

다중표적 뼈 전이암의 하이브리드 세기변조(modified hybrid-VMAT) 방사선치료계획 유용성 평가

강남세브란스병원 방사선종양학과

정일훈 · 조윤진 · 장원석 · 김세준 · 하진숙 · 전미진 · 정인호 · 김종대 · 신동봉 · 이익재

목 적 : 동일 선상축(co-axial image)의 다발성 뼈 전이암에 대한 하이브리드 세기변조(modified hybrid-VMAT) 계획의 유용성을 평가하고자 한다.

대상 및 방법 : 동일 선상축의 다발성 뼈 전이암환자 총 5명을 대상으로 치료계획시스템(Ray station, 5.0.2.35, Sweden)을 이용하여 치료계획을 수립하였다. 치료계획용적(planning target volume, PTV) 처방 선량은 30 Gy로 설정하여 총 3가지 치료계획: 용적변조회전치료계획(volumetric modulated arc therapy, VMAT); 배경방사선(background)을 고려하지 않은 하이브리드 용적변조회전치료계획(hybrid VMAT, VMAT(h)); 배경방사선을 고려한 하이브리드 용적변조회전치료계획(modified hybrid VMAT, VMAT(mh))을 비교하였다. 선량용적히스토그램(dose volume histogram, DVH)을 이용하여 PTV의 maximum dose(D_{max}), mean dose(D_{mean}), 처방선량지수(conformity index, CI), 선량균질지수(homogeneity Index, HI) 및 손상위험장기(organ at risk, OAR)의 선량을 분석하였다. 또한 monitor unit(MU)와 치료시간(beam on time)을 분석하였다.

결 과 : VMAT, VMAT(h)과 VMAT(mh)의 PTV D_{max} 는 3188.33 cGy, 3526 cGy, 3285.67 cGy이고, D_{mean} 은 3081 cGy, 3252 cGy, 3094 cGy이고, CI는 1.35 ± 0.19 , 1.43 ± 0.12 , 1.30 ± 0.06 이고, HI는 1.06 ± 0.01 , 1.14 ± 0.06 , 1.09 ± 0.02 로 평가되었다. VMAT(h)과 VMAT(mh)의 OAR은 3 % 증가와 18 % 감소하는 것으로 평가되었다. 추가적으로 평균 MU는 904.90, 911.73, 1202.13 그리고 평균 Beam on time은 128.67 ± 10.97 초, 167.33 ± 7.57 초, 190.33 ± 4.51 초 소요되었다.

결 론 : 다중표적 치료 시에는 modified Hybrid-VMAT를 적용하면 선량의 겹침이 보정되어 과선량(over dose) 조사되는 것을 방지하는 다중표적을 치료할 수 있다. 그리고 PTV의 선량포함을 만족하면서 주위의 정상장기를 더 효과적으로 보호할 수 있는 치료계획이 가능하다. 또한 modified Hybrid-VMAT의 임상적 효능을 확인하기 위해 많은 수의 환자를 대상으로 한 장기 추적 관찰이 필요하다.

▶ **핵심용어** : multiple target, VMAT, background radiation, Hybrid-VMAT

서 론

뼈 전이는 진행된 악성종양에서 흔히 발견되며, 통증이

나, 척수압박, 병적골절 등을 일으켜 환자의 활동성과 운동능력을 떨어뜨리며, 수면의 시작이나 지속을 제한하는 등 삶의 질을 심각하게 손상시킨다.^(1,2) 전립선암과 유방암의 70 %, 폐암, 방광암, 갑상선암의 30 %에서 뼈 전이가 발생한다고 알려져 있으며, 폐암, 유방암, 갑상선암이 발생빈도가 많은 악성종양이므로 악성종양의 뼈 전이 빈도가 상당히 높고 이에 대한 임상적 고려도 중요한 의미를 가진다.⁽¹⁾

책임저자: 이익재, 강남세브란스병원
서울특별시 강남구 언주로 211
Tel: 02)2019-3148
E-mail: ikjae412@yuhs.ac

다발성 뼈 전이 암과 같은 복잡한 표적물의 치료를 위해 최근의 추세는 Tomotherapy 또는 용적변조회전치료(Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)을 이용한 세기조절 방사선치료(Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)이 적용되는 것으로 나타났다.⁽³⁾

