

조직병리학적으로 진단된 상피 이형성증의 임상적 치료 및 예후 : 증례보고

국군논산병원 구강악안면외과*
조선대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
김수관* · 여환호 · 김영균 · 박인순

CLINICAL TREATMENT AND PROGNOSIS OF EPITHELIAL DYSPLASIA IN HISTOPATHOLOGIC FINDINGS : CASE REPORTS

Su-Gwan Kim*, Hwan-Ho Yeo, Young-Kyun Kim, In-Soon Park
*Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Nonsan Army Force General Hospital**
Department of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Chosun University

The information concerning epithelial dysplasia of the oral cavity has been relatively little published. Of the histologic grades, most of the cases were classified as moderate and severe category. Their ages ranged from 27 to 78 years(mean 57 years). The developmental incidence by sex was superior in male by ratio of 6 : 1. Epithelial lesions were located in the buccal mucosa, floor of the mouth, the gingiva and the tongue. It is generally believed with a few exceptions that mild degree of epithelial dysplasia do not indicate any great danger for the patient. But severe dysplasia indicates that there is a very considerable risk of malignant transformation. Surgical excision is the effective method of controlling epithelial dysplasia. The authors investigated 7 cases of epithelial dysplasia histopathologically, 2 patients of them had malignant transformation. We discuss the clinical feature, treatment, prognosis, and histopathologic analysis with literature reviews.

Key words : epithelial dysplasia, surgical excision, malignant transformation

I. 서 론

상피 이형성증(epithelial dysplasia)과 상피 내암(carcinoma in situ)은 암종의 전조(precursors)로 일반적으로 간주된다. WHO(1957)에서 암에 대한 조직학적 분류를 시행한 이래, 점점 더 전암병소에 대한 연구의 필요성이 대두되기 시작하였다. 구강은 관찰과 생검, 그리고 추적검사를 시행하기가 용이한 부위이고,

상피 이형성증은 구강암의 발생에 있어서 중요한 부분임으로 이 부분에 대한 연구를 위해 WHO 센터가 1967년에 설치되었다. 앞으로는 더욱 더 체계적인 정의와 용어를 만들어 자료의 비교를 용이하게 해 줄 것이다^{1,2)}.

저자는 1991년부터 1994년까지 조선대학교 치과대학 부속 치과병원 구강악안면외과에 내원하여 조직검사를 시행하여 상피 이형성증으로 진단된 환자 7명 중 악성전이를 보인 2명과

악성전이를 보이지 않은 5명의 환자증례에 대한 임상적 증상, 치료 및 예후와 조직 병리학적 분석에 관한 조사를 통하여 다소의 지견을 얻었기에 문헌 고찰과 더불어 보고하는 바이다.

II. 증례

증례1

환자 : 58세, 남자

초진년월일 : 1994년 1월 4일

주소(C.C.) : 좌측 협점막에 열상과 비슷한 모양의 병소와 함께 박동성의 동통

지속기간(duration) : 5개월

현병력 : 1) 좌측 협점막부위에 박동성의 동통

2) 연조직의 증식

3) 좌측 협점막부위의 압통

방사선사진 소견 : 특이할 만한 소견이 없음

초기 진단 : 상피 이형성증

조직학적 소견 : 초진시 시행한 조직에서는 핵의 다형성, 과색소증 등의 상피 이형증의 소견을 보여주고 있으며(사진1), 술후 조직에서는 임파조직으로 상피의 침입소견을 볼수 있다(사진2).

최종 진단 : 편평상피세포암(Grade I)

치료 및 경과 : 첫 수술은 외과적 절제술 후 협지방대(buccal fat pad) 이식술과 설 피판(tongue flap)을 통해 수복하고, 두번째 수술은

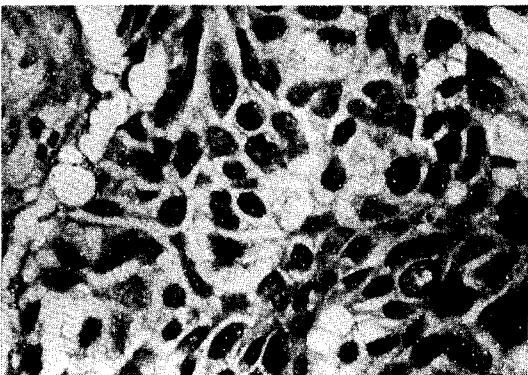


사진1. 증례1의 술전 조직소견(H-E염색, X400)

