

## 조기 구강설 편평상피암종에서 경부 림프절 전이 인자 분석

가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

주영훈 · 선동일 · 조정해 · 조광재 · 박영학 · 김민식

### Analysis of Influencing Factors on Cervical Lymph Node Metastasis in Early Oral Tongue Cancer

Young-Hoon Joo, MD, Dong-Il Sun, MD, Jung-Hae Cho, MD,  
Kwang-Jae Cho, MD, Young-Hak Park, MD and Min-Sik Kim, MD

Department of Otolaryngology-HNS, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives :** The status of cervical lymph node metastasis has a great influence on the prognosis of patients with early oral tongue cancer. We evaluated various clinical, histopathological, lymphangiogenic parameters and their association with cervical lymph node metastasis in early oral squamous cell carcinoma of the tongue. **Subjects and Method :** Fifty-one patients with squamous cell carcinoma of the early oral tongue were classified as their tumor stage, lymph node metastasis, histopathological grade, tumor depth of invasion and their paraffin-embedded surgical specimens were investigated by immunohistochemical analysis using VEGF and E-cadherin antibody. **Results :** Cervical lymph node metastases were present in 18 of the 51 cases (35.3%). Regarding tumor cell differentiation, there were 28 (54.9%), 19 (37.3%), and 4 (7.8%) well-, moderate-, and poorly-differentiated cases, respectively. The depth of invasion varied from 1 to 25 mm and averaged  $9.69 \pm 5.83$  mm, and there was a significant correlation between the tumor depth of invasion and cervical lymph node metastasis ( $p < 0.001$ ) and primary tumor size ( $p < 0.001$ ). Immunohistochemical analysis showed the expression rates of VEGF, E-cadherin as 46.9% and 52.9%, respectively. There was significant correlation between the expressions of VEGF and lymph node metastasis ( $p = 0.009$ ). Patients who were followed up for more than 12 months had a 5-year overall survival of 82%. Primary tumor size and VEGF expression was associated with the overall survival. **Conclusion :** The analysis of these clinical, histological, and immunohistochemical parameters may help to identify patients who would benefit from a neck dissection by predicting the likelihood of cervical lymph node metastasis. (Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2009;52:51-6)

**KEY WORDS :** Tongue neoplasms · Lymphatic metastasis · Neck dissection · Immunohistochemistry.

#### 서 론

두경부 암종 중 비교적 높은 빈도를 보이는 구강설 편평상피세포암종은 안면부의 기능적 손상과 미용적 결손을 초래할 뿐만 아니라 경부 림프절로 쉽게 전이되어 예후가 좋지 않다. 구강설 편평상피세포암종의 예후는 암세포의 침습성과 관련이 있으며, 국소 침윤이나 인접 림프절로의 전이의 정도가 예후를 나타내는 지표로 사용된다.<sup>1)</sup> 따라서 경부 림프절의 전이를 정확하게 진단하는 것이 치료 계획을 세우는데 있어 중요하며, 예전부터 임상병기, 병리조직학적 분

논문접수일 : 2008년 7월 3일 / 심사완료일 : 2008년 10월 22일

교신저자 : 김민식, 137-701 서울 서초구 반포동 505

가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

전화 : (02) 590-2762 · 전송 : (02) 595-1354

E-mail : entkms@catholic.ac.kr

화도, 주위 조직으로의 침윤 정도 등의 형태학적 관점을 통해 암종의 침습과 전이를 예측하여 왔으며 최근 이를 분자생물학적 측면에서 다루고자 하는 시도가 진행되고 있다.

Spiro 등<sup>2)</sup>은 구강설암 환자에서 경부 전이가 가장 중요한 예후 인자이며 이는 종양의 크기나 병기보다는 종양의 침습깊이와 관련이 있다고 발표하였으며, Warburton 등<sup>3)</sup>은 조기 구강 설암에서 경부 전이와 관련된 요소로 종양의 침습깊이, 핵 다형성증, 침습 방법, VEGFR-3 그리고 VEGF-C의 발현 등을 보고하였다.

