

Nose and Paranasal Sinus Cancer

- Histopathologic and Biological Characteristics -

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단병리학과교실
고 영 혜

비강 및 부비강에 발생하는 암은 두경부에 발생하는 암의 약 3% 정도를 차지하는 비교적 드문 종양으로 호발 부위는 상악동, 비강, 사골동의 순서이다¹⁾. Table 1과 같이 여러 조직형의 암이 발생할 수 있으며 편평세포암의 빈도가 가장 높아 보고에 따라 24~67%를 차지한다²⁾. 그외에 서양에서는 salivary gland carcinoma 2~16%, adenocarcinoma 8~14%, undifferentiated carcinoma 8~11%, olfactory neuroblastoma 0.2~9%, lymphoma/plasmacytoma 2~9%, sarcoma 8~10%의 빈도로 발생한다³⁾.

Malignant Epithelial Neoplasms

1. Squamous cell carcinoma

편평세포암은 상악동 약 70%, 비강 약 12%, 다른 부비동에 10%, 비전정 약 7%의 분포로 발생한다. 조직학적으로

Table 1. Classification of Malignant neoplasms in the nasal cavity and paranasal sinuses(adopted from the International Histological Classification of Tumors by the WHO)

A. Malignant epithelial neoplasms
1. Squamous cell carcinoma(keratinizing, non-keratinizing, transitional cell, verrucous, spindle cell)
2. Adenocarcinoma
3. Salivary gland carcinoma(adenoid cystic, mucoepidermoid)
4. carcinoma with neuroendocrine features
5. Undifferentiated carcinoma
B. Malignant soft tissue neoplasms
1. Olfactory neuroblastoma
2. Malignant melanoma
3. Malignant lymphoma(angiocentric and plasmacytoma)
4. Rhabdomyosarcoma
5. Neurogenic sarcoma(malignant peripheral nerve sheath tumor)
6. Fibrosarcoma
7. Leiomyosarcoma
8. Malignant fibrous histiocytoma
9. Angiosarcoma
C. Malignant tumors of bone
1. Chondrosarcoma
2. Chordoma
3. Osteogenic sarcoma

로 keratinizing type과 non-keratinizing type으로 나뉘며 각화, 세포간 교량, 진주 형성정도에 따라 고분화, 중등도 분화, 저분화의 암으로 분류한다. Keratinizing squamous cell carcinoma는 각화, 세포간 교량, 진주를 형성하는 종양세포가 삭 혹은 소의 형태로 배열하며 침윤 한다. Non-keratinizing type의 squamous cell carcinoma는 주변의 간질과 경계가 잘 지워지는 다양한 크기의 충실성 소를 이루며 핵소체가 뚜렷하고 세포질은 호산성 혹은 양색성을 띄거나 공포를 보이기도 한다. 대체적으로 각질형성은 없으나 간혹 개개의 세포에 각질을 형성하기도 한다. Non-keratinizing type에는 과거에 transitional cell carcinoma, schneiderian carcinoma, intermediate cell carcinoma로 불리운 종양들이 포함된다.

Verrucous carcinoma와 spindle cell squamous cell carcinoma는 비·부비강에는 드물며 adenosquamous carcinoma도 드물다.

일반적으로 편평세포암의 예후는 종양의 분화정도 보다 병기와 비례한다. 비전정의 종양은 전형적으로 keratinizing squamous cell carcinoma이며 조기에 발견되므로 예후가 좋다. 병인으로서 P53 종양억제 유전자의 변이, HPV 16 및 18의 감염, inverted papilloma와의 연관성이 알려져 있다⁴⁾⁵⁾.

2. Adenocarcinoma

선암은 모든 비강 및 부비강에 발생하는 악성종양의 약 6.3%, 상피암의 7.8%를 차지한다. 사골동에 가장 호발하며 다음으로 비강과 상악동의 순서이다. 선암은 조직학적으로 low grade adenocarcinoma와 intestinal type으로 나누며 이들의 임상적 병리학적 양상이 다르다.

1) Low grade adenocarcinoma

발생 연령은 평균 54세이며 남녀비는 비슷하다. 분포는 비강 22%, 비중격 18%, 사골동 30%, 상악동 38%, 다발성 18%로 보고 되었다. 예후가 매우 좋으며 30%에서 재발할 수 있고 전이는 잘 하지 않는다. 질병으로 인한 사망률은

9% 미만이다.

조직학적으로는 선종이나 유두종과 비슷할 정도로 이형성이 적은 입방형, 원주형 세포들이 단층으로 선방을 이루며 사이에 간질조직이 없이 조밀하게 증식한다. 유사분열상은 일반적으로 드물지만 많은 경우도 있다. Intestinal type tumor와는 감별이 용이하며 oncocytic schneiderian papilloma와 감별이 어려운 경우가 있다.

