

양성자 치료 시 Intensity 기반의 영상 정합을 이용한 환자 자동화 Set up 적용 방법

국립암센터 양성자치료센터

장훈·김호식·최승오·김은숙·정종휘·안상희

목적 : Proton Therapy는 Bragg-peak를 이용해 종양에는 최대의 선량, 정상조직에는 최소의 선량을 줄 수 있는 특징을 가지고 있기 때문에 환자의 위치변화나 치료부위의 위치 변화를 정량화 할 수 있는 의료영상 분석 시스템은 양성자 치료에 있어서 무엇보다도 중요하다. 본 연구 목적은 Matlab 기반의 In-house Registration code를 제작하여 기존 DIPS program을 통한 Set-up과 In-house code를 통한 영상정합을 비교하여 Algorithm의 유용성을 평가하고 DIPS와 DRR간의 오차 값을 확인하여 기존 치료의 정확성을 평가하고자 한다.

대상 및 방법 : 본원에서 양성자 치료를 받은 13명의 뇌종양, 두경부암 환자를 대상으로 하였으며 영상비교에 필요한 DIPS Program System(Version 2.4.3, IBA, Belgium)와 환자의 치료계획을 위해 Eclipse Proton Planning System(Version 13.7, Varian, USA)을 사용하였다. Registration 방법에 대한 Validation을 위해 Test image를 인위적으로 회전 및 이동하여 기존 Image와 영상정합 하였고, 기존 Set up 방식의 DIPS program의 환자 일별 초기 Set up image를 plan DRR과 영상정합 하여 각각 오차 값을 얻어 Algorithm의 유용성을 평가하였다. 그리고 기존 Set up 방식의 정확성을 평가하기 위해 환자 일별 최종 Set up image와 DRR image를 영상정합하여 오차 값을 확인하였다.

결과 : Test image를 left와 right 방향으로 각각 0.5, 1, 10 cm를 이동시켰을 때 평균 0.018 cm의 오차 값을 보였으며 시계와 반시계방향으로 각각 1, 10°씩 회전시켰을 경우에는 평균 0.0011°의 오차를 나타냈다. 4명의 환자 일별 초기 image를 영상정합 하였을 때는 x, y, z 방향 순으로 평균 0.056, 0.044, 0.053 cm의 오차 값을 나타냈으며 Rotation, Pitch 순으로 0.190, 0.206°의 차이를 나타냈다. 13명의 환자 일별 최종 image를 영상 정합 하였을 때는 x, y, z 방향 순으로 평균 차이는 0.062, 0.085, 0.074 cm이었고 Vector 값으로는 평균 0.120 cm의 차이를 보였다. Rotation, Pitch 순으로는 평균 0.171, 0.174°의 차이 값을 나타냈다.

결론 : 본 연구를 통해 제작된 Matlab 기반의 In-house Registration code는 단순한 Image 뿐만 아니라 해부학적 구조에서도 Intensity 기반의 정확한 영상정합을 나타냈다. 또한 기존 치료방식의 DIPS program을 통한 Set-up 오차는 매우 미미한 차이를 보임으로써 이는 양성자치료의 정확성을 확인할 수 있었다. 앞으로 임상적용을 위해 추가적인 프로그램 개발과 향후 Intensity 기반의 Matlab In-house code 연구가 필요하다고 사료된다.

▶ **핵심용어** : 양성자치료, Matlab, 영상정합, DIPS, DRR

서론

양성자선은 생물학적 효과비(Relative Biological Effect, RBE)가 높은 방사선으로 일정 깊이에서 모든 에너지를 전달하고 소멸하는 물리적 특성인 Bragg-peak를

책임저자: 장훈, 국립암센터 양성자치료센터
경기도 고양시 일산동구 일산로 323
Tel: 031)920-0132
E-mail: 12609@ncc.re.kr

이용해서 체내 종양부위에는 최대 선량, 정상조직에는 최소 선량을 줄 수 있는 특징을 가지고 있어서 Highly dose conformal 방사선 전달이 가능하다. 그리고 양성자 치료는 Image Guided Radiotherapy(IGRT)를 기반으로 하는 치료로 목적으로 하는 부위의 모양과 위치의 변화가 많은 곳에 사용되는 치료 기술이다.⁽¹⁾

하지만 이러한 양성자치료의 특징 때문에 환자의 치료 Set up 위치 변화에 따른 위치 불확정성이 발생한다면 매우 급격한 흡수선량분포 곡선을 이용하기 때문에 종양 조직에 계획된 치료 선량을 전달하기 어려우며 오히려 정상 조직에 필요이상의 선량을 전달할 수 있게 된다.⁽²⁾

