

두경부암의 방사선 요법

부산대학교병원 치료방사선과
김 동 원 · 김 원 택

서 론

1. 두경부 종양의 특성

두경부 종양은 상부 호흡소화기관의 상피세포에서 기원하며, 대부분이 각질화 편평상피암 혹은 비각질화 편평상피세포암이다. 일부 선상피암, 선양낭종암(adenoid cystic carcinoma), 그리고 드물게 점막 흑색종(mucosal melanoma), 감각신경모세포종(esthesioneuroblastoma), 육종등이 발생한다. 혀, 구강저, 편도, 혀의 기저부에 생긴 상피암이 흡연과 연관성을 보이며, 비인두, 비강, 부비강, 이하선에 생긴 상피암은 흡연과의 연관성이 작다. 흡연과 음주를 같이 하는 경우 위험률이 증대되며 급연한 경우가 지속적인 흡연을 하는 것에 비해 치사율이 낮은 경향을 보인다. 전과 경로를 살펴보면, 국소 침습을 잘 하며, 임파선 전이를 주로 보인다. 주로 발생한 부위에 국한된 경우가 많고, 발견 당시 주위 임파선을 침범한 경우가 흔하다. 원격 전이의 빈도는 10~15%로, 이들 대부분이 재발한 경우나 상당히 진행된 경우이며, 원발 병소는 선양낭종, 미분화암, 신경내분비암이거나, 비인두, 양배꼴동(pyriform sinus)에 발생한 경우, 혹은 원발 부위를 모르는 전이암들이다.

국소 치료의 실패는 원발 부위의 재발이거나, 경부 림프절에서 재발이 대부분이다. 폐, 식도, 다른 두경부암의 2차성 원발 종양을 보이는 것도 특징이라고 할 수 있다. 외과의사와 방사선종양학 의사의 상호 협조가 종양의 제거와 주위 정상 조직의 기능을 유지할 위한 최선의 방침을 정하는 데 중요하며, 치료 이전에 각각의 대상 종양의 개별적인 특성, 확산양상과, 정상 조직의 기능등을 충분히 파악하고 있어야 한다.

2. 두경부 종양의 치료의 원칙

두경부 종양의 치료방법에는 주로 수술과 방사선요법의 병용을 이용하는 데, 항암화학요법은 국소 치료와 생존율 향상에 크게 기여하지 않으며, 원격전이 빈도를 약간 감소시키는 것으로 보인다. 방사선치료와 항암화학요법의 점막

에 대한 급성 부작용 때문에 양자의 병합요법(concurrent combined therapy)은 한계가 있다. 부작용에 대한 해결책이 개발 되어야 항암화학요법의 이용이 늘어날 것으로 보인다. 최근에는 여러 급성 부작용에 대한 여러 약제들이 개발됨으로 해서 진행된 두경부 종양환자에서 이런 동시병합요법이 활발히 진행되고 있으며, 국소제어율과 생존율에 상당한 성과를 보이고 있다. 또한 항암화학요법은 원발 부위를 모르는 경부 임파선 전이암과 양배꼴동 또는 비인두의 상피암 등에서, 효과가 있는데 이들 종양들이 원격전이를 잘 하므로 흔히 사용된다.

치료방침은 각각의 병원마다 차이가 있고, 종양 또한 발생부위에 따라, 조직학적 특성에 따라 다양하게 나타나므로 최선의 선택이 다를 수 있다. 전반적으로 보면 원발병소와 주위 임파선의 제거와 정상 조직을 가능한 많이 보존하는 것이 목표가 될 수 있다. 표면 조직에 국한된 경우 수술적 제거나 국소 방사선 요법 한가지만으로도 충분하지만, 심부에 침습되어 있거나 크기가 큰 경우는 수술적 절제후 방사선 요법으로 치료한다. 수술과 방사선 치료 모두 중요 정상 구조물을 보존하는 것을 고려해야 한다. 최근에는 정상 조직의 기능보존을 위해 항암화학-방사선 병용요법을 우선적으로 진행된 종양에서 시행하면서 그 치료의 반응에 따라 추후의 치료방법을 결정하는 병원이 늘고 있다.

수술과 방사선치료를 하는 순서는 대부분의 병원에서 술전 치료보다 술후 치료를 선호하는 경향으로 변화되었다. 술후 방사선은 창상회복을 방해하지 않으며, 술후 부작용이 적다. 또한 술전 치료에 비해 더 많은 양을 줄 수 있다. 수술적 절제와 재건, 방사선 요법 모두 가능한 정상 조직의 기능을 최대한 유지하는 방향으로 시행되어야 한다. 항암화학요법은 보다 진행된 암환자에서 이용되기도 한다.

