REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 3(1):5-9, 2018

www.kslymph.or.kr

두경부암의 방사선치료와 림프부종

국립암센터 양성자치료센터 방사선종양학과

문 성 호

Radiotherapy for Head-and-Neck Cancer and Lymphedema

Sung Ho Moon, MD

Proton Therapy Center, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Korea

Radiation therapy (RT) is one of treatment methods of cancer using ionizing radiation (IR). Because IR damages the DNA of cells which try to divide and replicate, cells dividing and replicating faster are more susceptible to DNA damage from RT. Therefore cancer cells, which are dividing rapidly, are more likely to be destroyed by IR than normal cells. There are two different ways to deliver radiation - external beam radiation therapy (EBRT) and brachytherapy (BT). As the most common form of RT, EBRT uses an external source of IR which is pointed at a specific part of the body. Meanwhile, BT is a form of RT in which the source of radiation is a tiny radioactive seed implanted close to or within the cancer. With the evolution of new imaging technologies and RT planning, techniques of EBRT and BT also progressed. The goal of RT is to achieve local control of tumor while minimizing damage to critical organs. For patients with head and neck cancer (HN), the optimal management of HN cancer requires multidisciplinary approach. While surgery and RT are the major treatment modalities in HN cancer, a role of combined chemotherapy with RT has been spotlighted. There are a number of adverse effects of RT including mucositis, skin reaction, dysgeusia, xeostomia, osteoradionecrosis, lymphedema and hypothyroidism etc. The incidence and severity of these depends upon RT-related factors such as total radiation dose, types of fractionation, and which parts of the HN treated. Technical advancement of RT reduced the incidence and severity of acute and delayed complications related with RT, such as xerostomia or osteoradionecrosis. Likewise, it is also expected to reduce the incidence and severity of secondary lymphedema of HN, despite little evidence we have yet. Further studies are needed.

Key Words: Head and neck cancer · Radiotherapy · Lymphedema

서 론

방사선치료는 이온화 방사선(ionizing radiation)으로 암세포의 DNA를 공격하여 세포분열을 막는 방식을 주된 기전으로 하는 암치료법이다. 방사선치료는 크게 외부방사선치료(external beam radiation therapy)와 근접치료(brachytherapy)로 나뉘는데, 각각 외부에서 만들어지는 엑스선과 방사성동위원소로부터 나오는 감마선을 이용한다. 20세기초 방사선치료가 처음 암치료에 쓰이기 시작한 이후 방사선치료 기술이 꾸준히 향상되었으며, 특히 20세기 후반부터 방사선치료계획(radiation therapy planning)과 새로운 영상기술의 결합, 다엽조준기(multileaf collimator)를 이용한 세기조절방사선치료(intensity modulated radiation therapy, IMRT)의 출현, 보다

▸ Received: April 5, 2018, ▸ Accepted: May 2, 2018

Address for correspondence: **Sung Ho Moon,** MD
Proton Therapy Center, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea
Tel: +82-31-920-1726, Fax: +82-31-920-0149
E-mail: shmoon@ncc.re.kr

Copyright © 2018 Korean Society of Lymphedema
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

새로운 형태의 선형가속기(linear accelerator)를 이용한 영상유도방사선치료(image guided radiation thrapy) 및 입자방사선치료(particle radiation therapy) 등으로 발전을 더욱 가속화하고 있다[1]. 한편, 두경부암에서는 수술, 방사선치료, 항암화학요법을 포괄하는 다학제적 접근법이 이미 일반화되어 두 가지 이상의 치료법이 필요한 경우가 많아 이와 관련된 급만성 부작용의 조절 및 관리가 그만큼 더 중요한데, 방사선치료 기술의 발전에 힘입어 두경부암 환자의 그 빈도와 정도를 어느 정도 조절할 수 있게 되었다[2-10]. 두경부암 환자에서 수술 또는 방사선치료 후에 발생하는 만성부작용의 하나인 이차성 림프부종(secondary lymphedema)은 그 동안 방사선치료와 관련된 다른 급만성 부작용에 비해 상대적으로 관심이 적었으나, 유방암, 부인암 등의 고형암 환자에서 발생하는 이차성 림프부종과는 다른 임상양상 및 경과를 보이고, 최근 암환자의 관리에서 생존율뿐 아니라, 기능 보존 및 삶의 질 향상이 강조되는 시대 조류에 따라 그 중요성이 증가하고 있다[11-13].

