

두경부암의 방사선치료에서 치료실패의 요인에 관한 분석

— 임상 및 방사선 생물학적 측면에서의 고찰 —

연세의대 치료방사선과, 연세암센터

김 귀 언

= Abstract =

Causes of Failure in the Radiation Therapy of Head and Neck Cancer

— Clinico-Radiobiological Correlations —

Gwi E. Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei University Medical College, Yonsei Cancer Center

This review will be discussed the various causes of radiation failure for head and neck cancers from radiobiologic perspective and also provided a few clinical data to illustrate the basic principle. A knowledge about multiplicity of factors that may underlie failure of radiation treatment is essential for rational application of new treatment strategies. Furthermore, it is important to distinguish causes of failure that can be reduced or minimized by application of conventional treatment from one are potentially remediable by new treatment strategies, and one that are not amenable to some modification of radiotherapeutic approach.

서 론

최근에 이르러 multimodal approach에 의한 치료법의 등장으로 전체 암 환자의 생존율이 과거에 비해 괄목할 만큼 향상된 것이 사실이나 지금까지도 그 치료성적들은 비교적 저조한 실정이다. 특히 두경부암 환자의 치료에 있어 외과적 수술과 함께 방사선치료의 중요성을 지금에와서 새삼 강조할 필요는 없다고 하겠으나 상당수의 환자가 아직도 방사선치료를 단독 혹은 병용요법의 일부로서 근치적인 목적으로 치료한 이후에도 완치가 어려운 경우가 적지 않다.

방사선치료 이후 국소적인 치료가 실패로 돌아갈 경우 그 이면에는 상당히 많은 요인들이 복합되어 있겠지만 우선 그 요인들은 방사선 생물학적

측면에서 고찰해보고 이러한 원인들을 임상경험과 연계시켜 보므로써 보다 향상된 새로운 치료법을 시도해 볼 rationale를 세울 수 있을 것이며 나아가 종래의 방사선치료에 부연하여 보다 나은 개선책이 강구될 수도 있을 것이다. 이에 저자는 여러 가지 방사선 치료실패의 요인들을 방사선 생물학적 측면에서 음미해보고 새로운 치료책의 개선을 위한 지침을 마련하고자 문헌고찰을 통해 가능성이 많은 요인들을 개괄적으로 간략하게 소개해 보고자한다.

치료실패의 요인

1. Inherent Cellular Radioresistance

방사선이 암치료에 응용되면서부터, 많은 임상

경험을 통해 조직형태에 따라 방사선에 대한 반응 정도에 상당한 차이가 있다는 것이 알려지게 되었다. 1936년 Paterson 등은 이와같은 방사선의 반응 정도에 따라 여러 종양들을 radiosensitive, intermediate radiosensitivity 그리고 radioresistant한 세 그룹으로 분류하여 embryonal tumor와 reticulosis는 radiosensitive군으로, squamous나 adeno ca는 intermediate군으로 그리고 bone sarcoma나 melanoma는 radioresistant group으로 구분한 바가 있다¹⁾. 이러한 분류법은 현재까지도 어느정도 근거가 있는 것으로 평가받고 있으며, melanoma의 경우 lymphoma에 비해 방사선 반응이 좋지 않다는 점은 논란의 여지가 없을 것으로 보여진다. 그러나 이것이 곧 tumor type간에 inherent cellular radiosensitivity의 차이를 의미한다고 볼 수는 없는 것이다.

사실상 1950년대와 1960년대에 이르러 방사선생물학이 발전함에 따라 실험동물종양의 세포생존 곡선을 구할 수 있게 되었고, 이러한 세포생존 곡선을 토대로 평균치사선량(Do)의 값이 종양세포마다 거의 대동소이하다는 것이 규명되기 시작하면서부터 방사선 반응정도를 결정하는 주요 요인으로는 종양세포의 방사선 감수성 보다는 오히려 저산소증(hypoxia) 같은 microenvironmental factor가 더 강조되기에 이르렀다.

최근 프랑스의 Fertil과 Malaise 등의 연구결과에 따르면 radiocurability와 직접적인 관련이 있는 것은 어떤 종양세포의 Do가 아니라 통상적으로 방사선치료시 사용되는 일일선량 즉 200rad 정도의 소량의 방사선량에 있어서 종양세포가 갖는 intrinsic radiosensitivity가 가장 중요할 것이라는 가정하에 human tumor에서 추출한 cell line의 S2(200 rad 에서 측정된 survival fraction) 값을 측정하고 이러한 수치가 조직유형에 따른 radiosensitivity를 대변할 수 있을 것이라고 보았다²⁾. Fig. 1은 M.D. Anderson 병원의 연구결과, Mean Inactivation Dose(\bar{D})를 cumulative prohibit plot로 나타내 본 여러 cell line의 S2값을 나타낸 것으로서 squamous cell ca와 melanoma간에는 상당한 차이가 있고 또 동일한 squamous cell ca 일지라도 두경부암이나 또는 폐암이나에 따라서도 차이가 많다는 것을 보여주고 있다³⁾.

