

비인강암의 치료에서 동시차등조사가속치료를 적용한 제1상/2상 연구의 예비적 결과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학과*, 이비인후과[†], 종양학과[‡],

박진홍* · 이상욱* · 백금문* · 이병용* · 최은경* · 안승도* · 신성수* · 김정훈* · 김상운[†]
이봉재[‡] · 남순열[‡] · 최승호[‡] · 김성배[‡] · 박성호* · 김종훈*

목적: 비인강암 환자를 대상으로 시행한 동시차등조사가속치료(simultaneous modulated accelerated radiation therapy, SMART)를 이용한 세기조절방사선치료(intensity modulated radiation therapy, IMRT)의 예비적 임상결과를 보고하고자 하였다.

대상 및 방법: 2001년 9월부터 2003년 12월까지 서울아산병원에서 근치적 목적의 동시차등조사가속치료를 시행 받은 20명의 비전이성 비인강암 환자를 대상으로 전향적 분석을 시행하였다. IMRT는 “step and shoot” SMART를 사용하여 시행되었으며, 각각 육안적종양체적(gross tumor volume, GTV)에 72 Gy (2.4 Gy/day), 비인강과 전이성 림프절부위(metastatic nodal station) 등을 포함하는 임상표적체적 1 (Clinical target volume 1, CTV1)에 60 Gy (2.0 Gy/day), 그리고 임상적으로 전이가 없는 경부 부위림프절을 포함하는 임상표적체적 2 (clinical target volume 2, CTV2)에 46 Gy (2 Gy/day)를 조사하였다. 18명의 환자는 주당 1회의 cisplatin 화학요법을 시행받았다.

결과: 연구대상에 포함된 환자의 추적관찰 기간의 중앙값은 27개월이었다. 19명의 환자는 치료 중단 없이 계획된 치료를 성공적으로 수행하였으나, 1명은 고도의 인두염과 영양불량으로 2주간 치료가 중단되었다. 치료 기간 중 급성 독성은 RTOG 3도의 점막염과 인두염이 각각 5명(25%)과 9명(45%)에서 관찰되었다. 7명(35%)은 10% 이상의 체중 감소를 보였으며 11명(55%)은 정맥수액요법 혹은 경관영양요법을 필요로 하였다. 만성 독성에서 3급 이상의 구강건조증은 관찰되지 않았다. 치료 반응은 모든 환자에서 완전관해를 보였고, 원격전이와 국소재발이 각각 2명과 1명에서 관찰되었다.

결론: SMART를 사용한 IMRT를 도입하여 임상적으로나 선량측정상 이하선의 기능 보존이 가능하였으며, 또한 생물학적으로 더욱 효과적일 것으로 생각되었다. 향후 정확한 종양억제 효과와 만기 독성을 알기 위해서는 추가적인 연구대상과 추적관찰이 필요하다고 생각한다.

핵심용어: 동시화확방사선치료, 세기조절방사선치료, 비인강암

서론

비인강암은 홍콩을 포함한 중국 남부 지역에서 호발하고

북미에서는 그 발생률이 낮다. 국내 비인강암의 발생률은 미국보다는 높고 중국보다는 낮다고 추정되나 아직 정확한 통계는 밝혀지지 않았다. 비인강암은 비교적 방사선 감수성이 높은 종양으로 방사선치료와 cisplatin의 병합요법이 방사선치료 단독요법보다 효과적임이 증명되기¹⁾ 전까지는 방사선치료 단독요법이 비인강암의 표준요법이었으며, 최근에는 비인강암의 치료에 세기조절방사선치료(intensity modulated radiation therapy, IMRT)가 도입되어 방사선치료로 인한 부작용의 감소 및 환자의 생존율 증가에 효과적임이 알려지게 되었다. 두경부암, 그 중에서도 특히 비인강암은 비인강을 비롯하여 거의 모든 양측 경부 림프절을 포함하고 있는 말굽모양의 표적용적(horseshoe-shaped tar-

이 논문은 2006년 1월 25일 접수하여 2006년 2월 28일 채택되었음.
본 논문은 2004년도 Tri-lateral Symposium for Radiation Oncology (Chiba, Japan)에서 구연 발표되었음.
본 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임(과제고유번호: 0320323-3).
책임저자: 이상욱, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학과
Tel: 02)3010-4435, Fax: 02)486-7258
E-mail: lsw@amc.seoul.kr

get volume)을 가졌으며, 주변에 방사선에 민감한 많은 장기가 분포하나 주변 장기의 움직임은 없어서 IMRT의 좋은 적용 대상이라고 할 수 있다.²⁾ 그러나 비인강암의 방사선치료에서 IMRT의 유용성 및 적절한 선량분할 계획은 아직 밝혀지지 않았다.

비인강암의 방사선치료에 있어 기술적 정확성의 진보, 방사선 조사 기술의 향상 및 보다 높은 방사선량은 치료 효과의 증진과 연관되어 있으며,^{3,4)} 이로 인하여 비인강암의 국소 제어는 종양에 조사되는 방사선량에 영향을 줄 수 있다. SMART (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) 혹은 SIB (simultaneous integrated boost)로 알려진 동시차등조사가속치료는 전체 방사선치료 기간을 단축시킬 수 있는 새로운 분할선량 계획으로서,^{5,6)} 통상적분할조사법의 방사선치료를 보다 큰 체적의 원발 종양과 부위림프절에 시행하는 동시에 보다 작은 체적인 육안적종양에 대하여 추가방사선치료를 조사하는 방법이다.⁷⁾ 한편 비인강암의 방사선치료에 대한 최근의 보고에 의하면 삼차원 입체조형치료(3D conformal radiation therapy, 3D-CRT)가 종양의 국소제어나 생존률에 있어서 유의한 향상을 가져오지 못한 것으로 생각되나,⁷⁾ IMRT를 이용한 임상결과는 상당히 고무적인 결과를 보여주었는데,^{8,9)} 이는 비인강암에서 3D-CRT를 이용한 추가방사선치료의 효용성이 방사선에 민감한 주변 장기, 즉 이하선, 척수, 뇌간, 측두엽, 시신경과 청신경계로 인하여 통상방사선치료(2D conventional radiation therapy)를 45 Gy 이상 조사한 이후로 제한되기 때문이라고 생각한다. 따라서 이와 같은 결과를 근거로 전체 방사선치료 기간을 단축시키는 동시추가조사법을 결부시킨 IMRT를 일부 방사선치료 기간이 아닌 전 기간 동안 시행하는 것이 비인강암의 방사선치료에 효과적인 방법이라는 가설을 세울 수 있다.

