

유방암 환자의 수술 중 방사선치료 시 피부선량 측정을 통한 안전성 평가

정인호 · 김준원 · 박광우 · 하진숙 · 전미진 · 조윤진 · 김세준 · 김종대 · 신동봉

목적 : 유방암 환자를 대상으로 Intrabeam™ system을 이용한 수술 중 방사선치료(Intraoperative Radiotherapy, IORT)를 국내에 처음 도입하는데 있어 광자극형광선량계(Optically Stimulated Luminescent Dosimeter, OSLD)를 이용한 피부선량측정을 통해 Intrabeam™ system의 안전성을 평가하고자 한다.

대상 및 방법 : 본원에서 2014년 8월부터 2015년 2월까지 유방보존술(breast-conserving surgery, BCS)후 Intrabeam™ system을 이용하여 수술 중 방사선치료(IORT)를 시행한 30명의 유방암 환자를 대상으로 진행하였다. 처방선량은 applicator 표면을 기준으로 20 Gy로 설정하여 1 cm 떨어진 지점에 약 5 Gy의 선량이 전달될 수 있도록 하였다. 종양 크기에 따라 applicator의 크기를 결정하였고 치료시간은 applicator의 크기에 따라 18~40분으로 설정되었다. 피부 절개면에서 Superior, Inferior, Lateral, Medial 4방향에 applicator를 중심으로부터 0.5 cm와 1.5 cm지점에 광자극형광선량계(OSLD)를 각각 부착하였다. 각 방향에 따라 U1,U2(Superior), D1,D2(Inferior), L1,L2(Lateral), M1,M2(Medial)로 총 8지점을 지정하였다. 각 지점에서의 측정값과 모든 지점의 평균값 및 최고값, 최저값을 산출하여 비교분석 하였다.

결과 : Intrabeam™ system 50kVp X-ray source를 이용한 수술 중 방사선치료(IORT)시 OSLD의 측정 결과 U1 2.23±0.80 Gy, U2 1.54±0.53 Gy, D1 1.73±0.63 Gy, D2 1.25±0.45 Gy, L1 1.95±0.82 Gy, L2 1.38±0.42 Gy, M1 2.03±0.70 Gy, M2 1.51±0.58 Gy로 나타났으며 maximum값은 U1지점에서 4.34 Gy, minimum값은 M2지점에서 0.45 Gy로 나타났다. 전체 환자 중 13.3 %(N=4/30) 환자에서 4 Gy를 초과하는 측정값이 나타나 그 원인을 분석하였다.

결론 : 본 연구를 통해 현재 본원에서 도입한 Intrabeam™ system을 이용한 수술 중 방사선치료(IORT)는 모든 환자의 피부선량값이 5 Gy미만으로 측정된 것으로 보아 그 안전성이 확인되었다. 피부선량이 4 Gy를 초과한 환자의 데이터 분석을 통해 breast volume이 상대적으로 작은 사이즈의 유방암환자의 경우 피부선량이 증가하는 경향을 보여 수술 중 방사선 치료 대상 환자 선정시 종양의 크기와 위치 뿐만 아닌 breast volume 값 등을 고려하여 피부에 전달되는 선량값이 기준값을 초과하지 않도록 주의 하여야 한다.

핵심용어 : 수술 중 방사선치료, Intrabeam™ system, 광자극형광선량계

서론

2012년 국가암등록통계에 따르면 우리나라의 유방암 환자는 전체 암환자의 7.4%를 차지하며 1999~2012년 사이 유방암환자의 발생률은 증가하였다. 2010~2014년까지 본원의 유방암환자의 통계를 확인해본 결과 2010년 유방암환자 비율은 21%, 2014년 유방암환자비율은 29%로 8%증가하여 치료하는 대상 중 유방암환자의 비중이 상당수를 차지하고

있다. 유방암환자의 종양 제거 수술 후 방사선치료를 하는 것은 환자의 국소 재발률을 낮출 수 있다.¹⁾ 현재 본원에서 실시하고 있는 유방암환자의 표준 방사선치료방법은 외부 방사선치료(External Beam Radio Therapy, EBRT)를 이용한 전유방방사선치료(whole breast irradiation)로 1.8 Gy씩 28회, 총 50.4 Gy 조사 후 수술부위에 추가치료(boost)를 1.8 G씩 5회, 총 9 Gy를 시행하여 전체 방사선치료는 33회로 대략 6~7주의 기간이 소요된다. 유방암 재발 환자의 90%는 종양이 처음 위치했던 부근에서 발생하여 방사선치료 시 종양을 제거한 그 위치에 시행되는 boost 치료는 유방암환자의 국소 재발률을 낮추는 역할을 한다.^{2)-4),8)} 본원에서는 2014년 8월 국내 최초로 Carl-Zeiss사의 Intrabeam™