본 론

1. 방사선치료의 발전

20세기 후반 엑스선과 라듐(radium)의 발견 이후 30여년이 경과한 1920년대에 처음으로 두경부암 환자에 분할 요법의 방사선치료를 했던 사례는 최근 200년간의 암치료 역사에서 주요 사건으로 평가되고 있다[14]. 이후 외부방사선치료와 근접치료는 정상조직의 손상을 최소화하면서 종양에 충분한 선량의 방사선을 조사하려는 방사선치료의 궁극적인 목표를 향해 각각 독자적인 발전을 거듭해왔다. 현대적 의미의 외부방사선치료는 1950-60년대 코발트(cobalt) 치료기와 선형가속기가 도입된 이후로 암환자의 치료에 중요한 역할을 하여왔으나, 기술적으로는 20세기 후반에 이르기까지 골해부학(bony anatomy)을 기초로 하여 방사선치료 조사야를 설정하는 이차원 방사선치료의 단순한 치료계획에 머물러 있어서 폐암 또는 간암과 같이 움직이는 종양에 대한 대처나 특히, 두경부암 환자에서 치료 후 심각한 삶의 질의 저하와 연관되는 침샘기능을 보존할 수 없었다. 이후 전산화단층촬영(computed tomography scan, 이하 CT)이 방사선치료계획과 결합하여 삼차원 입체조형치료(3-dimensional conformal radiotherapy)로 발전하게 되었는데, CT 단면상의 종양과 정상조직을 따로 정의하여 이를 삼차원적으로 재구성한 뒤 적절한 조사야를 정하고 종양선량과 정상조직선량을 계산하여 최적의 치료계획을 생성하는 것이 가능하게 되었다. 직후 출현한 세기조절방사선치료는 종양과 정상조직의 목표선량을 먼저 설정하여 최적화된 치료계획을 만들어내는 역방향치료계획(inverse treatment planning)에 따라 치료 중 실시간으로 계획된 움직임을 나타내는 다엽조준기를 통해 특정 조사야 내에서의 방사선 세기를 각각의 지점마다 원하는 방향으로 달리 조절할 수 있게 되어 종양선량을 높이고 정상조직의 선량을 효과적으로 제한하는 것이 가능하게 되었다. 뒤이어 자기공명영상(magnetic resonance imaging), 초음파, 양전자단층촬영(positron emission tomography scan) 등 새로운 영상기술이 방사선치료계획과 결합하고, 보다 세련된 형태의 세기조절방사선치료인 토모치료(tomotherapy), 체적조절호형방사선치료(volumetric modulated arc therapy, VMAT), 비교적 작은 크기의 종양에 고선량을 수회 이내에 정확하게 전달할 수 있는 정위적방사선수술 및 체부정위적 방사선치료, 움직이는 종양에 효과적인 영상유도방사선치료의 다양한 형태로 진화하게 되었다.

2000년대 이후 기존에 주로 사용되던 엑스선과는 다른 "브래그픽(Bragg peak)"이라는 물리적 차별성을 가지는 입자(particle)를 이용하는 양성자치료, 탄소치료 등 입자방사선치료기의 응용과 기술발전이 가속화되어 삼차원 입자방사선치료에서 최근의 세기조절 입자방사선치료로 이어지고 있다. 한편, 근접방사선치료는 20세기 중반 외부방사선치료의 발전에 밀려 한동안 침체기를 맞았으나, 이후 다양한 동위원소를 이용한 삼차원 치료계획이 가능하게 됨으로써 특히 부인종양과 두경부암 분야에 이용되는 등 독자적인 영역을 구축하고 있다.

