

간세포암종의 정밀 방사선치료

연세대학교 의과대학 방사선종양학과

성진실

High Precision Radiotherapy of Hepatocellular Carcinoma

Jinsil Seong, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Key Words: Hepatocellular carcinoma · High precision radiotherapy

서 론

암의 3대 주요 치료방법 중의 하나인 방사선 치료는 최근 과학기술의 발전으로 인하여 빠르게 진화하고 있는 분야이다. 즉, 최신 영상 시스템과 컴퓨터 장비, 자동화되어 조절되는 다엽 콜리메이터 등, 기술의 발달이 신속하게 임상에 응용이 되면서 방사선 치료의 내용과 개념이 현저하게 변화되었고, 이는 치료 효과의 향상을 가속화하고 있다(1).

간암의 방사선 치료 역시, 간의 방사선 허용 선량에 대한 생물학적 개념이 재정비되고 정밀한 치료 계획을 통한 방사선의 조사가 가능해지면서부터 적용례가 확산되고 있다. 신체 장기의 움직임 및 종양의 생물학적 특성까지 고려되는 새로운 방사선 치료 기술이 개발되면서 간암의 방사선 치료도 새로운 국면을 맞이하게 되었다. 본 논문에서는 일선에서 간암 환자를 치료하는 간전문가들에게 이러한 정밀 방사선 치료를 소개하여 치료 지침에 참고가 되고자 한다.

본 론

1. 정밀 방사선 치료기술을 이용한 간암의 방사선 치료

간암의 방사선 치료에서 최우선적인 목표는 종양 치료 효과가 되겠으나, 그 이외에 고려되어야 하는 주요 문제로

서 원발 장기인 간 및 주변 인접장기인 위, 십이지장, 대장, 신장 등의 방사선 독성을 들 수 있다. 이들 장기의 방사선 허용선량이 대체적으로 낮기 때문에 세심한 주의를 기울이지 않으면 치명적인 부작용을 초래할 수가 있다(2).

현재의 방사선 치료는 여러 가지 장비와 정보, 소프트웨어가 유기적으로 조화를 이루어 수행되어 정밀한 방사선량의 계산 및 분포, 조사를 구현하는 것을 목표로 삼고 있다(Fig. 1). 3차원 입체조형 방사선 치료(3-DCRT)는 정밀방사선 치료에 있어서 하나의 전환점으로서 최적의 방사선 치료에 접근하는 방식을 전통적인 2차원 치료방식에서 획기적으로 변화시켰다(3, 4). CT영상을 3차원적으로 재구성하는 기술이 발달하면서 CT 모의치료기술(CT simulation)이 개발되었으며, 이는 환자의 전 신체에서 종양, 정상조직 간의 해부학적인 관계를 여러 각도에서 관찰이 가능하게 하였다. 따라서 종래의 고전적인 방사선 치료에서는 도저히 가능하지 않았던 비동일면(non-coplanar) 방사선 조사가 가능하여졌으며 궁극적으로 종양의 모양에 맞추어(conformal) 방사선량을 투여하는 것이 실현되었다. 특히, 선량-체적 관계를 분석하여 종양에 균일한 고선량이 투여되는 동시에 정상조직에 최소한의 방사선을 허용하는 치료계획을 선택하여 시행할 수 있으며(Fig. 2), 종양의 국소제어확률(tumor control probability) 및 정상조직 부작용 확률(normal tissue complication probability)의 수학적 모델을 사용하여 치료 결과 예측이 좀 더 가능하게 되었다(4).

