

# 사차원전산화단층촬영과 호흡연동 직각 Kilovolt 준비 영상을 이용한 간 종양의 움직임 분석

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학교실

주상규 · 홍채선 · 박희철 · 안중호 · 신은혁 · 신정석 · 김진성 · 한영이 · 임도훈 · 최두호

**목적:** 4-dimensional computed tomography (4DCT) 영상과 on board imaging (OBI) 및 real time position management (RPM) 장치로 매 회 치료 때마다 얻은 호흡연동 직각 kilovolt (KV) 준비 영상(gated orthogonal kilovolt setup image)을 이용해 간암 환자를 치료하는 동안 발생하는 종양 위치의 불확실성을 평가하고자 했다.

**대상 및 방법:** 3차원입체조형치료가 예정된 20명의 간암 환자를 대상으로 RPM과 전산화단층촬영모의치료를 이용해 치료계획용 4DCT를 시행했다. 표적 근처에 위치한 간동맥화색전술 후 집적된 리피오돌(lipiodol) 혹은 횡격막을 종양의 위치 변이를 측정하는 표지자로 선택했다. 표지자의 위치 차이를 이용해 온라인 분할간 및 분할중 내부 장기 변이와 움직임 진폭을 측정했다. 측정된 자료의 정량적 평가를 위해 통계 분석을 실시했다.

**결과:** 20명 환자로부터 측정된 표지자의 분할간변이의 중앙값은 X (transaxial), Y (superior-inferior), Z (anterior-posterior) 축에서 각각 0.00 cm (범위, -0.50~0.90 cm), 0.00 cm (범위, -2.4~1.60 cm), 0.00 cm (범위, -1.10~0.50 cm) 였다. 4명의 환자에서 X, Y, Z축 중 하나 이상에서 0.5 cm를 초과하는 변이가 관찰되었다. 4DCT와 호흡연동 직각 준비 영상으로부터 얻은 표적의 움직임 진폭의 차이는 X, Y, Z 축에서 각각 중앙값이 -0.05 cm (범위, -0.83~0.60 cm), -0.15 cm (범위, -2.58~1.18 cm), -0.02 cm (범위, -1.37~0.59 cm) 였다. 두 영상간 표적의 움직임 진폭 차이가 1 cm를 초과하는 환자가 Y축 방향으로 3명 관찰되었으며, 0.5 cm 초과 1 cm 미만의 차이를 보이는 환자도 Y축과 Z축 방향을 합쳐 5명 관찰되었다. 분할중 표지자 위치 변이의 중앙값은 X, Y, Z축에서 각각 0.00 cm (범위, -0.30~0.40 cm), -0.03 cm (범위, -1.14~0.50 cm), 0.05 cm (범위, -0.30~0.50 cm)였으며 2명의 환자에서 1 cm를 초과하는 변이가 Y축 방향으로 관찰되었다.

**결론:** 4DCT와 호흡연동 직각 KV 준비 영상으로 얻은 표지자의 분할간, 분할중 및 움직임 진폭에서 큰 변이가 관찰되었다.

**핵심용어:** 방사선치료, 호흡연동, 분할간변이, 직각영상, 간암

## 서 론

방사선치료 중 발생하는 기하학적 불확실성(geometrical uncertainty)은 표적에 정확하게 방사선을 조사하는데 장애가 될뿐더러 주변 정상장기에 불필요한 방사선 조사를 유발한다. 이 결과 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 치

료의 기하학적 불확실성이 커지면 고선량 조사가 불가능해진다. 폐암이나 간암처럼 호흡에 의한 움직임이 큰 종양의 경우 움직임으로 인한 위치의 불확실성이 방사선치료를 적용하는데 큰 제약으로 작용하므로 이에 대한 충분한 고려가 필요하다. 치료 기간 동안 발생하는 기하학적 불확실성을 정확히 평가하는 것은 불필요한 조사 여유(margin)를 줄이면서 방사선을 표적에 정확하게 조준하는데 반드시 필요한 과정이다.

기하학적 불확실성은 다양한 원인이 복합적으로 작용하여 발생하므로 그 원인을 정확히 세분화하여 정의하기는 어렵다. 그러나 발생시기에 따라 크게 분할간변이(interfractional variation)와 분할중변이(intrafractional variation)로 나

이 논문은 2010년 4월 7일 접수하여 2010년 7월 7일 채택되었음.

책임저자: 박희철, 삼성서울병원 방사선종양학과

Tel: 02)3410-2612, Fax: 02)3410-2619

E-mail: rophc@skku.edu

이 논문은 교육과학기술부의 재원으로 시행하는 한국연구재단의 원자력연구기반확충사업으로 지원받았습니다(연구과제 관리코드: 20-090071845).

눌 수 있다. 분할간변이는 매 회 치료 사이에 발생하는 종양 및 내부 장기의 기하학적 변이를 나타내며 준비(setup) 오차와 호흡에 의한 내부 장기의 위치 변이가 주로 포함된다. 분할간변이를 최소화하기 위한 전통적인 방법은 매 회 치료 전 조사문(portal) 영상을 얻고 척추처럼 비교적 변화가 적고 밀도 차이가 커서 확인이 용이한 구조물을 기준으로 준비 오차를 보정하는 방법이 사용되어 왔다.<sup>1,2)</sup> 그러나 이런 방법을 간암 치료 시 적용하는 데는 크게 두 가지 문제점이 있다.

첫째, 간암의 경우 주변 조직과 밀도 차이가 크지 않아 뼈처럼 투시 영상에서 식별하기가 어렵다. 따라서 위치 변이 평가 시 종양을 대상으로 한 직접적인 측정이 어렵다. 이런 문제를 해결하기 위해 일부 연구자는 종양이나 주위 구조물에 금속 표지자(marker)를 삽입하는 방법을 소개했다.<sup>3,4)</sup> 하지만 이런 방법은 종양의 위치 확인이 용이한 장점에도 불구하고 침습적인 시술을 필요로 하기 때문에 임상에서 쉽게 적용하기 어렵다. 가장 안전하고 효과적인 방법은 종양의 위치를 잘 대표하고 영상에서 확인이 쉬운 체내 구조물을 이용하는 방법이다. 대부분의 간암 환자에서 시행되는 간동맥화학색전술(transarterial chemoembolization) 후 종양에 집적된 리피오돌(lipiodol)은 전산화단층촬영모의치료 영상뿐만 아니라 조사문 영상에서 구분이 가능해 좋은 표지자(surrogate)로 활용될 수 있다. 또한 횡격막은 호흡에 의한 움직임을 잘 반영하고 투시 영상에서 확인이 용이하므로 우측엽 종양 중 횡격막 가까이에 위치한 간 종양의 움직임 분석 시 대체 표지자로 활용이 가능하다.<sup>5)</sup>

둘째, 호흡에 의해 움직이는 표지자의 경우 영상을 획득한 호흡주기에 따라 표지자의 위치가 다르게 나타난다. Magnetic resonance imaging (MRI)을 이용한 일부 연구 결과에 따르면 간 종양의 움직임이 두미(craniocaudal) 방향으로 최대 약 4 cm에 이르는 것으로 보고했다.<sup>6,7)</sup> 준비 오차 평가 시 호흡에 의한 표지자의 위치 변화로 인한 영향을 배제하기 위해서는 특정 호흡 위상에서 조사문 영상을 얻고 이와 동일한 호흡 위상에서 얻은 기준 영상(reference image)과 비교하여 평가해야 한다. 4-dimensional computed tomography (4DCT) 영상은 호흡주기 위상을 고려한 기준 영상 획득에 매우 유용하다.<sup>8,9)</sup>

움직이는 종양의 방사선치료 시 준비 오차 평가를 위해 사차원 원뿔형 전산화단층촬영(4-dimensional cone beam computed tomography, 4DCBCT) 영상을 이용하여 종양의 움직임을 분석하는 연구가 소개되었다.<sup>10~12)</sup> 4DCBCT는 치료 자세에서 치료기와 동일한 기하학적 조건으로 3차원 입체 영상을 얻을 수 있어 정확한 준비 오차 분석이 가능하

