
Modern strålbehandling

HEIDI NURMI OCH MIKKO TENHUNEN

Målet med modern strålbehandling är att med dagens teknik genomföra strålbehandling så att man säkerställer en rätt inriktad hög stråldos på samma gång som man försöker minimera dosen till frisk vävnad. Man försöker minska osäkerhetsmarginalen genom att redan i planeringskedet avbilda det behandlade området så noggrant som möjligt med olika bilddiagnostiska metoder samt genom att göra bildundersökningar också under behandlingens lopp. Målet är således att få en bedömning av behandlingen i så nära realtid som möjligt. Dosplaneringen och dosberäkningarna görs helt och hållet med dator, och med olika bågsystem uppnår man en relativt exakt dosfördelning i målområdet. Ambitionen är att strålbehandlingen ska utvecklas så att behandlingsresultaten förbättras och biverkningarna minskar.

Strålbehandling har en betydande ställning inom cancerbehandlingen. Största delen av cancersjukdomarna är lokala eller spridda till de lokala lymfkörtlarna när de upptäcks. Vid behandling av lokalt begränsad cancer avser strålbehandlingen att förstöra cancertumören och minska risken för lokalt recidiv. Vid framskriden och metastaserad sjukdom är målet att bromsa cancertillväxten och att lindra symtomen. Principerna för strålbehandling har inte förändrats genom åren, men med de stora tekniska framstegen har planeringen och genomförandet av strålbehandlingen utvecklats. Att klart definiera både målområdet och den friska vävnaden före strålbehandlingen och i realtid under behandlingen förbättrar den terapeutiska stråldosen till målet och minskar biverkningarna. I denna översikt granskar vi med vilka metoder och verktyg extern strålbehandling i dag genomförs och bekantar oss med intern strålbehandling i vävnaderna, en metod som har fått utvidgade indikationer och används alltmer.

SKRIBENTERNA

Heidi Nurmi, MD, specialistläkare. Har verkat som specialistläkare på strålbehandlingsavdelningen vid HUS Cancercentrum och arbetar nu på ÅUCS Cancerkliniken.

Mikko Tenhunen, professor, chefsfysiker. Verkar som chefsfysiker vid HUS Cancercentrum.

Extern strålbehandling

Vid strålbehandling är målet att använda joniserande strålning för att förstöra cancer-cellerna. Behandlingsresultaten vid cancer har förbättrats genom att man kan ändra stråldosen per behandlingstillfälle eller genom att man kan öka den totala stråldosen. Strålbehandlingen har tidigare varit mindre exakt på grund av osäkerhet beträffande målområdets läge samt begränsningar i hur behandlingsfältet kan utformas och riktas. Stråldosen begränsas av den dos som upptas av frisk vävnad och därmed sammanhängande omedelbara biverkningar och långtidsbiverkningar. Syftet med modern strålbehandling är därför att säkerställa att den höga stråldosen träffar rätt och att dosen till frisk vävnad minskar när osäkerhetsmarginalen minskar.

Vid extern strålbehandling produceras foton- och elektronstrålning med en linjäraccelerator. När utrustningen har förnyats har apparaterna och planeringsprogrammen fått nya egenskaper, vilket har gett nya verktyg för att göra strålbehandlingen mer exakt. En linjäraccelerator producerar också strålningen för strålbehandlingsroboten Cyberknife, där strålen riktas mot patienten med en rörlig robotarm. Roboten följer också patientens läge under behandlingen. I första hand lämpar sig små exakt avgränsade mål för denna behandling. Det finns en Cyberknife i Finland.

Bildundersökning för dosplanering och definiering av målområdet

Strålbehandlingsplanen upprättas i huvudsak utgående från avbildning med datortomografi

(DT). Före simuleringsavbildningen framställs ett redskap som lämpar sig för behandlingsobjektet och som säkerställer att patienten är i rätt ställning under behandlingen och kan vara kvar i samma ställning under avbildningen och vid varje behandlingstillfälle. DT-avbildningen görs med tunna snitt (1–2 mm) och vid behov med kontrastförstärkning. För att minska det behandlade områdets rörelseosäkerhet kan planeringavbildningen göras så att patienten håller andan eller med andningssynkronisering eller 4D-teknik. Vid en 4D-bildserie bedöms tumörens rörelse enligt andningscykeln, vilket beaktas vid dosplaneringen. Vid tekniken med andningsuppehåll används en hjälpanordning så att patienten kan hålla andan i cirka 20 sekunder med lungorna fulla. Metoden kräver både övning och god samarbetsförmåga av patienten. Markörer som är röntgenpositiva eller som utnyttjar radiovägar kan också placeras i behandlingsmålet före planeringsavbildningarna för att exakt bedöma målets läge under behandlingen (till exempel guldkorn vid strålbehandling av prostata eller joderad olja vid behandling av urinblåsan).

