



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

VERIFIKASI GEOMETRI RADIOTERAPI TEKNIK 3DCRT/IMRT PADA KASUS KANKER KEPALA DAN LEHER DI DEPARTEMEN RADIOTERAPI RSCM

Faisal Adam, Soehartati A. Gondhowiardjo

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Desember 2013
- Disetujui Januari 2014

Alamat Korespondensi

dr.Faisal Adam

Departemen Radioterapi RSUPN Dr.
Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta

E mail: ical.adam@yahoo.com

Radioterapi pada kanker kepala dan leher menggunakan teknik *Three-dimensional Conformal Radiotherapy* (3DCRT) atau *Intensity-modulated Radiotherapy* (IMRT) membutuhkan akurasi tinggi dalam pelaksanaannya. Untuk meningkatkan akurasi, diperlukan pengetahuan mengenai angka kesalahan *set-up* berdasarkan hasil verifikasi. Penelitian ini merupakan studi potong lintang menggunakan data verifikasi *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT) dari 9 pasien kanker kepala dan leher yang mendapatkan radioterapi dengan teknik 3DCRT/IMRT di Departemen Radioterapi RSCM bulan Oktober-Desember 2013. Hasil penelitian menunjukkan pemberian margin sebesar 5 mm sudah cukup adekuat dalam pelaksanaan radioterapi kanker kepala dan leher dengan teknik 3DCRT/IMRT di Departemen Radioterapi RSCM.

Kata Kunci: 3DCRT/IMRT, verifikasi CBCT, margin CTV-PTV, kanker kepala leher, kesalahan acak dan sistematis

Three-dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT) or Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer is a highly accurate procedure. Verification is needed to detect and correct set-up errors. This is a cross-sectional study using Cone Beam Computed Tomography (CBCT) verification data of 9 head and neck cancer patients treated with 3DCRT/IMRT in Department of Radiotherapy, Cipto Mangunkusumo Hospital between October and December 2013. The calculated CTV-to-PTV margin can be used as recommended margin and showed that 5 mm margin was adequate in planning 3DCRT/IMRT technique for head and neck cancer in Department of Radiotherapy, Cipto Mangunkusumo Hospital.

Keywords: 3DCRT/IMRT, CBCT verification, CTV-to-PTV margin, head and neck cancer, systematic and random errors

Hak cipta ©2014 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radioterapi merupakan salah satu modalitas terapi utama dalam penatalaksanaan berbagai kasus kanker kepala dan leher. Kemajuan teknologi memungkinkan penggunaan teknik seperti *Three-dimensional Conformal Radiotherapy* (3DCRT) atau *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT). Penggunaan keduanya memberikan keuntungan dalam pemberian dosis optimal pada tumor dengan toksisitas minimal pada jaringan normal disekitarnya.¹⁻⁴

Penggunaan teknik 3DCRT/IMRT mengharuskan akurasi yang tinggi dalam pelaksanaannya. Sesuai dengan panduan *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU), tumor primer atau *Gross Tumor Volume* (GTV) dan daerah yang

potensial terdapat ekstensi tumor secara mikroskopis atau *Clinical Target Volume* (CTV) harus mendapatkan dosis yang optimal.^{1,5}

Verifikasi adalah komponen penting dalam radioterapi yang bertujuan memperoleh data mengenai variasi yang terjadi selama pasien menjalani proses radiasi. Pada pesawat *linear accelerator*, verifikasi yang ideal dilakukan dengan menggunakan *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT).^{6,7} Akan tetapi, metode verifikasi yang dilakukan sebaiknya disesuaikan dengan keadaan di masing-masing pusat radioterapi agar tercapai hasil yang baik dengan beban kerja yang minimal. Identifikasi yang optimal pada variasi *set-up* pasien dalam bentuk kesalahan sistematis dan acak akan sangat membantu akurasi teknik 3DCRT/IMRT.⁸⁻¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besar kesalahan sistematis dan kesalahan acak yang terjadi dalam proses radioterapi kanker kepala dan leher. Selanjutnya dengan menghitung kesalahan tersebut akan didapatkan *margin* yang ideal dari CTV ke *Planning Target Volume* (PTV). *Margin* antara CTV dan PTV yang ideal dapat meningkatkan rasio terapeutik dengan menjamin daerah CTV mendapatkan dosis yang adekuat sekaligus mengurangi toksisitas pada jaringan normal disekitarnya.

