

## 침샘 악성종양의 발생에 대한 최신 경향

석준걸<sup>1\*</sup> · 박은혜<sup>2,3,4\*</sup> · 정규원<sup>2,3†</sup> · 장재원<sup>5+</sup>

국립암센터 이비인후과<sup>1</sup>, 중앙암등록본부<sup>2</sup>, 국가암관리사업본부 암등록감시부<sup>3</sup>,  
서울대학교 보건대학원<sup>4</sup>, 충남대학교 의과대학 이비인후과학교실<sup>5</sup>

### Recent Trends in the Incidence of Salivary Gland Malignancies

Jungirl Seok, MD, PhD<sup>1\*</sup>, Eun Hye Park, MD, MPH<sup>2,3,4\*</sup>, Kyu-Won Jung, MS<sup>2,3†</sup>, Jae Won Chang, MD, PhD<sup>5+</sup>

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery<sup>1</sup>, The Korea Central Cancer Registry<sup>2</sup>,  
Division of Cancer Registration and Surveillance, National Cancer Control Institute<sup>3</sup>, National Cancer Center, Goyang, Korea  
Graduate School of Public Health, Seoul National University, Seoul, Korea<sup>4</sup>  
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chungnam National University, College of Medicine, Daejeon, Korea<sup>5</sup>

#### = Abstract =

Due to the low incidence and histologic diversity of salivary gland cancer, analyzing the incidence of salivary gland cancer is necessary to understand the macroscopic aspects. We intend to investigate the international trend of the reported incidence rate of salivary gland cancer. Using the Korea Central Cancer Registry data, the domestic change in the incidence rate was examined. As a result, a significant increasing trend was confirmed, consistent with the United States and Japan trends. The etiology of the change is unclear, and various factors that may influence the direction are reported. Additional research is needed to understand the pathophysiology of salivary gland cancer, and further efforts are required to understand salivary gland cancer.

**Key Words :** Salivary gland neoplasms · Parotid neoplasms · Sublingual gland neoplasms · Submandibular gland neoplasms · Incidence

Received : November 7, 2022

Revised : November 8, 2022

Accepted : November 9, 2022

\*Jungirl Seok and Eun Hye Park equally contributed as co-first authors

†Kyu-Won Jung and Jae Won Chang equally contributed as co-corresponding authors

+Corresponding author: Jae Won Chang, MD, PhD  
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Chungnam National University College of Medicine 640  
Daesa-Dong, Chung-Gu, Daejeon, 35015, Korea  
Tel: +82-42-280-8102, Fax: +82-42-253-4059  
E-mail: strive1005@g.cnu.ac.kr

+Co-Corresponding author: Kyu-Won Jung, MS  
The Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center, Division  
of Cancer Registration and Surveillance, National Cancer Control  
Institute, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu,  
Goyang-si, Gyeonggi-do 10408, Korea  
Tel: +82-31-920-2170, Fax: +82-31-920-2179  
E-mail: ara@ncc.re.kr

## 서론

시간의 흐름에 따른 생활 양식의 변화와 의학 기술의 발전, 의료 행태의 변화는 암 발생률의 차이를 만들게 되며, 특히 두경부암에 있어서는 최근 남성 흡연을 감소 및 인유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)의 전파로부터 일어나는 몇몇 암종 간의 발생률의 극적인 변화를 확인해 볼 수 있었다.<sup>1)</sup> 이러한 두경부암의 해부학적 세부 분류 중, 침샘암은 전체 암종 중에 0.3% 정도를 차지하는 매우 드문 암종으로, 두경부암으로 국한하여 볼 때 1-3%를 차지하는 희귀암에 속한다.<sup>2)</sup> 침샘암은 그 조직학적 분류가 다양하며, 원발부위에 따른 임상 양상이 다양하고 치료 방법에도 차이가 있어 임상 연구 수행에 어려움이 따른다는 특징이 있다.<sup>3)</sup> 또한, 침샘암의 낮은 발병률과 다양성으로 인해 의료기관 단위에서 이루어

지는 소규모의 연구로는 전체적인 경향을 확인할 수 없다. 따라서, 거시적인 측면에서 침샘암에 대한 이해를 높이기 위해서는 발병률에 대한 분석이 필요하며, 발병률의 증가가 관찰된다면 침샘암의 병태생리를 이해하고자 하는 노력을 더 해야함을 의미한다. 이는 더 나아가 침샘암의 예방을 위한 근거를 마련하는 기초 자료로도 활용할 수 있을 것이다.

