

## 비인강암 환자에서 Cisplatin과 방사선 병합치료시 발생하는 감각신경성 청력손실

아주대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 이비인후과학교실,\* 혈액종양내과학교실\*\*  
오영택 · 고중화\* · 최진혁\*\* · 강승희 · 전미선

= Abstract =

### Sensory Neural Hearing Loss after Concurrent Cisplatin and Radiation Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma

Young-Taek Oh, M.D., Joong-Hwa Koh, M.D.,\* Jin-Hyuk Choi, M.D.,\*\*  
Seung-Hee Kang, M.D., Mison Chun, M.D.

*Department of Radiation Oncology, Otolaryngology,\* Hemato-Oncology,\*\* Ajou University  
School of Medicine, Suwon, Korea*

**Objectives** : It is expected that the combined cisplatin and radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma produces more sensory neural hearing losses compared to radiation therapy alone. The purpose of this study was to evaluate the incidence of sensory neural hearing losses after concurrent cisplatin and radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma.

**Materials and Methods** : From Jun. 1994 to Mar. 1997, 10 patients were available for this study with the following eligibility criteria : 1) The patients received concurrent cisplatin and radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. 2) There was no pre-existing auditory disease except serous otitis media due to nasopharyngeal carcinoma. 3) They had normal sensorineural hearing function on the pretreatment pure tone audiogram. 4) Pure tone audiograms were performed at least one time after treatment between 6months to 1 year follow-up without local recurrence.

**Results** : At 1 year follow-up, 3 patients complained of decreased hearing capacity. Sensorineural hearing losses were developed in 15 ears out of 20(75%) and were more frequent and severe in high frequency area on pure tone audiogram.

**Conclusion** : The concurrent cisplatin and radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma may produce sensorineural hearing losses more frequently compared to historical data of radiation therapy alone and close evaluations with regular audiograms are necessary even in patients without symptoms and signs of hearing impairment.

**KEY WORDS** : Sensorineural hearing loss · Radiation therapy · Cisplatin · Nasopharyngeal carcinoma.

## 서론

비인강암을 비롯한 두경부의 악성종양환자에서 방사선치료가 시행될 경우에는, 그 치료부위에 따라 차이가 있으나, 중이와 내이 및 청각신경 등과 같은 청각기관이 방사선조사범위에 포함될 수 있으며, 따라서 청력손실과 같은 청각장애의 발생 가능성을 예상할 수 있다. 특히 비인강암의 치료는 방사선치료가 일차적인 치료 방법으로 70Gy 전후의 비교적 고선량의 방사선이 조사될 뿐만 아니라, 측두골이 감싸고 있는 대부분의 청각기관이 방사선 치료범위에 포함되므로, 방사선에 의한 청력손실이 발생할 수 있다.

방사선에 의한 청력손실은 외이와 중이에 대한 방사선의 영향으로 발생할 수 있는 전도성 난청과 내이 및 청각신경에 대한 방사선의 영향으로 발생할 수 있는 감각신경성 난청으로 구별할 수 있다. 전도성 난청은 이관의 기능부전으로 발생하는 장액성 중이염과 연관되어 발생하는 것으로 알려져 있으며, 장액성 중이염에 대한 적절한 치료를 시행할 경우 회복이 가능하여 장기적으로는 큰 문제가 되지 않는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 반면에 감각신경성 난청은 일단 발생하면 만성적이며 쉽게 회복되지 않는다는 점에서 더욱 큰 장애로 간주할 수 있다. 그러나 방사선치료 후 일정기간이 경과하여 발생하며, 대부분의 임상연구가 적은 수의 환자를 대상으로 한 결과일 뿐만 아니라, 방사선치료 전후의 청력손실을 객관적인 청력검사 자료를 통해 보여주지 못하고 있어, 그 임상적인 중요성에 비해 크게 주목받지 못하였다<sup>2)</sup>.

지금까지의 연구결과에 따르면 방사선치료 후에 발생하는 감각신경성 난청은 조사된 방사선량과 연관관계를 갖고 있으며, 일반적인 분할조사방법으로 치료할 때 50Gy에서 60Gy 사이에 그 문턱값이 존재하는 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. 친칠라를 대상으로 한 동물실험에서도 하루 조사량 2Gy로 방사선을 조사할 때 60Gy 이상의 방사선조사에 의해 코르티 기관의 손상이 발생하는 것으로 보고하고 있다<sup>4)</sup>.

