

# Adenocarcinoma, NOS의 세포 형태학적, 구조적인 특징에 관한 연구

김보경, 강경림, 이재일\*

서울대학교 치의학대학원 구강병리학 교실

<Abstract>

## The Morphologic and Architectural Characteristics of Adenocarcinoma, NOS in the Salivary Glands

Bo-Kyoung Kim, Kyung-Rim Kang, Jae-Il Lee\*

Department of Oral Pathology, College of Dentistry, Seoul National University

As the designated name, adenocarcinoma, not otherwise specific (ANOS) revealed lack of histomorphologic characteristics that could classify the tumors under specific name. ANOS had nothing in common with other salivary gland malignancies, but glandular differentiation. The purpose of this study is to find out the solid characteristics of ANOS on the base of cytological and architectural features. 20 ANOS cases were studied. We identified 20 patients with salivary adenocarcinoma, not otherwise specified, ranging in age from 26 to 76 years (median, 53.85 years), with slight female predilection (female 11: male 9). The minor salivary gland was the most common site of tumor origin, especially on the palatal area (11 out of 20). The size of tumor was from 1.0 to 7.0 (median 3.07). For the histopathological analysis, we classified the tumors by cytological and architecture patterns. Basaloid and epitheloid cytological patterns were showed with solid, microcystic/pseudocystic architecture. We found invasive growth patterns in 7 out of 20 cases. Reviewing and classifying the common features of ANOS could be helpful to make a diagnosis of malignant salivary gland tumors.

*Key words* : ANOS (Adenocarcinoma, Not Otherwise Specified), Myoepithelial Cells, Salivary Gland Tumor

### I . INTRODUCTION

타액선에 발생하는 여러 종류의 양성 및 악성 종양이 알려져 있으며 이들 종양의 임상적, 조직학적 양상은 매우 다양하다. 대표적인 타액선 양성 종양으로는 다형성선종(pleomorphic adenoma), 호산성과립세포종(oncocytoma) 등이 있고, 악성 종양으로는 점액표피양암종(mucoepidermoid carcinoma), 선양낭성암종(adenoid cystic carcinoma) 등이 있다. 이미

알려져 있는 분류에 속하지 못하는 타액선 악성종양들도 존재하며<sup>1)</sup>. 이러한 종양들을 선암 NOS(Adenocarcinoma Not Otherwise Specified; ANOS)라고 부르고 있다. 연구에 따라 차이는 있으나, ANOS는 타액선 암종 중 세 번째로 높은 발병률을 보이는 악성 종양이며 전체 타액선 악성 종양의 4.3%~17.8%를 차지한다<sup>2)</sup>. ANOS의 예후는 5년 생존율 65.2%, 10년 생존율은 36%<sup>3)</sup>, 15년 생존율은 31~54%로 비교적 나쁜 편이고 또한 이는 암종의 등급에 따라 다르다<sup>4)</sup>. ANOS의 다양한 등급은 소포(acinar)와 관강세포(luminal cells)의 분화도에 따라 나누어진다<sup>3)</sup>. AFIP(Armed Forces institute of pathology) 연구에서는 49%가 소타액선에서 59%가 대타액선에서 발생하였다고 보고하였고, 대타액선에서의 호발부위는 악하선, 설하선, 이하선 순이고, 소타액선에서 생길

\* Correspondence: Jae Il Lee, Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Seoul National University, 28 Yeongun-dong, Chongro-gu, Seoul, Korea.  
Tel: +82-2072-3621; Fax: +82-764-6088  
E-mail: jilee@snu.ac.kr

Received: Dec 08, 2014; Revised: Jan 09, 2015; Accepted: Jan 24, 2015

때에는 입천장, 협점막, 혀, 상, 하순의 순서대로 발생한다<sup>5)</sup>. 또한 2012년 Deng 등의 연구에 의하면 ANOS는 전체적으로는 대타액선에서 더 자주 발생하였고, 최호발 부위는 이하선과 입천장의 순이었다<sup>3)</sup>. 임상적으로는 단독 병소로, 자각증상이 없는 종괴를 형성한다. 조직학적으로는 명확한 선(glandular) 또는 관양(duct-like) 구조의 증식이 관찰되며, 침습적인 성장 양상이 특징적이다<sup>5)</sup>. ANOS를 구분할 수 있는 조직형태학적인 특징이 아직 정립되지 않아 이를 확인 할 수 있는 여러 방법을 이용한 선행 연구들이 있었으나 아직까지는 확실하게 정립되지는 못했다<sup>1)</sup>. 그러므로 ANOS의 조직형태학적인 특징을 확인하고 이를 분류하기 위한 연구가 필요하고, 더 나아가서 여러 실험 기법을 통해 유용한 진단 표지자를 정립하여 ANOS의 카테고리를 더 세분화함으로써 정확한 진단에 도움이 될 수 있도록 하는 것이 필요하다.

