대한두경부종양학회지
제 21 권 제 1 호 2005

조기(*TNM Stage I & II*) 구강 편평세포암종의 초치료 실패

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실
이현석 · 정한신 · 김태욱 · 손영익 · 백정환

= **Abstract** =

The Failure of Initial Treatment for *TNM Stage I & II* Squamous Cell Carcinomas of the Oral Cavity

Hyun-Seok Lee, M.D., Han-Sin Jeong, M.D., Tae-Wook Kim, M.D., Young-Ik Son, M.D., Chung-Hwan Baek, M.D.
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Backgrounds and Objectives : Squamous cell carcinomas of the oral cavity (SCOC) in *TNM stage I & II* have relatively high chance to be cured compared to those in the advanced stage, but sometimes result in the treatment failure with poor prognosis. There have been few reports on the patterns of failure and the clinical courses for SCOC in *stage I & II* after the failure of initial treatment. This study is directed at identifying the clinical outcomes of *stage I & II* SCOC and the salvage rate after initial treatment and suggesting an optimal level of treatment by analyzing the patterns of failure.

Material and Methods : The medical records of 36 patients with SCOC, initially diagnosed between 1995 and 2001 as *TNM stage I & II* were reviewed retrospectively. The patterns of failure, salvage treatment, clinical courses, and the survival of these subjects were analyzed. The minimum follow-up period of no-evidence of disease (NED) was 12 months with an average of 32.2 months.

Results : Overall rate of the treatment failure in SCOC of *stage I & II* was 41.7% (15/36 cases). Most of the treatment failure in the subjects with stage I tumors occurred in regional lymph node. Local failure was the most frequent form of failure in the subjects with stage II tumors after wide excision of primary tumor with elective neck dissection and/or radiation therapy. No significant correlation was noted between the safety margin and the local failure. Elective neck dissections in *stage I & II* SCOC had a tendency to reduce regional failure ($p = 0.055$). The salvage rates at 24 months were 85.7% in stage I, and 37.5% in stage II. The 3-year survival rate after the failure of initial treatment was 55.0%.

Conclusion : SCOC of *stage I & II* after the failure of initial treatment showed poor prognosis despite of the salvage treatments. This study implies that the elective neck dissections for regional lymph node should be required for SCOC of *stage I & II* to reduce the treatment failure.

KEY WORDS : Treatment failure · Squamous cell carcinoma · Oral cavity.

서 론

구강의 악성종양은 전체 악성종양의 2~4%를 차지하며, 대부분은 편평세포암종이다[1]. 일반적으로 구강의 악성종양은 고령의 남자에서 진행된 상태로 많이 발견되는 것으로 알려졌으나, 최근 미국의 통계에 의하면 설암에서 젊은 연령층의 증가가 두드러지며 점차 조기에 진단되는 경우가 늘어나고 있는 추세이다[2]. 진행된 구강 악성종양에 비하여 조기의 구강 악성종양(TNM 병기 I과 II)은 근치적 치료에 의한 이환율이 낮고 상대적으로 양호한 예후를 가지는데, 진행된 구강 악성종양의 경우 0~40%, 조기의 구강 악성종양은 70~

교신저자 : 백정환, 135-710 서울 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실
전화 : (02) 3410-3579, 3576 · 전송 : (02) 3410-3879
E-mail : chbaek@smc.samsung.co.kr

80%의 5년 생존율을 보인다[2].

그러나, 인후두의 같은 병기의 암과 비교하여 볼 때 치료 실패율이 높아 25~48%의 구강 악성종양에서는 초치료 후 재발하여 구제치료를 필요로 하며[2)3)], 최근 적극적인 구제수술의 결과가 보고되고 있으나 그 예후는 3년 생존율 30~50% 정도에 그치고 있다[3-5].

