

하인두암의 방사선치료

고신대학교 의과대학 복음병원 방사선종양학과

신병철 · 염하용 · 문창우 · 정태식

목적 : 하인두암 환자에서 방사선단독치료와 항암화학요법 병용치료시의 반응과 생존율, 그리고 합병증에 영향을 미치는 요소를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1984년 1월부터 1999년 12월까지 고신대학교 복음병원 치료방사선과에서 치료를 받았던 환자 중 근치적 목적으로 방사선치료 단독 또는 항암화학요법과 병용치료를 받았던 56명을 대상으로 후향적 조사를 하였다. 방사선 단독치료(Group I)가 24명(42.9%), 항암화학요법과 병용치료(Group II)가 32명(57.1%)이었다. 방사선치료는 정규분할 조사법으로 9명(16.4%), 과분할조사로 분할선량이 1.15~1.2 Gy인 경우가 26명(47.2%), 1.35 Gy인 경우가 18명(32.7%), 가속과분할조사로 2명(3.6%)이 치료받았으며 총 방사선량은 40.5~83.5 Gy (평균선량 68.3 Gy)이었다. 항암화학요법은 cisplatin 100 mg/m²을 day 1에, 5-FU 1,000 mg/m²를 day 2~6에 방사선치료에 선행해서 사용하였으며 3주 간격으로 시행하였고 환자에 따라 1회에서 3회까지 시행하였다(평균 2.3회). 추적관찰기간은 1개월에서 195개월이었고 중앙값은 28개월이었다.

결과 : 전체 대상 환자들의 3년 및 5년 생존율은 40.6%, 27.6%였고, Group I은 50.0%, 30.0%, II는 36.4%, 26.3%였다. 국소제어율은 Group I에서 완전관해율이 70.0%, Group II에서는 완전관해율이 67.7%였다. 생존율에 영향을 미치는 예후인자로는 방사선치료에 대한 반응과 림프절 병기로 나타났다. 항암화학요법을 병용한 군에서 합병증 발생률이 높았으나 다분할 조사군에서는 정규분할조사군보다 적게 나타났다.

결론 : 하인두암의 방사선치료 결과는 방사선치료에 대한 반응과 경부 림프절 병기에 따라 좌우되었다. Cisplatin, 5-FU를 방사선치료 전 선행하여 1~3회 사용하는 것은 하인두암의 국소제어율과 생존율에 가치가 없는 것으로 증명되었으며 오히려 합병증을 높이는 것으로 판명되었다. 다분할 방사선치료는 후기 합병증을 저하시키는 것으로 판명되었다.

핵심용어 : 하인두암, 방사선치료, 항암화학요법, 다분할조사

결과를 분석검토하여 보고하고자 한다.

서 론

하인두암은 발견 당시 진행이 된 경우가 대부분이고 일반적인 치료방법으로 수술과 수술후 방사선치료가 주로 사용되어 왔으나 5년 생존율이 대부분의 보고에서 10~50%로 보고하고 있다.^{1~5)} 하인두암의 수술적 치료시 후두를 포함하는 광범위한 절제로 인해 수술 후 발성기능과 연하기능, 그리고 미용학적인 면에서 심각한 장애를 초래하는 경우가 많아서 많은 경우에 선행항암화학요법과 방사선치료를 병용한 치료법을 선택하고 있다.^{6~12)} 이에 저자들은 고신대학교 복음병원 방사선종양학과에서 근치 목적으로 방사선치료를 받았던 하인두암 환자의 방사선치료 및 항암화학요법으로 치료한

대상 및 방법

1. 환자 특징

1984년 1월부터 1998년 12월까지 고신대학교 복음병원 치료방사선과에서 치료를 받았던 병리학적으로 증명된 하인두암 환자 중 근치적 목적으로 방사선치료 단독 또는 항암화학요법과 병용치료를 받았던 56명을 대상으로 후향적 조사를 하였다. 방사선 단독치료(Group I)가 24명, 항암화학요법과 방사선치료를 병용(Group II)한 군이 32명이었다(Table 1). 각 치료군에 따른 연령분포, 원발병소, 조직학적 분포 및 AJCC (American Joint Committee on Cancer, 이하 AJCC)¹³⁾에 의한 병기별 분포는 Table 1에 요약하였다. Group I에서의 내원 당시의 주소(chief complaint)로는 연하곤란 7명 (36.8%), 인후통 8명(42.1%), 애성 1명(5.8%), 경부종괴 10명(52.6%), 호흡곤란 2명(6.7%)이었고 Group II에서의 내원 당시의 주소로

이 논문은 2002년 4월 1일 접수하여 2002년 8월 31일 채택되었음.

