

비인두강 종양의 방사선치료성적

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 방사선종양학교실

노영주 · 조정길 · 안승도 · 최은경 · 김종훈 · 강원철 · 장혜숙

Radiation Therapy of Nasopharyngeal Carcinoma

Young Ju Nho, M.D., Jeong Gill Cho, M.D., Seung Do Ahn, M.D.
Eun Kyung Choi, M.D., Jong Hoon Kim, M.D., One Chul Kang, M.D.
and Hyesook Chang, M.D.

*Department of Radiation Oncology, Asan Medical Center, College of
Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea*

Purpose : This is a retrospective study to evaluate the results of radiation therapy and prognostic factors influencing the results in nasopharyngeal carcinoma.

Materials and Methods : From October 1989 to May 1996, 56 patients were treated for nasopharyngeal carcinoma at Department of Radiation Oncology. According to stage, patients were distributed as follows : stage I (2), II (13), III (11), IV (30). Twenty-eight patients were treated with radiation therapy only, 7 patients were treated with neoadjuvant chemotherapy followed by radiation therapy. Twenty-one patients were treated with radiation therapy and weekly CDDP. After external beam radiotherapy of 60Gy, 46 patients received boost dose with intracavitary radiation and 9 patients with 3D conformal therapy. One patient received boost dose with 2 dimensional photon beam therapy. The tumor dose ranged from 69.4Gy to 86.2Gy with median dose of 74.4Gy. The follow-up period ranged from 5 months to 92 months with a median of 34 months.

Results : Forty-seven patients achieved complete response and 8 patients showed partial response. One patient showed minimal response. Patterns of failure were as follows : locoregional recurrence (8) and distant metastasis (18). Among these patients, 2 patients failed locoregionally and distantly. The sites of distant metastasis were bone (8), lung (8) and liver (4). Five years survival rate was 67.2% and 5 years disease-free survival rate was 53.6%. KPS ($P=0.005$) and response of radiation therapy ($P=0.0001$) were significant prognostic factors for overall survival. KPS ($P=0.02$) and response of radiation therapy ($P=0.005$) were significant prognostic factors for disease-free survival.

Conclusion : This retrospective study showed that distant metastasis was the predominant pattern of relapse in nasopharyngeal cancer. Neoadjuvant

이 논문은 1997년 10월 30일 접수되어 1997년 11월 18일 채택되었음.

책임저자: 노영주, 서울특별시 송파구 풍납동 388-1 울산대학교 서울중앙병원 방사선종양학교실

chemotherapy or weekly CDDP did not influence the distant metastasis-free survival. For advanced T stage, 3D conformal therapy provided an improved dose coverage compared to ICR. But further follow-up was needed in patients with 3D conformal therapy to assess the efficacy of this therapy. Development of techniques of radiation therapy to improve locoregional control and of more effective systemic chemotherapy regimen are needed.

Key Words : Nasopharyngeal carcinoma, Radiation therapy, Chemotherapy

서 론

원격전이가 없는 비인두강 종양의 주된 치료는 방사선치료로 원발병소의 해부학적 위치가 수술적 접근이 어렵고 림프절 전이가 많은 특성 때문에 근치적 수술로 치료하는 경우는 드물고 아직 항암제의 역할에 대해서는 명확하게 정리가 되지 않은 상태이다^{1,2}.

여러 저자들의 보고에 따르면 5년생존율은 7%-86%로 1기나 2기에서는 5년생존율이 45-86%이나 3기나 4기에서는 5년생존율이 7-35%로 병기가 높아질수록 생존율은 감소하는 것으로 되어 있다³⁻⁵. 재발양상을 보면 국소재발이 치료 실패의 주된 원인 중 하나이지만 다른 두경부 종양에서와 달리 원격전이가 많아서 국소재발은 12-70%, 원격전이는 19-48%로 보고되고 있다^{6,7}. 방사선치료 장비의 발달과 치료 기술의 향상에 따라 생존율은 증가하고 있지만 아직 원격전이는 감소되고 있지 않다^{3,6,8}.

저자는 본 연구에서 1989년부터 1996년까지 서울 중앙병원에서 비인두강 종양으로 진단받고 근치적 방사선치료를 시행한 56명을 대상으로 비인두강 종양의 방사선치료의 결과를 후향적으로 분석하여 방사선치료의 효과와 생존율, 합병증과 비인두강 종양에서 항암제의 역할과 예후인자를 알고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1989년 10월에서 1996년 5월까지 서울 중앙병원 방사선종양학과에서 치료받은 56명의 원격전이가 없는 비인두강 종양 환자를 대상으로 하였다. 환자의 연령분포는 14세에서 88세이었고 중앙값은 45세였다. 남자는 44명, 여자는 12명이었다. Karnofsky performance status(KPS)가 80이상인 환자는 51명이었고 80미만인 환자는 5명이었다. 병리조직별로 분류해보면 각화 편평세포암종인 환자는 4명, 비각화 편평세포암종인 환자는 6명, 림프상피종(lymphoepithelio-

