

국소 진행된 하인두암의 선행 항암화학요법 후 방사선치료

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 내과학교실†, 서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소‡

김수지* · 우홍균*·† · 허대석† · 박찬일*·†

목적 : 국소 진행된 하인두암에서 선행 항암화학요법과 방사선치료를 시행했을 때 결과와 각 치료법에 대한 반응이 생존율에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 국소 진행된 하인두암으로 진단받고 선행 항암화학요법과 방사선치료를 받은 32명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 실시하였다. 방사선치료는 일일 선량 1.75~2.0 Gy를 하루 1회, 주 5회 조사하였다. 총 방사선량은 60.8~73.8 Gy (평균선량 68.6 Gy) 이었다. 선행 항암화학요법은 29명의 환자에서 5-FU와 cisplatin을 병용했고 나머지 환자들에서는 cisplatin을 기본으로 하여 bleomycin 또는 vinblastin을 병용 투여했다. 24명(75%)의 환자에서 3주간격으로 3회의 선행 항암화학요법을 모두 시행하였고, 6명에서 2회, 2명에서 1회의 항암화학요법을 시행하였다.

결과 : 추적관찰기간은 7개월에서 134개월이었고 중앙값은 28개월이었다. 전체 대상환자들의 2년 및 5년 생존율은 각각 66%, 43%였고, 5년 국소재발생존율은 34%였다. 12명(38%)의 환자에서 5년 이상 후도가 보존되었다. 전체 32명의 환자 중 선행 항암화학요법 후에 5명(16%)에서 완전관해를 보였고, 19명(59%)에서 부분관해, 8명(25%)의 환자에서 무반응을 보여 반응률은 75%였다. 부분관해를 보인 19명 가운데 8명은 방사선치료 후에 완전관해를 보였고, 나머지 6명은 부분관해를 보였다. 모든 치료가 종료한 후 무반응인 환자는 한 명도 없었다. 선행 항암화학요법에 대해서 완전관해, 부분관해, 무반응을 보인 환자군별로 5년 생존율은 각각 60%, 35.1%, 50%였다. 세 군간에 5년 생존율을 비교했을 때 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.93$). 모든 치료가 끝난 후에 완전관해를 보인 환자군과 부분관해를 보인 환자군의 5년 생존율은 각각 73.3%, 14.7%로 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다($p<0.01$). 생존율에 영향을 미치는 예후인자에 대한 분석을 실시했을 때, 통계학적으로 유의성이 있었던 요인은 방사선 치료 후 최종 치료반응이었다(CR vs. PR, $p<0.01$).

결론 : 국소로 진행된 하인두암의 치료에 있어서 본 연구에서는 선행 항암화학요법에 대한 반응과 장기 생존율간에 관계가 없는 것으로 나타났고, 방사선치료 후 최종 치료 반응이 장기 생존율에 가장 중요한 예후 인자였다.

핵심용어 : 하인두암, 방사선치료, 선행 항암화학요법

서 론

하인두암은 대개 조직학적 분화도가 나쁘고, 조기에 나타나는 증상이 없어서 대부분 진행된 병기에서 발견된다. 조기 병변은 수술 또는 방사선치료 단독 요법이 사용될 수 있으나, 대부분이 진행된 병기로 발견되므로 수술 후 방사선치료가 기본치료로 시행되고 있다.

하인두암은 해부학적으로는 pyriform sinus, hypopharyngeal wall, postcricoid area에 발생하는 암으로 국소 침윤에 대한 주위 조직과의 해부학적 방어벽이 없다. 발견 당시 인접 근

육종과 연골조직내로의 침윤율이 매우 높아서 기능 보존을 위한 보존적 수술의 시행이 불가능하다. 진행된 하인두암의 수술시 후두, 인두 및 때로는 경부 식도를 포함하는 광범위한 절제와 부가적인 재건술로 수술 후 발성기능, 연하기능에 심각한 장애를 초래한다.

