

비인두암의 국소 종양 치유와 생존율에 관한 예후 인자 분석

전남대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 이비인후과학교실†, 전남대학교병원 의공학과‡, 병리학교실§

정웅기* · 조재식† · 박승진† · 이재홍† · 안성자* · 남택근* · 최 천§ · 노영희* · 나병식*

목적 : 비인두암 환자에서 항암화학요법과 방사선치료 후 국소종양제어율, 생존율, 무병생존율에 미치는 예후 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1986년 7월부터 1996년 6월까지 약 10년간 전남대학교병원에서 비인두암으로 확진되어 근치적 목적으로 치료를 받은 47명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 대상 환자의 연령 분포는 16세에서 80세까지였고 중앙값은 52세였다. 성별 분포는 남자가 33명(70%), 여자가 14명(30%)이었다. WHO의 기준에 의한 조직학적 유형은 제1형(케라틴형성 편평세포암)이 3례(6%), 제2형(비케라틴형성 편평세포암)이 30례(64%), 제3형(미분화암)이 13례(28%)였고 나머지 1례(2%)는 조직학적 유형이 알려지지 않았다. 미국암학동위원회(1997)의 병기분류법에 따라 후향적으로 다시 분류한 병기는 T1, T2a, T2b, T3, T4에서 각각 11례(23%), 6례(13%), 9례(19%), 7례(15%), 14례(30%)였다. 그리고 림프절 침범 상태는 N0, N1, N2, N3에서 각각 7례(15%), 14례(30%), 21례(45%), 5례(10%) 있었다. 병기군별 분포는 Stage I, IIA, IIB, III, IVA, IVB에서 각각 2례(4%), 2례(4%), 10례(21%), 14례(30%), 14례(30%), 5례(11%) 있었다. 방사선치료 전에 항암제 치료를 받은 환자는 42례이며 5례는 항암제 치료가 시행되지 않았다. 방사선치료는 선형가속기의 6MV와 10MV X-ray 및 9MeV 전자선을 사용하였으며 원발 병소에 조사된 총방사선량은 6120-7920cGy(중앙값: 7020cGy)였다. 항암화학요법은 Cisplatin+5-Fluorouracil(25명), Cisplatin+Peplomycin(17명)으로 1회에서 3회까지 시행하였다. 국소종양제어율, 생존율, 무병생존율을 Kaplan-Meier법에 의하여 산출하였으며 두 군간의 생존율의 차이는 Generalized Wilcoxon test를 이용하여 검증하였다. 영향을 주는 인자의 다변량분석에는 Cox 모델을 이용하였다.

결과 : 국소종양 제어율은 2년에 89%, 5년에 81%이었다. 5년 생존율은 60%(범위: 6-132개월, 중앙값: 106개월)이었다. 예후에 영향을 미치는 위험 인자로 연령, 성별, 뇌신경침범, 병리조직학적 유형, 병기군, 항암화학요법, 항암화학요법과 방사선치료 사이의 간격, 방사선량, 방사선치료기간을 다변량분석에 포함시켰다. 국소종양제어율에는 뇌신경침범($P=0.004$)만이 의의 있는 것으로 나타났다. 생존율과 무병생존율에는 병기군($P=0.006$, $P=0.003$)과 총방사선량($P=0.012$, $P=0.008$)이 의의 있는 것으로 나타났다. 치료 후 합병증은 구강건조증, 치아손상, 이증상 등이 많았으며 2례의 갑상선기능저하증이 있었다.

결론 : 비인두암에서 예후에 영향을 미치는 인자로서 국소종양제어율은 뇌신경침범 여부가, 생존율 및 무병생존율에는 총방사선량과 병기군, 특히 N 병기가 의의 있는 것을 알 수 있었다. 사용된 항암화학요법과 방사선치료는 심각한 부작용이 없이 효과적으로 이용될 수 있음을 알 수 있었다.

핵심용어 : 비인두암, 방사선치료, 예후인자

서 론

비인두암은 비교적 드문 질환으로 발생 빈도는 인종 및 지역에 따라 차이가 있어 백인들에 있어서는 전체 암의 1% 미만으로 매우 드물고¹⁾ 유럽과 미국에서 인구 10만 명당 0.2~0.5명 정도로 발생한다.²⁾ 그러나 중국 광둥 지방, 타이

완, 필리핀 등지에서는 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 한국에서는 전체 악성 종양의 1% 미만이고 이비인후과 영역의 악성 종양에 대한 발생률은 약 7~25% 정도로 보고되고 있다.⁵⁻⁷⁾

비인두암은 원발 병소의 해부학적 특징 때문에 조기 발견이 어려우며 경부 림프절 전이가 흔하며 발생 부위가 두개저와 인접하여 있기 때문에 수술적 치료 방법이 적절하지 못하고 대부분 방사선 치료가 효과적인 것으로 알려져 있다. 비인두암 환자를 방사선으로 치료하였을 때 5년 생존율은 약 50% 정도로 보고되고 있다.^{2,8)} 한편 치료 후에 종양의 재발율은 국소 종양 재발이 약 20~50%, 주위 림프절 재발이

이 논문은 1999년 1월 26일 접수하여 1999년 5월 27일 채택되었음.

책임 저자: 정웅기, 전남대학교병원 치료방사선과
Tel: 02)220-6858 Fax: 02)226-4443

10~30%, 원격전이가 16~36% 정도로 보고되고 있다.^{8~13)} 국소 종양과 경부 림프절의 재발은 치료 실패의 중요한 원인이 되고 있다. 저자들은 본 병원에 내원하여 항암화학요법과 방사선치료를 받은 비인두암 환자를 대상으로 국소종양제어율, 생존율, 무병생존율을 산출하고 이에 영향을 미치는 요인 분석을 통하여 치료 방법의 적합성을 평가하고 향후 치료에 응용하기 위하여 본 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1986년 7월부터 1996년 6월까지 10년간 전남대학교병원에서 비인두암으로 확진되어 근치적 목적으로 방사선치료를 받은 47명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다.

