

구강 편평세포암종에서
악하선으로의
전이의 임상적 의의

연세대학교 대학원
의 학 과
변 형 권

구강 편평세포암종에서
악하선으로의
전이의 임상적 의의

지도교수 최 은 창

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2007년 5월 25일

연세대학교 대학원

의 학 과

변 형 권

변형권 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 최 은 창 인

심사위원 김 세 현 인

심사위원 안 성 환 인

연세대학교 대학원

2007년 5월 25일

감사의 글

먼저 대학원 기간 내내 많은 지도편달을 하시고 논문지도를 맡아 논문의 시작부터 끝까지 세심한 지도와 도움을 주신 최은창 교수님께 깊은 감사를 드리며 아울러 바쁘신 가운데에서도 논문 심사를 위해 귀중한 시간과 지도의 말씀들을 아끼지 않으신 김세현 교수님, 안성환 교수님께도 진심으로 감사드립니다. 또한, 여러모로 부족한 저를 이끌어주시고 먼 곳에서 바쁜 일정 속에서도 아낌 없는 조언을 주시어 이렇게 한 편의 논문이 나올 수 있도록 많은 도움을 주신 구본석, 임영창 교수님께도 심심한 사의를 표하는 바입니다. 논문의 핵심인 조직 병리를 면밀히 검토해주시어 도와주신 진단 병리과의 양우익 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 끝으로 항상 저의 곁에서 저를 믿어 주신 부모님 그리고 힘들 때나 기쁠 때나 제게 지혜와 용기를 허락해주신 주님께 무한한 감사의 마음을 전합니다.

2007년 4월
저자 씀

<차례>

국문요약	1
I. 서론	3
II. 대상 및 방법	6
1. 대상	6
2. 방법	6
3. 구강 편평세포암종의 원발 부위 분석	7
III. 결과	8
1. 구강 편평세포암종 환자군의 경부 level I 전이 소견	8
2. 원발 부위에 따른 경부 level I 세부구조의 전이 빈도	9
3. 구강 편평세포암종 환자군의 조직학적 병기 분석	10
4. 구강 편평세포암종 환자군의 악하선의 조직학적인 소견	11
IV. 고찰	14
V. 결론	18
VI. 참고문헌	19
영문요약	22

<그림 및 표 차례>

표 차례

Table 1. Primary subsites of oral cavity carcinoma	7
Table 2. Level I nodal metastasis of oral cavity carcinoma	8
Table 3. Prevalence of level I nodal metastasis by sublevel according to primary subsites	9
Table 4. Pathologic staging of oral cavity carcinoma	10
Table 5. Pathology of submandibular glands	11

그림 차례

Figure 1. Pathology of a submandibular gland with benign changes	12
Figure 2. Pathology of a submandibular gland with tumor cell invasion	13
Figure 3. The six groups of submandibular lymph nodes	14

<국문 요약>

구강 편평세포암종에서 악하선의로의
전이의 임상적 의의

두경부 암에서 방사선 치료는 중요한 의미를 가지나 이와 관련된 주요 합병증인 구강건조증이 적지 않게 보고되고 있다. 구강 건조증을 예방하기 위해 악하선을 보존하는 방법이 제시되고 있으나 이의 종양학적인 안전성에 대한 검토가 우선되어야 하며 이에 대해 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. 본 연구에서는 구강 편평세포암에서 악하선의 전이 빈도 및 그 양상을 파악하여 악하선을 보존하는 데 대한 종양학적 근거를 찾고자 한다.

본 연구는 1991년 2월부터 2006년 12월까지 세브란스 병원 이비인후과에서 구강 편평세포암종으로 진단 받고 수술을 시행 받은 환자 201명을 대상으로 그 의무기록과 조직 표본을 후향적으로 검토하였으며, 그 결과 2 명에서 악하선의 종양 침투 소견이 확인되었다. 그러나 두 경우 모두 원발 부위의 직접 침습에 의한 것이었으며 경부 level I 부위의 전이 소견은 보이지 않았다.

이를 통해 구강 편평세포암에서 악하선의 전이는 그 빈도가 극히 낮으며 악하선에 종양 세포가 침윤된 경우는 원발 부위 암의 직접적인 침습이 있을 때에 존재한다는 것을 알 수 있었다. 이는 구강 편평 세포암의 원발 부위가 가까이 위치하여

직접적인 침습이 의심되는 경우가 아니면 악하선을 보존할 수 있을 것으로 사료된다.