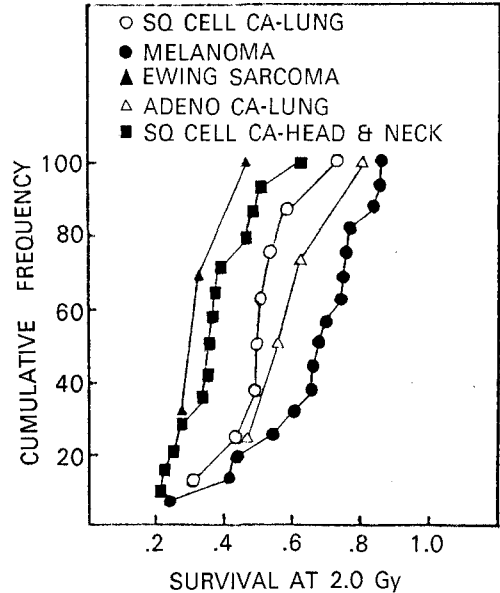


Fig. 1. Cumulative frequency histogram of survival at 2.0 Gy of primary cultures of five human histology groups. The average sensitivity according to this method is slightly higher than it is for established cell lines, but the relative sensitivity is in agreement. Each tumor type exhibits a wide range of individual sensitivities, although significant differences in the means exist between many types.

지금도 조직배양 방법으로 측정된 human tumor cell line의 inherent radiosensitivity가 방사선치료시, 어떤 반응정도를 나타낼 것인지의 연관성에 대한 연구가 여러 암센터에서 진행중에 있다. 대표적인 두 series를 소개하자면 Brock 등이 두경부 편평상피세포암에서 얻은 세포를 가지고 in vitro radiosensitivity를 시행하여 이러한 radiosensitivity와 local control과의 연관성을 연구한 것이고⁴⁾ 다른 하나는 동일 목적아래 자궁경부암에서 추출된 종양조직을 대상으로 한 West 등의 연구를 들 수 있다⁵⁾. 양쪽 연구에 의하면 S2값이 tumor마다 상당한 variation을 갖고 있기는 하지만 중간 성적에서 관찰되고 있는 공통점은 overall patient population에 비해 국소재발을 나타낸 종양의 S2값이 확실히 더 증가되어 있다는 것이다. Fig. 2는 Peter 등이 재발된 두경부암 환자의 S2값을 전체 환자의 S2값과 비교해 본 것인데 이 연구결과도 마

찬가지로 재발 두경부암 환자의 경우 S2의 평균값이 0.447 ± 0.084 로 모든 환자의 S2값 0.327 ± 0.033 에 비해 더 증가되어 있는 것을 보여주고 있다³⁾. 사실상 이러한 연구의 근간은 1988년에, Weichselbaum에 의해 처음으로 보고된 바가 있다⁶⁾.

비교적 초기단계라도 할 수 있지만 현재까지의 자료를 종합적으로 정리해 본다면 human tumor내에도 cellular resistance에 상당한 차이가 있는 것 같고 또 같은 histologic type이라도 생검조직절편을 이용한 cellular radiosensitivity가 차이가 있기 때문에 biopsy specimen을 이용한 실험 측정치를 임상에 적용 시킨다면 앞으로는 radiocurability나 clinical outcome을 방사선치료 이전에 예측 할 수 있게 될 날이 올지도 모른다.

2. Volume of Cancer

주어진 방사선량에서 생존하는 세포의 수는 세포 자체의 radiosensitivity 뿐만 아니라 처음부터 존재한 clonogenic cell의 total No.와도 밀접한 관계가 있다. 현재까지 어떤 종양에서 clonogenic cell의 수를 측정하는 방법이 개발되어 있지 않기 때문에 일반적으로 clonogenic cell의 수는 종양의 체적에 비례한다고 추측하고 있다. Human tumor를 가지고 in vitro 세포배양을 해보면 plating efficacy가 대략 0.001% 내지 1% 정도이기 때문에 대부분의 tumor에서 clonogenic fraction은 상당히 적을 것으로 추측되고 있다.

임상적으로 종양의 크기는 치료결과를 예견하는데 가장 중요한 인자의 하나로 생각되고 있지만 tumor control probability를 나타낸 Table 1을 보면 같은 선량이라도 종양크기가 커지면 종양제어율이 낮아지고 동일 치료효과를 얻기 위해서는 volume이 클수록 더 많은 방사선량이 요구된다는 것을 알 수 있다⁷⁾. 후두와 하인두 편평상피세포암

의 전이 경부임파절에서 tumor volume과 방사선 치료에 의한 tumor control과의 관계에 대한 치료 결과도 비슷한 결과를 보여준다(Table 2 참조). 이 도표를 보면 임파절 크기가 크면 클수록 control probability는 감소되고 3cm이상의 node의 control은 결국 방사선량과 밀접한 함수관계를 나타내고 있다는 것을 알 수 있다⁸⁾.

