

3차원 입체조형치료에 대한 간암의 선량분포와 정상조직손상확률의 평가

서울보건전문대학 방사선과

정갑수 · 양한준 · 고신관

— Abstract —

Evaluation of DVH and NTCP in Hepatoma for 3D Conformal Radiation Therapy

Kap Soo Chung · Han Joon Yang · Shin Gwan Ko

Dept. of Radiotechnology, Seoul Health Junior College

Image-based three dimensional radiation treatment planning(3D RTP) has a potential of generating superior treatment plans. Advances in computer technology and software developments quickly make 3D RTP a feasible choice for routine clinical use. However, it has become clear that an evaluation of a 3D plan is more difficult than a 2D plan.

A number of tools have been developed to facilitate the evaluation of 3D RTP both qualitatively and quantitatively. For example, beam's eye view(BEV) is one of the most powerful and time-saving method as a qualitative tools. Dose-volume histogram(DVH) has been proven to be one of the most valuable methods for a quantitative tools. But it has a limitation to evaluate several different plans for biological effects of the tissue and critical organ. Therefore, there is a strong interest in developing quantitative models which would predict the likely biological response of irradiated organs and tissues, such as tumor control probability(TCP) and normal tissue complication probability(NTCP).

DVH and NTCP of hepatoma were evaluated for three dimensional conformal radiotherapy(3D CRT). Also, 3D RTP was analysed as a dose optimization based on beam arrangement and beam modulation.

I. 서 론

최근 전산화단층촬영(CT)이나 자기공명영상(MRI) 등의 방사선 진단기술은 종양의 병기결정과 더불어 방사선 치료효과를 평가하는데 큰 기여를 했을 뿐만 아니라 수술계획이나 방사선 치료계획을 수립하는데 있어서도 매우 중요한 역할을 수행하고 있다.

3차원 입체조형치료(3D conformal radiotherapy)란 CT나 MRI에서 얻어진 영상을 3차원으로 재구성하여 기존의 방사선 치료에 비해 개선된 선량분포와 주변 정상조직의 방사선 장해를 최소화할 뿐만 아니라 부정형의 종양에 대해서도 균일한 방사선을 조사할 수 있는 최신의 방사선 치료방법이다. 이와 같은 3차원 치료계획을 통하여 multiple field나 non-coplanar field에서 복잡한 방사선 치료기술을 설계할 수 있는데, 뇌암, 두경부암, 폐암,

전립선암 등에서는 이미 기초적인 임상연구가 시도되어 비록 초기 임상결과이지만 이 치료법의 우수성이 입증된 바 있다.^{1,2,3,4)}

치료계획에 대한 평가에서 가장 보편적인 방법은 기존의 치료법과 같이 최대선량, 최소선량, target volume의 평균선량, 집적선량, D_{95} , V_{95} 등 여러 가지 선량통계를 비교, 검토하여 최적의 치료계획을 선택할 수 있으나 과거에는 axial plane에서만 검토되었던 선량분포를 3차원 영상화 과정을 통해 coronal, sagittal 뿐만 아니라 임의의 oblique plane에서도 비교할 수 있게 되었다. 그 결과 3차원 입체조형치료에서 효과적인 비교평가 수단으로 선량과 체적과의 관계를 보여주는 선량체적곡선(dose volume histogram), 종양제어확률(tumor control probability), 정상조직손상확률(normal tissue complication probability)과 같은 생물학적 지표도 중요한 평가

수단으로 거론되고 있다.^{5,6)} 그러나 NTCP나 TCP같은 생물학적 지표는 사용하는 모델과 변수에 따라 임상결과가 달라질 수 있으므로 많은 연구가 요구되고 있는 실정이다. 특히 DVH는 조사된 방사선량의 분포에 대한 균일성을 손쉽게 파악할 수 있고 hot, cold dose spot을 알아낼 수 있는 장점이 있지만 임상적 자료가 극히 미진하여 아직도 많은 연구가 필요하다.

