

최신 방사선 치료

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실

김 용 배

서 론

방사선치료가 20세기 종양학 발전에 크게 기여하였음은 자명한 사실이다. 이는 1895년 뢰트겐이 X-ray를 발견하고 1898년 큐리 부부가 Radium을 발견한 후 바로 암환자에게 방사선치료를 적용하였고 방사선의 생물학적 영향을 연구하는 방사선생물학의 발전과 방사선의 물리적 특성을 연구하고 치료 장비를 개발하는 방사선물리학의 발전으로 1세기 동안 비약적인 발전을 가져 왔다.

1951년 코발트치료기의 도입은 방사선치료의 megavoltage 시대를 연 전환점이 되었고 연이어 1952년 선형가속기(linear accelerator)가 도입되어 심부 종양도 효과적으로 치료할 수 있게 됨으로써 보다 많은 종류의 암에 방사선치료를 적용할 수 있게 되었다. 1970년대에 개발된 CT와 1980년대 개발된 MRI는 1980년대 방사선치료에도 큰 변화를 가져왔는데 방사선치료 표적용적(target volume)을 보다 정

확히 정의(delineation)하여 정상 조직을 보호하면서 보다 정밀한 방사선치료가 가능해 졌다. 동시에 computer를 이용하여 방사선 조사선량을 계산하는 RTP (Radiation Treatment Planning System)가 개발되어 임상에 사용되기 시작하였다. 1990년대 이전에는 환자의 종양이 있는 한 지점이나 면에 대하여 방사선 선량을 2차원으로 계산하였으나, 1990년대 들어서 CT모의치료기(CT simulator) 영상을 이용하여 종양과 정상장기의 조사선량을 3차원으로 계산할 수 있는 RTP의 개발로 3차원 입체조형치료(3-Dimensional Conformal Radiotherapy, 3DCRT)가 가능해져 정상조직을 최대한 보호하면서 종양에는 방사선량을 증가시킬 수 있게 되었다. 1990년대 후반에는 컴퓨터로 제어되는 다엽콜리메이터가 개발되면서 고정밀방사선치료(High precision radiotherapy)의 시대가 열리게 되었다. 본 글에서 현재 임상적으로 적용되고 있는 최신의 고정밀방사선치료를 소개하고자 한다(그림 1).

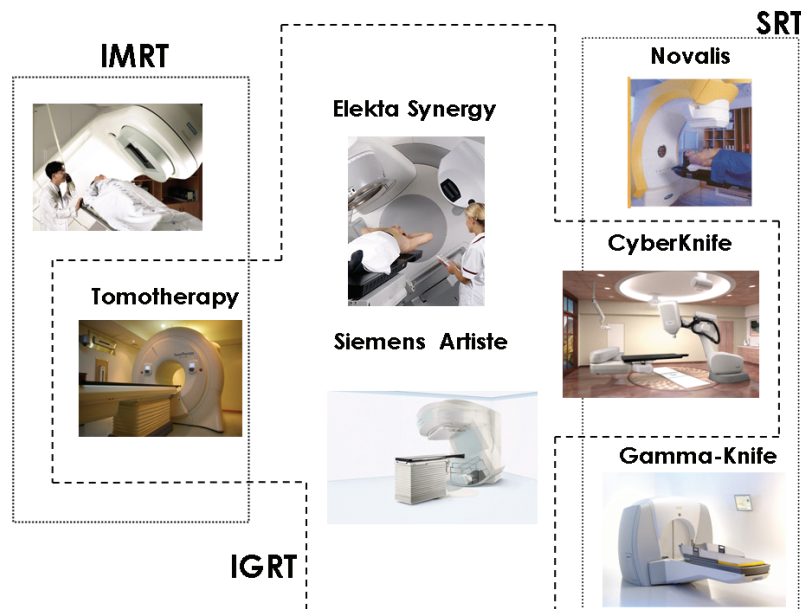


Figure 1. Current Equipments of High-precision Radiotherapy(Courtesy of Elekta Korea, Cyberknife Korea, BrainLAB Korea). IMRT, Intensity modulated radiotherapy; IGRT, Image-guided radiotherapy; SRT, Stereotactic radiation therapy

