

Human Papillomavirus in Head and Neck Cancer: Several Questions

Yuh-S. Jung

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Head and Neck Oncology Clinic, Center for Thyroid Cancer, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Korea

두경부암에서 인유두종바이러스의 의미: 몇 가지 질문들

정 유 석

국립암센터 이비인후과 갑상선암센터

Received April 14, 2013

Accepted May 14, 2013

Address for correspondence

Yuh-S. Jung, MD, PhD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Head and Neck Oncology Clinic, Center for Thyroid Cancer, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 410-769, Korea
Tel +82-31-920-1685
Fax +82-31-920-1157
E-mail jysorl@ncc.re.kr

The past decade has seen changes in the global trends for head and neck cancers in terms of incidence, etiologic and demographic patterns. Several case-control studies have consistently shown human papillomavirus (HPV) exposure dramatically increases the occurrence of oropharyngeal cancer. HPV related (+) oropharyngeal cancer has been found to be epidemiologically and clinically distinctive disease, characterized by younger age at onset, and strong association with reproductive behavior. The incidence of this disease is increasing sharply worldwide, whilst HPV negative (-) cancers are declining. HPV(+) cancers have significantly better survival and responses to chemoradiation, than HPV(-) counterparts. Given this superior survival, de-escalated therapies and organ preservation surgeries are being considered and on the clinical trial. Currently available prophylactic virus-like particle vaccines might be efficacious for primary prevention of HPV(+) cancers, although not validated yet. More researches are needed for the effective secondary prevention, through the deeper understanding of precancerous, molecular and pathologic changes.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(3):143-50

Key Words HPV vaccines · Human papillomavirus · Oropharyngeal neoplasms · Reproductive behavior.

서론

2002년 국제 암 발생 통계에 의하면, 암 발생의 3대 원인 중 감염에 의한 발암이 전체 암 발생의 17.3%를 차지한다고 추산된 바 있다. 인유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)는 감염과 관련된 발암원의 대표적인 예인데, 전세계의 전체 암 발생 중 5.5%가 HPV에 기인할 것으로 추산되어, 공공의료에서 전통적으로 중요한 이슈였다.¹⁾ 그런데, 이것이 두경부 분야에서도 중요한 주제가 되었다. 즉, 흡연과 심한 음주가 가장 중요한 발생 원인이라고 알려져 왔던 두경부 편평세포암(두경부암)의 많은 부분이 HPV로 인하여 발생한다는 사실이 최근 10여 년간 알려지고, 조명받기 시작하여,²⁾ 이젠 우

리나라에서도 일반적으로 인정되는 사실이 되었다.³⁾

HPV에 의한 두경부암 발암은 처음엔 흡연에 의한 유전자 변이를 동반한 발암기전과 대조되는 기전에 의한다는 점이 알려지고,^{4,5)} HPV 관련 (+) 두경부암이 최근 증가하고 있음이 여러 국가에서 보고되면서,^{6,7)} 의료 정책적으로도 주목을 끌고 있다. 특히, HPV 관련 여부는 일련의 메타분석에서 총 생존(overall survival)의 위험비(hazard ratio)가 0.4가 되는 등⁸⁾ 그 자체가 강력한 예후 인자이다. 그렇기 때문에 HPV(+) 구인두암의 치료시 치료 강도를 감소시키는 것(de-escalation)이 가능한지에 대해서도 여러 연구와 임상시험이 진행되고 있다.

그렇지만 아직도 이와 관련된 여러 연구 및 이해가 필요하다. 즉, HPV(+) 두경부암, 구인두암 발생의 역학적 추세가 어떠

한지, HPV(-) 암종과 대별되는 HPV(+) 구인두암의 임상적, 분자생물학적 특성 및 의의, 적절한 치료 전략, 적절한 사회적 관리 및 예방전략 등에 대해서 규명되어야 할 것이 많다.

본 종설에서는 이러한 HPV와 두경부암 발생의 관련성, HPV(+) 구인두암의 역학적 특징, 적절한 치료 방침과 예후, 그리고 예방을 포함한 관리 전략 등과 관련된 몇 가지 질문들에 대해 논하고, 본 질환 전반에 대한 이해를 돕고자 한다.

HPV는 두경부암 발생의 ‘중요 원인’인가?

10여 년 전부터 많은 연구에서 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)이나 제자리부합법(*in situ hybridization*) 등으로 분석했을 때, HPV의 DNA가 구인두암 조직에서 발견됨이 보고되어 왔다. 두경부암에서 HPV의 관련성이 알려지기 시작할 무렵인 2005년, International Agency for Research on Cancer에서 시행한 메타분석에서는 구인두암의 35.6%에서 HPV DNA가 발견되었고 이 중 87%는 16형 HPV였다.⁹⁾ 그 이후 대부분의 연구는 HPV가 암 조직 내에 존재하는지 여부를 규명하는 방법으로 이루어졌다. 즉, HPV DNA의 존재 자체 뿐 아니라, HPV DNA의 숙주 유전체 내부로의 통합(integration) 여부,⁴⁾ HPV 바이러스 양(viral load)의 증가,¹⁰⁾ E6/E7 전사체의 발현 여부¹¹⁾ 등 보다 직접적이고 구체적인 방법들에서도 모두 HPV의 의미 있는 존재가 확인되었다. 그리고 이는 HPV가 구인두암 발생에 중요한 역할을 함을 시사하는 기본적인 증거가 되었다.

