

부비동암의 항암요법

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
김 훈 교

초기 두경부암에서는 수술이나 방사선요법같은 국소요법이 표준치료법이지만, 국소진행성 두경부암에 대한 국소요법의 치료성적이 좋지 않았기 때문에 항암요법을 이용한 새로운 치료법이 개발되어 수술이나 방사선요법 전에 유도항암요법(neoadjuvant chemotherapy)으로, 항암요법후 방사선요법을 혹은 항암요법과 방사선요법을 동시에, 또는 수술 혹은 방사선요법후에 보조항암요법으로 사용되어 왔다. 유도항암요법은 과거 치료 받지 않은 국소진행성 암환자에게 투여하여 원발병소의 크기를 줄여 병기를 낮추고(down staging) 미세 전이 병소(micrometastatic lesion)를 소멸시키므로써 불가능하였던 수술을 가능하게 하거나 방사선요법의 효과를 증진시킬 수 있는 장점과 목적을 갖고있다. 특히 유도항암요법후 방사선요법을 연속으로 추가 하므로써 치료효과를 극대화 시키고, 환자에 따라서는 수술을 피할 수 있어서 후두암과 하인두암등 두경부암환자에서 장기의 고유한 기능을 유지할 수도 있게 발전되었다. 1970년대부터 PB(cisplatin과 bleomycin), PBM(cisplatin, bleomycin과 methotrexate), PBV(cisplatin, bleomycin과 vincristine)등을 이용한 유도항암요법이 두경부암환자에게 적용되어 왔으나 완전반응율이 낮고 두경부암환자들이 대부분 흡연자로 폐기능 부작용이있는 bleomycin사용에 제한이 따랐다. 1980년대초에 FP(5-FU와 cisplatin)를 이용한 유도항암요법이 소개되어 현재 국소진행성 두경부암환자에서 표준항암요법의 하나로 쓰이고 있으며 가장 높은 전체 반응율과 완전반응율을 얻을수 있다. 또한 최근에는 carboplatin과 ifosfamide등 두경부암에 항암효과가 인정된 새로운 항암제를 이용하여 반응율을 높이려는 연구가 계속 시도되고 있다. 한편 cisplatin을 포함한 항암요법과 방사선요법을 동시 투여할 경우 상승효과가 있고 특히 국소 암조절효과가 매우 높다. 그러나 점막염등 국소부작용의 발생율이 높고 항암요법 때문에 표준치료법인 방사선조사량이 감소되는 문제점이 있다. 암 동맥을 선별하여 항암제를 주입하는 동맥내 항암요법은 두경부암치료에 30여년간 사용되어온 항암제 투여의 한 방법으로 부비동암환자에서 이용되고 있다. 동맥내 항암요법의 이론적 근거는

대부분의 항암제가 steep dose-response curve를 나타내는 사실이다. 항암제를 국소 또는 동맥내로 투여할 때 전신부작용을 줄이면서 암조직을 고농도의 항암제에 노출시킬 수 있다. 상악동암에서 특히 동맥내 항암요법을 실시하는 것은 국소조절을 증가시키고 안구를 보존하기위함이다.

부비동암 환자에서 항암요법의 역할에 대한 정보는 매우 제한되어 있다. 부비동암환자의 발생빈도가 매우 낮고, 두경부암환자에서의 항암요법 결과의 한 부분으로 보고되기 때문이다. 부비동 편평상피암 환자에서 FP요법과 같은 표준 정맥 항암요법에 대한 반응율이 다른 부위의 두경부암환자에서의 반응율과 같은지에 대한 자료도 제한되어 있으나 Wayne State University¹⁾의 10년간 치료 성적에 따르면 정맥내 cisplatin을 근간으로 시행한 항암요법의 반응율은 다른 두경부암환자에서의 성적과 비슷하였다. 부비동암환자에서의 항암요법은 동맥내 유도항암요법, 정맥내 유도항암요법, 동시 동맥내 항암요법-방사선요법과 동시 정맥내 항암요법-방사선요법으로 구분할 수 있다. 미리 결론을 내리면 부비동암에서 동맥내 항암요법의 효과는 좋지만 암 동맥을 혈관촬영으로 확보해야 하고, 정맥내 항암요법보다 우월하다는 절대적인 근거는 아직없다. 전향적인 비교임상시험도 없었으며, LoRusso등²⁾의 정맥내 항암요법의 성적은 동맥내 항암요법의 성적과 유사하기 때문이다.

