

非小細胞肺癌における 4D-CT 換気画像・SPECT 血流画像を用いた 強度変調放射線治療の治療計画の比較評価

道又 玄太、中島 祐二郎、伊藤 進也、藤田 幸男

駒澤大学大学院 医療健康科学研究科 診療放射線学専攻

背景：肺癌の放射線治療における有害事象として放射線肺臓炎が発生する。メタアナリシスによって、局所進行肺癌患者の約 30%にグレード 2 以上の放射線肺臓炎が、2%に致死的な肺臓炎が発生すると報告されている。放射線肺臓炎の発生を正確に予測するために多くの指標が提案されており、近年は肺の高機能領域への線量が肺臓炎の発症と相関することが示唆されている。そこで放射線治療計画に肺機能画像を用い、高機能領域を避けた線量分布に最適化することで、放射線肺臓炎の発生を抑制できる可能性がある。一方で、肺癌患者の 39%は肺血流と肺換気がミスマッチするという報告があり、換気と血流の両方の治療計画に用いた場合の治療計画への影響は報告されていない。そこで本研究は従来の治療計画に対する換気画像と血流画像の両方を用いた治療計画の影響を評価する。

方法：治療前に四次元 CT 画像と SPECT 肺血流画像を撮影された広島大学病院の小細胞肺癌患者 46 名を対象とした。肺換気画像は四次元 CT 画像の呼気相と吸気相間の非剛体画像位置合わせを行い、局所の肺機能を CT 値によって定量化することで作成した。治療計画は処方線量を 60 Gy/30 fr、照射方法を強度変調回転照射法とし、以下の 4 つの計画を作成した；①肺換気と肺血流の両方を考慮した計画（VQ プラン）、②肺換気のみを考慮した計画（V プラン）、③肺血流のみを考慮した計画（Q プラン）、④肺機能画像を用いない従来の治療計画（A プラン）。治療計画の評価方法は従来から使用される「線量－体積指標」と、肺機能を考慮した指標である「線量－機能指標」（平均肺機能線量 (functional mean lung dose; fMLD) とそれぞれ 5 Gy と 20 Gy 以上の線量が照射される肺機能の割合である fV_5 と fV_{20}) を用いて行なった。得られた線量指標は両側 t 検定と Wilcoxon の符号順位検定を行い、治療計画間の有意差を評価した。

結果：VQ プランは従来の治療計画に比べ、V プラン、Q プラン、A プランに対し有意に線量－機能指標が低減した ($p < 0.005$)。A プランに対する、換気ベースの fMLD と fV_{20} の平均の低減量が、VQ プランで 0.59% と 2.0 Gy、V プランで 0.36% と 1.5 Gy、Q プランで 0.37% と 1.2 Gy であった。血流ベースの fMLD と fV_{20} の平均の低減量は、VQ プランで 0.65% と 2.0 Gy、V プランで 0.33% と 1.2 Gy、Q プランで 0.49% と 1.5 Gy であった。

結論：治療計画に肺機能画像を用いることで、従来の計画と比べ線量 - 機能指標を有意に低減した。換気・血流画像の両方を用いることで、片方のみを用いるよりも線量低減が大きい。また、換気・血流画像の一方のみでは、もう一方の高機能領域の線量低減が少ない可能性が示唆された。

1. 背景

肺癌の放射線治療における有害事象として放射線肺臓炎が発生する。メタアナリシスによって、局所進行肺癌患者の約 30%にグレード 2 以上の放射線肺臓炎が、2%に致死的な肺臓炎が発生すると報告されている¹⁾。放射線肺臓炎の発生を正確に予測するために多くの指標が提案されており、近年は肺の高機能領域への線量が肺臓炎の発症と相関することが示唆されている²⁾。そこで放射線治療計画に肺機能画像を用い、高機能領域を避けた線量分布に最適化することで、放射線肺臓炎の発生を低減

できる可能性がある。

肺機能は肺換気と肺血流から成り立ち、それぞれを様々なモダリティで画像化することができる。先行研究では、従来の治療計画に対する、CT 撮影による肺換気画像や、単一光子放射断層撮影 (single-photon emission computed tomography; SPECT) による肺血流画像を用いた治療計画の比較が行われおり、肺機能画像を計画に用いることの影響が報告されている^{2,3)}。一方で、肺癌患者の 39%は肺血流と肺換気がミスマッチするという報告があるが⁴⁾、ミスマッチが治療計画に与える影響については報

