

두경부 재발암의 방사선에 의한 구제치료

원자력병원 방사선종양학과
류 성 렬

서 론

두경부암은 최초 치료의 국소 관해 여부가 생존을 향상에 영향을 미치는 암 중의 하나이다. 따라서 국소 요법이 중요하고, 이것은 재발후에도 국소 치료를 적극적으로 함으로써 생존율이 향상될 수 있는 이유가 된다. 그러므로 최초의 치료 계획을 세울때 이러한 점을 미리 검토해야 한다.

재발은 수술치료후의 재발과 방사선치료후의 재발로 나누어 생각할 수 있고 방사선치료후의 재발은 방사선치료만으로 치료한 후의 재발과 수술 및 수술후 방사선치료를 병행하였을 때의 재발로 나눌 수 있다. 최초 치료의 방법에 따라 재발되었을 때의 치료방법에 차이가 있고 방사선에 의한 구제치료도 그에 따라서 방법과 그 효과에 차이가 있다.

두경부암에서 최초 치료로 수술을 하는 경우는 초기암(stage I, II)일 때에는 수술후 해부학적 및 기능적 장애가 많이 남지 않는 부위에서 적용이 되며 이 경우 재발하였을 때는 방사선 치료가 매우 적극적으로 이용될 수 있다. 이러한 경우는 구순 또는 구강부위의 설암 또는 구협부나 일부의 구개암인 경우에 해당되며, 대부분 수술만으로도 성공율이 높으므로 재발되어 방사선에 의한 구제치료를 시도하는 경우가 매우 드물다. 그러나 수술을 하는 대부분의 두경부암은 진행성으로(Stage III, IV) 이 경우는 수술후 방사선 병행 치료를 50~60 Gy/5~6 wks 정도 시행한다. 그러나 임상적으로 진행된 병기이므로 재발율도 높다. 진행성 암에서 수술과 방사선 병행치료후 재발한 예에서는 방사선에 의한 구제치료 효과는 치료(국소관해)율과 합병증 발생율과의 risk and benefit 면에서 볼 때 효과가 많이 떨어진다.

방사선치료를 최초 치료로 사용하는 경우는 비교적 초

기 병기로서 장기의 해부학적 기능적 보존이 중요한 부위 또는 구인두, 비인두와 같이 수술적 시도가 용이하지 않은 부위 암이 대상이 된다. 이러한 부위에서의 재발의 경우 방사선에 의한 구제 치료는 고선량 치료 부위에 대한 재 방사선 조사(re-irradiation)가 되므로 적극적인 치료를 하기에는 합병증율이 높아 한계가 있다. 그러나 예외로서 비인두암인 경우에는 재 방사선 치료가 상당한 효과를 보기도 한다.

방사선 생물학적 고찰

모든 암치료에 공통되는 수술과 방사선과의 병용 요법의 이론적 근거는 두가지로 대별된다. 첫째 암조직에서 주위조직으로 침윤해 나가는 세포에 의한 현미경적 병소는 수술시 육안적 확인이 안됨으로써 잔존 병소로 남아(절단면 잔류가 아니더라도) 이것이 수술후 재발의 원인이 되고, 이러한 병소는 종양의 크기가 현미경적 크기이며 따라서 산소 분압이 충분하여 정상 산소 세포(euoxic cell) 상태를 유지하므로 방사선에 의해 충분히 제거할 수 있다. 둘째로 일정한(육안적) 크기 이상인 종양의 중심에는 저산소 세포 분획(hypoxic cell fraction)이 많아 이 세포는 방사선에 저항성이며 이 경우 방사선 치료후 재발의 원인이 되고 따라서 방사선 치료 전후에 이 중심핵(nidus)을 수술로 제거하면 되므로 수술의 범위와 정도가 덜 근치적으로 될 수 있다.