종양의 성장과 전이에 있어 고려해야 할 중요한 인자는 신생혈관형성(angiogenesis)이며, 이는 혈장 단백의 혈관외유출(extravasation), 세포외기질의 분해, 혈관내피세포의 이동 및 증식, 미세혈관 형성에 관여하고 있다.<sup>4)</sup> 이 중 Vascular endothelial growth factor(VEGF)는 다양한 종

양의 상피 발암 과정과 종양 전이 과정 중 주요 혈관형성 인자로 생각된다. VEGF는 혈관내피세포에 선택적으로 작용하는 단백질로 폐, 유방, 소화기계 등의 다양한 장기의 악성종양에서 발현됨이 밝혀졌고 대부분 종양은 VEGF-과발현 종양세포(VEGF-overexpressing tumor cells)와 VEGF 수용체-과발현 종양관련 혈관(VEGF receptor-overexpressing tumor-associated blood vessels)을 포함하고 있다.<sup>5)</sup> 종양의 침습과 전이에 관여하는 또 다른 인자인 세포부착분자의 이상은 세포-세포 결합과 세포-세포 외기질 결합이 약해지면서 종양세포의 전이가 시작된다. 상피세포에서 세포-세포 결합력은 cadherin 족(family)에 의해 매개되고, 특히 E-cadherin이 중요한 역할을 한다. 두 경부 편평상피세포암종을 포함한 다양한 종양에서 E-cadherin 단백질 발현이 소실 혹은 감소되었으며, E-cadherin의 비정상적인 발현은 림파절 전이와 관련이 깊다.<sup>5-8)</sup>

본 연구에서는 조기 구강설암의 임상적 병기, 조직학적 침습깊이, 분화도, 생존율과 VEGF, E-cadherin 단백의 면역화학적 염색을 통해 예후에 중요한 영향을 미치는 경부 림프절 전이의 상관관계를 비교 분석하여 종양의 생물학적 성상과 예후인자로서 유용성을 확인함으로써 환자의 치료 계획을 수립하는데 도움을 주고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대상

본원 이비인후과에서 1994년 12월부터 2007년 5월까지 외과적으로 적출한 설암 조직 중 편평상피세포암으로 진단되고 원발부위 병기가 T2 이하이며 파라핀 블록 상태가 양호한 51명을 연구대상으로 하였다. 수술 전에 방사선요법이나 화학요법을 받은 예는 연구대상에서 제외하였고 경부 청소술을 시행하지 않거나 파수꾼 림프절 조직 검사를 시행한 예도 제외하였다. 모든 환자의 원발 부위는 수술적 치료를 받았으며 18명은 치료적 경부 청소술을 시행하였고 33명은 예방적 경부 청소술을 시행하였다. 임상적 혹은 방사선학적으로 양측 경부 임파선 전이가 의심되는 경우 양측 경부 청소술을 시행하였고 14명이 이에 해당되었다. 경부 청소술의 방법은 총 64예 중 상경갑설골근 경부 청소술(supraomohyoid neck dissection, SOHND)을 5측의 경부에서, 확장 상경갑설골근 경부 청소술(extended supraomohyoid neck dissection, ESOHND)을 47측의 경부에서 시행하였으며 변형적 근치적 경부 청소술(modified radical neck dissection, MRND)을 12측의 경부에서, 마지막으로 근치적 경부 청소술(radical neck dissection, RND)을 1예

에서 시행하였다. 수술 후 절제연이 불확실하거나 종양이 신경 또는 혈관을 침범하였을 경우 술 후 방사선치료를 하였으며 17명이 이에 해당하였다. 연구대상의 병리 진단 보고서를 참고하고 보관된 조직 슬라이드를 재검토하여 조직학적 유형과 침습깊이, 분화도, 림프절 전이 유무를 조사하였고, 대상 환자의 의무기록과 추적 조사를 통해 나이, 성별 등의 임상양상과 TNM기, 임상병기 및 생존 유무를 조사하였다. 구강설암의 원발부위 및 경부 림프절의 병기 분류는 American Joint Committee on Cancer(2002)의 분류에 따랐다.

