

후두백반증의 임상-병리학적 검색

— 추적 생검 및 p53과 PCNA의 발현 양상 —

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 병리학교실 및 이비인후과학교실*,
서울대학교 의과대학 보라매병원 병리학교실**

박양순 · 김상윤* · 옥순애 · 공경엽
허주령 · 유은실 · 이인철 · 최기영**

Clinicopathological Analysis of Laryngeal Leukoplakia: Clinical Follow-up and Immunohistochemical Expression of p53 and PCNA

Yangsoon Park, M.D., Sang-Yoon Kim*, M.D., Soon Ae Oak, M.D.
Gyungyup Gong, M.D., Jooryung Huh, M.D., Eunsil Yu, M.D.
Inchul Lee, M.D. and Gheeyoung Choe**, M.D.

Departments of Pathology and Otolaryngology*, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, and Department of Pathology**, Seoul City Boramae Hospital, Seoul National University College of Medicine

Laryngeal leukoplakia is seen in a number of pathologic settings such as keratosis without atypia(KWOA), keratosis with atypia(KWA), squamous cell carcinoma in situ(CIS) and invasive squamous cell carcinoma, and it continues to be a confusing and controversial topic for both otolaryngologist and pathologist. This is largely due to the use of ambiguous and inconsistent terminology, the lack of unanimous agreement on the definition of these terms, failure of the clinician to obtain a representative biopsy, and the subjectivity of the pathologist interpreting the biopsy.

To evaluate the applicability of the expression pattern of p53 and PCNA in borderline cases of histopathologic classification, we performed a histopathologic analysis of leukoplakia to include clinical follow-up, correlation of disease progression and degree of atypia, and expression of p53 and PCNA according to the degree of atypia.

Histologically, laryngeal leukoplakia included seven cases of KWOA, fourteen cases of KWA (mild-2, moderate-8, severe-4), three cases of CIS, and one case of invasive squamous cell carcinoma. Keratosis with atypia, a moderate degree or more, showed a strong tendency to progress to invasive carcinoma(p<0.05). The degree of p53 and PCNA expression correlated with the degree of atypia(p<0.05). p53-positive cases at the initial biopsy clearly tended to recur and develop into invasive carcinoma(p<0.01). (**Korean J Pathol 1996; 30: 318~327**)

Key Words: Laryngeal leukoplakia, Keratosis, p53, PCNA

접 수 : 1995년 11월 27일, 게재승인 : 1996년 2월 24일

주 소 : 서울 동작구 신대방 2동 395, 우편번호 156-012

서울특별시립 보라매병원 병리과, 최기영

*본 연구는 1995년도 서울특별시립 보라매병원 임상연구비 보조로 이루어진 것임.

서 론

백반증(leukoplakia)은 문질러도 쉽게 떨어지지 않는 백색의 점막 병변을 일컫는 임상 용어으로써, 후두경 검사상 백반증으로 나타나는 병변이 병리조직학적으로는 각화증(과각화증, 과형성 및 이상각화증을 포괄하는 의미로서의 각화증), 비정형성이 있는 각화증(이형성증), 상피내 암종 및 침윤성 암종 등 연속되는 일련의 병리 조직학적인 소견을 포함하며 이들이 혼재되어 있기도 하다¹. 후두 백반증은 전암성 병변으로, 침윤성 암종으로 진행할 수 있다는 점에서 임상적으로 중요한 의미를 가지나, 종래의 병리조직학적 방법만으로는 진단 및 임상경과 예측에 어려움이 따른다. 즉, 백반증은 진행성 병변으로써, 육안으로는 하얗게 덮혀있는 표면만 보일 뿐 병변의 진행 정도를 구분할 수 없기 때문에 임상사가 병변을 대표하는 부위를 정확하게 생검하지 못할 수 있으며, 또한 생검 조직은 아주 작고 열에 의한 변형을 흔히 동반하므로 이를 판독하는 데에 어려움이 따른다. 실제로 애성(hoarseness)을 주소로 이비인후과 외래를 방문한 환자의 후두경 검사상 백반증이 발견되어 생검을 실시한 예 중에서, 초기 생검에서는 각화증으로 진단된 예가 추후 시행한 생검에서는 침윤성 편평상피암종으로 진단되는 일이 드물지 않게 일어나고 있다. 이때, 이비인후과 의사는 처음 생검시에 이미 암종이었는데 병리의사가 판독을 잘못하여 적절한 치료 시기를 놓친 것이 아니냐는 불만과 의심을 갖게 되고, 병리의사는 이비인후과 의사의 후두경 검사 실력 및 생검조직의 적절성 여부를 탓하게 되어, 임상사와 병리의사간의 상호 불신 및 의견 대립을 조장할 수 있는 병변이 후두 백반증이다.

이에 저자들은 임상적으로 후두 백반증으로 나타난 예들을 모아 임상 경과 추적 및 병리 조직학적 분석을 시행함으로써, 생검시 이형성의 정도에 따른 치료 방침을 모색하고자 하였다. 또한, 병변의 진행과 p53 및 PCNA의 발현 양상간의 상관 관계를 살펴 봄으로써, 병리 조직학적 진단이 애매한 경우 p53 및 PCNA의 발현 양상이 이들 전암성 병변의 임상경과 예측에 도움이 될 수 있는지를 고찰하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 재료

1989년 8월부터 1994년 4월까지 서울중앙병원에서 후두 백반증으로 후두 미세 수술을 시행한 환자 25명으로부터 얻은 초기 및 추적 생검 44예를 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) **조직학적 분류:** 이형성의 정도는 세포학적 비정형성 및 비정형 세포가 상피층을 차지하는 비율에 따라 3단계로 분류하였다. 세포학적 비정형성은 핵의 크기의 증가와 모양의 불규칙성, 과염색성, 핵:세포질 비율의 증가, 극의 상실 및 유사 분열의 증가 등과 같은 소견을 종합하여 판독하였다. 비정형 세포가 상피층의 하 1/3에 국한되어 있는 경우는 경도 이형성증, 상피층의 하 2/3를 차지하는 경우는 중등도 이형성증으로 하였고, 고도 이형성증은 상피층의 거의 대부분에서 이형성이 관찰되는 경우로 하였다. 상피의 전층에 걸쳐 있지만 기질 침윤이 없는 경우는 상피내 암종, 기질 침윤이 있는 경우는 침윤성 암종으로 분류하였다.