따라서 상대적으로 근치의 가능성이 높은 조기 구강 악성종양에서 초치료 실패의 원인을 분석하는 것은 그 임상적 의의가 매우 높을 뿐만 아니라 반드시 수행되어야 하는 중요한 과제 중의 하나이다. 이에 저자들은 조기(TNM 병기 I과 II) 구강 편평세포암종 환자 중 초치료에 실패한 환자들의 임상 경과, 구제 치료, 초치료의 범위 등을 분석하고 생존율, 구제율을 확인하여 초치료 실패의 원인과 적절한 치료의 범위를 추론하고자 하였다.

대상 및 방법

1995년부터 2001년까지 삼성서울병원 이비인후과에서 구강의 편평세포암으로 진단받고 초치료를 받았거나 타병원에서 초치료 후 전원된 환자는 54예였고, 20예(37.0%)에서 초치료 후 잔류 또는 재발암이 발견되었다. 전체 54예 중 초진단 시 임상적으로 제 1, 2 병기(2002년, AJCC분류법)는 36예였고 이 중 15예에서 치료의 실패를 경험하였다(41.7%). 본 연구에서는 치료의 실패를 경험한 15예를 중점으로 하여 임상적 제 1, 2 병기의 36명에 대하여 의무기록을 후향분석하였다.

남자가 23명, 여자가 13명이었고, 치료의 실패를 경험한 15예는 남자 8명, 여자 7명으로 초진단 시 환자의 연령은 20세에서 74세로 평균 53.2세였다. 치료실패가 없었던 경우는 초치료 종료 시점을 기준으로 하였고, 초치료의 실패가 있었던 경우는 구제치료 종료 시점을 기준으로 하여, 무병상태로 추적관찰한 기간은 최소 12개월이었으며, 평균 32.2개월이었다.

전체 36명에서 원발 부위는 구강 설이 61.1%(22/36), 협부점막이 16.7%(6/22), 구강저가 16.7%(6/36)이었다(Fig. 1A). 임상적 제 1 병기(T1N0M0)는 20명이었고 임상적 제 2 병기(T2N0M0)는 16명이었는데, 제 1 병기의 35%(7/20), 제 2 병기의 50%(8/16)에서 초치료의 실패가 있었다(Fig. 1B).

각 환자에 대하여 재발의 양상, 초치료와 구제치료의 방법, 임상 경과와 생존율을 분석하였다. 재발의 양상은 재발부위에 따라 원발 부위, 경부 림프절과 원격 장기의 전이 유무를 조사하였고, 수술적 치료 후의 원발 부위의 절제 변연부에서 종양까지의 거리(safety margin)와 경부청소술을 시행한 경우 전이된 림프절의 수를 조사하였다. 치료의 범위에 따른 치료 실패의 영향을 알아보기 위하여, 원발 부위의 치료 실패와 원발 부위의 절제 변연부에서 종양까지의 거리(safety margin), 경부 림프절에서의 치료 실패와 예방적 경부청소술과의 연관성을 Fisher's exact test를 이용하여 통계 분석을 하였다. 임상 경과는 치료실패가 없었던 경우는 초치료 시점을, 초치료의 실패가 있었던 경우는 구제치료 시점을 기준으로 하여 마지막 외래 방문 또는 사망한 시점까지의 기간 동안 질병의 상태를 조사하였고, 생존율은 Kaplan-Meier 법을 이용하여 구하였다. 구제율은 구제치료 후 24개월에 질병이 없는 경우 '구제'되었다고 평가하고 그 비율을 계산하였다.

