

T2 후두 편평세포암종에서 단독 방사선치료와 항암방사선병합치료의 비교 연구

진성민¹ · 김재구¹ · 박경석¹ · 정의주² · 정웅기³ · 이동훈¹ · 이준규¹ · 임상철¹ · 윤태미^{1*}

전남대학교 의과대학 화순전남대학교병원 이비인후-두경부외과학교실¹, 내과학교실², 방사선중양학교실³

The treatment outcome of T2 laryngeal squamous cell carcinoma in one institution with long term follow-up: Radiotherapy alone vs Chemoradiotherapy

Seong-Min Jin, MD¹, Jae-Gu Kim, MD¹, Kyeong-Suk Park, MD¹, Ik-Joo Chung, MD, PhD²,
Woong-Ki Chung, MD, PhD³, Dong-Hoon Lee, MD, PhD¹, Joon-Kyoo Lee, MD, PhD¹,
Sang-Chul Lim, MD, PhD¹, Tae-Mi Yoon MD, PhD^{1*}

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery¹, Department of Internal Medicine² and
Department of Radiation Oncology, Chonnam National University Medical School and Hwasun Hospital, Hwasun, Korea³

= Abstract =

Background/Objectives: The efficacy of radiotherapy alone versus chemoradiotherapy has been studied in patients with T2N0M0 laryngeal squamous cell carcinoma.

Materials & Methods: Thirty nine patients with newly diagnosed T2N0M0 laryngeal squamous cell carcinoma were treated with either radiotherapy(RT group, 66-70Gy) or chemoradiotherapy(CRT group, cisplatin based concurrent chemoradiation with or without 2 cycles induction chemotherapy including cisplatin, 5-FU± docetaxel / radiation therapy same with above mentioned). The mean follow-up was 73.5 months.

Results: The overall survival (OS), disease specific survival (DSS), disease free survival (DFS), and larynx preservation survival (LPS) at 5 years were 70%, 79%, 67%, and 71%. The complete response rate was 82.4% in RT group, and was 95.5% in CRT group. OS (57% vs 80%), DSS (69% vs 86%), DFS (52% vs 77%), and LPS (63% vs 77%) at 5 years were higher in CRT group than RT group, but it was not statistically significant. In subsite analysis, CRT group tends to improve DFS, compared to RT group, in glottic cancer (p=0.06). The toxicities were tolerable and no fatal case was observed in both groups.

Conclusion: Chemoradiotherapy is effective as primary therapy for T2 laryngeal squamous cell carcinoma and showed manageable treatment induced toxicity.

Key Words : Head and neck neoplasms, Radiotherapy, Chemotherapy

서론

후두암은 두경부에서 가장 높은 발생 빈도를 나타내는 암으로, 대부분은 편평세포암종이며, 환자 중 약 40%가 조기 후두암으로 진단된다.^{1,2)} 조기 후두암의 치료로 방사선치료 혹은 부분 후두적출술, 경구강 레이저 미세수술 등의 후두 보존적 치료가 권고되고 있지만, 현재 치료방법에 있어 명확히 제시된 기준은 없으며, 지역 또는 단체에 따라 선호되는 치료방법이 다르다.³⁻⁵⁾ 조기 후두암에서 방사선치료는 후두 보존 수술과 비슷한 치료성적을 보인

Received : May 13, 2018

Revised : July 9, 2018

Accepted : July 12, 2018

*Corresponding author: Tae Mi Yoon, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,
Chonnam National University Medical School, Hwasun
Hospital, 322 Seoyang-Ro, Hwasun-eup, Hwasun 519-763,
South Korea

Tel: +82-61-379-8190, Fax: +82-61-379-8199

E-mail: yoontm@chonnam.ac.kr

다고 알려져 있지만, 치료 후 음성의 질에 있어 보존적 수술에 비해 더 나은 결과를 보여 선호되는 방법이다.^{3,6)}

조기 후두암에서 단독 방사선 치료를 시행한 경우 재발율은 T1에서 5-13%, T2에서 25-30% 정도로 알려져 있으며, T2 이상의 병기에서 치료 성적을 높이기 위해 단독 방사선 치료에 항암치료를 더한 항암방사선병합요법이 시도되고 있으나, 아직 이에 대한 보고 및 연구는 많지 않다. 따라서 저자들은 본 연구에서 T2N0M0 후두암 환자에서 단독 방사선치료와 항암방사선병합치료에 따른 치료 성적을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