대상 환자의 연령 분포는 16세에서 80세까지였고 평균 연령은 49세였으며 중앙값은 52세였다. 성별 분포는 대상 환자 47명 중 남자가 33명(70%), 여자가 14명(30%) 이었다. 모든 환자에서 흉부 X-선 사진, 일반혈액검사, 내시경검사 및 생

검이 시행되었으며 진단을 위한 경부 CT 검사는 38례, MR 검사는 7례에서 시행되었다. WHO의 기준에¹⁴⁾ 의한 조직학적 유형은 제1형(케라틴형성 편평세포암)이 3례(6%), 제2형(비케라틴형성 편평세포암)이 30례(64%), 제3형(미분화암)이 13례(28%)였고 나머지 1례(2%)는 조직학적 유형이 알려지지 않았다(Table 1). 병기는 환자의 의무기록지에 근거하여 미국암학동위원회의 병기분류법¹⁵⁾에 따라 후향적으로 다시 분류하였다. T1, T2a, T2b, T3, T4는 각각 11례(23%), 6례(13%), 9례(19%), 7례(15%), 14례(30%)였다. T4 환자 14례 중 8례(57%)에서 CT 또는 MR 소견에서 두개저부 침범이 있었으며 뇌신경 침범은 11례(79%)에서 보였고, 양자 모두 있었던 경우는 5례(36%)였다. 뇌신경 침범소견은 IX, X 신경(각각 5례)이 가장 흔하였으며 다음으로 VI, XII 신경(각각 4례), 다음으로 III, V, VIII 신경(각각 3례) 순이었다. 그리고 림프절 침범 상태는 N0, N1, N2, N3에서 각각 7례(15%), 14례(30%), 21례(45%), 5례(10%) 있었다. 병기군 별 분포는 Stage I, IIA, IIB, III, IVA, IVB에서 각각 2례(4%), 2례(4%), 10례(21%), 14례(30%), 14례(30%), 5례(11%) 있었다(Table 2). 가장 흔한 임상 증상은 경부 림프절 종창이 31례(66%)였다. 다음으로 비증상 30례(64%), 이증상 29례(62%)순이었다. 13례(28%)에서 두통을 호소하였으며 뇌신경 침범이 있었던 환자는 11례(23%)였다(Table 3).

방사선치료 전에 항암제 치료를 받은 환자는 42례이며 이들 중 25례는 Cisplatin과 5-FU가 사용되었고 17례는 cisplatin과 peplomycin이 사용되었다. 치료 회수는 26례에서 3주기, 14례에서 2주기, 2례에서 1주기 치료받았다. 5례는 항암제 치료가 시행되지 않았었다. 항암제 치료 후 방사선 치료 시작까지의 기간은 평균 11일(범위, 0~73일)이었다. 방사선치료는 선형가속기의 6MV와 10MV X-ray 및 9MeV 전자선을 사용하였으며 방사선 조사 부위는 원발병소인 비인두, 두개저부, 후사골동, 접형골동, 비강후부, 상경부 림프절을 포함하

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No. of Patients
Age (years)	
Median	52
Range	16~80
Sex	
Male	33
Female	14
Histology	
Squamous cell cancer	
keratinizing	3
nonkeratinizing	30
Undifferentiated	13
Not informed	1
Neoadjuvant CTX	
Cisplatin + Peplomycin	17
Cisplatin + 5 Fluorouracil	25
not performed	5
CTX-RT interval (days)	
Mean	11
Range	0~73
RT dose (cGy)	
Median	7020
Range	6120~7920
RT period (days)	
Median	59
Range	47~122
Follow-up (months)	
Median	32
Range	6~132
Abbreviations : CTX; chemotherapy, RT; radiotherapy	

Table 2. Distribution of Patients by T or N Stage of 1997 AJCC

	No. of Patients					Total (%)
	N0	N1	N2	N3a	M3b	
T1	2 (I)	3 (IIB)	5 (III)	1 (IVB)	0 (IVB)	11 (23)
T2a	2 (IIA)	1 (IIB)	3 (III)	0 (IVB)	0 (IVB)	6 (13)
T2b	0 (IIIB)	6 (IIB)	2 (II)	1 (IVB)	0 (IVB)	9 (19)
T3	0 (III)	1 (III)	3 (III)	3 (IVB)	0 (IVB)	7 (15)
T4	3 (IVA)	3 (IVA)	8 (IVA)	0 (IVB)	0 (IVB)	14 (30)
Total (%)	7 (15)	14 (30)	21 (45)	5 (10)	0	47 (100)

Table 3. Presenting Symptoms and Signs

Symptoms & Signs	No. of Patients (%)
Neck mass	31 (66)
Nasal symptoms	30 (64)
obstruction	16 (34)
bleeding	14 (30)
Ear symptoms	29 (62)
hearing disturbance	16 (34)
fullness	6 (13)
pain	5 (11)
discharge	2 (4)
Headache	13 (28)
Cranial nerve deficit	11 (23)
Throat pain	4 (9)

는 조사야로 좌우대칭 조사면(bilateral parallel opposing field)으로 치료하였다. 5000cGy 내지 6000cGy 조사 후 1~2회 조사야를 축소하는 방법으로 치료하였고 원발 병소에 조사된 총방사선량은 6120~7920cGy(중앙값: 7020cGy)였다. 척수는 4500 cGy까지 치료 후 조사면에서 제외시켰으며 이에 따라 X-선 조사면에서 빠진 후방 경부림프절은 9MeV의 전자선으로 약 600~2400(평균; 1445)cGy 추가 치료하였다. 하경부 및 쇄골상 림프절은 피부로부터 3cm 깊이에 100%가 흡수되도록 전방 일면조사(anterior single field)로 치료하였다. 분할조사 방법은 일회조사량을 180~200cGy로 하였고 하루 1회 주 5회 치료하였다. 다분할조사를 받은 환자는 3례 있었으며 병기 III, IVA, IVB에서 각각 1례씩이었다. 치료 기간의 평균은 63일이었고 중앙값은 59일이었다.

