

# 비소세포폐암의 방사선치료의 역할: I 병기의 정위 방사선치료를 중심으로

안용찬

성균관대학교 삼성서울병원 방사선종양학과

## Role of Radiation Therapy for Non-small Cell Lung Cancer: Focused on Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Stage I

Yong Chan Ahn

Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Radiation therapy has played a key role, together with surgery and systemic chemotherapy, in treating in all stages of non-small cell lung cancer. We have witnessed remarkable improvements in radiation therapy techniques, with the innovations in hardware and software. Stereotactic ablative radiation therapy, which can deliver high radiation dose focused to small target volume, represents one of the state-of-the-art radiation therapy techniques. The technical development of radiation therapy and the role of stereotactic ablative radiation therapy in treating inoperable stage I non-small cell lung cancer are briefly reviewed.

**Key Words:** Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Stereotactic Techniques; Radiotherapy

Correspondence to: Yong Chan Ahn  
우135-710, 서울시 강남구 일원로 81,  
삼성서울병원 방사선종양학과  
Department of Radiation Oncology,  
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan  
University School of Medicine, 81 Irwon-ro,  
Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Tel: +82-2-3410-2602  
Fax: +82-2-3410-2619  
E-mail: ycahn.ahn@samsung.com

Received 27 December 2013

Revised 13 January 2014

Accepted 20 January 2014

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 서 론

암치료의 전통적인 3대 요법은 수술, 방사선치료, 그리고 항암화학요법이다. 과거에는 수술 위주의 치료가 주축이었으나 종양의 병태생리에 대한 이해가 깊어지고, 방사선생물학, 방사선물리학의 지식과 경험이 축적되면서 거의 모든 종류의 암치료를 있어 3가지 치료법을 병용하는 경우가 보편화되었다. 현재 다학제 협진은 성공적인 암치료를 위한 필수 요건이며, 비소세포폐암의 치료에 있어 방사선치료는 모든 병기에 있어 매우 중요한 역할을 담당하고 있다.

성공적인 방사선치료를 위해서는 종양 부위에는 종양억제 목적 달성을 위해 충분한 양의 방사선을 쏘여 주면서 동시에 주변 정상 조직에 미치는 방사선량을 견딜만 할 만큼 적절하게 제한함으로써 급성 부작용과 만성 합병증의 위험을 최소화하도록 하여야 한다.

본 논문에서는 1) 방사선치료 기술의 발전과정을 간략히 소개하고, 2) I 병기이지만 환자 요인으로 인해 수술절제가 여의치 않은 경우에 널리 적용되는 정위방사선치료법(stereotactic ablative radiation therapy, SABR)에 대해 소개하고자 한다.

### 본 론

#### 1. 방사선치료 기술의 발전

1) 3차원 입체조형 방사선치료법(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)

현대적인 선형가속기를 이용하는 방사선치료가 시작된 것은 2차 세계대전 이후부터이며, 1980년대까지는 전통적인 2차원적 방사선치료법(2-dimensional radiation therapy, 2D-RT)이 주로 사용되었

