

유방암 방사선치료의 최근 발전

Recent Development of Radiation Therapy for Breast Cancer

허 승 재 | 성균관의대 방사선종양학과 | Seung Jae Huh, MD

Department of Radiation Oncology, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : sj5201.huh@samsung.com

J Korean Med Assoc 2009; 52(10): 975 - 980

Abstract

Breast cancer has become one of the most frequent malignancies among Korean women and the role of radiation therapy (RT) is expected to increase continuously. Current concepts in the treatment of breast cancer include a less radical surgery and the emergence of RT and systemic drug treatment. A surgery directed to minimize breast loss and RT to the whole breast has been the treatment of choice for early lesions. The use of whole breast irradiation (WBI) after the minimal breast surgery has been shown to significantly reduce the risk of recurrence in the affected breast and to increase the likelihood of long-term survival. Recently, there has been growing interest in the use of accelerated partial breast irradiation (APBI) as an alternative to WBI. APBI offers decreased overall treatment time and several advantages over WBI, including a decrease in the radiation dose delivered to uninvolved breast and adjacent organs. For the radiotherapy of breast cancer virtual simulation using the CT for three dimensional conformal RT has been widely used for external radiotherapy. The interstitial brachytherapy (insertion of radioactive source into the breast), balloon brachytherapy, and intraoperative electron therapy has been used for the APBI. Three dimensional radiotherapy including intensity modulated radiotherapy will be more widely used for breast cancer. RT fields are progressively reduced and APBI will be a realistic alternative in the future. Conclusion: The role of RT for treatment of breast cancer is important and the implementation of new RT technology will increase.

Keywords: Breast radiotherapy; Whole breast irradiation; Accelerated partial breast irradiation

핵심용어: 유방암 방사선치료; 전유방치료; 가속 부분 유방 방사선 조사

서론

유방암 치료는 최근 많은 발전이 있었다. 국내에서도 유방암 환자는 빠른 속도로 증가하고 있다(1~3). 이와 함께 방사선치료 환자 증가도 최근 괄목할만 하다(3, 4) (Figure 1). 특히 방사선치료 분야에서는 유방암의 보존적 치료, 즉 유방암 부분 절제 수술 후 방사선치료를 통하여 유

방을 보존하는 치료가 활발하게 진행되어서 방사선치료는 유방암의 치료에 중요한 역할을 하게 되었다. 과거 수십년간 전유방 방사선조사는 유방암 보존적 수술 후 시행하여 국소재발을 줄여 주고 장기생존율을 증가시킬 수 있는 방법으로 정립되어 왔다(5, 6). 최근 국내에서도 조기 유방암의 진단과 치료의 증가에 따라서 유방암의 보존적 치료와 방사선 치료 결과에 대한 임상 결과도 보고된 바 있다(7). 필자

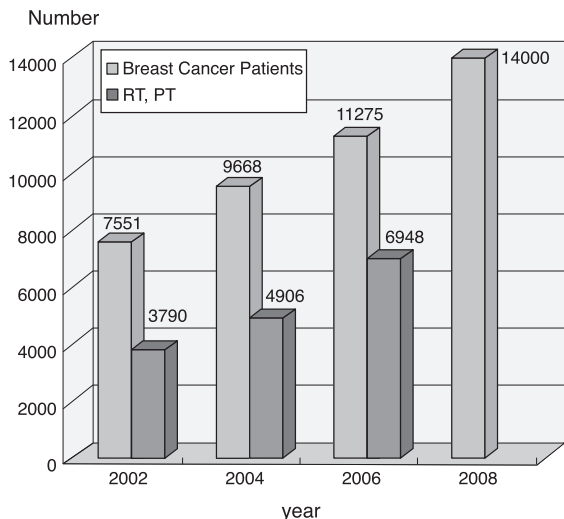


Figure 1. Biennial number of Korean breast cancer and radiotherapy patients.

는 최근 방사선치료의 발전과 함께 유방암 치료에 더욱 역할이 증가되고 있는 방사선치료의 최근 발전을 소개하고자 한다.