국소종양제어율, 생존율, 무병생존율을 Kaplan-Meier법¹⁶⁾에 의하여 산출하였으며 영향을 주는 인자의 다변량 분석에는 Cox 모델¹⁷⁾을 이용하였다. 각 군간의 생존율의 차이는 Generalized Wilcoxon(Breslow) 및 Generalized savage(Mantel-Cox) 검사¹⁸⁾를 이용하여 검증하였다. 환자의 상태 파악은 37명이 본 병원의 검사를 통하여 확인되었으며 7명은 전화로 확인하고 3명은 통계청의 자료를 이용하였다. 분석에 포함된 마지막 환자의 치료가 끝난 후 2년간의 추적 관찰 기간이 지난 후 본 연구를 시작하였으며 환자 추적기간의 중앙값은 32개월이었고 범위는 6개월에서 132개월까지였다.

결 과

1. 국소 및 경부림프절 종양제어율

국소종양 제어율은 2년에 89%, 5년에 81%이었다. 비인두의 국소종양 재발이 관찰된 환자는 5명이었으며 이 중 4명(80%)이 2년 이내에 관찰되었다. 국소종양 제어율에 영향을

Table 4. Significance of Factors Affecting Local Control, Overall Survival and Disease Free Survival

Factors	P values*		
	Local control	Overall S.	DFS
Age	NS	NS	NS
Sex	NS	NS	NS
Histologic type	NS	NS	NS
CN invasion	0.004	NS	NS
Stage group	NS	0.006	0.003
T-stage	NS	NS	NS
N-stage	NS	0.012	0.013
CTX	NS	NS	NS
CTX-RT interval	NS	NS	NS
Radiation dose	NS	0.012	0.008
RT Period	NS	NS	NS

*Multivariate analysis by Cox proportional hazard model. Abbreviations: S; survival, DFS; disease free survival, NS; not significant, CN; cranial nerve, CTX; chemotherapy, RT; radiotherapy

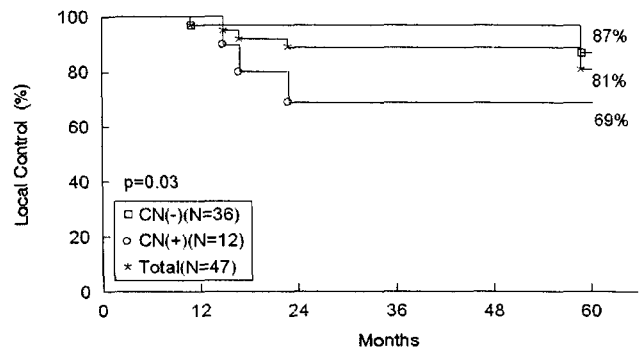


Fig. 1. Local control rate of nasopharyngeal cancer by cranial nerve (CN) involvement.

미치는 인자는 다변량 분석에서 연령, 성별, 병리조직학적 유형, 뇌신경 침범, 병기군, 항암화학요법, 항암화학요법과 방사선치료 사이의 간격, 방사선량, 방사선치료기간을 분석에 포함시켰으며 뇌신경 침범(P=0.004)만이 의미가 있는 것으로 나타났다(Table 4). 뇌신경 침범이 있었던 환자 11명 중 3명(27.3%)이 국소 재발이 있었던 반면에 뇌신경 침범이 없었던 환자 36명중 2명(5.5%)만이 국소 재발을 보였다. 뇌신경 침범에 따른 5년 국소종양 제어율의 단변량 분석에서도 통계학적 의미가 있었다(87% vs 69%, P=0.03, Fig. 1). 국소종양 재발율은 T1, T2a, T2b, T3, T4 에서 각각 9%(1/11), 0%(0/6), 11%(1/9), 0%(0/7), 21%(3/14)로 나타났다. N 병기에 따른 경부림프절 재발율은 N0, N1, N2, N3a에서 각각 0%(0/7), 14%(2/14), 19%(4/21), 40%(2/5)로 나타났다. 경부림프절에 전이가 있었던 환자 40명 중 방사선량 5900cGy 이상 치료받은

환자 12명 중 3명이, 5900cGy 미만으로 치료 받은 환자 28명 중 4명이 각각 재발하였으며 단변량 분석에서 두 군간에 경부림프절 종양 제어율(75% vs 86% $P=0.74$)의 차이는 통계학적 유의성이 없었다.

2. 생존율과 무병생존율

비인두암 환자 47명의 5년 생존율은 60%이었으며 생존기간의 중앙값은 106개월(범위; 6~132개월)이었다. 생존율에 영향을 미치는 인자는 다변량 분석에서 연령, 성별, 병리조직학적 유형, 뇌신경 침범, 병기군, 항암화학요법, 항암화학요법과 방사선치료 사이의 간격, 방사선량, 방사선치료기간을 분석에 포함시켰을 때 병기군($P=0.006$)과 방사선량($P=0.012$)이 유의 있는 것으로 나타났다. 또한 병기군 대신 T 및 N 병기를 변수로 다변량 분석 하였을 때는 N 병기($P=0.038$)가 의의가 있었다(Table 4). 그리고 T 병기를 T1-2와 T3-4 또는 T1-3와 T4의 두개 군으로 분류하여 단변량 분석을 시행하였을 때 각각 $P=0.05$, $P=0.07$ 로 5% 유의수준에 접근하였다. 생존율에 영향을 미치는 병기군을 초기 병기군(I+IIA, B)와 진행된 병기군(III+IVA, B)의 두 군으로 분류하였을 때 5년 생존율은 각각 85%(11/14)와 50%(17/33)($P=0.06$)이었으며 I+IIA, B+III군과 IVA, B군으로 분류하였을 때는 5년 생존율이 각각 76%(21/28)와 36%(7/19)($P=0.01$)이었다(Fig. 2). 병기 III (T3N2)는 생존율이 63%이었다. 한편 방사선량에 따른 5년 생존율의 영향은 70Gy 이상과 미만(76% vs 36%, $P=0.012$)에서 의미 있는 차이가 있었다(Fig. 3). 5년 무병생존율은 64%이었으며 중앙값은 32개월이었다. 무병생존율에 영향을 미치는 인자들은 생존율에서와 마찬가지로 병기군($P=0.003$)과 방사선량($P=0.008$)이 통계학적 의의가 있었다. 병기군에 따른 5년 무병생존율은 병기 I+II(T1-2N0-1)는 73%, 병기 III(T3N2)는 86%, 병기 I+II+III(T1-2N0-2)는 78%,

