

# 후두 암에서 후두 보존을 위한 치료

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 중앙내과학교실  
강진형

## 후두 보존의 임상적 의미

기관보존(organ preservation)은 유도항암요법의 중요한 목적이다. 다행스럽게도 암으로부터 생존한 환자들은 외과절제로 인한 기능적, 외견상 이상 때문에 심각한 후유증을 경험하며 평생을 살아가게 된다. 재건수술(reconstructive surgery)과 재활치료의 발전에도 불구하고, 후두절제(laryngectomy), 설 절제(glossectomy)를 받은 환자들은 아직까지 심각한 장애를 갖게 된다. 불행하게도 기관과 기능 보존의 중요성은 흔히 무시되고 있다. 많은 의사들이 완치적 수술을 피할 목적으로 다소 효과가 떨어지는 방사선 단독치료를 추천하고 있으며, 환자들은 심각한 외과적 후유증을 동반하는 생존기간의 향상보다는 생존기간의 단축이라는 위협에 직면하게 된다. 두경부 암 연구분야 중 기관보존을 위한 항암제-방사선치료(chemoradiotherapy)의 연속 또는 동시병용치료(sequential or concomitant)에 대한 연구가 활발하다. 이런 연구는 생존기간에는 영향을 미치지 않으면서 해부학적 구조를 유지하도록 계획되며, 이러한 1차 치료에 불응하거나 재발한 환자를 구제하기 위해 광범위 외과적 절제가 실시된다.

후두보존(laryngeal preservation)은 기관보존을 위한 항암치료(organ-preservation chemotherapy)중 가장 발전된 적용 사례다. 진행 후두암(T3-4/림프절 전이)에서 전 후두절제(total laryngectomy)는 언어장애라는 후유증에도 불구하고 생존기간을 향상시키는 반면, 방사선치료는 생존 기회가 줄어들지만 음성을 유지할 수 있다. 방사선치료와

수술을 병행하는 치료전략은 국소재발과 원격전이 빈도가 높기 때문에 생존기간이 낮은 수준이다. 후두암을 외과적으로 절제할 경우 가장 중요한 합병증은 언어능력의 소실이며, 그 외에도 호흡을 위한 neck stoma가 필요하고 냄새를 맡거나 재채기 할 수 없으며, 미각능력의 감소와 연하장애를 초래한다. 또한 미용과 심리적 후유증이 심각할 수 있다. 후두암 환자에서 음성보존은 오랜 기간 동안 치료의 중요한 목적이었지만, 최근 이 문제에 대해서 보다 많은 관심이 집중되고 있다. 여러 종류의 다른 고형 암에서도 정상 기능을 유지하고 삶의 질을 향상시키기 위하여 광범위한 외과적 절제를 줄이는 경향이 있으며 대표적인 예가 골육종 환자의 사지보존과 유방암 환자의 유방보존이다.

## 후두보존을 위한 임상연구

Jacob 등<sup>1)</sup>이 유도항암치료에 반응했던 진행 후두 암 환자들에게서 방사선치료를 실시하여 후두절제를 피할 수 있었음을 보고한 후 이러한 치료개념을 뒷받침하는 추가적인 II상 임상연구 결과들이 발표되었다<sup>2)3)</sup>. Veterans Administration larynx cancer trial을 통하여 이러한 가설이 공식적으로 검증되었으며 그 후 외과 절제가 가능한 진행성 후두 암과 하인두 암에서 후두보존을 위한 무작위 비교임상 연구 결과들이 보고되었다<sup>4-7)</sup> (Table 1).

### 1. VACSP(Veterans Affairs Cooperative Studies Program)

과거 치료를 받은 적이 없는 국소진행 절제가능 후두암

표 1. 후두 보존을 위한 무작위 임상연구

저자	원발 병소	치료	환자수	3년 후두 보존율	생존율(%)
VSCSP <sup>5)</sup>	Glottis & supraglottis	PF → RT S → RT	332	66%	53% 3yr 56% 3yr
Lefebvre, et al. <sup>4)</sup>	Hypopharynx & epilarynx	PF → RT S → RT	202	28%	57% 3yr 43% 3yr
Mahe, et al. <sup>7)</sup>	Hypopharynx	PF → RT PF → S → RT	91	NR	19% 5yr 37% 5yr
Forastiere, et al. <sup>6)</sup>	Glottis & supraglottis	PF → RT P → RT RT	547	58%	66%

