

이하선에 발생한 유선 유사 분비성 암종 1예

경상대학교 의과대학 경상대학교병원 이비인후과학교실,¹ 건강과학연구원²

강민지¹ · 여성철¹ · 원성준¹ · 박정제^{1,2}

A Case of Mammary Analogue Secretory Carcinoma of the Parotid Gland

Min Ji Kang, MD¹, Seong-Chul Yeo, MD¹, Seong Jun Won, MD¹ and Jung Je Park, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Otorhinolaryngology, Gyeongsang National University Hospital; ²Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

— ABSTRACT —

Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) has histologic similarities to not only acinic cell carcinoma but also other low grade cystadenocarcinoma, and has similar features to breast secretory carcinoma. MASC was not described through the existing classification system previously. But, MASC was distinguished from other salivary gland tumors by Skalova et al. in 2010, MASC has ets variant gene 6-neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 3 (ETV6-NTRK3) translocation. So far, there are 4 cases of MASC recognized in the head and neck region in Korea. One of the four is a tumor from the submandibular gland, and the other three are of the parotid gland. In this case report, we report a 40-year-old man with a MASC of the parotid gland, who presented with right infra-auricular mass. (J Clinical Otolaryngol 2018;29:290-294)

KEY WORDS : Mammary analogue secretory carcinoma · Parotid Neoplasms · Salivary gland.

서 론

유선 유사 분비성 암종(mammary analogue secretory carcinoma)은 2010년에 정의된 암으로, ETV6-NTRK3 (ets variant gene 6-neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 3) 융합 유전자를 특징으로 한다.¹⁾ 이 타액선 종양은 조직학적으로 유선 선방세포암종(acinic cell carcinoma)과 저 등급 낭포 선암(low grade cystadeno-

carcinoma)의 특징을 모두 가지고 있으며, 유방 분비암과 비슷한 특징을 가지고 있어 과거의 분류 체계로는 설명되지 않는 암종이었다.¹⁾ 유사 분비성 암종은 모든 연령에서 발생 가능하며, 호발 연령은 40대이고, 남성에서 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 또한 유선 유사 분비성 암종은 이하선에서의 발생이 58% 정도로 가장 흔하다고 보고 되어 있으며 국내 보고는 이하선에서 3예, 악하선에서 1예가 보고되어 있다.³⁻⁶⁾ 이에 저자들은 유선 유사 분비성 암종으로 진단된 우측 귀밑 종물을 주소로 내원한 40세 남자 환자의 체험을 바탕으로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

논문접수일 : 2018년 9월 13일

논문수정일 : 2018년 11월 19일

심사완료일 : 2018년 11월 30일

교신저자 : 박정제, 52727 경남 진주시 강남로 79

경상대학교 의과대학 경상대학교병원 이비인후과학교실

전화 : (055) 750-8698 · 전송 : (055) 759-0613

E-mail : capetown@gnu.ac.kr

증 례

40세 남자 환자가 약 6개월 전부터 만져지기 시작하여

점차 커지는 우측 귀밑 종물을 주소로 내원하였다. 환자는 종물 이외의 다른 주관적 불편감은 호소하지 않았으며, 문진을 통해 확인한 사회력 및 과거력에서도 특이한 점은 없었다. 이어 시행된 이학적 검사에서 종물은 우측 이개 하방에서 촉지되는 견고한 양상의 약 2 cm의 크기의 단발성이고, 약간의 압통 및 주변 조직과의 유착 소견을 동반하는 양상이었다. 추가적으로 시행된 이비인후과적 영역의 신체검진에서도 다른 이상 소견은 관찰되지 않았으며, 동반된 안면마비 소견도 없었다. 악성 여부의 확인 및 선별 검사를 위한 목적으로 경부 전산화단층촬영 및 세침흡인세포검사를 계획하여 시행하였다. 경부 전산화단층촬영에서 우측 이하선 천엽의 전방부에 위치하고 종괴 주변부를 따라 약한 조영 증강을 보이는 약 1.4 cm 크기의 둥근 모양의 종괴가 관찰되었다. 종괴는 비교적 주변조직과의 경계가 명확한 양상이었으나, 일부에서는 경계가 명확하게 구분되지 않아 침습을 의심할 수 있는 소견을 보였으나 뚜렷한 경부 림프절의 비대 소견은 없었다(Fig. 1A). 세침흡인세포검사에서는 악성의 증거는 없었으며(negative for malignancy), 양성 모양의 상피세포만이 다수 관찰이 되었다. 세침흡인세포검사에서는 양상의 가능성이 높을 것으로 판단되었으나 경부 전산화단층촬영에서는 주변 조직으로의 침습 의심 소견이 있어 보다 명확한 주변 연조직과의 관계를 확인하기 위해 추가적으로 자기공명영상 촬영을 시행하였다. 자기공명영상 검사 결과 T1 영상에서 중심부 저 신호 음영을 보이는 부분을 포함한 전반적인 고 음

