

## 진행성 하인두암에서 선행화학요법과 방사선요법\*

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실,<sup>1)</sup> 한림대학교 의과대학 이비인후과학교실<sup>2)</sup>  
인제대학교 의과대학 상계백병원 이비인후과학교실<sup>3)</sup>

이효정<sup>1)</sup> · 성명훈<sup>1)</sup> · 박범정<sup>2)</sup> · 이명철<sup>1)</sup> · 심우섭<sup>1)</sup> · 성원진<sup>3)</sup> · 노종렬<sup>1)</sup> · 김광현<sup>1)</sup>

= Abstract =

### Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy for the Treatment of Advanced Hypopharyngeal Carcinoma

Hyo Jeong Lee, M.D.,<sup>1)</sup> Myung-Whun Sung, M.D.,<sup>1)</sup> Bum Jung Park, M.D.,<sup>2)</sup>  
Myung Chul Lee, M.D.,<sup>1)</sup> Woo Sub Sim, M.D.,<sup>1)</sup> Weon-Jin Seong, M.D.,<sup>3)</sup>  
Jong-Lyel Roh, M.D.,<sup>1)</sup> Kwang Hyun Kim, M.D.,<sup>1)</sup>

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,<sup>1)</sup> Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea  
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,<sup>2)</sup> Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea  
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,<sup>3)</sup> Inje University, Sang Gye Paik Hospital, Seoul, Korea

**Background and Objectives :** To evaluate the efficacy of the neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in treatment of patients with advanced hypopharyngeal cancer, which is notorious for its poor prognosis and severe surgical morbidity with functional deficits.

**Materials and Methods :** Medical records and radiologic findings of 107 patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx, Stage III or IV (AJCC, 1997), were retrospectively reviewed.

**Results :** Neoadjuvant chemotherapy followed by radiation therapy showed 74% complete remission (CR) rate. The patients who did not show CR after chemotherapy had a high likelihood of treatment failure, even though they achieved CR following subsequent radiotherapy. Twenty-eight of 57 patients were able to preserve their larynges for more than three years by chemotherapy and radiation.

**Conclusions :** This approach appeared to be as effective as radical surgery with postoperative radiation therapy without comprising of survival. To improve the cure rates, we need to develop better strategies to increase CR rates with chemotherapy and determine the best treatment option for patients who are partially or nonresponsive to chemotherapy.

**KEY WORDS :** Hypopharyngeal carcinoma · Neoadjuvant chemotherapy · Radiotherapy.

## 서 론

하인두의 편평상피암종은 대부분의 경우 진행된 상태에서 진단되어 여러 치료방법을 복합적으로 사용하게 된다. 이전에는 근치적 수술 후 방사선 치료를 시행하는 것이 표준적

인 치료법으로 인정받아 왔으나 항암치료요법이 발전하면서 90년대 이후 음성의 보존을 위한 후두보존전략이 부상하고 있다. 진행성 하인두암 환자의 일반적인 치료 방법으로 광범위한 수술과 슬후 방사선 치료가 현재 인정되고 있으나, 약 50%의 환자가 치료 후 2년 안에 재발하고, 5년 생존율이 10%내지 50%로 보고되고 있다<sup>1-3)</sup>. 또한 하인두의 해부학적 위치로 인해 후두, 인두 및 때로는 경부 식도를 포함하는 광범위한 절제와 추가적인 재건술로 말미암아 수술 후 이환율이 매우 높으며, 다행히 수술 후 완치되었다 할지라도 일생 동안 외형상 결손과 기능적 장애를 겪게 된다.

