

관동맥혈관 내 방사선 근접 치료: 치료 방법의 비교와 선택

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 핵의학과, 방사선종양학과,¹ 심장내과,² 원자력병원 싸이클트론 응용연구실³
문대혁 · 오승준 · 이희경 · 이병용¹ · 김은희³ · 박성욱²

Options in Intracoronary Radiation Therapy

Dae Hyuk Moon, M.D. Seung Jun Oh, Ph.D., Hee Kyung Lee, M.D.,
Byong Yong Yi, Ph.D.,¹ Eun-Hee Kim, Ph.D.³ and Seong-Wook Park, M.D.²

Departments of Nuclear Medicine, Radiation Oncology¹ and Division of Cardiology,²
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea; and
Cyclotron Application Laboratory, Korea Cancer Center Hospital,³ Seoul, Korea

Abstract

Coronary restenosis is still regarded as Achilles' Hill of interventional cardiology despite relentless efforts of many investigators. Recent experimental and clinical studies have suggested that both gamma and beta radiation can reduce restenosis after angioplasty. Currently, intracoronary brachytherapy for the prevention of restenosis has become a new evolving treatment modality in interventional cardiology. This report discusses a physical aspect of gamma and beta radiation, initial clinical results and delivery systems used in intracoronary brachytherapy. We shall take a brief overview of methods and their advantages in intracoronary brachytherapy. Future work should provide further insight for the best way of treating restenosis. (Korean J Nucl Med 1999;33:209-21)

Key Words: Coronary brachytherapy, Restenosis, Radiation

서 론

약 20년간 관동맥 협착의 치료로 사용되어온 경피적 관동맥성형술(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)의 가장 큰 문제점인 재협

착은 아직도 이 분야의 가장 큰 문제점으로 그동안 많은 치료 방법 즉 약물, 스텐트와 같은 물리적 기구와 최근 유전자 치료의 등에도 불구하고 세포의 증식에 의한 재협착은 여전히 큰 문제로 남아 있다.

혈관 내 방사선 근접 치료(intravascular brachytherapy)는 새로운 방사선 치료의 분야로서 중재적 심장학에서 최근에 이용되고 있으며 이것은 전리 방사선이 양성, 악성종양에서 세포의 증식을 억제하는 성질을 이용한 것이다. 최근의 동물실험에 의하면 관상동맥내 방사선 치료로서 재협착을 줄일 수 있고 이는 방사선 조사에 의해서 혈관 평활근 세포의 증식이 억제되어 신생내막(neointima)의 형성이 억제되기 때문이다. 현재까지 다양한 방사선 치료 방법이 개발되어 임상에 적용되기 시작하였는데(Table

Received Apr. 17, 1999; revision accepted Apr. 20, 1999
Corresponding Author: Dae Hyuk Moon, M.D., Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: 82-2-2224-4592, Fax: 82-2-2224-4588

E-mail: dhmoon@www.amc.seoul.kr

※ 이 논문의 요지는 1999년 5월 21일 제38차 대한핵의학 회 춘계학술대회에서 발표되었음.

1), 예를 들어 감마와 베타선을 방출하는 seed나 wire를 일시적으로 관동맥 내부에 노출시키거나, 방사성 스텐트를 병소에 삽입하는 방법 방사성 동위원소를 풍선도자에 넣어서 관동맥의 방사선을 조사하는 방법 등 다양한 방법이 시도되고 있다.^{1,2)}

방사선 치료의 여러 방법을 비교하여 어떠한 결론을 내리는 것은 아직 임상 적용 단계인 새로운 학문적 영역인 만큼 가능하지 않으며 앞으로의 임상연구의 결과에 의하여 결정될 것이다. 다만 본문에서는 이러한 여러 방법에 대한 기본적인 이해와 이론적인 장단점을 비교하고자 한다.

혈관 내 방사선 근접 치료의 물리학

아직 혈관 내의 어떤 부위에 얼마의 방사선량을 주는 것이 재협착을 방지할 수 있는가는 완전히 확립되지는 않았고, 방사선 치료가 재협착을 막는 기

전도 아직 완전히 이해되고 있지는 않은 부분이 있음에도 불구하고, 방사선 치료의 계획과 선택에 있어서 이러한 기전의 이해가 중요하다. 재협착은 풍선도자에 의하여 혈관벽에 가해진 손상에 대한 복잡한 생리적인 반응이다. 많은 생물학적인 기전 중에서 가장 중요한 것은 평활근 세포와 신생내막의 증식이다. 그런데 방사선 치료의 목표가 되는 세포는 혈관벽에도 있을 수 있으나 멀리 adventitia까지 존재할 수 있으므로 모든 표적 세포에 충분한 방사선량을 주기 위해서는 이러한 부위를 모두 포함하여야 하며, 정상 조직의 내인성 선량(tolerance dose) 이하 즉 혈관괴사를 일으키지 않아야 하므로 10-40 Gy의 생물학적 창 의 방사선량으로 치료하는 것을 목표로 하고 있다. 10 Gy 이상이 되어야 재협착을 방지할 수 있음이 알려져 있으며, 혈관벽의 내인성 선량은 30-50 Gy일 것으로 여겨지고 있다.

효과적인 치료를 위해서는 방사선량의 분포가

Table 1. Human Vascular Brachytherapy Trials

Human Trial	Institution	Inclusion Criteria	Isotope	Gy at 2 mm
ARREST	USC	de novo or restenotic lesion	¹⁹² Ir	12
ARTISTIC	Washington H.	in-stent restenosis	¹⁹² Ir	12-18
BERT	Emory Univ.	de novo, balloon angioplasty	⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y	12, 14, 16
BETA WRIST	Washington H.	in-stent restenosis	⁹⁰ Y	20 at 1.2 mm
BETA-CATH	Beth-Israel Med.	de novo or restenotic lesion	⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y	14, 18
BRIE	Thoraxcenter	de novo or restenotic lesion	⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y	12-16
CURE	Columbia U.	de novo or restenotic lesion	¹⁸⁸ Re	20 to surface
GAMMA-I	Washington H.	restenotic lesion	¹⁹² Ir	8-30
GAMMA WIRE	Venezuela	after PTCA	¹⁹² Ir	20-25
GENEVA	U. H. Geneva	de novo or restenotic lesion	⁹⁰ Y	18 at surface
GRANITE	Thoraxcenter	in-stent restenosis	¹⁹² Ir	low dose
INHIBIT	Washington H.	in-stent restenosis	³² P	20 at 1 mm
IRIS	Beth-Israel H.	de novo or restenotic lesion	³² P	stent
LONG WRIST	Washington H.	long in-stent restenosis	¹⁹² Ir	
PARIS	Washington H.	lower extremity lesion	¹⁹² Ir	14
PREVENT	Balor College	de novo or restenotic lesion	³² P	28, 35, 45
SCHNEIDER	Cardiovascular C.	de novo lesion	⁹⁰ Y	9, 12, 15, 18
SCRIPPS	Scripps Clinic	restenotic lesion	¹⁹² Ir	8-30
SMARTS	Washington H.	small vessel, with stent	¹⁹² Ir	12
STARTS	Washington H.	in-stent restenosis	⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y	18-20
SVG WRIST	Washington H.	SVG in-stent restenosis	¹⁹² Ir	15
WRIST	Washington H.	in-stent restenosis	¹⁹² Ir	15

