

이하선암의 술 후 방사선치료시 방사선치료 방법에 따른 치료 실패 양상 분석

연세대학교 의과대학 연세암센터 치료방사선과학교실, 외과학교실,* 이비인후과학교실**

이상욱 · 김귀언 · 이창걸 · 금기창 · 박정수* · 최은창**
신현수 · 추성실 · 이 석 · 조광환 · 서창욱

= Abstract =

Patterns of Failure According to Radiation Treatment Technique in the Parotid Gland Cancer

Sang-wook Lee, M.D., Gwi Eon Kim, M.D., Chang Geol Lee, M.D.,
Ki Chang Keum, M.D., Cheong Soo Park, M.D.,* Eun Chang Choi, M.D.,**
Hyun Soo Shin, M.D., Sung Sil Chu, Ph.D., Suk Lee, M.S.,
Kwang Hwan Cho, M.S., Chang Ok Suh, M.D.

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

Objectives : To compare the outcomes of treatment with a focus on the effectiveness of the two primary techniques of radiation used for treating parotid gland malignancies.

Materials and Methods : A retrospective analysis of 70 patients with parotid gland cancer treated between 1981-1997. Radiation was delivered through an ipsilateral field of high energy electron and photon in 37 patients(52.9%). Two wedge paired photon was used to treat in 33 patients(47.1%). The median dose was 60 Gy, typically delivered at 1.8 – 2.0Gy per fraction. The median follow-up times for surviving patients was 60 months.

Results : The overall and disease free 5 year survival rates were 71.6% and 69.5%, respectively. Wedge paired photon and photon-electron treatment disease free 5 year survival rates were 61.1% and 80.5%, respectively. Overall local failure rate was 18.6%. Local failure rate of wedge paired photon technique was higher than that of mixed beam technique. Late complication rate was 37.1%, but most of them were mild grade.

Conclusion : Techniques of radiation were associated with local control. The technique of using an ipsilateral field encompassing the parotid bed and treated with high energy electrons often mixed photons was effective with minimal severe late toxicity. To irradiate deep sited tumors, we consider 3-D conformal treatment plan for well encompassing the target volume.

KEY WORDS : Radiotherapy technique · Parotid gland cancer.

서 론

이하선 절제 후 보조적인 술 후 방사선치료의 역할은 이

미 잘 규명되어 있다¹⁻³⁾. 그러나 치료 방법에 있어서는 다양한 기법이 응용되고 있다^{4,6)}. 가장 보편적으로 이용되는 방법은 광자선과 전자선을 1 : 4의 비율로 조사는 방법과 광자선 two paired wedge 방법이라 할 수 있다^{2,7)8)}. 방사선

본 연구는 2000년 연세의대 강사연구비(승인번호 강사2000-59)의 지원으로 시행됨.

교신저자 : 김귀언, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 연세암센터 치료방사선과학교실

전화 : (02) 361-7631 · 전송 : (02) 312-9033 E-mail : lsw@yumc.yonsei.ac.kr

조사 방법을 선택함에 있어서 우선 고려해야 할 점은 반대측 타액선을 보존하여 구강 건조증을 줄이는 것이라 할 수 있고 그의 동측 측두엽의 조사 선량을 줄이는 것 역시 중요한 점이라 할 수 있다. 고 에너지 전자선은 반대편 침샘을 보존하는데 있어서 탁월한 기법이긴 하지만 피부에 과도한 선량이 조사된다는 점과 함께 전자 밀도가 불 균일한 조직에서는 균일한 선량 분포를 기대하기 어렵다는 문제점이 있다. 이에 비해 광자선 1문 조사 방법은 표적체적의 침부와 심부의 선량이 균일하지 못하고 반대편 이하선에 과다한 선량이 조사되는 단점이 있다. 또한 광자선을 이용한 two paired wedge 방법은 피부와 수술 반환에 저 선량이 되기 쉽고 반대편 눈에 posterolateral port의 통과 선량이 조사될 가능성이 있는 단점이 있다.

