией подтолкнули первых пользователей СЛТТ к разработке методов верификации положения мишени на основе анализа изображений. Первым шагом было использование портальных снимков (portal imaging). Йенайс (Yenice) и Лавлок (Lovelock) с коллегами [185] описали СЛТТ с использованием рамы и ежедневным КТ, выполняемым непосредственно перед каждым облучением. Для улучшения воспроизводимости положения пациента сначала устанавливали в положении стоя, после чего рама и пациент опускались назад в горизонтальное положение. Авторы смогли продемонстрировать точность в 1 мм (1σ) в каждом направлении. Впоследствии ежедневное КТ было заменено использованием электронных портальных снимков с незначительной потерей точности [186].

Пытаясь найти способ лечения патологий позвоночника, группа из UCLA разработала и сконструировала в начале 1993 г. набор рам для тела, ранняя версия которых, никогда не использовавшаяся на практике, представлена на рис. 23а. Впоследствии Медин (Medin) с коллегами [187] предложили минимально инвазивную технологию, позволяющую подводить высокие разовые дозы к опухолям, расположенным вблизи позвоночника. Под местной анестезией три миниатюрные титановые метки навсегда фиксировались к остистому (processus spinalis) и поперечным (processus transversus) отросткам позвонка. Положение имплантированных меток определялось на бипланарных снимках, получаемых при проведении КТ для планирования. При проведении процедуры получения изображений использовалась локализационная коробка, стандартным способом задающая систему координат (рис. 24). Во время лечения бипланарные изображения получали повторно с помощью подвижного рентгеновского аппарата в каньоне. Имплантированные метки идентифицировали, а положение изоцентра вычисляли по соотношению между мишенью и имплантами, определённое во время первичного КТ. Таким образом, становилось возможным точное определение положения мишени в пространстве, несмотря на то, что:

1) пациент двигался после проведения КТ и

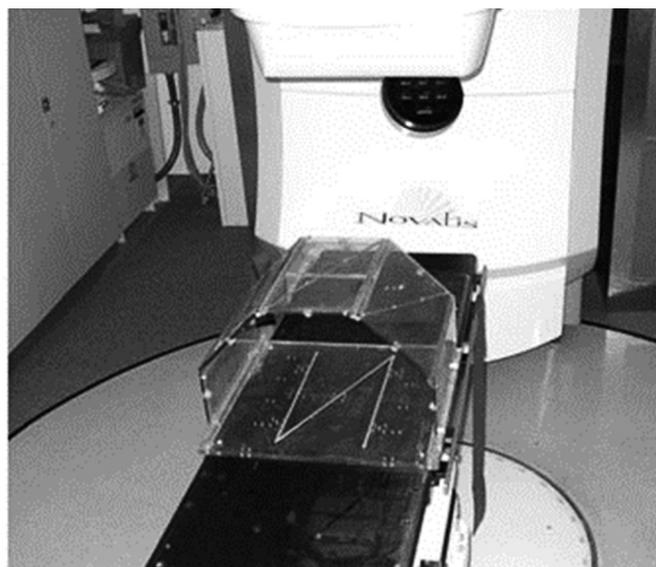
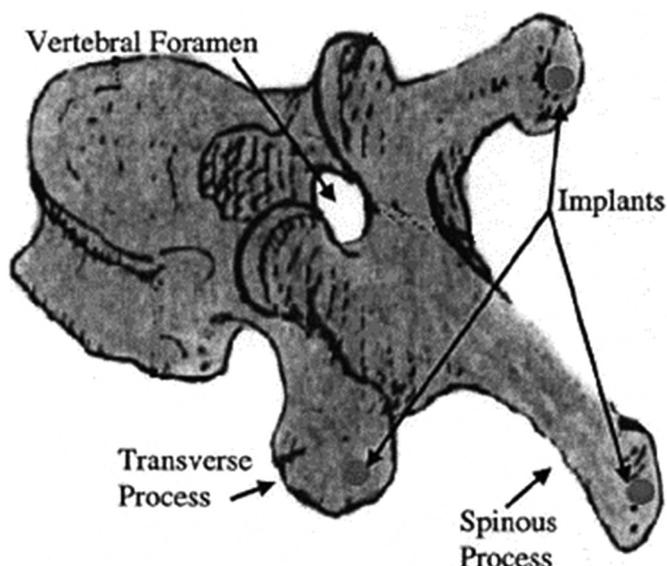


Рис. 24. Методика спинальной радиохирургии, описанная Медином (Medin) [187], объединяющая локализацию на основе рамы с наведением по изображениям передвижного рентгеновского аппарата

2) мишень нельзя увидеть непосредственно в комнате, где проводится облучение.

В экспериментах с фантомами, специально сконструированными для определения общей точности, наихудший наблюдаемый результат составил 1,17 мм. Коммерческая версия данной методологии рассматривалась фирмой “Радионикс”.

Две группы объединили КТ и ЛУЭ в одном каньоне для проведения СО внутри- и внечерепных мишеней. Система для спинальной РХ, представленная Шиу (Shiu) с сотр., совместила КТ в каньоне (in-room CT) с локализацией по меткам [188]. Пациента фиксировали в раме для всего тела и проводили КТ-исследование непосредственно перед лечением с помощью томографа, подкатываемого по рельсам. Авторы определили, что отклонение изоцентра от назначенной позиции при ежедневном КТ находилось в пределах 1 мм. Позже был разработан метод автоматической регистрации реконструированных рентгеновских снимков (digitally reconstructed radiographs, DRR), восстановленных с КТ, проводимого перед облучением, и реконструкций, полученных из КТ, использованных для планирования [190]. Ёматцу с коллегами [189] сообщил о лечении 8 пациентов с первичными и метастатическими опухолями мозга. Обездвиживание осуществлялось с помощью обычной маски для фиксации головы и слепком зубов (dental impression). Укладка осуществлялась выравниванием мишени по оси КТ, с обозначением ме-

таллическими шариками соответствующих осей и затем выравниванием этих шариков по лазерам ЛУЭ. Исследования на фантоме показали неопределённость укладки 1 мм. Впоследствии система получила широкое распространение для стереотактической локализации экстракраниальных опухолей [189, 191].

