

Intraoperative Radiotherapy(IORT) of Head and Neck Cancer

고려대학교 의과대학 방사선종양학과학교실
최 명 선

Intraoperative radiotherapy(IORT)란 단어 그대로 수술하는 도중 방사선조사를 하는 것을 말하며 암치료 효과의 능력을 올리기 위한 여러 가지 방사선 치료 방법 중 하나이다.

IORT를 intraoperative electron radiation therapy(IOERT), intraoperative high-dose rate brachytherapy(IOHDR)로 구분 하는데 두 방법이 목적에 있어서는 같은 의미로 operatively exposed cancers나 절제된 종양의 resection beds 주위에 방사선에 예민한 조직을 방사선조사 영역에서 제외될 수 있게 계획된 치료방법이며 IOERT는 electron으로, IOHDR은 Iridium 192을 사용하는 것이 다르며 각각의 장단점이 있지만 이번은 주로 IOERT에 관하여 논하고자 한다.

IORT는 1909년 Beck에 의해서 복강암을 치료한 것을 시작으로 소개되었으며 방사선치료기기에 발달과 1960년대 Abe 등이 주로 복강내암 치료에 활발히 임상적으로 이용, 그 결과를 발표하면서 관심을 갖게 되었다.

Head and Neck Cancer환자를 대상으로 치료를 시작한 것은 1982년 Hamaker에 의하여 치료가능성이 소개되면서 1987년 Garrett이 28명의 advanced와 recurrent된 환자를 치료 그 결과를 발표 후 여러병원에서 시도 보고 되고 있다.

현재 IORT는 일본에서는 30여개 병원, 미국내에서는 대략 50개 병원에서 시행하고 있고 한국에서도 몇 개에 병원에서 시행되었었으며 현재 고대병원에서는 방사선종양학과내 치료기기실 옆에 수술실을 설치 치료를 하고 있다.

IORT는 high-energy electrons을 사용하는데 이는 electron이 다음과 같은 물리학적 특성을 지니고 있기

때문이다.

- a. a uniform dose-depth distribution
- b. a rapid fall-off of dose below the depth defined by electron beam energy

- c. a rapid delivery or short treatment time

즉 이러한 high-energy electrons에 특성으로 다음과 같은 IORT에 장점을 들수 있다.

- a. allow the direct delivery of a homogenous dose of radiation to operatively exposed cancers or to the resection beds of excised tumors.

- b. designed to limit radiation exposure to radiosensitive and potentially dose-limiting normal tissue(by means of retraction or shielding).

- c. offer the theoretical advantage of providing a tumoricidal dose of irradiation to the tumor bed during surgery(reduction of over all treatment time).

- d. biologic effectiveness of single dose is considered equivalent to two to three times the same total dose of fractionated external beam radiotherapy(EBRT) the effective dose in the IORT field, when added to the 45 to 50 Gy given with EBRT, is 65 to 80 Gy for an IORT dose of 10 Gy, 75 to 95 Gy with a 15 Gy IORT and 85 to 110 Gy with a 20 Gy IORT dose.

IORT에 단점은 고가에 치료기기를 IORT 환자만을 위하여 수술실에 치료기기를 설치해야 하거나 또는 수술중 환자를 수술실에서 방사선종양학과로 이송, 방사선치료후 다시 수술실로 이송해야 하는 번거로움과 방사선조사하는 동안 환자를 관찰할수 있는 remote

monitoring을 위한 특수 장비 및 man-power가 더 필요하다는 점이다.

IORT가 single high dose treatment이기 때문에 이에대한 normal tissue tolerability와 complication에 대한 연구 결과가 많이 보고되어 있고, Head and Neck Cancer시 가장 중요한 부위로는 carotid artery, internal jugular vein, vagus nerve로 이에 대한 tolerability study는 1990년 Mittal이 Mongrel adult dogs을 이용, 실험하였고 1987년 Garrett에 의한 임상경험에서 보였던 tolerance가 이 실험결과와 비슷하게 나타난 것을 볼수 있었다.

Mittal은 평균 23kg에 개를 이용, 양측 neck를 수술 하면서 common carotid artery, internal jugular vein, vagus nerve를 expose 한 뒤 한쪽 목만 25Gy, 35Gy, 45Gy, 55Gy을 90% isodose line에 준하여 IORT를 하고 다른쪽 목은 control로 사용한 실험으로 IORT후 3개월과 6개월에 각각 도살하여 병리조직학적 변화, biochemical evaluation으로 collagen content marker인 Hydroxyproline concentration을 측정하여 IORT후에 변화를 control쪽과 비교검토한 실험으로 결과를 요약하면 다음과 같다(Table 1).