2004년 Savera 등은 타액선 암종을 조직학적, 형태학적으로 분류하였는데, 분류 기준으로 크게 세포학적 분류와 암종 전체 구조, 두 가지를 이용하였다. 세포학적 분류는 angulate/basaloid cells, epitheloid cells, clear cells, spindle cells, plasmacytoid cells 로 나누었고, 암종의 구조적 패턴은 myxoid, solid, reticular, microcystic/pseudocystic, cribriform/pseudoglandular로 나누어 분류하였다<sup>6)</sup>. 본 연구에서는 Savera 등의 분류법을 이용하여 다른 암종으로 혼동되기 쉬운 ANOS에서 임상병리적, 세포형태적, 구조적 특징을 분석해보고자 한다.

## II. MATERIALS AND METHODS

2004년부터 2013년 1월까지 서울대학교 치과병원 구강병리과에서 진단된 ANOS 35증례 중 재검색이 가능하고 파라핀 블록이 충분한 20례를 대상으로 하였다. 이들 증례에서 성별, 연령, 발생 부위, 임상 소견을 의무기록으로 확인하고 세포형태학적, 구조적 특징을 Savera 등의 논문을 참조하여 분류하였다<sup>6)</sup>.

### 1. 세포형태학적 분류기준:

- angular/basaloid cells 작은 과염색성의 핵과 호산성의 세포질로 이루어져있다.
- epitheloid cells 크고 다각형의 세포들인 소포성의 핵과 풍부한 세포질로 이루어져 있다.
- clear cells 투명한 세포질로 이루어져 있다.
- spindle cells 호산성의 세포질을 보인다.
- plasmacytoid (hyaline) cells 특이한 핵과 호산성의 세포질이 풍부하게 보인다.

### 2. 구조적 패턴

- myxoid: chondro-myxoid matrix한 부분이 많아 종양세포들이 느슨하게 배열되어 있다.
- solid(non-myxoid): 종양세포들이 nest, sheet를 이루고 있다.
- microcystic/pseudocystic: 다양한 크기의 낭 처럼 보이는 공간이 형성되어 있다.
- cribriform/pseudoglandular: 상피양의 세포들이 무리를 이루어 loose cribriform 구조를 이루고 있다.

## III. RESULTS

### 1. 임상병리학적 특징

성별: 남성에서 9 증례, 여성에서 11 증례가 관찰되었다. 연령: 환자 연령은 26세부터 76세까지 분포하였으며 평균 연령은 53.85세였다. 70대가 전체의 35% (7증례)로 가장 높은 비율을 차지하였으며, 30대는 25% (5증례), 50대는 20% (4증례), 40대는 10% (2증례) 그리고 20대와 60대는 5% (1증례), 에서 발생한 것으로 확인되었다. 발생 부위: 소타액선 14증례, 대타액선에서 6증례가 관찰되었고, 그 위치는 입천장 55 % (11증례), 이하선 20% (4증례), 악하선에서 10% (2증례), 후구치 부위에서 10% (2증례), 협, 설측 점막에서 5% (1증례)가 발생하였다. 병소 크기: 병소의 장경은 1.0 - 7.0 cm 이었으며, 평균 장경은 3.07 cm 이었다.