책임저자: 신병철, 고신대학교 복음병원 방사선종양학과
Tel: 051)990-6393, Fax: 051)990-3005
E-mail: joseph@ns.kosinmed.or.kr

는 연하곤란 7명(23.3%), 인후통 12명(40.0%), 애성 4명(13.3%), 경부종괴 9명(30.0%), 호흡곤란 2명(6.7%)이었다. 원발병소에 따른 주소는 이상와 부위에서 연하곤란 5명(17.9%), 인후통 11명(39.3%), 애성 3명(10.7%), 경부종괴 9명(32.1%)이었고 후인두벽에서 연하곤란 4명(40.0%), 인후통 3명(30.0%), 애성 1명(10.0%), 경부종괴 2명(20.0%)이었으며 후윤상부위에서는 연하곤란 2명(33.3%), 인후통 1명(16.7%), 애성 1명(16.7%), 경부종괴 1명(17.7%)이었다. 원발병소 병기에 따른 주소는 T1에서 인후통 2명(66.7%), 경부종괴 1명(33.3%), T2에서 연하곤란 4명(28.6%), 인후통 6명(42.9%), 애성 1명(7.1%), 경부

종괴 3명(21.4%), T3에서 연하곤란 2명(16.7%), 인후통 5명(41.7%), 애성 1명(8.3%), 경부종괴 4명(33.3%), T4에서는 연하곤란 6명(37.5%), 인후통 1명(6.3%), 애성 3명(18.8%), 경부종괴 5명(31.3%)이었다.

2. 방사선치료

방사선치료는 4~6 MV 선형가속기와 6~12 MeV 전자선을 사용하였으며 하인두와 경부림프절을 포함하는 상부 경부에 대하여 좌우 대칭 대향 조사로 치료하였고 하경부림프절은 상쇄골 림프절을 포함하여 전방 일문조사로 치료하였다. 분할 조사방법으로는 정규분할조사 9명(16.1%)에서 하였고 분할선량은 1.8 Gy 또는 2 Gy였다. 다분할조사는 45명(80.4%)에서 시행되었으며 이중 분할선량이 1.15~1.2 Gy인 경우가 27명, 1.35 Gy인 경우가 18명이었다. 과분할조사는 2명(3.6%)에서 분할선량 1.6 Gy로 시행하였다(Table 2). 척수차폐는 정규분할 조사에서는 45 Gy, 다분할조사에서 분할선량이 1.15~1.2 Gy일 때는 40 Gy에서, 분할선량이 1.35 Gy일 때는 40.5 Gy에서 척수를 차폐하였고, 후경부림프절은 X-선 접선이문조사 또는 전자선으로 추가 치료하였다. 척수차폐 후 원발병소와 경부림프절 부위에 정규분할 조사와 다분할 조사에서 분할선량이 1.15~1.2 Gy일 때는 60 Gy까지, 분할선량이 1.35 Gy일 때는 54 Gy까지 조사하였고 그 후는 원발병소에만 방사선치료를 조사야를 축소해서 원발병소에 따라 대향이문조사, 비대칭 조사, 호형회전 또는 회전조사로 치료하였다. 원발병소에 조사된 총방사선 선량은 Group I에서는 40.5~83.5 Gy (평균선량 68.0 Gy), Group II에서는 54.0~82.2 Gy (평균선량 68.6 Gy)였다(Table 2). 치료실패를 보인 29명의 환자 중 13례에서 추가치료를 받았는데 이중 11례에서 국소 부위에 21~69 Gy (mean : 41.96 Gy)를 조사받았으며 2례에서는 뼈전이 부위에 30 Gy를 조사하였다.

Table 1. Patient Characteristics

| | No. of patients | | p-value |
|--------------------|-------------------------------|-----------|---------|
| | Group I* | Group II* | |
| Study period | 1984. 1~1999. 12 | | |
| Follow up duration | 1~195 months (median: 28 mo.) | | |
| Total patient | 24 | 32 | |
| Range of age | 31~80 | 45~70 | 0.532 |
| Median | 58.5 | 58.5 | |
| Sex | | | 0.713 |
| Male | 20 | 28 | |
| Female | 4 | 4 | |
| Primary site | | | 0.648 |
| Pyriform sinus | 16 | 18 | |
| Pharyngeal wall | 5 | 9 | |
| Postcricoid area | 3 | 5 | |
| Histologic type | | | 0.179 |
| Squamous | 22 | 32 | |
| Undifferentiated | 2 | 0 | |
| T stage† | | | 0.217 |
| T1 | 1 | 2 | |
| T2 | 7 | 10 | |
| T3 | 6 | 9 | |
| T4 | 10 | 11 | |
| N stage† | | | 0.395 |
| N0 | 4 | 12 | |
| N1 | 3 | 5 | |
| N2a | 4 | 5 | |
| N2b | 5 | 4 | |
| N2c | 4 | 1 | |
| N3 | 4 | 5 | |
| AJCC stage† | | | 0.885 |
| I | 0 | 1 | |
| II | 2 | 5 | |
| III | 4 | 4 | |
| IVa | 12 | 17 | |
| IVb | 5 | 4 | |
| IVc | 1 | 1 | |

*Group I: Radiation therapy alone, Group II: Combined therapy of radiation and chemotherapy

†According to American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system

Table 2. Total Dose and Fractionation Schedules

| | No. of patients (%) | |
|---|---------------------|-------------|
| | Group I | Group II |
| Total RT dose | 4,050~8,350 | 5,400~8,220 |
| Median | 6,795 | 6,855 |
| Conventional (180 or 200 cGy, qd) | 5 (21.7) | 4 (12.5) |
| Hyperfractionated I (115 or 120 cGy, bid) | 10 (43.4) | 16 (50.0) |
| Hyperfractionated II (135 cGy, bid) | 7 (30.4) | 11 (34.4) |
| Accelerated (160 cGy, BID) | 1 (4.3) | 1 (3.1) |
| Total | 24 | 32 |