최근에는 국소 진행된 비인강암의 치료에 이독성이 있는 것으로 알려진 cisplatin을 위주로 하는 약물치료를 방사선치료와 병합하여 시행하는 치료방법이 널리 이용되고 있어, 이론상 청각장애의 발생확률이 더욱 높

아질 것으로 예상할 수 있으나, 그에 대한 연구는 거의 전무한 실정이다. Kwong 등은<sup>5)</sup> 비교적 많은 수의 비인강암 환자를 대상으로 한 전향적인 연구에서, 치료 전 및 치료 후 일정기간 동안 주기적으로 시행한 청각검사 결과를 분석하여, 방사선치료 전에 투여한 비교적 낮은 용량의 cisplatin이 감각신경성 난청의 발생위험도를 높이지 않는다고 보고하였다. 그러나 비인강암의 치료에서 방사선치료와 cisplatin투여를 동시에 시행하는 최근의 치료경향을 고려할 때, 이 연구에서 사용한 cisplatin의 용량이 비교적 적었고, 방사선치료 전에 cisplatin을 투여하였기 때문에, 본 저자들은 본원에서 방사선치료와 cisplatin을 동시에 병합하여 치료한 비인강암 환자를 대상으로 cisplatin과 방사선을 동시에 병합하여 치료할 때 감각신경성 난청의 발생의 빈도 및 그 양상을 평가하고자 본 연구를 계획하였다.

## 재료 및 방법

1994년 6월부터 1997년 3월까지 본원에서 비인강암으로 진단 받고 방사선치료를 시행 받은 21명의 환자 중에서 방사선치료와 cisplatin을 동시에 병합하여 치료하였고, 치료 전에 시행한 이학적 검사상 비인강암에 의한 장액성 중이염 외에는 청각기관의 질병을 의심할 소견이 없으며, 순음청각검사(pure tone audiogram) 상 정상범주에 속하고, 치료 후 6개월에서 1년 사이에 국소재발 없이 1차례 이상의 청각검사가 시행된 10명의 비인강암 환자를 대상으로 하였다. 대상환자의 연령은 22세에서 55세였으며 성비는 남자가 6명 여자가 4명이었다.

이들 환자에서 방사선치료는 1회에 180~200cGy의 분할조사선량으로 총 7000~8020cGy가 육안적으로 병변이 존재하는 부위와 비인강에 조사되었으며, 육안적인 병변이 존재하지는 않으나 미세병변이 존재할 가능성이 있는 주변장기 및 전이가 없는 경부 림프절에는 4500cGy에서 5400cGy가 조사되었다. 10명중 8명의 환자에서는 방사선치료 전에 1~2차례의 5-FU와 cisplatin을 이용한 약물치료가 시행되었으며, 방사선 치료 중에는 2차례의 약물치료가 cisplatin만으로 시행되었다. 이들 환자에서 방사선치료 전의 cisplatin의 투여 용량은 120mg에서 240mg이었으며, 방사선치료 중에는 모두 165mg이었다. 나머지 2명의 환자에서 매번 방

사선치료 전에 6mg/m<sup>2</sup>의 cisplatin을 투여하는 방법으로 병합치료를 시행하여 방사선치료기간 중 총 270mg과 300mg의 cisplatin이 투여되었다.

순음청력검사는 치료 전과 방사선치료 후에 시행하였으며, 방사선에 의한 감각신경성 난청은 후유효과(late effect)이므로 방사선치료 후 6개월에서 1년 사이에 1차례 이상 시행하였고, 10명의 환자에서 20개의 귀를 검사하였다.

## 결 과

총 10예의 환자 중에서 3명의 환자가 4예의 귀에서 자각적인 청각손상을 호소하였으며, 전체 20예의 귀에서 시행한 순음청각검사상 총 15예의 귀에서 감각신경성 난청의 소견을 보였다. 순음청각검사상 저주파 영역에서는 8예의 귀가 골전도역치가 30dB 이내로 정상범주에 속하였으며, 고주파 영역에서는 5예의 귀가 정상소견을 보여주었다. 저주파 영역에서 치료 전에 비해 골전도역치가 15dB 미만으로 증가한 경우가 20예 중 10예, 15dB이상 30dB이하로 증가한 경우가 2예 있었으며, 30dB를 초과하여 증가한 경우는 1예도 없었다. 고주파 영역에서는 골전도역치가 15dB 미만으로 증가한 경우가 20예 중 5예, 15dB이상 30dB이하로 증가한 경우가 2예 있었으며, 30dB를 초과하여 증가한 경우도 1예 있어 저주파영역에 비해 발생빈도가 높았다(Table 1).

