

두경부암에서 전암성병변과 암화학예방(Chemoprevention)

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 내과학교실
김 훈 교

조기 두경부암은 수술이나 방사선치료로 완치가 가능하지만, 대부분의 환자들은 국소진행암으로 진단되기 때문에 치료후 성적이 불량하다. 여러 가지 치료 전략의 개발과 금연운동등 예방을 증진시키는 노력에도 불구하고 지난 20년 동안 두경부암의 장기생존율은 크게 향상되지 않았다. 최근에 연구자들은 중재적인 예방전략을 발전시키려는데 초점을 맞추고 있다. 암화학예방이란 발암과정을 차단하거나 전암성병변을 정상 조직으로 환원시키기 위하여 약물을 투여하는 것이다. 두경부암에서의 암화학예방은 흡연등 두경부암 발생 위험인자를 갖고있는 환자군에서 전암성병변을 정상조직으로 환원시키기위하여, 이차성 원발암발생을 예방하기 위하여 연구되어왔다. 암화학예방의 생물학적 개념은 두경부 상피암의 다단계 발암과정과 field cancerization 개념을 이해함으로써 발달되게 되었다. 암화학예방의 전략은 중요한 발암억제와 분화유도 특성이 있는 retinoid를 선택하여 임상시험에 사용되어왔다. 상부호흡소화기관에서의 발암과정은 전암성병변의 생물학적 특성과 다단계 발암과정에서의 세포, 분자현상을 규명하려는 과거와 현재의 연구목표가 되어왔다. 발암과정에서의 환경적, 유전적 인자와 암화학예방제의 작용기전사이의 역동학적 상호작용역시 현재 연구의 중요한 영역이다.

1. 두경부암의 발암과정

암을 일으키는 생물학적 과정을 이해하는 것은 두경부암에서 암화학예방 접근의 이론적인 발달에 필수적이다. Field cancerization과 다단계 발암과정의 개념의 발달로 임상적 암화학예방연구와 관련된 연구가 가능하게 되었다.

1) Field Cancerization

두경부 편평상피암의 발생에서 가장 중요한 위험인자는 흡연과 알코올이다. 흡연과 알코올은 상부호흡소화기관의 편평상피암의 발생에서 독립적 위험인자이며 알코올은 흡연에 의한 발암과정을 촉진시킨다. 1953년 Slaughter등은 노출된 전체 점막에서의 발암물질 활성화의 중요성을 설명하는 field cancerization 개념을 소개하였는데, 구강 편평상피암이 이제껏 알려지지 않은 발암물질에 노출되어 변화

된 점막에서 발생하는데 그 점막에는 이미 비가역적인 변화가 발생하여 암발생을 피할수 없다는 것이다. 발암물질에 노출되어 변화된 점막(condemned mucosa) 영역은 여러 단계에서 암으로 진행하고, 전암성병변으로 변화된 여러곳에서 다발성 암이 발생한다. Cohn등도 암발생 고위험군(심한 흡연자와 음주자)에서 넓은 상피점막영역에 중대한 이형성변화(dysplastic change)가 발생해 있다는 것을 발표하므로써 field cancerization 개념을 확인하였다. Field cancerization, condemned mucosa의 개념은 두경부암환자에서 이차성 원발암의 발생위험이 높다는 것을 설명한다. 고위험군 환자의 조직학적으로 정상인 조직, 전암성 병변이 발생한 조직과 상부호흡소화기관의 종양조직에서 분자생물학적 연구 결과 담배연기에 노출된 전체 호흡소화기관에 유전적으로 별개의 병변이 다발적으로 생기며 p53 돌연변이, 3p 결손, 이수배수체(aneuploidy)등이 포함된다.

2) 다단계 발암과정(multistep carcinogenesis)

다단계 발암과정이란 암의 clonal evolution은 발암과정 초기에 나타나서 계속 변화하고 축적되어 침윤성 암으로 진행하게 하는 여러 형태의 유전자 변화와 관련이 있다는 것이다. 계속 발암물질에 노출되면 유전자 변화가 결정적으로 축적되고 영구적이고 기능적으로 중요한 유전자 변화와 발암물질에 노출된 점막에 aberrant clonal growth가 발생하게 된다. 이러한 유전자 변화는 기능장애(세포 증식, 기능, 분화기능에 영향을 주는)와 표현형변화(phenotypic change, 조직학적 연구에서 hyperplasia에서 dysplasia로, 결국 전이능력을 갖는 침윤성 암으로의 변화로 나타나)을 초래하게 된다.