Penggunaan CBCT memungkinkan evaluasi kesalahan yang lebih baik pada radioterapi teknik 3DCRT/IMRT untuk kasus kanker kepala dan leher serta tidak memberikan efek samping radiasi tambahan yang signifikan pada pasien. Dari berbagai studi juga didapatkan bahwa hasil verifikasi dengan CBCT dapat mereduksi *margin* CTV-ke-PTV di regio kepala dan leher secara signifikan. Kelemahan CBCT adalah adanya beban kerja yang tinggi pada unit radioterapi, disebabkan verifikasi idealnya dilakukan setiap hari praradiasi. Oleh karena itu, perlu dilakukan penyesuaian sehingga didapatkan hasil yang optimal dengan beban kerja yang lebih kecil.^{6,11-16}

Dengan verifikasi dapat diidentifikasi besar kesalahan *set-up* yang terjadi selama proses radioterapi, baik kesalahan sistematis maupun acak. Kesalahan sistematis terjadi dengan pola yang sama pada setiap fraksi dan terkait erat dengan proses perencanaan radioterapi. Kesalahan sistematis juga menyebabkan pergeseran distribusi dosis kumulatif relatif pada target. Adapun kesalahan acak terjadi saat dilakukan proses radioterapi dengan pola yang berbeda-beda, sehingga sering disebut dengan kesalahan eksekusi. Kesalahan acak mengakibatkan distribusi dosis menjadi buram atau tidak jelas.⁶ Berbagai studi memperlihatkan simpang baku yang lebih besar pada kesalahan sistematis dibandingkan kesalahan acak, sehingga hal ini dapat menjadi dasar untuk melakukan koreksi terhadap kesalahan *set-up*, dan seterusnya untuk mendapatkan *margin* CTV-ke-PTV.¹⁷⁻²⁰

Sesuai dengan ICRU, ketidakpastian akibat *set-up* dan posisi organ harus dikompensasi dalam perencanaan radioterapi dengan memberikan *margin* disekeliling CTV yang disebut dengan PTV. Stroom dkk.,²¹ menggunakan syarat minimal dosis kumulatif CTV sebesar 95% sebagai dasar kompensasi *margin* CTV-ke-PTV. Van Herk dkk., (2000)²² kemudian mengumpulkan data dari berbagai studi sehingga dapat dilakukan koreksi kesalahan *set-up* yang terjadi, untuk kemudian

diplot dalam histogram. Dengan ini diperoleh data yang mewakili populasi untuk dapat menilai cakupan dosis pada CTV. Dengan demikian didapatkan rumus untuk menghitung *margin* sebesar 2 kali kesalahan sistematis ditambah 0,7 kali kesalahan acak:^{9,21-23}

$$\text{Margin CTV-ke-PTV} = 2 \sum \text{setup} + 0,7 \sigma_{\text{setup}}$$

Setelah mendapatkan rekomendasi *margin* CTV-ke-PTV untuk masing-masing bidang, ditetapkan pemberian *margin* akan dilakukan secara menyeluruh atau mengacu pada masing-masing bidang. Pemberian *margin* yang tidak sama (*anisometric*) lebih direkomendasikan sebab lebih menggambarkan besar kesalahan *set-up* untuk masing-masing bidang.^{9,24,25}

