

비인두암의 재발에 연관된 임상적 지표

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

옥소혜 · 이수형 · 황선진 · 박민우 · 조재구 · 백승국 · 권순영 · 정광윤 · 우정수

= Abstract =

Clinical Factors Associated with Recurrence of Nasopharyngeal Carcinoma

Sohea Ok, MD, Soo-Hyung Lee, MD, Sunjin Hwang, MD,
Min-Woo Park, MD, Jae-Gu Cho, MD, PhD, Seung-Kuk Baek, MD, PhD,
Soon-Young Kwon, MD, PhD, Kwang-Yoon Jung, MD, PhD, Jeong-Soo Woo, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives : The objective of this study was to investigate clinical factors associated with recurrence of nasopharyngeal carcinoma(NPC). **Materials and Methods** : We performed a retrospective review of 112 diagnosed as nasopharyngeal carcinoma, treated concurrent chemo-radiotherapy(CCRT) and had complete response from March 1, 1995, to March 31, 2012. **Results** : Of the recurrent NPC patients, patients received 2nd line chemotherapy had more recurrence within 2 years($p=0.010$). Especially, patients received 2nd line chemotherapy longer than 4 months tend to have recurrence early($p=0.035$). Other factors are not different between recurrent and non-recurrent NPC patients. **Conclusion** : The presence and the duration of 2nd line chemotherapy are associated with early recurrence.

KEY WORDS : Nasopharyngeal carcinoma · Recurrence · Clinical factor.

서 론

최근 두경부 암종의 치료 성공률이 담보 상태로 지속되면서 암환자의 삶의 질이 더욱 중요하게 부각되고 있다. 삶의 질에 가장 큰 영향을 주는 것 중의 하나가 바로 재발이다. 비인두암은 동아시아에서 흔하게 발생하는 암 중의 하나로, 알려진 재발률은 누적재발률이 12.0%에서 22.0%까지 보고되고 있다.¹⁻³⁾

많은 연구들이 재발성 비인두암과 비재발성 비인두암의 임상적 지표가 다를 것이라는 점을 시사하고 있으며 현재까지 연구된 비인두암의 재발과 관련된 인자로는 성별, 임상적 병기

등³⁾이 있으나 국내에서는 이에 대한 연구가 없었다. 이에 저자들은 재발성 비인두암에 연관된 임상적 인자를 확인하여 재발 가능성이 높은 환자군을 선별하고 재발의 조기 발견을 높이며 재발률을 감소시키기 위한 새로운 치료 요법의 개발에 도움을 주고자 이 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 환 자

1995년 3월부터 2012년 3월까지, 본 기관에서 병리조직학적으로 비인두암을 진단받고 방사선-항암화학 병합요법을 받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

총 175명의 환자가 조직학적으로 비인두암을 진단받았으며, 그 중 63명의 환자는 다른 방법으로 치료 받았거나 치료 및 치료 후 추적관찰 기간이 충분하지 않거나 방사선-항암화학 병합요법을 완료하고 1개월 이후에 시행한 영상의학적 검사에서 잔존암이 확인되어 제외되었기에, 본 연구에는 112명이 포

Received : January 11, 2014 / Revised : February 5, 2014

Accepted : February 7, 2014

교신저자 : 우정수, 152-703 서울 구로구 구로동로 148

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

전화 : (02) 2626-3187 · 전송 : (02) 868-0475

E-mail : diakonos@korea.ac.kr

함되었다.

환자들은 임상적 병기에 따라 1차 약제로 cisplatin 단독 혹은 cisplatin과 5-FU(flourouracil)를 병합하여 3차례의 항암화학 치료를 받았고 원발부위와 경부림프절 전이가 있는 부분을 포함하여(원발부위 6,600~7,000 cGy, 경부 5,000~8,200 cGy, 총 7주) 방사선 치료를 받았다.