2. 두경부암의 방사선치료

두경부암 환자의 치료방침은 일반적으로 다학제 통합진료팀에서 결정되며, 원발 부위, 병기, 병리학적 진단, 환자의 전신상태 및 동반질환 등을 충분히 고려하여야 한다. 두경부암 환자에서 방사선치료의 역할은 크게 (1) 초기암 환자에서의 근치적 방사선치료 단독 요법, (2) 국소진행성 두경부암 환자에서의 수술 후 보조적 방사선치료 요법, (3) 절제불가능한 두경부

암 환자에서의 근치적 방사선치료 요법의 3가지로 구분할 수 있고, (2)-(3)의 경우 동시항암화학요법을 병행할 수 있다. 초기암의 경우 수술적 절제가 원칙이나, 병변의 크기나 깊이가 매우 작은 경우, 또는 환자가 고령이거나 환자의 전신상태가 마취를 견딜 수 없는 경우 방사선치료 단독 요법을 선택할 수 있다. 인두암(구인두암, 비인두암, 하인두암)의 경우 외부방사선치료 단독 요법으로도 충분한 효과를 얻을 수 있으나 구강암 환자들은 Table 1에서와 같이 외부방사선치료 단독으로는 불충분하므로 가능하다면 근접방사선치료를 추가하는 것이 좋다[15]. 한편, 초기암의 경우에도 림프절전이의 위험성에 따라 예방적 림프절 조사가 필요한 경우가 있다. 국소진행성 병기의 두경부암 환자들에서 수술 후 국소제발이나 림프절제발의 위험성이 높아서 보조적 방사선치료가 필요한 경우는 (1) 절제연 양성이거나 가까운(close) 경우, (2) 림프절 전이의 피막외 침범(extranodal extension, 이하 ENE), (3) 원발암이 크거나 주위로의 침습이 심한 경우(T3-T4), (4) 신경주위공간 또는 림프혈관공간의 침윤, (5) 둘 이상의 림프절 전이 등을 들 수 있다. 특히 절제연 양성이거나 ENE 양성인 환자에서는 대규모 무작위 3상 임상임상연구들의 후속연구에서 방사선치료와 함께 동시항암화학요법을 병행하는 것이 환자의 생존율을 높이는 것이 증명되었다[16-18].

방사선치료 중 또는 치료 후 3개월 이내에 발생하는 급성 부작용으로는 피로감, 구강내점막염과 이로 인한 통증, 미각의 변화, 연하곤란, 목쉼 현상, 피부염 등이 있고, 영양문제 및 체중감소가 문제가 될 수 있으나 치료 종료 후 수주 내지는 수개월에 걸쳐 대부분 회복된다. 만성 부작용은 방사선치료 후 6개월 이후에 발생하는 것으로 정의하는데, 대표적으로 구강건조증, 청력감소, 피부섬유화, 방사선골괴사, 뇌신경장애, 방사선유발 2차암 등을 들 수 있다[19]. 가장 흔한 부작용으로 알려져 있는 구강건조증은 세기조절방사선치료 등 방사선치료기술의 발달로 인해 3등급 이상의 부작용 빈도는 현저히 감소하였다[2-10]. 방사선치료와 관련된 부작용 및 합병증은 총방사선량, 분할선량, 분할조사법, 방사선 조사야의 범위와 관련이 있는 한편, 방사선치료의 범위와 관련된 요소로는 원발암의 부위,

