

두경부 이차암의 임상적 고찰

한림대학교 의과대학 이비인후과학교실

정 근 · 김정배 · 민헌기 · 김영민 · 노영수

= Abstract =

A Clinical Analysis of Second Primary Malignancy in Head and Neck Cancer Patients

Keun Chung, M.D., Jeong Bae Kim, M.D., Hun Ki Min, M.D.,
Young Min Kim, M.D., Young Soo Rho, M.D.

*Department of Otorhinolaryngology, College of Medicine, Hallym University,
Chunchon, Korea*

Objectives : Minimal improvement in the long-term survival of head and neck cancer(HNC) patients has occurred despite a multitude of advances in the control of locoregional disease and a second primary malignancy(SPM) contribute to the continued poor prognosis for the HNC patients. This study was performed in order to identify the clinical characteristics of SPM in the HNC patients.

Materials and Methods : The medical records of 354 patients of head and neck squamous cell carcinoma that were followed up after initial treatment during the period of 1987 through 1994 were reviewed. This study examines the medical records of 354 patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, of whom 26 subsequently developed a second neoplasm.

Results : The actuarial SPM rate was 7.3%. and median time to presentation for the SPM was 26.8 months. The SPM were more likely to occur in male patients who had oral cavity index tumors. Patient whose index tumor was small at diagnosis had a greater chance of developing a second tumor as did those with no cervical lymph node metastases to the neck. Initial treatment modality was not associated with an increased risk of developing a second tumor. The commonest sites for the SPM were the lung and other head and neck area. The 3-year survival for patients who developed a secondary tumor from the time of its diagnosis was 27.8%.

Conclusion : The SPM in the head and neck cancer patients are not uncommon and early detection of the SPM will contribute to increase the long-term survival of HNC patients.

KEY WORD : Second primary malignancy · Head and neck · Squamous cell carcinoma.

서 론

최근 두경부암 환자에 대한 진단방법의 개발 및 치료

방법의 발전을 통하여 두경부암 환자의 생존율을 높이려는 다양한 방법이 시도되고 있으나 원격전이나 이차암의 발생으로 인하여 장기간 생존율 향상에는 큰 영향

을 주지 못하고 있다¹⁾. 특히 두경부 편평세포암종 환자를 적극적으로 치료하여 임상적으로 치료가 되었음에도 재발이나 원격전이 없이 치료 실패한 주원인은 이차암의 병발로 생각되어지며, 이는 두경부암 환자에 있어서 이차암 발생이 치료후 장기 생존을 결정에 중요한 인자로 작용함을 나타낸다²⁾.

1860년 Billroth³⁾가 처음으로 기술한 다발성 원발암(multiple primary malignancy)의 정의는 두 종양이 서로 다른 조직학적 형태를 보이며, 서로 다른 위치에 발생하고, 각각 별개의 전이경로를 갖는 것이라 하였고, 1932년 Warren과 Gates⁴⁾는 조직학적으로 악성이며, 해부학적으로 두 종양사이가 명백히 경계되고, 원발암으로부터 전이된 증거가 없는 경우를 이차암의 진단기준으로 정의하였다. 발생시기별로는 임상적으로 일차암 진단시 혹은 1개월 이내에 상부 식도관에 정상 점막을 사이에 두고 서로 떨어져서 중복으로 발생하는 동시암(simultaneous cancers)과 일차암 발견후 6개월 이내에 발견되는 동시기암(synchronous cancers), 6개월 이후에 발견되는 이시기암(metachronous cancers)으로 나눌 수 있다⁵⁾.

이제까지 많은 연구에서 두경부암 환자의 다양한 이차암의 발생비율을 보고하고 있는데, Ju 등⁶⁾이 2700명을 대상으로 사후부검을 통해 두경부종양 환자에서 15.5%의 이차암 발생비율을 처음으로 보고하였고, Marchetta 등⁷⁾은 7.5%의 이차암 발생률을 보고하면서 대개 원발암의 진단 후 2년 이내에 발생한다고 하였다.

이에 저자들은 두경부 이차암 환자의 임상적 양상을 조사하여 이차암 환자의 발생비율과 호발부위, 위험인자, 생존율에 미치는 영향을 분석함으로써 이를 통한 두경부암 환자의 특성을 이해하고 치료에 도움을 얻고자 하였다.

