

방사선 입체조형치료에 대한 종양치유확율과 정상조직손상확율에 관한 연구

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실

추 성 실

방사선치료 성과의 기준을 정량적으로 평가할 수 있는 종양치유확율 (Tumor Control Probability) 과 정상조직 손상확율(Normal Tissue complication Probability)의 수학적 관계식을 유도하여 방사선입체조형치료(3-D conformal radiotherapy)효과를 평가하며 간단한 동물실험과 임상결과를 참고하여 종양치료성적의 예측과 종양선량의 증가 및 치료의 질적상황을 정량적 척도로 평가하고자 한다.

방사선량과 체적크기에 민감한 병렬반응구조(Parallel architecture)로 구성된 장기종 발생빈도가 많은 간종양을 대상으로 입체조형치료방법에 따른 체적선량분포도(Dose Volume Histogram)를 3차원 방사선치료계획 컴퓨터(ADAC-Pinnacle #3)를 이용하여 계산하고 각 선량에 대한 체적분포를 판별이 쉽도록 도표화 하였다 .

종양치유확율(Tumor Control Probability)과 정상조직 손상확율(Normal Tissue complication Probability)은 방사선량에 대한 세포생존곡선의 오차함수(error function)를 기본수식으로하고 선량 체적인자를 삽입한 반실험식으로 구성되었으며 실효선량 또는 실효체적에 따라 각각 계산하였다 .

정상간의 실질적 손상을 관찰하기 위하여 방사선치료를 받은 환자의 통계와 계획적 연구를 위하여 황구를 이용하였다. 방사선조사방법은 대항2분, 췌기 3분, 4분 회전입체치료와 비회전축 5분 입체조형치료로 구분하였으며 입체조형치료는 컴퓨터 조종형 선형가속기(Varian Clinac-2100C/D)와 다엽콜리메이터(Multi Leaf Collimator, MLC-52LS)를 이용하였다.

방사선조사방법에 따른 체적선량분포(DVH)는 종양과 주위건강조직에 대한 체적과 방사선량을 직관적으로 판단할수있었다. 간종양의 방사선치료에서 TCP와 NTCP의 체적인자는 0.32를 이용하였고 대항2분 입체치료 및 5분입체치료에서 종양중심선량 50Gy일 때 종양의 TCP는 각각 0.763과 0.793이였으며 정상간의 NTCP는 각각 0.156와 0.008로서 수치상 완전 구별이 가능하였고 종양 투여 선량이 70Gy 일 때 종양의 TCP는 각각 0.982와 0.995로서 종양치유에 충분한 선량이며 정상간의 NTCP는 각각 0.725와 0.142로서 현저한 차이가 있었다. 간손상은 간염유발을 기준으로 하였으며 간손상정도와 NTCP 의 관계는 상호비례하였고 일정한 받기점(Threshold value)을 구할수 있었다.

DVH와 확률적 수학적인 TCP, NTCP등은 방사선치료성과를 판단할 수 있는 정량적분석방법으로 가능성이 있다고 생각된다. 또한 건강조직을 최대한 보호하고 종양에 집중 방사선을 조사할 수 있는 입체조형치료는 간, 폐, 신장등 방사선 병렬반응장기에 적합하며 DVH와 TCP, NTCP등 수학적 척도를 이용하여 평가함으로써 치료성과의 예측, 종양선량의 증가(Dose escalation), 방사선수술의 지표 및 방사선치료의 질적상황을 정량적 수치로 평가할 수 있어 방사선치료성과 향상에 기여할 수 있다고 생각한다.

**중심단어 : 방사선 입체조형치료, 종양치유확율, 정상조직손상확율, 선량체적분포곡선
병렬반응구조, 직렬반응구조, 기능소자**

서 론

최근 암으로 인한 인간의 사망률이 증가되고 있으며 암을 치료하는 가장 효과적인 방법은 방사선요법이

지만 정상조직에 손상을 주기 때문에 이를 완화하기 위한 노력이 끊임없이 수행되고 있으며 치료성적을 평가하는 기준을 설정하고 결과를 예견하는 것이 종양치료성과에 중요한 과정으로 생각된다.

방사선치료 성과의 기준을 정량적으로 평가하기 위하여 방사선량에 대한 세포생존곡선을 함수로 표시한 오차함수(error function)와 선량체적인자를 삽입한 반실험식을 이용하여 종양치유확률 (Tumor Control Probability)과 정상조직 손상확률(Normal Tissue complication Probability)의 수학적 관계식을 유도하였다.

정상조직의 손상은 정상조직내의 조사된 총 방사선량과 방사선이 조사된 장기의 부피(irradiated volume)에 따라서 방사선 후유증 발생률은 크게 차이가 있다. 방사선량과 체적에 의한 장기의 손상 즉 선량 체적효과(dose volume effect)의 상관관계는 상당히 복잡하여 현재까지 제시된 수학적 모델로는 균일한 선량조사(homogenous irradiation)에서 단순히 power law의 관계가 있으며 선량에 따른 적분반응(integral response)를 나타낸다. 특히 조직이나 장기의 구조배열은 체적효과(volume effect)에 상당한 영향을 주기 때문에 장기를 구성하고 있는 기능소자(functional sub-unit :FSU)의 배열에 따라 병렬장기(parallel organ) 또는 직렬장기(serial organ)로 구분하며 방사선 내성의 차이가 크다.

척수나 소장같은 직렬장기에서는 기발치(threshold dose)이하에서 별 변화가 없다가 그 이상의 선량이 투여되면 단일입계체적(single critical volume)이 파괴되면 언제나 합병증이 유발 될 수 있는 장기들이다. 신장이나 간, 폐와 같은 병렬장기에서는 많은 수의 기능소자가 비활성화(inactivation)되어야만 비로서 장기불능(organ impairment)를 가져올 수 있기 때문에 방사선 후유증은 방사선량이 증가됨에 따라 점진적으로 유발될 수 있는 적분반응을 나타낸다.

병렬장기는 직렬장기에 비해 체적효과가 상당히 크기 때문에 전체 장기의 일부에만 부분적으로 방사선이 조사되었을 때는 방사선 내성(耐性)이 증대되어 같은 선량에서도 방사선 후유증의 발생 가능성이 그만큼 감소된다고 해석될 수 있다. 이와같은 이론을 임상에 적용할 때 정상조직의 방사선량을 충분히 감소시키면서 종양에만 집중적으로 방사선을 조사할

수 있는 기법만 개발된다면 후유증 없이 종양치사선량이상의 방사선 조사가 가능하다는 것을 의미하기 때문에 3차원 입체조형방사선치료를 가능케 하는 중요한 생물학적 근거를 제공하게 되었다.

3차원 입체조형치료(立体造形治療 3-D conformal radiotherapy)는 기존의 방사선치료보다 훨씬 개선된 선량분포와 주변 정상 조직의 방사선 장해를 극소화시키면서 부정형의 종양일지라도 이를 3차원적으로 해결하여 비교적 균일한 방사선을 부여시킬 수 있는 최신의 방사선 치료기법으로서¹⁻⁹⁾ 컴퓨터화된 고에너지 방사선발생장치, 고속 컴퓨터단층촬영장치및 고속 컴퓨터기술의 괄목할만한 발전으로 3차원 영상세계를 전개할 수 있으며 이를 제구성할 수 있는 프로그램의사용와 모델화된 선량분포곡선 계산식에 의하여 정확히 계획할 수 있다¹⁰⁻¹⁴⁾.

특히 원발성간암은 우리나라에서 가장 빈발하는 악성종양의 하나로 보고되고 있지만 근치적 치료법이라 할 수 있는 외과적 수술이 불가능할 때 간동맥 결찰술¹⁵⁾, 간동맥 폐색법, 간동맥내 항암제 투여, 전신적 화학요법¹⁶⁾, I¹³¹-lipiodol, Ho-166을 이용한 치료법등 여러 가지 많은 연구들이 시도되고는 있으나 아직까지도 뚜렷한 치료성적의 개선을 이루지 못하고 있다. 더욱이, 방사선에 의한 간암의 치사 효과는 여러 실험결과에서 이미 잘 규명되어 있음에도 불구하고 방사선에 의한 정상 간(肝)의 방사선 장해 때문에 임상적으로 간암에 대한 방사선치료는 극히 산발적으로 이용되고 있고 임상 치료성적 역시 지극히 저조한 실정이다¹⁷⁾. 이것은 부적절한 환자선택, 환자전신상태의 불량이나 복합된 간경화증으로 인한 간기능 저하, 그리고 암의 aggressiveness등 여러 가지 이유가 있겠지만 그중에서도 대부분은 방사선간염의 후유증 때문에 방사선 치료시에 간암을 치사시킬 수 있을 만큼의 고선량을 조사하지 못한 결과로부터 비롯되었다고도 볼 수 있다. 암치료의 새로운 방편으로 방사선 치료효과를 증감시킬 수 있는 온열요법이 등장하자 이 치료법과 방사선조사를 병용하여 국소적 치료및 고식적 방법으로 효과를 보았으나 이 경우 역시 방사선 간염의 위험 부담 때문에 암을 치유할 정도의 고선량의 방사선을 부여하지는 못하였다.

이에 저자는 방사선 치료성적을 정량적으로 평가 할 수 있는 방법중에는 선량과 체적과의 관계를

나타내는 dose volume histogram(DVH)과 tumor control probability(TCP) 및 normal tissue complication probability(NTCP)와 같은 생물학적 지표 (biological indices)를 수식화하고 이를 간암 모델에 적용하여 평가하면서 정상간을 충분히 보호하고 주변정상 장기의 방사선 장해를 극소화시키면서 암 부위에만 집중적인 고선량의 종양치사선량을 증가 투여할 수 있는 3차원 입체조형치료법을 개발하여 종양의 치료성과를 향상 시키고져한다¹⁸⁻²⁰⁾.

대상 및 방법

1. 선량체적분포곡선(Dose Volume Histogram) 및 평가

방사선을 인체에 조사할 경우 인체내부조직을 작은 체적으로 분할하고 각 체적소자(voxel)에 부여되는 방사선량을 계산함으로써 방사선량과 조직간의 관계를 통계적으로 처리할 수 있다.