이러한 여러 치료기법 중에서 본과에서는 광자선과 전자선을 혼용하는 방법과 광자선 two paired wedge 두 가지 방법을 환자의 상황이나 전문가의 취향에 따라 각각의 방사선 치료 방법을 시도하여 왔는데 본 연구를 통하여 두 방법의 치료 성적을 분석하여 향후 발전된 방사선 조사 방법을 개발하는데 필요한 기초자료로 이용하고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1981년 1월부터 1997년 12월까지 연세암센터 방사선종양학과에서 이하선 악성종양으로 술후 방사선 치료를 받은 70명의 환자들을 연구 대상으로 하였다. 연구 대상에 포함되기 위한 조건으로는 술후 보조적 요법으로 방사선 치료를 받아야 하고, 수술 단독으로 치료받은 후 재발되지 않은 경우이어야 한다. 술후 방사선 치료 적응증으로는 병리학적으로 high grade, 종양의 불완전 절제, close resection margin, 경부림프절 전이, 종양이 이하선을 벗어나 주변 조직으로 침윤된 경우로 하였다. 방사선 치료 중 원격전이 발견된 경우 1예, 각각 32Gy, 40Gy 조사 후 치료를 포기한 2예, 림프종으로 45Gy만 조사받은 1예 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 대상 환자의 특성은 남자가 32명 여자가 38명으로 남녀 비율은 1 : 1.2였다. 연령 분포는 14에서부터 81세였고 중앙 연령 값은 48세였다. 전자선과 광자선을 혼용하여 치료받은 경우는 37예였고 two paired wedge 방법으로 치료받은 경우는 33예였다. 두 군간의 대상 환자의 특성은 Table 1과 같은데 양군간의 성비, 연령, 병변의 좌우, 종양의 크기, 병기 면에서 통계학적 차이는 관찰할 수 없었다. 비교 대상의 병리학적 유형은 Table 2와 같다.

Table 1. Characteristics of patients according to radiation technique

Characteristics	No. of Patients(%)		Statistical significance
	Group 1 (n=37)	Group 2 (n=33)	
Gender			NS**
Male	17(45.9)	15(45.5)	
Female	20(54.1)	18(54.5)	
Age			NS
Range	≤20	1	2
	21-30	5	5
	31-40	5	5
	41-50	5	5
	51-60	8	4
	61-70	7	7
	71-80	10	10
	81-90	4	4
	≥91	1	1
Median	46	50	
Side			NS
Right	20(54.1)	15(45.5)	
Left	17(45.9)	18(54.5)	
Size			NS
	≤2	13(35.1)	3(9.1)
	3-4	11(29.7)	17(51.5)
	>4	13(35.1)	13(39.4)
Stage(AJCC*)			NS
I	15(40.5)	12(36.4)	
II	5(13.5)	5(15.2)	
III	0(0.0)	4(12.1)	
IV	17(45.9)	12(36.4)	
Surgery			NS
Superficial lobectomy	14(37.8)	7(21.2)	
Total parotidectomy	23(62.2)	26(78.8)	
Neck node dissection			NS
No	8(21.6)	9(27.3)	
Yes	29(78.4)	24(72.7)	
Radiation dose(Gy)			NS
<60	22(59.5)	9(27.3)	
≥60	15(40.5)	24(72.7)	

AJCC* : American joint committee on cancer 5th edition

NS** : No significance

Group I : mixed-beam technique

Group II : two paired wedge technique

2. 방사선치료방법

방사선 치료계획시 표적체적은 이하선 부위와 동측 경부 림프절로 하였고 위로 zygomatic arch 아래로 하악연, 안면쪽으로는 저작근의 전연, 뒤로는 유양돌기의 후연으로 정하였다. 쇄골상림프절은 원칙적으로는 포함하였고 경부 림프절의 하연을 광범위하게 정한 경우 일부 포함되기도 하였다. 모의치료시 자세 고정은 open neck으로 하였고, 방사

