



Title	体内留置マーカーを用いた動体追跡放射線治療の精度向上における4次元CTの研究
Author(s)	原田, 慶一
Description	配架番号 : 2230
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12126号
Issue Date	2016-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12126
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/64803
Type	doctoral thesis
File Information	Keiichi_Harada.pdf



学 位 論 文

体内留置マーカを用いた動体追跡放射線治療
の精度向上における 4 次元 CT の研究

(Studies on Four-Dimensional Computed Tomography

for Improving Accuracy of Stereotactic Body Radiation Therapy

using Real-time Tumor-tracking Radiotherapy System)

2016 年 3 月

北 海 道 大 学

原 田 慶 一

学 位 論 文

体内留置マーカを用いた動体追跡放射線治療
の精度向上における 4 次元 CT の研究

(Studies on Four-Dimensional Computed Tomography

for Improving Accuracy of Stereotactic Body Radiation Therapy

using Real-time Tumor-tracking Radiotherapy System)

2016 年 3 月

北 海 道 大 学

原 田 慶 一

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
全体の緒言	2 頁
略語表	3 頁
第一章 動体追跡装置を用いた腎がん定位放射線治療中の腎臓の動きの検討	
緒言	4 頁
実験方法	4 頁
実験結果	4 頁
考察	5 頁
第二章 肺内留置マーカーを用いた動体追跡放射線治療中の動きと 4 次元 CT による動きの評価の検討	
緒言	6 頁
実験方法	6 頁
実験結果	10 頁
考察	16 頁
総括および結論	19 頁
謝辞	21 頁
引用文献	23 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Keiichi Harada, Norio Katoh, Ryusuke Suzuki, Yoichi M Ito, Shinichi Shimizu, Rikiya Onimaru, Tetsuya Inoue, Naoki Miyamoto, Hiroki Shirato
Evaluation of the Motion of Lung Tumors During Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) with Four-Dimensional Computed Tomography (4DCT) using Real-time Tumor-tracking Radiotherapy System (TRTR)
Physica Medica: European Journal of Medical Physics (Accepted Date: 2015. 10. 23) 掲載予定年月日 2015 年 12 月

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 原田慶一、西岡健太郎、加藤徳雄、小野寺俊輔、清水伸一、木下留美子、鬼丸力也、白土博樹、井上哲也、安田耕一、土屋和彦、西川由記子、阿保大介、作原祐介、鈴木隆介
「動体追跡装置を用いた腎がん定位放射線治療中の腎臓の動きの検討」
第 126 回日本医学放射線学会北日本地方会、札幌、2012. 6. 29
2. Keiichi Harada, Norio Katoh, Ryusuke Suzuki, Tetsuya Inoue, Rikiya Onimaru, Shinichi Shimizu, Naoki Miyamoto, Masayori Ishikawa, Hiroki Shirato
“Can 4DCT Imaging Predict Lung Motion During Stereotactic Body Radiation Therapy?”
American Society for Radiation Oncology 55th Annual meeting, Atlanta, 2013. 9. 24
3. 原田慶一、加藤徳雄、鈴木隆介、井上哲也、鬼丸力也、清水伸一、宮本直樹、石川正純、白土博樹
「照射中と4DCT撮像時の肺内マーカー移動の比較」
第131回日本医学放射線学会北日本地方会、仙台、2014. 10. 24

全体の緒言

近年、放射線治療における照射方法は多様化と高精度化を来している。なかでも体幹部定位放射線治療や強度変調放射線治療は、技術的には多くの施設で広く行うことが可能となっている。またこれらを実施する機器として高線量率で出力できる機器が開発され普及しつつある。しかしこれらの治療が患者に実施される上で検証と適切な対応をするべき点は多く存在する。なかでも個々の患者での体内移動への対策は重要な要素を占めており、呼吸性移動対策については2012年度より保険収載されている。治療標的とその周囲の臓器の体内移動により、線量分布に不確かさが発生し、ことさら急峻な変化の線量分布を有し得る体幹部定位放射線治療や強度変調放射線治療において線量分布の不確かさが局所制御率の低下や有害事象の増加に強く結びつくことが予想される。粒子線治療においては体内移動対策がさらに強く治療結果に寄与すると考えられる。

体内移動対策として、北海道大学病院では1999年に動体追跡照射装置を開発し、体内留置マーカーを用いることで臓器の動きをリアルタイムに観察しながら $\pm 2\text{mm}$ の精度で迎撃照射を可能としてきた。動体追跡装置を用いた体幹部定位放射線治療により、肺、肝、前立腺、膀胱などの体内移動があり、体外からその位置の変化を特定することが困難だった臓器の病変での治療成績が報告されている。しかしこれまでに報告されていない体幹部臓器の腫瘍もいまだ多く存在する。

一方で体内移動を観察する画像診断モダリティが今日多く存在する。4DCTやMRIでのcine撮像などが挙げられる。これらのモダリティによる体内移動の評価とそれに基づく治療標的の設定が研究され報告されている。しかし、実際の放射線治療中の治療病変の動きとこれらのモダリティを比較したものの報告はこれまでに見ることができない。多くの報告で述べられているのは、治療の直前・直後などでの治療病変の位置に基づいて動き得た範囲を各モダリティでのそれと比較しており、実際の治療中に起き得る不規則な動きの範囲や動きのばらつきやその要因については明らかとされていない。

本研究では、まず動体追跡照射で報告されていなかった臓器の治療の一例として腎腫瘍に対する動体追跡装置を用いた体幹部定位放射線治療を検討した。さらに体内移動を観察する画像診断モダリティの研究として、肺腫瘍の治療において動体追跡装置により得られた治療中の体内留置マーカーの動きと4DCTでのマーカーの動きを比較検討し、4DCTで評価される体内移動との差異とそれに寄与し得る臨床的特徴を治療前情報から特定できるかを明らかにした。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

Amp _{CT}	amplitude of the marker measured with the 4DCT MIP
Amp _{max}	maximum amplitude of the patient during SBRT
Amp _{mean}	mean amplitude of the patient during SBRT
ANOVA	analysis of variance
AP	anterior-posterior
CBCT	cone-beam CT
CC	cranial-caudal
CTV	clinical target volume
FEV1.0	forced expiratory volume in 1 second
ITV	internal target volume
LR	left-right
MIP	maximum intensity projection
MRI	magnetic resonance imaging
PTV	planning target volume
REML	restricted maximum likelihood
RPM	real-time position management
RTRT	real-time tumor-tracking radiotherapy
SBRT	stereotactic body radiation therapy
SI	superior-inferior
3DSA	3-dimensional scalar amplitude
4DCT	4-dimensional computed tomography
4DCT MIP	MIP images from the 4DCT

第一章

動体追跡装置を用いた腎がん定位放射線治療中の腎臓の動きの検討

1. 緒言

腎臓の呼吸性移動は 4DCT を用いた計測で平均 1.1~1.3cm、最大約 2.5cm と報告されている¹が、照射中の腎の動きに関してはまだ報告されていない。

当院では、1999 年に動体追跡照射装置を開発し、マーカーを用いることで臓器の動きをリアルタイムに観察しながら±2mm の精度で迎撃照射が可能となった。

腎内マーカーを留置しマージンを小さくした迎撃照射の安全性と照射中の腎臓の移動につき検討した。

2. 実験方法

この後向き臨床研究につき北海道大学病院倫理委員会より認証を得た (No. 012-0052)。2008 年から 2011 年で当院にて腎がんに対して、マーカーとして腎動脈分枝に白金コイルを留置し、動体追跡照射を施行した 2 例を後向きに検討した。

それぞれの症例における左右 (LR)，頭尾 (CC)，前後 (AP) 方向の腎臓の動きを解析した。各症例で全ての照射日に、照射中の腎内マーカーの動きを 0.033 秒毎に LR, CC, AP 方向の座標を計測した。各照射日のデータから、LR, CC, AP 方向の最大振幅を求め、2 症例それぞれにおける各 3 方向の最大振幅の平均値と標準偏差を算出した。