3. 항암제치료

항암제 병용치료는 32명에서 시행하였고 cisplatin과 5-FU를 방사선치료에 선행해서 3주 간격으로 사용하였으며 cisplatin (100 mg/m²)을 첫째날에 주사하고 5-FU (1,000 mg/m²)를 치료 1일에서 5일까지 투여하였다. 8명에서 1회, 6명에서 2회, 18명에서 3회 시행하였다. 3회까지 시행되지 못한 이유는 치료에 대해 전혀 반응하지 않았거나 치료에 대한 부작용, 항암화학요법에 대한 환자의 거부 등이었다. 선행 항암화학요법 치료 후 2~3주 후에 방사선치료를 시행하였다.

4. 생존율 통계

방사선 단독치료군과 항암제 병용치료군의 생존율 통계는 SPSS의 Kaplan-Meier method를 이용하였고 예후인자들의 통계학적 유의성은 log-rank test와 Cox-regression analysis를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 국소관해

Group I에서는 완전관해율이 70.8%, 부분관해율이 25.0%였으며 Group II에서는 완전관해율이 65.6%, 부분관해율이 34.4

Table 3. Local Response Rate (%)

| Response | No. of patients (%) | |
|----------|---------------------|-----------|
| | Group I | Group II |
| CR | 17 (70.8) | 21 (65.6) |
| PR | 6 (25.0) | 11 (34.4) |
| NR | 1 (4.2) | |
| Total | 24 | 32 |

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; NR, no response

Table 4. Response to Each Treatment in Induction Chemotherapy and Radiotherapy

| CTx* response | RTx [†] response (%) | | |
|---------------|-------------------------------|----------|-----------|
| | CR | PR | Total |
| CR | 9 (100.0) | | 9 (28.1) |
| PR | 8 (72.7) | 3 (27.3) | 11 (34.4) |
| NR | 5 (41.7) | 7 (58.3) | 12 (37.5) |
| Total | 22 | 10 | (p=0.054) |

*Chemotherapy, [†]Radiotherapy
Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; NR, no response

%였다(Table 3). Group II에서 선행 항암화학요법에 대한 반응은 완전관해율이 28.1%, 부분관해율이 34.4%로 65.2%의 반응을 보였고 이중 부분관해를 보인 11명의 환자에서 8명은 방사선치료 후 완전관해를 보였고 선행 항암화학요법에 대해 무반응을 보였던 12명의 환자 중 5명은 방사선치료 후 완전관해를 보였고 나머지 7명은 부분관해를 보였다(Table 4). 분할조사에 따른 국소관해율은 정규분할조사시에 완전관해율이 55.6%, 부분관해율이 44.4%, 다분할 조사에서는 66.7%, 33.3%였고 분할조사량이 1.15~1.2 Gy와 1.35 Gy 사이의 국소관해율의 차이는 없었다(Table 5).

2. 생존율

전체 대상 환자들의 3년 및 5년 생존율은 40.6%, 27.6%였고, Group I은 50.0%, 30.0%, II는 36.4%, 26.3%였다(Table 6). 각 Group간 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(p=0.734).

성별에 따른 3년 및 5년 생존율은 남자의 경우 Group I에서 57.1%, 42.9%, Group II에서 36.8%, 31.3%였다. 여자에서는 3년 생존율이 Group I에서 33.3%, Group II에서 33.3%였고 5년 생존자는 없었다. 성별에 따른 생존율의 통계학적인 유의성은 없었다(p=0.616). 원발병소에 따른 3년 및 5년 생존율은 이상와 부위에서 Group I 62.5%, 37.5%, Group II 36.4%, 33.3%, 후인두벽에서 Group I에서는 생존자가 없었고 Group II에

Table 5. Local Control Rate According to Fractionation

| Fractionation | No. of patient (%) | |
|---|--------------------|-----------|
| | CR | PR |
| Conventional (180 or 200 cGy, qd) | 5 (55.6) | 4 (44.4) |
| Hyperfractionated I (115 or 120 cGy, bid) | 19 (70.4) | 8 (29.6) |
| Hyperfractionated II (135 cGy, bid) | 12 (66.7) | 6 (33.3) |
| Hyperfractionation (Total) | 36 (66.7) | 18 (33.3) |
| | p=0.161* | |

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response
*Conventional vs Hyperfractionation

Table 6. 3 Year Overall Survival According to Response to Each Treatment

| CTx* response | Survival | RT [†] response | Survival |
|---------------|----------|--------------------------|----------|
| CR | 60.0 | CR | 54.5 |
| PR | 14.3 | PR | 14.3 |
| NR | 50.0 | | |
| p value | p=0.690 | | p=0.005 |

*Chemotherapy, [†]Radiotherapy
Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; NR, no response

서 28.6%, 16.7%, 후윤상 부위에서 Group I에서는 생존자가 없었고 Group II에서는 50.0%, 25.0%였다. 원발병소에 따른 생존율을 통계적으로 비교했을 때 $p=0.573$ 으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

선행 항암화학요법의 반응에 따른 3년 생존율은 완전관해를 보인 경우 60.0%, 부분관해를 보인 경우 14.3%, 무반응이 50%로 나왔고 p -value는 0.690으로 통계학적인 유의성은 없었다. 방사선치료의 반응에 대한 3년 생존율은 완전관해를 보인 경우 54.5%, 부분관해를 보인 경우 14.3%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.01$, Table 6).

