

原著

## 呼吸同期 4D-CT を用いた肺癌に対する体幹部定位放射線治療計画 における 4 次元的線量計算の検討

川口 英夫 青木 昌彦 畑山 佳臣 小野 修一

抄録 【目的】4D-CT を用いて呼吸性移動の線量計算に対する影響を検討した。【対象・方法】4D-CT を撮像した14例を対象に平均画像を用いて非対向6門で治療計画を作成した。計画を各呼吸位相のCTに貼り付けMU値を計算し、呼吸位相毎に平均画像のMU値と比較した(MU<sub>diff</sub>)。また、各門毎の変動を計算した(ΔMU)。呼吸性移動をビームの平面方向と垂直方向に分離し、それぞれΔMUとの相関を検討した。線量計算はClarkson法(C法)、superposition法(S法)の2つを用い比較した。【結果】MU<sub>diff</sub>はC法では吸気相以外で、S法では終末吸気・呼気のみで有意差を認めた。ΔMUはC法では平面上方向・垂直方向に中等度相関を認めたが、S法では垂直方向のみに弱い相関を認めた。【結論】C法は呼吸性移動の影響を受けやすく、S法は影響が少なかった。呼吸性移動を加味した線量計算はS法が有用と考えられた。

弘前医学 61:114-121, 2011

キーワード: 4D-CT; 肺癌; 体幹部定位照射。

ORIGINAL ARTICLE

## DOSE CALCULATIONS USING FOUR-DIMENSIONAL COMPUTED TOMOGRAPHY IN STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY FOR LUNG CANCER

Hideo Kawaguchi, Masahiko Aoki, Yoshiomi Hatayama and Shuichi Ono

**Abstract** The purpose of this study was to evaluate the influence of respiratory tumor movement on 4D-CT dose calculation. In 14 patients, 4D-CT scan was acquired, when both average 4D-CT image set (CTAVE) and 10-respiratory phase image sets (CTphase) were generated. Respiratory tumor movement was measured by CTphase, and separated two components: projectional move and vertical move. Six fields stereotactic body radiotherapy plan was performed, and that was copied in CTAVE and CTphase. MU was calculated in each series, and difference between CTAVE and CTphase was calculated (% MUDiff). Moreover, MU change during respiration in each port was calculated (ΔMU). Each plan was calculated using two differential algorithms: Clarkson and superposition. Most of % MUDiff was within ± 1% in both algorithms. In Clarkson method, MUDiff was significant higher except exhalation phase, whereas, in superposition method, MUDiff was significant higher in end-exhalation phase and end-inhalation phase. Most of ΔMU was within 2% in both algorithms. In Clarkson, medial correlation was observed between ΔMU and projectional/vertical move. In superposition, weak correlation was observed between ΔMU and vertical move, but no correlation was observed between ΔMU and projectional move. Clarkson method seems to overestimate respiratory move. Superposition method is more useful in 4D-CT dose calculation.

Hirosaki Med. J. 61:114-121, 2011

**Key words:** 4D-CT; Stereotactic body radiotherapy; Lung; Superposition; Clarkson.

弘前大学大学院医学研究科放射線科学講座  
別刷請求先: 川口英夫  
平成21年12月24日受付  
平成22年1月5日受理

Department of Radiology, Hirosaki University  
Graduated School of Medicine  
Correspondence: H. Kawaguchi  
Received for publication, December 24, 2009  
Accepted for publication, January 5, 2010

## はじめに

体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy, SBRT) が臨床の場に導入されてから10年以上が経過した<sup>1,2)</sup>。日本国内の全国多施設調査の結果、肺癌に対するSBRTの良好な治療成績と有害事象の少なさが明らかとなり<sup>3)</sup>、急速に実臨床への導入が進みつつある。

