

- LOH of 17p(50%) : mutation of p53
- Loss of 13q(56%) : inactivation of RB
- Loss of 4(38%)
- Loss of 6p(42%)
- Loss of 8(40%)
- Loss of 14q(39%)
- LOH of 11q13(47%) : amplification of int-2

## References

- 1) David Sidransky, Cancer of the Head and Neck, *Cancer : Principles & Practice of Oncology, Fifth Edition*, edited by Vincent T. DeVita, Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997 : 735-740

2

## Oncobiologic Modification and Chemoprevention

김 열 홍

고려대학교 의과대학 혈액종양내과학교실

## 서 론

두경부암은 전 세계적으로 매년 900,000명에 이르는 높은 발생 빈도를 보인다. 한국에서 두경부에 발생하는 종양의 빈도는 전체 악성종양의 약 3.1%를 차지하며 흡연인구의 증가에 따라 점진 발생빈도가 증가하고 있다. 그러나 최근 20여년간 여러 가지 새로운 시도의 도움으로 반응률이나 기관기능면(organ function)에서 향상을 가져 왔으나 다양한 치료 방법의 발전에도 불구하고 생존율의 개선은 매우 미미한 실정이다. 그 이유는 두경부에 국한된 국소 질환의 경우 완치를 노리는 치료후 두 가지 주된 치료 실패가 야기되기 때문으로 원발소에서의 재발과 이차성 원발암의 발생이 환자의 생존율을 떨어뜨린다. 질환의 치료 혹은 예방적 접근의 성공을 위하여서는 이러한 치료 실패를 초래하는 생물

학적 배경을 이해하여야 함은 매우 중요하다 하겠다. 두경부에 발생하는 악성종양의 조직형은 대부분 편평상피암(squamous cell carcinoma)으로 폐, 식도에 발생하는 편평상피암과 발생원인이나 발생과정이 비슷할 것으로 추정된다. 따라서 흡연에 의하여 편평상피암의 발생률이 높고 발생기전이 유사한 두경부, 폐, 식도를 upper aerodigestive tract로 통칭하며 장기간 다량의 흡연력이 있는 암발생 고위험군을 대상으로 시행 가능한 chemoprevention의 가장 적합한 대상 질환이다. 따라서 두경부암 발생의 배경이 되는 oncobiologic modulation과 chemoprevention의 최근 발전에 대하여 토의코자 한다.

## Biology of Premalignant Epithelial Carcinogenesis

두경부 편평상피세포암의 주된 원인은 흡연이다. 따라서 담배연기가 닿을 수 있는 구강점막, 인후두, 기관지, 식도에 있는 정상세포에는 이미 여러 가지 변화가 있을 수 있다. 특히 두경부에는 구강 백반증이라는 대표적인 전 암성 병변이 있고 조직학적으로 이형성증(dysplasia)이라는 전 암성 변화가 있어 정상조직, 전 암성 조직, 그리고 암조직에서의 변화를 추적 조사함으로써 암발생의 생물학적 변화를 확인 할 수 있다. 두경부편평상피 세포암의 암화 과정에 대하여 가장 널리 알려진 이론적 배경은 1) field cancerization, 즉 carcinogen에 노출된 장기는 모두 암 발생의 전 단계로 암이 발생할 수 있는 가능성을 지니게 된다는 학설과 2) multistep carcinogenesis, 즉 암이 발생되기까지는 여러 가지 단계의 과정을 거치므로 중간 단계에서 차단 하면 암의 발생을 억제할 수 있다는 학설 등이다. 결국 두경부암은 전체 aerodigestive tract의 점막세포가 암 유발인자(흡연, 알코올등)에 노출됨으로써 전체 aerodigestive tract이 암발생의 위험도를 갖게 되며 실제로 aerodigestive tract에서 원발종양이 다발성으로 나타나는 양상을 보여 이를 증명한다. 치료후 국소재발 혹은 원격 재발등 치료의 실패는 이미 occult microscopic 종양세포가 치료 전부터 존재하였음을 시사하며 만약 재발이나 이차암 발생을 예측할 수 있는 biologic marker를 찾을 수 있다면 좀 더 적극적인 보조치료 또는 chemopreventive approach를 위한 대상 환

자군을 선정하는데 매우 도움이 될 수 있다. 또한 치료 중에 효과 유무를 평가할 수 있는 지표로 사용 가능하여 치료방법 개발의 노력과 경비를 대폭 줄일 수 있었다. 위의 두 가지 학설의 주된 배경과 biologic marker로서의 사용 가능성이 논의되고 있는 지표에 대하여 알아보고자 한다.