총방사선량에 의한 3년 생존율은 방사선량이 증가할수록 생존율이 증가하는 양상을 보였고 p -value가 0.047로 통계학적으로 유의성 있게 차이가 있음을 보였지만 Group I, II 각각에서는 환자의 수가 적어서 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 7). 림프절 병기에 따른 3년 생존율은 임파절 전이가 없는 군에서 림프절 전이가 있는 군보다 유의한 차이를 보였다($p<0.05$, Table 7).

생존율에 영향을 미치는 예후 인자에 대한 분석은 Table 8과 같다. 통계학적으로 유의성이 있었던 요인은 단변량분석에서 림프절 병기, 총방사선량과 방사선치료 후 최종 치료반응이었고 다변량분석에서는 림프절 병기와 방사선치료에 대한 반응에서 통계학적인 유의성을 보였다. 총방사선량은 단변량분석에서는 유의성이 있었지만 다변량분석에서는 p -value 0.182로 통계학적인 유의성을 보이지 않았다. 반면에 AJCC병기는 다변량분석에서 비교적 차이가 있게 나타났다

Table 7. Overall Survival According to Total Dose and N-Stage

| | 3 YSR* (%) | |
|------------------|--------------------|--------------------|
| | Group I | Group II |
| Total dose (cGy) | | |
| ~6,500 | 66.7 | 37.5 |
| 6,501~7,000 | 50.0 | 25.0 |
| 7,001~7,500 | 100.0 | 100.0 |
| 7,501~ | $p=0.155^\dagger$ | $p=0.515^\ddagger$ |
| Total | $p=0.047$ | |
| N-stage | | |
| N0 | 100.0 | 66.7 |
| N1 | 50.0 | 25.0 |
| N2a | - | 50.0 |
| N2b | 50.0 | - |
| N2c | - | - |
| N3 | 100.0 | - |
| Total | $p=0.444^\ddagger$ | $p=0.026^\ddagger$ |
| Total | $p=0.021$ | |

*3-year survival rate, † ~7000 vs 7001~, ‡ N0 vs N1-3

($p=0.053$). 연령, 성별, T병기, 항암화학요법의 병용유무, 분할 조사방법, 항암화학요법에 대한 반응, 방사선치료 기간은 생존율에 영향이 없는 것으로 나타났다(Table 8).

3. 치료실패

전체 환자 56명 중 29명(51.7%)에서 치료실패를 보였는데 Group I에서 63.6%, Group II에서 51.7%였다. Group I에서의 치료실패한 14명의 양상은 국소 및 경부임파절에 재발한 경우가 14명(63.6%)으로 원격전이가 된 경우 3명(13.5%)보다 많았다(Table 9). Group II에서도 국소 및 경부임파절에 재발한 경우가 13명(44.8%)으로 원격전이가 된 경우 2명(6.9%)보다 많았다(Table 9). Group I과 Group II에서 모두 국소실패가 원격전이보다 많았고, Group II에서 원격전이가 Group I보다 다소 적게 나타났지만(6.9% vs 13.5%) 통계학적인 의의를 발견할 수 없었다. 전체 환자에서 원격전이로 치료실패한 5명의 원격전이의 장소는 뼈(3명), 폐(3명), 간(1명)이었다.

4. 합병증

전체 56명의 대상 환자 중 21명(37.5%)에서 합병증을 경험하였다. Group I에서는 7명(29.2%), Group II에서는 14명(43.8

Table 8. Prognostic Factors for 3-Year Overall Survival

| Prognostic factors | Univariate analysis | Multivariate analysis |
|------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Age* | 0.745 | 0.891 |
| Sex | 0.616 | 0.362 |
| T stage | 0.664 | 0.760 |
| N stage | 0.021 | 0.023 |
| AJCC stage | 0.660 | 0.053 |
| Group | 0.734 | 0.725 |
| Fractionation | 0.586 | 0.362 |
| Total dose | 0.047 | 0.182 |
| CTx [†] response | 0.435 | 0.720 |
| RTx [‡] response | 0.018 | 0.005 |
| Duration [§] of RTx | 0.600 | 0.402 |

*~59 vs 60~, [†]Chemotherapy, [‡]Radiotherapy, [§]~50 vs 51~

Table 9. Failure Patterns

| Treatment failure | No. of patients (%) | |
|-------------------|---------------------|-----------|
| | Group I | Group II |
| LRF | 11 (50.0) | 13 (44.8) |
| DM | 0 | 2 (6.9) |
| LRF+DM | 3 (13.5) | 0 |
| Total | 14 (63.6) | 15 (51.7) |

