

영상변조 프로그램을 이용한 호흡 위상 간 종양의 움직임 특성 분석

– Analysis of Intrafractional Mass Variabilities Using Deformable Image Registration Program –

을지대학교 보건과학대학 방사선학과 · 연세의료원 암센터 방사선종양학과¹⁾ · 을지대학병원 영상의학과²⁾

조정희 · 김주호¹⁾ · 서선열²⁾ · 한동균

— 국문초록 —

본 연구의 목적은 호흡 위상을 고려한 4DCT 자료를 토대로 자동영상변조등록 프로그램인 MIMVista에서 계산한 최대강도투영 영상에서 폐종양의 발생위치와 유착여부에 따른 종양의 움직임 특성을 분석하고 3DCT 결과 값과 비교하였으며 호흡 위상 간 종양의 도심변화 등 기하학적 변형 특성을 분석했다. 분석결과 폐하부에 위치한 종양에서 Y축으로의 평균 도심 변화가 7.32±6.88 mm로 가장 크게 나타났으며 HU값의 차이를 분석한 결과에서도 평균 7.7±4.97 %로 가장 큰 차이를 보였다. 유착성 종양보다는 비유착성 종양에서 호흡 간 변화가 크게 나타났다. 3DCT 영상과 MIP 영상간에 종양 용적의 연관성을 분석한 결과 상관계수가 0.998로 매우 높게 나타났다. 종양의 기하학적 변화에 영향을 미치는 요인분석결과 종양의 위치와 유착여부가 큰 영향을 미치는 것으로 분석되었으나 횡격막의 움직임 정도에 따른 차이는 없었으며 환자 간 호흡 위상에 따른 편차가 매우 크기 때문에 종양의 움직임과 관련한 특정 경향성을 파악할 수는 없었다.

중심 단어 : 4DCT, DIR, 폐종양, 호흡 위상

I. 서 론

방사선치료기술의 발전에 따라 임상에서는 3차원입체조형 치료(3D conformal therapy)가 일반화 되었고 세기조절 방사선치료(Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT)나 영상추적 방사선치료(Image Guided Radiation Therapy; IGRT) 그리고 정위적 체부방사선치료(Stereotatic Body Radiation Therapy; SBRT)와 같은 매우 정밀한 치료가 빈번히 시행되고 있다. 이같은 치료에 기존의 CT Simulator를 이용해 얻은 영상 정보는 장기의 움직임이 반복되는

동안에 개개의 영상획득범위에서 정지 영상을 얻기 때문에 경계면이 불명확하고 때론 왜곡된 영상을 얻을 수 있으며 종양이나 주변 관심장기를 정확히 구분하는데 문제점으로 대두될 수 있고 공간적인 선량분포의 변형도 초래할 수 있다. 호흡연동치료(respiratory gating therapy)나 호흡추적치료(respiratory tracking therapy) 등의 방법을 이용해 종양의 움직임을 직접 관찰하지 않고 흉벽과 횡격막 등과 같은 해부학적 구조물을 대리물(surrogate)로 사용한다면 치료 중 종양의 위치 및 호흡위상에 따라서 대리물과 종양 간의 위치 불확실성이 증가한다^{1,2)}. 호흡에 따른 영상의 왜곡은 구조적인 오류의 가장 중요한 요인이며 저속 CT, 호흡연동(gating therapy) 또는 호흡주기영상검사(4 Dimensional Computed Tomography; 4DCT) 등에서 다양하게 발생한다. 특히 Ackerly등의 보고에 의하면 CT 촬영 두께가 두꺼운 경우 영상 가장자리의 부분용적 효과 (partial volume effects)에 대해 설명이 가능하다면

* 접수일(2012년 5월 9일), 심사일(2012년 5월 10일), 확정일(2012년 6월 15일)

교신저자 : 한동균, (461-731) 경기도 성남시 수정구 양지동 212번지
을지대학교 보건과학대학 방사선학과
TEL : 031-740-7245, Fax : 031-740-7351
E-mail : handk@eulji.ac.kr