병기 IVA- B(T4N3a, b)는 42%로 나타났다. 통계학적으로 병기 I+II+III와 병기 IV 사이에 의미있는 차이를 나타내었다(78% vs. 42%, $P=0.008$). 방사선량에 따른 무병생존율의 차이를 보면 70 Gy 이상과 미만(71% vs 48%, $P=0.015$)에서 각각 유의 있는 차이를 나타내었다(Fig. 4).

3. 치료후 재발

방사선 치료 후 국소 종양의 재발은 전체 47명 중 5명에서 관찰되었다. 이들 중 국소 종양만 재발하였던 1명은 T4N2(IVA) 환자로서 뇌신경 침범이 다발성(3~6th, 12th)으로 있었다. 국소 종양 및 경부림프절 재발이 함께 관찰된 환자는 3명이었다. 이들의 병기는 각각 T2bN1, T4N2(뇌신경침범; V, VII), T4N2(뇌신경침범; VI)였다. 국소 종양, 경부림프절, 원격 전이(폐 및 우측 어깨 전이)가 함께 관찰되었던 1명은 T1N3a(IVB) 환자로 경부림프절이 양측성, 다발성으로 침범되었으며 이 환자는 다분할조사(120cGy per fraction, BID)치료를 받았다. 국소종양 제어에 실패한 환자의 원발종양에 대한 방사선량은 64.8Gy에서 72Gy였다. 경부림프절에 재발했던

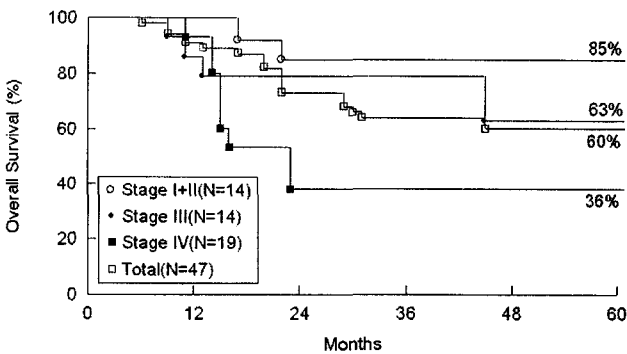


Fig. 2. Overall survival rate of nasopharyngeal cancer by stage.

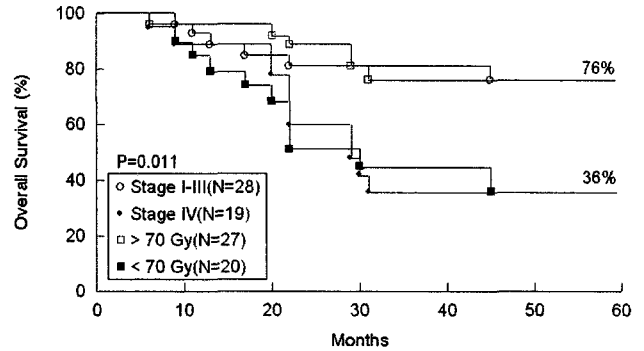


Fig. 3. Overall survival rate of nasopharyngeal cancer by stage and radiation dose.

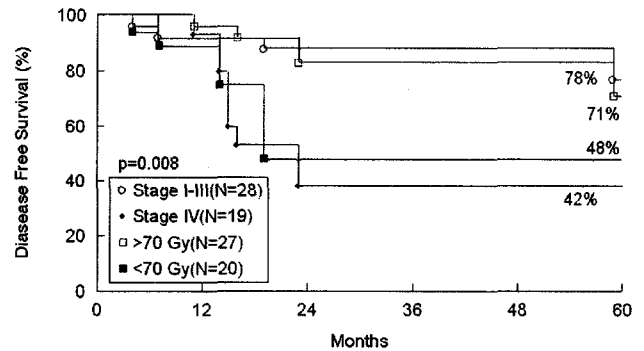


Fig. 4. Disease free survival rate of nasopharyngeal cancer by stage and radiation dose.

환자는 8명이었고 경부림프절에의 방사선량은 45 Gy가 5명, 나머지 3명은 각각 53, 64.8, 67.2Gy로 치료하여 대체로 방사선량이 부족한 경향이 있었다. 원격전이는 9명에서 관찰되었다. 원격전이 장기는 간 3례, 폐 3례, 골 3례, 복부림프절 2례였으며 이들 중 3례는 두 개의 장기에서 전이가 있었다.

4. 합병증

방사선치료 후 가장 흔히 호소한 부작용은 구강건조증(43%) 과 치아 손상(40%)이었으며 청력저하나 중이염 등의 이증상이 15%였다. 갑상선기능저하증이 2례 있었으며 1례에서만 synthroid의 복용이 필요하였다.