### 1. Field cancerization

Field cancerization의 증거는 첫째 : 발암인자에 노출이 심한 부위에 암이 호발하며 암발생의 위험도는 다른 암유발요인(음주등)과 함께 노출된 부위에서 훨씬 증가한다는 사실이다. 임상적으로 1950년대 후반 Auerbach등<sup>1)</sup>이 흡연력이 있는 100명 이상의 남자를 대상으로 postmortem 조직검사를 시행한 결과 폐암이 있거나 흡연력이 있는 사람의 기관지 점막 대부분에서 세포의 변화가 관찰되었다. 세포의 변화는 cilia의 소실로부터 carcinoma in situ까지 다양하였으며 이 변화는 전체 폐에 걸쳐 있었고 흡연의 정도와 세포의 변화간에 상관관계를 보였다.

### 2. Multistep carcinogenesis

임상적으로 aerodigestive tract의 암 발생 이전에 암 전 단계의 병변이 선행되는 경우가 많다(예를 들어 구강의 leukoplakia/erythroplakia, 기관지의 metaplasia/dysplasia, 식도의 Barretts esophagus등). 암이 반드시 이들 전 단계 병변에서 발생하는 것은 아니지만 이들 병변이 존재함은 다른 부위에서도 암 발생의 가능성이 높음을 의미한다. 특히 dysplasia가 동반된 구강 백반증은 두경부암 발생 가능성이 30~40%에 이른다.

### 3. p53

가장 많은 주목을 받고 있는 분자생물학적 이상으로 두경부암 환자의 50% 이상에서 p53의 변이 혹은 단백질기능의 이상이 증명되었다. 특히 두경부암 환자의 25%에서 암조직 주위 정상조직에서 p53 발현을 보이며 dysplasia가 동반된 조직에서는 약 45%에서 p53 단백질의 이상이 관찰되었다. 암 주위의 전 암병변에서 chromosome polysomy의 빈도가 p53 양성 병변에서 음성 병변보다 높은 빈도로 발견되어 genomic instability와의 연관성이 시사되었다<sup>2)</sup>. 또한 두경부암 조직에서 p53 이상을 보인 환자는 음성 환자에 비하여 나쁜 예후

와 치료 성적을 보였으며 재발 혹은 이차성 원발암 발생까지의 기간이 짧았다. p53 유전자의 돌연변이 양상이 원발암과 이차 암에서 서로 다른 양상을 보여 위의 두 가설을 입증한다.

### 4. 염색체의 재배열, aneusomy, deletions

Aerodigestive tract에서 다발성 암 발생의 경력이 있는 환자에서 높은 빈도로 발견되며 가장 대표적인 이상으로 trisomy 7, 염색체 3p와 17p의 결손 등이 보고되었다. 염색체 7, 9, 17번의 centromeric 부위에 대한 in situ hybridization 결과 chromosome polysomy, chromosome gain 또는 losses가 암 주위의 정상 세포로부터 암화과정에서 진행됨에 따라 점차 증가하는 양상을 보인다. 특히 암 조직 주위 정상 점막의 1/3, hyperplasia의 2/3, dysplasia의 90%에서 polysomy를 보였다<sup>3)</sup>. 3번과 9번 염색체의 loss of heterozygosity (LOH)는 비교적 암 발생 초기에 나타나는 변화로 암 환자가 아닌 만성 흡연자의 상기도 점막에서 흔히 발견되며 백반증 조직의 51%에서 나타난다. 3p 혹은 9p의 LOH가 있는 흡연자 19명의 장기 관찰 결과 37%(7명)에서 편평상피세포암이 발생한 반면 LOH가 없는 환자 18명중 단 한 명에서만 암이 발생하였다는 보고는 매우 흥미롭다<sup>4)</sup>. 본 연구실에서의 연구 결과 두경부 암환자의 약 50%에서 3p의 LOH가 관찰되어 한국인의 두경부암 발생 예측인자로서의 사용 가능성을 확인한 바 있다.