재발성 비인두암은 방사선-항암화학 병합요법 완료 후 1개월 이후 시행한 영상의학적 검사에서 완전관해가 확인된 환자들에 있어, 완전관해가 확인된 시점으로부터 4개월 이후에 원발부위 병변이 다시 확인되거나 경부림프절 전이가 임상적으로 확인되었을 경우로 정의하였다.⁶⁾ 1차 약제로 2차례의 방사선-항암화학 병합요법 후, 모든 환자들에게 비인강경검사와 경부 신체검사 그리고 경부전산화단층촬영검사 혹은 자기공명영상검사로 영상의학적 추적 검사를 시행하여 원발부위와 경부림프절을 평가하였고, 치료에 반응을 보인 환자들은 1차 약제 치료를 유지하였으며 영상의학적 검사에서 치료시작 후에도 종양의 크기가 20% 이상 자란 진행성 병변을 보였거나 병변의 크기 변화가 20% 내외로 안정적 병변을 보인 환자들은 2차 약제인 docetaxel 단독, 혹은 cisplatin과 docetaxel 병합, BEC(bleomycin, epirubicin, cisplatin) 병합요법으로 항

암제를 교체하여 치료하였고(2~6회) 방사선치료는 유지하였다.

2. 자료 수집

각 환자의 의무기록을 통하여 성별, 진단 시 연령, 치료 전 임상적 TNM 병기(AJCC 2010 guideline을 따름), 음주력, 흡연력, 추적관찰 기간, 방사선-항암화학 병합요법 치료 기간, 항암요법제의 종류, 방사선조사부위/용량, 병리조직검사/면역병리검사 결과를 수집하였다.

3. 통계적 분석

각각의 지표가 비인두암의 재발 혹은 조기 재발에 영향을 미치는지 확인하기 위해 카이제곱(Chi-square) 혹은 피셔 정확검정(Fisher exact test)을 이용하였고, 나이에 따른 차이를 확인하기 위해서는 *t* 검정(Student *t* test)을 이용하였다. 모든 통계 결과는 *p*값이 0.05 이하 일 때 유의하다고 정의하였고, 통계적 분석은 SPSS 21.0을 사용하였다.

결 과

연구 대상자의 남녀 비율은 4.7대 1(남성 90명, 여성 22명), 평균 연령은 47.2세(14.7~77.1세)였다. 112명 중 29명(25.8%)

Table 1. Statistical analysis of risk factors for recurrence

Risk factor	Recurrence		p value
	No, n=83(74.1%)	Yes, n=29(25.9%)	
Age, yr	47.1(14.7 to 77.1)	47.3(16.1 to 68.8)	0.767
Gender			0.277
Male	69/83(83.1%)	21/29(72.4%)	
Female	14/83(16.9%)	8/29(27.6%)	
T stage			0.874
T0	2(2.4%)	0	
T1	29(34.9%)	10(34.5%)	
T2	22(26.5%)	10(34.5%)	
T3	17(20.5%)	4(13.8%)	
T4	13(15.7%)	5(17.2%)	
N stage			0.790
N0	11(13.2%)	5(17.2%)	
N1	18(21.7%)	5(17.2%)	
N2	44(53.0%)	14(48.4%)	
N3	10(12.1%)	5(17.2%)	
M stage			0.234
M0	78(93.9%)	25(86.2%)	
M1	5(6.1%)	4(13.8%)	
Pathology type			0.221
SCC	17(20.5%)	3(10.3%)	
DNK	1(1.2%)	1(3.5%)	
UNK	65(78.3%)	25(86.2%)	
EBV infection			0.456
Positive	22/23	7/8	
Negative	1/23	1/8	

UNK : Undifferentiated non-keratinizing carcinoma, DNK : Differentiated non-keratinizing carcinoma, SCC : Poor differentiated squamous cell carcinoma, EBV : Epstein Bar virus

의 환자가 방사선-항암화학 병합요법 종료 후 완전관해가 확인된 시점에서 최소 4개월 이후에 조직학적 혹은 임상적으로 재발성 비인두암을 진단받았다.

