연구개에 발생한 분비성암종 1례

이주호¹ · 하정호¹ · 노진² · 장전엽¹⁺

아주대학교 의과대학 이비인후과학교실¹, 병리과학교실²

A Case of Secretory Carcinoma of the Soft Palate

Ju Ho Lee, MD¹, Jung Ho Ha, MD¹, Jin Roh, MD, PhD², Jeon Yeob Jang, MD, PhD¹⁺

Department of Otolaryngology¹ and Pathology², Ajou University School of Medicine, Suwon, Republic of Korea

= Abstract =

Secretory carcinoma of salivary gland origin is a recently described tumor that harbors a characteristic ETV6-NTRK3 translocation that is identical to secretory carcinoma of the breast. The majority of tumors were located in the parotid gland and other major salivary glands, while the minority occurred in a minor salivary gland. We present a case of a 71-year-old female who was diagnosed with low-grade salivary gland cancer presenting in the soft palate accompanying lymph node metastasis. Peroral wide excision, selective neck dissection, reconstruction with radial forearm free flap was performed. The final pathology report indicated secretory carcinoma of the soft palate. The patient was followed-up without evidence of recurrence for one year. At present, it is difficult to accurately assess prognosis and treatment for the secretory carcinoma of the minor salivary gland origin. Continuous follow-up with various cases is needed further.

Key Words : Secretory carcinoma · Salivary gland tumor · Minor salivary gland · Soft palate

서론

타액선 종양은 전체 두경부 종양의 약 3~6% 정도로 확인되며, 그 중에서 소타액선 종양은 전체 타액선 종양의 10~20%를 차지하는 드문 종양이다.¹⁾ 두경부에 450~750개의 소타액선이 존재하며, 그 중 대다수는 구강 내에 존재하고 일부 비강 및 부비동, 구인두, 후두, 기관지 내에 분포한다. 소타액선 종양은 광범위한 소타액선 분포로 인해 다양한 임상증상이 나타날 수 있다.²⁾ 소타액선 종양은 양성 종양이 20%, 악성 종양이 80%로 악성 비율

이 높으며, 양성 종양은 구개가 75%로 대부분을 차지하였고, 악성 종양은 비강 및 부비동이 31.3%, 구개가 26.9%, 구강저가 11.9%의 순으로 확인된다.³⁾

타액선 종양은 병리학적이 소견이 예후에 미치는 영향이 크다고 알려져 있어 정확한 병리진단이 중요한 것으로 간주된다.⁴⁾ 현재까지 알려진 WHO 병리분류가 타액선 종양은 20개가 넘는다고 알려져 있어 각각의 병리학적 아형에 대한 연구가 아직도 충분히 이루어지지 않는 편이다.⁵⁾ 그 중 분비성 암종은 비교적 최근에 분류된 병리분류로 2010년 Skalova 등⁶⁾이 ETS variant gene 6-neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 3 (ETV6-NTRK3) translocation을 발견하고 처음으로 유선 유사 분비성 암종(Mammary analogue secretory carcinoma)로 명명하였다. 최근 WHO 분류에서 유선 유사 분비성 암종은 다른 기관들에서 보고되는 분비성 암종과의 유사성 및 표준화를 위해 분비성 암종(Secretory carcinoma)으로 명명되었다.⁷⁾ 이후 다양한 분비성 암종의 증례들이 보고되었으나 아직도 그 임상 양상과 예후 관련 연구는 부족하다고 볼 수

Received: December 15, 2019

Revised: April 12, 2020

Accepted: April 26, 2020

+Corresponding author: Jeon Yeob Jang, MD, PhD
Departments of Otolaryngology, Ajou University School of Medicine 164 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon, Gyeonggi-do, Korea
Tel: +82-31-219-5138, Fax: +82-31-219-5264
E-mail: manup1377@gmail.com

있다.⁸⁾

국내에는 주타액선인 이하선에서 발생한 분비성 암종 1례가 보고되었으나 소타액선에서 분비성 암종이 보고된 임상 증례는 없다.⁹⁾ 저자들은 아직 국내에 보고된바 없는 연구개에서 발생한 분비성 암종 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증례