告されていない。そこで本研究は従来の治療計画に対する換気画像と血流画像の両方を用いた治療計画の影響を評価する。

2. 方法

2.1 患者背景

本研究は46名の非小細胞肺癌患者を対象とした。対象症例は広島大学病院の倫理審査委員会に承認された前向き臨床試験（課題名：「肺機能的画像を用いた肺癌に対する高精度放射線治療計画法の開発」）に関する臨床研究、許可番号：第臨-206号）に登録された。この臨床試験は2010年9月から2014年6月の期間に行われた。患者背景を表1に示す。すべての症例で4D-CT撮影とSPECT perfusion撮影が行われており、それぞれの撮影以前に化学療法、手術、放射線治療、免疫療法などの治療は行われていない。4D-CT撮影とSPECT perfusion撮影は同じ体位で撮影が行われ、4D-CT撮影とSPECT perfusion撮影の間隔は4日以内に行われた。肺換気画像はCT肺換気イメージングにより取得した。

表1 患者情報

パラメータ	
年齢	66.4±6.2
性別	
男性	38/46
女性	8/46
組織型分類	
非小細胞肺癌	46/46
進行度	
ステージI	1/46
ステージII	7/46
ステージIII	38/46
PTV (cm ³)	360±232

2.2 CT肺換気画像

CT肺換気画像は、4D-CT画像の吸気相と呼気相に対して変形画像位置合わせ技術 (deformable image registration: DIR) を行い、局所の体積変化をCT値によって定量解析することで取得した。4D-CT撮影はマルチディテクタCT (LightSpeed, GE Medical systems, Waukesha, WI) のシネモードとリアルタイムポジションマネージメントシステム (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) を用いた。リ

アルタイムポジションマネージメントシステムにより取得した、呼吸の代替信号である経時的な腹壁の動きと、シネモードで取得したCT画像を、解析ワークステーション (AdvantageSim, GE Healthcare, Princeton, NJ) を用いて、呼吸サイクルに応じてソートされた10相のCT画像を取得した。CTの撮影条件は、管電圧が120 kVp, 管電流が80 mA, スキャン時間が0.5秒, スライス厚が2.5 mm, マトリックスサイズが512×512とした。10相のCT画像を目視で確認し、最大呼気相と最大吸気相のCT画像を同定し、CT肺換気イメージングに使用した。DIRはノンパラメトリックの体積ベースのアルゴリズムを用いて、4D-CT画像の吸気相と呼気相に空間的に位置合わせすることで、変位ベクトル場 (displacement vector field: DVF) を取得した。DIRはオープンソースソフトウェアであるElastix ver. 4.8 (University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands) を用いた⁵⁾。DIRのパラメータ設定は、Kanaiらが先行研究で報告したパラメータセット2を用いた⁶⁾。この設定は、DIRの位置合わせ誤差が1.3 mm未満で、CT画像の1ボクセル未満であることが先行研究によって報告されている⁶⁾。局所の体積変化は、先行研究や現在行われている臨床試験でよく用いられている呼気相と吸気相間のCT値の変化を定量化することで算出した⁹⁾。またHegi-Johnsonらの先行研究と同様に、肺換気画像は生理学的効果を考慮したスケーリング係数 (density scaling) と、呼気相と吸気相における血流の変化にともなう質量変化の補正 (mass correction) を行った¹⁰⁾。Hegi-Johnsonらの先行研究に記載があるように、CT肺換気イメージングのCTノイズによる悪影響を低減するために、肺換気画像の計算前に、7×7×7 voxels³をカーネルとしたメディアンフィルタを適用した¹⁰⁾。DIRで取得した変形画像および肺換気画像は視覚評価を行い、大きなエラーがないかを確認した。Vinogradskiyらと同様の方法で、肺換気画像はSPECT肺血流画像の空間分解能を統一するためダウンサンプリングを行い、パーセントイル画像に変換した¹¹⁾。

2.3 SPECT肺血流画像

SPECT血流画像は185 MBqの^{99m}Tcでラベリン

グされた大凝集アルブミン (99mTc-labeled macroaggregated albumin: ^{99m}Tc-MAA) を治療計画 CT 撮影と同じ仰臥位で静脈注射し、商用スキャナ (BrightView XCT; Philips Healthcare, Cleveland, OH) を用いて撮影した。SPECT 画像の再構成はサブセット化による期待値最大化 (ordered subset expectation maximization method: OSEM) 法を用い、マトリックスサイズが 128×128, ピクセルサイズが 3.19×3.19 mm², スライス厚が 3.19 mm で取得した。減弱補正は ^{99m}Tc の 141 keV の光子を用いた。データの収集条件は 2 検出器方式のガンマカメラを用い、コリメータは低エネルギー高分解能平行多孔コリメータを用いた。回転モードは step and shoot または連続収集を用いた。SPECT 画像は CT 肺換気イメージングと同様の方法でパーセントイル画像に変換した。SPECT 画像と CT 画像の位置合わせは Elasisx の剛体画像位置合わせ技術を用いて行った。

2.4 放射線治療計画の作成方法と評価方法

図 1 に本研究のフローチャートを示す。4 D-CT 画像から作成した換気画像と SPECT から取得した血流画像をパーセントイル画像に変換した。換気画像

・血流画像はそれぞれパーセントイル値を 3 等分し、上位から高・中・低機能領域として定義した。これらを治療計画に組み込み、以下の 4 つの治療計画を作成した; ①肺換気と肺血流画像の両方を使用した計画 (VQ プラン)、②肺換気画像のみを使用した計画 (V プラン)、③肺血流画像のみを使用した計画 (Q プラン)、④肺機能画像を用いない従来の治療計画 (A プラン)。作成した治療計画に対し比較、検討を行った。