しかしSBRTは1回に大線量を投与することが多いため高精度の治療計画が必要であり、患者の体位固定や照射時における固定精度の検証、線量分布の正確な計算などが各施設に求められる<sup>4)</sup>。また肺癌は腫瘍の呼吸性移動が大きく、自由呼吸下で照射を行う場合は呼吸性移動を加味した標的設定が必要である<sup>5)</sup>。

これまでは、透視などで体軸方向や左右方向の呼吸性移動を確認し照射野を設定する方法が行われていたが、背腹方向の呼吸性移動の把握や、腫瘍によっては腫瘍そのものの確認が困難であり、充分とはいえない状態であった<sup>5,6)</sup>。

一方、CTの撮像方法を工夫する努力も行われている。通常CTの撮像は1断面あたり0.5~1.0秒程度であるが、呼吸性移動を反映させるために1断面を4~8秒かけて撮像するslow scan法が報告されている。しかし、平均的な画像となってしまったため腫瘍や正常臓器の解剖学的構造が不明瞭となり、高精度治療を行う上では不適切である事が報告されている<sup>7,8)</sup>。

近年、呼吸同期4D-CTが実臨床でも撮像可能となった<sup>9)</sup>。4D-CTは呼吸波形の取得とCT撮像を同時に行うことで画像と呼吸位相との関連付けを行い、各画像を時系列に並び替えることで任意の呼吸位相における画像が再構成できる手法で、これまでの方法よりも3次元的な呼吸性移動の把握がより正確、かつ容易となった<sup>10)</sup>。

放射線治療計画を行う際には治療計画装置に任意のCT画像を転送し、CT値を電子密度に変換する。治療計画装置は線量計算アルゴリズムを用いて電子密度補正を行い、照射線量の基本であるモニターユニット値 (monitor unit, MU) を算出する。これまでのCTと異なり、4D-CTは任意の呼吸位相で再構成が可能であり、使用する呼吸位相や線量計算アルゴリズムによっては腫瘍の位置

が大きく動き、線量分布や線量計算の結果が変動する可能性がある。

今回我々は4D-CTの各呼吸位相における線量計算を複数の線量計算アルゴリズムを用いて行い、呼吸性移動が線量計算に及ぼす影響を検討したので報告する。

## 対象および方法

対象は、2008年9月から2009年8月に当施設で肺癌に対しSBRTを行った症例のうち、4D-CTを撮像した14例である。患者の詳細をTable 1に示す。年齢は64歳~87歳(中央値79.5歳)、性別は男性11例、女性3例。原発性肺癌11例、転移性肺癌3例であった。T分類はUICC 2002<sup>11)</sup>に準じて分類し、cT1が13例、cT2が1例であった。

CT画像の撮像には、16列検出器を搭載したDiscovery ST ELITE (General Electric Medical Systems, Waukesha, WI, USA) を用いた。

4D-CTの撮像には呼吸波形の取得が必要であり、今回は市販されているRealtime Positioning Management System (以下RPM) (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, USA) を用いた。これは赤外線反射マーカーを上腹部に留置し、その上下運動を赤外線フィルター付きCCDカメラで連続取得することで現在の呼吸位相を0%から100%の範囲で算出する装置で、0%もしくは100%が最大吸気、50%が最大呼気と定義される。

RPMで取得したデータは画像処理ワークステーション Advantage Workstation ver.4.4 (General Electric Medical Systems, Waukesha, WI, USA) のアプリケーションである4D画像処理ソフト Advantage 4Dを用いて、0%から90%までの10呼吸位相毎の画像データ (以下CT<sub>phase</sub>) に並び替えた。また10呼吸位相の平均加算画像データ (以下CT<sub>AVE</sub>) を作成し、今回の比較対象とした。

まず、CT<sub>AVE</sub>を用いた線量分布を作成した。腫瘍の標的入力 は Advantage Workstation ver.4.4 のアプリケーションである Advantage Sim MD を使用した。このアプリケーションはCT<sub>phase</sub>の10呼吸位相を連続表示することができ、呼吸性移動を加味した標的 (internal target volume, ITV)<sup>12)</sup> が容易に入力可能である。 Advantage

Table 1 Patient characteristics.

