

## 국소 진행된 하인두암의 치료 결과와 예후 인자 분석

전남대학교 의과대학 방사선종양학교실\*, 이비인후과학교실†

윤미선\* · 정웅기\* · 안성자\* · 남택근\* · 송주영\* · 나병식\* · 임상철† · 이준규†

**목적:** 국소 진행된 하인두암에서 치료 결과 및 생존율에 영향을 미치는 예후인자를 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 1985년 10월부터 2000년 12월까지 국소 진행된 하인두암 IV기로 근치적 치료를 받은 90명을 대상으로 후향적 분석을 실시하였다. 방사선 단독치료는 12명, 항암화학요법과 병용치료는 65명, 그리고 수술과 수술 후 방사선치료 시행은 13명이었다. 방사선 단독군의 경우 총 방사선 선량은 59.0~88.2 Gy (중양값 70 Gy)이었다. 항암화학요법은 대부분 5-FU와 cisplatin을 병용하였고, 일부 환자에서는 cisplatin을 기본으로 peplomycin 또는 vincristin 등을 병용 투여하였다. 추적관찰기간의 중양값은 15개월이었다. 통계적 방법으로 생존율의 산출은 Kaplan-Meier 법을, 두군의 생존율간의 차이는 Log-rank test를, 그리고 다변량분석에는 Cox proportional hazard model을 각각 이용하였다.

**결과:** 전체 90명 환자의 3년 및 5년 생존율은 각각 26%, 17%였다. 2년 국소종양제어율은 방사선치료 단독군의 경우 33%, 방사선치료와 항암화학요법을 병용한 군은 32%, 수술 후 방사선치료군 81%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.006). 생존율에 영향을 미치는 예후인자에 대한 다요인 분석에서 T병기, 동시적 항암화학요법의 유무 및 국소 치료 후 완전 관해 여부가 통계적으로 유의하였다. 방사선치료와 항암화학요법을 병용한 군의 3년 및 5년 후두 보존율은 각각 26%, 22%였다. 이중 동시적 항암항암화학방사선요법이 시행된 11명 환자의 5년 후두 보존율은 52%로 선행화학요법이 시행된 54명의 16%에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.012).

**결론:** 국소 진행된 하인두암에서 근치적 수술과 방사선치료 병용요법이 방사선치료 단독요법이나 항암화학요법 병용방법에 비하여 더 좋은 결과를 보여주었다. 한편 방사선치료와 동시적 항암화학요법은 후두를 보존할 수 있는 유용한 치료법이 될 수 있음을 시사하였다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 전향적 무작위 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

**핵심용어:** 하인두암, 방사선치료, 항암화학방사선요법, 동시적 항암화학방사선요법

### 서 론

하인두암은 해부학적으로 이상와(pyriform sinus), 인두벽(pharyngeal walls), 후윤상부(postcricoid area)에 발생하는 암으로 점막하 경로를 통한 침윤 및 주변 경부 림프절로의 전이가 빈번하다. 또한 후두경 검사에서도 병변을 관찰하기 어렵고, 특이적인 증상이 없어 조기진단이 어렵기 때문에 대부분 진행된 병기에서 진단되어 가장 예후가 불량한 두경부 종양 중의 하나이다.

진행된 하인두암의 경우는 광범위한 수술(인두후두 전적출술과 경부림프절 광청술, 재건술)과 수술 후 보조적 방사선치료를 병행하는 방법이 수술 또는 방사선 단독치료보다 효과적이다.<sup>1,2)</sup> 또한 진행된 병기에서 절제가 불가능하거나 내과적인 문제로 수술이 불가능한 경우, 광범위한 절제로 인한 기능 및 미용상의 장애를 최소화하기 위해 항암화학요법과 근치적 방사선치료를 병용하는 치료법을 선택 할 수 있다. 여러 연구들에서 국소 진행된 두경부암에서 항암화학요법과 방사선치료 병합요법이 생존율을 감소시키지 않고 후두를 보존할 수 있는 하나의 치료 방법이 될 수 있음을 제시하였으며, 최근에는 동시적 항암화학요법과 방사선치료를 병행하는 치료법을 활발히 시행하고 있다.<sup>3~7)</sup>

초기 하인두암의 경우 방사선치료 단독으로 55~90% 정도의 국소제어율을 보이지만 진행된 병기에서는 수술 및

이 논문은 2007년 3월 7일 접수하여 2007년 9월 11일 채택되었음.  
책임저자: 정웅기, 전남대학교 의과대학 방사선종양학교실  
Tel: 061)379-7200, Fax: 061)379-7249  
E-mail: wkchung@chonnam.ac.kr  
본 논문의 요지는 2006년 제25회 유럽 방사선 종양학회에서 발표되었음.

방사선치료 병용요법 등 적극적인 치료에도 불구하고 국소 실패율이 50~80%에 이르며, 5년 생존율이 30%이내이다.<sup>8~12)</sup> 이처럼 예후가 불량한 진행된 하인두암 환자에 대한 연구는 국내에서도 드물게 보고되고 있으며 특히 치료 결과와 예후 인자에 대한 정보가 부족한 실정이다.