Metode

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang mengambil data verifikasi CBCT dari pasien kanker kepala dan leher yang mendapatkan radioterapi teknik 3DCRT/IMRT dengan alat imobilisasi masker kepala dan leher standar. Dari data tersebut akan dinilai besar kesalahan *set-up* untuk mendapatkan *margin* CTV-ke-PTV. Penelitian dilakukan di Departemen Radioterapi RSCM selama tiga bulan dari bulan Oktober hingga Desember 2013. Verifikasi dilakukan dengan CBCT pada lima fraksi awal radiasi untuk mendapatkan data pergeseran pada setiap bidang laterolateral (LL), kraniokaudal (KK) dan anteroposterior (AP). Perbedaan jarak pergeseran dianalisis untuk mendapatkan kesalahan sistematis dan acak, yang selanjutnya dihitung untuk mendapatkan *margin* CTV-ke-PTV. Analisis data dengan menggunakan program SPSS 13.

Hasil Penelitian

Didapatkan 9 pasien yang memenuhi kriteria penelitian sebagai sampel dengan karakteristik yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada Tabel 1 dapat dilihat bahwa proporsi jenis kelamin relatif seimbang antara laki-laki dan perempuan, demikian juga dengan teknik radiasi yang digunakan antara 3DCRT dengan IMRT. Sebagian besar kasus kanker adalah karsinoma sel skuamosa dengan proporsi 55,5% dengan lokasi yang bervariasi, terbanyak pada rongga mulut sebesar 33,3%.

Pada setiap sampel dilakukan verifikasi menggunakan CBCT secara berturut-turut dari fraksi pertama hingga kelima pada setiap bidang ortogonal. Hasil verifikasi

berupa pergeseran pada setiap bidang dianalisis untuk mendapatkan nilai rerata dan simpang baku. Gambar 1, 2 dan 3 memperlihatkan nilai pergeseran yang didapatkan pada verifikasi untuk lima fraksi pertama radiasi, berturut-turut pada sumbu LL, KK dan AP dalam bentuk plot.

Rerata pergeseran yang didapatkan untuk masing-masing sampel disebut sebagai kesalahan sistematis individu ($m_{\text{individual}}$). Selanjutnya dengan mendapatkan besar kesalahan individu pada seluruh sampel, dapat dihitung kesalahan sistematis rerata populasi (M_{pop}) dan kesalahan sistematis populasi (Σ setup).

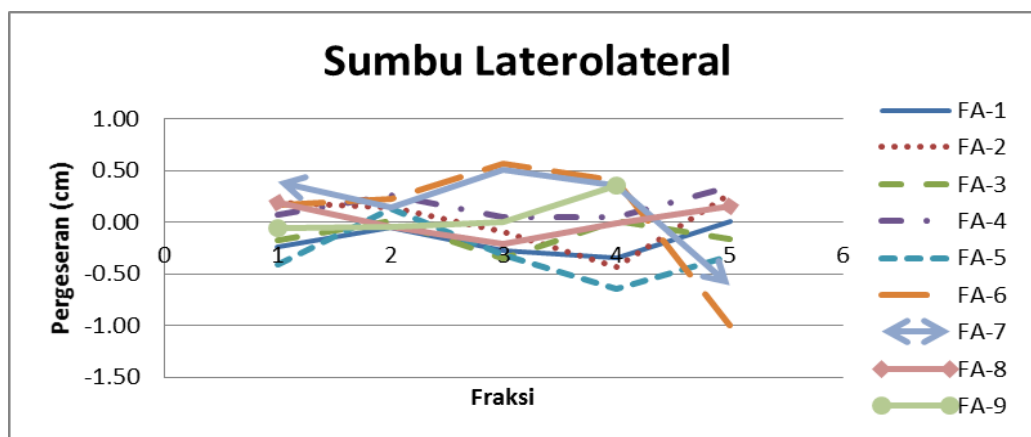
Nilai rerata kesalahan sistematis diperlihatkan pada Tabel 2. Nilai yang didapatkan sebesar -0,02, 0,10, dan -0,22 cm, serta kesalahan sistematis populasi sebesar 0,15, 0,22, dan 0,22 cm untuk masing-masing sumbu LL, KK, dan AP.