\*본 연구는 교육부 2001년 BK21의 생명분야의 지원으로 이루어짐.  
교신저자 : 김광현 110-744 서울 종로구 연건동 28번지  
서울대학교 의과대학 이비인후과학교실  
전화 : (02) 760-2286 · 전송 : (02) 3675-2387  
E-mail : kimkwang@plaza.snu.ac.kr

최근에 항암화학요법이 두경부암의 치료에서 그 적용영역을 넓혀가고 있어서, 선행항암요법과 뒤이은 방사선요법이 절제 가능한 진행성 두경부암에서도 선택할 수 있는 치료방법의 하나로 인식되고 있다. 1991년에 The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group은 진행성 후두암 환자의 선행항암화학요법과 뒤이은 방사선요법에서의 2년 생존율을 68%라고 하였고, 수술과 술후 방사선요법에서의 2년 생존율도 또한 68%라고 보고하였다. 선행항암화학요법과 방사선요법으로 치료받은 166례 중 59례(36%)가 구제수술을 시행받았고, 107례(64%)가 후두를 보존하였다고 하였다. 이외의 다른 보고에서도, 진행성 후두암 환자에서 이러한 치료 방법이 성공적인 경우에 장기를 보존하면서 수술을 피하는 장점을 갖는 방법이 된다고 하였다.

선행항암화학요법과 방사선요법은 수술과 술후 방사선치료와 비교하여 생존율이 비슷하다면, 심각한 술후 이환율과 술후 기능장애를 감수해야만하는 하인두암 환자에서 보다 더 적용 가능성이 높다고 생각된다. 저자들은 진행성 하인두암 환자에서 선행항암화학요법과 뒤이은 방사선요법의 효용성을 수술과 술후 방사선치료와 비교하여 평가하고자 하였다. 본 연구는 이전에 본 교실에서 발표한 연구의 추적관찰 결과로 장기적인 결과를 구하였다<sup>1)2)</sup>.

## 재료 및 방법

1987년 3월부터 2000년 12월까지 서울대학교병원에서 치료받은 하인두 편평세포암 107례를 대상으로 후향적으로 의무기록과 방사선기록을 분석하였다. 이들의 병기는 전환자가 AJCC(1997)의 분류에 의해 III기와 IV기였다. 항암화학요법, 수술, 방사선요법 중 한 치료도 온전히 시행받지 못한 환자는 제외하였고, 진단 당시에 원격전이 발견

된 환자도 연구에서 제외하였다.

일차적으로 근치수술후 방사선치료를 받은 경우(SR group)는 22례로 모두 남자였고, 연령분포는 47에서 78세(평균 60.7세)였다. 선행항암화학요법 후 방사선치료를 받은 경우(CR group)는 모두 57례로 남자가 54례, 여자가 3례였고 연령분포는 26에서 80세(평균59.1세)였다. 방사선치료를 초치료로 시행한 경우는 13례였고 이 경우는 대부분 수술이 불가능한 정도의 진행암이거나 전신상태가 불량하여 다른 치료방법을 사용할 수 없어 증상 완화만을 목적으로 시행한 경우로 그 치료 효과를 비교하는 것은 부적절할 것으로 생각되었다. 각 환자군의 분포는 Table 1과 같다. 1987년부터 1989년까지는 대부분 수술을 일차치료로 선택하였고, 1991년이후는 항암화학요법을 일차치료로 선택하여, 연도에 따라 치료방법의 선택이 바뀌었다. 이런 이유로 임의표본은 아니었지만, 각 치료군의 특성을 비교한 결과, CR group과 SR group간에 남녀 성비, 연령평균, 병기 분포에서 각각 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

선행항암화학요법은 cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>을 첫째날만 단 시간에 정맥으로 주입하고, 5-fluorouracil(5-FU) 1000 mg/m<sup>2</sup>을 하루 용량으로 첫째날부터 다섯째날까지 연속하여 지속적으로 정맥주입하는 방법을 사용하였다. 주 1회 이 과정을 시행하고, 3주 간격으로 반복하여 총 3회의 항암화학요법을 사용하였다. 선행화학요법 후 원발병소와 경부에 투

Table 1. Distribution of patients groups

	SR group (n=22)	CR group (n=57)	RT group (n=13)
Male : Female	22 : 0	54 : 3	13 : 0
Age(mean)	47-78(60.7)	26-80(59.1)	54-78(66.4)
Stage 3	4(18%)	7(12%)	2(15%)
Stage 4	18(82%)	50(88%)	11(85%)
Mean follow-up	69 months	35 months	13 months

