

조기 성문암의 방사선치료에서 경동맥을 보호하기 위한 치료 계획

부산대학교 의학전문대학원 방사선종양학교실

기용간 · 김원택 · 남지호 · 김동현 · 이주혜 · 박 달 · 김동원

목적: 조기 성문암 환자에서 방사선치료의 만기 합병증인 뇌졸중을 예방하기 위해 경동맥을 보호하는 치료계획을 세우고 타당성을 알아보고자 연구를 계획하였다.

대상 및 방법: 2007년 1월부터 2010년 12월까지 원발성 조기 성문암으로 방사선치료를 받은 환자 중 전산화단층촬영 영모의치료를 받은 환자 31명의 모의치료 영상을 대상으로 하였다. 기존의 평행대향조사영역(parallel-opposing field, POF)과 조사영역의 빔방향상에서 동측의 경동맥을 제외하기 위해 빔각도를 조절한 조사영역(modified oblique field, MOF)으로 가상모의치료계획을 세우고 계획용표적체적, 경동맥과 척수의 선량분포, 평균선량과 V_{35} , V_{40} , V_{50} 등을 기존 치료와 비교 분석하였다.

결과: 전체 31명 중 23명(74.2%)에서 25도, 8명(25.8%)에서 30도 전방으로 조절되었다. 두 군 사이에 선량에 따른 planning target volume의 체적백분율은 차이를 보이지 않았다($p=0.801$). 경동맥의 선량에 따른 누적 체적백분율은 의미 있는 차이를 보였고($p<0.001$), 26 Gy 이후에 MOF군에서 감소하기 시작했다. 경동맥의 평균선량은 POF군에서 38.5 Gy, MOF군에서 26.3 Gy였고($p=0.012$), V_{35} , V_{40} , V_{50} 모두에서 의미 있는 차이를 보였다.

결론: 이번 연구 결과로 조기 성문암 환자에서 빔각도를 전방으로 조절하여 경동맥의 조사선량을 감소시켰다. 이를 통해 경동맥 협착증을 예방하고 궁극적으로 뇌졸중을 줄일 수 있을 것으로 예상된다.

핵심용어: 조기 성문암, 방사선치료, 경동맥 협착증, 뇌졸중

서 론

조기 성문암(병기 T1-T2N0M0)은 방사선치료나 수술로 80~90% 이상의 국소제어율을 보이는 예후가 좋은 종양으로 잘 알려져 있다.^{1,2)} 특히 해부학적 특성상 음성보존이라는 기능적 특성이 강조되므로 방사선치료가 비교적 선호되고 있고, 대부분의 경우 평행대향조사영역(parallel-opposing fields, POF)을 이용한 비교적 간단한 치료계획을 통해 방사선조사가 진행된다.^{3~5)}

높은 국소제어율에 따라 상대적으로 장기 생존자의 비율 또한 높은 편이며, 이로 인해 방사선치료에 따른 인접조직들에서의 만성 합병증이 문제가 될 수 있다.^{6,7)} 그 중에서도 경동맥 협착증이 뇌졸중을 유발하는 것으로 알려

져 그에 대한 관심이 증가하고 있다. 두경부에 방사선치료를 받은 환자에서 10년 내에 뇌졸중의 위험이 1.7~8.5배 증가한다고 보고되고 있고, 특히 60세 미만의 환자에서 방사선치료 후 10년 이상 경과하면 뇌졸중 발생이 10배 이상 증가한다고 한다.^{8,9)} 평행대향조사영역을 이용하여 방사선을 조사하는 경우, 해부학적 구조상 경동맥이 좌우 조사영역 안에 위치하게 되어 경동맥의 고선량 피폭을 피할 수 없게 된다. 최근에는 이러한 이유로 경동맥을 보호하기 위해 삼차원입체조형방사선치료 또는 세기조절방사선치료 등이 시도되고 있다.^{10,11)} 하지만, 기존의 치료만으로도 90% 이상의 국소제어율과 1% 미만의 심각한 합병증 발생률을 얻을 수 있어 환자의 비용 부담 증가와 복잡한 치료계획에 따른 의료진의 노력에 비해 얻을 수 있는 이익이 거의 없다는 주장이 있다.¹²⁾ 그래서 저자들은 기존의 평행대향조사를 치료의 기본으로 하여 빔각도만 전방으로 조절한 조사영역(modified oblique fields, MOF)을 통해 경동맥의 방사선 노출을 줄이고자 하였고, 평행대향조사영역과 가상모의 치료를 통해 장단점을 비교하였다.

