

암전구증과 조기암종의 감별 및 병태

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실, 병리학교실*

최종욱 · 김인선*

Precancerous Lesions of Larynx

Jong Ouck Choi, M.D., In Sun Kim, M.D.

Departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery and Pathology,
College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

I. 서 론

암으로의 전환은 개시(initiation), 촉진(promotion), 진행(progression)의 다단계 과정으로 발생되지만, 이러한 과정의 시점과 기전에 대하여는 논란이 많다.

개시단계는 상피세포에서 관찰되며, 개시과정과 동시에 다양한 암표식자가 관찰된다. 이때부터 조직학적 변화가 시작되고 거의 정상 모습을 하고 있는 편평상피세포가 암전구증의 형태로부터 침윤성 암종으로의 전환이 유발된다. 이러한 암전환 과정은 모든 암종에서 일정한 전환과정을 갖고 있는 것은 아니며, 대부분의 경우 다양성이 있어 암발생을 이해하는데 어려움이 있다.

암발생의 과정중 현재 주목을 받고 있는 것은 특정 부위별(organ specificity)로 개시, 촉진, 진행등의 암화과정이 서로 차이가 있다는 것이다.

1. 암전구증

암전구증은 임상적 소견 즉 백반증과 홍반증 등이 대표적이며 이들은 5-20% 정도에서 암으로 전환된다고 보고되고 있지만, 병리조직학적으로 암전구증으로 명명하는 데는 한계점이 많다. 정상 상피

세포에 만성적인 자극이 가하여지면 세포는 비후되고 과증식되거나 정상적인 다층 형태와 기저세포의 극성을 유지하고 표면의 일부에서 각화현상(Keratinization)이 나타난다. 이러한 단순한 상피과형성(epithelial hyperplasia)은 grade I으로서 암발생의 전구증이나 초기단계에서 특징적인 것은 아니며 염증 반응에서도 유발된다.

그러나 기저세포의 극성(polarity)의 변화가 나타나고, 일부 핵에서 크기와 형태, 염색질의 함유량에 변화가 오면 grade II로서, 이 역시 암전구증에서 특징적으로 나타나는 것이 아니며, grade I의 진행 또는 변형이라고 할 수 없다.

세포 이형성과 유사분열이 증가하고 일부 비정형 세포가 나타나면 grade III라고 하는데 기저세포의 극성이 심하게 변형되고 미분화 세포의 증식 및 정상적인 다층형성이 여러 형태로 소실된다. 이러한 형태가 6개월 이내에 암종으로 진행되지 않는 경우를 병리조직학적으로 암전구증이라고 하며, 6개월 이내에 암으로 진행하게 되면 암전구증으로 간주하지 않는다.

상피와 간질의 경계부위인 기저막(basement membrane)을 구성하고 있는 collagen type IV, laminin, fibronectin 등에 대한 단일 항체로 면역조직화학적

염색을 시행하였을때 경도와 중등도의 이형성증인 경우 일정하게 염색이 되는 반면, 고도의 이형성증과 상피내암종의 경우 염색 부위의 국소적 단절과 함께 염증세포와 종양세포에서 생성된 collagenase type IV와 같은 단백질 분해효소에 의해 기저막 구조가 일부 파괴되는 현상을 관찰할 수 있다. Dreyer 등은 이러한 상피세포의 변화과정을 다음과 같이 구분하였다(Table 1).

Kambic와 Gale 등은 중증 이형성증을 비정형적 증식(atypical hyperplasia)과 상피내암종(carcinoma in situ)으로 세분하였다. 상피내암종은 전상피층이 미분화성 세포로 구성되어 있는 경우이며, 비정형적 증식은 적어도 가장 상층부의 세포에서 어느 정도 분화가 관찰되는 경우이다. 상피내암종과 비정형적 증식이나 중증 이형성증은 근본적인 생물학적 차이가 없으며, 이들은 침윤암종에 선행하여 나타나는 편평상피암종의 서로 다른 형태이다.