이에 저자들은 근치적 치료를 시행한 국소 진행된 하인두암 환자들을 후향적으로 분석하여 각각의 치료방법에 따른 결과를 비교하고, 생존율에 영향을 미치는 예후인자를 알아보고자 하였다.

### 대상 및 방법

1985년 10월부터 2000년 12월까지 국소 진행된 하인두암 환자로 전남대학교병원에서 근치적 목적으로 치료 받은 환자는 160명이었다. 이들 중 이미 다른 부위의 원발암을 진단 받은 환자 13명, 총 방사선량이 50 Gy 미만인 환자 19명, 병리소견이 선암인 1명, III기 환자 37명을 제외하고, IV기 90명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다.

대상 환자 90명은 방사선 단독 치료가 12명, 방사선치료와 항암화학요법을 병용한 군이 65명, 선행화학요법과 근치적 수술 후 방사선치료를 받은 군이 13명이었다. 방사선치료와 항암화학요법을 병용한 65명 중 선행화학요법 후 방사선 치료를 시행한 경우가 54명, 선행화학요법 후 동시적 항암화학방사선요법이 시행된 경우가 11명이었다.

모든 환자에서 기본적으로 신체 검사, 후두경 검사 및 인후두 조영술을 시행하였고 병리 조직학적 진단을 위해 후두경하 생검을 실시하였으며 병기결정을 위해 경부 전산화단층촬영, 전신 골스캔, 복부 초음파검사를 시행하였다.

대상 환자의 연령은 18~80세(중앙값 59세)였고 남녀비는 88 : 2였다. 2002년도 미국암합동위원회(American Joint Committee on Cancer, AJCC)<sup>13)</sup>의 병기분류에 따른 병기는 Table 1과 같다. 원발부위는 환자의 86% (77/90)에서 이상하였으며, 후인두벽 및 후운상부가 각각 5명, 6명씩 있었다. 대상 환자 모두 편평세포암이었으며, 조직학적 분화도는 41명에서 확인하였고 그중 고분화 편평세포암이 14명, 중등분화 편평세포암이 22명, 미분화 편평세포암이 5명이었다.

방사선치료는 선형가속기(Clinac 1800, Varian, USA 및 Mevatron 6700, Simens, Germany)를 사용하였다. 하인두와 상부 경부림프절은 좌우 대향 조사법을 이용하여 치료하였고, 쇄골상림프절을 포함한 하부 경부는 전방 일문 조사로 치료하였다. 통상 분할 조사법에 의해 하루 1.8~2.0 Gy 씩, 주 5회 조사하였으며, 44~45 Gy조사 후 쇄골상림프절과 척수 부위를 조사면에서 제외시키고, 점차 조사면을 축소시키면서 원발부위 및 고위험 부위에는 추가선량을 조사하였다. 원발부위에 조사된 총 방사선량은 방사선치료 단독군에서는 59.0~88.2 Gy (중앙값: 70.5 Gy, 평균: 71.6 Gy), 방사선치료와 항암화학요법 병용군은 55.8~79.2 Gy

Table 1. Patient Characteristics

	RT* alone (n=12)	CTx <sup>†</sup> +RT (n=65)	CTx+Op <sup>‡</sup> +RT (n=13)	p value <sup>#</sup>
Age (years)				
Range	37~80	18~77	40~68	
Median	62.5	59	57	
Sex				0.675
Male	12	63	13	
Female	0	2	0	
Primary site				0.828
PS <sup>§</sup>	12	54	11	
PPW <sup>  </sup>	0	4	1	
PC <sup>¶</sup>	0	5	1	
Unknown	0	2	0	
T-stage				0.001
T1	0	4	6	
T2	2	20	2	
T3	6	27	2	
T4	4	14	3	
N-stage				0.110
N0	0	1	1	
N1	3	4	0	
N2	6	50	11	
N3	3	10	1	

\*radiation therapy, <sup>†</sup>chemotherapy, <sup>‡</sup>operation, <sup>§</sup>pyriform sinus, <sup>||</sup>posterior pharyngeal wall, <sup>¶</sup>postcricoid, <sup>#</sup>Chi-square test

(중앙값: 70 Gy, 평균: 68.9 Gy), 근치적 수술 후 방사선치료군에서는 50.4~68.4 Gy (중앙값: 59.4 Gy, 평균: 59.4 Gy)가 각각 조사되었다. 과분할조사는 6명에서 시행되었으며, 분할선량 1.1 Gy 또는 1.2 Gy를 이용하여, 하루 2회씩 최소 6시간 간격으로 주 5일 시행되었으며 원발부위에 총 61.2~75 Gy (중앙값: 74 Gy, 평균: 71.7 Gy)를 조사하였다. 측

지되는 경부 림프절 병소에는 9~12 MeV 전자선 또는 6MV X-ray를 이용하여 병변의 크기에 따라 추가 조사하였으며, 임상적으로 경부 림프절 전이가 없는 경우 총 44~50.4 Gy를 조사하였다.