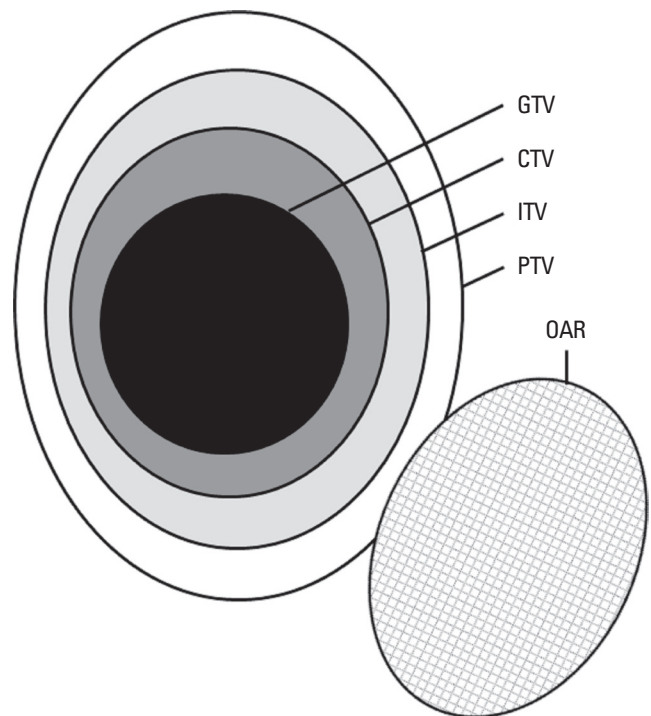
다. 초기에 개발된 방사선치료장비는 대체로 그 크기가 엄청나게 컸는데, 치료장비의 거대함으로 인한 제약으로 대개 표준화된 입사각도에서 환부를 향해 방사선을 쏘여 주는 2D-RT 방식이 주류였고, 입체적인 방사선량 분포의 평가가 불가능하였기에 종양 주변 정상 조직의 방사선조사와 손상을 피하기 어려웠다. 1990년대 무렵부터 방사선치료 장비와 전산기술의 발전과 진보에 힘입어 3차원 입체조형 방사선치료(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)의 수행이 가능해졌다. 3D-CRT는 대상 표적의 모양과 크기에 부합하도록 여러 방향에서 조사영역의 입사각도와 모양을 적절히 선택하여 조준할 수 있는 치료법으로 현재의 방사선치료는 거의 전적으로 이 치료방법에 의한다[1].

## 2) 방사선치료 계획

3D-CRT 치료계획의 첫 단계는 환자를 실제 치료 목적달성에 적합한 자세를 취하도록 하여 매일매일 반복되는 치료 과정 동안 쉽게 재현이 가능하도록 고정한다(immobilization) 방사선치료계획용 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT)을 시행하는 것이다. 이 치료계획용 CT를 근거로 환자의 체형 윤곽과 내부 장기, 그리고 종양의 해부학적 정보를 입력한 다음 방사선조사영역의 위치, 크기, 세기 등을 적절하게 조절해 가면서 최적의 방사선량 분포 계획을 확정한다. 이때 진단 시 환자로부터 얻은 영상자료와 진찰 및 검사자료를 모두 참고하여야 하며, 표적 내부에 미치는 방사선량이 모자라거나 표적 외부의 정상조직에 과도한 방사선이 쏘여지지 않도록 한다. 즉, 최대한 균일한 양의 방사선이 대상 표적에 정확하게 전달되도록 한다.

방사선치료 계획의 적절성 판단과 표준화를 목적으로 1999년도에 발표된 International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU) Report 62를 사용한다[2]. ICRU Report 62에는 육안적 종양 용적(gross tumor volume, GTV), 임상적 표적 용적(clinical target volume, CTV), 내부 표적 용적(internal target volume, ITV), 계획 표적 용적(planning target volume, PTV), 위험 장기(organs at risk, OAR) 등이 정의되었다(Table 1, Fig. 1). GTV는 MRI, CT, 양전자방출단층촬영 등 최신 영상진단법에 의해 확인된

실제 종양을 의미하며, 정확한 GTV 설정을 위해 두 가지 이상의 진단영상을 융합(fusion)하는 경우도 있다. CTV는 진단영상에 의해 확인이 되지는 않지만 GTV 주변에 있을 수 있는 임상적, 현미경적 종양 침윤까지를 포함하며, 적절한 CTV 설정을 위해서는 개별 종양의 임상적 특성에 대한 깊은 이해와 경험이 필수적이다. 인체 내의 모든 장기와 조직은 호흡운동, 심장/혈관의 맥박, 주변 장기의 상태 등에 따라时时刻刻 그 위치와 모양이 조금씩 변화하는데, ITV는 이런 측면까지를 반영한다. 정확한 ITV 결정을 위해서는 호흡주기에 따르는 내부 장기의 위치변화를 모두 평가하기 위한 4차원적 CT촬영이 흔히 활용된다. 정적인 진단영상을 기준으로 GTV, CTV, ITV를 적절히 결정한다 하더라도 매 치료 시마다 환자의 자세 고정



**Fig. 1.** Schematic illustration of target volumes based on ICRU report 62. GTV, gross tumor volume; CTV, clinical target volume; ITV, internal target volume; PTV, planning target volume; OAR, organ at risk.