1) Subclinical disease

Subclinical disease란 ① occult disease가 있을 확율이 높은 그러나 임상적으로는 축지가 되지 않은 임파절 부위(No node)나 ② tumor mass의 limited excision후에 임상적으로 발견되지 않은 종양 주위의 microscopic disease가 남아있을 경우로 구분될 수 있다⁷⁾. 이런 subclinical disease의 control을 위해서는 50 Gy/25 fraction/5 week 정도의 방사선량이면 occult disease의 90% 이상이 치료 될 수 있다는 것은 이미 오래전부터 잘 알려진

Table 1. Tumor control probability correlated with irradiation dose and volume of cancer

Dose	Squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts
50 Gy*	>90% subclinical
	60% T1 lesions of nasopharynx
	50% 1-3cm neck nodes
60 Gy*	90% T1 lesions of pharynx and larynx
	50% T3 + T4 lesions of tonsillar fossa
70 Gy	90% 1-3cm neck nodes
	70% 3-5cm neck nodes
	90% T2 lesions of tonsillar fossa and supraglottic larynx
	80% T3+T4 lesions of tonsillar fossa

*10 Gy in 5 fx each week

Table 2. Control rates* as function of size of the node(s) and radiation dose in squamous cell carcinomas of the laryngo-pharynx

<3cm			3-6cm			>6cm		
Dose	Node	Control	Dose	Node	Control	Dose	Node	Control
>65Gy	58/67	(87%)	>70Gy	9/14	(64%)	>75Gy	10/20	(50%)
<65Gy	440/484	(91%)	<70Gy	77/90	(86%)	<75Gy	32/43	(74%)

*Determinate Group

사실로서 tumor volume이 미세한 subclinical disease의 치료에 있어 중요한 지침이 되고 있다.

2) Postop Radiotherapy

Major surgery 후 postop irradiation시에 필요한 방사선량은 subclinical disease의 치료에 의한 경험에서 용이하게 유추될 수 있다. 필요한 방사선량은 Fletcher등에 의해 제시된 operative bed의 "density of infestation"에 따라 반드시 방사선량이 가감되어야 할 것이다⁹⁾.

Table 3은 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 에서 보고된 임상 data로서 surgical mar-

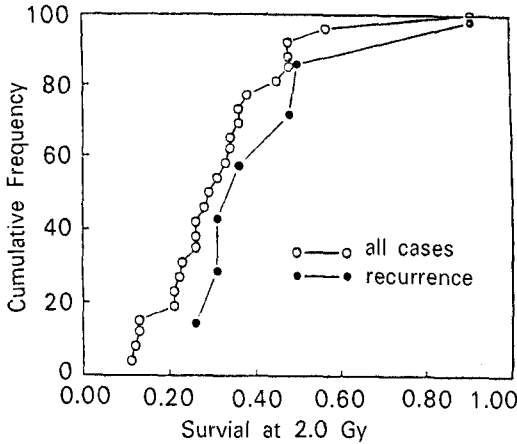


Fig. 2. A comparison of the cumulative frequency distributions of S2 values for untreated squamous cell carcinomas of the head and neck (○), and for those tumors that recurred after surgery and postoperative radiotherapy (●). The mean S2 values of the recurrent tumors is greater than that of the population as a whole but considerable overlap exists. At least one of the "radiosensitive" recurrent tumors showed evidence of a more radioresistant subpopulation on repeat assay.

gin이 양성이거나 5mm 미만일 경우를 unsatisfactory margin으로 구분했을 때 수술만 시행했을 경우, unsatisfactory margin이면 satisfactory margin에 비해 재발율이 현저하게 높지만, 수술후 방사선치료를 부가하면 두 상황 모두에서 재발율이 훨씬 더 감소됨을 보여주고 있다¹⁰⁾.

한편 최근에 와서 많은 암센터에서 일일 방사선량을 200 rad 대신 일일 분할조사선량을 20 rad 정도 낮춘 180 rad를 사용하는 경향이 많아졌는데, 이 경우 tumor control에 관계되는 방사선의 적절선량이 아직 미확립된 상태에 있다. 이 문제의 해결을 위해 1983년부터 M.D. Anderson에서는 prospective randomized study를 시도하고 있는데, Table 4에서와 같은 pathologic criteria로 risk group를 구분하여 low risk group은 일일선량을 180 rad씩 5760 rad와 6300 rad로 randomize하고 high risk group에서는 6300 rad와 6840 rad로 randomize 하였다. 현재까지의 결과는 두 치료군간에 재발율은 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있지만 이 study의 초기단계에 시도된 바 있는 5220 rad나 5400 rad로 치료했던 low risk group에서는 5760 rad나 6300 rad의 방사선량이 조사되었던 group보다 유의있게 재발율이 높은 것으로 분석된 바가 있다.