고 얻어진 영상을 이용하여 보정 치료(adaptive radiation therapy)가 가능한 장점을 가지고 있다.<sup>13,14)</sup> 그러나 영상 획득(통상 1분) 및 처리 시간이 많이 소요되고 일반 조사문 영상에 비해 환자가 받는 피폭 선량이 많아 주기적으로 여러 번에 걸쳐 촬영할 경우 이에 대한 고려가 필요하다.<sup>15~17)</sup>

이에 반해 kilovolt (KV) 조사문 영상 장치는 치료기에 장착된 KV 영상 선원을 이용하여 준비 영상을 찍을 수 있는 장치로 전자조사문영상장치(electronic portal imaging device, EPID)에 비해 선명한 영상 획득이 가능하다. 특히 호흡감지 장치와 연동하여 투시뿐만 아니라 원하는 호흡 주기 위상에서 준비 영상을 찍을 수 있으므로 호흡에 의한 위치 변이의 평가 및 교정에 매우 유용하다. 또한 CBCT에 비해 영상 획득 및 분석 시간이 짧아 온라인 준비 오차 분석 및 교정이 가능하고 움직임에 의한 영상 번짐 현상이 적다. 간암의 방사선치료에서 종양의 위치 변이 분석을 위해 리피오돌이나 횡격막을 표지자로 삼아 호흡연동 직각 KV 준비 영상(gated orthogonal KV setup image)을 활용하는 방법은 임상에서 쉽게 적용할 수 있고 정확한 결과를 얻을 수 있는 장점이 있다.

간암처럼 호흡에 의한 영향이 큰 경우에는 이를 고려한 표적 설정이 필요하다. International Commission on Radiation Units and Measurements 보고서 62 (ICRU62)에 따르면 임상표적체적(clinical target volume, CTV)에 호흡에 의한 움직임을 포함하여 내부표적체적(internal target volume, ITV)을 그리고 여기에 준비 여유를 더하여 계획용표적체적(planning target volume, PTV)을 결정한다.<sup>18)</sup> ITV는 방사선치료계획 시 종양의 움직임 정도를 고려하여 설정하게 되는데 치료 전략과 밀접한 관계를 갖는다. 본 연구 대상 환자에게는 종양이 움직이는 경로를 모두 포함하여 조사 영역을 넓히는 치료 전략을 적용했으며 이를 위해 4DCT를 이용하여 전체 호흡위상에서의 표적의 움직임을 측정하고 이 움직임을 모두 포함하여 ITV를 결정했다.<sup>19,20)</sup> 이러한 전략의 성공을 위해서는 4DCT촬영 시 얻은 종양의 움직임 진폭(tidal amplitude)이 실제 치료 시와 동일하다는 전제 조건을 만족해야 한다. 따라서 정확한 치료를 위해서는 이 전제 조건에 대한 확인 과정이 필요하나 기존 연구에서는 이에 대한 검증이 충분히 논의 되지 않았다.

본 연구는 4DCT 영상과 매 치료 시 얻은 호흡연동 직각 KV 준비 영상을 이용해 분할간 및 분할중 내부 장기의 변이와 움직임 진폭의 변동을 측정하여 치료 기간 동안 간 종양의 위치 변이 및 불확실성을 평가했다.

## 대상 및 방법

### 1. 환자 선택 및 호흡 교육

본 연구는 2008년 9월부터 2008년 12월까지 본원에서 방사선치료를 받은 20명의 간암 환자를 대상으로 했다. 환자당 치료 횟수의 중앙값은 15회(범위, 10~22회)였으며 총 조사선량 중앙값은 45 Gy (범위, 33~54 Gy)였다. 방사선치료 시 규칙적인 호흡 패턴을 유지하는 것은 호흡연동 방사선치료 시 정확한 치료 호흡주기 위상 예측 및 안정적인 빔 조사에 도움을 준다.<sup>21,22)</sup> 방사선치료 중 규칙적인 호흡 패턴을 유도하기 위해 본 연구자들은 호흡 교육 시스템을 개발한 바 있다.<sup>23)</sup> 본 연구 대상 환자에게 이 시스템을 적용하여 치료 계획용 CT 영상을 얻기 2~3일 전에 약 1~2회 호흡 교육을 시행하고 4DCT 촬영하였고 실제치료 중에도 학습된 호흡을 유지할 수 있도록 요청했다. 그러나 4DCT촬영과 실제 치료 중 직접적인 호흡 유도 및 자가 호흡 피드백 장치는 사용하지 않았다.

### 2. 4DCT 촬영 및 방사선치료계획

4DCT 촬영 시 환자는 바로 누운 자세(supine)를 취했으며 고정을 위해 팔 지지대가 부착된 extended wing board (MTWB08T, Medtec, Orange city, IA, USA) 고정 장치와 발 고정 용구를 사용했고 별도의 흉부압박(chest compression)이나 호흡 멈춤(breath-hold)은 적용하지 않았다. 호흡 신호와 연동하기 위해 외부 표지자를 이용하는 RPM (Real-time Position Management, Varian, Palo Alto, CA, USA) 시스템과 16 채널 전산화단층촬영모의치료기(Highspeed 16, GE, Waukesha, WI, USA)를 사용했으며 호흡주기별 영상 분류는 위상(phase) 모드를 사용했다.

방사선치료계획을 위해 정상 호흡 상태에서 일반적인 촬영 방식으로 얻은 자유호흡 영상과 4DCT영상으로 구성된 두 쌍의 영상을 얻었다. 선량계산을 위한 기본 영상으로는 자유호흡 영상을 사용했으며 4DCT영상은 장기의 움직임 파악과 ITV 설정에만 이용했다. 4DCT 영상은 DICOM 전송 규약에 따라 영상처리용 컴퓨터(AW workstation, GE)로 전송한 후 10개의 호흡주기 위상으로 분리하여 이를 치료계획용 컴퓨터 시스템(Pinnacle3, Philips Medical System, Milpitas, CA, USA)으로 전송했다. 전송된 11쌍의 CT 영상은 치료계획용 컴퓨터 시스템에 내장된 영상 융합(image fusion) 프로그램을 이용하여 영상 등록(image registration)을 수행했다. 10개의 위상에서 얻어진 각각의 4DCT영상에서 CTV를 그렸으며 이를 중첩하여 ITV

주상규 외 9인: 호흡연동 KV 영상을 이용한 간 종양의 움직임 분석  
를 구성하고 여기에 기계적인 오차와 준비 불확실성을 포함하는 여유를 추가하여 PTV를 설정 했다.

3차원입체조형치료계획에는 평균 3.5개의 조사문이 사용되었으며 PTV를 충분히 포함하는 95% 등선량곡선에 치료선량을 처방했다.

### 3. 기준 디지털재구성영상 생성 및 4DCT 영상에서 표지자 움직임 진폭 측정

총 20명의 환자 중 16명은 ITV에 인접한 간동맥화학색전술 후 집적된 리피오돌을 표지자로 설정했고 나머지 4명은 횡격막을 표지자로 지정했다. 4DCT 영상에 나타난 0% (흡기, inhalation)와 50% (호기, exhalation) 호흡주기 위상에서 리피오돌이나 횡격막을 그린 후 이들 표지자를 포함하는 정면 및 측면 방향 기준 디지털재구성영상(digital reconstructed radiograph, DRR)을 생성했다. DRR기준 영상은 치료 시 얻을 호흡연동 직각 준비 영상과 실시간 비교를 위해 기록검증장치(Record and Verify System, Aria, Varian)로 전송했다.