환자 및 종양 특성

2005년 3월부터 2012년 12월까지 병리조직학적으로 T2N0M0 후두 편평세포암종으로 진단을 받은, 이전 치료경력이 없는 환자를 대상으로 하였으며, 치료 후 최소 5년 이상 장기 추적관찰이 된 39명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 대상 환자 39명 모두에서 치료 전 시행한 후두내시경 소견상 성대 운동성 장애를 보이지 않았다. 환자들은 51세에서 87세로 평균 68세였으며, 남자가 38명 여자가 1명이었다(Table 1). 병기는 2009년 AJCC 7판 병기분류법에 따라 분류하였으며, 병변의 위치별 환자분포는 Table 1에 기술하였다. 17명의 환자들은 단독 방사선치료를 시행하는 군 (RT군)에, 나머지 22명은 항암방사선병합치료군 (CRT군)에 포함되었다.

방사선치료 및 항암화학요법

방사선치료는 두 군 모두에서, 선형가속기 6-MV X선으로 원발병소에 일일선량 1.8-2.0 Gy를 주5회 조사하였

Table 1. Patients characteristics for entire patients and distribution of each treatment group

	Overall (n=39)	RT (n=17)	CRT (n=22)
Age(years)			
Average	67.9±8.5	71.9±9.4	64.7±6.3
Range	51-87	55-87	51-75
Gender			
Male	38	17	21
Female	1	0	1
Location			
Glottis	19	11	8
Supraglottis	17	6	11
Subglottis	3	0	3

RT: Radiation therapy, CRT: Chemoradiotherapy

다. 원발병소의 총 방사선 조사량은 66.0-70.0Gy 였다.

항암화학요법의 경우 2회의 cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU) ± docetaxel을 이용한 유도항암요법을 시행 후 cisplatin 기반 동시항암방사선치료를 시행하거나, 유도항암요법 없이 cisplatin 기반 동시항암방사선치료를 시행하였다. 항암제 투여 중 환자의 순응도가 부적합할 경우 그 용량을 25%씩 감량하여 사용하였다.

치료 효과 및 부작용의 판정

치료에 대한 반응은 방사선치료 종료 후 4, 12주에 내시경을 포함한 이비인후과적 이학적 검사, 경부 및 흉부 전산화 단층촬영, 양전자 방출 단층촬영(PET-CT)을 시행하여 원발병소의 치료반응정도를 기술하였고, 이후 1-6개월 간격으로 추적 관찰하였다. 종양을 발견할 수 없을 때에 완전 관해, 종양의 크기가 50%이상 감소한 경우를 부분 관해, 크기 변화가 없거나 증가하였을 때를 무반응이라고 평가하였다. 치료 실패(treatment failure)는 치료 종료 후 완전 관해되지 않은 경우와 완전 관해 후 추적기간 중 재발한 경우를 포함하였다. 방사선치료와 항암화학요법의 부작용은 National Cancer Institution (NCI) Common Toxicity Criteria version 3.0에 따라 분류하였다.

환자의 생존기간은 치료 시작일부터 사망 또는 최종 추적일까지로 하였으며, 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 계산하였고, 이들의 통계적 유의성검증은 Log-rank test, Student's t test, Fisher's exact test를 통해 시행하였다.

결과

전체 생존율

전체 환자의 3년 생존율(overall survival rate, OS)은 79%, 5년 생존율 70%였으며, 3년 질병특이생존율(disease specific survival rate, DSS)은 82%, 5년 질병특이생존율은 79%였으며, 치료 종료 후 추적관찰 중 폐렴으로 3명, 뇌혈류 질환으로 1명, 폐암으로 1명, 골수형성이상증후군으로 1명이 타원인으로 사망하였다.

3년/5년 무병생존율(disease free survival rate, DFS)은 67%로 동일하여 모든 치료실패는 3년 이내에 발생하였으며, 3년 후두보존율(disease specific survival rate with larynx preservation, LPS)은 74%, 5년 후두보존율은 71% 였다.

치료방법에 따른 치료반응

전체환자의 추적기간은 13-140개월(평균 73.5± 35.6개월)이었다. RT군의 3년/5년 OS은 71%/57%인 반면, CRT

군은 86%/80%였다. RT군의 3년/5년 DSS은 76%/69%인 반면, CRT군은 86%/86%였다. RT군의 3년/5년 DFS은 52%/52%인 반면, CRT군은 77%/77%였다. RT군의 3년/5년 LPS은 70%/63%인 반면, CRT군은 77%/77%였다. CRT군에서 RT군보다 모든 생존율이 높았지만, 두 군간에 OS (p=0.19), DSS (p=0.24), DFS (p=0.12), LPS (p=0.45)에서 모두 통계학적으로 의미있는 차이는 보이지 않았다(Fig. 1).