3-차원 입체 조형 방사선치료 (3-Dimensional Conformal Radiation Therapy, 3-DCRT)

3-DCRT는 환자로부터 얻은 CT나 MRI와 같은 진단 영상들을 치료 계획 전산 시스템을 이용하여 종양 부위와 정상장기를 입체적으로 재구성하고, 종양 부위에 방사선을 집중 조사할 수 있도록 방사선의 위치와 방향을 3차원적으로 조절하여 결정한 후 이를 환자에게 적용하는 것이다(Figure 2). 이 방법을 도입 함으로써 종래의 전통적인 방사선치료법의 경우보다 정상조직의 방사선 손상 위험을 낮추는 동시에 종양 부위의 방사선량을 증가시켜 치료 효율을 높일 수 있다. 특히 조기 유방암 치료방법으로 유방 보존 수술을 받는 환자들의 국소 관해 향상에 수술 후 방사선 치료는 매우 중요한 역할을 하고 있다(7). 임상 III상 연구에서는 BCS를 시행하고 전체 유방에 방사선조사를 시행할 경우 동측 유방내 재발

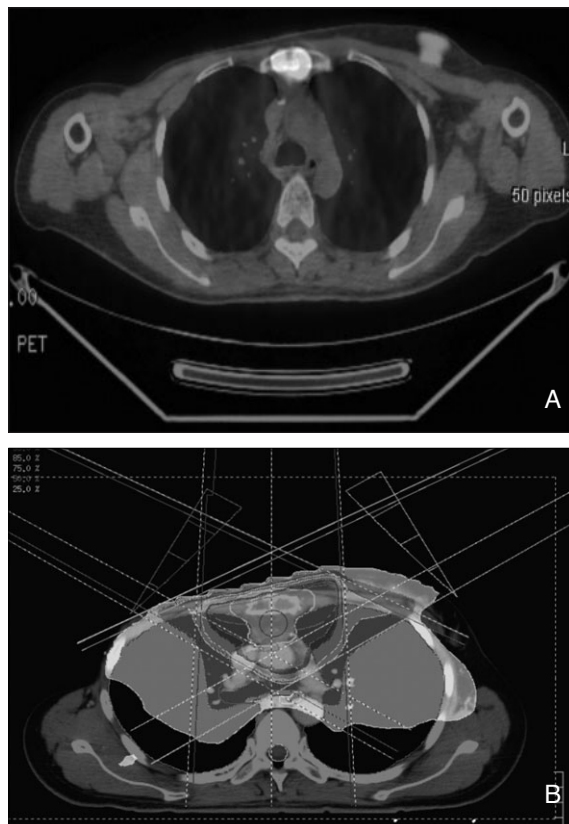


Figure 2. (A) Sternal metastasis of breast cancer showing hot spot on PET/CT.

(B) 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy planning for metastatic sternal lesion.

의 현저한 감소가 보고되었으며, 중요 삼상연구 10개의 메타분석에 의하면 유방 방사선치료로 유방내 재발의 69% 감소가 5년에 있었고, 15년 기준 사망률을 16% 감소 시킨다고 한다(5). 따라서 현재 일반적인 표준 유방암 방사선치료법은 45.0~50 Gy의 방사선을 전체 유방에 매주 5회씩 5~6주간 조사하는 전유방 방사선 조사법이다. 전체 유방 조사후 원발 병소에 10 Gy 전후를 추가 조사할 경우 국소 재발이 감소한다는 연구 결과에 따라 원발 병소 주변에만 방사선을 추가로 주는 추가조사도 일반적으로 시행되고 있다. 3-DCRT는 유방암의 보존 수술후 방사선 치료뿐 아니라 여러 상황에서 정상조직의 손상을 극소화 하면서 방사선 치료량을 늘릴 수 있는 장점으로 현재 보편적으로 사용되고 있다.