총 29명의 재발성 비인두암 환자에서, 방사선-항암화학 병합요법 종료 후 완전관해가 확인된 시점부터 재발을 진단받은 시기까지 기간은 4.0개월부터 51.0개월, 평균기간은 23.1개월이었다. 완전관해 후 재발한 군과 재발하지 않은 군을 비교하였을 때 임상적 지표, 방사선-항암화학 병합요법의 특성(치료 기간, 치료 약제, 방사선 조사 부위)에 대하여 재발여부의 차이는 보이지 않았다(Table 1 and 2).

재발성 비인두암 환자들을 완전관해 후 2년 이내에 재발한 군과 2년 이후에 재발한 군으로 나누어 비교하였을 때, 1차 약제 치료 후 2차 약제로 교체하여 항암치료를 받은 환자들이 1차 약제로만 항암치료를 받은 환자들보다 2년 이내에 재발률이 유의하게 높았고($p=0.010$), 1차 약제 치료 후 2차 약제로 항암치료를 4개월 이상 받은 환자들이 4개월 미만의 치료 기간을 가진 환자들보다 2년 이내에 재발률이 통계학적으로 유의하게 높았다($p=0.035$)(Table 3 and 4). 다른 임상적 지표에 대하여는 차이를 보이지 않았다.

Table 2. Characters of CCRT between the presence and absence of recurrence

Characters	Recurrence		p value
	No	Yes	
Duration of CCRT(month)	2.9(2 to 8)	3.1(2 to 7)	0.702
1 st line Chemo-therapy regimen			0.870
5-FU, cisplatin	55(66.27%)	19(65.52%)	
Cisplatin mono	16(19.28%)	5(17.24%)	
Bleomycin	1(1.20%)	1(3.44%)	
Docetaxel, cisplatin	7(8.43%)	2(6.90%)	
Taxel, cisplatin	4(4.82%)	2(6.90%)	
Radiotherapy site			0.650
Primary site	81	28	
Upper neck	61	21	
Lower neck	77	26	
Other site	2	2	

Table 3. Statistical analysis of risk factors for early recurrence

Risk factor	Early recurrence(within 2 years)		p value
	No, n=11(37.9%)	Yes, n=18(62.1%)	
Age, yr	49.7(30.5 to 68.8)	45.8(16.1 to 61.1)	1.268
Gender			0.408
Male	9/11(81.8%)	12/18(66.7%)	
Female	2/11(18.2%)	6/18(33.3%)	
T stage			0.620
T0	0	0	
T1	4(34.9%)	6(33.3%)	
T2	3(26.5%)	7(38.9%)	
T3	1(20.5%)	3(16.7%)	
T4	3(15.7%)	2(11.1%)	
N stage			0.826
N0	1(9.1%)	4(22.2%)	
N1	1(9.1%)	4(22.2%)	
N2	7(63.6%)	7(38.9%)	
N3	2(18.2%)	3(16.7%)	
M stage			0.622
M0	10(90.9%)	15(83.3%)	
M1	1(9.1%)	3(16.7%)	
Treatment duration			0.019
≥4 months	1(9.1%)	9(50%)	
<4 months	10(90.9%)	9(50%)	

Table 4. Statistical analysis of chemotherapy for early recurrence

	Treatment(yes or no)	Treatment duration(≥ 4 months or < 4 months)
1 st line chemotherapy	$p=0.591$	$p=0.616$
2 nd line chemotherapy	$p=0.010$	$p=0.035$

고 찰

비인두암은 동남아시아에서 특징적으로 발생하는 암으로, 매년 100,000명당 10명 내지 50명의 발병률을 보인다.^{4,5)} 대부분의 연구에서 재발성 비인두암 치료의 어려움이 언급되고 있지만, 재발성 비인두암의 임상적인 특징에 초점을 맞춘 연구는 거의 없었다. 현재까지 알려진 재발에 영향을 주는 인자들은 성별, 임상적 병기 등³⁾이다.

