

다형성 선종에서 발생한 구개부의 상피성-근상피암종

김경욱 · 한세진

단국대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2007;33:479-484)EPITHELIAL-MYOEPITHELIAL CARCINOMA ARISING IN
PLEOMORPHIC ADENOMA OF PALATE

Kyung-Wook Kim, Se-Jin Han

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Dankook University

A case of epithelial-myoepithelial carcinoma transformed in pleomorphic adenoma occurring in palate of a 61 years old woman is reported. The tumor was composed of 2 different components, pleomorphic adenoma and epithelial myoepithelial carcinoma, accounting for approximately 40% and 60% of whole tumor, respectively.

As the results of the immunohistopathologic study, epithelial-myoepithelial carcinoma showed multiple tubular or solid nest, which were separated by a basement membrane and considered of variable proportion of 2 cell types, cuboidal epithelial cells positive for cytokeratin and clear myoepithelial cells positive for glial fibrillary acid protein, whereas the myoepithelial nest of pleomorphic adenoma intermingled with hyaline and myxoid stroma. The malignancy was demonstrated by convincing evidence of invasion into the submucosa, although the epithelial-myoepithelial carcinoma component was mostly surrounded by the pleomorphic adenoma components. An increased immunoreactivity of proliferating cell nuclear antigen in the epithelial myoepithelial carcinoma area in comparison to the pleomorphic adenoma also suggested epithelial-myoepithelial carcinoma arising in a pleomorphic adenoma.

Key words: Epithelial-myoepithelial carcinoma, Pleomorphic adenoma, Immunohistopathologic study

I. 서 론

타액선에서 발생하는 종양은 조직학적으로 많은 다양성을 가지고 있을 뿐만 아니라, 다양한 형태학적 변이를 갖고 있다¹⁾. 형태학적 다양성은 대표적인 타액선 종양인 다형성 선종에서 특징적으로 나타나며, 이러한 형태학적 다양성은 각각의 타액선 종양 내에서도 빈번하게 나타나기도 한다. 이런 다양성은 다형성 선종을 다른 악성타액선 종양으로 오진하게 하는 감별진단의 문제점을 야기 할 수도 있다²⁾.

다형성 선종에서 발생한 악성 변이는 상피 구성요소에서 출현하며, 모든 타액선 악성종양의 2-10%의 빈도를 나타낸다. 악성 변이의 경우, 악성도의 범주에는 anaplasia, 비정상적 mitosis 및 침윤성 성장 등을 들 수 있다. 이러한 다형성 선종의 악성변

이 부위의 가장 흔한 조직병리학적 양상은 미분화상피암종(undifferentiated carcinoma) 또는 저분화도 선암종(poorly differentiated adenocarcinoma)의 형태이다. 그러나 일부에서는 상피세포암(epidermoid carcinoma) 또는 점액표피양암종(mucoepidermoid carcinoma)의 형태도 보고된 바 있다^{3,4)}.

악성 상피성-근상피암종은 극히 드문 악성 종양으로서, 모든 타액선 종양 중 약 1%의 유병률을 가진다. 조직학적으로 이 암종은 내층의 도관형성세포와 외층의 clear 근상피세포로 구성된 전형적인 두 가지 형태의 세포형태학적 구조를 가지고 있다. 악성 상피성-근상피암종은 기저막과 치밀한 섬유성 결합조직 띠(band)에 의해서 분리된 암종소(tumor island)를 가지는 다결절(multinodular) 성장 양태를 보인다. 하지만, 보고된 증례들에서, 전형적인 두 가지 형태보다는 clear 근상피세포 구조가 더 많이 나타난다고 하였다. 호발부위로는 대타액선, 특히 이하선에서 가장 자주 나타나지만 소타액선과 구강의 부위에서도 발생된 보고가 있다⁵⁾.

많은 증례가 보고되지 않은 이유로 아직까지 정확한 치료 방법에 대한 지침이 없으나, 정상조직을 포함한 광범위한 절제 치료 방법으로 추천되며, 방사선 치료에 대한 효과는 잘 알려져

김 경 욱330-716 충남 천안시 신부동 산 7-1번지
단국대학교 치과대학 구강악안면외과학교실**Kyung-Wook Kim**Dept. of Oral & Maxillofacial Surg., School of Dentistry,
Dankook University, 7-1 Sinbudong, Cheonan, 330-716, Korea
Tel: 82-41-550-1993 Fax: 82-41-551-8988
E-mail: kkwoms@dku.edu

※ 본 연구는 2005학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

있지 않다. 또한 재발 및 전이의 가능성이 높다고 한다.