Dosplaneringssystemets program gör det möjligt att fusionera DT-dosplaneringsbilderna med andra avbildningsmodaliteter, såsom magnetkamerabilder (MRI) och bildserier gjorda med positronemissionstomografi (PET-DT) (figur 1A). MRI-bilden ger ökad noggrannhet för mjukdelstumörer och tumörer i centrala nervsystemet, medan man med hjälp av PET-DT-bilden kan bedöma tumörens biologiska aktivitet, vilket används bland annat vid planering av behandlingen för lymfom, lungtumörer och prostatacancer. Patientens tidigare diagnostiska bildserier kan dessutom läggas på dosplaneringsbilderna. Flera strålbehandlingsenheter har tillgång till en MRI-simulator, som används främst för planering av strålbehandling mot hjärnan, huvudet och halsen samt bäckenområdet. Det är också möjligt att göra en PET-DT-avbildning som motsvarar en simulering, om apparaten på samma sätt som strålbehandlingsapparaten är försedd med en plan bordsskiva och med en inriktning laser.

Målområdet för strålbehandlingen och de friska vävnadsstrukturer som ska skyddas (exempelvis ryggmärgen, hjärtat, lungorna, spottkörtlarna) definieras tredimensionellt på bildserien. Det makroskopiska tumörområdet (GTV, gross tumor volume), det kliniska behandlingsområdet, alltså området där det kan finnas mikroskopisk sjukdomsväxt (clinical

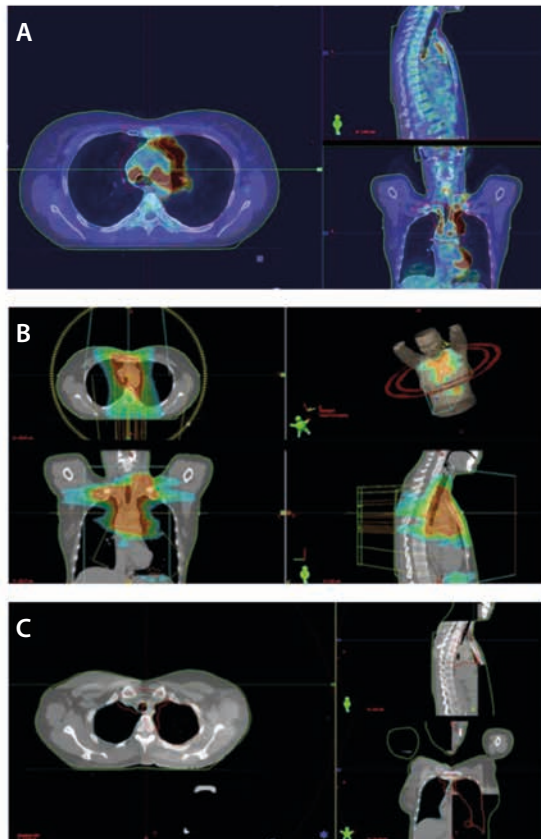
target volume, CTV) samt dessutom eventuellt det område som täcks av rörelseförändringar (internal target volume, ITV) definieras separat. Inom det kliniska behandlingsområdet definieras ytterligare en osäkerhetsmarginal (planning target volume, PTV), som beaktar dagliga variationer med avseende på patienten, behandlingsställningen och tekniken.

Dosplanering och dosberäkning

Dosplanering och dosberäkning görs nu för tiden praktiskt taget helt och hållet med datormetoder och i många fall optimerar datorn också dosfördelningen enligt givna mål. Bestrålningstekniken är vanligen intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT, intensity modulated radiotherapy), som använder dynamisk bearbetning av strålfältet, eller intensitets/volymsmodulerad bågbehandling (IMAT/VMAT, volumetrically modulated radiotherapy). Gemensamt för metoderna är att strålfältets storlek och form fortlöpande ändras enligt den behandlingsplan som dosplaneringsprogrammet har räknat ut, och att man använder antingen flera fasta riktningar runt patienten (IMRT) eller fortlöpande rotation av strålningsriktningen (VMAT) (figur 1B). För mål med komplexa former får man en dosfördelning som "sitter" bättre och ett effektivare skydd av friska vävnader. Nackdelen är att en större volym frisk vävnad i vissa fall utsätts för lågdosstrålning än då strålbehandling med statiska fält används.

