

## 두경부암의 치료 후 감시 (Posttreatment Surveillance of Head and Neck Cancer)

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실  
최 승 호

### 머 리 말

종양에 있어 치료 후 감시는 구체치료를 적절한 시기에 효과적으로 하기 위해 반드시 필요하다. 특히 두경부암은 치료 후 국소 또는 경부 재발이 3분의 2에 이를 정도로 흔하며 대부분 첫 2년 안에 재발하기 때문에<sup>1)</sup> 치료 후 감시가 특히 강조되며, 치료 가능한 재발을 발견하는 것은 환자의 생존 가능성을 높이는 것으로 연결된다. 또한 두경부암의 특성 상 구체 치료의 범위에 따라 환자의 연하 및 언어 기능에 관한 삶의 질이 달라지므로 더욱 치료 후 감시가 중요하다고 할 수 있다.

일반적으로 모든 두경부암 환자에 대하여 치료 후 5년간 추적 관찰하도록 권고된다. 치료 후 감시의 목적은 첫째, 치료의 효과를 판정하기 위함이고, 둘째, 질병 자체 혹은 치료로 인한 후유증 내지 장애를 적절히 관리하기 위함이며, 셋째로 재발 또는 이차암의 발생을 진단하기 위함이라고 할 수 있다(Table 1)<sup>2)</sup>.

**Table 1.** Rationale for surveillance after potentially curative UADT carcinoma treatment<sup>2</sup>

|   |
|---|
| Early detection of recurrence of the index tumor, leading to early treatment                  |
| Detection of second primary tumors, leading to early treatment                                |
| Detection of other smoking-related disorders that may warrant intervention                    |
| Detection of complications of initial therapy of the index tumor, leading to remedial efforts |
| Audit of results of therapy for the index tumor   |
| Rehabilitation  |
| Psychologic support   |
| Risk counseling for patient and family members  |
| Avoidance of medical malpractice risks  |
| Maintenance of rapport with referring physicians  |
| Maintenance of rapport with patient   |
| Routine health care maintenance to improve overall quality of life                            |

이 글에서는 두경부암 전반에 적용되는 포괄적 치료 후 감시 전략 및 각 질환에 특이한 감시 전략을 소개하고, FDG-PET 등 영상 검사를 통한 감시, 암표지자를 이용한 감시에 대해 알아보려고 한다.

### 감시 전략(Surveillance Strategy)

두경부암의 포괄적(generic) 감시 전략은 발표자에 따라 매우 다양하지만 방문 스케줄과 검사에 있어 차이는 그리 크지 않은 편이다(Table 2)<sup>3)</sup>.

여러 이비인후과 교과서 중에서 한 가지에서만 포괄적으로 두경부암의 감시 전략을 기술하고 있는데 이에 따르면 첫째 해에는 4~6주 간격, 둘째 해에는 2개월 간격, 셋째 해에는 3~4개월 간격, 이후로는 6개월 간격으로 follow-up하며, 환자의 체중, 투약상태, 임상검사 결과, 의학적 문제에 대한 기록을 하고, 2년에 한번씩 갑상선기능검사를, 그리고 1년에 한번씩 흉부방사선촬영을 하도록 권장된다. 환자의 연령이 어리거나 고령인 경우, 면역력이 저하된 경우, 진행된 병기인 경우, 그리고 종양세포의 nuclear content가 haploid인

**Table 2.** Total visits and tests during 5-year posttreatment period across various suggested strategies<sup>3</sup>

| Source, y                     | Office visit | CBC | LFT | TFT | CXR | CT neck |
|-------------------------------|--------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| Johnson et al, 1997           | 21           | 4   | 4   | 0   | 6   | 1       |
| Marchant et al, 1993          | 24           | 2   | 2   | 2   | 5   | 0       |
| Boysen et al, 1985            | 18           | 18  | 0   | 0   | 18  | 0       |
| Boysen et al, 1992, 1994      | 24           | 24  | 0   | 0   | 0   | 0       |
| Austin, 1995                  | 14           | 0   | 5   | 0   | 5   | 0       |
| Byers, 1982                   | 8            | 6   | 0   | 0   | 6   | 0       |
| Schants and Anderson, 1997    | 26           | 0   | 0   | 0   | 10  | 0       |
| Jones, 1997                   | 27           | 8   | 8   | 8   | 8   | 0       |
| Loree, 1997                   | 26           | 0   | 0   | 0   | 10  | 0       |
| Weymuller, 1997               | 25           | 0   | 0   | 0   | 0   | 0       |
| Congilio and Netteville, 1993 | 26           | 26  | 0   | 0   | 5   | 0       |