핵심되는 말 : 악하선, 전이, 구강 편평세포암

<본 문>

구강 편평세포암종에서 악하선으로의
전이의 임상적 의의

<지도교수 최 은 창>

연세대학교 대학원 의학과

변 형 권

I. 서론

방사선 치료는 현재까지도 많은 두경부 암환자들의 치료에 있어 중요한 부분을 차지하고 있다. 그러나 방사선 치료와 관련하여 적지 않은 합병증이 보고되고 있으며 이 중에서도 침샘에 대한 손상으로 발생할 수 있는 구강건조증은 환자의 일상 생활에 많은 불편함을 야기할 수 있다. 침은 구강 내 윤활 작용을 할뿐만 아니라 구강 내 항균 작용 및 치아의 재석회화, 구강 점막 면역의 유지, 저작 작용 중 음식덩이의 형성에도 필수적이며 침 분비의 장애가 초래될 경우, 구강 내 불편감을 가져다 주며 점막염, 치주질환, 치아우식증 등의 질환 발생, 혀의 갈라짐, 미각의 저하, 의치 착용시 불편감, 그리고 저작작용과 연하작용의 장애를 초래할 수 있다. 방사선 치료 후 침샘의 손상으로 인한 구강건조증은 1911년 Jean Bergonie에 의해 처음 보고된 바 있으며 적게는 35Gy의 방사선 조사량으로도 영구적인 침샘 분비의 장애를 가져올 수 있는 것으로 알려져 있다. 두경부 암 환자들

에서 방사선 치료 이후 발생하는 구강건조증의 유병률은 대체적으로 94%에서 100%까지 보고되고 있으며^{1,2,3}, 방사선 치료 후 구강건조증에 따른 음식물 섭취의 장애로 야기되는 불충분한 영양분 섭취는 임상적으로도 심각한 문제를 초래하게 된다.

잔존하는 침샘의 기능을 극대화할 수 있는 여러 약물이 최근에 많이 개발되었지만 이들 중 많은 약물이 적지 않은 부작용을 가져오며 환자의 삶의 질을 개선하는 데에는 한계가 있다. 따라서 현재까지 아직 방사선 조사 이후 침샘의 온전한 기능 회복을 가져다 주는 치료법은 없는 실정이다. 이에 방사선 치료에 대비하여 구강 건조증을 사전에 예방할 수 있는 방법들에 대해 연구가 이루어졌으며, 방사선 치료시 악하선 등 침샘을 차폐하는 방법이 제시되었으나 이는 종양학적인 견지에서 치료가 온전하지 못할 수 있으며 실제로 많은 경우에 있어 효과가 높지 않다는 보고가 있다. 최근에는 수술 당시 침샘의 기능을 보존할 수 있는 방법들에 대해 연구 중이며 1982년 Bourdin 등은 병변 반대측의 경부 림프절 전이가 없는 환자에 있어 반대측의 악하선을 턱밑 부위로 전위시켜 방사선 치료로부터 구강건조증을 예방할 수 있다고 보고한 바 있다⁴. 이후에도 Jha와 Seikaly 등은 수술시 동측의 악하선을 턱밑 부위로 전위시켜 역시 방사선 조사로부터 피할 수 있도록 술식을 고안하였으며 전체 대상군의 83%에서 구강 건조증을 예방할 수 있었다고 보고한 바 있다^{5,6}. 이와 같이 여러 연구를 통해 볼 때, 한 쪽의 침샘만으로도 구강건조증을 예방하는 데에 유의한 결과를 가져다 주는 것으로 사료되며 최근에는 동물을 상대로 악하선을 서혜부로 자가이식한 뒤 이후에 원래 부위에 재이식하여 그 기능이 유지됨을 보고한 바 있어 아직은 연구 단계가 미비하나 추후에 이의 임상 적용도 많은 기대를 불러모으고 있다⁷.

그러나 기능적 악하선 보존에 우선하여 두경부암 환자에 있어

과연 악하선을 보존하는 것이 종양학적인 입장에서 볼 때 안전성이 있는지에 대한 검토가 먼저 이루어져야 할 것이며 이에 대해서는 아직까지 국내에서는 보고된 바가 없다. 이에 본 연구에서는 구강 편평 세포암에서 악하선의 전이 유무 및 그 빈도를 파악하고 나아가 경부 절제술을 포함한 구강암의 수술적 치료를 시행시 악하선이 보존 가능하다면 그 타당성을 제공하여 궁극적으로 추후에 방사선 치료 등을 시행할 때 구강건조증 등의 합병증을 예방하는 데 참고 지침이 되고자 한다.