Table 2. Pathologic classification according to radiation technique of the parotid gland cancer

Pathologic classification	Patients eligible(%)	
	Group 1(n=37)	Group 2(n=33)
Mucoepidermoid carcinoma	10(27.0)	9(27.3)
Low grade	4	5
Intermediate grade	4	2
High grade	2	1
Undetermined	0	1
Adenocarcinoma	9(24.3)	4(12.1)
Malignant mixed tumor	8(21.6)	4(12.1)
Adenoid cystic carcinoma	4(10.8)	7(21.2)
Squamous cell carcinoma	2(5.4)	4(12.1)
Undifferentiated carcinoma	4(10.8)	1(3.0)
Acinic cell carcinoma	0(0.0)	4(12.1)

Group I : mixed-beam technique
Group II : two paired wedge technique

Table 3. Pattern of failure in patients with parotid gland cancer treated with mixed-beam or two paired wedge technique

Pattern of failure	Patients eligible(%)		Statistical significance (p value)
	Group 1 (n=37)	Group 2 (n=33)	
Local failure	3(8.1)	10(30.3)	<0.05
Regional failure	3(8.1)	2(6.1)	>0.05
Distant failure	3(8.1)	2(6.1)	>0.05
Total	9(24.3)	14(42.4)	<0.05

Group I : mixed-beam technique
Group II : two paired wedge technique

선치료 에너지는 코발트 60과 선형가속기를 이용한 4MV 엑스레이를 사용하였고 고 에너지 전자선은 9~15Mev를 사용하였다. 1일 1회 1.8~2.0Gy를 1주일에 5회 조사하여 총 46에서 63Gy를 조사하였다. 광자선과 전자선을 혼합하여 치료한 경우 광자선과 전자선의 비율은 1:1에서 2:1 내외로 하였고, 광자선만으로 치료한 경우는 대부분 two paired wedge(anterolateral, posterolateral) 방법으로 처음부터 종료 시까지 치료하였고 부분적으로 경우에 따라서 광자선 측면 1문 방법과 혼용하기도 하였다.

3. 분석방법

연구 대상의 후향적 분석을 통하여 연구를 진행하였는데, 치료가 종료된 환자는 외래를 통하여 3개월마다 검진을 하였고 외래를 통하여 추적되지 않은 환자는 전화와 엽서를 통하여 생존 유무를 확인하였다. 단 엽서나 전화상에서 사망이 확인된 환자는 사망하기 전에 치료실패 양상을 확인할 수 있었고 질병과 무관하게 사망한 경우는 단 1예도 없어 정확한 실패양상을 분석할 수 있었다. 생존자들의 추적 조사 기간의 18개월에서 180개월이었고 중앙추적기간은 60개월이었다. 두 치료군 간의 치료 실패 양상의 차이를 분석하기 위해서 t-test를 이용하였다. 생존율을 계산하기 위해 사용

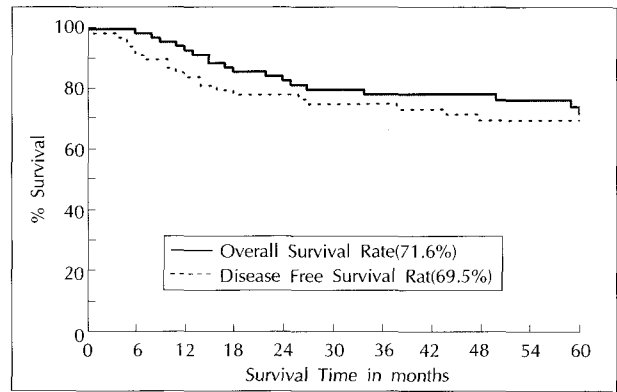


Fig. 1. 5-year disease free survival and 5-year overall survival rates for 70 patients treated with postoperative radiation for carcinomas of the parotid gland(Group I : mixed-beam technique. Group II : two paired wedge technique).

