

호흡주기에 따른 방사선입체조형치료법의 개발

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실, 연세암센터

추성실 · 조광환 · 이창길 · 서창욱

목적 : 호흡주기에 따른 위치변동 감지센서를 이용하여 종양의 위치가 일정위치에 있을 때만 방사선을 치료하는 호흡 동기치료기구를 제작하고 일정한 호흡주기 상태에서 수행된 CT simulation과 3차원 입체조형치료계획에 따라 방사선을 치료하는 시스템을 개발하고자 하였다. 호흡유무에 따른 종양의 치료 마진(margin)을 측정하고 계획용표적체적(planning target volume: PTV)의 크기에 따른 선량체적표(dose volume histogram: DVH)와 종양억제확률(tumor control probability: TCP), 건강조직손상확률(normal tissue complication probability: NTCP) 및 선량 통계자료를 통하여 치료성적을 평가하고 선량증강 범위를 예측하고자 하였다.

대상 및 방법 : 종양이 비교적 작고 전이가 없는(T1N0M0) 5명의 폐암환자를 선택하여 X-선 조준장치를 이용하여 횡격막의 이동거리를 측정하는 방법으로 내부장기의 운동을 평가하였다. 호흡동기치료기구는 끌어당김 센서가 부착된 허리띠 모양으로 구성되었으며 이를 흉곽 또는 복부에 부착하여 호흡주기에 의한 흉곽의 크기변동에 따라 센서의 회로가 개폐되고 이것을 선형가속기의 조종간에 연결하는 간단한 기구로서 감도와 재현성이 높았다. 호흡을 배기한 후 일시적 호흡이 정지된 상태에서 Spiral-CT (PQ-5000)로 3차원 영상을 획득하고 Virtual CT-simulator (AcQ-SIM)에 의하여 종양의 위치와 주위 장기들을 확인 도시하였으며 3차원 치료계획장치(Pinnacle, ADAC Co.)를 이용하여 3차원 입체조형치료를 계획하였다. 치료계획의 평가는 호흡동기치료기구의 사용유무에 따른 PTV의 크기에 따라 최적 선량분포를 구사하였으며 각각의 DVH, TCP, NTCP 및 선량통계자료를 도출 비교 검토하였다.

결과 : X-선 simulation에서 폐암환자의 횡격막 이동은 약 1 cm에서 2.5 cm로서 평균 1.5 cm로 측정되었고 자유호흡시 PTV는 CTV (clinical target volume)에 약 2 cm 마진을 주었으며 호흡동기치료기구를 사용하였을 때는 0.5 cm 마진이 적당한 것으로 측정되었다. 종양의 PTV는 연장 마진의 거의 자승비로 증가하였으며 TCP의 값은 마진 범위 (0.5~2.0 cm)에 관계없이 거의 일정하였고 NTCP의 값은 마진 크기에 따라 평균 65%로 급속히 증가하였다.

결론 : 호흡주기에 따른 위치변동 감지센서를 이용한 호흡동기치료기구는 종양의 위치가 일정할 때만 방사선이 조사되는 간단하고 정확한 장치로서 3차원 입체조형치료 및 강도변조방사선치료에서 매우 유용한 장치임을 확인할 수 있었다. 또한 호흡조절 방사선입체조형치료방법의 기술과 시술절차를 확립시키고 정량적인 선량평가를 위하여 DVH, TCP, NTCP 등의 정량분석과 종양의 투여 선량 증가량(dose escalation)을 예측하는 기초자료를 제공할 수 있었다.

핵심용어 : 호흡동기방사선치료기구, 종양억제확률, 건강조직손상확률, 선량체적표, 방사선입체조형치료, 호흡동기 방사선입체조형치료

서 론

주위 건강조직의 손상 없이 종양에만 방사선을 집중조사하기 위하여 3차원 입체조형치료(3-dimensional conformal radiotherapy: 3D-CRT)나 강도변조방사선치료(intensity modulated radiation therapy: IMRT) 방법 등으로 방사선 조사부위를 최

본 연구는 1999년도 연세대학교 의과대학 교수연구비(1999-25)의 지원을 받았음.

이 논문은 2001년 11월 14일 접수하여 2002년 1월 20일 채택되었음.

책임저자: 추성실, 연세대학교 의과대학 방사선종양학교실

Tel: 02)361-7646, Fax: 02)312-9033

E-mail: schu@yumc.yonsei.ac.kr

적, 최소화에 노력하고 있다.¹⁻⁷⁾

임상에서 종양에 대한 치료범위의 결정은 치료 성패를 좌우하는 매우 중요한 요건이며 방사선종양학 전문의사의 주관에 따라 상당한 차이가 있는 어렵고도 중요한 사항이다. 국제 방사선단위 측정위원회 보고서(ICRU Report 50)에 의하면 종양의 크기만을 육안적 종양체적(gross tumor volume: GTV)이라고 하고 주위 잠입 예상부위 까지를 임상표적체적(clinical target volume: CTV)이라고 하며 환자 자세, 환부의 유동 및 치료시 재현성의 불확정성을 포함하는 크기로 정의한 것이 계획용표적체적(planning target volume: PTV)이라고 정의하고 있다.

PTV 마진은 최소화하는 것이 방사선 치료에서 중요한 인

자이기는 하지만 장기의 움직임과 환자의 위치 조준 등 기하학적인 오류를 범할 수 있는 위험요소를 포함하지 않을 수 없다. 호흡으로 이동하는 환부의 방사선 치료범위는 종양의 크기보다 종양의 이동 범위를 포함시켜야하며 이것은 방사선치료를 어렵게 한다. 그러므로 호흡을 조절하여 장기운동에 기인한 PTV의 크기를 감소시켜 정상조직에 가해지는 선량을 최소화하는 것이 매우 중요하며 환자 호흡과 관계되는 선량학적, 기하학적 불확정성 및 임상적 결과를 도출해야 할 필요성이 요구된다.^{8~10)}

특히 폐, 간, 신장 등은 방사선 체적효과에 민감한 장기로서 여기에 발생한 종양들의 방사선 조사 체적인 PTV는 호흡에 의한 종양의 이동을 포함하기 때문에 치료범위를 2~3 cm 더 크게 잡아야 하고 이는 정상장기에 가해지는 선량을 최소화하는 목적을 달성할 수 없다.

환자 호흡으로 인한 장기의 움직임을 최소화하기 위하여 환자들로 하여금 호흡의 폭을 줄이거나 호흡을 고의로 억제하는 방법 또는 호흡강제 억압기구(Breathing Holding Device)를 사용하여 외부적 강압으로 호흡에 의한 장기의 움직임을 강제로 줄이는 방법 등이 제시되고 있다.^{2~4)} 이러한 방법들은 공통적으로 치료 과정의 유용성과 재현성이 불투명하고 호흡에 기인한 기하학적, 선량학적 불확정성을 매회 조정하고 확인되어야 한다.^{11~17)} 특히 CT-Simulation에 의한 종양의 위치와 크기가 호흡주기에 따라 변하고 방사선치료시에도 같은 현상이므로 결국 종양의 위치와 크기는 장기의 움직임에 따라 오차가 두배가 될 수 있기 때문에 호흡주기의 동기화가 중요하며 흡입 후 또는 배기 후 기간이 적당하다.

저자는 호흡주기에 따른 장기의 움직임을 최소로 하고 종양이 같은 위치와 크기에서 즉 호흡주기의 동기 상태에서 Simulation을 시행하여 최적화된 치료계획을 수립한 후 동일한 호흡주기 조건하에서 방사선조사를 할 수 있는 호흡동기 방사선치료기구를 고안, 제작하였다.