결 과

전체 54예의 구강 편평세포암 환자 중 20예에서 초치료 후 잔류 또는 재발암으로 진단되어 치료실패율은 37.0%이

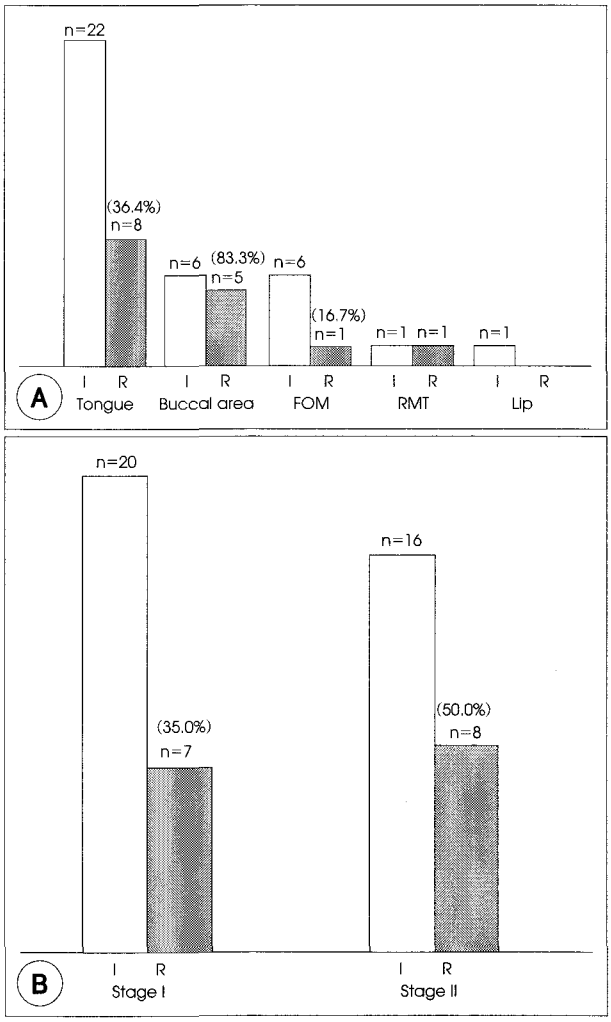

Fig. 1. The rate of treatment failure in *stage I & II* squamous cell carcinomas of the oral cavity according to the subsite(A) and TNM stage(B). Overall rate of treatment failure was 41.7%(15/36 cases). I : initial diagnosis before definite treatment, R : recurrent or persistent tumors after the curative treatment.

었다. 전체 54예 중에서 구강 설에서 원발한 경우 32.6%에서 치료실패가 있었고 협부 점막에서 원발한 경우는 85.7%에서 치료실패가 관찰되었다(Fig. 1A). 초 진단시의 병기에 따른 치료실패율은 제 1 병기에서 38.1%, 제 2 병기에서 50.0%이었다(Fig. 1B).

조기(제 1, 2 병기)·구강 편평세포암 환자 15예의 치료실패의 양상을 보면, 원발부위 치료실패(local failure)가 40%, 경부림프절 치료실패(regional failure)가 40%, 원발부위와 경부림프절 모두에서 치료실패가 확인된 경우(locoregional failure)가 13.3%이었고 1예에서는 원격전이를 동반하였다. 15예 중 14예에서 완치를 목적으로 하는 구제치료가 시행되었으며 원격전이가 동반된 1예에서는 증상완화 목적(palliative)의 항암화학요법이 시행되었다. 14예 중 12예에서 구제수술이 시행되었고 1예는 방사선치료, 1예는 방사선치료와 항암화학요법의 병합요법이 시행되었다. 구제수술을 시행하였던 12예 중 6예에서는 술 후 방사선치료를 추가하였다(Table 1).

초치료 후 재발 또는 잔류암이 발견되기까지의 평균기간은 5.8개월이었고 1예를 제외하면 모두 1년이내에 진단되었다.

고정된 병리 조직에서 절제 변연부로부터 종양까지의 거리 중 가장 근접한 곳은, 병리검사결과를 확인할 수 있었던 13예에서 평균 0.5cm였고 1예에서는 절제 변연부에서 종양이 발견되었다. 각 병기에 따라서는 절제 안전변연(safety margin) 거리의 차이는 없었으나, T1 병기의 7예 중 2예에서 원발부위에서 치료실패하였고(25.8%) T2 병기의 8예 중 7예에서 원발부위에서 재발하여(87.5%), T2 병기에서 원발부위 치료실패가 높았다.

예방적 경부청소술은 6예에서 시행되었고 병리소견을 평가할 수 있었던 5예 중에서 2예에서 림프절의 전이가 발견되었고, 각각 3개와 1개의 림프절 전이가 있었다. 예방적 경부청소술을 시행하지 않았던 8예 중 7예에서 경부림프절에서 재발하였으며(87.5%), 예방적 경부청소술을 시행했던 6예 중에서는 2예에서만 경부림프절에서 재발하였다(33.3%).

