

Impact of Respiratory Motion on Breast Cancer Intensity-modulated Radiation Therapy

Weon Kuu Chung*[†], Mijoo Chung*, Dong Oh Shin[†], Dong Wook Kim*

*Department of Radiation Oncology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong,

[†]Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Kyung Hee University,

[‡]Department of Radiation Oncology, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

In this study, we evaluate the effect of respiration on the dose distribution in patient target volume (PTV) during intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and research methods to reduce this impact. The dose distributions, homogeneity index (HI), coverage index (CVI), and conformity index of the PTV, which is calculated from the dose-volume histogram (DVH), are compared between the maximum intensity projection (MIP) image-based plan and other images at respiration phases of 30%, 60% and 90%. In addition, the reducing effect of complication caused by patient respiration is estimated in the case of a bolus and the expended PTV on the skin. The HI is increased by approximately twice, and the CVI is relatively decreased without the bolus at other respiration phases. With the bolus and expended PTV, the change in the dose distribution of the PTV is relatively small with patient respiration. Therefore, the usage of the bolus and expended PTV can be considered as one of the methods to improve the accuracy of IMRT in the treatment of breast cancer patients with respiratory motion.

Key Words: Breast, Respiratory, Radiotherapy, PTV, DVH

서 론

유방암 환자에 대한 치료 기술의 발전으로 인하여 근래에 이르러서는 초기 유방암 환자의 생존율이 증가하고 있다. 특히 유방 보존 수술을 수행한 이후 유방 부위에 50.4 Gy의 방사선량을 조사하는 방법이 치료 부위에서의 재발률을 줄이기 위해 일반적으로 사용되고 있다.^{1,2)} 일반적으로 사용되는 유방암에 대한 방사선치료 방법은 선형가속기를 이용한 유방접선조사법이며, 최근에는 치료 표적에서의 방사선량 균질도를 향상시키면서 주변 정상조직의 선량을 최소화하려는 시도의 일환으로써 유방암 방사선치료에 세기조절방사선

치료(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)³⁻⁶⁾ 도입이 진행 또는 고려되고 있다. 최근 국내에서는 세기조절방사선치료에 대한 의료보험수가가 인정되면서 유방암 환자에 대한 IMRT의 적용에 대한 관심이 집중되고 있는 상황이다.

IMRT가 기존의 유방접선조사법에 비해 선량분포의 입체조형 관점에 있어서 우위를 가지는 것으로 보고되고 있지만 실제 임상 적용을 위해서는 환자의 호흡운동에 따른 치료 중 계획표적부피(PTV)의 움직임과 이에 기인하는 오차 및 영향에 대한 고려가 요구된다. 일반적인 유방접선조사법의 경우에는 방사선 조사 범위를 피부 바깥 쪽으로 2~3 cm 가량 확장함으로써 환자 호흡에 의해 PTV가 움직이는 경우에도 PTV가 방사선 조사 영역 안에 포함되도록 고려한다. 하지만 IMRT는 PTV가 움직이는 경우에 충분한 선량이 PTV에 조사되지 못할 가능성이 존재하므로 IMRT를 실제 유방암 치료에 적용하기 위해서는 호흡에 따른 PTV 움직임이 선량학적인 영향에 대한 평가와 더불어 호흡에 의한 영향을 감소시킬 수 있는 방안에 대한 연구가 필요하다.⁷⁻¹³⁾ 유방암 환자에 대한 IMRT를 수행함에 있어서 환자의 호흡에 의한 표적부피의 선량 변화는 기존의 유사 연구 결과¹⁴⁻¹⁶⁾를 통해 매우 높은 빈도로 발생할 수 있을 것으로 예상되며, 이를 최소화하기 위해서 환자의 호흡을 모니터

