

초기 후두암종의 치료 - 방사선 치료의 효과 -

연세대학교 의과대학 연세암센터 방사선종양학과

김 귀 언

Radiation Treatment for Carcinoma in Situ and Microinvasive Carcinoma of the Glottic Larynx

Gwi Eon Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology Yonsei University College of Medicine
Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea

I. 서 론

Carcinoma in situ(CIS)는 성문 상피조직의 전세포층이 정상세포 대신 atypism이나 abnormal mitosis등의 악성세포 특성을 나타내는 세포들로 대체되어 있긴 하지만, 기저막(basement membrane)의 하방까지 아직 침윤되지 않는 일종의 비침윤성 악성병변의 하나로 볼 수 있으며, 임상적으로 종종 leukoplakia, erythroplasia 또는 hyperkeratosis 등의 병변과 동반되어 나타날 수도 있다. 실제로 severe dysplasia 와 CIS의 병리학적 감별은 여러가지로 어려운 점이 있어서 임상적으로 서로 혼용되어 사용되는 경우가 허다하며, 두 병변간의 예후나 natural history 자체가 대동소이하기 때문에, 향후 invasive carcinoma로 이행될 가능성이 있는 pre-malignant lesion으로 함께 취급되기도 한다. 이에 비해 microinvasive carcinoma(MIC)는 CIS와 동일한 상피조직의 형태학적 특성을 나타내면서도 CIS와는 달리 기저막 하방까지 암세포의 부분적인 침윤이 있는 병변으로 정의되고 있다(Fig. 1). 그러나, 자궁경부암의 경우처럼 후두암에서는 MIC와

invasive carcinoma를 구분하는 명확한 기준이 아직까지 정립되어 있지 않다.

거의 모든 경우의 MIC가 결국 invasive cancer로 진행될 것이라는 점에 대해서는 많은 연구자들이 동의하고 있으나, CIS 병소도 MIC처럼 모든 병변이 다 invasive cancer로 진행되는지 또는 세포조직이 정상으로 다시 환원될 수 있는 reversible한 병변인지 그 natural history에 대해서는 여러가지로 이론이 많다^{8,11,13,19}. 어떤 연구자는 충분한 시간이 경과하면 거의 모든 CIS병소가 invasiveness를 나타낼 수 있다고 하고 있으나, Hinz등은 1-153개월(평균 9개월)의 추적기간을 통해 치료받지 않은 27명의 CIS환자중 63%의 환자에서 invasive cancer로 진행되었다고 하였고¹¹, Miller등은 여러방법으로 치료받은 환자 203명을 25년간 추적조사한 결과 오직 16%의 CIS환자만이 invasive cancer로 이행됨을 보고한 바 있다¹⁹. 이러한 invasive incidence를 정확히 추정하기 위해 Bouguot등은 10개의 문헌에서 수집된 468명의 CIS환자의 분석을 거쳐 보고자에 따라 33-90%내외의 많은 차이를 보이고 있지만, 총 전체환자 중 29%의 환자가 invasive

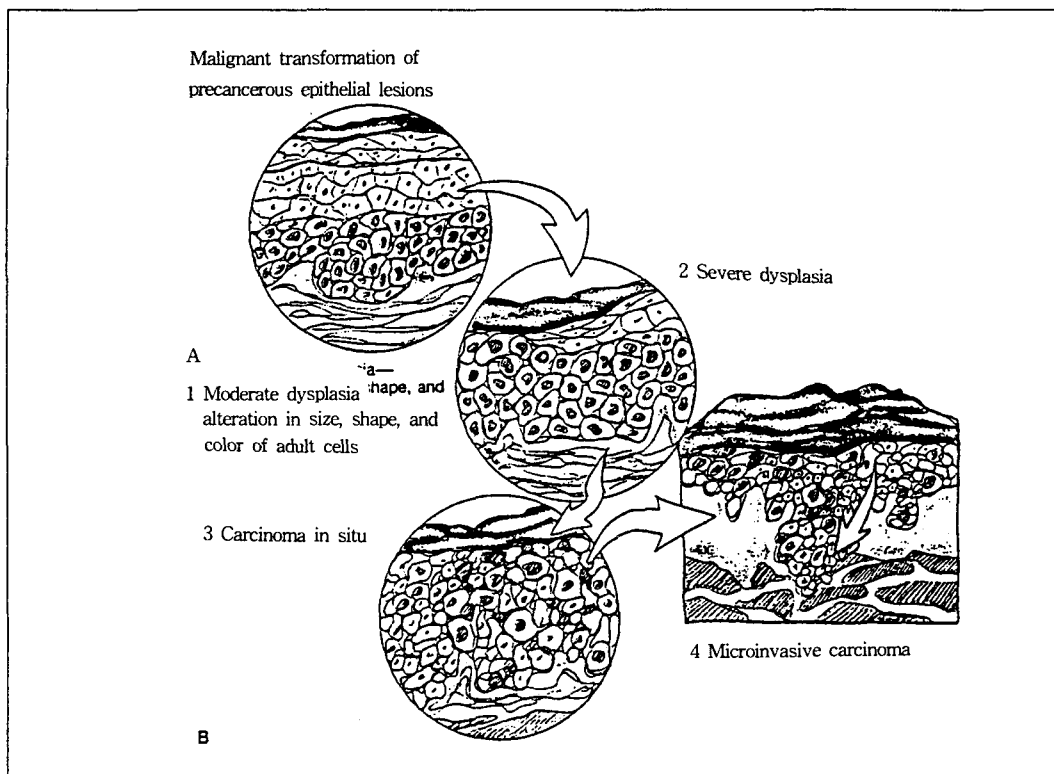


Fig. 1. A) Benign modifications of squamous epithelium B) Malignant transformations of precancerous epithelial lesion (1) Moderate dysplasia (2) Severe dysplasia (3) Carcinoma in situ (4) Microinvasive carcinoma

Table 1. Results of follow-up investigations of laryngeal CIS

Author(Year)	No. of CIS cases	% transformed into invasive carcinoma
Altman et al.(1952)	29	3.5
McGavran et al.(1960)	18*	11.1
Norris and Peale(1963)	16†	33.3
Kleinsasser(1963)	20†	90.0
Miller and Fisher(1971)	203	15.8
Pene and Fletcher(1976)	26	4.0
Doyle et al.(1977)	28	7.1
Elman et al.(1979)	81	17.0
Hintz et al.(1981)	27	63.0
Hellquist et al.(1982)	20	25.0
Total	408	29.0(%)‡