◇ 책임저자 : 성진실, 서울시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 방사선종양학과(120-752)
Tel: 82-2-2228-8095, 7656, Fax: 82-2-312-9033, E-mail: jsseong@yumc.yonsei.ac.kr

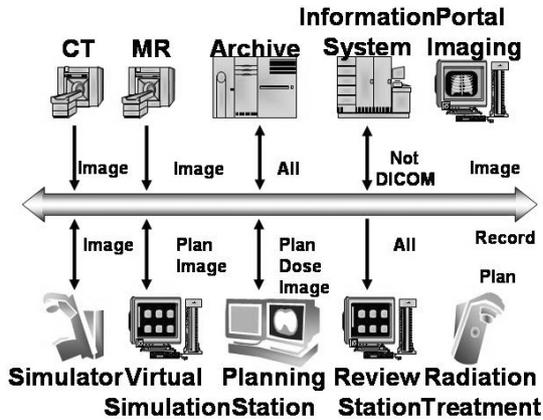


Fig. 1. Radiotherapy process in 3-dimensional era includes complex interaction of various technologies and hardwares.

간은 그 형태학적 특징 때문에 Couinaud가 제시한 8개의 소엽 중 어디에 위치하느냐에 따라서, 방사선 치료계획시 정상 조직 손상을 최소화하기 위한 기술적 고려 사항이 달라진다(5). 예를 들면 제 5, 6엽인 경우는 우측 신장, 위장, 십이지장이 방사선 독성을 최소화 할 주요 고려 대상이 되지만, 제 7, 8엽인 경우는 간과 폐장이 되는 것이다. 필자의 연구팀에서는 간암의 위치에 따른 최적 방사선 치료 계획안을 분석한 바 있다. 즉, 제 1엽은 1군, 제 2, 3, 4엽은 2군, 5, 6엽은 3군, 7, 8엽은 4군으로 각각 구분하였다.

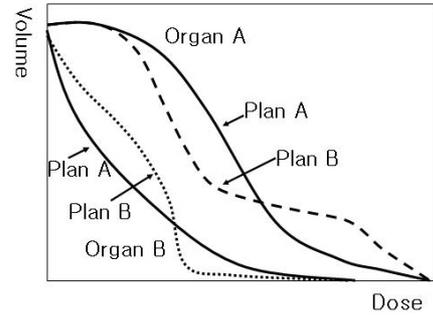


Fig. 2. Dose-volume histogram (DVH) in 3-D conformal radiotherapy. Several radiotherapy plans are analyzed and compared for DVHs of tumors and of each organ. Usually a plan with a lesser volume in high dose region is preferred. Likewise, plan A is selected if organ A is a major consideration.

여러 가지의 방사선 조사 방향을 시도하고, 그 결과를 등선량 분포, 선량-체적간 히스토그램(dose-volume histogram, DVH), 정상조직손상확률 등을 평가하여 비교하였다. 그 결과 1군의 경우에는 4-6분 조사가 가장 효율적이었다. 2군의 경우에는 right anterior oblique (RAO), left anterior oblique (LAO)의 2분조사가 간과 위의 보호에 있어서 더 좋은 결과를 얻었다. 3군에서는 RAO, postero-anterior (PA)의 2분 조사를 한 경우가 여러 인접 장기의 보호 측면에서 좋은 결과를 보였다. 그림에서 보듯이, 2분