3. 実験結果

2 症例ともマーカーとして右腎動脈分枝に 2mmφ-2cm Hilal coil 1 個を留置した。マーカー留置に伴う重篤な有害事象は認めなかった。治療標的は CTV= GTV、ITV= CTV+3mm、PTV = ITV+5mm の設定で治療計画された。処方線量は 48Gy/8fr または 60Gy/8fr, isocenter 指示とした。線量規制として、腸管 35Gy 以上体積 <1cc, 同側正常腎 (腎-PTV) V20 <67%, 脊髄最大線量 <30Gy を設けた。

症例 1 は 64 歳女性、右腎癌 cT1N0M0 (右腎上極、最大径 35mm)、筋ジストロフィーのため手術困難であった。Non-coplanar 7 門、48Gy/8fr, isocenter 指示での治療を計画し実施した。照射後 4 年の経過で腫瘍径は軽度縮小し、動脈相で造影効果領域の縮小傾向を認めた。晩期障害は認めなかった。

症例 2 は 69 歳男性、右腎癌 cT1N0M0 (右腎中極、最大径 30mm)、高度肺気腫のため手術困難であった。Coplanar 5 門、60Gy/8fr, isocenter 指示での治療を計画し実施した。照射後 9 ヶ月の経過で腫瘍径は著変なく、晩期障害は認めなかった。

右腎内に留置したマーカーは左右 1-3mm、頭尾 20-30mm、前後 6-13mm 振幅の動きを

示した。症例内で照射日間の変動は小さく、変動の平均値は症例間で差を認めた。**Figure 1** に症例 1, 症例 2 の各治療日で測定された LR, CC, AP 方向の振幅を示した。

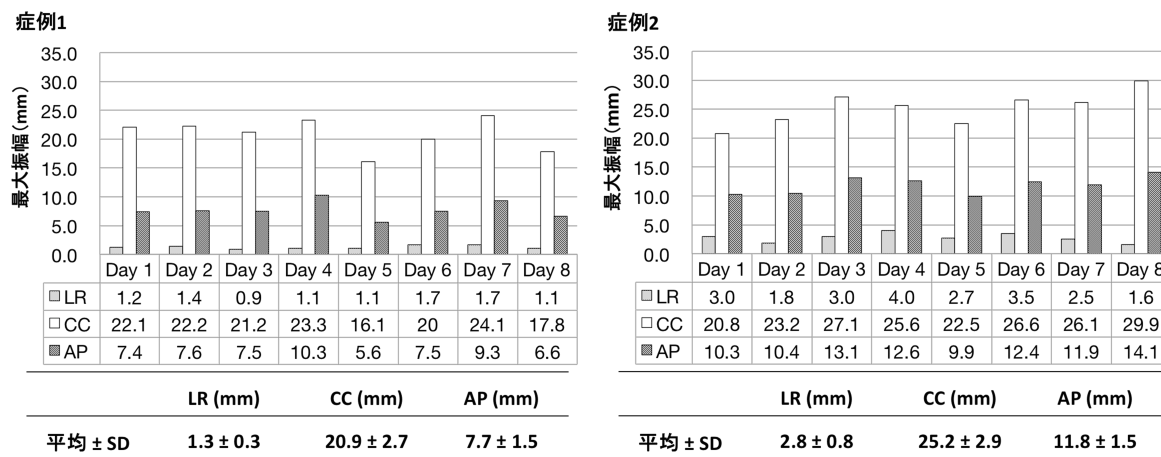


Figure 1 各治療日で測定された LR, CC, AP 方向の振幅(左: 症例 1, 右: 症例 2)

4. 考察

症例間の変動の差は、腫瘍の部位や呼吸状態に起因することが考えられるが、2 症例のみの考察であり、現時点では症例ごとの体内変動に関して、可及的に慎重な観察を行っていくことが望ましいと思われた。

動体追跡装置を用いて、右腎内に留置したマーカーを 2 症例、合計 16 回の測定を行い、CC および AP 方向での変位が大きくみられた。

今回経験した 2 症例では、いずれも局所制御され、晩期障害なく経過しており、合併症などで手術困難な症例において、定位放射線治療は、早期腎癌に対する安全かつ有効な治療選択肢となり得ると考えられた。

動体追跡装置を用いた計測と治療前に実施可能な他モダリティ(4DCT など)で捉えられる動きの比較の検討を加えることで、体幹部定位放射線治療の精度向上への寄与や治療前の動体追跡適応の判断により治療を効率化できるものと考えられた。

第二章

肺内留置マーカーを用いた動体追跡放射線治療中の動きと 4 次元 CT による動きの評価の検討

1. 緒言

体幹部定位放射線治療 (Stereotactic body radiation therapy; SBRT) は肺悪性腫瘍の手術不能症例や手術拒否症例で広く用いられている²⁻⁴。治療標的の描出と位置の決定の不確かさを減らすことは、周囲の正常組織の照射線量を減らすことにつながり重要な事項である⁵⁻⁷。

4 次元 CT (4-dimensional computed tomography; 4DCT) は肺癌の SBRT で体内移動を予測するのに広く用いられている。Underberg らは Stage I 肺癌の SBRT での internal target volume (ITV) の決定に 4DCT が有用であったと報告している⁸。Liu らは腫瘍の動きは頭尾 (cranial-caudal; CC) 方向が主要な要素であり、4DCT のデータからは 1.0 cm を超える腫瘍の動きを示すものは 10.8% であることを報告した⁹。

4DCT に基づいた ITV の決定の精度は他の画像モダリティと比較されてきた。Cai らは 4DCT で設定された ITV はダイナミック magnetic resonance imaging (MRI) で設定されたものと比較して小さくなることをファントムでの研究と肺腫瘍患者での研究の両者で示した¹⁰。Purdie らは 4DCT で計画した腫瘍の動きは 12 患者中 2 患者の治療開始時に治療装置のコーンビーム CT (cone-beam CT; CBCT) で一致しないことを示した¹¹。彼らは 4DCT に基づいた ITV は腫瘍の動きを過小評価し得て SBRT を受ける患者には適していないと述べた。しかし 4DCT による動きの予測精度を SBRT 中の実際の腫瘍の動きと比較した報告はほとんどみることができない。

腫瘍の体内移動は同一患者で異なることが腫瘍の近傍に留置された体内マーカーを動体追跡放射線治療 (real-time tumor-tracking radiotherapy; RTRT) システムを用いて示されてきた¹²。この研究の目的は SBRT を行った同一患者で肺内留置マーカーの振幅の精度を 4DCT データと RTRT ログデータを比較して評価することである。この研究では inter-fractional motion と定義される、治療日ごとでの腫瘍の動きの違いは評価していない。この研究では intra-fractional motion と定義される、治療日内での腫瘍の動きの変化による振幅を比較した。

2. 実験方法

患者

この後向き臨床研究につき北海道大学病院倫理委員会より認証を得た (No. 012-0395)。2011 年 5 月から 2013 年 10 月までの末梢性肺腫瘍の患者 22 名を対象とし

た。22名の患者全てで4DCTを治療計画時に撮像しRTRT装置を用いてSBRTが施行された。対象患者の年齢の中央値は77.5(レンジ63-89)であった。腫瘍の局在は11症例が上葉または中葉、11症例が下葉であった。RTRTシステムでは、2セットの透視装置を用いて肺腫瘍の近傍に留置された体内マーカーの3次元座標をSBRT中に0.033秒毎に記録している¹³。RTRTシステムを用いたSBRTの結果は先に報告されている¹⁴。RTRTは迎撃放射線治療であり、腫瘍近傍の体内留置マーカーが呼気終末相での計画された位置から2mm範囲内に入った際に照射される仕組みとなっている。放射線治療計画時には呼気終末で息止めしたCTで臨床的標的体積(clinical target volume; CTV)の決定と線量計算に用いられている。CTVに全方向5mmを加えて計画標的体積(planning target volume; PTV)を作成した。4DCTは治療前に標的の動きを評価することで呼吸性移動対策として撮像された。処方線量は40Gy/4fr, PTV D95指示を基本とした。