4DCT 영상에 나타난 표지자의 움직임 진폭 측정을 위해 0%와 50% 호흡주기 위상에서 그려진 표지자의 X (transaxial), Y (craniocaudal), Z (anteroposterior)축에서의 위치를 측정했다. 위치 측정을 위한 기준으로 표지자의 윤곽을 이용했으며, 리피오돌은 하단, 횡격막은 상단 경계를 기준으로 수동으로 측정했다. 움직임 진폭은 두 호흡 위상에서 측정된 X, Y, Z축에서의 위치 차이(=50%~0%)를 계산하여 얻었다. 표지자의 위치 측정 시 측정시간 변동과 관찰자의 주관적인 판단에서 비롯되는 오류를 방지하기 위해 제1 관찰자가 위치 오차를 측정하고 이 결과를 제2 관찰자가 재확인하는 과정을 거쳤다.

### 4. 직각 KV 준비 영상 획득과 기하학적 불확실성 측정

선형가속기(Clinac iX, Varian)에 장착된 RPM과 on board imaging (OBI) 장치를 이용하여 매 치료 시 0%와 50% 호흡주기 위상에서 직각 KV 준비 영상을 얻고 이를 치료계획에서 얻은 동일 위상에서의 DRR기준 영상과 비교하여 표지자의 분할간, 분할중 및 움직임 진폭을 측정했다.

분할간변이를 측정하기 위해 치료 전 환자 체표에 표시된 레이저 표식을 기준으로 환자를 준비했다. RPM 신호와 연동하여 50% 호흡주기 위상에서 OBI장치를 이용하여 자동으로 직각 KV 준비 영상을 획득하고 이를 50% 호흡주기 위상에서 생성된 기준 DRR 영상과 빔 중심을 기준으로 중첩했다. 치료기에 내장된 2차원 영상 분석 프로그램(2D-2D matching)을 이용하여 수동으로 두 영상에 나타난 표지

자의 X, Y, Z축에서의 위치 오차(=4DCT@50% phase-gated OBI@50% phase)를 측정하여 평가했다.

PTV 설정 시 사용하는 4DCT영상의 유용성 즉 4DCT 영상을 바탕으로 설정한 종양 움직임의 진폭이 매 회 치료 시 재현되는지 여부를 평가하기 위해 4DCT에서 나타난 표지자의 움직임 진폭과 실제 치료 시 호흡연동 OBI 영상으로 측정된 움직임 진폭을 비교했다. 앞에서 측정된 분할간 변이에 따라 환자 테이블을 이동 시켜 준비 오차를 보정한 후 RPM과 OBI의 자동 영상 획득 모드를 이용하여 0%와 50% 호흡주기 위상에서 각각 KV 준비 영상을 획득했다. 획득한 두 영상에 나타난 표지자의 움직임 진폭(50%~0%)을 X, Y, Z축에서 각각 측정하고 앞에서 측정한 4DCT에서의 움직임 진폭 값과 차이(=4DCT@50% phase-4DCT@10% phase)-[gated OBI@50% phase-gated OBI@10% phase]를 구하여 변동 정도를 평가했다.

종양 위치의 분할중변이를 측정하기 위해 치료 종료 직후 50% 호흡주기 위상에서 동일한 각각 KV 영상을 획득했다. 치료 직전 획득한 50% 호흡주기 위상에서 얻은 각각 KV 영상과 치료 직후 동일 위상에서 얻은 영상을 치료기에 장착된 2차원 영상 분석 프로그램에 등록하여 수동으로 X, Y, Z축에서 표지자의 위치 변동(=gated OBI@50% phase, before Tx.-gated OBI@50% phase, after Tx.)을 측정했다.

5. 통계분석

내부 장기의 위치 변이 및 불확실성의 정량적 분석을 위해 통계분석 프로그램(PASW Statistics ver. 17, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)의 기술 통계 방법을 이용하여 측정값의 중앙값, 범위, 10%, 25%, 75%, 90% 백분위수(percentile)를

조사했으며 환자 당 변량을 상자도표(box plot)로 그렸다. 4DCT와 호흡연동 각각 KV준비 영상의 동일 축 상에서 얻은 위치 변이 및 움직임 진폭 차이를 평가하기 위해 대응표본 T 검정(paired t-test)을 수행했다. 또한 측정치의 축간 변화를 평가하기 위해 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 통해 X, Y, Z축에서의 평균차이 검정을 수행했다.

결 과

1. 분할간변이

호흡연동 KV 영상은 매 치료 당일 치료 전후에 환자당

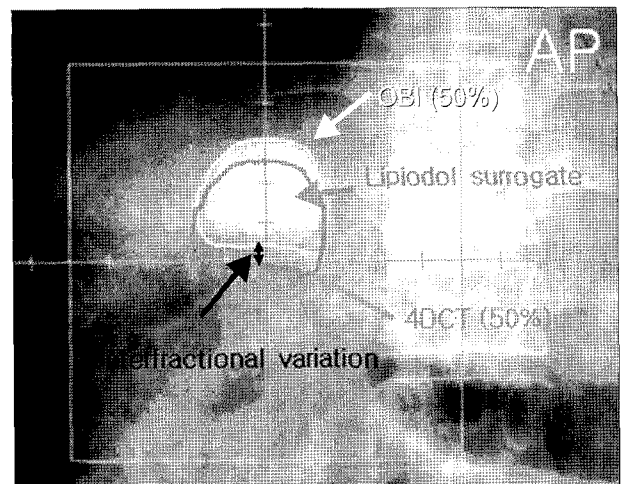


Fig. 1. Figure shows an example of interfractional surrogate position variation (black arrow) between digital reconstructed radiograph (DRR) from 4-dimensional computed tomography (4DCT; white) and gated orthogonal setup kilovolt (KV) image from on board imaging (OBI; gray) at 50% respiratory phase. Small interfractional variation was observed in this patient.

Table 1. Results of Statistical Analysis

Variables	Inter-fraction (cm)			Tidal amplitude diff. (cm) (4DCT-gated OBI)			Intra-fraction		
	X*	Y†	Z‡	X	Y	Z	X	Y	Z
0% percentile	-0.50	-2.40	-1.10	-0.83	-2.58	-1.37	-0.30	-1.14	-0.30
10% percentile	-0.10	-0.50	-0.30	-0.22	-1.18	-0.45	-0.10	-0.30	-0.10
25% percentile	0.00	-0.10	-0.10	-0.14	-0.66	-0.15	-0.03	-0.15	0.00
Median	0.00	0.00	0.00	-0.05	-0.15	-0.02	0.00	-0.03	0.05
75% percentile	0.10	0.10	0.00	0.02	0.15	0.12	0.10	0.10	0.10
90% percentile	0.40	0.30	0.10	0.10	0.45	0.30	0.20	0.20	0.20
100% percentile	0.90	1.60	0.50	0.60	1.18	0.59	0.40	0.50	0.50

Results of statistical analysis of inter (=4-dimentional computed radiograph [DCT]@50% phase-gated on board imaging [OBI]@50% phase)-, intra-fractional variation (=gated OBI@50% phase, before Tx.-gated OBI@50% phase, after Tx.), and tidal amplitude difference (=4DCT@50% phase-4DCT@10% phase)-(gated OBI@50% phase-gated OBI@10% phase) for twenty liver cancer patients.

\*transaxial, †craniocauda, ‡anteroposterior.

총 8장씩, 20명의 환자를 대상으로 총 2,288장의 영상을 얻었다. 이는 총 310회 치료에 예정된 2,480장의 92.3%에 해당되며 장비 사정, 환자 측 문제, 기술적 오류 등으로 영상 획득이 불가능한 경우가 제외됐다. 4DCT로부터 얻은 ITV 체적의 중앙값은 108 cm<sup>3</sup> (범위, 43~1,139 cm<sup>3</sup>)였으며 종양의 위치는 Couinaud의 분류법에 따르면 그룹 1이 35%, 그룹 2가 20%, 그룹 3이 25%, 그룹 4가 20%를 차지했다.<sup>24</sup> 리피오돌 및 횡격막은 호흡연동 직각 KV 영상과 DRR 기준 영상 모두에서 관찰되어 기하학적 변동 분석에 용이했다(Fig. 1).