고 찰

비인두암은 초기에는 특별한 증상이 없이 상당 기간 경과하는 것이 대부분이고^{5,6} 또한 경부 림프절 종창, 이증상, 비증상등이 함께 나타나므로 비인두 검사를 소홀히 하면 조기 진단이 어렵다.¹⁹ 발생 연령 분포는 10대에서 70대까지 보고되고 있으며 평균은 약 40내지 50대에서 발생하고 있고 저자들의 경우도 16세에서 80세 까지 비슷한 분포를 하였으며 평균은 49세(중앙값; 52세)였다. 남녀 성비는 2.4:1 로 역시 다른 보고와 비슷하였다.^{5,6}

비인두암은 정상조직이 허용하는 한도의 고선량의 방사선치료가 효과적이다.²⁰ 또한 경부림프절 침범이 잘 일어나기 때문에 경부의 모든 림프절에 방사선치료를 하여야 한다.^{21~23} 비인두암은 다른 부위의 두경부암에 비하여 방사선치료 단독으로 완치율이 매우 높다. 방사선 단독 치료에 의한 성적을 보면 5년 국소 종양 제어율이 T1, T2, T3, T4에서 각각 85~95%, 80~90%, 60~75%, 40~60% 정도이다.^{9,20,24~28} 저자들의 연구에서는 T1, T2, T3, T4에서 각각 11명 중 10명(91%), 15명 중 14명(93%), 7명 중 7명(100%), 14명 중 11명(79%)이 국소종양이 제어되어 역시 높은 국소종양 제어율을 보이는 경향이였다. 문헌에 보고된 N 병기에 따른 5년 경부림프절 종양 제어율은 N0, N1-2, N3 환자에서 각각 90~100%, 80~90%, 60~80% 정도이다.^{9~11,24~27} 저자들의 성적은 N0, N1, N2, N3에서 각각 7명 중 7명(100%), 14명 중 12명(86%), 21명 중 17명(81%), 5명중 3명(60%)의 경부림프절 종양제어율을 보였다.

문헌에 보고된 바에 의하면 국소종양 제어율 및 경부림프절 종양제어율에 영향을 주는 인자들 중 다변량 분석에서 T 병기, N병기, 조직학적 유형, 뇌신경 침범 소견이 의의가 있

는 것으로 보고되고 있다.^{2,20,25~31} 이들 중 조직학적 유형은 예후 인자로서 완전히 확립되어 있지 않다.^{9,25,26,32~34} 서구의 여러 보고에서는 조직학적 유형을 예후인자로 보고하고 있으나 Perez 등²⁰의 분석에서는 조직학적 유형이 독립적인 예후 인자로 나타나지 않았다. 경부림프절 종양의 제어에 대한 조직학적 유형의 영향은 더 논란이 많은데, 편평상피암보다 림프상피암이 더 잘 치유된다는 보고가 있는 반면에,^{9,25,33} Applebaum 등³³은 편평상피암이 더 잘 치유된다고 하였고 또한 Hoppe 등³⁵은 차이가 없다고 하였다. 중국의 연구 보고에서는 대부분이 미분화암이었으며 국소 및 경부림프절 종양제어에 유의한 인자가 되지 못하였다.^{36~38} Santos 등²⁹은 다변량분석에서 조직학적유형이 국소종양 및 경부 종양 제어에 유의한 독립적 인자라고 하였다. Sanguineti 등²은 방사선 치료 단독으로 치료받은 378명(Stage IV; 75%) 을 대상으로 국소종양 및 경부림프절의 제어율에 영향을 주는 인자들에 관하여 분석한 결과 5년 생존율은 48%였으며 5년 국소종양제어율은 71%였다. 예후에 영향을 주는 인자로서, 진행된 T 병기, 편평세포암, 뇌신경 침범 소견이 다변량 및 다변량 분석에서 의의가 있었다. 또한 N 병기와 조직학적 유형이 경부림프절 제어에 의의가 있었다. 이들은 편평상피암의 분화도에 따른 영향을 분석한 결과 분화가 나쁜 암에서 국소종양 및 경부 종양제어율이 높았다. 본 연구에서 뇌신경 침범이 국소종양 제어율에 영향을 주는 것으로 나타났으며 T 병기는 병기가 높을수록 국소종양 제어율이 낮았으나 다변량 분석에서는 의미가 없었다. 조직학적 유형에 따른 국소종양 제어율도 다변량 분석에서 의미가 없었으며 편평세포암의 분화도에 따른 차이도 없었다.

원발종양에 대한 총방사선량은 국소종양 제어율의 예후인자로서 많이 언급되어 왔다.^{9,10,13,20,39,40~43} 그러나 이들 연구의 대부분은 국소종양 제어율이 향상되리라는 암시는 주었지만 분명한 선량 효과 관계를 증명하지 못하였다.^{8,10,34,40} Tokars 등⁴⁴은 96명에서 5600~6000cGy에서 국소종양 재발이 56~72%이었으며 평균 6700cGy에서는 39% 재발율을 보고하였다. Mesic 등⁹은 방사선으로 치료한 251명의 T1-2 환자에서 7000cGy로 94%를, 그리고 6000cGy로 76%의 국소종양제어율을 보고하였다. T3-4에서는 방사선량을 높이거나 조사야를 넓히는 것이 영향이 없었다. 반대로, Valentini 등⁴⁵은 T1, T2에서 선량을 6000cGy에서 7000cGy로 올렸을 때 차이가 없었으나 T3-4의 경우 7000cGy 이상에서 재발율의 감소를 관찰하였다. Vikram 등⁴²은 역시 6700cGy 내지 7700cGy 치료받은 경우 더 좋은 종양 제어율을 보였다. Yan 등⁴³은 7000cGy 후에 축소 조사야로 추가 치료하여 비인두에 9000cGy 이상