이에 본 논문에서 저자들은 SMART를 이용한 IMRT에 대한 임상경험과 급성 독성의 관리, 구강건조증의 평가를 포함한 만성 독성에 대한 예비적 결과를 기술하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 9월부터 2003년 12월까지 서울아산병원에서 근치적 목적의 SMART를 시행 받은 20명의 비전이성 비인강암 환자를 대상으로 하였다. 치료 전 병력취취, 이학적 검사, 전혈검사, 혈청 생화학검사, 골꼭비인두경검사, 단순흉부촬영상, 비인강과 경부의 전산화단층촬영술 혹은 자기공명영상, 복부 초음파촬영술, 그리고 전신뼈스캔을 시행하

였으며, 모든 대상환자에 대하여 방사선 치료 전 치과검진을 시행하였다. 연구대상은 조직학적으로 비인강암으로 진단되고, 원격전이 없으며 방사선치료와 화학요법의 병력이 없는 80세 이하의 환자로서 Eastern Cooperative Oncology Group 수행능력이 2 이하이고 전혈검사와 혈청 생화학검사가 정상(white blood cell count $\geq 4,000/\mu\text{l}$, platelet count $\geq 100,000/\mu\text{l}$, serum creatinine concentration $< 2 \text{ mg/dl}$, and liver transaminase level < 3.0 times the upper normal value)인 경우를 기준으로 하였고, 서면 동의서에 동의한 환자만 본 연구에 포함하였다. 연구대상에 대한 병기설정은 1997년 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기분류¹⁰⁾를 기준으로 하였다. 질환의 국소 진행과 원격전이 여부를 알기 위해 방사선치료가 시작되기 직전 모든 환자에게 전신 FDG-PET 스캔을 시행하였고, 방사선 치료 직후에 추가적인 전신 FDG-PET 스캔을 다시 시행하였다.

2. 치료계획

20명의 대상환자 중 18명은 cisplatin을 기본으로 한 화학요법을 방사선치료와 동시에 시행하였다. 화학요법은 주당 일회 시행되었으며, 1 L의 등장성 수액제제로 선처치 후 cisplatin (20 mg/m² body surface area in 500 ml normal saline)을 1시간에 걸쳐서 정주하였다. 방사선치료는 SMART로 시행되었다.

3. 모의치료 및 IMRT 치료계획

환자는 모의치료계획 및 실제 방사선치료 기간 동안 반듯이 누운 자세에서 후사골동과 양측 안구 사이의 거리를 충분히 떨어뜨리기 위하여 두경부가 과전진된 자세를 취하였으며, 자세 유지를 위하여 자체 제작한 두부고정틀(custom-made thermoplastic mask)로 두경부 전부위를 고정하였다. 치료계획에 앞서서 혈관 조영을 위한 조영제를 정주하면서 전산화단층촬영(computerized tomography, CT)을 이용한 모의치료기(Picker AcQsim, Cleveland, OH)를 통하여 두정(vertex)부터 기관분기부(carina)까지 5 mm 두께의 CT 영상과 전후상, 측면상의 직교영상(orthogonal image)을 얻은 뒤, 각각의 단면에 정상 장기 및 표적용적(target volume)을 표시한 후 이것을 IMRT 치료계획 시스템(Helix, version 4.0)에 전송하였다. 모든 치료계획에서 선형가속기에서 발생시킨 6 MV X-ray를 이용하여 선량계산을 하였다. 계획표적체적(planning target volume, PTV)에 균일한 선량이 분포하도록 모든 빔의 가중치를 정하였고, 선량치방을 위해 측면, 시상면 및 관상면의 등선량분포를 얻었다. 또한 결정장기(critical organ)의 적절한 차폐 여부와 95%의

선량분포 내에 PTV가 충분히 포함되었는지를 확인하기 위하여 각각의 CT 영상 단면에서의 선량분포와 PTV 및 정상 장기의 누적 선량체적히스토그램(dose volume histogram, DVH)을 검토하였다. IMRT 치료계획에서는 원발종양과 쇄골상림프절을 포함한 모든 부위림프절로 이뤄진 표적용적 내에 분리조사영역이 없도록 하였고, 등선량중심점 조준을 위한 직교영상을 재조합하였다.

