

구인두암 방사선치료의 최근 현황

아주대학교 의과대학 방사선종양학과학교실

오 영 택

최근 두경부 암의 방사선치료는 많은 변화가 진행되고 있으며, 두경부 암에 속하는 구인두암도 예외는 아니어서 방사선치료의 방법 및 결과에서 많은 발전이 있었다. 구인두암의 방사선치료 영역에서 보면 크게 세 가지 면에서 큰 발전이 이루어졌는데, 첫째는 변형 분할조사법(altered fractionation)의 적용이며, 둘째는 3차원 입체조형 방사선치료(3-dimensional conformal radiation therapy)나 세기조절 방사선치료(IMRT; Intensity Modulated Radiation Therapy)와 같은 정교한 방사선치료 방법의 개발 및 활용이며, 셋째는 치료 효과의 향상 및 장기 보존을 위한 항암화학요법과의 병합치료의 시도라고 할 수 있다.

변형 분할조사법(Altered Fractionation)

기존에 시행되어 온 통상 분할조사법(conventional fractionation)은 180~200cGy의 방사선량을 하루에 한번씩 주 5회 조사하는 방식으로, 일반적으로 완치를 목적으로 하는 경우에는 65~70Gy의 방사선량을 6~8주간에 걸쳐 조사한다. 이론적으로는 매번 방사선이 조사될 때마다 전체 암세포 중 일정한 비율의 암세포가 죽게되는데, 이때 치료율을 결정하는 중요한 인자 중에 하나가 종양 세포의 증식(repopulation) 능력이다. 그런데 종양세포의 증식 정도는 항상 일정하지 않으며, 종양조직 내에서 어느 정도 이상의 종양세포가 살상된 후에는 오히려 살아 남은 종양 세포의 증식 활동이 비약적으로 증가하여, 종양 세포의 살상 효과를 상쇄하거나 심지어는 살상효과를 초과하여 오히려 종양세포가 늘어나는 가속 재증식(accelerated repopulation) 현상이 나타나는데, 이러한 현상은 방사선치료가 실패하게 되는 원인의 하나로 알려져 있다. 이를 극복하기 위하여 제시된 방법이 변형분할조사법으로 구인두암의 경우에는 하루에 두 번 이상의 방사선을 조사하는 일일 다분할 조사법(multiple fractions per day)을 응용함으로써 치료기간 내의 가속 재증식을 억제하려는 방법이 주로 사용되고 있다.

EORTC에서는 $T_{2-3}N_{0-1}$ 구인두암을 대상으로 과분할조

사법(hyperfractionation)을 시도하였는데, 일일 2회 방사선을, 일회 방사선량은 1.15Gy로, 총 80.5Gy의 방사선을 조사하고, 이를 통상 분할조사법(일일 2Gy, 총 70Gy)과 비교하는 제 3 상 임상연구를 시행하였다. 과분할 조사법을 시행함으로써, 총 선량이 증감함에 따라 급성 구강점막염(acute oral mucositis)의 빈도가 증가하였으나, 일회 조사량의 감소로 인하여 총 방사선량이 증감함에도 불구하고 만성 부작용의 빈도에서는 변화가 없었고, 5년 국소재발율을 40%에서 59%로 통계적으로 유의하게 높일 수 있었다¹⁾.

그 외에도 일일 조사선량이 일반적인 일일 조사선량의 범주보다 높은 가속 분할조사(accelerated fractionation)가 다양하게 응용된 여러 가지 종류의 가속 과분할조사법(accelerated hyperfractionation)이 소개되고 있으며, 그 외에도 다양한 변형 분할조사법이 시행되고 있다²⁾. RTOG 9003 연구에서는³⁾ 많은 분할 조사법 중에서 대표적인 3가지 변형 분할 조사법과 통상 분할조사법을 비교하는 제 3 상 임상연구를 진행하였는데, 3가지 변형 분할조사법으로는 과분할 조사법, 동시 추가조사를 이용한 가속 과분할조사법(accelerated hyperfractionation with concomitant boost technique), 치료중단기간을 갖는 가속 과분할조사법(accelerated hyperfractionation with split course)이 포함되었다. 연구결과 과분할 조사법과 동시 추가조사를 이용한 가속과분할 조사법이 일반적인 조사법에 비해 급성 점막염의 발생은 높았으나, 만성 부작용의 빈도는 같았고, 치료 성적은 통계적으로 유의하게 향상되었는데, 이 연구의 대상환자의 약 60%가 구인두암 환자였다.

