

두경부암의 유도 항암요법

Induction Chemotherapy in Head and Neck Carcinoma

延世大學校 醫科大學 延世癌센터

金 炳 洙

머 리 말

전세계적으로 흡연과 음주경향의 만연에 의하여 두경부암의 증가 추세가 계속되기 때문에 이 암의 치료에 대한 활발한 연구가 논의되고 있다. 과거 5 년전까지도 두경부에 발생하는 암은 원칙적으로 외과적인 요법이 주가 되었고 이것이 불가능하거나 또는 외과적인 요법을 시행하기 위하여 방사선요법을 어떻게 효과적으로 응용하느냐에 많은 관심이 집중되었다.

그러나 비교적 초기에 발견된 두경부암의 경우 이러한 국소적인 요법인 외과수술이나 방사선치료에 의한 치료가 유효하였으나 진행된 두경부암의 경우에는 국소요법만으로 완치율을 높이는 데 실패하여 온 것이 사실이다.

이와같은 2가지요법도 방사선치료 자체만으로 조절이 되지 않던 진행된 암의 경우 치료후 수술요법이 근치의 기회를 높여주고 방사선 치료에 저항성이 높은 산소결핍성암 등은 완전제거하는 작용을 하였다. 반대로 수술로 제거되었던 국소적인 암종이 주위조직이나 임파선에 퍼져있을 미세전이를 수술후 방사선치료로 완전제거가 가능하게 하는 효과도 같이 보았던 것도 사실이다.

위와 같은 노력도 두경부암이 진행되어 Stage III, IV의 경우는 광범위한 수술요법, 근치적 방사선요법의 발달에 의해서도 생존율이 대단히 불량했던 것도 사실이다. 가장 좋은 성적을 보아도 2년 생존율이 15~30%에 불과하였다. 생존율이 불량한 2가지 이유는 종양의 크기때문에 완전 관해율이 낮고 또 국소요법에 의존한 치료에 의해서 원격전이가 발생하기 때문이다¹²².

유도 항암요법의 필요성

비록 두경부암이 발병 당시에 진단이 용이하고 또 암

세포의 원격전이가 이루어지는 것이 다른 종류의 암에 비해서 늦기 때문에 국소치료만으로 완전치료가 가능한 경우가 조기진단의 경우 가능한 것은 사실이다.

먼저 기술한 대로 완치율이 진행된 stage III, IV의 경우 불량한 것은 국소요법만의 단점에 의하는 것으로 이에 보조적인 요법이 필요하게 되며 그동안 많은연구가 진행되어 왔다.

초기에 주로 시도되었던 항암요법은 완치를 기대했던 것보다도 진행된 두경부암의 증상을 완화하여 주는 데 경주되었는데 이때 얻은 임상정보가 유도항암요법을 응용한 계기가 된 것이다.

수술이나 방사선치료전에 전신적 항암요법을 시행함으로써 여러가지 이점을 가져올 수 있다. 수술전에 시행함으로써 종양에 가는 혈관이 많고 또 혈관자체에 손상이 없으므로 효과적인 항암제의 농도를 종양세포에 투여하고 또 암세포를 치사할 수 있는 혈중농도를 유지할 수 있는 것이다.

두경부암의 예후에 중요 영향을 주는 환자의 전신상태가 중요한 것은 주지의 사실인데 특히 환자의 전신상태나 영양상태가 좋아야 항암제를 투여할 수 있고 또 관해율도 높은것이 증명되고 있다.

수술이나 방사선치료전에 투여하므로 이러한 가능한도 내에서 약물 요법의 효과를 극대화시킬 수 있는 것이다. 또한 수술이나 방사선 치료전에는 대부분의 경우 종양이 분화속도가 빠르고 항암제에 대한 예민도가 높을때 충분한 양의 항암제농도를 유지해 주면 종양세포의 치사율이 극대화하는 것을 산정할 수 있다. 이에 반해 수술이나 방사선 치료에 의해 암세포에 가는 혈관에 부분 손상이나 주위 환경의 변화에 의해 암세포가 분화과정에 들어가지 못하거나 산소결핍 상태에서는 항암제 효과를 크게 기대할 수 없다.