수술이 방사선치료보다 나은 점은 치료부위가 작다는 것과 전체 치료기간이 상대적으로 짧다는 점, 그리고 병리학적인 검사로 확인이 가능한 점 등이 있다. 또한 수술 후 추가적인 방사선 치료를 시도 할 수 있고, 방사선 치료로 인한 부작용이 없으며, 어린 환자에서 문제가 될 수 있는 방사선 치료로 인한 암발생의 위험이 적다는 것 등을 들 수 있다.

이에 대해 방사선 치료의 장점은 수술의 범위를 줄여주며, 조직의 절제가 없고, 선택적으로 임파선에 방사선을 추가할 수 있다. 방사선 치료가 실패한 경우 대체방법의 일환으로 수술을 고려할 수 있고, 비용면에서 경제적이며, 동시에 여러 부위의 치료가 가능하다는 점이다.

3. 수술과 방사선 치료의 병합요법에서 환자 선택

1) 술전 방사선 치료

시험적으로 방사선을 5000cGy 조사하여 원발부위의 반응을 관찰하여 방사선 치료를 계속할 지 혹은 방사선 치료를 중단하고 수술을 할 지를 결정하는 경우에 이용할 수 있다. 이 경우의 대상환자들은 중등도이상의 진행 정도를 보이는 상태로, 주로 양배꼽동, 후두부위의 암환자이다. 그리고 경부 임파선 전이로 수술이 불가능할 수 있다. 이런 경우도 일반적으로 경부 종괴에 6000~8000cGy를 조사하여 종괴의 크기가 충분히 줄어들면 수술로 절제를 할 수 있다. 수술이 곤란한 경우는 방사선 치료 범위를 줄여 추가로 충분한 양의 방사선을 준다. 또한 수술후 재건, 재활에 소요되는 시간의 지연으로 방사선치료가 12주 이상 지연될 것으로 예상 되는 경우 술전 방사선치료가 고려된다. 이외에도 원발병소가 2곳이상 이거나 진피까지 침습된 경우, 원발 병소가 절제 불가능한 경우에 술전 방사선 치료의 적응이 된다.

방사선치료는 확인가능한 병변부를 포함하여 수술 절제 범위 이상으로 치료 범위를 정한다. 메가 볼트 이상의 고에너지를 이용하여, 피부 표면의 방사선 양을 줄일 수 있다. 수술과 방사선 치료의 간격은 3~9주 정도로 시행한다.

2) 술후 방사선 치료

수술후 재발 위험율이 20%를 초과하는 경우 술후 방사선 치료를 생각할 수 있으며, 병리조직 검사 결과 절제부위에서 종양이 발견되거나, 종양과 절제 부위의 충분한 간격을 확보하지 못한 경우 방사선 치료가 반드시 필요하며, 연골이나 뼈에 침범하거나, 경부의 연조직이나 피부까지 확장된 경우, 인접 신경에 까지 퍼진 경우, 조직학적 분화도가 나쁜 경우에 방사선 치료가 필요하다. 그리고 경부 광천술을 시행한 환자에 있어서도 2개이상의 림프절에 종양세포가 양성인 경우, 서로 다른 Level에서 양성인 경우, 피막을 뚫고 주위 침습이 있는 경우, 조직 분화가 나쁜 경우, 양측 혹은 반대측에 재발 확률이 높은 경우에는 술 후 방사선 치료가 필요하다고 할 수 있다.

4. 방사선 치료 용량과 분할요법(방사선치료의 기본 개념)

종양과 정상 조직의 방사선에대한 효과는 총 방사선양과 매일 치료하는 분할 양, 전체 방사선 치료 기간에 의해 결정

된다. 반드시 정해진 일반적인 치료 방법은 없으며, 각각에 따라 효과적인 조사량, 기간, 분할량을 정하여 치료한다.

1) 조사량의 결정

CT를 이용한 3차원 치료계획이 가능하면, 각각의 부위별 조사량을 용이하게 설정할 수 있다. 50Gy에서 70Gy의 치료용량 내에서는 크기가 작은 성문암의 경우 선량-반응 곡선(dose-response relationship)에서 Plateau Effect를 보인다. 편도와 후두상부 작은 크기의 암에서는 조사량을 증가시키면 종양 치료율이 어느정도 증가하는 것을 볼 수 있다. 비인두나 후두상부의 비교적 크기가 큰 종양은 점진적인 향상을 보인다. 두경부의 정상 조직에서 방사선에 대한 역치 이상 조사 할 경우 비가역적인 지연 반응과 부작용이 급격히 나타난다.

