

# Chemotherapy in Organ Preservation Therapy

서울대학교병원 암센터  
허 대 석

항암치료의 효과는 전통적으로 항암효과(efficacy)와 독성(toxicity)을 비교 검토하여 치료법의 타당성을 검증하여 왔다. 그런데, 항암효과나 독성만을 비교 검토하여서는 최근의 의료기술의 발전의 타당성을 검증하기 어렵다. 왜냐하면, 기존 치료법과 비교하여 개선의 폭이 현저한 것이 아니고, 대부분 다소간 개선된 측면(minimally important difference ; MID)을 보이고 있기 때문이다.

이같은 측면의 의료의 변화를 평가하는 새로운 지표로 관심을 끄는 것이 환자의 삶의 질(quality of life ; QOL)과 비용-효율면의 평가(cost-effectiveness analysis)이다. 동일한 항암효과를 보이는 치료일지라도 환자의 삶의 질(quality of life)을 향상시킬 수 있는 치료인 경우, 그 가치가 더 높다고 볼 수 있기 때문이다.

두경부암에서는 '환자의 삶의 질' 측면에서 가장 관심을 끄는 것은 당연히 organ preservation의 가능성이다. 대표적인 예로 laryngeal cancer에서 larynx는 1) airway 2) swallowing function 3) speech 등의 중요 기능을 지니고 있다. 따라서, 환자 입장에서 tracheostomy를 하는지 여부, 식사시

불편감이 있는지 여부, voice box를 보존할 수 있는지 여부 등은 decision-making에 고려하여야 할 중요한 사항이다.

## Neoadjuvant Chemotherapy

1980년대에 cisplatin이 두경부암에 유효함이 알려지면서, 항암치료를 먼저 시행한뒤 방사선치료를 실시하는 neoadjuvant chemotherapy가 미국의 Department of Veterans Affairs(VA)를 중심으로 laryngeal cancer 환자에서 voice preservation을 목적으로 연구되었다(Fig. 1).

이외에도 EORTC, GETTEC 등의 연구단체에서 같은 목적으로 연구를 시행하였다. 그 결과를 요약한 것이 Table 2이다. VA, EORTC에서는 생존성적에는 차이가 없고, voice preservation이 우수하다는 성적을 보고하였다. 그러나, GETTEC연구에서는 항암치료군에서 수술군에 비교하여 현저한 생존성적의 하락을 보고하였다. 그러나, GETTEC 연구는 연구 대상 환자수를 25%도 채우지 않고 조기 종료하여 자료의 신뢰성에 문제점을 제기하게 하고 있다.

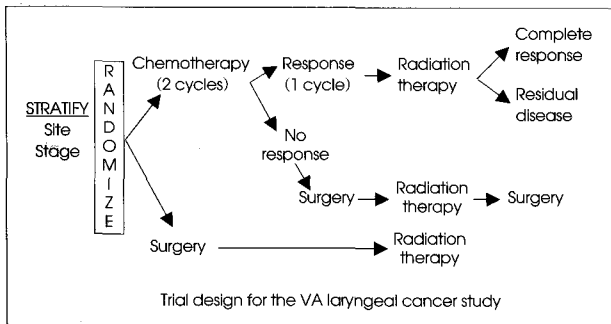
3가지 연구 결과를 meta-analysis로 분석했을 때, 다음과 같은 결과로 요약되었다.

두 군사이에 통계적 유의성은 없었으나, 5년 생존률이 6%

**Table 2.** Larynx preservation : patients' status for disease-free survival

Type of first event	Chemotherapy (n=305)	Control (n=297)
Recurrence or secondary primary*	51%	46%
Locoregional recurrence	25%	12%
Metastasis	14%	19%
Locoregional recurrence and metastasis	3%	3%
Second primary	9%	12%
Death without recurrence or second primary	19%	16%
Total proportion of events	70%	62%
Alive without recurrence or second primary	30%	38%

\*distribution of type of events was significantly different between arms(p=0.001)



**Fig. 1.** Trial design for the VA laryngeal cancer study.

**Table 1.** Comparison of Neoadjuvant Chemotherapy Voice Preservation Trials

Study group	No of patients	T stage	Node (+)	5-year survival
VA	332	T3, 65%	48%	Su----45%
		T4, 24%		Chemo---42%
EORTC	194	T3, 76%	65%	Su----35%
		T4, 3%		Chemo---30%
GETTEC	68	T3, 100%	23%	Su----62%
				Chemo---30%

차이(45% vs. 39%)를 보였다(p=0.10).