항암화학요법은 전체 환자 90명 중 방사선치료 단독군 12명, 수술 후 방사선치료군 3명을 제외한 75명이 시행 받았다. 이들 중 57명의 환자에서 cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>, 1일)과 5-fluorouracil (1,000 mg/m<sup>2</sup>, 2~6일)을 병용했고, 16명에서는 cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>, 1일)을 기본으로 pepleomycin을 치료 2일부터 12일까지 이들에 한번씩 10 mg을 총 6번 투여하였다. 나머지 2명 중 한명은 cisplatin과 5-fluorouracil에 vincristine을 추가하였고, 또 다른 한명은 pepleomycin과 vincristine을 병용했다. 항암화학요법은 3주 간격으로 시행되었으며, 69% (62/90)에서 2~3회 항암요법이 시행되었다. 치료방법에 따른 방사선 및 항암치료의 특성은 Table 2와 같다.

수술 후 방사선치료를 받은 군은 13명으로 이중 10명은 선행화학요법을 1~3회 시행받은 후 수술을 시행하였으며, 각 환자에 따른 수술방법은 Table 3과 같다.

선행화학요법에 대한 반응은 매 항암화학요법이 끝나고 2주 후에 신체 검사와 후두경 검사를 시행하여 판정하였고 필요시 전산화 단층 촬영 또는 조직검사를 시행하였다. 국소 치료에 대한 반응은 모든 치료가 끝난 후 1개월 뒤에 신체 검사와 후두경 검사, 필요시 전산화 단층 촬영 및 조직 검사를 시행하여 평가하였다. 국소종양제어의 정의는 경부 림프절을 포함한 원발종양의 제어로 규정하였고, 국소종양제어율의 산출은 치료 개시일부터 재발된 날짜 또는 최후 추적일까지로 계산하였다. 후두보존율의 정의는

Table 2. Treatment Characteristics

	RT* alone (n=12)	CTx <sup>†</sup> +RT (n=65)	CTx+Op <sup>‡</sup> +RT (n=13)
Total dose (Gy)			
Median	70.5	70.0	59.4
Range	59.0~88.2	55.8~79.2	50.4~68.4
RT duration (days)			
Median	70	61	56
Range	33~150	37~116	45~119
Fractionation			
1.8~2 Gy, qd	11	60	13
1.1~1.2 Gy, bid	1	5	0
CTx agent			
Cisplatin+5-Fluorouracil	-	49	8
Cisplatin+Pepleomycin	-	14	2
Other	-	2	-
CTx cycle			
1 cycle	-	8	4
2 cycles	-	17	2
3~4 cycles	-	40	4
Sequence			
NA <sup>§</sup>	-	54	10
NA+C <sup>  </sup>	-	11	-

\*radiation therapy, <sup>†</sup>chemotherapy, <sup>‡</sup>operation, <sup>§</sup>neoadjuvant, <sup>||</sup>concurrent

Table 3. Surgical Methods Performed to Postoperative Radiotherapy Group

No	T stage	N stage	Primary site	Neck
1	T2	N2b	TL* & PP <sup>†</sup>	Ipsilateral MRND <sup>‡</sup> with Contralateral SND <sup>§</sup>
2	T3	N2b	TL & PP	Ipsilateral RND <sup>  </sup>
3	T1	N2b	TL & PP	Ipsilateral RND
4	T3	N2b	TL & TP <sup>¶</sup>	Ipsilateral RND
5	T4	N2c	TL & TP	Both SND
6	T4	N0	TL & TP	Both RND
7	T1	N2c	TL	Both SND
8	T4	N2c	TL	Both MRND
9	T2	N2b	PP	Ipsilateral RND
10	T1	N3	Laser excision	Ipsilateral RND
11	T1	N2a	Not performed	Ipsilateral RND
12	T1	N2b	Not performed	Ipsilateral MRND
13	T1	N2c	Not performed	Ipsilateral MRND

\*total laryngectomy, <sup>†</sup>partial pharyngectomy, <sup>‡</sup>modified radical neck dissection, <sup>§</sup>selective neck dissection, <sup>||</sup>radical neck dissection, <sup>¶</sup>total pharyngectomy

후두인두절제술을 시행하지 않고 생존해 있는 경우를 후두보존이라 규정하였으며, 후두보존기간은 치료 개시일부터 후두인두절제술을 시행한 날로 하거나 사망 또는 최후 추적일까지로 계산하였다. 추적관찰은 치료종료 후 1년간은 1개월 간격으로, 이후 5년까지 2~3개월 간격으로 이학적 검사와 후두경 검사를 시행하였으며, 필요시 전산화 단층촬영 및 조직검사를 시행하였다. 추적 관찰 기간은 4~202개월이었으며, 중앙값은 15개월이었다.

환자들의 생사여부는 의무기록이나 전화 또는 본적지 조희를 통해 조사하였다. 생존율의 산출은 Kaplan-Meier 방법<sup>14)</sup>을, 두 군간의 생존율 차이는 Log-rank test를 이용하여 분석하였고 생존율에 미치는 요인들에 관한 분석은 Cox proportional hazard model<sup>15)</sup>을 이용하였다.

