

## 구강암에 대한 항암화학요법 치료

고려대학교 의과대학 중앙내과학교실

김 열 홍

구강암은 동일한 특징을 갖기도 하지만 발생부위만큼이나 다양한 특징을 보이는 암들의 집합체이다. 구강암은 발생 부위에 따라 구순, 설전단부, 협측 점막, 하부 치은, 상부 치은, 경구개 등으로 세분되지만 항암화학요법은 전체 두경부암의 항암제 치료와 다르지 않다. DN Rao 등의 연구를 보면 구강암의 경우 하부 구순과 설전단부를 제외한 거의 대부분의 암이 진단 당시 진행된 병기(3~4기)를 보여주고 있다. 구강암은 다른 두경부암과 마찬가지로 수술이나 방사선치료로 좋은 치료결과를 보여주고 있어 80% 이상에서 수술이나 방사선치료 등의 국소치료를 하고 있으며 항암치료를 이용하는 경우는 전체의 10%내외로 파악되고 있다. 그러나 수술이나 방사선치료를 이용한 표준치료에 초기 반응률이 높음에도 불구하고 5년 생존율이 21~43%로 결코 높지 않으며 진단당시 이미 국소진행, 혹은 원격전이와 되어있는 경우가 있어 국소치료에 한계가 있다. 또한 수술이나 방사선치료 등의 국소치료는 종종 기능상의 결함이나 정신적인 후유증을 남기지만 완치는 소수의 환자에게 그치고 있어 이러한 환자에게서 항암치료를 수술이나 방사선치료와의 병합요법으로 함께 사용하려는 연구들이 활발히 진행되어 일부에서는 주목 할만한 치료효과들이 보고된 바 있었다. 두경부암에 대한 일반적인 항암제 치료 성적과 구강암을 대상으로 한 항암제 치료와 국소 치료법의 병합 치료 성적을 분석하고 구강암 치료에 있어서 항암제 치료의 역할에 대하여 논하고자 한다.

### 재발 혹은 전이성 두경부암에 대한 항암치료

구강암을 포함한 두경부암이 재발되면 중앙생존기간은 6개월 정도이며 1년 생존률은 20%에 불과하다. 이러한 결과는 항암화학요법을 병행하여도 크게 영향을 받지 않으며 따라서 이러한 상태의 환자에게 표준요법은 없는 상황이다. 구강암에 대한 항암치료는 재발 혹은 전이성 두경부암의 항암치료와 크게 다르지 않으며 대상 환자의 삶의 질을 호전시키고 수명의 연장까지 기대하려는 새로운 항암제제들이

이 개발되고 있다.

#### 1. 단독요법

구강암을 포함한 두경부암에 과거부터 사용되고 있는 약제들은 methotrexate, bleomycin, cisplatin, carboplatin, ifofamide, 5-fluorouracil(5-FU) 등이며 새로운 약제로는 taxanes, vinorebine, gemcitabine, topotecan 등이 있다.

① Methotrexate 단독 치료는 암이 재발한 경우에 비교적 독성이 약하고 가격이 비싸지 않으며 사용이 용이하여 고식적인 표준치료로 이용되고 있다. 고용량의 methotrexate가 높은 반응을 보인다는 연구가 있었으나 다섯 편의 무작위 비교 연구에서는 표준용량의 methotrexate와 고용량의 methotrexate/leucovorin 병합요법에서는 생존율의 큰 차이가 없었다. 그 외에 methotrexate의 유도체인 trimetrexate, edatrexate, piritrexim 등이 사용되었으나 무작위 비교 연구에서 methotrexate와 edatrexate는 비슷한 효과를 가지나 edatrexate가 더 독성이 강하다고 보고하고 있다.

② Bleomycin이 단일제제 또는 병합요법으로 재발암 및 전이암에 사용되고 있으나 반응률이 6~45%로 평균 약 21%의 반응률을 보고하고 있다.

