

초기 성문암 환자에서의 소분할 조사법을 이용한 방사선치료 - 예비적 결과 -

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실¹, 서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소[†]
서울대학교 의과대학 암연구소[‡], 삼성서울병원 치료방사선과[§]

우홍균*^{†‡} · 홍세미* · 신성수[§] · 박찬일*[†]

목 적 : 초기 성문암의 방사선치료에 있어 소분할 치료(hyperfractionated radiation therapy)의 용이성과 그 부작용의 정도를 파악하고자 하였다.

대상 및 방법 : 1999년 2월부터 2000년 2월까지 서울대학교 병원 치료방사선과에 내원하여 조직학적으로 확진된 I, II 병기의 초기 성문암환자 20명을 대상으로 전향적 연구를 진행하였다. 환자군의 성별분포는 18명이 남자, 2명이 여자였으며, 연령의 중앙값은 59세였다. 병기의 분포는 T1aNO - 16명, T1bNO - 1명, T2NO 3명이었다. 18명의 환자는 후두미세수술을 통한 조직생검을 시행하였으며 2명의 환자는 레이저 절제술을 시행받았다. 모든 환자는 근치적 방사선치료를 2.5 Gy의 분할조사선량으로 총 60 Gy의 방사선을 24회 분할하여 시행받았다. 치료 기간의 중앙값은 36일 이었다(범위 : 31~45일).

결 과 : 방사선치료 기간 중 급성 반응으로 치료를 중단한 환자는 없었다. 주된 급성 부작용은 식도염과 애성이었으며 치료 후에는 호전되었다. RTOG grade 3의 식도염으로 인한 연하통을 보인 환자가 1례에서 있었고, 6례에서 grade 3의 애성을 보였다. 방사선치료에 대한 반응은 치료 종료 1개월 후에 판정하고 모든 환자에서 완전관해를 보였다. 20명의 환자 중 3명에서 재발이 관찰되었는데, 2례는 방사선치료 후 10개월과 13개월의 시점에서 국소재발이 관찰되었고, 1례는 방사선치료 후 2개월의 시점에서 경부 림프절에서의 재발이 관찰되었고 4개월 후 원격전이가 관찰되었다.

결 론 : 소분할 방사선치료는 시행상의 큰 어려움 없이 진행되었으며 질병의 관해에 효과적인 것으로 나타났다. 하지만 방사선치료기간의 단축이 종양의 치료 결과에 미치는 영향과 만성 부작용을 파악하기 위해서 보다 오랜 기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

핵심용어 : 소분할 방사선치료, 초기 성문암

서 론

초기 성문암은 방사선치료 또는 수술을 통해 효과적으로 치료될 수 있다. 방사선치료가 갖는 장점으로는 후두의 구조를 보존함으로써 발생기능을 보존하는 것이 가장 크며, 유수의 병원에서는 조기 성문암에 있어 방사선치료를 최선의 선택으로 하고 있다.¹⁾

초기 성문암의 방사선치료 시 예후에 영향을 미칠 수 있는 인자로는 여러 가지가 제시되고 있으며, 많은 문헌에서 전연합의 침범, 성대 움직임의 손실, T 병기 등이 제시되고

있다.^{2~4)} 방사선치료 시의 분할조사선량의 크기나 총선량, 그리고 총 방사선치료기간이 국소치유율에 주는 영향에 대해서는 몇몇 저자의 보고가 있으나 아직 확실히 정립된 바가 없는 현실이다.^{2, 5)}

이에 본 연구는 우리나라에서 주로 쓰이는 2 Gy의 분할조사선량 대신 2.5 Gy의 분할조사선량으로 방사선치료를 시행하였을 때 방사선치료 시행의 용이성과 급성반응 및 국소재발 여부를 알아보려고 전향적으로 시행되었다.