## Concurrent Chemoradiation

Table 3에서 보여 주듯이, neoadjuvant chemotherapy

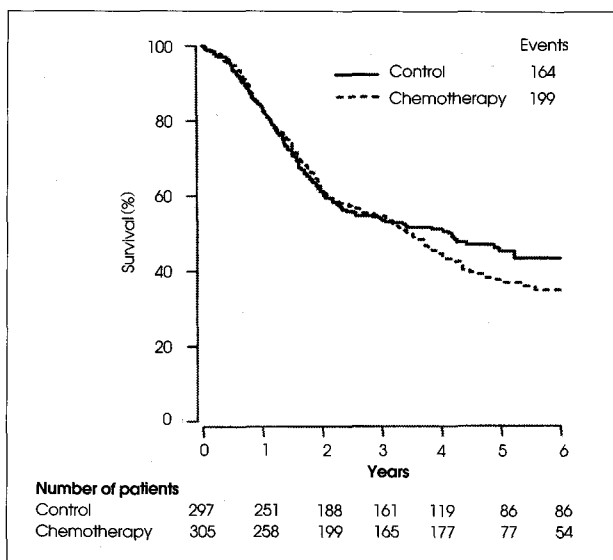


Fig. 2. Survival in trials comparing surgery plus radiotherapy with neoadjuvant combination of cisplatin-fluorouracil followed by radiotherapy in responders or by radical surgery plus radiotherapy in non-responders.

followed by radiotherapy의 최대의 문제점은 locoregional failure rate이 수술에 비하여 높다는 점이다. 이 점을 보완하기 위하여 연구된 방식중 가장 현저한 성적의 발전은 concurrent chemoradiotherapy이다.

## Practice Guidelines

미국 국립암센터와 NCCND의 치료 지침은 다음과 같다. 진행성(Stage III, IV) 두경부암에서 수술과 마찬가지로 방사선치료(가능한 concurrent radiotherapy)가 표준치료로 받아 들여지고 있다.

Stage III, IV laryngeal cancer (PDQ, NIH, NCI, U.S.A.)

### Standard treatment options :

- 1) Surgery with or without postoperative radiation therapy
- 2) Definitive radiation therapy with surgery for salvage of radiation failures
- 3) Chemotherapy administered concomitantly with radiation therapy can be considered for patients who would require total laryngectomy for control of disease. Laryngectomy would be reserved for patients with less

Table 3. Meta-analysis of locoregional treatment with and without chemotherapy : effect on survival

Trial category	Hazard ratio (95% CI)	Chemotherapy effect (p)	Heterogeneity (p)	Absolute benefit	
				2 yrs	5 yrs
Adjuvant	0.98 (0.85-1.19)	0.74	0.35	1%	1%
Neoadjuvant	0.95 (0.88-1.01)	0.10	0.38	2%	2%
Concomitant	0.81 (0.76-0.88)	<0.0001	<0.0001	7%	8%
Total	0.90 (0.85-0.94)	<0.0001	<0.0001	4%	4%

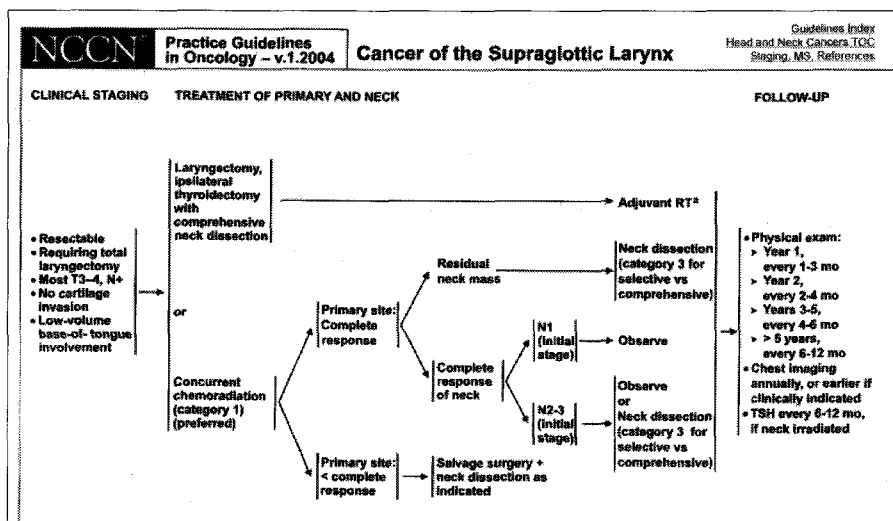


Fig. 3.

