

# 종양

## Neoplasia

# 6

### 학습 목표

1. 종양의 명명법을 설명할 수 있다.
2. 한국인의 암발생빈도와 생존률에 대한 역할을 설명할 수 있다.
3. 양성종양과 악성종양의 병리학적 특징을 설명할 수 있다.
4. 암의 분자생물학적 특징을 설명하고, 발생기전과 그에 따른 대표 질병을 설명할 수 있다.
5. 침습과 전이를 분자생물학적 측면에서 설명할 수 있다.
6. 종양에 대해 면역을 유발하는 기전과 항종양 면역기전을 설명할 수 있다.
7. 종양의 발생과 성장에 면역과 염증의 중요성을 설명할 수 있다.
8. 유전체 불안정성 기전과 대표 질병을 설명할 수 있다.
9. 암 관련 유전자 조절이상 기전을 설명할 수 있다.
10. 발암물질의 종류와 종양발생기전을 설명할 수 있다.
11. 종양발생 바이러스 종류와 대표적인 종양을 설명할 수 있다.
12. 종양의 침습과 호르몬 교란에 따른 임상양상을 설명할 수 있다.
13. 종양의 등급과 병기를 설명할 수 있다.
14. 암진단 기법의 종류와 적용법에 대해 설명할 수 있다.
15. 종양표지자의 종류와 관련된 암을 설명할 수 있다.

### 주요 내용

- 종양 | 장희경
- 종양의 역학 | 장희경
- 양성종양과 악성종양의 특징 | 장희경
- 암의 분자생물학적 이해 | 장세진
- 종양면역 | 김지훈
- 유전체 불안정성 | 성장욱
- 암 관련 유전자의 조절이상 | 성장욱
- 발암물질에 의한 종양발생 | 강윤경
- 종양의 임상양상 | 배영경
- 종양의 등급과 병기 | 배영경
- 암 진단 | 배영경

## 종양

암(악성종양)은 우리나라에서 질병으로 인한 사망원인 중 1위를 차지하고 있고, 미국 등 서구에서는 순환기 질환 다음으로 두 번째이다. 암은 단일 질환이라기보다는 세포 성장과 증식이 통제되지 않는 세포 기능장애를 공통으로 가지고 있고 자연 경과나 치료에 대한 반응 등 생물학적 습성에 다양성을 보이는 질환군이라고 할 수 있다.

이 장에서는 종양의 정의, 분류와 명칭, 양성 및 악성종양의 형태학적 특징을 기술하고 분자생물학적 최신 정보를 바탕으로 종양이 발생하는 기전, 생물학적 특징, 새로운 암진단과 치료방법 등에 대해서도 설명한다.

### 종양의 정의

종양(tumor 또는 신생물(neoplasm)은 영국 종양학자 윌리스(Willis)에 의하면, 정상과 달리 조절되지 않는 과도한 세포 성장과 증식의 결과로 생긴 비정상적인 조직 덩어리로, 변화를 초래한 자극이 중단되거나 소실되더라도 지속되는 특징을 보인다.

종양은 실질과 바탕질의 두 가지 성분으로 구성되어 있다:

① 실질은 증식하는 종양세포로 구성되며, ② 바탕질은 혈관과 림프관, 면역세포들을 포함한 결체조직으로 구성된다. 종양의 생물학적 행동양상을 결정하는 일차적 요소는 실질 성분이나, 바탕질은 종양세포에 지지적 역할을 하며 종양세포에 혈액을 공급하여 종양의 성장과 확산에 중요한 역할을 한다. 어떤 종양은 결체조직의 양이 적어 부드럽고 살코기 같은 반면, 어떤 종양은 실질세포가 바탕질의 아교질 형성을 자극하여 질기며 단단하고, 심지어 돌처럼 굳는 현상을 볼 수 있는데, 이런 현상을 섬유조직형성(desmoplasia)이라고 한다.

### 종양의 분류

종양은 육안소견, 종양이 유래한 조직, 현미경소견, 생물학적 습성(악성도) 및 발생원인에 따라 분류할 수 있다.

