

국소진행성 두경부암 환자에서 선행항암화학요법

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김 훈 교

Induction Chemotherapy as a Part of Multimodality Approach in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer

Hoon-Kyo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

국소 진행성(3, 4기) 두경부암은 고전적인 수술과 방사선치료를 하더라도 국소재발(50-80%)과 원격전이(20~35%)가 발생하며 예후가 비교적 불량하다¹⁾.

선행항암화학요법(induction chemotherapy)은 과거 치료 받지 않은 국소진행성암환자에게 투여하여 원발병소의 크기를 줄여 병기를 낮추고(down staging), 미세전이 병소(micrometastatic lesion)를 소멸시키므로서, 선행항암화학요법전에는 불가능하였던 수술을 가능하게 하거나 방사선 치료의 효과를 증진시킬 수 있는 장점과 목적을 갖고있다. 특히 선행항암화학요법후 방사선 치료를 연속으로 추가 하므로써 치료효과를 늘리고, 환자에 따라서는 수술을 피할 수 있어서 두경부암환자에서 장기의 고유한 기능을 유지할 수도 있게 발전되었다²⁾³⁾.

1970년대부터 PB(cisplatin과 bleomycin), PBM(cisplatin, bleomycin과 methotrexate), PBV(cisplatin, bleomycin과 vincristine) 등을 이용한 선행항암화학요법이 두경부암환자에게 적용되어 왔으나 완전반응률이 낮고 두경부암환자들이 대부분 흡연자로 폐기능부작용이있는 bleomycin사용에 제한이 따랐다⁴⁾.

최근 두경부암 환자에서 cisplatin이 사용되어 좋은 항암효과가 알려졌고, 특히 치료받은적이 없는 환자에서 5-fluorouracil(5-FU)과 cisplatin의 복합 항암화학요법(FP요법)으로 Weaver 들⁵⁾은 FP 요법을 3회 치료하여 94%의 전체반응률과 55%의 완전반응률을,

Jacobs 들²⁾은 90%의 전체반응률과 60%의 완전반응률을, Haas 들⁶⁾은 87%의 전체반응률과 17%의 완전반응률을 보고하였다. 김 들⁷⁾의 연구에서는 전체반응률은 82.9%였고 완전반응률은 30%였다.

한편 taxanes, vinorelbine, topoisomerase I inhibitor, gemcitabine 등 새로운 항암제가 개발되어 두경부암환자에서 임상연구 중에 있다.

선행항암화학요법을 적용할 때 가장 높은 완전반응률을 얻기위한 가장 적절한 횟수는 확실하지 않지만 통상 3회 치료한다. Weaver 들⁵⁾은 FP요법을 2회치료할 때와 3회치료할 때의 완전반응률(전체반응률)은 각각 19%(89%)와 55%(94%)로 3회 치료할 때 더 높은 완전반응률을 얻을 수 있었음을 보고하였다. Al-Kourainy 들⁸⁾은 2회 치료후 완전반응률 20%와 3회 치료후 완전반응률 54%를 경험하였고 대상환자중 완전반응을 얻은 환자를 수술하였는데 병리학적 완전반응률은 2회치료후 0%인 반면에 3회 치료후에는 50%였다고 한다. Wolf 들³⁾은 후두암 환자에서 2회 치료후와 3회치료후의 완전반응률(전체반응률)을 각각 31%(84%)와 49%(98%)로 보고하고 있다. 한편 노 들⁹⁾은 2회 치료후 완전반응률 20%를 보고하였다. 이러한 성적들은 선행항암화학요법을 2회 치료할 때보다 3회 치료할 때 더 높은 완전반응률과 병리학적 완전반응률을 얻을 수 있음을 증명하고 있으며 부작용이 더 증가하지는 않았다. 한

편 4회 이상 치료하면 완전반응률을 더 높일 수 있을지의 문이고 cisplatin에 의한 말초신경염등의 부작용이 발생할 수 있다.

또한 Greenberg 들¹⁰⁾의 FP요법에 allopurinol을 추가하고 5-FU 용량을 증가하여 반응률을 높이려 시도하였는데 독성만 증가했을 뿐이었다. 그리고 방 들¹¹⁾과 정 들¹²⁾은 완전반응률(전체반응률)을 각각 9.4%(87.5%), 0%(31%)로 보고하였는데 이는 5-FU를 적게 투여하였기 때문인 것으로 사료된다.

항암화학요법의 목적은 완전반응을 유도하여 암환자의 완치를 꾀하는 것이다. 그러한 목적을 달성하기 위해서는 충분한 용량의 항암제(추천량 100%)를 현재 가장 적절한 횟수로 인정되는 3회 치료하는 것이 바람직하다.