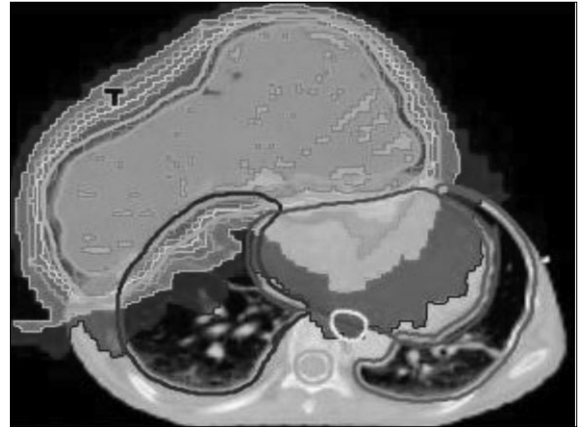
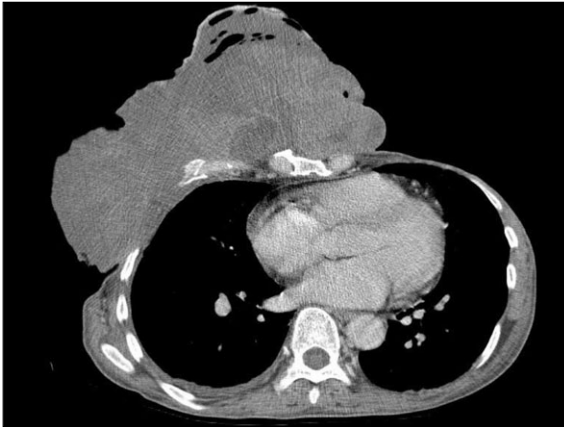


Figure 3. Advanced Breast cancer treated with tomotherapy, showing the radiation dose conformal to the mass with minimal dose to lung and heart.

세기조절방사선치료 (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)와 토모테라피(Tomotherapy)

IMRT는 3-DCRT의 일종인데, 개별 방사선 조사면에 종양과 주요 정상조직의 위치관계를 고려하여 조사면을 수 개에서 수 십개까지 세분화하고, 각 세분화된 영역마다 방사선의 양을 조절하여 종양 주변 정상조직에 들어가는 방사선량을 최소화하고 종양 조직에만 선택적으로 원하는 방사선량을 줄 수 있는 첨단치료법이다. IMRT는 국내에서도 최근 활발하게 임상적용이 되고 있다. 특히 전립선암과 두경부암에서 많이 사용되고 있으나 때에 따라서 유방암의 치료, 특히 방사선치료의 기왕력이 있는 부위의 재발성 암이나 인접 정상 장기의 방사선에 의한 부작용이 우려되는 경우 사용할 수 있다.

토모테라피란 IMRT 전용기로서 방사선 치료기에 컴퓨터 단층촬영의 기능이 포함되어 있는 최첨단 방사선치료기이다. 방사선 치료전 치료기에 부착된 CT 촬영을 통하여 치료 위치를 확인후 방사선치료를 시행할 수 있어 정상장기는 보존하면서 종양에 국한하여 고선량의 방사선치료를 정밀하게 할 수 있다(Figure 3). 또한 치료할 종양의 모양이 다양하거나 치료해야 할 종양이 여러 부위인 경우에 동시에 치료가 가능한 장점이 있다.

가속 부분 유방 방사선 조사 (Accelerated Partial Breast Irradiation, APBI) 개념과 장단점

최근 APBI가 WBI의 대용으로 사용될 수 있는가에 대한 많은 보고가 있었다. 유방보존술 후 유방암의 재발 양상을 보면, 원발종양 부위 주변 재발은 20~30%인 반면, 원발종양이 위치했던 부위가 아닌 다른 부위의 재발은 5% 이내여서 전유방 방사선 조사가 꼭 필요한가라는 의문이 제기되었다(8, 9). 현재 표준 방사선 치료법인 전유방 방사선 조사의 장점은 방사선 치료시 부작용이 적고 치료 후 미용적인 결과가 좋다는 것이다. 그러나 이러한 치료를 받기 위해서 환자들은 5~6주간 병원을 매일 방문해야 하는 단점이 있다. 특히 방사선치료 시설 인프라가 부족한 지역이나 나라에서 이러한 APBI에 대한 시도가 활발하다. 미국의 경우 중부지역의 경우 유방암 수술 후 방사선치료를 해야 할 환자의 40% 정도가 방사선 치료가 시행되지 않고 있다고 한다. 따라서 6주간의 외부방사선요법에 대한 부담으로 인해 유방보존술을 시행받지 못하는 환자들에게도 유방보존술을 적용하기 위해 방사선 치료기간을 줄이려는 노력들이 시도되었고, 그 방법으로 방사선치료 범위를 줄이고 1회 조사량은 늘려서 방사선요법 시행기간을 적게는 1주일 이내 많아도 3주 이내로 줄이려는 APBI에 대한 연구가 활발히 시도되었