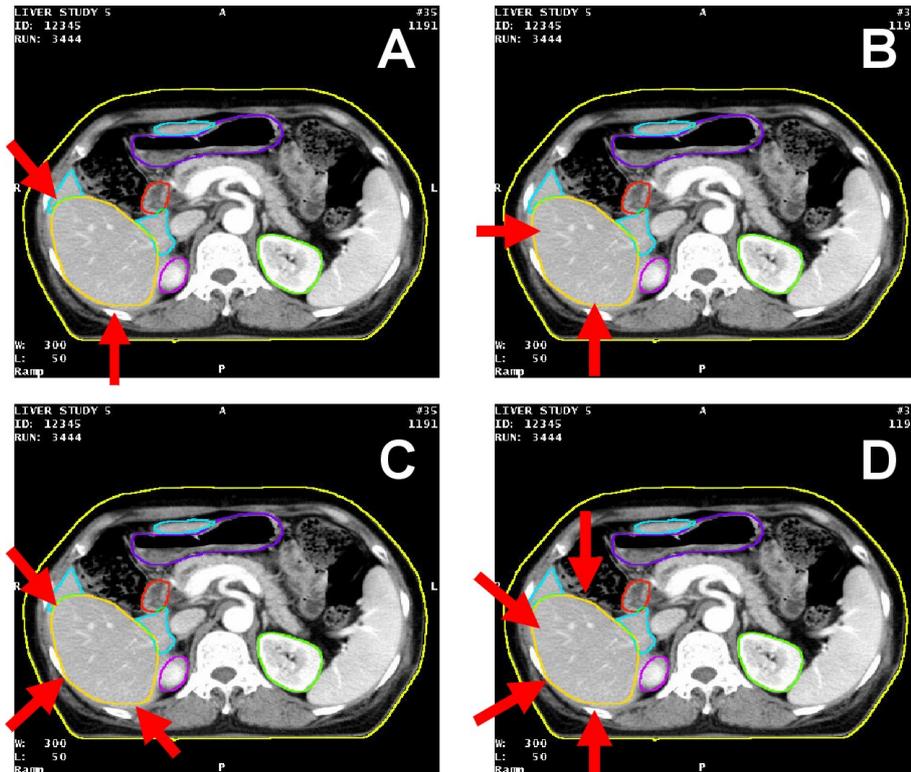


Fig. 3. Virtual planning of radiotherapy ports in case of tumors in segment 5 and 6. Four plans with various beam arrangement are illustrated.

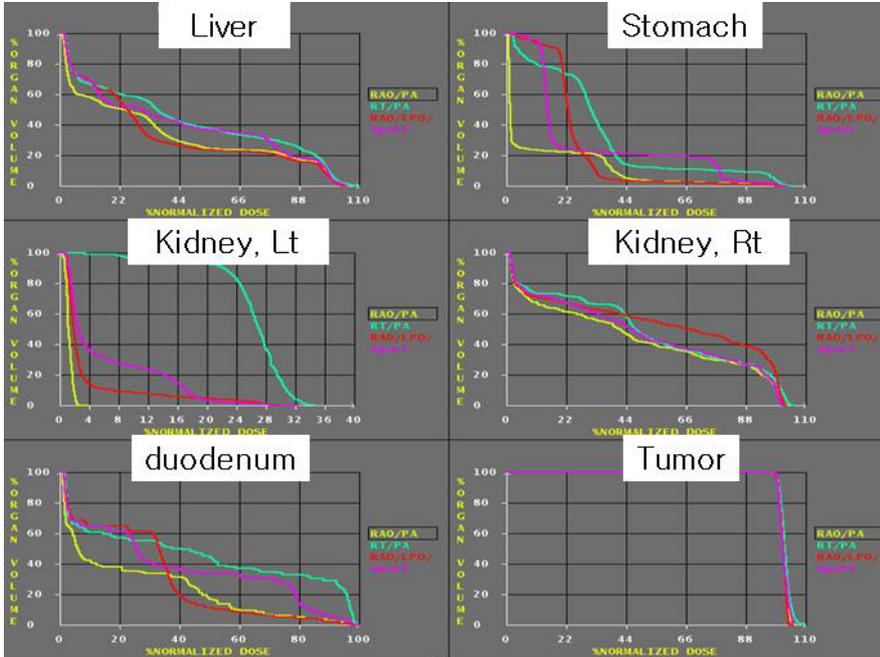


Fig. 4. Dose-volume histograms (DVHs) for plans shown in Fig. 3; yellow for A, green for B, red for C, and pink for D. DVHs of each plan are illustrated for liver, stomach, left kidney, right kidney, duodenum, and tumor.