71세 여성이 1개월 전부터 구강 내 종물로 인한 불편감 지속되어 내원하였다. 과거력 상 고혈압과 당뇨 외 특이 병력은 없었고 암 가족력도 없었다. 신체검사 상 우측 연구개에 4×3 cm 크기의 원형 모양의 단발성 종물 확인되었으며 촉진 시 단단하게 만져졌고 압통은 동반되지 않았다(Fig. 1). 진단을 위하여 국소마취 하에 조직검사 및 전산화 단층촬영을 시행하였다. 조직검사에서는 악성, 양성을 판단 할 수 없는 침샘 종양(Salivary gland neoplasm)으로 병리 결과 확인되었고, 비부비동 전산화 단층촬영 상에서는 우측 연구개에 4cm 크기의 내부에 혼합의 음영 증강을 보이는 종괴가 관찰되었으며 우측 level II 에 괴

사를 동반하고 있는 2.1cm의 전이성 경부 림프절이 관찰되었다(Fig. 2A, 2B).

처음 조직검사에서 악성, 양성을 판단 할 수 없는 침샘 종양으로 확인되어 연구개 종물 및 경부 전산화 단층촬영 상에서 확인된 전이성 림프절 의심 병변에 대해 추가적인 조직검사를 재시행하였다. 전이성 경부 림프절에 대해서

Fig. 1. Preoperative endoscopic image of soft palate tumor

Fig. 2. Preoperative CT and PET/CT images. Contrast-enhanced PNS CT shows about 3.9 x 3.0 cm sized heterogeneous enhancing mass in the right side of soft palate (arrow) (A). There is 2.1cm sized one metastatic lymph node with central necrosis in the right level 2 (arrowhead) (B). PET/CT scan shows FDG uptake with maxSUV values of 14.2 at the soft palate tumor and 4.9 at the metastatic lymph node, respectively (C, D).

는 초음파 유도하 미세침흡인검사(Fine needle aspiration biopsy) 보다 조직을 더 많이 확보 할 수 있는 초음파 유도하 총생검술(Core needle biopsy)를 시행하였다. 병리 결과는 두 조직검사 모두에서 저등급 타액선 악성종양(Low grade salivary gland carcinoma)으로 확인되었다. 악성종양 병기설정 및 치료계획을 세우기 위해 자기공명영상, 경부 전산화 단층촬영, 양전자 방출 단층촬영을 시행하였다. 비부비동 자기공명영상 상 Pterygoid muscle 이나 Deep tongue muscle에 침범 소견은 보이지 않았으며, 경부 전산화 단층촬영 상 우측 Level II에 단발성의 전이 경부 림프절 외에 추가적인 전이 림프절 소견 보이지 않았고, 양전자 방출 단층촬영 상 원발병소와 전이 경부 림프절은 SUVmax 값이 각각 14.2, 4.9로 확인되었으며 다른 원격 전이소견은 확인되지 않았다(Fig. 2C, D).

위와 같은 소견을 종합하여 Minor salivary gland origin의 연구개 악성 종물 진단 하에 수술을 계획하였다. 먼저 기도확보를 위하여 기관절개술을 시행한 후 선택적 경부 림프절 절제술(Level I-IV)을 시행하였다. 연구개 종물에 대해서 경구강 광범위 절제술을 시행하였으며, 이 때 종양의 충분한 절제연을 확보하기 위해 우측 연구개 종물 주위 정상 점막을 1cm 이상 포함하여 절제연을 확보하였고 Levator veli palatine muscle을 포함하여 광범위하게 절제하였다. 절제 후 발생한 결손 부위는 요측전완유리

피판(Radial forearm free flap)을 이용하여 재건하였으며, 이 때 피판의 유경(pedicle)은 상갑상동맥(superior thyroidal artery) 및 내경정맥의 분지(branch of internal jugular vein)와 문합하였다(Fig. 3).

