

두경부암에서 인간유두종바이러스 : 치료

중앙대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
이 세 영

HPV in Head and Neck Cancer : Treatment

Sei Young Lee, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Chung-Ang University College of Medicine,
Seoul, Korea

서 론

과거 20~30년간 미국 및 북유럽에서 두경부암의 발생 빈도는 흡연율이 감소함에 따라 조금씩 낮아지고 있지만, 두경부암 중 구인두암은 이와 반대로 그 빈도가 매년 2% 가량 증가하고 있으며 특히 흡연과 음주를 하지 않는 젊은 남성들에서 구인두암의 발생 증가가 뚜렷이 관찰되고 있다. 최근, 이러한 구인두암의 발생 빈도의 증가가 인간유두종바이러스(Human papillomavirus, HPV)의 감염 증가와 관련이 있음이 확인되었으며, 이에 따라 HPV는 전통적인 두경부암의 원인 인자들인 술, 담배와 함께 두경부암을 일으키는 중요한 원인 중 하나로 여겨지게 되었다. 비흡연자의 경우 구강 내에 HPV가 감염된 경우, 감염이 되지 않은 경우보다 두경부암의 발생 확률이 15~200배 가량 높아지는 것으로 알려져 있다.¹⁻⁵⁾

1981년 최초로 두경부암과 HPV와의 연관성이 확인된 이후 두경부암의 다양한 부위에서의 HPV prevalence를 확인한 결과 전체 두경부암의 약 1/4이 HPV와 연관이 있는 것으로 알려져 있으며 특히 구인두암 중 편도암과 설근부암의 경우 전체의 약 2/3 가량이 HPV와 연관이 있는

것으로 알려져 있다. 더불어 북유럽의 경우 1970년 부터 2007년까지 HPV에 의한 구인두암의 발생율이 약 7배 가량 증가한 것으로 보고 되어 HPV는 두경부암 중 구인두암에서 가장 중요한 원인인자로 알려지게 되었다.⁶⁻⁷⁾ 하지만, 구인두암을 제외한 다른 부위의 두경부암에서는 산발적으로 HPV가 원인 인자 중 하나라는 보고들이 있으나 아직까지는 HPV와의 상관 관계가 높지 않은 것으로 알려져 있다.

HPV에 의해 발생한 두경부암은 HPV에 의해 발생하지 않은 두경부암과 뚜렷이 구별되는 특징을 가지고 있다. HPV에 의해 발생한 두경부암은 구인두 특히 편도에 호발하는 경향이 있고, 비교적 젊은 사람들에게 발생하며, 흡연이나 음주보다는 특징적인 성생활의 패턴이 위험인자로 인식되고 있으며, 방사선 치료나 항암방사선동시치료에 효과가 더 좋아 예후가 양호한 것으로 알려져 있고, 그 빈도가 점점 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 특징들 중 HPV에 의해 발생한 두경부암이 예후가 우수하다는 점 때문에 HPV(+) 두경부암의 치료에 있어서 기존의 두경부암과는 다른 접근 방법이 필요하다는 주장이 여러 연구자들을 통해 제기되어 왔으나, 아직까지 HPV의 감염 여부와 두경부암의 치료 방법의 결정을 연관시키는 데는 부족함이 있는 것이 사실이다.⁸⁻¹¹⁾

본 연구에서는 HPV에 의해 발생한 두경부암, 특히 구인두암의 임상적 특징을 알아보고, HPV의 감염 여부가 두경부암의 치료에 어떤 영향을 줄 수 있는지 현재까지의

교신저자 : 이세영, 156-755 서울 동작구 흑석동 224-1
중앙대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (02) 6299-1779 · 전송 : (02) 825-1765
E-mail : syleemd@cau.ac.kr

연구들을 통해 알아보고자 하며, 향후 나아가야 할 방향이 무엇인지 알아보고자 한다.

