

# Advances in Radiation Therapy for Hypopharyngeal Cancer

한림대학교 의과대학 성심병원 방사선종양학과학교실

배 훈 식

하인두암의 치료는 일반적으로 T1N0 병변과 일부의 T2N0 병변에서 방사선치료 혹은 기능보존적 수술이 선택되고, 병변이 크거나 주변 림프절로 전이가 있을 때는 수술 단독 혹은 수술후 방사선치료의 병합 요법이 우선적으로 선택되는 경향이 있다. 그러나, 지난 20여년간 하인두암의 치료 성적은 큰 향상을 보이지 못하고 있다. 전체 하인두암 환자의 5년 생존율은 선택되는 치료 방법에 관계 없이 약 30% 정도이다. 이미 림프절 전이가 있거나 국소적으로 진행된 상태에서 대부분 진단되는 하인두암의 특성상, 현재까지의 일반적인 치료 방법으로는 국소 제어율을 더 이상 향상시키기에 한계가 있어 보인다. 또한 원격 전이나 이차 암의 발생 등으로 인한 사망이 35%를 상회하는 수준이어서 국소 제어의 획기적인 향상이 이루어진다 하더라도 사망률의 감소로 이어지기는 어려워 보인다.

다른 부위에 발생한 두경부암의 치료와 마찬가지로 좁은 부위에 복잡한 해부학적 구조를 가지고 있는 하인두암의 치료 목표는 기능적 손상은 최소화하고 국소 제어 효과는 최대화함으로써 환자의 생존율을 높이고자 하는 데 있다. 하인두암의 이상적인 치료 목표를 이루기 위해서는 1) 현재보다 국소 제어율을 향상시키고, 2) 동일한 국소 제어율 수준에서 환자의 기능적 측면을 최대한 보존하며, 3) 이차 암의 발생 및 원격 전이를 효과적으로 줄이는 것이 필요하다.

기능 보존적 수술의 발전, 방사선치료 기법의 발전, 항암 화학 요법의 적극적 활용 등에 힘입어 현재 다양한 치료법

이 하인두암의 치료율 향상을 위해 모색되고 있으나 아직은 하나의 방침으로 정리되어 있지 않은 상황이다. 하인두암의 치료를 위한 최적의 치료 방침을 정립하기 위하여 최근 시도된 다양한 치료 방침의 성적을 고찰하고, 서로 다른 치료 방법을 제공하는 의사들간에 각각의 치료 방법의 발전을 공유하는 것은 매우 중요하다고 믿는다.

최근 방사선종양학 분야에서는 방사선 생물학을 기반으로 한 분할조사 방법의 개선, 방사선 조사 기법상의 개선 등 몇 가지 중요한 진전이 있었다. 본 연자는 최근 변화된 방사선 치료 방법의 성취와 기법상의 개선 및 기대되는 효과에 관하여 다루고자 한다.

## 변형분할조사 방법 (Altered Fractionation Technique)

치료 결과에 영향을 미치는 중요한 요소중의 하나는 일정한 시간 간격으로 방사선 조사선량을 분배하는 분할조사 방식이다. 두경부암의 방사선치료에는 표준분할조사 방법(standard fractionation), 과분할조사 방법(hyperfractionation), 가속분할조사 방법(accelerated fractionation), 가속과분할조사 방법(continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) 등 다양한 방식의 분할조사 방법이 이용되었고 이는 하인두암의 치료에서도 예외가 아니다(Table 1).

과분할조사 방법은 1회 조사선량은 낮춤으로써 만기 부작

Table 1. Examples of altered fractionation scheme

Radiotherapy schedule	Dose fractions	Total dose (cGy)	Overall duration
Standard fractionation	35 Fx, 200cGy, daily	7000	7 weeks
Hyperfractionation	68 Fx, 120cGy, BID	8160	7 weeks
CAR	35 Fx, 200cGy, daily	7000	5 weeks
MGH accelerated split course	42 Fx, 160cGy, BID	6720	6 weeks
MDACC concomitant boost	30 Fx, 180cGy, daily plus 12 Fx, 150cGy, daily	7200	6 weeks
CHART	36 Fx, 150cGy, TID	5400	12 days

CAR : continuous accelerated radiotherapy, CHART : continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy

용은 같은 수준으로 유지하면서 종양에 대한 종조사선량을 증가시키는 방법이고, 가속분할조사 방법은 전체 치료 기간을 단축시킴으로써 accelerated repopulation에 의한 clonogen의 증가를 극복하는 방안으로 제시된 것이다. 기본적으로 이 두 가지 방법에서 각 치료 기관에 따라 약간의 변형이 주어진다.

### 1. 과분할조사 방법(Hyperfractionation)

과분할조사 방법에 대한 무작위 연구(randomized trial)는 7개가 알려져 있으나, 과분할조사 방법이 표준분할조사 방법에 비하여 좋은 결과를 가져오는지 결론을 내리기 위해 이 연구들이 제공하는 정보는 방법론적인 약점으로 인하여 매우 제한적이다. 6개의 연구에서 tumor response의 증가를, 3개의 연구에서 생존율의 증가를 보고하였다. 대부분의 연구 결과에서 급성 치료 독성의 증가를 보고하였다. 만기 부작용은 4개의 연구에서 보고되었는데 과분할조사 방법으로 인한 만기 부작용의 증가는 없었다.