성문암과 성문상부암/성문하부암으로 나뉘보았을 때, 성문암의 DFS의 경우, CRT군이 RT군에 비해 향상되는 경향성을 보여주었다(p=0.06) (Fig. 2). 성문상부암/성문하부암의 DFS는 통계적 차이를 보이지 않았다(p=0.26).

실패양상 및 부작용

종양 반응율은 완전관해가 35명(89.7%), 부분관해가 4명(10.3%)이었다. 완전관해된 35명 중 추적기간 중 재발이 확인된 환자는 9명(25.7%)이었다. RT군에서는 완전관해가 14명(82.4%), 부분관해가 3명(16.6%)이었으며, 추적

관찰 중 5명이 재발하여 총 8명(47%)이 초치료에 실패하였다. 8명 모두 RT 조사영역에 포함된 후두 원발부에서 재발하였으며, 그 중 3명은 폐와 간에 전신전이를 동반하였다. 8명 중 부분관해된 3명을 포함한 4명이 치료 후 12개월 이내에, 3명이 12~24개월 사이에, 1명이 45.9개월에 재발을 경험하였다.

CRT군에서는 완전관해가 21명(95.5%), 부분관해가 1명(4.5%)이었으며, 추적관찰 중 4명이 재발하여 총 5명(22.7%)가 초치료에 실패하여, RT군에 비해 더 좋은 치료성공율을 보여주었다(Table 2). 5명 중 4명은 RT 조사영역에 포함된 후두 원발부에서 재발하였으며, 이중 1명은 폐 전이를 동반하였다. 1명은 RT 조사영역 외의 영역인 경부재발 및 폐 전이를 동반하였다. 8명 중 부분관해된 1명을 포함한 3명이 치료 후 12개월 이내에, 나머지 2명은 12-24개월에 재발을 경험하였다.