특히 다중 표적을 포함한 치료의 경우, 많은 방향으로 방사선이 조사되고 여러 중심점이 사용된다. 통증 조절이 되지 않는 환자일 경우 움직임으로 인해 자세정렬이 부정확할 수 있다. 그리고 다중표적 뼈 전이 암에는 더 많은 방사선량이 필요하며, 손상위험장기(Organ at Risk, OAR)에 대한 초과선량이 증가한다.

각각의 치료계획이 서로 다른 표적에 적용되면서 선량의 중첩으로 인하여 고선량 영역(hot spot)이 생긴다.

따라서 본 논문에서는 동일 선상축(co-axial image)의 다발성 뼈 전이암에 대하여 1개의 중심점(isocenter)로 배경방사선(background)을 고려하여 치료계획을 수립한 용적 변조 하이브리드 회전치료(modified hybrid-VMAT) 계획의 유용성을 평가하고자 한다.

대상 및 방법

1. 실험재료

-치료계획 기기: Raystation(Elekta, 5.0.2.35, Sweden)

-치료 기기: VERSA HD(Elekta, Sweden)

-동일 선상축의 다발성 뼈 전이암환자 5명의 치료 계획용 CT영상

-선량용적히스토그램(Dose Volume Histogram, DVH)

2. 실험 방법

본원에서 방사선치료를 시행한 동일 선 상축에 있는 다발성 뼈 전이암환자 5명을 대상으로 하였다. 각 환자에 대한 치료 계획은 2개 이상의 종양을 1개의 중심점으로 설정하였다. 치료계획용적(Planning Target Volume, PTV) 처방선량은 30 Gy로 하였고, Raystation을 사용하여 다음과 같은 세 가지 방법으로 치료계획을 수립하였다. 1)

VMAT은 5명 모두 다중표적을 한꺼번에 치료하는 방식으로 치료계획을 세웠다. 2) 하이브리드 용적변조회전 치료계획(Hybrid Volumetric Modulated Arc Therapy plan, VMAT(h))은 다중표적을 하나씩 순차적으로 치료하는 방식으로 치료계획을 수립하였고, 총 선량 분포는 각각의 치료계획을 합산하였다. 3) 세 번째는 첫 치료계획용적에 대한 VMAT 치료 계획으로 인한 주변의 배경방사선을 고려하여 두 번째 VMAT 치료계획의 처방선량을 조절하는 하이브리드 용적변조회전 치료계획(Modified Hybrid Volumetric Modulated Arc Therapy plan, VMAT(mh))으로 치료계획을 수립하였다. 총 선량 분포는 각각의 치료계획을 합산하였다(Fig. 1).

세 가지 치료계획을 비교하기 위하여 PTV D_{95%}의 선량용적히스토그램(Dose Volume Histogram, DVH)을 이용하여 치료계획을 평가하였다. PTV에 대한 선량포함과 균질성을 평가하기 위하여 처방선량지수(conformity index, CI), 선량균질지수(Homogeneity index, HI)를 구하였다.

$$CI = \frac{BV95\%}{PTV}$$

(BV95 % = the body volume of the isodose of 95 % of the prescribed dose)

$$HI = \frac{D5\%}{D95\%}$$

(D5 % = minimum dose to 5 % of the PTV, D95 % = minimum dose to 95 % of the PTV)

또한 각각의 치료계획의 결정장기에 들어가는 선량을 평가하고 전체 MU(Monitor Unit)값을 평가하였다. 세 치료계획의 치료시간을 비교하기 위하여 Beam on time을 측정하였다. 5명 환자 모두 실제 치료에서는 콘빔 전산화 단층촬영(Cone Beam computed tomography, CBCT)으로 환자를 setup을 하였지만, 본 연구는 치료계획에 대한 연구로 실제 임상에서 사용하는 CBCT나 환자 setup에 적용되는 시간을 계산하기는 어려워, 세 치료계획의 Beam on time으로만 비교를 하였다.

