

呼吸同期 IMRT における QA/QC プロトコールの確立

京都大学大学院医学研究科
放射線腫瘍学・画像応用治療学
中村 光宏

1. 研究背景

これまで、呼吸性移動を伴う部位に対する強度変調放射線治療(IMRT)の物理特性は多数報告されている。そこで、本研究では呼吸性移動を伴う疾患であり、難治癌でもある膵癌を対象に、新たな呼吸同期 IMRT のアプローチを提案し、その妥当性について検討した。

膵癌は多くの患者にとって致命的疾患である。厚生労働省の報告によると、2008年の時点で膵癌による死亡者数は25,960人と報告されており、その数も年々増加の一途を辿っている。膵癌に対して根治の可能性がある唯一の治療法は外科的切除であるが、膵癌の多くは診断時に切除不能と判断される場合が多い。切除不能局所進行性膵癌に対する治療法として、化学放射線治療が選択される場合があるが、その転帰は依然低いままである。

切除不能局所進行性膵癌患者の転帰を向上させるためには、放射線量の増加が有効であると考えられる。しかし、膵癌は胃や十二指腸など放射線感受性の高い危険臓器(OAR)に囲まれており、これらの有害事象の発生を避けるために、50 Gy から 54 Gy までの線量しか投与できない。そこで、OAR の有害事象発生率を増加させることなく、より多くの放射線量を照射できる方法として、IMRT が有効であると考えられる。

これまでに膵癌の呼吸性移動に関しては、X 線透視、CT、MR、超音波など、様々な撮像技術を用いた報告が多数出されている。近年、Feng らはシネ MRI 画像を用いて、膵癌の辺縁は可動性に富んでいることを示し、その動きの99%をカバーするためには尾側に20 mm のマージンが必要であることを報告した。また、Mori らは四次元 CT を用いて、膵癌の頭尾方向の呼吸性移動は10 mm 以上であることを示した。このように、呼吸性移動をカバーするためには、大きなマージンが必要であり、結果的に、計画標的体積(PTV)が大きくなり、多くの OAR が含まれる場合がある。さらに、自由呼吸下で IMRT を行うと、臓器移動とマルチリーフコリメーター(MLC)移動との相互作用により、IMRT による線量分布の優位性が損なわれる(図1)だけでなく、生物学的に無視できない影響を引き起こす可能性が報告されている。



図1 強度分布のシミュレーション. (左) 呼吸性移動がない場合の強度分布,
(右) MLC の走行に対して, 垂直方向に 30 mm の呼吸性移動を考慮した強度分布.

呼吸性移動の影響を小さくする手法の一つとして, 息止め法があり, これまで肺癌および肝癌患者に対して適用されている. 息止め法を適用することで, PTV サイズの縮小および IMRT による線量分布の優位性の維持が可能である. 以前, 我々は腭癌の呼吸性移動は呼気で安定していることを示した. そこで, OAR の有害事象発生率を抑え, なおかつ線量増加が可能な方法として, 呼気息止め IMRT が有効であると仮定した. 本研究では, 息止め法として, 患者が自身の呼吸性移動を監視できる視覚フィードバック法を提案し, 本手法を用いた呼気息止め下における腭癌の位置再現性を評価した. また, 呼気息止め下における IMRT の線量分布の再現性についても検討した.

2. 方法

本研究における患者の適格基準は以下の通りである; (a) 切除不能局所進行性腭癌に対して化学放射線治療を施行した患者. (b) 全身状態のスコアが 0 もしくは 1 であること. (c) 呼気位相で 15 秒以上の息止めが可能であること. (d) 本研究に対する同意書が得られていること.

対象患者には, 治療計画日までに息止め CT スキャンに関するパンフレットを配布した (図 2).

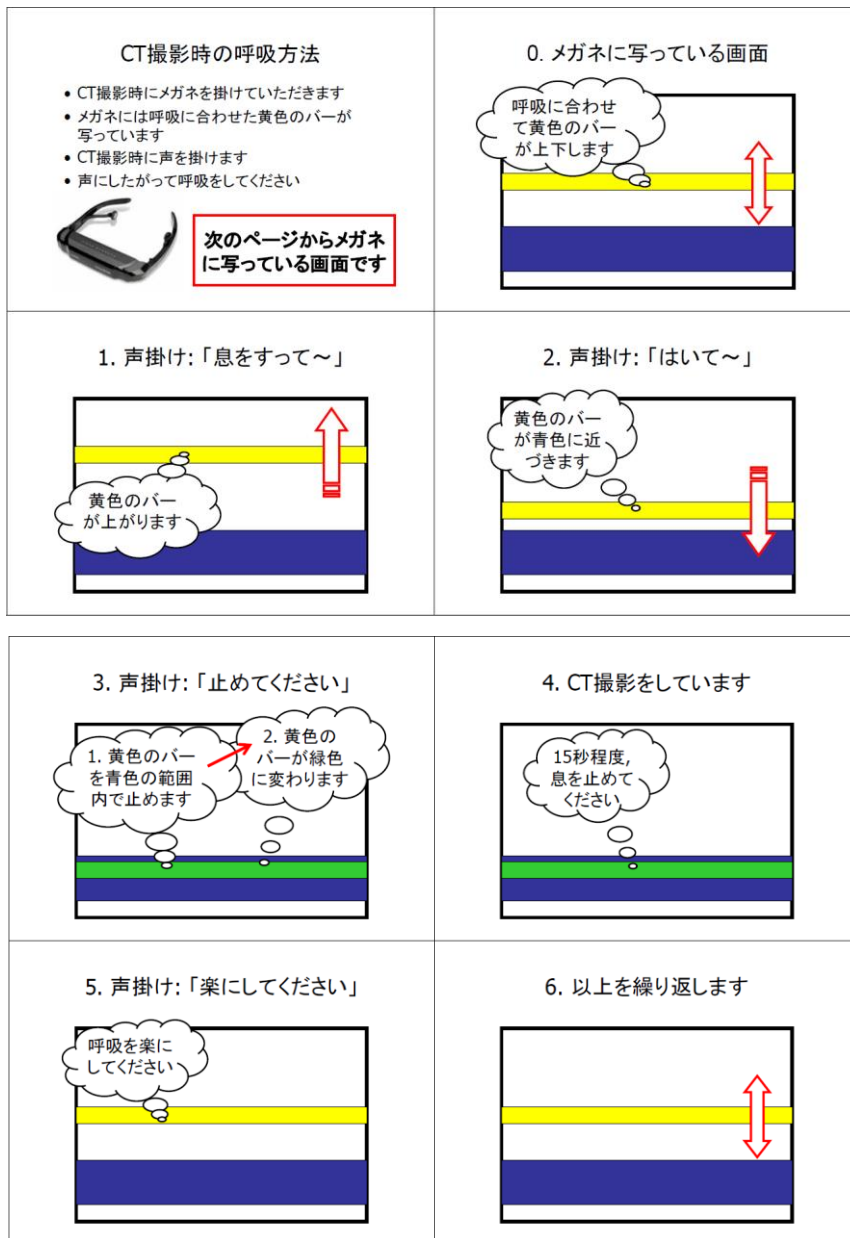


図 2 息止め CT スキャンに関するパンフレット

(1) 呼気息止め下における位置再現性の評価

対象症例は、2009年1月から10月までに上記の適格基準を満たした10例である。このうち、6症例は3週間の化学放射線治療を、4症例は6週間の化学放射線治療を受けた。患者情報を表1に示す。