본 연구에서 비인두암의 완전관해 후 재발까지의 평균기간은 약 23.1개월이었고, 기존 연구들에서의 비인두암의 재발 시점이 평균 약 2년인 점을^{3,4)} 고려하여, 완전관해 후 2년 이내에 재발한 군과 2년 이후에 재발한 군을 비교하였다. 앞서 언급한 임상적 지표들에 대하여는 두 군 간에 차이는 없었으나, 1차 약제 치료 후 2차 약제로 교체하여 항암치료를 받은 환자들이 1차 약제로만 항암치료를 받은 환자들보다 2년 이내에 재발한 경우가 유의하게 많았다($p=0.010$). 항암치료의 치료간격이 4~6주이고 2차례의 2차 약제로 치료 후에도 반응이 좋지 않은 환자들이 추가 치료를 받아 치료 기간이 3~4개월 이상이 경과하였음을 감안하여 4개월을 기준으로 치료 기간을 나누어 비교하였고, 1차 약제 치료 후 2차 약제로 항암치료를 4개월 이상 받은 환자들이 4개월 미만의 치료 기간을 가진 환자들에 비해 2년 이내 재발률이 유의하게 높은 결과를 보였다($p=0.035$).

환자들의 의무 기록을 확인하였을 때 재발성 비인두암과 비재발성 비인두암의 임상적 지표들의 차이는 보이지 않았다. 과거 흡연량과 음주량, 현재의 흡연 및 음주 상태, 그리고 치료 후 흡연 및 음주 지속 여부 등이 재발에 영향을 미칠 것이라고 예상했지만, 이에 대한 기록은 누락된 자료가 많으며 환자의 기억력에 의존하는 부정확한 자료여서 분석이 어려웠다. 방사선 치료 반응에 영향을 미치는 EBV(Epstein Bar virus)의 감염 여부가 재발에 영향을 미칠 것이라 예상되나 본 연구 자료에서 EBV 음성인 환자가 각 군에서 한 명씩 밖에 없었기에 분석을 시행하기에 결과가 부족했다(Table 1).

비인두암에서 2차 약제는 항암치료에 있어 실험 및 임상연구에서 그 효과가 입증된 약제이지만 1차 약제보다는 효과나 생존율이 떨어지는 단점이 있으며 두경부암에서 효과가 입증되었지만 비인두암만 특징적으로 연구된 바가 없는 약제도 있다.^{7,8)} 그럼에도 1차 약제에 반응이 없을 경우 추가적으로 사용할 수 있으며 일반적으로 1차 약제 치료를 완료한 후 치료에 반응이 없을 경우 추가적으로 투여할 수 있다.⁹⁻¹²⁾

2차 약제의 치료 기간은 명확히 정해져 있지 않으며,¹⁰⁻¹⁴⁾ 치료 반응에 따라 달라질 수 있다. 본 연구의 환자들 중 1차 약제 치료 후 반응이 좋지 않아 2차 약제로 교체한 환자들은 2차례의 치료 후 다시 영상의학적 검사로 치료 반응을 평가하였고 결과에 따라 치료를 종료 혹은 유지 하였다.

이처럼 방사선-항암화학요법을 시작한 이후 1차 약제에 저항성을 보였거나 치료 반응이 좋지 않았던 비인두암의 경우 2차 약제로 변경하여 치료를 지속하였으므로 1차 약제로만 항암치료를 받은 환자들보다 재발이 조기에 발생했을 것으로 사료된다. 그리고 방사선-항암화학 병합요법에 반응이 좋지 않은 경우 추가적인 항암치료를 받은 경우가 많으므로 총 치료 기간 또한 길어졌을 것이다.