따라서 환자의 위치변화나 치료부위의 위치 변화를 정량화 할 수 있는 의료영상 분석 시스템은 양성자 치료에 있어서 필수 요소이다.⁽³⁾ 현재 국립암센터에서는 Proton therapy 시행 전 DIPS(Digital Image Positioning System)와 Planning CT 영상 기반의 DRR(Digital Reconstruction Radiography)의 해부학적 구조를 비교하여 자세 교정 및 Couch 이동 후 치료를 진행하고 있다.⁽⁴⁾

그러나 영상을 비교 매칭하여 교정하는 과정은 컴퓨터가 아닌 방사선사가 지정한 Bony structure를 기준으로 다중 포인트의 Marking을 통하여 교정하기 때문에 육안 구별 능력, Rand mark 초기 위치에 따른 차이, 영상 촬영 조건 등으로 인해서 기존 방식으로는 정확한 교정의 한계가 발생할 수 있다.

최근 향상된 영상분석을 위해 Matlab을 이용한 영상처리 빈도가 높아지고 있으며 기술발달에 따라 신호처리 뿐만 아니라 의료영상 처리까지 Matlab은 다양한 분야에서 이용되고 있다.⁽⁵⁾ Matlab은 연구 및 임상 환경에서 의료 영상 데이터의 높은 수준의 분석이 가능하고 C++과 달리 초보자들도 사용하기 쉬우며 Image filtering, Segmentation, Registration이 용이하다. 그리고 유저의 개발에 따라 데이터 전달 및 변환 없이 추가 Filter를 이용하기 때문에 모듈을 만들지 않고도 Image 데이터 처리가 이루어지고 있어 프로그램 접근성이 원활하다.⁽⁶⁾ 최근 연구에는 Matlab을 통하여 종양의 생물학적 진단기술에 적용하기 위해 영상정합 기법을 통하여 치료에 적용하며 진단 및 치료 통합시스템을 개발하여 DICOM 영상을 정합하는 것뿐만 아니라 Functional image를 CT image에 맵핑하는 3

차원영상정합 개발되어 Tumor volume contouring 정확도를 향상시키는데 도움을 주고 있다.⁽⁷⁾

본 연구는 공학용 프로그램인 Matlab을 이용하여 Intensity 기반의 영상 정합 방법을 이용하여 Proton therapy 시 기존 치료방법에서의 DIPS와 DRR간 Setup 오차 범위를 확인하여 치료의 정확성을 입증하고 치료 정확도를 높이는 방법을 개발하여 환자 치료 시 적용이 가능한지 입증해 보았다.

대상 및 방법

본 연구에서는 2018년 국립암센터 양성자치료센터에서 Proton Therapy System (Proteus-235, IBA particle Therapy)을 통해 치료를 받은 뇌종양, 두경부 암 환자 13명을 대상으로 하였으며 치료 날짜별 7~11일 동안 동일한 환자 Set-up 영상을 가지고 분석을 시행했다. 치료 고정기구로는 Q-fix, 자체 제작한 FSRT Tool을 사용하였으며 영상분석에 필요한 DIPS Program System(Version 2.4.3, IBA, Belgium)와 환자의 치료 계획을 위해 Eclipse Proton Planning System(Version 13.7, Varian, USA)을 사용하였다(Fig. 1).



Fig. 1. Self Production FSRT Tool

Table 1. Specifications of x-ray source and large area flat-panel detector

x-ray source Varian A277 X-ray tube		flat-panel detector flat panels PAXSCAN 4030E	
Tube voltage	40–150 kVp	Type	a-Si + DRZ Plus
Tube current	1–500 mAs	Pixel pitch	127 μm
Target	W	Array	2,304 x 3,200
Focal spot size	0,6–1,0 mm	Limit Resolution	3,94 lp/mm
Target angle	7 degree	AD conversion	14 bits
Inherent filter	0,7 mmAl @ 75 kVp	Frame rate	3–7 fps

