대한방사선종양학회지 2000;18(4):277 282

간암의 정상조직손상확률을 이용한 방사선간염의 발생여부 예측가능성에 관한 연구

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실, 연세암센터

금기창 ·성진실 ·서창옥 ·이상욱 ·정은지 ·신현수 ·김귀언

목 적 : 방사선간염(radiation hepatitis)의 발생에는 방사선 조사량, 조사체적 등의 요인이 작용하는 것으로 알려져 왔으나 이러한 요인들의 관계를 양적으로 나타내지는 못하였다. 그러나 최근 3차원 입체조형치료계획체계의 발전으로 간암의 방사선조사시 간의 선량-체적에 대한 분석이 가능하게 되었고 나아가 이를 이용한 수학적 변수인 정상조직손상확률을 계산할 수 있게 되었다. 이에 저자들은 정상조직손상확률값을 연계시켜서 방사선간염의 예측 가능성을 평가하고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법 : 1992년 3월부터 1994년 12월 사이에 방사선 치료를 받은 환자중에서 간암 환자 10명, 담도암 환자 10명을 대상으로 하였다. 치료 전 혈청학적 검사에서 간암 환자 2명에서 간경화가 있었고 (각각의 prothrombin time 73%, 68%) 다른 18명의 간기능은 정상이었다. 조사된 방사선량은 1일 1.8 2.0 Gy씩 22회에서 30회를 시행하여 39.6 60.0 Gy (중앙값은 50.4 Gy)였으며, 조사면수는 2 6 ports (중앙값은 4 ports)였다. 이 환자들의 치료 전 전산화단층촬영을 이용하여 간의 선량체적분석 및 Lyman의 공식을 적용하여 정상조직손상확률값을 구하였다. 방사선간염은 alkaline phosphatase의 값이 2배이상 증가 되고 비암성 복수가 동반된 경우로 정의하였으며 환자의 병력 기록을 이용하여 방사선간염 발생여부를 파악하여 정상조직손상확률값과 상관 관계를 분석하였다.

결 과 : 정상조직손상확률값은 0.001 0.840까지 분포하였고 중앙값은 0.05였다. 방사선간염은 방사선 치료후 약1주에서 5주사이에 20명중 3명에서 발생하였으며, 이들의 정상조직손상확률값은 각각 0.390, 0.528, 0.844 (평균값 0.58±0.23)이었고, 방사선간염이 생기지 않은 환자의 정상조직손상확률값은 0.001 0.308 (평균값 0.09±0.09) 사이에 분포하였다. 정상조직손상확률을 체적인자가 0.32로 계산한 경우에는 비교적 높은 값인 0.39이상에서 방사선 간염이 발생한 것을 알 수 있으나, n 을 0.69로 하여 계산한 경우에는 비교적 낮은 정상조직손상확률(0.03, 0.18)에서도 방사선 간염이 발생하는 것을 보여 체적인자 0.32가 비교적 임상적 결과와 일치하는 값이었다.

결 론 : 정상조직손상확률값이 일정값 이상의 환자에서 방사선간염이 발생하는 것으로 보아 정상조직손상확률값으로 방사선간염의 발생을 예측할 수 있을 것이다.

핵심용어 : 간암, 방사선간염, 정상조직손상확률

서 론

간의 방사선 견딤선량(tolerance dose)은 다른 장기보다 상당히 낮아서 간 전체에 30 35 Gy 이상의 방사선량이 조사되면 방사선간염이 유발되는 것으로 알려져 왔고,[1-4] 이런 이유 때문에 간종양의 외부 방사선 치료에 있어서 종양 제어에 충분한 양의 방사선 조사를 시도하는 데 제한이 되어 왔다. 또한 방사선간염의 발생에는 방사선 조사선량뿐만이 아니라 방사선이 조사될 때 포함되는 간의 체적량(irradiated volume)이 크게 작용되는 것으로 알려져 있으나, 방사선이 조사된 간의 체적 그리고 방사선간염의 발생 사이의 관계는 아직까지도 명확히 규명되지 않고 있다. 그러나 최근에 3차원적 치료 계획 체계(3 dimensional radiation therapy treatment planning system, 3D-RTP)의 발전으로 방사선 선량, irradiated volume 그리고 정상 조직의 손상 발생간의 관계를 수학적인 양으로 나타낼 수 있는 방법이 연구되어 이러한 관계 규명에 보다 접근할 수 있게 되었다. 하지만 이 수치는 임상적 자료를 근거로 이론적인 모델에서 계산된 수치이므로 방사

본 연구는 1996년도 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진것임.