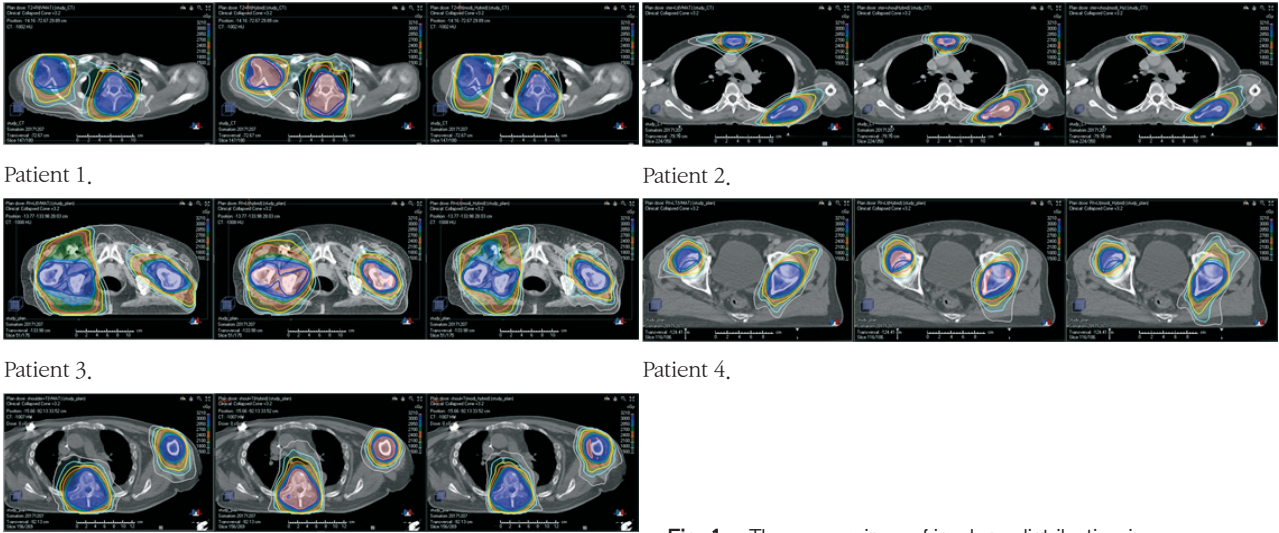


Fig. 1. The comparison of isodose distribution in (a) VMAT, (b) VMAT(h) and (c) VMAT(mh)

결 과

5명의 환자에 대한 VMAT 계획의 PTV에 대한 Dose Max는 각각 31.87 Gy, 31.90 Gy, 31.78 Gy, 31.78 Gy, 32.00 Gy로 나타났고, VMAT(h)에서는 37.17 Gy, 35.64 Gy, 35.68 Gy, 33.49 Gy, 35.12 Gy로 나타났고, VMAT(mh)에서는 33.57 Gy, 34.20 Gy, 31.14 Gy, 32.38

Gy, 32.62 Gy로 나타났다(Table 1).

다음으로 PTV의 평균선량은 5명의 환자에 대한 평균 선량은 VMAT 계획에서 30.83 Gy, 30.89 Gy, 30.87 Gy, 30.73 Gy, 30.80 Gy, VMAT(h) 계획에서는 33.33 Gy, 32.11 Gy, 31.88 Gy, 32.35 Gy, 32.67 Gy로 VMAT(h) 계획에서 VMAT 계획보다 5.3 % 높게 평가되었고 VMAT (mh) 계획에서는 31.09 Gy, 30.96 Gy, 30.80 Gy, 30.93 Gy, 31.33 Gy로 VMAT 계획보다 0.6 % 높게 평가되었다 (Table 2).

