

비인강암의 동시 항암화학-방사선 병용치료

아주대학교 의과대학 방사선종양학교실
오 영 택

1998년 Intergroup Study 0099¹⁾가 발표된 이래 동시 항암화학-방사선병용치료(이후 동시병용치료)가 국소 진행된 비인강암의 기준치료(standard treatment)로서 일반적으로 시행되고 있다. 우리나라에서도 정확한 통계를 파악할 수는 없으나, 발표된 논문으로 미루어 판단할 때, 대부분의 병원에서 국소 진행된 비인강 암의 치료로 동시병용치료가 시행되고 있다.

Intergroup Study 0099 이후로 이를 포함해 모두 여섯 개의 3상 임상연구¹⁻⁷⁾가 국소 진행된 비인강암을 대상으로 동시 병용치료와 방사선치료를 비교하였다. 이 중 Intergroup Study 0099를 포함해 4개의 연구¹⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾는 동시 병용치료 환자 군에서 동시 병용치료 후에 보조 항암화학약물요법을 시행하였지만, 방사선 단독치료와 동시 병용치료의 비교가 연구의 핵심이었다.

80년대 후반부터 RTOG(Radiation Therapy & Oncology Group)에서는 cisplatin과 방사선치료를 동시에 시행한 2상 임상연구에서 좋은 치료성적을 얻었음을 보고하였고⁸⁾, 이에 근거하여 RTOG에서는 SWOG(Southwest Oncology Group), ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 등과 연계하여 3상 임상연구인 Intergroup Study 0099를 시행하고, 그 결과를 1998년 발표하였다. 이 연구에서는 Cisplatin 100mg/m²을 치료 1일, 22일, 43일째에 투여하였고, 동시 병용치료 군에서는 동시 병용치료 후에 보조 항암화학약물요법을 시행하였는데, 동시 병용치료 군에서 3년 생존율과 무병생존율이 각각 76%, 66%로 방사선 단독 치료의 46%, 26%에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다. 이 후 보고한 5년 생존율 및 5년 무병생존율에서도 동시 병용치료 군에서 67%, 58%로 방사선 단독치료 군의 37%, 29%에 비해 유의한 차이가 있었다.

이 연구가 뚜렷한 차이로 인해 조기 종결되었음에도 불구하고, 몇 가지 문제점이 제기되었다. 첫째는 치료 성적의 차이를 보여주는 데는 하였지만, 절대적인 치료 성적이 매우 저조하여, 동시 병용치료의 성적의 기존의 방사선 단독치료의 정도에 머무른 것이었기 때문에 그 결과를 확인하여 줄 후

속 연구가 필요하다는 점이었고, 둘째는 연구 대상 환자의 약 25%는 WHO 1등급의 조직학적인 분화 양상을 보이고 있는데, 중국 남부, 동남아시아 등과 같이 2,3등급의 분화도가 주류를 이루고 있는 비인강암의 호발 지역에서도 같은 결과를 보여 줄 수 있을 것인가 하는 점이였다.

Intergroup Study 0099가 발표된 후 홍콩, 대만, 중국, 싱가포르 등에서 cisplatin 단독 또는 cisplatin을 포함하는 처방을 사용한 동시 병합치료의 3상 임상연구 다섯 개가³⁻⁷⁾ 2002년부터 연이어 발표되었고, 그 결과들은 Intergroup Study 0099의 결론을 지지하고 있다.

2002년 홍콩의 AC Chan등이 방사선치료 중 매주 cisplatin을 병용하는 동시 병용치료를 방사선 단독치료와 비교하여 2년 생존율과 2년 무병생존율에서 차이가 없음을 보고하였으나, 이 후 장기 추적관찰에서는 생존율과 무병생존율의 향상됨을 보고하였다.

2003년 대만의 JC Lin등이 Cisplatin과 Fluorouracil 등을 방사선치료와 병합하여 같은 결과를 얻었음을 보고하여 Intergroup Study 0099의 결과를 최초로 확인하여 주었으며, 이어지는 다른 3상 연구에서도 동시 병용치료가 효과적임이 보고되었다.