호흡동기방사선치료기구(respiration gated radiotherapy device, RGRD)는 복부를 감싸는 납작하고 긴 끈(band)과 복부의 팽창으로 인한 줄 당김에 따른 on-off micro 스위치를 부착하여 호흡에 의한 종양의 위치변동을 쉽고 편리하게 감지하고 전달할 수 있는 호흡 감지센서로서 종양의 위치가 일정할 때만 방사선이 조사되도록 제작하였다. 호흡동기방사선치료기구를 다엽콜리메이터(multi-leaf collimator: MLC)가 장착된 고성능 방사선 치료장치에 적용하였으며 다기능 3차원 치료계획용 컴퓨터를 이용하여 종양 모양대로 종양위치에 따라 방사선을 집중조사 시킬 수 있는 호흡동기방사선입체조형치료 방법(respiration gated conformal radiotherapy: RG-

CRT)을 개발하였다.^{18~24)}

호흡동기방사선치료는 환자를 고정시키고 자유호흡 하에서 장기가 일정한 위치에 존재할 때만 방사선이 조사되기 때문에 정상조직에 가해지는 선량을 최소화하고 종양에는 치료 마진(margin)을 줄이면서 동시에 최대한의 선량을 투여할 수 있는 가장 간편하고 정확한 방법이라고 생각된다.^{25~29)}

호흡동기방사선치료방법에 대한 치료효과를 예측하기 위하여 내부장기의 움직임이 거의 없는 정지상태와 호흡을 배려한 마진으로 PTV를 설정하고 각 조직에 해당하는 건강조직손상확률과 종양치유확률 등을 호흡동기방사선치료 유무에 따른 확률적 계산으로 치료효과를 평가하였다.^{30~38)}

대상 및 방법

1. 모델 환자의 선정

호흡에 의한 종양의 위치가 가장 많이 변하는 흉곽부위의 폐종양을 상대로 연구하였으며 움직일 수 있는 패턴을 대신하여 Table 1과 같이 종양이 비교적 작고 전이가 없는 (T₁N₀M₀) 폐암환자들로써 종양의 위치가 서로 다른 5명의 환자를 선택하였다. 환자는 처음부터 호흡동기방사선치료를 목적으로 일정한 호흡주기에서 X-선 조준촬영과 3차원 조형치료를 위한 CT-simulation을 실시하였으며 호흡으로 인한 장기의 움직임을 관찰하고 체적변화에 따른 방사선의 분포를 측정 비교하였다.

2. 호흡동기방사선치료기구의 제작

호흡동기방사선치료기구(RGRD)는 Fig. 1, 2와 같이 복부를 묶는 납작한 끈(band)과 복부의 증감에 따라 줄에 연결된 끝 어댑팅 센서의 회로가 개폐되고 이것을 선형가속기의 조종간에 연결하는 간단한 기구로서 2 mm 이내 범위의 민감도를 가졌고 오차 5% 이하의 재현성을 가졌다. 환자를 치료침

Table 1. Model of 5 Patients with Lung Cancer

Pt. No.	Patho.	Stage	Tumor location	Dose planning
1.	SQ	T1N0M0	LLL	3 ports (APw, PAw, Lt.Lat)
2.	NSCLC	T1N0M0	LUL	2 ports (APw, Lt.Latw)
3.	SQ	T2N0M0	LLL	3 ports (LAO, RPO, RAO)
4.	SQ	T2N0M0	RLL	5 ports (RPO, LPO, LAO, AP, PA)
5.	NSCLC	T2N0M0	RML	4 ports (LAO, RAO, LPO, RPO)

대에 고정시키고 호흡에 의한 인체 윤곽의 크기 변화가 많은 부위(복부 또는 흉곽부위)에 Fig. 3과 같이 감지용 끈을 묶고 끌어당김 센서가 일정한 위치에 도달할 때 마이크로 스위치가 작동하도록 끈을 조절하여 고정시킨다.

환자의 호흡주기는 Fig. 4와 같이 약 3~5초이며 배기 상태가 흡입시간보다 1~1.5배 길기 때문에 배기 상태에서 의식적으로 호흡을 약간 조절할 수 있으며 환자로 하여금 Beam on 상태의 파이렛 램프가 켜지면 고의적으로 같은 위치가 지속 되도록 호흡을 약간 길게 멈추도록 하였다.

이 기구는 호흡에 의한 인체 윤곽의 팽창과 수축 크기 즉 체구의 둘레 길이 변화에 따른 감지 센서에 의하여 시행되기 때문에 호흡으로 인한 체표면 둘레가 가장 크게 변하고 예민한 부위에 고정시킨다.

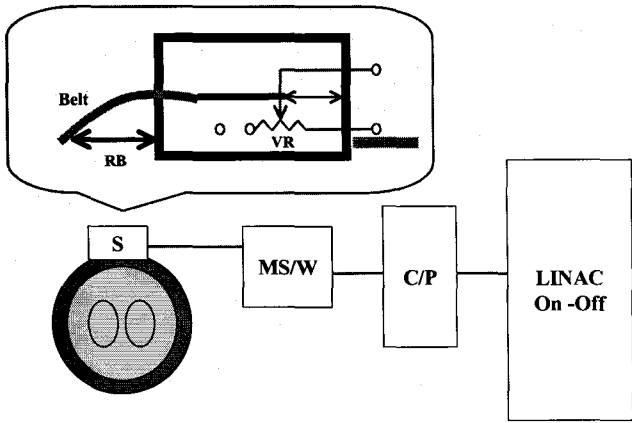


Fig. 1. Composition of the respiratory gating radiotherapy device (RGRD). S: sensor, MS/W: micro switch, C/P: control panel, RB: rubber bend.

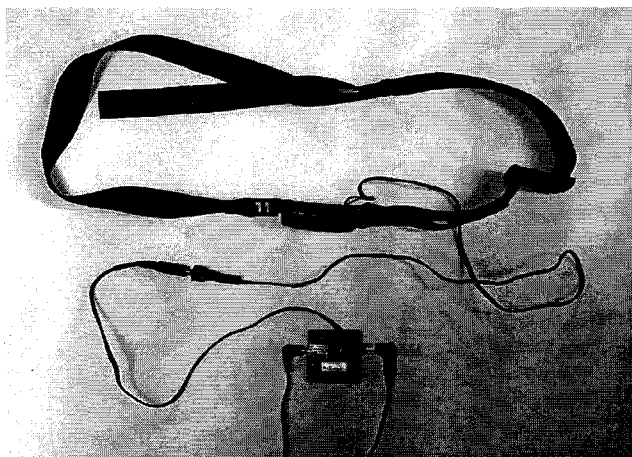


Fig. 2. Photograph of the respiratory gating radiotherapy device (RGRD).