Abbreviations : LRF, locoregional failure; DM, distant metastasis

%)으로 항암화학요법을 병용한 군에서 합병증이 많은 것으로 나타났으나(Table 10) 통계학적인 유의성은 없었다($p=0.670$). 구강건조증이 8명이었는데 Group I에서 1명, Group II에서 7명으로 항암화학요법을 병용한 군에서 월등히 높았다. 궤양 또는 괴사를 보인 경우가 4명, 폐렴이 5명(Group I 1명, Group II 4명), 경부 섬유화 3명, 병소부위 감염이 5명, 피부루 1명, 후두협착 3명으로 나타났다(Table 10). 분할조사방법에 따른 합병증을 보면 정규분할조사시 Group I에서 50.0%, Group II에서 75.0%이었고 과분할 조사시 분할선량을 115와 120으로 했을 때는 Group I에서 22.2%, Group II에서 41.2%, 그리고 분할선량을 135 cGy로 했을 경우는 각각 25.0%, 36.4%이었다(Table 11). 과분할 조사시 115 cGy 또는 120 cGy로 했을 때와 135 cGy로 했을 때의 비교에서는 차이가 없었지만 정규분할조사와 다분할조사만으로 나누었을 때는 합병증 발생률이 다분할조사시에 적은 것으로 나타났다(66.7% vs

34.1%, $p=0.076$). 총방사선량에 따른 합병증 발생률은 Group I에서는 통계학적인 유의성은 없었지만 방사선량이 증가할수록 높아지는 양상을 보였고 Group II에서는 방사선량과 무관한 양상을 보였다(Table 11).

고안 및 결론

하인두암은 발견 당시부터 진행된 경우가 대부분이고 수술 및 방사선치료 등으로 적극적인 치료에도 불구하고 생존율이 매우 낮은 질환으로 알려져 있다. 그리하여 최근 수술 대신 항암요법의 병용을 통해 장기보존을 통한 기능유지와 미용상의 효과, 그리고 생존율의 증가를 기하려는 많은 연구가 계속되고 있다.

본 연구에서의 환자분포는 방사선치료 단독군과 선행 항암화학요법과 방사선치료 병용군에서의 환자분포상의 유의한 차이가 없어서 치료성적을 살펴보는데 적절하였다고 판단된다. 전체 환자에서 Stage IVa가 가장 많아 하인두암의 조기진단이 잘 이루어지지 않음을 나타내었다. 이는 조기 증상을 단순한 염증 혹은 만성 감기 증상으로 간과해서 조기 진단의 시기를 놓치는 경우가 대부분이어서 환자분들의 조기검진이 중요함을 나타내었다.

국소관해율은 완전관해를 67.9%, 부분관해를 30.4%로 타 저자들⁶⁻¹²과 비슷한 결과를 보였다. 최근에 두경부암에서 항암화학요법 병용으로 국소제어율의 향상을 얻었다는 보고들^{11, 14-16}이 많이 있으나 본 연구에서는 그 반대로 방사선치료 단독군과 항암화학요법 병용군에서 두 군간에 국소관해율의 유의한 차이가 없이 나타나 항암화학요법의 잇점을 관찰할 수 없었다. 그리고 항암화학요법에 반응이 좋았던 환자군에서 방사선치료 후 최종 국소제어율이 좋았는데 Kim 등⁹도 32명의 환자 중 항암화학요법에서 완전관해를 보인 5명은 방사선치료 후에 모두 완전관해를 보였고 항암화학요법에 부분관해를 보였던 19명 중 9명, 무반응을 보였던 8명 중 2명에서 방사선치료 후 완전관해를 보였다고 저자들과 같은 결과를 발표하였다. Michael 등¹²은 유도 항암화학요법과 방사선치료를 병용한 군과 수술 후 방사선치료를 한 군과의 비교에서 두 군간의 5년 국소제어율(58% vs 59%)과 생존율(15% vs 20%)의 차이가 없었다고 하여 기능적, 미용적 손실이 적은 방사선치료와 항암화학요법의 병용치료를 주장하였다. 본 연구에서는 3년 및 5년생존율이 40.6%, 27.6%로 다른 연구결과들과 비슷한 성적을 보였지만 항암화학요법을 병용한 군에서 오히려 좋지 않은 결과를 보였는데 이는 항암치료로 인한 급성 부작용 등으로 인한 치료기간의 연장과 이

Table 10. Complication

| Complication | No. of patients (%) | |
|--------------------|---------------------|--------------|
| | Group I | Group II |
| Xerostomia | 1 | 7 |
| Ulcer and necrosis | 2 | 2 |
| Pneumonia | 1 | 4 |
| Neck fibrosis | 2 | 1 |
| Wound infection | 2 | 3 |
| Cutaneous fistula | - | 1 |
| Larynx narrowing | 1 | 2 |
| Total | 7/24 (29.2) | 14/32 (43.8) |

