

방사선치료 관련 연구를 위한 선량 체적 히스토그램 분석 프로그램 개발

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학교실*, 국립암센터 양성자치료센터†

김진성* · 윤명근† · 박성용† · 신정석* · 신은혁* · 주상규* · 한영이* · 안용찬*

목적: 방사선치료 관련 연구를 수행함에 있어서 선량 체적 히스토그램(dose volume histogram, DVH)을 분석하는 것이 필수적이거나 상용 방사선치료계획시스템에서 수행할 수 없다. 본 연구는 이러한 선량 체적 히스토그램의 정보를 쉽게 분석할 수 있도록 소프트웨어를 제작하였다.

대상 및 방법: 방사선치료계획 시스템에서 치료계획 후에 환자의 DVH 데이터를 텍스트로 저장하여 이를 이용해서 DVH 상에서의 필요한 특정 값들(V_x , D_x)을 지정하여 획득할 수 있도록 하였고, Niemierko의 generalized equivalent uniform dose (EUD), Lyman-Kutcher-Burman 모델을 이용한 normal tissue complication probability (NTCP) 및 방사선치료의 2차 암유발 위험도 인자인 organ equivalent dose (OED)를 계산하는 프로그램을 개발하였다.

결과: 환자의 데이터를 가지고 실제 방사선치료계획 시스템 상에서의 V_x , D_x 와 NTCP 비교를 통해 개발된 프로그램의 계산 알고리즘을 검증하였고 0.1% 내의 오차를 보였으며 EUD 및 OED도 성공적으로 계산되었다.

결론: 선량 체적 히스토그램을 분석하는 프로그램을 개발하였으며 다양한 방사선치료 관련 연구에 활용할 수 있을 것으로 예상된다.

핵심어: 선량 체적 히스토그램, NTCP, OED, 소프트웨어

서 론

방사선치료시 환자에 조사되는 방사선량 분포를 정확히 예측하기 위해서 CT 영상을 이용한 3차원 환자 모델을 기반으로 방사선을 가상으로 조사하는 치료계획 시스템이 사용이 되고 있다. 이러한 방사선치료계획을 수립하는데 있어서 가장 중요하게 판단되는 자료는 환자의 조직에 분포된 선량을 확인할 수 있는 선량 체적 히스토그램(dose volume histogram, DVH)이다. DVH는 단순히 치료를 위한 목적으로 이용될 뿐만 아니라 실제적인 임상연구 및 다양한 연구분야의 기본적인 자료로 사용이 된다.^{1~3)} 가장 기본적으로는 히스토그램에서 특정 선량이 들어가는 조직의 체적(volume at dose, V_x), 조직의 특정 체적에 분포되는 선량(dose at volume, D_x)을 비롯하여 equivalent uniform dose

(EUD),^{3~6)} normal tissue complication probability (NTCP), tumor control probability (TCP)^{5~13)} 등을 구하기 위해서는 히스토그램을 통한 분석이 이루어져야한다. 또한 이러한 데이터를 바탕으로 homogeneity index (HI), conformity index (CI) 등의 계산도 가능하며 최근 들어 방사선 조사로 인한 발암되는 정도를 모델링하는 인자인 organ equivalent dose (OED)도 DVH를 바탕으로 계산을 하도록 모델링되어 있다.^{14~18)} 그러나 실제적으로 병원에서 사용하는 선량계획시스템(Radiation Therapy Planning)에서는 이러한 분석을 자유롭게 할 수 없다. 몇 개의 상용 선량계획시스템 (Pinnacle, CMS Xio 등)에서는 TCP/NTCP를 계산할 수 있지만 그 외의 다른 RTP에서는 사용할 수 없으며, TCP/NTCP를 제외한 다른 분석을 위해서는 연구자들이 병원에서 직접 개발해서 사용해야 하는 현실이며, 또한 사용하는 시스템에 따라서는 선량 체적 히스토그램의 정보를 쉽게 제공하지 않는 치료계획 시스템도 존재한다. 기존에 TCP/NTCP를 구하는 프로그램⁹⁾이 이미 보고된 경우는 있지만 V_x , D_x , CI, HI, OED 등의 다양한 변수들을 계산하는 프로그램은 아직 연구되지 않고 있다. 본 연구는 이러한 DVH의 정보를 쉽게 분석할 수 있도록 소프트웨어를 개발하였다.