3. 호흡에 의한 장기의 이동 변위량 측정

호흡으로 인한 장기의 이동은 상하, 좌우, 전후 등 수직이동과 회전, 팽창, 수축, 체적이동 등 복잡한 변위를 가지며 이를 정확히 측정하는 것은 매우 어렵고 이를 추적하여 치료하는 것은 고도의 기술을 요구하고 있다. 본 연구에서는 호흡운동이 정지된 상태에서만 치료계획을 하고 방사선을 조사하기 때문에 정밀한 이동측정은 필요 없으며 다만 자유 호흡시 최대 변위 상태에서 선량계획을 비교 분석하기 위하여 장기의 변위 차이가 제일 큰 상하(Inferior & superior)이동 거리를 측정하였다. 환자를 X-선 조준장치(x-simulator)인 Ximatron (Varian, 미국)의 침대 위에 앙와위 자세에서 고정시키고 제작된 호흡동기형 밴드센서를 부착한 후 연속투시촬영장치(cine fluoroscope)로 구별이 쉬운 횡격막을 중심으로 연속 촬영하였고 영상분석장치(Ximavision, Varian, 미국)에 의하여 횡격막의 위치변동을 측정하였으며 내부장기의 운동은 횡격막의 이동거리에 준하여 평가하였다.

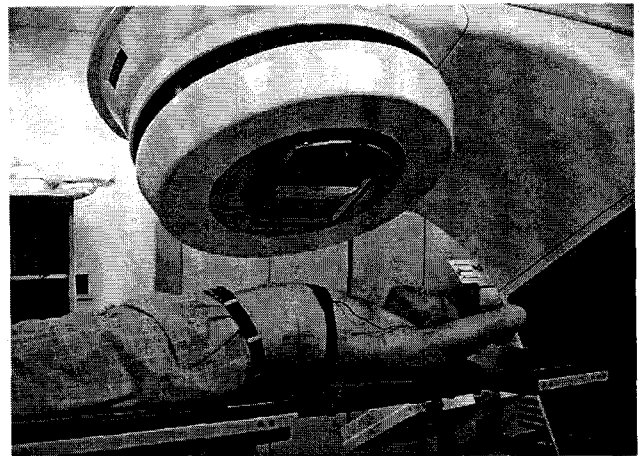


Fig. 3. Treatment of lung cancer under LINAC machine with the respiratory gating radiotherapy device (RGRD).

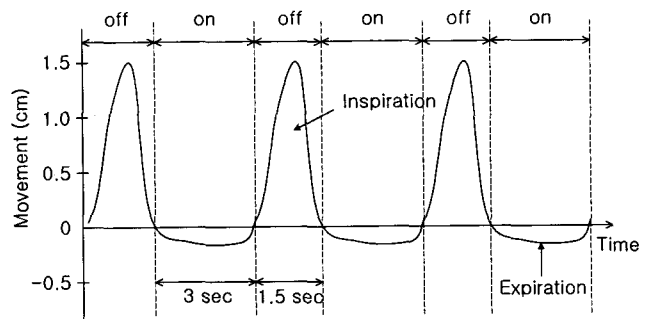


Fig. 4. Movement of diaphragm by respiratory cycle with freely breathing.

4. 입체 영상획득 및 virtual simulation

호흡동기방사선치료는 환자의 3차원 영상을 얻어 치료계획을 하고 치료할 때까지 종양은 항상 같은 위치에 있을 때 실행되어야 한다. 고속주사가 가능한 Spiral-CT인 PQ-5000 (Marconi, 미국)은 분당 70회전이 가능하고(ZAR 70 S/W) 주사시간(scan time)은 1분 이내 입으로 숨을 멈추는 순간 촬영이 가능하며 경우에 따라서 단속으로 같은 위치 일 때만 주사를 할 수도 있었다.

환자를 spiral-CT 침대 위에 치료시의 자세와 똑같이 고정시키고 제작된 호흡동기형 밴드센서를 부착한 후 레이저 빔에 의한 중심점(isocenter)과 변위가 적은 뼈부위에 납알과 매직펜으로 표시(land marking)를 하고 호흡이 정지되는 동안 고속 주사를 실시하며 조사면이 클 경우 전신을 3~5단으로 나누어 같은 호흡위치에서 주사하여 합성하였다.

Spiral CT에서 획득한 입체영상 소자들은 진단목적에 알맞도록 재구성하거나 virtual CT-simulator (AcQ-SIM, Marconi, USA)로 전송되고 전송된 영상 자료(data)는 입의의 방향으로 영상을 재구성(digitally reconstructed radiograph: DRR)시켜 중심점을 확인하고 종양의 모양과 주위 장기를 도시하며 방사선조사방향과 조사면의 크기를 컴퓨터 모니터상에서 가상실질(virtual)로 반복 조준(simulation)하여 최적 치료계획조건을 도출하였다.

5. 입체조형치료계획

CT-simulator에서 잘 조준된 환자의 입체영상은 3차원 치료계획장치(AcQ-Plan, Marconi, USA과 Pinnacle TPS, ADAC, USA)로 전송되어 최적한 방사선분포가 되도록 즉, 주위 건강조직을 보호하면서 종양 모양대로 집중조사 할 수 있는 최적 입체방사선분포가 될 때까지 방사선의 에너지와 선량의 크기, 조사면의 모양에 따른 다엽콜리메이터의 위치, 병소의 관찰방향, 방사선의 조사방향(beam's eye view: BEV)과 조사 횟수 등을 결합하여 최대 치료효과가 예상되는 치료선량 계획을 확립하였다.

방사선에 의한 조직내 선량분포를 정확히 계산하는 것은 방사선치료에서 매우 중요하며 방사선량의 계산은 일반적으로 정방형 조사면에 대한 심부 백분율(percentage depth dose: PDD), 중심선량비율(tissue maximum ratio: TMR), 중심외측선량비율(off axis ratio: OAR) 등의 측정 자료를 이용하였으나 입체조형치료는 부정형의 조사면과 조직내 불균등 물질에 의한 선량변화가 심하기 때문에 model base의 방사선 반응수식(algorithm)을 이용한 선량계산을 수행하였다.

본 연구에 이용한 3차원 치료계획장치는 방사선과 물질의 상호작용을 근거로 하는 이론식과 실측에 의한 상수를 결합시킨 실험수식(Monte Carlo, convolution, differential pencil beam)을 사용함으로써 입체방사선량분포를 정확하고 신속하게 계산할 수 있었다.^{2,6)}

6. 호흡동기방사선입체조형치료에 의한 치료성과의 평가

호흡동기방사선치료를 시행함으로써 자유호흡(free respiration)시 보다 계획용표적체적(PTV)의 치료 마진(margin)을 1~2 cm씩 줄일 수 있어 치료성과를 높이고 이것으로 인한 방사선치료성과를 통계적으로 평가 하였다.

치료계획의 평가는 호흡동기치료기구의 사용유무에 따른 PTV의 크기에 따라 최적 선량분포를 구사하였으며, 각각의 선량체적표(DVH)와 종양억제확률(TCP), 건강조직손상확률(NTCP) 및 선량통계자료를 도출 비교하였으며 선량증강 효과(dose escalation)를 예측하여 암환자들의 호흡동기방사선입체조형치료를 원활히 수행할 수 있도록 모든 기초자료를 확보하였다.

