

편평상피 세포성 폐암의 방사선치료 실패 양상

경북대학교병원 치료방사선과

장양숙 · 김재철 · 류삼열 · 박인규

The Pattern of Failure after Definitive Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Lung

Yang Suk Jang, M.D., Jae Cheol Kim, M.D., Samuel Ryu, M.D. and In Kyu Park, M.D.

Department of Therapeutic Radiology,
Kyungpook National University Hospital, Kyungpook, Korea

From Feb. 1985 to Feb. 1988, 76 patients with squamous cell carcinoma of the lung treated at the Department of Therapeutic Radiology in Kyungpook National University Hospital were available for the analysis of this study. All patients received radiation of 4000cGy-6600cGy with curative aim.

The overall rate of complete response was 25.0% and partial response was 52.6%. The complete and partial regression of tumor was 14.3% in patients treated with dose below 5000cGy and 84.1% in the group treated with dose above 5000cGy ($p < 0.01$). The complete response was seen only in the group of patients received radiation at least 6000cGy.

The patterns of failure were as follows. The rate of initial intrathoracic recurrence was 52.6% in patients with complete response. The overall rate of failure was 67.8%. Distant metastasis was found in 47.4% of patients. Bone, contralateral lung, and brain were common metastatic sites in decreasing order. All of the distant metastases and 80% of local recurrences were found within the first year after treatment.

Key Words: Lung cancer, Squamous cell carcinoma, Radiotherapy, Pattern of failure

분석하여 보고하고자 한다.

서 론

한국 성인 남자에서 폐암은 위암, 간암에 이어 높은 발생빈도를 보이고, 최근 여성에서도 그 빈도가 증가 추세에 있으며, 폐암 중에서는 편평상피 세포종이 가장 많은 부분을 차지하고 있다¹⁾.

편평상피 세포암의 치료는, 조기 병변일 경우 수술요법이 일차적으로 시행되고, 방사선 치료요법은 흉곽내와 주위 임파절에 국한된 경우에 시행하며, 화학요법도 국소종양의 관해와 전이병변의 치료에 이용되고 있다. 근대에 이들 치료방법이 크게 발전하고 병용요법의 발달에도 불구하고 원발병소의 재발 및 원격전이로 인한 치료의 실패율이 높아 아직도 5년 생존율은 5~10%에 머물고 있다²⁾.

저자는 완치 목적으로 방사선치료를 한 편평상피 세포성 폐암 환자들을 대상으로, 치료에 대한 관해율과 치료 실패의 양상을 병기와 투여된 총 방사선량에 따라

대상 및 방법

1985년 2월부터 1988년 2월까지 경북대학교병원 치료방사선과에 등록된 폐암환자 177명 중 편평상피 세포암 환자는 113명이었다. 이 중 원발병소와 종격동내의 임파절에 최소한 4000 cGy 이상의 선량을 완치 목적으로 조사받은 87명 중, 방사선치료에 의한 치료효과를 검토하기 위하여 수술후 방사선치료를 받은 환자 11명을 제외한 76명을 대상으로 하였다. 이들의 병력, 병리학적 결과, 암의 진단과 병기 결정에 필요한 검사 결과 등을 후향성으로 분석, 검토하였다.

병기의 결정은 Mountain³⁾에 의하여 제창된 1988년 AJCC Staging System을 따랐다.

방사선치료는 흉부 X-선 촬영, 기관지 내시경, 흉부 및 상복부 전산화 단층 촬영, 간스캔, 전신 골스캔 등의 소견으로, 암종이 흉곽내와 종격동내의 임파절과 쇠

골상와 임파절에 국한된 경우를 완치 목적으로 환자의 전신 상태에 따라 4000~6600 cGy를 투여하였다.

방사선치료 방법은 6 MV X-선을 사용하여, 종격동과 원발부위에 전후 대향 이문 조사로 4000 cGy를 4주간에 걸쳐 조사한 후, 방사선치료 계획용 전산화 단층촬영을 실시하여 사인사 이문 조사 혹은 측면 대향 이문 조사로 척수 및 심장에의 과다 선량과 조사야에 포함될 정상 폐의 과다 용적을 가능한 피하도록 하였다. 조사야는 원발병소에서 2cm의 안전 간격을 두면서 종격동 임파절을 포함하였다.

화학요법은 34명의 환자에서 복합화학요법(Cyclophosphamide, Adriamycin, Cisplatin)으로 방사선치료 전후에 1~6회를 시행하였으나 화학요법에 의한 종양의 관해율이 극히 낮으므로 본 연구에서는 화학요법의 치료효과를 고려하지 않았다.