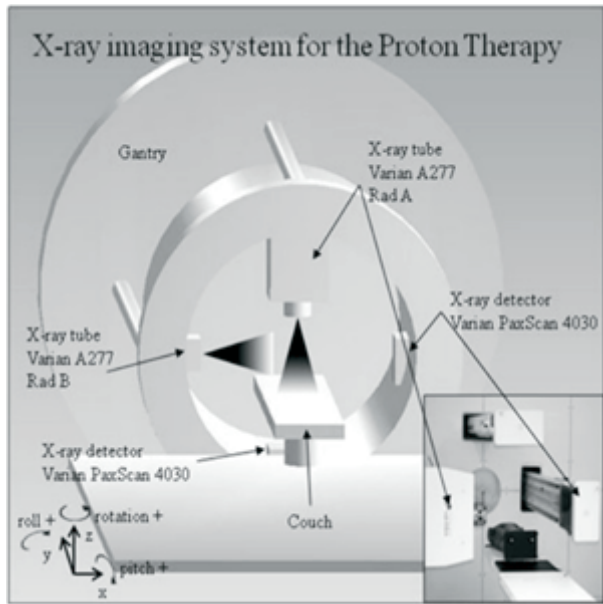


Fig. 2. The DIPS(Digital Imaging Patient Setup) imaging system for proton therapy

본원에 설치되어 있는 DIPS System은 X-ray 선원과 검출기로 이루어져 있다(Table 1). 두 대의 X-ray 선원은 90도를 이루어 설치되어 있는데 하나는 Proton beam이 나오는 Nozzle내에 설치되어 있고 다른 하나는 직교하는 방향의 gantry에 부착되어 있다. 검출기는 DIPS 촬영 시에 gantry 내부에서 외부로 돌출된다. 이 직교하는 두 X-ray 영상을 통해 환자의 자세 및 위치를 교정하는 시스템이 갖추어져 있다(Fig. 2).

DIPS를 촬영한 양성자 장비의 DIPS의 rad-A SAD(Source Axis Distance)는 1511 mm, SID(Source Image Distance)는 2108 mm, rad-B SAD(Source Axis Distance)는 2875 mm, SID(Source Image Distance)는

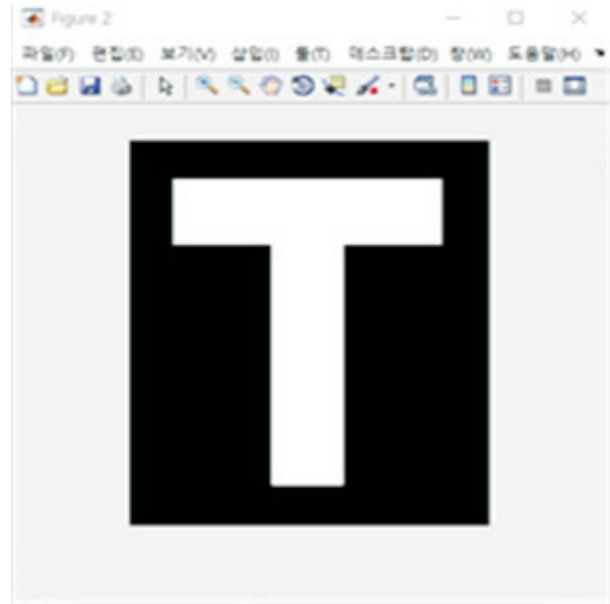


Fig. 3. Test T Image

3470 mm이며 현재는 검출기와 X-ray 선원간의 거리를 조절할 수 없다. 촬영조건은 70 Kvp, 64 mAs로 조사하였다.

DIPS와 DRR 영상의 Registration을 진행하기 위해 Matlab(R2018a, 64bit, MathWorks)을 기반으로 하여 In-house code로 개발하였다.

DIPS와 DRR을 매칭하고자 하는 영역은 대조도 조절이 가능하게 하였으며 ROI(Region of Interest)를 직접 지정하였다. Matlab Program의 similarity transformation matrix 식(1)를 이용하여 Registration을 진행 후 Iso-center와 벗어난 정도를 계산하여 DIPS와 DRR의 비교를 진행하였다.

$$T_{x,y,z}^{x',y',z'} = \begin{matrix} \theta_x & \theta_y & 0 & 1 & 0 & 0 & S_x & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\theta_x & \theta_y & 0 & 0 & k & 1 & 0 & 0 & S_x & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & t_x & t_y & 1 \end{matrix} = \begin{matrix} S_x(\theta_x + k\theta_y) & S_x\theta_x & 0 \\ S_x(k\theta_x - \theta_y) & S_x\theta_y & 0 \\ t_x & t_y & 1 \end{matrix} \text{ 식(1)}$$