③ 단일제제로서 cisplatin이 구강암을 포함한 두경부암에서 가장 중요한 항암제제이다. 대부분의 연구에서 한번의 용량으로 80~100mg/m<sup>2</sup>씩 매 3주 또는 4주간격으로 정주하는 방법을 이용하고 있으며 반응율은 14~41%로 평균 28%의 반응율을 보이고 있다. 초기 연구에서 200 mg/m<sup>2</sup>의 고용량에서 높은 반응을 보인다고 보고하였으나 무작위 비교 연구에서는 고용량이 일반적인 용량의 cisplatin과 비교하여 반응률이나 생존율의 차이를 보이지 않았다.

④ Carboplatin은 신독성, 이독성, 신경독성이 cisplatin보다 덜하나 반응률이 14~30%로 평균 반응률이 cisplatin에 비하여 떨어지는 양상을 보인다. 따라서 신기능이 좋지 않거나 말초 신경염으로 cisplatin을 피해야 하는 경우에 쓰이고 있다.

⑤ 5-FU는 과거에는 bolus 정맥주사로 5일간 또는 일

주일 간격으로 투여하는 방법으로 재발된 두경부 암환자에게 2선 혹은 3선 항암치료로 사용되고 있으나 골수억제 등의 독성이 있어 지속적 정맥주입으로 투여방법을 바꾼 결과 다소의 점막염의 발생이 있었지만 항암효과가 증가하는 양상을 보였다. 따라서 cisplatin과 병합하여 투여하는 5-FU 정주요법이 새로운 표준 항암요법으로써 사용되고 있다.

⑥ Ifosfamide는 cyclophosphamide의 합성유도체로 비뇨기 독성물질 길항제인 mesna와 함께 사용되며 표준용량(10g 이하)과 고용량(17.5g)이 사용되고 있으며 2상 임상연구에서 23%의 반응률을 보였다. M.D. Anderson Cancer Center의 연구에서 31명의 환자군에서 약 26%의 반응률과 Hoosier Oncology Group등에서는 21명의 환자를 대상으로 10%의 반응률을 보이고 있다.

⑦ Taxane(paclitaxel, docetaxel)은 tubulin의 P sub-unit에 결합하는데 microbundles의 안정화를 유발하여 microbundles의 depolymerization을 억제한다. Paclitaxel은 3주간 반복 시행하는 24시간 정주요법으로 치료 경험이 없는 재발암 또는 전이암에 사용한 결과 완전반응이 36%, 부분반응이 43%로 보고되었으며 ECOG에서 시행한 연구에서는 9개월의 중앙 생존 기간과 33%의 1년 생존율을 보여 효과적인 약제로 인식되었다. 그러나 EORTC에서 시행한 무작위 비교 연구에서 24시간 정주요법은 3시간 정주요법에 비하여 독성이 심하면서 반응률과 생존률은 차이가 없는 것으로 보고되었다. 가장 좋은 paclitaxel 투여 방법에 대하여 아직 이견이 많지만 3시간동안 정맥주사를 3주마다 반복하는 방법이 가장 많이 이용되고 있다. Docetaxel의 두경부암에 대한 2상 임상연구에서 100mg/m<sup>2</sup>씩 매 3주마다 투여 결과 각각 21%, 31%, 42%의 반응률을 보고하고 있다. 독성으로는 골수억제, 말초신경염, 체액저류 및 피부독성 등이 보고되었다.

⑧ Vinorebine, gemcitabine, topotecan 등은 폐암을 비롯한 다른 고형암에서 사용되어 왔는데 구강암을 포함한 두경부암에서는 20% 이하의 반응률이 보고되고 있다.

**2. 병합 항암화학요법**

과거에는 cisplatin을 기본으로 하는 2상 임상연구가 재발 또는 전이된 두경부암 등에서 이루어져 왔으나 대부분의 연구는 소규모의 환자를 대상으로 하였으며 종종 기대 이상의 효과를 보여주기도 하였다. 1980년대에 들어서서 cisplatin(100mg/m<sup>2</sup> day 1)+5-FU(1000mg/m<sup>2</sup> IV for 96 hours)를 이용한 Wayne 주립대학의 연구에서 70%의 반응률과 27%의 완전 반응률을 보였으며 다른 연구들에서도 평균 50%의 반응률과 16%의 완전 반응률을 보였다. Ja-