위에 언급한 변형 분할조사법 외에도 많은 방법들이 연구되고 있지만, 어떠한 변형 분할조사법을 선택하느냐는 쉽지 않은 결정일 것이다. 단지 어떠한 변형 분할조사법을 응용하던지 치료 순응도(treatment compliance)를 우선적으로 고려하여야 할 것이며, 치료 순응도가 낮아 전체 치료기간(overall treatment time)이 연장된다면 원하는 치료 효과의 상승을 기대할 수는 없을 것이다.

3차원 입체조형 방사선치료 및 세기조절 방사선치료

컴퓨터 기술의 발전으로 3차원 입체 영상을 얻을 수 있게 되었으며, 그 입체영상 위에 방사선치료 계획과 방사선량의 계산이 가능하게 되었다. 또한 효율적인 방사선전달 방법들이 개발되면서 이러한 계획대로 실제로 방사선치료가 행하여지게 되었으며, 계속 발전된 기술들이 임상에 소개되고 있다. 3차원 입체조형 방사선치료와 세기조절 방사선치료가 임상에서 널리 이용되고 있는 방법들인데 우리나라에서도 이미 두경부 종양의 치료에서는 3차원 입체조형방사선치료가 주를 이루고 있으며, 세기 조절 방사선치료를 시행하는 기관도 늘어나고 있는 추세이다.

이론적으로는 이러한 발전된 기술의 방사선치료를 시행함으로써 종양 조직 또는 우리가 치료를 원하는 부위에는 원하는 방사선량이 균질하게 조사되고, 주변의 정상조직에는 최소한의 방사선량만이 피폭됨으로써, 궁극적으로는 국소제어율은 향상되고 부작용은 감소하는 효과를 기대하고 있으나, 아직까지 이 가설이 모든 암에서 완전히 증명된 것은 아니다. 정교하게 방사선치료가 시행되는 만큼 많은 노력과 비용이 들어가는데, 과연 그 만한 이득(cost-benefit)이 있는지는 의문이 제기되고 있기도 하다. 그러나 구인두암의 경우에서 이러한 치료방법의 이득은 비교적 확실하다. 과거 통상적인 구인두암 또는 구강암의 치료 방법은 평행대향 조사(parallel-opposed field radiation) 방식이었다. 이러한 방법으로는 방사선이 이하선을 피해갈 수 없기 때문에, 종양에 조사되는 선량과 거의 같은 선량이 이하선에 피폭됨으로써, 구인두암 및 구강암의 방사선치료에서 만성부작용으로 가장 문제가 되는 구강건조증을 피할 수 없다. 그러나 3차원 입체조형 방사선치료나 세기조절 방사선치료의 경우에는 이하선에 조사되는 방사선량을 제어할 수 있기 때문에, 구강건조증의 빈도 및 정도를 최소화할 수 있으며, 그에 따른 삶의 질이 향상을 기대할 수 있다⁴⁾.

아직까지는 기술의 발전이 임상적인 경험의 축적보다 빠르게 이루어지고 있기 때문에, 아직까지는 많은 연구가 필요한 실정이지만, 향후 이러한 정교하고 발전된 기술의 적용에 따라 삶의 질과 양을 모두 향상시키는 치료 효과의 향상을 보고하는 많은 연구 결과를 기대하여 본다.

