

## Pathology of Parotid Tumors

울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과학교실 및  
The University of Texas, MD Anderson Cancer Center

노 재 윤

임상의사들이 방사선 소견에 대하여는 자주 접하고 볼 기회가 많아 전문적이 아니라도 상당한 지식을 갖고 있으나 병리소견에 대하여는 슬라이드를 보면서 내가 무엇을 보고 있는지, 내가 무엇을 봐야 하는지 모른체 병리의사들의 설명을 듣는 경우가 대부분이거나 아니면 아예 병리 슬라이드와는 담을 쌓고 보지 않는 경우다. 병리의사는 물론 임상 의사들에게도 병리소견을 잘 알면 도움이 될 것이 많이 있겠지만 꼭 알아 두어야 할 중요한 것들에 어떤 것이 있을까?

중요한 것들이 많이 있겠지만 환자를 보면서 또 수술을 하면서 제일 많이 생각하고 고민하는 것이 이 환자의 병이 암일까 또는 암이 아닌 다른 질환 일까일 것으로 생각된다. 병변을 보면서 이것이 종양일까 아닐까를 결정하고, 종양이면 상피세포 기원인지 간엽조직 기원인지를 결정하고, 나아가서 이 종양이 악성인지 양성인지를 결정하는 체계적인 접근 방법을 통하면 비교적 쉽게 해결할 수 있을 것으로 생각된다. 오늘 다룰 이하선 종양에서도 일단 악성 종양으로 진단되면 예후에 관여하는 요인들이 어떤 것들이 있는지를 판정해야 된다. 많은 연구를 통하여 여러 가지 예후 인자들이 밝혀지고 있으나 지금까지 알려진 가장 중요한 예후 요인은 병기와 조직학적 분화도이다. 이에 대한 제반 사항들을 같이 살펴보는 것이 좋을 것으로 생각이 된다.

### 꼭 기억해 두어야 할 사항

병리의사는 직접 환자를 보지는 않으나 병의 진단, 환자의 치료와 예후 판정에 중요한 역할을 담당하고 있다. 다른 의학 분야도 마찬가지겠지만 병리를 잘 알려면 눈이 좋아야 한다. 이유는 우리가 아는 것만큼만 보이기 때문이다. 많이 알고 많은 것을 보기 위해서는 1) 기초가 튼튼해야 하고 (Basic), 2) 참고 서적을 많이 읽고 필요한 잡지들을 찾고 읽는 노력을 해야 하고 (Study), 3) 생각하는 병리 (Think) 를 하는 것이 중요하다. 좋은 의사이면서 병리를 이해하고

아는 BeST (Basic, Study and Thinking) head and neck surgeons들이 되도록 노력하자.

### 이하선 종양의 특성

이하선을 포함한 타액선 종양의 특성은 종양의 기원이 luminal cell (ductal and acinar cells) 뿐 아니라 abluminal cell (myoepithelial and basal cells)에서도 기원한다는 것이다. 세포 기원에 따라 종양을 구분하면 다음과 같다.

#### Luminal differentiation only

- 1) basal cell adenoma (rare)
- 2) canaliculic adenoma
- 3) acinic cell carcinoma
- 4) mucoepidermoid carcinoma
- 5) oncocytoma and oncocytic carcinoma
- 6) salivary duct carcinoma
- 7) intraductal carcinoma
- 8) polymorphous low-grade adenocarcinoma (most cases)
- 9) hyalinizing clear cell carcinoma
- 10) adenocarcinoma, NOS (most cases)

#### Dual luminal and abluminal differentiation

- 1) pleomorphic adenoma
- 2) basal cell adenoma and adenocarcinoma (most cases)
- 3) Warthin's tumor
- 4) adenoid cystic carcinoma
- 5) epithelial-myoepithelial carcinoma
- 6) polymorphous low-grade adenocarcinoma (rare cases)
- 7) adenocarcinoma, NOS (rare cases)

Abluminal differentiation only

- 1) Myoepithelioma
- 2) myoepithelial carcinoma

이하선에 생기는 대부분의 종양은 양성이며 pleomorphic adenoma가 전체 종양의 약 60%를 차지한다. 종양의 20% 정도가 악성종양이며 mucoepidermoid carcinoma, adenocarcinoma, NOS, acinic cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma가 대표적인 악성종양이다. 이하선 악성종양을 진단할 때는 반드시 이 종양이 저 등급의 악성인지 고등급의 악성종양인지를 명시해야 한다.

