

## 후두이형성증이 침윤성 암종으로의 전환에 영향을 미치는 병리조직학적 지표

가천의과대학부속 길병원 이비인후-두경부외과학교실, 해부병리과학교실\*  
김찬우 · 구지영 · 오승철 · 장일환 · 차홍억 · 조현이\*

= Abstract =

### Histopathologic Parameters Affecting Transformation to Invasive Carcinoma of Laryngeal Dysplasia

Chan Woo Kim, M.D., Ji Young Gu, M.D., Seung Chul Oh, M.D.  
Il Hwan Jang, M.D., Heung Eog Cha, M.D., Hyuni Cho, M.D.\*

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Pathology,\*  
Gil Hospital, Gachon Medical College, Incheon, Korea

**Background :** Laryngeal dysplasia was well known for premalignant lesion of larynx. Despite this well recognized association, histologic changes that predict the presence of irreversible neoplastic transformation remain poorly defined for laryngeal cancer.

**Objectives :** We performed this study for the purpose of determining histopathologic parameters affecting malignant transformation of laryngeal dysplasia.

**Material and Methods :** A chart review was made of 16 patients with laryngeal dysplasia(mean follow up, 28 months). Various histopathologic parameters were assessed to define the progression from dysplasia to invasive carcinoma.

**Results :** Mitotic activity, maturation level, nuclear pleomorphism, nucleolar prominence and dyskeratosis were significant in progression of dysplasia to invasive carcinoma.

**Conclusions :** In our study, five specific histopathologic parameters were found to be significant in the progression of laryngeal dysplasia to invasive carcinoma. But surface keratinization, stromal inflammation, acanthosis, koilocytosis and abnormal mitotic figures had no apparent impact on outcome.

KEY WORDS : *Laryngeal dysplasia · Histopathologic parameters · Invasive carcinoma*

후두이형성증은 여러 저자들에 의하여 암전구증으로 알려져 왔으며 최근에는 핵산분석을 이용한 방법과 여러 단클론항체를 이용하여 후두이형성증의 예후를 알 수 있는 연구들이 진행되고 있고 이형성증의 정도가 심할수록 암으로의 전환이 많은 것으로 보고되고 있으나 아직도 악성종양으로 전환을 예측할 수 있는 병리조직학적 지표나 예후를 알 수 있는 Grading system은 정립되지 않았고 논란이 많다 (1)(2)(3)(4)(5).

이에 저자들은 어떠한 병리조직학적 지표가 후두이형성증의 예후에 영향을 미치는지를 알아보고자 본 연구를 시작하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1993년 2월부터 1996년 12월까지 중앙길병원 이비인후과에서 후두미세수술을 시행받았던 326례 중 후두이형성증으로 진단 받았고 추적관찰이 가능한 16례(경도:11례, 중등도:2례, 고도:2례, 상피내암:1례)를 대상으로 환자 기록지를 분석하고 연령별 분포, 흡연, 음주습관, 치료방법, 치료결과 등을 기록하였다. 평균추적관찰이 1년 미만이고 성문상 혹은 성문하부의 병변이 있었던 예와 첫 생검후 6개월 이내에 악성종양으로 진단 받았던 예는 제외시켰다. 평균추적관찰기간은 28개월이었으며 평균연령은 56세이고 남녀비는 13:3이었다.

### 2. 방법

후두이형성증 16례의 첫 수술시 얻은 검체로부터 제작된 28개의 파라핀 포매 조직 절편을 hematoxyline and eosin(H&E)stain하여 11가지 병리조직학적 지표(Table 1)에 대하여 해부병리와 전문의의 도움을 받아 분석하였다. 상피내 유사분열의 분포와 상피내 기저세포의 분포는 유사분열과 기저세포가 관찰된 최상층의 위치에 따라 상피하부1/3, 중간1/3, 상부1/3로 구분하였으며 이상세포분열의 존재유무도 관찰하였다. 세포핵의 다형성

증 정도, 핵소체의 뚜렷한 정도, 극세포증(acanthosis)의 정도, 기질의 염증정도 등은 결여(absent), 경도, 중등도, 고도로 4구분하였다. 이외에 각화이상증의 존재유무, 과각화증의 존재유무, 부전각화증의 존재유무, 세포질 공포화(koilocytosis)의 존재유무 등도 분석 기록하였다.

통계학적 분석은 침윤성암으로 전환된 3례(19%)를 1군, 병변이 완치되었거나 변화가 없었던 13례(81%)를 2군이라 하여 양 군 간에 상기의 병리학적 지표들이 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 지 chisquare test( $p < 0.05$ )를 이용하여 시행하였다.

