

국소진행 두경부 상피세포암에서 선행유도약물요법 후 보조약물요법의 효과*

연세대학교 의과대학 내과학교실
김철우 · 노재경 · 안중배 · 박준오 · 정소영
이 석 · 이해란 · 이경희 · 정현철 · 김주항
연세대학교 의과대학 연세 암센터
노재경 · 이해란 · 이경희 · 정현철 · 김주항 · 김병수
연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실
서 창 옥 · 김 귀 언
연세대학교 의과대학 이비인후과학교실
최 은 창 · 홍 원 표
연세대학교 의과대학 외과학교실
박 정 수
연세대학교 치과대학 구강외과
차 인 호 · 이 충 국
이화여자대학교 의과대학 내과학교실
최 진 혁

= Abstract =

The Effect of Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma after Induction Chemotherapy

Cheol Woo Kim, M.D., Jae Kyung Roh, M.D., Joong Bae Ahn, M.D.,
Joon Oh Park, M.D., So Young Chung, M.D., Seok Lee, M.D.,
Hey Ran Lee, M.D., Kyung Hee Lee, M.D.,
Hyun Cheol Chung, M.D., Joo Hang Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Jae Kyung Roh, Hey Ran Lee, M.D., Kyung Hee Lee, M.D.,
Hyun Cheol Chung, M.D., Joo Hang Kim, M.D., Byung Soo Kim, M.D.

Department of Yonsei Cancer Center, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Chang Ok Suh, M.D., Gwi Eon Kim, M.D.,

Department of Radiation Oncology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Eun Chang Choi, M.D., Won Pyo Hong, M.D.,

Department of ENT, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Cheong Soo Park, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

In Ho Cha, M.D., Choong Kook Lee, M.D.

Department of Oral Surgery, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Jin Hyuk Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Ihwa University, Seoul, Korea

*본 논문의 요지는 1993년도 제 10 회 대한 두경부종양학회 학술대회 석상에서 발표되었음.

Despite optimal local therapy such as surgery and/or radiotherapy, the long term outcome is poor for patients with advanced squamous cell carcinoma of head and neck, due to frequent loco-regional recurrence and distant metastases. We studied to determine whether the combination chemotherapy, especially as an adjuvant chemotherapy, would improve the survival of these patients.

Between January, 1986 and December, 1992, 57 patients with previously untreated, locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck were assigned to receive 2-3 cycles of induction chemotherapy consisting of 5-fluorouracil(F) and cisplatin(P) every 3 weeks and standard local therapy such as surgery and/or radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with the same FP regimens. Of the 57 enrolled patients, 45 patients were evaluable. The obtained results were as following :

1) Among 45 evaluable patients, 18 patients finished all treatment protocol including adjuvant chemotherapy and 27 patients had no adjuvant chemotherapy. The difference of age, sex, performance status, disease stage, and tumor differentiation was not significant statistically between adjuvant chemotherapy group and no-adjuvant chemotherapy group.

2) After induction chemotherapy, 7/45(15.4%), 30/45(67%) achieved complete remission and partial remission respectively with 82.4% overall response rates in entire patients.

3) The 4year progression free survival was 43.3% in adjuvant chemotherapy group and 24.1% in no-adjuvant chemotherapy group($p>0.05$). The 4year overall survival was 56.9% and 25.5% respectively($p>0.05$). There was no significant different in the patterns of local recurrence and distant metastasis between the two groups.

4) Adverse reactions from combination chemotherapy included nausea, vomiting, mucositis, diarrhea and hematologic bone marrow depression. These were mild and tolerated by patients, and these was no episode of any life threatening toxicities.

In conclusion, adjuvant chemotherapy after induction chemotherapy and local therapy did not show statistically significant survival improvement, but there was trend of prolongation of survival when compared to no adjuvant chemotherapy. Thus, large scale phase III randomized controlled studies are strongly recommended.

KEY WORDS : Head and neck cancer · Induction chemotherapy · Adjuvant chemotherapy.

서 론

두경부 상피세포암은 흡연 및 음주의 영향으로 점진적인 증가추세를 보이고 있다. 우리나라에는 전체암중 4.6%를 차지하고 있으며, 남자에서는 6.7%의 발생빈도를 보이고 전 세계적으로 해마다 약 500,000명 이상의 환자가 발생하고 있는 것으로 추정되고 있다¹⁻³⁾.

I, II기 두경부 상피세포암은 표준치료가 수술 및 방사선치료등의 국소요법으로 이 경우 60%이상의 완치율이 유도된다. 그러나 대부분의 두경부 상피

세포암은 진단 당시 이미 III, IV기의 진행 병변으로 적절한 국소요법을 시행하여도 50~60%의 국소재발율 및 30%이상의 원격 전이율을 보이고 있다. 따라서 완전한 수술적 절제가 가능한 경우 40%의 생존율을 보이나, 수술적 절제가 불가능하여 방사선치료만 시행한 경우 20%의 낮은 생존율을 보이고 있다⁴⁻⁶⁾.

1980년 이후 cisplatin을 포함한 다제 병용약물요법이 과거치료력이 없는 국소 진행암에서 높은 관해율(전체 관해율 70~90%, 완전 관해율 20~50%)이 유도됨이 보고된 이래 수술 및 또는 방사선

치료와 함께 항암약물요법을 병용하는 다방면치료 요법(multimodality treatment)을 통하여 국소요법의 효과 상승 및 환자의 생존율을 높이고자 하는 시도가 이루어져 왔다⁷⁻¹⁰. 최근 국내에서도 이러한 병용 약물요법에 대한 많은 연구가 이루어졌으나 대부분 유도약물요법의 효과에 중점되어 있고¹¹⁻¹⁴ 보조약물요법에 대한 비교연구는 미비한 실정이다.

저자들은 최근 7년간 연세대학교 의과대학 연세의료원 및 연세암센터에 내원하여 국소진행 두경부 상피세포암으로 진단되고 과거치료력이 없는 환자를 대상으로, 유도약물요법과 국소요법 및 보조약물요법을 시행한 군과 유도약물요법 및 국소요법만 시행한 군의 치료성적을 비교, 분석하였다.