이러한 원리를 적용하면 재발에 대한 구제 치료를 결정할 수 있다. 즉 수술후 재발은 주변부 재발(marginal recurrence)이며 방사선 치료후 재발은 중심부 재발(central recurrence)이다. 따라서 수술후 재발은 방사선 치료에 의존하고 방사선치료후 재발은 수술을 함이 효과적이다. 방사선치료 결과에 영향을 미치는 중요한 인자는 암세포의 산소 분압(oxygen tension), 세포의

내재적 방사선 감수성(inherent radiosensitivity) 그리고 방사선 종류(quality of radiation)이다. 이러한 인자는 재발암에서 구제 치료 목적으로 방사선치료를 사용할 때에도 중요한 영향을 미친다. 즉 수술후 재발인 경우 수술 부위는 수술에 의한 섬유화 또는 조직 소실에 의한 탄력 저하 등으로 혈행이 좋지 않고 이로 인해 세포의 산소 분압이 저하된다. 이러한 치료 부위 조직 환경의 변화는 수술후 재발에 대한 구제 치료로서의 방사선 치료의 한계이다. 한편 방사선치료후의 재발인 경우는 방사선에 의한 전반적인 섬유화가 있을 뿐만 아니라 방사선치료에 의한 혈관 폐쇄 등이 겹쳐서 저산소상태가 더욱 심화된다. 또한 과거 방사선 조사에 의해 정상 세포 손상이 유발되어 있으므로 재방사선 조사는 조직의 감수성을 높여 방사선 부작용이 심화되고 만성 손상으로 조직괴사가 발생 할 수도 있다.

방사선에 의한 구제 치료의 성공과 부작용에 관계되는 인자는 치료 범위(treatment volume), 정상 조직 감수성(normal tissue tolerance)과 암조직 세포의 내재적 감수성(radiosensitivity) 등이다. 암조직을 성공적으로 제거하고 부작용에 의한 합병증을 최소화하여 치료하는 것이 모든 방사선치료의 원칙이지만 재발 부위의 경우 그 조건이 나쁘기 때문에 이러한 원칙에 대한 고려가 더욱 신중히 이루어져야 한다.

구제 방사선 치료 방법

1. 치료 원칙

수술 치료후 재발 : 수술만으로 또는 화학 요법과 수술로 치료한 경우는 대부분 T1N0 또는 종양 크기가 작은 T2N0의 경우이므로 대상되는 예가 적을뿐 아니라 재발율도 낮으므로 흔하지 않다. 재발된 종양의 크기가 작고 연부육종인 경우에는 재수술로 국소 관해를 얻을 수 있으나 대부분의 경우 방사선에 의한 구제 치료가 적용된다. 이때 방사선 치료 원칙은 최초 치료시(primary radiotherapy)와 같은 근치적 치료 방법을 꼭 같이 적용한다. 임상 예가 많지 않으므로 통계적으로 유의한 치료 성적을 문헌상으로도 찾기 힘들지만 원발 부위의 재발 정도와 주위 임파절 전이 여부에 따라 치료 결과는 최초 치료에 의한 두경부암 방사선 치료 성과와 같다. 다만 방사선 치료의 범위는 최초 치료보다 재발 부위에 국한해서 함으로써 부작용을 최소화 한다.

수술 및 수술후 방사선치료 병용요법 후 재발 : 수술후 방사선치료(postoperative radiotherapy)는 근치적 방사선치료에 비해 적은 양의 방사선이 조사되므로 재발할 경우 방사선에 의한 구제치료가 가능한 경우도 있으나 재수술에 의한 구제치료에 비해 효과가 떨어진다. 가장 큰 이유는 지난번의 방사선 조사로 인하여 재조사 치료에는 선량의 한계가 있고 수술 및 방사선 치료에 대한 후유증으로 조직의 섬유화 때문에 조직내 혈행이 좋지 않아 저산소 세포가 많아 암세포의 완전 제거가 힘든 경우가 많다.