3. Tumor Cell Hypoxia

현재까지 산소 자체가 방사선감작 효과를 갖고 있다는데 관해서는 이론의 여지가 없지만 반대로 종양세포의 저산소증이 반드시 치료효과를 결정하는 중요 인자인가에 대해서는 논란의 여지가 많은 것 같다. 즉 중성자나 고압산소, 또는 저산소증 감작제등, 저산소증을 해결하기 위한 여러 방면의 임상적 시도가 상당기간 여러 기관에서 이루어졌지만 한결같이 이러한 치료법이 실패로 끝나자 많은 종양에서 이와같은 저산소증이 방사선결과를

Table 3. Recurrence at the primary site following multimodality treatment in stages III or IV squamous cell carcinoma of the head and neck

Surgery only 1960-1970		Surgery+Postop irradiation 1975-1980	
Satisfactory margins	Unsatisfactory margins	Satisfactory margins	Unsatisfactory margins
39%	73%	2%	10.5%

Table 4. Pathologic parameters used in risk assessment for postoperative radiotherapy protocol

Primary site	Neck
Margins	No. of nodes
Nerve invasion	No. of nodal groups
Lymphatic spread	Extracapsular extension
Tumor size	Direct invasion of adjacent structures

결정하는 limiting factor가 아닐지 모른다는 해석이 대두되기 시작한 것이다. 최근에 Urtasun등도 H-misonidazol binding을 이용한 in vivo 실험에서 melanoma뿐 아니라 small cell, large cell의 전이 암세포에서 1% 이상의 저산소증 상태가 존재함을 규명했고 오히려 방사선 저항이 크다고 볼 수 있는 sarcoma 등에서는 오히려 hypoxic condition이 발견되지 않고 있음을 제시한 바 있다¹¹⁾. 때문에 방사선 치료 전에 저산소증의 종양세포가 있더라도 tumor cure에 관여하는 것은 종양에서 저산소증세포가 어느만큼 차지하고 있는냐가 아니라 치료중에 일어날 수 있는 reoxygenation의 정도가 얼마큼인가가 더 중요하다는 지적이다. Reoxygenation이 완전하지 않으면 tumor control probability가 감소되고, 분할조사시 방사선량이 적으면 적을수록 incomplete reoxygenation의 net cell kill 효과가 적어진다는 것이며, hypofraction에 의한 치료가 치료성적이 저조한것도 이런 이유에서 설

명될 수 있을지 모른다.

4. Tumor Cell Repopulation

치료도중에 일어날 수 있는 tumor cell repopulation의 정도는 overall treatment time을 결정하는데 있어 상당히 중요하다. 두경부종양은 volume doubling time이 약 2개월 정도로서 비교적 slow growth rate를 갖고있어 전체 치료기간이 치료결과에 미치는 영향은 비교적 미미하다고 할 수 있다. 그러나 수술이나 화학요법등이 병용될 때 치료이후에는 물론 치료도중 일지라도 clonogenic tumor cell의 regrowth rate는 치료하지 않은 tumor의 growth rate에 비해 상당히 증가된다는 것이 실험적으로 또 임상적으로도 규명된 바 있다. Fig. 4는 후두암을 지속적으로 치료했을 때와 3주간격을 두고 split course로 치료했을 때 두가지 치료방법에 따른 local control probability를 제시한 Overgaard의 data이다¹²⁾. 이 data를 음미해보면 3주간의 휴식기간중에 tumor cell regeneration의 효과를 보상하기 위해서는 11~12 Gy의 방사선량을 추가로 더 조사해야 된다는 것을 보여준다. Clonogenic cell 한개가 doubling 될 때 이것을 보상하는데 대략 2Gy의 방사선량이 더 요구된다고 가정하면 방사선치료를 중단하고 있는 동안 tumor clonogens의 doubling time은 약 3~4배 정도 더 증대된다는 계산이 쉽게 나올 수 있다.

Wither등도 문헌상에 보고된 두경부암 환자에서 TCD50 값과 치료기간과의 상관관계를 종합적으로 분석한 바 있다(Fig. 4). 이 결과에 의하면 분할조사시 약 28일째 부터 두경부 종양세포의 clonogenic repopulation이 급격이 증가되는데 이러한 accelerated repopulation을 보상하기 위해서는 1일 약 60 rad 정도의 방사선량이 더 필요하다는 것이다. 이것을 평균 clonogenic cell doubling time 으

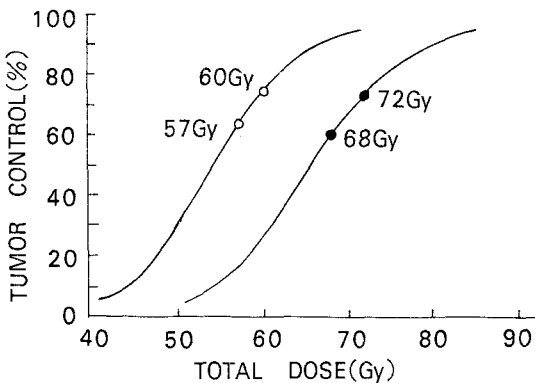


Fig. 3. Logit estimate of dose-response relationship for squamous cell carcinoma of the larynx treated with continuous or split course radiotherapy ● Split-course ; ○ continuous treatment.