본 논문은 간암에 대한 3차원 입체조형치료를 시행하여 DVH, NTCP와 같은 생물학적 지표를 분석하고 기존의 임상자료와 비교, 평가하였다.

II. 대상 및 방법

3차원 입체조형치료에 대한 치료계획의 최적화는 target volume에 일정한 선량이 분포하는 동시에 주변의 정상조직에는 최소한의 선량이 분포되도록 하는 것이다. 방사선이 조사된 조직의 일부분 또는 전체 부피에는 다양한 tolerance dose가 분포된다. 이러한 값들은 조직의 일부분에 일정한 선량을 받고 다른 부분에는 선량을 받지 않는 장애확률을 평가하는 중요한 수단이 된다.⁷⁾

등선량 곡선으로부터 선량과 체적의 관계를 나타내는 DVH를 계산할 수 있다면 방사선이 조사된 조직에 대한 선량의 균일한 정도를 판단할 수 있다. 그러나 target volume과 정상조직의 DVH를 통해서 선량분포, over dose, under dose를 판단할 수 있지만 여러 개의 DVH가 서로 교차될 때 최적의 치료계획을 평가한다는 것은 결코 단순한 일이 아니며 organ tolerance를 예측하는데 중요한 수단의 하나인 dose for fraction이나 systemic chemotherapy의 영향, 공간의 선량분포에 대한 정보가 결여되는 단점이 있다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 종양제어확률(TCP)이나 정상조직손상확률(NTCP)과 같은 생물학적 지표를 토대로 최적의 치료계획을 수립할 수 있다.

본 논문에서는 DVH로부터 NTCP를 계산하였는데, 이때 사용된 모델은 선량과 체적의 error function으로 나타낸 Lyman공식을 이용하였다.⁸⁾

1. 임상

본 연구에 필요한 간암환자들에 대한 정보는 연세의료원 암센터에서 치료받은 원발성 간암환자 20명을 대상으로 하였다(Table 1). 그중 9명에 대해 외과수술이 시행되었고 5명에 대해 HAE(hepatic artillary embolization)가 시행되었다. 간기능 검사에서 2명의 환자가 liver cirrhosis를 보였으며 18명의 환자는 정상적인 간 기능을 가지고 있었다. 또한 모든 환자에 대해 방사선 치료 후 4주에서 6개월 동안 follow up을 시행한 결과 3명의 환자가 방사선 간염(radiation hepatitis)에 걸린 것으로 판

명되었다. 간암환자 20명에 대한 방사선 치료시 부여된 평균선량은 50.4 Gy였다.

Table 1. Patient's characteristics for radiation therapy

Characteristics	without hepatitis	with hepatitis
Primary Tumor		
hepatoma	7	3
CBD Ca.	10	0
No. of Port	2-6(4)	2(2)
Normalized Dose(Gy)	39.6-60(50.4)	45-54(50.4)
Effective Volume		
n=0.69	0.53±0.15	0.62±0.15
n=0.32	0.36±0.14	0.54±0.17

2. 치료계획

1) 3차원 치료계획장치

3D RTP(radiation treatment planning)는 연세의료원 방사선 종양학과에서 보유하고 있는 미국 ADAC사의 Pinnacle-3와 미국 ROCS사의 ROCS-303 system, SPARC 20 Workstation을 사용하였으며 각각의 간암환자에 대해 다양한 입체조사방법을 고안하여 그에 따른 DVH곡선들을 얻었다.

2) 간암환자에 대한 치료계획

3D Image Reconstruction

간암환자에 대한 CT 영상을 Pinnacle-3에 입력하여 3차원으로 재구성하였으며 간내의 종양을 figure out하고 암을 포함하지 않은 정상 간과 신장, 담낭 등 인접한 주요 장기를 인지한 후 방사선을 조사할 PTV(planning target volume) 및 주요 장기들에 대해 세밀한 contouring을 시도하였다. 이때 PTV는 GTV(gross tumor volume)에 생물학적, 기하학적인 마진을 더하여 결정하였다.