부비동암 환자에서 실시된 동맥내 항암요법의 연구결과에 의하면 국소 암조절율이 증진되었고 치료받은 경험이 없었던 환자에서 무병생존기간이 증가하였고 안구를 보존할 수 있었다. Dimery등³⁾은 진행성 부비동암환자에서 동맥내 cisplatin, bleomycin과 정맥내 5-FU의 유도항암요법을 실시하였는데 평가가능하였던 24명중 6명이 완전반응을, 13명이 부분반응을 보였다. 항암요법후 13명은 단독 방사선요법을 받았고 11명은 수술후 방사선요법을 받았다. 전체적으로 24명중 21명에서 국소적으로 조절되었고 원격전이is 없었으며 중앙생존기간은 42개월이었다. 안구적출이 필요하다고 진단되었던 환자 18명중 유도항암요법후 7명에서만 안구적출이 필요하였다. 조승호 등⁴⁾은 10명의 국소진행성 부비동암환자에서 동맥내 cisplatin과 정맥내 5-FU의 유도

항암요법을 3회 실시하고 수술후 방사선요법을 실시하여 국소조절이 10명 모두 가능하였다. 동맥내 항암요법에 따른 부작용은 없었고 1명은 국소 및 경부재발을, 1명은 경부재발, 그리고 1명은 원격전이(뇌)가 발생하였다. 2명에서 진단당시 완와 침범이 있었으나 안구를 보존할 수 있었다. 무병생존율은 60%였고, 중앙생존기간은 36개월이었다.

정맥내 유도항암요법의 연구중 Roux등⁴⁾은 사골동 전암 63명에서 정맥내 유도항암요법(FP)과 수술후 방사선요법을 실시하였는데 환자 65%에서 cribriform plate가 파괴되었고 이중 22명은 intracranial extension이 있는 T4병기였다. 항암요법후 국소조절율은 22%였고 부분반응율은 19%였다. 전체 생존율은 3년에 53%, 5년에 43%였고 19명은 암으로 사망하였으며 중앙생존기간은 19개월이었다. 항암요법후 완전반응을 보인 경우 5년과 10년 생존율은 각각 100%로 항암요법후 반응이 가장 중요한 예후 인자임을 강조하였다. Bjork-Eriksson등⁵⁾은 부비동과 nasal fossa 암환자 12명에서 3회의 유도항암요법(FP)과 방사선요법(총 48Gy)후 수술을 실시하여 전체반응율 75%, 8명에서 병리학적으로 완전반응, 11명에서 완전국소조절과 10명에서의 무병생존을 보고하고 있으며 추가된 미용적손실은 없었다고 한다. Rosen등⁶⁾은 12명의 환자에서 정맥내 FP요법, 수술후 방사선요법을 실시하여 유사한 치료결과를 발표하였다. LoRusso등¹⁾은 24명의 부비동암환자에서 cisplatin을 포함한 정맥내 항암요법을 실시하여 항암요법경험이 없는 환자에서 전체반응율 82%(44% 완전반응), 중앙생존기간은 완전반응군이 21개월과 부분반응군이 13개월로 보고하였다.

동맥내 동시 항암요법-방사선요법의 연구결과는 연구자에 따라 매우 다르다. Sato등⁷⁾은 부비동암환자에서 동시 동맥내 5-FU 항암요법-방사선요법을 실시하였는데 평가가 가능한 58명중 38명은 완전반응으로 보였고 이중 22명은 국

소적으로 완절조절되어 더 이상의 치료가 필요없었고 2년 생존율은 57%로 수술후 방사선요법을 실시하였던 역사적 대조군의 41%보다 우월하였다. 그러나 Shibuya등⁸⁾은 동맥내 5-FU와 방사선요법을 실시하였으나 국소조절이나 생존율을 증가시키지는 못했다.

정맥내 동시 항암요법-방사선요법의 연구중 Harrison등⁹⁾은 동시 cisplatin항암요법-방사선요법(1일 180cGy씩 4주간투여)후 2주 추가 방사선요법(총선량 70Gy)을 절제 불가능한 부비동암환자에서 실시하였는데 10명중 8명에서 완전반응을 경험하였고 1년 추적기간동안 무병상태를 유지하였다. Harrison등¹⁰⁾은 추가 발표에서 같은 방법으로 치료받은 12명의 환자를 최소 2년간 추적하였는데 국소 무진행 생존율이 78%, 두개골기저부를 침범하였던 환자에서 국소 무진행 생존율이 70%였고 단 1명만이 치료결과로 실명하였다. 이들은 동시 항암요법-방사선요법을 실시하므로써 accelerated fractionation 이나 고선량의 방사선요법(65Gy이상)이 필요없게 될 가능성을 제시하였고 방사선요법에 따른 눈의 부작용을 감소시킬수 있다는 점에서 중요하다.