表 1 検討(1)における患者情報

患者番号	性別	年齢 (歳)	TNM 分類	部位
1	女性	76	T4N0M0	体部
2	女性	72	T4N0M0	体部
3	男性	44	T4N0M0	体部
4	男性	72	T4N0M0	体部
5	男性	66	T4N0M0	頭部
6	男性	58	T3N1M0	頭部
7	男性	66	T4N0M0	尾部
8	女性	61	T4N1M1	頭部
9	男性	66	T4N0M0	頭部
10	男性	66	T4N0M0	頭部

治療計画時(1stセッション)に、対象患者の体位を両腕挙上かつ仰臥位として固定具を作成した。患者の腹壁に赤外線反射マーカを設置し、その背腹方向の動きを RPM システム (Varian 社)で監視した。患者が掛けているゴーグルの画面に腹壁運動が呈示できるシステムを構築した (図 3)。

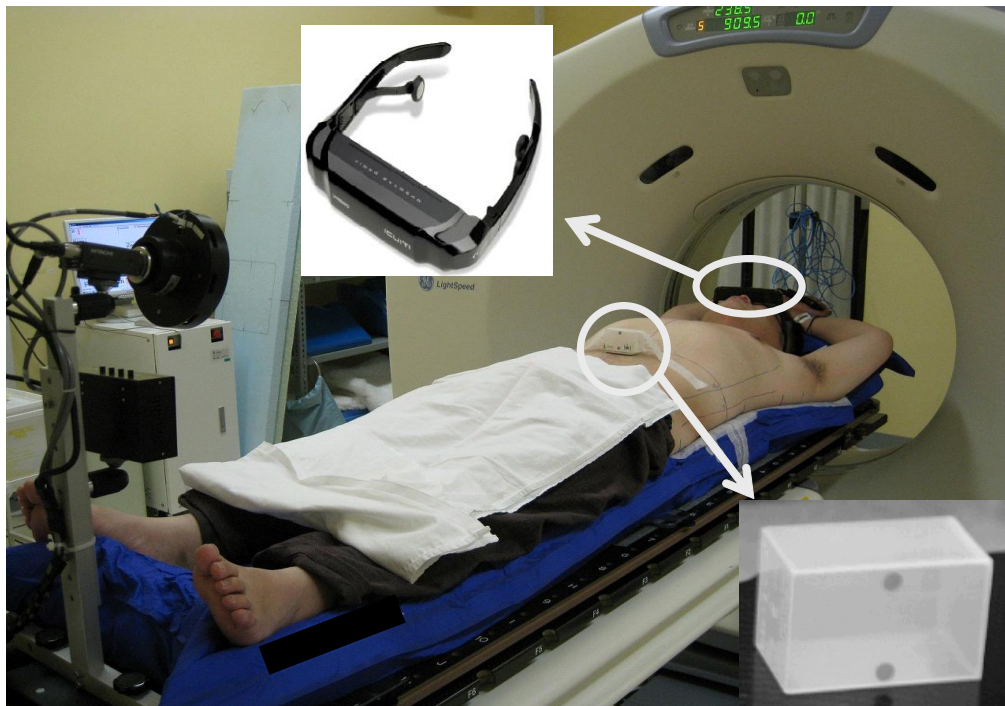


図 3 息止め CT における患者セットアップ

初めに、ゴーグルを掛けた状態で息止めの練習を行った。息止めの手順は図2の通りである。およそ5分間の練習を経て、息止めCTスキャンを行った。息止めCTスキャンのプロトコルを以下に示す；(1) 呼気息止め下にて、正面および側面のスカウト画像を取得した。(2) 呼気息止め下にて、肝臓の上縁から腸骨稜までをヘリカルスキャンで撮影した。撮影時間には約30秒を要した。30秒間息止めができない場合は、2回に分けて撮影を行った。息止めCTスキャンパラメーターはガントリー回転時間を1秒、ヘリカルピッチを15 mm/回転、スライス厚を2.5 mmとした。(3) その後、造影剤を3 ml/秒で注入し、呼気息止め下にて、40秒後にヘリカルスキャンを行った。スキャン範囲は腫瘍を中心に±10 cmとし、撮影時間には約15秒を要した。(4) (3)のスキャン終了後、すぐに同スキャン範囲で再度呼気息止め下にて、CT撮影を行った。

息止めによる位置再現性の日間変動を評価するために、治療期間中にも3回の息止めCT撮影を行った(2nd~4thセッション)。スキャン範囲は腫瘍を中心に±10 cmとした。各セッションの間隔は、3週間の化学放射線治療を受けた患者では1週間に1回、6週間の化学放射線治療を受けた患者では2週間に1回とした。

尚、治療期間中の息止めCT撮影では造影剤を使用していない。また、息止めCTスキャンの3時間前からは経口薬もしくは水以外の経口摂取を禁止し、息止めCTスキャン中に酸素吸入は行っていない。

取得したCT画像に対して、放射線腫瘍医が三次元治療計画システム(Eclipse; Varian社)上で、解剖学的特徴を基に、肉眼的腫瘍体積(GTV)の代替となる関心点(POI)を決定した。

初めに、POIの日内変動を評価した。日内変動は各セッションにおける1回目の息止めCTで決定したPOI位置と他の2回の息止めCTで決定したPOI位置の差で定義した。患者1人あたり8個のデータを解析した。次に、各セッション間で発生したセットアップエラーをEclipse上で骨構造に基づいて補正した後、POIの日間変動を評価した。日間変動は1stセッションにおける平均POI位置と他のセッションにおける平均POI位置との差で定義した。最後に、全位置変動をカバーできるマージンサイズを算出した。各患者に対しては、1stセッションの1回目のPOI位置と他のセッションのPOI位置との差が最大となる値をマージンサイズとした。一方、患者群の全位置変動をカバーできるマージンサイズは、日内変動の平均に対する標準偏差(\sum_{intra})と各患者における日間変動の標準偏差の二乗平均平方根(σ_{inter})の直線和で定義した。今回の検討では、患者群の全位置変動に対するマージンサイズは、95%信頼区間をカバーできる大きさとし、マージンサイズは $1.96 \times \sum_{intra} + 1.96 \times \sigma_{inter}$ で表すことができる。

