

진행된 두경부암의 병용요법

고려대학교 의과대학 혈액·종양내과학교실
김 준 석

두경부암에 대한 항암화학요법은 불행히도 암의 완치 및 생존의 연장 효과가 기대되는 뚜렷한 항암화학요법이 개발되지 못하고 있었다. 그러므로, 최근까지 두경부암의 치료 원칙은 수술적 제거가 가장 우선적이고 국소적인 방사선 조사가 다음으로 추천되고 있었다. 그러나 지난 반세기 동안 수술 및 방사선 치료 기술이 괄목할 만한 발전을 하였음에도 불구하고 전체 생존률 및 평균 생존기간(6~10개월)의 뚜렷한 향상이 이루어지지 않았을 뿐만 아니라, 본 질환의 수술적 치료는 성대제거 등의 합병증으로 삶의 질을 저하시킬 수 있다는 사실이 문제점으로 지적되어 왔다. 다행히도 최근에 새로운 항암제들이 개발되면서, 삶의 질을 호전시키면서 수명의 연장까지 기대하려는 항암화학요법에 대한 연구들이 활발히 진행되어 일부에서는 주목할 만한 치료효과들이 보고된 바 있었다.

Chemotherapy for Metastatic or Recurrent Disease

화학요법은 전이성 또는 재발암에서 유일하게 표준치료로 인정받고 있으며, 치료의 주목적은 증상 완화에 있다. Methotrexate, cisplatin, carboplatin, fluorouracil, hydroxyurea, doxorubicin, bleomycin 등을 단독사용시 효과가 있는 것으로 알려졌다. Ifosfamide, edatrexate, taxol 등도 두경부암에 효과가 있는 것으로 알려졌다. Methotrexate를 매주 투여하는 방법이 표준치료로 사용되었으며, 무작위 비교시험에서 cisplatin 단독 투여시 치료성적이 다소 나아 보였으나, 부분반응율은 30% 이내이고 반응기간은 2~6개월을 넘지 못하였다.

병용화학요법은 단독요법보다 반응율은 좋으나(30~40% vs 10~20%), 생존율을(6개월) 증가시키지는 못하였다. 흔히 사용된 병용 약제는 cisplatin과 fluorouracil이며, 관해율이 11~79%, 완전관해는 0~27%였다. Methotrexate, cisplatin 또는 fluorouracil 등의 단독 투여와 비교하여 관해율은 월등히 좋았으나 생존율은 큰 차이가 없었다¹⁾³⁾⁴⁾. EORTC의 연구 결과도 비슷하였다. 182명의 전이성 또는

재발성 두경부암 환자를 CABO(cisplatin, methotrexate, bleomycin, vincristine), cisplatin-infusional fluorouracil 또는 cisplatin 단독요법군으로 분류 치료하여 비교하였다. 반응율은 병용요법에서 34%(CABO), 31%(cisplatin-fluorouracil)로 비슷하였으나 단독요법 15% 보다는 월등하였다. 부작용 역시 병용요법에서 심하였으며, progression free 또는 overall survival에는 큰 차이가 없었다. 이러한 결과를 개선하기 위해 이미 알려진 약제와 병용화학요법의 효율을 증강시키려는 노력과 새로운 항암제를 찾아내려는 노력들이 시도되고 있다. Lonidamine은 암세포에서 glycolysis와 oxidative phosphorylation을 억제하여 화학요법 및 방사선 치료효과를 증진시키는 것으로 알려졌다. 82명의 환자를 대상으로 methotrexate 단독투여와 lonidamine 병합투여를 비교하였다. 반응율은 18.2%와 26.3%였으며 완전관해는 0%와 10.5%였다. 1년 생존율은 18.3%와 37.4%였고, 중앙생존값은 5개월과 7개월이었다. 이 치료방법의 효과를 확인하기 위한 3상연구가 앞으로 필요하다.