SR : 근치수술후 방사선 치료, CR : 선행항암치료후 방사선 치료  
RT : 방사선 요법

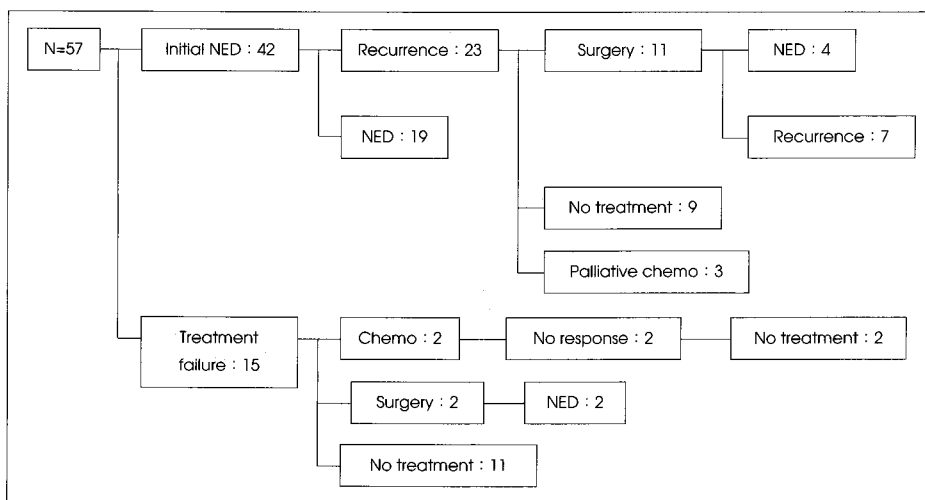


Fig. 1. Overview of treatment and survival status of CR group. NED : No evidence of disease.

여되는 방사선요법의 총량은 65~70Gy였다.

환자들은 각 치료 전후로 치료반응을 평가받았다. 3회의 항암화학요법과 방사선요법이 끝난지 4주후에, 이학적검사와 CT촬영으로 치료반응을 평가하였다. 원발병소와 경부 임파절을 내시경을 이용한 시진과 촉진 상으로 4주 이상 동안 남아 있는 종양을 발견할 수 없을 때를 완전관해로 확인하였다. 가능한 경우에는 생검을 통하여 병리학적으로 완전관해를 확인하였다. 종양의 크기가 50%이상 감소하였을 때를 부분관해로 크기의 변화가 없거나 증가하였을 때는 무반응으로 판정하였다. 각 환자군의 치료결과와 재발양상 및 구제치료방법을 조사하였고, Kaplan-Myer 법을 이용하여 5년생존율과 5년 무병생존율을 구하였다.

## 결 과

선행화학요법과 방사선치료를 받은 57례(CR group)의 치료경과 및 생존상태는 Fig. 1에 도시되어 있다.

2~3회의 항암화학 요법 후 13례(22.8%)에서 완전관해를 보였고, 39례(68.4%)에서 부분관해를 보였다. 방사선요법이 끝난 후에 총 42례(73.7%)가 완전관해를 보였고 그 중 19례가 무병생존 중이고 23례에서 재발하여 11례에서 구제수술을 시행하였으나 4례만이 성공하여 무병생존중이다. 방사선 치료 종결 후 완전관해를 얻지 못한 치료실패 환자 15례 중 2례에서 구제수술을 시행하여 무병생존 중으로 완전관해 후 재발하거나 치료실패인 경우 구제율은 38례 중 6례(16%)로 불량하였다.

선행화학요법과 방사선 치료 후 완전관해를 얻은 뒤 재발된 경우와 수술과 방사선요법 후 재발한 경우 재발된 부위를 Table 2에 나타내었다. CR group에서는 13례가 국소, 7례가 경부에 재발하여 87%의 재발을 차지하였으며 원격전이는 3례로 13%였다. SR group에서는 국소와 경부의 재발이 각각 38%, 원격전이가 24%의 재발을 차지하였다. Chi-Square test상 국소와 경부의 재발을 CR group이, 원격전이는 SR group이 통계적으로 유의하게 많았다( $p < 0.05$ ).