대상 및 방법

1999년 2월부터 2000년 2월까지 서울대학교병원 치료방사선과에 내원한 조직학적으로 진단되고 이전에 치료를 받지 않은 성문암 환자 중 1997 AJCC stage I, II 에 해당하는 환자는 모두 20명이었다.

환자들은 후두경 검사를 포함한 신체검진 후 후두미세수

본 논문은 1999년도 서울대학교병원 연구비(01-1999-0480)의 지원으로 시행되었음.

이 논문은 2001년 8월 13일 접수하여 2001년 11월 17일 채택되었음

책임저자: 홍세미, 서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실
Tel: 02)760-2529 Fax: 02)760-2520
E-mail: semiehong@hanmail.net

술을 시행하여 조직학적 진단을 받았으며 흉부단순촬영과 일반혈액검사를 시행받았다. 병기는 1997년 AJCC staging에 따라 결정하였다.

방사선치료는 4 MV X-선을 이용하여(Clinac 4/100, Varian®, USA) 2.5 Gy 의 분할조사선량으로 주 5회, 총 24회 시행하여 후두에 60 Gy의 방사선이 조사될 수 있도록 하였다. 모든 환자에서 Aquaplast®를 이용하여 자세를 고정시킨 후 전산화 치료 계획을 수립하였다.

결 과

1. 생물학적 등가선량

생물학적 등가선량은 Fig. 1의 공식에 의거하여 계산하였다.⁶⁾

본 연구에서 적용한 2.5 Gy의 분할조사선량으로 총 60 Gy를 시행한 경우 총 치료기간에 따른 증식을 고려하면 조기 반응의 경우 60.2 Gy₁₀, 만기반응의 경우 110 Gy₃ 이 된다. 2 Gy의 분할조사선량으로 총 66 Gy를 치료한 경우는 치료기간 중의 증식을 고려하였을 때 조기반응의 경우 58.4 Gy₁₀ 만기 반응의 경우 110 Gy₃ 로 만기반응에 미치는 선량은 같으며 조기반응에 미치는 선량은 약간 높음을 알 수 있다.

2. 환자군의 특성

본 연구에 포함된 환자군의 연령분포는 44세에서 86세였으며(중앙값 59세) 성별로는 남자가 18명, 여자가 2명이었다. 병기의 분포는 T1aN0M0가 16명, T1bN0M0가 1명, T2N0M0가 3명이었다. 조직학적으로는 20명 모두 편평상피암이었으며, 전연합을 침범한 경우가 7례, 침범하지 않은 경우가 13례에서 관찰되었다. 방사선치료를 받기 전의 조치로는 후두 미세수술을 통한 조직 생검만을 시행한 경우가 18례였으며

레이저 성대절제술을 2례에서 시행받았다. 환자군의 특성은 Table 1과 같다.

조사야의 크기는 세로축의 길이가 5 cm인 경우가 17례, 6 cm 이상인 경우가 3례였다. 이 3례 중 2례가 T2N0M0의 병기를 가진 환자였으며 1례는 T1aN0M0의 병기를 가진 환자였다. 방사선치료 기간은 31일에서 45일이었으며 중앙값은 36일이었다.

3. 급성 반응

방사선치료 기간 중 급성 반응으로 치료를 중단한 환자는 없었다. 급성 반응은 RTOG/EORTC SOMA scale로 평가하였으며 모든 환자에서 매주 측정되었다.

주된 급성 반응은 연하통과 애성이었다. 연하통의 경우 grade 2의 증상을 호소한 경우가 7례, grade 3의 경우가 1례에서 있었고, 애성의 경우 4례에서 grade 2의 반응을 보였고, 6례에서 grade 3의 반응을 보였다. 2례에서 grade 2의 후두부종이 관찰되었다. 모든 급성 반응이 대증적 요법으로 잘 조절되었다(Table 2).