이 논문은 1999년 12월 11일 접수하여 2000년 9월 30일 채택되었음.

책임 저자 : 서창옥, 연세대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel : 02)361-7631, Fax : 02)312-9033
E-mail : cosuh317@yumc.yonsei.ac.kr

선 간염의 발생 가능성에 대한 절대값으로의 의미를 나타내는 것이라 할 수 없는 반면 방사선치료계획을 선택하는 지표로 발전되어 왔으며 따라서 치료계획을 서로 비교하여 평가하는데 주로 이용되고 있다.[5] 그러나 최근의 연구 논문에 의하면 전체 간의 약 1/3정도만이 방사선 치료시 포함되는 경우에는 60 Gy이상을 조사하여도 부작용이 없었다고 하였으며,[6] Burman 등[7]이 제시하여 체적인자(volume factor, n)값으로 많이 이용된 0.32에 비해 체적인자를 더욱 강조한 값인 0.69가 임상적으로는 방사선 간염의 발생 위험도와 더 잘 일치된다고 지적하고, 정상조직손상확률(normal tissue complication probability, NTCP)이 방사선에 대한 간의 내성을 양적으로도 나타낼수 있다는 가능성을 제시하였다. 이에 저자들은 임상적으로 정상조직손상확률에 따라서 방사선 간염의 발생과의 차이를 비교 분석하여 방사선 간염의 예측 가능성을 평가하고, 선량체적히스토그램(Dose Volume Histogram)을 이용하여 얻는 정상조직손상확률의 계산시에 임상결과와 잘 일치되는 체적인자를 알아 보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1992년3월부터 1994년 12월까지 연세 암센터의 방사선종양학과에서 방사선 치료를 받은 환자중에서 간암 환자 10명, 담도암 환자 10명을 대상으로 후향적인 연구를 하였다. 간암 환자 10명중 5명에서는 간동맥혈전술이 시행되었으며, 담도암 환자 10명중 9명에서는 광범위절제술후 부가적 방사선 치료가 시행되었다. 방사선 치료 전 혈청학적 검사에서 간암 환자 2명에서 간경화가 있었고(각각의 prothrombin time 73%, 68%) 다른 18명의 간기능은 정상이었다. 대상환자의 특성은 방사선 간염의 발생 여부에 따라 나누어 보면 Table 1과 같다. 총 방사선량은 1일 1.8 2.0 Gy씩 22회에서 30회를 시행하여 39.6 60 Gy (중앙값 50.4 Gy)였으며, 조사면수는 2 6 ports (중앙값은 4 ports)였다. 개개인의 선량체적곡선을 구하기 위하여 이 환자들의 방사선치료 전 전산화단층촬영에서

Table 1. Patient's Characteristics

Factor	without hepatitis (n=17)	with hepatitis (n=3)	*p* value
Age	47 73 (58)	34 73 (40)	0.498
Sex(M:F)	13 : 4	3 : 0	1.000
Primary tumor			0.211
hepatoma	7	3	
CBD Ca.	10	0	
No. of Port	2 6 (4)	2 (2)	0.558
Normalized Dose (Gy)	39.6 60 (50.4)	45 54 (50.4)	0.729

