



세기조절 방사선치료 기술의 소개

안 용 찬* | 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학과

Introduction of intensity modulated radiation therapy

Yong Chan Ahn, MD*

Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Yong Chan Ahn, E-mail: ahnyc@skku.edu

Received September 9, 2011 · Accepted September 23, 2011

The role of radiation therapy (RT) in cancer management has grown remarkably during the past few decades. For successful RT, the most important factor is highly conformal radiation delivery focused to the tumor-bearing region while minimizing the surrounding normal tissue damage. RT has evolved from 2-dimensional and 3-dimensional techniques to intensity modulated RT (IMRT) along with the development of computer science and mechanical engineering. IMRT is a special form of 3-dimensional conformal RT techniques, by which the intensities of radiation coming through the beamlets are modulated so that conformal radiation dose distribution around the tumor-bearing region is achieved. IMRT has been covered by the Korean health insurance system since July 2001. The basic principles and process of IMRT are introduced.

Keywords: Intensity-modulated radiation therapy; Radiotherapy

서론

방사선치료는 수술, 항암화학요법과 함께 암치료의 3대 요법이다. 전통적으로 근치적 광역절제수술(radical wide resection)로 대표되는 수술 위주의 치료법이 암치료의 가장 중요한 요소였다. 그러나 종양의 병태생리와 방사선 생물학, 방사선물리학의 지식과 경험이 축적되면서 3가지 치료법을 병용하는 경우가 많아 졌고, 수술 위주의 치료법에 비해 조직과 장기 손실이 없이도 높은 종양억제 효과를 얻을 수 있는 방사선치료의 역할이 점차 커져 왔다. 성공적인 방사선 치료를 위해서는 종양 부위에는 종양억제 목적달성을 위해 충분한 양의 방사선을 쏘여 주면서 동시에 주변 정상조직에

미치는 방사선량을 제한함으로써 급성 부작용과 만성 합병증의 위험을 최소화하도록 하여야 한다. 본 논문에서는 방사선치료 기술의 발전 과정을 간략히 요약하면서 최근 암치료 임상에 널리 적용되는 세기조절 방사선치료법(intensity modulated radiation therapy, IMRT)에 대해 소개하고자 한다.

2차원 방사선치료법

2차 세계대전 이후부터 현대적인 선형가속기를 이용하는 방사선치료가 시작되었으며, 1990년대까지는 전통적인 2차원적 방사선치료법(2-dimensional radiation therapy,

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2D-RT)이 주로 사용되었다. 2D-RT는 대개 표준화된 입사각도의 방사선조사영역에서 전달되는 방사선량 분포를 종양의 중심부 단면에서 2차원적으로 계산하여 평가하였다. 입체적인 방사선량 분포를 평가하기 어려운 이유 때문에 2D-RT의 경우 종양 주변 정상조직의 방사선조사와 손상을 피하기가 어려웠다.

3차원 입체조형 방사선치료법

1990년대 무렵부터 치료 장비와 전산 기술의 발전과 진보에 힘입어 과거보다 훨씬 복잡한 방사선치료의 계획 수립과 전산 제어 방사선치료 수행이 가능해 졌다[1-3]. 3차원 입체조형 방사선치료(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)는 대상 표적의 모양과 크기에 부합하도록 여러 개의 고정된 방사선 조사영역(beam)의 입사각도와 모양을 적절히 선택하는 방식을 채택한다. 3D-CRT의 경우 각각의 방사선 조사영역을 통해 동일한 세기의 방사선이 환자에 전달되는 방식이다.

