

Off-line PET-CT를 이용한 양성자치료에서의 Range 검증

삼성서울병원 방사선종양학과·핵의학과*

장준영, 홍건철*, 박세준, 박용철, 최병기

목 적: 양성자치료에 이용되는 양성자선은 중앙 부위 앞에 있는 정상 조직에는 적은 선량을 주는 반면 암 조직 부위에서는 브래그 피크(Bragg peak)를 형성하며 최대 선량을 주고 바로 소멸하는 특징을 가지고 있으며 양성자치료의 장점을 극대화하기 위해서는 양성자의 도달 위치 검증이 매우 중요하다. 본 연구에서는 Off-line PET CT 방법을 이용하여 양성자 조사 후 양성자 궤적을 따라 생성된 11 C(반감기=20분), 15O(반감기=2분), 13N(반감기=10분) 등의 핵자에서 방출되는 양전자의 분포를 측정하여 양성자의 Range와 Distal falloff 지점을 검증하게 되었다.

대상 및 방법: IEC 2001 Body 팬텀안에는 37 mm, 28 mm, 22 mm 구체를 삽입할 수 있게 구성되어 있으며 팬텀안에 물을 가득 채워 각 구체크기별로 CT image를 획득하였고 양성자의 Range와 Distal falloff 지점을 검증하기 위하여 양성자치료계획시스템으로 각 구체 크기 별로 37 mm 구체에서 46 mm, 28 mm에서 37 mm, 22 mm 구체에서 33 mm의 SOBP를 설정하였고, Scanning 방법으로 Gantry 0도의 Single beam으로 동일한 센터에서 양성자를 조사하였다. 조사된 팬텀은 PET-CT 장비를 이용하여 스캔하였고, PET-CT 영상 획득방법은 1분씩 50개의 영상을 획득하여 팬텀 내의 구체를 포함하여 4개의 ROI를 설정한 후 10개씩 영상을 합산하여 재구성 하였다. 치료계획 시 수립한 구체크기에 따른 Dose profile과 비교하기 위하여 Depth에 따른 Activity profile로 나타냈다

결 과: 37 mm, 28 mm, 22 mm 구체에서 모두 Distal falloff position 에서 Dose profile과 같이 PET-CT의 Activity profile 역시 급격히 감소하는 양상을 나타냈다. 하지만 Range를 평가하는 구간인 SOBP구간에서는 Activity profile의 경우 Proximal 부분에서의 측정치가 Dose profile 양상과 다른 결과가 나왔으며, Distal falloff position을 구체 크기별로 양성자 치료계획과 PET-CT 측정치와의 차이를 비교해 본 결과 37 mm 구체에서는 Max dose의 50 % 지점에서 최대 1.4 mm, 28 mm 구체에서는 45 % 지점에서 최대 1.1 mm, 22 mm 구체에서의 차이는 40 % 지점에서 최대 1.2 mm로 모두 1.5 mm 미만의 차이를 보였다.

결 론: 양성자치료의 장점을 최대한 활용하기 위해서는 양성자빔의 Range를 검증하는 것이 매우 중요하다. 본 연구에서는 PET-CT 장비를 이용하여 양성자빔의 SOBP 와 Distal falloff 위치를 통해 양성자 Range를 확인하였고 그 결과 PET-CT 장비를 이용해 측정된 Activity 분포와 양성자 치료계획과의 Distal falloff position의 차이는 1.4 mm 내에서 일치함을 확인하였다. 이는 본원에서 양성자치료계획 시 적용하는 선량마진에 참고 자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

▶ **핵심용어:** 양성자치료, PET-CT, 양성자 선량분포, Distal falloff

서 론

양성자치료에 이용되는 양성자선은 몸 속을 통과하면서 중앙 부위 앞에 있는 정상 조직에는 적은 선량을 주는 반면 암 조직 부위에서는 최고의 에너지인 브래그 피크

책임저자: 장준영, 삼성서울병원 방사선종양학과
서울시 강남구 일원동 50번지, 135-710
Tel: 02) 6190-5328
E-mail: jjangjy938@naver.com

(Bragg peak)를 형성하며 최대 선량을 주고 바로 소멸하는 특징을 가지며, 암 조직 뒤에 있는 정상 조직에도 전혀 투과 되지 않는 장점을 가지고 있다. 따라서 양성자 치료는 기존 방사선치료에 비해 정상조직의 손상을 최소화할 수 있고 암 부위를 집중적으로 파괴하면서 부작용 또한 줄이며, 치료 효과를 극대화 하는 이점이 있다.⁽¹⁾

