

유효체적 방법과 임상분석을 통한 방사선에 의한 정상 폐조직의 부작용 확률에 관한 연구

울산대학교 의과대학 서울중앙병원, 방사선종양학과교실

안승도 · 최은경 · 이병용 · 장혜숙

The Study of Normal Tissue Complication Probability(NTCP) for Radiation Pneumonitis by Effective Volume Method

Seung Do Ahn, M.D., Eun Kyung Choi, M.D., Byong Yong Yi, Ph.D.
and Hyesook Chang, M.D.

*Department of Radiation Oncology, Asan Medical Center, College of Medicine,
University of Ulsan, Seoul, Korea*

Purpose : In radiation therapy, NTCP is very important indicator of selecting the optimal treatment plan. In our study, we tried to find out usefulness of NTCP in lung cancer by comparing the incidence of radiation pneumonitis with NTCP.

Methods and Materials : From August 1993 to December 1994, thirty six patients with locally advanced non-small cell lung cancer were treated by concurrent chemoradiation therapy. Total dose of radiation therapy was 6480cGy (120cGy, bid) and chemotherapeutic agents were mitomycin C, vinblastine, cisplatin (2 cycles, 4 weeks interval). We evaluated the development of radiation pneumonitis by CT scan, chest x-ray and clinical symptoms. We used grading system of South Western Oncology Group (SWOG) for radiation pneumonitis. Dose Volume Histograms (DVH) were analyzed for ipsilateral and whole lung. Non uniform DVH was translated to uniform DVH by effective volume method. With these data, we calculated NTCP for ipsilateral and whole lung. Finally we compared the clinical results to NTCP.

Results : Eight of thirty six patients developed radiation pneumonitis. Of these 8 patients, 6 had grade I severity and 2 had grade II. The average NTCP value of the patients who showed radiation pneumonitis was significantly higher than that of the patients without pneumonitis (66% vs. 26.4%). But the results of pulmonary function test was not correlated with NTCP.

Conclusion : NTCP of lung is very good indicator for selecting rival treatment planning in lung cancer. According to the results of NTCP, it may be possible to adjust target volume and optimize target dose. In the near future, we are going to analyze the effect of hyperfractionation and concurrent chemotherapy in addition to NTCP.

Key Words : Radiation pneumonitis, NTCP

본 논문은 1997년 7월 31일 접수하여 1997년 9월 8일 채택되었음.

통신저자: 안승도 서울시 송파구 풍납동 388-1 울산의대 서울중앙병원 방사선종양학과

서 론

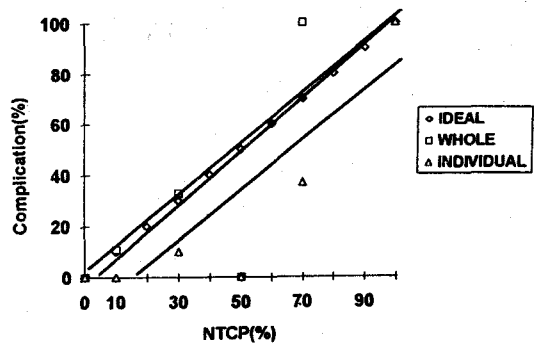
방사선 치료의 목적은 종양을 치유하며 주위의 정상조직에는 가능한 손상을 주지 않는 것이다. 이러한 목적을 구현하기 위해 많은 연구가 시도되었으며 이중 3차원 입체조형치료의 도입으로 종양에만 집중적인 방사선 조사가 가능하게 되었다. 3차원 입체조형치료의 발전과 더불어 방사선치료계획을 정량적으로 분석 및 비교하는 것이 가능해졌는데 이러한 방법 중에는 Chen 등¹⁾이 제시한 Dose Volume Histogram (DVH) 과 Brahme²⁻⁴⁾, Bush⁵⁾, Fischer^{6,7)}, Yaes 등⁸⁾이 제시한 Tumor Control Probability(TCP) 및 정상조직의 부작용 확률을 정량적으로 분석하기 위해 Lyman⁹⁻¹¹⁾ 과 Kutcher^{12,13)}가 제시한 Normal Tissue Complication Probability(NTCP) 등이 있다. 폐암에 대한 방사선 치료시 정상폐조직에 방사선이 조사되므로서 방사선폐렴(Radiation Pneumonitis)이 발생할 수 있으며 이것이 방사선 치료의 범위 및 조사량을 제한하는 중요한 요소이나 아직까지 이에 대한 연구가 미비한 상태이므로 본 연구에서는 폐암으로 진단받고 방사선 치료를 시행한 환자들을 대상으로 DVH, NTCP를 이용하여 정상폐조직의 방사선조사량을 정량화하고 이 수치와 실질적으로 발생하는 방사선폐렴과의 관계를 알아보고자 하였다. 아울러 방사선 치료후 생기는 폐기능(Pulmonary Function Test, PFT) 변화와 NTCP와의 상관관계를 수식화하고자 하였으며 궁극적으로는 향후 3차원 입체조형치료를 이용한 선량증가의 기초 자료로 사용하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1993년 8월부터 1994년 12월까지 본원에서 국소적으로 진행된 비소세포성 폐암으로 진단받고 방사선과 복합항암물요법을 병행하여 치료받은 환자중 36명을 무작위로 추출하여 시행하였다. 전체