2. 편평 상피 암의 조직 병리

1) 표면 상피의 임상적 변화

상부호흡소화기관의 편평상피 점막은 발암물질등에 의해서 손상을 받아 변화한다. 이러한 병리학적 변화는 hyperplasia, hyperkeratosis, metaplasia, dysplasia, premalignant change, overt carcinoma등을 포함한다. 병리

학자의 역할은 이러한 병리학적 변화들을 감별하고 악성종양의 발생을 예견하는 병리학적 병변을 지적해주는 것이다. 상부호흡소화기관의 점막표면의 전암성병변 혹은 초기병변은 임상적 변화인 leukoplakia, erythroplakia, speckled leukoplakia를 포함한다. 이 중에서 erythroplakia는 severe dysplasia, CIS, 침윤성 암등의 병변과 흔히 연관되어 있다. Erythroplakia 병소는 구강저, 혀의 복부, 편도, 연구개, 하인두에 흔하게 발생하고, 경계가 불분명하고 무증상 편평상피암의 초기 증상으로 나타난다. Leukoplakia는 필수적으로 전암성병변은 아니다. 오히려 dysplasia없는 표면 각질화가 증가된 병변으로부터 침윤성 각질성 편평상피암으로의 조직병리학적 이행의 과정을 나타낸다. Leukoplakia는 어느곳에서도 생길 수 있지만 주로 구강(볼점막, alveolar ridge, 혀의 배부)에 발생한다. Erythroplakia와는 달리 경계가 분명하다. 비록 암 발생 위험은 낮지만 10~12%에서 암이 발생한다. 구강저, 연구개, 혀의 복부의 leukoplakia는 dysplasia나 암과의 연관성이 높다. Speckled leukoplakia는 white lesion과 red lesion이 섞여 있고, leukoplakia와 erythroplakia의 중간 위험을 갖고 있지만, erythroplakia의 이형으로 인식되고 있다. 점막 변형의 형태에 관계없이 원인 자극 물질(흡연이나 알코올)이 확인되면 즉시 중단하도록 모든 노력을 기울여야 한다. 수술적으로 제거(조직검사등)하여 조직병리학적 평가를 해야 한다.

2) 편평상피암의 조직병리

Leukoplakia, erythroplakia, speckled leukoplakia는 표면 상피의 임상적 상태를 나타내는 것으로 조직병리학적 용어는 아니다. 이러한 임상적 병변과 일치하는 조직병리학적 용어는 atypia와 동의어인 dysplasia이다. Dysplasia는 표면 상피의 침범정도에 따라 mild(표면 상피의 아래 1/3침범), moderate(표면상피의 2/3침범), severe(전체 표면 상피 침범)로 구분한다. Mucoserous gland까지 침범된 경우도 침윤성 암이 아니고 상피내 변화로 간주된다. Dysplasia 진단을 위한 조직학적 기준은 정상 상피의 세포학적, 구조적 변화에 근거한다. 이들 변화는 미숙세포나 uncommitted cell의 증식을 포함하며 (1) loss of cellular organization 혹은 loss of polarity; (2) nuclear pleomorphism(핵의 크기와 모양의 변화); (3) 세포질에 비해 핵크기의 증가; (4) nuclear chromatin의 증가(hyperchromasia)와 chromatin 분포의 불규칙; (5) mitosis의 증가등이 특징적인 소견이다. Severe dysplasia(CIS와 동의어)는 계속 병변이 남아있고 침윤성 암으로의

진행가능성이 높고 다발성인 경우도 있으며, severe dysplasia로 진단되면 적절한 치료를 시행하여야 한다. Moderate dysplasia인 경우 암의로의 진행을 예측하기는 매우 어렵다. 암의 초기 병변과 moderate dysplasia를 감별하기는 매우 어렵기 때문에 moderate dysplasia로 진단하면 임상가는 적절한 환자 추적을 해야 한다. 이러한 병변이 재발하거나 지속하면 암화를 의미할 수 있다. Carcinoma in situ는 전 점막을 침범하지만 기저막은 침범않는 cellular dysplasia로 정의할 수 있다.

3. 암화학예방

두경부암에서 일차 예방은 발암제 제거를 통해서 이룰 수 있으며, 흡연과 알코올이 중요 위험 인자기 때문에 대중 교육과 금연을 위한 홍보등의 노력이 필요하다. 암화학예방에서 초기 연구는 매우 고무적이었고 현재 여러 임상시험이 진행중이다. 그러나 암화학예방은 실험적인 수준이고 아직 표준치료로 정착되지는 못했다.

1) 구강 전암성 병변의 암화학예방 임상시험

구강내 전암성 병변은 임상적으로 leukoplakia와 erythroplakia으로 나누며, 자연 퇴행할 가능성은 5%이고 암으로의 진행은 30~40%이다. leukoplakia는 수술 또는 레이저제거술 등이 표준 치료법이었으나 정도가 심할 경우는 완치가 불가능하다.

