

타액선 악성종양의 경부 림프절 전이의 위험 요소*

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실
이시형 · 남순열 · 최승호 · 박정제 · 김찬중 · 강우석 · 김상윤

= Abstract =

Risk Factors of Nodal Metastasis in Salivary Gland Cancer

Si Hyung Lee, M.D., Soon Yuhl Nam, M.D., Seung-Ho Choi, M.D., Jung Je Park, M.D.,
Chan-Jong Kim, M.D., Woo-Seok Kang, M.D., Sang Yoon Kim, M.D.
Department of Otolaryngology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives : Nodal metastasis is one of the prognostic factors in salivary gland cancer. The purpose of this study is to identify risk factors of nodal metastasis considered as a predictor of poor prognosis in patients with salivary gland cancer.

Material and Methods : The authors retrospectively studied 82 patients with salivary gland cancer who underwent surgery from 1992 to 2002. We analyzed age, sex, tumor size, histologic type and 5-year survival rate to compare patients with and without nodal metastasis.

Results : Mean age was 55.4 years, with a male-female ratio of 1 : 1.28. The overall 5-year survival rate was 85.5%. Among the 82 patients, 14 patients had nodal metastasis. There was no nodal metastasis in low grade malignancy. In patients without nodal metastasis, mean age was 52.5 years and the overall 5-year survival rate was 94.2%. In patients with nodal metastasis, mean age was 69.4 years and the overall 5-year survival rate was 42.9%. In patients with less advanced cancer (T1-T2 stage), the nodal metastasis was 7.5% and with advanced cancer (T3-T4 stage), 33.3%.

Conclusion : Nodal metastasis significantly decreases survival in patients with salivary gland malignancy. High grade malignancy, large tumor size and old age are important risk factors of nodal metastasis. Nodal metastasis is more common in submandibular gland cancer compared with parotid gland cancer.

KEY WORDS : Salivary gland neoplasms · Prognosis · Lymphatic metastasis.

서론

타액선의 악성종양은 두경부 악성종양의 1~3%, 전체 악성종양의 0.3%를 차지하며¹⁾ 비교적 드물게 발생하므로 생존율이나 예후 인자를 평가하는 것이 쉽지 않다. 현재까지 알려진 타액선 악성종양의 예후 인자로는 병기, 조직학적 악성도, 발생 위치, 림프절 전이, 신경주막전이(perineural sp-

read), 안면신경 마비, 동통 등이 있다²⁻⁵⁾. 대부분의 두경부 악성종양은 경부 림프절 전이유무가 생존율에 크게 영향을 미치는 중요한 예후인자로 알려져 있으나 타액선 종양의 경우 그 중요성이 상대적으로 낮게 평가되고 있다. 저자들은 타액선 악성종양 환자들에서 경부 림프절 전이가 생존율에 미치는 영향을 알아보려고 하였고 또한 이런 경부 림프절 전이를 많이 일으킬 수 있는 위험요소에 대해 연구하여 타액선 악성종양 치료에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1992년 2월부터 2002년 4월까지 서울아산병원 이비인후과에서 수술 치료 후 타액선 악성종양으로 진단 받은 82

*이 과제는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업 02-PJ1-PG10-20599-0003의 지원으로 이루어진 과제입니다.

교신저자 : 김상윤, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실
전화 : (02) 3010-3710 · 전송 : (02) 489-2773
E-mail : sykim2@amc.seoul.kr

Table 1. Histopathologic distribution

Histopathology	No (%)
Adenoid cystic carcinoma	21 (25.6%)
Mucoepidermoid carcinoma	21 (25.6%)
Malignant mixed tumor	11 (13.4%)
Acinic cell carcinoma	7 (8.5%)
Adenocarcinoma	6 (7.3%)
Salivary duct carcinoma	6 (7.3%)
Malignant lymphoma	4 (4.9%)
Terminal duct adenocarcinoma	3 (3.7%)
Epithelial-myoepithelial carcinoma	1 (1.2%)
Myoepithelial carcinoma	1 (1.2%)
Undifferentiated carcinoma	1 (1.2%)
Total	82 (100%)

명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 총 82명 중 남자 36명, 여자 46명으로 남녀비는 1 : 1.28였으며 평균 연령은 55.4세로 나타났다. 병리학적 진단은 1992년 WHO classification에 의해 분류하였다. 총 82예의 타액선 악성종양 중 선양낭성암종(Adenoid cystic carcinoma) 21예, 점액표피양암종(Mucoepidermoid carcinoma) 21예, 악성혼합종(Malignant mixed tumor) 11예, 선방세포암종(Acinic cell carcinoma) 7예, 선암종(Adenocarcinoma) 6예, 타액선관암종(Salivary duct carcinoma) 6예, 악성림프종(Malignant lymphoma) 4예, 종말관선암종(Terminal duct adenocarcinoma) 3예, 상피-근상피성암종(Epithelial-myoepithelial carcinoma), 미분화 암종(Undifferentiated carcinoma), 근상피암종(Myoepithelial carcinoma)이 각각 1예의 순으로 나타났다(Table 1). 통계학적 분석은 변수의 성질에 따라 카이제곱 검정, 또는 t-test를 사용하였고 Kaplan-Meier method를 이용하여 생존율을 구하였다.