**결 과**

전체 대상 환자들의 3년 및 5년 생존율은 각각 26%, 17%였으며, 중앙생존기간은 15개월이었다. 3년 및 5년 생존율은 방사선치료 단독군에서 8%, 0%, 방사선치료와 항암화

학요법 병용군에서는 26%, 17%, 그리고 수술 후 방사선치료군에서는 38%, 31%로 각각 나타났다(p=0.006, Fig. 1).

방사선치료 단독군 총 12명중 3명에서 완전관해를 보이고 6명에서 부분관해를 보여 반응율은 75%였으며, 방사선치료의 반응도에 따른 5년 생존율은 완전관해시 26%, 부분관해시 8%, 무반응시 0%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.000). 방사선치료와 항암화학요법을 병용한군에서는 총 65명중 36명(55%)에서 완전관해를, 20명(31%)에서 부분관해를 보였다. 이 중 54명에서 선행화학요법후 근치적 방사선치료를 시행했으며, 선행화학요법 후 완전관해가 2명, 부분관해가 17명으로 35%의 반응율을 보였고, 선행화학요법 후에 무반응이었던 29명 중 11명은 방사선치료 후에 완전관해를 보이고 11명은 부분관해를 보였다. 선행 항암화학요법에 대해 완전관해, 부분관해, 무반응을 보인 환자군 별로 5년 생존율은 각각 0%, 18%, 14%였으며 세군 간에 통계학적인 유의성은 없었다(p=0.426)(Table 4).

방사선치료와 항암화학요법을 병용한 65명에 대하여 생존율에 영향을 미치는 예후인자에 대한 분석을 시행하였다(Table 5). 통계적으로 유의성이 있는 요인은 단변량 분

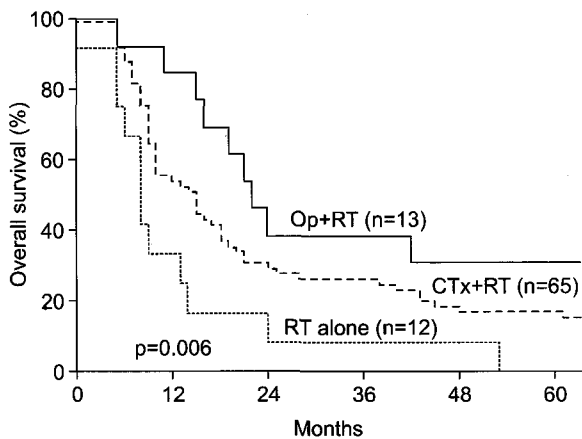


Fig. 1. Overall survival according to treatment modality.

Table 5. Prognostic Factors Affecting 5-year Overall Survival in Patients Treated with Chemotherapy and Radiotherapy (N=65)

Prognostic factors	Univariate analysis	Multivariate analysis
Age (<70/≥70)	0.104	0.227
Primary site (PS*/non-PS)	0.574	
T stage (T1/T2/T3/T4)	0.006	0.001
N stage (N0/N1/N2/N3)	0.000	0.378
RT <sup>†</sup> duration (<60/≥60)	0.068	
No. of CTx <sup>‡</sup> (<3/≥3 cycle)	0.009	
Concurrent CTx (+/-)	0.020	0.038
Treatment response (CR <sup>§</sup> /non-CR)	0.000	0.000

\*pyriform sinus, <sup>†</sup>radiation therapy, <sup>‡</sup>chemotherapy, <sup>§</sup>complete remission

Table 4. Survival Rate According to Treatment Response

	No. of Patients (%)	5-year survival rate (%)	p value
RT* alone (n=12)	CR <sup>‡</sup>	3 (25)	26
	PR <sup>§</sup>	6 (50)	8
	SD <sup>  </sup>	3 (25)	0
CTx <sup>‡</sup> +RT (n=54)	CR <sup>‡</sup>	2 (4)	0
	PR <sup>§</sup>	17 (31)	18
	SD <sup>  </sup>	29 (55)	14

\*radiation therapy, <sup>‡</sup>chemotherapy, <sup>‡</sup>complete remission, <sup>§</sup>partial remission, <sup>||</sup>stable disease

석에서 T병기, N병기, 항암화학요법의 횟수, 동시적 항암 치료여부, 국소 치료 후 완전관해 여부였으며, 나이, 원발 병소, 방사선치료 기간은 생존율에 영향이 없는 것으로 나타났다. 나이, T병기, N병기, 동시적 항암화학요법의 유무, 국소 치료후 반응 유무에 대한 다변량 분석에서는 T병기, 동시적 항암화학요법의 유무 및 국소 치료 후 관해 여부만이 통계학적인 유의성을 보였다.

전체 대상 환자들의 2년 국소종양제어율은 39%였으며, 방사선치료 단독군의 경우 33%, 방사선치료와 항암화학요법을 병용한 군은 32%, 수술 후 방사선치료군 81%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 2).

