

진행성 두경부 상피세포암 환자에서 소분할 방사선조사 후의 치료반응 평가

부산대학교 의학전문대학원 방사선종양학교실*, 이비인후과학교실†

김원택* · 기용간* · 남지호* · 김동현* · 조규섭† · 이진춘† · 이병주† · 김동원*

목적: 근치적 치료가 힘든 두경부 진행암 환자들을 대상으로 시행된 소분할 방사선조사의 치료반응 정도를 객관적으로 평가해 보고, 이런 환자들에 대한 적절한 방사선치료 방법을 알아보하고자 이 연구를 진행하였다.

대상 및 방법: 두경부에서 발생한 상피세포암종으로 진단되어 1998년부터 2008년까지 원발 병변 또는 림프절 병변에 대해 3 Gy 분할선량으로 고식적 소분할 방사선치료를 받았던 환자 31명을 대상으로 후향적 분석을 하였다. 대상 환자들의 방사선치료 전 컴퓨터단층촬영 영상자료를 통해 종양의 용적을 측정하였고, 이를 방사선치료 종료 후 2~3개월째의 컴퓨터단층촬영 자료와 비교하여 치료반응을 평가하였다. 아울러 소분할 방사선치료로 인한 치료독성의 빈도와 정도를 확인하였고, 전체 생존율 및 무진행 생존율, 그리고 생존율이나 치료반응과 관련된 예후인자들 알아보하고자 통계 분석 작업을 하였다.

결과: 대상 환자들의 평균 연령은 70세였으며, 85%의 경우가 stage 4였다. 종양의 용적은 평균 128.4 cc였고, ECOG 활동점수 상 1점과 2점이 67.7%였다. 총방사선량은 24~45 Gy (중간값 36 Gy)로 2명을 제외한 대부분의 환자가 30 Gy 이상 조사받았으며, 치료기간은 10~25일이었다. 완전반응을 보인 경우가 4명(12.9%)이었고, 19명(61.3%)의 환자에서 부분반응을 보였다. 중간 생존기간은 8.9개월이었으며, 1년 무진행생존율은 12.9%였다. 치료반응 정도에 따른 생존율의 차이를 발견할 수 있었으며, 원발 부위, 병기, 종양의 용적, 방사선치료 범위, 총방사선량 등이 생존율이나 치료반응 정도와 유의한 관련이 있었다. 치료 기간 및 치료 종결 후 grade 4 이상의 치료독성은 없었다.

결론: 소분할 방사선치료 결과 약 74%의 환자들에서 종양이 줄어드는 것을 객관적으로 확인할 수 있었다. 적절한 분할선량 및 추가 방사선치료가 필요한 환자들의 선별에 있어서는 추가적인 연구가 필요하겠다.

핵심용어: 두경부암, 소분할, 방사선치료, 치료반응

서 론

대부분의 두경부 암의 경우 조기 발견이 쉽지 않아 진행된 시기가 되어서야 병원을 방문하게 되어 근치적 치료의 기회를 놓치는 경우가 많은 편이다. 과거 수술이 힘들 정도로 진행된 경우나 수술을 받지 못하는 상황의 두경부 암 환자들에게 장기간의 방사선치료를 시도하였으나 만족스러운 결과를 얻지 못했다. 이런 상황을 극복하고자 화학요

법 등과 방사선치료를 병합하는 방법으로 치료효과를 높하려고 하였고 일부 동시병합요법 군에서 소폭의 생존율 향상을 얻을 수 있었다.¹⁾ 그러나 전신상태가 좋지 못한 환자들이나 말기에 가까운 환자들의 경우에는 여전히 기대만큼의 좋은 결과를 얻을 수가 없었다. 도리어 이런 복합적인 치료로 인한 치료비의 부담과 치료에 의한 급·만성 합병증 증가는 환자의 삶을 질을 떨어뜨리는 결과를 가져왔다.²⁾

그렇지만 이렇게 근치적 치료가 힘들 정도로 병이 진행된 경우라고 하더라도 아무런 치료를 하지 않는 것보다는 환자의 상황을 고려한 다양한 치료적 접근을 통해 질병 진행의 부담을 덜어주는 것 또한 질병의 예후와 삶을 질을 고려할 때 필요하다고 하겠다.^{3,4)} 특히 원발 병변이나 림프절 전이 병변의 크기가 커서 주변부를 압박하거나, 기능적

이 논문은 2009년 4월 20일 접수하여 2009년 5월 26일 채택되었음.
책임저자: 기용간, 부산대학교 의학전문대학원 방사선종양학교실
Tel: 051)240-7383, Fax: 051)248-5747
E-mail: apex7171@korea.kr

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

으로 중요 부위 가까운 곳에서 발생한 경우로 광범위한 침습이 발생한 경우에는, 이로 인한 국소통증이나 삼킴장애, 호흡곤란 등의 이차적인 문제들이 발생하게 된다. 이런 상황에서는 최대한 빠른 시일 내에 종양의 크기를 감소시켜 상기 증상을 완화시킬 수 있는 치료를 시행하는 것이 큰 도움이 될 수 있다. 말기 암 환자의 각종 전이 병변에 대한 증상완화 목적의 소분할(hypofractionated) 방사선조사의 치료효과는 과거로부터 입증되어 왔다. 적극적인 치료가 불가능한 두경부 진행암뿐만 아니라 환자의 전신상태나 동반된 질환, 그 외 개인적 이유 등으로 근치적 접근이 힘든 일부 경우에도 고선량을 짧은 기간 내에 조사하여 종양의 크기를 빠르게 줄이려는 시도를 할 수 있겠다. 특히 종양의 크기 감소로 인한 증상완화를 목표로 하는 경우에는 단기간에 진행되는 이런 소분할 조사가 환자의 내원 또는 입원 일수를 줄여 줄 수도 있고, 장기간 조사에 따른 치료독성 증가의 위험성도 낮출 수가 있어 환자의 높은 치료 순응도가 기대된다.