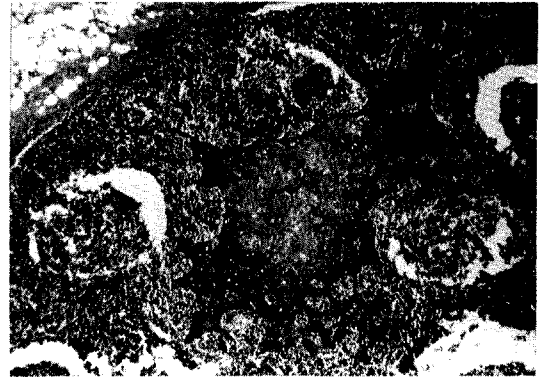


사진2. 증례1의 술후 조직소견(H-E염색, X100)

술 후 약1개월 경과 후 후구치 협점막부위에 재발의 소견이 보여 #34, 35, 36, 37의 발치와 하악골 변연부절제술(marginal mandibulectomy)을 시행하고, 흉쇄유돌근 피판으로 절제된 부위의 재건시 좌측 악하부위의 임파절에서 비정상적인 소견을 보여 악하 설하 임파절의 생검을 시행한 결과 편평상피세포암으로 진단되어 술후 1개월후부터 방사선 치료를 시행함.

합병증 : 개구제한, 경부의 경직, 국부적인 작열감

증례2

환자 : 55세, 남자

초진년월일 : 1993년 1월 9일

주소(C.C.) : 구강저 부위의 궤양

지속 기간 : 18개월

현병력 : 1) 구강저 부위의 궤양(2×3cm)

2) 양측의 임파선증(lymphadenopathy)

방사선사진 소견 : 특이할 만한 소견이 없음

초기 진단 : 상피 이형성증

조직학적 소견 : 술전조직에서는 불규칙한 상피의 성층(stratification), 상피 최외층의 과각화, 기저층의 다형성, 세포의 분리 등의 심한 소견을 보여주고 있으며(사진3), 술후 다수의 암진주(cancer pearl)와 상피성분의 침입 소견을 보여 편평상피세포암으로 진단됨(사진4).

최종 진단 : 편평상피세포암

치료 및 경과 : 첫 내원시 생검하였을 때 상피 이형성증으로 진단되어 약 5개월간의 보존적

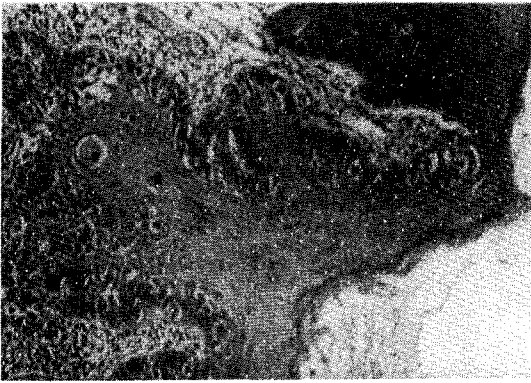


사진3. 증례2의 술전 조직소견(H-E염색, X 40)



사진5. 증례3의 술전 조직소견(H-E염색, X 40)

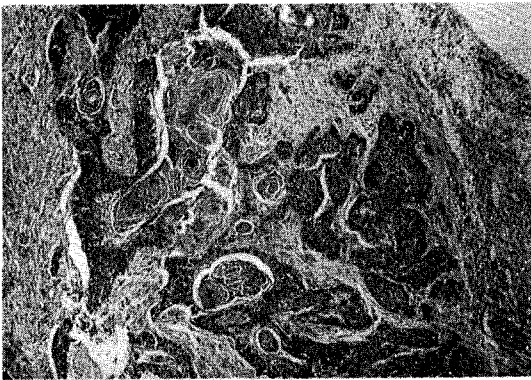


사진4. 증례2의 술후 조직소견(H-E염색, X 40)

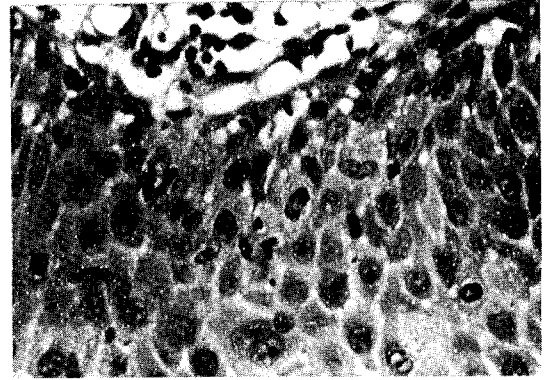


사진6. 증례3의 술후 조직소견(H-E염색, X 400)

치료를 시행하였으나, 임상적인 개선이 없어 재생검을 시행하여 편평상피세포암으로 진단되어 병소 부위의 외과적 절제술과 하악골 변연부절제술을 시행하고, 술후 방사선 치료를 시행함.

