

두경부 편평세포암종에서 선행항암화학요법과 연속적 화학방사선 동시요법

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,¹ 혈액종양내과학교실,² 방사선종양학과학교실,³
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 혈액종양내과학교실⁴

태 경¹ · 금효섭¹ · 강석영¹ · 이형석¹ · 최정혜² · 김인순² · 이명자³ · 전하정³ · 안명주^{2,4}

Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiation in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Kyung Tae, MD¹, Hyo Sub Keum, MD¹, Seok Young Kang, MD¹,
Hyung Seok Lee, MD¹, Jung Hye Choi, MD², In Soon Kim, MD²,
Myung Za Lee, MD³, Ha Chung Chun, MD³ and Myung Ju Ahn, MD^{2,4}

¹Departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; ²Hemato-Oncology; ³Radiation-Oncology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul; and ⁴Department of Hemato-Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Surgery with postoperative radiotherapy has been the standard treatment for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). However, the prognosis still remains dismal. To increase survival rate and organ preservation rate, alternative approach is needed. Incorporating the taxane regimen into the treatment of HNSCC, the new treatment strategy of sequential therapy has been introduced. The purpose of this study is to determine the efficacy of neoadjuvant chemotherapy, followed by concurrent chemoradiotherapy for the HNSCC. **Subjects and Method** : Between January 2001 and June 2005, 19 patients with HNSCC were treated with neoadjuvant chemotherapy, followed by concurrent chemoradiotherapy. The sites of primary tumors were hypopharynx in eight patients, oropharynx in six patients, and larynx in five patients. Neoadjuvant chemotherapy included 70 mg/m² of docetaxel on day 1, 70 mg/m² of cisplatin on day 2 and 800 mg/m² of 5-fluorouracil on day 2-4. The cycles were repeated every three weeks. Concurrent chemoradiotherapy starts after two cycles of neoadjuvant chemotherapy. Radiation dose was 200 cGy/day × 5/week with a total of 6,000-7,000 cGy, and the concurrent chemotherapy of 20 mg/m² of docetaxel or 20 mg/m² of cisplatin was given weekly. **Results** : The median follow-up was 21 months. The overall 2-year survival rate was 70.1% and the 2-year organ preservation rate was 59.4%. The survival rate and organ preservation rate of larynx cancer patients were higher than those of hypopharynx and oropharynx cancer patients, but it was not statistically significant ($p=0.09, 0.16$). The patients of the lower stage showed higher survival rate and organ preservation rate, but it was not statistically significant ($p=0.19, 0.48$). The most common Grade 3 or 4 toxicities of neoadjuvant chemotherapy were leukopenia, anorexia, nausea and vomiting, whereas the most common Grade 3 or 4 toxicities during concurrent chemoradiotherapy were mucositis, stomatitis, and leukopenia. One patient died due to sepsis during treatment. **Conclusion** : Neoadjuvant chemotherapy with three combined regimens followed by concurrent chemoradiotherapy might be effective treatment modality for HNSCC. Further studies with large number of patients and longer follow-up will be needed. (Korean J Otolaryngol 2007;50:327-34)

KEY WORDS : Head and neck cancer · Neoadjuvant treatments · Chemoradiotherapy · Organ preservation.

서 론

두경부암의 대부분은 병리조직학적으로 편평세포암종이

논문접수일 : 2006년 9월 20일 / 심사완료일 : 2006년 12월 27일
교신저자 : 태 경, 471-701 경기도 구리시 교문동 249-1
한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (031) 560-2363 · 전송 : (031) 566-4884
E-mail : kytae@hanyang.ac.kr

며 국소 진행된 형태로 나타난다. 두경부 편평세포암종의 치료는 초기에는 수술 또는 방사선 단독요법이 진행되었을 경우 수술과 방사선치료의 병합요법이 표준화된 치료법이 있다. 두경부암 환자의 약 50~60%에서 2년 내에 국소 재발이 있을 수 있고, 20~30% 환자에서 전이성 병변이 발생하며, 때로는 수술 후 장기결손으로 인한 심각한 기능 및 미용적인 손상을 초래할 수 있으므로, 치료 방법의 선택에 어

려움이 있다.¹⁾ 국소 진행된 두경부암종에서 수술과 방사선 치료로 인한 중요한 기능의 결손을 줄이기 위해, 특히 후두 적출로 인한 음성손실 등을 줄이기 위해 항암화학요법과 방사선 치료를 병합하는 기관보존 치료법이 시도되고 있다. 최근까지 가장 잘 알려진 기관보존 치료법은 The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group에서 진행된 후두암 환자를 대상으로 한 연구로 이들은 환자군을 수술과 수술 후 방사선 치료군과 선행항암화학요법과 방사선 치료 병합의 2군으로 무작위로 나누어 치료하였는데, 두 군간 생존율의 차이가 없었으며, 선행항암화학요법과 방사선 치료군의 64%에서 후두보존이 가능하였다고 보고하였으며,²⁾ 이후 많은 기관보존치료법이 시도되고 있다.

