

제 15 차 대한두경부종양학회

■ 심 포 지 음 ■

1

타액선 종양의 병인론과 조직병리학적 특성

홍 삼 포

서울대학교 치과대학 구강병리학교실

본인은 1984년부터 1997년까지 약 14년간 서울대학교 병원 해부병리과와 치과진료부 구강병리과에서 진단하였던 타액선 종양 799례를 재검색하였고 그 결과를 대한병리학회에 보고하였다. 타액선 종양이 다른 종양에 비하여 발생비가 낮기 때문에 우리나라에서 타액선 종양 799례를 재검색한다는 것은 상당히 많은 증례를 재검색 및 분류하였다고 볼 수 있다. 그래서 우리나라에서 타액선 종양 799례를 재검색하고 분류한 것은 우리나라 사람에서 타액선 종양의 발생상황에 대한 것을 대표한다고 볼 수 있다.

그래서 본 원고에서는 그러한 경험을 반영하였고, 미국에서의 발생상황과 우리나라에서의 발생상황등을 비교하였고

타액선 종양의 발생 부위

타액선 종양의 발생 부위는 크게 주 타액선과 소 타액선으로 구분할 수 있다. 주 타액선에는 이하선, 악하선, 설하선등이 좌 우 양측으로 존재하고 있으며, 이하선에서 발생하는 종양이 가장 흔하다. 세포학적으로는 이하선은 주로 장액 선세포로 구성되어 있으며, 악하선은 점액성 선세포와 장액성 선세포로 구성되어 있으며, 설하선은 주로 점액성 선세포로 구성되어 있다. 소 타액선은 구강점막 어느 부위에나 존재하고 있으며, 구개, 협점막, 구강저, 편도선 주위, 설점막, 순점막 등에 분포되어 있다. 타액선 종양은 소 타액선 중에서는 구개에서 가장 흔하게 발생한다. 소타액선의 세포적 구성

성분은 부위에 따라 다른데, 대개는 점액성 선세포와 장액성 선세포들이 혼합하여 구성되어 있으며 부위에 따라 비율이 약간씩 틀리다.

타액선은 선세포들의 구성 비율이 부위에 따라 다른 것과 마찬가지로, 부위에 따라 발생하는 타액선 종양의 종류 역시 다르다. 즉 발생 부위에 따른 종양의 분포가 다르다.

타액선 종양의 원인적 인자 및 세포학적 병인론

타액선 종양 발생의 원인적 인자에 관한 문헌은 상당히 부족한 실정이다. 따라서 타액선 종양 발생의 원인에 관한 연구는 더욱 진행되어야 할 것이다.

그러나 현재까지 알려진 바에 의하면 타액선 종양의 발생에는 몇 개의 위험인자들이 인지되어 있는데, 그러한 것들 중에는 방사선 조사, 유전적 소인, 흡연, 그리고 산업 화학물질들과 바이러스 등이 있다.

특히 타액선이 이온화 방사선에 노출되는 것이 타액선 종양 발생의 위험을 높인다는 증거들이 있다. 예로 일본의 히로시마와 나가사키의 원폭 지역 주민에서는 타 지역에 비하여 타액선 종양 발생의 상대적 위험성이 3.5~11배까지 증가하고 있다. 또한 치료방사선 역시 타액선 종양 발생의 위험성이 있다고 알려져 있는데, 치료 방사선 요법을 받지 않은 사람들은 100,000명 당 타액선 종양 0.6례의 발생비를 보이는데 반하여, 치료 방사선을 받은 사람들은 77례의 발생비를 보여 상당히 증가하고 있음을 보여주어 방사선 요법이 타액선 종양의 발생 위험인자임을 알 수 있다.

바이러스 중에는 Epstein-Barr Virus와 림프상피성 암종(lymphoepithelial carcinoma)과의 연관성이 관찰되고 있다. polyoma virus, cytomegalovirus등도 관련이 있을 것으로 생각하고 있다. 타액선 종양의 발생이 흡연이나 음주와 관련이 있는지는 아직은 불확실하다.

그리고 타액선 종양의 세포학적 병인론에는 크게 두 가지를 들 수 있다.

1. 선조직질(Glandular histology)

선조직을 구성하고 있는 세포들이 그대로 종양을 발생시킨다는 것이다. 즉 선세포(acinar cell)는 선세포 선암종(acinar cell adenocarcinoma)을 발생시킨다는 것이다. 별로 설득력을 못 얻고 있는 설이다.