이러한 필요성으로부터, 본 논문에서는 현재까지 보고되고 있는 국내 및 해외의 침샘암의 발생률의 경향을 알아보고자 한다. 질병의 발생률 보고에 있어서 각 인구 집단의 연령분포의 차이에서 오는 요인들을 제외하고 비교하기 위해 연령표준화발생률(age-standardized incidence rate, ASR)을 통해 제시하는 것이 일반적이며, 연령표준화발생률의 추세변화는 연간변화율(annual percent change, APC)과 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 통해 제시된다.<sup>4)</sup> 우선 해외의 사례로부터 시작하여, 국내의 암등록자료를 이용하여 우리나라의 상황이 국제적인 변화와 일치하는지 확인하였다.

## 외국의 침샘암 발생률 보고

최근 보고된 해외의 침샘암 발생률의 추세 변화는, 증가로 보고된 경우와 비교적 유지되고 있는 경우로 나누어 볼 수 있다. 또한 연구에 따라서 연간변화율을 제시한 경우도 있으나, 그렇지 않은 경우도 있어 저자의 결론이 통계적 유의성을 확보하였는지에 대한 해석에는 주의가 필요하다. 조사된 사례는 테이블로 요약하여 제시하였다 (Table 1).

우선 발생률 증가가 보고된 사례를 보면, 미국의 경우

Del Signore 등이 2017년 *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* 데이터베이스를 이용한 침샘암의 발병률 변화를 보고하였다.<sup>5)</sup> 이 연구는 이하선, 악하선, 설하선 등의 해부학적 분류 뿐 아니라, 조직학적 분류를 함께 조사하였으며, 전체적인 침샘암의 발생률은 1973년 10만명당 1.04에서 2009년 1.60으로 증가하였다. 이는 연간 변화율 0.99 (95% CI 0.78-1.20,  $p<0.05$ )로 통계적으로 유의한 수준의 연간 증가를 확인할 수 있었다. 남성과 여성으로 나눈 경우에도 동일한 증가 추세를 확인할 수 있었으며(남성과 여성에서 APC 0.97과 0.96, 모두  $p<0.05$ ), 해부학적으로 나누어 보았을 때, 이하선은 침샘암 전체와 평행한 수준으로 증가하였고(APC 1.13, 95% CI 0.88-1.39,  $p<0.05$ ), 악하선과 설하선은 발생률의 증가가 관찰되지 않았다. 또한 일본의 사례를 보면 Kawakita 등은 2022년 *Monitoring of Cancer Incidence in Japan* 프로젝트를 구성하고 있는 19개 지역, 47개의 레지스트리로부터 1993년부터 2015년까지의 일본 내 두경부암의 발생률 변화를 살펴보고, 침샘암의 증가를 보고하였다.<sup>6)</sup> 2015년 침샘암은 남성에서 10만명당 0.68명, 여성은 10만명당 0.44명의 발생률을 보였으며, 그 증가율은 남성에서 APC 2.2 (95% CI 0.6-3.9,  $p<0.05$ ), 여성에서 APC 3.1 (95% CI 0.5-5.8,  $p<0.05$ )로 유의한 증가를 관찰할 수 있었다. 해당 연구에서 침샘암에 대한 세부적인 분류는 시행하지 않았다.

