

하인두암의 내과적 치료

충남대학교 의과대학 충남대학교병원 혈액종양내과학교실

윤 환 중

서 론

두경부암은 전체 암 발생율의 5%를 차지하고 있으며 2002년 통계에 의하면 전세계적으로 643,000명이 발생하였고 그 중 351,000명이 사망한 것으로 추정된다.

두경부암은 크게 조기 질환(1기, 2기)과 진행 질환(3기, 4기)으로 나누어 볼 수 있고 진행 질환은 절제 가능한 국소 진행형, 절제 불가능한 국소 진행형, 재발 혹은 전이성 질환으로 세분화 할 수 있다. 절제 가능한 국소 진행형 두경부암은 전통적으로 수술후 방사선요법이 치료법으로 사용되어 왔지만 약 30~40%의 환자들만이 완치되었으며 수술로 말미암아 완치 후에도 삶의 질을 유지하는데 어려움을 겪어 왔다. 절제 불가능한 국소 진행형 두경부암은 방사선 단독요법이 주로 사용되어 왔으나 5년 생존율이 10% 내외로 치료 성적이 좋지 않았다. 치료 실패의 원인으로는 주로 국소부위의 재발이었고 이어서 원격전이, 이차암의 발생등 이었다.

하인두암으로 진단된 환자중 수술에 부적합한 경우가 많이 보고되고 있다. Eckel등의 연구에 의하면 228명의 새로 진단된 하인두암 환자중 약 40%의 환자가 완치를 위한 수술이 불가능함을 보고하였다 : 15% 기술적으로 절제가 어려움, 6% 전이성 병변, 10% 수술이 어려운 내과적 질환, 6% 수술 거부, 4% 이차암. 또한 수술 가능한 환자중 1/3만이 후두를 보존할 수 있는 수술방법을 사용할 수 있었다. 그러므로 절제가 불가능한 환자나 기관 보존을 원하는 환자들을 위한 다른 치료 방법의 모색이 필요하게 되었다.

항암제는 국소 진행형 두경부암의 치료에 국소적 치료(수술, 방사선치료)의 한계성으로 말미암아 치료실패를 줄이기 위해 도입이 되었다. 항암제가 도입된 이후 유도요법과 항암제방사선 동시치료요법의 생존율을 증가시키고 기관보존 치료의 효과를 증가시키기 위하여

많은 연구가 진행 되어 왔다. 또한 수술후 방사선 치료에 항암제를 추가하는 연구들이 진행되었으며 최근에는 항암제 방사선 동시치료요법과 항암제 유도요법후 항암제방사선 동시치료요법을 비교하는 3상 연구가 진행중에 있다. 표적치

료제가 전이성 질환과 국소 진행형 질환에 효과를 보이고 있으며 현재 여러 치료 상황에서 효과를 평가하기 위한 연구가 활발히 진행중이다.

항암제의 효과를 평가하기 위한 거의 대부분의 연구들은 하인두암 뿐만 아니라 다른 부위의 두경부암 환자를 포함하고 있어서 하인두암 단독의 치료 효과를 논하기는 어려우며 전체 환자의 결과를 외삽하여 이해하는 것이 현재까지의 최선의 방법이고 향후 진행되는 연구에서는 부위별로 따로 연구가 진행되는 것이 바람직한 방향이라 여겨진다.

본 론

1. 후두보존 치료법

국소 진행형 하인두, 후두암 환자에서 수술 및 방사선 치료 후 완치가 된 경우에도 언어 및 연하 기능의 소실이나 감소로 삶의 질이 저하되는 양상을 보여왔다. 항암제가 치료에 도입된 후 1990년대 초 European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)에서 국소 진행형 하인두암 환자를 대상으로 3회의 cisplatin/5-FU(FP)유도요법 후 방사선 치료한 군과 수술 후 방사선 치료한 군을 비교하여 35%의 환자에서 기관을 보존할 수 있음을 보여주었고 생존율의 차이가 없음을 보고하였다.

그 이후 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 91-11 연구에서는 항암제방사선 동시치료가 3회 항암유도요법에 이은 방사선 치료, 방사선 치료 단독보다 높은 후두보존율과 국소종양 제어율을 보였으나 전체 생존율에는 차이가 없었다.

