

液态基准标志物在图像引导放疗中的应用价值

黄昱霖¹ 杨海芳¹ 姜斌¹ 张旺¹ 张超¹ 刘建平¹ 田龙²

¹(唐山市人民医院 唐山 063000)

²(河北北方学院附属第一医院 张家口 075000)

摘要 评价一种可降解的液态基准标志物(Liquid fiducial marker, LFM)在图像引导放疗中的应用价值。体外实验:以固态基准标志物(Solid fiducial marker, SFM)为参考,评价不同锥形束CT管电压条件下LFM的可视性、伪影和最优注量。体内实验:以SFM为参考,评价LFM在裸鼠体内的稳定性和降解状况。将种植了肿瘤细胞的裸鼠随机分为未注入LFM的单次放疗组(16 Gy/次),注入了LFM的单次(16 Gy/次)、二分次(8 Gy/次)和四分次放疗组(4 Gy/次)。根据照射结果评价LFM对肿瘤生长的影响。相比SFM, LFM的伪影显著较小(均 $p < 0.05$),可视性满足临床鉴别要求,当注量为10 μ L时成像质量最佳。裸鼠体内LFM质心相对脊髓位移显著大于黄金基准标志物((0.22 ± 0.03) mm vs. (0.17 ± 0.02) mm, $p < 0.05$),但始终小于一个像素尺寸,故稳定性良好。LFM的实际降解率同理论降解率高度相符。LFM对单次放疗组肿瘤生长影响较小,对分次放疗组影响较大。LFM具有一定临床应用和推广价值,未来有望取代SFM。

关键词 液态基准标志物, 图像引导放疗, 应用价值

中图分类号 R318.8, R812, R815.6

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2023-0031

引用该文:

黄昱霖, 杨海芳, 姜斌, 等. 液态基准标志物在图像引导放疗中的应用价值[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2023, 41(5): 050302. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2023-0031.

HUANG Yulin, YANG Haifang, JIANG Bin, *et al.* Application value of liquid fiducial marker in image-guided radiotherapy[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2023, 41(5): 050302. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2023-0031.



Application value of liquid fiducial marker in image-guided radiotherapy

HUANG Yulin¹ YANG Haifang¹ JIANG Bin¹

ZHANG Wang¹ ZHANG Chao¹ LIU Jianping¹ TIAN Long²

¹(Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China)

²(The First Affiliated Hospital of Hebei Northern University, Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT This study was conducted to evaluate the application value of a degradable liquid fiducial marker (LFM) in image-guided radiotherapy. *In vitro* experiment: using a solid fiducial marker (SFM) as a reference, the visibility, artifact, and optimal injection volume of an LFM under different cone beam CT tube voltage conditions

基金资助: 唐山市重点研发计划项目(20211398)资助

第一作者: 黄昱霖,男,1991年8月出生,现就职于唐山市人民医院,研究方向为放射治疗学

通信作者: 田龙, 硕士, 主任研究员, E-mail: 1277473912@qq.com

收稿日期: 初稿 2023-04-03; 修回 2023-05-16

Supported by Tangshan Key R & D Program (20211398)

First author: HUANG Yulin (male) was born in August 1991. Now he is working at the Tangshan People's Hospital focusing on radiotherapy

Corresponding author: TIAN Long, master's degree, chief researcher, E-mail: 1277473912@qq.com

