

지연성 후두방사선괴사에 대한 고찰

전북대학교 의과대학 이비인후과학교실

홍기환 · 김연우 · 전희석 · 양윤수

= Abstract =

Delayed Radionecrosis of the Larynx

Ki Hwan Hong MD, Youn Woo Kim MD, Hee-Suk Chon MD, Yoon-Soo Yang MD

Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery,
College of Medicine, Chonbuk National University, Chonju, Korea

Radiation therapy is an effective treatment modality for malignant disease of the head and neck, but it is not without risk and complication. Response of the larynx to radiotherapy varies from mild erythema to severe inflammation with edema and induration, possibly leading to necrosis of cartilage. These changes are due to an inflammatory reaction characterized by infiltration of polymorphonuclear leukocytes, vascular thrombosis, and obliteration of lymphatic channels. Late changes consist of telangiectasia of the skin, alopecia, loss of subcutaneous fat, degenerative changes in the connective tissues. But, radiation necrosis of laryngeal cartilage is an uncommon complication and it is a devastating process for which further necessitates surgical treatment. It is generally agreed that the only treatment for patient not responding to conservative measures is a total laryngectomy. We experienced 4 cases of delayed radionecrosis of the larynx who underwent radiation therapy for glottic cancer and hypopharyngeal cancer. We report these cases with review of literature.

Key Words : Radionecrosis, Larynx, Total laryngectomy.

서 론

방사선 치료는 두경부암의 치료에 있어서 단독 또는 수술요법과 병합되어 널리 이용되고 있다. 그러나 방사선 조사방법의 많은 발전에도 불구하고 방사선은 종양세포 뿐만 아니라 주위의 건전한 세포에도 영향을 미쳐 여러 부작용 또는 합병증을 일으키기도 한다. 특히 성문암은 쉼 목소리 같은 증상이 일찍 발

현되고 간접 후두경 검사로 병소 관찰이 용이하여 조기 진단이 가능하며, 또한 분화도가 매우 좋고 림프절 전이가 드물어 수술이나 방사선 치료시 그 치유율이 비교적 높다. 이중 방사선 치료는 성대의 기능을 보전할 수 있고 치료 실패시에는 구제수술이 가능하기 때문에 우선적으로 선택된다¹⁾. 그러나 방사선은 종양세포 뿐만 아니라 인접 건전한 조직세포에도 영향을 미쳐 여러 부작용 또는 합병증을 일으키기도 한다. 경부 방사선 조사 후 발생하는 주된 합병증은 대부분 염증성 반응에 의하는데 다형핵성 백혈구의 침착, 혈전 및 림프관의 폐쇄 등에 의한다. 지연성으로 발생하는 후유증으로는 피부혈관 확장증,

교신저자 : 홍기환, 561-712 전북 전주시 덕진구 금암동
634-18 전북대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : 063)250-1980 전송 : 063)250-1986
E-mail : khhong@moak.chonbuk.ac.kr



Fig 1. Enhanced CT findings are diffuse asymmetrical thickening of both vocal folds and hypodensity of arytenoid cartilage.

탈모증 및 피하지방의 손실 등이 있는데 특히 후두 연골의 방사선 괴사는 지연성으로 발생하지만 매우 드문 합병증으로 지속적인 염증성 반응에 의한다. 일단 후두괴사가 시작되면 가슴, 항생제 또는 스테로이드를 이용한 보존적 요법이 시행되지만 대부분 잘 반응하지 않으며 결국 후두 전적출술이 필요하게 되므로 방사선 치료의 장점인 성대 기능의 보전을 포기하게 되는 결과를 맞게 된다.