PTCA를 시행한 부위에 국한되고, 정상 혈관과 심장에는 적은 양이 조사되어야 하며, 치료 시간이 수분 이내로서 치료에 의한 혈전이나 다른 관상동맥의 합병증이 없어야 한다. 이를 충족하기 위해서는 감마선원의 경우 수백 mCi, 베타선원의 경우 10-100 mCi의 방사능이 요구된다. 그러나 투과력이 강한 방사선 특히 감마선의 경우는 환자와 의료진의 방사선에 대한 안전 문제가 제기된다.

1. 감마선 seed, wire에 의한 방사선 근접 치료

감마선에 의한 치료를 하기 위한 방사선원은 2-4 cm의 길이, 2-5 mm의 내경, 0.5-3 mm 두께의 동맥에 10-30 Gy의 single acute dose를 줄 수 있어야 하고, 2 Gy/min 이상의 방사선 조사를 하여서 15분 이내에 치료를 마칠 수 있어야 하며, 관동맥 내에 위치할 수 있도록 크기와 유연성을 가져야 한다. 또한 부위에 방사선 조사를 하되 정상 혈관과 심근의 방사선 조사량이 최소화되어야 한다. 이러한 것을 충족시키기 위해서는 100 keV 이하의 저에너지 감마선을 방출하는 1 Ci 이상의 방사능을 갖는 선원이 요구된다. 그러나 현재 사용 가능한 방사성 동위원소는 비방사능(specific activity), 생산, 가격, 독성, shelf life 등을 고려할 때에 370 keV의 비교적 높은 평균 에너지를 가지는 Ir-192 이다(Table 2). I-125와 Pd-103은 낮은 에너지를 가지고 있으나 혈관 내 방사선 근접 치료에 사용될 수 있을 정도의 높은 비

방사능을 가지고 있지 않다.

대부분의 혈관 내 방사선 근접 치료에 사용되는 Ir-192 seed는 10 mCi의 방사능을 갖는 직경 0.5 mm, 길이 3 mm 단위 seed 여러 개를 결합하여 50-400 mCi의 방사능을 갖도록 구성된다.

감마선원에 의한 방사선량은 수 mm 이내의 거리에 대한 방사선량에의 측정이 어려움에도 불구하고 이론적, 실험적으로 많이 연구되어 있다. 실험적인 측정에서는 GafChromic film이 주로 사용된다(Table 3). GafChromic film은 table 3에서 열거한 장점 때문에 특히 dose gradient가 큰 경우에 유용하다.³⁾ 감광 후에는 해상력이 0.1 mm의 He-Ne laser scanner로서 광학 밀도(optical density)를 읽고 이를 방사선량으로 전환한다.

작은 감마선원 주변의 방사선량은 주로 방사선원과의 거리에 좌우된다. 방사선원이 점선원인 경우 점선원으로부터의 거리의 제곱에 반비례한다. 혈관 내 방사선 근접 치료에 사용되는 방사선원은 수 mm 크기로서 10 mm 이상 떨어진 곳에서의 방사선량의 계산에서는 점선원으로 여기고 계산할 수 있으나, 관심 부위가 2-4 mm 거리이기 때문에 점선원으로 취급하는 것이 적절하지 않을 수 있다.

그러나 10 mm 이하의 거리에서도 거리에 따른 방사선량의 감쇠 정도가 방사선원의 기하학적 특성에 따른 차이보다 우세하게 나타난다.⁴⁾ 참고로 American Association of Physicist in Medicine (AAPM)에서는 베타선, 감마선간에 거리에 따른 방

Table 2. Properties of Radioisotopes Appropriate for Intracoronary Radiation Therapy

Isotope	Emission	Half life	Energy (MeV)	
			Maximum	Average
Ir-192 (Iridium)	gamma	74 d	0.6	0.37
P-32 (Phosphorous)	beta	14 d	1.7	0.6
Sr-90 (Strontium)*	beta	28 yr	0.55	0.20
Y-90 (Yttrium)	beta	64 hr	2.28	0.93
Ho-166 (Holmium)	beta	27 hr	1.10	
Re-186 (Rhenium)	beta	91 hr	1.09	0.36
W-188 (Tungsten)*	beta	69 d	0.5	0.17
Re-188 (Rhenium)	beta	17 hr	2.12	0.77

* Indicates a long-lived parent of the more energetic daughter listed in the line below.

사선량 감소를 서로 비교하는데 있어서 방사선원으로부터 2 mm 거리의 방사선량을 기술하도록 권고 하고 있다. 2 mm 거리는 직경이 3 mm의 관동맥의 경우 혈관내벽으로부터 0.5 mm 떨어진 거리이다.

Ir-192는 중-고 에너지 감마선을 방출하므로 주변 장기에 미치는 방사선량을 고려해야한다. 3 mm 떨어진 곳에 8 Gy의 방사선량을 주는 경우 10 cm에서는 0.025 Gy, 50 cm에서는 0.0001 Gy의 방사선량을 주게 된다.

감마선에 의한 치료가 뒤에서 언급할 베타선에 비하여 가지는 장점은 선원으로부터 멀리 떨어진 거리를 조사할 수 있어서 즉상경화가 부분적으로 있더라도 영향이 적다는 것이다.

2. 베타선 seed, wire에 의한 방사선 근접 치료

Ir-192가 가진 높은 에너지 때문에 방사선 안전에 관한 문제가 있고, 이보다 낮은 에너지를 갖는 감마선원이 없음에 따라서 베타선원이 개발되었다. 감마선원과 달리 베타선원은 체내에서 에너지와 비례하여 일정한 방사선 조사 범위를 가지므로 2 MeV 이상의 에너지를 가지는 베타선원은 수 mm 내에서 높은 준위의 방사선량 분포를 가지고, 그 외부에서의

방사선량은 무시할 정도이다. 베타선이 선원 인접 범위에서 높은 준위의 방사선량 분포를 보이는 것은 감마선에 비하여 상대적으로 적은 방사능으로도 치료를 할 수 있다는 것을 의미한다. 또한 베타선원은 방사선 차폐와 안전관리가 감마선원에 비해 용이하다. Table 4에는 베타선이 감마선에 비하여 가지는 장점을 열거하였다.