이러한 병인의 인과관계는 이후 시행된 여러 환자대조군 연구에서 증명되었다. 즉, HPV에 노출된 환자군이 비노출 대조군보다 월등히 구인두암 발생이 증가함이 확인되었다. 이 연구들에서는 HPV에 대한 노출 여부를 구강 분비물이나 점막 검체 내에 HPV DNA가 존재하는지, 혈액 내에 HPV의 외피 단백질 L1에 대한 항체가 존재하는지, 혹은 HPV의 종양단백인 E6/E7에 대한 항체가 혈액 내에 존재하는지 여부 등으로 정의하였다. 아울러, 간접적인 노출 지표로 성생활 패턴을 보았는데, 일생 동안 성생활 파트너의 수, 구강 성교 파트너의 수, 첫 성경험 연령 등을 들 수 있다.

이렇게 여러 국가에서 시행된 일련의 환자-대조군 연구에서 매우 강력하고 일관되게 HPV 노출 여부가 구인두암의 중요 발생 원인이라는 점이 증명되었다. 특히, 이는 두경부암의 다른 위험 요인인 연령, 성별, 흡연, 음주력 등을 모두 표준화한 분석에서도 일관된 결과였다. 즉, 구강 내에 HPV DNA가 존재하는 경우 대부분의 연구에서 구인두암 발생의 오즈비(odds ratio)가 10 이상으로,^{5,12,13)} HPV16 L1에 대한 항체가

혈액 내에 있는 경우 오즈비는 2.3~182.0,^{14,15)} HPV16 E6/E7의 항체가 있는 경우는 9.2~231.0으로^{12,16)} 유의하게 구인두암 발생 위험성이 증가함이 보고되었다. 아울러 성생활 패턴에 위험 요인이 있는 경우 오즈비는 2.0~4.0의 분포를 보였다.^{17,18)}

이러한 방법론을 이용한 모든 연구가 단면(cross-sectional) 연구라는 한계가 있어서 HPV 감염-발암의 자연사, 감염에서 발암까지 시간적 관계는 아직 명확히 알려져 있지 않다. 이는 분명 중요한 질문이나, 적절한 방법론을 이용한 연구가 현실적으로 어려웠다. 현재까지는 덴마크 등에서 수행된 환자대조군 연구가 이에 대한 해답을 시사하는 유일한 연구라고 생각되는데, 이 연구에서는 구인두암이 발생하기 전에 HPV16 L1 항체가 양성인 경우 구인두암의 위험도가 14.4배 증가하는데, 구인두암이 발생하기 10년 이상 전 시점에서 본 지표가 양성 상태여서, HPV 감염 후 최소 10년 이상 지난 후에야 암이 발생할 가능성이 높다고 보고되었다.¹⁹⁾

요약하면, 여러 국가에서 시행된 환자대조군 연구에서 HPV 감염이 구인두암 발생의 강력한 원인이라는 점이 입증되었는데, 이는 인과관계가 있다고 규정할 수 있는 모든 기준을 합당하게 만족시켰다. 아울러 종양단백인 E6/E7의 발현이 악성종양의 유지에 핵심적인 역할을 한다는 여러 실험적 증거와 더불어 다른 원발부위에서 체계적으로 규명, 정립된 HPV 관련 발암기전이 두경부암 조직에서도 일관되게 관찰된다는 점은 이러한 역학적 인과관계를 확고하게 뒷받침하는 증거라고 할 수 있다.

HPV(+) 구인두암은 ‘전세계적으로’ 증가하는가?

전 세계적으로 HPV(+) 구인두암의 빈도는 최근 다양하게 보고되어 왔다. 일례로 1998~2003년 사이의 라틴아메리카의 연구에서는 HPV 감염이 매우 낮게(4.4%) 보고되었는데 반해,¹⁸⁾ 2006~2007에 스웨덴의 구인두암 분석에서는 93%가 HPV 감염과 관계 있다고 보고되는 등²⁰⁾ 연구 시점, 지역에 따라 다양한 빈도를 보이고 있다. 한 메타분석은 구인두암에서 HPV 양성 빈도가 북아메리카 47%, 아시아 46%, 유럽 28% 등으로 보고하였다.⁹⁾ 즉, HPV(+) 구인두암의 빈도는 지역적, 인종적 차이를 보일 것으로 생각된다. 이러한 차이의 가장 큰 이유로 우선 지역적, 인종적, 문화적으로 성생활 양상, 흡연 양상, 생활 습관의 차이가 가장 중요할 것으로 생각된다. 한편, 최근 미국에서 시행한 다기관 연구에서는 65~70%의 구인두암이 HPV(+)라고 보고된 바 있다.²¹⁾