Table 1. ASTRO 2009 consensus statement for APBI

	Suitable	Unsuitable
Age	≥ 60 Y	< 50y
BRCA1/2mutation	-	+
Tumor size	≤ 2 cm	> 3 cm
Margins	negative by at least 2 mm	positive
LVS	no	extensive
Pure DCIS	Not allowed	If > 3 cm in size
EIC	Not allowed	If > 3 cm in size
Estrogen receptor	+	
Nodal status	pNo	pN1, pN2, pN3
Muticentricity	Unicentric Unifocal	Multicentric Multifocal

APBI: accelerated partial breast irradiation; LVS: lymph-vascular space invasion; DCIS: ductal carcinoma in situ, EIC: extensive intraductal component

다. APBI의 가장 큰 장점은 무엇보다도 치료 기간이 짧아 오랜 기간 동안 치료받기가 어려운 환자들에게도 시도할 수 있으며, 항암화학요법을 병용해야 하는 경우 방사선요법으로 인해 항암화학요법 시행시기가 늦어지는 것을 방지할 수 있다는 점이다. 단점으로는 ①유방 국소 재발이 증가할 수 있다는 점, ② APBI의 장기 치료 성적에 관한 보고가 미흡한 점, ③ 재발시 추가 유방 수술과 항암치료를 해야 할 경우가 발생할 수 있다는 점이다.

APBI에 대한 관심이 높아짐에 따라서 2009년 미국 방사선종양학회(American society for therapeutic radiology and oncology, ASTRO)의 APBI consensus statement가 발표되었다(8). 이 권고안에 따르면 APBI 시행에 적합, 부적격, 주의가 필요한 3군으로 나누고 있으며, 적합한 군의 경우 환자는 60세 이하, BRCA 1/2 변이가 없으며, 종양의 크기 2 cm 이내와 절제연이 2 mm 이상 등의 여러 가지 인자를 기술하고 있다(Table 1). 또한 이 권고안에 따르면 APBI 시행시 아직 장기 추적 임상 결과가 없으므로 국소 재발의 증가 위험성과 국소 섬유화의 증가 등의 가능성을 설명하고 동의를 구한 후 시행할 것을 권장하며 APBI에 관심이 있는 환자는 가능하면 임상연구에 참가하도록 권유하고 있다.

일본의 경우 아직 APBI는 별로 시행되고 있지 않고 있으며, 최근 보고에 의하면 일본 여자의 경우 유방의 크기가 서양인에 비하여 작기 때문에 외부 방사선 치료로서 APBI 시행시 APBI의 대표적인 임상연구인 NSABP B-39, RTOG 0413 protocol의 조건을 만족시키지 못하는 경우가 대부분이라고 한다(10, 11). 이것의 주 이유는 반대측 유방의 흡수선량이 증가하기 때문이라 하고 외부 방사선 치료로서 APBI 시행시는 유방 외측에 위치한 작은 종양에서 가능할 것 이라고 한다.

결론적으로 APBI은 새로운 치료 방법으로 치료 기간의 단축이라는 장점이 있으나, 전유방 방사선 조사를 모두 대체할 수는 없

고, 일부 환자에서 시행할 수 있다. 그러나 우리나라와 같은 의료 접근성이 좋고, 방사선치료 인프라가 비교적 잘 되어 있고, 또한 유방암의 발생 연령이 낮고 유방의 크기가 서양인에 비하여 작은 점을 고려하여 시행에는 신중한 고려가 필요하다.

