

점액표피양 암종의 세침흡인 세포학적 소견

고려대학교 의과대학 병리학교실 및 대전온지병원 해부병리과*

문장석·오하은·이주한·김예리·김철환·김한걸·박미자·원남희

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytology of Mucoepidermoid Carcinoma of the Salivary Gland

Jeong Seok Moon, M.D., Hwa Eun Oh, M.D., Ju Han Lee, M.D., Aeree Kim, M.D.,
Chul Hwan Kim, M.D., Han Kyeom Kim, M.D., Mee Ja Park, M.D., and Nam Hee Won, M.D.

Department of Pathology, Korea University College of Medicine and
Department of Pathology, Daejeon Eulgi Hospital*

Mucoepidermoid carcinoma is the most common malignant neoplasm of the salivary gland, comprising between 30 and 40%. Fine needle aspiration cytology was performed in five patients with mucoepidermoid carcinoma. The patients consisted of three males aged of 42, 48, and 50 years, and two females aged 36, and 56 years. The primary tumor sites were the parotid gland in four patients and the submandibular gland in the rest one. The histologic grades were low in one patient, intermediate in two patients and high in other two. In our experience, the common cytologic findings of low grade subtype were predominant mucous cells with some intermediate cells in an abundant mucinous background. The cytologic findings of intermediate grade subtype were predominant clusters of intermediate cells with or without mucous cells in an abundant mucinous background. And the cytologic findings of high grade subtype were predominant clusters of epidermoid cells with intermediate cells in a bloody background. Cytologic pleomorphism and atypia were more severe in high grade than low and intermediate grade, and nuclei were more frequently noted in epidermoid cells. In low grade, it is very difficult to decide the benignancy or malignancy of the tumor. In fact, the presence of mucous cells in a mucinous background should rule out any other type of well differentiated carcinoma.

Key words: Mucoepidermoid carcinoma, Cytology, Grading, Fine needle aspiration

서 론

전체 타액선 종양 중 3~9%를 차지하는 점액표피양 암종은 다형성 선종에 이어 두 번째로 흔하며 전체 타액선 암 중 30~40%를 차지하는 가장 흔한 타액선 암종이다. 연령과 성별의 차이는 크지 않지만 30~40대 여성에 흔히 호발한다. 주로 이하선, 구개선, 악하선 순으로 호발하며 타액선관의 모세포에서 기원하는 것으로 알려져 있다^{1,2}. 점액표피양 암종의 세심육인 세포검사는 이미 국내에서도 몇몇 저지들에 의해 보고된 바 있으나^{3,4} 증거가 많지 않고 다른 종양과의 감별이 어려워 이에 대한 고찰이 필요하다. 조직학적으로는 저자들에 따라 고등급과 저등급 또는 고등급, 중등급, 저등급으로 2등급 내지는 3등급으로 나누고 있지만 세포학적으로는 아직 암등급과의 연관성을 보고한 바가 없어 암등급에 따른 세포학적 소견에 대한 검토가 필요하다. 저자들은 5예의 점액표피양 암종의 세포학적 소견을 제시하고 암등급에 따른 세포학적 차이점을 감별하며 각 등급에 따라 다른 타액선 종양과의 세포학적 감별소견을 알아보려고 한다.

재료 및 방법

본 연구에서는 1993년 1월 1일부터 1997년 4월 30일까지 고려대학교 안암병원 및 구로병원에서 수술 전에 시행된 타액선 세심육인검사를 통해 진단받고 외과적으로 절제되어 조직학적으로 확인된 점액표피양 암종 5예를 대상으로 하였다. 모든 세심육인검사는 일회용 10 ml 주사기가 부착된 22-gauge 세침으로 흡인하였으며 흡인된 물질을 즉시 여러장의 유

리슬라이드에 도말한 후 95% 알코올에 고정시켜 각각 hematoxylin-eosin염색과 Papanicolaou염색을 시행하였다. 도말된 문질의 세포학적 소견은 1) 도말배경, 2) 세포중심성, 3) 구성세포, 4) 세포군집 형성유무, 5) 다형성과 비정형성의 정도 및 6) 핵소체나 유사분열 유무를 기준으로 하여 분석하였다.