6.2. Стереофотограмметрический метод

Стереофотограмметрия (СФГ) (stereophotogrammetry) – это собирательный термин, применяемый к методикам трёхмерных измерений на основании двух или более пересекающихся двумерных изображений. Получая изображения как минимум с двух различных точек и измеряя одну и ту же мишень, определяют “направление взгляда” (line of sight). Если известно положение и направление “взгляда”, то линии пересекаются, давая положение каждой точки мишени. Использование техники СФГ для укладки пациента впервые описано в [191, 192]. Авторы использовали видео-стереофотограмметрию как средство оценки точности повторного позиционирования (repositioning), специально разработанного для облучения с держателем головы. Вскорости Бова с сотр. (Bova et al.) приспособили данную методику к РХ. Метод СФГ достаточно чувствителен, чтобы выявить отклонения в 0,5 мм в положении держателя головы.

В 1999 г. группа из Университета в Чикаго разработала видеосистему для позиционирования пациента [193]. В ней использованы две ПЗС камеры (CCD) для отображения в реальном времени разности изображений (subtraction images) для анализа смещения головы пациента. Авторы показали, что погрешность может быть значительно уменьшена (с $1\sigma=5-7$ мм до $1\sigma=1-3$ мм) при использовании системы для коррекции укладки. Позже интерес к оптическим системам возродился с появлением технологий, основанных на использовании оптической техники слежения за трёхмерными поверхностями в реальном времени (AlignRT, VisionRT Ltd., Лондон). Вначале клинический опыт был направлен на облучение молочной железы и только недавно система была адаптирована для краниальной СЛТ и для приложения СЛТТ в целом [41, 194]. Система обеспечивает точность, сравнимую с обычными методами СЛТТ. При этом укладку можно выполнить в течение нескольких секунд. Исследователи снабдили систему инфракрасной СФГ для экстракраниальных локализаций. В [195] описан метод, в котором отражающие в ИК-спектре сферы фиксировались на груди и/или животе пациента. Исследования на фантомах показали, что положение каждой отражающей сферы можно определить с точностью не хуже 0,3 мм, хотя локализация мишени на основе КТ вводит дополнительную погрешность порядка 3 мм при 95 %-ом доверительном интервале. В конечном счёте, работы по воспроизводимости маркеров и подвижности пациента привели авторов к заключению, что точность ИК-техники определения поверхности не соответствует требованиям СО.

Позже, работая с исследователями университета Айовы (University of Iowa) Бова с сотр. совместили свою ИК-систему навигации с наведением по ультразвуковым изображениям для определения положения опухолей, расположенных вблизи позвоночника [196]. Применение системы было ограничено опухолями мягких тканей, расположенных на задней поверхности позвоночного канала (dorsal aspect of spinal column). Патологии, включающие кости позвонка, наиболее частого расположения метастазов, не могли быть локализованы из-за естественных ограничений УЗИ. Впоследствии авторы описали лечение одного пациента с рецидивом метастаза плоскоклеточного рака на уровне T11. Доза 15 Гр была подведена по 80 %-ой изодозе. Позже Байёф (Bayouth) с сотр. [197] объединили ИК-систему со специально скон-

струированным ЛУЭ для обеспечения СО краниальных и экстракраниальных мишеней.

Аналогично Фусс с сотр. [198] использовали стереотактический ультразвук (BAT, Best Medical International Inc.) для мишеней в верхней части живота. Авторы описали преимущества визуализации подобных опухолей непосредственно на УЗ-изображениях при использовании структуры соседних сосудов, как основы для определения положения мишени. Метод был полезен для 98,5 % укладок, давая значительное улучшение по сравнению со стандартным УЗИ. Несмотря на это, использование УЗИ остаётся сложным для большинства мишеней, поэтому применение стереотактического ультразвука сегодня ограничено в основном раком простаты [199–201].

6.3. Ортогональная рентгеновская СФГ

Принцип СФГ можно легко перенести на непосредственную визуализацию анатомических структур с помощью рентгеновских снимков с точностью, необходимой для СО. Применение анализа СФГ рентгеновских изображений (известного как рентгеновская СФГ) было впервые описано Селвиком (Selvik) с сотр. [208–210].

Ширато (Shirato) и Шимитцу (Shimizu) в начале 2000-х [202–204] описали систему, состоящую из трёх смонтированных в каньоне рентгеновских трубок, используемых одновременно и для локализации, и для слежения за мишенью (tumor tracking). Использование трёх рентгеновских пар для получения изображений позволяло получать непрерывное трёхмерное изображение вне зависимости от положения гантри, которое могло перекрывать только одну пару в каждый момент времени. Непрерывное слежение обеспечивалось применением имплантированных золотых маркеров, каждый из которых распознавался автоматическим алгоритмом распознавания образов (pattern matching algorithm). Система получения изображений была синхронизована с ЛУЭ, обеспечивая расхождение между планируемой и фактической мишенью порядка 1 мм.

В настоящее время обе системы, и КН, и Новалис поставляют монтируемое в каньоне оборудование СФГ для сопровождения СРХ и СЛТТ. Так как оборудование для получения изображений смонтировано в помещении каньона, прицеливание можно выполнять без использования дополнительной “локализационной коробки” (localization box). CyberKnife (КН) имеет два смонтированных на потолке

рентгеновских устройства, направленных через тело пациента на два детектора из аморфного кремния, утопленных в пол каньона. Би-планарная система получения изображений создаёт возможность проведения СО внутричерепных патологий за одну или несколько фракций [205] без рамы [206], что являлось изначальным назначением КН. Однако система наведения по изображениям, встроенная в КН, делает возможным также СО экстракраниальных мишеней. Мёрфи (Murphy) с сотр. [207] описали модификацию КН для СО спинальных опухолей и опухолей других локализаций, расположенных вблизи жёсткой костной анатомии. Применение аппарата КН быстро растёт, и многие исследователи публикуют результаты лечения патологий позвоночника, лёгких, печени, поджелудочной железы и других областей, расположенных вне черепа.