저자는 매우 드물게 발생하는 것으로 알려져 있는 다형성 선종에서 유래된 구개부의 상피성-근상피암종의 증례에 대해 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례 보고

- 환 자 : 김 ○ ○, 61세 여자
- 주 소 : 좌측 구개부의 무통성 종창 및 저작시 불편감
- 전신 병력 : 특이 소견 없음
- 병 력 : 본원 내원 약 10년 전 상악 좌측 구개부에 발생된 다형성 선종의 절제술을 시행 받았음
- 임상적 소견 : 상악 좌측 구개부에서 경계가 불분명한 직경 약 1cm 크기의 무통성 종창이 관찰되었다. 종물을 덮고 있는 점막은 비출혈성의 궤양을 동반하고 있었다.
- 방사선학적 소견 : 파노라마 사진 상에서 종물의 위치에 해당되는 상악 좌측 구치부 후방, 구상돌기 주변으로

흡수된 골의 양상을 나타내었다.

컴퓨터 단층 촬영 소견에서도 직경 약 1cm 크기의 경계가 불분명한 연조직 종물이 상악 좌측 구개부에서 관찰되었으며, 골조직으로의 침범에 의해 불규칙한 구근상의 골 흡수병소를 보이며, 인접 내측 피질골의 파괴상이 관찰되었다(Fig. 1).

- 치료 및 경과 : 재발된 다형성 선종 또는 악성 종양으로 임상적 진단하에 상악골 부분 절제술 및 이차적인 지연 재건술을 계획한 후, 통상의 전신마취하에 종물과 주변 정상 조직을 포함한 광범위한 상악골 부분 절제술을 시행하였다.

수술 6개월 후 임상적 소견 및 방사선학적 소견 상 골 결손부 주변으로 재발을 의심할만한 종물로 보이는 병소가 관찰되지 않았으며, 결손부의 기능적, 심미적 회복을 위해 좌측 측두근 피판을 이용한 지연 재건술을 시행하였다(Fig. 2, 3).

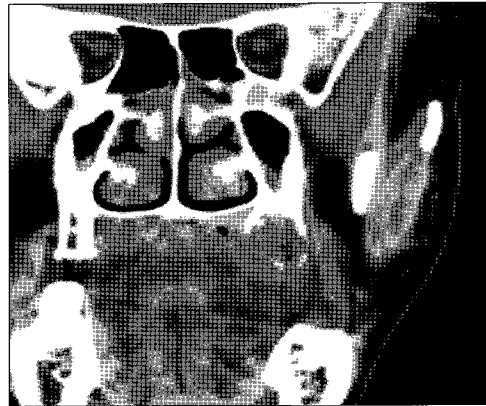


Fig. 1. Preoperative panoramic and CT view : bony involvement of the left posterior maxilla.

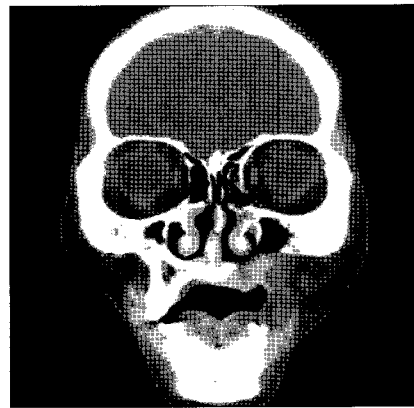
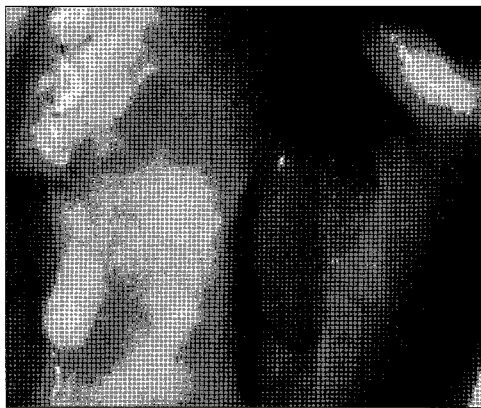


Fig. 2. After 6 months, postoperative intraoral photograph and CT view : no evidence of the recurrence.