결과적으로 비인두암 환자에서 방사선-항암화학요법을 2차 약제를 사용하여 4개월 이상 치료를 지속하였을 때 조기 재발할 가능성이 높았으며 해당 환자들은 치료 후 짧은 간격의 면밀한 추적관찰이 필요하리라 생각된다.

비인두암의 조기 재발을 조기에 진단하는 방법에 대한 연구가 많이 이루어 지고 있다.^{9,10)} 비인두암의 조기 재발에 관여하는 인자를 확인하고 위험인자가 있는 환자들의 경우 면밀한 추적검사를 시행하는 것이 치료 성공률을 높일 수 있을 것이라고 생각되며, 비인두암의 조기 재발의 진단시기, 진단 후 치료, 이에 따른 예후의 차이 등에 대하여 대규모의 전향적인 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서 비인두암의 재발에 영향을 미치는 임상적인 지표를 확인할 수 없었으나 1차 약제 치료 후 2차 약제로 교체하여 항암치료를 받은 환자, 특히 2차 약제로 항암치료를 4개월 이상 받은 환자에서 완전관해 후 2년 이내에 재발한 경우가 많았다. 이 결과를 통해 비인두암 환자의 치료에서 방사선-항암화학요법을 2차 약제를 사용하여 4개월 이상 받은 환자의 경우 조기 재발할 가능성이 높으므로 치료 후 짧은 간격의 면밀한 추적관찰이 필요하며 이를 통해 재발을 조기에 진단하는 것이 비인두암 환자의 치료성적을 높일 수 있을 것으로 생각하고 이에 대하여 추가적인 연구가 필요하다.

중심 단어 : 비인두암 · 재발 · 임상적 지표.

References

- 1) Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Leung TW, Chua DT, et al.

- Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: The Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(4):1107-1118.
- 2) 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(3):672-679.
 - 3) Li JX, Lu TX, Huang Y, Han F. *Clinical characteristics of recurrent nasopharyngeal carcinoma in high-incidence area. ScientificWorldJournal [719754] 2012 [cited 2012 Feb 1];1(1):[8 screens]. Available from: URL: <http://www.hindawi.com/journals/tswl/2012/719754/eid.htm>.*
 - 4) Chan JY, Chow VL, Wong ST, Wei WI. *Surgical salvage for recurrent retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. Wiley InterScience [23214] 2013 [cited 2013 Mar 6];1(1):[6 screens]. Available from: URL: <http://www.wileyonlinelibrary.com/eid.htm>.*
 - 5) Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Wei WI, Au GK, Choy D. *Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Treatment results for patients with computed tomography assessment. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(2):379-386.
 - 6) Lee AWM, Law SCK, Foo W, Poon YF, Cheung FK, Chan DK, et al. *Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: Survival after local recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:773-782.
 - 7) Pazdur R, Wagman L, Camphausen K, Hoskins W. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 12th ed. Norwalk, Conn: CMP Healthcare Media LLC; 2009.*
 - 8) National Comprehensive Cancer Network. *National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Head and Neck Cancers V 1.2012. [cited 2013 May 12]. Available from: URL: <http://www.nccn.org>.*
 - 9) Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, Khuri FR, Forastiere AA. *Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol.* 2002;20(6):1593-1602.
 - 10) Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. *Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer(E1395): An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol.* 2005;23(15):3562-3569.
 - 11) Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, Nichols CR, Gandara DR, Ozer H, et al. *Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck(SCCHN): A Southwest Oncology Group Phase II study. Cancer Invest.* 2007;25(3):182-190.
 - 12) Tan EH, Khoo KS, Wee J, Fong KW, Lee KS, Lee KM, et al. *Phase II trial of a paclitaxel and carboplatin combination in Asian patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol.* 1999;10(2):235-242.
 - 13) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. *Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol.* 1998;16(4):1310-1317.
 - 14) Lee AW, Lau WH, Tung SY, Chua DT, Chappell R, Xu L, 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(28):6966-6975.