

## 비인강암 환자의 고선량 강내 방사선 치료의 효과

울산대학교 의과대학, 서울중앙병원, 치료방사선과학교실

조 정 길 · 장 혜 숙 · 최 은 경

= Abstract =

### The Role of High Dose Rate (HDR) Intracavitary Radiation Therapy for the Management of Nasopharyngeal Carcinoma

Jeong Gill Cho, M.D., Eun Kyung Choi, M.D. and Hye Sook Chang, M.D.

Department of Radiation Oncology, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

From September 1989 to June 1992, 22 patients with nasopharyngeal carcinoma were treated in Asan Medical Center with an external beam of 60 Gy followed by a boost dose of 15 Gy HDR brachytherapy. There were 5 females and 17 males with median age of 44 years (range: 20-69 years). All patients were histologically confirmed and staged by physical examination, CT scan and/or MRI. By the AJCC TNM staging system, there were 2 patients with stge II (T2NO), 4 with stage III (T3NO, T1-3N1), and 16 with stage IV (T4 or N2-3). Four patients received chemotherapy with 5-FU and cisplatin prior to radiotherapy. All patients were followed up periodically by a telescopic examination and radiologic imaging study of CT scan or MRI with a median follow-up time of 13 months (range: 3-34 months).

Twenty one patients showed a complete response one month after completing therapy and one patient showed a complete response after three months. At the time of this analysis, seventeen patients remain alive without evidence of disease, but four patients developed distant metastasis and one patient died a month after treatment. The local control rate was 100% in a median follow-up time of 13 months. The two year overall and disease free survival rates by the Kaplan-Meier method were 94% and 67%, respectively. Serious radiation sequelae have not been observed yet.

Although longer follow-up is needed, this retrospective analysis suggests that HDR brachytherapy given as a boost therapy for nasoharyngeal carcinoma may improve the local control. To reduce the incidence of distant metastasis, we need to develop a more effective systemic chemotherapy.

Key Words: Nasopharyngeal carcinoma, HDR intracavitary radiation therapy

### 서 론

비인강암은 비교적 방사선 감수성이 높은 종양으로, 원발병소나 인두후 임파절의 해부학적 위치가 수술적 접근이 어려운 곳이고 쉽게 전이되는 특성 때문에

근치적 수술로 치료하는 경우는 드물며 방사선치료가 주로 시행되는 두경부 종양이다.

여러 저자들의 보고를 종합하면, 비인강암 환자의 5년 생존률은 24%에서 62%까지이고, 국소 재발은 17%에서 38%까지, 원격 전이는 14%에서 38%까지로 보고되고 있다<sup>1,2)</sup>. Qin등<sup>1)</sup>은 5년생존률이 60년대

35%, 70년대 53%로서, 방사선치료 장비의 발달과 치료기술의 향상에 따라서 생존률의 증가를 보고하고 있다. Lee등<sup>2)</sup>은 중국에서 1976~1985년 사이에 치료한 5000여명 환자중 1981~1985년 동안에 치료받은 환자의 5년 생존률은 그 전에 치료받은 환자군의 47%에서 57%로 향상되었고 통계적으로 유의한 차이를 보고하였다. 그러나 원격 전이율은 치료기술의 향상에도 불구하고 감소되지 않고 있다<sup>1-6)</sup>.

비인강암의 강내 근접치료는 재발한 환자에게 주로 시행되어 왔으나 근래 여러저자들이 외부 방사선치료 후 추가치료로 강내근접치료를 시행하여 비인강암의 국소재발율의 향상을 보고 하였다<sup>9-11,14)</sup>. 최근 'Remote afterloading high dose rate (HDR) brachytherapy system'의 도입으로 강내근접치료를 외래에서 편하게 시술할 수 있고, 시술자의 방사선 피폭 위험을 감소시킬 수 있게 되었다.

저자들은 울산대학교 서울중앙병원 치료방사선과에서 근치적 방사선치료를 받았던 비인강암 환자에서의 고선량 강내근접치료의 기술적인 측면과 치료결과를 보고하고, 강내 방사선치료에 대한 문헌 고찰을 하고자 한다.

**대상 및 방법**

1989년 10월부터 1992년 6월까지 서울중앙병원 치료방사선과에서 근치적 방사선 치료를 받았던 22명의 비인강암 환자를 대상으로 하였다.

