

유도항암요법에 반응치 않는 환자와 재발한 두경부암환자에서 Cisplatin과 방사선 동시치료*

가톨릭의대 내과, 치료방사선과**, 이비인후과***

김훈교 · 강진형 · 이경식 · 김동집
장홍석** · 윤세철** · 조승호*** · 서병도**

= Abstract =

Concurrent Cisplatin and Radiotherapy in Refractory Patients to Induction Chemotherapy and Recurrent Head and Neck Cancer

Hoon-Kyo Kim, M.D., Jin Hyoung Kang, M.D., Kyung Shik Lee, M.D.,
Dong Jip Kim, M.D., Hong Suk Chang, M.D.,** Sei Chul Yoon, M.D.,**
Seung Ho Cho, M.D.,*** and Byung Do Suh, M.D.***

*Department of Internal Medicine, Radiation Oncology,***

*ENT-Head and Neck Surgery,****

Catholic University Medical College, Seoul, Korea

In patients with locally advanced head and neck cancers who do not respond to induction chemotherapy and who have locoregional recurrence after local treatment, subsequent radiotherapy alone does not have any additive effect. The theoretical rationale and promising clinical response of concurrent chemoradiotherapy in patients with the head and neck cancers have been recently conducted.

Ten patients(9 stage IV, 1 stage III) were treated with concurrent chemoradiotherapy(radiotherapy start from day 1 of chemotherapy ; cisplatin 100mg/m² intravenously every 3 weeks for 3~4 cycles on day 1, 22 and 43.).

Four patients achieved complete response(CR) and overall response rate was 80%(8/10). The major toxicities were leukopenia(90%), nausea/vomiting(80%), stomatitis(80%) and peripheral neuropathy(30%). Most of these side effects were mild to moderate and reversible.

KEY WORDS : Concurrent chemoradiotherapy.

서 론

선행항암요법에 반응하지 않거나 재발한 두경부

*본 논문은 1992년 가톨릭중앙의료원 임상연구비로 이루어 졌음.

암환자에서는 효과적인 치료방법이 없고 생존률은 매우 낮다¹⁻³⁾.

항암제와 방사선치료를 동시에 투여하면 상승효과가 있는 것으로 알려져 있고 임상치료에도 응용되고 있다⁴⁾.

저자들은 선행항암요법에 반응치 않았거나 재발한 국소 진행성 두경부암 환자에서 cisplatin과 방사선치료를 동시에 실시하여 치료효과와 부작용을 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 대상 환자

1989년 9월부터 1991년 12월까지 강남성모병원에 입원하여 치료받았던 국소 진행성 두경부암 환자중 두차례의 선행항암요법(cisplatin 100mg/m², 제 1일; 5-FU 1,000mg/m², 제1-5일)에 반응치 않았던 환자와 선행화학요법을 1~3차례 받은 후 부분반응 이상을 보였으나 국소치료를 받지않고

재발한 환자를 대상으로 하였다.

원격전이가 없고(stage III, IV)계측 가능한 병소를 가지며 Karnofsky performance status가 50% 이상, 정상 신장기능, 백혈구수 4,000/mm³ 이상, 혈소판수 100,000/mm³ 이상인 경우에만 치료대상으로 하였다.

2. 치료 방법

Cisplatin은 3주마다(제 1일, 22일, 43일..)100mg/m²를 정맥주사하였다. 방사선 치료는 cisplatin투여 첫날부터 시작하여 1일 180 cGy로 전체조사량이 6,600~7,000 cGy가 되게 하였다. cisplatin투여시 충분한 수액, mannitol과 항구토제를 주사하였다. cisplatin은 신기능과 골수기능이 정상으로 회복되어야 투여하였다.

방사선치료는 백혈구 3,000/m³, 혈소판 75,000/mm³이하이면 중단하였고 심한 점막염이 발생하면 치유되는 동안 중지하였다.

치료완료후 두경부 CT scan으로 치료결과를 평가하였다.

Table 1. Patient Characteristics

Age : 45(range 24-69)	
Sex : 10 male	
Disease status :	
Refractory	6
Recurrent	4
Primary Site	
Nasopharynx	4
PNS	3
Larynx	1
Tonsil	1
Submandible	1
Stage	
III	1
IV	9

결 과

대상환자의 특징은 표 1, 2와 같다. 10예중 1명은 cisplatin 1회 치료후 추적 불가능하였다.

치료계획에 따른 현황은 cisplatin은 평균 2.9회, 8명에서 3회 이상 투여하였다(표 3).