Received 03 April 2023; accepted 16 May 2023

were evaluated. *In vivo* experiment: using the SFM as a reference, the stability and degradation status of the LFM in nude mice were evaluated. Nude mice implanted with tumor cells were randomly divided into four groups: single fraction radiotherapy group (16 Gy/fraction) without LFM injection, single fraction radiotherapy group (16 Gy/fraction) with LFM injection, 2 fractions radiotherapy group (8 Gy/fraction) with LFM injection, and 4 fractions radiotherapy group (4 Gy/fraction) with LFM injection. The impact of LFM on tumor growth was evaluated based on the irradiation results. Compared with SFM, the LFM artifacts were significantly smaller (all $p < 0.05$), and the visibility met the clinical differentiation requirements. The best imaging quality was achieved when the injection volume was 10 μL . The displacement of the LFM centroid relative to the spinal cord in the nude mice was significantly greater than that of the gold fiducial marker ((0.22 ± 0.03) mm vs. (0.17 ± 0.02) mm, $p < 0.05$); however, it was always smaller than a pixel size. The results indicated good stability. The actual degradation rate of the LFM was highly consistent with the theoretical degradation rate. The LFM had a relatively smaller impact on tumor growth in the single fraction radiotherapy group but a greater impact in the fractional radiotherapy groups. LFM has certain clinical applications and promotional value, and they are expected to replace SFMs in the future.

KEYWORDS Liquid fiducial marker, Image guided radiotherapy, Application value

CLC R318.8, R812, R815.6

各种图像引导放疗 (Image guided radiotherapy, IGRT) 技术中, 基于内置基准标志物 (Fiducial marker, FM) 的锥形束 CT (Cone beam CT, CBCT) 靶区位置校准精度较高^[1-3]。21 世纪初, 诸如黄金基准标志物 (Gold fiducial marker, GFM) 和碳基准标志物 (Carbon fiducial marker, CFM) 等固态基准标志物 (Solid fiducial marker, SFM)^[4-7] 获得了美国 FDA 的批准^[8] 并得到应用。2014 年, 一种液态基准标志物 (Liquid fiducial marker, LFM) 在丹麦研制成功^[9]。相较 SFM, 可于患者体内自然降解和代谢的 LFM 不会引发占位性病变, 具有较高的安全性。近年来, 国外开展了多项 LFM 在裸鼠或人体中的研究^[8,10-13] 以评价其应用价值, 取得了部分结果。为了更全面地评价 LFM 在 IGRT 中的应用价值, 本实验以 SFM 为参考进行了相关实验。本实验希望通过更全面的评价结果为 LFM 进一步的临床应用和推广提供参考。

1 材料和方法

1.1 LFM

本实验所使用的 LFM 为丹麦纳诺维放射疗法有限公司产品 (商品名: BioXmark[®]), 主要成分为: 乙酸异丁酸蔗糖酯 (含量为 420 mg)、6,6'-(2,4,6-三碘苯氧基) 乙酸-异丁酸-蔗糖酯 (简称为“8”, 含量为 60 mg)、乙醇 (含量为 120 mg)。LFM 为均质透明溶液, 其黏度随着“8”的浓缩作用增加。通过显微 CT 扫描发现, LFM 于 14 周内

稳定降解。在最初的乙醇快速流出后, 其他两种配方总容积损失约为 $-0.091\ 76\ \mu\text{L}/\text{d}$ 。

1.2 体外实验

以 SFM 为参考, 评价 LFM 在 IGRT 中应用时的可视性和伪影, 通过综合评价成像质量以确定 LFM 最优注量。将德国默克公司 Sigma-Aldrich 凝胶 (猪凝胶, 100 g/L) 注入 3 个 60 cm^3 容器中, 之后使用日本八光公司 PTC-B25G 针头将 10 μL LFM、GFM、CFM 分别注入凝胶中。将 3 种容器依次置于瑞典医科达公司 Synergy Platform 加速器治疗等中心处, 使用机载 I View GT CBCT, 滤过板选择 F_1 , 准直器选择 S_{20} , 模式选择 Pelvic 常规模式进行扫描。CBCT 管电压设置为 3 档: 40 kV、50 kV 和 60 kV, 于每档管电压下分别对 3 种容器进行 10 次扫描并获取图像, 用于评价 LFM 可视性和伪影。

