

하인두암의 방사선 치료 성적

전남대학교 의과대학 치료방사선과학교실
경상대학교병원 방사선과*

남택근 · 박승진* · 안성자 · 정웅기 · 나병식

Abstract=

Results of Conventional Radiotherapy in Hypopharyngeal Cancer

Taek Keun Nam, M.D., Seung Jin Park, Ph.D.*, Sung Ja Ahn, M.D.
Woong Ki Chung, M.D. and Byung Sik Nah, M.D.

Department of Therapeutic Radiology, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea
*Department of Radiology, Gyeongsang University Hospital, Jinju, Korea**

Purpose : We tried to evaluate the role of conventional radiotherapy alone or with neoadjuvant chemotherapy in the hypopharyngeal cancer by retrospective analysis.

Materials and Methods : Between Jul.1985 and Sep.1992, 42 patients of hypopharyngeal cancer were treated by conventional radiotherapy alone or combined with neoadjuvant chemotherapy. The male to female ratio was 20:1 with a median age of 58 years. Twelve patients were treated by conventional radiotherapy alone and 30 patients were treated by neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy.

Results : Seven patients were stage I,II and the patients with stage III and IV were 10 and 25, respectively at the time of presentation. The overall survival and disease-specific survival rates at 24 months were 12.9% and 15.5%, respectively. Two-year survival rates of stage I+II and III+IV patients were 50% and 6.3%, respectively ($p < 0.05$). Sixteen patients (38%) revealed CR and 26 patients (62%) revealed less than CR at the end of radiotherapy and their 2-year survival rates were 31.3% and 0%, respectively ($p < 0.05$). On univariate analysis, stage, T-stage, N-stage and treatment response were the significant prognostic factors, but only stage and treatment response were significant on multivariate analysis.

Conclusion : This conventional radiotherapy alone or with neoadjuvant chemotherapy does not seem to be sufficient in the treatment of most advanced hypopharyngeal cancer. Therefore other treatment modalities such as hyperfractionation or concurrent chemoradiotherapy should be considered.

Key Words : Hypopharyngeal cancer, Radiotherapy, Chemotherapy

서 론

하인두암은 병변의 진행을 용이하게 해주는 해부학적 구조, 풍부한 임파선, 환자의 역행수행능력 불량, 높은 국소 재발율, 치료후 특히 완전관해를 보인 환자에서 원격전이율과 이차성 원발암의 높은 발현빈도 등으로 두경부종양 중 가장 예후가 불량한 종양이다. 이에 대한 치료로서 종양이 작고 외장성인 소수 초기병변은 방사선단독치료로 효과적으로 제어할 수 있으나 대부분의 진행된 병변에서는 수술단독 또는 방사선단독치료보다는 수술과 수술후 방사선치료의 병용요법이 더 좋은 결과를 나타낸다. 그러나 대부분 절제 불가능한 병변이고 내과적 질환이 동반되거나, 환자가 수술을 거절하는 경우에는 대개 방사선치료를 시행하게 되는데 아직까지 한국에서는 하인두암의 단일종양에 대한 방사선단독치료 또는 유도화학요법의 역할에 대해서는 충분한 논의가 없었다. 이에 저자들은 본 병원 치료방사선과에서 방사선단독치료 또는 유도화학요법 후 방사선치료를 받은 42명의 하인두암 환자들을 대상으로 그 생존율과 예후인자들을 후향적으로 분석하여 방사선치료와 유도화학요법의 역할을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1985년 7월부터 1992년 9월까지 본 병원 치료방사선과에서 하인두암으로 방사선치료를 받은 54명의 환자 중 수술후 방사선치료를 받았던 4명, 방사선치료를 중단했던 8명을 제외한 42명의 환자를 대상으로 하였고 그 중 12명은 방사선단독치료를, 30명은 유도화학요법 시행후 방사선 치료를 받았다. 방사선치료는 6MV-LINAC을 이용하여 하루 1.8~2.0 Gy씩 원발병소에 49.8~83.9 Gy(중앙값:69.3Gy) 조사하였고 경부 임파절 병소에는 병변의 크기에 따라 45~100.2 Gy 조사하였다. 유도화학약제는 28명은 cisplatin과 pepleomycin으로, 다른 한 명은 cisplatin, pepleomycin, mitomycin-C로 시행하였고, 나머지 한 명은 cisplatin, pepleomycin, vincristin 으로 1회에서 3회까지 시행하였다. 생존율은 방사선단독치료의 경우 치료 시작일부터 또는 유도화학요법의 시행 첫날부터 계산하여 사망하였거나 마지막 추적관찰이 시행된 날짜까지로 하였으며 Kaplan-Meier 방법을 사용하였고, 두 군간의 통계적 유의성 검증은 log-rank test로 하였으며 다요인