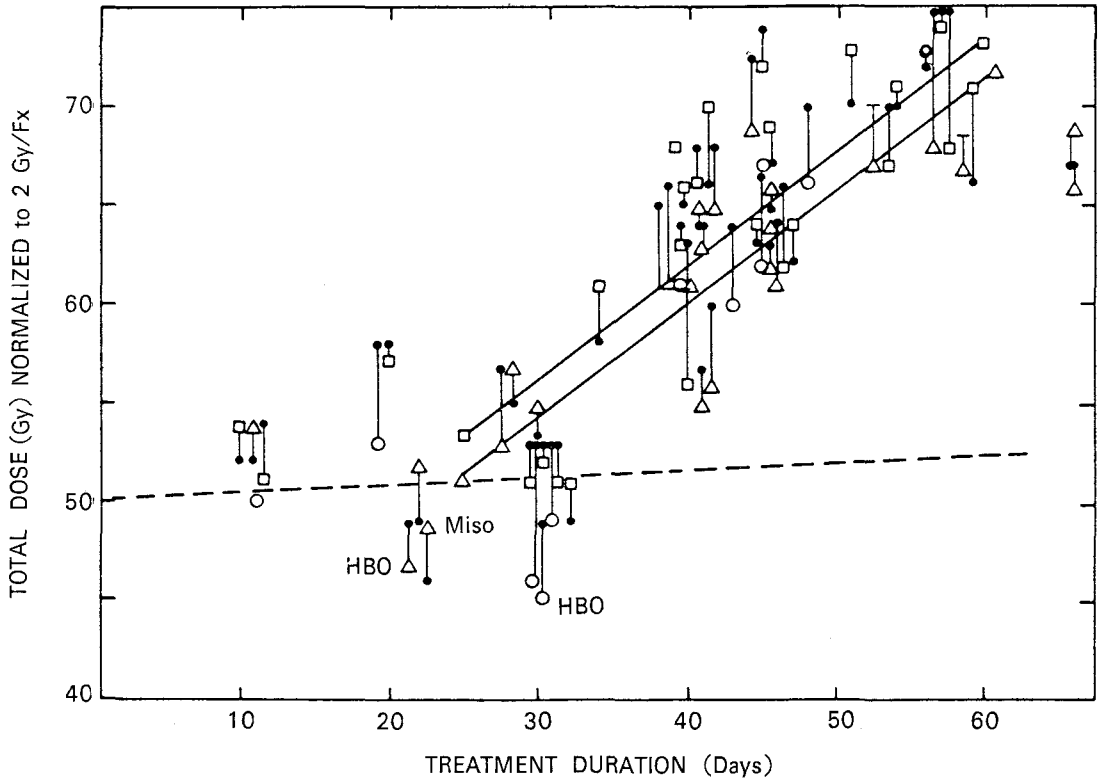


Fig. 4. TCD50 as a function of overall treatment time for squamous cell carcinomas of head and neck. Data relate to T2 (o), T3 (□) or a combination of more than 2 stages (△). Total doses are normalized to the dose equivalent of that from a regimen of 2 Gy fractions.

로 환산해 보면 약 3~4 day에 해당된다¹³⁾.

그러나 치료도중 tumor cell의 regeneration이 빠르다고 해서, 반드시 치료기간을 단축시켜야 된다는 것은 아니다. Acute reaction은 accelerated fractionation으로 더 악화되기 때문에 환자의 치료기간을 단축시켜야 할 경우와 치료기간이 별다른 영향이 없는 환자로 구분하는 것이 바람직하다고 보겠다. 이러한 결정을 위해 필요한 critical parameter는 치료중의 clonogenic cell의 doubling time

이 되겠지만 현재까지는 이것을 직접 측정할 수 있는 방법이 아직은 개발이 되어있지 않은 실정이다. 따라서 치료도중의 clonogenic cell doubling time을 측정하는 대신에 치료받지 않는 tumor의 potential doubling time(T_{pot})으로 이와같은 parameter가 대치될 수 있다는 것을 제시한 실험 data가 있다. 특히, halogenated pyrimidine이 DNA와 incorporation 되는 것을 알 수 있는 monoclonal antibody의 개발과 또한 incorporation의 정도를 직

Table 5. Time to recurrence ; invasive squamous cell carcinoma of the larynx 1952-1973 (Analysis 1975)

Primary site	Total failures	Cumulative failure (Years)				
		1	2	3	5	10
Vocal Cords (T1-T2)	65/330	41%	66%	74%	89%	100%
Supraglottic Larynx (T1-T2)	15/96	66%	93%	100%		