(2) 呼気息止めIMRTにおける線量分布再現性の評価

対象症例は、2009年1月から10月までに上記の適格基準を満たした10例である。このうち、6症例は3週間の化学放射線治療を、4症例は6週間の化学放射線治療を受けた。患者情報を表2に示す。

表 2 検討(2)における患者情報

患者番号	性別	年齢 (歳)	TNM 分類	部位
1	女性	76	T4N0M0	体部
2	女性	72	T4N0M0	体部
3	男性	44	T4N0M0	体部
4	男性	72	T4N0M0	体部
5	男性	66	T4N0M0	頭部
6	男性	58	T3N1M0	頭部
7	女性	61	T4N1M1	頭部
8	男性	66	T4N0M0	頭部
9	男性	66	T4N0M0	頭部
10	男性	46	T4N0M0	体部

上記の CT 撮影プロトコールで取得した 1stセッションの 1 回目の息止め CT 画像に対して、入力者間のばらつきを減らすために、放射線腫瘍医が GTV、胃、十二指腸、腎臓、肝臓、脾臓および脊髄の輪郭を 1 人で入力した。続いて、GTV に対して全方向 5 mm のマージンを付加して臨床標的体積(CTV)を作成し、CTV に対してさらに 5 mm のマージンを付加して PTV を作成した。また、胃および十二指腸に対しても 5 mm のマージンを付加して計画危険臓器体積(PRV)を作成した。

この息止め CT 画像に対して、表 3 に示した線量制約を満足する IMRT プラン(処方線量: 39 Gy/2.6 Gy/15 回, エネルギー: 15 MV, 門数: 5 門, 線量率: 600 MU/min, 線量計算アルゴリズム: AAA)を各門の MU が 150 を超えないように立案した。次に、各セッション間で発生したセットアップエラーを Eclipse 上で骨構造に基づいて補正した後、2nd~4thセッションの 1 回目の息止め CT 画像に対して GTV、CTV、胃および十二指腸の輪郭を先と同じ放射線腫瘍医が入力した。これらの息止め CT 画像に対して、立案した IMRT プランを再計算させ、各 CT 画像上で入力した GTV、CTV、胃および十二指腸における治療期間中の線量体積指標の変動を評価した。

表 3 IMRT 線量制約

臓器	線量制約
体内	最大線量 < 110%
PTV	V36Gy > 98%
PTV-PRV	D95% > 95%
胃	V39Gy < 1 ml V36Gy < 20 ml
十二指腸	V39Gy < 1 ml V36Gy < 20 ml
肝臓	平均線量 < 30 Gy
腎臓	V20Gy < 30% (各腎臓に対して)
脊髄	最大線量 < 36 Gy

3. 結果

(1) 呼吸息止め下における位置再現性の評価

日内変動における，左右，背腹および頭尾方向の位置再現性は平均±標準偏差でそれぞれ 0.0 ± 1.1 mm (範囲, -3.3–3.1 mm), 0.1 ± 1.2 mm (範囲, -2.5–3.3 mm) および 0.1 ± 1.0 mm (範囲, -2.5–2.5 mm) であった (図 4). また，合計 80 個のデータのうち，日内変動がボクセルサイズに収まっていた割合は，左右，背腹および頭尾方向でそれぞれ 55%，46% および 80% であった.

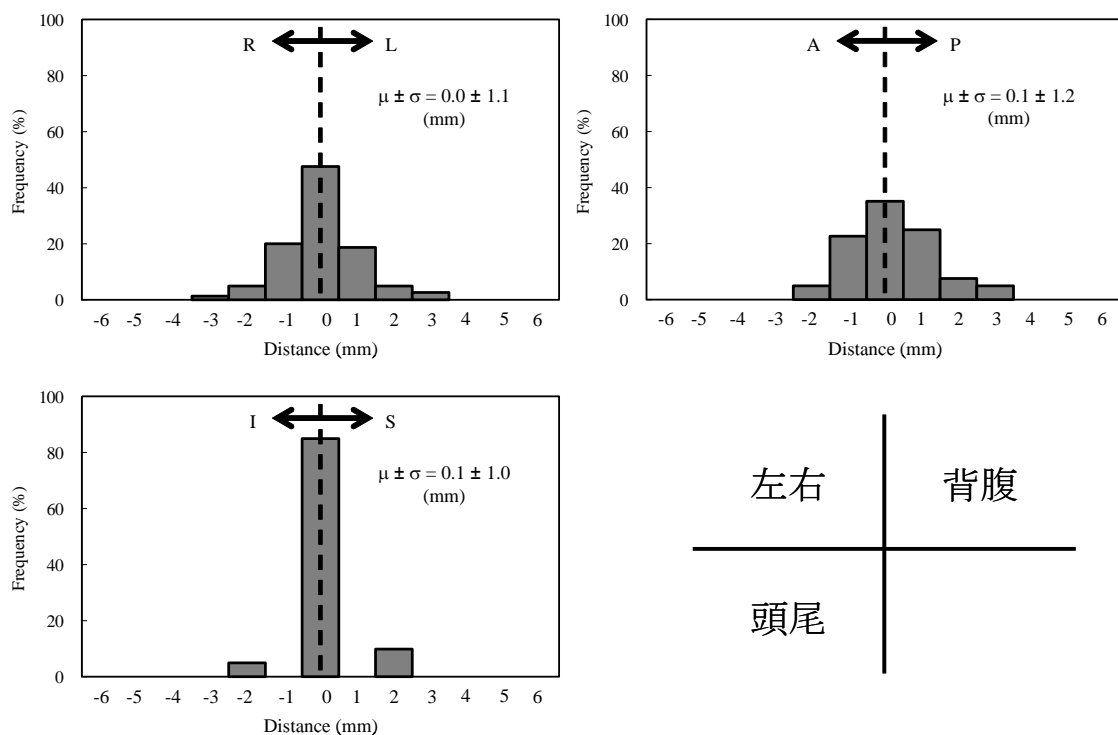


図 4 日内変動に関するヒストグラム

日間変動の例を図 5 に示す. 図中の赤丸は POI を，白色の破線は 1stセッションにおける平均 POI 位置を示している. この例では，頭尾方向の最大変位量は 5 mm であった. 日間変動における，左右，背腹および頭尾方向の位置再現性は平均±標準偏差でそれぞれ 0.3 ± 2.0 mm (範囲, -3.5–4.5 mm), 0.8 ± 1.8 mm (範囲, -3.6–4.5 mm) および 0.3 ± 1.8 mm (範囲, -3.3–5.0 mm) であった (図 6). 他の方向と比較して，背側方向への変位量が大きかったが，有意差は認められなかった ($P = 0.533$).