분석은 Cox proportional hazards model를 이용하였다.

결 과

대상 환자의 특성은 Table 1과 같다. 병기는 1988년 AJCC(American Joint Committee on Cancer) 병기 분류체계¹⁾에 따라 III기와 IV기가 35명(83.3%)이었고 T3와 T4군이 26명(61.9%)이었으며 N(+) 군이 31명(73.8%)으로 대부분 진행된 병기였다(Table 2). 42명 중 3명은 추적조사가 불가하였고 추적기간은 2개월에서 80개월이었으며 중앙값은 8.5개월이었다. 전체 환자의 중앙생존기간은 8.5개월이었고, 2년생존율과 중앙특성 2년생존율은 각각 12.9%와 15.5%였다(Fig. 1). 이 중 4명은 하인두암에서는 방사선치료로 완전관해를 보였으나 이차성 원발종양으로서 식도암이 발생하였다. 병기 I+II기와 III+IV기의 2년생존율은 각각 50%, 6.3%였고(p<0.05, Fig. 2), T1+2기와 T3+4기의 2년생존율은 각각 26.7%, 4.2%였으며(p<0.05, Fig. 3), N0+1기와 N2+3기의 2년생존율은 31.3%, 0%

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No. of Patients(%)
Age (years)	
Range	37-76
Median	58
Sex	
Male	40 (95.2)
Female	2 (4.8)
Tumor site	
Pyriform sinus	33 (78.6)
Post, Pharyngeal wall	8 (19.0)
Postcricoid area	1 (2.4)
Stage	
I	1 (2.4)
II	6 (14.3)
III	10 (23.8)
IV	25 (59.5)
Follow-up (months)	
Range	2-80
Median	8.5

Table 2. TNM Destrirbion by AJCC(1988)

	T1	T2	T3	T4	Total (%)
N0	1	6	4	0	11 (26.2)
N1	1	2	3	0	6 (14.3)
N2	1	4	11	3	19 (45.2)
N3	0	1	5	0	6 (14.3)
Total (%)	3(7.1)	13(31.0)	23(54.8)	3(7.1)	42 (100)

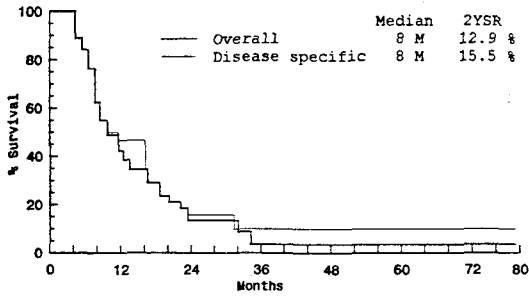


Fig. 1. Overall survival and disease specific survival curve.

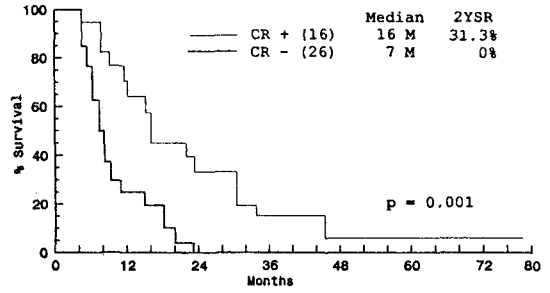


Fig. 4. Overall survival curve according to N-stage.