CR group에서 방사선치료까지 종결된 후 일차적으로 완전관해를 얻은 뒤 재발된 23례에서 선행화학요법에 대한 반응에 따라 재발율을 구하였다(Table 3). 선행화학요법에서 완전관해를 얻은 경우 재발율은 40%였으나 부분관해나 무반응이었던 경우 63%의 높은 재발율을 보였으며 이 두 환자군간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다( $p = 0.003$ ).

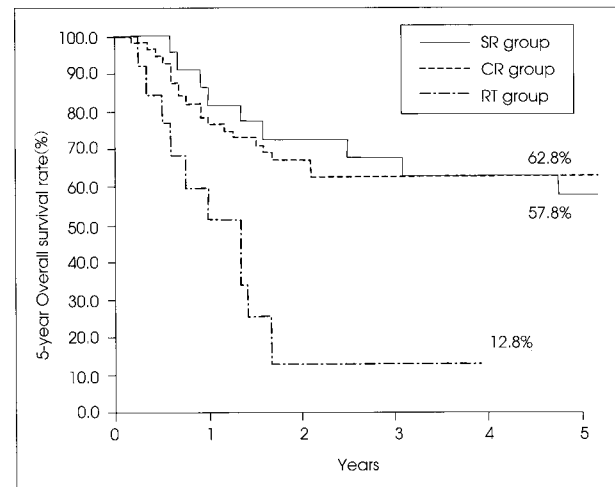
Kaplan-Myer Method를 이용하여 5년 생존율을 구하였다. 전체적인 5년 생존율은 CR group이 62.8%, SR group이 57.8%로 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p = 0.722$ ) (Fig. 2). 5년 무병생존율은 CR group이 31.9%, SR group이 45%로 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p = 0.285$ )

**Table 2.** Recurrence after complete remission (Locoregional recur SR-CR group :  $p = 0.005$ , Distant metastasis SR-CR group :  $p = 0.005$ )

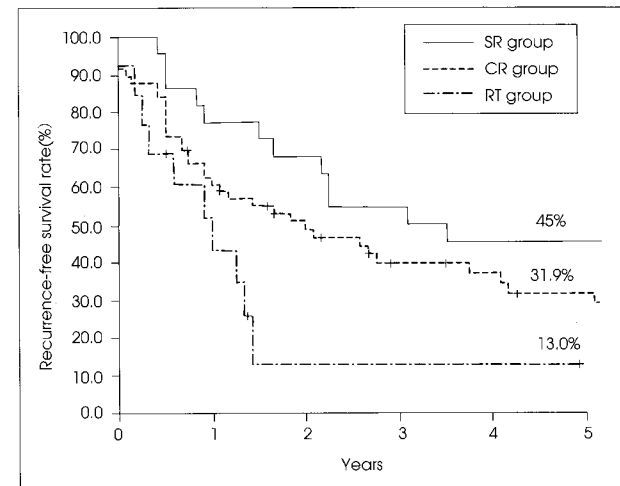
	SR group (n=8/22)	CR group (n=23/42)	RT group (n=2/5)
Local recur	3 (38%)	13 (57%)	1 (50%)
Regional recur	3 (38%)	7 (30%)	1 (50%)
Distant metastasis	2 (24%)	3 (13%)	0

**Table 3.** Recurrence in patients who showed complete remission initially by chemotherapy response (n=42) ( $p = 0.003$ )

Response to chemotherapy	Recurrence
CR (n=15)	6 (40%)
PR or NR (n=27)	17 (63%)



**Fig. 2.** 5-year overall survival rate (SR group-CR group,  $p = 0.722$ ).



**Fig. 3.** 5-year recurrence-free survival (SR group-CR group,  $p = 0.285$ ).

(Fig. 3).