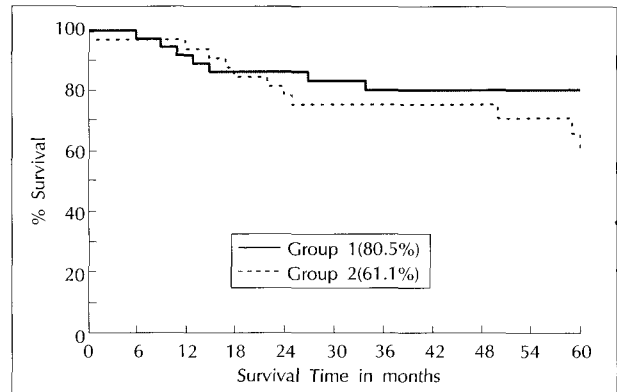


Fig. 2. 5-year disease free survival rates for 70 patients treated with postoperative radiation for carcinomas of the parotid gland (Group I : mixed-beam technique. Group II : two paired wedge technique).

된 통계학적 방법으로는 Kaplan-Meier법을 사용하였고, 예후인자로 생각되는 요인에 따른 국소 재발율의 차이 분석은 Log-rank test법을 이용하였다.

결 과

1. 치료실패 양상

총 70명의 환자 중에서 23명의 환자에서 추적 중 재발을 확인 할 수 있어 재발율은 34.3%였다. 원발병소에 재발된 경우는 13예였고 경부 림프절 재발과 원격전이는 각각 5예였다. 방사선치료 방법에 따른 재발양상을 살펴보면 전자선과 광자선을 병용하여 치료한 1군에서는 24.3%(9/33)에서 재발하였고 광자선으로 치료한 2군에서는 42.4%(14/33)에서 재발하였다. 두 군간의 치료 실패양상의 차이는 통계학적으로 유의하게 나타났으며, 원발병소에서 명확한 차이를 보였는데 1군에서는 37명 중 3명이 원발병소에 재발하였는 반면 2군에서는 33명 중 10명이 원발병소에서 재발하였는데 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3).

Table 4. Late complications of radiation therapy by radiation technique in the parotid gland cancer

Classification of complication	Patients eligible(%)		Statistical significance
	Group 1 (n=37)	Group 2 (n=33)	
Xerostomia	5(13.5)	6(18.2)	NS*
Otitis media	3(8.1)	4(12.1)	NS
Soft tissue fibrosis	4(10.8)	3(9.1)	NS
Trismus	1(2.7)	1(3.0)	NS
Total	13(35.1)	14(42.4)	NS

NS* : No significance

Group I : mixed-beam technique

Group II : two paired wedge technique

2. 생존율

연구대상환자의 5년 전체 생존율은 71.6%였고 5년 무병 생존율은 69.5%였다(Fig. 1). 1군의 경우 5년 무병 생존율은 80.5%였고 2군의 경우 5년 무병 생존율은 61.1%였다(Fig. 2). 두 가지 치료방법에 의한 생존율을 Log Rank 방법으로 분석한 결과 생존율의 차이는 없었다.

3. 방사선치료 후 합병증

방사선치료 후 만성 합병증에 대한 분석은 외래 진찰을 통해 파악하였다. 전체 70명의 대상 환자 중에서 26(37.1%)의 환자에서 발생하였고 모든 경우의 환자에서 grade 1 or 2의 비교적 경미한 합병증만 발생하였다. 1군에서는 13명(35.1%)의 환자에서 합병증이 발생하였고 2군에서는 14명(38.7%)의 환자에서 합병증이 발생하였다(Table 4). 1군의 1명의 환자에서 중이염과 구강 건조증이 동시에 발생하였다. 방사선 치료 방법에 따른 만성 합병증 발생율의 통계학적 차이는 없었다.