P=cisplatin; F=5-fluorouracil; S=surgery; RT=radiotherapy, NR= not reported; NS= not significant \*p<.05

에서 후두보존을 목적으로 다기관 무작위 임상시험을 실시하였다. 대상환자들은 수술과 수술 후 방사선치료가 실시된 표준치료군과 cisplatin+5-FU 유도항암치료군으로 무작위 배정되었다. 유도항암치료를 반응한 환자에서는 방사선치료가 실시되었으며 수술은 생략되었다. 방사선치료 종료 후 잔류 암이나 국소재발 환자에 대해서는 구제목적의 외과적 절제(salvage surgery)가 실시되었다. 치료 후 8년 추적결과 수술/방사선치료 군과 비교하여 항암제-방사선 연속투여 군에서 국소재발의 증가와 원격전이의 감소가 보고되었다<sup>5)</sup>. 또한, 항암치료 반응군과 불응군의 생존율이 비슷하여 항암치료를 반응하지 않은 환자에서 국소치료의 지연이 치료 성적에 나쁜 영향을 미치지 않음을 보여주었다. 8년 생존율은 약 30%로 양군이 서로 비슷하였으며, 항암치료군의 60%에서 후두보존이 가능하였다. 연속적인 항암제-방사선 병용치료(sequential chemoradiotherapy)는 진행성 국소(T4), 주변결핵(N2, N3)에서 최소한 효과적이었으며, 이들 환자의 50% 이상에서 구제 목적의 후두절제가 필요하였다. VACSP 연구 결과를 요약하면 유도항암치료 후 연속적으로 실시된 방사선치료가 많은 후두암 환자에서 후두 보존을 가능케 하는 효과적인 치료방법이었으며, 전체 생존율의 향상은 관찰되지 않았다.

## 2. H&N Intergroup 임상연구

VACSP 연구에서 유도항암치료 후 연속적인 방사선치료가 과거 표준치료였던 외과절제와 수술 후 방사선치료 만큼 효과적이라면, 항암치료는 실제로 어떤 역할을 하는 것인가에 대한 의문이 생기게 된다; 항암효과를 부가하는 것인가? 또는 단순히 예후를 예측하는 역할인가? 이런 의문에 대한 답을 얻기 위해 T2-3N0-3 supraglottic, glottic cancer 후두암에 대한 H&N Intergroup 임상연구가 실시되었다. cisplatin+5-FU 유도항암치료 3회 실시후 방사선 치료를 실시한 군, 방사선-cisplatin 동시치료군, 방사선 단독치료군 등 3가지 치료방법의 치료성적을 비교하였다<sup>6)</sup>. 초기연구 결과 cisplatin-방사선 동시치료군의 2년 후두보존율이 88%로 유도항암요법후 방사선치료(74%), 방사선 치료 단독(69%)에 비해 월등히 높았다(p=0.005). 또한 과거 표준치료에 비해 cisplatin-방사선 동시치료 군에서 전 후두절제술(total laryngectomy)의 비율이 50%이상 감소하였다. 3가지 치료군 사이에는 무후두절제술 생존기간(laryngectomy-free survival)과 전체 생존기간(overall survival)의 차이가 없었다. 하지만 후두절제술까지의 기간은 유도항암치료군에 비해 cisplatin-방사선 동시 치료 군에서 월등히 연장되었다(p=0.0094). 통계적으로 유의한 치료효

과, 후두절제술의 상대적 비율 50% 감소에도 불구하고, 2년 후두보존율의 절대적 향상은 15%, 생존기간의 향상은 없었으며, 후두기능에 대한 보고는 없었다. H&N Intergroup 연구결과는 항암제-방사선 동시치료가 국소 진행, 절제 가능한 후두암과 하인두 암에서 기관 보존을 위한 선택적 표준 치료(alternative standard care)가 될 수 있음을 의미한다.

