10년 관찰기간 중 다수의 국소 재발을 보인 설암 환자

송재민 · 이성탁 · 이주민 · 송원욱 · 김용덕 · 김옥규

부산대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

Abstract

Locoregional Recurrence of a Tongue Cancer Patient with 10 Year Follow-up

Jae-Min Song, Sung-Tak Lee, Ju-Min Lee, Won-Wook Song, Yong-Deok Kim, Uk-Kyu Kim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Pusan National University

Locoregional recurrence of tongue cancer is higher than that of other sites of the oral cavity. Locoregional control has shown improvement over the past 20 years, however, a high rate of recurrence and second primary tumor occurrence is still frequently reported. Leukoplakia is a clinical term, which describes a whitish lesion of the oral cavity. Clinicopathologic features may range from hyperkeratosis to malignancy. Because of its diverse pathologic characteristics, management of this lesion for diagnosis, treatment planning, establishment of a clear surgical margin, and periodic follow-up is difficult. We report on a case of successfully treated tongue cancer which developed from leukoplakia over 10 years. Periodic follow-up strategy and surgical planning are most important to management of locoregional recurrence.

Key words: Locoregional neoplasm recurrence, Second primary neoplasms, Tongue neoplasms, Prognosis, Squamous cell carcinoma

서 론

설암은 구강 내에서 발생하는 상피암 중 가장 호발하는 암종의 하나로 우리나라에서는 구강 내에 발생하는 암종의 약 20%를 차지하고 있으며 점점 증가추세에 있다[1]. 설암의 치료는 병기에 따라 수술적 치료, 방사선 치료, 항암화학요법 등을 단독 또는 복합적으로 사용하여 치료할 수 있는데, 치료 후 37%의 국소

재발을 및 24%의 이차 원발 암종(second primary tumor)을 보이며, 국소 재발 환자 중 75%에서 치료 1년 내 재발을 보고하고 있다[2,3]. 일반적인 재발부위는 동측 경부가 가장 많으며, 이의 원인으로는 종양의 침투 유형, 조직적 등급, 5 mm 이내의 수술 변연 등이 있다. 또한 40세 이전에 발병한 경우 조직적 악성도가 높아 예후가 더 불량한 것으로 알려져 있다[4].

구강 내에 발생하는 백반증(leukoplakia)은 구강 내에 생긴

원고 접수일 2013년 2월 22일, 원고 수정일 2013년 10월 28일,
게재 확정일 2013년 11월 28일

책임저자 김옥규
(626-870) 양산시 물금읍 부산대로 49, 부산대학교 치의학전문대학원 구강악안면
외과학교실
Tel: 055-360-5100, Fax: 055-360-5104, E-mail: kuksjs@pusan.ac.kr

RECEIVED February 22, 2013, REVISED October 28, 2013,
ACCEPTED November 28, 2013

Correspondence to Uk-Kyu Kim
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Pusan
National University
49 Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 626-870, Korea
Tel: 82-55-360-5100, Fax: 82-55-360-5104, E-mail: kuksjs@pusan.ac.kr

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Fig. 1. Clinical photos. (A) First visit. A whitish ulcerative lesion measuring 1×1.5 cm in size was observed (March 2001). (B) Third recurrence of tongue lesion. Biopsy result was squamous cell carcinoma (SCC) (T₁N₀M₀) (October 2005). (C) A second primary tumor of the tongue appeared three years after surgery (July 2010). (D) A whitish lesion was observed one year after surgery. Biopsy results are SCC on the tongue and mild dysplasia on the pharyngeal area (July 2011). (E) Post-operative state, radial forearm free flap was well engrafted on the recipient site. (F) Guided bone regeneration was performed with iliac bone graft (September 2012). (G) First implantation surgery was performed (January 2013).

Fig. 2. Histopathologic findings. (A) Squamous cell carcinoma (SCC). Tumor cells invade inferiorly (October 2005). (B) SCC. Keratin is made between tumor cells. Pleomorphic cells and mitosis are observed (October 2005). (C) SCC (October 2005). (D) Tongue; Atypia is more severe than that of tonsil and dysplastic change observed half of the thickness of epithelium (October 2011). (E) Tonsil; Atypia is not observed in all of the layers compared with tissue of 2005 and shows some degree of maturation (October 2011). (F) Tongue; In normal tissue, only basal layer cells are dyed, however, upper layer cells showing dysplastic change are also dyed (brown color) (October 2011) (A~E: H&E; A: ×40, B: ×200, C: ×400, D: ×400, E: ×400. F: immunohistochemistry; ×400).

백색 병소를 일컬으며, 과각화증(hyperkeratosis)에서부터 악성(malignancy)에 이르는 다양한 임상적 특징을 보인다. 특히 악성으로의 전환 가능성으로 인해 백반증의 진단과 치치는 구강악안면 영역에서 중요성을 가진다 하겠다.