병리검사에서, 육안소견에서는 2.3x1.3x1.3 cm 크기의 비교적 경계가 명확한 타원형의 종괴를 확인할 수 있었다. 림프혈관 침윤(Lymphovascular invasion) 및 신경주위 침윤(Perineural invasion) 소견은 보이지 않았고, 외측절제연과 심부절제연 모두 음성(Negative margin)으로 확인되었다. 선택적 경부 림프절 절제술 결과 우측에서 29개의 림프절 중 Level IIa에서 1.9cm의 단일 전이림프절이 확인되었으며, 림프절 피막외 침범(Extranodal extension) 소견은 보이지 않았다. 원발종양의 성상은 현미경 소견에서 풍부한 핵소체를 포함하는 난형의 핵을 가지고 내강으로 점액을 분비하는 악성 세포가 관찰되었으며 세포질 내의 호산성의 과립을 가지고 있었다. 종양은 주변부를 침윤하는 양상을 보였으며 단단한 미세 낭성 구조를 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 면역조직화학검사에서 S100과 Mammaglobin에서 양성 소견 보였으며, DOG-1에서 음성소견 보였었다(Fig. 5). ETV6-NTRK3 gene fusion에 대해서 형광 제자리 부합법(Fluorescent in situ hybridization, FISH)을 시행하지 않았지만 위와 같은 조직검사와 면역조직화학검사 소견을 종합하여 타액선 악성종양에서의

Fig. 3. Image showing the surgical site after right selective neck dissection (Level I-IV) (A). Preoperative image of the soft palate tumor (B). Image showing the soft palate defect after peroral wide resection (C). Image showing the soft palate defect after reconstruction with radial forearm free flap (D). Surgical specimen, soft palate mass (E). Surgical specimen, right level I-IV lymph nodes (F).

Fig. 4. The microscopic findings. Predominantly solid microcystic structure is shown (H&E stain, x40) (A). Mucinous luminal secretions (arrow) and Eosinophilic vacuolated tumor cells having uniform oval nuclei with loose chromatin and a single prominent central nucleolus is shown (H&E stain, x200) (B).

Fig. 5. The immunohistochemistry findings. Diffuse positive for S-100 protein is shown (x200) (A). Diffuse positive for mammaglobin is shown (x200) (B). Negative for DOG-1 protein is shown (x200) (C).

Fig. 6. Follow-up CT shows post-surgical scar change, without definite evidence of tumor recurrence (A). Follow-up endoscopic image after soft palate wide resection and reconstruction (B).

분비성 암종으로 진단하였고 병리결과에 따라 pT2N1M0로 AJCC병기 3기로 진단하였다. 술 후 특이 문제없이 퇴원하였으며 추가적인 방사선이나 항암치료는 시행하지 않았다. 환자는 추적관찰 중이며 술 후 1년째 경과관찰 위해 시행한 경부 전산화 단층촬영에서 수술 후 반흔 외에 재발소견은 보이지 않았다(Fig. 6).

고찰

분비성 암종의 정확한 발생률은 알려져 있지 않으나

모든 타액선 종물의 0.3% 미만을 차지하는 것으로 보고되고 있으며,¹⁰⁾ 타액선 악성종양에서는 4~4.5% 정도에서 분비성 암종이 확인된다고 보고되었다.¹¹⁾ 분비성 암종은 대략 70% 정도로 이하선에서 가장 흔하게 발생하며, 25% 미만으로 연구개, 협점막, 혀뿌리, 입술 등의 소타액선에서 발견된다.¹²⁾ Khalele 등¹³⁾은 279명의 분비성 암종 환자에서 68명(24%)이 소타액선에서 발생한 분비성 암종 환자임을 확인하였다.