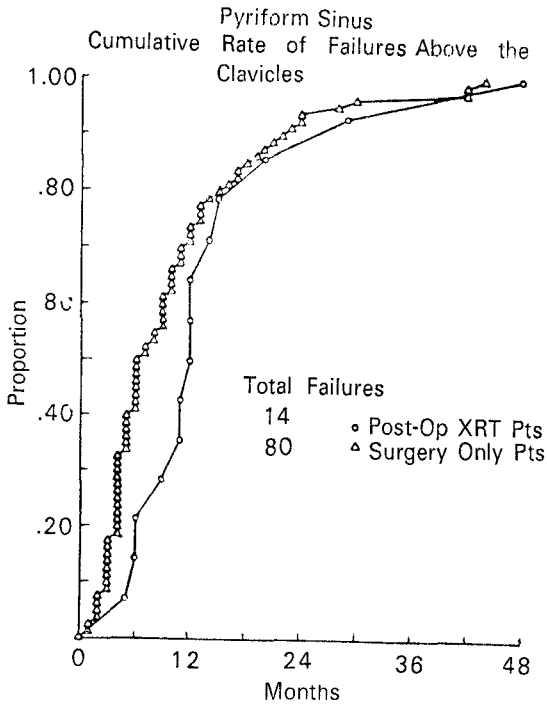


Fig. 5. Cumulative appearance rates of failures above the clavicles. Almost half of the failures in the surgery-only group have appeared by 6 months.

집 측정할 수 있는 flow cytometry를 이용한다면 in vivo 상태에서도 어떤 tumor의 potential doubling time을 측정할 수가 있는 것이다. 이러한 방법을 이용하여 Begg등은 두경부암 환자 7명 중에서 5환자는 potential doubling time이 2.3일 내지 5.1일로 짧았지만 2 case에서는 13일과 15일로 상당히 긴 potential doubling time을 갖고 있음을 관찰했다¹⁴⁾. 이러한 형태의 technique을 임상에 직접 적용해 본다면 accelerated fraction schedule을 달리했을 때 그러한 방법이 정말 효과적인 수단인지 확인 할 수도 있게 될 것이고 또 accelerated treatment 를 받아야 할 환자와 그렇지 않을 환자를 치료 전에 판별할 수도 있기 때문에 향후 기대되는 연구과제가 아닌가 싶다.

1) Combined modality treatment

Tumor cell repopulation은 수술과 방사선 또는 화학요법등의 병용치료시에도 반드시 고려해야 할 주요사항의 하나이다. 어느 치료법을 이용하던지

cancer volume이 줄어들면 남아있는 clonogenic cells의 regeneration은 일반적으로 더 빨리 일어난다. 치료받지 않는 tumor보다 수술제거를 받았던 tumor에서 재발시기가 더 빠르게 발현되는 경우가 많은데, 이것도 tumor cell의 rapid repopulation에 대한 임상적 증거가 될지 모른다. Fletcher등은 pyriform sinus 암 환자에서 수술 후 재발까지의 기간을 추적조사 하고, 수술 후 재발시기가 평균 6개월 정도로서 비교적 재발이 빨리 재현 되는 것을 관찰했는데 어떤 경우에는 불과 수주 이내에 재발 될 수도 있어, tumor cell의 repopulation이 수술 후에는 상대적으로 더 빨리 일어날 수도 있다는 것을 간접적으로 시사한 바 있다(Fig. 5)¹⁵⁾. 이런 이유로해서 만일 수술 후 방사선치료가 계획된다면, 될수 있는한 빨리 방사선치료를 시작하는 것이 tumor cell repopulation을 방지한다는 측면에서는 바람직하다고 보겠다.

두경부암에서 방사선치료전 시도되는 유도화학요법의 경우도 관해율은 상당히 높는데 비해 국소 제어율이나 생존율의 향상을 기대하기는 어려운 실정인데 이러한 것도 화학요법으로 tumor volume이 감소되었다라도 surviving clonogenic cell의 regeneration rate가 자극되어 방사선치료 직전에 clonogens의 수는 유도화학요법 이전과 거의 비슷한 정도에 이른다는 것이다. 때문에 유도화학요법으로 부분관해를 보인 종양에서 방사선량을 감소시키는 시도는 결코 현명한 방법이 아닐뿐 아니라 T3 tumor가 화학요법에 의해 T1 size로 감소되었다고 해서 T1에 기준한 치료선량을 채택하는 것도 바람직하지 않다는 점을 인식해야 할 것이다.

5. Failure of Redistribution

Tumor cell의 redistribution이 원만하지 않을 때 역시 방사선치료가 실패할 수 있다. 방사선 감수성은 세포주기에 따라 차이가 있어 mitotic phase나 G2 phase에는 민감한 반응을 나타내지만 S phase에서 저항성이 높다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다¹⁶⁾. 사실상 200 rad의 분할 조사선량이 사용될 때 cell age에 따른 radiosensitivity의 차이는 tumor cell hypoxia로 야기되는 차이 보다는 훨씬 폭이 더 크다고 하겠다. Clonogenic cell중에서

non-growth fraction이 많은 부분을 차지하는 tumor 일수록 기존 치료법에 대한 치료효과가 적은데 이것은 division cycle의 resistant phase에서 cell cycle의 진행이 잘 일어나지 않기 때문이다. 특히 fast neutron 치료법은 cell cycle에 따른 radiosensitivity의 차이가 미미하기 때문에 특히 임상적으로 salivary gland tumor의 치료에 효과적인지 모른다.