최근 저자들은 초기 성문암 및 하인두암에 대한 방사선 치료 후 발생한 후두괴사를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례 1

병력 및 이학적 소견 : 65세의 남자환자로 자보 현수 후두경하에서 시행한 조직 검사상 우측 성대에 국한된 편평세포 성문암(T1aN₀M₀)으로 진단받았으며, 그후 6주간에 걸쳐 방사선 치료를 받았다. 방사선 치료 후 2차례에 걸쳐 호흡곤란과 연하통을 주소로 입원치료를 받았으며 이때 시행한 이학적 검사상 양측성대의 심한 부종소견을 보였고, 조직검사 상에는 심한 염증 소견을 보였으나 암세포는 발견되지 않는다. 가슴과 항생제 및 스테로이드 등 보존적 치료에 반응을 보여 증상 호전된 상태로 퇴원하였다. 방사선 치료 후 4개월째 외상이나 특별한 상기도 감염의 기왕력 없이 1주일 전부터 서서히 진행된 호흡곤란과 인후통을 주소로 응급실로 내원하였으며

간접 후두경 검사상 양측 특히 우측의 진성대, 가성대 피열후두개 주름 및 피열부의 심한 부종소견을 보였으며 양측 성대는 고정되어 있었다.

방사선 치료 : 6 MV X-선으로 좌우 대향 2문조사를 실시하였으며, 방사선 조사면은 후두부위를 중심으로 5 × 5cm 크기였다. 치료는 표준분할방법으로서 1일 220 cGy씩, 1주일에 5회 조사하여 총 6,600 cGy를 주었으며 치료기간은 44일이 소요되었다. 그리고 3,300 cGy 이후부터는 wedge filter를 이용한 좌우 사면(oblique pair)조사를 이용하였다.

전산화 단층소견(Fig. 1) : 특히 우측 성대와 피열 후두개 주름 부위가 비대칭적으로 두꺼워진 소견 보이며 내부에 불분명한 저음영 부분이 관찰되었으며 피열연골은 관찰되지 않았던바 이는 피열연골의 괴사에 의한다. 그러나 갑상연골과 윤상연골의 분명한 괴사 소견은 없었다.

수술소견 및 경과 : 현수 후두경하 후두를 관찰한 결과 성대점막의 완전괴사 및 피열연골은 촉지할 수 없었다. 고식적인 방법에 의한 단순 후두전적출술만 시행하였던바 적출된 후두를 중앙절개하여 관찰한 결과 피열연골부의 심한 괴사 및 악취와 윤상연골 및 갑상연골의 일부 괴사를 발견할 수 있었고 피열연골의 점막은 심한 부종이 있었으며 가성대 및 진성대의 심한 부종도 발견되었고 양측성대는 고정되어 움직이지 않았다. 술후 10일째 폐농양 발견되어 내과 치료 받았고, 인두피부루 발생하여 보존적 치료 하였으며 술후 6개월인 현재까지 이상없이 추적관찰 중이다.

병리학적 소견 : 상피세포는 비교적 잘유지되고 있으나 염증세포들이 상피하 부위에 침윤되어 있었다. 연골세포의 핵은 소실되어 있으면서 세포질은 경계가 불분명하였고 호산성을 띠고 있는 연골괴사의 소견을 보였다. 그러나 잔존하는 악성 세포는 관찰되지 않았다(Fig. 2).

증례 2

병력 및 이학적 소견 : 58세 남자환자로 외래에서 국소마취하에 시행한 조직 검사상 우측 이상와의 내벽에 국한된 편평세포 성문암(T₁N₀M₀)으로 진단받



Fig 2. Histopathologic findings shows extensive necrotic cartilage, subepithelial inflammation and no residual tumors.(H&E, X20)

았으며, 3차례에 걸쳐 cisplatin과 5-FU를 투여하였고 이학적 검사상 완전 관해를 보여 6주간에 걸쳐 방사선 치료를 받았다. 방사선 조사 후 정기적 검진에 의한 후두소견은 전반적인 후두부종이 관찰되었으며 3개월 후부터 호흡곤란과 연하통을 호소하여 가슴과 항생제 및 스테로이드등 보존적 치료를 시행하였으나 호전이 없어 기관절개술 시행하였던바 지속적인 오연 및 폐렴이 발생하였다. 간접 후두경 검사상 양측 성대, 가성대 피열후두개 주름 및 피열부의 심한 부종소견을 보였으며 양측 성대는 고정되어 있었다.

