

신경회로망을 이용한 4차원 방사선치료에서의 조사 표적 움직임 예측

*연세대학교 의과대학 방사선종양학교실, †연세대학교 원주의과대학 방사선종양학교실,
‡서울아산병원 방사선종양학과

이상경* · 김용남* · 박경란† · 정경근* · 이창걸* · 이익재* · 성진실* · 최원훈* · 정윤선* · 박성호‡

호흡으로 인한 방사선 치료 표적의 움직임을 고려함으로써 치료 성적 향상과 동시에 주변 장기 보호를 지향하는 4차원 방사선 치료의 구현, 성능 개선의 연구가 활발히 진행되고 있다. 환자가 자연스럽게 호흡하도록 하는 장점이 있는 호흡 동기방식이나 종양추적방식을 사용하는 경우, 방사선조사 표적의 움직임을 예측, 방사선조사 시 이를 보정하여 줌으로써 방사선치료 효과를 극대화할 수 있다. 신경회로망은 통계 수식에 의존하지 않고 주어진 자료를 표현하는 일종의 규칙을 찾아내므로, 방사선 치료 표적의 실시간 움직임과 같은 비선형성을 가진 시계열(Time Series)을 표현하는 데에 유리하다. 본 연구에서는 신경회로망 예측 알고리즘의 4차원 방사선치료에 적용 가능성을 평가하였다. Multi-layer Perceptron으로 신경회로망을 구성하였고 Scaled Conjugate Gradient 알고리즘을 신경회로망 학습 알고리즘으로 사용하였다. RPM 시스템을 이용하여 획득한 실제 임상 현장의 환자에 대한 호흡 자료를 기반으로 학습한 신경회로망 예측 결과를 RPM 시스템의 측정치와 상호 비교하였다. 10명의 환자에의 적용 결과, 신경회로망 학습에 사용된 자료가 환자의 호흡 범위 전체를 포함하지 않는 경우를 제외하고는, 최대절대오차 3 mm 미만의 우수한 예측 성능을 보였다. 학습 영역 이외의 호흡 자료 예측 시 발생하는 상당한 오차는 신경회로망의 외삽에 대한 학습능력 부족을 보이는 것으로, 오차의 원인을 제거하기 위한 일환으로, 호흡자료를 측정할 때 최대 호흡을 하도록 하여 충분한 학습 자료를 확보하는 방안을 고려해 볼 수 있겠다. 4차원 방사선치료 시스템 성능 개선에의 직접 활용을 위하여, 다양한 시스템 대기시간에 따른 예측 성능 평가와 방사선 조사 장치와 연동, 실용 타당성 검증의 추가 연구가 진행될 것이다.

중심단어: 4차원 방사선치료, 종양움직임 예측, 신경회로망

서 론

방사선치료 도중의 환자 호흡은 횡경막을 포함한 하부 영역의 장기 대부분의 움직임에 영향을 주며 변동 폭 또한 상당하다. 관련하여, 호흡으로 인한 방사선 조사 표적의 움직임을 고려함으로써 치료 성적 향상과 동시에 주변 장기 보호를 지향하는 4차원 방사선 치료의 구현, 성능 개선의 연구가 진행되고 있다. 호흡동제방사선치료법(Breath Control Radiation Therapy), 호흡동기방사선치료법(Breath Synchronized Radiation Therapy), 동적 종양 추적 방사선치료법(Dynamic Tumor Tracking Radiation Therapy) 등과 같은 방

사선치료 전략에 관한 연구나 호흡에 의한 간접적인 징후, 폐활량, 종양의 직접적인 실시간 움직임 등과 같이 호흡에 의한 영향을 측정하는 방법 등에 대한 연구 결과가 각각 각 기관을 통하여 보고 되고 있다.¹⁾