합병증: 방사선골괴사, 누공(fistula)

증례3

환자: 78세, 남자

초진년월일: 1994년 1월 28일

주소(C.C.): 좌측 하악 구치 발치후 연조직의 치유 지연 및 조직의 증식

지속 기간: 5개월

현병력: 1) 연조직의 치유 지연 및 조직의 증식

2) 주소부위의 압통

방사선사진 소견: 좌측 후구치 부위의 골흡수, 피질골의 파괴, 병소의 불규칙한 경계

초기 진단: 상피 이형성증

조직학적 소견: 술전 조직에서는 기저막은 건전하나 불규칙한 상피의 성층을 보여주고 있으며(사진5), 술후 조직에서는 상피의 일부에서 유사분열, 세포내의 공포의 증가, 핵인의 증가, 과색소증 등의 상피이형성증을 보여주고 있다(사진6).

최종 진단: 상피 이형성증

치료 및 경과: 방사선학적 소견을 토대로 악성으로 의심하고 절개 생검을 시행하여 상피 이형성증으로 진단되었으나, 임상 검사와 방사선 소견을 고려하여 병소 부위의 광범위한

절제와 하악골의 변연부절제술을 시행함.
 합병증: 특이할 만한 소견이 없음.

증례4

환자: 50세, 여자
 초진년월일: 1993년 9월 28일
 주소(C.C.): 상악 우측중절치 부위의 연조직 증식
 지속 기간: 1개월
 현병력: 1) 상악 우측중절치 부위의 연조직 증식

2) 상악 좌측중절치 부위의 농 배출
 방사선사진 소견: 특이할 만한 소견이 없음
 초기진단: 상피 이형성증
 조직학적 소견: 경계가 애매한 기저막, 불명확한 세포간교, 결체조직으로의 염증세포의 침윤, 국소적인 피사조직, 세포극성의 상실을 보여주고 있다(사진7).

최종 진단: 상피 이형성증
 치료 및 경과: 상악 우측중절치 부위의 연조직 증식을 외과적으로 제거함.
 합병증: 특이할 만한 소견이 없음

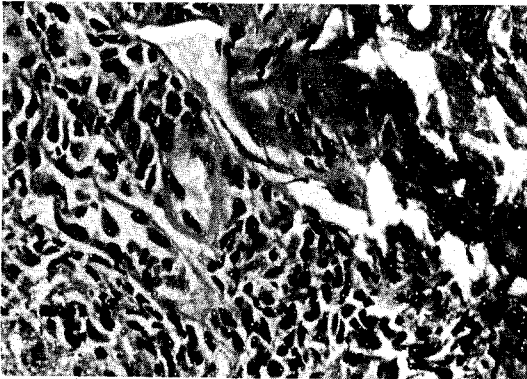


사진7. 증례4의 술후 조직소견(H-E염색, X400)

증례5

환자: 71세, 남자
 초진년월일: 1994년 8월 16일
 주소(C.C.): 하악 좌측 골체부의 연조직 결손

지속 기간: 1개월
 현병력: 1) 하악 좌측 골체부의 연조직 결손

2) 구취
 3) 하악 좌측 골체부의 감각이상
 방사선사진 소견: 주소부위의 약간의 치조골 파괴, 병소의 경계가 불규칙
 초기진단: 상피 이형성증
 조직학적 소견: 기저막은 비교적 건전하나, 약간의 세포분열상, 불명확한 세포간교 등의 소견을 보여주고 있다(사진8).