4. 표적용적과 정상 장기의 도해와 선량처방

본 연구에서 표적용적은 ICRU 50, 62에 따라 정의되었으며 치료표적과 위험장기(organs at risk, OAR)는 각각의 CT 영상 단면에 표시되었다. 비인강의 육안적종양체적(gross tumor volume, GTV)은 종양 자체의 용적, 양측 이관 용기 및 척주앞근육을 포함한 전체 비인강으로 정하였다. 임상표적체적 1 (clinical target volume 1, CTV1)은 전체 비인강과 함께 후인두 림프절 부위, 사대(clivus), 두개저, 익구개와(ptyergopalatine fossae), 인두주위강, 하접형동, 안와첨(orbital apex), 후사골동과 상악동의 후방 1/3 영역, 그리고 전이성 림프절 부위를 포함하였고, 임상표적체적 2 (clinical target volume 2, CTV2)는 양측 접합부림프절(junctional node)과 Level II, III, IV 그리고 V 림프절부위를 포함하였다. 부위림프절의 설정은 Som 등^{11,12)}의 권고를 기준으로 정의하였다. PTV는 각각의 CT 영상 단면에서 치료 설치(set-up) 시 오류와 CTV 주변의 불확실성을 보상하기 위하여 모든 방향으로 5 mm의 여유를 추가하여 정의하였는데, 이는 본 연구에서 사용한 것과 동일한 고정기구를 사용하여 IMRT를 시행하였던 최초 10명 환자의 일일 치료 시 조사문사진을 통하여 분석한 set-up 시 최대 오차의 평균(<3 mm)과 최적화 시 뇌간과 척수의 위치 불확실성을 보상하기 위해 추가하였던 2 mm의 여유를 근거로 정하였다. 뇌간, 척수, 측두엽, 시신경, 시신경교차, 망막, 수정체, 이하선, 그리고 측두하악관절을 포함한 인접한 결정장기들은 같은 CT 영상 단면에 동시에 도해되었다. 표적용적과 정상 장기의 전체 도해 과정은 가능한 모든 오류를 최소화하기 위하여 주 연구자(S. Lee) 1명이 시행하였다.

GTV, CTV1 그리고 CTV2에 대한 선량처방은 set-up 시 불확실성을 고려한 여유를 추가한 체적에 대하여 정하였는데, GTV에는 30회에 걸쳐 72 Gy, CTV1은 30회에 걸쳐 60 Gy, 그리고 CTV2는 23회에 걸쳐 46 Gy의 방사선량이 조사되도록 하였다. GTV에 조사한 하루 2.4 Gy씩 72 Gy의 방사선량은 표준화총선량(normalized total dose, NTD)으로 82 Gy에 해당하였다.¹³⁾

5. IMRT 치료계획의 평가

역방향 치료계획(inverse planning)의 수립에는 Helax system (version 6.2; MDS Nordion)을 사용하였다. GTV, CTV 그리고 뇌간, 척수, 시신경, 시신경교차, 중이와 내이, 측두하악관절, 이하선과 같은 정상 결정장기들의 DVH가 평가되었고, 표적용적에 조사되는 최대선량, 최소선량 및 평균 선량을 확인하여, 최적의 치료계획이 선택되었다. 치료계획의 검토 과정에서 기능적 소단위가 직렬로 배열되어 있는 뇌간, 척수 및 시신경교차와 같은 결정장기에 대하여는 5%와 10%의 체적에 조사되는 선량을, 기능적 소단위가 병렬로 배치되어 있는 이하선과 같은 결정장기에 대하여는 50%와 80%의 체적에 조사되는 선량을 확인하였으며, 표적에 조사되는 처방 등선량과 평균, 최소 그리고 최대 선량이 보고되었다. 이하선의 기능 보존을 위하여 PTV를 침해하지 않는 범위에서 양쪽 이하선 표적부의 최소한 절반 이상에 대하여는 30 Gy 미만으로 선량분포를 제한하였으나, 이하선의 심층부는 PTV에 포함하였다.

6. 치료 전달과 검증

IMRT는 6 MV 광자선을 이용하여 다엽콜리메이터(multi-leaf collimator, MLC: 60-pair Varian Ex)를 사용한 “step and shoot” 방식¹⁴⁻¹⁶⁾으로 시행되었다. 검증 과정에서는 회전중심점 조준을 위하여 컴퓨터에서 얻어진 전후상과 측면상을 포함한 모든 조사영역의 디지털화재구성사진(digitally reconstructed radiography, DRR)과 2D 모의치료기에서 얻어진 모의치료사진을 비교하였으며, 실제 치료 시에는 환자의 위치 검증을 위하여 전후상과 측면상의 직교 검교정사진을 촬영하여 비교하였는데 이 과정은 치료가 시작된 후 첫 일주일에는 매일 시행되었고 이후에는 매주 1회 반복되었다. 또한 매 치료마다 두부고정틀이 치료계획 당시와 동일하게 환자에게 잘 맞는지를 평가하여 전이성 림프절의 현저한 감소나 심한 체중감소로 인한 표적체적의 유의한 변동이 있다고 판단될 시에는 다시 모의치료 및 IMRT 치료계획을 수립하여 오차를 줄이고자 하였다.

7. 치료 독성의 평가와 추적관찰

방사선치료 기간 동안 모든 환자들에 대하여 매주 전혈 검사와 체중측정을 포함한 검진과 면담을 시행하였고, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)의 독성기준¹⁷⁾을 사용하여 방사선에 의한 급성과 만성 독성을 매주 평가하였다. 치료반응은 방사선치료 종료 후 1개월이 경과한 시점에서 이학적 검사와 골꼭비인두경검사를 시행하였고, 치

료 종료 1개월 후에 FDG-PET scan을 시행하였다.¹⁸⁾ 추적검사나 영상학적 검사에서 의심되는 병변은 CT, MRI 혹은 생검을 통하여 확인하였다. 이후에는 3개월 간격으로 3년간 이학적 검사와 굴곡비인두경검사를 시행하였고, 그 후에는 6개월 내지 1년 간격으로 반복하였다. 전체생존율(overall survival)과 무진행생존율(progression-free survival)의 계산은 Kaplan-Meier법¹⁹⁾을 이용하였고, 모든 통계 수치의 계산은 IMRT 시작일부터 재발된 시점이나 마지막 추적관찰된 날까지를 기준으로 하였다.

결 과

1. 임상결과

전체 환자의 추적기간은 15~44개월로 중앙값은 27개월이었으며, 질환의 재발 증거가 없는 환자 중 추적검사에서 소실된 경우는 관찰되지 않았다. 연구대상에 포함된 전체 20명의 환자 중 남자는 15명, 여자는 5명이었고, 이들의 연령은 19세에서 78세까지 분포하였으며 평균연령은 52세였다(Table 1). 전체 환자의 병기 분포는 II가 1명(5%), III가 11명(55%), 그리고 IV가 8명(40%)이었다. 병리학적 분류상 5에는 비각화성암종(WHO type 2), 14에는 미분화암종(WHO type 3)이었고, WHO type I의 각화성암종으로 진단된 환자는 없었다.

