

구강 편평세포암종에서 정상 구강점막으로부터 암종으로의 이행 부위에 대한 조직학적 유형 분석

한선희, 김진*

연세대학교 치과대학 구강병리학교실, 구강종양연구소

〈Abstract〉

Analysis of Histopathological Types of the Transitional Area from Normal Oral Mucosa to Squamous Cell Carcinoma

Seon Hui Han, Jin Kim*

Department of Oral Pathology, Oral Cancer Research Institute, Yonsei University College of Dentistry, Seoul, Korea

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) develops through multistep process, that is, from normal mucosa to hyperplastic area and progressed to dysplasia, carcinoma in situ, and finally to invasive carcinoma. The purpose of this study is to investigate the histological types of the transitional area from normal oral mucosa to invasive carcinoma for the baseline data to search intermediate end point markers for early detection of OSCC. For this purpose, we reviewed the 85 patients who were diagnosed as OSCC in the Department of Oral Pathology, Yonsei University College of Dentistry, from 2002 to 2008. We classified these histopathologic findings by light-microscopy, according to the histologic pattern of transitional areas. As results, stepwise transformation from normal oral mucosa, to dysplasia and to OSCC was shown in 47 patients. Intermittent lesions were seen in 16 patients, in which normal oral mucosa, dysplasia, and OSCC were alternately arranged. Twenty two patients showed abruptly transformed to OSCC from normal oral mucosa. These preliminary data will be used for searching biomarkers for early detection of OSCC.

Key words: Dysplasia, Oral squamous cell carcinoma, Transitional area

1. 서론

구강에 발생하는 암을 포함하는 두경부 암 발생율은 인체에 발생하는 암의 다섯번째로 흔히 발생되며, 90% 이상이 편평세포암종이다. 암에 대한 연구가 오래 진행되었음에도 5년 생존율은 향상되지 못하고 stage III and IV의 경우 5년 생존율은 약 10~20%에 불과하다¹⁾.

구강에 발생하는 편평세포암종은 암유발물질에 노출된 부위가 암으로 진행된다는 field cancerization이 발생기전으로 암이 발생되지 않은 주위조직에도 증식, 이형성 등의 조직학적 변화를 볼 수 있다²⁾. 또한, Vogelstein 등이 대장암에서 다단계의 발생과정을 분자생물학적으로 설명한 이래³⁾ Krishnadath 등은 Barrett 식도에서 다단계 발암과정을 설명하였고⁴⁾, Califano 등은 구강암에서 정상부위에서 암으로 이행되는 과정에 유전자 염색체 변이의 축적을 밝힘으로서 구강암의 다단계과정을 분자생물학적으로 설명하였다⁵⁾. 구강 편평세포암종의 다단계과정은 병리학적으로 정상적이었던 조직으로부터 세포의 증식을 거쳐 이형성의 정도가 점차 심해지다가 상피내암(carcinoma in situ)을 거쳐 침윤성 성장을

* Correspondence : Jin Kim, Department of Oral Pathology, Oral Cancer Research Institute, Yonsei University College of Dentistry, Seoul 120-749, Korea, Tel: +82-2-2228-3031, E-mail: jink@yuhs.ac

* 본 연구는 보건복지가족부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 : A100490).

하는 다단계과정(multistep process)을 밝히 악성종양으로 이행된다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다. 따라서 암 발생 시 초기단계에서 일어나는 중요한 유전적 변화와 이에 따른 세포의 생화학적, 형태학적 변화들을 연구하고, 이 과정에서 중요한 intermediate end point로 작용하는 marker를 찾는 것은 구강암의 조기 진단과 치료, 그리고 예방 연구에 있어서 큰 의미를 갖는다⁶⁾.

