

진행성 두경부암에서 선행항암요법과 방사선요법의 치료성적

아주대학교 의과대학 이비인후과교실,* 혈액종양내과학교실,** 방사선종양학교실***
김철호* · 최진혁** · 이진석* · 오영택***

= Abstract =

Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in the Treatment of Advanced Head and Neck Cancer : Protocol Based Study

Chul-Ho Kim, M.D.,* Jin-Hyuk Choi, M.D.,* Jinseok Lee, M.D.,** Young-Taek Oh, M.D.***

Department of Otolaryngology,* Hemato-Oncology,** and Radiation Oncology,***
Ajou University School of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives : Standard treatment of locally advanced laryngeal, hypopharyngeal, and some oropharyngeal cancers includes total laryngectomy. In an attempt to preserve the larynx through induction chemotherapy, we designed induction chemotherapy followed by definitive radiation in patients with potentially respectable head and neck cancer to determine whether organ preservation is feasible without apparent compromise of survival.

Materials and Methods : The twenty-six patients diagnosed advanced head and neck squamous cell carcinoma, Stage III or IV (AJCC 2002) and performed organ preservation protocols in Ajou university hospital from 1994 to 2001 were included in this study.

Results : Neoadjuvant chemotherapy showed an overall response rate of 84.6% and a complete remission (CR) rate was 59.1% following neoadjuvant chemotherapy and radiation. Seven of thirteen patients were able to preserve their larynges for more than two years by chemotherapy and radiation. There were no treatment related mortality after 2 cycles of induction chemotherapy.

Conclusion : Although Organ preservation protocol through neoadjuvant chemotherapy and radiation need more controlled randomized study, it was considered alternative treatment modality in advanced head and neck cancer.

KEY WORDS : Head and neck neoplasm · Neoadjuvant therapy · Radiotherapy · Organ preservation.

서론

두경부암의 치료에 있어 가장 많은 실패의 원인은 국소 재발과 원격전이라고 할 수 있는데 이러한 문제를 해결하고자 선행항암화학요법이 두경부암에서 도입되었고 효과가 있다는 보고들이 발표되었다¹⁻³⁾. 이러한 선행항암화학요법은

시행 후 종양의 치료반응에 따라 방사선요법 만으로도 완전관해를 생각할 수 있게 되었으며, 이러한 경우 후두 등의 장기 보존이 가능하게 되어 환자의 삶의 질을 높이는 데 많은 도움이 될 수 있는 것으로 보고 되고 있다. 또한 수술적 치료와 생존율에 차이가 없다면, 선행항암화학요법으로 원격전이의 가능성을 줄이고 위험부담과 기능적 장애를 가지는 수술적 치료의 빈도를 줄일 수 있는 가능성을 높일 수 있다. 그리고 선행항암화학요법에 반응이 없는 경우나, 방사선요법 시행후 완전관해가 되지 않은 경우에도 상태에 따라 원발병소 부위를 수술할 수도 있고, 경부림프절만을 절제할 수 있어서 치료 방법 선택의 다양화를 꾀할 수 있는

교신저자 : 오영택, 442-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5
아주대학교 의과대학 방사선종양학교실
전화 : (031) 219-5338 · 전송 : (031) 219-5264
E-mail : ohyoung@ajou.ac.kr

Table 1. Patients selection criteria

1. Pathologically confirmed squamous cell carcinoma of larynx, hypopharynx, oropharynx requiring total laryngectomy
2. Surgically respectable cases without evidence of the distant metastases, prevertebral layer invasion, positive carotid occlusion test
3. Measurable and evaluable cases
4. No previous treatment
5. Karnofsky performance > 50%, Adequate hematologic, renal, hepatic and cardiopulmonary function
6. Informed consent

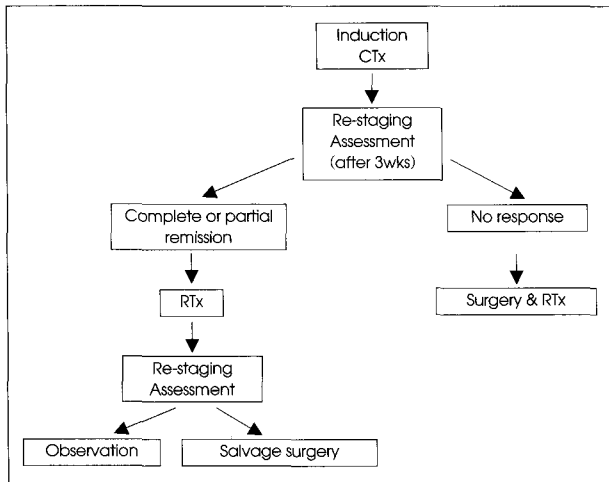


Fig. 1. Study protocol in patients with parapharyngeal abscess.

