

어 향후 큰 도움이 되리라 사료된다. 또한 뇌병변에만 사용이 가능하였던 정위적 방사선 치료(stereotactic radiotherapy)가 두부(head) 및 전신적(whole body)으로 사용이 가능하여졌고 탁월한 치료 결과가 이미 보고되고 있어 경부 림프절 치료에 적용이 가능하여지면 특히 진행된 경우와 재발성인 경우 등에서 좋은 결과를 가져올 것이다. 아울러 stereotactically guided conformal therapy가 전신적으로 사용되기 시작하여 경부 림프절 치료에도 큰 도움이 되기를 희망한다.

References

- 1) Harrison LB, Sessions RB, Hong WK : *Head and neck cancer : A multidisplinary approach. 1st ed. Philidelphia : Lippincott-Raven Press, 1999 : 353-377*
- 2) Harrison LB, Sessions RB, Hong WK : *Head and neck cancer : A multidisplinary approach. 1st ed. Philidelphia : Lippincott-Raven Press, 1999 : 379-389*
- 3) Harrison LB, Sessions RB, Hong WK : *Head and neck cancer : A multidisplinary approach. 1st ed. Philidelphia : Lippincott-Raven Press, 1999 : 391-410*
- 4) Perez CA, Brady LW : *Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philidelphia : Lippincott-Raven Press, 1997 : 1135-1156*
- 5) Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA : *Principles and practice of oncology. 5th ed. Philidelphia : Lippincott-Raven Press, 1997 : 2423-2443*
- 6) Ang KK, Kaanders JH, Peters LJ : *Radiotherapy for head and neck cancers : Indications and techniques. 1st ed. Philadelphi : Lea & Febiger Press, 1994 : 132-135*

3

두경부암에서 항암화학요법의 최근 경향

장 정 순

경상대학교 의과대학 혈액종양내과학교실

두경부암(head and neck cancer)은 해부학적 구조의 정교함, 항암화학요법 및 방사선 치료에의 감수성 등으로 다른 고형종양에 비하여 치료방침이 차이가 많고 이는 장기 보존(organ preservation), chemoprevention 및 항암화학요법/방사선 요법 복합치료의 우수한 효과등이 특징이된다. 본고는 발병한 종양의 해부학적 위치에 상관없이 두경부에 발생한 조직학적으로 편평상피암(squamous cell carcinoma)의 항암화학요법의 일반적인 경향과 최근의 추

세에 대해 기술한다.

두경부암에서 항암화학요법은 대개 다음과 같은 세가지 부류로 나뉜다.

- 1) 전이 혹은 재발된 경우
- 2) 국소적으로 진행된 경우
- 3) 예방(chemprevention)

1. 전이 혹은 재발된 경우의 항암화학요법(Chemotherapy for metastatic or recurrent disease)

1) 단일제제에 의한 항암화학요법

전이 혹은 재발된 두경부암은 표준적인 항암화학요법의 주된 적응증이 된다. 이경우의 주된 목표는 고식적 치료(palliative therapy)로서 증상완화 및 수명연장이다. 평균 생존기간은 약 6개월이고 1년 생존률은 20%정도이다. 항암화학요법이 이 환자군의 생존기간을 늘리는지는 아직도 분명치않으나 많은 randomized된 연구에서 시행하지않은 군에 비하여 수명연장효과가 있음을 보고하고 있다. 단일 제제로 효과가 알려진 것은 methotrexate, bleomycin, cisplatin, 5fluorouracil, taxane등이다(Table 1).

cisplatin이 단일 제제로는 가장 유효한 약제인데 연구결과에 따라 14~41% 정도의 관해율을 보인다. 대부분 환자 체표면적당 80~100mg/m²을 사용하며 60mg/m²을 사용한 경우와 120mg/m²를 사용한 경우를 비교한 연구에서는 생존기간의 차이가 없어 dose-response relation은 분명치않다. Methetrexate는 고식적 치료로 쓰이는 표준적인 약제의 하나인데 매주 40mg/m²에서 시작하여 dose-response relation이 있음을 고려하여 60mg/m² 까지 증량하여투여하는 것이 많이 시도되었다. 최근에는 paclitaxel과 docetaxel이 도입되어 이전 결과들을 뛰어넘는 결과를 보이고 있으나 아직 장기간의 관찰결과는 없다. 이외에 pyrimidine antimetabolite인 gemcitabine, topoisomerase인 topotecan, vinorelbine등이 새롭게 도입되어 기대되는 효과를 보이고 있다. 이러한 단일제제에 의한 치료효과는 randomized된 대부분의연구에서 완전관해(CR)는 보이지않고 부분관해(PR)에 그치며 관해율은 30%이내에 머