본 논문은 2015년 3월 30일 접수하여 2015년 6월 25일 채택되었음.
책임저자: 정인호
연세대학교 의과대학 강남세브란스 병원 방사선종양학과
서울시 강남구 언주로 712, 135-720

system을 도입하여 유방암환자들에게 수술 중 방사선치료 (Intraoperative RadioTherapy, IORT)후 전유방방사선치료를 진행하는 프로토콜로 1회의 수술 중 방사선치료(IORT)가 외부방사선치료(EBRT)의 boost를 대체하는 방법을 추가적으로 시행하고 있다. Intrabeam™ system을 이용한 수술 중 방사선치료(IORT)의 경우 TARGeted Intraoperative radiotherapy-Alone(TARGIT-A)는 1회로 EBRT의 전유방방사선치료를 대체하는 방법으로 종양조직을 제거한 공간에 applicator를 위치시켜 직접적으로 선량을 전달한다. TARGIT-A는 임상연구에서 재발율이 낮은 초기 유방암 환자를 대상으로 유방보존 수술 후 IORT 단독치료와 EBRT를 통한 전유방방사선치료를 비교 하여 유의한 차이가 없는 결과를 보였고 현재 진행 중인 TARGIT-Boost의 방법은 보다 재발율이 높은 환자를 대상으로 하여 IORT후 전유방방사선치료와 EBRT 단독치료를 비교하고 있다.⁹⁻¹⁰⁾ 유방암환자에서 IORT를 통한 boost치료는 환자의 치료기간을 단축하고 수술부위에 직접 치료장치를 삽입하기 때문에 외부방사선치료 시 발생 할 수 있는 환자의 지리적 오차(geographical error)를 감소할 수 있는 이점이 있다.⁷⁾ 본 연구에서는 IORT를 통해 boost 치료를 시행하는 환자를 대상으로 광자극형광선량계(OSLD)를 이용한 환자의 피부선량 측정을 통해 Intrabeam™ system의 안전성을 확인하여 치료의 신뢰도를

확보하고 더불어 앞으로의 국내에서 시행 될 IORT의 guideline을 제시하여 도움이 되고자 한다.

대상 및 방법

1. 사용장비

본 연구에서 사용 된 장비는 독일 Carl-Zeiss사의 Intrabeam™ system이다. 이 장비는 50kVp, 40μA 의 Miniature X-ray source(XRS)와 다양한 크기의 유방암환자에 적용 가능한 Spherical applicator, 6개의 관절로 X-ray source를 자유자재로 움직이고 고정시켜주는 Robotic arms [Fig.1], X-ray source의 선량설정과 beam QA(Quality Assurance)를 체크하는 Intrabeam cart로 구성되어있다. Miniature X-ray source는 길이 10cm, 직경 3.2 mm 의 probe에 전자를 원하는 에너지 레벨로 가속하여 probe 끝에 위치한 gold target에 부딪쳐 X-ray를 발생시켜 probe끝에서 등방성 선량분포를 보일 수 있다.[Fig.2] 또한 50kV의 낮은 에너지를 사용하여 종양적출부위(tumor bed) 표면에는 20Gy의 고선량이 조사되지만 조직 내로 깊어질수록 급격한 선량감쇠를 보인다. 이러한 급격한 선량감쇠는 applicator가 위치한 유방 주변의 폐, 흉벽, 심장과 같은 조직에 최소한의 선량노출을 가져온다.⁸⁾ [Fig.3] Spherical applicator는 1.5 cm ~ 5 cm까지 0.5 cm 간격으로 다양한 크기 선택이 가능하고 X-ray가 종양이 적출된 공간 표면에 균등한 선량으로 전달될 수 있도록 해준다.[Fig.4] 측정에 사용된 선량측정기로는 LANDAUER사의 광자극형광선량계 (Optically Stimulated Luminescent nanoDot Dosimeter, OSLD)를 사용하였다. 광자극형광선량계(OSLD)의 측정값을 읽기 위해 Microstar를 사용하였다.

2. 대상

본원에서 2014년 8월부터 2015년 2월까지 유방보존수술을 실시 할 환자 중 MRI, CT, 초음파상 종양의 위치와 크기, 피부와 흉벽과의 거리를 고려한 30명의 유방암 환자를 대상으로 치료를 진행하였다. [Table.1]은 본원에서 실시한 환자들의 특징이다.



Fig 1. Intrabeam™ system ①Robotic arm ②50kVp X-ray Source(XRS) ③Spherical applicator