전산화단층촬영기로 인체의 관심부위를 5mm 간격의 횡단 단면영상을 얻은후 2x2mm 또는 5x5mm 크기의 체적소자(voxel)를 바둑판(matrix)처럼 구분 하고 컴퓨터로 하여금 각각의 체적소자(voxel)의 명암값(HU)을 밀도값(density)으로 환산하여 방사선량을 계산한후 모두 숫자화하여 통계처리할 수 있었다.

입체조형 방사선치료와 선량계획은 종양치유확률 및 주변 정상조직 손상확률로 평가함으로써 방사선 치료의 최적화와 성과를 기대할수있으며 확률평가를 위하여 종양 및 주변의 각 정상 장기에 대한 선량체적 분포곡선(dose volume histogram : DVH)이 요구된다.

선량체적 분포곡선(DVH)은 방사선량에 따른 체적소자(voxel)의 합산율로 표시하는 cumulative DVH 방법과 선량 변동에 따른 체적의 변화율로 표시하는 differential DVH 방법으로 구분하여 평가할 수 있다.

인체 정상 장기의 선량체적 분포곡선의 산출은 장기의 전체 체적에서 치료종양체적(planning target volume)을 제외한 값으로 결정하였으며 주위 건강 조직 및 주요장기에 대한 체적선량 분포곡선도 같은 방법으로 산출하였다.

2. 종양치유확률(Tumor Control Probability)

방사선량과 악성종양 세포의 생존을 관계는 직선적 비례 또는 결정적 기준값에 의존하지 않고 시그모이드 형의 관계를 가지며 전체세포의 75%이상 사멸된경우를 완전치료(complete remission)범위로 정하고 주위 건강조직의 결정적 손상이없는 범위내에서 최대한의 선량을 종양치료선량으로 생각하고 종양별 치료 계획선량을 결정하여 놓았다.

그러나 종양의 치유율은 종양종류에 대한 주어진 방사선량뿐 아니라 종양의 크기(volume)와 위치에 따라 다르며 조직의 구성상태에 따라 상당한 변화를 갖는다. 따라서 방사선에 의한 종양의 치유율은 각 종양조직에 대한 선량-생존곡선과 종양의 크기 및 체적효과에의하여 평가 하여야하며 이를 확률값으로 산출하여 종양의 치료 효과를 예측 및 평가한다.

방사선에 노출된 장기나 조직의 생물학적 반응을 예측할 수 있는 종양치유확률(tumor control probability: TCP) 모델은 다음과같이 유도하였다.

인체 장기와 조직은 독립적으로 반응 기능을 갖는 기본단위조직(FSU : functional sub units)들로 구성되었으며 각 체적소자(voxel)들은 많은 FSU들을 포함하고있으며 한 체적소자는 균일선량분포를 갖는다고 가정한다. 방사선에의한 FSU의 반응은 완전과괴 또는 기능역활을을 충분히하는 생존 의 두 가지중 한 개를 선택할 수 있다.

종양의 FSU(a clonogen)가 어떤선량(D)에서 파괴될 확률 (P(D))은 시그모이드형(S-shape)으로 그값은 0 과 1사이로서 다음과같은 식으로 표시할수 있다.

$$P(D) = 0.5^S \quad \text{-----} \quad (1)$$

$$S = \exp(2.9 * v_{50} * (1-D/D_{50}))$$

여기서 D_{50} 은 종양치유율이 50%되는 선량이며 v_{50} 는 D_{50} 에서 생존곡선의 기울기를 표시한다. FSU는 독립적 기능을 갖고 있기 때문에 그들 전체의 파괴확률 즉 TCP는 개개 FSU의 곱이될 수 있으며 한개 체적소자(voxel)에 존재하는 모든 FSU들은 같은 선량을 받음으로 체적소자의 곱으로 대치할 수 있다.

$$TCP = \prod [P(D_i)]^{v_i} \quad \text{----- (2)}$$

k 는 종양의 체적소자 전체수이며, D_i 는 i 번째 체적소자의 선량이며 v_i 는 i 번째 체적소자의 크기이다. (2)식을 계산하기 쉽게 변형하면 다음과 같다.

$$TCP = \exp \{ -V * \sum \ln[P(D_i)] \} \quad \text{----- (3)}$$

전체 체적을 정상화(normalized)하고 실효선량을 D_{eff} 라고하면 (3)식은 다음과 같다.

$$TCP = P (D_{eff}) \quad \text{----- (4)}$$

선량체적분포도(DVH)를 이용하여 TCP를 컴퓨터로 계산할 경우 (2)식이 편리하며 간단하고 개략적인 계산은 (4)식을 이용하여 계산한다.

3. 정상조직손상확률(Normal Tissue Complication Probability)

방사선에 의한 정상조직의 손상은 조직의 반응구조 (serial or pallelel architecture)에 따라 상당히 다르며 정상조직의 체적소자에 대한 방사선량의 분포도 매우 불균일 함으로 세분된 선량체적분포도 (dose volume histogram)을 이용하는 것이 바람직하다.

정상조직손상확률(normal tissue complication probability)은 조직의 손상율을 선량과 체적의 함수로서 S-자형 (sigmoidal shape)의 반응곡선으로 평가하며 이는 수학의 오차함수(error function)형식으로 수식화 하여 계산하였다.

$$NTCP = 1/\sqrt{2\pi} \int^t \exp(-t^2/2) dt \quad \text{----- (5)}$$

오차함수로 표시하면

$$NTCP = (1/2) \operatorname{erf}(t/\sqrt{2}) \quad \text{----- (6)}$$

여기서 t는 다음과같이 주어진다.

$$t = [D - TD_{50}(v)] / m * TD_{50}(v) \quad \text{----- (7)}$$

여기서 $TD_{50}(v)$ 은 부분 체적 ($v = V_i/V_{ref}$ 이)에 대한 50% 내용선량(tolerance dose)이며, m는 선량생존곡선의 기울기 즉 선량민감도에 해당하는 상수이다.

부분적으로 방사선을 받는 장기의 내용선량은 전체장기의 내용선량보다 크며 각장기의 체적인자(volume factor): n에 관계된다. 즉

$$TD_{50}(1) = TD_{50}(v) * v^n \quad \text{----- (8)}$$

(7)식에서 유효체적을 v_{eff} 라고하면 다음과 같다.

$$v_{eff} = \sum (D_i/D_m)^{1/n} * v_i \quad \text{----- (9)}$$

(7)식에서 유효 선량 D_{eff} 다음식과 같이 계산할수 있다.

$$D_{eff} = [\sum V_i (D_i)^{1/n}]^n \quad \text{----- (10)}$$

위의 공식에서 TD는 방사선에 대한 조직의 내용선량(tolerance dose)이고 D_{eff} 는 유효체적선량(effective volume dose)이며 $TD_{50}(v)$ 는 정상간의 일부체적(v)에만 방사선이 조사될 때 50%에서 합병증이 유발될 수 있는 내용선량(tolerance dose)이다.

위 식에서 n 값은 체적인자(volume factor)이고, m 값은 일정한 부피로 방사선 조사시 방사선량과 합병증 발생률과의 관계를 나타내는 sigmoid곡선의 기울기를 의미한다. 인체의 장기에 대한 n와 m의 값은 인체의 임상적 자료(Emami's data)에 근거하여 Burman 등이 제시한 값들을 사용하였으며 Table 1은 간, 폐, 신장에 대한 n, m, TD_{50} α/β 의 값들이다^{21,22)}.

4. 동물을 모델로 한 방사선치료 계획

입체 방사선조형치료의 효과를 평가하기 위하여 체중이 각각 18kg, 19kg인 황구를 마취시킨 후 나무로 제작된 평면침대판 위에 lateral decubitus로 놓은 후 GE-9800형 CT로 개의 흉곽과 복부를 매 10mm 간격으로 34면의 단층상을 촬영하였다. 영상을 자기 디스크(magnetic disk)에 녹화한 후 이를 3차원 방사선치료계획용 컴퓨터장치인 Pinnacle³ (ADAC

Laboratories, Milpitas, CA, USA) RTP(radiation treatment planning system)에 입력시켰다. 입력된 개의 상반신 영상을 한단면씩 표출시켜 간의우엽 부위에 6cm x 6cm x 8cm 크기의 가상 간암종양(gross tumor)을 도시하고 주위의 정상 조직인 정상 간과 좌우 신장, 담낭등 방사선에 예민한 장기를 각 단면에다 도시하였고, 척추신경은 인체의 경우와 달리 조사면과 상당한 거리에 위치하였기 때문에 주요

정상 장기에서 제외시켰다. 또한 방사선을 조사하여 야할 치료목표물(planning target volume : PTV)은 종양의 평균크기(gross tumor volume)에다 생물학적, 기하학적인 여분을 더하여 대략 7cm x 7cm x 10cm로 결정하였다. 이와같은 과정을 반복한 후 각 단면의 영상을 종양중심에서 평면(coronal), 입면(sagittal), 횡단면(axial)등으로 재구성하였으며 종양과 주위 정상 장기를 뚜렷이 구별할 수 있도록 색깔