1991년 The Department of Veterans Affairs (VA) Laryngeal Cancer Study Group은 진행성 후두암 환자 332명을 대상으로 선행 항암화학요법과 방사선치료를 받은 환자군과 수술 후 방사선치료를 받은 환자군의 2년 생존율을 비교해서 두 군간에 차이가 없고($p=0.9846$), 치료 실패 양상에 큰 차이가 있음을 보고하였다.¹⁾ 이후의 여러 연구들에서 선행 항암화학요법 후 방사선치료는 수술과 수술 후 방사선치료와 비교하여 생존율은 비슷하지만 발성 및 연하 기능을 보존할 수 있다는 장점을 보고했다.²⁻⁶⁾ 따라서 최근에는 선행 항암화학요법 후 방사선치료가 국소적으로 진행된 두경부암에서 선택할

이 논문은 2000년 6월 24일 접수하여 2000년 11월 6일 채택되었음.

책임 저자: 우홍균, 서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실
Tel: 02)760-3177, Fax: 02)765-3317
E-mail: wuhg@snu.ac.kr

수 있는 치료방법의 하나로 인식되고 있다.^{7, 8)}

본 연구에서는 하인두암 환자에서 선행 항암화학요법 후 방사선치료를 시행한 결과를 분석하고 각 치료법에 대한 반응과 장기적인 치료 결과간의 관계를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

국소 진행된 하인두암으로 진단 받고 1979년 8월 1일부터 1997년 7월 31일 사이에 서울대학교병원에서 선행 항암화학요법과 방사선치료를 받은 환자는 46명이었다. 진행된 병기는 1992년도 AJCC 병기 III기 또는 IV기로 정의하였다.⁹⁾ 이 중 진단 당시 원격 전이가 있었던 환자 1명, 하인두암으로 진단 받기 이전에 다른 부위의 원발암을 진단 받은 적이 있었던 환자 2명, 총방사선량이 60 Gy 미만인 환자 10명, 그리고 추적 관찰 기간이 24개월 미만인 환자 1명을 제외한 32명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다.

모든 환자에서 기본적으로 이학적 검사와 후두경 검사를 시행하였고 병리 조직학적 진단을 위해 생검을 실시하였다. 병기 결정을 위해 전산화 단층촬영 또는 자기 공명 영상을 시행하였다.

대상 환자의 연령은 29~79세(중앙값 57세)였고 남녀비는 29:3이었다(Table 1). 초기 진단시 AJCC 병기는 III기가 4명, IV기가 28명이었다. T병기와 N병기에 따른 분포는 Table 2와

같다. 조직학적으로는 편평상피암이 29명, 미분화된 편평상피암이 2명, 분화가 나쁜 선암이 1명이었다.

방사선치료는 Co-60 치료기나 4 MV 또는 6 MV 선형가속기를 사용하였고, 일일 선량 1.75~2.0 Gy를 주 5회 조사하였다. 총 방사선량은 60.8~73.8 Gy (평균선량 68.6 Gy) 이었다. 방사선 조사영역은 하인두와 경부 림프절에 대하여 좌우 대칭 대향 조사영역로 45 Gy까지 조사 후 척수부위는 제외 시키고 60 Gy 이상 조사하였다. 26명의 환자에서는 쇄골상부 림프절에 대하여 전방 일문 조사영역로 37.8~45.0 Gy (평균 선량 42.9 Gy)를 조사하였다. 측정되는 경부 림프절에 대해서는 9-12 MeV 전자선으로 9~18 Gy (평균선량 16.5 Gy)의 추가적인 방사선 조사를 시행하였다.

선행 항암화학요법은 29명의 환자에서 cisplatin (100 mg/m², on Day 1)와 5-FU (1,000 mg/m², on Day 1~5)의 병용 투여가 시행되었다. 다른 환자들에서는 cisplatin을 기본으로 하여 bleomycin (15 mg/m²) 또는 vinblastin (1 mg/m²)과의 병용 투여가 시행되었다. 스물 네 명(75%)의 환자에서 3주 간격으로 3회의 선행 항암화학요법이 모두 시행되었고, 6명의 환자에서 2회, 2명의 환자에서 1회의 항암화학요법이 시행되었다. 계획된 3회의 항암화학요법을 다 받지 못한 원인은 2회의 항암화학요법 후 반응이 나쁘거나 없었던 경우가 2에에서 있었고, 중도에 환자가 거부한 경우가 5예, 부작용 때문에 중단한 경우가 1예에서 있었다.