과거 진행성 두경부 암 환자들을 대상으로 통상적(conventional) 분할조사법과 소분할 조사법 간의 종양 제어율과 치료독성 부분을 비교한 전향적 무작위 연구의 결과 두군에서 큰 차이가 없었다는 보고 이후로, 다양한 소분할 방사선조사 방법이 소개되었고, 종양의 반응과 증상회복, 삶의 질 개선 부분에서 긍정적인 결과를 보여 주고 있다.^{5~10)}

그렇지만 두경부 암 환자들을 대상으로 다양한 분할조사 방법으로 치료를 하였던 과거의 자료들은 환자선택이나 분할선량, 총방사선량, 방사선조사 기간과 방법 등에 있어서 각자 독자적인 모델들을 제시하고 있고, 또한 치료반응의 평가에서도 대부분 이학적 진찰검사 결과를 바탕으로 진행된 경우들이라서 객관적인 비교가 어렵기 때문에 적합한 분할조사 방법을 유추해 내기가 쉽지 않다.^{10,11)}

이에 저자들은 방사선치료 전후의 컴퓨터단층촬영 영상 자료를 통해 소분할 방사선조사에 의한 치료반응을 보다 객관적으로 평가해 보고, 더 나아가 이 연구결과와 타 연구 자료들을 비교 분석하여 근치적 치료가 힘든 진행성 두경부 종양 환자에서의 적절한 고식적 방사선치료 방법을 모색해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1998년 3월부터 2008년 2월까지 비인강암을 제외한 원발성 두경부 상피세포암종 또는 원발불명성 경부 림프절 전이 상피세포암종으로 진단되어 소분할 방사선치료를 받은 환자들의 진료기록 및 암등록 파일, 보호자와의 연락

등을 통해 얻은 자료들을 후향적으로 분석하였다.

해당 기간 동안 저자들의 병원에서 소분할 방사선치료를 받았던 환자들은, 수술적 접근이 불가능한 부분까지 병변이 진행된 경우나 원격전이가 확인되어 항암화학요법을 받았지만 원발 병변이 심해진 경우, 3기 이하의 병변으로 평가되었으나 환자의 전신상태나 중대 동반질환을 고려하여 근치적 치료가 힘들었던 경우, 수술 후 국소재발이 확인되었으나 재수술이 불가능한 경우, 그 외 개인사정으로 인해 환자의 직접적인 요구가 있었던 경우 등이 포함되었다. 그러나 이전에 해당 부위에 방사선치료를 받은 병력이 있거나 전신 항암화학요법 기간 중에 방사선치료를 받은 경우 등은 연구대상에서 제외하였다. 상기의 환자들 중 초기 처방선량의 50% 이상을 조사받았던 경우 및 방사선치료 전과 치료 후 해당 부위에 대한 CT 영상을 확인하여 종양의 치료 반응을 객관적으로 확인할 수 있었던 경우들을 이번 연구에 포함하였다.

당시 치료 전 면담과정에서 모든 환자 및 보호자들에게 소분할 방사선조사 방법, 방사선치료 과정, 일반적인 방사선조사 방법과의 차이점 등에 대해 상세히 설명하였고 서면 동의를 얻었다. 또한 방사선조사 범위 내에 구강 및 상하악골이 포함되는 환자들은 방사선치료 전 치과 진료를 받도록 하였다.

치료준비 과정으로 컴퓨터단층촬영 모의치료기(CT-simulator)을 이용하여 방사선조사 영역의 세부 영상을 얻었다. 특별한 이유가 없는 경우를 제외하고는 조영증강 영상을 얻도록 하였다. 2002년 이전에 치료받은 일부 환자들에서는 방사선치료 직전 이비인후과 또는 종양내과에서 촬영한 CT 영상자료를 이용하였다. 이렇게 얻어진 자료들은 방사선치료 계획용 소프트웨어로 보내져 3차원 영상으로 재구성되었고(Fig. 1), 이를 토대로 2~5개 조사면을 이용한 방사선조사 설계를 하였다. 환자 고정장치로 두경부용 바닥판(base plate) 및 열가소성 마스크(thermoplastic mask)를 이용하였고 머리, 목, 그리고 어깨 등의 자세유지를 위하여 두경부 지지대(headrest)와 외형 틀(foam casts or vacuum bags)을 사용하였다. 원발 병변 및 림프절 종대 병변만을 소분할 방사선치료 범위에 포함하는 것을 원칙으로 하였으나, 일부 환자에서는 원발 및 림프절 병변이 동반되었어도 심한 증상을 유발하는 곳만 치료하였다. 육안적 병변 외에 예방적 방사선치료는 모든 환자에서 시행하지 않았다. 컴퓨터단층촬영 영상에서 1.5 cm 이상의 종괴 또는 심한 증상을 유발하는 병변을 육안적종양체적(gross tumor volume)으로 치료 계획용 소프트웨어를 이용하여 표시하였고, 이 병변 주변 1.0~1.5 cm 정도로 안전 범위를 설정

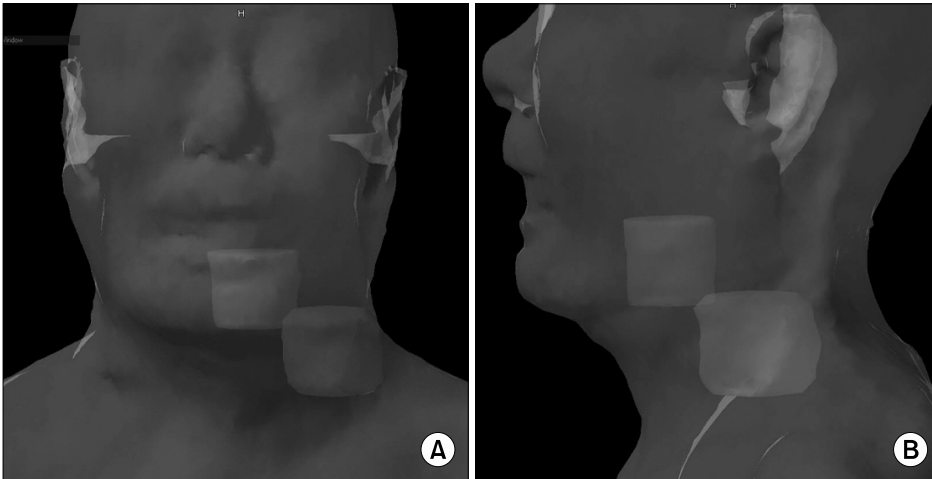


Fig. 1. Three dimensional gross tumor volume of one patient with left tonsillar cancer. (A) Antero-posterior aspect, (B) Lateral aspect.