2. 양세포 병인론(Bicellular theory of pathogenesis)

1) intercalated duct reserve cell들로 부터는 대개의 양성종양과 선양낭상암종(adenoid cystic carcinoma), 선세포 선암종(acinar cell adenocarcinoma), 그리고 비특이성 선암종(adenocarcinoma, NOS) 그리고 상피-근상피 암종(epithelial-myoeithelial carcinoma)과 같은 종양을 발생시킨다는 것이다.

2) 다른 한세포는 excretory duct reserve cell로 여기에서는 점액표피양 암종(mucoepidermoid carcinoma)과 편평세포암종(squamous cell carcinoma)등을 발생시킨다는 설이다. 후자의 설이 더욱 설득력을 얻고 있다.

타액선 종양들의 부위별 발생 상황

타액선 종양의 부위별 발생상황이 가장 잘 나와 있는 나라는 미국이다. 그리고 우리나라에서는 본인이 재검색한 799례의 분석을 바탕으로 보면

1. 미국에서의 타액선 종양 발생 상황

1) 이하선엔 전 종양의 75~80%가 발생하며, 타액선 종양의 최호발 부위임을 보여주고

2) 악하선엔 5~10%가 발생하며,

3) 설하선엔 10~20%가 발생한다.

4) 소타액선엔 10~20%가 발생한다.

소타액선 종양의 반 정도가 구개에 발생한다.

그리고 구순(lip)에 발생하는 타액선 종양은 거의가 상순에 발생한다.

2. 우리나라에서의 타액선 종양 발생상황(799례 분석)

1) 이하선엔 431례가 발생하여 전 종양의 54%가 발생하며, 타액선 종양의 최호발부위임을 보여주고 있다.

2) 악하선엔 76례가 발생하여 전 종양의 9.5%가 발생하였으며

3) 설하선엔 9례가 발생하여 전 종양의 1.1%가 발생하는 것으로 나타나고 있다.

4) 소타액선엔 283례가 발생하여 전 종양의 35.4%가 발생하는 것으로 나타나고 있다.

소타액선 종양의 반 정도가 구개에 발생한다. 그리고 구순(lip)에 발생하는 타액선 종양은 거의가 상순에 발생하는 것으로 나타났다.

미국에서 타액선 종양 발생과 우리나라 사이에는 다소 차이가 있으나, 이하선엔 공히 가장 많이 발생하고 있다. 우리나라는 미국에 비하여 소타액선엔 타액선 종양이 35.4%가 발생하여 미국보다 많이 발생하고 있음을 보여주고 있다.

부위별 양성종양과 악성종양의 비율

1. 미 국

1) 이하선엔 약 70~80%가 양성종양이며, 20~30%가 악성종양을 보여 이하선엔 양성종양이 주로 발생하는 것으로 되어 있다.

2) 악하선엔 약 50%가 양성종양이며, 50%는 악성종양을 보여 악하선엔 악성종양과 양성종양이 동률로 발생하는 것으로 보고되어 있다.

3) 설하선엔 약 80%가 악성종양이며, 20%가 양성종양을 보여 이하선엔 양성종양이 주로 발생하는 것으로 되어 있다.

4) 소타액선엔 약 50%가 악성종양이며, 50%가 양성종양이 발생하는 것으로 보고되어 악하선과 마찬가지로 동률로 발생하는 것으로 되어 있다.

2. 우리나라

본인이 재검색한 799례를 대상으로 하면 다음과 같은 결과를 얻을 수 있다 전체적으로 536례가 양성종양으로 67.1%의 발생비를 보였고, 악성은 263례로 32.9%의 발생비를 보였다.

1) 이하선엔 431례의 종양 중 양성종양이 329례 발생하여, 76.3%가 양성 종양이며, 악성종양은 23.7%로 이하선엔 양성종양이 악성종양보다 3배 정도 많이 나타났다.

2) 악하선엔 76례의 종양 중 양성종양이 57례 발생하여, 75%가 양성 종양이며, 악성종양은 19례로 25%가 발생하여, 악하선에서도 양성종양이 악성종양보다 3배 정도 많이 나타났다.

3) 설하선엔 9례만 집계되어 유의성 있는 결과를

얻기는 어려우나, 양성종양이 2례로 22.2%의 발생비, 그리고 악성종양이 77.8%의 발생비를 보여 악성이 양성보다 많이 발생하였다.

4) 소타액선에서는 양성종양이 148례, 악성종양이 135례가 발생하여 양성종양이 52.3%를 차지하여 미국의 타액선 종양의 양/악성비와 유사하였다.

