

## 두경부에 발생한 편평상피세포암의 항암제 치료후 조직반응에 관한 연구 : COB Regimen

\*조선대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

\*\*구강병리학교실

김영균\* · 여환호\* · 조재오\*\*

### HISTOPATHOLOGICAL CHANGE AFTER CHEMOTHERAPY OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN HEAD AND NECK : COB REGIMEN

Kim, Young-Kyun. DDS. MSD\*, YEO, Hwan-HO. DDS. MSD. PhD\*,  
CHO, Jae-O. DDS. MSD. PhD\*\*

\*Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery.

\*\*Dept. of Oral Pathology College of Dentistry. Chosun University

*The combined induction chemotherapy is usually used to treat the advanced head and neck cancer. In particular, it is considered that the COB(Cisplatin, Oncovin, Bleomycin) regimen is very effective against the squamous cell carcinoma in head and neck region. The purpose of this study is to evaluate the cancer tissue response to chemotherapy(COB Regimen) histopathologically.*

#### I. 서 론

두경부에 발생하는 편평상피암은 미국에서 전체 암종의 약 5%를 차지하며 구강내 암종의 약 90%가 편평상피암이다<sup>1)</sup>. 특히 우리나라에선 구강암의 약 80%에 해당한다는 보고가 있다<sup>2)</sup>.

진행된 두경부 악성종양의 화학요법은 암이 너무 진행되어 수술이나 방사선 치료가 불가능하거나 또는 이전의 수술이나 방사선 치료후 재발된 말기 환자에서 부가적인 방법으로 이용되어왔다<sup>3)</sup>. 수술과 방사선 요법이 국소적이고 부분적인 처치인데 비해 전신적 치료 요법인 화학요법은 이러한 국소요법전에 암세포의 수를 줄이거나 원발부 전이를 줄이는데 그목적이 있다. 따라서 진행된(Stage III, IV) 두경부 암의 처치에는 대개 이들 요법들의 복합적인 처치가

필요하다<sup>2,3,4)</sup>.

지금까지 사용되어온 여러가지 항암제들은 methotrexate, cis-diamminedichloroplatinum, Cyclophosphamide, Adrimycin, Hydroxyurea, Vinblastin, 그리고 Bleomycin등이 단독으로 혹은 복합적으로 사용되어왔다<sup>5,6,7)</sup>. 그러나 최근엔 복합항암요법이 주로 시행되고 있는데 그 이유는 단독 약제를 투여할 경우에 오히려 저항성 있는 암세포들이 증가될 수 있고 용량을 많이 투여하게 됨에 따라 독성이 증가될 가능성이 있어서 복합화학요법이 주로 악성종양의 화학요법에 많이 이용되고 있다<sup>8)</sup>.

본원에서는 진행된 두경부 편평상피암에 대해 COB Regimen에 의한 복합 항암요법을 술전에 2회 시행한 후 암종의 반응정도를 판단하여 외과적 절제술과 방사선 조사요법의 순으로 치료를 시행하고 있다.

본원에서 시행한 유도화학 요법 이후 편평상피암종이 대체로 상당한 반응을 보여 크기가 현저히 감소된 양상이 임상적으로 그리고 컴퓨터단층사진 촬영에서 발견된 바 COB Regimen에 의한 복합유도화학요법 이후 암종의 조직병리학적 변화를 관찰하고자 본 연구를 시행하였다.

## II. 연구 재료 및 방법

1990년 1월부터 1993년 6월까지 조선대학교 치과대학 구강악안면외과에서 내원하여 생검을 실시하고 구강병리학교실에서 편평상피암종으로 진단된 환자들 6명을 대상으로 Cisplatin, Oncovin(Vincristine), Bleomycin을 이용한 복합 항암제 요법을 시행하고 (Table 1)외과적 암종 절제수술시 채취된 종양조직을 대상으로 세밀한 조직검사를 시행하여 COB Regimen에 의한 항암제 치료후 종양조직의 조직변화를 관찰하였다.