하여 이를 최종 방사선치료 표적으로 삼았다. 치료 표적 외에 척수, 뇌간, 귀밑샘, 턱관절, 시신경교차, 시신경, 안구 등을 치료 설계 시에 정상조직으로 표시하여 각각 내성선량을 넘지 않도록 하였으나, 치료 병변과 가까워 처방선량에 근접한 방사선량이 조사되는 경우에는 예측되는 치료 독성에 대해 환자에게 설명 후 동의를 얻은 상태에서 치료를 진행하였다. 방사선치료의 선량 선택은 일반적인 고식적 방사선조사에서의 분할선량과 총방사선량, 치료스케줄을 참고하여 결정되었다. 일회 분할선량은 3 Gy로 1일 1회, 주 5회 조사하는 것을 원칙으로 하였다. 총방사선량은 30 Gy 이상을 조사하는 것을 목표로 하여 병변의 위치와 크기, 그리고 환자의 전신상태와 개인적 요구에 따라 조정되었다. 소분할 방사선조사를 위해 고에너지 선형가속기(2002년 10월 이전: Mevatron 67, Siemens, Erlangen, 2002년 10월 이후: Clinac 21EX, Varian, Palo Alto, CA)를 통한 6 megavoltage 광자선을 이용하였다. 방사선치료 기간 중 종양의 크기가 급속도로 줄어든 일부 환자들에서는 치료설계를 다시 해서 방사선조사를 계속하였다.

방사선치료가 끝난 환자들을 대상으로 2주 또는 1개월 간격으로 진찰 및 면담하여 치료반응 평가와 함께 치료독성의 정도를 확인하였다. 연구 대상의 모든 환자에서 방사선치료 종결 후 2개월에서 3개월 이내에 조영증강 CT 영상자료를 확보할 수 있었으며, 일부 환자들의 경우에는 방사선종양학과에서 CT simulator를 이용하여 CT 영상을 얻었다.

이번 연구의 목표는 소분할 방사선조사에 따른 원발 및 림프절 중대 병변의 국소제어 정도를 객관적으로 평가하는 것이었다. 이를 위해 방사선치료 전 또는 방사선치료 설계용으로 촬영한 CT 영상자료에서 표시된 육안적종양체적의 3차원 영상자료를 바탕으로 원발 종양 및 림프절 병

변의 크기를 표시하였다. 치료 종결 이후 촬영한 CT 영상자료에서도 치료설계용 소프트웨어를 통해 치료받은 병변의 3차원 영상자료를 얻어 치료 전 용적과 비교하였다. 국소제어 정도를 평가하기 위해서 WHO 척도를 이용하여, 완전반응(complete response, CR), 부분반응(partial response, PR), 안정(불변)병변(stable disease), 질병진행(progressive disease) 등으로 구분하였다. 객관적 반응률은 치료 후 완전반응 또는 부분반응을 보였던 환자의 비율로 정의했다. 생존율 및 치료반응 정도와 관련되었을 것으로 생각되는 인자들로 나이(70세), 성별, 원발 부위, 병기, 종양의 용적, 방사선치료 범위(원발/림프절/원발+림프절) 총방사선량(36 Gy), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 활동점수 등을 선정하여 통계분석을 하였다. 아울러 대상 환자들의 전체생존율과 무진행생존율, 소분할 방사선조사와 관련된 치료독성의 빈도와 정도를 알아보았다. 치료독성은 방사선치료 전 병변에 의해 발생했던 증상이 아닌 치료 시작 이후 방사선조사 범위 내에서 새롭게 발생한 증상이 있는 경우로 하였다. 방사선유발 치료독성은 방사선치료 기간 중 매주 환자 면담/진찰을 통해서 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 기준에 의거해 차트에 기록된 자료를 바탕으로 급성 독성을 평가하였다. 방사선치료 종결 후 3개월 이후부터의 면담/진찰 자료를 바탕으로 아급성 또는 만성 합병증 정도를 확인하였다.

통계는 SPSS 12.0K (SPSS Inc., Chicago, IL)를 이용하였다. 생존분석은 Kaplan-Meier method를 이용하였고, 방사선치료 반응 정도 등에 의한 생존율 차이 검증은 log-rank test를 이용하였다. 치료 반응과 관련된 예후 인자의 다변량 분석은 Cox regression backward-conditioning method를 통해 진행하였다.

결 과

진료기록의 후향적 분석 상 해당 기간 동안 두경부의 상피세포암종으로 소분할 방사선치료를 받았던 환자는 모두 49명이었다. 이 중 방사선치료 초기에 개인사정에 의해 방사선치료가 중단된 경우가 2명 있었고, 7명의 환자는 이전 방사선치료 받았던 부위에서의 재발로 추가치료를 받았던 경우였다. 원격 전이 때문에 전신 화학요법을 받는 기간 중 응급 방사선치료를 받았던 환자가 2명 있었다. 세 명의 환자는 환자 개인사정에 의해 5 Gy의 분할선량으로 10~15 Gy의 방사선조사를 받았다. 그리고 방사선치료 전 또는 치료 후 CT 영상을 확인할 수 없었던 경우가 4명이 있어 최종적으로 총 31명의 환자가 이번 연구대상에 포함되었다.