구강 편평세포암종은 주로 진행된 상태에서 발견되기 때문에 술 후 예후가 매우 불량한 점 때문에 조기 진단하여 예방과 치료가 매우 중요하다고 생각된다¹⁾. 이를 위하여는 구강 편평세포암종의 전암병소에서의 조기진단과 전암병소의 암으로의 이행가능성을 정확히 예측하는 것이 필요하다. 그러나 구강 전암병소에서 이형성 진단에 대한 병리학자들의 일치율은 27-45%에 불과하기 때문에⁷⁾ 암발생 위험을 예측할 수 있는 객관적인 marker의 필요성이 더욱 제기되었다⁶⁾.

그러나 많은 연구에도 불구하고 아직 전암병소에서 암발생 위험을 예측할 수 있는 객관적인 marker는 아직 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 정상 구강 점막에서 편평세포암종으로 이행되는 부위를 대상으로 조직학적 검토를 하므로써 암발생 위험 인자를 찾는 marker 분석을 하기 위한 기초자료로 삼고자 정상점막에서 암으로 이행되는 부위를 조직병리학적 소견에 따라 분류하고, 비교 관찰하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2002년부터 2008년까지 연세대학교 치과병원 구강악안면외과에 내원하였으며, 구강병리과에서 생검하여 구강 편평세포암종으로 진단된 환자 중 총 85예와 양성 대조군으로 완전 맹출하였으며, 염증이 없는 제3대구치를 발치하면서 얻어진 정상 구강점막 21예를 대상으로 하였다. 모든 대조군 대상자들은 임상시험 실시 기준(IRB)에 따라 검체 기증 동의서에 서명하였다(임상시험 승인번호 2-2009-0002).

2. 연구 방법

1) 환자의 임상적 특징 조사

구강 편평세포암종으로 진단된 환자의 의무기록을 검토하여, 연령, 성별, 발생 부위 등을 조사하였다.

2) 조직 병리학적 검토

구강 편평세포암종으로 진단된 환자의 H-E 염색(hematoxylin eosin staining) 슬라이드를 조직병리학적으로 재검토하여 진단을 확인하고, 각각의 이행 부위를 정상 조직, 이형성, 암종으로 점차 이행되는 부위, 정상 조직과 이형성, 암종이 불연속적으로 섞여있는 이행 부위, 정상 조직에서 이형성의 개재 없이 바로 암종으로 이행되는 부위로 각각 나누어 분류하였다.

III. 연구 결과

1. 연구 대상자의 임상적 특징

총 85예 중 병변이 가장 많이 발생한 부위는 치은 부위로 전체의 41.1%(35예)를 차지했고, 그 다음으로 혀 부위가 35.3%(30예)를 차지했다. 남성이 57명, 여성이 28명(M:F ratio = 2.0)으로 남성에서 2배 정도 호발했으며, 이러한 성비 차이는 발생 부위에 따른 변이가 크지 않았다. 암종의 평균 발생 연령은 59.8세였으며, 경구개에 생긴 병소(1예)의 경우 환자의 연령이 29.0세로 전체 평균 연령에 비해 크게 낮았다(Table 1).

2. 이행부위에 따른 분류

정상점막에서 암종으로 이행되는 부위는 셋으로 분류하여 첫째, 정상 조직, 이형성, 암종으로 점진적으로 이행되는 유형(stepwise transformation)(Fig. 1), 둘째, 정상부위에서 암종으로 이행되는 부위가 번갈아가면서 관찰되는 유형(alternative transformation)(Fig. 2), 셋째로, 정상부위에서 암종으로 직접 이행되는 유형으로 분류하였다(abrupt transformation)(Fig. 3). 첫째로 점진적으로 이행되는 유형은 총 85예 중 47예(55.3%)에서 정상 조직, 이형성, 암종으로 가장 많은

Table 1. Clinical features of oral squamous cell carcinomas

Primary site	Total samples	Male	Female	Mean age (years)	Median age (years)
Gingiva & retromolar trigone	35	23	12	61,3	53,5
Tongue	30	18	12	58,6	55,0
Buccal cheek	11	8	3	61,2	60,5
Floor of mouth	4	3	1	59,0	61,0
Tonsil	2	2	0	64,0	64,0
Oropharynx	1	1	0	57,0	57,0
Hard palate	1	1	0	29,0	29,0
Upper lip	1	1	0	54,0	54,0
Total	85	57	28	59,8	54,5

Fig. 1.