원론적으로, 환자가 자연스럽게 호흡하도록 하는 장점이 있는 호흡동기방식이나 종양추적방식의 경우, 표적의 직·간접적 위치 정보를 획득한 시간과 방사선조사가 이루어지기까지의 시스템 대기시간이 존재한다.²⁾ 움직이는 표적의 위치 정보 계측 장치로부터 획득된 정보가 해당 위치에 방사선 조사가 진행되기 전에, 조사 장치의 기계적 요소(Hardware Component)의 동작을 제어하기 위한 중간 단계를 필요로 한다. 그 중요성이 더한 종양추적 방식의 경우를 부연하면, Hokkaido 대학의 RTRT 시스템과 같은 통상의 선형가속기 시스템의 동적 다엽콜리메이터나 사이버나이프의 로봇 팔이 전 단계에서 획득한 위치로 이동하기 위한 동작 변수 판단 및 기계적 동작을 위한 반응 시간을 요하게 된다. 아울러, 위치 정보 획득에 소요되는 시간, 획득정보 처리 시간 등도 시스템 동작을 지연시키는 요소가 된다.

본 연구는 한국과학재단 원자력연구기반확충사업의 연구과제(과제번호: 20090083267)의 지원으로 수행되었음.
이 논문은 2009년 6월 25일 접수하여 2009년 9월 16일 채택되었음.
책임저자 : 김용남, (120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel: 02)2019-3159, Fax: 02)393-9453
E-mail: ynkim@yuhs.ac

이로 인해 방사선 조사기의 해당 위치로의 이동 후 조사가 이루어지는 시점에서 조사 표적은 정보를 획득한 시점의 위치에서 벗어남으로써 해당 위치의 실제 조사량의 상당한 오차를 유발할 우려가 있다. 관련하여, 종양의 움직임을 미리 예측하여 방사선조사 시 사전 보정하여 줌으로써 시간 차에 의한 오차를 극복, 방사선치료 효과를 극대화하려는 연구가 진행되고 있다.²⁻⁴⁾

각각의 환자에 적용할 예측 모델을 만들기 위해서는 환자의 호흡에 의한 위치 정보를 얻을 수 있는 호흡 측정 장치가 필요하게 된다. 이들 호흡에 대한 측정치들은 시계열(Time Series)이라 볼 수 있고, 호흡주기에서 호기와 흡기의 시간에 따른 체적 변화에 대한 통계적 특성은 자기상관적(auto-correlation)이므로 자기회귀(auto-regression)모델이 적용 가능하다.⁵⁾ 이와 관련하여 종양의 3차원 위치정보를 선형보외법(Linear Extrapolation), 칼만 필터(Kalman Filter), 신경회로망(Neural Network) 등의 방법으로 예측하는 방법들이 연구되었다.²⁻⁴⁾ 선형보외법은 최근 두 시점에서의 기울기와 같다고 가정하여 미래를 예측하므로 환자가 자유롭게 호흡하도록 한 경우와 같이 잡음(noise)이 많이 포함되는 시스템을 예측하기 어렵고 상태공간(State Space)이론 관점에서 접근하는 칼만 필터 방법은 동적 시스템의 특성을 미리 파악하고 있어야 하는 단점이 있다. 반면에 신경회로망은 통계적 수식에 의존하지 않고 주어진 자료를 표현하는 일종의 규칙을 찾아내므로 비선형성을 가진 시계열을 표현하는 데에 유리한 장점을 지니고 있다.

본 연구에서는 방사선 조사 표적의 움직임을 예측하기 위한 신경회로망 모델을 구성, 예측의 정확성을 평가함으로써 신경회로망 예측 알고리즘의 4차원 방사선치료에 적용 가능성을 고찰하였다.

대상 및 방법

1. 호흡 자료 측정

본 연구의 호흡 자료는 RPM (Real-time Position Management) 시스템(Varian Medical, Palo Alto, CA, USA)을 사용하여 획득하였다. RPM 시스템은 적외선 LED에서 적외선을 발생시키며 복부에 위치시킨 표식(marker)의 두 점에서 반사되는 적외선을 CCD 카메라로 위치를 측정하여 시간에 따른 표식자의 위치를 기록하는 구조를 구성된다.