장점이 있다고 하겠다. Jacobs 등¹⁾은 절제 가능한 두경부 암 3, 4기 환자 30명을 대상으로 수술 또는 방사선치료를 하기 전에 cisplatin과 5-fluorouracil(5-FU)을 이용한 선행항암화학요법을 시행하여 12명에서 선행항암화학요법만으로 완전관해(complete remission)가 관찰되었고, 이 경우 방사선치료를 시행하여 2년 생존율이 70%, 무병생존율은 60%라고 보고하였으며 방사선 치료가 후두 기능을 보존할 수 있는 장점이 있다고 보고하였다. 이에 저자들은 진행성 두경부 악성종양에 있어서 선행항암화학요법과 방사선요법을 시행하여 장기보존을 하였던 예들을 미리 만들어진 protocol에 따라 연구 분석하여 선행항암화학요법과 방사선치료를 유용성 및 장기보존의 가능성에 대하여 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1994년 3월부터 2001년 12월까지 아주대학교병원에서 치료받은 두경부 악성종양 환자 중 선행항암화학요법을 시행받은 26예를 대상으로 하였고, 이들의 병기는 전 환자가 AJCC(2002)의 분류에 의해 III기와 IV기였으며, 후두, 하인두, 구인두에서 후두전적출술이 필요했던 환자 중 병리조직검사상 편평상피암종으로 진단된 예만을 포함시켰다. 항

암화학요법, 수술, 방사선요법 중 한 치료도 온전히 시행 받지 못한 환자는 제외하였고, 진단 당시에 원격적이거나 수술적인 치료가 불가능한 상태의 환자도 연구에서 제외하였다. 환자는 추적관찰이 가능하고 Karnofsky performance가 50%가 넘는 환자로 혈액학적 소견, 신장기능, 간장기능과 심폐기능이 정상인 경우만 연구대상에 포함시켰다(Table. 1) 대상 예는 모두 남자 환자였으며, 연령의 범위는 34세부터 71세까지였고, 평균연령은 59.2세였다. 추적관찰 기간은 25개월에서부터 84개월이었고, 그 중앙값은 45.3개월이었다. 병기 III기가 9예였고, 병기 IVa기가 12예, IV가 5예였다. 원발병소로는 성문상부가 5예, 하인두가 11예, 구개편도가 4예, 설기저부가 6예였다.

대상 환자들은 모두 일차치료로 선행항암화학요법을 시행 받았고, 선행항암화학요법은 5-fluorouracil(5-FU) 1,000 mg/m²을 첫째 날 정맥주입을 하였으며 cisplatin 20mg/m²을 둘째 날부터 다섯째 날까지 4일간 정맥으로 주입하였다. 주 1회 이 과정을 시행하고, 2주간 반복하여 총 2회의 항암화학요법을 사용하였다. 선행항암화학요법을 시행받은 후 환자들은 3주 후 추적관찰하여 원발병소와 경부에 대한 내시경을 이용한 이학적 검사 및 전산화 단층 촬영을 시행하였으며, 필요시에는 조직생검을 시행하여 치료 반응 및 병기를 평가하였다. 남아있는 종양을 발견할 수 없을 때를 완전관해로 규정하였고, 가능한 경우에는 생검을 통하여 병리학적으로 완전관해를 확인하였다. 종양의 크기가 50% 이상 감소하였을 때는 부분관해로, 크기의 변화가 없거나 증가하였을 때는 무반응으로 판정하였다. 재평가 후 완전 관해 및 부분 관해 소견을 보이는 군에 대해서는 방사선요법을 시행하였으며, 투여되는 방사선요법의 총량은 70Gy(35회)이었다. 또한 선행화학요법에 치료 반응이 없는 환자들은 그 상태에 따라 수술적 치료 또는 수술적 치료후 방사선요법을 병행하였다(Fig. 1).

결 과

2회에 걸친 선행항암화학요법 시행후 완전관해를 보인 예는 10예(38.4%)였으며, 부분관해는 12예(46.2%), 무반응은 4예(15.4%)로 나타났다. 이들 중 완전관해 및 부분관해 22예(84.6%) 대상으로 시행한 방사선요법 결과 완전관해 13예(59.1%), 부분관해 6예(27.3%), 무반응 3예(13.6%)로 조사되었다.

