

## New Radiotherapy Techniques ; Image Guided Adaptive Radiotherapy

울산대학교 의과대학, 서울아산병원 방사선종양학과

최은경

### 서론

암은 국내 사망 원인 1위를 차지하는 중요한 질병이며 암 치료에 있어서 방사선 치료는 외과적 수술, 항암치료와 더불어 가장 중요한 암 치료 방법의 하나이다. 우리나라에서는 지금으로부터 약 80년전인 1923년에 처음으로 방사선 치료용 X선 발생장치가

설치되었다고 전해지나 관련 자료가 확실치 않다. 1982년 대한치료방사선과 학회가 발족한 이래 지난 20년 동안 대한민국의 방사선 치료는 인력, 장비, 대상 환자 면에서 지속적으로 팽창해 왔으며 현재의 치료 결과를 분석할 때 선진국의 radiation oncology와 비교해 보아도 수준의 차이를 보이지 않는다. 2001년 현재 방사선 치료를 시행하고 있는 병원 수는 52개이

Table 1. Statistics for 16 Disease Sites Which Account for Over 77% of Cancer Mortality

Disease site	New cases(%)	Deaths(%)	5-year survival(%) (1996/1973)	Gain(%)
Lung and bronchusa	13.4	28.4		
Colorectal	10.7	10.2	13.9/10	39
Esophagusa	1.0	2.3	61.0/49.8	22
Stomach	1.7	2.3	12.3/4.6	168
Liver	1.3	2.6	21.1/15.4	37
Pancreas	2.3	5.2	5.3/3.8	39
Prostatea	15.6	5.7	4.1/2.5	64
Breasta	15.3	7.3	93/65	43
Cervixa	1.0	0.8	84.7/74.6	14
Ovary	1.8	2.5	69.7/69.0	1.0
Endometriuma	3.0	1.2	50.0/36.8	36
Bladder	4.3	2.2	83.5/87.9	-5.0
Kidney	2.4	2.2	80.7/72.6	11
Oral cavity and pharynxa	2.4	1.4	60.3/51.6	17
Larynxa	0.8	0.7	53.3/53.3	0.0
Brain and CNSa	1.4	2.4	64.6/65.6	-1.5
Total	78.4	77.4	30.4/22.4	36

<sup>a</sup>Sites at which radiation is primary therapy or competitive with surgery.

며 종사하고 있는 전문의 수는 111명, 외부조사 장비 총 81기, 근접조사 치료기 34기, simulator 57기, 치료 계획용 컴퓨터 84기이며 2001년 총 신환수는 24,125명이었다. 방사선 치료는 정상조직의 기능적 손상 없이 암세포만을 선택적으로 죽이는 것으로 생존을 향상 뿐 아니라 치료 후의 후유증을 최소화함으로써 치료 후의 환자의 삶의 질을 높이는 것을 목표로 하고 있다. 외국에서는 전체 암 환자의 50%가 방사선 치료를 시행 받고 있으나 국내에서는 아직도 암 환자의 30% 이내만이 방사선 치료를 시행 받고 있는 실정이나 점차 증가하고 있는 상태이다.

암의 치료에 있어서 local control이 국소 제어으로써의 의미 뿐 아니라 궁극적으로는 원격전이를 감소시켜 생존율을 향상시킨다는 보고 이후 방사선 치료의 영역은 급속히 확장되고 있다. 방사선 치료 분야에서는 과거 2차원적인 치료시대를 거쳐 3차원 입체조형 치료(3-dimensional conformal radiotherapy; 3DCRT), 정위 방사선 수술(stereotactic radiosurgery; SRS), 세기조절 방사선 치료(intensity modulated radiotherapy; IMRT)가 현재 시행되고 있으며 특히 임상적으로는 항암제 등의 sensitizer와의 combined chemoradiotherapy가 널리 사용되고 있으며 최근에는 molecular targeted sensitizer와 방사선 치료와의 병행이 연구되고 있다. 또한 imaging 기술의 발전 특히 molecular imaging, functional imaging을 이용한 image guided adaptive radiotherapy가 가시화되고 있는 시점이다.