그러나 두 사례를 제외하고는 뚜렷한 증가 추이를 보고한 발표는 없는데, Fu 등은 2019년 *Shanghai Cancer Registry*를 이용하여, 2003년부터 2012년까지 중국 상하이의 침샘암 발생률 변화를 보고 하였으며, 이 기간동안 10만명당 0.80의 발생률을 관찰하였으며 10년간 발생률은 유의한 변화를 관찰할 수 없었다고 보고 하였다.<sup>7)</sup> Bjørndal 등은

**Table 1.** Summary of international studies on changes in the incidence of salivary gland cancer

Authors	Region / Source	Period	Change in Incidence rate	Annual Percent Change [95%CI]
Del Signore and Megwalu <sup>5)</sup>	United States / Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)	1973 to 2009	Increasing	0.99 [0.78-1.20]
Kawakita et al. <sup>6)</sup>	Japan / Monitoring of Cancer Incidence in Japan Project	1993 to 2015	Increasing	Male: 2.2 [0.6-3.9] Female: 3.1 [0.5-5.8]
Żurek et al. <sup>10)</sup>	Poland / National Health Fund database	2010 to 2019	Decreasing	Not provided
Fu et al. <sup>7)</sup>	Shanghai (China) / Shanghai Cancer Registry	2003 to 2012	No change	Not provided
Bjørndal et al. <sup>8)</sup>	Denmark / Three nationwide registries	1990 to 2005	No change	Not provided
Kordzińska-Cisek and Grzybowska-Szatkowska <sup>9)</sup>	Poland / Polish National Cancer Registry	2000 to 2014	No change	Not provided
Aegisdóttir et al. <sup>11)</sup>	Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden, Faroe Islands and Greenland / Icelandic Cancer Registry and NORDCAN database	1986 to 2015	No change	Not provided
Karipidis et al. <sup>12)</sup>	Australia / Australian Institute of Health and Welfare	2006 to 2016	Contradictory	Male: -3.71 [-6.66 to -0.67] Female: 4.80 [1.77-7.91]

(Abbreviation: CI, confidence interval)

덴마크 내의 국가 단위의 3개의 레지스트리로부터 분석을 시행하였고, 1990년부터 2005년도까지 평균적으로 10만명당 1.1명의 조발생률(crude rate)을 보고하였으며, ASR 및 APC를 구하지는 않았으나, 1990-2005년까지 발생률의 변화가 없음을 보고 하였다.<sup>8)</sup> 폴란드에서는 각기 다른 데이터베이스를 사용한 연구 2편이 보고되었는데, 한 편은 Polish National Cancer Registry를 이용한 연구로, 2000-2014년 동안 발생 건수를 확인하였고, APC를 제시하지는 않았으나, 마지막 2개년도인 2013, 2014년에 발생의 증가를 확인하였다.<sup>9)</sup> 그러나 National Health Fund 데이터베이스를 이용한 다른 한편의 폴란드 연구에서는 2010-2019년까지 침샘암의 발생률은 평균 10만명당 1.78로, APC는 제시하지 않았으나 전체적으로는 감소 추세라고 보고하였다.<sup>10)</sup> Aegisdottir 등은 2021년에 발표한 연구에서 아이슬란드의 The Icelandic Cancer Registry 및 Association of Nordic Cancer Registries에서 제공하는 북유럽 NORDCAN 데이터베이스 활용하여 발생률의 추이를 살펴보았는데, 두 데이터베이스 모두 1986년에서 2015년까지 발생률의 큰 변화가 없음을 보고하였다.<sup>11)</sup>

동일 지역내 상반된 결과를 보여준 연구가 하나 있었는데, Karipidis 등은 호주의 Australian Institute of Health and Welfare 자료를 이용하여 침샘암의 발생률을 시기별, 연령대별로 살펴보고 2006년과 2016년 사이에 이하선에 생기는 암종의 발생률은 20-59세 남성에서 그룹에서 유의하게 감소하였으나(APC -3.71, 95% CI -6.66 to -0.67), 여성에서는 유의하게 증가(APC 4.80, 95% CI 1.77-7.91) 하였으며, 나머지 연령대 및 해부학적 부위에서는 유의하지 않음을 보고하였다.<sup>12)</sup>