선행항암화학요법과 방사선요법 후 완전관해 소견을 보인 예 13예와 부분관해군중 원발병소의 병변없이 경부림프절의 병변만 남아있는 예에서 경부절제술을 통해서 완전관해가 이루어진 경우 2예에서 장기보존을 할 수 있었으며, 이는 전체 26예 중 15예로 57.7%에서 초기 치료 후 장기보

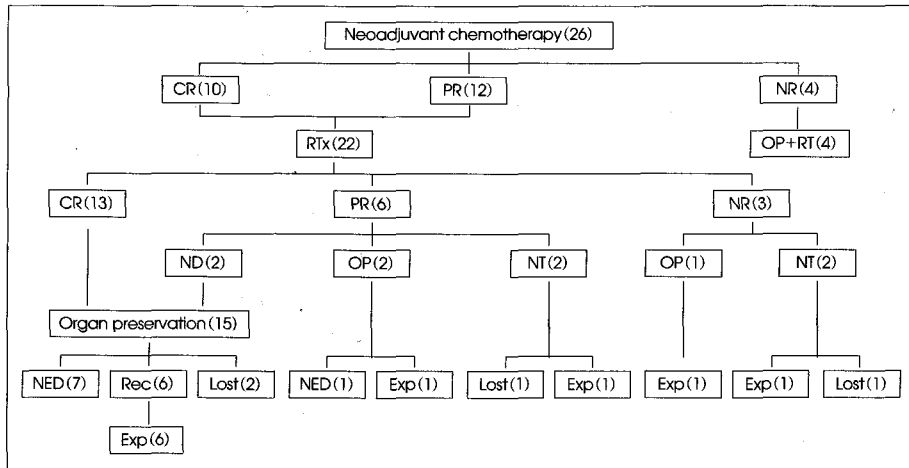


Fig. 2. Overview of treatments and survival status. CR : complete remission, PR : Partial remission, NR : no response, OP : operation of primary site, ND : neck dissection, NED : no evidence of disease, Rec : recurrence, Exp : Expired, NT : No further treatment.

존을 할 수 있었다. 각 원발병소에 따라 나누어 보면 성문 상부암 4예 중 3예(75.0%), 하인두암 9예 중 6예(66.7%), 구개편도암 3예 중 2예(66.7%), 설기저부암 6예 중 4예(66.6%)였다. 원발병소에 관계없이 병기 별로 분류하면, Stage III인 경우 6예 중 5예(83.3%), stage IVa인 경우 12예 중 9예(75.0%), stage IVb인 경우 4예 중 1예(25.0%)로 병기가 높을수록 장기 보존율이 감소하는 경향을 보였다.

초기 치료 후 장기보존이 가능했던 15예 중 7예에서는 2년 이상 무병상태로 추적관찰 중이다. 장기보존이 이루어진 환자 중 추적관찰이 가능했던 13예의 환자 중 6명의 환자가 사망하여 장기보존환자의 2년 생존율은 53.8%로 조사되었다. 사망한 6예는 원격전이 3예, 원발병소 및 경부림프절 재발이 3예였다(Fig. 2). 방사선 치료후에 부분관해를 보였던 6예 중 2예는 경부 절제술을 받고 1예는 무병생존 상태이고 1예에서는 2년 이상 추적관찰이 되지 않았고 원발부위를 포함하여 수술받은 2예에서는 1예만이 2년 이상 무병생존하였다. 방사선치료에 반응이 없었던 3예 중 1예에서만 수술적 치료를 시행하였는데 추적관찰 도중 경부재발과 원격전이로 사망하였다.

선행항암화학요법을 시행하는데 있어서 심각한 부작용 및 후유증세를 나타내는 환자는 없었고 이와 관련되어 치료가 중단되었던 증례는 없었다.

고 찰

진행된 두경부의 암은 해부학적 특성상 종양의 직접적인 침범 뿐아니라 종양의 절제후에 후두의 기능을 보존할 수 없는 경우가 있어 후두의 전적출술이 필요한 경우가 자주 발생하게 된다. 본 연구는 병기가 3기 혹은 4기인 환자 중 후두, 하인두 및 구인두에 발생한 편평세포암종 중 후두전적출술이 필요한 환자를 대상으로 protocol based study

