

심장 전이와 비후성 골관절증을 동반한 재발성 이하선 선방세포암

정성윤¹, 이동원¹, 구민근¹, 권태훈¹, 고성애¹, 최준혁², 손장원¹, 현명수¹

영남대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실

Recurrent acinic cell carcinoma in the parotid gland with cardiac metastasis and hypertrophic osteoarthropathy

Sung Yun Jung¹, Dong Won Lee¹, Min Geun Gu¹, Tae Hun Kwon¹, Sung Ae Ko¹,
Joon Hyuk Choi², Jang Won Sohn¹, Myung Soo Hyun¹

¹Division of Hematology-Oncology and Cardiology, Department of Internal Medicine;

²Department of Pathology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Acinic cell carcinoma (ACC) is an uncommon malignant tumor of the salivary glands that is difficult to diagnose. It grows slowly and shows distant metastasis rarely. We experienced a case of recurrent ACC in the parotid gland with cardiac metastasis and hypertrophic osteoarthropathy. The 29-year-old man had been suffering from severe multiple bones and joints pain for 2 months. Ten years earlier, he underwent superficial parotidectomy due to a right subauricular mass. The mass was diagnosed with ACC. After surgery, the tumor recurred twice. Then the patient was diagnosed with cardiac metastasis via positron emission tomography-computed tomography and trans-thoracic echocardiography. He also had hypertrophic osteoarthropathy with multiple bone metastasis. He was given palliative radiotherapy and conservative treatment. ACC in the parotid gland with cardiac metastasis and hypertrophic osteoarthropathy has not yet been reported in literature. From this case, it is recommended to evaluate multiple distant metastasis in the ACC of the parotid gland when joint and bone pain are present.

Keywords: Acinic cell carcinoma; Parotid neoplasm; Hypertrophic osteoarthropathy; Cardiac metastasis

서 론

타액선 종양은 전체 두경부 종양의 3%를 차지한다. 타액선에 발생한 선방세포암은 드문 종양으로 전체 타액선 종양의 약 1%를 차지하며, 약 83%가 이하선에서 발생한다[1-3]. 선방세포암의 느린 경과 때문에 1953년까지 양성종양으로 여겨졌으나, 이후의 여러 논문과 세계보건기구(World Health

Organization)에서 악성으로 분류되었다[4,5]. 선방세포암은 타액선의 다른 종양에 비해서 악성도가 낮으며, 5년 생존율이 89%로 높으나 20년 생존율은 56%로 크게 떨어진다. 또한 뒤늦게 재발하거나 폐나 뼈 등 주변 장기로 원격전이를 보일 수 있어 장기간의 추적 경과 관찰이 필요하다. 치료에서 수술적 치료가 가장 중요하며, 방사선 치료에 대해서는 그 효과에 대해 논란이 있다[6]. 지금까지 여러 문헌에서 원격전이를 동반한 선방세포암에 대한 보고가 있었으나 심장 전이 및 비후성 골관절증을 동반한 증례는 아직 없다. 저자는 비후성 골관절증을 동반하였으며, 이하선 선방세포암으로 수술 후 2차례 재발과 다발성 뼈, 폐 및 심장 전이로 방사선 치료와 보존적 치료를 하며 외래 경과 관찰 중인 환자 1예를 경험하였기에, 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: July 14, 2013; Revised: August 29, 2013;
Accepted: September 9, 2013

Corresponding Author: Myung Soo Hyun, Department of Internal medicine, College of Medicine, Yeungnam University, 170 Hyeonchung-ro, Namgu, Daegu 705-703, Korea
Tel: +82-53-654-8386, Fax: +82-53-620-3849
E-mail: hms@med.yu.ac.kr

증 례

환 자: 남자, 29세

주 소: 2개월 간의 다발성 관절통

현병력: 이하선 선방세포암 재발과 다발성 전이로 본원 혈액종양내과 외래 경과 관찰 중 6개월간 심한 다발성 관절통 및 뼈 통증이 있었으며, 2개월 전부터 증상이 심해졌다.