그러나, 대개의 연구에서 tumor response와 생존율은 actuarial method로 보고한 반면, 만기 부작용은 crude method로 보고되어 만기 부작용을 과소 평가하는 경향이 있다고 판단된다. 따라서, 과분할조사 방법이 표준분할조사 방법에 비하여 더 나은 치료 결과를 가져오는지에 대한 결론은 유보적이다.

### 2. 가속분할조사 방법(Accelerated fractionation)

가속분할조사 방법에 대한 무작위 연구는 11개가 알려져 있다. 6개의 연구에서 국소 제어의 의미 있는 향상을 보고하였고, 이 중 하나의 연구에서 생존율의 의미 있는 향상을 보고하였다. 모든 연구에서 가속분할조사 방법으로 인한 급성 치료 독성의 증가를 보고하였으나 대부분 대증 치료로 회복이 가능하였다고 하였다. 그러나, 만기 부작용은 EORTC22851 trial과 같이 하루 세 번 치료(TID) 방법을 채용한 rapid acceleration을 시행한 경우 매우 심각하였다. 일일 누적 선량, 종조사선량, 분할조사의 시간 간격 등이 이렇게 심한 만기 부작용의 원인으로 재검토되었다.

치료율의 향상은 분할조사 선량을 표준분할조사 방법과 같이 유지하면서 치료 기간만 단축시키는 modest accelera-

tion을 시행한 경우에만 얻을 수 있다고 분석되었다. CAR 방법이나 MDACC concomitant boost 방법이 치료율의 향상이 기대되는 modest acceleration을 시행한 변형 분할 조사 방법이다. 다만, 확실한 결론을 위해서는 만기 부작용에 대한 좀 더 완벽한 장기 추적 결과가 필요하고 생각된다.

### 3. RTOG 9003 Trial

변형분할조사 방법은 정상 조직과 종양의 방사선에 대한 반응 양상의 차이를 이용하여 치료율을 끌어올리고자 하는 방안이다. 그러나, 변형분할조사 방법이 표준분할조사 방법에 비하여 치료율의 향상이 기대되는 방법이라는 하지만 아직까지 확실한 결론은 도출되지 않고 있다. 최근 RTOG에서 표준분할조사 방법과 과분할조사 방법, MGH의 split 기간을 두는 가속분할조사 방법, MDACC의 동시추가조사(concomitant boost)를 이용한 가속분할조사 방법을 비교한 4-arm 무작위 연구 결과가 발표되어 이를 소개하고자 한다 (Table 2).

이 연구는 1113명의 대상 환자 중 1073명에서 분석이 가능하였던 가장 규모가 큰 무작위 연구로, 종조사선량과 치료 기간의 단축이 국소 제어의 향상에 중요한 요소임은 나타났으나 생존율의 향상으로까지 연결되지는 않았다. 3개월을 기준으로 한 만기 부작용의 경우 MDACC의 동시추가조사 방법에서 의미 있는 증가를 보였으나 6~24개월에 관찰된 만기 부작용은 4-arm 모두에서 동일한 것으로 분석되었다. 이는 일부 환자에서 급성 독성이 3개월 이상 지속된 경우가 있었기 때문이다.

급성 독성은 변형분할조사 방법을 임상에 적용하는데 가장 문제가 되는 부분으로 나타났다.

### 4. 방사선치료의 치료율 향상을 위한 연구 방향

위에 열거한 변형분할조사 방법에 관한 연구들은 일반적인 두경부암을 대상으로 한 것이지만 대부분의 연구에서 많은 수의 하인두암 환자들을 포함하고 있으므로 하인두암의 치료에서도 동일한 결론이 적용된다. 위에 열거한 분석들은 변형분할조사 방법이 표준분할조사 방법에 비하여 국소 제어율을 향상시키고 재발율을 감소시키지만, 방사선치료의 치료율을 더 향상시키기 위해서는 추가 대책이 필요함을 시사한다.

Table 2. Study summary of the RTOG 9003 randomized trial

Treatment	Number of patients	Locoregional control	Disease free survival	Overall survival	G3-4 Acute toxicity	G3-4 Late Toxicity
Cfx	268	46.0%	31.7%	46.1%	35.0%	26.8%
Hfx	263	54.4% (p=0.045)	37.6% (p=0.067)	54.5% (p=0.13)	54.5% (p<0.0001)	28.0% (p=NS)
Afx-s	274	47.5% (p=0.55)	33.2% (p=0.26)	46.2% (p=0.86)	50.4% (p=0.002)	27.6% (p=NS)
Afx-c	268	54.5% (p=0.05)	39.3% (p=0.054)	50.9% (p=0.40)	58.8% (p<0.0001)	37.2% (p=0.011)

Cfx : conventional fractionation, Hfx : hyperfractionation, Afx-s : accelerated fractionation using concomitant boost, Afx-c : accelerated fractionation with split course, p-value for comparison of treatment versus conventional radiotherapy

암세포에 대한 세포독성(Cytotoxicity)을 증대시키기 위하여 항암 화학 요법과의 병용 요법, C225 등 생체반응조절 물질(biologic response modifier, BRM)과의 병용 요법이 활발히 연구되고 있다. 방사선치료 및 병용 요법으로 인한 급성 독성을 감소시키기 위하여 radiation toxicity antagonist에 대한 연구도 활발하다. 방사선치료의 기법 측면에서는 세기조절 방사선치료(IMRT) 등 입체조형치료(conformal radiotherapy)를 적용함으로써 방사선치료로 인한 정상 조직의 부작용은 최소화하면서 치료 효과는 극대화하고자 하는 시도가 어느 정도 결실을 앞두고 있다. 특히 세기조절 방사선치료(IMRT)의 방법으로 가능해진 독특한 변형분할조사 방법인 simultaneous integrated boost(SIB) 방법은 주목할 만 하다.

