

学位論文（博士）

呼吸相関 CT 画像を用いた呼吸同期による肺定位放射線治療におけるフィデューシヤルマーカーと腫瘍の距離による照射内/照射間変動の比較

氏名 眞鍋 裕気

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 放射線腫瘍学講座

令和6年 11月

## 目次

1. 要旨	3
2. 背景	4
3. 方法	5
4. 結果	10
5. 考察	15
6. 結論	17
7. 謝辞	17
8. 参考文献	18

## 1. 要旨

本研究では、肺の呼吸同期体幹部定位放射線治療（RG-SBRT）において、フィデューシャルマーカー（FM）をどの程度腫瘍に近づけて挿入すべきかを確立するために、腫瘍-FM 間の距離の観点から、FM に対する腫瘍の照射内変動および照射間変動を評価した。

RG-SBRT で治療した 45 例の肺腫瘍を登録した。治療計画用に呼気終末位の CT 画像（ $CT_{plan}$ ）および 4 次元 CT 画像（4D-CT）を取得した。さらに各フラクションの前に呼気終末位の CT 画像（ $CT_{fr}$ ）を取得した。FM は  $CT_{plan}$  における腫瘍-FM 間の距離（ $D_p$ ）の中央値に基づいて 2 群に分けられた。照射内変動については、4D-CT の 50% 位相を原点とし、0-90%位相のそれぞれの重心座標として定義される、対応する腫瘍と FM の照射内運動（intra-fractional motion）の相関を、左右、腹背、頭尾方向で計算した。さらに、4D-CT の 50%位相のものを基準として、4D-CT の各位相における腫瘍-FM 距離の最大差（ $D_{max}$ ）を求めた。照射間変動は、各 FM または椎骨に基づいて CT 画像を fusion したときの、 $CT_{plan}$  と  $CT_{fr}$  における腫瘍間の最大距離と定義した。

結果として、 $D_p$  中央値は 26.1mm であった。FM と腫瘍の intra-fractional motion は、 $D_p > 26\text{mm}$  群では腹背方向と頭尾方向のみで強い相関を示したが、 $D_p \leq 26\text{mm}$  群では全方向で有意かつ強い相関を示した。全方向において、 $D_p \leq 26\text{mm}$  群の  $D_{max}$  値は  $D_p > 26\text{mm}$  群の  $D_{max}$  値よりも有意に低かった。また、 $D_p \leq 26\text{mm}$  群の FM に基づく fusion における照射間変動は、 $D_p > 26\text{mm}$  群の FM および椎骨に基づく fusion における照射間変動よりも全方向で有意に小さかった。

結論として、照射内変動および照射間変動の観点から、 $D_p \leq 26\text{mm}$  の FM は RG-SBRT の精度を高めることができる。

## 2. 背景

体幹部定位放射線治療 (SBRT) は、限局した標的体積に対して高線量の放射線を正確に照射する。この手法により良好な局所制御が得られるため、SBRT は手術不能な早期原発性肺癌および転移性肺腫瘍に対して広く行われている(1-6)。

肺腫瘍は 30mm 以上移動することがある(7)。そのため肺の SBRT では、呼吸時の腫瘍の動きにより、標的への高線量を照射する際に幾何学的な不確実性が大きくなる。この幾何学的な不確実性は、体内標的体積 (ITV) を拡大することで対処できる。しかし、標的体積の拡大は周囲の正常組織への照射線量を増加させ、放射線肺炎などの有害事象のリスクを増大させる可能性がある(8-10)。幾何学的な不確実性と有害事象のリスクを低減するために、呼吸性移動が激しい肺腫瘍に対する SBRT では、適切なモーションマネージメントが必要である(11)。

息止め照射、呼吸同期照射、動態追跡照射など、いくつかの呼吸性移動対策の方法が用いられてきた(12-14)。これらの呼吸性移動対策の方法では、腫瘍自体またはその近傍に挿入されるフィデューシャルマーカー(FM)が、腫瘍の位置を特定するための内部サロゲートとして頻用される(15, 16)。

当施設では、肺腫瘍に対する呼吸同期 SBRT (RG-SBRT) は real-time tumor monitoring system を用いて行われている(17, 18)。この方法では、2 方向の透視画像を用いて照射中の FM をモニターすることができる。選択した FM が治療計画時点の 3 次元位置から数 mm 以内に位置する場合にのみ、標的への治療ビームがオンになる。RG-SBRT は ITV の減少に有効である。Real-time tumor monitoring system を用いて高精度の RG-SBRT を達成するためには、腫瘍の位置を特定するための内部サロゲートとしての FM の位置精度が重要である。

数名の著者が、呼吸中の内部代替物として使用した FM と肺腫瘍との間の照射内変動を報告している(19, 20)。また、日常的な放射線治療による腫瘍の歪みや FM の移動など、さまざまな要因による FM に対する肺腫瘍の照射間変動についても報告されている(20, 21)。肺の RG-SBRT では、肺腫瘍の照射内変動だけでなく照射間変動も、腫瘍への線量供給に幾何学的な不確実性をもたらし、不適切な FM を内部サロゲートとして使用し

た場合は標的体積が増大し、有害事象のリスクが増大する可能性がある。

FM は、低侵襲で治療時間が短いため、しばしば経気道的アプローチで留置される(16, 22)。このアプローチでは、FM を細気管支に沿って留置するため、FM を留置できる場所は限定されている。医師は FM を肺腫瘍の近くに経気管支的に留置しようとするが、常に腫瘍から数 mm 以内に FM を留置することは難しい。

いくつかの研究で、肺腫瘍の照射内変動または照射間変動が、肺腫瘍と FM の距離に相関することが示されている(23, 24)。しかし肺の SBRT において、FM を肺腫瘍にどの程度近づけて挿入する必要があるかについてはほとんど知られていない。本研究では FM 留置例の肺腫瘍の照射内変動および照射間変動を定量的に評価することを目的とし、照射内変動および照射間変動をそれぞれ肺腫瘍と FM の距離に基づいて比較した。