Patient		Primary/Metastasis	Location	T stage	Tumor volume in CT <sub>AVE</sub> (cc)
No.	Age				
1	70	Primary	RLL	T1	3.46
2	87	Primary	RUL	T1	10.63
3	73	Metastasis	RML	T1	1.11
4	85	Primary	LUL	T1	8.30
5	72	Primary	RUL	T1	11.70
6	77	Primary	RLL	T1	9.46
7	81	Primary	RLL	T1	4.01
8	77	Primary	RUL	T1	3.09
9	82	Primary	LLL	T1	7.47
10	72	Metastasis	RLL	T1	11.22
11	87	Primary	RLL	T2	21.36
12	64	Metastasis	RUL	T1	0.55
13	85	Primary	LUL	T1	7.17
14	82	Primary	RUL	T1	8.11

Sim MD 上で入力した標的を CT<sub>AVE</sub> に上書きし、治療計画装置である XiO ver.4.40 (CMS Software, St.Louis, MO, USA) に転送した。ITV に対して 5 mm の set up margin を設定、さらに 5 mm の leaf margin を設定し、マルチリーフコリメーターの形状を作成した。照射術式は 10MV の X 線を用いた非対向 6 門 (coplanner 3 門, non-coplanner 3 門)、処方線量はアイソセンター処方 54Gy/6 分割に設定し、線量計算を行った。6 門全ての MU を算出し、MU<sub>AVE</sub> と定義した。

次に、CT<sub>phase</sub> の全 10 呼吸位相の画像データをそれぞれ XiO に転送し、先ほど CT<sub>AVE</sub> で作成した照射術式およびマルチリーフコリメーターの形状をそのまま各画像データに貼り付け、各画像データにおける線量分布図を作成した。また 6 門全ての MU を算出し、MU<sub>phase</sub> と定義した。MU<sub>AVE</sub> を基準とし、MU<sub>phase</sub> との差を MU<sub>diff</sub> と定義した。すなわち、

$$\text{MU}_{\text{diff}}(\text{MU}) = \text{MU}_{\text{phase}} - \text{MU}_{\text{AVE}} \quad (1)$$

$$\% \text{MU}_{\text{diff}}(\%) = \text{MU}_{\text{diff}} / \text{MU}_{\text{AVE}} \times 100 \quad (2)$$

で算出した。線量計算アルゴリズムによる % MU<sub>diff</sub> の違いを確認するため、MU の算出には Clarkson 法、superposition 法の双方を用いて計算し、Clarkson 群、superposition 群とした。

また、腫瘍の呼吸性移動を算出するため、CT<sub>phase</sub> の各画像に腫瘍輪郭を入力して XiO 上で腫瘍の重心座標を算出し、各呼吸位相間で最も

動いた座標の 3 次元的距離を計算し、さらに線型代数学を用いて照射平面上距離 (projectional move) と照射軸上距離 (vertical move) に分離計算した。CT<sub>phase</sub> 各画像の腫瘍輪郭入力には XiO 上で全て一人の医師が設定し、同一患者では入力時のモニター条件やウィンドウ設定は必ず同じ条件とし、かつ自動輪郭設定を積極的に用いることで各画像間の輪郭入力のぶれを減らすように努めた。

解析方法として、まず各ビームを独立して扱い、14 例 × 6 門 × 10 呼吸位相 = 840 ビームを対象に % MU<sub>diff</sub> を計算した。線量計算アルゴリズムを比較するため、Clarkson 群と superposition 群を対象に、有意水準 1% で paired t-test を行った。また呼吸位相毎の線量計算への影響を確認するため、MU<sub>AVE</sub> と MU<sub>phase</sub> を対象に、各呼吸位相毎に有意水準 1% で paired t-test を行った。