В аппарат Новалис также включены стереоскопические рентгеновские компоненты для локализации внечерепных мишеней, дополненные ИК-элементом для упрощения укладки пациента и мониторинга его положения. В противоположность КН, рентгеновские пары состоят из двух вмонтированных в пол рентгеновских трубок и детекторов из аморфного кремния, вмонтированных в потолок. Каждая пара выставлена так, что изображение центрировано в изоцентре ЛУЭ и имеет размер в корональном направлении примерно 18 см вверх и вниз, и влево и вправо. Рентгеновская система определения положения может работать в двух режимах:

- ✓ совпадения имплантированных рентген-контрастных маркеров;
- ✓ автоматического совмещения (ко-регистрации) рентгеновских изображений и реконструированных изображений на основе итеративного алгоритма поиска границ (iterative edge matching algorithm).

Всесторонняя оценка точности прицеливания, обеспечиваемой этими устройствами и технологиями, дана в работе [211].

6.4. Локализация с наведением по объёму (Volume-Guided Localization)

В настоящее время метод СФГ начинает вытесняться размещаемыми в каньоне системами объёмного рентгеновского наведения – специализированными кВ и МВ томографами с коническими пучками (cone-beam СТ, конКТ). КонКТ широко используются для планирования пациентов в СРТ и СЛТТ [212–216, 178]. Опишем начальный опыт применения этих систем.

Две группы из Германии успешно внедрили кВ-конКТ в интракраниальной РХ и экстракраниальной СЛТТ. Бода-Хеггеманн (Boda-Heggemann) с сотр. использовали кВ-изображения для оценки точности и воспроизводимости позиционирования у 21 пациента с патологией в области головы и шеи [217]. Использовалось автоматическое 3D–3D сопоставление изображений в конКТ и КТ, использованного при планировании. Так как исследование ставило целью только сравнение обычной методики топографии и конКТ без абсолютной привязки, по которой можно было проверить точность самой конКТ, то авторы не сделали вывода о том, что их опыт поддержал смену парадигмы в сторону укладки только по изображениям для всех радиотерапевтических процедур с интракраниальной точностью. Впоследствии Гукенбергер (Guckenberger) с сотр. [218, 219] использовали КТ в конусном пучке для планирования пациентов, получающих СРХ метастазов в головном мозге. Они сделали вывод, что РХ без использования рамы на основе наведения по изображениям с ориентацией по костной анатомии может быть выполнена точно и эффективно.

Эта же группа перенесла свой подход по применению конКТ на СЛТТ опухолей лёгких [218, 219]. КонКТ оказалось полезным как для определения межфракционных смещений положения опухоли, так и для минимизации погрешностей укладки. Авторы сделали вывод, что запас 5 мм, переводящий внутренний объём мишени ITV в планируемый объём PTV, достаточен для учёта межфракционных смещений. Дугган (Duggan) с сотр. [220] в 2007 г. использовали такую же технику при СЛТТ рака лёгких, проводя как исходное, так и укладочное конКТ на глубокой задержке вдоха. Чанг (Chang) с коллегами [221] сравнивали точность конКТ со стереотактической укладкой по меткам. В фантомных исследованиях погрешность укладки по конКТ составила $1,34 \pm 0,33$ мм. Исследователи сделали вывод о том, что наведение по конКТ было эквивалентным тому, что достигалось в системах СРХ, использующих рамы. Летурно (Létourneau) с сотр. [222] разработали фантом для сквозной проверки дозиметрической и геометрической точности РХ с наведением по изображениям в коническом пучке. Для оценки этой методики были подготовлены планы лечения для одной фракции облучения мишени в позвоночнике. Выполнялась укладка с наведением по изображениям и облучение фантома в соответствии с планом. Около $97,1 \pm 1,5$ %

точек, в которых проводились измерения, имели дозу в пределах 3 % от вычисленной или расстояние до совпадения в пределах 2 мм.

6.5. Развитие СРХ и СЛТТ

Дальнейшее развитие СРХ и СЛТТ с наведением по изображениям идёт в двух принципиальных направлениях:

- ✓ совершенствование техники получения изображений и отпуска дозы;
- ✓ развитие радиационной биологии больших разовых доз.

Здесь важно отметить растущее количество работ по предлучевой подготовке к СО [212–231]. Что касается технологий, то можно отметить устройства, обеспечивающие интеграцию оборудования для визуализации и подведения дозы.

В 2006 сотрудничество учёных трёх университетов Японии, работавших вместе с инженерами Мицубиси (Mitsubishi Heavy Industries Ltd.), привело к созданию системы нового поколения с возможностью двумерной и трехмерной локализации и слежения за мишенью в реальном времени [232–235]. ЛУЭ 6 МВ сантиметрового диапазона (4–8 ГГц) (С-band) и мМЛК смонтированы на управляемой компьютером подвеске (gimbal), позволяющей ЛУЭ вращаться в вертикальной и горизонтальной плоскостях. При этом напротив находится плоскопанельный детектор, обеспечивающий получение электронных порталных снимков, давая «взгляд из пучка». Система получения изображений состоит из двух киловольтных источников и противоположных им детекторов и может работать в режиме стереоскопии или вращаться при получении изображений для реконструкции объемных (конусных) изображений. Набор данных конКТ может быть получен всего за 16 с. Все компоненты расположены на О-образном гантри (O-ring gantry), имеющем диаметр примерно 3,3 м, и вращающемся на 360° вокруг оси стола. О-кольцо гантри как целое может также поворачиваться (скашиваться) на 60° вокруг вертикальной оси.

Первый пациент был пролечен в 2008 г. В настоящее время это устройство продаётся фирмой БрэйндЛАБ под названием Веро (Vero) (рис. 25). Если другие ЛУЭ активно используют технологию VMAT, т.е. непрерывное облучение в процессе вращения гантри с одновременным изменением формы и интенсивности пучка посредством МЛК, то Веро использует дальнейшее развитие данной технологии – “динамиче-

скую волну” (dynamic wave arc), при которой дуга вращения лежит не в одной плоскости, а может иметь сложную форму, полностью исключая встречные поля за счёт одновременного поворота излучателя внутри О-образной гантри и поворота самого кольца.

