

이차원방사선치료를 시행한 코인두암 환자의 장기 추적 결과 및 예후인자 분석

고려대학교 의과대학 방사선종양학교실

이남권 · 박영제 · 양대식 · 윤원섭 · 이 석 · 김철용

목적: 방사선치료 단독요법 또는 동시항암화학방사선치료(concurrent chemoradiation therapy, CCRT)를 시행한 코인두암 환자의 장기 추적결과를 바탕으로 생존율, 재발양상, 부작용 및 예후인자를 분석하였다.

대상 및 방법: 1981년 12월부터 2006년 12월까지 코인두암으로 진단받고 고려대학교의료원 방사선종양학과에서 방사선치료를 시행한 190명의 환자를 대상으로 분석하였다. 연령은 8세부터 78세(중앙값 49세)이었으며, 성별은 남자가 141명, 여자가 49명이었다. 조직학적 분류는 각질화암이 10명, 비각질화암이 166명, 기저양평편상피암이 1명이었다. American Joint Committee on Cancer 병기 I이 7명(3.6%), IIA 8명(4.2%), IIB 33명(17.4%), III 82명(43.2%), IVA 31명(16.3%), IVB 29명(15.3%)이었으며, 방사선치료 단독요법으로 치료한 환자는 103명이었고, CCRT를 시행한 환자는 87명이었다. 원발병소에 조사된 방사선량은 일일 선량 1.8~2.0 Gy, 총선량 66.6~87 Gy, 중앙값 72 Gy였다. 생존율, 예후인자 및 부작용에 대하여 후향적으로 분석하였고 급, 만성 부작용 평가는 Radiation Therapy Oncology Group 분류법을 이용하였다.

결과: 190명 중 184명(96.8%)이 계획된 치료를 마쳤으며 방사선치료 기간은 19~88일(중앙값 63일)이었다. 전체 환자의 추적관찰기간은 2~278개월로 평균 73개월, 중앙값 52개월 이었다. 93명(48.9%)의 환자에서 재발이 발생하였는데 국소재발이 44명(23.2%), 림프절재발 13명(6.8%), 원격전이가 49명(25.8%)이었고 원격전이 부위는 뼈, 폐, 간 전이가 각각 23, 18, 12명이었다. 5년 및 10년 전체 생존율(overall survival rate, OS)은 각각 55.6%, 44.5% 이었고, 중앙값 52개월이었다. 무병생존율(disease-free survival rate, DFS)은 5년, 10년이 각각 54.8%, 51.3%이었고, 질병특이생존율(disease-specific survival rate, DSS)은 5년, 10년이 각각 65.3%, 57.4%이었다. 단변량분석에서 CCRT를 받은 환자, 젊은 연령, 여성이 OS, DFS 및 DSS가 유의하게 높았고, CCRT를 시행한 환자와 방사선치료 기간이 짧았던 환자에서 유의하게 원격전이가 적었다. 다변량분석에서는 CCRT를 받은 환자, 여성에서 OS, DFS 및 DSS가 통계적으로 유의하게 높았고, 국소재발에는 성별, 원격전이에는 CCRT시행여부가 영향을 미친 요인으로 나타났다. 방사선치료 도중 발생한 부작용으로 3등급 이상의 점막염, 혈액학적 부작용은 각각 42명(22.1%), 18명(9.5%)이었고, 치료기간이 연장된 환자가 59명이었다. 항암화학치료를 병용한 환자에서 통계적으로 의미 있게 부작용 발생빈도가 높았으나 치료기간의 연장에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 추적관찰 기간 동안 3등급 이상의 청력장애, 턱관절장애가 각각 9, 6예가 있었다.

결론: 본 연구의 결과, CCRT를 시행한 환자, 여성, T-병기, N-병기 및 연령이 낮은 환자에서 생존율의 향상이 있음을 확인하였다. CCRT를 했을 때 생존율 향상과 원격전이를 감소를 보여 항암화학치료의 역할을 확인할 수 있었으나 항암화학치료의 동시병용이 반드시 국소 및 영역제어율의 향상을 가져오는 것은 아니었다. 따라서 CCRT의 부작용을 감안할 때 세기조절방사선치료(intensity modulated radiation therapy)와 같은 치료에서 각 치료 방법의 역할과 기여도에 대한 비교 연구가 향후 시행되어야 할 것이다.

핵심용어: 코인두암, 방사선치료, 동시항암화학방사선치료, 부작용

서 론

이 논문은 2010년 6월 4일 접수하여 2010년 9월 17일 채택되었음.

책임저자: 김철용, 고려대학교 안암병원 방사선종양학과

Tel: 02)920-5516, Fax: 02)927-1419

E-mail: kcyro@korea.ac.kr

코인두암은 특징적으로 지역 및 인종에 따라 현저한 발생률 차이를 보인다. 중국 남부지역 남성에서 인구 10만

명당 20명 이상의 높은 연간 발생률을 보이는 반면 우리나라에서는 인구 10만 명당 조발생률이 0.7 정도로 비교적 드문 질환에 속한다.^{1,2)} 코인두암은 진단 당시 70% 이상의 환자가 국소 진행된 상태로 발견되며 70~75% 이상의 환자에서 경부림프절종대가 관찰된다.^{3~5)}

코인두는 해부학적으로 두개저 밑에 위치하여 수술적 치료로 근치적 절제가 어렵고 수술에 따른 기능적 결손을 초래할 수 있기 때문에 방사선치료가 주된 치료 방법으로 사용된다. 조기 병변의 경우 방사선치료 단독요법으로도 만족할만한 결과를 얻을 수 있지만 국소 진행된 경우 국소 재발과 원격전이가 흔히 발생하기 때문에 동시항암화학방사선치료(concurrent chemoradiation therapy, CCRT)를 주로 사용한다. 코인두암은 방사선치료와 항암화학치료를 반응을 잘 하는 것으로 알려져 있어서 방사선치료와의 병용 치료를 통해 치료 반응의 상승효과를 얻을 수 있으며 최근 발표된 연구 결과들도 이를 입증하고 있다.^{6~9)} 그러나 양전자단층촬영술(positron emission tomography, PET) 등 영상 진단의 발전과 더불어 삼차원입체조형방사선치료(three-dimensional conformal radiation therapy) 및 세기조절방사선치료(intensity modulated radiation therapy, IMRT) 등 방사선치료기법의 발달에 따라 부작용 감소 및 국소제어율의 향상이 있었음에도 불구하고 여전히 원격전이가 주된 치료 실패원인으로 알려져 있다.