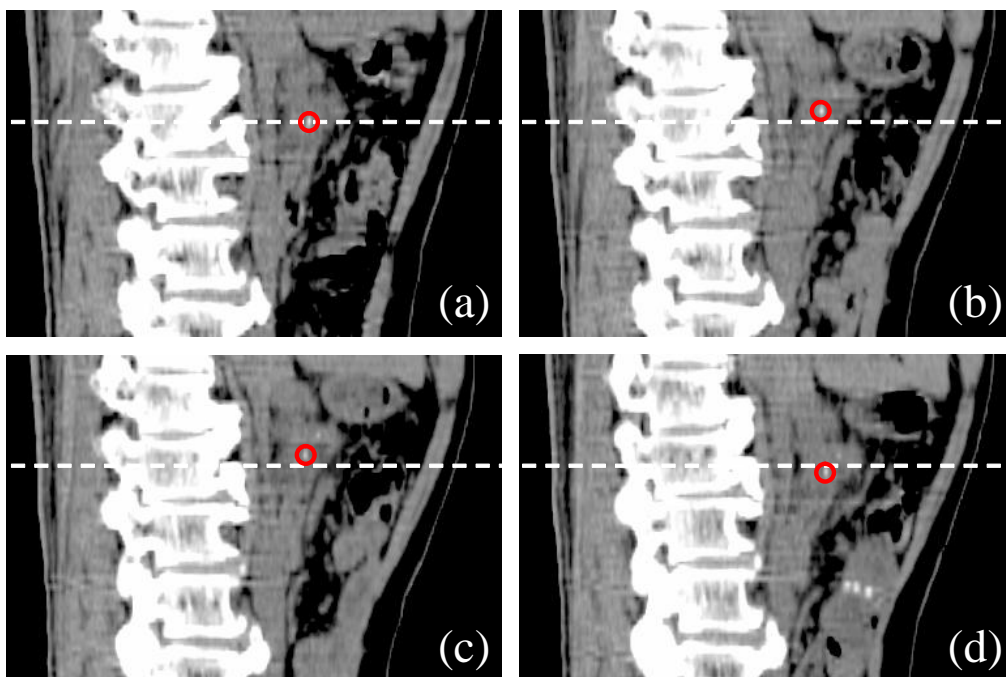


図5 日間変動の例. POI および1stセッションにおける平均POI位置をそれぞれ、赤丸と白破線で示す。
 (a) 1stセッション, (b) 2ndセッション, (c) 3rdセッション, (d) 4thセッション

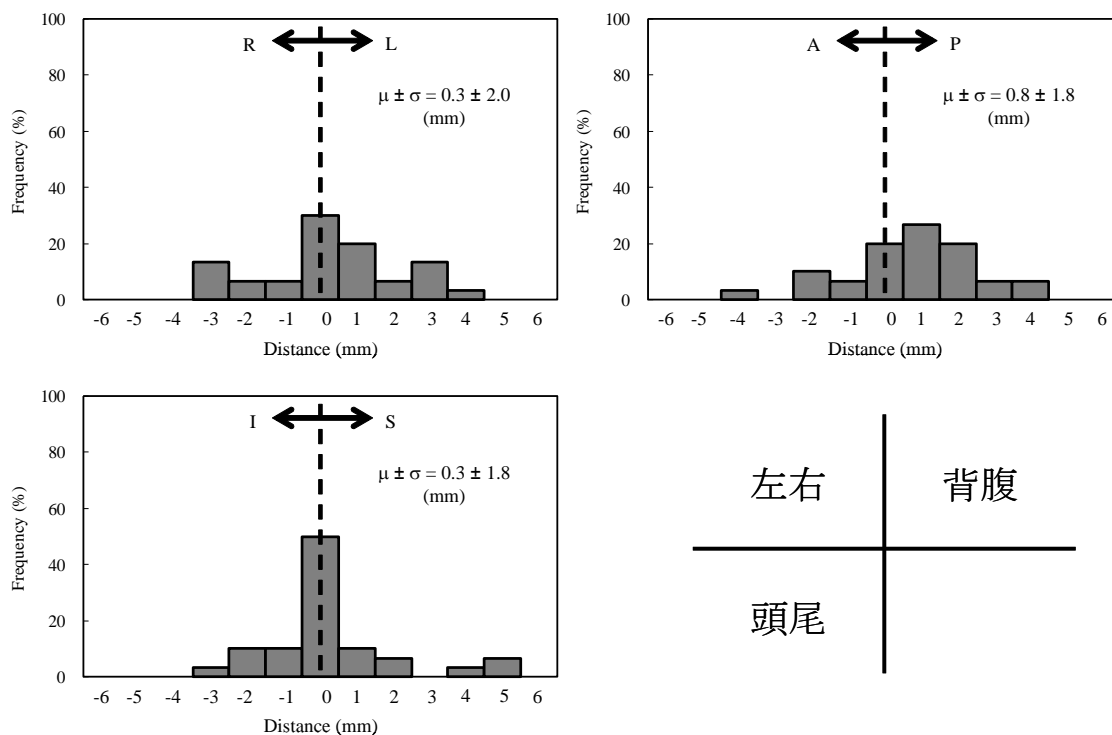


図6 日間変動に関するヒストグラム

各患者における、マージンサイズの最大値を表 4 に示す。10 症例中 7 症例に対しては 5 mm のマージンで全位置変動をカバーできることがわかった。全測定データから算出された (Σ_{intra} , σ_{inter}) の組み合わせは、左右、背腹および頭尾方向でそれぞれ(1.1 mm, 1.3 mm), (1.2 mm, 1.5 mm)および(1.0 mm, 1.5 mm)であり、これらの値から算出されるマージンサイズは左右、背腹および頭尾方向でそれぞれ 4.7 mm, 5.3 mm および 4.9 mm であった。

表 4 患者別 マージンサイズの最大値

患者番号	左右 (mm)	背腹 (mm)	頭尾(mm)
1	4.6	5.8	0.0
2	3.9	4.1	2.5
3	2.8	2.0	2.5
4	3.3	3.8	0.0
5	1.8	1.9	2.5
6	2.5	2.0	5.0
7	1.8	4.1	0.0
8	5.3	1.9	2.5
9	5.5	5.0	2.5
10	4.5	2.1	5.0
最大	5.5	5.8	5.0