재료 및 방법

1987년부터 1994년까지 7년간 한림대학교 의과대학 이비인후과학교실서 피부암을 제외한 두경부 편평세포암으로 진단 받은 총 476례중 치료를 받지 않은 70례와 추적이 불가능하였던 52례를 제외한 354례의 환자를 대상으로 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

남여비는 남자 316명, 여자 38명 이었고, 연령별 분

포는 최저 27세에서 최고 81세로 평균연령은 58.6세였으며, 이차암이 발생하기까지의 기간은 최고 8년에서 최저 1개월로 평균 26.8개월 이었다.

이차암의 진단은 서론에서 기술한 Waren과 Gate⁴⁾의 진단기준에 따랐으며, 비강, 구강, 구인두, 하인두, 후두부위는 내시경 또는 후두자보경하에서 직접 생검을 통한 조직검사로 확진하였고, 식도 위장관의 경우는 굴곡성 내시경검사에 의한 생검과, 폐의 경우 객담세포검사나 기관지경 생검검사, 경피적 흡인생검(PCNA) 등을 통해 확진하였다.

진단과 병기결정을 위해 모든 환자에서 원발병소로부터 원격전이의 가능성을 배제하기위한 이비인후과적 검사를 시행하였고, 두경부 전산화단층촬영, 자기공명영상촬영, 흉부 방사선검사, 전신 골촬영, 전내시경검사(panendoscopy)와 복부 초음파검사 등을 시행하였다.

원발부위의 구분과 임상적 병기, 병리조직학적 분화도는 1992년 AJCC⁸⁾ 분류에 따랐으며, 생존기간은 이차암 발견후부터 연구시작 시기로 잡았고, 통계학적 검증은 Microstat의 Chi-square test에 의하여 유의성을 판정하여 $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 생존율은 Kaplan-Mierer씨법으로 구하였다.

결 과

성별 및 연령 분포는 대상환자 354례중에서 26례의 이차암이 발생하여 7.3%의 발생률을 보였으며, 남녀별 발생은 남자가 23례, 여자가 3례로 남자에서 호발하였고, 연령 분포는 60대가 12례로 가장 많았다(Table 1).

원발 부위별 이차암의 발생빈도는 원발부위가 후두인 경우가 10례로 가장 많았으나, 각 원발암 발생부위에 대한 비율은 원발암이 구강인 경우가 11.9%로 제일 높았

Table 1. Details of host factors for patient with a second primary malignancy

Age(years)	Male	Female	Total(%)
30-39	1		1(3.8%)
40-49	2	1	3(11.5%)
50-59	5		5(19.2%)
60-69	10	2	12(46.2%)
70-79	4		4(15.4%)
80-	1		1(3.8%)
Total(%)	23(88.5%)	3(11.5%)	26

고, 그외에 하인두, 구인두, 후두 순으로 발생하였다. 임상적 병기에 따라서는 원발암의 병기가 낮을수록 통계적으로 유의하게 이차암의 발생빈도가 높았으며($p < 0.05$), 원발암의 암분화도는 고분화도에서 이차암의 발생이 가장 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p > 0.05$) (Table 2). 이차암의 발생 부위별로는 폐에 발생한 경우가 가장 많았으며, 인접한 두경부, 소화기 순이었고, 인접한 두경부에 발생한 경우는 구강에서의 발생

Table 2. Details of host and index tumor factors for patients with and without a second primary malignancy (SPM)

Host factors primary	Patients with a SPM(%)	Patients without a SPM	Total
Total	26(7.3)	328	354
Index tumor sites			
Oral cavity	7(11.9)	52	59
Oropharynx	5(9.6)	48	52
Hypoharynx	4(8.2)	45	49
Larynx	10(5.6)	167	177
Histopathology			
Squamous cell carcinoma			
G1	11(7.5)	136	147
G2	13(7.4)	163	176
G3	2(6.5)	29	31
T stage			
T1	4(11.1)	32	36
T2	21(10.9)	171	192
T3	1(1.1)	86	87
T4	0	39	39
N stage			
N0	21(16.7)	105	126
N1	4(3.8)	102	106
N2	1(1.0)	93	94
N3	0	28	28