3D Beam Design Display

방사선원의 위치에서 종양의 형태와 정상조직과의 관계를 조감할 수 있는 BEV(Beam's eye view) 개념은 beam arrangement와 beam port의 방향을 결정하는데 매우 효과적인 수단으로 응용되었다. 이 기법을 이용하면 간 부위의 어떤 형태의 종양에도 non-coplanar treatment를 시행할 수 있는 조사방향을 결정하는데 유리하다. 또한 beam port를 CT 영상에서 재확인할 수 있는 back projection이 가능할 뿐만 아니라 DRR(digitally reconstructed radiography)을 얻을 수 있으며 beam shaping에서 차폐형태를 결정하는데 매우 효과적이다.

3D Dose Calculation

과거 2차원 치료에서 주로 이용되었던 equivalent pathlength method의 적절한 변형만으로는 3차원 치료법에 대한 한계가 있음이 여러 학자들에 의해 지적되고 있다^{9,10} 최근에는 modified columnar dSAR과 Monte carlo calculation과 같이 보다 정확한 계산방법이 제시되고 있다. 이러한 방법에는 delta volume method, differential pencil beam, dose spread array 방법이 있으나 본 연구에서는 collapsed cone convolution 방법을 이용하여 3차원 입체조형치료의 선량을 계산하였다.

3D Dose Display and Evaluation

등선량분포의 3차원적인 전개보다 2차원 format을 이용한 axial, sagittal, coronal image에서 선량분포를 예시한 것이 비교적 해석이 용이하였다. 이러한 등선량분포에 대한 image는 임의의 plane section에서도 이용이 가능하였으나 판독이 쉽지 않았다. 한편 여러 가지 rival plane을 비교, 검토하기 위해서 color wash representation을 이용하였다.

3. DVH와 NTCP의 비교, 분석

3차원 입체조형치료계획을 통하여 각각의 간암환자에 대한 DVH 곡선을 얻을 수 있었고 이를 토대로 NTCP를 계산하였다. 방사선 치료전 MRI 영상에서 확정된 target volume의 DVH는 3차원 치료계획용 컴퓨터를 이용하여 계산하였다. 정상 간의 체적은 전체 체적에서 target volume의 체적을 뺀 값으로 결정하였다. 또한 선량의 불균일성을 해결하기 위한 DVH reduction 방법으로 Lyman 등이 제시한 linear interpolation method를 이용하였다.⁹ 이 모델은 장기에 일정한 방사선을 조사했을 경우 NTCP를 방사선량과 체적의 error function으로 표시한 것으로 전체 장기나 부분 장기의 방사선 치료에서 tolerance dose는 체적과 power law의 관계가 있다. 본 연구에서 사용된 공식은 다음과 같다.

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

$$t = DT - D_{50}(V)/m \times TD_{50}(V)$$

$$TD_{50}(1) = TD_{50}(V) \times V^n$$

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

where $TD_{50} = 40 \text{ Gy}$, $m = 0.15$
 $n = 0.32(\text{by Burman})$ vs $n = 0.69(\text{by Lawrence})$

여기서 $TD_{50}(V)$ 는 간의 일부(V)에만 방사선이 조사될 때 50%의 합병증이 유발될 수 있는 tolerance dose이고 n값은 volume effect, m값은 일정한 체적에 방사선이 조사될 때 방사선량과 합병증 발생율과의 관계를 나타내는 sigmoid 곡선의 기울기이다. n값이 상대적으로 크다는 것은 전체 간기능의 손상없이 tolerance dose가 크다는 것을 의미한다. 본 연구에서는 Emami의 임상적 자료에 근거하여 Burman 등이 제시한 변수값을 적용하였고 NTCP 계산에 사용된 변수 n값은 0.32와 0.69, m값은 0.15를 사용하였다. 그리고 전체 간을 조사했을 때 50%의 합병증이 유발될 수 있는 $TD_{50}(1)$ 은 40 Gy를 사용하였다.