放射線治療計画の作成は Eclipse version 15.5 (Eclipse, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) を用いた。処方線量は PTV の D_{95%} に 60 Gy/30 fr、照射方法は強度変調回転照射法とした。治療計画のビーム設定は、ガントリー角度は 2 回転のフルアーク、エネルギーは 6 MV、またコリメータ角度は MLC のリーフ間の漏れ線量の影響や Tongue and groove 効果を最小限に抑えるために、300° および 30° に設定した。従来の治療計画と肺機能を考慮した治療計画の両方に同じビーム設定を使用した。治療計画の最適化パラメータの初期値は先行研究¹²⁾を参考に表 2 のように設定した。治療計画の最適化用に肺換気と肺血流の上位から高機能・中機能・低機能を作成し、治療計画毎に最適化パラメータを設定した。

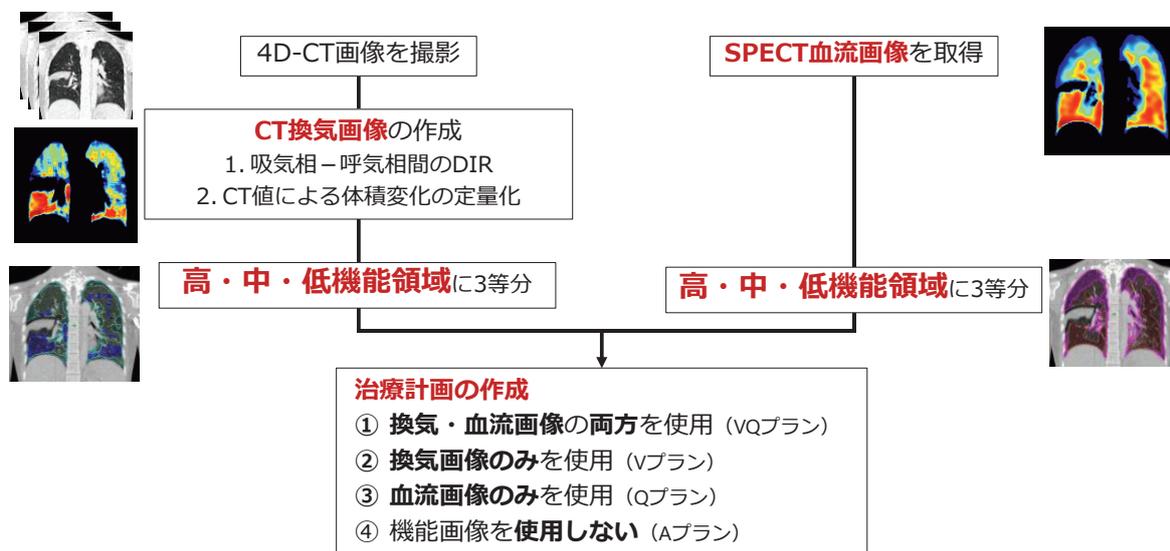


図 1 研究のフローチャート

まず、4D-CT から DIR を用いて換気画像を取得、SPECT から血流画像を取得した。続いて、換気画像と血流画像をパーセントイル画像に変換したのち、高・中・低機能領域に 3 等分した。これらを治療計画に組み込み、換気・血流画像の両方を使用した計画 (VQ プラン)、換気画像のみを使用した計画 (V プラン)、血流画像のみを使用した計画 (Q プラン)、機能画像を使用しない従来の計画 (A プラン) の 4 つ治療計画を作成した。

肺以外の制約はすべての治療計画で共通とした。従来の治療計画は肺全体に一律の制約をかけ、機能画像を用いた治療計画は肺の高・中・低機能領域に勾配をつけて制約をかけた。これを初期値とし、最適化を行った。

続いて、治療計画が臨床的に許容される範囲内か評価した(図2参照)。治療計画の評価の妥当性評価は先行研究で使用されている、放射線療法腫瘍学グループ(RTOG)0617試験のプロトコルを用いた^{7,8)}。設定する制約を逸脱した場合、PTVのPriorityを変更し、RTOG0617試験のプロトコルを満たすまで、修正し最適化した。

治療計画の評価は従来の評価方法である線量-体積ヒストグラム(dose volume histogram: DVH)に加えて、肺換気画像と肺血流画像を用いて、肺換気ベースの線量-機能ヒストグラム(dose function histogram; DFH)と肺血流ベースのDFHをそれぞれ計算した。肺の線量指標として従来指標である線量-体積指標と、肺換気画像と肺血流画像からそれぞれ計算した線量-機能指標を計算した。線量-機能指標は平均肺機能線量(functional mean lung dose;