주변 조직으로의 침습: 20 증례 중 7개의 증례에서 주변 조직

**Table 1.** Clinicopathologic details for 20 patients with salivary adenocarcinoma, not otherwise specified

Gase No.	Age	Sex	Location	Size (cm)	Invasion
1	35	M	Minor salivary gland/palate	6.0×4.5×4.1	없음
2	56	M	Major salivary gland/parotid	2.6×2.4×1.5	없음
3	72	F	Minor salivary gland/retromolar	3.0×3.0×2.5	○
4	37	M	Major salivary gland/parotid	1.0×0.6×0.5	없음
5	31	F	Minor salivary gland/buccal and palatal mucosa	4.9×2.7	○
6	72	M	Minor salivary gland/retromolar	2.5×2.3×1.5	없음
7	41	F	Minor salivary gland/buccal and lingual mucosa	4.0×3.0×3.0	○
8	70	F	Minor salivary gland/palate	2.0×2.0×1.2	없음
9	74	F	Minor salivary gland/palate	2.8×2.7×2.0	○
10	56	M	Major salivary gland/parotid	2.6×2.4×1.5	없음
11	44	M	Major salivary gland/parotid	1.7×1.5	○
12	38	F	Major salivary gland/submandibular	1.5×2.0	○
13	70	F	Minor salivary gland/palate	4.0×3.5×2.5	확인 안 됨
14	76	M	Minor salivary gland/palate	1.8×1.5	없음
15	54	M	Minor salivary gland/palate	4.0×3.5×2.0	확인 안 됨
16	64	F	Minor salivary gland/palate	1.0-1.5	확인 안 됨
17	26	M	Minor salivary gland/retromolar	1.0-1.5	확인 안 됨
18	70	F	Minor salivary gland/palate	4.0×2.5×1.5	없음
19	56	F	Minor salivary gland/palate	7.0×4.5×4.0	확인 안 됨
20	35	F	Major salivary gland/submandibular	4.0×2.0	○

으로의 침습을 보였다.