III. 결 과

각각의 간암환자에 대한 DVH 곡선은 여러 가지 rival plane에서 over dose와 under dose를 최소화하는 그래프를 선택하였다. 이러한 DVH 곡선으로부터 계산된 NTCP 값은 변수 n값에 따라 다양한 분포를 보여 주었다(Table 2). 변수 $n = 0.32$ 일 때 NTCP는 0.8%에서 84.4%까지 광범위한 범위에 걸쳐 있으며 방사선 간염환자로 판명되지 않은 경우 NTCP의 평균값은 9.6%로서 방사선에 의한 정상 간의 손상률은 심각하지 않았다. 그러나 방사선 간염환자의 경우 NTCP의 평균값은 58%로 방사선에 의한 정상 간의 손상률은 1/2이 넘는 것으로 판명되었다. 한편 $n = 0.69$ 일 때 NTCP값의 분포는 0.1%에서 54%로서 방사선 간염환자가 아닌 경우 NTCP의 평균값은 2%로 극히 작은 값을 보여 주었다. 그러나 방사선 간염환자의 경우 NTCP의 평균값은 25%로 정상 간의 손상률은 전체 간의 1/4로 나타났다(Fig. 1, Fig. 2).

NTCP model(n=0.69)

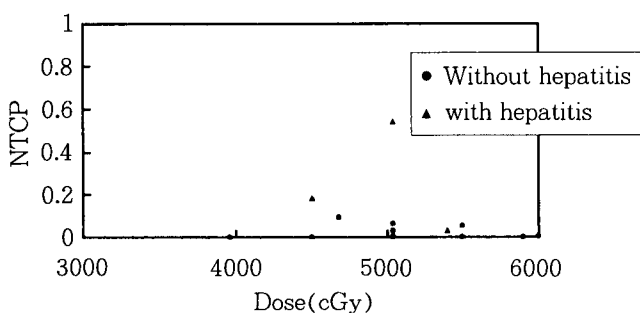


Fig. 1. Relationship between Dose, NTCP and Volume Factor

NTCP model(n=0.32)

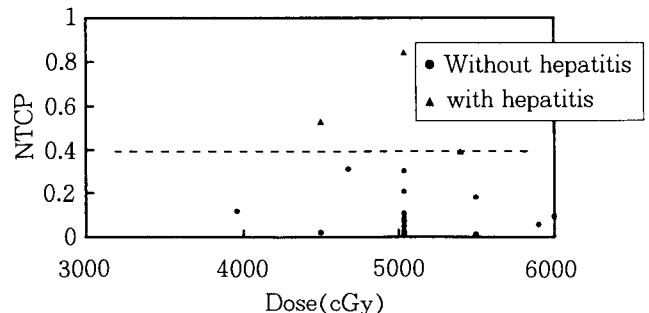


Fig. 2. Relationship between Dose, NTCP and Volume Factor

Table 2. Relationship between NTCP and volume factor

Volume Factor	NTCP	NTCP
	(without hepatitis)	(with hepatitis)
n=0.32	0.096±0.097 (0.008-0.308)	0.587±0.233 (0.390-0.840)
n=0.69	0.021±0.026 (0.001-0.093)	0.250±0.193 (0.030-0.540)

IV. 고찰

간의 방사선 반응은 신체의 다른 장기보다 상대적으로 예민한 편이어서 30~35 Gy 이상의 방사선량을 간 전체에 조사하게 되면 치명적인 방사선 간염(radiation hepatitis)이 발생하는 것으로 알려져 있다. 이러한 이유로 인해 간암환자의 암 치유에 필요한 60~70 Gy 이상의 방사선량을 투여하는데 근본적인 한계성을 갖는다고 볼 수 있다. 그러나 최근의 연구논문에 의하면 전간의 방사선 치료시 약 1/3 정도만 포함되는 경우 60 Gy 이상을 조사하여도 간의 부작용이 없었다고 보고되었다.⁹⁾