분비성 암종의 환자들에게서 가장 흔하게 보이는 임상 양상은 우연히 발견되거나 신체검진을 통해 발견된 서서

히 자라는 종물이다.¹²⁾ 본 증례에서도 서서히 커지는 구강 내 종물로 인한 불편감을 주소로 내원하였다. 드물지만 이하선에서 발생한 분비성 암종으로 인해 얼굴마비가 발생한 환자도 보고된 바 있다.¹⁴⁾ 조직검사 상 분비성 암종은 남성, 유두상의 단단 한 구조 및 분비물을 포함한 관상 공간, 공포화된 호산성 세포질을 보이는 종양세포를 보인다.^{8,15)} 면역조직화학검사 상 S-100과 Mammaglobin 모두에 양성으로 확인된다.¹²⁾ 세포질의 호산성 과립으로 선방세포암종으로 오인될 수 있으나, 선방세포암종과는 달리 선방세포가 없고 면역조직화학검사 상에서 S-100과 Mammaglobin에는 양성을 보이며, 선방세포암종에서 양성으로 확인되는 DOG-1이 음성으로 보여 이를 통해 두 암종을 감별할 수 있다. 분비성 암종의 확진은 ETV6-NTRK3 gene fusion을 FISH를 이용하여 확인하는 것이다.⁶⁾ 하지만 조직검사와 면역조직화학검사만을 이용하여 분비성 암종 진단의 정확도는 세포유전학적으로 확진하는 것과 비교하여 95%의 높은 정확도를 보이고 있어 많은 분비성 암종이 조직검사와 면역조직화학검사만으로 진단될 수 있다.¹⁶⁾ 본 증례에서 조직검사를 통해 호산성의 과립을 가지고 있는 종양 세포와 미세 낭성 구조를 확인하였고 면역조직화학검사를 통해 S-100과 Mammaglobin은 양성, DOG-1은 음성임을 확인함으로써 세포유전학적 검사를 시행하지 않고 분비성 암종을 진단하였다. 저자는 조직검사와 면역조직화학검사의 결과가 기존의 알려진 분비성 암종의 특징에 부합하여, 많은 비용이 발생하는 세포유전학적 검사를 시행하지 않고 분비성 암종을 진단하기로 결정하였다. 위와 같은 진단법이 더 연구된다면 분비성 암종을 진단 함에 있어서 불필요한 비용을 줄일 수 있을 것으로 사료된다.

분비성 암종은 저등급 악성 종양으로 국소적 림프절 전이가 흔하지 않지만, Chiosea¹⁴⁾ 등의 연구에서 분비성 암종과 방사선세포암종에서의 림프절 전이는 각각 17.6% (6/34), 7.9% (3/38)로 확인되었고 평균 무병생존기간은 각각 92개월과 121개월로 확인되어 다른 저등급 악성 종양과 비교하였을 때는 비교적 림프절 전이 가능성이 높은 것으로 생각된다. 본 증례에서도 연구개에 발생한 저등급 악성 종양임에도 불구하고 림프절 전이가 발견되어 기존 문헌과 비슷한 양상을 확인할 수 있었다.

분비성 암종의 표준 치료 원칙이 정해지진 않았지만 다른 저등급 악성 종양의 치료와 유사하게 시행되고 있으며, 기본 원칙은 광범위한 절제술이다. 수술적 절제에 있어 예방적 경부 림프절 절제술을 같이 시행하는지 여부는 임상적, 영상학적, 조직학적 소견을 참고하여 술자의 선호도에 따라 결정되고 있다. Sethi 등¹²⁾은 분비성

암종 환자 86명의 치료 결과를 보고하였고, 21명의 환자가 경부 림프절 절제술을 시행 받았으며, 2명의 환자가 수술 후 방사선치료를 받았고, 17명의 환자가 수술 후 항암방사선치료를 받았다. 분비성 암종의 잠재 림프절 전이에 대해 보고된 바는 없으며, Stevens 등¹⁷⁾은 18명의 분비성 암종 환자에서 예방적 경부 림프절 절제술을 시행했고 4명의 환자에서 림프절 전이가 확인되었다고 보고하였다. 본 증례에서는 술전 림프절 전이가 발견되어 광범위 절제술 및 Level I-IV를 포함하는 선택적 경부 림프절 절제술을 시행하였다. 술전 평가에서 림프절 전이가 1개로 국소적으로 확인되며 악성종양의 병리학적 분류도가 저등급으로 변형 근처적 경부절제술 보다는 선택적 경부 림프절 절제술을 선택하였다. 최종 병리검사에서 원발 종양의 절제연이 음성이고, 림프혈관 침윤(Lymphovascular invasion) 및 신경주위 침윤(Perineural invasion) 소견은 보이지 않은 점을 고려하여 다학제 회의를 통해 추가 방사선치료는 하지 않고 경과관찰하기로 결정하였다.