可视性评价方法: 使用 Matlab 软件对图像进行平滑和锐化处理, 分别计算 FM 区域和周围背景环境中像素灰度平均值和标准差: M_m 、 σ_m 和 M_b 、 σ_b , 采用公式(1)计算 FM 可视性量化参数: 信噪比 (Signal to noise ratio, SNR) 以 ≥ 2 为可视性良好^[1]。伪影评价方法: 设置图像像素灰度阈值, 仅保留灰度值介于 FM 区域最低灰度值和背景环境最高灰度值之间的所有伪影像素, 每个像素面积为 $0.067\ \text{mm}^2$ ($0.26\ \text{mm} \times 0.26\ \text{mm}$), 计算 FM 伪影面积。

$$\text{SNR} = \frac{|M_m - M_b|}{\sqrt{\sigma_m^2 - \sigma_b^2}} \quad (1)$$

上述实验完成后，分别将 10 μL 、20 μL 、40 μL LFM 再次注入容器中，除管电压为 60 kV 外，其他条件同前所述。分别对 3 种容器进行 10 次扫描并获取图像，通过综合评价可视性和伪影来确定 LFM 最优注量。

1.3 体内实验

评价 LFM 在 IGRT 中应用时的稳定性、降解状况和肿瘤生长影响。SPF 级 CD-1 无胸腺裸鼠 50 只，购自北京维通利华公司，体重 19~20 g，3 周龄。实验全程（至少 5 周）严格按照要求饲养裸鼠以保证其体重不发生明显变化。人非小细胞肺癌 A549 细胞由河北医科大学提供。细胞培养于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 饱和湿度培养箱内的含 10% 胎牛血清的美国默克公司 DMEM 高糖培养基中培养，每日更换培养基一次。2~3 d 传代后，使用微量进样器提取 1×10^5 个对数生长期的细胞备用。

将最优注量的 LFM 和 GFM 分别注入 10 只裸鼠腹部左、右两侧皮下。使用 80 mg/kg 氯胺酮+8 mg/kg 甲苯噻嗪麻醉裸鼠，将其依次置于加速器特制固定器中，移动其脊髓中点至治疗等中心处。使用 CBCT（除管电压为 60 kV 外，其他条件同前所述）对裸鼠进行扫描，每周 1 次，共 5 次。比较 LFM 和 GFM 质心相对脊髓中点位移，以 1 个像素尺寸（0.26 mm）为阈值评价 LFM 的稳定性^[1]。根据 LFM 区域像素体积变化评价其降解状况。将 A549 细胞注射至另外 40 只裸鼠腹部右侧皮下，正常饲养直至肿瘤体积均 $\geq 1 \text{ cm}^3$ 后，于肿瘤中

心区域注入最优注量的 LFM 并行 IGRT。将 40 只裸鼠随机均分为未注入 LFM 的对照组（16 Gy/(次·d)，注入 LFM 的单次（16 Gy/(次·d)）、二分次（8 Gy/(次·d)）和四分次放疗组（4 Gy/(次·d)）。麻醉和固定设置同前所述，射线能量选择 6 MV，调整剂量率为 6 Gy/min。采用正向计划设计：机架和机头均调整至 0 $^{\circ}$ ，移动裸鼠肿瘤中心至治疗等中心位置，调整多叶准直器对肿瘤进行适形后出束治疗。比较并评价 IGRT 后 7 d 内经 CT 重建计算的肿瘤体积变化，即肿瘤生长影响。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 19.0 软件，对符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述，比较采用独立样本 t 检验，以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体外实验

2.1.1 可视性和伪影

由表 1 和图 1 可见，（1）40 kV、50 kV、60 kV 管电压条件下，LFM 的 SNR 均显著小于后两者（均 $p < 0.05$ ），随着管电压升高，3 种 FM 的 SNR 均显著增大（均 $p < 0.05$ ），尽管 LFM 的 SNR 显著小于后两者，但始终 ≥ 2 ，可满足临床鉴别；（2）40 kV、50 kV、60 kV 管电压条件下，LFM 伪影均显著小于后两者（均 $p < 0.05$ ），随着管电压升高，3 种 FM 伪影均显著减小（均 $p < 0.05$ ）。总之，LFM 可视性满足临床鉴别且伪影最小，故其成像质量优于 SFM。

