

NSD와 TDF에 관한 물리적 고찰

김성규, 신세원, 김명세
영남대학교 의과대학 치료방사선과학교실

서 론

정상조직에 방사선을 조사할때 dose fractionation, dose rate, total treatment time등이 한계선량에 미치는 효과에 관한 내용이 70여년 동안 토론의 중심 과제였다.¹⁻⁹⁾ 초창기에는 동일효과관계(iso-effect relationship)는 총선량% 분포함수로서 한계선량 D_{01} 를 유도하였다.¹⁾

$$D_{01} = K \cdot T^{1/3} \quad \text{————— (1)}$$

여기서 T는 총치료횟수를 나타낸다.

Strandquist는¹⁰⁾ 이 관계식을 나타내는데 있어서 D_{01} 와 치료횟수 T의 관계를 log-log그래프로 나타냄으로써 기울기가 0.33이라고 주장하였다.

그후 피부손상에 대한 실험적 연구는 치료분할 수와 치료시간의 영향이 Strandquist가 주장한 것과는 다르게 나타남을 밝혔다.

이것을 공식화하기 위하여 Ellis는 임상적 실험에 기초를 두고 nominal standard dose(NSD)의 개념을 도입하였다. NSD개념은 partial tolerance(PT)와 time-dose-fractionation factors(TDF)와 cumulative radiation effect(CRE)의 formalism으로 확대되었다.

PT, TDF와 CRE의 개념은 low dose rate의 효과를 포함하고 있으며, 급수전개의 고차항계수의 생략으로 NSD로 부터 간단하게 유도되었다.

이러한 여러 종류의 방사선 조사에 대한 regimen의 효과에 대한 formalism의 연구 개발은 임상적 자료와 실험적 자료의 비교, 분석과 토론을 거쳐 임상적으로 유용한 식이되었다. 여러 논자들에 의하여 심각하게 대두된 문제는 피부와 mucosa외의 다른 tissue에 대한 손상의 예측에 관한 문제였다. 더 나아가 실험적 연구로 부터 얻어진 식을 포유동물 세포와 조직의 반응에 유용한 방사선 생물학적 dose-effect 관계를 얻는 것이다. 이 논문에서는 임상적, 실험적 자료에 근거한 10회와 25회 분할조사한 NSD의 값을 긍정하면서 실제 임상적으로 많이 이용되고 있는 TDF에 대한 생물-물리학적 이론적 관계식을 유도하고자 한다.

재료 및 방법

방사선 생물학적 효과와 방사선 치료의 효과의 관계를 예견하는데 있어서 NSD의 적용은 많은 연구가들에 의하여 시도되었다.

임상적 증거의 기초에 입각해서 Ellis는 대부분 정상조직에 대한 한계선량의 식을 다음과 같이 제안하였다.²⁾

$$D_{01} = NSD \cdot N^{0.24} \cdot T^{0.11} \quad \text{————— (2)}$$

여기서 N 는 총치료횟수이며, T 는 총치료기간, NSD(Nominal standard dose)는 주어진 volume에 대한 정상조직에 조사된 방사선량의 임의의 상수이다.

1973년 Orton과 Ellis는 NSD개념을 방사선 치료시 임상적으로 더 쉽게 적용할 수 있는 PT(partial tolerance)의 개념을 도입하였다.⁵⁾ 즉 치료효과는 부분한계의 항으로 표시될 수 있다는 것이다.

$$PT = NSD \times n/N \quad \text{—————} \quad (3)$$

여기서 n 는 조사한 회수이며, N 는 NSD값을 구하기 위해 처음 계산에 사용된 분할 횟수를 나타낸다.

통상 치료계획에서 총 받은 선량 D 는 분할선량(d)과 치료회수 N 의 곱을 주어지며, 총치료시간 T 는 주당 치료하는 횟수 N 와 조사간격 x 의 곱으로 나타낼 수 있다.

각각의 분할 계획에 따라 x 의 평균값은 주당 몇번 치료하느냐에 따라 조금씩 다를 것이다.

(2)식에 $N \cdot d$ 와 $N \cdot x$ 를 대입하면

$$N = \left[\frac{NSD}{d} x^{0.11} \right]^{1.538} \quad \text{—————} \quad (4)$$

(4)식을 (3)식에 대입하면

$$PT = n(NSD)^{-0.538} \cdot d^{1.538} \cdot x^{-0.169} \quad \text{—————} \quad (5)$$

여기서 PT 는 조사간격(x), fraction 당 dose(d), fractionation(n)와 NSD의 함수로 되어 있다. 이것은 Time과 Dose 및 Fractionation에 관계된다고 TDF라 하며, 분할된 방사선 치료에서 PT 를 구하는 것 보다 더 쉽게 유도될 수 있다.