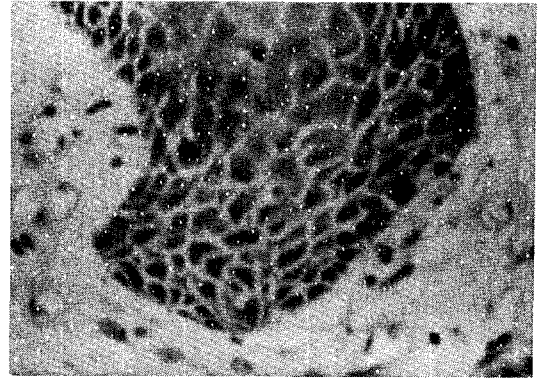


사진8. 증례5의 조직소견(H-E염색, X400)

최종 진단: 상피 이형성증
 치료 및 경과: 절개 및 생검 후 상피 이형성증으로 진단되고, 방사선사진상 이상 소견이 보여 하악골 부위의 CT를 촬영한 후 외과적 절제술을 시행하려 했으나, 환자의 거부로 치료를 하지 못함.

합병증: 특이할 만한 소견이 없음

증례6

환자: 60세, 남자
 초진년월일: 1994년 6월 15일
 주소(C.C.): 설 부위의 궤양
 지속 기간: 1개월
 현병력: 1) 설 부위의 궤양
 2) 설 부위의 심한 동통
 3) 다수의 임파선증

방사선사진 소견 : 특이할 만한 소견이 없음

초기 진단 : 상피 이형성증

조직학적 소견 : 경계가 애매한 기저막, 과색소증, 기저막에서 세포극층의 상부에 이르는 세포 분열상 등을 보여주고 있다(사진9).

최종 진단 : 상피 이형성증

치료 및 경과 : 절개 및 생검 후 상피 이형성증으로 진단되고, 병소 부위의 CT를 촬영한 후 치료를 시행하려 했으나, 환자의 거부로 치료를 하지 못함.

합병증 : 특이할 만한 소견이 없음

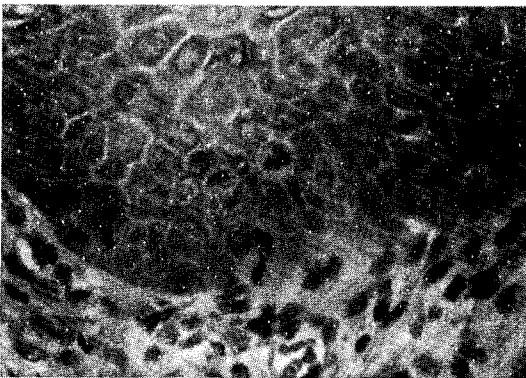


사진9. 증례6의 조직소견(H-E염색, ×400)

증례7

환자 : 27세, 남자

초진년월일 : 1993년 1월 4일

주소(C.C.) : 설 부위의 백색 병소

지속 기간 : 24개월

현병력 : 설 부위의 백색 병소

방사선사진 소견 : 특이할 만한 소견이 없음

초기 진단 : 상피 이형성증

조직학적 소견 : 비정상적인 세포분열, 세포극층의 상실, 현저한 세포핵 등의 소견을 보여주고 있다(사진10)

최종 진단 : 상피 이형성증

치료 및 경과 : 절개 및 생검 후 상피 이형성증으로 진단된 환자임.

합병증 : 특이할 만한 소견이 없음

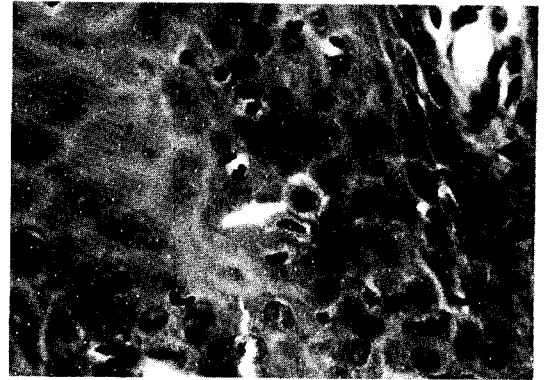


사진10. 증례7의 조직소견(H-E염색, ×400)

III. 총괄 및 고찰

상피 이형성증(epithelial dysplasia)은 상피의 일부분이 다양한 정도의 세포이형을 보이는 세포에 의해 대치되는 병소를 말하며, 상피내암(carcinoma in situ)은 정상적인 증층편평상피포서 극성의 상실, 표층의 이행에 따라 분화의 결여, 상피의 전층에 걸친 세포분열상의 분산 그리고 결합 조직에 접하는 기저층 세포에서 표층까지 모두 이형세포로 이루어져 있다. 그러나, 이들 이형세포는 기저막을 뚫고 침윤성 증식을 하는 경우는 없다. 임상적으로 백반증이나 홍색비후증에 자주 나타나며, 피부 보웬병(Bowen's disease)과의 관계, 침윤성 편평상피세포암의 전단계라고 생각되는 것으로 다양하게 거론되고 있다³⁾.