두경부암의 치료에서 선행항암화학요법은 높은 치료 반응을, 빠른 증상의 경감 및 방사선 치료의 효과를 미리 예측할 수 있고, 원격전이를 줄이며, 장기보존의 가능성을 높일 수 있지만,³⁾ 생존율의 향상이나 국소재발을 줄이지는 못하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 또한 최근에는 항암화학요법과 방사선 치료를 동시에 병용하여 항암제가 암세포의 방사선 감수성을 증가시켜 국소치료효과를 극대화하며, 암세포의 미세원격전이를 줄일 수 있는 화학방사선 동시요법의 개념이 두경부암의 기관보존 치료법에 도입되었다.⁵⁾ 진행된 후두암 환자를 대상으로 한 The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 91-11 연구에서 항암화학요법을 방사선 치료와 동시에 시행할 경우, 선행항암화학요법 시행 후 방사선치료를 하였을 때보다 후두보존율이 증가하고 국소와 경부재발이 감소하였다고 발표된 이래로 화학방사선 동시요법은 진행된 두경부암 환자에서 새로운 기관보존 치료법의 표준치료로 여겨지게 되었다.⁶⁾

최근 Taxane이 개발되면서 재발성 또는 전이성 두경부암에서 cisplatin 및 5-fluorouracil (5-FU) 과 비교하여 탁월한 효과가 입증되면서 선행항암화학요법에 많이 사용되고 있다.⁷⁾ Taxane 병합요법은 cisplatin+5-FU와 비교하여 반응율은 66~89%, 완전반응율은 13~48%로 보고되고 있으며, 점막염이 적다는 장점이 있고 Vermorken 등은 cisplatin+5-FU+docetaxel의 3제 요법으로 선행항암화학요법을 하였을 때 생존율의 향상을 보고하고 있다.⁷⁾ 이러한 기존 연구들을 바탕으로 본 연구에서 저자들은 선행항암화학요법과 화학방사선 동시요법을 연속적으로 시행하여 각각의 장점을 취하고 두경부암 환자의 새로운 치료법으로서의 의의를 알아보기 위하여 두경부 편평세포암종 환자에게 cisplatin, 5-FU, docetaxel을 선행항암화학요법으로 투여 후 연속적 화학방사선 동시요법을 시행하고, 치료효과 및 생존율, 장기보존율 등을 분석하였다.

대상 및 방법

대 상

2001년 1월부터 2005년 6월까지 본원에서 두경부 편평세포암종으로 처음 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 환자는 나이가 18세 이상이고 ECOG 전신수행상태가 0에서 1에 속하며, 치료 전 검사에서 혈액검사 및 간, 신장 기능이 정상이고 이전에 항암치료나 방사선 치료를 받았던 기왕력이나 심각한 내과적 기저질환이 없는 환자를 대상으로 하였다. 병기는 두경부암 III, IV 병기 환자를 주 대상으로 하였고, 병기 II 후두암의 경우 성대운동이 감소한 진행된 T2병기도 대상으로 하였다.

방 법

선행항암화학요법

모든 환자는 2주기의 선행항암화학요법을 시행 받았다. 첫날 docetaxel 70 mg/m²를 투여 후, 2일째에는 cisplatin 70 mg/m²를 투여하였고, 동시에 5-FU 800 mg/m²를 2일째부터 4일째까지 3일간 투여하는 것을 한 주기로 하였다. 투여 종료 3주 후에 다시 한 주기를 반복 시행하였다.

연속적 화학방사선 동시요법

선행항암화학요법 2주기 종료 후 치료반응정도를 평가하여 완전관해나 부분관해를 보인 환자를 대상으로 연속적 화학방사선 동시요법을 시행하였다. 방사선 조사는 일주일에 5회 하루 200 cGy로 총 6,000~7,000 cGy를 원발병소와 침윤림프절에 조사하였고, 주위림프절은 5,000 cGy를 예방적으로 조사하였다. 동시에 docetaxel 20 mg/m² 또는 cisplatin 20 mg/m²를 일주일에 1회 투여하였다.

구제수술

구제수술은 처음 선행항암화학요법에 반응이 없었던 군과, 선행항암화학요법과 연속적 화학방사선 동시요법을 모두 시행 받은 환자에서 원발부 종양 및 경부전이가 완전관해를 보이지 않은 군에서 시행하였다(Fig. 1).