Table 1. Histopathologic parameters

Level of most superficial mitotic figures
Level of most superficial parabasal cells
Presence of abnormal mitotic figures
Degree of nuclear pleomorphism
Degree of stromal inflammation
Presence of dyskeratosis
Presence of hyperkeratosis
Presence of parakeratosis
Presence of koilocytosis
Degree of nucleolar prominence
Degree of acanthosis

## 결 과

후두이형성증 16례 중 3례(중등도 1례, 고도 1례, 상피내암 1례)에서 침윤성암으로 전환되었는데 2례는 후두부분적출술 등 수술적 치료를 받았으며 1례는 방사선치료후 현재까지 추적관찰 중이다. 나머지 13례는 처음 내원하여 성대박리술(stripping) 시행 받은 경우로 그중 8례는 재발하지 않았으나 5례는 재발하여 2회에서 4회까지 재수술 시행 받고 재발이 없었으며 현재까지 추적관찰 중이다. 추적관찰은 1개월에 한번씩 하였으며 후두내시경을 사용하여 디지털화상으로 저장한 후 과거 촬영한 사진과 비교 분석하여 재발여부를 판단하였다.

11가지 병리조직학적 지표 중 상피내 유사분열의 분포( $p=0.003$ ) (Fig. 1, 2), 상피내 기저세포의 분포( $p=0.006$ ) (Fig. 3, 4), 세포핵의 다형성정도( $p=0.011$ ) (Fig. 5, 6), 각화이상증의 존재유무

( $p=0.031$ ) (Fig.7,8), 핵소체의 뚜렷한 정도 ( $p=0.039$ ) (Fig.9,10) 등에서 침윤성암으로 전환된 1군과 병변이 완치되었거나 변화가 없었던 2군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나 기질의 염증정도나 과각화증의 존재유무, 부전각화증의 존재유무, 극세포증의 존재유무, 이상유사분열의 존재유무, 세포질공포화의 존재유무 등에서는 양 군 간에 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

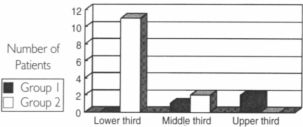


Fig. 1. Level of most superficial mitotic figures in biopsies from patients that progressed to invasive carcinoma (Group 1) and those that remained stable or regressed (Group 2).

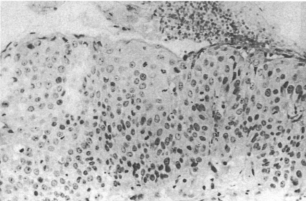


Fig. 2. The most superficial mitotic figures reach to the upper third of the epithelium (H&E, original magnification X200).

### 고 찰

후두이형성증은 암전구증으로 이형성의 정도가 심할 수록 침윤성 암으로의 전환이 많은 것으로 알려져 있다<sup>1)2)5)</sup>. 그러나 이러한 이형성증과 같은 암전구증이 후두의 침윤성암의 생성에 반드시 거쳐 지나가

야 하는 과정인지 아니면 건강한 후두점막에서 직접 침윤성암으로 전환되는지 또한 암으로의 전환 시점과 기전에 대해서는 아직 논란이 많다<sup>1)</sup>.

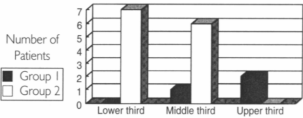


Fig. 3. Level of most superficial parabasal cells in biopsies from patients that progressed to invasive carcinoma (Group 1) and those that remained stable or regressed (Group 2).

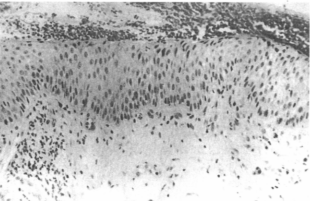


Fig. 4. The most superficial immature cells reach to the upper third of the epithelium (H&E, original magnification X200).

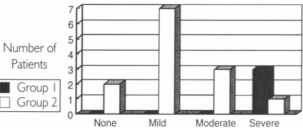


Fig. 5. Degree of nuclear pleomorphism in biopsies from patients that progressed to invasive carcinoma (Group 1) and those that remained stable or regressed (Group 2).

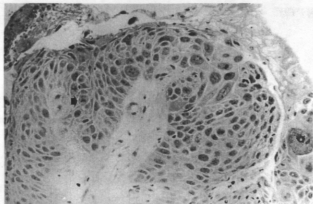


Fig. 6. The nuclei are irregular in size and shape, contain coarse chromatin, multipolar abnormal mitotic figure(arrow). The degree of nuclear pleomorphism is graded as severe (H&E, original magnification X200).