II. 대상 및 방법

1991년 2월부터 2006년 12월까지 세브란스 병원 이비인후과 두경부암전문클리닉에서 근치적 목적의 수술을 시행 받은 구강암 예는 총 241예이었다. 이 중 비편평세포암종의 예와 경부 절제술을 시행하지 않은 예를 제외하고 구강 편평세포암종으로 진단 받은 환자 중 치료 과정의 일환으로 경부 절제술을 포함한 수술적인 치료를 시행 받고, 수술 당시 얻어진 조직 병리 표본이 보존되어 검토가 가능한 환자 201명을 본 연구의 대상으로 하였다. 각 환자에 대한 의무기록 및 병리 결과를 통해 각 환자의 진단시 연령, 성별, 원발 병변의 위치, 수술 전후 TNM 병기, 조직학적인 유형, 경부 절제술 시행시 각 지역별 림프절 전이 유무 및 전이 림프절 개수, 악하선 전이 여부 등을 후향적으로 조사하였다. 적출된 경부 절제술의 시료는 수술실에서 술자에 의해 각 level 별로 분리한 다음 이를 표시하여 조직병리 검사를 의뢰하였으며 이는 우선 시료를 잘라서 육안 검사하였고, 이후 표본을 3~4 μm 두께로 절편하여 슬라이드로 제작하여 현미경하 검토하여 각 경부 지역별 림프절의 개수와 림프 전이 유무, 특히 경부 level I의 림프절 전이 여부 그리고 악하선 전이 유무를 확인하였다. 본 연구에서 병기 분석은 2002년판 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 분류법을 이용하였다⁸.

대상 환자 201명 중 남자는 144명, 여자는 57명이었다. 환자군의 연령 범위는 20세부터 89세까지 였으며 평균 연령은 56세였다. 201명의 환자 중 양측 경부 절제술을 시행 받은 환자는 115명이었으며 316개의 악하선에 대해 검토가 가능하였다. 구강 편평세포암종의 원발 부위로는 구강부 혀가 132예, 구강저부 35예, 후구치삼각부 10예, 상하부 치조돌기 6예, 협부 점막 14예, 구순 1예 그리고 치은이

3예가 있었다. (Table 1)

Table 1. Primary subsites of oral cavity carcinoma (n=201)

Subsite	Number of case (%)
Oral tongue	132 (65.7)
Floor of mouth	35 (17.4)
Retromolar trigone	10 (5.0)
Upper/ Lower alveolar ridge	6 (3.0)
Buccal mucosa	14 (7.0)
Lip	1 (0.5)
Gingiva	3 (1.5)

III. 결과

경부절제술을 통해 얻어진 시료 316개에서 한 시료당 경부 level I의 획득된 림프절의 개수의 범위는 1개부터 34개까지였으며 평균값은 7개였다. 경부절제술을 시행 받은 환자 중에서 수술 전 임상적으로 경부 level I 림프 전이가 있었던 경우와 임상적으로 경부 전이가 없었던 경우 모두 합해서 수술 이후 조직 검사를 통해 동측의 경부 level I 의 전이 소견을 보인 경우는 44례 (21.9%) 있었고 반대측의 경부 level I 의 림프 전이가 보고된 경우는 7례 (6.1%) 이었으며 모든 예에서 악하선 내 종양 세포 침윤 소견은 확인되지 않았다. (Table 2)

Table 2. Level I nodal metastasis of oral cavity carcinoma

Level	Ipsilateral neck (n=201)	Contralateral neck (n=115)	Total
I	44 (21.9%)	7 (6.1%)	51 (16.1%)

더 나아가 경부 절제술 당시 적출된 시료를 경부 level I의 세부 부위(sublevel)별로 구분하지 않은 경우가 동측의 경부 절제술 시료의 경우 97예, 반대측의 경우 36예가 있어 이를 제외한 총 183예의 경우에 한해 구강암의 원발 부위별 경부 level I의 세부 부위별 전이 빈도는 다음과 같다. (Table 3) 경부 level I의 림프 전이를 보인 경우는 구강암의 원발 부위가 구강부 혀, 구강저부, 상하부 치조돌기, 협부 점막인 경우였으며 구강부 혀가 원발 부위일

때 반대측 경부의 level Ib 전혈관군(prevascular)의 림프 전이를 보인 한 예를 제외하고는 모두 동측의 경부 level I에서 발견되었다.

