

## 원발성 다형선종과 재발성 다형선종의 면역조직화학적 특성

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실, \* 병리과학교실\*\*  
서명환\* · 하정훈\* · 이경분\*\* · 정영호\* · 권성근\* · 성명훈\* · 김광현\*

= Abstract =

### Immunohistochemical Characteristics of Primary and Recurrent Pleomorphic Adenoma

Myung-Whan Suh, M.D.,\* J. Hun Hah, M.D.,\* Kyung-Bun Lee, M.D.,\*\*  
Young-Ho Jung, M.D.,\* Seong Keun Kwon, M.D.,\*  
Myung-Whun Sung, M.D.,\* Kwang Hyun Kim, M.D.\*

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,\* Pathology,\*\*  
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background and Objectives :** When the pleomorphic adenoma (PA) recurs, the tumor tends to become a multinodular mass that infiltrates into the normal tissue which is not a common condition for a benign tumor. This manifestation is probably due to the difference in cell biology of the recurrent tumor compared to that of the primary PA. The aim of this study is to assay the immunohistochemical characteristics of the recurrent PA compared to the primary PA and to evaluate whether this property can be used for developing a method that can select the patients who have higher risk to recur.

**Materials and Methods :** Thirteen patients were enrolled in the primary PA group and 15 patients who had a recurrent PA were enrolled in the recurrent PA group. To evaluate the cell biology of the tumor, immunohistochemical stainings of Ki-67, bcl-2 and p53 were performed.

**Results :** There was no difference in the expression of Ki-67 ( $p=0.117$ ,  $p=.208$ ) and p53 ( $p=.430$ ,  $p=.328$ ). The extent stained by bcl-2 was significantly larger in the recurrent PA group ( $p=.033$ ,  $p=.014$ ). The expression of bcl-2 did not increase while time passed.

**Conclusion :** The high expression of bcl-2 seems to be a property of the recurrent PA group which can be found even during first operation before recurrence. By this immunohistochemical characteristic, we would be able to sort out the patients who have higher risk to recur.

**KEY WORDS :** Recurrent pleomorphic adenoma · Immunohistochemistry · bcl-2 · Ki-67 · p53.

## 서 론

다형선종(pleomorphic adenoma)은 침샘에 발생하는 종양 중 가장 흔한 양성 종양으로서 전체 침샘 종양의 70% 정도를 차지한다. 재발율은 수술 방법에 따라 차이가 크며

보고자에 따라 0~17%까지 다양하게 보고되고 있다<sup>1-3)</sup>. 적절한 수술을 시행하였다고 가정하였을 때의 재발율은 일반적으로 2~5%인 것으로 알려져 있다<sup>4)</sup>. 재발성 다형선종이 임상적으로 중요한 이유는 다시 재발할 가능성이 높고 수술이 더 어려워지며 안면 신경이 손상될 가능성이 높기 때문이다. 또 반복하여 재발하는 경우 다형선종 유래암종(carcinoma ex pleomorphic adenoma)으로 발전할 가능성이 있다<sup>4-6)</sup>. 이외에도 다형선종은 양성 종양임에도 불구하고 재발하는 경우 다결절성 종양이 정상 조직 속으로 침습적인 양상을 보이며 재발하는 특징을 가지고 있다<sup>7)</sup>. 이는 다른 양성 종양

교신저자 : 성명훈, 110-744 서울 종로구 연건동 28  
서울대학교 의과대학 이비인후과학교실  
전화 : (02) 2072-2448 · 전송 : (02) 745-2387  
E-mail : mwsung@snu.ac.kr

에서는 찾아보기 어려운 소견이다.

현재까지 알려진 바로는 불완전한 절제가 다형선종 재발의 가장 중요한 원인으로 알려져 있다<sup>8)9)</sup>. 그러나 불완전한 수술만으로는 다결절성 재발을 설명하기 어렵다<sup>10)</sup>. 따라서 수술 외에도 다형선종의 세포 생물학적인 특성 중 재발에 영향을 미치는 요소가 있을 것이라고 추정되고 있다. 이에 재발성 다형선종의 세포 증식력과 종양 발생 표지자를 원발성 다형선종과 비교하는 연구들이 이루어져 왔다<sup>11-13)</sup>. 그러나 대부분의 연구들은 대조군을 설정하지 않거나 정성적인 분석에 머무는 등 재발성 다형선종의 특징을 이해하는데 제한점이 많았다. 이에 저자들은 보다 정량적인 접근을 통해 재발성 다형선종의 세포 생물학적 특성을 이해하고 재발의 고위험군을 재발 전에 선별할 수 있는 방안을 찾고자 하였다.

