구강 편평상피세포암종의 예후인자로서 신경과 혈관침습의 중요성

연세대학교 대학원 치의학과
김남균
구강 편평상피세포암종의 예후인자로서 신경과 혈관침습의 중요성

지도 차 인호 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2009년 12월 일

연세대학교 대학원
치의학과
김남균
김남균의 석사 학위논문을 인준함

심사위원

심사위원

심사위원

연세대학교 대학원

2009년 12월 일
감사의 글

먼저 저를 세상에 태어나게 해주신 부모님께 엎드려 감사드립니다.
본 논문을 완성하기까지 부족한 제자의 학업 완성을 위해 끊임없는 용기와 격려를 주신 차인호 선생님께 진심으로 감사드립니다. 이 논문의 주제를 주시고 항상 힘이 되어 주시는 김형준 선생님께 감사 드리며, 수련 마칠 때까지 언제나 큰 힘이 되어주신 이충국 선생님, 사랑과 격려로 저를 키워주신 박형식 선생님, 이상희 선생님, 강정환 선생님, 정영수 선생님, 남웅 선생님, 민연숙 선생님께 감사드립니다.
그리고 본 연구를 진행하는데 많은 도움을 주신 구강병리학 교실의 김현실 선생님, 김기열 선생님께 감사드리며 항상 웃음을 용기를 주신 김성화 중령님께 감사드립니다. 구강악안면외과를 수련하는 내내 힘이 끊이지 않던 의국원 여러분께도 감사드립니다.
하지만 무엇보다 항상 저를 위해 마음속으로 기도하시는 어머니, 누나, 매형, 형, 그리고 사랑하는 그 사람에게 고마움과 사랑을 전하며, 우리 가족을 지켜주시는 하늘나라에 계시는 아버지께 이 책을 바칩니다.

2009년 12월
저 자 썼
목   차

표 및 그림 차례 .................................................. ii
국문요약 ....................................................... iii

I. 서 론 ................................................................. 1
II. 연구 대상 및 연구 방법 ....................................... 4
   1. 연구 대상 .................................................. 4
   2. 연구 방법 .................................................. 4
III. 결 과 ............................................................ 5
   1. 환자 분석 .................................................. 5
   2. 병기 분석 .................................................. 6
   3. 병리조직학적 분석 ......................................... 8
   4. 치료방법 분석 ............................................. 10
   5. 통계적 분석 ................................................. 11
   6. 생존율 분석 ............................................ 14
IV. 고 찰 .............................................................. 18
V. 결 과 ............................................................ 24
VI. 참고문헌 .................................................... 25

영문 요약 ...................................................... 30
표 및 그림 차례

표 1. 성별, 연령별 분포 ........................................ 5
표 2. 원발 부위별 분포 ........................................ 5
표 3. T 병기에 따른 분포 ........................................ 6
표 4. 원발 부위에 따른 N 병기 분류 .......................... 6
표 5. 최종 병기에 따른 분포 ..................................... 7
표 6. 세포 분화도에 따른 분포 ................................ 8
표 7. 조직검사결과보고서에 기록된 신경과 혈관침습 ...... 8
표 8. 재검한 슬라이드에서의 원발부위와 신경침습(PNI)과의 관계 .... 9
표 9. 원발부위와 혈관침습(PVI)과의 관계 ................. 9
표 10. 신경침습(PNI)와 혈관침습(PVI)가 함께 존재하는 경우 9
표 11. 원발부위와 재발여부와의 관계 ...................... 9
표 12. 편평상피세포암 환자의 경부 청소술 방법 ........... 10
표 13. 편평상피세포암 환자에서 수술 후 방사선 치료여부 .... 10
표 14. 세포 분화도와 신경침습(PNI)의 연관성 ............. 11
표 15. 세포 분화도와 혈관침습(PVI)의 연관성 .......... 11
표 16. 경부 임파선 전이와 신경침습(PNI)의 연관성 .... 12
표 17. 경부 임파선 전이와 혈관침습(PVI)의 연관성 .... 12
표 18. 재발과 신경침습(PNI)의 연관성 .................. 13
표 19. 재발과 혈관침습(PVI)의 연관성 .................. 13

그림 1. 조직슬라이드 상의 신경침습 .......................... 8
그림 2. 조직슬라이드 상의 혈관침습 .......................... 8
그림 3. 전체 환자의 생존율 .................................. 14
그림 4. 최종 병기에 따른 생존율 ............................ 14
그림 5. 조직학적 세포 분화도에 따른 생존율 ............... 15
그림 6. 신경침습(PNI)에 따른 생존율 ....................... 15
그림 7. 혈관침습(PVI)에 따른 생존율 ....................... 16
그림 8. 신경침습(PNI) 및 혈관침습(PVI)이 모두 존재할 경우의 생존율 .... 16
그림 9. 재발에 따른 생존율 .................................. 17
그림 10. 방사선 치료에 따른 생존율 ....................... 17
국문 요약

구강 편평상피세포암종의 예후인자로서
신경과 혈관침습의 중요성

연구 배경: 구강암 환자의 진단, 치료 및 수술 후 관리를 위해 임상의사들은 구강암의 병기를 AJCC TNM 분류 기준을 따른다. 그렇지만 같은 병기로 분류된 구강암종의 예후도 차이가 많기 때문에 기존에 예후에 영향을 주는 것으로 알려져 왔던, 인접 조직으로의 절염여부, 절제 면의 종양세포와의 근접여부, 경부임파선의 전이여부 및 크기, 조직학적 분화도와 수술방법 및 수술 후 방사선치료의 여부 외에도 다른 요인들이 있을 것으로 생각되었다. 이와 관련하여 최근 중요하게 기존되고 요소로 신경침습(Perineural Invasion, PNI)과 혈관침습(Perivascular Invasion, PVI)이 있다.