선행 항암화학요법에 대한 반응은 마지막 항암화학요법이 끝나고 2~4주 후에 후두경 검사와 전산화 단층 촬영 또는 자기 공명 영상을 사용하여 판정하였다. 임상적 또는 방사선학적으로 종양이 완전히 소실되어 질병의 증거가 없는 경우를 완전관해, 종양의 크기가 50% 이상 감소하였을 경우 부분관해, 그리고 50% 미만의 크기 감소 및 병소가 진행된 경우를 무반응으로 정의 하였다.

방사선치료는 마지막 항암화학요법이 끝나고 3~5주 후에 시작하였다. 방사선치료에 대한 반응은 방사선치료가 끝난 날로부터 한 달 또는 두 달 뒤에 후두경 검사와 전산화 단

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No.
Age (years)	
Range	29~79
Median	57
Sex	
Male	29
Female	3
Performance	
0~1	27
2~4	5
Stage	
III	4
IV	28
Primary site	
Pyriform sinus	29
Posterior pharyngeal wall	1
Postcricoid area	1
Not specified	1
Histology	
Squamous cell carcinoma	29
Undifferentiated carcinoma	2
Poorly differentiated adenocarcinoma	1

Table 2. T and N Stages (n=32)

	T1	T2	T3	T4	Total
N0	—	—	2	2	4
N1	—	1	1	2	4
N2a	—	1	2	3	6
N2b	—	1	5	3	9
N2c	—	—	1	3	4
N3	1	1	2	1	5
Total	1	4	13	14	32

층 촬영 또는 자기 공명 영상을 사용하여 판정하였다.

모든 환자는 치료가 끝난 뒤 2년간은 2개월 간격으로 후 두경 검사와 이학적 검사를 시행하였고, 그 이후에는 4~6개월 간격으로 추적 관찰하였다.

환자들의 생사확인 은 외래 혹은 입원 기록을 열람하여 확인하였고, 그 외의 경우는 전화 또는 본적지 조회를 통해 조사하였다. 추적 조사기간은 7~134개월로 중앙 추적기간은 28개월이었다. 생존기간은 치료개시일로부터 최종 추적관찰 일 또는 사망일까지로 계산하였다. 생존율은 카플란-마이어 법(Kaplan-Meier method)을 이용하여 산출하였고 생존율에 영향을 미치는 예후 인자들의 통계적 유의성은 log-rank test 및 Cox regression analysis를 이용하여 분석하였다.

결 과

전체 대상환자들의 2년 및 5년 생존율은 각각 65.6%, 43.0%였고, 중앙 생존기간은 35개월이었다. 2년 및 5년 무병생존율은 각각 40.6%, 30.7%였다(Fig. 1).

전체 32명의 환자 중 선행 항암화학요법 후에 부분관해 이상을 보인 경우가 24명으로 선행 항암화학요법에 대한 반응율은 75%였다. 5명(16%)에서 완전관해를 보였고, 19명(59%)에서 부분관해, 8명(25%)의 환자에서 무반응을 보였다. 부분관해를 보인 19명 가운데 8명은 방사선치료까지 종료한 후에 완전관해를 보였다. 선행 항암화학요법에 대해 무반응이었던 8명 중 2명은 방사선치료 후에 완전관해를 보였고, 나머지 6명은 부분관해를 보였다. 따라서 방사선치료까지 종료한 후에 무반응을 보인 환자는 한 명도 없었다(Table 3).

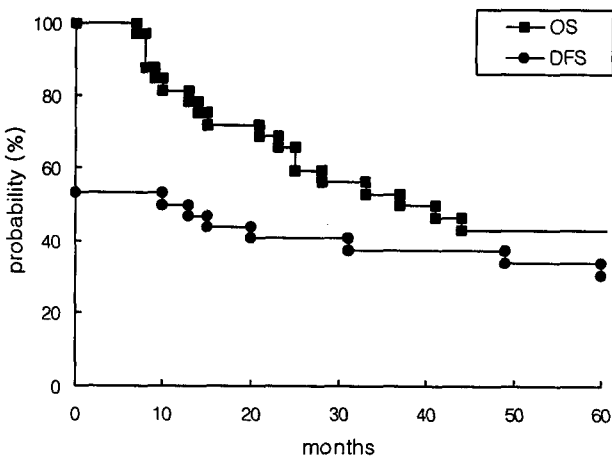


Fig. 1. Overall survival and disease-free survival curves. OS: overall survival, DFS: disease-free survival