RT군에서 치료에 실패한 8명 중 2명에서 후두전적출술(±경부과적출), 2명에서 후두부분적출술(±보조항암요

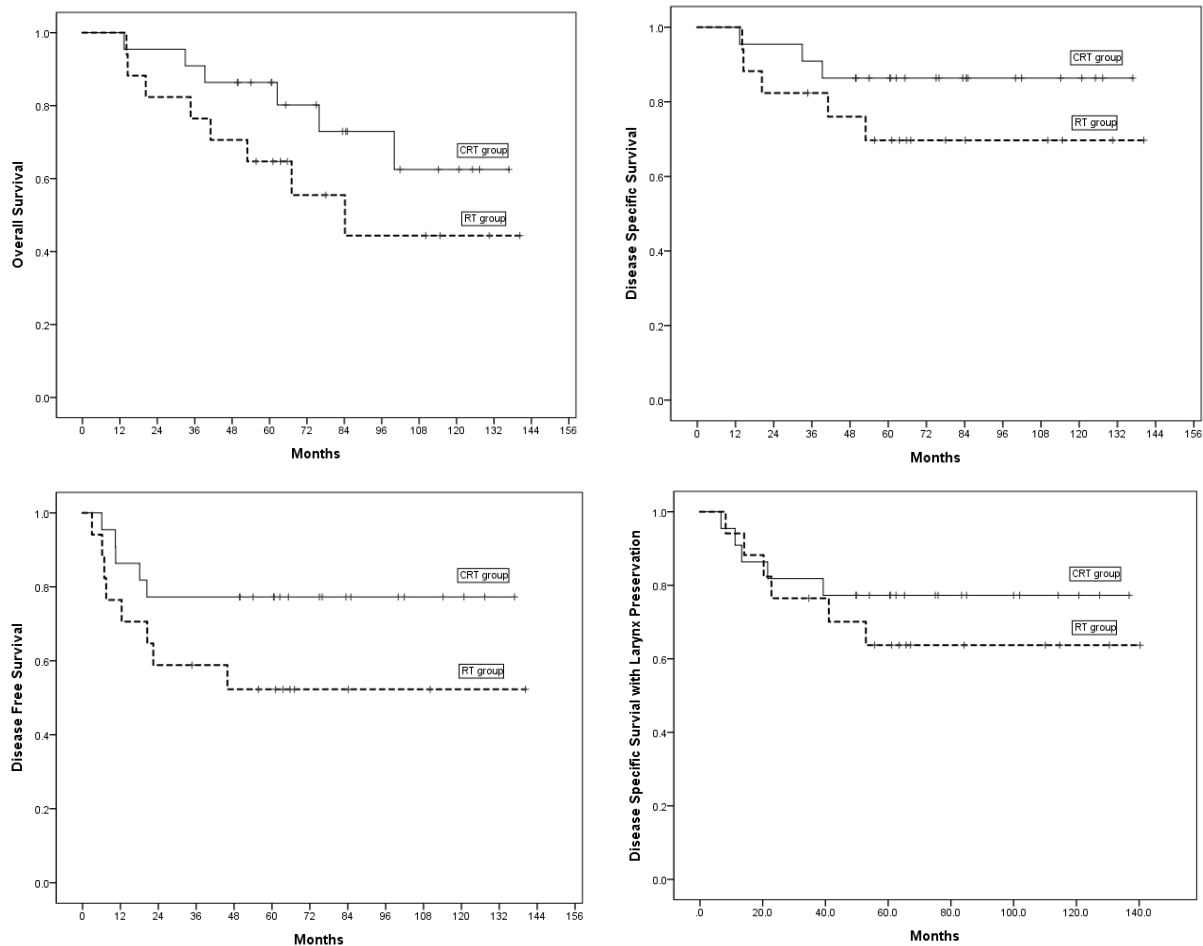


Fig. 1. Overall survival (OS) curve, disease specific survival (DSS) curve, disease free survival (DFS) curve, and larynx preservation survival (LPS) curve of radiation therapy alone group (RT group) and chemoradiotherapy group (CRT group). Although no statistically significant difference in OS, DSS, DFS, and LPS was found between the two treatment arms (p=0.19, p=0.24, p=0.12, and p=0.45), treatment outcome was higher in CRT group.

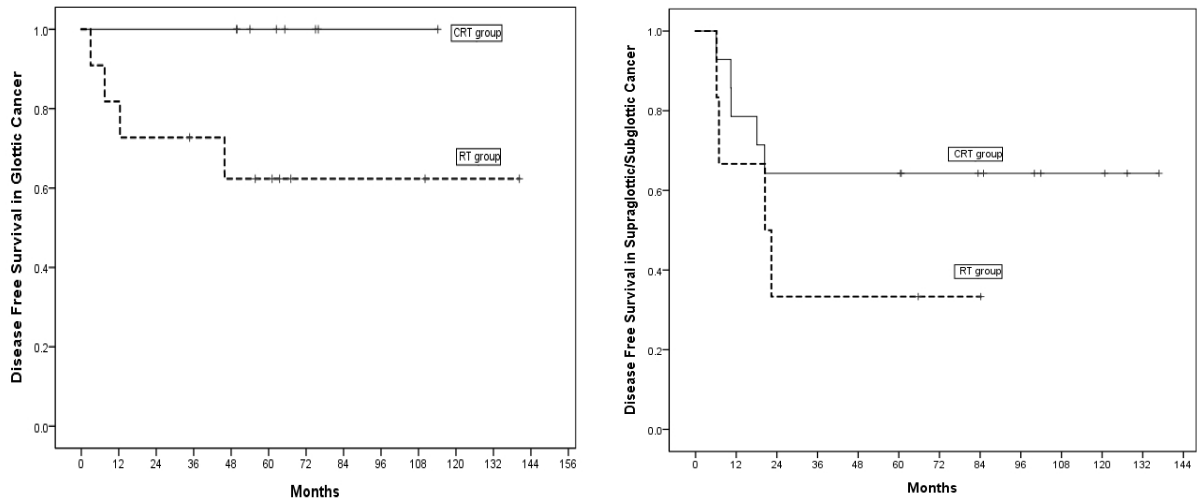


Fig. 2. Disease free survival (DFS) curve of radiation therapy alone group (RT group) and chemoradiotherapy group (CRT group) according to subsite. CRT tends to improve DFS, compared to RT alone in glottis cancer ($p=0.06$). No statistically significant difference in DFS was found between the two treatment arms in supraglottic/subglottic cancer ($p=0.26$).