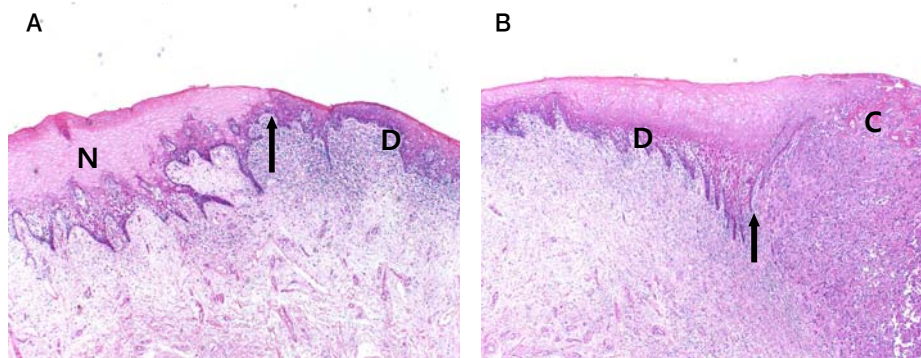


Fig. 1. Transitional lesions showing stepwise transformation. A: Normal tissue transits to epithelial dysplasia, and then penetrates the basement membrane (B). N: normal mucosa, D: dysplasia, C: cancer, marker: transitional area, H&E, $\times 40$.

Fig. 2.

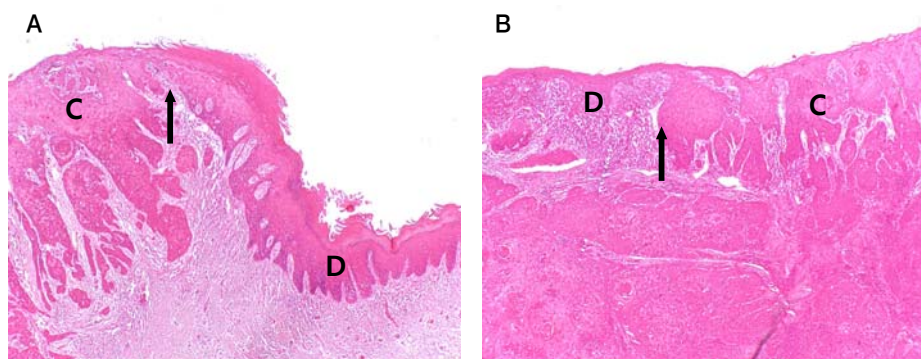


Fig. 2. Transitional lesions showing alternative transformation. A and B: Multiple dysplastic and cancer lesions are alternatively arranged. N: normal mucosa, D: dysplasia, C: cancer, marker: transitional area, H&E, $\times 40$.

Fig. 3.

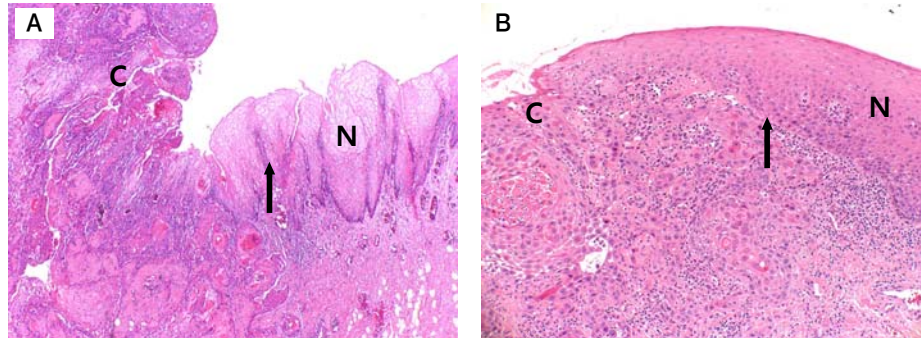


Fig. 3. Transitional lesions showing abrupt transformation. A: The abrupt demarcation line (arrow) between normal mucosa and invasive cancer is shown (H&E, $\times 40$). B: The higher magnification (H&E, $\times 100$). N: normal mucosa, D: dysplasia, C: cancer, arrow: the demarcation line between normal mucosa and invasive cancer.