병리 조직학적 소견에서 종양세포가 신경침습 소견을 보이게 되면 신경섬유를 타고 신경 주변 공간을 따라 방향성 없이 전이될 수 있으며, 혈관침습 소견을 보이는 경우 혈관과 림프관을 따라 원격전이를 일으킬 수 있다. 그러나 그 동안에는 구강편평상피세포암 환자에서 신경이나 혈관침습에 대한 인식이 부족하여 병리의사들도 이에 대한 조직병리학적 소견에 대한 언급이 제대로 이루어지지 않았을 뿐더러, 임상의사들도 이의 중요성에 대하여 간과하고 진단 및 치료계획을 세우기 기존의 방법대로 치료를 하고 평가를 해왔다.

연구 목적: 본 연구의 목적은 연세대학교 치과대학병원 구강악안면외과에서 진단하고 수술한 환자들의 조직 슬라이드를 재검사를 통해 신경과 혈관침습 여부를 확인하고 이들의 생존 및 재발 여부의 상관성을 밝혀 구강암 진단과 예후에 도움이 되는 분류방법의 하나로 제시하고자 한다.

결론: 구강 편평상피세포암종 환자에서 신경과 혈관 침습 여부는 환자의 생존율과 예후에 중요한 영향을 미치고 치료 방법 및 수술 후 방사선치료나 항암화학요법을 추가적으로 할 것인지 여부를 결정하는데 중요한 요소로 사료된다. 그러므로 병리의사나 수술을 하고 관리하는 의사들도 신경과 혈관 침습여부에 관하여 보다 많은 관심이 필요하다. 현제의 구강암의 치료방법과 예후를 예측하는데 많은 참고 자료로 이용하고 있는 AJJC의 TNM 분류기준과 더불어 신경 및 혈관 침습 여부를 고려 하는 것이 치료계획, 예후 예측 및 수술 후 환자 관리 측면에서 바람직 할 것으로 사료되며, 이들은 종양세포가 보다 공격적인 성장과 전이 가능성을 나타내는 종양 표시자로 고려 될 수 있다. 따라서, 신경과 혈관의 침습을 보이는 경우, 보다 광범위한 절제, 경부 청소술 범위의 확대 및 수술 후 추가적인 항암 및 방사선 치료를 고려하는 것이 필요하다고 사료 된다.
구강 편평상피세포암종의 예후인자로서
신경과 혈관침습의 중요성

Prognostic significance of perineural and vascular invasion in oral squamous cell carcinoma

지도교수 차 인호
연세대학교 대학원 치의학과

I. 서론

구강암 환자의 진단 치료 및 관리를 위해 가장 널리 사용하는 TNM 분류법
중에서, 암종의 크기 및 인접조직으로의 확산 여부(T stage), 임파선 전이
여부(N stage)는 두경부 암종 환자에서 생존율과 계발 등의 예후에 중요한
지표라고 하였다. (Gomez등, 2000, Soo등1988) 따라서 구강악안면외과외과
의사들은 구강암의 진단, 수술 및 항암치료 및 방사선치료 등의 치료 후 환자의
관리를 위해 구강암의 병기를 AJCC(American Joint Committee on Cancer

그렇지만 같은 병기로 분류된 암종의 예후는 차이가 많으며, 암종의 예후와
국소적 제한의 위험 요소로 다른 지표들도 중요하게 고려해야 할 것들이 있다.
구강암의 예후에 영향을 주는 것으로는 인접 조직으로의 침범여부, 전폐 변연의
종양세포와의 근접여부, 조직학적 분화도, 수술방법 및 수술 후 방사선치료의
여부 등이 거론되어 왔으나, 최근 신경침습(Perineural Invasion, PNI)과
혈관침습(Perivascular Invasion, PVI)에 대해서는 중요한 요소라고 주장하는
연구들이 보고되고 있다.


병리 조직학적 소견에서 종양세포가 신경침습 소견을 보이게 되면 신경섬유를 타고 신경 주변 공간을 따라 방향성 없이 전이될 수 있으며, 두개강 내로의 전이가 안면신경에 침범하기도 한다. 또한, 종양세포가 혈관침습 소견을 보이는
경우 혈관과 림프관을 따라 폐, 척추, 뇌로의 원격전이를 일으킬 수 있다. 따라서, 신경과 혈관침습을 보이는 경우 종양세포는 수술범위를 벗어나 존재할 가능성이 높아지기 때문에 이들이 없는 경우의 치료방법보다 광범위하고 포괄적인 치료방법을 선택할 필요가 있다. 그러나 그 동안에는 구강편평상피세포암 환자에서 신경이나 혈관침습에 대한 인식이 부족하여 병리의사들도 이에 대한 조직병리학적 소견에 대한 언급이 제대로 이루어져 있지 않았을 뿐더러, 임상의사들도 이의 중요성에 대하여 간과하고 진단 및 치료계획을 세워 기존의 방법대로 치료를 하고 평가를 해왔다.