저자들은 고려대학교의료원 안암병원 방사선종양학과에서 코인두암으로 진단받고 방사선치료 단독 또는 동시항암화학방사선치료를 시행한 환자들에 대한 장기 추적관찰 결과를 바탕으로 치료방법에 따른 성적, 부작용 및 예후인자에 대하여 분석하고 재발률에 영향을 미치는 인자 분석을 통하여 방사선치료와 항암화학치료가 각각 치료 성적에 미치는 영향과 동시병용치료의 효과를 분석하여 향후 치료성적 향상을 위한 기초자료로 이용하고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1981년 12월부터 2006년 12월 31일까지 코인두암으로 진단받고 고려대학교 의료원 방사선종양학과에서 방사선 치료를 시행한 190명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 포함 기준은 조직병리 결과 2005년 세계보건기구(WHO) 분류 상 악성상피종양(malignant epithelial tumor)인 코인두암으로 확진 받은 병기 I~IVB의 전신전이가 없는 환자를 대상으로 하였다. 상기 기간 동안 코인두암으로 방사선치료를 받은 환자는 모두 276명이었고 86명의 환자

는 다음의 이유로 분석에서 제외하였다. 조직병리 결과 연조직육종(soft tissue sarcoma), 혈관종(hemangioma) 및 림프종(lymphoma) 등 52명, 치료 의뢰 당시 전신전이가 있었던 16명, 재발 후 의뢰된 2명, 질병 및 치료에 의한 부작용과 무관한 다른 이유로 치료를 조기 중단한 11명, 조직병리검사를 시행하지 않은 3명, 확장심근병증(dilated cardiomyopathy)으로 치료가 필요했던 1명 및 과거 다른 악성 종양(비소세포폐암, 병기 IIIA)으로 방사선치료와 항암화학치료를 시행 받은 1명은 분석대상에서 제외하였다. 이전에 다른 부위의 악성종양으로 수술, 방사선치료 또는 항암화학치료를 받았던 환자라도 임상적으로 완치되었으며 장기적인 예후가 좋아 코인두암의 예후에 영향을 주지 않을 것으로 판단되는 경우 분석 대상에 포함시켰다(조기위암 1명, 자궁경부상피내암 1명 등).

대상환자의 연령 분포는 8~78세였고 평균 47.8세, 중앙값은 49세였다. 성별은 남자가 141명, 여자가 49명이었다. 전신수행능력상태는 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)척도로 ECOG 0 133명, ECOG 1 57명이었다. 조직병리학적 분류는 2005년 개정된 WHO 분류로 재분류하였으며 각질화암(keratinizing carcinoma) 10명, 비각질화암(non-keratinizing carcinoma) 166명 및 기저양평편상피암(basaloid squamous cell carcinoma)이 1명이었으며 조직병리 결과 평편상피암이었지만 분화도 및 각질화 정도를 알 수 없었던 환자는 미분류로 정의하였다. 병기는 미국암합동위원회(American Joint Committee on Cancer, 6판)의 TNM분류에 따라 재분류한 결과 I기 7명(3.6%), IIA기 8명(4.2%), IIB기 33명(17.4%), III기 82명(43.2%), IVA기 31명(16.3%), IVB기 29명(15.3%)이었다(Table 1).

환자들의 증상 및 징후는 경부 종물 105예(55.3%), 이루 또는 이통 등 귀 증상 75예(39.6%), 비폐색 53예(27.9%), 비출혈 48예(25.3%), 두통 45예(23.7%) 등의 순서로 나타났다.

방사선치료는 코발트치료기(ATC C9, Picker Corporation, Cleveland, OH, USA) 또는 선형가속기(Varian Clinac 600C, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)에서 발생하는 4MV X-선을 이용하였다. 190명 중 163명은 일일 선량 1.8 Gy로 주 5회 분할 조사하여 총 72 Gy, 27명은 다분할조사(hyperfractionation)로 1.2 Gy를 6시간 간격으로 일일 2회, 총 74.4 Gy를 조사하였다. 원발병소, 두개저부, 후부사골동, 접형골동, 비강후부, 상악동후부 및 상경부림프절은 좌우대칭 조사면으로 치료하고, 하경부림프절 및 쇄골상림프절은 전방 일면조사로 치료하였다. 39.6 Gy에서 척수를 제외시켰으며, 45 Gy, 61.2 Gy 및 66.6 Gy에서 종양 부피 변

Table 1. Patients Characteristics

Characteristics		Total (n=190)	RT* alone (n=103)	CCRT [†] (n=87)	χ^2
Age (yr)	Median (range)	49.0 (8~78)	49 (8~78)	47 (16~76)	
Gender	Male	141 (74.2)	73 (71)	68 (78)	0.253
	Female	49 (25.8)	30 (29)	19 (22)	
Performance status (ECOG [‡])	0	133 (70.0)	67 (65)	66 (76)	0.105
	1	57 (30.0)	36 (35)	21 (24)	
Histology	Keratinizing carcinoma	10 (5.3)	7 (7)	3 (3)	0.504
	Non-keratinizing carcinoma	166 (87.4)	87 (85)	79 (91)	
	Basaloid SCC [§]	1 (0.5)	1 (1)	0 (0)	
	Unclassifiable	13 (6.8)	8 (8)	5 (6)	
Tumor stage	T1	53 (27.9)	25 (24)	28 (32)	0.402
	T2a	29 (15.3)	18 (18)	11 (13)	
	T2b	34 (17.9)	20 (19)	14 (16)	
	T3	37 (19.5)	23 (22)	14 (16)	
	T4	37 (19.5)	17 (17)	20 (23)	
Nodal stage	N0	36 (18.9)	26 (25)	10 (12)	0.008
	N1	52 (27.4)	34 (33)	18 (22)	
	N2	73 (38.4)	30 (29)	43 (49)	
	N3a	16 (8.4)	8 (8)	8 (9)	
	N3b	13 (6.8)	5 (5)	8 (9)	
AJCC stage	I	7 (3.6)	5 (5)	2 (2)	0.307
	IIA	8 (4.2)	5 (5)	3 (3)	
	IIB	33 (17.4)	23 (22)	10 (12)	
	III	82 (43.2)	42 (41)	40 (46)	
	IVA	31 (16.3)	15 (15)	16 (18)	
	IVB	29 (15.3)	13 (13)	16 (18)	

Values are presented as number (%).

*radiation therapy, [†]concurrent chemoradiation therapy, [‡]Eastern Cooperative Oncology Group, [§]squamous cell carcinoma, ^{||}American Joint Committee on Cancer.

화를 고려하고 정상조직 부작용 감소를 위해 치료 범위를 축소시켰다. 계획된 치료를 마친 환자들의 원발병소에 조사된 총 조사량은 66.6~87 Gy, 중앙값은 72 Gy였고, 전이가 있었던 경부림프절에는 60~86 Gy, 중앙값 70 Gy를 조사하였다. 전이가 없었던 경부림프절은 일일 선량 2.0 Gy로 총 50 Gy를 조사하였다. 저자의 기관에서는 1990년대 후반부터 국소 진행된 코인두암에서 동시항암화학방사선 치료를 표준 치료방법으로 사용하였고 그 이전에는 방사선치료 단독요법이 주된 치료방법이었다. 방사선치료 단독요법을 시행한 환자가 103명, CCRT를 시행한 환자는 87명이었으며 이 중 보조항암화학치료를 시행한 환자는 48명이었다(Table 2).