위와 같은 효과적인 치료에 의해 국소적으로 완전 내지 부분관해로 유도함으로 수술및 방사선치료를 더욱

효과적으로 함께 응용하는 다방면 요법 (multimodality therapy) 이 가능하여 완치율을 상승시킬 수 있다. 또한 국소 종양인 경우도 우리가 미세전이를 추정해서 이를 조절하지 않으면 완치가 불가능한데 유도 항암요법은 이점에도 크게 공헌하는 것을 생각할 수 있다³⁾.

단독항암제 사용경험

역사적으로 항암제의 대부분은 두경부암의 palliation 을 위해서 많은 연구가 진행되어 온 것이 사실이다. Methotrexate 는 정상적인 용량부터 다량에 이르면 여러 방법이 시도되어 반응율 (response rate) 이 약 50%에 이르게 되었다. High dose methotrexate 사용은 통상적인 용량보다 관해율이 높다는 증거는 아직 확정되지 않았다. High dose methotrexate with leucovorin rescue 는 사용상 문제는 크게 없으나 우리나라에서는 이 요법이 고가의 약가를 요하므로 권장하기에는 어려움이 많다. Bleomycin 이 최근에 대단히 많은 연구가 되어있으며 정맥을 통한 24 hour infusion 이 제일 좋은 방법으로 확정되었으며 약 40%의 반응을 보이나 문제는 이때 거의 대부분의 환자가 부분관해 (partial remission) 만이 되었다.

두경부암의 치료에 획기적인 진전을 가져오게 된 것은 Cis-platinum 의 임상응용에 의한 것이다. Cis-platinum 은 다량사용보다는 80mg/m² 정도가 제일 적당한 것이 되고 있다. 이 약제는 부작용이 있으나 경험을 가진 전문가에 의해서 투약시 큰 문제가 없으며 이제 제에 비해서 완전 관해율이 다른 약제보다 높은 것을 경험할 수 있다.

그 이외에 여러가지 항암제가 두경부암에 효과적으로 사용될 수 있는데 그중에 최근에 와서 다시 강조되고 많이 사용되는 것이 5-Fluorouracil 이며 그 이외에도 adriamycin, vinblastin, methyl Gag 등이 요긴하게 쓰인다 (Table 1)⁴⁾.

병합 항암 요법

각기 작용기전이 차이가 있는 몇가지 항암제를 동시, 또 시간차이를 두고 투여함으로써 항암작용을 극대화하면서 그 반면에 부작용을 더 증가시키지 않는다는 것이 다른 종류의 암에서 증명되고 있다. 두경부암에서도 이러한 원리로 이용한 병합 항암요법이 이제는 정착단계에 있다는 것을 알 수 있다. 여러가지 항암제의 병용이 그동안 연구되어 왔는데 원칙적인 것은 Cis-platinum 을 중심으로해서 다른 약제를 사용하는 방법이 가장 효과적이다. 가장 많이 적용되는 약제는 Bleomy-

Table 1. Response rate with single agents

MTX (mod. and high dose)	50 %
Bleomycin	40 %
Adriamycin	25 %
5 Fluorouracil	15 %
Vinblastine	30 %
Vindesine	20 %
Cis-platinum	40 %

cin 이나 Methotrexate 를 병용하는 방법으로 60~70%의 부분 및 완전 관해율을 보이고 있다⁵⁾⁶⁾⁷⁾.

Cis-platinum 과 bleomycin, methotrexate 의 병용도 많이 사용하며 이때도 또한 methotrexate 대신 vincristine 을 사용한 예에서도 80%정도의 반응율을 보고하고 있다⁸⁾⁹⁾.