이에 본 증례에서는 혀의 측면부에 생긴 백색병소를 주스로 부산대학교치과병원 구강악안면외과에 내원한 한 환자가 병소 생검과 절제, 재발, 그리고 암종으로 인한 변화와 이에 대한 수술적 처치, 재건 등을 10년에 걸쳐 성공적으로 치료하였기에 그 치료과정을 보고하고자 한다.

증례보고

25세 남자 환자가 2001년 3월 7일 혀의 좌 측면부의 궤양성 병소를 주스로 처음 내원하였다. 환자는 특이할 만한 전신질환을 가지지 않았으며, 음주 및 흡연의 습관도 없었다. 임상 검사상 혀의 좌측 변연에서 1×1.5 cm 크기의 백색 궤양성 병소를 관찰

할 수 있었다(Fig. 1A). 절개 생검 결과 경, 중등도의 상피 이형성증(mild to moderate dysplasia)으로 진단되었으며, 3월 29일 병소 부위에 일차 절제술을 시행하였다. 술 후 조직 검사 결과 편평세포암(well to moderate squamous cell carcinoma, SCC)으로 진단되었으나 조직 변연부는 병소와 10 mm 이상 떨어진 안전역을 확보하여서 경과 관찰하기로 하였다. 이후 2001년 6월 수술부 인접 부위에서 추가적인 백색 병소가 발견되어 병소 절제를 시행하였으며, 이 조직 역시 중등도의 상피 이형성증으로 조직 검사 결과가 나왔다. 경과 관찰 중 2003년 11월 수술 부위와 동일한 부위에서 궤양성 병소가 발생하여 절제술을 시행하였으며, 검사 결과 상피 이형성증으로 진단되어 경과 관찰하기로 하였다. 2005년 10월 같은 부위에 다시 유사한 병소가 발생하여(Fig. 1B) 조직 검사 결과 SCC ($T_1N_0M_0$)로 진단되었다(Fig. 2A~2C). 두 차례에 걸쳐 술 전 항암화학요법 시행 후 2006년 1월 원발 병소부의 부분 절제술과 좌측 경부의 예방적 경부 림프절 청소술 및 우측 전완 유리 피판을 이용한 재건술을 시행하였다. 2007

Fig. 3. Radiographic findings. (A, B) Pre-operative magnetic resonance imaging. A lesion measuring 29×9 mm in size was observed on left tongue. (C, D) Pre-operative positron emission tomography-computed tomography. Increased fluorodeoxyglucose uptake was observed on the tongue (SUVmax 10.8) and left level II lymph node (SUVmax 2.9). (E) Pre-operative panoramic radiograph. (F) Post-operative state. (G) Guided bone regeneration was performed. (H) Three implants were implanted.

년 10월부터 경과관찰 중 2010년 7월 피관 재건 부위의 전방 부위에 백색 병소가 새로 발견되었다(Fig. 1C). 이차성 원발암으로 진단하고 병소 부위 일차 절제술 및 인공피부(alloderm)를 이용하여 결손부를 수복하였다. 조직 검사 결과는 SCC로 진단되었다. 2011년 7월 수술 부위 후방부, 구강저 및 인두부에 걸쳐 2.0×2.5 cm 크기의 백색 병소가 다시 발생하였다(Fig. 1D). 수술 전 생검을 시행하였으며 혀 부위는 SCC, 후방 인두 부위는 상피 이형성증으로 술 전 생검 결과가 나왔다. 수술 전 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) (Fig. 3A, 3B) 및 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) (Fig. 3C, 3D)을 촬영하여 수술 범위를 계획하였다. PET-CT상 level II에 FDG uptake (SUVmax 2.9)가 관찰되었으며, 혀 좌측부, 구강저 및 인두부에 걸친 SCC (T₂N₁M₀)로 진단하였다. 또한 하악 좌측 치조골로의 암종 이환이 의심되어 편측 절제술과 하악 변연골 절제술을 포함하는 병소부의 광범위 절제술과 좌측 경부의 변형 근치적 경부곽청술 및 좌측 전완 유리 피관을 이용한 재건술을 시행하였다(Fig. 1E, 3E, 3F). 최종 조직 검사 결과는 원발병소 및 경부 림프절 모두에서 중등도 상피 이형성증으로 나왔다(Fig. 2D~2F).

이후 경과 관찰 중 특이 소견이 발견되지 않아 2012년 9월 하악 변연골 절제술 부위에 임플란트 식립을 위해 유리장골분쇄골편 및 티타늄 강화 막을 이용하여 골이식을 시행하였으며(Fig. 1F, 3G), 2013년 1월 골이식 부위에 임플란트를 3개 식립하였다(Fig. 1G, 3H).