치료효과는 표 4와 같으며 전체 10예중 완전반응

Table 2. Clinical findings in 10 patients with head & neck cancer according to beginning state of concurrent chemo-radiotherapy

Refractory to Induction Chemotherapy					
1	45/M	Maxillary	Stage IV(T4NOMx)	IC×2-NR-CON-CR	
2	43/M	Maxillary	Stage IV(T4N1Mx)	IC×2-NR-CON-PR	
3	34/M	Maxillary	Stage III(T3N1Mx)	IC×2-NR-CON-NR	
4	69/M	Larynx	Stage IV(T4NOMx)	IC×2-NR-CON-PR	
5	37/M	NPC	Stage IV(T4NOMx)	IC×2-NR-CON-PR	
6	24/M	NPC	Stage IV(T4N1Mx)	IC×2-NR-CON-Early removal	
Recurrent Locally Advanced Tumor					
7	48/M	NPC	Stage IV(T4NOMx)	IC×2-PR-relapse-CON-CR	
8	55/M	Submandible	Stage IV(T4N2Mx)	IC×2-PR-progress-CON-CR	
9	55/M	Tonsil	Stage IV(T3N2Mx)	IC×1-PR-progress-CON-PR	
10	49/M	NPC	Stage IV(T4NOMx)	IC×3-CR-relapse-CON-CR	

*cause of death : asphyxia

Table 3. Delivery of the protocol treatment prescription

Chemotherapy Delivery	
1 course	1
2 courses	1
3 courses	6
4 courses	2
Radiotherapy Delivery	
finished radiotherapy(>6,100 cGy)	9
median duration : 13 weeks(7.5-23 weeks)	

Table 4. Response to concurrent chemo-radiotherapy

Refractory : 6-1 CR, 3PR, 1NR, 1Early removal
Recurrent : 4-3 CR, 1PR
Overall Response 8/11(80%)
CR 4/10(40%)
PR 4/10(40%)

Table 5. The worst toxicities to chemo-radiotherapy

	Grade I	II	III	IV	Total(%)
Hematologic					
Leukopenia	3	6	·	·	9/10(90)
Thrombocytopenia	2	1	·	·	3/10(30)
Anemia	·	1	·	·	1/10(10)
Gastrointestinal					
Nausea/vomiting	1	4	3	·	8/10(80)
Stomatitis	5	2	1	·	8/10(80)
Dry mouth	1	1	·	·	2/10(20)
Peripheral neuropathy	1	1	1	·	3/10(30)
Alopecia	·	1	·	·	1/10(10)

4예, 부분반응 4예였다(표 4).

부작용은 표 5와 같고 백혈구와 혈수판수가 기준치 이하로 감소되면 방사선치료를 중단하였기 때문에 골수억제로 인한 심한 부작용은 없었다. 특히 점막염(80%)과 cisplatin에 의한 말초 신경병(30%)이 많이 발생하였다. 치료를 중단해야 했거나 사망한 경우는 없었다.

고 찰

국소 진행성 두경부암 환자에서 cisplatin과 5-FU등을 이용한 선행항암요법은 전체반응률 80~90%, 완전반응률 약 30%의 높은 치료효과가 인정되고 있다¹⁻³⁾. 그러나 10~20%에서는 선행항암요

법에 반응하지 않는다⁴⁻⁶⁾.

선행항암요법의 적당한 횟수에 대해서는 이견이 많지만 보통 3회를 실시하여 최대 반응을 얻을 수 있다. 그리고 대부분의 경우에 2회만 실시하여도 반응여부를 예측할 수 있기 때문에 선행항암요법을 2회 실시하여 반응치 않는다고 판단되면 치료를 중단하는 것이 좋겠다.

선행항암요법에 반응하지 않는 경우 방사선치료를 추가하여도 치료효과를 기대하기 어렵다⁴⁾⁵⁾. 이러한 환자들은 선행항암요법후 수술이 불가능한 경우 효과적인 치료방법이 아직 없다.

5-FU, cisplatin등과 방사선치료를 동시에 투여할 때 상승효과를 보이며 특히 cisplatin과 방사선치료를 동시에 투여할 때 높은 항암효과를 얻을 수 있다는 사실이 동물실험을 통하여 입증되었다⁷⁾⁸⁾. 이를 토대로 완치율이 매우 낮은 진행성 고형암(식도암, 췌장암, 대장암)환자에서 방사선치료와 항암제를 동시에 투여하여 치료효과를 높이려는 노력이 시도되고 있다. Al-sarraf등⁹⁾¹⁰⁾은 선행항암요법에 실패한 국소 진행성 두경부암 환자 19명에서 방사선과 cisplatin을 동시에 투여하여 완전반응을 37%, 부분반응을 63%를 보고하였다.