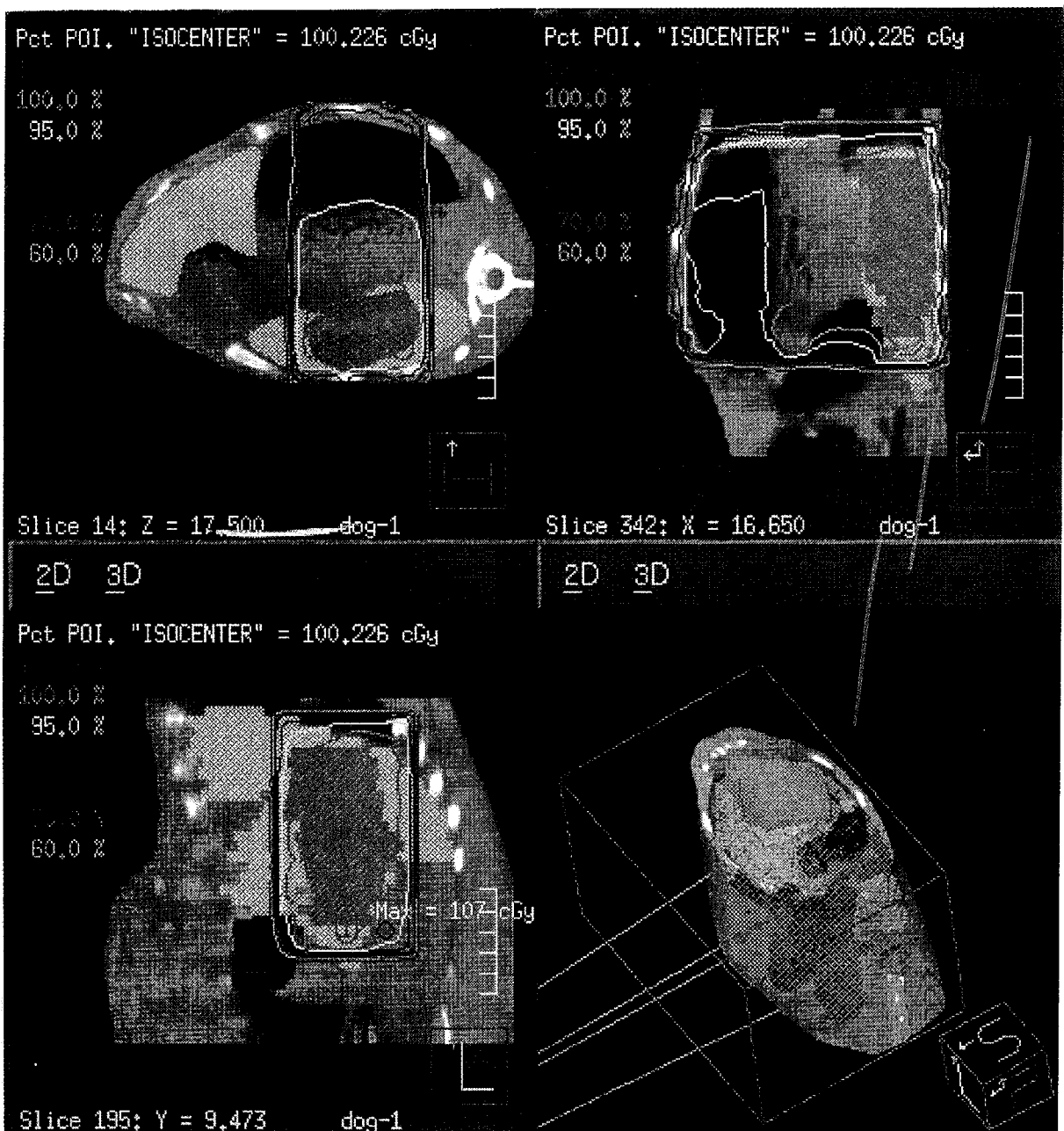


Fig. 1. Dose planning descriptions of axial, sagittal, coronal cuts and 3D image with doses overlaid by parallel opposed field.



Fig. 2. Dose planning descriptions of axial, sagittal, coronal cuts and 3D image with doses overlaid by 3-dimensional conformal radiotherapy.

(color), 윤곽(conture), 줄무늬(wire) 등의 방법을 이용하여 선택적으로 묘사하였다.

동물의 입체조형치료에 사용된 방사선은 의료용 고에너지 선형가속기(Varian 2100C/D)에서 발생시킨 10MV X-선으로서 출력선량율이 분당 3 Gy가 되도록 조정하였다. 3차원 입체조형치료를 위하여 다엽 콜리메이터(multi-leaf collimator : MLC), 상하 각각의 독립조리개(independent jaws), 360도 회전치료대

(gantry), 좌 우 90°씩 움직일 수 있는 환자치료 침대(couch) 등의 특수 보조장비를 이용하였다. 입체 선량계획을 위하여 선원의 위치, 방향과 조사면의 모양, 크기는 종양의 형태와 정상조직과 관계를 조감할 수 있도록 선속방향영상(beam's eye view : BEV)을 이용하여 결정하였으며, 이 기법을 이용하게 되면 간의 어느 부위에 어떤 형태의 종양이 있더라도 다문, 회전 및 비회전축 치료까지 방사선 조사 방향을 임

의로 결정하는데 용이하였고, 임의의 선속 방향으로 전산화단층 촬영상을 재확인할 수 있는 기능과 방사선 디지털영상 (Digitally Reconstructed Radiography : DRR)을 얻을 수도 있었다. 또한 관측자 방향 영상(physicians' eye view : PEV)를 이용하여 중첩된 조사면이나 종양 전후면의 심부측정이 가능하였고, 조사면 조절이 간편하였으며, 전체적인 조사환경의 관찰이 용이하였다. 또한 불균일한 조사면을 위한 차폐는 주로 다엽콜리메이터(multi-leaf collimator)를 이용함으로써 정확하고 신속하게 이루어졌으며 특히 입체조형치료에서 조사면 조성에 필수적으로 이용되는 다엽콜리메이터를 보조 장비로 사용하였다.

조직내 분포되는 방사선 선량분포 계산은 2차원 평면치료계획에서는 직접 측정된 측정자료인 조직팬텀등가율(equivalent tissue phantom ratio)을 사용하였고 3차원 입체조형치료의 선량계산은 방사선과 조직간의 복잡한 상호작용을 Monte Carlo 방법대신 보다 간편화시킨 collapsed cone convolution방법의 수학적 모델을 이용하여 계산함으로써 불균일한 조사면과 뼈, 폐 등 불균등한 조직의 선량분포를 비교적 정확히 얻을 수 있었다²⁰⁾. 또한, 방사선치료계획을 비교·검토하기 위하여 대항2문, 썬기3문, 완전 회전 및 4문 입체조형, 그리고 5문 입체조형치료방법을 고안하여 시행하였다. Fig. 1은 2문대항 조사에 의한 선량분포를 종양을 중심으로 한 횡단면(axial), 측면(sagittal), 및 평면(coronal)의 입체영상이며, Fig. 2는 입체조형치료에 의한 선량분포이다. 3차원 입체영상에서 해부학적 부위와 방사선의 분포를 색조화(coloring), 표면화(rendering), 활동영상화(animation) 등 여러가지 묘사 방법을 이용하여 정상기관과 종양의 선량분포를 상호간 세밀히 검토하였다.

5. 방사선 간염의 측정

방사선간염 진단은 해부학적 및 병리학적검사에 의하여 본실험에서는 임상 병리학적 평가를 위한 주기적인 혈청학적 검사와 조직의 광학현미경적 소견을 토대로 이루어졌다.

황구의 간에 만든 가상종양에 방사선량을 2회 분할 조사로 19.5Gy를 조사하였으며 정상적인 방사선 분할조사와 동일한 생물학적 선량효과는 70Gy에 해

당하며 다음식(Ellis의 반실험식)에 의하여 계산할 수 있다.

$$TD = NSD * N^{0.24} * T^{0.11} \quad \text{----- (11)}$$

여기서 TD는 전체부여선량(Total dose), NSD는 일회조사량(Nominal standard dose), N는 분할회수, T는 조사기간을 표시한다.

방사선량 70Gy의 분할조사는 일시조사선량 19.5Gy에 해당하는 생물학적 효과를 갖고 있으므로 이 선량을 조사한 후 매 주 혈액을 채취하여 혈청학적 검사를 시행하였다. 방사선에 의한 간염의 정의는 alkaline phosphatase의 값과 시체검사(autopsy)에 의한 조직검사로 확인하였다.

6. 간암 환자의 방사선치료 추적평가

지금까지 간암이나 담도암은 불치병으로 생각하고 항암제를 투여하거나 부분적으로 방사선을 조사하여 고통을 완화시키고 생명을 다소 연장하는 일시적인 치료(palliative)방법으로 많이 사용하여왔다. 1992년에서부터 1994년동안 연세암센터에서 방사선 치료를 받은 간암환자 10명과 담도암환자 10명 계 20명의 환자를 대상으로 방사선치료방법에 따른 간의 손상정도를 추적 조사하였다.

치료받은 환자를 상대로 체윤곽과 간의 크기 및 종양의 모양을 표시하고 이를 3차원치료계획장치(3D-RTP, Pinnacle)에 입력시켜 모의 치료계획을 실시하였다. 대부분이 앞 뒤 대항2문조사방법을 택하였으며 조사면은 10 x 12cm이고 선량은 30-50Gy로 환자상태에 따라 적당한 선량을 부여하였다. 추적 모의치료계획에서 종양치유율(TCP)과 간의 손상확률(NTCP)을 계산하고 지금까지 추적조사에 의한 환자의 생존과 간염등 건강상태를 파악하여 모의계획과 비교 평가하였다.

결 과

1. 입체조형치료방법에 따른 조직내 선량체적 분포

가상 간종양을 치료하기 위하여 의료용 선형가속기

Table 1. Biological parameters for parallel architecture organs.

Organ	n	m	TD50	a/b
Liver	0.32	0.15	40.0 Gy	3.2
Lung	0.87	0.18	24.5 Gy	4.1
Kidney	0.70	0.10	28.0 Gy	2.0

Table 2. Biological Indices by Radiation Therapeutic Mode in Hepatoma.