이 논문은 2011년 4월 20일 접수하여 2011년 5월 23일 채택되었음.
 책임저자: 김동원, 부산대학교 의학전문대학원 방사선종양학교실
 Tel: 051)240-7383, Fax: 051)248-5747
 E-mail: dongwk51@hanmail.net

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

대상 및 방법

2007년 1월부터 2010년 12월까지 부산대학교병원에서 원발성 성문암으로 방사선치료를 받은 환자 중 병기가 T1N0M0이고 전산화단층촬영모의치료(computed tomography simulation)를 시행받은 31명의 CT 모의치료영상을 대상으로 하였다. 모든 환자에게 모의치료영상의 사용에 대한 목적과 내용을 설명한 후 사전동의를 받았다. 방사선치료계획은 Eclipse 시스템(Varian Medical System Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 6 MV의 X-선을 조사하는 것으로 계획하였다. CT 모의치료영상에 임상표적체적(clinical target volume, CTV)와 계획용표적체적(planning target volume, PTV), 척수, 좌우 경동맥의 윤곽을 그렸다. 실제 치료와 같이 치료 전 후두내시경 소견과 진단용 CT 영상을 참고하여 병변과 좌우 성대를 CTV에 포함시켰고 감상연골과 환상연골 안쪽의 연부조직을 CTV의 범주로 삼았다. PTV는 CTV에서 5 mm 경계를 더하였으나, 성대 뒤쪽 3분의 1영역으로 병변이 침범한 경우 외에는 후방으로 피열연골(arytenoid cartilage)까지만 포함되게 하였다. 척수와 경동맥은 PTV의 위아래 1 cm까지 포함시켰고, 3 mm 경계를 더하여 계획용 손상위험장기 체적(planning organ at risk volume)으로 정하였다. 치료선량은 PTV에 2 Gy씩 30회, 총 60 Gy로 일관되게 처방하였다. POF군은 좌우 평행하게 대칭으로 빔각도를 고정하였고, MOF군은 좌우 치료영역의 빔방향상(beam's eye view)에서 PTV와 동측 경동맥이 겹치

지 않도록 빔각도를 정하였다(Fig. 1). 두 군 모두에서 병변이 성대 앞쪽 3분의 1영역에 위치하거나 전연합을 침범한 환자는 실제 치료계획과 같이 1 cm의 볼루스를 대어 충분한 선량이 병변부에 조사되게 계획하였고, 적절한 각도의 췌기를 추가하여서 선량분포를 최적화하였다. 경동맥에 조사되는 방사선량의 비교는 선량에 따른 누적 체적백분율과 평균조사량, V_{35} , V_{40} , V_{50} 을 기준으로 하였는데, 35~50 Gy 이상에서 내막-중막 두께(intimal-medial thickness, IMT)가 의미 있게 두꺼워지기 시작한다는 Martin 등¹³⁾의 보고를 참고로 하였다. 두 군 사이의 방사선에 노출된 체적 차이는 선량에 따른 조사체적(irradiated volume)을 기준으로 비교하였다.

선량에 따른 누적 체적백분율의 비교는 1 Gy를 단위로 누적 체적백분율 값을 구하여 반복측정 분산분석을 적용하였다. V_{35} , V_{40} , V_{50} 등과 평균조사량의 비교는 대응표본 T 검정을 이용하여 비교하였고, SPSS vol. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)으로 통계분석하였다.

결 과

양측 조사영역에서 동측 경동맥을 제외시키기 위해 빔각도는 전체 31명 중 23명(74.2%)에서 25도 전방으로 조절된 65도, 295도가 이용되었고 8명(25.8%)에서 30도 전방으로 조절되었다. 췌기각은 POF군 25명에서 30도가 이용되었고 나머지 POF군 6명과 MOF군 전부에서는 15도가 적용되었다. 볼루스는 12명의 환자에서 이용되었는데, 양군에서 똑같이 1 cm씩 적용되었다. 선량에 따른 PTV의 체적백분율은 차이를 보이지 않았고($p=0.801$), 척수에 조사되는 평균선량은 POF군과 MOF군에서 각각 0.79 Gy와 1.36 Gy로 두 군 모두에서 거의 노출되지 않았다(Table 1, Fig. 2). 경동맥의 노출되는 선량에 따른 누적 체적백분율은 의미 있는 차이를 보였는데($p<0.001$, Table 2), Fig. 3에 나타난 것과 같이 26 Gy 이후에 MOF군의 누적 체적백분율이 감소하기 시작했다. 경동맥의 V_{35} , V_{40} , V_{50} 은 POF군에서 각각 53.2%, 45.9%, 32.3%였고 MOF군에서는 15.0%, 7.8%,