계획용표적체적(planning target volume, PTV)을 정한 후에 3D-RTP를 이용하여 선량체적곡선을 얻었다. PTV는 gross tumor volume에 biological, geographical margin을 더하여 정하였으며, 전체 정상 간의 체적은 PTV를 뺀 값으로 결정하였다. 또한 방사선양의 불균일(dose inhomogeneity)를 해결하기 위한 선량체적히스토그램(dose volume histogram, DVH) 치환방법으로는 Lyman 등[8]이 제시한 Linear interpolation method를 이용하였다. NTCP계산은 Lyman의 모델을 적용하였는데 이 모델은 장기의 균일한 방사선 조사시 NTCP를 선량과 체적의 오차함수으로 나타낸 것으로 전체 장기 또는 부분 장기의 방사선치료에서 방사선견딤선량은 곧 체적의 power law의 관계가 있다는 것으로 사용된 공식은 다음과 같다.[9]

$$Deff = [\sum Vi(Di)^{1/n}]^{n}$$

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

$$t = (D - TD50(v))/(m*TD50(v))$$

$$v = V/Vref$$

$$TD(1) = TD(v)*vn$$

위의 공식에서 TD50(v)는 간의 일부가(v) 방사선 조사될 때의 50% 견딤선량이고 n값은 체적인자를 나타낸다. 상대적으로 n 값이 크다는 것은 전체 기관의 기능에 손상없이 작은 부피(volume)에 방사선 조사시 견딤선량이 크다는 것을 의미한다. m 값은 일정한 부피로 방사선 조사시 방사선량과 부작용 발생률과의 관계를 나타내는 곡선의 기울기를 의미한다. 본 연구에서는 Emami의 임상적 자료에 근거하여 Burman 등이 제시한 변수값을 이용하였는 데 n 과 m값은 각각 0.32와 0.15였으며 TD50(1)은 40 Gy였다.[7, 10] 또한 Lawrence 등[6]이 간의 방사선 조사시 방사선 간염에 미치는 요인으로써 체적인자를 강조한 값인 n을 0.69로 계산한 것이 임상적인 결과와 잘 일치한다고 보고하였기에 n값을 각각 0.32와 0.69로 나누어서 정상조직손상확률를 계산하여 임상결과와 비교분석하였다. 방사선간염의 진단은 방사선 치료 후 약 4주에서 6개월 사이에 정기적으로 시행된 혈청학적 검사를 참고하였으며, 방사선간염은 alkaline phosphatase의 값이 2배 이상 증가되고 비암성 복수가 동반된 경우로 정의하였다. 추적 조사 기간은 2개월에서 21개월이었으며 중앙값은 6개월이었다. 통계 분석에서 평균값의 비교는 independent t-test를 이용하였다.

결 과

방사선간염은 방사선 치료후 약 1주에서 5주 사이에 20

Table 2. The Characteristics of Patients with Radiation Hepatitis

No.	Primary	Total Dose (Gy)	RT port	NTCP		LC*	F/U Status
				n=0.32	n=0.69		
1	Hepatoma	54	AP/PA	0.390	0.030	No	Disseminated (5 month)
2	Hepatoma	45	AP/PA	0.528	0.180	Yes	Alive (6 month)
3	Hepatoma	50	AP/PA	0.844	0.540	Yes	Alive (8 month)

* local control

Table 3. The Relationship among Volume Factor, NTCP and Radiation Hepatitis

Volume Factor	NTCP		
	without hepatitis	with hepatitis	
N=0.32	0.096±0.097 (0.001 0.908)	0.587±0.233 (0.390 0.840)	p=0.6
n=0.69	0.021±0.026 (0.001 0.093)	0.250±0.193 (0.030 0.870)	p=0.27