次に、14 例 × 6 門 = 84 門を対象に、各門で最大となる % MU<sub>diff</sub> と、最小となる % MU<sub>diff</sub> の変動幅を計算し、ΔMU と定義した。

$$\Delta \text{MU}(\%) = \max \% \text{MU}_{\text{diff}} - \min \% \text{MU}_{\text{diff}} \quad (3)$$

照射平面上距離と照射軸上距離それぞれの移動距離と ΔMU の散布図を作成、Pearson 積率相関係数を算出し、有意水準 5% で無相関検定を行った。

**Table 2** Distribution of % MU<sub>diff</sub> calculated by Clarkson and superposition. \*p<0.01

Range of % MU <sub>diff</sub>	Clarkson	Superposition
4 ~ 3%	1	0
3 ~ 2%	7	0
2 ~ 1%	35	13
1 ~ 0%	467	396
0 ~ -1%	324	418
-1 ~ -2%	5	12
-2 ~ -3%	1	1
-3 ~ -4%	0	0
Total	840	840
Mean ± SD (%)*	0.146 ± 0.487	0.001 ± 0.376

**Table 4** Distribution of ΔMU calculated by Clarkson and superposition. \*p<0.01

Range of ΔMU	Clarkson	Superposition
5 ~ 4%	2	0
4 ~ 3%	1	2
3 ~ 2%	5	3
2 ~ 1%	27	16
1 ~ 0%	49	63
Total	84	84
Mean ± SD (%)*	1.054 ± 0.845	0.800 ± 0.670

## 結 果

各ビームにおける% MU<sub>diff</sub>の計算結果を Table 2に示す。Clarkson 群では平均0.146 ± 0.487%, superposition 群では平均0.001 ± 0.376%であり, superposition 群が有意に小さかった(p<0.001)。Clarkson 群では94.2%(791/840)のビームが, superposition 群では96.9%(814/840)のビームが ± 1%以内であった。

各呼吸位相における MU<sub>diff</sub>の平均値を Table 3. に示す。MU<sub>AVE</sub>と MU<sub>phase</sub>の比較では, Clarkson 群では終末吸気近傍(0%, 10%, 90%)以外の7呼吸位相で MU<sub>diff</sub>が有意に大きく, superposition 群では終末呼気(50%)では MU<sub>diff</sub>が有意に小さい一方で, 終末吸気(0%)では MU<sub>diff</sub>が有意に大きかった。

各門における ΔMUの分布を Table 4. に示す。Clarkson 群では平均1.054 ± 0.845%, superposition 群では平均0.800 ± 0.670%であり, こちらも super-

**Table 3** Mean MU<sub>diff</sub> values in 10 phase images calculated by Clarkson and superposition. \*p<0.01

Phase	Clarkson (MU) mean ± SD	Superposition (MU) mean ± SD
0%	-0.043 ± 1.089	0.354 ± 0.845*
10%	0.138 ± 0.716	0.174 ± 0.828
20%	0.274 ± 0.926*	0.053 ± 0.517
30%	0.433 ± 0.885*	-0.161 ± 0.849
40%	0.510 ± 0.972*	-0.199 ± 0.886
50%	0.468 ± 0.967*	-0.265 ± 0.919*
60%	0.330 ± 0.970*	-0.177 ± 0.866
70%	0.275 ± 0.703*	0.019 ± 0.638
80%	0.229 ± 0.765*	-0.023 ± 0.550
90%	0.106 ± 1.136	0.139 ± 0.805

position 群が有意に小さかった(p<0.001)。Clarkson 群の90.5% (76/84) が, superposition 群の94.0% (79/84) が2%以内の変動であった。