환자의 치료 반응은 방사선치료 종료 1개월 후 시행한 굴곡비인두경검사와 FDG-PET 스캔을 기준으로, 모든 환자에서 완전관해를 보였다. 국소재발은 1예에서 관찰되었는데 치료 전 병기 T4N2M0였던 환자로서 치료 후 1개월 시점의 FDG-PET 결과에서는 완전관해를 보였으나(Fig. 1), 방사선치료 종료 후 각각 6개월, 24개월째에 경부 림프절과 비인강에 재발하였다. Level II 부위의 경부 림프절은 경계부위 재발(marginal recurrence)이었고 비인강에서의 재발은 조사면 내 재발(in-field recurrence)이었다. 이 환자에서 경부 림프절에서의 재발은 이하선의 기능 보존을 위하여 부적절한 선량이 처방되었기 때문으로 생각되었으나, 조사되었던 선량은 정확히 산출하기 어려웠다. 이 환자는 이후 구제 경부광청술을 시행하여 분석 시점까지 추가적인 재발의 증거는 보이지 않았다.

대상환자 중 2예에서는 원격전이만이 관찰되었고, 그 중 1예는 동시화학방사선요법(chemoradiotherapy, CCRT) 후 3개월째 골전이 발생하였고, 다른 예는 IMRT 종료 후 10개월째 다발성 간전이 발생하였다. 전체 20명의 환자 중 19명(95%)은 마지막 추적관찰 시점까지 생존하였다. 정확한 생존율 평가를 위해서는 분석 시점에서의 추적관찰 기간이 짧을 것으로 생각되나, 2년 국소제어율(locregional control)은 88%였고, 2년 무전이생존율(distant disease-free survival)은 90%였다(Fig. 2).

Table 1. Patients' Summary

No. of pt.	Age/ gender	Stage	Pathology	GTV (cc)	CTV (cc)	Total dose (Gy)	Fraction size (GTV/CTV)(Gy)	⁶⁶ ED10 (Gy)
1	45/M	T1N3 (IVB)	Basaloid	121	453	70.6	2.5/1.8	88.1
2	78/M	T3N2 (III)	WHO type 3	83	483	74.8	2.2/2.0	91.1
3	65/M	T3N0 (III)	WHO type 3	52	451	74.8	2.2/2.0	91.1
4	62/M	T1N3b (IV)	WHO type 2	239	730	72.8	2.3/1.9	89.3
5	59/M	T2bN2 (III)	WHO type 3	41	167	72.8	2.3/2.0	89.3
6	46/M	T1N3a (IV)	WHO type 3	129	509	72.6	2.2/1.9	88.6
7	39/F	T1N2 (III)	WHO type 2	22	309	70.4	2.2/1.9	85.9
8	45/F	T2bN2 (III)	WHO type 3	43	341	72.0	2.3/1.9	88.8
9	62/F	T4N1 (IV)	WHO type 3	40	354	72.0	2.4/2.0	89.3
10	19/M	T1N2 (III)	WHO type 3	43	418	72.0	2.4/2.0	89.3
11	49/M	T1N3 (IV)	WHO type 3	32	473	72.0	2.4/2.0	89.3
12	47/M	T3N2 (III)	WHO type 3	141	572	72.0	2.4/2.0	89.3
13	48/M	T2bN2 (III)	WHO type 2	32	302	72.0	2.4/2.0	89.3
14	57/M	T2bN2 (III)	WHO type 3	66	437	72.0	2.4/2.0	89.3
15	61/M	T4N1 (IV)	WHO type 3	273	705	72.0	2.4/2.0	89.3
16	56/M	T2bN0 (II)	WHO type 2	15	327	72.0	2.4/2.0	89.3
17	30/M	T4N1 (IV)	WHO type 3	112	513	72.0	2.4/2.0	89.3
18	56/F	T4N2 (IV)	WHO type 3	49	392	72.0	2.4/2.0	89.3
19	55/M	T2bN2 (III)	WHO type 3	29	271	72.0	2.4/2.0	89.3
20	24/F	T3N1 (III)	WHO type 2	76	457	72.0	2.4/2.0	89.3

No: number, Pt: patient, M: male, F: female, NED: no evidence of disease, DOD: death on disease

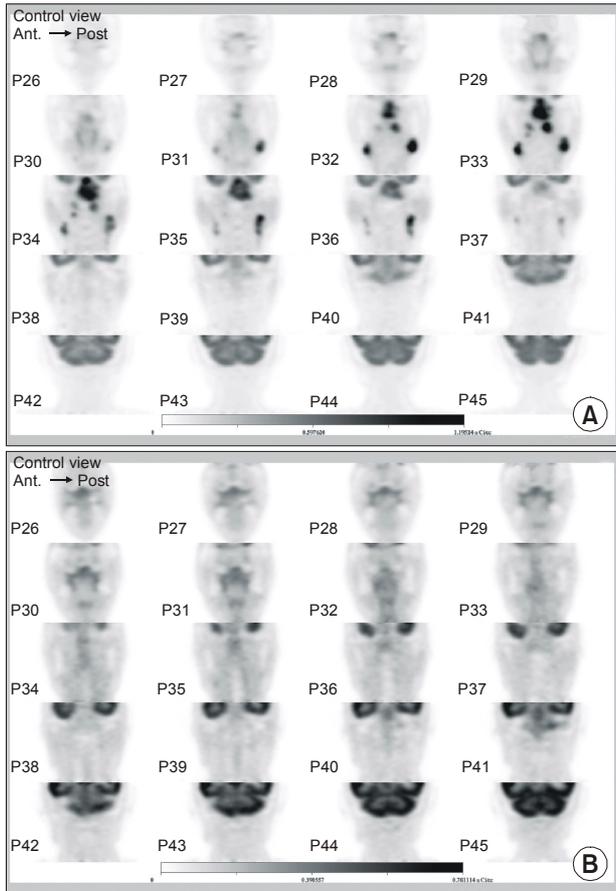


Fig. 1. This figure shows the FDG-PET scan results before (A) and at 1 month after (B) IMRT in a patient designated as T4N2M0.

