

구강암 환자에서 발생하는 이차암의 임상적 특징 분석

조세형 · 신정현 · 이의룡 · 박주용 · 최성원

국립암센터 구강종양클리닉

Abstract

CLINICAL CHARACTERISTICS OF SECOND PRIMARY CANCER IN ORAL CANCER PATIENTS

Sae Hyung Jo, Jung Hyun Shin, Ui Ryoung Lee, Joo Yong Park, Sung Weon Choi

Oral Oncology Clinic, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Korea.

Objective: Second primary malignancy (SPM) that occur in various period and region are important factors that deteriorate long-term survival rate in patients who recovered from oral cancer. Researches such as chemoprevention are being tried to reduce occurrence of SPMs. Only if analysis of clinical features of patients who develop SPM such as period, region and factors precedes, adequate prevention and treatment of SPM is possible. But, there are few researches about clinical features of SPMs that have primary lesion in oral cavity. In this study, we analysis that occurrence rates, regions that happen, risk factors and effect to survival rates of 2nd primary malignancies in oral cancer patients. From this survey, we willing to collect basic data for prevention and early diagnosis of SPMs.

Methods: The medical records of 139 patients of oral oncology clinic of National Cancer Center who had up to 2-years follow up records after surgical or radiological treatment due to squamous cell carcinoma of oral cavity were reviewed. In these patients, survey of occurrence rate of SPMs, duration, survival rate and risk factors about occurrence of SPMs such as history of smoking, body mass index, age, sex, stage of primary lesion and history of radiologic treatment were achieved.

Results: There are 15 patients who developed SPM in 139 cases. The actual occurrence rate of SPM was 10.79% and SPM were more likely to occur in male patients with 11 male Vs 4 female patients. Median age of these patient is 61.47 within 32 to 74 range. The regions that develop SPM are oral cavities (2 cases), stomach (4 cases), esophagus (2 cases), lung (2 cases) and others (1 case each breast, larynx, cervix, liver and kidney). In addition, metachronous cancers were 11 cases which happened more common than 4cases of synchronous cancers. Surveys of risk factors that relate to development of SPMs, such as sex, age, history of radiologic treatment, body mass index, history of smoking and stage of primary disease were done. Among them, factor of sex is only appear statistically significant ($P=0.001$), but rest are not significant in statistically.

Conclusion: Occurrence rates of SPMs were reported from 10% to 20% by precede study. In this study, occurrence rate of SPMs is 10.79% that is similar to results of precede research. In comparison of 5-yr survival rates of groups that develop SPMs or not, there is statistically significance between two groups. Present treatment modalities of SPMs are surgical operation, radiotherapy, chemotherapy and combination of these modalities. In choosing the treatment modality, we must consider the first treatment modality, region of primary disease, region of SPMs and general conditions of patient. Because development of SPMs have big effect on prognosis, prevention of SPMs must regard to important objective of treatments in patients of SCCa in oral cavity.

Key words: Second primary malignancy, Oral cancer

*본 연구는 2006년 국립암센터 기관고유연구사업 (0610020)에 의한 결과임.

I. 서 론

이차암은 구강암으로부터 완치된 환자들에서 다양한 시기와 부위에 발생하여 장기 생존율을 저하시키는 중요한 요소이다.^{1,2)}

1860년 Billroth가 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 하였다.³⁾ 이후 1932년 Warren과 Gates는 조직학적으로 악성이며, 해부학적으로 두 종양사이가 명백히 경계되고, 원발암으로부터 전이된 증거가 없는 경우를 이차암의 진단기준으로 정의하였다.⁴⁾ 발생시기별로는 임상적으로 원발암 진단 시 혹은 그로부터 1개월 이내에 발견된 경우를 동시기암(synchronous cancer), 그리고 원발암 발견 시점에서부터 6개월 이후에 발견되는 이시기암(metachronous cancers)으로 분류하였다.

이러한 이차암 발생을 감소시키기 위하여 화학적 암예방(chemoprevention)등의 여러 가지 연구들이 시도되고 있다. 그러나 이에 앞서 우리나라의 구강암 환자들에서 발생하는 이차암의 부위, 시기, 위험인자들의 정확한 임상적 특징에 대한 분석이 선행되어야만 적절한 이차암의 예방과 조기진단, 치료가 가능할 것으로 사료된다. 그러나 아직까지 구강암에 국한된 이차암의 임상적 특징에 대한 분석 자료는 많지 않아, 본 연구에서는 구강암환자에서 이차암환자의 발생비율과 호발부위, 발생 시기 및 흡연력과 체질량지수, 방사선 치료여부 등의 기본적인 임상자료를 분석하여 향후 이차암의 예방 및 조기진단에 필요한 기초적인 자료를 만들고자 하였다.

