

하인두암의 항암요법 - 기능성 후두 보존을 목적으로 - (Updates in the Organ Preservation Strategy - Chemotherapy Role - in Hypopharyngeal Cancer)

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 내과학교실

김 훈 교

새로 진단된 초기 두경부암의 치료는 수술이나 방사선치료 등의 국소요법이 표준치료법으로 이며 국소진행암에서도 아직까지는 표준치료로 생각되고 있다. 그러나 국소진행성 두경부암 환자에서 국소요법의 치료성적이 좋지 않기 때문에, 항암요법같은 새로운 치료법의 개발이 시도되어 왔다. 항암요법은 수술이나 방사선치료전에 유도항암요법(induction treatment)¹⁾으로, 방사선치료와 동시 병합치료(concomitant treatment)²⁾로, 방사선치료와 교대(sequential treatment)로, 또는 수술혹은 방사선치료후에 보조요법(adjuvant treatment)으로 사용되어 왔다. 국소암이나 국소진행암에서 수술 및 방사선치료에 항암요법을 추가하는 이유는 수술부위를 줄이고 완치율을 높이려는 것이다. 후두암과 하인두암의 경우는 후두의 성대기능을 유지시키고자(organ preservation)하는데 있다.

T3-4 병기 하인두암의 전통적인 표준치료법은 전 후두절제술과 부분 하인두절제술(간혹 neck dissection 실시)을 실시하고(bulky T 병기, 수술단면이 암세포 양성이거나 암세포있는 부위와 매우 가까울 때, 경부 림프절 전이가 있으면) 수술후 방사선치료를 하는 것이다. 대부분의 환자에서 국소조절이 되지만 5년 생존율은 11~35%이고 원격전이가 잘 발생한다. 그리고 1/3 환자에서만 만족스러운 식도발생을 할 수 있다.

진행성 하인두암에서 단독요법으로 방사선치료 결과는 국소조절에서 실망스럽다. T3병기 하인두암의 방사선치료 결과는 2년 국소조절율이 38%, 5년 생존율은 17%로 보고되었다. 최근 과분할 방사선치료가 하루 1회 방사선치료보다 국소조절이 더 잘된다는 것이 발표되었다.

진행성 하인두암 환자에서 후두를 보존하면서 생존율을 증가시키는 방법은 무엇일까?

과거 치료받지 않았던 국소진행성 두경부 편평상피암 환자에서 cisplatin 포함 항암요법으로 치료하였을 때 60~80%

의 관해율을 경험하였고, 절제 가능한 두경부암 환자에서 항암요법을 추가(유도항암요법, 술후 항암요법, 연차 항암요법 등)하면 치료결과를 증진시킬 수 있는지를 연구하는 비교 임상시험이 많이 시도되었다. 이런 연구들은 두경부암 전체 환자를 포함하였고 대상환자도 적었고 국소 치료가 표준화되지 않았다는 점이 지적되었지만, 다른 두경부암에서와 마찬가지로 하인두암에서 전신치료의 역할을 규명하려고 하였다. Head Neck Contracts Program³⁾은 1회 유도항암요법 혹은 6회의 수술후 항암요법을, Intergroup Adjuvant Study⁴⁾에서는 수술과 방사선치료 사이에 3회의 항암요법을 끼어 넣었고, Paccagnella⁵⁾등은 4회의 유도항암요법을 실시하였는데, 이들 연구결과는 표준요법과 비교할 때 생존율, 국소조절율은 차이가 없었고 다만 항암요법의 효과로 원격전이율은 낮았다. 연구결과들은 실망스러웠지만, 후두 보존 계획을 발전시키는 기초가 될 수 있었다.