2) **PCNA 및 p53에 대한 면역조직화학적 염색:** 10% 포르말린에 고정 후 파라핀에 포매된 조직을 3~4 μm 두께의 절편을 만들어 poly L-lysine-coated 슬라이드에 붙여 실온에서 건조시킨 다음 60°C 오븐에서 10~15분간 가열하고 xylene으로 40~50분간 탈파라핀한 후 100%~75%의 알코올에 처리하고 물로 세척하였다. 내재성 peroxidase의 활성을 없애기 위해 3% H₂O₂ methanol 용액을 10분간 처리한 후, 증류수로 세척한 다음 다시 PBS(phosphate-buffered saline)으로 세척하였다. p53 염색을 시행할 슬라이드는 pH 6.0의 citric acid 용액에서 30분간 처리한 후 1% zink sulfate 용액이 든 Coplin jar에 담아, 최고출력의 microwave oven에서 10분간 가열하고, 15분간 냉각시킨 다음, 증류수 및 PBS로 세척하였다. p53 및 PCNA에 대한 1차 항체는 각각 Oncogene Science사의 mouse anti-human p53-specific monoclonal antibody PAb 1801과 DAKO사의 mouse monoclonal antibody PC-10을 사용하였다. 상기 방법으로 처리된 슬라이드에 labelled streptavidin-biotin 방법을 이용한 DAKO사의 Universal Labelled Streptavidin-Biotin(LSAB) kit로 염색하였고, peroxidase chromogen kit(AEC, Biomed)로 발색하였다.

3) **면역조직화학적 염색에 대한 판정:** 광학현미경

검색상 세포의 핵에 뚜렷하게 염색된 경우만을 양성으로 인정하였으며 애매모호한 염색은 음성으로 판독하였다. 양성세포의 비율에 따라 반정량적인 방법으로 5단계로 분류하였던 바, PCNA의 경우 - (음성), 1+ (10% 미만의 양성), 2+ (10% 이상 25% 미만의 양성), 3+ (25% 이상 50% 미만의 양성), 4+ (50% 이상의 양성)으로 분류하였다. p53에 대한 염색의 경우에는 간혹 한두 세포의 핵에서만 뚜렷하게 염색된 예가 있었기 때문에, 이렇게 1% 미만의 세포가 양성으로 나타난 경우를 1+로 분류하였고, 2+ (1% 이상 10% 미만의 양성), 3+ (10% 이상 50% 미만의 양성), 4+ (50% 이상의 양성)으로 분류하였다. PCNA-양성 세포가 10% 이상이고 p53가 1% 이상의 세포에서 양성으로 나타난 2+ 이상의 발현이 의미 있는 양성일 것이라는 가정하에 위와 같은 분류를 시도하였다.

4) 통계 처리: 병리조직학적 분석 자료의 통계적 유의성을 검증하기 위하여 상용화된 통계 패키지 프로그램인 PC-SAS version 6.04를 이용하였고, Chi-Square test 및 Likelihood Ratio Chi-Square test, Continuity Adjusted Chi-Square test, Mantel-Haenszel Chi-Square test로 분석하여 p value를 구하였다.

결 과

1. 임상 소견

남녀 성비는 22대 3으로 남자에서 월등히 많았고, 연령분포는 34세에서 78세로 평균연령은 54세이고 중간값은 50세이었다. 25명 중 18명(72%)의 환자에서 흡연력이 있었고 흡연량은 평균 27 갑-년(pack-year)이었다. 평균 추적기간은 11개월이었다.

병변 부위 및 수술별로 보면, 25예 모두 진 성대의 병변이었으며, 초기치료로는 성대 박리술(vocal cord stripping)을 시행하였다. 2회 이상의 수술을 시행한 환자는 10명 이었는데, 최초 생검에서 침윤성 암종이 발견된 1예를 제외한 9예 중 7예에서 추적 생검상 침윤성 암종으로 진행하였다(Table 1). 침윤성 암종으로 진행한 예의 치료를 보면, 6예에서 방사선 치료를 시행하였고 1예에서 레이저 성대절제술(laser cordectomy)을 시행하였으며 방사선 치료 후 재발한 1예에서는 후두 전적출술을 시행하였다.

2. 병리조직학적 검색 및 추적 생검

최초 생검의 조직학적 검사상 이형성이 없는 각화증(keratosis without atypia; KWOA)이 7예(Fig. 1), 이형성을 동반한 각화증(keratosis with atypia; KWA)이 14예, 상피내암종(CIS)이 3예, 침윤성 편평상피암종이 1예 있었다. 14예의 KWA는 이형성 세포가 상피층에서 차지하는 비율에 따라 경도 이형성증 2예, 중등도 이형성증(Fig. 2) 8예, 고도 이형성증 4예로 나뉘었다.