## 본 론

### 3D Conformal Radiotherapy

종양의 크기에 따른 방사선량과 국소 제어의 관계를 보면 방사선 치료의 대상이 되는 폐암의 경우 100 Gy 정도의 선량을 조사하여야만 국소 제어의 효과를 기대할 수 있다. 그러나 흉곽내의 복잡한 구조와 폐, 심장, 척수, 식도 등의 중요 장기들이 치료 표적 내에 포함되어 있는 것을 고려할 때 통상적인 방법으로 방사선 치료 선량을 증가시키는 것은 매우 어려운 일이었다. 3차원 입체조형 치료의 목적은 첫째 종양의 국소 제어율을 높이고, 둘째 정상조직의 손상을 최소화하여 부작용을 줄이는 것이다. 3차원 입체 조형 치료법은 1) 육안종양과 임상표적 체적을 3차원적으로 재구성하여 보는 것이 가능해졌고, 2) 각 표적과 정상조직에 대한 실제 선량을 가시화 할 수 있게 되었으며, 3) 주변 정상조직을 보호하기 위한 비동일 평면 조사가 가능해졌고, 4) 여러 검증인자들을 이용하여 다른 치료계획과의 비교가 용이해지면서 종양에 최대한의 선량을 조사하면서 주변 정상 조직을 보호하는 것이 가능해지게 되었다. 3차원 입체조형 치료는 두경부암, 폐암, 간암 등 현재는 광범위하게 사용되고 있는 치료법이다. 두경부암 환자에서 방사선 치료를 2차원 2문대향으로 시행하는 경우 가장 빈번하고도 심각한 부작용 중의 하나가 구강건조증(xerostomia)이다. Hazuka 등은 이를 해결하기 위하여 3차원 입체조형 치료 계획을 시행하였는데 방법

Table 2. Response of SRS

Types of response	No. of Patients		
	30 Gy (%)	> 30 Gy (%)	All (%)
Complete response	9 (41)	4 (31)	13 (37)
Partial response	8 (37)	8 (62)	16 (46)
Non response	4 (18)	1 (8)	5 (14)
Progression disease	1 (5)	0 (0.0)	1 (3)
Total	22 (100)	13 (100)	35 (100)

향상(Beam's Eye View)을 이용하여 정확히 종양범위를 설정하고 차폐하여 반대쪽 이하선의 평균선량을 크게 낮추었다고 하였으며(3.9 Gy vs 28.9 Gy) 12명중에서 2명만이 구강건조증이 있었다고 보고하였다. 이 밖에도 상악동암, 후두암, 사골동암, 비인강암 등에서 3차원 치료가 2차원 치료에 비하여 종양내의 선량분포와 정상조직의 손상감소 측면에서 우수하다고 보고하였다.

국소 진행된 폐암에서 Graham 등은 3차원 입체조형 치료로 1기와 2기 환자의 2년 생존율 90%, 3기 환자의 2년 생존율 53%를 보고하였다. 서울아산병원에서는 1994년부터 폐암 환자 100명에 3차원 입체조형 치료를 시행하여 3기 환자의 1년과 2년 생존율을 62.6%와 35.2%로 보고하여 같은 기간에 2차원 치료를 시행 받은 환자의 51.9%와 26.8%에 비하여 생존율이 증가되었음을 발표하였다.

### Stereotactic Radiosurgery, Stereotactic Radiotherapy

정위 방사선 치료(stereotactic radiotherapeutic modalities)는 정위 좌표계를 이용하여 주로 두개 강내 혹은 두개 기저골 부위의 병변에 대하여 방사선

