

비인강암에 대한 항암화학 치료 Chemotherapy of Nasopharyngeal Cancer

고려대학교 의과대학 혈액종양내과학교실
신상원

비인강암 환자는 두경부에서 발생하는 다른 암 종의 환자와 비교하여 젊고 다른 동반 질환이 없는 건강한 환자가 많아 완치되는 경우 오랜 동안 활동적인 삶을 누릴 수 있게 된다. 전통적으로 방사선 치료 단독 치료가 행하여 왔으나 전체 환자의 5년 생존율 약 50%, 국소 진행암과 전이암의 장기 생존율 30~50% 정도이다. 방사선 단독 치료 후 40~80%의 환자가 국소 부위, 15~50%는 원격 장기에서 재발한다. 한편 비인강암은 항암제 투여에 대하여 매우 높은 반응율이 보고되고 있다. Methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cisplatin 등과 최근 개발된 paclitaxel 등의 단독 투여에도 비교적 높은 반응율을 보이고 5-FU 및 vinca alkaloid 등도 비교적 좋은 효과를 보이고 있다. 따라서 재발성 및 전이성 비인강암 뿐 아니라, 국소 진행성 암의 치료에도 항암 화학치료를 더하여 장기 생존의 가능성을 높이려는 시도가 계속되고 있다.

재발/전이성 비인강암의 항암화학 치료

일반적으로 재발/전이성 고형암은 항암화학치료만이 유일한 희망인 경우가 많다. 재발/전이성 비인강암에 5-FU/Cisplatin 병합 치료가 가장 보편적인 방법으로 cisplatin 80~100mg/m²을 하루 투여하고 5-FU 1000mg/m²을 4~5일 투여하는 복합항암화학 치료가 가장 널리 사용되고 있다. 이러한 치료의 overall response rate 50~65%, 15~20%의 환자에서는 complete response가 보고되고 있다. 특히 complete response를 보인 환자의 일부는 장기 생존의 가능성도 있을 것으로 기대된다. 최근 Fandi 등은 전이성 비인강암 환자 중 36개월 이상 장기 생존한 20명과, 다른 16개의 발표된 연구를 검토한 결과 1,003명의 전이성 두경부암 환자 중 31명(3%)이 장기 생존하였음을 보고하였다¹⁾. 이들은 모두 복합 항암 화학 치료에서 complete response를 보였고, 대부분 골전이 환자였으나 일부 간, 폐, 림프절 전이환자도 포함되었다. 이러한 결과는 재발/전

이성 비인강암 환자의 일부는 현재 사용되고 있는 항암화학치료에 의하여 완치의 가능성이 있음을 보여주고 있다.

선행 항암화학 치료 후 방사선 치료 (Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radiotherapy)

대부분의 선행 항암화학 치료의 Phase II 연구에서 5-FU/Cisplatin 복합항암화학 치료가 사용되고 있으며, 이들의 response rate는 재발/전이성 암보다 높아서, overall

Table 1. 재발성/전이성 비인강암에 대한 복합항암화학 치료의 Phase II 연구 결과

Study	Chemotherapy	Number of patients	Overall response	Complete response
Mahjoubi, et al	PEB	44	50%	20%
Siu, et al	CAPABLE	61	52%	16%
Marchini, et al	PE	26	73%	23%
Boussen, et al	PFB	49	79%	19%
Yeo, et al	CP/T	27	59%	15%

B=bleomycin ; CAPABLE=cyclophosphamide, adriamycin, platinol, methotrexate, Bleomycin ; CP=carboplatin ; E=epirubicin ; F=Flurouracil ; I=Ifosfamide ; P=Cisplatin ; CP=carboplatin

Table 2. Response rate of combination chemotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma

Study	Chemotherapy	Number of patients	Overall response	Complete response
Tannock, et al	P-based	49	75%	33%
Garden, et al	P-based	65	86%	11%
Teo, et al	PF local	209	62%	6%
		209	83%	20%
Dimery, et al	PF	47	93%	21%

B=bleomycin ; CAPABLE=cyclophosphamide, adriamycin, platinol, methotrexate, Bleomycin ; CP=carboplatin ; E=epirubicin ; F=Flurouracil ; I=Ifosfamide ; P=Cisplatin ; CP=carboplatin

response 80~90%, complete response rate 30~60%로 보고되고 있다²⁾. 또한 이들의 성적을 과거 방사선 단독 치료의 성적과 단순 비교하면 대부분 항암치료후 방사선 치료 연구가 우월한 생존율을 보이고 있다.