- **양성종양** 양성종양은 세포의 모양이나 조직 구조가 현미경적으로 정상과 유사하며, 발생한 부위에 국한되어 자라고 다른 부위로 확산되지 않아 국소적인 외과 절제로 제거가 가능하다. 즉 환자는 일반적으로 이 종양 때문에 사망하지는 않는다.
- **악성종양** 악성종양은 생물학적으로 미분화된 세포로 구성되어 성장속도가 빠르고 주변 조직을 침범하며 파괴하고, 다른 장기나 조직으로 확산 전이할 수 있어 사망의 원인이 될 수

있다. 그러나 조기에 발견하여 외과적으로 절제하거나 항암 치료나 방사선치료에 의해 성공적으로 치료되는 경우도 있어 악성이 항상 죽음을 의미하는 것은 아니다. 조기에 발견하지 못하면 외과적 처치 후에도 생존율이 낮다. 분화된 종양의 실질세포가 종양이 기원한 정상세포와 형태학적으로나 기능적으로 닮은 정도를 말하는데 악성종양은 암세포의 분화 정도에 따라 미분화형, 저분화형, 중등도 분화형, 고분화형으로 분류할 수 있다.

어떤 종양은 조직학적으로 양성종양의 소견을 보이지만 종양의 일부분에서 악성종양이 관찰될 수 있다. 침샘의 다형성 샘종기시암종(carcinoma ex pleomorphic adenoma)이 대표적인 예이다. 종양의 생물학적 특성은 종양세포의 형태학적 소견과 밀접한 연관이 있다. 형태학적 진단은 종양의 향후 행동양상을 예측하는 데 중요하다. 때로는 종양의 형태학적 진단과 생물학적 행동양상 사이에 큰 차이를 보여 혼동을 일으키기도 한다. 그러나 일반적으로 양성종양과 악성종양은 형태학적 기준으로 구분하며, 종양의 생물학적 습성은 그 기준과 잘 일치한다.

### 종양의 명명법

종양의 명칭은 실질을 구성하는 세포의 발생기원, 분화 방향, 형태, 생물학적 습성(악성도) 및 성장양상을 기준으로 정한다.

### 한 종류의 세포로 구성된 종양

#### 양성종양의 명명법

양성종양은 기원한 조직이나 세포명에 '-종(-oma)'이라는 접미사를 붙여서 부른다. 중간엽세포에서 기원하는 양성종양인 경우는 실질을 구성하는 세포형에 '-종'을 붙인다. 예를 들면, 근육(myo-, 골(osteo-, 연골(chondro-, 지방(lipo-, 혈관(hemangio-, 림프관(lymphangio- 및 섬유(fibro- 조직 등에서 기원한 양성종양인 경우 각각 근종(myoma, 골종(osteoma, 연골종(chondroma, 지방종(lipoma, 혈관종(hemangioma, 림프관종(lymphangioma 및 섬유종(fibroma)으로 명명한다.

상피에서 기원하는 양성종양은 기원이 되는 세포형 뿐만 아니라 세포들이 이루고 있는 구조 또는 종양의 육안 형태에 따라 다양하게 명명된다. 샘을 구성하는 상피세포에서 기원하고 샘구조를 만드는 양성종양을 샘종(adenoma)(그림 6-1)이라 하고, 샘구조를 만들지는 않지만 샘을 구성하는 상피세포에서 유래한 양성종양의 경우에도 샘종이라 명명한다. 예를 들어 신세뇨관 상피에서 발생하여 작은 샘 구조를 만드는 양성종양은 신세포샘종이라 하고, 부신피질 상피세포에서 기원한 양성종양은 샘 구조를 만들지는 않지만 부신피질샘종이라고 한다. 점

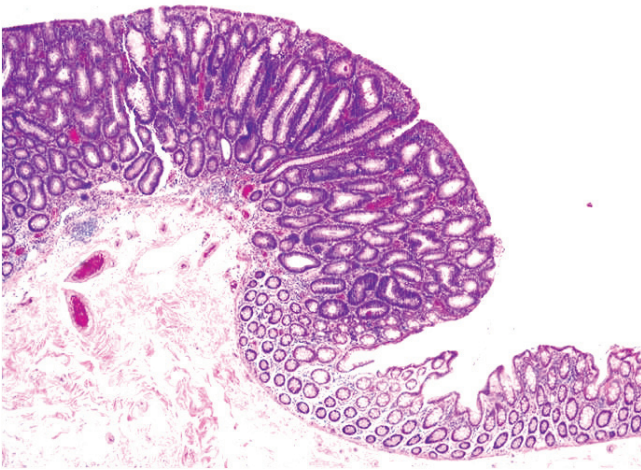


그림 6-1. 대장샘종

대장점막에서 내강으로 돌출하는 폴립(사진 왼쪽)이 관찰된다. 정상 점막(오른쪽)에 비해 진하게 염색되는 핵을 가진 세포들이 밀집하여 샘 구조를 형성하고 있다. 대장샘종은 샘상피세포에서 유래한 양성종양이다.