대상 및 연구방법

1. 대상환자 선정기준

1986년 1월부터 1992년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 연세의료원 및 연세암센터에 내원하여 국소 진행 두경부 상피세포암(병기 III 혹은 IV(M₀))으로 진단된 환자중 대상 적합성 여부는 종양내과, 이비인후과, 두경부외과, 치료방사선과, 구강외과, 진단방사선과 및 병리학 전문의로 구성된 두경부종양팀에서 판정하였다.

선정기준은 과거에 방사선요법이나 항암약물요법을 시행받은적이 없으며 원발부위나 경부임파절 생검으로 두경부 상피세포암으로 확진된 환자중, 병력과 이비인후과검사를 포함하는 이학적 검사, 일반혈액검사, 혈청 생화학검사, 흉부 X선, 두경부 전산화 단층촬영, 복부 초음파검사 및 동위원소 전신 골주사를 시행하여 AJCC(American Joint Committee on Cancer)기준¹⁵에 의해 국소진행성 III, IV기에 해당하는 환자로 하였다. 그리고 수행상태가 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)기준 상 0~2이고, 항암효과에 대한 평가 가능한 계측 병소가 있으며, 일반혈액검사상 혈색소치 10.0mg/dl 이상, 백혈구수 4,000/mm³ 이상, 혈소판수 100,000/mm³ 이상으로 정상 골수기능을 보이며 혈청 생화학검사상 간, 신장기능이 정상인 환자를 대상으로 하였다.

2. 치료계획

대상환자는 유도약물요법, 수술 및 또는 방사선

치료의 국소요법과 보조약물요법을 시행하였다.

유도약물요법은 5-fluorouracil(5-FU) 1,000mg/m²/일을 제 1일부터 제 5일까지 5일간 연속정주하고, cisplatin 100mg/m²을 제 1일에 수액과 전해질 공급 및 이뇨제 투여를 하면서 점적 정주하는 2제 병용약물요법으로 3주간격으로 2~3회 시행하였다. 매주기마다 이학적 검사 및 일반혈액검사, 혈청 생화학검사 및 흉부 X-선 촬영을 시행하고, 유도약물요법 종료 2주후 두경부 전산화 단층촬영을 시행하여 치료반응을 평가하였다. 유도약물요법후 원발 병소에 대한 근치적 절제와 경부 임파절 절제술을 시행하고, 수술 4주후 방사선요법을 원발 병소 및 침윤된 경부 임파절부위에 최소 6,000cGy, 그리고 암침윤이 없는 상대측 경부에 최소 4,000 cGy를 조사하도록 계획하였다. 수술을 거절하거나 선행유도약물요법후 원발부위의 외과적 절제가 불가능한 환자에서는 근치적 방사선치료만을 시행하였다. 국소요법후 유도약물요법에 반응을 보인 환자에서 보조약물요법을 계획하여 동의하는 환자에서 유도약물요법시와 동일한 용량 및 방법으로 3회 시행하였으나 더이상의 약물요법을 거절한 경우는 추기관찰하였다. 약물요법은 매주 혈액검사 및 혈청 생화학검사등을 시행하여 백혈구수 3,000/mm³ 이상, 혈소판 100,000/mm³ 이상, 혈청 creatinine치가 1.5mg/dl 이하인 경우에 계획된 용량을 투여하였다. 약물에 의한 부작용이 나타날 경우 약물의 감량은 WHO독성기준¹⁶에 의해 grade 0~4까지로 구분하여, WHO grade 3 이상의 점막염이나 설사가 발생할시는 5-FU 용량을 25% 감량하였다.

3. 치료반응 평가 및 통계분석

치료반응은 유도약물요법과 국소요법후 두경부 전산화 단층촬영을 시행하여 객관적 종양관해를 평가하였다. 판정기준은 WHO 기준에 의해 임상적으로 평가가능한 또는 계측가능한 모든 병변이 완전히 소실된 경우는 완전관해(complete remission), 종괴의 용적이 50% 이상 감소한 경우를 부분관해(partial remission), 종괴의 용적이 50% 미만 감소하거나 25% 미만 증가하는 경우는 안정성 병변(stable disease), 그리고 종괴의 용적이 25% 이상 증가하거나 새로운 병변이 발생하는 경우를 진행성 병변(progressive disease)으로 정의

하였다. 진행정지 생존기간(progression free survival)은 치료 개시일부터 병변의 진행이 관찰된 시기까지로, 전체 생존기간(overall survival)은 치료 개시일부터 사망일 혹은 최종 추적관찰일까지로 하였다. 치료중 발생한 부작용은 WHO 기준¹⁶⁾에 의해 grade 0~4로 구분하였다.

전체 생존율 및 진행정지 생존율은 Kaplan-Meier 법에 의하여 구하였고 비교는 long-rank test로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

대상환자는 57예로 이중 10예는 유도약물요법후 방사선 치료를 거부하였고, 2예는 치료도중 타병원으로 전원되어 45예에서 평가가 가능하였다. 평가 가능한 환자 45명중 유도약물요법후 근치적 절제술이 가능한 9예에서 수술요법 및 방사선 요법을 시행하였으며, 수술을 거부하거나 외과적 절제가 불가능한 36예에서는 근치적 방사선요법만 시행하였다.

대상환자중 보조약물요법을 시행한 환자(가군)는 18명, 보조약물요법을 시행하지 않은 대조군 환자(나군)는 27명이었다. 가군은 전예가 남자였고 나군은 남자 22예 여자 5예였으며, 중앙연령은 각각 54세(29~64세), 57세(25~77세)이었다. 원발부위는 가군에서는 비인강 15예, 구강 2예, 후두 1예이었으며 나군에서는 비인강 10예, 구강 8예, 후두 2예, 하인두 2예, 상악동 3예 및 구인두 2예이었다. 수행상태는 양군 모두 ECOG기준으로 0과 1이 대부분이었다. 분화도는 가군에서는 분화성암 9예, 미분화성암 9예이었으며 나군에서는 각각 16예 및 11예로 양군간에 구성비율의 유의있는 차이는 없었다. 병기는 나군에서 전예가 IV, 나군은 III 5예, IV 22예이었으며, T 및 N병기 비율은 양군사이에 차이가 없었다(Table 1).