$\underbrace{\hspace{10em}}_{\text{rotation}} \quad \underbrace{\hspace{5em}}_{\text{skew}} \quad \underbrace{\hspace{5em}}_{\text{scaling}} \quad \underbrace{\hspace{5em}}_{\text{translation}}$

1. Registration code의 유용성 평가

Registration 방법에 대한 Validation을 위해 Test image를 시계방향은 플러스, 반시계방향은 마이너스를 기준으로 하여 0.5°, -0.5°, 1°, -1°, 10°, -10°씩 Angle값을 이동하여 회전시킨 Image와 기존 Image를 Registration code를 통해 영상정합을 하였다(Fig. 3). 그리고 왼쪽방향을 마이너스, 오른쪽 방향을 플러스로 하여 x, y 값을 각각

1, -1 cm, 10, -10 cm씩 임의로 Image를 이동시켜 위와 같은 방법으로 영상정합을 해서 Registration code의 유용성을 평가하였다.

2. DIPS와 DRR의 영상 정합

1) Registration code의 DIPS image에서의 유용성 평가
 본 연구의 대상 13명 중 4명을 대상으로 하여 DIPS Set up 초기 Image를 Registration code로 DRR과 매칭하여 Test image 뿐만 아니라 Anatomy image도 영상정합이 정확히 이루어지는 지를 평가했다. DIPS program에서 Iso-center와의 환자 초기 Set up 오차 값과 Matlab의