빈도를 차지하였다. 이 유형으로 암종이 가장 많이 발생한 부위는 혀로 전체의 48.9%를 차지했고, 그 다음으로 치은 부위가 27.7%를 차지했다. 두번째 유형인 정상 조직과 이행성, 암종이 불연속적으로 섞여있는 유형은 16예(18.8%)에서 관찰되었고, 세번째 유형은 25.9%에 해당하는 22예에서 정상 조직에서 이행성의 개재 없이 바로 암종으로 이행 되었다. 두번째와 세번째 유형의 경우, 치은과 대구치 후방부에서 발생한 병소가 각각 50%와 63.6%로, 혀에서 발생한 병소보다 많았다(Table 2).

IV. 고찰

암종의 완치를 위하여 외과적 절제시 정확한 resection margin의 결정은 예후에 매우 중요하여 resection margin의 잘못 설정한 경우 재발과 불량한 예후와 연관이 있음이 잘 알려져 왔다⁸⁻¹⁵⁾. 그러나 resection margin의 설정에는 이견이 있어 5mm 이상을 주장하는 경우도 있으며^{8,11)}, 5mm 이하를 주장하는 경우도 있어 왔다¹²⁻¹⁴⁾. Resection margin의 설정 기준이 일치하지 않는 점 때문에 Kurita 등은 148명의 구강암환자를 대상으로 resection margin의 조직학적 변화와 예후와의 연관성을 조사한 결과, resection margin의 조직학적 변화가 예후와 연관이 있음을 밝히면서 심한 이행성이 있는 경우 재발율과 연관이 있음을 주장하면서 앞으로 re-

section margin 설정에 단순히 길이만이 중요한 것이 아니라, 임상적 조직학적 특징을 고려해야 함을 주장하였다¹⁶⁾.

이러한 점을 바탕으로 본 연구에서는 정상점막에서 암종으로 이행되는 부위를 조직병리학적 유형으로 분류한 결과, 정상부위에서 암종으로 이행될 때 점진적으로 이행되는 경우가 가장 많았다. 발생 부위별로 이행부위 유형을 살펴보면 혀에 발생된 암종은 30예중 23예가 점진적 유형으로 가장 많았다. 이에 비하여 85예중 35예로 가장 높은 빈도를 보였던 치은 암종의 경우, 점진적으로 이행되는 경우보다는 이행부위없이 직접 암종으로 진행된 경우가 14예로 가장 많았다. 혀의 암종의 경우 단지 10%만이 이행부위가 alternative transformation을 보인 반면, 치은에 발생된 암종의 경우 35예 중 23%에서 이 유형으로 발생되었다.

이행부위에 대한 연구는 수술 부위를 결정할 때 참고되는 매우 중요한 자료로서 정상부위에서 직접 암종으로 이행될 경우가 resection margin 결정에 비교적 유리한 반면, 가장 높은 빈도를 보인 점진적인 유형인 경우 resection margin 설정할 때 고려해야 할 사항이다. 특히 alternative transformation 유형의 경우는 resection margin 결정이 매우 어려운 유형으로 본 연구결과는 잇몸과 대구치 후방부에 생긴 암종의 수술 범위를 결정할 때 참고할 수 있는 자료라고 생각한다.