4. 치료성적

모든 환자는 방사선치료 종료 1개월 후 후두경 검사를 포함한 신체 진찰을 받았고 이때 치료효과를 판정하였다. 이후

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	Number of patients
Age	44~86 (median 59)
Sex	
Male : Female	18:2
Stage	
T1aN0	16
T1bN0	1
T2N0	3
Management prior to RT	
Biopsy only	18
Microexcision	2

Table 2. Grade of Acute Reactions*

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Anorexia	14	6	0	0
Skin desquamation	17	3	0	0
Odynophagia	1	11	7	1
Mucositis	17	3	0	0
Taste alteration	18	1	1	0
Hoarseness	6	4	4	6
Laryngeal edema	18	0	2	0

*RTOG/EORTC SOMA scale

biologically effective dose =

$$\frac{E}{\alpha} = nd \times \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{0.693}{\alpha} \frac{\text{RT duration}}{T_{\text{pot}}}$$

E : biological effect
 E/α : biologically effective dose
 n : fraction number
 d : dose per fraction
 α/β - 3 Gy; in case of late responding tissue
 α/β - 10 Gy; in case of early responding tissue
 Assuming α = 0.3/Gy, T_{pot} = 5 days

Fig. 1. Calculation of biologically effective dose with proliferation correction.

2년간 2개월 간격으로 추적 관찰하였고 그 후에는 6개월 간격으로 추적 관찰하였다. 방사선치료 종료 후 1개월의 시점에서 모든 환자에서 완전 관해가 관찰되었다. 추적 관찰 기간은 11개월에서 28개월로 중앙값은 20개월이었다. 20명 중 모두 세 명의 환자에서 재발이 관찰되어 2년 국소제어율 91%의 값을 보였다. 재발한 환자 중 1례는 방사선치료 종료 10개월 후 원발부위와 경부 림프절에서 재발하였고, 구제수술로 전후두절제술과 경부림프절확충술을 시행받았다. 1례는 방사선치료 종료 2개월 후 경부 림프절 전이가 관찰되어 경부 림프절 광충술을 시행받은 후 조직학적으로 재발이 확인되었고, 4개월 후 뇌로의 원격전이가 확인되어 구제치료로 전뇌 방사선치료를 시행받았다. 1례는 방사선치료 후 13개월 후 후두에서 재발되어 구제수술로 전후두절제술을 시행받았다. 그 외의 환자들은 모두 무병상태로 추적관찰 중이다.

음성 보존은 재발로 전후두 절제술을 시행받은 2명을 제외한 18명에서 보존되었고, 음성에 대한 주관적 판정은 '발병 전과 동일하다'가 3명, '발병 전 보다는 못하나 대화에 큰 지장이 없다'가 8명, '발병 후 치료 전과 비교하여 큰 차이가 없다'가 6명, '발병 후 치료 전보다 악화되었다'가 1명이었다.

고안 및 결론

초기 성문암 환자는 방사선치료만으로도 T1의 병기를 가진 환자의 경우 5년 국소 제어율 85~95%, T2의 병기를 가진 경우 75~85%의 매우 우수한 성적을 보이고 있다.⁷⁻⁹⁾

초기 성문암의 치료에 있어서 방사선치료 시 분할조사선량에 대해서는 기관별로 사용하는 분할조사선량에 따라 치료성적이 차이가 나는 것으로 나타나 분할조사선량이 국소 제어율에 영향을 주는 예후인자임을 간접적으로 암시한다.⁹⁾ Schwaibold 등¹⁰⁾은 2 Gy 이상의 분할 조사선량으로 치료한 경우와 그 미만으로 치료한 경우 3년 국소 제어율이 100%와 75%로 차이가 있음을 보고한 바 있고, Le 등¹¹⁾은 1.8 Gy의 분할조사선량으로 치료한 경우보다 2.25 Gy 이상의 분할 조사선량을 사용하는 경우가 T1 병변의 경우 5년 국소 제어율 79%와 97%, T2 병변의 경우 44%와 100%로 T2 병변의 경우에 분할조사선량이 의미있는 예후인자로 보고한 바 있으며, Yu 등¹²⁾은 T1 병기를 가진 126명의 환자를 대상으로 한 보고에서 분할조사선량 2 Gy로 총 66 Gy의 방사선을 조사한 경우에 비하여 2 Gy 이상 (2.5 Gy의 분할조사선량으로 60 Gy 또는 2.25 Gy의 분할조사선량으로 65.25 Gy)으로 치료한 경우가 5년 국소 제어율 65.65% 와 84%로 통계학적으로 유의한 차이가 있음을 보고한 바 있다.