를 진행하여 이들 환자에서 선행항암화학요법과 방사선치료의 유용성을 알아보려고 하는데 있다. 두경부암에서의 선행항암화학요법 후 방사선치료의 목적은 가능하면 기능적 신체적인 결함을 최소화하고 환자의 장기 입원과 수술에 따르는 이환율을 줄이고 빠른 재발을 목표로 하며 선행항암화학요법에 의한 전신적인 치료의 가능성을 기대하는데 있다고 할 수 있다. 치료에 있어서는 연구마다 차이는 있지만 Pfister 등⁴⁾은 후두적출술이 필요할 정도로 진행된 후두암, 하인두암, 구인두암 환자 40명을 일차적으로 선행항암화학요법을 시행하여, 반응이 없는 3명은 수술과 수술 후 방사선 치료로 치료하고, 반응이 있었던 37명은 방사선치료를 시행하여 5년 생존율 33%, 후두의 보존율 68%이라고 하였다. 또한 Wolf 등²⁾은 3, 4기의 후두암 환자 332명을 대상으로 1062 선행항암화학요법과 방사선치료를 시행한 군과 수술 후 방사선치료를 시행한 군을 비교한 연구에서 양군에서 2년 생존율이 68%로 유사하고 선행항암화학요법과 방사선치료를 시행한 군은 후두를 보존하였다고 하여 선행항암화학요법과 방사선치료의 가능성을 제시하였다. 앞서 서술한 대로 많은 두경부암의 치료에 있어 가장 많은 실패의 원인 중 하나는 원격전이라고 할 수 있는데 이에 대한 흥미로운 연구로 Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group에서는 선행항암화학요법과 뒤이은 방사선요법으로 치료받은 진행성 후두암 환자군과 광범위 수술과 술 후 방사선치료를 받은 환자군 사이에 원격전이에서 유의한 차이가 있다고 하였다⁵⁾. 이러한 현상은 김 등⁶⁾의 연구에서도 수술군에서는 원격전이에 의한 사망이 있었던 것에 비해 항암화학요법군에서 관찰기간 중 원격전이가 관찰되지 않아 항암화학요법이 원격전이를 줄일 수 있을 가능성을 제시한 바 있다.

그러나 두경부 종양에 대한 선행항암화학요법의 역할이 종양 병변의 크기를 줄이거나 일부에서 완전관해를 보이고,

방사선치료에 대한 반응을 예측할 수 있으며, 후두의 기능을 상당기간 보존할 수 있고, 원격전이를 줄일 수 있다고 하였으나 아직까지는 생존율을 증가시킨다는 보고는 거의 없고⁷⁾ 선행항암화학요법과 방사선치료에 대한 회의적인 보고도 있어 이에 대한 보다 많은 연구가 필요하리라 판단된다. 이러한 맥락에서 Beauvillani 등⁸⁾은 선행항암화학요법 후 수술 및 방사선 치료를 한 군과 선행항암화학요법 후 방사선치료를 한 군을 비교하여 5년 생존율이 선행항암화학요법과 수술, 방사선치료 병합군이 37%, 선행항암화학요법과 방사선치료의 병합군이 19%로 유의한 차이가 있었다고 보고하였고 Choi 등⁹⁾은 39명의 하인두편평상피암환자를 대상으로 수술과 방사선치료를 병용한 경우에서 하인두암의 치료결과가 방사선치료 단독의 결과보다 우수하였으며 이는 수술 예가 많이 포함되었기 때문이라고 하였으며 성적이 향상된 근본적인 이유는 여러 유리피관을 비롯한 재건술의 발달로 인하여 광범위한 절제와 더불어 기능의 재건이 가능하였기 때문으로 추정하였다. 또한 후두를 보존하기 위한 선행항암화학요법과 방사선치료를 병합한 치료의 결과를 분석하면서 선행항암화학요법과 방사선치료의 병합요법은 30% 외의 성적을 보여 후두보존이 하인두암의 치료에 어떤 의의를 가지는지 의문을 제기하였다.

본 연구에서는 선행항암화학요법에서 부분관해와 완전관해를 보인 경우에 방사선요법을 시행하였는데 2회에 걸친 선행항암화학요법 시행후 완전관해를 보인 예는 10예(38.4%)였으며, 부분관해는 12예(46.2%)로 나타나 하인두암환자를 대상으로 했던 연구들⁶⁾¹⁰⁾에 비해서는 완전관해율이 높고 편도암만을 대상으로 했던 이 등¹¹⁾의 보고에 비하면 완전관해율이 낮은 결과를 보였다. 이러한 결과는 본 연구의 대상군내에서도 유사한 결과를 보여 편도암이 다른 암종에 비해 항암화학요법에 반응이 높은 것으로 나타났다.