이에 본 연구의 목적은 연세대학교 치과대학병원 구강악안면외과에서 진단하고 수술한 환자들의 조직 슬라이드를 재검사하여 신경과 혈관침습 여부를 확인하고 이들의 생존 및 재발 여부의 상관성을 밝히 구강암 진단과 예후에 도움이 되는 분류방법의 하나로 제시하고자 한다.
II. 연구대상 및 연구방법

1. 연구대상

1994년부터 2004년까지 연세대학교 치과대학병원 구강악안면외과에 내원하여 구강 편평상피세포암으로 진단받고 치료받은 환자(다른 원발부위에서 구강으로 전이된 환자는 제외)중, 본원에서 처음 치료를 시작하여 5년 이상 임상기록의 추적이 가능한 75명의 환자들을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 의무기록지, 수술기록지, 조직검사 결과지를 조사하였고, 생존 확인은 연세의료원 암센터 의무기록실 알 로그 데이터를 이용하였다.
2) 병기(stage)는 AJCC(American Joint Committee on Cancer 2006, 6th edition) TNM 분류를 따랐으며, 병리적 병기(pathologic stage)를 표기하였다.
3) 분화도는 세계 보건 기구(WHO)의 제시안에 따라 고분화도, 중분화도, 저분화도로 분류하였다.
4) 신경과 혈관침습은 연세대학교 치과대학 구강병리학교실에 보관된 H-E염색된 조직슬라이드를 다시 확인하여 기록하였다.
5) 생존율은 Kaplan-Meier Method를 이용하였으며 SPSS 12.0 프로그램을 이용하여, 원발부위별, 성별, 병기별, 분화도별, 경부임파선 전이별, 신경침습도별, 혈관침습도별로 수술 후 5년까지의 생존율을 단계적으로 계산하였으며 각 요소별 교차검정을 하였다. 생존기간의 시작점은 치료를 개시한 날로 설정하였으며, 그룹간 생존율의 차이는 Log-Rank test을 이용하여 유의수준 95%로 검정하였다.
III. 결과

1. 환자 분석

1) 성별 및 연령 분포
남자 55명, 여자 20명(남녀비 2.75:1)이었으며, 평균연령은 58세(27세-82세)였다. 남성에 호발하였고, 호발 연령대는 50대, 60대, 70대, 40대 순이었다. (표 1)

2) 원발 부위
상하악 치은이 58명(77.4%), 혀 13명(17.3%)이었으며, 기타로 4명은 후구삼각부 3명(4%), 협측점막 1명(1.3%)이었다. (표 2)

표 1. 성별, 연령별 분포

<table>
<thead>
<tr>
<th>AGE (세)</th>
<th>Male</th>
<th>Female</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>비율(%)</td>
</tr>
<tr>
<td>20-29</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>30-39</td>
<td>8</td>
<td>0</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>40-49</td>
<td>6</td>
<td>3</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>50-59</td>
<td>16</td>
<td>6</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>60-69</td>
<td>15</td>
<td>7</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>70-79</td>
<td>9</td>
<td>3</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>80-89</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>TOTAL</td>
<td>55</td>
<td>20</td>
<td>75</td>
</tr>
</tbody>
</table>

표 2. 원발 부위별 분포

<table>
<thead>
<tr>
<th>Male</th>
<th>Female</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>비율(%)</td>
<td>환자수(명)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gingiva</td>
<td>40</td>
<td>18</td>
</tr>
<tr>
<td>Tongue</td>
<td>11</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>기타(RMT+Cheek)</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* (RMT: Retromolar trigone)
2. 병기 분석

1) T 병기별

T4 병기의 환자가 전체 환자의 60%였고, T4 병기인 환자들은 모두 수술 가능한 T4a병기에 해당하였다. (표 3)

<table>
<thead>
<tr>
<th>T stage</th>
<th>환자수</th>
<th>비율(%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>T1</td>
<td>9</td>
<td>12.0</td>
</tr>
<tr>
<td>T2</td>
<td>13</td>
<td>17.3</td>
</tr>
<tr>
<td>T3</td>
<td>8</td>
<td>10.7</td>
</tr>
<tr>
<td>T4</td>
<td>45</td>
<td>60.0</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Total</strong></td>
<td><strong>75</strong></td>
<td><strong>100.0</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>

2) N 병기별

경부 임파절 전이가 조직학적으로 확인된 증례는 치은에서 24명(31.8%)이었으며, 흉, 후구삼각부, 협점막 순으로 발견되었다. (표 4)

<table>
<thead>
<tr>
<th>원발 부위</th>
<th>Gingiva</th>
<th>Tongue</th>
<th>기타(RMT+Cheek)</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>비율(%)</td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>34</td>
<td>7</td>
<td>2</td>
<td>53</td>
</tr>
<tr>
<td>N1</td>
<td>8</td>
<td>3</td>
<td>0</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>N2</td>
<td>8</td>
<td>3</td>
<td>2</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>N3</td>
<td>8</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>8</td>
</tr>
</tbody>
</table>
3) M 병기별
처음 진단 시점에 원격 전이가 발견된 환자는 수술보다는 항암요법 등의 치료로 치료를 종결한 경우가 대부분으로 본 연구에서는 제외되었다.