G1 : well differentiated

G2 : moderately differentiated

G3 : poorly differentiated

Table 3. Details of primary and second primary malignancy

Primary tumor sites	Types of second primary malignancy							Total
	Lung	GI	OC	OP	HP	LX	Others	
Oral cavity	2		2	1	1	1		7
Oropharynx	1	1		1			1	4
Hypopharynx	2	1				1		4
Larynx	5	4		1	1			11
Total(%)	10(38.5)	6(23.1)	3(11.5)	2(7.7)	2(7.7)	2(7.7)	1(3.8)	26

GI : gastrointestinal tract,

OC : oral cavity,

OP : oropharynx,

HP : hypopharynx,

LX : larynx

이 가장 많았다. 소화기의 경우는 식도에 발생한 경우가 가장 많았다(Table 3).

두경부암의 최초 치료방법에 따라서는 병용요법을 시행한 총 198례중 17례(8.6%)에서 이차암이 발생하였고, 수술만 시행한 경우와 방사선요법만을 시행한 156례중에서는 9례(5.8%)의 이차암의 발생이 있었으나, 수술 혹은 방사선 단독요법을 시행한 경우는 대개 임상적으로 진행되지 않은 초기암이 많았던 관계로 통계학적으로 유의한 차이는 발견할 수 없었다($p > 0.05$).

이차암이 발견될때까지의 평균 기간은 26.8개월이었으나 6개월이내에 발생한 동시기암이 12례(46.2%)였고, 이시기암은 14례(53.8%)였다. 이차암에대한 치료는 항암화학요법 11례, 방사선 요법 6례, 수술 4례, 보존적 치료 5례를 시행하였으며, Kaplan-Mierer씨법으로 구한 3년 생존율은 27.8%였다.

고 찰

두경부암에서 이차암의 발생비율이 높은 이유는 술과 담배와 같은 발암물질이 상부 기식도관 전체에 노출되므로 이들 발암물질에 노출된 점막에서 유전자 및 염색체의 손상이 축적되어 여러 곳의 점막에서 암이 쉽게 발생할 수 있다는 영역발생(field cancerization)이라는 개념으로 설명되었다⁸⁾. 그의 영양결핍과 감염, 발암원에 노출된 후의 숙주 개개의 변이 감수성의 차이⁹⁾에 따라서도 이차암 발생이 결정되며, 사람백혈구항원과 동종이인자형 면역글로불린(immunoglobulin allotypes), 면역체계 이상 등도 이차암 발생에 관여한다고 알려져 있다¹⁰⁾. 최근에는 유전자 및 염색체의 손상이 축적되어 암으로 변형된 클론(clone)이 점막하 또는 타액 등에 의해 타부위의 점막으로 퍼져서 원발암과는 떨어진 타부위의 점막에서 암으로 진행하거나 원발암의 치료시에 제거되지 않은 다른 부위에 남아있던 클론이

다시 자라서 발생한다는 클론확산(clonal extension)의 이론도 제시되고 있다¹¹⁾.

이차암을 동반한 원발암의 종양생물학적 특성을 살펴보면, 남자 23례, 여자 3례로 남자에서 이차암이 발생한 경우가 많았으나, 전 대상례에 대한 남녀 성비는 남자 7.3%, 여자 7.9%로 차이가 없었다. 원발암 발생시의 환자 연령이 이차암 발생에 밀접한 관계가 있고, 저자들의 경우에서도 60세 이하의 원발암 발생군의 65.4%에서 이차암이 발생하였는데, 이는 연령이 어릴수록 원발암의 치료완료후 기대되는 여명이 길기 때문에 그만큼 이차암발생의 가능성이 높았을 것으로 생각된다. 원발암의 발생 부위와 이차암 발생과의 유의한 상관 관계는 없었으며, 이차암의 발생부위로는 폐가 가장 많았고 인접한 두경부, 소화기 순으로, 이차암의 호발부위로 폐와 식도와 같은 상부 기도도관을 보고한 이전의 연구들과 일치하였다¹²⁾¹³⁾.

저자들의 경우 이차암 발생률은 7.3%로 다른 연구 등¹⁰⁾¹²⁾의 10~20%보다 낮았는데, 이는 부검예외한 진단이 아니라 임상증상과 이학적검사, 방사선검사 및 전내시경검사(panendoscopy)를 통한 진단으로 임상증상이 없는(subclinical) 이차암의 진단이 과과되었을 것으로 생각된다.