추적 생검은 증상이 재발된 10예에서 총 29회의 생검이 시행되었다. 이형성이 없거나 경도의 이형성이 동반된 각화증 9예 중에서 증상이 재발하여 추적 생검을 시행한 예는 하나도 없었으며 재발한 예들은 모두 중등도 이상의 이형성을 보였던 예였다. 최초 생검에서 중등도 이형성을 보였던 8예 중 2예와, 고도 이형성을 보였던 4예 중 3예, 그리고 상피내암종 3예 중 2예가 추적 생검에서 침윤성 암종(Fig. 3)으로 진행하였다(Table 1). 즉, 중등도 이상의 이형성이 있는 각화증은 재발하거나 침윤성 암종으로 진행할 가능성이 높았다($p < 0.05$).

Table 1. Histological classification of initial and follow-up biopsies in laryngeal leukoplakia

Histologic classification of initial biopsy	No. of cases	No. of recurred cases	Histologic classification of follow-up biopsy
Keratosis without atypia	7	0	
Keratosis with mild atypia	2	0	
Keratosis with moderate atypia	8	3(37.5%)	Moderate atypia(1) Invasive carcinoma(2)
Keratosis with severe atypia	4	3(75%)	Invasive carcinoma(3)
Carcinoma in situ	3	3(100%)	Severe atypia(1) Invasive carcinoma(2)
Invasive squamous cell carcinoma	1	1(100%)	Invasive carcinoma(1)

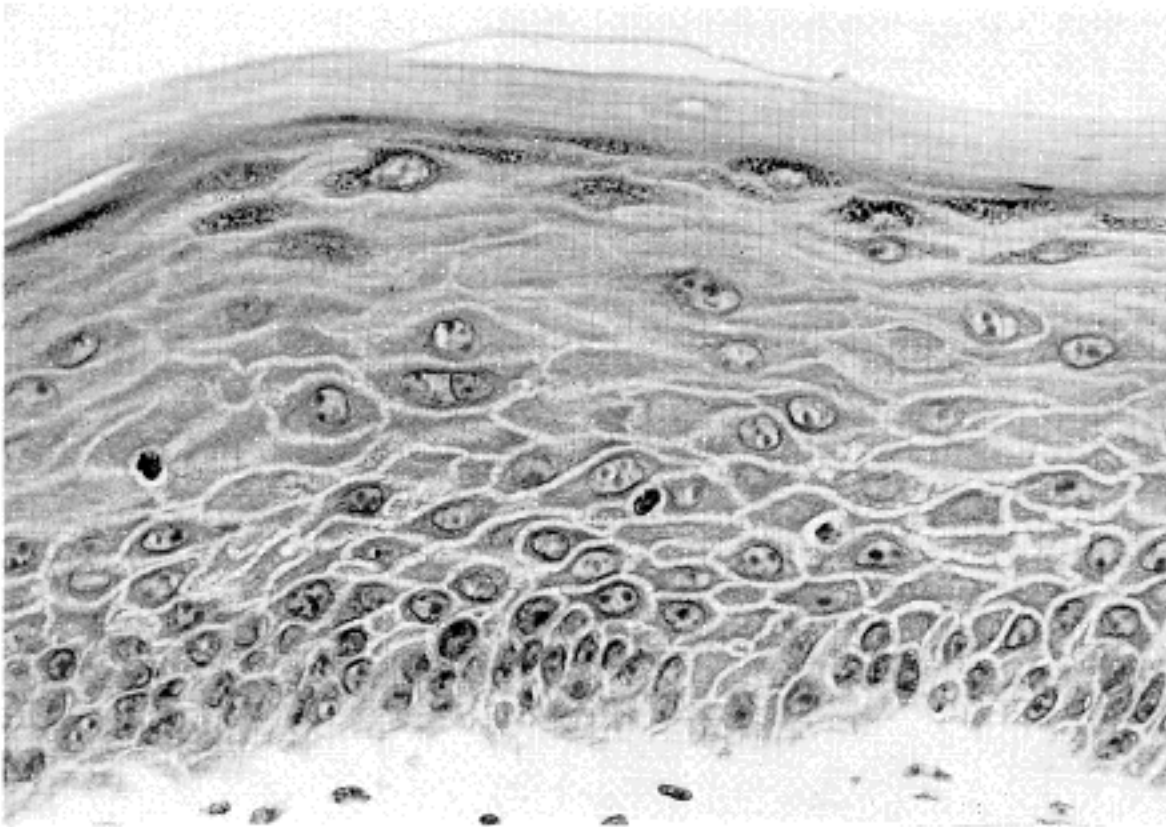


Fig. 1. Keratosis without atypia(H & E, ×400).