종양의 경계를 확정하는데 매우 큰 도움이 될 것이라고 보고하고 있다. 동일 환자에 대해 10 mm 두께로 촬영한 CT 자료를 다른 치료계획시스템을 이용 시 종양용적이 6~12%의 차이를 보인다고 보고하고 있으며 이 차이는 인접한 Slice의 영상을 이용해 외삽(extrapolation) 보정 영상으로 표현하기 때문이라고 설명하고 있다³⁾. 그러므로 모의치료 과정에서 신중하게 고려되어야 하며 특히 호흡에 의한 영향을 충분히 고려하지 않으면 영상의 왜곡과 정확한 종양 및 장기의 위치 파악이 곤란하고 치료용적에 대한 부정확한 정보를 얻게 된다. 이와 같은 거울상(image artifact)은 복부와 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 중에 다른 장기들의 간섭에 의해 나타나게 된다. 국제방사선 단위위원회(International Commission on Radiation Units and Measurements; ICRU) 62에서는 치료계획 시 불확실성의 원인으로 환자 위치의 변화, 장기의 움직임과 변형 그리고 치료기의 기하학적 오차에 의해 발생한다고 보고하고 있다. 또한 유사한 환자에 있어서 발생하는 구조적 또는 무작위적 오차는 표준편차를 이용해 설명하고 있다. 구조적인 불확실성 즉 인구집단의 표준편차는 치료계획 시스템에서 기인하는 각각의 환자에 대한 구조적인 편차를 의미하며 무작위적 오차는 환자그룹에서 무작위적으로 발생하는 표준편차의 평균으로 정의하고 있다. 따라서 치료계획 표적용적(Planning Target Volume; PTV)에 대한 선량계획은 임상적 표적용적(Clinical Target Volume; CTV)에 대한 실제 선량을 대표할 수 있어야 하며 PTV에 대한 조사선량의 차이는 95~107% 이내로 유지할 것을 권고하고 있다⁴⁾. 북유럽 임상물리학회(Nordic Association of Clinical Physics; NACP)에서는 ICRU의 개념에서 내부표적용적(Internal Target Volume; ITV)이란 개념으로 더 세분화했다. 즉 ITV 결정 시 CTV에 장기의 움직임과 같은 내부 불확실성을 고려해 조사 범위를 결정할 것을 권고하고 있으며 ITV가 치료계획 시 치료계획 용적이 된다. 결국 환자그룹에 대한 치료의 불확실성은 전체적으로 구조적 오차 ($(\sigma_{tot} = (\sigma_{int}^2 + \sigma_{ext}^2))$)와 무작위적 오차 ($\left(\sum_{tot} \square = \sqrt{\left(\sum_{int}^2 \square + \sum_{ext}^2 \square \right)} \right)$)에 의해 결정되며 조사범위를 결정하는데 매우 중요한 변수이다⁵⁾. ICRU-50에서는 불확실성 때문에 모든 조사면에 동일하게 경계면을 넓히는 것을 피해야 한다고 권고하고 있으며⁶⁾ ICRU-62에서도 위치잡이(setup) 오차와 장기의 움직임을 고려해 획일적으로 조사면을 넓히는 것으로 피해야 한다고 권고하고 있는데 과도하게 넓은 PTV는 주변 정상조직의 손상을 초래할 확률을 증가시킬 수 있기 때문이며 이에 대한 대안으

로 위치잡이 오차의 제곱합에 대해 거듭 제곱한 값(root sum of square)을 사용해 치료경계면을 그리고 선량 계산 기준은 99%의 CTV에 최소 95%의 선량이 조사될 수 있도록 치료계획을 수립할 것을 권고하고 있다. 치료 중에는 장기의 움직임과 같은 구조적 오차(systematic error)와 환자 위치 잡이의 차이에 의해 발생하는 무작위적 오차(random error)에 따라 치료계획과 다르게 방사선이 조사될 수 있다. 호흡에 따라 강체(rigid body) 회전과 변형 및 장기 변형(organ deformation)을 수반하게 되며 변형과정에서 voxel 값이 이동하거나 왜곡을 일으킬 수 있고 따라서 voxel by voxel 단위로 선량평가를 할 때에는 선량계산 결과에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 최근 방사선치료 분야에서 4DCT가 일반화됨에 따라 모의치료나 치료과정 그리고 방사선 치료의 전 과정에서 해부학적 구조를 반영함에 따라 과거 단순히 정지영상의 입체 정보만을 얻던 것에 비해 운동에 의한 거울상(motion artifact)을 줄이면서 시간의 변화에 따른 종양의 위치와 형태를 3차원적인 표현이 가능하게 되었으며 4D영상정보에 종양 및 주변장기의 움직임에 대한 정보가 기록되고 특히 ANZAI Belt(AZ-733V, Anzai Medical, Japan), RPM(Real time Position Management; Varian, USA), ABC(Active Breathing Control, Elekta Oncolog System, Sweden)장치등과 사용 시 호흡에 따른 장기의 해부학적, 기하학적인 변화와 관련된 정보를 얻을 수 있게 되 환자 치료내의 불확실성과 치료 간 불확실성을 줄일 수 있고 조사선량을 증가시킬 수 있다.

Martel 등의 연구에 의하면 폐암환자 50%에게 30개월 동안 종양의 진행 없이 생존하기 위해서는 85 Gy의 선량 이상 조사해야 하나 전통적인 방사선 치료 시에는 폐에 대한 부작용이 심하게 나타나기 때문에 어렵다고 보고하고 있다. 즉, 방사선 조사에 의한 폐 부작용은 평균 폐에 조사되는 선량(V20)과 밀접한 관계가 있기 때문에 4DCT를 이용해 PTV 용적을 줄이게 되면 부작용과 치료확률 간에 균형을 유지하며 종양선량을 증가시킬 수 있게 된다. 4DCT의 단점은 3DCT에 비해 20배 이상의 영상을 얻게 됨에 따라 환자 피폭선량이 증가하게 되고 불규칙한 호흡은 호흡 주기 간에 진폭의 변화를 일으켜 4DCT의 영상왜곡이 발생하고 환자의 호흡을 정확히 반영할 수 없다⁷⁾. 이와 같은 문제를 해결하기 MIMVista(MIM Software co. USA)와 같은 자동영상변조등록(Deformable Image Registration; DIR) 프로그램을 임상에서 사용하고 있다. DIR 프로그램을 이용 시 다수의 특정 호흡주기의 영상을 다른 호흡주기의 영상과 비교하며 검사 방법 간의 해부학