최근에 많은 주목을 받고 또 실제로 효과가 증명된 방법이 Cis-platinum 과 5-Fluorouracil 의 병용요법으로 5-Fluorouracil 을 5일간 24 hr infusion 하여 주어서 93%의 반응율을 보고한 이래 이 방법에 대한 연구도 계속되고 있다¹⁰⁾. 1985년 미국 암학회의 결과를 보면 이방법이 계속 많이 사용되고 있으며 대부분의 논문이 Cis-platinum 을 70~80mg/m² infusion 하고 5-fluorouracil 을 800~1000mg/m² 을 5일간 24hr infusion 하는 방법을 사용해서 부분관해 및 완전관해가 80~90%에 육박하여 특히 완치에 지대한 영향을 주는 완전관해가 30%에 육박하게 되는 것은 크게 주목되는 사실이다¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾.

유도 항암요법의 의의

아직까지도 두경부암의 환자수와 또 치료상의 난점으로 완전한 prospective randomized control study 는 되어있지 않으나 유도 항암요법이 두경부암의 완치율을 높여주는 것의 인정이 학계에서 되고 있다.

그동안 연구를 보면 유도 항암요법이 단지 초기단계의 완전관해율을 상승시키는데 그치고 실제적인 생존율의 증가는 가져오지 못한다고 생각하는 학자들이 많이 있었으나 그동안 발전한 좀 더 intensive combination chemotherapy 로 완전 관해율을 얻었을 때는 완치율을 증가시키거나 또는 생존기간을 의의있게 연장하는 것이 증명되고 있다.

이때 제일 중요한 것은 어떠한 방법을 써서라도 유도 항암요법에 의해 완전관해를 가져오는 것이다. 완전관해를 가져왔을 때는 완치 기회가 의의있게 상승하게 되기 때문이다. 이를 위해서 1회의 유도 항암요법보다

는 최소한 2 회를 intermittent 하게 사용하여 주는 것이 대단히 중요하다. 유도항암요법 이후에 수술 또는 방사선 치료의 병용이 긴요하며 특히 부분관해시 수술 또는 방사선요법에 의해서 완전관해를 유도할 수 많음을 알 수 있으며 이는 완치율을 상승시키는데 중요하다.

일단 완전관해 이후에 재발방지요법 (maintanance chemotherapy) 에 대해서는 확정된 결과가 없으나 최근 경향은 유지요법을 권장하는 방향으로 나가고 있는 것 같다. 이때 장기적인 안목으로 재발방지요법에 따른 경비, 환자의 불편, 약물요법에 의한 부작용등을 심각히 고려해야 한다.

두경부암의 유도항암요법의 성적¹⁴⁾ (연세 암센터 연구 결과)

1983년 1월부터 1984년 9월까지 연세대학교 의과대학 암센터 및 이비인후과에 내원하여 조직학적으로 두경부의 상피세포암으로 확인된 후 유도 화학요법을 받은 환자를 대상으로 하였으며 대상 환자의 적합성 기준은 ① 과거에 수술, 방사선치료 및 화학요법등의 치료를 받지 않은 환자 ② 호흡곤란증이 없으며 흉부 X선상 폐섬유화가 없는 환자 ③ Serum creatinine 1.5 mg/100ml 이하, blood urea nitrogen 25mg/100ml 이하인 환자 ④ 백혈구수 4000/mm² 이상, 혈소판수 100,000/mm³ 이상인 환자 ⑤ 계속 가능한 병소가 있고 항암제의 효과에 대해 평가가능한 환자 40 예를 대상으로 하였다.

화학요법 전에 1983년도 American Joint committee on cancer 의 기준에 의하여 병기 결정을 하였으며 이에 따라 임상적으로 절제가능성 여부를 결정하였다.

절제 가능으로 판정된 환자는 1 회 의 유도 화학요법

시행후 2주를 쉬 후 수술 또는 방사선 치료를 시행하였으며 절제 불가능으로 판정된 환자는 화학요법 2주 후 치료의 효과에 따라 재판정하여 국소치료방법을 결정하였다.