하지만 치료 계획 시 CT영상의 Hounsfield unit을 양성자 저지능(proton stopping power)으로 변환할 때 발생하는 오차, 환자의 셋업에서 발생하는 오차, 치료 중 호흡에 의한 장기의 움직임, 환자의 체중변화 등으로 인하여 환자 체내의 양성자 빔의 선량 분포 또는 비정의 불확실성이 발생하게 된다.⁽²⁾ 이러한 선량 분포의 변화는 치료 부위에 충분한 선량이 전달되지 못하여 효과적인 치료를 저해할 수 있으며, 오히려 정상세포에 과도한 선량이 전달되어 심각한 부작용을 초래할 수 있다. 따라서 양성자 빔의 장점을 최대한 활용하기 위해서는 실제 인체 내에 양성자 빔의 Distal falloff를 검증하는 것이 매우 중요하다. 이에 인체 내 매질과 양성자 빔과의 핵반응으로 생성된 양전자 방출체에서 발생한 양전자가 쌍소멸하는 위치를 측정하는 방식인 PET(Positron Emission Tomography)영상법이 제안되었다.⁽³⁾

PET영상법은 양전자 방출체에서 생성된 양전자가 전자와 반응하여 발생한 소멸감마선(Annihilation Radiation)을 체외에서 검출하여 단층촬영 영상을 만들며, 이 영상을 통해 양성자빔의 선량 분포를 확인한다.⁽⁴⁾ 이 영상법은 PET장비를 이용하여 양성자 궤적을 따라 생성된 ¹¹C, ¹⁵O, ¹³N 의 핵자에서 방출되는 양전자의 분포를 측정하는 방법으로 3차원 영상정보를 얻을 수 있다는 장점이 있다.^(5,6,7) 이러한 PET 영상법을 이용하여 양성자의 선량분포를 검증하는 방법으로는 양성자치료실 내에 PET 장비를 설치하여 바로 영상을 확인 하는 In-room PET, In-beam PET 이 있으며, 양성자 치료 후 PET 검사실로 이동하여 확인하는 방법인 Off-line PET이 있다. In-room PET과 In-beam PET의 경우 치료 후 짧은 시간 내에 PET영상을 획득할 수 있어 반감기가 짧은 핵종에 대한 영상을 획득하는 데에 유리하며 생물학적인 wash-out을 줄일 수 있고 Reposition error를 줄일 수 있다는 장점이 있다. 하지만 치료실내의 공간이 많이 필요하며 고가의 장비라는 데에 단점이 존

재한다.⁽⁸⁾ 본원에서 사용하는 양성자치료기는 치료실내에 PET장비가 설치되어 있지 않기 때문에 Off-line PET 방법을 사용하여 연구를 진행하였다.

Off-line PET 방법은 핵의학 검사실까지의 이동시간을 고려하여 양성자 조사 후 30분 이내에 검사를 완료하여 최적의 영상획득이 가능하도록 하였다.⁽⁹⁾ 이에 본 연구에서는 팬텀을 사용하여 SOBP의 Range와 Distal falloff 위치를 변화시키며 실제 인체 내에서 양성자 빔의 선량분포를 예측하여 양성자치료 시 Range의 유용성을 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험재료

- Proton therapy (SHI, JAPAN)
- CT Simulator (Discovery CT 590 RT, GE, USA)
- Ray station 5.0 (RaySearch, USA)
- IEC Body water phantom (NEMA, USA)

2. 실험 방법

본 연구에서 사용한 양성자치료기는 SHI사의 Proton Therapy이며, PET 영상획득장치는 GE사의 PET-CT를 사용하였으며 팬텀은 IEC 2001 Body Phantom을 사용하였다. 아크릴 팬텀안에는 직경 37 mm, 28 mm, 22 mm 크기의 구체를 바꿔가며 삽입할 수 있도록 구성되어있으며 각 구체 크기 별로 GE사의 CT590RT장비를 이용하여 관전압 120 kV, 관전류 55 mA 관전류 시간 600 mAs, field of view(FOV) 300 mm, slice thickness 3 mm로 스캔하였다. 스캔한 CT 이미지는 Raysearch사의 양성자 전용 전산화 계획시스템으로 전송하였다. 전송된 치료계획 정보는 각 구체 크기 별 scanning방식으로 계획을 달리하였으며 각각의 조건에 따라 양성자 빔을 조사하였다. 조사된 팬텀을 핵의학과 PET-CT실로 이동카를 이용하여 이동한 후 PET-CT 장비를 사용하여 동일한 센터에서 스캔하였다.

