

투고일 : 2010. 7. 31

심사일 : 2010. 8. 13

게재확정일 : 2010. 8. 25

구강암의 연구동향 및 임상적 의의

경북대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실
부교수 권대근, 교수 김진수

ABSTRACT

Current Advancement of Oral Cancer Research and its Clinical Implications

Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyungpook National University
Tae-Geon Kwon, Chin-Soo Kim

Recent advancement in molecular biology enhanced further understanding of the carcinogenesis of oral cancer and its relation with various genetic backgrounds. Familial risk factors includes similar habits of the family and polymorphic variations of the genes. Recently, human papilloma virus has been suggested to be linked with oral cancer progression. Enhancement of understanding of the damage or alteration in molecular pathway in various cellular response of oral cancer progression would lead the targeted therapy or precise early diagnosis of the oral cancer.

Key words : oral cancer, research, molecular biology, clinical implication,

I. 서론

구강암은 입술, 혀, 타액선, 치은, 구강저, 구인두, 협점막, 등에 나타는 암으로 정의되며 인체에서 발병하는 암중 3~5%를 차지하고 전세계적으로 1년에 약 30만명 정도가 구강암으로 진단받는 것으로 보고되고 있다¹⁾. 구강암에 있어서 발암과정은 유전적인 변이(gene alteration)의 축적의 결과이며, 이러한 발암과정은 여러 가지 단계를 거치게 되는데 음주, 흡연, 바이러스 등이 함께 복합될 경우 암화가 촉진된다²⁾.

분자생물학의 등장으로 1970년대에 이르러 어떤

특정한 유전요소가 발암 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지게 되었다. 1971년 미국 닉슨대통령이 암과의 전쟁(War against Cancer)을 선포하고 암을 퇴치할수 있는 재정적, 법적 지원을 아낌없이 쏟아부으면서 암연구에 획기적인 진전을 이루게 되었다. 이러한 심도깊은 연구로 인하여 바이러스가 발암과정에 미치는 영향, 특정 화학적 변이인자(chemical mutagen), 여러 가지 공해물질 또는 식용물질과 암발생의 관련성, 특정 유전적 변이와 세포 발암화의 관련성등이 규명되면서, 마치 박테리아 감염에 항생제가 즉각적으로 효과가 있는 것처럼 특정 암세포에 선

택적이고 효과적으로 작용하는 어떤 물질이 개발되어 개인의 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 맞추어 처방하는 “맞춤의학의 시대”가 도래할것이라는 기대에 부풀어 있었다. 하지만 여전히 암은 정복되지 않고 있으며 이러한 암과의 전쟁은 Medical Vietnam으로 끝나고 있다는 비관적인 견해도 많았다. 그럼에도 불구하고 2003년에 인간유전체 염기서열정보가 완전히 해독되었고, 최근에는 단백질 정보도 포괄적으로 파악되는 시점에 이르고 있기 때문에, 암 연구가 단순히 치료적 접근, 즉 수술-방사선치료-화학요법에 머물지 않고 여러 분야에서 많은 진보를 이루고 있다. 이는 기초적인 연구결과가 임상에 반영되면서 나타난 결과로써 암연구가 치료의 새로운 패러다임을 제시하고 있다는 것을 잘 보여주고 있다.

본 논문에서는 최근 구강암 연구의 중심이 되고 있는 1) 구강암과 관련된 분자생물학적 변이, 2) 바이러스 감염과 구강암에 대하여 알아보고 이들이 구강암의 발암과정/치료예후에 어떻게 관여하는지 살펴보고 국내 구강악안면외과학교실의 최근 연구동향에 대하여 간략히 소개하고자 한다.

II. 구강암과 관련된 분자 생물학적 변이 (Molecular / Genetic alterations in oral cancer)

구강암의 발암과정은 유전적 손상(genetic damage)이 축적되어 세포신호전달, DNA-회복(repair), 세포주기(cell cycle)등의 세포 항상성유지에 필수적인 요소에 문제를 일으키면서 세포의 조절이 되지 않게 되는 다단계 과정(multistage process)이다^{3,4)}. 고전적인 발암과정 모델에 의하면 정상적인 세포성장과 분화, 사멸(apoptosis)에 관련된 유전자가 여러 가지 발암물질이나 화학적 인자등에 의하여 손상을 받게되면 세포분열이 계속 진행되어 암의 시작(initiation)단계에 이르게 된다. 이후 세포에 유

전적 변이가 계속되면 암의 촉진단계(promotion)로 진행되어 양성암이 발현되며 세포는 형태적으로도 변화할 뿐만 아니라 불멸화(immortalization)을 겪게 된다. 이때 종양을 촉진하는 인자는 그 자체로는 발암성이 없지만 암이 시작되는 세포에 작용되면 유전자의 표현형을 바꿀 수 있는 것으로 스트레스, 화학물질등이 포함된다. 이 시기는 아직 가역적인 단계로서 이러한 원인이 제거되면 암이 시작되는 단계로 돌아갈 수 있는 가역적인 단계이다. 그 다음으로 암의 진행단계(progression)에 이르게 되면, 양성병소가 빠르게 자라는 악성 신생물로 변하게 된다. 이때 체세포 돌연변이가 지속되고 세포와 세포외기질(extracellular matrix)간 신호전달에 문제가 생기면서 암세포가 출현하게 된다. 이 과정에서 여러 가지 protease 작용 때문에 세포의 기저막(basement membrane)이 붕괴하고 주변의 혈관 및 임파선을 침범하게 된다. 이와 더불어 암종이 계속 자라기 위하여 필연적으로 혈관형성(angiogenesis)이 같이 일어나게 된다²⁾.