Interferon이 cisplatin과 fluorouracil의 효능을 증가시킬 수 있다는 가능성이 제시되기도 하였으나 interferon의 항암효과의 유용성 및 독성에 대한 검증이 아직 되어 있지 않은 상태이다. Paclitaxel은 두경부암에서 중요한 항암작용을 나타내며, docetaxel 역시 항암작용이 탁월해보인다. Shin 등은 102명의 재발성 혹은 전이성 두경부암 환자들을 대상으로 paclitaxel, ifosfamide, cisplatin(또는 carboplatin)을 투여한 연구에서 16~17%의 완전반응률과 40~42%의 부분반응률과 8.8개월의 중앙생존기간을 보고하였다. Gemcitabine은 deoxycytidine 유도체로 800mg/m² 내지 1250mg/m²로 사용할 때 13%의 부분관해를 보였다. 그외 pirarubicin, piroxantrone 등도 사용하여보았으나 큰 효과는 없었다.

이에 대한 국내의 연구는 다음과 같다. 윤일국 등은 etoposide, cytosine arabinoside, cisplatin을 사용하여 반응률 68%, 생존기간의 중앙값은 10개월이었고 김삼용 등은 5-FU, carboplatin, leucovorin을 사용하여 반응률

45%, 생존기간의 중앙값은 12개월이었다고 보고하였다. 또한, 김훈교 등은 유도 항암화학요법에 반응치 않거나 재발한 국소성 질환 환자들에게 cisplatin을 포함한 항암방사선 동시치료를 시도한 결과 그 반응률이 80%에 달하였음을 관찰하였다. 그러나, 본 연구들은 그 대상수가 각각 16명, 20명, 10명으로 매우 적었다는 문제점이 있다.

Induction Chemotherapy

여러 예비실험에서 관해유도 화학요법에 반응율은 80%를 보통 넘고 있으며, 완전관해율도 66%까지 높은 것으로 보고하고 있다. Cisplatin과 fluorouracil을 병용사용시 완전관해율이 가장 높았고, 이 성적은 재발 또는 전이암환자의 관해율을 훨씬 앞지른 것이다. 항암화학요법으로 완전관해된 환자의 생존율은 그렇지 않은 사람보다 높았다. 이상시험 결과에 따라 여러 무작위 시험으로 관해유도 화학요법의 생명연장 효과를 조사할 필요가 생겼다. 그러나 불행히도, 무작위 시험에서는 이상시험 때보다 훨씬 낮은 반응율을 보였고, 생존율에도 차이점을 발견할 수 없었다. 몇몇의 연구에서만 화학요법으로 전이병소가 감소됨을 보고하였으며, 이 소견은 화학요법이 두경부암환자의 전신치료 방법으로서의 가치가 있음을 보여준 것으로 생각되어진다. 그러나 두경부암에서 치료에 실패하는 가장 흔한 원인이 원발병소 재발이기 때문에 원발병소의 치료성적이 좋아지지 않고는 생존율 증가에는 아무 효과가 없을 것이다.

Paccagnella 등은 두경부암환자에서 무작위 관해유도 화학요법을 실시하여 일부는 희망적이고 일부는 실망적인 결과를 보고하였다. 237명의 환자에게 무작위로 cisplatin + infusional fluorouracil을 4차례 투여 관해유도 후 국소치료를 한 A군과 국소요법만 시행한 B군으로 나누어 치료하였다. 병변의 수술절제 가능성 여부는 무작위 분류전 결정하였다. 수술 가능한 환자는 수술 후 방사선 치료를 (45~50 Gy) 받았고 수술이 불가능한 경우 병변부위에 65~75Gy를 조사하였다. 결과는 전체적으로 두 군간에 원발병소 재발, 무병 또는 전체생존에는 큰 차이가 없었고 다만 전이병소 재발만 A군에서 감소하여 이전의 여러 보고들과 비슷한 결과를 보여주었다. 그러나, 소집단 분석에서 수술불가능한 환자에서 관해유도 화학요법으로 원발병소 및 전이병소 재발감소, 및 3년 생존율증가(24% vs 10%; $p=0.04$)를 볼 수 있었다. 이 연구로 관해유도 화학요법이 적어도 수술 불가능한 두경부암환자에서 생존율을 높일 수 있음을 알게 되었고, 이에 대한 검증은 앞으로도 필요할 것이다.