Batsakis¹³⁾는 흡연과 음주와 같은 공통위험인자(common etiologic factor)의 노출로 이차암의 발생부위를 설명하였는데 이번 연구에서도 후두암환자의 40%에서 폐에 이차암이 발생하였으며, 구강암의 43%에서 구강과 구인두에 발생하였다.

26례의 이차암 발생환자중 3례의 여자 환자에서는 모두 흡연의 과거력이 없었으나 23례의 남자 환자에서는 모두 장기간의 흡연 음주의 과거력이 있어, 흡연이 두경부암 발생의 주 원인이라는 점에는 의심의 여지가 없으며, 흡연 음주를 같이하는 경우 여러 가지 상승효과(synergistic effect) 및 금연 금주 후에는 이차암의 발생률이 감소한다는 보고 등¹⁴⁾¹⁵⁾이 많아 원발암의 치료 후 식생활 및 생활습관(life style)의 변경을 통한 이차암 발생의 가능성을 낮추려는 노력이 필요 할 것으로 생각된다.

Robinson 등¹⁶⁾은 방사선치료 후 염색체 결손이나 변이로 인한 종양의 발생과 이로인한 이차암의 예후에 나쁜 영향을 미치는 것으로 보고하였으나, 저자들의 경우에서는 원발암의 1차 치료방법으로 수술 또는 방사선

치료가 이차암의 발생에 거의 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다.

저자들의 경우 이차암이 발견될때까지의 평균기간은 26.8개월로, 평균 2년 미만을 보고한 이전의 연구²⁶⁾ 결과와 유사하였으며, 이시기암의 발생비율이 46.8%로 비교적 높았고, 이차암의 진단시점으로부터의 3년 생존율은 27.8%였다.

이러한 이차암의 발생도 자세한 병력청취와 철저한 이학적검사 및 적극적인 추적검사로 신속하고 정확한 진단이 이루어질 경우 완치될 수 있기 때문에 두경부 이차암의 조기진단의 필요성이 더욱 강조되며, 특히 임상증상이 없는 상태에서의 이차암의 조기발견이 중요하다. Gluckman 등¹¹⁾은 기관지경검사, 식도경검사를 포함한 전내시경검사(panendoscopic screening protocol)로 10.4%의 동시암(simultaneous tumor)을 발견하였으며, 이중 37%가 아무런 임상적 증상이 없는 경우였다고 보고하였다. Cohn과 Peppard¹⁷⁾는 적극적인 추적검사 방법으로 첫째, 일차암의 진단 후 처음 3년간 3개월 간격의 흉부 방사선검사후 연 1회의 정기검사 둘째, 처음 3년간 6개월 간격의 위장관조영술 촬영후 연 1회씩의 정기검사 셋째, 처음 3년간 매년 후두경검사 및 식도경검사를 시행할 것을 권하고 있다. 최근에는 임상증상이 없는 두경부 이차암의 진단을 위하여 다양한 종양표지자에 관한 연구 등이 이루어지고 있는데, 각 병원 실정에 맞는 시행 가능한 적절한 추적 방법의 설정이 필요할 것으로 생각된다.

현재 두경부 이차암의 치료는 조기진단과 발암원의 제거에 초점이 맞추어져 있으며 위에서 언급한 적극적인 추적검사와 새로운 진단방법의 개발로 초기에 이차암의 진단이 가능해지면 결국 성공적인 치료를 이룰 수 있다. 현재 이차암이 발생하였을 경우 이에 대한 치료는 수술, 방사선 요법, 항암화학요법 및 이들의 병용요법이 모두 시도되고 있으며, 치료방법의 선택에는 최초 치료방법, 원발부위, 이차암의 발생부위, 환자의 상태 등이 고려된다. 그러나 어떠한 방법도 현재까지 환자의 치료율을 높이는데 크게 기여하지 못하고 있고, 저자들의 경우도 이차암환자의 3년 생존율은 27.8%로 낮았다. 그러므로 두경부 이차암에 있어서는 성공적인 치료 뿐만 아니라 이차암 발생 자체의 예방이 또한 중요하며 음주와 흡연을 금지하는 단순 예방에서부터 약물 등을 이용하여 영역암발생을 억제하는 화학적 예방법(chem-