이러한 발암과정에서 유전적으로 변형된 세포의 군집(field of genetically altered cells)이 있으며 이러한 field cancerization 때문에 재발 및 2차암이 생기는 것으로 추측되었다⁵⁾. 즉, 유전적으로 변형한 세포가 점차적으로 증식하여 아직 침범하지 않은 부분(non-invasive field)까지 암종이 확산하게 되며, 이 부분이 아직 현미경으로 암종이 나타나지는 않지만 잠재적인 전암병소 부위가 된다. 이 때문에 비록 병소를 절제 하였다 하더라도 이 field는 계속 남아서 암의 재발 등을 초래하게 된다. Califano 등(1996)⁶⁾은 구강암이 만들어질때 양성 hyperplasia(조직증식)에서 이형성(dysplasia), 상피내암(carcinoma in situ), 그리고 악성침윤성 종양에 이르는 조직 병리학적인 과정중 염색체 손상의 다양한 스펙트럼이 점차 증가하며, 이 소견은 하나의 전구세포(progenitor cell)에서 유래된 동일한 유전적인 배경을 가지는 전암세포의 증식 및 이동과 관련이 있다고 하였다. 최근의 여러 분석에 의하면 암억제인자

TP53, CHDKN2A, pRb 등의 여러 가지 pathway가 손상받게 되면서 field cancerization 을 겪게되는 것으로 보고되고 있으나⁷⁾ 아직도 명확한 유전적 변화의 패턴을 완전히 파악하지는 못하고 있다.

1. 유전적 불안정성(Genetic instability)과 염색체 이상 (Chromosomal aberrations)

1) 구강암과 세포유전학적 변이

구강암 세포들에서는 다양한 염색체 이상을 발견할 수 있다. 암세포의 97%에서 염색체 3p가 부분적 혹은 전체적으로 결손된 것으로 보고되고 있고, 70%에서는 11q13부위가 증폭되어 있음이 밝혀졌다⁸⁾. 특히 11q13부위의 증폭은 악성도가 높고, 말기암, 재발과 전이율이 높은 경우에 빈번하게 나타난다⁹⁻¹¹⁾. 이 11p13부위에는 세포의 DNA 합성개시와 G1/S 전환을 조절하는 Cyclin D1 유전자가 있다. 그 외에

도 분화도가 낮은(poorly differentiated)암에서 1p, 11q, 13, 19, 22q의 증폭이 동반되는 경우가 많다¹²⁾. 또한 9번 염색체의 경우 암의 초기표적이 된다. 예를 들어 9p21부위는 p16, p14 cyclin-dependent-kinase inhibitor를 encoding 하기 때문에 이 부분의 대립유전자 소실(allelic loss)이 구강암에서 나타나게 된다^{13,14)}. 영국 Kings College 의 치대 연구진에 의하면, 구강편평상피 세포암 세포에서 3p24-26, 3p21, 3p13, 9p21부위의 대립유전자의 불안정성이 하나 이상의 locus에서 발견될 경우, 암생존율이 현저히 낮고 사망률이 25배 증가하는 것으로 나타났다⁵⁾. 이를 이형접합소실(loss of heterozygosity)이라고 한다. 즉 부모로부터 받은 염기서열 쌍 중 일부가 소실되어 한쪽만 남은 경우 그래도 남아있는 유전자 때문에, 그 기능이 정상일수 있다. 하지만 후손의 유전자가 돌연변이에 의하여 나머지 대립유전자의 해당 유전자가 기능을 못하는 경우 그 유전자의 기능이 전체적으로 상실