Beam mode	Dose (Gy)	TCP	NTCP		
		hepa-toma	normal liver	Rt. kidney	Lt. Kidney
parallel opposing	50	0.036	0.156	0.136	0.082
3 ports	50	0.095	0.102	0.084	0.034
rotation	50	0.103	0.084	0.057	0.032
4-field conformal	50	0.112	0.012	0.010	0.002
5-field conformal	50	0.125	0.008	0.006	0.001
parallel opposing	70	0.599	0.725	0.667	0.310
5-field conformal	70	0.732	0.342	0.085	0.024

에서 발생한 10MV의 X-선을 이용하였으며 방사선 조사방법은 재래적 방법인 대항 2문조사, 4문조사, 회전조사 등과 종양의 형태에 따라 치료하는 입체조형방사선조사에 대한 선량체적분포곡선을 3차원 방사선 치료계획장치를 이용하여 구하였다. Fig. 3은 10 MV X-선, 선원과 종양간의 거리 100cm, 조사면 9 x 12cm² 로 대항 2문 조사를 실시하였을 때 종양과 주위 주요장기에 대한 선량체적분포곡선(DVH)이며 종양에는 거의 100%의 선량이 부여되지만 정상간과 양쪽 신장 및 담낭에도 상당한 선량이 투여되는 것이 관찰되었다. Fig.4은 종양조사에 가장 적절한 부정형 조사면과 5문 입체조사를 수행한 입체조형치료법으로서 종양의 집중조사와 주위 건강조직의 현격한 피폭감소를 나타내는 선량체적분포곡선(DVH)으로서 종양에 대한 선량분포는 거의 100%이고 주위 정상조직에 대한 피폭은 거의 무시할 정도

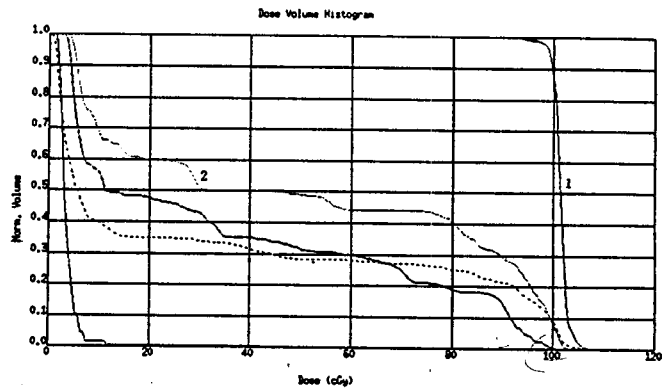


Fig. 3. Dose volume histograms for the target volume and adjacent organs in parallel opposed field (1 : tumor, 2 : normal liver).

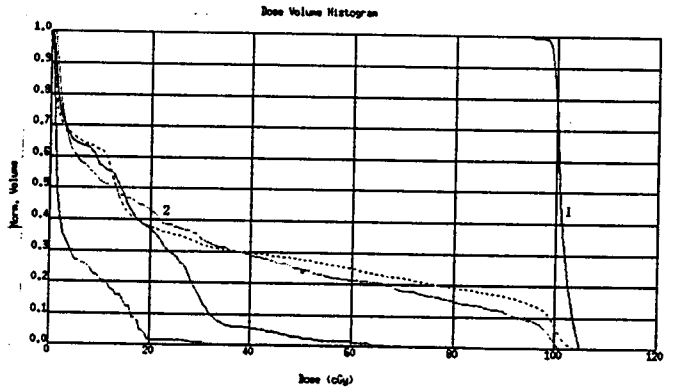


Fig. 4. Dose volume histograms for the target volume and adjacent organs in 3-dimensional conformal radiotherapy(1 : tumor, 2 : normal liver).

로 경미하게 나타났다. 선량체적분포곡선(DVH)에서 종양선량이 70Gy 일 때 대항 2문조사와 5문 비동축 입체조형조사에 대한 종양의 유효선량(D_{eff})은 각각 93%와 95%로 계산되었으며 정상간의 유효선량(D_{eff})은 각각 43.5%와 36.8%로 평가되어 정상 장기에는 방사선량을 경감시켜 주면서 종양에는 고선량의 방사선을 투여할 수 있음을 알 수 있었다.

2. 방사선치료방법에 의한 종양치유와 정상조직 손상확율

실험동물인 개의 간을 모델로 하여 재래식 2차원 평면조사방법과 3차원 입체조형치료방법으로 치료계획을 수립하고 각각에 대한 선량체적분포곡선을 3차원 치료계획컴퓨터를 이용 작성한 후 각 선량에 따른 적분체적을 구하였다. 종양치유확율(TCP)은 식

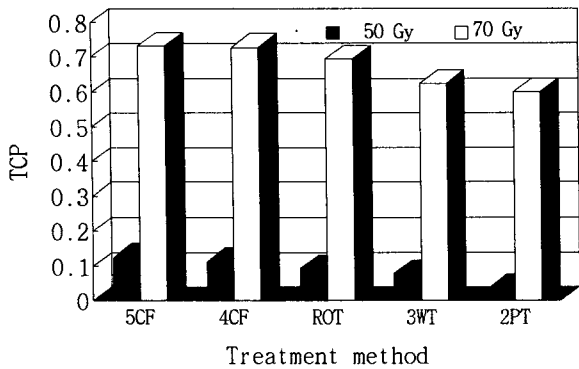


Fig. 5. Tumor control probability (TCP) by radiation doses (50Gy, 70Gy) and treatment methods (5CF : 5 portals conformal, 4CF : 4 portals conformal ROT : rotation, 3WT : wedge 3 portals, 2PT : 2 portal opposing).

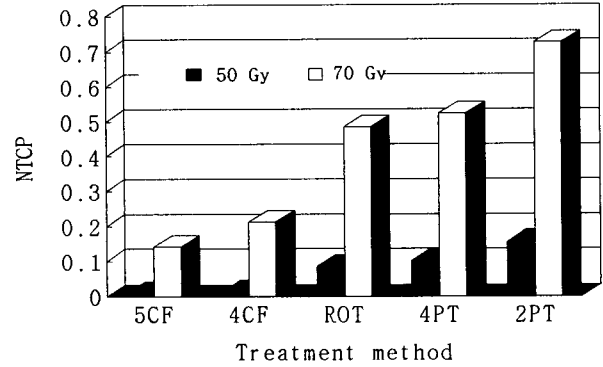


Fig. 6. Normal tissue complication probability (NTCP) by radiation doses (50Gy, 70Gy) and treatment methods (5CF : 5 portals conformal, 4CF : 4 portals conformal ROT : rotation, 4PT : 4 portals, 2PT : 2 portal opposing).

(3)에 의하여 계산하였으며 이때 간의 치유선량 (TCD_{50}) = 60Gy(분할선량은 19.5Gy), 종양치유곡선의 기울기 $v_{50}=2$ 를 사용하여 계산하였다. 정상조직손상 확율(NTCP)은 식(5)에 의하여 계산하였으며 이때 간의 실효선량(D_{eff})은 식(10)에 의하여 계산하였으며 간조직의 내용선량(tolerance dose)은 40Gy(TD_{50})을 사용하였다.

Table 2는 가상간의 종양중심에 50Gy와 70Gy를 부여하였을 때 대항 2문, 췌기3문, 완전회전, 입체조형 4문, 입체조형 5문에 대한 종양치유확율과 주위 정상장기들에 대한 정상조직손상확율을 표시한 것으로 종양투여선량이 50Gy(일시조사 15.6Gy : TDF=82)일 때 정상간의 손상 확율은 대항 2문조사에서 0.156였으며, 5문입체조형조사시에는 0.008로써

입체조형치료시 간의 손상발생확율이 훨씬 낮았고 반면에 종양치유확율은 각각 0.036과 0.125로 대동소이하였다. 종양투여선량을 70Gy(일시조사 19.5Gy : TDF=115)로 증가(escalation)시켰을 때 종양치유확율은 대항 2문조사 때는 0.599였으며 5문입체조형조사때는 0.732로서 두 방법 모두 종양치유에 충분한 방사선 선량을 조사할 수 있었으나 간의 손상확율 측면에서 각각 0.725와 0.342로서 현저히 대항 2문조사시 높은 것을 알 수 있었다.

그림 5는 방사선치료방법에 따른 치유확율(TCP)을 종양선량 50Gy와 70Gy에서 계산된 값으로서 치료방법에 따른 TCP의 변화는 거의 없다. 그림 6은 방사선치료방법에 따른 정상조직손상확율(NTCP)을 종양선량 50Gy와 70Gy에서 계산된 값으로서 치료방

Table 3. Patient's characteristics.

Characteristics	without hepatitis (17 patients)	with hepatitis (3 patients)	P value
Age	47 - 73 (58)	34 -73 (40)	0.493
Sex (M : F)	13 : 4	3 : 0	1.000
Primary tumor			
hepatoma	7	3	
CBD Ca.	10	0	
No. of ports	2 -6 (4)	2 (2)	0.558
Normalized dose(Gy)	39.6 -60 (50.4)	45 - 54 (50.4)	0.729
Effective volume			
n = 0.32	0.001 - 0.416	0.512 - 0.810	0.06
n = 0.69	0.001 - 0.125	0.231 - 0.879	0.27

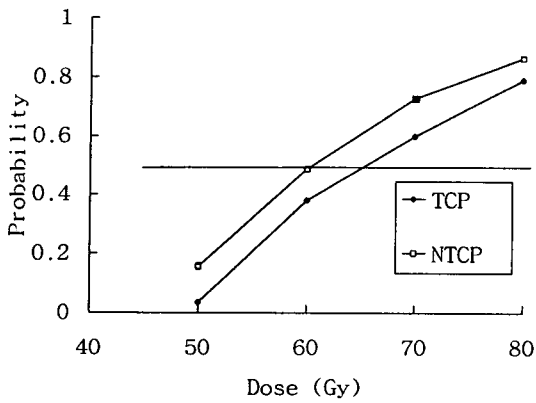


Fig. 7. TCP and NTCP of liver as irradiated doses for two opposing radio-fields.

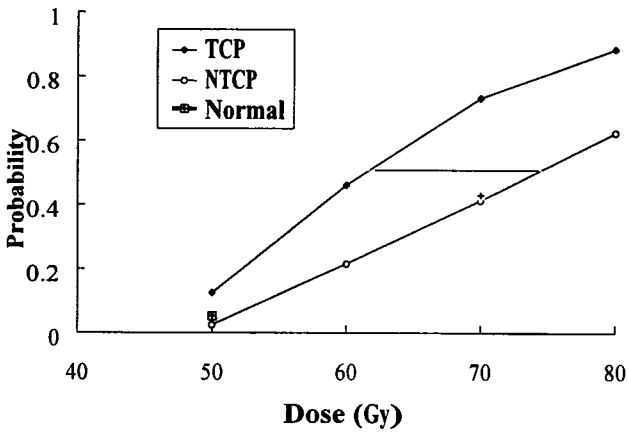


Fig. 8. TCP and NTCP of Liver as irradiated doses for conformal radiotherapy.

법에 따른 NTCP의 변화는 매우 크기 때문에 2분 조사 때는 간손상을 때문에 충분한 종양 선량을 조사할 수 없지만 5분 입체조형치료시는 종양 선량을 충분히 증가시킬 수 있을 것으로 예측되었다.