Low-grade malignancy

- 1) acinic cell carcinoma
- 2) mucoepidermoid carcinoma, low to intermediate grade
- 3) polymorphous low-grade adenocarcinoma
- 4) basal cell adenocarcinoma
- 5) hyalinizing clear cell carcinoma
- 6) epithelial-myoepithelial carcinoma
- 7) malignant mixed tumor, low-grade
- 8) cystadenocarcinoma
- 9) adenocarcinoma, NOS, low-grade

Intermediate grade

- 1) Adenoid cystic carcinoma
- 2) sebaceous adenocarcinoma
- 3) malignant myoepithelioma
- 4) lymphoepithelioma-like carcinoma

High-grade

- 1) mucoepidermoid carcinoma, high grade
- 2) adenocarcinoma, NOS, high grade
- 3) squamous carcinoma
- 4) salivary duct carcinoma
- 5) malignant mixed tumor, high grade
- 6) oncocytic carcinoma
- 7) large cell undifferentiated carcinoma
- 8) small cell carcinoma
- 9) dedifferentiated acinic cell or adenoid cystic carcinoma

그외는 일반 종양과 마찬가지로 종양의 크기, capsule의

침범여부, 주위 장기의 침윤, 혈관이나 perineural space invasion 여부, 임파선 전이 유무와 전이된 임파선 수, 크기, 임파선 주위로의 침범등을 기술하여 임상 의사들이 환자의 치료와 예후 판정에 이용할 수 있도록 해야 한다.

### 종양의 진단

병리 표본을 관찰할 때 우선 병변이 조직 내에 포함되어 있는지를 관찰하고, 병변이 있다면 그 병변이 종양인지 비종양성 질환인지를 구분해야 한다. 그 병변이 종양성 질환이라면 그 다음 단계로 상피성 종양인지 비상피성(간엽성) 종양인지를 결정하고, 그 후 양성종양과 악성종양의 구분의 순서로 진행한다(Table 1).

종양의 특성은 앞서 언급한 것과 같이 대부분은 한 종류로 되어 있으나 때로는 두 종류의(mixed tumor의 경우) 세포가 형질전환을 일으키면서 클론성 증식을 하여 동일한 형태를 가지는 한가지(혹은 두가지) 세포들로 이루어진 변형세포의 집단인 반면, 비종양성질환은 여러가지 종류의 세포들로 구성되어 있는 것이 특징이다. 그 병변을 종양성 질환으로 결정한 후 다음 단계는 그 종양이 상피성 종양인지 간엽성 종양인지를 결정하는 것이다. 상피세포 기원의 종양의 특징은 세포의 핵이 원형, 타원형 또는 다각형의 형태를 가지고 종양세포들이 주변으로부터 구분되는 세포군집(tumor cell nests)을 만들며, 종양세포집단들 사이에는 비종양성 간질조직이 잘 형성되어 있고, 종양에 영양을 공급하는 혈관들

Table 1. 병변의 관찰과정

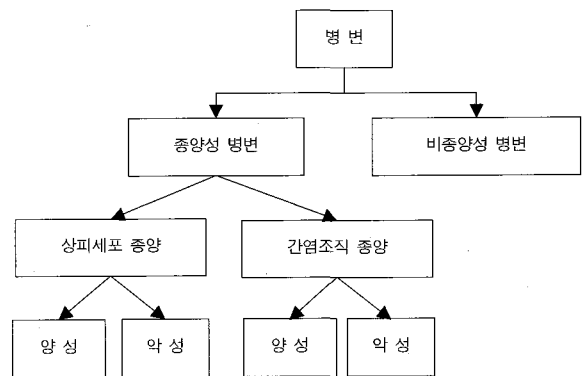


Table 2. 상피세포종양과 간엽조직종양의차이

특징	상피세포종양	간엽조직종양
종양세포 핵	원형, 타원형, 다각형	방추형
종양세포집단	있음	없음
Desmoplastic stroma	있음	없음
혈관	간질조직내	종양세포 사이

(feeding vessels)은 종양세포들 사이에 발달된 비종양성 간질내에 위치하는 특징을 가지는데 반해, 간엽세포 기원의 종양들은 종양세포의 핵이 대부분 방추형이고, 종양세포들이 주변으로부터 구분되는 세포군집을 형성하지 않고 미만성으로 분포하면서 그 사이에는 비종양성 간질이 잘 형성되어 있지 않아, 혈관들은 종양세포들 가운데 위치한다(Table 2).