### 항암 화학 요법과 방사선치료의 병용

항암 화학 요법에 관한 부분을 앞선 연자에 의하여 충분히 검토되었으므로 여기에서는 방사선치료와 관계된 부분만 간단히 고찰하고자 한다. 항암 화학 요법을 방사선치료와 병용하는 방법은 neoadjuvant, concomitant, adjuvant approach가 있을 수 있다. 이 중 neoadjuvant approach와 concomitant approach 부분에 많은 연구가 집중되어 있다.

#### 1. 선행유도화학요법(Neoadjuvant chemotherapy)

선행유도화학요법은 국소적으로 진행된 후두암과 하인두

암 환자에서 후두 보존술로 시도되면서 각광을 받았던 치료 방법이다. 그러나, Pignon 등의 분석에서 볼 수 있듯이 생존율의 향상 측면만 고려하면 선행유도화학요법은 통상적으로 사용되기 어려운 치료 방법으로 분석된다(Table 3).

그러나, 선행유도화학요법이 방사선치료 단독에 비하여 후두 보존율을 증가시킬 수 있는가에 관한 의문이 무작위 임상 연구를 통해서 해소되어야 할 필요성이 있다고 생각된다. 선행유도화학요법은 불가피하게 수술을 시행할 수 없는 환자에서 방사선치료와 병용하였을 때 후두 보존율을 높이는 유용성을 가지고 있다고 할 수 있다.

**Table 3.** Summary of the type of first event from 3 randomized trials, which were used neoadjuvant approach for larynx preservation (Pignon, et al)

	Chemotherapy (n=305)	Control (n=297)
Type of first event		
Recurrence or second primary*	51%	46%
Locoregional recurrence	25%	12%
Metastasis	14%	19%
Locoregional recurrence and metastasis	3%	3%
Second primary	9%	12%
Death without recurrence or second primary	19%	16%
Total proportion of events	70%	62%
Alive without recurrence or second primary	30%	38%

\* : Distribution of type of events was significantly different between arms(p=0.001)

**Table 4.** Common odds ratio (OR) and risk difference (RD) with 95% confidence intervals (95%CI) for meta-analyses of mortality data within strata and overall

Stratum and treatment	# Comparisons/ #patients	Odds ratio (95% CI)	p*	Mortality			p
				Risk difference (%)	(95% CI)		
					Low	High	
1 Conventional RT both arms	13/2133	0.66 (0.52, 0.83)	.00041	9.2	3.8	14.7	.001
2a) RT the same in both arms	17/2700	0.62 (0.52, 0.75)	<.00001	10.7	6.0	15.4	<.00001
2b) RT same both arms, not conventional	4/ 567	0.51 (0.36, 0.71)	.00008	16.6	8.5	24.6	.00005
3 Conventional RT control only	3/ 492	0.58 (0.31, 1.09)	.093	12.5	-1	26	.075
4 Type of chemotherapy used							
4a) Platinum-based CT <sup>†</sup>	10/1514	0.57 (0.46, 0.71)	<.00001	12.1	5.7	18.6	.000022
4b) Mitomycin C-based CT	4/ 522	0.54 (0.30, 0.95)	.032	14	2.4	25	.017
4c) 5-Fluorouracil-based CT	3/ 535	0.66 (0.39, 1.10)	.11	10.2	-2	22	.09
4d) Bleomycin-based CT	5/ 641	0.80 (0.50, 1.29)	.36	5	-5	14	.31
5a) Single agents only	11/1936	0.63 (0.48, 0.81)	.0004	10.7	4.3	17.0	.001
5b) Single agents (conventional RT)	9/1687	0.68 (0.51, 0.90)	.006	8.6	2.0	15.3	.011
6a) Combination CT regimens	8/1034	0.63 (0.48, 0.83)	.0009	11.2	5.4	17	.0002
6b) Combination CP-FU	6/ 923	0.53 (0.41, 0.69)	<.00001	15.3	9.1	21.6	<.00001
Overall Results <sup>†</sup>	20/3192	0.62 (0.52, 0.74)	<.00001	11	6.6	15.3	<.00001

\* : p-values are two-tailed. † : Sensitivity analysis with removal of the estimates from the incompletely reported trial by Haselow yields the following : 8 trials (9 comparisons) with 1195 patients ; OR, 0.53 ; 95% CI, 0.42 to 0.66, p<.00001 ; RD, 15.4 ; 95% CI, 9.9 to 20.9, p<.00001. ‡ : Sensitivity analysis with removal of the trial by Haselow from all other eligible trials yields the following : 17 trials (19 comparisons) with 2873 patients ; OR, 0.60 ; 95% CI, 0.50 to 0.72, p<.00001 ; RD, 12 ; 95% CI, 7.8 to 16.1, p<.00001