3. 방사선에 의한 간의 손상정도와 선량증강 계획

황구 2마리를 마취시킨 후 각각 한 마리씩 의료용 선형가속기의 치료침대에 고정시키고 가상간암의 종양중심에 10MV X-선을 이용하여 일시조사량 19.5 Gy(분할 조사일 경우 식 (11)에 의하여 70Gy 임)를 각각의 치료계획에 따라 조사하고 8주동안 매주 혈액을 채취하여 aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT), bilirubin, alkaline

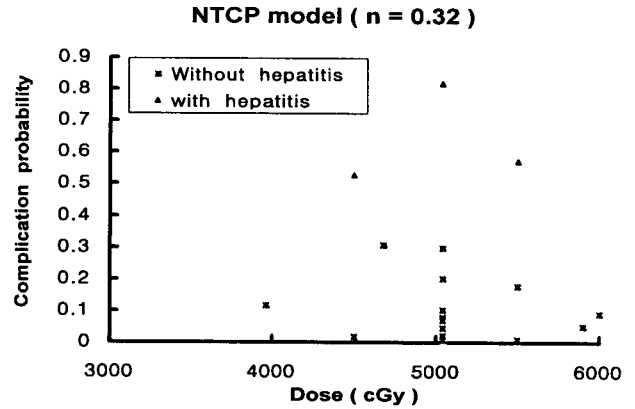


Fig. 9. Relationship between doses, NTCP and radiation hepatitis.

phosphatase 등의 혈청학적 검사를 시행하였다. 종양중심부에 70 Gy(일시조사량 19.5 Gy)를 2분대항조사한 황구의 혈청검사(serum chemistries)는 Table 3과 같으며 alkaline phosphatase 값은 99 IU/L 에서 233IU/L으로 2.4배가 증가되어 방사선 간염이 유발된 것으로 인정되었으며 같은 선량을 입체조형치료 방법으로 시행한 황구의 alkaline phosphatase 값은 90IU/L 에서 103IU/L로 변화가 없었다.

방사선으로 인한 간의 아급성손상(sub-acute)의 조직학적 검사소견의 결과는 방사선 조사 후 8주째 시점을 시행하여 가상의 간암으로 설정되어 치료받지 않은 정상간의 부위에서 조직을 채취하여 광학현미경으로 관찰하였을 때 Fig. 9과 같이 방사선에 의한 2분대항조사 방법으로 방사선 치료를 시행한 개의 정상 간에서는 veno-occlusive liver disease가 발생하여 혈관의 확장, 울혈(congestion), 간세포판의 위축등의 소견이 관찰되었다. 또한 5분입체조형치료를 시행한 정상 간에서는 간손상이 거의 관찰되지 않았다.

그림7은 방사선 대항2분조사에서 투여선량 (50 - 80Gy)에 따른 간의 TCP와 NTCP를 표시한것으로서 같은 선량에서 NTCP가 오히려 TCP보다 약 10% 많았으며 종양에 투여한 선량이 60Gy를 넘으면 정상간의 NTCP는 0.5를 넘어서 간손상이 예측되며 동물실험에서 투여선량 70Gy에서 간염이 발견되었다.

그림8은 3차원 입체방사선조형조사에서 투여선량 (50 - 80Gy)에 따른 간의 TCP와 NTCP를 표시한것으로서 같은 선량에서 NTCP가 TCP보다 약 20% 적었으며 종양에 투여한 선량이 72Gy이하에서는 정

상간의 NTCP가 0.5 이하로서 간손상이 유발되지 않았으며 동물실험에서 투여선량 70Gy에서도 간염이 발견되지 않았다.

이상과 같이 NTCP의 값은 건강장기의 손상을 정량적으로 평가할 수 있었으며 간암치료에서 단순한 2문대항치료보다 조금 복잡하지만 입체조형치료를 계획하는 것이 바람직하다.

그림4에서 방사선투여선량을 72Gy까지 증강(escalation)시켜도 NTCP값이 0.5이하가 되기 때문에 종양선량을 72Gy까지 증강시킬 수 있으며 이때 종양치유확률(TCP)값은 0.8이상으로 충분한 치료효과를 얻을 수 있다.

4. 방사선치료를 받은 간암 환자의 조직손상 확률

과거에 방사선치료를 받은 10명의 간암환자와 10명의 담도암환자에 대한 간염의 유무는 표3과 같으며 담도암환자는 간염을 발견할 수 없었고 간암환자는 10명중 3명이 간염이 유발되었다. 간염 발생은 방사선치료면수(port number)와 종양투여선량변화에는 잘알수없지만 총선량과 조사방법 및 조사부위의 체적등에 기인되는 조직손상확률 (NTCP)에서는 그림 9와 같이 NTCP < 0.5 일때는 간염 발생이 없었으며 NTCP > 0.5 인 3명의 경우는 간염이 발생하였으며 이때 통계적 상호구별이 가능한 (p=0.06) 결과를 얻었다.

고 찰

방사선치료성과는 종양의 치유뿐만 아니라 정상조직의 손상을 평가하는것도 중요한 치료요인이될수있다. 일반적으로 방사선 후유증의 유발 요인은 방사선의 총선량, 분할조사선량 또는 항암요법이나 수술등 다른 치료법과의 병용유무 그리고 환자의 연령 및 underlying condition등 여러 요인에 따라 좌우될 수가 있다²⁶⁾. 그중에서 가장 밀접한 관계가 있는 것은 정상 조직내의 조사된 총 방사선량과 방사선이 조사된 장기의 부피(irradiated volume)에 따라서도 방사선 후유증의 발생률은 크게 차이가 있다는 연구가 계속되고 있다^{27,28)}. 방사선량과 체적에 의한 장기의 손상 즉 선량 체적효과(dose volume effect)의 상

관관계는 상당히 복잡하여 현재까지 제시된 수학적 모델로는 균일한 선량조사(homogenous irradiation)가 시행된다면 단순히 power law의 관계가 있다는 주장에서부터 적분반응(integral response)를 나타낸다는 연구²⁹⁾ 그리고 최근에는 조직이나 장기의 구조 배열에 따라 체적효과(volume effect)가 상당히 차이가 있다는 주장²⁸⁾까지 대두되고 있다. 특히, Wither 등(1988)은 조직구성(tissue organization)과 방사선 반응과는 밀접한 관계가 있다는 가설을 제시하고 장기를 구성하고 있는 기능소자(functional subunit: FSU)가 병렬장기(parallel organ)인지 아니면 직렬장기(serial organ)인지에 따라 방사선 내성에 차이가 있다고 주장하였다. 즉, 척수나 소장같은 직렬장기에서는 발기선량(threshold dose)이하에서는 별 변화가 없다가 그 이상의 선량이 투여되어 단일임계체적(single critical volume)이 파괴되면 언제나 합병증이 유발 될 수 있다는 것이고, 신장이나 간, 폐와 같은 병렬장기에서는 많은 수의 기능소자가 비활성화 되어야만 비로서 장기불능(organ impairment)를 가져올 수 있기 때문에 방사선 후유증은 방사선량이 증가됨에 따라 점진적으로 유발될 수 있는 적분반응을 보인다는 것이다²⁸⁾. 간(肝)은 병렬장기에 해당됨으로 직렬장기에 비해 체적효과가 상당히 크다는 것인데, 방사선 반응에서 체적효과가 크다는 것은 전체 간이 아닌 간의 일부에만 부분적으로 방사선이 조사되었을 때는 방사선 내성(耐性)이 증대되어 같은 선량에서도 방사선 간염 같은 후유증의 발생 가능성이 그만큼 감소된다고 해석될 수 있다. 따라서 이러한 이론을 그대로 임상에 적용하고자 할 때 정상간의 방사선량을 충분히 감소시키면서 종양에만 집중적으로 방사선을 조사할 수 있는 기법만 개발된다면 후유증 없이 종양치사선량 이상의 방사선 조사가 가능하다는 것을 의미하기 때문에 3차원 입체조형방사선 치료를 선호하는 중요한 생물학적 근거를 제공하게 되었다.

치료계획을 비교하는 평가방법론에 대해서도 많은 연구가 집중되고 있다¹⁸⁾. 가장 보편적인 것은 기존 치료법에서와 마찬가지로 maximum 또는 minimum tumor dose, target volume의 average dose, intergral dose, 그리고 D₉₅, V₉₅ 등 여러 가지 dose statistics를 비교 검토함으로써 더 효과적인 치료계획을 선택할 수도 있겠으나 과거 axial plane에

서만 검토되던 isodose distribution을 3차원 영상화 과정을 거쳐 이제는 coronal, sagittal 또는 arbitrary oblique plane에서도 비교할 수 있게 되어, 보다 좋은 치료 계획을 선택할 수 있는 기준이 훨씬 다양하게 되었다¹⁹⁾. 그밖에 또다른 효과적인 비교평가 수단의 하나로 제시되고 있는 numerical scoring방법 중에는 선량과 체적과의 관계를 나타내는 dose volume histogram(DVH)이 있고, tumor control probability(TCP) 및 normal tissue complication probability(NTCP)와 같은 생물학적 지표(biological indices)도 중요한 평가수단으로 거론되고 있다¹⁸⁾. 이 중에서 NTCP나 TCP같은 생물학적 지표는 사용하는 model에 따라 또는 각각의 parameters에 따라 임상결과와 접근될 수도 있고 그렇지 않은 경우도 있어서 더 많은 연구가 요구되고 있다. 이 중에서도 특히 DVH는 조사된 방사선량의 분포에 있어 homogeneity의 정도를 손쉽게 파악할 수 있고 hot 또는 cold dose spot을 쉽게 알아낼 수 있다는 이 있으나 이 방법 역시 중앙치료에 적절히 응용하기에는 임상적 자료가 극히 미진하여 아직 상당히 많은 연구가 필요한 실정이다¹⁸⁾.