남녀 각각 17명, 6명으로 2.8:1의 비율로 남자에서 발생빈도가 높았다. 연령분포는 20세부터 69세로, median 연령은 44세이었다. 추적관찰기간은 3개월부터 34개월까지, median 추적기간 13개월이었다 (Table 1).

환자의 증상은 경부결절 (neck mass)과 청각장애가 45%이었고, 두통, 비강폐쇄등의 순서이었다 (Table 2).

병기는 American Joint Committee의 TNM 병기 분류법에 의하여 분류하였고, 모든 환자에서 병리조직 진단은 원발부위 혹은 전이된 경부결절에서 이루어졌고 fiberoptic panendoscopic examination 과 CT/MRI를 시행하였다 병기분포는 II기 (T2NO)가 2명, III

기 (T3NO, T1-3N1)가 4명, IV기 (T4orN2-3)가 17명으로 진행된 환자가 대부분이었다 (Table 3).

**1. 방사선 치료**

방사선치료는 4MV 선형가속기를 사용하였고, 조사부위는 원발병소, 두개저부 (skull base), 후부사골동 (posterior ethmoid sinus), 접형골동 (sphenoid sinus), 비강후두 (posterior nasal cavity), 경부임파절을 포함한 조사야로 50 Gy 까지 (180 cGy/fraction, 5 fractions/week) 좌우 대칭조사를 하였고 45 Gy 후 척수를 차폐하였고, 후경부임파절은 9 MeV 전자선을 이용하여 50 Gy 까지 추가치료하였다. 하경부 임파절은 전일문조사야로 3 cm 깊이에 45 Gy 까지 시행하였다. 그후 전이성 경부 임파절은 65 Gy~80 Gy 까지 전자선등을 이용하여 시행하였다. 원발부위는 줄인 조사

**Table 1. Patients' Characteristics (Sep. 1989-Jun. 1992)**

|              |        |       |
|--------------|--------|-------|
| Sex          | Male   | 17    |
|              | Female | 5     |
| Age (years)  | Range  | 20-69 |
|              | Median | 44    |
| F/U (months) | Range  | 3-34  |
|              | Median | 13    |

**Table 2. Symptoms and Signs**

|                       | No. of patients (%) |
|-----------------------|---------------------|
| neck mass             | 10 (45)             |
| hearing disturbance   | 10 (45)             |
| headache              | 6 (27)              |
| nasal obstruction     | 6 (27)              |
| nasal bleeding        | 3 (14)              |
| cranial nerve deficit | 3 (14)              |

**Table 3. TNM Staging of Patients**

|       | T2 | T3 | T4 | Total |
|-------|----|----|----|-------|
| N0    | 2  | 2  | 2  | 6     |
| N1    | 2  |    |    | 2     |
| N2    | 5  | 1  | 5  | 11    |
| N3    | 2  |    | 1  | 3     |
| Total | 11 | 3  | 8  | 22    |

야로 60 Gy 까지 최우 대칭조사를 한 후 추가 강내조사를 시행하였다. 외부방사선 조사가 끝난후 1주일내에 강내치료를 시행했고 조사량은 15 Gy/3 fractions (5 Gy/fx, 2 fx/week)를 시행하였다. 본원에서 시행한 강내 치료는 5 French 나 6 French endobronchial tube(내경 각각 1.7 mm, 2.0 mm)를 Foley catheter (대개 16 French)에 삽입하여 applicator로 사용하였다. 비강점막을 2% lidocaine과 0.25% bosmin 으로 마취하였고, Foley catheter를 비강을 통해 삽입한 후 simulator 에서 fluoroscopy로 catheter의 위치를 확인하였고 catheter의 끝을 C1과 C2 경추 사이에 위치시켰다. 구강에서 보면 catheter의 끝이 목젖 바로 위쪽에 위치하도록한 후 5cc 정도의 조영제로 Foley를 확장시켜서 endobronchial catheter는 vault 쪽에 불도록 하였고, 목젖은 앞쪽으로 이동시키도록 노력하였다. catheter가 적절한 위치에 놓이면 테이프를 사용하여 Foley catheter를 피부에 고정시키고 Dummy source를 넣어 선량계산을 위한 orthogonal simulation film (AP & lat.)을 찍었다. 그 후에 Computer

planning system을 이용하여 적절한 종양체적을 포함하도록 선원의 dwell position과 dwell time을 계산하였다. 치료한 catheter의 길이는 평균 5 cm 이었다(범위는 3~7 cm).