이 환자들의 특성은 Table 1에 표시하였다. 중간 연령은 70세였으며 여성이 6명이었다. 원발 병변 부위로는 후두가 제일 많았으며, 대다수가 AJCC 병기 기준으로 4기였으나 1명의 성문하암 환자는 2기였는데 본인의 의사에 의해 소분할 방사선치료를 받았다. 원발 부위 확인이 가능했던 환자 중 14명에서 T4 병변이었으며, 전체 환자 중 8명이 N3 병기였다. 진단 당시 원격전이 동반되어 전신 항암화학요법을 받았으나 두경부의 종양 병변이 진행하여 소분할 방사선치료를 받은 환자가 5명 포함되었다. 육안적종양의 용적은 평균 128.4 cc (18~415 cc)로 전체의 2/3 이상의 환

자에서 100 cc 이상이었다. ECOG 활동점수(수행능력)는 0점부터 5점까지가 각각 3명, 10명, 11명, 6명, 1명, 0명으로 1점과 2점이 67.7%였다. 원발 부위만을 치료한 경우가 10예(32.3%), 림프절 병변만 치료한 경우가 3예(9.6%)로 나머지는 원발 병변과 림프절 병변을 동시에 치료하였다. 총방사선량은 24~45 Gy (중간값 36 Gy)로 대부분의 환자가 해당 병소에 30 Gy 이상 조사받았으나 2명의 환자에서는 개인사정 또는 전신상태 악화로 인해 각각 24 Gy, 27 Gy를 조사받은 후 중단되었다. 치료기간은 10~25일이었으며 80% 이상의 환자에서 20일 이내에 방사선조사를 완결할 수 있었다. 전체 환자의 추적관찰 기간은 3~38개월이었다.

소분할 방사선치료 후 2~3개월째 CT 영상자료를 이용하여 종양의 용적 변화를 평가한 결과, 완전반응을 보인 경우가 4명(12.9%)이었는데, 이 중 후두암이 3명이었고 나머지 한 경우는 하인두암 환자였다. 이들의 병기는 T4N0가 2명, T3N0 및 T4N1이 각각 한 명씩이었으며, 3명의 환자가 원발 병변에만 방사선조사를 받았고 나머지 한 명은 원발 병변과 경부 림프절 병변을 동시에 치료받았다. 총방사선량은 36 Gy가 두 명, 45 Gy가 두 명이었다. 나머지 환자 중 19명(61.3%)의 환자에서 부분반응을 보여, 총 74.2%의 환자에서 객관적인 치료반응을 확인할 수 있었다. 부분반응을 보인 환자 중 8명에서는 치료 전에 비해 75% 이상의 종양 용적 감소를 보였다. 치료 종결 후 3개월째 진찰 및 진료기록 검토에서 6명(19.4%)의 환자에서 병변의 증가가 관찰되었다. 객관적 반응이 확인되었던 경우들의 환자 및 방사선치료 관련 내용을 세부적으로 살펴보면, 원발부위의 경우 후두암이 9명이었고, 구강암이 4명, 구인두암이 5명, 하인두암이 2명, 비강 및 부비동암이 각각 한 명씩이었다. 병기는 2기가 1명, 3기가 3명이었으며, 종양의 용적은 18~297.5 cc (평균 112.8 cc)였다. 열네 명의 환자에서 원발 및 림프절 병변을 동시에 치료하였고, 원발 병변에만 방사선조사를 한 경우는 9명이었다. 총방사선량은 30~45 Gy였고 이 중 19명(61.2%)의 환자가 36 Gy 이상을 조사받았다.

전체 환자의 1년 및 2년 생존율은 각각 32.3%, 12.9%였고, 중간 생존기간은 8.9개월이었다(Fig. 2). 1년 및 2년 무진행생존율은 각각 12.9%, 9.7%였다(Fig. 3). 치료반응에 따른 1년 생존율에 대한 자료와 객관적 반응을 보였던 환자들에서의 생존율 비교는 Table 2에 정리하였다. 생존율과 관련된 예후인자들의 다변량 분석결과, 전체생존율 및 무진행생존율과 모두에서 유의한 관계에 있는 것들은 방사선치료 범위(p<0.001)와 총방사선량(p=0.014, p=0.044)이었으며, M-병기(p=0.039)와 N-병기(p=0.004)는 전체생존율과

Table 1. Patients Characteristics

Characteristics	Number of patients (%)
Ages	
Median	70 years
Ranges	52~86 years
Gender	
Male	25 (80.6)
Female	6 (19.4)
Primary site	
Larynx	10 (32.3)
Oropharynx	6 (19.4)
Hypopharynx	5 (16.1)
Oral cavity	5 (16.1)
Nasal cavity & Paranasal sinuses	3 (9.7)
Unknown	2 (6.4)
Stage*	
Stage II	1 (3.2)
Stage III	4 (12.9)
Stage IVa	14 (45.2)
Stage IVb	7 (22.6)
Stage IVc	5 (16.1)

*American Joint Committee on Cancer staging system, 2002, 6th edition

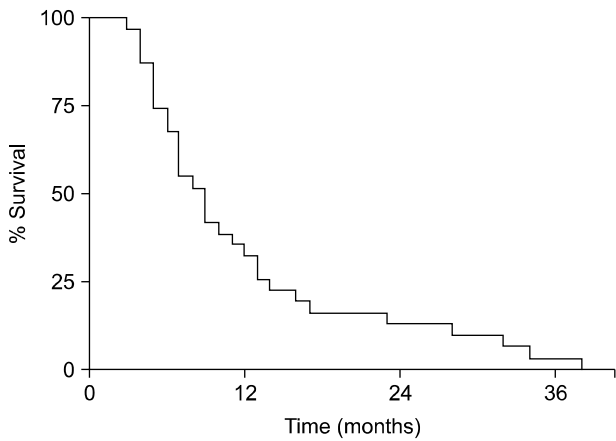


Fig. 2. Overall survival.