## 3. 프랑스 임상연구

최근 유럽에서 발표된 2개의 III상 임상연구결과는 기관 보존 치료법에 보다 강한 의미를 부여하고 있다. 프랑스에서 발표한 임상연구는 cisplatin 대신 carboplatin을 사용하였으며 모든 두경부 암이 포함되었다는 차이점을 제외하고는 VA 연구와 유사하다. 국소 치료는 외과적 절제/방사선 치료였으며, 대상환자들은 항암치료 후 표준 국소치료군(152명) 또는 표준 국소치료군(154명)으로 무작위 배정되었다. 수술 전 유도항암요법으로 carboplatin+5-FU의 전체 반응율과 완전 반응율은 각각 57%, 31%였다. 표준 국소치료군과 비교할 때 항암제/방사선 치료군의 4년 생존율(49% vs. 38%, p=0.053)과 기관 보존율(48% vs. 20%, p=0.001)이 유의하게 증가하였다<sup>8)</sup>.

## 4. EORTC 임상연구

EORTC는 국소진행 하인두 암을 대상으로 무작위 III상 임상연구를 실시하여 그 결과를 보고하였다; 100명의 환자가 항암제-방사선동시치료 후 5-FU+cisplatin 치료에 배정되었고, 97명이 표준국소치료 즉, 전후두절제, 부분 인두절제, 광범위 경부절제 후 방사선치료 군에 무작위 배정되었다. 이 연구에서 2차례의 cisplatin+5-FU 유도항암요법후 완전반응에 미치지 못한 환자는 바로 외과적 절제를 실시하였다. 3년 추적결과 두 치료군의 생존율은 비슷하였으며, 유도항암요법군의 28%가 무병상태로 생존하였고 후두를 보존할 수 있었다<sup>4)</sup>.

## 후두보존을 위한 향후 임상연구의 방향

후두보존을 목적으로 하는 앞으로의 임상연구에서는 1) 보다 높은 완전반응율을 얻기 위한 항암화학요법의 수립, 2) 새로운 분할 방사선조사(fractionated-radiation scheme)에 대한 연구, 3) 방사선-항암제 동시치료 프로그램에 대한 평가가 필요하다. 유도항암요법의 중요한 문제점을 극복하기 위한 새로운 병용치료법이 시도되고 있다; 과거 치료를 받지 않은 진행 암에서 70~90%(20~40% 완전반응율)의 높은 반응율이 생존기간의 향상으로 이행되지 못했다. 그 동안의 연구를 분석한 결과 생존기간을 의미 있게 향상

시키기 위해서는 유도항암요법의 완전반응율이 50%를 넘어야 한다는 의견이 제시되고 있다. 현재까지 대부분 II상 임상연구의 완전반응율은 다소 높게 보고되어 III상 연구에서는 항상 낮아지는 경향을 보였다. 현재 기대를 모으고 있는 새로운 용량-증강 항암요법들은 대부분 재발 암에서 시도되었지만 향후 1차 항암치료를 위해 디자인되고 있다.

전임상연구에서 5-FU의 세포독성을 증강시키기 위한 새로운 방법이 제시되었다. 즉, 5-FU 노출 전에 reduced folates(leucovorin)를 투여함으로써 thymidylate synthase와 형성된 active ternary complex의 안정성을 증가시켜 5-FU 내성이 극복될 수 있음이 증명되었다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 leucovorin, cisplatin, 5-FU(PFL) 또는 PFL-Interferon 병용항암요법에 대한 임상연구가 진행되고 있다<sup>9)10)</sup>.

또한 최근에는 cisplatin/5-FU 병용치료에 taxanes(paclitaxel 또는 docetaxel)을 추가하는 임상연구가 진행되고 있으며 특히, Dana Farber Cancer Institute의 연구진은 PFL요법에 docetaxel을 추가한 병용요법의 II상 임상연구에서 높은 반응율과 완전반응, 고무적인 생존기간 향상을 보고하였다. 현재, 유도항암요법으로서 III상 임상연구의 환자 모집이 종료되어 가까운 장래에 연구결과가 기대된다<sup>11)12)</sup>.

