

Role of Chemotherapy

고려대학교 의과대학 중앙내과학교실
신상원

그 동안 두경부의 국소 진행성 편평세포암(locally advanced HNSCC)의 치료는 surgery+postoperative radiation therapy(PORT)가 표준 치료로 인정되고 있어 왔다. 그러나 대부분의 표준 치료법에 의한 두경부암의 multicenter clinical trial에서의 효과는 30% 내외의 loco-regional recurrence와 25% 내외의 distant metastasis로 인하여 5 year survival 약 40% 정도로 결코 만족스럽지 않은 결과이다. 따라서 stage III/IV 두경부암의 효과적인 치료를 위해서 loco-regional recurrence와 distant metastasis을 동시에 효과적으로 억제시킬 수 있는 효과적인 치료법의 개발이 요구되었다. 1970년대 이후의 항암화학 치료의 개발과 확산으로 항암화학치료를 기존의 surgery 혹은 radiation therapy 전 후에 실시하거나, radiation therapy와 동시에 실시하는 소위 concurrent chemoradiotherapy의 유용성에 대하여 지속적으로 연구가 이루어왔다. 항암화학치료는 방사선치료에 의하여 sublethal damage 받은 암세포의 repair을 방해하고, hypoxic cell에 대한 radiosensitizing effect 증가 tumor burden을 줄이고 따라서 blood supply를 증가시키는 효과, 암세포를 방사선 치료에 예민한 G2-M phase에 노출시키는 효과와 apoptosis를 증가시키는 효과가 있으며, 이러한 효과는 최근 발표된 meta-analysis의 결과에서 실제로 임상에서 concurrent chemoradiotherapy에 의한 두경부암의 생존율 향상으로 나타났음이 입증되었다.

Role of Chemotherapy for Locally Advanced HNSCC

두경부암 환자에서 항암제의 투여가 실제로 효과적인 것인가에 대한 지속적인 의문을 풀기위한 여러 clinical trial이 1970대 이후 발표되었으나, 대부분의 연구가 비교적 작은 치료 효과의 차이를 검증하기 어려운 소규모 연구이어서, 결정적인 결론을 내리지 못하고 논란을 가중시켜왔다. 이에 Pignon 등은 2001년 여러 임상 시험의 결과를 묶어서 분석하는 meta-analysis를 합쳐서 분석하여 두경부암 치료에서 항

암제의 역할을 입증하고 그 결과를 발표하였다.

MACHN(Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer collaborative group)는 1965~1993년 사이에 발표된 63개의 randomized trial에 포함된 10,741명의 환자를 대상으로 분석한 대규모의 연구이다. 결론적으로 항암제 사용으로 두경부암에서 10%의 사망률 감소(Confidence interval 6~15% 감소)가 있었으며, 이후 이러한 결과는 2004년 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting에서 1994~2000년에 발표된 임상 연구를 추가하여 총 환자수 16,640명의 결과를 분석함으로써 더욱 분명해 졌다.

MACHN 분석의 결과 두경부암 치료에서 항암제 투여군은 항암제를 투여치 않은 군에 비하여 12%의 사망률 감소와 5년 생존율 5% 증가의 효과를 보였다(Table 1). 특히 이러한 효과는 항암제 투여의 시기와 밀접한 관계가 있어서, 일부 induction chemotherapy의 경우에도 생존율 향상의 효과가 있었으나, 대부분의 효과는 concurrent chemoradiotherapy에서 집중적으로 나타났다. Concurrent chemoradiotherapy만을 놓고볼 때, 19%의 사망률 감소와 5년 생존율 8% 증가를 보였으며, 이러한 향후 다른 임상 연구에서도 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

Adjuvant Post-operative Chemoradiotherapy

2004년 5월 *New England Journal of Medicine*에 두경부암의 adjuvant chemoradiotherapy에 대한 유럽과 북미의

Table 1. Results of MACHIN meta-analysis, total 87 randomized trial, 16,640 patients

Chemotherapy timing	Risk reduction	p-value	Absolute benefit at 5- years*
Adjuvant	-6%	NS	-2%
Neoadjuvant	4%	NS	2%
Concomitant	19%	<0.0001	8%
Total	12%	<0.0001	5%

대규모의 phase III trial이 발표되었다. 유럽(EORTC)과 미국(RTOG)의 대표적인 cancer study group에서 실시한 대규모 phase III clinical trial의 결과로, 그 동안의 Surgery+PORT로 이루어진 locally advanced HNSCC의 표준 치료가 최소한 일부 고위험 군에서는 postoperative chemoradiotherapy로 바뀌어야 할 것으로 보인다.