Table 2. Treatment outcome according to subsites

Tx. failure	Overall		Glottis		Supraglottis/Subglottis	
	RT (n=17)	CRT (n=22)	RT (n=11)	CRT (n=8)	RT (n=6)	CRT (n=14)
No	9	17	7	8	2	9
Yes	8	5	4	0	4	5
	P=0.172		P=0.103		P=0.217	

법)을 시행하여 3명에서 구제수술에 성공하였으나, 4명은 수술 및 추가 치료를 거부하였다. CRT군에서 치료에 실패한 5명 중 3명에서 후두전적출술(±경부곽청술), 1명에서 변형경부곽청술과 함께 비디오 흉강경 수술을 시행하여 2명에서 구제수술에 성공하였으나, 1명은 수술 및 추가 치료 거부하였다.

치료 중 부작용의 경우, grade 3 이상의 부작용은 혈액학적 이상(백혈구 감소 3명, 중성구 감소 6명, 혈소판 감소 3명)이 12명, 간부작용(AST/ALT)이 1명, 점막염이 1명, 피부염이 1명이었다. Grade 3 이상의 혈액학적 이상 및 간부작용은 RT군에서는 발생하지 않은 반면, CRT군에서는 각각 12명(54.5%), 1명(4.5%)에서 나타났다. 점막염, 피부염은 CRT군에서는 발생하지 않고, RT군에서만 각각 1명(5.9%), 1명(5.9%)에서 발생하였다. RT군 및 CRT군 모두에서 부작용으로 인한 치료 중단이나 치료관련 사망은 없었다.

고찰

최근의 후두암 치료는 종양의 국소조절(local control) 뿐만 아니라, 후두의 구조와 기능 보존을 중시하는 방향으로 시도되고 있다. 실제로, 이러한 접근은 후두암의 초기 치료로써 근치적 절제인 전후두적출술보다는 방사

선, 항암방사선요법 및 보존적인 수술을 더 선호하여 점차 이를 대체해가고 있는 추세이다. 최근 발표된 두경부암의 치료 지침에 따르면, 조기 후두암(T1-T2,N0)의 경우 치료 방침 결정에 있어 후두 보존을 중점적으로 생각할 것을 권고하고 있다.⁷⁾ 후두의 구조 및 기능 보존에 있어 방사선 치료의 이점은 이미 여러 문헌에서 보고된 바 있고, 현재 여러 기관 및 협회에서 조기 후두암 치료에 방사선 치료를 초기 치료로 시행하고 있으며, 국소 재발 등 치료실패의 경우 구제수술 등을 고려한다.⁸⁾

그러나, T2 후두암에서 단독 방사선 치료 후 국소 재발율은 25-30%로 T1 후두암의 경우보다 2배 이상 높다고 알려져 있고,⁸⁾ T2 후두암에서 단독방사선 치료만 시행한 경우 낮은 치료성적을 보였다는 연구들이 보고된 바 있다. Furusaka 등은 T2N0M0 성문 편평세포암종에서 단독 방사선 치료만 시행 후 장기 관찰한 결과 5년, 10년 후두보존율이 각각 60.4/50.1%로 비교적 낮은 수치를 보고하였고,⁹⁾ Arshad H. 등은 T2N0M0 성문상부암에서 단독 방사선 치료 이후 5년 생존율 45%, 5년 질병특이생존율 60%의 낮은 치료성적을 보고하기도 하였다.¹⁰⁾ 연구에 포함된 환자군의 차이가 있어 명확한 비교는 어려우나, 본 연구에서도 RT군에서 5년 후두보존율 63%, 5년 질병특이생존율 69%로 비슷하게 좋지 않은 결과를 보여주었다.

최근 국소 진행된 두경부암의 동시 항암방사선치료에 대한 연구에서 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 병용하여 항암제가 암세포의 방사선 감수성을 증가시켜 국소 치료효과를 극대화하며, 암세포의 미세원격전이를 주일 수 있는 화학방사선 동시요법의 개념이 두경부암의 기관 보존 치료법에 도입되었다.¹¹⁾ T2N0 후두암에서 항암방사선 병합요법에 대한 연구는 많지 않으나, Nishimura 등은 T2N0 후두암 환자에서 RT 단독군에 비해, 항암방사선치료군의 5년 후두보존 생존율이 의미있게 높다고 보고한 바 있다.¹²⁾ 또한 Akimoto 등도 T2 후두암 환자에서 RT 단독군에 비해, 항암방사선치료군의 음성보존율이 높으며, 5년 무병생존율이 의미있게 높음을 보고하고 있다.¹³⁾