그러나 베타선을 방출하는 방사성 동위원소 중에서 적당한 높은 에너지를 가지는 동위원소는 반감기가 짧거나 상당량의 감마선을 내는 것이 대부분이다. 순수하게 베타선만을 내는 동위원소로서 적당한 반감기와 에너지를 가지는 동위원소는 P-32가 유일하다. P-32의 1.7 MeV 보다 큰 에너지를 갖는 베타선 방출 방사성 동위원소를 얻기 위해서는 어미핵종(parent-daughter nuclide)을 사용하는 방법밖에는 없다. Sr-90, W-188은 긴 반감기를 가지고 낮은 에너지를 가지고 있으나 이들의 딸핵종인 Y-90과 Re-188은 반감기가 짧고, 치료에 적당한 높은 에너지를 가지고 있다. 딸핵종이 반감기가 짧더라도 어미핵종과 방사평형 상태에서 계속 만들어지므로 문제가 되지 않는다.

P-32, Sr-90, Y-90은 순수 베타선 방출 핵종이지만, W-188, Re-188은 붕괴시 약 20%의 수율(yield)

Table 3. Advantages of Radiochromic (Gaf-Chromic) Film for Dosimetry

High special resolution
Permanent absolute values of absorbed dose
Nearly tissue equivalent with near linear response (optical density vs dose)
No post-irradiation processing
Large dynamic range (OD from 0.1 to 3.0 for dose between 0 and 200 Gy)
Differences in film response between gamma ray and electron is less than 3%
Postirradiation color stability: 16% increase/ the first 24h with only a slight rise (4%) thereafter
Insensitive to visible light: ease of handling and preparation in room light
Acceptable accuracy and precision

Table 4. Advantages of Beta over Gamma Radiation in Intravascular Brachytherapy

Lower levels of radiation dose given to tissue outside the target vessel
No additional lead shielding in catheterization laboratory
Shorter time to administer comparable doses
No necessity to leave the patient alone while the dose is being administered

로 감마선을 방출한다. 이 감마선 방출은 혈관벽의 방사선량 분포에는 영향이 없으나 방사선 안전을 고려해야 하는 불편이 있다.

Amols 등은 0.65 mm 직경, 5 mm 두께의 Ir-192 방사선원과 P-32와 Y-90의 radial distance에 따른 방사선량을 비교하였다.⁴⁾ 모든 방사선량은 2 mm 거리에서의 값으로 표준화하였다.⁴⁾ P-32와 Y-90이 Ir-192에 비하여 거리에 따라 빠른 감소를 나타내었다. P-32가 에너지가 낮아서 가장 약한 투과력을 가지고 있다. 일반적으로 거리의 제곱에 반비례하여 방사선량이 감소한다고 알려져 있으나 혈관 내 방사선 근접 치료에서와 같이 방사선원과 표적까지의 거리가 방사선원의 길이와 비슷한 경우에는 감마선원에서는 거리의 제곱보다는 덜 감소하며, 베타선의 경우에는 매질에서의 산란에 의해 거리의 제곱 이상으로 더욱 감소할 수 있다.

최근에 많은 환자가 스텐트를 삽입하고 있다. 이때에 발생하는 재협착의 경우에는 스텐트가 있는 상태에서 방사선 근접 치료를 하게 된다. 특히 베타선원의 경우에는 방사선량의 감소가 있으며 스텐트에 따라 평균 15%의 감소, 부분적으로는 35% 까지 감소를 보일 수 있다. 그러므로 스텐트가 삽입된 경우에는 방사성 동위원소의 선택과 스텐트의 특성 등을 다른 요인과 함께 고려해야 한다.⁵⁾

베타선에 의한 방사선량의 실험적 측정에는 Radiochromic film (GafChromic film)이 사용되며 그 장점은 위에서 언급한 바와 같다(Table 3). 단점으로는 가격이 비싸고, 낮은 예민도, 100 keV 이하의 광자의 경우 emulsion 내에 탄소가 많아서 조직과 같다고 가정하기 어려우며, sample에 따라서 5% 정도의 예민도의 차이가 있고, 시간과 온도가 흡수 스펙트럼에 영향을 주기 때문에 방사선 조사와 필름 판독 사이의 시간이 적절히 이루어져야 한다.³⁾

실험적 측정의 경우에는 모든 복잡한 geometry를 다 측정하기 어렵기 때문에 베타선에 의한 방사선량을, 실험을 하지 않고, 베타선의 성질과 물질과의 상호작용에 대한 자료를 이용하여 계산으로서 구할 수 있다. Monte Carlo Simulation, point kernel method는 가장 많이 이용되고 있는 방법이다.⁶⁾

Monte Carlo Simulation은 하나 하나의 방사선을

추적하는 방법이다. 선원에서 발생된 방사선이 어떤 확률로 어떤 특정한 점에서 물질과의 상호작용을 하면서 소멸하는가를 그 확률적 특성자료를 이용하여 추적함으로써 선량을 결정하는 방법이다. 이 방법의 정확성은 어떻게 방사선원과 주변물질을 modeling 했는가, 에너지와 물질과의 상호작용에 대한 확률 특성, 추적한 방사선의 수 등에 따라 좌우된다.

Point kernel method는 점선원의 방사선량 분포(point kernel)를 Monte Carlo simulation이나 측정을 통하여 구하고, 모든 방사선원의 부피에 대하여 자료를 적분하여 선량을 구하는 방법이다.

3. Seed, wire 방사선원에 의한 방사선량의 비균일성의 요인

혈관벽에 일정한 방사선량을 조사하는 것이 중요할 수 있다. 이것은 방사선원이 혈관 내에 얼마나 중앙에 위치하는가(centering problem) 하는 것과, 혈관 자체의 대칭성에 좌우된다.⁷⁾ Wire 선원의 직경이 30 mm이고 혈관의 직경이 50 mm인 경우 중앙에서 0.5 mm 벗어났을 때에는 혈관벽이 받는 방사선량의 최고/최저의 비는 Ir-192의 경우 1.6, Sr-90/Y-90의 경우 2.1이다. 이러한 방사선량의 비균일성을 해결하기 위하여 최근에는 방사선원을 중앙에 있게 하는 장치가 개발되어 사용되고 있다.