(5)식에서

$$PT = (NSD)^{0.538} \cdot (TDF) \cdot 10^3 \quad \text{—————} \quad (6)$$

여기서

$$(TDF) = n \cdot d^{1.538} \cdot x^{-0.169} \cdot 10^{-3} \quad \text{—————} \quad (7)$$

$$TDF_{tot} = (NSD)^{1.538} \times 10^{-3} \quad \text{—————} \quad (8)$$

으로 정의된다.

저자들은 여러 실험결과 주어진 10회와 25회 사이의 분할 조사의 실험결과가 의미가 있다는데 근거하여 fraction 당 200Gy로 주 5회 치료하여 10회 분할 조사한 TDF와 25회 분할 조사한 TDF의 값에 근거하여 (8)식과 같은 지수적 관계에 있는 NSD와 TDF를 선형적으로 변화하는 관계식을 유도하였다.

결과 및 고찰

분할 치료를 할때 방사선에 의한 cell killing effect가 일어나지만 포유동물 세포에서는 mitosis에 의하여 증식되고 진행된다. 세포가 분열할때 두개의 딸세포로 나뉘어 지며 chromo-

some을 운반하는 이들 각각은 모세포와 동일한 것으로 성장하게 된다. 일정한 시간이 지난후 모든 딸세포들은 다시 분열을 일으킨다. 즉 분할치료를 할때 sublethal damage에 의한 cell killing effect가 일어나 radiosensitive한 세포의 redistribution를 일으키므로 cell killing effect를 증가시킨다.

(8)식에 의하여 NSD(ret)에 대한 TDF의 그래프는 완만한 곡선을 그리면서 증가되는 것을 알 수 있다(Fig. 1). 그래프에서 NSD가 갖고 있는 문제점은 다음과 같다.^{11, 12)}

1. 방사선에 조사된 조직의 cell type에 따라 NSD의 타당성은 많은 문제점을 갖고 있다. 분할계획에 대한 한계선량의 의존은 조직에 따라 N의 지수값이 0.2에서 0.5정도로 보고되고 있다.
2. 같은 조직이나 장기에 대한 다른 효과를 나타내는 경우에 대한 NSD의 타당성을 들수 있다. 임상에서와 방사선 생물학적 자료는 일반적으로 피부에 대한 급성효과보다는 피부에 대한 만성효과를 나타내고 있다. 대부분 후기손상은 NSD에 근거해서 기대되는 것보다 더 작은 fraction의 수에서 관찰되었다.
3. fraction 수의 범위의 불확실성에 관계된 NSD는 주어진 조직에 대한 내용 선량의 조사치만을 제공하고 있다. 피부효과에 대한 확실한 근사값을 얻기 위해서는 분할 10회에서 25회사이에서 얻어진다고 제안되었다.
4. T의 시간 factor는 한계선량이 첫째주에는 20%, 둘째주는 10%, 셋째주에는 5%정도 증

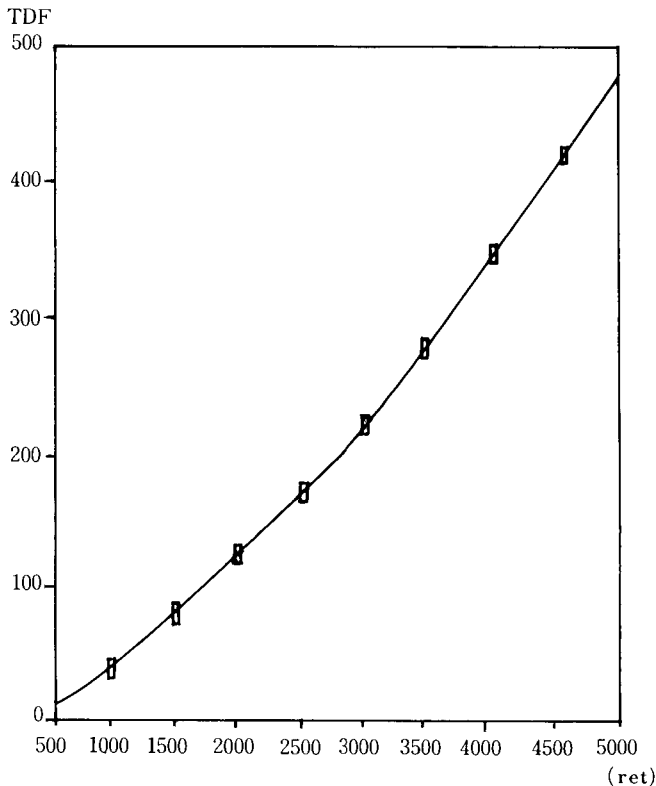


Fig. 1 TDF value according to NSD(ret)

