

## 두경부암의 병합요법

연세대학교 의과대학 연세 암센터 방사선종양학과학교실

김 귀 언

두경부의 악성종양은 hypopharynx, subglottis 등 기타 몇 부위를 제외하고 inspection이나 palpation 등이 용이하고 또 조직검사가 비교적 간편하게 시행될 수 있어서 진단자체가 문제가 되는 경우는 많지 않다. 그러나 병리학적 유형에 따라 타 장기의 악성종양보다 더 다양한 특성을 나타낼 뿐 아니라 해부학적 위치가 특수기능을 지닌 안면(顔面) 부위라는 점에 있어 치료에 난점이 많은 것도 사실이다. 하지만 두경부암 각 subsite에 따른 natural history가 규명되고 CT나 MRI 등 새로운 진단술의 도입으로 tumor extent를 치료전에 보다 정확히 확인할 수 있게 되거나 적극적인 발전된 치료방안이 모색되기 시작하면서 최근에는 한층 향상된 치유율과 생존율이 보고되고 있다.

이처럼 두경부암의 치료성적이 향상된 것은 surgery, radiotherapy, chemotherapy 등을 병용하는 multimodal approach가 효과적인 방법으로 등장하면서 비롯되었다고도 볼 수 있다. 더구나 최근경향은 암의 근치(根治)는 물론이고 organ preservation 등과 같은 완치 이후의 quality of life에다 생존율 이상의 비중을 두고 있기 때문에 이러한 병합요법이 갖는 효율성뿐 아니라 한계성에 관한 연구도 절실히 요구된다고 하겠다. 따라서 합병증을 최소한으로 경감시키면서 보다 효과적인 치유율을 기대하기 위해 그 동안 연구되어 왔던 병합요법의 rationale 및 장단점, 한계성등을 분석하면서 방사선종양학 측면의 viewing point를 개괄적으로 고찰하고자 한다.

### Combining Surgery and Radiation Therapy

국소적으로 진행된 III, IV기 두경부암을 수술이나 방사선치료 단독으로 치료할 때 임상적으로 상당히 높은

local failure rate를 경험하는데, 이것은 각 치료법마다 그 modality가 갖는 다음과 같은 한계성 때문이라고도 볼 수 있다.

#### Limitation of Surgery

- 1) Inadequate resection of the primary tumor
  - 2) Failure to eliminate microextension of tumor
  - 3) Failure to remove regional nodes
- 등이 있고,

#### Limitation of Radiotherapy

- 1) Inadequate depopulation of clonogens
  - 2) Regional microextensions of tumor
  - 3) A variety of biologic factors
- 등을 들 수 있다.

즉, 수술은 technical limitation에 의한 marginal failure가 문제이고, 방사선 치료는 radiobiological limitation 때문에 야기되는 central failure가 treatment failure의 주된 요인이 된다고 요약될 수 있으므로 두 modalities는 궁극적으로 competitive한 관계라기 보다는 상호 보완관계가 있는 cooperative modality라고 간주해야 할 것이다.

한편, 수술과 방사선치료의 병합요법은 combination sequence에 따라 수술전 방사선 치료와 수술후 방사선 요법 2가지로 대별될 수 있는데 각방법의 장단점을 열거하면 다음과 같다.

#### 1. 수술전 방사선치료(Preoperative Irradiation)

##### 1) 장 점

- (1) Increase the tumor's resectability
- (2) Eliminate potential seeding of tumor during surgery

(3) Destroy microscopic foci of tumor that may lie beyond the surgical margins of resection

(4) Treat a relatively well-oxygenated tumor that may be more radiosensitive

(5) Allow a smaller treatment field because the operative bed has not been contaminated

(6) Decrease complications that may be associated with postoperative irradiation

## 2) 단 점

(1) Inability to select patients on the basis of anatomical extent of disease

(2) Inability to tailor the irradiation to high-risk sites following the surgical procedure

(3) Delay in the primary treatment, which is surgery in many cases

(4) Increased incidence of postoperative complications associated primarily with wound healing

(5) Limitation of radiation total dose by the planned surgery

(6) Pathologic downstaging, which may influence selection of other adjuvant therapy

일반적으로 두경부암의 수술전 방사선치료성적은 수술후 방사선치료와 대동소이하고 사용되는 방사선량은 45~50Gy로 제한될 뿐 아니라, 수술이 적어도 1개월정도 지연되며, 수술후 합병증이 증대될 가능성도 있기 때문에 통상적으로 수술후 방사선치료가 더 선호되는 경향도 있다.

