

초기 성문암의 방사선치료: 장기 추적결과

계명대학교 의과대학 동산의료원 방사선종양학교실

김진희·변상준

목적: 초기성문암에서 근치적 방사선치료는 성대를 보존하면서 완치할 수 있다. 저자들은 초기 성문암에서 방사선 치료 후 재발양상, 장기생존율 및 음성보존율을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 1988년 2월부터 2003년 12월까지 계명대학교 방사선종양학과에서 초기(1, 2기) 성문부의 편평상피암으로 진단되어 방사선치료를 받은 환자 70명을 대상으로 하였다. 환자의 연령분포는 39세에서 79세로 중앙값 63세이며 병리학적으로 모두 편평상피암이었다. 병기로는 1기가 58명, 2기가 12명이었으며 남자가 67명으로 대부분을 차지하였다. 방사선치료선량은 하루 1.8~2.2 Gy 분할선량으로 총방사선량은 54~70.2 Gy로 병기 1기에는 중앙값 60 Gy, 2기에는 중앙값 66 Gy를 조사하였다. 추적관찰기간은 13개월에서 180개월로 중앙값이 77.5개월이었다. 생존율은 Kaplan Meier법을 사용하였으며 Log Rank법을 이용하여 분석하였다. 두 군 간의 비교는 Chi-square법을 이용하였다.

결과: 전체 환자에서 방사선치료 후 국소제어는 69명(98.5%)에서 되었으며 5년 생존율은 93.9%, 5년 무병생존율이 84.1%이었고 구제수술 후 5년 무병생존율은 92.8%로 1기는 93.1%, 2기는 91.7%이었다. 13명(18.5%)에서 국소재발을 하였으며 이 중 9명은 구제수술로 치료되었으며 4명은 재발을 진단받고 추적관찰이 되지 않았다. 방사선 치료 후 국소재발까지의 평균기간은 24개월(3~69개월)이었다. 성문암으로 사망한 사람은 2명으로 폐, 뼈, 간의 전신전이로 각각 33, 71개월 후 사망하였고 9명은 성문암의 재발이나 전이 없이 다른 질환으로 평균 73개월 후 사망하였다. 방사선치료 후 심각한 만성 부작용은 없었다. 전체적으로 62명(88.5%)에서 음성을 보존할 수 있었다.

결론: 초기 성문암에서 방사선치료는 효과적인 치료법이며 우수한 장기생존율과 음성보존율을 얻을 수 있으므로 우선적으로 고려되어야 할 치료법이다.

핵심용어: 초기 성문암, 방사선치료, 생존율, 재발양상, 음성보존

서론

초기 성문암의 치료는 수술이나 방사선치료가 시행되며 최상의 국소제어율이나 생존율을 이루고 또한 음성보존을 하는 것이 치료의 목적이다.^{1~3)} 치료의 선택은 아직 논란 중이며 병의 위치와 병기, 환자의 전신상태, 의사의 철학, 환자의 선호도 등에 따라 다르다.⁴⁾ 초기 성문암의 치료에서 Mendenhall 등은 매우 적은 성문암의 경우에는 레이저 수술이나 방사선치료를, 그 외의 초기 성문암은 방사선치료를 권하고 부분성문적출술은 부작용과 비용을 고려할

때 재발암에서 시행하기를 권하였다.^{5~7)} 수술은 방사선치료 후 재발하는 경우에 구제수술로 전후두적출술이나 부분후두적출술을 권한다.^{6,7)}

저자들은 초기 성문암에서 방사선치료 후 국소제어율과 재발양상, 구제수술 후 장기생존율, 음성보존율을 알아보려고 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1988년 2월부터 2003년 12월까지 계명대학교 동산병원 방사선종양학과에서 초기(1, 2기) 성문부의 편평상피암으로 진단되어 방사선치료를 받은 환자 70명을 대상으로 하였다. 환자의 연령분포는 39세에서 79세로 중앙값 63세이었고 병리학적으로 모두 편평상피암이었다. AJCC 병기⁸⁾로는 1기가 58명, 2기가 12명이었으며 남자가 67명으로 대