* Includes severe epithelial dysplasias in addition to CIS (Bouguet JE : Head and Neck 13:488, 1991)

† Cases were followed without treatment

‡ Not weighted according to size of patient cohorts

Table 2. Treatment option for CIS and MIC of the glottic larynx

"Watchfull waiting" policy	Cryosurgery
Vocal cord stripping	Transoral surgery
Laser excision	Laryngofissure and Cordectomy
Radiation Treatment	Hemilaryngectomy

carcinoma로 이행된다는 것을 예시하였다²⁾(Table 1). 이러한 결과들을 종합해 보면 CIS병변이라 할지라도 추적기간이나 치료방법에 따라 invasive incidence는 어느 정도 차이가 있고, 또 동일한 CIS 병변이라 할지라도 상이한 biological potential을 보이는 CIS의 특정환자군이 있음을 추측케 한다. 최근, Myssiorek등은 CIS환자의 병리조직에서 EGF receptor 발현이 있는 경우 invasive incidence가 더 높을 것이라는 가정하에 연구를 시도하였으나, 상호 연관성을 발견하지 못하였고 대신 anterior commissure involvement가 있는 환자가 대부분 invasive cancer로 진행이 잘 된다는 것을 관찰하였다²⁰⁾.

이처럼 CIS로 진단된 환자들에서 왜 일부 환자만이 invasive carcinoma로 이행되는지 그 이유는 분명하지 않다. 다만 제시되고 있는 몇가지 가능성으로서

- 1) CIS가 spontaneous regression이 가능한 reversible disease일 수도 있고
- 2) 진단 당시 조직 생검 그 자체만으로도 완벽한 치료효과를 거둘 수 있으며
- 3) 재현된 CIS나 invasive carcinoma등의 병소가 사실상 재발성 병소라기 보다 new primary cancer 일 가능성도 배제할 수 없다는 점등이 제시되고 있다. 일부 연구 결과에 따르면 재발 환자중 상당수가 원래 CIS가 있던 부위가 아닌 성대의 다른 곳에서 invasive carcinoma가 확인되는 경우를 드물지 않게 관찰할 수 있으며, 치료로부터 재발까지의 기간도 때로는 3-5년 이상 장기기간이 소요된다는 점등이 이러한 이론을 뒷받침할 수 있을 것으로 보여진다. 그러나 Elman등이나 MacLoed등은 재발병소의 대부분이 원래 병이 있던 원발병소 부위라는 점을 강조하면서 이러한 이론이 적절한 설명이 아니라고 반박한 바도 있다^{6,15)}.

병변의 biological behavior 못지 않게 이러한 조기 병소의 치료법 또한 아직까지 확고히 정리된 정설이 없어서, 많은 논란이 지속되고 있는 분야이다⁸⁾. 여러 가지 treatment option 중에는 vocal cord stripping^{3,16,22)}이나, laser excision방법과^{17,18)} 같은 보존적 치료외에 cordectomy나 hemilaryngectomy와 같은 open conservation surgery방법 그리고 방사선요법에 이르기까지 실로 다양한 치료들이 제시되고 있고 심지어 조직생검만 시행하고 "watchful waiting" policy가 최선의 치료법이라는 일부 주장도 있다¹¹⁾(Table 2). 그러나 open partial laryngectomy같은 초근치적인 치료법은 이러한 조기 병변의 치료로는 적합한 것이 아니라는 주장과 함께 진단목적의 조직생검후 아무처치 없이 추적관찰만을 시행하는 것도 재발율이 너무 높기 때문에 무리가 아니냐는 견해가 지배적이다. 방사선 치료 또한 여러가지 이유로 긍정적인 의견과 부정적 견해가 없는 것은 아니지만 본 저자는 문헌상에 보고된 다른 치료법과의 치료성적을 비교 검토해 보고 방사선치료의 적응증과 방사선치료 방법, 그리고 환자의 예후등을 방사선치료를 중심으로 고찰하면서 방사선치료가 갖는 역할과 이점을 살펴보고자 한다.

II 방사선 치료의 적응증과 치료방법

방사선 치료의 적응증 : CIS나 MIC와 같은 초기 병변이라 할지라도 궁극적인 치료목표는 early invasive carcinoma의 경우와 크게 다르지 않을 것으로 생각되고 있다. 즉, 어떤 치료법이 선택되었을 때, 그 치료법이 환자에게 주는 부담과 고통은 어느 정도이고, 경비는 얼마 만큼 소요될 것인가를 고려해야 할 것이며, 또한 그 치료법으로 인해 만족할 만한 완치율을 얻을 수 있겠는지 그리고 더 중요한

Table 3. Tumor dose related to volume of cancer in radiotherapy for CIS larynx

Size of lesion	5000rads 3wk	5500rads 4wk	6000rads 1 field/5.5wk 2 fields/6wk	6500 rads 1 field/6wk 2 fields/6.5wk	7000rads 1 field/6.5wk 2 fields/7 wk
Superficial lesions	1	6	22	2	0
Small exophytic lesions	0	4	18	6	3
Bulky lesion	0	0	5	12	7

* These 11 patients were all treated before 1961.

† Two patients treated with 250 KV before 1955

-M.D Anderson Hospital-
(Pene F : Cancer 37 : 2586, 1976)