Vid sidan av snabba och exakta dosberäknings- och optimeringsalgoritmer växer kapaciteten i dag i snabb takt också för olika metoder som är kunskapsbaserade och som använder datorinlärning. De förväntas göra planeringsrutinerna snabbare och minska variationen till följd av subjektiva beslut fattade av människor. I planeringsskedet för strålbehandling används redan nu metoder för att avgränsa målområden från frisk vävnad och för långtgående automation av dosplaneringen. Gemensamt för alla i dag använda metoder som utnyttjar datorinlärning är att kvaliteten på resultaten beror på inlärningsmaterialet, att de har ett begränsat kompetensområde beroende på inlärningsmaterialet och att besluts kvaliteten minskar i fall som väsentligt avviker från genomsnittet. Mängden bilddata ökar hela tiden och dosplaneringen blir småningom allt mer komplex, bland annat går utvecklingen successivt mot att behandlingsplanen korrigeras dagligen – så kallad adaptiv strålbehandling. För att det ska vara

möjligt att varje dag på ett par minuter före behandlingen göra en ny behandlingsplan för patienten utgående från ny bildinformation, måste vi få fram metoder som är snabbare och ännu mer automatiserade än nu.



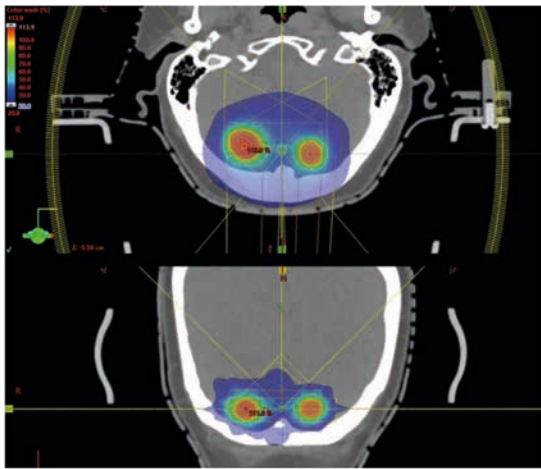
Figur 1. Hos patienten i bildserien konstaterades Hodgkins lymfom i mediastinum. Behandlingsrekommendationen är då en kombination av cytostatika och strålbehandling. Figur HUCS.

- A) DT-bildserien för dosplanering av strålbehandling har fusionerats med en PET-DT-bildserie från diagnosskedet, eftersom strålbehandlingen måste täcka de primärt afficerade lymfomområdena. Målområdet för strålbehandlingen påverkas dock av att lymfomförändringarna har krympt efter läkemedelsbehandlingen.
- B) En strålbehandlingsplan för bågältet upprättades för att åstadkomma en så jämn dosfördelning som möjligt i målområdet, medan doserna till frisk vävnad samtidigt beaktades. DT-dosplaneringsbilderna togs medan patienten andades in djupt och höll andan, för att minska rörelseosäkerheten och för att bestråla en mindre andel frisk lungvävnad.
- C) Före varje strålbehandlingsfraktion med linjäraccelerator gjordes en datortomografi med konstråle CBCT-avbildning (Cone Beam Computed Tomography) för att lokalisera målområdet. I figuren ses på varandra dosplanerings-DT- och CBCT-serierna. Under behandlingen andades patienten in djupt och höll andan.