타액선 종양의 분류

종양을 분류하는 목적은 종양의 조직병리학적 소견과 임상적 소견과의 연관성에서 찾을 수 있다. 즉 종양의 분류는 조직병리학적 소견에 바탕을 두어야 하며, 이러한 분류가 종양의 임상적인 양태를 예측할 수 있어야 한다. 그러나 타액선 종양의 분류는 타부위의 종양에 비하여 복잡한 양상을 보이며, 임상적인 예후나 치료적인 연관성이 확립되어 있지 않다. 심지어 과거에는 양성으로 생각하여 왔던 종양들이 10 수년전부터 악성종양으로 확립된 것들도 있으며, 과거에 종양성 병소로 생각하여 왔던 것들이 근래에 와서 자가면역질환의 일종으로 확립된 것도 있다. 따라서 타액선 종양의 분류는 아직도 완성된 것이 아니라 계속 변화 또는 발전하고 있는 중에 있다고 할 수 있다. 역사적으로 볼 때에도 이렇게 종양의 분류가 계속 변화하고 있는 것을 찾아볼 수 있다. 그리고 앞으로도 계속 변화할 수 있는 여지가 있는 것이 타액선 종양의 분류이다. 그러나 이제는 어느 정도 종양의 분류가 정립된 상태라고 볼 수 있다.

이렇게 타액선 종양의 분류가 역사적으로 계속 변화하고 있으며 병리학자들간의 이견이 큰 이유로는 몇가지를 들 수 있다.

1) 타액선 종양은 조직병리학적으로 다양한 소견을 보인다. 종양을 이루고 있는 세포학적 구성성분이 워낙 다양하여 조직병리학적인 변이를 보이는 경우가 많기 때문이다. 다형성 선종(pleomorphic adenoma)의 경우가 대표적인 예 중의 하나로, 종양마다 조직병리학적 소견이 매우 다르고 다양함을 보일 수 있다. 그러나 다형성 선종은 타액선 종양 중에서 가장 흔한 종양이기 때문에 비교적 분류하는데 어려움이 없다고 할 수 있다. 그러나 많은 종양에서 서로 다른 소견을 보여 병리의사들이 쉽게 감별하여 분류하기가 까다롭다.

2) 다른 부위의 종양에 비하여 발생률이 낮기 때문에 병리의사들이 자주 경험하기 어렵다. 발생률이 낮다 보

니 다양한 조직병리학적 소견을 보이는 타액선 종양에 익숙하지 못한 점이 있다. 그래서 어쩌다 만나게 되는 타액선 종양은 진단하기도 어려울 뿐만 아니라 분류하기가 어렵다. 그래서 타액선 종양의 정확한 분류는 상당한 경험을 쌓은 병리학자에 의존하여야 한다.

3) 기관이나 병리학자에 따라 분류가 서로 다른 양상을 보인다.

그런 점에서 AFIP(Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., U.S.A.)의 분류가 비교적 정확하다고 할 수 있다. AFIP는 군병원에서 보내오는 종양 뿐만 아니라, 미국 시민을 대상으로 하는 병원에서 수술한 타액선 종양 중 진단 및 분류가 어려운 것들을 의뢰해오기 때문에 AFIP는 타액선 종양의 분류에 관하여 가장 경험이 풍부하고 믿을 만 하다. 그래서 본인은 AFIP에서 분류한 타액선 종양의 분류를 소개한다. 이 분류는 WHO 분류와는 약간의 차이를 보인다. AFIP 분류는 WHO 분류 보다 좀더 자세하다.

BENIGN EPITHELIAL NEOPLASMS

Mixed tumor(pleomorphic adenoma)
Myoepithelioma
Warthin's tumor
Basal cell adenoma
Canalicular adenoma
Oncocytoma
Cystadenoma
Ductal papilloma
Sialadenoma papilliferum
Inverted ductal papilloma
Intraductal papilloma
Lymphadenomas and Sebaceous adenomas
Sialoblastoma

MALIGNANT EPITHELIAL NEOPLASMS

Mucoepidermoid carcinoma
Adenocarcinoma
Acinic cell adenocarcinoma
Adenoid cystic carcinoma
Polymorphous low grade adenocarcinoma
Malignant mixed tumor
Carcinoma ex mixed tumor
Carcinosarcoma

Metastasizing mixed tumor
 Squamous cell carcinoma
 Basal cell adenocarcinoma
 Epithelial-myoepithelial carcinoma
 Clear cekk adenocarcinoma
 Cystadenocarcinoma
 Undifferentiated carcinoma
 Small cell undifferentiated carcinoma
 Large cell undifferentiated carcinoma
 Lymphoepithelial carinoma
 Oncocytic carcinoma
 Salivary duct carcinoma
 Sebaceous adenocarcinoma and
 lymphadenocarcinoma
 Myoepithelial carcinoma
 Adenosquamous carcinoma
 Mucinous adenocarcinoma