cobs 등이 연구한 다기관 공동연구에서 cisplatin과 5-FU를 함께 사용한 환자군이 cisplatin, 5-FU, methotrexate를 각각 단독제제로 사용한 군보다 높은 초기 반응률을 보였지만 중앙 생존기간이나 1년 생존률에서는 차이가 없었다. 그 외에도 leucovorin이나 bleomycin의 계속 정주요법, bleomycin과 methotrexate, interleukin-2, 그리고 interferon 등이 병합요법으로 사용되었으나 독성은 증가하였지만 생존률은 증가시키지 못하였다. 최근에는 paclitaxel이나 docetaxel을 포함하는 병합요법에 대한 연구들이 많이 진행되고 있다. Paclitaxel을 이용한 연구에서는 cisplatin이나 carboplatin과 같이 병용하여 32~39%의 반응과 10% 이내의 완전반응을 보였다. Gemcitabine은 단독제제로써 두경부암에서 낮은 반응률을 보였지만 Fountzils 등에 의하면 paclitaxel과 병합치료하여 41%의 비교적 높은 반응률을 보고하였다. Paclitaxel 포함 복합항암요법들은 심한 독성이 문제점으로 cisplatin과 paclitaxel 병합요법은 골수억제와 말초신경염 등을 보이며 cisplatin을 carboplatin으로 대체했던 연구에서는 골수독성이 증가되었다. 이러한 새로운 항암제의 복합항암치료 결과는 cisplatin과 5-FU의 병합치료에 비하여 치료를 받지 않았던 환자나 재발성 환자의 경우 모두 치료효과는 큰 차이가 없었다. Docetaxel 및 cisplatin을 이용한 John Hopkins, Vanderbilt, MD Anderson Cancer Center 등에서 등재된 33명의 재발성, 전이성 두경부암 환자를 대상으로 한 연구에서는 반응률이 52%, 완전 반응률은 9%이었다. 독성률은 79%의 환자에게서 호소하였고 무력감은 21%, 말초신경염은 9%에서 호소하였다.

**3. 무작위 비교임상을 이용한 단독제제 및 병합항암화학요법에 대한 연구**

무작위 비교연구에서 병합항암화학요법과 단독요법의 비교는 3가지 연구가 시행되었는데 Morton등의 연구에서 cisplatin 단독 치료군과 cisplatin+bleomycin 병합화학요법 치료군의 중앙생존기간은 각각 4.2개월과 4.0개월이었으며 치료를 하지 않는 대조군은 2개월에 비하여 우월하였다. Campbell 등은 cisplatin 치료군에서 8.7개월의 중앙생존기간을 보고하여 methotrexate 치료군의 2.7개월보다 우월하였으며 Liverpool Head and Neck Oncology Group의 연구에서는 cisplatin을 사용한 군에서 cisplatin을 사용하지 않은 군과 비교하여 생존율이 증가하였다고 보고하였다. Browman과 Cronin이 1980년부터 1992년까지의 무작위 비교 연구들을 meta analysis 하였는데 그 결과 cisplatin 단독요법이 methotrexate 단독요법보다 우월하며,

cisplatin과 5-FU병합요법이 cisplatin 단독투여, 또는 다른 병합요법보다 효과가 우수하다고 하였다. ECOG에서 재발 또는 전이된 구강암을 포함한 두경부암에서의 paclitaxel의 dose-response 및 항암효과를 보는 연구에서는 고용량의 paclitaxel(200mg/m<sup>2</sup>, over 24 hours)과 저용량 paclitaxel(135mg/m<sup>2</sup>, over 24 hours) 사이에는 반응률, 재발없는 생존률, 중앙생존기간 및 1년 생존률에는 별 차이가 없었으며 24시간의 정주요법의 독성은 환자들이 감당하기에는 힘든 것으로 보고되었다. 결론적으로 cisplatin 기본 병합 요법이 단독요법보다 효과적이었으며 cisplatin과 5-FU의 병합 정주요법은 환자의 1/3에서 반응과 5~15%의 완전반응률을 보인다. 현재 docetaxel 혹은 paclitaxel의 병합요법을 기존의 병합요법과 비교하는 연구가 진행중이지만 이런 항암화학 병합요법에 taxene계열의 약제를 추가하는 것이 생존률을 늘리거나 독성을 낮추어 환자의 삶의 질을 올리는 것 같지는 않다.