### 3. 方法

#### A. 患者

2017 年 4 月から 2021 年 8 月の間に、Real-time tumor monitoring system を用いて自由呼吸下の呼気終末期において、RG-SBRT によって 1-2 個の肺腫瘍の治療を受けた 43 名を本研究に登録した。治療時に在宅酸素療法が必要な患者は除外した。患者の特徴を表 1 に示す。

コンピュータ断層撮影 (CT) シミュレーションの前に、気管支内視鏡を用いて各腫瘍付近に 2~6 個の FM を挿入した。直径 1.5mm の金マーカ (Disposable Gold Marker; Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan) を FM として使用した。CT シミュレーション前に脱落した FM は除外し、CT シミュレーション時点で残存した FM を評価した。

本研究は Institutional Review Board (IRB) により承認され、後方視的デザインであるため、書面によるインフォームド・コンセントの要件は免除された。

表 1 患者と腫瘍の特徴

Characteristics	
性別	
男性/女性	30/13
年齢 (歳)	
中央値 [範囲]	80 [50–91]
腫瘍の数	
1/2	41/2
腫瘍体積 (cc)	
中央値 [範囲]	2.1 [0.1–31.7]
腫瘍の局在	
右上葉/右中葉/右下葉/左上葉/左下葉	10/3/16/9/7
CT <sub>fr</sub> の数	
3/4/5/6/7/8	8/26/3/0/2/6
挿入した FM の数	
2/3/4/5/6	1/15/26/2/1
CT <sub>plan</sub> 時点で残存した FM の数	
1/2/3/4/5	1/6/15/22/1

略語：FM; fiducial marker (フィデューシャルマーカー)

#### B. CT データ取得と輪郭設定

CT スキャナー (SOMATOM Definition AS; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) を使用し、CT 撮影をした。FM 留置から 1–2 週間後 (中央値 7 日)、各患者は Vac-Lok システム (CIVCO Medical Solutions, Coralville, IA, USA) を用いて仰臥位で固定し、治療計画用に CT シミュレーションを行った。自由呼吸下での 4 次元 CT (4D-CT) および呼気終末期相での息止め CT 画像 (CT<sub>plan</sub>) を、治療計画用に 2mm のスライス厚

で取得した。CT は、Real-time Position Management (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) を用いて呼吸相を監視しながら取得した。

さらに各フラクション(fr)の前にも呼気終末期相の息止め CT ( $CT_{fr}$ ) を 2mm のスライス厚で取得し、FM の移動を確認した。なお各照射は 4-8fr で行われており、n 回目の照射で撮像された  $CT_{fr}$  を  $nCT_{fr}$  と定義した。FM の移動の確認をコーンビーム CT (CBCT) 画像で代用した場合は、CBCT 画像は  $CT_{fr}$  には含めなかった。

すべての CT 画像セットは Eclipse 治療計画システム (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) にインポートされた。10 相の 4D-CT と  $CT_{plan}$  のすべての FM と肺腫瘍、および各  $CT_{fr}$  セットの肺腫瘍を、8 年の経験を持つ放射線腫瘍医が治療計画システムで輪郭を描出した。

各 CT 画像から FM と肺腫瘍の重心座標を取得した。 $CT_{plan}$  上の腫瘍の重心と FM の重心との間の 3 次元距離 ( $D_p$ ) を各 FM において計算した。FM は  $D_p$  の中央値に基づいて 2 群に分けられた。 $D_p$  の 95 パーセンタイルより FM の  $D_p$  が大きい場合、その FM は外れ値として  $D_p$  群から除外された。

### C. 4D-CT を用いた照射内変動の評価

本研究では照射内変動を、呼吸中における FM に対する腫瘍の照射中の動きと定義した。照射内変動の評価には 4D-CT を用いた。照射内変動は、腫瘍と FM の照射内運動 (intra-fractional motion) の相関と、4D-CT の各位相における腫瘍と FM の距離の差の 2 項目で評価した (図 1)。

まず、4D-CT の 50%位相を原点として、各 0-90%位相における腫瘍と FM の重心座標を、腫瘍と FM の intra-fractional motion として算出した。対応する腫瘍と FM の intra-fractional motion の相関は、 $D_p$  の中央値をもとに分類した FM 群ごとに左右 (LR)、腹背 (AP)、頭尾 (SI) 方向で求めた。

次に、4D-CT の各 0-90%位相において、腫瘍と FM の重心間の距離 ( $D_{n\%}; 0 \leq n \leq 90$ ) を LR、AP、SI 方向で取得した。各 FM について、 $D_{n\%}$  と  $D_{50\%}$  の最大差 ( $D_{max}$ ) を各方向で算出した。 $D_{max}$  は、 $D_p$  の中央値に基づく 2 つの FM グループ間で比較された。