6. Failure of Tumor Regression

종양의 국소제어율은 방사선치료 도중이나 직후 tumor regression이 일어났느냐의 여부와 밀접한 관계가 있다는 보고가 있다. 즉, 진단당시의 종양 크기와 관계없이 치료 직후까지 tumor가 완전히 regression되면 local control이 가능한 경우가 그렇지 않았던 경우보다 훨씬 높다는 것이 알려져 있고 또 방사선치료 이후에도 잔존했던 병소가 시간을 두고 서서히 regression 될 수도 있는데 이와 같은 complete regression이 일어날 수 있는 시간이 길면 길수록 국소제어율은 감소된다는 것이다. Tumor control에 있어 regression이 어떤 인자로 작용되는지 정확한 설명을 하기는 어렵지만 가능성은 reoxygenation이나 redistribution이 보다 효율적으로 일어났기 때문이 아닌가 추측된다. 방사선치료 초기에 intensive한 치료로 보다 빠른 tumor regression을 유도했을 때 이와같은 빠른 tumor regression이 더 나은 치료결과를 보이는데 대한 연구가 현재 진행중에 있다.

7. Geographic Miss or Underdosage

방사선치료에서 흔히 경험하는 치료실패 요인의 하나는 병소가 치료범위에서 제외됐거나 또는 방사선량이 부족했던 경우를 들 수 있다. 일단 암이 재발 되었을 때 병소가 처음 방사선 치료범위에 완전히 포함 되었는지를 후향성으로 재고해 보면 이와같은 geographic miss를 확인할 수가 있고, 이러한 miss를 되풀이 하지 않기 위해서는 치료 전에 세심한 주의가 필요하다. 그러나 때로는 치료 전에 병소의 파악 범위를 세밀히 관찰해도 어떤 특수한 경우 구강기저부의 암에서 처럼 하악골의 periosteum을 따라 상당히 원격부위에까지 암이 퍼져있을 때에는 치료범위를 넓게 확대해도 역시

geographic miss를 범할 수가 있는 것이다. 그러나 방사선 생물학적 측면에서 치료실패 원인을 분석할때 이와같은 geographic miss의 경우는 엄밀히 얘기해서 technical error로 볼 수 있기 때문에 연구대상에서 제외시켜야 한다.

한편, 이와같은 geographic miss와는 별개로 두경부암 치료에서 underdosage가 문제가 되어 그것 때문에 치료가 실패할 수 있는 경우도 있을 수 있는데 임상적으로 흔히 경험할 수 있지만 게을리하기 쉬운 몇가지 실예를 간략하게 소개하고자 한다.

1) Off-axis Dosimetry

Nsopharyngeal Ca에서 우연적인 underdosage 문제 때문에 치료실패의 원인이 되는 경우는 보고자마다 약간씩 차이가 있지만 대략 약 10% 정도로 보고가 되고 있다. 이런 경우 원발병소가 특히 방사선조사야의 변두리에 위치할 때 isodose가 방사선의 geometric edge에서는 flat하지 않기 때문에 계산된 central axis dose보다 실제 방사선량이 부족한데서 비롯된다. 이런 위험부담을 줄이기 위해서는 반드시 critical target volume에 적절한 off-axis correction을 한 등량곡선 분포를 확인해야 할 것이다.

2) Skin sparing

두경부암의 방사선치료에서 고에너지의 방사선이 널리 이용되면서 너무 과도한 skin sparing을 가져오는 경우가 있다. 일반적으로 Co-60나 4 MV 이상의 고 에너지 방사선을 특히 술 후 방사선치료에 이용할때 build-down phenomenon 때문에 조사할 인체조직이 적을경우 위험부담이 뒤따른다. 이것은 photon beam이 조직내를 투과할 때 back scatter가 적어져서 tissue-air interface에서 선량이 감소되는 것을 말하는데 특히 radical maxillectomy후 수술 부위에 상당한 공간이 생겼을 때가 좋은 예가 될 수 있겠다. 이런 경우에는 반드시 그 space에 obturator나 또는 다른 적절한 bolus를 채우고 치료해야 할 것이다.

3) Treatment with electron or a mixture of electron and high energy photon

전자선이 두경부암환자의 방사선치료에 이용될

때 photon에 비해 예기치 않는 underdosage 문제가 야기될 위험이 있다. 특히, 전자선은 tissue inhomogeneity에 따른 dose perturbation이 크고 또 depth에 따른 geographic miss 가능성이 있을 수 있다. 또한 전자선과 high energy photon이 갖는 isodose curve의 forward peaking으로 인해 dosimetry의 문제가 상당히 복잡하다. 특히 parotid gland cancer나 또는 faucial pilla 그리고 retromolar trigone의 방사선 치료에 있어 전자선을 이용한다면 mandible에 의한 전자선의 물리적 성질의 변화가 다양하기 때문에 치료시 특별한 주의가 요구된다고 하겠다.