3차원 입체조형치료는 컴퓨터 기법에 의해 중앙과 주변장기의 형태를 3차원으로 표현(display)하고 방사선량의 분포(分布)도 그 모양에 따라 일치(conform)되게 하는 극도로 정교한 기술을 요하는 방사선 치료 기법이다. 이 치료법은 다문치료(multiple static coplanar)는 물론이고 특정 중심점(isocenter)를 중심으로 한 비동축조사면(non-coplanar field)를 사용하여 정상조직을 최대한으로 배제하고 중앙에만 방사선이 집중될 수 있도록 고안함으로써 종래 2차원 치료에서 고려될 수 없었던 많은 고선량을 주변 정상 조직의 방사선 후유증 없이 투여할 수 있게 되었다. 불과 수년전 만해도 거의 불가능했던 computer graphics를 위한 high-performance workstation의 등장과 함께 많은 양의 수학적자료(mathematical data)를 빠른 속도로 해결할 수 있는 계산(computation)방법이 발전되면서 치료계획에 필요한 복잡한 software가 개발되었고, 더불어 방사선치료기기도 조사면 형성(field shaping)을 보다 용이하게 할 수 있는 MLC의 개발^{30,31)}, 방사선 치료도중에도 방사선강도(radiation intensity)를 조절할 수 있는 선속주사(beam-scanning)능력을 갖추는

등 획기적인 기계적 기능의 개선을 거듭하여 3차원 치료를 위한 기틀을 다지게 되었다. 또한 treatment planning system과 treatment machine간을 computer로 조정할 수 있는 interface system의 개발, 그리고 치료의 정확도를 높이기 위해 on-line real-time verification system까지 가세되어 방사선 중앙학 분야에서도 바야흐로 3차원의 새로운 세계가 전개되고는 있지만 image acquisition, beam geometry의 description, display technique, dose evaluation tool, optimization strategies, integrated verification technique등 treatment planning에서부터 treatment delivery에 이르기 까지 모든 영역에서 정확성을 지속적으로 연계시킬 수 있는 보다 개선된 기법의 개발이 요구되고 있다³²⁾.

3차원 입체조형치료를 통해 고선량의 방사선을 투여했을 때 기대하는 방사선 생물학적 목표는 궁극적으로는 중앙에 방사선량을 증가시켜서 국소중앙제어확률(local tumor control probability)를 개선시키자는데 있다³³⁾. 물론, tumor clonogenic stem cell의 inherent radioresistance나 여러 가지 genetic factors 그리고 micro-environmental factors 등도 중앙의 국소제어에 영향을 미칠수 있고, 또한 같은 중앙일지라도 중앙내에 있는 clonogenic cell의 radiosensitivity에 차이가 있다는 tumor heterogeneity는 이미 잘 알려진 사실로서 방사선량의 증가만이 tumor control에 있어서 유일한 해결책이 될 수 없다는 것은 분명하다. 그러나, 방사선에 의한 cell killing effect가 random event이고 많은 human tumor에서 local control을 위해 많은 선량이 필요하다는 것은 이미 잘 알려져 있으며, 여러 가지 임상 data를 근거로 tumor control probability와 방사선 선량과의 관계를 분석한 Thames(1991)등도 10%의 dose escalation으로 50% 정도의 tumor control을 더 기대할 수 있다고 하였다. 더욱이 치료의 정확도를 배가시키는 3차원 입체조형치료를 통해 geographic miss를 최소화하는 것은 모든 선량 level에서 local control probability를 증대시키고 나아가 원격전이율도 감소시킬 수 있는 기회가 부여된다고 볼 수 있으며 실제로 전립선 및 비인강암의 3차원 입체조형 치료를 이용한 dose escalation study³³⁾에서 비록 초기임상결과이긴 하지만 매우 긍정적인 성적이 보고되고 있다. 그밖에 폐암, 뇌암등에서 활발

한 또다른 임상연구가 현재 진행중에 있으나 간암치료에 있어 3차원 입체조형 치료를 위한 임상시도는 극히 한정되어 있는 실정이다.

본 저자가 연구한 간암을 위한 3차원입체조형치료의 model은 결코 새로운 시도이거나 독창적인 것이라고 볼 수는 없고 다만 신체 타부위의 중앙에 적용하는 3차원 입체조형 치료방법을 변형시켜 가상간암의 적용시킨 것에 불과하다. 또한 개 간의 해부학적 구조가 인간의 경우와는 상이하여 간암의 방사선치료에서 항상 제한점이 되고 있는 척추신경이나 우측신장등 방사선에 민감한 인접 주요 정상장기가 상대적으로 원거리에 위치하고 있어서 이 model을 인체에 직접 적용하는데에는 미흡한 점이 적지 않다. 더불어 3차원 입체조형치료의 가장 근본이라 할 수 있는 immobilization techninque의 경우에 있어서도 개에서는 supine 내지 prone position이 불가능하여 방사선치료 position에도 상당한 문제점이 있었다. 그러나 본 저자가 사용했던 여러 형태의 display 방법 중에서도 특히 beam's eye view의 기능은 field arrangement뿐만 아니라 차폐형태를 결정하는데 있어서도 확실한 유용성을 확인 할 수 있었고, port film에 해당하는 디지털재생영상(DRR)을 재조성하는데도 매우 가치가 있음이 입증되었다. 특히 저자가 조성해본 환자의 표면에 조사면을 overlapping시켜 본 PEV는 beam source위치가 아닌 치료자의 위치에서 beam port combination을 확인하는 새로운 display 방법으로서 좀더 개선된 방법이 연구된다면 3차원 치료에서 유용하게 널리 응용될 수 있으리라 사료된다.

3차원 입체조형치료를 위한 선량계산은 지금까지 2차원 방사선 치료에서 사용되는 EPL(Effective path length) method와는 달리 매우 복잡하다. 일차적으로 방사선이 inhomogeneous media 를 통과하게 될 때, 환자의 특정 부위에 조사되는 선량을 정확히 계산하기 위해서는 photon beam의 특성 및 parameter 그리고 환자의 해부학적 구조 및 구성 등을 반드시 고려해야 한다. 이런 모든 가능성을 고려해 볼 때 가장 정확한 계산법은 radiation transport와 환자내에서 일어날 수 있는 모든 interaction을 가장 정확히 산출할 수 있는 Monte Carlo simulation에 의해 얻어질 수 있다. 그러나, 이 계산법은 계산에 소요되는 시간이나 복잡성, 그리

고 통계학적 uncertainty 때문에 실용적으로 이용되지 않고 대신 여러 가지 scatter integration model들이 방사선 물리학자들에 의해서 제시되고 있는 실정이다³⁴⁾. 본 연구에서 사용된 3차원 입체조형치료를 위한 선량계산은 collapsed cone convolution model을 이용하였는데 이 model은 inhomogenety correction을 위해 primary scatter뿐만 아니라 first 및 multiple scatter까지를 고려한 방법으로서 정확도 측면에서 다른 어떤 model보다 우월한 것으로 평가되고는 있으나 아직도 더 개선된 새로운 model에 관한 연구가 시급하다고 보여진다.

간암의 3차원 입체조형치료에서 방사선 간염같은 방사선후유증을 더욱 극소화하면서 방사선량을 극대화 시키기 위해서는 우선 최선의 3차원 방사선 치료계획이 수립되어야 하고 또한 완성된 방사선 치료계획을 면밀히 검토 평가한 후에 치료에 임해야 할 것이다. 그러나 복잡한 3차원 방사선 치료계획에서 얻어진 많은 양의 data를 근거로 가장 이상적인 치료계획을 선택하는 것은 결코 단순하지 않기 때문에 이와 같은 것을 비교검토하는 여러 가지 연구법이 제시되고 있다³⁵⁾. 기본적인 방법 중의 하나는 2차원 치료에서와 마찬가지로 target volume이나 critical organ에 투여되는 방사선의 최대선량(Dmax), 평균선량 등의 dose statistics를 기준으로 할 수도 있으나 3차원 치료에서는 이보다는 방사선량과 방사선량이 부여되는 체적간의 관계를 나타내는 Dose Volume Histogram(DVH)이 유용한 비교검토 수단으로 하나로 이용 될 수 있다(53). DVH에 관한 이론은 prostatic carcinoma의 proton treatment에서 boost therapy를 설명하면서 Shipley(1979)에 의해 맨처음 기술된 바 있고³⁶⁾ 그 이후 Drzymala(1991)등이 DVH계산을 위한 물리학적 methodology를 확실히 규명한 다음부터 광범위한 호응을 얻고 발전을 거듭하여 현재는 3차원 입체조형치료에 있어 확고한 새로운 planning tool의 하나로 인정되고 있다. DVH는 volume per unit dose로 나타내는 differential form이 있지만 target volume이나 정상조직에 주어진 dose를 방사선량과 방사선을 받은 총체적과의 관계를 표시하는 cummulative DVH가 quantitative analysis에 더 많이 이용되고 있다. 특히 각개 치료계획에서 계산된 DVH를 비교하고자 할 때 CDVH를 이용하면 DDVH에 비해 중복시켜 비교하기가 용

이하고 binning size에 따르는 sensitivity의 차이가 적을 뿐 아니라 임상적으로도 비교적 해석이 용이하기 때문에 본 연구에서도 cumulative DVH를 산출하여 연구하였다. 이방법을 이용하면 planning target volume이나 또는 정상 장기에서 선량분포의 homogeneity정도를 손쉽게 알아낼 수도 있고 hot 또는 cold dose spot을 쉽게 파악할 수 있는 장점이 있지만, DVH의 곡선이 서로 교차될 때 어느 것이 더 효과적인 치료계획인지 비교 평가가 어려운 경우도 있다. 또한 organ tolerance를 예측하는데 있어 중요한 요인중의 하나인 dose per fraction이나 항암요법의 영향을 설명할 수 없다는 문제점이 있고³⁷⁾, 선량분포에 있어 spatiality에 관한 정보도 결여되어 있기 때문에 치료계획을 평가하고자 할 때 유일한 선정 기준이 될 수 없다는 한계점도 지적되고 있다. 본 연구에서 시도해 본 3차원입체조형치료와 Conventional treatment의 DVH에 관한 비교분석에서 입체조형치료에서 planning target volume의 경우 훨씬 homogenous irradiation이 가능하고 주위정상 조직인 간이나 신장, 담낭 등에서 비교적 적은 volume의 방사선이 투여된다는 것을 용이하게 파악할 수 있어 치료계획을 평가하는데 있어 유용성이 있는 tool로서의 가치가 입증되었다.