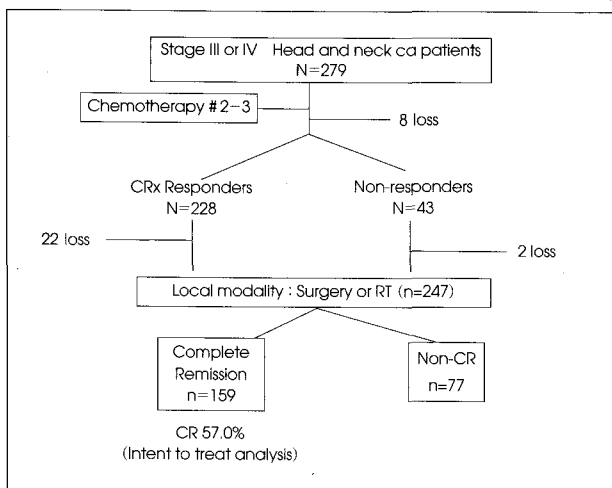


Fig. 4.

End-result after neoadjuvant chemotherapy followed by local modality					
Site	Op	RT	no	CR rate	Intent-to-treat
Nasopharynx	0	105	7	68.3%	61.6%
Oral cavity	23	19	8	75.0%	60.0%
Hypopharynx	3	33	5	55.6%	48.8%
Oropharynx	3	25	3	68.0%	54.8%
Sinonasal	6	14	4	70.0%	58.3%
Larynx	3	13	5	64.3%	42.9%
	38	209	32	67.4%	57.0%

Fig. 5.

than 50% response to chemotherapy or who have persistent disease following radiation

**Treatment options under clinical evaluation :**

1) Hyperfractionated radiation therapy to improve tumor control rates and diminish late toxicity to normal tissue.

2) Clinical trials exploring chemotherapy, radiosensitizers, or particle-beam radiation therapy.

A meta-analysis of 3 trials of patients with locally advanced laryngeal carcinomas compared patients who received standard radical surgery plus radiation therapy to patients who received neoadjuvant cisplatin and fluorouracil, followed by radiation therapy alone in responders or radical surgery plus radiation therapy in nonresponders. The meta-analysis demonstrated a

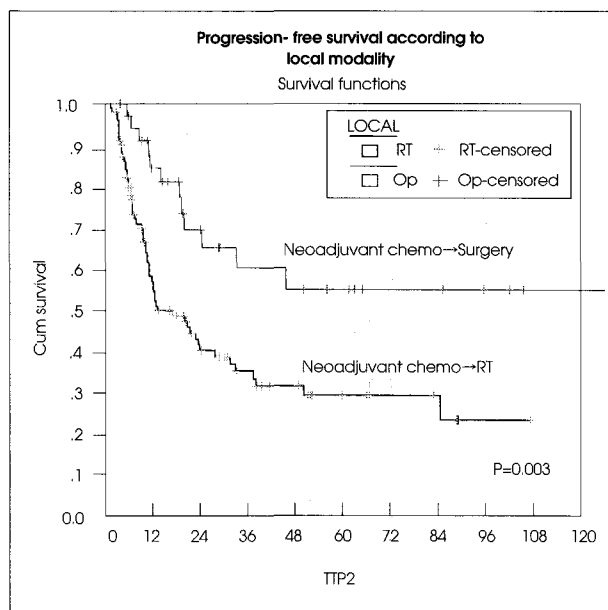


Fig. 6.