방사선치료와 항암화학요법을 병용한 군의 3년 및 5년 후두 보존율은 각각 26%, 22%였다. 이중 동시적 항암항암

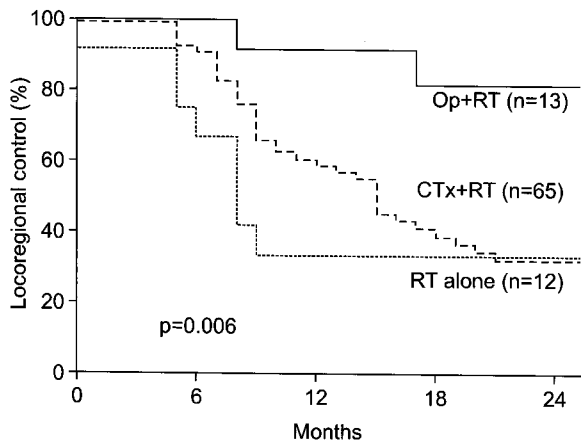


Fig. 2. Locoregional control rates according to treatment modality.

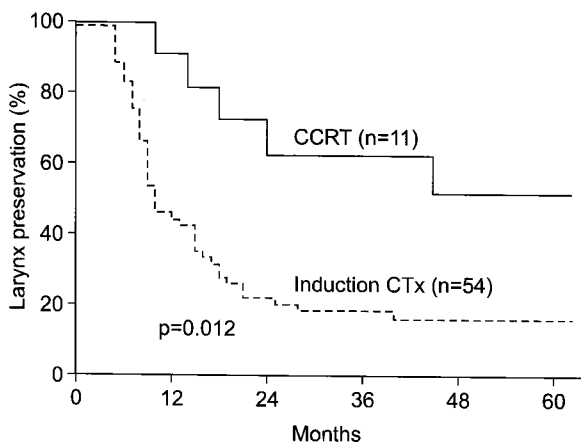


Fig. 3. Larynx preservation rates by concurrent chemoradiation in patients treated with chemotherapy and radiotherapy (n=65).

화학방사선요법이 시행된 11명 환자의 5년 후두 보존율은 52%로 선행화학요법이 시행된 54명의 16%에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.012, Fig. 3). 또한 동시적 항암항암화학방사선요법이 시행된 11명 환자의 5년 생존율 및 국소종양제어율은 각각 36%, 57%로 수술 후 방사선 치료군과 비교시 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.805, p=0.373).

전체 환자 중 51명(57%)에서 치료 실패를 보였다. 각 치료방법에 따른 치료 실패는 방사선치료 단독군은 8명(67%), 방사선치료와 항암화학요법을 병용한 군에서는 40명(62%), 수술 후 방사선치료를 받은 군은 3명(23%)이었다. 국소 치료 후 완전관해를 보인 환자 군에서 치료실패 양상을 살펴보면, 국소 실패가 14명, 원격 전이가 1명이었다(Table 6).

구제 수술은 국소 치료 후 완전관해를 보인 환자 중 국소 재발한 14명 중 3명은 수술을 받았고, 2명은 수술을 거부하였고, 3명은 수술이 불가능하였으며, 나머지는 6명은 추적이 불가능하였다. 수술은 경부림프절제술을 시행 받았으며, 3명 중 2명은 구제 수술 후 1년 이내 사망하였고, 나머지 1명은 10년 이상 무병생존하고 있다. 국소 치료 후 부분반응 및 무반응을 보인 환자 중 국소 재발한 36명 중 4명이 수술을 받았으며, 수술은 전후두절제술을 시행 받은 환자가 1명, 전후두인두절제술 및 경부림프절제술을 받은 환자가 1명, 경부림프절제술만을 시행한 경우가 2명이었으며, 이중 2명은 5년 이상 무병생존 후 사망하였고, 또 다른 1명은 수술로 인한 경동맥과열로 사망하였으며 나머지 한명은 구제 수술 후 1년 이내 사망하였다. 나머지는 수술을 거부하거나 추적관찰이 불가능하였다.

급성 독성은 미국방사선치료종양연구회(RTOG)<sup>16</sup>의 독성 분류에 의하여 시행하였다. 대부분의 환자에서 등급 0 또는 1의 경한 독성을 경험하였다. 등급 2 이상의 혈액학적 독성은 방사선치료 단독군이나 수술 후 방사선치료군에서

Table 6. Patterns of Failure according to Treatment Modality and Degree of Response

	RT alone (n=12)	CTx+RT (n=65)	CTx+Op+RT (n=13)
	CR/non-CR	CR/non-CR	CR/non-CR
LRF*	0/8	12/28	2/0
DM <sup>†</sup>	-	-	1/0
LRF+DM	-	-	-
Total	8	40	3

\*locoregional failure, <sup>†</sup>distant metastasis

는 없었으며, 방사선치료와 항암화학요법을 병행한 군에서는 65명 중 7명(11%)으로, 이중 3명은 더 이상의 항암치료를 진행하지 못했고, 1명에서는 치료가 지연되었으며, 1명은 단일 약제로 변경하였다. 등급 2 이상의 인후두 점막염 증상은 방사선치료 단독군에서 1명, 방사선치료와 항암화학요법을 병행한 군에서 8명에서 발생하였다. 방사선치료와 항암화학요법을 병행한 군은 방사선치료 단독군이나 수술 후 방사선치료군에 비해 등급 2 이상의 혈액학적 독성, 점막염 발생이 증가하는 경향을 보였다.