중앙에 위치한 방사선원이라 하더라도 혈관이 원통형이 아니거나 굵은 경우에 방사선량의 비균일성이 생긴다. 반경 1 cm의 곡선의 경우에는 안쪽 혈관벽이 방사선원까지의 평균거리가 가까우므로 안쪽이 바깥보다는 10-15%정도 많은 방사선량을 받게 된다.

4. 방사성 액체 풍선도자의 선량측정법

혈관벽을 방사선 조사를 하는 다른 방법은 방사성 액체를 풍선도자에 넣는 방법이다. 이 방법은 방사선원이 혈관 내에 균일하게 분포하여 혈관벽을 균등하게 조사할 수 있다. 또한 기존의 풍선도자를 사용할 수 있어서 좋다. 50 mCi/ml 이상의 비방사능을 가진 액체를 사용하는 경우 혈관표면에서 4 Gy/min 이상의 방사선량으로 조사할 수 있다. 이러한 정도의 비방사능을 가지는 방사성 액체를 얻을 수

있는 것은 Y-90, P-32, Re-188이다.¹⁰⁾ 거리에 따른 방사선량은 몇 명의 저자의 보고가 있다.^{8,9)}

한편 이 방법은 방사선량의 분포에 있어서 매우 좋은 방법이지만 풍선도자의 누설이 있어서 방사성 액체가 새어나오는 경우의 화학적, 방사선학적 위험성에 대한 고려를 해야 한다. P-32, Sr-90은 뼈에 모이므로 누설 시에 골수과 전신에 1-10 Gy의 방사선량을 줄 수 있기 때문에 사용할 수 없다. Re-188의 사용이 안전하다.¹¹⁾

5. 외부조사법(external beam irradiation)

선형가속기(linear accelerator)로부터의 2개 이상의 megavoltage X-ray로부터 2-3 cm 길이의 혈관벽을 균일하게 방사선조사를 할 수 있다. 그러나 치료하고자 하는 관동맥 부위에 정확히 방사선을 조사하는데 어려움이 있고, 특히 치료 중 관동맥의 움직임이 있으므로 주변 정상조직의 방사선 조사 위험이 있다. 기술적으로 심장 박동에 맞추어 동시에 방사선 치료를 시행하는 것을 할 수 있다면 치료 부위를 작게하여 정상조직의 포함이 안되도록 할 수 있을 것이다. 외부조사법은 혈관 내 방사선원에 의한 방사선 근접 치료보다 더 균일하게 방사선 조사를 할 수 있다.

6. 방사성 스텐트

풍선도자와 스텐트에 의한 경피적 관동맥 혈관성형술에 사용되는 스텐트에 방사성 동위원소를 입혀서 사용하는 방법이다. 보통 베타선을 내는 방사성 동위원소를 사용하며, 방사성 액체 풍선도자와 같이 혈관벽에 접촉하여 방사선 조사를 하는 장점을 가지고 있다. 그러나 스텐트 자체에 의하여 방사선량이 불균일하게 조사되는 문제가 있다. 스텐트의 경우 영구히 장착하는 것이므로 다른 방사선 근접 치료와 달리 겨우 수 μCi 의 방사선을 사용한다. 1 μCi 의 P-32 스텐트는 6 mCi의 혈관 내 방사선원으로 5분간 조사를 한 것과 같은 방사선량을 조사할 수 있다. 그러나 방사성 스텐트에 최적의 방사선량이 얼마인지는 알려져 있지 않다.

재협착에 대한 관동맥 내 방사선 치료: 임상 연구

다음에 언급하는 임상연구는 대부분 초기 단계의 연구이며 많은 연구가 진행 중에 있다. 보다 많은 사람에서의 연구를 통하여 이 치료 방법의 효과와 안전성이 검증되어야 할 것이며, 치료선량의 범위, 선량율(dose rate), radiosensitizer의 사용 효과, 방사선 장애, 필요한 관찰 기간 등 앞으로 답을 얻어야 할 문제가 남아 있다.

1. 감마선원을 이용한 임상 연구

Venezuelan Experience: 사람에서의 첫 연구로서 Venezuela의 Condado 등에 의하여 수행되었다(Table 1).¹²⁾ 이 연구는 Ir-192의 30 mm line source (Vascular Therapies, CT)를 사용하였고 손으로 방사선원을 위치시켰다. 21명에서 22 부위를 치료하였고 20-25 Gy를 처방하였으나 실제로는 19-55 Gy가 조사되었다. 60일 이내에 2동맥에 acute thrombosis, 1동맥의 pseudoaneurysm이 발생하였고 2혈관에서는 유의한 확장이 있었다. 6개월에서는 평균 혈관 내경은 1.65 ± 0.8 mm, 재협착은 27.3% (6/22), 평균 8개월에서의 late loss index는 0.19 ± 0.4 , late loss 0.27 ± 0.56 mm였다. 3년 경과 결과가 최근 발표되었는데 8개월에서의 혈관조영술의 결과와 같았고, 1명의 심근경색, 협심증은 7명이 지속되었다.

SCRIPPS (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post-Stenting): 사람에서의 첫 무작위 시행이었다.¹³⁾ 55명의 스텐트 시술을 요하는 환자를 무작위로 noncentered Ir-192와 placebo ribbon (Best Medical, VA)을 사용하였다. 결과는 Table 5와 같다. 방사선량은 intravascular ultrasound (IVUS)의 결과에 근거하여 internal elastic membrane에 8-30 Gy가 되도록 하였다. 3년까지 방사선과 관련된 부작용 없이 임상적인 효과가 지속되었고 35명의 in-stent restenosis의 경우에는 방사선 치료를 한 군이 14%, placebo군이 70%의 재협착율을 보였다($p < 0.0006$).

WRIST (Washington Radiation In-Stent

Restenosis Trial): FDA 승인을 받은 연구로 130명의 in-stent restenosis 환자에게 noncentered Ir-192 ribbon (Best Medical, VA)과 placebo ribbon 을 무작위로 3-4 mm 크기의 혈관에서는 2 mm에서 15 Gy, 4-5 mm 혈관에서는 2.4 mm에서 15 Gy를 조사하였다. 이 연구는 Washington Hospital Center 에서 1997년 2월에 시작하였다. 100명은 native vessel, 30명은 saphenous vein graft로 6개월 경과 관찰의 결과는 Table 6과 같다.