## 재료 및 방법

1992년 1월부터 2005년 1월까지 서울대학교 병원에서 다형선종으로 진단받고 수술 받은 환자들을 대상으로 하였다. 재발 여부에 따라 환자들은 원발성 다형선종군과 재발성 다형선종군으로 분류하였다. 종양의 원발 부위는 이하선과 악하선으로 제한 하였으며 이외에 소구강선(minor salivary gland)에 발생한 다형선종은 제외하였다. 또 조직 검사 결과 다형선종 유래암종이 포함되어 있거나 비전형적(atypical) 다형선종으로 진단받은 환자들도 제외하였다. 재발성 다형선종으로 수술 받은 환자 중 이상의 배제기준에 해당하지 않고 병리 조직을 구할 수 있는 환자는 15명이었다. 이들 환자 중 두 명은 두 차례 수술 받은 병리 조직이 모두 남아있었으며 따라서 실험에 사용된 재발성 다형선종군의 병리 표본의 수는 17개였다. 원발성 다형선종 환자군은 재발성 다형선종군의 성별과 나이에 맞추어 짝짓기 대조군으로 설정하였으며 두 명의 환자는 의무기록 미비로 누락되어 13명의 환자가 원발성 다형선종군으로 선정되었다. 원발성 다형선종군은 남성이 6명 여성이 7명이었고, 재발성 다형선종군은 남성 8명, 여성 7명으로 두 군 사이 성별 분포는 유의한 차이가 없었다( $p=.713$ ). 실험 대상의 연령은 원발성 다형선종군이 평균  $34.85 \pm 10.62$ 세(22세부터 54세)였고, 재발성 다형선종군은 평균  $31.65 \pm 9.44$ 세(17세부터 48세)로서 두 군 사이 유의한 차이가 없었다( $p=.379$ ).

면역 화학 염색은 증식 지표와 세포 자멸 인자, 종양 표지 정도를 알아보기 위해 Ki-67(Dako, clone MIB-1, Denmark), bcl-2(Dako, clone 124, Denmark), p53(Dako, clone DO-7, Denmark)을 사용하였다. 면역조직화학 염색을 위해서 파라핀으로 포매된 조직을  $4 \mu\text{m}$  두께로 잘라 절편 슬라이드를 만들었으며 xylene에 30분간 탈파라핀

과정을 거쳤다. 100%, 95%, 70%, 30%의 에탄올에 각각 1분씩 처리하여 함수화를 유도하였다. 일차 증류수에서 3분 세척 후 Citrate buffer(pH 6.0) 용액에 담그고 전자레인지에서 가열 하여 항원회복(antigen retrieval)을 시행하였다. 내인성 과산화 효소의 활성을 억제시키기 위하여 메탄올로 희석한 3% 과산화 수소( $\text{H}_2\text{O}_2$ )에서 3분간 반응시킨 후 phosphate buffered saline(PBS, 0.1mol/L, pH 7.4)에 세척하였다. 비특이 결합을 줄이기 위한 봉쇄 항체(blocking antibody)로 10% fetal bovine serum(FBS)를 사용하였으며 상온에서 15분간 반응 시켰다. Ki-67(Dako, clone MIB-1, Denmark), bcl-2(Dako, clone 124, Denmark), p53(Dako, clone DO-7, Denmark)에 대한 단일 클론항체를 각각 도포하여  $4^\circ\text{C}$ 에서 대략 12시간(over night) 반응시킨 후 PBS에 3번 세척하였다. 일차 항체의 희석 농도는 Ki-67, bcl-2, p53 가 각각 1 : 150, 1 : 100, 1 : 100 이었다. 이차 항체(Dako, Strept ABCComplex Duet, mouse/rabbit, Denmark)는 상온에서 30분 도포하여 반응시킨 후 재차 세척하였다. 발색은 Diaminobenzidine tetrahydrochloride(DAB, Xymed)를 이용하였다. Counter staining을 위해서는 Mayer's-hematoxylin으로 염색하였고 Universal mount를 이용하여 봉입하였다. 양성 대조군으로는 이미 발현 여부를 알고 있는 다형선종 유래암종 환자의 병리 조직을 이용하였으며 음성 대조군으로는 일차 항체를 제외한 모든 과정을 양성 대조군과 동일하게 처리한 표본을 사용하였다.