ma)인 환자는 36명, poorly differentiated squamous cell carcinoma는 9명이었다. 1명은 분류하지 못하였다. 환자의 병기별 분포는 Table 1과 같다. stage I, II, III, IV는 각각 2명, 13명, 11명, 30명으로 73.2%(41/56)가 stage III, IV였다. 인두후림프절종대가 전산화단층촬영술이나 자기공명영상상 보였던 환자는 16명이었다. Table 2는 비인두강종양이 주위조직으로 침윤한 곳을 보여주고 있다. 12.5%(7/56)의 환자에서 진단시 뇌신경장애가 있었고 5번과 6번 뇌신경장애가 가장 많았다.

치료방법에 따라 분류해보면 방사선치료 단독으로 치료하였던 환자는 28명이었고 유도항암요법과 방사선치료를 하였던 환자는 7명, 매주 CDDP 항암요법과 방사선치료를 같이 시행한 환자는 21명이었다. 유도항암요법으로는 6명의 환자에 있어서는 FP(5-FU, CDDP) 항암요법이 2회(5명) 내지 3회(1명)시행되었으며 1명의 환자에서는 FPVbm(5-FU, CDDP, vincristine, bleomycin) 항암요법이 2회 시행되었다. 매주 CDDP 항암요법은 체표면적당 20mg/m²으로 3회에서 9회(평균 5회) 시행되었다. 방사선치료시 4MV에서 6MV 광자선이 사용되었으며 45Gy를 원발부위와 두개저부, 후부사골동, 접형골동, 비강후부, 상악동후부, jugular chain과 posterior spinal accessory chain, 쇄골상위에 조사하였고 이 때 원발부위와 상부, 중부 경부는 좌우 대칭 조사를 하였고 하부 경부는 전일문으로 3cm깊이에 45Gy를 조사하거나 posterior accessory chain 림프

Table 1. Distribution of Patients by Stage (1997 AJCC)

N stage	T stage					total
	1	2A	2B	3	4	
0	2	1	0	2	6	11
1	7	3	2	5	10	27
2	1	2	0	1	0	4
3	7	2	0	3	2	14
total	17	8	2	11	18	56

절종대가 있는 경우 전후 대칭조사를 하였다. 45Gy 이후 척수를 차폐하여 posterior spinal accessory chain 부위는 전자선으로 50Gy까지 조사하였다. 원발 부위는 조사야를 줄여 좌우 대칭조사로 60Gy까지 조사하였고 림프절종대가 있는 부위는 크기에 따라 59.4-81.4Gy를 조사하였다. 60Gy 이후 원발부위에 대한 치료로는 1명의 환자에 있어서는 이차원 방사선치료를 계속하였으며 46명의 환자는 강내조사를, 9명의 환자는 삼차원 입체조형치료를 하였다. 외부방사선치료시 일회 조사량은 1.8-2Gy로 하였고 일주일에 5회 치료하였다. 강내조사는 5 French나 6 French의 endobronchial tube를 Foley's catheter내로 넣어서 Foley's catheter를 비강을 통해 삽입하여 치료하였다. 이 때 ¹⁹²Ir 선원을 사용하여 high dose rate-intracavitary radiation(HDR-ICR)으로 치료하였으며 일회 조사량은 5Gy였고 대부분의 환자에서 3회 시행하여 69.4-86.2Gy까지 조사하였다. 삼차원 입체조형치료는 1995년부터 사용하였으며 강내조사로 충분한 방사선량을 원발부위에 줄 수 없다고 생각되는 T3나 T4환자에서 추가치료로 이용되었다. 6MV-15MV의 광자선을 이용하여 4문에서 7문으로 비동일평면(non-coplanar

field)으로 조사하였고 일회 조사량은 2-2.5Gy으로 72.4-84Gy까지 조사하였다.

치료가 끝난후 2-3개월에 전산화단층촬영술이나 자기공명영상으로 추적조사하고 직접후두검사법을 시행하여 치료에 대한 반응을 관찰하였다. 이후 6개월이나 1년마다 전산화단층촬영술이나 자기공명영상을 검사하고 3년까지는 적어도 3개월마다 환자를 진찰하고 직접후두검사법을 시행하였다. 이후로는 6개월마다 추적관찰하였다.

추적관찰기간은 5개월에서 92개월이었으며 중앙값은 34개월이었다.

결 과

1. 치료에 대한 반응

유도항암요법을 시행한 7명의 환자에서는 6명의 환자는 부분관해를 보였고 1명의 환자는 항암요법에 반응을 보이지 않았다. 방사선치료이후 완전관해는 47명(83.9%), 부분관해는 8명(14.3%), 무반응은 1명(1.8%)에서 보였다.