세침흡인검사 후 종양은 외과적으로 절제되었다. 절제된 조직은 10% 중성포르말린에 고정시켜 파라핀 포매 후 hematoxylin-eosin방법으로 염색하였다. 또한 종양을 구성하는 다양한 세포들의 염색양상을 비교하기 위하여 조직학적으로 PAS와 mucicarmine염색을 시행하였다. 종양의 등급은 조직학적 분화도에 따라 분류하였는데 Healey 등⁵이 제시한 방법을 사용하여 종양 중 점액성구조가 차지하는 상대적인 비율을 기준으로 점액세포가 50% 이상인 경우는 저등급, 10~50%인 경우는 중등급, 10% 미만인 경우는 고등급으로 분류한 것이다.

결 과

다섯 예의 환자는 각각 36세, 56세 여자와 42세, 48세, 60세 남자요, 두번째 예만 악하선에서, 나머지 4예는 이하선에서 발생하였다. 종괴가 만져진 기간은 각각 3개월, 3년, 3개월, 2개월, 그리고 4개월이었다. 종양의 크기는 각각 3 cm, 3 cm, 2 cm, 2 cm 그리고 3 cm로 큰 차이는 없었다. 수술 후 조직학적으로 1예는 저등급의 점액표피양 암종으로 진단되었고 각각 2예가 중등급과 고등급의 점액표피양암종으로 진단되었다. 그리고 중등급 1예를 제외한 나머지 4예에서 림프관 전이가 발견되었다.

Table 1. Clinical and general findings of 5 cases of mucoepidermoid carcinoma of salivary glands

Case No.	Age/Sex	Grade	Location	Duration	Size	LN met
1	36/F	Low	Parotid	3mo	3cm	+
2	56/F	Intermediate	Submand	3yrs	3cm	+
3	48/M	Intermediate	Parotid	3mon	2cm	-
4	42/M	High	Parotid	2mon	2cm	+
5	60/M	High	Parotid	4mon	3cm	+

Submand: Submandibular gland, LN: Lymph node

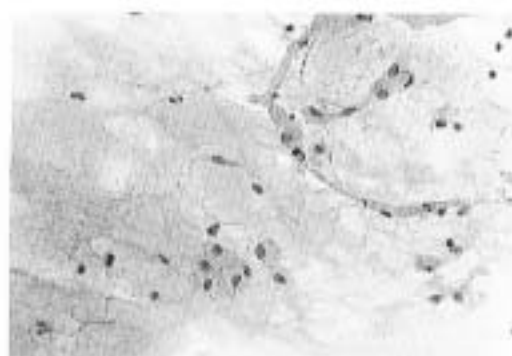
Table 2. Cytologic findings of 5 cases of mucoepidermoid carcinoma

Case No.	Cellularity	Background	Main cells	Cell clusters	Pleomorphism/Atypia	Nucleoli
1	moderate	mucinous	mucous	+	minimal	-
2	moderate	mucinous	mucous/ intermed	+	mild	-
3	moderate	mucinous	intermed	+	mild	-
4	moderate	mucinous bloody	intermed epidermoid/ intermed	+	severe	+
5	low	bloody	epidermoid/ intermed	+	severe	+

intermed: intermediate

1. 세포학적 소견(Table 2)

다섯 예에서 경험한 점액표피양 암종의 세포학적 특징은 다음과 같다. 첫째, 도말세포들이 점액세포, 중간세포, 그리고 편평상피양세포 중 두 가지 이상의 구성세포들로 이루어져 있고, 둘째, 이들은 환상보다는 중심되는 세포군집을 이루면서 점액성 배경과 때로는 혈액성 배경에 도말되었고, 셋째, 세포들은 악성도에 따라 다양한 다형성과 비정형성을 갖고 있었다. 넷째, 편평상피양세포는 고등급에서 잘 보였는데 심한 다형성과 비정형성을 띠면서 때때로 뚜렷한 핵소체를 가지고 있었다. 이런 특징들을 조직학적 등급에 따라 저등급(Fig. 1), 중등급(Fig. 2), 고등급(Fig. 3)으로 분류하면 다음과 같다. 첫째, 도말배경은 저등급의 악성도인 경우 적혈구가 도말되기는 하였지만 다형

Fig. 1. The cytology of low-grade subtype shows predominant mucous cells in the mucinous background. Spindle-shaped cells are also seen. The cytologic features are bland-looking(H & E, $\times 400$).