환자의 나이는 40세에서 76세까지 분포하였고 중간값은 60세였으며 추적관찰 기간은 6개월에서 20개월로 중간값이 9개월이었다(Table 1).

Kanofsky Performance Scale(KPS)로 본 전체 환자의 전신 상태는 34명(94%)이 80 이상이었고 병기는 3기초 (IIIa)가 7명 (19%), 3기말 (IIIb)이 29명(81%)이었으며 병소는 27명(75%)이 우측폐에 위치하였다 (Table 2). 방사선 치료는 120cGy씩 하루에 두 번 치료하여 cord dose 까지 AP-PA로 시행후 Two oblique POP 또는 3 field technique으로 6480cGy 까지 시행하였다. 항암약을 치료는 Motomycin C, Vinblastine, Cisplatin 을 사용하여 방사선 치료와 동시에 처음 2일간과 4주후에 2일간 사용하였다. DVH 분석을 위해 각 환자의 Computer Tomography(CT) scan 에서 15-20개의 slice를 이용하였고 pixel size 는 0.1-0.5cm이었으며 Renderplan 3-dimensional planning system을 사용하였다. NTCP는 DVH 결과를 토대로 Kutcher 등¹²⁾의 effective volume method 로 nonuniform histogram을 uniform histogram으로 변환시켰고 TD₅₀은 Emami 등¹⁴⁾의 자료에 의거하였고, Lyman Model을 이용하여 각 환자마다 전체 폐 (Whole lung)와 병소가 있는 한쪽 폐(ipsilateral lung)를 따로 따로 분석하였다(Fig. 1). 방사선 폐렴 유무는



- ◇ : The value of NTCP and incidence of radiation pneumonitis is equal
- : relationship of incidence of radiation pneumonitis and value of NTCP in case of considering whole lung volume
- △ : relationship of incidence of radiation pneumonitis and value of NTCP in case of considering ipsilateral lung volume

Fig 1. Relationship of Normal Tissue Complication Probability(NTCP) and Observed Radiation Pneumonitis

Table 1. Patient Characteristics (1)
1993. 8-1995. 2

No. of patients	36
Age(years)	
median	60
range	40-76
F/U (months)	
median	9
range	6-20

Table 2. Patient Characteristics (2)

		1993. 8-1995. 2
		No. of Patients
KPS	>80	34 (94%)
	<80	2 (6%)
Stage	IIIa	7 (19%)
	IIIb	29 (81%)
Site	Rt. lung	27 (75%)
	Lt. lung	9 (25%)

환자의 증상, Chest X-ray, Chest CT 등으로 판별하였으며 폐렴의 정도는 South West Oncology Group의 grading system을 이용하였다. 환자의 추적관찰은 방사선치료 후 1개월째와 6개월째 Chest CT와 PFT를 시행하였고 Chest X-ray는 치료후 6개월까지는 매달 시행하였고 이후는 2-3개월 간격으로 시행하였다. 본 연구에서 사용한 Lyman Model은 다음과 같다^{9, 10)}

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

$$t = (D - TD_{50}(v)) / (m \times TD_{50}(v))$$

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

$$v = V_{eff} / V_{ref}$$

$$V_{ref} = \sum (D_i / D_m)^{1/n} \times V_i$$

Dm : reference dose

TD₅₀ : tolerance dose in 5 yrs

v : partial volume

n, m : tissue-specific parameter

D_i : dose element

V_i : volume element

결 과

전체환자 36명중 8명에서 방사선 폐렴이 발생하였으며 이중 grade 1은 6명이었고 grade 2는 2명이었다. 방사선 폐렴이 발생한 군의 평균 NTCP 값은 전체폐를 대상으로 하였을 때 28.4였으며 병소가 있는 폐만을 대상으로 했을 때는 66.0으로 나타났다. 반면 방사선 폐렴이 발생하지 않은 군의 NTCP 평균값은 각각 23.4와 26.4로 방사선폐렴이 나타난군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3, 4).