치료 반응과 부작용의 평가

치료 반응은 선행항암화학요법이 끝난 시기와, 화학방사선 동시요법이 끝난 시기에 원발병소와 경부림프절에 대해 신체검사 및 내시경 소견과 전산화 단층 촬영, 자기공명영상 또는 양전자 방출 컴퓨터단층영상검사를 이용하여 평가하였다. 반응은 WHO 분류에 따라 다음과 같이 구분하였다.

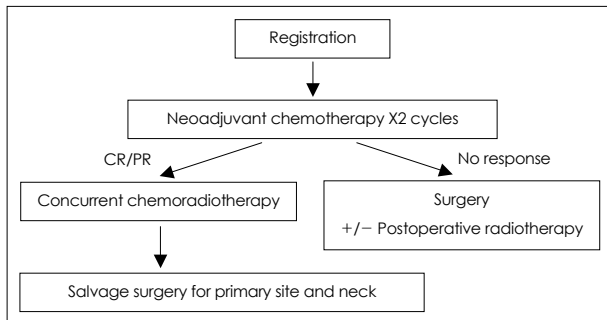


Fig. 1. The treatment scheme of study. CR : complete remission, PR : partial remission.

4주 이상 임상적으로 감지할 수 있는 악성종양을 발견할 수 없을 때, 완전관해(complete response), 최소 4주 이상 새로운 병변 없이 50% 이상의 종양의 감소가 일어났을 때, 부분관해(partial response), 4주 이상 유의한 종양의 감소가 없을 경우 안정성 병변(stable disease), 치료시작전보다 오히려 크기가 25% 이상 증가하거나 새로운 병변이 발생할 경우 진행성 병변(progressive disease)으로 분류하였다. 선행항암화학요법 시행 시 또는 화학방사선 동시요법 시행 시 발생한 부작용은 National Cancer Institution(NCI) Common Toxicity Criteria version 3.0에 따라 등급을 분류하였다.

통계학적 분석

통계처리는 SPSS ver 12.0을 이용하여 Kaplan-Meier method로 생존율 및 장기보존율을 구하였다. Log-rank test로 비교하였고, $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환자

2001년 1월부터 2005년 6월까지 본 연구에 등록된 환자 25예 중 치료중간에 탈락하였거나 추적관찰이 불가능한 경우, 치료 중에 치료와 관계없는 원인으로 사망하였거나 선행항암화학요법 후 바로 광범위 수술을 받은 환자를 제외한 19예를 대상으로 하였다. 남자 17예, 여자 2예였으며, 연령분포는 41세에서 75세까지(평균 62.2세)였다. 원발부위는 하인두암 8예, 구인두암 6예, 후두암 5예였다. 최소 1년 전에 본 연구에 등록된 환자를 대상으로 하였으며 생존자의 경과관찰 기간은 4개월에서 36개월로 평균 21개월이었다(Table 1).

병 기

환자 병기는 2002년 American Joint Committee on Can-

Table 1. Patient and tumor characteristics

	Number (%)
Registered patients	19
Gender	
Male	17
Female	2
Performance status	
0	17
1	2
Age (years)	
Median	62.2
Range	41-75
Follow up (months)	21 (4-36)
Tumor primary site	
Hypopharynx	8
Oropharynx	6
Larynx	5
T stage	
T ₁	3 (16%)
T ₂	6 (32%)
T ₃	8 (43%)
T ₄	2 (11%)
N stage	
N ₀	5 (26%)
N ₁	1 (6%)
N ₂	13 (68%)
Overall stage	
II	3 (16%)
III	3 (16%)
IV	13 (68%)

cer(AJCC) 병기분류체계에 따라 분류하였다. 치료 전의 병기는 신체검사와 후두내시경 소견 및 전산화 단층촬영, 자기공명영상, 또는 양전자방출 컴퓨터단층영상검사를 토대로 하여 분류하였다. 환자의 T병기와 N병기는 Table 1과 같았으며, T병기에서는 T3가 8예로 가장 많았고, N병기에서는 N2가 13예로 가장 많았다. 병기 II가 3예, 병기 III가 3예, 병기 IV가 13예로 Stage IV가 가장 많았다(Table 1).

치료에 대한 반응

선행항암화학요법에 대한 반응

선행항암화학요법 2주기를 시행한 후 치료반응을 평가하였으며 완전관해는 2예(11%)였고 부분관해는 13예(68%)로 15예(79%)에서 반응이 있었다. 치료에 반응이 없었던 경우는 4예(21%)였다(Fig. 2). 완전관해와 부분관해를 보인 15예에서 연속적 화학방사선 동시요법을 시행하였고, 치료에 반응이 없었던 4예는 구제수술을 권유하였으나 모두

수술을 거부하여, 연속적 화학방사선 동시요법을 시행하였다.