같은 다형선종 내에서도 위치에 따라 세포들의 생물학적 성격이 다를 수 있다는 보고를<sup>12)</sup> 감안하여 면역조직화학 판독은 종양의 중심 부위(center)와 주변 부위(periphery)에서 각각 이루어졌다. 주변 부위는 현미경 관찰시 고배율( $\times 400$ ) 시야에서 종양의 경계가 보이는 범위까지로 규정하였고 이보다 내측인 경우는 종양의 중심부위로 정하였다. Ki-67은 고배율( $\times 400$ )의 한 시야에서 핵이 갈색으로 염색된 세포가 100개의 세포 중 몇 개인지 산출하여 이를 증식 지표(proliferation index)로 삼았다. p53 도 위와 같은 방법으로 염색 정도를 정량화하였다. 그러나 bcl-2는 세포 핵이 염색되지 않고 세포질에 염색되기 때문에 고배율의 한 시야에서 갈색으로 염색된 세포질들의 범위(extent)와 염색의 농도(intensity)를 각각 4단계, 3단계로 구분하였다. 염색 범위가 10%이하인 경우(-), 10~25% 인 경우(+), 25~50% 인 경우(++), 50~75% 인 경우(+++), 75% 이상인 경우(++++)의 4단계로 구분하였고 염색의 농도는 전혀 염색이 되지 않은 경우(-), 약하게 염색된 경우(+), 강하게 염색된 경우(++)로 구분하였다.

수술 방법은 위축(pseudopod)을 남김 없이 충분히 절제하였는지 여부에 따라 단순 절제(simple excision)과 충분한 절제(sufficient excision)으로 구분하였다. 단순 절제에

는 종괴 절제수술(mass excision and enucleation)이 포함되었으며 충분한 절제는 이하선 천엽 절제수술(superficial parotidectomy), 이하선 전절제수술(total parotidectomy), 악하선 전절제수술(submandibular gland excision)로 규정하였다.

모든 병리학적인 판독은 한 명의 병리학자에 의해 이루어졌으며 판독자가 환자의 대한 임상적인 정보나 진단명을 알지 못하도록 하는 눈가림법을 사용하였다. 통계적 분석을 위해 SPSS version 12.0을 사용하여 Mann-Whitney Test, Chi-square test, Kruskal-Wallis Test 검정을 이용하였다. 통계학적 유의수준은  $p < .05$ 으로 정하였다.

## 결 과

Ki-67 염색 결과 종양의 주변 부위에서 증식 지표는 원발성 다형선종의 경우 평균 0.1% 이었으며 재발성 다형선종의 경우 평균 0.73% 이었다. 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다( $p = .117$ ). 종양의 중심부위에서 증식 지표는 원발성 다형선종이 평균 0.1% 이었으며 재발성 다형선종은 평균 0.68% 이었다. 이 결과 역시 유의한 차이가 없었다( $p = .208$ ).

p53의 면역조직화학 염색 결과 종양의 주변부위에서 원발성 다형선종은 평균 0.38%의 세포가 염색되었고 재발성 다형선종은 평균 0.82%의 세포가 염색되었다. 이 차이는 통계적으로 의미가 없었다( $p = .430$ ). 종양의 중심부에서 원발성 다형선종은 0%의 세포가 염색되었고 재발성 다형선종은 평균 0.29%의 세포가 염색되었다. 이 차이 역시 통계적으로 의미가 없었다( $p = .382$ ).