종양의 병기(stage III vs. IV)에 따른 선행 항암화학요법에 대한 반응은 Table 4와 같다. 종양의 병기에 따라 선행 항암화학요법에 대한 반응에 차이가 있는가 알아보기 위하여 Redit (relative to an identified distribution) 분석을 시행하였다. 분석 결과 Mantel-Haenszel Chi-square (Redit scores)는 7.419로 이 때 probability는 0.006이었다. 따라서 종양의 병기에 따라 선행 항암화학요법에 대한 반응에 차이가 있음을 알 수 있었다.

선행 항암화학요법에 대해 완전관해, 부분관해, 무반응을 보인 환자군별로 5년 생존율은 각각 60%, 35.1%, 50%였다. 세 군간에 5년 생존율을 비교했을 때 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.93$). 완전관해를 보인 환자군과 부분관해를 보인 환자군 사이에 5년 생존율을 비교했을 때에 p -value가 0.69, 완전관해를 보인 환자군과 부분관해 또는 무반응을 보인 환자군 사이에 5년 생존율을 비교했을 때에 p -value는 0.74로 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

Table 3. Response to Each Treatment in Induction Chemotherapy and Radiotherapy

CRx* Response	RT† Response	
	CR	PR
CR‡ (5)	5	0
PR§ (19)	8	11
NR¶ (8)	2	6
Total (32)	15	17

*Chemotherapy, †Radiotherapy, ‡Complete response, §Partial response, ¶No response

Table 4. Tumor Stages vs. Response to Neoadjuvant Chemotherapy

Response to Chemotherapy	Stage III	Stage IV
CR*	3	2
PR†	1	18
NR‡	0	8

*Complete response, †Partial response, ‡No response

Table 5. Overall Survival According to Response to Each Treatment

CTx* Response	Survival	RT† Response	Survival
CR‡	60.0%	CR	73.3%
PR§	35.1%	PR	14.7%
NR¶	50.5%		($p=0.0001$)
	($p=0.93$)		

*Chemotherapy, †Radiotherapy, ‡Complete response, §Partial response, ¶No response

Table 6. Failure Patterns According to Response to Treatment

Response to CTx/RT	LR*	DM [†]	LR+DM
CR/CR (5)	2	0	0
PR/CR (8)	4	0	0
NR/CR (2)	0	0	0
PR/PR (11)	-	2	0
NR/PR (6)	-	0	0

* loco-regional failure, [†] distant metastasis

Table 7. Chemotherapy-Related Toxicity (WHO criteria)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Hematologic			
WBC	9	3	0
Platelet	2	1	1
Hemoglobin	6	2	0
Nausea/Vomiting	8	5	1
Diarrhea	2	1	0
Heart*	0	1	0
Lung [†]	0	0	1

* Palpitation, [†] Respiratory failure

방사선치료 후에 완전관해를 보인 환자군과 부분관해를 보인 환자군의 5년 생존율은 각각 73.3%, 14.7%로 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다($p < 0.01$, Table 5).

방사선치료 후에 완전관해를 보인 환자군에서 치료실패 양상을 살펴보면, 15명 중 6명(40%)에서 국소 실패가 발생하였고, 원격전이는 발견되지 않았다. 국소 실패가 진단된 6명 중 3명은 원발부위에서 재발하였으며, 2명은 경부 림프절에서, 나머지 1명은 원발부위와 경부 림프절 모두에서 재발하였다. 국소 실패가 진단된 6명 중 4명은 선행 항암화학요법에 완전관해를 보였던 환자들이었고, 2명은 부분관해를 보였던 환자들이었다. 방사선치료 후 부분관해를 보인 환자 17명 중 2명에서 나중에 원격전이가 발생하여 전체 대상 환자들 32명에서 원격전이율은 6% (2/32)밖에 되지 않았다(Table 6).