연속적 화학방사선 동시요법에 대한 반응

선행항암화학요법에서 완전관해를 보인 2예와, 부분관해를 보인 13예 중 11예에서, 안정성 병변을 보인 4예 중 1예에서 화학방사선 동시요법 후 완전관해를 보여 총 14예 (73%)에서 완전관해를 보였다. 화학방사선 동시요법 후 부분관해를 보인 2예(11%)중 하인두암 환자 1명은 인후두전절제술과 공장유리피관으로 재건하는 구제수술을 시행하였고, 1명은 수술을 거부하여, 보존적 치료를 시행하였다. 선행항암화학요법에 반응이 없었으나 수술을 거부하여 연속

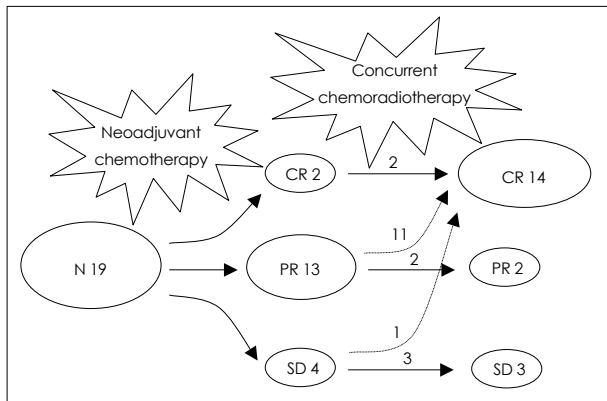


Fig. 2. Response to neoadjuvant chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy. CR : complete remission, PR : partial response, SD : stable disease.

Table 2. Treatment outcomes of the patients

No	Sex	Age	Site	Stage	Response of neoadjuvant chemotherapy	Response of concurrent chemoradiotherapy	Salvage operation
1	M	75	Hypopharynx	IV	PR	CR	
2	M	72	Oropharynx	IV	CR	CR	
3	M	72	Hypopharynx	IV	PR	PR	
4	M	71	Hypopharynx	IV	PR	CR	
5	M	71	Hypopharynx	III	SD	SD	
6	M	68	Oropharynx	IV	PR	CR	
7	M	67	Hypopharynx	III	PR	CR	
8	M	67	Hypopharynx	II	PR	CR	O (After recurrence)
9	M	66	Larynx	II	PR	CR	
10	M	66	Larynx	II	PR	CR	
11	M	65	Oropharynx	IV	SD	SD	
12	M	65	Hypopharynx	IV	PR	PR	O (After CCRT)
13	M	61	Larynx	III	PR	CR	
14	M	59	Larynx	IV	CR	CR	
15	M	55	Hypopharynx	IV	PR	CR	O (After recurrence)
16	F	49	Larynx	IV	SD	CR	
17	M	46	Oropharynx	IV	PR	CR	
18	M	45	Oropharynx	IV	PR	CR	
19	F	41	Oropharynx	IV	SD	SD	

Salvage operation : Total pharyngolaryngectomy with jejunal free flap. CR : complete remission, PR : partial response, SD : stable disease, CCRT : concurrent chemoradiotherapy

적 화학방사선 동시요법을 시행하였던 4예 중 3예(16%)에서는 반응이 없었고 추후 보존적 치료만 시행하였다(Fig. 2, Table 2).

생존율

대상 19예 중 7예의 환자가 사망하였으며, Kaplan-Meier method로 계산한 전체 환자의 2년 생존율은 70.1%였고, 2년 장기 보존율은 59.4%였다(Fig. 3).

원발부위를 하인두, 구인두, 후두로 나누어 비교하였을 때 후두암에서 2년 생존율과 장기보존율이 좋았으나 통계적 의의는 없었다(2년 생존율 $p=0.09$, 2년 장기보존율 $p=0.16$) (Fig. 4). 병기에 따라 비교해 보았을 때에는 병기가 낮을수록 2년 생존율과 장기보존율이 좋았으나 통계적 의의는 없었다(2년 생존율 $p=0.19$, 2년 장기보존율 $p=0.48$) (Fig. 5).

치료종료 후 재발은 2예에서 있었는데, 2예 모두 하인두암이었고, 인후두전절제술과 공장유리피관으로 재건하는 구제수술을 시행하였다. 2예에서 이차 원발암이 식도와 폐에서 발생하였고, 1예는 화학방사선 동시요법 시행 중 합병증으로 패혈증이 발생하여 사망하였다.