### 방법

#### 면역조직화학염색

포르말린 고정 후 통상의 방법에 따라 제작된 파라핀 블록을 이용하여 VEGF(1 : 200 polyclonal, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), E-cadherin(1 : 500, clone 4A2C7, Zymed Laboratories, South San Francisco, CA, USA)에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다. 파라핀 포매조직을 4 μm 두께로 박절하고, 틸파라핀 한 후 에탄올로 수화하였다. 감추어진 항원을 노출시키기 위해 microwave vacuum histoprocessor(RHS-1, Milestone, Bergamo, Italy)를 이용하여 조직 절편을 구연산 완충액(pH 6.0)에 담가 121°C에서 15분간 처리하였다. 내인성 과산화효소를 억제시키기 위해 3% 과산화수소로 10분간 처리한 후 중류수로 씻어냈다. 일차항체의 희석은 비특이적 염색을 감소시키는 성분이 함유된 Dako antibody diluent를 이용하였다. 일차항체를 실온에서 30분간 반응시키고 씻어낸 후 Envision plus system(Dako, Carpinteria, CA, USA)를 이용하여 30분간 처리하였다. Diaminobenzidine(DAB ; Dako)로 5분간 처리하여 발색시키고 헤마톡실린으로 대조염색하였다. 양성 대조군 조직으로는 정상 편도, 위, 간 조직을 사용하였다.

#### 면역조직화학염색 결과의 판독

결과는 한 명의 병리의사가 판정하였다. VEGF, E-cadherin 염색의 판독을 위하여 다음과 같이 정하였다 : Grade 0(0), 종양세포가 염색이 되지 않음 ; Grade 1(+), 종양세포의 30% 미만이 염색됨 ; Grade 2(++)+, 종양세포의 30~70%에서 염색됨 ; Grade 3(+++), 종양세포의 70% 이상이 염색됨. 통계적 분석을 위하여 VEGF는 grade 2 이상을 양성으로 판정하였고 E-cadherin은 세포막의 염색 강도에 따라 Grade 0(0), Grade 2(++)+, Grade 3(+++)로

판독하여, 통계적 분석을 위하여 Grade 2 이상을 양성으로 판정하였다. 종양의 침습 깊이는 광학 현미경하에서 점막의 표면에서 가장 깊이 침습한 부위까지 측정하였으며 외향성 종양인 경우 주변 정상 점막 표면의 높이에서 가장 깊은 부위까지 측정하였다.

### 통계 분석

조직학적 유형 및 분화도, 임상병기, 림프절 전이 유무, 생존율에 따른 각 단백들의 발현율 차이는 SPSS 13.0(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)의 chi-square test, independent t-test, one-way ANOVA test를 사용하여 분석하였고 유의수준을  $p<0.05$ 로 하였다. 생존기간과의 연관성을 분석하기 위해 Kaplan-Meier 생존곡선을 사용하였다.

### 결 과

#### 임상 및 조직학적 분석(Table 1)

환자의 연령 분포는 25세에서 86세(평균 연령은 56.2세)였고 남자는 32명, 여자는 19명이었다. AJCC의 기준에 따라 T병기별로 나누면 T1 28예(54.9%), T2 23예(45.1%)였고 N병기별로 나누면 N0 33예(64.7%), N1 8예(15.7%), N2 10예(19.6%)로 경부 림프절 전이가 18예(35.3%)에서 있었으며 잠복 전이율은 17.1%였다. 경부 림프절 전이와 나이( $p=0.467$ )와 성별( $p=0.454$ )에 따른 통계적인 연관성은 없었다. 침습 깊이는 1 mm에서 25 mm(평균 침습 깊이는  $9.02 \pm 6.46$  mm)였다. 추적 조사를 통해 생존 유무를 조사한 결과 생존 40예, 추적 소실 6예, 사망 5예였으며 추적 조사 기간은 2개월부터 135개월(평균 44.7개월)이었다.

#### 침습 깊이 및 조직학적 분화도와 경부 림프절 전이의 관계

평균 침습 깊이는  $9.02 \pm 6.46$  mm였고, 경부 림프절 전이와 관련하여 N0인 경우 침습 깊이는  $5.89 \pm 4.16$  mm, N1은  $10.43 \pm 3.91$  mm, N2는  $18.38 \pm 5.18$  mm로 침습 깊이와 N병기간에는 통계적으로 유의한 관련성이 있었다 ( $p<0.001$ ) (Fig. 1). 원발 부위의 T병기와 관련하여 T1인 경우 침습 깊이는  $5.64 \pm 3.11$  mm, T2인 경우  $14.00 \pm 6.937$  mm로 침습깊이와 T병기간에 통계적으로 유의한 연관성이 있었다( $p<0.001$ ) (Fig. 2).