This work was supported by the General Researcher Program (NRF-2015R1D1A1A09056828) the Nuclear Safety Research Program (Grant No. 1603016 and 1403019) through the Korea Foundation of Nuclear Safety (KOFONS), granted financial resource from the Nuclear Safety and Security Commission (NSSC), and Radiation Technology Development Program (2013M2A2A4027117) of the Republic of Korea. Received 18 June 2016, Revised 21 June 2016, Accepted 22 June 2016

Correspondence: Dong Wook Kim (joocheck@gmail.com)

Tel: 82-2-440-6072, Fax: 82-2-440-7393

© This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

링하고 이에 연동된 4차원 전산화단층촬영술을 실시하여 그 영상 자료를 토대로 표적부피를 설정하고, 임의의 호흡 위상 또는 최대강도투영(Maximum Intensity Projection, MIP) 영상을 사용하여 치료계획을 실시하는 방법이 주로 사용된다.

본 연구에서는 유방암 방사선치료 예정인 환자에 대해 호흡 모니터링을 통하여 각 호흡위상에서의 단계별 전산화단층촬영술(CT) 영상을 획득하여 IMRT 치료계획에 적용하고, 각 호흡 단계에서 PTV에 조사된 선량분포를 비교함으로써 유방암 방사선치료 중 호흡운동의 영향을 평가하였다. 또한 호흡에 의한 오차를 감소할 수 있는 방안으로써 치료 부위의 피부에 조직보상체(볼러스, Bolus)를 추가하고 조직보상체 영역의 일부까지 확장된 가상계획표적부피(PTV')를 설정하여 치료계획을 수행하고, 각 호흡단계에서의 PTV 내 선량분포 변화를 조직보상체를 사용하지 않는 경우와 비교 평가함으로써 조직보상체와 가상계획표적부피 설정을 통하여 유방암 IMRT중에 발생할 수 있는 호흡운동에 의한 부작용 감소 효과를 평가해 보았다.

재료 및 방법

환자가 정자세로 누운 자세에서 3 mm 간격의 슬라이스 두께를 가지도록 전산화단층영상촬영술을 수행하였다. 전산화단층영상촬영술(CT)에는 4차원 전산화단층촬영장치(4 Dimensional computed tomography, BigBore Brilliance CT, Philips Medical System, Netherlands)가 사용되었으며, 환자의 호흡을 모니터링하기 위하여 베리안사(Varian Medical

System, Palo Alto, CA)의 실시간위치관리(Real-time position management, RPM) 시스템이 CT와 연동하여 사용되었다. RPM과 연동되어 CT는 한 호흡주기를 10개의 위상단계로 구분하여 촬영하였으며, 추가적으로 최대강도투영(Maximum Intensity Projection, MIP) 영상을 획득하여 환자의 호흡이 고려된 계획표적부피를 설정하였다. 또한 환자는 Fig. 1과 같이 치료 부위에 조직보상체를 사용하는 경우와 그렇지 않은 경우로 나누어 각각 CT 영상을 촬영하였다. 1.5 cm 두께의 조직보상체가 사용되었으며 방사선에 민감한 조직인 유두(nipple)의 주변은 구멍을 만들어서 과도한 선량이 조사되지 않도록 하였다.

치료계획은 베리안사(Varian Medical System, Palo Alto, CA)의 치료계획장치 ECLIPSE 8.9 버전을 사용하여 동사의 선형가속기 21iX에 대하여 수행되었다. 연구 대상환자는 왼쪽 유방에 종양이 있는 환자로 처방선량 50.4 Gy가 조직보상체가 없는 경우에는 표적부피인 PTV 전체에 조사되고 조직보상체가 있는 경우에는 Fig. 1(b)와 같이 피부표면에서 조직보상체 쪽으로 1 cm 확장된 가상계획표적부피(PTV')에 조사되는 것을 목표로 치료계획을 세웠다. 가상계획표적부피는 환자의 호흡에 의해 표적부피가 이동하는 경우 발생 가능한 표적부피 내의 저선량영역(cold region)을 최소화하기 위해 설정한 것으로 ICRP 권고에 의해 일반적으로 사용되는 내부운동부피(Internal motion Volume, ITV)와 같은 목적을 가지지만 일반적인 ITV가 신체 내부에 존재하는데 반해 가상계획표적부피는 조직보상체에 의해 확장된 영역이 존재하므로 환자에게 추가적으로 조사되는 선량이 최소화