경우에는 국소-경부 재발의 위험성이 높으므로 특별한 주의가 필요하며, 구인두나 하인두암 환자가 흡주와 흡연을 계속할 경우나 immunoglobulin light chain marker Km 결핍, 또는 HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQw2를 가진 환자에서는 2차암의 발생이 높으므로 주의가 요망된다<sup>4)</sup>. Follow-up 시에는 혈액검사, 간기능검사, 암표지자, 흉부방사선촬영, CT/MRI/PET 등의 검사를 조합하여 시행하지만 40% 정도는 환자가 증상을 느껴 의사를 찾음으로써 재발이 발견된다는 보고도 있는데<sup>5)</sup>, 이는 환자의 증상변화에 대하여 의사가 세심하게 물어보고 진찰하는 것이 중요하다는 의미로 생각된다.

한편, American Head and Neck Society (AHNS)의 임상 진료 지침에서는 질환 별로 감시 전략을 제시하고 있는데 구강암, 구인두암, 후두암, 하인두암 등 다수의 암에서는 다음의 전략이 포괄적으로 사용된다<sup>6)</sup>.

1) 추적 관찰의 스케줄은 재발의 위험성에 기초하여 개별적으로 달리 계획되며, 2차암의 진단, 두경부암 치료로 인한 morbidity(예를 들어 창상 관리, 언어 및 연하 문제 등), 사회적 및 정신심리적 지원, 그리고 암 자체와는 무관한 comorbidity까지도 고려하여야 한다.

2) 환자가 영양섭취, 기도확보, 통증관리 등의 문제가 있다면 방사선 치료 중에 두경부외과의에 의한 주기적 검진이 필요할 수 있다.

3) 방사선 치료 후에는 방사선종양학과 의사와 치과 의사의 정기적 검진이 필요하다.

4) 모든 치료가 종료된 후에는 다음과 같은 스케줄이 일반적이나 환자의 개별적 상황에 맞추어 수정한다.

- (1) 첫 해 : 1~3개월 간격
- (2) 둘째 해 : 2~4개월 간격
- (3) 셋째 해 : 3~6개월 간격
- (4) 넷째 및 다섯째 해 : 4~6개월 간격
- (5) 이후 : 12개월 간격
- (6) 흉부방사선검사 및 간기능 검사는 1년에 한번 실시
- (7) 수술 시 갑상선엽 절제술이 이루어졌거나 방사선치료가 갑상선 영역을 포함하였을 경우 갑상선 기능검사를 1년에 한번 실시

American Head and Neck Society의 지침은 원발 병소의 위치에 따라 약간의 변형이 이루어지고 있는데, 예를 들어 비인두암의 경우 비인두 점막 및 점막하 재발을 진단하기 위하여 비인두내시경 및 MRI 검사가 첫 해에는 4개월마다, 둘째 해에는 6개월마다, 이후로는 1년마다 필요할 수 있고, 뇌수축 기능 장애나 시각 장애의 가능성이 있을 때에는 이에 대한 증상을 확인하여 필요시 검사를 시행해야 한다고 제시하고 있다. 비강/사골동 혹은 상악동 악성종양의 경우에

는 치료 후 3~6개월 경에 baseline exam으로 CT/MRI를 시행하고 임상 소견에 따라 필요시 6~12개월 간격으로 CT/MRI를 시행하도록 권장된다. 갑상선암, 육종, 두개저암에 대한 AHNS 지침은 Table 3~6에 기술하였다.