II. 분석 방법

2003년 1월부터 2006년 12월까지 4년간 국립암센터 구강종양클리닉에 내원한 환자 중 구강영역에 발생한 편평상피세포암으로 진단을 받고 수술적인 방법 혹은 방사선 요법

등의 치료를 받은 뒤 2년 이상 추적관찰을 시행한 139명의 환자를 대상으로 환자의 의무기록을 후향적으로 분석 하였다.

대상 환자의 연령분포는 22세에서 82세 까지로 평균연령은 56.26세로 나타났으며, 남자가 90명, 여자가 49명(M:F=1.54:1)으로 확인되었다. 대상 환자의 5년 생존율은 카풀란-마이어의 방법을 이용하여 측정하였으며, 전체 환자를 대상으로 체중과 신장을 이용한 체질량 지수(Body mass index) 및 흡연여부, 방사선치료 여부 등을 조사하였다. 통계처리 방법은 SPSS 11.0 프로그램을 사용하였으며, 독립표본 분석방법을 사용하여 이차암 발생과 관련된 위험요인의 통계학적인 유의성을 확인하였다. 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

III. 결 과

조사대상 환자 139명 중에서 15명에서 이차암이 발생하여 10.79%의 이차암 발생률을 보였으며, 성별 분포는 남자가 11명, 여자가 4명(M:F=2.75:1)으로 나타났다. 연령 분포는 32세에서 72세 까지로 평균 연령은 60.2세로 측정되었다(Table 1).

이차암이 발생한 환자의 5년 생존율은 48%, 이차암이 발생하지 않은 환자의 5년 생존율은 69%로 통계학적 유의성을 나타내었다($P=0.032, P < 0.05$). 흡연자의 비율은 이차암이 발생한 환자군에서는 53%, 비발생 환자군에서는 36.43%로 나타나 흡연자 군에서 이차암 발생률이 높았으나 통계학적인 유의성은 없었다($P=0.875, P > 0.05$). 체질량지수는 비발생 환자군에서 24.03으로 발생환자군의 23.68 보다 약간 높게 측정되었다($P=0.095, P > 0.05$). 방사선 치료를 받은 환자의 비율은 이차암 발생환자에서 53%, 이차암이 발생하지 않은 환자에서 28.57%로 방사선 치료를 받은 군에서 이차암 발생이 높았으나 이 역시 통계학적인 유의성은 없었다($P=0.719, P > 0.05$). 이차암이 발생한 환자들에 있어서 원발 병灶의 병기에 대한 분석을 살펴보면 1기나 2기의 초기단계는 33.3% (15례 중 5례)로

Table 1. Comparison of clinical data between patients develop SPM and not

	Patients developed SPM	Patients did not developed SPM	Significance rates (P value)
number of patients	15 (10.79%)	124	
median ages	60.2	55.5	0.081
sex distribution	M:11, F:4 (M:F=2.75:1)	M:79, F:45 (M:F=1.75:1)	0.001
5-year survival rate	48%	69%	0.032
rate of early stage (I,II)	33.30%	48.60%	0.545
rates of smoker	53%	36.43%	0.875
BMI	23.68	24.03	0.095
rates of radiotherapy	53%	28.57%	0.719

3기 이상의 진행된 병소에서 이차암의 발생비율이 더 높게 나타났음을 확인 할 수 있었다.

이차암 발생의 위험요인으로서 조사된 항목 중에 통계학적인 유의성이 확인된 것으로는 성별 ($P=0.001$)이 있었으며, 그 밖에 5년 생존율에 있어서도 두 비교군 간에 통계학적인 유의성이 있는 것으로 확인되었다.

원발 부위별 이차암의 발생빈도는 구개부가 5례로 가장 많이 발생하였으며, 그 다음으로 혀 4례, 구강저 3례가 발생하였다. 이차암의 발생부위로는 위가 4례로 가장 많이 발생하였으며, 후구치부와 식도가 2례, 그 외 간, 유방, 자궁경부, 신장에서 1례씩 발생한 것으로 확인되었다 (Fig. 1, 2).

