

진행된 두경부암에서의 항암방사선 동시요법의 치료효과

충북대학교 의과대학 이비인후과학교실

이주연 · 이동욱 · 신시옥 · 최영석 · 진홍률 · 이현석 · 연제엽

= Abstract =

Concomitant Chemoradiotherapy as Primary Therapy for Advanced Head and Neck Cancer

Joo Yun Lee, M.D., Dong Wook Lee, M.D., See Ok Shin, M.D.,
Young Seok Choi, M.D., Hong Ryul Jin, M.D.,
Hyun Seok Lee, M.D., Je Yeob Yeon, M.D.

Department of Otolaryngology, College of Medicine Chungbuk National University, Chungju, Korea

Background : To achieve the efficacy and toxic effects of concomitant FP chemoradiotherapy regimen by means of response and survival in patients with advanced head and neck cancer.

Patient and Method : Thirty-three previously untreated patients with newly diagnosed advanced head and neck cancer were retrospectively reviewed.

Results : Thirty-one patients were evaluable for the tumor response. Total response rate was 93% (complete response 60%, partial response 33%). Disease free survival was 37 month and 3-year overall survival was 63%. Grade 3 or 4 stomatitis was observed in 83% and appeared as the dose limiting toxicity for this regimen.

Conclusion : Concomitant chemoradiotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil is effective as primary therapy for advanced head and neck cancer. The majority of patients experienced severe stomatitis. Identification of less toxic regiment and improved disease control emerge as important future research goals.

KEY WORDS : Chemoradiotherapy · Advanced head and neck cancer.

서 론

두경부암은 전체 암의 5% 정도를 차지하며 정확히 밝혀진 원인은 없으나, 담배와 알코올이 연관인자로 알려져 있다. 진행된 두경부암의 표준화된 치료는 과거에는 외과적 절제와 방사선 치료의 병합 요법이었으나 환자들의 생존율은 지난 20년 동안 진행된 두경부암의 경우 50%에도 미치지 못하였다¹⁾. 또한, 원격 전이보다는 대부분 국소 재발에 의해 사망하였다¹⁾. 외과적 절제는 국소 장기의 보존효과가 떨어져 미용적, 기능적 결함을 가져왔으며, 이로 인해 환자들

의 삶의 질에 매우 부정적인 영향을 미쳐왔다. 그 후 진행된 두경부암의 치료에 있어 국소 장기 보존효과에 관심이 모아지면서 화학요법을 이용한 많은 치료방법들이 시도되어 왔다. 일차화학요법, 선행화학요법등 화학요법에 외과적 절제와 방사선 치료를 병합하는 많은 연구들의 보고에 의하면, 진행된 두경부암의 국소 조절 능력을 향상시키고, 후두 및 하인두 등의 장기 보존 효과가 있으며, 원격전이를 감소시키는 것으로 되어있으나, 생존율을 증가시키지는 못하였다¹⁻³⁾. 진행된 후두암의 경우에서도 병합 화학요법의 경우 국소 조절능력이 뛰어나 장기 보존효과가 큰 것으로 보고되고 있어²⁾, 외과적 절제 없이 병합 화학요법으로 국소 반응율을 향상시키고 환자의 장기 기능을 보존하며 생존율을 향상시킬 수 있는 가장 적절한 화학요법의 병합을 찾는 시도들이 계속되고 있다.

최근에 화학요법 및 방사선 동시요법(concomitant che-

교신저자 : 신시옥, 361-711 충북 청주시 흥덕구 개신동 62
충북대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (043) 269-6114 · 전송 : (043) 269-6387
E-mail : soshin@med.chungbuk.ac.kr

moradiotherapy)에 대한 연구가 많이 시도되고 있는데 원격 전이율과 재발율을 감소시키며, 국소 장기 및 기능 보존 능력이 탁월하고 생존율을 향상시키는 것으로 보고되고 있다⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾. 특히 화학요법에 있어 FP(5-fluorouracil, cisplatin)의 복합화학요법은 두경부암에서 뛰어난 효과가 인정되고 방사선과 동시 투여시 감작효과가 커서 치료에 많이 이용되고 있다⁵⁾.

본 연구는 국소 진행성 두경부암의 치료에 FP화학요법과 방사선 동시요법을 시행 받은 환자들에 있어 생존율 및 용이성, 부작용을 검토하고자 시행되었다.