Table 11. Complication According to Fractionation and Total Dose

| | No. of patients (%) | |
|---|---------------------|--------------|
| | Group I | Group II |
| Fractionation ($p=0.076$)* | $p=0.528$ † | $p=0.393$ † |
| Conventional (180 or 200 cGy, qd) | 3 (50.0) | 3 (75.0) |
| Hyperfractionated I (115 or 120 cGy, bid) | 2 (22.2) | 7 (41.2) |
| Hyperfractionated II (135 cGy, bid) | 2 (25.0) | 4 (36.4) |
| Total dose | $p=0.241$ ‡ | $p=0.324$ ‡ |
| ~6,500 | 1 (20.0) | 4 (57.1) |
| 6,501~7,000 | 2 (28.4) | 6 (46.2) |
| 7,001~7,500 | 1 (20.0) | 4 (40.0) |
| 7,501~ | 3 (50.0) | 0 |
| Total ($p=0.354$)§ | 7/24 (29.2) | 14/32 (43.8) |

*Conventional vs Hyperfractionated, †Conventional vs Hyperfractionation in each group, ‡~7,000 vs 7,001~, §Group I vs Group II

차적인 합병증인 폐렴 등으로 조기에 사망한 환자들이 많았던 것에 기인한 것으로 조사되어 향후 항암화학요법에 주의를 요하여야 함을 알 수 있었다. 또한 본 연구에서 항암화학요법에 대해서 완전관해를 보인 환자에서 부분관해를 보인 환자보다 생존율이 높은 양상을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다. 몇몇 보고^{9, 17-19})에 있어서 선행항암화학요법에 대해 완전관해를 보인 환자군에서 부분관해나 무반응을 보인 군보다 높은 생존율을 보였다고 발표하고 있어서 환자 관리에 있어서 이점에 대한 신중을 기울일 필요가 있을 것으로 사료된다. 항암화학요법 병용군에서 통계학적인 유의성은 없었으나 합병증이 더 많이 나타났고 특히 구강건조증과 감염으로 인한 합병증이 많이 나타났다. 항암화학요법이 만성합병증을 증가시키지는 않는다고 보고되고 있으나^{11, 14, 15, 17, 20} 항암화학요법의 독성과 증상호전이 환자 순응도에 영향을 미친다는 언급⁶)도 있어 항암화학요법시 신중을 기하여야 할 것으로 사료된다. 또한 Ampil 등²⁰)은 급성부작용이 방사선 단독치료군 보다 매우 많았다고 보고하였고, 특히 호중구 감소증이 두드러지게 보고되고 있어^{8, 11, 17}) 급성부작용으로 인한 심각한 합병증 발생을 예방하도록 하는 것이 중요함을 알 수 있다.

여러 학자들에 의해 다양한 방사선 분할방식에 따른 연구 결과들이 많이 보고되고 있다.^{4, 5, 11, 14, 15, 21-26}) Marcial 등^{4, 21})은 다분할 조사시 4.5시간 이상 시간간격을 두고 치료하는 것이 보다 효과가 있었다고 하였고 분할조사량이 1.5 Gy로 다분할 조사시는 급성부작용이 너무 많았으며 1.2 Gy에서는 급성부작용을 증가시키고 완전관해율과 국소제어율 및 생존율을 증가시키지는 못하였으나 만성합병증의 증가는 없었다고 보고하였다. 그러나 Bensadoun 등¹¹)은 1.2 Gy 다분할조사시 합병증의 증가없이 국소반응이 좋았다고 하였고, Schrader 등²²)은 1.4 Gy 다분할조사를 시행하여 만성합병증의 증가없이 치료성적이 좋았다고 보고하였다. Radiation therapy oncology group (RTOG) 83-13연구에서는 분할선량을 1.2 Gy로 치료시 총방사선량이 81.6 Gy 되기까지는 만성합병증의 발생이 증가되지 않았고 치료기간이 5일 이상 지연될 때는 국소제어율과 생존율이 나빴고 분할조사의 시간간격이 4.5시간 이내의 경우 부작용의 발생이 많았으며 총방사선량이 71.6 Gy 이상에서 국소제어율의 향상을 보였지만 생존율에는 차이가 없었다고 하였다.⁵) RTOG 88-09 연구에서는 과분할 조사시 정규분할조사 때와 합병증 뿐 아니라 국소제어율, 생존율에도 차이가 없었다고 발표하였다.⁵) Garden 등²⁶)은 분할선량 1.1 Gy와 1.2 Gy를 비교하였는데 모두에게서 급성, 만성 부작용을 감소시킬 수 있었고 국소제어율도 향상시켰다고 하

였다. 그 외에도 대다수의 연구에서 다분할 조사와 과분할 조사시 급성부작용은 다소 증가하지만 만성합병증의 발생은 증가하지 않았고 국소제어율의 상승, 무병생존율의 증가 등을 보였다고 발표하였다.^{14, 15, 21, 23-25}) 본 저자들은 정규분할 조사와 다분할조사를 비교하였는데 국소제어율과 생존율에는 통계학적인 차이가 없었으나 다분할 조사시 완전관해율이 높게 나타났고 합병증 발생에 있어서는 66.7% vs 34.1%로 다분할조사시에 적게 나타났고 분할선량이 1.15~1.2 Gy일 때와 1.35 Gy일 때의 합병증 발생율의 차이는 없었다. 치료기간에 있어서도 50일 이내인 경우가 정규분할조사에서는 12.5%로 적었으나, 분할선량이 1.15~1.2 Gy일 때는 33.3%, 1.35 Gy일 때는 56.3%로 나타나 본 저자들이 시도했던 1.35 Gy 다분할 조사방법은 합병증발생을 증가시키지 않으면서 치료기간을 단축할 수 있다는 장점을 가지고 있다고 판단되어 향후 더 많은 환자군을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