치료한 92명의 환자와 7000cGy를 치료한 90명의 환자를 비교하였다. 그 결과 T1 과 T2 병기에서 국소종양의 재발율이 45%에서 17%로 감소하였으며 T3와 T4에서는 67%에서 52%로 감소하였다. 그러나 방사선 골수염은 5.5%에서 17.5%로 증가하였다. Perez 등²⁰⁾의 분석에서와 같이 원발 종양을 충분히 제어하기 위해서는 T4 병변을 제외하고 모든 병변에서 6500 내지 7500cGy의 방사선량이 필요하다.⁴⁶⁾ Perez 등²⁰⁾은 원발 종양과 큰 경부림프절의 종양제어를 위해서는 고선량의 방사선 치료가 필요함이 분명하나 7500cGy이상의 방사선치료는 정상 조직의 내선량에 의하여 제한된다고 하였다. 다변량분석을 시행한 최근의 연구에서는 상반된 결과를 보이고 있다. Perez 등²⁰⁾은 방사선량이 독립적인 예후인자로 보고하였고 Santos 등²⁹⁾은 반대로 영향이 없었다. Sanguineti 등²⁾의 다변량 분석에서 국소종양 제어율에 방사선량이 유의하지 않았다. 그러나 단변량분석에서는 6000cGy 이하인 경우에 그 이상 받은 경우보다 국소종양 제어율이 더 낮았다. 저자들의 연구에서는 원발종양에 평균 7020cGy(범위; 6120~7920cGy)가 조사되었으며 다변량 분석에서 생존율과 무병생존율에는 방사선량이 통계학적으로 유의한 인자였으나 국소종양 제어율에는 유의하지 않았다. 국소종양 제어에 실패한 5례 중 3례는 T4였으며, 1례는 T2bN1(IIb)환자로 비인두에 7200cGy를 조사하였고 방사선치료후 4년 11개월만에 비인두 및 경부림프절에 재발하였다. 나머지 1례는 T1N3a 미분화암 환자로서 진단시 비인두 병변은 불충분한 전산화 단층영상으로 두개강내 침범여부를 정확히 판별할 수 없었으나 경부림프절 종괴가 6cm이상인 것으로 보아 매우 진행된 병변으로 생각되었고 비인두에 72Gy 치료후 11개월만에 국소 종양의 재발이 관찰되었다. 국소종양 제어에 실패한 환자의 방사선 조사면적은 다른 환자와 크게 다르지 않았다. 국소종양 제어율에 영향을 줄 수 있는 치료 기술적 인자들로 Wong 등⁴⁷⁾은 방사선치료 면적의 확인뿐만 아니라 보다 정확한 시뮬레이션, 환자 고정, 치료위치의 재생 등으로 정확한 방사선량을 전달할 수 있으며 중요한 치료목표에 선량이 부족하게 조사되는 것을 막을 수 있다고 하였다. Chu 등⁴⁰⁾과 Hoppe 등³⁵⁾은 조사면이 작은 경우보다 큰 경우에 국소종양 제어율이 더 좋다고 하였는데 이것은 종양을 더 충분히 잘 포함할 수 있기 때문이라고 하였다. 또한 최근의 삼차원적 치료 계획이나⁴⁸⁾ 입체조형치료 및 정위 방사선치료 등은 외부 방사선조사로서 합병증을 증가시키지 않고 총방사선량을 증가시킬 수 있는 방법들이다.^{23, 49, 50)} Wang 등⁵⁰⁾은 다분할 방사선조사 환자 60명과 종래의 하루 일 회씩 치료받은 환자 58명을 비교하였으며 T1, T2에서 5년 국소종양 제어율은 89% 와 55%,

그리고 T3, T4에서는 77% 와 45%로 차이가 있었다.

국소 및 경부림프절 종양 제어율을 높이고 원격전이율을 감소시키기 위하여 추가적 항암화학요법에 대한 많은 연구가 시행되었다.^{51~53)} Yamashita 등⁵⁴⁾의 보고에서는 방사선 단독으로 치료받은 37명의 환자에서 국소종양 제어율이 22%이었던 반면 항암화학요법을 받은 42명의 환자에서는 49%로 향상되었으나 5년 생존율은 각각 22%와 24%로 차이가 없었다. Tannock 등⁵⁵⁾은 방사선 치료만 받았던 140명의 환자와 methotrexate, bleomycin, cisplatin을 방사선치료 전에 2회 치료 받은 51명의 환자를 비교한 결과 생존율의 향상이 없었다. Rossi 등⁵⁶⁾은 229명의 환자에 대한 무작위 연구에서 116명은 방사선치료 단독, 113명은 방사선과 6회의 vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin 복합제로 치료받은 경우를 비교하였다. 4년 무병생존율에서 55.8% 대 57.7%로서 차이가 없었고 생존율에서도 67.3% 대 58.5%로 차이가 없었다. Dimery 등⁵⁷⁾의 보고에서는 무병생존율이 방사선치료와 항암화학요법을 병용한 경우 78%, 방사선치료 단독인 경우 44%였다. 또한 국소 및 경부림프절 종양 재발율은 병용군에서 7%, 방사선 단독군에서 36%였다. 같은 환자들을 대상으로 Peters 등⁵⁸⁾의 분석은 5년 무병생존율이 병용군에서는 63%인 반면, 단독군에서는 44%($P=0.15$)였다. 이들의 분석에서 병용군에서 급만성부작용은 45~50%였고, 반면 방사선치료 단독군은 7~13%였다. 본 연구에서는 원격전이가 9명(19%)에서 발생하였고 이중 8명이 유도항암화학요법을 받았다.

생존율과 관계하여 예후에 가장 의미있는 인자는 연령, 원발종양의 병기, 경부림프절 전이 여부,^{20, 37)} 그리고 몇가지 방사선치료에 관한 기술적 인자이다. Perez 등²⁰⁾의 연구에서 조직학적 유형과 분화 정도는 생존율과 관계가 없었다. 마찬가지로 Dickson 등⁴⁾은 편평세포암의 케라틴형성형과 비케라틴형성형 사이에 생존율과 원격전이율에 있어서 차이가 없었다고 하였다. 반면에 Mesic 등⁹⁾은 상피종양에 비하여 림프상피종에서 생존율이 더 높다고 하였다. 저자들의 분석에서 생존율과 무병생존율에서 의미있는 인자는 병기군과 방사선량이었으며 병기군을 원발 종양 병기(T)와 경부 림프절 병기(N)를 구분하였을 때 N 병기가 의의가 있었다. 조직학적 유형에서 편평상피암과 미분화암 사이에 그리고 편평세포암의 케라틴형성형과 비케라틴형성형 사이에 생존율의 차이가 없었다.