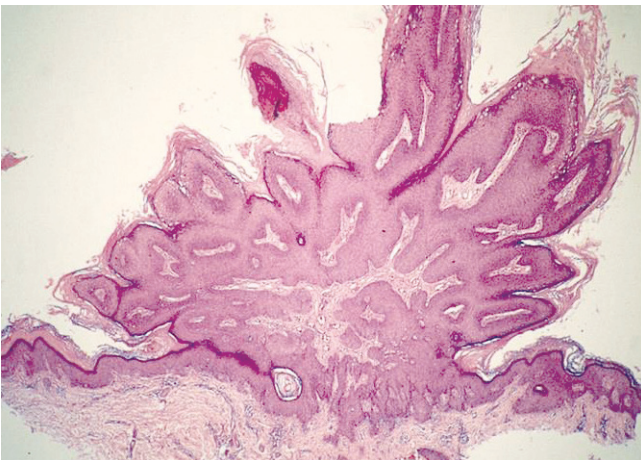


그림 6-2. 피부의 유두종(사마귀)

피부에 손가락모양으로 돌출한 종괴가 관찰된다.

막 또는 피부 표면에서 사마귀같이 돌출하는 상피세포 기원의 양성종양은 유두종(papilloma)이라고 한다(그림 6-2). 종양이 낭을 형성할 경우에는 낭샘종(cystadenoma)이라고 한다. 낭의 안쪽에 나뭇가지모양으로 돌출하는 유두모양이 보이면 유두모양낭샘종이라고 한다. 육안으로 관찰했을 때 위나 대장 등 점막 표면의 위로의 돌출물을 폴립(polyp)이라고 한다. 단, 폴립이라는 용어는 양성종양에만 사용하고 악성일 때는 폴립모양암종이라고 한다.

### 악성종양의 명명법

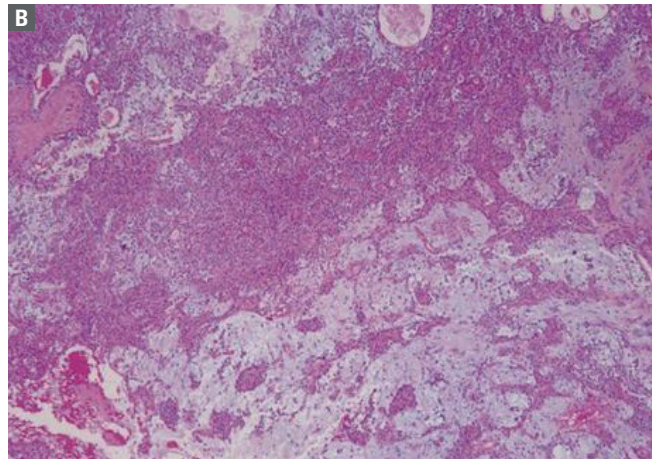
악성종양의 명칭은 상피세포 기원인 경우에는 어간에 암종(carcinoma)이라는 어미를 붙이고, 중간엽세포 기원인 경우에는

육종(sarcoma) (희랍어로 sarc는 살코기를 뜻함)이라는 어미를 붙여서 사용한다. 중간엽에서 발생한 악성종양인 육종은 일반적으로 결합조직이 적어서 생선살 같이 물렁물렁하다. 육종에는 섬유육종(fibrosarcoma), 지방육종(liposarcoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma) 등이 있다.

