

진행성 후두암에서의 항암화학방사선 요법

서울대학교 의과대학 내과학교실
이 세 훈

Chemoradiation for Advanced Laryngeal Cancer

Se-Hoon Lee, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

초기 후두암의 경우 근치적 목적의 수술적 치료가 근간을 이루고 있는 반면, 국소진행성 후두암의 경우 수술적 치료 만으로는 만족할 만한 치료성적을 거두지 못하고 있다. 수술적 치료 이외에 다른 치료방법(항암화학요법, 방사선치료)의 이용으로 후두의 기관보존 및 생존율 향상을 위한 노력이 계속되고 있다. 본 중설에서는 진행성 후두암에 대하여 지금까지 이루어진 항암화학요법과 방사선치료의 병행치료에 대한 성과를 정리해 보고자 한다.

항암화학요법과 방사선치료의 병용시기에 따라 선행항암화학요법(induction chemotherapy)에 뒤이은 방사선치료, 동시항암화학방사선요법(concurrent chemoradiation), 상기 두 가지 치료형태를 합한 형태의 선행항암화학요법에 뒤이은 동시항암화학방사선요법(induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation)으로 나눌 수 있다.

선행항암화학요법에 뒤이은 방사선치료

후두암은 두경부암 중에서도 기관 보존에 대한 요구도가 높기 때문에 상대적으로 항암화학요법, 방사선치료의 역할에 대한 연구가 빨리 시작되었다. 그 중에서도 역사적으로 가장 먼저 시도되었던 방법은 선행항암화학요법에 뒤이은 방사선치료이다.

이미 1991년에 이 치료법에 대한 제3상 임상시험의 결과가 발표되었다. 제3-4분기(T1N1은 제외)의 환자 332명을 대상으로 하는 VA larynx study에서는 선행항암화학요법(5-FU+cisplatin)에 이은 방사선치료를 받는 환자군과 수

술(후두절제술) 후 방사선치료를 받는 환자군으로 무작위 배정하였다(Table 1).¹⁾

이 임상시험의 주요결과변수(end point)는 후두보존이었고, 중간연령은 62세였고, 57%의 환자가 3기의 환자였으며, 63%의 환자가 성문상(supraglottic) 암이었고, 24%의 환자가 ECOG 활동도 2를 나타내어 진행성 후두암 환자군을 대별할 수 있는 특징을 보여 주었다. 선행항암화학요법으로는 5-FU 1,000mg/m² D1-5와 cisplatin 100mg/m² D1 병합요법을 2주기 시행받고 반응을 보이는 경우 추가로 1주기의 항암화학요법을 시행받고 방사선치료(66~76 Gy)를 받도록 하였고, 반응을 보이지 않는 환자나 방사선치료 후에도 암이 남아 있는 경우 구제요법으로 후두절제술을 시행하도록 하였다. 한편, 수술군의 경우 전후두절제술을 먼저 시행받고 수술 후 방사선치료를 받도록 하였다.

임상시험 결과, 선행항암화학요법군의 경우 2주기 후의 완전반응율(후두병변이 간접후두경으로 관찰되지 않는 경우)이 31%, 전체반응율이 85%에 달하였고, 3주기 후의 완전반응율은 49%였다. 더구나 3주기를 완료한 117명의 환자 중 조직생검을 시행받은 103명의 환자에서 무려 조직학적 완전반응율이 64%(임상적 완전반응을 보인 환자의 88%, 임상적 부분반응을 보인 환자의 45%)에 달하였다.

치료 중에 8명의 환자가 사망하였고, 선행항암화학요법군에서 5명(1명이 항암화학요법과 관련된 사망)의 환자가, 수술군에서 3명의 환자가 사망하였다. 12명의 환자가 항암화학요법의 증단을 요하는 항암화학요법 관련 독성을 겪었고, 방사선치료와 관련된 독성은 양 군간에 차이가 없었다. 항암화학요법 후에 구제수술을 받은 경우보다 방사선치료 후에 구제수술을 받은 경우에서 수술 관련 합병증의 빈도가 조금 더 높았다.

