

The Role of IMRT(Intensity Modulated Radiation Therapy) in Head and Neck Cancer

한림대학교 의과대학 성심병원 방사선종양학과학교실

배 훈 식

서 론

방사선치료는 수술과 함께 두경부암에 대한 기본적인 국소치료법 중 하나로 인정되고 있다. 방사선 단독으로 혹은 수술이나 항암화학요법 등과 병용하여 적절히 사용하면 중앙의 국소제어에 탁월한 효과를 나타낸다. 그러나, 두경부암은 발생 위치, 크기 및 침습 양상에 따라 다양한 수준의 구조적, 기능적 결함을 동반하며, 외과적 절제, 항암화학요법, 방사선치료 등을 병용하였을 경우 적용된 치료 방법에 따라 추가적인 손상이 불가피하여 환자의 삶의 질은 더욱 저하되기도 한다. 따라서, 두경부암에 대한 이상적인 치료 목표란 완치율을 높여줌과 동시에 외형과 기능의 회손을 최소화하는데 있다고 할 수 있겠다.

최근 영상 진단 방법의 향상, 컴퓨터 하드웨어 및 방사선 치료 계획을 위한 소프트웨어의 발달, 다엽콜리메이터가 장착된 자동제어 방사선 치료기의 등장으로 세기조절 방사선치료와 같은 정밀한 방사선치료 기법이 가능하게 되었다. 이러한 최신의 방사선치료 기법은 방사선치료의 조사영역을 보다 구체화하여 표적이 되는 암 조직에는 기존의 방법보다 훨씬 더 많은 양의 방사선량을 조사하면서도, 암 조직 주위의 방사선 민감 조직에는 조사선량을 감소시켜 치료와 관련된 손상을 감소시킬 수 있다.

세기조절 방사선치료의 치료계획은 불규칙한 형태의 중앙과 중앙 주변의 정상 조직의 기하학적 관계를 고려하여 표적이 되는 중앙 조직에는 주고자 하는 방사선량, 정상 조직에는 제한하고자 하는 방사선량의 한계를 설정한 후 두 가지 목표를 모두 만족시킬 수 있는 최적화된 방사선 조사량 및 분포를 컴퓨터 시뮬레이션을 통하여 찾아내는 과정이다. 치료계획 과정에서는 목적하는 치료의 질적 측면을 내포한 목적함수를 설정하고, 이 목적함수가 최적의 수준에 도달할 때까지 simulated annealing이라는 모듈을 이용한 컴퓨터 연산을 시행하여 조사면의 방향 및 조사면의 방

사선 세기를 최적화하여 이루어진다. 치료계획을 통해 얻은 최적화된 방사선 세기 분포대로 환자에게 방사선을 조사하는 것은 고도의 자동제어 시스템을 갖춘 방사선 치료기를 사용한다. 이 방사선 치료기는 다엽콜리메이터 등을 이용하여 치료계획에서 최적화된 방사선의 방향 및 세기를 정확하게 재현하여 조사한다. 이를 통해 치료자가 원하는 적재적소에 원하는 강도의 조사선량을 분포시킬 수 있다.

세기조절 방사선치료는 두경부암의 치료에서 특히 큰 역할이 기대되는 치료 방법이다. 아래 내용에서는 두경부암의 치료 시 전통적인 방사선치료의 문제점, 두경부암에서 세기조절 방사선치료의 임상 적용, 이 치료법의 문제점 및 향후 발전과제에 대하여 논하여 보고자 한다.

두경부 암의 치료 시 전통적인 방사선치료의 문제점

방사선치료 시 종양과 주위 정상 조직의 위치 관계는 충분히 고려되어야 한다. 두경부에서는 특히 중앙의 주변에 적은 양의 방사선에도 만성적인 후유증을 야기할 수 있는 여러 중요한 정상 조직들이 가까이 위치하고 있다. 예를 들면, 인두 부위의 후벽에 위치한 중앙은 중앙이 말굽 모양으로 척수관을 둘러싸는 경우가 많고 자주 침범하는 level II 림프절의 부위가 이하선의 가까이에 놓인다. 부비동에서 발생하는 중앙의 경우 자주 시신경과 시신경교차 주변으로 침범하게 된다. 이런 점들이 두경부에 위치한 중앙의 치료 시 방사선치료를 적용하는데 어려움을 가중시킨다.