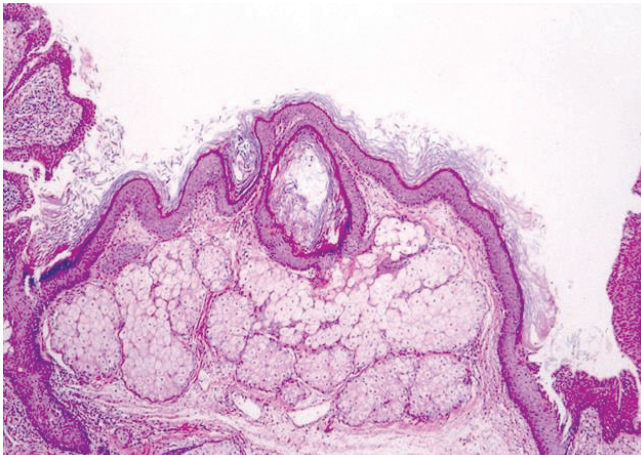
상피세포 기원인 암종에는 현미경소견에서 샘 또는 관모양으로 성장하는 샘암종(adenocarcinoma)과 중층편평상피에서 발생하는 편평상피암종(squamous cell carcinoma)이 있다. 또 신세포암종 또는 기관지 편평세포암종 등 더 세분화하여 발생기관의 이름을 붙이기도 한다. 악성종양이 매우 원시적이고 미분화된 세포로 구성되어 암종인지 육종인지 구별이 불가능할 때는 미분화 악성종양으로 진단하고, 구별이 가능하면 미분화암종 또는 미분화육종이라고 진단한다. 대부분의 종양은 육안소견 및 현미경소견에 의해서 양성과 악성으로 구별되나, 어떤 종양은 구별할 수 없을 때가 있다. 이런 경우는 불명확악성잠재력종양 또는 신생물(neoplasm of uncertain malignant potential)이라는 표현을 쓴다.

### 여러 종류의 세포로 구성된 종양

- **혼합종양** 종양의 실질세포는 대부분 한 종류의 배엽에 속하는 하나의 세포로부터 발생한다. 그러나 드물게 하나의 종양 클론(clone)에서 기원한 실질세포가 다양한 분화를 하는 경우가 있는데 이를 혼합종양(mixed tumor)이라 한다. 대표적으로, 침샘에서 기원한 종양에서 볼 수 있다. 이 종양은 다양한 형태로 보이기 때문에 다형샘종(pleomorphic adenoma) (그림 6-3)이라고도 한다. 다형샘종은 상피세포와 점액모양 버팀질세포로 구성되어 있으며, 점액모양 버팀질세포는 연골이나 골을 형성하기도 한다. 두 종류의 세포는 한 클론에서 기원하여 침샘의 상피와 근상피세포로 분화한 결과이다.
- **기형종** 여러 배엽으로부터 기원한 다양한 실질세포들로 구성된다. 기형종(teratoma)은 전능세포로부터 발생하기 때문에 주로 난소와 고환에서 발생하고 드물게 격리된 배아 잔류물에서도 발생한다. 기형종의 대표적인 예로서 난소의 낭성성숙기형종(mature cystic teratoma) (그림 6-4)이 있다. 이 종양은 상당 부분이 외배엽 기원세포로 구성되어 머리카락, 피지샘 등의 구조를 잘 갖춘 피부로 이루어진 낭종의 형태를 보인다. 그러나 피부 이외에도 치아, 근육, 골, 연골 등 중배엽 기원의 성분이 섞여 있고 세 배엽에서 모두 기원한 조직으로 구성되는 경우도 있다. 낭성기형종은 대부분 양성종양이다. 그러나 구성성분 중에 일부가 미성숙하거나(미성숙기형종), 악성변화를 보이는 경우에는 악성종양으로 분류한다.



**그림 6-3. 침샘의 혼합종양(다형성샘종)**  
**A.** 주변 침샘과 경계가 명확한 황백색의 종괴가 관찰된다.  
**B.** 종양은 관을 형성하는 상피의 증식과 점액질의 기질을 보인다.



**그림 6-4. 난소의 양성성숙기형종**  
 주로 외배엽 기원의 피부조직으로 구성되어 있으며, 피지샘과 편평상피가 관찰된다.

**부적절한 명칭들**

종양의 일반적 명명법에는 다소 부적절하지만 아직 관습적으로 사용되는 명칭들이 있다. 간세포암종(hepatocellular carcinoma)과 동의어로 사용되는 간종(hepatoma)은 악성을 의미하나 양성을 연상시킨다. 고환 생식세포 기원의 암종을 고환종(seminoma)으로, 멜라닌 생성세포 기원의 암종을 흑색종으로, 림프구 기원의 육종을 림프종으로 사용하고 있다. 이들은 악성임에도 불구하고 양성종양을 연상시키므로 바람직한 용어는 아니다.