2년 생존율의 경우 두 군 간에 차이를 보이지 않아 68%

교신저자 : 이세훈, 110-744 서울 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (02) 762-9662 · 전송 : (02) 762-9662
E-mail : shlee119@snu.ac.kr

를 나타내었고, 이후 추적보고에서 선행항암화학요법군의 3년 생존율은 53%였다.²⁾ 재발형태의 뚜렷한 차이를 나타내어 선행항암화학요법군이 유의하게 높은 국소재발율($P=0.0005$)과 낮은 원격전이율($P=0.016$)을 나타내었다. 선행항암화학요법군의 경우 전체환자의 36%가 후두절제술을 필요로 하였다. 정리하면 생존기간의 차이는 없었고, 선행항암화학요법군의 경우 생존환자의 66%에서 후두를 보존할 수 있었으며, 전체 환자의 39%가 후두를 가진 채로 생존(후두절제술생존, laryngectomy-free survival)해 있었다. 이 연구를 통해 선행항암화학요법에 뒤이은 방사선치료가 생존기간의 감소 없이 상당수의 환자에서 후두를 보존할 수 있다는 결과를 얻을 수 있었다.

한편, 국소진행성 두경부암 전체를 대상으로 하여 선행항암화학요법의 효능을 알아 보기위한 메타분석이 이루어졌다.³⁾ 이 메타분석은 구인두, 구강, 후두, 하인두암 환자 10,741명을 대상으로 하여 국소치료(수술, 방사선치료 모두 포함) 전에 시행한 선행항암화학요법에 대한 3상 임상시험을 모아 분석하였다. 분석 결과, 모든 선행항암화학요법을 포함하여 분석하였을 때는 유의한 차이를 나타내지 않았지만, 5-FU와 cisplatin 항암화학요법만을 포함하여 분석하였을 때는 통계적으로 유의한 생존기간의 증가(hazard ratio=0.88, 95% 신뢰구간 0.79-0.97)를 나타내었다.³⁾

하지만, 이 임상시험의 경우 방사선치료 단독군과의 비교는 이루어지지 않아 선행항암화학요법의 효능에 대해서는 답을 주지 못하였다. 이후에 이루어진 US intergroup 91-11 임상시험에서는 방사선치료 단독군과 선행항암화학요법군의 성적을 비교하였다. 이 임상시험은 동시항암화학요법군까지 3군을 비교하였으며, 이 임상시험의 결과에 대해서는 다음 절에서 설명하고자 한다.

동시항암화학방사선요법

동시항암화학방사선요법에 대한 연구는 제3-4병기(T1은 제외)의 547명의 환자를 대상으로 한 US intergroup 91-11 임상시험이 가장 대표적이다(Table 1).⁴⁾ 이 임상시험에서는 선행항암화학요법(5-FU+cisplatin)에 뒤이은 방사선치료와 동시항암화학방사선요법(cisplatin 단독과 방사선치료 동시 시행), 방사선치료 단독을 비교하였다. 선행항암화학요법군은 5-FU 1,000mg/m² D1-5와 cisplatin 100mg/m² D1 병합요법을 3주기 시행받고 이후 방사선치료(70Gy, 7주간)를 시행하였고, 동시항암화학요법군은 cisplatin 100mg/m²을 3주 간격으로 투여하면서 방사선치료(70Gy, 7주간)를 시행하였으며, 방사선치료는 7주간 70Gy를 투여하였다. 1차 결과변수(primary endpoint)는 후두보존율이었다.