치료반응의 평가는, 방사선치료 후 임상적으로 평가 혹은 계측 가능한 병변이 완전히 소실된 경우와 치료 종료시 부분적 병소가 남아있더라도 1개월 추적조사에서 판정하여 병변이 완전히 소실된 경우를 완전관해, 종괴의 용적이 50%이상 감소된 경우를 부분관해로 정의하였고, 완전관해와 부분관해를 합하여 객관적 반응으로 보았고 그 외의 경우는 무반응으로 하였다.

추적조사 기간은 1~22개월이었으며, 결과의 통계적 검증은 Chi-square test로 하였다.

결 과

총 대상 환자 76명 중 40세 이상이 95%이상을 차지

하였고, 남자 71예, 여자 5예이었다. 임상적 병기와 조사한 선량에 따른 분포는 Table 1에 나타난 바와 같이, 96%의 환자가 병기III 이상에 속하였고 82%의 환자에서 6000 cGy이상의 방사선이 투여되었다.

방사선치료 후 병기에 따른 관해율은 Table 2와 같다. 객관적 반응을 보인 군은 전체의 77.6%였다. 대체적으로 병기가 낮은 경우 관해율이 높은 경향을 보이고 있으나 통계적 의의는 찾을 수 없었다. 전체 환자에서 완전관해율은 25.0%였다.

투여된 총 방사선량에 따른 관해율은 Table 3에 나타나 있다. 5000 cGy 이상이 투여된 군에서 객관적 관해율이 84.1%로서 5000 cGy이하로 치료한 군에서보다 훨씬 더 높게 나타났다. 대개 총 선량이 증가할수록 관해율이 높은 경향을 보이고 있었으며 5000 cGy이하로 치료받은 군과 그이상 치료받은 군에서의 객관적 관해율은 각각 14.3%, 84.1%로서 통계적으로 유의하였

Table 1. Number of Patients by Dose and Stage (%)

Stage	4000 ≤ <5000	5000 ≤ <6000	≥6000	Total
I	0	0	1	1 (1.3)
II	0	0	2	2 (2.6)
IIIa	0	3	23	26 (34.2)
IIIb	3	4	24	31 (40.8)
IV	4	0	9	13 (17.1)
Unknown	0	0	3	3 (4.0)
Total	7 (9.2)	7 (9.2)	62 (81.6)	76 (100.0)

Table 2. Local Response by Stage (%)

Stage	Responder		Non-responder	Total
	C R*	P R**		
I	1 (100.0)	0	0	1
II	2 (100.0)	0	0	2
IIIa	6 (23.1)	18 (69.2)	2 (7.7)	26
IIIb	8 (25.8)	14 (45.2)	9 (29.0)	31
IV	1 (7.7)	7 (53.8)	5 (38.5)	13
Unknown	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3
Total	19 (25.0)	40 (52.6)	17 (22.4)	76

* C R : Complete response

** P R : Partial response

Table 3. Local Response by Dose (%)

Dose (cGy)	Responder		Non-responder
	C R*	P R*	
4000 ≤ <5000	0	1 (14.3)	6 (85.7)
5000 ≤ <6000	0	5 (71.4)	2 (28.6)
≥6000	19 (30.6)	34 (54.8)	9 (14.5)
Total	19 (25.0)	40 (52.6)	17 (22.4)

* C R : Complete response

** P R : Partial response

P < 0.01

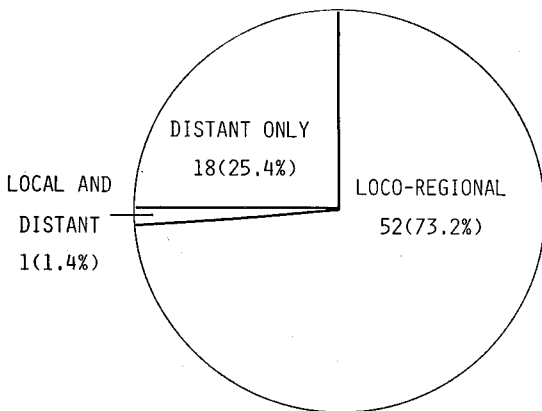


Fig. 1. Pattern of first failure in total patients.

다($p < 0.01$). 6000 cGy 이하로 투여된 군에서 완전 관해를 보인 환자는 없었고, 완전관해율은 6000 cGy 이상의 군에서 30.6%로 나타났다.