방사선량과 악성종양 세포의 생존을 관계는 직선적 비례 또는 결정적 기준값에 의존하지 않고 시그모이드 선량반응곡선의 관계를 가지며 전체세포의 75% 이상 사멸된 경우를 완전관해(complete remission)범위로 정하고 주위 건강조직의 결정적 손상이 없는 범위 내에서 최대한의 선량을 종양치료 선량으로 생각하고 종양별 치료 계획선량을 결정하여 놓았다. 그러나 종양의 치유율은 종양 종류에 대한 주어진 방사선량뿐 아니라 종양의 체적(volume)과 위치에 따라 다르며 조직의 구성상태에 따라 상당한 변화를 가진다. 따라서 방사선에 의한 종양의 치유율은 각 종양조직에 대한 선량-생존곡선과 종양의 크기 및 체적효과에 의하여 평가하여야 하며 이를 확률값으로 산출하여 종양의 치료 효과를 예측 및 평가한다.^{34~36)}

방사선에 노출된 장기나 조직의 생물학적 반응을 예측할 수 있는 종양억제확률(TCP) 모델은 다음과 같다.²⁶⁾

$$TCP=0.5^S$$
$$S=\exp[2.9 \times \gamma_{50} \times (1 - D_{eff}/D_{50})]$$

여기서 D_{50} 은 종양치유율이 50%되는 선량이고, γ_{50} 는 D_{50} 에서 생존곡선의 기울기이며, D_{eff} 는 실효선량이다.

방사선에 의한 정상조직의 손상은 조직의 반응구조(serial or parallel architecture)에 따라 상당히 다르며 정상조직의 체적소자에 대한 방사선량의 분포도 매우 불균일함으로 세분된 선량체적표(DVH)를 이용하는 것이 바람직하다.

정상조직손상확률(NTCP)은 조직의 손상률을 선량과 체적의 함수로서 시그모이드형(sigmoidal shape)의 반응곡선으로 평가하며 이는 수학의 오차함수(error function)형식으로 수식화하여 계산하였다.

$$NTCP = 1/\sqrt{2\pi} \int_0^1 \exp(-t^2/2) dt$$

여기서 t는 다음과 같이 주어진다.

$$t = [D_{eff} - TD_{50}(v)] / mTD_{50}(v)$$

$$D_{eff} = [\sum V_i(D_i)^{1/n}]^{1/m}$$

D_{eff} 는 유효체적선량(effective volume dose)이며 $TD_{50}(v)$ 은 정상간의 일부체적(v)에만 방사선이 조사될 때 50%에서 합병증이 유발될 수 있는 내용선량(tolerance dose)이다. m은 선량 생존곡선의 기울기 즉, 선량민감도에 해당하는 상수이며, n값은 체적인자(volume factor)이다. 인체의 장기에 대한 n과 m의 값은 인체의 임상적 자료(Ernami's data)에 근거하여 Burman 등이 제시한 값들을 사용하였다.^{34~36)}

폐암 환자를 상대로 인체 윤곽과 폐의 크기 및 종양의 모양을 표시하고 이를 3차원치료계획장치(3D-RTP, Pinnacle)에 입력시켜 모의 치료계획을 실시하였다. 대부분이 앞 뒤 및 옆면의 3문 조사방법을 택하였으며, 조사면은 7 cm×8 cm이고 선량은 60 Gy로 환자상태에 따라 선량을 부여하였다.

결 과

1. 호흡에 의한 장기의 크기와 변위

호흡에 의한 폐조직의 변위는 상하운동이 가장 크고 이는 호흡에 의한 횡경막의 운동으로 결정 할 수 있으며 X-선 조준장치에서 연속투시촬영장치(cine-fluorography)로 5명의 환자를 대상으로 측정된 횡경막의 변위는 Fig. 5와 6과 같다. Fig. 5와 6에서 횡경막의 상하이동은 1.4 cm에서 1.6 cm로 평균 1.5 cm로 측정되었으며 상복부에서(upper abdominal region) 그 움직임이 매우 크게 나타난다. 폐조직의 체적은 Fig. 7과 같이 한쪽 폐의 체적이 1,200 cm³에서 1,700 cm³이었고 호흡을 들이킬 경우 체적이 200~500 cm³ 더 증가하였다.

2. 호흡동기방사선치료기구의 성능평가

호흡동기방사선치료기구(RGRD)는 호흡에 의한 인체 윤곽의 팽창과 수축 크기 즉 체구의 둘레 길이 변화에 따른 감지 센서에 의하여 시행되며 5명 환자의 흉곽과 복부의 평균 둘레는 각각 95, 100 cm 이고 호흡으로 인한 평균 변이 길이는 흉곽 및 복부가 각각 2 cm와 5 cm로서 복부의 움직임이 흉곽보다 더 크게 변하였다. 호흡에 의한 방사선의 단속치료에서 총 출력선량의 변화 즉 단속으로 인한 Beam edge 현상은 +1% 이내 임으로 별도 선량 보상은 필요하지 않았다.

3. 호흡에 의한 계획용표적체적(PTV)의 증가

국제 방사선단위 측정위원회 보고서(ICRU Report 50)에 의

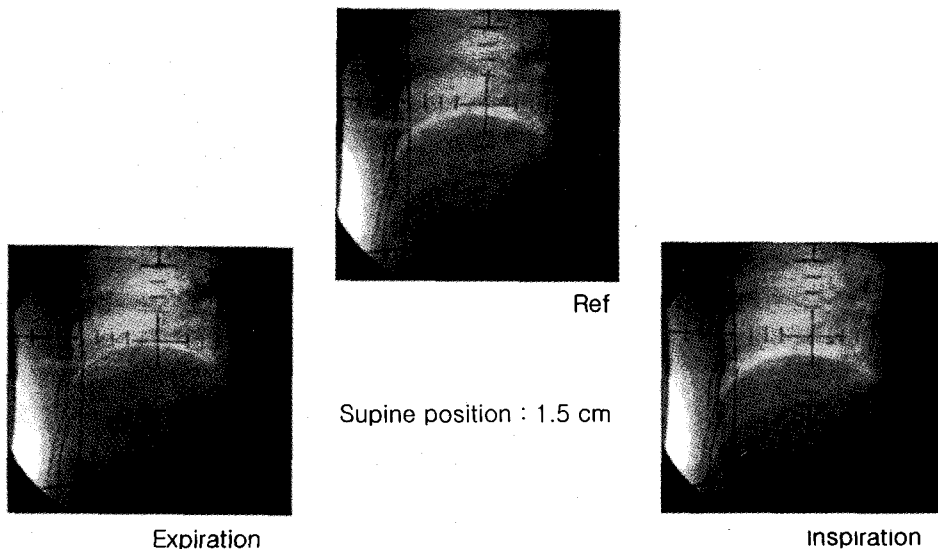


Fig. 5. Cine fluorography for movement of diaphragm in supine position with freely breathing.

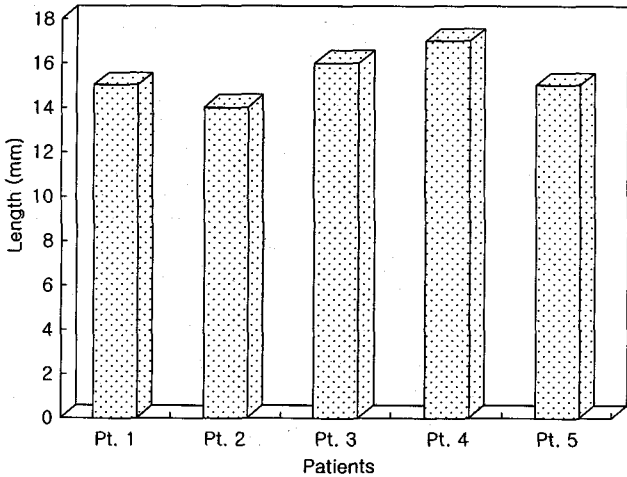


Fig. 6. Movement of diaphragm in supine position with free breathing.