#### 조직학적 분화도와 경부 림프절 전이의 관계

암종의 분화도에 따라 고분화(well differentiated) 암종은 28예(54.9%), 중등도 분화(moderately differentiated)

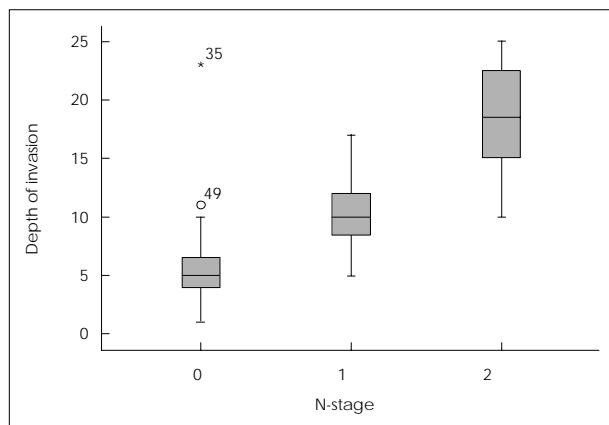
**Table 1.** Profiles of early tongue cancer patients : Pathologic staging, depth of invasion, histologic grade, immunohistochemical expression of VEGF, E-cadherin

Case	Age (yrs)	Gender	pTNM	Depth (mm)	Grade	VEGF	E-cadherin
1	43	M	T2N0M0	7	G2	0	++
2	54	F	T2N2M0	17	G1	+++	++
3	74	M	T1N0M0	3	G1	0	++
4	43	F	T1N0M0	7	G2	0	0
5	65	M	T2N0M0	9	G2	+	+
6	60	M	T2N0M0	6	G1	+	++
7	61	M	T2N2M0	10	G1	++	++
8	77	F	T2N2M0	15	G1	++	+++
9	52	M	T1N1M0	7	G1	0	+
10	49	M	T1N0M0	4	G2	0	0
11	37	M	T1N1M0	8	G1	0	++
12	66	M	T1N0M0	4	G2	+	0
13	65	F	T1N0M0	4	G2	+	+
14	45	F	T1N0M0	5	G1	+	+
15	66	M	T1N0M0	5	G1	0	++
16	47	M	T1N0M0	5	G1	+	+
17	52	M	T1N0M0	5	G1	+	+
18	50	M	T2N1M0	10	G1	++	++
19	54	M	T2N2M0	19	G2	++	+++
20	63	F	T1N0M0	4	G2	0	++
21	60	M	T2N1M0	13	G2	0	+
22	55	M	T1N0M0	5	G1	+	0
23	70	F	T2N0M0	8	G2	+	+
24	75	F	T1N0M0	5	G3	++	0
25	56	M	T2N1M0	11	G1	0	+
26	86	F	T1N0M0	5	G1	0	++
27	62	M	T1N0M0	5	G3	+	+
28	49	M	T2N0M0	1	G2	+	++
29	64	M	T1N0M0	8	G1	0	+
30	28	F	T2N2M0	20	G3	+++	0
31	51	F	T2N0M0	8	G1	++	+
32	44	M	T2N2M0	25	G2	++	+
33	64	M	T2N1M0	17	G1	+++	++
34	66	F	T2N2M0	25	G1	++	++
35	58	M	T2N0M0	23	G2	++	+
36	57	M	T1N0M0	7	G2	++	+
37	65	M	T1N0M0	8	G1	++	+
38	25	F	T1N2M0	17	G3	++	++
39	50	M	T1N0M0	10	G1	+++	+++
40	59	F	T2N2M0	15	G1	++	++
41	55	F	T1N0M0	2	G1	+	++
42	62	F	T1N0M0	5	G2	++	++
43	58	M	T2N2M0	20	G1	++	++
44	48	M	T1N0M0	2	G1	++	++
45	60	F	T1N0M0	1	G1	+	++
46	60	F	T1N0M0	6	G2	++	+
47	43	M	T2N1M0	10	G2	++	+
48	47	M	T2N0M0	6	G2	+	++
49	63	M	T2N0M0	11	G1	++	++
50	74	M	T1N1M0	5	G2	+	+++
51	31	F	T1N0M0	6	G1	+	++