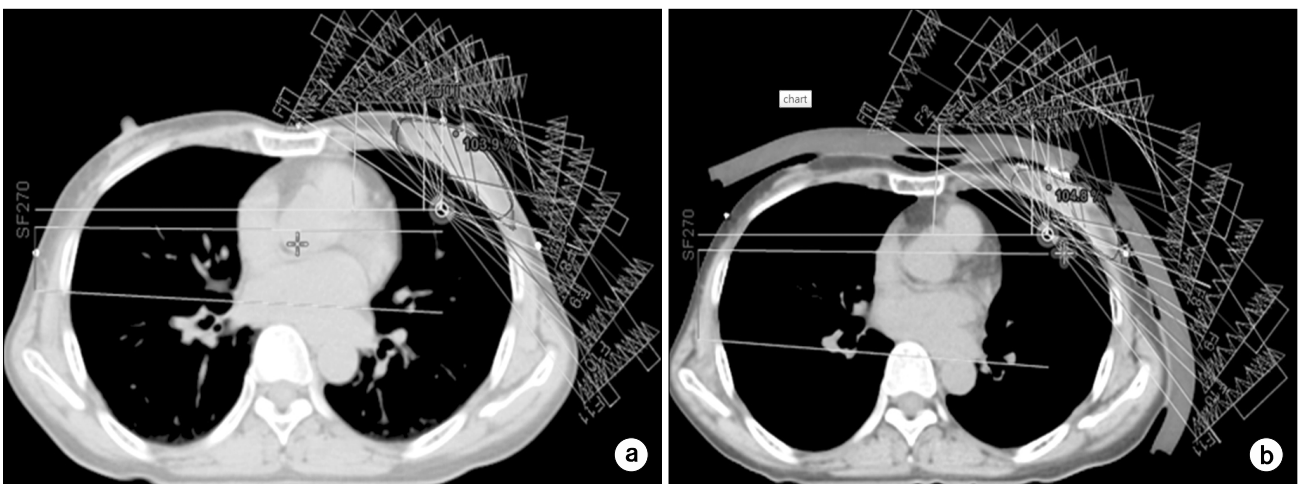


Fig. 1. Breast intensity-modulated radiation therapy (IMRT) plan: (a) axial dose distribution of the breast IMRT plan without bolus, (b) axial dose distribution of the breast IMRT plan with bolus.

되는 차이가 있다. 빔의 조사 각도는 300°와 310°, 320°, 330°, 340°, 350°, 100°, 110°, 120°, 130°, 140°까지 11개가 사용되었으며, 광자선 에너지는 6 MV와 10 MV가 사용되었다. 표적부피 설정과 선량계산 및 선량 최적화를 위하여 조직보상체가 있는 경우와 없는 두가지 경우에 대하여 RPM과 연동된 CT에 의해 재구성된 MIP 영상이 사용되었다. 선량계산은 ECLIPSE의 비등방적분석알고리즘(Analytical Anisotropic Algorithm, AAA)을 이용하여 수행되었다. 또한 호흡에 따른 선량 변화를 평가하기 위하여 호흡위상 30%와 60%, 90%에서의 3차원 환자 CT 영상에 대하여 기존의 MIP 영상을 이용하여 수립한 치료계획과 동일한 빔을 조사할 때 표적부피 내에서의 선량분포를 계산하였다.