Strålbehandlingsdos och fraktionering

Patienten får oftast strålbehandling en gång om dagen fem dagar i veckan. Behandlingens längd varierar från en gång till flera veckor. Vanligen används en konventionell dagsfraktion på 2 Gy. Dosstorleken beror på tumörens strålkänslighet och på de begränsningar som behandlingsmålet friska vävnader utgör. Vid flera cancertumörer, såsom prostatacancer, har behandlingsresultaten förbättrats genom att den totala stråldosen har höjts (1). Detta har möjliggjorts av noggrannare strålbehandlingsplaner och mer exakt genomförande av strålbehandlingen. Nu för tiden väljs ofta för ett flertal behandlingsmål en hypofraktionerad (engångsdoser > 2Gy) behandling, varvid fraktionerna är färre än vid sedvanlig behandling och behandlingsperioden således kortare. Med moderat hypofraktionering kan behandlingsperiodens längd vid till exempel strålbehandling av bröstet förkortas från fem till tre veckor och vid prostatacancer från mer än sju till fyra veckor. I flera randomiserade studier har det konstaterats att strålbehandling med moderat hypofraktionering är lika effektiv som konventionell behandling, och inga signifikanta skillnader har setts i biverkningsprofilen (2, 3). Modern intensitetsmodulerad strålbehandling gör det också möjligt att använda varierande stråldoser inom ett behandlingsfält (SIB, simultaneous-integrated boost). SIB-behandling kan användas när man i samband med konventionellt fraktionerad strålbehandling på samma gång ger en större stråldos till exempel mot tumören eller mot metastatiska lymfkörtlar. Vid stereotaktisk strålbehandling används stora engångsdoser (10–20 Gy) som 1–5 fraktioner. Med stereotaktisk strålbehandling uppnås större biologisk stråldos. Denna behandling riktar sig mot små noggrant definierade objekt, såsom lung- och hjärntumörer samt leverhärdar eller enskilda metastaser (4) (figur 2).

Cancercellernas strålkänslighet har förbättrats med läkemedelsbehandling vid sidan av strålbehandlingen. Kombinerad strål- och cytostatikabehandling används exempelvis vid behandling av lung- och rektumcancer samt glioblastom. Allmänt använda cytostatika är cisplatin, 5-fluorouracil/kapecitabin, etoposid, paklitaxel, mitomycin och temozolamid. Också biologiska läkemedel har undersökts för att öka känsligheten för strålning, men i första hand används fortfarande cytostatika. Kombinerad strål- och cytostatikabehandling förbättrar den lokala kontrollen av tumören, men ökar också biverkningarna.



Figur 2. Med moderna linjäracceleratorer utrustade för stereotaktiska behandlingar är det möjligt att behandla till exempel flera små hjärnmetastaser utgående från samma behandlingsplan med användning av hög doshastighet på > 10 Gy/min, och behandlingen är då också snabb. Stereotaktisk engångsstrålbehandling (20 Gy) av två metastaser i cerebellum genomfördes på mindre än 20 minuter från att patienten placerades till att bestrålningen avslutades. Figur HUCS.

Användningen av elektronstrålbehandling har minskat

Den ovan beskrivna utvecklingen gäller i huvudsak fotonbehandlingstekniker med linjäraccelerator. Den andra strålmodaliteten som acceleratorerna producerar, elektronerna, håller tekniskt sett inte längre jämna steg med utvecklingen av fotonteknikerna, eftersom metoderna att forma och optimera elektronstrålen har blivit kvar på samma nivå som för ett par decennier sedan. Det har lett till att elektroner används allt mindre vid extern strålbehandling, medan de konformala IMRT- och VMAT-teknikerna har vunnit terräng. Det är förargligt, eftersom elektroner har vissa överlägsna strålningsfysikaliska fördelar framför fotoner vid behandling av ytliga objekt, beroende på att genomträngningsdjupet är begränsat. Apparatillverkarnas ljumma intresse för att utveckla metoder för att forma elektronstrålen har lett till att användningsmöjligheterna knappt alls har förbättrats under årens lopp. Att utveckla elektronbehandling skulle inte nödvändigtvis kräva stora ekonomiska satsningar: till exempel kunde 3D-utskrift göra det möjligt att ganska lätt producera individuella bolusar för patienten.

Elektroner används fortfarande i viss mån för behandling av enstaka ytliga objekt samt vid sällsynt elektronbehandling av hela huden (mycosis fungoides).

