이하선의 상피-근상피 암종 1례와 국내에 보고된 33건의 증례 분석

김지원¹ · 김민수¹ · 김보성² · 김성동¹

국립중앙의료원 이비인후-두경부외과¹, GC녹십자의료재단 병리학부²

A Case of Epithelial-Myoepithelial Carcinoma of Parotid Gland and Analysis of 33 Cases Reported in Korea

Ji Won Kim, MD¹, Min Soo Kim, MD¹, Bo Sung Kim, MD², Seong Dong Kim, MD¹

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, National Medical Center, Seoul, Korea¹,

Department of Pathology, Green Cross Laboratories, Yongin, Gyeonggi, South Korea²

= Abstract =

Epithelial-myoepithelial carcinoma is rare, low-grade malignant neoplasm that compromises approximately 1% of all salivary gland neoplasms. We reported a 68-year-old woman with epithelial-myoepithelial carcinoma in the parotid gland. We analyzed demographic and clinicopathological characteristics of salivary gland epithelial-myoepithelial carcinoma which has been reported in 33 cases in Korea from 1992 to 2017, and compared this result to overseas retrospective cohort studies. There was no significance in terms of mean age at diagnosis, the predominance of females, low frequency in regional lymph nodes, and distant metastasis between the two groups. However, T classification and AJCC stage at diagnosis in domestic cases are more advanced than those of overseas cases. Although the recurrence rate in domestic cases has been reported lower than that of overseas, further study may be needed considering that the follow-up period after treatment is short in domestic cases.

Key Words : Epithelial-myoepithelial carcinoma · Salivary gland neoplasm · Epidemiology · Facial nerve · Recurrence

서론

상피-근상피암은 주로 타액선에서 발생하는 종양으로 그 발생 빈도가 모든 타액선 종양의 1% 정도로 매우 드물다.^{1,2)} 이로 인해 그동안 충분한 연구가 이루어지지 못하여 충분한 의심 소견 없이는 진단에 어려움이 있고, 아직 세부적인 치료 방법에도 논란이 있으며, 국소적 재발이 잦은 것으로 알려져 있어 임상적으로 중요성이 있다고 생각된다. 그럼에도 불구하고 질환의 역학 및 특성, 치료

방법에 따른 생존율과 관련하여 해외에서는 후향적 코호트 연구가 진행되고 있으나,¹⁻³⁾ 국내에선 증례 보고 외에 다른 연구가 이루어지지 않고 있는 실정이다. 저자들은 이하선에서 발생한 상피-근상피 암 1례를 경험하여 이를 보고함과 함께, 국내에 보고된 상피-근상피 암 중 타액선에서 발생한 경우를 보고한 33개의 증례 보고들을 종합하여 이를 해외에서 실시된 연구의 역학 분류 방법과 비교, 분석하였고, 이에 대하여 통계적 유의성이 있는지를 확인하였다.¹⁻¹⁵⁾

증례 (Case Report)

68세 여자 환자가 1주일 전 발견한 우측 이하선 부위의 부종을 주소로 2018년 3월 30일 본원에 내원하였다. 이학적 검사 상 우측 이하선 부위에 2.5 x 2cm 크기의 종괴가 관찰되었으며, 촉진 시 단단하고 가동성은 없었고, 압통이 있

Received: April 20, 2021

Revised: June 24, 2021

Accepted: July 2, 2021

+Corresponding author: Seong Dong Kim, MD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
National Medical Center, 245, Eulji-ro, Jung-gu, Seoul, Korea
Tel: +82-2-2260-7244, Fax: +82-2-2276-0534

E-mail: cyanwine@nmc.or.kr

었다. 2주 후 재 내원하여 시행한 외래 진찰 소견 상 새롭게 발생한 H-B grade IV의 우측 안면신경마비가 있었다. 이에 진단을 위한 경부 전산화 단층 촬영을 시행하였고 우측 이하선 천엽과 심엽에 걸친 경계가 불분명한 피사 소견의 조영 증강이 있는 연조직 음영의 종물이 관찰되었고, 경부의 림프절 비대는 보이지 않았다(Fig. 1).