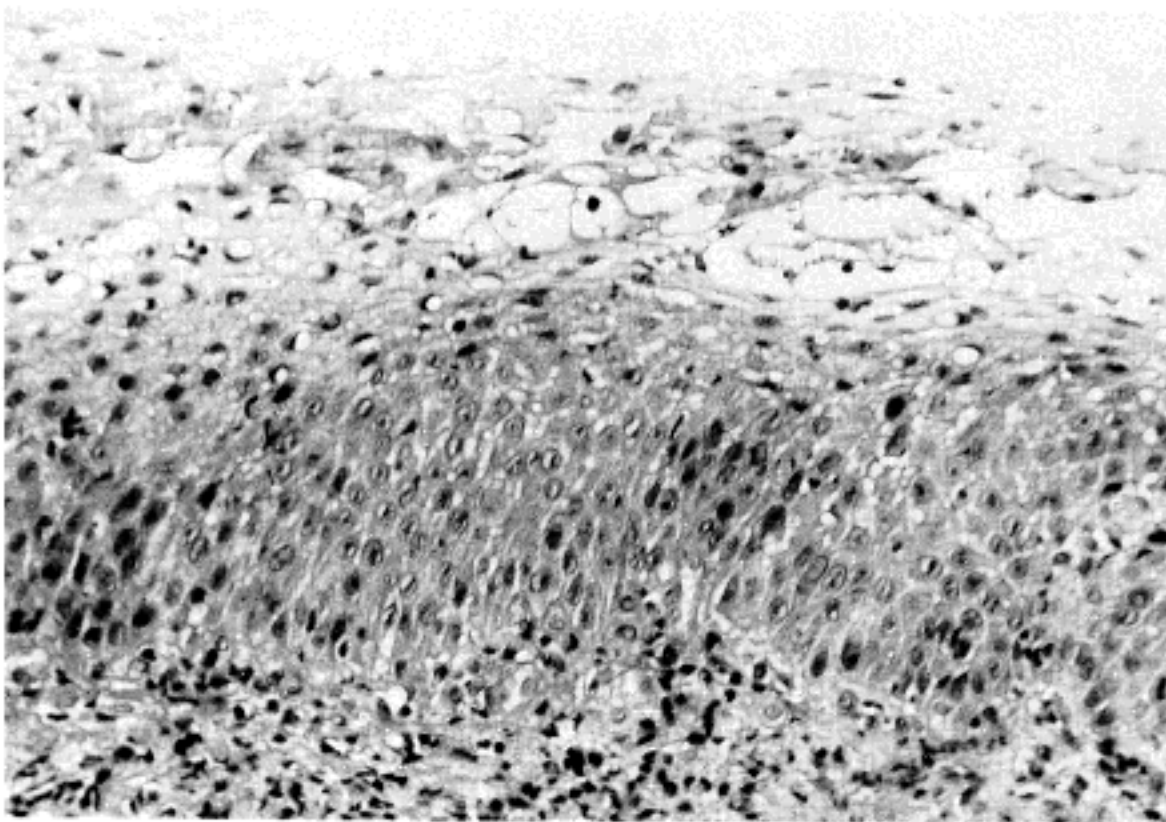


Fig. 2. Keratosis with moderate atypia(H & E, ×400).

3. p53과 PCNA에 대한 면역조직화학적 검사

최초 생검과 추적 생검의 구분없이 조직학적 분류에 따른 p53과 PCNA의 발현 양상을 Table 2와 Table 3에 각각 요약하였다. p53은 33예 중 13예 (39%)에서 의미있는 양성으로 나타났는데, 침윤성 암종 8예 중 6예, 상피내암종 3예 중 2예, 고도 이

형성증 5예 중 4예, 중등도 이형성증 8예 중 1예 (Fig. 4)가 2+ 이상의 양성을 보였으나, 경도 이형성증 2예와 이형성이 없는 각화증 7예 중에는 2+ 이상의 양성도 없었다(Table 2). PCNA가 10% 이상의 세포에서 양성으로 발현된 예는, 침윤성 암종 8예 중 6예, 상피내암종 3예 중 3예, 고도 이형성증 5예 중 4예, 중등도 이형성증 9예 중 5예 있었