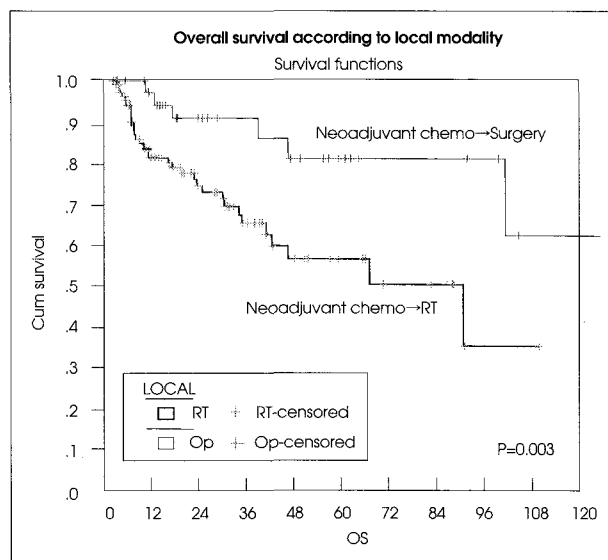


Fig. 7.

nonsignificant trend in favor of the control group who received standard radical surgery plus radiation therapy with an absolute negative effect in the chemotherapy arm that reduced survival at 5 years by 6%. The possibility of a slightly decreased survival must be balanced by the retention of the larynx in those patients whose disease was controlled.

3) Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) daily for 1 year to prevent development of second upper aerodigestive tract primary tumors.

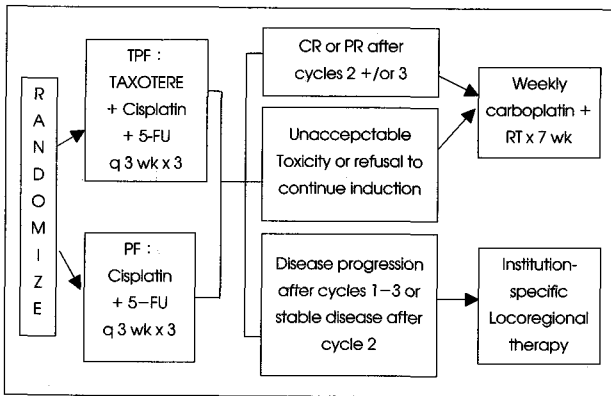


Fig. 8.

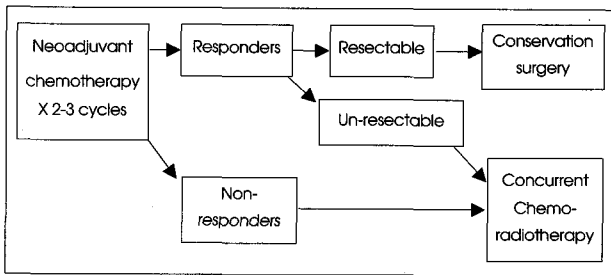


Fig. 9.

### 서울대학교 병원의 경험

neoadjuvant chemotherapy 후 수술이 가능했던 환자군에서 현저한 치료 성적의 향상을 관찰하였다. 따라서, 먼저 neoadjuvant chemotherapy를 시행하고 local modality를 결정하는 것이 연구될 필요가 있다.

### Other options

Phase III Study of TPF vs PF Induction  
Posner MR. Protocol DFCI-99052, NCI-G99-1630

### Conclusion

- 1) 진행된 두경부암(stage III, IV)에서 방사선치료(가능

한 concurrent chemoradiotherapy)는 수술과 유사한 항암 치료 성적을 유지하면서도 organ preservation을 통한 삶의 질 향상을 시도할 수 있는 치료법이다.

2) Neoadjuvant chemotherapy를 먼저 시행한 다음 반응 상태를 평가하여 conservation surgery를 시행함으로써 기능을 유지하면서 항암효과를 극대화할 수 있는 가능성이 있는바 이에 대한 연구가 추천된다.

### References

- 1) Garden AS: *Organ Preservation for Carcinoma of the Larynx and Hypopharynx. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2001;15 (2):243-260*
- 2) Teknos TN, Hogikyan ND, Wolf GT: *Conservation Laryngeal Surgery for Malignant Tumors of the Larynx and Pyriform Sinus. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2001;15 (2): 261-276*
- 3) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L: *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet. 2000 Mar 18;355 (9208): 949-955*
- 4) Pignon JP, Syz N, Posner M, Olivares R, Le Lann L, Yver A, Dunant A, Lewin F, Dalley DN, Paccagnella A, Taylor SG, Domenge C, Bourhis J, Mazumdar M: *Adjusting for patient selection suggests the addition of docetaxel to 5-fluorouracil-cisplatin induction therapy may offer survival benefit in squamous cell cancer of the head and neck. Anticancer Drugs. 2004 Apr; 15 (4):331-340*
- 5) Bourhis J, Amand C, Pignon JP: *Update of MACH-NC (Meta-Analyses of Head and Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. ASCO 2004;23:#5505 (abstract)*