하인두암 환자에서 후두 보존 계획의 일반적 치료 전략은 2~3회의 유도항암요법후 방사선치료를 하는 것이었고, 수술은 유도항암요법에 불응인 환자나 방사선치료후 잔여 병소가 있거나 재발했을 때 하였다. 후두 보존 개념은 몇몇 초기 연구에 의해 가능하다는 것이 확인되었으며 하인두암에서의 후두 보존에 대하여 사람들이 주목하게 되었다. EORTC⁶⁾에서는 1986년 하인두암환자에서 후두 보존을 목적으로 하는 수술/방사선치료군과 항암요법/방사선치료군에서 비교임상시험을 시작하였다. 전 후두절제술이 필요한 국소진행성 하인두암 환자를 대상으로 하였다. 수술/방사선치료군에서는 전 후두절제술, 부분 하인두절제술, neck dissection을 실시후 수술후 방사선치료(5,000~7,000cGy, 1일 200cGy)를 하였고, 항암요법/방사선치료군에서는 3회까지 유도 항암요법(표준 cisplatin, 5-FU 요법)후 임상적으로 원발병소가 완전관해된 경우 방사선치료(7,000cGy, 1일 200cGy)를 하였고 완전관해가 안된 경우 수술후 방사선치료를 하였다.

유도 항암요법후 잔여 경부 종괴가 있는 경우 neck dissection의 시기(방사선치료 전후)는 연구기관의 선택에 맡겨졌다.

대부분의 환자는 남자(194명중 186명)이었고 중앙나이는 55세(35~70세)이었으며 중앙추적기간은 51개월(3~106개월)이었다. 양군간에 국소조절 실패율, 주위조절실패율, 2차암 발생율의 통계적 차이는 없었지만 항암요법/방사선치료군에서 원격전이율이 낮았다. 중앙생존기간(수술/방사선치료군 25개월, 항암요법/방사선치료군 44개월)과 3년 생존율(수술/방사선치료군 43%, 항암요법/방사선치료군 57%)은 항암요법/방사선치료군에서 좋았지만 5년 생존율의 차이는 없어서 항암요법이 원격 전이를 낮추기 보다는 늦추는 것으로 해석되었다.

이 연구에서 기능성 후두란 병소의 국소조절이 되고 기관절개술을 앓고 feeding tube를 사용하지 않는 상태로 정의하였다. 그러나 추가 규정에 따라 기능성 후두의 실제 보존율은 달라질 수 있었는데, 3년 무병 생존율과 기능성 후두 보존율은 28%이지만 다른 질병이나 림프절 실패, 원격전에 의한 사망 환자도 포함시킬 경우(병소의 국소조절은 되고 기능성 후두를 보유한) 보존율은 42%로 높아진다. 한편 유도 항암요법에 의해 원발병소가 완전관해된 환자만 포함시킬 경우 후두 보존율은 64%가 된다. 항암요법/방사선치료군 환자중 생존자 41명중 19명(46%)에서 기능성 후두를 갖고 있다. 한편, 항암요법에 무반응인 환자에서는 국소치료가 지연되어 생존율에 나쁜영향을 미칠수 있다고 예측

할 수 있다. 그러나 항암요법에 완전관해되지 않았던 44명의 환자들은 연구 계획서에 따라 수술후 방사선치료를 받았는데 치료 결과는 수술/방사선치료군과 다르지 않았다.

하인두암에서의 EORTC 연구와 VA의 후두암연구⁷⁾의 결론은 비슷하지만 몇가지 다른점이 있다. VA 후두암 연구에서는 모두 진행성 후두암을 대상으로 하였고 항암요법후 관해(부분관해와 완전관해)된 환자는 모두 방사선치료를 받았고 필요하면 항암요법/방사선치료후 neck dissection을 하였다. EORTC 연구에서는 piriform sinus와 aryepiglottic fold의 암환자를 대상으로 하였고 항암요법에 완전관해된 환자만 방사선치료를 받았고 neck dissection의 시기는 연구기관의 선택에 맡겼었다. VA 후두암연구에서는 항암요법/방사선치료군에서 국소재발율이 수술/방사선치료군에 비해 높았고 원격 전이율은 낮았으며 항암요법에 관해군과 비관해군의 생존율은 유사하였다.

Mahe⁸⁾은 EORTC 연구결과와 상반된 연구결과를 발표하였는데, 절제가능한 국소진행성 piriform sinus cancer에서 항암요법/수술/방사선치료군과 항암요법/방사선치료군을 비교하였는데 국소재발율이 각각 28%, 48%로 수술을 추가한 환자에서 생존율이 좋았다. 후두 보존 목적의 한 부분으로 사용할 때 유도 항암요법은 단지 항암요법에 반응하는 환자를 선택할 뿐이다, 방사선치료/잔여병소 수술요법이 부작용도 적고 경제적이면서 후두 보존도 가능하였다, 동시 항암요법/방사선치료가 연차적 항암요법후 방사선치료나 단독 방사선치료보다 우월하였다등의 논란이 많지만 아직 하인두암에서 수술/방사선치료를 단독 방사선치료나 동시 항암요법/방사선치료를 비교한 연구결과는 아직 없다.