Fig. 3. Delayed reconstruction with the left temporal muscle flap.

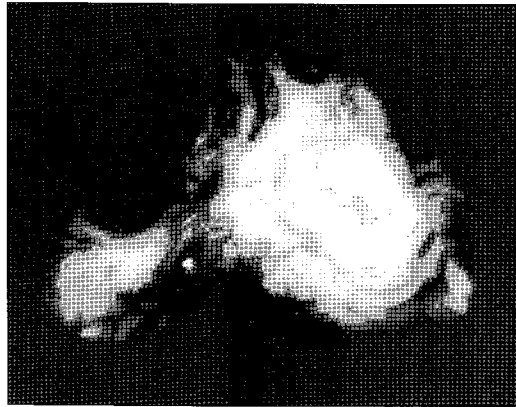


Fig. 4. Macroscopic findings in the specimen : an ovoid, non-encapsulated and gray-white solid mass, measuring 1cm in greatest dimension.

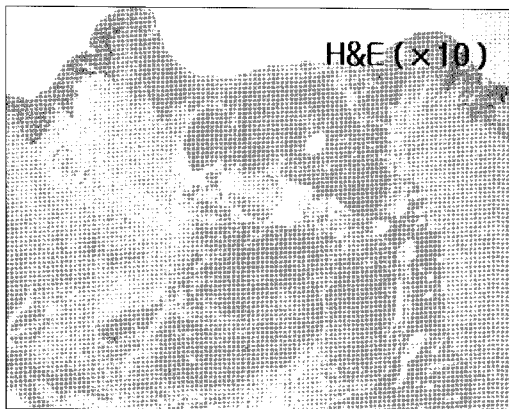


Fig. 5. H & E staining findings : Infiltrative growth into the overlying mucosa and underlying maxillary bone($\times 10$), composed of polygonal epithelioid cells with moderate nuclear pleomorphism, prominent nucleoli and occasional mitotic figures($\times 400$).

· 조직병리학적 소견 : 적출된 종물은 육안적으로 연회색을 띄는 피막이 없는 원뿔 형태였으며 최종 진단을 위해 조직병리학적 검사 및 면역조직화학적 검사를 시행하였다(Fig. 4).

H&E(hematoxylin & eosin) 염색상에서 병소는 피개 점막 및 인접 상악골을 침습, 성장하는 양상을 나타냈으며 경계 또한 불규칙한 소견을 보였다. 병소를 구성하는 주세포는 다각형의 상피양 세포들이었으며 악성 세포에서 특징적

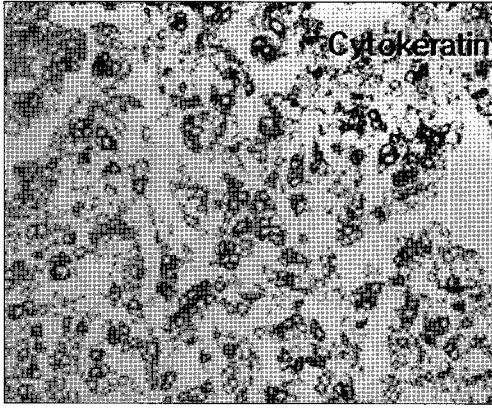


Fig. 6. Cytokeratin immunohistochemical findings : strongly positive(x200).

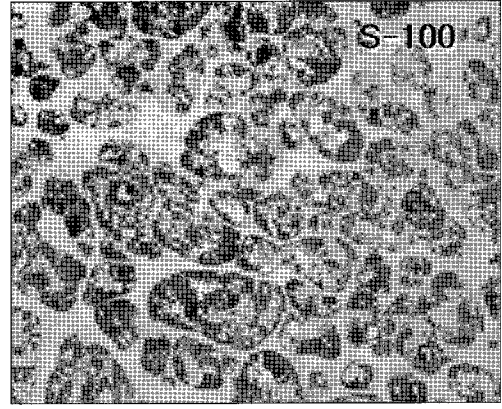


Fig. 7. S-100 immunohistochemical findings : strongly positive(x200).