임상적으로 관찰되는 소위 암전구증은 정상 모습의 상피에 둘러싸인 경계가 명확한 소수의 병변이며, 외형에 따라 각화증, verruca laryngis, 유두종(senile papilloma) 또는 백반증(leukoplakia), 홍반증(erythroplakia) 등이다. Kleinsasser 등은 현미경 소견으로 핵 이형성증이 관찰되지 않으면 암전구증으로 간주될 수 없으며, 비록 소수의 이형성증이

관찰되더라도 절제후 재발이 없으면 암전구증이 아니고 양성 각화종이라고 명명하였고, 이러한 현상은 침윤성 암종의 주변에서도 관찰된다.

2. 암화 및 조기암종

분자생물학자들은 암억제 유전자에 의하여 비정형적 증식 또는 상피내암에서 암으로의 진행이 억제된다고 하였으나, 실제로 어느 정도 기간동안 상피내암이 침윤전 상태(preinvasive stage)에 머무르는지는 알 수 없다. 그러므로 상피내암은 암발생이 급속히 진행되는 초기과정에 해당한다고 할 수 있다.

전암단계의 상피에서 암으로 진행되는 양상은 다양하게 나타나는데, 일부는 경계가 명확한 암종이 속으로 자라나는 형태이고, 일부는 상피내암종의 재발에 의하여 포도상 모양으로 관찰되는 경우도 있다. 많은 경우에서 심한 이형성증의 상피세포가 광범위하게 상피 표면에 존재하게 되는데 이를 field cancerization이라고 한다. 상피내암종에서 미세침투암종(microinvasive carcinoma)과 암종(carcinoma)에 해당한 부위가 번갈아 나타나는데 이는 특히 상부 호흡기계에서는 흔한 현상이며, 이차암종의 발생원이기도 하다. 상피내암종은 다양하게 퍼져나가는데, 가장자리 부위에서는 주위 상피세포

Table 1. Morphologic grading criteria of epithelial dysplasia modified from Kleinsasser, with additional distinction between EDIII and CIS

EDI:	Increased depth of the epithelium, nuclear crowding and mild nuclear pleomorphism within the lower third of the epithelium
EDII:	Histological changes similar to those of EDI, but of moderate nuclear pleomorphism, increased the number of mitotic figures. The changes may be also be, but do not have to be, detected within the middle third of the epithelium
EDIII:	Increased nuclear pleomorphism, increased number of mitotic figures. Usually two-thirds of the epithelium are involved. In some cases superficial epithelial layers will remain uninvolved causing the pflugschar phenomenon
CIS:	Similar changes to those of EDIII, but additionally numerous atypical cells and atypical mitotic figures at any epithelial level

(cited from Dreyer et al., In: Laryngeal cancer; by Smee R & Bridger GP, Amsterdam : Elsevier Science BV, 1994, p. 290)

Table 2. DNA ploidy according to the degree of epithelial dysplasia in laryngeal keratosis

Ploidy	Mild Dysplasia(N=15)	Moderate Dysplasia(N=10)	Severe Dysplasia(N=9)	In situ Carcinoma(N=4)
Aneuploidy	-	-	4	2
Diploidy	15	10	5	2

(cited from Choi et al, In : Korean J Otolaryngol 1997, 40(1), p.31)

Table 3. Cellular proliferation index according to the degree of epithelial dysplasia in laryngeal keratosis

Degree of dysplasia	Mean PI*(%)
Mild dysplasia	7.5±3.12
Moderate dysplasia	12.3±5.17
Severe dysplasia	15.8±4.12
In situ carcinoma	16.4±8.60
Control	4.5±1.19

* : Proliferation index; P<0.05(cited from Choi et al, In : Korean J Otolaryngol 1997, 40(1), p.31)

와 뚜렷한 경계를 형성하는 것을 관찰할 수 있다. 때로 경계 부위에 설상모양으로 퍼져나가는 세포가 점막선의 분비관을 따라 기저막이 상피세포 밑으로 미끄러져 들어가 주위의 상피를 들어올리게 되는데 Hamperl은 이러한 현상을 암세포 자체의 분열에 의한 간질의 성장신호로 간주하였다.

유두종 바이러스(type 16, 18)에 의하여 후두내에서 암전환이 되는 경우도 있는데, 유두종 (Juvenile papilloma)이 오래 지속되어 침윤 및 전이 형태의 편평상피암종으로 전이하는 경우이다. 그러나 모든 유두종을 편평상피암종의 암전구종으로 간주하는 것은 잘못된 것이다.