(2) 呼気息止め IMRT における線量分布再現性の評価

図 7 に呼気息止め IMRT における線量分布の例を示す。胃および十二指腸に 39 Gy が達していないことがわかる。GTV および CTV の治療計画時の線量体積指標との差を図 8 および図 9 に示す。治療計画時の線量体積指標と比較して、GTV および CTV の平均線量、最大線量、体積の 95% をカバーする線量(D95%)および 90% 線量がカバーしている体積(V90%)は平均で±1%以内で一致していた。しかし、CTV においては、平均線量、D95%および V90%で最大 4.3%、12.6%および 6.8%減少する場合もあった (図 9)。最大減少が見られた症例の線量分布図を図 10 に示す。

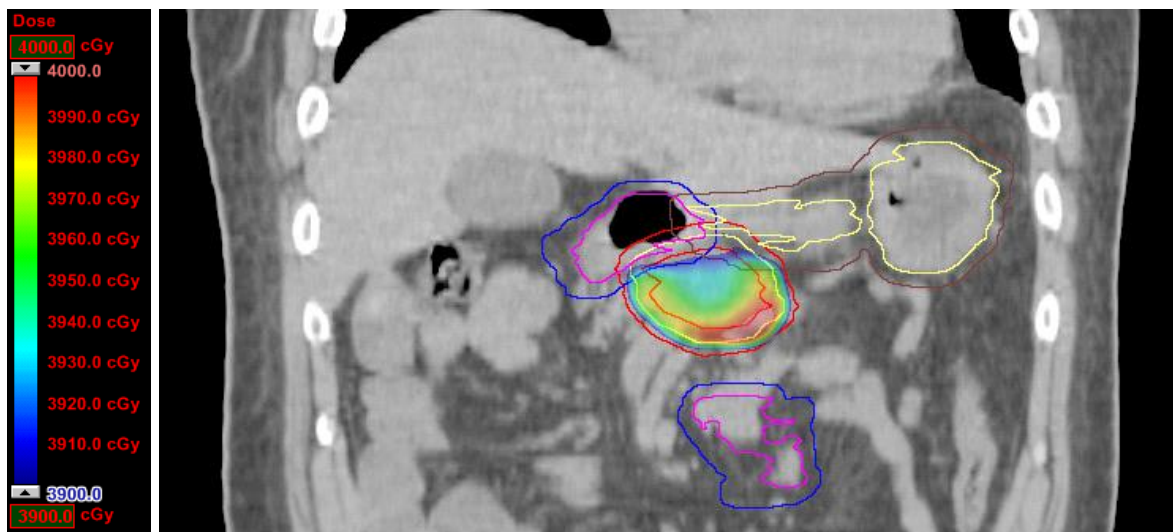


図7 IMRT 線量分布の例. 胃および十二指腸に 39 Gy が達していない.