2. 치료실패양상

8명(14.3%)의 환자에서 국소재발을 하였으며 18명(32.1%)에서 원격전이를 하였다. 이 중 2명은 국소재발과 원격전이를 동시에 하였다. 국소재발이 생긴 시기는 3-45개월(중앙값: 14개월)이었으며 전신적 전이가 발생한 시기는 3-49개월(중앙값: 16개월)이었다. 국소재발을 한 환자는 Table 3과 같다. T stage에 따라 보면 T1-2인 27명 중 2명만이 국소재발을 하였고 T3나 T4인 환자 29명중 강내조사를 받은 20명중 4명의 환자(20%)가 국소재발을 하였으며 삼차원 입체조형치료를 받은 9명의 환자 중 1명(11%)이 원발부위에 국소재발을 하였다. 강내조사를 받은 군과 삼차원 입체

Table 2. Extranasopharyngeal Extension of Tumor

T stage	site	No. of patients
2	oropharynx	7
	nasal cavity	2
	oropharynx and nasal cavity	1
3	skull base bone lysis	8
	sphenoid sinus	2
	ethmoid sinus	1
4	intracranial extension	11
	cranial nerve dysfunction	1
	intracranial extension and cranial nerve dysfunction	6

Table 3. Patients with Locoregional Recurrence

case No.	stage	initial treatment (primary site/node)	recurred site	salvage treatment	response to retreatment
1	T3N1	69.4Gy/64.8Gy	retropharyngeal node	CTx*+ext. RT [†] 28Gy+ICR 30Gy	PR [‡]
2	T2N1	84.4Gy/59.4Gy	nasopharynx, liver	no treatment	MR [§]
3	T2N3	74.4Gy/81.4Gy	retropharyngeal node	CTx+ext. RT 16.2Gy	CR [¶]
4	T4N1	74.4Gy/70.2Gy	intracranial extension	ext. RT 63 Gy	CR
5	T4N0	74.4Gy/50.4Gy	nasal cavity	CTx+ext. RT 59.4Gy	MR
6	T4N0	76.4Gy/50.4Gy	neck node, lung	CTx	MR
7	T4N0	79.4Gy/50.4Gy	intracranial extension	CTx	MR
8	T3N1	74.4Gy/73.7Gy	nasopharynx	CTx+ICR 40Gy	PR

*: chemotherapy, †: external radiotherapy, ‡: partial response, §: minimal response, ¶: complete response

조형치료를 받은 군사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 원격전이 부위는 골격(8명), 폐(8명), 간(4명)순이었다. N stage별로 보면 N0시 36.4%(4/11), N1시 22.2%(6/27), N2시 0%(0/4), N3시 57.1% (8/14)에서 원격전이가 발생하였고 stage별로 보면 1기, 2기, 3기, 4기시 각각 50%(1/2), 7.7%(1/13), 9.1%(1/11), 50%(15/30)에서 원격전이가 발생하였다.

부분관해를 보인 8명 중 2명의 환자는 원격전이로 5, 6개월 추적관찰후 사망하였다. 1명의 환자는 6개월 후 국소진행을 하면서 사망하였고 1명의 환자는 26개월후 국소진행을 하여 현재 함양치료중이다. 나머지 4

명의 환자는 더 이상 병의 진행없이 12-64개월간 추적관찰되고 있다. 무반응을 보인 1명의 환자는 5개월 후 원격전이로 사망하였다.

3. 생존율

5년생존율은 67.2%이었고 아직 중앙값에 달하지는 못하였다. 5년무병생존율은 53.6%였고 역시 아직 중앙값에 달하지는 못하였다. stage III와 IV 환자에서만 치료방법에 따라 생존율을 구하였을 때 5년생존율과 5년무병생존율은 방사선치료 단독으로 치료하였던 환자에서 53.2%, 32.5%였고 유도항암요법과 방사선치료를 하였던 환자에서는 50%, 50% 매주 CDDP 함양요법과 방사선치료를 같이 시행한 환자에서는 94.4%, 59.4%였다. 그러나 방사선치료 단독군과 함양요법과 방사선치료를 병용하였던 군들 사이에 의미있는 통계학적 차이는 없었다.

4. 예후인자

환자의 나이와 성별은 통계학적으로 유의한 인자가 되지 못하였고 생존율에는 KPS($P=0.005$), 방사선치료에 대한 반응($P=0.0001$)이 통계학적으로 유의하였고 완전관해, 부분관해시 5년생존율은 각각 72.4%, 37.5%였다. 무병생존율에는 KPS($P=0.02$), 방사선치료에 대한 반응($P=0.005$)이 통계학적으로 유의하였고 5년무병생존율은 완전관해시 56.7%, 부분관해시 41.7%, 무반

Table 4. Prognostic Factors

factor	OS*	DFS†	LDFS‡	DDFS§
age	ns [¶]	ns	ns	ns
sex	ns	ns	ns	ns
KPS	0.005	0.02	ns	ns
boost	ns	ns	ns	ns
pathology	ns	ns	ns	ns
T stage	ns	ns	ns	ns
N stage	ns	ns	ns	0.06
stage	ns	ns	ns	0.06
retropharyngeal node	ns	ns	ns	ns
combined therapy	ns	ns	ns	ns
response of therapy	0.0001	0.005	ns	0.009