이차암이 발생한 환자들에서 원발부위 병소의 진단 후 다시 이차암이 발견 될 때까지의 평균기간은 25.3개월로 나타났으며, 이 중 동시기암이 4례, 이시기암이 11례 (73.3%)로 이시기암이 동시기암보다 더 높은 비율로 나타났다

(Table 2).

IV. 고 칠

구강암에서 다른 부위의 암보다 이차암이 많이 발생하는 원인으로는 다양한 발암물질이 상부 기식도관 (upper aerodigestive tract)에 빈번하게 노출되기 때문에 이들 발암물질에 의한 유전자 및 염색체의 손상이 축적되기 때문이라는 영역발생 (field cancerization)의 개념이 1953년 Slaughter 등에 의하여 처음 설명되었다.⁵⁾

2005년 Leon 등⁶⁾은 949명의 두경부영역의 편평상피세포암 환자를 대상으로 이차암의 발생률에 대하여 보고하였다. 이 연구에서 이차암의 발생률은 20%로 나타났으며, 그 중 대부분이 이시기암으로, 발생부위는 상부 기식도관에 가장 호발 하였음을 발표하였다. 2008년 Hsu 등⁷⁾은 혀에 발생한 편평상피세포암을 가진 146명의 환자를 대상으로 이

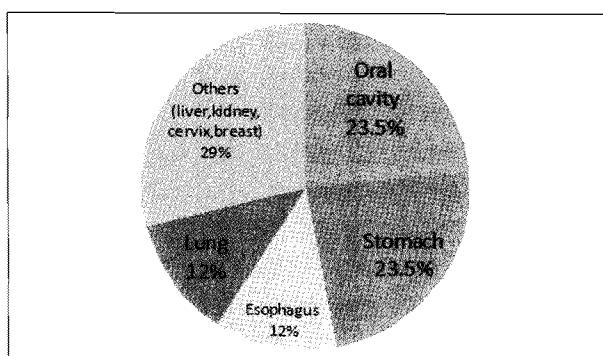


Fig. 1. Distribution of area that develop SPM.

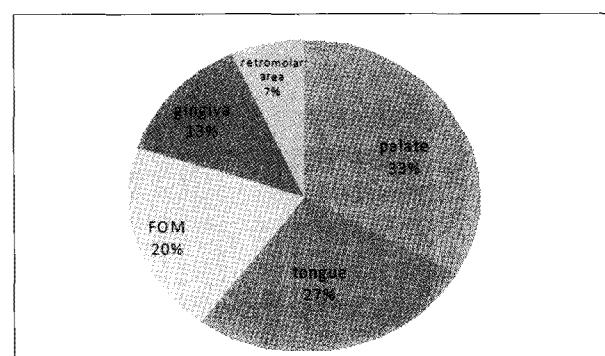


Fig. 2. Distribution of primary site that develop SPM.

Table 2. Clinical data of patients who develop SPM

Age/sex	Primary site	Stage of primary lesion	Site of SPM	Duration of diagnosis SPM after diagnosis of primary lesion (month)	Treatment modality of primary lesion
74/M	palate	pT2N1, stage III	lung	18	op + post op RT
64/M	floor of mouth	pT1N2c, stage IVa	liver	6	op
62/M	palate	cT3N1, stage III	gum	120	RT
70/M	tongue	pT4N2c, stage IVa	stomach	1	op
67/M	gum	pT1N0, stage I	larynx	14	op
70/M	palate	pT4aN0, stage IVa	kidney	18	op + post op RT
63/M	palate	pT3N0, stage III	stomach	15	op + post op RT
62/F	tongue	cT3N0, stage III	breast	6	brachytherapy
49/M	gum	pT2N0, stage II	gum	96	op + post op RT
70/M	gum	pT4aN2c, stage IVa	lung	3	op
32/F	palate	cT1N0, stage I	cervix	1	RT
48/M	floor of mouth	pT4aN2c, stage IVa	esophagus	1	op
61/M	tongue	pT1N0, stage I	stomach	34	op
45/F	tongue	pT2aN0, stage IVa	esophagus	31	op + post op RT
66/F	floor of mouth	pT1N0, stage I	stomach	13	op

(op:operation, RT:radiotherapy)