4) 최종 병기별
Stage I은 8명 (12%), stage II는 7명 (9.3%), stage III는 7명 (9.3%), stage IV는 53명 (69.3%) 였다. (표 5)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>N0</th>
<th>N1</th>
<th>N2</th>
<th>N3</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>T1</td>
<td>8</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>T2</td>
<td>7</td>
<td>3</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>T3</td>
<td>3</td>
<td>1</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>T4a</td>
<td>25</td>
<td>7</td>
<td>7</td>
<td>6</td>
<td>45</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>43</td>
<td>11</td>
<td>13</td>
<td>8</td>
<td>75</td>
</tr>
</tbody>
</table>
3. 병리조직학적 분석

1) 세포분화도별

중분화도인 환자가 33명으로 가장 많았고, 고분화도, 저분화도 순이었다. (표 6)

표 6. 세포분화도에 따른 분포

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>환자수(명)</th>
<th>비율(%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Well-differentiated</td>
<td>32</td>
<td>43.7</td>
</tr>
<tr>
<td>Moderately-differentiated</td>
<td>33</td>
<td>44.0</td>
</tr>
<tr>
<td>Poorly-differentiated</td>
<td>10</td>
<td>13.4</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2) 조직 슬라이드 상에서 신경 및 혈관침습은 그림 1 및 그림 2와 같다.

그림 1. 조직슬라이드 상의 신경침습       그림 2. 조직슬라이드 상의 혈관침습

3) 수술 후 H-E 염색된 슬라이드의 최초 조직검사에 보고된 신경과 혈관침습(표 7)

표 7. 조직검사 결과 보고서에 기록된 신경과 혈관침습

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>초기 조직검사 결과</th>
<th>재검한 조직검사 결과</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>환자수(명)</td>
<td>비율(%)</td>
</tr>
<tr>
<td>PNI</td>
<td>4</td>
<td>5.3</td>
</tr>
<tr>
<td>PVI</td>
<td>5</td>
<td>6.7</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* (PNI: Perineural Invasion, PVI: Perivascular Invasion)
4) 재검한 조직슬라이드에서 원발부위와 신경 및 혈관침습의 관계는 표 8 및 표 9와 같다.

5) 재검한 조직슬라이드에서 신경 및 혈관침습이 함께 나타나는 증례는 모두 10증례였다. (표 10)

6) 재발여부
재발 여부는 표 11과 같다.

표 8. 재검한 슬라이드에서의 원발부위와 신경침습(PNI)과의 관계

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Gingiva</th>
<th>Tongue</th>
<th>기타(RMT +Cheek)</th>
<th>Total</th>
<th>환자수(명)</th>
<th>비율(%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>PNI (-)</td>
<td>48</td>
<td>4</td>
<td>1</td>
<td>53</td>
<td>70.7</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PNI (+)</td>
<td>10</td>
<td>9</td>
<td>3</td>
<td>22</td>
<td>29.3</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

표 9. 원발부위와 혈관침습(PVI)과의 관계

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Gingiva</th>
<th>Tongue</th>
<th>기타(RMT +Cheek)</th>
<th>Total</th>
<th>환자수(명)</th>
<th>비율(%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>PVI (-)</td>
<td>45</td>
<td>8</td>
<td>2</td>
<td>53</td>
<td>73.3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PVI (+)</td>
<td>13</td>
<td>5</td>
<td>2</td>
<td>20</td>
<td>26.7</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

표 10. 신경침습(PNI)와 혈관침습(PVI)이 함께 존재하는 경우

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Gingiva</th>
<th>Tongue</th>
<th>기타(RMT +Cheek)</th>
<th>Total</th>
<th>환자수(명)</th>
<th>비율(%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>PVI (+) &amp; PVI (+)</td>
<td>4</td>
<td>4</td>
<td>2</td>
<td>10</td>
<td>13.3</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

표 11. 원발부위와 재발여부와의 관계

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Gingiva</th>
<th>Tongue</th>
<th>기타(RMT +Cheek)</th>
<th>Total</th>
<th>환자수(명)</th>
<th>비율(%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Recurr (-)</td>
<td>41</td>
<td>8</td>
<td>2</td>
<td>51</td>
<td>67.1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Recurr (+)</td>
<td>17</td>
<td>5</td>
<td>2</td>
<td>24</td>
<td>32.9</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
4. 치료방법 분석

1) 치료 방법
수술만 시행한 경우가 30명 (40%), 수술 후 방사선 치료를 병행한 경우가 45명 (60%)이었으며, 항암치료 여부는 본 연구에서 제외하였다.