한편 미국,²²⁾ 캐나다,²³⁾ 호주,²⁴⁾ 핀란드,²⁵⁾ 덴마크,²⁶⁾ 노르웨이,²⁷⁾ 스웨덴²⁸⁾ 등 여러 국가에서 공통적으로 HPV(+) 구인두

암의 발생이 최근 15년 내에 극적으로 증가하고 있음이 보고되고 있어서 주목을 끌고 있다. 반면, 이들 국가 대부분에서 후두암 등 다른 원발부위의 두경부암은 감소하는 양상을 보였다. 이는 흡연율이 감소하면서 예측 가능한 결과라고 할 수 있는데, 이와 대조적으로 구인두암 발생이 증가하는 것은 바이러스성 유행병(virus-related epidemic)²⁹⁾이라는 표현이 의미하듯, HPV 감염과 큰 관련이 있다고 분석되고 있다. 호주,²⁴⁾ 미국,²³⁾ 스웨덴²³⁾ 등 실제 구인두암 조직 내에서 HPV 검출의 빈도가 최근 극적으로 증가하는 양상임이 확인되는 등의 증거가 주된 근거이다.

HPV(+) 구인두암의 급격한 증가는 해당 출생 코호트에서 구강성교의 빈도가 다른 출생 코호트에 비해 증가한 것이 가장 중요한 원인일 것으로 생각된다. 호주, 미국 등에서 보고된 바에 따르면 최근 출생 코호트에서 HPV 감염의 위험성을 높이는 성적 성향인 일생 동안 성생활 파트너의 수, 구강 성교 파트너의 수, 첫 성경험 연령 등이 증가했음이 알려져 있다.³⁰⁾

선진국에서는 과거에 가장 흔한 HPV 관련 암인 자궁경부암의 빈도가 조기 검진의 보급 등에 힘입어 성공적으로 감소하고 있는 반면, HPV(+) 구인두암은 지속적으로 증가하여 곧 신체 내 장기 중 가장 흔한 HPV 관련 암이 될 것으로 예측된다. 예컨대, 미국에서는 2010년을 기점으로 HPV 관련 구인두암의 발생률이 자궁경부암의 발생률을 추월할 것으로 예상된다.²²⁾

따라서, HPV(+) 구인두암은 향후 암 관리 정책에 있어서도 점차 중요하게 고려해야 할 분야가 될 것이다. 아울러 HPV(+) 구인두암, 두경부암의 발생 추세에 대한 연구가 서구에 비해 우리나라를 포함한 아시아에서 잘 알려져 있지 않은 상황이라서 향후 이에 대한 규명이 중요할 것이다. 특히, HPV의 빈도 및 전염 양상 등의 자연사가 문화적, 인종적으로 차이를 보일 가능성이 큼을 고려한다면 우리나라에서의 관련 연구도 필요하고 결과도 주목된다.

HPV(+) 구인두암의 특징은?

HPV(+) 구인두암은 HPV(-) 구인두암과는 뚜렷이 다른, 별개의 질환이다.²⁹⁾ 기존에 고전적인 두경부암의 일종인 HPV(-) 구인두암은 60대 이상의 고령에서 주로 발생하며, 남자가 여자보다 3배 많고, 흡연 및 음주와 관련이 높고, 불량한 구강위생과 채소 등을 적게 섭취하는 식습관과도 관계가 있는 경향을 보인다.²⁹⁾ 반면, HPV(+) 구인두암은 HPV(-)보다 3~5세 정도 젊은 연령에 발생하고, 역시 남자에서 3배 많이 발생하나, 성생활과 관련이 높고, 흡연 및 음주와의 관련성은 떨어지는 특징이 있다.²⁹⁾ HPV(+)와 (-) 구인두암 간의 연령, 성별을 표준화한 후의 비교 연구에 의하면, HPV(-) 구인두암은 흡연 및 음

주, 그리고 불량한 구강위생과 유의한 관련이 있었던 반면, HPV(+) 구인두암은 HPV 노출 위험성을 높이는 요인이 될 수 있는 마리화나 사용과 유의한 관계가 있었다고 한다.³¹⁾ 출생 코호트 효과나, 성별에 따라 성생활 습관 차이에 따른 HPV 노출 위험성의 차이 등이 젊은 연령과 남자에서 많이 발생하는 이유일 것으로 생각된다.