В апреле 2010 г. Varian анонсировал ЛУЭ Трубим (TrueBeam) со значительными изменениями в конструкции основных компонент, включая ускоритель, отклоняющие магниты, сглаживающий фильтр и карусельное устройство, а также систему управления пучком. Система управления аппарата позволяет последовательно и автоматически управлять столом, гантри и коллиматором как для получения изображений, так и для доставки дозы [236]. Одной из уникальных характеристик аппарата стал дополнительный режим работы с фотонами без сглаживающего фильтра (FFF– flattening filter-free), который позволяет работать на мощности дозы в 1400 МЕ/мин и 2400 МЕ/мин при энергиях 6 и 10 МВ соответственно. Режим FFF хорошо подходит для СО, так как для малых полей профиль пучка достаточно ровный [237]. Детальный анализ дозиметрических характеристик стандартного и FFF режимов дан в работе Хрбачека (Hrbacek) с соавт. [238]. Фотонные пучки в стандартном режиме аналогичны пучкам ЛУЭ серии Varian С [237]. Моделирование обоих режимов осуществляется точно с помощью аналитического анизотропного алгоритма AAA (analytic anisotropic algorithm) в СП Eclipse [238]. Трубим доступен в двух конфигурациях: со стандартным МЛК Millennium (лепестки шириной 0,5 см) или Трубим STx (TrueBeam STx) с МЛК HD-120 (центральные лепестки шириной 0,25 см).

Elekta предлагает похожее устройство Versa HD (<http://www.versahd.com/>), объединяющее ЛУЭ и конКТ на одном гантри, позволяющее отслеживать положение мишени в реальном времени. Огромный по меркам стереотаксиса размер поля МЛК Agility (40×40 см) позволяет одномоментно облучать несколько очагов, что в сочетании с технологией FFF позволяет сократить время облучения по сравнению с конформной ЛТ в 5 раз. Дополнительно при облучении простаты возможно использование навигации с помощью УЗИ [239], а в недалёком будущем инженеры фирмы планируют объединить ЛУЭ с МРТ, что позволит, как и УЗИ, получать гораздо более детализированное изображение по сравнению с КТ.