서울아산병원에서 2008년 1월 2일에서 1월 11일까지 치료목적으로 4차원 CT를 촬영한 10명 환자의 호흡자료를 실험에 이용하였다(Table 1). 연령은 33~80세에 분포하였

고, 남성이 9명 여성이 1명이었으며, 환자 2와 환자 7은 동일인으로 2차례 4차원 CT 촬영을 실시하였다. Table 1의 가장 우측 행의 Marker Motion Range가 각각의 환자들에 대한 RPM 측정 결과로서 복부 위에 위치한 표식자의 상하 움직임 영역이다.

호흡에 의한 간접적 징후를 호흡 신호로서 측정하는 다양한 방법이 다양한 호흡 측정 방법이 제안, 연구되어 오고 있다. 폐활량측정계, 호흡측정마스크, 복부 위의 광학적 표식자 이용 방법 등에 대하여, 호흡 신호와 장기 움직임과의 상관관계를 분석한 연구 보고에 의하면, 복부의 표피 움직임 표식자를 이용하는 방법이 상관계수가 가장 높으며, 종양 위치 함수와 표식자 위치 함수 간의 위상 차가 존재하는 환자의 경우를 제외하면 표피의 움직임이 상하방향(Longitudinal Direction)의 종양 움직임과 비례 관계에 있다고 보고 되었다.⁶⁾ 본 연구에서 사용된 호흡 자료는 실제 임상 현장에서 4D CT 촬영 자료로서 호흡패턴을 분석하고 RPM을 이용하여 gating 방법으로 치료한 환자로서 외부 표식자의 움직임과 내부 장기의 움직임 간의 상관관계가 입증된 경우이다.

2. 신경회로망 구조

호흡에 의한 징후의 측정치와 같은 시계열의 특성을 파악하여 미래의 패턴을 예측하는 방법론으로는 대상자료에 대한 통계적인 분석을 기반으로 하는 방법이나 상태공간이론의 관점에서 필터링(filtering)기법으로 접근하는 것도 있지만 오류 역전파 알고리즘(Error Backpropagation Algorithm)으로 학습된 신경회로망이 기 관측값들에의 적합은 물론 예측에 있어서도 기존의 방법보다 우수한 결과를 나타내는 것으로 보고되었다.⁷⁾ 신경회로망은 생물체의 신경 세

Table 1. Pertinent data on 10 patients.

Patient no.	Age	Sex	Tumor site	Marker motion range (cm)
1	54	M	Lung meta	-3.0058 ~ -1.4831
2	33	M	Lung meta	-3.5272 ~ -0.6438
3	48	M	Liver meta	2.3051 ~ 4.1621
4	59	M	Lung meta	-3.4284 ~ -1.8181
5	71	M	PVT	-3.7448 ~ -2.2029
6	68	F	Liver meta	-7.0537 ~ -4.9105
7	33	M	Lung meta	-1.1105 ~ 0.9866
8	72	M	Lung meta	-3.0431 ~ -0.7478
9	75	M	Prostate	-1.9438 ~ 0.3215
10	80	M	Lung meta	-2.8408 ~ -1.0459

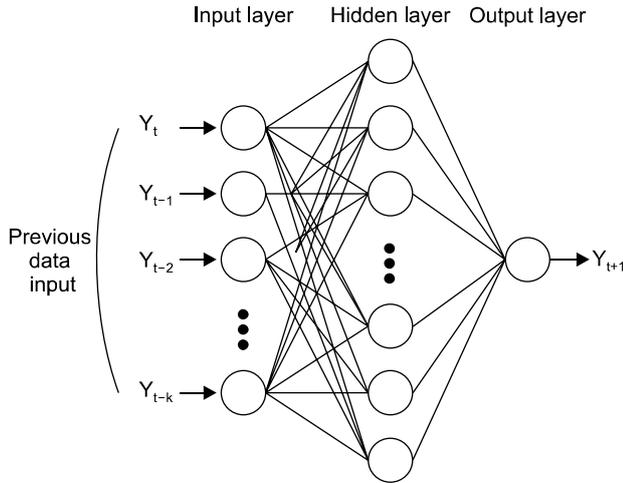


Fig. 1. Schematic of the neural network configured with multi-layers for temporal prediction of respiratory signal.