고 찰

본 환자는 혀의 측면부에 발생한 궤양성 병소의 치료 후 백반증 형태의 상피 이형성증과 SCC가 반복적으로 발생한 증례이다. 구강 내에 생기는 백반증은 5.0%~17.5%에서 악성으로 전환이 일어나는 것으로 보고되고 있으며⁵⁾, 혀와 구강저는 구강 내 다른 부위에 비해 악성 전환이 더 높게 일어나는 부위로 알려져 있는데(12.5%~27.3%), 이는 발암 물질들이 축적되어 모이는 장소가 되기 때문이다⁶⁻¹⁰⁾. 혀에 생긴 백반증의 치료에 대해서는 경과 관찰과 적극적 처치의 논란이 있다. 흡연자에게 더 잘 생기는 것으로 알려져 있으며, 금연 시 증상이 감소하는 것으로 알려져 있으나 본 증례 환자에서는 해당되지 않았다. 이 증례에서는 조직 검사를 위한 절개 생검과 재발 이후 발생한 백반증에 대한 절제술과 몇 번의 재발 이후로 발생하는 백반증에 대해서 광범위 절제술 등 적극적으로 치료를 시행하였다.

본 증례에서 2005년과 2011년 SCC로 진단 후 시행한 수술에서 술 전 항암화학요법을 시행하였다. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 지침에는 술 전 항암화학요법을 권장하고 있지 않지만 전신 미세 전이 병소 조절(control of systemic

micrometastatic disease)을 위해 시행하였으며, Pignon 등¹¹⁾에 의한 메타분석에 의하면 4% 정도의 5년 생존율 향상을 가져온다고 보고되고 있다.

N₀ 경부의 예방적 경부 청소술 시행 여부에 대한 논의는 오랫동안 이루어져 왔다. 구강암, 특히 설암에서의 잠재적 경부 림프 전이(occult metastasis)는 T₁N₀ 병기에서 13%~33%, T₂N₀ stage에서 37%~53%로 높은 편으로 보고되고 있다¹²⁾. 또한 Spiro 등¹³⁾이 종양의 크기(T stage)보다 종양의 깊이(thickness or depth)가 예후와 경부 림프절 전이에 더 큰 영향을 주는 것으로 보고한 이후 여러 문헌에 따르면 종양의 깊이가 4 mm 이상인 경우 예후에 영향을 주며 경부에 대한 적극적인 처치가 필요한 것으로 보고하였다¹⁴⁾. 이에 따라 본 환자의 경우에서도 2006년 N₀ 경부에서 level I, II, III를 포함하는 예방적 경부 청소술을 시행하였다. 또한 혀 후방 부위의 림프절은 정맥맥 이복근 림프절로 전이되며, 이를 통해 반대측 경부 림프절로도 전이가 일어나는 경우가 보고되고 있지만¹⁵⁾ 반대측 경부 림프절에 대한 예방적 경부곽청술이 가지는 장점이 없다고 보고되고 있어서 본 증례에서는 반대측 경부에 대한 처치는 시행하지 않았다.

NCCN 지침에서 구강암의 병기별 치료 시 수술 후 림프절 전이가 발견되거나 병리 검사 시 변연부에서 병소가 연관된 경우, 피막 외 전이나 신경 주위 침범이 관찰될 시 부가적인 치료(adjuvant therapy)로 방사선요법 단독 또는 항암 화학요법과 병용 치료를 권장하고 있다. 이 환자의 경우 반복적으로 발생하는 병소에 대해 술 후 방사선 요법을 고려하였지만 술 후 병리조직 검사 시마다 병소와 떨어진 안전역을 확보하였으며, 젊은 나이와 방사선 요법으로 인한 부작용을 고려하여 시행하지 않았다.

구강암의 수술 치료 시 종양의 침윤 깊이(invasion depth)와 명확한 수술 변연(clear surgical margin)이 예후와 깊은 상관관계가 있으므로 수술 계획 시에는 종양의 깊이와 경계를 명확히 파악하는 것이 중요하다. 병소의 경계를 확인하는 데는 툴루이딘 블루(toluidine blue)와 같은 색소를 사용하는 것이 도움이 된다고 보고되고 있다¹⁶⁾. 수술 전 종양의 깊이를 확인하는 방법으로는 술 전에 시행한 생검 표본을 통해 확인하는 방법과 방사선 사진을 통한 방법이 있다. 그러므로 생검 시에는 정상 조직이 포함되도록 충분히 깊게 시행되어야 하며, 병리 조직을 만드는 과정에서 약 30% 정도의 조직이 줄어드는 것을 고려하여야 한다. 방사선 사진을 이용한 측정법으로는 MRI를 이용한 측정법을 소개한 문헌들이 최근 보고되고 있으며, Iwai 등¹⁷⁾과 Preda 등¹⁸⁾에 따르면 MRI에서 6 mm 이상의 종양 깊이를 보일 시 예후가 나쁘며, 경부 림프절 전이의 위험성이 높다고 하였다.