Kesalahan acak dihitung berdasarkan rerata dari simpang baku pergeseran yang disebut sebagai kesalahan acak individu ($\sigma_{\text{individual}}$). Pada masing-masing bidang ortogonal dihitung nilai kesalahan acak individu untuk kemudian dianalisis menjadi kesalahan acak populasi (σ_{setup}).

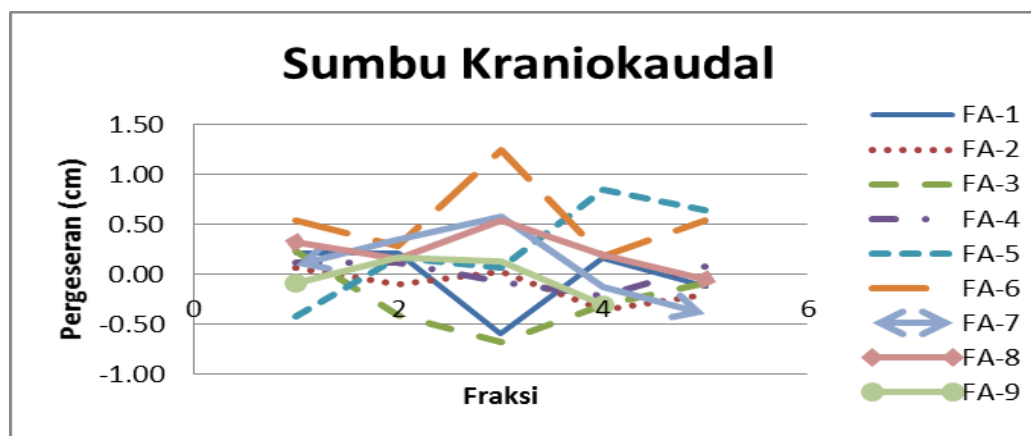
Tabel 3 memperlihatkan besar kesalahanacak populasi yang didapatkan sebesar 0,27, 0,31, dan 0,19 cm untuk masing-masing sumbu LL, KK, dan AP.

Tabel 1. Karakteristik sampel

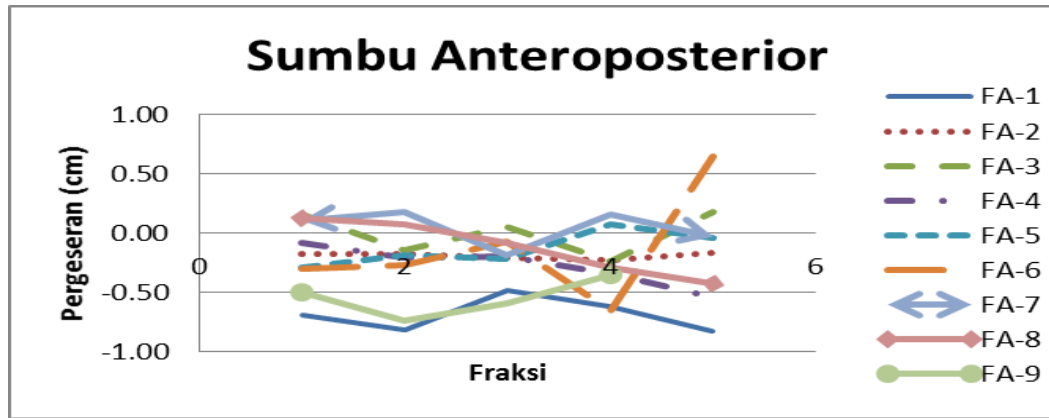
Karakteristik	n (9)	%
Jenis kelamin		
Laki – laki	4	44,4
Perempuan	5	55,6
Lokasi keganasan		
Nasofaring	1	11,1
Sinonasal	2	22,2
Rongga mulut	3	33,3
Kelenjar liur	1	11,1
Laring	2	22,2
Histopatologi keganasan		
Karsinoma sel skuamosa	5	55,6
Adenoid kistik karsinoma	1	11,1
Karsinoma tidak berdiferensiasi	1	11,1
Karsinoma eks adenoma pleomorfik	1	11,1
Limfoma	1	11,1
Teknik Radiasi		
3DCRT	4	44,4
IMRT	5	55,6



Gambar 1. Grafik pergeseran pada sumbu laterolateral (Ket: FA = Sampel).