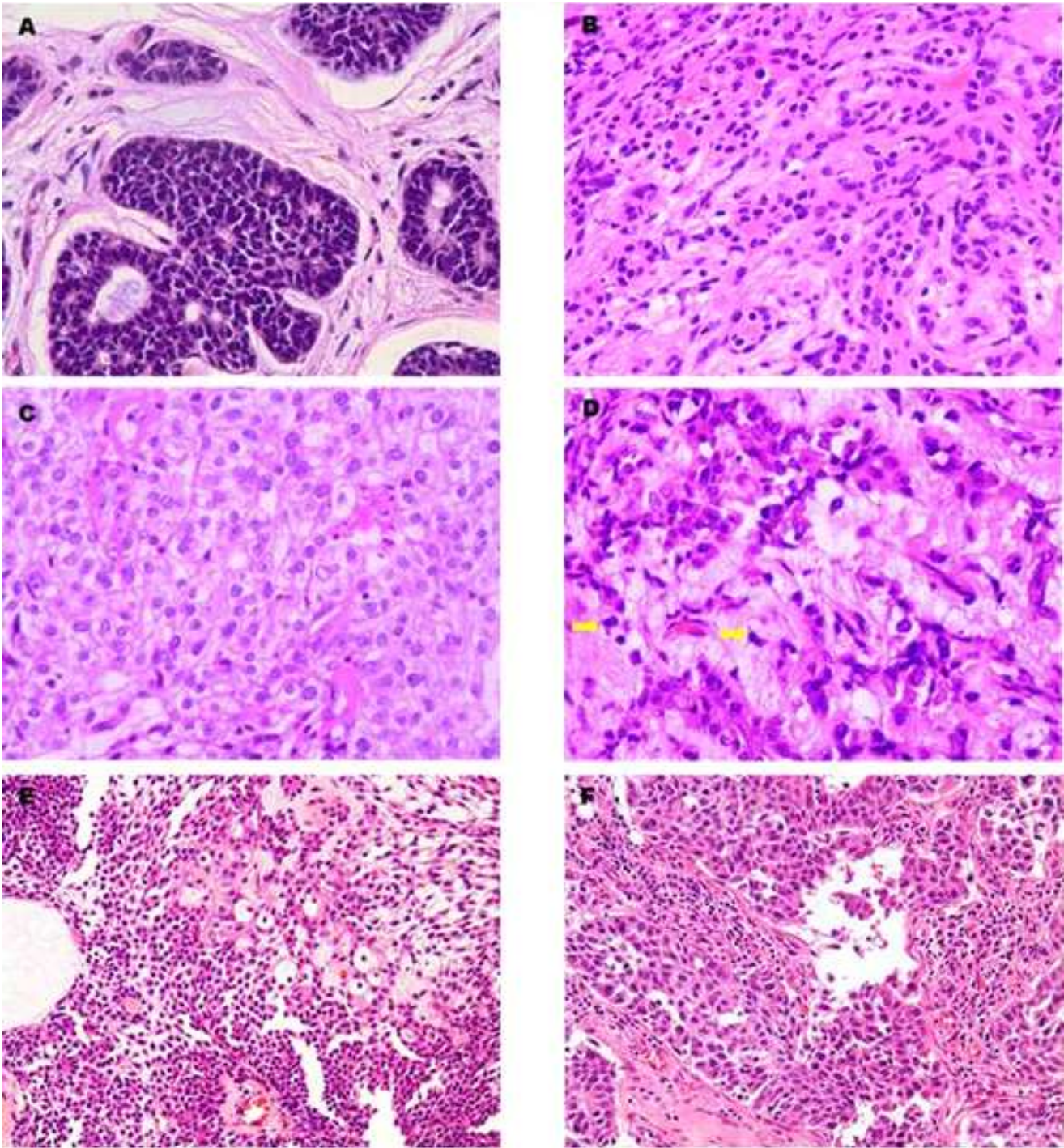
## 2. 조직병리학적 소견

가장 흔하게 관찰된 세포 형태는 basaloid 와 epitheloid 한 모양의 세포들이었고, 이런 종양성 상피들이 이루는 구조는 solid 16례, microcystic/pseudocystic 4례가 관찰되었다. 가장 흔한 구조물은 상피양(epitheloid) 세포질을 가진 세포들이 solid 또는 microcystic/pseudocystic 한 구조로 이루어진 형태였다. 그리고 20증례 중에 7개의 증례(35%)에서 침습적인 성장 양상을 보였다.

## IV. DISCUSSION

ANOS는 대타액선과 소타액선에서 발생하는 악성 병소이

다. ANOS에 악성 타액선 종양의 4.3~17.8%를 차지한다고 보고되어 있다<sup>2)</sup>. 본 연구에서는 서울대학교치과병원에 내원한 환자들 중 ANOS로 진단된 20명의 환자의 임상병리학적, 조직병리학적 특징을 확인하였다. ANOS의 임상병리학적 소견은 연구에 따라 다르게 나타나는데<sup>7-10)</sup>, 2008년 AFIP의 보고에서는 여성 54% 남성이 46%로 여성에서 더 많이 발생한 것으로 조사되었으며, 발생연령은 3세부터 94세까지 다양했고 평균 59세였다. 또한 10세 이전에 발생하는 경우는 3%에 불과하였다. 부위는 대타액선에서 59%로 조금 더 높게 발생하였고 대타액선 발생부위는 악하선, 설하선, 이하선 순으로 발생하였다. 소타액선에서는 41%가 발생하였고 입천장, 혀, 측, 상 하순 순으로 발생하였다. 병소의 크기는 2-8 cm정도로 보고되었다<sup>5)</sup>. 반면에 2012년 Deng 등의 연구에서는 남성이 64.3% 여성이 35.7%로 남성에서 발생하였고, 대다수가 40-60대에서 발생하였으며 10세 이전에 발생하는 경우는 관찰되지



**Figure. 1.** Cytological patterns. A, Angulate/basaloid cells in ACC (X 400). B, Epithelioid cells in ANOS(X 400). C, Clear cells in EMC(X 400). D, Plasmacytoid(hyaline) cells in PA(X 400). E and F, Mixture of a few types(X 200).

- \* These slides reviewed to distinguish ANOS'cytomorphologic patterns
- \* ACC: Adenoid cystic carcinoma
- \* ANOS : Adenocarcinoma Not Otherwise Specified
- \* EMC: Epithelial-Myoepithelial carcinoma
- \* PA: Pleomorphic adenoma