이하선 종물에서 시행한 중심 침 생검(core needle biopsy) 소견 상 이형성을 보이는 관상형 및 선형 구조(tubular and glandular)를 보여 상피-근상피 암종 의심 소견을 보였다.

2018년 5월 16일 우측 이하선 전 절제술 및 종괴 주위 림프절 절제술을 시행하였고, 수술 과정에서 종괴의 육안적 안면신경 침윤 소견이 없었으며 신경과 종양의 박리가 가능하여, 수술 전 계획에 따라 우측 안면신경은 보존하였다.

Fig. 1. In Axial view of contrast enhanced computed tomography, about 2cm irregular necrotic enhancing mass in right parotid gland, deep and superficial lobe.

Fig. 2. (A) The gross specimen was 1.6 X 0.8 X 2.4cm sized light ash colored well-defined, solid, firm mass in right parotid gland. (B) Microscopic findings show invasion into normal salivary tissue by the mass (H&E, x100). (C) In the more magnified view, mass is composed of double layered duct-like structures consisting of an inner layer of eosinophilic epithelial cells, outer layer of clear myoepithelial cells (H&E, x200). (D) Tumor cells show nuclear pleomorphism and high mitotic count (HPF 7/10) (H&E, x400). (E) The immunohistochemical stain confirms the inner layer of tubules are consist of PAN-CK positive epithelial cells (PAN-CK immunohistochemistry X200). (F) and we can find outer layer of tubules are lined by p63 positive myoepithelial cells (anti-p63 immunohistochemistry, X200).

병리조직학적으로 1.6 x 0.8 x 2.4 cm 크기의 매끈한 경계의 회백색을 띠는 종괴를 보이며(Fig. 2A), 광학 현미경 소견상 호산성 세포질을 보이는 내측의 상피세포 및 투명한 양상의 외측의 근상피세포의 이중배열을 보이는 관상구조를 보였다(Fig. 2B, C, D). 또한 면역조직화학 염색에서 상피세포에서는 PAN-CK, EMA 양성, 근상피세포에서는 P63, SMA, Vimentin 양성 소견이 보여 최종적으로 상피-근상피암종으로 진단할 수 있었다(Fig. 2E, F). 종양의 육안적 실질 외 침범(extraparenchymal extension) 및 현미경적 신경 주위 침윤(microscopic perineural invasion) 등의 소견은 보이지 않았으며, 절제연 및 종괴 주위 림프절에서 종양의 침범 소견은 보이지 않았다.

추가 전이를 확인하기 위해 시행한 양전자 단층 촬영 및 위식도내시경, 흉부 CT에서 경부 임파선의 전이 소견 및 원격 전이의 소견은 보이지 않았다.

수술 후 2일째 환자는 우측 안면신경마비가 H-B grade II 로 호전되었고, 이후 추적관찰에서 안면신경마비의 완전한 회복은 보이지 않았다. 또한 종양의 충분한 절제 소견은 병리 결과로 확인되었지만, 술 전 안면마비가 있었던 점 및 종양의 국소적 재발률이 높은 점을 고려하여 2018년 6월 11일부터 7월 27일 까지 33회에 걸쳐 총 66Gy의 추가적인 방사선 치료를 시행하였다. 이후 술 후 1년까지 1달 주기, 이후 2달 주기로 외래에서의 신체검진 및 6개월 주기로 영상의학적 검사를 시행하며 정기적인 추적관찰 중이며 치료 후 3년 1개월이 지난 현재까지 재발 및 전이 소견은 관찰되지 않았다.