항암화학치료는 CCRT의 경우, cisplatin (75 mg/m², 정맥주사, 제1일)과 5-FU (750 mg/m², 정맥주사, 5일간 24시간) 조합으로 4주 간격, 2회 치료하였으며 보조항암화학치료는 CCRT 종료 3주 후 cisplatin (75 mg/m², 정맥주사, 제1일), epirubicin (37.5 mg/m², 정맥주사, 제1일)과 bleomycin (7.5 mg/m², 정맥내대량주입, 제1일 후 9 mg/m² 지속정맥주입, 5일간) 조합으로 3주 간격으로 3회 치료하였다.

Table 2. Treatment Characteristics

	No. (%)
Treatment modality	
Radiation therapy (RT)	103 (54.2)
RT alone	82 (79.6)
RT plus adjuvant chemotherapy	21 (20.4)
Concurrent chemoradiation therapy (CCRT)	87 (45.8)
CCRT alone	54 (62.1)
CCRT plus adjuvant chemotherapy	27 (31.0)
Neoadjuvant chemotherapy plus CCRT	6 (6.9)
Fractionation schedule, total dose (Gy)	
Conventional fractionation	164 (86.3)
< 60	3 (1.8)
60~69	3 (7.9)
70~79	144 (87.8)
≥80	4 (2.4)
Hyper-fractionation (BID*)	26 (13.7)
< 60	1 (3.8)
60~69	0 (0)
70~79	23 (88.5)
≥80	2 (7.7)

*Bis in die (1.2 Gy twice a day).

190명 중 184명(96.8%)이 계획된 치료를 마쳤으며, 6명(3.2%)의 환자가 중도 포기하였는데 치료와 관련된 부작용으로 중도 포기한 환자가 1명, 치료 부작용과 무관하게 개인적 사유로 치료를 거부한 환자가 4명, 치료 중 질병의 진행으로 치료를 중단한 환자가 1명이었다. 1명의 환자는 치료직후 사고로 인해 사망하였다. 계획된 치료를 마친 184명의 방사선 치료기간은 중앙값 64일(범위, 43~268일)이었다. 135명(73%)의 환자가 70일 이내 방사선치료를 종료하였으며 치료기간이 70~80일이었던 환자가 37명(20%), 80~90일인 환자가 8명(4%)이었다. 또한 90일 이상 소요된 환자가 4명(2%)이었다.

치료종료 후 1개월, 이후 매 3개월 마다 2년 간 외래에서 추적관찰하고 그 후에는 매 6개월에서 1년 간격으로 추적관찰하였다. 매번 방문 시 후두경검사 등 진찰을 하였고, 처음 2년 동안은 4~6개월 간격으로 전산단층촬영술(CT) 또는 자기공명영상(MRI), PET으로 치료반응 및 재발여부를 평가했다. 증상이 있거나 필요하다고 판단될 때 흉부 또는 복부 CT, 뼈스캔(bone scan) 등을 시행하였고, 재발이 의심되는 경우 추가적인 영상의학검사와 조직생검을 시행하였다. 방사선치료 및 항암화학치료에 의한 급, 만성 부작용 평가는 RTOG 분류법을 이용하였다.

통계분석은 SPSS ver. 12.0K (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 생존분석은 Kaplan-Meier법을 이용하고, 생존곡선 간 차이의 통계적 유의성은 Log-rank법으로 분석 하였다. Cox proportional hazard model을 이용하여 다변량분석을 시행하였으며 하위그룹분석에서 두 군 간의 비교는 카이제곱 테스트 또는 t-test를 이용하였다. p값은 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였고 분석시점은 마지막 환자의 치료 시작 시점부터 2년 5개월 후를 기준으로 하였다.

생존율(overall survival rate, OS)의 계산은 치료시작시점부터 사망시점 또는 중도 절단된 경우는 마지막 추적관찰

Table 3. Pattern of Failure

	Total (n=190)	RT* (n=103)	CCRT† (n=87)
Recurrence, total	93 (48.9)	59 (57.3)	34 (39.0)
Local failure	44 (23.2)	25 (24.3)	19 (21.8)
Nodal failure	20 (10.5)	13 (12.6)	7 (8.0)
Distant failure	49 (25.8)	33 (32.0)	16 (18.4)
Unknown (follow-up loss)	12 (6.3)	11 (10.7)	1 (1.1)
Failure free	85 (44.7)	33 (32.0)	52 (59.8)

Values are presented as number (%).

*radiation therapy, †concurrent chemoradiation therapy.

시점까지의 기간으로 정의하고, 질병특이생존율(disease specific survival rate, DSS)은 코인두암이 사인이 된 경우만을 고려한 생존율로 정의하였다. 무병생존율(disease-free survival rate, DFS)은 치료시작시점부터 국소재발, 림프절재발, 원격전이 또는 사망시점까지의 기간이며, local relapse-free survival (LRFS), nodal relapse-free survival (NRFS) 및 distant relapse-free survival (DRFS)는 치료시작시점부터 각각의 재발이 발생한 시점까지의 기간으로 정의하였다.

결 과

1. 치료실패양상

전체 환자의 추적관찰기간은 2~278개월, 중앙값은 52개월이었다. 총 190명 중 93예(48.9%)에서 재발이 발생하였으며 재발양상은 국소재발, 림프절재발 및 원격전이가 각각 44예(23.2%), 20예(10.5%) 및 49예(25.8%)였다(Table 3). 원격전이가 발생한 부위는 뼈전이 23예, 폐전이 18예, 간전이 12예, 그 외 종격동전이 6예, 뇌전이 5예, 그리고 액와 림프절전이가 3예에서 있었다. 재발 후 치료로 방사선재치료를 적용한 예가 64%, 항암화학치료 30%, 수술 6%, 보존적 치료가 7%였으며 치료거부 및 추적관찰실패가 8%였다.

2. 생존율 및 재발률

전체 대상 환자의 5년 및 10년 LRFS는 각각 81.4%, 79.4%, NRFS는 89.9%, 89.1%, DRFS는 75.6%, 73.7%이었다(Fig. 1~3, Table 4). 5년 및 10년 OS는 각각 55.6%, 44.5%였고(Fig. 4), 생존기간은 중앙값 52개월(평균 73개월)이었다(Table 4). 5년 및 10년 DFS는 각각 54.8%, 51.3%였으며(Fig. 5) 무병생존기간은 중앙값 49개월(평균 86개월)이었

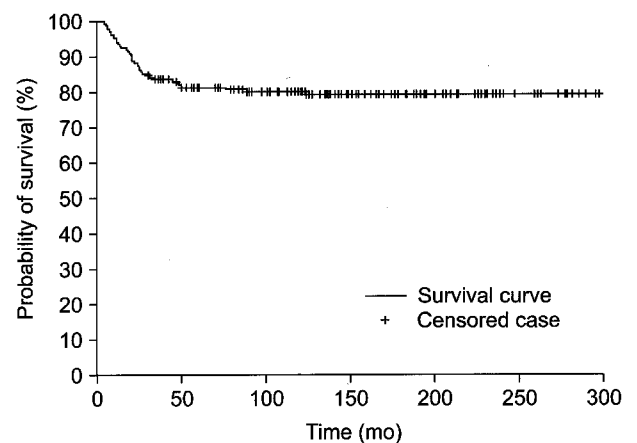


Fig. 1. Local relapse-free survival rate.