Mendenhall 등은 T2a 병기를 보이는 환자군에서 1.8~2.2 Gy의 분할 조사선량을 사용하여 총 65~70 Gy의 방사선을 조사한 경우보다 2.25 Gy의 분할조사선량으로 60.75~65.25 Gy의 방사선을 조사한 경우가 더 좋은 국소 제어율을 얻을 수 있음을 보고한 바 있다.⁹⁾ 이 보고에서는 T1 병기나 T2b의 병기를 가진 환자군에서는 분할조사선량에 따른 차이가 없는 것으로 보고되었다.

최근 인도에서 Dinshaw 등¹³⁾은 676명의 환자를 대상으로 한 후향적 분석에서 분할조사선량 2 Gy 또는 2.25 Gy로 55~60 Gy의 방사선을 조사한 경우나 2.5 Gy의 분할조사선량으로 60~62.5 Gy의 방사선을 조사한 경우, 3.33 Gy의 분할조사선량으로 50 Gy를 조사한 경우 세 그룹에서 10년 국소제어율이 87%, 81% 그리고 82%로 통계학적인 차이가 없음을 보고한 바 있다.

일부에서는 분할 조사선량의 크기보다는 총 치료기간의 길이와 국소제어율과의 상관관계가 있음을 주장하기도 했는데, Skladowski 등¹⁴⁾은 총 치료기간의 길이와 종양 제어 확률 간에 유의한 상관관계가 있었으며, 분할 조사선량과는 유의한 관계가 없었다고 보고하였다. 하지만 Wang 등¹⁵⁾과 Le 등¹¹⁾은 T1 병기의 성문암에서 총 치료기간의 길이와 종양제어율간에는 유의한 상관관계가 없다고 보고한 바 있다.

분할조사선량에 따른 합병증에 있어서는 2.25 Gy 이상의 분할조사선량을 사용한 경우가 그 이하의 선량을 사용한 경우에 비해 합병증이 크지 않았다고 보고된 바 있으며,^{9, 11, 12)} Dinshaw 등¹³⁾은 3.3 Gy의 분할조사선량을 사용한 경우도 보다 작은 분할조사선량을 사용한 그룹에 비하여 성대부종이나 연골괴사 등의 합병증이 크지 않았음을 보고하였다. 이는 아마도 초기 성문암의 경우 조사야의 크기가 상대적으로 작았던 것에 기인한다 하겠다.⁹⁾

본 연구에서는 2.5 Gy의 분할조사선량을 이용하여 초기 성문암의 방사선치료를 시행하는 것이 효과적이고 또한 그 시행 상에서도 치료중단 등의 큰 어려움 없이 시행 될 수 있음을 보여주었다. 또한 저자들이 근무하는 병원에는 지방 거주 환자의 비율이 높아 치료기간의 단축이 이들 지방환자의 서울 체제기간이 짧아져 경제적인 잇점도 가져올 수 있다 하겠다. 다만 만성 부작용의 유무와 장기적 국소제어율에 미치는 영향의 파악을 위해서는 보다 많은 환자와 보다 오랜 추적 관찰기간이 필요할 것이다.