Table 1. Single agents in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma(HNSCC)

Chemotherapy	No. of patients	Response rate(%)
Methotrexate	988	31
Bleomycin	347	21
Cisplatin	288	28
5-Fluorouracil	118	15
Paclitaxel	65	38
Docetaxel	58	38
Carboplatin	169	22
Ifosfamide	99	26

물고 반응기간(duration of response)도 2~6개월 정도에 지나지않는다.

2) 복합화학요법(Combination chemotherapy)

이러한 단일제제에의한 효과가 매우 제한적이므로 반응률과 생존기간을 늘리기위하여 유효한 제제를 중심으로 복합화학요법을 시도하여왔는데 단일제제에 비하여 유의한 반응률의 향상을 보이고 있다. 생존기간의 연장효과에대하여도 많은 고무적인 연구보고들이 있으나 아직 논란이 있는 형편이다. 기왕에 시행되었던 복합요법중에서는 cisplatin을 主製로한 요법이 반응률(response rate)이 우수한데 여기에 infusional 5-FU를 추가한 것이 가장 널리 시도되었다. 이러한 5-FU/cisplatin복합요법은 전체반응률이 11~79%(평균 32%), 완전관해율이 5~15%에 이르러 여타 다른 제제의 조합보다 우수한 반응률을 보이고 아울러 비교적 재현성있는 결과를 보이고 있다. 그러나 이러한 우수한 성적에도 불구하고 전체적인 평균생존기간의 유의한 증가는 보이지않았다. 이는 다른 조합의 치료에도 마찬가지인데 아마도 이러한 고식적인 항암화학요법의 혜택은 일부의 환자군에서만 유효할것으로 추정된다. 이렇게 좋은 반응률을 보일 수 있는 환자는 활동도(performance status)가 좋은 환자, 이전에 항암치료제에 노출이 되지않았던 환자, tumor burden이 적은환자 등일것으로 보이므로 항암화학요법의 결정전에 이러한 점을 고려하면 효과 대 독성을 고려할 때 합리적인 선택이될 것이다. 이러한 항암화학요법제이외에 interferon, interleukin-2, retinoic acid등의 biological therapy가 시도되어 일부 효과를 보이고 있다.

2. 국소적으로 진행된 경우의 항암화학요법(Chemotherapy for locally advanced disease)

외과적 절제술과 방사선 치료에 항암화학요법을 추가하여 생존기간을 늘리고 수술후의 장기의 손상을 최소화(organ preservation)하기 위하여 시행하는데 다음과 같은 3가지 범주에서 시행한다. 1) induction(neoadjuvant) chemotherapy - 수술이나 방사선 치료전에 항암화학

요법으로 종양의 크기를 최대한 줄인다. 2) adjuvant chemotherapy - 수술 혹은 방사선 치료후 잔류암세포를 제거한다. 3) 항암화학요법 및 방사선 치료의 병합 - 방사선 치료의 세포독성을 증가시키고 방사선에의한 국소치료중 발생할 수 있는 미세전이병소(microscopic metastasis)를 박멸한다.

1) Induction(neoadjuvant) chemotherapy(선행 혹은 유도 화학요법)