본 론

세기변조방사선치료 및 토모테라피(Intensity Modulated Radiotherapy and Helical Tomotherapy)

세기조절방사선치료(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)는 다엽콜리메이터를 이용하여 기존의 3DCRT로 치료가 어려웠던 종양이나 보호하지 못했던 정상조직을 정교하게 치료할 수 있는 혁신적인 방사선치료기술로 방사선치료를 한 단계 더 발전시켰다. 3DCRT와 차이는 치료계획의 방향성이다. 3DCRT는 종양과 정상조직을 CT모의치료영상에서 구별하여 정의하고, 몇 가지의 치료 방향에서 방사선의 세기에 따라 종양과 정상조직에 대한 조사선량을 RTP에서 보여주는 전향치료계획(forward treatment planning)을 시행한다. IMRT는 종양과 정상조직을 CT모의치료영상에서 구별하여 그리는 과정 후 치료 방향을 정하는 것까지는 같으나 이후에는 종양에 대한 처방선량과 정상조직에 대한 제한선량을 정하면 RTP가 그에 맞춰서 근접한 선량계획을 계산하여 보여주는 역치료계획(inverse treatment planning)을 시행한다. IMRT 치료계획이 가장 유용한 암은 선량제한이 있는 정상장기로 둘러싸인 두경부암으로 많은 수의 선량학적 연구를 통하여 그 우월성이 입증되었고, 임상에서 두경부암, 전립샘암에서 생존율이 증가함을 확인할 수 있었다^{1,2)}.

2000년대 들어와서는 CT와 방사선치료기를 융합한 형태인 토모테라피(Helical Tomotherapy)가 개발되어 더욱 정교한 IMRT가 가능해졌다. 토모테라피는 CT의 회전대(gantry)에 선형가속기를 장착하여 CT 촬영 시처럼 360도 회전하면서 나선형으로 일정 두께씩 치료해나가는 방식이다. 치료 전 megavoltage CT 영상을 얻을 수 있어서 치료자세가 정확히 셋업되었는지 확인할 수 있다. IMRT와는 달리 선형가속기가 360도를 회전하므로 종양의 모양에 좀 더 맞추어 조사할 수 있고, 정상장기의 보존에도 유리하다^{3,4)}. 그러나 치료범위 내 정상장기의 대부분이 저선량의 방사선에 노출되므로 이에 대한 생물학적 영향에 대한 논란이 있는 만큼 장기적인 추적 관찰이 필요하다.

영상유도방사선치료(Image-Guided Radiotherapy)

진단 영상, 치료계획, 방사선 조사 기술의 진보로 인하여 좀 더 발전된 종양의 정의, 선량 조사, 정상장기의 보존 등이 가능해짐으로써 치료비(therapeutic ratio)가 향상을 가져왔다. 그 중 기술적으로 가장 중요한 요소는 최초의 치료계획과 치료 조사에서 영상 기술의 사용이며, 이런 결합을 Image

Guided Radiotherapy(IGRT)라고 칭한다. 다시 말하면, 영상기술을 이용하여 종양을 기능적으로 또는 생물학적으로 정밀하게 정의하고, 종양의 움직임이나 치료자세의 불확정성을 보정하며, 종양의 치료반응에 따라 치료를 조정해나가는 것을 말한다.

IGRT는 기술적으로 단면 IGRT 접근법과 체적 IGRT 접근법으로 대별할 수 있다. 단면 IGRT 접근법 중 가장 대표적인 것은 EPID이며 장점은 빔(beam)과 표적장기(target organ)의 배열을 확인할 수 있도록 실제의 치료빔을 사용하는 것이다. 기존의 선형가속기나 치료실에 진단용 X선 발생장치를 부착하여 확인하는 방법을 사용하는 기기로서는 Hokkaido 대학 system (Mitsubishi Electronics), ExacTrac/NovalisBody system (BrainLAB), Cyberknife (Accuray Inc.) 등이 있다. 치료실 안에 진단기기를 설치한 경우는 fiducial marker를 체내에 삽입하여 치료 중의 종양의 움직임을 확인할 수 있다. 체적 IGRT 접근법은 기존의 선형가속기에도 진단용 X선 발생장치를 장착하여 cone beam CT 영상을 얻으며 Elekta Synergy (Elekta Oncology system), Varian On-Board Imager (Varian Medical System), Artiste(Siemens)등이 개발되었거나 개발 중에 있다. 토모테라피에서는 CT에 장착된 선형가속기를 통하여 수 분 안에 megavoltage 영상을 얻을 수 있다.