2) 원발 부위에 따른 경부청소술 방법
치은과 후구삼각부가 원발부인 경우에는 선택적 경부 임파선 청소술(selective neck dissection, SND)의 빈도가 가장 높았으며, 혀에서는 반대측 경부임파선을 포함하는 경부청소술을 많이 하였다. (표 12)

3) 원발부위에 따른 방사선치료 여부
원발부위가 혀인 경우 80%에서 수술 후 방사선 치료를 시행하였으며, 후구삼각부 인 경우 66%, 치은인 경우 58.6%에서 수술 후 방사선 치료를 시행하였다. (표 13)

표 12. 편평상피세포암 환자에서 경부 청소술 방법

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Gingiva</th>
<th>Tongue</th>
<th>기타 (RMT+Cheek)</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>비율(%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ipsilateral</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>No Neck management</td>
<td>13</td>
<td>2</td>
<td>0</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>SND</td>
<td>21</td>
<td>5</td>
<td>2</td>
<td>28</td>
</tr>
<tr>
<td>mRND</td>
<td>16</td>
<td>0</td>
<td>2</td>
<td>18</td>
</tr>
<tr>
<td>RND</td>
<td>5</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>Ipsilateral Dissection + ContraLateral</td>
<td>3</td>
<td>6</td>
<td>0</td>
<td>9</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* (SND: Selective Neck Dissection, mRND: modified Radical Neck Dissection, RND: Radical Neck Dissection)

표 13. 편평상피세포암 환자에서 수술 후 방사선 치료여부

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Gingiva</th>
<th>Tongue</th>
<th>기타 (RMT+Cheek)</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
</tr>
<tr>
<td>XRT (-)</td>
<td>24</td>
<td>2</td>
<td>1</td>
<td>27</td>
</tr>
<tr>
<td>XRT (+)</td>
<td>37</td>
<td>8</td>
<td>3</td>
<td>48</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* (XRT: X-ray therapy)
5. 통계적 분석

세포분화도, 정부암과 전이 및 재발(Locoregional Recurrence)에 대하여 신경과 혈관침습과의 관계를 통계적으로 분석하였다.

1) 세포 분화도와 신경침습(PNI)과의 관계

조직학적 세포분화가 고분화도와 중분화도인 그룹(A)과 저분화도인 그룹(B)과 신경침습과의 관계를 비교하였다. A그룹에서 신경침습 소견은 26.2%(17/65)에서, B그룹의 신경침습소견은 50%(5/10)였으며, 이는 통계학적으로 유의하지 않았다. (p=0.123) (표 14)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Well + Moderate</th>
<th>Poor</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td></td>
<td>환자수(명)</td>
</tr>
<tr>
<td>PNI (-)</td>
<td>48</td>
<td>5</td>
<td>53</td>
</tr>
<tr>
<td>PNI (+)</td>
<td>17</td>
<td>5</td>
<td>22</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2) 세포 분화도와 혈관침습(PVI)과의 관계

조직학적 세포분화가 고분화도와 중분화도인 그룹(A)과 저분화도인 그룹(B)과 혈관침습과의 관계를 비교하였다. A그룹의 혈관침습이 23.1%(15/65), B그룹의 혈관침습이 50%(5/20)였으며, 이는 통계적으로 유의하지 않았다. (p=0.084) (표 15)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Well + Moderate</th>
<th>Poor</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>환자수(명)</td>
<td></td>
<td>환자수(명)</td>
</tr>
<tr>
<td>PVI (-)</td>
<td>50</td>
<td>5</td>
<td>55</td>
</tr>
<tr>
<td>PVI (+)</td>
<td>15</td>
<td>5</td>
<td>20</td>
</tr>
</tbody>
</table>

11
3) 경부임파절 전이(N stage)와 신경침습(PNI)과의 관계

경부임파절 전이가 없는 환자군은 25.6 % (11/43)에서, 경부임파절 전이가 있는 (any N) 환자군에서는 34.4 % (11/32)에서 신경침습이 관찰되었다. 이는 통계적으로 유의하지 않았다 (P=0.283) (표 16)

표 16. 경부임파절 전이와 신경침습(PNI)과의 연관성

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>No</th>
<th>Any N</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>53</td>
<td>21</td>
<td>32</td>
</tr>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>2</td>
<td>11</td>
<td>11</td>
</tr>
</tbody>
</table>

4) 경부임파절 전이(N stage)와 혈관침습(PVI)과의 관계

경부임파절 전이가 없는 환자군은 20.9% (9/43)에서, 경부임파절 전이가 있는 (any N) 환자군에서는 34.4% (11/32)에서 혈관침습이 관찰되었다. 이는 통계적으로 유의하지 않았다 (P=0.150) (표 17)

표 17. 경부임파절 전이와 혈관침습(PVI)과의 연관성

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>No</th>
<th>Any N</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>55</td>
<td>21</td>
<td>34</td>
</tr>
<tr>
<td>환자수(명)</td>
<td>11</td>
<td>9</td>
<td>9</td>
</tr>
</tbody>
</table>

12
5) 재발과 신경침습(PNI)과의 관계

재발이 없는 환자군의 19.6%(10/51)에서 신경침습이 관찰되었지만, 재발이 있는 환자군의 50.0%(12/24)에서 신경침습이 관찰되었다. 이는 통계학적으로 유의하였다. (P=0.008) (표 18)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Recurrence (-)</th>
<th>Recurrence (+)</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>PNI (-)</td>
<td>41</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>PNI (+)</td>
<td>10</td>
<td>12</td>
</tr>
</tbody>
</table>