동시항암화학방사선요법 군에서 유의하게 높은 후두보존율을 나타내었다(2년 보존율 88% 대 선행항암화학요법군 75%, $P=0.005$ 대 방사선치료 단독군 70%, $P<0.001$). 국소중양조절(loco-regional control)에서도 동시항암화학방사선요법이 두 치료방법에 비하여 우월하였다(78% 대 61% 대 56%). 2006년 미국임상암학회에서 발표된 추적자료를 보면 5년 무후두절제생존율이 동시 및 선행 항암화학요법군이 각각 47%와 45%였고, 방사선치료 단독군이 34%로 유의한 차이를 보였다.⁵⁾ 국소중양조절을 역시 장기추적관찰에서 동시항암화학요법군이 69%로 선행항암화학요법군의 55%, 방사선치료 단독군 51%보다 유의하게 우월한 결과를 보여주었다. 원격전이율에서는 동시 및 선행 항암화학요법군이 13%, 14%로 방사선치료 단독군 22%보다 우월한 결과를 보였다($P=0.06$).⁵⁾

치료관련 사망은 선행, 동시항암화학요법, 방사선치료 단독 군에서 각각 5, 9, 5명으로 나타났고, 4등급의 점막암의 빈도가 동시항암화학요법군에서 43%로 더 높았고, 선행항암화학요법군 및 방사선치료 단독군에서는 각각 24%(방사선치료 기간 중), 24%였다. 3~4등급의 혈액학적 독성의 빈도는 선행항암화학요법군에서 52%(항암화학요법 기간 중)로 더 높았고, 동시항암화학요법군과 방사선치료 단독군에서는 각각 47%, 3%였다. 선행 및 동시항암화학요법 군에서 국소중양조절을 및 원격전이율에서 우월한 성적을 보였음에도 불구하고 5년 생존율은 55%, 59%, 50%로 세 군간에 차이를 보이지 않음으로써⁵⁾ 방사선치료 단독에 비하여 동시항암화학방사선요법이나 선행항암화학요법에 이은 방사선치료가 장기적인 독성이 더 높음을 시사하였다.

이 연구를 통해 국소진행성 후두암에서 동시항암화학방사선요법이 후두보존율 면에서 가장 우월한 치료방법으로 표준치료로 자리를 잡았으나, 생존기간 면에서는 방사선치료 단독이나 선행항암화학요법에 비하여 우월성을 나타내지 못하였고 치료독성이 더 많으므로 개별 환자에게 적용하는 데 있어서는 이 점을 같이 염두에 두어야 하겠다.

선행항암화학요법에 뒤이은 동시항암화학방사선요법

선행항암화학요법에 뒤이은 동시항암화학방사선요법에 대한 연구는 Michigan University의 2상 임상시험이 대표적이다(Table 1).⁶⁾ 이 임상시험에서는 3~4기의 후두암 환자 97명을 대상으로 하여 1주기의 5-FU 1,000mg/m² D1-5와 cisplatin 100mg/m² D1 병합항암화학요법을 시행하고 50% 이상의 반응을 보이는 환자에 국한하여 동시항암화학방사선요법(cisplatin 100mg/m² D1, 22, 43)을 시행하는 치료법(chemoselection)의 결과를 보여 주었다. 1주

기 항암화학요법 후에 50% 미만의 반응을 보이는 환자는 바로 후두절제술을 시행하였으며, 동시항암화학방사선요법으로 치료받은 환자는 방사선치료 후에 2주기의 항암화학요법을 추가로 받도록 하였다.

임상시험 결과, 75%의 환자가 50% 이상의 반응을 보여 동시항암화학방사선요법을 시행하였고 후두보존은 70%의 환자에서 가능하였다. 이 환자군에서 3년 생존율은 85%였고, 3년 질병특이생존율(cause-specific survival)은 87%에 달하였다. 동시항암화학방사선요법을 시행받은 대부분의 환자가 방사선치료 후 2주기의 항암화학요법을 시행받지 못하였다. Michigan University의 결과에서 보듯이 선행항암화학요법과 동시항암화학방사선요법을 함으로써 더 좋은 생존율을 기대해 볼 수 있겠으나, 아직까지 동시항암화학요법 전에 시행되는 선행항암화학요법의 역할을 규명한 3상 임상시험은 없다. 비록 후두암만을 대상으로 하는 임상시험은 아니지만, 진행성 두경부암을 대상으로 하여 선행항암화학요법에 이은 동시항암화학방사선요법과 동시항암화학방사선요법을 비교하는 무작위배정 연구가 3개가 진행되고 있어 이 결과에 주목할 필요가 있겠다.