부비동암환자에서 항암요법, 방사선요법과 수술의 병합 치료를 적용할 때, 최적의 항암요법과 병합요법의 순서와 형태 특히 항암요법과 방사선요법의 치료 순서는 아직 명확하지 않다. Sakata등¹¹⁾은 상악동암에서의 시기에 따른 치료법의 성적을 비교하였는데 동맥내 항암요법+방사선요법+수술(curette)(1972~1974년), 방사선요법+수술(curette)(1975~1979년), 방사선요법+수술(1980~1982년), 동시 동맥내 항암요법-방사선요법+수술(부분상악동절제)+방사선요법(1982~1986년)의 5년 생존율을 각각 46%, 24%, 7.2%, 53%로 보고하면서 방사선요법의 중요성과 잔여병소의 크기에 따라 방사선량을 결정해야 한다고 결론지었으나 항암요법의 역할이나 순서의 중요성에 대해서는 언급하지 않았다.

Table 1. 부비동암에서의 항암요법

연구자	치료법	환자수	생존율/안구보존*
Dimery IW ²⁾	동맥PB/정맥F+방사선±수술	30	중앙무병생존 42월/안구보존 11/18명
조승호 ³⁾	동맥P/정맥F+수술+방사선	10	중앙생존기간 36월/안구보존 2/2명
Roux FX ⁴⁾	정맥FP+수술+방사선	63	3년 53%, 5년 43%
Bjork-Eriksson T ⁵⁾	정맥FP+방사선+수술	12	1년 83%
Rosen A ⁶⁾	정맥FP+수술+방사선±항암	12	1년 92%
LoRusso P ¹⁾	정맥(FP, PVB, PFM)	24	중앙생존기간 완전반응군 21월, 부분반응군 14월
Sato Y ⁷⁾	동시동맥F/방사선±수술	57	2년 57%, 무수술 22명
Harrison LB ¹⁰⁾	동시정맥P/방사선	20	2년 80%
Sakata K ¹¹⁾	동시동맥P/방사선+수술+방사선	15	5년 53%

*진단당시 안와침범이 있었던 환자에서의 안구보존
P : cisplatin ; F : 5-FU ; B : bleomycin ; V : vincristine ; M : methotrexate

이제까지 발표된 정보에 따르면 국소진행성 부비동암환자에서 동맥내 항암요법과 방사선요법을 실시하면 전통적 치료인 수술후 방사선요법의 치료결과와 유사한 치료결과를 얻을 수 있다. 안구적출이나 craniofacial resection이 필요한 국소진행성 부비동암환자의 치료에 안구를 보존하기 위하여 동맥내 유도항암요법을 적극 고려해보아야 하겠다.

REFERENCES

1) LoRusso P, Tapaxogiou E, Kish JA et al : *Chemotherapy for paranasal sinus carcinoma : a 10-year experience at Wayne State University. Cancer. 1988 ; 62 : 1-5*
 2) Dimery IW, Lee YY, VanTassel P et al : *Combined intra-arterial and systemic chemotherapy for paranasal sinus carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol[Abstract]. 1988 ; 7 : 150*
 3) 조승호 · 김형태 · 김민식 · 김훈교 · 윤세철 · 김인아 · 유유정 · 김성원 : *진행된 상악동암의 병용치료. 대한두경부종양학술지. 1997 ; 13 : 161-168*
 4) Roux FX, Brasnu D, Devaux B et al : *Ethmoid sinus carcinoma : results and prognosis after neoadjuvant chemotherapy and combined surgery : a ten year experience. Surg Neurol. 1994 ; 42 : 98-104*

5) Bjork-Eriksson T, Mercke C, Petruson B, Ekholm S : *Potential impact on tumor control and organ preservation with cisplatin and 5-fluorouracil for patients with advanced tumor of paranasal sinuses and nasal fossa : A prospective pilot study. Cancer. 1992 ; 70 : 2615-2620*
 6) Rosen A, Vokes EE, Scher N et al : *Locoregionally advanced paranasal sinus carcinoma. Favorable survival with multimodality therapy. Arch Otolaryngol. 1993 ; 119 : 743-746*
 7) Sato Y, Morita M, Takahashi H et al : *Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses. Cancer. 1970 ; 25 : 571-579*
 8) Shibuya H, Suzuki S, Horiuchi JI et al : *Reappraisal of trimodal combination therapy for maxillary sinus carcinoma. Am J Surg. 1981 ; 141 : 522-525*
 9) Harrison L, Pfister D, Fass D : *Concomitant chemotherapy and radiation therapy followed by hyperfractionated radiation therapy for advanced unresectable head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 ; 21 : 703-708*
 10) Harrison LB, Pfister D, Kraus D et al : *Management of unresectable malignant tumors at the skull base using concomitant chemotherapy and radiotherapy with accelerated fractionation. Skull Base Surg. 1994 ; 4 : 127-131*
 11) Sakata K, Aoki Y, Karasawa K et al : *Analysis of the results of combined therapy of maxillary carcinoma. Cancer. 1993 ; 71 : 2715-2722*