6) 재발과 혈관침습(PVI)과의 관계

재발이 없는 환자군의 13.7%(7/51)에서 혈관침습이 관찰되었지만, 재발이 있는 환자군의 54.2%(13/24)에서 혈관침습이 관찰되었다. 이는 통계학적으로 유의하였다. (P<0.0001) (표 19)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Recurrence (-)</th>
<th>Recurrence (+)</th>
<th>Total</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>PVI (-)</td>
<td>44</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>PVI (+)</td>
<td>7</td>
<td>13</td>
</tr>
</tbody>
</table>
6. 생존율 분석

1) 전체 생존율

전체 환자의 5년 생존율은 64%였다. (그림 3)

2) 최종 병기(stage)에 따른 생존율

I기 병소인 경우 5년 생존율은 88.89%, II기 병소인 경우 5년 생존율은 71.43%, III기 병소인 경우 5년 생존율은 85.71%, IV기 병소인 경우 5년 생존율은 53.85% 였다. (그림 4)
3) 조직학적 세포분화도에 따른 생존율

조직학적 세포분화가 고분화도와 중분화도인 그룹(A)과 저분화도인 그룹(B)은 나누어 5년 생존율을 조사하였다. A그룹의 5년 생존율은 66.15%, B그룹의 5년 생존율은 40%였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다. (p=0.043) (그림 5)

![세포분화도에 따른 생존율 그래프](그림 5)

4) 신경침습(PNI)에 따른 생존율

신경침습이 없는 경우 5년 생존율은 71.70%로 조사되었으며, 신경침습이 있는 경우 5년 생존율은 40.91%였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다. (P=0.0051) (그림 6)

![신경침습(PNI)에 따른 생존율 그래프](그림 6)
5) 혈관침습(PVI)에 따른 생존율

혈관침습이 없는 경우 5년 생존율은 78.18%로 조사되었으며, 혈관침습이 있는 경우 5년 생존율은 20%였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다. (P<0.0001) (그림 7)

6) 신경침습(PNI)과 혈관침습(PVI)이 모두 존재할 경우의 생존율

신경과 혈관침습이 동시에 나타나는 그룹(A)과 그렇지 않은 그룹(B)의 없는 경우 5년 생존율을 조사하였다. A그룹의 5년 생존율은 69.23%, B그룹의 5년 생존율은 20%였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다. (P=0.0003) (그림 8)
7) 재발에 따른 생존율

국소 재발(Local recurrence)와 구역적 재발(Regional recurrence)를 합하여
(국소구역적 재발율 (Locoregional recurrence, LRR)을 조사대상으로 하였다.
LRR이 없는 경우 5년 생존율은 80.39%, LRR이 있는 경우 5년 생존율은
25%였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다. (P<0.0001) (그림 9)

![그림 9. 재발에 따른 생존율](image)

8) 방사선 치료에 따른 생존율

방사선 치료를 시행한 군의 5년 생존율은 53.33%, 시행하지 않은 군의 5년
생존율은 76.67%로, 통계학적으로 유의하지 않았다. (P=0.3058) (그림 10)

![그림 10. 방사선 치료에 따른 생존율](image)
IV. 고찰


Robin등(1967)은 종양세포가 신경막주위의 비교적 저항이 적은 림프주위관(perilymphatic vessel)을 타고 확산된다는 가설을 제시하였다. 그 이론은 perineurium은 림프관(lymphatic vessel)이 없다는 것과 다른 종양들이 진전된 병기에서도 신경침습을 보이지 않는 것에 반해 신경 낭종 암종(adenoid cystic carcinoma)등과 같은 특정한 종양에서는 매우 초기 병기에도 신경 침습이 나타나는 현상을 설명하기 어려운 한계를 가지고 있다.


구강 및 두경부 폐렴상피세포 암종에서 혈관침습 소견에 관하여, Kurtz등

그러나, 비교적 낮은 반도의 신경 및 혈관 침습 현상을 보고하는 연구들은 대부분 최초의 조직검사 결과를 바탕으로 결과를 도출한 것이 대부분 이었으며 조직 슬라이드 재검을 시행하지 않았다. Kurtz등(2005)은 수술 후 초기 보고된 조직검사 결과에서 나타나는 신경 및 혈관침습은 30%(12/40), 30%(12/40)를 보였지만, 연구자들이 다시 조직 슬라이드를 확인한 경우에 신경 및 혈관 침습이 62%(25/40), 35%(14/40)으로 증가하였으며, S100 protein과 CD31을 이용한 면역형광염색을 시행한 경우 82%(33/40), 42%(17/40)로 더욱 높아진다고 보고하였다. 본 연구에서도 초기 보고된 조직검사 결과 보고서에서는 5.3%(4/75), 6.7%(5/75)로 조사되었지만, 본 연구자들이 재검한 조직검사 결과 29.3%(22/75)의 신경침습과 26.7%(20/75)의 혈관침습으로 증가하였다. 따라서 보다 정확한 신경과 혈관의 침습 정도를 알기 위해서는 반드시 조직 슬라이드의 재검을 할 필요가 있다.