그러나 이러한 높은 반응율과 생존율의 향상은 이후 실시된 Phase III 연구에서 증명되지는 않고 있다. 1996년에 발표된 VUMCA I trial에서는 일반적으로 사용되는 5-FU/Cisplatin 대신에 BEC regimen(bleomycin, epirubicin,

Table 3. Summary of prospective, randomized III trials of neoadjuvant, adjuvant, and concurrent chemotherapy in nasopharyngeal cancer

	Neoadjuvant		Neoadjuvant+ adjuvant	Adjuvant	Concurrent+ adjuvant
Study	VUMCA I, 1996(4,5)	Chua et al, 1998(6)	Chan et al, 1995(7)	Rossi et al, 1998(8)	Al-Sarraf et al, 1998(9)
Design	Randomized, controlled, multi-center, multicountry	Randomized, controlled, multi-center, multicountry	Randomized, controlled, single center	Randomized, controlled, multicenter	Randomized, controlled, multicenter
Number of patients (control vs treatment)	399 (168 vs 171)	334 (167 vs 167)	82 (37 vs 40)	229 (116 vs 113)	147 (of 193 entered) (69 vs 78)
Chemotherapy	Cisplatin, bleomycin, epirubicin	Cisplatin, epirubicin	Cisplatin, fluorouracil	Vincristin, cyclophosphamide, doxorubicin	Cisplatin, fluorouracil
	Chemotherapy*3 then radiotherapy vs radiotherapy alone	Chemotherapy *2-3, then radiotherapy vs radiotherapy alone	Chemotherapy*2, then radiotherapy, then chemotherapy*4 vs radiotherapy alone	Chemotherapy*6 postradiotherapy vs radiotherapy alone	Cisplatin*3 during radiotherapy then 3 cycles of cisplatin, fluorouracil vs radiotherapy alone
Median follow-up	74 mo	30 mo	28.5 mo	43 mo	32 mo
Relapse-free survival	Radiotherapy alone at 6yr : 30%	Radiotherapy alone at 3 yr : 42%	Radiotherapy alone at 2 yr : 72%	Radiotherapy alone at 4 yr : 55.8%	Radiotherapy alone at 3 yr : 24%
	Chemotherapy+ radiotherapy at 6 yr : 41% (p<.02)	Chemotherapy+ radiotherapy at 3 yr : 48% (p=.42)	Radiotherapy+ chemotherapy at 2 yr : 68% (p=NS)	Radiotherapy+ chemotherapy at 4 yr : 57.7% (p=NS)	Chemotherapy+ radiotherapy at 3 yr : 69% (p<.001)
Overall survival	Radiotherapy alone at 5 yr : 45% ^b	Radiotherapy alone at 3 yr : 71%	Radiotherapy alone at 2 yr : 80.5%	Radiotherapy alone at 4yr : 67.3%	Radiotherapy alone at 3 yr : 47%
	Chemotherapy + radiotherapy at 5 yr : 40% (p=NS)	Chemotherapy + radiotherapy at 3 yr : 78% (p=.57)	Radiotherapy + chemotherapy at 2 yr : 80% (p=NS)	Radiotherapy + chemotherapy at 4 yr : 58.5% (p=NS)	Chemotherapy + radiotherapy at 3 yr : 78% (p=.005)
Compliance/ toxicity	Radiotherapy alone : 1% treatment-related deaths	Minimal difference	Minimal difference	Poor compliance with chemotherapy	Only 63% had all 3 courses of concurrent cisplatin ; only 55% had all 3 courses of adjuvant chemotherapy
	Chemotherapy+ radiotherapy : 8% treatment-related deaths			Radiotherapy+ chemotherapy : 56% vomitint, 32% stomatitis	Nausea, vomiting, myelosuppression more frequent in the chemotherapy+ radiotherapy arm

a : Intergroup 0099 trial
 b : Extracted from overall survival curves
 NS=not significant ; WHO=World health organization

cisplatin)을 사용하였고, 이를 방사선 단독 치료 군과 비교한 결과, 기대되었던 항암치료군에서의 생존율 향상은 관찰되지 않았다⁵⁾. 또한 1996년에 발표된 Asian-Oceanian trial에서는 Cisplatin/Epirubicin 복합투여를 방사선 치료 전에 2~3회 실시하고 이를 방사선 치료만 받은 군과 비교하였으나, 역시 생존율의 향상은 관찰되지 않았다⁶⁾. 또한 Hong-Kong에서 진행되었던 Chan 등이 1995년 보고한 Phase III 연구에서는 5-FU/Cisplatin을 방사선 치료 전에 2회, 방사선 치료 후 4회 실시하였고 이를 방사선 단독 치료 군과 비교하였으나 역시 생존율의 향상은 유의하지 않았다⁷⁾. 그러나 Hong-Kong trial에서는 28.5개월의 짧은 추적 관찰이 문제점으로 지적되었다. 일반적으로 비인강암의 생존율의 차이를 검증하기 위해서는 최소 3년의 추적관찰이 필요할 것으로 생각되고 있다.