Table 1. Plan by different conditions of each spherical size in phantom

구체크기(mm)\조건	조건	SOBP Range [mm]	Nominal Energy [MeV]	Collimated field diameter[cm]
37		46	160	5
28		37	150	4
22		33	146	3

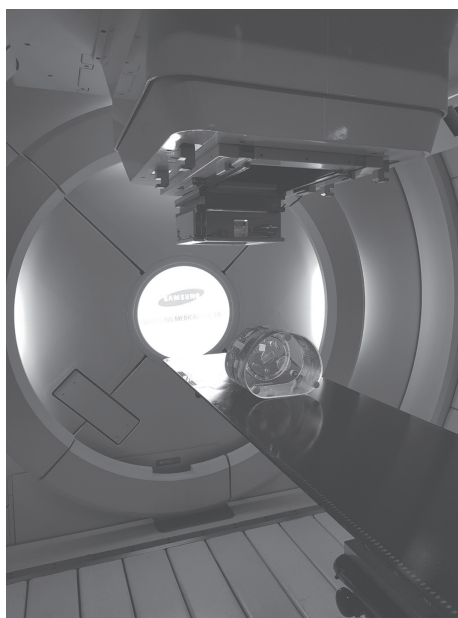


Fig. 1. Water phantom in the same position on the couch

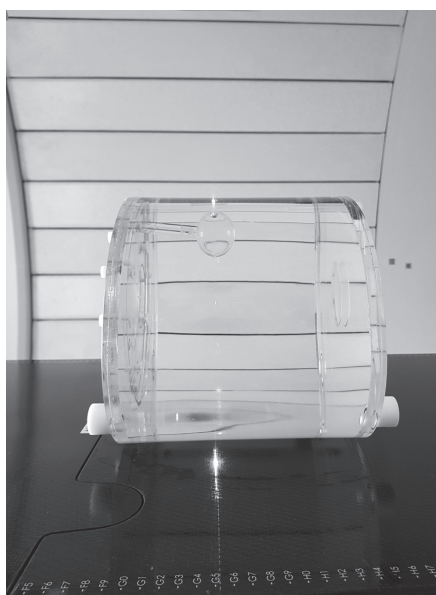
1) 각 구체 크기 별 양성자 치료계획
아크릴 팬텀 내의 구체크기 별로 각각 조건을 달리하여 계획을 수립하였다(Table 1).

2) 양성자 조사 후 핵반응으로 인한 양전자 방출
IEC 2001 Body Phantom 내의 각 구체 크기별로 계획된 정보를 동일한 위치로 셋업하여 양성자 빔을 조사하였다(Fig. 1.2).

3) Off-line PET 영상 획득
조사된 팬텀은 본원 핵의학과로 이동카를 이용하여 이동한 후 PET-CT 장비를 이용하여 스캔하였고, 이동과 스캔까지 걸린시간은 최대 30분이 소요되었다. PET-CT 영상획득방법은 1 분씩 50 개의 영상을 획득하여 팬텀내의 구체를 포함하여 4개의 ROI를 설정한 후 10개씩 영상을 합산하여 재구성 하였다. 합산된 영상에서 ROI내의 방사능 농도 값을 산출하였고 산출한 농도값은 MATLAB 2010 PROGRAM을 이용한 정량적 분석을 통해 나타낸 후 치료 계획 시 수립한 구체크기에 따른 dose profile과 비교하기 위하여 depth에 따른 activity profile로 나타냈다(Fig. 3).