세기조절 방사선치료법

3D-CRT보다 더 진보한 치료 방법인 IMRT는 3D-CRT의 특수한 형태로 각 방사선조사영역을 1 x 1 cm 정도의 세부영역(beamlet)으로 나누고, 세부영역을 통해 전달되는 방사선의 세기를 필요에 따라 다양하게 조절할 수 있다. 다른 치료법에 비해 IMRT를 이용함으로써 방사선치료 표적에는 그 모양에 맞게 균일하면서도 정밀한 방사선조사를 하면서 동시에 정상조직의 방사선 손상위험을 줄일 수 있다. IMRT는 특히 종양 표적 모양이 복잡하고 방사선 손상 위험이 큰 정상 장기가 표적에 인접하여 둘러싸는 경우에도 비교적 안전하게 적용할 수 있는 장점이 있다.

방사선치료 계획

방사선치료 계획 수립의 첫 단계는 환자를 실제 치료 목적달성에 적합한 자세를 취하도록 하여 매일매일의 반복되

는 치료 과정 동안 쉽게 재현이 가능하도록 고정된 다음(immobilization) 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)을 하여 환자의 체형 윤곽과 내부 장기와 종양의 해부학적 정보를 획득하는 것이다. 이러한 3차원 입체적인 체형 윤곽 정보를 바탕으로 방사선조사영역의 위치, 크기, 세기 등을 적절하게 결정하여야 한다. 전통적인 2D-RT에서는 2차원적인 체형 및 윤곽 정보와 비교적 단순한 선량계산 방식에만 의존했었다. 1990년대 후반부터는 CT, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 등의 영상정보를 통한 체형 및 윤곽 정보를 바탕으로 하는 3차원적인 방사선량 계산이 가능한 치료계획용 전산장비들이 보편화되기 시작하였다. 방사선치료 계획은 표적 내부에 미치는 방사선량이 모자라거나 표적 외부 정상조직에 과도한 양의 방사선이 쏘여지지 않도록 하는 작업이다. 즉 균일한 양의 방사선이 대상 표적에 정확하게 전달되도록 미리 계산하는 작업으로, 방사선치료 계획의 적절성 판단과 표준화를 목적으로 육안적 종양 용적(gross tumor volume, GTV), 임상적 표적 용적(clinical target volume, CTV), 내부 표적 용적(internal target volume, ITV), 계획 표적 용적(planning target volume, PTV), 위험 장기(organs at risk, OAR) 등이 정의되었다(Table 1).

GTV는 MRI, CT, 양전자방출단층촬영 등 최신 영상진단법에 의해 확인된 실제 종양을 의미하는데, 정확한 GTV 설정을 위해 두 가지 방법 이상의 진단영상을 융합(fusion)하는 경우가 많다. CTV는 진단영상에 의해 확인이 되지 않지만 GTV의 주변에 있을 수 있는 임상적, 현미경적 종양 침윤까지를 포함하며, 적절한 CTV 설정을 위해서는 개별 종양의 임상적 특성에 대한 깊은 이해와 경험이 필요하다. 인체 내의 모든 장기와 조직은 호흡운동, 혈관의 맥박, 주변 장기의 상태 등에 따라 시시각각 그 위치와 모양이 조금씩 변화하는데, ITV는 이런 측면까지 포함한다. 정확한 ITV 결정을 위해서는 호흡주기에 따르는 내부 장기의 위치변화를 모두 평가하기 위한 4차원적 CT 촬영이 흔히 활용된다. 정적인 진단영상을 기준으로 GTV, CTV, ITV를 적절히 결정한다 하더라도 매 치료 때마다 환자의 자세 고정 재현성에 편차가 있을 수 있고, 방사선치료의 도중에도 미리 예측하기 어려운

Table 1. Definitions of terms used in radiation therapy planning

Volume	Definition
GTV	GTV is defined by imaging the tumor using contemporary diagnostic imaging modalities such as MRI, CT or PET.
CTV	CTV extends beyond GTV and accounts for potential microscopic spread of the tumor.
ITV	ITV accounts for displacement of tumors particularly during respiratory motion.
PTV	PTV can extend beyond CTV, to ensure appropriate treatment of entire CTV considering variation in radiation delivery due to lack of reproducibility between treatment setup, between fractions and/or organ motion during therapy.
OAR	OAR's are normal organs or tissues for which dose is constrained, so that the delivered dose is lower than tissue tolerance.