ARTISTIC (Angiorad Radiation Therapy for In- Stent resTenosis Intra Coronaries): Ir-192 wire 선원인 Vascular Therapies, CT의 ANGIORAD™ 을 이용한 연구이다. 대상은 in-stent restenosis in native arteries로 2 mm에 12-18 Gy 를 조사하였다. 최근 26명의 결과가 보고되었는데 25 명에서 성공적으로 치료를 마쳤으며, 치료 시간은

평균 10.3분, IVUS로 측정한 혈관벽의 방사선량은 10-45 Gy였다. 30일 이내에 MACE(major adverse cardiac event)는 없었으며, 6개월에 16% (4/25)의 재협착이 있었다.¹⁴⁾ 이외에 LONG WRIST, SVG-WRIST, GAMMA-1, ARTISTIC, ARREST, SMARTS 등 여러 임상연구가 진행 중이다.

2. 베타선원을 이용한 임상 연구

The Geneva Experience: 베타선원을 이용한 첫 연구로서 Geneva, Switzerland에서 시도되었다.¹⁵⁾ 경피적 관동맥성형술 후에 풍선에 의하여 중심을 유지하는(centered by segmented balloon) Y-90 wire로(Schneider, Bulach, Switzerland) 방사선 조사를 하였다. 15명의 협심증환자를 대상으로 18 Gy를 평균 6.5분 동안에 풍선의 표면에 조사하였다. 4명에서는 심근허혈 때문에 여러 번으로 나누어 조

Table 5. Summary of SCRIPPS (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post-stenting) using Ir-192 ribbon (BEST Industries, VA) for Patients with Restenosis and Stenting. (Teirstein PS, et al. N Engl J Med 1997;336:1697)

Subject: Restenotic coronary artery (reference vessel: 3-5 mm, target length: <30 mm)			
Methods: Radioactive or placebo source after angioplasty			
Radiation dose: 8-30 Gy			
Results: 6 month angiographic follow-up			
	Irradiation (n=26)	Placebo (n=29)	p value
Minimal Luminal Diameter (mm)	2.43±0.78	1.85±0.89	0.02
Late loss (mm)	0.38±1.06	1.03±0.97	0.03
Restenosis (%)	17	54	0.01

Table 6. Summary of WRIST (Washington Radiation In-Stent Restenosis Trial) using Ir-192 ribbon (Best Medical, VA) for Patients with in-stent Restenosis. (n=100 native vessel and 30 saphenous vein graft)

	Ir-192 (n=65)	Placebo (n=65)	p value
Mean follow-up (days)	188±58	151±71	
Angiographic restenosis	19%	58%	<0.001
Death	4.6% (3)	6.1% (4)	n. s.
Any MACE*	29.2% (19)	67.7% (44)	<0.001
Target vessel revascularization	13.8% (9)	63.1% (41)	<0.001

* Major cardiac event including mortality, morbidity and repeat target vessel revascularization at the treated site.

사하였다. 6개월 후에 1명은 치료와 관계없는 혈관에 의한 심근경색으로 사망하였고, 1명은 관동맥회로이식술, 3명은 경피적관동맥성형술을 받았다. 저자들은 좋지 않은 성적을 보고한 이유로 adventitia에 충분하지 못한(<4 Gy) 방사선량을 조사한 때문으로 생각하였다.

BERT (Beta Energy Restenosis Trial): FDA 승인을 받은 연구로 결과는 Table 7과 같다.¹⁶⁾ 이 연구는 Novoste Corp.의 Beta-Cath system의 feasibility study이다. 이 연구가 확대되어 전향적이며, 무작위, placebo controlled 연구인 BETACATH 연구가 진행 중이다.

CURE (Columbia University ¹⁸⁸Re Enium Trial): 액체상태의 Re-188을 사용하여 가장 먼저 시작한 연구로서 Re-188 MAG3를 이용하여 풍선의 표면에 20 Gy를 조사하였다. Columbia University에서 연구가 진행 중이다.

Royal Perth Hospital, Australia: 액체 Re-188 perrhenate을 풍선도자에 넣어서 시도한 임상연구로서 혈관표면에서 0.5 mm 거리에서 30 Gy를 조사하였으며, 26명의 in-stent restenosis를 대상으로 한 pilot 연구에 의하면 28개 부위를 조사하였는데 모든 환자에서 치료량을 조사할 수 있었고, 방사성 액체의 누출은 없었으며, 의료진에 대한 방사선 피폭은 무시할 정도였다. 1명은 CPK치가 정상치의 5배 이상으로 증가하였지만 q wave 심근경색은 없었다. 24명의 환자에서 6개월 추적 혈관조영술을 하였다. 오직 한 명에서 방사선치료를 한 부위에 재협착이 있었고, 4명은 edge effect에 의해서 치료한 주변부위의 재협착이 있어서 이들 모두 target vessel revascularization을 하였다.¹⁷⁾

RADIANT (Radiation Angioplasty Trial): Re-188 perrhenate 액체를 RADIANT™ 기구를 이용하여 풍선도자에 넣어서 방사선 치료를 하는 임상 연구로 Munich의 Technische University와 미국의 Cedars-Sinai Medical center, Cleveland Clinic이 참여 중이다.¹⁸⁾

이외에 Novoste Beta-Cath를 이용하는 STARTS, Y-90 centering catheter (Schneider)를 이용하는 BETA WRIST, P-32 with a centering helical bal-

loon delivery catheter (Guidant Intravascular Brachytherapy System)을 이용하는 PREVENT, INHIBIT 연구, Re-186 방사성 액체(Mallinckrodt)를 사용하는 MARS 연구가 진행 중이다.

3. 방사성 스텐트를 이용한 임상 연구

IRIS (Isosent for Restenosis Intervention Study): P-32 Palmaz Schatz 스텐트(Isosent Inc., CA)를 이용한 연구이다. 0.5-1.0 μCi의 방사성 스텐트를 native coronary artery의 재협착이 있는 30명에게 삽입하였다. 30일에 부작용은 없었으나 6개월에 31%의 재협착이 있었으며, 21%에서 target lesion revascularization이 시행되었다(IRIS 1). 이 연구는 후에 25명의 환자에게 0.75-1.5 μCi의 방사성 스텐트를 적용하여 6개월에 32%의 협착률을 보였다. 더 높은 방사성 스텐트인 1.5-3 μCi의 결과는 3개월에 9.1%의 재협착, 0.75-20 μCi의 방사성 스텐트를 적용한 Milan과 Rotterdam에서의 연구는 6개월에 43- 50%의 재협착을 보였다.