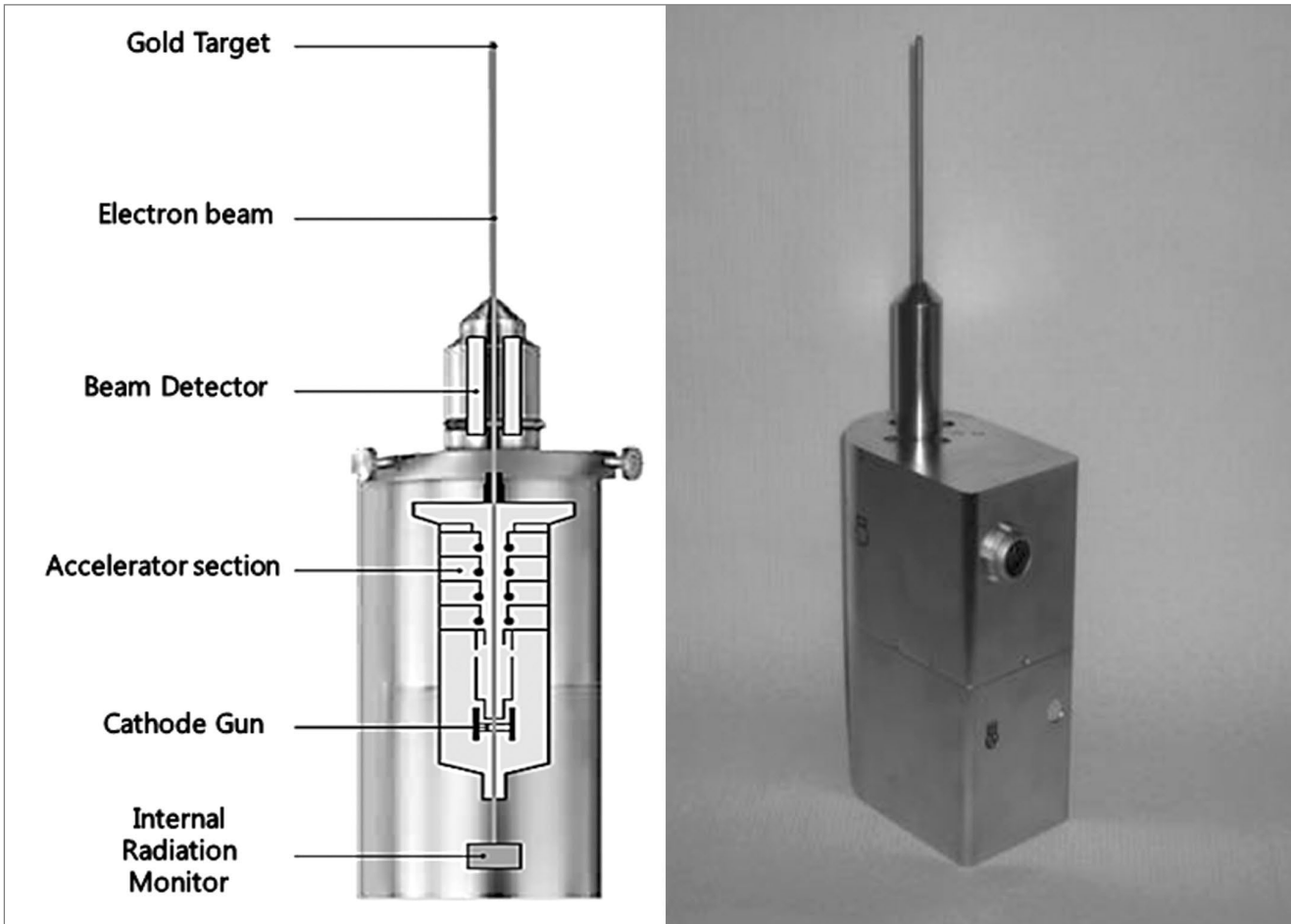


Fig 2. The internal structure of 50kVp X-ray source (XRS)

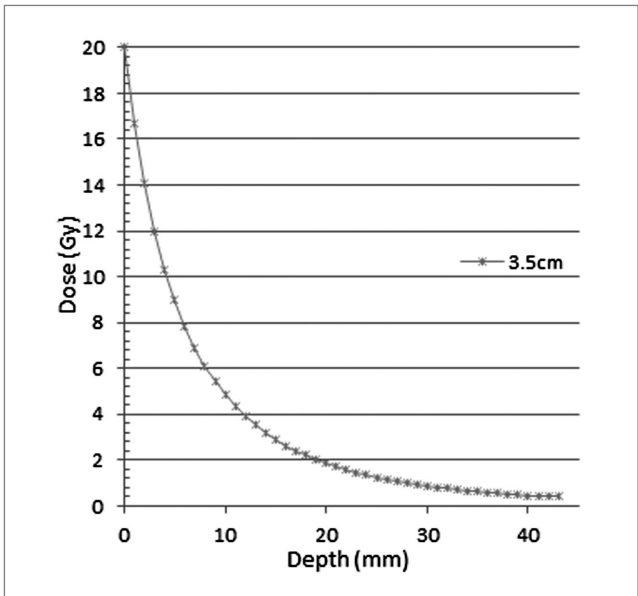


Fig 3. 3.5 applicator depth Dose



Fig 4. 1.5~5.0cm a various size of Spherical applicator

Table 1, patient characteristics

characteristics	Number of Patient	Percentage(%)
Patient	30	100
Age	Avg. 52 years	Range(40~70)
Breast Volume(cc)	Avg. 555cc	Range(260.5~952.2)
Site		
Right breast	16	53.3
Left breast	14	46.7
Tumor size		
Tis	4	13.3
T1mi	1	3.3
T1	20	66.7
T2	5	16.7
LN's		
node positive	28	93.3
node negative	2	6.7
Histology		
DCIS	4	13.3
IDC	19	63.3
ILC	2	6.7
Other	5	16.7

3. 치료과정

- 1) 치료에 들어가기 전 X-ray source의 균등한 선량분포와 선량률을 보장하고 빔의 출력과 직선성을 확인하기 위해 pretreatment calibration을 실시한다. calibration 과정을 통해 applicator 크기에 따라 선량률과 치료시간이 다르게 설정된다.
- 2) 수술실에서는 종양적출 후 적출된 조직의 변연부를 동결절편 검사를 통해 종양침범여부를 확인하고 필요한 경우는 추가절제를 실시하여 다시 확인 후 IORT를 진행한다.
- 3) 종양을 제거한 공간의 크기를 측정 후 applicator를 삽입하여 유방조직과 applicator의 표면이 모든 면에 잘 접하는지 확인 후 크기를 선택한다.
- 4) 선택된 applicator를 Robotic arm에 결합된 X-ray source에 장착하여 종양이 제거된 공간에 삽입시킨 후 applicator의 모든 면에 유방조직이 잘 접할 수 있도록 Pulse-string stitch technique을 이용하여 조여준다.
- 5) 피부와 applicator가 닿지 않도록 절제면의 피부를 외전(eversion)시켜 고정시킨다.
- 6) 양와위(supine)자세로 누워있는 환자를 기준으로

applicator의 중심에서 0.5 cm과 1.5cm 떨어진 Superior, Inferior, Lateral, Medial 각 방향에 준비한 OSLD를 2개씩 부착한다. 각 지점은 U1(superior1), U2(superior2), D1(inferior1), D2(inferior2), L1(lateral1), L2(lateral 2), M1(medial1), M2(medial2)로 지정하였다.[Fig.5]

