

- 초청강연 -

방사선 치료 비교와 최적 치료 선택

울산의대 서울중앙병원 방사선종양학과

이병용 교수

.서론

방사선 치료는 다른 분야와 마찬가지로 빠른 속도로 변해 가고 있으며, 이로 인한 치료 성적도 비약적인 향상을 이루고 있다. 치료 기술의 발달, 특히 새로운 치료법이 등장할 때마다 제기되는 의문이 새로운 치료, 혹은 비교 치료 (rival plan)가 우수한 것인지 여부를 어떻게 판단하는가의 문제이다. 기술의 진보임을 입증하기 위하여는 반드시 이 과정을 거쳐야 함은 물론이다. 방사선 치료는 다른 의료 분야와는 달리, 치료의 효과에 대한 예측이 어느 정도 가능한 분야이다. 즉, 치료 계획을 통해 얻은 선량 분포 정보로부터 최종 치료 선량의 결정을 할 수 있다. 이는 개인차를 생각하지 않을 때, 종양에 대한 반응과 정상 조직에 생길 수 있는 부작용 가능성을 예측할 수 있는 지표로 활용할 수 있다는 것을 의미한다. 치료 비교는 새로운 기술, 혹은 다른 기술과의 대비를 위하여만 이루어지는 것은 아니다. 통상적인 치료에서도 더 좋은 치료 조건을 찾기 위한 노력으로 치료 비교가 임상에서 이루어지고 있다. 이렇듯 방사선 치료에 있어서 치료 방법의 비교는 중요한 역할을 하고 있으나, 어떤 방법을 사용하여야 하는 데는 합의에 이르지 못하고 있다. 본고에서는 방사선 치료 비교 방법들을 소개하고 앞으로의 전망을 고찰하고자 한다.

치료 비교 방법 - 물리적 인자 이용

치료 계획을 비교하는 전통적 방법으로 육안에 의한 선량 분포의 단순 비교 방법이 있다. 선량 분포를 갖고 비교하는 것은 간단함에도 불구하고 대부분의 경우 만족할 만한 결과를 주며 지금까지 대부분의 임상 현장에서 사용되고 있는 방법이다. 이 방법은 비교가 단순하고 축적된 임상 경험을 활용할 때 더욱 빠른 판단을 할 수 있다는 장점이 있으나, 결정 과정이 주관적이라는 단점이 있고, 특히 경쟁 치료 계획이 명백한 차이를 보이지 않을 경우는 더욱 비교 능력이 떨어진다.

이런 문제를 보완하기 위하여 90년대 초 3차원적 계산이 가능한 RTP system을 이

용하는 선량-체적 막대 그래프 (Dose Volume Histogram, DVH) 방법이 소개되었다. DVH 방법은 육안에 의한 선량 분포 비교법에 비해 객관적이며, 정확한 결과를 줄 수 있다는 장점이 있으면서 쉽게 사용할 수 있어서 많이 이용하고 있다. 그러나 DVH에 의한 치료 계획의 비교 역시 교차하는 DVH 경우, 혹은 서로 다른 장기에서 서로 다른 추세를 보일 때 선택의 어려움이 있을 수 있다. 더구나 선량 분포 비교와 달리 DVH는 인체의 해부학적 구조 정보를 갖고 있지 않으므로, 문제 있는 DVH 지점이 실제 임상적으로 의미있는 것인지 판단하는 데 어려움이 있을 수 있다. DVH는 자체적인 용도 이외에도 다음에 소개될 생물학적 인자 이용법 등에 DVH를 이용하는 등 그 중요성이 확대되고 있다.

그 이외에도 임상의 특별한 요구를 만족하는 방법들이 있다. 그 예 중의 하나가 Conformality Index (CI) 이다. 방사선 수술에는 DVH 방법은 유용하지 않아서 CI 를 사용한다.[17-19] 방사선 수술의 경우 표적 밖의 선량 분포가 급격히 줄어들므로, 처방 등선량 곡선이 어떻게 표적을 이상적으로 감싸는가를 나타내는 척도가 곧 치료 계획의 우수성을 보여주는 성적으로 환산할 수가 있다. CI가 이상적인 치료계획의 경우 일반적으로 주변의 정상 조직의 선량도 극소화되어 있다고 생각할 수 있게 된다. CI는 RCI (Radiation Conformity Index), MDPD (Maximum Dose Prescribed Dose), PITV (the ratio of the Prescription Isodose to the Target Volume) 등 다양한 정의에 따르는 다양한 방법이 소개되고 있다. CI 중의 하나인 RCI 변형으로 볼 수 있는 TCI(Target Coverage Index 혹은 Target Conformity Index)를 소개하면 다음 식으로 소개할 수 있다. TCI는

$$TCI = \frac{V_{target} \cap V_{iso}}{V_{target} \cup V_{iso}}, \quad 0 \leq TCI \leq 1,$$

로 표현할 수 있다. V_{target} 은 표적의 체적이고, V_{iso} 는 해당 등선량곡선이 만드는 체적이다.