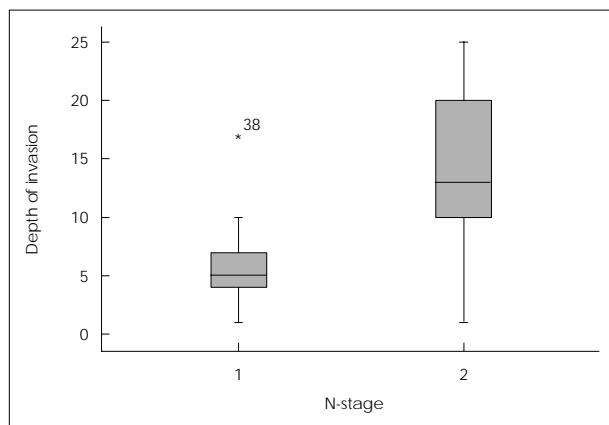
pTNM : pathologic TNM stage, G1 : well differentiated squamous cell carcinoma, G2 : moderately differentiated squamous cell carcinoma, G3 : poorly differentiated squamous cell carcinoma, 0 : no expression, + : weak expression, ++ : moderate expression, +++ : marked expression

## 조기 구강설암의 경부 전이 인자 분석

암종은 19예(37.3%), 미분화(poorly differentiated) 암종은 4예(7.8%)였으며 조직학적 분화도와 N병기간에는 통계적으로 유의한 관련성이 없었다( $p=0.553$ ).

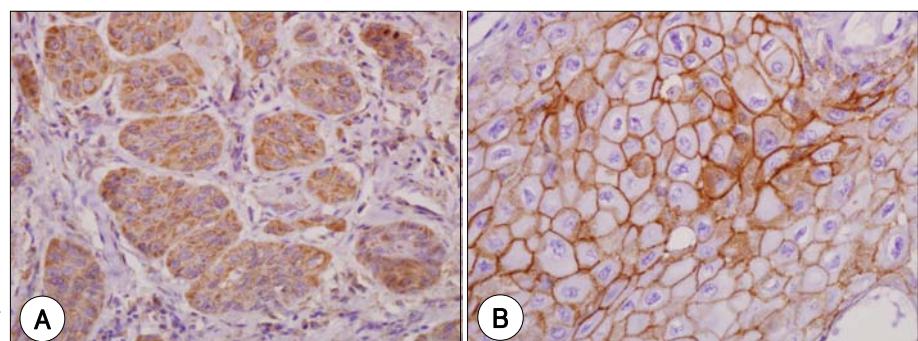


**Fig. 1.** Relationship between tumor depth of invasion and cervical lymph node metastasis. There was statistically significant difference between the tumor depth of invasion and N-stage (depth of invasion in N0 stage= $5.89 \pm 4.16$  mm, depth of invasion in N1 stage= $10.43 \pm 3.91$  mm, depth of invasion in N2 stage= $18.38 \pm 5.18$  mm) ( $p<0.001$ ).



**Fig. 2.** Relationship between tumor depth of invasion and primary tumor size. There was statistically significant difference between the tumor depth of invasion and T-stage (depth of invasion in T1 stage= $5.64 \pm 3.11$  mm, depth of invasion in T2 stage= $14.00 \pm 6.94$  mm) ( $p<0.001$ ).

**Fig. 3.** The expression by immunohistochemical analysis in early squamous cell carcinoma of the oral tongue. VEGF (A), E-cadherin (B) is expressed in the cytoplasm (original magnification  $\times 400$ ).



## VEGF의 면역조직화학적 발현 양상

VEGF는 전체 49예 중 23예(46.9%)에서 Grade 2 이상의 발현을 보였다(Fig. 3). 경부 림프절 전이 여부에 따른 VEGF의 발현 정도는 통계적으로 의미 있는 관련성이 있었다( $p=0.009$ ). 또한 T병기에 따른 VEGF의 발현 정도에서도 유의한 관련성이 있었다( $p=0.023$ ). 그러나 조직학적 분화도에 따른 VEGF의 발현 정도는 유의한 관련성이 없었다( $p=0.776$ ).

## E-cadherin의 면역조직화학적 발현 양상

E-cadherin은 전체 51예 중 27예(52.9%)에서 Grade 2 이상의 발현을 보였다(Fig. 3). 경부 림프절 전이 여부( $p=0.240$ ), T병기( $p=0.400$ )에 따른 E-cadherin의 발현 정도는 유의한 관련성이 없었다. 그러나 조직학적 분화도에 따른 E-cadherin의 발현 정도는 통계적으로 의미 있는 관련성이 있었다( $p=0.026$ ).