이 논문은 2009년 8월 12일 접수하여 2009년 9월 29일 채택되었음.
 책임저자: 한영이, 삼성서울병원 방사선종양학과
 Tel: 02)3410-2604, Fax: 02)3410-2619
 E-mail: youngjih.han@samsung.com

이 논문은 교육과학기술부의 재원으로 시행하는 한국연구재단의 원자력연구기반확충사업으로 지원받았음(연구과제 관리코드: 20090071845).

대상 및 방법

프로그램 제작에 사용된 소프트웨어는 MATLAB 2009b (Mathworks, Natick, MA, USA)으로 간단한 graphical user interface (GUI)로 구성되어 있다. 프로그램이 실행되었을 때 Fig. 1과 같은 화면이 나타나며, 사용할 수 있는 DVH의 파일 포맷은 현재 Pinnacle, Eclipse가 기본적으로 가능하도록 구현되었으며 텍스트 파일 형태 혹은 Excel 형태로 구성된 DVH는 모두 가능하며 이는 아래에 더 자세히 기술되어 있다.

1. 프로그램의 입력이 되는 DVH 파일 포맷

Eclipse: Varian 사의 Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)는 선량을 계산한 뒤에 DVH를 가장 쉽게 획득할 수 있는 시스템으로 치료계획 시스템에서 “DVH export”라는 메뉴를 통해 text로 저장할 수 있으며 저장된 text를 바로 Fig. 1의 프로그램에서 사용할 수 있다.

1) Pinnacle

Philips 사의 Pinnacle (Philips Medical Systems, Madison, WI, USA)은 선량 체적 히스토그램을 획득하는 데 어려움이 있지만, 현재 Pinnacle의 script 명령어를 통해서 한번에 하나의 조직에 대한 선량 분포 정보를 획득할 수 있다. 따

라서 다양한 조직에 대한 DVH 분석을 위해서는 여러번의 script 명령어를 통해서 각 조직에 대한 선량 분포 데이터를 반복해서 빼내야한다. 본 프로그램에 적용하기 위해서는 부록 A와 같이 각 조직에 대한 선량 분포 데이터를 한 폴더에 정해진 파일이름형식(DVH.data.Target)을 사용하여 정리한 뒤에 폴더를 지정해서 열면 분석이 가능하다.

2) 토모치료기와 기타 Excel 기반 포맷

최근 한국에 많이 보급이 되고 있는 토모치료기(Tomotherapy)는 최근에 특정 라이선스를 함께 구입하면 Excel 형태로 DVH 정보의 저장이 가능하다. 본 프로그램에서 사용될 수 있는 Excel 파일 포맷은 부록 B과 같으며 기본적으로 Dose와 각 조직에 해당하는 누적선량 분포데이터 형태로 되어있는 포맷을 지원한다. 이를 위해서는 토모치료기에서 저장한 DVH파일을 부록 B의 형태로 수정하는 작업이 필요하다. 또한 컴퓨터에서 캡처된 DVH를 Excel로 변환하는 본원의 프로그램을 사용하면 보다 다양한 DVH (Tomotherapy, 화면을 캡처한 DVH image 등)를 이용할 수 있으나 본 논문과 관련이 크지 않은 관계로 본 논문에서는 다루지 않는다.

위의 해당하는 파일의 형태의 DVH 데이터가 있는 상황에서 프로그램을 실행하여 ‘Open Eclipse File’, ‘Open Pinnacle’s Folder’, ‘Open Tomo File’ 버튼을 사용하여 해당하는 데이터를 불러오면 DVH가 나타난다.