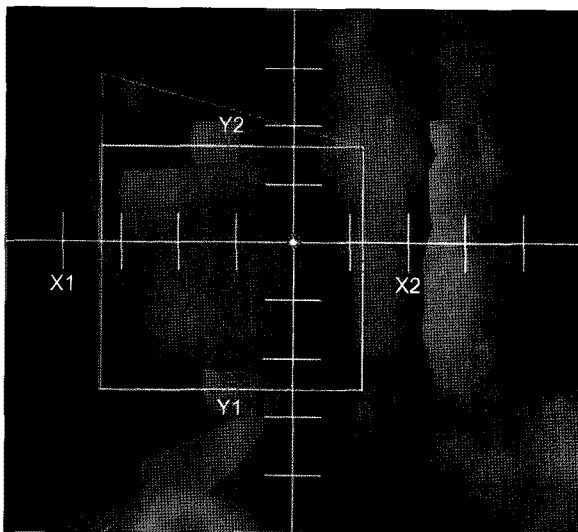


Fig. 1. Beam's eye view display of planning target volume, carotid arteries and spinal cord in the modified oblique fields.

Table 1. Average Mean Dose for Virtual Plans

Structure	POF* (Gy)	MOF† (Gy)	p-value
Clinical target volume	61.3	61.0	0.80
Planning target volume	60.3	60.1	0.35
Spinal cord	0.8	1.4	0.03
Carotid artery	38.5	26.3	<0.01

*parallel-opposing fields, †modified oblique fields.

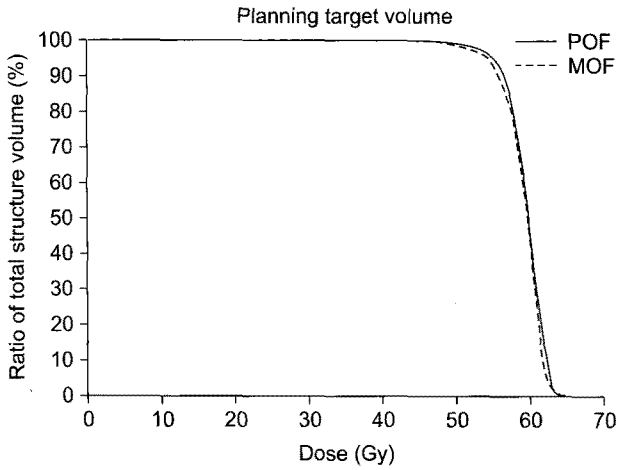


Fig. 2. Dose-volume histogram for planning target volume. POF: parallel-opposing fields, MOF: modified oblique fields.

Table 2. Mean Percent Volumes Receiving Various Dose Levels for Virtual Plans

Structures	Parameters	POF* (%)	MOF† (%)	p-value
Carotid artery	V ₃₅ †	53.2	15.0	<0.001
	V ₄₀ †	45.9	7.8	<0.001
	V ₅₀ †	32.2	0.5	<0.001

*parallel-opposing fields, †modified oblique fields, ‡the mean percent volume receiving more than each dose levels.

0.5%로 모두 의미 있는 차이를 보였고(Table 2), 평균선량은 POF군에서 38.5 Gy, MOF군에서 26.3 Gy로 의미 있는 차이를 보였다(p=0.012). 조사체적은 MOF군에서 상대적으로 더 큰 체적이 조사된 것으로 나타났지만(p=0.037), 25 Gy 이상의 조사체적은 POF군에서 더 크게 나타났다(Fig. 4). 양 군의 등선량곡선은 Fig. 5에 나타내었다.