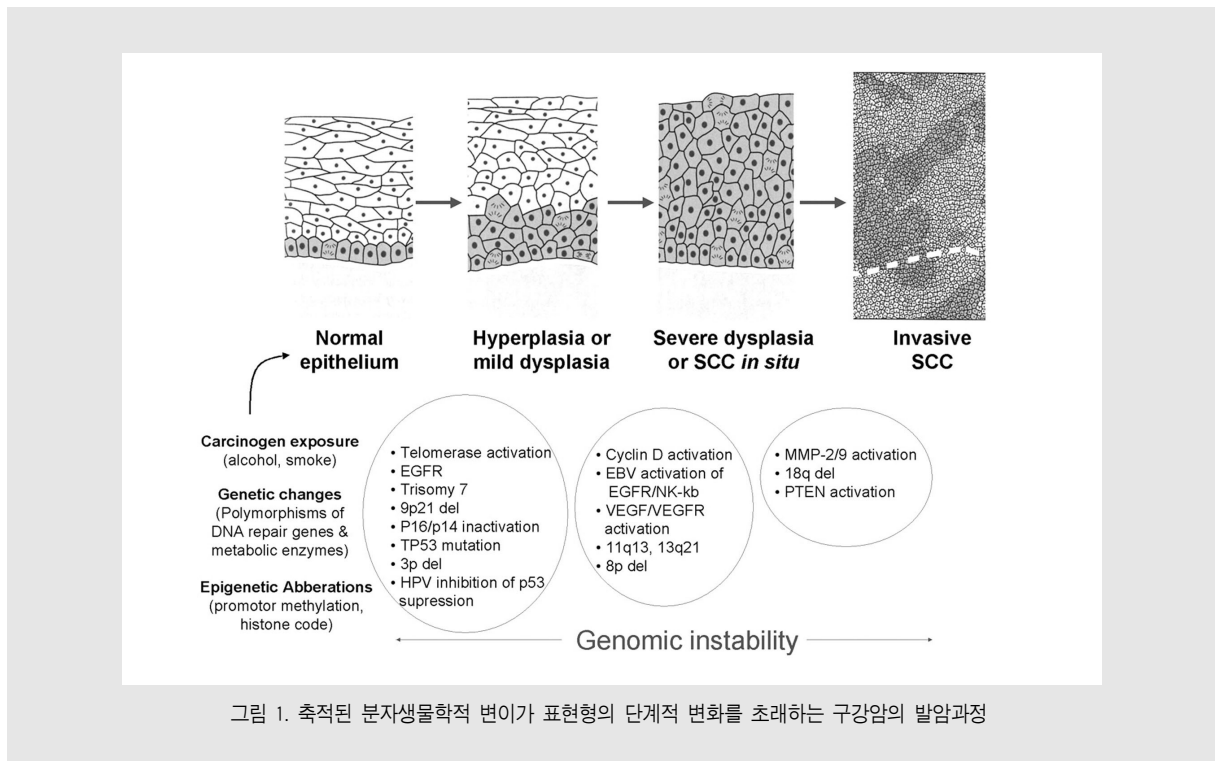


그림 1. 축적된 분자생물학적 변이가 표현형의 단계적 변화를 초래하는 구강암의 발암과정

하게 되는데 이와같은 현상이 주로 암억제 유전자(tumor suppression gene)에 나타나면서 암억제 유전자의 기능상실이 암을 발생시키는 원인이 된다(그림 1).

이러한 유전적 불안정성은 선천적 물려받거나 후천적으로 돌연변이 등에 의하여 초래되어 어떤 특정인에게 구강암이 더 잘생기게 하는 요소가 된다¹⁶⁾. 환자군-정상군 비교연구(case-control study)에 의하면 상부 위장관암과 폐암의 가족력이 있는 경우 환자가 두경부 암에 이환될 확률이 3.5배 정도 높다¹⁷⁾. 캐나다 연구진에 의하면 두경부암 환자에 있어 가족력이 있는 경우 relative risk (상대적위험도)는 3.79였으며 부모형제중 여러 암이 동시에 진단된 경우(multiple primary tumor)가 있을 경우 상대적 위험도는 7.89로 대단히 높게 나타나서¹⁸⁾, 중복암(multiple primary cancer)이 있을 경우 구강암 환자가 유전적 경향을 강하게 나타낸다는 것을 보여주고 있다.

2) Epigenetics

Epigenetics란 DNA 염기서열에는 영향을 주지 않으면서도 유전자의 조절이 일어나는 현상을 말하는 것으로 이러한 유전자 발현의 변화가 자손 세포에게 유전되는 현상을 말한다. 즉 돌연변이가 일어나지 않아도 새로운 형질이 유전될 수 있다는 것이다. 이는 주로 promotor site에 chromatine의 histone modification에 의한 DNA methylation에 변화에 의한 것으로 보고되고 있다¹⁹⁾. Methylation이 일어나지 않아야 하는 경우 methylation이 생기거나 아니면 그 반대인 경우가 있으며, 대부분의 경우 암억제 유전자들이 methylation되면서 그 발현이 억제되고 이에따라 암세포의 활성이 증가하게 된다^{20,21)}. 유전자의 전사가 시작되는 곳에서 매우 가까운 5' promotor의 특정 부위(CpG island: Cytosine-guanine dinucleotides)에 methylation이 일어나면 Histone deacetylase(HDAC)가 methyl-

CpG-binding domain protein에 결합하여 histone의 acetyl group을 떼어 내게 된다. Methyl-CpG-binding domain protein에 HMT(Histone methyl transferase)가 결합하게 되고 결합한 HMT는 methyl기를 histone에 연결시켜 HMT-methyl 복합체를 형성하게 된다. Histone modification과 DNA methylation은 핵의 구성에 중요한 역할을 수행할 뿐만 아니라, 유전자 발현에도 영향을 주기 때문에²²⁾ 질환의 예후나 약물의 반응을 예측할 수 있는 인자로 중요하게 여겨지고 있다. 최근 Chang 등²³⁾은 두경부 종양에서 항암제 장기투여시 화학요법에 대하여 저항성이 생기는 것은 이러한 methylation에 의하여 초래되는 gene silencing 때문임을 보고하고 있다. 또한 이러한 DNA methylation은 유전적으로 대물림되지만 또한 가역적이기도 하여, 치료의 target이 될수있다. 특히 Azacytidine, Decitabine과 같은 DNA methylation 억제물질의 항암치료 효과에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있다.