表 1 不同 FM 的可视性和伪影比较
Table 1 Comparison of visibility and artifact of different FMs

基准标志物 FM	信噪比 SNR			伪影 / mm^2 Artifact		
	40 kV	50 kV	60 kV	40 kV	50 kV	60 kV
液态基准标志物 LFM	3.13 \pm 0.16	3.49 \pm 1.04	3.96 \pm 1.35	2.01 \pm 1.06	1.85 \pm 0.91	1.13 \pm 0.23
黄金基准标志物 GFM	5.24 \pm 1.03	5.73 \pm 1.22	5.93 \pm 1.54	34.49 \pm 8.33	31.65 \pm 7.59	28.75 \pm 6.94
碳基准标志物 CFM	3.69 \pm 0.48	4.10 \pm 0.38	4.78 \pm 0.95	9.09 \pm 1.34	6.28 \pm 1.36	5.95 \pm 0.99

2.1.2 最优注量

由表 2 和图 2 可见，随着注量的增加，SNR 和伪影均显著增加（均 $p < 0.05$ ）；当注量 $\geq 20 \mu\text{L}$ 时伪影较大，接近 CFM 的伪影；LFM 注量的增加提

高了 SNR 的临床意义不大，而相应的伪影增加却会造成更大的剂量扰动。综合评价成像质量后，确定 10 μL 为 LFM 最优注量。

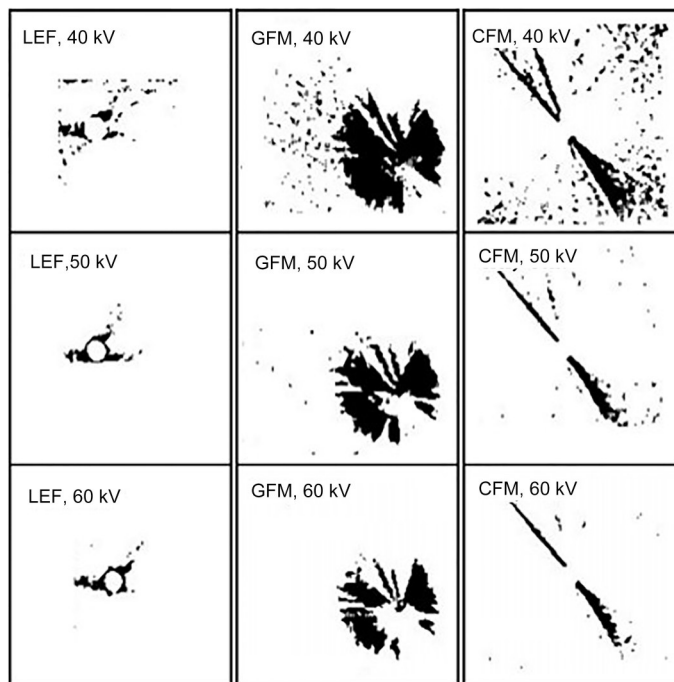


图1 不同FM在不同CBCT管电压条件下成像伪影
 Fig. 1 Imaging artifact of different FMs under different CBCT tube voltages

表2 不同注量LFM的成像质量比较
 Table 2 Comparison of imagine quality of LFM with different injection volumes

基准标志物FM	注量 / μL Injection volume		
	10	20	40
信噪比 SNR	3.93 \pm 1.29	4.38 \pm 1.47	4.97 \pm 1.84
伪影 / mm^2 Artifact	1.15 \pm 0.27	3.85 \pm 1.05	8.76 \pm 1.88