CR group 57례중에서 치료종결 2년 후 30례(53%), 3년 후 28례(49%), 5년 후 25례(44%)에서 후두를 보존하면서 무병생존 하였다(Table 4).

**Table 4.** Disease-free patients with the larynx preserved

	CR group(n=57)
Over 2 years	30(53%)
Over 3 years	28(49%)
Over 5 years	25(44%)

## 고 찰

하인두의 편평상피암종의 치료율은 두경부의 상피암종 중 가장 낮은 치료율을 보이는 종류의 하나이다. 대부분 후두를 침범하거나 경부전이 된 후에야 증상이 나타나 진행된 상태에서 진단되어 한가지 치료법만으로는 만족할 만한 효과를 보기 힘들다. 5년 생존율은 각 치료법에 따라 약 11~47%로 다양하게 보고되고 있다<sup>3-7)</sup>.

두경부암에서 선행항암화학요법의 역할은 최근에 심도있게 논의되어 왔다. 저자들이 사용한 cisplatin과 5-FU(FP 항암요법)는 가장 효과적인 조합의 하나로 관해율이 31%에서 98%까지 보고되고 있다. 선행화학요법의 독성은 대부분의 환자에서 받아들일만 하였으며, 뒤이은 수술적 치료나 방사선요법 후에도 합병증을 증가시키지 않았다. 본 연구에서는 FP 선행항암화학요법 후에 25%의 완전관해율을 얻었고, 뒤이어 방사선요법이 끝난 후에 74%의 완전관해율을 얻었다. 방사선요법이 완료된 후 완전관해를 얻은 뒤 재발된 23례에서 선행화학요법에 대한 반응을 후향적으로 관찰해보면, 선행화학요법에서 완전관해를 얻었던 경우가 부분관해나 무반응을 보였던 경우에 비해 통계적으로 유의하게 재발이 적은 소견을 보였다. 일차적으로 선행항암화학요법만으로도 완전관해를 얻은 환자들은 완치 가능성이 높아서, 15례중 12례가 3년이상 무병상태를 보이며 이는 다른 보고자들의 결과와 부합하였다. 그러나, 선행항암화학요법후에 완전관해를 얻지 못한 환자는 뒤이은 방사선치료로 완전관해를 얻었다 할지라도 완전관해를 얻은 환자군에 비해 높은 재발율을 보여 항암화학요법에서의 완전관해율을 높이는 것이 재발을 줄여 총생존율을 향상시키는데 중요하다고 사료된다.

본 연구에서 CR group과 SR group간에 생존율에 있어 유의한 차이는 없었으나 CR group에서 완전관해 후에도 높은 재발율을 보였다(n=23/42, 54.8%). 이는 하인두암이 점막하 침습이 흔하여 겉으로는 병소가 작아보여도 실제로는 종양이 광범위하여 40%에서 종양이 과소평가되는 것이 한 이유일 것이다<sup>7)</sup>. 방사선요법이 완료된 후 현수후두경하조직생검을 포함한 병리조직학적 병기평가를 모두 시행하지 못하고 대부분 전산화 단층촬영과 이학적 검진소견만으로 치료반응을 평가하여 완전관해의 비율이 과대평가되고, 실제 잔여종양이 간과되었을 가능성이 있다. 향후 선행화학

요법과 방사선치료의 치료효과 판정의 개선으로 치료실패환자의 빠른 구제치료로 구제율을 높이는 것이 치료결과를 향상시키는 한 방법이 될 수 있을 것으로 생각된다.

그러나 재발하여 구제수술이 시행된 경우에서도 전체 재발환자 23례중 11례에서만 구제 수술이 가능하였고 구제수술 후 무병생존 중인 경우는 4례(17%)로 낮은 구제율을 보여 실제 구제 수술을 시도하기도 어렵고 구제율도 낮은 것은 선행화학요법을 이용한 장기보존술식의 단점으로 볼 수 있을 것이다.