관동맥 방사선 근접 치료의 방법

1. Manually loaded Ir-192 ribbon (Best Medical International, VA)

가느다란 실린더 형태의 Ir-192 방사성 선원을 가지는 나이론 ribbon으로 SCRIPPS clinic에서 사용되었다. 구부러진 관동맥을 통과하도록 seed 사이에

Table 7. Summary of BERT (Beta Energy Restenosis Trial-1) using noncentered Sr-90 Beta-Cath system (Novoste Corp, GA) for Patients Undergoing Balloon Angioplasty as the Primary Therapy: Result of 6 month Angiographic Follow-up

	BERT (n=78)	Placebo (n=161)
Restenosis at lesion site	17% (13/78)	42%
Edge restenosis	8% (6/78)	
Total restenosis	25% (19/78)	
Late loss index	8%	43%

0.5 mm의 간격이 있다. 나머지는 300 cm의 guide wire가 있어서 방사성 ribbon을 밀어서 표적에 도달하게 한다. Noncentered system이다. 치료시간은 15-25분 정도 소요된다. Ir-192의 방사능을 높여서 치료시간을 줄일 수 있으나 이에 따르는 환자와 의료진에 상당량의 방사선 피폭을 증가시키는 문제가 따른다.

장점은 베타선원에 비하여 혈관벽에 균등한 방사선량을 조사할 수 있으며, 금속 스텐트나 칼슘의 침착이 있더라도 영향을 받지 않는다.

임상연구는 SCRIPPS, WRIST가 종료되고, 다기관 무작위 연구인 GAMMA-1이 진행 중이다.

2. Beta-Cath Intracoronary radiation system (Novoste, GA)

실린더형의 Sr-90 방사선원, delivery catheter, transfer device의 3가지로 구성되어 있다. 경피적 관동맥성형술을 시행한 다음 풍선도자를 제거하고, guidewire를 통하여 delivery catheter를 치료부위에 위치시킨다. Transfer device를 이용하여 약 3초 동안에 방사선원을 치료 부위로 보낸다. 치료 시간은 3-4분이다. 폐쇄 system이기 때문에 방사선원이 환자의 조직이나 혈액에 접촉하지 않는다. 치료 후 delivery catheter를 버리고 방사선원은 transfer device 내에 저장해 둔다. Noncentered system이다.

장점은 감마선을 내지 않으므로 쉽게 차폐가 가능하고 치료 도중에 의사의 방사선 피폭이 없으며, 부가적인 차폐가 불필요하고, 환자의 전신이 받는 방사선 조사가 적어서 fluoroscopy의 1/1000 정도이다. 손으로 작동하므로 의사가 방사선원의 위치와 이동을 조작한다. 방사선원의 반감기가 매우 길므로 오랫동안 재사용할 수 있고, 방사선량의 계산이 매우 간단하다. 또한 환자의 혈액과 접촉하지 않으므로 여러 환자에 사용하고, 한 환자에서 여러 병변을 치료할 수 있다. 치료 시간이 3-4분 정도로 짧고, 가격 대비 저렴하다.

임상연구는 미국에서 시행한 BERT 1, 캐나다와 유럽에서 시행한 BERT 1.5가 있고, 전향적이며, 무작위 placebo controlled, 다기관 연구(BETACATH Trial)와 STARTS 연구가 진행 중이다.

3. GUIDANT intravascular brachytherapy system (Guidant Corp., Tx)

P-32 wire와 Guidant centering catheter, source delivery unit로 구성된다. Guidewire와 함께 centering catheter를 위치한 다음 풍선을 부풀리고 P-32 wire를 넣어 치료를 한다.

장점은 centering catheter가 있어서 치료량이 균등히 분포된다. Centering catheter의 풍선은 나선형으로서 풍선이 부풀더라도 혈류가 유지된다. 방사선원은 자동으로 장착되고 치료 후 회수된다. P-32 선원을 사용하므로 환자와 의료진에 대한 방사선 피폭이 최소화된다.

임상연구는 PREVENT 연구로 전향적, 무작위, placebo controlled, 다기관 연구이다. 중간 결과에 의하면 22명에서 3%의 late loss (placebo: 39%, n=9), 9%의 restenosis (placebo: 44%), 22%의 target vessel revascularization (placebo: 44%)의 결과를 보였다.

4. Re-188 solution system (Oak Ridge National Laboratory and Vascular Therapies, CT)

미국 Oak Ridge National Laboratory에서 공급하는 W-188/Re-188 발생기에서 나오는 Re-188을 이용한다. 경피적 혈관성형술 후에 방사선 근접 치료를 할 부위에 perfusion 풍선(Columbia university)을 위치시키고 풍선을 Re-188 액체로 팽창시킨다. 이때에 사용되는 Re-188 액체는 perrhenate, Re-DTPA, Re-MAG3가 사용된다(Table 8). 풍선 내에는 contrast를 10-30% 섞으면 투시장치로 액체가 풍선 내에 위치한 것을 확인할 수 있다. 단점은 풍선을 부풀리는 동안 관동맥의 혈류가 차단되는 것이다. 그러나 perfusion balloon을 사용할 경우에는 5-10분의 치료가 가능하다. Perfusion balloon 주변으로 큰 가지 혈관이 있을 경우에는 1-3분간 풍선을 부풀린 다음 회수하고 이것을 반복한다. 다른 방법과 마찬가지로 치료 주변 부위에 방사선량이 작아서 협착이 오는 소위 "edge effect"가 있기 때문에 병변 부위 전체를 모두 방사선치료를 해야 한다고 보고되었

다.¹⁹⁾

RADIANT™는 Vascular Therpies에서 제작한 장치로서 Re-188 액체 선원, 차폐된 isolation/transfer device (ISAT), modified over-the-wire or rapid exchange delivery balloon, 기타 kit 등으로 되어 있다. 그러나 Re-188이외의 어떤 방사성 액체도 사용 가능하다. Oak Ridge Laboratory에서 개발한 W-188/Re-188 발생기에서 나온 Re-188을 anion exchange column과 Millipore filter를 사용하여 약 100 mCi/ml로 농축한 다음 ISAT에 장착하여 심도 자실로 운반한다. Delivery catheter는 Champion™ over-the-wire, TNT™ rapid exchange stent delivery balloon이다. 치료 전에 공기를 없애서 진공상태를 유지하고, 풍선을 위치한 다음에 방사성 액체를 3 기압으로 주입한다. 처방된 양의 방사선이 조사되도록 여러 번 풍선을 부풀리는 것을 반복한다. 이들 풍선들은 두꺼운 polyethylene 벽을 가지고 있어서 구멍이 나지 않도록 고안되었다. 치료 시간은 Re-188의 방사능에 따라 다르지만 5-10분이 소요된다. 시술자가 받는 방사선 피폭은 5 mR/hr 이하로 평균 2 mR/hr으로 이는 Sr-90 seed와 비슷하다.