방사선치료 : 6 MV 에너지를 내는 선형가속기 (linear accelerator)를 사용하였으며, 치료조사면은 경부를 상하로 분리하여 상부의 경우 하인두를 포함한 주변의 림프절 부위를 중심으로 11×15cm 조사면에 좌우 대향 2문조사로 1일 180 cGy씩 5,580 cGy 조사하였고, 이후 중앙에만 집중적으로 조사하기 위하여 조사면 크기를 7×10cm로 줄여, 추가선량(boost dose)으로 1,980 cGy를 조사하여 총 7,560 cGy를 치료하였다. 그리고 치료기간은 87일이 소요되었다. 하부의 경우는 쇄골상와림프절을 포함하기 위하여 17×5cm크기의 조사면에 1일 180 cGy씩 총 5,040 cGy를 조사하였다.

전산화 단층소견(Fig. 3) : 양측 성대 및 가성대의 대칭적으로 두꺼워진 소견 보이며 내부에 불분명한 저음영 부분이 관찰되었으며 피열연골은 관찰되지 않았다.

수술소견 및 경과 : 양측 성대의 괴사에 의해 후



Fig 3. Enhanced CT findings are diffuse swelling of both vocal folds and arytenoid area and no cartilage shadow of arytenoid cartilage.

두를 보존할 수 없어 후두전적출술 및 부분 인두 절제술을 시행하였다. 적출된 후두는 피열연골의 완전 괴사 와 윤상연골 및 갑상연골의 일부 괴사가 발견되었다. 환자의 전신상태 악화로 인한 폐혈증이 발생하여 술 후 15일 만에 사망하였다.

증례 3

병력 및 이학적 소견 : 65세 남자 환자로 현수후두경상 진단된 우측 진성대에 국한된 편평세포 성문암(T₁aN₀M₀)에 대해 6주간에 걸쳐 방사선 치료를 받았다. 방사선 조사후 정기적 검진에 의한 후두소견은 전반적인 후두부종이 관찰되었으며 3개월 후부터 호흡곤란과 연하통을 호소하여 가슴과 항생제 및 스테로이드등 보존적 치료를 시행하였으나 호전이 없어 기관절개술 시행하였던바 지속적인 오연 및 폐렴이 발생하였다. 간접 후두경 검사상 양측 성대, 가성대, 피열후두개 주름 및 피열부의 심한 부종소견을 보였으며 양측 성대는 고정되어 있었다.

방사선치료 : 6 MV X-선으로 좌우 대향 2문조사를 실시하였으며, 방사선조사면은 표준분할조사 방식으로 후두부위를 중심으로한 5×5cm 크기 였다. 조사량은 1일 180 cGy씩 13분할조사와 220cGy씩 19분할조사를 하여 총 6,520 cGy이었으며 치료기간은 51일이었다.

전산화 단층소견(Fig. 4) : 양측 성대 및 가성대의 대칭적으로 두꺼워진 소견 보이며 내부에 불분명한

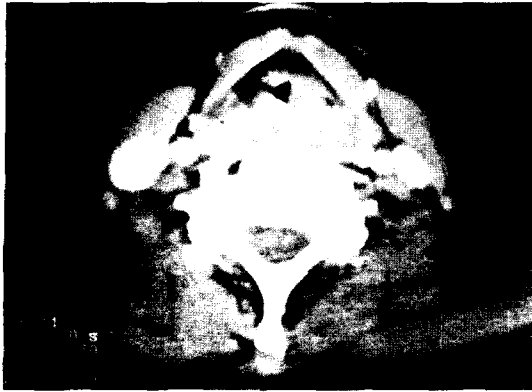


Fig 4. Enhanced CT findings are diffuse severe swelling of both vocal folds and arytenoid area.



Fig 5. Enhanced CT findings are necrosis of vocal folds and arytenoid cartilages.

저음영 부분이 관찰되었으며 피열연골은 관찰되지 않았다.

수술소견 및 경과 : 후두전적출술을 시행하였던바 술후 이차감염등의 합병증 없이 현재까지 무병생존하고 있다.