성 선종에서와 유사하게 점액성이었고 중등급에서도 지지분한 점액성을 띠었다. 이에 반해

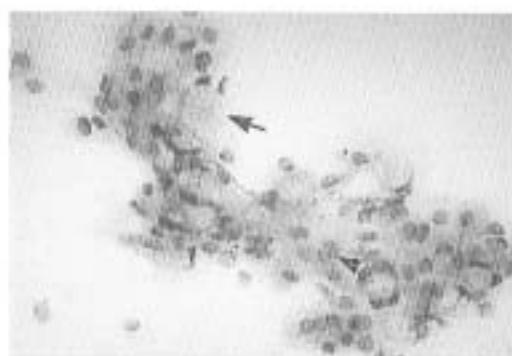


Fig. 2. The cytology of intermediate-grade subtype shows that the mucous cells(arrow) and intermediate cells(arrow-head) are dominant in the mucinous background. The mucous cells simulate signet ring cells(H & E, $\times 400$).

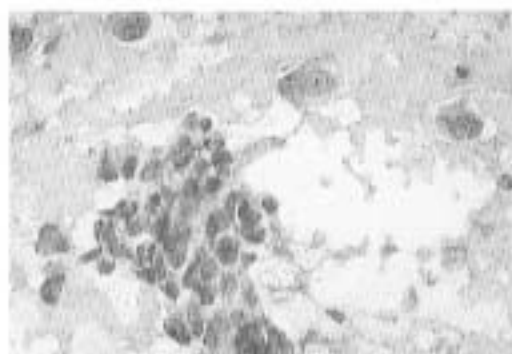


Fig. 3. The cytology of high-grade subtype shows more cellular aggregates of intermediate and epidermoid cells with high cellularity in the hemorrhagic background. Nuclear atypia and pleomorphism are more severe. And prominent nucleoli are occasionally seen(Papanicolaou, $\times 400$).

고악성인 경우는 혈액성을 띠었다. 둘째, 세포 충실성에 있어서는 등급간에 비례관계는 발견하지 못했다. 저등급 1예와 중등급 2예, 그리고 고등급 1예에서는 중등도 내지는 높은 세포충실성으로 세포들이 도말되었으나 나머지 고등급 1예에서는 낮은 세포충실성을 보였다.

셋째, 도말된 세포들은 저등급인 경우 점액세포가 가장 많았고 중간세포는 간혹 관찰되었다. 중등급인 경우 중간세포가 가장 많거나 중간세포와 점액세포가 비슷한 비율로 다수를 차지하고 있었다. 이에 반해 고등급은 중간세포와 편평상피양 세포가 다수를 차지하고 있었다. 넷째, 다형성과 비정형성은 고등급에서 더 쉬웠다. 다섯째, 핵소체는 저등급과 중등급에서는 거의 관찰하지 못했으나 고등급에서는 자주 관찰되었다.

2. 조직학적 소견

수술 후 조직학적으로 1예는 저등급의 점액표피양 암종으로 진단되었고 각각 2예가 중등급과 고등급의 점액표피양 암종으로 진단되었다. 그리고 중등급 1예를 제외한 나머지 4예에서 림프관 전이가 발견되었다. 저등급에서는 점액세포가 절대다수를 차지하며 비교적 큰 포낭을 형성하고 있었고(Fig. 4), 중등급에서는 점액세포와 중간세포로 이루어진 세포집단들이 작은 포낭을 형성하고 있었고(Fig. 5) 고등급에서는 주로 중간세포와 편평상피양 세포로 이루어진 세포집단들이 밀집된 형태로 고형성 종괴를 이루고 있었다(Fig. 6). 고등급에서 세포집단들은 침윤의 양상이 좀 더 심했고 주변조직은 섬유화가 더욱 심하였으며 현미경적 식회화가 그 중 한 예에서 관찰되었다.