최근에 TAX 324 연구의 소분석에서 관해유도요법으로 기존의 cisplatin/5-FU(PF)에 docetaxel을 추가한 TPF 요법이 PF요법보다 통계학적으로 의미있는 무진행 생존율, 무후두절제술 생존율의 향상을 보고하였다. 따라서 향후 TPF 요법이 후두보존 치료법의 표준적인 관해유도요법으로 자리 잡을 것으로 기대된다.

2. 관해유도 항암화학요법

그동안 관해유도요법 후 국소치료 군과 국소치료 단독을 비교한 대부분의 무작위 연구들에서 관해유도요법이 의미있는 생존율의 향상을 보여주지 못하였다. 또한 대단위 메타 분석에서도 관해유도요법이 생존율의 증가를 보여주지 못했으나 다만 소그룹 분석에서 관해유도요법으로 cisplatin/5-FU 복합요법을 사용했을때에만 생존율의 증가를 보고하였다($p=0.05$, HR 0.88, 95%CI 0.79-0.97).

최근에 taxane을 이용한 연구 결과들은 의미가 있다. 절제 불가능한 국소 진행형 환자들을 대상으로 PF 유도요법후 방사선치료와 기존의 PF 요법에 taxotere를 병합한 TPF 유도요법후 방사선 치료의 효과를 비교한 EORTC 24971 연구에서 TPF 유도요법이 통계적으로 의미있는 관해율, 무진행생존율 및 전체생존율(HR 0.71 ; 95% CI 0.56~0.90, $p=0.0052$)의 향상을 보고하였다. 또 다른 무작위 3상연구인 TAX 324 연구는 PF와 TPF 관해유도 요법을 비교하였고 관해유도요법후 매주 carboplatin을 사용한 항암제방사선 동시치료를 하였다. TPF군에서 3년 예측 전체생존율이 의미있게 높았고(62% vs 48%) 전체생존율의 중앙값 또한 의미있는 증가를 보고하였다(71mo vs 30mos, $p=0.006$). 부작용은 TPF군에서 호중구감소증과 호중구감소성 발열의 비율이 높

았으나 이런 연구들은 TPF유도요법이 PF 유도요법보다 우월함을 보여주고 있고 유도요법을 포함한 치료를 선택시 TPF 요법이 표준치료로 사용될 수 있음을 확인시켜 주고 있다.

최근에는 관해유도요법후 항암제방사선 동시치료를 하는 방법의 효과를 평가하는 연구들이 진행되고 있다. 이들 연구의 근거는 항암제방사선 동시치료로 국소효과를 증가시키고 관해유도요법으로 전이를 감소시켜 치료효과를 극대화 시키고자 하는데 있다. 마드리드 연구는 PF 및 TPF 유도요법 후 3회의 cisplatin(100mg/m²)과 방사선치료를 동시에 하는 요법을 비교하였다. 그러나 주평가는 두개의 관해유도요법의 완전관해율을 비교하는 것이었다. 완전관해율은 33% vs 14%로 TPF군에서 높음을 보고하였고($p<.001$) 2년 생존율은 66% vs 61%($p=0.06$)으로 미미한 차이를 보였으며 아직 3년 생존율은 보고하고 있지 않다.

또한 2008년 ESMO에서 국소 치료전에 docetaxel/cisplatin을 포함한 관해유도요법의 효과를 간접적으로 비교한 메타분석이 발표되었는데 무진행생존율, 전체생존율면에서 PF 유도요법으로 치료한 경우나 유도요법을 시행하지 않은 군보다 통계적으로 의미있게 효과가 있음을 보고하였다. 현재 직접적으로 이들 요법을 비교하는 3상연구의 결과들이 발표되면 TPF유도요법의 역할이 보다 확실히 규명되리라 기대한다.