이전에 약제에 노출되지않았던 환자(previously untreated patients)를 대상으로하며 5-FU(infusional)/cisplatin복합요법이 가장 우수한 성적을 보이는데 2주기 시행시 전체반응률 88%(완전관해 19%), 3주기시행시 전체반응률 93%(완전관해 54%)이었다. 최근 10년간의 평균적인 성적은 3주기 이상의 항암요법후 전체반응률은 60~90%, 완전관해는 20~50% 정도이다. 고무적인 것은 완전관해환자의 30~70%에서 생검이나 수술시 병리적으로도 완전관해 상태인점이고 이러한 선행(先行)치료가 향후의 수술이나 방사선치료의 합병증의 빈도를 늘리지않다는점이다. 또한 치료반응환자는 非반응환자에 비하여 향후의 방사선치료에 대해서도 치료효과가 좋다. 완전관해에 이른 환자는 부분관해에 이른 환자에비해 생존기간이 더길다. 그러나 아직까지는 이러한 좋은 성적에도 불구하고 induction chemotherapy가 수술이나 방사선치료 단독군에비해 유의한 생존기간 연장효과가 있는지는 분명치않다. 이는 아마도 선행화학요법이 원격전이의 발생을 유의하게 억제함에도(선행항암화학요법을 시행하는 미국의사의 1/4정도가 이 효과를 기대하고 시행함) 국소적으로 진행된 병변의 치료에는 영향을 미치지 못하므로 두경부암치료시 최대실패원인인 국소재발의 빈도를 낮추지 못하였기 때문이라 사료된다. 따라서 이 요법역시 일부의 환자에서 소득을 올릴수있는데 환자의 활동도(performance status), tumor site, TN stage, 항암화학요법에의 반응정도 등이 분치료에서 생존기간을 가름할 수 있는 예후인자라 할 수 있다. 현재까지는 본 선행화학요법은 표준적인 요법이 아니고 시행하는 경우도 생존기간의

Table 2. Randomized trials of comparing chemotherapy combinations in recurrent and metastatic HNSCC

Regimen	Patients	Response rate(%)	Survival(mo)
Cisplatin + 5-FU(bolus)	20	20	5.0
Cisplatin + 5-FU(infusional)	18	74	6.7
Methotrexate + bleomycin + vincristine	75	29	7.3
Methotrexate + bleomycin + vincristine + cisplatin	68	51	8.5
Methotrexate + 5-FU(sequential)	14	43	
Methotrexate + 5-FU(simultaneous)	27	63	
Cisplatin + 5-FU	28	46	6.0
Cisplatin + 5-FU + methotrexate + bleomycin	27	63	6.0
Cisplatin + methotrexate + bleomycin	19	31	
Epirubicin + methotrexate + bleomycin	32	47	

연장보다는 좀더 현실적으로는 생활의 질(quality of life)의 개선과 장기보존(organ preservation)을 목적으로 하는 것이 되었으며 이는 특히 larynx, hypopharynx에 생긴 암에서만 주효한 것으로 보인다.

2) Adjuvant chemotherapy

수술전 선행항암화학요법은 1) 수술지연의 가능성이 있고, 2) 선행요법이 성공시 수술절제면이 불확실해질 우려가 있고 3) 나아가 증상경감에 따라 일부환자(~20%)에서 본 수술을 거부할 가능성이 있어 수술후 항암보조요법을 시행할 수 있다. 이 치료는 수술후 원격전이는 현저히 줄이나 전체적인 생존기간의 연장효과는 없다. 저위험군의 환자(절제연 음성(resection margin negative), extracapsular extension을 동반하지않은 N0 혹은 N1)에서는 실익이 없고 고위험군 환자(절제연 양성, 2개이상의 국소임파절 양성)에서 유용한 것으로 보이며 이 경우 수술후 5-FU (infusional)/cisplatin요법이 원격전이를 유의하게 줄이고 일부 국소병변치료효과까지 있는 것으로 알려지고 있다. 수술후 항암화학요법에 방사선치료를 병합하여 투여하는 경우 국소병변이 크고 고위험군에서 좀더 나은 효과가 있으나 심각한 mucositis, 체중감소등의 부작용에 대한 주의가 필요하다.

3) Concurrent chemoradiotherapy

항암제와 방사선치료의 동시 투여는 국소병변(locally advanced lesion)의 치료효과를 높이고 원격전이를 줄이는 효과가 있다는 기대에서 출발하였다. 항암제제는 원격전이를 줄이는 효과이외에 radiosensitizer로서 좀더 큰 역할을 하는 것으로 추정된다. 단일 제제로는 methotrexate, bleomycin, 5-FU, cisplatin제제, hydroxyurea, paclitaxel, topotecan gemcitabine등이 방사선의 암세포 살해능력 증가 효과가 있는데 이중 5-FU가 가장 많이 선호된다. 이 치료방법 역시 항암제제의 복합투여도 시도됐는데 5-FU/cisplatin조합이 가장 치료효과가 우수하다. 일반적으로는 방사선치료단독군에 비하여 치료반응률은 향상되었으나 전체의 평균생존기간은 늘지않아서 아직까지는 수술이 불가능한 locally advanced disease에 적용이되고 있으며 전술한 선행화학요법후의 방사선치료보다 우수한 치료성적이 보고되고 있기도하다. 이요법은 최근 좀더 적극적인 방사선치료 스케줄(hyperfractionation등)의 도입으로 치료성적이 향상되고 있으며 항암제제의 선택보다는 방사선투여량이나 스케줄등에 좀더 영향을 받는 것으로 보인다.