ΔMUと移動距離の関係を示した散布図を Figure 1. に示す。Clarkson 群では照射平面上距離, 照射軸上距離ともに有意な中等度相関を認めたのに対し, superposition 群では照射軸上距離とは有意な弱い相関を認めたものの, 照射平面上距離とは有意な相関を認めなかった。

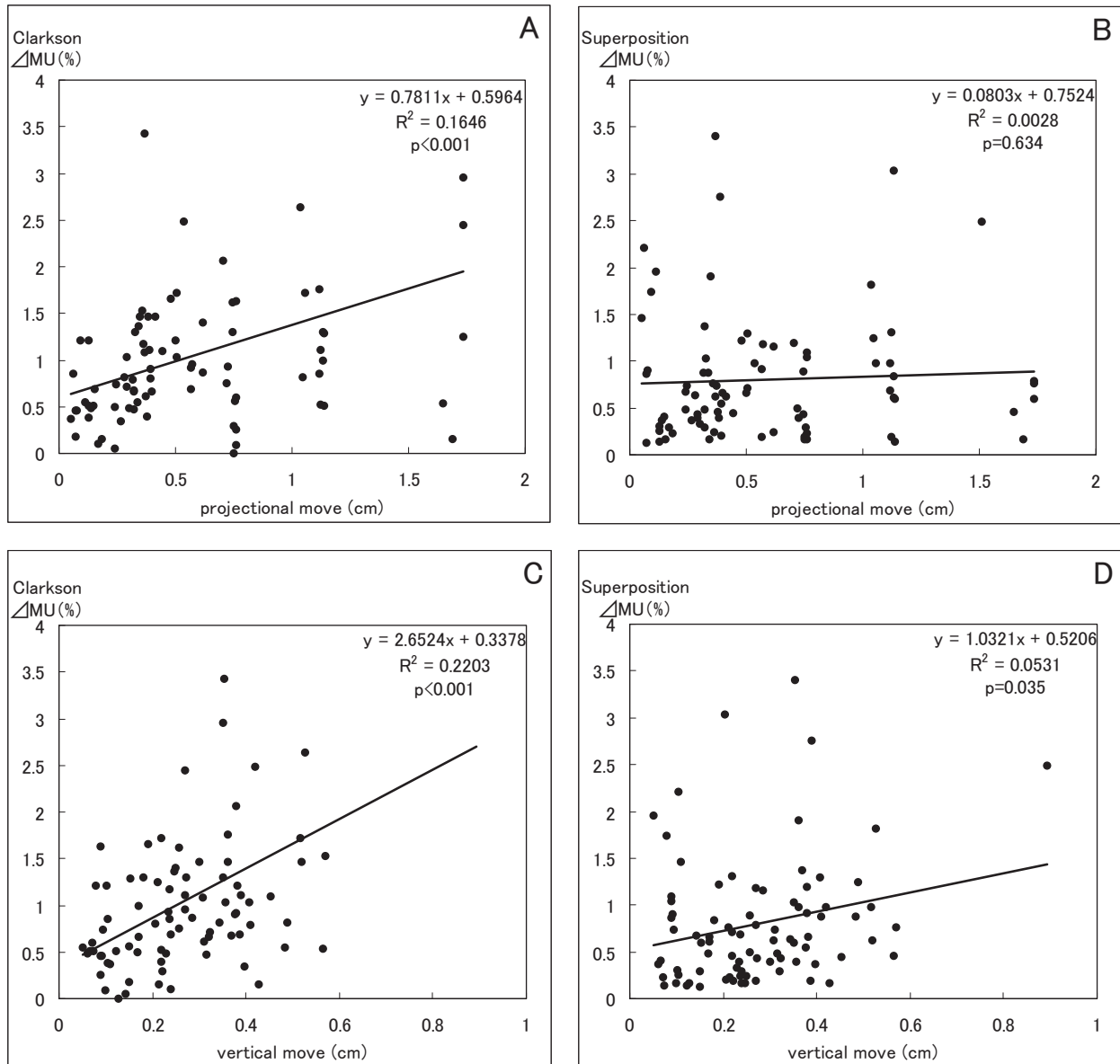
## 考 察

今回の我々の解析からは, ①呼吸性移動が線量計算に及ぼす影響は小さい, ②線量計算には CT<sub>AVE</sub>の使用が適している, ③影響を受ける呼吸位相は線量計算アルゴリズムにより異なる, ④ Superposition 法は Clarkson 法よりも呼吸性移動との相関が弱い, の4点が明らかとなった。