bcl-2의 염색 정도는 종양의 중심부와 주변부위에서 각각 염색의 범위와 염색의 농도로 평가하였다. 그 결과는 Table 1과 Table 2에 정리된 바와 같다. 원발성 다형선종은 bcl-2가 염색되는 범위가 대체적으로 (++) 이하인 반

면 재발성 다형선종은 bcl-2가 염색 범위가 더 넓었으며 (+)에서부터 (++++)에 걸쳐 넓게 분포하였다. 이 결과는 유의한 차이가 있었다(주변부  $p = .033$ ; 중심부  $p = .014$ ). 특히 (++++)이상 넓게 염색되는 경우는 모두 재발성 다형선종군임을 확인할 수 있었다. Bcl-2에 염색되는 농도는 원발성과 재발성 다형선종 사이 유의한 차이가 없었다. 이는 종양의 주변 부위( $p = .731$ )와 중심 부위( $p = .731$ )에서 모두 마찬가지였다.

이상과 같은 bcl-2의 발현이 시간의 경과에 따라 뒤늦게 나타난 특성인지 재발 이전부터 종양에 내재되어있던 세포 생물학적 특성이었는지 여부를 확인하기 위해 실험군과 대조군 전원의 증상 지속 기간을 bcl-2 염색 범위에 따라 분석하였다. 증상 지속 기간은 종괴를 발견한 시점으로부터 수술이 이루어진 시점 사이의 기간으로 정의 하였으며 개월 수로 표시하였다. 그 결과는 Table 3와 같고 증상의 지속 기간과 bcl-2의 염색 범위 사이에 상관 관계가 없음을 확인할 수 있었다( $p = .331$ ).

수술 방법에 따른 영향을 배제하기 위하여 bcl-2의 염색 범위(중심 부위)를 수술 방법에 따라 나누어 다시 분석하였다(Table 4). 단순 절제가 이루어진 경우는 원발성 다형선종군과 재발성 다형선종 군 모두 비슷한 분포를 보였다. 반면 충분한 절제가 이루어진 경우는 재발성 다형선종군에서 유의하게 bcl-2의 염색 범위가 넓었다( $p = .018$ ).

**Table 3.** The symptom duration for each class of the extent of bcl-2

Extent of bcl-2	Symptom duration* (mo)
(-)	66.07 ± 41.87
(+)	192.14 ± 181.77
(++)	92.00 ± 128.31
(+++)	147.33 ± 70.32
(++++)	92.13 ± 62.98

\*Symptom duration : the period from the time which the mass was first detected to the time when the operation was performed

**Table 1.** The extent of bcl-2 staining

Extent of bcl-2		(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
Periphery	Primary PA*	5(38.5%)	2(15.4%)	4(30.8%)	2(15.4%)	0(0%)
	Recurrent PA	1(5.9%)	6(35.3%)	3(17.6%)	3(17.6%)	4(23.5%)
Center	Primary PA	10(76.9%)	1(7.7%)	2(15.4%)	0(0%)	0(0%)
	Recurrent PA	5(29.4%)	5(29.4%)	1(5.9%)	3(17.6%)	3(17.6%)

\*PA : pleomorphic adenoma

**Table 2.** The intensity of bcl-2 staining

Intensity of bcl-2		(-)	(+)	(++)
Periphery	Primary PA*	3(23.1%)	2(15.4%)	8(61.5%)
	Recurrent PA	0(0%)	9(52.9%)	8(47.0%)
Center	Primary PA	6(46.2%)	6(46.2%)	1(7.7%)
	Recurrent PA	5(29.4%)	10(58.8%)	2(11.8%)

\*PA : pleomorphic adenoma

**Table 4.** The extent of bcl-2(center) classified by the type of operation

Operation	Group	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
Simple excision*	Primary PA †	2(50%)	1(25%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)
	Recurrent PA	3(60%)	2(40%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Sufficient excision †	Primary PA	8(88.9%)	0(0%)	1(11.1%)	0(0%)	0(0%)
	Recurrent PA	2(16.7%)	3(25%)	1(8.3%)	3(25%)	3(25%)

\*Simple excision : enucleation, mass excision, †Sufficient excision : superficial parotidectomy, total parotidectomy, submandibular gland resection, † PA : pleomorphic adenoma