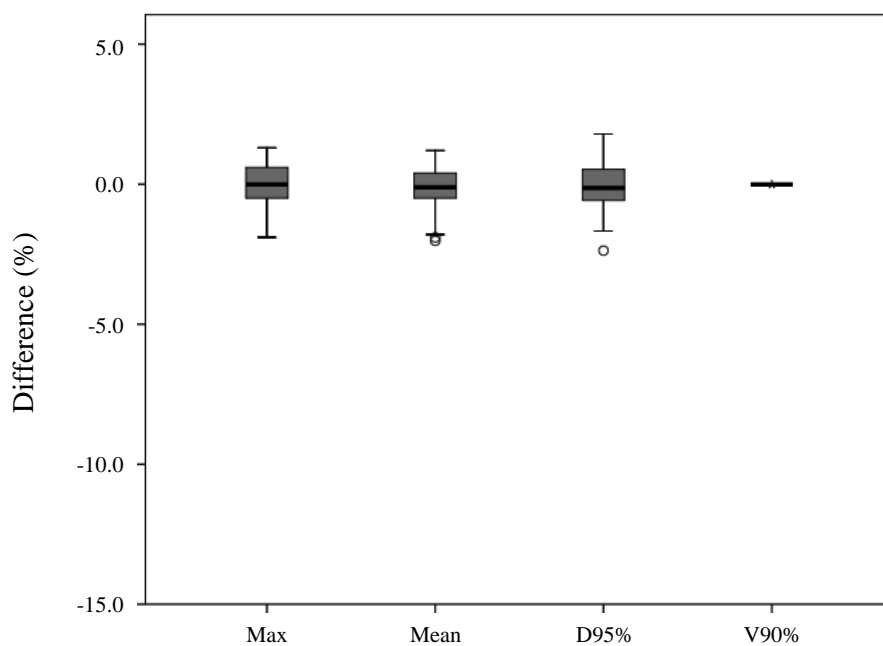


図8 GTV における治療計画時の線量体積指標と差

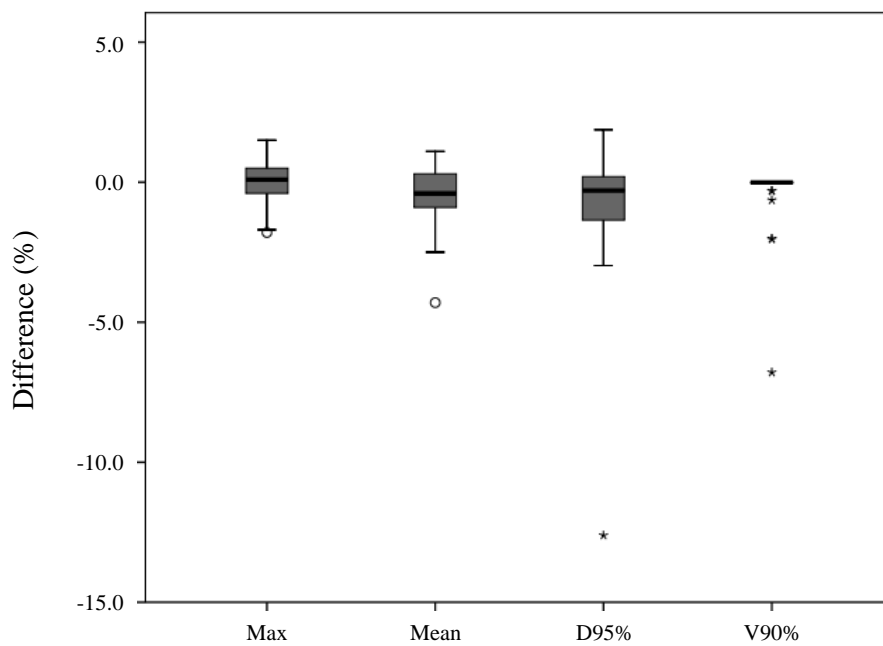


図 9 CTV における治療計画時の線量体積指標と差

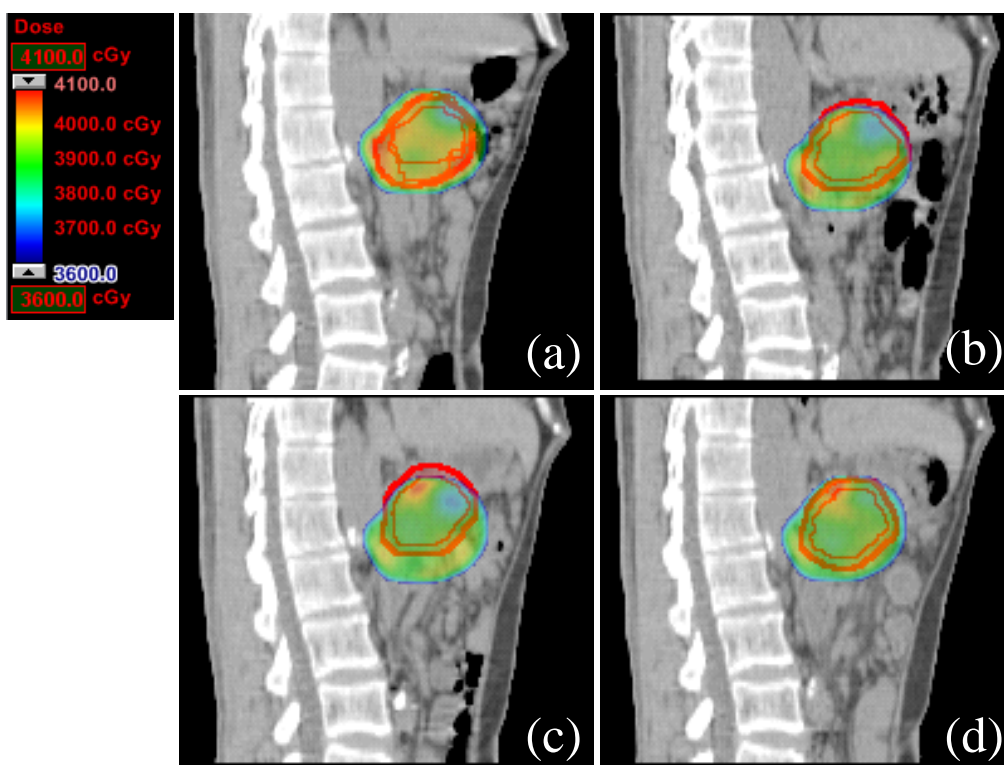


図 10 セッション間の線量分布の違い. 赤色の太線が CTV を示している.
 (a) 1st セッション, (b) 2nd セッション, (c) 3rd セッション, (d) 4th セッション

胃および十二指腸の V36Gy の平均±標準偏差はそれぞれ 4.81±5.73 ml(範囲, 0.00–24.94 ml) および 2.56±2.96 ml(範囲, 0.00–11.79 ml)であり, V39Gy の平均±標準偏差はそれぞれ 0.86±2.51 ml(範囲, 0.00–11.36 ml)および 0.18±0.41 ml(範囲, 0.00–1.81 ml)であった (図 11).

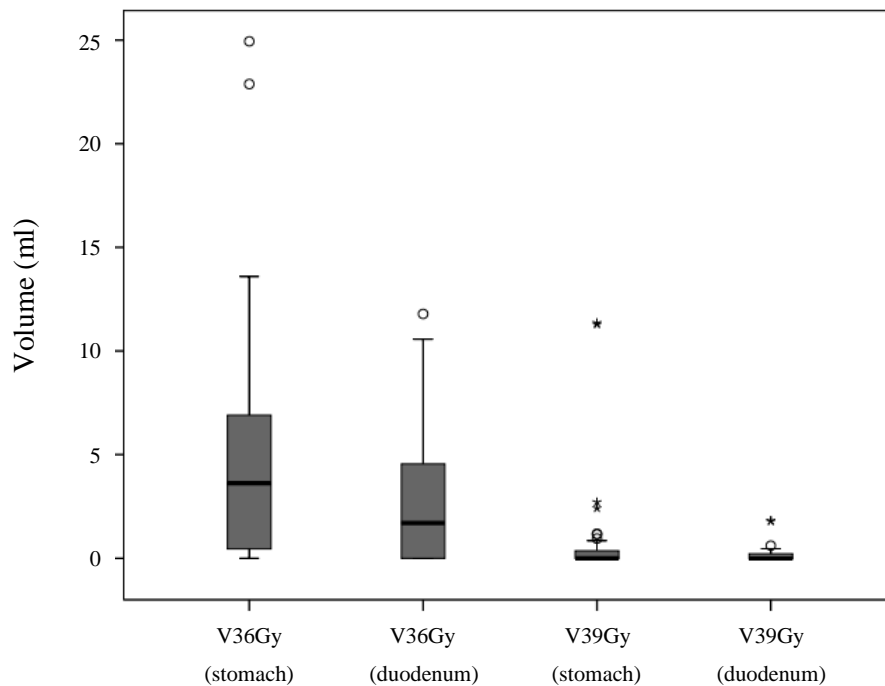


図 11 胃および十二指腸における V36Gy および V39Gy の変動

4. 考察

米国医学物理学会(AAPM)の報告によると, 様々な息止め法が存在する. 1 つ目は William Beaumont 病院で開発された能動的呼吸抑制法(ABC)であり, 本手法を肺癌および肝癌の患者に適用した結果, 位置再現性が高いことが示された. 2 つ目は商用の肺活量計を用いた自発的深吸気息止め法(DIBH)である. Hanley らは DIBH による肺腫瘍の位置再現性は 1.0±0.9 mm であることを示し, この結果は Mah らが示した結果と同等であった. 3 つ目は自発的息止め法であり, Onishi らは本手法を肺癌患者に適用した結果, 頭尾方向の位置再現性は 2.2±1.1 mm であることを示した. 我々は上記のいずれにも該当しない, 呼吸波形を監視しながら息止めを行う視覚フィードバック法を提案した. 本手法を用いて, 膵癌の呼気息止め位置再現性を評価した結果は, 先の報告よりも高い再現性を示しており, 肺癌や肝癌だけでなく, 膵癌に対しても有効であることが示された.