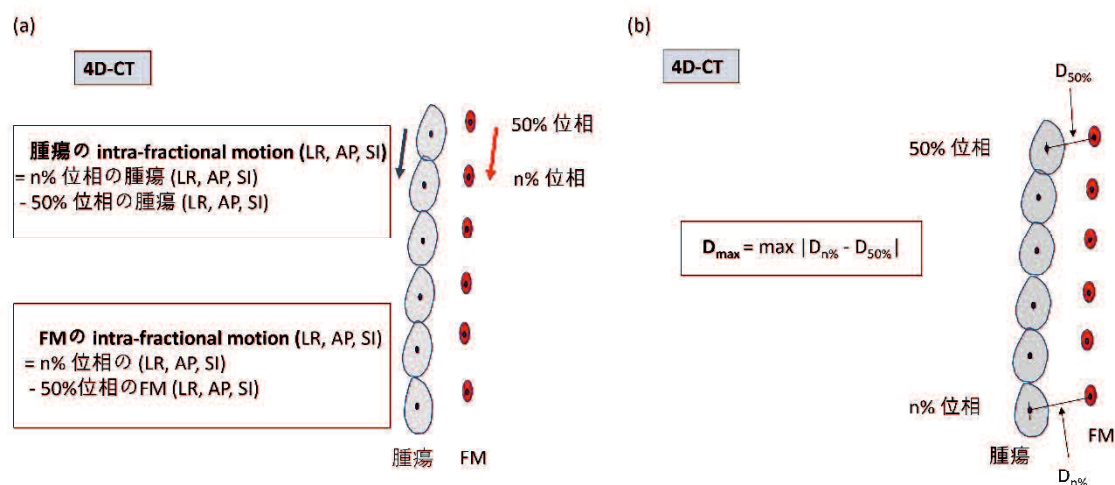


図 1 照射内変動の評価のための (a) 腫瘍とフィデューシアルマーカー (FM) の intra-fractional motion の定義と (b)  $D_{\max}$  の定義

4D-CT を用いた照射内変動の評価では、腫瘍と FM の intra-fractional motion の相関と、各位相における腫瘍と FM の距離の差の 2 項目を検討した。(a) 腫瘍と FM の intra-fractional motion は、4D-CT の 50%位相を原点として、0-90%の各位相における腫瘍と FM の重心座標として定義した。(b)  $D_{\max}$  は、4D-CT の 50%位相における腫瘍と FM の距離を基準として、4D-CT の各位相における腫瘍と FM の距離の最大差として定義された。

#### D. 呼気終末期の息止め CT による照射間変動の評価

$CT_{\text{plan}}$  と  $CT_{\text{fr}}$  を用いて照射間変動を評価した。まず、 $CT_{\text{fr}}$  を椎骨に基づいて  $CT_{\text{plan}}$  に fusion した。 $CT_{\text{plan}}$  と  $nCT_{\text{fr}}$  上の腫瘍の重心間の距離を LR、AP、SI 方向で計算した。各腫瘍において、それらの最大距離が、椎骨に基づく照射間変動として計算された。次に、 $CT_{\text{fr}}$  を各 FM に基づいて  $CT_{\text{plan}}$  に fusion した。各 FM に基づいて fusion された  $nCT_{\text{fr}}$  と  $CT_{\text{plan}}$  における腫瘍の重心間の距離が、各方向において計算された。各 FM において、それらの最大距離が、FM に基づく照射間変動として計算された (図 2)。

各方向の照射間変動の値を、2 つの  $D_p$  群と椎骨群に基づく 3 群間で比較した。治療期



間中に FM が移動した場合は、その時点までの評価とした。

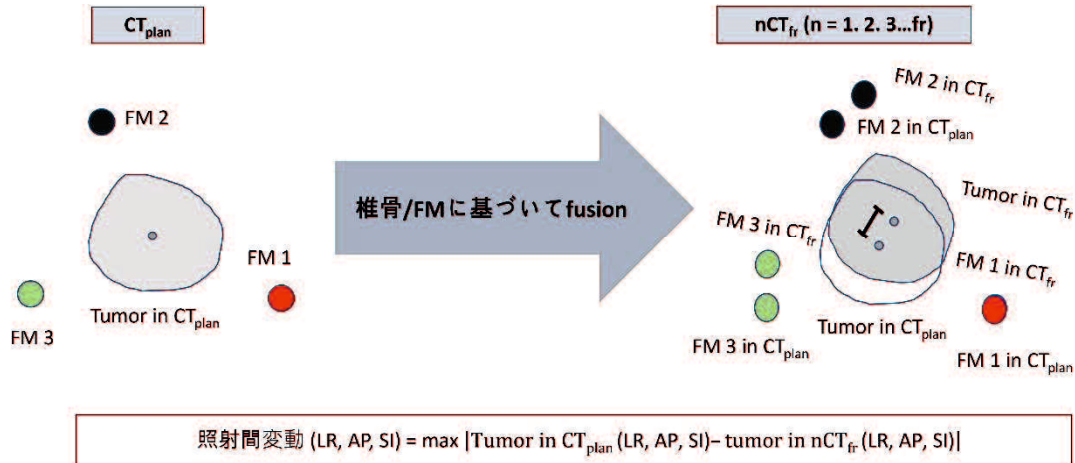


図2 照射間変動の定義

照射間変動は、治療計画用の呼気終末期( $CT_{plan}$ )と各フラクション前のCT画像( $CT_{fr}$ )間の腫瘍の重心間の距離の最大値として定義され、これらのCTは各フィデューシアルマーカー(FM)または椎骨に基づいてfusionされた。

#### E. 解析

すべての統計解析はJMP ver16.1.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて行った。ピアソンの相関係数を用いて腫瘍とFMのintra-fractional motionの相関を評価した。ピアソンの $|R| > 0.70$ を強い相関と定義した。2つの $D_p$ 群間の $D_{max}$ の比較にはWilcoxon順位和検定を用いた(25)。

2つの $D_p$ 群と椎骨群に基づく3群間の照射間変動の比較にはKruskal-Wallis検定とSteel-Dwass検定を用いた。統計的有意性はP値 $< 0.05$ とした。

## 4. 結果

### A. FM の挿入とグループ化

総計 167 個の FM が経気道的アプローチを用いて肺腫瘍の近くに挿入された。1 名が FM 挿入の合併症として気胸を発症したが、経過観察で改善した。さらに、16 個の FM が CT シミュレーションの前に脱落した。

表 2 に FM グループの特徴を示す。D<sub>p</sub> の中央値（範囲および 95 パーセンタイル）は 26.1mm（4.8–67.0mm および 58.4mm）であった。7 個の FM は、D<sub>p</sub> の値が 95 パーセンタイルより大きかった（すなわち 58.4mm より大きかった）ため除外された。74 個の FM が D<sub>p</sub> ≤ 26mm 群に、残りが D<sub>p</sub> > 26mm 群に分類された（表 2）。