2. 암발생 유전자 (oncogene)

암발생유전자(oncogene)는 세포를 악성신생물로 전환시키는데 관련이 있는 유전자를 말한다. Proto-oncogene은 정상적으로 세포내에 존재하는 유전자로, 세포의 성장과 분화에 관계하지만 돌연변이나 전좌, 좌위 등이 일어나면 암발생 유전자가 된다. 구강암의 발생에 중요한 관련이 있는 proto-oncogene에는 성장인자나 성장인자 수용체 [EGFR, Epidermal growth factor receptor 표피성장인자수용체; int-2(FGF3); hast-1(FGF4)], 세포내 신호전달인자 (ras gene family, raf, stat-3), 전사인자 (c-myc, fos, jun), 세포주기 조절인자 [cyclin D1(bcl-1)], 세포사멸인자 (bcl-2, Bax) 등을 들수있다.

임상가를 위한 특집 1

1) EGFR (Epidermal growth factor receptor 표피성장인자 수용체)

다국적 기업인 AstraZeneca에서는 오랜기간의 임상실험 끝에 2003년에 경구용 폐암치료제인 이레사 (Iressa®, Gefitinib)를 시판하게 되었다. 하지만 서양인의 경우 이 약이 효과가 별로 없어서 AstraZeneca가 상당한 경영압박을 받았다가 동양인에게 효과가 있음이 입증되면서 올해 2010년 4월부터 우리나라에서도 비소세포폐암(non-small cell lung cancer) 환자에게 제한적으로 1차 치료에 사용 승인을 받았다. 이 약이 바로 EGFR 활성변이(돌연변이)가 있는 경우에 표적약물로 작용한다. 이 약은 국소적으로 진행된 두경부 암에도 시험적으로 사용되고 있으나 아직 대단위 연구결과가 발표된 것은 아니다²⁴⁾.

EGFR은 두경부암세포주와 일차성 두경부암에서 높은 비율로 발현되며, Ishitoya (1989)등에 의하여 처음 보고되었고²⁵⁾, 지금까지 cetuximab, lapatinib, zalutumumab, erlotinib, anitumumab 등과 같은

약물도 상피세포의 증식(proliferation)을 촉진하는 EGFR의 기능을 억제하는 표적치료제로 제시되고 있다. 특히 Cetuximab (Erbix[®])은 EGFR의 monoclonal antibody로서, 국소적으로 진행된 두경부암에서 방사선치료와 병행하여 사용될수 있음을 FDA에서 공식 승인한 바 있다²⁶⁾(그림 2).

EGFR은 세포표면의 수용체의 하나로 발암과정과 관련된 많은 down-stream target을 지니고 있다. 일단 EGFR이 인산화되면 MAPK, Akt, ERK, Jak/STAT pathway등을 통하여 세포의 증식, 사멸, 침투, 혈관생성, 전이 등과 같은 암의 진행과정을 조절하게 된다²⁷⁾. EGFR이 중요한 것은 이것이 치료제의 표적으로 이용될 뿐 아니라 구강암의 예후를 나타내는 표지자로 이용되거나²⁹⁾ - EGFR 과발현시 예후가 불량 - 치료제의 효능을 평가하는데 이용될 수 있기 때문이다³⁰⁾.