## 국내의 침샘암 발생률

국내에서는 중앙암등록본부(Korea Central Cancer Registry, KCCR)에서 매년 암발생률에 대한 조사를 통해 통계 자료를 발표하고 있으며, 2022년 말 시점에 2019년까지 전체 암종에 대한 발생률이 조사되었다.<sup>13)</sup> 2021년 Jung 등은 KCCR의 2017년까지의 자료를 바탕으로 국내 두경부암의 발생률 변화를 보고 하였다.<sup>1)</sup> 해당 연구에서 침샘암의 발생률은 1999년과 2017년 사이의 APC는 -0.2 (95% CI -1.8 to 1.4)로 유의한 수준에서의 변화는 관찰되지 않았다. 그러나 해당 연구는 편평세포암종을 대상으로 하였는데, 이는 침샘암의 주된 조직학적 분류에서는 비교적 소수에 해당되는 것으로, 침샘암에 대한 실제 발생률을 충분히 반영하지 못했을 가능성을 고려하여 본 연구에서 최신의 2019년까지의 자료를 이용하여 재분석을 시도하였다.

해당 발생률 분석은 익명화된 2차 자료를 활용하는 연구로 기관내 윤리위원회 심의면제 승인되었다(승인번호: NCC 2020-0178).

침샘암은 ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology)의 분류체계에 따라 C07, C08 (C08.0, C08.1, C08.8 및 C08.9)을 포함시켰으며, C06.9의 경우 ‘Minor salivary gland, unspecified site’ 라는 진단명에 붙어있는 코드로 소타액선암이 포함될 수 있으나, 동일한 코드를 가지고 있는 ‘Oral Cavity Cancer, NOS’ 이라는 진단명과 구분이 되지 않는 점 및 C06이 주로 구강암을 대상으로 하는 분류체계임을 고려하여 제외하였다.

해당 데이터를 통해 침샘암을 전체적으로 보았을 때 1999년 및 2019년의 발생건수는 각각 215건 및 605건으로 ASR은 1.43에서 1.72로 증가하였으며, APC 0.94 (95% CI 0.8-1.1,  $p < 0.001$ ) 로 1999년부터 2019년까지 유의하게 발생률이 증가한 것을 알 수 있었다(Fig. 1). 해부학적 진단명으로 나누어 볼 경우 이하선암(C07)은 1999년 138건에서 2019년 415건으로, ASR은 1.27에서 1.50으로 증가하였으며, APC 0.79 (95% CI 0.6-1.0,  $p < 0.001$ )로 유의하게 증가하였다(Fig. 2). 악하선암(C08.0)의 경우 1999년 56건에서 2019년 108건으로, APC 0.06 (95% CI -0.0 to 0.1,  $p = 0.132$ )으로 발생 건수는 증가하였으나 발병률은 통계적으로 유의한 수준의 증가를 관찰할 수 없었다. 설하선암(C08.1)의 경우 1999년 7건에서 2019년 27건으로 APC 0.10 (95% CI 0.1-0.1,  $p < 0.001$ )으로 유의한 증가를 확인하였으나, 등록된 발생 건 수가 적다는 것을 참고해야 할 것이다. 이 외에 주타액선(major salivary gland)의 중복병변 및 상세불명 침샘암(C08.8 및 C08.9)의 경우에 대해서는 1999년 14건에서 2019년 55건으로 APC 0.20 (95% CI 0.1-0.3,  $p = 0.002$ )로 유의한 증가를 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

결론적으로, 국내의 경우 미국과 일본의 사례처럼 전체적인 발생률의 증가를 관찰하였으며, 이하선암의 증가 추세는 미국의 보고와 일치하였다. 국내 사례에서는 설하선암도 증가하는 것으로 관찰되었으나 발생 건수가 적어, 해석에는 주의를 요할 것으로 판단된다. 또한, ICD-O의 분류 체계 하에서는 침샘암의 다양한 조직학적 진단들을 구분지을 수 없는 단점이 존재하고, 이하선, 악하선 등으로 나뉘지 않고 주타액선이라는 넓은 범주로 분류된 경우도 있기 때문에, 분석 결과 해석에 대한 제한점이 있음을 인지해야 한다. 본 종설은 국내의 전반적인 침샘암 발생 추세를 살펴보는 것을 목적으로 하였으므로, 자세한 성별 및 연령대별 분석에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