명중 3명에서 발생하였으며, 이 환자들의 특성은 Table 2와 같다. 3명중에서 2명은 일시적인 방사선간염이 있었으나, 1명에서는 방사선 간염이 발생후 진행되었고 원격전이로 인하여 5개월째에 사망하였다. 정상조직손상확률을 체적인자(n)가 0.32로 계산한 경우에는 비교적 높은 값인 0.39이상에서 방사선 간염이 발생한 것을 알 수있으나, n을 0.69로 하여 계산한 경우에는 비교적 낮은 정상조직손상확률(0.03, 0.18)에서도 방사선 간염이 발생함을 알 수 있었다. 각각의 체적인자에 따라 양 군으로 나누어 정상조직손상확률의 평균값을 비교하여 보면 Table 3에서와 같이 체적인자가 0.32인 경우에는 방사선간염이 발생한 군에서 현저히 높았으며 통계적으로도 약간의 의미있는 차이를 보였다(10% 대 60%, p=0.06). 또한 체적인자를 0.69로 계산한 경우에도 방사선 간염이 생긴 군의 평균값이 더 높았으나 통계적으로 의미있는 차이는 없었다(2% 대 25%, p=0.5). 방사선량과 정상조직손상확률과 방사선 간염의 발생 사이의 양상을 보면 n값이 0.69인 경우에서는 Fig. 1을 보면 방사선량의 차이에 따라서 방사선 간염의 발생이 증가되는 경향을 보이지는 않았지만 정상조직손상확률이 높은 경우에 방사선 간염의 발생이 증가되는 양상을 보인다고 하겠다. 체적인자(n)가 0.32인 경우에서는 Fig. 2를 보면 이와같은 경향을 더 잘 보여주고 있으며 특히 정상조직손상확률이 약 0.4 이상인 경우에서는 방사선 간염이 발생할 가능성이 높음을 보여주고 있다.

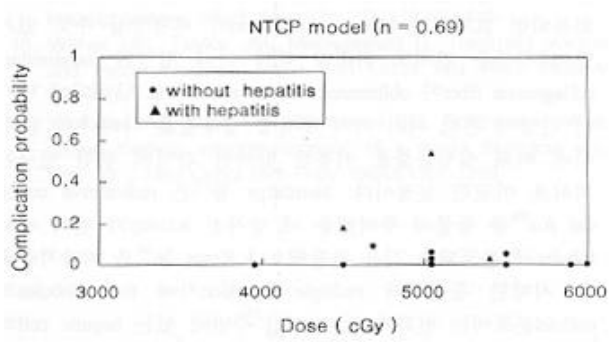

Fig. 1. No significant relationship is between dose, NTCP and radiation hepatitis.

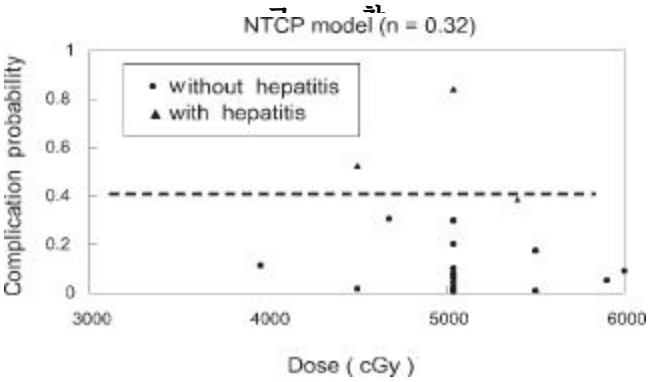

Fig. 2. Significant relationship is between dose, NTCP and radiation hepatitis.

고 찰

간의 방사선 반응은 신체의 다른 장기보다 상대적으로 예민한 편이어서 보편적 분할조사방법으로으로 30 35 Gy이상의 방사선량을 간 전체에 조사하게 되면 치명적인 방사선 간염이 발생되는 것으로 알려져 있으며,[10, 11] 이러한 이유 때문에 간암환자에서 암 치료에 필요한 60 70 Gy이상의 충분한 방사선량을 투여하는 것 자체가 근본적인 한계성을 갖는

다고 볼 수 있다. 방사선 간염의 발생기전은 아직까지 확실히 규명되고 있지는 않았지만 이미 1960년대부터 연구가 시작되어 Ogada 등과 Reed 등은 비교적 작은 분지의 중심간정맥에서 폐쇄성정맥변화가 일어날 때 이와 같은 후유증이 유발된다고 시사한 바 있고, Ingold 등도 인간의 간에서 30 Gy 이상이 조사될 때 유사한 변화를 관찰할 수 있다고 하였다.[2, 11, 12] 조직학적으로는 초기에 hyperemia, hepatic cell loss같은 형태학적 변화를 관찰할 수 있고, 시간이 경과되어 정상으로 회복되면 효과적인 hepatic circulation이 재형성될 수도 있지만 대부분은 간세포 위축과 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 미진한 실정이다. Stembrige 등[13]은 radioactive colloidal Au^{198}를 동물에 투여했을 때 방사선 activity가 간의 전체 lobules에 분포되는 것을 관찰했으나 Kraut 등[14]은 비장적출술을 시행한 동물에서 multiple injection시에 liver lobules의 colloid분포에는 변화가 없고 대신 주변에 있는 hepatic cell의 focal cytoplasmic change를 관찰하였으며 이것이 이후 간경화로 이행되는 것이 아니냐는 시사를 하였다.