포(neuron)의 정보처리 과정을 단순화시킨 수학적 모형으로 각 뉴런(또는 node)은 입력과 가중치(weight)벡터를 곱해서 더한 결과를 하나의 활성화함수(Activation Function)에 적용하는 방식으로 계산된다. 하나의 층(layer)에는 다수의 노드들로 구성되며 입력층(Input Layer), 은닉층(Hidden Layer), 출력층(Output Layer)의 구조를 가진 다층 퍼셉트론(Multi-layer Perceptron, MLP)으로 신경회로망을 구성하였다. 각 노드들 사이에 연결된 가중치는 최종 목표값과 신경회로망 출력값 사이의 오차를 줄여주도록 조정하는 학습과정을 거치게 된다. 본 연구에서는 Fig. 1과 같이 하나의 은닉층만을 갖는 MLP를 사용하였고 한 단계 이전 예측을 위한 자기회귀 모델의 차수는 5를 적용하였다.

3. 신경회로망 학습 및 검증 방법

최초 99초까지의 RPM 측정 자료를 사용하여 신경회로망을 학습시켰으며, 이후의 신경회로망 예측 자료를 실측자료와 비교, 학습 완료된 신경회로망의 예측 정확성을 검증하고자 하였다. 신경회로망을 학습하는 방법으로는 Scaled Conjugate Gradient 알고리즘을 사용하였다. 오류 역전파 알고리즘이 오차함수의 1차 근사를 사용하고 사용자 정의를 필요로 하는 매개변수들로 인해 학습성능이 떨어지는 단점과 오차함수의 2차 근사를 사용하는 학습방법들이 Hessian 행렬로 인한 계산 시간과 메모리가 증가되는 단점을 극복할 수 있는 특징이 있다.⁸⁾ 학습 멈춤 규칙은 최대학습횟수가 400 epochs에 이르거나 MLP의 평균제곱오차가 10^{-5} 보다 작을 경우가 사용되었다. 10명의 환자에 대한 신경회로

망 모델들의 기본적인 조건은 동일하게 구성하였고 작업에 사용된 컴퓨터의 CPU는 Intel Pentium 4 (3.0 GHz)이고 RAM은 2 GB이며 MATLAB을 사용하여 프로그래밍하였다.

결 과

최초 99초까지의 10명의 환자에 대해 학습하는데 걸렸던 CPU 시간들은 최대 40초를 넘는 경우가 없었다. Fig. 2에 10명 환자 각각의 호흡 자료에 대한 신경회로망 예측 결과를 RPM의 측정치와 비교하여 도시하였다. 그림에서 각 환자 경우의 하부 그래프의 종축은 RPM 측정치에서 신경회로망 예측치를 감한 절대오차이다. 신경회로망 예측의 유효성을 검증하기 위하여 평균제곱근오차(Root Mean Squared Error), 평균절대오차(Mean Absolute Error)와 최대절대오차(Maximum Absolute Error)를 계산하여 Table 2에 수록하였다. Table 2의 결과에서 보듯이, 6, 8, 9번 환자의 경우를 제외한 모든 환자에서 평균제곱오차 0.3 mm 미만, 최대절대오차 3 mm 미만, 평균절대오차 0.2 mm 미만의 우수한 예측 능력을 보였다. 다만, 6, 8, 9번 환자의 경우, 큰 오차를 발생, 특히, 8, 9번 환자의 경우 5 mm가 넘는 최대절대오차를 보이고 있다. Fig. 2에서 해당 환자의 호흡 패턴을 여타 환자와 비교해 볼 때, 이들 환자의 신경회로망에 의한 예측 검증 구간의 호흡 자료가 학습에 사용된 최초 99초까지의 진폭 영역을 벗어난 경우로 구별 지을 수 있다. 다시 말해, 신경회로망에 의한 예측 구간의 호흡 진폭이 학습에 사용된 99초까지의 진폭 영역을 벗어나면, 신경회로망의 외삽(extrapolation)능력이 떨어질 수 있음을 시사한다.