차암의 발생률을 조사하여 18명 (12%)에서 이차암이 발생하였음을 보고하였다. 18명 중 5명에서 이차암의 발생부위가 상부기식도관인 것으로 보고되었다. 2007년 Friedrich 등⁸은 649명의 구강암환자를 대상으로 이차암의 발생률에 대하여 분석한 결과를 보고하였다. 이 연구에서 이차암의 발생률은 11.9%로 보고되었으며, 이 중 이시기암이 76.6%로 나타났다. 2007년 Tsou 등⁹은 두경부 영역의 편평상피세포암이 발생한 1477명의 환자를 대상으로 이차암의 발생에 대하여 분석한 결과를 보고하였다. 이 연구에서 이차암의 발생률은 7.3%로 나타났으며, 원발 병소의 진단일로부터의 평균 발생기간은 23개월로 이시기암이 63%를 차지하는 것으로 보고되었다. 또한 이차암의 71%가 상부기식도관에 발생한 것으로 나타났다.

본 연구결과에서도 이전의 선행 연구들에서와 유사한 결과를 나타내었다. 연구대상 환자 중에서 이차암이 발생한 비율은 10.79%로, 선행연구에서 나타난 것과 유사한 10% 내외의 결과를 확인하였고, 이차암이 발생한 15례 중 11례가 원발 부위의 진단일로부터 6개월 이후에 확인된 이시기암으로 선행연구들에서와 마찬가지로 동시기암보다는 이시기암의 비중이 더 높게 나타났다. 또한, 이차암의 발생부위로는 위, 식도, 구강 등의 상부기식도관이 높은 비율을 차지하였다.

두경부 영역의 암환자에 있어서 이차암의 발생이 환자의 장기 생존율 결정에 중요한 인자로 작용한다는 내용의 여러 선행 연구들이 보고되어 왔다. 1994년 Schwartz 등¹⁰은 두경부영역에 발생한 편평상피세포암 환자 851명을 대상으로 한 연구에서 이차암이 발생한 환자에서의 5년 생존율이 8%로, 전체 환자의 5년 생존율 26%보다 낮게 나타남을 보고하였다. 또한 2002년 Leon 등¹¹은 두경부영역에 발생한 편평상피세포암환자를 대상으로 한 조사에서 이차암이 발생한 환자에서의 장기생존율이 22%로, 이차암이 발생하지 않은 환자의 55%보다 훨씬 낮게 나타났음을 보고하였다.

본 연구에서도 이차암이 발생한 환자의 5년 생존율은 48%로 이차암이 발생하지 않은 환자의 5년 생존율 69%보다 낮게 나타났으며 이는 통계학적인 유의성이 있는 것으로 확인되었다 ($P < 0.05$). 또한, 이차암 발생의 위험요인으로서 나이, 성별, 방사선 치료여부, 흡연력, 체질량 지수 등에 대하여 조사한 결과 이차암이 발생한 환자와 발생하지 않은 환자사이에 성별에 있어서는 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나, 그 외 다른 요인에서는 의미 있는 차이를 보이지는 않았다. 체질량지수, 즉 BMI (body mass index)는 이차암 발생 군에서 23.68, 그리고 이차암이 발생하지 않은 군에서는 24.03으로 두 군에서 모두 정상범위로 나타났고, 흡연자의 비율은 이차암 발생환자 군에서 53%로 이차암 비 발생 환자군의 28.57% 보다 높은 비율로 나타났다. 전체 대상 환자 중에서 비흡연자로 확인된 92명 중에서 이차

암이 발생한 환자는 7명으로 7.6%의 비율로 나타났으나, 흡연자 63명중에서는 이차암 발생환자가 8명으로 12.7%의 비율로 확인되어 비흡연자에서의 발생율과 차이를 나타내었다.

이차암이 발생한 환자들에 있어서 원발 부위의 병기에 대한 분석을 살펴보면 1기나 2기의 초기단계는 전체 15례중 5례로 3기 이상의 진행된 병소에서 이차암의 발생비율이 더 많이 나타났음을 확인 할 수 있었다. 방사선 치료여부에 대한 조사는 두 군 간에 비교적 큰 차이를 보였으며, 이차암이 발생한 환자에서 53%로 이차암이 발생하지 않은 환자의 28.57%에 비하여 높은 수치를 나타내었으나 통계학적인 유의성이 확인되지는 못하였다.