(a)



(b)

Fig. 2. a,b Water phantom for different size of sphere

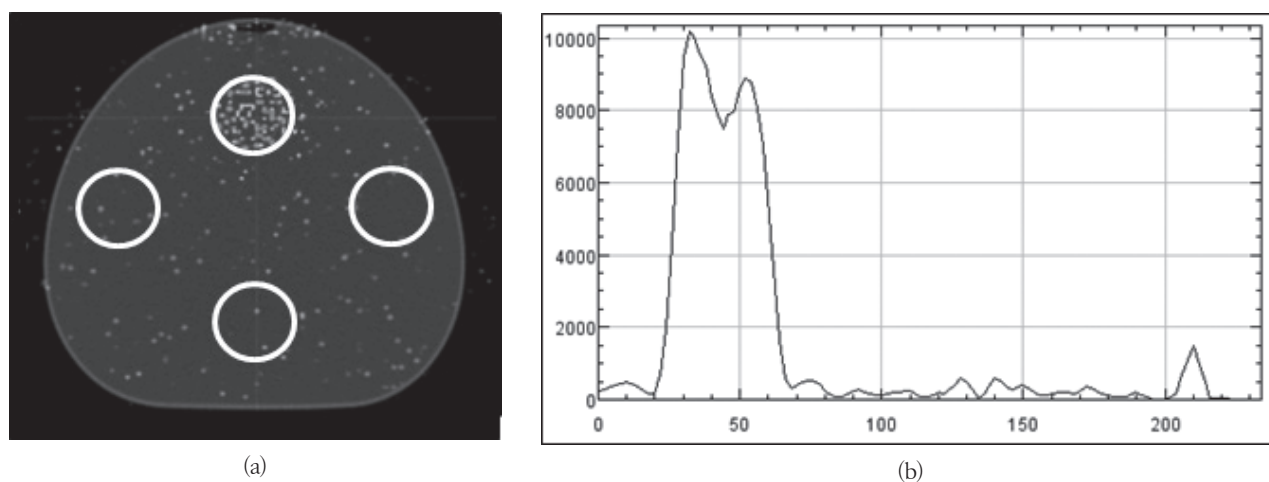


Fig. 3. a,b Activity profile for different size of sphere

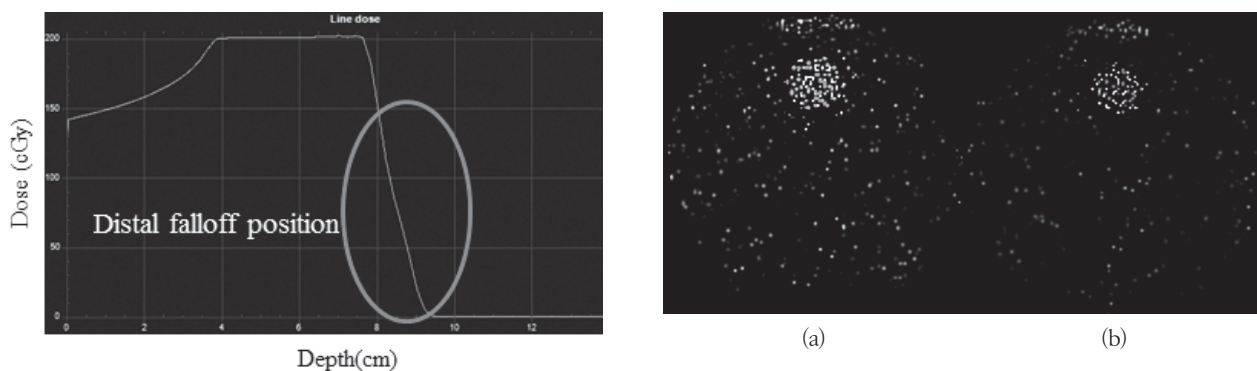


Fig. 4. Distal falloff position

4) 양성자 치료계획 시 Distal falloff 위치와 PET-CT 획득 영상 위치 비교

본 실험에서의 range verification 분석방법은 우선 Dose profile과 activity profile을 depth에 따라 비교하여 오버랩되는 max.영역의 50~20% 구간을 설정하여 activity양과 dose 분포를 비교 분석하였다. 본 연구에서 이 영역을 distal falloff position이라 정의하였다(Fig. 4).

결 과

1. Off-line PET 영상 획득 결과

팬텀(Phantom)에 양성자 조사 후 이동카를 사용하여 이동한 후 PET-CT로 각 구체 크기별로 영상을 획득한 그

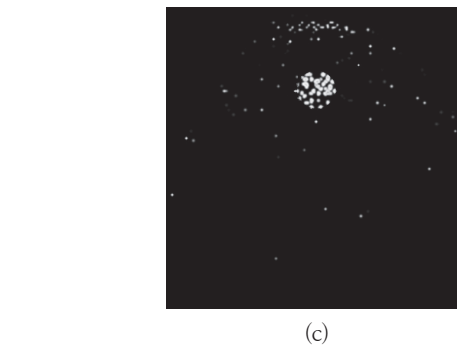


Fig. 5. PET-CT image for different size (a) 37 mm, (b) 27 mm, (c) 22 mm of sphere