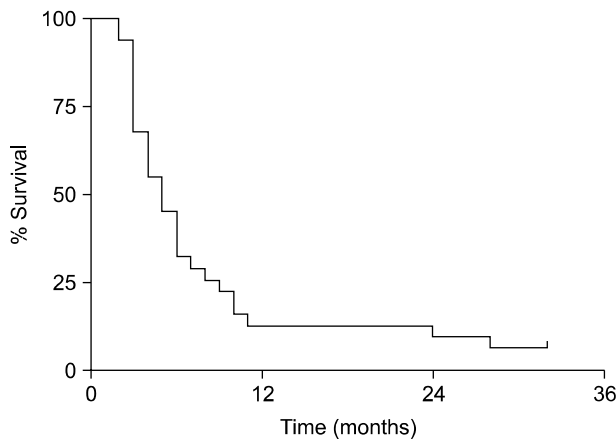


Fig. 3. Progression-free survival.

관련이 있었다. 치료반응의 정도와 관련있는 인자는 원발 부위(p=0.042)와 총방사선량(p=0.044)이었다. 객관적 반응을 보였던 환자들에서 생존율과 관련된 예후인자들을 분석해 보았는데 그 결과는 Table 3에 기록하였다.

방사선치료가 끝난 환자 중 3명의 경우는 3~8개월째 이비인후과 또는 구강외과에서 잔류 종양의 제거수술을 받았다. 두 명의 환자에서는 무진행 상태에서 4개월 및 10개월째에 화학요법제의 정맥투여를 통한 항암치료를 3차례 받았고 다른 1명의 환자는 방사선치료 종결 후 6개월째 전이 병변이 확인되어 구강투여용 항암 화학요법제를 투여 받았다. 소분할 방사선치료 후 추적관찰 기간 중 2~4개월째 잔류 병변에 대해 추가 방사선조사를 12~21 Gy를 받았던 환자가 3명 있었고, 방사선조사 부위 또는 인접 부위에서 종양의 재증식 및 재발 소견 확인되었던 환자 중 2명의 경우, 6개월 및 14개월에 추가 방사선조사를 15~36 Gy 받았다.

Table 2. Overall Survival (OS) and Progression-free Survival (PFS) According to Radiotherapy Response

Response	1 yr OS (%)	p-value	1 yr PFS (%)	p-value
CR*	100.0	0.0011	100.0	0.0070
PR [†]	32.3		21.4	
SD [‡]	4.2		0.0	
PD [§]	11.7		0.0	
CR+PR	41.1	0.0022	23.4	0.0001
SD+PD	10.5		0.0	

*complete response, [†]partial response, [‡]stable disease, [§]progressive disease

Table 3. Results of Multivariate Analysis for Prognostic Factors in Patients with Objective Response

	CR*+PR [†] (p-value)	
	OS [‡]	PFS [§]
Age	0.268	0.792
Sex	0.083	0.952
Primary site	0.772	0.102
T-stage	0.811	0.549
N-stage	0.004	0.057
M-stage	0.103	0.283
Stage	0.143	0.892
Target volume	0.024	0.343
Radiation field	0.035	0.061
Radiation dose (36 Gy)	0.018	0.021
Performance status	0.481	0.726

*complete response, [†]partial response, [‡]overall survival, [§]progression-free survival

치료 기간 중 치료 범위 내에 grade 2 이상의 점막염, 피부염 등을 호소하는 경우가 74.2%였었다. 이 중 grade 3의 점막염 및 피부염을 보이는 환자가 각각 10명(32.3%)과 4명(12.9%)였으나 grade 4로 진행된 경우는 없었고, 2명의 환자에서는 grade 3의 구강건조증을 호소하였다. 치료 종결 후 3개월째 면담에서 치료 범위 내 grade 2 이상의 방사선유발 치료독성을 보이는 환자는 11명(34.5%)이었으나 grade 4의 독성을 보인 경우는 없었고, grade 3의 점막염, 피부염, 구강건조증이 확인된 경우가 각각 2명, 1명, 1명 있었다.

고안 및 결론

두경부 암의 방사선치료에서 통상적 분할조사의 방법은 종양과 정상조직의 방사선생물학적인 측면을 고려하여 오랫동안 일반적인 치료법으로 여겨져, 현재도 대부분의 환

자들에서 이와 같은 방법으로 치료가 진행되고 있다. 그러나 조기 성문암의 경우에서처럼 상대적으로 좁은 치료 부위에 대해 1회 조사 선량을 높이는 대신 전체 치료기간을 줄여 종양세포의 급속재증식(accelerated repopulation)을 억제함으로써 치료효과를 증대시킬 수 있다는 자료를 근거로, 근치적 치료가 불가능한 상태의 진행암 환자들에게 국소 제어 또는 증상호전을 목적으로 이와 유사한 소분할 방사선치료를 시도하려는 움직임이 있었다.¹²⁾ 실제로 과거에 진행된 전향적 무작위 연구에서 진행성 두경부 암 환자를 대상으로 6~7주간 60~70 Gy를 조사하는 통상적 분할조사 방법과 2~3주간 40~48 Gy를 조사하는 고분할선량 조사방법의 치료효과를 분석하였는데, 두 군에서 종양의 제어율이나 급성 치료 독성, 만성 합병증의 발생 등에 있어 큰 차이가 없다고 하였다.^{5,6)} 이 후 최근까지 여러 연구자들에 의해 두경부 진행암 환자를 대상으로 한 소분할 방사선치료에 대한 다양한 전향적 연구가 이루어졌으며, 50~80% 정도의 종양 크기 감소를 보고하고 있다.