적 구조의 차이뿐만 아니라 치료계획과 치료 결과간의 차이를 보정해 자동으로 결과를 출력하게 된다⁸⁾. 본 연구의 목적은 3DCT, 4DCT에서 얻은 영상과 이 자료를 토대로 해부도해 기반 분할방법(atlas based segmentation)을 채택하고 있는 영상변조 software인 MIMVista로 변조된 영상 간에 종양의 위치, 크기 간에 상관관계 유무와 종양의 유착여부, 호흡 위상차와 횡격막의 움직임에 따른 종양의 도심(centroid) 변화 및 위치, 크기 등에 차이를 검증하며 이에 영향을 미치는 요인을 분석하는데 목적이 있다.

II. 대상 및 방법

1. 대상 및 기구

본원에서 CT 모의치료기(siemens sensation open)를 이용하여 3DCT와 4DCT를 시행한 폐암환자 총 19명을 대상으로 시행하였으며 종양의 위치에 따라 각각 상부 7명, 중부 6명, 하부 6명을 대상으로 하였다. 종양이 흉벽과 유착 여부에 따라 유착된 종양 환자 11명과 독립된 종양 환자 8명이었고 종양의 크기는 50 cc 미만이 7명, 50 cc 이상인 12명의 환자를 대상으로 시행하였다.

2. 실험 방법

4DCT 영상 자료는 Siemens sensation open CT 모의치료기를 이용해 얻었으며 환자 위치의 재현성을 높이기 위해 4DCT simulator 전에 Vac-lock을 이용해 각각의 환자에 대해 환자 고정기구를 제작해 사용했다. 폐 4DCT를 위한 검사조건은 120 kVp, 400 mAs, slice thickness는 3 mm였으며, Pitch는 0.1로 촬영했다. Scan 범위는 Siemens sensation open의 경우 280 mm로 고정되었으며 이때 검사 시간은 약 95초가 소요되었다.

CT 촬영은 환자에 따라 100~150cc의 조영제를 주입 후에 시행했으며 각각의 테이블 위치에서 자유롭게 호흡을 하는 상태에서 여러 영상을 얻게 된다. 본 연구에서는 호흡 동조 촬영을 위해 ANZAI Belt 시스템을 이용했다(Fig. 1).



Fig. 1 ANZAI belt system

4DCT 영상 획득 전 과정 동안 호흡에 관한 정보를 얻게 되고 얻어진 영상정보와 호흡 위상정보에 대한 자료는 DICOM 형식으로 저장했다.

이때 호흡동조신호(respiratory gating signal; RGS)는 40 Hz의 반복율(repetition rate)로 신호의 진폭을 측정한다.

3D영상 software인 Syngo(Siemens, Germany)는 영상 정보에 특정호흡주기에 대한 정보를 포함해 후향적으로 재구성할 수 있게 하며 영상재구성은 주어진 호흡주기로부터 시작해 250 ms 이상의 통합 영상으로 재구성하게 된다.

최초 영상등록 후에 해부학적 영상을 환자의 치료계획용 영상으로 적용하기 위해 2단계에 걸쳐 영상 변조 등록을 시행하게 된다. 최초 모든 환자의 4DCT 영상과 3D영상을 Pinnacle RTP 시스템으로 전송 후 GTV 및 횡격막 등 관심 장치의 해부학적 영상에 대해 전문가가 치료계획 장치에서 외형형성(contouring) 작업을 했다.

작업이 완료된 모든 4D와 3D영상 자료는 Mimvista 시스템으로 전송해 Mimvista 내의 자동강체등록(automatic rigid registration) 프로그램을 이용해 해부학적 변조를 진행하였고 해부학적 변조 시 기준은 0%의 최대 배기 영상(phase_ex,0)을 기준으로 했다. 분석은 3D, 4D영상과 4DCT 자료를 토대로 Mimvista에서 얻은 최대 강도 투영(Maximum Intensity Projection; MIP) 영상에 대해 호흡에 따른 종양의 용적, 횡격막의 이동 거리를 측정했으며 호흡 위상에 따른 정상 폐와 종양에서의 Hounsfield 번호(Hounsfield Unit; HU)가 차이를 분석했다. 종양의 도심(tumor centroid) 측정을 위해서는 고정된 척추를 기준으로 좌표를 설정해 분석하였으며 이때 기준 영상은 Phase_ex,0 영상으로 했다(Fig. 2).