2) 분할 조사의 효과

통상분할조사법(conventional fractionation)은 하루에 한번 1.8~2.0Gy를 한 주에 5회 시행하는 방법으로 종양의 특성에 따라 이를 변형한 분할 조사방법이 응용되고 있다. 과분할조사법(hyperfractionation)은 통상분할조사방법과 비교하여 하루 2회 조사하며, 1회 조사량은 크기를 작게하여 같은 치료 기간에 15~20%의 총 조사량을 증가시킬 수 있다. 이는 선량 반응 곡선의 형태가 S자 형태로, 총 조사량이 많아질 수록 종양의 치료율이 증가하며, 급성기 반응 또한 증가하나, 1회 조사량이 작으므로 후기 지연성 합병증은 감소 한다. 가속분할조사(accelerated fractionation)은 총 조사량은 동일 하게 유지하는 대신 치료기간을 짧게한 것으로, 하루 2회, 3회 통상 조사량에 가까운 양을 조사한다. 위 두가지 형태를 조합한 가속과분할조사법(accelerated hyperfraction radiotherapy)은 1회 분할 조사량을 줄이고, 전체 치료기간도 짧게 한 것으로 이 방법은 급성기 반응이 심하게 나타나는 단점이 있다. 어떤 방법이 더 나은가에 대해서는 명확한 결론은 없지만, 일반적으로 분할 조사 간격은 조직이 방사선으로 인한 손상을 회복하는 데 필요한 시간으로, 4.5시간 이상이 되어야 한다. EORTC는 총 조사량을 15% 증가시켜 7주동안 70~80.5Gy를 하루 1.15Gy, 2회 조사하는 방법으로 구강인두의 암환자들을 치료하여, 정상조직에 영향을 변화 없이 종양의 치료율이 19% 증가한 보고를 하였다.

3) 치료 기간

방사선 치료기간은 정상 조직과 종양의 방사선 효과에 중요한 작용을 한다. 급성기 반응이나, 다른 이유로 치료기간이 지연 될 수록 종양에 대한 방사선 효과는 떨어진다. 방사

선치료 말기에 보이게 되는 종양세포의 급속 재증식(accelerated repopulation) 때문에 치료의 실패를 가져오게 되는 것이다. 이런 문제의 해결을 위해 가속분할조사를 시행하게 되며, 방사선 치료 말기에 추가조사를 하루에 한 번 더 해주는 경우도 있다.

5. 두경부 중앙 치료에 있어서의 방사선치료의 현재와 미래

1) Altered fractionation schedules

- (1) Hyperfractionation : reducing the dose per fraction to reduce late morbidity, and the total dose is then elevating(10~15%) in an attempt to improve local tumor control
- (2) Acceleration : reducing the overall treatment time to overcome repopulation during a protracted course of radiotherapy
- (3) CHART(continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy)

2) ChemoRadiotherapy(to increase loco-regional local control rate, and/or survival rate)

- (1) Concurrent chemoradiotherapy(with/without altered fractionated RT schedules)
- (2) New cytotoxic agents as Radiosensitizers(Docetaxel, Gemcitabine, etc)

3) Toxicity Antagonists

- (1) Antagonists of Acute Toxicity
 - G-CSF, GM-CSF
 - : increasing the immune response via macrophage activation and stimulation of secondary cytokines
 - Keratinocyte growth factor
 - : epithelial stimulating cytokine
 - Transforming growth factor-
 - : reduce turnover of stem cell elements of epithelium → reduce overall toxicity
 - Misoprostol
 - : vasomotility, PLT aggregation, cell growth and differentiation
 - Lisofylline
 - : promote hematopoietic regeneration, mucosal basal layer and entire crypt stem cell renewal
- (2) Antagonists of Late Toxicity

- Amifostine(WR-2721)
 - : thiol compound-binds to reactive species
 - : initially for radiation protection during nuclear war by U.S.Army
 - : protects a wide range of ts.(bone marrow, kidney, heart)
- Pilocarpine
 - : Muscarinic cholinergic agonist : to increase salivary output in normal conditions
- Essential fatty acids(EFA)
 - : precursors of eicosanoids
 - critical to cell membrane integrity and receptor function
- Pentoxifylline
 - : increase RBC deformability, inhibit PLT aggregation, suppress cytokine(TNF)
 - basis of anti-inflammatory and vascular-enhancing effects
- Superoxide dismutase(SOD)
 - : mechanism of action(unknown)-scavenging of free radicals by SOD
 - : reverse established RT-induced fibrosis