- 7) 각 지점에 OSLD를 모두 부착 후에 차폐막을 올린 후 처방선량을 설정한다.
- 8) 처방선량은 applicator 표면에서 20Gy, 표면에서 1cm 떨어진 위치에 약 5Gy의 선량이 전달될 수 있도록 설정하여 치료를 시행한다.¹¹⁾
- 9) 치료 종료 후 부착한 OSLD를 제거하고 Microstar를 이용하여 측정값을 구한다.

4. 데이터 수집

치료 종료 후 수집된 OSLD를 reading device인 Microstar를 이용해서 측정값을 3번 reading하여 평균값으로 산출해 OSLD지점에 따라 기록하였다. 모든 환자에게 적용된 applicator size기록하고 측정값들을 OSLD의 위치에 따라 평균값과 표준편차값을 산출하여 비교 분석하였다.

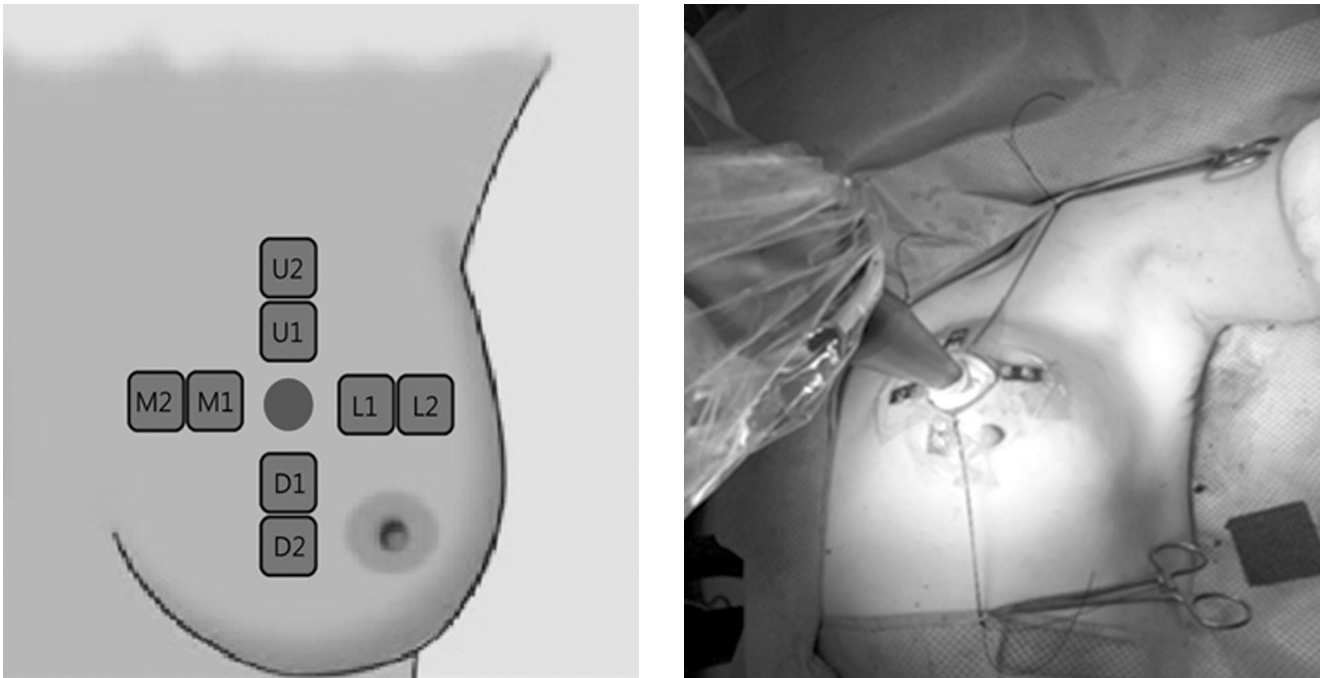


Fig 5. OSLD location mimetic diagram and actual image

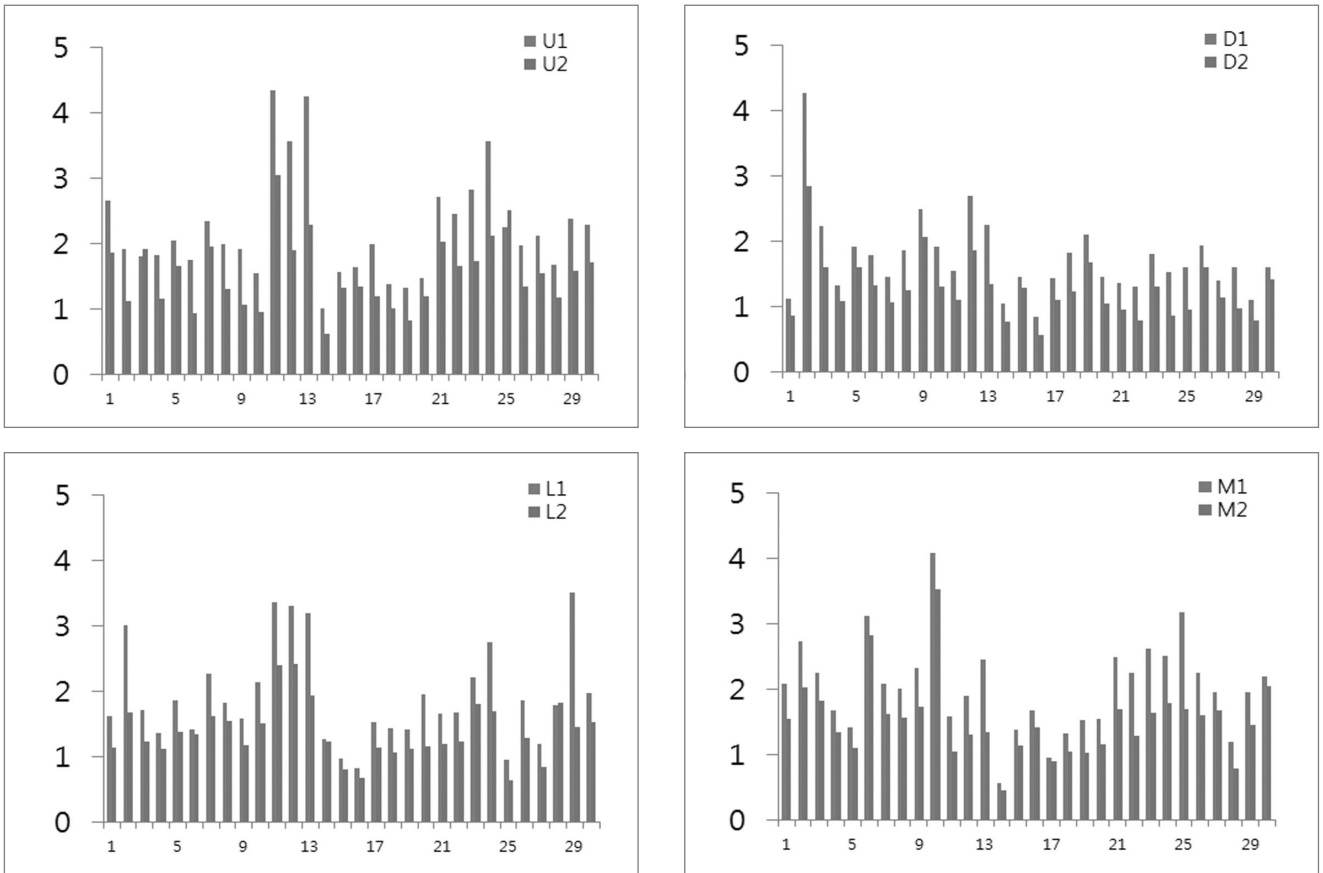


Fig 6. Measurement graph to demonstrate the value of all patient Skin Dose does not exceed 5Gy.