이 논문은 2009년 1월 29일 접수하여 2009년 2월 19일 채택되었음.
책임저자: 김진희, 계명대학교 의과대학 동산의료원 방사선종양학과
Tel: 053)250-7665, Fax: 053)250-7984
E-mail: jhkim@dsmc.or.kr

부분을 차지하였다. 환자의 특성은 Table 1과 같다. 방사선 치료는 6MV X-선을 이용하여 필요한 경우에는 조직보상체를 사용하여 좌우 대향 2문으로 치료하였으며 T1 병기에는 상연을 방패패임(thyroid notch), 하연은 윤상연골까지 전연은 갑상연골의 전방 1~1.5 cm, 후연은 종양의 후방범위에 따라 결정하였고 T2 병기에는 방사선조사야를 평균 6×6 cm 으로 하였으며 종양의 범위에 따라 조절하였다. 필요한 경우에는 44~45 Gy 후 척수를 차폐하였다. 방사선치

료선량은 하루 1.8~2.2 Gy 분할선량으로 주 5회, 총 방사선량은 54~70.2 Gy로 병기 1기에는 중앙값 60 Gy, 2기에는 중앙값 66 Gy를 조사하였다. 치료기간은 35~93일로 중앙값 43.5일이었다(Table 2). 국소제어의 평가는 방사선치료 후 1개월에 하였으며 임상적으로 종양의 증거가 보이지 않으면 완전관해로 보았다. 추적관찰기간은 13개월에서 180개월로 중앙값이 77.5개월이었으며 생존하는 환자는 최소 5년 이상 추적관찰 되었다. 생존율은 Kaplan-Meier법을 사용하였으며 Log-rank test를 이용하여 분석하였다. 두 군간의 비교는 Chi-square법을 이용하였다.

Table 1. Patients Characteristics

General characteristics		Number (%)
Age (years)		(Median 63)
	35~45	2
	46~55	10
	56~65	34
	>65	24
Sex	Male	67
	Female	3
Pathology	Squamous cell carcinoma	
	well differentiated	15
	moderate differentiated	13
	unknown	42
AJCC stage	I	58
	II	12
T stage	T1a	49
	T1b	7
	T1 (anterior commissure)	2
	T2	12
Site	Left vocal cord	27
	Right vocal cord	29
	Both vocal cord	12
	Anterior commissure	2
Anterior commissure invasion	Yes	8
	No	44
	Unknown	18

Table 2. Radiation Therapy

Fraction size	1.8~2.2 Gy/day
Stage	Total dose, Gy [median (range)]
I	60 (54~70.2)
II	66 (59.2~70)
Treatment time (days)	35~93 (median 43.5)

follow-up period 13~80 months (median 77.5)

결 과

전체 환자에서 방사선치료 후 국소제어는 69명(98.5%)에서 되었으며 5년 생존율은 93.9%이었고 5년 무병생존율이 84.1%이었다(Fig. 1). 방사선치료 후 무병생존율과 관계되는 인자를 찾기 위해 성별, 병기, 병리적 분화정도, 전교련(anterior commissure) 침범유무, 종양의 위치(전, 후), 분할선량, 총방사선량, 치료기간을 분석하였으나 통계적으로 유의한 인자는 없었다. 실패양상으로는 13명(18.5%)에서 국소재발을 하였으며 방사선치료 후 국소재발까지의 평균 기간은 24개월(3~69개월)이었으며 이 중 9명은 구제수술

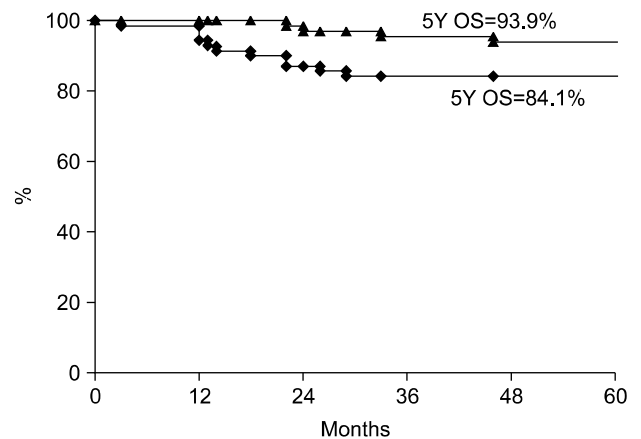


Fig. 1. Overall and disease free survival curve.