종양으로 분류하기에는 적합하지 않은 병태에 종양과 같은 명칭을 사용한 부적절한 용어도 있다. 예를 들면, 정상조직의 일부가 다른 장기에서 관찰되는 판곳잔유물(ectopic rest)을 분리종(choristoma)이라고 한다. 판곳잔유물은 덩어리를 이루고 있어

마치 종양처럼 인식될 수 있지만 이것은 개체 발생과정에서 다른 조직에 잘못 들어가 생긴 것으로 진정한 의미의 종양으로 볼 수는 없다. 그러나 신장 피막 아래에 있는 부신세포잔유물이나 소장점막하에 있는 췌장잔유물을 분리종으로 부르기도 한다.

또다른 부적합한 용어로 과오종(hamartoma)이 있다. 과오종은 특정 부위에 원래부터 존재하는 성숙한 세포나 조직이 무질서하게 배열하여 만든 덩어리를 의미하며, 조직의 분화이상으로 발생한다. 예를 들면, 폐장 내 과오종은 연골, 혈관, 림프조직 및 기관지와 비슷한 구조가 무질서하게 배열되어 있다. 간혹 조직 덩어리가 연골이나 혈관만으로 구성된 경우는 양성종양으로 진단되기도 한다. 그러나 많은 과오종이 체세포돌연변이로 인한 클론성 유전자변이를 나타내므로 지금은 종양으로 분류된다.

**종양 명칭의 의미와 중요성**

종양은 임상양상과 중요성에 따라서 특수한 명칭을 부여하기도 한다. 고환에서 발생하는 악성종양 가운데 고환종(seminoma)과 배아세포암종(embryonal carcinoma)을 예로 들 수 있다. 두 종양은 고환에서 발생하기 때문에 형태학적으로 유사하더라도 임상양상은 다르다. 따라서 두 종양을 모두 고환암이라고 명명하는 것은 임상적으로는 아무 의미가 없다. 고환종은 오래 전부터 관습적으로 사용해왔던 명칭으로 방사선치료에 매우 민감해서 완전 치유가 가능하며, 이 종양으로 사망하는 환자는 소수이다. 한때는 양성종양으로 생각하여 용어상 양성종양에 준해서 -종으로 명명되었으나, 대동맥 및 장골동맥에 연해 있는 림프절에 전이될 수 있기 때문에 현재는 암종으로 분류하

고 있다. 고환종과는 달리 고환의 배아세포암종은 방사선치료에 잘 반응하지 않는다. 배아세포암종의 대부분은 질병이 진행된 상태에서 발견되므로 항암요법이 보편화되기 전에는 2년 생존율이 약 50%에 불과하였다. 그러나 현재는 적절한 항암요법으로 양호한 예후를 보이지만 고환종과는 임상양상이 다르다.

## 종양의 역학

### 발생빈도

2016년 보건복지부에서 발표한 국가암등록사업 연례 보고서(2014년 암발생, 2010~2014년 암생존 현황)에 따르면 우리나라의 2014년 암발생자는 217,057명으로 2013년에 비해 4.46%가 감소하였다. 연령표준화 암발생률은 인구 10만 명당 289.1건으로 갑상샘암, 위암, 대장암, 폐암, 유방암, 간암, 전립샘암 순으로 많이 발생하였다(표 6-1).

### 장기별 발생빈도

2014년 암발생 환자들을 대상으로 한 통계를 보면 우리나라의 장기별 발생빈도는 갑상샘암(14.2%), 위암(13.8%), 대장암(12.4%), 폐암(11.1%), 유방암(8.5%), 간암(7.5%), 전립샘암(4.5%), 췌장암(2.7%), 쓸개 및 담도암(2.6%), 비호지킨림프종(2.3%)의 순으로 나타났다. 1999년 이후 2012년까지 모든 암의 발생률은 연평균 3.6%의 증가율을 보였으나, 2012년 이후 2014년까지 매년 6.5%씩 감소하는 추세를 보인다. 갑상샘암도 2012년 이후 급격히 감소하고 있으며, 대장암도 2011년 이후 감소하고 있다.