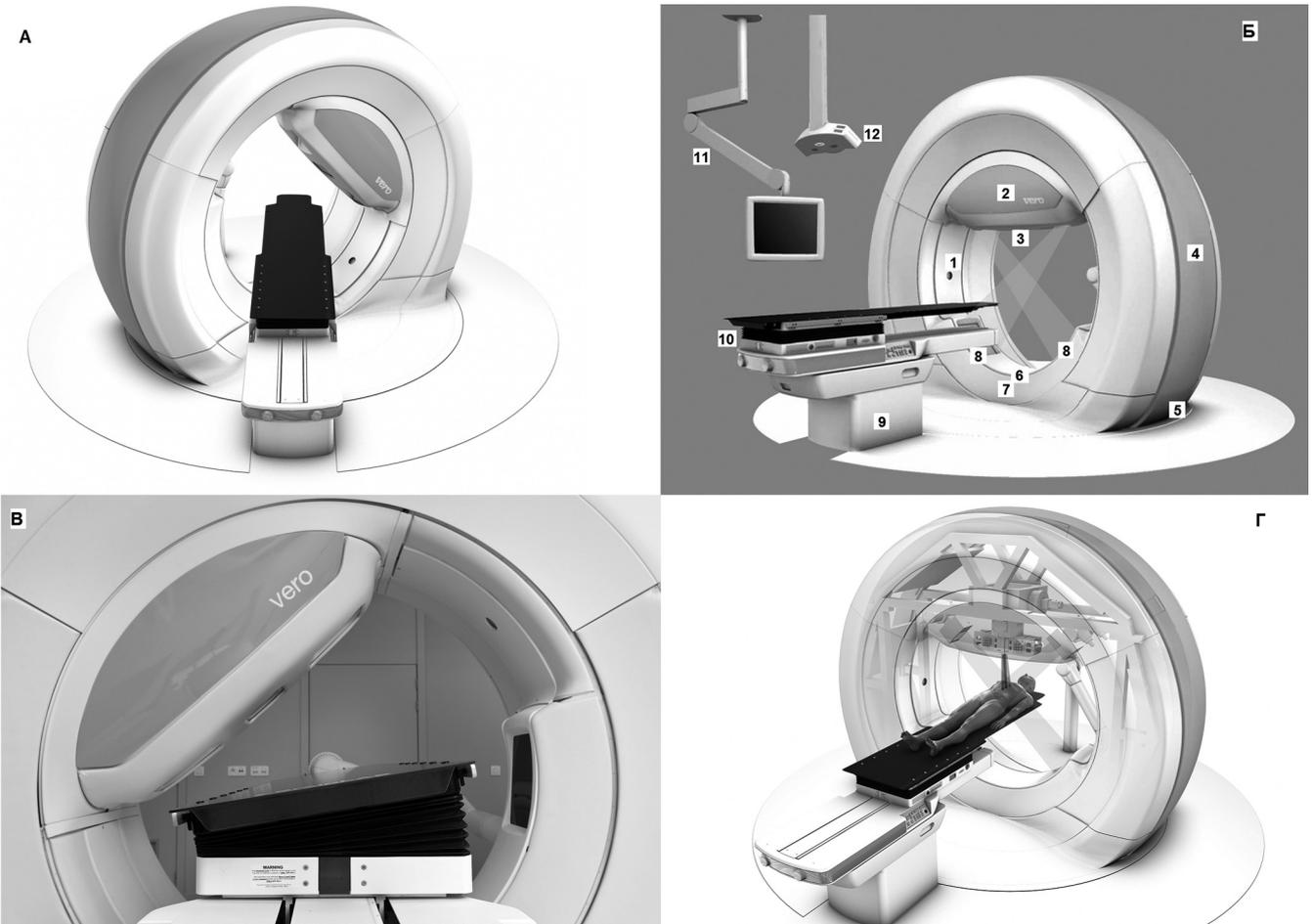


Рис. 25. Verо. БрэйиЛАБ / Мицубиси ЛУЭ Verо. А) Поворот гантри и О-кольца в двух плоскостях ; Б) Элементы конструкции и их характеристики: 1. Лазер для полуавтоматического предварительного позиционирования; 2. Шарнирный механизм для калибровки изоцентра и отслеживания опухоли; 3. Динамический мМЛК с низкой утечкой и высокой скоростью перемещения; 4. Кольцо. Крайне высокая механическая стабильность; 5. Механизм для поворота кольца $\pm 60^\circ$ Быстрое и точное переключение между копланарным и некопланарным облучением; 6. Устройство электронной портальной визуализации для получения изображений в мегавольтном пучке; 7. Ограничитель пучка для снижения требований к экранированию излучения; 8. Система позиционирования пациента и диагностической визуализации Eхactrac Verо; 9. Стол пять степеней свободы; 10. Быстрая роботизированная регулировка наклона рабочей поверхности стола для точного позиционирования пациента; 11. Держатель монитора в процедурной; 12. ИК-мониторинг положения пациента в режиме реального времени; В) Регулировка наклона стола; Г) Система слежения за пациентом

Даже такое консервативное устройство, как Гамма-Нож в последней версии Perfexion Plus, получило конКТ с целью верификации положения пациента и уточнения плана непосредственно перед облучением, и систему ИК-контроля, блокирующую пучки в случае возникновения отклонений от исходного положения (рис. 26). В результате, устройство, являвшееся на протяжении многих десятилетий «золотым стандартом в РХ», приобрело воз-

можность проведения гипофракционирования с масочной фиксацией, при сохранении геометрической точности отпуска дозы лучше 0,5 мм (предыдущая версия фиксирующего устройства – Экстенд (eXtend), основанное на вакуумной подушке и индивидуально изготавливаемой дентальной капе, оказалось неудобным в использовании). Первая инсталляция PerfexionPlus состоялась в мае 2015 г. в Марселе, Франция.



Рис. 26. Презентация новейшей версии Гамма-Ножа на 17-ой конференции *Leksell Gamma Knife Society (LGKS)*, Нью-Йорк, май 2014. PFX дополнен конКТ (слева) и инфракрасной системой отслеживания движения (спереди справа и над столом), предназначенных для проведения облучения в режиме гипофракционирования

7. Заключение

СРХ, имеющая более чем столетнюю историю, стала стандартным средством в методиках лечения внутричерепных патологий. Успех СРХ стимулировал применение этой методики в лечении внечерепных патологий. Так же как СРХ произвело революцию в нейрохирургии, сегодня СЛТТ бросает вызов устоявшейся практике радиационной онкологии. Эта смена парадигмы в значительной степени произошла благодаря развитию технологий визуализации. Дальнейшее развитие в комбинации с лучшим пониманием биологической реакции на облучение большими фракциями и молекулярный подход для оптимизации отклика убеждает, что СРХ и СЛТТ будут играть всё возрастающую роль в лечении онкологических заболеваний в ближайшие десятилетия.

В целом представляется, что основным направлением развития является интергация в одном устройстве средств визуализации и облучения, в первую очередь на основе конКТ, позволяющего производить трёхмерное наведение пучка и постепенно вытесняющего стереоскопическое наведение с помощью СФГ, в свою очередь сменившую системы порталных снимков. При этом визуализация работает непосредственно во время облучения, от оператора в пультовой требуется только указание/разрешение осуществить автоматически рассчитанную коррекцию положения пациента с учё-

том реального положения мишени, позволяя естественным образом учитывать дыхательные движения. Если основой для определения положения опухоли в СЛТТ является отслеживание хирургически внедряемых меток, то описываемые технологии уже сейчас в ряде случаев позволяют отказаться от этого и использовать чисто анатомическое наведение. Так, в случае опухолей лёгких специалисты госпиталя университета в Брюсселе (*Universitair Ziekenhuis Brussel*) несколько лет назад считали возможным облучать без использования меток примерно 15 % пациентов, а последовавшие разработки в Далласе позволили довести эту величину до 30 %. Совершенствование мМЛК и алгоритмов расчёта доз позволяют широко использовать ротационное облучение с динамически изменяемой конфигурацией мМЛК (VMAT, Wave), а также облучение без сглаживающего фильтра, что даёт заметные преимущества в скорости отпуска дозы и увеличивает пропускную способность аппаратов.

Область применения СО постоянно расширяется. В случае патологий головного мозга СО практически вытеснило конвенциональные методы ЛТ, которые в настоящее время оправданно использовать только при лептоменингеальном метастазировании и лимфомах, хотя и здесь в случае локализованного процесса может рассматриваться СЛТ, а также в случае метастазов отдельных радиочувствительных типов рака или при чрезвычайно большом количестве метастазов. Но даже в последнем из этих случаев, как правило, РХ с использованием Гамма-Ножа имеет преимущество как с точки зрения нагрузки на здоровые ткани, так и с точки зрения вероятности контроля опухолей. Лечение даже 30–50 очагов является технически осуществимым (в литературе известны случаи облучения более 80 очагов). На ЛУЭ, включая КН, лечение более чем 10 очагов затруднено, но технологии типа VMAT в скором будущем и в этом отношении сделают ЛУЭ конкурентоспособными Гамма-Ножу. Общее облучение головного мозга используется скорее в силу общедоступности и простоты осуществления, чем в силу наличия каких-либо преимуществ перед СО.

В отношении экстракраниальных опухолей использование СЛТТ только набирает силу, но последние технологии позволяют с уверенностью сказать, что и в этой области стереотаксис постепенно предложит более эффективные

методики лечения большинства патологий, чем конвенциональная ЛТ.