대상 및 방법

1. 대상선정

1996년 6월부터 2001년 12월까지 충북대학교병원에 두경부암으로 진단 받고 FP 화학요법과 방사선 동시요법을 시행 받은 33명을 대상으로 의무 기록지의 검토를 통한 후향적 분석을 실시하였다. 연구대상에 포함된 환자들은 조직학적으로 확진이 되고, 원격전이 없이 이전에 항암 및 화학요법, 수술요법등의 치료를 받지 않았던 국소 진행성 두경부암 환자로 AJCC기준으로 T3-4 혹은 N1-3 병기로 판정 받은 환자들이었다.

모든 환자들은 치료 전에 이학적 검사, 일반 혈액검사, 간, 신장기능검사, 흉부 X-선, 방사선 동위원소 골 주사 및, 식도 조영술, 위 내시경검사, 복부 초음파 검사를 시행하였으며, 두경부에 대해서는 컴퓨터 단층 촬영(CT) 혹은 자기공명영상(MRI) 촬영을 시행하였다.

2. 치료방법

5-FU는 1일 용량 1,000mg/m²를 치료시작 제 1일부터 제 4일까지 96시간동안 지속 정주 하였으며, Cisplatin은 75mg/m²를 제 1일에 정주 하였다. 이 FP 화학요법은 매 4주를 주기로 하여 총 3회에 걸쳐 반복하였으며, 5-FU의 투여 용량은 매 투약직전에 실시한 말초혈액검사의 백혈구와 혈소판 수에 따라 조절하였으며, 투여시기도 환자의 점막염 등의 부작용에 따라 용량을 감량하거나 투약 시일을 조절하였다.

방사선 요법은 제 1 차 화학요법의 치료 시작일부터 동시에 실시하여 하루 180cGy씩 5주간 4500cGy를 조사하고 3주간의 휴식 후 제 3 차 화학요법의 제 1일에 다시 시작하여 3주간 2700cGy를 조사하여 총 7200cGy가 투여되도록 하였다.

3. 치료 효과 및 부작용의 판정

매 화학요법 전에 이학적 검사, 일반혈액검사, 간, 신장 기능검사를 시행하였다. 치료에 대한 반응은 치료가 종결된 1

개월 후 내시경을 이용한 이학적 검사와 CT 혹은 MRI검사로 WHO의 기준에 따라 치료에 대한 반응을 판정하였다. 치료 종결 후 1년은 3개월 간격으로 이학적 검진 및 일반 혈액검사를 반복 실시하였고, 이후에는 6개월 간격으로 실시하였다. 환자들의 생존기간은 치료 시작일부터 사망일까지로 하였으며 생존율은 Kaplan-Meier 생존표에 의거하여 비교하였다. 무병 생존 기간은 완전 반응이 유도된 환자들에서 완전반응을 평가받은 날로부터 병변의 재발 시까지로 하였다.

결 과

1. 환자특성

대상 환자들의 특성을 살펴보면(Table 1)남자가 28명, 여자가 5명이었으며 29세에서 77세까지 연령분포를 보였고, 평균 연령은 59세였다. 원발 병소로는 편도암이 8례로 가장 많았다. 그리고, 병리 조직학적 검사의 결과로는 편평세포암이 31례, 미분화세포암이 2례였다. 병기를 살펴보면 T3-4 병변을 가진 환자가 27례(81%), 림프절 양성을 가진 환자가 20례(65%)였다(Table 2).

2. 치료의 성적 및 생존율

본 연구의 분석 시점까지 환자들의 평균 추적기간은 37개월이었다. 반응에 대한 평가가 가능한 30명의 환자를 대상으로 치료종결 1개월 후에 시행한 이학적 검사 및 방사선 검사상, 완전반응(complete response)이 18례로 원발 병소의 병변이 치유되어 60%의 국소병변 치료율을 보였다. 또한 부분반응(partial response)이 10례(33%)로 전체 반

Table 1. Patient characteristics

Sex(M/F)	28/5	
Age(Yr)	29-77 (Med 59)	
Primary	Tonsil	8
	Nasopharynx	7
	Oropharynx	3
	hypopharynx	7
	Supraglottic	6
Histology	Other	2
	Squamous	31
	Undifferentiated	2

Table 2. TNM staging according to AJCC classification (1997)

	N0/N+	T1,2/T3,4
Tonsil	3/ 5	3/ 5
Nasopharynx	2/ 5	0/ 7
Oropharynx	0/ 3	2/ 1
Hypopharynx	2/ 5	1/ 6
Supraglottic	4/ 2	0/ 6
Others	2/ 0	0/ 2
Total	13/20	6/27

응율은 93%였다. 완전반응이 관찰된 18명의 환자들의 무병 생존기간의 중앙값은 37개월이었다(Fig. 1).