점은 성대의 보존과 함께 보존된 voice quality가 얼마만큼 적절히 유지될 것인가 하는 등 여러 측면을 면밀히 검토해야 할 것이다. Doyle등과 Shvero 등은 이런 목적을 만족하는데 있어 방사선치료는 아주 효과적인 수단으로서 95%이상의 높은 국소완치를 기대할 수 있고 또 유지되는 voice quality도 아주 만족스럽기 때문에 반드시 treatment of choice가 되어야 한다고 주장하고 있다^{5,23)}. 그러나, 조직생검만으로도 이런 환자의 약 20-30%에서 완치가 가능할 뿐 아니라 방사선 치료는 6-7주간의 장기간의 치료기간과 함께 치료이후에 발생하는 후두부종이나 후두건조증 등과 같은 후유증의 부담도 있고, 또 때로는 젊은 환자의 경우 방사선에 의한 이차암 발생 가능성도 염두에 두어야 하기 때문에 결코 유용한 방법이 아니며 오히려 overtreatment라는 반론도 있다^{4,19)}. 물론, 이와 같은 환자의 치료 방침은 의사의 철학에 따라 또한 환자가 갖고 있는 병소의 특성에 따라 달라질 수 있겠지만, 여러 측면을 고려하여 통상적으로는 laser excision이나 vocal cord stripping방법이 선호되고 있다. 그러나, 이런 수술치료법이 불가능하거나 적합하지 않는 경우 또, 이 치료법 이후에 재발된 병소에는 방사선치료를 시행하는 것이 합리적인 치료방법으로 채택되고 있다. 그 밖에 철저한 추적관찰이 어려운 환자 등에서는 일차적으로 방사선치료를 시도할 수 있겠고, 병리학적 소견이 CIS나 MIC같은 조기병변으로 확인되었다 할지라도 성문상부나 하부등으로 병소가 진행되어 있을 때는 방사선치료가 오히려 효과적인 수단이 될 수 있다. 특히, anterior commissure involvement가 있는 CIS 병변에서 laser

ablation이 용이하지 않을 때는 반드시 방사선치료가 고려되어야 하며, voice quality가 critical하다고 생각되는 직업적인 가수인 경우에도 방사선치료가 필수적이라는 주장도 있다²⁴⁾.

방사선 치료 technique : CIS나 MIC의 방사선치료에 있어 표준치료방법은 따로 제시된 바 없으나, 다만 T1 glottic carcinoma의 방사선치료에 준해서 치료하는 것이 원칙처럼 알려져 있다. 대개 Co-60나 4MV x-ray를 사용하여 일일선량 200-225cGy를 parallel opposed port를 이용하여 6,000-6,500cGy를 5-6주에 걸쳐 투여하는 것이 가장 널리 이용되고 있는 방법이다(Fig. 2). 방사선 조사야는 4.5×4.5cm에서부터 6×6cm까지 방사선 종양학 전문의에 따라 다양하게 선택되고 있으나, 5×5cm의 조사야가 보편적으로 가장 널리 이용되고 있다. 대부분 방사선 조사야의 anterior margin은 falloff 시킨 채 wedge filter를 이용하여 beam을 modification 하기도 하고 때로는 anterior 2 oblique field와 2 lateral port를 복합하여 사용하기도 한다. Fig. 3은 대표적인 치료 방법의 isodose distribution을 나타낸 치료계획을 도시한 것으로서 planning target volume의 dose homogeneity를 보면 3-5%를 벗어나지 않게 하고 있고, arytenoid cartilage의 중심지점이 95% isodose line이 될 수 있도록 계획되고 있다. 그러나, 문헌들을 보면 연구자마다 치료방법이 약간씩 상이하고, 동일기관이라 할지라도 시기별로 다른 치료기법들이 이용되고 있다. Table 3은 MD Anderson병원에서 치료받은 CIS환자 79명에 대한 치료방법을 나타낸 것으로서, 종양의 크기에 따라 방사선량과 치료기간에 상당한 차이가 있음을

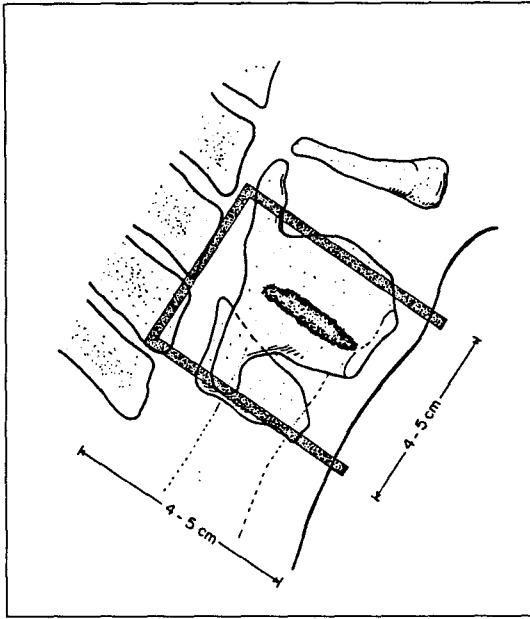


Fig. 2. Radiation portal for CIS and MIC of the glottic larynx

알 수 있다. 또한 1961년 이전에는 4주였던 치료기간이 그 이후부터는 5주반 이상으로 연장되었고, 기본 선량도 T1 invasive cancer처럼 6,000cGy를 기준으로 하여 종양이 크면 방사선량을 더 증가시키고 있다²¹⁾. 한편, Fein등의 최근보고에 의하면 19명의 CIS환자 방사선 치료방법에서 일일 분할선량을 다양하게 시도하여 12명에서는 225cGy씩 총 5,625cGy를 조사하였고, 또다른 3명에서는 같은 분할선량으로 6,300cGy까지 조사하였다. 그 밖에 몇명의 환자에서는 235cGy, 240cGy, 260cGy등의 fraction size가 각기 다른 일일 분할선량을 가지고 치료하고 있다⁷⁾.

III 방사선 치료 성적

CIS병소의 방사선 치료 성적을 보면, 이 치료가 90%에 가까운 높은 치유율을 보이는 아주 효과적인 수단이라고 주장하는 그룹이 있는 반면 이와는 대조적으로 invasive carcinoma처럼 방사선에 대