Bedömning av målområdet under strålbehandlingen

Vid varje strålbehandlingstillfälle bör man så noggrant som möjligt säkerställa behandlingsobjektets läge. Man strävar allt mer efter att bedöma målområdet så mycket i realtid som möjligt. Med fästpunkter som markerats på patientens kropp eller på masken inriktas målet grovt på rätt ställe. I modern behandlingsutrustning är CBCT-apparater integrerade i linjäracceleratorn, och tekniken utvecklas hela tiden till att bli snabbare och mer högkvalitativ. I motsats till diagnostiska DT-apparater ger CBCT-avbildning under ett varv runt patienten en mer omfattande serie DT-bilder i stället för bara ett eller några DT-snitt. Bildkvaliteten är tillräckligt bra för att rikta behandlingen. Vid CBCT-avbildning kan inriktningen ske antingen enligt benstrukturer eller enligt mjukdelsstrukturer (figur 1C). Med denna metod kan man i begränsad omfattning också få fyrdimensionella bildserier, till exempel av en lungtumörs rörelser. Placeringsfel kan korrigeras innan strålbehandlingen inleds. Daglig användning av CBCT-avbildning har visats minska osäkerhetsmarginalen till hälften vid behandling av cancer i huvudet och halsen. En ny dosplaneringsavbildning görs om man under behandlingsperioden konstaterar förändringar i tumörområdet (krympning eller tillväxt) eller i patientens anatomi (till exempel upplösning av en lungatelektas), om patienten magrar eller om behandlingsställningen förändras. Vid adaptiv strålbehandling kontrolleras målområdet dagligen med CBCT-avbildning och behandlingen justeras genast utgående från eventuella förändringar. Till exempel kan olika behandlingsplaner användas beroende på urinblåsans fyllnadsgrad. Att dagligen justera dosplanerna enligt behandlingsobjektet är en metod under utveckling som utnyttjar antingen CBCT- eller magnetkameraavbildning. Den sistnämnda metoden är möjlig med hybridapparater där en MRI-apparat kombineras med en linjäraccelerator.

Tekniken med att hålla andan används särskilt vid behandlingsobjekt där man vill skydda lung- eller hjärtvävnad. Strålbehandling av vänstra bröstet utförs vanligen med två tangentiella fält så att man försöker förbigå hjärtat. När patienten håller andan under behandlingen fylls lungorna med luft och hjärtat förskjuts längre bakåt bort från bröstorgsväggen. Då minskar stråldosen mot hjärtat och långtidsbiverkningarna blir mindre (6). Också

behandlingsobjektets rörelse minskar och tekniken med att hålla andan används därför också för vissa behandlingsobjekt i lungorna och övre buken.

Vid strålbehandling av prostata orsakar ändtarmens läge i behandlingsobjektets omedelbara närhet biverkningar i tarmen, såsom omedelbar diarré och smärta samt som långvarig biverkning eventuellt skador i tarmväggen. För att minska denna biverkning har det utvecklats ett absorberande hydrogel som kan injiceras i utrymmet mellan prostata och ändtarmen, vilket ökar avståndet mellan de båda vävnaderna. Det vätskeformiga gelet stelnar efter injektionen och sitter kvar i cirka tre månader, det vill säga under hela strålbehandlingsperioden. Metoden att använda denna perirektala mellanvägg har visats minska stråldosen till ändtarmen, och sådana metoder kan i fortsättningen göra de möjligt att utveckla nya strålbehandlingsprotokoll (7).

Med de flesta apparater kan ett optiskt system (SGRT, Surface Guiding Radiation Therapy) användas som hjälp att placera patienten och rikta det behandlade området. Metoden går ut på att kameror i behandlingsrummet skannar av patientens hudkonturer och skapar en tredimensionell struktur som jämförs med den yta som definierats med dosplaneringsbilderna. Med SGRT kan man också upptäcka rörelse under behandlingen, varvid strålningen automatiskt avbryts om en viss avvikelsegräns överskrids. SGRT används som hjälp vid placeringen av patienten, vid andningssynkronisering samt bland annat för att vid stereotaktisk strålbehandling ersätta en ram som invasivt fästs på skallen.

När större stråldoser används accentueras behovet av noggrann inriktning. Till de mest utvecklade metoderna för att rikta strålningen hör transpondrar som reflekterar radiovågor och som kan följas i realtid under strålbehandlingen (Calypso). Under behandlingsperioden kan en radiosändare (Raypilot) appliceras i prostata. Den hjälper till att säkerställa prostatans läge och den kan också mäta den uppnådda stråldosen. Med metoder som utnyttjar radiovågor kan objektets läge följas upp med en precision på bråkdelar av en millimeter flera gånger i sekunden.