조직화학염색에서 점액세포는 PAS와 mucicarmine에 강양성을 보였으나 중간세포는 PAS와 mucicarmine에 모두 음성이었다. 한편, 편평상피양 세포는 PAS에 약양성으로 염색되었으나 mucicarmine에는 음성이었다.

고 찰

타액선의 점액표피양 암종은 1945년 Stewart

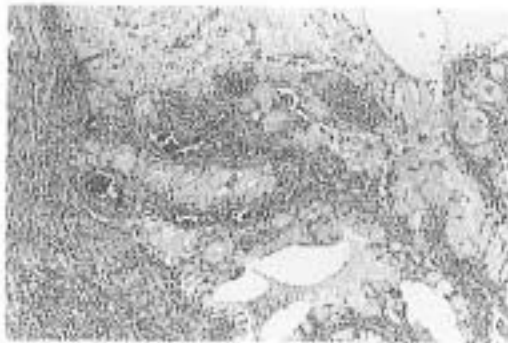


Fig. 4. The histologic features of low-grade subtype demonstrate cystic spaces lined by predominant mucin-containing cells(H & E, $\times 100$).

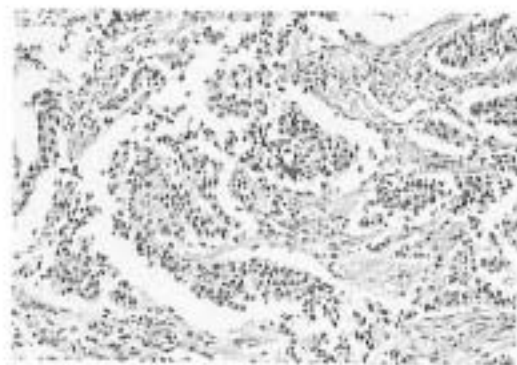


Fig. 6. The histologic features of high-grade subtype show solid tumor cell nests composed of epidermoid cells with dense chromatin and plump cytoplasm, and small-sized intermediate cells. Mucous cells are rarely seen(arrow-head)(H & E, $\times 200$).

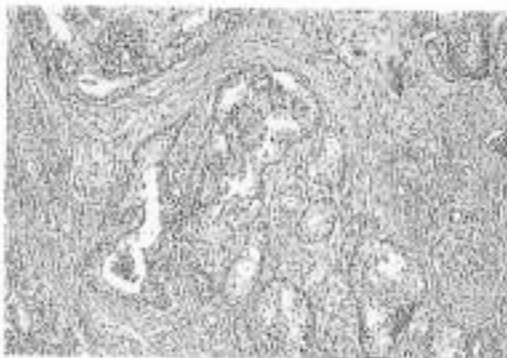


Fig. 5. The histologic features of intermediate-grade subtype show smaller cysts or solid groups of intermediate and mucous cells(H & E, $\times 100$).

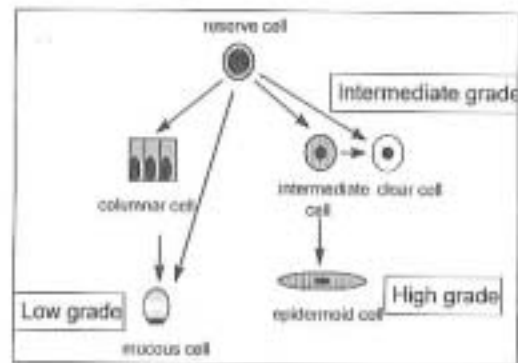


Fig. 7. Histogenesis and related grading of the mucoepidermoid carcinoma

등에 의해 최초로 기술된 암으로 점액세포, 중간세포, 그리고 편평상피양세포의 다양한 구성으로 이루어져 있다^{1,6}. 이들 구성세포들은 때때로 다른 형태의 세포를 동반할 수 있는데 세포간 교를 갖는 성숙된 편평상피양세포인 가시세포(prickle cell), 핵이 한쪽에 치우쳐 있는 원주세포, 그리고 투명한 세포질을 갖는 투명세포가 그것이다². 이들은 타액선의 배출관을 구성하는 가중충원주상피의 예비세포 또는 모세포로부터 기원하여 종양으로 변화하는 과