Organ Preservation

두경부 기관들은 일상생활에 매우 필요하기 때문에 두경부암 치료시 기능을 유지시키려는 노력들이 있어왔다. 수술 기술의 계속적인 발달로 수술부위를 감소시켰고, 화학요법을 치료 방법에 추가함으로써 광범위 절제수술의 필요성을 더욱 감소 시키게 되었다. 이러한 기관 보존술은 특히 후두에 초점을 맞추었다. 관해유도 화학요법을 이용한 예비시험들로 화학요법에 반응하는 환자들에서 생존에 지장을 주지 않으며 수술을 배제할 수 있는 가능성을 보여주었다.

Department of Veterans Laryngeal Cancer Study Group에서 332명의 환자를 대상으로 한 무작위 시험 결과, 후두절제술과 방사선치료를 시행받은 환자들과 비교하여 유도 항암화학요법 후 방사선치료를 받은 환자에서 치료 반응률은 비슷하였으나 64%에서 후두보존이 가능하였음이 시사하였으며, Spaulding 등은 상기 환자들을 평균 46개월 추적관찰 결과 3년 생존률이 53%로 후두절제 후 방사선조사군과 차이가 없었음을 보고하였다. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center에서의 연구에서도 25명의 진행된 하인두암 환자를 대상으로 유도 항암화학요법 후 국소치료를 실시한 결과 32%에서 후두가 보존되었고 44%의 2년 생존률이 관찰되었다. MD Anderson Cancer Center에서도 64명의 진행된 하인두, 구인두암 환자를 대상으로 유도 항암화학요법 후 방사선치료를 실시한 결과, 후두보존률 및 2년 생존률이 후두암에서 가장 높아 각각 44%와 71%였고 구인두암에서 가장 낮아 22%와 38%이었다. Armstrong 등은 경부 림프절 양성인 54명의 두경부암을 대상으로 한 연구에서 cisplatin을 포함한 유도 항암화학요법을 3회 받은 후 주반응이 관찰된 22명은 방사선치료를 받았는데, 완전반응을 보인 17명 중 1명과 부분반응을 보인 5명 중 1명에서만 국소적 치료실패가 관찰됨으로써 유도 항암화학요법에 반응을 보이는 경우에는 후두보존이 가능함을 증명한 바 있었다.

Combined Chemoradiotherapy

항암제와 방사선치료의 상호작용기전에 관한 연구가 진행되어왔고, 방사선에 내성이 있는 세포라도 항암제를 투여하면 방사선에 감수성이 생긴다고 알려졌다. 화학요법과 방사선치료를 동시에(concomitant) 투여한 효과에 대한 연구가 진행되었다. 처음에는 한 종류의 항암제를 표준 방사선

치료와 동시에 투여하였다. 수술이 불가능한 진행암 환자에 단독약제로 fluorouracil, bleomycin, mitomycin, cisplatin 등을 투여하여 무병생존율이 증가하고, 전체생존율이 개선되는 결과를 보고하였다. 그러나 치료 부작용도 심하게 증가하여 표준치료법으로는 받아들여지지 않았다. 두 번째 접근은 병용화학요법을 방사선치료와 동시에 또는 순차적으로(sequential) 투여하는 방법이다. 이방법들은 비교적 고용량의 항암제로 집중치료하여 부작용이 더욱 증가하였으며 방사선치료가 자주 중단되는 결과가 생겼다. 결국 이 방법은 시험적으로 투여하는 화학요법 때문에 표준치료법인 방사선조사량이 감소되는 문제점을 노출하였다. 그럼에도 불구하고, 여러 예비시험에서 원발병소 치료율과 생존율이 증가하는 희망적인 결과를 보여주었다. 사용된 약제들은 대부분 fluorouracil에 한가지 이상의 항암제를 추가하였고 공통적으로 mucositis를 dose limiting toxicity로 보고하였다. 이어서, 병용화학요법을 이용한 동시방사선치료와 같은 약제를 이용한 관해유도 화학요법후 방사선치료를 비교하는 연구가 있었으며, 동시치료 군에서 무병 또는 전체생존율이 우수함을 모두 보고하였다. 또한 Merlano등은 병용화학요법과 방사선치료를 교대로 투여한 군과 방사선 치료만한 군을 비교한 연구에서 교대요법에서 생존율이 월등함을 보여주었다.