Table 1. Chemotherapy regimen in chosun university dental hospital

12 HOURS PRETREATMENT
: HYDRATION WITH 5% DEXTROSE
IN 0.45% N/S WITH KCL 20mEq/L
DAY 1
: CISPLATINUM 80mg/m with
12.5g MANNITOL
DAY 3
: VINCRISTINE 1.0mg/m <sup>2</sup>
(MAX. DOSE. 2.0mg/m <sup>3</sup> )
DAY 3-7
: BLEOMYCIN BY INFUSION 15 Units/m <sup>2</sup> /day
(BEGIN 6Hrs AFTER VINCRISTINE)
DAY 22 : REPEAT CYCLE
DAY 30-34 : SURGERY

## III. 연구성적

연구대상의 환자들은 35세부터 73세까지로 상악동, 구강저, 치조골 및 구치후방부에 발생된 Stage III, IV의 편평상피세포암의 환자들이었다. 항암제

치료 전후의 컴퓨터단층촬영 사진을 비교하여 반응을 측정하였는데 부분관해 4례, 소량관해 2례였다 (Table 2).

이들 환자들의 종양조직을 적출한 후 세밀한 조직검사를 시행한 결과 항암제 치료후 mitotic figure, abnormal cellular atypism, individual cell keratinization등은 현저히 감소되었지만 부분적으로 종양세포들은 여전히 잔존하고 있는 소견이 관찰되었다. 반응을 보인 조직에선 종양조직의 괴사, 섬유화, 염증성 변화, 악성세포가 없는 Keratin pearl의 형성, 그리고 3중례에선 거대다핵세포를 포함한 육아염증성소견이 관찰되기도 하였다(Fig. 1-12). 항암제 투여에 반응을 보인 조직들의 소견을 치료 전후로 비교하여 요약하면 Table 3과 같다.

Table 2. Summary of patients

	AGE/SEX	STAGE	LOCATION	RESPONSE
1	62/M	III	FLOOR OF MOUTH	PR
2	53/F	IV	RETROMOLAR PAD	PR
3	57/M	III	MAXILLARY SINUS	MR
4	58/M	III	MAXILLARY SINUS	PR
5	73/M	IV	FLOOR OF MOUTH	PR
6	62/M	III	ALVEOLAR RIDGE(Mn)	MR

PR : PARTIAL RESPONSE

MR : MINOR RESPONSE

## IV. 총괄 및 고찰

화학요법의 최종적인 목표는 암세포를 최대한으로 파괴시키거나 완전 파괴함으로써 암을 근치시키거나 환자의 생명을 연장하고 증상을 호전시키는데 있다<sup>9)</sup>.

수술이나 방사선치료 이전에 시행하는 유도화학요법(Induction, Neoadjuvant, or Debulking Chemotherapy)은 종양의 크기를 줄여서 수술을 용이하게 하고 종양의 혈관화(Vascularization)와 산소공급(Oxygenation)을 증가시켜 방사선치료에 대한 종양의 민감도를 증가시키고 따라서 재발의 가능성을 낮추며 수술중에 자극에 의해 퍼져서 원격전이를 야기시킬 수 있는 종양세포들을 파괴함으로써 중극

Table 3. Summary of histopathologic change before and after chemotherapy

	1		2		3		4		5		6	
NECROSIS	+	+	++	++	+ -	++	-	+ -	+	++	++	+
INFL	+	+	+	+	+	++	-	+	+	+ -	++	+
FIBROSIS	-	+	-	+ -	-	+	-	-	-	-	-	-
KERATIN	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
PEARL				-			-			-		
GIANT	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+

INFT. : INFLAMMATION GIANT : GIANT CELL

- : ABSENT + : SMALL AMOUNT ++ : MODERATE AMOUNT

적으로 양호한 치료결과를 얻을 수 있게 한다. 반면 단점으론 외과적 수술이 연기되고 화학요법후 병리학적 진단의 부적절성, 외과적 적출시 경계의 불확실성, 그리고 창상치유와 관련된 문제점, 감염의 가능성등을 들수 있다. 또한 항암요법에 의한 독성도 문제가 될 수 있다<sup>10, 11)</sup>. 유도화학요법에 반응을 보이는 환자들은 비반응자들에 비해 훨씬더 좋은 생존률을 보인다 하였고<sup>11, 12, 13)</sup> Price<sup>14)</sup>등은 유도화학요법에 의한 반응은 추후 연속적인 국소적인 치료로서 종양을 완전 피사시킬 수 있는 가능성이 증가된다고 하였다. 따라서 유도화학요법에 따른 종양의 반응 정도를 임상적 및 방사선학적으로 판단하는 것뿐만 아니라 조직 병리학적으로 판단하는 것은 아주 중요하리라 사료된다.