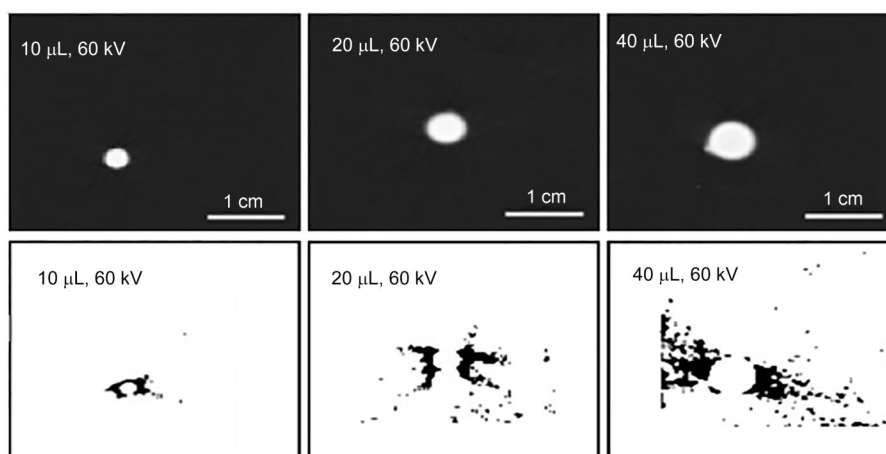


图2 不同注量LFM在60 kV CBCT管电压条件下的可视性(上图)和伪影(下图)
 Fig. 2 Visibility (above figures) and artifact (below figures) of LFM with different injection volumes under 60 kV CBCT tube voltage

2.2 体内实验

2.2.1 稳定性和降解状况

由图3可见：(1) LFM质心相对脊髓中点位移

为(0.22 \pm 0.03) mm，显著大于 GFM 的(0.17 \pm 0.02) mm ($p=0.034$)，但 LFM 质心位移小于 1 个像素尺寸，故稳定性良好；(2) LFM 总体积均匀减少，每个方向上减少了约 1.82 mm，约为 7 个像素。

参考 LFM 产品降解参数，5 周内 LFM 理论总容积损失约为 3.21 μL ，每个方向上损失了约 0.148 mm，通过图像缩放比例(1:10)换算后约为 6

个像素，故 LFM 的实际降解率同理论降解率高度相符。

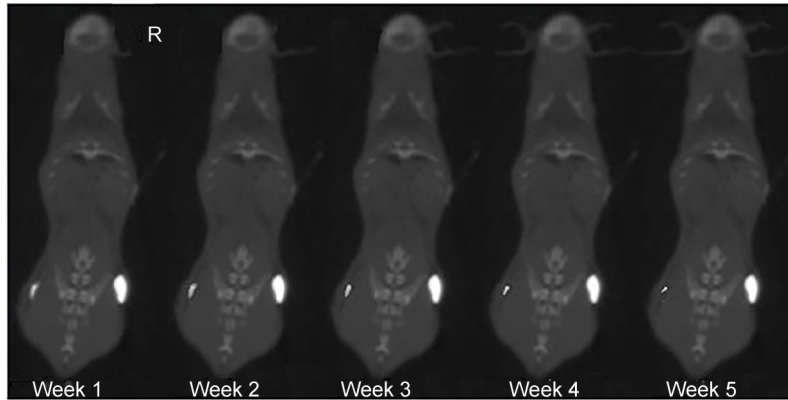


图3 裸鼠5周内CBCT图像上的LFM(左侧高亮度影)和GFM(右侧高亮度影)

Fig. 3 LFM (left high brightness shadow) and GFM (right high brightness shadow) on 5-week CBCT images of nude mouse

2.2.2 肿瘤生长影响

由图4可见，IGRT后第7天时肿瘤体积四 fraction 放疗组 > 二 fraction 放疗组 > 单次放疗组 > 对照组。LFM 对单次放疗后肿瘤生长影响较小，对 fraction 放疗后肿瘤生长影响较大，且影响程度随着 fraction 数量的增加而增加。