Table 1. Evaluation of Dose max

Patients	VMAT(cGy)	VMAT(h)(cGy)	VMAT(mh)(cGy)
1	31.87	37.17	33.57
2	31.90	35.64	34.20
3	31.78	35.68	31.14
4	31.78	33.49	32.38
5	32.00	35.12	32.62

Table 2. Evaluation of Dose mean

Patients	VMAT(cGy)	VMAT(h)(cGy)	VMAT(mh)(cGy)
1	30.83	33.33	31.09
2	30.89	32.11	30.96
3	30.87	31.88	30.80
4	30.73	32.35	30.93
5	30.80	32.67	31.33

다음으로 환자에 대한 VMAT 계획의 PTV에 대한 CI 는 1.25, 1.3, 1.17, 1.22, 1.57로 평가되었고, VMAT(h) 계획에서는 1.44, 1.55, 1.23, 1.31, 1.55이고, VMAT(mh) 계획에서는 1.35, 1.43, 1.21, 1.24, 1.3로 평가되었다. HI는 VMAT에서 1.06, 1.05, 1.04, 1.05, 1.06으로, VMAT(h)에서 1.2, 1.10, 1.10, 1.08, 1.13으로, VMAT(mh)에서 1.11, 1.07, 1.09, 1.07, 1.08으로 평가되었다(Table 3). PTV의 선량포함정도와 선량균질성에서 5명 환자 모두 VMAT(mh) 계획에서 VMAT(h) 계획보다 우수한 선량 분포를 보여주었다.

다음으로 각 환자의 결정장기를 하나씩 정하여 정상장기에 들어가는 선량을 평가 결과 VMAT(mh)에서 VMAT(h)보다 정상장기를 더 효과적으로 보호할 수 있었다. 각 환자의 정상장기에 대한 선량평가를 위하여 최대선량을 평가

Table 3. Evaluation of CI, H

Patients	VMAT		VMAT(h)		VMAT(mh)	
	CI	HI	CI	HI	CI	HI
1	1,25	1,06	1,44	1,20	1,35	1,11
2	1,30	1,05	1,55	1,10	1,43	1,07
3	1,17	1,04	1,23	1,11	1,21	1,10
4	1,22	1,05	1,31	1,08	1,24	1,08
5	1,57	1,07	1,55	1,14	1,30	1,08

Table 4. Evaluation of normal organ dose

Patients	VMAT	VMAT(h)	VMAT(mh)
1	25,70	31,40	28,00
2	17,60	18,50	18,20
3	17,00	18,00	11,20
4	27,70	28,10	23,50
5	28,30	33,20	30,20

하였다. VMAT에서는 0.25 Gy, 0.17 Gy, 0.17 Gy, 0.27 Gy, 0.28 Gy로 나타났고, VMAT(h)에서는 0.31 Gy, 0.18 Gy, 0.18 Gy, 0.28 Gy, 0.33 Gy, VMAT(mh)에서는 0.28 Gy, 0.18 Gy, 0.11 Gy, 0.23 Gy, 0.30 Gy로 나타났다(Table 4).

VMAT 계획과 VMAT(mh)에서는 정상장기들을 VMAT(h)보다 효과적으로 보호할 수 있었다. VMAT(mh)에서는 PTV를 충분히 포함하면서 정상장기를 더 효과적으로 보호할 수 있는 치료계획이 가능하다는 것을 알 수 있었다(Fig. 2).

두 번째로 세 가지 치료계획의 치료시간을 비교하기 위하여 Beam on time과 전체 MU를 비교한 결과 VMAT에서는 평균 2.27분, VMAT(h)에서는 평균 3.14분 VMAT(mh)은 3.68분으로 평가되었고, 전체 MU에서는 VMAT에서는 평균 725.60, VMAT(h)에서는 801.77, VMAT(mh)은 1022.77으로 평가되었다. 실제 치료에 VMAT(mh)을 적용하게 되면 치료시간이 증가될 수 있다는 것을 확인할 수 있었다(Table 5).