영을 보이는 종물이 확인이 되었고, T1 조영증강 영상에서 주변부가 약하게 조영 증강되었으며, T2 영상에서 높은 신호 음영을 보였으며, 주변조직으로의 뚜렷한 침습 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1B). 이에 저자들은 와르틴 종양이나 다형선종과 같은 양성 이하선 종물 및 저등급 암종의 가능성을 우선적으로 염두에 두고 진단 및 치료 목적의 이하선 천엽 절제술을 계획하고 수술을 시행하였다. 수술은 통상적인 방법으로 modified Blair incision을 통해 진행되었으며, 종물의 경계 부위를 확인한 후 정상적인 주변의 천엽 조직과 함께 일괄로 제거하였다. 수술 시 확인된 종물은 약 1.5 cm 크기에 적갈색을 띠었으며(Fig. 2A), 대부분의 주변 조직과 경계가 명확하여 쉽게 박리되었으나, 안면신경의 관골 분지와 협분지 사이의 이하선 조직과는 약간의 유착 소견을 보였다. 이에 시행한 신선동결절편검사에서 저등급의 암종이 의심되나 절단면에는 암세포가 관찰되지 않는다는 보고를 받고 추가적 절제 없이 수술을 마쳤으며, 수술 후 안면 마비는 없었다. 수술 후 확인된 조직병리 검사에서 H-E 염색상 미세 낭성 소견을 보이며, 엷은 분홍색의 기포를 포함하는 공포 세포질과 세포 외 및 세포 내 점액 물질 소견이 확인되었으나, 선방세포암종에서 보이는 호산구성 세포질은 관찰되지 않았다(Fig. 2B). 추가적인 면역조직화학검사에서 S-100, Cytokeratin 7은 양성, p63, DOG-1은 음성 소견을 보여(Fig. 2C-F) 최종 MASC로 진단되었다. T1N0의 병리학적 병기의 유선 유사 분비성 암종의 병리학적 진단 후 원격 전이

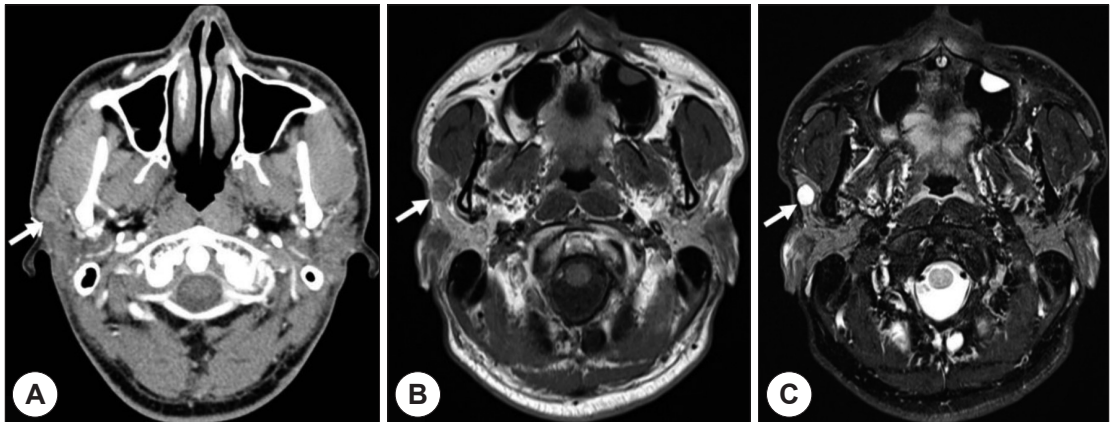


Fig. 1. Imaging studies of the tumor (white arrow). Enhanced CT scan, showing poorly enhancing lesion (A), T1 enhanced MR image, showing slightly enhancing lesion (B), T2 MR image, showing high signal intensity (C).