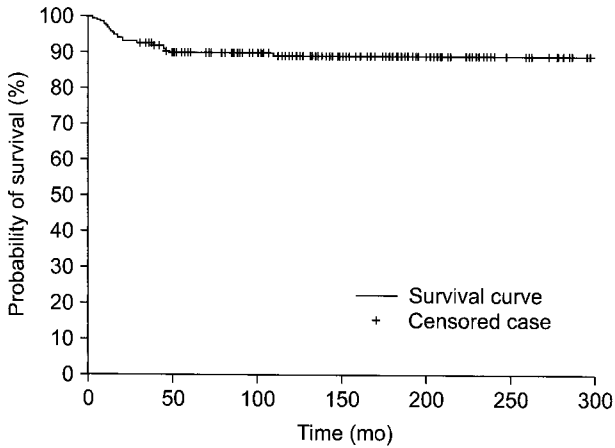


Fig. 2. Nodal relapse-free survival rate.

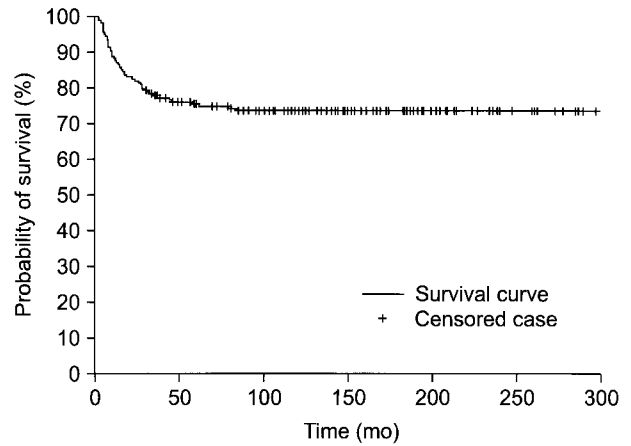


Fig. 3. Distant relapse-free survival rate.

Table 4. Results of Survival Rate (RT* Alone vs. CCRT[†])

	Total (n=190)			RT alone (n=103)		CCRT (n=87)		p-value
	Median (mo)	5-yr (%)	10-yr (%)	5-yr (%)	10-yr (%)	5-yr (%)	10-yr (%)	
Overall survival	52	55.6	44.5	45.7	33.2	67.6	61.6	0.0023
Disease-free survival	49	54.8	51.3	49.4	33.2	61.2	58.3	0.0423
Disease-specific survival	55	65.3	57.4	56.7	47.2	75.4	71.6	0.0065
Local relapse-free survival	127	81.4	79.4	82.5	80.5	80.3	77.4	0.7425
Nodal relapse-free survival	140	89.9	89.1	88.3	87.3	91.6	91.6	0.3593
Distant relapse-free survival	117	75.6	73.7	70.9	67.8	81.2	70.9	0.0457

*radiation therapy, [†] concurrent chemoradiation therapy.

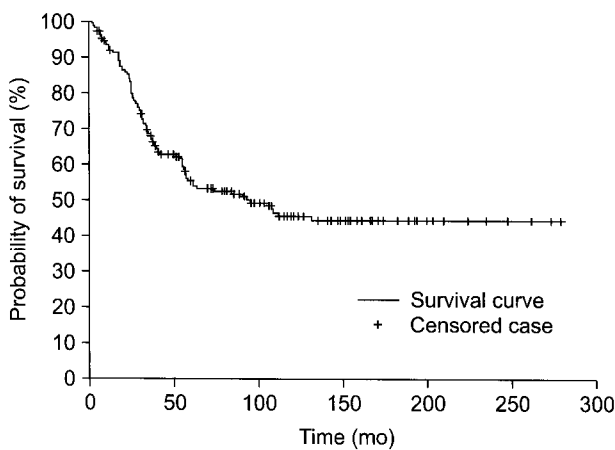


Fig. 4. Overall survival rate.

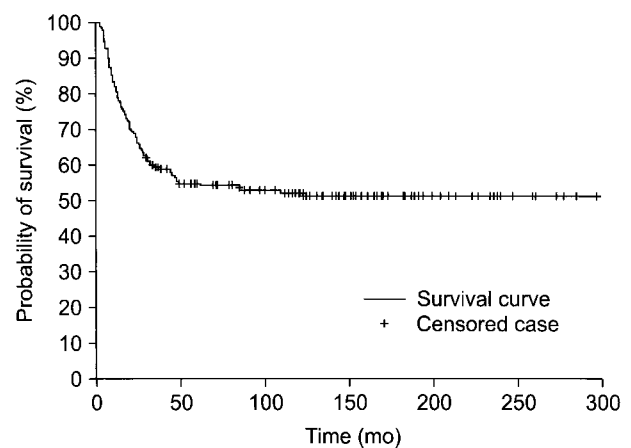


Fig. 5. Disease-free survival rate.

다(Table 4). 5년 및 10년 DSS는 각각 65.3%, 57.4%이었으며(Fig. 6) 질병특이생존기간은 중앙값 55개월(평균 79개월)이었다(Table 4).

CCRT와 방사선치료 단독요법을 비교 분석한 결과 CCRT를 했을 때 5년 및 10년 OS (67.6%, 61.6% vs. 45.7%,

33.2%; p=0.0023), DFS (61.2%, 58.3% vs. 49.4%, 33.2%; p=0.0423), DSS (75.4%, 71.6% vs. 56.7%, 47.2%; p=0.0065) 및 DRFS (81.2%, 81.2% vs. 70.9%, 67.8%; p=0.0457)에서 의미 있는 치료 결과 향상을 보였으나 LRFS (80.3%, 77.4% vs. 82.5%, 80.5%; p=0.7425) 및 NRFS (91.6%, 91.6% vs. 88.3%,

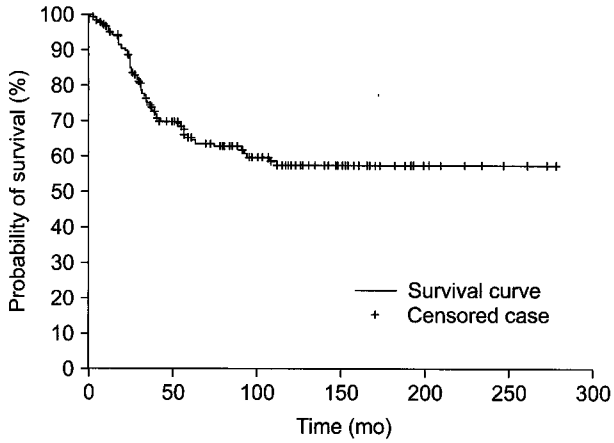


Fig. 6. Disease-specific survival rate.