과거력: 10년 전 고려대학교 구로병원에서 이하선 선방세포암 진단 후 표면 이하선 절제술(superficial parotidectomy)을 받았으며, 3년 후 기존 병변 주위에 종양이 재발하여 우측 이하선 전 절제술 및 경부 림프절 절제술(right total parotidectomy with neck node dissection)과 술 후 방사선 치료를 받았다. 2006년부터 본원 이비인후과 외래 경과 관찰 중 2009년에 시행한 양전자 컴퓨터단층촬영(positron emission tomography-computed tomography)상 우측 이하선 전 절제술 부위에 19 mm 크기의 재발이 보이고, 우측 볼과 폐의 좌상엽, 우하엽 및 설상구역에 전이가 의심되는 결절이 관찰되었다. 재발 의심 병변에 대해 절제 생검(excisional biopsy)을 하였으며, 조직검사상 선방세포암 재발로 확진되었다. 이후 보존적 치료를 지속하며 정기적인 경부 및 흉부 컴퓨터단층촬영을 하며 외래 경과 관찰하였다. 2012년 9월 흉부 컴퓨터단층촬영에서 2010년 시행한 검사와 비교 시 폐 결절 크기 증가 소견을 보여(Fig. 1) 2012년 12월 폐 결절에 대한 방사선 치료를 받았다. 내원 6개월 전부터 다발성 관절, 뼈 통증을 호소하여 시행한 엑스레이에서 비후성 골관절증(hypertrophic osteoarthropathy)로 의심되는 비후성 골막반응(diffuse periosteal reaction)이 관찰되었으며(Fig. 2), 비스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drug)와 스테로이드 치료 후 증상이 호전되었다. 외래 경과 관찰 중 내원 2개월 전부터 전신 관절 통증이 심해졌으며, 2013년 3월 시행한 양전자 컴퓨터단층촬영 상 3번째 경추뼈, 설골, 2번째 흉추뼈, 복장뼈, 왼쪽 첫 번째 손가락뼈, 5번째 요추뼈, 왼쪽 장골과 천골, 양쪽 대퇴골, 오른쪽 경골과 심장, 간, 췌장꼬리부위, 왼쪽 부신 및 양쪽 콩팥에 전이가 관찰되었다. 그 외 다른 병력은 없었다.

진찰소견: 혈압 100/50 mm Hg, 맥박 84회/분, 호흡 20회/분, 체온 37.9℃였고, 급성 병색 소견을 보였으며, 의식 상태는 명료하였다. 결막은 창백하지 않았고, 공막의 황달 소견은 없었으며, 경정맥의 확장은 없었으나 오른쪽 이하선 절제 부위에 지름 2 cm 크기의 종괴가 촉진되었다. 흉부 청진 결과 수포음은 들리지 않았고, 심음은 심잡음 없이 규칙적이었다.

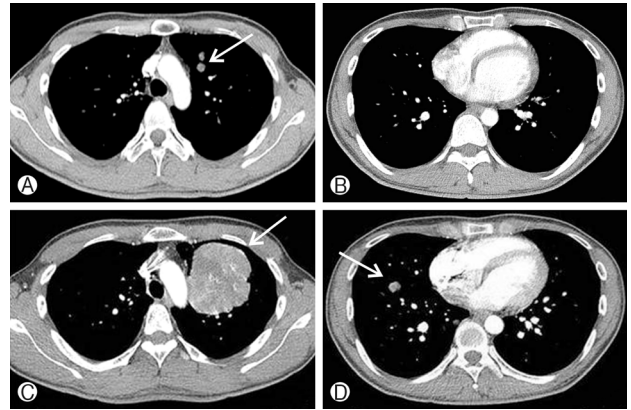


Fig. 1. Chest computed tomography (CT). Compared with (A) and (B) previous chest CT results (April 2010), (C) the mass size and (D) the number of metastatic nodules increased (April 2012).



Fig. 2. Left-hand (A) and left-femur (B) X-ray show hypertrophic osteoarthropathy. Diffuse periosteal reaction was observed in the multiple bone.

복부 촉진상 압통은 없었으며, 비장이나 간장의 종대도 보이지 않았다. 신경학적 검사상 이상 소견 없었다. 왼쪽 엄지 손가락의 중수지절 관절(metacarpophalangeal joint)에 심한 부종이 관찰되었다(Fig. 3A).

검사결과: 말초혈액 검사에서 백혈구 20,350/mm³ (호중구 91%, 림프구 3%), 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 429,000/mm³를 보였다. 혈청생화학 검사에서 혈액요소질소/크레아티닌 12.01/0.77 (mg/dL), aspartate transaminase/alanine transaminase 17/11 (IU/L), 칼슘/인/나트륨/칼륨/염소 8.2/8.2/135/3.3/100 (mEq/L)였다.