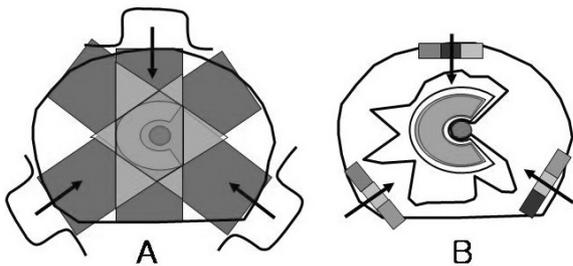


Fig. 5. Comparison of conventional radiotherapy (A) and intensity modulated radiotherapy (IMRT, B). IMRT provides the optimum conformity even for the concave-shaped tumor, which is not possible with conventional radiotherapy or 3-DCRT.

조사 방식이 간이나 위장, 십이지장의 경우 공허 선량-체적간 히스토그램이 가장 아래쪽에 위치하여 방사선량과 체적을 고려하였을 때에 부작용 확률이 낮아지게 된다(Fig. 3, 4). 4군의 경우에는 anteroposterior (AP), PA, RAO, right posterior oblique (RPO)의 4문조사 또는 leftposterior oblique (LPO)를 추가한 5문조사가 더 우수하였다. 이는 간암의 방사선 치료를 처음 도입하는 경우에 참고할만한 자료로 생각된다.

2. 정밀 방사선 치료기술의 발전

현대적인 방사선 치료 기술은 3-DCRT의 도입으로 시작되었다고 보아도 과언이 아닐 만큼 3-DCRT는 방사선

치료의 개념을 크게 바꾸어 놓았다. 이 치료법에는 여러 가지 복잡한 수학적 개념의 도입이 불가피하였으며 이러한 생명 수학(biomathematics)분야의 발전은 궁극적으로 3-DCRT의 가장 진보된 형태인 세기조절 방사선 치료(intensity modulated radiotherapy: IMRT)를 개발케 하였다.

IMRT는 생물리적 개념으로는 가장 진보된 형태의 치료법이다(6-9). 이 치료기술에서는 컴퓨터에 의해 다엽 콜리메이터가 3차원적으로 조절되어 동일한 방사선 조사면에서 다양한 세기의 방사선이 조사되는 것이 가능하다. 이는 종양의 모양에 가장 근접되게 선량 분포를 유도하는 것으로서, 예를 들면 초승달 모양의 표적 종양일 경우에도 그 모양 대로 방사선의 조사가 가능한 것이다(Fig. 5). 이 치료기술의 핵심은 미리 종양 및 주변 정상 장기에 대한 허용 선량을 조건으로 설정하여 놓고 컴퓨터가 이에 가장 근접한 치료계획을 계산해내는 이른바 역치료 계획(inverse treatment planning)이다. 조건에 맞는 계획을 컴퓨터가 제시하게 되면 처음목표와 대비하여 평가하고 다시 조건을 수정하여 같은 과정을 반복하는 등 수 차례의 분석 평가 후에 최적 선량계획을 선택하게 된다. IMRT는 현재의 방사선 치료기술 중 가장 정밀한 선량계획을 구현한다고 볼 수 있다. 그러나 정밀성에 따르는 문제점이 수반되는데, 장비 가격이 고가라는 점 이외에도 치료 계획을 수립하는데 전통적인 치료법의 10배 이상의 시간이 소요되며, 장비의 관리 및 치료과정의 질적 수준 유지에 훈련된 고급인력이 필요하다는 점이 있다. 또한 일회 당 치료 시간도 종래

치료법의 수배 이상이 소요된다. 현재 발표되는 IMRT의 임상 결과는 매우 고무적이어서, 방사선량을 올리는 만큼 종양 제어율이 비례적으로 올라가는 종양인 경우는 적극 추천한다. 그러나 호흡으로 인한 움직임이 많은 장기인 경우는 호흡을 제어하기에는 치료 시간이 길고, 또는 자유로운 호흡을 하면서 치료하게 되면, 정밀 방사선 조사에 따르는 정상조직 보호라는 이득이 감소되므로 조심스러운 시도가 필요하다.