고찰 및 결론

표적의 위치 정보 획득 시점과 방사선 조사 시점 사이의 시스템 대기 시간 존재로 인한 전달 선량의오차를 극복하기 위하여, 지연 시간 동안의 표적의 움직임을 미리 예측, 보정하는 과정을 필요로 한다. 본 연구에서는 RPM에서 측정된 호흡 자료를 신경회로망으로 한 단계 전향예측이 가능한 모델을 개발하였다. 실제 치료가 진행된 10명의 환자에의 적용 결과, 신경회로망 학습에 사용된 자료가 환자의 호흡 범위 전체를 포함하지 않는 경우를 제외하고는, 최대절대오차 3 mm 미만의 우수한 예측 성능을 보였다.

신경회로망을 4차원 치료의 효율성을 향상시킬 목적으로 실제 임상현장의 활용가능성 여하를 고찰한다. 신경

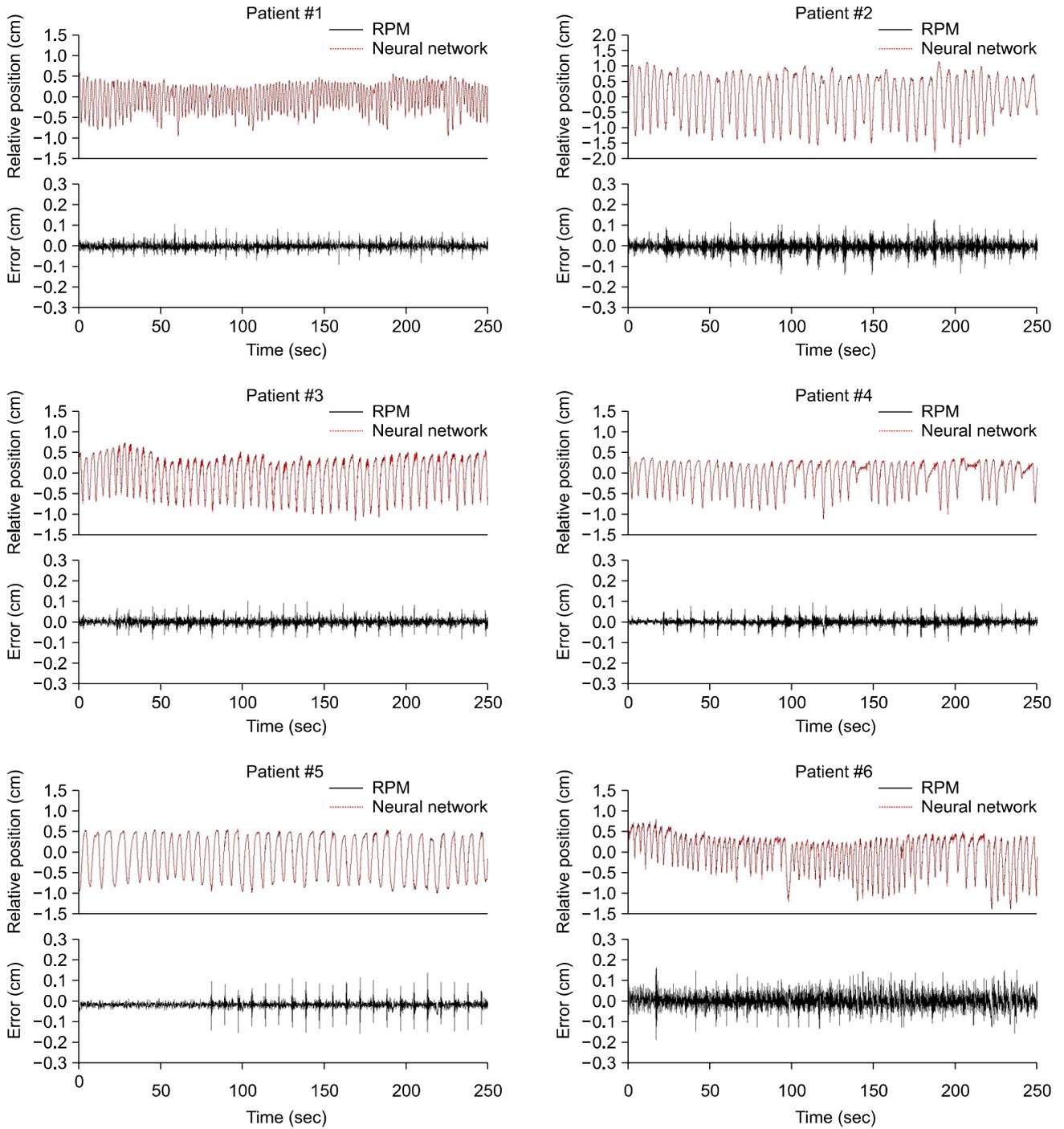


Fig. 2. Comparison of the prediction by the neural network algorithm with the measurement by RPM. The title of y-axis in the upper graph of each patient represents the signal value of marker location from RPM is shifted to the position relative to that in the mid-point of whole breath cycle (to be continued).