대상환자들의 중앙추적관찰기간은 24개월(3~81개월)이었다.

2. 관해율

가군에서 유도약물요법후 완전관해 4예(22.2%), 부분관해 14예(77.8%)였고 국소요법후 완전관해

13예(72.2%), 부분관해 5예(27.8%)이었으며, 보조약물요법후 부분관해군이 완전관해군으로 유도되지는 않았다. 가군에서는 유도약물요법에 반응이 있는 환자를 대상으로 하였으므로 안정병변 및 진행병변은 없었다. 나군에서는 유도약물요법후 완전관해 3예(11.1%), 부분관해 16예(59.3%), 안

Table 1. Pretreatment patient's characteristics according to treatment arms

| | Adjuvant Therapy Group (가군, n=18) | No Adjuvant Group (나군, n=27) |
|-----------------------|--|------------------------------------|
| Sex | | |
| male | 18 | 22 |
| female | 0 | 5 |
| Age(year) | | |
| median | 54 | 57 |
| range | 29-64 | 25-77 |
| Performance status* | | |
| 0 | 7 | 11 |
| 1 | 11 | 10 |
| 2 | 0 | 6 |
| Primary site | | |
| nasopharynx | 15 | 10 |
| oral cavity | 2 | 8 |
| larynx & hypopharynx | 1 | 4 |
| paranasal sinus | 0 | 3 |
| oropharynx | 0 | 2 |
| Tumor differentiation | | |
| differentiated | 9 | 16 |
| undifferentiated | 9 | 11 |
| Tumor stage | | |
| III | 0 | 5 |
| IV | 18 | 22 |
| T stage | | |
| T1 | 3 | 0 |
| T2 | 6 | 9 |
| T3 | 2 | 10 |
| T4 | 7 | 8 |
| N stage | | |
| N0 | 1 | 5 |
| N1 | 1 | 4 |
| N2 | 8 | 14 |
| N3 | 8 | 4 |

*Eastern Cooperative Oncology Group

정병변 7예(25.9%), 진행병변 1예(3.7%)였고 국소요법후 완전관해 16예(59.3%), 부분관해 8예(29.6%), 안정병변 및 진행병변 각각 2예(7.4%) 및 1예(3.7%)이었다. 대상환자 전체에서 유도약물요법후 완전관해 7예(15.4%), 부분관해 30예(67%)로 82.4%의 관해율을 보였으며, 국소요법후 완전관해 29예(64.4%), 부분관해 13예(29%)로 증가하였다(Table 2, 3).

3. 진행정지 생존율(Progression free survival)

전체환자에서 진행정지 생존율의 중앙치는 24개월이었으며 4년 진행정지 생존율은 34.5%이었다(Fig. 1). 가군에서 4년 진행정지 생존율은 43.4%, 나군은 24.1%로 가군에서 높은 경향을 보였으나 양군간에 통계적으로 유의있는 차이는 없었다(Fig. 2). 양군에서 원발부위, 세포형, T 및 N병기에 따른 진행정지 생존율의 유의있는 차이는 없었으며 유도약물요법에 완전관해를 보였던 환자와 완전관해를 보이지 않았던 환자사이의 진행정지 생존율의 유의있는 차이는 없었다(Table 4, 5).

4. 전체 생존율(Overall survival)

대상환자의 전체 생존율의 중앙치는 35개월이었으며 4년 전체 생존율은 39.4%이었다(Fig. 1). 가군에서 4년 생존율은 56.9%, 나군 25.5%로 가군에서 높았으나 통계적으로 유의있는 차이는 없었다(Fig. 3). 양군에서 원발부위, 세포형, T 및 N병기에 따른 전체 생존율의 유의있는 차이는 없었으며 유도약물요법에 완전관해를 보였던 환자와 완전관

Table 2. Response to induction chemotherapy

| Response | 가군 | 나군 | Total |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| | No.(%) | No.(%) | No.(%) |
| CR | 4(22.2%) | 3(11.1%) | 7(15.4%) |
| PR | 14(77.8%) | 16(59.3%) | 30(67.0%) |
| SD | — | 7(25.9%) | 7(15.4%) |
| PD | — | 1(3.7%) | 1(2.2%) |

CR : complete remission, PR : partial remission

SD : stable disease, PD : progressive disease

Table 3. Response after all treatment protocol

| Response | 가군 | 나군 | Total |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| | No.(%) | No.(%) | No.(%) |
| CR | 13(72.2%) | 16(59.3%) | 29(64.4%) |
| PR | 5(27.8%) | 8(29.6%) | 13(29.0%) |
| SD | — | 2(7.4%) | 2(4.4%) |
| PD | — | 1(3.7%) | 1(2.2%) |

CR : complete remission, PR : partial remission

SD : stable disease, PD : progressive disease

해를 보이지 않았던 환자사이의 전체 생존율의 유의있는 차이는 없었다(Table 4, 5).

5. 치료실패

재발 및 진행양상을 보면 전체환자에서 국소재발 및 진행이 15예, 원격전이가 7예였다. 가군에서 국소재발이 5예, 원격전이 5예(폐 : 2예, 골 : 2예, 간 : 1예)였고 나군에서는 각각 10예 및 2예(골 : 1예, 뇌 : 1예)였으며 양군사이의 재발양상의 유의있는 차이는 없었다(Table 6).