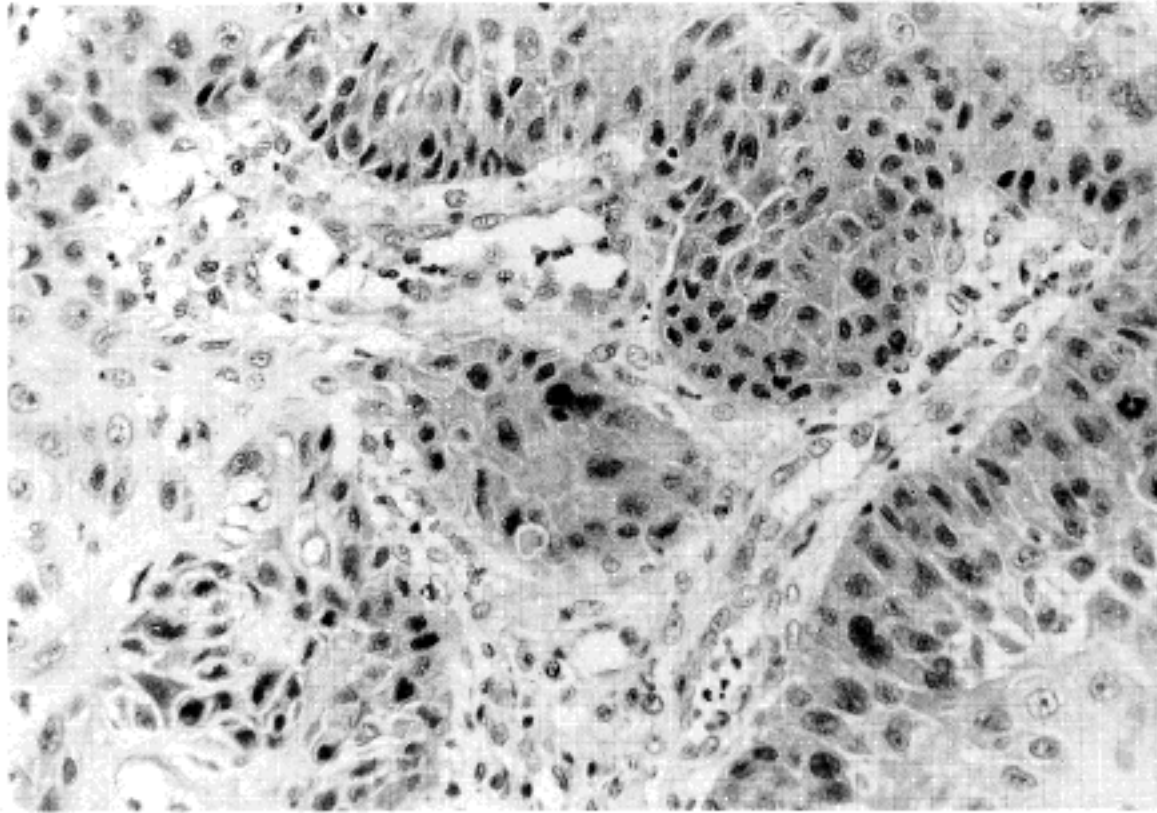


Fig. 3. Invasive squamous cell carcinoma(H & E, ×400).

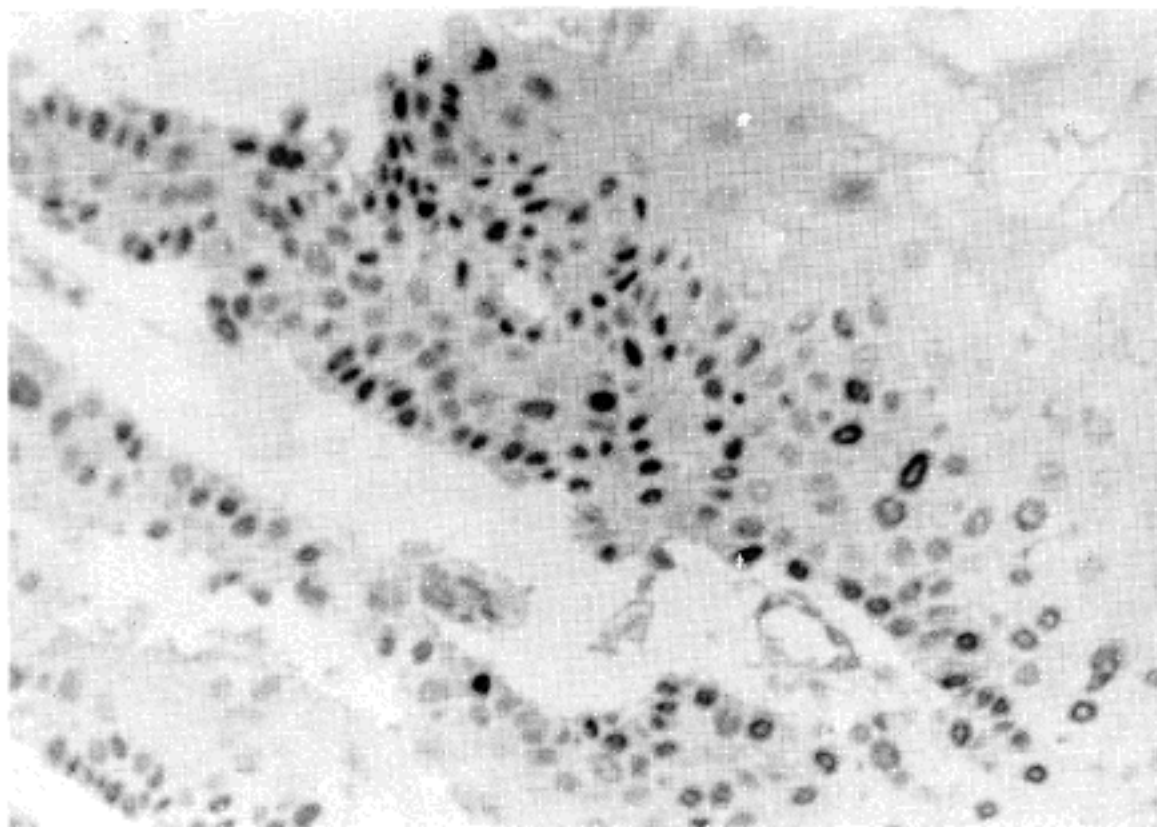


Fig. 4. Strong immunohistochemical expression of p53 in a case of keratosis with moderate atypia (AEC, ×400).

던 반면 경도 이형성증 2예와 이형성이 없는 각화증 7예는 그 이하로 발현되었다(Table 3). 따라서, 조직학적인 이형성의 정도가 증가할수록 p53과 PCNA의 발현이 강화됨을 시사하였다($p < 0.05$).

최초 생검의 조직학적 분류 및 p53과 PCNA의 발현양상과 추적 생검의 결과를 Table 4에 요약하였다. 최초 생검에서 중등도 이형성증을 보였던 8예를

살펴보면, 추적 검사상 침윤성 암종이 발생한 2예 중 1예가 3+의 p53 및 PCNA 발현을 보인 반면, 추적 검사상 이상 소견을 보이지 않은 6예는 모두 1+ 이하의 p53 발현과 2+ 이하의 PCNA 발현을 보였다. 최초 생검에서 고도 이형성증을 보여 추적 검사를 한 4예 중 침윤성 암종이 발생한 3예는 2+ 이상의 p53 발현을 보인 반면, 17개월간의 추적 검사 동안

Table 2. Immunohistochemical expression of p53 in laryngeal leukoplakia

Histologic classification	Number of cases					Total
	-	1+(<1%)	2+(<10%)	3+(<50%)	4+(≥50%)	
Keratoses without atypia	6	1				7
Keratoses with mild atypia		2				2
Keratoses with moderate atypia	4	4		1		9
Keratoses with severe atypia	1		1	2	1	5
Carcinoma in situ		1	2			3
Invasive squamous cell carcinoma	1	1	1	3	2	8
Total	12	9	4	6	3	34

Table 3. Immunohistochemical expression of PCNA in laryngeal leukoplakia

Histologic classification	Number of cases					Total
	-	1+(<10%)	2+(<25%)	3+(<50%)	4+(≥50%)	
Keratoses without atypia	3	4				7
Keratoses with mild atypia		2				2
Keratoses with moderate atypia	1	3	4	1		9
Keratoses with severe atypia		1	2	1	1	5
Carcinoma in situ			2	1		3
Invasive squamous cell carcinoma		2	3	2	1	8
Total	4	12	11	5	2	34

이상 소견이 나타나지 않았던 1예는 p53을 발현하지 않았다.