저자들은 근치적 치료가 힘든 두경부 진행암 환자를 대상으로 단기간의 소분할 방사선치료를 시행했던 결과를 분석해 보았다. 전체 31명의 연구대상 환자에서, 분할선량 3 Gy로 평균 36 Gy 이상을 조사했을 때, 2~3개월째의 치료 반응은 완전반응 약 13%, 부분반응 약 61%로 객관적 반응을 보인 경우가 74% 정도였다. 후향적 분석 결과라 직접적인 비교는 힘들겠지만, Table 4에서의 최근의 타 연구 결과들을 참고하면 객관적 반응률은 비슷하였다. 비교 대상이 되는 연구들의 경우 치료반응 분석을 진찰에 의한 이학적 검사에 의존한 반면, 저자들의 이번 연구는 CT 영상 자료를 이용하여 종양의 용적을 정확한 수치로 측정하여 소분할 방사선조사의 치료효과를 객관적으로 분석했기에 의미가 있다고 생각되며, 앞서 진행된 여러 전향적 연구들의 임상결과들을 뒷받침해 주는 자료가 된다 하겠다. 원발 또는 림프절 병변의 장축의 길이만을 측정하여 치료반응

정도를 평가하기에는 종양의 형태가 매우 다양하고 또한 원발 병변과 림프절 병변이 연결된 경우가 많아 좀 더 객관적 평가를 위해 전체 치료 병변에 대한 3차원적 용적을 이용하였다. 원발 부위이든 림프절 부위이든 어디에 생겼던 종양이라고 하더라도 고식적 소분할 방사선치료의 목적을 생각한다면 이번 연구와 같이 전체 병변 용적에 따른 치료반응을 평가하는 것도 의미가 있을 것이라고 생각된다.

소분할 방사선조사를 받게 되는 일반적인 적응증을 고려할 때, 이번 연구 대상 환자들의 전신상태는 ECOG 활동지수 상 2점 이상이 58%로 대체로 좋지 못하였고, 84%의 환자가 4기의 병기였으며 원격전이가 동반된 경우도 16% 정도였다. 타 연구결과들에 비해 이번 연구에서 중간 생존율이 좀 더 높았던 이유는, 2기 또는 3기 병기의 환자가 포함되었다는 것과 일부 환자에서 방사선치료 후 잔류종양 제거술, 항암화학요법, 추가방사선조사 등을 받았기 때문으로 생각된다. 3개월 이후부터 종양의 크기 증가 및 원격전이가 두드러져 1년 전체 생존율이 32% 정도인 반면, 1년 무진행생존율은 역 12%에 불과했다. 전체 생존율이 9개월 이후 눈에 띄게 감소하는 것은 질병의 진행에 의한 이유뿐 아니라 방사선치료 전 전신상태가 좋지 못한 환자들의 동반 질환의 진행 때문이기도 한 것으로 생각되었다. 특히 소분할 방사선조사에 의해 초기에 높은 치료반응률을 얻을 수는 있으나 중간 생존기간이 4~8개월에 불과한 것에 대해서는 각 연구자료들에 대한 세부적인 비교 연구를 통해서 확인되어야 할 것이다.

Table 2 자료를 참고하면, 치료반응을 보였던 경우에서 생존율이 높다고 할 수도 있으나 다양한 요인들을 가지고 있는 환자들에 대한 소규모 후향적 분석 결과라서 명확한 결론을 내기엔 무리가 있을 것 같다. 소분할 방사선치료의 결과와 관련된 예후인자들에 대해서 일부 연구자들은 원발 병변의 범위, 원발 부위, 병기 등을 중요 요소들로 언급하였다.^{7,10,11,13)} 저자들의 연구에서도 생존율 및 치료반응과

Table 4. Results of Hypofractionated Radiotherapy for Advanced Head and Neck Cancers

	No of patients	Fraction size (Gy)	Total dose (Gy)	Median survival (months)	Response (OR*, %)
Paris et al ¹³⁾	37	3.7	44.4	4.5	77
Erkal et al ¹⁴⁾	40	3 or 10	30 or 20	5.5	65
Mohanti et al ⁷⁾	505	4.0	20	6.8	37 (PR [†])
Corry et al ⁸⁾	30	3.5	14~42	5.7	53.4
Porceddu et al ⁹⁾	35	6.0	30~36	6.1	80
Agarwal et al ¹⁰⁾	110	2.5	40~50	55.1% (1Y-PFS [‡])	73
This study	31	3.0	24~45	8.9	74.2

*objective response rate, †partial response rate, ‡1 year progression-free survival

관련된 추가 분석을 통해 원발부위, N 또는 M 병기, 종양의 용적, 방사선조사 범위, 총방사선량 등의 인자들에서 통계적 유의성을 발견할 수 있었으나 제한된 연구자료로 인해 이 부분에 있어서는 추가 연구가 필요하겠다.

Mohanti 등⁷⁾은 치료 종결 후 1개월째 부분반응을 보였던 환자 중, 153명(30%)에서 42 Gy 정도의 추가 방사선조사를 시행했는데, 추가 치료를 받은 군에서 중간 생존율이 2배(13.3개월)로 연장되었다고 하였다. 다른 연구들에서도 종양의 크기가 일정 기준 이상 줄어든 경우 추가 방사선조사 시행하여 좀 더 향상된 치료결과를 보고하였다.^{9,10)} 또한 Porceddu 등⁹⁾은 그들의 소분할 방사선치료 결과를 보고하면서 1년 이상 장기간 생존한 환자 중 4명의 경우에서 무병 상태였다고 하였다. 이들은 비록 고식적 치료 목표로 진행된 연구였지만 일부 환자들에서는 근치적 접근이 필요하다고 강조하였다. 저자들의 연구에서도 소분할 방사선치료 이후 일부 환자들에서 다양한 추가치료를 받았고 이를 통해 생존율이 소폭이나마 증가하였으며, 완전반응을 보였던 4명의 환자 중 3명의 환자가 2년 이상 무병상태로 생존하는 것을 확인하였다. 이번 연구가 전체적으로 전신상태가 좋지 못한 환자들을 대상으로 하였고 그 수도 많지 않은 후향적 분석이라는 제한점이 있으나, 이런 자료들을 바탕으로 추정해 본다면, 비록 고식적 목표의 치료라도 종양의 감소를 적극적으로 유도하는 것이 환자의 생존율 향상 및 증상 감소에 도움을 줄 수 있으므로, 치료에 반응을 보이는 일부 환자들의 경우 환자의 전신상태 등을 고려해서 추가 치료나 총방사선량을 증가시키는 것을 염두에 두는 것이 좋겠다. 앞에서 언급한 예후인자들을 분석해 볼 때, 이런 적극적 치료의 대상이 되는 환자의 선택을 위해서 원발 부위와 치료 범위, 종양의 용적, 병기 등을 고려하는 것이 도움이 될 것 같다. 특히 림프절 병변을 동반하지 않은 후두암의 경우는 보다 예후가 좋을 것으로 생각되는 바 앞으로 이에 대한 구체적 연구가 좀 더 명확한 자료를 제시해 줄 것 같다.