### 고안 및 결론

진행된 하인두암의 경우는 광범위한 수술과 수술 후 보조적 방사선치료를 병행하는 방법이 수술 또는 방사선 단독치료보다 효과적이다.<sup>1,2,9,17~19</sup> Batani 등<sup>9</sup>은 하인두암 환자로 방사선 단독 치료를 받은 434명을 대상으로 분석한 결과 T3-4의 국소제어율을 33%로 보고하였으며, 5년 생존율은 17%로 보고하였다. Hull 등<sup>17</sup>은 1964년부터 2000년까지 방사선 단독치료를 받은 하인두암 환자 148명을 대상으로 분석한 결과 병기 III, IV의 5년 생존율을 각각 24%, 22%로 보고하였다. Ronaldo 등<sup>18</sup>은 하인두암으로 전후두인두 절제술을 시행한 180명의 환자를 대상으로 분석한 결과 5년 생존율을 33%로 보고하였으며, Kim 등<sup>19</sup>은 하인두암으로 수술 후 방사선치료를 시행한 64명을 대상으로 분석한 결과 5년 생존율이 병기 III, IV에서 각각 56%, 32%로 보고하였다. 저자들의 연구에서는 국소 진행된 하인두암 IV 병기 환자 90명을 대상으로 분석하였으며, 방사선 단독 치료를 받은 환자의 2년 국소종양제어율은 33%, 수술 후 방사선치료군의 5년 생존율은 31%로 위의 연구들과 비슷한 결과를 보였다.

하인두암에서 생존율에 영향을 미치는 예후인자로는 원발부위, 연령, T병기, 림프절병기, 항암화학요법의 병용유무 및 반응정도, 방사선치료에 대한 반응, 분할조사방법, 수술유무 등으로 보고하고 있다.<sup>1,2,20</sup> 저자들의 연구에서 T 병기, 동시적 항암화학요법의 유무 및 국소 치료 후 완전 관해 여부가 다변량 분석에서 통계학적인 유의성을 보여 최근 진행된 하인두암에서 활발히 시행되고 있는 동시적 항암화학방사선요법에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

진행된 병기에서 절제가 불가능하거나 내과적인 문제로 수술이 불가능한 경우, 또는 광범위한 절제로 인한 기능 및 미용상의 장애를 최소화하기 위해 선행화학요법 후 근치적 방사선치료를 선택 할 수 있다. The Department of

Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group<sup>3</sup>)에서는 3기 또는 4기 후두암 환자 332명을 대상으로 선행화학요법후 방사선치료를 받은 군과 수술 후 방사선치료를 받은 군의 2년 생존율을 비교시 두 군 모두 68%였으며, 선행화학요법군의 64%에서 후두 보존이 가능하다고 보고하였다. Lefebvre 등<sup>4</sup>)은 진행된 하인두암 환자 194명을 대상으로 수술후 방사선치료군과 선행화학요법후 방사선치료받은 군을 비교한 무작위 제3상 연구 예비결과를 발표하였으며 두 군에서 국소제어율과 생존율의 차이는 없고 선행화학요법 후 방사선치료를 받은 군에서 3년 및 5년 후두보존은 각각 42%, 35%를 보고하였다.

한편 1965년부터 1993년 사이에 발표된 두경부 편평상피암 환자 1,0741명을 대상으로 시행한 무작위 임상연구에 대한 대규모 메타분석에서는 항암요법과 병행시 5년 생존율의 이득이 4%이며, 선행화학요법이나 보조적 화학요법의 경우에는 생존율의 이득이 없고 방사선치료와 동시 시행시에 생존율의 이익이 있음을 보고하였다<sup>5</sup>). 또한 Al-Sarraf 등은 비인두암에서, Forastiere 등은 후두암에서, 각각 국소 진행암경우에 대해 방사선치료와 동시적 항암화학방사선요법을 시행한 군이 선행화학요법 후 방사선치료를 시행한 군 및 방사선단독 치료군에 비해 국소재발을 및 생존율의 이득이 있음을 뒷받침하는 무작위 전향적 제3상 임상연구를 보고하였다.<sup>6,7</sup>) 전남대학교 병원에서는 1998년부터 동시적 항암화학방사선요법이 시행되었으며, 저자들의 연구에서 동시적 항암항암화학방사선요법이 시행된 환자는 11명으로 증례수가 적지만 5년 생존율 및 국소종양제어율은 각각 36%, 57%로, 수술후 방사선치료군의 31%, 81%과 비교시 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.805$ ,  $p=0.373$ ). 또한 동시적 항암항암화학방사선요법이 시행된 환자의 5년 후두 보존율은 52%로 선행화학요법이 시행된 54명의 16%에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보여, 최근 진행된 하인두암에서 활발히 시행되고 있는 동시적 항암화학방사선요법에 대해 향후 더 많은 환자를 대상으로 연구가 필요할 것으로 생각된다.