3. Chemoprevention

두경부암의 성공적인 치료에도 불구하고 이에 續發하는 2차 원발종양(second primary tumor : SPT)이 연 3~

7%의 환자에서 발생하고 있다. aerodigestive tract내에 다발성으로 생기는 multistep carcinogenesis가 두경부암에서 알려져있으며 leukoplakia등의 구강내 前癌병변의 대한 13-cis-retinoic acid(cRA, isotretinoin)의 투여는 이러한 병변을 줄이고 나아가 SPT의 발생을 줄인다. 13-cRA이외에 beta carotene도 효과가 인정되고 있으며 최근에는 tamoxifen, NSAID 및 녹차(green tea)까지 예방 효과가 있는 것으로 주장되고 있다.

4. 개 관

두경부암에 대한 항암화학요법은 치료 반응률(response rate), 생활의 질 등으로 평가된 치료효과는 다양한 약제 및 스케줄의 선택에 의하여 많이 향상되었으나 일부 연구의 우수한 성적에도 불구하고 궁극적 목표인 유의한 생존기간의 향상에는 이르지 못하였다.

즉 진행된 두경부암에서 5-FU/cisplatin복합요법으로 대표되는 고식적 항암화학요법후 생존기간의 연장이 보고되었으나 6개월 이내 짧다. 선행화학요법은 처음의 연구결과들과는 달리 아직 유의한 생존기간 연장 효과가 증명되지 않아서 많은 시행에도 불구하고 아직 표준적인 치료는 아니다. 이는 larynx cancer등에서 organ preservation등에 기여를 한 것으로 보인다. 수술후 보조항암요법 역시 원격전이억제 등의 효과에도 불구하고 아직 유의한 생존기간 연장효과는 확실하지않다. 항암화학요법과 방사선 치료의 병합은 우수한 치료성적을 보이는데 좀더 강화된 방사선치료 스케줄에 의하여 치료성적 향상의 여지가 있다. 이상의 치료법은 대상환자 일부에서는 생존기간향상 등 이득이있으므로 임상시험의 목적이 아닌 이득을 볼 수 있는 환자의 신중한 선별도 필요하다(customize). 아울러 두경부암은 발생하는 해부학적위치에 따라 암세포의 생물학적 양상이 상이하므로 이에대한 고려도 필요하다. 또한 모든 치료법은 효과대 부작용면에서 조심스럽게 치료법선택을 하여야 하며 부작용을 등한시하고 효과에만 매달리면 안된다. 아울러 매치료후 치료효과에 대한 평가를 엄격히하여 환자의 입장에서 투자의 손실과 이익을 매기고 향후 치료지침을 결정하여야한다.

References

- 1) DeVita VT, Hellman S, Rosenberg RA : *Cancer : Principles and Practise of Oncology(5th Ed)*. 1997 Lippincott-Raven Philadelphia
- 2) Harari PM : *Why has induction chemotherapy for advanced head and neck cancer become a united states community standard of practice? J Clin Oncol*. 1999 ; 15 : 2050
- 3) Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK :

Head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993 ; 328 : 184

4) Browman GP, Cronin L : *Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer. Semin Oncol.* 1994 ; 21 : 311.