**Table 5.** Toxicity profiles of individual platinum-based chemotherapy trials that showed a survival benefit

Study (reference)	Adverse effects	CT regimen	Experimental		Control		p-value
			N	(%) >Grade 2	N	(%) >Grade 2	
Merlano, et al <sup>35</sup>	Stomatitis	Alternating, split-course	80	19	77	18	NR
	Hematologic	RT & CT (CP-IFU)		21		0	NR
	Weight loss			3*		1	NR
	Xerostomia			1		3	NR
Jeremic, et al <sup>41a</sup>	Stomatitis	Daily low-dose CP	53	13.2	53	9.4	NR
	Hematologic	conventional RT		11.3		0	p=.012
	Weight loss			11*		8	NR
	Xerostomia			9.4		5.6	NR
Jeremic, et al <sup>41b</sup>	Stomatitis	Daily low-dose	53	13.2	53	9.4	NR
	Hematologic	carboplatin,		18.9		0	p=.0008
	Weight loss	conventional RT		19*		8	NR
	Xerostomia			1.9		5.6	NR
Wendt, et al <sup>44</sup>	Stomatitis	BID, split-courses RT+CP	130	38.3	140	16.4	p<.001
	Hematologic	(IFU/LV) weeks 1,4,7		20		0	NR
	Xerostomia			3.8		2.1	NR
Brizel, et al <sup>45</sup>	Stomatitis	BID continuous daily RT ;	56	77	60	77	NR
	Weight loss	CP (IFU) daily, weeks 1,6		44†		29	NR
Calais, et al <sup>47</sup>	Stomatitis	Carboplatin (IFU) daily for	109	71	113	39	p=.005
	Hematologic	4days, weeks 1,4,7		11.9		0	NR
	Xerostomia	conventional RT		9.2		5.3	p=.10

CP : cisplatin, CT : chemotherapy, IFU : infusional 5-fluorouracil, LV : leucovorin, NR : not reported, RT : radiotherapy, \* : Greater than 10% weight loss. † : Percent of patients needing feeding tube

**2. 동시 항암 화학 요법(Concomitant chemotherapy)**

Hoffmann 등에 의하면 Concomitant approach는 확실히 방사선치료 단독에 비하여 생존율을 향상시키며 특히 platinum 계열의 약제를 사용한 연구들의 경우 더욱 분명한 결과를 나타낸다(Table 4).

방사선치료 측면에서 보면, 변형분할조사 방법을 항암 화학 요법과 병용하는 경우 사망율의 감소가 가장 현저한 것으로 나타난다. 치료로 인한 독성은 아래 표에서 볼 수 있듯이 platinum 계열의 항암제를 변형분할조사 방법과 동시에 병용한 경우 가장 현저하게 나타났다(Table 5).

향후 추가 고찰이 요구되는 부분은 1) 치료로 인한 독성에 적응이 가능한 환자의 경우 항암 화학 요법을 방사선치료와 동시에 병용하는 것을 표준 치료 방침으로 할 것인가, 2) 변형분할조사 방법을 항암 화학 요법과 병용하였을 때 사망율의 감소가 현저한 것은 방사선의 분할조사 방법보다는 항암 화학 요법이 더 중요한 역할을 한다는 증거는 아닌가, 3) 방사선치료 시 분할조사 방법을 결정할 때 치료로 인한 독성 부분을 신중하게 고려하여 결정해야 한다는 점 등이다.

**방사선 조사 방법의 진전(Advances in Radiation Delivery Technique)**

방사선 치료법은 현재까지 큰 진전을 이루어왔고 앞으로 전통적인 방사선치료 방법에 비하여 많은 발전이 있을 것으로 예상된다. 방사선 치료법의 발전은 부작용이 없이 치유 확률은 높이는 치료율의 향상으로 평가 될 수 있다. 이런 기준으로 판단해 보면 확실히 현재까지 꾸준한 발전이 있었고 앞으로도 현재까지의 진전보다 더 많은 발전이 예상된다. 과거 전통적인 치료 방법부터 앞으로 기대되는 진전까지 방사선치료는 more conformal, more individualized의 방향으로 발전되고 있다(Fig. 1).

위와 같은 방사선치료의 미래에 대한 기대를 열어나가기 위해서 아직 많은 해결되어야 할 점들이 남아있다.

- 1) 종양과 정상 조직을 구분하여 inter- 혹은 intraobserver variability 없이 정확하게 표적체적을 설정하는 과제
- 2) 주변 정상 조직의 손상을 최소화 할 수 있도록 매일 동일한 표적에 방사선을 조사하도록 하는 과제
- 3) 입체조형치료 방법으로 더 현저해진 low dose irradi-