기관보존술이나 수술불가능환자에게 최적의 치료를 하기 위해서는 동시 항암제방사선치료나 교대 항암제방사선치료의 상대적 우수성을 비교할 필요가 생겼다. Taylor등은 전에 치료받지않은 215명의 수술불가능한 환자에서 교대치료군과 동시치료군을 비교하였다. 주반응율은 동시치료군(78% vs 93%)에서 높았으나 완전관해율은 비슷하였다(50% vs 52%). 전체생존율은 비슷하였으나, 교대 치료군에서 암으로 더 많이 사망하였고 국소재발도 동시 치료군에서 적게 나타났다. Pinnaro등도 교대치료군과 동시치료군을 비교하였으나 두군간에 큰 치료성적의 차이를 발견 못하였고, 다만 동시치료군에서 순응도(compliance)가 우수하였음을 보고하였다.

결 론

지난 십수년간, 두경부암 치료에대한 임상연구는 새로운 장을 열고 있다.

관해유도 화학요법으로 반응율이 증가되고 원격 전이율

이 감소 하였으며 후두보존이 가능해졌다. 그러나, 아직도 원발병소의 실패율이 계속 높아 생존율이 개선되지 못하는 문제점이 남아있지만, Paccagnella등의 연구 결과와 같이 수술이 불가능한 환자에서는 생존율을 증가시킬 수 있는 희망적인 성과도 있다. 후두보존술에 대한 연구는 계속 진행되어야 할것 것 같다.

동시 항암제방사선치료로 원발병소 재발 억제 및 생존율의 개선이 보였다. 앞으로 전체생존율을 더 높이기 위해서는 원발병소 억제율을 더욱 개선하려는 노력이 필요할 것이다. 마지막으로, 두경부암의 치료성적을 올려 생존율을 증가시키기 위해서는 새로운 약제 및 새로운 병용요법의 개발이 절실하다. 이런면에서 paclitaxel이 가장 희망적인 새로운 약제로 보이며, 현재 cisplatin, ifosfamide, carboplatin등과 병용요법의 결과 및 비교 임상에 대한 기대가 크다.

REFERENCES

- 1) Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK : *Head and neck cancer. NEJM.* 1993 ; 328 : 184-194
- 2) Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F et al : *Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine(CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil(CF) versus cisplatin in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol.* 1994 ; 5 : 521-526
- 3) Ralph RS, Weichselbaum RR, Vokes EE : *Combined modality therapy of head and neck cancer. Sem Oncol.* 1994 ; 21 : 349-358
- 4) Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C et al : *Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancer : a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. J Natl Cancer Inst.* 1994 ; 86 : 265-272
- 5) Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT : *Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group : Tumor response, toxicity and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. J Clin Oncol.* 1994 ; 12 : 1592-1599
- 6) Hughes RS, Frenkel EP : *The role of chemotherapy in head and neck cancer. Am J Clin Oncol(CCT).* 1997 ; 20 : 449-461
- 7) Vokes EE, Athanasiadis : *Chemotherapy for squamous cell carcinoma of head and neck : The future is now. Ann Oncol.* 1996 ; 7 : 15-29
- 8) Colevas AD, Norris AM, Tishler RB et al : *Phase II Trial of Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Induction for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. J Clin Oncol.* 1999 ; 17(11) : 3503-3511
- 9) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L : *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(9208) : 949-955
- 10) Garly I, Kaye SB : *Recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck : overview of current therapy and future prospects. Ann Oncol.* 2000 ; 11(1) : 11-16
- 11) Shin DM : *Paclitaxel/ifosfamide-based chemotherapy in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Semin Oncol.* 2000 ; 27(1 Suppl 1) : 36-40