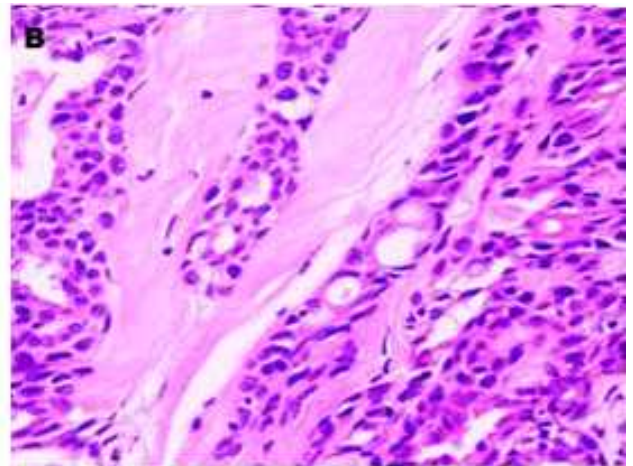
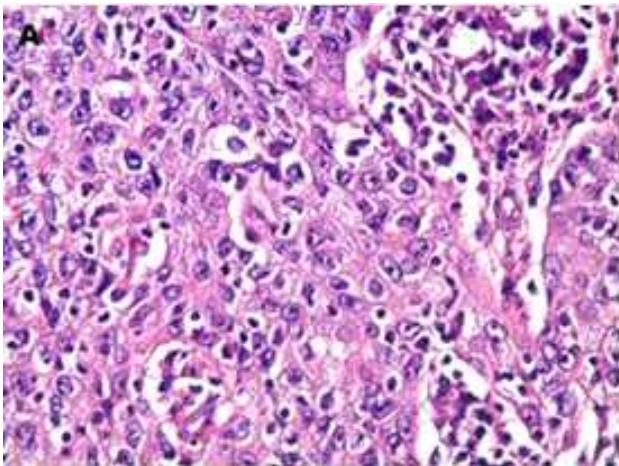
않았다. 발생부위는 대타액선과 소타액선에서 1:1로 동일하게 발생하였고, 위치는 이하선과 입천장에서 주로 발생하였다고 보고했다<sup>3)</sup>. 본 연구에서는 여성(11/20)이 남성(9/20)보다 조금 더 높게 발생하였고 연령은 20-70대까지 다양하게 나타났지만 70대에서 가장 많은 35%, 30대가 25%를 차지했고 20대와 60대에서 가장 낮은 5% 발병율이 나왔다. 병소의 부위는 입천장 55% (11증례), 이하선 20% (4증례), 악하선에서 10% (2증례), 후구치 부위에서 10% (2증례), 혀, 설측 점막에서 5%(증례)가 발생하였다. 병소의 크기는 1.0-7.0 cm 로 다양하였고 평균 장경은 3.07 cm이었다. 발생부위, 성별, 연령 등이 선행 연구와 일치하지 않는 이유로 지역적, 환경적, 여러 원인들을 고려할 수 있겠으며, 또한 연구에 포함된 증례의 수에 차이가 큰 것도 한 가지 요인이 될 것이다.

조직병리학적 소견으로 조직의 구조를 연구한 이전의 자료를 찾아보면 Matsuba 등은 ANOS 병소의 등급(grade)은 선(gland) 형성과 관련이 있다고 보고했다<sup>11)</sup>. 이들은 병소가 50% 이상의 선(glandular) 또는 선포세포(acinar)의 분화를 보이면 높은 등급(high grade)라고 볼 수 있다고 주장하였다<sup>7)</sup>. 그러나 Li 등 90%의 선 분화(glandular differentiation)를 보였어도 높은 등급으로 볼 수 없었다고 반박하였다<sup>1)</sup>. 그는 높은 등급의 ANOS는 1가지 이상으로 이루어진 세포형태적, 구조적 특징과 함께, 핵의 이형성, 많은 수의 핵분열과 비정상적 핵분열 형태, 다른 곳으로의 전이와 괴사(necrosis)을 보여야