고찰(Discussion)

상피-근상피 암은 타액선 종양 중 1% 빈도의 저등급 악성 종양으로 영상의학적으로 다형선종과 같은 다른 양성종양과 구별이 쉽지 않다.^{3,4)} 이는 조직검사서 차이점을 찾을 수 있는데 호산성 세포질을 보이는 관을 둘러싸고 있는 내측의 상피세포와 투명한 세포질을 가지고 있는 외측의 근상피세포의 이중 배열의 조직학적 소견이 특징적이다.³⁾ 진단 당시의 평균 나이는 60대로 주로 여성에서 호발하는 것으로 알려져 있으며, 타액선 중 이하선에서 주로 기원하며 림프절 및 원격 전이가 흔하지 않고, 예후는 비교적 좋으나 국소 재발을 잘하는 특징이 있다고 알려져 있다.^{1,3)} 일반적인 치료로는 종양과 함께 주변 정상 조직을 포함한 수술적 적출이 권유되고 있으며 수술 후 추가적인 방사선 치료에 대해서는 아직까지 논란이 있다.^{1,2)}

국내에서는 타액선의 상피-근상피 암과 관련하여 1992년부터 2017년까지 33개의 증례가 보고되었다(Table 1).^{4,15)}

Table 1. Demographic and clinicopathological characteristics of salivary gland epithelial-myoepithelial carcinoma

Characteristic (total N)	Value	%
Age at diagnosis, average $\pm$ SD, yr (N=34)	56.1 $\pm$ 18.9	
Sex (N=34)		
Male	13	38.24
Female	21	61.76
Size, cm (N=22)		
≤ 2	6	27.27
$2 < , \leq 4$	9	40.91
> 4	7	31.82
T classification (N=29)		
T1	6	20.69
T2	8	27.59
T3	8	27.59
T4	7	24.14
N classification (N=29)		
N0	29	100
N1-3	0	0
M classification (N=29)		
M0	29	100
M1	0	0
Anatomic Site (N=34)		
Parotid gland	24	70.59
Submandibular gland	6	17.65
Sublingual gland	1	2.94
Minor salivary gland	3	8.82
Post operative radiation therapy (N=29)		
Yes	11	37.93
No	18	62.07
Reported post operative follow up period, average $\pm$ SD, mo (N=33)	19.9 $\pm$ 23.1	
Pre operative facial nerve palsy (N=21)	4	18.75
Reported recurrence (N=33)	6	18.18

Abbreviations: SD, Standard Deviation

해당 증례들을 모아 분석 후 해외의 연구와 비교해 보았을 때, 국내의 증례에서 진단 당시의 평균 나이가 56세로 60세 정도의 고령이라는 점, 1.6 : 1 의 빈도로 여성에서 호발한다는 점, 70% 정도로 이하선에서 주로 호발한다는 점이 유사함을 알 수 있었다.^{1,3)} 종양의 크기에 따른 분포 역시 해외와 크게 다르지 않았고, 림프절 및 원격전이가 드문 점도 유사하였다.^{1,3)}

질환의 치료방법으로는 수술이 주된 치료 방법으로, 해외의 연구에서는 207건의 증례 중 9건을 제외한 198건에서 수술이 시행되었고,¹⁾ 국내의 33건의 모든 증례에서 역시 수술을 주된 치료로 먼저 시행하였다.^{4,15)} 수술 시 종양의 절제 범위와 관련하여 Seethala 등은 질환의 재발에 영향을 미치는 요인 중 종양의 절제연 양성 여부

(presence of positive margin), 림프-혈관 침윤 여부(presence of angiolymphatic invasion), 괴사 여부(presence of necrosis), 근상피 역형성(myoepithelial anaplasia) 여부가 통계적으로 유의하게 영향을 미침을 발표하였다.³⁾ 이 중 종양의 절제연 양성 여부에 대해 국내에 보고된 재발한 증례 총 6건 중 5건에서도 종양과 주변 정상 조직을 충분히 포함한 광범위 절제술이 아닌 단순 종양 절제술을 시행한 것으로 미루어 볼 때,^{8,13-15)} 상피-근상피 암종의 수술적 치료에서 질환의 재발률을 줄이기 위해 종양 주변의 정상 조직을 포함한 충분한 절제 범위를 확보하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