구강암에서 국소 재발을 일으키는 또 다른 요인 중 하나로 'field change'를 들 수 있다. 1953년 Slaughter 등¹⁹⁾에 의해 발암 기전으로 'field cancerization' 개념이 인정된 이래 최근의 유전자 표지의 발달로 암종 주위 조직에 대한 분자적 규명이

가능해지고 있다. Tabor 등[20]에 의하면 암중 수술 후 25% 정도의 환자에서 유전적으로 field의 변형이 생기고 이로부터 cancer가 발생한다고 하였으며 이를 'second field tumor'라 하였다. 이러한 field의 범위는 몇 cm를 넘어서며 조직적으로 관찰하면 침윤성의 암종이 아니라 다양한 정도의 이행성 단계를 보이므로 국소 재발 또는 이차 원발암과 구별된다 하겠다. 이러한 경우 방사선 요법이 시행된다면 발암 과정의 초기 단계에 'hit'로 작용할 수 있으므로 금기가 된다.

본 환자의 경우 2년 이상 경과 관찰이 소실된 적이 2회 있었지만 재내원 이후 새로운 병소가 관찰되어 병소의 처치를 위해 광범위 절제술을 시행하였다. The American Head and Neck Society의 지침에서는 수술 후 경과 관찰의 주기로 처음 1년에는 1~3개월, 2년까지 2~4개월, 3년까지 3~6개월, 4~5년까지 4~6개월, 5년 이후 1년마다 한 번 정도로 권장하고 있다. 방사선 사진의 경우 흉부 방사선 사진만 매년 촬영할 것을 권장하였으며 방사선 조사량이 많은 PET-CT나 MRI 같은 횡단면 이미지 상은 보험 적용 기준에 따라 촬영하고 재발 혹은 잔여 병변이 비교적 분명할 경우 시행하는 것이 바람직하다고 생각한다.

본 증례는 설암으로 10여 년에 걸쳐 여러 번 국소 재발로 치료를 시행한 환자를 통해 설암의 치료에 있어서 고려해야 할 경부 림프절 전이, 암종의 특징, 치료방법 및 경과 관찰 등에 대해 고찰해 보았다. 암종에 대한 정확한 진단과 치료계획을 바탕으로 향후 발달될 유전자 표지나 표적 항암치료제 등의 개발이 국소 재발률을 낮추고 구강암의 예후를 향상시킬 것으로 생각한다.

References

1. Sun JR, Kim SM, Seo MH, Kim MJ, Lee JH, Myoung H. Oral cancer incidence based on annual cancer statistics in Korea. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2012;38:20-8.
2. Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1993;166:360-5.
3. Kiritani T, Okabe S, Izumo T, Sugimura M. Risk factors for the postoperative local recurrence of tongue carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:149-54.
4. Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck* 1994;16:107-11.
5. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984;53:563-8.
6. Bánóczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg* 1977;5:69-75.
7. Saito T, Sugiura C, Hirai A, *et al*. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:49-53.
8. Schepman KP, van der Meij EH, Smeets LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol* 1998;34:270-5.
9. Yang SW, Tsai CN, Lee YS, Chen TA. Treatment outcome of dysplastic oral leukoplakia with carbon dioxide laser--emphasis on the factors affecting recurrence. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:e78-87.
10. Frame JW. The management of oral premalignant lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992;30:71.
11. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. *Lancet* 2000;355:949-55.
12. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, *et al*. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck* 2002;24:513-20.
13. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152:345-50.
14. Asakage T, Yokose T, Mukai K, *et al*. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer* 1998;82:1443-8.
15. Kaya S, Yilmaz T, Gürsel B, Saraç S, Sennaroğlu L. The value of elective neck dissection in treatment of cancer of the tongue. *Am J Otolaryngol* 2001;22:59-64.
16. Mashberg A. Tolonium (toluidine blue) rinse--a screening method for recognition of squamous carcinoma. Continuing study of oral cancer IV. *JAMA* 1981;245:2408-10.
17. Iwai H, Kyomoto R, Ha-Kawa SK, Lee S, Yamashita T. Magnetic resonance determination of tumor thickness as predictive factor of cervical metastasis in oral tongue carcinoma. *Laryngoscope* 2002;112:457-61.
18. Preda L, Chiesa F, Calabrese L, *et al*. Relationship between histologic thickness of tongue carcinoma and thickness estimated from preoperative MRI. *Eur Radiol* 2006;16:2242-8.
19. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963-8.
20. Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VM, *et al*. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2001;7:1523-32.