화학요법은 초창기엔 주로 단독의 약제를 이용한 경우가 많았으나 여러가지 문제점이 있어서 최근엔 백혈병과 악성림프종의 치료에 처음 이용된 이래로 주로 복합화학요법을 시행하는 추세이다. 복합화학요법의 효과는 모체가 견딜 수 있는 범주의 독성한도내에서 최대한 종양세포들을 죽일 수 있고 Heterogenous tumor population의 저항성 있는 종양세포들에 까지 영향을 미칠 수 있으며 새로운 저항성 종양세포들의 출현을 방지하게된다<sup>6, 8)</sup>. 복합화학요법은 단독화학요법에 비해서 확실히 큰 효과를 보이고 multiple courses이 single course에 비해 훨씬 좋다는 보고들이 있다. 또한 독성도 cisplatin, bleomycin, and methotrexate regimen을 제외하곤 거의 문제가 되지 않는다고 한다<sup>15)</sup>. 두경부 악성종양의 복합화학요법에 이용되어온 regimens은 Cisplatin and Bleomycin<sup>16, 17, 18)</sup>, Combination of cisplatin, oncovin, and bleomycin<sup>19, 21)</sup>, Combination of cisp-

latin, bleomycin, and methotrexate<sup>23, 24)</sup> and 5-FU and cisplatin등이 알려져 있다<sup>11, 24)</sup>. 본 교실에선 Monica Spaulding등<sup>25)</sup>에 의한 2-cycle의 COB regimen을 사용하고 있다. COB Regimen은 1980년대 들어서 활발히 연구되고 있고 학자들에 따라 50-80%의 반응률을 보고하고 있으며<sup>2, 5)</sup> 본교실에서의 최근 연구에선 약 75%의 반응률을 보였다<sup>26)</sup>. 1986년 Monica등은<sup>25)</sup> 두경부 편평상피암의 경우에 2-course COB regimen과 3-course Platinl, Velban and 5-FU regimen을 비교연구하여 전자가 독성이 훨씬 적고 종양 억제효과가 우수하여 장기간 생존률을 더욱 증가시킨다고 보고하였다.

유도화학요법 후 반응 정도(Response Rate)를 파악하는데는 임상적으로 병소의 모든 증상과 징후가 완전히 소멸된 상태를 완전관해(Complete Response), 병소의 최장반경과 그에 수직인 반경으로 측정되는 암종의 크기가 50% 이상 감소되고 이상태가 4주 이상 지속되는 경우를 부분관해(Partial Response), 병소가 50% 이하 감소된 경우를 소량관해(Minor Response), 병소의 크기에 변화가 없거나 병변이 오히려 증가되더라도 25% 이내의 증가가 있는 경우를 무변화(No Change) 그리고 치료도중 병소가 25% 이상 증가되거나 새로운 병소가 출현한 경우를 진행성 질환(Progressive disease)이라 한다<sup>24)</sup>. 한편 Magid등은<sup>21)</sup> 소량관해를 25-50%의 감소를 보인 경우로 보았고 25% 이하의 변화를 보이거나 변화가 없는 경우를 정체기(Stable disease)라 하였다. 이전 본교실의 연구에선 구강 편평상피암 12례중 완전관해가 2례(40%), 부분관해가 7례(58%) 그리고 무반응이 3례(25%)를 보였다<sup>26)</sup>. 그러나 임상적으로 완전 혹은 부분관해를 보이더라도 병리조직학