The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group은 선행항암화학요법과 뒤이은 방사선 요법으로 치료받은 진행성 후두암 환자군과 광범위 수술과 술후 방사선치료를 받은 환자군 사이에 원격전이에서 유의한 차이가 있다고 하였다<sup>9)</sup>. Lefebvre등은 194례의 이상와암종 환자에서 선행화학요법과 뒤이은 방사선요법을 받은 경우 수술군보다 유의하게 원격전이가 적었으나 생존율은 유의한 차이가 없었으며 선행화학요법군에서 3년 후두보존율은 42%, 5년 후두 보존율은 35%로 보고하였다<sup>9)</sup>. 본 연구에서도 CR group에서 원격전이가 SR group보다 유의하게 적어 현재로서는 두경부암 치료의 큰 실패요인의 하나라 할 수 있는 원격전이를 줄일 수 있었다.

선행항암화학요법과 뒤이은 방사선요법의 가장 큰 장점은 장기의 보존이다. 본 연구에서 치료를 끝마친 57례중 28례(48%)에서 3년이상, 25례(44%)에서 후두를 보존할 수 있었다. 저자들의 결과는 다른 보고에 비해 하인두암 환자에서 다소 높은 후두보존율을 보여 주었다<sup>10)11)</sup>.

결론적으로 임의표본 연구는 아니었지만 선행항암화학요법과 뒤이은 방사선요법은 생존율을 감소시키지 않으면서 광범위 수술과 술후 방사선치료만큼 효과적일뿐 아니라, 이 치료방법은 후두를 보존할 수 있고, 원격전이를 줄이며, 장래에 국소 재발을 치료함으로써 생존을 연장할 가능성을 제 공하였다.

이 치료방법은 현재의 치료방법으로 불량한 예후와 심각한 수술 후 이환율을 보이는 하인두암에서 보다 의미있게 적용할 수 있을 것으로 보인다. 전반적인 완치율을 향상시키기 위해서 항암화학요법에서 완전관해를 얻을 수 있는 더 나은 전략을 개발하고, 치료실패 후 및 재발시 가장 좋은 치료 선택을 밝히는 것이 향후의 연구 과제라고 사료된다.

**중심 단어 :** 하인두암 · 선행화학요법 · 방사선요법.

## References

- 1) Kim KH, Sung MW, Koo JW, et al : Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for the treatment of advanced hypopharyngeal

- carcinoma. *Kor J Otolaryngol.* 1997 ; 40 (3) : 429-434
- 2) Kim KH, Sung MW, Rhee CS, et al : *Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for the treatment of advanced hypopharyngeal carcinoma.* *Am J Otolaryngol.* 1998 ; 19 (1) : 40-44
  - 3) Hoffman HT, Karnell IH, Shah JP, et al : *Hypopharyngeal cancer patient care evaluation.* *Laryngoscope.* 1997 ; 107 (8) : 1005-1017
  - 4) Pingree TF, Davis RK, Reichman O, Derrick L : *Treatment of hypopharyngeal carcinoma : a 10-year review of 1362 cases.* *Laryngoscope.* 1987 ; 97 : 901-904
  - 5) Clayman GL, Weber RS : *Cancer of the hypopharynx and cervical esophagus.* In : Myers EN, Suen JY eds *Cancer of the Head and Neck*, edn 3. Philadelphia : W.B. Saunders Co., 1996 : chap 21
  - 6) Zelefsky MJ, Kraus DH, Pfister DG, et al : *Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer.* *Head Neck.* 1996 ; 18 : 405-411
  - 7) Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HA, Huo J, Harrison LB, Shah SP : *Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx.* *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 ; 116 : 637-641
  - 8) Choi EC, Lee SY, Koh YW, et al : *Treatment results and patterns of failure after surgery for the squamous cell carcinoma of hypopharynx.* *Kor J Otolaryngol.* 2000 ; 43 : 528-534
  - 9) 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
  - 10) Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick N, 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.* *Journal of the national cancer institute.* 1996 ; 88 (13) : 890-899
  - 11) Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM : *Larynx preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer.* *Head and Neck.* 1994 ; 16 : 39-44