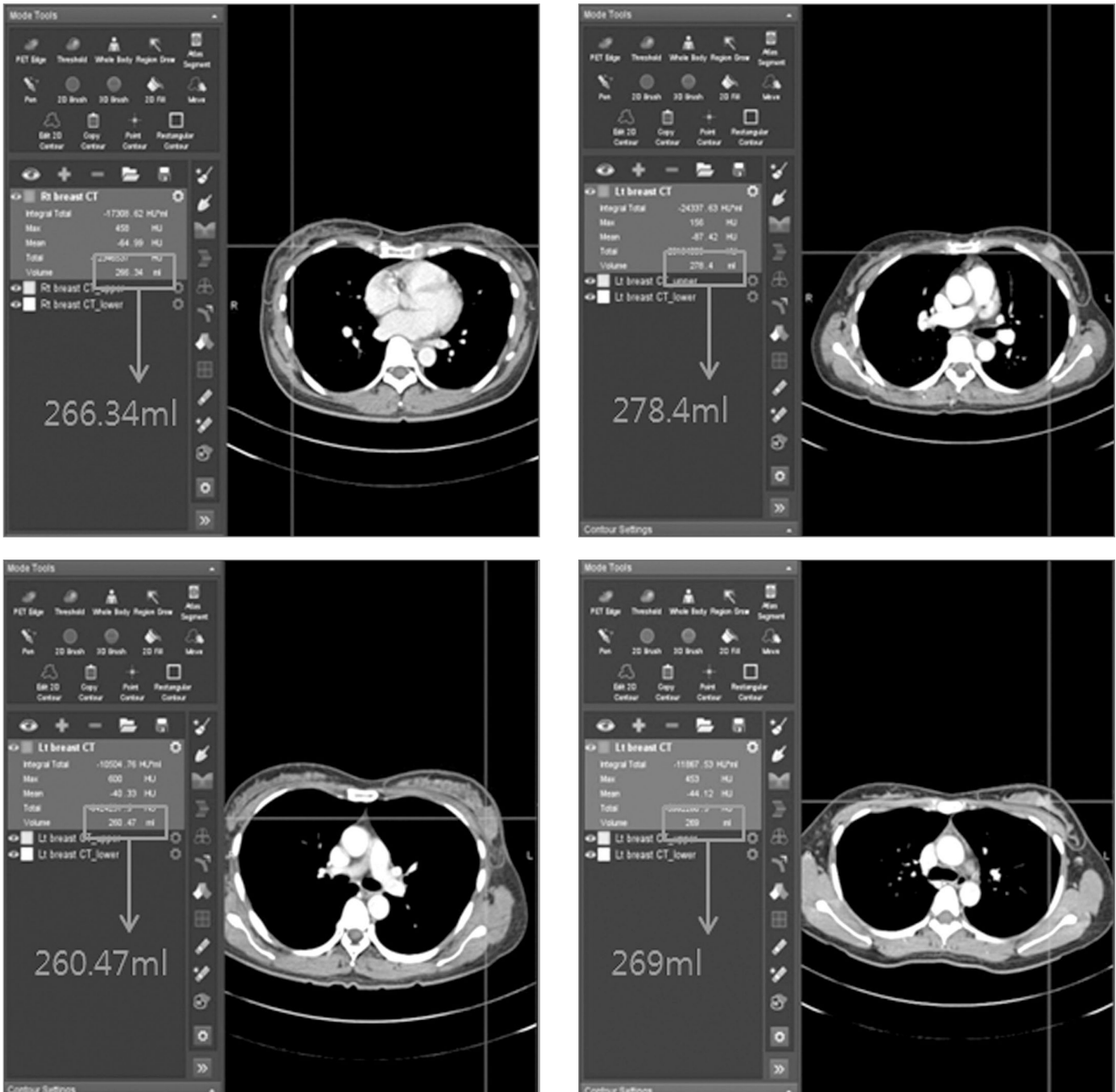


Fig 7. Breast volume measurement image of the patient exceeded the 4Gy using MIM

결 과

사용된 applicator는 2.5cm 1명, 3cm 11명, 3.5cm 13명, 4cm 4명, 4.5cm 1명이다.[Table.2] OSLnD의 측정값은 각 지점에 따라 U1 2.22±0.80Gy, U2 1.54±0.53Gy, D1 1.74±0.63Gy, D2 1.26±0.45Gy, L1 1.95±0.82Gy, L2 1.38±0.42Gy, M1 2.04±0.70Gy, M2 1.51±0.58Gy로 측정 되었

고. 각 지점에서의 Maximum값과 Minimum값 또한 기록하였다.[Table.3] OSLD의 모든 지점 중 applicator와 위치가 가까운 1지점과 1cm 떨어진 2지점과의 선량차이는 U 0.68Gy, D 0.48Gy, L 0.58Gy, M 0.52Gy 로 평균 0.57Gy로 나타났다. 측정값중 측정 된 데이터 중 4명의 환자에게서는 U1,D1,L1 지점에 4Gy를 초과한 결과 값이 나타났다. 측정 결과 중 13.3%(N=4/30)의 환자에게서 한 지점에 4Gy를 초