구제 수술은 방사선치료 후 부분관해를 보인 환자 중 전후두적출술을 시행받은 환자가 1명, 부분후인두적출술을 시행받은 환자가 1명이었고, 항암화학요법과 방사선치료에서 모두 완전관해를 보였으나 나중에 국소 재발로 전후두적출술을 받은 환자가 1명이었다. 구제 수술로 전후두적출술을 권유하였으나 환자가 거부한 예가 2예 있었다. 32명의 환자 중 12명(38%)은 5년 이상 후두를 보존할 수 있었으며, 이들의 중앙생존기간은 88개월이었다.

항암화학요법으로 인한 독성은 가역적이었고, 대부분의 환자에서 견딜만한 것이었다(Table 7). 그러나 한 명의 환자에

Table 8. Prognostic Factors for Overall Survival

Prognostic factors	Univariate analysis	Multivariate analysis
Age	0.96	
Performance	0.21	0.45
Stage	0.77	0.99
T stage	0.99	
N stage	0.01	0.99
No. of chemotherapy cycle	0.87	
Chemotherapy response	0.93	0.39
Radiotherapy response	0.0001	0.007

서는 2회의 항암요법 후에 호흡부전이 나타나 그로 인해 세 번째의 항암화학요법을 시행하지 못했다.

생존율에 영향을 미치는 예후 인자에 대한 분석은 Table 8과 같다. 통계학적으로 유의성이 있었던 요인은 방사선치료 후 최종 치료반응(CR vs. PR, $p < 0.01$)이었다. 나이(≤ 65 vs. > 65), 전신 수행능력(ECOG 0~1 vs. 2~4), 병기(III vs. IV), 선행 항암화학요법의 횟수(1회 vs. 2, 3회), 선행 항암화학요법에 대한 반응은 생존율에 영향이 없는 것으로 나타났다. 림프절 병기(0, 1 vs. 2, 3)는 log-rank test를 이용한 단변량 분석에서는 통계학적 유의성이 있었으나($p = 0.01$) 전신 수행능력, 병기, 림프절 병기, 선행 항암화학요법에 대한 반응, 방사선 치료에 대한 반응 등 다섯 가지 변수에 대해 Cox regression analysis를 이용하여 다변량 분석을 실시했을 때에는 통계학적 유의성을 보이지 않았다($p = 0.99$).

고안 및 결론

두경부 편평상피암은 초기 병기(AJCC I~II기)에서는 수술과 방사선요법의 단독 또는 병용요법으로 만족할 만한 치료 결과를 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다.^{10~13} 진단 당시부터 국소 진행된 두경부암(AJCC III-IV기)의 경우에는 국소 실패율이 50~80%에 이르고,^{14~16} 원격 전이율이 20~30%에 이른다.^{17~20}

재발된 두경부암에서 Cisplatin이 효과적인 약제임이 밝혀지면서부터 국소 진행된 두경부암에서 Cisplatin을 포함한 복합 항암화학요법과 수술 또는 방사선요법의 병용요법이 시도되어 왔다. Cisplatin과 5-FU 복합 항암화학요법은 치료 받은 과거력이 없는 국소 진행된 두경부암에서 약 20~63%의 완전관해율을 보였다.^{21~24} 그리고 이 두가지 약제를 수술 또는 방사선요법에 선행하여 사용하였을 때 화학요법에 대한 반응이 환자의 생존율에 중요한 예후 인자가 된다는 사실이 보고되었다.^{25~28} 아직까지 선행 항암화학요법이 환자의 생존

율을 증가시킨다는 증거는 없으나, 선행 항암화학요법 후에 완전관해를 보인 환자군이 부분관해를 보인 환자군에 비해 서 높은 생존율을 보였다.^{29, 30)}