합병증 및 부작용은 대부분의 환자에서 방사선 식도염이 경증내지는 중등도로 나타났으나 대증요법으로 치료가 가능하였고 외과적 처치를 요하거나 입원을 요한 환자는 없었다. 76명 중 9명에서 방사선 폐렴이 발생하였는데 8명은 경증의 호흡곤란이 있었으나 일상 생활에 지장을 초래하지는 않았으며 1명은 지속적으로 진행하여 섬유질이 극심하게 침착하여 심한 호흡곤란을 호소하였다. 6000 cGy를 투여하여 완전관해를 보인 1명의 환자에서는 치료후 8개월 추적조사에서 체간에 대상포진이 나타났으나, 2주 경과 후부터는 호전되어 무병상태로 현재까지 생존하고 있다.

추적조사 기간 중 계속 무병상태인 환자 5명을 제외한 71명에서 국소적인 치료 실패 혹은 원격전이 병변이 나타났다. 첫 치료 실패의 양상은 국소재발 단독으로

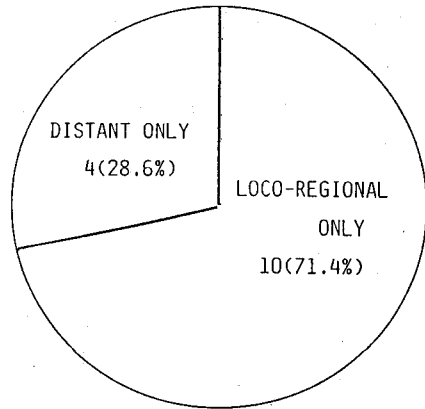


Fig. 2. Pattern of first failure in complete response group.

나타난 경우가 73.2%, 원격전이 단독인 경우가 25.4%, 국소재발과 원격전이가 동시에 나타난 경우가 1.4%였다(Fig. 1).

치료후 완전관해를 보인 환자 19명중 추적조사 기간 동안 무병상태인 환자는 5명이었고 14명에서 국소재발 혹은 원격전이로 치료에 실패하였다. 실패의 양상은 국소재발 단독인 경우가 71.4%, 원격전이 단독이 28.6%, 국소재발과 원격전이가 동시에 나타난 경우는 없었다(Fig. 2).

병기에 따른 치료 실패의 양상은 Table 4에 나타난 바와 같이 병기가 높을수록 치료 실패율이 증가하는 경향을 보였다. 그러나 통계적 의의는 없었다.

원격전이는 36명(47.4%)의 환자에서 나타났는데, 단발성 원격전이는 25명(32.9%), 다발성 원격전이는 11명(14.5%)에서 볼 수 있었고, 골 전이가 25.0%로 가장 많았으며 대추체 전이는 13.2%, 뇌 전이는 9.2%의 순으로 나타났다(Table 5).

치료에 실패한 71명 중, 원발병소 및 국소재발의 80%가 치료 후 12개월 이내에 나타났고, 원격전이는 모두 첫 12개월 이내에 나타났다. 치료 실패율과 출현 시간의 상관관계는 Fig. 3에 나타나 있다.

고 찰

원발성 편평상피 세포암의 치료는 조기 병변일 경우 수술요법이 일차적으로 시행되고 있으나, 진단 당시 이

Table 4. Pattern of Failure by stage

(%)

Stage	L-R*	D.M.**	L+D***	Total failure rate
I	1/ 1 (100.0)	0	0	1/ 1 (100.0)
II	1/ 2 (50.0)	0	0	1/ 2 (50.0)
IIIa	17/26 (65.4)	7/26 (26.9)	0	24/26 (92.3)
IIIb	23/31 (74.2)	6/31 (19.4)	0	29/31 (93.5)
IV	7/13 (53.8)	5/13 (38.5)	1/13 (7.7)	13/13 (100.0)

* L-R : Locoregional

** D.M. : Distant metastasis

*** L+D : Locoregional and distant metastasis

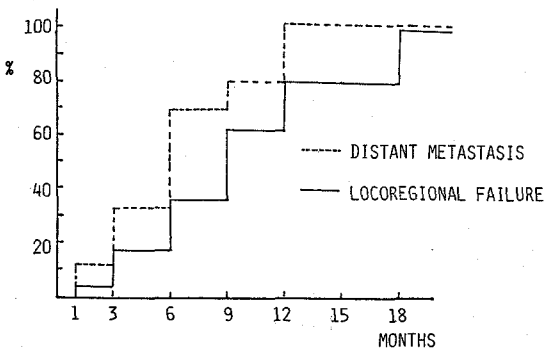


Fig. 3. Total accumulative failure rate.