4) Hypoxic cell sensitizer and Hypoxic cytotoxins

- : tumor hypoxia is a major factor contributing to radioresistance

 - (1) Misonidazole, Etanidazole : no benefit by RT-OG, EORTC
 - (2) Nimorazole : Danish randomized double-blind phase III study
 - with primary RT in supraglottic and pharyngeal carcinoma
 - overall benefit in survival and local control(49% vs 33%, 26% vs 16%)
 - (3) Tirapazamine(hypoxic cytotoxin)
 - bioreductive agent forms cytotoxic free radicals causing DNA strand breaks
 - in vitro and vivo, tirapazamine 40~150 times more toxic to cells in hypoxic state

5) Combined Other Irradiation Techniques

- (1) Brachytherapy(HDR-remote afterloading system, Ir¹⁹², etc)
 - : esp) if microscopically positive or close mar-

- gins after surgery
- (2) Stereotactic radiosurgery
 - : esp) when recurred at near the cranial base
- (3) 3D conformal radiotherapy with/without Intensity Modulated RT
 - adequate target coverage and normal tissue sparing
 - also, can reirradiate the recurrent or second-primary tumors
- (4) IORT(intraoperative radiotherapy)?
 - : using by HDRBT or Electron

6) Combined with Immunotherapy

Monoclonal Antibodies(MA) as potentiators of RT and chemotherapy

- : combining a MA to the epidermal growth factor receptor

7) Organ(Larynx) Preservation Trials

: stage III-IV H & N cancer patients

- (1) initial chemotherapy(2~4 cycles)
 - according to response→additional chemotherapy or surgery+postop. RT
- (2) concurrent chemoradiotherapy
- (3) radiotherapy alone

REFERENCES

- 1) Treatment Planning in Radiation Oncology, Khan FM, Potish RA : *Williams & Wilkins, 1998 : 425-447*
- 2) Management of Head and Neck Cancer : A Multidisciplinary Approach, Million RR, Cassisi NJ, J.B. Lippincott company, 1994 : 61-142
- 3) Technical Basis of Radiation Therapy : Clinical Applications, Levitt SH, Khan FM, Potish RA, Perez CA, third edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1999 : 269-299
- 4) Altered Fractionation Trials in Head and Neck Cancer, Ang KK : *Semin Radiat Oncol Vol 8, No 4(October), 1998 : 230-236*
- 5) Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Brizel DM : *Semin Radiat Oncol Vol 8, No 4(October), 1998 : 237-246*
- 6) Larynx Preservation Trials : A Critical Appraisal, Forastiere AA, *Semin Radiat Oncol Vol 8, No 4(October), 1998 : 254-261*
- 7) The Role of Brachytherapy in Head and Neck Cancer, Shasha D, Harrison LB, Chiu-Tsao ST : *Semin Radiat Oncol Vol 8, No 4(October), 1998 : 270-281*
- 8) Toxicity Antagonists in Head and Neck Cancer, Trotti A : *Semin Radiat Oncol Vol 8, No 4(October), 1998 : 282-291*
- 9) Monoclonal antibodies as potentiators of radiotherapy and chemotherapy in the management of head and neck cancer, Wheeler RH, Spencer S, Buchsbaum D : *Curr Opin Oncol. 1999 May ; 11(3) : 187-190*
- 10) Hypoxic sensitizer and cytotoxin for head and neck cancer, Lee DJ, Moini M, Giuliano J : *Ann Acad Med Singapore. 1996 May ; 25(3) : 397-404*
- 11) A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma : *Results of the Danish Head and Neck Cancer Study(DAHANCA) Protocol 5-85, Overgaard J, Hansen H S, Overgaard M, etc. Radiother Oncol. 1998 Feb ; 46(2) : 135-146*
- 12) A pilot study of the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during X-radiation therapy : A preliminary report, Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, etc. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Oct 1 ; 42(3) : 551-556*
- 13) Treatment of irradiation-induced mucositis with growth factors(rh-GM-CSF) in patients with head and neck cancer, Wanger W, Alfrink M, Haus U : *Anticancer Res. 1999 Jan-Feb ; 19(1B) : 799-803*
- 14) The effect of pilocarpine and biperiden on salivary secretion during and after radiotherapy in head and neck cancer patients, Rode M, Smid L, Budihna M et al : *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Sep 1 ; 45(2) : 373-378*
- 15) Daily amifostine given concomitantly to chemoradiation in head and neck cancer, A pilot study, Trog D, Bank P, Wendt TG et al : *Strahlenther Onkol. 1999 Sep ; 175(9) : 444-449*
- 16) Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer, Buntzel J, Kuttner K, Glatzel M : *Ann Oncol. 1998 May ; 9(5) : 505-509*
- 17) Mortality and morbidity with intraoperative radiotherapy for head and neck cancer, Haller JR, Mountain RE, Schuller DE : *Am J Otolaryngol. 1996 ; 17(5) : 308-310*
- 18) High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx, Rudoltz MS, Perkins RS, Luthmann RW, et al : *Laryngoscope. 1999 Dec ; 109(12) : 1967-1973*
- 19) Brachytherapy for recurrent head and neck cancer, Senan S, Levensdag PC : *Hematol Oncol Clin North Am. 1999 ; 13(3) : 531-542*
- 20) Close or positive margins after surgical resection for the head and neck cancer patient : the addition of brachytherapy improves local control, Beitler JJ, Smith RV, Silver CE, et al : *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jan 15 ; 40(2) : 313-317*
- 21) Radiosurgery for recurrent cranial base cancer arising from the head and neck, Firlik KS, Kondziolka D, Lunsford LD et al : *Head Neck. 1996 Mar-Apr ; 18(2) : 160-165*
- 22) Clinical delivery of intensity modulated conformal radiotherapy for relapsed or second primary head and neck cancer using a multileaf collimator with dynamic control, De Neve W, De Gerssem W, Derycke S et al : *Radiother Oncol. 1999 ; 50(3) : 301-314*
- 23) Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields : assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing, Eisbrush A, Marsh LH, Martel MK et al : *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jun ; 41(3) : 559-568*
- 24) Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer, Brizel DM, Albers ME, Fisher SR et al : *N Engl J Med. 1998 Jun ; 338(25) : 1798-1804*
- 25) Hyperfractionated radiotherapy in head and neck cancer : a second look at the clinical data, Baumann M, Bentzen SM, Ang KK : *Radiother Oncol. 1998 Feb ; 46(2) : 127-130*
- 26) A randomized multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer, Dsche S, Saunders M, Barret A, Harvey A, et al : *Radiother Oncol. 1997 ; 44(2) : 123-136*
- 27) Accelerated fractionation(AF) compared to conventional fractionation(CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers : results of the EORTC 22851 randomized trial, Horiot JC, Bontemps P, Van den Bogaert W et al : *Radiother Oncol. 1997 ; 44(2) : 111-121*
- 28) Concurrent chemoradiation in the treatment of head and neck cancer, Haffty BG : *Hematol Oncol Clin North Am. 1999 ; 13(4) : 719-742*