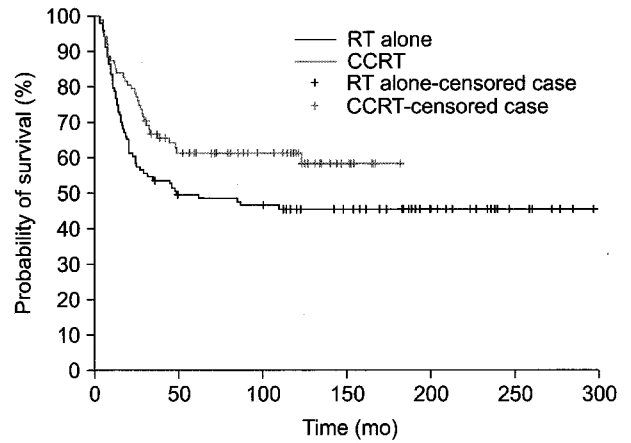


Fig. 8. Disease-free survival rate. RT: radiation therapy, CCRT: concurrent chemoradiation therapy.

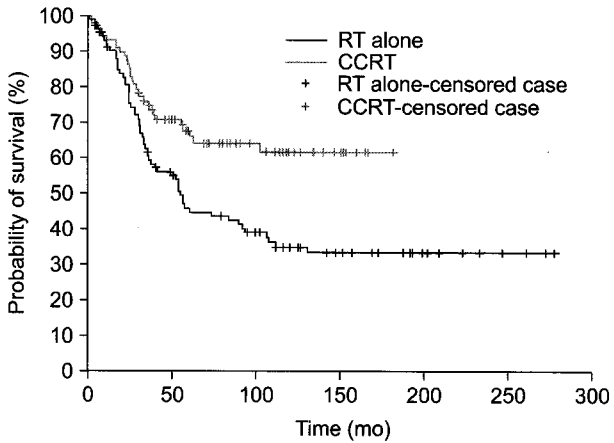


Fig. 7. Overall survival rate. RT: radiation therapy, CCRT: concurrent chemoradiation therapy.

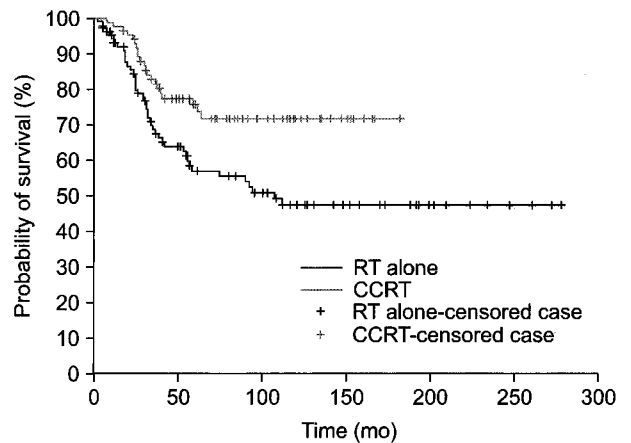


Fig. 9. Disease-specific survival rate. RT: radiation therapy, CCRT: concurrent chemoradiation therapy.

87.3%; $p=0.3593$)는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 7~10, Table 4). CCRT를 시행한 환자와 방사선 치료 단독요법을 시행한 환자의 치료기간 중앙값은 각각 63, 64일로 두 군 간에 차이는 없었다.

3. 예후인자

다변량 분석 결과 CCRT를 시행한 환자($p=0.001$), 젊은 연령($p=0.031$), 여성($p=0.011$)과 T-병기($p=0.028$) 및 N-병기($p=0.034$)가 낮은 환자에서 OS가 통계적으로 유의하게 높았고, 성별과 CCRT 시행 여부가 DSS와 DFS에 영향을 미치는 인자로 분석되었다. 또한 LRFS에는 성별, NRFS는 N-병기, DRFS는 CCRT 시행 여부가 통계적 유의성을 보였다(Table 5).

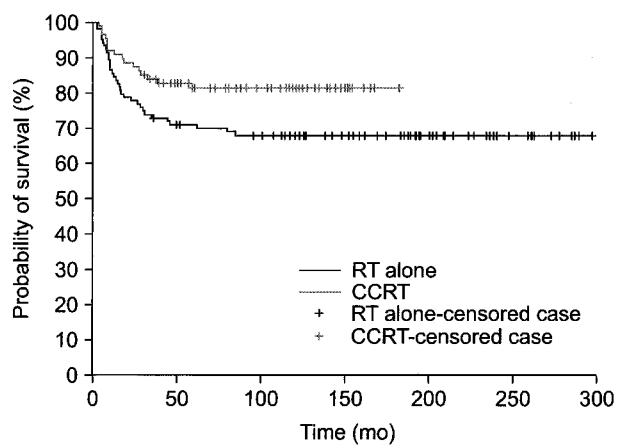


Fig. 10. Distant relapse-free survival rate. RT: radiation therapy, CCRT: concurrent chemoradiation therapy.

4. 부작용

급성 부작용은 전체 대상환자 190명의 의무기록을 참고하여 분석하였고 만성 부작용은 외래 추적관찰이 가능했던 107명에 대하여 분석하였다. 방사선치료 중 발생한 급성부작용으로 대부분의 환자(97.9%)에서 1등급 이상의 점막염이 발생하였으며, 3등급 이상의 급성 점막염이 발생한 환자는 42명으로 22.1%였다. 3등급 이상의 급성 점막염은 CCRT를 시행한 환자에서 28.7% (25명), 방사선치료 단독요법을 시행한 환자에서 16.5% (17명)의 발생빈도를 보였다. 3등급 이상의 혈액학적 부작용은 190명 중 18예 (9.5%) 발생하였는데 모두 CCRT를 시행한 환자였고 방사선치료 단독요법으로 치료한 환자들에서 3등급 이상의 혈액학적 부작용은 관찰되지 않았다(Table 6). 치료에 따른

부작용으로 인하여 치료기간이 연장된 환자가 59명(31%)이었으며 이중 방사선치료 단독요법을 시행한 환자가 35명(34%, 중앙값 7일), CCRT를 시행한 환자가 24명(27.6%, 중앙값 7일)이었다. 항암화학치료를 병용한 환자에서 통계적으로 의미 있게 급성 부작용 발생빈도가 높았으나 치료기간의 연장에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

추적관찰 기간 동안 관찰된 만성 부작용으로 구강건조증은 정도의 차이가 있으나 107명의 환자 중 104명(97.2%)에서 발생하였으며 방사선치료 단독요법(54명, 96.4%) 또는 CCRT (50명, 98.0%)를 시행한 환자에서 1등급 이상의 구강건조증 발생은 의미 있는 차이가 없었다.