Table 5. Site of Distant Metastasis

Site	%
Bone	25.0
Contralateral lung	13.2
Brain	9.2
Peripheral L.N.	5.3
Adrenal gland	2.6
Chest wall	2.6
Skin	2.6
Liver	1.3
Peritoneum	1.3

미 50% 정도의 환자에서 원격전이가 발견되어 수술을 할 수 없으며, 비록 수술이 가능하더라도 반수의 환자에서는 이미 절제가 불가능할 정도로 주위 조직으로 침윤되어 있다^{2,5)}. 방사선치료 요법은, 흉곽내와 주위 임파절에 국한된 경우, 수술을 시행할 수 없는 경우, 혹은 절제 가능하더라도 내과적 문제로 수술을 받을 수 없는 환자에게 완치 목적으로 시행되고 있다. 화학요법도 국소종양의 관해와 전이병변의 치료에, 특히 복합화학요법으로 이용되고 있어, 치료효과를 증대시킨다는 보고도 있으나⁶⁾ 아직 생존율을 증가시키지 못하고 있다⁷⁾.

방사선치료에 의한 편평 상피 세포성 폐암의 관해율은 종괴의 크기 및 병기와 상관성을 가지고 있었다. Perez 등²⁾은 편평상피 세포성 폐암 환자 253명을 대상으로 한 연구에서 객관적 관해율을 45%로, 완전관해율을 13%로 보고하였다. 그²⁾는 또한 비소세포성 폐암 환자의 병기와 관해율의 관계에 있어서, AJC 기준의 병기에 따라, T₁, N₂에서 53%, T₂N₂는 22%, T₃N₀₋₂에

서는 12~15%의 완전관해율을 보고하였고 객관적 관해율은 각각 76%, 66%, 35~48%로 보고하였다. 본 연구에서도 Table 2에 나타난 것처럼 병기가 높아질수록 완전관해율 및 부분관해율이 감소하는 것을 볼 수 있었다. 완전관해율이 25.0%로 높게 나타난 것은 총 76명 중 62명(82%)에서 6000 cGy 이상의 고선량으로 치료를 시행하였기 때문인 것으로 사료된다.

투여된 총 방사선량에 따른 종괴의 관해율도 선량이 증가할수록 높아지는 것으로 많은 연구^{2,8-10)}에서 보고되어 있다. Noah 등⁸⁾은 방사선량과 국소종양의 관해에 따른 18개월 추적조사에서, 5600~6400 cGy가 투여된 환자군에서는 76%, 4000~4900 cGy가 투여된 환자군에서는 29%의 국소종괴의 관해율을 보이고 있었고 이는 통계적으로 유의하였다고 보고했다. 본 연구에서도 6000 cGy 이상 투여받은 군에서는 완전관해가 30.6%였으나 그 이하의 선량에서는 완전관해를 보인 환자는 없었고, 5000 cGy 이상의 선량이 투여된 환자군에서는 객관적 관해율이 84.1%로 나타났는데 비해

5000 cGy 이하의 환자군에서는 14.3%로 이는 통계적으로 유의하여, 방사선량을 증가시키으로써 국소종괴의 관해율을 높일 수 있음을 증명할 수 있었다.

방사선치료에 의한 합병증은 경증 혹은 중등도의 식도염이 대부분의 환자에서 발생하였으나 대증요법으로 치료가 가능하였고 외과적 처치를 요하는 환자는 없었다. 6000 cGy 이상을 투여받은 환자 중 9명(14.5%)에서 방사선 폐렴이 유발되어 호흡곤란을 호소하였으나 일상생활에 지장을 초래할 정도는 아니었고 1명은 지속적으로 진행하여 폐 섬유증이 유발되어 내과적 처치를 요하였다. RTOG²⁾의 연구에서는 약 35%에서 방사선 폐렴, 폐 섬유증, 일시적 연하곤란, 백혈구 감소증 등이 있었으나 임상적으로 문제를 일으키지는 않았다고 보고하였다.

Perez 등¹⁰⁾은 RTOG의 연구에서 3년 국소재발율이 6000 cGy의 선량군에서는 33%, 5000 cGy의 선량군에서는 44~52%로 방사선량에 따른 재발율의 차이가 통계적으로 유의함을 보고하였고, 3년 생존율도 5000~6000 cGy의 선량군에서, 국소재발이 없을 경우 22%, 국소재발이 나타났을 경우 10%로 차이가 있었으며, 생존기간의 중앙치는 역시 각각 23개월, 12개월로 유의한 차이가 있었다고 보고하였다. 다른 저자들^{8,9)}도 6000 cGy 이상의 고선량에서 국소종양의 관해율을 증가시키고 동시에 국소재발율을 감소시키며 따라서 장기 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서는, 선량에 따른 치료 실패의 양상의 차이를 구할 수는 없었으나, Table 4처럼 병기가 높아질수록 국소 재발율 및 치료실패율이 증가함을 볼 수 있었고, 국소 재발은 전체 환자 76명 중에서는 53명(69.7%)에서 있었으나 완전관해를 보인 군에서는 19명 중 10명(52.6%)으로 완전관해가 된 군에서 국소재발이 감소함을 알 수 있었다.