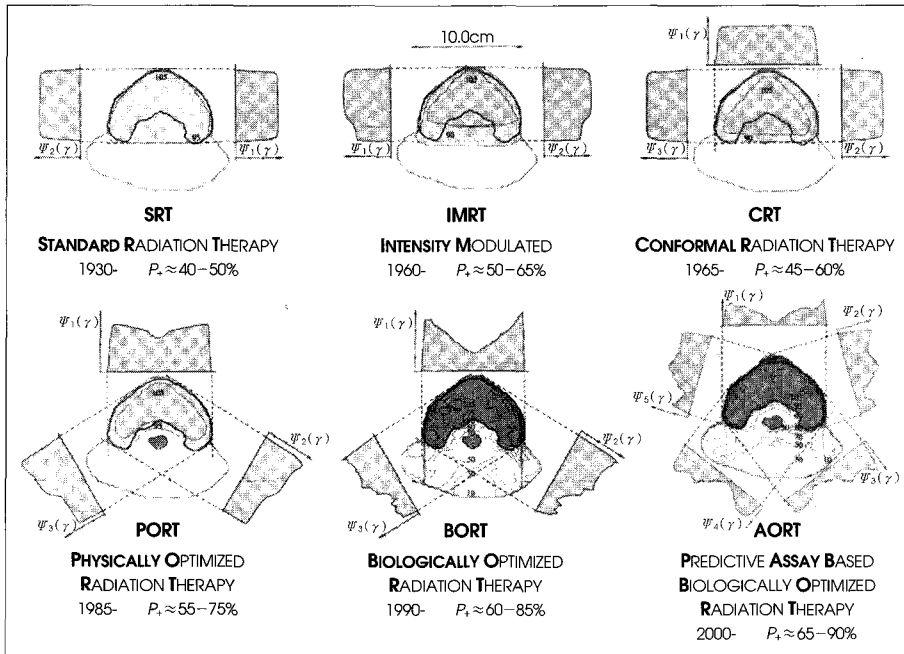


Fig. 1. Advances in conformal radiation therapy.

ation과 integral dose의 증가가 미치는 영향에 관한 문제

4) 입자 가속기를 이용한 particle therapy를 임상에 적용하는 것에 관한 과제등이 앞으로 해결되어야 한다.

일부의 과제들은 최근 관심과 기대를 모으고 있는 방사선 치료 기법의 향상으로부터 해결책을 찾을 수도 있을 것이다.

### 1. 세기조절 방사선치료(IMRT)

세기조절 방사선치료의 치료 계획은 중앙 부위에 조사하고자 하는 조사선량과 정상 조직에 제한하고자 하는 조사선량 한계를 모두 만족시키기 위하여 컴퓨터를 이용한 치료 계획을 수행한다. 치료 계획 과정에서는 목적하는 치료의 질적 측면을 내포한 목적함수(objective function)를 설정하고, 이 목적함수가 최적의 수준에 도달할 때까지 simulated annealing 이라는 역방향 치료계획(inverse planning) 모듈을 이용한 컴퓨터 연산을 시행하여 조사면의 방향 및 조사면의 방사선 세기를 최적화하여 이루어진다.

설정된 치료 계획에 따라 환자에게 방사선을 조사하는 것은 고도의 자동제어 시스템을 갖춘 방사선 치료기를 사용한다.

세기조절 방사선치료를 적용하여 기존의 삼차원 입체조형 치료 방법에 비하여 좀 더 conformal dose distribution을 구현함으로써 정상 조직의 손상을 최소화 할 수 있게 되었다. 두경부에서는 주로 비인강, 부비동, 구강 및 구인두 부위의 치료에 적용되고 있으며, 침샘의 기능을 보존하는 임상 연구 등에서 좋은 초기 결과를 보여주고 있다.

### 2. 표적체적의 설정(anatomical, pathophysiological, and image-guided)

표적체적 및 정상 조직의 체적을 결정하고 지정하여 주는 것은 치료 계획의 수행 및 치료 계획의 평가에 가장 중요한 영향을 미치는 부분이다. 두경부암에 세기조절 방사선치료를 시행하는데 있어서 CT 영상에 표적 체적 및 정상 조직의 체적을 설정하고 계획용표적체적을 설정하기 위한 적정 여유분(margin)을 결정하는 이 과정은 과거에 비하여 점점 더 중요성이 강조되고 있다. 이 부분을 좀 더 정확하고 효율적으로 수행하기 위해서는 대략 세가지 정도의 개선이 요구된다.

첫째, 전통적인 방사선치료 기법을 수행하기 위해서 요구되던 해부학적 지식보다 더욱 높은 수준의 해부학적 지식이 요구된다. Plain film 상에서 이차원적으로 해부학적 구조를 판단하고 설정하던 방식에서 전산화 단층 촬영 영상 및 자기 공명 영상에서 세세한 해부학적 구조의 경계를 설정하고 이를 삼차원적으로 판단할 수 있는 한 단계 높은 지식이 요구된다. 즉, 해부학적 지식을 습득하고 수련하는데 있어 전혀 다른 접근 방식이 요구되는 것이다. 두경부의 예를 들면 단층 촬영 영상에서 세부적인 림프절 구획, 중앙 및 정상 조직의 경계를 판단하는 능력은 필수적이라 할 수 있다.

둘째, 각 병소별 질병의 침범 양상에 대한 차이를 표적체적의 설정에 반영할 수 있는 능력을 필요로 한다. 즉, 기존의 임상 연구를 치료 범위와 재발 양상이라는 전혀 새로운 방향에서 재분석할 필요성이 절실하다.

셋째, 기능적 영상진단학의 성취를 방사선치료의 영역에 받아들여 종양의 침범 부위를 좀 더 정확하게 파악하고 표적 체적을 더 정확하게 설정하고자 하는 노력이 시급하다. MRI, MRS, SPECT, PET 등이 주로 거론되는데 최근 PET/CT hybrid model이 소개되면서 큰 관심을 끌고 있다.

### 3. Simultaneous Integrated Boost(SIB)

세기조절 방사선치료가 여러 개의 표적체적에 각각 다른 조사선량을 처방할 수 있는 능력으로 인하여 simultaneous integrated boost (SIB)라는 독특한 변형분할조사 방법을 두 경부암 환자의 치료에 적용할 수 있게 되었다. 각각의 표적 체적에 조사할 총조사선량(NTD, 일일 1.8Gy 기준)과 치료 기간이 결정되면 생물학적 유효선량(BED) 방법을 이용하여 각각의 표적체적에 처방할 일일 분할조사선량(nominal dose for a certain number of fraction)을 계산한다(Table 6). 이렇게 계산된 각각의 표적체적에 대한 조사선량을 세기조절 방사선치료를 위한 역방향 치료계획에 반영하는 방법이다.