전체 15예 중 6예에서 경과관찰 기간 내 질환으로 인하여 사망하였고 모두 18개월 이내에 사망하였다. 무병생존 중인 9예의 평균 무병생존기간은 31개월(12~77개월)이었다. 15예의 2년 구제율(salvage rate)는 60.0%이었고 초치료실패 진단 후의 2년 생존률은 55.0%이었다(Fig. 2).

고 찰

본 연구에서는 조기(TNM 병기 I과 II) 구강 편평세포암 환자 중 초치료에 실패한 환자들의 임상 경과, 구제 치료,

Table 1. Clinical data of the fifteen patients with recurrent or persistent squamous cell carcinoma of oral cavity of stage I & II after the initial treatment

No.	Sex/age	Initial diagnosis		Initial treatment			Pathologic findings		Interval‡, mo	Pattern of faliure	Salvage Tx	Salvage survival, mo	Pt status (last F/U)
		Site	TNM stage	1° site	Neck L/N	Postop RT	Safety margin*, cm	Postive/total L/N					
1	M/41	B	T1N0	WE	(−)	(−)	0.7		3	R	Op	77	NED
2	F/74	T	T1N0	WE	SOND,I/L	(−)	0.5	0/28	22	L	Op	45	NED
3	F/32	T	T1N0	WE	(−)	(−)	NA		3	L, R	Op, RT	33	NED
4	F/49	T	T1N0	WE	(−)	(+)	0.6		3	R	Op	36	NED
5	M/64	B	T1N0	WE	(−)	(−)	0.1		2	R	Op, RT	26	NED
6	M/20	T	T1N0	WE	(−)	(−)	0.5		6	R	Op, RT	27	NED
7	F/37	T	T1N0	WE	(−)	(−)	0.5		4	R	RT	8	DOD
8	F/45	T	T2N0	WE	(−)	(−)	0.5		9	L, R	Op, RT	3	DOD
9	F/58	B	T2N0	WE	(−)	(−)	0.5		2	L	Op, RT	16	DOD
10	M/36	FOM	T2N0	WE	MRND, I/L SOND, C/L	(+)	Resetion margin(+)†	3/88	3	L, R, D	Palliative chemo	18	DOD
11	F/49	RMT	T2N0	WE	SOND,I/L	(+)	1.0	0/23	3	L	Op	13	NED
12	M/40	T	T2N0	WE	SOND,I/L	(−)	0.2	0/28	8	L	CCRT	12	NED
13	M/63	B	T2N0	WE	SOND,I/L	(+)	1.0	1/18	5	L	Op	12	NED
14	M/63	T	T2N0	WE	SOND,I/L	(+)	NA	NA	8	R	Op	9	DOD
15	M/59	B	T2N0	WE	(−)	(−)	0.1		6	L	Op, RT	8	DOD

B : buccal area, T : tongue, FOM : floor of mouth, RMT : retromolar trigone, WE : wide excision of primary site, L/N : lymph node, SOND : supra-omohyoid neck dissection, MRND : modified radical neck dissection, I/L : ipsilateral, C/L : contralateral, RT : radiation therapy, NA : not available, R : regional failure, L : local failure, D : distant mentastasis, Op : operative treatment, CCRT : concurrent chemo-radiation therapy, F/U : follow-up, NED : no-evidence of disease, DOD : died of disease. * : the closest distance between the primary tumor and resection margin in formalin embedded specimen, † : focal dysplasia (+) in resection margin, ‡ : the intervals from the first treatment to detection of recurrence