원격전이는 관해의 여부에 상관없이 비슷한 분포를 보였다. 원격전이에 의한 치료의 실패는 치료후 1년 이내에 모두 나타났으며 그 중 골 전이가 25%로서 가장 많았으며 대측폐(13.2%), 뇌(9.2%)등의 순으로 나타났다. 이는 Matthews 등¹¹⁾의 보고와 거의 일치하였으나 대측폐로의 전이율이 본 연구에서 더 높게 나타났다. Cox 등¹²⁾은 폐로의 전이를 14%로 보고하여 본 연구와 일치하는 전이율을 보였다. 원격전이는 진단 당시에 이미 있었던 미세전이가 임상적으로 발병함으로써

치료후 첫 1년 이내에 거의 발생하는 것이며 따라서 생존율이 급격히 저하되고, 일년 반 내지 이년 후부터는 방사선치료에 의한 국소종양의 관해율과 국소재발의 여부에 따라 환자의 생존율이 결정됨으로써 방사선치료의 효과를 반영한다고 Noah¹³⁾는 주장하였다. 본 연구에서도 Fig. 3에서 보는 바와 같이 모든 원격전이는 첫 1년 이내에 나타났으며, 국소재발은 18개월이 지나서는 재발율의 곡선이 플라토를 형성하여 장기 생존율에 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다.

결 론

1985년 2월부터 1988년 2월까지 경북대학교병원 치료방사선과에서 치료한 편평상피 세포성 폐암 환자 76명의 방사선치료의 결과는 다음과 같다.

1. 완전관해율은 25.0%, 객관적 관해율은 77.6%였으며, 병기가 높을수록 관해율은 낮았다.
2. 5000 cGy 미만의 선량군에서는 14.3%의 객관적 관해율을 보인 반면에 5000 cGy 이상의 선량군에서는 84.1%의 객관적 관해율을 나타냄으로서 유의한 차이가 있었다. 완전관해는 6000 cGy 이상의 군에서만 볼 수 있었다.
3. 치료 실패의 양상은, 국소재발율이 완전관해를 보인 환자군에서 52.6%였으며, 원격전이는 47.4%였고 뼈로의 전이가 25.0%, 대측폐 13.2%의 순으로 나타났고, 모든 원격전이와 국소 재발의 80%가 치료후 첫 1년 이내에 나타났다.

REFERENCES

1. 보건사회부 : 한국인 암 등록 자료 분석 보고서, 대한암학회지 18:59-111, 1986
2. Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al: A prospective randomized study of various irradiation dose and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the RTOG. Cancer 45:2744-2753, 1980
3. Mountain CF: A new international staging system for lung cancer. Chest (Suppl) 225S-233S, 1986
4. 김주항 외 : 국소 진행성 비소세포성 폐암에 대한 CAP 복합 화학 요법 및 방사선 병용 치료의 효과. 대한의학회지 31:850-863, 1988
5. Simpson JR, et al: Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung. Final report of a

- RTOG multi-institutional trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 11:751-758, 1985
6. **Enda Rapp, Joseph LP, Andrew W, et al:** Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma. Report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 6:633-641, 1988
 7. **James LM, Eli G, John CR:** Treatment of non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 4:1704-1715, 1986
 8. **Perez CA, Stanley K, et al:** Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50:1091-1099, 1982
 9. **Noah CHC, Joanne AD:** Improved survival of patients with unresectable non-small-cell bronchogenic carcinoma by an innovated high-dose en-bloc radiotherapeutic approach. *Cancer* 48:101-109, 1981
 10. **Perez CA, Bauer M, et al:** Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 12:539-547, 1986
 11. **Matthews MJ:** Problems in morphology and behavior of bronchopulmonary malignant disease. In Israel L, Chahanian P eds: *Lung Cancer. Natural history, prognosis and therapy.* New York Academic Press (1976) pp 23-62
 12. **Cox J, Yesner R, et al:** Influence of cell type on failure pattern after irradiation for locally advanced carcinoma of the lung. *Cancer* 44:94-98, 1979
 13. **Noah CC, Hermes CG:** Curative Radiation therapy for unresectable non-small-cell carcinoma of the lung. Indications, techniques, results. *Thoracic Oncology*, Raven Press, New York (1983) pp 163-199
-