이에 본 연구에서 저자들은 T2 후두 편평세포암종 환자에서 단독 방사선 치료군과 항암방사선병합치료군의 치료 성적을 비교하였다. 완전관해(82.4% vs 95.5%), 치료실패율(47% vs 22.7%), 5년 생존율(57% vs 80%), 5년 질병특이생존율(69% vs 86%), 5년 무병생존율(52% vs 77%), 5년 후두보존율(63% vs 77%) 등 모든 비교 항목에서 CRT군이 RT군에 비해 향상된 결과를 보여주었으나, 두 치료군간의 통계적 의의는 없었다. 이는 환자 표본의 크기가 통계적으로 유의한 결과를 보이기에 작았기 때문으로 생각된다. 한편, 성문암인 경우, 성문상부암/성문하부암인 경우보다 CRT군에서 RT군에 비해 무병생존율이 더 높은 경향성을 보였고, 후두암 중에서도 성문암의 경우 CRT군이 RT군보다 더 나은 치료 성적을 보임을 시사하였다.

항암방사선병합치료는 치료 효과면에서는 우수하나 항암화학요법의 병용으로 인한 높은 치료 부작용이 문제점으로 지적되어 왔다. 본 연구에도 항암방사선병합치료군에서 grade 3 이상의 혈액학적 이상(백혈구감소, 중성구감소, 혈소판감소)이 12명(54.5%), 간부작용이 1명(4.5%)으로 단독 방사선치료군보다 높았으나, 치료독성으로 계획된 치료를 마치지 못하거나 사망한 예는 관찰되지 않았고, 비교적 조절 가능한 치료 독성을 보여주었다.

결론

T2 후두 편평세포암 환자에서 항암방사선병합치료는 단독 방사선치료와의 비교에서 비교적 조절 가능한 치료 독성을 가지면서, 종양의 국소조절을 향상시켜 치료실패율을 낮출 수 있는 효과적 비수술적 치료법으로서 가능성을 보여주었다. 그러나 본 연구가 대상 환자군이 많지 않고 후향적 연구임을 고려하여, 앞으로 좀 더 많은 환자군을 통한 추가 연구 및 후두 보존 수술군을 포함한

비교 연구가 필요하리라 생각된다.

References

- 1) Ferlito A. *The natural history of early vocal cord cancer*. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1995;115:345-347.
- 2) Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, Rothwell DM, Schulze K, Warde PR, et al. *Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the Surveillance, Epidemiology, and End Results areas of the United States*. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;21:496-505.
- 3) Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. *Management of T1-T2 Glottic carcinomas*. *Cancer*. 2004;100:1786-1792.
- 4) Jones AS, Fish B, Fenton JE, Husband DJ. *The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): Surgery or irradiation?*. *Head Neck*. 2004;26:127-135.
- 5) Loughran S, Calder N, MacGregor FB, Carding P, MacKenzie K. *Quality of life following endoscopic resection or radiotherapy for early glottic cancer*. *Clin Otolaryngol*. 2005;30:42-47.
- 6) Lusinchi A, Dube P, Wibault P, Kunkler I, Luboinski B, Eschwege F. *Radiation therapy in the treatment of early glottic carcinoma: The experience of Villejuif*. *Radiother Oncol*. 1989;15:313-319.
- 7) Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. *American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer*. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;24:3693-3704.
- 8) Hirasawa N, Itoh Y, Ishihara S, Kubota S, Itoh J, Fujimoto Y, et al. *Radiation therapy with or without chemotherapy for patients with T1-T2 glottic carcinoma: Retrospective analysis*. *Head Neck Oncol*. 2010;2:20.
- 9) Furusaka T, Matuda H, Saito T, Katsura Y, Ikeda M. *Long-term observations and salvage operations on patients with T2N0M0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy alone*. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2012;132:546-551.
- 10) Arshad H, Jayaprakash V, Gupta V, Cohan DM, Ambujakshan D, Rigual NR, et al. *Survival differences between organ preservation surgery and definitive radiotherapy in early supraglottic squamous cell carcinoma*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:237-244.
- 11) Milas L, Mason KA, Liao Z, Ang KK. *Chemoradiotherapy: Emerging treatment improvement strategies*. *Head Neck*. 2003;25:152-167.
- 12) Nishimura G, Tsukuda M, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Taguchi T, et al. *Efficacy of concurrent chemoradiotherapy for T1 and T2 laryngeal squamous cell carcinoma regarding organ preservation*. *Anticancer Res*. 2009;29:661-666.
- 13) Akimoto T, Nonaka T, Kitamoto Y, Ishikawa H, Ninomiya H, Chikamatsu K, et al. *Radiation therapy for T2N0 laryngeal cancer: A retrospective analysis for the impact of concurrent chemotherapy on local control*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:995-1001.