고 찰

두경부 악성종양에 대한 일반적 방사선치료와 비교하여 이하선 악성종양에 대한 방사선치료의 특징은 표적체적을 결정함에 있어서 동측 이하선과 동측 경부림프절만을 방사선 치료 계획 범위에 포함한다는 것이다¹⁴⁾⁵⁾. 두경부의 한쪽 측면만 표적체적으로 하는 치료 계획의 가장 주된 장점은 반대측 이하선을 보호하여 방사선 치료로 인한 구강 건조증을 방지할 수 있다는 점이다. 현재 가장 보편적으로 사용되고 있는 방법은 고 에너지 전자선과 광자선을 병용하여 치료하는 방법(mixed beam technique)과 쇄기를 이용하여 측면에서 2분 조사하는 방법(two paired wedge technique)이다. 고 에너지 전자선은 반대측 이하선에 조사되는 방사선이 거의 없다는 점에서는 큰 장점이 있지만 이하선의 심엽에 종양이 있거나 종양이 parapharyngeal space까지 침윤한 경우 심부까지 충분한 선량분포를 가지기 어려운 단점이 있고

skin sparing 효과가 거의 없어 과도한 피부 선량이 증가한다는 단점이 있다. 따라서 피부 선량을 줄여주기 위해서 광자선과 병용하는데 일반적으로 전자선과 광자선의 비율을 8 : 1에서 2 : 1정도로 전자선을 상대적으로 많이 조사한다.

전자선을 이용한 방사선치료시 표적체적 주변에는 연부 조직, air cavity, compact bone 등 전자밀도가 다양한 조직이 혼재하여 정확한 선량 분포를 예측하기 어렵다는 점이고⁹⁾, 다른 문제점으로는 이개의 불규칙한 모양 때문에 이개 후면에 조사되는 선량 분포의 예측이 어렵고 외에도 내의 과도한 선량이 조사될 가능성이 높을 수 있다는 점이다. 문헌 보고에서는 이개를 반창고로 고정시키기를 권유하기도 하고, 외에도에 물을 채워 물을 조직 보상체로 이용하여 이런 예상되는 문제점들을 극복하고 하는 노력을 보이기도 했다¹⁰⁾. 이런 위험성들을 해결하기 위해 광자선의 비율을 높이는 방법은 상대적으로 반대측 이하선에 조사되는 방사선의 양을 증가시켜 구강 건조증이 발생한 가능성이 높아지는 단점이 있고, 구강과 구강인두에 조사되는 방사선량 역시 증가하는 단점이 있어 바람직한 해결 방법이라 생각되지는 않는다. 본 연구에서는 전자선 보다 광자선의 비율을 통상 치료하는 방법과 다르게 전자선과 광자선의 비율을 역전시켜 광자선과 전자선의 비율을 1 : 1로 하거나 광자선을 전자선에 비해 2배의 비율로 치료하였다. 이렇게 통상 치료하는 방법과 다르게 광자선의 비율이 높았던 이유는 표적체적 내에 균일한 선량분포를 안정적으로 얻기 위한 목적 때문이었다. 비록 문헌에서 보고하는 구강 건조증 발생율과 비교하여 월등히 높은 구강 건조증 발생율을 보이지는 않았지만 향후 전자선의 비율을 높이는 방향으로 치료원칙을 수정해야 할 것으로 생각된다.