GTV, gross tumor volume; MRI, magnetic resonance imaging; CT, computed tomography; PET, positron emission tomography; CTV, clinical target volume; ITV, internal target volume; PTV, planning target volume; OAR, organ at risk..

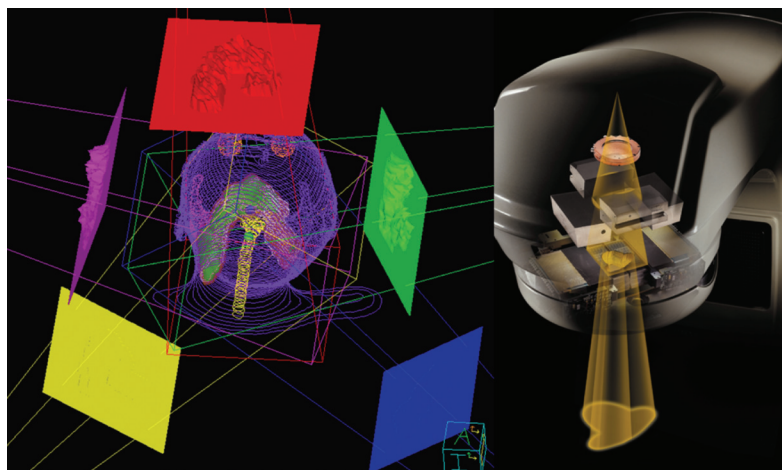


Figure 1. Intensity modulated radiation therapy using the linear accelerator with multi-leaf collimator system. The shape and the intensity of radiation coming through the multi-leaf collimator are modulated to achieve a highly conformal radiation dose distribution around the target region, while limiting the radiation doses to the surrounding normal organs below the acceptable tolerance limits.

내부 장기의 움직임이 있을 수 있다. 이러한 변화들로 인해 CTV에 미리 계획한 방사선량보다 적게 조사되어 방사선치료 실패의 원인이 되거나, 주변 정상 장기에 방사선이 더 많이 조사되어 방사선 부작용을 초래할 수도 있는데, PTV는 이러한 오차까지 감안하여 설정한다. 인체의 모든 장기들은 심각한 방사선손상의 위험을 피할 수 있는 허용선량이 연구, 조사되어 있어 방사선치료 계획 수립 시에는 각 OAR의 허용선량을 넘기지 않도록 주의하여야 한다.

세기조절 방사선치료법의 방식들

IMRT는 3D-CRT를 비롯하여 다른 방사선치료 기술에 비해 더 높은 정밀도를 요한다. 성공적인 IMRT 수행을 위해서는 고도로 훈련된 방사선종양학 전문의는 물론 의학물리학자, 방사선 치료사로 구성된 팀워크가 필수 사항이다. IMRT 기술의 핵심은 방사선 조사 영역을 작은 세부영역으로 나누고 이를 통해 전달되는 방사선의 세기를 목적에 맞도록 조절하는 것이다. 가장 보편적인 방식은 선형가속기의 세부영역 개폐를 조절하는 다엽 콜리메이터(multi-leaf collimator, MLC)를 사용하는 것으로 몇 가지 변형이 있다(Figure 1).

정적 MLC IMRT (static MLC IMRT)는 가장 초기에 개발된 방식으로 고정된 각 방향의 조사영역에서 MLC를 미리 계획된 모양으로 개방한 상태에서 방사선을 조사하는 방식으로 일명 ‘step-and-shoot’ 방식이라 한다. 동적 MLC IMRT (dynamic MLC IMRT)는 정적 MLC IMRT보다 약간 진보된 방식으로 미리 정한 각 방향의 조사영역에서 MLC의 모양이 연속적으로 변형하는 동안 방사선을 조사하는 방식으로