치료에 따른 부작용

선행항암화학요법의 부작용

선행항암화학요법 2주기 시행 시 발생한 부작용으로 NCI

등급 3이상의 심한 경우가 백혈구 감소 8예(42.1%), 오심 2예(11.0%), 구토 3예(15.8%)였으나 치료를 중단한 경우는 없었다(Table 3).

연속적 화학방사선 동시요법의 부작용

연속적 화학방사선 동시요법 시행 시 발생한 부작용으로 NCI 등급 3이상의 심한 경우로 구내염 12예(63.2%), 백혈구 감소 7예(36.8%)였고(Table 4), 치료를 중단한 경우는 없었다. 두경부 편평세포암종은 전 세계적으로 매년 50만명의 환자가 발생하며, 악성종양 중 6번째로 발병률이 높고, 사망률의 7번째를 차지하는 질환이다.⁸⁾ 두경부암종의 치료는 수

고 찰

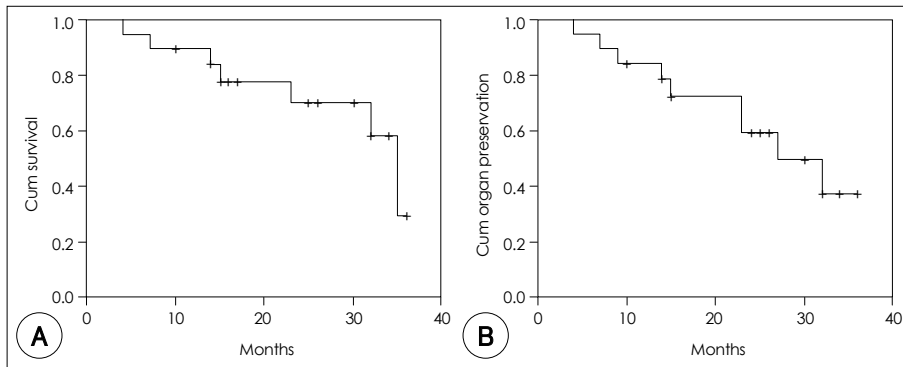


Fig. 3. Survival and organ preservation curve of the patients (using Kaplan-Meire method). A : Overall survival curve, B : Organ preservation curve.

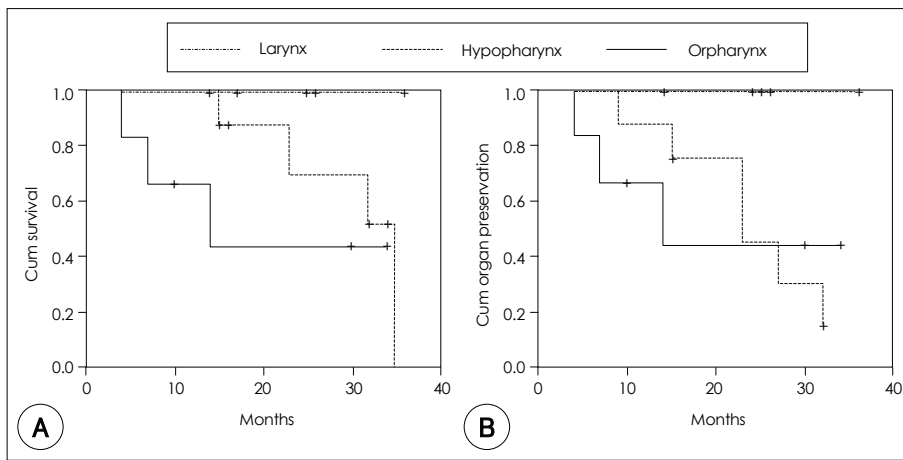


Fig. 4. Comparison of the survival and organ preservation curve according to primary site. A : Survival curve according to primary site ($p=0.09$). B : Organ preservation curve according to primary site ($p=0.16$).

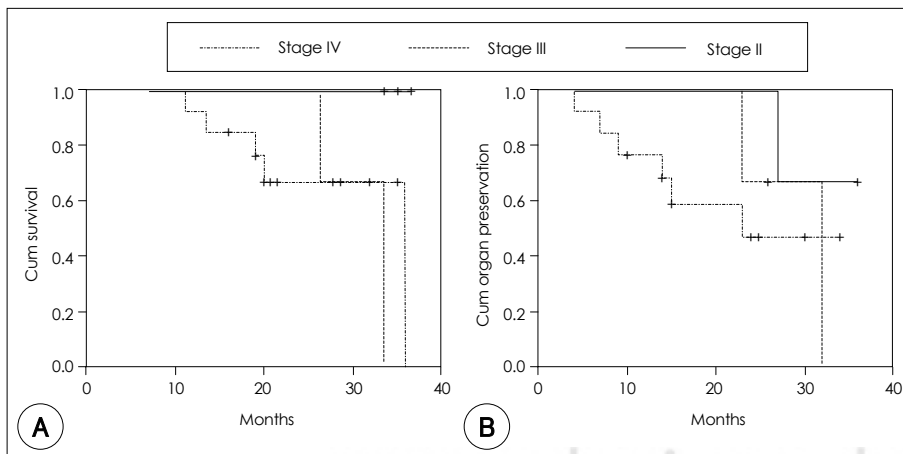


Fig. 5. Comparison of the survival and organ preservation curve according to stage. A : Survival curve according to stage ($p=0.19$). B : Organ preservation curve according to stage ($p=0.48$).