두 연구는 거의 동일한 임상적 의문점, 즉 "locally advanced HNSCC 환자에서 postoperative chemoradiation therapy가 radiation alone 보다 효과적인가?"하는 것이었다. 두 연구는 1994~1995년에 시작되어 발표까지 10년이 소요되었고, 거의 동일한 치료법(Conventional radiotherapy+ cisplatin 100mg/m² every 3 week)을 사용하였으며, 두 연구 결과 모두에서 통계적으로 의미 있는 생존율의 증가를 보고하였다.

먼저 유럽의 EORTC에서는 stage III/IV 환자를 대상으로(수술 후 cisplatin combined concurrent chemoradiotherapy의 효과를 RT alone 의 효과와 비교하였다. 각 군에

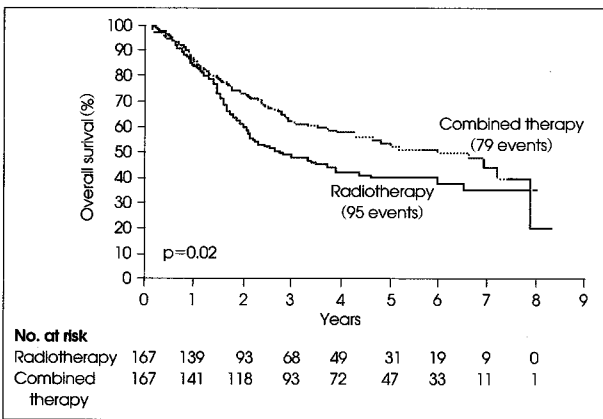


Fig. 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival in EORTC trial.

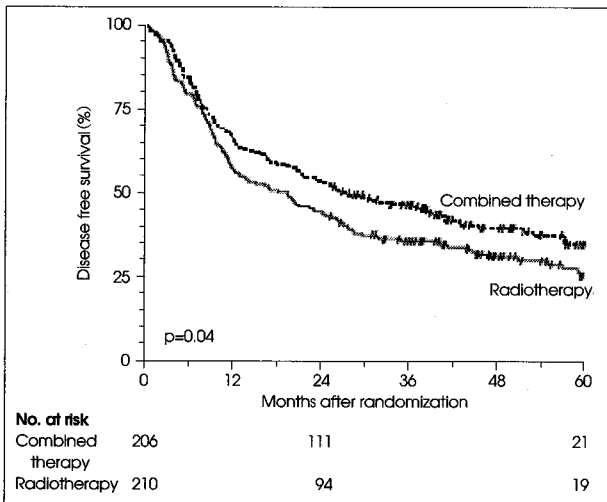


Fig. 2. Kaplan-Meier estimates of disease free survival, RTOG trial.

서 167명의 환자를 대상으로 66Gy 방사선 단독 치료와 같은 양의 방사선 치료와 cisplatin 100mg/m²을 1일 22일 43일에 병용 투여하였다. 결과적으로 항암제 병용 투여 군에서 progression free survival이 통계적으로 유의하게 연장되었다(p=0.04, median follow-up 60 months). 또한 5년 progression free survival 47%, radiation therapy alone 36%에 비하여 통계적으로 유의하게 상승되었다. Overall survival 또한 cisplatin combined concurrent chemoradiotherapy군에서 유의하게 높았다(p=0.02, Fig. 1). 이러한 생존율 향상은 loco-regional failure가 유의하게 감소된 것에(17% vs 31%, p=0.07) 기인하는 것으로 판단되며 distant metastasis에 미치는 영향은 없었다. 급성 부작용은 예견하였던 대로 cisplatin combined concurrent chemoradiotherapy군에서 유의하게 높았으나, late toxicity는 두 군간에 큰 차이가 없는 것으로 나타났다.