表 2 FM グループの特徴

FM グループ	D <sub>p</sub> ≤ 26 mm (N = 74)	D <sub>p</sub> > 26 mm (N = 70)
D <sub>p</sub> (mm)		
中央値 [範囲]	18.7 [4.8–25.6]	34.1 [26.1–58.0]
平均 [標準偏差]	17.5 [5.5]	36.3 [8.2]
FM に対応する腫瘍の局在		
右上葉	15	19
右中葉	3	8
右下葉	31	19
左上葉	14	13
左下葉	11	11

略語：FM; fiducial marker (フィデューシャルマーカ―)、D<sub>p</sub>; 治療計画用に呼気終末位の CT 画像 (CT<sub>plan</sub>) における腫瘍とフィデューシャルマーカ―間の重心距離

## B. 照射内変動

腫瘍と FM の intra-fractional motion の相関と、 $D_{\max}$  を評価した。図 3 は腫瘍と FM の intra-fractional motion の散布図とピアソンの相関係数である。 $D_p \leq 26\text{mm}$  群では、FM と腫瘍の intra-fractional motion は LR 方向 ( $R=0.77$ 、 $P<0.001$ )、AP 方向 ( $R=0.88$ 、 $P<0.001$ )、SI 方向 ( $R=0.96$ 、 $P<0.001$ ) において有意かつ強い相関を示した。 $D_p > 26\text{mm}$  群では、AP 方向 ( $R=0.83$ 、 $P<0.001$ ) と SI 方向 ( $R=0.92$ 、 $P<0.001$ ) でのみ FM と腫瘍の intra-fractional motion は有意かつ強い相関を示した。LR 方向では、FM と腫瘍の intra-fractional motion は  $D_p > 26\text{mm}$  群で有意かつ中等度の相関があった ( $R = 0.53$ 、 $P < 0.001$ )。

図 4 は 2 つの  $D_p$  群における  $D_{\max}$  値を示す。LR、AP、SI 方向の  $D_{\max}$  値の中央値 (四分位値) は、 $D_p \leq 26\text{mm}$  群でそれぞれ 1.0mm (0.6–1.3)、1.2mm (0.8–2.0)、2.0mm (1.4–3.1)、 $D_p > 26\text{mm}$  群でそれぞれ 1.2mm (0.8–1.9)、1.6mm (1.0–2.2)、2.7mm (1.5–3.7) であった。 $D_p \leq 26\text{mm}$  群の  $D_{\max}$  値は、LR 方向 ( $P=0.031$ )、AP 方向 ( $P=0.027$ )、SI 方向 ( $P=0.048$ ) において、 $D_p > 26\text{mm}$  群よりも有意に小さかった。

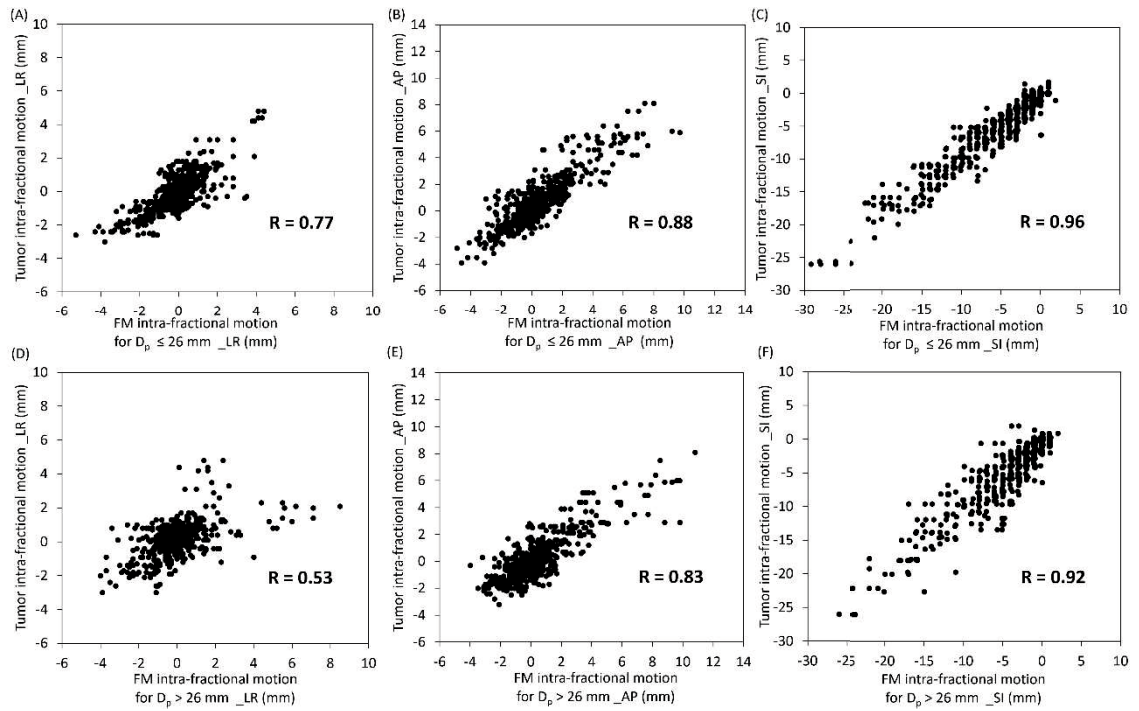


図3 4D-CTの50%位相を原点とし、各0-90%位相における腫瘍とFMの重心座標として定義した、対応する腫瘍とFMのintra-fractional motionの散布図とピアソンの相関係数

$D_p \leq 26$ mm 群の (a) 左右方向、(b) 腹背方向、(c) 頭尾方向。(d)  $D_p > 26$ mm 群における左右方向、(e) 腹背方向、(f) 頭尾方向。