로 일명 ‘sliding window’ 방식이라 한다. 용적 조절 호형 IMRT (volumetric modulated arc therapy, VMAT)는 근래에 개발된 치료방법으로 선형가속기가 360도 1회 또는 2회 회전하는 동안 동적 MLC IMRT를 수행하는 방식으로 선형가속기의 회전속도와 방사선 발생속도까지 연속적으로 조절 가능하다. VMAT는 고정된 방사선 조사영역이 아니라 모든 각도에서 방사선 조사가 가능하여 다른 정적 MLC IMRT, 또는 동적 MLC IMRT 방식보다 효율적이다[4]. 토모

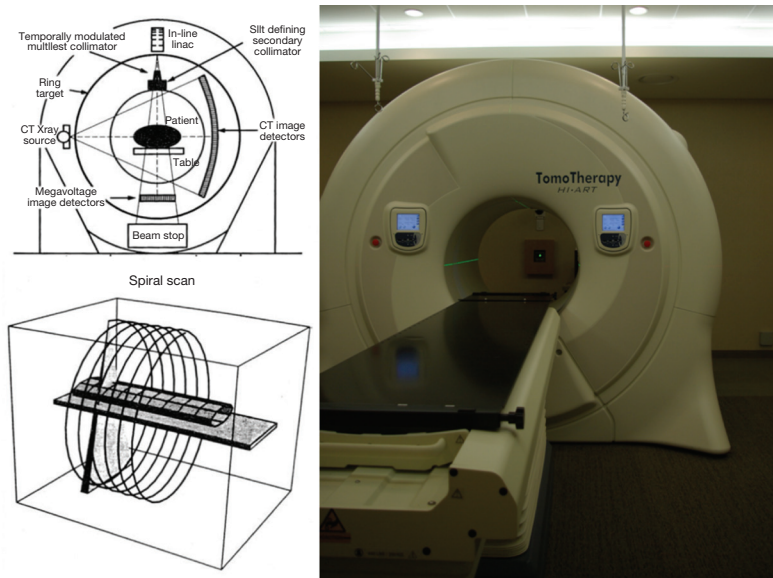


Figure 2. The design of tomotherapy. The radiation intensity is modulated while the mega-voltage X-ray tube is continuously rotating, and the patient's couch is moving. CT, computed tomography.

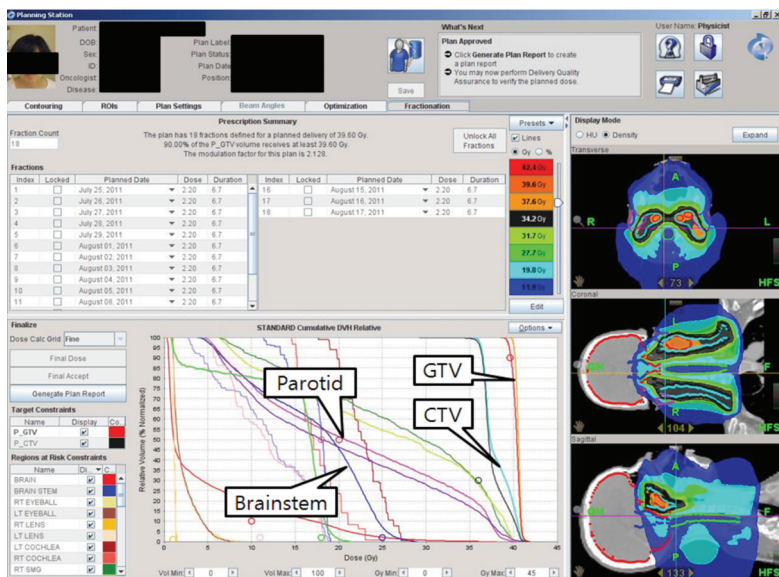


Figure 3. An example case of nasopharynx cancer treated by tomotherapy. The radiation doses to the gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV), and the normal organs (parotid glands, brainstem) are optimized.