이 변형분할조사 방식은 치료 기간의 단축을 위하여 하루 여러 번의 치료나 휴일 치료를 필요로 하지 않으며, 세기조절 방사선치료를 추가 조사 부분까지 2번 시행해야 하는 번거로움도 줄일 수 있다. 세기조절 방사선치료가 좀 더 보편화되는 향후에는 치료 기간의 단축으로 인한 환자의 경제적 부담 감소도 기대된다. 또한, 이 변형분할조사 방법의 시도로 인하여 다양한 수준의 분할조사선량에 대한 종양 및 정상 조직의 반응에 관한 방사선 생물학적 이해를 넓혀나갈 수

있을 것이다.

전술한 바와 같은 방사선 조사 방법의 획기적 개선은 국소 제어율의 향상, 환자의 삶의 질의 개선 및 생존율의 향상에 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 그러나, 아무리 방사선 조사의 방법이 획기적으로 개선된다 하더라도 결국 정상 조직에 대한 어느 정도의 손상이 불가피하고, 조사선량을 무한정 증가시킬 수 없다. 따라서, 이런 방사선치료의 기법상의 발전 이외에 종양 생물학적 연구로부터 방사선치료와 병용할 병용요법의 돌파구를 찾는 것은 필수적이다.

### 생물학에 근거한 방사선치료와의 병용 요법 (Biology-Based Combined Modality Radiotherapy)

이온화 방사선은 세포 수준에서 다양한 생물학적 변동을 일으킨다. 아래 그림은 다양한 수준에서 방사선이 일으키는 생물학적 변동을 종합하여 도식화한 그림이다(Fig. 3).

이러한 다양한 생물학적 변동에 대한 고찰을 바탕으로 종양 혹은 정상 조직의 이온화 방사선에 대한 반응을 조절할 수 있는 다양한 표적이 파악될 수 있다. 현재 일차적인 초점은 이온화 방사선으로 인한 DNA 손상(DNA double-strand break)의 회복(repair) 과정을 감소시켜 DNA 손상을 증가시키는데 있다. 다른 접근 방식으로는, 방사선에 의한 signal transduction pathway, apoptosis tendency, redox state 등의 반응을 종양과 정상 조직에서 각각 다른 반응이 나타나도록 변화시키는 것 등이다.

방사선치료의 효과를 증강시키는 최적의 항암제 검색, 다양한 cytokine과 growth factor의 역할, oncogene product의 activation 방지, 다양한 enzyme activity의 조절 등이 활발히 연구되고 있다. Taxanes, gemcitabine 같은 nucleoside analogue, topoisomerase-1 inhibitor, COX-2 enzyme inhibitor, farnesyl transferase inhibitor, anti-EGFR antibody 등을 예로 들 수 있고, 이 중에서도 anti-EGFR antibody인 C225와 방사선치료의 병용요법은 크게 각광을 받고 있는 분야이다.

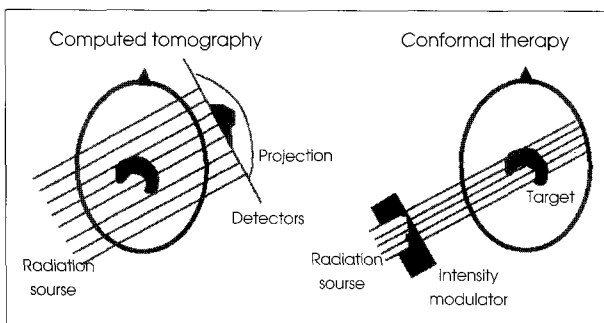


Fig. 2. Demonstrates the concept of intensity-modulated radiation therapy, an inverse planning procedure.

Table 6. Nominal dose corresponding to normalized total dose

Structure	NTD (Gy)	Nominal Dose in 25 fractions (Gy)	Nominal Dose/ fx for 25 fractions (Gy)	Nominal Dose in 30 fractions (Gy)	Nominal Dose/ fx for 30 fractions (Gy)	Nominal Dose in 35 fractions (Gy)	Nominal Dose/ fx for 35 fractions (Gy)
Elective	50.0	50.0	2.00	54.0	1.80	57.9	1.65
Regional disease	60.0	55.9	2.24	60.0	2.00	64.0	1.83
Primary 1	70.0	61.7	2.47	65.9	2.20	70.0	2.00
Primary 2	80.0	67.4	2.69	71.7	2.39	75.9	2.17
Primary 3	90.0	73.0	2.92	77.5	2.58	81.8	2.34