1. 선행항암화학요법의 Regimen

최근 taxane의 등장으로 인하여 더 좋은 항암화학요법의 효과를 기대하게 되면서 선행항암화학요법의 regimen을 비교한 대규모 임상시험이 있었다. 즉 3~4병기의 두경부암(후두암을 포함)을 대상으로 하여 docetaxel을 선행항암화학요법에 포함시킨 3상 임상시험인 EORTC 24971 (TAX

323),⁸⁾ TAX324⁹⁾이 그 예이다.

EORTC에서 진행된 제3상 임상시험(EORTC24971, TAX 323)의 결과를 보면 358명의 절제불가능한 환자(후두암 25명)를 대상으로 하여 TPF (docetaxel 75mg/m², cisplatin 75mg/m², 5-FU 750mg/m² D1-5) 군과 PF (cisplatin 100mg/m², 5-FU 1,000mg/m² D1-5) 군으로 무작위배정하였고, 4주기 투여를 계획하였다(Table 2). 유도항암화학요법 후에 반응을 보이거나 안정된 경우 방사선치료를 시행하였다. 51개월의 추적기간에 TPF 군의 생존기간은 18.6개월이었고, 대조군인 PF 군의 생존기간은 14.2개월이었다(P=0.0052). 3~4등급의 호중구감소증이 TPF 군에서 많았으며(77% 대 53%), 혈소판감소증은 PF 군에서 많았다(3% 대 18%). 독성으로 인한 사망은 TPF 군에서 적었다(3.7% 대 7.8%). 게다가 삶의 질도 TPF 군이 좋았다.

TAX324 임상시험은 501명의 환자(후두암 89명)를 TPF (docetaxel 75mg/m², cisplatin 100mg/m², 5-FU 1,000mg/m² D1-4)군과 PF(cisplatin 100mg/m², 5-FU 1,000mg/m² D1-5) 군으로 무작위배정하였다(Table 3). 선행항암화학요법 후의 치료는 carboplatin을 매 주 투여하는 동시항암화학방사선요법이었다. 절제가능하지만 완치율이 낮은 환자, 절제불가능한 환자, 장기보존의 후보가 되는 환자를 대상으로 하였다. 42개월의 추적기간에 대하여 생존기간은 71개월 대 30개월이었고(후두암의 경우 59개월 대 25개월, P=0.07), 3년 생존율은 각각 62%와 48%였고(log-rank test, P=0.006) TPF 군이 더 좋은 국소종양조절율을 나타내었다(P=0.04). 3~4등급의 호중구감소증은

Table 1. 후두암에 대한 대표적인 항암화학방사선요법 연구

	치 료	후두보존	2년생존율	3년생존율
VA larynx study ¹⁾	FP #3 → RT	66%	68%	53%
	Op. →RT	-	68%	-
US intergroup 91-11 ⁵⁾	FP #3 → RT	88%	76%	59% (5년)
	CCRT	75%	74%	55% (5년)
	RT	70%	75%	50% (5년)
Michigan University ^{6,7)}	FP #1 → CCRT → FP #2	70%		85%

Table 2. EORTC 24971 (TAX323)의 제3상 임상시험 결과

약 물	투여일정 (q 3 weeks)	반응율 (완전반응율)	생존기간 (중앙값)	3-4등급 호중구감소증/혈소판감소증
TPF (docetaxel, cisplatin, 5-FU)	T 75mg/m ² , P 75mg/m ² , F 750mg/m ² D1-5	68% (9%)	18.6개월	77%/3%
PF (cisplatin, 5-FU)	P 100mg/m ² , F 1000mg/m ² D1-5	54% (7%)	14.2개월	53%/18%

Table 3. TAX324의 제3상 임상시험 결과

약 물	투여일정 (q 3 weeks)	반응율 (완전반응율)	생존기간 (중앙값)	3-4등급 호중구감소증/감소성발열
TPF (docetaxel, cisplatin, 5-FU)	T 75mg/m ² , P 100mg/m ² , F 1000mg/m ² D1-4	72% (17%)	71개월	84%/12%
PF (cisplatin, 5-FU)	P 100mg/m ² , F 1000mg/m ² D1-5	64% (15%)	30개월	56%/7%

TFP 군에서 PF 군보다 높았다(84% 대 56%). 치료로 인한 사망은 각각 1%와 2%로 차이가 없었다.