①呼吸性移動が線量計算に及ぼす影響は小さい

今回の検討では, 各門の呼吸性変動(ΔMU)は90%以上が2%以内の変動に留まっていた。全ての照射門が同様に呼吸性変化を示した場合, この変動は処方線量に換算すると ± 0.54 Gy の変動に相当する。実際は各門ごとに変動は異なり, さらに少ない変化に留まると推察され, 臨床上的影響は少ないものと考えられた。

Mexner らは SBRT 5 例, 非 SBRT 5 例において 4D-CT を用いて解析を行い, 呼吸性移動が腫瘍線量に及ぼす影響は非常に小さいと報告してい



**Figure 1.** Association of respiratory tumor movement and  $\Delta$ MU. Each p-value was calculated by Pearson product-moment correlation coefficient and Student's t-distribution. A: projectional move and  $\Delta$ MU by Clarkson. B: projectional move and  $\Delta$ MU by superposition. C: vertical move and  $\Delta$ MU by Clarkson. D: vertical move and  $\Delta$ MU by superposition.

る<sup>13)</sup>. 但し我々と異なり腫瘍の平均線量(Gy)を基準とした解析であり, 各門のMU変化については言及されていない. MU変化の解析は腫瘍線量よりも変化が鋭敏と考えられ, 今回我々はMU変化の解析を中心に行ったが, 結果はMexnerらと同様であった.

②線量計算には $CT_{AVE}$ の使用が適している

今回の検討では, 各ビームの%  $MU_{diff}$ は90%以

上が $\pm 1\%$ 以内であり,  $MU_{phase}$ と $MU_{AVE}$ の差は許容範囲内と考えられた. 特にsuperposition法はClarkson法よりも有意に低値を示しており, superposition法の使用時には $CT_{AVE}$ の使用が好ましいと考えられた.

近年の報告では特定の呼吸位相のみの使用は推奨されておらず<sup>14, 15)</sup>, 我々の結果と同様に $CT_{AVE}$ の使用の有用性を論じた報告が散見される<sup>16, 17)</sup>.

Vinogradskiy ら<sup>18)</sup>は  $CT_{AVE}$  の辺縁線量分布に疑問を呈しているが、アイソセンター処方を行う上では問題ないものと考えられた。

③影響を受ける呼吸位相は線量計算アルゴリズムにより異なる

これを検討するためには線量計算アルゴリズムの特性を理解する必要がある。

Clarkson 法は一次線と散乱線を分離して計算を行っており、散乱線成分は均質なファントムを用いた実測値を使用している。しかし散乱線における電子密度補正や二次線は考慮されておらず、アイソセンターの実効深(水等価深)に計算結果が大きく左右される。そのため肺野などの不均質領域では実測値と比較して誤差が生じ<sup>19)</sup>、肺腫瘍の線量を過大評価する傾向が報告されている<sup>20,21)</sup>。

一方、superposition 法は放射線と物質の相互作用より付与される放射線量を理論的に計算する方法で、不均質物質に対しても電子密度補正を行った散乱線計算が行われ、Clarkson 法よりも精度の良い線量計算が可能である<sup>22,23)</sup>。