- 29) Docetaxel in head and neck cancer : a review, Colevas AD, Posner MR : *Am J Clin Oncol.* 1998 Oct ; 21(5) : 482-486
- 30) Multimodality therapy of patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck : preliminary results of two pilot trials using paclitaxel and cisplatin, Flood W, Lee DJ, Trotti A et al : *Semin Radiat Oncol.* 1999 Apr ; 9(2 Suppl 1) : 64-69
- 31) Chemoradiotherapy for advanced inoperable head and neck cancer : A phase II study, Chougule PB, Akhtar MS, Akerley W, et al : *Semin Radiat Oncol.* 1999 Apr ; 9(2 Suppl 1) : 58-63
- 32) Aggressive concurrent chemoradiotherapy for squamous cell head and neck cancer : an 8-year single-institution experience, Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP et al : *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Feb ; 125(2) : 142-148
- 33) Quality of life and performance in advanced head and neck cancer patients on concomitant chemoradiotherapy : a prospective examination, List MA, Siston A, Haraf D et al : *J Clin Oncol.* 1999 Mar ; 17(3) : 1020-1028
- 34) Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer : a randomized multicenter study, Wendt TG, Grabenbauer GG, Thiel HJ et al : *J Clin Oncol.* 1998 Apr ; 16(4) : 1318-1324
- 35) Sequential chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced respectable nonlaryngeal head and neck cancer, Khan A, Spiro JD, Dowsett R : *Am J Clin Oncol.* 1999 Aug ; 22(4) : 403-407
- 36) Evolution of the Radiation Therapy Oncology Group clinical trials for head and neck cancer, Fu KK, Cooper JS, Marcial VA et al : *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 ; 35(3) : 425-438
- 37) Improved survival in patients with head and neck cancer in the 1990s, Jones AS, Houghton DJ, Beasley NJ et al : *Clin Otolaryngol.* 1998 ; 23(4) : 319-325
- 38) Prospects for future studies in head and neck cancer, Van Dongen GA, Snow GB : *Eur J Surg Oncol.* 1997 ; 23(6) : 486-491