가속 부분 유방 방사선 조사 (Accelerated Partial Breast Irradiation, APBI)의 치료 방법

현재 사용되고 있는 APBI 방법에는 조직내 근접 방사선 치료, 풍선 근접방사선요법(balloon brachytherapy), 수술중 방사선요법, 3-DCRT, IMRT, 양자선 치료 등이 있는데 각각의 장단점이 모두 다르다. 이 중 아래의 몇 가지를 간략히 소개한다.

1. 조직내 근접 방사선치료(Interstitial brachytherapy)

조직내 근접 방사선요법은 현재까지 가장 활발하게 연구되고 있는 방법으로 여러 병원에서 가장 활발하게 연구되고 있는 방법이지만, 무엇보다도 침습적이라는 단점이 있고, 시술이 복잡하고 시술자의 숙련도에 차이가 많다는 단점이 있다.

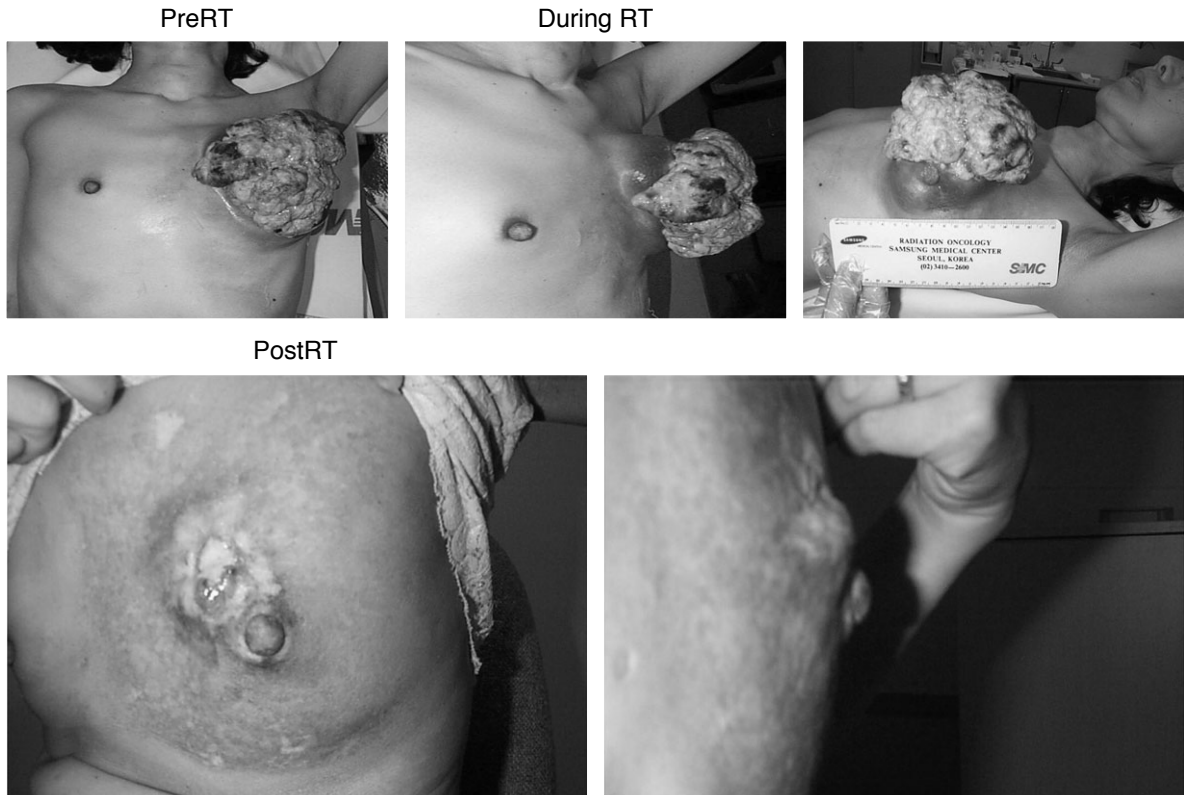


Figure 4. Advanced bulky breast cancer shows complete response after radiation to whole breast 45 Gy in 15 fractions.