하인두암에서 생존율에 영향을 미치는 예후인자로는 원발병소부위, 연령, 원발병소의 병기, 림프절 병기, 림프절의 주위조직 침투여부, 항암화학요법의 병용유무 및 반응정도, 방사선치료에 대한 반응, 분할조사방법, 수술유무, 수술과 방사선치료의 병용, Karnofsky performance scale (KPS) 등으로 보고되고 있다.^{1, 2, 4, 6, 9, 14, 22, 25, 27-30}) 본 연구에서는 생존율에 영향을 미치는 요인분석결과 단변량분석에서는 총방사선량과 방사선치료에 대한 반응 통계적으로 유의하였고 다변량분석에서는 림프절 병기와 방사선치료에 대한 반응이 통계적으로 유의성을 나타냈고 AJCC 병기도 *p* value가 0.053으로 비교적 차이가 있는 요소로 나타났다. 총방사선량이 75 Gy 이상으로 증가함에 따라 생존율이 증가하는 양상을 보였는데 환자 대조군이 작았던 관계로 향후 연구가 더 필요하다고 생각한다.

75 Gy 이상까지 합병증이 증가하지 않았는데 이것은 항암화학요법을 병용한 군에서 모든 방사선량 군에서 고르게 합병증이 증가한 것으로 보여 합병증 발생에 있어 방사선량보다는 항암화학요법이 주요한 요인으로 작용한 것을 보여 주었다. 경부 섬유화는 LENT SOMA scale grade 3 이상 되는 경우가 3례로 1례는 방사선치료 5,400 cGy 후 6개월 뒤에 잔여병소가 있어서 수술을 받은 환자였고, 1례는 총 방사선량이 83.5 Gy였고, 나머지 1례에서는 82.5 Gy 후 국소재발을 보여서 32.0 Gy를 추가치료로 받았던 경우였다. 후두협착은 LENT SOMA scale grade 2 이상 되는 경우가 3례였는데 2례에서는 원발병소가 4기였고 그 중 1례는 방사선치료 후 잔류병소에 대해 수술을 하였고 나머지 1례에서는 75.0 Gy 후

성문상부에 국소재발을 하여 69.0 Gy를 추가치료 받았던 경우였다.

저자들이 연구한 환자군에서는 병기 IVa 환자군이 많았다는 것을 고려할 때 타 군과의 비교가 적절하지 못했다고 판단되어 향후 더 많은 환자대조군을 가진 연구가 필요하다고 생각되었다. 대부분의 연구 결과들과 마찬가지로 저자들의 경우에 있어서도 림프절병기가 생존율에 영향을 미침을 발견할 수 있었다. 또한 방사선치료에 대한 반응정도가 단변량, 다변량분석 모두에서 통계학적으로 가장 유의하게 나와서 치료에 대한 반응이 떨어지는 환자에 대한 추적관찰에 신중을 기하여야 할 것으로 판단되었다.

저자들은 1984년 1월부터 1998년 12월까지 고신대학교 복음병원 암센터 방사선종양학과에서 하인두암으로 진단받고 근치적 방사선치료를 받은 54명의 치료성적을 분석하여 림프절병기와 방사선치료에 대한 반응이 생존율에 영향을 미치는 주요 예후인자로 조사되었고 항암화학요법 병합요법시 합병증으로 인한 사망이 많았기에 합병증 관리에 특별히 주의해야 함을 나타내었다. 다분할 방사선요법은 합병증 발생을 낮추고 치료기간을 단축시킬 수 있는 방법으로 사료되어 향후 이에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Emami B, Spector JG. Hypopharynx. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Co. 1998:1045-1068
2. Sheldon JM, Zelefsky MJ. Hypopharyngeal cancer. In: Leibel SA, Phillips TL, eds. Textbook of Radiation Oncology. 1st ed. Philadelphia, PA: Saunders Co. 1998:477-496
3. Arrigada R, Eschwege F, Cachin Y, Richard JM. The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal cancer. Cancer 1983;51:1819-1825
4. Marcial VA, Pajak TF, Kramer S, et al. Radiation therapy oncology group studies in head and cancer. Semin Oncol 1988;15:39-60
5. Fu KK, Cooper JS, Marical VA, et al. Evolution of the radiation therapy oncology group clinical trials for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:425-438
6. Ariene AF. Cisplatin and radiation therapy in the management of locally advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:465-470
7. Pfister DG, Strong E, Harrison L, et al. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. J Clin Oncol 1991;9:850-859
8. Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM, et al. Larynx preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in lo-