항암제-방사선 병용치료는 국소 진행암 환자의 생존기간을 향상시키기 위한 가장 기대를 모으고 있는 1차 항암 치료로서 무작위 임상연구에서 국소조절과 생존기간의 향상을 일관되게 증명한 유일한 전신적 항암치료법이다. 항암제-방사선 병용치료의 스케줄은 두 가지 치료방법이 같이 진행되는 **동시치료** 또는 서로 중복되지 않도록 진행되는 **교대요법**으로 분류되며, 두 가지 치료스케줄은 **연속치료**에 비해 보다 향상된 치료효과를 보인다. 초기 임상연구에서는 적정 용량강도 이하의 항암제가 사용되었지만, 궁극적으로 항암제, 방사선 두 가지 치료법의 용량강도를 최대한 증가시키기 위한 치료스케줄이 디자인되고 있다. 최근 II상 임상연구는 항암제/방사선 병용치료에 대해 긍정적인 결과를 보고하고 있으며, 중복되는 독성이 없다는 점은 항암제, 방사선 두 가지 치료법이 적절하게 투여될 수 있음을 의미한다. 다약제 항암제-방사선 병용치료(concomitant multiagent chemoradiotherapy)의 중요한 문제점은 여러 항암제들을 투여하기 때문에 방사선 용량 강도를 줄여야 하며 이로 인해 국소 치료효과에 부정적인 영향을 미친다는 것이다. 역설적으로 적극적인 다약제 항암제-방사선 병용치료는 용량강도를 증가시키기 보다 오히려 감소시킬 수 있다. 그럼에도 불구하고 현재까지의 무작위 비교 연구들은 국소치료 실패율 감소, 생존기간 향상 등 고무적

인 치료결과를 보고하고 있다. 하지만, 부작용면에서는 급성 독성의 빈도가 높게 보고되고 있기 때문에 환자의 순응도를 유지시킬 수 있는 새로운 치료 스케줄의 개발이 필요하다<sup>13)14)</sup>.

## References

- 1) Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, et al : *Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment for respectable heads and neck cancer. A report from Northern California Oncology Group. Cancer. 1987 ; 60 : 1178-1183*
- 2) Pfister DG, Strong E, Harrison, et al : *Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but respectable head and neck cancer. J Clin Oncol. 1991 ; 9 : 850-859*
- 3) Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, et al : *Intensive induction chemotherapy and radiation for organ preservation in patients with advanced respectable head and neck carcinoma J Clin Oncol. 1994 ; 12 : 946-953*
- 4) Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al : *Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of an EORTC phase III trial. J Natl Cancer Inst. 1996 ; 88 : 890*
- 5) VA Laryngeal Cancer Study Group : *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 1991 ; 324 : 1685*
- 6) Forastiere AA, Berkey B, Maor M, et al : *Phase III trial to preserve the larynx : induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone, Intergroup trial R91-11. Proc Acad Sci Clin Oncol USA. 2001 ; 20 : 2a*
- 7) Mahe M, Peuvrel P, Bergerot P, et al : *Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy (CT+RT) versus chemotherapy plus surgery plus radiotherapy (CT+S+RT) in locally advanced respectable hypopharyngeal carcinomas. Proc Am Soc Clin Oncol. 1995 ; 14 : 295*
- 8) Martin M, Gehanno P, Depondt J et al : *A phase III study : induction carboplatin and 5-fluorouracil before locoregional treatment versus locoregional treatment alone in head and neck carcinomas Proc Am Soc Clin Oncol. 1994 ; 13 : 281*
- 9) Papadimitrakopoulou VA, Dimery IW, Lee JJ, et al : *Cisplatin, 5-fluorouracil, and L-leucovorin induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer: M.D. Anderson Cancer Center Experience. Cancer J Sci Am. 1997 ; 3 : 92*
- 10) Pfister DG, Bajorin D, Motzer R, et al : *Cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin. Increased toxicity without improved response in squamous cell head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994 ; 120 : 89*
- 11) Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, et al : *Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of head and neck. J Clin Oncol.*

- 1999 ; 17 : 3503
- 12) Posner MR, Glisson B, Frenette G, et al : *Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of head and neck. J Clin Oncol. 2001 ; 19 : 1096*
- 13) Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D : *Head and neck cancer. N Engl J Med. 2001 ; 345 : 1890*
- 14) Lamont EB, Vokes EE : *Chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of head and neck. Lancet Oncol. 2001 ; 2 : 261*