결 과

1. 성별 및 연령별 분포

경부 림프절 전이가 있는 경우는 총 14예(17.1%)에서 발생하였고 성별로는 남자는 8명(22.2%)에서 발생하였고 여자는 6명(13%)에서 발생하여 남자에서 경부 림프절 전이가 많았지만 통계적으로 유의하지는 않았다($p>0.05$). 경부 림프절 전이가 있는 경우 평균 연령은 69.4세이고 경부 림프절 전이가 없는 경우 평균 연령은 52.5세로 고령에서 유의하게 경부 림프절 전이가 많았다($p<0.05$).

2. 조직병리학적 분류

조직학적 악성도에 따라 선양낭성암종, 악성혼합종, 고도(high grade) 점액표피양암종, 타액선관암종, 미분화암종을 high grade로 선방세포암종, 저도(low grade) 점액표피양

Table 2. Grade and nodal metastasis

Grade	No	Nodal metastasis
High	44	11
Low	16	0

Table 3. Salivary gland and nodal metastasis

Gland	No	Nodal metastasis
Parotid	38 (46.3%)	4
Submandibular	19 (23.2%)	10
Sublingual	2 (2.4%)	0
Minor salivary	23 (28.0%)	0
Total	82 (100%)	14

Table 4. T stage and nodal metastasis

T stage	No	Nodal metastasis
T1	24	1
T2	28	3
T3	16	7
T4	14	3
Total	82	14

암종, 종말관선암종을 low grade로 나누면 총 82예 중 high grade가 44예였고 이 중 11예에서 경부 림프절 전이가 발생하였으며 low grade는 16예로 경부 림프절 전이는 발생하지 않았다(Table 2).

3. 타액선별 분류

타액선에 따른 악성종양의 발생 분포는 총 82예 중 이하선에서 38예(46.3%)로 가장 호발하였고 소타액선에서 23예(28.0%)가 발생하였으며 악하선에서 19예(23.2%), 설하선에서 2예(2.4%)의 순으로 나타났다.

이하선 38예에서는 종양의 위치 및 조직학적 분류에 따라 다른 수술 방법을 시행하였다. 이하선 천엽절제술(Superficial parotidectomy)을 14예, 이하선 전절제술(Total parotidectomy)을 23예 시행하였고 23예 중 5예에서는 경부관찰술도 같이 시행하였다. 나머지 1예에서는 종양절제술을 시행하였다.

타액선에 따른 경부 림프절 전이는 이하선 악성종양에서 4예(10.5%)가 발생하였고, 악하선 악성종양에서 10예(52.6%)가 발생하였으며 설하선과 소타액선 악성종양에서는 발생하지 않았다(Table 3). 경부 림프절 전이가 있는 모든 경우에서 수술 후 방사선 치료를 시행하였다.

4. 병기 분류

병기별 분포는 1병기가 41예, 2병기 11예, 3병기 8예, 4병기 22예로 나타났다. T병기별 분포는 T1 24예, T2 28예, T3 16예, T4 14예로 나타났고 T1, T2병기를 초기암(early cancer)으로 T3, T4병기를 진행암(advanced cancer)으로 나누면 초기암의 경우 7.7%에서 경부 림프절 전

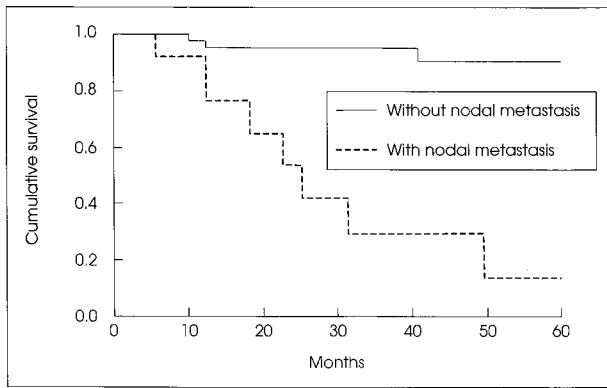


Fig. 1. Survival rate based on nodal metastasis.

이가 있었고 진행암의 경우 33.3%에서 경부 림프절 전이가 있어 종양의 크기가 큰 경우 경부 림프절 전이가 호발하였다 ($p < 0.05$) (Table 4).