방사선 치료후 재발 : 방사선에 의한 근치적 치료후 재발 예에서 방사선에 의한 구제 치료는 거의 효과가 없다. 이익에 비하여 손실이 막대하기 때문이다. 그러나 원발 부위 암조직에만 선택적으로 방사선이 조사되도록 할 수 있는 방법이 개발되고 있어 때로는 시도해 볼 수 있다. 그 예로 근접방사선치료(brachytherapy), 근접방사선 온열치료(brachythermoradiotherapy), 입체 삼차원 조사치료(conformal radiotherapy), 입자선치료(particle therapy) 등이 있다. 그러나 수술에 의한 구제 치료에 비해 현저한 차이가 있으므로 수술을 할 수 없는 경우에 시도 할 수 있다. Stevens(1994)에 의하면 고선량 재 방사선조사요법으로 재발암에서 17%, 방사선조사 범위내에서 발생한 이차성 원발암인 경우 37%의 5년 생존율을 얻었다 하나 유일하게 찾은 문헌이다. 그러므로 두경부 재발암의 재 방사선치료는 구제요법보다는 고식요법으로 사용되는 것이 대부분이다. 그러나 비인두암인 경우 방사선치료후 재발에서 방사선 재조사에 의한 구제 치료는 적극적으로 권장된다. 해부학적 구조상 재조사에 의한 합병증이 적어 암세포 치사선량(45Gy/4~5wk 이상)에 도달할 수 있기 때문이다. 문헌 보고에 따르면 30%에서 45%까지 5년 생존율을 보고하고 있다.

2. 외부 조사 방사선치료(external beam radiotherapy)

외부 조사에 의한 구제 치료는 수술후 재발에 대한 치료와 방사선 치료후 재발에 대한 재 방사선조사 치료에 관계 없이 방사선조사 범위(radiotherapy field)가 작지 않고 정상 조직 감수성이 낮으므로 부작용의 발생율이 높아 치료 방법 선택에 신중을 요한다.

수술후 재발인 경우, 과거 방사선치료를 받지 않았으므로 치료는 근치적으로 암조직 치사 선량인 60~70Gy/

6~7wks 이상 주어야 한다. 원발이 아니고 재발이므로 조사범위는 재발부위를 중심으로 5cm 안전 거리를 유지하여 치료한다. 국소 임파절에 대한 예방적 방사선조사는 일차적 인접 임파절만 포함 시킬 수 있지만 재발 부위 및 재발 양상(예를 들면 종양의 크기)에 따라 제외시킬 수도 있다.

방사선치료후 재발인 경우 재 조사에 의한 합병증의 우려가 높으므로 조사범위 선택을 최소화 하도록 노력하여야 하고 다문조사(multiple portal irradiation)또는 전자선의 사용 등의 방법을 다각적으로 검토하여야 한다. 선량은 50Gy/5wks 이상 주기는 힘들다.

3. 근접조사(brachytherapy)

큐리부인이 라디움을 발견한 직후부터 라디움 침을 암 조직에 자입하여 치료하는 방법을 사용해 온바 방사선치료의 역사와 동일하게 오랜 경험을 가지고 있는 근접조사 치료는 국소에 방사선 조사만 되고 조금만 떨어진 곳의 정상 조직이라도 역자승 법칙에 의해 방사선이 거의 조사되지 않는 장점을 최대한 이용하는 치료법이다. 최근 각종 동위원소의 개발과 컴퓨터 기술의 발달에 따라 더욱 정밀한 선량 분포를 얻을 수 있음으로써 국소 선량을 더욱 최대화할 수 있게 되었고 따라서 사용되는 대상이 확대되고 있다. 특히 과거 방사선조사후 재발인 경우 종양 조직에만 방사선이 조사되고 정상 조직 피폭을 최소화 하여야 하므로 근접조사 치료의 이용은 이러한 경우 매우 적절하다. 그러나 시술자에 따라서 경험과 수기에 의한 차이가 많이 나며, 컴퓨터를 이용한 선량 계산의 정확도가 매우 중요한 역할을 하는 등 여러가지 이유로 치료 결과에 차이가 많다. 많은 문헌 보고들이 있으나 구체 방사선치료로서 근접 조사치료는 5년 생존율은 20~30%, 5년 국소 관해율은 50~60%, 합병증율은 10% 미만으로 보고하고 있다.