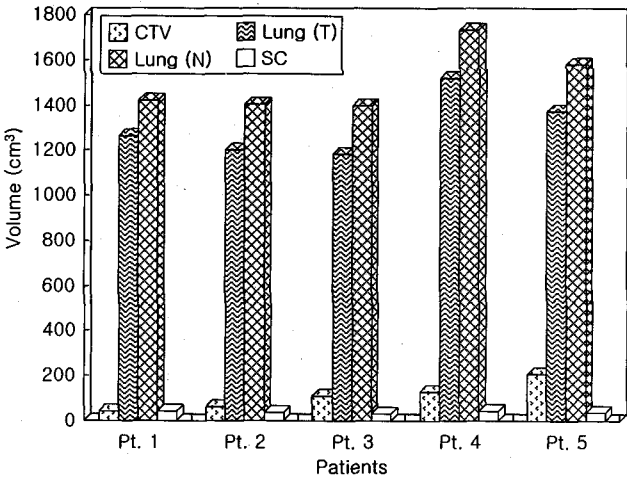


Fig. 7. Volume of CTV, lung and spinal cord for 5 patients with lung cancer.

하면 방사선치료목적으로 종양의 크기만을 육안적 종양체적 (GTV)이라고 하고 주위 잡입 예상부위 까지를 임상표적체적 (CTV)이라고 하며 환자 자세, 환부의 유동 및 치료시 재현성의 불확정성을 포함하는 크기를 계획용표적체적(PTV)라고 정의하고 있다. 계획용표적체적(PTV)은 종양의 임상적 크기에 호흡으로 인한 1.5 cm의 치료 마진(margin)과 0.5 cm의 기계적인 정도 허용오차(system error) 및 취급허용오차(random error)를 합쳐 2.0 cm의 마진을 둔다. Fig. 8은 5명의 폐암환자 각자에 대한 종양의 임상표적체적(CTV)과 각각 0.5, 1.0, 1.5 cm 및 2.0 cm의 마진을 주었을 때 PTV의 크기를 표시한 것으로서 CTV가 128.7 cm³인 제 3번째 환자의 PTV는 각각 166 cm³, 220 cm³, 275 cm³ 및 344 cm³로 증가하였다.

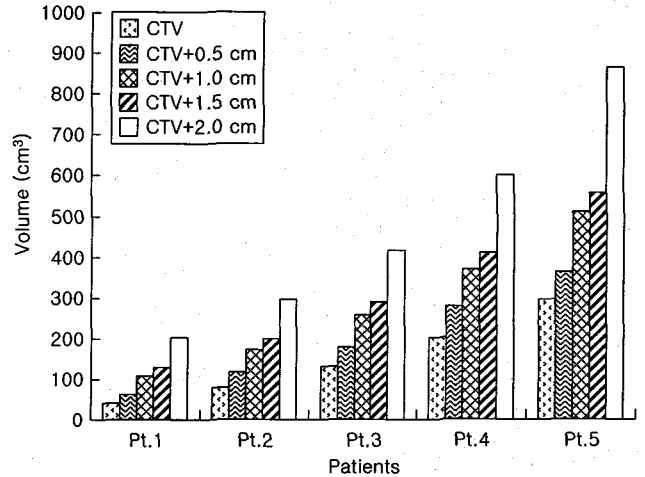


Fig. 8. Volume of PTVs associated with margins for 5 patients with lung cancer.

4. 치료계획과 선량분포

호흡동기방사선입체조형치료를 계획하기 위하여 폐암환자에 호흡동기장치를 장치하고 배기 상태에서 호흡이 일시 정지되는 동안에 CT-scan을 실시하고 CT-simulator에서 3차원 영상으로 재구성하며 해부학적 영상단면을 보면서 종양의 임상표적체적(CTV)을 묘사한다(Fig. 9).

계획용표적체적(PTV)은 CTV에 0.5 cm의 마진을 포함하는 체적으로 결정하고 3차원 선량계획장치(3D-treatment planning system)에 의하여 선량분포를 계산하였으며(Fig. 10), 자유호흡으로 인한 변위를 CTV에 각각 1.0, 1.5, 2.0 cm 증가시킨 PTV에 대하여도 선량분포를 계산하여 비교하였다.

Fig. 11은 첫번째 폐암환자 종양의 PTV 마진이 CTV에 각각 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 cm일 때 종양과 폐조직 및 척수의 선량체적표(DVH)이며 마진이 클수록 정상 폐에 가해지는 고 선량의 부피가 증가하였다.

5. 치료성과 예측

치료계획의 평가는 호흡동기치료기구의 사용유무에 따른 PTV의 크기에 따라 최적 선량분포를 구사하였으며, 각각의 입체 선량체적표(DVH)와 종양억제확률(TCP), 건강조직손상 확률(NTCP) 및 선량통계자료를 도출 비교하였다.

Fig. 12는 5명의 폐암환자 종양의 PTV 마진이 CTV에서 각각 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 cm일 때 종양치유확률(TCP)을 표시한 것으로서 0.5~2.0 cm 마진에서 TCP의 증가는 불과 4~5%로서 큰 변화를 볼 수 없었다. Fig. 13은 5명의 폐암환자 종양의 PTV 마진이 CTV에서 각각 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 cm일 때 건강조직손상확률(NTCP)을 표시한 것으로서 0.5~2.0 cm 마진

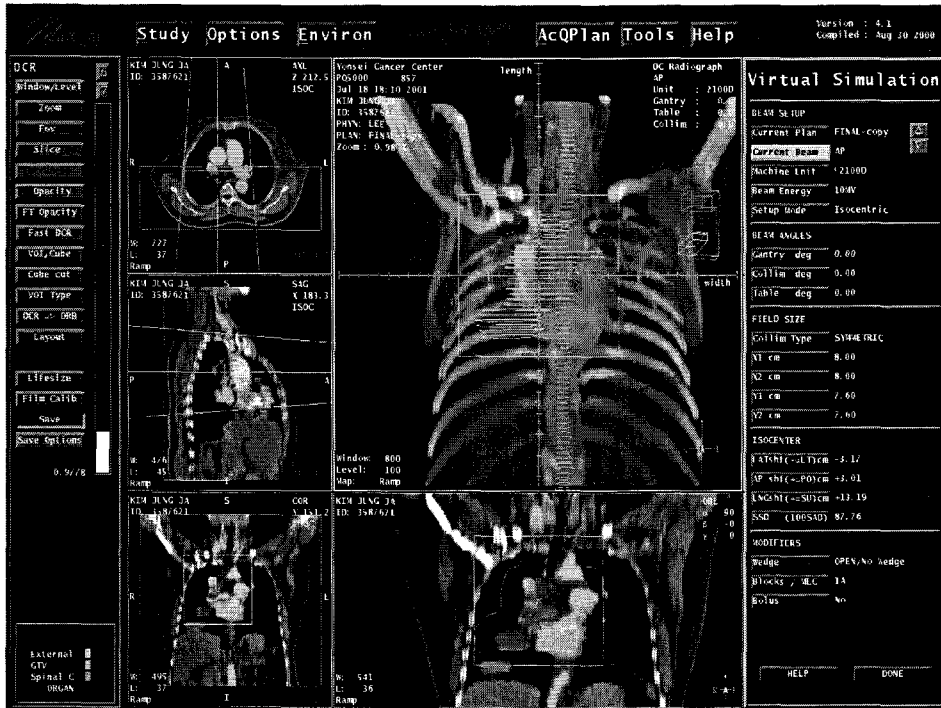


Fig. 9. CT-simulation (AcQ-SIM) for lung cancer.