치료를 적용하는 방법을 모두 의미하며, 정위 방사선 수술(stereotactic radiosurgery; SRS), 정위 방사선 분할 치료(fractionated stereotactic radiation therapy; FSRT), 정위 근접조사 방사선치료(stereotactic implant brachytherapy)를 포함한다. 정위 방사선 수술은 두개골에 고정하는 정위틀이 기계적 정밀성의 핵심 요소이며 통상적으로 널리 적용되는 분할 치료의 중요성과 필요가 상대적으로 감소되게 되었고 또 환자가 정위틀을 착용한 상태로 지내는 불편한 시간을 최소화하기 위하여 한번에 고선량의 방사선을 병변에 집중 조사하는 방식으로 방사선 치료를 시행한다. 뇌 정위 방사선 수술은 관혈적 수술시와 동등한 정도의 치료효과를 얻을 수 있다고 추정되며 동정맥 기형, 악성 원발 뇌종양, 뇌전이암, 뇌하수체 종양, 신경초종이나 수막종과 같은 양성종양 등에 대한 치료 효과는 이미 널리 입증된 바 있다. 정위 방사선 수술로 치료효과를 향상시킬 수 있는 질환, 즉 양성종양, 혈관질환, 전이성 종양, 보편적 방사선 치료에 반응이 좋지 못한 종양 등은 뇌나, 두경부 이외에도 흔히 발생하므로 폐나 간 등의 체부에도 이러한 치료법의 필요성을 가지고 있었다. 그렇지만 체부의 장기들은 지속적인 움직임을 보이므로 정확한 표적화가 어려

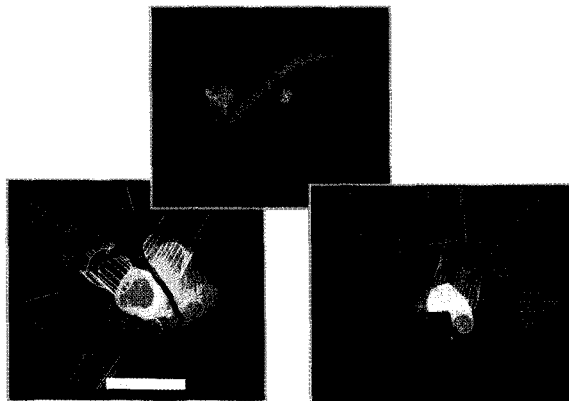


Fig. 1. 3차원 입체조형 방사선 치료계획.  
3차원 입체조형 방사선치료로 종양 내에 선량을 집중하여 치료하는 모습으로 6-8개의 비동일 평면 조사야를 사용하였다.

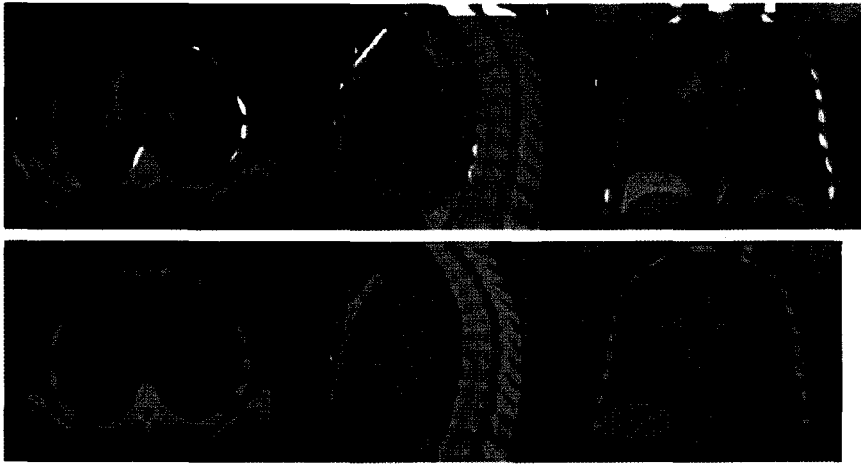


Fig 2. ABC를 사용하기 전(위 그림)과 사용 후(아래 그림)의 차이. 영상 융합 기술로 비교해 볼 때 ABC를 사용하지 않는 통상의 치료법에서 그림과 같이 치료 중의 움직임으로 인해 치료 위치 불일치가 생긴다. 그러나 ABC를 사용하면 완벽한 일치를 보이는 것을 알 수 있다.

위 임상적인 시도가 어려웠으나 1990년대부터 장기의 움직임을 최소화하는 특수한 체부의 고정장치 및 정위 표적화가 가능해지면서 다양한 방법을 통하여 체부에 대한 정위적 방사선 수술법이 시도되고 있다. 서울아산병원에서는 스웨덴의 Scandinavian 대학에서 고안하여 상품화된 정위 체부고정틀(stereotactic body frame, precision therapy™)을 이용하여 원발성 간암, 동정맥기형, 전이성 종양을 대상으로 체부정위 방사선 수술(whole body stereotactic radiosurgery)을 시행하여 치료 효과를 보고하였다. 원발성간암, 동정맥기형, 전이성 종양으로 진단 받은 35명의 환자를 대상으로 체부 방사선 수술을 시행하여 치료 환자 중 13명(37%)에서 국소적 완전 관해를 보였고, 16명(46%)에서 국소적 부분 관해를 보였으며 나머지 6명은 무반응을 보여 전체 환자의 83%가 부분 관해 이상의 반응을 보였다.