광자선을 이용하여 two paired wedge를 사용하여 치료한 경우 총 선량을 모두 이 방법으로 조사하였지만 경우에 따라서는 광자선 측면 1분 조사와 혼용하기도 했다. Two paired wedge 방법의 단점은 반대측 안구에 방사선이 조사될 가능성이 있고 상대적으로 전자선을 사용하는 경우 보다 방사선으로 인한 발생 가능한 만성 합병증의 발생율이 높은 것으로 알려져 있다²⁾. 하지만 parapharyngeal space까지 치료해야 하는 경우 전자선보다 선량 분포면에서 장점이 있어 이용되고 있다. 본 연구 결과에서 보면 two paired wedge 방법으로 치료받은 환자에서 국소재발이 많았는데 Garden 등이 보고한 결과에서는 두 치료방법상의 국소재발율에 차이는 없는 것으로 보고하였다⁹⁾. 그러나 본 연구에서 치료성적의 차이가 발생한 그 이유로 생각해 볼 수 있는 점은 첫째, 수술에 의한 반흔이 있는 주변 피부에 처방하고자하는 충분한 선량이 조사되지 못하고 선량이 미달하였기 때문일 것으로 생각된다. 이런 점을 극복하기 위해서는 조직보상체를 사용하여 피부 선량을 증가시키는 노력이 필요

할 것이다. 둘째, marginal miss 가능성을 생각해 볼 수 있는데 중심단면 일면에서만 선량분포를 확인하여 치료 여부를 결정해야 했던 기존의 2차원적 치료계획 방법의 한계 때문일 것으로 생각된다. CT 모의치료를 이용한 정확한 표적체적의 결정으로 marginal miss 가능성을 줄이고 3차원적 치료계획 방법에 의해 정확한 선량 분포를 예측하여 주변 정상조직을 보존할 수 있는 방법이 도입되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서는 이하선을 방사선 치료하는 대표적 두 가지 방법의 치료 성적과 방사선 치료에 따른 합병증을 분석하여 보았다. 두 방법의 치료 성적에서 생존율의 차이는 통계적으로 의미 없었지만 국소재발율은 통계적으로 유의한 차이를 보여 two paired wedge technique을 사용하는 경우 세심한 노력이 필요하겠다. 광자선과 전자선을 혼용하는 방법에서는 향후 전자선의 비율을 높일 필요성이 있다고 생각되며 광자선으로 치료하는 경우 측면에서 1문 조사보다는 3차원 입체조형치료를 도입하여야 할 것으로 생각되며 적정한 비율을 밝혀내어야 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Lee SW, Chang SK, Kim GE et al : *Patterns of failure after combined surgery and radiation therapy for malignant tumors of the parotid gland : Analysis of treatment results according to pathologic type. Kor J Head Neck Oncol. 1999 ; 15 : 182-188*
- 2) Garden AS, El-Naggar AK, Morrison WH, Callender DL, Ang KK, Peters LJ : *Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 ; 37 : 79-85*
- 3) Spiro IJ, Wang CC, Montgomery WW : *Carcinoma of the parotid gland : Analysis of treatment results and patterns of failure after combined surgery and radiation therapy. Cancer. 1993 ; 71 : 2699-2705*
- 4) Yaparpalvi R, Fontenla DP, Tyerech SK, Boselli LR, Beitler JJ : *Parotid gland tumors : A comparison of postoperative radiotherapy techniques using three dimensional(3D) dose distributions and dose-volume histograms(DVHs). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 ; 40 : 43-49*
- 5) Hazuka MB, Martel MK, Marsh L, Lichter AS, Wolf GT : *Preservation of parotid function after external beam irradiation in head and neck cancer patients : A feasibility study using 3-dimensional treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993 ; 27 : 731-737*
- 6) Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA : *Major salivary gland tumors. In : Million RR, Cassisi NJ, eds. Management of head and neck cancer. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Co., 1994 : 711-735*
- 7) Simpson JR, Lee HK : *Salivary glands. In : Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Raven, 1998 : 961-980*
- 8) Ang KK, Kaanders JHAM, Peters LJ : *Radiotherapy for head and neck cancers : Indications and techniques. 1st ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1994 : 109-118*
- 9) Shiu AS, Hogstrom KR : *Dose in bone and tissue near bone-tissue interface from electron beam. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 ; 21 : 659-702*
- 10) Morrison WH, Fong P, Starkschall G et al : *Water bolus for electron irradiation of the ear canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 ; 33 : 479-483*