요약하면, 조직학적인 이형성의 정도가 증가할수록 p53과 PCNA의 발현이 강화되었을 뿐 아니라, 최초 생검에서 p53이 1% 이상의 세포에서 발현한 예들은 거의 대부분 침윤성 암종으로 진행하였다($p < 0.01$).

고 찰

후두 백반증은 후두 각화증(laryngeal keratosis)이라고도 불리는데, 병리조직학적으로는 과각화증, 과형성 및 이상각화증을 포괄하는 의미로서의 각화증, 비정형성이 있는 각화증(이형성증), 상피내 암종 및 침윤성 암종 등 일련의 소견들을 포함한다¹.

후두 백반증은 임상적으로 침윤성 암종으로 진행할 수 있다는 점에서 전암성 병변으로 분류되는데, 악성전이의 빈도는 저자에 따라 차이가 있는 바, 문헌고찰에 따르면 대개 1~40%로 보고되고 있다². Barnes등¹은 후두 백반증에서 이형성이 없는 225예와 이형성이 있는 215예를 분석하였는데, 이형성이 없는 6예(2.7%)와 이형성이 있는 17예(8%)에서 각각 9~32개월 및 4~96개월 사이에 상피암종으로 발전하였으며, 이형성이 없던 예의 약 7%에서 이형성이 있는 각화증으로 진행하였다고 한다. Norris와 Peale은 3회 이상 재발한 이형성을 동반한 각화증의 44%에서 암종으로 진행하였다고 보고하였다¹. 본 연구에서는 각화증 21예 중 침윤성 암종으로 진행한 예는 5예(23.8%)로 비교적 높게 나타났다.

상피내 암종을 포함한 후두의 전암성 병변에 대

Table 4. Results of follow-up biopsies and expression of p53 and PCNA

Initial biopsy		Sex/Age	Smoking (pack-year)	p53	PCNA	Recur	Follow-up biopsy	Follow-up p53	Follow-up PCNA
KWOA	#1	M/56	50	1+	-	No			
	#2	M/46	20	-	1+	No			
	#3	M/64	10	-	-	No			
	#4	M/55	30	-	1+	No			
	#5	M/52	20	-	-	No			
	#6	M/38	37	-	1+	No			
	#7	M/34	20	-	1+	No			
KWA, mild	#1	F/50	2	1+	1+	No			
	#2	M/70	40	1+	1+	No			
KWA, mod.	#1	M/57	20	1+	2+	No			
	#2	M/52	30	1+	1+	No			
	#3	M/50	0	-	2+	No			
	#4	M/51	30	1+	1+	No			
	#5	M/40	0	1+	-	No			
	#6	M/72	0	-	2+	Yes	KWA, mod.	-	2+
	#7	F/71	0	3+	3+	Yes	SCC	ND	ND
	#8	M/46	10	-	1+	Yes	SCC	3+	1+
KWA, sev.	#1	M/43	20	-	2+	No			
	#2	M/55	60	4+	2+	Yes	SCC	4+	2+
	#3	M/47	30	3+	4+	Yes	SCC	4+	3+
	#4	M/54	20	2+	1+	Yes	SCC	3+	2+
CIS	#1	F/40	0	2+	3+	Yes	KWA, sev.	3+	3+
	#2	M/77	0	2+	2+	Yes	SCC	3+	2+
	#3	M/78	0	1+	2+	Yes	SCC	1+	4+
SCC		M/46	40	-	1+	Yes	SCC	2+	3+

Note) KWOA; keratosis without atypia, KWA, mild; keratosis with mild atypia, KWA, mod.; keratosis with moderate atypia, KWA, sev.; keratosis with severe atypia, CIS; carcinoma in situ, SCC; invasive squamous cell carcinoma, ND; not done, p53; - (0), 1+ (<1%), 2+ (<10%), 3+ (<50%), 4+ ($\geq 50\%$), PCNA; - (0), 1+ (<10%), 2+ (<25%), 3+ (<50%), 4+ ($\geq 50\%$)

한 치료 방법은 다양하며 의료인 및 지역간에 있어서도 차이가 있다³. 전암성 병변의 생물학적 성상에 대한 연구는 환자의 치료방침 결정 및 임상경과 예측에 있어 중요한데, Gabriel등⁴과 Sampedro등⁵은 세포핵의 이형성 정도가 관련이 있다고 보고하였고, Kalter등⁶은 세포의 이형성 이외에도 환자의 성별, 연령, 흡연력, 병변의 부위 및 형태, 초기 치료의 방

법 등의 임상적인 요소가 관련이 있다고 하였다. 그러나, 종래의 병리 조직학적인 방법에 의한 이형성 정도의 판정은 주관적인 경향이 있고, 전암성 병변과 세포의 비특이적인 변형과의 구별이 힘들어, 세포의 형태이상만으로는 향후의 진행 경과 예측에 어려움이 따른다³. 이러한 취지에서 보다 객관적이고 재생 가능한 방법이 요구되고 있다.