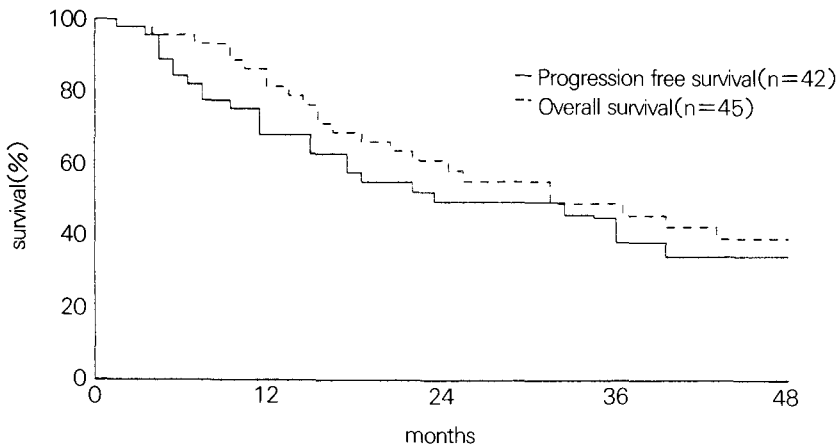


Fig. 1. Progression free survival and overall survival in entire patients.

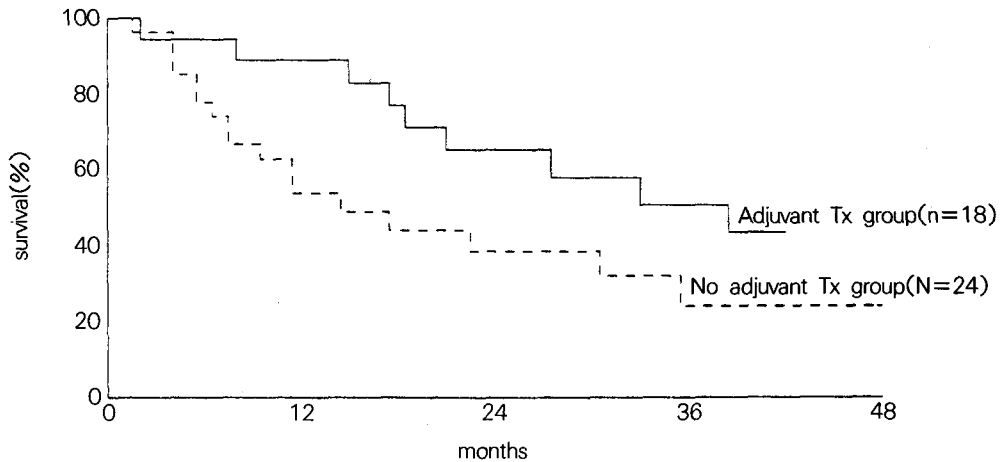


Fig. 2. Progression free survival according to treatment group($P>0.05$).

Table 4. Analysis of prognostic factor in adjuvant therapy group

| | PFS(%) | p value* | OS(%) | p value* |
|---------------------------------|--------|----------|-------|----------|
| Tumor site | | NS | | NS |
| nasopharynx | 73.6 | | 73.7 | |
| oral cavity | 34.4 | | 40.6 | |
| Tumor differentiation | | NS | | NS |
| differentiated | 67.8 | | 71.7 | |
| undifferentiated | 62.1 | | 70.8 | |
| T stage | | NS | | NS |
| T1 | 100 | | 100 | |
| T2 | 62.5 | | 80 | |
| T3 | 100 | | 100 | |
| T4 | 32.2 | | 37.5 | |
| N stage | | NS | | NS |
| N1 | 0 | | 0 | |
| N2 | 56.2 | | 67.1 | |
| N3 | 75.0 | | 75.0 | |
| Response to induction treatment | | NS | | NS |
| CR responder | 100 | | 100 | |
| non-CR responder | 60 | | 66.7 | |

PFS : progression free survival at 2 years
 OS : overall survival at 2 years
 NS : not significant *log rank test

Table 5. Analysis of prognostic factor in adjuvant therapy group

| | PFS(%) | p value* | OS(%) | p value* |
|---------------------------------|--------|----------|-------|----------|
| Tumor site | | NS | | NS |
| nasopharynx | 62.2 | | 76.2 | |
| oral cavity | 19.7 | | 24.3 | |
| larynx & hypopharynx | 80.0 | | 80.0 | |
| paranasal sinus | 0 | | 34.0 | |
| oropharynx | 0 | | 0 | |
| Tumor differentiation | | NS | | NS |
| differentiated | 42.9 | | 52.5 | |
| undifferentiated | 40.0 | | 60 | |
| T stage | | NS | | NS |
| T2 | 40.0 | | 53 | |
| T3 | 37.5 | | 52 | |
| T4 | 56.2 | | 68.1 | |
| N stage | | NS | | NS |
| N1 | 29.6 | | 40.1 | |
| N2 | 50.5 | | 57.1 | |
| N3 | 19.7 | | 45.7 | |
| Response to induction treatment | | NS | | NS |
| CR responder | 37.5 | | 42.5 | |
| non-CR responder | 42.7 | | 56.9 | |

PFS : progression free survival at 2 years
 OS : overall survival at 2 years
 NS : not significant *log rank test

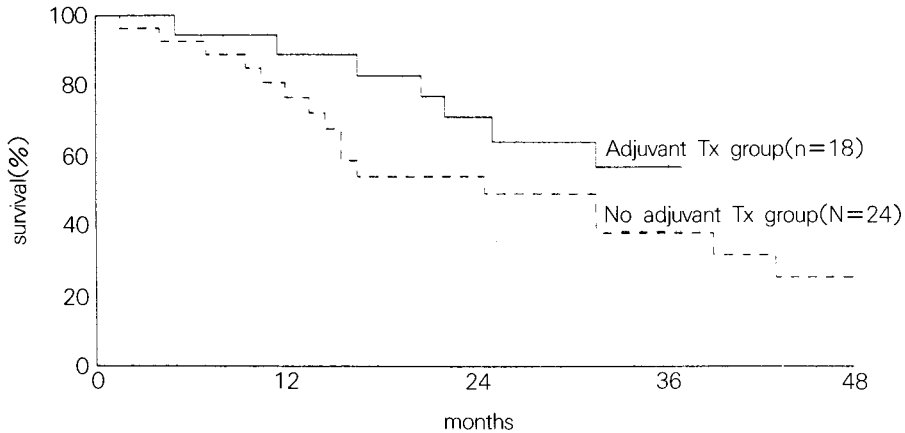


Fig. 3. Overall survival according to treatment group($P>0.05$).