## 영상 검사(Imaging Studies)

치료 후 감시로서 CT, MRI, PET 등의 영상 검사는 특히 원발암 부위가 신체 조직 내부에 위치하여 신체검사로 재발을 진단하기 어려운 경우나 경부 또는 원격 전이를 진단하는데 유용하다. 성문암과 같이 전이가 드물고 조기에 증상이 나타나며 쉽게 관찰할 수 있는 부위나, 갑상선암과 같이 효과적인 암표지자가 있는 부위에서는 상대적으로 추적 검

**Table 3.** Follow-up schedule for differentiated thyroid carcinoma (Papillary, Papillary/Follicular, Follicular, and Hurthle Cell)<sup>6)</sup>

|  |
|--|
| Depends on the patient's clinical course and individual risk factors                                 |
| In general :   |
| Once a month for the first three months after surgery  |
| Every 3 to 6 months for three years  |
| Every 6 to 12 months for up to ten years   |
| Once a year for life   |
| Follow up evaluations should include :   |
| Examination of the head and neck area  |
| Chest x-ray, yearly  |
| Serum thyroglobulin level, at least twice a year, in patients who have undergone total thyroidectomy |
| TSH level as clinically indicated  |

**Table 4.** Follow-up schedule for medullary thyroid carcinoma<sup>6)</sup>

|  |
|--|
| Depends on the patient's clinical course and individual risk factors   |
| In general :   |
| Every 3 to 6 months for three years  |
| Every 6-12 months for up to ten years  |
| Once a year for life   |
| Follow up evaluations should include :   |
| Examination of the head and neck area  |
| Chest x-ray, yearly  |
| Calcitonin levels, yearly, in all patients   |
| Serum calcium levels and urine catecholamines, yearly, in patients with familial MTC   |
| Serum carcinoembryonic antigen (CEA) may be useful as a secondary tumor marker   |
| CT scan of the neck and upper mediastinum after completion of treatment may be useful as a baseline study  |
| When calcitonin levels are elevated following treatment, the following modalities may be useful in localizing residual disease : CT scans, octreotide scintigraphy, and selective venous catheterization |

**Table 5.** Follow-up schedule for sarcoma of the head and neck<sup>6</sup>

|  |
|--|
| Examination every 2 weeks during radiation therapy (if given) or if receiving high dose chemotherapy |
| Post therapy follow-up :   |
| Complete head and neck examination every 2-3 months during first 2 year                              |
| 3-4 months from year 2 to 4  |
| 6 month spread after 4 years   |
| Studies  |
| Chest radiographs and liver enzymes 2× per year/ for the first year and annually thereafter          |
| Baseline CT or MRI of head and neck, repeated as needed on the basis of clinical findings            |

**Table 6.** Follow-up schedule for skull base tumor<sup>6</sup>

|  |
|--|
| Follow-up appointments are scheduled on an individual basis determined by the risk of recurrence, the need for supportive therapy (speech, swallowing, physiotherapy, social and psychological support)          |
| Periodic examination by the head and neck surgeon, neurosurgeon, radiation and medical oncologist. After all treatment is completed, a general formula is modified according to the individual characteristics : |
| First year post treatment : q. 1 months  |
| Second year post treatment : q. 2 months   |
| Third year post treatment : q. 3-4 months  |
| Fourth and Fifth year : q. 6 mos   |
| Chest x-ray yearly   |
| CT scan/MRI at 6 months to establish a baseline and then at 3-12 months depending on the clinical findings   |

사로서의 중요성이 떨어진다.

수술이나 방사선 치료 직후에는 조직의 해부학적 변형과 부종 등으로 진단적 정확도가 떨어진다. 통상 치료 후 첫 영상 검사는 부종이 감소되기를 기다려 3~4개월 경에 시행하는 것이 좋고 이를 baseline study로 하여 재발 위험도를 고려하여 적절한 간격으로 영상 검사로 시행한다.

재발의 진단에 있어 FDG-PET의 유용성은 여러 후향적<sup>7)</sup>, 전향적<sup>8)</sup> 연구 보고를 통하여 잘 확립되어 있으며 기존의 영상 진단 방법에 비해 특히 특이도가 높아 FDG-PET 상 이상 소견이 없으면 재발이 없다고 간주할 수 있다. 그러나 감염, 누공, 방사선 치료로 인한 염증이나 방사선괴사 등이 있을 때에는 위양성이 있을 수 있으므로, 치료 후 2개월 이상 경과 후 시행한 FDG-PET의 소견이 분명하지 않을 때에는 조영제 증강 MRI나 조직검사와 같은 방법을 통해 확인하여야 한다.

치료 후 FDG-PET 검사를 시행하는 시기에 대하여는 일반적으로 3~4개월이 지난 후가 적당하다는 의견이 우세하나<sup>9)</sup>, 방사선 치료 1개월 후에 시행하여도 방사선 치료의 반응을 판정하여 구제 수술 등의 후속치료를 결정하기에 빠르

지 않다는 보고도 있다<sup>10)</sup>.