전체 환자의 전체폐와 병소부위의 폐를 대상으로한 NTCP 값과 실질적으로 방사선폐렴이 일어난 환자의

Table 3. NTCP and Mean Dose in 36 whole Lung

	Cx(n=8)	no Cx (n=28)
NTCP(%)	average	23.4
	range	19-75
Mean Dose(Gy)	average	20.6
	range	15.4-33.2

Table 4. NTCP and Mean Dose in 72 Individual Lung

	Cx(n=8)	no Cx (n=64)
NTCP(%)	average	26.4
	range	16-80
Mean Dose(Gy)	average	22.9
	range	7.5-42.1

Table 5. Observed Complication Rate as a Function of NTCP for whole Lung and Individual Lung

NTCP(%)	Whole lung(Cx/Obs.)	Individual lung (Cx/Obs.)
0-20	2/19	0/36
21-40	5/15	2/20
41-60	0/1	0/5
61-80	1/1	3/8
81-100	0/0	3/3
Total	8/36	8/72

Table 6. PFT : pre & post RT

PFT	pre-RT	post-RT	P-value
FVC	3.17	3.28	0.16
FEV ₁	2.22	2.34	0.34
DLC _o *	15.3	14.40	0.07
DLVA [†]	4.06	3.50	0.003

*DLC_o : carbon monoxide diffusing capacity

[†]DLVA : volume corrected diffusing capacity

확률을 비교한 결과는 매우 일치함을 알 수 있었다 (Table 5, Fig. 1). 방사선치료 전후의 폐기능 검사 (PFT)의 결과는 FVC, FEV₁의 변화는 통계학적인 유의성이 없었으며, DLC_o 값은 p=0.07로 유의한 경향을 보였고, DLVA 값만이 통계학적인 유의성을 보였

다(Table 6). 그러나 DLVA 값과 NTCP 값과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 2). 끝으로 partial volume과 Reference dose와의 상관관계에 대한 분석을 통해 방사선 폐렴이 발생한 군이 치료범위가 넓었음을 알아 볼 수 있었다(Fig. 3, Fig. 4).

고찰 및 결론

방사선 치료에 의한 방사선 폐렴의 진단은 국소재

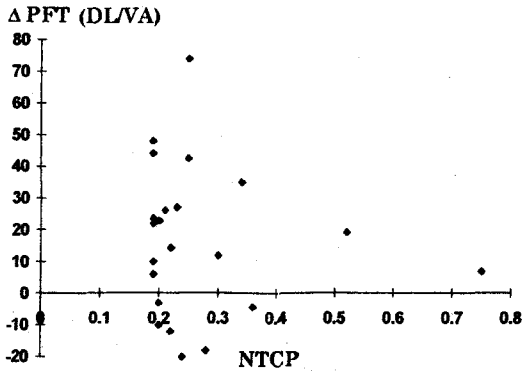


Fig. 2. Relationship of Δ Pulmonary function test (DLVA) and value of NTCP.

발 또는 세균성 폐렴 등과 구별하기가 용이하지 않은 경우가 있다. 이에 본 연구에서는 임상증상과 흉부 방사선소견상 방사선폐렴으로 진단이 가능한 경우만을 분석하였다. 방사선 폐렴의 발생빈도는 방사선조사 범위와, 총 조사량 및 일회 조사량 등에 따라 다르나 대개 5-20%에서 발생한다고 보고되며 방사선 조사를 받은 부위에 대부분 발생하지만 드물게는 방사선을 받지 않은 반대편 폐에서도 발생할 수 있다¹⁵⁾. 이러한 이유로 폐조직에 대한 NTCP를 구할 때 Reference volume을 한쪽 폐만 포함시킬 것인지 양쪽 폐를 포함시킬지에 대해서 아직도 논란이 많다. 이러한 문제점 때문에 본 연구에서는 전체 폐와 병소 부위의 폐를 각각 나누어서 분석하였고 양쪽 모두 임상적인 결과와 일치하는 것으로 나타났다.