정에서 발생하는 것으로 종양의 등급에 따라 다양한 세포구성을 갖는다^{1,4}. 분화가 좋은 저등급인 경우는 점액을 분비하여 낭포를 형성하는 점액세포가 다수를 이루고 분화가 덜 된 고등급인 경우는 중간세포와 이로부터 형성된 편평상피양세포가 다수를 형성한다^{2,7}(Fig. 7).

따라서 다른 타액선 종양들과 비교해 볼 때 점액표피양 암종의 가장 큰 세포학적 특징은 점액세포, 중간세포, 그리고 편평상피양세포 등의 다양한 세포가 포함된다는 것이다. 특히 중

간세포는 침엽표피양에서만 관찰되는 유일한 세포중첩되는 세포군집을 잘 형성한다. 그래서 Michael 등⁸⁾은 중간세포, 편평상피양 세포, 그리고 중첩되는 표피세포의 군집들을 가장 중요한 세포학적 특징이라고 하였고 이 세가지 특징만 가지고도 97%의 민감도와 100%의 특이도를 가지고 침엽표피양을 진단할 수 있다고 하였으며, 반대로 침엽세포는 다형성과 비정형성을 거의 보이지 않고 혼어지는 양상을 보이며 정상 타액선이나 타액중, 선방세포암중에서도 흔히 관찰될 수 있으므로 이것만 가지고는 진단에 큰 도움을 주지 못한다⁹⁾.

이들 세 가지의 중앙세포들은 세포학적 검사에서 형태학적 차이를 보인다. 즉, 침엽세포는 반투명하고 풍부한 세포질을 가지며 때로는 세포내 공포를 갖기도 한다. 침엽을 함유한 세포집에 의해 핵은 한쪽으로 치우쳐 있다. 이에 반해서 편평상피양 세포는 크기가 크며 중심의 초지양 세포질을 갖고 있고 중앙에 핵색소의 핵을 갖고 있으며 때로는 키리딘을 형성한다. 중간세포는 모세포와 편평상피양 세포의 중간형태를 취하는 세포로서¹⁰⁾, 세포질이 짙고 Papanicolaou염색상 호시안성(cyanophilic)이며 중앙에 둥근 핵을 가지고 있다. 이들은 조직화학검사에서도 차이를 보인다. Mucicarmine과 PAS염색에 침엽세포는 모두 강양성, 중간세포는 모두 음성, 편평상피양 세포는 각각 음성과 약양성을 나타낸다¹¹⁾. 본 연구에서도 이와 동일한 결과를 확인하였다.

이 밖의 다른 세포학적 소견으로는 지지분한 권역성 배경이 있다. 이런 소견은 다형성 선종과 같이 침엽성 물질이 도말되는 양성종양과의 감별을 요구한다. 저등급에서는 풍부한 권역성 물질이 도말되는데 Papanicolaou염색에 붉게, May-Grünwald-Giemsa(MGG)염색에 보라색으로 염색된다¹²⁾. 본 연구에서도 저등급과 상등급에서 침엽물질이 풍부하게 도말되었는데 Papanicolaou염색에서 엷거나 짙은 간색을 띠고

있었다. 하지만 본원에서는 통상적으로 MGG 염색을 시행하지 않는 관계로 이에 대한 염색 반응은 확인하지 못했다. 침엽성 배경은 악성을 시사하므로 양성종양과의 감별이 쉽게 되지만 세침흡인시 혈관을 다치게 한 경우를 감별해야 한다. 이 등¹⁰⁾의 보고에 의하면 고등급에서는 배경이 권역성이라기 보다는 침엽성이었다고 기술하였는데 본 연구에서도 고등급 2예가 모두 침엽성 도말배경을 보여 주어 이러한 사실을 뒷받침하고 있다. 따라서 타액선병변의 세침흡인검사시 도말배경에 대한 주의깊은 관찰이 필요하다. 이 외에도 다른 세포학적 소견으로 편평상피양세포에서 더 심한 다형성과 비정형성, 괴사소견, 침유조직 그리고 염색세포나 조직구 등을 들 수 있다^{13,14)}.