Table 3. Patterns of Failure

Type	No (%)
Local failure alone	12 (17.1%)
Distant metastasis	1 (1.4%)
Local failure & Distant metastasis	1 (1.4%)

로 치료되었으며 4명은 재발을 진단받고 추적관찰이 되지 않았다. 1명은 국소재발 없이 뼈, 간으로 전이되어 33개월에 사망하였다(Table 3). 구제수술 후 5년 무병생존율은 92.8%로 1기는 93.1%, 2기는 91.7%이었다(Fig. 2). 성문암으로 사망한 사람은 2명으로 1명은 국소 재발없이 뼈, 간으로 전신전이가 되어 33개월 후 사망하였고 다른 1명은 방사선치료 후 14개월에 성문하부에 재발하여 전후두적출술을 시행받고 58개월에 폐로 전이되어 71개월에 사망하였다(Table 4). 성문암이 아닌 원인으로 사망한 9명은 성문암의 재발이나 전이없이 다른 질환으로 평균 73개월 후 사망하였다. 다른 질환 중 4명은 암으로 사망하였는데 성문암은 모두 완치 되었으며 각각 76, 180, 75, 75개월에 폐암, 식도암, 위암, 기도암으로 사망하였다. 방사선치료 후 심각한 만기 합병증은 없었다(Table 5). 전체적으로 62명(88.5%)

에서 음성을 보존할 수 있었다(Fig. 3).

고안 및 결론

초기 성문암 치료의 선택은 비무작위추출연구를 근거로 할 수 밖에 없다. 비무작위추출연구들을 비교함에 있어 어려움을 가져오는데에는 여러가지 요인들이 있다. 동일 병가의 치료성적 비교의 경우 환자군의 선택에 있어 수술을 받은 환자는 병리학적 병가를, 방사선 치료를 받은 경우에는 임상병가를 사용하게 되므로 선택오류가 발생하게 되고 상피내암, 침윤성 암 및 재발암의 결과를 같이 보고하

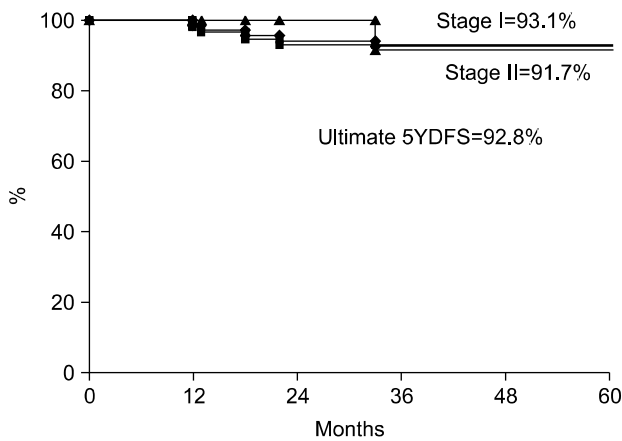


Fig. 2. Ultimate disease free survival curve.

Table 5. Complications

Type	No (%)
Grade II Odynophagia	25 (35.7%)
Grade II Radiation dermatitis	19 (29.1%)

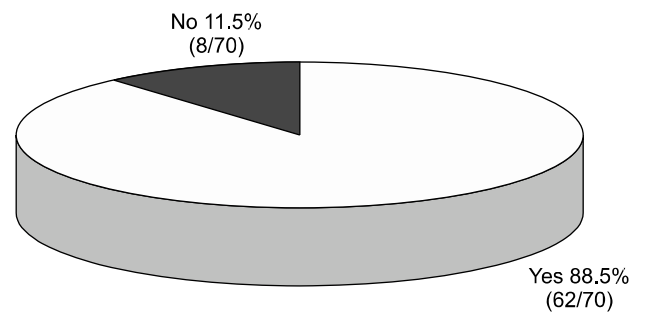


Fig. 3. Voice preservation.