Gambar 2. Grafik pergeseran pada sumbu kraniokaudal (Ket: FA = Sampel).



Gambar 3. Grafik pergeseran pada sumbu anterioposterior (Ket: FA = Sampel).

Tabel 2. Kesalahan sistematik populasi

No. Sampel	$m_{\text{individual}}(\text{cm})$		
	LL	KK	AP
1	-0,18	-0,02	-0,69
2	0,02	-0,11	-0,19
3	-0,13	-0,25	0,00
4	0,15	0,01	-0,27
5	-0,31	0,26	-0,13
6	0,07	0,56	-0,13
7	0,16	0,10	0,05
8	0,02	0,24	-0,12
9	0,06	0,09	-0,51
M_{pop}	-0,02	0,10	-0,22
$\Sigma \text{ setup}$	0,15	0,22	0,22

Tabel 3. Kesalahan acak populasi

No. Sampel	$\sigma_{\text{individual}}(\text{cm})$		
	LL	KK	AP
1	0,15	0,35	0,15
2	0,28	0,18	0,03
3	0,15	0,34	0,19
4	0,14	0,14	0,17
5	0,28	0,50	0,15
6	0,62	0,42	0,48
7	0,45	0,38	0,15
8	0,16	0,22	0,23
9	0,17	0,31	0,17
σ_{setup}	0,27	0,31	0,19

Besar kesalahan sistematik populasi dan kesalahan acak populasi selanjutnya dihitung berdasarkan persamaan *margin* CTV-ke-PTV oleh Stroom dkk.,²¹:

$$\text{Margin CTV-ke-PTV} = \Sigma \text{ setup} + 0,7 \sigma_{\text{setup}}$$

Dengan memasukkan data perhitungan kesalahan *set-up*, didapatkan *margin* CTV-ke-PTV adalah 0,49 cm, 0,66 cm dan 0,58 cm untuk masing-masing sumbu LL, KK, dan AP. Hasil lengkap dapat dilihat pada Tabel 4.

Besar *margin* CTV-ke-PTV juga dinilai untuk melihat adanya perbedaan pada berbagai lokasi di regio kepala dan leher. Pada Tabel 5 terlihat bahwa di setiap lokasi kanker di kepala dan leher didapatkan kesalahan sistematik dan acak yang berbeda sehingga menghasilkan besar *margin* yang berbeda, dengan *margin* terkecil untuk lokasi pada laring. Dari Tabel 5 juga dapat dilihat bahwa besar kesalahan sistematik secara keseluruhan relatif kecil bila dibandingkan dengan kesalahan acak yang terjadi.

Pembahasan

Verifikasi merupakan salah satu komponen penting dalam proses radioterapi. Dengan melakukan verifikasi dapat diketahui besar variasi *set-up* yang terjadi. Setiap unit radioterapi selanjutnya menjalankan metode verifikasi sesuai beban kerja masing-masing untuk mendapatkan data mengenai kesalahan *set-up* yang selanjutnya digunakan sebagai toleransi pada pelaksanaan radioterapi, yaitu *margin* CTV-ke-PTV.

Penggunaan CBCT sebagai instrumen verifikasi ideal dalam menentukan *margin* CTV-ke-PTV telah dilaporkan dalam berbagai studi, termasuk untuk regio kepala dan leher. Kebanyakan studi melakukan verifikasi secara *online*, setiap hari agar mendapatkan

Tabel 4. Perhitungan kesalahan *set-up* dan *margin* CTV-ke-PTV (dalam cm).