위에 언급한 특성에 따라 체계적으로 접근하면 거의 80~90%의 종양은 상피세포 기원인지 간엽조직 기원인지를 구분할 수 있으나 가끔 중복되는 소견을 보일 때가 있다. 예를 들면 육종양 암종, 상피양 육종, 임파종, 흑색종, neuroendocrine 종양 및 소세포 종양들에서는 종양세포들이 원형, 타원형 또는 다각형 등, 상피세포 종양으로 의심되는 핵을 가지고 있으나 간엽조직 종양의 특성인 미만성의 성장을 보이면서 결합조직형성성 간질조직(desmoplastic stroma) 이 적거나 없으며, 또 혈관들이 종양세포들 가운데 위치하여 상피세포기원 종양과 간엽조직 기원 종양을 구분하기 어려운 경우가 있다. 이 경우에는 조직화학적 염색, 면역조직화학적 염색이나 전자현미경적 검색이 요구되고, 앞으로는 분자병리검사를 통해 진단의 많은 어려운 점들을 해결할 수 있을 것을 기대한다.

다음으로 종양의 양성과 악성 여부의 결정이 필요하다. 양성종양과 악성종양의 특징은 Table 3에 잘 기술되어 있다. 그러나 종양이 의심되는 경우이라도 처음에는 주로 작은 생검조직을 통하여 진단을 구하려고 시도하기 때문에 국소 침윤양상이나 전이유무는 병리소견에서 관찰할 수 없는 경우가 많다. 그러므로 양성과 악성종양의 진단에 종양의 성장속도와 핵의 특징을 기준으로 양성종양과 악성종양을 구분하게 된다. 악성종양은 일반적으로 성장이 빠르기 때문

에 세포밀도가 높고, 괴사나 세포자멸사(apoptosis)가 많으며, 세포 분열이 왕성하다. 종양의 악성도를 결정하는 데는 핵의 특성이 중요하다. 악성세포들은 핵과 핵/세포질의 비율이 크고, 핵의 염색 정도가 진하며, 핵소체가 뚜렷하고, 핵의 다형성을 동반한다. 핵이 커져 있는지 또는 핵의 염색이 진하게 되어 있는지를 알기 위해서는 주위에 정상세포가 있으면 쉽게 비교할 수 있으나 정상세포가 생검 조직내에 포함되어있지 않은 경우에는 혈관내피세포나 간질에 위치하는 섬유모세포 핵의 크기와 비교하면 알 수 있다. 뚜렷한 핵소체의 유무도 악성종양을 진단하는데 도움이 되는데 뚜렷한 핵소체의 유무는 현미경 100배 시야(중배율)에서 핵소체를 인지할 수 있으면 핵소체가 뚜렷하다고 할 수 있다. 핵의 다형성의 유무는 종양 세포들 가운데 핵의 크기가 다양하고 가장 큰 핵과 가장 작은 핵의 크기가 4배 이상 차이를 보이는 세포들이 자주 관찰될 때 핵의 다형성이 있다고 말할 수 있다. 세포 분열은 현미경 400배(고배율) 시야에서 10개 이상이 관찰되고 비전형적인 모양의 세포분열이 관찰될 때에는 악성 종양의 가능성을 높이 시사하며, 1개 이하일 때는 양성종양의 가능성이 높다. 세포분열이 1개 이상 10개 이하일 때는 위에 언급한 여러가지 핵의 변화를 참조하여 악성여부를 판정한다(Table 4). 양성종양은 일반적으로 성장속도가 느려 세포밀도가 높지 않고, 괴사나 세포자멸사도 거의 없으며, 핵분열은 없거나 매우 드물다. 또 핵의 변화는 거의 없어 핵의 크기와 염색정도의 증가, 핵소체, 핵의 다형성 등은 관찰되지 않는다. 이런 과정이 끝나고 최종적으로 종양을 분류할 때는 세포의 기원이나 육안적 또는 현미경적 성장양상에(growth pattern) 따라 분류하게 된다. 종양의 분류에는 핵의 소견도 중요하지만 세포질의 특징이 더 많은 정보를 제공한다. 종양의 분류는 대부분 H&E 염색 소견으로 가능하나 경우에 따라서는 조직화학적 염색, 면역조직학적 염색, 전자현미경검색, 나아가서는 분자병리학적 접근이 요구 되기도 한다.