이 중에는 아직 추적관찰 기간이 충분하지 않아 확실한 결론을 내리지 못한 연구도 있으나, 굳이 Meta-Analysis⁹⁾의 결과를 인용하지 않더라도, 이들 3상 임상연구의 결과만으로도 동시 병합치료가 국소 진행된 비인강암의 치료에서 효과적이고, 이러한 것이 미국 뿐 만 아니라 아시아의 호발 지역에서도 마찬가지임을 보여주고 있다. 따라서 우리는 충분한 근거를 바탕으로 동시 병용치료가 국소 진행된 비인강 암의 기준 치료라는 결론을 도출해 낼 수 있다.

그러나 이러한 결론을 우리의 임상에 적용시키는 데는 몇 가지 고려하여야 할 점이 있다.

첫째는 국소 진행된 비인강암에서 '국소 진행'에 대한 정의이다. 비인강암의 AJCC 병기는 최근 적지 않게 변한데다, 홍콩 등의 호발지역에서는 Ho 병기 체계를 사용하고 있기 때문에 국소 진행의 정의가 연구마다 조금씩의 차이를 보

이고 있는 것이다. 이는 위에 언급한 연구들을 포함하여 최근에 이루어진 주요 3상 연구들에서도 마찬가지이다. 이들을 포함하여, 최근에 발표된 동시 병합치료의 효과를 보고한 연구들의 국소 진행한 비인강암의 정의를 검토해 현재의 AJCC 병기체계 6판으로 적용해 보면, T3 이상 또는 N2 이상이거나 N1이더라도 4cm 이상인 경우로 국소 진행을 정의하는 것이 일반적일 것이며, T2b와 4cm 미만의 N1 병변에 대해서는 논란의 여지가 있을 것이다.

둘째는 약제의 선택 및 순응도의 문제이다. 약제는 Cisplatin 단독 약제를 방사선치료와 같이 사용하는 연구가 대부분으로, Intergroup Study와 같이 방사선치료 1, 4, 7주에 cisplatin 100mg/m²를 사용하는 것으로 다른 두경부 종양의 동시 병합치료시에도 널리 사용되는 가장 보편적인 방법이다. 그 외에도 방사선치료 7주 동안 매 주 cisplatin 40mg/m²를 사용하거나, Intergroup Study를 변형하여 방사선치료 1, 4, 7주에 cisplatin 25mg/m²를 4일간 주사하는 방법 등을 고려할 수 있다. Intergroup Study 0099에서는 동시 병합치료 환자에서 약 17%가량이 동시 병합치료를 마치지 못하여서, 견딜 만하다는 연구 결론에도 불구하고 독성에 대한 우려가 적지 않았는데, 이 후의 연구에서는 10% 이내로 적정하다고 판단되었고, 본인의 연구 결과에서도 순응도에는 문제가 없었다.

셋째는 동시 병합치료 전 후의 보조 항암화학치료의 문제이다. 동시 병합치료 후의 보조 항암화학요법에 대해 기존의 연구를 살펴보면, 방사선치료 후 보조 항암화학요법을 시행한 두 개의 3상 임상연구¹⁰⁾¹¹⁾에서 방사선치료 단독에 비해 유의한 생존율의 향상을 보여주지 못하였고, 동시 병합치료 후에 보조 항암요법의 시행여부를 비교한 연구⁴⁾에서도 보조 항암화학요법은 생존율의 향상을 보여주지 못하였다. 따라서 동시 병합치료 후에 보조 항암화학요법을 시행하지 않은 것이 현재의 근거 상으로는 타당할 것이다.