Table 1. Induction chemotherapy on survival in LAHNC

Study	Population	No.	Study design	Results
Lewin(1997)	Resect/unresect	461	PfX3 → LRT	PFS* 62% LRT 60%
Licitra(2003)	Resect/oral cavity	195	PfX3 → LRT	5yr OS* 55% LRT 55%
GETTEC(2000)	Resect/unresect	318	PfX3 → LRT	MOS [†] 5.1yrs
Lewin(1997)			LRT	3.5yrs

* : p=not significant, † : p=0.03
LRT : surgery followed by radiotherapy in resectable disease radiotherapy in unresectable disease

Table 2. Meta-analysis of locoregional treatment with and without chemotherapy : effect on survival

Trial	HR (95% CI)	CTX effect (p)	Heterogen. (p)	Absolute benefit	
				At 2yr*	At 5yr*
Adjuvant	0.98(0.85-1.19)	0.74	0.35	1%	1%
Neoadju.	0.95(0.88-1.01)	0.10	0.38	2%	2%
Concom.	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%

Assuming survival rate of 50% at 2 years and 32% at 5 years in control group
Survival benefit of cisplatin/5-FU neoadjuvant regimen ($p=0.05$)

3. 항암제-방사선 동시치료 요법

그동안 국소 진행형 두경부암 환자의 대부분은 국소치료 후 국소 재발로 사망하였으며 그 이후 국소치료 효과를 높여려는 노력들이(새로운 방사선치료의 스케줄의 사용, 항암제를 사용) 진행되어 왔다. 여러 3상 연구들이 국소 진행형 환자들을 대상으로 방사선 치료와 항암제방사선 동시치료의 효과를 비교하기 위하여 진행되어 왔으며 이런 연구들에서 항

Table 3. Concomitant chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in resectable/unresectable locally advanced SCCHN

Brizel (n=122)				
A : B = Hfx. RT vs Hfx. RT/PF				
Results	3yr- OS	3yr-PFS	3yr-LRC	Mucositis
A	34%	41%	44%	75%
B	55%	61%	70%	77%
P	=0.07	=0.08	=0.01	
Jeremic (n=130)				
A : B=Hfx. RT vs Hfx. RT+daily CDDP				
Results	5yr-OS	5yr-PFS	5yr-DMFS	Toxicity
A	25%	25%	36%	HT : B>A,
B	46%	46%	50%	
p	=.0075	=.0068	=.0013	

HA=hematologic toxicity, Brizel et al : NEJM 1998, Jeremic et al : JCO 2000

Table 4. Concomitant chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in unresectable SCCHN

Merlano (n=157)					
A : RT vs B : RT+PF×4					
Results	CR	5yr-OS	5yr-PFS	5yr-LRFFS	Mucositis (G3/4)
A	22%	10%	9%	32%	18%
B	43%	24%	21%	64%	19%
p	=.037	=.01	=.008	=.038	NS

Wendt (n=298)				
A : RT vs B : RT+PFL×3				
Results	3yr-OS	3yr-LRC	G3/4 toxicity	Late toxicity
A	24%	17%	16%	6.4%
B	48%	36%	38%	10%
p	<.0003	<.004	<.001	NS

Merlano et al : JNCI 1996, Wendt et al : JCO 1998

암제방사선 동시치료가 방사선 치료 단독보다 무진행생존율, 전체생존율, 국소제어율면에서 통계적으로 의미있게 우월함을 보여 주었다.

Intergroup의 3상 연구에서도 절제 불가능한 국소진행형 환자에서 cisplatin(100mg/m²×3)과 방사선 동시요법이 방사선 치료 단독보다 전체생존율 및 질환연관 생존율, 국소제어율에서 통계적으로 의미있는 효과가 있었으며 독성면에서는 급성독성이 심하게 나타났으나 만성 독성에서는 차이를 없음을 보고하였다. 최근의 메타분석에서도(update of MACH-NC) 항암제방사선 동시요법이 5년째 8%의 생존율 이득이 있음을 보고하고 있다.

4. 수술후 보조적 항암제방사선 동시치료

그동안의 3상연구들에서 수술후 보조적 항암제방사선 동시치료의 효과는 확실치 않았다. 그러나 2004년 EORTC 와 RTOG에서 거의 같은 디자인으로 수술후 항암제방사선 치료의 효과를 평가하는 3상시험 결과를 발표하였고 EORTC 연구에서는 동시치료군이 방사선 단독치료군보다 의미있게 더 높은 5년 무진행생존율(47% vs 36%, p=0.04), 전체생존율(53% vs 40%, p=0.02)을 보였으며 RTOG 연구에서 역시 의미있는 무진행생존율을 보고했으나 전체생존율에서는 의미있는 차이는 없었다(HR 0.84 ; 95%CI 0.65-1.09, p=0.19). 재발의 위험도를 평가하기 위하여 양쪽 연구를 합하여 시행한 분석에서는 림프절막외 침범이 있거나 잔여 질환이 있는 경우 수술후 항암제방사선 동시치료의 효과가 더 유효함을 보고하였다.