적으론 상이한 양상을 보일 수 있으리라 사료되어 유도화학요법 이후 병리조직학적인 변화에 관한 관심도 상당히 필요하리라 사료된다. 그러나 병리조직학적인 변화에 관한 연구는 상당히 드문 실정이다. Magid등<sup>21)</sup>은 Single course of COB regimen을 이용하여 진행된 두경부암을 치료한 후 67%의 반응을 보고하였고 반응은 상당히 신속하여 1주내에 객관적인 종양의 감소를 관찰할 수 있다 하였고 반응을 보이는 경우엔 주관적인 개선도 상당히 얻어졌다고 보고하였다. 또한 부분관해 및 최소관해를 보인 3증례에서 조직검사를 한 결과 부분적 calcification을 보이는 광범위한 종양조직의 괴사와 이차적인 염증반응 그리고 섬유화현상(Fibrosis)이 모든 표본에서 관찰되었고 악성 세포들이 없는 keratin pearl형성의 소견도 관찰되었고 이러한 것은 암종이 좀더 분화된 상태로 변화된 것으로 생각하였다.

모든 입파절들은 전이소견을 보이지 않았다고 보고하였다. Bunkhardt등<sup>27)</sup>은 Bleomycin으로 치료한 구강편평상피암 환자의 조직병리학적인 변화로서 종양조직의 괴사와 수많은 포식세포(Macrophages)들과 거대다핵세포들을 포함한 현저한 흡수성 육아염증소견(Resorptive granulomatous inflammation)과 섬유화현상을 보고하였다. 본교실의 연구에선 부분관해 4례, 소량관해를 보인 2례에서 COB regimen에 의한 항암제 치료후 환자 모두에게서 주관적인 증상 개선이 이루어졌고 조직병리학적으론 mitotic figure, cellular atypism, individual cell keratinization이 상당히 감소되었고 증례들에 따라서 조직괴사, 염증성 변화, 섬유화현상, 악성세포가 없는 Keratin pearl등이 관찰되었고 3증례에선 거대 다핵세포들이 관찰되었다. 따라서 항암제 투여로 종양조직이 괴사되거나, 포식세포 혹은 거대다핵세포들에 의한 흡수성 육아염증반응 및 섬유화현상이 부분적으로 발생되기도하고 종양조직이 좀더 분화된 상태로 변화되었다고 사료된다. 그러나 여전히 악성세포들이 부분적으로 잔존되어 있는 것을 관찰할 수 있었는데 이는 Heterogenic population의 종양세포들이 같은 항암제에도 상이하게 반응할 수 있기 때문이라고 생각된다.

## V. 결 론

본교실에선 편평상피세포암으로 진단된 후 Cisplatin, Oncovin, Bleomycin을 이용한 복합항암요법으로 치료하고서 종양절제수술시 제거된 종물을 면밀히 검사하여 항암제 치료전의 암종조직과 비교하여 다음과 같은 조직병리학적 변화를 관찰하였다.

1. 부분관해 및 소량관해를 보인 6증례에서 비정상적인 Mitotic figures, cellular atypism등과 같은 악성소견은 현저히 감소되었다. 그러나 부분적으로 잔존되어 있는 악성세포들을 관찰할 수 있었다.
2. 항암제 치료후 종양조직의 괴사, 염증성 변화, 섬유화 현상, 악성세포가 없는 Keratin pearl. 그리고 거대다핵세포를 포함한 육아염증소견등이 관찰되었다.

## 참고문헌

1. 이문호 외 : 내과학 2th edi. Seoul, 한림사, 1986.
2. 김재승, 정봉희, 김용각 : 구강내 편평상피암에 관한 임상적 연구. 대한악안면성형재건 외과학회지. 12 : 23, 1990.
3. 유선열 외 : 구강편평상피암에 관한 임상적 연구. 대한구강악안면외과학회지. 16 : 65, 1990.
4. 양성익, 이의용, 윤종호, 한인주 : 두경부 편평상피암의 복합요법 대한구강악면외과학회지, 11 : 17, 1985.
5. Bertinon J. R., Boston, B., and Capizzi, R. L. : The role of chemotherapy in the management of cancer of the head and neck : Review. Cancer 36 : 752-758, 1975.
6. Amer, J. H., Al-Sarraf, M., and Valtkevicius, V. K. : Factors that affect the response to chemotherapy and survival of patients with advanced head and neck cancer. Cancer 43 : 2202-2206, 1979.
7. Wittes, R. E., Cvitkovic, E., Shah, J., Gerold, F. P., and Strong, E. W. : Cis-dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of epidermoid

- carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep.* 61 : 359–366, 1977.
8. Thawley, Panje, Batsakis, and Lindberg. : *Comprehensive Management of Head and Neck TUMORS.* W. B. Saunders Co. 1987.
  9. Shah, J.P. : Carcinoma of the oral cavity : Factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J. Surg.* 132 : 504–507, 1982.
  10. Mead GM, Jacobs C. : Changing role of chemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Am. J. Med.* 73 : 582–595.
  11. Weaver A, Fleming S, Ensley J, Kish JA, Jacobs J, Kinzie J, crissman J, Al-Sarraf M. : Superior clinical response and survival rates with initial bolus of cisplatin and 120 hour infusion of 5-fluorouracil before definitive therapy for locally advanced head and neck cancer. *Am J Surg.* 148 : 525–529, 1984.
  12. Taylor SG IV, Applebaum E. : A randomized trial of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 3 : 672–679, 1985.
  13. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A. : Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 54 : 811–814, 1984.
  14. Price LA, MacRae K, Hill BT : Integration of safe initial combination chemotherapy (without cisplatin) with a high response rate and local therapy for untreated stage III and IV epidermoid cancer of the head and neck : 5-year survival data. *Cancer Treat Rep* 67 : 535–539, 1983.
  15. Tsuling Michele Chang. : Induction chemotherapy for advanced head and neck cancers : A literature review. *Head & Neck Surgery.* 10 : 150–159, 1988.
  16. Randolph VL, Vallejo A, Spiro RH, Shah J, Strong EW, Huvos AG, Wittes RE. : Combination therapy of advanced head and neck cancer. *Cancer* 41 : 460–467, 1978.
  17. Hong WK, Shapshay SM, Bhutani R, Craft ML, Ucmaklj A, Yamaguchi KT, Vaughan CW, Strong MS. : Induction chemotherapy in advanced squamous head and neck carcinoma with high-dose cis-platinum and bleomycin infusion. *Cancer* 44 : 19–25, 1979.
  18. Glick JH, Marcial V, Richter M, Velez-Garcia E. : The adjuvant treatment of inoperable stage III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck with platinum and bleomycin infusions prior to definitive radiotherapy : and RTOG pilot study. *Cancer* 46 : 1919–1924, 1980.
  19. Peppard SB, Al-Sarraf M, Powers WE, Loh Jk, Weaver AW. : Combination of cisplatin, oncovin, and bleomycin(COB) prior to surgery and or radiotherapy in advanced untreated epidermoid cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 90 : 1273–1280, 1980.
  20. Spaulding MB, Kahn A, Do Los Santos R, Klotch D, Lore JM Jr. : Adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Am J Surg.* 144 : 432–436, 1982.
  21. Magid H. Amer et al. : Combination Chemotherapy with Cis-Diamminedichloroplatinum, Oncovin, and Bleomycin(COB) in Advanced Head and Neck Cancer. *Cancer* 45 : 217-223, 1980.
  22. Elias EG, Chretien PB, Monnard E, Khan T, Bouchelle WH, Wiernik PH, Lipson SD, Hande KR, Zentai T. : Chemotherapy prior to local therapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 43 : 1025–1031, 1979.
  23. Vogl SE, Lerner H, Kaplan BH, Coughlin C, McCormick B, Camacho F, Cinberg J. : Failure of effective initial chemotherapy to modify the course of stage IV(MO) squamous cancer of the head and neck. *Cancer* 50 : 840–844, 1982.
  24. Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, Hoschner J, Kinzie J, Loh J-K, Weaver A, Al-Sarraf M.

- : Adjuvant chemotherapy with cis-ciammino-dichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-florouracil in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 51 : 1353-1355, 1983.
25. Monica Spaulding et al. : Induction Therapy in Head and Neck Cancer : A comparison of two regimens. *Cancer* 57 : 1110-1114, 1986.
26. 김수관, 여환호. : 진행된 두경부암의 화학요법. 대한구강악안면외과학회지.
27. Bunkhardt, A., Bommer, G., Gebbers, J. O., and Holtje, W. J. : Formation of giant cells in oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch(Pa-thol. Anat.)*369 : 197-214, 1976.