방사선치료를 계획하는 경우 주변 정상 조직의 허용선량 한계를 정확히 인식하여야 한다. 척수 신경의 경우는 잘 알려져 있지만 다른 정상 조직(침샘, 뇌간, 시신경 교차, 성대, 청각기관)의 경우에도 각각의 허용 가능한 방사선량의 한계를 인지하는 것이 필요하다. Willner J 등이 비인강암의 방사선치료 성적을 분석한 바에 의하면 64ml 이상의 중앙 체적을 가진 경우 72Gy 정도의 조사선량 수준에서 중앙의

제어에 성공할 가능성은 거의 없으며 종양의 체적이 2배로 커지는 경우 약 5Gy 정도의 추가조사가 필요하다¹⁾. 그러나, 과거의 전통적인 방사선치료의 방법으로는 정상 조직에 부작용을 초래하지 않고 조사될 수 있는 방사선량의 정도는 대개 30~60Gy에 지나지 않는다.

두경부암은 폐암, 유방암 등 다른 장기의 악성 종양과는 달리 혈행성 전이가 매우 늦게 나타나므로 국소 및 주변 림프절의 성공적인 제어는 치료의 핵심적인 부분이라 할 수 있다. 그러나, 진행된 병기의 환자를 치료하는 경우 기존의 방사선치료의 기술적 한계로 정상 조직의 손상으로 인한 만성적인 부작용 때문에 충분한 양의 방사선을 조사할 수 없어 성공적인 국소제어가 이루어지지 않는 경우도 많았다. 최근 국내에 도입되어 임상 적용이 시작된 세기조절 방사선치료는 복잡한 두경부의 해부학 구조와 다양한 두경부암의 역학적 진행과정에 따른 치료의 복잡성에도 잘 부합하는 치료 방법으로 향후 역할이 기대된다.

두경부암의 치료에 있어서 세기조절 방사선치료의 임상 적용

세기조절 방사선치료는 매우 발전된 삼차원 입체조형치료의 한 형태로, 방사선에 민감한 척수의 전방과 양 측방을 둘러싸고있는 말굽 모양을 지닌 종양의 목표체적에도 잘 합치하는 삼차원적인 조사선량 분포를 가능하게 한다. 이 치료법을 두경부암의 치료에 적용하는 경우 가장 관심과 주목을 받는 분야는 침범을 최대한 보존하여 구강건조증을 감소시켜줌으로써 삶의 질을 향상시키려는 노력과 국소적으로 진행된 병기를 지닌 종양의 국소제어율을 향상시키고자 하는 노력이다. 또한, 방사선 단독 치료에서 기대되는 역할 이외에도 외과적 절제 및 항암화학요법과의 병합치료시 발생하는 과도한 부작용을 감소시키고, 이를 통해 치료에 대한 적응도와 치료율의 향상 및 환자의 삶의 질의 향상을 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

현재까지 발표된 세기조절 방사선치료를 이용한 두경부암의 임상 연구들의 내용은 주로 조기 결과들로 아직은 재발 양상의 파악 및 치료로 인한 부작용을 판단하는 수준에 머무르고 있으나 그 결과들은 매우 고무적인 것으로 판단된다.

1991년 Memorial Sloan-Kettering의 Leibel SA 등은 비인강암의 치료에서 예방적 경부림프절 방사선조사 후 삼차원 입체조형치료를 이용한 추가조사를 시행하여 조사선량 분포의 개선을 보고하였으나 조사선량의 증가가 이루어지지 않아 국소제어의 향상을 이끌어내지 못하였다고 연이은 논문에서 보고하였다²⁾³⁾. 반면 박 등은 전통적인 조사선

량 수준인 70.2Gy 보다 평균 9Gy의 선량 증가가 국소제어 및 생존율의 향상에 기여하였다고 보고한 바 있다⁴⁾.

세기조절 방사선치료를 두경부암의 치료에 적용한 조기 임상결과를 처음 보고한 Baylor 대학의 Butler EB 등이 발표한 결과가 주목을 끌었다⁵⁾. 이들은 총 20명의 원발성 두경부암 환자를 대상으로 세기조절 방사선치료의 방법을 적용하여 원발 병소에는 하루 2.4Gy, 미세 병소 및 예방적 림프절 조사 부위에는 하루 2.0Gy의 방사선을 각각 60Gy와 50Gy 씩 5주 기간에 걸쳐 조사한 후 조기 임상결과를 발표하였다. 치료로 인한 정상 조직의 급성 독성은 전통적인 방사선치료의 급성 독성과 비슷하여 전체 환자 중 80%가 치료의 중단 없이 치료를 마칠 수 있었다. 총 20명 중 19명의 환자에서 종양의 완전 관해를 얻었고 1명만이 부분 관해를 보였다. 추적 관찰 기간(평균 15.2 개월) 중 2명의 환자가 국소 부위에서 재발하였고 2명의 환자가 폐로 원격 전이되어 매우 고무적인 결과를 보였다.