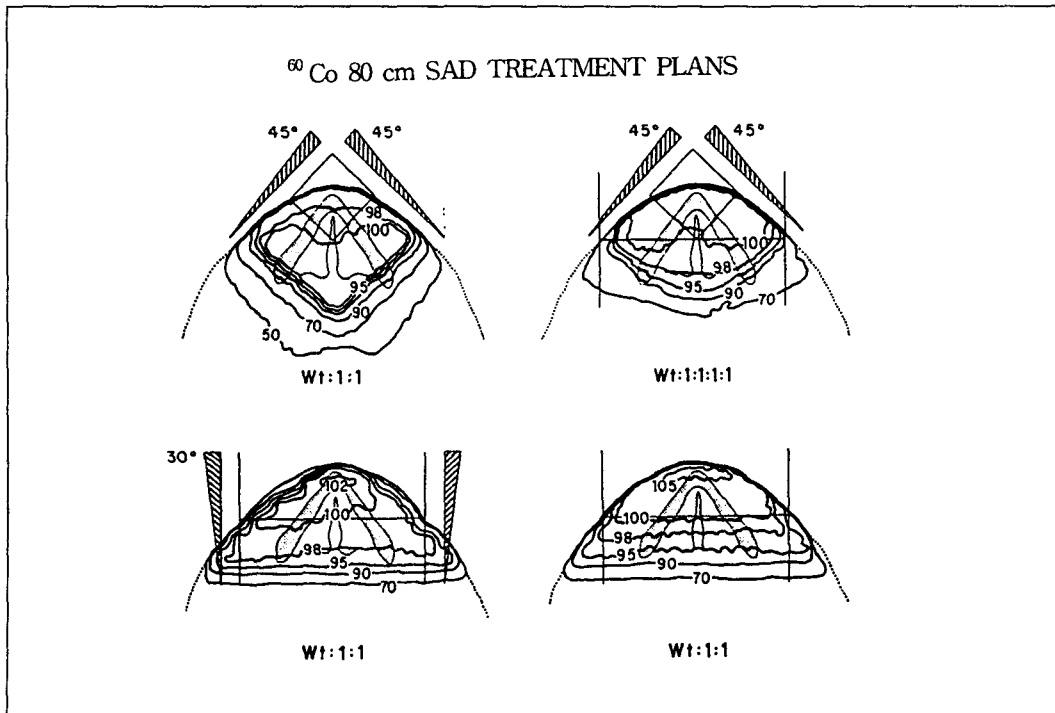


Fig. 3. Diagram showing isodose distribution in various radiation therapy technique

Table 4. Unfavorable outcome with radiation treatment for CIS of the glottic larynx

Author(Yr)	No. of patient	of RT dose	Local recurrence	Invasive recurrence	Median time to follow-up
Miller & Fisher(1971)	43	-	22/43(49%)	18/22(82%)	24
DeSanto(1973)	32	-	12/32(38%)	-	-
Lowry(1973)	9	-	3/9(33%)	-	24
Stenerson(1988)	16	4200	3/16(19%)	3/3(100%)	-

한 반응도 좋지 않고, 또 재발율도 의외로 높아서 tumor eradication에는 한계가 있을 수 있다는 주장도 있다. 특히, Lowry등은 방사선 치료를 받은 CIS환자중 약 45%의 환자에서 병소가 재발되는 것을 관찰하였고¹⁴⁾, Miller등도 방사선 치료에 의한 국소제어율이 49%(21/43)에 불과하다고 주장하면서¹⁹⁾ CIS lesion 자체가 “intrinsically less radio-sensitive lesion”일 가능성이 있다는 가설에 동의하고 있다(Table 4). 그러나, 1970년대의 이와같은 초기 보고와는 달리 1980년 이후의 문헌들을 잘 살펴보면, 적절한 방사선 치료가 시행된 경우 모든 환자의 80-90%이상에서 국소제어가 가능하다는 것을 알 수 있다. Small등이 보고한 collective review 를 보면 방사선 치료후 재발율은 약 20% 전후이고,

ultimate control rate는 96%, 그리고 retaining larynx 91%를 보여줌으로써 상당히 우수한 성적을 보여주고 있다²⁴⁾. Fein등도 거의 비슷한 연구에서 local control은 84%, ultimate local control rate 98%, 그리고 voice preservation 93%의 유사한 치료성적을 보고하였다⁷⁾. 1981년 이후 최근 data만을 수집한 본 저자의 review(Table 5)에서는 훨씬 더 나은 성적을 나타내고 있는데, 치료성적들을 종합해 보면 전체환자의 전반적인 재발율은 약 10%에 불과하고, 재발병소의 salvage surgery가 추가되면 약 97%환자에서 ultimate local control을 기대할 수 있어서 방사선 치료가 어느 치료법보다 가장 확실한 치료법이라는 점에는 이론의 여지가 없을 것으로 생각되고 있다.

Table 5. Treatment results with radiotherapy - CIS of the glottic larynx

Author	No. pts	Minimum follow-up(mo)	Mean dose(cGy)	Local control	Ultimate local control	Invasive failures	Maintained larynx	Median time to failure(mo)
				No.(%)	No.(%)	No.(%)	No.(%)	
Hintz(1981)	18	24	6000-6600	13/18(72)	17/18(94)	ND	15/18(83)	53
Maran(1984)	5	ND	ND	5/5(100)	5/5(100)	ND	5/5(100)	ND
Kalter(1987)	62	60	ND	62/62(100)	62/62(100)	ND	62/62(100)	ND
Crissman(1988)	2	18	6000-6000	2/2(100)	2/2(100)	ND	2/2(100)	ND
Stenerson(1988)	16	ND	4200	13/16(81)		3/3(100)	ND	ND
Fernberg(1989)	40	60	6400	36/40(90)		ND	ND	ND
MacLeod and Daniel(1990)	20	60	5200	14/20(70)	18/20(90)	5/6(83)	17/20(85)	42
Fein(1993)	19	24	5600	18/19(95)	19/19(100)	1/1(100)	18/19(95)	47
Small(1993)	24	24	6147	20/21(95)	20/21(95)	1/24(100)	20/21(95)	7
Total	206	-	-	183/203(90.1)	143/147(97)	10/34(29)		

Table 6. Analysis of failures in CIS of the glottic larynx(Total 20 cases)

Initial site of disease	Dose given Gy/fraction/days(ret)	Histology of recurrence	site of recurrence	Time to recurrence (months)	Salvage management
RVC	52Gy/20#/28 days(1756)	Squamous carcinoma	RVC	106	Inoperable*
RVC	56Gy/18#/44 days(1845)	Squamous carcinoma	AC	57	Inoperable*
RVc, LVC	56 gy18#/39 days(1863)	Squamous carcinoma	AC	180	Total laryngectomy
RVC, LVC	52Gy/20#24 days(1787)	In situ	RVC	15	Total laryngectomy
LVC	52.2Gy/18#/38days(1748)	Squamous carcinoma	LVC	26	Total laryngectomy
RVC	50Gy/19#/46 days(1700)	Squamous carcinoma	RVC	3	Hemilaryngectomy