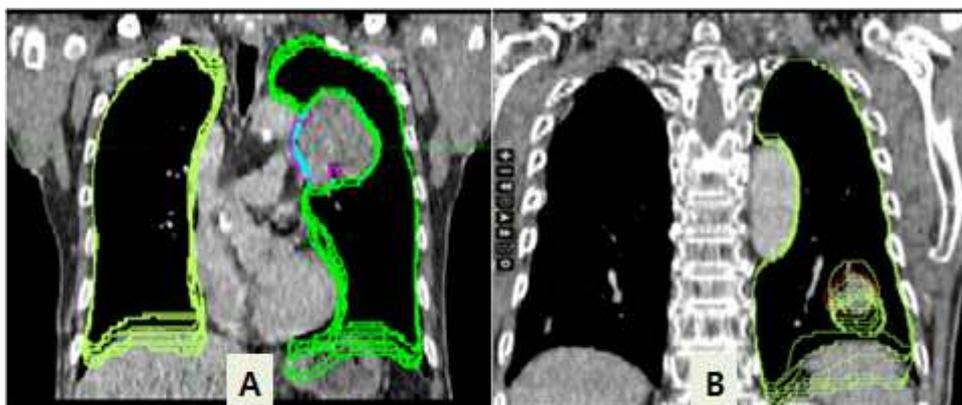


Fig. 2 The superimposed contour of the gross target volume and lung over the entire breathing phases(tumor was adhered on the upper (A) and Lower(B) lung

3. 분석

3DCT, 4DCT와 MIP 영상 간 호흡위상에 따른 종양 변조의 차이와 상관관계를 분석하였으며 영상획득 방법과 재구성 방법 간에 일치율(Coincidence Ratio; CR)을 아래의 식을 이용해 계산해 보았다.

$$CR = \text{Co_volume} / 3D_mass \text{ vol} \times \text{MIP_mass vol}$$

Co_volume은 일치 용적(coincidence volume) 값을 의미하며 CR값이 1에 가까울수록 두 방법 간에 일치율은 증가함을 의미한다. 또한 종양의 위치와 흉벽에 유착여부에 따른 종양의 변조와 이동, HU값의 변화와 관련해 다변량 분석 및 선형회귀 분석을 통해 연관성을 검정하였다. 본 연구의 호흡에 따른 종양의 기하학적 특성 등에 미치는 영향에 관한 분석은 PASW(predictive analytic software, ver.18)를 이용하였다.

III. 결과

1. 종양 특성에 따른 차이 분석

1) 호흡에 따른 종양의 기하학적 변화 양상

종양의 발생 위치에 따른 종양 도심의 차이 분석 결과 상부, 중부, 하부에서 X축으로의 평균 이동 거리는 각각 0.64 ± 0.51 mm, 2.06 ± 1.17 mm, 1.63 ± 1.93 mm였으며, Y축으로는 1.91 ± 2.84 mm, 4.17 ± 1.94 mm, 7.32 ± 6.88 mm로 측정되었다. Z축으로는 1.11 ± 0.77 mm, 2.18 ± 0.72

mm, 2.50 ± 1.19 mm로 나타나 X, Z축에서는 상부와 하부보다는 중앙에 위치한 종양의 움직임이 더 큰 것으로 나타났으며 Y축에서는 하부에 위치한 종양에서 평균 7.3 mm를 움직여 가장 크게 움직이는 것을 볼 수 있었으며 표준편차 또한 Y축에서 6.88 mm로 측정되어 집단 내의 편차가 매우 큰 것을 볼 수 있었다. 종양의 유착 여부에 따른 차이 분석 결과 유착된 종양의 경우 X, Y, Z 방향으로 각각 1.14 ± 1.31 mm, 2.68 ± 2.44 mm, 1.84 ± 1.13 mm로 나타났으며 유착이 안 된 종양의 경우 1.59 ± 1.45 mm, 5.54 ± 5.65 mm, 1.93 ± 1.06 mm로 나타나 Y축으로의 변화가 가장 큰 차이를 보였으며 이때 표준편차는 5.65 mm로 환자 간에 큰 편차를 보이는 것으로 측정되었다. 호흡에 따른 종양의 X, Y, Z 방향으로의 벡터합계(vector sum)를 구한 결과 상부, 중부, 하부에서 각각 2.35 ± 2.76 mm, 4.76 ± 1.89 mm, 6.68 ± 5.16 mm로 하부에 위치한 종양에서의 변동이 가장 크게 나타났으며 환자 간 차이 또한 크게 나타났고 유착 여부에 따른 결과에서는 비유착과 유착종양에서 각각 5.48 ± 4.40 mm, 3.09 ± 2.33 mm로 유착된 종양에서 호흡에 따른 변동이 크게 나타났다.