Table 3. Acute toxicity of neoadjuvant chemotherapy (NCI Common Toxicity Criteria version 3.0)

	Grade				
	0	1	2	3	4
Leukopenia	1	3	7	6	2
Thrombocytopenia	18	1	0	0	0
Nephrotoxicity	18	1	0	0	0
Nausea	2	13	2	2	0
Vomiting	2	12	3	3	0
Stomatitis/Mucositis	12	7	0	0	0
Diarrhea	17	2	0	0	0

Table 4. Acute toxicity of concurrent chemoradiotherapy (NCI Common Toxicity Criteria version 3.0)

	Grade				
	0	1	2	3	4
Leukopenia	8	2	1	6	1
Thrombocytopenia	17	1	1	0	0
Nephrotoxicity	19	0	0	0	0
Nausea	10	9	0	0	0
Vomiting	17	2	0	0	0
Stomatitis/Mucositis	0	1	6	6	6
Diarrhea	16	3	0	0	0

술적 치료와 방사선 치료의 단독 또는 병용요법이 주된 치료법이다. 진행된 두경부암종의 경우 수술적 치료 시 광범위한 절제가 필요한 경우가 많고, 이로 인해 기능 장애가 발생하거나 외형상의 결손이 남으며, 수술적 치료 후에도 국소재발, 경부재발, 원격전이 등에 의해 실패하는 경우도 많다. 최근에는 항암화학요법과 방사선 치료의 병합요법과 선택적으로 구제수술을 시행하여 두경부암 환자의 장기보존 및 기능장애를 최소화하려는 복합치료가 시도되고 있다.⁹⁾

선행항암화학요법은 완치목적의 수술이나 방사선 치료를 하기 전에 시행하는 화학요법이며,^{4,9)} 국소 진행된 두경부암 환자에서 cisplatin과 5-FU를 사용한 선행항암화학요법은 1980년대 초 Kish 등에 의해 도입된 이후, 현재까지 가장 널리 사용되는 항암화학요법으로 보통 치료반응률이 60~80%에 이르고, 완전관해율이 20~30%까지 보고되고 있다.¹⁰⁾ Paccagnella 등의 연구에서 cisplatin과 5-FU로 두경부암 환자에서 선행항암화학요법을 시행하였는데 3년간의 원격전이율이 38%에서 14%로 감소($p=0.002$)하였으나, 뚜렷한 국소 및 경부재발의 감소는 없었다고 보고하였고,¹¹⁾ Pignon 등은 두경부암 환자에서 선행항암화학요법의 효과를 meta-analysis 시행하여 분석하였는데, 뚜렷한 생존율의 향상은 없었다고 보고하였다.¹²⁾

1991년 The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group은 후두암의 치료에서 장기보존

율의 향상 가능성을 최초로 제시하였고,²⁾ 국내에서는 Kim 등이 진행된 하인두암 환자에서 기존의 수술적 치료와 술후 방사선 치료를 시행한 환자군과, 선행항암화학요법 후 방사선 치료를 시행한 군의 치료성적을 비교하였는데, 생존율은 두 군 간에 차이가 없었고 선행항암화학요법과 방사선 치료를 시행한 환자 군에서 3년 후두보존율은 43%라 하였다.¹³⁾ The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)의 연구에서는 수술 가능한 이상와암 증에서 cisplatin과 5-FU로 선행항암화학요법 시행 후, 방사선 치료를 한 군과, 수술 및 방사선 치료를 시행한 군을 비교하였을 때, 생존율에서 차이는 없었으며, 선행항암화학요법과 방사선 치료를 시행한 군에서 원격전이가 적었고 42%에서 후두보존이 가능하였다고 보고하였다.¹⁴⁾