일반적으로 방사선 후유증이 유발되는 요인들을 고찰해보면 방사선의 총선량, 분할조사선량 또는 항암요법이나 수술 등 다른 치료법과의 병용유무 그리고 환자의 연령 및 underling liver condition 등 사실상 여러 요인에 따라 좌우될 수가 있다.[2] 그러나, 이중 가장 밀접한 관계가 있는 것은 정상간 조직내의 조사된 총 방사선량이라 할 수 있으며, 이외에도 최근에는 방사선이 조사된 간의 체적에 따라서도 방사선 후유증의 발생률은 크게 차이가 있다는 연구가 계속되고 있다.[15, 16] 방사선간염 발생과 선량-체적효과의 상관관계를 보면 상당히 복잡하여 현재까지 제시된 수학적 모델로는 균일한 선량조사이 시행된다면 단순히 power law의 관계가 있다는 주장[14]에서부터 적분반응를 나타낸다는 설[17] 그리고 최근에는 조직이나 장기의 구조배열에 따라 체적효과가 상당히 차이가 있다는 설[16]까지 대두되고 있다. 특히, Wither 등[16]은 조직구성과 방사선 반응과는 밀접한 관계가 있다는 가설을 제시하고 장기를 구성하고 있는 기능소자가 병렬장기인지 아니면 직렬장기인지에 따라 방사선 내성에 차이가 있다고 주장하였다. 즉, 척수나 소장같은 직렬장기에서는 threshold dose이하에서는 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 비로소 장기불능을 가져올 수 있기 때문에 방사선 후유증은 방사선량이 증가됨에 따라 점진적으로 유발될 수 있는 적분반응을 보인다는 것이다.[16] 따라서 병렬장기에 해당되는 간의 경우에는 직렬장기에 비해 체적효과가 상당히 크다는 것인데, 방사선 반응에서 체적효과가 크다는 것은 전체 간이 아닌 간의 일부에만 부분적으로 방사선이 조사되었을 때는 방사선 내성이 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 종양치사선량이상의 방사선 조사가 가능하다는 것을 의미하기 때문에 간암에서도 3차원 입체조형방사선치료를 가능케 하는 중요한 생물학적 근거를 제공하게 되었다.

본 연구에서는 방사선간염에 미치는 인자에 대한 새로운 모델을 제시하는 것은 아니고 기존의 정상조직손상확률을 쉽게 계산할 수 있는 모델을 이용하여 이 수치와 실제 간에 방사선이 조사된 환자에서 방사선간염 발생과의 관계를 정립하고자 한 바, 정상조직손상확률이 0.39이상인 경우에서는 방사선 간염이 발생함을 확인할 수 있었다. 따라서 정상조직손상확률이 0.39이상에서 방사선간염의 발생빈도가 현저히 높았으므로 정상조직손상확률이가 실제적으로 방사선간염과도 매우 밀접한 관계가 있다는 것을 나타냈으며 또한 적절한 체적인자로는 0.32가 비교적 임상 결과와 잘 일치되고 있음을 보여주고 있다.

결론적으로 본 연구에서 산출된 정상조직손상확률이 간암의 3차원 입체조형 방사선치료시 최적의 방사선 치료방법을 선택하고 방사선간염의 발생 예측에 중요한 지표로써 크게 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. **Chin LM, Siddon RL, Svensson GK et al.** Progress in 3-D treatment planning for photon beam therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:2011-2020
2. **Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al.** Radiation hepatitis. Am J Roentgenol 1965;93:200
3. **Philips R, Karnofsky DA, Hamilton LD, Nickson JJ.** Roentgen therapy of hepatic metastasis. Am J Roentgenol 1954;71:826-834
4. **Warton JT, Delclos L, Gallager S, Smith JP.** Radiation hepatitis induced by abdominal irradiation with the cobalt 60 moving strip technique. Am J Roentgenol 1973;117:73-80
5. **Goiten M.** The comparison of treatment plans. Semin Radiat Oncol 1992;2:246-256