집단 간 호흡 위상에 따른 종양의 용적 변화율을 분석한 결과 상부, 중부, 하부에서 각각 평균 $6.99 \pm 6.91\%$, $10.61 \pm 8.43\%$, $11.66 \pm 13.40\%$ 로 나타났으며 최대 31.57%의 차이를 보이는 환자가 있었다. 유착여부에 따른 분석 결과 유착종양에서 평균 $3.68 \pm 2.73\%$, 비유착 종양에서는 $14.88 \pm 10.11\%$ 로 측정되었고 최대 31.57%의 차이를 보였고 최소 8.09%의 차이를 보였다. 종양의 위치 및 유착여부에 따라 MIP와 3DCT 기반 영상간의 종양의 일치율을 분석한 결과 상부, 중부, 하부에 따른 종양 일치율은 $73.29 \pm 19.90\%$, $62.83 \pm 19.69\%$, $73.67 \pm 18.13\%$ 로 위치

Table 1 Tumor centroid variabilities and coincidence relative to the location and adhesion

characteristics	Location						Adhesion			
	Upper		Mid		Low		No		Yes	
	Mean	S D	Mean	S D	Mean	S D	Mean	S D	Mean	S D
X-centroid(mm)	0.64	0.51	2.06	1.17	1.63	1.93	1.59	1.45	1.14	1.31
Y-centroid(mm)	1.92	2.84	4.17	1.94	7.32	6.88	5.54	5.65	2.68	2.44
Z-centroid(mm)	1.11	0.77	2.18	0.72	2.50	1.19	1.93	1.06	1.84	1.13
Tumor movement vector sum(mm)	2.35	2.76	4.76	1.89	6.68	5.16	5.48	4.40	3.09	2.33
Tumor volume mean variations during the breath(%)	6.99	6.91	10.61	8.43	11.66	13.40	14.88	10.11	3.68	2.73
MIP vs 3D mass volume coincidence(%)	73.29	16.90	62.83	19.69	73.67	18.13	63.64	19.62	79.00	10.80

Table 2 HU variation depending on location and adhesion and breathing phase

characteristics	Location						Adhesion			
	Upper		Mid		Low		No		Yes	
	Mean	S D	Mean	S D	Mean	S D	Mean	S D	Mean	S D
Mean HU differences in mass	28.27	6.46	26.07	17.77	51.12	27.25	38.16	23.63	30.16	16.98
HU difference ratio among phase in mass(%)	4.36	1.61	3.55	2.60	7.71	4.97	1.04	0.51	1.12	1.17
Relative HU variability Lung vs Mass(%)	21.6	23.00	23.70	10.00	-54.37	129.00	5.87	4.09	4.19	2.71

(-) means mass HU variations were much higher than the normal lung

에 따른 일치율의 차이는 크지 않은 것으로 측정되었다. 하지만 종양의 유착여부에 따른 일치율 분석결과 비유착과 유착종양에서 각각 $63.64 \pm 19.62\%$ 와 $79.00 \pm 10.80\%$ 로 유착된 종양의 일치율이 상대적으로 높은 것으로 분석되었다(Table 1).

2) 종양 특성에 따른 HU 차이 분석 결과

-Mass mean HU difference결과 상부, 중부, 하부에서 각각 28.3 ± 6.46 HU, 26.1 ± 17.77 HU, 51.1 ± 27.25 HU로 나타나 하부에 위치한 종양에서의 HU값의 변화 폭이 가장 큰 것으로 측정되었고 환자가 표준편차도 크게 분석되었다. 비유착과 유착종양간의 분석결과는 각각 38.16 ± 23.63 HU와 30.16 ± 16.98 HU로 비유착된 종양에서의 변동폭이 큰 것을 나타냈다. 또한 호흡위상에 따른 종양의 HU값 차이를 분석한 결과 상부, 중부, 하부에서 각각 $4.36 \pm 1.61\%$, $3.55 \pm 2.60\%$, $7.7 \pm 4.97\%$ 로 분석되었고 하부에 위치한 종양에서 최대 흡기시와 최대 호기시의 HU의 변화가 큰

것을 확인할 수 있었다. 정상 폐 대비 종양의 HU 상대적 변동율을 분석한 결과 상부, 중부, 하부에서 각각 21.6%, 23.7%, -54.37%로 상부와 중부에 위치한 종양에서는 정상 폐에 비해 변동이 적었으나 하부에 위치한 종양에서는 정상 폐에 비해 HU 변동폭이 매우 높은 것을 확인할 수 있었다. 이는 HU를 기준으로 한 MIP 시 Lower에 위치한 종양에서는 특별한 신경을 써야할 부분이다(Table 2).

2. 모의치료 방법에 따른 종양 용적의 연관성 분석

종양의 용적변화와 호흡에 따른 폐 대비 종양 변동율은 상관관계수 -0.594로 통계적으로 유의한 결과를 보였으며 ($p < 0.05$), MIP 대비 3D 종양 용적간 일치율을 분석한 결과 각각 상관관계수는 -0.451 이었고 $p = 0.052$ 로 나타나 폐 대비 종양의 변동율과 MIP 대비 3D CT 간 일치율에는 음의 상관관계를 보이는 것으로 분석되었다. MIP 영상에서의 종양 용적과 3DCT 영상에서의 종양 용적간 상

Table 3 Correlation coefficient for the mass volume variation depends on the GTV drawing methods and coincidence ratio

Characteristics	Pearson correlation coefficient	p-value
Variability between lung and mass depends on respiration vs coincidence rate between MIP and 3DCT	-0.594	0.007
Variability between lung and mass depends on respiration vs 3D volume MIP mass volume vs 3D mass volume	-0.451	0.052
Phase Exh 0% Mass volume vs MIP mass volume	0.056	0.013
Phase Exh 0% Mass volume vs 3D mass volume	0.998	0.001
	0.996	0.001