평가가 가능한 33명의 환자들에 대해 Kaplan-Meier method를 이용하여 구한, 1년, 2년, 3년 평균 생존율은 각각 82%, 69%, 그리고 63%였다(Fig. 2). 원발 부위에 따른 3년 생존율은 비인두암인 경우 현재 7명 모두 생존하고 있어 가장 성적이 좋으며, 그 다음이 편도암이고, 하인두암은 18%의 3년 생존율을 보여 가장 저조하였다(Fig. 3).

치료에 대한 반응을 보였던 환자들을 본 연구의 분석이 끝나는 시점까지 추적한 결과 완전 반응을 보였던 18례중 2례에서 재발하였다. 그중 1례는 설암으로, 2년 후 재발하였으나 원발 부위의 외과적 절제 후 현재까지 완전반응 상태로 추적 중이며, 1례는 하인두암으로 3년 후 재발하였으며 환자가 치료를 거부하여 사망하였다. 또한 부분반응을 보였던 10례중 2례에서 추적 관찰 중 완전반응을 보였고, 5례에서는 사망하였다. 2례는 원발부위의 외과적 절제를 실시하고 추적 관찰 도중 탈락되었으며, 1례는 부분반응이 관찰되었으나 추적 관찰 도중 탈락되었다.

3. 치료에 따른 부작용

매 화학요법 전에 실시한 일반 혈액 검사에서 백혈구 감

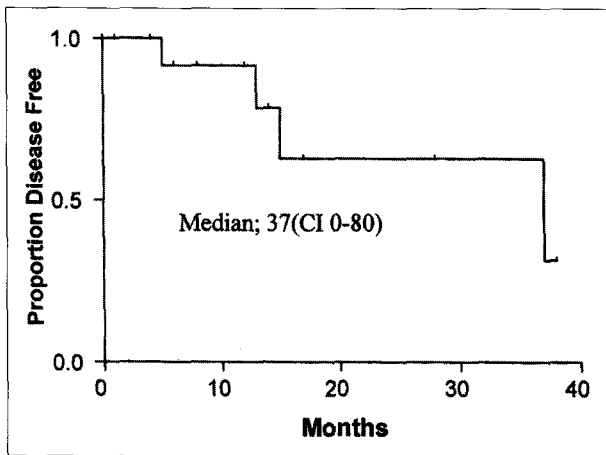


Fig. 1. Disease free survival.

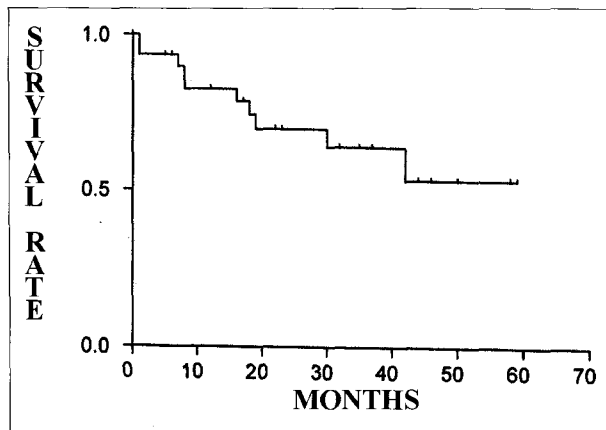


Fig. 2. Overall survival (kaplan-meier method).

소증은 53%에서 관찰되었으나 이중 grade 3 이상의 심한 백혈구 감소증은 5%에 불과하였다. 그 외 grade 3 이상의 혈소판 감소증은 관찰되지 않았다. 점막 부작용으로 구내염은 모든 환자들에서 관찰되었으며 이중 27례(83%)에서는 정상적인 식이가 불가능한 grade 3-4의 구내염을 보였다(Table 3).