Isoeffect calculations utilized  $\alpha/\beta=20$  and doubling time=4 days

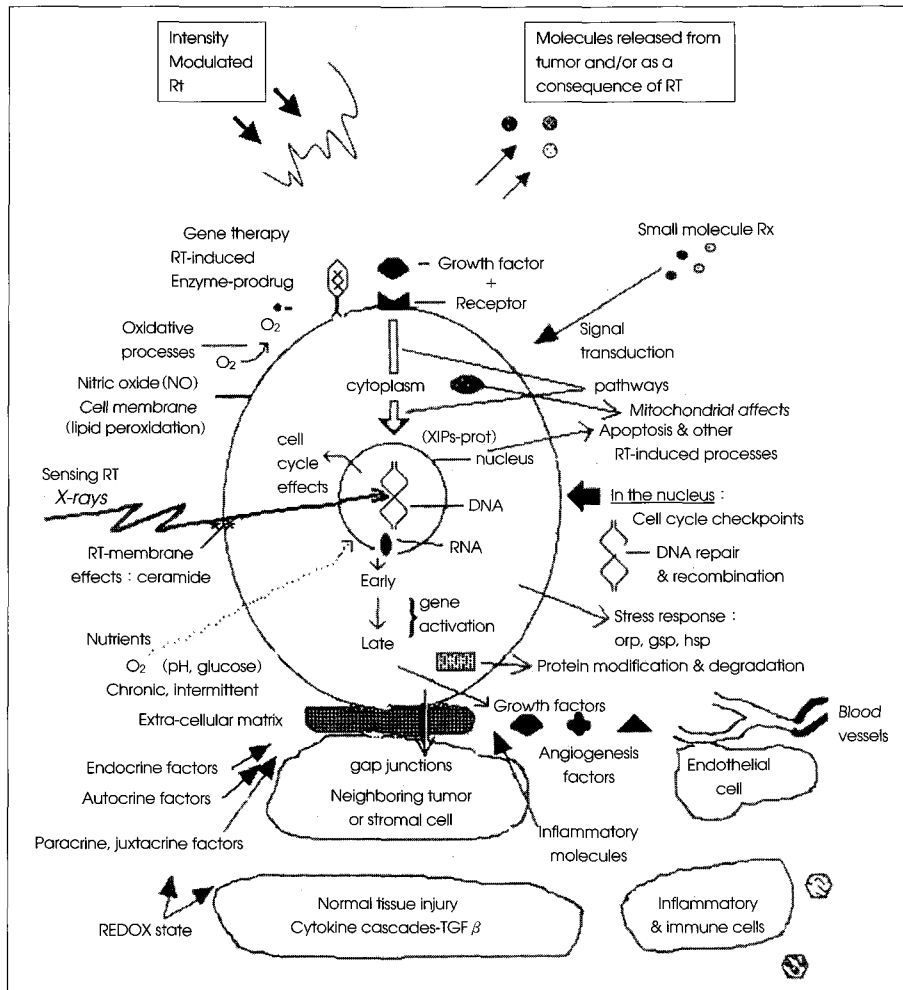


Fig. 3. Models illustrating the effects of ionizing radiation.

### 1. Anti-EGFR monoclonal antibody 225(C225)

Milas 등은 높은 EGFR expression level, cycline D1 level의 증가, 방사선치료에 대한 저항성이 관계가 있음을 밝힌 후, 연이은 연구에서 anti-EGFR antibody가 방사선에 대한 중양의 반응을 획기적으로 증강시킬 수 있음을 밝혔다. DiFi human colorectal cancer cell line에서 C225의 human-mouse chimeric version을 사용함으로써 G1 arrest, caspase cascade를 활성화시켜 apoptosis를 증가시키는 것으로 나타났다.

최근 Ezekiel MP 등은 하인두암 3명을 포함하여 16명의 III, IV기 두경부암 환자를 대상으로 제 1 상 임상 연구의 결과를 발표하였다. C225 자체의 독성으로는 1명의 anaphylactic reaction, mucositis(56%), follicular skin rash(31%)가 나타났으나 용량의 감소가 필요하지는 않았고 방사선치료로 인한 부작용을 증가시키지도 않았다. 15명의 환자에서 중양의 반응이 관찰되었는데 14(93%)명이 완전 관해를 보였다. 이는 방사선치료 단독으로 위와 같은 대상 환

자를 치료할 경우 얻을 수 있는 20~50%의 반응율에 비하여 매우 고무적이다. 향후 연이은 임상 연구 결과가 기대된다.

### Toxicity Antagonists

변형분할조사 방법과 항암 화학 요법과의 병용 요법을 하인두암을 포함한 두경부암의 치료에 적용하면서 정상 조직의 급성 반응과 만기 부작용이 치료의 진행에 미치는 영향이 더욱 명확히 드러나고 있다. 급성 반응은 방사선치료와 항암 화학 요법의 치료 강도를 더 증가시키는데 제약이 되고, 만기 부작용은 방사선치료의 총선량을 증가시키는데 한계점으로 작용하게 된다. 정상 조직의 손상에 대한 반응을 세포 수준 혹은 분자 생물학적 수준에서 좀 더 잘 파악할 수 있게 되면서, 방사선치료와 관련된 치료 독성을 예방하고 치료하는 새로운 방법들이 활발히 제시되고 있다. Toxicity antagonists는 정상 조직의 손상 메커니즘을 직접 방해하거나 조절할 수 있는 물질을 의미한다. 일부 연구자는 이 부분

**Table 7.** Examples of toxicity antagonists in head and neck cancer

Antagonists of Acute Toxicity	Granulocyte colony stimulating factor
	Keratinocyte growth factor
	Transforming growth factor- $\beta$
	Misoprostol
	Lisofylline
Antagonists of Late Toxicity	Amifostine
	Pilocarpine
	Essential fatty acids
	Pentoxyfylline
	Superoxide dismutase

을 대중 치료의 관점에서 기술하지만, toxicity antagonists는 정상 조직 손상 과정을 직접적으로 조절하며 치료 강도의 증강을 위한 유용한 전략으로 이용될 수 있으므로 매우 중요한 의미를 가진다고 믿는다. 아래 나타난 10개 정도의 toxicity antagonist가 하인두암을 포함한 두경부암의 치료 영역에서 활발히 연구되고 있다(Table 7).