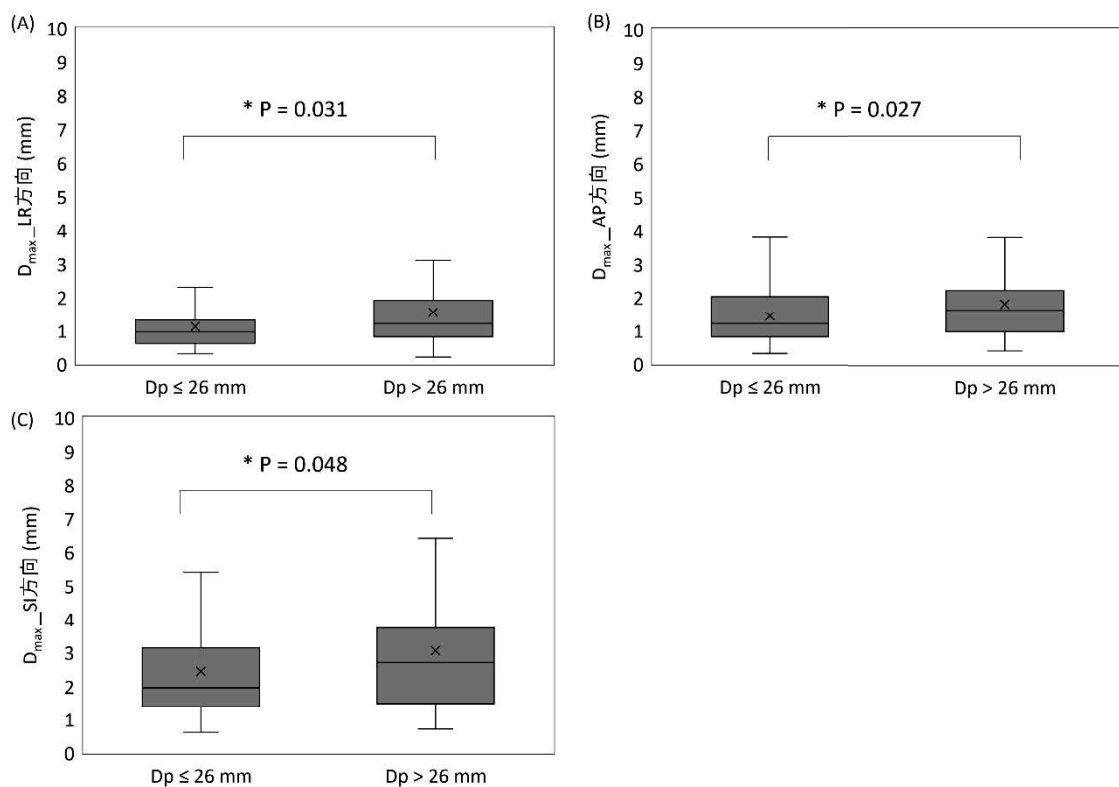


図4  $D_p \leq 26\text{mm}$  群と  $D_p > 26\text{mm}$  群における腫瘍とフィデューシャルマーカー (FM) 間の距離の最大差 ( $D_{\max}$ ) (a) 左右方向、(b) 腹背方向、(c) 頭尾方向

$D_{\max}$  は、4D-CT の 50%位相における腫瘍と FM 間の距離を基準とし、4D-CT の各位相における腫瘍と FM 間の距離の最大差と定義した。

### C. 照射間変動

LR 方向、AP 方向、SI 方向における照射間変動の中央値 (四分位値) は、 $D_p \leq 26\text{mm}$  群の FM に基づく fusion ではそれぞれ 1.0mm (0.5–1.6)、1.0mm (0.7–1.6)、1.4mm (1.0–1.9) であり、 $D_p > 26\text{mm}$  群の FM に基づく fusion では 1.6 mm (1.1–2.5)、1.8 mm (1.3–2.8)、1.9 mm (1.1–3.1) であり、椎骨に基づく fusion では 1.5 mm (0.9–2.6)、2.9 mm (1.4–4.7)、4.0 mm (2.6–5.9)であった。

Kruskal-Wallis 検定により、 $D_p \leq 26\text{mm}$  群の FM に基づく照射間変動、 $D_p > 26\text{mm}$  群の FM に基づく照射間変動、および椎骨に基づく照射間変動の値は、LR ( $P < 0.001$ )、AP ( $P < 0.001$ )、SI ( $P < 0.001$ ) 方向で有意差を認めた。

$D_p \leq 26\text{mm}$  群の照射間変動の値は、LR ( $P < 0.001$ )、AP ( $P < 0.001$ )、SI ( $P = 0.044$ ) それぞれにおいて、 $D_p > 26\text{mm}$  群の値よりも有意に小さかった。 $D_p \leq 26\text{mm}$  群における照射間変動の値も、LR ( $P = 0.003$ )、AP ( $P < 0.001$ )、SI ( $P < 0.001$ ) 方向において、椎骨群よりも有意に小さかった。 $D_p > 26\text{mm}$  群では、AP ( $P = 0.017$ )およびSI ( $P < 0.001$ )方向において、椎骨群よりも照射間変動が有意に小さかった。LR 方向では、 $D_p > 26\text{mm}$  群と椎骨群の間で照射間変動に有意差はなかった ( $P = 0.966$ ) (図5)。  
 $CT_{\text{plan}}$  撮影時に残存していたFMのうち、6個のFMが治療期間中の $CT_{\text{fr}}$ 撮影時点で移動または脱落した。