Wysocka らは自発的呼気息止め下における膵癌の位置再現性を評価し, その日間変動は左右, 背腹および頭尾方向で 8.9 mm, 7.9 mm および 23 mm であることを示した. 我々の日間変動の結果は, 彼らの結果よりも良好であった. 日間変動を抑制するという観点からも, 視覚フィードバック法は有効であると考えられたが, 日間変動を 0 にすることは難しい. 呼吸の再現性以外に, 日間変動が発生する原因として, 解剖学的特徴が挙げられる. 膵癌は胃や

十二指腸、小腸など柔軟性に富む臓器に囲まれている。本研究では、息止め CT スキャンの 3 時間前からは経口薬もしくは水以外の経口摂取を禁止しているが、治療期間中における胃腸の内容物やガスなどの状態が治療計画時とは異なる(図 12)ため、日間変動が発生したと考えられる。

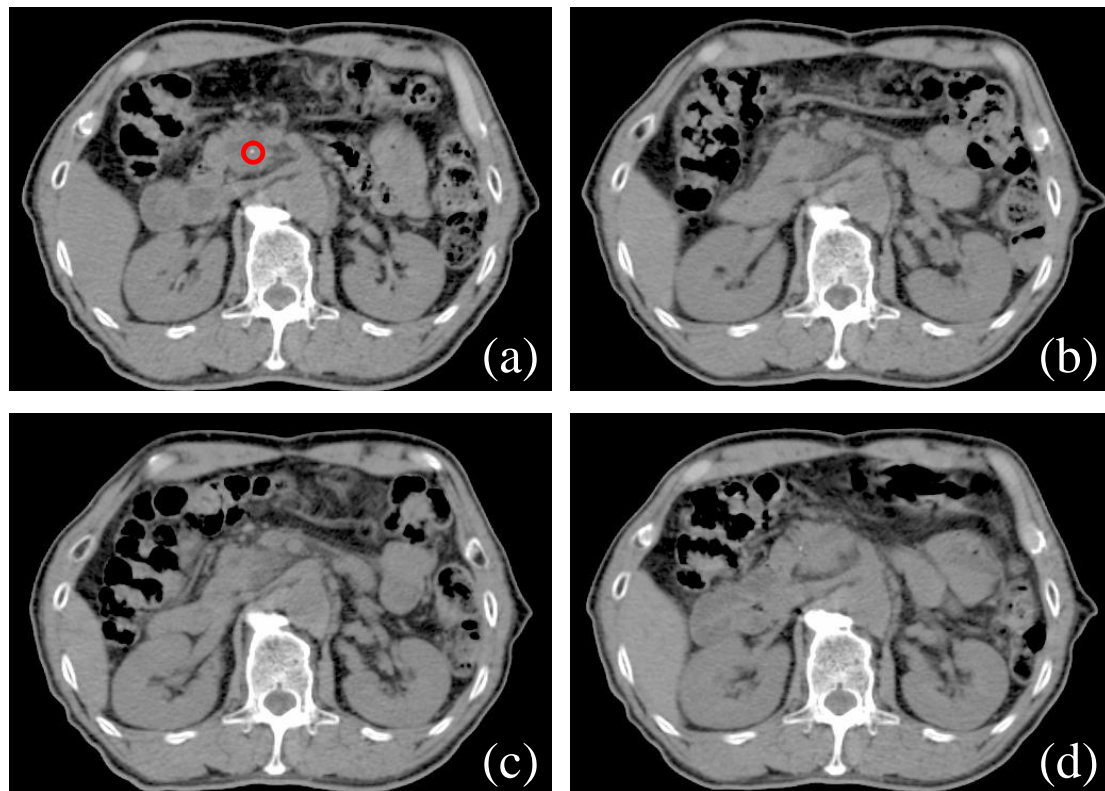


図 12 体内臓器の日間変動. POI を赤丸で示す.

(a) 1stセッション, (b) 2ndセッション, (c) 3rdセッション, (d) 4thセッション

本研究では、1 人の患者に対して、治療計画時だけでなく治療期間中を通して合計 12 回の CT 画像を取得した。その結果、呼気息止め下においても、膀胱の位置は必ずしも治療計画時と同じではないことがわかった。この結果はマージンサイズを決定する際に非常に重要な知見である。国際放射線単位測定委員会のレポート 62 によると、CTV に対して治療期間中の変動を考慮したマージンを付加すべきであると明記されている。また、AAPM のレポート 91 には、日間変動を考慮した治療計画を立案すべきであると示されている。つまり、1 回の CT 画像だけでは適切なマージンサイズを決定することはできない。Murphy らは膀胱周辺に体内マーカーを留置し、呼気位相における位置再現性は 2.5 mm 以内であることを示した。しかし、2.5 mm のマージンを付加しただけでは治療期間中の位置変動をカバーできず(表 4)、全位置変動の 95% をカバーするためには 5 mm のマージンが必要であることがわかった。

先の検討で得られたマージンサイズを用いて、呼気息止め IMRT の線量分布の再現性を評価した結果、GTV および CTV に対する線量体積指標の変動は概ね $\pm 3\%$ 以内に収まっていた。

変動の原因として、先に述べた腸管の状態の違いが挙げられるが、別の可能性として、腹壁位置の再現性や体重の増減が考えられる。これらが増加すると、線源体表面間距離が治療計画時とは異なるため、線量体積指標にも影響を及ぼすと考えられる。また、胃および十二指腸に関しては、息止め CT スキャンの 3 時間前からは経口薬もしくは水以外の経口摂取を禁止することで、治療計画時からの体積および状態変化を最小限に留めるようにしている。しかし、治療期間中に発生する胃腸障害や蠕動運動などの生理現象などが原因で、必ずしも治療計画時の体積および状態が再現されているわけではない。今後、当院では切除不能局所進行性膵癌に対して成績向上を目指すべく、線量増加試験を行う予定であるが、さらなる検討課題として、胃および十二指腸の有害事象発生率を抑えるための適切なマージンサイズを決定する必要がある。

5. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、助成いただいた財団法人医用原子力研究振興財団に厚く御礼申し上げます。

6. 成果

学会発表

1. 中村光宏, 澁谷景子, 椎木健裕, 澤田晃, 松尾幸憲, 中田学, 中村晶, 溝脇尚志, 平岡真寛, “視覚コーチングを用いた呼気息止め下における膵癌の位置再現性の評価,” 第 20 回日本高精度放射線外部照射研究会, 仙台, 2009 年 7 月
2. 中村光宏, 澁谷景子, 椎木健裕, 澤田晃, 松尾幸憲, 中田学, 中村晶, 溝脇尚志, 平岡真寛, “視覚コーチングを用いた呼気息止め下における膵癌の位置再現性の評価,” 第 22 回日本放射線腫瘍学会, 京都, 2009 年 10 月
3. 中村光宏, 澁谷景子, 椎木健裕, 澤田晃, 松尾幸憲, 中田学, 中村晶, 溝脇尚志, 平岡真寛, “視覚コーチングを用いた呼気息止め下における胃および腸管体積の経時的変化,” 第 22 回日本放射線腫瘍学会, 京都, 2009 年 10 月
4. M. Nakamura, K. Shibuya, T. Shiinoki, A. Nakamura, Y. Matsuo, M. Nakata, A. Sawada, T. Mizowaki, M. Hiraoka, “Evaluation of breath-hold reproducibility of pancreatic tumor position under visual coached conditions,” 51st ASTRO Annual Meeting, Chicago, November, 2009 (Poster discussion)
5. M. Nakamura, K. Shibuya, T. Shiinoki, A. Nakamura, Y. Matsuo, M. Nakata, A. Sawada, T. Mizowaki, M. Hiraoka, “Interfractional dose variation during intensity-modulated

radiotherapy with breath-hold for pancreatic cancer,” 52nd ASTRO Annual Meeting, San Diego, November, 2010 (Abstract submitted)