腫瘍位置が動くときアイソセンターの実効深は変化する。Clarkson 法は実効深に線量計算が大きく左右されるために、全体的な影響を受けたものと考えられた。対照的に、superposition 法では不均質補正を行った散乱線や二次電子などの影響も計算するため、アイソセンター処方においてもアイソセンターまでの実効深のみにとらわれず、腫瘍偏在が高度である呼吸終末相のみに影響を受けたものと考えられた。

④Superposition 法は Clarkson 法よりも呼吸性移動との相関が弱い

先に述べたように線量計算アルゴリズムは実効深に影響を受けやすいため、今回は呼吸性移動を実効深方向である照射軸上距離と照射平面上距離の2成分に分離して検討した。照射軸上距離との相関は予測通りの結果を示したが、Clarkson 法では照射平面上距離とも相関を認めた。

腫瘍の3次元形態は不整であるため、平面上の移動でも実効深はわずかながら変化する。Clarkson 法は実効深変化を過剰に捕らえたものと推察された。Superposition 法は呼吸による実効深変化はさほど影響を受けないものと考えられた。

今回我々が行った解析は、4D-CT が撮像可能な施設であれば可能である。しかし各呼吸位相は元の画像が異なる為、臓器全体や腫瘍全体の線量は検討可能だが、各単位体積あたりの線量比較が難しいという欠点を有している。

解決策のひとつとして、deformable image registration 法を用いた線量計算が提唱されている<sup>14, 17, 24)</sup>。これは各呼吸位相の画像を特定の呼吸位相に変換する手法で、単位体積あたりの4次元線量分布を解析することが可能である。但し、その精度は1-3 mm 以内と必ずしも高いものではなく、また計算にはさらに多大な時間と労力がかかるため、実臨床では普及したとは言えないのが現状である。

今後、高精度治療の普及や画像技術の発達に伴い、4次元線量変化を加味した放射線治療計画が求められるようになると推察される。その一方で患者数の増加に伴い、治療計画の簡略化が日常診療では求められる。CT<sub>AVE</sub> と superposition 法を用いた体幹部定位放射線治療計画はその両者を満たしており、今後も有力な手法と考えている。

## 結 語

今回我々の検討からは、呼吸性移動による腫瘍偏在が線量計算に及ぼす影響は臨床上少ないと考えられた。しかし Clarkson 法では呼吸性移動の影響を比較的容易に受ける為、その解釈には慎重を要すると考えられた。一方で superposition 法は呼吸性移動の影響が Clarkson 法よりも少なかった。4D-CT を用いた体幹部定位放射線治療計画の際には CT<sub>AVE</sub> を用いて、superposition 法で計算すべきと考えられた。

## 謝 辞

生前、自身の体調が優れない中、本研究の開始時より熱心に御指導頂きました故阿部由直教授に深く感謝の意を表します。また CT 撮像や治療計画に御協力頂いている弘前大学医学部附属病院放射線部放射線治療部門の方々、貴重な症例を御紹