HPV에 의한 Oncogenesis

HPV의 감염에 의한 종양 발생 과정을 간략히 살펴 보면, HPV가 상피세포 내로 감염되기 위해서는 먼저 원형인 HPV DNA의 한 부분이 파괴되어 선형으로 변한 후 상피세포의 핵 내로 들어가는 integration이 일어나야 한다. 이때 원형인 HPV DNA 중 disruption이 잘 발생하는 곳이 E2 ORF(open reading frame)이며 이에 따라 E2의 주요 기능인 HPV oncogene의 억제 작용이 소실되게 되고, HPV의 oncogene인 E6와 E7의 비정상적인 전사가 일어나게 된다. 발현이 증가된 E6는 tumor suppressor protein인 p53에 결합하여 p53을 degradation 시켜 상피세포의 apoptosis를 억제하고, E7은 retinoblastoma protein(pRb)에 결합하여 세포 주기를 S-phase에 들어가게 하여 세포 주기를 disruption 시키고 세포 분열과 malignant transformation을 유도하며 이 과정에서 p16의 증가가 일어나게 된다. 이러한 종양 발생 과정에서 p53과 pRb는 mutation 되는 것이 아니라 inactivation 된다는 것이 다른 원인에 의한 두경부암의 종양 발생 과정과 구별되는 점이다.¹²⁻¹⁵⁾

이러한 과정을 거쳐 HPV에 의한 oncogenesis가 일어나기 때문에 두경부암 조직에서 단순히 HPV가 발견이 되었다고 해서 HPV에 의해 발생한 두경부암이라고 판단할 수는 없으며, 반드시 HPV DNA의 integration 여부를 확인하거나, 간접적인 방법인 p16의 발현 증가를 확인하여야 HPV에 의해 발생한 두경부암이라고 할 수 있다. 하지만 일부 두경부암에서는 HPV의 감염 없이 p16의 발현이 증가할 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.

HPV(+) 두경부암의 특징

HPV(+) 두경부암은 HPV(-) 두경부암과는 다른 생물학적 및 임상적 특징을 가지고 있다. 먼저 임상적 특징을 보면 HPV(+) 두경부암은 구인두, 특히 편도와 설근부에 호발하는 경향이 있고, 조직학적으로 poorly differentiated 또는 basaloid type이 많으며, HPV(-) 두경부암보다 좀더 젊은 연령에서 호발하고, 특징적인 성생활의 패턴이 주요

한 위험인자로 알려져 있다. 또한 HPV(+) 두경부암은 그 빈도가 점점 증가하고 있으며 HPV(-) 두경부암에 비해 예후가 우수한 것으로 알려져 있다. 생물학적 특징을 보면, HPV(+) 두경부암의 경우 p53이 mutation없이 wide type인 경우가 많으며, pRb가 감소하고 p16이 증가하며, EGFR이 낮은 것이 특징이다. 이러한 차이점은 특징적인 성생활의 패턴이나 다른 두경부암과는 다른 종양 발생 과정이 주요한 원인인 것으로 알려져 있다.^{16,17)}

HPV(+) 두경부암의 예후

HPV(+) 두경부암의 가장 큰 특징은 HPV(-) 두경부암에 비해 예후가 우수하다는 것인데 그 이유로는 환자들의 상당수가 흡연을 하지 않아 field cancerization이 없고, 바 이러스의 특정 항원에 대한 immune surveillance 작용이 있으며, p53과 pRb에 mutation이 발생하지 않아 방사선 치료나 항암화학요법에 대한 apoptosis 반응이 유지되고 있기 때문인 것으로 알려져 있다.^{8,18,19)} 이와 같이 HPV(+) 두경부암의 우수한 예후는 두경부암의 치료 방법을 결정할 때에 중요한 요소가 될 수 있으며, 이를 위해서는 현재 까지 HPV(+) 여부가 두경부암의 예후에 어떠한 영향을 주는지에 대한 후향적 또는 전향적 연구 결과들을 정리하는 것이 필요하다.