가되는 것을 나타내고 있다. 왜냐하면 피부나 mucosa에서 급성작용은 가속된 repopulation의 중요한 요소이지만, 이 효과는 분할치료의 2-3주 후에 나타나는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 방사선치료가 시작되어 치료기간 4-8주 동안의 세포증식은 후기에 손상이 나타나므로 NSD식에 의하여 예견된 만큼 한계선량이 증가할 것으로는 기대되지 않는다. 저자들은 이러한 문제점들에 근거하여 Fig. 1에서 9회 분할조사(200×5/sk)와 30회 분할조사(200×5/wk)을 선형으로 연결하여 다음과 같은 TDF와 NSD의 관계를 얻었다. 즉 TDF가 30에서 100에 이르는 통상 분할치료에 다음과 같이 TDF와 NSD가 선형적 관계를 가질 수 있다.

$$TDF = 0.07(NSD) - 26 \quad \text{—————} \quad (9)$$

(9)식을 유도한 이론적 근거는 첫째, 총조사선량이 매우 큰 값에 대해서는 cell killing에 의한 redistribution이 감소하게 되어 (6)식에서 구한 TDF 값보다 적을 것이며, 둘째는 3-4회의 매우 적은 분할조사에서는 NSD의 값이 그렇게 크지 않아 lethal damage의 효과가 줄어들 것으로 예측하여 총조사선량에 대한 TDF 값은 선형적으로 변화할 것으로 예측하였다(Fig. 2).

Orton등에 의하여 이제까지 사용하여 온 TDF값(Table 1)과 저자들이 구한 (8)식에 의한 TDF값을 비교해 보면 통상 분할조사에서는 거의 일치하고 있으며, 총조사선량이 큰 때는

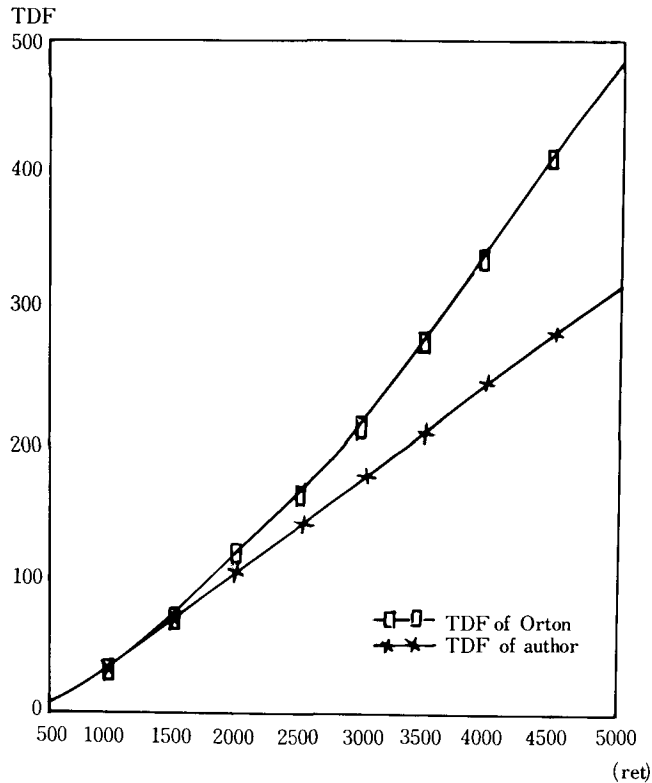


Fig. 2 TDF value according to NSD(ret)

Table 1. TDF value according to equivalent effect of USD

ret	200×5/wk	180×5/wk	TDF of Orton
500	800(4)	900(5)	13
600	1200(6)	1260(7)	29
700	1400(7)	1530(8.5)	23
800	1800(9)	1890(10.5)	29
900	2200(11)	2340(13)	36
1000	2600(13)	2790(15.5)	43
1100	3000(15)	3240(18)	49
1200	3400(17)	3600(20)	56
1300	3800(19)	3960(22)	62
1400	4200(21)	4500(25)	69
1500	4700(23.5)	5040(28)	77
1600	5200(26)	5580(31)	86
1700	5600(28)	5940(33)	92
1800	6000(30)	6480(36)	1000
1900	6700(33.5)	7020(39)	110
2000	7200(36)	8280(46)	119
2500	10000(50)	11520(64)	168
3000	14000(70)	15660(87)	223
3500	18400(92)	19800(110)	282
4000	22600(113)	23940(133)	347
4500	27200(136)	28980(161)	416
5000	32000(160)	33840(188)	489