Specialmetoder – neutroner och protoner

Behandling med neutronstrålning

Snabba neutroner medför ingen biologisk fördel framför andra partiklar, men man kan

dra nytta av en särskild egenskap hos epitermiska och termiska neutroner, nämligen att de mycket starkt upptas av borkärnor. Borneutroninfångningsterapi (BNCT) är biologiskt målinriktad strålbehandling. BNCT-behandlingar gavs 1999–2012 i Otnäs i Esbo, men de avbröts i och med att forskningsreaktorn stängdes. Nu håller HUS Cancercentrum på med att färdigställa världens första BNCT-apparat som grundar sig på en linjäraccelerator i sjukhusmiljö, och enligt planerna inleds behandlingarna 2020. BNCT-behandlingen är experimentell och den första målgruppen är patienter med lokalt recidiverande cancer i huvudet eller halsen. Vid behandlingen får patienten en infusion med bärarsubstans för bor som gör att boret ansamlas i första hand i cancersvulsten. Därefter ges neutronstrålning som riktas på tumörområdet. Det ger en stor lokal stråldos som följd av att borkärnorna sönderfaller. Behandlingen ges en eller två gånger (8). Variationer i fördelningen av bärarsubstanserna för bor och möjligheten av bildundersökningar under behandlingen undersöks och utvecklas.

Behandling med protonstrålning

Fördelen med protonstrålning jämfört med fotonbehandling är att den maximala räckvidden kan definieras exakt och att dosen koncentreras kring den bärvidden, så att friska vävnadsstrukturer kring behandlingsmålet och särskilt djupare liggande strukturer kan skyddas. Protonbehandling övervägs ibland vid strålbehandling för barn och vid behandling av tumörer i skallbasen (9). Protonstrålning finns inte tillgänglig i Finland, utan patienter skickas för behandling bland annat till Uppsala, Århus och centra i Centraleuropa.

Intern strålbehandling i vävnaderna

Vid intern strålbehandling med högdosrat (HDR-brakysterapi) förs strålkällan med en kateter momentant in i tumören eller i dess omedelbara närhet. Indikationer för HDR-brakysterapi är cancer i bland annat vagina, livmoderhalsen eller prostata, antingen som enda behandling eller i kombination med extern strålbehandling. Den effektiva räckvidden för den använda iridiumisotopen (Ir-192) är cirka en centimeter från strålningskällan, och strålkällan förs in i behandlingsobjektet och får ligga kvar tills den önskade stråldosen uppnås (behandlingstiden är cirka 10–20 minuter). Vid behandlingen uppnås en hög dos

lokalt utan att frisk vävnad utsätts för mer omfattande strålbelastning, eftersom tumören bestrålas inifrån.

Under de senaste åren har prostatacancerpatienter varit den målgrupp för HDR-brakysterapi som har ökat mest. Vid HDR-brakysterapi av prostata sövs patienten och strålkällan förs in i prostata via nålar genom perineum. Behandlingen ges oftast en till tre gånger och den kombineras vanligen med extern strålbehandling (10). Genom noggrann dosplanering försöker man hålla stråldosen till närliggande friska vävnader, såsom urinröret och ändtarmen, inom dosgränserna, och stråldosen till längre bort liggande frisk vävnad är liten.

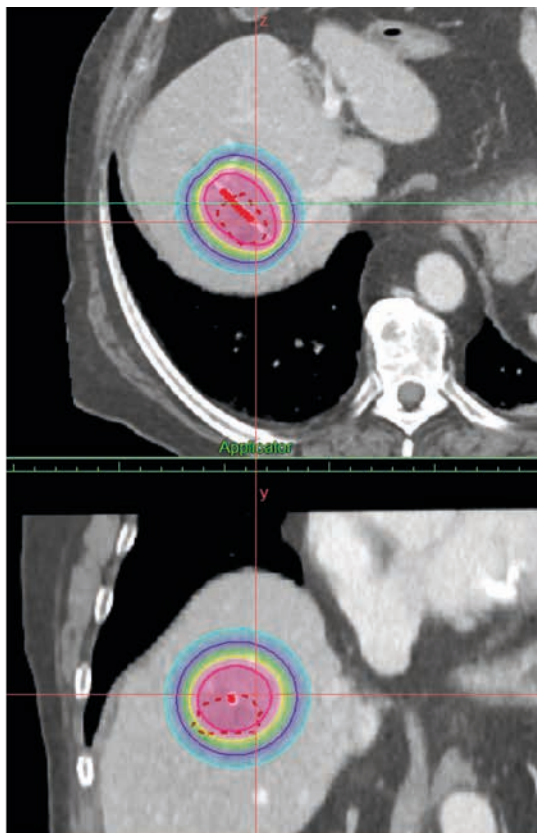
Vid HUS Cancercentrum har HDR-brakysterapi av levern utförts sedan 2017 (figur 3). De preliminära resultaten har varit positiva vid behandling av primär levercancer och av enstaka levermetastaser. Brakysterapi kompletterar urvalet av lokalbehandlingar för leverhärddar vid sidan av kirurgisk behandling, extern strålbehandling, termoablation, TACE-behandling (transarterial chemoembolization) och Y90-SIRT-isotopbehandling, som lämpar sig för mer utbredd levermetastasering.