한편, 국내의 증례와 해외 연구의 통계가 차이가 나는 경우도 찾아볼 수 있었는데, 국내의 증례에서는 종양의 주변 조직으로의 침윤 소견이 많아 T 병기가 해외의 발표에 비해 비교적 높았으며 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다(SPSS, Pearson χ^2 test, $p = 0.009$).¹⁴⁻¹⁵⁾ 특히 종양의 안면신경으로의 침윤이 잦아 T 병기가 T4a에 해당되면서 병기가 높게 설정 되는 경우가 드물지 않았는데(N=5, 17.2%), 이는 수술 중 종양의 안면신경으로의 침윤에 대해 주의 깊게 관찰이 필요함을 시사한다. 이와 관련하여 오류점을 고려해 보았을 때, 첫째로 증례의 수가 충분치 않은 점을 생각해보아야 하고, 둘째로 증례로서 보고된 경우로만 통계를 내었기 때문에 T 병기가 높은 증례를 선택적으로 보고했을 선택 편향(selection bias)으로 인하여 해외의 연구와 차이를 나타내는 가능성을 생각해 볼 수 있다. 그러나 Choi 등, Kim 등은 일정기간 동안 경험한 모든 상피-근상피 암종에 대하여 보고하였고,^{12,13)} 이처럼 T 병기의 선택 편향의 가능성이 적은 증례에서도 해외에 비해 높은 T 병기는 통계적으로 유의한 차이를 보인다는 점에서(SPSS, Pearson χ^2 test, $p = 0.001$), 선택 편향의 영향은 적은 것으로 추정할 수 있다.

한편 진단 시 안면마비 증상과 병리학적 종양의 안면신경 침윤 소견의 상관관계에 대해서는 본원의 증례를 포함한 이하선에 발생한 국내의 상피-근상피암의 증례 중 진단 시 안면마비의 증상이 있는 환자 4명 중 2명이 안면신경으로의 종양의 침윤 소견을 보였으나,^{10,13)} 증상이 없는 환자에서도 역시 16명 중 3명에서 안면신경으로의 종양의 침윤 소견을 보여,¹¹⁻¹³⁾ 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다(SPSS, Pearson χ^2 test, $p=0.17$).

또한 보고된 증례 중 진단 시 안면마비 증상이 있었던 환자들에게서 술 중 안면신경 재건을 시행한 1개의 증례를 제외하면 술 후 안면신경 마비의 자연 회복이 보고된 증례는 없었다.¹⁰⁾ 그러나 저자들의 증례에서는 우측 이하선의 종괴에 대한 술 전 검사 등을 위한 외래에서 추적관찰

중 갑자기 발생한 H-B grade IV의 안면마비가 수술 후 2일째 H-B grade II 로 호전되었는데, 이는 병리학적으로 신경주위 침윤 소견이 없고 술 후 2일째 바로 호전이 된 것으로 보아 안면마비의 회복이 완전하진 않았을 지라도 안면마비가 종괴효과(mass effect)에 의한 것이라고 판단되었다.

한편 해외의 연구에서 상피-근상피 암종의 수술 후 재발률은 36.3%로 국소적 재발을 잘하는 것으로 보고되는 것과 달리,³⁾ 국내에서는 재발 여부가 보고된 증례 33건 중 술 후 보고된 재발은 1건, 내원 전 타 병원에서 수술 시행 후 재발을 포함한 재발 소견이 5건으로 그 빈도가 18.2%로 상대적으로 적게 보고가 되었다.^{8-9,13-15)} 하지만 국내에서 보고된 재발 환자의 술 후 재발 여부 확인 전 추적관찰 기간이 1개월부터 90개월까지로 평균 1.99년으로 해외의 연구에서 제시된 무질병생존기간의 중간값(median disease free survival)인 11.34년보다 현저하게 짧은 것을 고려할 때,^{3,15)} 국내의 증례에서도 충분한 추적 관찰 기간을 가정한다면 재발된 증례의 건 수는 이보다 늘어날 수 있고 해외의 연구에서 제시한 재발률에 수렴할 것으로 예상할 수 있다. 또한 앞에서 언급했듯 국내의 증례에서 진단 시 병기가 높은 것으로 미루어보아 장기간의 추적관찰 시 재발률이 더 높아질 가능성이 있다. 하지만 이 역시 현재까지의 연구에서는 증례의 수가 충분치 않고 추적관찰 기간이 짧아 추가적인 정보가 부족하여 그 차이점이 명확하다고 단정짓기 어렵다. 따라서 가능하다면 국내에서도 상피-근상피 암종과 관련하여 다기관 후향적 코호트 연구 및 15년 이상의 장기 추적관찰이 질환의 역학 및 생존률을 포함한 임상 병리적 특성을 이해하는데 도움을 줄 것이고, 이는 상피-근상피 암종에 대해 좀 더 체계적이고 정확한 진단 및 치료로 이어질 수 있을 것이라고 생각된다.