Table 3. Prevalence of level I nodal metastasis by sublevel according to primary subsites (n=183)

Level	Primary site				Total
	OT	FOM	U/L AR	BM	
Ia	6	1	0	0	7
Ib	2	0	0	1	3
PV	5	1	0	1	7
RV	3	0	0	0	3
PG	4	0	1	0	5
RG	0	1	0	0	1
IG	1	0	0	0	1

OT: Oral tongue, FOM: Floor of mouth, U/L AR: Upper/ Lower alveolar ridge, BM: Buccal mucosa, PV: Prevascular, RV: Retrovascular, PG: Preglandular, RG: Retroglandular, IG: Intraglandular

대상 환자 201명의 병리학적인 병기는 다음과 같다. (Table 4)

Table 4. Pathologic staging of oral cavity carcinoma (n=201)

	T1	T2	T3	T4	Total
N0	43	59	6	7	115 (57.2)
N1	6	18	1	1	26 (13.0)
N2a	1	3	3	2	9 (4.5)
N2b	8	18	6	7	39 (19.4)
N2c	1	4	1	6	12 (6.0)
Total	59 (29.4)	102 (50.7)	17 (8.5)	23 (11.4)	201(100%)

검토된 316개의 악하선에서 종양의 침윤 없이 정상 소견을 보인 경우는 296개였다. 2개의 악하선에서 동측의 원발 부위로부터 종양 세포의 직접적인 침윤 소견이 확인되었다. (Table 5) 이들은 각각 원발 부위가 동측의 구후삼각 및 구강저로부터 발생한 경우였으며, 구후삼각암의 경우 임상적 병기는 T₂N₀M₀, 수술 후 조직학적 병기는 T_{4a}N₁M₀ 이었으며 구강저암의 경우, 임상적 병기는 T₁N₀M₀, 조직학적 병기는 T₂N₀M₀ 이었다. 두 경우 모두 경부 level I 의 전이가 동반되지 않았다. 나머지 다른 악하선에 대한 조직 병리 소견은 만성 타액선염, 지방 침윤, 위축, 관주위 섬유화 및 염증 세포 침윤 등의 만성 양성 변화이었다. 악하선 내 직접적인 종양 세포 침윤 소견과 반면에 만성 양성 변화를 보인 악하선에 대한 조직 소견은 다음과 같다. (Figure 1,2) 조직 병리학적으로 원격 전이를 보인 악하선은 한 예도 발견되지 않았으며 반대측의 악하선 또한 모두 악성 조직 소견은 보이지 않았다.

Table 5. Pathology of submandibular glands (n=316)

Histology	Number of SMGs
Normal	298
Malignant changes:	
Direct extension from primary tumor	(all glands ipsilateral)
Retromolar trigone	1
Floor of mouth	1
Benign Changes:	
Chronic sialadenitis	1
Mild fat ingrowth	7
Atrophy	4
Periductal fibrosis and lymphocytic infiltration	4
Total	316

SMG: Submandibular gland

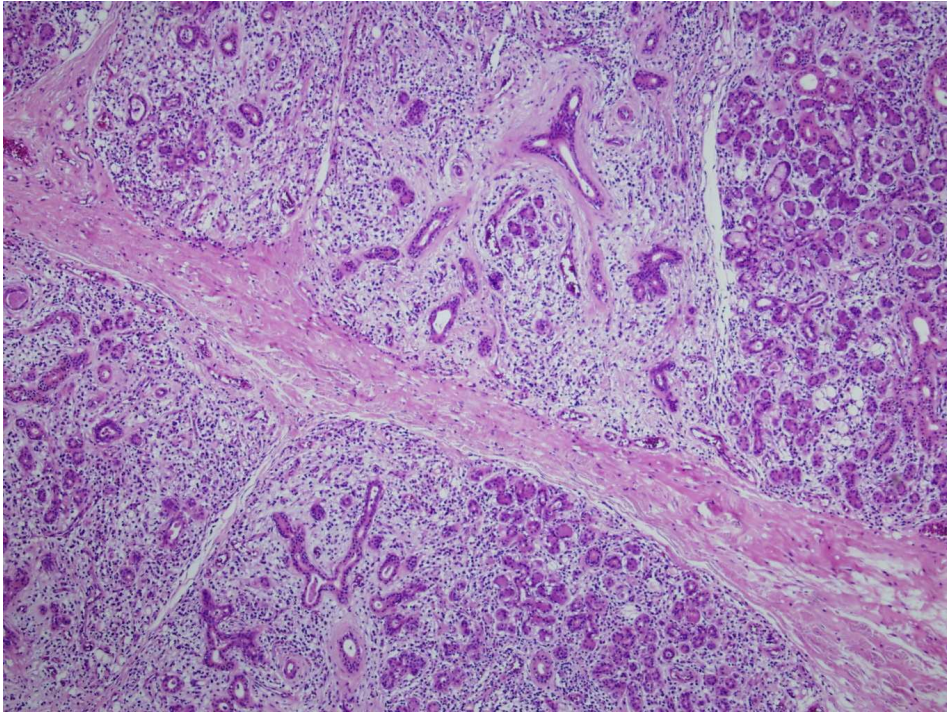


Figure 1. Pathology of a submandibular gland with benign changes. This surgical specimen was obtained from a patient with squamous cell carcinoma originating from the floor of mouth. Lymph node metastasis was noted in level I but however, the submandibular gland itself showed marked atrophy with dense lymphoid infiltrates with no evidence of tumor cell invasion. (H-E stain x 40)