림이다. (a) 그림에서 보는 바와 같이 37 mm 구체에서 가장 많은 양이 uptake 되었으며, 구체의 크기가 (b) 27 mm, (c) 22 mm로 작아질수록 uptake 양은 구체크기와 비례하여 줄어들었다. 그 이유는 구체의 크기가 클수록 양성자 치료계획 시 선량이 많아지기 때문으로 분석된다(Fig. 5). 각 구체 크기 별로 PET-CT 영상을 합산하여 재구성한

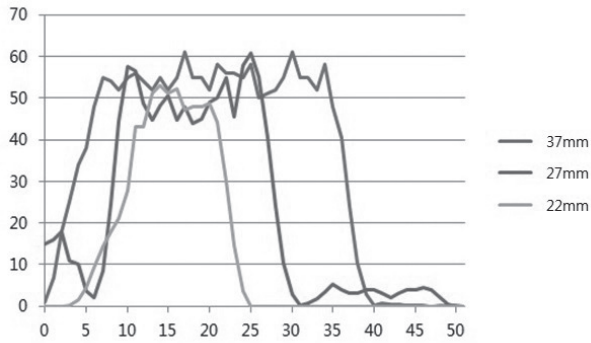


Fig. 6. Profiles of PET-CT in a water phantom for different size of sphere

그림이다. 37 mm 구체에서 재구성한 profile은 range가 7 mm 지점에서 35 mm 지점까지 SOBP가 형성되어 40 mm 지점부터는 급격히 감소하였다. 27 mm 구체에서는 range가 10 mm 지점에서 26 mm 지점까지 SOBP가 형성되어 30 mm 지점부터는 급격히 감소하였다. 가장 작은 크기의 22 mm 구체에서는 11 mm 지점에서 22 mm 지점까지 SOBP가 형성되어 24 mm 지점부터는 급격히 감소하였다(Fig. 6).

2. 양성자 치료계획 시 Distal falloff 위치와 PET-CT 획득 영상 위치 비교 결과

각 구체 크기 별로 양성자치료계획 시 설계한 dose 분포와 PET-CT에서 획득한 영상의 profile의 range를 비교한 그림이다. (a)는 37 mm 구체에서의 비교한 그림이며 양성자치료계획 시 설계한 dose 분포와 PET-CT에서 획득한 영상이 동일하게 40 mm 지점부터 급격히 감소하는 것을 알 수 있으며 SOBP의 Distal falloff로 정의하는 최대선량의 20~50 % 지점에서도 일치하는 것을 알 수 있었다. (b)는 27 mm 구체에서의 비교한 그림이며 Distal falloff 지점에서의 선량감소가 일치하였다. (c)는 22 mm 구체에서의 비교한 그림이며 (a),(b) 그림과 마찬가지로 Distal falloff 지점이 일치하였다. 그러나 각 구체크기에서SOBP의 차이가 발생하는 현상은 양성자치료실에서 핵의학과 PET-CT 실까지 이동하면서 발생한 Wash out 현상과 팬텀 표면의 아크릴과 충돌하여 발생한 불규칙한 uptake 로 예측되었다(Fig. 7).