결 과

1. 국소제어

방사선치료가 끝나고 1개월 후 진찰소견과 fiberoptic 소견에 의하여 국소관해 여부를 판정하였다. 치료 후 1개월때 비인강내의 fiberoptic 소견은 21/22 환자에서 비인강내에 보이는 종양은 완전관해를 보였다. 한 환자에서 잔존 병소가 의심되는 소견이 보였으나, 3개월후 소견에서는 완전관해를 보였다(Table 4).

2. 합병증

대부분의 환자에서 구내건조증과 점막염을 호소하

Table 4. Locoregional Response After RT

|                 | No. of patients (%) |
|-----------------|---------------------|
| C R in 1 month  | 21/22 ( 95)         |
| C R in 3 months | 1/22 ( 5)           |
| Total C R       | 22/22 (100)         |

CR: complete response

Table 5. Failure Pattern and Site of Distant Metastasis

|       | No. of patients (%) |
|-------|---------------------|
| LR    | 0/22 ( 0)           |
| DM    | 4/22 (18)           |
| Lung  | 3/4                 |
| Bone  | 2/4                 |
| Liver | 2/4                 |
| LR+DM | 0/22 ( 0)           |

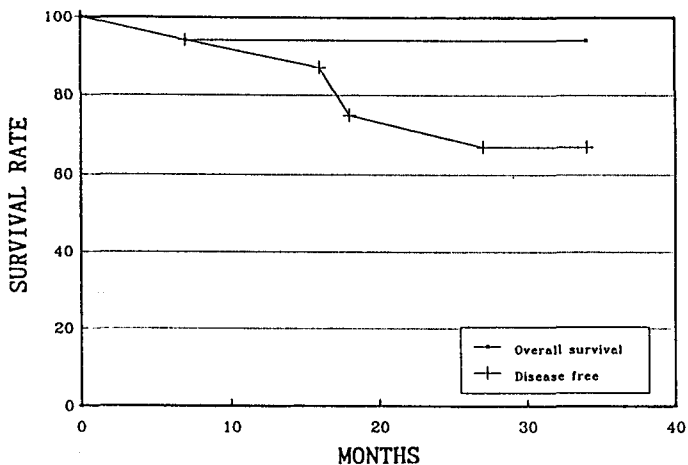


Fig. 1. Overall survival rate and disease free survival rate.

였다. 치료 종결후 점막염증 증상은 점차 회복되었고 마지막 관찰시점까지는 심한 합병증은 관찰되지 않고 있다. 추적관찰중 모든 환자는 구강관리, 영양관리에 대한 교육을 받고 있으며 개구장애 (trismus)를 방지하기 위해서 측두하악골관절 (temporomandibular joint) 운동을 하도록 교육하였다.

### 3. 생존률

22명 환자중 17명이 근치 상태로 생존해있고 1환자는 방사선 치료후 1개월째 병발감염 (intercurrent infection)에 의해서 사망하였다. 4명 환자에서 원격전이 관찰되었고 2명은 폐로 1명은 간과 골로 1명은 폐와 간과 골로 전이되었다 (Table 5). 생존률은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 구하였고 2년 전체생존률과 무병생존률은 각각 94%, 67%이었다 (Fig. 1).

## 고 찰

비인강암에서의 병기별 방사선치료선량은 T1-2에서는 60 Gy, T3-4에서는 70 Gy로 주로 외부방사선조사로 시행되고 있다. Mesic등<sup>9)</sup>은 T1-2의 비인두강암을 7000 cGy와 6000 cGy 조사한 후 관찰된 국소제어율은 각각 94%, 76%로 치료선량을 증가시키므로써 국소제어율이 증가함을 관찰하였다. Bedwinek등<sup>10)</sup>은 T3, T4에서 7000 cGy 이상을 조사하여 국소제어율의 향상을 관찰하였고, Vickram등<sup>11)</sup>은 5700~6700 cGy를 조사한 군에 비하여 6700~7000 cGy를 조사한 군에서 국소종양제어율의 향상을 보고하였다. Perez등<sup>6)</sup>은 T1-3에서 6600~7000 cGy로 치료한 군과 7000 cGy 이상을 조사받은 군의 국소종양제어율을 각각 80%, 100%로 보고하였다. 그러나, 주위 정상조직의 한계선량을 고려할때 75 Gy 이상의 외부 방사선치료는 어려우므로, 근래 여러 저자들은 외부방사선조사 후 추가 강내근접치료를 시행하는 기술을 보고하고 있다<sup>8,10,11,14)</sup>.