oprevention)¹⁸⁾이 있다. 최근에는 hematophorphyrin이나 rhodamine을 종양세포의 진단 및 치료에 이용하는 광역학치료(photodynamic therapy)법¹⁹⁾이 사용되기도 하나, 아직 정상세포에 대한 부작용 등을 줄이기 위한 연구가 계속되고 있다. Benner 등²⁰⁾이 암발생으로 분화되어 가는 세포를 약물 등을 이용하여 정상 분화과정으로 바꾸어주는 differentiation therapy를 고안하였는데 앞으로 이차암치료에 있어 중요한 부분을 차지할 것으로 생각되며, 향후 이차암 발생에 대한 효과적인 예방 및 치료법에 대한 연구와 이를 통한 생존율의 개선이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

두경부 이차암의 대부분이 폐와 원발암과 인접한 두경부에 발생하며, 이중 6개월 이내에 발생하는 이차암의 비율이 46.2%로 높은 것으로 보아 원발암의 치료후 특히 폐와 인접한 두경부에 관한 면밀한 추적 관찰이 필요하며, 이로인한 이차암의 조기발견이 두경부 종양 환자의 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

References

- 1) Hong WK, Lippman SM, Itri LM : *Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 1990 ; 323 : 795-801*
- 2) Larson JT, Adams GL, Fattah HA : *Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 1990 ; 103 : 14-23*
- 3) Billroth T : *Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie in 51 vorlesungen. Handbuch fur studuerende und aerzte. 14th ed. Berlin : Riemer : 1889*
- 4) Warren S, Gates O : *Multiple primary malignant tumors : Survey of the literature and statistical study. Am J Cancer. 1932 ; 16 : 1358-1414*
- 5) Ju DMC : *A study of the behavior of cancer of the head and neck during its late and terminal phases. Am J Surg. 1964 ; 108 : 552-557*
- 6) Marchetta FC, Sako K, Camp E : *Multiple malignancies in patient with head and neck cancer. Am J Surg. 1965 ; 110 : 537-541*
- 7) American Joint Committee on Cancer : *Manual for staging of cancer. 4th Ed. Philadelphia : JB Lippincott Co ; 1992*
- 8) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W : *Fzielid cancerization in oral stratified squamous epithelium. Cancer. 1953 ; 6 : 963-968*
- 9) Hsu TC, Spitz MR, Schantz SP : *Mutagen sensitivity : A biologic marker of cancer susceptibility. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1991 ; 1 : 83-89*
- 10) DeVries N, Drexhage HA, DeWaal L, DeLange G, Snow GB : *Human leukocyte antigens and immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with and without multiple primary tumors. Cancer. 1987 ; 60 : 957-961*
- 11) Bedi GC, Westra SR, Gasbrielson E, Koch W, Sidransky D : *Multiple head and neck tumors : Evidence for a common clonal origin. Cancer Res. 1996 ; 56 : 2484-2487*
- 12) Gluckman JL, Crissman JD, Donegan JO : *Multicentric squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Head Neck Surg. 1980 ; 3 : 90-96*
- 13) Batsakis JG : *Tumors of the head and neck. 2nd ed. Baltimore : Williams & Willkins press ; 1979*
- 14) Decker J, Goldstein JC : *Risk factors in head and neck cancer. N Eng J Med. 1982 ; 306 : 1151-1155*
- 15) Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK : *Head and neck cancer. N Engl J Med. 1993 ; 328 : 184-194*
- 16) Robinson E, Neugut AI, Murray T, Rennert G : *A Comparison of the clinical characteristics of first and second primary head and neck cancers. Cancer. 1991 ; 1 : 189-192*
- 17) Cohn AM, Peppard SB : *Multiple primary malignant tumors of the head and neck. Am J Otolaryngol. 1980 ; 1 : 411-417*
- 18) Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FL : *Retinoids a preventive and therapeutic anticancer agents. Cancer Treat Rep. 1987 ; 71 : 391-405*
- 19) Castro DJ, Saxton RE, Lufkin RB : *Future directions of laser phototherapy for diagnosis and treatment of malignancies. Laryngoscope. 1991 ; 101 : 1-10*
- 20) Benner SE, Lippman SM, Hong WK : *Chemoprevention strategies for lung and upper aerodigestive tract cancer. Cancer Res. 1992 ; 52 : 2758-2263*