중양의 조직학적 분화도와 신경과 혈관침습과 관련 연구에서, Carter등(1979)은 17명의 신경침습을 보이는 환자군 중, 3명(17.6%)에서는 고분화도, 6명(35.3%)에서는 중분화도, 8명(47.1%)의 환자에서는 저분화도의 조직학적 소견을 나타내었다. Rahima등(2004)은 84명의 고분화도와 중분화도를 나타내는 환자군의 18명(21.4%)에서 신경침습을, 저분화도를 나타내는 17명의 환자에서 8명이(47.1%) 신경침습을 보였다고 보고하였다. 본 연구에서는 65명(88%)의 고분화도와 중분화도를 나타내는 환자 중에서 18명(27.3%)에서 신경침습을 보였고, 15명(23.1%)에서 혈관침습을 보였다. 저분화도를 보이는 10명의 환자 중 4명(40%)에서 신경침습을 관찰할 수 있었고, 5명(50%)에서 혈관침습을 관찰할 수 있었다. 본 연구에서도 다른 연구 결과와 유사하게 세포 분화도와 신경 및 혈관침습과의 통계적 유의성은 없었으나, 세포분화도와 생존율과의 관계는 통계학적으로 유의하였고, 신경 및 혈관침습과 생존율과의 관계 또한 통계학적으로 유의한 결과를 보이고 있어 세포분화도와 신경 및 혈관침습의 관계에 대한 추가적인 연구가 필요한 것으로 사료된다.

Yilmaz등(1998)은 성문상 암종에서 혈관침습과 경부임파절 전이는 연관성이 있다고 보고하였으며, Poleksic등(1978)은 두경부암종에서 혈관침습을 보이는 경우 51.5% (17/33)에서 경부임파절 전이가 관찰되었고, 그렇지 않은 경우(0/21)에는 경부임파절 전이가 없었다고 하였다. 본 연구에서는 혈관침습을 보이는 경우 55%(11/20)에서 경부임파절 전이가 있었으며, 그렇지 않은 경우 38.2%(21/55)의 경부임파절 전이가 있어 통계학적 유의성이 없었다.

본 연구에서는 경부 임파절 전이와 신경 및 혈관침습 모두에서 통계적으로 유의한 상관관계는 확인할 수 없었으며, 이는 경부임파절 전이 여부에 영향을 미치는 인자가 신경 및 혈관침습뿐 아니라 T stage, 원발부위, 세포분화도 등의 다양한 원인들이 있어 이들 간의 간접관계를 배제하기 어렵기 때문이라고 사료된다.

신경침습이 없는 경우와 있는 경우의 5년 생존율은 38/53(71.7%)와 8/21 (40.91%)로 통계적 유의성이 있었다.


많은 연구자들이 신경과 혈관으로의 종양세포의 침습성과 국소구역적 재발(Locoregional Recurrence, LRR)의 관계에 대하여 보고하였다. Fegan등(1998)은 142명의 두경부 상피세포암 환자를 대상으로 한 연구에서, 신경침습이 있는 경우 국소재발(Local Recurrence, LR)이 증가한다고 하였으며, Yilmaz등(1998)도 신경침습이 있는 경우 국소재발이 의미 있게 증가한다고 보고하고 있다. Soo등(1986)은 신경침습이 구역 재발(Regional Recurrence, RR)의 중요한 연관 요소라고 하였으며, Brown등(1989)은 혈관 침착에 발생하는 암종의 예후 요소에 대한 연구에서 신경침습과 구역 재발(Regional Recurrence)과의 연관성에 대하여 확인하였다. 구강암의 수술적 치료 시 재발의 원인의 대부분은 부적절한 절제면의 설정으로 인해 절제되지 않고 남아있는 종양세포에 의한 재발과 체온으로서 완벽하게 절제되지 못하여 발생한 재발과 관련이 있다. 그러나 이외에도 신경과 혈관의 종양세포의 침범도 재발과 밀접한 관련이 있을 수 있으므로 LR + RR와의 관련성을 연구하는 것도 의미가 있을 수 있다. 본 연구에서는 LR과 RR을 하나로 통합하여 표기하였으며, 그 결과 신경침습이 없는 경우와 있는 경우의 재발(LRR)은 12/53(22.6%)와 12/22(54.5%)로 통계학적으로 유의한 차이를 보이고 있었다.

Yilmaz등(1998)은 혈관침습이 있는 경우와 없는 경우의 LRR은 큰 차이를 보이며, 혈관침습이 있는 경우 관리 재발되는 경향을 보였다. 두경부암중이 외에도 Yamazawa등 (2003)이 자궁 경부암 환자를 대상으로 한 연구에서 혈관침습이 있는 경우 32/129(25%)의 재발(LRR)을 보였다고 보고하였다. 본 연구 결과 혈관침습이 없는 경우와 있는 경우의 재발(LRR)은 11/55(20%)와
13/20 (65%)로 통계학적으로 유의한 차이를 보이고 있어, 환자의 재발 가능성이 예후판단에 중요한 판단 기준으로 이용할 수 있다는 것을 의미한다.

그렇지만, 초기 조직 검사 시 종양세포의 신경 및 혈관침습 여부를 확인하는 것이 쉽지 않은 것이 현실이다. 수술 전 조직생검은 절개생검(Incisional Biopsy)을 통하여 종양세포의 종류와 조직학적 세포 분화도 등을 알아서 수술에 참고하고자 하는 것이 목적이고, 절개생검 시 얻을 수 있는 조직의 양에도 한계가 있기 때문에 절개생검 한 조직에서 신경 및 혈관침습 여부를 판별하는 것은 쉽지 않다. 또한, 초기 조직 검사 시행 후 면역 형광염색 등을 통한 정확한 신경 및 혈관침습 여부를 판단하는데 걸리는 실험실 시간이 길기 때문에, 신속하게 종양 절제수술을 진행해야 하는 임상에서는 시간적 제약이 있다.