### 성별 발생빈도

남자와 여자의 암발생빈도를 살펴보면 남자가 여자보다 약 1.08배 많이 발생하였다. 남자에서는 위암(17.8%), 폐암(14.8%), 대장암(14.3%), 간암(10.7%), 전립샘암(8.7%), 갑상샘암(5.5%), 췌장암(2.8%), 방광암(2.8%), 신장암(2.8%), 쓸개 및 담도암(2.5%)의 순으로 발생하였고, 여자에서는 갑상샘암(23.6%), 유방암(17.6%), 대장암(10.4%), 위암(9.4%), 폐암(7.0%), 간암(4.4%), 자궁경부암(3.4%), 쓸개 및 담도암(2.6%), 췌장암(2.6%), 난소암(2.3%)의 순이었다. 남자에서는 위암, 폐암, 간암, 대장암이 전체 암발생의 약 2/3를 차지하였고, 여자에서는 갑상샘암, 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 간암이 전체 암발생의 2/3를 차지하였다.

### 연령별 발생빈도

나이가 증가할수록 발생빈도가 증가하여 55~75세 사이에 최고의 빈도를 보인다. 우리나라 국민이 평균수명까지 생존할 경우 암에 걸릴 확률은 36.2%이며, 남자는 38.7%, 여자는 33.1%였다. 0~14세 소아에서는 남녀 모두에서 백혈병이 1위를 차지하였으며, 그 다음으로 악성림프종, 중추신경계 종양, 갑상샘, 난소암 등이 흔히 발생하였다. 15~34세 구간에서는 남 여 모두 갑상샘암이, 35~64세 구간에서는 남자는 위암, 여자는 갑상샘암이, 65세 이상에서는 남자는 폐암, 여자는 대장암이 1위를 차지하였다.

### 암 생존률

여전히 암이 사망원인 1위를 차지하고 있지만, 2012년 발표된 우리나라 암생존 현황(2010~2014년)을 살펴보면 암생존율은

표 6-1A. 우리나라 남자 암발생분율(2014년 암발생건수)

순위	암종	발생자수	백분율	조발생률	연령표준화 발생률
	모든 암	112,882	100.0	444.9	312.4
1	위	20,087	17.8	79.2	54.1
2	폐	16,750	14.8	66.0	44.4
3	대장	16,182	14.3	63.8	43.8
4	간	12,058	10.7	47.5	32.4
5	전립샘	9,785	8.7	38.6	25.7
6	갑상샘	6,174	5.5	24.3	20.8
7	췌장	3,191	2.8	12.6	8.5
8	방광	3,182	2.8	12.5	8.6
9	신장	3,108	2.8	12.2	8.9
10	담낭 및 기타 담도	2,838	2.5	11.2	7.5

(단위: 명, %, 명/10만 명)