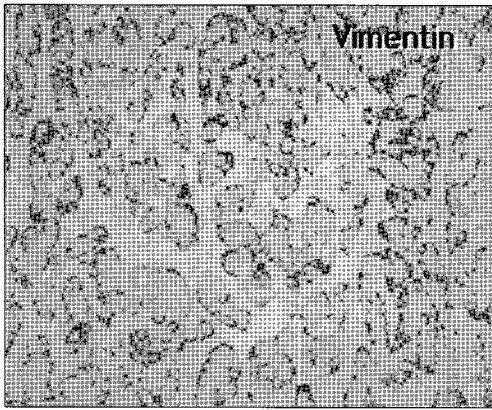


Fig. 8. Vimentin immunohistochemical findings : strongly positive(x200).

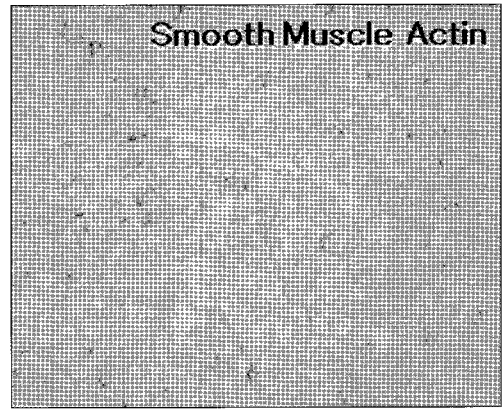


Fig. 9. Smooth muscle actin immunohistochemical findings : weakly positive(x200).

으로 나타나는 진하게 염색된 이들의 핵은 다형성(nuclear pleomorphism) 뿐만 아니라, 분열기상(mitotic figure)의 소견을 보였다(Fig. 5).
병소의 기원 및 특성을 알아보기 위하여 cytokeratin, S-100, vimentin 그리고 smooth muscle actin 같은 단일클론 항체를 이용한 면역조직화학적 검사와 분석을 시행하였고 그 결과, cytokeratin, S-100, vimentin 항체에 강한 양성 반응을 smooth muscle actin에는 약한 양성 반응을 나타내었다(Fig. 6, 7, 8&9).

III. 총괄 및 고찰

본 증례의 60대 여자환자의 구개부에 발생한 병소는 이상의 임상적, 조직병리학적, 면역조직화학적 검사를 종합하여 보았을 때, 최종적으로 상피성-근상피암종으로 진단하게 되었으며, 환자의 병력과 관련되어 다형성 선종에서 유래되어 악성 변이한 구개부의 악성 상피성-근상피암종으로 사료되었다.

병소는 다형성 선종의 조직학적 구성 양상과 악성 상피성-근

상피암종의 조직학적 구성성분을 함께 나타내는 것이 특징적이었으며, 이 다른 2가지 조직 구성은 조직학적 면역조직화학적 검사를 통해 밝혀졌다. 악성 근상피암종은 다수의 암종 소(nest)를 구성하고 있었으며, 명백하게 기저막과 치밀(dense) 섬유성 결체조직과 분리되어 있었다. 반면, 다형성 선종의 근상피세포의 소(nest)는 다양한 크기와 형태를 이루고 있었으며, 초자체간질과 점액양(myxoid) 간질 사이사이에 혼재된 형태로 나타났다.

이 증례의 비정상적 조직학적 형태는 몇 가지 진단상의 논의가 필요하다. 혼합된 형태의 종양은 Steifert와 Donath⁹⁾의 분류에 의하면 조직발생학적으로 유사한 2가지의 다른 암종의 범주에 속하는 종양으로 hybrid tumor로 분류될 수 있다고 하였다.