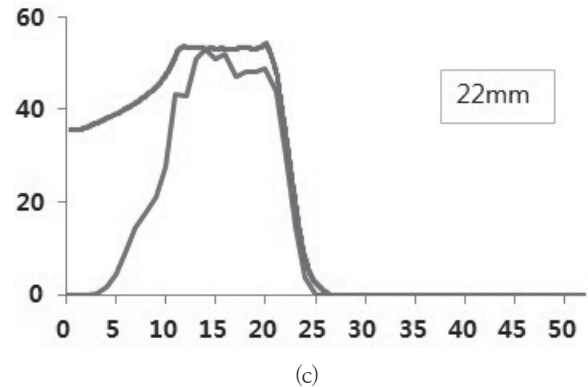
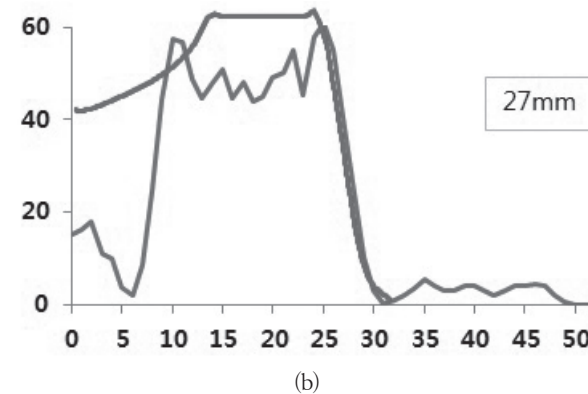
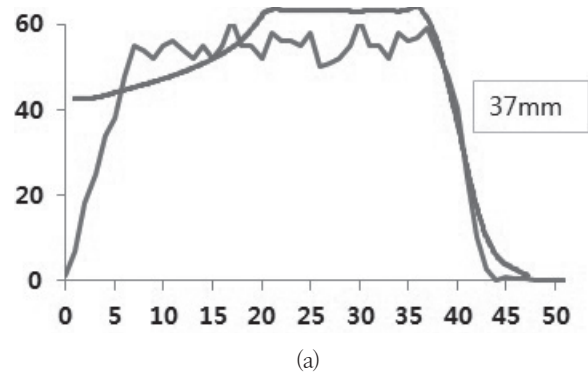


Fig. 7. Normalized profiles of dose and PET-CT for different size (a) 37 mm,(b) 27 mm, (c) 22 mm of sphere

3. 양성자 치료계획 시 선량분포에 따른 구체 크기 별 차이 비교

Distal falloff position을 구체 크기 별로 양성자 치료계획과 PET CT 측정치와의 차이를 비교해 본 결과 37 mm 구체에서는 max dose의 50 % 지점에서 최대 1.4 mm, 28 mm 구체에서는 45 % 지점에서 최대 1.1 mm, 22 mm 구체에서의 차이는 40 % 지점에서 최대 1.2 mm로 모두 1.5

Table 2. Distal falloff position compared with proton therapy plan and PET CT measurements by sphere size

Sphere Dose	37 mm			28 mm			22 mm		
	PLAN (cm)	PET (cm)	Difference (cm)	PLAN (cm)	PET (cm)	Difference (cm)	PLAN (cm)	PET (cm)	Difference (cm)
100cGy (50%)	8.86	8.72	-0.14	8.76	8.75	-0.01	8.45	8.4	-0.05
90cGy (45%)	9.1	9.05	-0.05	9.09	8.98	-0.11	8.68	8.58	-0.1
70cGy (35%)	9.21	9.22	0.01	9.15	9.06	-0.09	8.81	8.69	-0.12
60cGy (35%)	9.32	9.37	0.05	9.28	9.2	-0.08	8.91	8.82	-0.09
50cGy (25%)	9.51	9.51	0	9.37	9.36	-0.01	9.02	8.99	-0.03
40cGy (20%)	9.72	9.71	-0.01	9.5	9.55	-0.05	9.11	9.13	0.02

mm 미만의 차이를 보였다(Table 2).

그리하여 추후 몬테카를로 시뮬레이션을 통한 분석과 두 결과 간의 일치성 파악이 가능한 기술 모색 및 inhomogeneity한 물질에서의 측정을 진행할 예정이다.

고안 및 결론

양성자치료의 장점을 최대한 활용하기 위해서는 양성자빔의 RANGE를 검증하는 것이 매우 중요하다. 본 연구에서는 PET CT 장비를 이용하여 양성자빔의 SOBP와 Distal falloff 위치를 통해 양성자 range를 확인하였고 그 결과 PET/CT 장비를 이용해 측정된 Activity 분포와 양성자치료계획과의 distal falloff position의 차이는 1.4 mm 내에서 일치함을 확인하였다. 이는 본원에서 양성자치료계획 시 적용하는 선량마진에 참고자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다. 하지만 본 연구결과에서 양성자치료계획시의 dose profile과 PET-CT 측정 시 ACTIVITY값에서의 SOBP range 일치성을 찾기 어려웠던 점은 MEDICINE AND BIOLOGY에 게재된 MGH 병원 연구팀에서 발표한 연구 등에서 아래와 같은 연구결과로 해석할 수 있었다. 첫째, range에 대한 양성자 빔의 분포와 양성자방출 핵자들의 관계분석을 위해서는 Monte Carlo simulation을 통한 분석이 필요하며 두 번째, 팬텀의 Repositioning error와 biological washout을 줄일 수 있는 in-room PET, IN-BEAM PET 등의 장비를 활용한다면 Range의 일치성을 파악하는데 도움이 될 것이라 설명하였다.^(2,4,5,7)