MESENCHYMAL NEOPLASMS

Benign
 Sarcomas

MALIGNANT LYMPHOMAS

METASTATIC TUMORS

타액선 종양의 조직병리학적 특성

1) 타액선 종양은 정확한 진단을 얻기가 어려운 경우가 많다. 그 이유로는 두가지를 들 수 있다. 첫째는 타액선 종양은 다른 부위 종양에 비하여 비교적 흔하지 않은 종양이기 때문에 병리학자들이 흔하게 경험할 수 없기 때문이다. 흔한 종양의 경우에는 진단에 어려움이 없으나 흔하게 발생하지 않는 타액선 종양을 대할 경우에는 진단에 어려움이 있다. 둘째, 조직병리학적으로 볼 때 타액선 종양은 세포학적 구성 성분이 단일한 경우도 있지만 대개는 몇 개의 이질적인 세포들이 종양 내에 함께 혼재하는(mixed) 경우를 볼 수 있다. 그래서 타액선 종양을 이질성 종양(heterogeneous tumor)이라고도 한다. 이렇게 한 종양 내에 여러 가지 다른 성상의 세포들이 나타나게 되면, 병리학자들은 어떤 세포가 주 종양세포인지를 결정하는데 곤란함을 겪어 확실

한 진단을 얻기 어려운 경우가 있을 수 있다. 셋째로는 타액선 종양은 같은 분류에 속하는 종양이라고 하여도 종양 간에 이질성 세포의 구성비율이 틀리게 나타난다. 그리고 종양마다 조직병리학적 변이가 상당히 커서 병리학적 분류는 어떻게 해야할 지 망설이게 될 때가 많다. 한마디로 타액선 종양은 이질성 종양군(a group of heterogenous neoplasm)이라고 하며, 큰 폭의 조직병리학적변이(wide range of histopathological diversity)를 보인다. 따라서 타액선 종양의 정확한 진단은 타액선 종양을 상당히 많이 경험한 병리학자에 의해서 이루어지는 것이 바람직하다.

2) 타액선 종양은 조직병리학적으론 임상적으로 양성인지 악성인지 모호한 것들이 많다. 다시 말해 양성종양인데 다발성(multilocular) 또는 양발성(bilocular)으로 발생하기도 하고 단발성으로 발생하였다 하더라도 술후 재발을 하는 경향을 보이는 종양도 있다. 대표적인 것으로 미관상 선종(canalicular adenoma)으로 자주 다발성으로 나타나 임상적으로 악성이란 인상을 갖을 수 있다. 그러나 실제로 미관상 선종은 절대적인 양성의 임상양태를 보이고 있다. 또한 양성종양의 대표적인 워틴씨 종양(Warthin's tumor)은 약 7%에서 양측성으로 발생하여 양성종양인데 악성과 같이 흑시 전이한 것으로 오인할 수 있다.

또한 다형성 선종(pleomorphic adenoma)은 가장 흔한 양성종양이나 간혹 재발을 하기도 하며, 심지어 전이를 하기도 한다. 그런데 전이를 하는 악성 다형성 선종의 경우도 조직병리학적으로는 양성종양과 동일한 소견을 보인다. 이러한 경우를 전이형 다형성 선종(metastasizing pleomorphic adenoma)라고 부른다. 다형성 선종은 양성인데도 불구하고, 드물게는 종양세포들이 종괴의 피막(capsule)을 뚫고 나가는 경우를 볼 수 있다. 이러한 경우에는 악성으로 부르지는 않으나 악성전환될 가능성이 높다고 볼 수 있다. 이러한 경우를 비전형성(atypical) 다형성 선종이라고 한다.

3) 타액선 종양은 다른 부위와 달리 양성종양과 악성 종양의 종류가 다양하다.

4) 타액선 종양 분야는 계속 변화하고 진화되는 분야이다. 그 예로 타액선 종양 중에는 1년전에는 용어조차 없었던 비교적 근래에 와서 개념이 정립되어 가고 있는, 다시 말해 새로운 종양들이 발견되어 발표되고 있다. 근래 10년 간에 발표되어 정립되고 있는 이러한 개

념의 새로운 종양들에는 다음과 같은 것들이 있다.

(1) "명세포(clear cell) 들로 구성된 종양은 악성이 다."라는 오래 된 개념이 무너지고 있다. 예전에는 명세포들이 보이는 타액선 종양들은 명세포암종(clear cell carcinoma)으로 악성종양으로 간주하였으나, 근래에는 명세포들의 형태로 구성되어 있는 명세포 호산성 과립세포종(clear cell oncocytoma)라는 것이 발견되어 새로 발견된 종양의 그 실체를 인정받고 있는 양성 종양이다.