Partial volume과 Reference dose와의 상관관계에 대한 분석에서는 방사선 조사량이 본 연구에서는 6480cGy로 결정된 상황에서 방사선 폐렴이 발생한 군의 Partial volume은 병소 부위의 한쪽 폐를 대상으로 했을 때 0.27-0.83으로 평균값이 0.63으로 나타났으며 Mary 등¹⁶⁾은 42명의 폐암 환자를 대상으로 73 Gy(67-81.5Gy)의 방사선치료만을 한 결과 병소부위의 한쪽 폐를 대상으로 구한 NTCP의 평균값이 0.73으로 보고하였다. 즉 치료계획시 NTCP값을 참고하여 치료

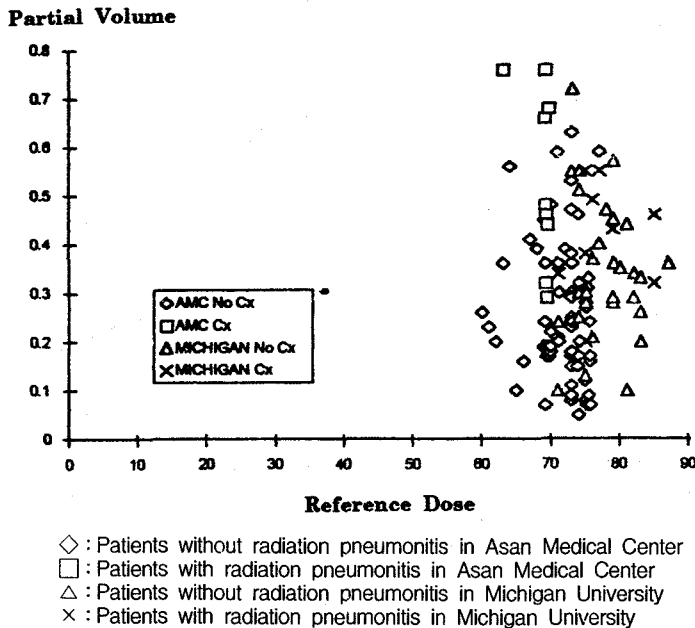


Fig. 3. Relationship of Partial Volume and Reference Dose in Ipsilateral Lung.

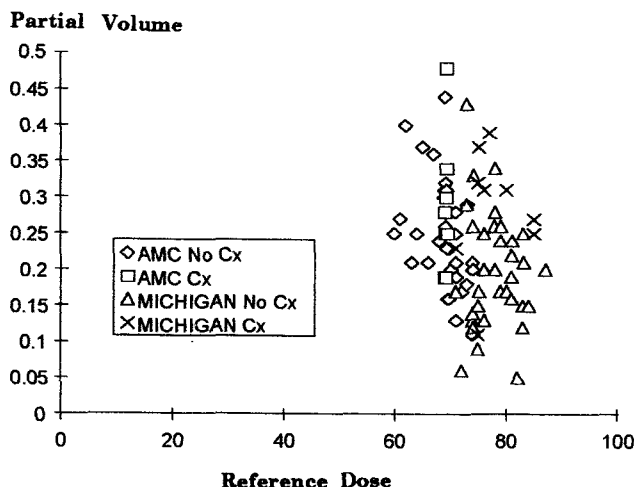


Fig 4. Relationship of Partial Volume and Reference Dose in Whole Lung

범위나 Reference dose를 적절히 변화시키는 것이 방사선폐렴의 발생을 줄여줄 수 있을 것으로 생각된다. 또한 방사선폐렴의 발생유무를 예측함에 있어 폐기능검사(pulmonary function test)는 유용성이 떨어질 수 있을 것이고 이 외에 Bronchoalveolar lavage 등에 의한 bio-marker의 분석 등¹⁷⁾을 병행해 보는 것도 방사선 폐렴을 예측하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 이외에 다분할방사선치료법과 항암약물치료가 NTCP값에 미치는 영향에 대해서도 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 향후 방사선치료계획을 세울 때 Rival plan의 비교분석 및 치료선량과 범위를 결정하는데 NTCP 값이 매우 유용한 지표로 사용될 수 있을 것으로 생각되며 향후 3차원 입체조형치료시 선량 증가의 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Chen GJY, Austin-Seymour M, Castro JC, et al. Dose volume histograms in treatment planning evaluation of carcinoma of the pancreas. In proceedings Eighth International Conference on users of Computers in Radiation Therapy. IEEE ISB NO-8181-0559-6 1984; 264-268
2. Brahme A, Agren AK. Optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumors. Acta Oncologica 1987; 26:1-9
3. Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. Proc. of Eighth Int. Conf. on Use

- of Computers in Radiation therapy 1984; 269-274
4. Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. Acta Radiologica Oncology 1984; 23:379-391
5. Bush U, Rosenow U. Dose volume relationships. In Computer Applications in Radiation Oncology. University Press of New England, Hanover, N.H. 1976; 279-285
6. Fischer JJ, Moulder JE. The steepness of the dose-response curve in radiation therapy. Radiology 1975; 117:179-184
7. Fischer DB, Fischer JJ. Dose response relationships in Radiotherapy. Application of a logistic regression model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977; 2:773
8. Yaes RJ. Some implications of the linear quadratic model for tumor control probability. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14:147-149
9. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose volume histograms. Rad Res 1985; 104:5-13
10. Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy III: A method of assessing complication probabilities from dose volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13:103-109
11. Lyman JT, Wolbarst A. Optimization of radiation therapy IV: A dose volume histogram reduction algorithm. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17: 433-436
12. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, et al.