생존율을 증가시키기 위한 노력으로 다양한 방사선 분할방식에 대한 연구 및 방사선치료와 항암화학요법의 최적의 병용방법에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.<sup>21~23</sup>) Yuzuru 등<sup>21</sup>)은 하인두암 환자를 대상으로 1.2 Gy 과분할 조사를 시행하는 군(23명)과 통상 분할 조사방식으로 방사선치료를 시행한 군(19명)에 대한 비교 분석을 시행하였으며 과분할 조사방식을 사용시 3년 국소 제어율(65% : 19%,  $p=0.016$ ) 및 생존율(69% : 32%,  $p=0.075$ )이 높음을 보고하였다. Brizel 등<sup>23</sup>)은 국소진행된 두경부암 환자 122명을 대

상으로 무작위 임상연구를 시행하였다. 하루 1.25 Gy씩 과분할조사로 총 75 Gy를 시행한 군과 하루 1.25 Gy씩 총 70 Gy 과분할조사를 시행하고 Cisplatin과 5-FU로 동시적 항암요법을 같이 병용한 군을 비교 분석하였다. 국소제어율은 병용군(70%)이 방사선치료 단독군(44%)보다 통계적으로 유의하게 높았으며, 심각한 부작용은 방사선 단독군에서 3명, 병용군에서 5명으로 병용치료가 심각한 부작용없이 치료효과를 높임을 보고하였다. 본 연구에서는 과분할 조사가 방사선 단독 치료군에서 1명, 방사선치료와 항암화학요법병용군에서 5명으로 총 6명에서 시행되었으며, 환자수가 적어 따로 분석을 시행하지는 않았다.

최근 방사선치료분야에서 세기조절 방사선치료에 대한 연구가 활발히 이루어 지고 있다. 종양에 국한하여 최대한의 선량을 조사하면서 종양 주위의 침샘, 시신경, 척수등의 정상조직에 최소한의 선량을 조사함으로써 부작용은 줄이고 국소종양제어율을 높이기 위한 방법의 일환으로 두경부 종양에서 활발히 시도되고 있다. Chao 등<sup>24)</sup>은 진행된 구인두암 환자 74명을 대상으로 세기조절방사선치료를 시행하여 4년 국소종양제어율을 87%로 보고하였고, Kam 등<sup>25)</sup>은 비인두암 환자 63명을 대상으로 세기조절방사선치료를 시행하여 3년 국소종양제어율 92%, 지역림프절제어율 98%로 각각 보고하였다. 저자들의 병원에서는 2004년부터 세기조절 방사선치료를 시행하고 있으며, 향후 국소종양제어율 및 방사선치료 부작용에 대해 기존의 방사선치료와 비교 연구를 시행할 예정이다.

최근 표적치료에 대한 관심은 급격히 증가하고 있다. 표적치료로 이용되는 Cetuximab은 epidermal growth factor receptor (EGFR)를 표적으로 작용하는 단클론 항체로 방사선치료와 병합해 사용시 국소종양제어율 및 생존율을 통계적으로 유의하게 높음이 보고되고 있다.<sup>26)</sup> 국소 진행된 두경부암 환자 424명을 대상으로 시행된 다기관연구에서 방사선 단독치료군의 2년 및 3년 생존율은 각각 55%, 44%였고, Cetuximab과 방사선치료병행군은 62%, 57%였으며, 방사선단독치료군의 중앙생존율이 28개월임에 비해 Cetuximab을 병행하여 방사선치료를 시행한 경우 54개월로 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.02), 향후 새로운 표적치료제의 개발 및 항암화학방사선치료와 병행시 치료효과 및 독성에 대해 활발한 연구가 이루어질 것으로 전망된다.

결론적으로 국소진행된 하인두암 환자에 대한 저자들의 연구는 각 치료방법에 따른 대상환자가 적고 후향적 연구라는 한계가 있지만, 국소 진행된 하인두암에서는 적극적인 병용치료방법이 방사선 단독치료, 또는 선행화학요법 후 방사선치료보다 생존율을 향상시킴을 보여주었다. 또한

방사선치료와 동시적 항암화학요법의 병용치료는 생존율을 감소시키지 않고 후두를 보존할 수 있는 유용한 치료법이 될 수 있음을 시사하였다.