PTV 내의 선량분포는 기존의 MIP 영상을 이용하여 계산된 선량분포와 각 호흡위상 30%와 60%, 90%에서 계산된 선량분포 등 총 4개 선량분포가 조직보상체의 유무에 따라 2배로 증가되어 최종적으로는 총 8개의 선량분포가 획득되었다. 그리고 이러한 PTV의 선량분포와 선량-부피히스토그램은 선량평가를 위하여 선량균일지수(HI, homogeneity index)와 덮임율지수(CVI, coverage index) 및 처방선량지수(CI, conformity index)의 계산에 사용되었다. HI는 PTV 내의 선량의 균질도로써 $HI = (D_2 - D_{98}) / D_{\text{처방}}$ 으로 정의된다.¹⁷⁾ 이때 D_{98} 과 D_2 는 PTV의 선량-부피히스토그램에서 98%와 2% 부피에 해당하는 선량 지수들이며, $D_{\text{처방}}$ 은 처방선량이다. 일

반적으로 HI가 0에 근접할수록 PTV 내 선량의 균질도는 증가한다. CVI는 PTV 전체 부피 중에서 처방선량보다 높은 선량을 가지는 부피의 비율로써 $CVI = V_{100_PTV} / V_{\text{부피}}$ 로 정의된다.¹⁷⁾ CVI가 1에 근접할수록 PTV 내에서 처방선량에 해당되는 부피가 증가함을 의미한다. CI는 PTV에는 처방선량이 조사되고 주변 장기에는 최소의 선량이 조사되는 경우 1에 근접한 값을 가지며, 1보다 작아질수록 주변 조직에 높은 선량이 조사되거나 PTV에 처방선량보다 작은 선량이 조사됨을 의미한다. CI는 $CI = (V_{95_PTV} * V_{95_PTV}) / (V_{\text{부피}} * V_{95_전체})$ 로 정의되며, V_{95_PTV} 는 PTV내 95%의 처방선량이 조사된 부피이고, $V_{95_전체}$ 는 환자의 전체 몸에서 95%의 처방선량이 조사된 부피이다.¹⁸⁾

결과 및 토의

Fig. 2는 치료계획에 사용된 MIP 영상과 이 치료계획을 호흡위상이 30%와 60%, 90%인 CT 영상에 투영하여 선량을 계산하여 획득한 표적부피의 선량-부피히스토그램을 보여준다. Fig. 2(a)는 조직보상체를 사용하지 않은 경우이고 (b)는 조직보상체와 가상계획표적부피를 사용한 경우이다. Fig. 2에서는 조직보상체를 사용하지 않는 경우인 (a)에 비해 조직보상체 및 가상계획표적부피를 사용하는 경우인 (b)에는 PTV의 선량-부피히스토그램이 MIP와 호흡위상 30%