## 2. 수술후 방사선치료(Postoperative Irradiation)

### 1) 장 점

(1) The extent of the disease is known at the time of the irradiation, and the treatment can be individually tailored.

(2) Operative margins may be more easily defined when irradiation is delivered postoperatively.

(3) Operative wound healing will be intact and the likelihood of surgical complications less.

(4) Tenuous surgical procedures can be done in

a nonirradiated field.

(5) The potential for unnecessary irradiation with some patients is reduced.

### 2) 단 점

(1) Delivery of necessary irradiation may be delayed by poor wound healing or by surgical complications.

(2) The tumor may be poorly oxygenated following disruption of blood supply and less sensitive to external beam irradiation.

(3) Irradiation would have no effect on dissemination of tumor at the time of surgical manipulation.

(4) The volume of normal tissue requiring irradiation may be greater after a surgical procedure.

그러나 성공적인 수술후 방사선치료를 위해서는 resection margin이나 perineural invasion과 같은 원발성 병소의 pathologic informations이외에 lymph node의 extracapsular extension 유무등도 파악되어야 한다.

Optimal timing, dose delivery의 표준화를 위한 많은 recommendations이 있으나 아직도 적절한 sequence는 미해결 상태로 남아 있고 특히, 방사선 치료시에는 radiation dose, timing of radiation, volume of the treated site와 같은 technical factor에 관해서도 신중한 고려가 필요하다.

## Combining Chemotherapy and Radiation Therapy

두경부암에서 항암요법과 방사선치료의 combined modality therapy가 시행되는 rationale는

(1) Spatial cooperation

(2) Independence of toxicity

(3) Enhancement of tumor response

(4) Protection from adverse effects on normal tissue

때문에 광범위하게 이용되고 있다

항암요법과 방사선치료의 병합치료를 고려해 볼 때 방사선 치료에 의한 treatment failure의 원인으로

- (1) Inherently resistant cells
  - (2) A proportion of hypoxic cell fractions
  - (3) Suboptimal total dose, fraction schemes or treatment planning
  - (4) Unsuspected systemic tumor burden
- 등이 열거되고 있고,

또한 chemotherapy 그 자체가 두경부암 치료에 inadequate한 이유로는

- (1) Tumors with complete response rates less than 30% to 40% are frequently heterogeneous, i.e., they contain cells spontaneously resistant to chemotherapy
- (2) Tumors that respond initially but regrow commonly harbor cells resistant to many agents, i.e., have pleiotropic drug resistance.
- (3) Scheduling of the dose (time between the administration of one drug and any other) and interval between cycles may be less than optimal.
- (4) Truly non-cross-resistant regimens may be lacking
- (5) Toxicity in normal tissue may be excessive or overlapping 등이 제시되고 있다.

따라서 두 modalities를 병용하기전에 각 modality 가 갖는 potentiality를 이해하고 효율성 및 toxicity에 대한 이해가 반드시 필요하다. 또한 각 drug의 action mechanism은 administration시의 sequence에 있어 아주 중요한 고려사항이 되고있으며, drug의 pharma-

cology도 언제, 어느시기에 어떠한 효과가 있고 또한 어떤 toxicity가 언제 일어나는지 등에 대한 이해가 필요하다.

Combined chemoradiotherapy의 timing과 sequence에 따른 basic approach 방법은 다음 3가지로 구분될 수 있다.

### 1. Sequential

One modality first, followed by the other (perhaps a gap of no treatment between the two).

Sometimes the first modality is repeated: this is the *sandwich technique*.

### 2. Concurrent

Both modalities administered on the same days.

*Early*: during cycle 1 to 3.

*Late*: delayed until cycle 4 or later.

### 3. Alternating

Interdigitating modalities, *never* on the same days, to avoid synergistic or additive toxicity while maximizing antitumor effects.

Requires split courses of radiation therapy.

결론적으로 상기에 열거된 combined modalities 방법의 효율성을 보다 증대시키고 또 이러한 병합치료가 갖는 한계성을 극복하기 위한 많은 clinical trials가 필요한 것으로 생각된다.