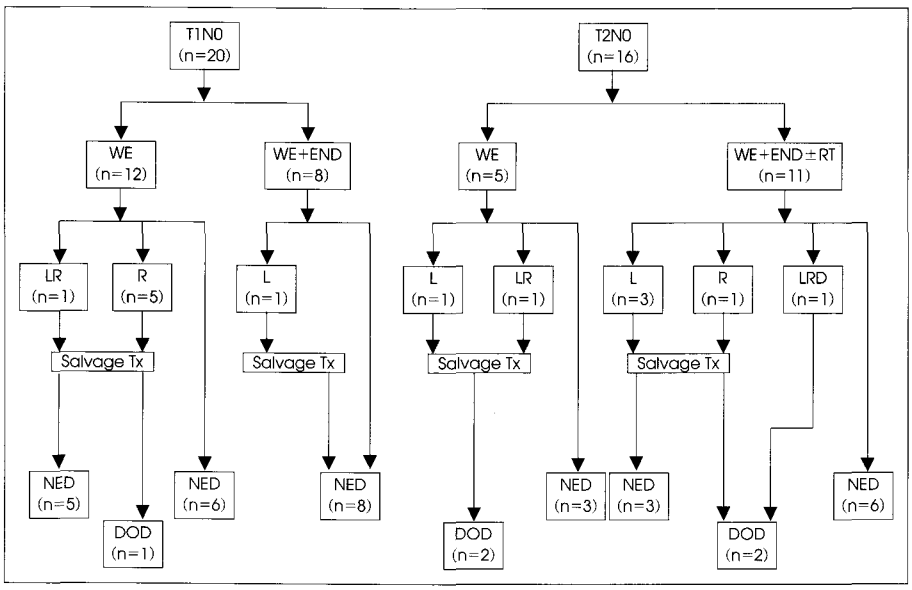

Fig. 2. Summary diagram of clinical courses of *stage I & II* squamous cell carcinomas of the oral cavity enrolled in this study. WE : wide excision, END : elective neck dissection, RT : radation therapy, LR : locoregional failure, L : local failure, R : regional failure, LRD : locoregional+distant failure, NED : no evidence of disease, DOD : died of disease.

초치료의 범위 등을 분석하고 생존율, 구제율을 확인하여 초치료 실패의 원인과 적절한 치료의 범위를 추론하고자 하였다.

초치료에 실패한 경우 '잔류(persistent)'와 '재발(recurrent)'이라는 두 용어가 사용되는데 정확한 시간적 구분은 정의되어 있지 않다. Schwartz 등[3]은 초치료 종결 후 3개월 이내에 종양이 발견되면 잔류암으로, 3개월 이후에 진단되면 재발암으로 정의하였으나 다른 저자들[5]은 6개월을 기준으로 나누기도 하였다. 일부 저자들은 두 용어를 구분하지 않고 '재발'로 통칭하기도 하였다[6]. 본 연구에서는 초치료 후 기간에 관계없이 종양이 발견된 경우 '치료실패(treatment failure)'로 정의하였고 잔류암과 재발암을 구분하지 않았다.

구강 편평세포암의 재발률은 25%에서 48% 정도로 비교적 높게 보고되고 있는데[3], 본 연구에서도 37.0%의 치료실패율을 보여 문헌보고와 유사하였다. 구강 설에서 원발한 경우 치료실패율은 32.6%로 기존 보고와 비슷한 결과를 보였으나 협부 점막에서 원발한 경우는 85.7%의 높은 치료실패율을 보였다(Fig. 1A). 조기 구강 설 악성 종양의 경우 원발부위에 대한 광범위 절제술을 시행하더라도 대부분 일차봉합 또는 피부 이식에 의하여 재건이 가능하지만 협부 점막에서 발생한 악성 종양의 경우 T2 이상의 병기에서는 충분한 절제연을 얻기 위해서는 피부 피판을 이용한 재건술이 필요하다. 이러한 사실을 감안할 때 협부 점막 악성 종양에서 피판을 이용한 재건없이 충분한 절제연을 가지지 못한 원발 부위 절제술이 상대적으로 많았다고 생각된다.