Radionuklidbehandlingar

Strålbehandling kan ges också med invärtes doserade radioaktiva läkemedel; man talar då om radionuklidbehandling eller isotopbehandling. Det vanligaste exemplet på radionuklidbehandling vid cancer är jod-131-behandling (I-131) av cancer i sköldkörteln. Vid radiojodbehandling av cancer får patienten hög aktivitet (1,1–3,7 GBq) och måste för någon tid isoleras på grund av strålningen. De senaste åren har flera effektiva radioaktiva läkemedel mot cancer introducerats, bland annat Lu-177-oktreotat (neuroendokrina tumörer), Ra-223-klorid (Xofigo®) och Lu-177-PSMA (spridd prostatacancer). Leverhärddar kan behandlas med Y-90-kulor som injiceras i leverartärerna och stoppas upp i kapillärerna (Y-90-SIRT-behandling) Under de närmaste åren kan vi vänta oss nya läkemedel.

Sammanfattning

Strålbehandling kommer också i fortsättningen att bibehålla sin starka ställning vid behandling av cancer trots nya alternativ inom läkemedelsbehandlingen. I planeringen av strålbehandling kommer man att ännu mer integrera och utnyttja olika bildundersökningsmodaliteter, och olika metoder för funk-



Figur 3. Brakysterapi, det vill säga intern strålbehandling, är en metod som skonar frisk vävnad och som används för behandling av små målområden. Figuren visar strålbehandling av en leverhård där en dos på 20 Gy produceras i objektet med användning av en till tre behandlingskatetrar. Den interventionella radiologen sätter katetrarna på plats under datortomografistyrning. Figur HUCS/Päivi Arponen-Esteves.

tionell avbildning, till exempel PET-metoder och dynamisk MRI, kommer att användas i ökad utsträckning. Intern strålbehandling och radionuklidbehandlingar kommer att öka vid sidan av extern strålbehandling.

Heidi Nurmi
heidi.nurmi@tyks.fi

Inga bindningar

Mikko Tenhunen
mikko.tenhunen@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68Gy of radiotherapy with 78Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-96.

-
2. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-94.
 3. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047-60.
 4. Dunne EM, Fraser IM, Liu M. Stereotactic body radiation therapy for lung, spine and oligometastatic disease: current evidence and future directions. *Ann Transl Med* 2018;6:283.
 5. Den RB, Doemer A, Kubicek G ym. 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.
 6. Smyth LM, Knight KA, Aarons YK et al. The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: a systematic review. *J Med Radiat Sci* 2015;62:66-73.
 7. Mariados N, Sylvester J, Shah D et al. Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:971.7.
 8. Mirzaei HR, Sahebkar A, Salehi R et al. Boron neutron capture therapy: Moving toward targeted cancer therapy. *J Cancer Res Ther* 2016;12:520-525.
 9. Huynh M, Marcu LG, Giles E et al. Current status of proton therapy outcome for paediatric cancers of the central nervous system – Analysis of the published literature. *Cancer Treat Rev* 2018;70:272-288.
 10. Chin J, Rumble RB, Kollmeier M et al. Brachytherapy for patients with prostate cancer: America Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Join Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:1737-43.
 11. Ricke J, Wust P. Computed Tomography-Guided Brachytherapy for Liver Cancer. *Seminars in Rad Onc* 2011;21:289-293.
 12. Tan HL, Lee M, Vellayappan BA et al. The Role of Liver-Directed Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2018;14:129-137.

Summary

The aim of modern radiotherapy

The aim of modern radiotherapy is to use techniques that enable high radiation dose to the target volume and minimum dose to normal tissue. The uncertainties are minimized by imaging the target area very precisely using different modalities and by imaging the target during the treatment. The goal is to evaluate the treatment in real time. Dose planning and calculation are computerized and by using modulated radiotherapy techniques a uniform dose distribution can be achieved. The development of radiotherapy aims to improve treatment results and decrease the late effects of the treatment.