흡연/음주 여부와 HPV 감염의 위험성 간의 상호 연관도 있을 가능성이 있지만, 이에 대해선 아직 명확히 알려져 있지 않은 상황이다. HPV 관련성과 흡연/음주 여부가 연관성이 있다^{14,32)}는 결과와 없다³³⁾는 결과가 같이 보고되고 있는 상황이라서, 아직 두 원인 간의 연관성은 명백하지 않다. HPV(+) 구인두암은 흡연자와 비흡연자 모두에서 발생할 수 있다. 그러므로 이 두 요인의 상호 작용, 관련성에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

구강 내 HPV 감염과 구인두암 발생의 자연사

구강 내 HPV 감염이 구인두암 발병에 있어서 핵심적인 과정임에도 불구하고, 일반인에서의 구강 내 HPV 감염의 빈도 및 자연사에 대해서는 아직 모르고 있는 것이 많다. 과거 18개의 단면 연구들을 대상으로 한 메타분석에서는 전체 HPV 감염의 빈도가 4.5%이고, 고위험형 HPV의 빈도는 3.5%, 그리고 HPV16의 감염 빈도는 1.0%였다고 하였다.³⁴⁾ 이러한 메타분석은 불행히도 개개 연구의 HPV 검사법이 각각 다르고, 대상 군의 수가 적다는 문제가 있었다.

2012년, Gillison 등³⁵⁾이 일반 인구군을 대상으로 이에 대한 연구 결과를 최초로 보고하였다. 14~69세 사이의 미국인 5500명을 무작위로 추출하여 조사했을 때(National Health and Nutritional Examination Survey, NHANES 2009/2010), HPV형에 관계없이 전체 HPV 감염 빈도는 6.9%였고, 고위험 HPV는 3.7%, 저위험 HPV는 3.1%, 그리고 두경부암 대부분의 원인인 16형 HPV 감염은 1.0%였다. 그리고, 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus) 감염자에게서는 HPV 구강 내 감염의 빈도가 3~4배 높았다고 하였다.³⁶⁾

이러한 구강 내 감염은 일생 동안 성생활 파트너의 수, 구강 성교 파트너의 수, 어린 첫 성경험 연령 등과 유의한 관련이 있어서 성생활에 의한 전염 가능성이 높음이 시사되었으나, 성경험과 관련 없는 전염의 가능성 역시 제기되고 있다. 대표적으로, 입 벌린 상태의 키스(open mouth kiss)의 상대자가 많을수록 구강 내 HPV 감염의 빈도가 증가하고, 이는 타액을 통한 전염의 가능성을 시사한다는 보고도 있었다.³⁷⁾ 현재 흡연자가 비흡연자나 과거 흡연자에 비해 HPV 감염의 빈도가

높다는 보고도 있었는데,³⁵⁾ 이는 전적으로 성행위와의 관련 만으로는 설명할 수 없고, 흡연 자체에 의한 구강 점막 내의 면역억제도 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다.³⁵⁾

구강 내 HPV 감염과 연령, 성별의 관련에 대해선 일관된 연구 결과가 없다. 대부분의 과거 연구에선 연령이 증가하더라도, HPV 감염이 별 변화가 없다는 보고와 유의하게 증가했다는 보고가 혼재되어 있었다.³⁴⁾ 가장 많은 인구군을 대상으로 한 US NHANES의 연구에서는, 연령에 따라 두 개의 피크가 있었는데, 30~34세 사이(7.3%)와 60~64세 사이(11.4%)였다.³⁵⁾ 이러한 패턴의 이유로 해당 출생 코호트 간 성 습관의 차이, 고령에서 HPV의 재감염이나 잠복감염의 활성화 등을 들었다.

성별에 따른 차이도 일관되어 있지 않다. 성별 간에 동등하다는 보고부터³⁴⁾ US NHANES 연구³⁵⁾는 남자에서 여자보다 유의하게 빈번(10.1% vs. 3.6%)하다고 보고되었다. 이렇게 남자에서 여자보다 약 세 배 감염률이 높은 이유를 단순히 성생활의 성별 간 차이만으로 설명하기는 어렵고, 성별 간의 생물학적 차이가 있을 가능성도 있다. 첫째, 여자는 자궁경부를 통해 HPV의 항원에 더 자주 노출되기 때문에 남자에 비해 항바이러스 면역을 획득할 가능성이 크다는 점³⁵⁾과 둘째, 남자는 구강 성교시 HPV의 감염 바이러스 부하(viral load)가 여자보다 클 가능성이 있다는 점 등이 가능한 설명이 되겠다.

구강 내 HPV 감염의 자연사는 향후 백신 치료를 위한 일차 예방, 그리고 이차 예방을 위해 기본이 되는 중요한 지식이지만, 두경부 분야에서 HPV 감염의 자연사는 아직 규명되어야 할 것이 많이 남아 있다. 현재까지 알려져 있기로 자궁경부의 HPV 감염의 빈도와 비교하여 구강의 HPV 감염의 빈도는 매우 희귀하다.³⁸⁾ 정확한 빈도 및 이의 지역적, 문화적, 인종적 차이 등에 대해선 알려져 있는 데이터가 없는 상황이어서 향후 많은 연구가 필요할 것이고, 이는 본 질환의 적절한 예방 전략의 수립을 위해 특히 중요할 것이다.