## 고 찰

지금까지 다형선종 재발의 가장 중요한 원인은 위축<sup>8)</sup>와 피막 결손(bare area)<sup>9)</sup>을 고려하지 못한 불충분한 절제와 종괴 파열(tumor rupture)<sup>14)</sup>을 조장하는 섬세하지 못한 조작 등 주로 수술 방법의 문제인 것으로 생각되고 있다. 그러나 이상의 가설만으로는 충분한 절제가 이루어진 환자들에게도 재발이 발생하는 점이나 다결절성 종괴가 침습적으로 재발하는 현상을 설명하기 어렵다.<sup>10)</sup> 이에 수술 방법 외에 다형선종 세포의 생물학적 특성이 재발과 종양 성격의 변화에 중요한 역할을 수행할 것이라고 생각되고 있다. 예를 들어 원발성 다형선종에 비해 재발성 다형선종에서 Ki-67이 더 많이 발현된다<sup>11)</sup>는 보고가 있으며 S-phase 세포가 더 많은 다형선종일수록 종괴의 크기도 더 크고 재발의 빈도도 높아진다는 보고가 있다.<sup>13)</sup> 저자들도 이상과 같이 재발에 영향을 미치는 요소로서 수술 이외의 종양 자체의 세포 생물학적 특성을 찾고자 하였다.

종양의 세포 생물학적 특징을 알아보기 위해 단일 클론 항체인 Ki-67, p53, bcl-2을 선택하였으며 이는 이들 항체가 각각 세포의 증식(proliferation : Ki-67), 종양 발생(tumor suppression : p53), 자멸(apoptosis : bcl-2)를 나타내는 지표로 사용될 수 있기 때문이다. 특히 p53와 bcl-2는 유방암과 비호치킨스 임파종에서 하나가 감소하는 경우 다른 하나는 증가 하는 상보적인 관계가 있는 것으로 알려져 있어<sup>12)</sup> 함께 선택되었다.

저자들의 연구 결과 Ki-67로 평가한 증식 지표는 원발성과 재발성 다형선종 사이에 유의한 차이가 없었다(주변부  $p=.117$  ; 중심부  $p=.208$ ). 그러나 Bankamp 등의 보고에 따르면 원발성 다형선종의 경우 증식 지표가 평균 2.36%, 재발성 다형선종의 경우는 평균 4.67%로서 유의한 차이 ( $p=.028$ )가 있었다.<sup>11)</sup> 이러한 차이가 발생하는 원인은 아마도 Bankamp 등이 시행한 면역 화학 염색 과정이 저자들의 방법보다 수득율(yield)이 높거나 병리 판독자의 양성 기준이 보다 관대하여 증식 지표가 전반적으로 높게 산출되었기 때문으로 생각된다. 그러나 일반적으로 증식 지표를 해석할 때 5% 미만은 모두 음성으로 판독하고 크게 의미

를 부여하지 않기 때문에<sup>15)16)</sup> 저자들이 얻은 결과와 차이가 나는 점이 크게 문제될 것으로 생각하지는 않는다. 오히려 Bankamp 등이 발표한 결과와 같은 근소한 값의 차이는 임상적으로 적용하기가 어렵고 염색 과정 또는 병리 판독자에 따라 쉽게 발생할 수 있으므로 음성으로 판독하는 것이 더 옳지 않나 생각한다. 실제 비슷한 연구를 수행한 다른 연구들의 결과<sup>15)16)</sup>를 보면 원발성 다형선종의 증식 지표가 모두 5% 미만으로 보고 되고있고 5% 미만의 값은 차이를 인정하지 않고 있어 본 연구와 같은 결과를 보여주고 있다.

p53의 경우 역시 염색되는 정도가 매우 적었으며(0~0.82%) 두 군 사이 유의한 차이가 없었다. 악하선의 재발성 다형선종을 대상으로 한 다른 연구에서도 p53의 염색 정도는 모두 5% 미만으로 본 연구의 결과와 부합하였다<sup>16)</sup>. 이상에서 Ki-67과 p53으로 대변되는 세포 증식력과 종양 발생 경향성은 원발성과 재발성 다형선종 사이 차이가 없다고 생각된다.

bcl-2 염색의 농도도 원발성 다형선종과 재발성 다형선종 사이에 유의한 차이가 없었다. 그러나 bcl-2의 염색 범위는 원발성 다형선종군과 재발성 다형선종군 사이 의미 있는 차이가 있었다(Table 1). 즉 재발한 다형선종은 일반적으로 원발성 다형선종에 비하여 세포 자멸 경로가 비정상적인 세포들을 더 많이 포함하고 있음을 확인할 수 있었다.