2. 풍선 근접방사선요법(맘모사이트)

종양 크기 2 cm 미만의 침윤성 유방으로 림프전이 없으면서 절제연에 잔류종양이 없는 환자를 대상으로 풍선 카테터를 이용한 근접방사선요법으로 주로 미국에서 많이 시행되고 있다. 풍선 표면과 피부와의 거리가 너무 가까우면 피부에 과도한 방사선조사로 피부의 부작용이 발생할 수 있다.

3. 수술중 방사선요법

수술중 방사선요법은 수술이 끝난 직후 종양이 있었던 부위에 직접 5~12Gy의 고선량 방사선을 한번에 조사하는 방법으로, 수술장에서 1회 조사로 방사선요법이 끝나기 때문에 환자에게 매우 간편한 방사선 요법이다. 그러나 수술중 방사선요법을 하기 위해 가장 중요한 것이 환자 선정인데

치료를 하기 전 환자의 병리소견을 알 수 없기 때문에 환자 선정에 문제가 있다는 단점이 있고, 1회에 고선량이 조사되므로 예상치 못한 만성 부작용이 발생할 가능성이 있어 신중하게 적용해야 한다.

유방암의 고식적 방사선치료

유방암 환자는 원격 전이된 상태에서도 상당 기간 생존할 수 있다. 골 전이가 발생해도 수 년간 생존하는 경우를 흔히 임상에서 볼 수 있다. 따라서 국소 침윤이나 원격전이로 인해 발생하는 증상(출혈, 통증, 척추압박 등)을 장기간 효과적으로 조절하는 것이 환자의 삶의 질 향상에 필요한 경우를 흔히 볼 수 있다(Figure 4). 골 전이 환자의 통증 완화, 골절 방지, 특히 척추전이로 인한 통증과 척추압박 해소에

는 방사선요법치료는 매우 효과적이고 일반적으로 70~80%에서 증상의 완화와 삶의 질의 향상을 기대할 수 있다.

참고문헌

1. Ahn SH, Yoo KY. Korean Breast Cancer Society. Chronological changes of clinical characteristics in 31,115 new breast cancer patients among Koreans during 1996-2004. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 209-214
2. Son BH, Kwak BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, Lee JS, Hwang UK, Yoon HS, Ahn SH. Changing patterns in the clinical characteristics of Korean patients with breast cancer during the last 15 years. *Arch Surg* 2006; 141: 155-160.
3. Ahn SH. Nationwide Korean Breast cancer data of 2008, 2009 Seoul Breast Cancer Symposium Seoul 2009: 2-22.
4. Ji YH, Kim MS, Yoo SY, Yoo DH, Choi MS, Chung HJ. Statistics of radiation oncology in Korea in 2006 *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2008; 26: 131-133.
5. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
6. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: Pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 115-121.
7. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH, Lee JH, Kang SS, Lee JE, Kang MK, Park YJ, Nam HR. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005 Mar; 35: 126-133.
8. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, Julian TB, Marks LB, Todor DA, Vicini FA, Whelan TJ, White J, Wo JY, Harris JR. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 15; 74: 987-1001.
9. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241.
10. Radiation Therapy Oncology Group. 0413 broadcast. Available at: www.rtog.org/members/protocols/0413/0413broadcast.html. Accessed December 23, 2008.
11. Kosaka Y, Mitsumori M, Yamauchi C, Narita Y, Hiraoka M. Feasibility of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal radiation therapy for Japanese women: a theoretical plan using six patients' CT data. *Breast Cancer* 2008; 15: 108-114.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 국내에서도 유방암 환자가 급증하고 수술 방법도 유방보존술이 늘어나면서 방사선치료의 필요성이 점차 증가되는 시점에서 유방암에서 시행되는 방사선치료법의 변화를 일목요연하게 기술하였고 유용성을 잘 요약한 논문으로 평가된다. 특히 수술 범위가 전절제술에서 부분절제술로 바뀌고 있는 것처럼 방사선치료의 범위도 특정 환자에서는 전 유방이 아닌 수술 부위에만 짧은 기간에 방사선치료를 시행하는 부분방사선치료에 대해 매우 객관적으로 장단점을 잘 분석해 주었다고 평가된다.

[정리: 편집위원회]