IMRT의 약점을 더욱 보완한 치료법으로서 영상 유도성 방사선치료(image-guided adaptive radiotherapy: IGRT)가 새로이 출현하게 되었다(10). 이는 종양의 크기, 형태, 위치 등에 관하여 영상으로 검증하여 오차가 발생하였을 경우에 이를 실시간 오차교정을 수행, 치료에 즉시 반영하는 치료법이다(Fig. 6). CT 촬영장치가 방사선 치료기에 부착이 되어 이를 통한 영상을 이용하되, CT는 일반적인 CT가 kilovolt 수준의 X-선을 이용하는 데 비하여 megavolt X-선으로 영상을 획득하는 것이 다르다. 대표적인 치료기술로서 회전식 단층치료법 (helical tomotherapy)을 들 수 있으며(Fig. 7) 국내에서도 향후 수년 내에 도입이 될 것으로 예상된다.

앞서 언급한 최신 치료법들은 방사선 치료의 생물학적 근간을 이루는 분할 방사선 치료 기술이다. 분할 선량 사이 사이에는 repair, reoxygenation, redistribution, repopulation 등, 이른 바 4R로 요약되는 생물학적인 현상이 나타나는데, 각각의 요소만 보면 종양의 치료에 불이익인 점도 있으나, 총체적으로는 종양의 방사선 치료 효과를 증진시키면서 정상조직은 최대한 보호하여 치료 성과를 높이는 것이다(11). 이에 몇가지 예외 상황이 있는데, 수술 중 방사선 치료, 방사선 수술, 그리고 기대 생존기간이 수개월 이내인 전신 골 전이 환자의 방사선 경우 등을 들 수 있다. 수술 중 방사선 치료는 수술이라는 특수한 상황이고려되고, 주변의 방사선 민감 장기를 방사선 조사야로부

터 직접 밀어내고 한다는 점이 단일 방사선 조사의 단점을 보완한다. 방사선 수술은 뇌종양의 치료에서 발달된 것으로서 크기가 작은 표적 종양에 정위적으로 여러 방향에서 방사선을 조사하는 방법이다. 이는 방사선 생물학적인 이점은 없는 대신, 거리에 따라 선량이 급격하게 떨어지는 방사선이어야 한다는 물리적 조건이 필수적이다(12). 선형 가속기를 이용한 방사선 수술이 먼저 시도되었고(13), 이를 보완하여 개발된 치료기는 환자의 머리에 씌우는 헬멧형의 장치에 감마선을 방출하는 방사성 동위원소 (코발트) 201개를 탑재한 것이다(14). 그러나 이는 하드웨어 문제로 뇌 이외의 신체 부위를 치료하는데 한계점을 보이므로, 최근에는 사이버나이프가 개발되었다.

사이버나이프는 방사선 수술용 치료 장치로서는 가장 첨단인 것으로서 5-60 mm까지의 면적을 조사할 수 있도록 X-선을 방출하는 선형가속기와 6부위의 관절로 연결된 로봇 축으로 구성되어 있다(15) (Fig. 8).

실제적으로는 직경 50 mm 이내의 구형 종양이 최적 적용증이 된다. 그 이상의 크기나 부정형의 종양도 이론적으

Helical (Spiral) Tomotherapy

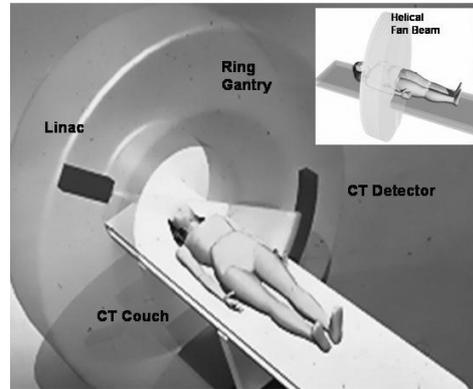


Fig. 7. The concept of helical tomotherapy.