RVC : right vocal cord

LVC : left vocal cord

AC : anterior commissure

* inoperable due to intercurrent disease

- Plymouth General Hospital -

(MacLeod PM : Int.J.Rad.Oncol Biol.Phys. 18:113, 1990)

사실상 CIS의 방사선치료 성적이 50-60%의 상당히 저조한 성적으로부터 90%이상의 양호한 성적을 보이는 등 상반되게 보고되고 있는 이유는 확실하지 않다. 다만, 가장 신빙성이 있을 것으로 생각되는 점은 CIS의 원래의 조직학적 진단이 understaging이 되어 있는 "false CIS" 또는 invasive cancer를 미처 발견하지 못한 "missed lesion"일 가능성이 있다는 것이다. 즉, Bauer등은 CIS환자의 조직검사절편을 재조사해 본 결과 354명의 CIS중 76%에서 invasive carcinoma와 CIS가 동시에 존재함을 관찰하였다¹¹. 이것은 voice quality를 유지할 목적으로 biopsy sample을 소량 채취한 결과로부터 비롯된 것이기 때문에 적은 양의 biopsy sample만을 가지고 non-invasive와 invasive lesion을 감별하는 데는 어느정도 한계가 있을 수 있음을 유념해야 할 것이다. 또한 T2 CIS lesion중에는 이들 중 상당수가 실제로 invasive carcinoma 환자일 가능성이 많다는 것이다. MD Anderson병원의 T2 CIS환자 23명의 통계를 보더라도 방사선 치료후 26%에 달하는 높은 재발율을 나타냈고²¹, 그리고 MGH통계 역시 T2 CIS환자 12명을 포함한 69명의 환자에서 25% 재발율을 관찰할 수 있었는데⁶, 이들 모두 이러한 non-invasive lesion이 반복 생김시에는 invasive carcinoma로 판명된 바 있어 방사선 치료성적이 저조한 경우는 대부분 co-existing

invasive carcinoma가 존재하는 false CIS일 가능성이 있다는 점을 시사하면서 T2 CIS 병소의 방사선치료시에는 특별히 신중을 기해야 한다고 강조하고 있다. 그밖에 기대 이상으로 재발율이 높은 또다른 이유중의 하나로는 방사선 치료가 적절히 시행되지 않았기 때문이라는 것이다. 즉, 6,000-6,500cGy의 방사선량을 사용한 Small등은 21명중 오직 1명에서만 재발이 확인되었고²⁴, Fein등도 5,626-6,300cGy의 방사선량을 조사한 결과 93%의 높은 국소제어율을 얻을 수 있었다고 보고하고 있다⁷. 이에 비해 19%나 되는 높은 재발율을 보고한 Sternerson등이 사용한 방사선량은 4,200cGy이었으며²⁵ 이와 같은 비교적 낮은 방사선량이 치료실패의 원인이 아닌가 추측되고 있다. 따라서, CIS lesion이나 MIC라 할지라도 보존적으로 적당히 치료하지 말고 적어도 T1 invasive carcinoma에 준하는 적극적인 치료를 여러 연구자들이 권고하고 있다^{6,7,9,27}.

치료실패양상 : 최근 문헌들의 보고를 보면 재발 환자가 많지 않아 치료실패양상에 관한 분석이 용이하지 않다. 그러나, 1966-1982년까지 주 3회 총 방사선량 4,200cGy를 조사하는 방법과 6,000-6,500cGy를 6-6.5주에 조사하는 방법, 이 두방법으로 치료했던 영국 Plymouth General Hospital의 통계를 보면 20명의 CIS환자중 6명에서 재발을 확인할 수

Table 7. Site of local failure—CIS of the glottic larynx

Author	treatment	No. of recurrence No. of Total Patients	Site of local failure	
			At initial site only	Site(s) not involved at initial evaluation No.(%)
Doyle	Radiotherapy	1/22	0	1(100)
Elman	Radiotherapy	12/69	9	3(25)
MacLeod & Daniel	Radiotherapy	6/20	4	2(33)
Pene and Fletcher	Radiotherapy	12/86	2	10(83)
Rothfield	Stripping	6/20	3	3(50)
Sung	Radiotherapy	2/20	1	1(50)
Fein	Radiotherapy	1/19	0	1(100)
Total		40/256(16%)	19	21

(Fein DA : Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 27:379, 1993)

있었고, 이들 중 2명은 anterior commissure에서 재발되었지만, 나머지 환자들의 국소재발은 대부분 initial disease site에서 일어나는 경향이 있었으며, 한명을 제외한 모든 환자에서 invasive carcinoma로 재발됨을 보여주고 있다¹⁵⁾(Table 6). 그러나, Fein등은 재발병소의 80%가 invasive carcinoma로 나타난점은 비슷하지만, 34재발 병소중 18병소(53%)는 진단당시 involvement가 없던 부위에서 재발되었음을 지적하였다. 본 저자가 분석한 통계를 보면 재발병소의 약 50%가 원발병소 부위가 아닌 성대의 다른 부위에서 유발되고, 재발까지의 기간도 수개월에서 수년까지 비교적 다양하였지만 평균 기간이 대략 33개월이었다. 또한 재발환자의 29%가 invasive carcinoma를 나타내고 있어서 다른 치료법보다 invasiveness로의 진행율이 결코 증가되지 않는다는 것을 알 수 있다(Table 7). 그밖에, 재발양상의 다른 요인중에는 원발성 중복암 발생가능성이 많이 시사되고 있는데, 이러한 2차성 원발암들은 두경부종양에서 흔히 관찰되는 소견으로서 동일한 발암원에 의해 상부 소화호흡기 계통에서 다발성, 동시적 또는 후향성으로 2차성 원발암이 발생할 수 있다는 “field cancerization” 개념으로 설명되고 있다. 그러나, 이러한 초기병변을 가

진 환자들에서 치료후 경부임파절전이나 혈행성 원격전이는 거의 무시해도 좋을 만큼 드문 것으로 알려지고 있다⁹⁾.