4DCTを用いた振幅測定

4DCT撮像以前に経気管支鏡的に直径2mmの体内マーカーが留置された。それぞれの肺腫瘍に対し3-4個のマーカーが腫瘍近傍に留置された。4DCTやRTRT時には呼吸運動の練習や監視は行われなかった。4DCTやSBRT中、患者は自然な自由呼吸をした状態であった。腫瘍中心に最も近いマーカーがRTRTの追跡に用いられた。4DCTは自由呼吸下で16スライスCTスキャナー(Optima CT580 W; GE Healthcare, Waukesha, WI)を用いてシネモードでSBRTの一週間前以内に撮像された。スキャンパラメータは、ガントリーローテーション1.0秒、シネインターバル0.5秒、ビームコリメーション20mm、スライス厚2.5mmであった。テーブルポジションごとのデータセットが最小で患者の1呼吸サイクルで取得された。CT撮像中、呼吸運動はVarian Real-time Position Management(; RPM) system(Varian Medical System, Palo Alto, CA)を用いたモニターで記録された。Varian RPM systemではinfrared cameraを用いて上腹部の体表に置かれた二列の反射マーカーの付いた箱の動きをモニターした。4DCTからの生データは呼吸運動データと合わせてAdvantage Workstation 4.5(GE Healthcare, Waukesha, WI)で10呼吸相の3DCTイメージに処理された。Maximum intensity projection(; MIP)が10呼吸相の3DCTイメージからAdvantage 4D software(GE Healthcare, Waukesha, WI)により自動作成された。

RTRTシステムを使ってSBRT中に追跡された体内マーカーと同一のマーカーの振幅を4DCTから作成されたMIP画像(; 4DCT MIP)で測定した。4DCT MIPのwindow幅は2000HU、windowレベルは150HUに固定し、1000HUを超える高吸収域をマーカーの軌跡とした。骨や石灰化と金属マーカーを区別する為に、1000HUを超える高吸収域をマーカーの軌跡とした。4DCT MIPでのマーカー振幅(; Amp_{CT})は、左右(left-right; LR)、

頭尾(cranial-caudal; CC)、前後(anterior-posterior; AP)の体内マーカの各方向での最大座標から最小座標を引いたものとした。3次元でのスカラー振幅(3-dimensional scalar amplitude; 3DSA)は Amp_{CT} の3次元的距離として $3\text{DSA} = (\text{LR}^2 + \text{CC}^2 + \text{AP}^2)^{1/2}$ で計算した。測定したマーカ軌跡の一例を **Figure 1** に示した。

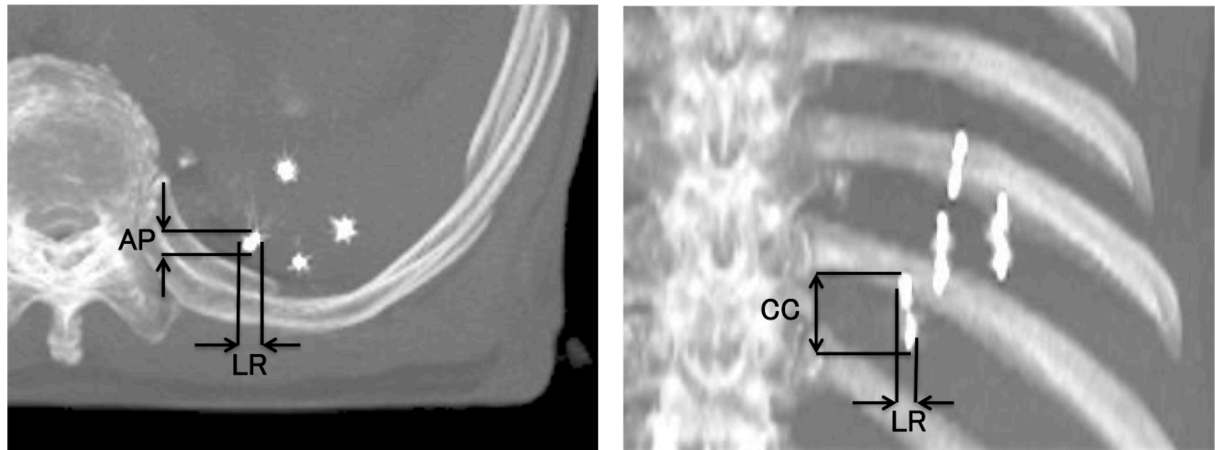


Figure 1 測定したマーカ軌跡の一例(左: 水平断像で LR, AP 方向の振幅を測定, 右: 冠状断像で LR, CC 方向の振幅を測定)

SBRT 中の RTRT ログデータを用いた振幅測定

RTRT システムでは、治療で用いられる各門でベースラインシフトや体内マーカの誤認などが発生してマーカの追跡を中断しない限り、連続してログファイルが作成される。連続して記録されたログファイルを「セッション」として今回定義した。この定義を **Figure 2-a** に模式図として示した。

RTRT ログデータを用いた振幅測定では以下の 5 種類の振幅を各患者の LR、CC、AP の各方向で測定した。(1)セッション振幅; 各セッションでの最大振幅、(2)治療日の最大振幅; その治療日内でのセッション振幅の最大値、(3)治療日の平均振幅; その治療日内でのセッション振幅の平均値、(4)患者の SBRT 中の最大振幅(; Amp_{max}); その患者の全治療日程での各治療日の最大振幅の平均値、(5)患者の SBRT 中の平均振幅(; Amp_{mean}); その患者の全治療日程での各治療日の平均振幅の平均値。これらの振幅の一例を **Figure 2-b** に示した。