증례 4

병력 및 이학적 소견 : 68세 남자환자로 후두 상부암으로 타병원에서 수술을 거부하고 6주간의 방사선 조사를 받았다. 방사선 조사 6개월 후 본원에 내원하여 정기적 검진에 의한 경부소견은 전반적인 부종이 있었고 후두소견은 후두개의 부종 및 백색의 괴사성 물질이 이상와 내벽까지 있었고 병변측 가성대에도 괴사성 물질이 발견되었다. 경도의 호흡곤란과 연하통 및 오연을 호소하여 가슴과 항생제 및 스테로이드등 보존적 치료를 시행하였으나 호전이 없었으며 현수 후두경을 이용한 조직검사상 암조직은 발견되지 않았으나 전반적인 괴사성 조직만 보였다.

전산화 단층소견 : 양측 성대 및 가성대의 대칭적으로 두꺼워진 소견 보이며 내부에 불분명한 저음영 부분이 관찰되었으며 피열연골부위가 괴사된 양상을 보였다(Fig. 5).

임상경과 : 후두전적출술을 권유하였으나 거부한 상태로 퇴원하였으며 추적관찰되지 않았다.

고찰

두경부암의 치료로서 방사선 치료는 단독 또는 수술요법과 병합하여 널리 이용되고 있다. 특히 성문암은 조기 진단이 가능하고 분화도가 좋아 수술이나 방사선 치료시 치유율이 비교적 높다. 그러나 방사선 치료는 성대의 기능을 보전할 수 있으나 건전한 조직세포에도 조직학적 변화를 일으키는데 상피세포에서는 섬모기능의 저하와 특히 가성대와 후두실의 분비선 기능 감소를 일으키게 되어 효과적인 점액층 방어기전의 소실을 가져오게 된다. 횡문근은 방사선에 매우 저항성이 있으나 집중된 고선량에서는 근세포의 분절화 및 괴사등이 일어나며 근의 섬유화와 위축을 일으킨다. 혈관과 림프관, 특히 세동맥과 모세혈관은 방사선에 매우 민감하며 방사선 괴사에 가장 중요하게 관여한다. 초기 급성반응으로 혈관의 확장 과 투과성이 증가하게 되며 내피세포의 괴사 및 부종 그리고 혈전 등으로 인해 혈관의 내강이 좁아지고 막히게 되며 뒤이어 부종, 출혈, 허혈등의 변화를 일으키게 된다. 만성변화로서는 혈관의 위축, 섬유화와 동맥의 탄성소실 그리고 주위 교원질의 유리질화가 일어나며 결국 만성적인 허혈과 저산소증을 일으키는 비가역적인 폐쇄성 동맥내막염을 일으키게 된다²⁾³⁾.

방사선 치료시 발생하는 조기 또는 후기반응들은 여러가지 인자에 의해 영향을 받게 되는데 즉, 총조

사선량, 각분할당 선량, 조사야 크기, 치료기간, 병기, 수술방법 및 순서, 항암제 치료여부등이며 당뇨나 혈압등의 전신적인 상태도 관련된다고 한다²⁾³⁾. 성문암의 방사선 치료시 발생하는 급성 반응은 성문상부 또는 하인두암보다 경미하다. 보통 치료시작 3주 정도에 애성, 인후통, 호흡곤란, 점막염 및 피부의 홍반과 색소 침착 등이 일어날 수 있으나 방사선 치료가 끝난 후 6내지 8주내에 대부분 회복하게 된다. 환자 목소리 또한 수개월내에 대부분 정상으로 회복된다. 방사선 치료의 후기 반응으로 가장 흔한 것은 후두부종이다. 즉, 다양한 정도의 후두부종이 지속될 수 있는데 성문암에서 3개월 이상 지속되는 정도 또는 중등도의 부종은 15.4%~25%⁴⁾, 중증의 부종은 1.5%~4.6% 정도라고 한다⁵⁾. 후두부종의 발생은 총조사선량이 많을수록, 분할당 선량이 많을수록, 조사야가 클수록, 치료기간이 짧을수록 증가하게 된다⁴⁾⁷⁾. Keene 등³⁾은 2050 ret (rad equivalent therapy) 이하의 조사량에서의 합병증의 빈도가 낮다고 보고하였으며, Inoue 등⁶⁾은 조기 성문암에서 조사야의 크기가 5×5cm²일때는 4%에서, 6×6cm²일때는 21%에서 부종이 지속된다고 보고하였다. 제 1 혹은 2병기 성문암 208명에서 한회당 3.33Gy씩 3주간 50Gy를 받았던 환자에서 중등도 이상의 부종이 44%에서, 2.5Gy씩 5주간 60Gy를 받았던 군에서는 18%가 발생하였다는 보고도 있다⁴⁾. Fu 등⁸⁾은 247명의 성문암 환자에서 3개월이상 지속되는 후두부종이 38명(15.4%)에서 관찰되었고 이들중 17명 (44.7%)명이 잔존 또는 재발된 암과 연관되어 있었다고 보고하였다.