HPV(+) 두경부암의 예후는 다른가? 그렇다면 그 이유는?

HPV(+) 구인두암은 HPV(-) 구인두암에 비해 낮은 T병기,

높은 N병기, 즉 진행된 총병기에서 주로 발견된다.²⁾ 그리고 저분화, 비각화(non-keratinizing)형이 많고, 기저양암(basaloid cancer)의 빈도도 높다.²⁾ HPV(+) 구인두암은 여러 치료에 대한 반응이 좋아 HPV(-)에 비해 유의하게 우월한 전체(overall), 질병 특정(disease-specific) 생존을 보임이 여러 후향적 연구에서 보고되었는데,^{2,29)} 대개 20~80% 가량 사망률이 감소하였다고 했다.³⁹⁾ 최근 대표적인 전향적 다기관 연구들인 ECOG 2399, RTOG 0129, TROG 02.02, TAX 324, 그리고 DHANCA 6/7 등에서도 HPV(+) 구인두암이 HPV(-) 비교군에 비해, 전체 생존의 위험 비(hazard ratio)가 0.20~0.62 정도로 낮아지는 결과를 보였다(Table 1).^{17,40,41)} 대부분 HPV(+) 구인두암은 다른 좋은 예후인자인 양호한 전신상태, 낮은 흡연율, 낮은 동반질환 보유 등의 양상을 보이지만, 이런 것은 HPV(+) 구인두암의 우월한 생존율 중 10%만을 설명할 뿐이고, 이 요인들을 모두 보정한 후에도 HPV(+) 구인두암이 월등히 좋은 예후를 보이는 데는 변함이 없었다.⁴⁰⁾

다른 중요한 예후인자로 는 흡연 여부가 있다. HPV(+) 구인두암 내부에서 비흡연자가 흡연자보다 유의하게 예후가 좋기 때문에 흡연 여부는 또 다른 강력한 층화 인자(sub-stratification factor)가 될 수 있다는 보고가 있었다.⁴³⁾ 흡연은 HPV 다음으로 강력한 예후인자라고 생각되기도 한다.⁴⁰⁾ 이 외에도 TP53 변이, epidermal growth factor receptor(EGFR) 발현 여부 등의 분자생물학적 양상 역시 중요하다고 알려져 있다.⁴⁴⁾ 다만, 이런 보고들은 대부분 적은 환자군을 대상으로 한 경우가 대부분이어서 아직 논란의 여지가 있다. 대규모 환자군을 대상으로 한 추후 연구에서 이러한 예후 인자들의 타당성이 검증되어야 할 것이다.

왜 HPV(+) 환자들의 예후가 좋은지 아직 명확하지는 않으나, 여러 가설이 있다. 즉, HPV(+) 종양은 방사선치료나 Cisplatin 항암치료에 HPV(-) 종양에 비해 반응성이 좋다.²¹⁾ TP53 변이의 빈도가 낮고, 두경부암에서 자주 관찰되는 필드암화(field cancerization)가 적다.⁴⁵⁾ 그리고 흡연에 의한 발암 기전과 관련 있는 무작위적 유전체 변이의 양상도 적는데, 즉 3p, 9p, 17p 같은 부위의 이형 손실(loss of heterozygosity)이나 불안정성(microsatellite instability)의 빈도가 HPV(-)에

Table 1. Landmark prospective studies of the evaluation of HPV infection as a prognosticator

Regimen (trial)	Reference	Number of cases	Follow-up time (years)	Overall survival HR (95% CI)
Induction+CRT (ECOG2399)	Fakhry, et al. 2008 ⁵⁵⁾	96	2	0.36 (0.15-0.85)
CRT (TROG 02.02)	Rischin, 2010 ⁵⁶⁾	185	5	0.36 (0.17-0.74)
CRT (RTOG0129)	Ang, et al. 2010 ⁵⁷⁾	323	5	0.42 (0.27-0.66)
Induction+CRT (TAX324)	Sher, et al. 2011 ⁵⁸⁾	111	5	0.20 (0.10-0.38)
Radiation (DAHANCA6/7)	Lassen, et al. 2011 ⁵⁹⁾	794	5	0.62 (0.49-0.78)

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, CRT: chemoradiation, HPV: human papillomavirus. Adapted from Chaturvedi. Head Neck Pathol 2012;6 Suppl 1:S16-24⁴²⁾

비해 낮다.¹¹⁾ 아울러 간과할 수 없는 것은 E6/E7 등의 바이러스 종양 단백은 그 자체로 항원성을 가지므로 종양이 면역 회피기전을 가진다 해도 면역 기전의 표적이 되기 쉬운 점도 HPV(+) 종양의 예후가 우월한 하나의 요인이라고 설명된다.⁴⁶⁾

이러한 HPV(+) 종양의 우월한 생존 경향을 고려하여 최근에는 치료 강도를 줄여서 동등한 생존율은 유지하면서 치료 관련 독성을 줄이려는 약화(de-escalation) 치료의 가능성이 조심스럽게 모색되고 있다. 여러 전임상 데이터를 기반으로 하여 임상시험이 계획되거나 이미 진행 중인데, 귀추가 주목되는 대표적인 시험들로 ECOG의 2상 시험과 RTOG의 3상 시험이 있다.⁴⁷⁾

HPV(+) 두경부암에 대한 수술적 치료의 의미는?