본 연구에서는 AJCC병기로 III기가 4명, IV기가 28명으로 IV기가 압도적으로 다수를 차지하여 선행 항암화학요법 후 완전관해율이 16% (5/32)로 낮은 수치를 보였다. 이와 함께 적은 환자수로 인하여 완전관해가 온 환자군과 부분관해가 온 환자군의 5년 생존율이 60%, 35.1%로 완전관해가 온 환자군이 더 높았지만 두 군간의 차이에 통계학적 유의성이 있음을 증명하지는 못하였다. 또한 선행 항암화학요법 후 무반응을 보였던 환자 8명 중 2명이 방사선치료 후 완전관해를 보이고 5년 이상 생존하여 무반응 환자군의 5년 생존율이 50%에 이르는 결과가 나타났다. 따라서 본 연구에서는 선행 항암화학요법에 대한 반응이 환자의 장기 생존율과 관계가 있음을 밝히지 못하였다. 다만 방사선 치료 후에 최종적인 치료반응이 장기 생존율에 중요한 예후 인자로 나타났다.

또한 본 연구에서는 치료에 대한 반응을 원발 부위와 경부 림프절로 따로 나누어서 분석하지 못하였지만, 앞으로는 치료 반응을 판정하는데 있어서 두 부위를 따로 평가하는 것이 필요하다고 본다.

국소 진행된 두경부암 환자의 치료에 있어서 선행 항암화학요법의 역할에 관해서는 1980년경부터 여러 무작위배정 임상 시험들이 시행되었다.^{31~35)} 항암제로는 methotrexate, 5-FU, bleomycin, cisplatin, carboplatin중 두가지 이상의 복합 약제가 주로 사용되었다. 이들 항암제로 인한 독성 중 가장 빈번한 것은 점막염과 골수 조혈 장애로 방사선 단독 치료 시에 비해서는 빈도가 증가하였으나 정도는 그리 심하지 않아 사용할 만한 것으로 판단되었다. 그리고 이 임상 시험들의 결과에서 방사선치료 단독 또는 수술 후 방사선치료만 한 경우에 비해 항암화학요법이 선행된 경우 더 높은 완전관해율 및 국소 제어율을 가져오고 원격전이 빈도를 감소시킬 수 있었다. 그러나 장기 생존율에 있어서는 의미 있는 증가를 가져오지 못하였다.

최근에는 두경부암 환자의 치료에 있어서 선행 항암화학요법의 유용성에 대하여 의문을 제기하는 사람도 있다.³⁶⁾ Cisplatin/5-FU 약제를 사용한 선행 항암화학요법이 종양의 국소 제어율이나 장기 생존율에 이득을 준다는 뚜렷한 증거가 없음에도 불구하고 표준적인 치료방법으로 자리잡아가고 있는 것에 대해 이의를 제기하는 것이다. 그리고 선행 항암화학요법을 사용해서 일시적으로 완전관해를 얻었을 경우 완치된 것으로 환자가 오해를 해서 더 이상의 치료를 받기를 거부하여 수술이나 방사선치료를 하지 못하는 경우 결국에

는 치료가 불가능한 단계에 이르기도 한다. 그래서 최근 항암화학요법을 방사선치료와 동시에 병용하는 요법에 관한 연구 결과도 발표되고 있다. 항암화학요법과 방사선치료가 서로 다른 세포 사멸 기전, 다른 독성을 가지고 있기 때문에 상승작용을 나타낼 수 있다는 이점으로 인해 동시 병용 요법에 관한 연구들이 이루어지고 있으며, 두 치료법을 순차적으로 사용하는 방법보다 더 높은 반응률을 얻었다는 보고가 있다.³⁷⁾

결론적으로 국소 진행된 하인두암에서 선행 항암화학요법과 방사선치료는 생존율을 감소시키지 않으면서 후두를 보존할 수 있는 유용한 방법이다. 그러나 항암화학요법에 있어서는 새로운 약제의 개발을 통해 완전관해율을 높이기 위한 노력이 필요하며, 방사선치료에 있어서는 과분할법, 방사선 민감제, 방사선 방어제 등을 사용하여 치료 효과를 높임으로써 생존율까지 증가시키려는 노력이 계속되어야 한다. 그리고 항암화학요법과 방사선치료의 동시 병용 요법이 향후의 연구 과제일 것이다.