분할간변이 측정 결과 중앙값이 X, Y, Z축에서 각각 0.00 cm (범위, -0.50~0.90 cm), 0.00 cm (범위, -2.40~1.60 cm), 0.00 cm (범위, -1.10~0.50 cm)였다(Table 1). 25%와 75% 백분위수는 세 축 모두 0.1 cm 이하였으며 10%와 90% 백분위수는 0.5 cm 이내였다. 세 축 중 Y축에서 오차가 상대적으로 높게 나타났다( $p < 0.01$ ). Fig. 2는 20명 환자 각각의 분할간변이의 분포를 나타내고 있다. 오차가 0 cm

인 경우에는 분할간오차가 없음을 의미하며 그래프의 Y축에 나타난 측정값의 부호는 분할간변이가 발생한 방향을 나타내고 있다. 측정된 결과에서 환자 간 큰 차이가 관찰되었으며 동일한 환자에서도 측정 일간 변동이 크게 나타났다. 치료 기간 동안 측정된 분할간변이의 중앙값이 ±0.5 cm를 초과하는 환자가 4명 관찰 되었다(1, 4, 5, 12번 환자). 이들 중 3명(4, 5, 12번 환자)은 Y축에서의 오차였으며 1명(1번 환자)은 X, Z축에서 0.5 cm 이상의 변이가 관찰 되었다.

## 2. 움직임 진폭 측정

0%와 50% 호흡주기 위상 4DCT 영상에서 측정된 표지자의 움직임 진폭 중앙값은 X, Y, Z축에서 각각 0.10 cm (범위, 0.01~0.65 cm), 0.98 cm (범위, 0.42~2.07 cm), 0.27 cm (범위, 0.27~0.89 cm)였다. 실제 치료 시 동일 위상에서 얻은 호흡연동 직각 KV 영상으로 측정된 움직임 진폭의 중앙값은 X, Y, Z축에서 각각 0.15 cm (범위, 0.00~1.02

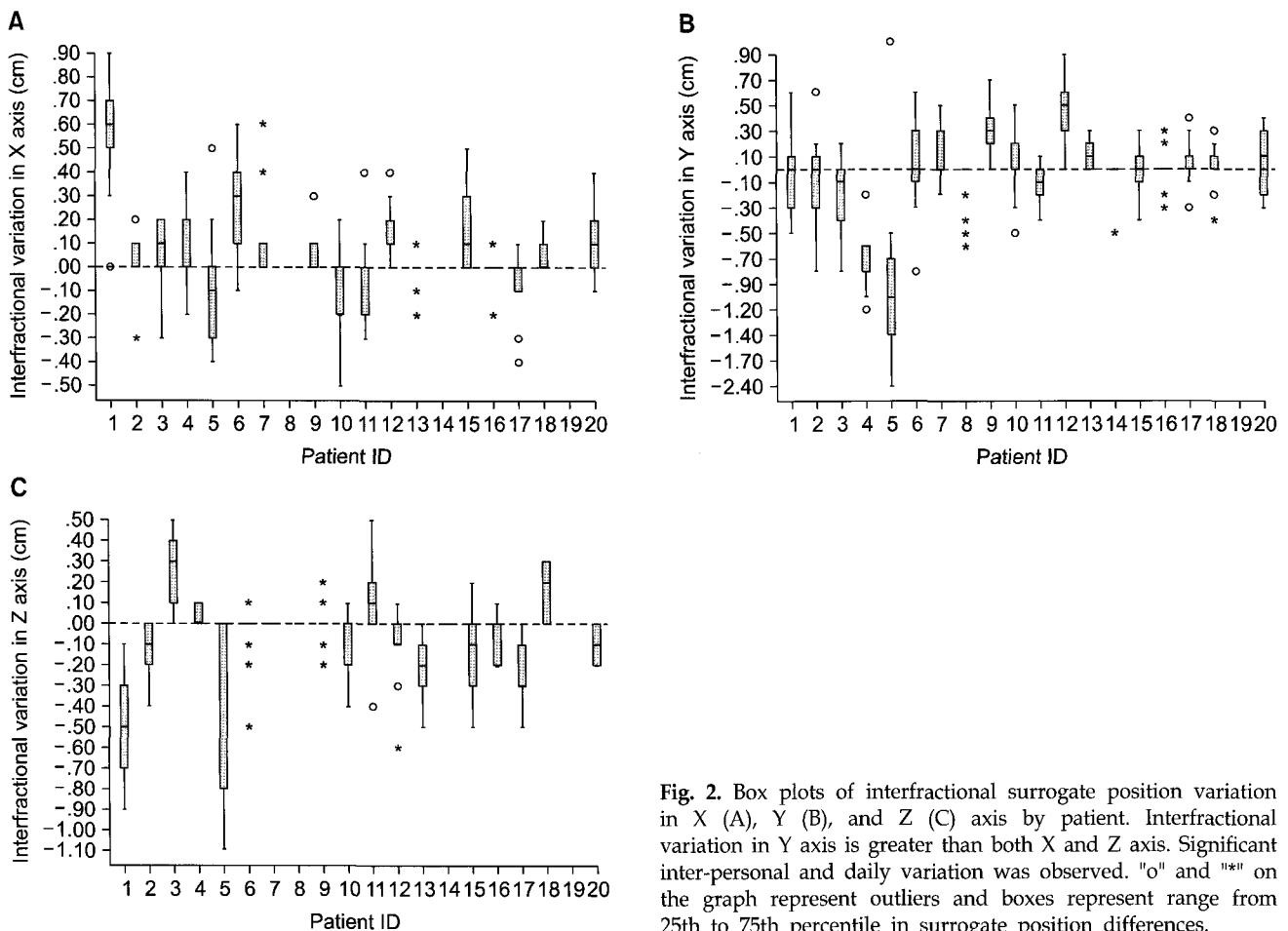


Fig. 2. Box plots of interfractional surrogate position variation in X (A), Y (B), and Z (C) axis by patient. Interfractional variation in Y axis is greater than both X and Z axis. Significant inter-personal and daily variation was observed. "o" and "\*" on the graph represent outliers and boxes represent range from 25th to 75th percentile in surrogate position differences.