HPV(+) 종양에 대해서 수술적으로도 기존과는 다른 원칙을 적용하려는 시도도 활발히 진행되고 있다. 과거에 Licitra 등⁴⁴⁾이 수술 및 수술 후 방사선치료를 주치료로 받았던 중례들을 대상으로 한 후향적 분석에서 HPV(+) 종양의 5년 전체 생존율이 80%로 HPV(-) 종양의 40%에 비해 유의하게($p=0.002$) 우월했다고 보고한 바와 같이, HPV(+) 종양은 비수술적 치료와 흡사하게, 수술을 초치료로 받은 경우에도 더 양호한 예후를 보임이 인정되어 왔다. 특히 표적치료제 등 새로운 항암제의 개발이나 방사선치료 기법의 발달한 상황과 대별되게, 수술 기법 역시 최근 10여 년간 많은 진보가 있었고, 기본 개념의 변화가 있었다. 경부 개방 접근이나 하악 절골 접근법이 아닌 경구강 접근법만을 이용한 인두와 후두 종양 절제 수술이 여러 수술 기구 및 기법의 발달 덕분에 가능해 졌다. 특히 HPV(+) 종양은 전술한 종양생물학적 특성을 고려하면 이러한 수술 기법이 더 광범위하게 적용될 수 있는 여지가 클 것으로 기대된다. 이러한 수술 기법의 가장 중요한 의의는 적절한 종양절제를 가능하게 하고, 생존율에서 손해보지 않으면서도 환자의 삶의 질을 최대한 유지하는 것이 가능하게 되었다는 점이라고 할 수 있다.

최근 여러 임상시험에 적용되고 있는 대표적인 수술 기법으로는 경구강 레이저현미경 수술(transoral laser microsurgery)과 경구강 로봇수술(transoral robotic surgery)이 있다. 우선, 경구강 레이저현미경 수술이 적절한 인두암의 절제를 위해 적합하고, 수술 후 기능도 우수했다는 몇몇 보고들이 있었다.^{48,49)} 역시 다른 여러 연구에서 경구강 로봇수술이 특정 구인두암에서 효용성이 있음도 보고되었다.^{50,51)} 이러한 수술 기법은 1~3기의 구인두암의 단독치료로 우선 시도될 수 있는 방법들이고, 4기에서도 수술 후 방사선치료를 병합 적

용하는 방법으로 시도될 수 있다. 이러한 방법들은 적절하게 적용하는 경우, 여러 치료에 따른 이환을 줄이는 데도 일익을 담당할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

반면, 이러한 수술적 기법들의 치료적 유용성에 대해 방사선치료를 기반으로 하는 치료 방침과의 비교연구 결과가 아직 없는 상황이다. 또한 치료적 효용성뿐만 아니라, 삶의 질 측면에서 어떤 치료를 기본으로 하는 것이 우월한지에 대해 논쟁의 여지가 있는 상황이어서 향후 비교 연구를 위한 규명이 요구되고 있기도 하다. 이러한 점에 대한 규명을 통하여 HPV(+) 종양에 대한 표준 치료 전략이 제시될 수 있을 것이다.

HPV 관련 구인두암의 일차, 이차 예방 방법은?

HPV의 장기간 지속 감염이 세포변성 등의 전암성 병변을 초래하고, 결국 악성 종양을 형성하는 기전은 자궁경부암에 명백하게 알려져 왔다. 이러한 지식은 장차 조기 진단 및 치료를 통해 암의 발생 및 진행을 줄이는 이차 예방을 위해서 중요한 기반 지식이 되어 왔다.

안타깝게도 HPV(+) 편도암 역시 이러한 20년 이상의 장기간 감염, 전암 병변 상태를 거쳐서 발생할 것으로 예측되지만, 구체적인 전암 병변의 양상 및 이에 대한 적절한 진단, 치료 전략에 대해서는 알려져 있는 것이 없다. 대부분의 HPV(+) 편도암은 편도 조직의 심부에 위치하는 틈(crypt) 부위에서 초기 병변이 발생한다. 이는 자궁경부에서 암이 주로 발생하는 변형대(transformation zone)와 비슷한 부분이지만, 해부학적 특성 상 자궁경부에 비해 초기진단을 위한 검사 및 적절한 검체의 채취가 어렵고 방법이 정립되어 있지 않다.⁵²⁾ 결론적으로, 현재까지 HPV(+) 구인두암의 조기 진단을 위한 이차 예방은 어려운 상태로 남아 있어서 향후 시급하고 중요한 연구 과제가 될 것으로 전망된다.