## 고 찰

방사선조사에 따른 감각신경성 난청의 발생빈도는 전혀 발생하지 않았다는 보고부터 54%까지 다양하며<sup>1)</sup> <sup>5-11)</sup> Kwong 등의 보고에 따르면 난청의 정도는 치료 후 경과기간에 따라 다양하지만 대부분이 15에서 30dB 사이이며 30dB 이상의 중등도 청각손상은 1~5.5%까

지 발생하는 것으로 보고하고 있다<sup>5)</sup>. 본 연구에서는 75% 대상환자에서 감각신경성 난청을 나타내어 기존의 연구에 비해 상당히 높은 발생률을 보여 주었다. 본 연구에서 기존의 연구에 비해 높은 감각신경성 난청의 발생률을 보여준 이유는 첫째로 본 연구의 대상환자는 cisplatin 약물치료를 방사선치료와 동시에 시행하였다는 점이다. Cisplatin과 방사선치료를 병합하여 치료했을 때의 감각신경성 난청의 발생양상에 대한 연구는 많지 않으나, Kwong 등은 비인강암으로 방사선치료를 시행한 환자를 대상으로 한 연구에서 cisplatin이 병합된 경우 22.7%에서 감각신경성 난청이 발생하였음을 보고하였는데, cisplatin 약물치료를 시행하지 않은 경우에는 25.2%의 발생률을 보여, 방사선치료 전에 cisplatin 약물치료를 시행했는지 여부는 감각신경성 난청의 발생에 영향을 미치지 못함을 보고하였다. 또한 cisplatin의 이독성에 방사선치료가 미치는 영향을 연구한 보고에서도 cisplatin 약물치료 후에 방사선이 조사되는 경우 이독성이 증가하지 않으나, cisplatin 약물치료와 동시에 또는 방사선치료가 cisplatin 약물치료 전에 시행되는 경우 cisplatin의 이독성이 증가함을 보고하고 있으며 그 상승작용의 기전으로는 약물감작반응(chemosensitization)을 제시하였다<sup>12)13)</sup>. 이들 보고를 종합하면 cisplatin이 방사선치료와 동시에 또는 방사선치료 후에 시행될 경우, cisplatin이 방사선치료 전에 시행된 경우와 비교할 때, 감각신경성 난청의 발생률이 cisplatin과 방사선의 상호상승작용으로 증가할 것으로 생각된다. 둘째로는 짧은 추적관찰 기간에 의한 과대평가일 가능성이 있다. Kwong 등은<sup>5)</sup> 비인강암으로 방사선치료를 시행 받은 환자를 대상으로, 전향적으로, 방사선치료 후 5년까지 청각검사를 시행하여 감각신경성 난청의 발생률을 보고하였는데 19.8%에서 일시적인 감각신경성 난청이 발생하였으며 이들은 대부분 6개월에서 12개월 사이에 회복하였다. 본 연구에서 순음청각검사가 시행된 것은 6개월에서 1년 사이로 가벼운 정도의

**Table 1.** Sensorineural hearing status at low and high frequencies after radiation therapy with cisplatin

	Low Frequencies (mean of 0.5, 1 and 2 kHz)	High Frequency (4 kHz)
bone conduction threshold > 30dB and < 15dB drop	10/20 (50%)	11/20 (55%)
bone conduction threshold > 30dB and 15dB - 30dB drop	2/20 (10%)	3/20 (15%)
bone conduction threshold > 30dB and < 15dB drop	-/20 ( 0%)	1/20 ( 5%)
SNHL Ears of bone conduction threshold > 30dB	12/20 (60%)	15/20 (75%)

감각신경성 난청 소견을 보인 예들 중 상당 부분이 1년 이상의 장기 추적관찰을 하면 난청이 회복되는 일시적인 난청일 가능성이 있다. 세째로는 방사선량과 cisplatin의 용량이다. 서론에서 언급하였듯이 방사선에 의한 감각신경성 난청의 발생은 방사선량과 직접적으로 연관되며, cisplatin의 ototoxicity 또한 그 투여용량에 영향을 받으므로<sup>14)15)</sup>, 70Gy 이상의 방사선량이 조사되고 270mg 이상의 cisplatin이 투여된 본 연구대상은 다른 연구에 비해 청각손상의 가능성이 더욱 높을 것을 예상할 수 있다. 또한 본 연구에서는 골전도역치가 치료 전에 비해 15dB 미만으로 증가한 정도의 감각신경성 난청이 저주파영역 및 고주파영역에서 각각 12예 중 10예, 15예 중 12예로 많았는데, 이는 방사선 치료와 cisplatin을 동시에 시행하는 경우 중등도의 감각신경성 난청의 발생빈도는 변하지 않는 반면 정도의 감각신경성 난청이 증가하는 것으로도 생각할 수 있으나, 추적관찰 기간이 짧았기 때문일 가능성도 높은 것으로 생각한다. 즉 일부 예에서 일시적인 감각신경성 난청이 포함되었고, 방사선에 의한 감각신경성 난청은 비가역적이며 계속 진행되는 특성을 보이기 때문에 추적관찰 기간이 상대적으로 짧은 본 연구에서 정도의 감각신경성 난청의 빈도가 높게 나타났을 것이다.