Ang 등은 Radiation Therapy Oncology Group (RT-OG) 0129 study에 참여한 환자 중 구인두암 환자들을 대상으로 HPV16 DNA가 예후를 예측할 수 있는 지표가 될 수 있는지 확인하는 후향적 연구를 시행하였다. 433명의 구인두암 환자 중 HPV DNA에 대한 검사가 가능하였던 323명을 대상으로 하였으며 환자들은 모두 항암방사선 동시치료를 받았다. HPV DNA(+)는 64%에서 관찰되었고, 이들 중 93%에서 p16의 과발현이 관찰되었다. HPV DNA(+) 구인두암 환자들의 3년 생존율은 82%였고, HPV DNA(-) 구인두암 환자들의 3년 생존율은 57%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 또한, 나이, 인종, 건강 상태, 병기, 흡연 여부 등을 고려했을 때에도 HPV DNA(+) 구인두암은 HPV DNA(-) 구인두암에 비해 암으로 인해 사망할 확률이 58% 낮다고 보고하였다. 흥미로운 것은 흡연을 할 경우 HPV DNA(+) 구인두암과 HPV DNA(-) 구인두암에 모두 나쁜 영향을 주는 것으

로 나타났는데, 1 갑년(pack year) 당 두 군 모두 암이 재발할 확률과 암으로 인해 사망할 확률이 1%씩 증가하는 것으로 나타났다. 이에 따라 연구자들은 HPV DNA의 유무와 흡연력, 종양 병기 및 경부 병기를 기준으로 구인두암을 저 위험, 중증도 위험, 고 위험의 3군으로 나눌 수 있다고 하였고, 실제로 중증도 위험군인 HPV DNA(+)이면서 10갑년 이상의 흡연력이 있고 경부 병기가 높은(N2, N3) 구인두암 환자들과 HPV DNA(-)이면서 종양 병기가 T2 또는 T3이고 흡연을 하지 않은 구인두암 환자들의 3년 생존율은 비슷하다고 보고하였다.²⁰⁾

University of Michigan Cancer Center 9921 study는 두경부암 환자에서 HPV DNA와 예후와의 상관관계를 알아본 최초의 전향적 연구이다. Induction chemotherapy와 항암방사선동시치료를 받은 stage III, IV의 구인두암 환자를 대상으로 하였으며, 42명의 환자 중 27명에서 HPV DNA가 확인되었다. HPV DNA(+) 구인두암의 경우 induction chemotherapy에 93%에서 반응을 보였으며 89%에서 항암방사선동시치료에 반응을 보였으나, HPV DNA(-) 구인두암의 경우 67%가 induction chemotherapy에 반응하였고 47%가 항암방사선동시치료에 반응하였다. 두 군간의 생존율은 통계학적으로 의미 있게 차이가 있었으며(p=0.007), p16의 발현은 HPV copy number, induction chemotherapy와 항암방사선동시치료의 반응을 및 무병생존율과 통계학적으로 의미 있는 상관관계를 보였다.²¹⁾

Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) study 2399는 stage III와 IV의 두경부암 환자들을 대상으로 HPV DNA 유무와 치료결과가 어떤 관계가 있는지 알아본 전향적 연구이다. 환자들은 69명의 구인두암 환자와 36명의 후두암 환자였으며, paclitaxel과 carboplatin으로 2차례 induction chemotherapy를 받은 후 종양이 완전 관해 되거나 부분 관해가 된 경우 7주간 항암방사선동시치료를 받게 하였다. 연구 결과를 보면 HPV DNA(+)인 경우 induction chemotherapy(82% vs 55%, p=0.01)와 항암방사선치료에 반응을 보이는 경우(84% vs 57%, p=0.007)가 HPV DNA(-)인 경우에 비해 통계학적으로 유의하게 높았으며, 1년(97% vs 90%)과 2년 생존율(95% vs 62%)도 HPV DNA(+)인 경우가 HPV DNA(-)인 경우에 비해 높은 것으로 나타났다. 또한, HPV DNA(+)인 경우 환자들의 나이, 종양

의 병기, 건강 상태 등과 관계 없이 사망률이 낮은 것으로 나타났으며, 구인두암의 경우 HPV DNA(+)인 환자들은 구인두암으로 사망할 가능성이 HPV DNA(-)인 환자들보다 61%정도 낮은 것으로 나타났다.²²⁾