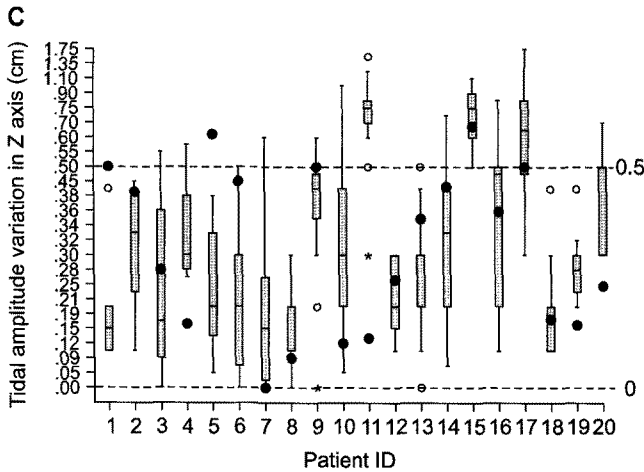
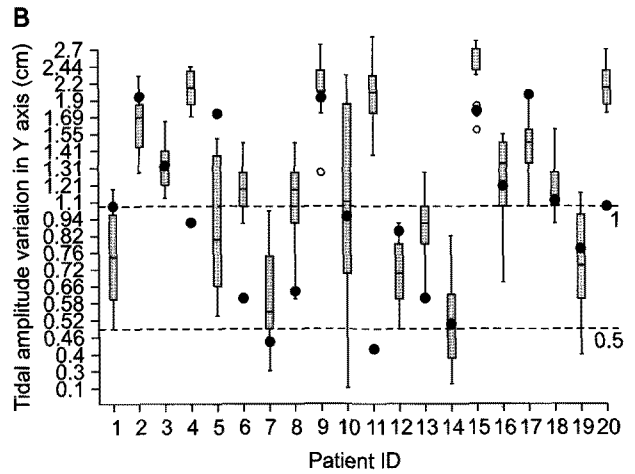
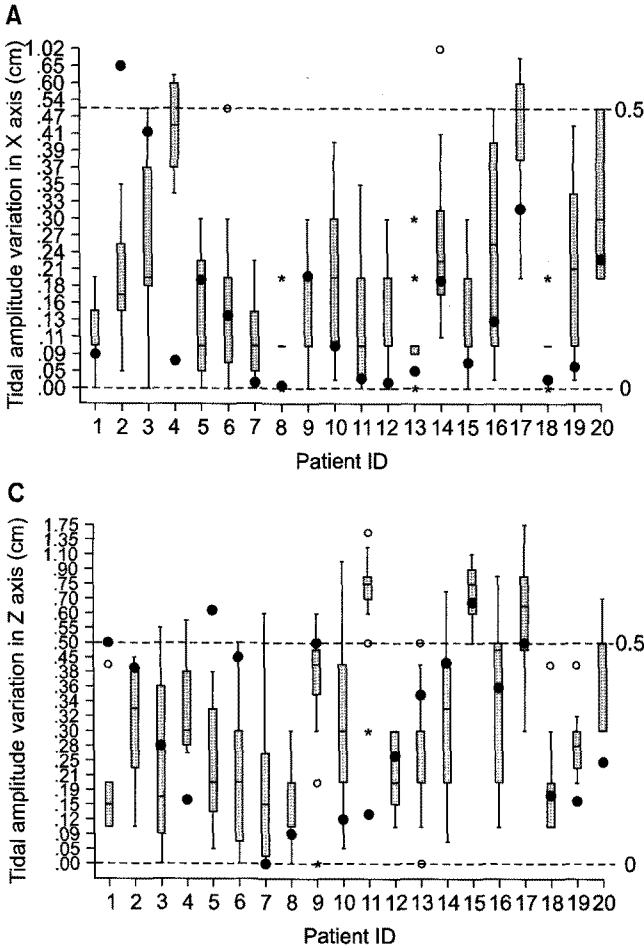


Fig. 3. Box plots of tidal amplitude variation of the surrogate in X (A), Y (B), and Z (C) axis in gated setup kilovolt (KV) image by patient. Black dot represent tidal amplitude in 4-dimensional computed tomography (4DCT) image. Significant difference between 4DCT and gated KV image was observed in some patients. "o" and "\*" on the graph represent outliers and boxes represent range from 25th to 75th percentile of the tidal amplitude.

cm), 1.20 cm (범위, 0.10~3.00 cm), 0.30 cm (범위, 0.00~1.75 cm)였다. 전체 환자를 대상으로 각 환자의 4DCT와 호흡연동 직각 KV 영상간에 얻은 표지자의 움직임 진폭 차이(4DCT-직각 KV영상)를 구한 결과, 중앙값은 X, Y, Z축에서 각각 -0.05 cm (범위, -0.83~0.60 cm), -0.15 cm (범위, -2.58~1.18 cm), -0.02 cm (범위, -1.37~0.59 cm)였다(Table 1). X, Z축에서의 10%와 90% 백분위 수는 모두 0.5 cm 이하였으나 Y축에서 10% 백분위수가 -1.18 cm로 크게 나타났다.

Fig. 3은 두 영상에서 얻은 움직임 진폭을 보여주고 있다. 각 환자의 4DCT (붉은색 점)와 치료 시 호흡연동 직각 KV 영상으로 얻은 움직임 진폭(박스상자)의 중앙값 간에는 X, Y, Z축 모두에서 통계적으로 유의한 차이는 없었으나( $p > 0.1$ ), Y축 방향 오차가 다른 축에 비해 높게 나타났다( $p < 0.01$ ). 두 영상 간 1 cm 이상의 차이를 보이는 환자가 Y축 방향에서 3명(4, 11, 20 번째 환자) 관찰되었으며, 0.5 이상 1 cm 미만의 차이를 보이는 환자는 Y축에서 4명(5, 6,

15, 17번째 환자) Z축에서 1명(11번째 환자) 관찰되었다. 환자 간 변동 및 동일 환자 내에서 일간 변동이 크게 관찰되었다.

### 3. 분할중변이

전체 환자의 분할중변이의 중앙값은 X, Y, Z축 각각에서 0.00 cm (범위, 0.30~0.40 cm), 0.00 cm (범위, -1.14~0.50 cm), 0.05 cm (범위, -0.30~0.50 cm)로 측정됐다(Table 1). 10% 및 90% 백분위수가 모두 0.30 cm 이내였으며 Y축 오차가 가장 크게 나타났다( $p < 0.01$ ). 환자 간 및 일간 변동 차이가 크게 관찰되었으며(Fig. 4) 일부 환자에서는 1 cm를 초과하는 오차가 관찰되었다(Fig. 5, 10번째 환자). 10% 및 90% 백분위수로 볼 때 분할중변이가 분할간변이에 비해 측정값이 적게 나타났다.

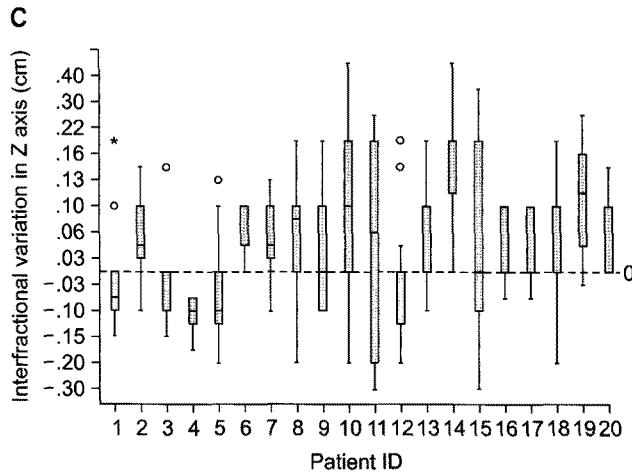
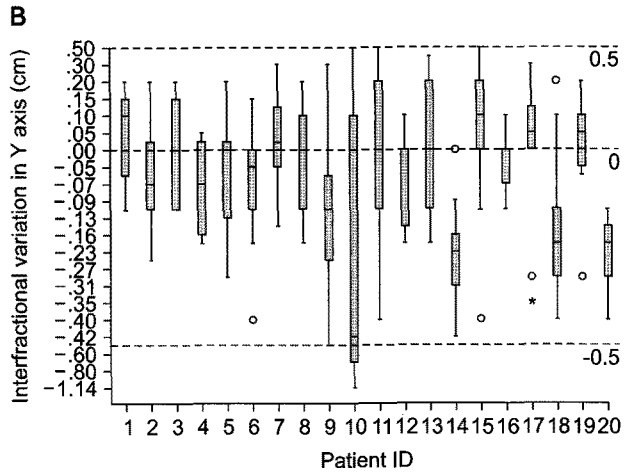
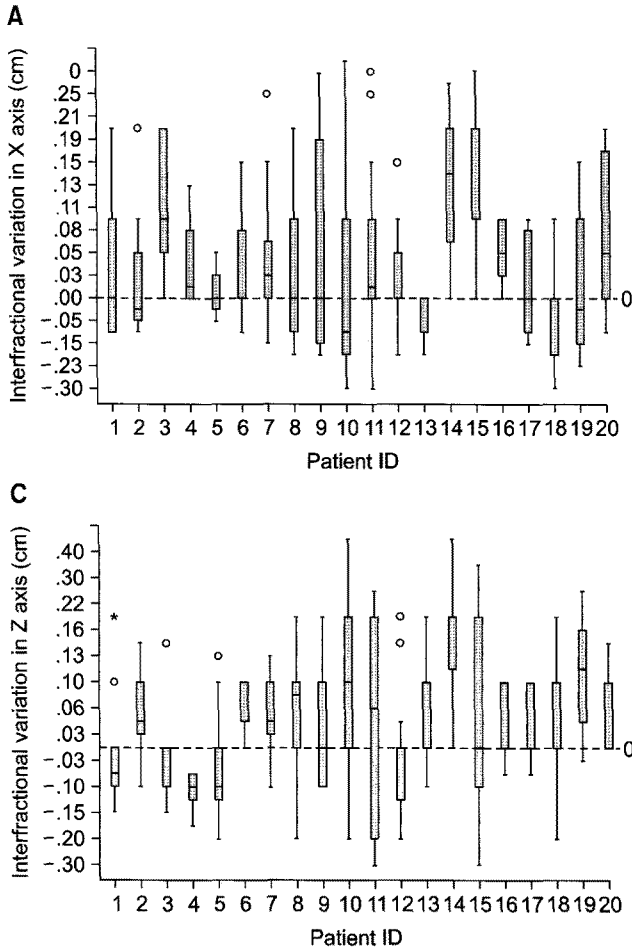