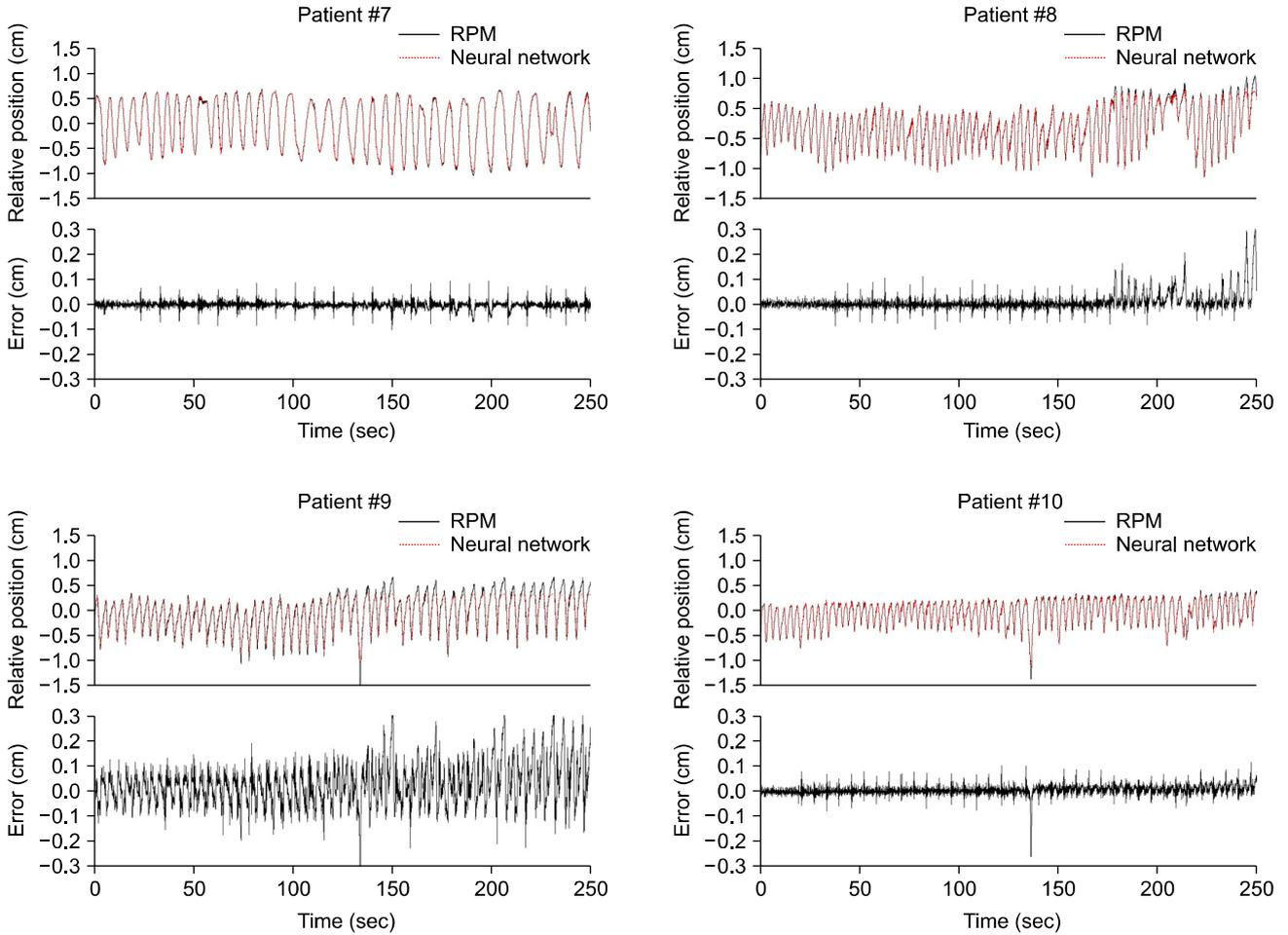


Fig. 2. Continued.

Table 2. Errors of marker motion predictions by the neural network algorithm.

Patient no.	Root mean squared error (cm)	Max. absolute error (cm)	Mean absolute error (cm)
1	0.0140	0.1063	0.0101
2	0.0224	0.1367	0.0162
3	0.0137	0.1004	0.0097
4	0.0151	0.1395	0.0100
5	0.0156	0.1678	0.0092
6	0.0316	0.1850	0.0236
7	0.0209	0.1280	0.0126
8	0.0849	0.6059	0.0324
9	0.0964	0.5518	0.0709
10	0.0202	0.2565	0.0131

회로망의 표식자 변위 예측 결과를 보면, 특정 경계 조건의 일부 환자에서 다소 높은 오차를 보였으나, 시간에 따른 위상 변화는 모든 경우에 매우 우수하게 예측하고 있음을 볼 수 있다. Gating 치료의 위상 기반 모드를 고려할 때, 본 신경회로망을 통한 예측 알고리즘을 활용한다면 Beam On-off 시스템의 Duty Cycle을 상당히 늘릴 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 한편, 같은 맥락의 gating 시스템의 진폭 모드를 고려하면, 본 연구에서 확인된 5~6 mm의 최대 절대 오차 수준의 허용 여하를 단순한 수치로서 단언하기는 다소 무리한 면이 있으며, 치료 성적 또는 시스템 운영 효율성 향상 정도의 관점에서 논의되어야 하리라 본다. 9번 환자의 복부 표식의 움직임 영역의 크기는 상하 1.5 cm 정도이다. 