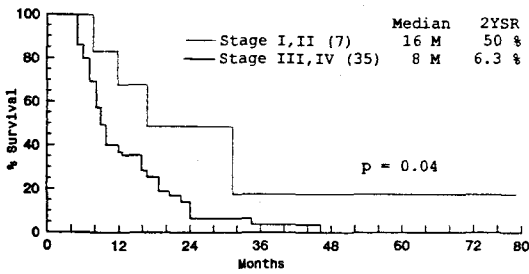


Fig. 2. Overall survival curve according to stage.

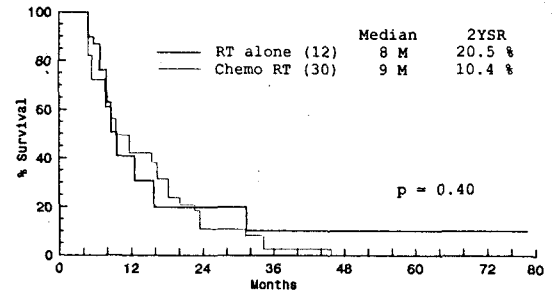


Fig. 5. Overall survival curve according to treatment modality.

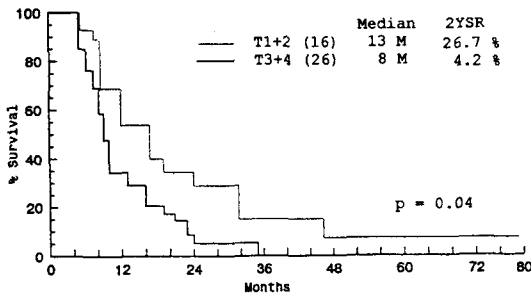


Fig. 3. Overall survival curve according to T-Stage.

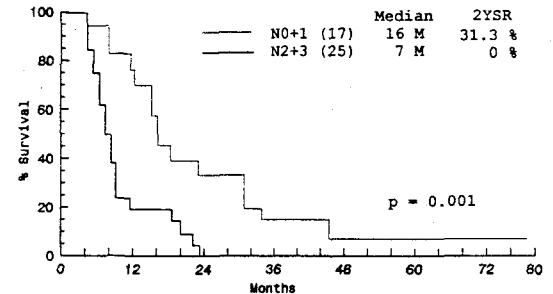


Fig. 6. Overall survival curve according to treatment response.

($p < 0.05$, Fig. 4)로 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 유도화학요법군과 방사선단독치료군에서의 완전관해율은 각각 43%, 25%였지만 두 군의 2년생존율은 각각 10.4%, 20.5%로서 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.25$, Fig. 5). 전체 환자군 중 완전관해를 보인 16명과 비완전관해를 보인 26명의 2년생존율은 각각 31.3%, 0%로써 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$, Fig. 6). 전체환자에 대하여 나이, 병기, T 병기, N 병기, 원발 병소부위, 원발병소 방사선량, 방사선 치료기간, 유도화학요법 유무, 방사선치료후의 완전관해 여부에 따른 단일요인분석으로는 병기, T 병

기, N 병기, 완전관해 여부가 유의한 인자였으나 다요인분석에서는 병기와 완전관해 여부만이 유의한 인자로 나타났다(Table 3).

고 찰

하인두암은 방사선 치료뿐 아니라 수술적 치료후에도 높은 국소 재발율을 나타내는 종양으로 두경부 종양 중 가장 예후가 좋지 않다. Marks 등¹⁾은 방사선치

Table 3. Statistical Significances by Various Prognostic Factors

Factors	Univariate*	Multivariate [#]
Age(years) (60 ≥ vs 60 <)	NS	NS
Stage (I + II vs III + IV)	0.04	0.001
T stage (T1+2 vs T3+4)	0.04	NS
N stage (N0+1 vs N2+3)	0.001	NS
Tumor site (PS vs PPW+PC)	NS	NS
Tumor dose(Gy) (70 ≥ vs 70 <)	NS	NS
RT duration(days) (70 ≥ vs 70 <)	NS	NS
Neoadjuvant chemotherapy (Yes vs No)	NS	NS
Treatment response (CR vs non-CR)	0.001	0.001

Abbreviations : PS, Pyriform sinus; PPW, Post. Pharyngeal wall; PC, Postcricoid area; CR, Complete response; non-CR, Partial response or minimal response.