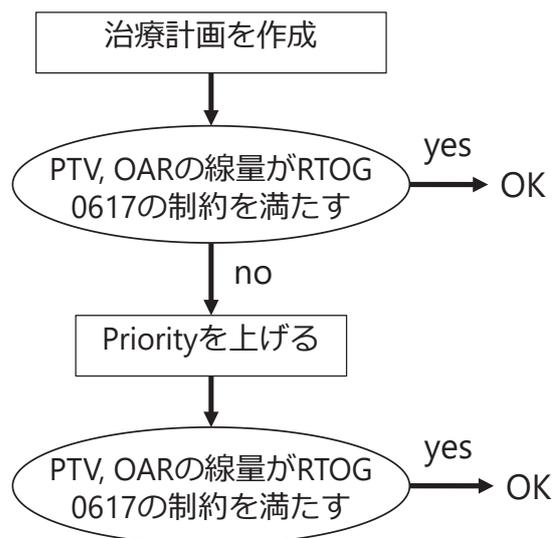


図2 臨床的に許容される治療計画を作成するまでのフローチャート

PTV (= planning target volume) : 治療計画上の目標の体積
 OAR (= organs at risk) : リスク臓器
 RTOG : 放射線療法腫瘍学グループ

表2 治療計画における最適化パラメータ

	従来の治療計画			機能考慮した治療計画			
	体積(%)	線量(cGy)	Priority	体積(%)	線量(cGy)	Priority	
PTV	upper	0	6300	70	0	6300	70
	upper	10	6171	70	10	6171	70
	lower	100	5700	70	100	5700	70
全身	upper	0	6428	50	0	6428	50
	脊髄	upper	0	4500	90	0	4500
食道	upper	0	6428	50	0	6428	50
	心臓	upper	35	5500	50	35	5500
肺	upper	50	4500	50	50	4500	50
	肺	upper	15	2000	70	15	2000
高機能領域	upper	40	500	70	15	2000	130
	upper				40	500	130
中機能領域	upper				25	2000	100
低機能領域	upper				25	2000	70

*PTV (= planning target volume) : 治療計画上の目標の体積

従来の治療計画と機能考慮した計画では PTV、脊髄、食道、心臓、全身の最適化パラメータは同様にした。従来の治療計画は肺全体に最適化パラメータを設定し、機能考慮した計画はそれぞれ考慮する機能領域に高機能・中機能・低機能の3つに最適化パラメータを設定した。

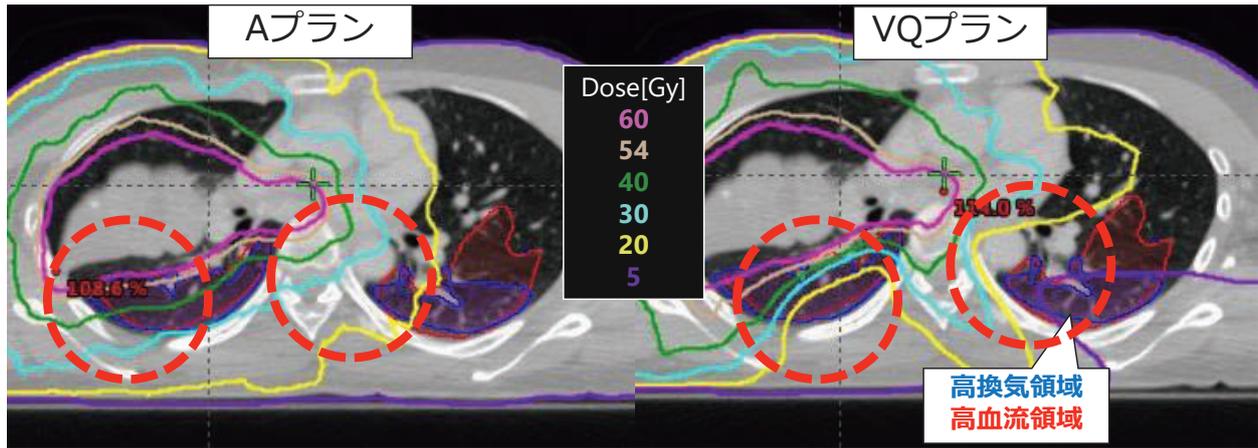


図3 従来の治療計画：Aプラン（左）と換気・血流画像を用いた計画：VQプラン（右）の線量分布
実線は等線量線を示し、実線の色が真中の線量の色に対応している。また、内側が色付けされた実線は青色が高換気機能領域、赤色が高血流機能領域である。