### 국소 진행성 구강암 환자의 항암화학요법

구강암의 절제가능한 상태에서의 치료는 현재까지 수술이나 방사선 치료가 표준치료로 알려져 있다. 그러나 Pradier 등의 연구처럼 방사선 치료만 받았던 1기 환자중 32%가 경과 관찰 중 임프절 재발과 간전이를 보여 낮은 병기에서도 국소재발과 원격 전이를 막을 수 있는 표준치료 및 항암치료와의 병합요법의 필요성이 제기되었다. 현재까지 보고된 항암치료와 국소치료의 병합요법의 결과는 다음과 같다.

#### 1. Induction chemotherapy

서구에서는 구강암이 두경부암 중 가장 빈도가 높지만 두경부암이 워낙 많은 부위 암의 집합체이며 비교 임상시험에 필요한 충분한 환자 확보가 어려워 대규모 임상연구가 없다. 또한 초기 병기인 경우 대부분 표준치료인 수술, 방사선 치료 등 국소치료가 시행되어 구강암의 induction chemotherapy의 임상경험은 적으나 항암치료를 이용한 다양한 시도가 진행중이다. Hirai 등은 중앙혈관에 선택적으로 저용량의 cisplatin을 수술 전에 투여하여 높은 반응률(95%)을 보고하였다. 아직 경과관찰기간이 길지 않아 생존률을 구하지는 못하였지만 독성을 최소화할 수 있으면서 생존률을 높일 수 있을 것으로 기대하고 있다. Induction chemotherapy가 대부분 진행된 병기의 환자를 대상으로 시행되어 치료 결과가 나쁜 점에 착안하여 Volling 등은 T2-3, N0-2의 수술 가능한 병기환자를 대상으로 국소치료 전에 carboplatin과 5-FU를 3회 투여한 결과 국소치

료만 한 경우보다 반응률이 유의하게 높게 보고하였다(87% vs 45%). 그 외에 Yamamoto 등은 induction chemotherapy로서 methotrexate 단독요법과 methotrexate, leucovorin과 small dose bleomycin의 병합요법을 비교 연구하였는데 후자에서 57%의 반응률을 보여 methotrexate 단독투여군의 52%보다 우월한 결과를 보고하였다. 그러나 아직까지 induction chemotherapy는 반응률에 있어서는 다소 나은 결과를 보이지만 궁극적인 생존율에서는 개선된 결과를 보이지 못하고 있다. 이는 대부분의 구강암 환자가 치료를 받을 시점에 전신상태가 좋지 못하며 induction chemotherapy에 반응이 좋다 하더라도 치료 자체의 독성으로 인하여 환자의 전신상태를 더욱 악화시킬 수도 있기 때문이다. 그리고 구강암의 해부학적 구조상 표준치료만으로도 대부분 치료가능하기 때문에 induction chemotherapy는 구강암의 치료에 적극적으로 이용되지 못하고 있다. 그러나 구강이 우리 삶의 질을 좌우하는 중요한 부위이므로 장기의 보존이라는 측면뿐만 아니라 기능의 보존까지 고려한다면 표준치료와 병합할 수 있는 효과적인 induction chemotherapy 방법 개발을 위하여 새로운 항암제의 개발과 다양한 병합요법의 시도가 필요하다고 하겠다.

#### 2. Concurrent chemoradiotherapy

항암제와 방사선치료의 상승적 효과를 기대하고 30%이상의 치료 후 국소재발 및 25%의 전신재발을 막기위하여, 그리고 두경부암 특히 비인강에서 효과가 있다고 알려진 concurrent chemotherapy에 대한 연구가 구강암에 대하여 시도되고 있다. Kiritani 등에 의하면 cisplatin과 carboplatin을 기본으로 하는 항암제요법과 방사선 치료를 수술 전에 동시에 시행하였는데 결과는 모든 병기의 구강암 환자에서 97.9%의 반응률을 보였고 완전반응은 60.4%이었다. 반면 독성은 대부분 grade 1, 2 정도였으며 치료를 중단해야 하는 grade 4의 부작용은 보고되지 않았으며 치료 후 5년 생존률은 81.3%이고 16.7%에서만 재발하였다고 보고되었다. 다른 연구에 비하여 좋은 결과를 보인 점은 대상환자에 2기 환자가 포함되어 있었고 대부분의 환자가 수술적 제거가 가능한 환자를 대상으로 시행된 점이 지적되고 있으나 좀 더 많은 환자를 대상으로 하는 연구가 필요하다. 그 외에도 concurrent chemotherapy에서 유용한 항암제로는 5-FU, bleomycin등을 포함한 많은 항암제들이 반응률이 좋다고 알려져 있으나 bleomycin과 5-FU 등은 생존률까지도 개선할 수 있다고 보고하고 있다.