3등급 이상의 청력장애와 턱관절장애는 각각 9, 6예가 있었다(Table 6). 청력장애가 발생한 9명의 환자 중 CCRT를 시행한 환자가 5명이었고 이 중 4명이 cisplatin을 포함한 항암화학치료를 받았으며 조사선량은 중앙값 72 Gy (72~75.6 Gy)로 큰 차이가 없었다. 9명 중 3명은 치료 종료 직후부터 청력감퇴를 호소하였던 환자로 급성부작용이 만성부작용으로 이행하는 양상을 보였다. 턱관절장애를 보인 6명 중 5명이 방사선치료 단독요법으로 치료받았으며 조사된 방사선량은 중앙값 72 Gy (72~75.6 Gy)로 환자 간 조사선량의 차이는 없었다.

Table 5. Results of Multivariate Analysis

	Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	p-value
Overall survival	CCRT*	0.453	0.287~0.714	0.001
	Age	1.017	1.002~1.032	0.031
	Gender	0.497	0.289~0.852	0.011
	T-stage	1.246	1.024~1.516	0.028
	N-stage	1.173	1.012~1.359	0.034
Disease-specific survival	CCRT	0.432	0.252~0.741	0.002
	Gender	0.447	0.231~0.867	0.017
Disease-free survival	CCRT	0.609	0.392~0.947	0.028
	Gender	0.546	0.314~0.950	0.032
Local relapse-free survival	Gender	0.331	0.115~0.954	0.041
Nodal relapse-free survival	N-stage	1.338	1.008~1.775	0.044
Distant relapse-free survival	CCRT	0.504	0.272~0.993	0.029

*concurrent chemoradiation therapy.

고안 및 결론

코인두암은 비교적 드문 질환이나 치료에 있어서 방사선치료의 역할이 매우 중요하다. 조기 병변의 경우 방사선치료만으로 완치가 가능하지만 진행된 경우 방사선치료 단독요법으로는 만족할만한 결과를 얻을 수 없기 때문에 항암화학치료를 병행하게 된다. 코인두암은 다른 두경부암과 달리 혈행전기도 잘하는 것으로 알려져 있어 원격전이율이 높게 보고되며 재발이 지연되어 나타날 위험성이 있

Table 6. Acute and Late Complication

Complication	Grade 1 & 2			Grade 3			
	Total	RT* alone	CCRT [†]	Total	RT alone	CCRT	
Acute	Mucositis	144 (75.8)	50 (26.3)	94 (49.5)	42 (22.1)	17 (16.5)	25 (28.7)
	Hematologic	NA [‡]	NA	NA	18 (9.5)	0 (0)	18 (20.7)
	Neutropenia	-	-	-	12 (6.3)	0 (0)	12 (13.8)
	Thrombocytopenia	-	-	-	6 (3.2)	0 (0)	6 (6.9)
Late	Xerostomia	101 (94.4)	53 (49.5)	49 (45.8)	3 (2.8)	1 (0.9)	2 (1.9)
	Hearing impairment	NA	NA	NA	9 (8.4)	4 (7.1)	5 (9.8)
	Trismus	NA	NA	NA	6 (5.6)	5 (8.9)	1 (2.0)

Values are presented as number (%).

*radiation therapy, [†]concurrent chemoradiation therapy, [‡]not applicable.

기 때문에 장기 추적관찰이 필요한 질환이다.¹⁾

국소 진행된 코인두암 환자를 대상으로 방사선치료 단독요법과 CCRT를 비교한 무작위 3상 연구인 Intergroup 00-99 Study¹⁰⁾에서 CCRT를 시행한 환자군의 국소제어율, 무병생존율 및 생존율 향상을 보고한 이래 이러한 결과를 뒷받침하는 많은 연구들^{6~9,11~14)}이 발표되었으며 현재 국소 진행된 코인두암에서 CCRT가 기본 치료로 시행되고 있다. CCRT에서 항암제의 역할은 중앙 부피를 줄임으로써 방사선치료의 효과를 향상시키고 방사선민감 효과를 증가시키며 미세 전이를 줄임으로써 원격전이율을 감소시켜 궁극적으로 생존율 향상에 기여하는 것이다. 본 연구에서는 CCRT를 시행하였을 때 방사선치료 단독요법과 비교해서 원격전이의 빈도가 13.6% 감소하였고 DRFS의 향상(5년 10.3%, 10년 3.1%)을 보였으며 그 결과 생존율의 향상(5년 21.9%, 10년 28.4%)을 얻을 수 있었던 것으로 분석할 수 있었다. 더구나 단변량 및 다변량분석에서 CCRT는 OS, DSS, DFS 및 DRFS에 영향을 미치는 인자로 치료성적에 영향을 미치는 가장 강력한 예후 인자로 분석되었고 치료방법에 따른 하위그룹 분석 결과에서도 CCRT군에서 OS, DSS, DFS 및 DRFS의 향상이 있었다(Table 4).

그러나 재발양상 분석에서 CCRT를 했을 때 앞서 언급한 원격전이율의 감소에 비해 국소재발률과 림프절재발률의 감소치가 각각 2.5%, 4.6%로 크지 않았으며 LRFS 및 NRFS에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). 이러한 결과에 대한 해석으로 첫째, 방사선치료와 항암화학치료를 병행하였을 때 기대할 수 있는 상승효과 또는 가합효과가 크지 않았던 것으로 판단할 수 있으나 병용치료가 LRFS 및 NRFS에 어느 정도 영향을 미치는지에 대해서 아직까지 명확히 밝혀진 바가 없어 통계적으로 유의하지 않다고 하여 병용효과가 없다고 단정지을 수는 없겠다. 둘째, 최근 동시병용항암화학치료로 IMRT를 시행한 연구들^{15~17)}에서 10% 미만의 국소재발률을 보고하고 있는 것과 비교하여 본 논문에서는 23.2%의 국소재발률을 보여 이는 방사선치료기법 즉, 이차원방사선치료에 의한 영향을 생각할 수 있다. 이차원방사선치료는 코인두암의 불규칙하고 입체적인 표적체적 내 선량 분포를 평가하기 어려운 단점이 있어 선량이 미달되는 경우가 발생할 수 있으며 평균표적선량이 떨어진다라는 자명한 한계점이 있다.^{18,19)} 따라서 본 논문의 결과 항암화학치료는 방사선민감 효과보다 미세전이를 줄여 원격전이율을 낮추는데 더 큰 역할을 하는 것으로 생각되며, 국소 및 영역제어율의 향상 측면에서 방사선치료의 정확성이나 표적체적 내 선량분포 측면을 고려한 삼차원체적조형방사선치료 또는 IMRT가

더 중요한 역할을 하는 것으로 판단하였다.

통상적인 치료방법과 비교하여 치료성적 향상과 부작용 감소 측면에서 IMRT의 우월성을 입증하는 결과들이 발표되고 있다.^{15~17)} 장기추적 결과가 없어서 단정짓기는 이르지만 국소영역제어율이 90~95% 이상으로 국소영역제어율 향상과 더불어 생존율 향상을 기대할 수 있게 되었다. 국소제어율의 향상이 생존율에 미치는 영향에 대해서 Wadley 등²⁰⁾은 두경부암에 대한 19개의 무작위 할당 연구를 분석하여 2년 국소영역제어율을 10% 향상시킬 경우 5년 생존율이 6.7% 향상된다는 연구결과를 보고하였다. 따라서 본 연구에서 상대적으로 비교적 높게 분석된 국소재발률을 낮추기 위해 IMRT 등 발전된 치료기법의 적용으로 표적체적에 대한 선량분포 개선을 통하여 국소제어율을 향상시켜야 할 것이다.