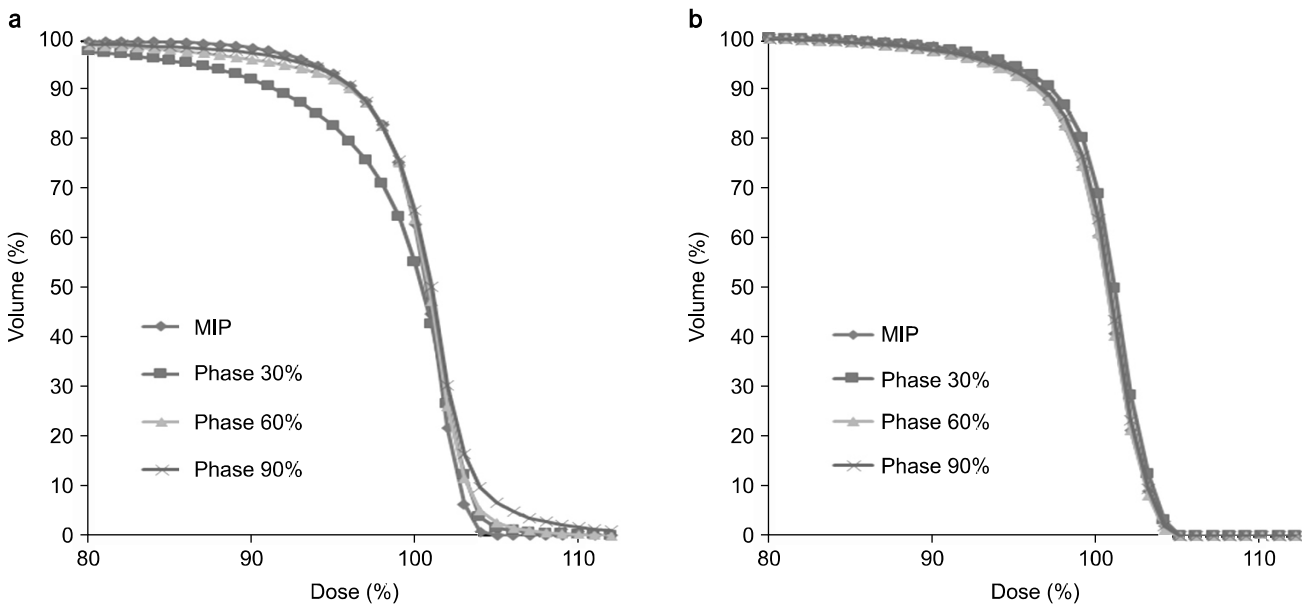


Fig. 2. Dose-volume histogram (DVH) of PTV for MIPs, phase 30%, phase 60% and phase 90%: (a) DVH of the breast IMRT plan without bolus, (b) DVH of the breast IMRT plan with bolus.

와 60%, 90%에서 커다란 차이를 보이지 않는 것을 보여준다. 이에 반하여 조직보상체를 사용하지 않는 경우 (a)에는 호흡위상 30%에서 처방선량에 비해 상대적으로 넓은 범위의 저선량 영역이 발생하고 호흡위상 90%에서는 처방선량에 비해 고선량 영역이 증대됨을 보여준다.

Table 1은 치료계획에 사용된 MIP 영상과 이 치료계획을 호흡위상이 30%와 60%, 90%인 CT 영상에 투영하여 선량을 계산하여 획득한 표적부피의 선량-부피히스토그램을 이용하여 계산한 HI와 CVI 그리고 CI를 보여준다. Fig. 2에서 예상한 바와 같이 조직보상체인 볼러스를 사용하지 않은 경우 선량균질지수인 HI가 MIP 영상 기반의 기존 치료계획 대비 2배까지 증가한 것을 보여준다. 이것은 환자의 호흡에 의해 기존의 MIP 영상에 기반한 치료계획으로 유방암 환자에 대해 IMRT를 수행할 경우 표적부피에 처방선량에 비해 저선량이거나 고선량인 영역이 증대됨을 보여준다. CVI의 경우에도 호흡위상 30%에서 상대적으로 적은 값을 가지는 것을 보여준다. 하지만 조직보상체인 볼러스와 가상계획표적부피를 사용한 경우에는 HI, CVI, CI 모두 기존의 MIP 영상 기반 치료계획의 결과와 호흡위상별 영상에 동일 치료계획을 투영하여 획득한 결과 간에 유사한 결과를 보여준다. 따라서 유방암 환자에 대한 IMRT를 수행함에 있어서 환자의 호흡에 의한 표적부피의 선량 변화는 기존의 유사연구 결과를 통해 매우 높은 빈도로 발생할 수 있을 것으로 예상되며 이를 최소화하기 위해서 환자의 호흡을 모니터링하고 이에 연동된 4차원 전산화단층촬영술을 실시하여 그 영상 자료를 토대로 표적부피를 설정하고 임의의 호흡 위상 또는 최대강도투영(Maximum Intensity Projection, MIP) 영상을 사용하여 치료계획을 실시하는 기존의 방법에 더하여 환자의 치료부위에 조직보상체를 위치