Adaptive Radiotherapy

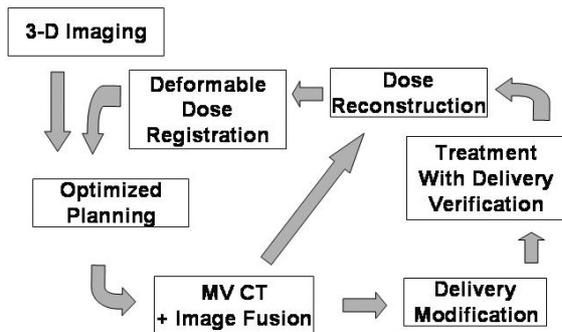


Fig. 6. Schematic illustration of adaptive radiotherapy.

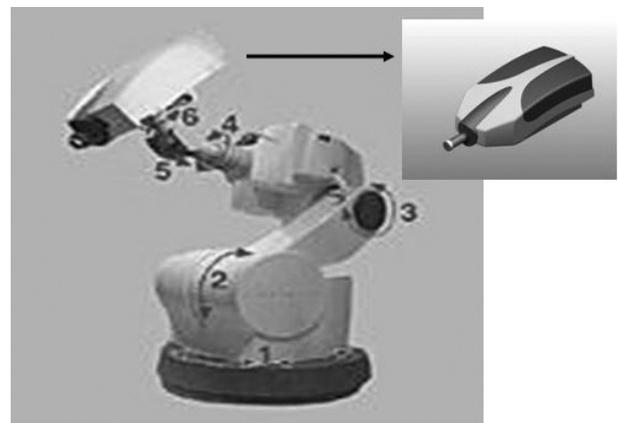


Fig. 8. The concept of cyberknife.

Motion adaptive X-ray Therapy (MAXT)

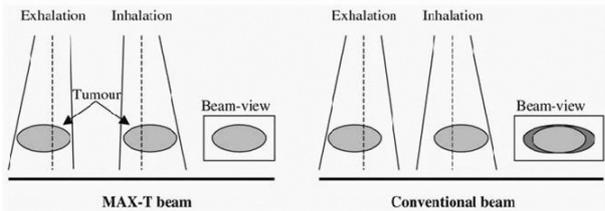


Fig. 9. The concept of motion adaptive radiotherapy. Usually radiation fields are designed to involve additional margin for organ movement. By synchronization of multileaf collimator system or treatment couch to the organ motion, field margin can be reduced, hence radiation toxicity can be decreased.

로는 치료가 가능하다고는 하나 이 경우 심각한 부작용을 초래할 우려가 있다. 즉, 부정형의 종양을 치료해야 할 경우 필수적으로 이용되는 콜리메이터가 장착되어 있지 않으며, 이에 대한 대안으로 50 mm 이내의 원형의 방사선 조사구역을 다수 중첩하여 적용가능하다고 주장하고 있다. 그러나 이 치료법이 분할 조사 방식이 아니고 고선량을 수 회의내에 조사하는 방사선 수술 방식이라는 점을 생각할 때, 중첩된 조사야에 인접한 주변의 정상조직에 심각한 손상을 초래할 우려가 있다.

그 외에 양성자를 이용한 방사선 수술이 있다(16). 양성

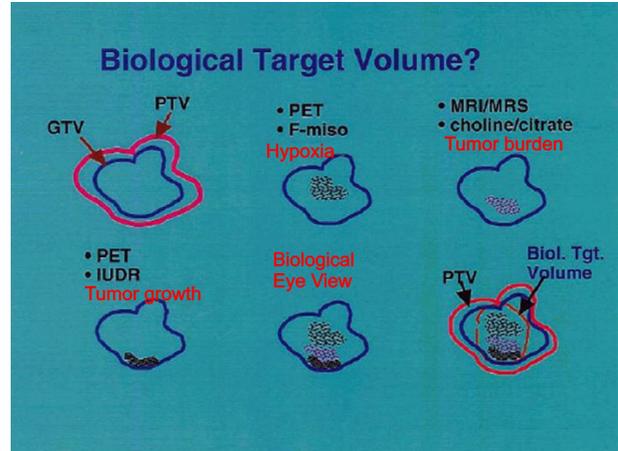


Fig. 10. The concept of biological conformity.