赤破線で示した部分の 20 Gy の等線量線が肺機能領域を避けて変形した。

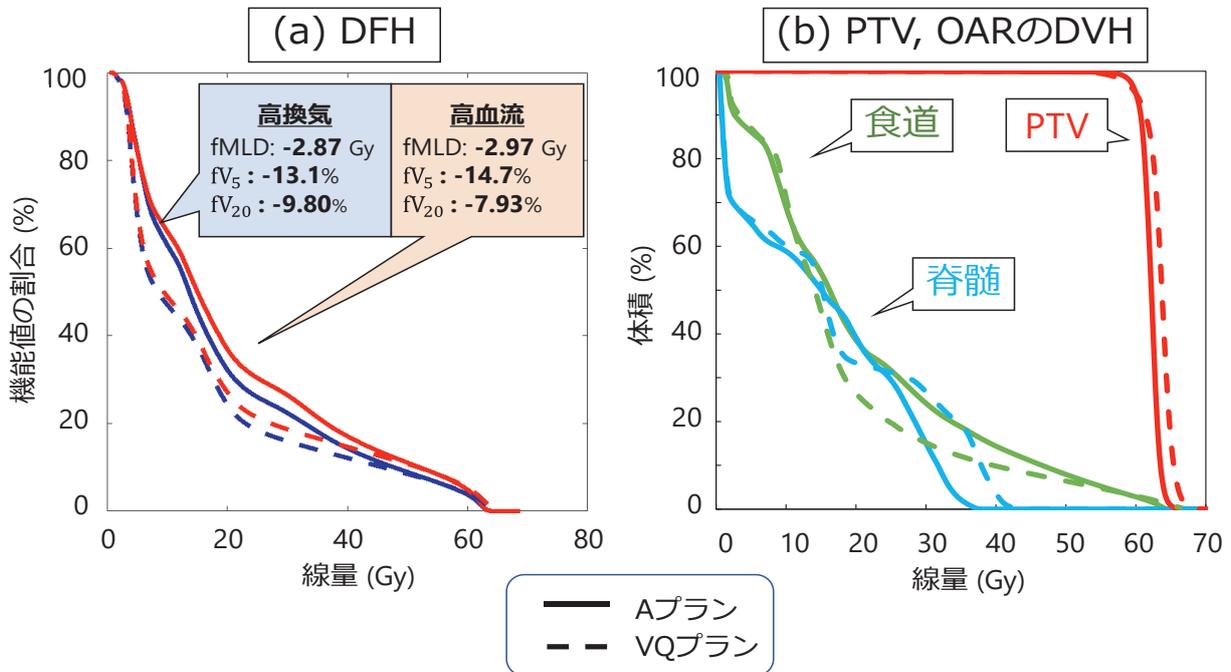


図4 患者 49 における従来の治療計画と換気・血流画像を用いた計画の
(a) DFH による比較と (b) PTV と OAR の DVH による比較

実線が従来の治療計画（Aプラン）、破線が換気・血流画像両方用いた治療計画（VQプラン）を示す。

(a) 青色の曲線が換気ベースの DFH、赤色が血流ベースの DFH を示す。(b) PTV は赤色、脊髄は青色、食道は緑色で示す。

fMLD) とそれぞれ 5 Gy と 20 Gy 以上の線量が照射される肺機能の割合である fV₅ と fV₂₀ を計算した。肺以外の正常臓器の線量指標として、心臓 V_{40Gy} (心臓における 40 Gy 以上が照射される体積の割合)、脊

髄 V_{max} (脊髄に照射される最大の線量)、食道 V_{mean} (食道に照射される平均の線量) を計算した。

PTV には線量集中性の指標として Conformity index (CI) を求めた。これは (PTV 内の処方線量以上

の体積 / PTV の体積) × (PTV 内の処方線量以上の体積 / 処方線量で囲まれる体積) で定義される。また、PTV の線量均一性の指標として Homogeneity index (HI)を求めた。HI = $D_{5\%} / D_{95\%}$ と定義した。ここで、 $D_{5\%}$ と $D_{95\%}$ はそれぞれ体積の 5%及び 95%が受ける線量を示す。

それぞれの治療計画で得られた線量指標は、まず Shapiro-Wilk (シャピロ-ウィルク) 検定を行い、正規性の検定を行った。正規性があると認められた群の比較は対応のある両側 t 検定を用い、正規性が認められなかった群を含む比較にはウィルコクソンの符号順位検定を用いて、治療計画間の有意差を評価した。有意水準は 0.05 とした。

3. 結果

3.1 代表例における従来の治療計画と機能画像を用いた治療計画の比較

図 3 に最も高機能領域への線量が低減した 1 つの症例 (患者 49) における、A プランと VQ プランを線量分布で比較したものを示す。等線量分布を目視で確認したところ、VQ プランでは A プランに比べて高機能領域が温存されていた。図 4 に同じ患者 49 における、A プランと VQ プランの (a) 機能一線量ヒストグラム : DFH と (b) PTV やリスク臓器における機能一体積ヒストグラム : DVH の線量の