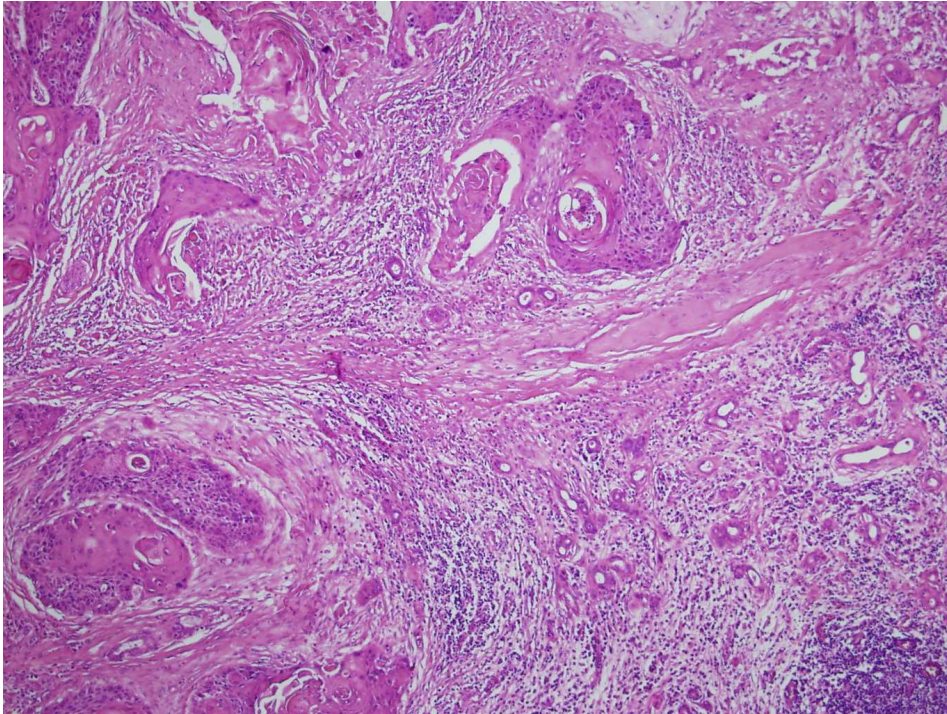


Figure 2. Pathology of a submandibular gland with tumor cell invasion. This specimen was obtained from a patient with squamous cell carcinoma originating from the floor of mouth. In this case there was no lymph node metastasis but there was direct invasion of the tumor within the gland. (Left lower, upper half) Marked atrophy with mild fat ingrowth can be seen on the right lower portion of the photo. (H-E stain x 40)

IV. 고찰

악하선은 다른 장기와 달리 장기 내 림프관이나 혈관이 발달하지 않은 장기이다. Rouviere는 악하선 주위 림프절을 전선군 (preglandular), 전혈관군 (prevascular), 후혈관군 (retrovascular), 후선군 (retroglandular), 내선군 (intraglandular)으로 나눌 수 있다고 하였으며 DiNardo 등은 여기에 심부군 (deep node) 을 추가하여 분류해야 한다고 보고한 바 있다.⁹ (Figure 3) 이 중 내선군과 심부군은 그 수가 매우 적을 뿐더러 개인에 따라 존재하지 않는 경우도 있어 임상적으로 큰 의미를 지니지 못한다.