### 5. Retinoic acid receptor-β

대표적인 chemopreventive agent중 하나인 retinoid의 작용은 암 전 단계의 세포가 암세포로 발전하는 것을 차단하며 분화를 일으키도록 하는 작용이 있으며 이러한 작용은 retinoid를 통한 여러 가지 유전자의 발현 조절에 의하여 가능하다. 목표 유전자 발현의 조절을 위하여 retinoid로 인한 신호가 세포내에 전달되어야 하며 이는 세포의 핵내에 존재하는 retinoic acid receptor(RAR)와 retinoid X receptor(RXR)에 의하여 매개된다. RAR과 RXR은 각각  $\alpha, \beta, \gamma$ 의 세 가지 subtype이 있으며 retinoid가 ligand로 작용하면서 수용체들끼리 dimer를 형성하고 이것이 핵내에서 transcriptional factor로써 여러 가지 유전자의 발현을 조절하게 된다. 두경부암 세포주에서의 검사 결과 RAR- $\beta$ 의 발현이 약 50%의 세포주에서 소실됨이 보고되었고 이러한 RAR- $\beta$  발현의 소실이 암 발생과 밀접한 관

계가 있는 것이 아닌가 하는 가설이 제기되었다. 최근 in situ hybridization을 이용한 보고에 의하면 정상인의 두경부 점막에서 RAR- $\beta$ 의 발현이 모두 관찰되었으나 암 환자의 암 주위 정상 점막에서는 70%, 이형성증 조직에서는 56%, 그리고 암조직에서는 단지 35%의 환자에서만 RAR- $\beta$ 의 발현이 관찰되었다<sup>5)</sup>. 이는 두경부 암화 과정에 RAR- $\beta$  발현의 소실이 일어난다는 사실을 시사하며 정상적인 retinoid의 signaling이 세포내로 전달되지 않을 가능성을 제기하였다. 백반증 환자 52명을 대상으로한 연구에서 역시 단지 40%에서만 RAR- $\beta$ 의 발현이 보였으며 3개월간 13-cis-retinoic acid (13cRA)로 치료한 후 임상적 호전과 함께 RAR- $\beta$ 의 발현율이 90%의 환자로 증가함을 보였다<sup>6)</sup>. 따라서 RAR- $\beta$ 의 발현은 암 발생 초기에 나타나는 현상이며 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 intermediate biomarker로서 사용 가능성을 보인다.

## 6. PCNA(proliferating cell nuclear antigen)

PCNA에 대한 항체를 이용하여 proliferative 세포 주기에 있는 세포의 비율을 본 연구에서 비흡연자, 정상 대조군에서는 두경부암환자의 암 주위의 정상 점막보다 PCNA 양성률이 낮고 basal cell layer에 국한되어 나타나는 양상을 보였다. 그리고 암 조직으로 진행되면서 PCNA의 양성률이 더욱 증가하고 superficial layer로 양성 세포가 퍼지는 현상을 보였다<sup>7)</sup>.

## 7. Epidermal growth factor receptor(EGFR)

암 발생과정중 세포의 성장에 관여하는 인자가 과도하게 발현이 증가됨으로써 세포 성장조절 기전이 상실되는 원인이 되는바 대표적인 것이 EGFR의 발현으로써 약 85%의 aerodigestive tract 종양에서 발현이 증가된다<sup>8)</sup>. EGFR의 발현 역시 정상인의 점막보다 암조직 주변의 정상 조직에서 약 2배정도 증가되어 있으며 이형성증과 편평상피세포암에 이르러 급격히 증가하는 양상을 보여 multistep carcinogenesis를 시사한다.

## Clinical Results of Chemoprevention

암연구의 최종 목표는 암의 이환율(罹患率)을 낮추고 완치율을 높여 암으로 인한 사망률을 감소시키는 것이다. 이러한 숙제를 해결하기 위해서는 암을 조기 발견 치료하거나 암의 발생을 예방하거나 하는 것이다. 암의

조기 진단은 높은 완치율을 얻을 수 있고 치료비용, 환자의 신체적 고통을 최소화할 수 있는 가장 효과적인 방법이지만 하나 현재까지 뚜렷한 조기 진단 방법이 없는 실정이다. 다음으로 생각할 수 있는 것이 암발생 예방이다. 암예방의 첫째 단계로는 암의 원인 물질을 제거하는 것이다. 그러나 대부분의 암은 직접 원인을 모르기 때문에 원인 제거가 불가능하다. 또한 기존의 발암물질로 알려진 것들도 음식에 섞여 있거나 자연 상태에서 자신도 모르는 사이에 노출되는 등 피하기가 현실적으로 매우 어렵다. 따라서 chemoprevention을 근간으로 한 둘째 단계의 암예방이 필요하게 되었다. Chemoprevention이란 독성이 없는 영양소나 약물을 투여하여 체내의 방어 기전을 증가시켜 암의 발생 및 진행을 억제하는 것으로 정의할 수 있다. 그러나 일반인을 대상으로 하는 chemoprevention은 비용효과(cost-effectiveness)면에서 효용가치가 떨어지며 암발생의 가능성이 높은 고위험군을 대상으로 하는 치료가 바람직하다.