Mallinckrodt Institute of Radiology의 Chao KSC 등은 총 17명의 두경부암 환자에서 세기조절 방사선치료를 이용하여 원발 병소에 하루 1.9Gy, 미세 병소 및 예방적 림프절 조사 부위에 하루 1.5~1.7Gy의 방사선을 조사한 후 중앙값 2년의 추적 결과를 발표하였다⁶⁾. 이들은 치료 성적의 저하 없이 성공적으로 이하선에 조사되는 방사선의 조사선량을 감소시킬 수 있었고, 30Gy 이상의 조사선량이 조사되는 이하선의 부위를 $27 \pm 8\%$ 로 제한할 수 있었다고 보고하였다.

그러나, 이하선에 조사되는 방사선의 조사선량을 제한하고자 하는 시도는 두경부암에서 주로 침범되는 level II 림프절 구획이 이하선과 매우 근접하여 위치하고 있어 매우 조심스러운 편이다. 따라서 두경부암을 세기조절 방사선치료의 기법을 이용하여 치료한 후 국소 및 주위 림프절 재발의 양상을 관찰하는 것이 반드시 필요하다. Michigan 대학의 Dawson LA 등은 총 58명의 두경부암 환자를 대상으로 세기조절 방사선치료 후의 재발 양상을 분석하였다⁷⁾. 이들은 방사선의 조사영역 변연 부위의 재발을 매우 엄격한 기준을 적용하여 방사선의 등선량 곡선과 재발의 양상의 관계를 구분하였다. 재발한 시점의 종양의 체적을 최초 치료 계획에 중첩시켜 재발한 범위의 95% 이상 부위가 95% 등선량 곡선에 포함되는 경우에만 조사영역 내에서 재발한 것으로 하였다. 전체 재발 환자 중 80%의 환자가 조사영역 내에서 재발하였고 2명의 환자만이 변연 부위에서 재발한 것으로 나타났다. 이 연구의 결과는 세기조절 방사선치료의 기법을 이용하여 조사선량을 증가시키는 것이 필요한 임상적 근거로 생각되며, 세기조절 방사선치료가 변연 부

위 재발의 증가 없이 안전하게 시행될 수 있음을 시사하는 결과로 판단된다.

세기조절 방사선치료의 문제점과 향후 발전 과제

세기조절 방사선치료는 과거보다 더 많은 양의 방사선을 종양 부위에 국한하여 매우 정밀하게 조사하므로 매일매일 환자의 치료 시 환자의 자세와 치료중심점에 대한 고도의 재현성을 요구한다. 두경부는 다른 부위에 비하여 자세의 교정이 비교적 용이하지만 향후 좀 더 덜 침습적이면서도 환자의 치료 자세를 보다 정확하게 재현해 낼 수 있는 고정 장치가 필요하다.

세기조절 방사선치료를 위하여 치료계획을 시행하고 이를 환자에게 구현하는 것은 컴퓨터가 차지하는 역할이 매우 높음에도 불구하고 여전히 노동집약적이며 많은 시간을 요구하는 과정이다. 앞으로도 이의 개선을 위한 꾸준한 노력이 필요하며 물론 매우 급속한 속도로 그 개선이 이루어지리라 생각된다.

세기조절 방사선치료시 가장 중요한 부분은 치료계획 과정의 출발점으로 환자를 통하여 획득한 전산화 단층촬영 영상, 자기 공명 영상 및 양전자 단층촬영 영상 등에 목표체적 및 주위 정상 조직의 체적의 구체적인 윤곽선을 그려서 지정하는 것이다. 이 부분을 좀 더 정확하고 효율적으로 수행하기 위해서는 대략 세 가지 정도의 개선할 부분이 요구된다. 첫째, 전통적인 방사선치료 기법을 수행하기 위해서 요구되던 해부학적 지식보다 더욱 높은 수준의 해부학적 지식이 요구된다. 이차원적 평면 엑스선 촬영상에서 해부학적 구조를 판단하고 설정하던 구도에서 벗어나 전산화 단층촬영 영상 및 자기 공명 영상에서 세세한 해부학적 구조의 경계를 설정하고 이를 삼차원적 구도 아래에서 판단할 수 있는 한 단계 높은 지식을 요구한다. 예를 들어 전산화 단층촬영 영상에서 세부적인 림프절 구획, 종양 및 정상 조직의 경계를 판단하는 능력은 필수적이라 할 수 있다. 둘째, 각 병소별 질병의 침범 양상에 대한 차이를 목표체적의 설정에 반영할 수 있는 능력이 필요하다. 즉, 기존의 임상 연구를 치료 범위와 재발 양상이라는 전혀 새로운 접근 방향에서 다시 분석해 볼 필요성이 절실하다는 것이다. 셋째, 최근 급속히 영역을 확대해가고 있는 기능적 영상진단학을 방사선치료의 영역에 받아들여 종양의 침범 부위를 좀 더 정확하게 파악하고 목표체적을 설정하고자 하는 노력이 시급하다.