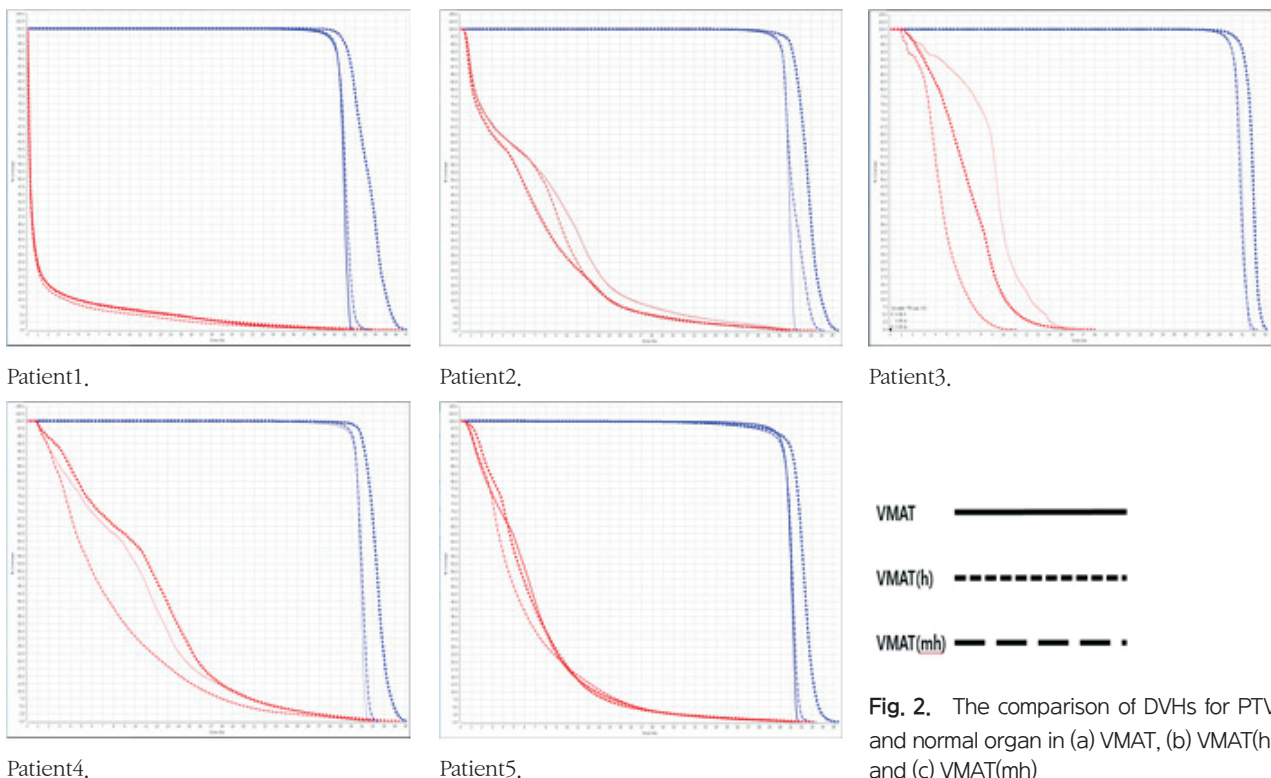


Fig. 2. The comparison of DVHs for PTV and normal organ in (a) VMAT, (b) VMAT(h) and (c) VMAT(mh)

Table 5. MU and beam on time

Patients	VMAT		VMAT(h)		VMAT(mh)	
	MU	Beam on time(min)	MU	Beam on time(min)	MU	Beam on time(min)
1	794.95	2.35	972.50	2.93	1079.32	3.10
2	927.17	2.67	1040.53	4.63	1160.20	5.77
3	819.12	2.00	954.35	2.73	1347.73	3.25
4	120.00	2.08	164.00	2.70	195.00	3.17
5	966.77	2.25	877.47	2.72	1331.60	3.12