2) Intestinal type adenocarcinoma(high grade adenocarcinoma)

선양 낭성암종 다음으로 비·부비강에 흔한 선암은 정상, 선종 혹은 선암 장관 점막의 세포를 닮은 종양으로 목재분진에 노출되는 산업 근로자에 발생할 위험율이 일반인에 비해 100배 높다. Intestinal type adenocarcinoma는 고등급의 선암에 속하며 대부분 예후가 나쁘다. 조직학적으로 papillary tubular type grade I-III, goblet cell type, signet ring cell type, mixed type 등으로 나누기도 하며 papillary tubular type grade I이 그 중에서는 다소 예후가 좋다는 보고가 있다. 대장에서 전이한 선암종과의 감별이 불가능한 경우 비·부비강 원발의 intestinal type adenocarcinoma를 확진하기 위해서는 위장관의 종양유무를 확인해야 한다. 때로 대장의 선종과 유사할 정도로 비정형성이 적은 경우 작은 생검조직에서는 간질의 침윤이 보이지 않아 암으로 진단하기 어려운 경우가 있다. 간질내에 mucus pool이 있는 경우 간질의 침윤이 있을 가능성을 고려하여 모든 생검절편을 자세히 조사한다.

3. Salivary gland type carcinoma

1) Adenoid cystic carcinoma

선양 낭성 암종은 상부기도의 선암중 가장 흔한 유형이며 비강 및 부비강, 특히 상악동에 호발한다. 비강 및 부비강에 발생하는 악성종양의 약 4%, 상피암의 5%를 차지한다. 조직학적으로 다른 부위에 발생하는 선양 낭성 암종과 같이 관상, 사상형, 충실성으로 자란다. 대부분 진단에 별 문제가 없으나 작은 생검이며 충실성으로만 배열한 경우 미분화암으로 오진 될 수 있고 작은 관상형으로 만 나온 경우 다형성 선종과 감별이 어려울 수 있다. 관상, 사상형은 저등급으로 충실형은 고등급 종양으로 간주하며 충실형인 경우 예후가 나쁘나 조직학적 등급보다는 진단 당시의 종양의 침범 정도가 예후를 결정하는 중요인자이다. 다른 장기에 발생하는 것과 마찬가지로 신경, 혈관, 도관 주위를 따라 광범위하게 침윤하므로 반드시 절제면을 자세히 검색해야 한다. 골조직의 침범도 흔하나 Haversian system 혹은 골주를 따라 침

범하며 골 파괴는 심하지 않아 임상적으로 골 침범여부를 알기 어려운 경우가 있다.

2) 기 타

Mucoepidermoid carcinoma는 상부기도에 두 번째로 흔한 타액선형의 암이다. Mucoepidermoid carcinoma의 약 13%가 상부기도에 발생한다.

4. Neuroendocrine carcinoma

Neuroendocrine carcinoma는 광학현미경적으로 carcinoid tumor에서부터 small cell anaplastic carcinoma에 이르는 조직소견을 보이는 종양이다. 핵의 이형성과 유사분열의 정도는 종양에 따라 다양하나 공통적으로 점상의 염색질과 불분명한 풍부히 발달된 혈관망에 의해 종양이 둘러싸여 있는 organoid pattern을 보인다. Argyrophil, argentaffin 염색에 대부분 양성이다. 면역조직화학적으로 대부분의 종양세포가 neuron-specific enolase, synaptophysin, chromogranin을 나타내며 전자현미경적으로 신경분비과립을 보인다. 보고된 예가 매우 적어 예후는 잘 밝혀지지 않았으나 분화, 핵의 이형성, 유사분열 정도에 따라 다르다는 보고가 있다.

Small cell undifferentiated(neuroendocrine) carcinoma는 폐의 oat cell carcinoma와 같은 조직소견을 보이는 드문 종양으로 특히 부비강에 잘 발생한다. 폐의 종양이 전이를 잘하는 것에 비해 국소적인 침윤성이 높다. 종양 세포는 세포질이 적고 핵이 진하게 염색되며 핵소체가 뚜렷하지 않으며 세포분열상이 많고 괴사도 흔하다. Low molecular cyokeratin과 AE1/AE3에 양성이며 neuron-specific enolase, chromogranin, synaptophysin에 국소적이며 약한 양성을 보인다. 전자현미경상 전자밀도과립과 세포돌기를 보인다⁶⁾.