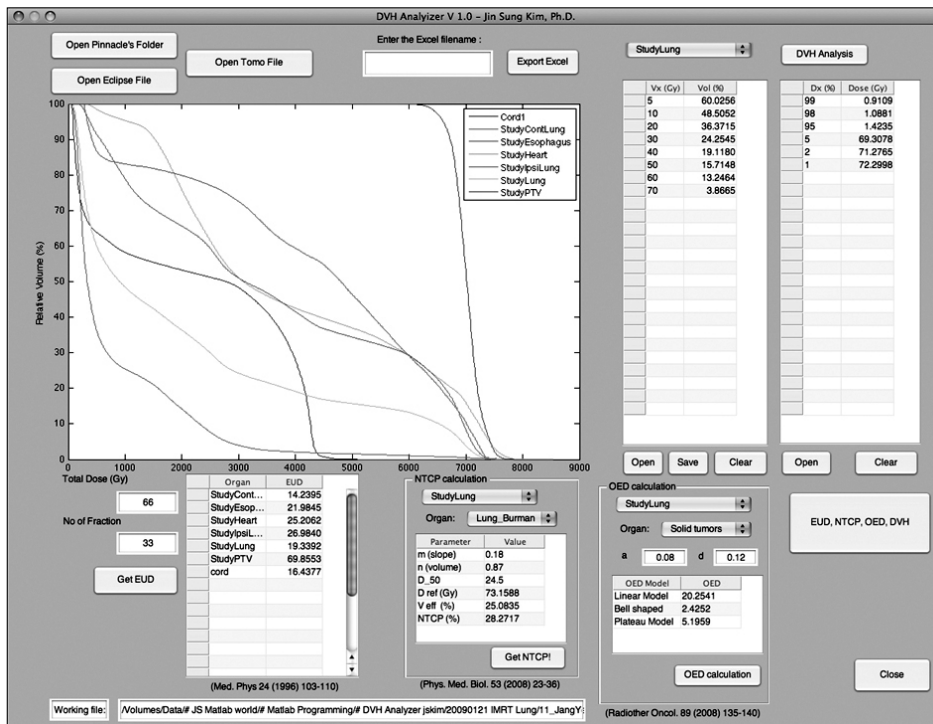


Fig. 1. Final dose volume histogram (DVH) analyzer program including volume at dose (Vx), dose at volume (Dx), equivalent uniform dose (EUD), normal tissue complication probability (NTCP) and organ equivalent dose (OED). The reference was displayed under each EUD, NTCP and OED calculation panel. Graphical user interface of developed DVH analyzer using MATLAB software.

2. Volume at dose, dose at volume

DVH의 가장 기본적인 분석이 되는 항목으로 히스토그램의 특정 지점에서의 값을 알아내려고 할 때 사용한다. 실제 임상에서는 환자의 플랜을 한 뒤에 마우스로 수작업을 통해 확인을 하지만, 대규모의 환자 데이터를 사용할 때는 반복적인 일하기에 자동으로 값을 찾는 프로그램이 필요하다. 부록 C에서 확인할 수 있는 것처럼 특정한 V_x , D_x 를 위해 원하는 값을 적은 후 'DVH Analysis' 버튼을 이용하여 해당하는 값을 구할 수 있다. 또한 DVH 상의 조직을 변경함을 통해서 동일한 지점에 대한 정보를 획득할 수 있다.

3. Equivalent uniform dose

총 선량과 횡수를 정하게 되면 DVH 상의 데이터로 부록 D의 'Get EUD' 버튼을 통해 획득하게 되며 사용된 수식은 Niemierko가 제안한 generalized EUD에 관련된 식을 사용하였다.^{3,4,6)}

$$EUD = \left(\sum_{i=1}^n (v_i D_i^a) \right)^{1/a}$$

제시된 식은 암조직과 정상조직 모두에게 적용될 수 있으며 a 는 각각의 조직에 해당하는 모델인자며 기본적으로는 1로 정의하였고, v_i , D_i 는 각각의 체적과 선량을 의미한다.

4. Normal tissue complication probability

이미 생물학적 모델링에 사용되고 있는 파라미터로 많은 연구들에 의해서 m , n , $D50$ 값이 정해져 있으며 이를 통해 NTCP가 계산이 된다. 사용된 수식은 Lyman-Kutcher-Burman (LKB) 모델^{6,8,9,13)}로 아래와 같으며 부록 E a)와 같이 다양한 조직에 대한 m , n , $D50$ 이 문헌^{6,8,9,13)}을 통해 지정되어 있으며 DVH 상의 조직과 매칭되는 메뉴를 선택하면 d_{ref} , v_{eff} 및 NTCP가 계산된다. 부록 E b)는 같은 StudyLung이라는 DVH 데이터에 대해서 다른 NTCP model을 적용했을 때의 결과를 나타내고 있다.