선행항암화학요법과 방사선요법의 가장 큰 장점이라고 할 수 있는 장기보존에 있어서는 전체 26예 중 15예로 57.7%에서 초기 치료 후 장기보존을 할 수 있었는데 원발병소별로 차이는 있었으나 의미있는 결과로 해석하기에는 증례가 작아 향후 좀 더 많은 증례분석을 필요할 것으로 판단된다. 병기 별로 분류하면, Stage III인 경우 6예 중 5예(83.3%), stage IVa 인 경우 12예 중 9예(75.0%), stage IVb 인 경우 4예 중 1예(25.0%)로 병기가 높을수록 장기 보존율이 감소하는 경향을 보였다고 할 수 있다. 치료결과에 장기보존환자의 2년 생존율은 53.8%로 조사되었고 사망한 6예 중 3예가 원격전이에 의한 것이어서 김 등⁶⁾의 연구와는 다르게 항암화학요법이 원격전이에 효과에 대해 다른 결과를 보인 것으로 보인다.

최근에는 선행항암화학요법보다는 항암화학요법과 방사선

치료를 동시에 시행하는 치료법(concomitant chemoradiotherapy)이 우수하다는 보고가 발표되고 있는데 Forastiere 등¹²⁾은 후두를 보존한 2년 생존율이 동시치료군은 66%, 선행항암화학요법인 경우에는 58%로 통계적 유의성은 찾지 못했으나 후두전적출술을 시행하는 시기에 있어서는 동시치료군에서 통계적으로 유의하게 늦게 시행되는 것으로 보고하였다. 최근에 이러한 결과를 지지하는 연구보고가 많아지면서 본 기관에서도 최근의 치료를 선행항암화학요법에서 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 치료하는 방법으로 전환하고 있다. 그러나 대부분의 두경부암환자가 고령이고 전신상태가 좋지 않은 경우가 적지 않아 항암화학요법과 방사선 치료를 동시에 하는 데에 어려움이 있어 일부 병원에서는 선행항암화학요법이 일부 환자에서는 유용한 방법으로 여전히 사용되고 있다.

앞서 서술한 대로 아직은 두경부암에서의 선행항암화학요법과 방사선치료에 대해 논란의 여지가 있지만 장기를 보존하면서 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 또 하나의 방법으로 가능성이 있음을 보여주었다. 하지만 좀 더 많은 증례와 장기간의 추적관찰이 필요하며 실질적인 삶의 질에 대한 구체적인 평가가 함께 되어야 할 것으로 판단된다.

결론

본 연구결과 진행성 두경부암에서 선행화학요법과 방사선 치료는 기존의 수술 후 방사선치료를 시행한 연구와 비교하였을 때 생존율에 큰 차이가 없고 장기보존이라는 장점이 있어 두경부암의 치료에 있어 수술 외의 대안으로 가능성이 있음을 보여 주었으나 좀 더 많은 증례와 장기간의 추적관찰이 요구되었다. 또한 환자의 병에 대한 일률적인 치료방법의 접근보다는 환자의 병, 환자의 상황과 병원의 여러가지 여건에 맞추어 다양한 치료방법을 제시한다는 측면에서 향후 선행항암화학요법과 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 하는 것에 대한 연구와 임상적 접근이 필요하리라 사료된다.

중심 단어 : 두경부암 · 선행항암화학요법 · 방사선치료 · 후두보존.

References

- 1) 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: A report from the northern california oncology group. Cancer. 1987;60:1178-1183*
- 2) Wolf GT, Hong WK, Fisher SG, et al: *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in pati-*

- ents with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324:1685-1690
- 3) Urba S, Wolf G, Bradford C, et al: Neoadjuvant therapy for organ preservation in head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2000;110:2074-2080
 - 4) Pfister DG, Strong E, Harrison L, et al: Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 1991;9:850-859
 - 5) 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
 - 6) Kim KH, Sung MW, Koo JW, et al: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for the treatment of advanced hypopharyngeal carcinoma. *Korean J Otolaryngol.* 1997;40:429-434
 - 7) Nam TK, Park SJ, Ahn SJ, Chung WK, Nah BS: Results of conventional radiotherapy in hypopharyngeal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol.* 1995;13:143-147
 - 8) Beauvillain C, Mahe M, Bourdin S, et al: Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 1997;107:648-653
 - 9) Choi EC, Lee SY, Koh YW, et al: Treatment results and patterns of failure after surgery for the squamous cell carcinoma of hypopharynx. *Korean J Otolaryngol.* 2000;43:528-534
 - 10) Wang SG, Lee BJ, Goh EK, et al: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for the treatment of hypopharyngeal cancer. *Korean J Otolaryngol.* 2003;46:1058-1063
 - 11) Lee BJ, Lee HS, Jeon J, et al: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the tonsil. *Korean J Otolaryngol.* 2002;45:1004-1009
 - 12) Forastiere AA, Maor M, Weber R, et al: Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone: Results of the Intergroup Trial R91-11. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 20:2a, 2001 (abstr)