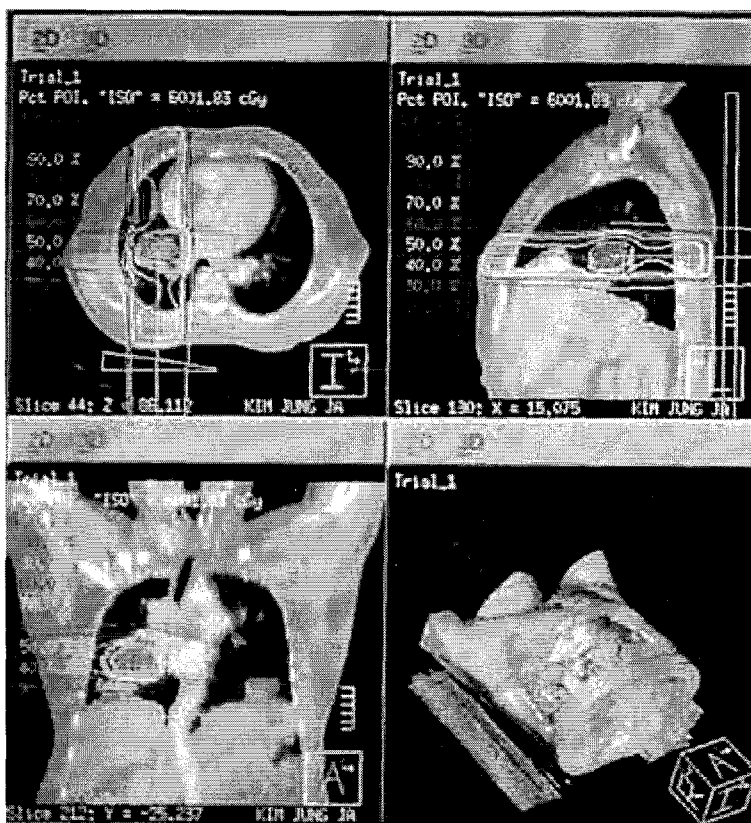


Fig. 10. 3D conformal planning (Pinnacle) for a patient, PTV=CTV+0.5 cm margin, total dose=60 Gy and three portal techniques.

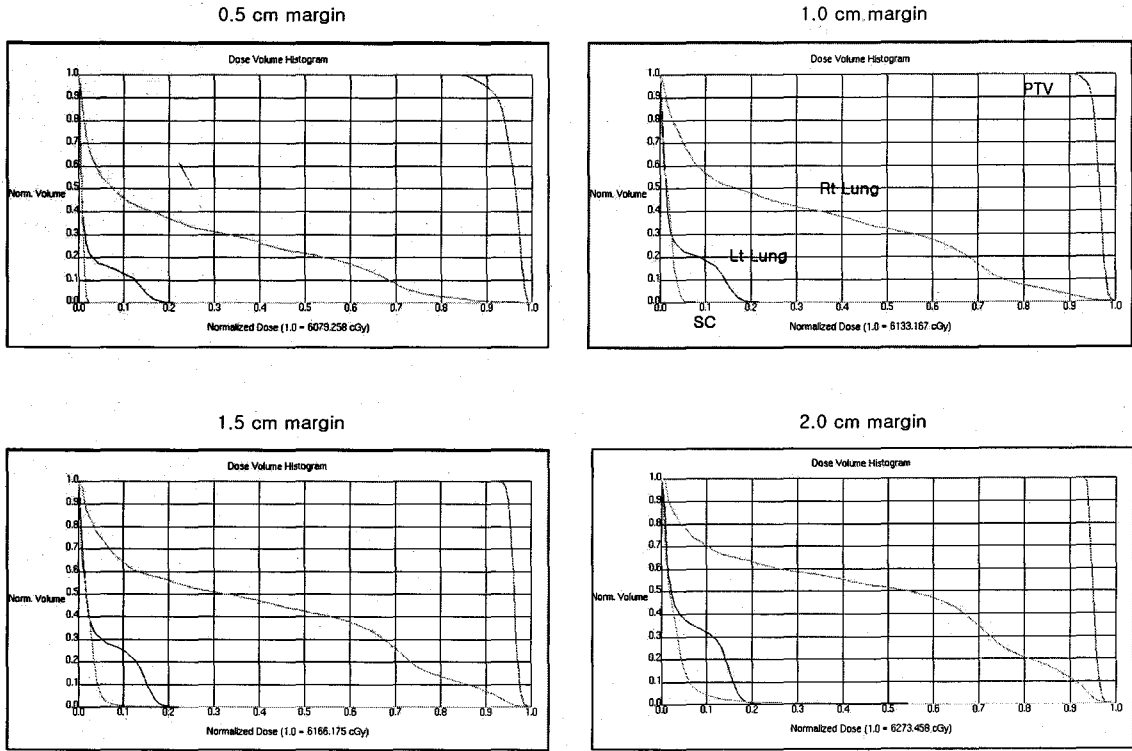


Fig. 11. A representative Dose Volume Histogram (DVH) of PTV, both lung and spinal cord for a patient with lung cancer.

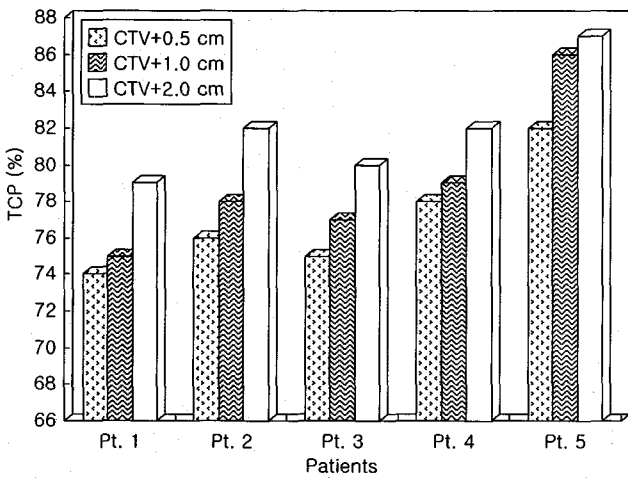


Fig. 12. Tumor control probabilities (TCP) for PTV volume of lung cancer.

에서 NTCP는 60~70%로서 상당히 크게 증가하였다.

Fig. 14는 5명의 폐암환자 종양의 PTV 마진이 CTV에서 각각 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 cm일 때 TCP와 NTCP를 한 도면에 표시한 것으로서 치료 마진이 증가할 수록 TCP는 거의 변화가 없지만 NTCP의 증가는 상당히 큰 변화를 나타내었으며 치료성과에 큰 영향을 줄 수 있다.

Table 2는 폐암환자의 종양 예측치료선량이 60 Gy일 때 선량 체적관계에 대한 통계적 자료를 표시한 것으로서 선량 체적관계와 치료예측인자를 비교하면서 최적치료를 구상할 수 있다.