결론 및 고찰

다발성 뼈 전이 환자의 치료는 선량과 환자 set up 등의 문제로 치료의 정확성이 중요시된다. 현재는 치료의 정확성을 향상시키기 위하여 IMRT와 영상유도방사선치료(Image guided radiotherapy, IGRT)가 발전되어 적용되고 있다. 또한 환자의 편의와 자세 재현성을 위하여 맞춤형 고정기구를 사용하고 있다. VMAT이나 Tomotherapy 등 IMRT의 발전으로 1개의 치료계획으로 한 번에 다중 타겟에 대한 치료가 가능해졌다. 하지만 고정기구를 적용하기 어렵거나, 통증조절이 안되어 움직임이 많은 환자의 경우 동일 선량의 다발성 병변에 대해 치료 시 치료 간 오차(Interfraction error)가 발생하였고 다시 치료계획용 CT를 찍는 번거로움이 있었다. 따라서 각각의 타겟에 대해 순차적으로 치료계획을 수립하였으나, 각각 계획의 방사선 투여량을 합한 VMAT(h)에서는 배경방사선이 고려되지 않아 전체의 PTV를 한 번에 치료하는 VMAT보다 Hot spot이 증가하였다. 반면 배경 방사선을 고려한 VMAT(mh)의 경우 hot spot이 줄어들었을 뿐만 아니라, 선량 균질성과 처방선량 지수가 전체를 한번에 VMAT으로 치료계획을 세운 것과 유사한 값이 나왔다. 또한 정상 장기 보존의 측면에서도 VMAT(h)보다 유리한 결과를 보여주었다. 따라서 VMAT(mh) 치료계획을 이용하면 표적을 하나씩 치료하여 set-up 오차를 줄일 수 있고, 배경방사선을 고려하기에 선량 겹침 없이 정상 장기를 보호할 수 있어, 정확성과 재현성을 높이면서 독성을 줄일 수 있는 치료계획이 가능해졌다. VMAT(mh) 치료계획에서는 모든 치료 용적을 한꺼번에 치료하는 VMAT보다 Beam on time이 길었고, MU가 높았다. 또한 실제 임상에서는 각 치료마다 CBCT를 찍

고 각각의 치료계획에 대해 환자를 set-up 해야 하므로 실제 치료 시간의 차이는 좀 더 커질 것으로 예상된다. 하지만 치료 시간의 증가로 인한 손해보다 치료의 정확성을 높이고 독성을 감소시킬 수 있는 이점이 더 크다면 본 연구에서 고안된 치료 방법을 사용하는 것이 좋겠다.

따라서 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 장기적으로 추적 관찰을 하는 연구가 필요하며, 다중 뼈 전이암 뿐만 아니라 여러 인자를 변화시킨 VMAT 계획을 수립하여 기존의 계획들과 비교하는 연구가 이어져야 할 것으로 사료되어진다.

참고문헌

1. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet oncol* 2005;6:392-400
2. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J NuclMed* 2004;45:1358-65
3. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, et al. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153(2):277-83
4. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, et al. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *Breast*. 2003;12(2):83-8
5. Kheirelseid EA, Jumustafa H, Miller N, et al. Bilateral

- breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(1):131-40
6. Kim SJ, Lee MJ, Youn SM. Radiation therapy of synchronous bilateral breast carcinoma(SBBC) using multiple techniques. *MedDosim*. 2018;43(1):55-68
 7. Sitaraman Balaji Subramanian KB, Moorthi Thirunavukarasu, Sumana Premkumar. Bilateral Breast Irradiation Using Hybrid Volumetric Modulated Arc Therapy(h-VMAT) Technique: A Planning Case Report. *Cureus*. 2016;8((12)):e914
 8. T WADASADAWALA M, DNB, B VISARIYA, MD, R SARIN, MD, FRCR, R R UPRETI, MSc, DipRP, S PAUL, MSc, DipRP and R PHURAILATPAM, MSc, DipRP. Use of tomotherapy in treatment of synchronous bilateral breast cancer: dosimetric comparison study. *British Journal of Radiology*. 2015;2015(88):20140612
 9. Rudra S, Al-Hallaq HA, Feng C, et al. Effect of RTOG breast/chest wall guidelines on dose-volume histogram parameters. *J Appl Clin Med Phys*. 2014;15(2):4547
 10. Nicolini G, Clivio A, Fogliata A, et al. Simultaneous integrated boost radiotherapy for bilateral breast: a treatment planning and dosimetric comparison for volumetric modulated arc and fixed field intensity modulated therapy. *Radiat Oncol*. 2009;4:27
 11. Buwenge M, Cammelli S, Ammendolia I, et al. Intensity modulated radiation therapy for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017;9:121-6
 12. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(1):287-95
 13. Pasler M, Georg D, Bartelt S, et al. Node-positive left-sided breast cancer: does VMAT improve treatment plan quality with respect to IMRT? *Strahlenther Onkol*. 2013;189(5):380-6
 14. Tyran M, Mailleux H, Tallet A, et al. Volumetric-modulated arc therapy for left-sided breast cancer and all regional nodes improves target volumes coverage and reduces treatment time and doses to the heart and left coronary artery, compared with a field-in-field technique. *J Radiat Res*. 2015;56(6):927-37
 15. Seppala J, Heikkila J, Myllyoja K, et al. Volumetric modulated arc therapy for synchronous bilateral whole breast irradiation - A case study. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015;20(5):398-402
 16. Fiorentino A, Mazzola R, Naccarato S, et al. Synchronous bilateral breast cancer irradiation: clinical and dosimetrical issues using volumetric modulated arc therapy and simultaneous integrated boost. *Radiol Med*. 2017;122(6):464-71
 17. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-98
 18. Mast ME, van Kempen-Harteveld L, Heijtenbroek MW, et al. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: does IMRT reduce the cardiac dose even further? *Radiother Oncol*. 2013;108(2):248-53
 19. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, et al. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer-application of the relative seriality model. *Br J Radiol*. 1996;69(825):839-46
 20. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, et al. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):133-42