방사성 액체 풍선도자를 이용한 방사선 근접 치료의 장점은 풍선을 부풀려서 방사선 조사를 하므로 centering이 완벽히 되어서 혈관벽에 균등한 방사선을 줄 수 있다는 것이다. 그러므로 혈관벽에 대하여 위험한 고 선량을 줄 우려가 없기 때문에 충분한 치

료를 계획하여 줄 수 있다. 혈관이 꼬불꼬불한 경우나 작은 경우에 다른 도관을 이용한 방식이 방사선원을 위치하기 어려운 경우라 하더라도 관계없이 치료를 할 수 있다. 방법이 간단하고, 비싸지 않다. 반감기가 비교적 짧아서 방사선 오염이나 폐기물의 처리가 간단하다.

방사선원이 떨어져 나가는 것은 모든 방사선 근접 치료의 가장 위험한 사고이다. 물론 Ir-192 선원의 경우 그 빈도가 극히 낮다고 할 수 있으나 혈관성형술 중의 wire나 도자의 손상은 알려진 문제점이고 생길 경우에 이를 제거하기 전까지 많은 양의 방사선 피폭을 당하게 된다. 그런데 방사성 액체의 경우 누출 후에 바로 혈액과 섞여서 정맥주사를 하였을 때와 같이 전신으로 분포하여 제거되며, 이는 약성종양에서 분할 치료 중 한 번의 치료량과 같으며 급성 효과는 없다. 풍선도자의 경우 이런 확률은 대략 1/1000 이하라고 알려져 있으며, RADIANT™ system의 경우 3 기압을 사용하는데, 이는 풍선에 손상이 오는 압력의 평균보다 4 표준 편차 이하로서 확률은 1/30000 이하이다.

임상 연구는 Table 8과 같다. Re-188 perrhenate, DTPA, MAG3의 3가지 방사성 의약품이 사용되며, CURE, RADIANT 연구와 기타 여러 나라에서 임상연구가 진행 중이다.

Table 8. Vascular Brachytherapy Trials Using Re-188 from W-188/Re-188 Generator, 1999

Application	Agents	Institution
Coronary artery	Perrhenate	Royal Perth H., Australia
		U. Ulm, Germany
		Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany
		Cedar-Sinai Medical C., USA
		U. Dresden, Germany
		Cleveland clinic, USA
		U. Antwerp, Belgium
Peripheral vessel	MAG3	U. Taichung, Taiwan
		Columbia U., USA
		Asan Medical Center, Korea
Peripheral vessel	DTPA	Seoul National U., Korea
		Perrhenate

5. Radioactive Stents (Isosent, CA)

경피적 관동맥혈관성형술과 함께 사용되는 금속 스텐트에 베타나 감마선을 방출하는 방사성 동위원소를 입혀서 사용한다. 현재 사용되는 것은 P-32로서 0.5-3.0 μCi 를 사용한다. 사용방법은 방사능이 없는 스텐트의 사용과 같다.

장점은 환자나 시술자에 대한 방사선 피폭이 없으면서, 기존의 스텐트와 같은 방법으로 시술할 수 있다는 것이다. 임상연구는 IRIS, INHIBIT이다.

6. The Nucletron Coronary System (Nucletron, Netherlands)

Remote controlled afterloading device로서 sealed 베타나 감마 wire 선원을 장착할 수 있다. 컴퓨터로 방사선원이 저장 기기에서 표적까지의 이동과 정확한 방사선량을 조절한다. Source-centering afterloading catheter와 함께 사용하여 치료 중에 혈류가 흐를 수 있도록 한다. 사용하는 방사성 동위원소는 W-188/Re-188과 P-32이다. 치료 시간은 5분으로 W-188은 반감기가 69일로 약 3개월, P-32는 30일 마다 동위원소를 교체하면 된다. 방법은 경피적 관동맥성형술을 시행하고 source centering afterloading catheter를 위치한다. 조사선량을 정하고 먼저 dummy 선원을 위치시켜서 확인을 한 다음 방사선원을 위치시킨다. 치료 후 자동으로 회수된다.

장점은 치료 시간이 5분으로 짧다. 선원은 외부와 닿지 않도록 밀봉되어 있어서 오염의 여지가 없다. 방사선원이 작고 매우 신축적이어서 좁은 혈관으로의 장착이 가능하다. 많은 환자에게 하나의 방사선원으로 치료가 가능하다. 안전하고 효과적이다. 감마 선원도 장착할 수 있다. 임상연구로는 INHIBIT, PREVENT 등이 진행 중이다.

7. The ANGIORAD™ System (Vascular Therapies, CT)

Ir-192 wire 선원인 Vascular Therapies, CT의 ANGIORAD™으로 Condado 등에 의하여 Venezuela에서 처음 시도되었다. 작은 source wire, delivery catheter와 수동 delivery device로 구성된다.

장점은 단순하고, 굴곡이 심한 혈관이라 하더라도 도달할 수 있으며, 치료 동안에 관동맥 혈류가 유지된다. Afterload가 작아서 사용이 간단하며 안전을 위해서 필요시에 방사선원의 빠른 제거가 가능하다.

임상연구는 Venezuela, ARREST, ARTISTIC, SMARTS, R2: Rotablation Radiation Trial 이 있다.

8. Scheneider-Sauerwein Intravascular Radiation System (Schneider, Switzerland)

Y-90 linear source와 introducer catheter (intra-arterial centering 목적), automatic afterloader로 구성된다. 0.1 mm 직경의 titanium coated pure yttrium이다. 컴퓨터로 장차과 회수를 조절하며 사용이 용이하다. 모든 PTCA를 시행한 부위를 조사할 수 있다.

장점은 베타선이 가지는 장점을 지녔다. 매우 구부리기 쉬워서 매우 꼬불꼬불한 혈관에도 치료가 가능하다. Centering 이 가능하여 균등한 방사선 조사가 가능하다. 밀봉선원으로 체액과의 접촉을 하지 않는다. 자동 afterloader를 사용하여 사용이 편리하고 안전하다. 그러나 Y-90을 사용하므로 반감기가 64 시간이므로 방사선원을 1주일 후에는 교체해야 한다. 임상연구는 SCHNEIDER 연구가 유럽에서 진행 중이다.

9. Radiocath™ system (Mallinckrodt, MO)

Re-186 방사성 액체를 Mallinckrodt사의 Radiocath™ system에 장착한 다음 이 장치를 통하여 방사성 액체를 풍선도자에 보내어 혈관벽을 조사하는 방법이다.