화학요법을 Cis-platinum, Vincristine, Bleomycin 의 3제 병합요법을 시행하였으며 Cis-platinum 은 전처치로 200ml의 수액 공급과 40mg의 lasix를 경구 투여한 뒤 화학요법 첫날 5% 포도당 생리식염액 1000 ml에 80mg/m²을 혼합하여 점적 정주한 후 다시 mannitol 500ml 및 5% 포도당생리식염액 1000ml를 투여하였다. 치료 2일째에는 Vincristine 1.4mg/m²을 정주하였으며 Bleomycin을 5% 포도당액 1000ml에 15 mg/m²/day로 혼합하여 제 6일째까지 5일간 총 75mg/m²을 점적 정주하였다.

오심 및 구토의 방지를 위해서는 dexamethasone, perphenazine (Trimin), metoclopramide를 증상에 따라 투여했으며 오한 및 발열에 대해서는 acetaminophen을 Bleomycin 투여시 병용 투여하였다.

치료 결과의 판정은 약물치료가 끝난 2주 후에 이비인후과 의사, 방사선과 의사 및 종양내과 의사가 함께 시행하였으며 임파결절 및 원발병소를 기준으로 하였다.

치료의 결과는 계속 가능한 병소의 병변이 완전소멸된 경우를 완전관해 (complete response), 병소의 크기가 50%이상 감소한 경우를 부분관해 (partial response), 병소의 크기감소가 50%미만인 경우를 안정상태 (stable disease), 병소의 크기가 증가된 상태를 진행상태 (progressive disease)로 분류하였다. 객관적 반응 (objective response)은 완전관해 및 부분관해로 규정하였다.

1) 대상 환자 40명중 남자는 36명, 여자는 4명이었

Table 2. Patient characteristics

Total	40	Primary tumor size	
Median age (range, 22-72)	57 yr	T ₁	6
Sex		T ₂	10
Male	36	T ₃	9
Female	4	T ₄	15
Primary site		Nodal status	
Oral cavity	11	No and N ₁	23
Maxillary sinus	8	N ₂ and N ₃	17
Nasopharynx	8	Stage I	2
Larynx	7	II	5
Nasal cavity	4	III	7
Hypopharynx	2	IV	26

Table 3. Response Rates according to Tumor Variables

Variables	Total No. of patients	Complete response	Partial response	Objective response rate (%)
All patients	40	1	22	57.5
Sex				
Male	36	1	18	52.8
Female	4	-	4	100.0
Primary site				
Oral cavity	11	-	5	45.5
Maxillary sinus	8	1	3	50.0
Nasopharynx	8	-	5	62.5
Larynx	7	-	5	71.4
Nasal cavity	4	-	2	50.0
Hypopharynx	2	-	2	100.0
Primary tumor size				
T ₁ and T ₂	16	1	9	62.5
T ₃	9	-	4	44.4
T ₄	15	-	9	60.0
Nodal status				
N ₀ and N ₁	23	1	13	60.9
N ₂ and N ₃	17	-	9	52.9
Stage I	2	1	1	100.0
II	5	-	3	60.0
III	7	-	5	71.4
IV	26	-	13	50.0

으며 연령분포는 70 세이상 1 명, 61~70 세 13 명, 51~60 세 15 명, 41~50 세 4 명, 31~40 세 4 명, 21~30 세 3 명으로 22~72 세까지의 분포를 보였다.

2) 원발 병소는 구강(oral cavity) 11 예, 비인강(nasopharynx) 및 상악동(maxillary sinus)이 각각 8 예, 후두(larynx) 7 예, 비강(nasal cavity) 4 예, 그리고 하인두(hypopharynx) 2 예이었으며 병기별로는 stage I 2 예, stage II 5 예, stage III 7 예, 그리고 stage IV 26 예이었다. 이들을 다시 T.N.M 분류로 세분하면 Table 2 와 같다.

3) 화학요법후의 반응은 전체 40 명 환자중 완전 관해 1 예, 부분관해 22 예, 안정상태 16 예, 진행상태 1 예이었으며, 원발병소에 따른 객관적 반응은 구강은 11 예중 부분관해 5 예, 상악동은 완전관해 및 부분관해가 8 예중 4 예, 비인강은 8 예중 5 예, 후두는 7 예중 5 예, 비강은 4 예중 2 예, 하인두는 2 예중 2 예의 부분관해를 보였다.