편평상피암종은 단순한 상피세포의 과증식 혹은 위축된 상피세포에서 발생될 수도 있는데 침윤암이 중간이나 상층의 중층편평상피세포층을 변형시키지 않고 기저세포에서 바로 시작하는 경우에 해당한다. 이러한 경우 내시경으로 초기 진단은 불가능한데, 암종의 표면 아래에서 증양과정이 진행되어 케양형성이 될때까지 정상모습을 하고 있는 점막층에 의해 가려져 있기 때문이다.

3. 감별진단

Crissman은 후두편평세포암의 경우 침윤성암으로 전환되는 과정에서 상피세포내의 종양성 전환(neoplastic transformation)이 선행되며, 핵산의 비배수성이 종양성 전환여부에 대한 지표가 될 수 있다고 하였으며, 세포증식지수가 상피이형정도에 따라 증가된다는 사실에 대해 언급한 바 있다. 저자들의 연구에서도 암전구 병소의 하나인 후두각화증을 화상분석기를 이용하여 핵산분석한 결과 경도와 중등도 상피 이형성증 모두에서 비배수성이었으나 고도 이형성증 9례중 4례에서, 상피내 암종은 4례중 2례에서 비배수성을 관찰할 수 있어 이형성증이 진행됨에 따라 비배수성이 증가함을 관찰할 수 있었고(Table 2), 세포의 증식지수는 대조군에서 4.5인 반면, 경도 이형성증 7.5, 고도 이형성증이 15.8로 Crissman의 병리조직학적 구분에 따른 이형도에 비례하여 유의하게 증식지수가 높았음을 관찰할 수 있었다(Table 3).

Dreyer등은 핵산분석시 단일지표(single parameter)에 비해 다지표 비정형지수(multiparameter-atypia-index)를 이용하였으며, 이 경우 핵 DNA 양, 핵면적률과 함께 초기에 암변이가 발생하는 하 1/3 의 상피층(Fig. 1)에서 핵면적을 및 이의 표준편차를 분석하여 상피이형성증과 분화성 암종을 재연성있게 구분할 수 있다 하였다(Fig. 2).

세포의 증식능을 측정할 수 있는 여러 가지 단클론 항체로 Ki-67, anti-PAA, anti-ribonucleotide reductase, anti-DNA polymerase alpha, anti-C5F10, anti-BrdU, anti-M phase specific monoclonal antibody, PCNA 등이 있으며, 이중 세포의 증식능력을 비교적 잘 반영하는 핵단백의 일종인 PCNA는 DNA polymerase-delta의 보조단백이며 세포증식의 필수적인 물질로, 저자들의 연구에서도

Table 4. PCNA expression rates by malignant transformation in laryngeal keratosis

Malignant transformation	No. of cases	Positive rate of PCNA(%) (Mean±SD)
Yes	2	9.71±4.50
No	17	4.40±3.02

p=0.021(cited from Kim CW et al., In: Korean J Otolaryngol 1993, 36(1), p.81)

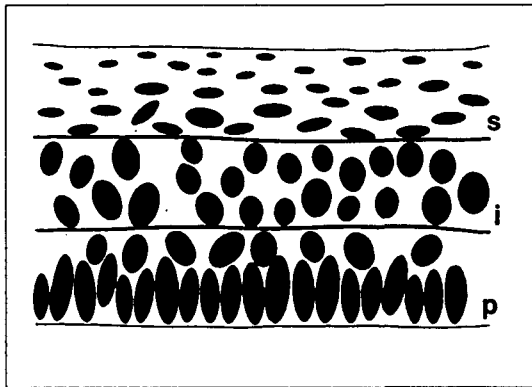


Fig. 1. Scheme of layered epithelial measurement. Note: p=parabasal; i=intermediate; s=superficial third of the epithelium(cited from Dreyer et al., In: Laryngeal cancer, by Smee R & Bridger GP, Amsterdam : Elsevier Science BV, 1994, p. 290)