**Table 3.** 양성종양과 악성종양의 감별(I)

특징	양성	악성
분화(differentiation)	좋다	정도에 차이는 있으나 일반적으로 나쁘다
성장속도(growth rate)	늦다	빠르다(mitoses)

**Table 4.** 양성종양과 악성종양의 감별(II)

특징	양성	악성
세포밀도	낮다	높다
괴사	없다	있다
세포자멸사	없거나 드물다	많다
핵분열	없거나 드물다	많다(비정형)
핵크기(핵/세포질비)	정상세포와 비슷(1:6)	증가(1:2)
핵 염색정도	정상세포와 비슷	증가
핵소체	없거나 잘 보이지 않음	뚜렷
핵 다형성	없다	있다

### 종양의 임상적 고찰

종양의 예후를 결정하는데 가장 중요한 인자들로 암의 병

**Table 5.** 예후인자

Category	예후인자
Category I	병기, 조직학적 분화정도
Category II	DNA ploidy, nuclear proliferation, angiogenesis, apoptosis, tumor suppressor genes
Category III	Other oncogenes, cytogenetic analysis, growth factors, detection of circulating tumor cells
Category I	well established prognostic factors
Category II	extensively studied but not well established
Category III	currently studying

기와 조직학적 분화정도를(category I 예후인자) 들 수 있다. 이들은 환자의 치료와 예후를 결정하는데 직접 관여하는 인자들이다. 이 때문에 병리학적 진단에는 이들이 반드시 포함되어야 하고, 이것에 근거하여 암의 병기와 치료방법, 및 종양의 악성도가 결정된다. 그 외의 요인들은 category II 혹은 III에 해당되며 치료 판정과 예후결정을 위하여 앞으로 더 많은 연구가 요구되는 것 들이다(Table 5).

**1. 암의 병기와 TNM분류 (Table 6)**

T 병기 결정에서 방광등과 같은 내강(lumen)이 있는 장기에서는 침윤정도(depth of invasion)가, 신장 등과 같은 고형성 장기(solid organ)에서는 종양의 크기가 T를 결정한다. 림파절의 전이정도에 따라 N0, N1, N2, N3 등으로 분류하는데, 1) 종양이 직접 종양주위의 림파선에 침범하였을 때에는 N 양성으로 간주하고, 2) 국소 림파절(regional lymph node)이 아닌 경우, 예를 들면 고환암 환자에서 종격동이나 경부 림파선에 전이가 있을 때는 N보다는 M으로 간주한다. 3) 종양과 떨어진 부위에서 림파절의 정상구조가 없이 암세포의 집단이 관찰될 때, 이들의 경계가 명확하고 모양이 림파절의 피막과 같이 매끈하면 N으로 간주하고, 경계가 불명확하고 모양이 불규칙하면 T의 연장으로 간주하도록 추천하고 있다. 원격장기에 전이가 없으면 M0, 있으면 M1으로 나타낸다. 이 T, N, M을 종합하여 병기를 결정하며 그 정도에 따라 병기 I, II, III, IV로 나누는데, I과 II기는 국소적 병변(localized disease)으로, III과 IV기는 진행된 병변(advanced disease)으로 간주한다. 병기를 표시할 때는 반드시 로마 숫자인 I, II, III, IV로 사용하도록 규정하고 있다.