이상에서 살펴본 바와 같이 HPV(+) 두경부암은 HPV(-) 두경부암에 비해 예후가 우수한 것으로 나타났으며, 이는 HPV(+) 두경부암의 초 치료 성적이 우수하고 재발률이 낮기 때문인 것으로 확인되었다. 더불어 HPV(+) 두경부암이라 하더라도 흡연을 할 경우 그 정도에 비례해 예후가 나빠지는 것으로 확인되었는데, Maxwell 등에 의하면 HPV(+) 두경부암 환자 중 흡연을 전혀 하지 않은 환자의 경우 재발률이 6%이나, 현재 흡연을 하였거나 과거에 흡연을 하였을 경우 재발률이 35%로 5배 이상 높아진다고 보고하였으며, HPV(-) 두경부암 환자의 경우 재발률이 50%정도 된다고 보고하였다.²³⁾

두경부암 치료방법의 문제점

현재 사용되고 있는 두경부암의 치료법의 선택 기준은 주로 종양의 위치 및 크기와 경부 림프절 전이 여부 등과 같은 종양의 병기를 우선적으로 고려하여 시행되고 있으며, 이는 종양의 병기 이외에는 환자의 예후를 예측할 수 있는 믿을만한 지표가 부족하기 때문이다. 따라서 환자가 가지고 있는 종양의 생물학적 특성이 고려되지 않은 채 일률적으로 치료가 이루어지고 있다. 더불어 치료의 성공률을 높이기 위해 induction chemotherapy, hyperfractionated radiotherapy, 항암방사선동시치료, 광범위한 절제술, EGFR의 사용 등 점점 치료의 강도가 높아지고 있으나 실제로 두경부암 환자의 생존율은 큰 변화가 없으며, 오히려 고강도 치료에 따른 많은 부작용들이 발생하여 환자의 삶의 질에 중요한 영향을 주고 있다. 따라서, 종양의 병기 이외에 환자 개개인의 종양생물학적 특성을 고려하여 예후를 좀 더 정확히 예측할 수 있는 새로운 지표를 개발해야 할 필요성이 높아지고 있으며, 이를 통해 예후가 나쁠 것으로 예상되는 환자들에게는 부작용을 최소화하면서 좀더 적극적인 치료를 시도해야 하며, 예후가 비교적 좋을 것으로 예상되는 환자들에게는 불필요한 고강도의 치료법 대신 치료의 강도를 낮춰 환자의 삶의 질을 높이는데 주력해야 할 것이다.

향후 HPV의 감염 여부를 고려한 두경부암의 치료 방향

비록 현재 두경부암의 치료 방향이 치료의 성공률을 높이기 위해 점차 고강도의 치료를 시도하는 추세이지만, HPV(+) 두경부암이 HPV(-) 두경부암에 비해 예후가 우수하다는 것이 여러 연구를 통해 확인되었고, 이러한 HPV(+) 두경부암의 빈도가 점차 증가하고 있다는 것을 고려할 때 HPV DNA의 유무에 따라 두경부암의 치료 방법도 달라질 필요가 대두되고 있다. 즉, 두경부암(특히 구인두암)을 크게 HPV(+) 이면서 흡연을 하지 않은 군, HPV(+) 이면서 흡연력이 있는 군, HPV(-) 인 군으로 나누어 이를 각각 저 위험, 중증도 위험, 고 위험 군으로 정하고 저 위험 군의 경우 고식적인 치료에 따른 합병증이나 후유증을 감소시키기 위해 치료의 강도를 낮추거나 불필요한 병합 치료를 지양하는 방향으로의 접근이 요구되고 있다. 하지만, 현재 이러한 접근 방법에 대해서 여러 의문점들이 있는 것도 사실이다. 예를 들어, 저 위험 군은 기능의 보존을 위해 비수술적 치료가 우선시 되어야 하는가?, 만약 병변이 작다면 추후 사용 가능한 구제 치료법을 위해 수술적 치료를 우선적으로 고려하여야 하는가?, 초 치료로 방사선 치료를 고려한다면 조사하는 방사선의 양과 범위는 얼마나 감소시키는 것이 가능한가?, 방사선 치료 단독으로도 항암 방사선동시치료만큼의 효과를 볼 수 있는가?, induction chemotherapy는 반드시 필요한 치료인가?, 현재 시행되고 있는 고식적인 치료 방법들의 부작용이나 합병증이 심각한 문제인가? 등등이 있다.