선량체적분포도(DVH)외에 방사선치료계획을 평가하는 biologic index의 하나로서 종양치유가능성을 예측하는 TCP가 있으며 이것은 모든 tumor cell의 박멸을 위한 확률을 dose 함수로 표시한 것으로서 이 model을 효과적으로 임상에 이용할 수 있도록 여러 가지 parameters의 정확한 계산을 위한 많은 algorithm이 개발되고 있다³⁸⁾. Target volume의 DVH가 inhomogenous irradiation을 나타낸다면 이와 같은 TCP의 계산은 사실상 불가능한데, 이 경우 단순한 접근법의 하나로서 inhomogenous irradiation을 받은 종양자체는 homogenous irradiation을 받은 각개의 작은 tumorlet로 구성되어 있다는 가정하에 Poission 통계법을 사용하여 각개의 tumor let의 TCP를 산출하므로써, 전체 tumor의 TCP를 결정할 수도 있다. 개 간에 대한 연구에서는 이 이론을 그대로 적용하고 TCD = 60 Gy, 종양치유곡선의 기울기 $\gamma_{50} = 2$ 를 이용하여 종양치유확률을 산출하였는데, 3차원 입체조형치료에서 종래의 어떤 치료법보다 훨씬 양호한 TCP를 얻어낼 수 있었지만, 이 index

의 임상적 효용성을 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

또한 radiation induced complication을 예측하기 위한 여러 가지 biological index도 제시되고 있다. 일찌기 Drischilo(1978)는 complication probability factor(CRF)를 이용하여 방사선치료계획을 평가하고자 제안한 바 있고³⁹⁾, 이후 상당히 많은 empirical model과 statistical model이 개발되고 있다. 본 연구에서의 정상조직 손상확률(NTCP)은 Lyman이 제시한 linear interpolation방법을 사용하였는데⁴⁰⁾, 이 model은 inhomogenous irradiation시에 uniform DVH를 구하는 DVH reduction 방법으로 Kutcher(1989) 등이 제시한 effective volume method와는 달리 effection dose를 기준으로 한 것이다^{41,42)}. DVH 변환 방법은 서로 상이하지만, 두 방법 모두 유사한 수치를 보이는 것으로 알려지고 있다. 본 연구에서는 황구에 대한 실험 data가 전무하여 Burman이 제시한 변수 $n = 0.32$, $m = 0.15$, $TD_{50}(1) = 40$ Gy를 기준하였는데^{20,21)}, 이것이 궁극적으로 인체에 그대로 적용시킬 수 있을지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그러나 3차원 입체조형치료의 선량분포에 따라 산출된 NTCP값이 혈청학적 검사 및 조직소견과 일치하는 결과를 나타내어 긍정적인 가치가 있을 것으로 판단되었다. 또한 parameter중 $m=0.32$ 대신 0.69를 이용해야 한다는 Lawrence(1990)의 주장에⁴¹⁾ 따른 검토도 향후 반드시 수행되어야 할 연구과제임이 틀림없다. 이밖에도 최근에는 stem cell의 sensitivity(α/β ratio)와 FSU의 개념을 함께 고려한 critical volume model도 제시되고 있으나 실용화를 위해서는 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다⁴²⁾.

황구를 모델로 한 본 연구결과 간암에 대한 방사선치료에서 새로 도입된 간암의 치유확률(TCP)과 정상간의 손상확률(NTCP)은 종양에 투여하는 총선량에 크게 좌우되었으며, 치료방법에 따라 체적효과에도 크게 변화하였고, 치료 결과를 수치로 예측할 수 있기 때문에 치료성과 향상을 기대할 수 있었다. 황구의 종양에 총선량 50Gy를 투여하였을 때, 지금까지 사용하여 왔던 2차원적 대항 2문조사 방법과 입체조형치료방법에서 간암치유확률은 각각 0.36과 0.125로서 종양평균치료기대치($p_t=0.5$)보다 낮았으며, 정상간의 손상확률도 각각 0.156과 0.008로서 전체간

의 손상예측확률($p_n=0.5$)보다 적었기 때문에 간암을 치료하는 2가지 방사선치료방법 모두가 간에 거의 손상을 주지 않고 있지만 간종양 치료에는 충분한 선량이 될 수 없기 때문에 완전한 치료를 기대할 수 없다고 생각된다. 만약 종양에 총선량 70Gy를 투여할 경우 2차원적 대항2문조사와 3차원 입체조형 치료방법에서는 종양평균치료기대치 ($p_t=0.05$)를 훨씬 넘기 때문에 종양치료에 충분한 방사선량이 투여되고 있다고 생각된다. 그러나 종양투여 선량 70Gy일 때 정상간의 손상확률은 대항 2문조사는 0.725로서 전체간의 손상예측확률($p_n=0.5$)보다 훨씬 높아서 간손상 때문에 방사선치료의 실패 가능성이 컸으며, 실제 실험결과 간염이 발생되었다. 그러나, 3차원적 입체조형치료방법에서는 충분한 간종양 치유확률도 가졌으며 간손상확률도 0.342로서 간손상이 미약하고, 회복될 수 있는 가능성이 충분히 있기 때문에 간 치료의 성공을 기대할 수 있는 최적 치료방법으로 평가할 수 있었다.

간(肝)의 방사선 반응은 신체의 다른 장기보다 상대적으로 예민한 편이어서 conventional fractionation으로 30-35 Gy이상의 방사선량을 간 전체(whole liver)에 조사(照射)하게 되면 치명적인 방사선 간염이 발생하는 것으로 알려져 있고^{24,25)}, 이런 이유 때문에 간암환자에서 암 치유에 필요한 적어도 60-70Gy이상의 충분한 방사선량을 투여하는 것 자체가 근본적인 한계성을 갖는다고 볼 수 있다. 방사선 간염의 발생기전은 아직까지 확실히 규명되고 있지는 않지만 이미 1960년대부터 연구가 시작되어 Ogada(1963)등과 Reed(1966)등은 비교적 작은 분지의 central hepatic vein에서 veno-occlusive change가 일어날 때 이와 같은 후유증이 유발된다고 시사한 바 있고, Ingold(1965)등도 인간의 간에서 30 Gy 이상이 조사될 때 유사한 변화를 관찰할 수 있다고 하였다²⁴⁻²⁶⁾. 조직학적으로는 초기에 hyperemia, hepatic cell loss같은 형태학적 변화를 관찰할 수 있고, 시간이 경과되어 정상으로 회복되면 효과적인 hepatic circulation이 재형성될 수도 있지만 대부분은 hepatic cell atropy와 함께 이미 형성된 intraluminal collagenous fiber가 obliterated venous remnant로 남게되어 방사선 간염에 관한 여러 가지 후유증 증후들을 나타나게 된다. 이에 비해 실험동물을 이용한 방사선 간염에 관한 연구는 의외로 미

진한 실정이다. Stembrige(1954)등은 radioactive colloidal Au¹⁹⁸를 동물에 투여했을 때 방사선 activity가 간의 전체 lobules에 분포되는 것을 관찰했으나 Kraut(1972)등은 splenectomy를 시행한 동물에서 multiple injection시에 liver lobules의 colloid분포에는 변화가 없고 대신 주변에 있는 hepatic cell의 focal cytoplasmic change를 관찰하였으며 이것이 이후 cirrhosis로 이행되는 것이 아니냐는 시사를 하였다. 그러나, β 선이 주방사선인 방사선 동위원소 대신 Co-60의 감마선이나 선형가속기의 X-선등 외부 방사선조사에 의해 유발되는 방사선 간염에 관한 동물실험연구는 현재까지 거의 없는 상태이다. 본 연구에서 관찰했던 간의 방사선 반응에 관한 소견은 비록 방사선 간염의 만성 변화를 규명하지는 못했으나 외부 방사선에 의한 급성 변화를 관찰 할 수 있었다는 점에서 의의가 있다고 하겠다.

따라서 이 연구의 목적은 방사선치료성적을 평가할 수 있는 생물학적 기준을 설정하기위하여 종양치유확률과 조직 손상확률을 수식으로 유도하고 여러 종류의 치료방법에 대한 값을 구하여 평가하였으며 3차원 입체조형치료에 대한 평가를 집중적으로 시행하였으며 동물실험결과와 지금까지 치료받았던 간암환자를 대상으로 평가하였다.

이와 같이 방사선 종양치료에서 3차원 입체조형 치료계획의 타당성과 biological index에 관한 기초 연구는 향후 악성암치료에 있어서 새로운 model로 제시되어 암치료의 획기적인 전환점을 이룰 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

방사선치료성과의 기준을 정량적으로 평가할 수 있는 종양치유확률(Tumor Control Probability)과 정상조직 손상확률(Normal Tissue complication Probability)의 수학적 관계식을 유도하여 방사선입체조형치료방법(3-D conformal radiotherapy)의 치료효과를 평가하며 간단한 동물실험과 임상결과를 참고하여 종양치료성과의 예측과 종양선량의 증가 및 치료의 질적상황을 정량적 척도로 평가할 수 있다고 생각된다.

종양치유확률(Tumor Control Probability)과 정상조직 손상확률(Normal Tissue complication

Probability)은 방사선량에 대한 세포생존곡선의 오차 함수(error function)를 기본수식으로하고 선량체적인자를 삽입한 반실험식으로 구성되었다.

이를 적용하기 위하여 방사선량과 체적크기에 민감한 병렬반응구조(Parallel architecture)로 구성된 장기중 발생빈도가 많은 간종양을 대상으로 하였으며 입체조형치료방법에 따른 체적선량분포도(Dose Volume Histogram)를 3차원 방사선치료계획 컴퓨터(ADAC-Pinnacle #3)를 이용하여 계산하고 TCP와 NTCP를 실효선량 또는 실효체적에 따라 각각 계산하였다. 정상간의 실질적 손상을 관찰하기 위하여 방사선치료를 받은 환자의 통계와 계획적 연구를 위하여 황구를 이용하였다. 방사선조사방법은 대항2문, 췌기3문, 4문 회전입체치료와 비회전축 5문 입체조형치료로 구분하였으며 입체조형치료는 컴퓨터 조종형 선형가속기(Varian Clinac-2100C/D)와 다엽콜리메이터(Multi Leaf Collimator, MLC-52LS)를 이용하였다.