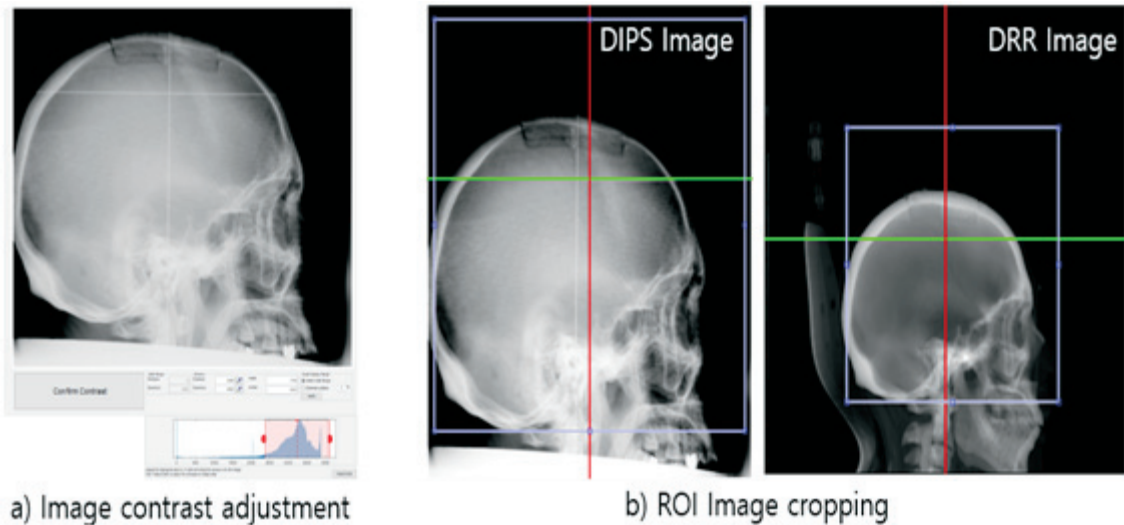


Fig. 4. Lateral Direction Image acquired

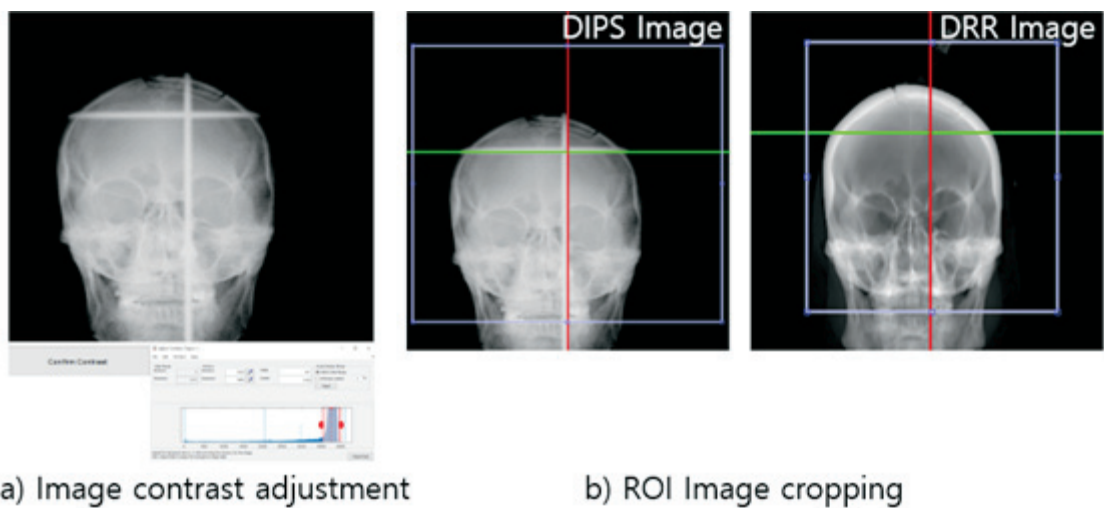


Fig. 5. Posterior-Anterior Direction Image acquired

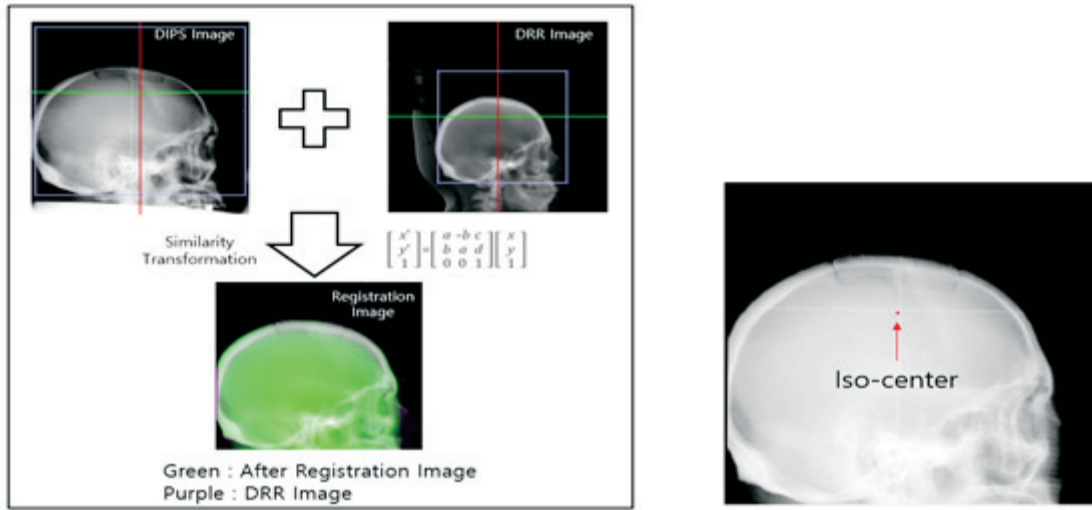


Fig. 6. Intensity based Image registration

Registration code에서의 오차값을 비교하였다. 치료기간 중 10회에 기록된 영상을 평가하였으며, DRR과 DIPS 영상은 영상 분해능을 같게 하기 위하여 Image resolution을 512 x 512 pixel로 조정하였고, DIPS와 DRR 간의 차이 값은 x, y, z, Rotation, Pitch를 각각 얻어 평균값 및 절대값으로 계산하였다.

2) Registration code를 통한 양성자 치료의 정확성 평가

양성자 치료시 매일 환자 Set up 후 마지막으로 촬영한 DIPS image와 DRR을 비교하여 Iso-center와의 오차값을 얻어 DIPS system을 이용한 기존치료의 정확성을 평가하였다. 위의 실험과 마찬가지로 DIPS image와 DRR 간의 차이 값은 x, y, z, Rotation, Pitch를 각각 얻어 평균값 및 절대값으로 계산하였다(Fig. 4, 5, 6).

결 과

1. Registration code의 재현성 평가

Registration code를 통하여 영상정합한 결과 0.5, -0.5° 회전 시 Test image 원본과 임의로 이동한 Image 간의 Angle 오차 값은 각각 0.027, 0.006°의 오차를 보였다. 1, -1° 회전시에는 0.023, 0.027°의 차이를 나타냈고,

Table 2. Result of Sample image analysis

shift value	difference (degree)	direction shift value	X (cm)	Y (cm)
0.5	0.027	1	0.0013	0.0005
-0.5	0.006	-1	0.0008	0.0021
1	0.023	10	0.0008	0.0013
-1	0.027	-10	0.0008	0.0015
10	0.003			
-10	0.025			

그리고 10, -10° 이동시에는 0.003, 0.025°의 오차를 나타냈다.

x, y를 1 cm과 -1 cm만큼 각각 이동시킨 후 영상정합을 하였을 때는 원본과의 오차는 x값은 0.0013, 0.0008 cm, y값은 0.0005, 0.0021 cm로 나타내었다. 10, -10 cm씩 이동시켰을 땐 x값은 0.0008, 0.0008 cm, y값은 0.0013, 0.0015 cm의 오차를 보였다(Table 2).