최근에는 cisplatin과 5-FU의 병합요법에 taxane 계열의 docetaxel이나 paclitaxel을 추가할 경우 기존의 cisplatin, 5-FU 선행항암화학요법보다 반응률이 향상되었다는 보고들이 있으며, 보고에 따라 64%에서 94%의 반응률을 보였다.¹⁾ 부작용으로는 등급 3, 4의 백혈구 감소가 가장 흔하며 종종 오심, 구토, 구내염 및 위장관 장애가 동반되는 경우가 흔한 것으로 알려져 있다.¹⁾ Taxane 계열의 항암제는 세포분열 과정에서 미세소관의 합성을 증가시키는 동시에 합성된 미세소관의 분해를 방해하여, 세포 증식 시 세포주기의 G2-M 기에 억제함으로써 세포를 고사시키는 작용을 한다.⁸⁾ 본 연구에서는 19명의 환자를 대상으로 docetaxel, cisplatin, 5-FU를 병합한 선행항암화학요법을 시행하여 15명에서 반응을 보여 79%의 반응률을 나타냈고 이는 기존의 연구 결과와 일치하는 소견이었다.

두경부암종에서 화학방사선 동시요법은 지금까지의 여러 연구들에서 선행항암화학요법 후 방사선치료보다 국소 및 경부재발을 줄이고, 생존율을 향상시키는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 두경부암의 화학방사선 동시요법에 적용되는 항암제로는 cisplatin이 가장 효과가 높은 것으로 알려져 있고, 방사선 치료와 동시요법으로 사용할 경우 방사선 감수성을 증가시켜 방사선 치료효과를 극대화 할 수 있다고 보고되고 있다.¹⁶⁾ Docetaxel은 단독요법만으로도 두경부암종의 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있고, 세포주기 특이성(phase-specific) 항암제이므로, 주기적으로 투여하면 암세포의 방사선 감수성을 증가시킬 수 있다.¹⁷⁾ Robbins 등은 213명의 병기 III, IV의 두경부암 환자에서 cisplatin으로 화학방사선 동시요법을 적용하였고, 80%의 환자에서 완전관해를 보였다고 하였고,¹⁸⁾ Kohno는 저용량 cisplatin과 5-FU로 화학방사선 동시요법을 시행하여, 40명의 환자 중 20명(50%)에서 완전관해, 12명(30%)에서 부분관해를 보였고,

가장 흔한 부작용은 구내염이라고 보고하였다.¹⁹⁾ RTOG 91-11 연구에서는 진행된 후두암 환자를 화학방사선 동시요법, 선행항암화학요법 후 방사선 치료, 방사선 치료 단독의 세 군으로 나누어 치료한 결과 전체 생존율은 세 군에서 차이가 없었으나, 후두보존율은 화학방사선 동시요법군이 88%, 선행항암화학요법 후 방사선 치료군이 75%, 방사선 치료 단독군이 70%로 화학방사선 동시요법군에서 후두보존율이 가장 높았으며, 국소 및 경부재발 제어율도 화학방사선 동시요법을 시행하였을 경우 78%로 선행항암화학요법의 61%, 방사선 치료 단독군의 56%보다 더 높았다고 보고하였다.⁶⁾ 본 연구에서는 화학방사선 동시요법으로 cisplatin과 docetaxel을 사용하였고, 선행항암화학요법 시행 시 부분관해를 보였던 13명 중 11명에서 완전관해를 보였고, 선행항암화학요법에 반응이 없었던 4명 중 1명에서 완전관해를 보였다. 그러나 아직까지 동시화학요법에서 어떠한 약제가 가장 효과가 있는지는 밝혀져 있지 않아 추후 더 많은 연구가 필요하다.

최근에는 선행항암화학요법후 연속적으로 화학방사선 동시요법을 시행하여 선행항암화학요법과 화학방사선 동시요법의 장점을 극대화하려는 시도들이 보고되고 있다. 2005년 Guadagnolo 등은 병기 III, IV의 후두암 환자에서 선행항암화학요법과 연속적 방사선치료 또는 화학방사선 동시요법을 시행하여 4년 전체 생존율 66%, 장기보존율 55%를 보고하였다.²⁰⁾ 2006년 Rapidis 등은 병기 III, IV의 두경부 편평세포암종 환자를 대상으로 docetaxel, cisplatin, 5-FU로 선행항암화학요법과 연속적 화학방사선 동시요법을 시행하고 그 효과를 발표하였다. 42명의 환자를 대상으로 시행한 이 연구에서 선행항암화학요법 후 10명(24.4%)에서 완전관해를 보였고, 부분관해는 22명(53.7%), 반응이 없었던 경우는 9명(21.9%)이었다. 연속적 화학방사선 동시요법 후 완전관해는 25명(64.1%), 부분관해는 14명(35.9%)이었고, 1명은 선행항암화학요법 시 심근경색으로, 2명은 화학방사선 동시요법 시행도중 사망하였다. 합병증으로는 구내염이 가장 많아, NCI 등급 3 이상이 60%였으며, 완전관해를 보인 환자의 4년 생존율은 74%라 하였다.³⁾ 본 연구에서는 3년 이상의 생존자가 적어 2년 생존율을 구하였고, 2년 생존율은 70.1%, 장기보존율은 59.4%로 타 연구와 비슷하였다. 합병증으로는 선행항암화학요법 후 NCI 등급 3 이상의 심한 부작용으로 백혈구 감소가 42.1%로 가장 많았고, 화학방사선 동시요법 시에는 NCI 등급 3 이상의 부작용으로는 다른 연구와 비슷하게 구내염이 53%로 가장 많았으며 치료도중 패혈증으로 1명이 사망하였다.