최근 상용화된 HPV 백신이 항문, 생식기암의 일차 예방에 결정적 역할을 함은 널리 알려진 사실인데, HPV(+) 구인두암의 일차 예방에서도 핵심적인 역할을 할 것으로 기대, 예측되고 있다.⁵³⁾ 상용화된 2가형과 4가형 백신의 주 표적 아형이 구인두암의 90% 이상을 차지하는 16형 HPV라는 점도 역시 중요하다. 항문, 자궁경부, 질, 음문 등에서 이러한 백신이 가장 중요한 암 발생 요인인 HPV 지속 감염을 효과적으로 예방한다는 점이 이미 밝혀져 있는데,⁵⁴⁾ 구강 내 HPV 지속 감염의 예방에 있어서도 중요한 역할을 할 가능성이 높다. 아직 이러한 유추를 뒷받침하는 역학적 결과가 나와 있지는 않지만, 몇몇 국가에서 HPV 백신을 투여 받은 코호트에 대한 장기 임상 관찰이 진행 중이어서, 이 코호트에서 구강 내 감염

양상과 구인두암 발생 양상을 적절한 시점에 분석한다면 상기가설이 맞는 지 검증이 될 것으로 기대된다. 이러한 데이터가 기반이 된다면 구인두암의 예방을 위해서도 HPV 백신을 투여해야 한다는 개념이 궁극적으로 정립, 일반화될 수 있을 것이다.

구강의 HPV 지속 감염은 남자에서 더 빈번하다. 따라서, 최근 미국 질병관리 본부에서는 9~26세 사이의 여자와 더불어, 9~21세 사이의 남자에게도 HPV 예방 백신의 접종을 권고하고 있다. 이러한 권고가 적용되기 시작한 출생 코호트부터 HPV 구강 내 지속 감염과 HPV 관련 구인두암의 일차 예방률이 비약적으로 향상될 것으로 기대할 수 있다.

결론 및 과제

지난 10여 년간의 여러 연구를 통하여 HPV(+) 구인두암이 여러 국가에서 급격히 증가하고, 이 질환이 과거 고전적인 두경부암과는 임상적, 생물학적으로 별개의 질환이라는 점을 알게 되었다. 여러 환자대조군 연구에서 HPV(+) 구인두암의 발생은 성생활 습관과 밀접한 관계를 가지고, 항암 방사선치료 등의 치료에 양호한 반응을 보인다는 점이 규명되었다. 그리고 이 질환은 최근 대부분의 국가에서 급격히 증가하고 있다. 아울러 예방 백신도 본 질환의 예방에 장차 큰 역할을 할 것으로 기대되고 있다.

그래도 아직 여러 의문점 및 과제가 남아 있는 상황이다. 아직 HPV의 구강 내 감염의 정확한 경로, 빈도, 발암 과정 등의 자연사에 대한 정확한 이해 및 기전이 규명되지 않고 있다. 이를 위하여 특정 인구군에서 장기간의 코호트 연구가 필요할 것이다. 아울러 적절한 이차 예방 및 조기 검진을 위해서 HPV(+) 구인두암의 전암성 병변의 양상과 적절한 세포, 조기 진단 전략이 개발되는 것은 매우 중요할 것이다.

마지막으로 HPV(+) 구인두암의 양호한 예후를 가능하게 하는 기전에 대한 연구, 이해의 심화는 장차 효과적인 신 치료법의 개발에도 도움이 될 것이다. 아울러 HPV(+) 종양모델을 이용한 치료법 연구는 HPV(+)뿐 아니라 HPV(-) 종양과 궁극적으로 다른 원발 부위암에 대한 향상된 치료법 개발을 위한 단초가 될 수도 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030-44.
- 2) Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004;31(6):744-54.
- 3) Park WS, Ryu J, Cho KH, Choi MK, Moon SH, Yun T, et al. Human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas in Korea: use of G1 cycle markers as new prognosticators. *Head Neck* 2012;34(10):1408-17.
- 4) Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709-20.
- 5) D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944-56.
- 6) Junor EJ, Kerr GR, Brewster DH. Oropharyngeal cancer. Fastest increasing cancer in Scotland, especially in men. *BMJ* 2010;340:c2512.
- 7) Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125(2):362-6.
- 8) Shaw R, Robinson M. The increasing clinical relevance of human papillomavirus type 16 (HPV-16) infection in oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011;49(6):423-9.
- 9) Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467-75.
- 10) Kreimer AR, Clifford GM, Snijders PJ, Castellsagué X, Meijer CJ, Pawlita M, et al. HPV16 semiquantitative viral load and serologic biomarkers in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2005;115(2):329-32.
- 11) Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, Meijer CJ, Ruijter-Schippers HJ, Leemans CR, et al. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(13):998-1006.
- 12) Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1772-83.
- 13) Pintos J, Black MJ, Sadeghi N, Ghadirian P, Zeitouni AG, Viscidi RP, et al. Human papillomavirus infection and oral cancer: a case-control study in Montreal, Canada. *Oral Oncol* 2008;44(3):242-50.
- 14) Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(21):1626-36.
- 15) Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M, Koifman S, Matos E, Eluf-Neto J, et al. Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions. *Int J Epidemiol* 2011;40(2):489-502.
- 16) Smith EM, Ritchie JM, Pawlita M, Rubenstein LM, Haugen TH, Turek LP, et al. Human papillomavirus seropositivity and risks of head and neck cancer. *Int J Cancer* 2007;120(4):825-32.
- 17) Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F34-54.
- 18) Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010;39(1):166-81.
- 19) Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001;344(15):1125-31.
- 20) Ramqvist T, Dalianis T. An epidemic of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) due to human papillomavirus (HPV) infection and aspects of treatment and prevention. *Anticancer Res*