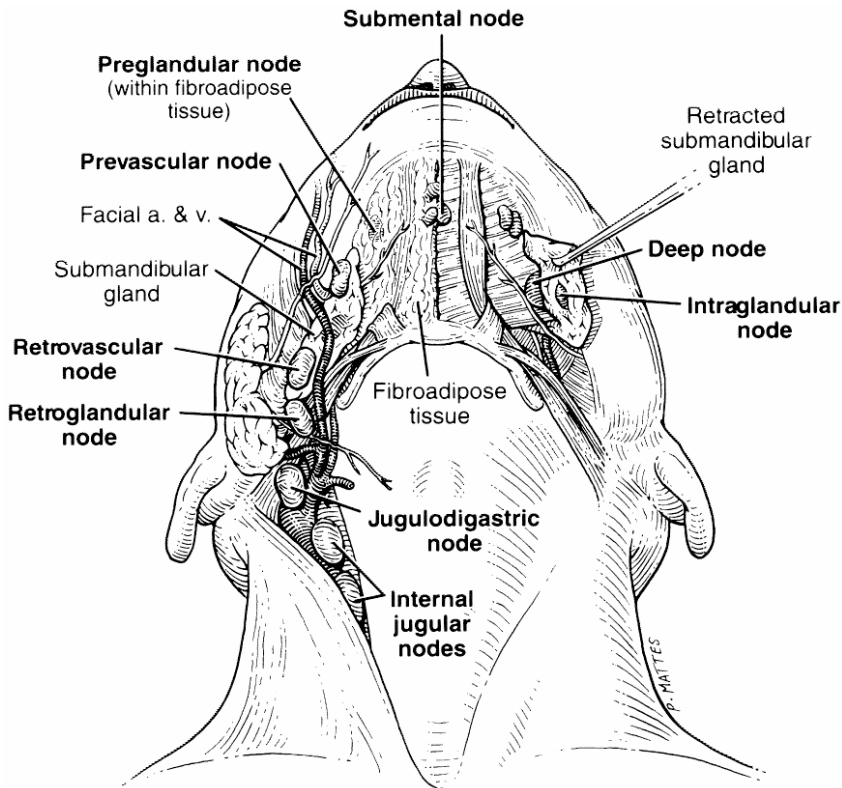


Figure 3. The six groups of submandibular lymph nodes: preglandular, prevascular, retrovascular, retroglandular, deep, and intraglandular. DiNardo: Laryngoscope 1998; 108(2): 206-214

악하선으로의 전이는 두경부 이외의 부위에서 비롯된 원발암으로부터의 혈행성 전파로서 일어나는 경우가 두경부 원발 병소로부터의 전이보다 더 흔한 것으로 보고되고 있다¹⁰. Vessecchia 등이 악하선으로의 전이에 관한 문헌 보고를 검토한 것에 의하면 악하선의 전이의 대부분은 유방, 폐, 요로생식기 등의 원격 부위의 암으로부터 보다 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다¹¹. 혈관이 풍부하게 발달한 신장암의 경우 갑상선, 이하선 등의 두경부로 전이는 8-14%로 보고되고 있으며 악하선으로의 전이가 확인된 예도 있었다¹². 또한 유방암의 악하선 전이가 보고된 예가 여럿 있었으며, 자궁 평활근육종의 악하선으로의 전이가 보고된 예도 있었다^{13,14,15,16}.

한편, 두경부암 특히, 구강암의 경우 악하선 등의 침샘으로의 전이는 매우 드문 것으로 보고되며, 전이가 있는 경우에는 이하선으로의 전이가 더 높은 것으로 알려져 있다¹¹. 이는 1970년대 Evans와 Cruickshank 등이 관찰한 바에 따르면 악하선 주위 림프에 발생한 진행된 암종에서도 악하선의 침습은 흔하지 않은 것으로 보고된 바가 있다¹⁷. 또한 근래에 들어 Junquera 등이 31명의 환자를 대상으로 구강저의 편평세포암종의 악하선 침습 여부를 확인한 바에 의하면 동측의 악하선 주위 림프 전이가 보고된 경우는 31.7%이지만, 악하선의 종양 침습이 확인된 경우는 한 예도 없었다¹⁸. Spiegel 등이 두경부 편평세포암종을 진단 받은 뒤 수술을 시행 받은 169명의 환자를 대상으로 악하선 전이 여부를 검토한 결과 역시 종양의 악하선으로의 전이가 확인된 경우는 한 예도 없었다. 악하선의 종양 세포가 침투가 된 경우는 동측의 원발암이 악하선과 가까운 거리에 위치하여 직접 침윤된 경우 (구강저 6예)와 장기 주위 림프절 전이의 주위 침습에 의한 경우 (3예)이었다¹⁹. 구강저암 등의 악하선 주위 림프 전이는 흔하지만, 악하선으로의 전이는 매우 드물고 두경부

편평세포암종의 반대측 악하선의 전이는 아직 보고된 바가 없다.

두경부 편평세포암을 진단 받고 경부 절제술을 포함한 수술적인 치료를 받은 총 201명의 환자를 대상으로 한 본 연구에서도 악하선으로의 전이가 확인된 경우는 한 예도 없었다. 경부 level I 의 림프 전이가 확인된 경우는 16.1%(51례) 이었으나 전이된 림프절의 주위 침습에 의한 악하선 내로의 종양 침윤 소견은 모두 보이지 않았다. 악하선 내 종양 세포가 침윤된 경우는 구후삼각이나 구강저와 같이 장기와 가까운 거리 내에 위치한 동측의 원발 부위의 암의 직접적인 침습에 의한 것이었으며 반대측의 악하선 내에 종양 세포의 침윤 소견이 발견된 경우는 한 예도 없었다.