- cally advanced head and neck cancer. Head and Neck 1994; 16:39-44
9. Kim SJ, Wu HG, Heo DS, Park CI. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in locally advanced hypopharyngeal cancer. J Korean Soc Ther Radiol 2000;18:244-250
10. Saman S, Kumar P, Wan J, et al. Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: disease control and preservation of organ function. Head and Neck 1999;21:595-601
11. Bensadoun RJ, Etienne MC, Dasonville O, et al. Concomitant b.i.d. radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in unresectable squamous-cell carcinoma of the pharynx: clinical and pharmacological data of a French multicenter phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:237-245
12. Zelefsky MJ, Kraus DH, Pfister DG, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. Head and Neck 1996;18:405-411
13. Pharynx. In: Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1993:31-39
14. Rudat V, Wannemacher M. Role of multimodal treatment in oropharynx, larynx, and hypopharynx. Semin Surg Oncol 2001;20:66-74
15. Bachaud JM, Jonathan EC, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:999-1004
16. Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, et al. Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group study 81-17. Cancer 1990;66:1861-8
17. Kim KH, Sung MW, Rhee CS, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for the treatment of advanced hypopharyngeal carcinoma. Am J Otolaryngol 1998;19:40-44
18. 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
19. 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
20. Ampil FL, Campbell LC, Mills GM. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for inoperable head and neck cancer: the LSU-Shreveport experience. J La State Med Soc 1998;150:413-417
21. Marcial VA, Pajak TF, Chang C, Yupchong L, Stetz J. Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of

- advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality: (preliminary report) by the radiation therapy oncology group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:41-47
22. **Schrader M, Schipper J, Jahnke K, Stuschke M, Sack H, Budach V.** Hyperfractionated accelerated simultaneous radiochemotherapy in advanced hypopharyngeal carcinomas. Survival rate, retained function quality of life in a phase II study. *HNO* 1998;46:140-145
 23. **Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al.** A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7-16
 24. **Garden AS, Morrison WH, Clayman GL, Ang KK, Peters LJ.** Early squamous cell carcinoma of the hypopharynx: outcomes of treatment with radiation alone to the primary disease. *Head and Neck* 1996;18:317-322
 25. **Akimoto T, Mitsuhashi N, Sakurai H, et al.** Results of radiation therapy for hypopharyngeal carcinoma: impact of accelerated hyperfractionation on prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:169-174
 26. **Garden AS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ.** Hyperfractionated radiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck: a comparison of two fractionation schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:493-502
 27. **Sakata K, Aoki Y, Karasawa K, et al.** Analysis of treatment results of hypopharyngeal cancer. *Radiat Med* 1998;16:31-36
 28. **Elias MM, Hilgers FJ, Keus RB, Gregor RT, Hart AA, Balm AJ.** Carcinoma of the pyriform sinus: a retrospective analysis of treatment results over a 20-year period. *Clin Otolaryngol* 1995;20:249-253
 29. **Van Mierlo IJM, Levendag PC, Eijkenboom WMH, et al.** Radiation therapy for cancer of the piriform sinus. *Am J Clin Oncol* 1995;18:502-509
 30. **Kramer S, Marcial VA, Pajak TF, Maclean CJ, Davis LW.** Prognostic factors for loco/regional control and metastasis and the impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:573-578

Abstract

Results of Radiotherapy in Hypopharyngeal Cancer

Byung Chul Shin, M.D.*, Ha Yong Yum, M.D.*, Chang Woo Moon, M.D.*
and Tae Sik Jeong, M.D.*

*Department of Radiation Oncology, Kosin University Gospel Hospital, Pusan, Korea

Purpose: The aim of this study was to assess the effectiveness, survival rate and complications of radiation therapy and chemoradiation treatment in hypopharyngeal cancer.

Methods and Materials: From January 1984 to December 1999, 56 patients who had hypopharyngeal carcinoma treated with curative radiation therapy were retrospectively studied. Twenty four patients (42.9%) were treated with radiation therapy alone (Group I) and 32 (57.1%) treated with a combination of chemotherapy and radiation (Group II). Total radiation dose ranged from 40.5 to 83.5 Gy (median 67.9 Gy). Radiotherapy was given with conventional technique in 9 patients (16.4%), with hyperfractionation I (1.15~1.2 Gy/fr., BID) in 26 (47.2%), hyperfractionation II (1.35 Gy/fr., BID) in 18 (32.7%), and accelerated fractionation (1.6 Gy/fr., BID) in 2 (3.6%). In chemotherapy, 5-FU (1,000 mg/m² daily for 5 consecutive days) and cisplatin (100 mg/m² on day 1) were administered in a cycle of 3 weeks interval, and a total of 1 to 3 cycles (average 2.3 cycles) were given prior to radiation therapy. Follow up duration was 1~195 months (median 28 months).

Results: Overall 2 and 5 year survival rates were 40.6% and 27.6%; 50.0% and 30.0% in Group I, and 36.4% and 26.3% in Group II, respectively. Complete local control rates in Group I and II were 70.0% and 67.7%, respectively. The response to radiotherapy and nodal stage were statistically significant prognostic factors. The complication rate was increased in Group II and was decreased in hyperfractionation.

Conclusion: The response to radiotherapy and nodal stage were valid factors to indicate the degree of control over the hypopharyngeal cancer. The induction cisplatin, 5-Fu chemotherapy was not valid in terms of local control rate and survival rate, but did contribute to an increased complication rate. The use of hyperfractionation was valid to reduce the late radiation complications.

Key Words: Hypopharyngeal cancer, Radiotherapy, Chemotherapy, Hyperfractionation