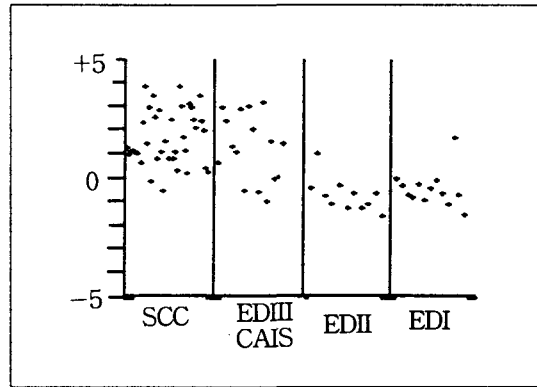


Fig. 2. Comparison of MAI(multiparameter-atypia index) in invasive squamous cell carcinoma, severe epithelial dysplasia/carcinoma in situ(EDIII/CAIS), moderate(EDII) and mild epithelial dysplasia(EDI). Each value given corresponds to one case. MAI value>0=malignant, MAI value 0=benign. Values are given in m2(cited from Dreyer et al., In: Head and neck cancer; advances in basic research, by Werner JA, Lippert BM, Rudert HH, Amsterdam: Elsevier Science BV, 1996, p.419)

PCNA 양성 표현율이 암으로 변이한 예에서 그렇지 않은 예보다 통계학적으로 유의하게 높았다 (Table 4).

Fryen등은 종물을 건강한 점막과 구별해 내기 위한 노력의 일환으로 365nm의 파장을 지니는 자외선을 조사하였을때, 종물의 경계부위에서 밀집한 탄성섬유에 의해 강력한 형광을 나타내었으며, 시험관내 실험(in-vitro)에서 71%에서 종물 경계를 밝혀낼 수 있었다고 한다.

결 어

임상적으로 백반증으로 불리우는 상피세포의 과증식이나 비후등의 변화만으로 암전구증이라고 표현할 수는 없다. 특히 임상적 소견은 절대적인 것이 아니며, 반드시 병리조직학적으로 상피이형성증

이 현저하고, 이러한 병변이 6개월이내에 암중으로 진행되지 않는 경우에 병리조직학적으로 암전구증이라고 한다. 감별진단은 상피세포의 이형성 정도, 핵분열 정도, 상피세포의 증식 능력이나 유전자 변이를 면밀히 관찰함으로써 가능하다.

References

1. 주형로, 이선희, 최종욱, 김인선 : 후두편평상피의 전암성 및 악성병변에서 화상분석기를 이용한 핵산검사와 Ki-67항체 양성세포의 분석. 대한암학회지 1994; 26: 466-473

2. 최종욱, 이재용, 김경현, 정광윤, 최 건 : 성대 각 화증에서 화상분석기를 이용한 핵산분석의 의의. *한이인지* 1997;40:28-33
3. 김찬우, 정광윤, 최종욱, 김동현 : 후두 각화증에서 proliferating cell nuclear antigen의 표현양상에 관한 연구. *한이인지* 1993;36:77-84
4. Dreyer T, Popella C, Schulte E, et al : *Image analysis in precancerous laryngeal lesions. In : Smee R and Bridger GP (eds.) Laryngeal cancer. Amsterdam : Elsevier Science BV, 1994:289-294*
5. Kleinsasser O, Grzonka M, Nickol T, Dederichs G : *Histogenesis of laryngeal squamous cell carcinoma. In : Werner JA, Lippert BM, Rudert HH Head and neck cancer; advances in basic research. Amsterdam : Elsevier Science BV, 1996 : 413-420*
6. Fryen A, Lohmann W, Dreyer T, Bohle RM, Glanz H : *The importance of endogenous fluorescence to the visual demarcation of squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. In : Werner JA, Lippert BM, Rudert HH Head and neck cancer; advances in basic research. Amsterdam : Elsevier Science BV, 1996 : 421-424*
7. Sudhoff H, Fisseler-Eckhoff A, Borkowski G, Luckhaupt H, Hildmann H : *Alteration of basement membrane in prestages of laryngeal carcinoma. In : Werner JA, Lippert BM, Rudert HH Head and neck cancer; advances in basic research. Amsterdam : Elsevier Science BV, 1996 : 425-431*