세기조절 방사선치료를 두경부암의 치료에 적용하는 과

정에서 우리는 매우 다양한 정도의 분할조사선량을 종양 및 정상 조직에 구현하게 되었으며 이에 대한 방사선생물학적 이해를 절실히 필요로 한다. 즉, 다양한 수준의 분할선량이 종양의 제어율 및 정상 조직에 어떤 영향을 주었는지를 파악하고 분석하는 것이 매우 시급하다. 이 과정은 다음 단계에 도래할 치료 기법의 고안 및 적용에 매우 소중한 정보를 제공할 것으로 사료된다.

세기조절 방사선치료를 이용한 조사선량의 증가는 세 가지 기본 전제를 만족시키는 경우에만 의미가 있다고 볼 수 있다. 첫째, 조사선량의 증가로 종양의 제어율이 향상될 수 있으며, 둘째, 종양의 제어율이 향상됨으로써 생존율의 향상을 가져올 수 있으며, 셋째, 세기조절 방사선치료가 정상 조직의 부작용을 과도하게 초래하지 않는 범위에서 목표하는 수준으로 조사선량을 증가시킬 수 있다는 전제이다. 현재로서는 두경부암의 치료 분야에서 이런 전제 조건의 만족 여부를 확인할 수 있는 근거가 희박하지만, 최근 RTOG 그룹에서 구강암 환자들을 대상으로 세기조절 방사선치료의 적용 후 국소재발의 확률과 양상, 주위 정상조직의 부작용 및 환자들의 삶의 질을 확인하고자 전향적 연구로 RTOG H-0022를 시작하였다. 향후 이 전향적 연구의 결과를 통해 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 장기 추적 결과를 얻을 수 있으리라 기대된다. 현재의 세기조절 방사선치료의 수준은 겨우 1세대에 해당하는 단계에 있으며 장기적인 추적 기간을 기다리는 동안에도 더욱 비약적인 기술적 수준의 향상이 있으리라 생각되므로, 향후 전향적 연구의 장기 추적 결과를 기다리는 동안에도 잘 계획된 제 2상 임상 시험도 대단히 의미 있는 정보를 지속적으로 제공할 수 있으리라 생각된다. 물론 이런 결과가 얻어지기까지는 많은 시간을 필요로 하며, 실망스러운 결과를 보일 수도 있으나 이러한 노력은 좀 더 나은 환자치료를 위한 기초가 될 것으로 믿는다. 지금까지 많은 의학적 진보가 이런 과정을 거쳐 이룩되었음을 우리는 역사적 경험을 통해 알고 있다.

References

- 1) Willner J, Baier K, Pfreundner L, Flentje M : *Tumor volume and local control in primary radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. Acta Oncol. 1998 ; 3 (8) : 1025-1030*
- 2) Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, Fass DE, Burman CM, Hunt MA, et al : *Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 ; 20 (4) : 823-833*
- 3) Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, Rosenzweig KE, Chong LM, Kraus DH, et al : *Failure of a 3D conformal boost to im-*

- prove radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 ; 49 (5) : 1229-1234
- 4) 박희철 · 김귀언 · 임지훈 · 금기창 · 조재호 · 서창욱 등 : 진행성 비인강암의 삼차원 입체조형치료 후 조기입상결과 분석. 대한두경부종양학회지. 1999 ; 15 (2) : 259
- 5) Butler EB, The BS, Grant WH, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu K, et al : *SMART(Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy) boost : A new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 ; 45 (1) : 21-32
- 6) Chao KSC, Low DA, Perez CA, Purdy JA : *Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers : The Mallinckrodt experience. Int J Cancer (Radiat Oncol Invest).* 2000 ; 90 : 92-103
- 7) Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, Martel MK, Paulino A, Ship JA, et al : *Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 ; 46 (5) : 1117-1126