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^u e^{-t^2/2} dt$$

$$u = (d_{ref} - TD_{50}(v_{eff})) / (m \cdot TD_{50}(v_{eff}))$$

d_{ref} 는 reference dose로 일반적으로 DVH에서 가장 큰 선량 값으로 정의되며, v_{eff} 는 partial effective volume의 합으로 LKB 모델에서 방사선조사를 받은 체적 v_j ($j=1, \dots, k$), 조사

된 선량 d_j 와 d_{ref} 를 통해 계산되며 식은 다음과 같다.

$$v_{eff} = \sum_{j=1}^k v_j \cdot \left(\frac{d_j}{d_{ref}} \right)^{1/n}$$

5. Organ equivalent dose

방사선 치료시 경우에 따라 필요이상으로 정상조직에 방사선이 조사되어 다른 암을 유발하는 가능성이 있다고 조사되고 있으며 다양한 연구가 이루어지고 있고 그 중에 하나의 인자로 제안되고 있는 것이 OED이다. 이 변수는 방사선 치료시에 조직에 분포된 선량을 바탕으로 계산되며 총 3가지 모델(Linear, Bell shaped, Plateau model)이 존재한다.^{14~16)} 부록 F에서 확인할 수 있는 것처럼 해당하는 조직을 선택하면 각 3가지 모델에 대한 OED 값이 계산되어서 나오는 것을 알 수 있다.

$$Linear\ OED = \frac{1}{V} \sum_i V_i D_i$$

$$Bell-shaped\ OED = \frac{1}{V} \sum_i V_i D_i \exp(-\alpha D_i)$$

$$Plateau\ OED = \frac{1}{V} \sum_i V_i \frac{(1 - \exp(-\delta D_i))}{\delta}$$

V_i , D_i 는 DVH상에서의 각각의 체적과 선량을 의미하며, α 와 δ 는 각 조직마다 정의되는 인자이다.^{14~16)}

결 과

Pinnacle, Eclipse, Tomotherapy의 치료계획에 대해서 DVH를 획득하여 본 연구의 프로그램에서 실행하여 Fig. 1과 같이 V_x , D_x , EUD, NTCP, OED를 각각의 해당하는 조직에 따라 획득할 수 있으며 프로그램의 결과를 엑셀로 복사하여 사용할 수 있어서 차후에 이를 이용하여 HI, CI 등을 계산할 수 있었다.

1. Volume at dose, dose at volume 검증

만들어진 프로그램에 대한 검증은 치료계획 시스템에서의 선량 체적 히스토그램과 수작업을 통하여 비교하였으며 interpolation에 의한 차이가 있을 경우를 제외하고는 프로그램의 결과와 평균 0.1% 미만의 오차를 보이며 일치하는 것을 확인하였다(Table 1).

Table 1. Statistical Summary for Comparison Results of Developed Program with Pinnacle Radiation Therapy Planning System

	No. of calculation	Min (%)	Max (%)	Average (%)	Median (%)
Vx (Volume at dose)	50	-0.21	0.16	0.05	0.05
Dx (Dose at volume)	50	-0.11	0.15	-0.03	-0.02
Generalized EUD*	30	0.27	3.62	1.04	0.71
NTCP [†]	60	-1	0	-0.02	0

*equivalent uniform dose, [†]normal tissue complication probability

2. Equivalent uniform dose 검증

Pinnacle의 선량 체적 히스토그램을 보면 각 조직에 대한 generalized EUD가 나오는 것을 확인할 수 있는데 총 30번의 계산값을 프로그램과 비교하여 Table 1에 표시하였으며 평균 1%의 오차가 나는 것을 확인하였다.