연구개에서 발생하는 분비성 암종은 그 발생 빈도가 매우 낮으며 국내에서는 연구개에 발생하는 종물을 분비성 암종으로 진단하고 치료한 증례가 아직 보고된 바가 없다. 따라서 현재 예후와 치료를 정확히 평가하기는 어려우나 추후 다양한 사례와 지속적인 추적관찰을 통해 추가적인 합병증 및 재발, 전이에 대한 연구가 필요하다고 생각한다. 저자는 본 증례에서 림프절 전이를 동반한 분비성 암종에 대해 광범위 절제술과 선택적 경부 림프절 절제술을 시행한 후 추가적인 방사선 치료 없이 1년동안 재발 소견 없이 성공적으로 치료하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Baddour HM, Jr., Fedewa SA, Chen AY. Five- and 10-Year Cause-Specific Survival Rates in Carcinoma of the Minor Salivary Gland. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142:67-73.
- 2) Strick MJ, Kelly C, Soames JV, McLean NR. Malignant tumours of the minor salivary glands--a 20 year review. *Br J Plast Surg.* 2004;57:624-631.
- 3) Park YY, Shim YS, Oh KK, Lee YS, Park SJ, Kwon SU. A Clinical Analysis in Minor Salivary Gland Tumor. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg.* 1998;41:929-934.
- 4) Jang JY, Choi N, Ko YH, Chung MK, Son YI, Baek CH, et al. Treatment outcomes in metastatic and localized high-grade salivary gland cancer: high chance of cure with surgery and post-operative radiation in T1-2 N0 high-grade salivary gland cancer. *BMC Cancer.* 2018;18:672.

- 5) Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. *Major and minor salivary gland tumors. Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74:134-148.
- 6) Skalova A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordenez B, et al. *Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. Am J Surg Pathol.* 2010;34:599-608.
- 7) Seethala RR, Stenman G. *Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. Head Neck Pathol.* 2017;11:55-67.
- 8) Skalova A. *Mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland origin: an update and expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of recently described entity. Head Neck Pathol.* 2013;7 Suppl 1:S30-36.
- 9) Kim HT, Lee CH, Kim HS, Park HS. *A Case of Mammary Analogue Secretory Carcinoma Arising from Parotid Gland. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2015;58:563-566.
- 10) Zardawi IM, Hook P. *Mammary analogue secretory carcinoma of minor salivary glands. Pathology.* 2014;46:667-669.
- 11) Damjanov I, Skenderi F, Vranic S. *Mammary Analogue Secretory Carcinoma (MASC) of the salivary gland: A new tumor entity. Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16:237-238.
- 12) Sethi R, Kozin E, Remenschneider A, Meier J, VanderLaan P, Faquin W, et al. *Mammary analogue secretory carcinoma: update on a new diagnosis of salivary gland malignancy. Laryngoscope.* 2014;124:188-195.
- 13) Khalele BA. *Systematic review of mammary analog secretory carcinoma of salivary glands at 7 years after description. Head Neck.* 2017;39:1243-1248.
- 14) Chiosea SI, Griffith C, Assaad A, Seethala RR. *Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. Histopathology.* 2012;61:387-394.
- 15) Parekh V, Stevens TM. *Mammary Analogue Secretory Carcinoma. Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:997-1001.
- 16) Shah AA, Wenig BM, LeGallo RD, Mills SE, Stelow EB. *Morphology in conjunction with immunohistochemistry is sufficient for the diagnosis of mammary analogue secretory carcinoma. Head Neck Pathol.* 2015;9:85-95.
- 17) Stevens TM, Kovalovsky AO, Velosa C, Shi Q, Dai Q, Owen RP, et al. *Mammary analog secretory carcinoma, low-grade salivary duct carcinoma, and mimickers: a comparative study. Mod Pathol.* 2017;30:312.