치료계획용적의 margin을 ~6 mm 추가 설정하는 수준의 전략만으로도 gating 시스템 진폭 모드의 Duty Cycle 증가 효과를 기대해 볼 만하다. 해당 분의 치료계획용적 증

가로 인한 정상조직 확률의 증가 등의 부작용과의 trade-off 의 면밀한 분석이 필요함은 물론이다.

사이버 나이프와 같은 tracking 기법의 경우를 고려하면, marker의 위치 예측의 정확성은 더욱 중요하며, 따라서 예측 알고리즘은 필수적이라 하겠다. 실제 임상 현장의 tracking 치료에 활용함으로써 취할 수 있는 치료 성적 및 시스템 운영 효율성 향상 정도는 본 연구 결과로서 가늠하기 어려우며, 보다 많은 실제 임상 환자를 대상으로 한 테스트를 통하여 치료 프로토콜을 정립하여야 할 것으로 사료된다. 환언하면, 적정 크기의 표본에 대한 예측 능력 검증을 수행, 획득 자료를 기반으로 오차 유발 위험 호흡 패턴 등의 호흡 패턴 군 설정, 각 군 별로 신경회로망 적용으로 인한 치료 성적 및 시스템 효율성 향상 정도 평가를 통한 오차 수준의 허용 범위 규정 등의 절차가 순차적으로 수행되어야 할 것으로 본다.

특히, 학습 영역 이외의 호흡 자료 예측 시 발생하는 상당한 오차는 신경회로망의 외삽에 대한 학습능력 부족을 보이는 것으로, 실제 임상 적용에의 파급 효과는 각각의 방사선 전달 시스템의 운용 특성에 따라 달리 해석되어야 할 것으로 본다. 사이버 나이프와 같이 고선량 고정밀 치료를 목적하는 경우, 오차의 원인을 제거하기 위한 일환으로, 호흡자료를 측정할 때 최대 호흡을 하도록 하여 충분한 학습 자료를 확보하는 방안을 고려해 볼 수 있겠다.