참 고 문 헌

1. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685-1690
2. Zelefsky MJ, Kraus DH, Pfister DG et al. Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and post-operative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. *Head and Neck* 1996;18:405-411
3. Salvajoli JV, Morioka H, Trippe N, Kowalski LP. A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249:211-215
4. Dimery IW, Hong WK. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J NCI* 1993;85:95-111
5. Forastiere AA. Randomized trials of induction chemotherapy: A critical review. *Hermtol Oncol Clin North Amer* 1991;5:725-736
6. Lefebvre, JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J NCI* 1996;88:890-899
7. Shirinian MD, Weber RS, Lippman SM et al. Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the M.D.Anderson cancer center experience. *Head and Neck* 1994;16:39-44
8. Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB et al. Larynx pre-

- ervation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced hypopharynx cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:31-37
9. **Hypopharynx.** In: **Beahrs, O, Henson, D., Hutter, R., Kennedy, B., eds.** American Joint Committee on Cancer Manual for staging of cancer. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1993. P.31-36
 10. **Barkley HT Jr, Fletcher GH, Jesse RH Lindberg RD.** Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supra-glottic larynx and hypopharynx. *Am J Surg* 1972;124:462-467
 11. **Fletcher GH, Jesse RH.** The place of irradiation in the management of the primary lesion in head and neck cancer. *Cancer* 1977;39:862-867
 12. **Million R, Cassisi N.** Radical irradiation for carcinoma of the pyriform sinus. *Laryngoscope* 1981;91:439-450
 13. **Mendenhall W, Parsons J, Devine J.** Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus treated with surgery and/or radiotherapy. *Head and Neck* 1987;10:88-92
 14. **Suen JY, Newman RK, Hannahs K, Fisher J.** Evaluation of the effectiveness of postoperative radiation therapy for the control of local disease. *Am J Surg* 1980;140:577-579
 15. **Jaram B, Strong EW, Shah J et al.** Postoperative radiation therapy in Stages III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1980;149:580-584
 16. **Wawro NN, Babcock A, Ellison L.** Cancer of the tongue: Experience at the Hartford Hospital from 1931 to 1963. *Am J Surg* 1970;110:455-461
 17. **Meoz-Mendez RT, Fletcher GH, Guillaumondegui OM, Peters LJ.** Analysis of the results of irradiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the pharyngeal walls. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:579-585
 18. **Byers RM, Krueger WWO, Sacton J.** Use of surgery and postoperative radiation in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. *Am J Surg* 1979; 138:597-599
 19. **Mesic JV, Fletcher GH, Goepfert H.** Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:447-453
 20. **Kalnins IK, Leonad AG, Sako K, Razack MS, Shedd DP.** Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 1977;134:450-454
 21. **Weaver A, Fleming S, Ensley J, Kish JA, Jacobs J, Kinzie J, Crissman J, Al-Sarraf M.** Superior complete clinical response and survival rates with initial bolus cis-platinum and 120 hour 5-FU infusion before definitive therapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1984;148:525-530
 22. **Al-Sarraf M, Drelichman A, Peppard S et al.** Adjuvant cis-platinum and 5-fluorouracil 96 hour infusion in previously untreated epidermoid cancers of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1981;22:428
 23. **Kish J, Drelichman A, Jacobs J et al.** Clinical trial of cisplatin and 5-fluorouracil infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 1982;66:471-474
 24. **Weaver A, Fleming S, Kish J, Vandenberg H, Jacob J, Crissman J, Al-Sarraf M.** Cisplatin and 5-Fluorouracil as induction therapy for advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1982;144:445-448
 25. **Al-Kourainy K, Kish J, Ensley J et al.** Achievement of superior survival for histologically negative versus histologically positive clinically complete responders to cisplatin combination chemotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 1987;59:233-238
 26. **Jacobs JR, Pajak TF, Kinzie J et al.** Induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:193-197
 27. **Mercier RJ, Neal D, Mattox DE, Gates GA, Pomeroy TC, Von Hoff DD.** Cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy in advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1987;60:2609-2612
 28. **Kies M, Kraut M, Gordon L et al.** Improved survival and pretreatment characteristics of complete responders to combination chemotherapy in advanced head and neck cancer (Abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983;2:626
 29. **Taylor SG IV, Applebaum E, Showel JL et al.** A randomized neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:672-679
 30. **Schuller DE, Metch B, Stein DW, Mattox D, McCracken JD.** Preoperative chemotherapy in advanced head and neck cancer. Final report of the Southwest Oncology Group. *Laryngoscope* 1988;98:1205-1211
 31. **Petrovich Z, Block J, Kuisk H, Mackintosh R, Casciato D, Rose L, Barton R.** A randomized comparison of radiotherapy with a radiotherapy-chemotherapy combination in stage IV carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1981;47: 259-2264
 32. **Stell PM, Dalby JE, Strickland P, Fraser JG, Bradley PJ, Flood LM.** Sequential chemotherapy and radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Clin Radiol* 1983;34:463-67
 33. **Shetty P, Mehta A, Shinde S et al.** Controlled study in squamous cell carcinoma of base of the tongue using conventional radiation, radiation with single drug and radiation with multiple drug chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985;4:152
 34. **Jaulerry C, Rodriguez J, Braun F et al.** Induction chemotherapy in advanced head and neck tumors: results of two randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23: 83-89
 35. **Merlano M, Rosso R, Benasso M et al.** Alternating chemotherapy and radiotherapy vs. radiotherapy in advanced inoperable SCCHN: A cooperative randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:198
 36. **Harari PM.** Why has induction chemotherapy for advanced