p53 유전자는 17번 염색체의 단완(17p13)에 위치하며 세포의 증식을 조절하는데 중요한 역할을 하는 wild-type 형태의 종양 억제 유전자로서, 많은 종류의 종양에서 이 유전자의 돌연변이가 있음이 밝혀졌고⁷⁻¹⁰, 이는 p53 대립형질의 돌연변이와 돌연변이가 일어나지 않고 남아 있는 대립형질의 비활성화가 종양의 발생에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 기능적으로 p53 단백질은 모든 정상 세포에서는 아주 낮은 농도로 존재하는데 상대적으로 반감기가 6분에서 20분 정도로 짧아^{11,12} 면역조직화학적 방법으로는 검출이 되지 않으나, p53 유전자에 돌연변이가 일어날 경우, 되먹임억제(feedback inhibition)가 상실되거나 또는 반감기가 긴 유전자 산물을 생성함으로써 면역 조직 화학적 검사로 검출할 수 있는 유전자 산물의 과발현이 일어나게 된다¹³⁻¹⁵. 두경부의 편평상피암종 환자 47명 중 32%에서 p53 유전자의 돌연변이가 Exon 4에서 9까지의 238~248 부위에 hot spot이 있는 것이 발견되었다¹⁶.

Dolcetti 등¹⁷에 의하면 후두 편평 상피암에서 p53의 발현은 임상 병기나 조직학적 분화도 및 생물학적 성장과는 관련이 없으며, 상피암 뿐만 아니라 상피암과 인접해 있는 이형성 세포 및 상피암과 상당히 멀리 떨어져 있는 정상으로 보이는 세포에서도 항 p53 항체에 양성으로 염색되는 세포가 있었다는 점에서 p53의 발현이 침윤성 암종의 초기변화라고 보고하였다.

Field 등¹⁸은 말기 두경부 편평 상피암종 환자 24명 중 16%의 환자에서 p53에 양성으로 발현되었는데, 이 경우 p53의 발현을 보이지 않은 환자들 보다 예후가 더 나았으며, p53 유전자는 암 말기에 종양의 생물학적 성장에 중요한 역할을 한다고 하였다. 또한 두경부 종양에서 흡연력은 p53 발현과 상관 관계가 있으며 금연을 한 지 5년에서 18년이 된 두경부 종양환자에서도 p53의 발현이 관찰되며, 이형성 조직과 상피내 암종에서 p53의 발현이 있는 점으로 보아 p53 유전자가 종양의 초기 변화에도 관여한다고 보고하였다¹⁹.

PCNA(proliferative cell nuclear antigen)는 36kd의 핵내 peptide인 DNA polymerase delta에 대한 보조 단백질로서 DNA 합성 초기에 중요한 역할을 하며 세포 주기 중 G1 후기부터 S기 전반에 걸쳐서 합성되는데, G1 전기에서는 합성이 약한 경향이 있으나 S기 동안에 최고에 달한다고 한다^{3,20}. PCNA를 이용한 면역조직화학적 염색은 세포증식으로 생기는 핵 항원을 단클론항체를 이용하여 검출하는 방법으로 모든 종양에서 성장율을 측정하는데 활용할 수 있

다.

Munck-Wikland 등³은 종양내의 세포 증식(cellular proliferation) 정도가 이들의 생물학적인 성장과 관련이 있으며, 두경부 종양을 포함한 여러 종류의 종양에서 예후 판정에 도움이 된다고 보고하였다. Shin 등²⁰은 후두암을 포함한 두경부 편평상피암 및 인접해 있는 전암성 병변에서 PCNA 발현을 고찰하였는데 정상 상피에서 과형성, 이형성 및 상피암으로 진행할수록 PCNA의 발현이 통계학적으로 유의한 수준으로 높게 발현되었다고 보고하면서 다단계 발암 현상에 대한 생물학적 표지자로서의 유용성을 제시하였다.

Munck-Wikland 등^{3,21}은 후두 상피내 암종에 있어 DNA 분석, PCNA 및 p53의 양성률 등을 종합하여 침윤성 암종으로의 진행 여부를 82%까지 예측할 수 있다고 보고하였다.

본 연구의 결과를 정리하면, 임상적으로 백반증으로 나타난 후두 병변 중에서 중등도 이상의 이형성이 있는 각화증이 침윤성 암종으로 진행할 가능성이 높았으며, 조직학적인 이형성의 등급이 높을수록 p53과 PCNA의 발현이 강하였을 뿐만 아니라, 침윤성 암종으로 진행한 병변에서 최초 생검시 p53 및 PCNA에 대한 발현이 강하게 나타났다. 특히, 최초 생검에서 p53이 1% 이상의 세포에서 발현한 예들은 거의 대부분 침윤성 암종으로 진행하였다. 단, 본 연구의 대상 종례의 수가 적다는 점과 평균 추적기간이 11개월로 짧아 최초 생검시 이미 생검부위 이외의 장소에 악성병변이 존재하였을 가능성을 배제할 수 없다는 점에서 제한이 있다고 할 수 있겠다. 그러나, p53 및 PCNA의 발현 양상이 후두 백반증의 임상 경과 예측 및 치료방침의 결정에 있어 하나의 보조적인 수단으로서의 가치는 충분히 있다고 사료된다.