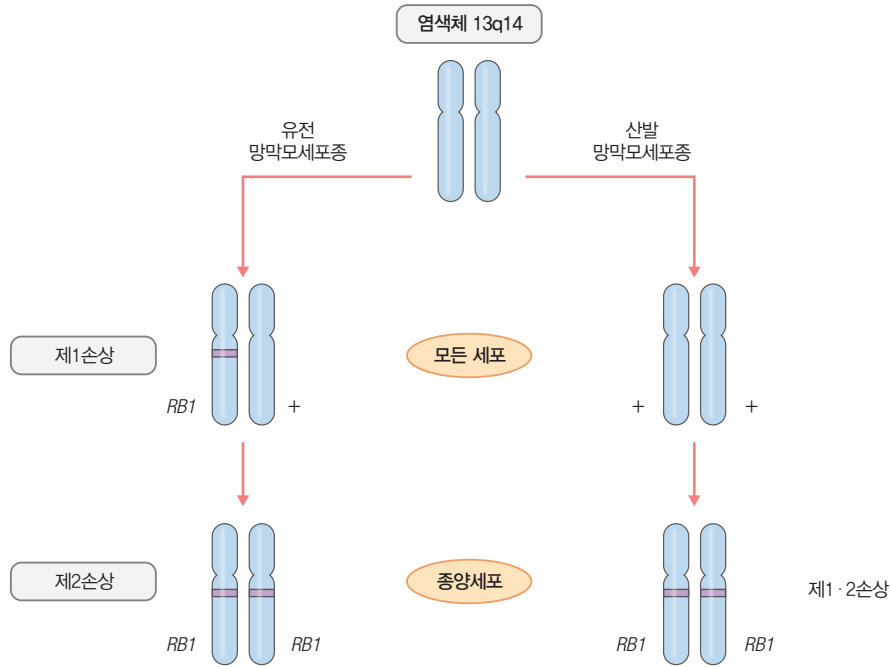


그림 6-17. 유전 및 산발망막모세포종의 병인

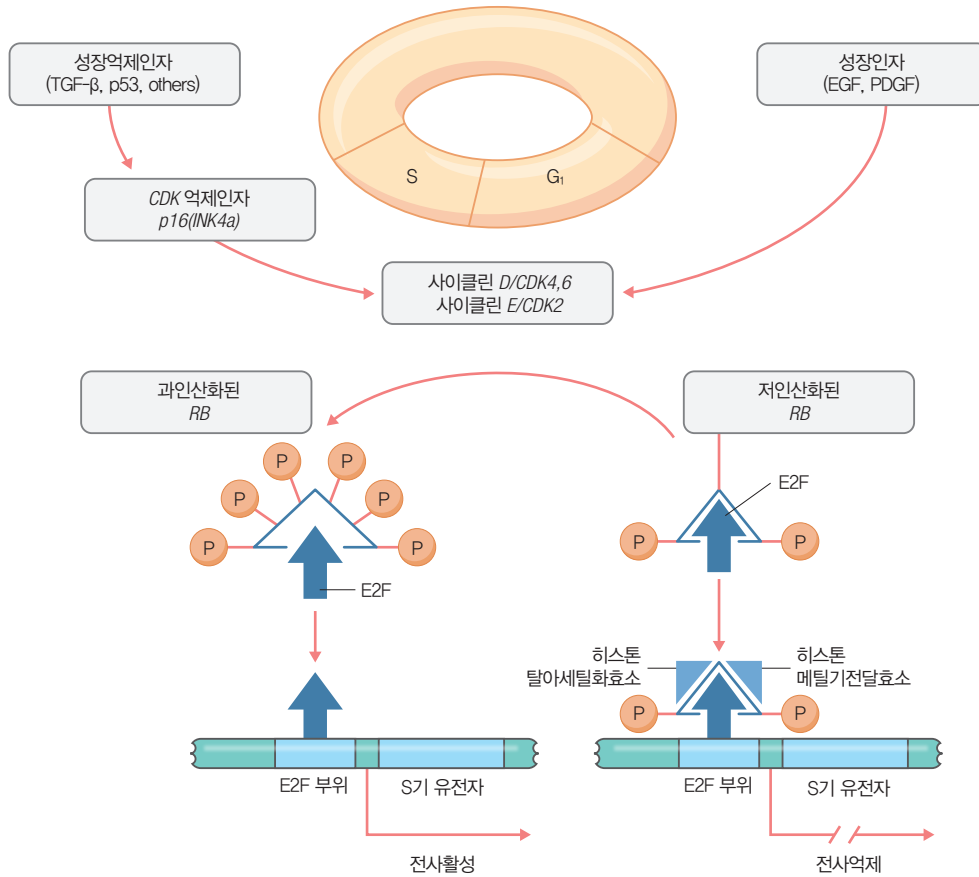


그림 6-18. RB 단백질에 의한 세포주기 조절

가, 세포가 분열신호를 받아 세포주기에 들어가면 G1/S 이행 시기에 과인산화되어 불활성화됨으로써 전사인자 E2F를 방출하여 세포주기를 진행시킨다(그림 6-18). 결과적으로 RB단백질의 기본적인 역할은 활성상태에서 전사인자를 억제하여 세포주기 진행을 막아 세포증식을 억제함으로써 종양억제유전자로서의 역할을 한다. 세포주기의 핵심 조절인자인 p16, cyclin D, CDK4 및 RB 중에서 세포주기 진행을 담당하는 cyclin D와 CDK4는 종양유전자로서 역할을 하며, 세포주기 진행을 억제하는 p16과 RB는 종양억제유전자로서 역할을 한다.

**p53**

종양억제유전자 TP53은 염색체 17p13.1에 위치하며, TP53 유전자변이는 폐암, 대장암, 유방암을 포함한 인체 암의 50% 이상에서 발견될 정도로 가장 흔히 일어나는 유전자이상이다. TP53유전자의 선천변이를 가진 경우에 각종 암발생의 위험도가 매우 높아지는데 이를 리프라우메니증후군이라 한다. p53 단백질은 세포주기 중 G1 조절점(checkpoint)에 작용하는데 세포주기에 있는 세포 DNA에 손상이 있는 경우, p53은 G1 초기에 발현이 증가되어 G1 조절점에서 세포주기를 정지시킨다. 만약