방사선 치료는 24례(71%)에서 예정된 용량을 모두 투여 받았으며 grade 3이상의 점막염을 보였던 환자들의 평균 조사량이 약 5700cGy로 grade 2의 점막염을 보인 환자들의 방사선 평균 조사량과 비교해 볼 때 다소 순응도가 다소 떨어지는 경향을 보이나 통계학적인 유의성은 없었다.

4. 치료에 대한 순응도

예정된 화학요법과 방사선 치료를 모두 완료한 환자는 19례(61%)였으며 연령에 따른 차이는 없었다. 예정된 3회의 화학요법을 모두 시행 받은 환자는 23례(74%)였다. 치료기간 동안의 환자들의 평균입원기간은 39일이었으며 이것은 필수 입원기간인 21일의 약 2배이며 대부분 경구 식이가 불가능한 환자들이었다.

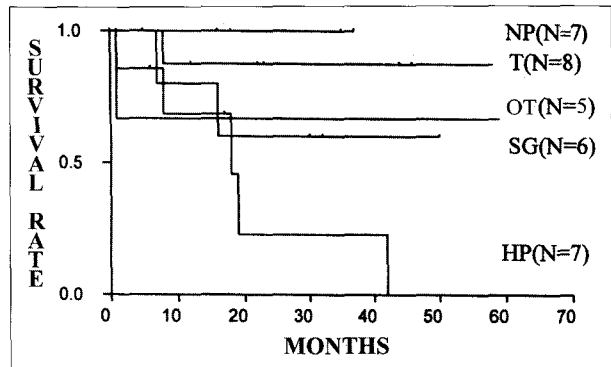


Fig. 3. Survival according to primary site (NP : nasopharynx, T : tonsil, OT : orophaynx and other, SG : supraglottic, HP : hypopharynx, N : number of patients).

Table 3. Toxicity

Hematologic toxicity		
	Leukopenia	Thrombocytopenia
Grade 1	16(21%)	1(1.3%)
Grade 2	21(28%)	1(1.3%)
Grade 3	3(4%)	0
Grade 4	0	0
Non-hematologic toxicity		
Stomatitis		
	Number	%
Grade 1	0	
Grade 2	5	17
Grade 3	13	43
Grade 4	12	40

고 찰

지금까지 국소 진행성 두경부 암의 치료에 방사선 치료와 수술 방법에 있어 많은 발전이 있었음에도 불구하고 환자의 5년 생존율이 50%이하에 불과하였다^{6,7)}. 대부분의 환자들은 암의 국소 재발로 인해 사망하였으며 진행된 두경부암은 원격전이의 가능성이 있으나, 암의 국소 조절 실패가 가장 주요한 사망원인으로 알려져 있다. 또한 생존한 환자들은 2차성 암이 유발되기도 하는데, 이것은 두경부암의 특성상, 환자들에게 오랜 기간 노출되어 왔던 알코올과 담배 등 발암물질과, 이것과 관련된 여러 가지 내과적 질환의 연관관계에 의해 생길 수 있다.

치료의 효과를 향상시키기 위해 시도된 유도 화학요법(induction chemotherapy)은 외과적 절제를 하지 않고 국소 병변에 대한 반응율을 향상시키며 장기 보존 효과와 원격전이율의 감소에 탁월한 효과를 보였으나 환자의 생존율을 증가시키지는 못하였다^{6,4,8)}. 암의 원격전이율은 진행된 두경부암 환자에 있어 적은 비율을 차지하므로, 생존율을 향상시키기 위해 암의 국소 조절 능력을 향상시키기 위한 많은 시도들이 있어 왔다.

동시 화학방사선 요법(concomitant chemoradiotherapy)은 최근의 연구결과에 따르면, 국소 진행성 두경부암에 있어 국소 조절능력을 향상시키고 국소 재발율을 낮추어 무병 생존율 및 전체 생존율을 증가시키는 것으로 알려져 있다^{4,15,16)}. 또한, 각각의 항암 효과뿐 아니라 화학 요법의 방사선 감작 효과로 인하여 병변의 원격조절 뿐 아니라 국소 조절에 좋은 결과를 얻었다¹¹⁻¹⁴⁾.