* : overall survival, † : disease-free survival
 ‡ : local disease-free survival
 § : distant disease-free survival, ¶ : not significant

Table 5. Complications of Treatment

(total No. : 55)

Site	RTOG grade	No. of patients
skin	0: no change	0
	1: faint erythema, dry desquamation	27
	2: bright erythema, patchy moist desquamation	27
	3: confluent moist desquamation	1
	4: ulcer, necrosis	0
mucous membrane	0: no change	0
	1: injection, not requiring analgesics	0
	2: patchy mucositis, serosanguinous discharge, moderate pain requiring analgesics	35
	3: confluent fibrinous mucositis, severe pain requiring narcotics	13
	4: ulcer, necrosis	7
salivary gland	0: no change	0
	1: mild mouth dryness	4
	2: moderate to complete dryness	51
	3: -	0
	4: acute salivary gland necrosis	0
joint	0: none	50
	1: mild joint stiffness	4
	2: moderate joint stiffness	1
	3: severe joint stiffness	0
	4: complete fixation	0

응일 때는 0%였다. 국소재발과 관련있는 예후인자는 없었으며 원격전이와 관련있는 예후인자는 N stage ($P=0.06$), 병기($P=0.06$)가 다소 의미있는 경향을 보였고, 방사선치료에 대한 반응($P=0.009$)이 통계학적으로 유의하였다(Table 4).

5. 합병증

치료와 관련된 합병증은 1명은 병력기록이 충분하지 않아서 총 55명의 환자에서 추적하였다. 3이나 4급 정도의 피부와 점막에 대한 합병증은 각각 1명, 20명에서 발생하였다. 2급이상의 구내건조는 51명에서 발생하였고 1급의 개구장애는 4명에서, 2급은 1명에서 관찰되었다. 이 중 1급과 2급의 1명씩의 환자는 병의 진단시부터 개구장애가 있었다(Table 5).

3명의 환자에서 치료종결후 3-5개월사이에 Lhermitte's sign이 나타났고 모두 특별한 치료없이 회복되었다. 56세 남자환자에서 치료 21개월 후 성대마비가 발생하였고 당시 종양의 재발은 보이지 않았고 현재까지 무병상태로 추적관찰되고 있다.

고안 및 결론

비인두강 종양의 빈도는 상대적으로 중국의 남부 지방에 많은 것으로 보고되고 있고 이에 대해서는 유전적 소인이나 혹은 목재를 태울 때 나오는 연기나 염장한 생선이나 육류의 섭취 등의 환경적 요인으로 설명하고 있다^{9, 10}. 비인두강 종양의 발생에는 환경적 요인 이외에 유전적 소인이나 Epstein-Barr virus가 관련이 있는 것으로 보고되고 있다¹¹.

비인두에는 림프관이 풍부하여 병의 초기에서부터 경부림프절을 침범하는 것으로 알려져 있다. Mesic 등은 진단시 85%(213/251)의 환자에서 림프절종대가 있었고 48%(103/251)의 환자는 양측성 림프절종대가 있었다고 보고하였다². 본 연구에서는 진단시 81.4%의 환자에서 림프절종대가 있었다. 비인두의 해부학적 위치로 인해 두개내 침범이 국소침윤에 의해 발생하여 이로 인해 뇌신경장애가 올 수 있고 Mesic 등은 251명의 환자 중 22명(8.8%)에서 뇌신경장애를 보고하고 있다². 본 연구에서는 12.5%(7/56)의 환자에서 뇌신경장애가 있었고 5번과 6번 뇌신경장애가 가장 많았다. 방사선치료후 발생한 뇌신경장애에 대해서도 여러 보고가 있고 설하신경의 장애가 가장 많고 반회후두신경의 장애가 가장 작은 것으로 알려져 있다¹³. 본 연구에서는 1명의 환자에서 치료후 21개월 후 성대마비가 발생하였다. 다른 두경부 종양에서와 달리 비인두강

종양은 원격전이가 많다고 알려져 있고 T stage 보다는 N stage와 관련이 있으며 골격에 가장 많고 폐, 간 순으로 보고되고 있다. Perez 등은 원격전이가 N0, N1, N2, N3 시 각각 17%, 17%, 37%, 30.7%로 보고하였고 Petrovich 등은 193명의 N0환자 중 11명(17%)이 원격전이를, 93명의 N3환자 중 69명(74%)이 원격전이를 하였다고 보고하였다^{6, 12}. 본 연구에서는 11명의 N0환자 중 4명(36.4%), 27명의 N1환자 중 6명(22.2%), 4명의 N2환자 중 0명(0%), 14명의 N3환자 중 8명(57.1%)이 원격전이를 하였다.