5. Sinonasal Undifferentiated carcinoma

임상적으로 예후가 매우 나쁘며 조직학적으로 편평세포나 선방세포로의 분화가 없는 미분화암으로 젊은 성인이나 노인에 발생할 수 있으며 중간 연령은 53세이다. 비강, 상악동, 사골동을 가장 흔히 침범하며 접합동, 전두동, 안와, 두개강으로 잘 침범한다. 진단 당시 수술이 불가능한 경우가 대부분이다. 조직학적으로 중간 크기의 다각형의 세포들이 소, 육주, 리본, 판상으로 배열하며 때로 organoid pattern을 보인다. 핵은 진하게 염색되며 핵소체가 뚜렷하고 세포질은 중등도 혹은 많다. 세포분열이 매우 많고 혈관 침범, 괴사가 심하다. 면역염색상 cytokerasin, epithelial membrane antigen에 양성이며 약 50%에서 neuron-

specific enolase에 양성이다. 전자현미경적으로 전자밀도 소체가 드물게 관찰되나 광학현미경상 rosette이나 argyrophilic granule은 없다. 진단시 olfactory neuroblastoma, small cell undifferentiated carcinoma, lymphoma, rhabdomyosarcoma와의 감별이 필요하며 특히 olfactory neuroblastoma와의 구분이 중요하며 어렵다. Sinonasal undifferentiated carcinoma는 olfactory neuroblastoma에서 볼 수 있는 섬유원성 배경이 없고 종양세포의 이형성이 심하며 rosette이나 ganglion cell을 보이지 않는다. 비인두에 발생하는 undifferentiated carcinoma와는 달리 함포체와 같은 판상 성장을 하지 않으며 배경의 간질에 림프구 침윤이 심하지 않다.

Malignant Nonepithelial Neoplasms

1. Olfactory neuroblastoma

비강의 상부에 위치하는 신경외배엽성의 신경상피세포에서 기원하는 종양으로 esthesioneuroblastoma, esthesioneurocytoma, esthesioneuroma, esthesioneuroepithelioma라고 불리웠다.

종양세포는 crush artifact에 의해 쉽게 파괴되어 판독에 어려움을 주므로 가능한 동결절편 검사는 하지 않는 것이 좋다. 종양은 간질에 의해 나뉘어 지는 경계가 좋은 소를 형성하거나 미만성으로 증식하며 배경에 많은 모세혈관을 보인다. 종양세포는 작고 핵 염색질이 심세하며 세포질이 적고 섬세한 섬유원성 배경을 보인다. 이는 전자현미경적으로 신경원세포의 세포돌기에 해당한다. Homer Wright-type rosette과 드물게 신경절 세포가 관찰된다. 면역염색상 neuron specific enolase, synaptophysin, neurofilament protein, S-100 protein에 양성이다. 전자현미경적으로 신경관이나 신경섬유를 함유한 세포돌기나 전자밀도 과립을 보인다⁷⁾.

조직학적으로 피사가 나쁜 예후 인자로 지적 되었으며 최근에는 wild type의 p53 단백질 과발현과 국소적인 침윤성 및 재발사이에 연관성이 있다는 보고가 있다⁸⁾.

2. Malignant lymphoma

비강 및 부비강에 발생하는 림프종은 우리나라 비호즈킨 악성림프종의 5.5%를 차지한다. 서양인에서는 두경부에 발생하는 림프종은 주로 미만성 대세포형의 B세포 림프종이 많으나 동양인에서는 혈관중심성 림프종(angiocentric lymphoma)이 많다. 우리나라에서는 혈관중심성 림프종이 74.1%를 차지하며 대세포 B-세포 림프종이 14.8%이다⁹⁾.

혈관중심성 림프종은 상기도 점막에 치료에 잘 낫지 않는 괴사성 병소를 보여 과거에는 midline malignant reticulosis, polymorphic reticulosis라고 불려 왔다. 최근에는 혈관 중심성, 혈관 침윤성 성장 양상과 광범위한 괴사가 조직학적 특징으로 인정되어 1994년 REAL 분류에서는 혈관 중심성 림프종으로 분류하였으며 1998년 WHO 분류에서는 이 종양이 T 혹은 NK cell 계열의 cytotoxic cell의 종양임을 중요히 여겨 extranodal NK/T-cell lymphoma로 명명하였다. 비강에 발생한 경우 90%이상에서 Epstein-Barr virus(EBV)가 잠복 감염 되어 있으며 종양세포에 내재한 EBV와 세포독성과립으로 인해 괴사를 잘 일으키고 다른 림프종에 비해 예후가 나쁘다.