- plication probabilities for 3D treatment planning evaluations. NCI Contract Report for N01-CM-47316, 47695, 44695, 47697
13. Kutcher GJ. Evaluation and Scoring of Three Dimensional Treatment Plans. Proc 11th Annual Varian User's Meeting 1988; 52-55
 14. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:109-122
 15. Mah K, Poon P, Van Dyk J, et al. Assessment of acute radiation induced pulmonary changes using computed tomography. J Comp Assist Tomogr 1986; 10:736-743
 16. Mary KM, Randall K, Ten H, et al. Dose volume histogram and 3D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:575-581
 17. 김동순, 백상훈, 최은경 등. 방사선 치료후 기관지-폐포세척액 폐포대식세포 및 임파구의 점 착분자발현 변화와 방사선에 의한 폐렴 및 폐섬유증발생의 예후 인자로서의 의의. 대한결핵 및 호흡기학회지 1996; 43:75-87

국문 초록 =

유효체적 방법과 임상분석을 통한 방사선에 의한 정상 폐조직의 부작용 확률에 관한 연구

울산대학교 의과대학, 서울중앙병원, 방사선종양학과교실

안승도 · 최은경 · 이병용 · 장혜숙

목적 : 방사선에 대한 정상 폐조직의 부작용에 관한 확률은 폐암의 방사선 치료에 있어서 중요한 지표가 됨에도 불구하고 잘 알려져 있지 않다. 더구나 표적 부위와는 달리 정상 폐조직의 방사선량 분포는 매우 불균일하므로, 대표 선량값을 찾아 내는 것조차 어렵다. 본 연구에서는 Dose Volume Histogram(DVH)과 유효체적방법(Effective Volume Method)을 통하여 정상 폐조직의 선량을 정량화하고 정상 폐조직 부작용 확률(Normal Tissue Complication Probability, NTCP)을 구하여 임상결과와 비교하므로써 이 방법이 치료 결과를 예측할 수 있는 주요 지표로서 가능할 수 있는지에 대하여 살펴 보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1993년 8월부터 1994년 12월까지 비세포성 폐암으로 방사선과 복합항암약물요법을 병행하여 치료받은 환자 중에서 36명을 무작위 추출하여, DVH 분석을 통한 정상 폐조직의 NTCP를 구하였다. 36명의 환자는 Mitomycin C, Vinblastine, Cisplatin을 사용한 2회의 복합항암 약물요법과 동시에 다분할 방사선치료(120cGy/fx, bid)를 6480cGy까지 병행 치료하였다. 각 환자의 치료전 CT scan을 사용하여 우측폐, 좌측폐 그리고 전체폐 각각의 DVH를 구하였다. Kutcher 등의 Effective Volume Method로 Nonuniform Histogram을 Uniform Histogram으로 변환시켰고, TD₅₀은 Emami 등의 자료에 의거하여, Lyman 공식을 이용하여 NTCP를 구하였다. 방사선 폐렴의 Grade는 SWOG의 Toxicity Criteria에 따랐다.

결과 : 대상환자 36명중 6명이 Grade I, 2명이 Grade II의 방사선 폐렴이 발생하였다. 부작용이 발생한 환자군의 NTCP와 발생하지 않은 환자군의 NTCP는 전체폐를 대상으로 28.4와 23.4, 병소 부위의 폐를 대상으로 66.0과 26.4로 통계적으로 유의할 만한 차이를 보였으나 치료 전후에 시행한 폐기능 검사 소견에서는 두 군 사이에서 통계학적으로 유의한 차이를 찾지 못하였다.

결론 : 부작용이 있는 군과 부작용이 없는 군의 NTCP는 통계적인 유의한 차이가 있었으며 NTCP와 임상적인 부작용 확률은 정량적으로 일치하였다. 그러나 NTCP는 순수하게 방사선의 효과만을 고려하고 있으나 본 연구에서는 항암약물요법을 병용하였다는 것과 다분할(Hyperfractionation) 방사선 치료에 의한 방사선 생물학적 변화에 대한 고려가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구결과 유효체적 방법을 이용한 NTCP는 향후 입체조형 치료에서의 선량증가(Dose escalation) 가능성에 대한 부작용 예측 지표로 활용할 수 있을 것으로 생각된다.