Evaluation of the Modified Hybrid-VMAT for multiple bone metastatic cancer

Department of Radiation Oncology, Gangnam Severance Hospital

**Jung Il Hun, Cho Yoon Jin, Chang Won Suk, Kim Sei Joon, Ha Jin Sook,
Jeon Mi Jin, Jung In Ho, Kim Jong Dea, Shin Dong Bong, Lee Ik Jae**

Purpose : This study evaluates the usefulness of the Modified Hybrid-VMAT scheme with consideration of background radiation when establishing a treatment plan for multiple bone metastatic cancer including multiple tumors on the same axis.

Materials and Methods : The subjects of this study consisted of five patients with multiple bone metastatic cancer on the same axis. The planning target volume(PTV) prescription dose was 30 Gy, and the treatment plan was established using Ray Station(Ray station, 5.0.2.35, Sweden). In the treatment plan for each patient, two or more tumors were set as one isocenter. A volumetric modulated arc therapy(VMAT) plan, a hybrid VMAT(h) plan with no consideration of background radiation, and a modified hybrid VMAT(mh) with consideration of background radiation were established. Then, using each dose volume histogram(DVH), the PTV maximum dose(D_{max}), mean dose(D_{mean}), conformity index(CI), and homogeneity index(HI) were compared among the plans. In addition, the organ at risk(OAR) of each treatment site was evaluated, and the total MU(Monitor Unit) and treatment time were also analyzed.

Results : The PTV D_{max} values of VMAT, VMAT(h) and VMAT(mh) were 3188.33 cGy, 3526 cGy, and 3285.67 cGy, the D_{mean} values were 3081 cGy, 3252 cGy, and 3094 cGy; the CI values were 1.35 ± 0.19 , 1.43 ± 0.12 , and 1.30 ± 0.06 ; the HI values were 1.06 ± 0.01 , 1.14 ± 0.06 , and 1.09 ± 0.02 ; and the VMAT(h) OAR value was increased 3 %, and VMAT(mh) OAR value was decreased 18 %, respectively. Furthermore, the mean MU values were 904.90, 911.73, and 1202.13, and the mean beam on times were 128.67 ± 10.97 , 167.33 ± 7.57 , and 190.33 ± 4.51 respectively.

Conclusions : Applying Modified Hybrid-VMAT when treating multiple targets can prevent overdose by correcting the overlapping of doses. Furthermore, it is possible to establish a treatment plan that can protect surrounding normal organs more effectively while satisfying the inclusion of PTV dose. Long-term follow-up of many patients is necessary to confirm the clinical efficacy of Modified Hybrid-VMAT.

▶ **Key words :** multiple target, VMAT, background radiation, Hybrid-VMAT