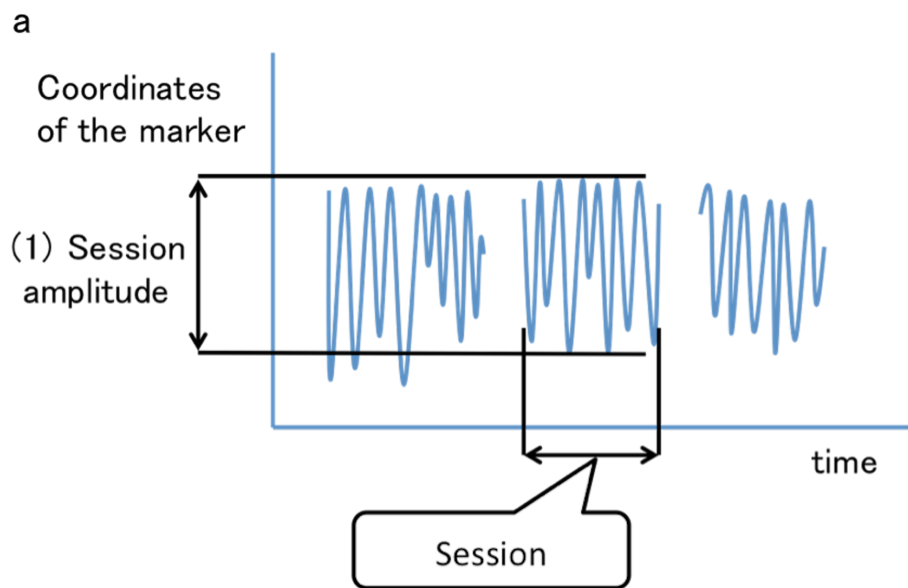


Figure 2-a RTRT ログデータでの「セッション」の定義，および(1)セッション振幅；各セッションでの最大振幅

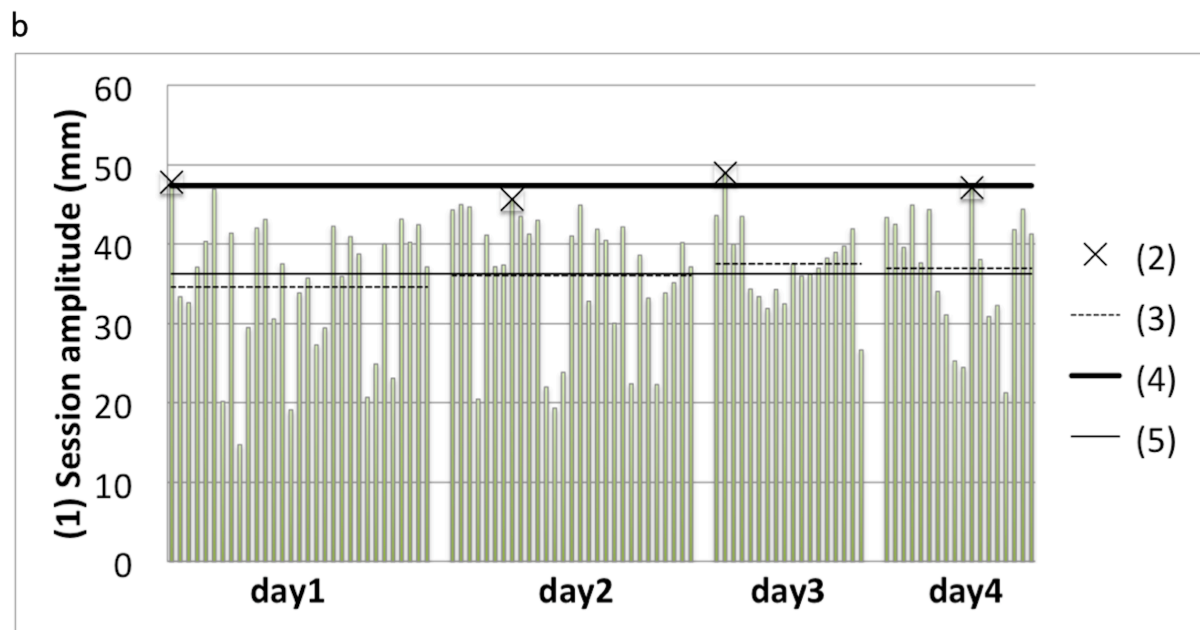


Figure 2-b RTRT ログデータから測定された各種振幅

(2) 治療日の最大振幅；その治療日内でのセッション振幅の最大値，(3) 治療日の平均振幅；その治療日内でのセッション振幅の平均値，(4) 患者の SBRT 中の最大振幅（； Amp_{max} ）；その患者の全治療日程での各治療日の最大振幅の平均値，(5) 患者の SBRT 中の平均振幅（； Amp_{mean} ）；その患者の全治療日程での各治療日の平均振幅の平均値

統計解析

統計解析には JMP 9 (SAS, Cary, NC) ソフトウェアを用いた。Amp_{CT} と Amp_{mean}、Amp_{max} の平均値を Wilcoxon test を用いて比較した。また Amp_{CT} と Amp_{mean}、Amp_{max} の差異の平均値を上中葉と下葉とで Wilcoxon test を用いて比較した。臨床的特徴による Amp_{CT} と Amp_{mean}、Amp_{max} の差異のばらつきへの統計学的な関連性を分散分析 (analysis of variance; ANOVA) を用いて調べた。制限付き最大尤度 (restricted maximum likelihood; REML) 法を linear random effects models を用いて分散成分の推定を行った。臨床的特徴として、年齢、1 秒量 (forced expiratory volume in 1 second; FEV1.0)、肺葉、3DSA を解析対象とした。臨床では、肺組織の気腫性変化や線維性変化は高齢者に多くみられる。FEV1.0 も疾病肺ではしばしば異なる値を示す。これらの理由から今回の解析でパラメーターとして採用した。それぞれの要素で中央値から二群に分けた：年齢は 77 歳以下と 78 歳以上、FEV1.0 は 1.8L 未満と 1.8L 以上、肺葉は上中葉と下葉、3DSA は 10mm 未満と 10mm 以上。振幅の差異の平均値の群ごとの比較は Wilcoxon test を用いて行った。p 値 < 0.05 を統計学的有意差とした。

3. 実験結果

4DCT 撮像から SBRT 開始前までの平均日数は 5.6 日 (range 3-6) であった。4DCT 撮像時間は 87.8-139.5 秒 (平均 104.6 秒) であった。患者 22 名で 96 回の治療が行われ、1 回の治療あたりの RTRT システムでのログデータの取得時間は 395-1924.3 秒 (平均 1025.5 秒) であった。SBRT でのデータ取得時間は 4DCT 撮像時間と比較して約 10 倍の長さであった。RTRT ログデータのセッションの時間は平均 92.4 秒 (range 49.6-174.2 秒) であった。SBRT 1 回の治療あたり 11.3 セッションが存在した。

(1) 4DCT を用いた振幅測定

患者 22 名での Amp_{CT} の平均値は LR 3.6 ± 1.3 mm (range 1.9-6.4), CC 9.4 ± 8.1 mm (range 1.9-36.1), AP 5.5 ± 1.9 mm (range 3.4-10.4) であった。3DSA の中央値は 9.8 mm (range 4.6-37.7) であった。対象とした 22 症例の 3DSA の値を含めた詳細を Table 1 に示した。

No.	Age	FEV1.0 (L)	Lobe	3DSA (mm)
1	76	1.8	Lower	19.8
2	80	1.84	Upper-middle	12.6
3	69	1.44	Lower	10.7
4	76	1.58	Upper-middle	20.0
5	80	1.97	Lower	11.3
6	76	2.63	Upper-middle	7.9
7	74	2.99	Upper-middle	9.2
8	89	1.65	Lower	7.3
9	81	2.06	Upper-middle	10.4
10	83	0.88	Lower	7.1
11	70	2.43	Upper-middle	6.4
12	86	3	Upper-middle	10.2
13	80	0.96	Upper-middle	7.1
14	68	3.14	Lower	14.0
15	83	1.65	Upper-middle	6.5
16	72	1.5	Lower	6.4
17	71	1.49	Upper-middle	6.2
18	63	2.86	Upper-middle	4.6
19	71	1.66	Lower	18.5
20	83	2	Lower	37.7
21	79	2.35	Lower	20.9
22	82	1.39	Lower	9.4

Table 1 対象とした 22 症例の詳細

(2) SBRT 中の平均振幅の分析

Amp_{mean} の平均値は LR $4.2 \pm 2.8\text{mm}$ (range 0.9–1.3), CC $11.4 \pm 11.6\text{mm}$ (range 1.1–38.0), AP $5.7 \pm 3.6\text{mm}$ (range 1.5–15.7) であった。 Amp_{mean} の平均値と Amp_{CT} の平均値の間には LR, CC, AP の 3 方向とも統計学的有意差を認めなかった (LR, $p=0.45$; CC, $p=0.80$; AP, $p=0.65$) (**Figure 3-a**)。

上中葉では Amp_{mean} の平均値と Amp_{CT} の差異は患者 22 名の平均で LR $-0.2 \pm 0.8\text{mm}$, CC $-1.2 \pm 2.7\text{mm}$, AP $-0.9 \pm 1.1\text{mm}$ であった。下葉では LR $1.5 \pm 3.5\text{mm}$, CC $5.2 \pm 11.7\text{mm}$, AP $1.2 \pm 3.8\text{mm}$ であった。上中葉と下葉の間で LR, CC, AP の 3 方向とも統計学的有意差を認めなかった (LR, $p=0.15$; CC, $p=0.19$; AP, $p=0.26$)。

(3) SBRT 中の最大振幅の分析

Amp_{max} の平均値は LR $7.0 \pm 6.0\text{mm}$ (range 1.7-28.8), CC $15.9 \pm 16.4\text{mm}$ (range 2.0-52.3), AP $9.5 \pm 7.5\text{mm}$ (range 2.4-34.8) であった。 Amp_{max} の平均値と Amp_{CT} の平均値の間には LR, CC, AP の3方向とも統計学的有意差を認めた (LR, $p < 0.01$; CC, $p = 0.03$; AP, $p < 0.01$) (Figure 3-b)。