후기 합병증으로 후두 방사선 괴사는 매우 희귀한데 성문암에서는 0.5%~1.8%¹⁾, 성문 상부암에서는 1~2.5% 정도 발생한다고 한다⁹⁾. 보통 방사선 치료 후 3내지 15개월 사이에 발생한다고 하나²⁾ 22년 후에 발생하였다는 보고도 있다¹⁰⁾. 방사선 괴사의 발생에 영향을 미치는 인자로서는 앞서 열거했던 치료인자 즉, 총조사 선량, 치료기간, 분할횟수, 조사야 크기, 조사방법 등이 있다¹¹⁾. 그 외에 연골괴사의 선행인자로 작용하는 것으로는 종양침범, 감염, 방사선 치료 전후의 손상, 고혈압, 당뇨 등의 불량한 전신상태 등을 들 수 있으며³⁾. 또한 선행 인자가 없이 자발적으로 발생하기도 한다. Keene 등³⁾은 종양의 침범

정도가 심할수록 연골괴사의 빈도가 높았다고 하였다. 감염이 없는 상태 또는 연골막이 정상인 상태에서는 방사선에 저항력이 있으나 종양이나 외상으로 인해 연골막이 손상된 경우는 상기도 감염균에 노출됨으로써 괴사를 일으키기 쉽다. 기계적 손상 또한 중요한데 방사선 치료 후 지속되는 염증, 부종이나 궤양등의 소견을 보이는 환자에서 잔존 또는 재발한 종양의 유무를 밝히는 것은 매우 중요하고 어려운 문제이다. 왜냐하면 만약 종양이 정상으로 보이는 부어있는 점막으로 덮여있다면 적절한 조직을 얻기가 힘들 뿐 아니라 다발성 조직검사로 인한 손상으로 오히려 연골 괴사를 조장할 수도 있기 때문이다¹²⁾. 그러나 일반적으로 잔존 또는 재발한 종양의 비율이 훨씬 높고³⁾, 임상적으로 종양이 확실할 때까지 기다리는 것은 구체 수술시 치유율을 감소시킬 수 있으므로 지속되는 후두 부종시에는 꼭 다발성의 반복적인 조직 검사를 시행하여야 하며¹³⁾, 또한 컴퓨터 단층촬영을 이용하여 도움을 받을 수도 있다. 연령, 성별, 보존적 후두수술 또는 기관절개술의 기왕력 그리고 종양의 조직학적 분화도 등은 방사선 괴사의 발생에 중요하지 않다고 Keene등은 보고하였다³⁾. 후두 종양의 방사선 치료 후 발생하는 연골의 괴사는 피열연골에서 가장 흔하며(51%), 갑상연골(34%), 윤상연골(9%) 순이었다³⁾.

후두 방사선괴사의 치료는 병변의 정도에 따라 다양하다. Chandler 등¹¹⁾은 방사선 치료 후의 반응 정도를 병기화 하였는데 Grade 0은 정상이며, Grade I과 II는 중등도의 애성, 약간의 상대 운동성 저하 및 중등도의 부종을 볼 수가 있는데 보통 특별한 치료가 필요치 않거나 발성억제와 금연, 금주를 원하면서 가슴을 시켜주며 자주 동반되는 기관지염 또는 만성 폐쇄성 폐질환 등을 치료해 주는 것으로 충분하다. Grade III과 IV는 더욱 심하여 합병증으로 간주되는데 Grade III는 심한 애성과 호흡곤란 그리고 중등도의 연하통을 호소하며 이학적 검사상 심한 부종과 상대 운동성의 저하 또는 고정을 볼 수 있다. 객담의 배양과 감수성 검사를 시행하여 적절한 항생제를 사용하고 부종의 감소를 위해 가슴과 스테로이드를 사용하며 경비위관이나 정맥영양을 통해 적절한 영양상태를 유지해 주어야 한다. Grade IV는 명