여러 예후 인자 중 나이와 성별은 대체적으로 의미가 없다고 알려져 있고 조직학적 분류에 대해서는 아직 의견이 정립되지 않았다¹⁴. Hoppe 등은 편평세포암종인 경우 국소재발이 31-33%이고 림프상피종인 경우 10-12%로 보고하였지만 Meyer 등은 국소재발은 조직학적 분류에 따라 차이가 없었고 원격전이는 편평세포암종인 경우 23%이고 분류되지 못한 경우 (unclassified carcinoma) 30%, 림프상피종인 경우 40%로 보고하였다^{15, 16}. Dickson 등은 각화 편평세포암종과 비각화 편평세포암종사이에는 생존율이나 원격전이의 차이는 없었지만 림프상피종인 경우 오년생존율이 다소 높았다고 보고하고 있다¹⁷. Mesic 등도 역시 림프상피종인 경우 5년생존율이 다소 높았다고 보고하였다². 본 연구에서는 생존율과 무병생존율이 조직학적 분류와 관련이 없었고 원격전이도 통계학적으로 의미있는 차이가 없었다. 각화 편평세포암종시 75%(3/4), 비각화 편평세포암종시 50%(3/6), 림프상피종시 27.8%(10/36), poorly differentiated squamous cell carcinoma type시 22.2%(2/9)에서 원격전이가 발생하였다. Chua 등은 인두후림프절종대 국소관해나 원격전이에 영향을 주지못한다고 하였고 본연구에서도 인두후림프절종대가 전산화단층촬영술이나 자기공명영상상 보였던 환자는 16명이었지만 생존율, 무병생존율, 원격전이에 관련이 없었다.

비인두강 종양의 주된 치료는 방사선치료로 병기별로 T1-2는 65-70Gy, T3-4는 70-75Gy를 조사하는 것으로 되어 있고 T1-2에서는 80-90%가 적절한 방사선치료로 국소관해되는 것으로 보고되어 있다^{2, 18-20}. T3-4에서는 국소관해는 T1-2에 비해 상당히 낮은 것으로 알려져 있고 T3인 경우 62-73%, T4인 경우 44-71%로 보고되어 있다^{2, 18-20}. 방사선조사량에 따라 볼 때 Mesic 등은 T1-2에서 70Gy와 60Gy를 조사하였을 때 국소관해가 각각 94%, 76%로 치료선량이 증가함으로써 국소제어가 증가한다고 보고하였고 Chu 등도 T1-2에서 50-60Gy조사시 76%, 60-70Gy조사시

85%가 국소관해되었다고 보고하였다^{2, 14}. T3-4에서도 치료선량이 증가함으로써 국소재발이 증가하는 것으로 보고되어 있고 Bedwinek 등은 70Gy 이상을 조사하여 국소관해가 향상됨을 관찰하였고 Vikram 등도 57-67Gy를 조사한 군에 비해 67-70Gy를 조사한 군이 국소관해가 향상됨을 보고하였다^{20, 21}. 하지만 비인두강의 해부학적 위치 때문에 주위조직의 방사선에 대한 내선량을 생각하면 65-70Gy 이상의 외부방사선치료는 어려우므로 대부분 강내조사를 부가치료로 이용하고 있고 일부에서 삼차원 입체조형치료를 시도하고 있다^{18, 22-26}. Wang은 강내조사시 국소관해가 향상됨을 보고하였다¹⁸. 강내조사를 한 군은 외부방사선치료 60-64Gy와 강내조사 10-15Gy를 하고 외부방사선치료만 한 군은 65-70Gy를 주었을 때 국소관해율이 각각 91%, 60%로 강내조사시 국소관해가 향상됨을 보고하였다. 강내조사는 주위조직에 영향을 적게 주면서 비인두강에 많은 방사선을 줄 수 있는 좋은 방법이나 원발종양이 클 경우 적절한 방사선을 줄 수 없는 것이 문제 중 하나이다²⁵. 또 하나의 문제는 기술적인 것으로 Leung 등은 기존의 이차원 강내조사 치료계획을 삼차원 치료계획으로 재구성하였을 때 평균적으로 5.9%의 방사선량이 접형골동의 밑부분(floor of sphenoid sinus)에 덜 들어가고 43명의 환자 중 6명에서 관이 2.5mm 이상 움직였다고 보고하였다²⁷. 서울중앙병원에서는 외부방사선치료를 60Gy 정도까지 한 이후에 T1-2는 70-75Gy, T3-4는 75-80Gy까지 강내조사를 하였다. 강내조사를 한 환자 중 T1-2인 27명 중 2명, T3-4인 환자 20명 중 4명이 국소재발을 하였다. 일부에서는 비인두강 종양에서 삼차원 입체조형치료를 시행하고 있고 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center에서 T3-4N0-1의 환자 11명에 대해서 180cGy 일회 조사량으로 7560cGy까지 삼차원 입체조형치료를 하였을 때 3년국소관해율이 55%로 보고하였다²⁷. 본원에서는 1995년부터는 T3-4에서 삼차원 입체조형치료를 추가치료로 이용하고 있다. 6MV-15MV의 광자선을 이용하여 4분-7분으로 치료계획을 세웠고 일회 조사량은 2-2.5Gy로 하여 75-84Gy까지 조사하였다. 삼차원 입체조형치료를 받은 9명의 환자 중 1명(11%)이 원발부위에 국소재발을 하였다. 추적관찰기간은 5-30개월(중앙값: 26개월)이고 아직 많은 환자가 치료받지 않았으므로 삼차원 입체조형치료를의 결과에 대해서는 좀더 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