선은 입자 방사선이 지니는 특징적인 Bragg peak 현상이 있어서, 일정한 깊이에서 최대 에너지를 투여하고 주변 장기는 보호할 수 있는 이상적인 치료법이다. 방사선을 중첩하여 일반적인 분할방사선 치료 목적으로도 사용이 가능하다. 국내에서도 2-3년 후면 임상적 응용이 가시화 될 예정이다.

3. 정밀 방사선 치료의 새로운 전략

종양에 최적의 방사선을 조사한다는 점만 본다면 방사선

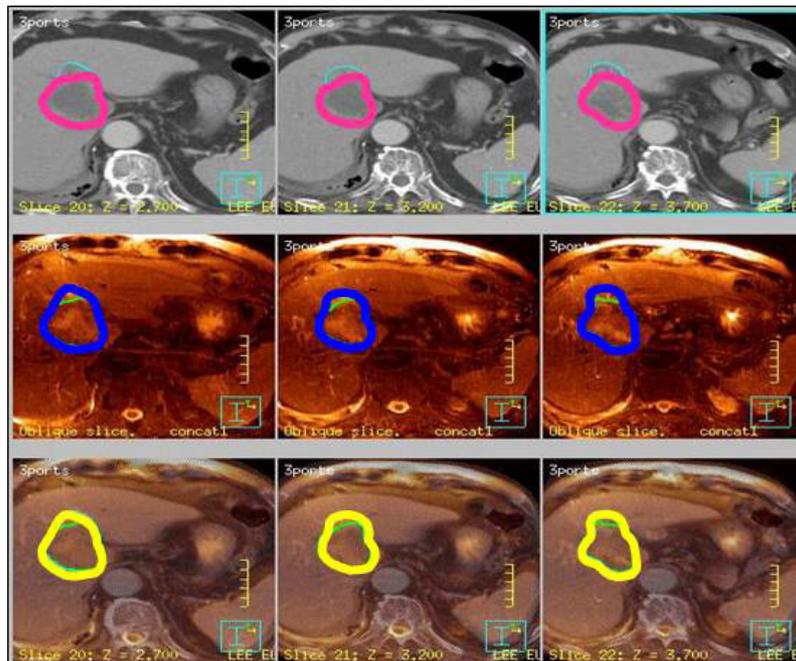


Fig. 11. Illustration of a radiotherapy planning using image fusion. Tumor image from MRI reveals some area missed in CT scan. Images from CT scan (red line) and MRI (blue line) are fused for a new image (yellow line), which can be adopted for target volume delineation.

치료 기술의 발전은 물리적 측면에서 매우 만족스러운 수준에 이른 것으로 생각된다. 인체 내의 각종 장기가 호흡이나 장 운동 등으로 반복적으로 운동하므로 이러한 움직임을 고려한 적응성 방사선 치료도 현재 개발되고 있다. Fig. 9에서 보듯이 장기 즉, 종양의 움직임을 고려한 적응성 치료에서는 그만큼 정상조직이 방사선에 노출되는 체적을 줄일 수 있으므로, 방사선 부작용 감소에 큰 공헌을 할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 그러나 물리적인 측면(physical conformality) 이외에 고려되어야 할 주요 사항으로 생물학적 측면(biological conformality)까지 조화를 이루어야, 진정한 의미의 다면적 조형 치료를 시행할 수 있게 된다(17) (Fig 10).