Sumbu	M_{pop}	$\Sigma setup$	σ_{setup}	Margin
LL	-0,02	0,15	0,27	0,49
KK	0,10	0,22	0,31	0,66
AP	-0,22	0,22	0,19	0,58

Tabel 5. Perhitungan margin CTV-ke-PTV pada berbagai lokasi.

Variabel	Sumbu (cm)		
	LL	KK	AP
Nasofaring/Sinonasal			
$\Sigma setup$	0,14	0,16	0,25
σ_{setup}	0,24	0,34	0,11
Margin	0,44	0,56	0,57
Rongga mulut/Kelenjar liur			
$\Sigma setup$	0,05	0,19	0,20
σ_{setup}	0,35	0,33	0,26
Margin	0,35	0,61	0,59
Laring			
$\Sigma setup$	0,14	0,13	0,14
σ_{setup}	0,14	0,24	0,18
Margin	0,39	0,42	0,40
Semua lokasi			
$\Sigma setup$	0,15	0,22	0,22
σ_{setup}	0,27	0,31	0,19
Margin	0,49	0,66	0,58

hasil yang optimal. Modifikasi dapat dilakukan berdasarkan kemampuan dan beban kerja masing-masing unit radioterapi.⁶ Pada penelitian ini, verifikasi dengan CBCT di lakukan secara *online* praradiasi dalam lima fraksi pertama untuk selanjutnya didapatkan rata-rata pergeseran yang digunakan untuk fraksi selanjutnya.

Pada penelitian didapatkan penyimpangan translasional yang terjadi berkisar dari 0-12,5 mm. Setelah dilakukan analisis untuk mendapatkan rerata dan simpang baku, didapatkan besar kesalahan sistematik dan kesalahan acak berturut-turut sebesar 1,5 dan 2,7 mm pada sumbu laterolateral (LL), 2,2 dan 3,1 mm pada sumbu kraniokaudal (KK), serta 2,2 dan 1,9 mm pada sumbu anteroposterior (AP). Apabila dibandingkan dengan beberapa studi yang telah dilakukan, antara lain oleh Xu dkk., (2008)²² pergeseran yang ditemukan masih sesuai dengan rentang 2-10 mm, dengan besar kesalahan *set-up* berkisar dari 1-3 mm.

Besar kesalahan acak juga hampir selalu ditemukan lebih besar dibandingkan kesalahan sistematik, terkait dengan sifatnya yang relatif sulit diprediksi dan sulit dikoreksi.^{7,12,14,16,26}

Formula dari Stroom dkk.,²¹ tahun 2000, yang mensyaratkan cakupan dosis sebesar 95% pada CTV digunakan sebagai dasar perhitungan *margin* CTV-ke-PTV. Dari berbagai studi didapatkan besar *margin* ini bervariasi antara 3-9 mm.^{7-11,18} Pada penelitian ini didapatkan *margin* sebesar 4,9 mm, 6,6 mm dan 5,8 mm untuk masing-masing sumbu LL, KK, dan AP. Wang dkk.,¹⁶ tahun 2009 menjelaskan bahwa dengan melakukan koreksi harian secara *online*, *margin* dapat direduksi hingga menjadi 3 mm disebabkan koreksi terhadap kesalahan acak yang lebih baik. Den dkk.,¹⁴ tahun 2010 juga melaporkan hasil yang serupa dimana *margin* dapat direduksi hingga 2-3 mm apabila dilakukan *Image-guided Radiation Therapy* (IGRT),

yang menggunakan koreksi *online* harian dalam pelaksanaan radioterapi. Dengan demikian, *margin* CTV-ke-PTV yang diberikan saat ini sebesar 5 mm dirasakan sudah cukup adekuat sebagai kompensasi kesalahan *set-up* yang terjadi.