3. NTCP 계산 검증

현재 본 기관에서 사용중인 방사선 치료계획 시스템 중 유일하게 NTCP에 대한 값을 제시하고 있는 Pinnacle 치료계획 시스템과의 비교를 하였다. Pinnacle도 동일한 모델을 바탕으로 계산을 수행하고 있어서 해당하는 NTCP결과가 평균 1%미만의 정확도를 보이는 것을 확인하였다 (Table 1).

4. Organ equivalent dose

현재 OED 계산 결과에 대해서는 검증할 수 있는 시스템이 존재하지 않아서 정확한 계산값의 검증은 이루어지지 않았으며, 반복적인 수식 검증을 통해 오류를 최소화하였고, 실제 프로그램을 사용하여 OED관련 논문을 발표하였다.¹⁷⁾

고안 및 결론

본 연구에서 개발된 프로그램은 현재 이루어지는 방사선치료계획 수립뿐 아니라 다양한 연구의 기본적인 토대가 되는 프로그램이라고 할 수 있다. 특히 여러 명의 환자의 데이터를 비교 분석하는 연구에 유용하게 사용될 수 있으며 현재는 EUD, NTCP 및 OED만 계산하도록 되어있지만 추후 프로그램의 업그레이드를 통해 보다 다양한 연구가 이뤄질 수 있도록 할 예정이다.

본 논문은 새로운 모델링 방법을 제안하거나 다른 알고리즘과의 비교를 통한 학문적인 개선점들을 나타내지는 않았지만, 실제적인 방사선치료 방법 연구에 있어서 가장 필요한 기본적인 틀을 제안하였으며 앞으로 본 논문을 참

조로 하여 다양한 연구를 수행할 수 있을 것이라 예상된다.

Pinnacle에서는 NTCP의 결과의 유효숫자가 소수점 이하로는 존재하지 않는 반면 개발된 프로그램의 결과는 정확한 값을 보이며 프로그램의 결과를 반올림하여 Pinnacle과 비교하였을 때 60개의 결과 중 단 하나만 1%의 오차를 보였고 모두 일치하는 것을 확인하였다.

한편 generalized EUD의 경우에는 Pinnacle에서 확인된 값이 항상 1%정도 큰 값을 보였으며 가장 큰 차이를 보인 경우는 3.62%의 오차가 발생하였다. 검증되지 않은 OED에 대하여는 다른 프로그램이나 기준이 되는 데이터가 있을 경우에 수행하여 결과를 제시할 예정이다.

EUD, NTCP는 계산하는 여러가지 모델들이 존재하지만, 본 논문에서는 가장 많이 알려진 모델을 사용하여 계산을 하였다. 이는 다른 새로운 모델들을 이용해서 계산한 결과와 다를 수 있으며, 수식을 수정하여 다른 모델로의 전환도 가능하다.

본 논문의 프로그램은 MATLAB 소프트웨어로 작성된 관계로 프로그램을 수정하려면 MATLAB 2008 이상의 프로그램을 사용해야하며 일반적인 사용자를 위해서는 컴파일 없이 되어 참고사이트¹⁹⁾를 통해서 사용할 수 있도록 하였다.

참 고 문 헌

1. Fay M, Tan A, Fisher R, Mac Manus M, Wirth A, Ball D. Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1355-1363
2. Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Potter R. Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1272-1278
3. Jones LC, Hoban PW. Treatment plan comparison using equivalent uniform biologically effective dose (EUBED). *Phys Med Biol* 2000;45:159-170
4. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a

- concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103-110
5. **Gay HA, Niemierko A.** A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. *Phys med* 2007;23:115-125
 6. **Luxton G, Keall PJ, King CR.** A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD). *Phys Med Biol* 2008;53:23-36
 7. **Kutcher GJ, Burman C.** Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1623-1630
 8. **Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R.** Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:137-146
 9. **Lyman JT.** Normal tissue complication probabilities: variable dose per fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:247-250
 10. **Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK.** Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:810-821
 11. **Warkentin B, Stavrev P, Stavreva N, Field C, Fallone BG.** A TCP-NTCP estimation module using DVHs and known radiobiological models and parameter sets. *J Appl Clin Med Phys* 2004;5:50-63
 12. **Kupchak C, Battista J, Van Dyk J.** Experience-driven dose-volume histogram maps of NTCP risk as an aid for radiation treatment plan selection and optimization. *Med Phys* 2008;35:333-343
 13. **Semenenko VA, Li XA.** Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. *Phys Med Biol* 2008;53:737-755
 14. **Schneider U, Lomax A, Timmermann B.** Second cancers in children treated with modern radiotherapy techniques. *Radiother Oncol* 2008;89:135-140
 15. **Schneider U.** Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula. *Med Phys* 2009;36:1138-1143
 16. **Stathakis S, Roland T, Papanikolaou N, Li J, Ma C.** A prediction study on radiation-induced second malignancies for IMRT treatment delivery. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8: 141-148
 17. **Yoon M, Ahn SH, KIM J, et al.** Radiation-induced cancers from modern radiotherapy techniques: intensity-modulated radiotherapy versus proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 [Epub 2009 Oct 30]
 18. **Zwahlen DR, Ruben JD, Jones P, Gargliadi F, Millar JL, Schneider U.** Effect of intensity-modulated pelvic radiotherapy on second cancer risk in the postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:539-545
 19. **Medical Physics.** DVH Analyzer v1.0 [Internet]. [cited 2009 Sep 20]. Available from: <http://mpjinsung.tistory.com/entry/DVH-Analyzer-v10>.

Abstract

A Dose Volume Histogram Analyzer Program for External Beam Radiotherapy

Jin Sung Kim, Ph.D.*, Myonggeun Yoon, Ph.D.[†], Sung Yong Park, Ph.D.[†], Jung Suk Shin, M.S.*, Eunhyuk Shin, M.S.*, Sang-Gyu Ju, Ph.D.*, Youngyih Han, Ph.D.*, and Yong-Chan Ahn, M.D.*

*Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, College of Medicine, Seoul, [†]Proton Therapy Center, National Cancer Center, Ilsan, Korea

Purpose: To provide a simple research tool that may be used to analyze a dose volume histogram from different radiation therapy planning systems for NTCP (Normal Tissue Complication Probability), OED (Organ Equivalent Dose) and so on.

Materials and Methods: A high-level computing language was chosen to implement Niemierko's EUD, Lyman-Kutcher-Burman model's NTCP, and OED. The requirements for treatment planning analysis were defined and the procedure, using a developed GUI based program, was described with figures. The calculated data, including volume at a dose, dose at a volume, EUD, and NTCP were evaluated by a commercial radiation therapy planning system, Pinnacle (Philips, Madison, WI, USA) for comparison.

Results: The volume at a special dose and a dose absorbed in a volume on a dose volume histogram were successfully extracted using DVH data of several radiation planning systems. EUD, NTCP and OED were successfully calculated using DVH data and some required parameters in the literature.

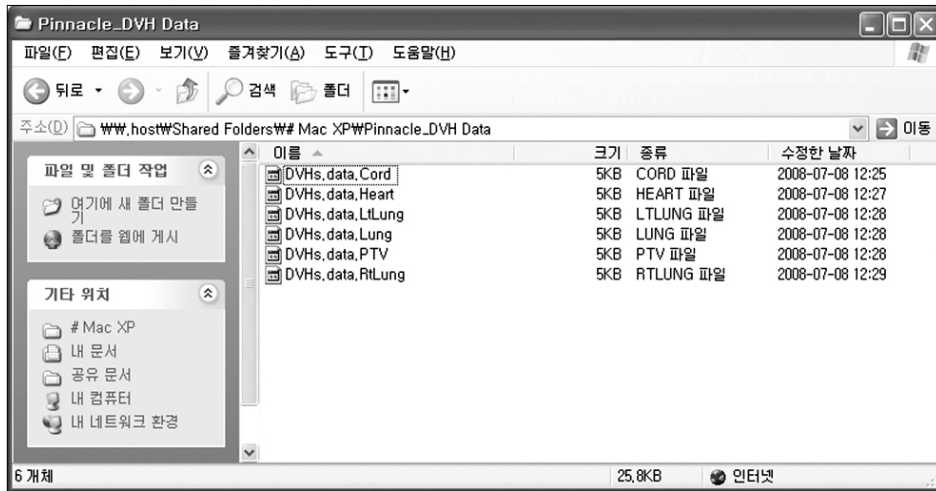
Conclusion: A simple DVH analyzer program was developed and has proven to be a useful research tool for radiation therapy.