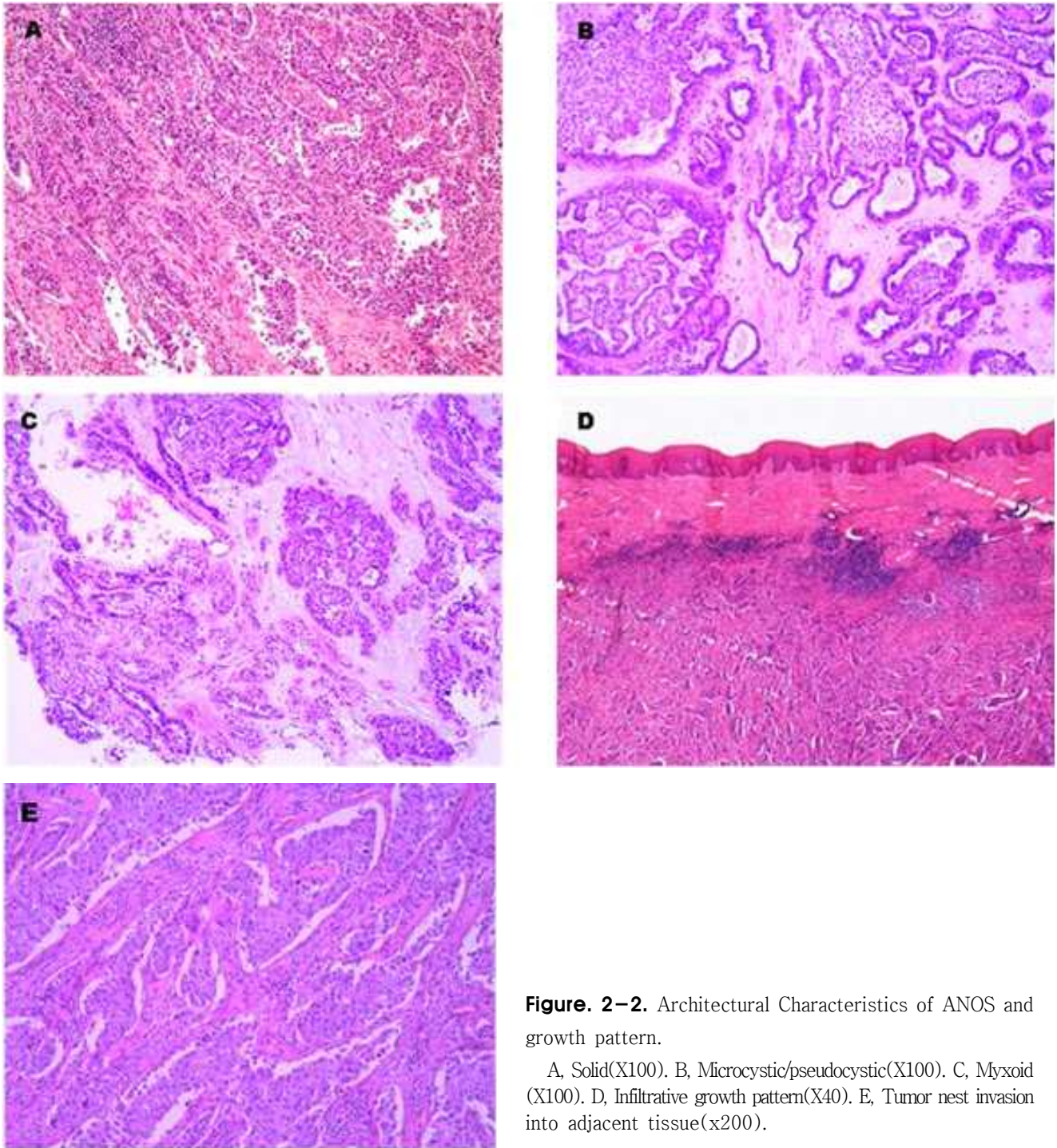
한다고 주장하였다<sup>1)</sup>. 또한 이 등급 분류에 있어 Brandwein 등은 전이의 공격적인 형태는 종양이 작은 섬(small island) 또는 선(strands)으로 구성되었고 이 작은 섬에 1mm 정도의 정상적인 조직들이 섞여 있다고 했다<sup>12)</sup>. 그러므로 ANOS의 등급을 나누는 데 기본이 되는 세포 형태와 종양의 구조는 아직도 확고하게 정립 되어있지 않으며 좀 더 많은 연구들이 뒷받침되어야 할 것이다. 본 연구에서 세포 형태로는 basaloid 한 세포와 epitheloid 한 세포들이 주를 이루고 있으며 거의 대부분이 solid 한 형태를 이루고 있었다. 20 증례 중 7증례에서 암종의 침습적 성장 형태(invasive growth pattern)가 나타났다. 이러한 성장형태는 암종의 침습적 성장이 특징적이라고 보고한 기존의 AFIP의 연구와는 약간 차이가 있다.