5) Stupp R, Weichselbaum RR, Vokes EE : *Combined modality therapy of head and neck cancer. Semin Oncol.* 1994 ; 21 : 349

6) Laccourreye O, Bassot V, Brasnu D, Laccourreye H : *Chemotherapy combined with conservation surgery in the treatment of early larynx cancer. Curr Opin Oncol.* 1999 ; 11 : 200

7) Herscher LL, Cook J : *Taxanes as radiosensitizers for head and neck cancer. Curr Opin Oncol.* 1999 ; 11 : 183

8) Hong WK : *Molecular targets for chemoprevention. ASCO educational book(34th) p4, 1998*

4

Management of the Clinically Negative(N0) Neck

김 광 현

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실

• Introduction

임상적으로 경부전이가 없는 두경부암 환자의 경부를 어떻게 처리할 것인가 만큼 이견이 많은 분야도 없을 것이다. 암을 치료하는 측면에서 보자면 작은 가능성이라도 암을 남기지 않기 위해서는 적극적으로 경부림프절에 대하여 치료하여야 할 것이나 치료로 인한 환자의 morbidity나 기능 또한 생각하지 않을 수 없다. 근래에 수술기법이 눈부시게 발전하고 더욱이 최근에는 방사선치료와 항암화학요법과의 병합요법이 개발되면서 기능을 보존하면서도 국소적 치료의 성적은 높이는 성과를 거두고 있으나 과거 30년간 두경부암 환자의 생존 자체는 그다지 증가하지 않았다는 사실은 주목할 만하다.

제 1병기(stage I)와 제 2병기(stage II) 환자는 N0 neck을 적절히 치료하지 않을 경우 원발암 치료 실패보다는 N0 neck으로부터의 경부 재발로 사망하는 비율이 훨씬 더 높다고 알려져 있으며(Myers & Cunningham, 1988). 두경부암에서 경부 전이가 있으면 일반적으로 생존률은 50%로 감소한다. 이처럼 경부전이의 치료는 두경부암의 치료에서 매우 중요한 열쇠로 작용하며 종양에 대한 첫 치료 가 암을 완치할 수 있는 가장 좋은 기회라는 진리를 고려한다면 예방적 경부청소술(elective neck dissection, END)을 포함한 예방적 경부치료가 원발병소의 치료와 함께 시행되어야 한다는 결론에 도달할 수 있다.

그러나 예방적 경부치료를 대한 전향적 무작위연구결과

가 없는 상태에서 예방적 경부청소술 및 예방적 경부방사선 조사를 함으로써 유의하게 생존이 증가된다는 증거는 아직 없으며 환자의 삶의 질, 수술을 안했을 때의 위험도 등을 종합적으로 고려하여 판단하여야 한다.

• Definition of the N0 Neck

촉진, 방사선검사(CT, MRI), 세침흡인검사(FNA)를 포함한 임상 소견상 림프절 전이의 증거가 없는 경부

• 경부전이의 방사선학적 기준

1. 최소 직경이 level II에서는 15mm, 다른 level에서는 10mm 이상일 때
2. 3개 혹은 그 이상의 borderline node가 무리지어 있을 때
3. 크기에 관계없이 중심성 괴사가 있는 림프절
4. tissue plane(fat plane)이 소실되었을 때

• 4 options for clinically negative(N0) neck

1. 경과관찰(Watchful waiting)
2. 예방적 경부청소술(Elective neck dissection, END)
3. 예방적 경부 방사선치료(Elective neck irradiation, ENI)
4. 예방적 경부청소술과 방사선치료의 병용(Combination of ENI & END)

• Clinically negative(N0) neck의 예방적 치료에 관한 논란

1. 잠복 경부전이가 환자의 생존률 향상에 얼마나 중요한가?
2. 원발암의 어떤 양상이 잠복 경부전이의 발생을 예측하

Table 1. Sensitivity of palpation versus CT/MRI

Source, Year	Palpation(%)	CT/MRI(%)
Stevens et al, 1985	70	93 - 95 (CT)
Close et al, 1989	77	86.5 (CT)
Feinmesser et al, 1987	62	60 (CT)
Van den Brekel et al, 1990	68	87 (MRI)
Feinmesser et al, 1987	67	76 (MRI)
Friedman et al, 1990	71	92 (CT/MRI)

Table 2. Comparison of modalities used in evaluating the clinically negative(N0) neck(adapted from van den Brekel et al. 1993)

Technique	Neck sides(n)	Accuracy(%)
Palpation	88	59
Computed tomography	86	66
Magnetic resonance imaging	83	75

cf. MRI를 neck node를 평가하기 위한 protocol을 사용하지 않고 routine protocol을 사용할 경우 진단의 정확도는 CT와 유사하다. 의심스러운 림프절에 대하여 US-guided FNA를 시행하면 진단의 정확도는 증가된다.