참고 문헌

1. O'Sullivan B, Mackillop W, Gilbert R, et al. Controversies

- in the management of laryngeal cancer: Results of an international survey of patterns of care study. *Radiother Oncol* 1994;31:23-32
2. **Fletcher GH, Lindberg RD, Hamberger A, Horiot JC.** Reasons for failure in squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 1975;85:987-1003
 3. **Stevenson JM, Julliard GJF, Selch MT.** Stages I and II epidermoid carcinoma of the glottic larynx: involvement of the anterior commissure. *Radiology* 1992;182:797-799
 4. **Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR.** T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:605-611
 5. **Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M.** Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:767-772
 6. **Hall EJ.** Time, dose, and fractionation in radiotherapy. In : *Hall EJ Radiobiology for the radiologist*. 5th ed. Philadelphia, PA : Lippincott William & Wilkins. 2000:397-418
 7. **Lusinchi A, Dube P, Wibault P, et al.** Radiation therapy in the treatment of early glottic carcinoma: The experience of Villejuif. *Radiother Oncol* 1989;15:313-319
 8. **Sataka K, Aoki Y, Karasawa K, et al.** Radiation therapy in early glottic carcinoma: Uni- and multivariate analysis of prognostic factors affecting local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1059-1064
 9. **Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, et al.** Management of T1 and T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Mayo Clin Proc* 1992;67:703-5
 10. **Schwaibold F, Scariato A, Nunno M, et al.** The effect of fraction size on control of early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:451-454
 11. **Le QTX, Fu KK, Kroll S, et al.** Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:115-126
 12. **Yu E, Shenouda G, Beaudet MP, Black MJ et al.** Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37: 587-591
 13. **Dinshaw KA, Sharma V, Agarwal JP, Ghosh S, Havaladar R.** Radiation therapy in T1-T2 glottic carcinoma: influence of various treatment parameters on local control/ complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:723-735
 14. **Skladowski K, Tarnawski R, Maciejewski B, Wygoda A, Slosarek K.** Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:101-106
 15. **Wang CC, Erfid JT.** Does prolonged treatment course adversely affect local control of carcinoma of larynx? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:657-660

Abstract

**Hypofractionated Radiation Therapy for Early Glottic Cancer
- Preliminary Results -**

Hong-Gyun Wu, M.D.*†‡, Semie Hong, M.D.*, Seong Soo Shin§ and Charn Il Park*†

*Department of Therapeutic Radiology, Seoul National University College of Medicine

†Institute of Radiation Medicine, Medical Research Center, Seoul National University

‡Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine

§Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: This study was performed for the evaluation of the feasibility and toxicity of hypofractionated radiation therapy for early glottic cancer

Methods and Materials: From February 1999 to February 2000, 20 patients with histologically confirmed Stage I, II glottic cancer were enrolled into this study. There were 18 males and 2 females, the median age of the patients was 59 years. The distribution of stage distribution was as follows; T1aN0-16 patients, T1bN0-1 patient, T2N0-3 patients. Eighteen patients underwent laryngoscopic biopsy only, and two patients underwent laser cordectomy. All patients received radical radiation therapy (2.5 Gy per fraction, 24 fractions, total 60 Gy). Median duration of treatment was 36 days (range 31~45 days).

Results: Radiation therapy were well tolerated. Most common acute reactions were odynophagia and hoarseness, and these reactions resolved after radiation therapy. There were one case of RTOG grade 3 odynophagia (5%), six cases of grade 3 hoarseness (30%). Response of radiation therapy was evaluated one month after completion of treatment. All patients revealed complete response. During follow up, total three cases of treatment failure were detected. two cases were local recurrence in 10 and 13 months of radiation therapy and one case was local recurrence and distant metastasis in 2 months of radiation therapy

Conclusion: This hypofractionated radiation therapy schedule was feasible and effective for control of early glottic cancer. But longer follow up time would be required to assess the long-term disease control and the late complication by shortening radiation therapy duration.

Key Words: Glottic cancer, Hypofractionation, Radiation therapy