고안 및 결론

방사선은 악성종양치료에 매우 큰 효과가 있지만 건강조직에도 상당한 손상을 주기 때문에 방사선치료의 선택이 경우에 따라 제한되어왔다. 그러나 주위 건강조직의 손상 없이 종양의 크기와 모양대로 종양에만 방사선을 집중 조사하는 방사선입체조형치료는 암치료의 획기적인 방법으로 입증되고 있다.^{1,2)} 특히 발생빈도가 많고 방사선에 민감한 간, 폐, 신장의 방사선손상은 방사선에 피폭되는 장기의 체적비에 크게 영향을 받는 평형반응조직 구조로 되어 있어 호흡으로 인한 위치변동은 건강조직의 총체적 손상에 상당한 영향을 주고 있다.³⁴⁾

최근 연세암센터에는 고 에너지 선형가속기와 고성능 컴퓨터의 도입으로 종양 모양에 따라 방사선을 투여할 수 있는 3차원 입체조형치료(3-D conformal radiotherapy)를 시행하여 주위 건강조직의 손상을 최대한 감소시키면서 종양의 선

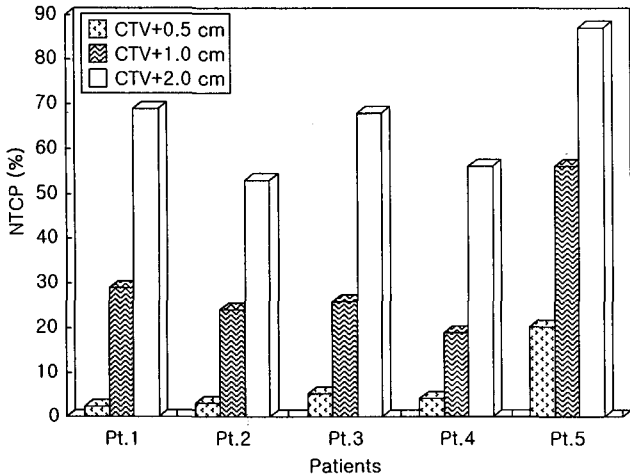


Fig. 13. Normal tissue complication probabilities (NTCP) according to PTV volume of lung cancer.

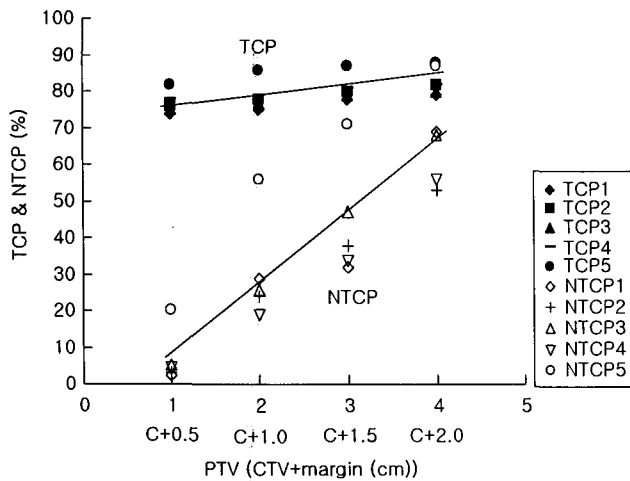


Fig. 14. Comparison of TCP and NTCP according to PTV volume of lung cancer.

량을 증가시켜 치료 효과를 향상시키고있으며 강도변조 입체조형방사선치료도 계획하고 있다. 그러나 폐암, 간암, 신장암 등은 호흡으로 인한 종양의 위치가 2~3 cm 변동함으로 소기의 성과를 얻을 수 없기 때문에 호흡주기에 따른 방사선입체조형 치료방법의 개발이 필수적이다.

폐, 간, 신장 등 방사선체적효과에 민감한 장기에 발생한 종양들의 방사선 조사 체적은 호흡에 의한 종양의 이동범위를 포함하기 때문에 정상조직의 선량피폭이 증가되며 이는 최적의 방사선치료에 큰 장애가 되고 있다. 즉, 호흡에 따른 장기운동에 기인한 PTV를 감소 시켜 정상조직에 가해지는 선량을 최소화하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 호흡이 잠시 중지 될 때만 방사선이 조사되어 내부장기의 움직임에 의한 오류를 방지하고 환자 호흡에 의한 PTV를 최소화 할 수 있는 방법을 모색하여 최적의 방사선치료를 시도하고자 하였다. 폐암환자 5명을 대상으로 하여 모의치료(X-선 simulation)시에 횡경막의 이동거리를 확인하는 방법으로 내부 장기의 운동을 조사하였다.

호흡에 의한 폐조직의 변위는 상하운동이 가장 크고 이는 호흡에 의한 횡경막의 운동으로 결정할 수 있으며 X-선 연속 투시촬영장치(cine-fluorography)에서 횡경막의 상하이동은 1.4 cm에서 1.6 cm로 평균 1.5 cm로 측정되었으며 상복부에서(upper abdominal region) 그 움직임이 매우 크게 나타났다.

호흡으로 인한 종양과 내부장기의 위치변동을 최소화하기 위해서 벨트를 사용하여 호흡주기에 따른 위치변동 감지센서를 제작하고 종양의 위치가 일정할 때만 방사선이 조사되는 호흡동기방사선치료기구(RGRD)를 고안 제작하였으며, 이는 간편한 벨트(belt)형 장구로서 setup이 쉽고 호흡에 의한 복부 변위에 민감(<2 mm)하며 장기의 부동상태를 환자와 방

Table 2. Dose Volume Statistics Data for One Patient (Pt. No. 3) Prescribed Dose : 60 Gy

	Volume (cm ³)	Margin (cm)	Max DVH (cGy)	V _{eff} (%)	TCP (%)	NTCP (%)	V80 (cm ³)	V50 (cm ³)	D50 (cGy)
PTV	128.7	0.5	6,183	95.30	78	-	128.7	128.6	5,980
		1.56	302	95.0	80	-	128.7	128.7	6,050
		2.06	354	94.4	81	-	128.7	128.7	6,100
Lt Lung	1,522.3	0.5	6,076	21.0	-	4.3	85	397	190
		1.5	6,215	28.2	-	19	213	522	370
		2.0	6,306	34.8	-	56	300	647	1,350
Rt Lung	1,522.3	0.5	1,477	15.7	-	0	0	0	70
		1.5	1,540	22.6	-	0	0	0	200
		2.0	1,650	28.0	-	0	0	0	330
SC	58.4	0.5	3,965	0	-	2	0	0.1	70
		1.5	6,220	1.2	-	8	0	7.4	100
		2.0	6,427	12.3	-	23	10	13.8	350

사선발생장치에 정확히 전달할 수 있었다.

호흡동기방사선치료기구를 사용함으로써 호흡 변동을 고려한 종양(폐, 간) 치료계획표적(PTV)의 마진을 약 2 cm까지 축소시킬 수 있어 조직손상확률(NTCP) 감소와 선량증강효과를 기대할 수 있으며 장기의 부동은 종양모양에 맞춘 입체조형치료의 정확한 조준이 보장되고 선량강도를 세분화한 강도변조 방사선조형치료(intensity modulated conformal radiation therapy: IM-CRT)에도 치료효과를 향상시킬 수 있었다.