비인강암의 강내근접치료법은 재발한 환자들에게 주로 시행되어 왔으나 최근에는 외부방사선조사 후 추가조사법으로 이용한 보고가 나오고 있다<sup>16)</sup>. Wang<sup>7)</sup>은 추가 강내근접치료를 시행한 환자군에서 외부방사선조사만 사용한 환자군에 비하여 국소종양제어율의 향상을 보고하였다. 그는 외부방사선조사만으로 치료

한 경우는 65~70 Gy를 조사하였고, 추가 강내근접치료를 시행한 경우는 외부방사선조사 60~64 Gy 후 강내조사 10~15 Gy를 시행하여 총 75 Gy를 조사하였다. Wang의 보고에 의하면, 5년 국소제어율은 추가 강내근접조사군이 91%, 외부방사선조사군이 60%로서 통계학적으로 유의한 차이를 관찰하였다. 그는 두개저부 (skull base)나 두개강내 침범 (intracranial extension)이 있는 T4 병소는 강내 근접치료의 유효한 거리를 점막 표면으로부터 1 cm 거리까지 보았기 때문에 추가 강내근접치료를 시행하지 않았고, 고선량 외부방사선치료를 시행하였다. 그의 강내근접치료법은 2개의 'Pediatric endotracheal tube'를 사용하였고, 선원으로는 20~25 mg radium equivalent Cesium-137을 사용하였다.

최근에 'Remote afterloading HDR brachytherapy' 기계의 발달로 환자의 불편을 줄여주면서 외래치료가 가능하고, 시술자의 피폭을 줄일 수 있게 되었다. 그러나 고선량률 방사선 치료가 과연 저선량률 방사선 치료와 같은 생물학적 효과를 갖는 지는 의문이다. Flores<sup>8)</sup>에 의하면 100 cGy/hr의 선량률을 갖는 선원을 사용하여 선원으로부터 1.5 cm 거리에 6000 cGy를 조사한 생물학적 효과는 1000 cGy/hr 선량률을 갖는 선원에서의 2500 cGy와 같다. 선량률 60 cGy/hr의 저선량률에서부터 1200 cGy/hr 사이에서는 선량률을 증가시키면 그에 따라 생물학적 효과도 증가한다고 하였고, 선량률 1200 cGy/hr 이상에서는 더 이상의 생물학적 효과의 증가는 없다고 하였다.

Teo등<sup>9)</sup>은 외부방사선조사가 끝나고 2주후, 조직검사나 fiberoptic 내시경 검사를 시행하여 국소 종양이 관찰되는 경우, HDR 추가 강내근접치료를 시행하였다. 그들은 nylon tubes와 Ir-192 선원을 사용하였고, 선원으로부터 1 cm 거리에 18~24 Gy/3 fractions/3 weeks 시행하여 100% 완전관해율 (29/29)을 보고하였고, 추가 강내근접치료를 시행함으로써 국소종양제어율의 향상을 기대할 수 있다고 보고하였다. Yamashita등<sup>10)</sup>은 12명의 환자에게 외부방사선조사 66 Gy 후 HDR 추가 강내근접치료를 시행하였다. 그는 1 Ci Co-60 선원을 사용하였고, 비인강점막으로부터 5 mm 거리에 8 Gy씩 1주 간격으로 2회 시행 하였다. 치료 결과, 1예에서 국소재발 하였고, 1예에서 원격전이, 1예에서 다른 질환으로 사망하였다. 그의 보고에 의하

면 9명의 환자에서는 완전관해상태로서 6개월에서 38개월까지 추적관찰되었다.

Gao<sup>등</sup><sup>11)</sup>은 외부조사 후 계속적인 잔존 병소가 있거나 국소재발한 45예에서 HDR 근접치료를 시행하였다. 그는 Ir-192 선원을 사용하였고, 선량 기준점으로 applicator에서 10~12mm 거리에 8Gy/fraction을 주었다. 그는 중간 추적관찰기간 17개월에 전체적 국소제어율 93.3%를 보고하고 있고, 세 환자에서 연두개의 천공을 관찰하였으나, 그외의 중한 합병증은 없었다.