2. DIPS와 DRR의 영상 매칭

1) Registration code의 DIPS image에서의 유용성 평가
본 논문의 대상 중 환자 4명의 DIPS Set up 초기 Image와 DRR을 비교하였을 때 x방향의 Iso-center와 최소 차이 값은 0.05, 최대 0.069, 평균 0.056 cm으로 나타났으며 y방향은 최소 0.016, 최대 0.065, 평균 0.044 cm의 차이 값을 보였으며, z방향은 최소 0.025, 최대 0.072, 평균

Table 3. Result of proton patient initial setup analysis

direction	X (cm)	Y (cm)	Z (cm)	Rotation (degree)	Pitch (degree)
case 1	0,05	0,06	0,02	0,28	0,16
case 2	0,05	0,04	0,05	0,14	0,26
case 3	0,05	0,06	0,07	0,21	0,12
case 4	0,07	0,02	0,07	0,13	0,28
min	0,05	0,02	0,02	0,13	0,13
max	0,07	0,06	0,07	0,28	0,28
average	0,06	0,04	0,05	0,19	0,21

0,053 cm의 차이를 보였다. Angle의 경우에는 Rotation의 Set up 오차 값은 최소 0,133, 최대 0,277, 평균 0,190°를 나타냈으며, Pitch의 Set up 오차 값은 최소 0,125, 최대 0,279, 평균 0,206°의 차이가 나타났다(Table 3).

2) Registration code를 통한 양성자 치료의 정확성 평가

환자 13명을 대상으로 최종적으로 Set up을 마친 후 촬영한 DIPS와 DRR를 Matlab code로 매칭한 결과 x방

향의 Isocenter와 최소 차이 값은 0,019, 최대 0,141, 평균 0,062 cm으로 나타났으며 y방향은 최소 0,041, 최대 0,15, 평균 0,085 cm 차이 값을 보였으며, z방향은 최소 0,035, 최대 0,13, 평균 0,074 cm으로 환자 13명의 DIPS와 DRR간의 평균 Set up distance 차이는 0,12 cm 이내의 오차를 보였다. Angle의 경우에는 Rotation의 set up 오차값은 최소 0,048, 최대 0,265, 평균 0,171°를 나타냈으며, Pitch의 set up 오차값은 최소 0,081, 최대 0,34, 평균 0,174°의 차이를 나타냈다(Table 4, Fig. 7, 8).

결론 및 고찰

Proton therapy는 양성자선 고유의 특성상 정확한 Set up이 무엇보다 중요하다. 현재 Proton therapy Set up 방법인 DIPS program으로 Rand mark를 마킹하여 환자 자세 및 치료 부위 위치 변화를 확인함에 있어서 기존 Set up 방법의 정확성을 입증하고 보다 정확한 양성자 치료를 하고자 이번 연구를 진행하였다.

Table 4. Result of Proton Patient Final Setup Analysis

direction	X (cm)	Y (cm)	Z (cm)	Difference 3D distance (cm)	Rotation (degree)	Pitch (degree)
case 1	0,07	0,07	0,13	0,16	0,19	0,11
case 2	0,07	0,12	0,04	0,14	0,07	0,15
case 3	0,03	0,01	0,06	0,09	0,19	0,17
case 4	0,06	0,10	0,08	0,08	0,26	0,26
case 5	0,03	0,05	0,03	0,08	0,20	0,19
case 6	0,14	0,15	0,04	0,14	0,15	0,17
case 7	0,05	0,06	0,10	0,12	0,19	0,18
case 8	0,02	0,06	0,04	0,09	0,05	0,10
case 9	0,05	0,12	0,08	0,17	0,19	0,18
case 10	0,04	0,08	0,08	0,13	0,11	0,15
case 11	0,07	0,04	0,08	0,11	0,15	0,08
case 12	0,09	0,09	0,09	0,15	0,20	0,34
case 13	0,07	0,05	0,08	0,1	0,25	0,18
min	0,02	0,04	0,03	0,08	0,05	0,08
max	0,14	0,15	0,13	0,17	0,26	0,34
average	0,06	0,08	0,07	0,12	0,17	0,17