Lyman 모델에 의한 NTCP값은 변수 n과 m에 많이 의존하는데 본 연구에서도 n값을 달리 했을 때 NTCP값이 다양함을 볼 수 있었다. 특히 주목할 만한 것은 방사선 간염의 유무에 관계없이 n값이 상대적으로 클 때 NTCP가 작게 나타남을 알 수 있었다. 이러한 결과는 Lawrence의 결과와 일치하는 것이지만 보다 많은 임상적인 자료와 비교할 필요가 있다.⁶⁾ 그러나 보다 중요한 관점은 본 연구에서도 알 수 있듯이 3차원 입체조형치료를 시행할 경우 기존의 tolerance dose 보다 많은 선량을 주더라도 정상 간의 손상률은 그리 심각하지 않다는 것이다. 따라서 기존의 방사선 치료방법과는 달리 정상 간을 충분히 보호하고 종양 부위에만 집중적인 고선량의 종양치사선량을 투여할 수 있는 방법으로 3차원 입체조형치료가 가장 적절할 것으로 판단된다.

V. 결론

방사선치료는 방사선이 인체조직 내부에 깊숙이 투과하면서 다양한 반응을 일으키므로 주위의 건강조직이나 주요 장기에 대한 손상여부와 종양에 전달되는 선량을 정확하게 예측할 수 없어서 완벽한 방사선치료가 불가능하였다. 최근에 컴퓨터의 발달에 의해 3차원 입체조형치료의 장이 열리게 되었다. 그러나 치료계획을 분석, 평가하는 방법은 미처 개발되지 못하고 있는 실정이다. 따라서 3차원 치료계획을 수행하여 얻어진 DVH와 NTCP를 분석, 평가하여 최적의 치료계획을 수립한다면

암치료의 성과를 향상시킬 수 있고 방사선에 의한 건강조직의 장해를 명확히 규명할 수 있는 분석기술의 진보를 가져올 것으로 기대된다.

참고 문헌

1. Emami B., Purdy J. A., Manolis J., Gerber R. L., Harms W., Simpson J., Wippold J. F., Perez C. A. : 3-D static Conformal Radiotherapy : Preliminary Results of a Prospective Clinical Trial(Abstract), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21(1), 147, 1991.
2. Lichter A. S., Sandler H. M., Robertson J. M. : Clinical experience with 3-D treatment planning *Semin, Rad. Oncol.*, 2(4), 257, 1992.
3. Ling C. C., Burman C., Chui C. S., Jackson A., Kutcher G. J., Leibel S. : Perspectives of multidimensional conformal radiation treatment, *Rad. Oncol.*, 29, 129, 1993.
4. Emami B., Purdy J. A., Harms W., Manolis J., Wong J., Drzymala R., Simpson J. : Three dimensional treatment planning for lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21, 217, 1991.
5. Kim B. S., Chung H. C., Seong J. S., Suh C. O., Kim G. E. : Phase II trial for combined external radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatoma. *Cancer Chemoth. Pharmacol.*, 31(Suppl) 5, 119, 1992.
6. Lawrence T. S., Ten Haken R. K., Kessler M. L., Robertson J. M., Lyman J. T., Lavigne M. L., Brown M. B., DuRoss D. J., Andrews J. C., Ensminger W. D., Lichter A. S. : The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 23, 781, 1992.
7. Drzymala R. E., Mohan R., Brewster L., Chu J., Goiten M., Harms W., Urie M. : Dose volume Histograms, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21, 71, 1991.
8. 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, 1987.
9. Goiten M. : The utility of computed tomography in radiation therapy : an estimate of outcome, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5, 1799, 1979.
10. Goiten M. : The comparison of treatment plans. *Radiat. Oncol.*, 2, 246, 1992.