또한 후두 백반증은 육안으로는 진행정도를 구분할 수 없기 때문에 임상의로 하여금 여러 부위에서 조직 생검을 하도록 유도해야 하며, 생검조직이 작고 열에 의한 변형이 있더라도 비정형성의 정도를 정확하게 분류할 필요가 있으며, 중등도 이상의 비정형성이 발견되면 침윤성 암종으로 진행할 가능성이 높거나 주위에 더 높은 등급의 병변이 동시에 존재할 수 있기 때문에 초기 생검후 세밀한 추적검사 및 재발시 적극적인 치료가 필요하다고 생각된다.

결 론

1989년 8월부터 1994년 4월까지 서울중앙병원에서 후두 백반증으로 후두 미세 수술을 시행한 환자 25명으로부터 얻은 초기 및 추적 생검 44예를 대상으로 임상 경과 추적 및 병리조직학적 분석을 시행하고, 이를 p53 및 PCNA의 발현양상과 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

남녀 성비는 22대 3이었으며 평균 연령은 54세이었다. 72%의 환자에서 흡연력이 있었고 평균 27 갑년(pack-year)이었다. 25예의 후두 백반증은 최초 생검의 조직검사상 이형성이 없는 각화증이 7예 있었고, 경도, 중증도 및 고도의 이형성증을 동반한 각화증이 각각 2예, 8예, 4예 있었으며, 상피내암종이 3예, 침윤성 암종이 1예 있었다. 중증도 이상의 이형성이 있는 각화증이 침윤성 암종으로 진행할 가능성이 높았으며, 조직학적인 이형성의 등급이 높을수록 p53과 PCNA의 발현이 강하였을 뿐 아니라, 침윤성 암종으로 진행한 병변에서 최초 생검시 p53 및 PCNA에 대한 발현이 강하게 나타났다. 특히, 최초 생검에서 p53이 1% 이상의 세포에서 발현한 예들은 거의 대부분 침윤성 암종으로 진행하였다.

이상의 연구 결과로, 후두 백반증에서 중증도 이상의 이형성이 있는 경우 침윤성 암종으로 진행할 가능성이 높으며, p53 및 PCNA의 면역조직화학적 발현 양상이 임상 경과 예측에 보조적인 수단으로 이용될 수 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Barnes L, Gnepp DR. Diseases of the larynx, hypopharynx, and esophagus. In: Barnes L, ed. Surgical pathology of the head and neck. New York: Marcel Dekker 1986: 156-9.
2. Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: A review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck* 1991; 13: 488-97.
3. Munck-Wikland E, Edstrom S, Jungmark E, Kuylenstierna R, Lindholm J, Auer G. Nuclear DNA content, proliferating cell nuclear antigen(PCNA) and p53 immunostaining in predicting progression of laryngeal cancer in situ lesion. *Int J Cancer* 1994; 56: 95-9.
4. Gabriel CE, Jones LG. Hyperkeratosis of the larynx. *J Laryngol Otol* 1973; 87: 129-34.
5. Sampedro A, Alvarez CA, Suarez C, Nistal AM. Quantitative pathology of the intraepithelial laryngeal neoplasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110: 185-94.
6. Kalter PO, Lubsen H, Delemarre JF, Snow GB. Squamous cell hyperplasia of the larynx(a clinical follow-up study). *J Laryngol Otol* 1987; 101: 579-88.
7. Harris AL. Mutant p53 -the commonest genetic abnormality in human cancer? *J Pathol* 1990; 162: 5-6.
8. Levine AJ. Tumor suppressor genes. *Bioessays* 1990; 12: 60-6.
9. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-6.
10. Vogelstein B. Cancer. A deadly inheritance. *Nature* 1990; 348: 681-2.
11. Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Eliyahu D, Levin AJ. Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc 70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 1988; 59: 444-52.
12. Reich NC, Oren M, Levine AJ. Two distinct mechanisms regulate the levels of a cellular tumor antigen, p53. *Mol Cell Biol* 1983; 3: 2143-50.
13. Banks L, Matlashewski G, Crawford L. Isolation of human p53-specific monoclonal antibodies and their use in the study of human p53 expression. *Eur J Biochem* 1986; 159: 529-34.
14. Cattoretti G, Rilke F, Andreola S, D'Amato L, Delia D. p53 expression in breast cancer. *Int J Cancer* 1988; 41: 178-83.
15. Yewdell JW, Gannon JV, Lane DP. Monoclonal antibody analysis of p53 expression in normal and transformed cells. *J Virol* 1986; 59: 444-52.
16. Field JK, Pavelic ZP, Spandidos DA, Stambrook PJ, Jones AS, Gluckman JL. The role of the p53 tumor suppressor gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 1118-22.
17. Dolcetti R, Doglioni C, Maestro R, et al. p53 over-expression is an early event in the development of human squamous cell carcinoma of the larynx: genetic and prognostic implications. *Int J Cancer* 1992; 52: 178-82.
18. Field JK, Malliri A, Butt SA, et al. p53 over-expression in end stage squamous cell carcinomas of the head and neck correlates with a very poor clinical outcome. *Int J Oncol* 1993; 3: 431-5.
19. Field JK, Spandidos DA, Malliri A, Gosney JR,

- Yiagnisis M, Stell PM. Elevated p53 expression correlates with a history of smoking in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1991; 64: 573-7.
20. Shin DM, Voravud N, Ro JY, Lee JS, Hong WK, Hittelman WN. Sequential increase in proliferating cell nuclear antigen expression in head and neck tumorigenesis: A potential biomarker. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 971-8.
21. Munck-Wikland E, Fernberg JO, Kuylenstierna R, Lindholm J, Auer G. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression and nuclear DNA content in predicting recurrence after radiotherapy of early glottic cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993; 29B: 75-9.
-