이전의 여러 저자들이 보고한 바와 본 연구에서의 결과를 토대로 볼 때 구강 편평세포암종의 악하선 전이는 그 가능성이 극히 낮은 것을 알 수 있다. 그러나 본 연구를 포함한 지금까지의 연구는 병리학적인 분별, 즉 표현형(phenotype)에 의거한 분별을 한 것으로 악하선의 암침습 여부를 구분하였다. 유전적인 이상현상(genotype)에 의한 방법으로 구분을 할 수 있다면 암침습 여부에 대해 보다 더 정밀한 분자생물학적인 수준에서 구분 가능한 여지가 있을 것이다. 실제로 유방암, 대장암과 같은 일부 고형암에서는 유전적 발현 양상 차이(gene expression pattern), DNA 복제수의 양상 차이, DNA 메틸화 현상의 차이 등에 의해 구분이 가능하다는 보고가 있으며 임상적으로 활발히 적용 중이다. 또한 아직까지 알려진 바가 많지는 않지만, 유방, 폐, 요로생식기 등 타 부위의 암종과는 달리 두경부암종의 악하선 전이가 낮은 데 대한 분자생물학적인 원인 규명을 하는 일은 매우 의미 있는 일일 것이다.

본 연구를 통해서 구강저암과 같은, 악하선과 가까이 위치한 원발암이 있는 경우 악하선을 보존하는 것은 종양학적인 견지에서 불

때 안전하지 못하다고 볼 수 있으며 따라서 이러한 경우가 아니라면 타 부위로 이식을 하기 위한 조작이나 악하선을 보존을 하는 등의 술식은 비교적 안전하다고 할 수 있다. 이는 구강건조증을 예방하는데 있어 좋은 대안이 될만한 가능성을 제시하고 있다. 이를 토대로 경부 level I 절제술시 악하선을 보존하기 위한 구체적인 술식을 고안할 수 있을 것이다.

이미 악하선을 타부위로 이전시키고 추후에 다시 원래 부위로 재이식하는 술식을 동물 대상으로 실험을 하여 성공적인 결과를 보이고 있는 실정이며⁷ 이는 추후 더 많은 연구를 거친 후에 인체에 적용을 할 수 있을 것이다. 더 나아가 최근에는 방사선 치료 기술의 발전으로 세기조절방사선치료 (Intensity modulated radiation therapy; IMRT)를 통해 침샘 부위를 제외하고 종양만을 선택적으로 방사선 조사하여 치료 후 구강 건조증의 발생이 유의하게 낮았다는 보고가 있었는데²⁰, 이 또한 본 연구가 종양학적으로 안전성을 확보하기 위한 좋은 근거를 제공해줄 것으로 사료된다.

V. 결론

악하선은 장기 내 림프관이나 혈관이 발달하지 않은 장기이다. 본 연구를 통해서 구강 편평세포암에서 악하선의 전이는 그 빈도가 극히 낮으며 악하선에 종양 세포가 침윤된 경우는 원발 부위 암의 직접적인 침습이 있을 때에 존재한다는 것을 알 수 있었다. 이는 구강 편평 세포암의 원발 부위가 가까이 위치하여 직접적인 침습이 의심되는 경우가 아니면 악하선을 보존할 수 있으며 이는 종양학적으로 안전한지 향후 정기적인 추적관찰이 필요할 것으로 사료되지만, 추후에 방사선 치료 등을 시행할 때 구강 건조증을 방지하는 데 있어 참고 지침이 될 수 있을 것이다.

VI. 참고문헌

1. Hughes PJ, Scott PM, Kew J, Cheung DM, Leung SF, Ahuja AT, et al. Dysphagia in treated nasopharyngeal cancer. *Head Neck* 2000;22:393-7
2. Ramirez-Amador V, Silverman S, Mayer P, Tyler M, Quivey J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:149-53
3. Kies MS, Haraf DJ, Rosen F, Stenson K, List M, Brockstein B, et al. Concomitant infusional paclitaxel and fluorouracil, oral hydroxyurea, and hyperfractionated radiation for locally advanced squamous head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(7):1961-9
4. Bourdin S, Desson P, Leroy G, Remy PJ, Cuilliere JC, Beauvillain C, et al. Prevention of post-irradiation xerostomia by submaxillary gland transposition. *Ann Oto-Laryngol Chir Cervico-Faciale* 1982;99:265-8
5. Jha N, Seikaly H, McGaw T, Coulter L. Submandibular salivary gland transfer prevents radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:7-11
6. Seikaly H, Jha N, Harris JR, Barnaby P, Liu R, Williams D, et al. Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(8):956-61
7. Spiegel J, Deschler DG, Cheney ML. Microvascular transplantation and replantation of the rabbit submandibular gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:991-6
8. AJCC. Cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002
9. DiNardo, Laurence J. Lymphatics of the submandibular space: An anatomic, clinical, and pathologic study with applications to floor-of-mouth carcinoma. *Laryngoscope* 1998;108(2):206-14
10. Rosti G, Callea A, Merendi R, Beccati D, Tienqhi A, Turci D, et al.