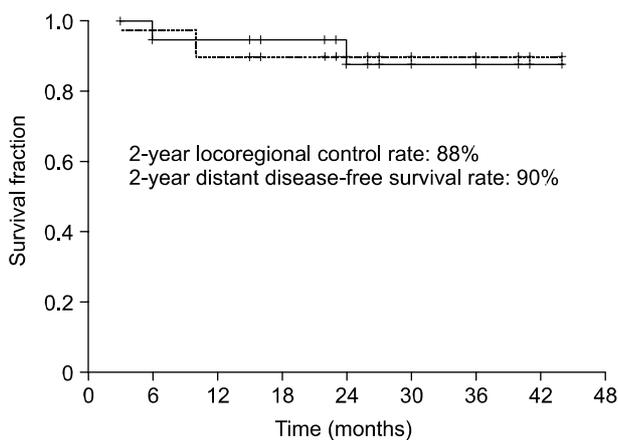


Fig. 2. The 2-year locoregional control rate was 88% (solid line) and the distant disease-free survival rate was 90% (broken line).

Table 2. Acute Toxicity (RTOG Radiation Morbidity Scoring Criteria) of IMRT Using the SMART Boost Technique in NPC Patients

Type	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Skin	0	13	7	0	0
Mucous membrane	0	2	13	5	0
Pharynx	0	2	9	9	0

Table 3. Criteria of Xerostomia According to RTOG Scoring Scheme

Grade	Symptom
Grade 0	None
Grade 1	Slight dryness of mouth Good response on stimulation
Grade 2	Moderate dryness of mouth Poor response on stimulation
Grade 3	Complete dryness of mouth No response on stimulation

2. 치료 독성

동시화학방사선요법 중 관찰된 가장 흔한 급성 독성은 점막염과 인두염이었다. 전체 환자 중 5명(25%)과 9명(45%)의 환자가 각각 RTOG 3도의 점막염과 인두염을 보였다. 7명(35%)에서는 10% 이상의 체중감소가 발생하였고, 11명(55%)의 환자는 정맥수액요법이 요구되었으며, 3명(15%)의 환자에서는 위관영양요법(gastric tube feeding)이 시행되었다. 의미 있는 혈액학적 독성은 관찰되지 않아 오직 2명의 환자만이 경도의 백혈구감소증을 보였다(Table 2). 19명의 환자는 치료 중단 없이 계획된 치료를 성공적으로 수행하였으나, 1명은 고도의 인두염과 영양불량으로 2주간 치료가 중단되었다.

가장 흔한 만성 독성은 구강건조증과 중이염이었다. 구강건조증은 전체 환자를 대상으로 RTOG 독성 기준에 의하여 문진을 통해 평가하였으며(Table 3), 치료 종료 후 1~3개월 후부터 시간이 경과함에 따라 독성이 호전되었다(Fig. 3). 1명의 환자에서 청력 감퇴가 관찰되었고 중이염은 6명에서 관찰되었으나, 시신경 손상이나 방사선 망막병증과 같은 시각 부작용은 관찰되지 않았다. 아직 추적관찰 기간이 충분하지 않아 평가하기에는 이르나 측두엽괴사(temporal lobe necrosis)나 뇌간뇌병증(brain stem encephalopathy)과 같은 심각한 신경계 독성은 관찰되지 않았고, 1명에서 레미테 증후군(Lhermitte's syndrome)이 발생하였다.

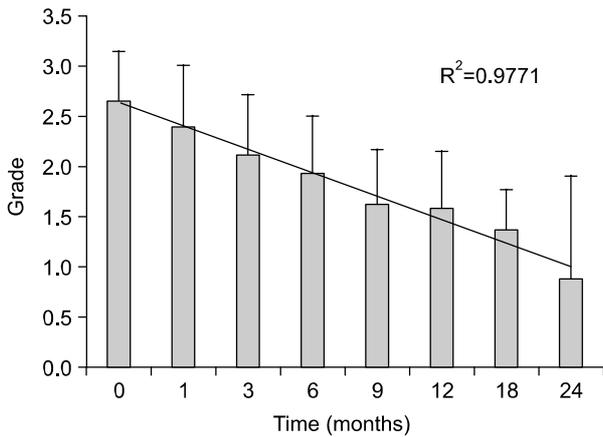


Fig. 3. The grade of xerostomia to RTOG scoring scheme (y-axis means the average of grade).

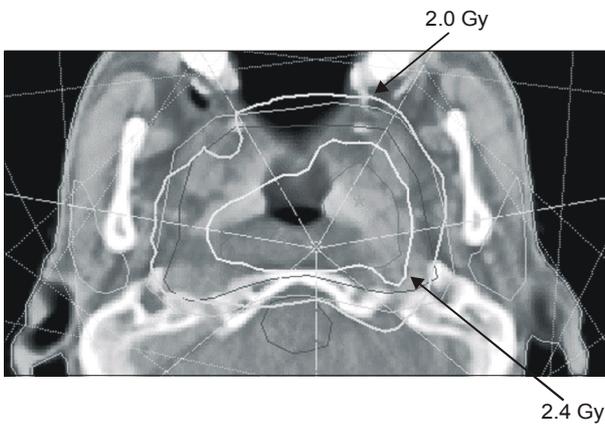


Fig. 4. This illustrate shows an axial image of an RT plan for a T2bN1 stage NPC. The GTV (red line) was treated with 2.4 Gy/fraction, and the CTV (purple line) was concurrently treated with 2 Gy/fraction.