**Table 1.** Definitions of terms used in radiation therapy planning

Volume	Definition
GTV	GTV is defined by imaging the tumor using contemporary diagnostic imaging modalities such as MRI, CT, or PET.
CTV	CTV extends beyond GTV and accounts for potential microscopic spread of the tumor.
ITV	ITV accounts for displacement of tumors particularly during respiratory motion.
PTV	PTV can extend beyond CTV, to ensure appropriate treatment of entire CTV considering variation in radiation delivery due to lack of reproducibility between treatment setup, between fractions and/or organ motion during therapy.
OAR	OAR's are normal organs or tissues for which dose is constrained, so that the delivered dose is lower than tissue tolerance.

GTV, gross tumor volume; MRI, magnetic resonance imaging; CT, computed tomography; PET, positron emission tomography; CTV, clinical target volume; ITV, internal target volume; PTV, planning target volume; OAR, organ at risk.

의 재현성에 편차가 없을 수 없겠고, 방사선치료의 도중에 미리 예측하기 어려운 내부 장기의 움직임이 있을 수 있다. 이러한 변화들로 인해 CTV에 미리 계획한 방사선량보다 적게 조사되어 종양억제가 불충분하게 되거나, 주변 정상 장기에 방사선이 과도하게 조사되어 방사선 부작용으로 연결될 수도 있는데, PTV는 이러한 오차까지를 감안하여 설정한다. 인체의 모든 장기들은 심각한 방사선손상의 위험을 피할 수 있는 허용선량이 널리 연구, 조사되어 있어 방사선치료 계획 수립 시에는 각 OAR의 허용선량을 넘기지 않도록 주의하여야 한다.

### 3) 영상유도 방사선치료법(image-guided radiation therapy, IGRT)

호흡주기에 따라 수축과 팽창을 계속하는 폐암의 방사선치료 시에는 4차원적 CT 촬영을 통한 종양과 정상 장기의 생리적 움직임 파악이 특히 중요시된다. 실제 방사선치료를 시작하기 직전에 환자 치료자세의 재현과 표적정렬(target alignment)의 정확성 여부를 확인하는 영상유도 방사선치료(image-guided radiation therapy, IGRT)가 중요한 요소이다[3]. IGRT의 원형은 필름을 이용하여 선형가속기의 높은 에너지(mega-voltage, MV) X-선으로 직교하는 두 방향에서 조사면 촬영을 하여 이를 원래의 치료계획과 부합하는지를 확인하는 방식이다. 근래에는 필름현상의 필요가 없는 전기적 조사면 검교정(electronic portal imaging)이 보편화되었다. 더 발전된 방식으로는 선형가속기에 낮은 에너지(kilo-voltage, KV)의 X-선 발생장치를 부착하여 투시 촬영은 물론 cone beam CT 촬영을 하여 이를 치료계획 수립 때 얻은 CT 영상과 비교하는 방식과, 치료실 내부에 선형가속기와는 별도로 낮은 에너지의 X-선 발생장치를 설치하여 실시간으로 투시촬영을 하는 방식도 있다. 추가적인 X-선 조사를 하지 않은 방식으로는 방사선치료의 도중에 나타나는 환자의 호흡주기 그래프나 비디오 카메라를 이용해서 환자의 체형 윤곽 변화를 실시간으로 감시하는 방식도 있다. 이상의 각 IGRT 방식들은 어느 것 하나 완벽하다고 할 수는 없겠으며, 나름의 장점과 단점이 있다.