## 생존율 분석

Kaplan-Meier 방법에 의한 조기 구강 설암 환자의 5년 생존율은 86%였고 T병기에 따른 생존율에 차이가 있어 T1 병기의 생존율(92.0%)이 T2병기의 생존율(76.8%)에 비해 유의하게 높았다( $p=0.024$ ). 하지만 N병기( $p=0.445$ ) 및 VEGF( $p=0.391$ ), E-cadherin( $p=0.754$ )의 발현 정도와 생존율 간에는 통계적으로 유의한 연관성이 없었다.

## 고 찰

구강 편평상피세포암종은 침습성이 강하고 초기에 경부 림프절 전이를 잘하며 미세전이가 많아 술 후 재발률이 높고 재발 후 치유율이 낮은 특성이 있으며, 치료 후 발생하는 구강의 기능장애 때문에 두경부 영역에서 치료하기 힘든 질환 중 하나이다. 미국에서 집계된 통계에 따르면 구강암이 전체 두경부암 중 17.6%를 차지하며 후두암(20.9%)

다음으로 발생 빈도가 높은 암이다.<sup>1)</sup> 구강암은 남자에게서 주로 발생하고(60.2%) 대부분 조직학적으로 편평상피세포암종(86.3%)이다.<sup>9)</sup> 구강암 중 설암이 31.9%로 가장 빈번히 발생하며, 설암의 원인 인자로 불량한 구강위생, 음주, 흡연, 매독성 설염 등이 있다.<sup>9)</sup> 설암은 설기저부암에 비하여 분화가 좋고 예후가 양호하여 전체 설암의 75% 정도가 T2 이내의 조기암으로 발견된다. 하지만 다른 두경부 영역과 달리 구강설은 혈관계 및 림프계가 잘 발달되어 있어 경부 림프절 전이의 빈도가 높으며, 진단 당시 전체 설암 환자의 40%가 경부 림프절 전이가 있다.<sup>10)</sup> 구강설암의 잠복 전이율은 저자들마다 20~70%로 다양하게 보고하고 있는데, Teichgraeber 등은 49명의 환자 중 17명인 35%의 경부 잠복 전이율을 보고하였고,<sup>11)</sup> Shah 등은 구강설 편평 세포암종에서 경부 괴청술을 시행하여 확인한 결과 31%의 경부 잠복 전이율을 보고하였다.<sup>12)</sup> Spiro 등은 설암의 경부 림프절 전이의 가장 중요한 인자는 종양의 크기나 병기가 아닌 종양의 침습 깊이라고 하였으며, 종양의 침습 깊이는 환자 생존에 영향을 주는 가장 중요한 예후 인자라고 하였다.<sup>2)</sup> Iwai 등은 구강설암 환자의 병리조직학적 종양의 침습 깊이와 MRI에서 보이는 침습 깊이를 비교한 연구에서 병리 조직 검사의 침습 깊이가 37.5% 정도 종양이 줄어드는 것으로 보고하였으며, MRI상 6 mm 이상의 환자는 경부 청소술을 시행하는 것이 바람직하다고 하였다.<sup>13)</sup> 이번 연구에서는 병리 조직학적 표본을 사용하여 종양의 침습 깊이를 조사하였는데 추후 MRI나 초음파를 이용한 침습 깊이의 측정을 통해 술전에 경부림프절 전이를 예측할 수 있는 연구가 필요하리라 사료된다. Byers 등은 구강 설암에서 종양의 근육 침습 깊이와 함께 조직학적 분화도를 잠복 전이를 예측하는데 유용한 인자로 보고하였으며,<sup>14)</sup> Hiratsuka 등은 경부림프절의 잠복 전이가 있었던 군과 그렇지 않은 군 사이의 5년 생존율은 각각 94%와 51%로 통계적으로 유의한 차이가 있다고 보고하였다.<sup>15)</sup> 하지만 Keski-Säntti 등에 의하면 조기구강설암 환자에서 침습 깊이, T병기는 경부 잠복 전이와 관련이 있으나 침습 깊이, T병기, N병기, 조직학적 분화도 등은 생존율과 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었다고 발표하였다.<sup>16)</sup> 또한 O-charoenrat 등도 5 mm 이상의 침습 깊이만이 생존율에 영향을 미치고 T병기, N병기, 침습 양식, 조직학적 분화도 등은 생존율과 연관성이 없다고 하였다.<sup>17)</sup> 본 연구에서 침습 깊이는 경부 림프절 전이 및 원발 부위 종양의 크기와 통계적으로 유의한 관련성이 있었으며, 이 중 원발 부위 종양의 크기는 생존율과의 유의한 관계가 관찰되었다. 하지만 경부 림프절 전이와 생존율과는 통계적으로 유의한 연관성이 나타나지 않았는데 이는

수술 후 N2병기 이상의 림프절 전이가 관찰된 예에서 추가적으로 방사선 치료를 시행함으로써 나타난 결과라 생각된다.