5. EGFR 표적치료제의 사용

편평상피 두경부암의 대부분에서 EGFR표현이 증가되어 있어 이런 경우 예후가 좋지 않음이 보고되어 왔다. 전임상

시험 및 2상 연구에서 방사선 치료와 EGFR 길항제인 Cetuximab의 동시치료가 치료효과를 상승시킨다는 보고 이후 국소진행형 두경부암 환자를 대상으로 방사선 치료 단독과 방사선치료와 Cetuximab 동시치료를 비교하는 무작위 3상 연구가 진행되었다. 주평가 지표인 3년 국소제어율은 47% vs 34% (p<0.01)로 의미있게 높았으며 5년 생존율 역시 46% vs 36%로 의미있는 차이를 보였다. 또한 Cetuximab의 주 부작용인 피부독성을 보인 환자들에서 그렇지 않은 군보다 의미있는 생존율의 증가를 보여 피부독성의 발생 여부가 Cetuximab의 효과를 예측할 수 있는 예측인자가 될 수 있음을 보고하였다. 피부독성 및 주입과 관련된 과만반응 이외에 의미있는 추가적인 부작용은 없었음을 보고하였고 현재 여러 치료 단계에서 Cetuximab을 비롯한 표적치료제의 효과를 평가하는 연구들이 진행중에 있다.

결 론

지난 수십년간 국소 진행형 두경부암의 치료에 많은 발전이 있어 왔다. 그 중에서도 주요한 발전은 유도요법에, 방사선과의 동시치료에, 수술후 치료에 항암제를 도입하면서 이루어져 왔다. 특히 최근에는 표적치료제를 치료에 도입하면서 생존율의 향상을 증가시키고 있다. 두경부암은 여러 다른 예후 인자를 가지고 있는 다양한 질환임에도 불구하고 많은 3상 연구들에서 이런 예후인자의 차이를 잘 고려하지 않은 채 연구를 진행시켜 왔다. 앞으로는 이런 다양한 예후인자들을 고려한 임상시험을 시행함으로써 각각 다른 예후인자를 가진 질환군에서 항암화학요법의 역할이 좀더 확실히 밝혀지리라 기대한다.

References

- 1) Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324:1685-1690.
- 2) Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst.* 1996;88:890-899.
- 3) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2091-2098.
- 4) Forastiere AA, Maore M, Weber RS, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx -induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concur-

- rent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy [abstract: 2217]. *J Clin Oncol*;2006. p.24(18S).
- 5) Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1998;338:1798-1804.
 - 6) Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:2081-2086.
 - 7) Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:69-76.
 - 8) Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2000;88:876-883.
 - 9) Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:1458-1464.
 - 10) Huguenin P, Beer KT, Allal A, et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:4665-4673.
 - 11) Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:92-98.
 - 12) Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol*. 1998;16:1318-1324.
 - 13) Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:583-589.
 - 14) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-578.
 - 15) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. 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;355:949-955.
 - 16) Bourhis J, Le Maitre A, Baujat B, et al. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:188-194.
 - 17) Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): An Intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:3562-3567.
 - 18) Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8636-8645.
 - 19) Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-1704. This study showed a superiority of the taxane-containing regimen over cisplatin and 5-fluorouracil alone when used prior to definitive radiation for patients with unresectable squamous cancers of the head and neck.
 - 20) Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-1715. This study is notable for showing improved median survival and a very low rate of distant failure for patients with both resectable and unresectable locally advanced squamous cancers of the head and neck. The chemoradiation regimen used a low-dose, chemosensitizing dose of carboplatin that has not been shown to be better than radiation alone.
 - 21) Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin, fluorouracil with or without docetaxel for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01 [abstract 5506]. *J Clin Oncol*;2006. p.24(18S).
 - 22) Paccagnella A, Buffoli A, Koussis H, et al. Concomitant chemoradiotherapy (CT/RT) vs neoadjuvant chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by CT/RT in locally advanced head and neck cancer. Final results of a phase II randomized study [abstract 6000]. *J Clin Oncol*. 2008;26(20 Suppl).