보조 항암 화학치료 (Adjuvant Chemotherapy)

방사선 치료 후 항암 화학 치료를 실시하여 무병 생존 기간과 장기 생존율을 증가시키려는 Phase II 연구결과가 있었으나 뚜렷한 성과를 얻지는 못하고 있다. 1988년에 보고된 Rossi등의 Phase III 연구에서는 vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin의 복합항암화학 치료를 6회 실시한 군과 방사선 치료만 실시한 군을 비교하였으나 생존율의 유의한 차이는 없었다⁸⁾.

항암제 방사선 병용 치료 (Concurrent Chemoradiation)

폐암과 자궁 경부암에서 성공적으로 보고된 항암제 방사선 병용 치료의 효과는 1996년 Al-Sarraf 등이 발표한 Phase III 연구인 Intergroup 0099study에서 매우 인상적으로 증명되었다⁹⁾. 이 연구에서 147명의 환자를 대상으로 5-FU/Cisplatin 요법을 방사선 치료와 동시에 3회 실시하고 방사선 치료 종료 후 다시 3회의 동일한 항암화학치료를 실시한 군과 방사선 치료만 받은 군으로 나누어 비교하였다. 32개월의 비교적 짧은 기간의 추적 관찰에도 불구하고, 항암 치료를 병용한 군이 방사선 치료만 한 군보다 현저한 3년 relapse free survival의 증가(24% vs 69% $p < 0.001$)가 관찰되었다. 또한 3년 overall survival에서도 방사선 단독치료군 47%, 항암치료병용군 69% ($p < 0.005$)로 현저한 차이가 관찰되었다. 특히 항암치료군중 63% 만이 방사선 치료 중 계획된 항암 치료 3회를 모두 받았으며, 방

사선 치료 후 항암 치료는 55%만이 3회를 모두 받았음을 고려하면, 항암제 방사선 병용 치료의 효과가 매우 우수함을 반증한다고 할 수 있다. 이러한 항암제 방사선 치료 병용 치료의 효과는 Cisplatin과 방사선 치료를 동시에 투여한 2000년 Chan등에 의하여 다시 입증되었다¹⁰⁾.

결론

항암제를 투여하여 비인강암 치료의 생존율을 증가시키기 위한 노력은 현재까지 5-FU/Cisplatin 복합화학요법을 사용한 항암제/방사선 병용치료에 대한 연구⁹⁾와 cisplatin과 방사선 치료를 병용한 연구¹⁰⁾에서 효과적으로 입증되었다. 특히 5-FU/Cisplatin과 방사선 병용 치료군에서 보여준 현격한 생존율 향상은 다른 항암제 부가 치료 즉 선행 항암 치료 및 보조 항암 치료군에서도 대상 환자의 선택과 치료 약제의 변화에 따라서 유의한 결과를 보일 수 있으리라는 기대를 갖게 된다. 비인강암의 환자의 완치율을 높이기 위한 다양한 항암제 방사선 병용에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되며, 특히 taxen계 항암제 gemcitabine 등 새로운 약제와의 병용 효과도 기대된다.

References

- 1) Fandi A, Bachouchi M, Azli N, et al : Long term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *J Clin Oncol.* 2000 ; 18 : 1324-1330
- 2) Teo PML, Kwan WH, Lee WY, et al : Prognosticators determining survival subsequent to distant metastasis from nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 1996 ; 77 : 2431
- 3) Sheen TS, Huang YT, Chang YL, et al : Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 co-expresses with epidermal growth factor receptor in nasopharyngeal carcinoma. *Jpn J Cancer Res.* 1999 ; 90 : 1285-1292
- 4) International Nasopharynx Cancer Study Group : VUMCA I Trial. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs radiotherapy alone in stage IV ($\geq N2, M0$) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma : A positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 ; 35 : 463-469
- 5) El Gueddari B : Final results of the VUMCAI randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (CT) (BEC) plus radiotherapy (RT) to RT alone in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (UCNT) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998 ; 17 : 385a
- 6) Chua DTT, Sham JST, Choy D, et al : Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomi-

- zed trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 1998 ; 83 : 2270-2283
- 7) Chan ATC, Teo PML, Leung TWT, et al : A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 ; 33 : 569-577
- 8) Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al : Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer : Results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol*. 1998 ; 6 : 1404-1410
- 9) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Shanker Giri PG, et al : Chemoradiation versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer : Phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol*. 1998 ; 16 : 1310-1317
- 10) Chan ATC, Teo PML, Ngan RKC, et al : A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy-radiotherapy with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000 ; 19 : 415a