* Log-rank test

Cox proportional hazards model

료후에는 1년 이내에, 수술적 치료후에는 2년 이내에 대부분 국소재발하여 사망하는 것으로 보고하였다. 따라서 하인두암의 치료에서는 무엇보다도 국소종양의 제거가 중요하며, 국소종양의 제거가 이루어진 경우에도 이차성 원발암 또는 원격전이의 발현가능성이 높다. Carpenter 등³⁾은 하인두암에서 이차성 원발암의 발생율을 12-20%로 보고하였는데, 본 연구에서도 42명중 4명(9.5%)은 원발병소에서는 완전관해를 보였으나 추적기간 중 4명 모두 이차성 원발암으로서 식도암이 발생하였다.

하인두암의 예후에 영향을 주는 인자로서는 저자에 따라 환자의 연령, 성별, 원발병소부위 등이 보고되고 있으며^{4, 5)}, DeSanto 등⁴⁾은 50세 이하 또는 여자 환자가 예후가 좋은 것으로 보고하였다. 원발병소 부위별로는 Wang⁵⁾은 이상동암의 3년 무병생존율이 병기에 따라 25-56%로 보고하였고, 이 등⁶⁾은 이상동암의 3년생존율이 14-48%로 보고하였다. Wang⁵⁾은 후인두벽암의 3년생존율이 15-30%로 보고하였으며, Lederman 등⁷⁾은 운상연골후부암에서는 3년생존율이 6-29%로 보고하여 이상동부위보다는 후인두벽이나 운상연골후부의 종양이 예후가 더욱 좋지 않다고 하였다. 저자들은 전체 환자에 대하여 생존율에 영향을 주는 인자들을 분석하고자 하였으며, 나이, 병기, T 병

기, N 병기, 원발 병소부위, 원발병소 방사선량, 방사선 치료기간, 유도화학요법 유무, 방사선치료후의 완전관해 여부 등에 따른 단일요인분석으로는 병기, T 병기, N 병기, 완전관해 여부가 유의한 인자였으나, 다요인분석에서는 병기와 완전관해 여부만이 유의한 인자로 나타났다.

하인두암에 대한 치료로서 방사선단독치료는 초기 병기이면서 외장성인 병변을 효과적으로 제어할 수 있지만⁸⁾, 이 종양은 대부분 진행된 병기들로서 통상적 분할조사방법의 방사선단독치료만으로는 그 효과가 미약하다. Wang⁵⁾은 T1+2, T3+4기의 5년 국소제어율을 각각 68%, 20%로 보고하였고, N0+1, N2+3기는 각각 63%, 16%로 보고하였다. Bataini 등⁹⁾은 T1+2, T3기의 3년 국소제어율을 각각 24-40%, 24%로 보고하였다. Vandenbrouck 등¹⁰⁾은 비교적 작은병소들에서 5년생존율을 40%로 보고하였고, Mendenhall 등¹¹⁾은 T1+2, T3기의 5년생존율을 각각 60%, 20%로 보고하였다. 본 연구에서는 T1+2, T3+4기의 2년생존율은 27%, 4%였고, N0+1, N2+3기의 2년생존율은 31%, 0%로서 다른 보고들보다는 낮은 결과를 보였는데, 이에 대한 이유로서는 첫째, 전 치료기간이 70일 이상으로 연장되었던 환자가 21명(50%)이었고, 둘째, 척수의 내선량인 45Gy 조사후의 축소조사시 후인두벽암의 원발병소, 인두주위 임파절, 또는 후방 경부임파절 일부가 축소조사야에서 일부 치료기간동안 제외되어 치료량이 부족했던 점 등이 주 원인이었던 것으로 생각된다.