Table 2. TDF value according to equivalent effect of NSD

ret	200×5/wk	180×5/wk	TDF of Orton
500	700(4)	810(4.5)	9
600	1000(5)	1080(6)	16
700	1400(7)	1530(8.5)	23
800	1800(9)	1890(10.5)	30
900	2200(11)	2340(13)	37
1000	2600(13)	2790(15.5)	44
1100	3000(15)	3240(18)	51
1200	3400(17)	3600(20)	58
1300	3800(19)	3960(22)	65
1400	4200(21)	4500(25)	72
1500	4700(23.5)	5040(28)	79
1600	5200(26)	5580(31)	86
1700	5600(28)	5940(33)	93
1800	6000(30)	6480(36)	1000
1900	6400(32)	6750(37.5)	107
2000	6900(34.5)	7380(41)	114
2500	8800(44)	9900(55)	149

3000	11000(55)	12240(68)	184
3500	14000(70)	15660(87)	219
4000	16000(80)	17100(95)	254
4500	18400(92)	19800(110)	289
5000	20000(100)	21240(118)	324

많이 차이를 나타내고 있음을 볼 수 있다(Table 2).

결 론

유도한 식에 의하여 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

1. 통상 분할 조사(4,000cGY-6,000cGY)에서는 이제까지 사용한 TDF값과 거의 일치하였다. 총조사선량이 10,000cGY보다 적은 분할조사에서는 TDF값이 조금 적게 나타났다. 저자들이 유도한 식에 의하여 TDF와 NSD의 관계를 쉽게 구할 수 있으며, 앞으로 임상적 실험을 거쳐 이 식의 타당성을 검토할 예정이며, 나아가 주 5회 분할이 아닌 임의의 분할치료에 까지 이 식을 확장시킬 예정이다.

Reference

1. F. Ellis : Dose, time and fractionation-A clinical hypothesis : Clin. Radiol., 20,1-8(1969).
2. F. Ellis : Nominal standard dose and the ret : Br. J. Radiol., 44, 101-108(1971).
3. J. F. Fowler : Experimental animal results relating to time-dose relationships in radiotherapy and the "ret" concept : Br. J. Radiol., 44, 81-90(1971).
4. E. J. Hall : Radiation dose-rate; a factor of importance in radiobiology and radiotherapy : Br. J. Radiol., 45, 81-97(1972).
5. C. G. Orton, F. Ellis : A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy : Br. J. Radiol., 46, 529-537(1973).
6. T. D. Bates, L. J. Peters : Dangers of the clinical use of the NSD formula for small fraction numbers : Br. J. Radiol., 47, 185-190(1975).
7. K. H. Chadwick, H. P. Leenhouts : A molecular theory of cell survival : Phys. Med. Biol., 18, 78-87(1973).
8. B. Fertil, E. P. Malaise : Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy : Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 7, 621-629(1981).
9. J. F. Fowler : 40 years of radiobiology-its impact on radiotherapy : Phys. Med. Biol., 29, 97-113(1984).
10. M. Strandqvist : Studien uber die kumulative Wirkung der Rontgenstrahlen bei Fraktionierung Efahrunger aus dem Raniumhemmet an 280 Haut und Lippenkarzinomen : Acta Radiologica, Suppl. 55, 1-300(1944).
11. E. J. Hall : Radiobiology for the Radiologist : J. B. Lippincott Comp., Piladelphia, 1988(3th), pp. 239-259.
12. G. W. Barendsen : Dose Fractionation, Dose Rate and Iso-effect Relationships for Normal Tissue Responses : Int. J. Radiat. Oncol. Phys., 8, 1981-1997(1981).

A Biophysical Interpretation of NSD and TDF

S. K. Kim, Ph. D., S. O. Shin, M. D., M. S. Kim, M. D.

Department of Therapeutic Radiology College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea

Abstract

On the basis of the review of radiobiological data, a formalism is developed for the analysis and prediction of iso-effect relations for tissue tolerance, which can be used as an alternative to the nominal standard dose(NSD) formula of Ellis and its derived equations. An important feature of the described formalism is that directly based on radiobiological insights and it provides a more logical concept to account for the diversity of tissue responses.

The NSD concept has subsequently been extended to the formalisms of timedose-fractionation(TDF) value.

The authors derived TDF equation on the basis NSD of Ellis.

$TDF = 0.07(NSD) - 26$.

Key Words : NSD, TDF