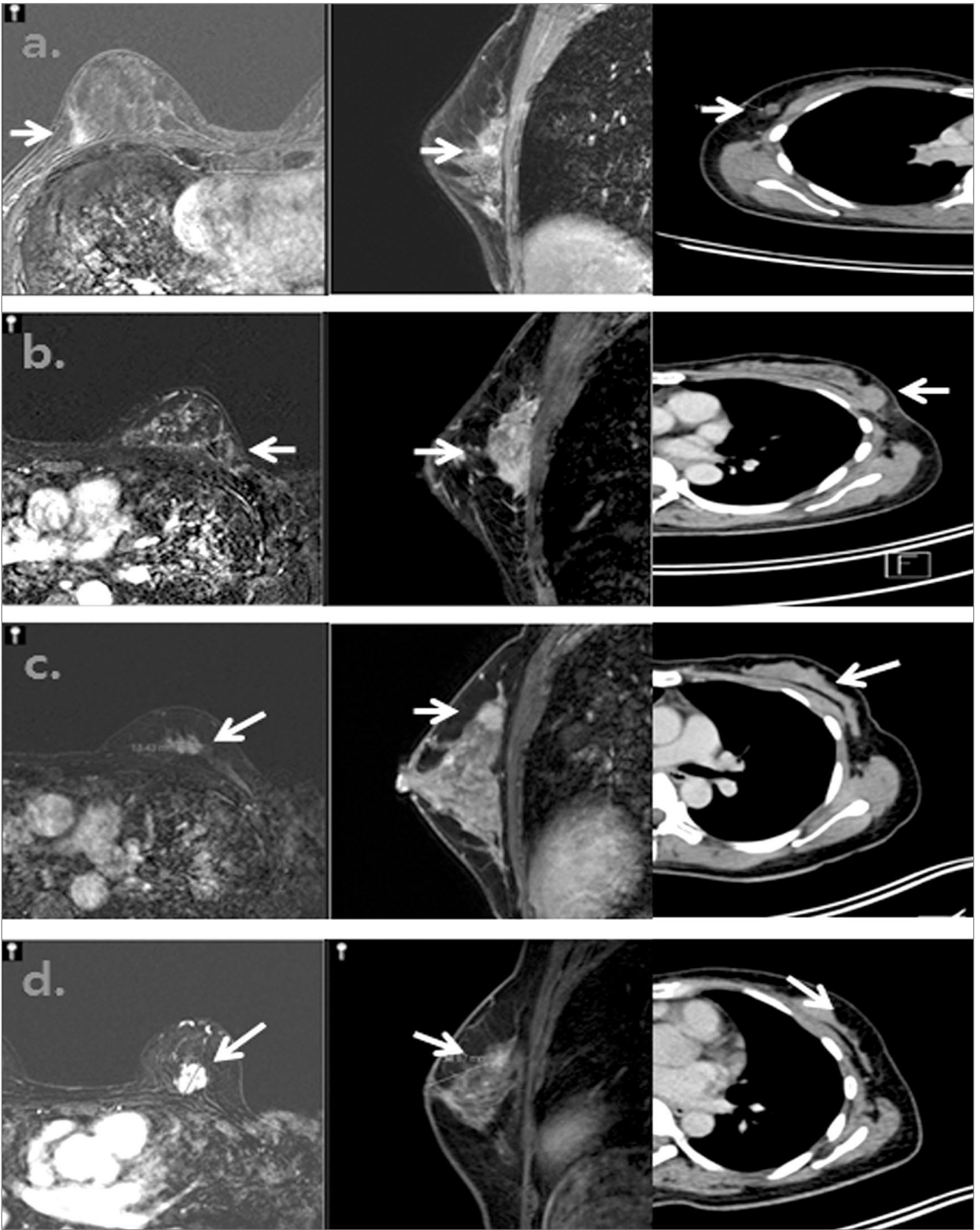


Fig 8. Breast image and tumor location of the patient exceeded the 4Gy

Table 2. Treatment time for the 20Gy according to applicator size and the number of use of each applicator

Applicator size(cm)	Treatment time(minutes)	Number of uses
1.5	0:06:30	0
2.0	0:10:41	0
2.5	0:17:14	1
3.0	0:25:30	11
3.5	0:17:59	13
4.0	0:25:57	4
4.5	0:37:55	1
5.0	0:49:21	0

과한 측정값이 나타났다. 4명의 환자를 치료순서에 따라 a~d. 정하여 breast volume 및 종양의 위치를 분석하였다. [Table.4]는 4Gy를 초과한 환자의 특징을 정리한 표이다. 전체 환자의 CT영상에서 breast volume값을 측정된 결과 평균555 cc(260.5 ~ 952.2 cc)에 비해 4Gy를 초과한 환자들의 평균은 268.5 cc로 상대적으로 유방의 크기가 작았다.[Fig.7] 또한 MRI와 CT영상에서 종양의 위치는 breast margine에 위치하였다.[Fig.8]

고찰 및 결론

측정된 모든 OSLD를 reading하여 확인 한 결과 모든 환자에게 5Gy미만으로 선량이 전달되었다. 이는 임상적 연구에서 다룬 기준값보다 낮게 설정한 값으로 측정값이 그 미만으로 전달되었음을 확인하여 Intrabeam™ system의 안전성을 확인하였다.[Fig.6] 기준 선량값(5Gy)은 초과하지 않았지만 이에 근접한 측정값이 나온 4명의 환자에게는

Table 3. OSLD skin dose measured value by location

OSLD point	Max Dose(Gy)	Min Dose(Gy)	Mean±SD (Gy)
Upper 1	4.34	0.78	2.22±0.80
Upper 2	3.04	0.62	1.54±0.53
Down 1	4.28	0.74	1.74±0.63
Down 2	2.85	0.57	1.26±0.45
Lateral 1	3.37	0.82	1.95±0.82
Lateral 2	2.42	0.64	1.38±0.42
Medial 1	4.09	0.56	2.04±0.70
Medial 2	3.53	0.45	1.51±0.58

그 원인을 분석할 필요가 있다. breast volume이 상대적으로 작은 환자의 경우, 종양의 위치가 margine에 위치한 경우 applicator를 감싸는 pulse-string stitch technique 시행 시 skin과의 거리가 한쪽으로 더 가까워져 측정값이 높게 나타난 것으로 사료된다. 실제로 측정값이 높게 나온 지점의 반대쪽 방향에서는 낮은 측정값이 나타났다.[Table.4] 환자를 선정하는데 있어서 종양의 위치, 흉벽과의 거리, 피부와의 거리 뿐만 아니라 breast volume 또한 고려하여 수술 중 방사선 치료 시 환자의 피부선량값이 기준값을 초과하지 않도록 주의하여야 할 것 이다. 본 연구에서는 적은인원을 대상으로 진행하여 통계적으로 정확한 근거를 제시할 수는 없지만 이 자료를 통해 앞으로의 연구에 도움이 될 것으로 사료된다. 국내에서 아직 상용화가 되고 있지 않은 Intrabeam™ system은 현재 국외에서는 다양한 연구와 실험들이 일찍이 진행되었다.^{2)~7)} 본 연구는 앞으로의 국내 IORT의 guideline을 기준화하는 기초 자료가 될 것으로 사료되며 본 연구에서는 Intrabeam™ system의 안정성을 평가하는데 그쳤지만 보다 많은 대상으로 진행하여 여러