결론적으로 저자들의 다변량 분석에서 비인두암의 국소종양 제어율에 영향을 미치는 인자는 뇌신경 침범 여부만 통계적으로 의미가 있었으나 이는 곧 T 병기를 반영한다고 생각되며 실제로 각각의 T 병기에 따른 국소종양 제어율에 차

이를 보이는 경향이 있었다. 또한 다변량 분석에서 생존율과 무병생존율에는 방사선량과 병기군, 특히 N 병기가 통계학적으로 의미가 있었다. 앞으로 보다 많은 환자를 대상으로 비인두암의 치료 성적을 높이기 위한 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Esteban C, Mounier B, Jean-Pierre A. Nasopharyngeal Carcinoma. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1991; 5:821-838
2. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: Determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:985-996
3. Bull P. Race and place in etiology of nasopharyngeal cancer: A study based on California death certificates. *Int J Cancer* 1997; 11:268-272
4. Dickson RI, Flores AD. Nasopharyngeal carcinoma: An evaluation of 134 patients treated between 1971-1980. *Laryngoscope* 1985; 95:276-283
5. 김홍기, 박석근. 두경부 종양의 임상 통계적 고찰. 1) 비인강 악성종양. *대한이비인후과학회지* 1978; 21:535-541
6. 심윤상, 양훈식. 비인강 악성종양의 임상통계 및 치료 후 원격 성적에 관한 연구. *대한이비인후과학회지* 1981; 24:187-199
7. 신용성, 김주형, 김경래 등. 비인강악성종양의 임상적 고찰. *대한이비인후과학회지* 1989; 32:879-887
8. Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1976; 37:2605-2612
9. Mesic, JB, Fletcher GH, Goepfert H. Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:447-453
10. Petrovich Z, Cox JD, Middleton R, et al. Advanced carcinoma of the nasopharynx. 2. Pattern of failure in 256 patients. *Radiother Oncol* 1984; 4:15-20
11. Schabinger PR, Reddy S, Hendrickon FR, et al. Carcinoma of the nasopharynx: Survival and patterns of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:2081-2084
12. Sham JST, Choy D, Choi PHK. Nasopharyngeal carcinoma: The significance of neck node involvement in relation to the pattern of distant failure. *Br J Radiol* 1990; 63:108-113
13. Lee AWM, Law SCK, Foo W, et al. Nasopharyngeal carcinoma: Local control by megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1993; 66:528-536
14. Shanmugaratnam K, Sobin LH. Histological typing of upper respiratory tract tumors. In *International Histological Classification of Tumors*. No. 19. Geneva, World Health Organization, 1978
15. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1997:33-36
16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481
17. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; 34:187-220
18. Miller RG Jr. *Survival analysis*. New York, John Wiley & Sons, 1981
19. 이정섭, 제갈재환, 이봉희, 등. 비인강 악성 종양에 대한 임상적 고찰. *대한이비인후과학회지* 1995; 38:1243-1249
20. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, et al. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:271-280
21. Fletcher GH, Million RR. Nasopharynx. In: Fletcher GH ed. *Textbook of radiotherapy*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1980:364-383
22. Perez CA, Ackerman LV, Mill WB, et al. Cancer of the nasopharynx: factors influencing prognosis. *Cancer* 1969; 24:1-17
23. Wang CC. Carcinoma of the nasopharynx. In: Wang CC ed. *Radiation therapy for head and neck neoplasms: indications, techniques and results*, 2nd ed. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers, 1990
24. Copper JS, Rowe JD, Newall J. Regional stage IV carcinoma of the nasopharynx treated by aggressive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:1737-1745
25. Frezza G, Barbieri E, Emiliani E, et al. Patterns of failure in nasopharyngeal cancer treated with megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 1986; 5:287-294
26. Johansen LV, Mestre M, Overgaard J. Carcinoma of the nasopharynx: Analysis of treatment results in 167 consecutively admitted patients. *Head Neck* 1992; 14:200-207
27. Marcial VA, Hanley JA, Chang C, et al. Split-course radiation therapy of carcinoma of the nasopharynx: Results of a national collaborative clinical trial of the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:409-414
28. Sham JST, Choy D. Prognostic value of parapharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma on local control and short term survival. *Head Neck* 1991; 13:298-310
29. Santos JA, Gonzalez Cuesta P, De la Fuente I, et al. Impact of changes in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An experience of 30 years. *Radiother Oncol* 1995; 36:121-127
30. Teo P, Shiu W, Leung SF, et al. Prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma investigated by computer tomography-An analysis of 659 patients. *Radiother Oncol* 1992; 23:79-93
31. Van Andel JG, Hop WCJ. Carcinoma of the nasopharynx: A review of 86 cases. 1982; *Clin Radiol* 33:95-99
32. Amornmarn R, Prempre T, Sewchand W, et al. Radiation management of advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer* 1983; 52:802-807
33. Applebaum EL, Mantravadi P, Haas R. Lymphoepithelioma of the nasopharynx. *Laryngoscope* 1982; 92:510-514