영상학적 검사: 흉부엑스선 사진에서 좌심방의 전이성 종괴 및 폐결절들은 여전히 관찰되었다. 왼손가락 전후, 측면 엑스레이 사진상 왼쪽 엄지 손가락의 중수지절 관절에 연조



Fig. 3. (A) Severe swelling on the metacarpophalangeal joint of the left thumb. (B) Large soft tissue mass with cystic change, seen in the volar area of the thumb via ultrasonography. (C) Photomicrograph of the left thumb mass. The tumor cells have uniform, round to ovoid nuclei and basophilic cytoplasm. Intercellular cystic change and cytoplasmic vacuolization are present (H&E stain, $\times 100$).

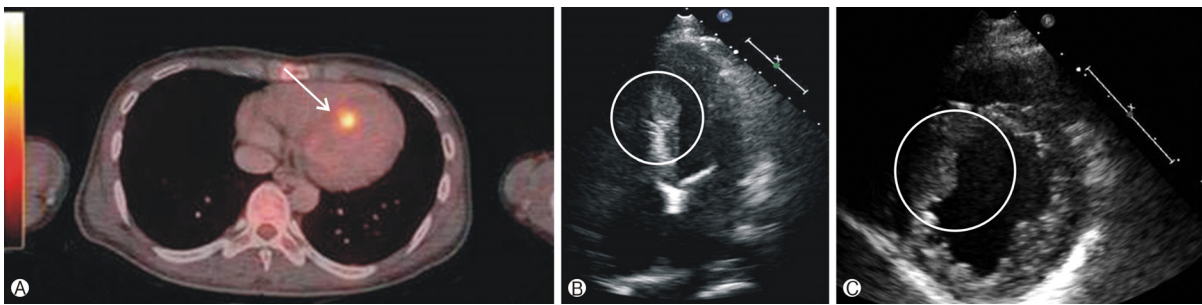


Fig. 4. (A) Cardiac metastasis, seen in the positron emission tomography-computed tomography. (B) Trans-thoracic echocardiography, apical four chambers view. (C) 2.05 \times 1.12 cm round and homogeneous mass at the mid-septum (R/O cardiac metastasis) parasternal short axis view, middle portion.

직 종괴 및 비후성 골관절증으로 의심되는 비후성 골막반응(diffuse periosteal reaction)이 관찰되었다. 골반, 엉덩이, 대퇴골 및 경골 엑스레이 사진에서도 같은 소견이 관찰되었다. 왼쪽 엄지 손가락 중수지절 관절에 대해 초음파를 시행하였으며, 낭포성 변화가 관찰되어(Fig. 3B) 천자 생검(needle biopsy), 절개 및 배농을 시행하였으며, 조직 검사상 전이성 선방세포암이 나왔다(Fig. 3C). 배농액에서 세균, 곰팡이 균은 동정되지 않았다. 1개월 전 외래에서 시행한 양전자 컴퓨터단층촬영에서 관찰된 심장 전이 의심 부위에 대해 경흉부 심장초음파를 시행하였다. 경흉부심장초음파에서 심장 중격 중간 부위에 직경 2.05 \times 1.12 cm 크기의 둥근 모양의 동질성 종괴가 관찰되었으며, 전이성 종양이 의심되었다(Fig. 4).

치료 및 경과: 내원 기간 중 발열이 지속되었으며, 원인으로 왼쪽 엄지 손가락의 중수지절 관절에 비후성 골관절증과 궤양이 의심되었다. 2차례 절개 및 배농과 항생제로 치료하여 증상과 병변이 호전되었다. 그리고 전이 부위 통증에 대해 비스테로이드성 소염제와 마약성 진통제를 투여하였으며, 증상이 호전되었다. 또한 양쪽 대퇴골, 오른쪽 경골 및 왼쪽 엄지손가락에 대해 한번에 300 Gy씩 10회, 양쪽 팔목과 흉

요추뼈에 대해 한번에 500 Gy씩 6회의 고식적 방사선치료(palliative radiotherapy)를 시행하였다. 환자는 특별한 합병증 없이 증상이 호전되어 퇴원하였으며, 현재 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