이 방법은 최근 방사선 수술 뿐 아니라, 세기 조절 방사선 치료 (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) 법에도 적용하는 방법도 조심스럽게 연구되고 있다.

치료 비교 방법 - 생물학적 인자 이용

앞서 보인 치료 계획 비교법은 모두 물리적 인자, 즉 선량 혹은 선량 분포를 이용하는 방법이다. 반면에 생물학적 인자를 이용한 대상 함수 방법은 선량 자체보

다는 그 선량으로 인해 생길 수 있는 생물학적 효과를 계산하여 그 효과가 극대화 되도록 치료를 설계하는 방법이다. 즉, 종양 제어 확률 (TCP, Tumor Control Probability)과 정상 조직 부작용 확률(NTCP, Normal Tissue Complication Probability)을 계산하여, 높은 TCP와 낮은 NTCP를 갖는 치료 조건을 찾는 방법을 말한다. NTCP는 다음의 식으로 구할 수 있다.

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp\left(-\frac{x^2}{2}\right) dx,$$

$$t = \frac{\{D - TD_{50}(v)\}}{m \times TD_{50}(v)}$$

$$v = \frac{V}{V_{ref}}$$

$$TD(v) = TD(1) \times v^{-n}$$

단 m , n , TD_{50} 등은 해당 장기의 생물학적 인자로서, 각 인자는 선량-반응 곡선의 기울기, 방사선량에 대한 체적 의존성, 50% 반응을 예상할 수 있는 선량들을 각각 나타내며, 각 장기마다 특정한 값을 갖는다. 이 식을 이용하여 선량과 체적의 관계를 단순한 하나의 숫자(NTCP)로 전환할 수 있다. 마찬가지로 다음의 식으로 TCP를 구할 수 있다.

$$TCP = \frac{1}{\sigma_\alpha \sqrt{2\pi}} \int_0^1 \left(\prod_i \exp(\rho_i v_i \exp(-\alpha D_i)) \right) \exp\left(-\frac{(\alpha - \alpha_0)^2}{2\sigma_\alpha^2}\right) d\alpha$$

단, α , σ 등은 종양 조직과 관련있는 생물학적 인자로서 생존 곡선에서 선량 비례 계수와 이 비례 계수의 개인차를 고려한 편차들이다. 이 식들을 이용하여 선량 분포에서 NTCP, TCP등을 구해낼 수 있다. 최종적인 치료 계획 성적 S 는 위 두 식을 이용하여,

$$S = TCP \times \prod_i (1 - w_i NTCP_i)$$

로 표현할 수 있다. 단, w 는 i 번째 정상 조직의 중요도를 나타낸다. 이 방법은 최종 결과가 치료의 성적을 예측하는 것이어서, 치료 효과를 치료 전에 미리 알아낼 수 있다는 장점이 있다. 즉, 물리적 인자를 이용하는 방법은 최종 결과가 선량과 관련이 있으나, 생물학적 인자를 이용하는 방법은 임상적 결과와 관련이 있으

므로 이론적으로 볼 때 가장 이상적인 방법이라 할 수 있다. 그러나 이런 장점에도 불구하고 위 식에서 볼 수 있듯이 개개의 환자에 대해 이 방법의 정확한 의미를 이해하여 올바른 인자를 적용하지 못하면 엉뚱한 결과를 얻을 수도 있다. 이런 사용상의 어려움 뿐 아니라 또 다른 문제로는 얻어진 결과가 현재까지 알려진 생물학적 인자들의 부정확성, 환자의 개인 차 등의 문제점들로 인하여 아직까지는 NTCP 혹은 TCP 값이 절대 값이 아닌 상대적인 값일 뿐이라는 사실과, 이 정보들을 임상에 이용하기 위하여는 치료 이력의 종합적인 적용 필요성이 있으나 실용적으로 어려움이 많아서 아직은 연구 단계에만 머무르고 있다.

이외에도 생물학적 인자를 이용하는 방법으로 종양의 선량을 표현할 수 있는 EUD (Equivalent Uniform Dose) 등도 소개되어 이용되고 있다.