정지시간 동안 손상된 DNA가 교정되면 p53의 발현이 저하되면서 S단계로 넘어가지만, 교정되지 않은 경우 세포자멸사를 통해 DNA가 손상된 세포를 제거한다. 이를 위해 p53은 전사인자로 작용하여 CDK 억제단백질인 p21<sup>KIP1/CIP1</sup>의 발현을 증가시키는데, p21은 G1단계에서 RB를 인산화시켜 세포주기를 진행하는 cyclin/CDK 복합체 형성을 억제함으로써 세포주기의 진행을 막는다(그림 6-19). 그러나 p53이 발현되지 않거나 TP53유전자돌연변이가 있는 세포에서는 이러한 기능이 소실되어 DNA 손상이 있다 하더라도 G1에서 정지되지 않고 무분별하게 세포주기가 진행되고 유전자변이의 축적이 일어나 결과적으로 종양세포로 형질전환이 일어나게 된다.

**APC/β-Catenin 경로**

APC유전자는 성장촉진 신호를 억제하는 역할을 하는 종양억제유전자이다. 염색체 5q21에 위치하는 APC유전자의 배선돌연변이는 대장의 가족성샘종폴립증(familial adenomatous polyposis) 발생과 밀접한 관련이 있다. APC유전자의 대립유전자 중 하나에 돌연변이를 가지고 태어난 사람은 10~20대에 이르러 대장에 수백 내지 수천 개의 샘종이 발생하게 된다. 이후 나머

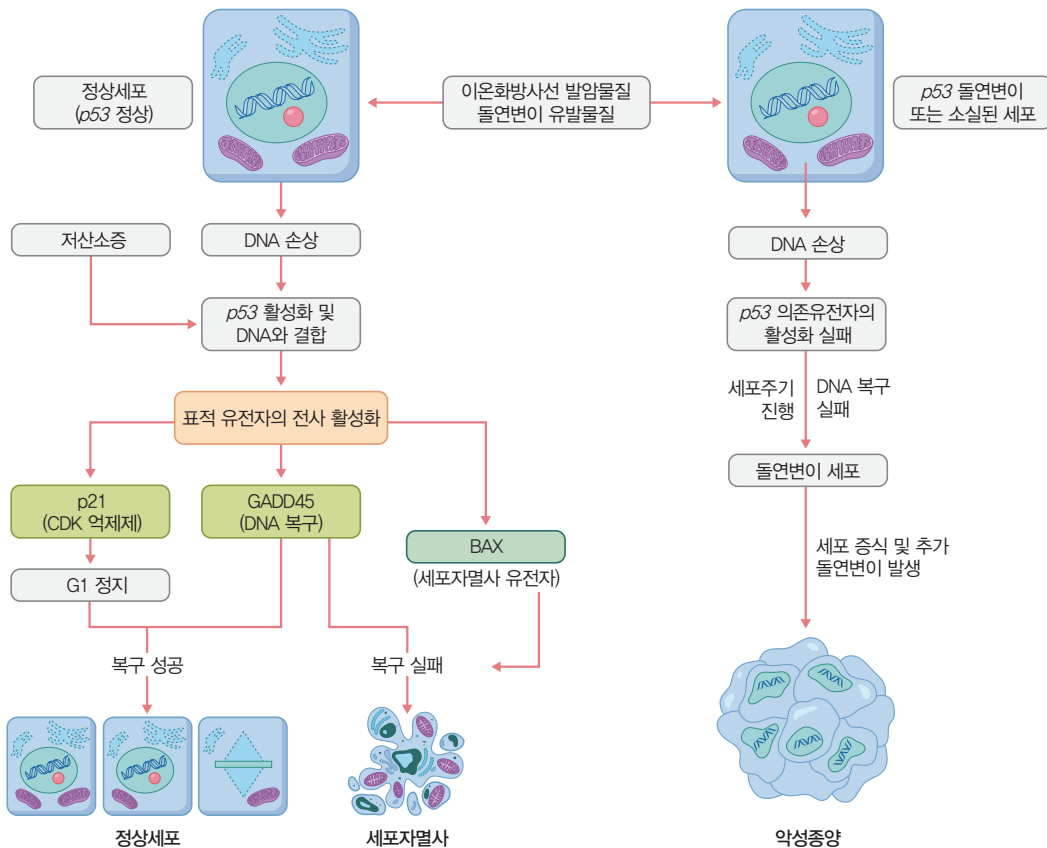


그림 6-19. TP53 종양억제유전자가 유전체 항상성을 유지하는 기전