#### 4D Radiotherapy

3차원 치료에 장기의 움직임을 고려하는 4차원 치료의 개념이 도입되고 있다. 이때 가장 중요한 것은 표적 부위의 움직임을 제어하는 것이다. 폐암의 치료에 있어 호흡에 의한 움직임은 병변의 위치에 따라 다르나 lower lobe의 경우 위 아래로 2-3cm 정도까지 움직이는 것을 관찰할 수 있다. 간암의 경우도 마찬가지로

이 경우 종양에 선량을 집중하기 위하여 종양의 움직임을 최소화하는 것이 무엇보다도 중요하다. Diaphragm compressor를 이용하여 인위적으로 환자의 복부를 압박하여 호흡의 깊이를 조절함으로써 표적의 이동을 최소화하는 방법이 일부 이용되고 있다. 최근에는 active breathing control(ABC)이나 gated radiotherapy 등의 방법으로 호흡을 조절하여 방사선 치료를 시행하는 방법들이 사용되고 있다. ABC는 환자의 호흡을 수동적 혹은 능동적으로 제어하는 것으로 본인 스스로 호흡을 멈추거나 아니면 외부로부터 공기의 흐름을 차단하여 환자의 호흡을 정지시키는 것이다. Gated radiotherapy는 호흡에 따른 표적의 움직임을 포착하여 방사선을 조사하는 방법이다. 또한 종양의 위치를 계속적으로 파악하여 종양을 쫓아가며 치료를 시행할 수 있는 tumor tracking system이 도입되고 있어 곧 실시간 종양의 위치를 파악하여 치료계획을 변환하고 verification system을 통하여 종양을 확인하며 치료할 수 있는 adaptive radiotherapy가 가능해질 것이다(Fig. 2).

#### Intensity Modulated Radiotherapy(IMRT)

종양 내에서 방사선량을 부위별로 극대화 할 수 있도록 세기를 조절하여 치료하는 방법을 세기변조 방사선 치료라 한다. 물리적 인자를 이용한 선량분포 최적화 역