Flores<sup>8)</sup>은 40예의 비인강암 환자를 대상으로 외부 방사선조사 후 HDR 추가 강내 근접치료를 시행하였다. 외부방사선 치료는 T1 병변은 6250 cGy 까지 T2-4 병변은 6500 cGy를 조사하였다. 처음 9환자는 외부방사선치료가 끝나고 1개월 후 추가 강내근접치료를 시행하였고, Ir-192 선원을 이용하여, 선원으로 부터 1.5 cm 거리에 2500 cGy를 시행하였다. 그 후부터는 종양세포의 재증식을 고려하여 강내조사를 외부방사선조사와 동시에 시행하였고, 근접치료선량을 1000 cGy로 낮추었다. applicator로는 nasotracheal pediatric tube를 사용하였다. 분석 가능한 36예에서 최소 추적기간 6개월을 관찰한바 1예는 원격전이로 사망하였고, 2예는 원격전이 상태로 생존하고, 나머지 33예는 완전관해 상태로 생존하였다.

약물요법의 역할은 확실히 정립되어 있지 않으나 Huang<sup>등</sup><sup>18)</sup>은 약물요법과 방사선치료를 병행하여 70.6%의 높은 5년 생존율을 보고하였다. 그러나 원격전이율은 20%~30% 정도로 감소되지 않고 있다<sup>2,3,6,12)</sup>. 추가 강내근접치료법들을 이용한 방사선치료에 의해 증가된 국소제어에도 불구하고 미세전이(micrometastasis)가 이미 진행되어 있는 것을 이해되며, 원격전이를 줄이기 위해서는 좀더 효과적인 항암약물요법의 개발이 요구된다. 본 연구에서는 4/22 (18%)의 원격전이가 관찰되었고, 폐, 간, 골격으로 전이 되었다. Khor<sup>등</sup><sup>12)</sup>은 T 병기, N 병기가 모두 통계학적으로 의의가 있게 원격전이와 관계있는 것으로 보고 하였다. Bedwinek<sup>등</sup><sup>4)</sup>은 T 병기와는 관계가 없다고 하였고, N2-3에서 약 50%의 원격전이를 보고하였다. 그는 생존율의 향상을 위하여 N2-3 환자에서 보조적 항암약물요법을 시행할 것을 주장하였다. 저자들의 관찰에서는 환자 수가 적고 추적 관찰기간이 짧은 문제점을 내포하

고 있으나 T 병기가 N 병기보다 원격전이에 더 연관되어 있는 것으로 추정된다. 결론적으로 고선량 강내근접치료법을 외부방사선조사 후 추가 치료법으로 사용하여 국소재발을 감소시키고 고위험군의 환자 즉 크고 고정된 경부인파절이나 T3 이상 환자에서 방사선과 항암약물 병행요법을 시행하는 연구가 시행되어야 할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Qin D, Yan J, Xu G, et al: Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 61:1117-1124, 1988
2. Lee AWM, Poon YF, Foo W et al: Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:261-270, 1992
3. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H: Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:447-453, 1981
4. Bedwinek JM, Perez CA, Keys DJ: Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 45:2725-2729, 1980
5. Vikram B, Strong EW, Manolatos S, et al: Improved survival in carcinoma of the nasopharynx. *Head & Neck Surgery* 7:123-128, 1984
6. Perez CA, Devineri VR, Marcial-Vega, et al: Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:271-280, 1992
7. Wag Cc: Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 14(1):5-8, 1991
8. Flores A: HDR brachytherapy for cancer of the nasopharynx. *Activity* 3:64-68, 1992
9. Teo P, Tsao SY, Shiu W, et al: A clinical study of 407 cases of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:515-530, 1989
10. Yamashita S, Kondo M, Inuyama Y, et al: Improved survival of patients with nasopharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:307-312, 1986
11. Gao L, Xu GZ, Yin WB: Preliminary experience with

- HDR brachytherapy for nasopharyngeal carcinoma in P R China. *Activity* 3:78-80, 1992
12. **Khor TH, Tan BC, Chua EJ, et al:** Distant metastases in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 29:27-30, 1978
  13. **Huang SC:** Nasopharyngeal carcinoma: A review of 1605 patients treated radically with cobalt-60. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:401-407, 1980
  14. **Zhang YW, Liu TF, Fi CX:** Intracavitary radiation treatment of nasopharyngeal carcinoma by the high dose rate afterloading technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:315-318, 1989
  15. **Wang CC, Busse J, Gitterman M:** A simple after-loading applicator for intracavitary irradiation for carcinoma of the nasopharynx. *Radiology* 115:737-738, 1975
  16. **Wang CC:** Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma-treatment techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:953-956, 1987
  17. **Huang SC, Lue LT, Lynn TC:** Nasopharyngeal cancer study III. A review of 1206 patients treated with combined modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:1789-1793, 1985
-