Table 4. Status of Failure Patients

Pt*	Initial stage	Failure (post RTx.† Time)	Treatment after failure	Status
1	T1aN0M0	Ant.‡ commissure (69 Mo§)	Total laryngectomy	NED¶ (104 Mo)
2	T1aN0M0	Vallecular (29 Mo)	Supraglottic laryngectomy, CTx, RTx	NED (122 Mo)
3	T1N0M0	Ant. commissure (12 Mo)	Partial laryngectomy	NED (106 Mo)
4	T1aN0M0	Vocal cord (3 Mo)	Total laryngectomy	NED (95 Mo)
5	T1aN0M0	Larynx (12 Mo)	Laryngectomy	NED (133 Mo)
6	T1aN0M0	Vocal cord (22 Mo)	Hemilaryngectomy	NED (164 Mo)
7	T2N0M0	Vocal cord (61 Mo)	Total laryngectomy, selective LN dissection	NED (111 Mo)
8	T1bN0M0	Larynx (36 Mo)	Hemilaryngectomy	DI¶ (76 Mo)
9	T1aN0M0	Larynx (12 Mo)	Refusal	F/U# loss (12 Mo)
10	T1aN0M0	Vocal cord (13 Mo)	F/U loss	Unknown
11	T1aN1M0	Vocal cord (22 Mo)	F/U loss	Unknown (22 Mo)
12	T1aN0M0	Vocal cord (18 Mo)	F/U loss	Unknown (18 Mo)
13	T2N0M0	Bone, Liver (33 Mo)	(-)	DoD¶ (33 Mo)
14	T2N0M0	Subglottis (14 Mo), Lung (58 Mo)	Total laryngectomy	DoD (71 Mo)

*patient, †radiation therapy, ‡ anterior, § months, ¶ no evidence of disease, ¶ die by intercurrent disease (lung cancer), #follow up, ¶ dead of disease

거나 유도 항암화학요법과 같은 비표준 치료를 사용한 결과들이 혼재되어 있어 그 결과를 바로 비교하기 어렵다. 따라서 비교적 규모가 크고 초기 성문암의 치료의 대가들이 저술한 치료결과들을 본 연구의 결과들과 비교하는 것이 가장 합리적이라 하겠다.

초기 성문암에 있어서는 수술이나 방사선치료가 시행되며 높은 국소제어율과 생존율을 얻고 음성보존을 하는 것이 치료의 목적이다.^{1~3)} 초기 성문암의 방사선치료 후 5년 국소제어율은 T1기에는 85~94%, T2기에는 70~80%로 보고되고 있다.^{5,9~12)} 구제수술후 국소제어율은 90~95%로 보고된다.⁵⁾ 본 연구에서는 방사선치료 후 5년 무병생존율이 T1기에 84.3%, T2기에 83.3%로 T1기보다 T2기의 5년 무병생존율이 다른 연구와 비교할 때 다소 나은 경향이있다. 그러나 구제수술 후 5년 무병생존율은 T1기는 93.1%, T2기는 91.7%로 다른 연구들과 비슷하였다.

방사선치료 후 국소제어율에 관계되는 인자로서 환자요인⁴⁾으로는 성별, 병리적 분화도, 치료전 혈색소, p53상태, 활동도, 병기, 전교련침범이 있으며 치료와 관계되는 인자로는 치료기간, 분할선량, 에너지, 방사선조사영역, 예방적 림프절 방사선치료 등이 있다.^{1,5,13)} 대체로 여성이 남성보다 예후가 좋다고 하나 근거는 확실하지 않다. 본 연구에서는 방사선치료 후 무병생존율을 비교하였는데 여성의 수가 너무 적어 차이를 볼 수 없었다. 병리적 분화정도는 Mendenhall 등^{4,5)}의 보고에서 다변량분석에서 방사선치료후 국소제어율과 무병생존율에 유의한 인자라고 하였으며 미분화암에서는 적극적인 변형분할치료가 전통적인 치료보다 나을 수 있다고 하였으나 본 연구에서는 그 차이를 볼 수 없었다. T 병기는 방사선치료 후 국소제어를 잘 예측하며 종양의 범위가 클수록, 성대운동장애가 있는 경우에 국소제어율이 낮다고 하며^{1,10)} 본 연구에서는 그 차이가 유의하지 않았다. 또한 T2 병기에는 과분할 방사선치료가 전통적인 치료보다 5년 국소제어율이 79, 67% (p=0.06)으로 차이가 난다는 보고도 있다.¹²⁾ 전교련(anterior commissure)침범이 있는 경우 방사선치료 후 괴사와 재발이 많다고 하나¹⁴⁾ 그렇지 않다는 보고도 있으며 방사선치료 후 국소제어가 낮으므로 수술을 더 권한다는 보고도 있으나 전교련에 충분한 방사선량을 줄 수 있는 Co-60 치료기로 방사선치료를 한 경우나 볼루스를 사용하여 전교련에 충분한 방사선을 조사할 수 있는 경우에는 차이가 없다고 하는 보고도 있다.⁴⁾ 본 연구에서는 전교련의 침범유무도 국소제어의 차이가 없었다. 김 등¹⁵⁾은 종양의 위치가 후방부위 일 때 전방부위보다 무병생존율이 85.5% 대 66.6%로 통계적으로 유의하게 차이가 난다고 하였으며 6MV X-선의 전자의 선