한편 저자들은 침엽표피양 암종이 조직학적인 악성도에 따라 구분해야 할 질환도 차이가 있다고 생각하여 악성도에 따른 세포학적 특징을 분류해 보았다.

침엽표피양 암종의 조직학적 분류는 보고자에 따라 다양하다. Stewart 등¹⁵⁾은 처음으로 상대적인 양성(relatively favorable)과 고악성(highly unfavorable)로 분류하였고, Healey 등¹⁶⁾은 저등급 중에서 재발유 전이율 유발하는 것들을 모아 중등급으로 분류하였다. 지지분마다 암등급을 나누는 기준이 다소 상이하지만 가장 보편적으로 수용되는 기준은 첫째, 남포형성의 정도, 둘째, 구성세포들의 상대적인 비율, 셋째, 다형성과 비정형성의 정도이다¹⁷⁾. 암등급에 따른 5년 생존율을 살펴보면 저등급은 90% 이상, 고등급은 50%로 현저한 차이를 보이고 있다¹⁸⁾. 본 연구에서는 암등급으로 침엽세포와 그의 세포들의 상대적인 비율에 따라서 가지로 분류한 Healey 등의 분류법을 적용하였다. 암등급에 따른 세포학적 소견은 세침흡인의 기술적인 숙련도에 따른 차이는 있지만 조직학적 소견을 잘 반영한다. 첫째, 크고 많은 포낭을 형성하는 저등급에서는 조직

학적으로 포낭내로 점액세포층이 있으며 그 아래로 극소적인 중간세포의 증식이 있다. 따라서 세포검사시 풍부한 점액성 물질이 휴먼되며 점액세포가 낮은 세포충진성으로 도달된다. 세포들에서는 다형성과 비정형성을 거의 관찰할 수 없으며 핵소체도 보이지 않아 양성 병변, 즉 만성 타액선염, 양성 낭성병변, 다형성선종, 그리고 악성종양의 감별이 힘들다⁷⁾. 본 연구에서도 저등급의 악성도를 보인 첫번째 예는 세포학적 진단에서 다형성 선종으로 오진된 경험이 있다. 둘째, 작고 작은 포낭을 만드는 중등급에서는 점액세포가 감소하고 중간세포의 증식이 현저하며 편평상피양세포도 다수 관찰된다^{12,14)}. 세포들의 다형성이나 비정형성이 경미하며 때때로 핵소체나 유사분열도 관찰된다. 본 연구의 5예 중 중등급으로 진단된 2예에서는 세포의 다형성과 비정형성이 거의 없는 중간세포 군집 또는 점액세포와 중간세포로 구성된 군집을 다수 관찰하였고, 비교적 풍부한 점액성 배경을 가지고 있었다. 중등급인 경우는 다형성 선종과 악성종양의 감별이 힘들다. 셋째, 다형성 선종은 상피세포 성분과 기질세포 성분으로 구성되며 방추형 기질세포들과 소실유성 점액성배경을 갖고 있으나¹¹⁾ 점액표피양 암종에서 보이는 것과 같이 Papanicolaou염색에 감색으로 염색되는 점액성 배경은 갖고 있지 않다. 둘째, 악성종양은 호산성세포의 단층군집이 부정형의 세포끼리끼리 다수의 램프구 및 조각구 배경에서 관찰되는데 이는 점액표피양 암종에서 중간세포와 점액세포가 점액성 배경에 다층군집을 이루는 것과는 상이하다¹⁰⁾. 또한 호산성세포는 Papanicolaou염색에 호산성의 미세파립상으로 염색되는 세포질을 갖는다⁹⁾ 반면에 점액표피양 암종의 중간세포는 호산성을 가지고 있으며 과립상으로 존재하지 않는다. 셋째, 고등급에서는 점액성보다는 핵색소배경에 편평상피양과 유사하게 역형성이 심한 편평상피양세

포와 중간세포가 다수를 형성하였다. 하지만 편평상피양에서는 점액표피양 암종에서 보이는 점액세포나 중간세포를 관찰할 수 없으므로 감별할 수 있다. 하지만 만약 커라틴을 잘 만들고 있다면 우선 편평상피양을 의심해 보아야 한다¹⁷⁾.