Table 6. Patterns of treatment failure

| failure | 가군 | 나군 | Total |
|--------------|----------|-----------|-----------|
| | No.(%) | No.(%) | No.(%) |
| Locoregional | 5(27.7%) | 10(37.0%) | 15(33.3%) |
| Systemic | 5(27.7%) | 2(7.4%) | 7(15.6%) |
| Lung | 2 | — | 2 |
| Bone | 2 | 1 | 3 |
| Liver | 1 | — | 1 |
| Brain | — | 1 | 1 |

6. 부작용

유도약물요법의 부작용은 오심, 구토(71.6%)가 가장 많았으며 그외 구강점막염(24.4%), 설사(8.9%) 등이 있었으며 혈액학적 부작용으로 빈혈(11.1%), 백혈구 감소증(15.5%), 혈소판 감소증(8.9%) 등이 나타났다(Table 7).

보조약물요법에서도 오심, 구토(83.3%), 구강점막염(44.4%), 설사(5.6%), 빈혈(22.2%), 백혈구 감소증(33.3%), 혈소판 감소증(22.2%) 등의 부작용이 나타났다(Table 8). 그러나 나타난 부작용의 대부분이 WHO grade 1~2였고, 정도에 따라 약제 투여량을 조절하였으며 입원치료를 요하거나 부작용으로 인한 치료중단 또는 사망은 없었다.

방사선 치료시 구강건조증 및 구강점막염이 가장 흔하였으며 수술요법을 시행한 9예중 1예에서 수술후 폐렴 및 패혈증이 병발하여 사망하였다.

고 안

두경부 상피세포암은 수술 및 방사선치료의 국

Table 7. Toxicities to induction chemotherapy

| Toxicity | WHO grade | | | | Total(%) |
|------------------|-----------|----|---|---|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| GI tract | | | | | |
| nausea/vomiting | 8 | 16 | 8 | 0 | 32(71.6%) |
| mucositis | 5 | 3 | 3 | 0 | 11(24.4%) |
| diarrhea | 4 | 0 | 0 | 0 | 4(8.9%) |
| Hematology | | | | | |
| anemia | 1 | 3 | 1 | 0 | 5(11.1%) |
| leukopeina | 1 | 4 | 2 | 0 | 7(15.5%) |
| thrombocytopenia | 2 | 2 | 0 | 0 | 4(8.9%) |

Table 8. Toxicities to adjuvant chemotherapy

| Toxicity | WHO grade | | | | Total(%) |
|------------------|-----------|---|---|---|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| GI tract | | | | | |
| nausea/vomiting | 3 | 7 | 5 | 0 | 15(83.3%) |
| mucositis | 3 | 3 | 2 | 0 | 8(44.4%) |
| diarrhea | 1 | 0 | 0 | 0 | 1(5.6%) |
| Hematology | | | | | |
| anemia | 2 | 1 | 1 | 0 | 4(22.2%) |
| leukopeina | 3 | 2 | 1 | 0 | 6(33.3%) |
| thrombocytopenia | 2 | 2 | 0 | 0 | 4(22.2%) |

소요법이 표준치료이나 환자의 70% 이상이 진단 당시 병기 III, IV기의 국소 진행암 또는 전이암으로 적절한 국소요법에도 불구하고 높은 국소재발을 및 원격전이로 그 예후가 비교적 불량한 것으로 보고되고 있다⁵⁾⁶⁾.

과거 10년동안 이러한 국소요법 이외에 유도약물요법 및 또는 보조약물요법을 병용하는 다방면치

료요법(multimodality treatment)을 통하여 국소재발 및 원격전이율 낮추고 생존율을 향상시키고자 하는 많은 노력이 이루어져 왔다. 이러한 다방면 치료요법은 크게 세가지 방향으로 시도되고 있는데 첫째, 국소요법전에 선행약물요법(또는 유도약물요법)을 시행하여 약물치료로 병변의 크기를 축소시켜 국소요법에 의한 국소조절효과를 항진시키며 미세 원격전이 병소(occult micrometastasis)를 초기에 치료하여 원격전이율을 감소시키고자 하는 것이다¹⁷⁻¹⁹⁾. 둘째, 선행약물요법 시행여부에 관계없이 국소요법후 보조약물요법을 시행하여 국소요법후에 남아있을 수 있는 미세 잔류병소 및 원격전이병소를 제거하고자 하는 것이다¹⁷⁾¹⁹⁾. 셋째, 동시 약물-방사선요법을 시행하여 국소치료 실패의 원인이 되는 방사선 저항성을 극복하고 원격전이를 조기에 치료하고자 하는 것이다¹⁹⁻²¹⁾.