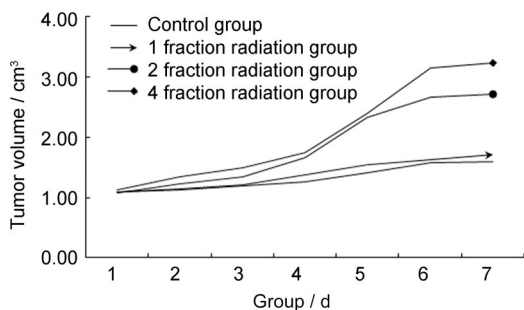


图4 行IGRT后7d内裸鼠肿瘤体积变化曲线

Fig. 4 Curves of tumor volume change in nude mice for 7 days after IGRT

3 讨论

本研究通过体外实验评价了 LFM 在 IGRT 中的可视性、伪影和最优注量；通过体内实验评价了 LFM 在 IGRT 中的稳定性、降解状况和肿瘤生长影响，取得了较为满意的结果。体外实验结果表明，相较 SFM，尽管 LFM 的可视性不是最佳的，但伪影却是最小的。在 LFM 的可视性可满足临床鉴别的前提下，10 μL 注量的 LFM 最适合用于 IGRT。体内实验结果表明，LFM 稳定性良好，通过降解最终会完全排出体外。LFM 对单次放疗组肿瘤生

长影响较小，对 fraction 放疗组肿瘤生长影响较大。

同 SFM 相比，LFM 具有显著优势：(1) SFM 的安全性一直是制约其广泛应用的首要问题。SFM 置入后，由于其固有刚性，很容易引起置入部位的局部出血、炎症甚至感染。已有大量文献报道了 SFM 置入后所引发的并发症和不良事件^[14-15]。LFM 则不存在上述问题，所有关于 LFM 应用的动物或人体实验中均未出现任何并发症和不良事件^[8-13]。这是由于 LFM 液态特性所致，以及安全且温和的配方，使得 LFM 对置入部位更为友好。(2) SFM 的稳定性同样是制约其广泛应用的重要问题。尽管本研究中，SFM 表现出优于 LFM 的稳定性，但有大量文献报道了已置入的 SFM 由于剧烈运动等原因导致的翻转和异位，甚至滑脱和流失^[16-17]。例如，当置入部位处于靠近尿道的前列腺包膜附近时，极易受到外力作用而使得 SFM 滑脱至尿道并流失。LFM 则不存在上述问题，这是由于 LFM 成分中“8”具有很好的黏性，能够紧紧地附着于所置入部位。(3) SFM 的善后目前没有有效的措施参考。目前，凡是涉及到 SFM 的研究和文献均未提及治疗结束后，已置入的 SFM 该如何处理。若采用类似穿刺取活检方法将其再次取出，显然将会对患者造成二次伤害。或许可将其视为钙化点而长期同置入组织共存？无论是金属还是非金属 SFM，长期存在是否会对置入部位造成影响尚不得知，但异物的占位终究具有一定危险性。LFM 则不存在上述问题，由于 LFM 具有可降解性，以 10 μL 为例，除去初始乙醇