시키고 조직보상체의 일부분을 포함하는 확장된 가상표적 부위를 설정하여 치료계획을 수행하는 방법을 통해 환자의 호흡에 따른 표적부피에서의 선량 오차를 감소시킬 수 있을 것으로 사료된다. 다만, 본 연구의 결과가 통계적으로 보다 더 유의미해지기 위해서는 환자의 수의 증대가 필요하며, 또한 조직보상체 사용에 따른 피부선량 증가가 줄 수 있는 부작용 가능성에 대한 심도있는 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 유방암 환자에 대해 호흡 모니터링을 통하여 각 호흡위상에서의 단계별 전산화단층촬영술(CT) 영상을 획득하여 호흡운동이 고려된 계획표적부피(PTV)를 설정하여 IMRT 치료계획에 적용하였음에도 각 호흡단계에서 PTV에 조사된 선량분포와 기존 치료계획을 비교하였을 때 환자의 호흡에 따라 표적부피에서의 선량의 균질성이 감소하여 처방선량 대비 저선량 및 고선량 영역이 증가함을 발견하였다. 하지만 호흡에 의한 오차를 감소할 수 있는 방안으로써 치료부위의 피부에 조직보상체를 추가하고 조직보상체 영역 일부까지 확장된 가상계획표적부피(PTV')을 설정하여 사용한 경우에는 상대적으로 호흡에 의한 표적부피에서의 선량 변화가 각 호흡단계에서의 PTV 선량분포 변화가 감소함을 발견하였다. 따라서 연구 대상 환자 수의 증대를 통한 통계적 유의미성 확보와 조직보상체 사용에 따른 피부 부작용 가능성 및 감소 연구가 후속 연구를 통하여 이루어진다면 본 연구가 유방암 환자의 대한 IMRT 치료에서의 정밀도 향상에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 사료된다.

References

Table 1. HI, CVI and CI for breast IMRT cases with and without the bolus when original MIP image based treatment plan was projected to respiratory phase 30%, 60%, and 90% of CT image sets.

Bolus	Plan	HI	CVI	CI
No	MIP	13.41	0.96	0.76
	Phase 30%	27.11	0.87	0.75
	Phase 60%	21.57	0.94	0.73
	Phase 90%	22.05	0.96	0.73
Yes	MIP	14.44	0.95	0.77
	Phase 30%	15.67	0.95	0.74
	Phase 60%	16.81	0.94	0.74
	Phase 90%	16.31	0.94	0.75

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17randomized trials. *Lancet*. 12:1707-1716 (2011)
2. Bartelink H, Horiot J and Poortmans P.: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Eng J Med*. 345:1378-1387 (2011)
3. Mukesh M, Branett G, Wilkinson J, Moody A, Wilson C, Dorling L, Hak C, Qian W, Twyman N, Burnet N, Wishart G and Coles C: Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-years