순음청각검사상 주파수대로 보면 고주파 영역에서 저주파 영역에 비해 감각신경성 난청의 발생빈도도 높고 그 정도도 심한 경향을 보여주었다. 기존의 보고에서 방사선치료와 cisplatin을 동시에 치료한 환자를 대상으로 청각검사를 시행한 결과를 보고한 예가 없기 때문에 직접적으로 비교할 연구는 없으나, 이 결과는 Kwong 등의<sup>5)</sup> 보고와 일치하는 결과로 방사선치료 중에 cisplatin이 동시에 시행될 경우에도 방사선 단독치료시와 마찬가지로 고주파 영역에서 우선적으로 감각신경성 난청이 발생한다고 할 수 있다.

## 결 론

비인강암 환자에서 방사선치료와 cisplatin 약물치료를 동시에 병합하여 치료하는 경우 감각신경성 난청의 발생률이 75%로 높았으나, 추적관찰 기간이 짧고, 상대적으로 적은 수의 환자를 대상으로 하였기 때문에 향후 지속적인 연구가 요망된다. 그러나 방사선치료와 cisplatin을 병합하여 치료할 경우, 특히 동시에 병합할

경우에는 감각신경성 난청이 발생할 가능성이 증가하므로, 내이에 조사되는 방사선량과 cisplatin의 총 용량을 적절히 조절하여야 하며, 치료 후에는 증상을 호소하지 않더라도 주기적인 청각검사를 시행하여 감각신경성 난청의 발생여부를 추적하여야 할 것이다.

## References

- 1) Antenius LJC, Wanders SL, Hendriks JTT, Langendijk JA, Manni JJ, de Jong JMA : *A prospective longitudinal study on radiation-induced hearing loss. Am J Surg. 1994 ; 168 : 408-411*
- 2) Grau C, Overgaard J : *Postirradiation sensorineural hearing loss : a common but ignored late radiation complication. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 ; 36 : 515-517*
- 3) Hussey DH, Wen B-C : *The temporal bone, external auditory canal, middle ear, and paragangliomata. In : Cos JD. Moss' radiation oncology : rationale, technique, results. 7th ed. St. Louis : Mosby, 1994 : 262-263*
- 4) Bohne BA, Marks JE, Glasgow GP : *Delayed effects of ionizing radiation on ear. Laryngoscope. 1985 ; 95 : 818-828*
- 5) Kwong DLW, Wei WI, Sham JST et al : *Sensorineural hearing loss in patients treated for nasopharyngeal carcinoma : a prospective study of the effect of radiation and cisplatin treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 ; 36 : 281-289*
- 6) Borsanyi SJ, Blanchard CL : *Ionizing radiation and the ear. JAMA. 1962 ; 181 : 958-961*
- 7) Dias A : *Effects on the hearing of patients treated by irradiation in the head and neck area. J Laryngol Otol. 1966 ; 80 : 276-287*
- 8) Grau C, Moller K, Overgaard M, Overgaard J, Elbround O : *Auditory brain stem responses in patients after radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 1992 ; 70 : 2396-2401*
- 9) Lau SK, Wei WI, Sham JST, Choy DTK, Hui Y : *Early changes of auditory brain stem evoked response after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-a prospective study. J Laryngol Otol. 1992 ; 106 : 887-892*
- 10) Leach W : *Irradiation of the ear. J Laryngol Otol. 1965 ; 79 : 870-880*
- 11) Moretti JA : *Sensori-neural hearing loss following ra-*

- diotherapy to the nasopharynx. Laryngoscope. 1976 ; 86 : 598-602*
- 12) Kretschmar CS, Warren MP, Lavally BL et al : *Ototoxicity of preirradiation cisplatin for children with central nervous system tumors. J Clin Oncol. 1990 ; 8 : 1191-1198*
- 13) Walker DA, Pillow J, Waters KD et al : *Enhanced cisplatin ototoxicity in children with brain tumors who have received simultaneous or prior cranial irradiation. Med Pediatr Oncol. 1989 ; 17 : 48-52*
- 14) Schaefer SD, Post JD, Close LG, Wright CG : *Ototoxicity of low-and moderate-dose cisplatin. Cancer. 1985 ; 56 : 1934-1939*
- 15) Skinner R, Pearson ADJ, Amineddine HA, Mathias DB, Craft AW : *Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. Br J Cancer. 1990 ; 61 : 927-931*