대상을 여러 개의 작은 구간(slice)으로 나누어 순차적으로 치료하는 방식이다(Figure 2) [5]. 다시 말해 환자가 누운 치료 테이블이 토모테라피 치료기를 통과하는 동안 선형가속기가 환자를 중심으로 연속적으로 회전하면서 해당 구역에 맞도록 미리 예정된 대로 MLC 개폐를 정밀하게 제어하면서 방사선을 쏘여 주는 방식이다. 이상에 열거한 주요 방식들은 연구 개발된 시점에 따라 방사선량 분포계획의 적절성, 방사선치료의 정밀도, 치료에 소요된 시간 등 여러 가지 측면에서 나름의 장점과 단점을 모두 지닌다. 예를 들어 VMAT는 토모테라피와 유사성이 많지만 방사선치료의 대상 구역으로 나누지 않고 한꺼번에 방사선조사를 할 수 있다는 점에서 토모테라피 방식과 차이가 난다[6]. 실제 방사선치료에 소요되는 시간도 VMAT가 토모테라피보다 짧은 것은 하지만, 방사선치료의 대상 표적과 주변 장기들에 미치는 방사선량의 분포는 토모테라피가 다소 우월한 경향이 있다.

모든 IMRT 방법들은 모두 환자가 치료자세를 취한 상태에서 실제 치료를 시작하기 직전에 자세 재현과 표적 정렬(target alignment)이 정확하게 되었는지 여부를 확인하는 영상 유도 방사선치료(image-guided radiation therapy, IGRT)가 중요한 요소이다. IGRT의 원형은 필름을 이용하여 선형가속기의 높은 에너지(mega-voltage, MV) X-선으로 직교하는 두 방향에서

테라피(tomotherapy) IMRT는 연속적으로 회전하도록 특별히 제작된 토모테라피 장비를 이용하는데 방사선치료의

조사면 촬영을 하여 이를 원래의 치료계획과 부합하는지를 확인하는 방식이며, 근래에는 필름현상의 필요가 없는 전기

적 조사면 검교정(electronic portal imaging)이 보편화되었다. 더 발전된 방식으로는 선형가속기에 낮은 에너지(kilo-voltage, KV)의 X-선 발생장치를 부착하여 투시 촬영은 물론 cone beam CT 촬영을 하여 이를 치료계획 수립 때 얻은 CT 영상과 비교하는 것과, 치료실 내부에 선형가속기와는 별도로 KV X-선 발생장치를 설치하여 투시촬영을 하는 것이 있다. 토모테라피의 경우는 선형가속기를 이용하는 방식과는 약간 다른데 6 MV의 X-선으로 단층촬영(MV CT)을 시행하여 이전 치료계획 시에 얻은 CT 영상과 비교해 볼 수 있다[7]. 이상의 IGRT 방식들은 모두 나름의 장점과 단점이 있다.

세기조절 방사선치료법의 임상적용

IMRT는 3D-CRT에 비해 GTV와 CTV를 포함하는 PTV에 더 높은 양의 방사선을 주면서 주변 정상 장기에는 미치는 방사선량을 제한할 수 있는 명백한 장점을 지닌다. 하지만 IMRT와 3D-CRT를 직접 비교하기 위하여 많은 환자들을 대상으로 장기간에 걸쳐 막대한 비용이 드는 무작위 표본 추출 임상연구가 시행된 적이 아직 없을 뿐 아니라 앞으로도 어려울 것이다. IMRT가 다른 방사선치료법에 비해 우월하다고 널리 인정되는 대표적인 질환은 두경부암과 전립선암이다.

두경부암의 방사선치료는 경부 림프절에 대한 방사선치료를 흔히 포함하며, 타액선 손상은 타액분비 감소로 인한 구강건조증과 치아 우식증으로 연결된다. 이들 증상들은 방사선치료를 받은 환자들의 삶의 질 저하를 초래하는 매우 중요한 부작용으로 IMRT는 3D-CRT에 비해 타액선 손상을 피할 수 있는 매우 효과적인 치료법이다(Figure 3).