방사선조사방법에 따른 DVH는 종양과 주위건강조직의 체적선량분포를 정량적으로 판단할 수 있었고 간종양의 방사선치료에서 TCP와 NTCP의 체적인자는 0.32를 이용하였으며 대항2문 입체치료 및 5문입체치료에서 중앙중심선량 50Gy일 때 종양의 TCP는 각각 0.763와 0.793이었으며 정상간의 NTCP는 각각 0.156와 0.008로서 수치상 완전 구별이 가능하였고 종양투여 선량이 70Gy 일 때 종양의 TCP는 각각 0.982와 0.995로서 중앙치유에 충분한 선량이며 정상간의 NTCP는 각각 0.725와 0.142로서 현저한차이가있었다. 간손상은 간염유발을 기준으로 하였으며 간손상정도와 NTCP의 관계는 상호비례하였고 일정한 발기점(Threshold value)을 구할수 있었다.

DVH와 확률적 수학식인 TCP, NTCP등은 방사선치료성과를 판단할 수 있는 정량적분석방법으로 가능성이 있다고 생각된다. 또한 건강조직을 최대한 보호하고 종양에 집중 방사선을 조사할 수 있는 입체조형치료는 간, 폐, 신장등 방사선 병렬반응장기에 적합하며 DVH와 TCP, NTCP등 수학적 척도를 이용하여 평가함으로써 치료성과의 예측, 중앙선량의 증가(Dose escalation), 방사선수술의 지표 및 방사선치료의 질적상황을 정량적 수치로 평가할수있어 방사선치료성과 향상에 기여할수있다고생각한다.

이상과 같은 실험결과 최적한 치료방법을 구사할 수 있는 입체조형방사선치료와 치료효과를 예측할수 있는 중앙치유확율, 건강조직손상확율의 수학적 모델의 도입은 중앙치료에 획기적인방법으로 생각되며 암치료성과를 향상시킬 수 있는 효과적방법으로 생각한다.

참고 문헌

1. Chin L.M., Siddon R.L., Svensson G.K., et.al.: Progress in 3-D treatment planning for photon beam therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11:2011-2020(1985)
2. Brahme A.: Design principles and clinical possibilities with a new generation of radiation therapy equipment. *Acta Oncol.* 26:403-412 (1987)
3. Tait D.M., Nahum A.E.: Conformal therapy. *Eur. J. Cancer* 26:750-753(1990)
4. Ling C.C., Burman C., Chui C.S., et.al.: Perspectives of multidimensional conformal radiation treatment. *Radiother. Oncol.* 29:129-139(1993)
5. Takahashi S.: Conformation radiotherapy, rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy. *Acta Radiol. (Suppl)* 242:57-59(1962)
6. Ishigaki T., Sakuma S., Banno T., et.al.: Computer-assisted conformation radiotherapy system. *Eur. J. Radiol.* 3:367-374(1983)
7. Jennings W.A.: The tracking Cobalt project : From moving-beam therapy to 3-D programmed irradiation progress in medical radiation physics. 2nd Ed. 1-44(1985)
8. Trump J.G., Wright K.A., Smedal M.I., et.al.: Synchronous field shaping and protection in 2MV rotation therapy. *Radiol.* 76:275(1961)
9. Mantel J., Perry H., Weinham J.J.: Automatic variaton of field size and dose rate in rotation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2: 697-704(1977)
10. Levine M.B., Kijewski P.K., Chin L.M., et.al. Computer-controlled radiation therapy.

- Radiology 129:769-775(1978)
11. Brahme A.: Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radioth. Oncol.* 12:129-139(1988)
 12. Graham ML, Shiue K, Emami B., et.al.: 3-D Radiation treatment planning study for patients with carcinoma of the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29:1105-1117(1994)
 13. Haken T., Perez T.C., Tresser R.J.: Boost treatment of the prostate using shaped fixed field. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16:193-200(1989)
 14. Troccaz J., Menguy Y., Bolla M., et.al.: Conformal external radiotherapy of prostate carcinoma. *Radioth. Oncol.* 29:176-183(1993)
 15. Balasagram M.: Complete hepatic dearterization for primary carcinoma of the liver. *Am. J. Surg.* 124:340(1972)
 16. Lee Y.T.N.: Systemic and regional treatment of primary carcinoma of liver. *Cancer. Treat. Res.* 4:195-212(1977)
 17. Cochrane A.M.G.: Quadruple chemotherapy versus radiotherapy in treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 40:609-613 (1977)
 18. Munzenriden J.E., Brown A.P, Chu J.C.H., et.al.: Numerical scoring of treatment plan. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21:147-163(1991)
 19. Tepper J.E.: 3-D display in planning radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21: 79-89(1991)
 20. Boyer A.L., Mok E.C.: Calculation of photon dose distributions in an inhomogenous medium using convolutions. *Med. Phys.* 13:503(1986)
 21. Emami B., Lyman J., Brown A., et.al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21:109-122(1991)
 22. Burman C., Kutcher G.J., Emami B., Goiten M.: Fitting of normal tissue tolerance data to analytic function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21:123-135(1991)
 23. Ellis F.: Nominal standard dose and the ret. *Br. J. Radiol.* 44:101-107(1971)
 24. Ogata K., Hizawa K., Yosida M., et.al.: Hepatic injury following irradiation. A morphologic study, *Tokushima J. Exp. Med.* 9:240-251(1963)
 25. Reed G.B. Jr., Cox A.J. Jr.: The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am. J. Path.* 48:597(1966)
 26. Ingold J.A., Reed G.B., Kaplan H.S., et.al.: Radiation hepatitis. *Am. J. Roentgenol.* 93:200 (1965)
 27. Schultheiss T.E., Orton C.G., Peck R.A.: Models in radiotherapy: Volume effect. *Med. Phys.* 10:410-415(1983)
 28. Wither H.R., Taylor J.M., Maciejewski B.: Treatment volume and tissue tolerance. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 14:751-759(1988)
 29. Wolbarst A.B., Chin L.M., Svensson G.K.: Optimization of radiation therapy. Integral-response of a model biological system. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 8:1761-1769(1982)
 30. Galvin J.M., Smith A.R., Moeller R.D., et.al.: Evaluation of multileaf collimator design for photon beam. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 23::789-801(1992)
 31. Powlis W.D., Smith A.R., Cheng E., et.al.: Initiation of multileaf collimator conformal radiation therapy. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 25:171-179(1993)
 32. Fraass B.A., Daniel L., McShan: Computer controlled treatment delivery. *Semin. Rad. Oncol.* 5:77-85(1995)
 33. Leibel S.A., Kutcher G.J., Mohan R., et.al.: 3-D conformal radiation therapy at the MSK cancer center. *Semin. Rad. Oncol.* 2:274-289 (1992)
 34. Purdy J.A.: Photon dose calculation for three-dimensional radiation treatment planning. *Semin. in Radiation Oncology* 2:235-245(1992)
 35. Drzymala R.E., Mohan R.E., Mohan R., Brewster L., Chu J., Goitein M., Harms W., Urie M.: Dose volume histograms. *Int. J.*

- Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21:71-78(1991)
36. Austin-Seymour M.M., Chen G.T.Y., Castro J.R., et.al.: Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance. Int. J. Rad. Biol. Phys. 12:31-35(1986)
37. Brahme A.: Dosimetric precision requirement in radiation therapy. Acta. Radiol. Oncol. 23: 379-391(1984)
38. Dritschilo B.A., Chaffey J.T., Bloomer W.D., et.al.: The complication probability factor - a method for selection of radiation treatment plans. Br. S. Radiol. 51:370-374(1978)
39. Lyman J.T., Wolbarst A.B.: Optimization of radiotherapy. III. A method for assessing complication probability from dose volume histograms. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13:103-109(1987)
40. Kutcher G.J., Burman C.: Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6: 1623-1630(1989)
41. Lawrence T.S., Haken T., Kessler M.L., et.al.: The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. Int. J. Rad. Biol. Phys. 23:781-788(1992)
42. Niemierko A., Goiten M.: Modeling of normal tissue response to radiation - the critical volume model. Int. J. Rad. Biol. Phys. 25:135-145(1992)

Study on Tumor Control Probability and Normal Tissue Complication Probability in 3D Conformal Radiotherapy

Sung Sil Chu, Ph.D.

*Yonsei Cancer Center, College of Medicine, Yonsei University
Seoul, Korea*

A most appropriate model of 3-D conformal radiotherapy has been induced by clinical evaluation and animal study, and therapeutic gains were evaluated by numerical equation of tumor control probability(TCP) and normal tissue complication probability(NTCP).

The radiation dose to the tumor and the adjacent normal organs was accurately evaluated and compared using the dose volume histogram(DVH). The TCP and NTCP was derived from the distribution of given dosage and irradiated volume, and these numbers were used as the biological index for the assessment of the treatment effects.

Ten patients with liver disease have been evaluated and 3 dogs were sacrificed for this study. Based on the 3-D images of the tumor and adjacent organs, the optimum radiation dose and the projection direction which could maximize the radiation effect while minimizing the effects to the adjacent organs could be decided. 3). The most effective collimation for the normal adjacent organs was made through the beams eye view with the use of multileaf collimator.

When the dose was increased from 50Gy to 70Gy, the TCP for the conventional 2-port radiation and the 5-port multidimensional therapy was 0.982 and 0.995 respectively, while the NTCP was 0.725 and 0.142 respectively, suggesting that the 3-D conformal radiotherapy might be the appropriate therapy to apply sufficient radiation dose to the tumor while minimizing the damages to the normal areas of the liver. Positive correlation was observed between the NTCP and the actual complication of the normal liver in the animal study.

The present study suggest that the use of 3-D conformal radiotherapy and the application of the mathematical models of TCP and NTCP may provide the improvements in the treatment of hepatoma with enhanced results.

Keyword: 3D conformal radiotherapy, Tumor control probability, Normal tissue complication probability, Dose volume histogram, Parallel architecture, serial architecture, functional sub-unit