그러나 이상의 결과만으로는 비정상적인 자멸 경로를 가진 세포가 재발의 유발 요인인지, 재발하는 과정에서 시간이 경과하여 비정상적인 자멸 경로를 가진 세포가 많아진 것인지 알 수 없었다. 이를 확인하기 위해 서울대 병원에서 두 번 이상 수술 받은 환자들의 병리 표본을 검토하고자 하였으나 다형선종이 재발하기까지 대략 5~12년이 소요<sup>5)17)</sup>되기 때문에 한 환자에서 첫 수술과 재수술 모두 병리 조직이 남아있는 경우가 흔하지 않았다. 두 명의 환자에서만 시간 경과에 따른 bcl-2의 변화를 확인할 수 있었다. 한 환자는 9년을 터울로 수술을 받았으며 첫 수술과 재수술시 모두 bcl-2 염색의 범위가 (+)이었다. 다음 환자는 4년 후 재수술이 이루어졌으며 첫 수술시 bcl-2 염색의 범위가 (+++)이었던 반면 재수술시는 (+)로 오히려 감소하였다.

또 다른 방법으로서 시간이 경과 함에 따라 bcl-2 염색 범위가 증가하는지 여부를 확인하기 위해 증상 지속 기간을 bcl-2 염색 범위에 따라 분석하였으며 둘 사이 서로 상관

관계가 없음을 확인할 수 있었다( $p=.331$ ). 이상 두 방법을 통해 비록 간접적이기는 하나 재발성 다형선종군에서 bcl-2의 발현이 더 많은 것은 시간의 경과에 따라 획득된 특성이 아니라 재발 이전부터 종양에 내재되어 있었던 특징이었을 것으로 추정할 수 있다. 만일 이상의 추정이 사실이라면 재발의 가능성이 더 높은 환자군을 재발 전에 미리 선별할 수 있을 것이다. 즉 고위험군 환자에게 재발의 가능성과 이유를 설명하고 정기적인 추적 관찰을 통해 재발을 좀더 빨리 발견하는 것이 가능하다. 또 bcl-2 염색 범위가 컸던 환자에게 재수술이 필요한 경우 3차 재발을 막기 위해 조금 더 광범위한 절제를 계획할 수 있다. 그러나 이 예비적인 결론을 증명하기 위해서는 보다 잘 계획된 전향적 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

중심 부위 Bcl-2 발현에 있어 또 흥미로운 점은 재발성 다형선종군에서 (++)인 환자는 거의 없고 (-) 혹은 (+)인 환자들이 58.8%, (+++) 혹은 (++++)인 환자들이 34.2%로서 환자들이 두 분파로 나뉘는 양상을 보인다는 것이다. 이는 아마도 종양의 세포 생물학적인 성격 이외의 다른 요소가 재발에 영향을 미치기 때문인 것으로 생각되었다. 수술 방법에 따라 분류하여 bcl-2 염색 범위와 재발 사이의 관계를 분석하였을 때 단순 절제를 받은 환자에서의 재발은 bcl-2의 염색 범위와 크게 관련이 없었다(Table 4). 즉 종양의 세포 생물학적인 특성보다는 수술 자체가 재발에 더 중요한 영향을 미칠 것으로 추정되었다. 그러나 충분한 절제가 이루어진 경우 bcl-2 염색 범위가 (-), (+)인 분파는 13명 중 5명(38.5%)만 재발한 반면 (+++), (++++)인 분파는 6명 모두(100%)가 재발하여 유의한 차이를 보였다( $p=0.018$ ). 따라서 세포 자멸 경로가 비정상적인 세포들을 많이 포함하고 있는 다형선종은 충분한 절제가 이루어지더라도 재발할 가능성이 높음을 알 수 있었다.