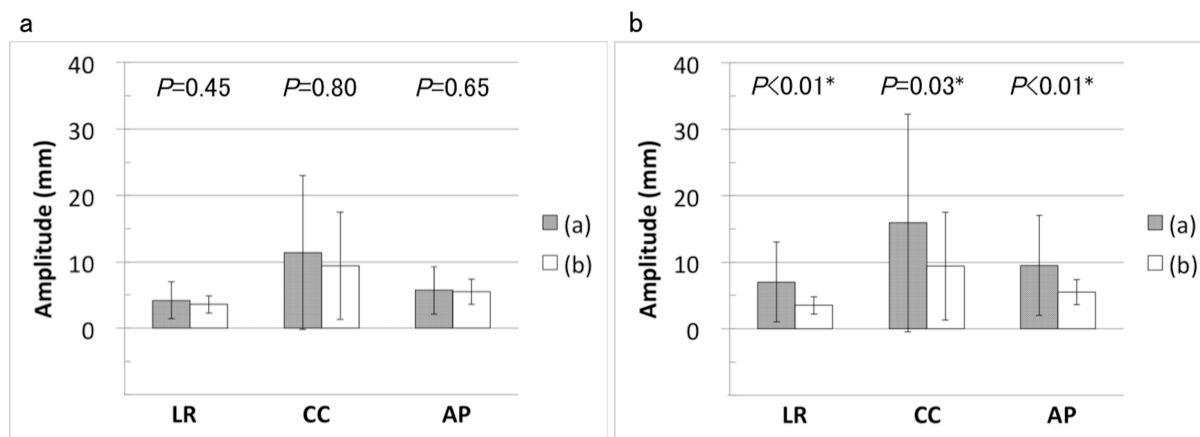


Figure 3-a(左図) Amp_{mean} の平均値(a)と Amp_{CT} の平均値(b)の比較

Figure 3-b(右図) Amp_{max} の平均値(a)と Amp_{CT} の平均値(b)の比較

対象とした 22 症例の Amp_{mean} , Amp_{CT} , Amp_{max} の各症例の測定値の詳細と全体の平均値および標準偏差の値を Table 2 にまとめた。

No.	Amp _{CT} (mm)			Amp _{mean} (mm)			Amp _{max} (mm)		
	LR	CC	AP	LR	CC	AP	LR	CC	AP
1	4.4	18.5	5.4	5.4	27.8	6.9	9.9	46.2	14.9
2	1.9	9.2	8.4	2.6	8.8	9.0	4.0	13.0	11.9
3	2.5	9.7	3.9	4.3	11.6	6.5	6.3	15.1	10.5
4	4.4	17.1	9.3	4.5	13.0	7.8	5.9	15.3	9.6
5	5.4	8.3	5.4	8.0	38.0	8.0	12.7	52.3	13.0
6	4.9	1.9	5.9	3.5	2.9	4.1	4.5	3.9	5.4
7	6.4	4.4	4.9	7.4	4.3	3.7	8.7	6.1	5.6
8	2.9	5.8	3.4	4.7	30.7	13.0	7.4	45.1	18.0
9	5.4	4.9	7.4	6.3	9.6	7.0	8.4	11.6	9.5
10	3.4	4.4	4.4	1.0	1.9	1.5	1.7	2.4	2.4
11	2.4	4.9	3.4	2.6	3.4	4.2	4.2	5.2	7.5
12	3.4	7.3	6.3	3.3	2.4	4.2	4.9	3.1	5.5
13	2.9	4.8	4.4	2.3	2.2	4.0	2.9	2.9	5.3
14	3.4	12.2	5.9	4.1	14.6	5.1	6.5	19.9	8.2
15	1.9	4.4	4.4	0.9	1.1	2.1	1.7	2.0	3.3
16	4.3	1.9	4.4	4.1	5.3	3.1	5.2	7.1	4.0
17	2.5	4.4	3.5	1.9	3.2	3.3	3.7	5.1	5.7
18	2.4	1.9	3.5	1.4	1.5	2.0	3.5	3.5	4.8
19	3.3	17.0	6.6	6.2	13.7	8.6	16.3	21.3	21.2
20	2.5	36.1	10.4	13.0	36.3	15.7	28.8	47.4	34.8
21	4.6	19.8	4.8	2.6	14.5	2.3	3.6	15.3	3.2
22	2.8	7.2	5.4	2.3	4.3	3.2	3.6	6.9	4.8
Mean $\pm$ SD	3.5 $\pm$ 1.3	9.4 $\pm$ 8.1	5.5 $\pm$ 1.9	4.2 $\pm$ 2.8	11.4 $\pm$ 11.6	5.7 $\pm$ 3.6	7.0 $\pm$ 6.0	15.9 $\pm$ 16.4	9.5 $\pm$ 7.5

Table 2 22 症例で測定された LR, CC, AP の各方向での振幅値と全体の平均値 $\pm$ 標準偏差

上中葉では Amp_{max} の平均値と Amp_{CT} の差異は患者 22 名の平均で LR 1.3 $\pm$ 1.1mm, CC 0.6 $\pm$ 3.1mm, AP 1.1 $\pm$ 1.7mm であった。下葉では LR 5.7 $\pm$ 8.0mm, CC 12.5 $\pm$ 16.7mm, AP 6.8 $\pm$ 8.5mm であった。上中葉と下葉の間で CC 方向において統計学的有意差を認めた (LR, $p=0.15$; CC, $p<0.05$; AP, $p=0.21$) (Figure 4)。Figure 5 に肺内留置マーカの局在と Amp_{max} の平均値と Amp_{CT} との差異を図示した。