Fig. 4. Box plots of intrafractional surrogate position variation in X (A), Y (B), and Z (C) axis by patient. Intrafractional variation in Y axis is greater than both X and Z axis. Significant inter-personal and daily variation was observed. "o" and "\*" on the graph represent outliers and boxes represent range from 25th to 75th percentile in surrogate position differences.

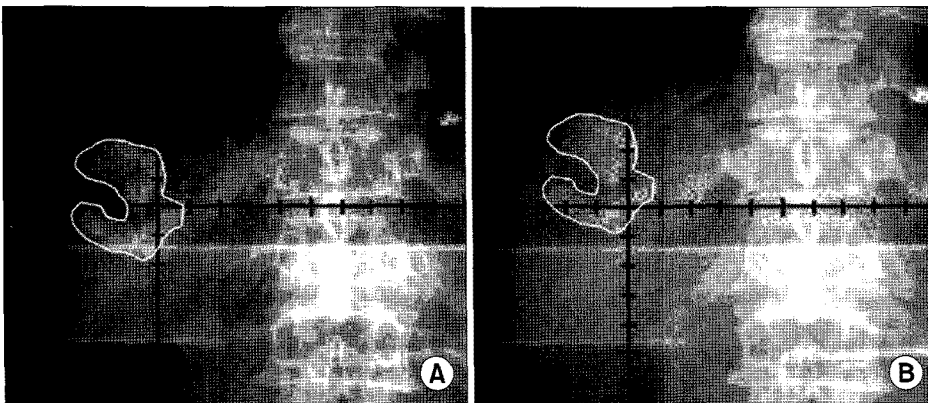


Fig. 5. Intrafractional surrogate position variation was detected in 50% phase gated kilovolt setup images taken before (A) and after (B) treatment in 10th patient.

### 고안 및 결론

본 연구에 포함된 20명의 환자 중 16명은 표지자로 리피오돌이 사용되었으며 4명은 KV 영상에서 명확히 구분되는 리피오돌이 없어 횡격막을 사용했다. 리피오돌은 금속

표지자에 비해 별도의 시술이 요구되지 않아 적용이 간단한 반면 치료 중 집적된 리피오돌의 변화로 인한 잠재적인 오류 발생 가능성을 가지고 있다. 본 연구에서는 대상환자의 총 치료 횟수의 중앙값이 15회로 짧아 치료기간 중 리피오돌의 변화로 인해 표지자 확인이 불가능한 경우는 관찰되지 않았다. 금속 표지자의 경우 형태가 명확하고 크기

가 작아 위치 오차 평가 시 정밀도가 높은 반면 리피오들의 경우 경계가 명확하지 않아 위치 오차 평가 시 관찰자의 주관적인 영향을 배제할 수 없다. 이러한 문제는 내부 표지자를 이용하여 위치 오차를 평가하는 대부분의 연구에서 감안해야 하는 연구의 제한 점으로 생각된다.

DRR영상과 호흡 연동 KV영상간 표지자의 위치 변동을 측정하기 위해 두 영상을 빔 중심을 기준으로 중첩한 후 영상분석 프로그램을 이용하여 수동으로 표지자의 위치 오차를 측정했다. 이러한 방법은 관찰자가 리피오들의 윤곽을 확인하고 이를 기반으로 위치 오차를 평가하므로 급속 표지자와 같이 확인이 용이한 표지자를 기준으로 자동으로 오차를 찾는 방법에 비해 관찰자의 주관적인 영향을 배제하기 어렵다. 따라서 오차 판단 시 이에 대한 고려가 필요하다.

Case 등<sup>12)</sup>은 CBCT를 이용해 간 위치의 분할간변이를 조사한 결과 두미 방향에서 절대값 평균이 0.35 cm이고 90% 백분위수는 0.73 cm라고 보고했다. 본 연구 결과에서는 두미 방향에서 중앙값이 0.00 cm였으며 10%와 90% 백분위수 값 간격이 0.8 cm로 나타나 영상획득 방법은 서로 다르지만 유사한 결과를 보였다. 두미 방향에서의 움직임 진폭의 차이는 평균 0.8 cm (범위, 0.1~1.88 cm)로 측정되어 본 연구 결과인 중앙값 -0.15 cm (범위, -2.58~1.18 cm)와는 차이를 보였다. 두미 방향에서의 분할중변이에서도 CBCT로 측정한 Case 등<sup>12)</sup>이 보고한 중앙값이 0.16 cm (90% 범위, 0.36 cm)에 비하여 중앙값 -0.15 cm (0%와 90% 백분위수값 간격, 0.5 cm)보다 약간 작게 관찰되었다.

분할간, 분할중변이와 움직임 진폭의 10%와 90% 백분위수가 평균이나 중앙값에 비해 큰 폭으로 커지고 최대 및 최소값은 이보다 더 커지는 경향을 보인다. 이러한 현상은 측정된 변이의 분포가 양 방향으로 넓게 퍼져있음을 의미한다. 각각 개별 환자 환자에서 총 치료기간 측정된 변이도 유사한 양상을 보인다. 총 치료기간 동안 측정된 변이의 분포가 광범위하게 퍼져있다는 점은 간헐적으로 환자 준비 오차를 교정하는 경우 일부 횡수의 치료에서는 큰 오차가 생길 수 있음을 의미한다. 따라서 이러한 오차를 줄이기 위해서는 주간이나 월간 단위의 검증 보다는 매 치료 시 확인하고 교정하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 종양의 위치 및 불확실성을 평가하기 위해 환자당 매 치료 시 8장의 호흡연동 KV 영상을 획득했으며 이러한 과정은 단순 분석을 포함하여 약 25~30분의 추가 시간이 필요했다. 부가적인 업무량과 시간적 효율, 그리고 환자가 받는 촬영으로 인한 피폭을 고려하면 통상분할(conventional fractionation) 방사선치료에서는 매 치료 시

이들 모두를 확인하고 보정하기는 어렵다. 매 치료 시 기하학적 변동을 관찰하고 보정하는 시스템을 도입하기 위해서는 stereotactic body radiotherapy (SBRT)의 예에서와 같이 환자 준비 기구를 보강한 후 분할 횡수를 줄이고 1회 조사선량을 높이는 것도 좋은 방법으로 생각된다.