두경부 종양에서 국소제어율과 생존율을 높이기 위한 시도로 유도화학요법이 시행되어왔다. Hill 등¹²⁾은 여러 두경부 종양의 유도화학요법에 대한 후향적 연구에서 비인두암과 후두암에서만 생존율의 증가를 보고하였다. Schantz 등¹³⁾은 다양한 두경부 종양군에 대한 유도화학요법을 시행했던 보고들을 인용하면서 방사선단독치료와 유도화학요법의 병용요법을 비교한 12개의 무작위 전향적 연구 중 생존율의 증가를 보인 것은 2개 뿐이었다고 보고하였다. Karp 등¹⁴⁾은 전향적 연구에서 유도화학요법으로 후두암에서는 국소제어율과 생존율의 증가를 보였지만, 하인두암에서는 치료반응율을 높였으나 생존율이나 국소제어율의 증가는 없었다고 하였다. 이 등⁶⁾은 하인두암에 대한 방사선단독치료의 후향적 연구에서 방사선단독 치료군과 유도화학요법후 방사선치료군의 3년생존율이 각각 33%, 30%로 유의한 차이가 없었다고 하였다. 지금까지 알려진 두경부 종양에 대한 유도화학요법의 역할로서는, 1) 종양의 병변의 크기를 줄이거나 일부에서 완전관해를 보일 수 있고, 2) 방사선치료에 대한 반응을 예측할 수

있으며, 3) 후두의 기능을 얼마간 보존할 수 있고, 4) 일부 원격전이를 줄일 수 있었다는 보고가 있었으나 아직까지 하인두암에 있어서는 생존율의 증가를 비롯한 긍정적인 결과는 거의 없는 실정이다^{13, 14, 15}. 본 연구에서도 방사선단독치료군과 유도화학요법군 간의 2년생존율의 유의한 차이는 없었다. 항암화학요법과 방사선치료의 동시적화학방사선요법(concurrent chemoradiotherapy)에 대해서는 Schantz 등¹³이 인용보고한 바에 따르면 지금까지 두경부중양군에서 동시적 화학방사선요법과 방사선단독치료를 비교한 18개의 전향적 연구 중 6개의 연구에서 유의한 생존율의 증가를 보였다고 하고, 유도화학요법군과 동시적 화학방사선요법군을 비교한 5개의 무작위 전향적 연구 중 3개의 연구에서 동시적 화학방사선요법이 유도화학요법보다 생존율의 유의한 증가가 있었다고 하였다. 그러나 하인두암 단일종양에 대해서는 아직 이들 병용요법의 역할이 분명하지 않아 향후 이 종양에 대해서 병용 방법에 따른 전향적 연구가 필요하리라 사료된다.

두경부종양에 대한 방사선치료의 국소제어율의 상승을 위한 또 다른 시도로서 다분할조사(Hyperfractionation), 급속분할조사(Accelerated fractionation), 급속다분할조사(Accelerated hyperfractionation) 등 분할조사 방법의 변형이 이루어졌는데 이중 다분할조사 방법은 정상조직에서는 심각한 후유증없이 종양조직의 방사선량을 높여 치료효율을 높일 수 있다는 생물학적 근거¹⁶를 바탕으로 시작되었다. Wang⁵은 하인두암에서 T1+2, N0+1 등 초기병변에서는 5년 국소제어율이 통상적 분할조사방법과 비교해서 유의한 차이가 없었지만, T3+4기에서는 33% 대 20%, N2+3기에서는 50% 대 16%로 유의한 차이를 보고하였다. Parsons 등¹⁷도 하루 2회조사로 구인두암, 하인두암, 후두암등을 치료하여 국소제어율의 상승을 보고하였다. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)¹⁸에서도 여러 두경부종양에 대해서 통상적 분할조사, 다분할조사방법 등을 포함한 무작위 전향적 연구(RTOG 90-03)가 진행중에 있다. 현재까지 이들 다분할조사방법은 여러 두경부종양에서 국소제어율과 생존율을 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있어 하인두암에 있어서도 이들 치료방법에 대한 시도가 이루어져야 할 것으로 사료된다. 본 연구는 물론 후향적 연구이나, 대부분 진행된 병기인 하인두암에서 방사선 치료성적을 높이기 위해서는 결국 지금까지의 통상적인 분할조사방법을 지양하고 다분할 조사방법 또는 동시적 화학방사선요법 등 보다 적극적인 치료방법에 대한 전향적 연구가 시도되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