국소관해를 높이기 위하여 fraction schedule에 대해서도 많은 연구가 시도되었다. Wang은 hyperfractionated radiotherapy(일회조사량을 1.6Gy로 하루에

2번씩 치료)를 받은 환자와 통상적 방사선치료를 받은 환자의 비교시 5년국소관해율이 T1-2에서 89%, 55% ($P=0.002$) T3-4에서는 77%, 45%($P=0.02$)로 hyperfractionated radiotherapy시 국소관해가 향상됨을 보고하였고 Ang 등도 concomitant boost를 5-6주에 1.5Gy씩 주었을 때 국소관해가 다소 증가하였다고 보고하였다^{29, 30}. Lin 등은 63명의 환자에서 concomitant boost와 항암제를 같이 사용한 결과를 발표하였다. 첫주에는 일회조사량을 1.5Gy로 하루에 2번씩, 2-4주에는 일회조사량을 1.8Gy로 하루에 1번씩, 5-6주에는 일회조사량을 1.5Gy로 하루에 2번씩 치료해서 총 72-74Gy 조사를 하였다³¹. 이 때 1주와 5주에는 5-FU와 CDDP 항암제를 같이 투여하였다. 결과를 보면 90.5%의 환자가 완전관해하였고 3년생존율이 73.6%, 3년무병생존율이 63.6%였다. Hyperfractionated radiotherapy나 accelerated radiotherapy 등의 결과나 부작용에 대해서는 좀더 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

비인두강종양의 재발 중 원격전이가 상당한 부분을 차지하고 있기 때문에 항암제에 대한 많은 연구가 진행되었다. 유도항암치료시 항암제로는 bleomycin, epirubicin, cisplatin, 5-FU 등이 쓰였고 총체적 반응율은 81-93%, 완전관해는 19-44%로 보고되고 있다³²⁻³⁶. Eschwege 등은 분화되지 않은 조직형의 비인두강종양에서 bleomycin, epirubicin, cisplatin, 5-FU으로 3차례 유도항암치료를 한 후 방사선치료를 한 군과 방사선치료만 한 군을 비교하였을 때 생존율의 차이는 없었지만 progression-free survival이 67%와 45%($P < 0.01$)로 의미있는 차이가 있었다고 보고하였다³². Geara 등도 61명의 진행된 비인두강종양 환자를 대상으로 cisplatin과 5-FU으로 3차례 유도항암치료를 한 후 방사선치료를 한 군과 방사선치료만 한 군을 비교하였을 때 원격전이율과 무병생존율의 차이가 있었고 특히 N2-3에서 원격전이율의 차이가 현저히 있었다고 보고하였다³⁵. 이에 반해서 Chan 등은 77명의 N3나 4cm 이상의 림프절종대가 있는 환자를 대상으로 cisplatin과 5-FU으로 2차례 유도항암치료를 한 후 방사선치료를 한 군과 방사선치료만 한 군을 비교하였을 때 유도항암치료에 대한 반응율은 81%(완전관해율은 19%)이고 2년생존율이 80%, 80.5%이고 2년무병생존율이 68%, 72%로 양군간에 차이가 없었다고 보고하였다³³. 유도항암치료뿐 아니라 방사선과 항암제의 동시치료에 관해서도 많은 연구가 이루어졌다³⁷⁻³⁹. Al-Sarraf 등은 61명의 비인두강종양 환자를 대상으로 방사선치료 중 3주마다 cisplatin을 100mg/m²씩 3회