Key Words: Dose volume histogram, Normal tissue complication probability, Organ equivalent dose, Software

Appendix

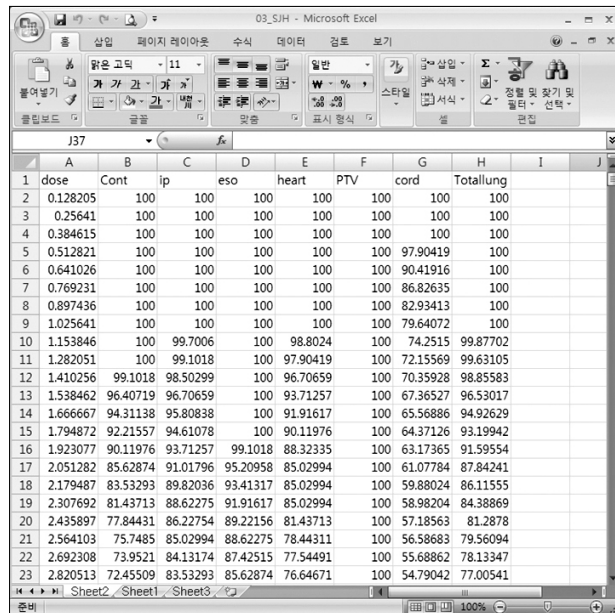
Appendix A

The file directory of computer for dose volume histogram (DVH) data from pinnacle planning machine. The name of each organ in DVH was marked as a file extension (ex. 'PTV' in DVH graph was marked as 'DVHs.data.PTV').



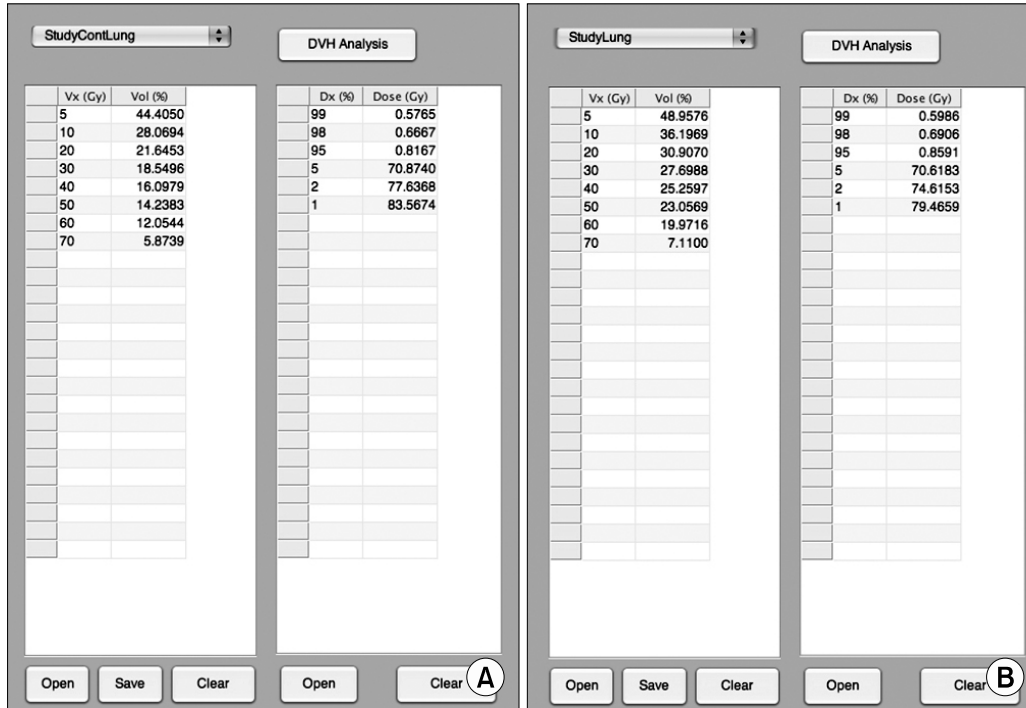
Appendix B

Excel file format for the input of developed program. The excel file has to place labels of organ title in the first row with accumulated dose volume histogram (DVH) format.