선방세포암은 드문 원발성 종양으로 전체 타액선 종양의 1%, 악성 타액선 종양의 10-17%를 차지한다[3,7,8]. 두경부 종양 중에서는 악성도가 가장 낮은 것으로 여겨지지만, 천천히 자라는 특성으로 인해 특별한 임상 증상이 없는 경우가 많으며, 두경부에 발생하는 다른 종류의 종양과 구분하기 어렵다. 모든 연령대에서 발생할 수 있으나, 특히 60대에 호발한다. 선방세포암은 종양을 구성하는 세포가 타액선의 정상 선방 세포와 형태가 비슷하여 이름 지어졌다. 하지만 선방세포암의 기원은 선방 세포가 아닌 타액선의 개재관(intercalated duct) 세포 혹은 다능성의 관세포(ductal cell)에서 유래하는 것으로 알려져 있다[1,2,9,10]. 이 환자는 우연하게 발견된 귀 뒤의 종양으로 진단받았으나, 호발 연령은 보고된 평균

호발 연령보다 훨씬 적은 19세에 발견되었다.

조직검사 및 세포학적 진단이 중요한 것으로 알려져 있는데, 현미경에서 비정형의 선방 구조가 보이고 세포질 과립이 Periodic acid-Schiff stain 염색에 양성, alcian blue 염색에 음성이어야 한다[2,11-13]. 이 증례에서도 조직검사에서 현미경에 특징적인 유두피낭체와 비정형의 선방구조가 관찰되어 선방세포암으로 진단되었다.

이 종양의 국소 재발률은 8.3-50%, 림프절 전이는 8.3-16%, 원격 전이는 2.6-14%, 사망률은 1.3-26%로 나타났다 [7,14-18]. 원격 전이는 첫 진단 5-30년에 주로 나타나는 것으로 [11] 알려져 있으나, 그보다 짧은 간격으로 나타나는 경우도 보고되고 있다 [19]. 이 환자는 수술적 치료 후 3년 뒤에 1차례 재발과 주변 림프절 전이가 있었고, 3년 뒤에 다시 재발과 심장 등으로 원격전이가 있었다. 양전자 컴퓨터단층촬영에서 심장 전이가 의심되어 경흉부심장조음파를 시행하였으며, 전이성 병변으로 판단되었다. 기존 발표 자료에서는 이하선의 선방세포암이 국소림프절, 간, 폐, 눈, 신경섬유종 및 척추뼈로 원격 전이된 경우는 보고된 바 있으나, 아직까지 심장전이는 발표된 증례가 없다 [20]. 특별히 호흡곤란이나 가슴 통증 등 증상 없이 영상학적 검사에서 우연히 발견되었으며, 이하선의 선방세포암이 심장전이가 된 경우로 의미가 있다고 할 수 있다.

이 종양에서 조직병리학적 특징은 환자의 예후를 예측하는데 중요하다고 보고된다. Timon 등 [21]은 조직학적으로 고형성 구조인 경우 재발률이 높다고 하였으며, Batsakis 등 [15]은 조직학적 소견에 따라 악성도를 구분하였다. 주위 조직으로의 침윤성 성장 및 미분화 세포와 수질상의 증식, 관상 배열을 나타내면 고악성도이며, 선방 구조와 낭성, 유두상 배열을 하면 저악성도라 하였다. Perzin 등 [16]은 세포의 비정형성, 세포분열 정도, 침윤성 성장이 심하면 예후가 나쁘다고 하였다. 그 외 예후 인자로는 원발성 종양의 크기, 충분한 수술 절제면, 이하선의 침범 깊이, 나이 및 전이 여부가 있다 [7,16-18,20]. 이 증례의 환자는 Batsakis 등 [15]의 분류로 볼 때 선방 구조와 낭성, 유두상 배열을 나타내며, 비정형성도 심하지 않아 저악성도로 보여진다. 그러나 저악성도이고 수술적으로 충분히 절제함에도 불구하고 6년 사이에 짧은 간격으로 2차례나 재발하여, 악성도가 심하지 않더라도 재발의 가능성을 염두에 두고 경과 관찰을 해야 한다는 것을 시사하고 있다.

이하선의 선방세포암 치료의 원칙은 주변의 정상 조직을 포함한 충분한 종양의 광범위 절제술이다. 특히 첫 수술에서

종양의 제거가 불완전하였을 때 재발률이 높은 것으로 알려져 있다 [6,10]. 술 후 방사선 치료는 그 효과에 대해 논란이 있다. 술 후 방사선 치료가 도움이 되는 경우는 재발한 경우, 수술 절제 면에 잔존 종양이 있거나 의심될 때, 깊은 곳을 침범, 림프절이나 원격 전이인 경우, 크기가 4 cm 이상인 경우로 이야기된다 [5,11,17]. 하지만 다른 타액선의 악성 종양과 비교하였을 때 선방세포암의 경우 술 후 방사선 치료가 효과가 떨어진다는 주장도 있다 [22,23].