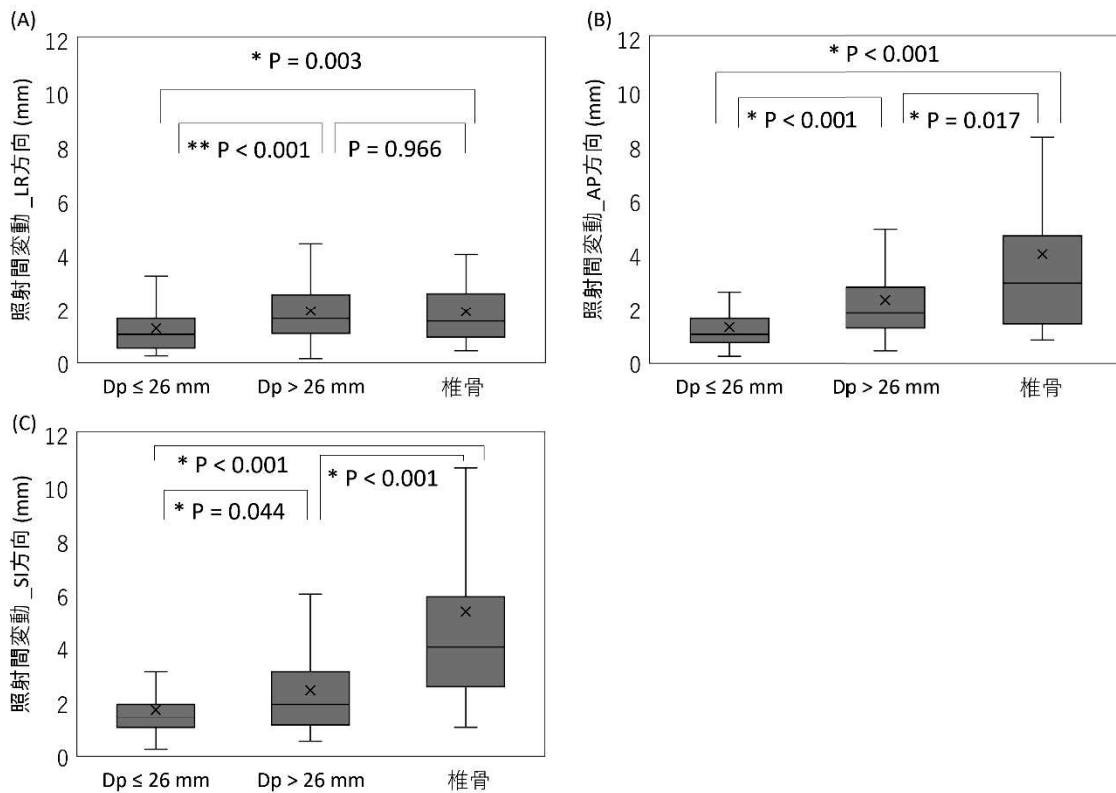


図5  $D_p \leq 26\text{mm}$  群、 $D_p > 26\text{mm}$  群、椎骨群における (a) 左右方向、(b) 腹背方向、(c) 頭尾方向の照射間変動の差

照射間変動は、各フィデューシャルマーカー (FM) または椎骨に基づいて CT を fusion した際の、治療計画用 CT ( $CT_{\text{plan}}$ ) と各フラクション前の CT ( $CT_{\text{fr}}$ ) における腫瘍の重心間の最大距離と定義した。

## 5. 考察

本研究では、FM は経気道的アプローチで挿入された。この方法では気管支内に FM を挿入することになるため、腫瘍の近くに FM を挿入することが困難な場合がある。もう一つの FM 挿入の一般的な方法は、経皮的アプローチである。経皮的アプローチは、経気道的アプローチに比べ、FM を腫瘍の近くに留置できる可能性がある。しかし経皮的アプローチは、合併症として気胸のリスクが高い (26,27)。一方、経気道的アプローチは、気胸のリスクが低い(16,23,27,28)。本研究では気胸が発症した症例は 1 例のみで、経過観察により改善している。FM を低侵襲で留置するためには、経気道的アプローチが望ましいと思われる。

Willmann らは、4D-CT を用いた研究で、腫瘍と FM の動きは AP 方向と SI 方向でよく相関していると報告している(29)。我々の結果はこれらの結果と同様の傾向であった。さらに、我々の研究では、腫瘍と FM の intra-fractional motion の相関は LR 方向においても観察された。我々の研究では、腫瘍と FM の intra-fractional motion の相関は、 $D_p > 26\text{mm}$  群でも観察されたが、特に LR 方向で相関が低下することがわかった。

腫瘍と FM 間の具体的な距離を示した研究はわずかである(25, 30, 31)。Akasaka ら(25)は、呼気相と吸気相の治療計画用 CT におけるコイル状 FM と肺腫瘍との 3 次元距離 ( $D_{\text{diff}}$ )、および 4D-CT と吸気相の治療計画用 CT で作成された ITV と肉眼的腫瘍体積 ( $GTV$ ) との比 ( $ITV/V_{GTV}$ ) を解析した。彼らは、腫瘍の辺縁と FM の距離が 10mm 以下の場合、 $D_{\text{diff}}$  と  $ITV/V_{GTV}$  が小さくなることを示した。我々の研究では、腫瘍と FM の距離を両重心間の距離と定義したが、彼らは両縁間の距離(すなわち最短距離)と定義している。したがって、26mm と 10mm の距離の違いについては、腫瘍と FM の大きさを考慮する必要がある。8 名の患者を対象とした 4D-CT を用いた FM の予備的研究で、Yamasaki ら(30)は、呼気相における位置ずれは、FM と肺腫瘍との距離が 30mm 以上の場合、30mm 未満の場合よりも有意に大きかったと報告している。また、彼らの研究では、FM と肺腫瘍の距離が 25mm 未満の場合、呼気相のずれは 2.5mm より小さかったと報告している。彼らは、FM は肺腫瘍から約 25mm 以内に挿入すべき