백한 궤양과 괴사를 보이는 것으로 심한 호흡곤란과 연하통 및 체중감소와 탈수상태를 보이며 이학적 검사상 피부루나 기도를 막을 정도의 심한 부종을 보이게 된다. 보통 기관 절개술 또는 후두전적출술등의 수술적 방법이 필요하게 된다. Ferguson 등²⁾은 고압 산소를 이용하여 Grade III과 IV 환자 8명을 성공적으로 치험한 보고를 하였는데 불량한 혈관 분포를 보이는 조직내의 혈중산소를 증가시킴으로써 섬유모세포의 증식과 교원질 형성을 자극시킴으로써 모세혈관 성장을 유도해 낼 수 있다고 하였다. 후두전적출술 이외에 보존적인 수술방법이 이용되기도 하는데 Oppenheimer 등¹⁴⁾은 괴사된 후두연골의 점막하 절제술을 시행하고 이차적으로 복합피판으로 재건한 1례를 보고하기도 하였다. 그러나 일반적으로 보존적인 치료에 반응하지 않을때 유일한 치료법은 후두전적출술을 시행하는 것이다. 또한 피부와 피하조직의 침범이 있을 경우에는 후두와 함께 적출한 후 개방시켜 치료한 다음 이차적으로 피부이식 또는 피판을 이용해 재건하기도 한다⁷⁾.

결 론

저자들은 초기 성문암 및 하인두암에 대한 방사선 치료후 지연성으로 발생한 호흡곤란, 인후통을 주소로 내원한 환자에서 후두 방사선괴사를 진단하고, 이를 후두 전적출술로 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Amornmarn R, Prempre T, Viravathana T: *A therapeutic approach to early vocal cord carcinoma. Acta Radiol* 1985;24:321-5.
- 2) Ferguson BJ, Hudson WR, Farmer JC: *Hyperbaric oxygen therapy for laryngeal radionecrosis. Ann otol Rhinol Laryngol* 1987;96:1-6.
- 3) Keene M, Harwood AR, Bryce DP: *Histopathological study of radionecrosis in laryngeal carcinoma. Laryngoscope* 1982;92:173-80.
- 4) Deore SM, Supe SJ, Sharma V: *The predictive role of bioeffect dose models in radiation-induced late effects in glottic cancer. Int J Onco Bio Phys* 1992;23:281-4.
- 5) Woodhouse RJ, Quivey JM, Fu KK: *Treatment of carcinoma of the vocal cords. Laryngoscope* 1981;91:1155-62.
- 6) Inoue T, Chatani T, Teshima T: *Irradiated volume and arytenoid edema after radiotherapy for T1 glottic carcinoma. Strablenber Onkol* 1992;168:23-6.
- 7) Stell PM, Morrison MD: *Radiation necrosis of larynx. etiology and management. Arch Otolaryngol* 1973;98:111-3.
- 8) Fu KK, Woodhouse RJ, Quivey JM, et al: *The significance of laryngeal edema following radiotherapy of carcinoma of the vocal cord. Cancer* 1982;49:655-8.
- 9) Wendt CD, Peters LJ, Ang KK: *Hyperfractionated radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. Int J Radiat Oncol Biol Oncol phys* 1989;17:1057-62.
- 10) Berger G, Freeman JL, Briant TD, et al: *Late post radiation necrosis and fibrosis of the larynx. J Otolaryngo* 1984;13:160-4.
- 11) Chandler JR: *Radiation fibrosis and necrosis of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:509-14.
- 12) Ackerman LV: *The pathology of radiation effect on normal and neoplastic tissue. Am J Roentgenol* 1972;114:447-59.
- 13) Calcaterra TC, Kagan AR: *The enigma of post-radiation edema and recurrent or residual carcinoma of the larynx. Laryngoscope* 1975;85:522-9.
- 14) Oppenheimer RW, Krespi YP, Einhorn RK: *Management of laryngeal radionecrosis. Head & Neck* 1989;11:252-6.