4. 근접 방사선 온열 병행요법(brachythermoradiotherapy)

구제 치료로서 뿐만아니라 진행성 두경부암의 경우의 일차 치료에도 온열 요법은 특히 저산소 세포에 효과가 높으므로 국소 관해율을 높이는 데 도움이 된다. 그러나 온열 요법의 최대의 단점은 국소 온도 분포의 정밀성이 떨어지는 점이다. 이러한 단점을 해결하기 위하여 후삽입 근접 방사선 요법(afterloading brachytherapy)시 후삽입을 위한 도관을 통해 마이크로웨이브 안테나를 삽

입하여 국소 근접 온열요법을 동시에 시행한다. 이렇게 함으로써 국소 온열 분포를 최대한으로 높일 수 있고 주위 정상 장기에는 온열 효과가 없도록 할 수 있다.

5. 입체 삼차원 방사선조사(conformal therapy)

외부 조사 방사선치료는 선량 분포를 국소에 최대한 집중되도록 노력하여도 어느 정도의 주위 정상 장기 조직을 포함하지 않을 수 없다. 이에 반하여 외부 조사로써 정상 조직 방사선 조사를 최소화하는 또 하나의 방법이 입체 조사 방법이다. 이것은 표적 체적(target volume)에 대한 방사선 조사를 할때 첫째 삼차원적으로 여러 방향(multiportal)에서 방사선이 입사되도록 하여 표적 체적 조사 선량을 최대화하며, 둘째 각 입사 방향에서 바라볼 때(beams eye view) 표적의 형태와 윤곽이 다르기 때문에 입사 방향별 조사야 형태를 조절함으로써 주위 조직 선량을 더욱 최소화 하는 것이 원리이다. 이 방법의 정확성을 높이기 위하여 표적 체적의 부피와 형태를 정확히 파악하여야 하며 따라서 나선형 CT 및 CT-Simulator 등 초정밀 영상 장치가 있어야 하고 컴퓨터에 의한 정밀 전산화를 이용한 자동 조정이 가능해야 한다.

6. 입자선 치료(particle radiotherapy)

정상 조직을 제외하기 위한 선량 분포의 최적화를 얻는 또 하나의 방법이다. 방사선 조사에 이용되는 입자는 양자(proton) 외에도 카본, 헬륨, 알곤, 실리콘 등의 원자핵이 있지만 발생 장치의 거대함으로 인하여 보편화될 수 없고 현재 세계적으로는 경제성(cost-benefit)면에서 적절하다고 인정되는 양자선 치료가 보편적이다. 양자선을 150~250 MeV 까지 가속하여 조사하면 그 어느 다른 방사선보다 정밀한 선량 분포를 얻을 수 있고 이것은 입체 삼차원 방사선조사 만큼 정밀한 국소 방사선 치료를 할 수 있다. 국내에는 현재까지는 없으나 외국에서도 설치 병원이 증가되어 가고 있으므로 차후에 가속기 가격이 더욱 낮아지면 국내에도 설치해 볼만 하다.

7. 중성자선 치료(neutron therapy)

중성자선은 양자를 50MeV 정도로 가속한 후 베릴륨(Be) 표적에 충돌시켜 발생하는 것으로 국내에는 원자력병원에만 있다. 중성자선은 선량 분포면에서는 외부 방사선조사(external beam radiotherapy)와 다를 바 없으나 방사선의 생물학적 효과 면에서 볼 때 일반 방사

선에 비해 강한 세포 치사 능력이 있으며 이 특징을 이용하여 저산소 세포가 많은 진행성 종양 조직에 사용할 때 치료 효과를 기대할 수 있다. 그러나 정상 조직 손상이 함께 높으므로 방사선치료후의 재발 예에서 구제 치료로서는 한계가 있으며 수술후 재발인 경우 특히 타액선암과 종양의 크기가 커서 저산소 세포 분획이 많은 암인 경우 시도하고 있다.