Table 1. T1 and T2 carcinoma of the oral tongue: results of treatment

Authors	Therapy	No. of patients	Local control (%)		5 y cause specific survival (%)	
			T1	T2	T1	T2
Mazeron et al.	I	155	87	87	90	71
Pernot et al.	I	70		90		67
	E + I	77		50		
Million and Cassisi	I + E	45	8(10)	60	7(9)	76
Bachaud et al.	I	26	100	70		
	E + I	67	64	45		
Benk et al.	I	85		88		42
	E + I	25		36		24
Lefebvre et al.	I +- E	299	98	89	57	46
Fu et al.	I +- E	50	83	74		
Shibuya et al.	I +- E	226	92	82	84	76
Decroix and Ghossein	E + I	382	86	78	80	56
Gilbert et al.	I + E	20	91	63	73	37
Wendt et al.	I +- E	103	81	67		
Whitehurst and Droulias	S	119	90	85	67	25
O'Brien et al.	S	97	95	83	73	62
Wang	E (qd)	116	86	43	64	36
	E (bid)	61	100	71		
Horiuchi et al.	I +- E		94	77	76	63

E, external radiation therapy; I, interstitial radiation therapy
(Modified from Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al. Principles and practice of radiation oncology. 4th ed.LippincottWilliamsandWilkins)

병기, 림프절 전이의 여부 및 예방적 림프절 조사의 범위 등을 들 수 있다.

3. 두경부암 환자에서의 림프부종

국소진행성 두경부암 환자의 치료에서 이미 일반화되어 있는 수술, 방사선치료 및 항암화학요법을 모두 포함한 다학제 접근을 통해 종양의 국소제어율, 환자의 생존율을 높이면서 기능을 보존할 수 있으나, 치료와 관련된 만성합병증의 빈도는 여전히 높다. 두경부암 환자의 치료 후 발생하는 만성합병증의 하나인 이차성 림프부종은 림프배액시스템의 손상으로 인해 혈관와공간에 단백질이 풍부한 액체가 축적되어 발생하는 부종으로 일반적으로 정의되며, 유방암, 부인과암 등의 암질환에서 치료 후 흔히 관찰된다. 전체 암 환자에서 두경부암이 차지하는 비율이 3-5%로 낮기 때문에 그 동안 상대적으로 관심이 덜하였으나, 최근 다학제 치료가 강조되고 두경부암 환자에서의 림프부종은 다른 고형암 환자에서 발생하는 이차성 림프부종과는 다른 임상양상 및 경과를 보여 그 중요성이 강조되고 있다[11-13].

두경부암 환자에서 발생하는 이차성 림프부종은 주로 얼굴이나 목에 발생하는 외부림프부종(external lymphedema)와 후두, 인두와 같은 부위에 발생하는 내부림프부종(internal lymphedema)로 구분할 수 있으며, 증상으로는 단순히 '묵직한 느낌', '당기는 느낌'에서부터 연하기능, 호흡기능의 심각한 저하에 이르기까지 다양하다[11].

두경부암 환자에서의 이차성 림프부종에 대한 연구는 드물고 과거 유럽의 연구에서 유병률을 12-54%로 다양하게 보고하였는데, 이것은 그만큼 두경부암의 원발부위와 그에 따른 치료법이 다양하며 한편으로는 이차성 림프부종의 확립된 정의 및 중증도 평가의 척도가 없었다는 것을 시사한다[12]. 최근 Deng 등은 두경부암 환자들의 치료 후 이차성 림프부종의 발생률 및 임상양상에 대한 체계적인 후향적 연구결과를 발표하였다. 대상환자는 18세 이상으로 두경부암의 치료 후 3개월 이상 경과하였고 질병의 증거가 없는 환자들이다. 신체검진, 굴곡내시경 또는 반사경을 통해 이차성 림프부종을 평가하였으며 외부림프부종과 내부림프부종의 중증도의 지표로는 각각 Foldi's lymphedema scale 및 Patterson's scale을 사용하였다. 전체 81명의 환자 중 75.3%의 환자에서 이차성 림프부종이 발생하였고, 외부림프부종, 내부림프부종, 양자 모두 발생한 발생은 각각 9.8%, 39.4%, 50.8%이었다[12].