2. T4 병변에 대한 논란

후두암에서 CRT의 금기증으로 연골을 꿰뚫는(penetrating tumor through cartilage) T4 병변을 흔히 꼽는다. 이 근거는 VA larynx study와 여러 후향적 결과들에서 비롯되었다. 하지만 chemoselection 개념의 Michigan University 연구에서 추가분석한 자료를 보면 T4 환자 32명(연골 침범이 있는 31명 포함)의 환자 중 12명이 구제수술이 필요하였고, 3년 무질병생존율이 77%에 이르러 후두보존 치료로서 의미가 있음을 보여 주었다.⁷⁾ T4 병변에 대한 항암화학방사선요법의 효능에 대해서는 또 다른 전향적 연구에서 검증된다면 시도될 만한 치료방법이라고 하겠다.

3. 방사선치료와 Cetuximab의 동시 치료

국소진행성 두경부암에서 방사선치료와 cetuximab의 병용요법이 연구되었고, 후두암이 전체의 1/4 정도를 차지하였다.¹⁰⁾ 연구 결과, 방사선치료 단독군에 비하여 cetuximab을 병용한 군에서 국소종양조절기간(24.4개월 대 14.9개월, hazard ratio=0.68, P=0.005) 및 전체생존기간(49.0개월 대 29.3개월, hazard ratio=0.74, P=0.03)의 유의한 증가를 보였다. 후두암에서도 국소종양조절기간(hazard ratio=0.69), 전체생존기간(hazard ratio=0.87)에서 cetuximab 병용군의 치료성적이 더 좋았다. 이 자료를 근거로 하여 두경부암에 대한 미국 식약청의 허가를 득하였고, 2008년에는 한국 식약청의 허가를 득하였다. 따라서, 앞서 설명한 동시항암화학방사선요법 때의 항암제로 cisplatin 외에도 cetuximab이 추가로 방사선치료와 동시에 시도할 수 있는 요법으로 인정되고 있다.

맺 음 말

국소진행성 후두암의 치료에 있어 생존기간의 우위보다는 후두보존의 목적으로 동시항암화학방사선요법이 표준치료의 하나로 자리매김하고 있고, 선행항암화학요법을 추가함으로써 치료대상을 확대시키고 치료 성적(후두의 보존뿐 아니라 생존기간)을 향상시키고자 하는 노력들이 계속되고 있다. 이 외에도 선행항암화학요법이나 동시항암화학방사선요법 중에 기존의 5-FU, cisplatin(carboplatin) 이외에 docetaxel, paclitaxel과 같은 새로운 세포독성치료약제와 cetuximab과 같은 표적치료제를 integration하는 방법에 대하여 연구가 이루어지고 있어 지금보다 더 나은 성적을 거

둘 수 있기를 기대해 볼 수 있겠다.

중심 단어 : 후두암 · 항암화학방사선 요법.

References

- 1) The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324 (24):1685-1690.
- 2) Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1994;12 (8):1592-1529.
- 3) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet.* 2000;355 (9208):949-955.
- 4) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349 (22):2091-2098.
- 5) Forastiere AA, Maor M, Weber RS, Pajak T, Glisson B, Trotti A, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx--Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *ASCO Meeting Abstracts.* 2006;24: 5517.
- 6) Urba S, Wolf G, Eisbruch A, Worden F, Lee J, Bradford C, et al. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. *J Clin Oncol.* 2006;24 (4):593-598.
- 7) Worden FP, Wolf G, Eisbruch A, Lee J, Bradford CR, Chepeha D, et al. Chemo-selection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma. *ASCO Meeting Abstracts.* 2007;25:6005.
- 8) Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357 (17): 1695-1704.
- 9) Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357 (17):1705-1715.
- 10) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354 (6):567-578.