介頂いた呼吸器内科及び呼吸器外科の方々にも感謝致します。

## 文 献

- 1) Uematsu M, Shioda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, Ozeki Y, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer*. 1998;82:1062-70.
- 2) Blomgren H, Lax I, Göranson H, Kraepelien T, Nilsson B, Näslund I, Svanström R, Tilikidis A. Radiosurgery for tumors in the body: Clinical experience using a new method. *J radiosurg* 1998;1:63-74.
- 3) Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 2004;101:1623-31.
- 4) 遠藤真広, 芦野靖夫, 池田 恢, 伊藤 彬, 内田信恵, 奥村雅彦, 金井達明他. 体幹部定位放射線治療ガイドライン. *日本放射線腫瘍学会誌* 2006;18:1-17.
- 5) 大西 洋, 平岡真寛編. 詳説体幹部定位放射線治療ガイドラインの詳細と照射マニュアル. 初版. 東京: 中外医薬社; 2006. p.51-4.
- 6) Aoki M, Abe Y, Kondo H, Hatayama Y, Kawaguchi H, Fujimori A, Suzaki K, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy of 54 Gy in nine fractions for patients with localized lung tumor using a custom-made immobilization system. *Radiat Med*. 2007;25:289-94.
- 7) Lagerwaard FJ, Van Sornsen de Koste JR, Nijssen-Visser MR, Schuchhard-Schipper RH, Oei SS, Munne A, Senan S. Multiple "slow" CT scans for incorporating lung tumor mobility in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:932-7.
- 8) Shih HA, Jiang SB, Aljarrah KM, Doppke KP, Choi NC. Internal target volume determined with expansion margins beyond composite gross tumor volume in three-dimensional conformal radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:613-22.
- 9) Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Ling CC. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys*. 2003;30:88-97.
- 10) Underberg RW, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ, van Sörnsen de Koste JR, Senan S. Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:1283-90.
- 11) Sobin LH, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours 6th.ed.* New York: Wiley-liss; 2002.
- 12) ICRU. Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999.
- 13) Mexner V, Wolthaus JW, van Herk M, Damen EM, Sonke JJ. Effects of respiration-induced density variations on dose distributions in radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:1266-75.
- 14) Glide-Hurst CK, Hugo GD, Liang J, Yan D. A simplified method of four-dimensional dose accumulation using the mean patient density representation. *Med Phys*. 2008;35:5269-77.
- 15) Starkschall G, Britton K, McAleer MF, Jeter MD, Kaus MR, Bzdusek K, Mohan R, et al. Potential dosimetric benefits of four-dimensional radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1560-5.
- 16) Admiraal MA, Schuring D, Hurkmans CW. Dose calculations accounting for breathing motion in stereotactic lung radiotherapy based on 4D-CT and the internal target volume. *Radiother Oncol*. 2008;86:55-60.
- 17) Nakamura M, Narita Y, Miyabe Y, Matsuo Y, Mizowaki T, Norihisa Y, Takayama K, et al. Physical evaluation of four dimensional computed tomography. *J Jpn Soc Ther Radiol. Oncol*. 2007;19:263-71.
- 18) Vinogradskiy YY, Balter P, Followill DS, Alvarez PE, White RA, Starkschall G. Comparing the accuracy of four-dimensional photon dose

- calculations with three-dimensional calculations using moving and deforming phantoms. *Med Phys.* 2009;36:5000-6.
- 19) Butts JR, Foster AE. Comparison of commercially available three-dimensional treatment planning algorithms for monitor unit calculations in the presence of heterogeneities. *J Appl Clin Med Phys.* 2001;2:32-41.
- 20) Baba Y, Nishimura R, Mizukami N, Murakami R, Morishita S, Tomitaka E, Notsute S, et al. Importance of scatter compensation algorithm in heterogeneous tissue for the radiation dose calculation of small lung nodules: a phantom study. *J Jpn Soc Ther Radiol. Oncol.* 2003;15:171-5.
- 21) Baba Y, Murakami R, Mizukami N, Morishita S, Yamashita Y, Moribe N, Hirata Y, et al. Importance of scatter compensation algorithm in heterogeneous tissue for the radiation dose calculation of small lung nodules: a clinical study. *J Jpn Soc Ther Radiol. Oncol.* 2004;16:165-9.
- 22) Miften M, Wiesmeyer M, Monthofer S, Krippner K. Implementation of FFT convolution and multigrid superposition models in the FOCUS RTP system. *Phys Med Biol.* 2000;45:817-33.
- 23) Xiao Y, Papiez L, Paulus R, Timmerman R, Straube WL, Bosch WR, Michalski J, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1235-42.
- 24) Orban de Xivry J, Janssens G, Bosmans G, De Craene M, Dekker A, Buijsen J, van Baardwijk A, et al. Tumour delineation and cumulative dose computation in radiotherapy based on deformable registration of respiratory correlated CT images of lung cancer patients. *Radiother Oncol.* 2007;85:232-8.