変化を示す。A プランに比べ、VQ プランは DFH の曲線が低線量側にシフトしていた。また、換気ベースの fMLD, fV₅, fV₂₀ がそれぞれ 2.87 Gy, 13.1%, 9.80%減少、血流機能ベースの fMLD, fV₅, fV₂₀ がそれぞれ 2.97 Gy, 14.7%, 7.93%減少した。PTV とリスク臓器の DVH では、A プランに比べ VQ プランの方が PTV と脊髄の線量が増加したが、RTOG0617 のプロトコールの範囲内であった。

3.2 機能画像を用いた治療計画の影響

図 5 に 46 症例における A プランに対する VQ プランの機能一線量指標 ((a) : fMLD, (b) : fV₅, と fV₂₀) の変化量の平均を示す。また、機能画像を用いた計画の比較において、有意差がある (p < 0.05) 場合のみグラフに記載した。

A プランに対して、V, Q, VQ プランはすべての機能一線量指標が低減し、有意差があった。

肺換気ベースの fMLD において、A プランに対し最も線量が低減したのは VQ プランであり、低減量は 0.59 Gy であった。VQ プランは V, Q プランに対して有意差があった。V プランと Q プランは低減量にほぼ差は無く、有意差は見られなかった。

肺血流機能ベースの fMLD において、最も線量が低減したのは VQ プランであり、低減量は 0.65 Gy であった。VQ プランは V, Q プランに対して有意差があった。次に fMLD が低減したのは Q プランで

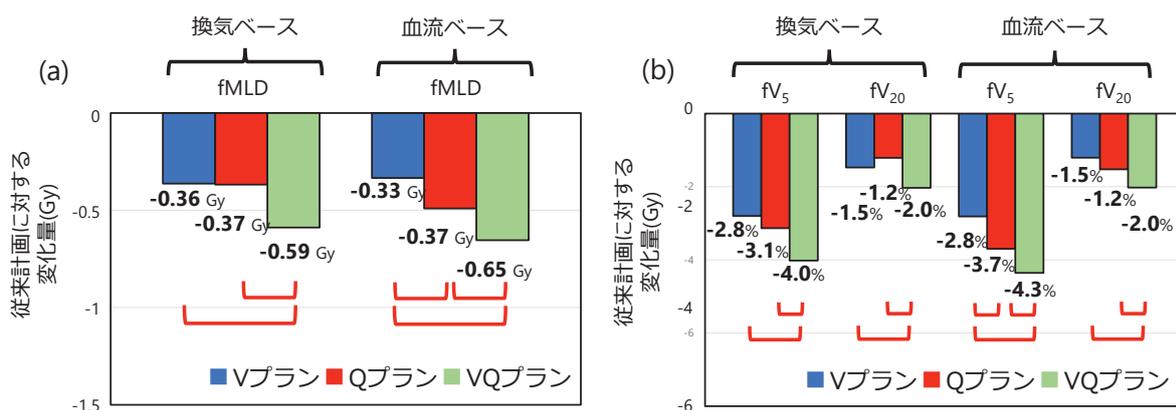


図 5 従来の治療計画に対する、換気画像のみ用いた計画 (V プラン)、血流画像のみ用いた計画 (Q プラン)、換気・血流画像両方用いた計画 (VQ プラン) の 3 つの群の (a) 平均肺機能線量 : fMLD の変化量、および (b) fV₅, fV₂₀ の変化量の比較。

いずれの治療計画も従来の治療計画に対し有意差があった。また、機能画像を用いた計画の比較では、有意差があった場合のみ赤のカギ括弧で示す。

あり、V プランに対し有意差があった。

換気ベースの fV_5 と fV_{20} において、最も線量が低減したのは VQ プランであり、低減量は 4.0% と 2.0% であった。VQ プランは V, Q プランに対して有意差があった。 fV_5 と fV_{20} において V プランと Q プランの間に有意差は見られなかった。

血流ベースの fV_5 と fV_{20} において、最も線量が低減したのは VQ プランであり、低減量は 4.3% と 2.0% であった。VQ プランは V, Q プランに対して有意差があった。 fV_5 において、Q プランは V プランに対し低減量が大きく、有意差があった。 fV_{20} は V, プランと Q プランに有意差は見られなかった。

表 3 にリスク臓器における線量評価を示す。表には肺の平均線量、心臓の V_{40} 、脊髄の最大線量、食道の平均線量を「平均±標準偏差」で示す。また、機能画像を用いた計画には従来の計画との有意差の検定を行ない、その P 値を記す。肺の平均線量は A プランに対し、有意に低減した。心臓と脊髄は A プランに対して有意に増加した。食道の線量は増加したが有意差は見られなかった。

続いて、表 4 に PTV の線量評価を示す。表 3 と同様に「平均±標準偏差」と A プランに対する有意差の検定の結果を示している。平均線量は A プランに対し、V, Q, VQ プランそれぞれ有意に増加した。