34. Scanlon PW, Rhodes RE Jr, Woolner LB, et al. Cancer of the nasopharynx: 142 patients treated in the 11-year period 1950-1960. *AJR* 1967; 99:313-315
35. Hoppe RT, Williams J, Warnke R, et al. Carcinoma of the nasopharynx: The significance of histology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4:199-205
36. Saw D, Ho JHC, Fong M, et al. Prognosis and histology in Stage I nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:893-898
37. Teo PML, Leung SF, Yu P, et al. A comparison of Ho's, International Union Against Cancer, and American Joint Committee stage classifications for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1991; 67:434-439
38. Zhang E-P, Lian P-G, Cai K-L, et al. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: Prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:301-305
39. Bedwinek JM, Perez CA, Keys DJ. Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1980; 45:2725-2729
40. Chu, AM, Flynn MB, Achino E, et al. Irradiation of nasopharyngeal carcinomas: Correlations with treatment factors and stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10:2241-2249
41. Lee AWM, Chan DKK, Fowler JF, et al. Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1995; 36:25-31
42. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, et al. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx. I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1455-1459
43. Yan JH, Qin DX, Hu YH, et al. Management of local residual primary lesion of nasopharyngeal carcinoma (NPC): are higher doses beneficial? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1465-1469
44. Tokars RP, Griem ML. Carcinoma of the nasopharynx: An optimization of radiotherapeutic management for tumor control and spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:1741-1748
45. Valentini V, Balducci M, Ciarniello V, et al. Tumors of the nasopharynx: Review of 132 cases. *RAYS* 1987; 12:77-88
46. Qin D, Hu Y, Yan J, et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 1988; 61:1117-1124
47. Wong J, Slessinger ED, Hermes RE, et al. Portal dose images. I. Quantitative treatment plan verification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:1455-1463
48. Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, et al. Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 823-833
49. Rosenstein HE, DeMasi VM, Fine L, et al. Radiation carrier for treatment of nasopharyngeal carcinomas. *J Prosthet Dent* 1987; 58:617-619
50. Wang CC. Accelerated hyperfractionation radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx: techniques and results. *Cancer* 1989; 63:2461-2467
51. Al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS. Chemo-radiotherapy in patient with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Radiation Therapy Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990; 8:1342-1351
52. Harrison L B, Pfister DG, Bosl GJ. Chemotherapy: as part of the initial treatment of nasopharyngeal cancer. *Oncology* 1991; 5:67-70
53. Huang SC, Lui LT, Lynn T-C. Nasopharyngeal cancer: study 111. A review of 1206 patients treated with combined modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1789-1793
54. Yamashita S, Kondo M, Hashimoto S. Squamous cell carcinoma of the nasopharynx: an analysis of failure patterns after radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1985; 24:315-320
55. Tannock I, Payne D, Cummings B, et al. Sequential chemotherapy and radiation for nasopharyngeal cancer: absence of long-term benefit despite a high rate of tumor response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:629-634
56. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: Results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988; 6:1401-1410
57. Dimery IW, Legha SS, Peters LJ, et al. Adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1987; 60:943-949
58. Peters LJ, Harrison M, Dimery IW, et al. Acute and late toxicity associated with sequential bleomycin-containing chemotherapy regimens and radiation therapy in the treatment of carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:623-633

Abstract

An Analysis on Factors Affecting Local Control and Survival in Nasopharyngeal Carcinoma

Woong-Ki Chung, M.D.*, Jae-Shik Cho, M.D.[†], Seung Jin Park, Ph.D.[‡],
 Jae-Hong Lee, M.D.[†], Sung Ja Ahn, M.D.*, Taek Keun Nam, M.D.*,
 Chan Choi, M.D.[§], Young Hee Noh, M.S.* and Byung Sik Nah, M.D.*

*Departments of Therapeutic Radiology, [†]Otolaryngology, [‡]Biomedical Engineering and [§]Pathology,
 Chonnam University Medical School, Chonnam University Hospital, Kwangju, Korea

Purpose : This study was performed to find out the prognostic factors affecting local control, survival and disease free survival rate in nasopharyngeal carcinomas treated with chemotherapy and radiation therapy.

Materials and Methods : We analysed 47 patients of nasopharyngeal carcinomas, histologically confirmed and treated at Chonnam University Hospital between July 1986 and June 1996, retrospectively. Range of patients' age were from 16 to 80 years (median; 52 years). Thirty three (70%) patients was male. Histological types were composed of 3 (6%) keratinizing, 30 (64%) nonkeratinizing squamous cell carcinoma and 13 (28%) undifferentiated carcinoma. Histological type was not known in 1 patient (2%). We restaged according to the staging system of 1997 American Joint Committee on Cancer. Forty seven patients were recorded as follows: T1; 11 (23%), T2a; 6 (13%), T2b; 9 (19%), T3; 7 (15%), T4; 14 (30%), and N0; 7 (15%), N1; 14 (30%), N2; 21 (45%), N3; 5 (10%). Clinical staging was grouped as follows: Stage I; 2 (4%), IIA; 2 (4%), IIB; 10 (21%), III; 14 (30%), IVA; 14 (30%) and IVB; 5 (11%). Radiation therapy was done using 6 MV and 10 MV X-ray of linear accelerator. Electron beam was used for the lymph nodes of posterior neck after 4500 cGy. The range of total radiation dose delivered to the primary tumor was from 6120 to 7920 cGy (median; 7020 cGy). Neoadjuvant chemotherapy was performed with cisplatin+5-fluorouracil (25 patients) or cisplatin+pepleomycin (17 patients) with one to three cycles. Five patients did not received chemotherapy. Local control rate, survival and disease free survival rate were calculated by Kaplan-Meier method. Generalized Wilcoxon test was used to evaluate the difference of survival rates between groups. Multivariate analysis using Cox proportional hazard model was done for finding prognostic factors.

Results : Local control rate was 81% in 5 year. Five year survival rate was 60% (median survival; 106 months). We included age, sex, cranial nerve deficit, histologic type, stage group, chemotherapy, elapsed days between chemotherapy and radiotherapy, total radiation dose, period of radiotherapy as potential prognostic factors in multivariate analysis. As a result, cranial nerve deficit ($P=0.004$) had statistical significance in local control rate. Stage group and total radiation dose were significant prognostic factors in survival ($P=0.006$, $P=0.012$), and in disease free survival rates ($P=0.003$, $P=0.008$), respectively. Common complications were xerostomia, tooth and ear problems. Hypothyroidism was developed in 2 patients.

Conclusion : In our study, cranial nerve deficit was a significant prognostic factor in local control rate, and stage group and total radiation dose were significant factors in both survival and disease free survival of nasopharyngeal carcinoma. We have concluded that chemotherapy and radiotherapy used in our patients were effective without any serious complication.

Key Words : Nasopharyngeal carcinoma, Radiotherapy, Prognostic factors