head and neck cancer become a United States community standard of practice? J Clin Oncol 1997;15:2050-2055

37. Koch WM, Lee DJ, Eisele DW et al. Chemoradiotherapy for organ preservation in oral and pharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121:974-980

Abstract

Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer

Suzy Kim, M.D.^{*}, Hong-Gyun Wu, M.D.^{*†}, Dae-Seog Heo, M.D.[†] and Charn Il Park, M.D.^{*†}

^{*}Department of Therapeutic Radiology, [†]Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

[†]Institute of Radiation Medicine, Medical Research Center, Seoul National University Seoul, Korea

Purpose: To see the relationship between the response to chemotherapy and the final outcome of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced hypopharyngeal cancer.

Methods and Materials: A retrospective analysis was done for thirty-two patients with locally advanced hypopharyngeal cancer treated in the Seoul National University Hospital with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy from August 1979 to July 1997. The patients were treated with Co-60 teletherapy unit or 4MV or 6MV photon beam produced by linear accelerator. Daily fractionation was 1.75 to 2 Gy, delivered five times a week. Total dose ranged from 60.8 Gy to 73.8 Gy. Twenty-nine patients received continuous infusion of cisplatin and 5-FU. Other patients were treated with cisplatin combined with bleomycin or vinblastin. Twenty-four (75%) patients received all three prescribed cycles of chemotherapy delivered three weeks apart. Six patients received two cycles, and two patients received only one cycle.

Results: The overall 2-year and 5-year survival rates are 65.6% and 43.0%, respectively. 5-year local control rate is 34%. Organ preservation for more than five years is achieved in 12 patients (38%). After neoadjuvant chemotherapy, 24 patients achieved more than partial remission (PR); the response rate was 75% (24/32). Five patients had complete remission (CR), 19 patients PR, and 8 patients no response (NR). Among the 19 patients who had PR to chemotherapy, 8 patients achieved CR after radiotherapy. Among the 8 non-responders to chemotherapy, 2 patients achieved CR, and 6 patients achieved PR after radiotherapy. There was no non-responder after radiotherapy. The overall survival rates were 60% for CR to chemotherapy group, 35.1% for PR to chemotherapy group, and 50% for NR to chemotherapy group, respectively ($p=0.93$). There were significant difference in five-year overall survival rates between the patients with CR and PR after neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy (73.3% vs. 14.7%, $p<0.01$). The prognostic factor affecting overall survival was the response to overall treatment (CR vs. PR, $p<0.01$).

Conclusion: In this study, there were only five patients who achieved CR after neoadjuvant chemotherapy. Therefore the difference of overall survival rates between CR and PR to chemotherapy group was not statistically significant. Only the response to chemo-radiotherapy was the most important prognostic factor. There needs to be more effort to improve CR rate of neoadjuvant chemotherapy and consideration for future use of concurrent chemoradiotherapy.

Key Words: Hypopharyngeal cancer, Radiation therapy, Neoadjuvant chemotherapy