하지만 hybrid tumor의 범주에 대한 다른 설도 있다. Grenko 등¹⁰⁾은 3 증례의 부분적으로 악성 상피성-근상피암종의 소견을 보이는 선양낭성암종과 2 증례의 부분적으로 선양낭성암종 소견을 보이는 악성 상피성-근상피암종의 재조사연구에서 이들 모두는 단순히 비정상적인 분화에 의한 것이라고 결론지었다. 또

한 그들은 hybrid tumor의 정의는 예를 들어 점액표피양암종과 선양낭성암종 또는 Warthin 씨 종양과 악성 상피성-근상피암종에서처럼 반드시 다른 기본 세포 구조를 가진 두 종양에서만 제한하여야 한다고 주장하였다. 실제로 도관세포와 외측의 근상피세포로 구성된 단형성 병소(monomorphic foci)를 가진 악성 상피성-근상피세포암종으로 유추할 수도 있으며, 이는 간혹 다형성 선종과 기저 세포형 선종(basal cell adenoma), 선양 낭성암종에서도 나타날 수 있다.

다형성 선종은 간혹 부분적인 분화 양상이 다양한 다른 종류의 타액선 종양으로 오인될 수 있다. 다형성 선종에서 종양성 근상피세포들의 clear cell change는 상피성-근상피암종의 2가지 형태의(bi phasic) 성장양상을 자극한다. 그러나 본 증례는 상피성-근상피암종과 다형성 선종의 모든 전형적인 조직학적 구조가 나타났으며, 상피성-근상피암종의 전형적인 소견이 더 많이 나타났다. 암종은 피막화는 되어있지 않았으며, 종양의 상피성-근상피암종 부위는 점막하로 침윤되는 양상을 보이고 있었으며, 국소적인 공격성을 가지는 것으로 사료되었다.

상피성-근상피암종은 가끔 세포학적으로 분화율이 낮고 온화한 종양으로 예전에는 선종의 일부로 분류되기도 하였다. 대표적인 유용한 세포증식인자인 PCNA (proliferating cell nuclear antigen)의 면역염색반응은 타액성 종양의 악성범주의 상관관계를 잘 나타내 준다¹¹⁾.

면역조직화학적 연구는 조직 내의 특정 물질에 항원-항체 반응을 이용하여 특이적으로 검출하는 것으로 조직 표본에서 수많은 항원에 대한 특정 부위의 감수성을 분석함으로써 원하는 결과를 얻을 수 있는 효율적인 방법이다. 최근 여러 가지 단백질자에 대한 항체들이 개발되어 종양 등의 증식성, 분화 활성도 등 특성과기원을 파악하는데 도움을 주고 있다¹²⁾.

Cytokeratin은 상피 세포 기원을 알 수 있는 표지자(marker)로써 상피 세포에 존재하는 중간 세사(intermediate filament)를 구성하는 섬유성 단백질이며 상피 세포의 체질을 유지하는데 관여한다고 하며 keratin의 추적은 구강영역의 연조직 종양을 진단하는데 유용하다고 보고된 바 있다. 또한 S-100은 2개의 polipeptide chain을 가지는 acidic protein으로 주로 근상피세포(myoepithelial cell), 도관 상피세포(ductular epithelial cell)에 존재한다고 하며 연골양세포(chondrocyte)에 강하게 반응하는 특징을 갖고 있다. Vimentin은 간엽세포(mesenchymal cell)에서 특징적으로 생성되는 intermediated filament로 종양의 간엽세포 기원을 알 수 있는 표지자로 사용되고 있다^{2,14)}.

문헌 고찰에서 다형성 선종으로부터 악성 변이 유래된 상피성-근상피세포암종은 지금까지 3증례에 불과하였다. Litterman과 Alguacil-Garcia¹⁵⁾의 악하선에서 발생한 clear cell carcinoma의 증례 발표에서 이 암종은 상피성-근상피세포암종과 동일하다고 발표하였다. 최근에는 누선에서 발생한 clear cell 상피성-근상피세포암종이 발표되었으며¹⁶⁾, 소아의 하악골에서 발생한 다형성 선종에서 발생한 상피성-근상피세포암종의 증례가 보고된 바 있다⁷⁾.

상피성-근상피세포암종과 다형성 선종은 두 종양이 상피성 분화와 근상피성 분화를 모두 표현하기 때문에 형태학적으로, 그리고 phenotypic expression으로 중복된다. 다형성 선종에서 발생하는 악성종양은 가끔 공격적인 종양으로 나타나기도 하며, 약 40-50%의 재발율을 가진다⁹⁾.