향후 방사선치료와 항암화학요법의 최적의 병용방법, 표적치료와의 병합요법, 방사선분할조사방법 및 세기조절방사선치료 등에 대해 무작위 전향적 임상연구를 포함하여 더욱 활발한 연구가 필요하리라 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Emami B, Schmidt-Ullrich RK. Hypopharynx. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principle and Practice of Radiation oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Co. 2004:1071-1093
2. Zelefsky MJ. Cancer of the Hypopharynx. In: Leibel SA, Phillips TL, eds. Textbook of Radiation Oncology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Co. 2004:657-678
3. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Eng J Med 1991;324:1685-1690
4. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European organization for research and treatment of cancer phase III trial. J Natl Cancer Inst 1996;88:890-895
5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000;355:949-955
6. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. J Clin Oncol 1998;16:1310-1317
7. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003;349:2091-2098
8. Amdur RJ, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Organ preservation with radiotherapy for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus. Head Neck 2001;23:353-362
9. Batani P, Brugere J, Berniere J. Results of radical radiotherapeutic treatment of carcinoma of the pyriform sinus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:1277-1286
10. Chang L, Stevens KR, Moss WT, Marquez CM, Pearse HD, Cohen JI. Squamous cell carcinoma of the pharyngeal walls treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:477-483
11. Meo-Mendez RT, Fletcher GH, Guillaumondegui O. Analysis of the results of radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the pharyngeal walls. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978;4:579-585
12. Vandenbrouck C, Eschwege F, de la Rochefordiere A. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective

- study of 351 cases treated at the Institute Gustave-Roussy. *Head Neck Surg* 1987;10:4-13
13. **American Joint Committee on Cancer.** Manual for staging of cancer. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Co. 2002:33-45
  14. **Kaplan EL, Meier PI.** A nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-481
  15. **Cox DR.** Regression models and life tables (with discussion). *J R stat Soc* 1972;34:187-220
  16. **Cox JD, Stetz JA, Pajak TF.** Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346
  17. **Hull MC, Morris CG, Tannehill SP, et al.** Definitive radiotherapy alone or combined with a planned neck dissection for squamous cell carcinoma of the pharyngeal wall. *Cancer* 2003;98:2224-2231
  18. **Bova R, Goh R, Poulson M, Coman WB.** Total pharyngolaryngectomy for squamous cell carcinoma of the Hypopharynx: A Review. *The Laryngoscope* 2005;115:864-869
  19. **Kim WT, Ki YK, Nam JH, et al.** The results of postoperative radiotherapy for hypopharyngeal carcinoma. *The J Kor Soc Thera Radiol Oncol* 2004;22:254-264
  20. **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
  21. **Niibe Y, Karasawa K, Mitsuhashi T, Tanaka Y.** Hyperfractionated radiation therapy for hypopharyngeal carcinoma compared with conventional radiation: local control, laryngeal preservation and overall survival. *Jpn J clin Oncol* 2003;33:450-455
  22. **Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al.** 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
  23. **Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al.** Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New Eng J Med* 1998;338:1798-1804
  24. **Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, et al.** Intensity modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:43-50
  25. **Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al.** Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: The Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1440-1450
  26. **Bonner JA, Giralt J, Harari P, et al.** Cetuximab prolongs survival in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2004;22(No 14S): Abstr 5507



---

**Abstract**

---

## **Treatments Results and Prognostic Factors in Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer**

Mee Sun Yoon, M.D.\*, Woong-Ki Chung, M.D.\*, Sung-Ja Ahn, M.D.\*, Taek-Keun Nam, M.D.\*, Ju-Young Song, Ph.D.\*, Byung-Sik Nah, M.D.\*, Sang Cheol Lim, M.D.<sup>†</sup> and Joon Kyoo Lee, M.D.<sup>†</sup>

Departments of \*Radiation Oncology and <sup>†</sup>Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

**Purpose:** The purpose of this study is to present the treatment results and to identify possible prognostic indicators in patients with locally advanced hypopharyngeal carcinoma.

**Materials and Methods:** Between October 1985 to December 2000, 90 patients who had locally advanced stage IV hypopharyngeal carcinoma were studied retrospectively. Twelve patients were treated with radiotherapy alone, 65 patients were treated with a combination of chemotherapy and radiotherapy, and 13 patients were treated with surgery and postoperative radiotherapy with or without neoadjuvant chemotherapy. Total radiation dose ranged from 59.0 to 88.2 Gy (median 70 Gy) for radiotherapy alone. Most patients had cisplatin and 5-fluorouracil, and others had cisplatin and epirubicin or vincristin. Median follow-up period was 15 months. Kaplan-Meier method was used for survival rate and Cox proportional hazard model for multivariate analysis of prognostic factors.

**Results:** Overall 3- and 5-year survival rates were 27% and 17%, respectively. The 2-year locoregional control rates were 33% for radiotherapy alone, 32% for combined chemotherapy and radiotherapy, and 81% for combined surgery and radiotherapy ( $p=0.006$ ). The prognostic factors affecting overall survival were T stage, concurrent chemoradiation and treatment response. Overall 3- and 5-year laryngeal preservation rates in combined chemotherapy and radiotherapy were 26% and 22%, respectively. Of these, the 5-year laryngeal preservation rates were 52% for concurrent chemoradiation group ( $n=11$ ), and 16% for neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy ( $n=54$ ,  $p=0.012$ ).

**Conclusion:** Surgery and postoperative radiotherapy showed better results than radiotherapy alone or with chemotherapy. Radiotherapy combined with concurrent chemotherapy is an effective modality to achieve organ preservation in locally advanced hypopharyngeal cancer. Further prospective randomized studies will be required.

---

**Key Words:** Hypopharyngeal carcinoma, Radiotherapy, Chemoradiation, Concurrent chemoradiation