5. 경부 림프절 전이에 따른 5년 생존율

Kaplan-Meier method에 의한 5년 생존율은 전체적으로 85.5%였으며 평균 추적관찰 기간은 32개월이었다(3~105개월). 경부 림프절 전이가 발생하지 않은 경우의 5년 생존율은 94.2%였고 경부 림프절 전이가 발생한 경우는 42.9%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$) (Fig. 1).

고찰

타액선 종양은 전체 두경부 종양의 1~3%를 차지하는 비교적 드문 질환으로 이하선, 악하선 및 설하선의 주타액선 종양과 경구개, 구강 등의 소타액선 종양으로 분류된다⁶⁾. 타액선 종양의 발생에 대해서는 두 가지 설이 있는데 하나는 다세포설(multicellular theory)로 각각의 종양이 타액선 단위의 특정 세포에서 기원한다는 이론이며, 다른 이론은 이세포설(bicellular theory), 혹은 예비세포설(reserve cell theory)로서 배출관(excretory duct)과 개재관(intercalated duct)의 기저세포(basal cell)에서 종양이 발생한다는 설로서 최근 분자생물학적인 연구에 의해 후자가 더 타당하다고 알려져 있다⁷⁾⁸⁾. 타액선 악성종양은 두경부 악성종양 중에서도 드물게 발생하므로 생존에 영향을 미치는 예후 인자를 평가하는 것이 쉽지 않다.

타액선 악성종양의 치료로는 수술적 제거가 대부분을 차지하며 종양의 조직병리소견, 악성도, 수술 소견 및 경부 림프절 전이 유무 등에 따라 방사선 치료를 추가할 수 있다⁹⁾. 타액선 악성 종양에서 경부 림프절 전이는 추가적인 치료 여부에 관계없이 생존에 중대한 영향을 미쳐 생존율을 50% 이상 감소시킬 수 있다. 따라서 경부 림프절 전이를 예측할 수 있고, 전이된 림프절에 대하여 적절한 치료를 할 수 있다면 생존율의 향상이 가능하다.

타액선 악성종양의 경부 청소술에 대해 합의된 의견이 아직 없으며 몇몇 저자들이 타액선 악성종양의 경부 림프절 전이의 위험 요소에 대해 연구해 왔다. Regis de Brito Santos 등¹⁰⁾은 145명의 이하선 악성종양 환자를 대상으로 시행한 연구에서 종양의 조직병리학적 소견, 종양의 크기 및 결합조직증식증(desmoplasia)이 경부 림프절 전이의 중요한 예측인자라고 했으며, Kelley와 Spiro 등¹¹⁾은 이하선 악성종양 환자에서 경부 림프절 전이가 있을 경우 생존율이 크게 감소한다고 했으며 종양의 크기가 크거나 조직학적 악성도가 높은 경우 경부 청소술을 권유하였다. 또한 Frankenthaler 등¹²⁾은 종양의 조직학적 악성도, 고령, 안면신경 마비 및 extraparotid tumor extension 등을 경부 림프절 전이의 예측인자라고 발표했으며 몇몇 저자들은 경부 림프절 전이와 종양의 크기가 중요한 예후 인자라고 하였다¹³⁾¹⁴⁾.

본 연구에서 성별 및 연령분포를 보면 전체적으로는 남녀비가 1 : 1.28로 여자가 많았으며 경부 림프절 전이는 남자에서 22.2%, 여자에서 13%가 발생하여 남자에서 많았으나 통계적인 유의성은 없었다. 발생 연령은 20세에서 82세까지 분포하였으며 경부 림프절 전이가 있는 경우 평균 연령은 69.4세이고 경부 림프절 전이가 없는 경우 평균 연령은 52.5세로 t-test상 유의하게 고령에서 경부 림프절 전이가 많이 발생하였다.

병리조직학적 분류는 WHO 분류법에 따랐으며 빈도는 선양양성암종과 점액표피양암종이 모두 21예(25.6%)로 가장 많았으며, 악성혼합종 11예(13.4%)의 순이었다. 악성종양의 빈도는 저자들마다 약간의 차이를 보이는 데, Spiro 등⁶⁾에 의하면 타액선 악성종양 1278예 중 점액표피양암종이 439예(34.4%)로 가장 많고 그 외 선양양성암종 281예(22%), 선암종 225예(17.6%) 및 악성 혼합종 161예(12.6%)의 순이었다. 타액선 악성종양을 조직학적 악성도에 따라 구분하는 방법은 저자마다 다소 차이가 있으나 본 연구에서는 선양양성암종, 악성혼합종, 고도(high grade) 점액표피양암종, 타액선관암종, 미분화암종을 high grade로 선방세포암종, 저도(low grade) 점액표피양암종, 종말관선암종을 low grade로 분류하였으며 총 82예 중 high grade가 44예였고 이 중 11예(25.0%)에서 경부 림프절 전이가 발생하였으며 low grade는 16예로 경부 림프절 전이는 발생하지 않았다. 따라서 조직병리학적 악성도가 경부 림프절 전이에 중요한 예측인자로 생각된다.