두경부 상피세포암에서 사용되는 항암약물요법에는 cisplatin, bleomycin, methotrexate, 5-FU 등이 있으며 단독 사용시 전체 관해율은 15~30%로 보고되고 있다¹⁸⁾²²⁾. 그러나 cisplatin을 포함하는 2제 이상의 병용약물요법에 대한 시도가 활발히 이루어진 이래 재발 또는 원격전이암인 경우 30~60%의 전체관해율이 보고되고 있으며²²⁾ 과거 치료력이 없는 국소 진행암인 경우 전체관해율이 40~70%, 완전관해율이 20~25%로 나타나고 있다⁷⁻¹⁰⁾. 그중 특히 두경부 상피세포암에서 효과적인 약물요법으로 가장 많이 보고되는 것이 cisplatin과 5-FU 병용약물요법으로 1982년 Kish등²³⁾에 의해 88.5%의 전체 관해율이 보고된 이래 cisplatin 및 5-FU 병용약물요법의 결과는 Weaver등²⁴⁾, Amrein등²⁵⁾, Greenberg등⁸⁾, Kish등⁹⁾, Voke등¹⁰⁾에 의해 보고되었으며 그 전체 관해율은 70~100%였고 완전 관해율은 20~70% 정도이다. 또한 약물요법에 임상적으로 완전관해를 보인환자에서 75%까지는 조직학적으로 완전관해 상태를 보인다고 보고되고 있으며 이러한 선행약물요법에 대한 반응의 정도는 차후 국소요법시 방사선 치료에 대한 반응과 직접적인 관계가 있다고 알려져 있다²⁶⁾²⁷⁾. 국내에서는 노등¹³⁾이 국소진행 두경부 상피세포암 40예를 대상으로 cisplatin 및 5-FU 유도약물 2회 시행후 근치적 국소요법을 시행하여, 유도약물요법후 92.5%의 관해율(완전관해 20%) 및 국소요법 추가후

97.1%(완전관해 65.7%)의 관해율을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 cisplatin 및 5FU 병용 선행약물요법후 평가 가능한 환자 45예중 완전관해 7예(15.4%), 부분관해 30예(67%)로 전체 관해율이 82.4%이었으며 수술 및 또는 방사선치료등의 국소요법후 완전관해 29예(64.4%), 부분관해 13예(29%)로 전체 관해율이 93.4%로 나타났다.

그러나 선행약물요법이 이러한 높은 관해율을 보여주시는 하였으나 randomized controlled study²⁶⁻²⁸⁾들에서 선행약물요법에 의한 생존율의 향상이 입증되지는 못하였다. 이에 선행약물요법에 국소치료후 보조약물요법을 시행하여 생존율을 높이고자 하는 시도가 이루어져 왔다. 즉 선행약물요법에 반응한 환자에 대하여 국소치료후 보조약물요법을 실시한 결과, 보조약물요법이 생존율을 향상시킨다는 보고¹⁷⁾²⁹⁾가 있었고, 특히 Johnson등³⁰⁾은 국소치료후 5-FU와 methotrexate병용 보조약물요법을 시행한 경우 2년 무병 생존율이 66%이나 보조약물요법을 시행하지 않은 군은 38%임을 보고하였으며, Ervin등¹⁷⁾은 randomized study에서 선행약물요법에 부분관해 이상을 보인 환자에서 보조약물요법을 시행했을 때 3년 무병 생존율이 88%이나 보조약물요법을 시행하지 않은 군에서는 55%였음을 보고하였다.

무작위화가 이루어지지 않았으나, 전향적으로 계획되어 시행된 본 연구에서는 선행약물요법 및 국소요법후 보조약물요법을 시행한 군에서의 4년 진행정지생존율 및 전체 생존율은 각각 43.4% 및 56.9%로서 보조약물요법을 시행하지 않은 군의 24.1% 및 25.5%보다 높게 나타났으나 통계적인 차이는 없었다(Fig. 2, 3). 보조약물요법후 생존기간의 유의한 차이를 발견할 수 없었던 점은 대상환자수가 적었고, 방사선요법후 보조요법의 감량이 불가피한 경우등이 있었으며, Ervin등¹⁷⁾이 국소치료후 무병상태인 환자에서만 보조약물요법을 시행한 것과는 달리 본 연구계획에는 선행약물요법에 반응이 나타난 모든 환자에서 보조약물요법을 계획하여, 보조약물요법을 시행한 18예중 5예는 국소요법후 부분관해인 상태에서 보조요법을 시행받아 전체생존율의 차이를 보기에는 어려웠던 것으로 사료된다.

국소 진행 두경부암에서 예후에 미치는 요소는 원발부위, T병기, N병기 및 조직형등이 있으며 이의

선행약물요법에 대한 반응등이 제시되고 있다^{7)17) 29)}. 특히 Jacobs등³¹⁾은 전체 462명을 대상으로 한 Head and Neck Contracts Program중 보조약물요법에 의한 생존기간의 비교연구에서 구강암, T1 및 T2병기, N1 및 N2병기 질환에서 보조약물요법후 생존율의 향상이 있음을 보고하였으나, 본 연구에서는 원발부위, 분화형 T 및 N병기, 유도약물요법에 대한 완전관해여부와 생존율 사이에는 예수가 작아 통계적 유의성은 찾을 수 없었다(Table 4, 5).

Cisplatin과 bleomycin 병용요법으로 462예를 대상으로 비교 연구한 Head and Neck Contracts Program에서는 유지약물요법(또는 보조약물요법)을 시행한 군에서 원격전이율이 9.1%로서 국소요법 또는 선행약물요법만 시행한 군의 19%보다 원격전이율이 유의하게 감소하고 첫번째 원격전이까지의 기간(time to first distant relapse)이 연장됨을 보고하였으며³²⁾ Head and Neck Intergroup Study³³⁾에서도 cisplatin 및 5-FU 병용약물요법시 원격전이율이 15%로 방사선 단독치료만의 23%보다 유의한 감소가 나타남을 보고하였다. 본 연구에서는 보조약물요법군에서 국소재발 5예(27.7%), 원격전이 5예(27.7%), 보조약물요법을 시행하지 않은 군에서는 각각 10예(37%) 및 2예(7.4%)로서 양군사이에 재발양상의 유의한 차이가 없어 유도약물요법 및 국소요법후 보조약물요법에 추구하는 것이, 미세 원격전이병소를 제거하여 원격전이를 방지하는 효과가 우월함예 제시하여 주지는 못하였다.