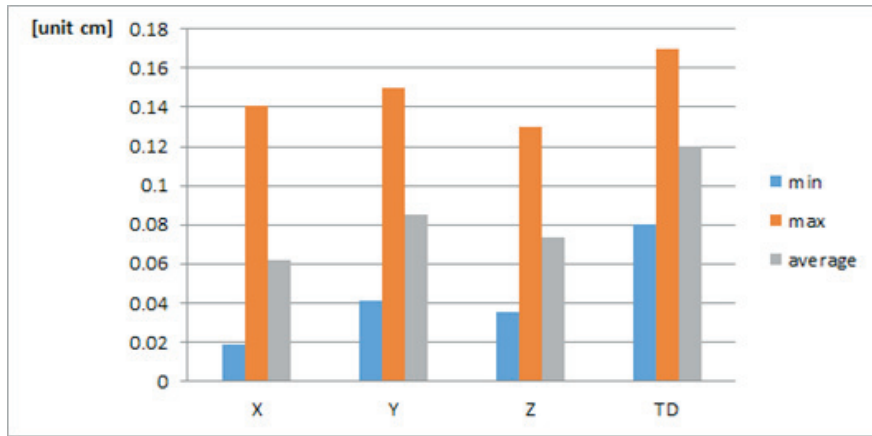


Fig. 7. Result of Setup Analysis graph 1
 ※ TD : Total Difference

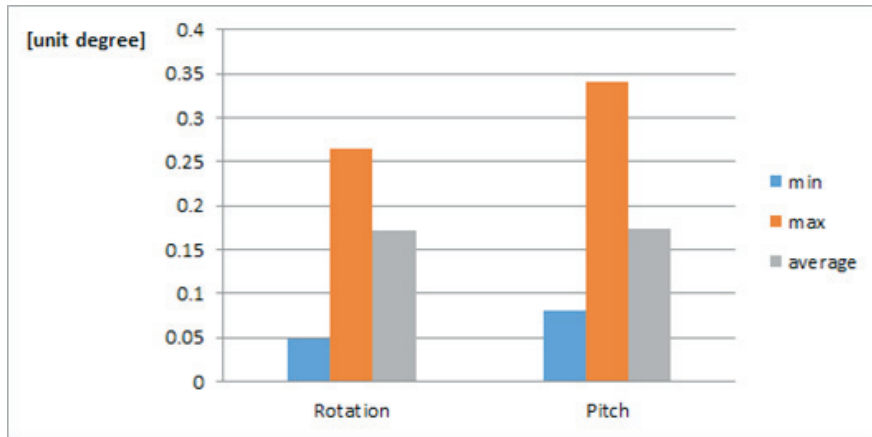


Fig. 8. Result of Setup Analysis graph 2

기존 DIPS program을 통한 Set up 방법은 특정 위치 또는 Iso-center를 우선 순위로 하여 Set up을 하지만 Matlab을 통한 자동화 Set up 적용 시 특정 중요도 없이 Image 전체를 평가하고 정합하기 때문에 정확성이 더 뛰어나게 된다. 그리고 환자 체중 감소, 종양의 크기 변화, 해부학적 변화 등에 있어서 좀 더 정확한 임상적 정보를 제공해 줄 것이다.

Test image와 환자들의 DIPS Set up 초기 Image의 DIPS와 DRR을 영상정합한 결과 DIPS program에서 나타난 방향 및 이동 수치 값이 나타남에 따라 Matlab 기반의 In-house Registration code는 Proton therapy에서 Set up으로써의 유용성이 있음을 알 수 있었다.

그리고 환자의 DIPS Set up 최종 image를 Matlab Registration code를 통해 평가하였을 때 Iso-center

의 Set up 오차 값이 평균 0.12 cm으로 현재 본원에서의 PTV margin tolerance가 0.2 cm인 점을 감안하면 기존에 시행하고 있는 DIPS Program을 통하여 정확한 Set up 및 치료를 하고 있다고 볼 수 있다.