분할간, 분할중변이 및 움직임 진폭의 변동은 각각의 환자마다 서로 다른 분포를 보인다. 이는 개인적 신체 조건 및 호흡 상태에 따라 변이의 정도 및 방향이 달라지기 때문으로 생각된다. Y축에서 측정된 분할간변이(Fig. 2B)를 보면 13번째 환자의 경우 상자 도표의 변동 폭이 작고 중심이 0 cm 근처에 위치하고 있는 이상적인 형태를 보인다. 이는 치료 기간 동안 일률적으로 분할간변이의 변동이 거의 없음을 보여준다. 하지만 4, 5번 환자의 경우 중앙값이 일률적으로 0 cm으로부터 떨어져 관찰되었다. 첫 치료 시 발견된 분할 간 오차를 근거로 환자 체표에 그려진 준비 표식을 수정하지 않았기 때문에 전체 치료기간 동일 항상 동일한 오차가 발생했음을 보여준다. 따라서 이 경우 시스템 오차가 가장 큰 영향을 미친 것으로 판단되며 치료 중간에 다시 모의치료를 수행하여 오차를 교정하는 것이 정확도를 높이는 데 효과적인 것으로 생각된다.

ITV 설정 범위는 종양의 움직임 진폭과 밀접한 관계를 가지며 이를 정확히 예측하기 위해 4DCT의 사용이 보편화되고 있다. 4DCT를 이용한 ITV 설정 정확도를 높이기 위해서는 4DCT에서 얻은 종양의 움직임 진폭이 실제 치료 시에도 동일하게 재현되어야 한다. 그러나 분할간 및 분할중변이에 대한 연구에 비해 종양의 움직임 진폭의 재현성에 대한 연구 보고는 많지 않다. 본 연구 결과, 4DCT와 호흡연동 직각 KV 영상을 이용해 측정한 움직임 진폭 사이에는 다양한 유형의 오차가 관찰되었다(Fig. 3).

Y축에서 측정한 움직임 진폭 그래프를 보면, 3번 환자는 4DCT 결과(붉은 점)와 박스도표의 중앙값이 정확히 일치하며 박스도표의 폭이 작아 4DCT에서 측정한 움직임 진폭이 전체 치료기간 동안 잘 재현되고 있음을 보인다. 이런 환자의 경우 ITV에 추가해야 하는 측정 불확실성으로 인한 여유분을 줄일 수 있어 PTV가 상대적으로 줄어들 수 있다. 하지만 10번 환자와 같은 경우 중심은 잘 일치하지만 박스도표의 변동이 커서 매 치료 시 마다 움직임 진폭이 큰 폭으로 변동했다. 이 경우 ITV 설정 시 4DCT로부터 얻은 움직임 진폭 보다 더 큰 여유가 필요했다는 것을 알 수 있고, 미리 예측하여 안전한 치료가 어렵다고 판단되는 경우 다른 치료 방법을 고려해야 할 경우인 것으로 생각된다. 대표적으로 차이가 컸던 11번째 환자의 경우 4DCT에서 측정된 Y축에서의 움직임 변이는 0.4 cm였지만 직각



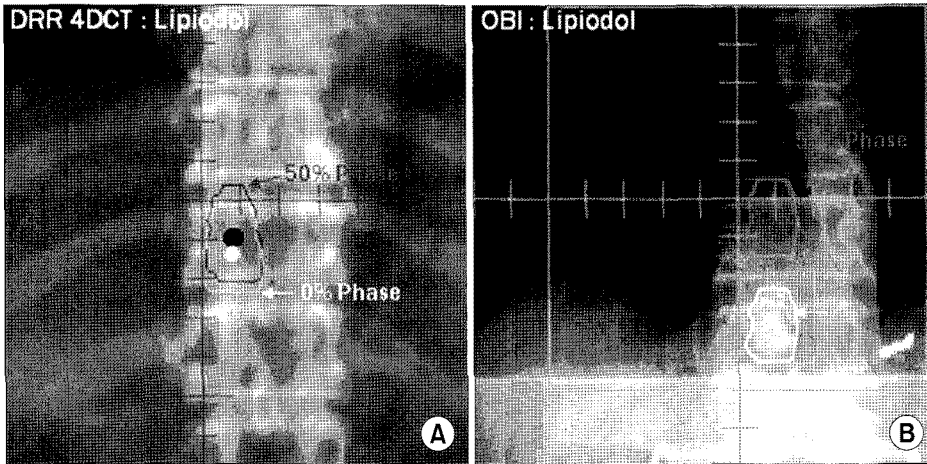


Fig. 6. Pictures show tidal amplitude difference of the 11th patient between digital reconstructed radiograph (DRR; A) and gated kilovolt (KV) setup image (B). Significant position difference was detected in 0% phase. 4DCT: 4-dimensional computed tomography, OBI: on board imaging.

KV 영상에서 측정된 값은 3 cm로 그 차이가 무려 2.6 cm에 이르렀다(Fig. 6). 이런 차이는 4, 6, 20번째 환자에서도 동일하게 관찰되었으며 결과적으로 4DCT에서 얻은 움직임 진폭이 실제 치료 시 보다 현저히 작아 방사선 조사영역이 종양을 충분히 포함하지 못했을 가능성이 높다. 반대로 5번의 경우 4DCT에서 측정된 진폭이 더 커서 불필요한 방사선 조사 용적이 증가 했을 가능성이 있다. 이상과 같은 오차를 줄이기 위해서는 매 치료 전 호흡연동 직각 KV 영상을 이용하여 종양의 움직임 진폭의 재현성을 확인하고 오차 발생시 4DCT를 다시 시행하여 치료계획을 변경하는 방법이 도움이 될 것으로 생각된다.

움직임 진폭의 차이가 발생하는 원인으로는 4DCT와 실제 치료 시 환자의 호흡이 동일하지 않을 가능성을 들 수 있다. Fig. 6에 나타난 표지자의 움직임 진폭의 측정 결과를 보면 50% 호흡주기 위상에서의 표지자 위치는 4DCT와 KV영상 모두에서 비슷하지만 0% 호흡주기 위상에서 얻은 표지자의 위치는 현저히 차이가 난다. 이러한 현상은 움직임 진폭에 차이를 보이는 대부분의 환자에서 동일하게 관찰되었다. 따라서 50%에 비해 0% 호흡주기 위상이 안정적이지 못하며 움직임 진폭 차이를 일으키는 주된 원인인 것으로 판단된다. 이로부터 유추하면 특정 호흡주기 위상에서 방사선치료를 수행하는 호흡연동(respiration gating) 방사선치료나 장기의 분할간변이를 평가할 경우 0%보다는 50% 호흡주기 위상을 이용하는 것이 더욱 안정적일 것으로 생각된다.

4DCT는 치료 절차상 전체 치료 일정 중 가장 먼저 시행되는 기술이다. 환자의 긴장도는 높고 치료 전반에 대한 이해도가 낮은 상황에서 4DCT가 시행된다면 정확한 움직임 진폭을 측정하기 어려울 것으로 생각된다. 치료계획 시작 전 충분한 긴장 완화와 호흡 교육은 ITV 측정 오차를

줄이는데 도움이 될 것으로 생각된다. 본 연구에 참여한 환자는 4DCT 직전에 1~2회 호흡 교육을 시행했으며 실제 시술에서는 직접적인 호흡 유도 및 자가 호흡 피드백 장치를 사용하지 않았다. 본원에서는 ITV 측정에 관한 4DCT 촬영 시와 실제 치료 시 사이의 시스템 오차를 줄이기 위해 최근 호흡 교육을 4DCT 수행 1주 전부터 시행하고 환자가 집에서 호흡 연습을 할 수 있는 시스템을 구축했으며 실제 시술 중에는 안정적인 호흡을 유도하는 호흡 유도 및 자가 호흡 피드백 시스템을 개발하여 사용하고 있다.

호흡연동 직각 KV 준비 영상은 움직임에 의한 영상 왜곡이 없어 호흡에 의한 표적 움직임 확인이 용이했다. 일부 환자에서 4DCT와 호흡연동 직각 KV 준비 영상으로 얻은 표지자의 치료간, 치료중, 움직임 진폭 변이에서 큰 차이가 관찰되었다. 정확한 치료를 위해 분할간 및 분할중변이와 움직임 진폭의 변동 가능성을 고려한 ITV 설정이 필요하며 본 연구의 결과는 이와 관련된 제반 사항 판단에 중요한 참고 사항 및 지표가 될 것으로 생각된다. 간암 치료에서와 같이 호흡을 고려한 사차원방사선치료를 정확히 수행하기 위해서는 치료 기간 동안 발생하는 기하학적 변동을 자주 확인 하고 수정 할 수 있는 업무 절차 수립과 이를 치료에 반영할 수 있는 실시간 적응형 시스템 구축이 필요하다.