초기병기의 전립선암은 수술과 방사선치료가 모두 효과적인 치료법이고 각각의 장점과 단점이 있다. 방사선치료의 방법도 3D-CRT, IMRT, 정위적 방사선치료(stereotactic radiation therapy), 입자 방사선치료(particle beam therapy), 그리고 동위원소를 영구 삽입하는 자입 방사선치료(implant brachytherapy) 등 다양하며, 역시 각 치료법 나

름의 장점과 단점이 있다. 현재 가장 보편적으로 이용되는 것은 3D-CRT와 IMRT 방식인데, IMRT는 골반부 림프절 방사선치료를 요하는 경우 골반 내 직장, 대장, 소장과 음경 등에 미치는 방사선량의 감소측면에서 3D-CRT보다 우월하며[8-14], 이 두 방식을 직접 비교한 무작위 추출 전향적 임상연구는 없으나 동등한 방사선량에서 IMRT를 적용한 경우의 부작용 빈도가 3D-CRT에 비해 낮은 것으로 알려져 있다[15].

현재 IMRT가 건강보험 급여의 혜택을 받을 수 있는 경우는 두경부암, 전립선암, 과거에 방사선치료를 받았던 부위에서의 재발암, 척수신경 주변의 악성 및 양성종양, 뇌 종양 등이 있다. 아직 건강보험 급여화는 되지 않았지만 이 외에도 치료 목적 달성을 위해서 고선량의 방사선 조사를 요하지만 종양의 크기, 위치, 모양 등을 감안해서 다른 방사선치료법으로는 주변 정상 조직의 방사선 손상 위험을 피하기 어려운 경우에도 IMRT의 적용을 고려해 볼 수 있다.

세기조절 방사선치료법의 단점

IMRT는 이상의 설명에서 나타났듯 다른 방사선치료 기술에 비해 높은 수준의 정밀도를 요하는 치료법이다. IMRT의 준비단계부터 실제 치료 수행의 과정에 여러 전문가들의 역할분담과 빈틈없는 진행이 필수사항이며, 방사선치료 소요시간이 다른 치료법에 비해 다소 길어진다. 환자의 전신 상태가 안 좋은 경우에는 IMRT 도중에 환자가 치료자세를 참고 유지하기 곤란하여 부정확한 치료의 원인이 될 가능성도 있다. 이를 극복하기 위해서는 IMRT의 소요 시간 동안 환자가 큰 불편함 없이 치료자세를 유지하도록 진통제 투여 등의 필요한 추가조치를 하여야 한다. 또 종양표적과 주변 정상 장기에 미치는 방사선량 분포의 차별화를 얻기 위해서 저선량의 방사선조사에 노출되는 정상조직의 범위가 커지는 측면도 있으며[16,17], 정상장기에 미치는 저선량 방사선은 환자에게 증상을 초래하는 수준은 아니지만 여러 해를 거치면서 2차암 발생의 위험을 증가시키고 소아 환자의 경우 성장과 발달의 장애로 연결될 우려도 있다. 아직 만기 지연 부작용에 대한 대규모 연구조사 결과는 없지만 불필요한 방

사선조사를 피하기 위한 담당 의료진의 세심한 주의가 필요 하겠다.

결 론

IMRT는 방사선조사영역의 방사선 세기를 치료의 목적에 부합하도록 다양하게 조절함으로써 적합한 방사선량 분포를 얻을 수 있는 치료기술이다. IMRT는 다른 방사선치료 기술에 비해 동등한 방사선량 수준에서는 상대적으로 안전한 치료법이다. 또 동등한 부작용 수준에서는 종양에 더 많은 양의 방사선을 줄 수 있으므로 더 높은 국소 종양억제를 기대할 수 있다. 근래에는 방사선치료의 기간을 단축하고 자 하는 다양한 노력이 시도되고 있으며, 항암화학요법과 동시에 병용하기에는 부작용의 위험이 클 것이라던 과거의 예상과는 달리 비교적 안전하게 치료를 진행할 수 있다. 앞으로 방사선치료의 표준 치료법으로서 IMRT가 자리잡게 되는 파라다임의 변화도 예상된다.