- 1) I + II기와 III+IV기 환자군의 2년생존율은 각각 50%, 6.3% 로 통계적인 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$).
- 2) 방사선치료후 완전관해군과 비완전관해군의 2년 생존율은 각각 31.3%, 0%로 역시 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$).
- 3) 방사선단독치료군과 유도화학요법후 방사선치료군 간의 2년생존율의 유의한 차이는 없었다.
- 4) 다요인분석에서 병기와 치료후의 완전관해 여부가 생존율에 영향을 미치는 예후인자로 나타났다.
- 5) 진행된 병기에서 그 생존율을 향상시키기 위해서는 다분할 조사방법 또는 동시적 화학방사선요법 등 보다 적극적인 치료방법이 시도되어야 하겠다.

REFERENCES

1. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Co.1992: 33-38
2. Marks JE, Kurnik B, Powers WE. Carcinoma of the Pyriform sinus: An analysis of treatment results, complications and patterns of failure. Cancer 1978; 41:1008-1015
3. Carpenter R, DeSanto L. Cancer of the hypopharynx. Surg Clin North Am 1977; 57:7-23
4. DeSanto L, Lillie J, Devine K. Surgical salvage after radiation for laryngeal cancer. Laryngoscope 1976; 86:649-653
5. Wang CC. Carcinoma of the Hypopharynx. In: Wang CC, ed. Radiation therapy for head and neck neoplasms: Indication, Techniques, and Results. Massachusetts: Year Book Medical Publishers Co. 1990; 207-222
6. 이창걸, 노준규, 류삼일 등. 하인두암의 방사선 치료 성적. 대한치료방사선과학회지 1988; 6:23-33
7. Ang KK, Kaanders SH, Peter LJ, et al. Radiotherapy for head and neck cancers: Indications and Techniques. Pennsylvania: Lea & Febiger.1994; 87-93
8. Sessions RB, Harrison LB, Hong WK. Tumors of the Larynx and Hypopharynx In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Co.1993; 631-655

9. **Bataini P, Brugere J, Bernier J, et al.** Results of radical radiotherapeutic treatment of carcinoma of the pyriform sinus: experience of the Institute Curie. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1277-86
10. **Vandenbrouck C, Eschwege F, DeLa-Rochfordiere A.** Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: Retrospective study of 351 cases treated at the Institut Roussy. *Head Neck Surg* 1987; 10:4-13
11. **Mendenhall WM, Parsons JT, Devine JW.** Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus treated with surgery and/or radiotherapy. *Head Neck Surg.* 1987; 10:88-92
12. **Hill BT, Price LA, MacRae K.** Importance of primary site in assessing chemotherapy response and 7-year survival data in advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1986; 4:1340-1347
13. **Schantz SP, Harrison LB, Hong WK.** Tumors of the nasal cavity and paranasal sinus, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx, In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Co. 1993; 574-630
14. **Karp DD, Vaughan CW, Carter R, et al.** Larynx preservation using induction chemotherapy plus radiation therapy as an alternative to laryngectomy in advanced head and neck cancer. A long-term follow-up report. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:273-279
15. **Pfister D, Strong E, Harrison L.** Larynx preservation with combined chemotherapy and radiotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 1991; 9:830-859
16. **Thames HD, Peters LJ, Withers HR, et al.** Changes in early and late radiation responses with altered dose fraction: Implications for dose-survival relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:219-26
17. **Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al.** Twice-a-day radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: University of Florida experience. *Head and Neck* 1993; 15:87-96
18. **Peters LJ, Ang KK.** The role of altered fractionation in head and neck cancer. *Seminars in radiation oncology* 1992; 2:180-194