2005년 Hashibe 등¹²은 구강암 환자에서 이차암의 위험요인으로서 방사선 치료에 대한 영향에 대하여 연구한 결과를 보고하였다. 이 연구에서는 26년 동안 구강영역에 발생한 편평상피세포암 환자 30,221명을 대상으로 조사하였으며, 이 중 방사선 치료만을 받은 환자와 수술과 방사선 치료를 모두 받은 환자에서는 이차암의 발생 위험이 증가된 것으로 나타났으나, 수술만을 받은 환자에서는 이차암의 발생 위험이 증가되지 않았다고 보고하였다. 그 요인으로 저자는 방사선 노출에 의한 DNA 손상이 영역발생 (field cancerization)의 잠재적 요인으로서 작용할 수 있음을 설명하였다.

이차암 발생의 위험요인으로서 조사된 것 중에서 대부분의 경우 통계학적인 유의성이 검증되지 못하였는데, 이는 이차암 발생환자의 표본 수가 적었기 때문인 것으로 추측된다. 따라서, 향후 좀 더 많은 임상자료를 수집하여 표본 수를 늘리면 이차암 발생의 위험요인에 대하여 좀 더 정확한 분석결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

현재 이차암이 발생하였을 경우 이에 대한 치료는 수술, 방사선 요법, 항암화학요법 및 이들의 병용요법이 모두 시도되고 있으며, 치료방법의 선택에는 원발 병소의 치료방법, 원발 부위, 이차암의 발생 부위, 환자의 상태 등이 고려된다. 이차암의 발생자체가 환자의 생존율을 저하시킬 수 있기 때문에 구강영역의 이차암에 있어서는 성공적인 치료 뿐만 아니라 이차암 발생 자체의 예방이 또한 중요하다. 이차암의 예방을 위해서는 이차암의 발생에 대한 좀 더 많은 기초자료가 필요 할 것으로 생각되며, 이를 바탕으로 이차암 발생의 예방을 위한 정기적인 검사방법이 수립되어야 할 것이다.

서론에서 제시한 것처럼 이번 연구의 목적은 이차암의 예방 및 적절한 치료를 위한 기초자료 수집에 있었으며, 향후 기초자료 분석을 통하여 이차암의 예방 및 초기진단을 위한

가이드라인의 설정이 필요할 것으로 생각된다. 또한 공동 연 구등을 통하여 조사 대상 환자의 수를 늘려 좀 더 정확한 통계분석을 시행하는 것이 기초자료 수집에 중요한 역할을 할 것으로 생각 된다.

References

- Hong WK, Lippman SM, Itri LM : Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med.* 323 : 795
- Larson JT, Adams GL, Fattah HA : Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 103 :14
- Billroth T. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie in 51 vorlesungen. Handbuch fur studuerende und aerzte. 14th ed. Berlin. Riemer. 1889
- Warren S., Gates O. : Multiple primary malignant tumors : Survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer.* 16 : 1358
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W : Field cancerization in oral stratified squamus epithelium. *Cancer.* 6 : 963
- Leon X, del Prado Venegas M, Orus C et al : Metachronous second primary tumors in the aerodigestive tract in patients with early stage head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 262 : 905
- Hsu YB, Chang SY, Lan MC et al : Second primay malignancies in squamus cell carcinomas of the tongue and larynx : An analysis of incidence, pattern, and outcome. *J Chin Med Assoc* 71 : 86
- Friedrich RE : Primay and second primay cancer in 649 patients with malignancies of the maxillofacial region. *Anticancer Res.* 27 : 1805
- Tsou YA, Hua CH, Tseng HC et al : Survival study and treatment strategy for second primay malignancies in patients with head and neck squamus cell carcinoma and nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oto-Laryngolocia.* 127 : 651
- Laurent HS, Mahmut O, Ghua NZ et al : Synchronous and metachronous head and neck carcinomas *Cancer* 74 : 1933
- Xavier L, Alfio F, Charles MM et al : Second Primary Tumors in Head and Neck Cancer Patients. *Acta Otolaryngol.* 122 : 765
- Hashibe M, Ritz B, Le AD et al : Radiotherapy for oral cancer as a risk factor for second primary cancers. *Cancer Lett.* 220 : 185

저자 연락처

우편번호 410-769

경기도 고양시 일산동구 일산로 323번지

국립암센터 구강종양클리닉

최성원

원고 접수일 2009년 08월 31일
게재 확정일 2009년 12월 29일

Reprint Requests

Sung-Weon Choi

Oral Oncology Clinic, National Cancer Center, Korea

323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si Gyeonggi-do, Korea

Tel: 82-31-920-1264

E-mail: choiomfs@ncc.re.kr

Paper received 31 August 2009

Paper accepted 29 December 2009