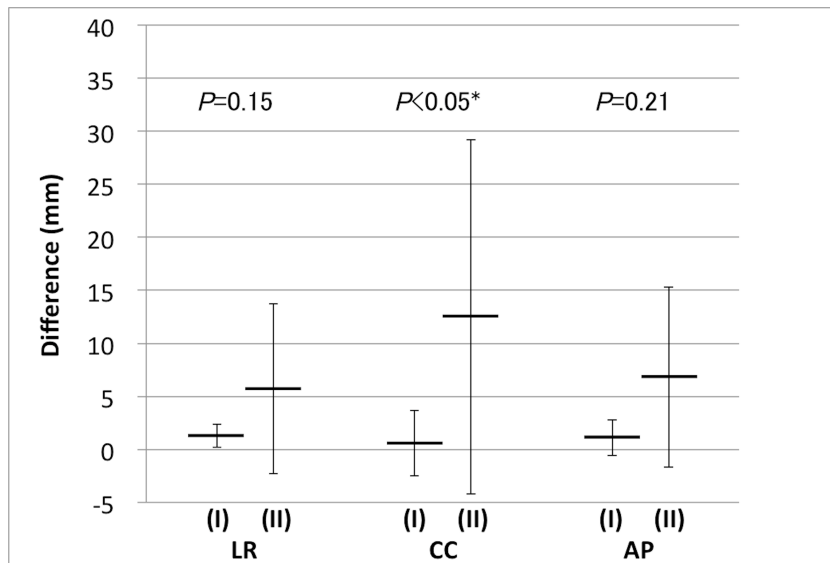


Figure 4 上中葉(I)と下葉(II)とでの Amp_{max} の平均値と Amp_{CT} の差異の比較

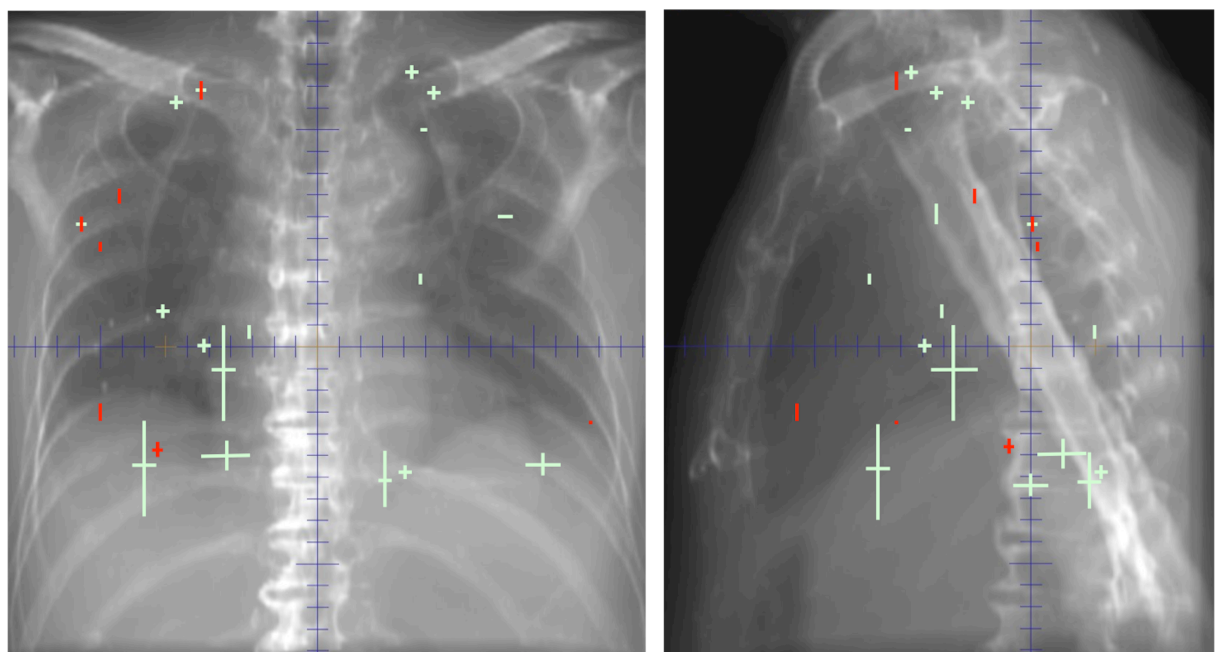


Figure 5 肺内留置マーカーの局在と Amp_{max} の平均値と Amp_{CT} との差異，左図：胸部正面像，右図：胸部側面像， Amp_{max} の平均値 - Amp_{CT} の値が正のものは緑線，負のものは赤線でマーカー局在点を中心として LR, CC, AP の方向に表示した

Amp_{max} と Amp_{CT} の差異の平均値と標準偏差を臨床的特徴(年齢、FEV1.0、肺葉、3DSA)ごとに解析した。 Amp_{max} と Amp_{CT} の差異は CC 方向で下葉において上中葉より有意に大きかった(上中葉 0.6 ± 3.1 , 下葉 12.5 ± 16.7 , $p < 0.05$)。 Amp_{max} と Amp_{CT} の差異は LR 方向

で 3DSA が 10mm 以上の群で 3DSA 10mm 未満の群より有意に大きかった (3DSA 10mm 未満 0.9 ± 1.7 , 3DSA 10mm 以上 6.0 ± 1.7 , $p=0.01$)。他に統計学的有意差を認めた群はなかった (Table 3)。

	Age			FEV1.0			Lobe			3DSA		
	<77 (n=11)	78≤ (n=11)	<i>P</i>	<1.8L (n=11)	1.8L≤ (n=11)	<i>P</i>	Upper -middle (n=11)	Lower (n=11)	<i>P</i>	<10mm (n=11)	10mm≤ (n=11)	<i>P</i>
LR (mm)	3.1 ± 3.7	3.9 ± 7.9	0.51	4.6 ± 8.2	2.4 ± 2.4	0.74	1.3 ± 1.1	5.7 ± 8.0	0.14	0.9 ± 1.7	6.0 ± 1.7	0.01*
CC (mm)	5.0 ± 8.0	8.1 ± 17.3	0.43	5.2 ± 12.1	7.9 ± 14.8	0.65	0.6 ± 3.1	12.5 ± 16.7	<0.05*	4.0 ± 11.9	9.1 ± 14.6	0.17
AP (mm)	3.7 ± 4.8	4.3 ± 8.3	0.36	5.4 ± 8.7	2.5 ± 3.5	1.00	1.1 ± 1.7	6.8 ± 8.5	0.21	1.7 ± 4.6	6.2 ± 7.8	0.10

Table 3 Amp_{max} と Amp_{CT} の差異の平均値と標準偏差の臨床的特徴 (年齢、FEV1.0、肺葉、3DSA) での解析

臨床的特徴と Amp_{max} と Amp_{CT} の差異の関連について ANOVA での検討を行った。REML を用いた分散成分の予測割合を求めた。年齢、FEV1.0、肺葉、3DSA の順に、LR 方向で 0.0%, 4.4%, 5.1%, 24.0%; CC 方向で 0.0%, 1.1%, 29.7%, 0.0%; AP 方向で 0.0%, 0.0%, 21.3%, 5.5%であった。この割合からは肺葉と 3DSA が LR, CC, AP 方向での Amp_{max} と Amp_{CT} の差異との関連があることを示唆していた。しかし他の臨床的要素を含む残余 (; residual) 割合が各 3 方向で大きく占めていた (Table 4)。

	LR			CC			AP		
	Variance (mm ²)	95% CI (mm ²)	%*	Variance (mm ²)	95% CI (mm ²)	%*	Variance (mm ²)	95% CI (mm ²)	%*
Age	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
FEV1.0	1.9	0.2-8.7	4.4	2.3	0.6-4.0	1.1	0	0	0.0
Lobe	2.2	0.2-3.0	5.1	61.4	9.9-3106996.7	29.7	10.5	1.6-2857152.6	21.3
3DSA	10.3	1.5-8265330.5	24.0	0	0	0.0	2.7	0.3-1.8	5.5
Residual	28.5	16.3-61.9	66.5	143.4	82.3-310.4	69.2	36.2	21.0-76.6	73.2
Total	42.9		100.0	207.1		100.0	49.4		100.0

Table 4 臨床的特徴と Amp_{max} と Amp_{CT} の差異の関連について ANOVA での検討

4. 考察

単純な方法として 4DCT から ITV_s を個々の症例で形成する方法については Ezhil らが MIP を元にして作成した ITV と 10 相全ての画像から輪郭描出を行って作成したもので精度を検討している¹⁵。病期 I と病期 III の非小細胞肺癌の患者で MIP を元で作成した ITV は過小評価した体積になることを示した。さらに動いている構造が似た濃度の構造(縦隔、横隔膜、肝臓、胸壁)が隣接している場合に MIP 画像が完全な描出をし得ないことが指摘された。Mancosu らは肝円蓋部近傍の肺腫瘍の internal margin を 4DCT から半自動で作成する方法を MIP 画像でのエラーを補う方法として提案した¹⁶。本研究では、体内マーカーの CT 値は周囲組織より高いことから、軟部組織で構成されている腫瘍の測定で腫瘍の辺縁で起こりうる partial volume effects により発生する振幅測定の曖昧さは少ないものと考えられた。

本研究では Amp_{mean} の平均値は Amp_{CT} の平均値と LR, CC, AP の三方向で統計学的な有意差はないことが示された。この結果から Amp_{mean} の決定に Amp_{CT} を適応することは許容され则认为とされた。

同時に、本研究で Amp_{max} の平均値は Amp_{CT} の平均値より LR, CC, AP の三方向で有意差を持って大きいことが示された。この結果はこれまでに報告されている 4DCT MIP 画像では最大振幅を過小評価する可能性があることを支持するものと考えられた¹⁰。Amp_{CT} が最大振幅を過小評価する原因はおそらく 4DCT MIP 画像を再構成する際に呼吸運動のバリエーションや 4DCT で用いられる皮膚表面マーカーと体内呼吸運動の違いによる不確かさと考えられた^{17,18}。

SBRT の治療時間が 4DCT と比較して長い時間を要することも原因となっている可能

性が考えられた。呼吸運動の baseline drift や呼吸の深さの変化が長時間の SBRT 中に起こり得る¹⁹。放射線治療の 4D イメージングの新旧の挑戦が先に報告されている²⁰。

Amp_{max} の平均値と Amp_{CT} の平均値の差異は下葉で大きなものだった。これは下葉での腫瘍が速く動くことにより再構成が不正確となることによるものかもしれない¹²。上中葉で動きが小さいことは振幅の差異も小さなものとなった結果としては妥当と考えられる。これらの結果は先に報告されている 3 次元での皮膚表面と体内留置マーカーの追跡による結果と矛盾しない²¹。