## 참 고 문 헌

1. de Boer HC, van Sornsens de Koste JR, Creutzberg CL, Visser AG, Levendag PC, Heijmen BJ. Electronic portal image assisted reduction of systematic set-up errors in head and neck irradiation. *Radiother Oncol* 2001;61:299-308
2. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current

- clinical practice. *Radiother Oncol* 2001;58:105-120
3. Shirato H, Shimizu S, Kunieda T, et al. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1187-1195
  4. Malone S, Crook JM, Kendal WS, Szanto J. Respiratory-induced prostate motion: quantification and characterization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:105-109
  5. Balter JM, Dawson LA, Kazanjian S, et al. Determination of ventilatory liver movement via radiographic evaluation of diaphragm position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:267-270
  6. Kirilova A, Lockwood G, Choi P, et al. Three-dimensional motion of liver tumors using cine-magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1189-1195
  7. Shimizu S, Shirato H, Xo B, et al. Three-dimensional movement of a liver tumor detected by high-speed magnetic resonance imaging. *Radiother Oncol* 1999;50:367-370
  8. Brandner ED, Wu A, Chen H, et al. Abdominal organ motion measured using 4D CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:554-560
  9. Guckenberger M, Sweeney RA, Wilbert J, et al. Image-guided radiotherapy for liver cancer using respiratory-correlated computed tomography and cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:297-304
  10. Li T, Xing L, Munro P, et al. Four-dimensional cone-beam computed tomography using an on-board imager. *Med Phys* 2006;33:3825-3833
  11. Li T, Xing L. Optimizing 4D cone-beam CT acquisition protocol for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1211-1219
  12. Case RB, Sonke JJ, Moseley DJ, Kim J, Brock KK, Dawson LA. Inter- and intrafraction variability in liver position in non-breath-hold stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:302-308
  13. Yeung AR, Li JG, Shi W, et al. Tumor localization using cone-beam CT reduces setup margins in conventionally fractionated radiotherapy for lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1100-1107
  14. Cheung J, Aubry JF, Yom SS, Gottschalk AR, Celi JC, Pouliot J. Dose recalculation and the Dose-Guided Radiation Therapy (DGRT) process using megavoltage cone-beam CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:583-592
  15. Islam MK, Purdie TG, Norrlinger BD, et al. Patient dose from kilovoltage cone beam computed tomography imaging in radiation therapy. *Med Phys* 2006;33:1573-1582
  16. Shin JS, Han Y, Ju SG, Shin E, Hong CS, Ahn YC. Analysis of the imaging dose for IGRT/gated treatments. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2009;27:42-48
  17. Ding GX, Coffey CW. Radiation dose from kilovoltage cone beam computed tomography in an image-guided radiotherapy procedure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:610-617
  18. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, Inc., 1999.
  19. Xi M, Liu MZ, Deng XW, et al. Defining internal target volume (ITV) for hepatocellular carcinoma using four-dimensional CT. *Radiother Oncol* 2007;84:272-278
  20. Hof H, Rhein B, Haering P, Kopp-Schneider A, Debus J, Herfarth K. 4D-CT-based target volume definition in stereotactic radiotherapy of lung tumours: comparison with a conventional technique using individual margins. *Radiother Oncol* 2009;93:419-423
  21. Haasbeek CJ, Spoelstra FO, Lagerwaard FJ, et al. Impact of audio-coaching on the position of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1118-1123
  22. 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
  23. Shin E, Park HC, Han Y, Ju SG, Shin JS, Ahn YC. Efficacy of a respiratory training system on the regularity of breathing. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2008;26:181-188
  24. Couinaud C. Definition of hepatic anatomical regions and their value during hepatectomy (author's transl). *Chirurgie* 1980; 106:103-108

---

**Abstract**

---

**Evaluation of the Positional Uncertainty of a Liver Tumor using 4-Dimensional Computed Tomography and Gated Orthogonal Kilovolt Setup Images**

Sang Gyu Ju, Ph.D., Chae Seon Hong, M.S., Hee Chul Park, M.D., Jong Ho Ahn, R.T.T., Eunhyuk Shin, M.S., Jung Suk Shin, M.S., Jin Sung Kim, Ph.D., Youngyih Han, Ph.D., Do Hoon Lim, M.D. and Doo Ho Choi, M.D.

Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** In order to evaluate the positional uncertainty of internal organs during radiation therapy for treatment of liver cancer, we measured differences in inter- and intra-fractional variation of the tumor position and tidal amplitude using 4-dimensional computed radiograph (DCT) images and gated orthogonal setup kilovolt (KV) images taken on every treatment using the on board imaging (OBI) and real time position management (RPM) system.

**Materials and Methods:** Twenty consecutive patients who underwent 3-dimensional (3D) conformal radiation therapy for treatment of liver cancer participated in this study. All patients received a 4DCT simulation with an RT16 scanner and an RPM system. Lipiodol, which was updated near the target volume after transarterial chemoembolization or diaphragm was chosen as a surrogate for the evaluation of the position difference of internal organs. Two reference orthogonal (anterior and lateral) digital reconstructed radiograph (DRR) images were generated using CT image sets of 0% and 50% into the respiratory phases. The maximum tidal amplitude of the surrogate was measured from 3D conformal treatment planning. After setting the patient up with laser markings on the skin, orthogonal gated setup images at 50% into the respiratory phase were acquired at each treatment session with OBI and registered on reference DRR images by setting each beam center. Online inter-fractional variation was determined with the surrogate. After adjusting the patient setup error, orthogonal setup images at 0% and 50% into the respiratory phases were obtained and tidal amplitude of the surrogate was measured. Measured tidal amplitude was compared with data from 4DCT. For evaluation of intra-fractional variation, an orthogonal gated setup image at 50% into the respiratory phase was promptly acquired after treatment and compared with the same image taken just before treatment. In addition, a statistical analysis for the quantitative evaluation was performed.

**Results:** Medians of inter-fractional variation for twenty patients were 0.00 cm (range, -0.50 to 0.90 cm), 0.00 cm (range, -2.40 to 1.60 cm), and 0.00 cm (range, -1.10 to 0.50 cm) in the X (transaxial), Y (superior-inferior), and Z (anterior-posterior) directions, respectively. Significant inter-fractional variations over 0.5 cm were observed in four patients. In addition, the median tidal amplitude differences between 4DCTs and the gated orthogonal setup images were -0.05 cm (range, -0.83 to 0.60 cm), -0.15 cm (range, -2.58 to 1.18 cm), and -0.02 cm (range, -1.37 to 0.59 cm) in the X, Y, and Z directions, respectively. Large differences of over 1 cm were detected in 3 patients in the Y direction, while differences of more than 0.5 but less than 1 cm were observed in 5 patients in Y and Z directions. Median intra-fractional variation was 0.00 cm (range, -0.30 to 0.40 cm), -0.03 cm (range, -1.14 to 0.50 cm), 0.05 cm (range, -0.30 to 0.50 cm) in the X, Y, and Z directions, respectively. Significant intra-fractional variation of over 1 cm was observed in 2 patients in Y direction.

**Conclusion:** Gated setup images provided a clear image quality for the detection of organ motion without a motion artifact. Significant intra- and inter-fractional variation and tidal amplitude differences between 4DCT and gated setup images were detected in some patients during the radiation treatment period, and therefore, should be considered when setting up the target margin. Monitoring of positional uncertainty and its adaptive feedback system can enhance the accuracy of treatments.

---

**Key Words:** Radiation therapy, Respiratory gating, Inter-fractional variation, Orthogonal image, Liver cancer