### 4) 정위 방사선수술(stereotactic radiosurgery, SRS)과 정위 방사선 식마치료법(stereotactic ablative radiation therapy, SABR)

역사적으로 정위 방사선수술법(stereotactic radiosurgery, SRS)은 정위 방사선 식마치료법(stereotactic ablative radiation therapy, SABR)의 모태로서 주로 두개강내와 두개 기저부의 악성 또는 양성 종양과 혈관기형 등의 치료에 이용된다. 전통적인 SRS 치료를 위해서는 두개골에 나사못으로 좌표계(stereotactic coordinate system)를 고정하고, 이 좌표계를 장착한 상태에서 방사선치료계획과 방사선치료를 수행한다[4]. SRS는 좌표계를 통한 정밀 조준을 최대 장점으로 하여 병변 부위에만 방사선분포를 국한하면서 주변 뇌신경조직의 방사선 손상을 최소화할 수 있다. 이처럼 SRS의 준비단계부

터 완료까지 좌표계를 장착하고 있어야 하는 환자의 불편을 최소화하기 위해 SRS는 통상의 분할방식(conventional fractionation)을 포기하고 대신 한번에 고방사선량을 주는 극단적인 소분할방식(hypofractionation)을 채택한다. SRS의 시작은 낮은 에너지의 X-선 치료기로부터 시작하였으나 이후 코발트 동위원소를 배열한 감마나이프(gammaknife) 방식은 물론 선형가속기를 이용하는 방식으로 다양하게 진화 발달해 왔다. 현재 정밀성을 보장하는 적절한 보조장치만 있으면, 다소간의 장점과 단점이 있겠으나, 어떠한 방사선치료 장비로도 동등한 치료결과를 얻을 수 있다.

정밀 조준과 극단적 소분할방식으로 대표되는 SRS는 대체로 양호한 치료결과로 이어졌고, 이러한 치료 방식은 3D-CRT 기술의 꾸준한 개선과 발전과 더불어 두개강이 아닌 체부 종양의 방사선치료에까지 확대 적용되어 왔다[5]. 정위 방사선 식마치료법(stereotactic ablative radiation therapy, SABR)은 현재까지 가장 진보한 방사선치료 기술 중 하나로 3D-CRT와 IGRT 방법을 동원하여 방사선치료의 대상 종양 표적을 정밀 조준하여 매우 높은 방사선량을 단기간에 집중함으로써 주변 정상조직의 방사선 손상을 최소화하면서 높은 국소 종양치유를 얻도록 하는 방법이다. SRS와 SABR은 방사선치료의 대상 병변 내에 무차별적인 세포사멸(ablation)이 초래된다는 점에서 공통점이 있지만, SABR은 치료의 대상병변이 두개강 내에 국한하지 않고 체부 어디든 가능하다는 점과, 1회가 아닌 여러 번에 걸치는 소분할방식(oligofractionation)을 채택한다는 점에서 SRS와는 차별화된다. 이러한 기술적 진보를 가능하게 한 요소로는 영상진단법의 향상, 3D-CRT 법의 향상, 환자 고정장치와 IGRT법의 꾸준한 개발과 발전 등을 꼽을 수 있다. SABR의 횡수에 대하여 아직 국제적으로 통일된 의견은 없으나, 외국에서는 최대 8-10회까지를 SABR의 범주로 받아들이고 있다. 그러나 아직까지 우리나라의 건강보험 급여 기준에는 최대 4회까지로 정의되어 있다.