表 3 リスク臓器における線量評価

		従来の計画	機能画像を用いた計画		
		A プラン	V プラン	Q プラン	VQ プラン
肺	平均線量[Gy]	12.8 ± 4.0	12.5 ± 4.1 (P=0.012)	12.5 ± 4.1 (P=0.004)	12.3 ± 4.0 (P<0.001)
心臓	* V_{40} [%]	2.3 ± 3.4	2.9 ± 3.8 (P=0.006)	3.0 ± 4.0 (P=0.003)	3.0 ± 3.9 (P=0.002)
脊髄	最大線量[Gy]	38.0 ± 9.2	41.3 ± 7.3 (P<0.001)	41.6 ± 7.7 (P<0.001)	42.4 ± 7.0 (P<0.001)
食道	平均線量[Gy]	20.8 ± 8.5	21.3 ± 8.3 (P=0.469)	21.5 ± 8.4 (P=0.301)	21.4 ± 8.4 (P=0.391)

* $V_{40 Gy}$ [%] : 40 Gy 以上照射される体積の割合

表は平均±標準偏差を表す。また、機能画像を用いた計画には従来の計画との有意差の検定を行ない、その P 値を記す。

表 4 PTV における線量評価

	従来の計画	機能画像を用いた計画		
	A プラン	V プラン	Q プラン	V, Q プラン
平均線量[Gy]	62.7 ± 0.63	63.1 ± 0.63 (P<0.001)	63.1 ± 0.66 (P<0.001)	63.3 ± 0.74 (P<0.001)
*Conformity index (CI)	0.89 ± 0.06	0.86 ± 0.08 (P<0.001)	0.86 ± 0.08 (P<0.001)	0.86 ± 0.09 (P<0.001)
**Homogeneity index (HI)	1.08 ± 0.02	1.09 ± 0.02 (P<0.001)	1.09 ± 0.02 (P<0.001)	1.10 ± 0.02 (P<0.001)

* Conformity index (CI) : 処方線量が他の正常組織に照射されず、PTV に集中して照射されているかの指標である。本研究では $CI = (PTV \text{ 内の処方線量以上の体積} / PTV \text{ の体積}) \times (PTV \text{ 内の処方線量以上の体積} / \text{処方線量で囲まれる体積})$ で定義した。

**Homogeneity index (HI) : PTV に処方線量どのくらい均等に照射されているかの指標である。

ここでは $HI = (PTV \text{ の } 95\% \text{ に照射される線量} / PTV \text{ の } 5\% \text{ の体積に照射される線量})$ で定義した。

表は平均±標準偏差を表した。また、機能を考慮した計画には従来の計画との有意差の検定を行ない、その P 値を記した。

Conformity index (CI) では A プランに対し、V, Q, VQ プランそれぞれ有意に有意に低下し、Homogeneity index (HI) では有意に増加した。

4. 考察

肺機能画像を用いることで、高機能領域へ照射される線量が低減した。Siva らの報告¹³⁾では血流ベースの平均機能線量が 1.7 Gy 減少 ($P = 0.02$)、 fV_5 が 13.2%、 fV_{20} が 3.8%減少 ($p < 0.04$) であった。今回の結果は先行研究に比べ、血流ベースの減少量は小さいものとなった。これは最適化パラメータの設定の差異、症例の特徴、PTV と高機能領域との位置関係などの要因を考慮せずに、一律で評価を行なったためであると思われる。症例に合わせ、いくつかのグループにわけ（病期分類や PTV の大きさなど）より細かく分析していく必要がある。

肺機能画像を用いることで、PTV とリスク臓器の線量は増加したが、いずれも RTOG0617 の制約を満たした上で治療計画を作成できた。

一方の肺機能画像を用いた計画が、もう一方の使用していない肺機能の高い領域への線量が有意に低減した。これは換気領域と血流領域の分布に相関があったために、片方の機能値を考慮するともう一方の機能領域も温存されたと思われる。しかし、一方で、血流ベースの $fMLD$ と fV_5 において、肺換気画像のみを用いた計画は肺血流画像のみを用いた計画よりも、線量の低減が有意に小さかった。これより、一方の肺機能だけでは、もう一方の使用しなかった肺機能の高い領域への線量低減が十分でない可能性が示唆された。これは、がん患者の肺にしばしば生じる、VQ ミスマッチが原因としてあげられる。VQ ミスマッチは塞栓などにより、換気量と血流量のバランスが崩れることで生じる。今後は VQ ミスマッチにおける適切な肺機能を考慮した治療計画の研究が求められる。

5. 結論

肺機能画像を、治療計画に組み込む治療計画において、RTOG0617 の制約を満たした上で、肺換気・肺血流の両方の機能を考慮することで従来の治療計画よりも高機能領域への線量を制限することが