であると結論づけている。Smith ら(31)は、4D-CT で呼気終末期と吸気終末期の間に変形可能なレジストレーションを行った 10 人の肺癌患者において、肺腫瘍と周辺組織との動きの相関を解析した。彼らは、肺腫瘍の 30mm 以内に挿入された FM は、多くの患者で 3mm 以内の誤差で腫瘍の動きを表していることを示唆した。照射内変動に関するこれらの報告 (25, 30, 31)は、 $D_p \leq 26\text{mm}$  の FM の  $D_{\max}$  値はすべての方向で  $D_p > 26\text{mm}$  の FM の  $D_{\max}$  値より小さかったという我々の結果を支持するものである。我々の結果、照射内変動に関する先行報告(25, 30, 31)、および FM を気管支に挿入できる腫瘍からの距離を考慮すると、26 mm は FM と肺腫瘍との間の妥当な距離であると考えられる。

さらに本研究では、 $D_p \leq 26\text{mm}$  群の照射間変動も  $D_p > 26\text{mm}$  群よりもすべての方向で有意に小さいことが示された。肺腫瘍の照射内変動だけでなく、照射間変動も ITV に影響を与えることから、 $D_p \leq 26\text{mm}$  の FM は照射内変動と照射間変動の両面で ITV を減少させることが期待できる。したがって腫瘍-FM 間距離が 26mm 以下であることは、肺腫瘍の照射内変動および照射間変動の両方の観点から、FM 留置の距離の基準の 1 つとなりうる。肺腫瘍と FM の間の特定の距離に関する照射間変動を調べた研究は他にない。Roman ら(24)は、局所進行肺癌患者 7 人において、肺腫瘍と FM 間の距離が小さいほど照射間変動の値が小さくなることを示唆した。この報告は我々の研究結果を支持するものである。

FM に基づく画像誘導セットアップは、椎骨に基づくセットアップよりも位置のばらつきが少ないと考えられている(32)。さらに、CT 画像を用いた我々のシミュレーションでは、腫瘍と FM の距離が 26mm 以上 ( $D_p > 26\text{mm}$ ) においても、FM に基づくセットアップの方が椎骨に基づくセットアップよりも照射間変動が小さいことが示された。この結果から、FM が腫瘍から 26mm 以内に留置されていない場合においても、FM は腫瘍の位置変動の減少という点で一定の効果があると考えられる。しかし本研究では、 $D_p > 26\text{mm}$  群では、椎骨によるセットアップと FM によるセットアップの間に、LR 方向の照射間変動に有意差は認められなかった。この所見は、 $D_p > 26\text{mm}$  の FM の intra-fractional motion と腫瘍の intra-fractional motion との間に、他の方向よりも LR 方向



の相関が低いことが原因の1つと考えられる。

我々の研究にはいくつかの限界がある。呼吸相関 CT 画像のモーションアーチファクトは輪郭描出に影響を与える可能性がある。さらに、直径 1.5mm の FM の位置を評価するために、2mm のスライス厚の CT 画像を使用した。CT のスライス厚も輪郭描出に影響を与える可能性がある。輪郭の不確実性は、腫瘍や FM の過大評価や過小評価につながる可能性がある。

さらに、照射間変動の評価において呼気息止め CT 画像を使用した場合、息止めの再現性が低いことが結果に影響した可能性がある(20)。これは 4D-CT や 4D-CBCT を用いることで改善できる(23)。しかし、放射線被曝の増加という問題が存在する(33)。

## 6. 結論

本研究では、肺腫瘍と FM 間の距離に基づいて、照射内変動および照射間変動を評価した。FM と肺腫瘍との距離が 26mm 以下であれば、照射内変動および照射間変動の両方が改善した。肺の SBRT において適切な FM を選択する際に、肺腫瘍と FM の距離が 26mm 以下であることを距離基準の1つとすることができる。

## 7. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において懇切丁寧にご指導いただいた田中秀和教授、椎木健裕先生の両名をはじめ、ご協力いただいた放射線治療科/部のスタッフの皆様に深く感謝申し上げます。

本学位論文は、Manabe Y, Shiinoki T, Fujimoto K, et al. Intra- and inter-fractional variations of tumors with fiducial markers measured using respiratory-correlated computed tomography images for respiratory gated lung stereotactic body radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2024;25(6):e14280. doi:10.1002/acm2.14280 に原著論文として発表した内容で作成されています。

## 8. 参考文献

1. Tateishi Y, Takeda A, Horita N, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy With a High Maximum Dose Improves Local Control, Cancer-Specific Death, and Overall Survival in Peripheral Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;111(1):143-151. Doi:10.1016/j.ijrobp.2021.04.014
2. Oliver DE, Laborde JM, Singh DP, et al. Early-Stage Primary Lung Neuroendocrine Tumors Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy: A Multi-Institution Experience [published online ahead of print, 2023 Jan 26]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;S0360-3016(23)00071-8. Doi:10.1016/j.ijrobp.2023.01.028
3. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(5):989-996. Doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.2278
4. Nguyen EK, Poon I, Ung YC, et al. Toxicity and Efficacy of Multitarget Thoracic Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;115(4):897-905. Doi:10.1016/j.ijrobp.2022.10.032
5. Helou J, Thibault I, Poon I, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Pulmonary Metastases: Histology, Dose, and Indication Matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):419-427. Doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.093
6. Navarria P, Baldaccini D, Clerici E, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases From Sarcoma in Oligometastatic Patients: A Phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(4):762-770. Doi:10.1016/j.ijrobp.2022.08.028
7. Erridge SC, Seppenwoolde Y, Muller SH, et al. Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2003;66(1):75-85. Doi:10.1016/s0167-8140(02)00287-6
8. Matsuo Y, Shibuya K, Nakamura M, et al. Dose–volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):e545-e549. Doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.018
9. Guckenberger M, Baier K, Polat B, et al. Dose-response relationship for radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010;97(1):65-70. Doi:10.1016/j.radonc.2010.04.027
10. Liu Y, Wang W, Shiue K, et al. Risk factors for symptomatic radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2021;156:231-238. Doi:10.1016/j.radonc.2020.10.015
11. Meyers SM, Kisling K, Atwood TF, Ray X. A standardized workflow for respiratory-gated motion management decision-making. *J Appl Clin Med Phys.* 2022;23(8):e13705. Doi:10.1002/acm2.13705
12. Mørkeset ST, Lervåg C, Lund JÅ, Jensen C. Clinical experience of volumetric-modulated flattening filter free stereotactic body radiation therapy of lesions in the lung with deep inspiration breath-hold. *J Appl Clin Med Phys.* 2022;23(9):e13733. Doi:10.1002/acm2.13733
13. Ehrbar S, Perrin R, Peroni M, et al. Respiratory motion-management in stereotactic body radiation therapy for lung cancer – A dosimetric comparison in an anthropomorphic lung phantom (LuCa). *Radiother Oncol.* 2016;121(2):328-334. Doi:10.1016/j.radonc.2016.10.011
14. Anastasi G, Bertholet J, Poulsen P, et al. Patterns of practice for adaptive and real-time radiation therapy (POP-ART RT) part I: Intra-fraction breathing motion management. *Radiother Oncol.* 2020;153:79-87. Doi:10.1016/j.radonc.2020.06.018
15. Harada T, Shirato H, Ogura S, et al. Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. *Cancer.* 2002;95(8):1720-1727. Doi:10.1002/cncr.10856
16. Imura M, Yamazaki K, Shirato H, et al. Insertion and fixation of fiducial markers for setup and tracking of lung tumors in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1442-1447. Doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.024