## 2. 초기 비소세포폐암의 정위 방사선치료

### 1) I-II 병기 비소세포폐암의 수술과 통상분할 방사선치료

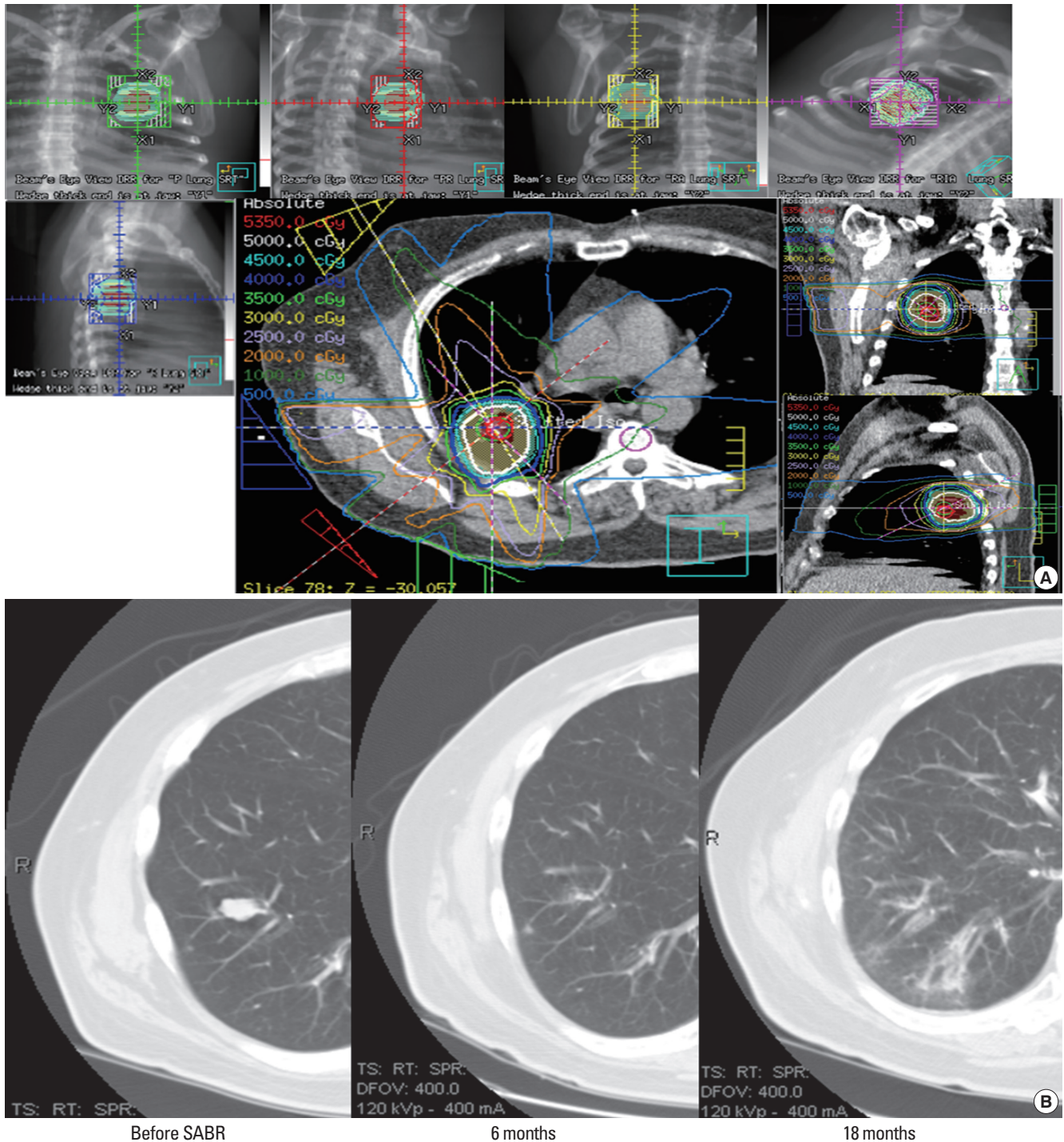
임상적 검사 등으로 종격동 림프절전이 없는 I-II 병기의 비소세포폐암에 대한 가장 적합한 치료방침은 수술절제이다. 이는 아직까지 I-II 병기의 폐암에서 수술절제와 비수술적 치료법을 비교하는 3상 임상연구의 결과는 없지만 수술 이외의 치료법 후에 수술보다 높은 장기생존율을 보고한 결과가 거의 없는 점을 근거로 한다[6]. 수술의 최대 장점은 높은 생존율 이외에도 종양의 완전절제가 가능하다는 점과, 폐문과 종격동 림프절 전이 여부를 정확하게 확인할 수 있다는 점이다. 또한 제한적 절제를 가능케 하는 여러 가지 기술의 발전에 의해 수술로 인한 사망률과 유병률도 과거에 비해 현저하게 낮다.