Toxicity antagonist는 각각의 작용 기전에 따라 cytotoxic treatment와 다양한 시간적 간격을 두고 투여된다. 정상 조직의 손상을 발생 단계에서 줄일 수 있는 amifostine 같은 cytoprotector는 직전에 투여되고, 염증 반응을 줄이거나 정상 조직의 상처 치유 반응의 초기 단계를 조절할 수 있는 misoprostol, lisofylline 등은 동시에 투여된다. 정상 조직의 조기 반응으로부터 좀 더 빨리 회복할 수 있도록 도와주는, 흔히 rescue agent라 불리는, G-CSF 등은 직후에 투여된다. 일부는 정상 조직의 손상으로부터 개선 혹은 역전시키는 작용을 하여 진정한 의미의 치료 효과를 보이는 경우도 있다. 대개 수주 혹은 수개월 후에 투여되며 pentoxyfylline, superoxide dismutase 등이 이에 속한다.

비록 실험실 및 다양한 임상 연구 수준에서 toxicity antagonist의 효용이 입증되고 있지만 임상적인 치료 방침에 완전히 반영되기 위해 앞으로 해결되어야 할 과제들도 많이 남아 있다. 정상 조직 손상 기전의 더 나은 이해를 통한 새로운 toxicity antagonist의 발굴, 정확한 투여량과 투여 시기, toxicity antagonist 자체의 독성 부분의 평가 등은 앞으로 신중히 고려되어야 한다. 임상 연구를 위해서는 정상 조직 손상의 척도, 환자의 기능적 손상 측면의 척도 등이 좀 더 세부적으로 정립될 필요가 있다. 이러한 과제의 해결을 통해 앞으로 toxicity antagonist는 방사선치료로 인한 피해를 최소화하고, 환자의 삶의 질을 높이며, 재발 확률 측면에서 고위험군 환자를 대상으로 치료 강도를 증가시키는데 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

## Making the Decision for Multimodal Treatment

하인두암 환자의 치료 방침의 선택을 위해서는 각각의 치료 방법의 장·단점을 파악하는 것이 필요하다. 수술적 절제는 국소 제어율 측면에서 비교 우위를 가지지만 기능적 측면의 약점이 있고, 방사선치료는 일부 환자에서 성대 기능을 보존할 수 있다는 장점이 있다. 항암 화학 요법은 치료로 인한 급성 독성과 만기 부작용을 증가시키지만 neoadjuvant approach에서는 원격 전이를 줄일 수 있고 concomitant approach에서는 국소 제어율의 향상을 도울 수 있다. 최근 이들 치료 방법들의 다양한 유형의 병합 요법이 시도되고 있고 서로 다른 병합 치료 방법을 비교하는 무작위 임상 연구가 활발히 시도되고 있다.

그러나, 이런 병합 요법의 구성에도 어느 정도의 지침이 있을 수 있다. 만일 치료 전에 항암제나 방사선치료에 대한 종양의 반응을 예측할 수 있다면, 반응율이 낮을 것으로 예측되는 환자에서는 처음부터 수술을 포함하는 쪽으로 치료 방침을 결정할 수 있다. 이런 목적을 위하여 현재 TALK index, p53 발현 유무 등 여러 종류의 표지자를 대상으로 연구가 진행되고 있다.

하인두암은 두경부암 중 주위 림프절로의 전이가 가장 많은 부위의 암에 속한다. 그러므로, 상당수의 환자가 N2, N3의 병기를 가지며 방사선치료로 이런 병기의 환자들을 효과적으로 치료하는 것은 상대적으로 쉽지 않다. 따라서 이런 환자들을 대상으로 방사선치료 전 후에 계획적으로 림프절 청소술을 시행하는 치료 접근은 기능 보존 및 국소 제어의 향상을 동시에 기대할 수 있으므로 이에 대한 임상 연구가 시행될 필요가 있다고 생각된다.

## References

- 1) Chou RH, Wilder RB, Wong MS, Foster KM : *Recent advances in radiotherapy for head and neck cancers. Ear, Nose & Throat Journal.* 2001 ; 80 (10) : 704-719
- 2) Saunders MI : *Head and neck cancer : Altered fractionation schedules. The oncologist.* 1999 ; 4 : 11-16
- 3) The Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group : *Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer : A systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head & Neck.* 2001 ; 23 : 579-589
- 4) The BS, Woo SY, Butler EB : *Intensity Modulated Radiation*



- Therapy (IMRT) : A new promising technology in radiation oncology. The Oncologist. 1999 ; 4 : 433-442*
- 5) Mason KA, Komaki R, Cox JD, Milas L : *Biology-based combined-modality radiotherapy : Workshop report. Int J Radiat Oncol Biol Physics. 2001 ; 50 (4) : 1079-1089*
  - 6) Trotti A : *Toxicity antagonists in head and neck cancer. Seminars in Radiation Oncology. 1998 ; 8 (4) : 282-291*
  - 7) Rudat V, Wannemacher M : *Role of multimodal treatment in oropharynx, larynx and hypopharynx cancer. Seminars in surgical oncology. 2001 ; 20 : 66-74*