또한 호흡 조절 방사선치료(Respiratory-Gated Radiotherapy)등 방사선조사 중 표적의 움직임을 감안하여 방사선치료를 하는 기술도 개발되었다.

정위방사선치료법(Stereotactic Radiation Therapy)

1960년대 Gamma-knife로 시작되어 1980년대 후반부터 활성화된 방사선수술(Radiosurgery)은 처음에는 뇌종양, 뇌동맥맥기형 등 뇌 질환에서 적용되기 시작하였다. 선형가속기를 이용한 정위방사선치료방법(Stereotactic Radiation Therapy, SRT) 개발, 정위방사선치료 전용 장비의 개발 등으로 차츰 체부에도 적용이 확대되었다. 현재 SRT는 정위적 방사선수술(Stereotactic Radiosurgery, SRS)은 뇌병변에 정위적으로 조준하여 한 번의 고선량 방사선치료로 치료를 종료하는 것이고, 뇌 이외의 체부를 중심으로 2~5회의 정위 방사선치료를 시행하는 것을 체부정위방사선치료(Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT)로 대별할 수 있다. 아직 각종 종양에서 SBRT의 적응증, 적절한 치료선량 및 분할 횟수 및 분할 방법은 명확하게 정해져 있지 않은 상태이다. SBRT는 폐 및 간 종양에서 가장 많이 시행되었다^{5,6)}.

최근 사이버나이프 등 방사선수술 전용 치료기의 보급 및 기타 기술들의 향상, 간과 폐암의 SBRT 성적이 고무되어 간 및 폐 종양 외에 신장, 전립샘, 췌장 등의 복부병변이나 척추 전이종양 등에도 적응증이 확대되고 있다⁷⁻¹⁵⁾.

양성자치료(Proton therapy)

양성자 치료를 임상적으로 적용하는 근거는 인체의 일정 깊이에서만 방사선량을 전달하는 특성(Bragg peak)으로 기존의 방사선치료로 국소제어 성적이 좋지 않고, 정상조직에 선량제한으로 종양조사선량을 충분히 올리지 못하는 문제를 해결하고자 하였다. 1970년대 미국에서 맥락막흑색종과 두개저종양을 치료하기 시작했으며 점점 더 여러 종류의 암치료를 적용되고 있다. 곧이어 두경부암, 간종양, 뇌종양, 상복부와 골반에 위치한 종양, 폐암, 척수신경에 근접한 종양 등에 적용되었다.

양성자치료를 이용한 수년간의 임상연구에도 불구하고, 여러 종양에서 광자선(photon beam)을 이용한 방사선치료와 비교하였을 때 효율성과 독성 측면에서 우월한 결과를 보인 적절한 검정력을 가진 전향적 연구는 없는 상태다. 그러나 이것은 선정오류(selection bias)로 인한 것으로 추정되며, 이것이 곧 양성자치료가 임상적으로 가치가 없다는 것을 의미하는 것은 아니다. 여전히 정상조직에 근접한 종양에서 종양조사선량을 올려 국소제어와 생존율을 올릴 수 있는 가능성은 있다. 일부의 두경부, 골반, 전립샘 종양뿐만 아니라 소아종양에서 도움이 될 것으로 기대되고 있다. 앞으로 전향적 연구를 통하여 어떤 종류의 종양에서 양성자치료가 효율적으로 적용될 수 있는 지 확인되어야 할 것이다.