참고문헌

1. Weyrather WK, Debus J: Particle beams for cancer therapy. Clin Oncol 15:23-28 (2003).
2. Paganetti H: Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. Phys. Med. Biol. 57:R99-R117(2012).
3. Oelfke U, Lam G K Y, Atkins M S: Proton dose monitoring with PET: quantitative studies in Lucite. Phys. Med. Biol. 41:177-196(1996).
4. Moteabbed M, Espana S, Paganetti H: Monte Carlo patient study on the comparison of prompt gamma and PET imaging for range verification in proton therapy. Phys. Med. Biol. 56:1063-1082(2011).
5. Parodi K, Bortfeld T: Potential application of PET in quality assurance of proton therapy. Phys Med Biol 45:151-156(2000).

6. Parodi K, Paganetti H, Cascio E, et al: PET/CT imaging for treatment verification after proton therapy – a study with plastic phantoms and metallic implants. *Med Phys* 34:419–435(2007).
7. Surti S, Zou W, Daube-Witherspoon ME, McDonough J, Karp JS: Design study of an in situ PET scanner for use in proton beam therapy. *Phys Med Biol* 56:2667–2685(2011).
8. Xuping Zhu, Georges El Fakhri, Center for Advanced Medical Imaging Sciences, NMMI Division, Radiology Department, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston,: Proton Therapy Verification with PET Imaging. *Theranostics* 2013, Vol. 3, Issue 10.
9. Kira Grogg, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, 02114, USA: Feasibility of Using Distal Endpoints for In-room PET Range Verification of Proton Therapy. *IEEE Trans Nucl Sci*, 2013 October ; 60(5): 3290-3297. doi:10.1109/NSS-MIC.2012.6551892.

Analysis of the Range Verification of Proton using PET-CT

Department of Radiation Oncology-Department of Nuclear Medicine* Samsung Medical Center

Joon Young Jang, Gun Chul Hong*, Sey Joon Park, Yong Chul Park, Byung Ki Choi

Purpose: The proton used in proton therapy has a characteristic of giving a small dose to the normal tissue in front of the tumor site while forming a Bragg peak at the cancer tissue site and giving up the maximum dose and disappearing immediately. It is very important to verify the proton arrival position. In this study, we used the off-line PET CT method to measure the distribution of positron emitted from nucleons such as ^{11}C (half-life = 20 min), ^{15}O (half-life = 2 min) and ^{13}N . The range and distal falloff point of the proton were verified by measurement.

Materials and Methods: In the IEC 2001 Body Phantom, 37 mm, 28 mm, and 22 mm spheres were inserted. The phantom was filled with water to obtain a CT image for each sphere size. To verify the proton range and distal falloff points, As a treatment planning system, SOBP were set at 46 mm on 37 mm sphere, 37 mm on 28 mm, and 33 mm on 22 mm sphere for each sphere size. The proton was scanned in the same center with a single beam of Gantry 0 degree by the scanning method. The phantom was scanned using PET-CT equipment. In the PET-CT image acquisition method, 50 images were acquired per minute, four ROIs including the spheres in the phantom were set, and 10 images were reconstructed. The activity profile according to the depth was compared to the dose profile according to the sphere size established in the treatment plan.

Results: The PET-CT activity profile decreased rapidly at the distal falloff position in the 37 mm, 28 mm, and 22 mm spheres as well as the dose profile. However, in the SOBP section, which is a range for evaluating the range, the results in the proximal part of the activity profile are different from those of the dose profile, and the distal falloff position is compared with the proton therapy plan and PET-CT. As a result, the maximum difference of 1.4 mm at the 50 % point of the Max dose, 1.1 mm at the 45 % point at the 28 mm sphere, and the difference at the 22 mm sphere at the maximum point of 1.2 mm were all less than 1.5 mm in the 37 mm sphere.

Conclusion: To maximize the advantages of proton therapy, it is very important to verify the range of the proton beam. In this study, the proton range was confirmed by the SOBP and the distal falloff position of the proton beam using PET-CT. As a result, the difference of the distally falloff position between the activity distribution measured by PET-CT and the proton therapy plan was 1.4 mm, respectively. This may be used as a reference for the dose margin applied in the proton therapy plan.

▶ **Key word:** Proton therapy, PET-CT, Proton dose distribution, Distal falloff