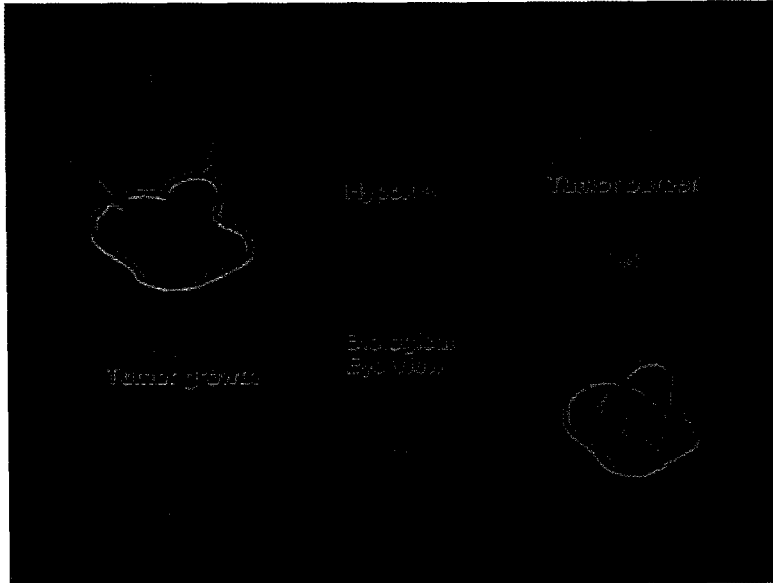


Fig. 3. A Schematic illustration of the biological conformity

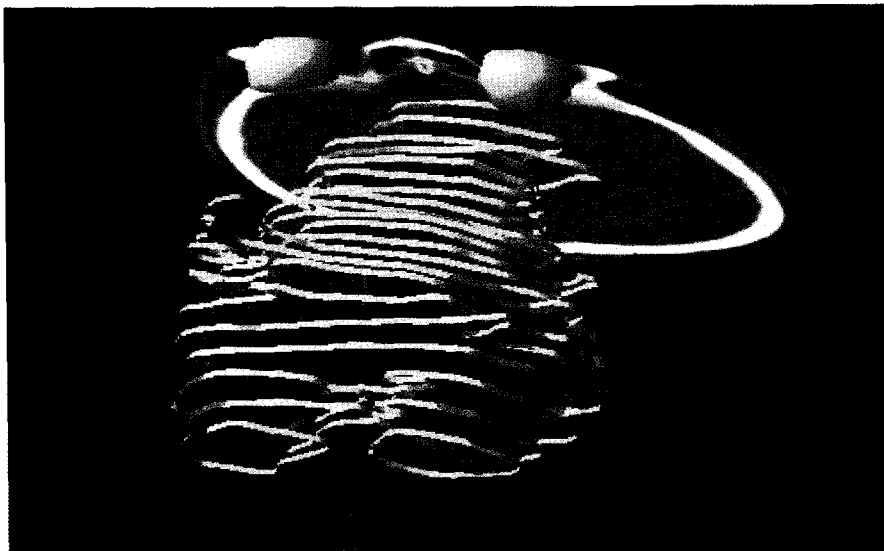


Fig. 4. IMRT 치료 방법으로 표적 부위에만 선량이 집중된 모습.  
주변의 안구, 척수, 침샘 등이 선량 허용 범위 이내로 유지되면서 표적 부위에만 치료 선량(wire frame)이 집중되는 것을 보여 주고 있다.

계산(inverseplanning)이 가능한 치료계획 system을 이용하여 종양 중심 부위와 주변부, 침샘, 척수에 각각 다른 선량을 조사할 수 있도록 하는 최첨단 치료방법이다. 현재 가장 널리 사용되고 있는 부위는 전립선암, 두경부암 등으

로 주변에 직장, 척수, 침샘 등의 정상조직을 보호하기 위해 IMRT 같은 정밀한 치료기법이 요구된다. IMRT는 1990년대 초에 개발된 후 최근 임상연구가 급속히 증가하는 추세에 있으나 아직까지 극복하여야 할 많은 문제점을



Fig 5. Tomotherapy 개념도.

IMRT 방법으로 선량 분포를 조절할 수 있을 뿐만 아니라, 치료 직전 혹은 치료 중에 환자 영상을 얻고 이를 바탕으로 영상에 따라 치료를 바꾸어 가는 영상 유도 적응성 방사선 치료(image guided adaptive radiation therapy)가 가능하다.

안고 있다. IMRT는 치료부위의 immobilization이 가장 중요한 과제로 떠오르고 있다. IMRT 자체가 부위별로 다른 방사선량을 조사하는 것을 목표로 하므로 표적의 움직임이 크다면 정교한 치료의 의미가 없어지기 때문에 표적의 움직임을 최소화하기 위한 여러 연구가 시도되고 있는 상태이다. 폐암이나 간암의 경우 폐의 움직임을 제어할 수 있는 장치가 아직 완전하지 않은 상태로 다른 부위에 비하여 IMRT의 적용이 어려운 부위로 여겨지고 있으나 Memorial Sloan Kettering Cancer Center 등에서는 respiratory gated therapy를 이용하여 폐암에 대한 IMRT를 시행하고 있다. 또 한가지는 종양 내에서도 부위별로 다른 선량을 조사하는 것이 가능해짐으로서 현재까지의 physical conformity의 개념에서 나아가 MRS나 PET 등의 functional image를 결합시켜 가는 biological conformity가 가능해졌다는 것이다. 종양 내에서도 PET image 등으로 hypoxic portion에 대하여는 방사선량을 국소적으로 상승시켜 종양의 국소 완치율을 높이는 임상 연구가 일부에서 시행되고 있다(Fig. 3).