3. Rhabdomyosarcoma

비교적 드문 종양으로 이 부위에 발생하는 육종의 1.5%를 차지하며 소아 및 청년에 발생한다. 진단당시 여러 해부학적 부위를 침범하므로 원발부위를 결정하기 어렵다. 다른 점막에 발생하는 것과 마찬가지로 embryonal type, alveolar type, botryoid type이 대부분이다. 예후와 관련된 인자는 원발부위와 병기이다.

4. Hemangiopericytoma

비·부비강의 hemangiopericytoma는 약 44%에서 재발을 보이는 저악성도의 종양이며 전형적인 녹각모양의 혈관 주위로 난원형, 방추형의 종양세포가 균일하게 증식한다. 다른 장기에 발생하는 hemangiopericytoma는 유사분열이 10개 고배율 시야당 4개 이상, 종양의 크기가 6.5cm 이상인 경우 예후가 나쁠 것으로 예상하는데 이 기준에 의하면 비·부비강에 발생하는 경우 약 17%가 고등급의 종양으로 분류된다. 예후는 다른 장기에 생기는 hemangiopericytoma가 40~50% 재발하며 18~57%에서 재발하는 것에 비하여 재발율은 비슷하나 전이율은 0~10%로 낮는데 용종양으로 자라난 종괴가 조기에 발견되기 때문일 가능성이 많다¹⁰⁾.

Malignant Tumors of Bone

1. Chondrosarcoma

Chondrosarcoma는 조직학적으로 1, 2, 3등급으로 나누며 조직학적 분화정도가 예후와 밀접한 연관이 있다. 비·부비강에 발생하는 chondrosarcoma는 드물며 조직학적으로 대부분 등급이 낮은 고분화암으로 서서히 자라며 국소적인 침윤성을 보이는 종양이다.

Mesenchymal chondrosarcoma는 세포밀도가 높고 국소

적으로 연골분화를 보이는 대부분 미분화된 간엽세포로 이루어진 종양으로 안면골에 잘 발생하는 고악성도의 암이다.

2. Chordoma

Primitive notochordal remnant에서 기원한 드문 저악성도의 종양으로 sphenoccipital area에서 발생하여 부비강, 비인두등을 침범한다. 조직학적으로 점액성 기질내에 physaliphorous cell을 보이는데 이들은 cytokeratin에 양성이며 전자현미경상 세포질내 세사와 교소체를 보인다. 연골분화를 보이는 경우 chondroid chordoma라고 하며 연골 분화가 없는 chordoma에 비해 무병기간이 길다.

3. Osteogenic sarcoma

골육종은 비.부비강육종의 14%를 차지하며 모든 골육종의 2.8%가 상악골에 발생한다. 다른 부위에 발생하는 것과 조직소견은 같으며 예후는 병기에 의해 결정된다.

REFERENCES

- 1) Mills SE, Fechner RE : *The nose, paranasal sinuses, and nasopharynx*. In : Sterberg SS, ed. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd ed. New York : Raven Press, 1994 : 851-891
- 2) Goodman ML, Pilch BZ : *Tumors of the upper respiratory tract*. In : Fletcher CDM. ed. *Diagnostic histopathology of tumors*. New York, Churchill Livingstone, 1995 : 79-99
- 3) Fu YS, Perzin KH : *The nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx*. In : Silverberg SG, ed. *Principles and practice of surgical pathology and cytopathology*. 3rd ed. Churchill Livingstone, 1997 : 1046-1071
- 4) Caruana SM, Zwiebel N, Cocker R, McCormick SA, Lazarus P : p53 alteration and HPV infection in paranasal sinus cancer. *Cancer*. 1997 ; 79 : 1320-1328
- 5) Fang SY, Yan JJ, Ohyama M : Assessment of p53 protein expression in normal mucosa and benign and malignant lesions of the nasal cavity. *Oncology*. 1998 ; 55 : 168-173
- 6) Perez-Ordóñez B, Caruana SM, Huvos AG, Shah JP : Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Human Pathol*. 1998 ; 29 : 826-832
- 7) Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MBS et al : Olfactory neuroblastoma. *Cancer*. 1995 ; 76 : 4-19, 1995
- 8) Papadaki H, Kounelis S, Kapadia SB, Bakker A, Swalsky PA, Finkelstein SD : Relationship of p53 gene alterations with tumor progression and recurrence in olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol*. 1996 ; 20 : 715-721
- 9) Young-Hyeh Ko, Chul-Woo Kim, Chang-Soo Park, et al : REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea : Incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. *Cancer*. 1998 ; 83 : 806-812
- 10) Eichhorn JH, Dickersin R, Bhan AK, Goodman ML : Sinonasal hemangiopericytoma. *Am J Surg Pathol* 1990 ; 14 : 856-866