항암약물치료와의 병합치료

국소적으로 진행된 구인두암에서 기존의 치료원칙은 질체

가 가능한 경우에는 수술 및 수술 후 방사선치료를 시행하고, 수술이 불가능한 경우에는 방사선치료 단독으로 치료를 진행하는 것이었다. 그러나 최근 두경부 종양에서의 항암약물치료의 역할이 확대되면서, 국소적으로 진행된 구인두암에서 항암약물치료와 방사선치료를 병합하여 시행함으로써 수술 및 수술 후 방사선치료에 비해서는 치료성적을 유지하면서 장기를 보존(organ preservation)하고, 방사선 단독에 비해서는 국소제어율의 향상까지 기대하게 되었다. 실제로도 다양한 병합방법을 이용한 많은 연구 결과들이 이러한 가설을 지지하고 있다.

그러나 항암약물치료를 병합함으로써, 부작용이 증가하며, 이러한 부작용의 증가가 치료효과를 감쇄할 가능성이 있음을 간과하여서는 안 될 것이며⁵⁾, 항암화학-방사선치료를 시행할 때는 적절한 약제 및 병합방법 뿐만 아니라 적절한 방사선치료 방법의 선택에도 신중을 기하여야 할 것이다.

기 타

위에서 언급한 3가지 분야 외에도 방사선 민감제(radiosensitizer) 및 방사선방어제(radioprotector)의 개발과 지지요법(supportive care)에 대한 관심의 증가 등이 최근의 변화 중의 하나라고 할 수 있다. 저산소세포를 목표로 하는 방사선민감제 misonidazole은 그 부작용 때문에 임상 이용이 제한적이지만, 독성을 낮춘 약물의 개발이 꾸준히 진행 중이다. 또한 최근의 맞춤형치료(molecular targeted therapy)의 등장은 다양한 종류의 방사선민감제의 등장을 예고하고 있다. 또한 과거 우주비행사를 위해 개발되었던 방사선방어제 WR2721이 amifostine이란 이름으로 상업적으로 판매되고 있다. 방사선치료에 따른 이하선의 기능 저하를 막고⁶⁾, 구강 점막의 염증을 감소시키는 것으로 알려져 있어, 구인두암의 방사선치료에서 유용할 것으로 예상되지만, 아직 국내에서는 보험처리가 되지 않는 고가약이라서 임상에서의 사용이 제한적이다.

구인두암의 방사선치료에서 구강 점막염은 필연적이며, 환자의 치료 순응도를 낮추는 가장 큰 이유중의 하나이다. 최근에는 구강 점막염을 낮출 수 있는 방사선 방어제 뿐 만 아니라, 염증 반응을 완화시킬 수 있는 여러 약제 및 자연물질에 대한 연구가 발표되고 있으며, 구강 섭취의 제한에 대해서도 과거의 수동적인 수액치료에서 벗어나 적극적인 영양공급으로 전환하여 환자의 치료 순응도를 높이고 영양상태를 유지하려는 시도가 이루어지고 있다. ...

References

- 1) Horiot JC, LeFur RN, Schraub S, et al : *Status of the experience of the EORTC Cooperative Group of Radiotherapy with hyperfractionated and accelerated regimes. Semin Radiat Oncol.* 1992 ; 2 : 34-37
- 2) Ang KK : *Altered fractionation trials in head and neck cancer.* 1998 ; 8 : 230-236
- 3) Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al : *A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma : first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 ; 48 : 7-16
- 4) van Asselen B, Dehnad H, Raaijmakers CP, et al : *The dose to the parotid glands with IMRT for oropharyngeal tumors : the effect of reduction of positioning margins. Radiother Oncol.* 2002 ; 64 : 197-204
- 5) Olmi P, Crispino S, Fallai C, et al : *Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx : conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 ; 55 : 78-92
- 6) Wasserman T, Mackowiak JI, Brizel DM, et al : *Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 ; 48 : 1035-1039