근치적 치료가 힘든 진행성 암 환자들에게 소분할 방사선조사를 하게 되는 가장 큰 이유는, 단기간의 집중적인 조사로 치료관련 합병증은 최소화하면서 종양으로 야기된 증상을 완화시키는데 있다고 하겠다. 실제로 이번 분석 결과, 소분할 방사선조사로 인한 급-만성 치료독성을 보인 환자 중에 grade 4의 경우는 없었으며, 치료 중 급성 독성에 의한 증상을 호소한 환자들도 대부분 치료 종결 후 짧은 기간 내에 호전되는 것을 확인할 수 있었다. 과거의 자료나 최근에 진행된 연구들에서도 소분할 방사선치료가 기존 근치적 목적의 통상적 분할조사법에 비해 방사

선유발 급성 독성이 더 증가한다는 증거는 없는 것 같다. 앞에서 언급한 연구들의 결과를 분석해 봐도 방사선조사에 의한 점막염 등의 일반적 치료독성이 치료 기간 내에 발생하더라도 대부분이 grade 3 이하로(0~63%) 생물학적 유효선량(biologically effective dose)에 따라 발생빈도가 차이가 났으나 심각한 문제로 진행된 경우는 드물었다. 환자의 전신 상태나 암의 진행 상황, 전체 생존율 등을 고려할 때, 과거 고식적 방사선치료를 받는 환자들에서 방사선유발 만성 합병증은 대체로 고려 대상이 되지 않았다. 그러나 앞으로 좀 더 적합한 분할조사법의 개발, 고정밀 방사선조사로 인한 고선량 집중 조사, 보조 치료제 개발 등으로 진행암 환자의 생존율이 증가하게 된다면 1회 고선량 분할 조사에 따른 구강 건조증이나 섬유증, 조직 괴사 등에 대한 고려도 병행되어야 할 것이다. 특히 앞서 언급한 것처럼 소분할 방사선치료를 받았으나 장기 생존하는 일부 환자들에 대한 만성 합병증의 정도와 그 대처방안에 대해서도 추가적인 분석과 논의가 필요할 것으로 생각된다.

저자들은 이번 연구를 통해 소분할 방사선치료에 의한 증상 완화 효과도 분석하려고 하였으나, 후향적 분석의 제한점 및 통증 정도의 표현에 있어서의 애매함, 그리고 방사선치료에 의한 급성-아급성 증상과의 감별 곤란, 기존 투여되고 있었던 진통제 등의 보조요법에 의한 효과 감별의 곤란 등의 이유로 객관적인 결과를 얻기가 어려웠다. 그렇지만 진료 기록 상에 방사선치료 전후의 통증점수가 기록되어 있었던 18명의 환자에 대해서는 부분적으로나마 소분할 방사선치료에 의한 증상완화 효과를 일부 파악할 수 있었다. 방사선치료 전 증상점수는 6~8점 구간이 47.6%로 가장 많았다. 호소하는 증상 중에 국소통증이 제일 많았으며 삼킴곤란과 호흡곤란, 천막소리가 그 뒤를 이었다. 방사선치료 종료 후 1개월째 전체 환자 중 83.6%에서 증상점수 상 50% 이상의 증상 완화를 보였다. 개별 증상 중에서는 국소 통증의 경우가 상대적으로 높은 반응율을 보였다. 최근에 진행된 타 연구 결과들을 살펴보면, 일회 분할 선량 2.5~6.0 Gy에 총 방사선량 20.0~50.0 Gy로, 60~80% 정도의 환자들에서 증상 감소 효과를 보고하였다.^{7~10)} 저자들의 이번 연구에 의한 증상 완화 효과는 다른 전향적 연구들의 결과와 비교해서 비슷하다고 할 수 있으나 앞서 언급한 여러 문제점들 때문에 분석에 제한이 있다고 할 수 있다. 하지만 소분할 방사선치료를 통해 종양 크기의 감소를 유도할 수 있고 이로 인해 증상 완화의 효과를 분명히 기대할 수 있다는 것에는 의심의 여지가 없을 것으로 생각된다.