Вместе с тем, вряд ли можно ожидать, что СО вытеснит конвенциональную ЛТ. Высокая техническая сложность большинства устройств требует высококачественной и доступной в кратчайшее время технической поддержки, наличия запасных частей, а это в условиях России представляет определённую проблему, полностью изжить которую вряд ли удастся. В какой-то степени можно ожидать улучшения ситуации по мере увеличения количества техники, т.е. спроса, а соответственно и предложения технического обслуживания, возникновения складов запчастей на территории России, а возможно даже их производства. Ещё одной проблемой являются требования к профессиональным качествам персонала. Отсюда возникает запрос как к соответствующим кафедрам технических и медицинских ВУЗов, а также РМАПО, касательно фундаментальной подготовки в дисциплинах, связанных с медицинской физикой и радиационной онкологией, так и к ведущим центрам, эксплуатирующим стереотактическое оборудование в силу необходимости подготовки будущих специалистов в реальных клинических условиях, т.к. данная подготовка не может быть полноценно осуществлена в стенах ВУЗов.

Список литературы

168. Loo B.W., Chang J.Y., Dawson L.A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy: what's in a name? // *Pract. Radiat. Oncol.*, 2011, **1**, P. 38–39.
169. Barnett G.H., Linskey M.E., Adler J.R. et al. Stereotactic radiosurgery – an organized neurosurgery-sanctioned definition. // *J. Neurosurg.*, 2007, **106**, P. 1–5.
170. Blomgren H., Lax I., Nöslund I., Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator: clinical experience of the first thirty-one patients. // *Acta Oncol.*, 1995, **34**, No. 6, P. 861–870.
171. Boda-Heggemann J., Walter C., Rahn A. et al. Repositioning accuracy of two different mask systems–3D revisited: Comparison using true 3D/3D matching with cone-beam CT. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, **66**, No. 5, P. 1568–1575.
172. Negoro Y., Nagata Y., Aoki T. et al. The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, **50**, No. 4, P. 889–898.
173. Hansen A.T., Petersen J.B., Huyer M. Internal movement, set-up accuracy and margins for stereotactic body radiotherapy using a stereotactic body frame. // *Acta Oncol.*, 2006, **45**, No. 7, P. 948–952.
174. McGarry R.C., Papiez L., Williams M. et al. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: Phase I study. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, **63**, No. 4, P. 1010–1015.
175. Nagata Y., Negoro Y., Aoki T. et al. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, **52**, No. 4, P. 1041–1046.
176. Wulf J., Hddinger U., Oppitz U. et al. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. // *Radiother. Oncol.*, 2000, **57**, No. 2, P. 225–236.
177. Hamilton A.J., Lulu B.A., Fosmire H. et al. Preliminary clinical experience with linear accelerator-based spinal stereotactic radiosurgery. // *Neurosurgery*, 1995, **36**, No. 2, P. 311–319.
178. Hamilton A.J., Lulu B.A., Fosmire H., Gosset L. LINAC-based spinal stereotactic radiosurgery. // *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 1996, **66**, No. 1–3, P. 1–9.
179. Lohr F., Debus J., Frank C. et al. Noninvasive patient fixation for extracranial stereotactic radiotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, **45**, No. 2, P. 521–527.
180. Herfarth K.K., Debus J., Lohr F. et al. Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, **46**, No. 2, P. 329–335.
181. Roberts D.W., Strohbehn J.W., Hatch J.F. et al. A frameless stereotaxic integration of computerized tomographic imaging and the operating microscope. // *J. Neurosurg.*, 1988, **65**, No. 4, P. 545–549.
182. Guthrie B.L., Adler J.R. Frameless stereotaxy: computer interactive neurosurgery. // *Neurol. Surg.*, 1991, **1**, P. 1–22.
183. Kato A., Yoshimine T., Hayakawa T. et al. A frameless, armless navigational system for

- computer-assisted neurosurgery. // *J. Neurosurg.*, 1991, **74**, No. 5, P. 845–849.
184. *Tan K.K., Grzeszczuk R., Levin D.N. et al.* A frameless stereotactic approach to neurosurgical planning based on retrospective patient-image registration. // *J. Neurosurg.*, 1993, **79**, No. 2, P. 296–303.
185. *Yenice K.M., Lovelock D.M., Hunt M.A. et al.* CT image-guided intensity-modulated therapy for paraspinal tumors using stereotactic immobilization. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, **55**, No. 3, P. 583–593.
186. *Lovelock D.M., Hua C., Wang P. et al.* Accurate setup of paraspinal patients using a noninvasive patient immobilization cradle and portal imaging. // *Med. Phys.*, 2005, **32**, No. 8, P. 2606.
187. *Medin P.M., Solberg T.D., De Salles A.A. et al.* Investigations of a minimally invasive method for treatment of spinal malignancies with LINAC stereotactic radiation therapy: accuracy and animal studies. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, **52**, No. 4, P. 1111–1122.
188. *Shiu A.S., Chang E.L., Ye J.-S. et al.* Near simultaneous computed tomography image-guided stereotactic spinal radiotherapy: An emerging paradigm for achieving true stereotaxy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, **57**, No. 3, P. 605–613.
189. *Uematsu M., Fukui T., Shioda A. et al.* A dual computed tomography linear accelerator unit for stereotactic radiation therapy: A new approach without cranially fixated stereotactic frames. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, **35**, No. 3, P. 587–592.
190. *Wang C., Shiu A., Liu M. et al.* Automatic target localization and verification for online image-guided stereotactic body radiotherapy of the spine. // *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2007, **6**, P. 187–196.
191. *Schlegel W., Pastyr O., Bortfeld T. et al.* Stereotactically guided fractionated radiotherapy: technical aspects. // *Radiother. Oncol.*, 1993, **29**, No. 2, P. 197–204.
192. *Menke M., Hirschfeld F., Mack T. et al.* Photogrammetric accuracy measurements of head holder systems used for fractionated radiotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994, **29**, No. 5, P. 1147–1155.
193. *Johnson L., Milliken B., Hadley S.W. et al.* Initial clinical experience with a video-based patient positioning system. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, **45**, No. 1, P. 205–213.
194. *Peng J.L., Kahler D., Li J.G. et al.* Characterization of a real-time surface image-guided stereotactic positioning system. // *Med. Phys.*, 2010, **37**, No. 10, P. 5421.
195. *Wang L.T., Solberg T.D., Medin P.M., Boone R.A.* Infrared patient positioning for stereotactic radiosurgery of extracranial tumors. // *Comp. Biol. Med.*, 2001, **31**, No. 2, P. 101–111.
196. *Ryken T.C., Meeks S.L., Traynelis V. et al.* Ultrasonographic guidance for spinal extracranial radiosurgery: technique and application for metastatic spinal lesions. // *Neurosurgical FOCUS*, 2001, **11**, No. 6, P. 1–6.
197. *Bayouth J.E., Kaiser H.S., Smith M.C. et al.* Image-guided stereotactic radiosurgery using a specially designed high-dose-rate LINAC. // *Med. Dos.*, 2007, **32**, No. 2, P. 134–141.
198. *Fuss M., Salter B.J., Cavanaugh S.X. et al.* Daily ultrasound-based image-guided targeting for radiotherapy of upper abdominal malignancies. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **59**, No. 4, P. 1245–1256.
199. *Chinnaiyan P., Tomee W., Patel R. et al.* 3D-ultrasound guided radiation therapy in the post-prostatectomy setting. // *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2003, **2**, No. 5, P. 455–458.
200. *Fuller C.D., Thomas C.R., Schwartz S. et al.* Method comparison of ultrasound and kilovoltage x-ray fiducial marker imaging for prostate radiotherapy targeting. // *Phys. Med. Biol.*, 2006, **51**, No. 19, P. 4981–4993.
201. *Peignaux K., Truc G., Barillot I. et al.* Clinical assessment of the use of the Sonarray system for daily prostate localization. // *Radiother. Oncol.*, 2006, **81**, No. 2, P. 176–178.
202. *Shimizu S., Shirato H., Ogura S. et al.* Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, **51**, No. 2, P. 304–310.
203. *Shirato H., Shimizu S., Kitamura K. et al.* Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, **48**, No. 2, P. 435–442.
204. *Shirato H., Shimizu S., Shimizu T. et al.* Real-time tumour-tracking radiotherapy. // *Lancet*, 1999, **353**, No. 9161, P. 1331–1332.
205. *Adler J.R., Murphy, Chang, Hancock.* Image-guided robotic radiosurgery. // *Neurosurgery*, 1999, **44**, No. 6, P. 1299–306.
206. *Murphy M.J.* An automatic six-degree-of-freedom image registration algorithm for image-