17. Shiinoki T, Kawamura S, Uehara T, et al. "Evaluation of a combined respiratory-gating system comprising the TrueBeam linear accelerator and a new real-time tumor-tracking radiotherapy system: A preliminary study" [JACMP, 17(4), 2016]. *J Appl Clin Med Phys*. 2017;18(4):238. Doi:10.1002/acm2.12125
18. Shiinoki T, Hanazawa H, Yuasa Y, Fujimoto K, Uehara T, Shibuya K. Verification of respiratory-gated radiotherapy with new real-time tumour-tracking radiotherapy system using cine EPID images and a log file. *Phys Med Biol*. 2017;62(4):1585-1599. Doi:10.1088/1361-6560/aa587d
19. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, 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*. 2002;53(4):822-834. Doi:10.1016/s0360-3016(02)02803-1
20. Nakamura M, Takamiya M, Akimoto M, et al. Target localization errors from fiducial markers implanted around a lung tumor for dynamic tumor tracking. *Phys Med*. 2015;31(8):934-941. Doi:10.1016/j.ejmp.2015.06.012
21. van der Voort van Zyp NC, Hoogeman MS, van de Water S, et al. Stability of markers used for real-time tumor tracking after percutaneous intrapulmonary placement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):e75-e81. Doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.026
22. Casutt A, Kinj R, Ozsahin EM, von Garnier C, Lovis A. Fiducial markers for stereotactic lung radiation therapy: review of the transthoracic, endovascular and endobronchial approaches. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210149. Published 2022 Jan 12. Doi:10.1183/16000617.0149-2021
23. Ueki N, Matsuo Y, Nakamura M, et al. Intra- and interfractional variations in geometric arrangement between lung tumours and implanted markers. *Radiother Oncol*. 2014;110(3):523-528. Doi:10.1016/j.radonc.2014.01.014
24. Roman NO, Shepherd W, Mukhopadhyay N, Hugo GD, Weiss E. Interfractional positional variability of fiducial markers and primary tumors in locally advanced non-

- small-cell lung cancer during audiovisual biofeedback radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1566-1572. Doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.051
25. Akasaka H, Mizonobe K, Oki Y, et al. Fiducial marker position affects target volume in stereotactic lung irradiation. *J Appl Clin Med Phys.* 2022;23(6):e13596. Doi:10.1002/acm2.13596
26. Bhagat N, Fidelman N, Durack JC, et al. Complications associated with the percutaneous insertion of fiducial markers in the thorax. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(6):1186-1191. Doi:10.1007/s00270-010-9949-0
27. Kupelian PA, Forbes A, Willoughby TR, et al. Implantation and stability of metallic fiducials within pulmonary lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3):777-785. Doi:10.1016/j.ijrobp.2007.03.040
28. Schroeder C, Hejal R, Linden PA. Coil spring fiducial markers placed safely using navigation bronchoscopy in inoperable patients allows accurate delivery of CyberKnife stereotactic radiosurgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(5):1137-1142. Doi:10.1016/j.jtcvs.2010.07.085
29. Willmann J, Sidiqi B, Wang C, et al. Four-Dimensional Computed Tomography-Based Correlation of Respiratory Motion of Lung Tumors With Implanted Fiducials and an External Surrogate. *Adv Radiat Oncol.* 2021;7(3):100885. Published 2021 Dec 29. Doi:10.1016/j.adro.2021.100885
30. Yamazaki R, Nishioka S, Date H, Shirato H, Koike T, Nishioka T. Investigation of the change in marker geometry during respiration motion: a preliminary study for dynamic-multi-leaf real-time tumor tracking. *Radiat Oncol.* 2012;7:218. Published 2012 Dec 18. Doi:10.1186/1748-717X-7-218
31. Smith RL, Yang D, Lee A, Mayse ML, Low DA, Parikh PJ. The correlation of tissue motion within the lung: implications on fiducial based treatments. *Med Phys.* 2011;38(11):5992-5997. Doi:10.1118/1.3643028
32. Nelson C, Balter P, Morice RC, et al. Evaluation of tumor position and PTV margins

using image guidance and respiratory gating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(5):1578-1585. Doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.002

33. Yuasa Y, Shiinoki T, Onizuka R, Fujimoto K. Estimation of effective imaging dose and excess absolute risk of secondary cancer incidence for four-dimensional cone-beam computed tomography acquisition. *J Appl Clin Med Phys.* 2019;20(11):57-68. Doi:10.1002/acm2.127 41