2) Ras Oncogene family, Cyclin D1, Bcl-2
Ras proto-oncogene 은 GTP binding

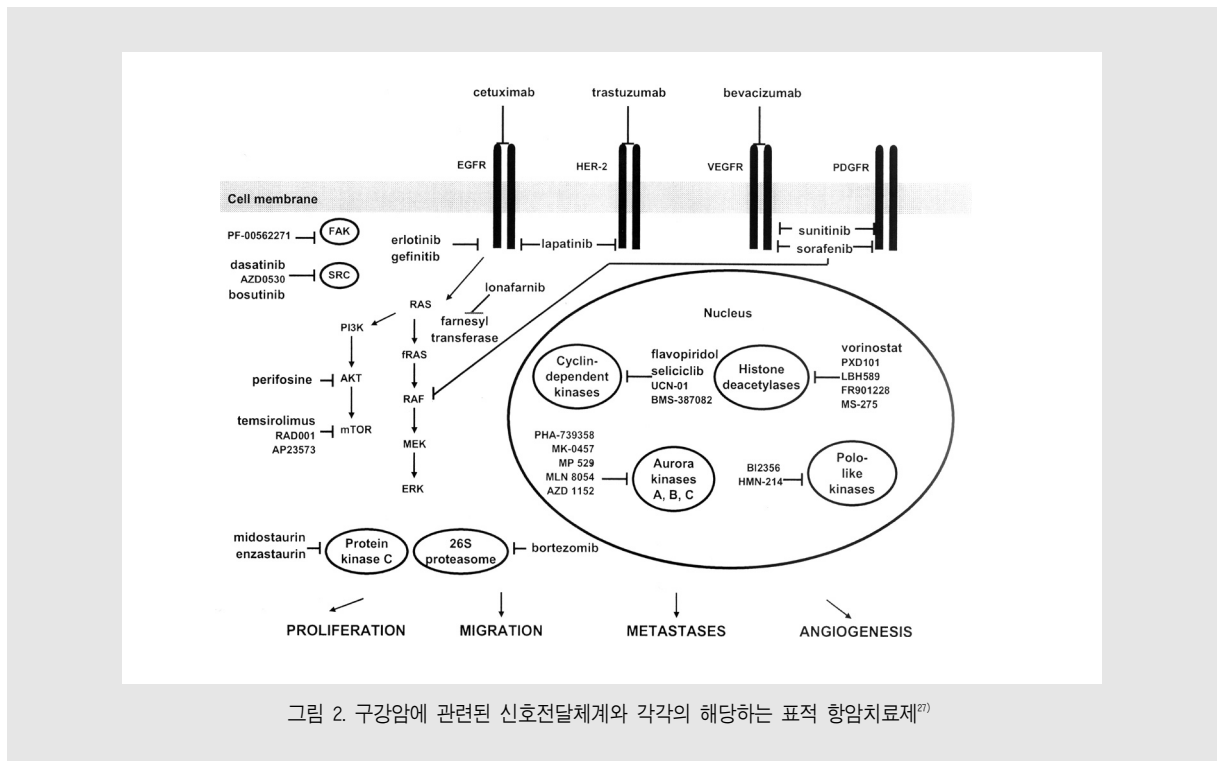


그림 2. 구강암에 관련된 신호전달체계와 각각의 해당하는 표적 항암치료제²⁷⁾

protein을 통하여 세포 표면에서 세포질 내로 세포분열 signal(mitogenic signal)을 보내는데 관여하며 구강암에서는 이러한 ras oncogene family 중 일부가 과발현되는 것으로 보고되고 있다³¹⁾. 예를 들어 담배에 의한 구강암의 경우 K-ras 활성화변이와 관련이 있다³²⁾.

세포 주기 조절의 positive regulator로 작용하는 Cyclin D1은 p16, p21, p26과 같은 종양 억제 유전자에 의하여 억제된다³³⁾. 아직 논란의 여지는 있으나 Cyclin D1이 공격적인 암의 패턴과 관련이 있으며³⁴⁾, 종양의 재발, 임파선 전이, 사망률과 관련되어 있다고 알려져있다³⁵⁾. Bcl-2 의 과다발현, Bax 발현의 상실은 구강암의 예후가 불량할 것으로 예측할 수 있다³⁶⁾.

3. 암억제 유전자 (Tumor suppressors)

암억제유전자는 세포주기를 멈추게 하거나 세포사멸에 관여한다. 이 암억제 유전자는 점돌연변이(point mutation), 세포내의 단백질 또는 바이러스 단백질과 결합하거나 또는 제거되어 기능이 변하게 된다. 가장 대표적인 것이 p53 유전자이다. p53 유전자는 17p13.1에 위치하면서 유전체의 안정성(genome stability)을 유지하는 기능을 하는 단백질을 만들어내는데 이로써 DNA 수선과 사멸, 세포분열 등을 조절하게 된다. 처음에는 p53 단백질이 암세포에서 많이 존재하고 정상세포에는 거의 발현되지 않아 이 단백질을 세포의 발암과정에 관여하는 발암유전자로 추측하였다. 이후 p53은 정상세포의 형질전환을 유도하는 것이 아니라 오히려 억제한다는 사실이 밝혀졌다. p53단백질의 이상은 인간의 악성종양에서 보이는 가장 빈번한 유전적 변형이며³⁷⁾, p53의 변이(mutant)는 두경부 종양에서 불량한 예후를 나타내는 것으로 알려져 있다^{38,39)}. 또한 수술을 시행한 변연부(surgical margin)에서 p53의 변이가 높은 정도로 발견될 경우 조기 재발과 2차 원발암의 가능성과 연관성이 있다⁴⁰⁾. 이 때문에 진행된 구강암에서 변이가 일

어난 p53을 정상적인 유전자로 치환해주는 유전자 치료가 아직 실험단계에 있지만 상당히 효과적인 것으로 보고되고 있다⁴¹⁾.

p16 단백질은 종양억제 단백질로서 CDKN2A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)로 불리워진다. 이 p16은 CDK4, CDK6와 강력하게 반응하여 이들이 Cyclin D에 반응하지 못하도록 하는 역할을 하며 정상세포의 증식을 억제하는 기능을 한다. 이러한 효과는 retinoblastoma protein (Rb)를 통하여 매개된다. 위의 p16-CDK4/6-Cyclin D complex는 Rb의 인산화를 방해하여 세포주기가 G1→S로 진행되는 것을 저해한다. 따라서 p16이 없으면 Rb의 불활성화가 일어나게 되고 세포성장이 조절되지 않은 상태로 계속 촉진된다⁴²⁾.

4. 혈관형성인자 (Angiogenesis)

종양이 계속 자라고 주위조직을 침범하려면 새로운 혈관을 만드는 것이 필수적이다. 신생혈관형성은 여러 가지 촉진 및 억제 효과의 다양한 단계를 통하여 이루어진다. 신생혈관 형성과 관련이 있는 것은 VEGF(vascular endothelial growth factor), FGF-1 & -2 (Fibroblast growth factor 1 & 2), Interleukin-8(IL-8)등이며 종양의 신생혈관 형성이 종양의 예후를 판별할수 있는 지표로 이용될 수 있다. 최근 들어서는 항암치료의 새로운 표적으로 등장하고 있다⁴³⁾. 예를 들어 Bevacizumab (Avastin[®])은 VEGF에 직접적으로 작용하는 혈관생성억제 단일 클론 항체로 Genentech에서 개발되어 2004년도부터 임상에 적용되고 있다.

III. 바이러스와 구강암

구강암의 발생에 있어서 비록 담배와 술이 가장 중요한 환경적 요소라고 여겨져 왔지만 HPV (human

임상가를 위한 특집 1

표 1. HPV 음성 및 양성 구강암의 비교⁵²⁾.