Table 2. features according to the types of transitional lesions

	Stepwise transformation	Alternative precancerous and cancerous lesions	Abruptly transformed to cancer tissue	Total
Tongue	23	3	4	30
Gingiva & retromolar trigone	13	8	14	35
Buccal cheek	6	3	2	11
Floor of mouth	3	1	0	4
Oropharynx	1	0	0	1
Tonsil	1	0	1	2
Hard palate	0	1	0	1
Upper lip	0	0	1	1
Total	47	16	22	85

Voravud 등은 두경부 암종의 이행부위를 대상으로 정상 점막에서 암종으로 이행됨에 따라 염색체 7, 17의 유전적 변이 정도가 증가함을 관찰하였고, 이 연구에서는 정상조직 resection margin은 정상대조군과 유전적 변이에 차이가 없었다¹⁷⁾. Kim 등이 보고한 구강 전암병소에서 조직학적 변화에 따른 염색체 변이를 살펴본 연구를 보면, 이형성있는 부위의 주위의 증식성 상피에서도 이형성부위와 유사한 염색체 다형성이 있는 점으로 보아, 조직학적 변화 이전에 유전적 변화가 이미 초래될 가능성을 시사하였다¹⁸⁾. Supic 등은 구강 편평세포암종의 술 후 조직학적으로 변화가 없는 정상 resection margin에 대한 분자생물학적 조사 결과 DNA hypermethylation이 관찰되었으며, DAPK 유전자의 hypermethylation은 불량한 예후와 연관이 있음을 밝힌바 있다¹⁹⁾ 이와 같이 암종 주위 이행부위와 resection margin에 유전적 변이가 있음을 감안할 때 본 연구에서 시행한 암종 이행부위에 대한 조직학적 검토는 이행부위의 유형에 따른 marker 분석 연구의 기초자료로서, 본 연구결과는 앞으로 구강 편평세포암종의 조기진단을 위한 marker 개발에 활용될 수 있을 것으로 생각한다.

V. 참고문헌

- Mignogna M D, Fedele S, Lo Russo L: The World Cancer Report and the burden of oral cancer European Journal of Cancer Prevention 2004;13:139-142.
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium, Clinical implication of multicentric origin. Cancer 1953;6:963-968.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al.: Genetic Genetations during coeorectGe-tumor development. NEJM 1988; 319:525-532.
- Krishnadath KK, Tilanus HW, van Blankenstein M, et al.: Accumulation of genetic abnormalities during neoplastic progression in Barrett' s esophagus. Cancer Res 1995;55: 1971-1976.
- Califano J, van der Riet P, Westra W, et al.: Genetic Progression Model for Head and Neck Cancer: Implications for Field Cancerization. Cancer Res 1996;56:2488-2492.
- Kim J, Shin DM: Biomarkers of squamous cell carcinoma of the head and neck. Histol and Histopathol 1997;12: 205-218.
- Karabulut A, Reibel J, Dabelsteen E: Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. J Oral Pathol Med 1995;24:198-200.
- Loree TR, Strong EW: Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. Am J Surg 1990;160: 410-414.
- Ravasz LA, Slootweg PJ, Twell I: The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. J Craniomaxillofac Surg 1991;19:314-318.
- Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, et al.: Implications of positive surgical margins. Laryngoscope 1993;103:64-68.
- Sutton DN, Brown JS, Woolger JA: The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg 2003;32:30-34.
- Kovacs AF: Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:447-453.
- Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA: The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. Oral Oncol 2007;43:780-784.
- Spiro RH, OJr Guillamoundegui, Paulino A, Huvos AG: Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. Head Neck 1999;21:408-413.
- Upile T, Fisher C, Jerjes W, et al.: The uncertainty of the surgical margin in the treatment of head and neck cancer. Oral Oncol 2007;43:321-326.
- Kurita H, Nakanishi Y, Nishizawa R, et al.: Impact of different surgical margin conditions on local recurrence of oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2010;46: 814-817.
- Voravud N, Shin DM, Hong WK, Hittelman WN: Increased polysomies of chromosomes 7 and 17 during head and neck multistage tumorigenesis. Cancer Res 1993;53: 2874-2883.

18. Kim J, Shin DM, El-Naggar A, et al.: Chromosome polyploidy and histologic characteristics in oral premalignant lesions. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001;10:319-325.
19. Supic G, Kozomara R, Zeljic K, Magic Z: Prognostic significance of tumor-related genes hypermethylation detected in cancer-free surgical margins of oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2011;47:702-708.