투여하고 방사선치료이후 5-FU와 cisplatin으로 3차례 항암치료를 한 군과 방사선치료만 한 군을 비교하였을 때 progression-free survival이 52개월과 13개월, 2년 생존율이 80%, 50%로 의미있는 차이가 있었다고 보고하였다³⁷⁾. Lin 등도 stage IV 환자 19명을 대상으로 방사선과 5-FU와 cisplatin 항암제의 동시치료시 100% 반응이 있었고 3년생존율이 89.5%, 3년무병생존율이 83.3%로 보고하였고 주요합병증은 점막염 (2급: 58%, 3급: 42%)과 백혈구감소(8명 < 3000/mm³)라고 하였다³⁷⁾. 이에 반해 Turner 등은 43명의 환자(91%가 stage IV)를 대상으로 방사선과 5-FU와 mitomycin-C 항암제를 동시치료하였을 때 3-4급의 피부와 점막염이 각각 30%, 34%이고 5년생존율은 37%로 방사선치료만 한 다른 결과에 비해 성적의 증가가 없었다고 보고하였다³⁹⁾. 본 연구에서는 7명의 환자가 유도항암치료를 한 후 방사선치료를 하였고 완전관해는 없었고 6명이 부분관해하였다. 5년생존율은 오히려 다른 군에 비해 떨어졌으며 원격전이의 감소도 없었다. 매주 CDDP 항암요법을 병용한 환자는 22명이었고 이 환자들의 5년생존율은 95.2%였지만 방사선치료 단독군과 비교할 때 의미있는 통계학적 차이는 없었다 ($P=0.5$). 추적기간이 5-48개월(중앙값: 27개월)로 좀더 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 비인두강 종양에서 항암제의 역할에 관해서는 아직 정립이 되어있지 않은 상태로 좀더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 비인두강암은 초기에는 적절한 방사선 치료로 국소관해되고 생존율도 높은 반면에 진행된 경우 국소관해도 떨어지고 원격전이가 많아져 생존율이 감소된다. 이런 진행된 병기에서 국소관해를 높이기 위한 altered fractionated radiotherapy, 삼차원 입체 조형치료 등에 대한 연구와 함께 국소관해를 높이고 원격전이의 감소를 위한 항암치료에 대한 연구와 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Tang SG, Lin FJ, Chen MS, Liaw CC, Leung WM, Hong JH. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:1143-1149
2. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H. Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:447-453
3. Qin DX, Hu YH, Yan JH, et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiation. *Cancer* 1988; 61:1117-1124
4. Moench HC, Phillips TL. Carcinoma of the nasopharynx: Review of 146 patients with emphasis on radiation dose and time factors. *Am J Surg* 1972; 124:515-518
5. Wang CC, Meyer JE. Radiotherapeutic management of the carcinoma of the nasopharynx: An analysis of 170 patients. *Cancer* 1971; 28:566-570
6. Perez CA, Devineri VR, Marcial-Vega V, Mark JE, Simpson JR, Kucik N. Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:271-280
7. Yan JH, Qin DX, Hu YH. Management of local residual primary lesion of nasopharyngeal carcinoma: Are higher doses beneficial? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1465-1469
8. Lee AW, Poon YF, Foo W, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:261-270
9. Yu MC, Ho JHC, Lai SH, Henderson BE. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharynx carcinoma: report of a case-control study in Hong Kong. *Cancer Res* 1986; 46:956-961
10. Chan SH, Day HE, Kunaratnam N, Chia KB, Simons MJ. HLA and nasopharyngeal carcinoma in Chinese—a further study. *Int J Cancer* 1983; 32:171-176
11. Fahraeus R, Fu HL, Ernberg I, et al. Expression of Epstein-Barr virus encoded proteins in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1988; 42:329-338
12. Petrovich Z, Cox JD, Middleton R, et al. Advanced carcinoma of the nasopharynx: Patterns of failure in 256 patients. *Radiat Oncol* 1985; 4:15-20
13. Stern Y, Marshak G, Shpitzer T, Segae K, Feinmesser R. Vocal cord palsy: possible late complication of radiotherapy for head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104:294-296
14. Chu AM, Flynn MB, Achino E, et al. Irradiation of nasopharyngeal carcinoma: correlations with treatment factors and stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10:2241-2249
15. Hoppe RT, Williams J, Warnke R, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx: The significance of histology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4:199-205
16. Meyer JE, Wang CC. Carcinoma of the nasopharynx: Factors influencing results of therapy. *Radiology* 1971; 100:385-388
17. Dickson RI, Flores AD. Nasopharyngeal carcinoma: An evaluation of 134 patients treated between 1971-1980. *Laryngoscope* 1985; 95:276-283

18. Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:5-8
19. Hoppe RT, Goffinet B, Bagshaw M. Carcinoma of nasopharynx: eighteen years experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976; 37:2605-2612
20. Bedwinek JM, Perez CA, Keys DJ. Analysis of failure after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1980; 45:2725-2729
21. Vikram B, Strong EW, Manolatos S, Mishra UB. Improved survival in carcinoma of nasopharynx. *Head Neck Surg* 1984; 7:123-128
22. Zhang YW, Liu TF, Fi CX. Intracavitary radiation treatment of nasopharyngeal carcinoma by the high dose rate afterloading technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:315-318
23. Chang JT, Liu TF, Fi CX. The role of brachytherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:1019-1024
24. Leung TW, Tung SY, Wong VY, et al. High dose rate intracavitary brachytherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol* 1996; 35:43-47
25. Slevin NJ, Wilkson JM, Filby HM. Intracavitary radiotherapy boosting for nasopharynx cancer. *Br J Radiol* 1997; 70:412-414
26. Kutcher GJ, Kuks Z, Brenner H, et al. Three dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:169-182
27. Raben A. A phase I dose escalation study using 3-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of locally advanced(T3-T4) squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Proc 4th Int Congr Head and Neck Cancer* 1996:217
28. Leung TW, Wong VY, Tung SY, et al. The importance of 3-dimensional brachytherapy planning for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Oncol* 1997; 9: 35-40
29. Wang CC. Accelerated hyperfractionated radiation therapy of carcinoma of the nasopharynx: Techniques and results. *Cancer* 1989; 63:2461-2467
30. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:1339-1345
31. Lin JC, Chen KY, Jan JS, Hsu CY. Partially hyperfractionated accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 36: 1127-1130
32. Eschwege F, Gueddari EI, Wierzbicki R, et al. Randomized multicentric international phase III trial of neoadjuvant chemotherapy(NACI) with bleomycin (B), epirubicin(E), cisplatin(C), followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type(UCNT): preliminary result. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (suppl):192
33. Chan AT, Teo PM, Leung TW, et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:569-577
34. Dimery IW, Peters LJ, Goepfert H, et al. Effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:1914-1928
35. Geara FB, Glisson BS, Sanguineti G. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patient with advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a matched cohort study. *Cancer* 1997; 79:1279-1286
36. Lin JC, Jan JS, Hsu CY. Neoadjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1995; 18:139-143
37. Al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, Mohiuddin M, Herskoric A, Ager PJ. Chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Radiation Therapy Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990; 8:1342-1351
38. Lin JC, Jan JS, Hsu CY. Pilot study of concurrent chemotherapy and radiotherapy for stage IV nasopharyngeal cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:6-10
39. Turner SL, Tiver KW. Synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:371-377

= 국문 초록 =

비인두강종양의 방사선치료

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 방사선종양과

노영주 · 조정길 · 안승도 · 최은경 · 김종훈 · 강원철 · 장혜숙

목적 : 비인두강종양의 방사선치료의 결과를 후향적으로 분석하여 방사선치료의 효과와 예후 인자를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법 : 1989년부터 1996년까지 서울중앙병원에서 비인두강종양으로 진단받고 근치적 방사선치료를 시행한 56명을 대상으로 하였다. 병기별로 보면 T1, T2, T3, T4가 각각 17, 10, 11, 18명이었고 N0, N1, N2, N3가 각각 11명, 27명, 4명, 14명이었다. 근치적 방사선치료만 시행한 환자는 28명, 유도항암요법을 병용한 환자는 7명, 매주 CDDP 항암요법을 병용한 환자는 21명이었다. 조사량은 6940-8620cGy였고 중앙값은 7440cGy였다. 외부방사선조사 60Gy이후 원발병소에 대한 부가적치료는 1명은 외부방사선조사, 46명은 강내조사, 9명은 삼차원 입체조형치료를 받았다. 추적관찰기간은 5-92개월이었고 중앙값은 34개월이었다.

결과 : 전치료후 47명은 완전관해, 8명은 부분관해, 1명은 무반응을 보였다. 5년 생존율은 67.2%, 5년 무병생존율은 53.6%이었다. 국소재발이 생긴 시기는 6-45개월(중앙값: 14개월)이었으며 전신적 전이가 생긴 시기는 3-49개월(중앙값: 16개월)이었다. 8명의 환자(14.3%)에서 국소 재발이 발생하였고 18명의 환자(32.1%)에서 전신적 전이가 발생하였다. T3나 T4 환자 중 강내조사를 받은 20명중 4명(20%)에서 원발병소에 재발이 있었고 삼차원 입체조형치료를 받은 9명중 1명(11%)에서 원발병소에 재발이 발생하였다. 전신적 전이는 골전이와 가장 많았다. 생존율에 영향을 주는 예후인자로는 생존율에는 KPS($P=0.005$), 방사선치료에 대한 반응($P=0.0001$)이 통계학적으로 유의하였고 무병생존율에는 KPS($P=0.02$), 방사선치료에 대한 반응($P=0.005$)이 통계학적으로 유의하였다. 국소재발과 관련있는 예후인자는 없었으며 원격전이와 관련있는 예후인자는 N stage($P=0.06$), 병기($P=0.06$)가 다소 의미있는 경향을 보였고, 방사선치료에 대한 반응($P=0.009$)이 통계학적으로 유의하였다.

결론 : 비인두강종양에서 방사선치료로 5년생존율 67.2%이었고 5년 무병생존율은 53.6%이었다. 재발양상을 보면 국소재발보다는 전신적 전이율이 높음을 알 수 있었고 항암치료와의 병용은 관련이 없었다. T3 혹은 T4 병기에서 삼차원 입체조형치료를 받은 환자에 대해서는 앞으로 추적관찰이 좀더 필요할 것으로 생각된다. 앞으로 국소관해를 높이기 위한 방사선치료방법과 전신적 전이율의 감소를 위한 항암요법에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.