미국에서 발표한 RTOG/North America Intergroup trial에서도 거의 동일한 시기에 동일한 치료를 실시하였다. 대상 환자 선정에서는 두개 이상의 림프절 침범, extracapsular extension, positive mucosal margin을 갖는 환자만을 대상으로 하였다. 역시 EORTC의 결과와 일치하여 cisplatin combined concurrent chemoradiotherapy군에서 현저히 local regional failure rate가 감소되고(18% versus 28%)의 이 감소되었고, disease free survival이 증가되었다(p=0.04, median f/u 45.9 months).

EORTC와 RTOG에서 실시한 두 연구의 결과는 stage III/IV 두경부암의 Surgical resection 후 high dose cisplatin (100mg/m² day 1, 23, 43)과 60~66Gy의 radiation therapy 방사선 치료가 loco-regional control, disease specific survival에 있어서 radiation alone 보다 우월한 치료임을 입증하였다. 따라서 이러한 새로운 치료 방침은 두경부암 치료에서 새로운 표준 치료로 이용되어야 할 것으로 생각된다. 다만 대상 환자 그룹을 어떻게 할 것인가, 즉 소위

Table 2. Comparative analysis of treatment outcome in EORTC trial and North America Intergroup (RTOG) trial

Outcome end points	EORTC trial(Europe)	RTOG trial
Disease free survival	47% vs 36% (p=.04)	54% vs 45% (p=.04)
Overall survival	53% vs 40% (p=.02)	64% vs 57% (p=.19)
Loco-regional failure rates	17% vs 31% (p=.007)	18% vs 28% (p=.01)
Grade 3 acute toxicity	p=0.08	77% vs 34% (p<0.001)
Late toxicity	38% vs 41% (p=.25)	21% vs 17% (p=.29)
Impact on distant metastasis	p=.61	p=.46

Table 3. Enrollment criteria for phase III adjuvant concurrent chemoradiotherapy

Stage III/IV disease	EORTC
Positive lymph nodes at levels IV or V in patients with tumors arising from oropharynx or oral cavity	EORTC
Vascular embolism	EORTC
Perineural infiltration	EORTC

고위험군 환자의 분류에 대하여서는 두 연구에서의 대상 환자 군을 참조하여 결정하되 다소의 논란이 있을 것으로 판단된다(Table 3).

결론

2004년 발표된 유럽과 미국에서의 phase III trial의 결과로 보아 재발의 위험성이 높은 고위험군 stage III/IV 두경부암 치료에서 수술 후 adjuvant chemoradiotherapy의 효과가 입증되었다. 이러한 연구 결과는 randomize clinical trial을 거쳐 밝혀진 소위 evidence based medicine의 전형으로 새로운 표준 치료의 기준이 될 것으로 기대된다. 이 연구 결과는 2001년과 2004년 발표된 meta-analysis(MACHN)결과와 함께 향후 두경부암에서 항암화학 치료의 역할이 확장되는 계기가 될 것으로 생각된다. 추후 연구는 보다 적절한 항암치료의 dose, schedule이 결정되어야 할 것으로 판단된다. 또한 방사선 치료법의 선택, 대상 환자의 선택을 위한 분자 생물학적이 기법의 도입, 초기 및 후기 부작용에 대한 적절한 대책 등이 clinical trial을 통하여 더욱 세

심하게 밝혀져야 할 것이다.

References

- 1) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three metaanalyses of updated individual data. Lancet.* 2000;355:949-955
- 2) Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, et al: *Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head Neck.* 2001; 23:579-589
- 3) Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al: *Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advancedstaged oropharynx carcinoma. J Natl Cancer Inst.* 1999;91:2081-2086
- 4) Cooper J, Pajak TF, Forastiere A, et al: *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamouscell carcinoma of the head and neck. New England Journal of Medicine.* 2004;350:1937-1944
- 5) Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al: *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. New England Journal of Medicine.* 2004;350:1945-1952
- 6) Bernier J, Cooper JS: *Chemoradiation after Surgery for High-Risk Head and Neck Cancer Patients: How Strong Is the Evidence? The Oncologist.* 2005;10:215-224