고안 및 결론

두경부 방사선치료에 의해 뇌졸중이 생기는 기전은 방사선에 의해 생긴 경동맥 협착증으로 뇌에 공급되는 혈류가 차단되어 뇌경색 증상을 유발하기 때문이라고 알려져 있다. 방사선에 의해 경동맥의 혈관벽이 두꺼워지고 이 변화는 치료가 끝난 후에도 계속 진행하게 되어 혈관 내강이 점점 더 좁아지게 되고, 동시에 방사선에 의해 생긴 맥관 벽혈관(vasa vasorum)의 비가역적 손상이 허혈 자극(ischemic stimuli)을 지속적으로 보내어 혈전이 쌓이게 해서 경동맥 협착증을 더욱 가속화시키게 된다.^{14,15} 이렇게 발생한 협착증으로 경동맥 내강이 50% 이상 막히게 되면 경동맥의 혈류에 변화가 생기게 되고 결국 뇌졸중을 유발하게 된

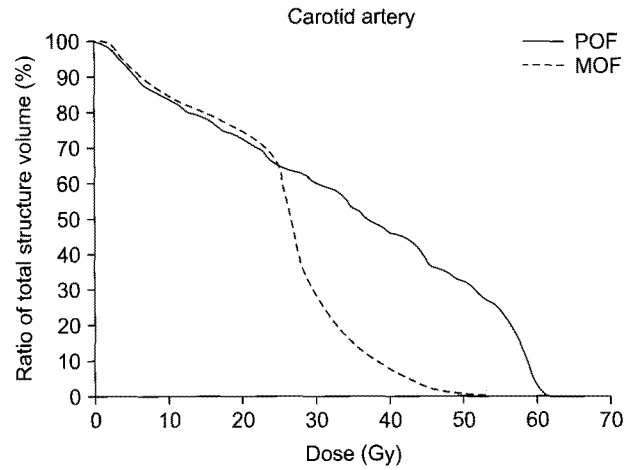


Fig. 3. Dose-volume histogram for carotid artery. POF: parallel-opposing fields, MOF: modified oblique fields.

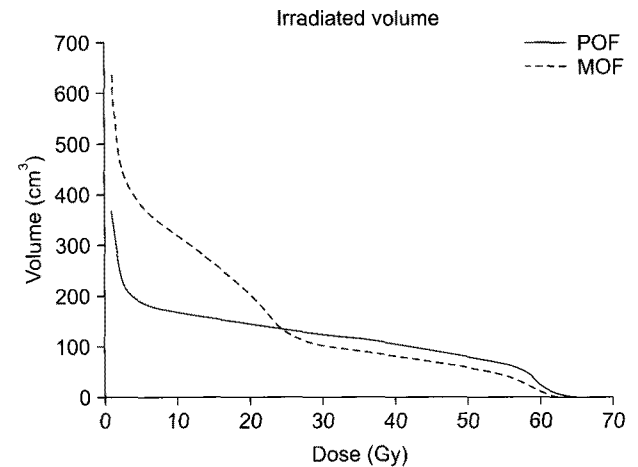


Fig. 4. Dose-volume histogram for irradiated volume. POF: parallel-opposing fields, MOF: modified oblique fields.

다고 한다.¹⁶⁾

아직까지 정확한 역치선량(threshold dose)은 밝혀지지 않았지만, 경동맥에 40 Gy 이상의 방사선이 조사된 경우에 50% 이상에서 경동맥이 좁아지는 것을 관찰할 수 있다고 하고, 35~50 Gy 이상 조사된 경우 경동맥의 IMT가 두꺼워지고 혈관벽의 변화가 나타나기 시작한다고 한다.^{13,17)} 이 보고들을 통해 치료선량보다 적은 조사선량에도 경동맥 협착증이 발생할 수 있음을 예상할 수 있다.

최근 보고에 의하면 두경부 종양 환자에서 뇌졸중의 10년 내 발생률이 수술만 시행한 경우에서 25%, 방사선치료만 시행한 경우에서 33%로 방사선치료만 시행한 경우에서 의미 있게 증가한다고 한다.⁸⁾ 게다가 경부 방사선치료를 받은 환자에서 경동맥 협착증으로 인한 뇌졸중의 발생이 추적관찰기간에 비례하여 증가한다고 보고되고 있어 장기