(2) 명세포들이 보이는 암종들은 상당히 다양하다. 이 중에 상피-근상피세포 암종(epithelial-myoepithelial carcinoma of intercalated duct)에서 보이는 명세포는 실제로 근상피세포(myoepithelium)으로 밝혀져 있다. 이외에도 명세포들이 나타나는 암종들이 상당히 많기 때문에 감별진단에 상당히 신중을 기하여야 한다. 순수한 명세포 암종도 있을 수 있고 다형상 저등급 선암종(polymorphous low grade adenocarcinoma)에서도 명세포들을 볼 수 있으며, epithelial-myoepithelial carcinoma에서도 명세포들을 볼 수 있고, 이외에도 다수의 선암종이나 양성종양에서 명세포들을 볼 수 있다.

5) 그리고 비교적 근래에 와서야 발견되어 개념이 정립되어 가고 있는 새로운 종양들이 있다. 아직도 타액선 종양의 진단은 확실히 정립되어 있지 않다. 계속 진화되고 새로운 개념이 나오고 새로운 표출되는 부위이다. Clear cell carcinoma, epithelial-myoepithelial carcinoma, salivary duct carcinoma, polymorphous low grade carcinoma, clear cell oncocytoma 등이다.

우리나라 타액선 종양 발생상황의 특성

1) 우리나라 타액선 종양의 남녀 발생비를 보면, 성별이 명기되지 않은 것을 제외하여 성별히 확실히 표기된 것만을 대상으로 보면, 양성종양은 여성이 297례(56.5%), 남성이 229례(43.5%)로 여성에서 다소 호발하고 있으며, 악성종양도 여성이 138례(52.5%), 남성이 125례(47.5%)로 여성에서 다소 호발하고 있다.

2) 연령별 분포를 보면, 어느 연령에서나 발생하나, 20대에서 60대까지 주로 호발하는 것으로 나타났다. 양성 종양의 경우 최호발 연령은 30대, 40대, 50대로 거

의 비슷한 분포를 보였다. 그리고 악성 종양의 경우에는 호발연령이 40대, 50대, 60대로 양성종양보다 많은 나이에서 발생함을 보여주었다.

3) 부위별 분포를 보면, 이하선이 54%로 가장 호발하는 것으로 나타났으며, 이어서 소타액선이 35.4%, 악하선이 9.5%의 순으로 발생하였으며, 설하선에는 1.1%가 발생하여 발생빈도가 가장 낮았다.

4) 종양 별 분포를 보면, 양성 종양을 통틀어 다형성 선종이 53.1%로 가장 호발하였다. 양성종양 중에서는 다형성 선종이 79%로 가장 많이 발생하며, 워턴씨 종양이 7.6%, 기저세포 선종(basal cell adenoma)이 4.8%의 비율로 발생하였다. 악성종양에서는 점액표피양 암종(mucoepidermoid carcinoma)가 30% 정도로 가장 빈발하고 있으며, 이어서 선양 낭상 암종(adenoid cystic carcinoma)가 28% 정도로 우리나라에서는 많이 발생하고 있었다. 이어서 비특이성 선암종(adenocarcinoma, NOS)가 9% 정도로 발생하는 것으로 나타났다. 이어서 악성 혼합종(malignant mixed tumor), 선세포 암종등이 발생한다.

5) 각 종양 별 특성에 대한 것은 더 연구가 필요한 실정이다.

References

- 1) Foote FW Jr, Frazell EL : *Tumors of the major salivary glands, 1st Series, Fascicle 11. Atlas of Tumor Pathology, Washington D.C. : Armed Forces Institute of Pathology, 1954*
- 2) Seifert G, Sobin LH : *Histological typing of salivary gland tumours. World Health Organization international histological classification of tumours. 2nd ed. New York : Springer-Verlag 1991*
- 3) Ellis GL, Auclair PL : *Tumors of the major salivary glands, 3rd Series, Fascicle 11. Atlas of Tumor Pathology, Washington D.C. : Armed Forces Institute of Pathology, 1996*
- 4) Eversole LR : *Histogenic classification of salivary tumors. Arch Pathol 92 : 433, 1971*
- 5) Foote FW, Frazell EL : *Tumors of the major salivary glands. Cancer 6 : 1065, 1953*
- 6) Schneide AB : *Salivary gland neoplasms as a late consequence of head and neck irradiation. Ann Int Med 87 : 160, 1977*