두경부암 환자에서 이차성림프부종의 치료로 도수림프배출법(manual lymph drainage) 및 압박치료를 시행하고 있으나 하지 림프부종에서와는 달리 적절한 치료방침 및 효과에 대한 연구결과가 부족하다[11,13]. 특히 호흡 및 연하작용과 관련된 조직에 내부림프부종이 발생한 경우 적절한 치료법을 찾기가 어려운데, 방사선치료 단독 또는 수술 후 보조적 방사선치료를 받은 두경부암 환자에서 셀레늄(selenium)이 효과가 있다는 보고는 있으나[20-21], 이 역시 제대로 된 후속연구가 필요할 것으로 생각되나 쉽지 않다.

이차성 림프부종 예방의 관점에서 수술의 림프절절제술의 범위가 중요한 것과 마찬가지로 방사선치료 또한 선량, 치료범위와 림프부종 발생빈도 및 중증도와의 관련성이 있을 것으로 보이며, 또한, 세기조절방사선치료 등 방사선치료 기술의 발전을 통해 정상조직에 들어가는 불필요한 선량을 제한할 수 있게 되어 림프부종의 효과적인 예방에 기여할 것으로 생각되지만 현재까지 알려진 연구결과가 없다.

결 론

두경부암은 수술, 방사선치료, 항암화학요법 등을 총괄하는 다학제적 접근법이 중요시되는 대표적인 고형암으로 암환자의 생존율 뿐 아니라, 생존에 필수적인 기능, 미용, 삶의 질이 강조된다. 수술과 마찬가지로 방사선치료는 두경부암의 치료 후 발생하는 이차성 림프부종의 대표적인 유발인자이나, 방사선치료 기술의 발전에 힘입어 그 빈도와 중증도가 지속적으로 감소할 것으로 보이며, 림프부종의 효과적인 예방과 관련된 전향적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Perez CA, Mutic S. Advances and future of Radiation Oncology. Rep Pract Oncol Radiother. 2013;18:329-332.
2. Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol 2015;51:1041-1046.
3. Xiao WW, Huang SM, Han F, Wu SX, Lu LX, Lin CG, et al. Local control, survival, and late toxicities of locally advan-

ced nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous modulated accelerated radiotherapy combined with cisplatin concurrent chemotherapy: long-term results of a phase 2 study. Cancer 2011;117:1874-1883.
4. Su SF, Han F, Zhao C, Chen CY, Xiao WW, Li JX, et al. Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:327-333.
5. Lai SZ, Li WF, Chen L, Luo W, Chen YY, Liu LZ, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:661-668.
6. Fang FM, Chien CY, Tsai WL, Chen HC, Hsu HC, Lui CC, et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy-a longitudinal study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:356-364
7. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. J Clin Oncol 2007;25:4873-4879
8. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisseller P, Bensadoun RJ, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004-03. Radiother Oncol 2012;103:57-62
9. Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa, 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
10. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al: Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:981-991
11. Smith BG, Lewin JS. The role of lymphedema management in head and neck cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;18:153-158.
12. Deng J, Ridner SH, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinard RJ, et al. Prevalence of secondary lymphedema in patients with head and neck cancer. 2012;43:244-252.
13. Smith BG, Hutcheson KA, Little LG, Skoracki RJ, Rosenthal DI, Lai SY, et al. Lymphedema outcomes in patients with head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015; 152:284-291.
14. DeVita VT Jr, Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research. N Engl J Med. 2012;366:2207-2214.
15. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ulrich RK, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997. p.1010
16. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engle J Med 2004;350:1937-1944.
17. Bernier J, Domenge C, Ozashin M, Matuszewska K, Lefebvre K, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engle J Med 2004;350:1945-1952.
18. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.
19. Pernot M, Luporsi E, Hoffstetter S, Peiffert D, Aletti P, Marchal C, et al. Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:577-585.
20. Micke O, Bruns F, Mucke R, Schafer U, Glatzel M, DeVries AF, et al. Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:40-49.
21. Bruns F, Buntzel J, Mucke R, Schonekaes K, Kisters K, Micke O. Selenium in the treatment of head and neck lymphedema. 2004;13:185-190.