결론적으로, 신경회로망을 이용한 호흡 예측 알고리즘을 4차원 방사선 치료에 적용하여 성능 향상을 꾀함이 궁극적인 목적이다. 사전 연구로서 실제 치료가 진행된 임상 환자를 대상으로 한 후향적 조사 결과, 신경회로망의 예측 능력은 매우 우수하며, 다만 특정 모드의 치료기법에 직접 활용

하기 위해서는 각각의 치료 모드의 전달 선량 특성을 고려한 보다 구체적인 타당성 검증이 필요하다. 4차원 방사선 치료 시스템 성능 개선에의 직접 활용을 위하여, 다양한 시스템 대기시간에 따른 예측 성능 평가와 방사선 조사 장치와 연동, 실용 타당성 검증의 추가 연구가 진행될 것이다.

참 고 문 헌

1. Giraud P, Yorke E, Jiang S, Simon L, Rosenzweig K, Mageras G: Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiothérapie* 10:269-282 (2006)
2. Sharp GC, Jiang SB, Shimizu S, Shirato H: Prediction of respiratory tumor motion for real-time image-guided radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology* 49:425-440 (2004)
3. Murphy MJ, Dieterich S: Comparative performance of linear and nonlinear neural networks to predict irregular breathing. *Physics in Medicine & Biology* 51:5903-5914 (2006)
4. Ruan D, Fessler JA, Balter JM: Real-time prediction of respiratory motion based on local regression methods. *Physics in Medicine & Biology* 52:7137-7152 (2007)
5. Busso T, Liang PJ, Robbins PA: Breath-to-breath relationships between respiratory cycle variables in humans at fixed end-tidal PCO₂ and PO₂. *J Applied Physiology* 81: 2287-2296 (1996)
6. 권경태, 임상욱, 박성호 등: 호흡조절방사선치료를 위한 피부움직임과 중앙움직임 차이 평가. *의학물리* 19:14-20 (2008)
7. LA-UR-87: Nonlinear signal processing using neural networks-Prediction and system modeling. Los Alamos National Laboratory (1987)
8. Moller M: A scaled conjugate gradient algorithm for fast supervised learning. *Neural Networks* 6:525-533 (1993)

Prediction of Target Motion Using Neural Network for 4-dimensional Radiation Therapy

Sang Kyung Lee*, Yong Nam Kim*, Kyung Ran Park[†], Kyeongkeun Jeong*, Chang Geol Lee*,
Ik Jae Lee*, Jinsil Seong*, Choi Won Hoon*, Chung Yoonsun*, Sung Ho Park[‡]

*Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul,

[†]Department of Radiation Oncology, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju,

[‡]Department of Radiation Oncology, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Studies on target motion in 4-dimensional radiotherapy are being world-widely conducted to enhance treatment record and protection of normal organs. Prediction of tumor motion might be very useful and/or essential for especially free-breathing system during radiation delivery such as respiratory gating system and tumor tracking system. Neural network is powerful to express a time series with nonlinearity because its prediction algorithm is not governed by statistic formula but finds a rule of data expression. This study intended to assess applicability of neural network method to predict tumor motion in 4-dimensional radiotherapy. Scaled Conjugate Gradient algorithm was employed as a learning algorithm. Considering reparation data for 10 patients, prediction by the neural network algorithms was compared with the measurement by the real-time position management (RPM) system. The results showed that the neural network algorithm has the excellent accuracy of maximum absolute error smaller than 3 mm, except for the cases in which the maximum amplitude of respiration is over the range of respiration used in the learning process of neural network. It indicates the insufficient learning of the neural network for extrapolation. The problem could be solved by acquiring a full range of respiration before learning procedure. Further works are programmed to verify a feasibility of practical application for 4-dimensional treatment system, including prediction performance according to various system latency and irregular patterns of respiration.

Key Words: 4-dimensional radiation therapy, Target motion prediction, Neural network