방사선치료와 분자표적치료제를 포함한 항암제 병용 요법

이상과 같은 치료 장비 개발 등, 의학 물리 분야의 눈부신 발전은 그대로 임상 분야에 적용되어 암환자 치료 향상에 크게 기여하였다. 반면에 방사선생물학 분야의 연구 결과는 임상에 접목하였을 때 아직 커다란 성공을 거두지 못하고 있다. 그 동안 방사선에 의한 생물학적 반응을 조절하여 종양치사효과는 높이고 정상조직은 보호하고자 하는 여러 방법들이 시도되어왔는데 그 중에서 항암제를 방사선치료와 병행하는 방법이 가장 큰 효과를 보이고 있다. 특히 방사선과 항암제를 동시에 사용하는 동시항암화학방사선요법(concurrent chemoradiotherapy)은 많은 암에서 방사선치료 단독 요법에 비하여 우월한 국소제어율과 생존율을 보이고 있다. 최근 분자생물학적 연구를 통하여 많은 분자 물질이

방사선 또는 항암제에 대한 종양의 저항성과 관련이 있음이 알려졌다. Epidermal growth factor receptor (EGFR), Cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme, Mutated ras, Angiogenic factor 등이 대표적인 예이다. 따라서 이런 분자 물질을 억제하는 약제가 개발되면 방사선치료 또는 항암제의 치료 효과를 높일 수 있을 것이다. 대표적인 약제로 anti-EGFR antibody인 cetuximab은 두경부암에서 방사선과 같이 사용하였을 때 강한 치료 증강 효과를 보임이 확인되었다¹⁶⁾.

결론

조기진단과 암 치료법의 발전으로 점차 암치료 성적이 좋아지면서 암환자의 삶의 질에도 관심을 두고 장기와 기능을 최대한 보존하고자 하는 암치료의 경향 변화에 따라 고정밀 방사선치료의 적용이 확대될 것으로 생각되며 완치가 되지 않을 전이성 암환자들에서도 고식적 목적의 방사선치료가 더 광범위하고 효과적으로 사용될 것으로 전망되어 방사선치료의 수요는 계속 증가할 것으로 예측된다. 이와 같은 방사선치료 적응증의 증가와 함께 보다 정교한 방사선치료와 방사선 반응을 조절하는 약제의 병용으로 향후 암치료율은 한층 향상될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Lee N, 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* 53:12-22, 2002
- 2) Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. *High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1111-1116, 2002
- 3) Han C, Liu A, Schultheiss TE, et al. *Dosimetric comparisons of helical tomotherapy treatment plans and step-and-shoot intensity-modulated radiosurgery treatment plans in intracranial stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:608-616, 2006
- 4) Pezner RD, Liu A, Han C, et al. *Dosimetric comparison of helical tomotherapy treatment and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy of retroperitoneal sarcoma. Radiother Oncol* 81:81-87, 2006
- 5) Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, et al. *A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1371-1378, 2005
- 6) Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, et al. *Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver*

- metastases. Acta Oncol 45:848-855, 2006*
- 7) Beitler JJ, Makara D, Silverman P, et al. *Definitive, high-dose per-fraction, conformal, stereotactic external radiation for renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 27:646-648, 2004*
- 8) Wersall PJ, Blomgren H, Lax I, et al. *Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. Radiother Oncol 77:88-95, 2005*
- 9) Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al. *Intrafractional stability of the prostate using a stereotactic radiotherapy technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:1285-1291, 2003*
- 10) Miralbell R, Molla M, Arnalte R, et al. *Target repositioning optimization in prostate cancer: is intensity-modulated radiotherapy under stereotactic conditions feasible? Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:366-371, 2004*
- 11) Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, et al. *Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. Acta Oncol 45:823-830, 2006*
- 12) Koong AC, Christofferson E, Le QT, et al. *Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:320-323, 2005*
- 13) Koong AC, Le QT, Ho A, et al. *Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:1017-1021, 2004*
- 14) Chang EL, Shiu AS, Lii MF, et al. *Phase I clinical evaluation of near-simultaneous computed tomographic image-guided stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:1288-1294, 2004*
- 15) Ryu S, Fang Yin F, Rock J, et al. *Image-guided and intensity-modulated radiosurgery for patients with spinal metastasis. Cancer 97:2013-2018, 2003*
- 16) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med ;354:567-578, 2006*