본 연구에서는 병변의 완전 반응이 18례(60%), 부분반응이 10례(36%)로 수술하지 않고도 동시 화학방사선 요법으로 높은 국소 반응율을 보였다. 완전 반응을 보였던 환자들의 중앙 무병 생존기간은 37개월로 병변의 조절이 비교적 잘 유지되고 있음을 알 수 있었다. 본 연구에 사용된 동시 화학방사선 요법으로 사망한 예는 없었으며, 원격전이도 또한 없었으나 1예에서 2차성 식도암이 발생하였다.

동시 화학방사선 요법을 사용하여 생존율을 의미 있게 증가시켰다는 많은 연구 결과가 있으나 Adelsein 등¹⁸⁾은 동시 화학방사선 요법과 방사선 단독요법을 시행 받은 두 집단의 연구에서, 동시 화학방사선 요법이 높은 국소 반응율을 보이며 재발율을 낮추어 무병 생존기간을 연장시키기는 하였으나, 두 집단의 생존율의 차이는 없었던 것으로 보고하였다.

치료에 사용된 화학요법제는 연구자에 따라 다른 방법과 용량으로 사용되나 근래에는 여러 가지 화학요법제의 복합요법이 사용되고 있다. 본 연구에 사용된 5-fluorouracil

및 cisplatin은 자체적으로 항암 효과를 가질 뿐 아니라 방사선과 동시에 투여되는 경우 방사선 감작 효과를 가지고 있다^{9,10)}. 동시 화학요법이 전체 생존율을 증가시키지 않더라도 동시 사용으로 인한 국소 장기 보존 능력과 원격 전이의 조절 목적으로도 환자를 선별하여 사용할 수 있을 것이다.

동시 화학 방사선 요법은 치료 효과면에서는 우수하나 방사선 단독 요법이나 유도 화학요법등의 방사선 치료에 비해 부작용이 심한 것으로 알려져 있다. 화학요법의 사용약제에 따라 정도의 차이는 있으나 대부분 식사가 불가능할 정도의 점막염과 피부염, 골수억제등의 부작용을 나타낸다. 본 연구에서도 83%에서 grade 3 이상의 점막염이 관찰되었다. 혈액학적 부작용에 대해 Lavertu 등¹⁸⁾은 grade 3 이상의 백혈구감소증이 49%, 혈소판 감소증이 12%로 보고하였는데 본 연구에서는 각각 4%, 0%로 혈액학적 부작용이 적은 것으로 나타났다. 이는 5-FU의 약물농도가 독성과 상관관계가 있는 것을 고려하여 매 투약 전 말초 혈액 검사를 통한 5-FU의 용량 조절과 화학 요법에 사용된 약제의 사용기간 및 주기가 적절한 배합을 보인 것으로 사료된다. 동시화학방사선요법의 부작용을 감소시키기 위하여 최근에 방사선에 대한 정상 조직의 방어효과가 있는 amifostine, interleukin-11, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, keratinocyte growth factor 등이 제시되고 있는데 효과에 대한 연구는 진행중이다¹⁷⁾.

Lavertu 등¹⁸⁾은 cisplatin을 기본으로 하는 동시 화학방사선 요법을 시행 받은 105명의 환자들의 분석에서 환자의 87%에서 국소반응율을 보여 외과적 절제가 필요하지 않았으며 4년 무병 생존율은 60%로 보고하였다. Vokes 등¹⁹⁾은 cisplatin을 기본으로 하는 76명의 환자의 동시 화학 방사선요법의 효과 분석에서 92%의 국소반응율과 72%의 3년 무병 생존율을 보고하였는데, 위의 두 연구 모두 40% 이상 grade 3 또는 4의 백혈구 및 혈소판 감소증의 부작용을 나타내었다. 동시 화학 방사선 요법이 국소 반응율을 향상시키고 원격 전이율을 낮추어 생존율을 증가시키는 장점이 있으나, 많은 연구에서 보여주듯이 치료에 따른 약물 독성과 부작용이 심하여 치료에 대한 순응도를 감소시킬 수 있다. 본 연구에서도, 환자들은 필요한 입원 기간의 2배 정도의 입원기간이 필요하였으며 예정된 화학요법 및 방사선 치료를 모두 마친 환자는 61%에 불과하였다. 또한 전 치료 기간을 통하여 12%의 체중감소를 보였다.