快速流出的体积, 剩余 LFM 约在未来 3 个月内完成降解, 因此无需考虑善后问题。总之, 未来 LFM 有望取代 SFM 应用于人体 IGRT 中。

针对本实验所取得的结果, 作了如下分析: (1) LFM 的可视性和伪影均显著低于 SFM, 这是由于其液态特性 (低密度) 所致。液态特性降低了 LFM 的射线衰减, 表现在成像上则为低 SNR。同样由于其液态特性降低了 LFM 引起的射线散射, 表现在成像上则为低伪影。(2) 随着 LFM 注量增加, LFM 体积不断增大, 使散射线增加, 进而导致伪影增大使成像质量下降。(3) LFM 对分次放疗组肿瘤生长影响较大的原因可能是由于 LFM 所造成的射线衰减, 但该作用效果较小。课题组从计划系统中提取了所有分组裸鼠肿瘤区域剂量体积直方图, 发现由于 LFM 的存在, 降低了肿瘤区域剂量。由于 LFM 本身和伪影区域灰度值高于肿瘤组织, 因此计划系统将该区域视为高密度区域 (类似骨骼), 使得该区域吸收剂量计算结果偏低。随着分次数量的增加, 累积的缺失剂量就越多, 从而对肿瘤生长速度造成了较大影响。LFM 本身和伪影造成的剂量扰动是其影响肿瘤生长的主要原因。

本实验结果同国外研究结果较为相似, 例如, Brown 等^[8]关于 LFM 在裸鼠 IGRT 中应用的研究同样得出了 LFM 的伪影面积最小, 10~20 μL 为最优注量的结果。Rydhög 等^[12]关于 LFM 在人体肺癌 IGRT 中应用的研究中得出了 LFM 稳定性条件: 左右方向 (0.40 \pm 1.20) mm, 腹背方向 (0.20 \pm 2.00) mm, 头脚方向 (0.50 \pm 2.00) mm 的结果。同本实验结果较为相似。上述比较在一定程度上证明了本实验结果的真实性和科学性。但是, 本实验仍需进一步优化, 包括扩大样本容量, 提升设备软、硬件水平等。

4 结论

同 SFM 相比, LFM 具有更高的成像质量, 而且对 IGRT 的影响较小。LFM 具有一定的临床应用和推广价值, 特别是在诸如立体定向放射外科等单次大剂量 IGRT 中, 有望取代 SFM 成为标准辅助器械。

作者贡献声明 黄昱霖负责试验的设计和执行, 以及论文的撰写; 杨海芳、姜斌负责资料和数据的收集和分析; 张旺、张超、刘建平负责试验数据的统计

和分析, 田龙负责论文的审阅和校对。所有作者均已阅读并认可该论文最终版的所有内容。

参考文献

- 赵鑫, 田龙, 席强. 利用 kV 级 CBCT 识别标记物研究 [J]. 中国医疗设备, 2019, 34(3): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633.2019.03.012.
ZHAO Xin, TIAN Long, XI Qiang. Study on marker recognition using kV CBCT [J]. China Medical Devices, 2019, 34(3): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633.2019.03.012.
- 闫洁诚, 田龙, 胡逸民. 膀胱癌放疗中两种图像引导方法校准精度比较 [J]. 北京生物医学工程, 2021, 40(3): 303-308. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3208.2021.03.013.
YAN Jiecheng, TIAN Long, HU Yimin. Comparing the calibration accuracy of two image guided methods in bladder cancer radiotherapy [J]. Beijing Biomedical Engineering, 2021, 40(3): 303-308. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3208.2021.03.013.
- Lei Y, Tian S, Tian Z, *et al.* Accurate CBCT prostate segmentation aided by CBCT-based synthetic MRI [J]. Medical Physics, 2019, 46(6): E132-E132.
- Fontana F, Piacentino F, Ierardi A M, *et al.* Comparison between CBCT and fusion PET/CT-CBCT guidance for lung biopsies [J]. CardioVascular and Interventional Radiology, 2021, 44(1): 73-79. DOI: 10.1007/s00270-020-02613-3.
- 田龙, 范学武, 许蕊, 等. 对比 T2WI 与 T2*WI 用于前列腺癌放射治疗计划的效果 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(4): 239-244. DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2022.04.011.
TIAN Long, FAN Xuewu, XU Rui, *et al.* Comparison on T2WI and T2*WI for radiotherapy planning of prostate cancer [J]. Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy, 2022, 19(4): 239-244. DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2022.04.011.
- Yang X, Fu Y, Lei Y, *et al.* Unsupervised learning-based CBCT-CT deformable image registration for CBCT-guided abdominal radiotherapy [J]. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics, 2021, 111(3): e535-e536. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.1459.
- 田龙, 席强, 赵鑫, 等. 膀胱癌图像引导放疗中基于软组织灰度值与基于内植标记物的锥形束 CT 校准比较 [J]. 中国医学物理学杂志, 2018, 35(1): 31-35. DOI: 10.3969/j.issn.1005-202X.2018.01.007.