또한 본 연구처럼 암종의 기본적인 형태에 대한 연구 외에 Avi 등은 타액선 암종의 진단에 근상피세포의 형태를 이용하는 방법을 보고한 바 있다<sup>13)</sup>. 이들은 타액선 종양에서의 근상피세포는 항상 분화가 잘 되므로 진단에 이용하기 좋으며 근상피세포가 여전히 암종을 조절하는데 역할을 한다고 했다. 또한 Sternlicht 등은 1996년 연구에서 근상피가 암종의 성장에 필요한 혈관형성을 억제한다고 보고한 바 있으며<sup>14)</sup>, 이들의 후속연구에서 근상피세포가 타액선 암종의 성장과 침습, 그리고 세포의 분화를 조절하는 역할을 할 수도 있다고 서술하였다<sup>15)</sup>.

이번 연구는 20 증례를 분석하여 ANOS의 기본적인 형태적



**Figure. 2-1.** Two Major types of Cytological Characteristics of ANOS  
A, Epitheloid(x400) B, Basaloid((x400).



**Figure. 2-2.** Architectural Characteristics of ANOS and growth pattern.

A, Solid(X100). B, Microcystic/pseudocystic(X100). C, Myxoid (X100). D, Infiltrative growth pattern(X40). E, Tumor nest invasion into adjacent tissue(x200).

특성을 연구하였다. ANOS에서 보이는 근상피세포와 근상피 세포가 발견되는 암종의 비교 분석을 통해, ANOS 진단과 분류에 도움이 될 수 있도록 하는 후속 연구가 필요하다.

## V. REFERENCES

1. Li J, Wang BY: Salivary Adenocarcinoma, Not Otherwise Specified A collection of Orphans. Arch Pathol Lab 2004;128:1385–1394.
2. Auclair PL, Ellis GL: Adenocarcinoma, not otherwise specified. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical Pathology of the Salivary Glands. Philadelphia 1991; 318–332.
3. Deng R, Tang E, Huang X, Hu Q: Salivary adenocarcinoma, not otherwise specified: a clinico– pathological study of 28cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012;113:655–660.
4. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW: Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study of 204 patients. Am J Surg 1982;144:423–431.
5. Ellis GL., Auclair PL.: AFIP ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY Series 4; Tumors of the Salivary Glands. AFIP Press 2008;196–204.
6. Saveria AT, Zarbo RJ: Defining the role of myoepithelium in salivary gland neoplasia. Adv Anat Pathol 2004;11: 69–85
7. Wolhweg–Majert B, Wolff KD, Holzle F: Advanced malignant minor salivary glands tumors of the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;108:81–89.
8. Bjørnal K, Krogdahl A, Johansen J, Kristensen CA: Salivary gland carcinoma in Denmark 1990–2005: a national study of incidence, site and histology results of the Danish Head and Neck Cancer Group(DAHANCA). Oral Oncol 2011;47:677–682.
9. Li LJ, Li Y, Liu H, Zhao HW: Clinical analysis of salivary gland tumors cases in west china in past 50 years. Oral Oncol 2008;44:192–197.
10. Ito FA, Ito K, de Almeida OP, Lopes MA: Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34:533–536.
11. Matsuba HM, Mauney M, Simpson JR: Adenocarcinoma of major and minor salivary gland origin: a histologic review of treatment failure patterns. Laryngoscope 1988; 98:784–788.
12. Brandwein–Gensler M, Teixeira M, Lewis C: Oral squamous cell carcinoma: histological: risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease–free and overall survival. Am J Surg Pathol. 2005;28:167–178.
13. Avci A, Gunhan O, Cakalagaoglu F, GUnal A, Celasun B: The cell with a thousand Faces: Detection of myoepithelial cells and their contributions in the cytological Diagnosis of Salivary Gland Tumors. Diagn Cytopathol 2012;40:220–227.
14. Sternlicht MD, Safarians S, Rivera SP, Barsky SH: Characterization of the extracellular matrix and proteinase inhibitor content of human myoepithelial tumors. Lab Invest 1996;74:781–796.
15. Sternlicht MD, Kedeshian P, Safarian S, Barsky SH: The human myoepithelial cell is a natural tumor suppressor. Clin Cancer Res 1997;3:1949–1958.