또한 3차원 방사선입체조형치료를 위한 공간 개념과 조직에 대한 방사선 에너지의 입체적 전환 과정을 수학적 식으로 유도하며 컴퓨터 프로그램을 개발하고 입체도형에 대한 그래픽 등 전산 소프트웨어(S/W)의 개발로 영상, 도형 등 입체적인 암의 발생 부위의 진단과 수학적 입체선량계획 등 암의 진단, 치료에 상당한 도움을 주어 암 퇴치에 크게 공헌할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Webb S. Optimization of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing. *Phys Med Biol* 1989;34:1349-1379
2. Mohan R, Leibel S, Burman CM, Fuks Z, Mageras GS. Clinically relevant optimization of 3-dimensional conformal treatments. *Med Phys* 1992;19:933-944
3. Michalski JM, Sur RK, Harms WB, Purdy JA. Three dimensional conformal radiation therapy in pediatric parameningeal rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:985-991
4. Webb S. Optimizing the planning of intensity modulated radiotherapy. *Phys Med Biol* 1994;39:2229-2246
5. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122
6. Ling CC, Burman C, Chui CS, et al. Perspectives of multidimensional conformal radiation treatment. *Radioth Oncol* 1993;29:129-139
7. Emami B, Purdy JA, Manolis J. Tree dimensional treatment planning for lung cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991;21:217-227
8. Ramsey CR, Scaperoth D, Arwood D, et al. Clinical efficacy of respiratory gated conformal radiation therapy. *Med Dosi* 1999;24:115-119
9. Kubo HD, Len PM, Minohara S, et al. Breathing synchronized radiotherapy program at the university of california davis cancer center. *Med Phys* 2000;27:346-353
10. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999;44:911-919
11. Mah D, Hanley J, Rosenzweig KE, et al. Technical aspects of the deep inspiration breath hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;48:1175-1185
12. Kim DJW, Murray BR, Halperin R, et al. Held breath self gating technique for radiotherapy of non small cell lung cancer: A feasibility study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;49:43-49
13. Shirato H, Shimizu S, Herk MV, et al. Physical aspects of a real time tumor tracking system for gated radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;48:1187-1195
14. Minohara S, Kanai T, Endo M, et al. Respiratory gated irradiation system for heavy ion radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;47:1097-1103
15. Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, et al. Elective nodal irradiation in the treatment of non small cell lung cancer with three dimensional conformal radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;50:681-685
16. Willett CG, Linggood RM, Stracher MA, et al. The effects of the respiratory cycle on mediastinal and lung dimensions in hodgkin's disease. Implications for radiotherapy gated to respiration. *Cancer* 1987;60:1232-1237
17. Henkelman RM, Mah K. How important is breathing in radiation therapy of the thorax. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:2005-2010
18. Korin HW, Ehman RL, et al. Respiratory kinematics of the upper abdominal organs: A quantitative study. *Magn Reson Med* 1992;23:172-178
19. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: A technical study. *Phys Med Biol* 1996;41:83-91
20. Mori M, Murata K, Takahashi M, et al. Accurate contiguous sections without breath-holding on chest CT: Value of respiratory gating and ultrafast CT. *AJR* 1994;162:1057-1062
21. John WW, Michael BS, David AJ, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911-919
22. Rardall KT, James MB, et al. Potential benefits of eliminating planning target volume expansions for patient breathing in the treatment of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:613-617
23. Mageras GS, Kutcher GJ, Leibel SA, et al. A method of incorporating organ motion uncertainties into three-dimensional conformal treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:333-342
24. Yu CX, Wong JW. The effects of intra-treatment organ motion on the delivery of dynamic intensity modulation. *Phys Med Biol* 1998;43:91-104
25. Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:379-391
26. Niemierko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Rad Ther Oncol* 1991;20:166-176

27. **Lyman JT.** Complication probabilities as assessed from dose volume histograms. *Rad Res* 1985;104:513-519
28. **Powlis WD, Altshuler MD.** Semi automated radiotherapy treatment planning with a mathematical model to satisfy treatment goals. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:271-276
29. **Vitali M, Jerry B, and Jake VD.** Normal tissue complication probabilities: Dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:983-993
30. **Schultheiss TE, Orton CG, Peck RA.** Models in radiotherapy: Volume effect. *Med Phy* 1983;10:410-415
31. **Wither HR, Taylor JM, Maciejewski B.** Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:751-759
32. **Wolbarst AB, Chin LM, Svensson GK.** Optimization of radiation therapy. Integral-response of a model biological system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1761-1769
33. **Drzymala RE, Mohan RE, Brewster L, et al.** Dose volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:71-78
34. **Lyman JT, Wolbarst AB.** Optimization of radiotherapy. III. A method for assessing complication probability from dose volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:103-109
35. **Kutcher GJ, Burman C.** Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 6:1623-1630
36. **Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goiten M.** Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:123-135
37. **Brahme A.** Design principles and clinical possibilities with a new generation of radiation therapy equipment. *Acta Oncol* 1987;26:403-412
38. **Tepper JE.** 3-D display in planning radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:79-89

Abstract

Development of Conformal Radiotherapy with Respiratory Gate Device

Sung Sil Chu, Ph.D., Kwang Hwan Cho, M.S., Chang Geol Lee, M.D. and Chang Ok Suh, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, College of Medicine, Yonsei University

Purpose : 3D conformal radiotherapy, the optimum dose delivered to the tumor and provided the risk of normal tissue unless marginal miss, was restricted by organ motion. For tumors in the thorax and abdomen, the planning target volume (PTV) is decided including the margin for movement of tumor volumes during treatment due to patients breathing. We designed the respiratory gating radiotherapy device (RGRD) for using during CT simulation, dose planning and beam delivery at identical breathing period conditions. Using RGRD, reducing the treatment margin for organ (thorax or abdomen) motion due to breathing and improve dose distribution for 3D conformal radiotherapy.

Materials and Methods : The internal organ motion data for lung cancer patients were obtained by examining the diaphragm in the supine position to find the position dependency. We made a respiratory gating radiotherapy device (RGRD) that is composed of a strip band, drug sensor, micro switch, and a connected on-off switch in a LINAC control box. During same breathing period by RGRD, spiral CT scan, virtual simulation, and 3D dose planing for lung cancer patients were performed, without an extended PTV margin for free breathing, and then the dose was delivered at the same positions. We calculated effective volumes and normal tissue complication probabilities (NTCP) using dose volume histograms for normal lung, and analyzed changes in doses associated with selected NTCP levels and tumor control probabilities (TCP) at these new dose levels. The effects of 3D conformal radiotherapy by RGRD were evaluated with DVH (Dose Volume Histogram), TCP, NTCP and dose statistics.

Results : The average movement of a diaphragm was 1.5 cm in the supine position when patients breathed freely. Depending on the location of the tumor, the magnitude of the PTV margin needs to be extended from 1 cm to 3 cm, which can greatly increase normal tissue irradiation, and hence, results in increase of the normal tissue complications probability. Simple and precise RGRD is very easy to setup on patients and is sensitive to length variation (+2 mm), it also delivers on-off information to patients and the LINAC machine. We evaluated the treatment plans of patients who had received conformal partial organ lung irradiation for the treatment of thorax malignancies. Using RGRD, the PTV margin by free breathing can be reduced about 2 cm for moving organs by breathing. TCP values are almost the same values (4~5% increased) for lung cancer regardless of increasing the PTV margin to 2.0 cm but NTCP values are rapidly increased (60~70% increased) for upon extending PTV margins by 2.0 cm.

Conclusion : Internal organ motion due to breathing can be reduced effectively using our simple RGRD. This method can be used in clinical treatments to reduce organ motion induced margin, thereby reducing normal tissue irradiation. Using treatment planning software, the dose to normal tissues was analyzed by comparing dose statistics with and without RGRD. Potential benefits of radiotherapy derived from reduction or elimination of planning target volume (PTV) margins associated with patient breathing through the evaluation of the lung cancer patients treated with 3D conformal radiotherapy.

Key Words : Respiratory gating radiotherapy device (RGRD), Internal organ motion, Dose volume Histogram (DVH), Normal tissue complication probabilities (NTCP), Tumor control probabilities (TCP)