Dose-Response Relation : vocal cord fixation이 동반된 glottic cancer의 경우에는 방사선량과 재발율이 밀접한 관계가 있다는 연구가 많이 있고, 특히 exophytic lesion에서는 infiltrative lesion보다 dose-response curve의 slope가 훨씬 더 steep한 것으로 알려져 있다. 그러나 T1, T2등 early glottic lesion에서 현재 통상적으로 사용되고 있는 6,000cGy 이상의 방사선량 범위내에서는 그 관계가 아직까지 상당히 모호하다. 더욱이 CIS병소의 방사선 치료에서 방사선량과 국소제어율과의 관계는 아직까지 산발적인 문헌보고가 있을 뿐이다. Table 8은 Elman등이 성대 CIS병소의 방사선 치료결과를 분석한 것으로서 병리조직 유형에 따른 dose response data를 나타낸 것인데 치료결과는 방사선량에 따라 특별한 차이가 없음을 보여주고 있다. Table 9는 문헌상에 보고된 방사선 치료결과를 본 저자가 수집하여 방사선량과 국소제어율과의 관계를 나타낸 것으로서, 방사선량이 6,000-6,500cGy 범위내에서는 별다른 차이가 없으나, 그 이하의 방사선량 수준에서는 국소제어를 얻는데도 한계가

Table 8. Dose response relationship in CIS of the glottic larynx

	<6000rads		6000-6500rads		>6500 rads	
	No.	Failed	No.	Failed	No.	Failed
Component CIS	1	0	5	1	17	2
Premalignant	3	1	4	2	13	3
CIS	2	0	2	0	22	3
Total	6	1(16%)	11	3(27%)	52	8(15%)

(Elman AJ : cancer 43:2422, 1979)

Table 9. Radiation dose and local control in CIS of the glottic larynx

Author	No. of Patients	Mean Rad. Dose	Local Control(%)
Stenerson(1988)	16	4200	13/16(81)
MacLeod(1990)	20	5600	14/20(70)
Pene(1976)	63	6000	56/63(89)
Doyle(1977)	22	6000-6500	21/22(95)
Hinz(1981)	18	6000-6600	13/18(72)
Fernberg(1989)	40	6400	36/40(90)
Elman(1979)	69	6500	57/69(83)

있음을 알 수 있다. 사실상 early glottic cancer에서 local control에 관여하는 요인으로는 위에서 언급되고 있는 방사선량뿐만 아니라 사용된 beam quality, volume, 그리고 fraction size에 따라 상당한 차이가 있으며 최근에는 overall treatment time이 아주 중요한 변수로 알려져 있다.

타치료법과의 치료성적 비교 : CIS환자의 방사선 치료 성적을 vocal cord stripping이나 laser excision등 다른 치료법의 성적과 비교하는 것은 어떤 치료법을 선택할지 그 기준을 평가하는 중요한 자료를 제공할 수 있다. Table 10은 Small등²⁴⁾이 연구한 collective review data를 본 저자가 재발율과 재발양상, 궁극적인 국소완치율을 상호 비교할 수 있도록 수정 보완해 본 도표이다. 이 표를 보면 누구나 방사선치료방법이 모든 면에서 가장 우수한 치료법이라는 것을 쉽게 이해하게 될 것이다. 또한, Elman등도 치료방법에 따른 recurrence-free interval을 분석하였는데, 수술군이 임상적으로 더 진행된 병소가 많은 탓인지 방사선치료군보

다 훨씬 열등한 성적을 보여주고 있다⁶⁾(Fig. 4).

문헌보고에 의한 vocal cord stripping의 경우는 재발율이 약 40%, 궁극적인 국소완치율이 96%내외이고, 성대보존율은 73-100%(평균 88%)를 나타내고 있으나, 높은 재발을 때문에 계속적인 stripping procedure가 필요한 경우가 많다. 특히, Maran 등은 23명의 CIS환자 결과를 보고하면서 local control을 위하여 평균 2회정도의 반복되는 stripping procedure가 필요했다고 언급하고 있다¹⁶⁾. 그 밖에 열거되고 있는 vocal cord stripping의 단점으로는 anterior commissure나 양측 성대의 stripping 이후에 이차적으로 발생하는 web formation, 조직 생검이후 인접부위나 반대측 성대로의 tumor implantation의 위험성, 그리고 반복되는 stripping으로 인한 voice quality의 문제 등이 지적되고 있다. 이에 비해, 내시경적 laser resection방법은 1975년 Strong등²⁶⁾이 CO₂ laser방법을 개발한 후 더욱 일반화된 새로운 기법으로 문헌보고상 추적기간이 짧고 대상환자수가 많지 않으나 궁극적인 국소제어율이나

Table 10. Comparison of treatment result for CIS of the glottic larynx

	Total Patients	Total Recurrence	CIS Recurrence	invasive Recurrence	Retaining Larynx	Ultimate Control
Radiation	415	20	18	82	91	96
Cord stripping	248	40	23	77	88	96
Laser excision	50	8	50	50	100	100

Modified data by Small W: Laryngoscope 103: 663, 1993

성대보존율이 특히 양호한 것으로 보고되고 있다. McGuirt 등은 12명의 CIS환자를 laser excision으로 치료한 결과 최소 10개월의 추적기간 중 4명의 환자에서 1-6회 정도의 추가 laser치료가 필요하였음을 지적한 바 있고¹⁷⁾, 또 다른 문헌에서도 비슷한 결과들이 보고되고 있다^{10,18,28)}. 그러나 이 방법에 관한 문헌들은 대부분 추적관찰 기간이 2년 미만이기 때문에 장기 추적결과는 성적이 어떻게 나타날지 아직 미지수이다. Laser surgery방법도 voice quality가 좋지 않다는 점, anterior commissure lesion을 치료하기에는 접근이 용이하지 않다는 점, 그리고 상당수 환자가 local control을 위해서는 적어도 1회 이상의 반복되는 치료가 요구된다는 점 등이 이 치료법의 문제점으로 알려지고 있다. Hirade

등은 T1a glottic cancer의 경우이지만 방사선치료가 CO₂ laser방법에 비해 훨씬 양호한 voice quality를 나타낸다고 보고하였고¹²⁾, Wolfensberg등도 laser surgery후 약 1/3의 환자에서 hoarseness가 지속됨이 관찰되어 역시 만족스러운 voice quality 유지에는 한계성이 있음이 지적되고 있다²⁸⁾.