Head and Neck Cancer에서 IORT 사용할 때 vessels은 tolerance가 높지만 문제는 demyelination and loss of nerve fibers without evidence of vascular occlusion or thrombosis로 nerve가 tolerance가 낮다는 점이다.

IORT에 적응되는 경우는 다음과 같다.

- a. extensive recurrence
- b. fixation to carotid sheath, deep muscular

ture of the tongue or prevertebral fascia.

c. extension to pterygoid muscles, skull base or dura.

d. close margins, in an effort to preserve vital structure or function.

e. adenoid cystic carcinoma and adenocarcinoma.(aggressive primary disease)

최근에는 primary treatment 목적에 일환으로 "boost dose"를 IORT로 먼저 high risk area에 치료한 뒤 wound healing후 45Gy to 50Gy EBRT 함으로 therapeutic gain을 얻게된다.

IORT시 therapeutic ratio가 potentially improved되는 이유는 다음과 같다.

a. it decreases the volume of the irradiation "boost" field by direct tumor visualization and appositional treatment.

b. it excludes all or part of dose-limiting sensitive structures by operative mobilization or shielding or the use of appropriate electron beam energies.

c. shortening of over all treatment time.

1987년 Garrett이 28명에 환자를 대상으로 IORT 15~20Gy를 조사한 후 추적결과를 보면 1년 생존률이 67%이고 국소관해률이 close surgical margins 경우 87%였고 gross residual disease시는 0%를 보였으며 이때 close margins과 microscopic residual disease 사이에는 별 의미있는 차이는 관찰할수 없었다.

complication으로는 2명에 환자에서 carotid blowout을 가져왔는데 이중 한 환자는 전에 70Gy EB

Table 1.

	병리조직학적 변화	collagen content
3 month	carotid artery and internal jugular vein	
	a. H-E stain : no changes	no changes
	b. Masson's trichrome : collagen content between the smooth muscle laminae of the tunica media increased consistently.	
6 month	no difference between the 3 month and 6 month	a. significantly higher in the common carotid artery. b. slightly higher in the jugular vein
	vagus nerve	
	a. Bodian stain : a clear decrease in the density and cellularity of nerve cells and loss of nerve fibers.	
	b. Luxol fast blue stain : markedly reduced myelin content(most striking change)	
	c. Masson's trichrome stain : no changes in the collagen content	
	d. Histologically : no evidence of vascular thrombosis or occlusion	

RT후 재발하여 치료한 경우이고 다른 한 환자는 gross disease가 carotid를 침윤한 경우로 20Gy IO RT 후 1개월만에 carotid blowout으로 사망했다.

carotid blowout을 예방하기 위하여 carotid 부위 disease remove시 myocutaneous graft를 surgical defect 부위에 해줌으로 이부위에 vascularity를 좋게 하고 carotid에 extraprotection을 하게되며 이를 시행한 후 carotid blowout을 예방할 수 있었다.

mandible bone에 disease가 침윤시 문제가 많은 것을 관찰했고 IORT로 국소관해가 힘든 것을 알수 있었다.

IOHDR 또는 IORT중 brachytherapy를 간단히 설명하면 IOHDR은 iridium-192을 사용하는 것이고 IORT-brachytherapy는 permanent implantation으로 iodine-125 seed를 사용하는 것이며 IOHDR은 surgical tumor resection 후 high risk 부위를 결정하고 이 부위에 afterloading catheter를 삽입한 후 원하는 양에 방사선을 조사하는 것이며 단점은 afterloading catheter에 dummy seed를 넣고 planning을 한다는 치료를 해야하는 번거로움과 이를 위해 풍부한

경험이 있는 방사선종양학 의사와 의학물리사가 단순한 IORT와는 달리 필요하다는 점이고 iodine-125 seed implant는 수술시 10개에 seed가 1cm간격으로 embedded된 suture를 사용하여(polyglactin-3 M company) permanent implant를 하는 것으로 치료 전 며칠간에 주의깊은 planning을 요하며 단점은 half-life가 60일로 60Gy조사가 60일에 걸쳐 조사되고 완전히 seed가 decay될려면 1년이 경과하고 그간에 총 120Gy를 조사 받게되는 것으로 IORT에 장점인 high-single dose에 biological effect가 떨어진다는 점이다.

결론적으로 동물 실험과 임상경험 결과를 종합 관찰한 결과 특히 fixed neck cancer시 IORT로 국소관해율이 65%(EBRT시 39%)인 점등, advanced나 recurrent head and neck cancer시 gross disease를 surgical resection 후 IORT가 별 부작용 없이 매우 effective treatment인 것을 알 수 있다(Freeman 1990년 ; Rate 1991년 ; Totter 1994년 ; Spaeth 1997년).