**Table 6.** 종양의 병기

종양의 특징(T)	
TX	종양을 분석할 수 없음
T0	수술을 했는데도 종양을 찾을 수 없음
Tis	간질 내로 침윤이 없는 상피내암
T1, T2, T3, T4	종양의 크기와 침윤 정도에 따른 종양의 특징
림파선(N)	
NX	림파선 상태를 분석할 수 없음
N0	림파선 전이 없음
N1, N2, N3	림파선 전이 정도에 따른 특징
원격 전이(M)	
MX	원격 전이 상태를 분석할 수 없음
M0	원격 전이 없음
M1	원격 전이 있음

**2. 조직학적 등급**

조직학적 등급에는 크게 두가지 체계가 있다. 하나는 조직의 분화정도에 따른 등급(histologic grade)이고 또 하나는 핵의 변화(nuclear grade)에 따른 등급이다. 분화정도에 따른 등급은 Broder의 등급에 기준을 둔 것으로 처음에는 4등급체계였다. 종양의 75% 이상이 분화가 좋은 종양으로 구성 되어 있을 때는 grade 1, 50% 이상 75% 이하의 분화를 보일 때를 grade 2, 25%이상 50% 이하의 분화를 보일 때 grade 3, 25% 이하의 분화를 보일 때 grade 4로 분류하였었다. 그 후 grade 2와 grade 3를 나누는 것에 어려움이 있다고 하여 등급체제를 3등급으로 축소하였었다(modified Broders' grading). Grade 1을 well differentiated, grade 2와 3를 합해서 moderately differentiated로, grade 4를 poorly differentiated 종양으로 나누었다. 최근에는 저등급, 고등급의 2등급 체계로 나누는 것이 예후 판정이나 진단하는 사람들 사이의 의견차이도 줄일 수 있다고 하여 이를 사용하는 경우가 많아지고 있다. 그러나 나 개인의 의견으로는 3등급 체제를 선호한다.

이에 반하여 핵등급은 종양 중 가장 핵의 분화도가 좋지 않은 부위에서 조사하여 등급을 정하는데 대표적으로 신장암에서 이용되고 있는 Fuhrman의 핵등급체계와 유방암에서 이용하고 있는 Black의 핵등급 체계가 대표적이고 임상적으로도 널리 이용되고 있다. 또 각 장기마다 고유한 조직학적 등급이 있을 수 있다. 조직학적 등급을 결정할 때는 반드시 아라비아 숫자인 1, 2, 3, 4를 사용하도록 규정하고 있다.

**임상정보와 병리소견의 종합에 의한 진단**

병리 진단에는 임상정보가 없이도 병리소견만으로 진단이 가능한 경우가 많으나 임상정보 없이 진단이 어려울 때도 있다. 따라서 임상 의사와 병리 의사 간의 상호 의견 교환이 요구되며 병리검사 의뢰서에 중요한 임상정보를 반드시 기술하여야 한다. 진단을 위해 필수적인 임상정보 사항은 1) 환자의 성별, 나이, 생년월일(특히 소아 환자일 경우), 2) 조직을 어느 부위에서 어떤 방법으로 채취하였는지, 3) 조직을 채취한 날짜 및 의사, 4) 환자의 증상과 signs 및 기간, 5) 가족력과 과거력, 6) 임상병리 검사결과, 7) 방사선 소견 및 8) 수술전과 수술 후 임상진단 등이다. 의뢰서나 결과지를 통한 정보 교환 뿐만 아니라 직접적인 의견교환이 이루어 진다면 병리 진단의 종합적인 판단에 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

## 결론

병리를 잘 알고 이해하는 첩경은 병리의사들과의 communication이 가장 중요하다. 임상 진단과 병리 진단에 차이가 있을 때는 왜 이런 discrepancy가 생겼는지를 의견교환을

통하여 해결해야 한다. 임상 의사가 병리에 대한 기본 지식과 병리 진단의 접근 방법을 알고 병리 표본을 스스로 판독하고 병리 전문의의 진단과 임상 소견 및 기타 검사 소견과 종합판정 하여 환자 진료에 이용한다면 양질의 의료를 제공할 수 있을 것이다. 그러기 위해서는 기회 있을 때마다 자주 병리 표본을 보고 병리의사와 의견을 나누는 것을 권장한다.