이러한 chemoprevention의 이론적 근거는 앞에서 기술한 1) field cancerization과 2) multistep carcinogenesis이다. 이러한 이론과 가장 합치하는 장기가 두경부, 기관지, 식도등 상부 호흡 소화관으로 흡연으로 인한 점막의 변화는 2차, 3차 암을 유발하기 때문에 1차 암이 치료된 환자들을 상대로 약물 치료를 함으로써 그 효과를 쉽게 판정할 수 있는 장점이 있다. 또한 이들 환자에서의 2차 암 발생 확률은 매년 4~7%에 달해 5년내에 약 22%의 환자에서 발생할 정도로 높기 때문에<sup>9)</sup> 다소의 독성이 있어도 환자들이 이를 감수하고 복용한다는 점등이 이들 연구의 당위성을 뒷받침하였다.

구강백반증 환자를 대상으로 자연 혹은 합성 retinoid를 투여한 여러 非無作爲化 임상 연구에 의하면, 13cRA 치료로 이러한 전 암성 병변은 환원될 수 있다 하였다. 고용량의 13cRA(2mg/kg/day) 3개월 치료 결과 retinoid 치료군에서 67%의 반응율을 보인 반면 대조군은 10%에 불과하였다<sup>10)</sup>. 그러나 치료 중단후 재발이 되었으며 장기 복용이 불가능하게 만든 여러 가지 부작용 때문에 저용량 장기 유지요법이 요구되는 단점이 있다. 이차 원발암을 예방하기 위하여 시도된 연구에서 1~4기의 두경부암 환자의 치료후 50~100mg/m<sup>2</sup>의 13cRA를 12개월간 투여한 환자군과 대조군간에 재발 양상을 비교하였다. 32개월 추적 조사결과 원발암

의 재발률에는 차이가 없었으나 이차 원발암의 발생률은 치료군에서 4%로 의미있게 감소하였다(대조군은 24%에서 발생)<sup>11)</sup>. 그러나 고용량의 13cRA를 12개월간 투여함으로써 초래되는 독성 때문에 저용량 13cRA의 장기 치료가 시도되고 있으며 그 결과는 아직까지 밝혀지지 않았다.

그러나 이러한 약물을 사용한 암의 예방은 최근 큰 교훈을 남겼다. 최근 핀란드에서 29,000명의 흡연 중인 남성들을 대상으로 Alpha-Tocopherol과 Beta-Carotene을 6년간 투여하여 암 발생률을 본 결과 대상군에 비하여 암 발생이 차이가 없었고 오히려 폐암은 Beta-Carotene 투여군에서 더 높은 빈도를 보였다<sup>12)</sup>. 소위 CARET study라는 연구에서는 폐암 발생률이 높을 것으로 예상되는 미국인 18,000명을 대상으로 Beta-Carotene과 Retinol을 투여한 결과 역시 장점이 없고 Beta-Carotene 투여군에서 폐암과 동맥경화의 발생이 증가하는 예상치 못하던 결과가 나타났다<sup>13)</sup>. 이들 연구 결과를 분석한 결과 대상 환자들이 금연을 하지 않고 암 예방 약제를 복용할 경우 전혀 효과가 없으며 오히려 폐암의 빈도를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서 암 발생을 예방하려면 우선 발암 원인을 제거하고 약제나 천연물을 이용한 예방법이 강조되어야 한다는 사실을 분명히 하였다.

## 맺 는 말

암의 치료법이 개발되고 환자의 수명이 늘어나면서 이차암이라는 새로운 문제가 대두되고 있다. 같은 발암 인자에 노출된다 하여도 각 개인마다 암 발생의 위험도가 다르므로 정확한 발암기전을 밝히고 위험도를 판정할 수 있는 지표에 따라 효과적인 예방 치료를 병용하여야만 장기 생존률을 기대할 수 있겠다. 이러한 과제는 앞으로도 오랜 기간의 실험실 연구와 많은 사람을 대상으로 하는 계획적인 controlled randomized clinical trial만으로 해결할 수 있을 것이다.