Hasil penelitian ini juga mendapatkan besar *margin* yang bervariasi pada berbagai lokasi di regio kepala dan leher. Lokasi kanker pada laring didapatkan memiliki *margin* terkecil dibandingkan dengan nasofaring/sinonasal dan rongga mulut. Hal ini sedikit bertentangan dengan studi oleh Den dkk.,¹⁴ yang melaporkan bahwa laring memiliki penyimpangan dan *margin* yang lebih besar disebabkan adanya mobilitas organ di lokasi tersebut, diikuti kemudian dengan rongga mulut oleh karena pergerakan lidah. Hal ini dapat dipengaruhi oleh kesalahan acak yang relatif besar dan jumlah sampel yang tidak seimbang.

Penggunaan metode verifikasi yang digunakan dalam penelitian ini diharapkan dapat menjadi rekomendasi dalam melakukan verifikasi pada proses radioterapi mengingat beban kerjanya yang tidak tinggi. Studi oleh Zeidan dkk.,²⁶ dan Zumsteg dkk.,⁷ melaporkan bahwa modifikasi verifikasi *online* dalam lima fraksi awal dapat mereduksi kesalahan sistematis secara signifikan, walaupun tidak sepenuhnya mampu mereduksi kesalahan acak. Rekomendasi yang diberikan antara lain melakukan verifikasi mingguan sejak minggu kedua dan melakukan verifikasi ulang apabila terdapat perubahan berat badan.

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai langkah awal dalam mendapatkan metode verifikasi yang optimal untuk meningkatkan akurasi pemberian radioterapi walaupun masih terdapat beberapa keterbatasan. Pertama adalah koreksi yang dilakukan hanya berdasarkan pergeseran translasional. Hal ini memang sudah cukup memuaskan, namun tidak selamanya tepat, mengingat masih ada pergeseran rotasional yang juga mungkin terjadi. Kedua adalah koreksi yang dilakukan sudah ideal untuk memperbaiki kesalahan sistematis, namun tidak untuk kesalahan acak. Koreksi kesalahan acak dapat ditingkatkan dengan melakukan verifikasi intrafraksi yang dilakukan setiap hari, namun dengan risiko adanya beban kerja yang sangat tinggi. Ketiga adalah jumlah sampel yang relatif sedikit walaupun sebenarnya sudah memadai dalam melakukan penelitian saat ini.

Kesimpulan

Pada penelitian ini didapatkan bahwa verifikasi menggunakan CBCT dalam lima fraksi pertama merupakan metode yang efektif untuk mendeteksi dan mengoreksi kesalahan *set-up* yang terjadi selama proses radioterapi di regio kepala dan leher. Besar kesalahan sistematis dan kesalahan acak yang didapatkan berturut-turut sebesar 1,5 dan 2,7 mm pada sumbu LL, 2,2 dan 3,1 mm pada sumbu KK, serta 2,2 dan 1,9 mm pada sumbu AP. *Margin* CTV-ke-PTV yang diperoleh sebesar 4,9 mm, 6,6 mm dan 5,8 mm untuk masing-masing sumbu LL, KK, dan AP. Dengan demikian *margin* CTV-ke-PTV sebesar 5 mm dinilai sudah adekuat sebagai kompensasi kesalahan *set-up* dalam proses radioterapi kanker kepala dan leher di Departemen Radioterapi RSCM.