- 2011;31(5):1515-9.
- 21) Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):261-9.
 - 22) Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294-301.
 - 23) Auluck A, Hislop G, Bajdik C, Poh C, Zhang L, Rosin M. Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience. *Cancer* 2010;116(11):2635-44.
 - 24) Hocking JS, Stein A, Conway EL, Regan D, Grulich A, Law M, et al. Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. *Br J Cancer* 2011;104(5):886-91.
 - 25) Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57(5):449-55.
 - 26) Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer* 2011;129(3):733-41.
 - 27) Mørk J, Møller B, Dahl T, Bray F. Time trends in pharyngeal cancer incidence in Norway 1981-2005: a subsite analysis based on a reabstraction and recoding of registered cases. *Cancer Causes Control* 2010;21(9):1397-405.
 - 28) Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006;119(11):2620-3.
 - 29) Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11(8):781-9.
 - 30) D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med* 2011;53 Suppl 1:S5-11.
 - 31) Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407-20.
 - 32) Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klusmann JP, Lee JH, Wang D, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004;108(5):766-72.
 - 33) Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(23):1801-10.
 - 34) Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010;37(6):386-91.
 - 35) Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307(7):693-703.
 - 36) Beachler DC, Weber KM, Margolick JB, Strickler HD, Cranston RD, Burk RD, et al. Risk factors for oral HPV infection among a high prevalence population of HIV-positive and at-risk HIV-negative adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(1):122-33.
 - 37) D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1263-9.
 - 38) D'Souza G, Fakhry C, Sugar EA, Seaberg EC, Weber K, Minkoff HL, et al. Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer* 2007;121(1):143-50.
 - 39) Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(8):1813-20.
 - 40) Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24-35.
 - 41) Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le QT, Peters LJ, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4142-8.
 - 42) Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol* 2012;6 Suppl 1:S16-24.
 - 43) Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, Voogd AC, Schepers M, Bot FJ, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008;122(12):2656-64.
 - 44) Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5630-6.
 - 45) Dai M, Clifford GM, le Calvez F, Castellsagué X, Snijders PJ, Pawlita M, et al. Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: matched analysis of the IARC multicenter study. *Cancer Res* 2004;64(2):468-71.
 - 46) Hoffmann TK, Arsov C, Schirlau K, Bas M, Friebe-Hoffmann U, Klusmann JP, et al. T cells specific for HPV16 E7 epitopes in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Cancer* 2006;118(8):1984-91.
 - 47) Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2012;22(2):128-42.
 - 48) Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Perry WC. Carcinoma of the tongue base treated by transoral laser microsurgery, part two: persistent, recurrent and second primary tumors. *Laryngoscope* 2006;116(12):2156-61.
 - 49) Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, Hayden RE, Grant DG, Rich JT, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck* 2011;33(12):1683-94.
 - 50) Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Snyder W, Sherman E, Quon H. Transoral robotic surgery: radical tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(12):1220-6.
 - 51) Moore EJ, Olsen KD, Kasperbauer JL. Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study of feasibility and functional outcomes. *Laryngoscope* 2009;119(11):2156-64.
 - 52) Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP, Gillison ML. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: evaluation of an oropharyngeal "pap-test equivalent" in high-risk populations. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(9):1378-84.
 - 53) Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008;113(10 Suppl):3036-46.
 - 54) Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365(17):1576-85.
 - 55) Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):261-9.
 - 56) Rischin D. Oropharyngeal cancer, human papilloma virus, and clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28(1):1-3.
 - 57) Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with

- oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363(1):24-35.
- 58) Sher DJ, Posner MR, Tishler RB, Sarlis NJ, Haddad RI, Holupka EJ, et al. Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: a subset analysis of TAX 324. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(5):e813-8.
- 59) Lassen P, Eriksen JG, Krogdahl A, Therkildsen MH, Ulhøi BP, Overgaard M, et al. The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. Radiother Oncol 2011;100(1):49-55.

정답 및 해설

답 안면신경초종

해설 좌측 안면신경관의 유양돌기분절에서 확장이 관찰되어 안면신경초종을 의심할 수 있다.