一般的に、これまで報告された文献から 4DCT はとくに下葉のように腫瘍の動きが大きな部位で有用であることが指摘されている。しかし、本研究では振幅の差異が下葉で大きく認められることが示された。このことから下葉の internal margin を 4DCT MIP から構成された ITV により減らすことは安全ではないことが強調された。振幅の差異の大きさは CC 方向で $12.5 \pm 16.7\text{mm}$ に達しており、下葉の腫瘍の internal margin の予測には推奨できないとの結論に結びついた。上中葉の腫瘍については、Onodera らが低肺機能や胸郭の外科手術の既往がある患者で不規則な位置と大きな振幅があることを先に示している²²。この結果に基づくと、4DCT は正常な肺機能の患者での上中葉の internal margin の予測に用いることが十分に考慮され得ると考えられた。

RTRT での照射中の標的の動きの追跡で、CTV に付与される margin は自由呼吸下での SBRT と比較して小さくすることが可能となった²³⁻²⁵。しかし今回の結果からは腫瘍の動きの追跡で 4DCT のデータが体外の皮膚表面やその代替の信号を使って得られた場合には、CTV に付与する margin を誤って予測しないことに十分に注意を払わなくてはならないと考えられた。同様に passive scattering での粒子線治療だけでなく、強度変調放射線治療や spot scanning での粒子線治療では beam の interplay effects や臓器の移動で線量分布が悪化することから、より一層に注意を要すると考えられた。

4DCT の精度を上げる為に画像の取得時間を長くすることが考えられたが X 線被曝量を増やしてしまう結果となると考えられた。呼吸パターンが治療計画時と実際の治療時で異なることも 4DCT の撮像時間を長くすることでは解決し得ないと考えられた。本研究では 3DSA と腫瘍の位置する肺葉が治療計画時と実際の治療時の振幅の差異にばらつきを生む要因となっていることを示した。しかし治療前に差異の予測をするのには、臨床的特徴の因子の残余割合が大きかった。残余割合が大きいことはランダムな呼吸運動を反映している可能性があり、臨床的特徴の因子を足して分析することだけでは残余割合を減らすことは難しいと考えられた。

RTRT システムでの迎撃放射線治療は肺だけでなく腹部腫瘍でも動きによるエラーを減らした治療に有用であることが報告されている²⁶。病期 I の非小細胞肺癌の治療で RTRT の安全性と有効性は先に報告されている¹⁴。しかし、体内留置マーカーの偏位(治療計画での位置からのずれ)は腫瘍の動きとその近傍のマーカーの動きの違いが加

わることから注意を要する^{27,28}。Jang らは適切な gating window の設定が腫瘍の特徴によらず肺癌の迎撃 SBRT で必須であることを述べている²⁹。

本研究での limitation は体内留置マーカーと RTRT システムを用いた迎撃 SBRT の問題点にある。腫瘍の動きと体内留置マーカーの動きの間に治療中の変化が起きるかもしれない。Ueki らはその距離の標準偏差が LR 0.6mm, AP 0.9mm, SI(; superior-inferior) 1.5mm と報告した³⁰。本研究では体内留置マーカーの 4DCT と RTRT での差異を扱っており、その結果も注意して解釈する必要がある。一般的な目的にこの結果を適応するには、腫瘍と体内留置マーカーの位置に生じうる差を考慮しなくてはならない。実際の治療時の 3 次元的な CTV の動きの精度を上げていくさらなる研究が必要である。

SBRT 前に 4DCT MIP を用いた振幅測定は SBRT 中の振幅の平均値を知ることにより有用であることが示された。その一方で、4DCT MIP での測定は下葉の振幅の最大値を過小評価することも示された。とくに下葉の腫瘍での SBRT の効果を期待するには 4DCT での動きの決定に最大限の注意を払うことが必要である。

総括および結論

本研究から得られた新知見

1. 動体追跡装置を用いた体幹部定位放射線治療が、早期腎癌に対する安全かつ有効な治療選択肢となり得る。
2. 腎臓の体内変動は症例間で差を認め、症例ごとに動体追跡装置を用いた計測と治療前の実施可能な他モダリティでの動きの比較の検討が必要と考えられた。
3. 肺腫瘍の体幹部定位放射線治療において、治療前の 4DCT MIP を用いた振幅測定は照射中の振幅の平均値を知ることにより有用だが、照射中の振幅の最大値を過小評価することが示された。
4. 肺下葉の腫瘍での体幹部定位放射線治療の効果を期待するには 4DCT での動きの決定に最大限の注意を払うことが必要である。
5. 4DCT MIP での振幅と照射中の振幅の差異のばらつきの要因として 4DCT MIP 振幅の 3 次元スカラー量の大きさと腫瘍の位置する肺葉の二因子が明らかとなった。一方で臨床的特徴因子の残余割合が大きくランダムな呼吸運動を反映している可能性が考えられた。

新知見の意義

肺を始めとした呼吸性移動を含む体内移動のある臓器の腫瘍の放射線治療において、個々の症例で治療中の体内移動に差があり、治療前にその体内移動を評価する方法として 4DCT を用いる場合には留意すべき臨床的特徴があることが示唆された。肺においては 4DCT MIP での振幅の 3 次元スカラー量の大きさと腫瘍の位置する肺葉が、振幅の差異をもたらす要因であり、さらにランダムな呼吸運動も寄与していることが明らかとされた。治療前の 4DCT を含めたこれらの要因を考慮することで、動体追跡照射の適応を効率よく判断し、個々に適切な体内移動対策を行った治療の実施につながるものと考えられた。

本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開され得るか

今後、4DCT で得られた振幅を含め、治療前の情報から個々の症例において、治療中にランダムな体内移動を取り得る確率やそれを予測するスコアリングなどが検討され得る。また実際の治療中の体内移動をより正確に反映できたものが得るために、ファントム実験を通して被曝線量を含め 4DCT 撮像方法の検討や開発が展開され得る。

今後の課題

本研究では肺腫瘍近傍のマーカーを用いた振幅の検討を行った。4DCT は治療前に治療病変とその周囲の体内移動を観察するのに有用であるが、動きの平均振幅とはよく合致したとしても最大振幅とは異なるなど、観察できた体内移動の評価には注意を要する。ファントム実験やこれまでに取得された体内移動のデータなどから 4DCT 撮像方法の工夫や改良などの検討と、その撮像方法ごとの特徴や治療中の動きに対応した治療に反映する上での注意点についての検討も今後の課題である。

治療病変と体内留置マーカーの距離や位置関係によってそれぞれが異なる動きを取ることもしこり得る。4DCT を用いて体内移動の正確な評価が治療病変そのものの体内移動評価の精度向上に寄与すると考えられる。また治療病変の性状や周囲臓器との関連性によって体内移動が異なったり、治療病変そのものの形状や体積が変化したりすることも予想され、これらの評価をも 4DCT を用いて治療計画段階で行うことで治療成績の向上に結びつくかを検討する余地があると考えられる。こうした治療前の 4DCT を用いた放射線治療計画により臨床的に生存率の向上に結びつくことを単施設での前向き臨床研究から検討していきたい。さらには、多施設共同での臨床試験においても 4DCT や他のモダリティも用いた治療計画前の体内移動評価に応じて標的体積の設定を決めていく治療方法が高精度放射線治療などと合わせて評価されてもよいと考えられる。

医療経済的な費用削減につながることを検討していくことも、高精度放射線治療が普及した今日において今後の重要な課題である。治療前の 4DCT などの臨床データを用いて体内移動を評価し治療中のものに近い動きを予測できれば、その動きに適した治療方法として体内留置マーカーと動体追跡放射線治療などを選択するか否かを判断することができる。この適応判断による臨床での治療準備から治療後経過、有害事象の対処までを含めた費用対効果の検討を前向きに研究していくことが考えられる。

これらの課題は、今回の研究で扱った肺腫瘍の体幹部定位放射線治療のみならず、他臓器腫瘍での高精度放射線治療や粒子線治療などでも検討されていく課題であると考えられる。

謝辞

本稿の結びとして、まず本研究テーマを与えて下さり研究全体のご指導いただいた北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 白土博樹教授に心から感謝申し上げます。研究目的の検討、研究方法、データ収集、解析、研究結果の国内外の学会発表ならびに論文執筆に至るまで、多大なお時間とご尽力いただき懇切丁寧に直接ご指導いただいた北海道大学病院放射線治療科 加藤徳雄助教には格別の感謝を申し上げます。