병기에 따른 객관적 반응은 stage I 2 예중 2 예, stage

II 5 예중 3 예, stage III 7 예중 5 예, stage IV 26 예중 14 예의 반응을 보였다. 각각을 T.N.M 분류에 따라 세분하면 Table 3 과 같다.

4) 화학요법 이후의 치료로는 방사선치료 33 예, 수술 6 예이었으며, 항암제치료만 받은 환자는 7 예이었다. 수술을 받은 환자 6 예는 방사선치료도 병행하였다.

5) 항암제 사용에 의한 독성은 오심, 구토 및 식욕 부진이 40 예 전예에서 관찰되었고, 청각소실 1 예, 호흡곤란 1 예가 있었으며 골수 및 신독성은 없었다. 약제에 의한 독성으로 치료를 중단한 예는 bleomycin 점적정주시 호흡곤란이 있었던 1 예가 있었다.

REFERENCES

- 1) Hamberger AD, Fletcher GH, Guillaumondegui OM, et al: *Results in advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx treated with combined megavoltage*

- radiation therapy and surgery. Radiology* 119 : 433-438, 1976
- 2) Perez CA, Lee FA, Ackerman LV, Ogura JH Powers WE: *Non-randomized comparison of preoperative irradiation and surgery versus irradiation alone in the management of carcinoma of the tonsil. Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 126: 248-260, 1976
 - 3) Carter S: *Chemotherapy of head and neck in cancer. In: What's New in Cancer Care. San Francisco: West Coast Cancer Foundation, October, 1978*
 - 4) Devita VT, Hellman S and Rosenberg SA: *Cancer principles and practice of oncology. p 316, Lippincott, Philadelphia, 1982*
 - 5) Glick JK, Marcial V, Richter M and Garcia EV: *The adjuvant treatment of inoperable stage III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck with platinum and bleomycin infusions prior to definitive radiotherapy. Cancer* 46: 1919, 1980
 - 6) Hong WK and Shapshay SM: *Treatment of previously untreated stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Otolaryngol Clin N Am* 13: 521, 1980
 - 7) Randolph VL, Vellejo A, Spiro RH, Shah J, Strong EW, Huvos AG and Wittes RG: *Combination therapy of advanced head and neck cancer. Cancer* 41: 460, 1978
 - 8) Ervin TJ, Weichselbaum RR, Miller D, Norris CM, Posner MR, Rose C, Lockhart P, Tuttle SA, MacIntyre JM and Frei E: *Advanced squamous carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol* 110: 241, 1984
 - 9) Peppard SB, AlSarrf M, Power WE, Loh JK and Weaver AW: *Combination of cis-platinum, oncovin and bleomycin (COB) prior to surgery and/or radiotherapy in advanced untreated epidermoid cancer of the head and neck. Laryngoscope* 90: 1273, 1980
 - 10) Kish J, Drelichman A, Weaver A et al: *Cis-platinum and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid carcinoma of head and neck (abstr.). Proc Am Soc Clin Oncol* 1: 193 (C-750), 1982
 - 11) Adelstein DJ, Sharon VM, Earle AS et al: *Combined modality therapy with simultaneous 5-fluorouracil, Cisplatinum and radiation therapy in treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (abstr.) Proc Am Soc Clin Oncol* 1: 131 (C-511), 1985
 - 12) Amer P and Weitzman S: *24 hour infusion Cis-platinum and 5 day infusion 5 fluoro-uracil in squamous cell carcinoma of the head and neck (abstr.). Proc Am Soc Clin Oncol* 1: 133 (C-519), 1985
 - 13) Gordon RA, O'Brien E, Lipton HA et al: *Combined modality therapy of locally advanced stage IV Squamous carcinoma of head and neck (abstr.). Proc Am Soc Clin Oncol* 1: 135 (C-527), 1985
 - 14) Kim JH, Kim BS, Koh EH et al: *Efficacy of induction chemotherapy in squamous cell carcinoma of head and neck. J Korean Cancer Reser Ass.* 17: 28, 1985