3. 선량체적 통계량

IMRT를 이용한 치료계획은 예측된 바와 같이 만족스러운 표적용적에서의 선량분포와 선량 균일성을 보여주었으며, Fig. 4는 실제 T3bN1 병기의 비인강암 환자에서 수립된 방사선치료계획의 측면 영상을 보여주고 있는데, GTV (red line)에는 1회 2.4 Gy씩 조사되었으며, 동시에 CTV (purple line)에는 1회 2 Gy씩 조사되었다. Table 4는 GTV와 CTV를 포함한 표적용적의 선량체적 통계량을 보여주고 있는데, GTV와 CTV의 최대선량은 각각 110%와 111%였다. GTV에 대하여는 처방선량의 95% 이상을 조사 받는 체적(V_{95})이 96%였고, 105% 이상을 조사 받는 체적(V_{105})이 11%였으며, 선량의 표준편차는 3.6%였다. CTV에 대한 선량 통계는 만족스럽지 못하였는데 이는 CTV가 GTV영역

Table 4. Dose-volume Statistics for Target Volume

	GTV mean (range)	CTV mean (range)
Volume (cc)	51 (15~273)	444 (167~730)
Maximum dose (%)	110 (103~124)	111 (105~123)
Mean dose (%)	100 (98~104)	93 (88~101)
Minimum dose (Gy)	88 (77~94)	70 (65~79)
% volume <95% of the prescribed dose	96 (83~100)	86 (73~100)
% volume <90% of the prescribed dose	99 (96~100)	95 (91~100)
% volume >105% of the prescribed dose	11 (1~47)	39 (23~60)
Standard deviation of the dose	3.6 (2.1~6.4)	6.9 (4.1~11)

Table 5. Dose-volume Statistics Derived from DVHs for Serial Normal Critical Structures

Organ	Dose to 5% volume (Gy) Average (range)	Dose to 10% volume (Gy) Average (range)
Brain stem	53 (44~57)	49 (41~53)
Spinal cord	29 (18~37)	28 (16~35)
Optic chiasm	33 (12~60)	32 (12~59)
Optic nerve		
Right	50 (39~60)	48 (36~59)
Left	52 (40~61)	52 (39~61)

Table 6. Dose-volume Statistics Derived from DVHs for Parallel Normal Critical Structures

Organ	Average (range)	
	Dose to 5% volume (Gy)	Mean dose (Gy)
Parotid glands		
Right	30 (24~37)	33 (28~37)
Left	31 (25~37)	33 (30~37)
Eye balls		
Right	5 (1~10)	5 (1~9)
Left	5 (2~11)	5 (2~10)

을 포함하고 있어 선량 균일성이 감소되기 때문이었다.

직렬 기관의 선량체적 통계량은 Table 5에 나타내었다. 뇌간과 척수 체적의 5%에 조사되는 평균선량은 각각 53 Gy와 29 Gy였고, 시신경과 시신경교차에 조사되는 평균선량은 각각 51 Gy와 33 Gy였으며, 나머지 기관에서의 조사 선량도 견딤선량(tolerance dose) 이하였다. 양측 이하선을

포함한 병렬 기관들의 선량체적 통계량은 Table 6에 요약되어 있는데, 이하선의 50% 체적에 조사되는 평균선량은 약 30 Gy였고, 양측 이하선에서 평균선량의 평균값은 33 Gy이었다. 안구에 조사되는 선량은 10 Gy 미만으로서, 결과적으로 모든 기관의 조사선량이 견딤선량 이하였다.

고안 및 결론

비인강암의 방사선치료에 있어서 통상적방사선치료(conventional 2D radiation therapy)와 비교할 시, 3D-CRT는 국소제어나 생존율에 있어서 유의한 치료 성적의 향상을 보고하지는 못했다.⁷⁾ 그러나 IMRT의 경우에는 Eisbruch가 기술한 것처럼²⁾ 결정장기의 최대선량 제약으로 인하여 종양에 조사되는 방사선량이 제한되던 한계를 극복하는 등의 향상된 종양조절에 대한 잠재력을 제공하고, 통상적방사선치료에서 흔히 사용되는 후경부 전자선 조사영역(posterior neck electron field)의 필요성과 이로 인한 표적용적의 선량부족현상을 극복하는 등의 이점으로 인하여 비인강암의 치료성적을 향상시킬 수 있다고 생각된다. 더욱이 SMART 혹은 SIB를 이용한 치료법은 3D-CRT의 통상적인 경험을 기초로 하여 개발된 매우 혁신적인 접근법이라고 할 수 있다. 통상적방사선치료는 매 분할마다 표적용적에 균등한 선량을 조사하는 것을 목적으로 하면서, 단계적으로 조사영역을 감소하여 추가방사선치료를 진행하는데, SMART를 이용한 방사선치료는 치료 전과정에 걸쳐 동일한 치료계획을 사용하기 때문에 IMRT의 치료계획과 전달에 더욱 효율적인 방법으로 간주되고 있다.⁶⁾ 저자들은 SMART를 이용한 IMRT가 전체 72 Gy의 방사선치료를 6주에 완료하는 가속방사선치료(accelerated radiation therapy)라고 생각한다. 이 기법은 Butler 등⁵⁾에 의하여 처음 소개되었으며, 이는 종양증식성세포(tumor clonogens)의 가속재증식(accelerated repopulation)을 상쇄시키기 위하여 전체 방사선치료 기간

을 단축시킬 목적으로 시행되어 2 Gy 분할선량의 통상분할조사법(conventional fractionation)과 비교할 때 1주일 이상의 치료기간을 단축할 수 있다. 통상분할조사법에 대한 가속분할조사(accelerated fractionation)의 증가된 효율성은 두경부암에서 주요한 치료실패 요인 중 하나인 종양 재증식의 감소에 의한 것인데,²⁰⁾ 실제 RTOG 9003의 연구에서 시행된 가속분할조사의 하나인 동시추가조사(concomitant boost)법은 국소제어율을 향상시킨 것으로 생각된다.²¹⁾ 본 연구결과에서는 SMART가 방사선생물학적으로나 치료결과 면에서 동시추가조사법과 유사하며, 정상조직을 보존하고 환자와 치료자에게 편의를 제공하는 것으로 나타났다. 특히 비인강암은 비교적 방사선에 민감하며 주변에 분포하는 많은 정상 장기로 인하여 SMART가 유용할 것으로 생각한다.