본 연구에서도 초기 조직검사 결과보고서에는 5.3%의 신경침습과 6.7%의 혈관침습만이 확인되었다. 따라서, 조직 슬라이드를 관독하는 병리의사들이 술 후 절제된 조직을 가지고 최종 진단 시에는 신경 및 혈관침습에 대하여 언급을 하는 것이 임상의사들이 환자의 술 후 처방 개발 및 예후를 판단하는데 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 종양 절제 수술로 제거된 조직은 CD31, S100등을 이용한 면역형광 염색방법 등을 통한 신경 및 혈관침습 여부를 판독하는 것도 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 한편, Gandhi등(2004)은 조직검사 이전에 MRI를 이용하여 신경침습을 확인할 수 있다고 보고도 있어 수술 전 MRI에 대한 세심한 판독 또한 필요하다.

경부 청소술의 선택요소로 제시하였으며, Resnick등(1995)도 혈관침습이 있는 후두암 환자에서 선택적 경부청소술이 유용하다고 주장하였다. 따라서, 현재의 TNM병기에 따르는 경부청소술과 더불어 초기 조직감사에서 신경 및 혈관침습 여부를 확인하여, 임상적 N0인 병기에서의 경부청소술을 보다 더 광범위하게 시행할 근거를 마련 할 수도 있다.

V. 결론

구강 편평상피세포암종 환자에서 신경과 혈관 침습 여부는 환자의 생존율과 예후에 중요한 영향을 미치고 치료 방법 및 수술 후 방사선치료나 항암화학요법을 추가적으로 할 것인지 여부를 결정하는데 중요한 요소로 사료된다. 그러므로 병리의사나 수술을 하고 관리하는 의사들도 신경과 혈관 침습여부에 관한 보다 많은 관심이 필요하다. 현재의 구강암의 치료방법과 예후를 예측하는데 많은 참고 자료로 이용하고 있는 AJJC의 TNM 분류기준과 더불어 신경 및 혈관 침습 여부를 고려 하는 것이 치료계획, 예후 예측 및 수술 후 환자 관리 측면에서 바람직할 것으로 사료되며, 이들은 종양세포가 보다 공격적인 성장과 전이 가능성을 나타내는 종양 표시자로 고려 될 수 있다. 따라서, 신경과 혈관의 침습을 보이는 경우, 보다 광범위한 절제, 경부 청소술 범위의 확대 및 수술 후 추가적인 항암 및 방사선 치료를 고려하는 것이 필요하다고 사료 된다.
VI. 참고문헌


Abstract

Prognostic significance of perineural and vascular invasion in oral squamous cell carcinoma

Nam Kyun Kim
Department of Dental Science
The Graduate School, Yonsei University
(Directed by Professor In-Ho Cha, D.D.S., M.S.D., Ph.D.)

BACKGROUND: The TNM STAGING System is intended to provide standard terminology to facilitate patient counseling, therapeutic decision-making, and comparison of results of treatment. The clinical stage, however, does not reliably predict prognosis. Previous studies have suggested that there are other variables, not included in the TNM system, that correlate with tumor behavior. In particular, tumor thickness, tumor invasion of the surrounding tissue, neck node metastasis and size, cell differentiation, methods of surgical treatment, post operative radiotherapy. Recently, Perineural Invasion (PNI) and Perivascular Invasion (PVI) are significantly accounted of oral squamous cell carcinoma.

In perineural invasion, the tumor cells enter the perineural space to spread both proximally and distally along the nerve fiber. In vascular permeation, the tumor cells have access to blood or lymph vessels for distant spread. Nevertheless, pathologist and surgeons had little understanding of the perineural and vascular invasion,

OBJECTIVE: To evaluate the occurrence and prognostic significance of perineural invasion and perivascular invasion, and make a standard index of the oral cancer classification,

MATERIALS AND METHODS: The present authors followed up the records and original routinely H–E stained slides of 75 patients who visited
the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Dental Hospital, Yonsei University and were treated surgical treatment of primary carcinoma for oral squamous cell carcinoma during period from January 1994 to December 2003.

RESULTS: Perineural invasion and vascular invasion are histologic findings that indicate aggressive characteristics of the tumor. Both perineural invasion and vascular invasion in head and neck squamous cell carcinoma have been associated with poor outcomes. With the TNM staging system which provides standard criteria for patients counseling therapeutic decision-making, and reporting and results, PNI and PVI should be a standard index of oral SCC. The presence of PNI and PVI should be checked in every surgical specimen with oral SCC it has a significant prognostic value and influences prognosis and survival rate. PNI and PVI should be considered as a tumor marker that signifies a different, more aggressive biologic growth and metastatic behavior. The presence of PNI necessitates more aggressive resection, coincident management of neck lymph nodes, and the addition of adjuvant therapy.

Key words: Oral Squamous Cell Carcinoma, Perineural Invasion, Perivascular Invasion, Survival rate