出来た。

また、肺血流・肺換気画像の両方を用いることで片方の機能画像のみを用いる治療計画よりも機能領域の線量が減少した。

換気・血流画像の一方のみを用いた治療計画では、もう一方の高機能領域の線量低減が少ない可能性が示唆された。

6. 謝辞

本研究を進めるにあたり、貴重なデータをご提供いただいた高知大学医学部附属病院の木村智樹先生に深く感謝いたします。

7. 参考文献

- 1) Palma DA, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):444-450.
- 2) Yamamoto T, et al. Impact of four-dimensional computed tomography pulmonary ventilation imaging-based functional avoidance for lung cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):279-288.
- 3) Lavrenkov K, et al. A potential to reduce pulmonary toxicity: the use of perfusion SPECT with IMRT for functional lung avoidance in radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2007;83(2):156-162.
- 4) Yuan ST, et al. Semiquantification and classification of local pulmonary function by V/Q single photon emission computed tomography in patients with non-small cell lung cancer: potential indication for radiotherapy planning. *J Thorac Oncol.* 2011;6(1):71-78.
- 5) Klein S, Staring M, Murphy K, et al: elastix: a toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29:196-205
- 6) Kanai T, Kadoya N, Ito K, et al: Evaluation of accuracy of B-spline transformation-based deformable image registration with different parameter settings for thoracic images. *J Radiat Res*

2014;55:1163-1170

- 7) Tokihiro Yamamoto et al: Impact of Four-Dimensional Computed Tomography Pulmonary Ventilation Imaging-Based Functional Avoidance for Lung Cancer Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, Volume 79, Issue 1, 1 January 2011, Pages 279-288
- 8) Prof Jeffrey D Bradley: Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study, *The Lancet Oncology*, Volume 16, Issue 2, February 2015, Pages 187-199
- 9) Guerrero T, Sanders K, Noyola-Martinez J, et al: Quantification of regional ventilation from treatment planning CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:630-634
- 10) Hegi-Johnson F, Keall P, Barber J, et al: Evaluating the accuracy of 4D-CT ventilation imaging: First comparison with Technegas SPECT ventilation. *Med Phys* 2017;44:4045-4055
- 11) Vinogradskiy Y, Castillo R, Castillo E, et al: Use of 4-dimensional computed tomography-based ventilation imaging to correlate lung dose and function with clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:366-371
- 12) Tomoki Kimura et al., Functional Image-Guided Radiotherapy Planning in Respiratory-Gated Intensity-Modulated Radiotherapy for Lung Cancer Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, Volume Received Feb 16, 2011, and in revised form Jun 27, 2011. Accepted for publication Aug 5, 2011
- 13) Siva S, Thomas R, Callahan J, et al. High-resolution pulmonary ventilation and perfusion PET/CT allows for functionally adapted intensity modulated radiotherapy in lung cancer. *Radiother Oncol.* 2015;115(2):157-162. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.013

Dosimetric impact of intensity-modulated radiation therapy using 4D-CT ventilation and SPECT perfusion image for non-small cell lung cancer

Genta Michimata, Yujiro Nakajima, Shinya Ito, Yukio Fujita

Department of Radiological Sciences, Komazawa University Graduate School

Purpose: Patients with lung cancer often show ventilation–perfusion mismatch, but its significance in radiotherapy planning is not well known. This study aimed to quantify the dosimetric impact of combined four-dimensional computed tomography (4D-CT) ventilation and single-photon emission computed tomography (SPECT) perfusion in pulmonary image-guided treatment planning.

Method: Pretreatment 4D-CT and ^{99m}Tc -macroaggregated albumin SPECT perfusion images of 46 patients with nonsmall cell lung cancer who received radiotherapy were used. Ventilation images were created by deformable image registration of 4D-CT image sets and image analysis for regional volume change as a ventilation surrogate. For each patient, anatomic plans (A plan), ventilation-based plans (V plan), perfusion-based plans (Q plan), and ventilation- and perfusion-based plans (VQ plan) were created for volumetric modulated arc therapy. These plans were generated to reduce the dose to the functional lung while satisfying RTOG 0617 constraints. We evaluated ventilation-based and perfusion-based dose–function metrics, *i.e.*, the functional mean lung dose (fMLD) and functional V (fV) 5 and 20 Gy (percent lung function receiving a given dose). The impact of functional planning compared with anatomic planning was quantified using the two-tailed t-test or Wilcoxon rank-sum test.

Result: The VQ plan led to significant reductions in the dose–function metric compared with the V, Q, and A plans ($P < 0.05$). The median reductions in the ventilation-based fMLD and fV_{20Gy} in the VQ, V, and Q plans compared with the A plans were 0.59 Gy and 2.0%, 0.36 Gy and 1.5%, and 0.37 Gy and 1.2%, respectively, and those in the perfusion-based fMLD and fV_{20Gy} were 0.65 Gy and 2.0%, 0.33 Gy and 1.2%, and 0.49 Gy and 1.5%, respectively.

Conclusion: This study demonstrated that combining ventilation and perfusion image for treatment planning led to the reduction of both dose–ventilation and dose–perfusion metrics while satisfying RTOG 0617 constraints. The results suggest the combined use of ventilation and perfusion in pulmonary image-guided treatment planning.