8. Second Primary Cancers

두경부암에서는 전에 치료했던 범위내부나 또 그 주위에서 second primary cancer가 발생하는 경우가 있는데 이런 경우도 방사선치료 실패의 원인으로 볼 수 있다. 어떤 경우 특히 새로운 암 자체가 진정 new primary인지 아니면 geographic miss에 의한 marginal recurrence인지 구별이 어려운게 사실이나 대부분 성공적인 치료 이후 "recurrence"가 일어날 때 까지의 기간이 감별의 기준이 되는 경우가 많다. Table 5에 제시된 후두암에 관한 자료를 보면 supraglottic larynx는 대부분이 2년 이내에 그리고 모든 환자가 3년 이내에 재발되고 있기 때문에¹⁷⁾ 이 기간보다 그 이후에 나타난 경우는 new primary로 보는 것이 타당하다. 그러나 성대의 경우에는 국소재발이 7년이나 10년 이후에도 재현될 수 있는데 재발병소가 반대측 성대에만 국한되는 경우가 있다. 이처럼 반대측 성대에만 late recurrence가 있다면 사실상 이런 병변은 recurrence 보다는 second primary로 취급하는 것이 좋을지 모른다.

결 론

두경부암의 방사선치료 이후 여러가지 치료실패 요인중 상당수는 현재까지의 방사선치료 개념이나 또는 치료기술만으로도 어느정도 개선시킬 수 있다. 특히 geographic miss나 underdosage 문제는 세심한 주의만으로도 그 빈도를 격감시킬 수 있을 것이며 또한 radiation dose와 cancer volume과의

관계, 술후 방사선치료의 시기나 선량의 선택문제, split courses의 문제점등은 이미 그 개념 자체가 이미 임상적으로 잘 응용될 만큼 이해의 폭이 넓어져 있는게 사실이다. 다만 꾸준한 방사선생물학적 연구를 통해 tumor cell biology가 규명되어 그것이 임상적으로 적용된다면 두경부암의 방사선치료에 있어 기존의 치료보다 훨씬 더 향상된 치료 성적이 기대되지 않을까 생각되는 바이다.

References

- 1) Paterson R: *The treatment of malignant disease by radium and X-rays*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1949
- 2) Fertil B, Malaise EP: *Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 621-629, 1981
- 3) Peters LJ, Brock WA, Chapman JD, Wilson G: *Predictive assays of tumor radiocurability*. *Am J Clin Oncol* 11: 275-287, 1988
- 4) Brock WA, Baker FL, Goepfert H, Wike J, et al: *In vitro radiosensitivity primary cultures from human head and neck squamous cell carcinomas: preliminary correlations with local tumor control*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, in press
- 5) West CML, Davidson SE, Hunter RD, et al: *Surviving fraction at 2 Gy for colony-forming cells in primary cultures of human cervical and colorectal tumors*. *YProceedings of the 3rd International Conference on Dose, Time and Fractionation (September 14-17, 1988, Madison, Wisconsin)*, American Institute of Physics, New York, in press
- 6) Weichselbaum RR, Beckett MA, Schwartz JL, et al: *Radioresistant tumor cells are present in head and neck carcinomas that recur after radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 575-579, 1988
- 7) Fletcher GH: *Textbook of radiotherapy*, 3rd Ed., Philadelphia, Lea Febiger, 1980
- 8) Bernier J, Batani JP: *Regional outcome in oro-*

- pharyngeal radiotherapy. Analysis of neck disease and pharyngolaryngeal cancer treated with response in 1646 cases. Radiother and Oncol 6 : 87-103, 1986*
- 9) Fletcher GH : *Implications of the density of clonogenic infestation in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12 : 1675-1680, 1986*
 - 10) Vikram B, Strong DW, Shah JP, et al : *Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. Head Neck Surg 6 : 720-723, 1984*
 - 11) Urtasun RC, Chapman JD, Raleigh JA, et al : *Binding of 3H-Misonidazole to solid human tumors as a measure of tumor hypoxia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12 : 1263-1267, 1986*
 - 12) Overgaard J, Hjelm-Hansen M, Johansen V, et al : *Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx. Acta Oncologica 27 : 147-152, 1988*
 - 13) Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B : *The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncologica 27 : 131-146, 1988*
 - 14) Begg AC, Moonen L, Hofland I, et al : *Human tumor cell kinetics using using a monoclonal antibody against iododeoxyuridine : Intratumour sampling variations. Radiother and Oncol 11 : 337-347, 1988*
 - 15) Fletcher GH : *The scientific basis of the present and future practice of clinical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9 : 1073-1082, 1983*
 - 16) Sinclair WK, Morton RA : *X-ray sensitivity during the cell generation cycle of cultured Chinese hamster cells. Rad Res 29 : 450-474, 1986*
 - 17) Pene F, Fletcher GH : *Results in irradiation of the in situ carcinomas of the vocal cords. Cancer 37 : 2586-2590, 1976*