MIP:Maximum Intensity Projection

Table 4 Results for Tumor location Linear Regression analysis

characteristics	B	S D	Beta	t	p-value
Mass volume difference among phase 1=upper, 2=mid, 3=low	5.033	2.142	.445	2.350	.033
Diaphragm excursion (mm) 1=no, 2=yes	.027	.223	.022	.122	.095
adjusted R ² =.432	-13.815	3.535	-.731	-3.908	.001
Tumor movement Vector sum 1=upper, 2=mid, 3=low	3.043	.854	.682	3.562	.003
Diaphragm excursion (mm) adjusted R ² =.422	.090	.089	.185	1.019	.324

관관계 분석결과 상관계수는 0.056이었고 P=0.013으로 상관관계가 매우 높게 나타났다. 4DCT의 최대호기영상(Phase_exh,0)을 기준으로 종양의 용적을 비교한 결과 MIP영상과 3D CT 모의치료 영상을 비교해 종양의 용적 간 연관성 정도를 분석한 결과, 3가지 방법 간에 종양용적의 상관관계가 매우 높은 것으로 나타났다. 측정결과 Phase_exh,0과 MIP 사이, Phase_exh,0과 3D CT Sim간에 상관계수는 0.998과 0.996로 유의확율은 모두 p<0.05로 통계적으로 매우 유의한 결과를 얻었다(Table 3).

3. 종양의 기하학적 변화에 영향을 미치는 요인분석

호흡 위상에 따른 종양용적의 차이를 비교한 결과 R²=0.432 이었으며 폐 내 종양의 위치와 종양의 adhesion 여부에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다(p<.05). 하지만 횡격막의 움직임에 따른 차이는 모두에서 차이가 없는 것으로 분석되었다. 종양 도심의 X, Y, Z 방향으로의 움직임인 vector 합에 영향을 미치는 요인으로 종양의 위치와 유착 여부, 횡격막의 움직임에 대한 회귀분석결과 R²=0.422로 분석되었고 종양의 위치와 흉벽에 유착 여부에 따라 통계적으로 유의한 차이가

있는 것으로 분석되었다(p<0.05). 호흡위상에 따른 종양 용적의 변화 및 종양 도심의 변화에 횡격막의 움직임에 의한 차이는 없는 것으로 나타났다(Table 4).

IV. 고 찰

본 연구 결과 종양의 위치와 유착여부에 따른 편차가 매우 심하게 나타나는 것을 볼 수 있으며 환자간에도 호흡의 위상에 따라 많은 차이를 보여 주고 있기 때문에 방사선 치료를 위한 GTV, CTV 를 그릴 때 각각의 환자의 특성을 고려해 치료 계획을 수립하는 것이 필요하다고 생각된다. 본 연구에서 횡격막의 움직임과 호흡 위상에 따른 종양의 위치와 크기 등 기하학적 변형간에 상관관계가 있을 것으로 추측하였으나 실험집단 내 종양의 크기와 위치에 대한 편차가 많아 통계적으로 유의한 결과를 얻지 못했으나 특정 조건을 설정해 이에 부합하는 대상을 기준으로 분석하면 호흡위상에 따른 종양의 변형과 움직임은 궤적에 대한 방향성을 예측할 수 있을 것으로 기대되며 이 부분은 향후 추가적으로 연구가 필요하다고 판단된다.

V. 결 론

본 연구 결과 호흡 위상과 종양의 위치에 따른 종양 용적의 변동율을 측정한 결과 전체 종양에서 평균 9.75%의 차이를 보였고 최대 31.57%의 차이가 관찰된 환자간 편차가 매우 심한 것을 알 수 있었으며 폐의 하부에서 발생한 종양이 타 부위에서 발생한 종양에 비해 11.66%의 차이를 보여 가장 큰 것으로 분석되었다. 이는 WEISS등이 4DCT를 호흡에 따른 이용해 종양과 폐의 변화를 분석한 결과 호흡 위상에 따라 GTV와 폐에서 각각 62.5%, 25.5%의 변화가 있었다고 보고한 결과 보다는 적은 차이인 것으로 나타났는데 이는 연구 대상 집단의 종양 평균 크기에 차이가 있을 수 있으며 또한 본 연구에서는 환자의 병기(stage)나 기타 질병 특성을 따로 고려하지 않았기 때문에 표본 집단의 차이에 의해 나타난 결과라 사료된다⁹⁾. 종양의 유착여부에 따른 종양용적의 변화를 측정한 결과 비유착종양이 유착종양에 비해 3배에 가까운 차이를 보였고 평균 9.28%가 변하는 것으로 측정되었다. 이는 종양의 유착여부가 호흡 위상에 따라 움직임이 크기 때문으로 판단된다. 영상변조프로그램인 MIMVista를 이용해 CT의 최대 HU값을 기준으로 종양을 그린 MIP 상 종양과 3DCT상에서 실제 전문의가 그린 종양간의 일치율을 비교한 결과 종양의 위치에 따라서는 전체적으로 약 70%에서 일치했으며 특히하게 폐의 하부 종양의 일치율이 상대적으로 높은 것을 관찰할 수 있었다. 종양의 유착여부에 따른 분석결과에서는 전체적으로 약 71%가 일치하는 것으로 분석되었으며 비유착종양에서는 63.64%만이 일치해 호흡에 따른 영향을 많이 받는 것을 나타냈다. 하지만 각 집단에 대한 일치율 평균에 차이가 있는 것을 분석한 결과 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 3DCT를 바탕으로 직접 그린 종양의 용적과 MIMVista의 MIP와 4DCT의 종양 크기에 대한 상관관계 분석결과 상관계수가 0.998과 0.996으로 매우 밀접한 상관관계를 갖는 것으로 나타났으며 이는 MIMVista의 MIP 기능이 매우 우수함을 의미하며 두 방법간의 호흡 위상에 따른 상관관계 분석에서도 통계적으로 유의한 상관관계를 보여 주는 것으로 나타났다($p < 0.05$).