각 병기에 따른 치료실패율은 II 병기에서 I 병기보다 높

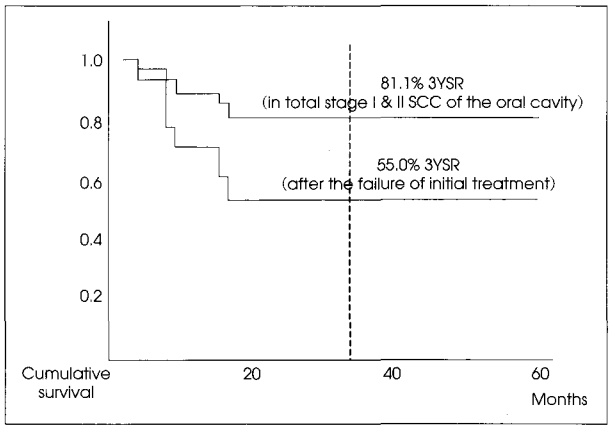

Fig. 3. The survival plots in *stage I & II* squamous cell carcinomas of the oral cavity. Overall 3-year survival rate was 81.1% and the 3-year survival rate after the failure of initial treatment was 55.0% (by Kaplan-Meier Method).

은 경향이 있었으나 통계적인 차이는 없었고, 전체 병기에서 20~50% 정도의 치료실패율을 보였다(Fig. 1B).

Whitehurst 등[14]은 구강 설의 편평세포암의 수술 후 재발하는 경우에 1년 내에 85%, 2년 내에 95%, 그리고 3년 내에 100%가 발견된다고 하였다. 다른 저자들도 구강 편평세포암의 재발은 85% 이상이 3년 내에 진단된다고 하였다[3][14]. 본 연구에서는 1예(22개월)를 제외한 전례에서 1년 이내에 잔유 또는 재발암이 발견되었다.

여러 보고에서 구강 편평세포암은 주로 경부림프절에서 재발한다고 하였는데[7][8] 본 연구에서는 원발부위의 치료실패가 40%로 비교적 높았다. 그 이유로는 원발부위에 대한 절제가 충분하지 않았음을 생각할 수 있다. 특히 본 연구에서 T2 환자군에서 T1 환자군에서보다 원발부위에서의 치료실패율

Table 2. The patterns of treatment failure and the salvage rate in stage I & II squamous cell carcinomas of the oral cavity

Stage	Local failure*(%)	Regional failure(%)			Salvage rate(%)
		Total	END†(−)	END(+)	
I	2/20(10%)	6/20(30%)	6/12(50%)	0/ 8(0%)	6/7(85.7%)
II	6/16(37.5%)	3/16(18.8%)	1/ 5(20%)	2/11(18.2%)	3/8(37.5%)

*Local failure vs safety margin of excision of primary tumor : No correlation, †END vs regional failure : p=0.055, END : elective neck dissection

이 높았는데 이것은 원발부위 종양의 크기가 커질수록 종양주위의 정상조직을 더욱 넓게 포함하는 철저한 절제가 필요함을 시사한다. 이미 여러 보고에서 절제 변연부에 종양이 포함되어 있을 때(resection margin positive) 원발부위의 재발율이 높고[9] 생존률이 나쁘다고 알려져 있다[10][11]. 그러나 종양의 변연부에서 어느 정도의 정상조직을 포함하여 절제해야 하는가에 대하여 일치된 결론은 없다. 수술 후 검체의 고정(fixation)과 병리적인 처리과정 동안 조직의 수축(shrinkage)이 생길 수 있으므로 고정 전후의 절제안전변연(safety margin)의 거리가 달라질 수 있다. Batsakis[12], Vikram 등[13]의 보고에서와 같이 5mm를 기준으로 하였을 때 본 연구에서는 원발부위 치료실패율과 연관성을 확인할 수는 없었다.