References

- 1) Alejandro V, Tapan DP, Christine MD, Rami YA, William F, Soly B, et al. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands : An analysis of 246 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153:569-574.
- 2) Mitchell R. Epithelial-myoepithelial carcinoma: A population based survival analysis. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders.* 2018;18:1-10.
- 3) Seethala RR, Barnes EL, Hunt JL. Epithelial-myoepithelial carcinoma: A review of the clinicopathologic spectrum and immunophenotypic characteristics in 61 tumors of the salivary glands and upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:44-57.
- 4) Lee JW, Choi JJ, Kim MH, Kim YS. Epithelial-myoepithelial

- carcinoma of parotid glands: 3 cases misdiagnosed as pleomorphic adenoma. Korean J Head Neck Oncol. 2017;33:43-47.*
- 5) Kwack BG, Baek MK, Kim DY, Woo JH. *A case of epithelial-myoepithelial carcinoma originating from minor salivary gland of tongue base. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg. 2014;57:255-258.*
 - 6) Lee JG, Cho HP, Lee JK, Park JH. *A case of epithelial-myoepithelial carcinoma in sublingual gland. J Clinical Otolaryngol. 2014;25:75-79.*
 - 7) Jin SM, Ryu HH, Ryu SH, Shin DY, Hwang HS, Kim CH, et al. *Epithelial-myoepithelial carcinoma on the superficial lobe of the parotid gland : A case report. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2011;37:505-509.*
 - 8) Pae WS, Roh SG, Lee NH, Yang KM, Kang MJ. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: A case report. J Korean Soc Plast Reconstr Surg. 2011;38:501-504.*
 - 9) Han KH, Yoon HJ, Hong SD, Lee JI, Hong SP. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary gland : Report of 4 cases and review of the literature. Kor J Oral Maxillofac Pathol. 2009;33:233-238.*
 - 10) Yoon BN, Lee BJ, Kong SK. *A case of epithelial-myoepithelial carcinoma of parotid gland involving facial nerve: Facial nerve reconstruction with intratemporal nerve grafting. J Clinical Otolaryngol. 2006;17:294-299.*
 - 11) You TM, Jung YS, Kim MK, Cha IH, Kim J, Kim HJ. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: A case report. Kor J Oral Maxillofac Surg. 2003;29:131-134.*
 - 12) Choi DJ, Suh JH, Cheong WY, Park CS, Choi EC, Kim HJ, et al. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary gland: Review of the literature with report of four cases. Korean J Head Neck Oncol. 2001;17:238-241.*
 - 13) Kim KH, Sung MW, Lee CH, Rhee CS, Yun JB, Mo JH, et al. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands: Clinical aspects and treatment outcome. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg. 1997;40:1593-1599.*
 - 14) Kim K. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: Report of a case and review of the literature. Ajou Med J. 1996;1:518-522.*
 - 15) Lee SD, Chung DH, Park SH, Kim CW, Chi JG. *Epithelial-myoepithelial carcinoma of intercalated duct of parotid gland. Korean J Pathol. 1992;26:76-81.*