Table 4. Data of the patient in excess of the 4Gy

Patient	Location	Beast volume(cc)	Tumor size(mm)	Applicator size(cm)	U1	U2	D1	D2	L1	L2	M1	M2
a	RMO*	266.34	0.9	2.5	1.92	1.12	4.28	2.85	3.01	1.67	2.73	2.02
b	LUO†	260.47	1.3	3.0	1.55	0.96	1.92	1.30	2.14	1.51	4.09	3.53
c	LUM‡	269	1.3	3.0	4.25	2.28	2.25	1.35	3.20	1.94	2.46	1.35
d	LUM	278.4	1.7	3.0	4.34	3.04	1.55	1.11	3.38	2.40	1.58	1.05

* Right Middle Outer † Left Upper Outer ‡ Left Upper Middle

인자들의 상호관계를 알아보고 또한 지속적인 환자추적을 통한 수술 중 방사선 치료(IORT)와 외부방사선치료(EBRT) Boost진행 환자의 국소 재발율 비교 등 국내 연구를 계속하여 보다 안정적인 방사선치료가 될 수 있도록 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. NHI Consensus Conference: Treatment of early stage breast cancer. JAMA,1991;265:391-395
2. Ficher B, Andersin S, Redmond CK, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med, 1955;333:1456-1461
3. Parcale Romestaing, Yves Lehingue, Christian Carrie, et al: Role of a 10-Gy Boost in the Conservative Treatment of Early Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial in Lyon, France. Journal of Clinical Oncology, 1977;15:963-968
4. Roland Reitsamer, Florentia Peintinger, Michael Kopp, et al: Local Recurrence Rates in Breast Cancer Patients Treated with Intraoperative Electron-Boost Radiotherapy Versus Postoperative External-Beam Electron-Boost Irradiation. Strahlenther Onkol, 2004;180:38-44
5. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias Js, et al: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet, 376:91-102. 2010
6. Jayant S. Vaidya, Michael Baum, Jeffrey S. Tobias, et al: Targeted Intraoperative Radiotherapy (TARGIT) yields very Low Recurrence Rates When Given as a Boost. Int. J. Radiation Oncology Biol phys, 2006;66:1335-1338
7. Petra Miglierini,Stephane Key,Pierre-Francois Dupre, et al: Breast experience in intraoperative radiotherapy for breast cancer. Tansl Cancer Res, 2014;3(2):175-179
8. Uta Kraus-Tiefenbacher, Antonella Sceda, Volker Steil, et al: Intraoperative Radiotherapy(IORT) For Breast Cancer Using The Intrabeam™ System. Tumori, 2005;91:339-345
9. Jayant S. Vaidya, Michael Baum, Jeffrey S. Tobias, et al: The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer. EJSO, 2002;28:447-454
10. P. Fogg, K. R. Das, T. Kron, et al: Thermoluminescence dosimetry for skin dose assessment during intraoperative radiotherapy for early breast cancer. Australas Phys Eng Sci Med, 2010;33:211-214
11. Uta Kraus-Tiefenbacher, Lelia Bauer, Tanja Kehrer, et al: Intraoperative Radiotherapy(IORT) as a boost in patients with Early-stage breast cancer-Acute Toxicity. Onkologie, 2006;29:77-82

Abstract

Evaluation of safety by skin dosimetry in Intraoperative Radiotherapy for breast cancer patients

Department of Radiation Oncology, Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea
Department of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, Severance Hospital

In Ho Jung, Joon Won Kim, Kwang Woo Park, Jin Sook Ha, Mi Jin Jeon,
Yoon Jin Cho, Sei Joon Kim, Jong Dae Kim, Dong Bong Shin

Purpose : We investigated the safety of Intrabeam™ system, X-ray unit for Intraoperative Radiotherapy (IORT) by measuring surface dose using Optically Stimulated Luminescent Dosimeter(OSLD).

Materials and Methods : 30 patients were selected, who were in breast cancer patients and had an operation of breast conserving surgery (BCS). At the inner surface of tumor bed, 20 Gy were described, and 5 Gy at 1cm depth from the inner surface. Along the size of tumor bed which could be decided after resection of tumor, the size of applicator were determined. Usual treatment time were from 18 to 40 minutes. For the measurement of surface doses, OSLD were placed at superior (U1,2), inferior(D1,2), lateral(L1,2) and medial(M1,2) directions from the center of applicator. Each direction, two OSLD were placed at 0.5 cm and 1.5 cm from the center. Mean, maximum, and minimum doses were analyzed to be compared.

Results : Mean values were U1 2.23 ± 0.80 Gy, U2 1.54 ± 0.53 Gy, D1 1.73 ± 0.63 Gy, D2 1.25 ± 0.45 Gy, L1 1.95 ± 0.82 Gy, L2 1.38 ± 0.42 Gy, M1 2.03 ± 0.70 Gy, and M2 1.51 ± 0.58 Gy. Maximum values were 4.34 Gy at U1, and Minimum values were 0.45 Gy at M2. 13.3 % of patient (4pts out of 30) were reported that surface dose were over 4 Gy.

Conclusion : The fact that skin dose of all patients were less than 5 Gy based on OSLD measurement showed the safety of Intrabeam™ system. In the relatively small breast volume, the tendency that surface dose was increased had been shown, which was analyzed by the data of patients who irradiated over 4Gy at skin surface. Therefore, for appropriate indication for IORT, it is suggested that breast volume as well as the size and position of tumor should be carefully considered.

Keyword : IORT, Intrabeam™ system, OSLD