- results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol.* 31(36): 4488-4495 (2013)
4. **Joosten A, Matzinger O, Jeanneret-Sozzi W, Bochud F, Moeckli R:** Evaluation of organ-specific peripheral doses after 2-dimensional, 3-dimensional and hybrid intensity modulated radiation therapy for breast cancer based on monte carlo and convolution/superposition algorithms implications for secondary cancer risk assessment. *Radiotherapy and Oncology.* 106(1): 33-41 (2013)
 5. **Li R, Xing L, Horst KC and Bush K:** Nonisocentric treatment strategy for breast radiation therapy: A proof of concept study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 88:920-926 (2014)
 6. **Han E, Paudel N, Sung J, Yoon M, Chung WK and Kim DW:** Estimation of the risk of secondary malignancy arising from whole-breast irradiation: comparison of five radiotherapy modalities, including TomoHDA. *Oncotarget.* 7(16) (2016)
 7. **Kubo H, Hill B:** Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol.* 41(1):83-91 (1996)
 8. **Baglan KL, Sharpe MB, ffray D, Frazier R, Fayad J, Kestin L, Remouchamps V, Martinez A, Wong J and Vicini F:** Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 55(2):302-311 (2003)
 9. **Pedersen A, Korreman S, Nyström H and Specht L:** Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiotherapy and Oncology.* 72(1):53-60 (2004)
 10. **Vedam S, Keall P, Kini V and Mohan R:** Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys.* 28: 2139-2145 (2001)
 11. **Baglan KL, Sharpe MB, ffray D, Frazier R, Fayad J, Kestin L, Remouchamps V, Martinez A, Wong J and Vicini F:** Impact of breathing motion on whole breast radiotherapy: a dosimetric analysis using active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 85(4):1041-1047 (2004)
 12. **Korreman S, Pedersen A, Nøttrup T, Specht L and Nyström H:** Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: Comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiotherapy and Oncology.* 76(3):311-318 (2005)
 13. **Batra S, Teo K, Vennarini S, Lin LL and Freedman GM:** An analysis of 3-dimensional breast motion during normal respiration: What CTV to PTV margin is needed? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 87(2):S197 (2013)
 14. **Wu S, Lai Y, HE Z, Zhou Y, Chen S, Dai M, Zhou J, Lin Q and Chi F:** Dosimetric comparison of the simultaneous integrated boost in whole-breast irradiation after breast-conserving surgery: IMRT, IMRT plus an electron boost and VMAT. *PLoS One.* (2015)
 15. **Quirk S, Conroy L and Smith WL:** Accounting for respiratory motion in partial breast intensity-modulated radiotherapy during treatment planning: A new patient selection metric. *Euro J Cancer.* 50(11):1872-1879 (2014)
 16. **Amit G and Purdie TG:** Automated planning of breast radiotherapy using cone beam imaging. *Med Phys.* 42:770-779 (2015)
 17. **Feuvret L, Noel G, Mazon J and Bey P:** Conformity index: a review *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64:333-342 (2006)
 18. **Paddick I:** A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *Journal of neurosurgery.* 99:219-222 (2000)

유방암 세기조절방사선치료에서의 호흡운동 영향

*강동경희대학교병원 방사선종양학과, †경희대학교 의과대학 방사선종양학교실,
‡경희대학교병원 방사선종양학과

정원규*[†] · 정미주* · 신동오[‡] · 김동욱*

유방암 환자에 대한 세기조절방사선치료(IMRT)를 수행함에 있어서 환자의 호흡이 계획표적부피(PTV) 내의 선량분포에 미치는 영향을 평가하고 그 영향을 감소시킬 수 있는 방안에 대해 연구를 수행하였다. 이에 따라 호흡위상별 전산화단층촬영술(4DCT) 영상을 획득하여 IMRT 치료계획에 적용하고 호흡위상 30%와 60%, 90%에서 PTV에 조사된 선량분포와 선량균질지수(HI), 덮힘율지수(CVI), 처방선량지수(CI)를 선량-부피히스토그램(DVH)을 이용하여 비교하였다. 또한 치료 부위의 피부에 조직보상체와 가상계획표적부피 설정을 통하여 유방암 IMRT중에 발생할 수 있는 호흡운동에 의한 부작용 감소 효과를 평가해 보았다. 조직보상체를 사용하지 않는 경우에 HI가 2배 증가하고 CVI는 상대적으로 감소하였으나 조직보상체와 가상계획표적부피를 사용한 경우에는 환자의 호흡에 따른 표적부피 선량 변화가 상대적으로 크지 않게 평가되었다. 따라서 유방암 환자의 대한 IMRT 치료에서의 정밀도 향상을 위하여 조직보상체 및 가상계획표적부피 사용이 한가지 방안이 될 수 있을 것으로 사료된다.

중심단어: 유방, 호흡, 방사선치료, 표적부피, 선량-부피 히스토그램