두경부암에서 약물요법의 효과로서 최근 중요시 되는 것이 장기 보존(organd preservation)의 개념으로, 즉 Karp등³⁴⁾, Pfister등³⁵⁾이 후두암에 있어서 후두의 외과적 절제없이 유도약물요법 및 방사선 치료만으로도 생존기간의 차이없이 음성을 보존할 수 있음을 보고하였으며, 332예를 대상으로한 randomized study²⁸⁾에서는 유도약물요법 및 방사선 치료군의 2년 생존율이 68%로서 수술 및 방사선 치료군의 68%와 차이가 없었으며, 국소재발은 약물요법군에서 높았으나, 원격전이 및 이차 원발부위암(second primary cancer)은 약물요법군에서 유의하게 낮아, 외과적 절제없이 약물요법 및 방사선 치료만으로 음성을 보존하면서 효과적인 치료를 할 수 있음을 하였다. 그러나 본 연구에서는 후두암의

예수가 적어 이에 대한 분석은 되지않았으며 추후 이에 대한 비교 연구가 더 계속되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 치료독성은 오심, 구토 및 점막염등이 가장 흔하였으며 혈액학적 부작용으로 백혈구 감소증, 혈소판 감소증등이 나타났으나 대부분 경하였고 수용할 만한 정도였다. 오심 및 구토는 cisplatin을 포함하는 약물요법시 가장 흔하고 심각한 부작용이나, 적절한 진드제 특히 최근 임상적으로 많이 사용되는 serotonin 길항제인 ondansetron등이 적절한 사용으로 상당 부분 예방 및 치료가 가능하여³⁶⁾³⁷⁾, 항암약물요법시 계획된 용량을 정확히 투여하는데 큰 역할을 할 수 있을 것으로 사료된다.

결론적으로 국소진행 두경부 상피세포암의 치료에 있어서 유도약물요법 및 국소요법후 보조약물요법을 추가하는 것이 보조약물요법을 시행하지 않는 것에 비해 비교적 높은 생존율의 경향을 보였으나 통계적 유의성은 확인할 수 없었다. 향후 보다 많은 예를 대상으로 하는 비교 연구가 필요 하겠으며, 특히 두경부암의 생존율을 향상시키기 위해 최근 널리 시행되고 있는 동시 혹은 교대 약물-방사선요법¹⁹⁻²¹⁾에 대한 비교 연구가 필요하겠다.

결 론

국소 진행 두경부 상피세포암 환자에서 cisplatin 및 5-FU 병용약물요법으로, 유도약물요법 및 국소 치료후 보조약물요법을 시행한 군과 보조요법을 시행하지 않은 군을 비교 분석하였다. 대상환자 57예중 45예에서 평가 가능하였으며, 18예에서 보조약물요법을 시행하였으며, 27예는 국소치료후 추시 관찰하였다. 보조약물요법군과 비보조약물요법군 사이에 연령, 성별, 수행상태, 병기, 세포형의 유의한 차이는 없었다.

1) 전체 환자에서 유도약물요법에 완전 관해 15.4%, 부분 관해 67%로 82.4%의 관해율을 보였으며, 국소치료후 완전 관해 64.4%, 부분 관해 29%로 93.4%의 전체관해율을 나타냈다.

2) 4년 진행정지 및 전체 생존율은 보조약물요법군이 43.4% 및 56.9%로서 보조요법을 시행하지 않은 군의 24.1% 및 25.5%보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P>0.05$). 양군사이에

국소재발 및 원격전이 양상의 유의있는 차이는 없었다($P > 0.05$).

3) 약물요법의 부작용은 대부분 경하였다.

이상의 결과로 유도약물요법 및 국소요법후 보조약물요법을 추가하는 것이 생존율을 향상시키는데 우월한 효과를 보여주지는 못하였으나, 비교적 높은 생존률의 경향을 나타내었다. 따라서 향후 보다 많은 예를 대상으로 하는 비교연구가 필요하겠나.

References

- 1) Blitzer PH : *Epidemiology of head and neck cancer. Semin Oncol* 15 : 2, 1988
- 2) Ministry of Health and Social Affairs : *Five years report of cancer register programme in the Republic of Korea. J Korea Cancer Asso* 21 : 150, 1988
- 3) Parkin DM, Laara E, Muir CS : *Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancer in 1980. Int J Cancer* 41 : 184, 1988
- 4) Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensely JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, VonHoff DD : *Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : A Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol* 10 : 1245, 1992
- 5) Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, Goodnough LT, Mortimer JE, Einhorn LH, Schater L, Cherng N, Dalton T, Burroughs J, Rozenzweig M : *A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. J Clin Oncol* 20 : 257, 1992
- 6) Vikrams B, Strong EW, Shah JP, Spiro R : *Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. Head Neck Surg* 6 : 720, 1984
- 7) Pennacchio JL, Hong WK, Shapshay S, Gillis T, Vaughan C, Bhutani R, Ucmakli A, Katz AE, Bromer R, Willet B, Strong SM : *Combination of cisplatin and bleomycin prior to surgery and/or radiotherapy compared with radiotherapy alone for the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer* 50 : 2795, 1982
- 8) Greenberg B, Ahmann E, Garewal H, Koopmann C, Coulthard S, Berzes H, Alberts D, Shim D, Slymen D : *Neoadjuvant therapy for advanced head and neck cancer with allopurinol-modulated high dose 5-fluorouracil and cisplatin. A phase I-II study. Cancer* 59 : 1860, 1987
- 9) Kish JA, Ensley JE, Jacobs JR, Binns P, A1-Sarraf M : *Evaluation of high dose cisplatin and 5-FU infusion as initial therapy in advanced head and neck cancer. Am J Clin Oncol* 11 : 553, 1988
- 10) Voke EE, Schilsky RL, Weichselbaum RR, Kozloff MF, Panje WR : *Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil, and high dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer : A clinical and pharmacologic analysis. J Clin Oncol* 8 : 241, 1990
- 11) 김병수 : 두경부암의 유도항암요법. 대한두경부종양학술지 1 : 75, 1985
- 12) 김주향 · 김병수 · 고은희 · 이이형 · 김귀언 · 서창욱 · 오원용 · 조관호 · 성진실 · 홍원표 · 정명현 · 이원상 · 박정수 · 이충국 · 이의용 : 두경부상피세포암에 대한 유도화학요법의 효과. 대한암학회지 17 : 28, 1985
- 13) 노재경 · 이화영 · 정현철 · 박용준 · 노형근 · 서창욱 · 김귀언 · 노준규 · 홍원표 · 박정수 · 김병수 · 이충국 · 이의용 : 국소진행 두경부상피세포암에서 선행화학요법 및 보조화학요법을 포함하는 복합치료요법의 효과. 대한암학회지 22 : 518, 1990
- 14) 윤일국 · 김종완 · 길준영 · 전의건 · 김삼용 · 유장열 : 진행된 두경부암에 대한 EAP 복합화학요법. 대한암학회지 23 : 380, 1991
- 15) American Joint Committee on Cancer : *Manual for staging of cancer. 4th edit. JB Lippincott, Philadelphia, 1992 : 27-48*
- 16) Miller AB, Hoogstraten B : *Ataquet M, Winkler A : Reporting results of cancer treatment. Cancer* 47 : 207, 1981
- 17) Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR, Fallon BG, Miller D : *Fabian RL, Posner MR, Norris CM Jr, Tuttle SA, Achoenfeld DA, Price KN, Frei EIII : An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in multidisciplinary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol* 5 : 10, 1986