6. **Lawrence TS, Haken T, Kessler ML, et al.** The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. Int J Rad Biol Phys 1992;23:781-788
7. **Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goiten M.** Fitting of normal tissue tolerance data to analytic function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:123-135
8. **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
9. **Lyman JT.** Complication probability as assessed from dose-volume histogram. Radiat Res 104:S13-S19
10. **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
11. **Ogata K, Hizawa K, Yosida M et al.** Hepatic injury following irradiation. A morphologic study. Tokushima J Exp Med 1963;9:240-251
12. **Reed GB Jr and Cox AJ Jr.** The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. Am J Path 1966;48:597
13. **Stembridge VA, Knisely RM, Gibbs W.** Autoradiographic distribution of intravenous colloidal gold (198Au). Int J Radiat Biol 1968;14:497-515
14. **Kraut JW, Kaplan HS, Bagshaw MA.** Combined fractionated isotopic and external irradiation of the liver in Hodgkin's disease. Cancer 1972;30:39-46
15. **Schultheiss TE, Orton CG, Peck RA.** Models in radiotherapy: Volume effect. Med Phy 1983;10:410-415
16. **Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B.** Treatment volume and tissue tolerance. Int J Rad Oncol Biol Phys 1988;14: 751-759
17. **Wolbarst AB, Chin LM, Svensson GK.** Optimization of radiation therapy. Integral-response of a model biological system. Int J Rad Oncol Biol Phys 1982;8:1761-1769

Abstract

The Use of Normal Tissue Complication Probability to Predict Radiation Hepatitis

Ki Chang Keum, M.D., Jinsil Seong, M.D., Chang Ok Suh, M.D., Sang-wook Lee, M.D., Eun Ji Chung, M.D., Hyun Soo Shin, M.D. and Gwi Eon Kim, M.D.

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

Purpose : Although It has been known that the tolerance of the liver to external beam irradiation depends on the irradiated volume and dose, few data exist which quantify this dependence. However, recently, with the development of three dimensional (3-D) treatment planning, have the tools to quantify the relationships between dose, volume, and normal tissue complications become available. The objective of this study is to investigate the relationships between normal tissue complication probability (NTCP) and the risk of radiation hepatitis for patients who received variant dose partial liver irradiation.

Materials and Method : From March 1992 to December 1994, 10 patients with hepatoma and 10 patients with bile duct cancer were included in this study. Eighteen patients had normal hepatic function, but 2 patients (prothrombin time 73%, 68%) had mild liver cirrhosis before irradiation. Radiation therapy was delivered with 10MV linear accelerator, 180 200 cGy fraction per day. The total dose ranged from 3,960 cGy to 6,000 cGy (median dose 5,040 cGy). The normal tissue complication probability was calculated by using Lyman's model. Radiation hepatitis was defined as the development of anicteric elevation of alkaline phosphatase of at least two fold and non-malignant ascites in the absence of documented progressive.

Results : The calculated NTCP ranged from 0.001 to 0.840 (median 0.05). Three of the 20 patients developed radiation hepatitis. The NTCP of the patients with radiation hepatitis were 0.390, 0.528, 0.844 (median : 0.58±0.23), but that of the patients without radiation hepatitis ranged from 0.001 to 0.308 (median : 0.09±0.09). When the NTCP was calculated by using the volume factor of 0.32, a radiation hepatitis was observed only in patients with the NTCP value more than 0.39. By contrast, clinical results of evolving radiation hepatitis were not well correlated with NTCP value calculated when the volume factor of 0.69 was applied. On the basis of these observations, the volume factor of 0.32 was more correlated to predict a radiation hepatitis.

Conclusion : The risk of radiation hepatitis was increased above the cut-off value. Therefore the NTCP seems to be used for predicting the radiation hepatitis.

Key Words : Hepatocellular carcinoma, Radiation Hepatitis, Normal Tissue Complication Probability