論文

1. M. Nakamura, K. Shibuya, T. Shiinoki, A. Nakamura, Y. Matsuo, M. Nakata, A. Sawada, T. Mizowaki, M. Hiraoka, “Positional reproducibility of pancreatic tumors under end-exhalation breath-hold conditions using a visual feedback technique,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (Decision pending)
2. M. Nakamura, K. Shibuya, T. Shiinoki, A. Nakamura, Y. Matsuo, M. Nakata, A. Sawada, T. Mizowaki, M. Hiraoka, “Interfractional dose variation during intensity-modulated radiotherapy with breath-hold for pancreatic cancer,” (In progress)

参考文献

1. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai08/index.html>
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, *et al.* Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
3. Warshaw AL, Fernandez-del CC. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455–465.
4. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, *et al.* Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865–867.
5. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, *et al.* Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705–1710.
6. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, *et al.* Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:373–378.
7. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751–755.
8. Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, *et al.* A randomized phase III study of gemcitabine in

- combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2008;26:4506.
9. Ben-Josef E, Shields AF, Vaishampayan U, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent capecitabine for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:454–459.
 10. Bryan P, Custar S, Haaga J, *et al.* Respiratory movement of the pancreas: an ultrasonic study. *J Ultrasound Med* 1984;3:317–320.
 11. Suramo I, Paivansalo M, Myllyla V. Cranio-caudal movements of the liver, pancreas and kidneys in respiration. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1984;25:129–131.
 12. Davies SC, Hill AL, Holmes RB, *et al.* Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *Br J Radiol* 1994;67:1096–1102.
 13. Gierga DP, Chen GTY, Kung JH, *et al.* Quantification of respiration-induced abdominal tumor motion and its impact on IMRT dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1584–1595.
 14. Bussels B, Goethals L, Feron M, *et al.* Respiration-induced movement of the upper abdominal organs: a pitfall for the three-dimensional conformal radiation treatment of pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2003;68:69–74.
 15. Feng M, Balter JM, Normolle D, *et al.* Characterization of pancreatic tumor motion using cine MRI: surrogates for tumor position should be used with caution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:884–891.
 16. Mori S, Hara R, Yanagi T, *et al.* Four-dimensional measurement of intrafractional respiratory motion of pancreatic tumors using a 256 multi-slice CT scanner. *Radiother Oncol* 2009;92:231–237.
 17. “Prescribing, recording and reporting photon beam therapy,” ICRU Report No. 62 (Supplement to ICRU Report No. 50) (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1999).
 18. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, *et al.* The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911–919.
 19. Dawson LA, Brock KK, Kazanjian S, *et al.* The reproducibility of organ position using active breathing control (ABC) during liver radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

- 2001;51:1410–1421.
20. Koshani R, Balter JM, Hayman JA, *et al.* Short-term and long-term reproducibility of lung tumor position using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1553–1559.
 21. Hanley J, Debois MM, Mah D, *et al.* Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:603–611.
 22. Mah D, Hanley J, Rosenzweig KE, *et al.* Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1175–1185.
 23. Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, *et al.* A new irradiation system for lung cancer combining linear accelerator, computed tomography, patient self-breath-holding, and patient-directed beam-control without respiratory monitoring devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:14–20.
 24. Shiinoki T, Narita Y, Nakamura M, *et al.* Analyses of interfractional variations in pancreatic position based on four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:S578.
 25. Jiang SB, Wolfgang J, Mageras GS. Quality assurance challenges for motion-adaptive radiation therapy: gating, breath holding, and four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:S103–S107.
 26. Fenchel S, Fleiter TR, Aschoff AJ, *et al.* Effect of iodine concentration of contrast media on contrast enhancement in multislice CT of pancreas. *Br J Radiol* 2004;77:821–830.
 27. Yamashita Y, Komahara Y, Takahashi M, *et al.* Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material – a prospective randomized study. *Radiology* 2000;216:718–723.
 28. Kim T, Murakami T, Takahashi S, *et al.* Pancreatic CT imaging: effect of different injection rates and doses of contrast material. *Radiology* 1999;212:219–225.
 29. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, *et al.* Dummy run for a phase II multi-institute trial of chemoradiotherapy for unresectable pancreatic cancer: inter-observer variance in contour delineation. *Anticancer Res* 2007;27:2965–2971.

30. McKenzie AL. How should breathing motion be combined with other errors when drawing margins around clinical target volumes? *Br J Radiol* 2000;73:973-977.
31. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, *et al.* The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874–3900.
32. Kubo HD, Wang L. Introduction of audio gating to further reduce organ motion in breathing synchronized radiotherapy. *Med Phys* 2002;29:345–350.
33. Kini VR, Vedam SS, Keall PJ, *et al.* Patient training in respiratory-gated radiotherapy. *Med Dosim* 2003;28:7–11.
34. Carlson SK, Felmlee JP, Bender CE, *et al.* Intermittent-mode CT fluoroscopy-guided biopsy of the lung or upper abdomen with breath-hold monitoring and feedback: System development and feasibility. *Radiology* 2003;229:906–912.
35. Nelson C, Starkschall G, Balter P, *et al.* Respiration-correlated treatment delivery using feedback-guided breath hold: A technical study. *Med Phys* 2005;32:175–181.
36. George R, Chung TD, Vedam SS, *et al.* Audio-visual biofeedback for respiratory-gated radiotherapy: Impact of audio instruction and audio-visual biofeedback on respiratory-gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:924–933.
37. Nakamura K, Shioyama Y, Nomoto S, *et al.* Reproducibility of the abdominal and chest wall position by voluntary breath-hold technique using a laser-based monitoring and visual feedback system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:267–272.
38. Wysocka B, Kassam Z, Lockwood G, *et al.* Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 (in press).
39. Murphy JD, Martin D, Whyte R, *et al.* The effectiveness of breath-holding to stabilize lung and pancreas tumors during radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:475–482.
40. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, *et al.* Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:801–808.