저자들은 이처럼 조직학적인 악성도에 따라 점액표피양암종의 세포학적 소견에 차이가 있음을 확인하였고 각각의 감별해야 할 질환들을 살펴보았다. 특히 저등급의 경우는 진단을 놓칠 수가 있는데 이는 점액성 물질에 의해 희석되어 염증세포만 나오고 점액세포군집이 없는 경우, 다형성이나 비정형성이 없는 점액세포나 중간세포가 소수 나온 경우, 그리고 세취흡인이 불충분하게 된 경우가 해당된다¹⁶⁾. 특히 저등급은 양성병변과 유사하여 위음성의 위험을 내포하고 있으므로 신중한 판독이 요구된다. 이런 경우는 반복적인 세포검사를 하거나 진단적 절제술을 시행해 보아야 한다⁹⁾.

결론

점액표피양 암종의 세취흡인 세포학적 소견은 점액세포, 중간세포, 편평상피양세포로 이루어진 세포군집들이 저등급, 중등급에서는 점액성 배경에, 고등급에서는 핵색소 배경에 도달되었다. 세포의 다형성과 비정형성은 암등급이 높을수록 심하였고 핵소체도 고등급에서 대다수에서 관찰되었다. 저등급에서는 주로 점액세포가, 중등급에서는 주로 중간세포와 점액세포가 도달되는 반면에 고등급에서는 주로 중간세포와 편평상피양세포가 도달되었다.

참고 문헌

1. Ellis GL, Auclair PL, Goepp DR: Surgical Patho-

- logy of the Salivary Glands. Philadelphia. WB Saunders Co. 1991. pp269-295
2. Batsakis JG: Tumors of the Head and Neck. 2nd ed. Baltimore, The Williams & Wilkins Co. 1979. pp35-39
 3. 남은숙, 조원보, 한경호, 김인진: 디엑선 중앙 중 다형성 선종, 선양낭포성암 및 점막표피양의 세침흡인 세포학적 감별. 대한세포병리학회지 1:60-67, 1990
 4. Zajack J, Eneroth C-M, Jakobsson P: Aspiration biopsy of salivary gland tumors. *Acta Cytol* 20: 35-41, 1976
 5. Healey WV, Perzin KH, Smith L: Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: Classification, clinical-pathologic correlation, and results of treatment. *Cancer* 26:368-388, 1970
 6. Clode AL, Fonseca I, Santos JR, Soares J: Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: A reappraisal of the influence of tumor differentiation on prognosis. *J Surg Oncol* 46:100-106, 1991
 7. Cibas ES, Ductaman BS: Cytology, Diagnostic Principles and Clinical Correlates. Philadelphia. WB Saunders Co. 1996. pp257-259
 8. Cohen MB, Fisher PE, Holly EA: Fine needle aspiration biopsy diagnosis of mucoepidermoid carcinoma. *Acta Cytol* 34:43-49, 1990
 9. Kumar N, Kapila K, Verma K: Fine needle aspiration cytology of mucoepidermoid carcinoma. *Acta Cytol* 35:357-359, 1991
 10. 이승숙, 박인애, 함희근, 이상국: 디엑선 병변의 세침흡인 세포검사. 대한세포병리학회지 4:111-120, 1993
 11. Orcell SR: Manual and Atlas of Fine Needle Aspiration Cytology. 2nd ed. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1992. pp56-59
 12. Stewart FW, Foote FW, Becker WF: Mucoepidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg* 122: 820-844, 1945
 13. Robbins: Pathologic Bases of Disease. 5th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 1994. pp752-753
 14. Jayaram G, Verma AK, Sood N, Khurana N: Fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions. *J Oral Pathol Med* 23:256-61, 1994