본 연구에 사용한 Matlab code는 DICOM image와 PNG 형식의 DIPS image를 통한 영상 정합을 하는 점을 감안하면 의료 장비 기술의 발달에 따른 CBCT 등의 영상 디지털 시스템에는 구현하지는 못하는 한계점이 있지만 Linac의 EPID 등의 Image guided device에도 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

본 논문의 환자 case는 뇌종양, 두경부암 환자들로만 진행되었다. Registration code는 Intensity 기반으로 한 영상정합이 이루어지는데 경부, 복부 등의 DIPS image와 DRR에서 나타나는 Organ intensity 차이에 의해 영상

정합에서 큰 오차가 나타나는 한계점이 나타났는데 이는 Registration Code 및 Matlab program 자체의 업그레이드 및 추가적인 연구가 필요하다고 사료된다.

이번 연구를 통해 개발한 프로그램을 통하여 Proton Therapy Set up 과정을 기존 과정에서 보다 시간 및 노력을 줄이며 좀 더 정확한 치료가 가능할 것으로 평가된다.

참고문헌

1. Dowdell SJ, Clasio B, Depauw N, et al: Monte Carlo study of the potential reduction in out-of-field dosing a patient-specific aperture in pencil beam scanning proton therapy. Phys Med Biol 2012 May 21;57(10):2829-42
2. Jin sung K, Myonggeun Y, Dongwook K, et al: Image Based Quality Assurance of Range Compensator for Proton Beam Therapy. Korean Journal of Medical Physics 2008 Mar; 19(1): 35-41
3. Jin Sung K, Min kook C, Young bin C, et al.: Geometric Calibration of Cone-beam CT System for Image Guided Proton Therapy. Korean Journal of Medical Physics 2008 Dec; 19(4): 209-218
4. Jeong Su K, Jeong ku K.: Exposure Dose of DIPS in Proton Therapy for Pediatric Cancer Patients. Journal of radiological science and technology 2011; 34: 59-64
5. Min Jun S, Do yeon K.: Pulmonary vascular Segmentation and Refinement On the CT Scans. Journal of the Korea Institute of Information and Communication Engineering 2012;16(3):591-597
6. Vincent Chu, Ghassan Hamarneh.: MATLAB-ITK Interface for Medical Image Filtering, Segmentation, and Registration. The international Society for Optical Engineering 2006 March; 6144(2): 1112-1117
7. Catholic University of Korea.: Development of the next generation of radiation therapy technology fused with multi-modality image based diagnosis. Ministry of Science, ICT and Future Planning 2015 March.

Automated patient set-up using intensity based image registration in proton therapy

Department of Proton Therapy Center, National Cancer Center

Jang Hoon, Kim Ho Sik, Choe Seung Oh, Kim Eun Suk, Jeong Jong Hyi, Ahn Sang Hee

Purpose : Proton Therapy using Bragg-peak, because it has distinct characteristics in providing maximum dosage for tumor and minimal dosage for normal tissue, a medical imaging system that can quantify changes in patient position or treatment area is of paramount importance to the treatment of protons. The purpose of this research is to evaluate the usefulness of the algorithm by comparing the image matching through the set-up and in-house code through the existing dips program by producing a Matlab-based in-house registration code to determine the error value between dips and DRR to evaluate the accuracy of the existing treatment.

Materials and Methods : Thirteen patients with brain tumors and head and neck cancer who received proton therapy were included in this study and used the DIPS Program System (Version 2.4.3, IBA, Belgium) for image comparison and the Eclipse Proton Planning System (Version 13.7, Varian, USA) for patient treatment planning. For Validation of the Registration method, a test image was artificially rotated and moved to match the existing image, and the initial set up image of DIPS program of existing set up process was image-matched with plan DRR, and the error value was obtained, and the usefulness of the algorithm was evaluated.

Results : When the test image was moved 0.5, 1, and 10 cm in the left and right directions, the average error was 0.018 cm. When the test image was rotated counterclockwise by 1 and 10°, the error was 0.0011°. When the initial images of four patients were imaged, the mean error was 0.056, 0.044, and 0.053 cm in the order of x, y, and z, and 0.190 and 0.206° in the order of rotation and pitch. When the final images of 13 patients were imaged, the mean differences were 0.062, 0.085, and 0.074 cm in the order of x, y, and z, and 0.120 cm as the vector value. Rotation and pitch were 0.171 and 0.174°, respectively.

Conclusion : The Matlab-based In-house Registration code produced through this study showed accurate Image matching based on Intensity as well as the simple image as well as anatomical structure. Also, the Set-up error through the DIPS program of the existing treatment method showed a very slight difference, confirming the accuracy of the proton therapy. Future development of additional programs and future Intensity-based Matlab In-house code research will be necessary for future clinical applications.

▶**Keyword :** Proton therapy, Matlab, Image Registration, DIPS, DRR