결론적으로 원발성 다형선종과 재발성 다형선종을 비교해 보았을 때 Ki-67과 p53의 발현 정도는 차이가 없었다. Bcl-2의 염색 범위는 재발성 다형선종군에서 의미 있게 증가해 있었으며 이는 재발 이전부터 종양에 내재되어 있었던 특성이었을 것으로 추정된다. 재발의 중요한 원인 인자로는 수술 방법 이외에도 비정상적인 자멸 경로를 갖는 종양의 세포 생물학적 요인이 작용할 것으로 생각되며 이는 특히 충분한 절제 수술을 받은 환자군에서 더욱 두드러진다. 이상과 같이 bcl-2 발현이 재발 이전부터 종양에 내재되어 있었던 특성이라면 재발의 위험이 더 높은 환자군을 재발 이전에 선별할 수 있는 방법으로 사용될 수 있을 것이다.

**중심 단어:** 재발성 다형선종 · 면역 조직 화학 · bcl-2 · Ki-67 · p53.

## References

- 1) Jackson SR, Roland NJ, Clarke RW, et al: *Recurrent pleomorphic adenoma. J Laryngol Otol. 1993; 103:546-549.*
- 2) Leverstein H, van der Wal JE, Tiwari RM, et al: *Surgical management of 246 previously untreated pleomorphic adenomas of the parotid gland. Br J Surg. 1997;84:399-403*
- 3) Hancock BD: *Clinically benign parotid tumours: local dissection as an alternative to superficial parotidectomy in selected cases. Ann R Coll Surg Engl. 1999;81:299-301*
- 4) Bradley PJ: *Recurrent salivary gland pleomorphic adenoma: etiology, management, and results. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;9:100-108*
- 5) Fee WE Jr, Goffinet DR, Calcaterra TC: *Recurrent mixed tumours of the parotid gland: results of surgical therapy. Laryngoscope. 1978;88:265-273*
- 6) Phillips PP, Olsen KD: *Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: report of 126 cases and a review of the literature. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995;104:100-104*
- 7) Gleave EN, Whittaker JS, Nicholson A: *Salivary tumours: experience over 30 years. Clin Otolaryngol. 1979;4:247-257*
- 8) Henriksson G, Westrin KM, Carlsoo B, et al: *Recurrent primary pleomorphic adenomas of salivary gland origin. Cancer. 1998; 82:617-620*
- 9) Lawson HH: *Capsular penetration and perforation in pleomorphic adenoma of the parotid salivary gland. Br J Surg. 1989;76: 594-596*
- 10) Hanna DC, Dickason WL, Richardson GS, et al: *Management of recurrent salivary gland tumours. Am J Surg. 1976;132:453-458*
- 11) Bankamp DG, Bierhoff E: *Proliferation activity in recurrent and nonrecurrent pleomorphic adenoma of the salivary glands. Laryngorhinology. 1999;78:77-80*
- 12) Sundardhi-Widyaputra S, VanDamme B: *Immunohistochemical pattern of Bcl-2 and PTHrP-positive cells in primary, in recurrent and in carcinoma in pleomorphic adenomas. Pathol Res Pract. 1995;191:1186-1191*
- 13) Junquera L, Alonso D, Sampedro A, et al: *Pleomorphic adenoma of the salivary glands: prospective clinicopathologic and flow cytometric study. Head Neck. 1999;21:652-656*
- 14) Natvig K, Soberg R: *Relationship of intraoperative rupture of pleomorphic adenoma to recurrence: an 11-25 year follow up study. Head Neck. 1994;16:213-217*
- 15) Lazzaro B, Cleveland D: *p53 and Ki-67 antigen expression in small oral biopsy specimens of Salivary gland tumors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;89:613-617*
- 16) Alves FA, Pires FR, De Almeida OP, Lopes MA, Kowalski LP: *PCNA, Ki-67 and p53 expressions in submandibular salivary gland tumours. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004;33 (6):593-597*
- 17) Maran AGD, Mac Kenzie IJ, Stanley RE: *Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. Arch Otolaryngol. 1984;110: 167-171*