량상승(build up)이 피부직하방에서는 불충분하여 전방부의 종양에는 저선량이 조사될 수 있으나 후방부인 경우에는 저선량부위가 없으므로 차이가 날 수 있다고 설명하였다. Sombeck 등도 6 MV X-선과 ⁶⁰Co의 선량분포측정을 통해 피부하방 1 cm의 전교련 침범은 선량상승(bulid up)부위의 저선량이 될 수 있겠으나 성대의 선량분포에는 차이가 없음을 보고하고 있다.¹⁶⁾ 이러한 가능성이 있다면 6 MV X-선으로 치료할 때는 선량상승 볼루스(build up bolus)를 사용하여 치료하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 치료기간은 두경부종양의 방사선치료에서 국소제어와 중요한 관계가 있으며 치료기간이 길어지면 종양의 재증식을 야기하므로 국소제어율이 낮아질 수 있다.⁴⁾ 분할선량은 치료기간과도 관계가 있으나 전통적인 주 5회 방사선치료를 할 때는 1.8 Gy보다 2 Gy가 더 좋은 결과를 얻을 수 있다.^{17,18)} 본 연구에서는 분할선량과 치료기간이 국소제어율에 유의한 차이를 보이지 않았다. T1 병기는 거의 림프절전이 없다고 할 수 있으나 T2 병기는 성대마비가 있을 때는 예방적 림프절방사선치료를 권하기도 한다. 그러나 이러한 치료의 근거는 없으며 국소재발로 인한 구제수술을 할 경우, 반드시 경부림프절제술을 하는 것이 바람직하다.¹⁹⁾

본 연구에서는 초기 성문암의 방사선치료 후 70명 중 4명(5.7%)에서 폐암, 식도암, 위암, 기도암이 생겨 사망하였다. 초기성문암의 추적 관찰 시에는 이러한 이차암의 가능성이 있음을 유의해야 할 것이다.

음성보존율은 수술의 경우에는 부분후두절제술에서 제거된 조직의 양에 따라 음성의 질이 달라지며 레이저로 치료받은 환자와 방사선치료를 받은 환자는 음성보존의 정도가 비슷하다고 보고하고 있다.⁵⁾ 중증도의 성문암이나 성문상부암에서 반지연골(cricoid cartilage)과 모뿔연골(arytenoid cartilage)을 신경혈관과 함께 보존하여 제거하고 설저부에 남은 성문부위를 연결하는 종양수술을 하는 경우에 음성보존이 가능하다.⁵⁾ 본 연구에서는 음성보존이 88.5%에서 가능하였으나 방사선치료 전후에 음성의 질에 대해서 평가하지 않았기 때문에 음성의 질에 대해서는 분석하지 못하였다.

이상으로 초기 성문암에서 방사선치료는 효과적인 치료법이며 우수한 장기생존율과 음성보존율을 얻을 수 있으므로 우선적으로 고려되어야 할 치료법이라고 생각된다.