악성종양의 크기에 따른 경부 림프절 전이를 보면 T1, T2 병기의 크기가 작은 악성종양을 초기암(early, less advanced cancer)으로 T3, T4병기의 크기가 큰 악성종양을 진행암(advanced cancer)으로 나누었을 때 초기암의 경우 52예 중 4예(7.7%)에서 경부 림프절 전이가 있었고 진행암의 경우 30예 중 10예(33.3%)에서 경부 림프절 전이가 있어

종양의 크기가 큰 경우 경부 림프절 전이가 호발하는 것을 알 수 있었다($p < 0.05$).

본 연구에서 타액선 악성종양의 경부 림프절 전이가 발생하지 않은 경우의 5년 생존율은 94.2%였고 경부 림프절 전이가 발생한 경우는 42.9%로 경부 림프절 전이는 생존율을 50% 이상 감소시키는 중요한 예후인자임을 확인할 수 있었다. 이러한 경부 림프절 전이를 의심할 수 있는 위험 요소를 알 수 할 수 있다면 수술 시 예방적 경부 청소술을 시행하거나 술 후 방사선 치료를 병행하여 타액선 악성종양 환자의 치료성적을 향상시킬 수 있을 것으로 생각되며 본 연구에 의하면 악성종양의 크기, 조직병리학적 악성도 및 연령이 타액선 악성종양 환자에서 경부 림프절 전이를 의심할 수 있는 위험요소로 나타났다.

결 론

타액선 악성종양 환자에서 경부 림프절 전이는 생존율을 크게 감소시키는 중요한 예후 인자이다. 악성종양의 크기가 큰 경우, 조직병리학적 악성도가 높은 경우 그리고 고령인 경우에 경부 림프절 전이가 유의하게 호발하는 것으로 나타났다. 타액선 별로는 이하선에 비해 악하선에서 경부 림프절 전이가 많이 발생하였다.

중심 단어 : 타액선 종양 · 예후 · 림프절 전이.

References

- 1) Spitz MR, Batsakis JG : *Major salivary gland carcinoma : descriptive epidemiology and survival of 498 patients. Arch Otolaryngol.* 1984 ; 110 : 45-49
- 2) Fu KK, Leibel SA, Levine ML, Friedlander LM, Boles R, Philips TL : *Carcinoma of the major and minor salivary glands : analysis and treatment results and sites and causes of failures. Cancer.* 1977 ; 40 : 2882-2890
- 3) Spiro RH, Huvos AG, Strong EW : *Adenoid cystic carcinoma of salivary origin : a clinicopathologic study of 242 cases. Am J Surg.* 1974 ; 128 : 512-520
- 4) Spiro RH, Huvos AG : *Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. Am J Surg.* 1992 ; 164 : 623-628
- 5) Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ : *Prognostic implications of perineural spread in squamous cell carcinomas of the head and neck. Laryngoscope.* 1986 ; 96 : 1145-1148
- 6) Spiro RH : *Salivary neoplasm : Overview of a 35-year experience with 2,807 patients. Head Neck Surg.* 1986 ; 8 : 177-184
- 7) Levin RJ, Bradley MK : *Neuroectodermal antigens persist in benign and malignant salivary gland tumor cultures. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996 ; 122 : 551-557
- 8) Pammer J, Harvat R, Weninger W, Ulrich W : *Expression of bcl-2 in salivary glands and salivary gland adenomas. A contribution to the reserve cell theory. Pathol Res Pract.* 1995 ; 191 : 35-41
- 9) Theriault C, Fitzpatrick PJ : *Malignant parotid tumors : prognostic factors and optimum treatment. Am J Clin Oncol.* 1986 ; 9 : 510-516
- 10) Regis De Brito Santos I, Kowalski LP, Cavalcante De Araujo V, Flavia Logullo A, Magrin J : *Multivariate analysis of risk factors for neck metastasis in surgically treated parotid carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 ; 127 : 56-60
- 11) Kelly DJ, Spiro RH : *Management of the neck in parotid carcinoma. Am J Surg.* 1996 ; 172 : 695-697
- 12) Frankenthaler Ra, Byers RM, Luna MA, Callender DL, Wolf P, Goepfert H : *Predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 ; 119 : 517-520
- 13) Renehan AG, Gleave EN, Slevin NJ, McGurk M : *Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. Br J Cancer.* 1999 ; 80 : 1296-1300
- 14) Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ : *Prognostic factors for long term results of the treatment of patients with malignant submandibular gland tumor. Cancer.* 1999 ; 85 : 2255-2264