저자들은 선행항암요법 2회 치료에 반응하지 않은 환자 6명에서 cisplatin과 방사선치료를 동시에 투여하여 완전반응 1예, 부분반응 3예의 결과를 얻었다.

한편 재발한 두경부암 환자에서는 대부분 수술이 불가능하고, 항암치료효과는 매우 낮으며 많은 경우 이미 방사선치료를 충분히 받아서 소량의 방사선치료를 추가할 수 있기 때문에 대부분 palliation에 그친다¹¹⁾. 저자들은 국소진행성 두경부암환자에서 선행항암요법 1~3회 치료로 부분반응 이상을 보였으나 국소 치료를 받지않고 재발한 환자 4명에서 cisplatin과 방사선치료를 동시에 투여하여 완전반응 2예, 부분반응 2예의 결과를 얻었다.

부작용은 비교적 경미하였고 백혈구수와 혈수판수에 따라 방사선치료가 중단되어 심각한 골수억제작용은 피할 수 있었다. 그러나 8명에서 구강 및 인두부 점막염이 발생하여(표 5) 동시치료의 가장 중요한 부작용이었고 방사선치료를 중단시키는 원인이 되었으며 음식물 섭취가 어려웠다. 또한 cisplatin에 의한 말초신경병이 3명에서 발생하였다. cis-

platin에 의한 말초신경병은 cisplatin 총투여량 300 mg/m² 이상이 되면 발생할 수 있고 과거에 신경학적 손상이 있는 경우 낮은 용량에서도 발생할 수 있다¹²⁾.

대상환자들은 2~3회 걸친 유도화학요법후 cisplatin을 100mg/m²씩 3~4회 투여되므로 말초신경병의 발생 가능성이 매우 높았다. 두경부암환자에서 5-FU와 방사선치료를 동시에 실시하여도 좋은 효과를 보이므로¹³⁾¹⁴⁾ cisplatin과 5-FU를 번갈아 방사선 치료와 동시에 투여하는 방법이 말초신경병 발생을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

Reference

- 1) Kim HK, Lee KS, Hong YS, et al : *Induction chemotherapy followed by radiotherapy in advanced head and neck cancer. Proceedings of the 16th international congress of chemotherapy, June 1989 Israel*
- 2) Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al : *Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. Cancer 55 : 1123-1128, 1985*
- 3) The 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 324 : 1685-1690, 1991*
- 4) Ensley JR, Jacobs JE, Weaver A, et al : *Correlation between response to cisplatin combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of head and neck. Cancer 54 : 811-814, 1984*
- 5) Panis X, Coninx P, Nguyen TD, et al : *Relation between responses to induction chemotherapy and subsequent radiotherapy in advanced or multicentric squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18 : 1315-1318, 1990*
- 6) Taylor SG IV : *Why has so much chemotherapy done so little in head and neck cancer? J Clin Oncol 5 : 1-3, 1987*
- 7) Byfield JE, Calabro-Jones P, Kisak I, et al : *Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-fluorouracil of florafur and x-ray. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8 : 1923-1933, 1982*
- 8) Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, et al : *Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 66 : 1861-1868, 1990*
- 9) Al-sarraf, et al : *Improved response to radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with advanced head and neck cancers that fail induction chemotherapy. Proc ASCO 168[#652], 1989*
- 10) Al-sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, et al : *Chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma : A radiation therapy oncology group study. J Clin Oncol 8 : 1342-1351, 1990*
- 11) Mercier RJ, Neal GD, Mattox DE, et al : *Cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy in advanced or recurrent squamous cell carcinoma of head and neck. Cancer 60 : 2609-2612, 1987*
- 12) 윤광무 · 윤선애 · 진종률 · 문한림 · 홍영선 · 김훈교 · 이경식 · 김동집 : 신경손상이 있었던 환자에서의 cisplatin에 의한 말초신경병. 대한내과학회잡지 41 : 716-719, 1991
- 13) Taylor SG IV, Murthy AK, Caldarelli DD, et al : *Combined simultaneous cisplatin/fluorouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. J Clin Oncol 7 : 846-856, 1989*
- 14) Wendt TG, Hartenstein RC, Wustrow TPU, et al : *Cisplatin, fluorouracil with leucovorin calcium enhancement, and synchronous accelerated radiotherapy in the management of locally advanced head and neck cancer : A phase II study. J Clin Oncol 7 : 471-476, 1989*