임상적 소견으로는 남자에서 호발하며, 50세 이상에서 호발하며, 호발부위는 협점막, 구개부, 구강저 등으로 알려져 있다^{4,5)}. 그러나, Kaugars(1988)등⁶⁾은 환자의 성별과 상피 이형성증의 조직학적인 grade, 환자의 성별과 병소의 해부학적인 위치와는 중요한 관계가 없고, 경도의 상피 이형성증은 low risk area로 혀의 배측(dorsal surface)과 치은(gingiva), 후구치부에서 중증의 상피 이형성증은 high risk area로 혀의 복측(ventral surface)과 상순, 하순에서 호발하며, 설 부위, 하악 치은, commissure에서는 단독병소보다는 다수의 병소가 관찰된다고 보고하였다. 본 증례에서는 남 :

여의 비율은 6 : 1로, 남자에서 더 호발하였으며, 평균 연령은 57세였으며, 주소를 느낀 후 약 8개월이 지난 후 내원하였다(Table 1). 이는 3증례에서 비교적 빠른 1개월내에 내원해서 평균 수치가 상대적으로 낮아진 것으로 보인다.

임상적으로 상피 이형성증은 백반증에서 자주 나타나며, 조직학적으로 상피 이형성증을 보이는 백반증은 악성 전환의 경향이 더 크다, 그러나, 상피 이형성증의 발생과 이들 병소의 양상에 관한 longitudinal study가 부족하며, 상피 이형성증을 보이는 백반증의 치료에 관한 의견의 일치도 없는 실태에 있다^{3,4)}.

구강내에 발생한 백반증 환자에 있어서 상피 이형성증과 암증(carcinoma)의 발생을 살펴보면, Waldron과 Shafer(1975)⁵⁾에 의하면 16.7과 3.1%를, Banoczy(1977)⁶⁾에 의하면 17.1과 6.0%를 각각 보인다고 보고하였다. Banoczy(1976)⁴⁾에 의하면, 백반증의 임상적인 형태와 관련한 상피 이형성증의 발생은 미란형(erosive type, 46.6%), 우취형(verrucous type, 35.0%), 단순형(simplex type, 18.4%)의 순을 보여주었고, 중등도 이상의 상피 이형성증은 미란형에서, 보다 덜 심한 이형성(atypia)은 단순

형에서 흔히 볼 수 있다고 보고하였다.

Mincer등⁷⁾의 보고에 의하면, 구강에 발생한 상피 이형성증 환자를 8년간 추적검사 후 11%에서 암증으로 되었다고 보고하였다. 본 증례에서도 2증례에서는 처음에는 상피 이형성증으로 진단하였으며, 1증례는 술증의 이상소견으로, 1증례는 보존적인 치료에 효과가 없어 재생검을 통해 확진한 Grade I의 편평상피세포암이었다. 나머지 증례들도 향후 지속적인 관찰을 시행하여 크기의 변화, 악성으로의 전이가 있는지를 확인해야 할 것으로 사료된다.

상피 이형성증으로 진단하는 조직학적 소견은 Table 2.에서 보여주고 있으며, 불규칙한 상피의 성층(epithelial stratification), 기저층의 비후, drop-shape의 rete peg와 극세포층에서 세포의 각화(keratinization) 등이 자주 관찰된다^{1,2,4,6)}.