## 결론

국내외 사례로부터 침샘암의 증감에 대해 일관된 결론을 제시하는 것에 대해 한계가 있으나, 중앙암등록자료라는 대규모의 정제된 국내 자료를 통해 이하선암 증가를 필두로 대부분의 침샘암이 증가하고 있음을 확인하였다. 또한 국내 자료에서 얻어진 결과 중 일부는 비슷한 지리적, 문화적 유사성을 가지고 있는 동아시아의 일본뿐 아니라 코카시언이 주된 인종으로 구성된 미국에서도 관찰되었다는 점을 주목해볼 필요가 있겠다. 다만, 이러한 추세 변화가 일부 국가에 국한된 것인지, 전 세계적인 흐름인지 보기 위해서는 더 많은 국가 단위의 연구들이 필요할 것으로 판단된다. 또한 장기적으로는 국내 침샘암의 발생률 증가의 원인을 찾고, 침샘암에 대한 이해의 폭을 넓히고 치료 성공률을 높이기 위한 부단한 연구가 필요하겠다.

## Ethical consideration

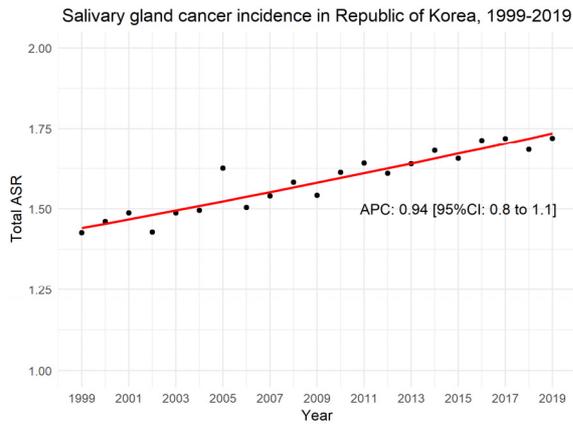
The study protocol for analysis on domestic incidence trends of salivary gland malignancy was approved by our institutional review board (NCC2020-0178). The requirement for informed consent was waived because the study is a secondary analysis of deidentified data.

## Conflicts of Interest

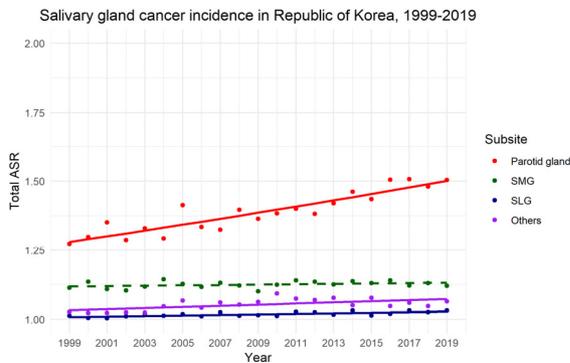
The authors have no financial conflicts of interest.

## References

- 1) Jung YS, Seok J, Hong S, Ryu CH, Ryu J, Jung KW. *The emergence of oral cavity cancer and the stabilization of oropharyngeal cancer: Recent contrasting epidemics in the South Korean population.* *Cancer.* 2021;127:1638-1647.
- 2) Spitz MR, Batsakis JG. *Major salivary gland carcinoma: Descriptive epidemiology and survival of 498 patients.* *Arch Otolaryngol.* 1984;110:45-49.
- 3) Kwak SM, Kim S-H, Choi EC, Lim J-Y, Koh YW, Park YM. *Clinico-pathologic Factors and Machine Learning Algorithm for Survival Prediction in Parotid Gland Cancer.* *Korean J Head Neck Oncol.* 2022;38:17-24.
- 4) Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK. *Estimating average annual per cent change in trend analysis.* *Stat Med.* 2009;28:3670-3682.
- 5) Del Signore AG, Megwalu UC. *The rising incidence of major salivary gland cancer in the United States.* *Ear Nose Throat J.* 2017;96:E13-E16.



**Fig. 1.** Salivary gland cancer incidence in Republic of Korea. [Abbreviation: ASR, age-standardized incidence rate; APC, annual percent change].