Keane⁹⁾등은 진행성 후두암, 하인두암환자에서 방사선치료군과 동시 방사선치료/항암요법군을 비교하였다. 잔여병소나 재발할 경우 수술하였다. 전체 209명중 80명의 하인두암 환자가 포함되었는데 각군에 40명씩이었다. 전체적으로 양군간의 무재발율, 생존율, 수술율등의 차이는 없었고 특히 하인두암환자에서 국소 무재발율(3년 45%)은 양군에서 같았다.

EORTC 연구로 항암요법/방사선치료가 수술이 필요한 진행성 하인두암환자에서 전 후두절제술을 피할 수 있는 좋은 대체 치료로 대두되었다. 여타 combined-modality program에서 처럼 이러한 치료 전략을 잘 수행하기 위해서는 후두암을 치료하는 각 과의 전문의간의 밀접한 협조가 요구된다. EORTC 연구에서 보고된 후두 보존율과 생존율은 개선되어야 한다. 병소의 국소조절을 향상시키기 위한 동시 항암요법/방사선치료나 변화된 방사선치료법등의 전략이 연구중에 있다.

Table 1. EORTC hypopharynx larynx preservation study

	수술/방사선 치료	항암요법/ 방사선치료
환자수	94	100
병 소		
Piriform sinus	74(79%)	78(78%)
Aryepiglottic fold	20(21%)	22(22%)
병 기		
II	6(6%)	7(7%)
III	51(54%)	59(59%)
IV	37(39%)	34(34%)
T3-4	78(83%)	78(78%)
N2-3	31(33%)	31(31%)
중앙생존기간	25개월	44개월
3년/5년 생존율		
전체생존율	43%/35%	57%/30%
무병생존율	32%/27%	43%/25%
3년/5년		
상대보존율	-/-	42%/35%
사망원인		
하인두암	40	35
2차 원발암	8	7
치료 관련	0	2
암과 무관	6	8
불 명	3	7

References

- 1) 김훈교 · 한지연 · 송호철 · 강진형 · 문한림 · 홍영선 · 이경식 · 김동집 · 김민식 · 조승호 · 서병도 · 최규호 · 장홍석 · 윤세철 : 국소진행성 두경부암 환자에서 *cisplatin*과 *5-fluorouracil*의 선행항암화학요법과 방사선치료. 대한내과학회잡지. 1995 ; 49 : 484
- 2) 김훈교 · 강진형 · 이경식 · 김동집 · 장홍석 · 윤세철 · 조승호 · 서병도 : 유도항암요법에 반응치 않는 환자와 재발한 두경부암환자에서 *cisplatin*과 방사선 동시치료. 대한두경부종양학술지. 1992 ; 8 : 21
- 3) Head and Neck Contracts Program : *Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinomas*. *Cancer*. 1987 ; 60 : 301
- 4) Laramore GE, Scott CB, Al-Sarraf M, et al : *Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck : report on intergroup study 0034*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992 ; 23 : 705
- 5) Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al : *Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers : a study by the gruppo di studio sui tumori della testa e del collo*. *J Natl Cancer Inst*. 1994 ; 86 : 265
- 6) Lefebvre J-L, Chevalier D, Luboinshi B, Kirkpatrick A, Collete L, Sahnoud T : *Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial*. *J Natl Cancer Inst*. 1996 ; 88 : 890
- 7) The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group : *Induction chemotherapy plus radiation compared surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer*. *N Eng J Med*. 1991 ; 324 : 1685
- 8) Hahe M, Boundin S, Peuvrel P, et al : *Final results of a randomized trial comparing chemotherapy+radiotherapy versus chemotherapy+surgery+radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas*. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1995 ; 14 : 295a
- 9) Keane TJ, Cummings BJ, O'Sullivan B, et al : *A randomized trial of radiation therapy compared to split course of radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 ; 25 : 613