호흡 주기에 따른 백터합을 구한 결과 횡격막과 인접한 곳에서 발생한 종양에서 6.68 mm로 가장 큰 차이를 보였으며 최대 15 mm의 움직임이 관찰된 경우도 있었다. 또한 XYZ 축으로의 종양도심 변화 양상을 분석한 결과 Y축으로의 도심변화가 7.32 mm로 가장 크게 나타났으며 표준편차가 6.88 mm로 환자 간에 차이가 매우 크게 나타났다.

이 결과는 Redmond 등이 모의치료 과정에서 도심의 변화를 분석한 결과 X, Y, Z 축으로 각각 2.1 mm, 6.7 mm, 2.9 mm의 변화가 있었다는 결과와¹⁰⁾ Stevens등이 종양의 상부, 하부의 위치에 따른 Y축으로의 이동을 관찰한 결과 상부와 하부에서 각각 9.0 mm, 4.3 mm의 움직임을 보여 종양이 횡격막 가까운 하부에 위치할수록 많이 움직였다는 결과 등에서 알 수 있듯이 호흡에 따른 종양 도심의 변화는 X, Z축으로의 변화보다는 Y축으로의 변화가 크며 종양의 위치가 상부나 중부보다는 하부에 위치한 종양일수록 변화는 더욱 더 큰 것을 알 수 있었다¹¹⁾. 또한 Liu등의 보고에 의하면 연구집단의 평균 GTV 이동은 X, Y, Z 축으로 각각 5.0 mm, 1.2 mm, 2.1 mm였으며 GTV 움직임과 횡격막의 움직임과는 연관성을 분석한 결과 종양의 Y축으로의 이동과 횡격막의 이동 사이에 회귀분석 결과 상관계수가 0.5459로 상관성이 있다고 보고하고 있으나 본 연구에서는 종양의 위치에 따른 횡격막과의 관련성을 분석한 결과 통계적으로 유의한 상관관계를 확인할 수 없었다. 이는 본 연구에서 사용한 표본수가 적고 표본간에 차이가 많은 것에서 기인한 것으로 추정된다¹²⁾. Mageras등은 호흡 위상에 따라 종양 도심의 이동 뿐만 아니라 이력현상도 발생한다고 보고하고 있는데 12명의 환자를 대상으로 연구한 결과 호흡에 따른 GTV 이동이 7명에서 Y축으로의 이동이 1 cm 이상이었으며 3명의 환자에서는 호기와 흡기 시에 이력현상이 발생해 종양의 움직이는 궤적이 2~5 mm 차이를 보인다고 보고하고 있다¹³⁾. Mead등의 보고에서도 흡기시 횡격막과 늑골사이에 위치한 외늑간근(external intercostal muscles)이 수축하게 되고 횡격막이 수축함에 따라 하방으로 움직이고 흉강(thoracic cavity)의 종축길이가 증가하게 되 폐가 확장하며 배기는 탄성반동(elastic recoil)에 의해 수동적으로 발생하게 되 압력과 폐용적 간에는 이력현상이 발생하기 때문에 동일한 압력이 주어졌을 때 흡기와 배기시의 폐용적이 다르게 측정된다고 보고하고 있다¹⁴⁾. 이와 같은 결과를 종합해 볼 때 종양의 도심변화는 환자 내에서 뿐만 아니라 환자 간에 또한 호흡위상에 따라 큰 차이를 보이는 것을 알 수 있다고 보고했다.