두경부암환자에서 cisplatin을 포함한 복합항암화학요법에 의한 치료효과는 다음 치료 순서인 방사선 치료 효과를 미리 예측할 수 있다. Ensley 등¹³⁾은 항암요법에 반응한 경우 방사선치료를 반응할 확률이 높고(97.6%) 반응하지 않은 경우 방사선 치료에 반응할 확률이 매우 낮음(5.5%)을 관찰하였고, Glick 등¹⁴⁾도 항암요법후 부분반응을 보인 경우 방사선치료후 67%에서 완전반응을 보였으나 부분반응보다 못한 반응인 경우 20%에서만 완전반응을 관찰할 수 있었다. 김 들⁷⁾의 치료 결과에서도 선행항암화학요법에 부분반응을 보인 환자는 방사선치료후 51.9%가 완전반응을 보였지만 무반응환자 3명은 방사선 치료후에도 계속 무반응이었다. 즉 항암요법에 의한 암치료(반응) 결과에 따라 두경부암 환자중에서 다음 치료 순서인 방사선치료가 도움이 될 환자군(subgroup)을 구분할 수 있다. 두경부암 환자에서 항암요법을 2회 투여하면 반응여부를 알 수 있으니까 선행항암화학요법을 2회 투여한후 반응이 없는 환자는 방사선치료 외의 다른 치료를 선택하여야 하겠다. 김 들⁵⁾은 선행항암화학요법에 반응이 없는 환자중 첫 3명은 방사선치료를 하였는데 반응이 없었고, 그 후의 환자들은 방사선 치료를 실시하지 않았으며 6명은 cisplatin 100mg/m²를 3~4주 간격으로 3회투여하면서 동시에 방사선치료(concurrent chemo-radiotherapy)를 투여하여 4명에서 부분반응이상의 치료효과를 관찰하였다.

동시 방사선치료/항암화학요법은 두경부암환자 치료에서 가장 기대되는 연구분야이다. 방사선치료를 의한 DNA손상 회복기전의 방해, 방사선 치료후의 암세포 repopulation의 감소, 한가지 치료법에 대해 내성이 발

생한 암세포 clone의 박멸, cell cycle synchronization 등이 동시치료의 이론적인 기전¹⁶⁾이며, 방사선치료 영역내 암치료효과가 증대되어 국소암조절이 향상되고 생존율이 증가할 가능성이 있다. 단일 항암제로는 cisplatin과 5-FU 등이 주로 이용되고 최근 개발된 paclitaxel과 gemcitabine도 radiation sensitizer의 작용이 있다고 한다. 더 적극적인 복합항암화학요법(cisplatin과 5-FU를 복합한 요법 등)은 부작용이 증대되어 방사선치료가 자주 중단된다. 아직 표준 치료방법으로 추천되는 특별한 항암요법(단일 항암제중 어떤 것, 복합항암화학요법 등)은 없지만 동시치료를 하므로써 생존율이 증가됨이 보고되고 있다¹⁷⁾.

미국 후두암연구³⁾에서 선행항암화학요법과 방사선치료로 수술후 방사선치료와 동일한 생존율을 보이면서 대상환자의 약 2/3에서 성대를 보존할 수 있음을 증명하였는데 장기 고유기능의 보존(organ preservation)이라는 면에서 매우 중요한 성공적인 연구결과이다. 그러나 이들의 연구로는 방사선치료 단독요법에 의한 성대보존의 가능성을 알수 없었다. 현재 Intergroup Study에서 방사선치료 단독요법군, 항암항암요법후 방사선치료군, 동시 방사선치료/항암화학요법군을 비교하는 연구가 진행 중에 있다¹⁸⁾.

생존율 증가라는 면에서 선행항암화학요법의 결과는 아직 실망스러운데 여러 선행항암 화학요법의 연구에서 생존율증가를 증명하지 못하였기 때문이다. 괄목할 만한 생존율이 증가되지 못한 이유는 수술이나 방사선치료에 의한 두경부암의 국소 조절율을 선행항암화학요법이 증가시키지 못하기 때문이었다. 그러나 최근의 한 연구에 의하면 항암화학요법(cisplatin/5-FU) 4회후에 방사선치료 혹은 수술요법으로 수술이 불가능했던 환자에서 생존율이 의미있게 증가되었다고 한다¹⁹⁾.

수술 후에 국소재발과 원격전이등 치료실패율이 제 III, IV기 두경부 암환자에서 높다는 이론적인 배경으로 수술후 보조항암 화학요법(adjunct chemotherapy)의 필요성이 인정되지만 이에 대한 연구는 비교적 잘 되어 있지 않다. Intergroup Study에 의하면 수술후 보조항암화학요법은 치료효과(생존율을 늘리는)가 없지만 고위험군(extracapsular spread, close surgical margin, in situ carcinoma at margin)에서는 치료 효과가 있었다고 한다²⁰⁾.

국소 진행성 두경부암 환자에서 Multimodality Ap-

proach의 중요한 한부분으로 인정되고 있는 선행항암화학요법의 적절한 횟수와 용량, 선행항암화학요법에 무반응 환자의 치료에 대한 대책, 선행항암화학요법으로 치료받은 환자에서 생명연장의 효과가 아직 확실하지 않았다는 점 등이 문제점으로 지적되고 있고 치료효과가 더 좋은 특별한 복합항암 화학요법 등의 개발이 요구된다. 또한 수술후 재발을 방지할 수 있는 치료법이 연구개발되어야 하겠다.