当院での動体追跡装置を用いた体幹部定位放射線治療には、治療に関わる多くの臨床科のご協力があって成り立つものであります。ことさら本研究においては腎腫瘍に対するマーカーとして血管内コイルを留置いただいた北海道大学病院放射線診断科 阿保大介助教、作原祐介助教ならびに同科医師の皆様、肺腫瘍に対する肺内留置マーカーを気管支鏡視下にて留置いただき放射線治療中を含め患者治療において平時より多くご指導ご教示いただいている北海道大学病院内科 I 医師の皆様には、重ねて深く感謝申し上げます。

動体追跡装置の開発、データの解析において高度な要求にも関わらず、迅速に様々な対応いただき、医学物理の観点から学会発表や論文作成時にもご指導ご教示いただいた北海道大学病院放射線治療科 鈴木隆介助教、同 宮本直樹助教に深く感謝申し上げます。

日々多くの患者に放射線治療を行う中で、体幹部定位放射線治療を実施する患者で、動体追跡装置・リニアックの操作と同時にマーカーのデータ取得、さらに治療計画時の 4DCT 撮像いただいている北海道大学病院放射線部放射線治療室技師の皆様の平時からのご協力にあらためて感謝申し上げます。

4DCT の基礎的な研究の検討については、北海道大学病院放射線部 CT 室技師と北海道大学大学院放射線医学分野 曾山武士医員からも貴重な意見などいただきましたこと感謝申し上げます。

腎腫瘍の体幹部定位放射線治療の研究においては、北海道大学病院放射線治療科 土屋和彦診療准教授、がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン 西岡健太郎特任助教、連携研究センター放射線生物医工学分野 木下留美子特任助教、連携研究センター分子・細胞イメージング部門 安田耕一特任助教、最先端研究開発支援プログラム 小野寺俊輔特任助教(現 国立病院機構北海道がんセンター)、北海道大学大学院放射線医学分野 西川由記子医員、腎腫瘍の体幹部定位放射線治療ならびに肺腫瘍の 4DCT の二研究においては北海道大学大学院放射線医学分野 鬼丸力也准教授、北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野 清水伸一准教授、北海道大学病院放射線治療科 井上哲也助教に多くのご協力とご指導賜りました。この場をかりて感謝申し上げます。

論文執筆にあたり、統計学的なご指導ご支援いただいた北海道大学大学院医学研究科医学統計学分野 伊藤陽一准教授に心より感謝申し上げます。医学物理の観点で動体追跡に関する考察点のみならず 4DCT の特性などにつき考察すべき点などご指摘ご教示いただいた北海道大学大学院保健科学研究院 石川正純教授に感謝申し上げます。

本研究の国際学会発表と論文発表にあたり、peer review として貴重なご意見を下さり研究活動にもご配慮いただいた恵佑会札幌病院放射線治療科 明神美弥子医師、同 棚邊哲史医学物理士(現 新潟大学医学部放射線医学教室助教)、ならびに恵佑会札幌病院放射線治療室技師の皆様に感謝申し上げます。

基礎論文の英文校正や出版にあたり、多くお手伝いいただいた北海道大学大学未来創薬医療イノベーション推進室 和田雅子推進マネージャー/特任准教授に感謝申し上げます。

本研究を臨床業務と並行して進める上で、北海道大学病院放射線治療科 原田八重医員は、研究と臨床のよき理解者であり、家庭においても多大な尽力を頂いたことは大変有り難く、心からお礼申し上げます。

遠方にありながら、研究手法につきご教示いただいたばかりでなく、異なった研究分野からの観点と思考から様々な場で刺激を与えて下さった神戸学院大学薬学部臨床薬学部門 鈴木亮佑講師にこの場にて感謝申し上げます。

最後に、全ての皆様のお名前を挙げることはできませんでしたが、本論文を作成するに当たりご指導ご協力いただいた全ての皆様に、重ねて感謝申し上げます。

引用文献

- 1 Brandner, E. D. *et al.* Abdominal organ motion measured using 4D CT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **65**, 554-560 (2006).
- 2 Onishi, H. *et al.* Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **81**, 1352-1358 (2011).
- 3 Onishi, H. *et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J. Thorac. Oncol.* **2**, S94-100 (2007).
- 4 Onimaru, R. *et al.* Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70**, 374-381 (2008).
- 5 Nagata, Y. *et al.* Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75**, 343-347 (2009).
- 6 Matsuo, Y. *et al.* Guidelines for respiratory motion management in radiation therapy. *J. Radiat. Res.* **54**, 561-568 (2013).
- 7 Onimaru, R. *et al.* Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **56**, 126-135 (2003).
- 8 Underberg, R. W. *et al.* Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60**, 1283-1290 (2004).
- 9 Liu, H. H. *et al.* Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **68**, 531-540 (2007).
- 10 Cai, J. *et al.* Estimation of error in maximal intensity projection-based internal target volume of lung tumors: a simulation and comparison study using dynamic magnetic resonance imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **69**, 895-902 (2007).
- 11 Purdie, T. G. *et al.* Respiration correlated cone-beam computed tomography and 4DCT for evaluating target motion in Stereotactic Lung Radiation

- Therapy. *Acta. Oncol.* **45**, 915-922 (2006).
- 12 Shirato, H. *et al.* Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **64**, 1229-1236 (2006).
 - 13 Shirato, H. *et al.* Real-time 4-D radiotherapy for lung cancer. *Cancer. Sci.* **103**, 1-6 (2012).
 - 14 Inoue, T. *et al.* Stereotactic body radiotherapy using gated radiotherapy with real-time tumor-tracking for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat. Oncol.* **8**, 69 (2013).
 - 15 Ezhil, M. *et al.* Determination of patient-specific internal gross tumor volumes for lung cancer using four-dimensional computed tomography. *Radiat. Oncol.* **4**, 4 (2009).
 - 16 Mancosu, P. *et al.* Semiautomatic technique for defining the internal gross tumor volume of lung tumors close to liver/spleen cupola by 4D-CT. *Med. Phys.* **37**, 4572-4576 (2010).
 - 17 Bouilhol, G. *et al.* Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study. *Phys. Med.* **29**, 333-340 (2013).
 - 18 Aznar, M. C. *et al.* Irregular breathing during 4DCT scanning of lung cancer patients: is the midventilation approach robust? *Phys. Med.* **30**, 69-75 (2014).
 - 19 Seppenwoolde, Y. *et al.* Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **53**, 822-834 (2002).
 - 20 Knopf, A. *et al.* Challenges of radiotherapy: report on the 4D treatment planning workshop 2013. *Phys. Med.* **30**, 809-815 (2014).
 - 21 Berbeco, R. I., Nishioka, S., Shirato, H. & Jiang, S. B. Residual motion of lung tumors in end-of-inhale respiratory gated radiotherapy based on external surrogates. *Med. Phys.* **33**, 4149-4156 (2006).
 - 22 Onodera, Y. *et al.* Relationship between diseased lung tissues on computed tomography and motion of fiducial marker near lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **79**, 1408-1413 (2011).
 - 23 Poulsen, P. R. *et al.* Dynamic multileaf collimator tracking of respiratory target motion based on a single kilovoltage imager during arc radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **77**, 600-607 (2010).

- 24 Kamino, Y. *et al.* Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **66**, 271-278 (2006).
- 25 Hoogeman, M. *et al.* Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: assessment by analysis of log files. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74**, 297-303 (2009).
- 26 Katoh, N. *et al.* Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. *Radiother. Oncol.* **87**, 418-424 (2008).
- 27 Imura, M. *et al.* Insertion and fixation of fiducial markers for setup and tracking of lung tumors in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **63**, 1442-1447 (2005).
- 28 Imura, M. *et al.* Histopathologic consideration of fiducial gold markers inserted for real-time tumor-tracking radiotherapy against lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70**, 382-384 (2008).
- 29 Jang, S. S. *et al.* The impact of respiratory gating on lung dosimetry in stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Phys. Med.* **30**, 682-689 (2014).
- 30 Ueki, N. *et al.* Intra- and interfractional variations in geometric arrangement between lung tumours and implanted markers. *Radiother. Oncol.* **110**, 523-528 (2014).