악성도의 정도는 환자의 예후에 가장 중요한 지표가 된다. 이 암종의 드문 발병율로 인하여 이 암종의 예후를 추론하는 것은 현실적으로 어렵다. 소아에서 발생한 다형성 선종으로부터 변이된 하악골의 상피성-근상피암종 증례의 경우에 있어서는 급속한 성장과 매우 공격적인 성향으로 수술 후 8개월째에 환자가 사망하였다⁷⁾.

악하선에 발생한 상피성-근상피암종의 증례에서는 정상 악하선 조직과 신경주위로의 심한 종양 세포 침윤을 보였다¹⁰⁾. 누선에서 발생한 증례¹⁶⁾와 본 증례는 국소적으로 침윤성이 강한 저급(low-grade)의 악성 종양으로 술 후 현재까지 재발의 증거는 나타나지 않았다.

IV. 요약

본 교실에서는 상악 구개부의 무통성 종창을 주소로 내원한 다형성 선종의 병력을 가진 환자에 대한 임상적, 조직병리학적, 면역병리학적 검사들을 통하여 최종적으로, 드물게 발병하는 다형성 선종 유래 악성 상피성-근상피암종으로 진단하였으며, 상악골 부분 절제술 및 측두근 피판 지연 재건술 시행 후 현재까지 재발의 소견 없이 양호한 치료 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Stifert G: Histologic typing of salivary gland tumors. 2nd ed. Berlin; Springer-Verlag. 1992.
2. Waldron CA: Mixed tumor(pleomorphic adenoma) and myoepithelioma. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. editors. Surgical pathology of the salivary glands. Philadelphia: WB Saunders Company 1991; 65-86.
3. Gepp DR, Weinig BM: Malignant mixed tumors. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. editors. Surgical pathology of the salivary glands. Philadelphia WB Saunders Company: 1991; 350-68.
4. Nago K, Matsuzaki O, Saiga H, et al.: Histopathologic studies in carcinoma in pleomorphic adenoma of the parotid gland. Cancer 1981; 48: 113-121.
5. Gnepp DR: Malignant mixed tumors of the salivary glands; a review. Path Annu 1993; 28: 279-328.
6. Corio RL: Epithelial-myoeplithelial Carcinoma. In: Ellis GL Auclair PL, Gnepp DR. editors. Surgical pathology of the salivary glands. Philadelphia: WB Saunders Company: 1991; 412-21.
7. Tralongo V, Daniele E: Epithelial-myoeplithelial carcinoma of the salivary glands: a review of literature. Anticancer Res 1998; 18: 602-8.
8. Kusama K, Saito M, Koza M, et al.: Epithelial-myoeplithelial carcinoma of the palate. J Oral Pathol Med 1996; 25: 463-6.
9. Steifert G, Donath K: Hybrid tumors of salivary glands. Definition and classification of five rare cases. Oral Oncol Eur J Cancer 1996; 32B: 251-259.
10. Grenko RT, Abendroth CS, Davis AT, et al.: Hybrid tumors or salivary glands tumors sharing common differentiation pathway. Re-examining adenoid cystic and epithelial-myoeplithelial carcinoma. Oral Sur

- g Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod 1998;86:188-195.
11. Zhu Q, White FH, Tioe GL: The assessment of proliferating cell nuclear antigen(PCNA) immunostaining in human benign and malignant epithelial lesions of the parotid gland. Oral Oncol 1977;33:29-33.
 12. Colvin RB: Diagnostic immunopathology. 2nd. ed. Raven press 1995;455.
 13. Angelov A, Dikranian K, Trosheva M: Immunohistochemical study of pleomorphic adenoma. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 1996;34:67-75.
 14. Moll R, Franke WW, Schiller DL: The catalogue of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell 1982;31:11.
 15. Litterman C, Alguacil-Garcia A: Clear cell carcinoma arising in pleomorphic adenoma of the salivary gland. Am J Clin Pathol 1987;239-243.
 16. Ostrowski ML, Font RL, Halpern J, et al.: Clear cell epithelial-myoeptithelial carcinoma arising in pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. Ophthalmology 1994;101:925-930.
 17. Asai S, Tang X, Ohta Y, et al.: Myoepithelial carcinoma in pleomorphic adenoma of salivary gland, occurring in the mandible of an infant. Pathol Int 1995;45:677-683.