최근 암발생의 원인이나 발생 과정에 대한 연구로 암의 예방 및 치료에 도움을 얻고자 하는 노력이 많다. 암은 세포 증식의 비정상적인 증가에 의해 발생한다고 설명되어져 왔으나 그 외에도 최근 세포자멸사(apoptosis)의 이상과 신생혈관형성(angiogenesis)이 중요한 역할을 한다는 의견이 주목받고 있다. 신생혈관형성은 기존의 혈관으로부터 새로운 혈관을 만드는 과정으로 종양의 증식과 전이에 필수적이다.<sup>18)</sup> 복잡한 신생혈관 형성 과정이 기존 혈관의 기저막을 파괴하고 내피세포의 이주를 촉진하며, 또한 종양의 신생 혈관은 정상 혈관보다 혈관벽이 약하여 보다 쉽게 암세포가 침습할 수 있어 림프절 전이의 통로가 될 수 있으므로 신생혈관 형성은 암세포의 성장과 전이에 중요하다. 1971년 Folkman 등이 종양의 성장과 혈관신생이 밀접하게 연관되어 있다는 보고를 한 이후 여러 혈관신생 인자가 알려져 있다. 이중 VEGF는 34~46 kD의 당단백으로 강력한 혈관신생 촉진 인자로서 혈관 내피세포에 선택적으로 작용하여 주변 조직에서 종양으로의 신생혈관생성을 촉진시키고 혈관의 투과성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 121, 165, 189, 206개 아미노산을 가진 4개의 이형체로 이루어져 있고 이 중 VEGF 121과 VEGF 165만이 세포외로 분비되어 기능을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>19)</sup> VEGF는 처음 신경교종에서 역할이 밝혀진 후 여러 조직에서 발현이 보고되었고, 식도암, 소세포폐암, 갑상선암, 유방암, 자궁경부암 등에서의 연관성이 발표되었으며 최근 두경부암에서 신생혈관형성에 중요하게 관여하는 것으로 밝혀지고 있다. 본 연구에서 VEGF는 전체 49예 중 23예(46.9%)에서 Grade 2 이상의 발현을 보였으며 VEGF의 발현과 미세혈관 밀도 및 림프절 전이 여부와 유의한 상관 관계가 관찰되어 VEGF가 혈관 신생, 종양 발생 및 림프절 전이에 관여한다는 것을 확인하였다.

최근 암세포의 침습성에 세포간 유착에 관여하는 여러 가지 세포부착분자에 대한 연구가 진행되어 왔으며 이러한 물질들 중 하나인 cadherin은 120 kD의 막성 당단백질로서, 칼슘이온-의존성의 동종친화성 상호작용으로 세포들을 연결시켜 태생기의 발달과 성인의 조직구조 유지에 주된 역할을 한다.<sup>20)</sup> Cadherin은 조직 분포와 면역학적 특이성에 따라 E-, N-, P-cadherin의 여러 아군(subclass)으로 나누어지는데, 이들은 모두 유사한 분자량 및 칼슘이나 단백분해효소에 대한 민감도를 가지고 있다.<sup>21)</sup> 악성 종양의 예후인자로서 E-cadherin에 대한 연구는 활발히 진행되어

두경부암종 영역에서는 Sorscher 등과 Williams 등은 분화도가 낮을수록 E-cadherin의 발현정도가 감소하는 상관관계를 보인다고 하였으며, Schipper 등이나 Yoo 등은 E-cadherin의 발현이 림프절 전이여부와 연관이 있는 것으로 보고하였다.<sup>22-25)</sup> 본 연구에서 E-cadherin은 전체 51 예 중 27예(52.9%)에서 Grade 2 이상의 발현을 보였으며 조직학적으로 암종의 분화도가 높을수록 E-cadherin의 발현 정도가 높게 나와 통계적으로 의미 있는 관련성이 있었지만, E-cadherin의 발현과 경부 림프절 전이 여부, 미세 혈관 밀도, T병기와는 유의한 관련성을 관찰되지 않았다.