- 18) Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA : *Cancer, principles and practice of oncology. JB Lippincott, philadelphia, 1993 : 582-592*
- 19) Dimery IW, Hong WK : *Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 85 : 95, 1993*
- 20) Al-Sarraf M, Pajak TF, Marcial VA, Mowry P, Cooper JS, Stetz J, Ensley JF, Velez-Garcia E : *Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 59 : 259, 1987*
- 21) Taylor SG IV, Murthy AK, Caldarelli DD, Showel JL, Kiel K, Griem KL, Mittal BB, Kies M, Hutchinson Jr JC, Holinger LD, Campanella R, Witt TR, Hoover S : *Comined simultaneous cisplatin/fluorouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. J Clin Oncol 7 : 846, 1989*
- 22) Wittes RE : *Chemotherapy of head and neck. Otolaryngol Clin N Am 13 : 515, 1986*
- 23) Kish J, Brelichman A, Jacob J, Hoschner J, Kinzie J, Loh J, Weaver A, Al-Sarraf M : *Clinical trial of cisplatin and 5FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Treat Reop 66 : 471, 1992*
- 24) Weaver A, Flemming S, Kish J, Vandenberg H, Jacob J, Crissman J, Al-Sarraf M : *Cis-platinum and 5-FU as induction therapy for advanced head and neck cancer. Am J Surg 144 : 445, 1982*
- 25) Amrein PC, Witzman SA : *Treatment of squamous cell carcinoma of the and neck with cisplatin and 5-fluorouracil. J Clin Oncol 3 : 1632, 1985*
- 26) Toohill RJ, Anderson T, Byhardt RW, Cox JD, Duncavage JA, Grossman TW, Haas CD, Haas JS, Hartz AJ, Libnoch JA, Malin TC, Ritch PS, Wilson JF : *Cisplatin and fluorouracil as neoadjuvant therapy in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 113 : 758, 1987*
- 27) Martin M, Hazan A, Vergnes L : *Randomized study of 5-fluorouracil(5-FU) and cisplatinum (DDP) as neoadjuvant therapy in head and neck cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 8 : 175, 1989*
- 28) Department of Veterans Affairs Laryngela Cancer Group : *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 324 : 1685, 1991*
- 29) Cogetti F, Pinnaro P, Ruggaro EM, Carlimi P, Perrino A, Imperimbato FA, Calabresi F, Chilelli MG, Giammarelli D : *Prognostic factors for chemotherapy response and survival using combination chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck squamous cell cancer. J Clin Oncol 7 : 829, 1989*
- 30) Johnson JT, Meyers EN, Schramm VL Jr, Mayer-nik DG, Nolan TA, Sigler BA, Wagner RL : *adjuvant chemotherapy for high risk squamous-cell carcinoma of head and neck. J Clin Oncol 5 : 456, 1987*
- 31) Jacobs C, Makuch R : *Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer : A subset analysis of the Head and Neck Contracts Program. J Clin Oncol 8 : 838, 1990*
- 32) Head and Neck Contracts Program : *Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma : Final report of the Head and Neck contracts Program. Cancer 60 : 301, 1987*
- 33) Laramore GE, Scott CB, Al-Sarraf M, Haselow RE, Ervin TJ, Wheeler R, Jacobs JR, Schuller DE, Gahbauer RA, Schwade JG, Campbell BH : *Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinoma of the head and neck : Report on Intergroup Study 0034. Int J Radiat Biol Phys 23 : 705, 1992*
- 34) Karp DD, Vaughan CW, Carter R, Willett B, Heeren T, Calarese P, Zeiter S, Strong MS, Hong WK : *Larynx preservation using induction chemotherapy plus radiation therapy as an alternative to laryngectomy in advanced head and neck cancer. Am J Clin Oncol 14 : 273, 1991*
- 35) Pfister DG, Strong E, Harrison L, Haines I, Pfister DA, Sessions R, Spiro R, Shah J, Gerold F, McLure T, Vikaram B, Fass D, Armstrong J, Bosl GJ : *Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. J Clin Oncol 9 : 850, 1991*
- 36) Marty M, Pouillart P, Scholl S, Droz JP, Azab M, Brion N, Pujade-Lauraine E, Paule B, Paes D, Bons J : *Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (serotonine) antagonist ondansetron(GR 38032 F) with high-dose metocloptamide in the control of cisplatin induced emesis. N Engl J Med 322 : 816, 1990*

37) Roila F, Tanato M, Cognetti F, Cortesi E, Favalli G, Marangolo M, Amadori D, Bella MA, Gramazio V, Donati D, Ballatori E, Del Favera A : *Prevention of cisplatin induced emesis : A double-blind multi-*

center randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. J Clin Oncol 9 : 675, 1991