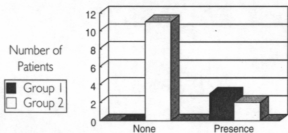


Fig. 7. Presence of dyskeratosis in biopsies from patients that progressed to invasive carcinoma (Group 1) and those that remained stable or regressed (Group 2).

저자들의 연구에서 경도 이형성증 11례에서는 침윤성암으로의 전환이 한 예도 없었으나 중등도 이형성증 2례 중 1례(50%), 고도 이형성증 2례 중 1례(50%), 상피내암 1례 중 1례(100%) 등 전체 이형성증 16례 중 3례(19%)에서 침윤성암으로의 전환이 있었다.

Blackwell 등<sup>20)</sup>은 경도 이형성증 26례 중 3례(12%), 중등도 이형성증 15례 중 5례(33%), 고도 이형성증 9례 중 4례(44%), 상피내암 6례 중 1례(17%) 등 전체 62례 중 13례(21%)에서 침윤성암으로 전환되었다고 보고하여 저자들의 결과와 비슷하였다.

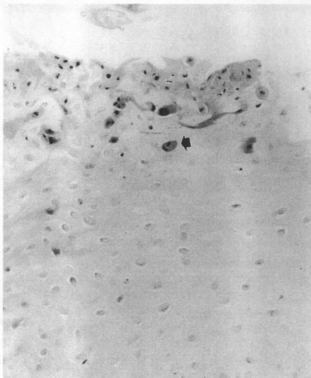


Fig. 8. Mild squamous dysplasia with dyskeratotic cells in the epithelium (arrow), (H&E, original magnification X200).

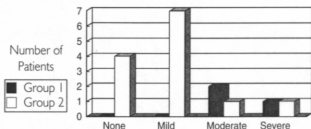


Fig. 9. Degree of nucleolar prominence in biopsies from patients that progressed to invasive carcinoma (Group 1) and those that remained stable or regressed (Group 2).

후두이형성증의 예후를 판단할 수 있는 지표로는 화학분석기를 이용한 핵산분석을 통하여 세포증식지수를 구하는 방법, 세포의 증식능을 측정할 수 있는 여러가지 단클론 항체인 Ki-67, anti-PAA, anti-ribonucleotide reductase, anti-DNA, polymerase alpha, anti-C5F10, anti-BrdU, anti-M phase specific monoclonal antibody,

PCNA등을 이용하여 예후를 판단하는 방법 등이 잘 알려져 있다<sup>1)6)7)</sup>.

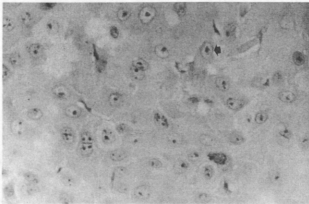


Fig. 10. Severe squamous dysplasia with cells containing prominent nucleolus(arrow). The degree of nucleolar prominence graded as severe (H&E, original magnification X400).

그러나 어떠한 병리조직학적 지표가 후두이형성증의 예후를 가장 잘 반영하는지 또한 비가역적인 침윤성암으로의 전환을 정확히 예측할 수 있는 병리조직학적 지표가 어떠한 것인지는 아직도 논란이 많다<sup>1)2)</sup>.

저자들의 연구에서는 여러 병리조직학적 지표 중 상피내 유사분열의 분포, 상피내 기저세포의 분포, 세포핵의 다형성증 정도, 각화이상증의 존재유무, 핵소체의 뚜렷한 정도 등이 침윤성암으로의 전환에 통계학적으로 유의성이 있었다. 침윤성 암으로 전환된 3례 모두 중간 1/3이상의 상피에서 유사분열과 기저세포가 관찰되었고 세포핵의 다형성정도가 가장 심한 4례 중 3례에서 침윤성 암으로의 전환이 있었다. 각화이상증이 있었던 5례 중 3례에서 침윤성암으로의 전환을 보였고 또한 핵소체의 뚜렷한 정도가 중등도 이상이었던 5례 중 3례에서 침윤성암으로의 전환이 있었다. Blackwell 등<sup>2)</sup>은 상피내 유사분열의 분포와 상피내 기저세포의 분포, 세포핵의 다형성 정도, 이상유사분열의 존재, 기질의 염증정도에서 통계적으로 유의하게 후두암으로의 전환에 관련이 있다 하였으나 각화이상증의 존재유무나 핵소체의 뚜렷한 정도에서는 통계적인 유의성이 없다고 하였다. 그러나 Kambic 등<sup>3)</sup>은 325례의 후두각화증

에서 각화이상증은 침윤성암으로의 전환에 관련이 있다 하였고 Crissman 등<sup>6)</sup>은 후두각화증을 화상분석기를 이용하여 분석한 결과 각화이상증이 있었던 12례에서 핵산의 비배수성을 관찰하여 각화이상증이 침윤성암으로의 전환에 관련이 있다 하였다.