- TIAN Long, XI Qiang, ZHAO Xin, *et al.* Comparison of cone beam computed tomography calibrations based on soft tissue grey value and implanted markers in image-guided radiotherapy for bladder cancer[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2018, **35**(1): 31-35. DOI: 10.3969/j.issn.1005-202X.2018.01.007.
- 8 Brown K H, Ghita M, Schettino G, *et al.* Evaluation of a novel liquid fiducial marker, BioXmark[®], for small animal image-guided radiotherapy applications[J]. Cancers, 2020, **12**(5): 1276. DOI: 10.3390/cancers12051276.
- 9 托马斯·拉斯·安德列森, 拉斯马斯·艾尔明·约尔克, 莫腾·阿尔布雷克特森. 用于引导放射治疗的凝胶配方: CN105407927B[P/OL]. (2020-03-20) [2022-07-25]. <https://doc.taixueshu.com/patent/CN105407927B.html>.
Thomas R A, Rasmus E Y, Morten A. Formula of gel for guided radiotherapy: CN105407927B[P/OL]. (2020-03-20) [2022-07-25]. <https://doc.taixueshu.com/patent/CN105407927B.html>.
- 10 de Ridder M, Gerbrandy L C, de Reijke T M *et al.* BioXmark[®] liquid fiducial markers for image-guided radiotherapy in muscle invasive bladder cancer: a safety and performance trial[J]. British Journal of Radiology, 2020, **93**(1111): 20200241. DOI: 10.1259/bjr.20200241.
- 11 Machiels M, Voncken F E M, Jin P, *et al.* A novel liquid fiducial marker in esophageal cancer image guided radiation therapy: technical feasibility and visibility on imaging[J]. Practical Radiation Oncology, 2019, **9**(6): e506-e515. DOI: 10.1016/j.pro.2019.06.018.
- 12 Rydhög J S, Mortensen S R, Larsen K R, *et al.* Liquid fiducial marker performance during radiotherapy of locally advanced non small cell lung cancer[J]. Radiotherapy and Oncology, 2016, **121**(1): 64-69. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.06.012.
- 13 De Roover R, Crijns W, Poels K, *et al.* Characterization of a novel liquid fiducial marker for multimodal image guidance in stereotactic body radiotherapy of prostate cancer[J]. Medical Physics, 2018, **45**(5): 2205-2217. DOI: 10.1002/mp.12860.
- 14 Kim H Y, Choi Y H, Lee S J. Effect of sedation anesthesia with intravenous propofol on transrectal ultrasound-guided prostate biopsy outcomes[J]. Journal of Korean Medical Science, 2022, **37**(15): e115. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e115.
- 15 Helrich S, Pate W, Garg N, *et al.* Comparison of magnetic resonance imaging to ultrasound for prostate sizing[J]. The Canadian Journal of Urology, 2021, **28**(6): 10889-10899.
- 16 Takeda S, Fujimoto T, Onda K. Traumatic cervical vertebral artery dissection: a case with cerebral infarct due to newly formed thrombus in the cerebral arteries[J]. Neuropathology, 2020, **40**(5): 501-506. DOI: 10.1111/neup.12664.
- 17 Xu C Y, Sun W G, Fang L Y, *et al.* The value of multimodal imaging in the diagnosis of primary cardiac angiosarcoma[J]. Echocardiography, 2021, **38**(8): 1474-1477. DOI: 10.1111/echo.15156.