구강암의 종류	HPV 음성 구강암	HPV 양성 구강암
분자생물학적 요인	p53 변이성 소실 Rb(Retinoblastoma protein) 증가 p16 저발현 cyclin D 과발현 HPV DNA/RNA 없음	p53 Wild type 존재 Rb 감소 p16 과발현 cyclin D 저발현 HPV DNA (type 16, 85% 이상의 case에 서), HPV E6, E7 RNA
역학적 요인	심한 흡연자, 심한 음주자 치열상태 불량 구강성교 노출적음 고연령 (50세 이상) 사회경제적 빈곤층 발생빈도 저하경향	금연자, 약간의 음주자 치열상태 양호 구강성교 노출적음 젊은 연령 (45세 이하) 사회경제적 부유층 발생빈도 증가 경향
임상적 요인	모든 두경부 부위 생존율 낮음 방사선 감수성 예측어려움	주로 구인두(Oropharynx, Tonsil & Tongue base) 생존율 높음 방사선 감수성 있음

papilloma virus, 인간 유두종 바이러스가 구강-인두암의 발생에 새로운 하나의 요소로 밝혀지고 있다. 2007년 존스홉킨스대학의 D' Souza 박사연구팀은 자궁암의 원인 바이러스인 HPV가 구강암의 원인이 될 수 있음을 밝힌바 있다⁴⁴⁾. 위암의 발생에서 헬리코박터 파이로리 박테리아 감염이 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀진 것과 마찬가지로 이러한 바이러스 감염이 구강암을 일으킨다는 것은 새로운 발견으로 여겨지고 있다. HPV 감염증은 아주 흔한 성병(sexually transmitted disease)으로, 미국 국립 암연구소의 통계에 따르면 전체 자궁경부암(Cervical cancer) 발생의 70% 이상이 이 바이러스와 관련되어 있다고 한다⁴⁵⁾. 자궁경부에 많은 HPV가 상부위장관으로 감염되는 경로는 생식기-구강 사이의 직접적인 접촉으로 알려져 있다. 복잡한 성관계(일생동안 26명 이상)와 빈번한 구강성교 파트너(6명 이상)가 HPV관련 구강암 위험을 높일뿐 아니라 최근 증가추세에 있는 젊은 층의 구강암의 원인을 제공하고 있다⁴⁴⁾. 영국 코벤트리 병원의 Mehanna 등은 영국 의학회지(British

Medical Journal)에서 심지어 자궁경부암 예방을 위한 HPV 예방백신을 여성에게 접종하는 것처럼 남성도 구강암 예방을 위하여 HPV 예방백신 투여를 고려해야 한다고 주장하고 있다⁴⁶⁾.

현재까지 320가지 이상의 각기 다른 HPV 종류가 발견되어 있고, 두경부 종양과 구강암에 가장 관련이 있는 것이 대표적인 자궁경부암의 위험요소로 알려져 있는 HPV 16, 18이다⁴⁷⁾. E6, E7 oncoprotein은 viral genome 내에 들어있고 이것이 과발현되면 앞서 언급한 암억제 단백질 Rb와 p53를 불활성화 시켜 발암과정을 매개하게 된다. HPV-양성인 두경부종양의 경우, 주로 설기저부, 편도, 연구개 등에 호발하고, HPV-음성인 환자보다 평균 환자연령이 5세 정도 젊고⁴⁸⁾ 높은 생존율을 보이며 치료효과도 양호하여 전체적인 예후는 좋은 것으로 보고되고 있기 때문에 하나의 새로운 암의 형태로 간주하자는 의견도 많다⁴⁹⁻⁵¹⁾ (표 1). 최근 HPV관련 구강암의 조기진단과 예방에 관련하여 다양한 연구들이 진행되고 있다.

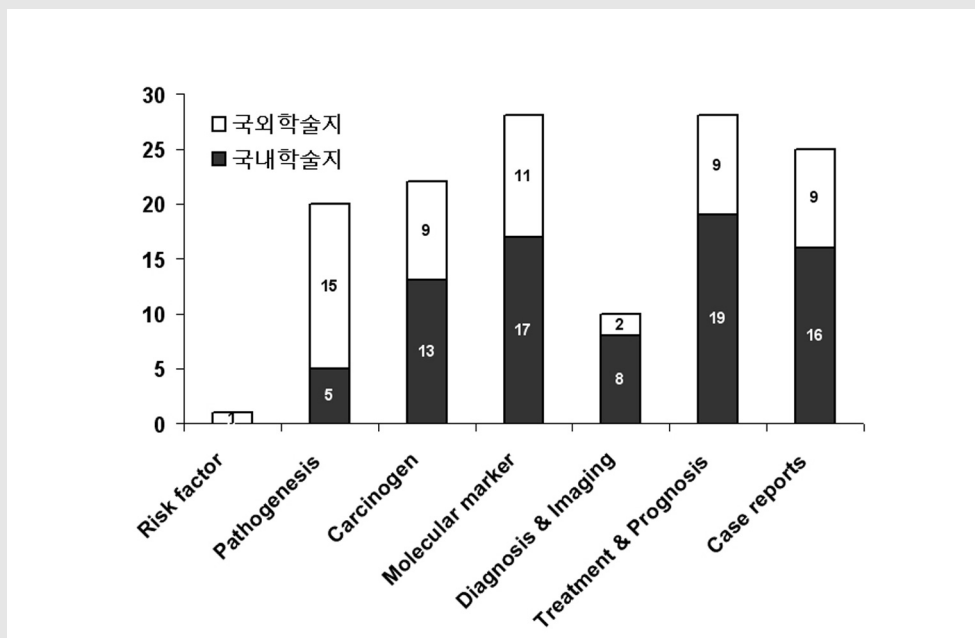


그림 3. 최근 4년간 국내 구강악안면외과학 교실의 구강암 관련 연구현황 (2006~2009)