8. 수술중 치료(intraoperative radiotherapy : IORT)

재발암을 수술로 제거할 때 수술시야에 노출된 병소 부위에 대량의 방사선을 일회 단일 조사하여 치료하는 방법을 수술중 치료(IORT)라 한다. 상복부(위암, 췌장암 등), 직장암, 뇌암, 폐암 등에서 사용하여 국소관해율 향상에 도움이 되는 치료방법으로 알려져 있으며 두경부 암에서 시도한 예는 흔하지는 않다. 사용하는 방사선은 가속기에서 발생하는 전자선을 치료 부위의 깊이에 따라 6~18MeV 에너지 범위에서 선택하여 사용한다. 가속기 방사선 출구 앞에 원주형 전자선 집속 장치(electron cone)를 부착하고 그 반대쪽 끝을 병소 부위(tumor bed)에 접촉하여 방사선조사를 하기 때문에 정상 장기를 조사야에서 눈으로 확인하면서 직접 제어 시킬 수 있다. 선량은 10~30Gy 단일 조사로 한다. 치료 성적은 종양을 제거하고 현미경적 잔존 세포만 남았을 때 수술중 치료를 한 경우 국소관해율이 높고, 과거 방사선 치료후 재발인 경우보다 수술후 재발인 경우 효과가 높다. 국소 대량 조사 치료 이므로 방사선에 의한 합병증율이 높다.

References

- 1) Brewster L, Mohan R, Mageras G, Burman C, Leibel S, Fuks z : *Three dimensional conformal treatment planning with multileaf collimators. Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995 ; 33 : 1081-1089
- 2) Castro JR, Linstadt DE, Bahary JP, Petti PL, Daffari I, Collier JM, Gutin PH, Gauger G, Phillips TL : *Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base : 1977-1992. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1994 ; 29 : 647-655
- 3) Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S : *Late effects of radiation therapy in the head and neck region. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1995 ; 5 : 1141-1164
- 4) Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, Montesano A, Rubin P, Curran W, Delrowe J, Arastu H, Fu K, Moros E : *Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment to recurrent or persistent human tumors : A prospectively controlled randomized study by the radiation therapy oncology group. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1996 ; 34 : 1097-1104
- 5) Geara FB, Peters LJ, Ang KK, Garden AS, Tucker SL, Levy LB, Brown BW : *Comparison between normal tissue reactions and local tumor control in head and neck cancer patients treated by definitive radiotherapy. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1996 ; 35 : 455-462
- 6) Langlois D, Hoffstetter S, Malissard L, Pernot M, Taghian A, Ch B, Sc M : *Salvage irradiation of oropharynx and mobile tongue about 192 iridium brachytherapy in Centre Alexis Vautrin. Int J Rad Oncol Biol Phys* 1988 ; 14 : 849-523
- 7) Maor MH, Errington RD, Caplan RJ, Griffin TW, Laramore GE, Parker RG, Burnision M, Stetz J, Zink S, Davis LW, Peters LJ : *Fast-neutron therapy in advanced head and neck cancer : A collaborative international randomized trial. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1995 ; 32 : 599-604
- 8) Mazeran JJ, Langlois D, Judithhuart DG, Martin M, Paynal M, Calitchi E, Ganem G, Faraldi M, Feuilhade F, Brun B, Marin L, Lebourgeois JP, Baillet F, Piequin B : *Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using iridium 192 wire implants : 5-year results of 70 cases. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1987 ; 13 : 957-962
- 9) Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR : *Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1995 ; 32 : 605-609
- 10) Peiffert D, Pernot M, Malissard L, Aletti P, Hoffstetter S, Kozminski P, Luporsi E, Dartois D, Bey P : *Salvage irradiation by brachytherapy of velotonsillar squamous cell carcinoma in a previously irradiated field : Results in 73 cases. Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1994 ; 29 : 681-686
- 11) Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, Luporsi E, Peiffert D, Aletti P, Kozminski P, Bey P : *The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a*

- series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. Int J rad Oncol Biol Phys. 1994 ; 229 : 673-679*
- 12) Schreiber DP, Overett TK : *Interstitial hyperthermia and iridium-192 treatment alone VS. Interstitial iridium-192 treatment/hyperthermia and low dose cisplatinium infusion in the treatment of locally advanced. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1995 ; 33 : 429-436, 1995*
- 13) Stevens KR, Britsch A, Moss WT : *High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1994 ; 29 : 687-698*
- 14) Toita T, Nakano M, Takizawa Y, Sueyama H et al : *Intraoperative radiation therapy(IORT) for head and neck cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1994 ; 30 : 1219-1224*
- 15) Wang CC, Efirid JT : *Does prolonged treatment course adversely affect local control of carcinoma of the larynx?. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1994 ; 29 : 657-660*