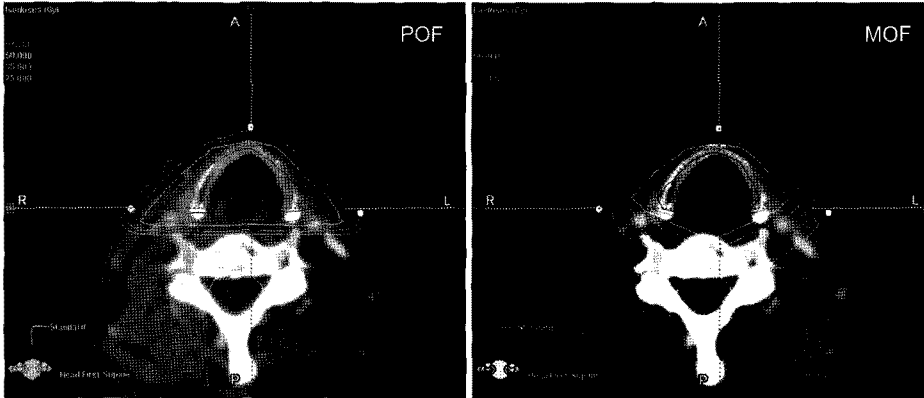


Fig. 5. Comparison of isodose distribution in parallel-opposing fields (POF) and modified oblique fields (MOF).

생존이 기대되는 환자에게는 더욱 중요한 합병증으로 생각된다.¹⁸⁾

해부학적 구조상 경동맥은 경부림프절 영역 안에 위치하여 대부분의 두경부종양환자에서 치료범위에 포함되고 다른 합병증에 비해 상대적으로 빈도도 흔하지 않아 경동맥 협착증은 방사선치료계획단계에서 주의를 기울여야 할 합병증으로 인식되지 못했다. 단지 방사선치료 이후에 주기적인 초음파 선별검사를 통해 조기 발견하여 약물치료나 내막절제술로 뇌졸중을 예방하는 것이 최선이라 생각되었다. 하지만, 조기 성문암과 같은 경우는 기대 수명이 다른 두경부종양에 비해 길기 때문에 뇌졸중과 같은 만기 합병증을 줄여 주는 것이 종양의 국소제어만큼 중요하고, 림프절 전이가 매우 드물기 때문에 치료대상에 경부림프절이 포함되지 않아 경동맥에 조사되는 방사선량을 줄이는 데 제한도 없다. 이러한 사실 때문에 최근에는 조기 성문암 치료에서 만기 합병증을 줄이고자 세기조절방사선치료를 이용하려는 연구들이 보고되고 있다.^{10,11)} 하지만, 세기조절방사선치료는 긴 치료시간에 의한 환자의 연하운동과 관련된 정밀도의 감소 위험과 방사선에 노출되는 신체체적의 증가로 인한 이차종양의 발생 위험성 등과 함께 환자의 비용 부담과 의료진의 업무량 증가 등을 고려한다면 이득이 크지 않다는 주장이 제기되고 있다.¹²⁾

이번 연구에서 이용한 MOF는 이전에도 목이 짧은 환자에서 치료영역에 어깨가 포함되는 경우나 일부 의료기관에서 비슷하게 이용되던 방법이다.^{19,20)} 이번 연구에서는 양측 조사영역에서 동측 경동맥을 제외시키려는 목적으로 각 환자별로 빔각도를 조절하였고, 가상 모의치료계획을 세워 비교한 결과 Fig. 2에 나타낸 것처럼 T1 조기 성문암에서 MOF가 경동맥에 조사되는 평균조사선량과 V_{35} , V_{40} , V_{50} 을 의미 있게 줄일 수 있음을 확인할 수 있었다(Table 1, 2). 25 Gy 미만의 조사체적은 MOF군에서 상대적으로 크게

나타났지만, 절대 체적과 선량이 적고 포함되는 부위가 근육과 연부조직이기 때문에 조사체적에 의한 합병증의 차이는 거의 없을 것으로 예상된다. 척수의 평균조사선량은 각각 0.79 Gy와 1.36 Gy이고, 최대선량은 각각 1.4 Gy와 3.9 Gy로 MOF군에서 높게 나왔으나 선량이 매우 적어 임상적으로 의미가 없을 것으로 생각된다.