최근 기능 영상기술이 발달하여, 종양의 생물학적 특성에 관한 정보를 얻는 것이 가능하게 되었다. 개인별 종양의 생물학적 이형성 뿐 만 아니라, 동일 종양 내에서의 이형성에 대한 정보도 영상을 통하여 얻을 수 있으므로, 방사선 치료 계획은 앞으로 더욱 정밀하게 수립될 수 있게 되었다. 현재 자기 공명 영상기술(MRI), 양자선 방출 단층 촬영기술(PET)의 정보를 CT영상에 융합하여 이를 방사선 치료 계획에 이용하는 기술은 이미 상용화 되어있다(Fig. 11). 그 이외에도 각종 분자 표지자를 이용한 영상기술이 방사선 치료에 응용될 수 있다. 예를 들면, 방사선에 내성이 높은 저산소증 종양부위를 영상으로 알아내어 이 부위에 방사선량을 더 많이 투여하거나 저산소세포 특이성 방사선 감작제를 국소적으로 투여하는 방법도 가능할 것이다(18).

결 론

간암의 치료에 있어서 방사선 치료의 역할이 인식되면서 임상적 적용이 확산되고 있다. 종양 및 주변 정상조직의 방사선 손상도 고려해야 좋은 성과를 볼 수 있으며, 이를 위해서는 정밀 방사선 치료가 필수적이다. 간암과 관련하여 날로 발전해 나가는 정밀 방사선 치료 분야를 현 시점에서 요약해 보았다. 간암의 치료에 방사선 치료를 적절하게 적용함으로써 좋은 결과가 있기를 기대해 본다.

참고문헌

1. Seong J. Recent development in radiotherapy of hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2004;10:241-247
2. Hall EJ. Clinical response of normal tissues. In: Hall EJ eds. *Radiobiology for the radiologists*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2000;339-360
3. Purdy JA. Advances in three-dimensional treatment planning and conformal dose delivery. *Semin Oncol* 1997;24:655-675
4. Niemerko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother Oncol* 1991;20:166-176
5. Cho KH, Seong J, Keum WS et al. Optimization of treatment planning by tumor location in radiotherapy of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiat Oncol* 2002;Suppl 2:118
6. IMRT Collaboration Working Group. Intensity modulated radiation therapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:880-914
7. Mohan R, Low D, Chao KSC, et al. Intensity-modulated radiation treatment planning, quality assurance, delivery, and clinical application. In: Perez CA, Brady LW, Halperan EC, Schmidt-Urlich RK eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;410-427
8. Lee P, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:12-22
9. Zhen W, Thomson RB, Enke CA. Intensity-modulated radiotherapy: the radiation oncologist's perspective. *Med Dosim* 2002;27:155-159
10. Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K, et al. Image guidance for precise conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:889-105
11. McBride WH, Withers HR. Biologic basis of radiotherapy. In: Perez CA, Brady LW, Halperan EC, Schmidt-Urlich RK eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;96-136
12. Chan AW, Cardinale RM, Loeffler JS. Stereotactic irradiation. In: Perez CA, Brady LW, Halperan EC, Schmidt-Urlich RK eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;410-427
13. Bellerive MR, Kooy HM, Loeffler JS. Linac radiosurgery at the Joint Center for Radiation Therapy. *Med Dosim* 1998;23:187-199
14. Kondziolka D, Maitz AH, Niranjan A, et al. An evaluation of the Model C gammaknife with automatic patient positioning. *Neurosurgery* 2002;50:429-431
15. Kuo JS, Yu C, Petrovich Z, et al. The cyberknife stereotactic radiosurgery system: description, installation, and an initial evaluation of use and functionality. *Neurosurgery* 2003;53:1235-1239
16. Laramore GE, Philips MH. Particle beam radiotherapy: clinical perspective. In: Perez CA, Brady LW, Halperan EC, Schmidt-Urlich RK eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;457-471
17. Rosenzweig KE, Amols H, Ling CC. New radiotherapy technologies. *Semin Surg Oncol* 2003;21(3):190-5
18. Perez CA, Bradley J, Chao CK, Grigsby PW, Mutic S, Malyapa R. Functional imaging in treatment planning in radiation therapy: a review. *Rays* 2002;27(3):157-173