#### 3. 기 타

그외의 Grau 등의 연구에서 cisplatin과 bleomycin으로

neoadjuvant chemotherapy를 하고 수술한 결과 43.5%의 부분반응과 32%의 완전반응을 보였으며 대상 환자중 일부에서 수술후 adjuvant chemotherapy를 시행하는 등 구강암에 있어 다양한 치료를 순서적으로 병합하여 적극적인 치료를 하는 방법을 보고한 바가 있다.

## 결 론

구강암은 과거부터 수술 및 방사선 치료가 표준치료로 여겨져 왔으나 이러한 국소치료에 높은 반응률을 보임에도 불구하고 높은 국소재발률과 원격 전이율을 보여 생존률에 있어서는 수술 및 방사선 치료의 눈부신 발전에도 불구하고 과거와 큰 차이가 없다. 또한 장기의 보존 및 기능의 유지는 환자의 삶의 질에 중요하므로 수술적 절제가 불가능하여 국소적 치료만으로 환자의 회생을 기대하기 어려운 상태이거나 수술적 절제가 가능한 경우에도 삶의 질의 저하를 막기 위해서, 또는 생존률을 높이기 위해서 항암치료의 표준치료와의 병합치료는 필요하다. 특히 재발 또는 전이암 외에도 절제가능한 구강암에서 concurrent chemoradiotherapy는 다른 부위의 두경부암처럼 그 기대가 크다고 하겠다. 앞으로 구강암환자의 다양한 욕구를 만족시킬 수 있으면서 생존률의 향상을 도모할 수 있는 약제의 개발과 효과적인 병합치료를 기대해본다.

## References

1) Basu S, Khanra M, Dash B, Majumdar J : *The role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy regimens consisting of*

*different combinations of drugs in the treatment of advanced oral cancer. Medical Oncology. 1999 sep ; 16 (3) : 199-203*

2) Volling P, Schroder M : *Preliminary results of a prospective randomized study of primary chemotherapy in carcinoma of the oral cavity and pharynx. HNO. 1995 Feb ; 43 (2) : 58-64*

3) Rao DN, Shroff PD, Chattopadhyay G, Dinshaw KA : *Survival analysis of 5595 head and neck cancers British Journal of Cancer. 1998 May ; 77 (9) : 1514-8*

4) Hirai T, Korogi Y, Hamatake S : *Stages III and IV squamous cell carcinoma of the mouth. Cardiovascular and International Radiology. 1998 May-Jun ; 22 (3) : 201-205*

5) Yamamoto E, Kohama G : *MTX-BLM therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity. Gan to kagaku Ryoho. 1984 Dec ; 11 (12 pt 1) : 2496-501*

6) Kirita K, Ohgi K : *Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity. Oral Oncology. 1999 (35) : 597-606*

7) Chen YK, Huang HC : *Primary Oral squamous cell carcinoma : An analysis of 703 cases in southern Taiwan. Oral Oncology. 1999 (35) : 173-179*

8) Prince S, Bailey BMW : *Squamous carcinoma of the tongue : review, British Journal of oral and Maxillofacial Surgery. 1999 (37) : 164-174*

9) Grau JJ, Estape J : *Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy in the Multidisciplinary Treatment of Oral Cancer Stage III or IV. Oral Oncology, Eur J Cancer. 1996 (4) : 238-241*

10) Rao DN, Shroff PD : *Survival analysis of 5595 head and neck cancers-results of conventional treatment in a high-risk population. British Journal of Cancer. 1998 ; 77 (9) : 1514-1518*

11) Schntz SP, Harrison LB, Forastiere AA : *Cancer of the head and neck. In : Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, Principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia : JB Lippincott company, 1993 : 797-819*