- guided frameless stereotaxic radiosurgery. // *Med. Phys.*, 1997, **24**, No. 6, P. 857.
207. *Murphy M.J., Adler J.R., Bodduluri M. et al.* Image-Guided Radiosurgery for the Spine and Pancreas. // *Computer Aided Surgery*, 2000, **5**, No. 4, P. 278–288.
208. *Axelsson P., Johnsson R., Strymqvist B.* Mechanics of the external fixation test in the lumbar spine. // *Spine*, 1996, **21**, No. 3, P. 330–333.
209. *Johnsson R., Strymqvist B., Axelsson P., Selvik G.* Influence of spinal immobilization on consolidation of posterolateral lumbosacral fusion. // *Spine*, 1992, **17**, No. 1, P. 16–21.
210. *Selvik G.* Roentgen stereophotogrammetric analysis. // *Acta Radiol.*, 1990, **31**, No. 2, P. 113–126.
211. *Yan H., Yin F.-F., Kim J.H.* A phantom study on the positioning accuracy of the Novalis Body system. // *Med. Phys.*, 2003, **30**, No. 12, P. 3052.
212. *Fukuda A.* Pretreatment setup verification by cone beam CT in stereotactic radiosurgery: phantom study. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 2010, **11**, P. 3162.
213. *Galerani A.P., Grills I., Hugo G.D. et al.* Dosimetric impact of online correction via cone-beam CT-based image guidance for stereotactic lung radiotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **78**, No. 5, P. 1571–1578.
214. *Kim J., Jin J.-Y., Walls N. et al.* Image-guided localization accuracy of stereoscopic planar and volumetric imaging methods for stereotactic radiation surgery and stereotactic body radiation therapy: a phantom study. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, **79**, No. 5, P. 1588–1596.
215. *Wang J., Zhong R., Bai S. et al.* Evaluation of positioning accuracy of four different immobilizations using cone-beam CT in radiotherapy of non-small-cell lung cancer. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **77**, No. 4, P. 1274–1281.
216. *Worm E.S., Hansen A.T., Petersen J.B. et al.* Inter- and intrafractional localisation errors in cone-beam CT guided stereotactic radiation therapy of tumours in the liver and lung. // *Acta Oncol.*, 2010, **49**, No. 7, P. 1177–1183.
217. *Colombo F., Benedetti A., Pozza F. et al.* External stereotactic irradiation by linear accelerator. // *Neurosurgery*, 1985, **16**, No. 2, P. 154–160.
218. *Guckenberger M., Baier K., Guenther I. et al.* Reliability of the bony anatomy in image-guided stereotactic radiotherapy of brain metastases. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, **69**, No. 1, P. 294–301.
219. *Guckenberger M., Meyer J., Wilbert J. et al.* Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors. // *Radiother. Oncol.*, 2007, **83**, No. 1, P. 57–64.
220. *Duggan D.M., Ding G.X., Coffey C.W. et al.* Deep-inspiration breath-hold kilovoltage cone-beam CT for setup of stereotactic body radiation therapy for lung tumors: Initial experience. // *Lung Cancer*, 2007, **56**, No. 1, P. 77–88.
221. *Chang J., Yenice K.M., Narayana A., Gutin P.H.* Accuracy and feasibility of cone-beam computed tomography for stereotactic radiotherapy setup. // *Med. Phys.*, 2007, **34**, No. 6, P. 2077.
222. *Cho J., Kodym R., Seliounine S. et al.* High dose-per-fraction irradiation of limited lung volumes using an image-guided, highly focused irradiator: simulating stereotactic body radiotherapy regimens in a small-animal model. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **77**, No. 3, P. 895–902.
223. *De Salles A.A.F., Melega W.P., Laćan G. et al.* Radiosurgery performed with the aid of a 3-mm collimator in the subthalamic nucleus and substantia nigra of the vervet monkey. // *J. Neurosurg.*, 2001, **95**, No. 6, P. 990–997.
224. *De Salles A.A.F., Solberg T.D., Mischel P. et al.* Arteriovenous malformation animal model for radiosurgery: the rete mirabile. // *Amer. J. Neuroradiol.*, 1996, **17**, No. 8, P. 1451–1458.
225. *Deng H., Kennedy C. W., Armour E. et al.* The small-animal radiation research platform: dosimetry of a focused lens system. // *Phys. Med. Biol.*, 2007, **52**, No. 10, P. 2729–2740.
226. *Des Rosiers C., Mendonca M.S., Tyree V. et al.* Use of the Leksell gamma knife for localized small field lens irradiation in rodents. // *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2003, **2**, P. 449–454.
227. *Graves E.E., Zhou H., Chatterjee R. et al.* Design and evaluation of a variable aperture collimator for conformal radiotherapy of small animals using a microCT scanner. // *Med. Phys.*, 2007, **34**, No. 11, P. 4359.
228. *Jahan R., Solberg T.D., Lee D. et al.* Stereotactic radiosurgery of the rete mirabile in swine: a longitudinal study of histopathological