저자들은 SMART를 이용한 IMRT를 시행하여 30회의 매 분할마다 CTV에 2.0 Gy, GTV에 2.4 Gy의 선량을 조사하였다. IMRT의 역방향 치료계획은 2회 시행되었는데, 초기 IMRT는 모든 육안적병변 부위와 예방적림프절조사부위(elective nodal area)를 포함한 미세병변 부위에 대하여 계획되었으며 23회에 걸쳐 조사되었다. 2차 치료계획(reduced plan)은 예방적림프절조사부위를 제외한 육안적병변과 미세병변부위에 대하여 7회에 걸쳐 조사되었다. 지금까지 문헌상 보고된 IMRT의 기법과 적용된 선량분할공식(fractionation regimen)은 다양하며(Table 7), 비인강암에 적용된 IMRT의 임상자료 또한 부족한 실정인데, 저자들이 시행한 선량분할법은 Butler 등⁵⁾에 의하여 보고된 방법과 유사하였으나, CTV1 (GTV주변의 미세종양침윤)과 CTV2 (예방적림프절조사부위)에 다른 선량을 조사하기 위하여 IMRT 치료 계획을 변경할 필요가 있었고, 통상적으로 예방적림프절조사부위에 조사하는 50~56 Gy의 선량에²²⁾ 비해 낮은 46 Gy를 조사하였다. 예방적림프절조사부위에 통상적인 선량보다 낮은 선량을 조사한 이유는 저자들의 경

Table 7. Summary of Fractionation Schemes for the SMART Boost IMRT Technique

Year	Tumor type	Fx size (Gy)/No. of Fx/total dose (Gy)		
		GTV	CTV	
Butler et al (baylor college)	1999	Head and neck	2.4/25/60.0	2.0/25/50.0
Wu et al (McGuire VA hospital)	2000	Head and neck	2.5/28/70.0	1.8/28/50.4
Lee et al (UCSF)	2004	Nasopharynx	2.12~2.25/28~31/65~70.0	1.8~2.0/28~31/50~60.0
RTOG protocol	Ongoing	Nasopharynx	2.12/33/70.0	1.8/33/59.4
RTOG protocol	Ongoing	Oropharynx	2.2/30/66.0	1.8/30/54.0
Wolden et al (MSKCC)	2005	Nasopharynx	2.34/30/70.2	1.8/30/54.0
This series (asan medical center)	2005	Nasopharynx	2.4/30/72.0	2.0/30/60.0

협상 46 Gy를 조사한 예방적림프절조사부위에서 재발된 경우가 없었고, 동시화학방사선치료가 시행되었기 때문이었다. 경부 림프절부위의 조사선량을 감소시키는 것은 구강건조증의 발생을 줄일 뿐 아니라 level II의 림프절부위의 조사용적과 조사선량을 감소시킴으로써 이하선에 조사되는 선량을 줄일 수 있다.²³⁾

비록 가속분할조사법을 사용한 동시화학방사선치료가 매우 공격적인 치료법인 것으로 생각되나, 적극적인 대증치료와 급양위루(feeding gastrostomy)를 포함한 충분한 영양보조를 사용하여 치료와 연관된 사망률과 치료중단을 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서도 거의 모든 환자에서 중등도 내지 고도의 인두염이 관찰되었으나 1주일이상 치료가 중단된 경우는 단 1예에 불과하였다. 치료 중 거의 모든 환자가 구강건조증을 호소하였으며, 치료 직후에도 고도의 구강건조증이 지속되어 IMRT가 구강건조증의 급성증상을 감소시킬 수는 없을 것으로 생각되나, 구강건조증은 치료 후 2년 동안 지속적으로 회복되었다. 차후 만기 독성에 대한 정확한 분석을 위하여는 추가적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 모든 대상환자는 FDG-PET 스캔을 시행하였으며 모두 완전관해를 보였고, 표적용적의 정확한 도해를 위해서 필요할 때는 언제나 FDG-PET과 진단용 MRI, CT의 융합(fusion)을 시행하였다. 몇몇 경우 치료계획용 CT와 진단용 MRI의 융합을 시행할 수 있었으나, FDG-PET과 치료계획용 CT의 융합은 시행하지 못하였다. 비록 전체 연구대상 20예 중 19예가 AJCC 3기와 4기의 국소적으로 진행된 상태였으나 치료반응은 만족스러웠고, 정확한 치료 결과의 평가를 위해서는 추가적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

기술적 측면에서 방사선치료는 2D 방사선치료에서 3D-CRT와 IMRT로 급속히 진보하였으며, 3D-CRT와 IMRT의 진보는 치료계획의 물리적 conformality와 방사선 전달 과정을 향상시켰다. 선량균일성(dose homogeneity)의 측면에서 본다면 IMRT에 의한 단계적 선량변조는 중요한 발전이며, 표적체적에 비균등한(non-uniform) 선량 형태를 전달하는 것은 의미 있는 진보라고 할 수 있다. 일반적으로 IMRT는 방사선치료의 물리적으로 최적화(physically optimized)된 형태로 볼 수 있는데, IMRT의 생물학적인 최적화(biologically optimized)를 위해서는 생물학적 표적용적이라는 개념이 필요하다. 해부학적 정보를 제공하는 통상적인 방사선 영상과는 달리 생물학적 영상(biologic image)은 대사적, 기능적, 생리적, 유전자형적(genotypic), 표현형적(phenotypic)인 정보를 제공한다. 또한 PET과 핵자기공명영상분광