- Metastasis to the submaxillary gland from breast cancer: case report. *Tumori* 1987;73:413-416
11. Vessecchia G, Di Palma S, Giardini R. Submandibular gland metastasis of breast carcinoma; a case report and a review of the literature. *Virchows Arch* 1995;427:349-51
 12. Moudouni SM, Tligui M, Doublet JD, Haab F, Gattegno B, Thibault P. Late metastasis of renal cell carcinoma to the submaxillary gland. 10 years after radical nephrectomy. *Int J Urol* 2006;13:431-2
 13. Solomon MP, Rosen Y, Gardner B. Metastatic malignancy in the submandibular gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;39:469-73
 14. Burgos Sanchez AJ, Papi M, Talavera J, Trigueros M. Metastasis in submandibular gland from a leiomyosarcoma of the uterus. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:67-70
 15. Grage TB, Lober PH. Malignant tumors of the major salivary glands. *Surgery* 1962;52:284-94
 16. Abramson AL. The submaxillary gland as a site of distant metastasis. *Laryngoscope* 1971;81:793-5
 17. Evans RW, Cruickshank AH. Epithelial tumors of the salivary glands. *Major Probl Pathol* 1970;1:1-299
 18. Junquera L, Albertos JM, Ascani G, Baladron J, Vicente JC. Involvement of the submandibular region in epidermoid carcinoma of the mouth floor. Prospective study of 31 cases. *Minerva Stomatol* 2000;49:521-5
 19. Spiegel JH, Brys AK, Bhakti A, Singer MI. Metastasis to the submandibular gland in head and neck carcinomas. *Head & Neck* 2004;12:1064-8
 20. Eisbruch A, Ship JA, Dawson LA, Kim HM, Bradford CR, Terrell JE, et al. Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *World J Surg* 2003;27:832-7
 21. Chambers MS. Clinical commentary on prophylactic treatment of

- radiation-induced xerostomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:251-2
22. Kuten A, Ben-Aryeh H, Berdicevsky I, Ore L, Szarqel R, Gutman D, et al. Oral side effects of head and neck irradiation: correlation between clinical manifestations and laboratory data. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1986;12:401-5
23. Vaidya AM, Petruzzelli GJ, McClatchey KD. Isolated submandibular gland metastasis from oral cavity squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1999;20(3):172-5

<영문요약>

Abstract

Clinical significance of metastasis to the submandibular gland
in oral cavity squamous cell carcinomas

Hyung Kwon Byun

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Eun Chang Choi)

Radiotherapy stands as an important mode of treatment for carcinomas of the head and neck. However, radiation therapy has significant associated morbidity including injury to the major and minor salivary glands resulting in xerostomia. Methods of preserving the submandibular gland for prevention of xerostomia are being proposed by many authors, but evaluation on the oncologic safety of these procedures are required. This study aims to determine whether and how the submandibular gland is involved in metastases of squamous cell carcinoma of the oral cavity and to provide oncological basis as to preserve the submandibular gland.

This retrospective study reviewed the records and pathologic specimens of 201 patients who were diagnosed as oral cavity squamous cell carcinoma and underwent surgery at Yonsei Severance Head and Neck Cancer Center from 1991 February to 2006 December. The results revealed 2 cases with evidence of carcinoma involvement in the submandibular gland. All 2 cases had direct extension from an ipsilateral primary lesion and there was no evidence of level I metastasis for both cases. No submandibular glands showed pathologic evidence of

metastasis.

This study demonstrates that the incidence of submandibular gland metastasis in oral cavity carcinoma is extremely rare and its involvement is through direct extension from a primary lesion. Therefore, if the primary lesion of the oral cavity carcinoma is not in close proximity and hence does not provide suspicion of direct extension, it may be safe to preserve the submandibular gland.

Key Words : Submandibular gland, metastasis, oral cavity squamous cell carcinoma