암세포뿐만 아니라 염증세포에서도 활발히 glycolysis가 일어나므로 포도당 대사 상태를 반영하는 FDG-PET는 염증으로 인한 위양성이 흔히 발생하는 단점이 있다. 암세포에서는 염증세포에 비해 단백질 합성이 월등히 왕성하므로 이를 이용하여 아미노산(methionine, tyrosine)에 탄소 동위원소(<sup>11</sup>C)를 부착하여 PET를 시행하는 연구도 활발하다<sup>11)12)</sup>.

## 암표지자(Tumor Marker)를 이용한 치료 후 감시

혈장 검사를 통한 치료 후 감시의 가장 성공적인 예는 고분화 갑상선암일 것이다. 혈장thyroglobulin은 갑상선 전절제술 또는 아전절제술을 시행하고 방사선요오드치료를 마친 환자에서 가장 믿을 만한 표지자이다. Thyroglobulin 측정 은 갑상선호르몬 투여를 중지하거나 rhTSH를 투여하여 혈 중 TSH 농도를 올린 후 시행하여야 민감도를 높일 수 있으며, thyroglobulin 농도는 잔존하는 정상 갑상선 조직이나 재발한 고분화 갑상선암 조직의 양에 비례한다고 알려져 있다<sup>13)</sup>. 통상 thyroglobulin이 2~10ng/ml 이상일 때 재발을 의심하여 초음파나 PET과 같은 영상 검사를 시행하게 되며, anti-thyroglobulin 항체가 있으면 thyroglobulin 농도가 낮게 측정되므로 thyroglobulin 측정 시에는 반드시 동일 검체에서 anti-thyroglobulin 항체를 동시에 측정하여야 한다.

Squamous cell carcinoma antigen(SCC Ag)은 자궁경부암에서 최초로 분리되었고 SCCA1과 SCCA2 유전자로부터 전사됨이 알려져 있다. 혈장 SCC Ag은 주로 SCCA1에서 기원하며 자궁경부암 뿐만 아니라 다수의 편평상피암 환자에서 증가됨이 보고되어 있다. 후두암<sup>14)</sup>과 반전성 유두종<sup>15)</sup>에서 재발을 발견하는데 유용하였다는 보고도 있지만, 두경부암에서는 SCC Ag 농도가 의미있게 높은 경우가 8~12%에 불과하고 원발병소, 병기 조직학적 등급과 무관하다는 보고도 있어<sup>16)</sup> 치료 후 감시 수단으로서의 유용성은 의문스럽다. SCCAg 이외에도 carcinoembryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen(CA) 19-9, thymidine kinase, deoxythymidine-5'-triphosphatase(dTTPase)<sup>10)</sup>, vascular endothelial growth factor(VEGF)<sup>17)</sup>, basic fibroblast growth factor(bFGF)<sup>18)</sup> 등의 혈장 내 농도와 두경부암 예후와의 관계에 대한 연구가 있었으나 재발을 발견하는데 유용하다는 보고는 아직 없다. 비인두암에서는 치료 후 혈장 내 Epstein-Barr virus DNA의 숫자와 PET와의 조합을 통해 잔존암을 예측할 수 있다는 보고가 있다<sup>19)</sup>.

## 맺 음 말

재발과 이차암의 조기발견이라는 치료 후 감시의 목적을 달성하기 위해서는 되도록 자주 병원을 찾도록 하여 광범위한 검사를 하는 것이 이상적이겠으나, 의료 자원 및 비용의 손실을 감안하면 진단의 효율을 떨어뜨리지 않으면서 자원-비용 손실을 최소화하는 절충점을 찾는 것이 중요하다. 극단적으로 close follow-up 방문은 첫 2년으로 제한하고, 국소, 경부, 원격전이를 찾기 위한 적극적인 검사는 완치 목적의 구제치료가 가능할 때로 제한하여야 한다고 주장하는 이도 있으나<sup>20)</sup>, American Head and Neck Society나 National Comprehensive Cancer Network의 guideline과 같이 5년 이상 계획적으로 정기적인 관찰을 하는 것이 바람직하다고 생각된다. 다만 기계적으로 guideline에 따르기 보다는 임상의로써 환자 개인별 질환의 특성과 재발 위험도, 환자의 재정상태, 병원 시설 가용도 등을 고려한 맞춤형(tailored) 치료 후 감시가 더욱 바람직할 것으로 생각된다.