두정부 진행암 환자들에서 고식적 방사선치료를 시행하

는 데 있어서 향후 고려해야 할 사항들 중에서 우선 합리적인 분할선량의 선택이 중요할 것 같다. Porceddu 등⁹⁾의 연구(6.0 Gy)와 Agarwal 등¹⁰⁾의 연구(2.5 Gy)에서는 극단적일 정도로 분할선량(1회 조사선량)의 차이를 보여준다. 일회조사 선량이 많을수록 종양파괴 효과가 커지고 전체 치료기간이 짧아지는 장점이 있으나, 조사 범위 주변 정상조직의 방사선피폭에 의한 급/만성 치료독성의 위험도도 증가할 수 있다. 그러므로 무조건적인 분할선량의 증가보다는 Corry 등⁸⁾의 치료방법에서 언급한 것처럼 종양세포와 정상세포의 방사선반응도를 바탕으로 한 생물학적 유효선량(biologically effective dose)을 고려하는 것이 중요할 것으로 생각된다. 아울러 환자의 전신상태와 개인사정 등도 분할선량이나 치료 스케줄을 결정하는데 중요한 요인들로 생각해야 할 것이다. 이런 요인들을 종합적으로 판단하여 해당 기관이나 환자에게 가장 타당한 방법을 선택하는 것이 좋겠다. 저자들은 이번 연구결과 및 문헌 고찰을 바탕으로 1회 조사선량은 3~4 Gy 정도가 타당하다고 생각하며, 대신 치료반응을 보이는 일부 환자군을 잘 선택하여 이들에게는 정밀방사선조사를 통한 총방사선량을 증가시킬 수 있도록 노력하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 이런 측면에서 세기조절방사선치료, 전신방사선수술 등의 고정밀 방사선조사법을 이용한 소분할 방사선치료에 대한 연구도 필요할 것으로 생각되며, 아울러 최근의 이탈리아에서 진행된 항암화학요법제와 동반된 소분할 방사선치료의 연구에서처럼 일부 전신상태가 좋은 환자들을 대상으로 다양한 화학요법제와의 병용치료도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.¹⁵⁾

결론적으로 근치적 치료가 불가능한 환자들이나 전신상태 불량으로 인해 적극적 치료가 힘든 환자들의 경우, 소분할 조사를 통한 집중적인 방사선치료를 시행하여 심각한 합병증 없이 종양의 크기를 줄일 수 있음을 객관적으로 확인할 수 있었다. 적절한 분할선량의 선택에 대한 것과 생존을 향상에 대한 문제, 완전반응을 보인 환자나 장기 생존하였던 환자들의 자료 분석 등에 대해서는 앞으로 추가적인 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;

- 355:949-955
2. Trotti A, Pajak TF, Gwede CK, et al. TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncol* 2007;8:613-624
3. Kowalski LP, Carvalho AL. Natural history of untreated head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:1032-1037
4. Carvalho AL, Salvajoli JV, Kowalski LP. A comparison of radiotherapy or radiochemotherapy with symptomatic treatment alone in patients with advanced head and neck carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:164-167
5. Weissberg JB, Son YH, Percarpio B, Fischer JJ. Randomized trial of conventional versus high fractional dose radiation therapy in the treatment of advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:179-185
6. Weissberg JB, Pillsbury H, Sasaki CT, Son YH, Fischer JJ. High fractional dose irradiation of advanced head and neck cancer. Implications for combined radiotherapy and surgery. *Arch Otolaryngol* 1983;109:98-102
7. Mohanti BK, Umapathy H, Bahadur S, Thakar A, Pathy S. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study. *Radiother Oncol* 2004;71:275-280
8. Corry J, Peters LJ, D'Costa I, et al. The 'QUAD SHOT'-a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:137-142
9. Porceddu SV, Rosser B, Burmeister BH, et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment-"Hypo Trial". *Radiother Oncol* 2007;85:456-462
10. Agarwal JP, Nemade B, Murthy V, et al. Hypofractionated, palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2008;89:51-56
11. Hodson DI, Bruera E, Eapen L, et al. The role of palliative radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Can J Oncol* 1996;6(Suppl. 1):54-60
12. Wu HG, Hong S, Shin SS, Park CI. Hypofractionated radiation therapy for early glottic cancer. -Preliminary results-. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2001;19:301-305
13. Paris KJ, Spanos WJ Jr, Lindberg RD, Jose B, Albrink F. Phase I-II study of multiple daily fractions for palliation of advanced head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:657-660
14. Erkal HS, Mendenhall WH, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SD. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck mucosal site treated with radiation therapy with palliative intent. *Radiother Oncol* 2001;59:319-321
15. Minatel E, Gigante M, Franchin G, et al. Combined radiotherapy and bleomycin in patients with inoperable head and neck cancer with unfavorable prognostic factors and severe symptoms. *Oral Oncol* 1998;34:119-122

Abstract

Evaluation of the Treatment Response after Hypofractionated Radiotherapy in Patients with Advanced Head and Neck Cancers

Won Taek Kim, M.D.*, Yong Kan Ki, M.D.*, Ji Ho Nam, M.D.*, Dong Hyun Kim, M.D.*,
Kyu Sup Cho, M.D.[†], Jin Choon Lee, M.D.[†], Byung Joo Lee, M.D.[†] and Dong Won Kim, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology and [†]Otolaryngology,
Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Purpose: This study was performed to objectively evaluate the rate of tumor response to hypofractionated radiotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck.

Materials and Methods: Thirty-one patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, who were treated by hypofractionated radiotherapy with 3 Gy per fraction for palliative purpose between 1998 and 2008, were reviewed retrospectively. Every tumor-volume was measured and evaluated from CT (computed tomography) images obtained before and 2~3 months after radiotherapy. The radiation toxicity was assessed during and after radiotherapy. A statistical analysis was performed to investigate overall survival, progression-free survival, and the prognostic factors for survival and response.

Results: The median age of the study patients was 70 years. In addition, 85% of the patients were in stage 4 cancer and 66.7% had an ECOG performance status of 1~2. The mean tumor-volume was 128.4 cc. Radiotherapy was administered with a total dose of 24~45 Gy (median: 36 Gy) over 10~25 days. Twenty-nine patients were treated with 30 Gy or more. The observed complete response rate was 12.9% and the partial response rate was 61.3%. Median survival time was 8.9 months and the 1-year progression-free survival rate was 12.9%. The treatment response rate was confirmed as a prognostic factor in the rate of survival. The primary site, stage, tumor-volume, radiotherapy field and overall radiation-dose showed a significant relationship with survival and treatment response. No grade 4 toxicity was observed during and after radiotherapy.

Conclusion: There was an objective tumor-regression in about 74% of patients treated by hypofractionated radiotherapy. Further evaluation is needed to select the appropriate fraction-size and patient who may require the additional radiotherapy.

Key Words: Head and neck cancer, Hypofractionation, Radiotherapy, Treatment response