## References

1) Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L : *Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. N*

*Engl J Med. 1961 ; 265 : 253-267*

- 2) Shin DM, Kim J, Ro JY, Hittelman J, Roth JA, Hong WK, Hittelman WN : *Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. Cancer Res. 1994 ; 54 : 321-326*
- 3) Voravud N, Shin DM, Ro JY, Lee JS, Hong WK, Hittelman WN : *Increased polysomies of chromosome 7 and 17 during head and neck multistage carcinogenesis. Cancer Res. 1993 ; 53 : 2874-2883*
- 4) Mao L, Lee JS, Fan YH, Ro JY, Batsakis JG, Lippman SM, et al : *Frequent microsatellite alterations at chromosome 9p21 and 3p14 in oral premalignant lesions and their value in cancer risk assessment. Nat Med. 1996 ; 2 : 682-5*
- 5) Xu X-C, Ro JY, Lee JS, Shin DM, Hong WK, Lotan R : *Differential expression of nuclear retinoic acid receptors in normal, premalignant, and malignant head and neck tissues. Cancer Res. 1994 ; 54 : 3580-3587*
- 6) Lotan R, Xu X-C, Lippman SM, Ro JY, Lee JS, Lee JJ, Hong WK : *Suppression of retinoic acid receptor  $\beta$  in premalignant oral lesions and its upregulation by isotretinoin. N Engl J Med. 1995 ; 332 : 1405-1410*
- 7) Shin DM, Voravud N, Ro JY, Lee JS, Hong WK, Hittelman WN : *Sequential upregulation of proliferating cell nuclear antigen in head and neck tumorigenesis : a potential biomarker. J Natl Cancer Inst. 1993 ; 85 : 971-978*
- 8) Shin DM, Ro JY, Hong WK, Hittelman WN : *Dysregulation of epidermal growth factor receptor expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. Cancer Res. 1994 ; 54 : 3153-3159*
- 9) Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, Lacau-Saint-Guilly J, Laugier A, Schlienger M : *Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. Cancer. 1994 ; 74 : 1933-1938*
- 10) Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, et al : *13-cis-Retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. N Engl J Med. 1986 ; 315 : 1501-1505*
- 11) Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, et al : *Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 1990 ; 323 :*

795-801

- 12) Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, et al : *Effects of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Am J Clin Nutr. 1995 ; 62 : 1427S-1430S*
- 13) Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al : *Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 1996 ; 334 : 1150-1155*

3

### Advances in Radiotherapeutic Management of Oral Cancer

장 혜 숙

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 방사선종양학과교실

#### Overview

Cancers of the oral cavity and oropharynx include very diverse cancers of varying histologies arising from many subsites of oral cavity i.e., the lips, buccal mucosa, upper and lower gingiva, hard palate, oral tongue, floor of the mouth and 4 subsites of oropharynx i.e., the tonsillar area, base of tongue, soft palate and posterior pharyngeal wall. Because of div-

ersity of subsites and histology of oral cancers showing their own unique spread patterns, management of each cancer is quite varied. Associated morbidities of each cancer and treatment involve very important functions governing the good quality of life and survival such as speech, eating, breathing and appearance. The overall management goals for these patients are to achieve the highest cure rates at the lowest cost in terms of functional and cosmetic morbidity. The achievement of these goals requires specific multidisciplinary expertise in the close interaction and cooperation.

#### 1. Primary tumors

Limited size lesions(T1, T2) generally can be controlled equally well by either surgery or radiotherapy alone. Large lesions(T3, T4), if resectable with an acceptable surgical morbidity, are generally best controlled by surgery followed by RT in which the basic target volume for RT is formulated as if no surgery had been performed. Advanced unresectable tumors are treated with RT including brachytherapy and sometimes in combination with chemotherapy. For selected cases, chemoradiotherapy is used for organ preservation and surgery held in reserve for salvage of recurrence.

#### 2. Lymph nodes

Clinically negative necks should be electively treated if the likelihood of occult metastatic disease is significant. This risk is significant for all primary sites in the oral cavity and oropharynx with the exception of the lips, hard palate and upper alveolar ridge. Bi-

**Table 1.** Therapeutic approaches in H/N cancer

Established	Investigational
Definitive surgery(S)	Induction chemotherapy and S or RT
Definitive radiotherapy(RT)	Induction chemotherapy with curative RT (organ preservation)
Surgery and preop. or postop. RT	Concurrent chemoradiotherapy
Definitive RT. S for salvage of recurrence	Altered fractionation RT
Altered fractionation RT	S or RT and adjuvant chemotherapy
Concurrent chemoradiotherapy	RT with hyperthermia or with radiosensitizers
Palliative radiation therapy	3D conformal RT
Palliative chemotherapy	Immunobiologic therapy
	Chemoprevention