T1, T2 구강 편평상피암의 잠재 경부전이율은 16%에서 57% 정도이며, 경부 림프절 재발 후에는 구제율(salvage rate)은 29%에서 50% 정도에 불과한 것으로 보고되고 있다[8]. 본 연구에서 예방적 경부청소술을 시행하지 않았던 8예 중 7예에서, 예방적 경부청소술을 시행했던 7예 중에서는 2예에서 경부림프절에서 재발하였다. 표본의 수가 적어서 통계적 차이는 알 수 없으나 예방적 경부청소술이 경부 림프절에서의 치료실패를 줄일 수 있음을 시사한다. 구강 편평세포암 환자의 예방적 경부청소술의 필요성에 대해서는 보고자들에 따라 이견이 있으나, 재발률이 높고 재발 후 구제율이 낮기 때문에 적극적인 경부 처치가 권장되는 추세이다[15].

본 연구 결과 2년 구제율(salvage rate)는 60%였다. 기존의 보고에서 약 29%에서 50% 정도의 구제율을 보였으나 대부분에서 3년을 기준으로 구제율을 보고하고 있는 것을 고려할 때 본 연구의 2년 구제율과 비교하기는 어려울 것으로 생각되며 추가적인 경과 관찰이 필요하다고 생각된다[2][3][8].

치료실패의 진단 후 2년 생존율은 55.0%로 구제치료에도 불구하고 나쁜 예후를 보였다. 이러한 결과는 조기 구강 편평세포암에서 원발부위에 대한 더 넓은 절제 안전변연(safety margin)과 예방적 경부청소술 등의 보다 적극적인 초치료가 필요함을 시사한다.

결 론

초치료에 실패한 조기(제 1, 2 병기) 구강 편평세포암은 적극적인 구제치료에도 불구하고 나쁜 예후를 보였다. 본 연구 결과 조기 구강 편평세포암의 초치료로 경부 림프절에 대하여 예방적 경부청소술을 시행하는 것이 치료 실패를 줄일 수 있다고 생각된다. 본 연구 결론의 검증을 위하여 향후 더 많은 증례에 대한 장기간의 임상 연구가 필요할 것이다.

중심 단어 : 치료 실패 · 편평세포암종 · 구강.

References

1) Silverberg E: *Cancer statistics, 1986. CA Cancer J Clin. 1986; 36:9-25*
2) Jones KR, Lodge-Rigal RD, Reddick RL, Tudor GE, Shockley WW: *Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1992;118:483-485*
3) Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL, Shaligram C, Portugal LG: *Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck. 2000;22:34-41*
4) Meyza JW, Towpik E: *Surgical and cryosurgical salvage of oral and oropharyngeal cancer recurring after radical radiotherapy. Eur J Surg Oncol. 1991;17:567-570*
5) 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;28:426-430*
6) Jones As, Khan H: *The patterns and treatment of recurrence following radiotherapy for carcinoma of the oral cavity. Clin Otolarngol. 1993;18:14-18*
7) Cunningham MJ, Johnson JT, Myers EN, Schramm VL, Thearle PB: *Cervical lymph node metastasis after local excision of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. Am J Surg. 1986;152: 361-366*
8) Shingaki S, Kobayashi T, Suzuki I, Kohno M, Nakajima T: *Surgical treatment of stage I and II oral squamous cell carcinoma: analysis of causes of failure. Br J Oral Maxillofacial Surg. 1995; 33:304-308*
9) Ravasz LA, Slootweg PJ, Hordijk GJ, Smit F, van der Tweel I: *The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. J Craniomaxillofac Surg. 1991;19:314-318*
10) Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, et al: *Implications of positive surgical margins. Laryngoscope. 1993;103:64-68*
11) Loree TR, Strong EW: *Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. Am J Surg. 1990;160:410-414*

12) Batsakis JG: *Surgical excision margins: a pathologist's perspective. Adv Anat Pathol. 1999;6:140-148*

13) Beitler JJ, Smith RV, Silver CE, et al: *Close or positive margins after surgical resection for the head and neck cancer patient: the addition of brachytherapy improves local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;40:313-317*

14) Whitehurst JO, Droulias CA: *Surgical treatment of cancer of the tongue. Surg Clin North Am. 1974;54:759-765*

15) Kim CH, Bae JH, Shin SH, Koh YW, Kim YH, Choi EC: *Cervical lymph node metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth. Korean J Otolaryngol. 2002;45:154-158*