결 론

선행항암화학요법과 연속적 화학방사선 동시요법은 두경부 편평세포암종의 치료에서 장기보존율을 높이고, 국소제어율을 향상시키며, 원격전이를 감소시킬 수 있는 효과적인 치료법으로 사료된다. 앞으로 선행항암화학요법과 연속적 화학방사선요법의 합병증을 줄이고, 더 많은 환자를 대상으로 장기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 두경부암 · 선행항암화학요법 · 항암방사선동시요법 · 기관보존치료법.

REFERENCES

- 1) Posner MR. *Paradigm shift in the treatment of head and neck cancer: The role of neoadjuvant chemotherapy. Oncologist* 2005;10 Suppl 3: 11-9.
- 2) 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):1685-90.
- 3) Rapidis AD, Trichas M, Stavrinidis E, Roupakia A, Ioannidou G, Kritselis G, et al. *Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil with a four-year follow-up. Oral Oncol* 2006;42 (7):675-84.
- 4) Adelstein DJ, Leblanc M. *Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer? J Clin Oncol* 2006;24 (17):2624-8.
- 5) Milas L, Mason KA, Liao Z, Ang KK. *Chemoradiotherapy: Emerging treatment improvement strategies. Head Neck* 2003;25 (2):152-67.
- 6) 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): 2091-8.
- 7) Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluich J, Stewart S, Gorlia T, et al. *Standard cisplatin/infusional 5-FU (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for non-resectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group. Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:490.
- 8) Jaglowski JR, Stack BC Jr. *Enhanced growth inhibition of squamous cell carcinoma of the head and neck by combination therapy of furoic acid and paclitaxel or carboplatin. Cancer Lett* 2006;243 (1): 58-63.
- 9) Altundag O, Gullu I, Altundag K, Yalcin S, Ozyar E, Cengiz M, et al. *Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy or radiotherapy alone in the treatment of locoregionally advanced resectable cancers of the larynx and hypopharynx: Results of single-center study of 45 patients. Head Neck* 2005;27 (1): 15-21.
- 10) Kish J, Drelichman A, Jacobs J, Hoschner J, Kinzie J, Loh J, et al. *Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of head and neck. Cancer Treat Rep* 1982;66 (3):471-4.
- 11) Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, 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 (4):265-72.

- 12) 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):949-55.*
- 13) Kim KH, Sung MH, Koo JW, Lee DW, Moon BK, Lee CH, et al. *Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for the treatment of advanced hypopharyngeal carcinoma. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 1997;40 (3):429-34.*
- 14) Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sakhmoud T. *Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996;88 (13):890-9.*
- 15) Merlano M, Russi EG, Numico G, Colantonio I, Garrone O, Pelissero A, et al. *Paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and radiotherapy in the management of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A phase II trial. Radiother Oncol 2005;75 (2):193-6.*
- 16) Regine WF, Valentino J, John W, Storey G, Sloan D, Kenady D, et al. *High-dose intra-arterial cisplatin and concurrent hyperfractionated radiation therapy in patients with locally advanced primary squamous cell carcinoma of the head and neck: Report of a phase II study. Head Neck 2000;22 (6):543-9.*
- 17) Nabell L, Spencer S. *Docetaxel with concurrent radiotherapy in head and neck cancer. Semin Oncol 2003;30 (6 Suppl 18):89-93.*
- 18) Robbins KT, Kumar P, Wong FS, Hartsell WF, Flick P, Palmer R, et al. *Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: Analysis of 213 patients. Head Neck 2000;22 (7):687-93.*
- 19) Kohno N, Kitahara S, Tamura E, Tanabe T. *Concurrent chemoradiotherapy with low-dose cisplatin plus 5-fluorouracil for the treatment of patients with unresectable head and neck cancer. Oncology 2002;63 (3):226-31.*
- 20) Guadagnolo BA, Haddad RI, Posner MR, Weeks L, Wirth LJ, Norris CM, et al. *Organ preservation and treatment toxicity with induction chemotherapy followed by radiation therapy or chemoradiation for advanced laryngeal cancer. Am J Clin Oncol 2005;28 (4):371-8.*