Diskusi dan Saran

Dari penelitian ini telah didapatkan gambaran mengenai kesalahan *set-up* dan kompensasi yang harus diberikan dalam bentuk *margin* CTV-ke-PTV. Akurasi radioterapi di regio kepala dan leher dapat menjadi lebih baik lagi jika dimungkinkan untuk melakukan koreksi harian dengan beban kerja yang masih terjangkau untuk dapat mengoreksi kesalahan acak dengan lebih optimal. *Margin* CTV-ke-PTV juga dapat menjadi lebih ideal apabila diketahui formulasi untuk dapat menghitung dan mengoreksi kesalahan rotasional. Selain itu, perlu dilakukan studi dengan skala yang lebih besar dan sampel yang lebih banyak dengan lokasi kanker yang bervariasi agar mendapatkan gambaran yang lebih spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Commission on Radiation Unit and Measurements. ICRU report 50 – Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Journal of the ICRU; 1993.
2. Purdy JA. Three-dimensional conformal radiotherapy: physics, treatment planning, and clinical aspects. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology, 5th ed. New York: Lippincott; 2008.
3. Chao KSC, Mohan R, Lee NA, et al. Intensity-modulated radiation treatment techniques and clinical applications. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology, 5th ed. New York: Lippincott; 2008.
4. Peng G, Wang T, Yang K, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2012; 104: 286-93.
5. International Commission on Radiation Unit and Measurements. ICRU report 62 – Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Journal of the ICRU; 1999.
6. The Royal College of Radiologists, Society and College of Radiographers, Institute of Physics and Engineering in Medicine. On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy. London: The Royal College of Radiologists; 2008.
7. Zumsteg Z, DeMarco J, Lee SP, et al. Image guidance during head-and-neck cancer radiation therapy: analysis of alignment trends with in-room cone-beam computed tomography scans. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83: 712-19.
8. Siebers JV, Keall PJ, Wu Q, Williamson JF, Schmidt-Ullrich RK. Effect of patient setup errors on simultaneously integrated boost head and neck IMRT treatment plan. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 422-33.
9. Stroom JC, Heijmen BJM. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. Radiother Oncol 2002; 64: 75-83.
10. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. Semin Radiat Oncol 2004; 14: 52-64.
11. Zheng D. The use of cone beam computed tomography in image-guided radiotherapy. Radiol Open Access 2012; 1: e104.
12. Xu F, Wang J, Bai S, Xu Q, Shen Y, Zhong R. Interfractional and intrafractional setup errors in radiotherapy for tumors analyzed by cone-beam computed tomography. Chn J Cancer 2008; 27: 372-76.
13. Amer A, Marchant T, Sykes J, Czajka J, Moore C. Imaging doses from the Elekta synergy x-ray cone beam CT system. Br J Radiol 2007; 80: 476-82
14. Den RB, Doemer A, Kubicek G, et al. Daily image guidance with cone-beam computed tomography for head-and-neck cancer intensity-modulated radiotherapy: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 1353-59
15. Castadot P, Lee JA, Geets X, Gregoire V. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. Semin Radiat Oncol 2010; 20: 84-93.
16. Wang J, Bai S, Chen N, et al. The clinical feasibility and effect of online cone beam computer tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal cancer. Radiother Oncol 2009; 90: 221-27.
17. Gilbeau L, Octave-Prignot M, Loncol T, et al. Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. Radiother Oncol 2001; 58: 155-62.
18. Prabhakar R, Laviraj MA, Haresh KP, Julka PK, Rath GK. Impact of patient setup error in the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiation therapy. Phys Med 2010; 26: 26-33.
19. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. Radiother Oncol 2001; 58: 105-20.
20. Samuelsson A, Mercke C, Johansson KA. Systematic set-up errors for IMRT in the head and neck region: effect on dose distribution. Radiother Oncol 2003; 66: 303-11.
21. Stroom JC, de Boer HCJ, Huizenga H, Visser A. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 905-19.
22. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, et al: The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 1121-35.
23. Stroom J. Safety margins for geometrical uncertainties in radiotherapy [thesis]. Rotterdam: University Hospital Rotterdam; 2000.
24. Eldebawy E, Attalla E, Eldesoky E, Zaghloul MS. Geometrical uncertainty margins in 3D conformal radiotherapy in the pediatric age group. J Egypt Natl Canc Inst 2011; 23: 55-60.

25. Bayman E, Ataman OU, Kinay M, Akman F. How to determine margins for planning target volume (PTV) from 2D to 3D planning in radiotherapy for head and neck cancer? Portal imaging assessment for set-up errors. *Turk Onkol Derg* 2010; 25: 104-10.
26. Zeidan OA, Langen KM, Meeks SL, et al. Evaluation of image guidance protocols in the treatment of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 670-77.