감사의 글

계명대학교 동산의료원에서 2009년 2월에 정년퇴임하신 이비인후과 송달원 교수님께 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. **Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, et al.** T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose-fractionation factors to local control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1267-1273
2. **Spector JG, Sessions DG, Chao KS, et al.** Management of stage II (T2N0M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. *Head Neck* 1999;1:116-123
3. **Steiner W.** Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 1993;14:116-121
4. **Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al.** T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4029-4036
5. **Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al.** Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100:1786-1792
6. **Mendenhall WM, Hinnerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA, Villaret DB, Werning JW.** Larynx. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co. 2008:975-995
7. **Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG.** Cancer of the Head and Neck. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 8th ed, Philadelphia: JB Lippincott Co. 2008:809-813
8. **American Joint Committee on Cancer (AJCC).** Larynx. In: *Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag. 2002:47-58
9. **Wang CC.** Carcinoma of the larynx. In: Wang CC, ed. *Radiation therapy for head and neck neoplasms*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons. 1997:221-255
10. **Le QT, 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
11. **Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, et al.** T1-T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:347-353
12. **Garden AS, Forster K, Wong PF, Morrison WH, Schechter NR, Ang KK.** Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: does the "2" stand for twice-daily treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:322-328
13. **Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, et al.** 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
14. **Akine Y, Tokita N, Ogino T, et al.** Radiotherapy of T1 squamous cell cancer with 6 MV X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1215-1218
15. **Kim JC, Park IK.** Radiotherapy results of stage I glottic cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1998;16:245-250
16. **Sombeck MD, Kalbaugh KJ, Mendenhall WM, et al.** Radiotherapy for early vocal cord cancer: a dosimetric analysis of ⁶⁰Co versus 6 MV photons. *Head Neck* 1996;18:167-173
17. **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
18. **Kim RY, Marks ME, Salter MM.** Early-stage glottic cancer: importance of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology* 1992;182:273-275
19. **Mendenhall WM, Parsons JT, Brant TA, et al.** Is elective neck treatment indicated for T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx? *Radiother Oncol* 1989;14:199-202

Abstract

Long Term Results of Radiation Therapy in Early Glottic Cancer

Jin Hee Kim, M.D., Ph.D. and Sang Jun Byun, M.D.

Department of Radiation Oncology, Dongsan Medical Center,
Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: This study was designed to evaluate long-term results in terms of failure, survival and voice preservation after radiation therapy for early glottic cancer.

Materials and Methods: From February 1988 to December 2003, 70 patients with early glottic cancer were treated with radiation therapy at Keimyung University Dongsan Medical Center. Patient age distribution was from 39 to 79 years, with a median age of 62 years. All patients had squamous cell carcinoma. According to the TNM stage, 58 patients had stage I disease, 12 patients had stage II disease; 67 patients were male. The laryngeal area was irradiated with the use of bilateral opposing fields with/without a wedge filter with 6 MV photons at a total dose of 54~70.2 Gy in 1.8~2.2 Gy fractions over 6~8 weeks. We delivered a median radiation dose of 60 Gy for stage I patients and a median radiation dose of 66 Gy for stage II patients. Salvage surgery was performed in patients with local recurrence. The voice preservation rate was analyzed after all treatments including salvage surgery. Follow-up periods were from 13 to 180 months, with a median follow-up period of 77.5 months. The survival rate was analyzed by the use of the Kaplan Meier method and log rank test. A comparison of two groups was performed with the use of the chi-squared test.

Results: The local control rate was 98.5% (69/70). The five-year-overall survival rate was 93.9%. The five-year disease free survival rate (5YDFS) was 84.1% and the 5YDFS after radiation and salvage surgery was 92.8%. According to stage, the 5YDFS was 93.1% and 91.7% for stage I and stage II respectively. Thirteen patients (18.5%) had local failure with 24 months of median time to local failure and nine patients received salvage surgery; however, four patients were lost to follow-up after a diagnosis of recurrence. Only two patients died due to a distant metastasis at 33 months and 71 months after radiation therapy, respectively. Nine patients died due to other diseases with a median time of 73 months. There were no severe acute or chronic complications after radiation therapy. Voice preservation was ultimately achieved in 88.5% (62/70) of patients.

Conclusion: We considered that radiation therapy was effective and we achieved excellent survival and voice preservation in early laryngeal cancer. The use of radiation therapy should be the first choice for the treatment of early glottic cancer.

Key Words: Early laryngeal cancer, Radiation, Survival, Failure, Voice preservation