V. 결 론

1971년 Judah Folkman 이라는 외과의사가 암조직의 성장은 혈관생성에 좌우되며 만일 혈관생성을 막는다면 암을 치료할수 있다는 이론을 New England Journal of Medicine 에 발표하였다⁵³⁾. 이 이론은 당시 대부분의 주류 과학자들에게 받아들여지지 않았으나 Folkman은 꾸준한 연구끝에 이 학설을 뒷받침하는 수많은 과학적인 데이터를 제시하였다. 40년이 지난 이후 지금은 미국내 1000개 이상의 연구실이 암과 혈관형성에 대한 주제를 놓고 연구를 수행하고 있으며, 본문에서 열거한 바와 같이 암 치료의 표적으로서 혈관형성 억제제가 임상실험을 거쳐 환자에게 적용되고 있다. 이와같이 기초적인 연구는 언제나 새로운 치료법의 기반이 되고 있다.

인간의 유전체사업(human genome project)이 성공적으로 완수된 이후 단백질체(proteome) 분석기술을 암연구에 적용하려는 노력이 계속되고 있다. 정

상세포-전암세포-암세포에서 발현되는 모든 유전체와 단백질 정보를 총괄적으로 분석하고자 하는 노력의 일환으로 Cancer Gene Anatomy Project (CGAP)가 National Cancer Institute(NCI)의 주도로 시작되었으며, 구강암을 포함한 두경부암의 경우 미국 국립 치의학 및 두개안면 연구소(National Institute of Dental & Craniofacial Research)에서 NCI와 함께 두경부 CGAP를 시작하였다⁵⁴⁾. 국내 구강악안면외과에서도 구강암의 치료뿐만 아니라 발암기전, 원인 유전자 등에 대한 구강암에 관한 다양한 방면의 연구를 시행하고 있다. 최근 4년간 우리나라 각 구강악안면외과학교실에서 출간한 134편의 국내 및 국외 논문중 약 60% 가 발암기전, 발암물질, 분자생물학적 표지자 등을 밝히는 기초적인 연구가 포함되어 있어, 치료적 접근에 대한 분석뿐만 아니라 새로운 치료방법의 기초가 될 수 있는 여러 가지 연구들이 진행되고 있음을 알수있다 (그림 3). 향후 이러한 분자생물학적인 분석연구에 힘입어, 새

롭고 더 확실하면서 부작용이 없는 구강암의 치료방법을 제시하고 정확하게 암을 조기진단하며 구강암의 치

료예후를 미리 파악할수 있을 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

- Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988;41:184-9
- Figueiredo ML, Kim Y, Zhou XC, Myers JN, Wong DT. Molecular mechanisms of head and neck cancer. *Drug Discov Today* 2004;1:273-281
- Williams HK. Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2000;53:165-172.
- Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 2: chromosomal aberrations. *Oral Oncol* 2000;36:311-327.
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963-8.
- Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, Corio R, Lee D, Greenberg B, Koch W, Sidransky D. Genetic Progression Model for Head and Neck Cancer: Implications for Field Cancerization. *Cancer Res.* 1996;56:2488-92.
- Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:49-70. Review.
- Bockmuhl U, Schwendel A, Dietel M, Petersen I. Distinct patterns of chromosomal alterations in high- and low-grade head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 1996;56:5325-9.
- Callender T, el-Naggar AK, Lee MS, et al. PRAD-1 (CCND1)/cyclin D1 oncogene amplification in primary head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1994;74:152-8.
- Williams ME, Gaffey MJ, Weiss LM, et al. Chromosome 11Q13 amplification in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:1238-43.
- Bockmuhl U, Kuchler I, Petersen I. Improved prognostic assessment of head-neck carcinomas by new genetic markers. *Hno* 2000;48:451-6
- Bockmuhl U, Wolf G, Schmidt S, Schwendel A, Jahnke V, Dietel M, et al. Genomic alterations associated with malignancy in head and neck cancer. *Head Neck* 1998;20:145-151.
- Rosin MP, Cheng X, Poh C, Lam WL, Huang Y, Lovas J, et al. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. *Clin Cancer Res* 2000;6:357-6
- Nobori T, Miura K, Wu DJ, Lois A, Takabayashi K, Carson DA. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature.* 1994;368:753-6.
- Partridge M, Emilion G, Pateromichelakis S, A' Hern R, Lee G, Phillips E, et al. The prognostic significance of allelic imbalance at key chromosomal loci in oral cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1821-1827.
- Nagpal JK, Das BR. Oral cancer: reviewing the present understanding of its molecular mechanism and exploring the future directions for its effective management. *Oral Oncol.* 2003;39:213-21. Review.
- Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJP, Braakhuis BJM, de Vries N, van der Waal I, et al. Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:157-60
- Foulkes WD, Brunet J-S, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: a retrospective case-control study. *Br Med J* 1996;313:716-20.
- Sanchez-Cespedes M, Esteller M, Wu L, Nawroz-Danish H, Yoo GH, Koch WM, Jen J, Herman JG, Sidransky D. Gene promoter hypermethylation in tumors and serum of head and neck cancer patients. *Cancer Res.* 2000;15:892-5.
- Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *New Engl J Med* 2003;349:2042-54.