그러나 아직 심-폐 기능이나 기타 동반되는 내과적 질환에 의해 환자의 전신상태가 제한적 절제 수준의 수술절제에도 적합하지 않



거나, 환자가 수술절제를 거부하는 경우에는 대체방안으로 통상분할 방식의 고선량 방사선치료가 흔히 적용되었다. 당연히 전통적인 방사선치료에 의한 생존율은 수술을 시행하였던 경우에 비해 거의

예외 없이 나빴다[7,8]. 이러한 차이를 설명할 수 있는 이유로는 수술을 시행한 경우에는 당연히 양호한 전신상태의 환자들을 선택할 수 있었다는 점, 방사선치료 후에 폐암에 의한 사망이 아닌 환자



**Fig. 2.** An example case of SABR: 75 year old male patient with solitary nodule at right lower lobe, diagnosed as squamous cell carcinoma. (A) Five beams are focused to the cancer nodule delivering 60 Gy over 4 consecutive days at 15 Gy per fraction. (B) CT images before and after SABR showing complete disappearance of the cancer nodule with minimal radiation lung changes.

의 동반질환으로 인한 사망률이 10-40% 정도로 높았다는 점, 그리고 방사선치료만 시행한 경우에는 수술적 림프절 전이 여부 확인이 생략되었기에 수술을 한 환자들에 비해 더 높은 병기의 환자들이 다소 포함되어 있었을 것이라는 점 등을 들 수 있다.

## 2) I 병기(cT1-2N0) 비소세포폐암의 정위 방사선 삭마치료법 (stereotactic ablative radiation therapy, SABR)

수술절제에 의한 많은 자료들을 잘 살펴보면 화질이 좋은 CT 촬영과 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography, PET) 등으로 임상적 병기가 폐문 림프절 전이가 없는 I 병기(cT1-2N0)로 추정되는 초기 폐암 환자들 중 수술 후 림프절전이가 추가로 확인되는 비율은 비교적 낮은 수준이다. 다시 말해 비수술적인 영상진단의 정확도가 매우 높아졌다는 말이기도 하다. 따라서 임상적으로 림프절전이의 확률이 매우 낮은 I 병기에 해당하지만 수술절제가 여의치 않은 환자들은 전통적인 통상분할 방식의 고선량 방사선 치료가 아닌 SABR 적용의 좋은 대상이 된다. I 병기 비소세포폐암에 대한 SABR 방식의 임상적용은 1998년도에 일본에서 보고된 이후 현재까지 수많은 논문이 발표되었다[9]. 2009년과 2010년에 북유럽과 미국에서 전향적 임상연구의 형태로 탁월한 종양치유와 안전성이 보고되었다[10,11]. 또 2010년도에는 네덜란드에서 수술을 감당하지 못하는 I 병기 비소세포폐암 환자들의 생존율이 SABR 치료법의 도입에 의해 계속 향상되었다는 연구결과도 보고되었다[12]. 절제가능 I 병기 비소세포폐암 환자에서 수술절제와 SABR을 직접 비교하기 위한 3상 임상연구도 세 차례 추진되었으나 모두 연구참여의 부진으로 중도에 포기되었다. 반면 여러 가지 요인으로 췌기절제술의 대상이 되는 환자들에서 수술과 SABR을 시행한 치료결과를 간접적으로 비교하는 연구에서는 두 가지 치료법 모두 비슷한 것으로 나타났다[13]. 그리고 일본과 미국에서는 절제가능 I 병기 비소세포폐암 환자들에게 SABR을 적용한 전향적 임상연구의 결과가 진행중이고 초기 임상결과가 미국 방사선종양학회와 미국 임상암학회 등에서 발표되었는데 역시 수술에 의한 치료성과와 비슷한 수준으로 확인되었다.