이러한 의문점들을 해결하고, 궁극적으로 치료의 강도를 낮추기 위해서는 저 위험 군을 대상으로 한 잘 계획된 전향적, 무작위 배정 연구가 필요하다. 하지만, 이러한 연구는 아직까지 보고된 바는 없으며, 현재 몇 가지 연구들이 진행 중인 것으로 알려져 있다. 대표적인 연구들을 살펴 보면, Phase II ECOG 1308 trial은 HPV DNA(+) resectable 구인두암을 대상으로 하는 연구로 먼저 paclitaxel과 cetuximab으로 induction chemotherapy를 시행한 후 완전 관해를 보이는 환자들에게는 54 G의 항암방사선동시치료를 시행하고, 완전 관해를 보이지 않은 환자들에게는 69.3 G의 항암방사선동시치료를 시행하며 최소

2년간 추적 관찰한 후 그 결과를 확인할 예정이다. 이외에 Dana-Faber Cancer Center에서도 HPV DNA(+)인 구인두암 환자들을 대상으로 방사선 조사 양을 줄이고자 하는 연구가 진행 중이다.

결론

HPV DNA(+) 두경부암(특히, 구인두암)은 HPV DNA(-) 두경부암에 비해 예후가 우수한 것으로 명백하게 밝혀져 있으며, 이에 따라 HPV DNA(+) 두경부암은 치료의 강도를 낮추고(de-intensification), HPV DNA(-) 두경부암은 치료의 강도를 높이는(intensification) 방향으로 이 두 군에 대한 치료 법이 달라져야 할 것이다. 이는 두경부암 치료 방법의 결정에 전통적으로 사용해 온 병기 이외에 새로운 지표인 HPV DNA 유무가 추가되는 것으로 종양의 생물학적 지표를 이용한 개인별 맞춤 치료(individualized treatment)가 도입되는 것이다. 아직까지는 이러한 접근법에 대한 정당성을 부여할 만큼의 충분한 연구가 시행되지는 않은 상태이지만, 현재 진행중인 또는 앞으로 진행될 여러 연구들을 통해 조만간 충분히 정당성을 확보할 수 있으리라고 예상된다.

중심 단어 : 두경부암 · 인간유두종바이러스 · 치료.

REFERENCES

- 1) Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. *Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the US population ages 20-44 years. Cancer* 2005;103(9):1843-9.
- 2) Canto MT, Devesa SS. *Oral cavity and pharynx cancer incidences rates in the United States, 1975-1998. Oral Oncol* 2002; 38(6):610-7.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, et al. *Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. Acta Otolaryngol* 2005;125(12):1337-44.
- 6) 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.
- 7) Nasman 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) Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlation, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer* 2000;89(3):300-4.
 - 9) Strome SE, Savva A, Brissett AE, Gostout BS, Lewis J, Clayton AC, et al. Squamous cell carcinoma of the tonsils: a molecular analysis of HPV association. *Clin Cancer Res* 2001;8(4):1093-100.
 - 10) Ringstrom E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2002;8(10):3187-92.
 - 11) Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klussmann JP, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2003;104(3):336-44.
 - 12) Lechner MS, Laimins LA. Inhibition of p53 DNA binding by human papillomavirus E6 proteins. *J Virol* 1994;68(7):4262-73.
 - 13) Munger K, Werness BA, Dyson N, Phelps WC, Harlow E, Howley PM. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppression gene product. *EMBO J* 1989;8(13):4099-105.
 - 14) Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004;78(21):11451-60.
 - 15) Duensing A, Munger K. Centrosome abnormalities, genomic instability and carcinogenic progression. *Biochim Biophys Acta* 2110;1471(2):M81-8.
 - 16) Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wul, 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.
 - 17) 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(10):1813-20.
 - 18) Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:805-13.
 - 19) DeWeese TL, Walsh JC, Dillehay LE, Kessis TD, Hedrick L, Cho KR, et al. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins alter cell cycle progression but not radiosensitivity of carcinoma cells treated with low-dose-rate radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(1):145-54.
 - 20) Ang AK, Harris J, Wheeler R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *New Engl J Med* 2010;363(1):24-35.
 - 21) Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3128-37.
 - 22) 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.
 - 23) Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, Worden FP, Lee JS, Eisbruch A, et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res* 2010;16(4):1226-35.