최근의 IMRT 결과들이 향상된 치료성적을 보고하고 있으나 원격전이율은 여전히 높은 상태이다. Wolden 등¹⁶⁾의 연구에서 3년 생존율이 83%이었으며 국소재발률이 9%인 반면 원격전이율은 22%였다. Lee 등¹⁷⁾의 연구에서는 4년 생존율이 88%, 국소재발률이 3%였으나 원격전이율은 34%로 높게 나타났다. 따라서 원격전이를 감소시킬 수 있는 효과적인 항암제의 개발이 필요한 실정이다. 최근 전이 및 재발한 코인두암에서 cetuximab, gefitinib, sorafenib 등 표적치료제에 관한 2상 연구들^{21~23)}에서 만족할만한 결과를 보이고 있으며 코인두암과 Epstein-Barr virus의 관련성으로 면역치료에 대한 가능성이 제시되고 있다.

본 연구에서 급성 부작용으로 점막염이 97.9%의 환자에서 발생하였으며 CCRT를 받은 환자들에서 방사선치료 단독요법으로 치료한 환자들에 비해 높은 발생빈도를 보여 항암화학치료의 병행 여부가 급성 부작용을 가중시키는 요인으로 작용하였음을 알 수 있었다. 그러나 두 군의 치료기간의 중앙값과 부작용으로 인하여 연장된 기간의 중앙값은 유사했다. 이는 첫째, 개인차로 인한 견딜 능력의 차이에 기인한 결과로 해석할 수 있고, 둘째, 2기 부작용이 관찰될 때 부작용의 중증도 악화를 막기 위해 관례적으로 1주일 정도 치료 휴지기를 갖고 증상치료를 함으로써 급성 부작용의 심화를 줄일 수 있었던 결과가 반영된 것으로 생각된다. 3등급 이상의 혈액학적 부작용으로 호중구감소증과 혈소판감소증이 발생한 18명의 환자는 모두 CCRT를 시행한 환자였다. 예측할 수 있는 바와 같이 항암제와의 병용치료에 따라 혈액학적 부작용 발생빈도가 증가하였고 3등급 이상도 상당 수 포함되었다. 최근 Lin 등²⁴⁾은 국소 진행된 코인두암에서 연속화학방사선요법으로 전보조항암화학치료 후 IMRT 단독요법과 CCRT를 비교하였는데 3년

DRFS, DFS 및 OS는 두 군이 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 IMRT 단독요법에서 3, 4등급의 급성 부작용이 20% 정도 감소하였다고 보고하였다. 비록 항암화학치료와의 병용치료를 통해 치료성적의 향상을 얻을 수 있지만 그에 따른 부작용 증가가 문제가 되며 원격전이율은 여전히 높은 실정이다. 따라서 효과적인 항암제의 개발 및 약제의 선택 또는 항암화학치료의 병용방법에 따른 치료성적과 부작용 측면의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

항암화학치료 이외에 본 논문에서 연령과 성별이 예후 인자로 분석되었다. 연령은 일반적으로 젊은 연령에서 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.^{25~29)} 그러나 대다수의 연구에서 18세 미만의 환자를 분석 대상에서 제외시키는 경우가 많아 소아, 청소년 환자에 대한 연구자료가 부족한 실정이며 성인과 비교해서 예후에 차이를 보이는 이유는 잘 알려져 있지 않다. 다변량분석에서 연령이 낮을수록 통계적으로 유의한 생존율 향상이 있었다(Table 5). 그러나 젊은 연령을 정의하는 명확한 기준은 없으며 연령은 하나의 연속변수로서 통계분석 결과에 중요한 의미를 갖기 때문에 연령을 계층화하여 분석하지는 않았다. 성별은 예후인자로서 일관된 결과를 보이고 있지 않고 연구마다 차이가 있으나 여성이 남성보다 좋은 예후를 보이며, 주로 원격전이에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다.^{27~29)} 그러나 대부분의 연구에서 여성이 예후가 더 좋은 이유에 대한 명확한 해답을 제시하고 있지는 않다. 다변량분석에서 여성이 OS, DFS 및 LRFS에 영향을 미치는 인자로 밝혀졌으나(Table 5) 성별에 따른 환자특성 및 치료특성의 차이는 없었으며 여러 알려진 생물학표지자에 대한 환자 자료가 충분하지 않아 원인분석에 제한이 있었다.

구강건조증은 방사선치료기간 동안 및 방사선치료 후 가장 흔히 발생하는 만성 부작용이다. 구강건조증 발생에 영향을 미치는 인자로 이차선에 조사된 방사선량, 분할, 및 연령 등이 알려져 있고^{30~33)} 통상적인 방사선치료 후 만성 부작용으로 구강건조증의 발생빈도는 90~98% 정도로 보고되고 있다.^{30,33)} 본 연구에서는 97.2%의 환자에서 구강건조증이 발생하였으며 구강건조증의 등급에 영향을 미치는 요인 분석에서 통계적으로 의미 있는 인자는 발견되지 않았다. 부작용의 등급은 의무기록을 토대로 환자가 자각하는 증상 서술에 의존하여 RTOG 분류법으로 평가하였는데 3등급과는 달리 1등급과 2등급의 구분이 모호했으며 후향적 분석의 한계로 부작용 평가에 제한이 있었다. 따라서 보다 정확한 평가를 위해서 타액분비량을 직접 측정할 수 있는 침샘기능검사 등 객관적인 지표와 검증된 평가 항목을 적용하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

청력장애는 청각기관이 코인두와 인접하여 위치하기 때문에 방사선치료에서 비교적 많은 선량을 받게 되며 와우 내의 감각유모세포의 손상으로 감각신경성 난청이 발생한다. 특히 cisplatin을 사용하여 CCRT를 하는 경우 약제의 이독성으로 고주파난청의 발생 빈도가 증가할 수 있다. Chan 등³⁴⁾의 연구에서 다변량분석 결과 cisplatin 용량과 와우에 조사된 선량이 고주파 영역 감각신경성 난청의 발생에 영향을 미치는 인자로 분석되었다. 본 연구에서는 3등급 이상 청력장애가 9명으로 8.4%의 발생빈도를 보였으나 이차원방사선치료의 단점으로 와우 선량에 대한 정확한 평가가 이루어지지 않았다는 것은 본 연구의 제한점이었다. 청력장애 발생빈도 감소를 위하여 와우 선량에 대한 평가와 선량제한이 이루어져야 할 것이다.