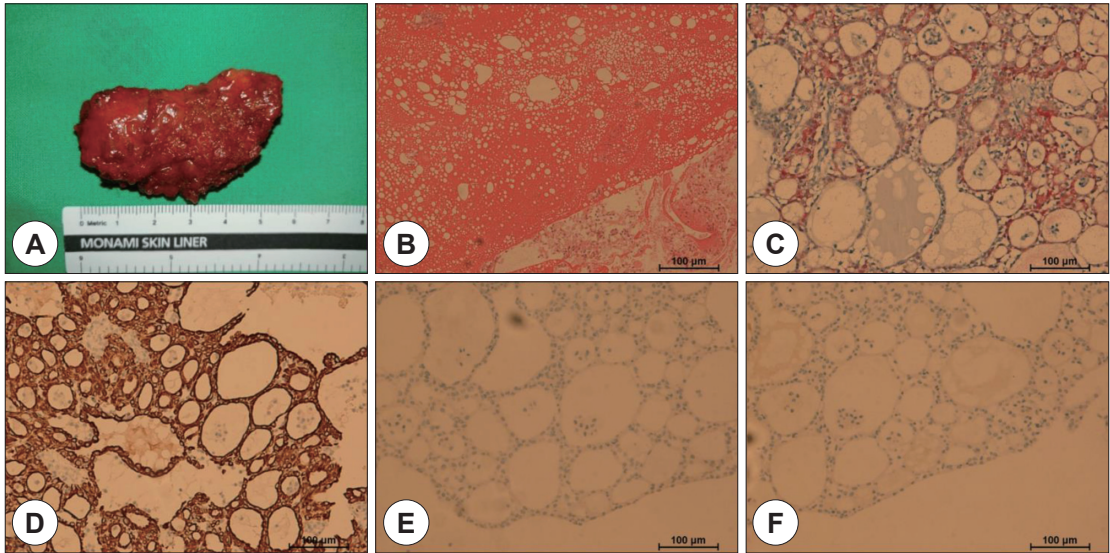


Fig. 2. Gross appearance, histopathological and immunohistochemical findings. Gross appearance of the resected specimen (A), microcystic structures and pale pink vacuolated “bubbly” cytoplasm with well circumscribed margin (H-E stain, $\times 200$) (B), diffusely positive for S-100 protein ($\times 200$) (C), strongly positive for CK7 ($\times 200$) (D), negative for p63 ($\times 200$) (E), and negative for DOG-1 ($\times 200$) (F).

병변의 확인을 위해 상복부 초음파, 폐부 전산화단층촬영 및 양전자 방출 컴퓨터 단층촬영을 시행하였으며, 이들 검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 논문 고찰을 통해 유해 특징(adverse features)이 없는 T1N0M0병기의 유선 유사 분비성 암종의 경우 저등급 이하선 암종에 준하는 치료가 보편적으로 시행되었음을 확인하였다. 이에 저자들은 부가적인 치료는 시행하지 않았으며, 수술 후 6개월이 지난 현재까지 뚜렷한 재발의 증거 없이 경과 관찰 중이다.

고찰

유선 유사 분비 암종(mammary analogue secretory carcinoma, MASC)은 최근에 분류된 주요 타액선에 발생하는 암종의 하나이다. 이 타액선 종양은 선방 세포 암종과 저 등급 낭선암종의 병리 조직학적 특징을 가지고 있으며 동시에 유방 분비 암종과 유의한 유사성을 보인다.^{7,8)} 이 종양은 t(12; 15)(q13, q25) 전좌로 정의되며, 12번 염색체의 ETV6 유전자와 15번 염색체의 NTRK3 유전자가 융합되어 발생한다.⁹⁾ 이 융합 유전자는 선천성 증배엽 신포종(congenital mesoblastic nephroma)의

세포변이형, 선천성 섬유육종(congenital fibrosarcoma) 및 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia)의 드문 경우에서도 발견될 수 있는 유전자이다.¹⁰⁾ 2010년에 새롭게 정의 및 분류된 이후 ETV6-NTRK3 translocation으로 진단된 31명을 대상으로 시행된 연구를 비롯하여 침샘에서 기원하는 MASC의 임상적, 병리적, 분자생물학적 특징을 확인하고자 하는 다수의 해외 보고가 발표되었으나, 아직까지 국내 두경부영역에서는 단 4예의 발생만이 보고되었다.^{3-6,11-14)}