- changes. // *Neurosurg.*, 2006, **58**, No. 3, P. 551–558.
229. Jahan R., Solberg T. D., Lee D. et al. An arteriovenous malformation model for stereotactic radiosurgery research. // *Neurosurg.*, 2007, **61**, No. 1, P. 152–159.
230. Lotan Y., Stanfield J. L., Cho L. C. et al. Efficacy of high dose per fraction radiation for implanted human prostate cancer in a nude mouse model. // *J. Urol.*, 2006, **175**, No. 5, P. 1932–1936.
231. Matinfar M., Ford E., Iordachita I. et al. Image-guided small animal radiation research platform: calibration of treatment beam alignment. // *Phys. Med. Biol.*, 2009, **54**, No. 4, P. 891–905.
232. Matinfar M., Gray O., Iordachita I. et al. Small animal radiation research platform: imaging, mechanics, control and calibration. // *Med. Image Comput. Assist. Interv.*, 2007, **10**, P. 926–934.
233. Medin P.M., Foster R.D., van der Kogel A.J. et al. Spinal cord tolerance to single-fraction partial-volume irradiation: a swine model. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, **79**, No. 1, P. 226–232.
234. Saha D., Watkins L., Yin Y. et al. An orthotopic lung tumor model for image-guided microirradiation in rats. // *Radiat. Res.*, 2010, **174**, No. 1, P. 62–71.
235. Song K.H., Pidikiti R., Stojadinovic S. et al. An x-ray image guidance system for small animal stereotactic irradiation. // *Phys. Med. Biol.*, 2010, **55**, No. 23, P. 7345–7362.
236. Stojadinovic S., Low D.A., Hope A.J. et al. MicroRT—Small animal conformal irradiator. // *Med. Phys.*, 2007, **34**, No. 12, P. 4706.
237. Stojadinovic S., Low D.A., Vicic M. et al. Progress toward a microradiation therapy small animal conformal irradiator. // *Med. Phys.*, 2006, **33**, No. 10, P. 3834.
238. Sun B., De Salles A.A.F., Medin P.M. et al. Reduction of hippocampal-kindled seizure activity in rats by stereotactic radiosurgery. // *Exp. Neurol.*, 1998, **154**, No. 2, P. 691–695.
239. Walsh L., Stanfield J.L., Cho L.C. et al. Efficacy of ablative high-dose-per-fraction radiation for implanted human renal cell cancer in a nude mouse model. // *Eur. Urol.*, 2006, **50**, No. 4, P. 795–800.
240. Wong J., Armour E., Kazanzides P. et al. High-resolution, small animal radiation research platform with X-ray tomographic guidance capabilities. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **71**, No. 5, P. 1591–1599.
241. Zhou H., Rodriguez M., van den Haak F. et al. Development of a micro-computed tomography-based image-guided conformal radiotherapy system for small animals. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **78**, No. 1, P. 297–305.
242. Kamino Y., Miura S., Kokubo M. et al. Development of an ultrasmall C-band linear accelerator guide for a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled x-ray head. // *Med. Phys.*, 2007, **34**, No. 5, P. 1797.
243. Kamino Y., Takayama K., Kokubo M. et al. Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, **66**, No. 1, P. 271–278.
244. Kamino Y., Tsukuda K., Kokubo M. et al. Development of a new concept automatic frequency controller for an ultrasmall C-band linear accelerator guide. // *Med. Phys.*, 2007, **34**, No. 8, P. 3243.
245. Takayama K., Mizowaki T., Kokubo M. et al. Initial validations for pursuing irradiation using a gimbals tracking system. // *Radiother. Oncol.*, 2009, **93**, No. 1, P. 45–49.
246. Lovelock D.M., Wang P., Kirov A. et al. MO-FFA2-04: An accurate mechanical quality assurance procedure for a new high performance LINAC. // *Med. Phys.*, 2010, **37**, No. 6, P. 3363.
247. Naqvi S., Schinkel C., Jiang Z. et al. SU-GG-T-288: Dosimetric characterization of a new prototype varian linear accelerator. // *Med. Phys.*, 2010, **37**, No. 6, P. 3252.
248. Hrbacek J., Lang S., Kluck S. Commissioning of photon beams of a flattening filter-free linear accelerator and the accuracy of beam modeling using an anisotropic analytical algorithm. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, **80**, No. 4, P. 1228–1237.
249. Elekta. Clarity® Soft Tissue Visualization: 4D intrafractional real-time navigation for fractionated SRT of prostate cancer. <https://www.youtube.com/watch?v=EYJJP6Zdfts>, 2015.
250. Podgorsak E.B., Olivier A., Pla M. et al. Physical aspects of dynamic stereotactic radiosurgery. // *Appl. Neurophysiol.*, 1987, **50**, No. 1–6, P. 263–268.
251. Podgorsak E.B., Olivier A., Pla M. et al. Dynamic stereotactic radiosurgery. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988, **14**, No. 1, P. 115–126.