상피 이형성증의 조직학적 분류는 앞에서 서술한 상피 이형성증의 조직학적 소견 중 2개월 경우 경도(mild), 2개내지 4개월 경우 중등도(moderate), 5개 이상일 경우 중증(severe type)으로 분류된다. 본 증례에서는 중등도가 4증례(증례3, 5, 6, 7), 중증이 3증례(증례1,

Table 1. Summary of cases

Case	Age/Sex	C.C.	Duration	Initial Dx.	Final Dx.	Complications
1	58/M	Throbbing pain on the buccal mucosa	5 month	ED	SCC	MOL, Neck stiffness, Local thermal heat
2	55/M	Ulceration on the mouth floor	18 month	ED	SCC	ORN, Fistula
3	78/M	Soft tissue proliferation	5 month	ED	ED	None
4	50/F	Soft tissue proliferation	1 month	ED	ED	None
5	71/M	Soft tissue defect	1 month	ED	ED	None
6	60/M	Ulceration of the tongue	1 month	ED	ED	None
7	27/M	White lesion on the tongue	24 month	ED	ED	None

C.C. : chief complaint, Dx. : diagnosis, ED : epithelial dysplasia, SCC : squamous cell carcinoma, MOL : mouth opening limitation, ORN : osteoradionecrosis

Table 2. Histologic characteristics of epithelial dysplasia

- 1) Increased (particularly abnormal) and mitoses
- 2) Individual cell keratinization
- 3) Epithelial pearls within the spinous layer
- 4) Alterations in the nuclear-cytoplasmic ratio
- 5) Loss of polarity and disorientation of cells
- 6) Hyperchromatism of cells
- 7) Large, prominent nucleoli
- 8) Dyskaryosis or nuclear atypism, including giant nuclei
- 9) Poikilocarynosis or division of nuclei without division of cytoplasm
- 10) Basilar hyperplasia

2, 4)였다. 중증의 상피 이형성증과 상피내암과의 조직학적인 차이는 명확하게 구별되어 있지 않아, 객관성을 위해서는 여러 명의 병리학자가 진단에 관여하는 것이 나으리라 사료된다. 특히, 유두종(papilloma), 편평태선(lichen planus), 의치의 자극에 의한 치은 증식(denture hyperplasia)과 같은 흔히 발생하는 반응성의 상피 변화는 조직학적으로 상피 이형성증과 유사함으로 주의를 요한다^{1,4,5,8)}. 상피 이형성증의 진단은 상당한 경험을 필요로 하는데, Smith와 Pindborg(1969)⁹⁾는 다른 조직 변화와 함께 photographic standard를 시도하였고, Kramer등(1974)¹⁰⁾은 computer system을 이용하여 진단하였다. Kaugars(1988)등⁶⁾은 대부분의 상피 이형성증은 경도의 형태(54.1%)이며, 중증의 경우는 8.1%로 적다고 하였다. 상피 이형성증이 고도로 됨에 따라 악성화율이 높은 것을 볼 때 상피 이형성증의 정도와 악성화율과는 관련성이 있으므로, 적극적인 치료나 신중한 경과 관찰이 필요하다³⁾.

편평상피세포암(squamous cell carcinoma)은 구강점막암의 대부분을 차지하며, 각화세포

(keratinocyte) 유래의 이형세포가 다양한 크기의 암세포 집단을 형성하고, 간질결합조직의 증식과 함께 침윤성으로 성장한 것이다. 편평상피세포암은 다양하게 분화되기 때문에 일반적으로 분화도를 기준으로 한 조직학적 분류가 행해지고 있다. 한편 악성도를 고려한 조직학적 분류도 이루어지고 있다³⁾.

Broders는 4등급법을 기준으로 해서 각화도의 정도, 간질결합조직내에서 종양의 침윤 깊이를 고려하여 전체 종양세포 가운데 성숙 또는 분화한 세포가 75% 이상을 차지하는 것을 악성도 grade 1, 50% 이상을 grade 2, 25% 이상을 grade 3, 25% 이하를 grade 4로 하였다. 종양의 악성도는 저분화형 즉, grade가 높은 쪽이 보다 악성으로 생각된다³⁾. 고분화형(Well differentiated)은 Broders grade 1에 해당되며, 구강에 발생하는 대부분의 편평상피세포암의 형태이다. 정상적인 증충편평상피의 각질층을 모방한 것처럼 암세포의 내부에 각화된 암진주의 형성을 보인다. 세포사이의 비교적 명료하고 분열세포는 소수이기 때문에 세포의 이형성도는 그다지 눈에 띄지 않는다. 암세포의 병소는 비교적 큰 형태이며, 임파구와 이물형 거대세포의 침윤을 볼 수도 있다. 본 2중례는 고분화형에 속했다. 중등도의 분화형(Moderately differentiated)은 Broders grade 2 또는 3에 해당되며, 세포 개개의 각화나 암진주의 형성은 인정되지만, 고분화형의 암 소견은 아니다. 세포간교는 눈에 띄지 않고, 세포분열은 중등도이며, 세포이형을 볼 수 있는 경우는 적다. 저분화형(Poorly differentiated)은 Broders grade 4에 해당되며, 암진주의 형성, 단일 이상각화, 세포간교 등의 분화 경향은 볼 수 없다. 세포핵의 이상분열이 많고, 세포의 이형성도가 많다. 때로는 이러한 형태의 것은 풍부한 간질결합조직의 증식을 동반해 비교적 소형의 암세포를 형성하기도 하고 각자 침윤하는 경우도 있다.