1986년 MD Anderson 암센터의 홍완기교수팀은 이중맹검 무작위 임상시험에서 고용량 13-cis-Retinoic Acid가 구강 leukoplakia에 효과있음(정상적 점막상피로의 변화)을 보고하였다. 13cRA군과 대조군의 임상적 반응률은 각각 67%와 10%($p=0.002$)였고 조직학적 환원율도 13cRA군에서 높았다(54% vs 10%, $p=0.01$). 그러나 retinoid 치료 중지후 2~3개월 내에 50%이상 재발하는 높은 재발율과 고용량 retinoid의 부작용을 보였다. 홍완기교수팀은 다시 고용량 13cRA를 3개월간 투여후 9개월간 유지요법(저용량 13cRA 또는 β -carotene)을 실시하여 저용량 13cRA의 유지요법으로 재발율을 낮출 수 있음을 확인하였다. 그러나 β -carotene유지요법은 효과가 없었다.

인도의 Stich 등이 tobacco나 betel nut을 사용하는 leukoplakia 환자에게 vitamin A 투여군과 대조군을 비교하여, vitamin A 군과 대조군에서 완전 관해율이 각각 57.1%($n=21$)과 3%($n=33$)임을 보고하였다. 1988년 Chiesa등은 구강 전암병변을 레이저로 제거한 후 유지요법으로 합성 retinamides인 4-HPR(200mg/d for 52 weeks) 투여하여 대조군에 비해 재발율이 낮음을 보고하였다.

2) 이차성 원발암 - 보조 암화학예방

두경부암이 완치된 후 매년 이차 원발암이 발생할 확률은 3~7%이다. 이러한 위험성을 줄이기 위해 MD Anderson 암센터의 홍완기 교수팀은 두경부암환자에서 완치목적으로 수술 또는 방사선치료한 후 재발을 줄이기 위한 목적으로 보조요법으로 고용량 13cRA(50 to 100mg/m²/d)를 12개월간 투여하는 이중맹검 무작위 위약대조 시험을 시행하였다. 13cRA군이나 무치료 대조군이나 재발율의 차이는 없었는데, 13cRA 투여군(4%)에서 대조군(24%)보다 이차성 원발암 발생이 의미있게($p=0.005$) 낮음을 관찰하였다. 이차성 원발암은 14예 중 13예(93%)에서 흡연에 노출된 상부 호흡소화기관인 폐와 식도에서 발생하였다. 이 연구 결과로 13cRA의 이차성 원발암 발생 예방효과는 치료 종료후에도 수년간 지속됨을 추측할 수 있었다.

프랑스의 Bolla 등은 구강암과 인두암 치료 후 etretinate의 이차암 예방효과를 관찰하기 위하여 무작위로 etretinate(1일 50mg 1개월 투여 후, 25mg/d로 24개월 투여)나 위약을 투여하였는데, 이차성 원발암 발생 및 재발율은 비슷하였다. 위약군의 24% 환자에서, etretinate군의 38%에서 이차성 원발암이 발생하였다.

4. 미래의 전망

암화학예방은 상피암으로 인한 사망율과 유병율을 줄일 수 있는 새로운 예방법이다. 여러 임상연구에서 구강의 전 암성병변을 정상조직으로 환원시키고, 이차성 원발암의 발

생억제 효과가 있음을 보여주고 있다. 화학예방을 위한 새로운 무작위 연구가 진행 중이며, 그 연구로 상부 호흡소화관 및 폐에서 retinoids, β -carotene, α -tocopherol 등의 효과가 밝혀질 것이다. 현재까지 암화학예방의 이론적 배경은 multi-step carcinogenesis 및 field cancerization의 개념이었다. 앞으로의 과제는 암화학예방 체제에 대한 감수성과 내성 및 암 발생 위험에 대한 세포 및 분자생물학적 기전을 밝혀 새롭고 나은 암화학예방법을 개발하는 것이다. 현재 암화학예방과 관련된 생물학적 관심사는 임상연구의 목표인 biomarker를 찾는 것이며, aneuploidy, DNA adduct, p53 mutation, ras mutation, RAR- β 등이 biomarker 후보들이다. 아직은 표준치료법으로 정착되지는 않았지만 기초 및 임상연구자들은 암화학예방이 암 예방 및 조절에 크게 기여할 것으로 기대하고 있다.

REFERENCES

- 1) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W : "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. *Clinical implications of multicentric origin. Cancer.* 1953 ; 6 : 963
- 2) Cohn AM, Peppard SB : *Multiple primary malignant tumors of the head and neck. Am J Otolaryngol.* 1980 ; 1 : 411
- 3) Farber E : *The multistep nature of cancer development. Cancer Res.* 1984 ; 44 : 4217
- 4) Bertram JS, Kolonel LN, Meyskens FL Jr : *Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans. Cancer Research.* 1987 ; 47 : 3012
- 5) Sporn MB : *Chemoprevention of cancer. Lancet.* 1993 ; 342 : 1211
- 6) Hong WK, Sporn MB : *Recent advances in chemoprevention of cancer. Science.* 1997 ; 278 : 1073