## References

- Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK: *Head and neck cancer. N Engl J Med.* 1993;328 (3) :184-194
- Johnson FE, Virgo KS, Clemente MF, Johnson MH, Paniello RC: *How tumor stage affects surgeons' surveillance strategies after surgery for carcinoma of the upper aerodigestive tract. Cancer.* 1998;82 (10) :1932-1937
- Virgo KS, Paniello RC, Johnson FE: *Costs of posttreatment surveillance for patients with upper aerodigestive tract cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124 (5) :564-572
- Teknos TN, Coniglio JU, Netterville JL: *Guidelines to patient care. In: Bailey BJ, Calhoun KH, Healy GB, Johnson JT, Jackler RK, Pillsbury HC, Tardy ME, eds. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1181-1186*
- Haas I, Hauser U, Ganzer U: *The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001; 258 (4) :177-183
- Clinical Practice Guideline Task Force: *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Cancer of the Head and Neck. Los Angeles, CA: The American Head and Neck Society, 1996*
- Wong RJ, Lin DT, Schoder H, Patel SG, Gonen M, Wolden S, Pfister DG, Shah JP, Larson SM, Kraus DH: *Diagnostic and prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol.* 2002;20 (20):4199-4208
- Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Ogasawara T, Nakamura M, Sadato N, Yoshida M, Yonekura Y: *Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and 67Ga scintigraphy) in assessment of combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. J Nucl Med.* 2003;44 (2):198-206
- Ryan WR, Fee WE Jr, Le QT, Pinto HA: *Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. Laryngoscope.* 2005;115 (4):645-650
- Nam SY, Lee SW, Im KC, Kim JS, Kim SY, Choi SH, Ryu JS, Moon DH, Oh SJ, Yi BY, Kim JH, Ahn SD, Shin SS, Kim SB, Choi EK, Lee BJ: *Early evaluation of the response to radiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck using 18FDG-PET. Oral Oncol.* 2005;41 (4):390-395
- Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA: *Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. J Nucl Med.* 2001;42:432-445
- De Boer JR, Pruim J, Burlage F, Krikke A, Tiebosch AT, Albers FW, Vaalburg W, Van Der Laan BF: *Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-pet. Head Neck.* 2003;25 (8): 634-644
- Spencer CA, Wang CC: *Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24 (4):841-863
- Lara PC, Cuyas JM: *The role of squamous cell carcinoma antigen in the management of laryngeal and hypopharyngeal cancer. Cancer.* 1995;76 (5):758-764
- Yasumatsu R, Nakashima T, Masuda M, Kuratomi Y, Shiratsuchi H, Hirakawa N, Tomita K, Yamamoto T, Komune S: *Clinical value of serum squamous cell carcinoma antigen in the management of sinonasal inverted papilloma. Head Neck.* 2005; 27 (1):44-48
- Walther EK, Dahlmann N, Gorgulla HT: *Tumor markers in the diagnosis and follow-up of head and neck cancer: role of CEA, CA 19-9, SCC, TK, and dTTPase. Head Neck.* 1993;15 (3): 230-235
- Teknos TN, Cox C, Yoo S, Chepeha DB, Wolf GT, Bradford CR, Carey TE, Fisher SG: *Elevated serum vascular endothelial growth factor and decreased survival in advanced laryngeal carcinoma. Head Neck.* 2002;24 (11):1004-1011
- Dietz A, Rudat V, Conradt C, Weidauer H, Ho A, Moehler T: *Prognostic relevance of serum levels of the angiogenic peptide bFGF in advanced carcinoma of the head and neck treated by primary radiochemotherapy. Head Neck.* 2000;22 (7):666-673.
- Makitie AA, Reis PP, Irish J, Zhang T, Chin SF, Chen X, Marriott C, Keller A, Perez-Ordóñez B, Kamel-Reid S, Siu LL: *Correlation of Epstein-Barr virus DNA in cell-free plasma, functional imaging and clinical course in locally advanced nasopharyngeal cancer: a pilot study. Head Neck.* 2004;26 (9):815-822
- Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F: *The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer.* 1992;28 (2-3):426-430