기질의 염증정도는 침윤성암의 전환에 관련이 있다고 여러 저자들에 의해 알려졌으나 그 원인에 대해서는 아직 논란이 많다<sup>2)9)</sup>. 저자들의 예에서는 중등도와 고도의 기질내 염증소견을 가진 5례 중 1례만이 침윤성암으로 전환이 되어 기질내 염증정도가 후두이형성증의 예후에 영향을 주지 못하였다.

이상유사분열의 존재 유무는 저자들의 연구에서는 유의성을 찾지 못하였으나 Blackwell 등<sup>2)</sup>은 침윤성암으로의 전환에 관련이 있다 하였다.

Kambic과 Gale 등<sup>3)</sup>은 상피내 암종과 고도 이형성증은 근본적으로 생물학적인 양상이 차이가 없고 예후도 비슷하며 이들은 침윤성암종에 선행하여 나타나는 편평상피내 암종의 서로 다른 형태라 하였는데 이는 Crissman과 Zarbo 등<sup>10)</sup>의 연구에서도 같은 결론을 얻었다. 그러므로 상피내 암종과 고도 이형성증의 치료는 같고 예후도 비슷하다고 하였다. Crissman과 Fu 등<sup>7)</sup>은 6례의 상피내 암종과 고도 이형성증을 핵산 분석한 결과 6례 모두에서 비배수성 양상을 관찰하였고 Crissman과 Zarbo 등<sup>6)</sup>의 연구에서도 비슷한 결론을 얻었으며 상피내 암종과 고도 이형성증을 Grade III 상피암종 (Intraepithelial neoplasia)이라 정의하였다. 저자들의 경우에는 상피내 암종과 고도 이형성증의 예후를 비교 분석하기에는 통계학적으로 예가 너무 적었다.

현재까지 후두 이형성증의 분류와 예후를 알 수 있는 여러 지표들의 연구가 있었지만 아직 후두이형성증의 예후를 정확히 예측할 수 있는 Grading system은 정립되지 않았다<sup>2)8)</sup>. 이러한 Grading system의 정립은 핵산분석을 통한 세포증식지수의 측정과 세포의 증식능을 측정할 수 있는 여러 가지 단클론항체를 이용한 방법, 또한 병리조직학적 지표를 이용한 예후의 정확한 측정이 선행되어야 할 것이다.

후두이형성증 16례를 대상으로 여러 병리조직학적 지표에 따라 비교분석한 결과 상피내 기저세포의 분포, 상피내 유사분열세포의 분포, 세포핵의 다형성 증의 정도, 각화이상증의 유무, 핵소체의 뚜렷한 정도 등이 후두이형성증이 예후에 영향을 주는 지표라는 결론을 얻었다. 향후 보다 많은 예의 수집과 분석을 하여야 하고 이를 바탕으로 후두이형성증의 예후를 판단할 수 있는 병리조직학적 Grading system의 정립이 필요 할 것이다.

## References

- 1) Choi JO, Kim IS : Precancerous lesions of larynx. Korean J Bronchoesophagol. 1997;3:7-11
- 2) Blackwell KE, Fu YS, Calcaterra TC : Laryngeal dysplasia : a clinicopathologic study. Cancer. 1995;75:457-463
- 3) Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J : Hyperplasia, Keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords: a follow-up study. Clin Otolaryngol. 1982;7:11-27
- 4) Sllamniku B, Bauer W, Painter C, Sessions D : The trasformation of laryngeal keratosis into invasive carcinoma. Am J Otolaryngol. 1989;10:42-54
- 5) Hojslet PE, Nielsen VM, palvio D : Premalignant lesions of the larynx : a follow-up study. Acta Otolaryngol. 1989;107:150-155
- 6) Crissman JD, Zarbo RJ : Quantitation of DNA ploidy in squamous intraepithelial neoplasia of the laryngeal glottis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117:182-188
- 7) Crissman JD, Fu YS : Intraepithelial neoplasia of the larynx : a clinicopathologic study of six cases with DNA analysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1986;112:522-528
- 8) Kambic V, Gale N : Significance of keratosis and

dyskeratosis for classifying hyperplastic aberrations of laryngeal mucosa. Am J Otolaryngol. 1986;7:323-333

- 9) Putney FJ, O'Keefe JJ : The clinical significance of keratosis of the larynx as a premalignant lesion. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1953;62:348-357
- 10) Crissman JD, Zarbo RJ, Drozdowicz S, Jacobs J, Ahmad K, Weaver A : Carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the laryngeal glottis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1988;114:299-307