장점은 Re-188 방사성 액체가 가지는 장점과 같으며 반감기가 길어서 unit dose를 제공받아서 여러 번 사용이 가능하다.

임상 연구는 RadioCath trial이 University Hospital of Leuven in Belgium과 Academic Hospital of Utrecht in Netherlands에서 진행 중이다.

10. 기타

이외에 Xe-133 gas filled balloon, Soft X-ray system, Intravascular red light therapy, local delivery of radionuclide (liposome of Tc-99m HMPAO) using irradiator/infiltrator angioplasty catheter device 등의 여러 방법이 시도되고 있다.²⁰⁾

결 론

여러 가지 방법의 관동맥 방사선 근접 치료에 대한 방법과 이론적인 장, 단점을 비교하여 보았다. 베타와 감마선에 대한 결론은 현재로서는 내리기 곤란하지만 앞으로 방사선 안전에 대한 문제 때문에 베타선을 이용한 연구가 보다 활발해지리라 예측된다.

핵의학적인 방법인 베타선 액체를 사용하는 방법은 혈관벽을 균등히 방사선 조사를 할 수 있는 장점과 어떤 부위의 관동맥도 치료할 수 있는 장점을 지녔다. 그러나 방사선 누출에 대한 대비가 있어야 하고, 방사성 의약품의 준비에 따르는 노력이 있어야 하는 불편함이 있는 것이 사실이다. 이러한 것은 RADIANT, Radiocath와 같은 액체 방사성 의약품의 공급장치와 고농도의 방사성 의약품을 손쉽게 얻을 수 있는 기술의 발전으로 불편함이 해결될 것으로 전망되고, 한번의 방사성 의약품의 생산으로 하루에 여러 명의 검사를 반복해서 손쉽게 시행할 수 있을 것이다.

동물실험과 예비 임상연구를 통하여 관동맥 방사선 근접 치료는 관동맥 재협착의 새로운 치료 방법으로 자리잡아가고 있다. 베타와 감마선에 대한 논의, 적절한 방사선량의 결정, 방사선 근접 치료 표적의 범위, 장기 추적시의 결과 등은 앞으로의 연구를 통하여 입증되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Waxman R, Serruys P. Handbook of vascular brachytherapy. 1st ed. London: *Marin Dunitz Ltd*; 1998.
- 2) Waxman R. Vascular brachytherapy. 2nd ed. Armonk: *Futura Publishing Company*; 1999.

- 3) Niroomand-Rad A, Blackwell CR, Coursey BM, Gall KP, Galvin JM, McLaughlin WL, et al. Radiochromic film dosimetry: Recommendation of AAPM radiation therapy committee task group 55. *Med Phys* 1998;25:2093-115.
- 4) Amols HI. Intravascular brachytherapy physics: Review of radiation sources and techniques. In: Waxman R, editor. *Vascular brachytherapy*. 2nd ed. Armonk: *Futura Publishing Company*; 1999. p. 177-90.
- 5) Amols HI, Weinberger J. Intracoronary radiation for prevention of restenosis: Dose perturbations caused by stents. *Circulation* 1998;98:2024-9.
- 6) Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Task Group No. 43. *Med Phys* 1995;22:209-34.
- 7) Amols HI, Zaider M, Weinberger J, Ennis R, Schiff PB, Reinstein LE. Dosimetric considerations for catheter based beta and gamma emitters in the therapy of neointimal hyperplasia in human coronary arteries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:913-21.
- 8) Fox RA. *Australas Phys Eng Sci Med* 1997;20: 139-46.
- 9) Amols HI, Reinstein LE, Weinberger J. Dosimetry of a radioactive coronary artery balloon dilatation for treatment of neointimal hyperplasia. *Med Phys* 1996;23:1783-8.
- 10) Knapp FF, Beets AL, Guhlke S, Zamora PO, Bender H, et al. Availability of rhenium-188 from the alumina-based tungsten-188/rhenium-188 generator for preparation of rhenium-188-labeled radiopharmaceuticals for cancer treatment. *Anti-cancer Res* 1997;17:1783-96.
- 11) Weinberger J. Intracoronary radiation using radioisotope solution-filled balloon. *Herz* 1998;22:366-72.
- 12) Condado JA, Waxman R, Gurdiel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-32.
- 13) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Catheter based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.

- 14) Waxman R, Porrazzo MS, Chan RC, Morris NB, Sherman W, Pisch J, et al. Results from the ARTISTIC feasibility of Ir-192 gamma radiation to prevent recurrence of in-stent restenosis. In: Waxman R, editor. *Cardiovascular Radiation Therapy III. Syllabus of the 3rd Cardiovascular Radiation Therapy*; 1999 Feb. 17-19; Washington DC, USA. p. 42.
 - 15) Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, et al. Feasibility of intracoronary β -radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty: A clinical pilot study. *Circulation* 1997;95:1138-44.
 - 16) King SB 3rd, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, et al. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 1998;97:2025-30.
 - 17) Mews GC, Fox R, Cope G, Clugston R, Cumpston GN, Gibbons F. Rhenium 188 liquid filled balloon for the treatment of intracoronary in-stent restenosis: A 26 pilot study. In: Waxman R, editor. *Cardiovascular Radiation Therapy III. Syllabus of the 3rd Cardiovascular Radiation Therapy*; 1999 Feb. 17-19; Washington DC, USA. p. 23.
 - 18) Schühlen H, Haubner R, Eigler N, Whiting JS, Schwaiger M, Schömig A. Intracoronary brachytherapy with a Re-188 liquid-filled balloon. A randomized trial with the Radiant Beta SystemTM for treatment of in-stent restenosis. *Cardiovascular Radiation Therapy III. Syllabus of the 3rd Cardiovascular Radiation Therapy*; 1999 Feb. 17-19; Washington DC, USA. p. 75.
 - 19) Honda H, Hausleiter J, Li A, Makkar R, Whiting J, Eigler N. Edge stenosis after low dose radiation therapy using a Re-188 liquid-filled balloon system. *Cardiovascular Radiation Therapy III. Syllabus of the 3rd Cardiovascular Radiation Therapy*; 1999 Feb. 17-19; Washington DC, USA. p. 30.
 - 20) Barath P, Popov A, Gerlach J, Corday E, Shah PK, Berman D. Uptake and retention dynamics and absorbed doses of Tc-99m HMPAO after intramural delivery with the irradiator/infiltrator angioplasty balloon catheter (IABC) device. *Cardiovascular Radiation Therapy III. Syllabus of the 3rd Cardiovascular Radiation Therapy*; 1999 Feb. 17-19; Washington DC, USA. p. 73.
-