IV 방사선 치료의 역할

사실상, 앞서 언급한 대로 수술방법이건 방사선 치료건 간에 어떤 방법으로 치료한다해도 CIS병소의 치료성적은 대동소이하기 때문에 각개 환자에서 그 환자에게 가장 적합한 치료법을 선택하는 것이 바로 합리적인 치료법이 될 수도 있다. 1981년

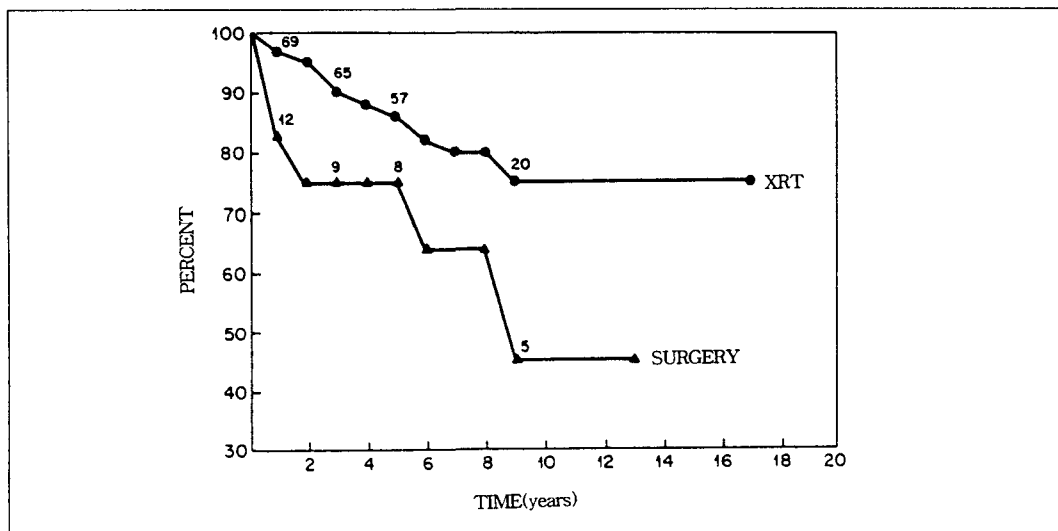


Fig. 4. Primary mode of treatment for in situ carcinoma of the vocal cord. Actuarial recurrence free interval by treatment method. (Elman AJ et al : Cancer ; 43, 2422, 1979)

Ferlito등은 전세계 이비인후과 전문의 52명의 설문조사결과를 통해 각 나라마다 또 개인에 따라 상당히 다양한 치료법이 선택되고 있기는 하지만 CIS병소가 편측성일때나 양측성일때 모든 경우에 있어서 방사선치료방법이 가장 선호되는 치료법이었다고 응답 결과를 보고하고 있고⁸⁾, 과거와는 달리 최신 기법의 방사선 치료가 적용되면 치료성적이 아주 양호하다는 점에 대해서도 많은 연구자들이 공감하고 있다. 또한, 진단후 바로 방사선치료를 하지 않고 보존적 치료이후 재발된 경우에 방사선 치료를 시행해도 그 성적은 아주 우수하기 때문에, 여러가지 문제점등을 고려하여 방사선치료는 일단 유보한채 일차적으로는 complete vocal cord stripping이나 또는 laser excision방법이 우선 추천되고 있다. 그러나 이러한 치료법 이후, 재발된 병소에서도 방사선치료를 소홀히 하는 것은 결코 현명한 판단이라고 할 수는 없을 것이다.

문헌상에 보고된 방사선 치료를 반대하는 의견들을 종합해 보면

1) 방사선치료후 재발율이 너무 높다는 것이다^{4,19)}. 그러나 본 저자들이 조사해 본 결과를 종합해 보면 laser excision이나 vocal cord stripping보다 오히려 국소완치율이 훨씬 높다는 것을 알 수 있다. 사실상 여러 기관의 retrospective data를 종합해서 비교하는 것은 문제점이 없는 것은 아니나, 대부분 일차적으로 laser excision이나 cord stripping이 시행되고, 이 방법이 적절하지 않은 진행된 환자가 방사선치료의 대상이 된다는 점을 고려해 보면 이러한 견해는 분명 bias일 가능성이 적지 않다.

2) 방사선치료는 이차암 발생 가능성을 높일 개연성이 있어 부담이 된다는 점이다. 그러나, 거의 9,000명을 대상으로 한 두경부 편평상피세포암의 치료에서 수술이나 방사선 치료, 그리고 수술 및 방사선의 병합치료 이 세가지의 치료법을 비교해 봤을 때, 수술 단독군에 비해 방사선치료군에서 이차암 발생이 결코 증가되지 않았음이 이미 증명된 바 있다.

3) 방사선치료가 환자의 면역기능을 억제할 것이라는 점이다. 그러나 유방암의 국소 방사선치료에서 면역기능의 억제가 나타나지 않았다는 보고가

있다.

4) 방사선 치료후 재발된 병소에서는 구제치료법으로 total laryngectomy방법 이외에 다른 치료법이 없다는 점이다. 이 문제도 본 저자가 종합해 본 성대 보존의 결과를 보면 laser excision의 100%, vocal cord stripping방법의 88%에 비해 방사선 치료의 93%는 상호 비교될 만한 성적으로 평가된다고 하겠다. 더욱이 laser excision의 보고성적들은 적은 수의 환자에서 대부분 추적기간이 짧기 때문에 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다

5) 방사선 치료후의 voice quality문제는 적어도 laser excision보다 더 양호하고 일반적으로 multiple stripping procedure보다 훨씬 더 우수한 것으로 보고되고 있다.

6) 방사선치료 이후 재발병소에서 invasive carcinoma로 나타나는 경우가 많다는 반론도 많은 문헌을 종합해 보면 사실과 다르다는 점을 이해할 수 있고, 제시되고 있는 방사선치료에 대한 부정적인 의견들이 여러가지 측면에서 근거가 상당히 빈약한 것으로 보인다⁷⁾.

한편, 성대 CIS이나 MIC같은 조기병소에서 방사선 치료가 갖는 이점을 열거해 본다면

1) 우선 voice quality가 어느 치료법보다 상당히 양호하다는 점을 들 수 있고

2) repeated treatment의 필요성이 경감되며

3) 최초의 국소완치율이 높기 때문에 추적 검사가 소홀히 되더라도 결과가 그다지 나쁘지 않다는 점등을 들 수 있다⁷⁾.