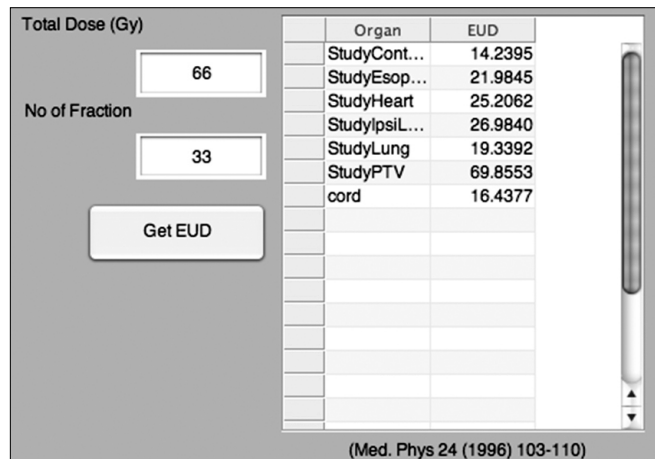
Appendix C

Graphical user interface for calculation of volume at dose (Vx), dose at volume (Dx). (A) the program extracted volume information using interpolation of dose volume histogram (DVH) data for 'StudyContLung' organ at points which were irradiated 5, 10, 20, 30, 50, 60, 70 Gy and calculated absorbed dose in 99, 98, 95, 5, 2, 1% of volume. (B) Calculation was repeated for 'StudyLung' organ.



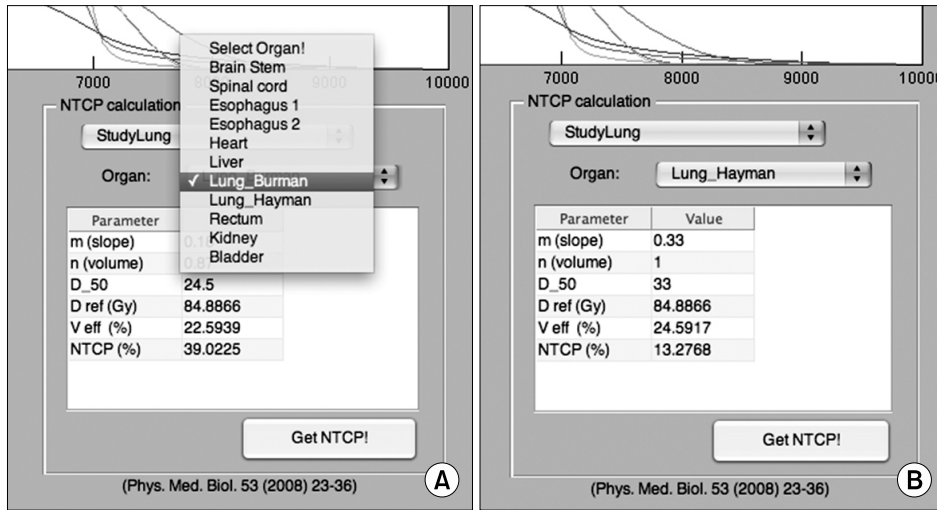
Appendix D

Graphical user interface for equivalent uniform dose. Calculation for every organ in dose volume histogram was performed entering total dose and number of fractions.



Appendix E

Graphical user interface for calculation of normal tissue complication probability for organs in dose volume histogram (DVH). (A) After selecting 'StudyLung' organ first, 'organ' should be selected using pop-up menu for m, n, D50. Every parameters for normal tissue complication probability (NTCP) calculation was listed in developed program according to references. (B) NTCP calculation for 'StudyLung' organ was performed using Hayman lung model.



Appendix F

Graphical user interface for organ equivalent dose (OED) calculation, which is a risk factor for carcinogenesis. (A) Like other calculation, OED calculation is performed by selecting organ type in Fig. 7A. (B) Three different model of OED (linear, bell-shaped, plateau model) for 'StudyContLung' was calculated using given parameters.