경검사(nuclear magnetic resonance spectroscopy)는 저산소 표지자(hypoxic tracer)를 이용한 PET/CT가 종양 영상에 특히 유용한 것처럼 종양과 그 주변 환경에 대한 기능적이며 생물학적인 정보를 제공하며, 실제로 임상에서 응용될 수 있다.²⁴⁾ 비록 IMRT가 물리적 conformality의 마지막 단계라면, 생물학적으로 최적화된 IMRT는 맞춤형 방사선치료의 시작이며, 향후 종양에 대한 방사선치료의 효율을 더욱 향상시킬 것이다. 따라서 저자들은 SMART를 이용한 IMRT가 물리적으로 최적화된 IMRT에서 생물학적으로 최적화된 IMRT로의 진보 중 하나라고 생각한다.

결론적으로 SMART를 이용한 IMRT는 비인강암의 방사선치료에 있어서 임상적으로나 선량측정에서 이하선의 기능 보존에 효과적이며 생물학적 측면에서 더욱 효율적일 것으로 생각된다. 초기 종양반응과 국소제어는 고무적이었으며, 임상적으로 적용 가능한 치료법임을 나타내었다. 궁극적인 종양반응과 만기독성의 정확한 평가를 위해서는 추가적인 대상인원과 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-1317
2. Eisbruch A. Intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer: encouraging early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1-3
3. Marks JE, Bedwinek JM, Lee F, et al. Dose-response analysis for nasopharyngeal carcinoma: an historical perspective. *Cancer* 1982;50:1042-1050
4. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, et al. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1455-1459
5. Butler EB, Teh BS, Grant WH 3rd, et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:21-32
6. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, et al. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:195-205
7. Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1229-1234
8. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

- 2002;53:12-22
9. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the memorial Sloan-kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:57-62
 10. Fleming I, Cooper J, Henson D. *AJCC cancer staging manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997
 11. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. The new imaging-based classification for describing the location of lymph nodes in the neck with particular regard to cervical lymph nodes in relation to cancer of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000;62:186-198
 12. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:388-396
 13. Mohan R, Wu Q, Manning M, et al. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:619-630
 14. Boyer AL, Geis P, Grant W, et al. Modulated beam conformal therapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:227-236
 15. Ma L, Boyer AL, Xing L, et al. An optimized leaf-setting algorithm for beam intensity modulation using dynamic multi-leaf collimators. *Phys Med Biol* 1998;43:1629-1643
 16. Xia P, Verhey LJ. Multileaf collimator leaf sequencing algorithm for intensity modulated beams with multiple static segments. *Med Phys* 1998;25:1424-1434
 17. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346
 18. Nam SY, Lee SW, Im KC, et al. Early evaluation of the response to radiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck using 18FDG-PET. *Oral Oncol* 2005;41:390-395
 19. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481
 20. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44:111-121
 21. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7-16
 22. Chao K. *Dose prescription and target delineation for nodal volume*. Philadelphia, PA: Lippincott Co. 2003
 23. Astreinidou E, Dehnad H, Terhaard CH, et al. Level II lymph nodes and radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:124-131
 24. Chao KS, Bosch WR, Mutic S, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1171-1182

Abstract

Preliminary Results of Phase I/II Study of Simultaneous Modulated Accelerated (SMART) for Nasopharyngeal Carcinoma

Jin-hong Park, M.D.*, Sang-wook Lee, M.D.*, Geum Mun Back, M.S.*, Byong Yong Yi, Ph.D.*, Eun Kyung Choi, M.D.*, Seung Do Ahn, M.D.*, Seong Soo Shin, M.D.*, Jung-hun Kim, M.D.*, Sang Yoon Kim, M.D.[†], Bong-Jae Lee, M.D.[†], Soon-Yuhl Nam, M.D.[†], Seung-Ho Choi, M.D.[†], Seung-Bae Kim, M.D.[‡], Sung Ho Park, Ph.D.* and Jong Hoon Kim, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology, [†]Otolaryngology and [‡]Medical Oncology, College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: To present preliminary results of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) using the simultaneous modulated accelerated radiation therapy (SMART) boost technique in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC).

Materials and Methods: Twenty patients who underwent IMRT for non-metastatic NPC at the Asan Medical Center between September 2001 and December 2003 were prospectively evaluated. IMRT was delivered using the "step and shoot" SMART technique at prescribed doses of 72 Gy (2.4 Gy/day) to the gross tumor volume (GTV), 60 Gy (2 Gy/day) to the clinical target volume (CTV) and metastatic nodal station, and 46 Gy (2 Gy/day) to the clinically negative neck region. Eighteen patients also received concurrent chemotherapy using cisplatin once per week.

Results: The median follow-up period was 27 months. Nineteen patients completed the treatment without interruption; the remaining patient interrupted treatment for 2 weeks owing to severe pharyngitis and malnutrition. Five patients (25%) had RTOG grade 3 mucositis, whereas nine (45%) had grade 3 pharyngitis. Seven patients (35%) lost more than 10% of their pretreatment weight, whereas 11 (55%) required intravenous fluids and/or tube feeding. There was no grade 3 or 4 chronic xerostomia. All patients showed complete response. Two patients had distant metastases and loco-regional recurrence, respectively.

Conclusion: IMRT using the SMART boost technique allows parotid sparing, as shown clinically and by dosimetry, and may also be more effective biologically. A larger population of patients and a longer follow-up period are needed to evaluate ultimate tumor control and late toxicity.

Key Words: Concurrent chemoradiotherapy, Intensity modulated radiotherapy, Nasopharyngeal carcinoma