전망과 결론

입체 조형 치료, 전신 방사선 수술, IMRT 등 새로운 치료법이 계속 등장하면서 선량 비교의 필요성은 계속 증가하고 있다. 이는 정량화, 좌표화, 최적화를 지향하는 방사선 치료의 발전 방향이기도 하다. 생물학적인 인자의 사용이 이상적인 것으로 보이는 하지만 앞서 설명한 이유로 실제 임상에서는 거의 사용되고 있지 않다. 물리적인 방법과 생물학적인 방법의 장점을 살린 방법으로 유사 생물학적 인자를 이용하는 방법이 연구되고 있기도 하다.

방사선 치료에서 핵심이라 할 수 있는 치료 계획의 비교는 그 중요성에도 불구하고 아직 확립된 방법이 없는 실정이다. 사용상의 문제를 극복하면서 객관적이면서 치료 결과를 예측할 수 있는 비교 방법에 대한 필요성이 증대되고 있다. 이에 대한 노력으로 TCP, NTCP에 관한 개선 연구, EUD의 도입, TCI 등 새로운 인자의 도입, 특히 생물학적 요소와 물리적 요소의 장점을 이용하는 방법 등에 관한 연구 등이 보고되고 있다.

실용적이면서 객관적인 치료 계획의 비교 방법에 관한 연구는 계속될 전망이고, 이 결과를 이용하여 방사선 치료 방법의 개선과 최선의 치료 계획을 찾음으로써 치료 성적의 향상을 기대할 수 있게 된다.

참고 문헌

- 1) 안승도, "세기변조 방사선 치료 구현을 위한 실용적인 최적화 알고리즘 개발".
울산대학교 박사학위 청구논문, 서울 (1998)
- 2) 이병용, 조병철, 이석, 안승도, "Gradient based algorithm을 이용한 multiple slice IMRT optimization," 의학물리 9(4), 201-206 (1998)
- 3) 이병용, 조삼주, 안승도 등, "유사생물학적 대상함수를 이용한 IMRT 최적화 알고리즘 가능성에 관한 연구", 대한 방사선방어학회지 26(4), 417-424 (2001)
- 4) 조병철, 박석원, 오도훈, 배훈식, "세기조절 방사선치료의 정도 보증,"
대한방사선종양학회지, 19(3), 275-286 (2001)
- 5) A. Anderson, S. Dische, "Local tumor control and the subsequent incidence of distance metastatic disease," Int J radiat Oncol Biol Phys, 7, 1645-1648 (1981)
- 6) T. Borteld, "Optimized planning using physical objectives and constraints," Sem Rad Oncol, 9(1), 20-34 (1999)
- 7) A. Brahme, "Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives," Sem Rad Oncol, 9(1), 34-47 (1999)
- 8) A. Brahme, "Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques," Radiother Oncol 12:129-140 (1988)
- 9) A.M. Cormack, "A problem in rotation therapy with X-rays," Int J. Radiat. Oncol Biol Phys 13, 623-639 (1987)
- 10) Z. Fuks, S.A. Leibel, K.E. Wallner, "The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: Long-term results in patients treated with I-125 implantation," Int J radiat Oncol Biol Phys 21, 537-547 (1991)
- 11) T. Holmes, T.R. Mackey, D.J. Simpkin, "A unified approach to the optimization of brachytherapy and external beam dosimetry," Int J Oncol Biol Phys 20, 859-873 (1991)
- 12) Knöös T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: Radiation conformity index. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42(5): 1169-1176.
- 13) G.J. Kutcher, C. Burman, L. Brewster, M. Goitein, R. Mohan, "Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations," Int J Radiation Oncology Biol Phys 21, 137-146 (1991)

- 14) Leung LH, Chua DT, Wu PM. A new tool for dose conformity evaluation of radiosurgery treatment plans. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45(1):233-41
- 15) S. Suit , " Local tumor control and patient survival," *Int J radiat Onco Biol Phys.* 23,653-660 (1992)
H.D. Thames, T.E. Schultheiss, J.H. Hendri , "Can modest escalations of dose be detected as increased tumor control?," *Int J radiat Oncol Biol Phys.* 22, 241-246 (1992)
- 16) S. Webb , A.E. Nahum , " A model for the calculating tumor control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density," *Phys Med Biol* 38,653-666 (1993)
- 17) S. Webb , "Optimization by simulated annealing of three dimensional conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator: II Inclusion of two dimensional modulation of the x-ray intensity," *Phys Med Biol* 37,1689-1704 (1992)
- 18) B. Yi , E. Mok , L. Xing , A.L. Boyer , " A Comparison of 3-Dimensional Treatment Planning: Conventional Conformal Therapy, Static Gantry IMRT and Dynamic Arc IMRT," *41st Annual ASTRO Meeting*, 1999, San Antonio, Texas