참 고 문 헌

21. Esteller M, Silva JM, Dominguez G, Bonilla F, Matias-Guiu X, Lerna E, Bussaglia E, Prat J, Harkes IC, Repasky EA, Gabrielson E, Schutte M, Baylin SB, Herman JG. Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;5:92:564-9.
22. Dobosy JR, Selker EU. Emerging connections between DNA methylation and histone acetylation. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:721-7.
23. Chang X, Monitto CL, Demokan S, Kim MS, Chang SS, Zhong X, Califano JA, Sidransky D. Identification of hypermethylated genes associated with cisplatin resistance in human cancers. *Cancer Res.* 2010;1;70:2870-9.
24. Cripps C, Winqvist E, Devries MC, Stys-Norman D, Gilbert R. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. *Curr Oncol.* 2010;17:37-48.
25. Ishitoya J, Toriyama M, Oguchi N, Kitamura K, Ohshima M, Asano K, et al. Gene amplification and overexpression of EGF receptor in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Brit J Cancer* 1989;59:559-62.
26. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
27. Le Tourneau C, Faivre S, Siu LL. Molecular targeted therapy of head and neck cancer: review and clinical development challenges. *Eur J Cancer.* 2007;43:2457-66.
28. Glazer CA, Chang SS, Ha PK, Califano JA. Applying the molecular biology and epigenetics of head and neck cancer in everyday clinical practice. *Oral Oncol.* 2009;45:440-6.
29. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, et al. Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:824-32.
30. Bentzen SM, Atasoy BM, Daley FM, Dische S, Richman PI, Saunders MI, et al. Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5560-7.
31. McDonald JS, Jones H, Pavelic ZP, Stambrook PJ, Gluckman JL. Immunohistochemical detection of the H-ras, K-ras, and N-ras oncogenes in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Oral Pathol Med* 1994;23:342-346.
32. Xu J, Gimenez-Conti IB, Cunningham JE, et al. Alterations of p53, cyclin D1, Rb, and H-ras in human oral carcinomas related to tobacco use. *Cancer* 1998;83:204-12.
33. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993;366:704-707.
34. Kyomoto R, Kumazawa H, Toda Y, Sakaida N, Okamura A, Iwanaga M, et al. Cyclin D1 gene amplification is a more potent prognostic factor than its protein overexpression in human head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997;74:576-81.
35. Gleich LL, Salamone FN. Molecular genetics of head and neck cancer. *Cancer Control* 2002;9:369-378.
36. Xie X, Clausen OP, De Angelis P, Boysen M. The prognostic value of spontaneous apoptosis. Bax, Bcl-2, and p53 in oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 1999;86:913-20.
37. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989;342:705-8.
38. Field JK, Pavelic ZP, Spandidos DA, et al. The role of the p53 tumor suppressor gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:1118-22.
39. Brennan JA, Mao L, Hruban RH, et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995;332:429-35.
40. Shin DM, Lee JS, Lippman SM, Lee JJ, Tu ZN, Choi G, et al. p53 expressions: predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:519-29.
41. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, Arsenau J, Tannock IF, Romel L, et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nat Med* 2000;6:879-885.
42. Liggett Jr WH, Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1197-206.
43. Bettendorf O, Piffko J, Bankfalvia A. Prognostic and

참 고 문 헌

- predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncology* 2004;40:110-119
44. D' Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Casecontrol study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *New Engl J Med* 2007;356:1944-56.
 45. National Cancer Institute, Study Estimates Overall HPV Prevalence in U.S. Women <http://www.cancer.gov/cancertopics/causes/hpv/hpv-prevalence0308>
 46. Mehanna H, Jones TM, Gregoire V, Ang KK. Oropharyngeal carcinoma related to human papillomavirus. *BMJ*. 2010;25;340:c1439.
 47. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990;248:76-9.
 48. Cruz IB, Snijders PJ, Steenbergen RD, Meijer CJ, Snow GB, Walboomers JM, et al. Age-dependence of human papillomavirus DNA presence in oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32:55.62.
 49. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Humanpapillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer* 2000;89:300.4.
 50. Sisk EA, Soltys SG, Zhu S, Fisher SG, Carey TE, Bradford CR. Human papillomavirus and p53 mutational status as prognostic factors in head and neck carcinoma. *Head Neck* 2002;24:841.9.
 51. Strome SE, Sawva A, Brissett AE, Gostout BS, Lewis J, Clayton AC, et al. Squamous cell carcinoma of the tonsils: a molecular analysis of HPV associations. *Clin Cancer Res* 2002;8:1093-100.
 52. Gillespie MB, Rubinchik S, Hoel B, Sutkowski N. *Curr Treat Options Oncol*. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer: what you need to know in 2009. 2009;10:296-307.
 53. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;18;285:1182-6.
 54. Patel V, Leethanakul C, Gutkind JS. New approaches to the understanding of the molecular basis of oral cancer. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001;12:55.63.