이 암종의 호발 연령은 40대, 남성에서 주로 발생하며, 이하선에서 가장 흔하다고 알려져 있다. 대개 귀 밑에 발생한 무통성 종괴를 주소로 내원하며, 통증을 동반한 부종 혹은 아물지 않는 상처를 주소로 내원하기도 한다.²⁾ 영상학적으로 유선 유사 분비성 암종을 시사하는 특징적인 소견은 없는 것으로 알려져 있으나,¹⁵⁾ 기존의 보고에 따르면 초음파 검사에서 저 에코성 고형성분으로 보일 수 있으며, 조영 증강 전산화 단층 촬영에서는 경계가 잘 형성되어 있고, 변연부가 강조된 영상으로 보일 수 있다. 자기 공명 영상소견 역시 유선 유사 분비 암종만의 특징적인 소견은 없으며, 병변은 주로 T1에서 고강도, T2에서는 저강도 신호를 보이는 경우가 흔하다

고 보고되고 있다.⁹⁾ 저자들의 경우에는 CT결과는 다른 증례와 동일한 소견을 보였으나, 자기공명 영상에서는 T1 조영증강 영상에서 약하게 조영 증강되었으며, T2 영상에서는 고강도 신호를 보였다.

육안 상 종물은 고무 같은 질감의 표면을 보이고, 주변 조직과의 경계가 비교적 명확하며, 회백색에서 갈색의 단면 및 다양한 낭성 구조를 보인다.^{9,16)} 조직학적으로 미세 낭성, 관상, 고형 및 유두상 조직을 보일 수 있으며, 저 분화된 소포성 핵, 엷은 분홍색의 기포가 있는 공포 세포질과 세포 외 및 세포 내 점액 물질 및 혈관이 풍부한 특징을 갖는다.⁹⁾ 면역화학조직검사에 있어 유선 유사 분비 암종은 CK7, CK8, CK18, vimentin, S-100, STAT5a, mammaglobin, MUC1, MUC4에서 강양성의 소견을 보인다.^{1,9)} 특히 선방 세포 암종의 경우 DOG1 양성이며 STAT5a 음성 소견을 보이나 유선 유사 분비 암종의 경우 DOG1 음성 및 STAT5a 강양성의 소견을 보여, 이를 통해 두 암종의 감별에 도움이 된다.^{1,9,12,17)} 따라서 다수의 보고에서 S-100과 mammaglobin에 대한 면역 양성 과 DOG1과 P63에 대한 음성으로 구성된 면역 프로필을 1차 선별 검사 도구로 사용하고 있다. 따라서 면역조직화학염색과 분자 연구는 유선 유사 분비 암종을 조직학적으로 유사한 소견을 보이는 여타의 암종들과의 감별진단에 도움이 될 수 있으며, Shah 등에 의한 연구에 따르면 이들 결과는 FISH와 95% 상관관계를 나타낸다고 보고하였다.¹⁰⁾ 결과적으로 병리학적 소견 및 면역조직화학염색 결과만으로는 암종의 진단에 도움이 될 수 있으나, FISH를 통한 ETV6-NTRK3 융합 유전자의 존재 확인이 확진을 위해 필요할 것으로 사료된다.^{2,11)} 본 증례에서 저자들은 FISH를 통한 확진을 시도하고자 하였으나 환자의 경제적인 이유로 시행되지 못하였으며, 병리학 교실과의 자문 및 검토를 거쳐 병리 및 면역조직화학염색 결과를 토대로 최종 MASC로 진단되게 되었다.

이 암종은 현재 좋은 예후를 보이는 저 등급 악성 종양으로 여겨지나,¹⁶⁾ 주변조직으로의 침습 및 원격 장기로의 전이도 드물게 보고 되어 있다.⁹⁾ 기존의 보고에서 1예에서는 측두골로 확장된 다발성 국소 전이가 발생하였으며, 또 다른 1예에서는 경부 림프절, 흉막, 심낭 및 폐로 전이가 된 경우가 보고되었다.¹⁾