I 병기 비소세포폐암에서 SABR의 적용 기준에 관해서는 아직 국가간, 병원간 편차가 비교적 큰 편이기는 하지만, 대체로 폐실질 내에 위치하는 종양이면서 종양의 크기가 작을수록 높은 국소종양치유 확률과 생존율을 기대할 수 있다. SABR의 방사선량 계획도 아직 한 가지의 정답이 없는 실정으로 다양한 방식이 연구 중이다. 우리나라의 경우 건강보험에서 최대 4회까지의 분할방식을 인정하기 때문에 저자의 경우는 15 Gy의 1회 선량을 연속 4일간 4회를 조사하는 방식을 주로 채택한다(Fig. 2)[14]. 그러나 SABR은 고선량의 방사선이 집중되는 부위에 비교적 심한 염증반응이 초래되기 때문에 일반적으로 종양의 전부 또는 일부가 중앙 기도(central airway, 엽기관지로부터 2 cm 이내)에 위치한 경우와 흉벽(chest wall)에 인

접한 경우에는 SABR 이후에 기관지염, 기관지 폐쇄로 인한 무기폐, 흉벽피부의 궤양, 늑간신경통, 늑골 골절 등의 위험이 증가할 수 있으므로 방사선 분할방식의 변형을 고려하여야 한다. SABR의 임상적응증은 수술절제가 여의치 않은 원발성 비소세포폐암은 물론 다른 장기로부터 유래한 소수의 폐전이암(oligometastases)의 치료에도 적용 가능하다[15].

## 결론

방사선치료는 장비(hardware)와 운영(software) 측면의 기술발달에 힘입어 안전하면서도 높은 국소종양 치유를 얻을 수 있게 되어 현재 다양한 암의 치료에 매우 중요한 역할을 감당하고 있다. I 병기 비소세포폐암의 치료에 있어 수술은 아직까지는 가장 중요한 치료법이며, 수술이 여의치 않은 경우에는 정위 방사선 삭마치료(SABR)를 적용함으로써 수술에 버금가는 양호한 치료성적을 기대할 수 있다. 앞으로 SABR의 적합한 임상적용 기준과 최적의 방사선량 분할계획을 연구 개발함으로써 폐암 완치율의 향상을 기대해 본다.

## REFERENCES

1. Purdy JA. Advances in three-dimensional treatment planning and conformal dose delivery. *Semin Oncol* 1997;24:655-71.
2. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU); 1999. ICRU Report 62.
3. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol* 2006;7:848-58.
4. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316-9.
5. De Salles AA, Gorgulho AA, Selch M, De Marco J, Agazaryan N. Radio-surgery from the brain to the spine: 20 years experience. *Acta Neurochir Suppl* 2008;101:163-8.
6. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007;132:193-9.
7. Cai XW, Xu LY, Wang L, Hayman JA, Chang AC, Pickens A, et al. Comparative survival in patients with postresection recurrent versus newly diagnosed non-small-cell lung cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1100-5.
8. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Cd002935.
9. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer* 1998; 82:1062-70.
10. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-6.

11. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *Jama* 2010;303:1070-6.
12. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:5153-9.
13. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928-35.
14. Kim H, Ahn YC, Park HC, Lim do H, Nam H. Results and prognostic factors of hypofractionated stereotactic radiation therapy for primary or metastatic lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:526-32.
15. Oh D, Ahn YC, Seo JM, Shin EH, Park HC, Lim do H, et al. Potentially curative stereotactic body radiation therapy (SBRT) for single or oligo-metastasis to the lung. *Acta Oncol* 2012;51:596-602.