핵심용어: 세기조절 방사선치료; 방사선치료

REFERENCES

- Mackie TR. Radiation therapy treatment optimization. *Introduction. Semin Radiat Oncol* 1999;9:1-3.
- Purdy JA. Advances in three-dimensional treatment planning and conformal dose delivery. *Semin Oncol* 1997;24:655-671.
- Shepard DM, Olivera GH, Reckwerdt PJ, Mackie TR. Iterative approaches to dose optimization in tomotherapy. *Phys Med Biol* 2000;45:69-90.
- Bedford JL, Warrington AP. Commissioning of volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:537-545.
- Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, Paliwal B, Kinsella T. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 1993;20:1709-1719.
- Palma DA, Verbakel WF, Otto K, Senan S. New developments in arc radiation therapy: a review. *Cancer Treat Rev* 2010;36:393-399.
- Lu W, Olivera GH, Chen Q, Chen ML, Ruchala KJ. Automatic re-contouring in 4D radiotherapy. *Phys Med Biol* 2006;51:1077-1099.
- Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Padhani AR, Webb S, Dearnaley DP. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:649-656.
- Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, Brandon GG, Bayouth JE. Is IMRT needed to spare the rectum when pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:151-160.
- Mangar SA, Huddart RA, Parker CC, Dearnaley DP, Khoo VS, Horwich A. Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:908-921.
- Luxton G, Hancock SL, Boyer AL. Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:267-284.
- Guerrero Urbano MT, Nutting CM. Clinical use of intensity-modulated radiotherapy: part II. *Br J Radiol* 2004;77:177-182.
- Wang L, Hoban P, Paskalev K, Yang J, Li J, Chen L, Xiong W, Ma CC. Dosimetric advantage and clinical implication of a micro-multileaf collimator in the treatment of prostate with intensity-modulated radiotherapy. *Med Dosim* 2005;30:97-103.
- Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M 3rd. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:654-662.
- Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, Broggi S, Perna L, Cattaneo GM, Calandrino R, Di Muzio N. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2009;93:207-212.
- Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1-7.
- Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:83-88.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 방사선치료의 최신기술 중 한가지인 세기조절 방사선치료에 대하여 그 기본이 되는 방사선치료 계획에 대하여 자세히 설명하고 있으며 또한 임상적 적용과 장단점에 대하여 기술하고 있다. 방사선치료는 암의 치료에 있어서 매우 중요한 역할을 담당하고 있으나, 우리나라에서는 일반인뿐 아니라 의사들 사이에서도 상대적으로 그 중요성이 낮게 인식되고 있다. 다행스럽게도 2011년 7월부터 세기조절 방사선치료가 보험급여대상에 포함되어 많은 암환자가 양질의 치료혜택을 받게 된 시점에 매우 적절한 내용이라 할 수 있겠다. 아울러 본 논문에서는 세기조절 방사선치료의 장단점과 적응증에 대해서도 자세히 기술하고 있기 때문에 방사선종양학 전문의뿐 아니라 암을 담당하는 타과 전문의들에게도 많은 도움이 될 것으로 기대된다. 향후 전향적 다기관 임상연구 등을 통하여 한국인에 적합한 세기조절 방사선치료 프로토콜이 개발되어 암 치료율이 향상될 것을 기대해 본다.

[정리:편집위원회]

자율학습 2011년 10월호 (비결핵 항산균 폐질환의 진단과 치료) 정답

1. ①

2. ①

3. ③

4. ⑤

5. ②

6. ④

7. ③

8. ②

9. ④

10. ①