현재까지 보고된 증례에서는 단순절제부터 근치적절

제까지 다양한 수준의 외과적 절제술이 시도되었으나, 대부분의 경우에서 정상 조직을 포함하는 광범위 절제술이 주된 치료로 여겨지고 있으며, 26%에서 경부 림프절 절제술이 함께 시행되었다.⁹⁾ 또한 수술 절제연과의 거리가 5 mm 미만 이거나 불완전 절제, 신경주위침범 및 T3-T4 종양 등의 위해요소가 있는 경우, 수술 후 방사선 요법 또는 수술 후 항암방사선 동시요법이 시행되었다. 따라서 아직까지는 완전한 수술적 절제만이 가장 근본적인 치료 방법으로 여겨진다.⁹⁾ 최근의 연구들에서 ETV6-NTRK3 활성화의 억제제가 이러한 융합 유전자를 가진 환자의 치료 방안으로 제시되고 있으며, 현재 Entrectinib 관련 임상 시험들이 진행중에 있다.^{2,16)}

결론

유선 유사 분비 암종은 최근에 정의된 암종으로 FISH를 통한 ETV6-NTRK3 융합 유전자의 존재 확인만이 유일한 확진 방법이며, 현재까지 정립된 치료 방침이 정립 되어있지 않아 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 유선 유사 분비 암종 · 이하선 · 침샘 종양.

REFERENCES

- 1) Skalova A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordonez 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(5):599-608.
- 2) Boon E, Valstar MH, van der Graaf WTA, Bloemena E, Willems SM, Meeuwis CA, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of 31 patients with ETV6-NTRK3 fusion gene confirmed (mammary analogue) secretory carcinoma of salivary glands. *Oral Oncol* 2018;82:29-33.
- 3) Kim HT LC, Kim HS, Park HS. A case of mammary analogue secretory carcinoma arising from parotid gland. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 2015;58(8):563-6.
- 4) Han SM, Park SM, Kwon HJ, Kim JH. Case report of a mammary analogue secretory carcinoma of the parotid gland. *Korean Journal of Head and Neck Oncology* 2017;33(2):85-8.
- 5) Song CM Jung SM, Shin SJ, Tae K. Salivary gland carcinoma mimicking secretory breast cancer. *Korean Journal of Head and Neck Oncology* 2017;33(2):101-5.

- 6) Ban MJ, Noh MH, Choi SJ, Park JH. A Case of a Mammary Analogue Secretory Carcinoma of the Submandibular Gland Mimicking a Second Branchial Cleft Cyst. *J Clinical Otolaryngol* 2016;27(2):1-5.
- 7) Oza N, Sanghvi K, Shet T, Patil A, Menon S, Ramadwar M, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of parotid: Is preoperative cytological diagnosis possible? *Diagn Cytopathol* 2016;44(6):519-25.
- 8) Salat H, Mumtaz R, Ikram M, Din NU. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of the Parotid Gland: A Third World Country Perspective-A Case Series. *Case Rep Otolaryngol* 2015;2015:697254.
- 9) 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(1):188-95.
- 10) 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(1):85-95.
- 11) Rooper LM, Karantanos T, Ning Y, Bishop JA, Gordon SW, Kang H. Salivary Secretory Carcinoma With a Novel ETV6-MET Fusion: Expanding the Molecular Spectrum of a Recently Described Entity. *American Journal of Surgical Pathology* 2018;42(8):1121-6.
- 12) Bissinger O, Götz C, Kolk A, Bier HA, Agaimy A, Frenzel H, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: diagnostic pitfall with distinct immunohistochemical profile and molecular features. *Rare Tumors* 2017;9(3):89-92.
- 13) Rovira C, León X, Vázquez CP, López M. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: Report of clinical case. *Acta Otorrinolaringologica Espanola* 2017;69(5):306-8.
- 14) Baghai F, Yazdani F, Etebarian A, Garajei A, Skalova A. Clinicopathologic and molecular characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland origin. *Pathology Research and Practice* 2017;213(9):1112-8.
- 15) Parekh V, Stevens TM. Mammary Analogue Secretory Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(9):997-1001.
- 16) Jung MJ, Song JS, Kim SY, Nam SY, Roh JL, Choi SH, et al. Finding and characterizing mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland. *Korean Journal of Pathology* 2013;47(1):36-43.
- 17) Amit B DR, Alan S, Kenneth R. Mammary analogue secretory carcinoma of the parotid gland: A rare and unique entity. *J of Otolaryngol ENT Res* 2016;5(3):00140.