**Fig. 2.** Salivary gland cancer incidence in Republic of Korea by subsite. Others includes overlapping lesion of major salivary gland and unspecified salivary gland cancer. Solid line indicates significant ( $p < 0.05$ ) annual percent change (APC), and the dashed line indicates non-significant ( $p \geq 0.05$ ) APC. [Abbreviation: ASR, age-standardized incidence rate; SMG, submandibular gland; SLG, sublingual gland].

## 발생률 변화 원인에 대한 고찰

침샘암을 유발하는 원인에 대해서는 아직 확실하게 밝혀진 바는 없다. 다른 두경부암과 비교하여, 침샘암은 흡연이나 음주와의 연관관계가 직접적이지 않아, 최근의 침샘암 발생률의 증가를 보고한 미국의 사례에서도 그 변화의 이유를 제시하지는 못하였다.<sup>5)</sup> 그러나 제한적이지만 흡연력 또는 음주력이 침샘암과 관련이 있다는 보고도 있으며<sup>14,15)</sup> 방사선 노출과의 연관성은 비교적 많은 연구에서 제시되었다.<sup>14-17)</sup> 그 외에도 직업적인 발암물질에 대한 노출, 식이 습관, 가족력, 바이러스 등도 가능한 원인으로 고려되고 있다.<sup>5,18)</sup> 이러한 점에서 생활 환경의 변화가 침샘암의 발생률을 변화시키는 요인이 될 가능성을 고려해볼 수 있을 것이나, 아직까지 그 근거는 부족한 실정이다.

- 6) Kawakita D, Oze I, Iwasaki S, Matsuda T, Matsuo K, Ito H. *Trends in the incidence of head and neck cancer by subsite between 1993 and 2015 in Japan. Cancer Med.* 2022;11:1553-1560.
- 7) Fu J-Y, Wu C-X, Shen S-K, Zheng Y, Zhang C-P, Zhang Z-Y. *Salivary gland carcinoma in Shanghai (2003-2012): An epidemiological study of incidence, site and pathology. BMC Cancer.* 2019;19:1-5.
- 8) Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, et al. *Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: A national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). Oral Oncol.* 2011;47:677-682.
- 9) Kordzińska-Cisek I, Grzybowska-Szatkowska L. *Salivary gland cancer—epidemiology. Nowotwory.* 2018;68:22-27.
- 10) Żurek M, Rzepakowska A, Jasak K, Niemczyk K. *The epidemiology of salivary glands pathologies in adult population over 10 years in Poland-Cohort study. Int J Environ Res Public Health.* 2021;19:179.
- 11) Aegisdottir AL, Tryggvason G, Jonsdottir AM, Jonasson JG. *Salivary gland tumours in Iceland 1986-2015: A nationwide epidemiological analysis over a 30-year time period. APMIS.* 2021;129:55-60.
- 12) Karipidis K, Mate R, Sanagou M, Brzozek C, Urban D, Elwood M. *Mobile phone use and trends in the incidence of cancers of the parotid and other salivary glands. Cancer Epidemiol.* 2021;73:101961.
- 13) Kang MJ, Won YJ, Lee JJ, Jung KW, Kim HJ, Kong HJ, et al. *Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2019. Cancer Res Treat.* 2022;54:330-344.
- 14) Horn-Ross PL, Ljung B-M, Morrow M. *Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. Epidemiology.* 1997;8:414-419.
- 15) Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H, Newell GR. *Salivary gland cancer: A case-control investigation of risk factors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:1163-1166.
- 16) Boukheris H, Ron E, Dores GM, Stovall M, Smith SA, Curtis RE. *Risk of radiation-related salivary gland carcinomas among survivors of Hodgkin lymphoma: A population-based analysis. Cancer.* 2008;113:3153-3159.
- 17) Modan B, Chetrit A, Alfandary E, Tamir A, Lusky A, Wolf M, et al. *Increased risk of salivary gland tumors after low-dose irradiation. Laryngoscope.* 1998;108:1095-1097.
- 18) Radoi L, Barul C, Menvielle G, Carton M, Matrat M, Sanchez M, et al. *Risk factors for salivary gland cancers in France: Results from a case-control study, the ICARE study. Oral Oncol.* 2018;80:56-63.