결론적으로 예후인자에 대한 분석 결과 CCRT, T-병기, N-병기 및 성별과 연령이 생존율에 영향을 주는 인자임을 알 수 있었고, CCRT를 했을 때 생존율 향상과 원격전이율 감소를 보여 항암화학치료의 역할을 확인할 수 있었다. 그러나 항암화학치료의 병용이 국소 및 영역제어율의 증가에는 의미 있게 기여하지 못하였는데, 이는 당연한 언급일 수 있으나 국소치료로서 방사선치료의 중요성을 다시 한번 확인하게 하였다. 국소 및 영역제어 측면에서 방사선치료의 적합성 즉, 적절한 표적체적의 설정 및 선량 전달이 더욱 중요함을 강조할 수 있겠으며 항암화학치료의 병용이 기여도가 낮았던 것과 CCRT의 부작용 발생빈도를 감안한다면, IMRT와 같은 최신 방사선치료에서 선행 또는 보조 항암화학치료 등 항암화학치료의 적절한 적용시기에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Lee AW, Perez CA, Law SCK, et al. Nasopharynx. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Co., 2009:820-854
2. Ministry for Health, Welfare and Family Affairs. Annual report of cancer incidence (2005) and survival (1993-2005) in Korea. Seoul: Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, 2008:36-37
3. Lee AW, Foo W, Law SC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. Hong Kong Med J 1997;3:355-361
4. Ng WT, Lee AW, Kan WK, et al. N-staging by magnetic resonance imaging for patients with nasopharyngeal carcinoma: pattern of nodal involvement by radiological levels. Radiother Oncol 2007;82:70-75
5. Tang L, Mao Y, Liu L, et al. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma:

- analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging. *Cancer* 2009;115:680-688
6. **Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY.** Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003;21:631-637
 7. **Wee J, Tan EH, Tai BC, et al.** Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005;23:6730-6738
 8. **Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al.** Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6966-6975
 9. **Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al.** Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1356-1364
 10. **Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al.** Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-1317
 11. **Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al.** Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:536-539
 12. **Al-Saraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al.** Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy (CT-RT) vs radiotherapy in patients (Pts) with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC). Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) Phase III Study: Final Report (abstract #905). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:227a
 13. **Huncharek M, Kupelnick B.** Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol* 2002;25:219-223
 14. **Zhang L, Zhao C, Ghimire BR, Guo Y, Guan ZZ.** The role of concurrent chemoradiation in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma among endemic area: a meta-analysis of the phase III randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):6032
 15. **Kwong DL, Sham JS, Leung LH, et al.** Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:374-381
 16. **Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ.** Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:57-62
 17. **Lee N, Xia P, Quivey JM, et al.** Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:12-22
 18. **Waldron J, Tin MM, Keller A, et al.** Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003;68:153-161
 19. **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
 20. **Wadsley JC, Bentzen SM.** Investigation of relationship between change in locoregional control and change in overall survival in randomized controlled trials of modified radiotherapy in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1405-1409
 21. **Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al.** Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3568-3576
 22. **Chan AT, Ma B, Hui EP, et al.** Phase II study of gefitinib in metastatic or locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma (NPC). *J Clin Oncol* 2006;24(18 Suppl):15509
 23. **Chen E, Winquist E, Agulnik M, et al.** A phase II study of Sorafenib (BAY 43-9006) in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and nasopharyngeal cancer (NPC). *Eur J Cancer Suppl* 2005;3:297
 24. **Lin S, Lu JJ, Han L, Chen Q, Pan J.** Sequential chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: experience of 370 consecutive cases. *BMC Cancer* 2010;10:39
 25. **Ayan I, Kaytan E, Ayan N.** Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. *Lancet Oncol* 2003;4:13-21
 26. **Bar-Sela G, Ben Arush MW, Sabo E, Kuten A, Minkov I, Ben-Izhak O.** Pediatric nasopharyngeal carcinoma: better prognosis and increased c-Kit expression as compared to adults. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:291-297
 27. **Chen CY, Han F, Zhao C, et al.** Treatment results and late complications of 556 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Br J Radiol* 2009;82:452-458
 28. **Teo P, Yu P, Lee WY, et al.** Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 nondisseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:291-304
 29. **Farias TP, Dias FL, Lima RA, et al.** Prognostic factors and outcome for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:794-799

30. **Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY.** Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:672-679
31. **Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA.** Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:695-704
32. **Lee SH, Kim TH, Chie EK, et al.** Evaluation of xerostomia following intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer patients. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2004; 22:106-114
33. **Sumitsawan Y, Chaiyasate S, Chitapanarux I, et al.** Late complications of radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2009;36:205-209
34. **Chan SH, Ng WT, Kam KL, et al.** Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73: 1335-1342

Abstract

Long-Term Results of 2-Dimensional Radiation Therapy in Patients with Nasopharyngeal Cancer

Nam Kwon Lee, M.D., Young Je Park, M.D., Dae Sik Yang, M.D., Won Sup Yoon, M.D., Suk Lee, Ph.D. and Chul Yong Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To analyze the treatment outcomes, complications, prognostic factors after a long-term follow-up of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy (RT) alone or concurrent chemoradiation therapy (CCRT).

Materials and Methods: Between December 1981 and December 2006, 190 eligible patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma were treated at our department with a curative intent. Of these patients, 103 were treated with RT alone and 87 patients received CCRT. The median age was 49 years (range, 8~78 years). The distributions of clinical stage according to the AJCC 6th edition included I: 7 (3.6%), IIA: 8 (4.2%), IIB: 33 (17.4%), III: 82 (43.2%), IVA: 31 (16.3%), IVB: 29 (15.3%). The accumulated radiation doses to the primary tumor ranged from 66.6~87.0 Gy (median, 72 Gy). Treatment outcomes and prognostic factors were retrospectively analyzed. Acute and late toxicities were assessed using the RTOG criteria.

Results: A total of 96.8% (184/190) of patients completed the planned treatment. With a mean follow-up of 73 months (range, 2~278 months; median, 52 months), 93 (48.9%) patients had relapses that were local 44 (23.2%), nodal 13 (6.8%), or distant 49 (25.8%). The 5- and 10-year overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and disease-specific survival (DSS) rates were 55.6% and 44.5%, 54.8% and 51.3%, in addition to 65.3% and 57.4%, respectively. Multivariate analyses revealed that CCRT, age, gender, and stage were significant prognostic factors for OS. The CCRT and gender were independent prognostic factors for both DFS and DSS. There was no grade 4 or 5 acute toxicity, but grade 3 mucositis and hematologic toxicity were present in 42 patients (22.1%) and 18 patients (9.5%), respectively. During follow-up, grade 3 hearing loss in 9 patients and trismus in 6 patients were reported.

Conclusion: The results of our study were in accordance with findings of previous studies and we confirmed that CCRT, low stage, female gender, and young age were related to improvement in OS. However, there are limitations in the locoregional control that can be achieved by CCRT with 2D conventional radiation therapy. This observation has led to further studies on clarifying the efficacy of concurrent chemotherapy by intensity modulated radiation therapy.

Key Words: Nasopharyngeal carcinoma, Radiation therapy, Concurrent chemoradiation therapy, Complications