결 론

Cisplatin과 5-fluorouracil을 사용한 동시 화학방사선 요법(concomitant chemoradiotherapy)은 국소 진행성 두경부암 환자에 대한 일차적 치료로서 효과적이다. 그러나

대부분 환자에서 심한 점막염이 초래되어 치료에 대한 순응도를 감소시키는 제한 인자로 나타났으며 적절한 화학요법 약제의 조합과 약물 용량의 선택으로 부작용을 최소화하고 치료에 대한 효과를 높이는 방향으로 연구가 시도되어야 할 것이다.

중심 단어 : 진행된 두경부암 · 항암방사선 치료.

References

- 1) Lavertu, Pierre, Adelstein, et al : *Aggressive Concurrent Chemoradiotherapy for Squamous Cell Head and Neck Cancer : An 8-year single-institution experience*, Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. 1999 ; 125 (2) : 142-148
- 2) Department of Veterans Affairs Laryngeal Study Group. *Induction chemotherapy plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer*. N Engl J Med. 1991 ; 324 : 1685-1690
- 3) Asegawa Y, Matssura H, Kano M, Shimozato K : *A randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-FU in advanced head and neck cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol. 1994 ; 13 : 286
- 4) Adelstein DJ, Tan EH, Lavertu P : *Treatment cancer of head and neck cancer*. Cancer J Clin. 1995 ; 45 : 352-368
- 5) Tavorath R, Pfister DG : *Chemotherapy for recurrent disease and combined modality therapies for head and neck cancer*. Curr Opin Oncol. 1995 ; 7 : 242-247
- 6) Head and Neck Contracts Program : *Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer. 1987 ; 60 : 301-311
- 7) Shah JP, Ladd W : *Treatment of cancer of the head and neck cancer : the role of chemotherapy*. Crit Rev Oncol Hematol. 1996 ; 24 : 97-116
- 8) Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B*, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T : *Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of a European organization for reserch and treatment of cancer phase III trial*. JU of Natl Cancer inst. 1996 ; 88 : 890-899
- 9) Lawrence TS, Davis MA, Maybaum J : *Dependence of 5-fluorouracil-mediated radiosensitization on DNA-directed effects*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 ; 29 (3) : 519-523
- 10) Begg AC, Van der Kolk PJ, Dewit L, Bartelink H : *Radiosensitization by cisplatin of RIF1 tumour in vitro*. Int J radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 1986 ; 50 (5) : 871-884
- 11) Schaake-Koning C, Gogaet W, Dalesio O, et al : *Effect of concomittant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer*. N eng J Med 1992 ; 326 : 524-530
- 12) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L : *Chemotherapy as an adjunct to definitive locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma ; result of three meta-analysis using updated individual data*. Lancet 2000 ; 14 : 838-844
- 13) Kness RJ, Glicksman A, Liu L, et al : *Recurrence patterns with concurrent platinum- based chemothrapy and accelerated hyperfractionated radiotherapy in stage III and IV head and neck cancer patients*. Am J Surg. 1997 ; 174 : 532-535
- 14) Lavertu, Pierre, adelstein, David J, et al : *Aggressive concurrent chemoradiothrapy for squamous cell head and neck cancer : An 8-year single-institution experience*. Arch Otolaryngol Head Nck Surg. 1999 ; 125 (2) : 142-148
- 15) Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al : *Randomized study comparing radiation alone (RT) versus RT with concomitant chemotherapy (CT) in stage III and IV oropharynx carcinoma (ARCORO) : preliminary results of the 94.01 study from the French Group of Radiation Oncology for Head and Neck cancer (GORTC)*. Proc Am Soc Clin Oncol. 1998 ; 17 : 385a (abstr 1484)
- 16) Al-sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al : *Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer : Phase III randomized intergroup 0099*. J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 1310-1317
- 17) Vokes EE, Pajak TF : *Enhancing the therapeutic index of concomitant chemoradiotherapy for Head and Neck cancer*. Ann Oncol. 1998 ; 9 : 471-474
- 18) Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al : *A phase II randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer : preliminary results*. Head and Neck. 1997 ; 19 : 567-575