## 사진설명

(Fig. 1) Before chemotherapy, H-E stain.(×400)

This section shows epithelial atypism, increased mitotic figures, individual keratinization, pleomorphism, prominent nucleoli, and hazed intercellular bridge.

(Fig. 2) After chemotherapy, H-E stain(×100)

This section shows abnormal cellular atypism, but decreased abnormal mitotic figures and in individual cellular keratinization. Keratin pearls without cancer cells are showed.

(Fig. 3) Before chemotherapy, H-E stain(×400)

This section shows epithelial cellular atypism and so forth.

(Fig. 4) After chemotherapy, H-E stain(×100)

This section shows metastatic lymph nodular lesion with decreased anaplastic changes.

(Fig. 5) Before chemotherapy, H-E stain(×400)

This section shows cellular atypism with prominently increased abnormal mitotic figure.

(Fig. 6) After chemotherapy, H-E stain(×100)

Intraosseous infiltrative bony lesion is noticed, but decreased in individual cellular keratinization and anaplastic changes are identified.

(Fig. 7) Before chemotherapy, H-E stain(×400)

This section shows epithelial atypism : abnormal mitotic figures, cellular pleomorphism and loss of polaritic appearance.

(Fig. 8) After chemotherapy, H-E stain(×100)

This section shows keratin pearl without cancer cells. The cancer tissue necrosis and giant cell infiltration adjacent to the cancer cells are showed.

(Fig. 9) Before chemotherapy, H-E stain(×100)

This section shows the cancer nests with infiltrative growth to underlying connective tissues.

(Fig. 10) After chemotherapy, H-E stain(×400)

This section shows cellular atypism but hazied chromatin in mitotic figures. And anaplastic changes responded to chemotherapy are identified.

(Fig. 11) Before chemotherapy, H-E stain(×400)

This section shows epithelial cellular atypism with partially necrotized cancerous tissues.

(Fig. 12) After chemotherapy, H-E stain(×100)

This section shows decreased cancer cell nests and cellular atypism responded to chemotherapy.

사진부도 ①



Fig. 1

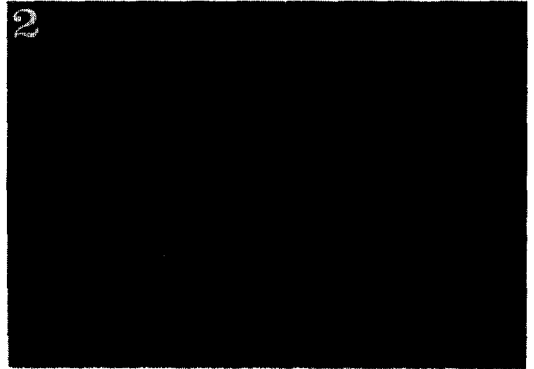


Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5

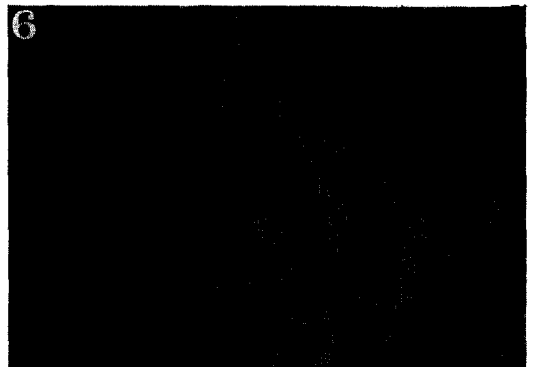


Fig. 6



사진부도 ②



Fig. 7

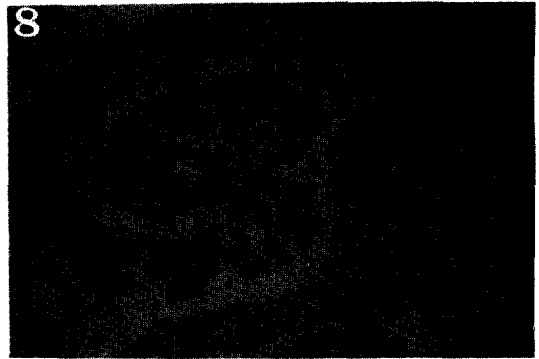


Fig. 8



Fig. 9



Fig. 10



Fig. 11



Fig. 12