## 결 론

본 연구를 통해 조기 구강설 편평상피세포암종에서 임상적 병기뿐 아니라 침습 깊이, VEGF 등의 면역조직학적 염색을 통한 경부전이의 예측이 향후 조기 구강설 편평상피세포암종 환자에서 수술 범위 및 예후를 결정하는데 유용하게 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어 : 설암 · 림프절 전이 · 경부 청소술 · 면역화학염색.

## REFERENCES

- 1) Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. *The national cancer data base report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124 (9):951-62.
- 2) Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. *Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. Am J Surg* 1986;152 (4):345-50.
- 3) Warburton G, Nikitakis NG, Roberson P, Marinos NJ, Wu T, Sauk JJ Jr, et al. *Histopathological and lymphangiogenic parameters in relation to lymph node metastasis in early stage oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg* 2007;65 (3):475-84.
- 4) Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H. *Angiogenesis: An update. Histol Histopathol* 1994;9 (4):807-43.
- 5) Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. Am J Pathol* 1995;146 (5):1029-39.
- 6) Nickoloff BJ, Osborne BA, Miele L. *Notch signaling as a therapeutic target in cancer: A new approach to the development of cell fate modifying agents. Oncogene* 2003;22 (42):6598-608.
- 7) Grabher C, von Boehmer H, Look AT. *Notch 1 activation in the molecular pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer* 2006;6 (5):347-59.
- 8) Dang TP, Gazdar AF, Virmani AK, Sepetavec T, Hande Kr, Minna JD, et al. *Chromosome 19 translocation, overexpression of Notch3, and human lung cancer. J Natl Cancer Inst* 2000;92 (16):1355-7.
- 9) Funk GK, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. *Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: A National Cancer Data Base report. Head Neck* 2002;24 (2):165-80.
- 10) Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. *Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. Head Neck* 1992;14 (5):359-63.
- 11) Teichgraeber JF, Clairmont AA. *The incidence of occult metastasis for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: Treatment rationale. Head Neck Surg* 1984;7 (1):15-21.
- 12) Shah JP, Candela FC, Poddar AK. *The patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinoma of the oral cavity: Cancer* 1990;66 (1):109-13.
- 13) Iwai H, Kyomoto R, Ha-Kawa SK, Lee S, Yamashita T. *Magnetic resonance determination of tumor thickness as predictive factor of cervical metastasis in oral tongue carcinoma. Laryngoscope* 2002 Mar;112 (3):457-61.
- 14) Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NH, et al. *Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? Head Neck* 1998;20 (2):138-44.
- 15) Hiratsuka H, Miyakawa A, Nakamori K, Kido Y, Sunakawa H, Kohama G. *Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer* 1997;80 (3):351-6.
- 16) Keski-Santti H, Atula T, Tikka J, Hollmén J, Mäkitie AA, Leivo I. *Predictive value of histopathologic parameters in early squamous cell carcinoma of oral tongue. Oral Oncol* 2007;43 (10):1007-13.
- 17) O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al. *Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. Oral Oncol*. 2003;39 (4):386-90.
- 18) Folkman J. *What is the evidence that tumors are angiogenesis-dependent? J Natl Cancer Inst* 1990;82 (1):4-6.
- 19) Simonetti O, Lucarini G, Bernardini ML, Simoncini C, Biagini G, Ofidiani A. *Expression of vascular endothelial growth factor: Apoptosis inhibitors (survivin and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphencyprone treatment: An immunohistochemical study. Br J Dermatol* 2004;150 (5):940-8.
- 20) Takeichi M. *Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. Science* 1991;251 (5000):1451-5.
- 21) Takeichi M. *The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. Development* 1988;102 (4):639-55.
- 22) Sorscher SM, Russack V, Cagle M, Feramisco JR, Green MR. *Immunolocalization of E-cadherin in human head and neck cancer. Arch Pathol Lab Med* 1995;119 (1):82-4.
- 23) Williams HK, Sanders DS, Jankowski JA, Landini G, Brown AM. *Expression of cadherins and catenins in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med* 1998;27 (7):308-17.
- 24) Schipper JH, Unger A, Jahnke K. *E-cadherin as a functional marker of the differentiation and invasiveness of squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994;19 (5):381-4.
- 25) Yoo CY, Kim SH, Jung BG, Chung DH. *Expression of E-cadherin in squamous cell carcinomas of the head and neck. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 1996;39 (1):45-50.