또한 동시 병합치료 전에 보조 항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy)도 아직까지는 그 근거가 부족한 상황이다. 그러나 일부 우수한 치료 성적을 얻은 2상 임상연구들이¹²⁾¹³⁾ 발표되어 있고, 현재 진행 중인 연구들도 있기 때문에 동시 병합치료 전에 보조 항암요법을 시행하는 것에 대해서는 쉽게 결론을 내리기 어렵다. 방사선치료 전에 보조 항암화학치료(neoadjuvant chemotherapy)를 시행한 3상 임상연구들의¹⁴⁻¹⁸⁾ 결론은 서로 상충되고 있으나 최근의 그리고 호발지역의 연구 결과는 치료 성적의 향상을 보여주지 않고 있으며, meta-analysis에서도 역시 유의한 치료 성적의 향상을 보여주지 못하고 있다. 따라서 만약에 동시 병합치료 전의 보조 항암요법(neoadjuvant chemotherapy)이 생

존율을 향상시킨다 하더라도 그 정도는 크지 않을 것이다. 결론적으로 아직은 동시병합치료 전의 보조 항암요법은 임상에서 통상적으로 이용되는 기준 치료(standard treatment)로는 아직까지 그 근거가 부족하며, 근거 상으로는 효과가 없을 가능성이 높다는 것이다.

마지막으로 중국이나 동남아시아의 호발 지역 만큼은 아니지만, 우리나라도 비인강암이 비교적 많이 발생하는 만큼 외국의 연구가 아니라 우리의 연구 결과를 근거로 기준 치료 방안을 정할 수 있도록 다기관 임상연구의 활성화를 기대 본다.

References

- 1) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al: *Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol. 1998 Apr;16 (4):1310-1317*
- 2) Chan AT, Leung SF, Ngan RK, Teo PM, Lau WH, Kwan WH, et al: *Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2005 Apr 6;97 (7): 536-539*
- 3) Chan AT, Teo PM, Ngan RK, Leung TW, Lau WH, Zee B, et al: *Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2002 Apr 15;20 (8):2038-2044*
- 4) Kwong DL, Sham JS, Au GK, Chua DT, Kwong PW, Cheng AC, et al: *Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. J Clin Oncol. 2004 Jul 1;22 (13): 2643-2653*
- 5) Lee AW, Lau WH, Tung SY, Chua DT, Chappell R, Xu L, et al: *Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23 (28): 6966-6975*
- 6) Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY: *Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. J Clin Oncol. 2003 Feb 15;21 (4):631-637*
- 7) Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al: *Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. J Clin Oncol. 2005 Sep 20;23 (27):6730-6738*
- 8) al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, Mohiuddin M, Herskovic A,

- Ager PJ: Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a radiation therapy oncology group study. *J Clin Oncol.* 1990 Aug;8 (8):1342-1351
- 9) Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, et al: Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1; 64 (1):47-56
- 10) Rossi A, Molinari R, Boracchi P, Del Vecchio M, Marubini E, Nava M, et al: Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol.* 1988 Sep;6 (9):1401-1410
- 11) Chi KH, Chang YC, Guo WY, Leung MJ, Shiau CY, Chen SY, et al: A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Apr 1;52 (5):1238-1244
- 12) Chan AT, Ma BB, Lo YM, Leung SF, Kwan WH, Hui EP, et al: Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 1;22 (15):3053-3060
- 13) Rischin D, Corry J, Smith J, Stewart J, Hughes P, Peters L: Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 1;20 (7):1845-1852
- 14) Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or =N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. *VUMCA I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Jun 1; 35 (3):463-469
- 15) Chua DT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, et al: Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. Cancer.* 1998 Dec 1; 83 (11):2270-2283
- 16) Ma J, Mai HQ, Hong MH, Min HQ, Mao ZD, Cui NJ, et al: Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 1;19 (5):1350-1357
- 17) Hareyama M, Sakata K, Shirato H, Nishioka T, Nishio M, Suzuki K, et al: A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2002 Apr 15;94 (8): 2217-2223
- 18) Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Jiang RS, Wang WY. Outpatient weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: high complete response and low toxicity rates. *Br J Cancer.* 2003 Jan 27;88 (2):187-194