POF는 통상적인 X-선 모의치료기에서도 치료계획을 세울 수 있고 치료결과도 우수하기 때문에 대부분의 의료기관에서 수십 년 동안 변화 없이 이용되어 왔다. 최근에는 CT 모의치료기가 대부분의 의료기관에 보급되어 있고 치료계획장비의 발전으로 치료계획도 비교적 간편하게 할 수 있다. 조기 성문암의 치료에서 관습적으로 POF만을 적용할 것이 아니라 기대생존기간도 길고 림프절 전이도 거의 없는 T1에 MOF를 적용한다면 간단한 치료계획으로도 치료 결과의 변화없이 경동맥 협착증으로 인한 뇌졸중을 의미 있게 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 하지만, MOF를 이용한 방사선치료를 뒷받침하기 위해서는 경동맥의 정확한 역치선량이 밝혀지고 가상모의치료가 아닌 실제 환자를 대상으로 적용한 연구가 진행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2008
2. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. Cancer 2004;100:1786-1792
3. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Fletcher GH. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose-fractionation factors to local control and complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:1267-1273

4. **Byun SJ, Kim JH.** Long term results of radiation therapy in early glottic cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2009;27:29-34
5. **Kim WT, Nam JH, Kyuon BH, Wang SG, Kim DW.** Radiotherapy for early glottic carcinoma. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2002;20:295-302
6. **Cellai E, Frata P, Magrini SM, et al.** Radical radiotherapy for early glottic cancer: results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1378-1386
7. **Frata P, Cellai E, Magrini SM, et al.** Radical radiotherapy for early glottic cancer: results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1387-1394
8. **Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al.** Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:5119-5125
9. **Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al.** Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002;20:282-288
10. **Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM.** Carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for early-stage squamous cell carcinoma of the true vocal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1380-1385
11. **Rosenthal DJ, Fuller CD, Barker JL Jr, et al.** Simple carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy technique and preliminary experience for T1-2 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:455-461
12. **Feigenberg SJ, Lango M, Nicolaou N, Ridge JA.** Intensity-modulated radiotherapy for early larynx cancer: is there a role? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:2-3
13. **Martin JD, Buckley AR, Graeb D, Walman B, Salvian A, Hay JH.** Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and-neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1197-1205
14. **Cheng SW, Ting AC, Ho P, Wu LL.** Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation. *J Vasc Surg* 2004;39:409-415
15. **Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, Baker WH.** A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope* 2000;110:1811-1814
16. **Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al.** Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229:340-346
17. **Chung TS, Yousem DM, Lexa FJ, Markiewicz DA.** MRI of carotid angiopathy after therapeutic radiation. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:533-538
18. **Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, et al.** A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1361-1367
19. **Onimaru R, Hasegawa M, Yasuda K, et al.** Radiotherapy for glottic T1N0 carcinoma with slight hypofractionation and standard overall treatment time: importance of overall treatment time. *Jpn J Clin Oncol* 2010;41:103-109
20. **Jackson LD, Groome PA, Schulze K, et al.** Radiotherapy patterns of practice: T1N0 glottic cancer in Ontario, Canada. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:266-279

Abstract

Treatment Planning for Minimizing Carotid Artery Dose in the Radiotherapy of Early Glottic Cancer

Yong Kan Ki, M.D., Won Taek Kim, M.D., Ji Ho Nam, M.D.,
Dong Hyun Kim, M.D., Ju Hye Lee, M.D., Dal Park, Ph.D., and Dong Won Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To examine the feasibility of the treatment planning for minimizing carotid artery dose in the radiotherapy of early glottic cancer.

Materials and Methods: From 2007 to 2010, computed tomography simulation images of 31 patients treated by radiotherapy for early glottic cancer were analyzed. The virtual planning was used to compare the parallel-opposing fields (POF) with the modified oblique fields (MOF) placed at angles to exclude the ipsilateral carotid arteries. Planning target volume (PTV), irradiated volume, carotid artery, and spinal cord were analyzed at a mean dose, V_{35} , V_{40} , V_{50} and with a percent dose-volume.

Results: The beam angles were arranged 25 degrees anteriorly in 23 patients and 30 degrees anteriorly in 8 patients. The percent dose-volume of PTV shows no statistical difference. Conversely, the cumulative percent dose-volume of carotid artery shows the significant difference ($p < 0.001$). The mean doses of carotid artery were 38.5 Gy for POF and 26.3 Gy for MOF and the difference was statistically significant ($p = 0.012$). Similarly, V_{35} , V_{40} , and V_{50} also showed significant differences between POF and MOF.

Conclusion: The modified oblique field was respected to prevent a carotid artery stenosis and reduce the incidence of a stroke based on these results.

Key Words: Early glottic cancer, Radiotherapy, Carotid artery stenosis, Stroke