상피 이형성증의 치료는 외과적인 제거술과 보존적인 치료로 나눌 수 있는데, 치료의 대부분은 외과적인 제거술을 통해 시행하고 있다. 보존적인 치료 방법으로는 원인 요소의 제거,

Vitamin A나 항진균제(antimycotic agent)의 투여 등이 있다⁴⁾. Banoczy(1976)⁴⁾에 의하면, 중등도 이상의 상피 이형성증의 대부분의 경우 외과적인 제거술로 재발의 소견이 없이 좋은 결과를 보였고, 상피 이형성증에서 암종의 발생은 9중례(13.2%)가 있었는데, 그중 8중례가 외과적인 제거술을 시행하지 않은 경우에 해당하였다.

상피 이형성증의 환자의 경우, 임상적 소견, 방사선학적 소견, 조직병리학적 소견을 종합하여 치료계획을 세우는 것이 적절하며, 특히 설 부위에 발생한 경우 악성으로의 전이가 가능함으로 계속적인 추적검사와 주의깊은 관찰이 요하며, 초기에 발견하여 치료하는 것이 중요 하리라고 사료된다.

IV. 결 론

저자는 1991년부터 1994년까지 조선대학교 치과대학 부속 치과병원 구강악안면외과에 내원하여 조직검사를 시행하여 상피 이형성증으로 진단된 7중례의 임상적 증상, 치료 및 예후와 조직병리학적 분석에 관한 조사를 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대부분이 고령의 남자환자였으며, 주소를 느낀 후 상당 시간이 지난 후 내원하였다.
2. 상피 이형성증으로 진단된 환자에서는 특별한 합병증이 없었으나, 악성으로 전이된 환자에서는 심각한 합병증이 발생했다.
3. 상피 이형성증은 전암병소로 악성으로의 전이가 적더라도, 초기에 적절한 처치가 요구된다.
4. 병소의 확진을 위해서는 조직검사가 유일한 방법이지만, 상피 이형성증의 경우에는 임상적 소견, 방사선학적 소견, 조직병리학적 소견을 종합하여 치료계획을 세우는 것이 적절하다.

1. Pindborg, J. J., Daftary, D. K., Mehta, F. S. : A follow-up study of sixty-one oral dysplastic precancerous lesions in Indian villagers. *Oral Surg.* 43(3) : 383, 1977.
2. WHO : Definition of leukoplakia and related lesions : An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg.* 46(4) : 518, 1978.
3. 이상철 · 허원실 : 구강암, 제1판, 서울, 군자출판사, 1993, p.85.
4. Banoczy, J., Csiba, A. : Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia, *Oral Surg.* 42(6) : 766, 1976.
5. Kaugars, G., Burns, J., Gunsolley, J. C. : Epithelial Dysplasia of the Oral Cavity and Lips. 15 : 2166, 1988.
6. Shafer, W. G., Hine, M. K., Levy, B. M. : A Textbook of Oral Pathology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983, p.98.
7. Mincer, H. H., Coleman, S. A., and Hopkins, K. P. : Observations of the Clinical Characteristics of Oral Lesions Showing Histologic Epithelial Dysplasia. *Oral Surg.* 33 : 389, 1972.
8. Pindborg, J. J., Reibel, J., Holmstrup, P. : Subjectivity in evaluating oral epithelial dysplasia, carcinoma in situ and initial carcinoma. *Journal of Oral Pathology.* 14 : 698, 1985.
9. Smith C. G., Pindborg J. J. : Histological grading of oral epithelial atypia by the use of photographic standards. Copenhagen, 1969.
10. Kramer I., El-Labban N., Soukodi S. : Further studied on lesions of the oral mucosa using computer-aided analyses of histological features. *Rb. J. cancer* 29 : 223, 1974.