호흡 위상에 따른 종양의 HU 변화를 분석한 결과 폐하부에 위치한 종양에서 호흡주기간 HU가 약 7.8% 변하는 것으로 관찰되었고 호흡위상에 따른 정상 폐의 HU변화 대비 종양의 HU 변화를 분석한 결과 상부와 중부에 위치한 종양에서는 정상 폐에 비해 21~23% 정도의 HU 값이 적게 변했으나 하부에 위치한 종양에서는 -54%를 보여 종양의 HU 값 변화가 매우 큰 것으로 관찰되었는데 이

는 횡격막의 움직임에 따라 종양의 위치가 크게 변하는데서 기인한 것으로 판단된다. 하지만 종양의 유착여부에 따른 HU값의 변화는 크지 않은 것으로 나타났다. Stewart Gaed등의 연구에 CT HU와 RPM으로 측정된 호흡 주기 간의 상관계수는 0.966으로 매우 높게 나타났으며 상부에 위치한 종양은 호흡에 의한 영향이 적기 때문에 HU의 변화가 적었으나 심장 인근에 위치한 종양의 HU 사용 시에는 심박동에 의한 이력현상 때문에 변화가 크기 때문에 주의를 요한다고 보고하고 있다¹⁵⁾. 본 연구에서도 종양이 횡격막과 근접한 종양일수록 상부에 위치한 종양에 비해 HU값이 평균 3.5배 이상 차이를 보여 변동이 매우 큰 것으로 측정되었으며 종양이 횡격막 등과 유착이 안 된 경우가 10% 이상 더 차이를 보이는 것으로 관찰 되었다. 종양의 위치와 유착여부에 따른 편차도 크게 나타났으며 환자 간에도 매우 큰 편차를 보였다. 호흡 위상과 위치에 따른 회귀분석결과 종양의 용적에 대해 종양 발생 위치가 하부일수록, 비유착 종양 일수록 변동이 크게 나타났으며 횡격막과 가까운 종양 일수록 변화가 큰 것을 알 수 있었다. 하지만 호흡에 따른 횡격막의 움직임과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

참 고 문 헌

1. Shimizu S, Shirato H, Ogura S, et al.: Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51, 304-310, 2001
2. Paul Keall; 4-Dimensional Computed Tomography Imaging and Treatment Planning, *Seminars in Radiation Oncology*, 14(1), 81-90, 2004
3. Ackerly T, Andrews J, Ball D, et al.: Discrepancies in volume calculations between different radiotherapy treatment planning systems, *Australas Phys Eng Sci Med*, 26, 91-93, 2003
4. ICRU Report 62: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy, Bethesda, 1999
5. Altonen P, Brahme A, Lax I, et al.: Specification of dose delivery in radiation therapy, Recommendation by the Nordic Association of Clinical Physics (NACP), *Acta Oncol*, 36(Suppl 10), 132, 1997
6. ICRU Report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy, Bethesda, 1993
7. I.Martel, P.Clavere, J.Labat et al.: Radiation therapy Quality Control in a Frech Multicentric Randomised Phase II Trial, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 66(3), S149, 2006
8. R. Speight, J. Sykes, R. Lindsay et al.: The evaluation of a deformable image registration segmentation technique for semi-automating internal target volume (ITV) production from 4DCT images of lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) patients, *Radiotherapy and Oncology* 98, 277-283, 2011
9. E. WEISS, K. WIJESORIYA, S. V.DILL: Tumor And Normal Tissue Motion In The Thorax During Respiration: Analysis Of Volumetric And Positional Variations Using 4D Ct, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 67(1), 296-307, 2007
10. K.J.Redmond, D.Y.Song, J.L.Fox et al.: Respiratory Motion Changes Of Lung Tumors Over The Course Of Radiation Therapy Based On Respiration-Related Fourdimensional Computed Tomography Scans, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 75(5), 1605-1612, 2009
11. Stevens CW, Munden RF, Forster KM et al.: Respiratory driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 51, 62-68, 2001
12. Liu HH, Balter P, Tutt T, et al.: Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 68, 531-540, 2007
13. GS. MAGERAS, A. PEVSNER, ED. Yorke: Measurement Of Lung Tumor Motion Using Respiration-Related Ct, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 60(3), 933-941, 2004
14. Mead J, Loring SH: Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol.*, 53, 750-755, 1982
15. S. Gaede, G. Carnes, E. Yu et al.: The use of CT density changes at internal tissue interfaces to correlate internal organ motion with an external surrogate *Phys. Med. Biol.*, 54, 259-273, 2009

• Abstract

Analysis of Intrafractional Mass Variabilities Using Deformable Image Registration Program

Jeong-Hee Cho · Joo-Hoo Kim¹⁾ · Sun-Youl Seo²⁾ · Dong-Kyoon Han

Dept. of radiologic science, College of health science, Eulji University,

¹⁾*Dept. of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System*

²⁾*Dept. of Health Science, Eulji University Hospital*

The aim of this study is to compare the geometric characteristics of the lung tumor, such as tumor centroid, HU change relative to breath phase, depending on tumor location and adhesion using 4DCT and deformable image registration program (MIMVista). The Y axis change was most significant and the mean Y axis centroid fluctuation was 7.32 ± 6.88 mm in lower lung tumor. The mean HU variation in lower lung mass has changed more than other locations, and its mean HU variation was 7.7 ± 4.97 % and non-adhered mass was more changed. Correlation for the mass volume between 3DCT and MIP was very high and its coefficient was 0.998. The effect of tumor location, adhesion and diaphragm excursion to geometric uncertainties was analyzed by linear regression model, it was influenced to mass deformation and geometrical variation so much except diaphragm excursion. but intra-fractional and inter-patient's uncertainties were great, so it couldn't find any exact deformation trend.

Key Words : 4DCT, DIR, Lung mass, Breathing phase