IMRT는 현재로서는 organ motion이나 verification 등 극복하여야 할 많은 문제점을 안고 있으나 향후 가장 널리 사용되는 방사선 치료 방법이 될 것이다. 우리나라에서는 2001년도에 서울아산병원, 한림대학 등에서 IMRT 장비를 도입하여 두경부암, 전립선암, 자궁암 등에 활발히 적용중이다(Fig. 4).

#### Image Guided Adaptive Radiotherapy ; Helical Tomotherapy

CT와 Linac이 합성된 helical tomotherapy는 Wisconsin에서 개발되어 상품화를 눈앞에 두고 있다. 기존의 CT scanner gantry에 megavoltage beam accelerator와 detector를 달아서 megavoltage로 얻은 CT image를 이용하여 치료 및 setup verification까지 동시에 시행할 수 있는 치료장비로 image guided adaptive radiotherapy의 가장 적절한 치료방법으로 주목받고 있다. University of Wisconsin에서 개발하여 2~3년 내에 상용화 될 전망이다(Tale 3, Fig. 5).

Table 3. Innovative Treatment Tomotherapy Will Enable

---

- Stereotactic radiotherapy (radiosurgery) to the body
- Irradiate entire nodal chains with conformal avoidance
- Combined brachytherapy and IMRT
- Bone marrow ablation while sparing visceral organs
- Whole-skin irradiation using IMRT
- Probability-based prophylactic radiotherapy
- Swiss-cheese-like dose distributions in normal tissue
- Great change in breast radiotherapy

---

### 향후 전망

과거 수십년 방사선 치료만큼 물리학과 컴퓨터 공학 등 최첨단 공학의 영향을 받은 분야도 없다. 또한 방사선이 DNA에 손상을 주어 세포사를 일으키는 것이 biological mechanism으로 밝혀지고, 그간의 molecular biology의 발전으로 radiation induced signal transduction pathway, DNA repair 등의 기전이 밝혀지면서 이를 이용한 sensitizer, protector의 개발과 임상 이용 등이 활발히 이루어지고 있다. 향후 방사선 치료 분야가 나아갈 길을 정확하게 예측하기는 어려우나 앞으로의 수십 년은 과거와 비교할 수 없을 만큼 빠른 속도로 발전을 거듭할 것으로 생각한다. 방사선 치료는 어떤 의학분야보다도 컴퓨터 기술과, 공학의 발전에 영향을 받는 학문으로 방사선 치료의 기술은 하루가 다르게 발전해 갈 것이다. Imaging 기술의 발전 특히 molecular imaging, functional imaging 기술이 발전해가면서 방사선 치료는 세포수준, 분자수준에서의 치료가 가능해질 것이다. 또한 항암제나 molecular target을 이용한 sensitizer의 병용에서 nanotechnology(NT)를 이용한 drug targeting을 시행하여 약물을 종양에만 선택적으

로 전달함으로써 부작용 없이 방사선 치료효과를 획기적으로 상승시킬 것이다. 마지막으로 유전체, 단백질체 연구 등의 biotechnology(BT) 기법을 도입하여 방사선 치료의 효과를 예측하고 부작용이 많은 군을 선별해 낼 수 있는 radiation genomics, radiation proteomics의 시대가 곧 올 것으로 예상되므로 방사선종양학 분야는 이러한 모든 technology를 이용한 translational research의 중심에서 변화를 주도하고 예측하는 분야가 될 것이다.

### 참고 문헌

1. Suit H. The gray lecture 2001: Coming technical advances in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53: 798-809.
2. Huh SJ, Park CI. Advances in radiation oncology in new millennium in Korea. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol.* 2000;18:167-176.
3. Choi EK, Yi BY, Kang OC, et al. Clinical experience of three dimensional conformal RT for NSCLC. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol.* 1998;16:265-273.
4. Ahn SD, Yi BY, Choi EK, et al. Preliminary results of stereotactic radiosurgery using stereotactic body frame. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol.* 2000;18:251-256.
5. Webb S. Advances in three-dimensional conformal radiation therapy physics with intensity modulation. *The Lancet.* 200;1:30-36.
6. Armstrong J, McGibney C. The impact of three-dimensional radiation on the treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2000;56:157-167.
7. Withers HR. Biological aspects of conformal therapy. *Acta Oncologica.* 2000;39:569-577.