따라서, 많은 논란에도 불구하고 방사선치료는 결코 ineffective 하며 harmful한 치료가 아니라 상당히 많은 잇점을 갖는 치료방법이라는 것을 알 수 있고, 이러한 조기 병소의 치료에 있어 회의적인 시각 대신에 적극적으로 확대 응용하는 방안을 강구해야 할 것이다.

V. 결 론

성대 CIS이나 MIC병소의 적절한 치료법의 선택은 결코 단순한 문제는 아니다. 많은 연구자들이 여러 가지 treatment option을 제시하고, 각 modality에 관한 역할 및 장단점을 논의하고 있으나, 아

직 모든 것이 불확실한 상태이고, 이런 환자를 대하는 임상적은 항상 혼란속에서 therapeutic dilemma에 빠지곤 한다. 따라서 더 나은 치료법을 규명하기 위해서는 CIS나 MIC병소의 natural history에 대한 보다 더 철저한 연구가 계속되어야 할 것 같고 더불어 ENT surgeon, radiation oncologist, pathologist가 상호 긴밀한 협조하에 운영되는 협동진료 체계가 반드시 필요하다. 현시점에서 이런 환자의 올바른 치료법의 선택은 우선 일차적으로 vocal cord stripping이나 laser excision과 같은 보존적 치료를 시행하고, 이런 치료법 이후 재발병소에는 방사선 치료를 주저할 필요가 없으며 또 방사선 치료가 결코 효과가 의심스럽고 유해한 치료방법이 아니라는 점을 다시 한번 강조하고 싶다. 끝으로, 이러한 조기병변이라 할지라도 방사선치료가 치료법으로 선택되면 보존적 치료가 아닌 적어도 T1 invasive carcinoma에 준하는 철저한 치료를 고려해야 할 것이다.

References

1. Bauer WC : *Concomitant carcinoma in situ and invasive carcinoma of the larynx. Canad. J. Otolaryngol* 3: 533-542, 1974
2. Bouguot JE, Genpp DR : *Laryngeal precancer : A review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. Head Neck Surg* 13: 488-497, 1991
3. Crissman JD, Zarbo RJ, Drozdowicz, et al : *Carcinoma in situ and microinvasive squamous carcinoma of the laryngeal glottis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114: 299-307, 1988
4. De Santo LW, Devine KD, Lillie JD : *Cancer of the larynx : Glottic cancer. Surg Clin North Amer* 57: 611-620, 1977
5. Doyle PJ, Flores A, Douglas GS : *Carcinoma in situ of the larynx. Laryngoscope*, 87: 310-316, 1977
6. Elman AJ, Goodman M, Wang CC, et al : *In situ carcinoma of the vocal cords. Cancer* 43: 2422-2428, 1979
7. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT : *Carcinoma in situ of the glottic larynx : The role of radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 379-384, 1993
8. Ferlito A, Polidoro F, Rossi M : *Pathological basis and clinical aspects of treatment policy in carcinoma-in-situ of the larynx. J Laryngol Otol* 95: 141-154, 1981
9. Fernberg JO, Ringborg U, Silfverswald C, et al : *Radiation therapy in early glottic cancer : Analysis of 117 consecutive cases. Acta Otolaryngol* 108 : 478-481, 1989
10. Gills TM, Incze J, Strong MS, et al : *Natural history and management of keratosis, atypia, carcinoma in situ and microinvasive cancer of the larynx. Am J Surg* 146: 512-516, 1983
11. Hintz BL, Kagan AR, Nussbaum H, et al : *A "watchful waiting" policy for in situ carcinoma of the vocal cords. Arch Otolaryngol* 107: 746-751, 1981
12. Hirade Y, Hirano M, Kawasaki H : *Vocal function following carbon dioxide laser surgery for glottic carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol* 94: 232-235, 1985
13. Kalter PO, Lubsen H, Delemarre JFM, et al : *Squamous cell hyperplasia of the larynx : a clinical follow-up study. J Laryngol Otol* 101: 579-588, 1987
14. Lowry LD, Marks JE, Powell WJ : *260 laryngeal carcinomas : Staging and end results. Arch Otolaryngol* 98: 147-151, 1973
15. MacLeod PM, Daniel F : *The role of radiotherapy in in situ carcinoma of the larynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 113-117, 1990
16. Maran AGD, Mackenzie IJ, Stanley RE : *Carcinoma in situ of the larynx. Head Neck Surg* 8: 28-31, 1984
17. McQuirt WF : *Laryngeal carcinoma in situ :*

- A therapeutic dilemma. South Med J 80: 447-449, 1987*
18. McGuirt WF, Browne JD : *Management decisions in laryngeal carcinoma in situ. Laryngoscope 101: 125-129, 1991*
 19. Miller AH, Fisher HR : *Clues to the life history of carcinoma in situ of the larynx. Laryngoscope 81: 1475-1480, 1971*
 20. Myssiorek D, Vambutas A, Ambramson AL : *Carcinoma in situ of the glottic larynx. Laryngoscope 104: 463-467, 1994*
 21. Pene F, Fletcher GH : *Results in irradiation of the in situ carcinomas of the vocal cords. Cancer 37: 2586-2590, 1976*
 22. Rothfield RE, Meyer EN, Johnson JT : *Carcinoma in situ and microinvasive squamous cell carcinoma of the vocal cords. Ann Otol Rhinol Laryngol 100: 793-796, 1991*
 23. Shervo J, Hadar T, Segal K, et al : *Carcinoma in situ of the vocal cords : A retrospective study. Clin Otolaryngol 13: 235-237, 1988*
 24. Small W, Mittal BB, Brand WN, et al : *Role of radiation therapy in the management of carcinoma in situ of the larynx. Laryngoscope 103 : 663-667, 1993*
 25. Stenersen TC, Hoel PS, Boysen M : *Carcinoma in situ of the larynx : Results with different methods of treatment. Acta Otolaryngol 449:131-133, 1988*
 26. Strong MS : *Laser excision of carcinoma of the larynx. Laryngoscope 85 : 1286-1289, 1975*
 27. Sung DI, Chang CH, Harisiadis L, et al : *Primary radiotherapy for carcinoma in situ and early invasive carcinoma of the glottic larynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5: 467-472, 1979*
 28. Wolfensberger M, Dort JC : *Endoscopic laser surgery for early glottic carcinoma : A clinical and experimental study. Laryngoscope 100: 1100-1105, 1990*