References

- 1) Hong WK, Bromer R : *Medical Intelligence. Current Concepts : Chemotherapy in head and neck cancer. N Engl J Med* 308 : 75-79, 1983
- 2) Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, Kohler M, Fee WE : *Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head and neck cancer. Cancer* 60 : 1178-1183, 1987
- 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) Choksi AJ, Dimery IW, Hong WK : *Adjuvant chemotherapy of head and neck cancer : the past, the present, and the future. Semin Oncol* 15 : 45-59, 1988
- 5) Weaver A, Fleming S, Ensley J, Kish JA, Jacobs J, Kinzie J, Crissman J, Al-Sarraf M : *Superior clinical response and survival rates with initial bolus of cisplatin and 120 hour infusion of 5-fluorouracil before definitive therapy for locally advanced head and neck cancer. Am J Surg* 148 : 525-529, 1984
- 6) Haas C, Byhardt R, Cox J, Duncavage J, Grossman T, Haas J, Hartz A, Libnoch J, Malin T, Ritch P, Toohill R : *Randomized study of 5-fluorouracil and cis-platinum as initial therapy of locally advanced squamous carcinoma of the head and neck : a preliminary analysis. Proc Am Soc Clin Oncol* 4 : 143, 1985
- 7) 김훈교 · 한지연 · 송호철 · 강진형 · 문한림 · 홍영선 · 이경식 · 김동집 · 김민식 · 조승호 · 서병도 · 최규호 · 장홍석 · 윤세철 : 국소진행성 두경부암 환자에서 Cisplatin과 5-Fluorouracil의 선행항암화학요법과 방사선 치료. 대한내과학회잡지 49 : 484-491, 1995
- 8) Al-Kourainy K, Kish J, Ensley J, Tapazoglou E, Jacobs J, Weaver A, Crissman J, Cummings G, Al-Sarraf M : *Achievement of superior survival for histologically negative versus histologically positive clinically complete responders to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer. Cancer* 59 : 233-238, 1987
- 9) 노재경 · 이화영 · 정현철 · 박용준 · 노형근 · 서창옥 · 김귀언 · 노준규 · 홍원표 · 박정수 · 김병수 · 이충국 · 이의용 : 국소진행 두경부 상피세포암에서 선행화학 요법 및 보조화학요법을 포함하는 복합치료요법의 효과. 대한암학회잡지 22 : 518-531, 1990
- 10) Greenberg B, Ahmann F, Garewal H, Koopman C, Coulthard S, Berzes H, Alberts D, Shimm D, Slymen D : *Neoadjuvant therapy for advanced head and neck cancer with allopurinol-modulated high dose 5-fluorouracil and cisplatin. Cancer* 59 : 1860-1865, 1987
- 11) 방영주 · 윤성수 · 박근철 · 이재훈 · 김승택 · 김노경 · 박찬일 · 김광현 · 민양기 : 국한성 진행 두경부 악성종양(편평 상피암)에 대한 선행 화학요법 및 방사선 요법의 병용치료 효과. 대한 암학회지 20 : 82-89, 1988
- 12) 정혜진 · 김시영 · 윤희중 · 조정삼 : 두경부종양에서 5-FU와 cisplatin의 복합 화학요법의 효과. 대한내과학회학술대회초록집. 45 : 268(#268), 1993
- 13) Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, Kinzie J, Crissman J, Kish JA, Cummings G, Al-Sarraf M : *Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. Cancer* 54 : 811-814, 1984
- 14) Glick JH, Marcial V, Richter M, Velez-Garcia E : *The adjuvant treatment of inoperable stage III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck with platinum and bleomycin infusions prior to definitive radio-therapy. Cancer* 46 : 1919-1924, 1980
- 15) 김훈교 · 강진형 · 이경식 · 김동집 · 장홍석 · 윤세철 · 조승호 · 서병도 : 유도 항암요법에 반응치 않는 환자와 재발한 두경부암환자에서 Cisplatin과 방사선 동시치료. 대한두경부종양학술지 8 : 21-24, 1992
- 16) Vokes EE, Weichselbaum RR : *Concomitant chemoradiotherapy. Rationale and clinical experience*

- in patients with solid tumors. J Clin Oncol 8 : 911-934, 1990*
- 17) Adelstein DJ, Kalish LA, Adams BL, et al : *Concurrent radiation therapy and chemotherapy for locally unresectable squamous cell head and neck cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group pilot study. J Clin Oncol 11 : 2136-2142. 1993*
 - 18) Forastiere AA : *Cisplatin and radiotherapy in the management of locally advanced head and neck cancer. Int J Biol Phys 27 : 465-470, 1993.*
 - 19) Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al : *Phase II trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 86 : 265-272, 1994*
 - 20) Laramore GE, Scott CB, Al-Sarraf M, et al : *Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck. Report of Intergroup Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23(4) : 705-713, 1992*