비후성 골관절증은 곤봉지, 장골의 골막염과 골막하 신생 골형성, 대칭적으로 발생하는 관절통, 관절의 부종 및 발열이 특징인 전신 질환이다 [24]. 일차성보다 이차성이 더 흔하며, 그 원인으로는 암이나 선천적 심기형, 낭포성섬유증(cystic fibrosis), 기관지 확장증으로 발생하는 경우가 많다. 원인 중 폐암이 가장 흔하며 원발성 폐암의 4-32%에서 비후성 골관절증이 발생하는 것으로 알려져 있다 [25]. 가장 최근에 알려진 병리학적 기전은 자율신경계가 관여하는 구심성 신경경로를 침범하여 증상이 나타나는 것으로 알려지나 명확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 비후성 골관절증의 치료와 예후는 근본적으로 기저질환이 무엇이나에 달려 있다. 기저 질환 치료가 가장 중요하며, 증상 치료로는 미주신경절제술(vagotomy), 교감신경차단제, 비스포스포네이트(bisphosphonate), 비스테로이드성 소염제, 옥트레오티드(octreotide), 상피세포 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor) 차단제인 제페티닙(gefitinib)이 효과가 있는 것으로 알려진다 [26]. 이 환자는 지속되는 관절 통증이 있어 시행한 엑스레이 영상에서 비후성 골막반응이 관찰되었으며, 비후성 골관절증 진단을 받았다. 비후성 골관절증이 비인강암, 중피종, 신장암, 식도암, 위암, 췌장암, 유방암, 흑색종, 갑상선암, 흉선암, 갑상선암, 림프종, 골육종과 연관되었다는 자료는 있으나, 이하선의 선방세포암과 연관되어 있다는 자료는 아직 보고된 바 없다 [25]. 이 증례는 이하선의 선방세포암 환자에서 비후성 골관절증이 동반된 드문 경우라고 할 수 있겠다.

이 환자의 경우 심장 전이 의심 부위에 조직검사를 하기 어려운 상황으로 확진에 어려움이 있는 것이 사실이다. 그러나 지금까지 발표된 문헌을 보았을 때 심장 종양의 경우 원발성 종양의 경우에 비해 전이성 종양의 빈도가 100-1,000배 높게 보고되고 있다. 또한 치료의 발전 및 종양환자의 생존율이 높아짐에 따라 심장전이의 빈도가 높아지고 있다. 심장 전이를 가장 잘 하는 종양은 악성 흑색종이나 종양 자체의 발생 빈도를 보았을 때 실제 심장 전이를 일으키는 가장 흔한 종양은 폐종양으로 알려지고 있다 [27,28]. 이 증례에서는 경

흉부심장초음파에서 보았을 때 양전자 컴퓨터단층촬영에서 전이가 의심되는 심장 내 부위와 동일한 곳에 종괴가 관찰되어 전이가 강력히 의심된다. 심장 전이 및 다발성 장기전이에 대해 전신적 항암치료가 필요한 상황이나 Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2점으로 환자 상태가 좋지 않아 추후 외래 경과 관찰하면서 시행시기를 결정할 계획이다.

선방세포암의 경우 느린 병의 경과와 다른 타액선 종양과의 구분이 어려워 진단이 어렵고 수술 이외에 확실하게 입증된 치료가 없으며, 예후 인자와 악성도 구분에도 논란이 많다. 그리고 수 년 후에 재발과 원격 전이가 발생할 수 있으므로 꾸준한 장기적인 경과 관찰이 반드시 필요하다. 이 증례에서와 같이 심장과 같이 흔치 않은 부위에 원격 전이가 동반될 수 있으므로 추적 관찰 중 주의가 필요하다. 또한 뼈나 관절 통증이 동반된 경우 암의 전이 이외에도 비후성 골관절증과 같은 다른 원인이 동반되지 않았는지 확인이 필요하다.

REFERENCES

- Warner TF, Seo IS, Azen EA, Hafez GR, Zarling TA. Immunocytochemistry of acinic cell carcinomas and mixed tumors of salivary glands. *Cancer* 1985;56:2221-7.
- Paeng SS, Chang HJ, Suh JI, Park HS. Cytologic and histologic findings of acinic cell carcinoma of the salivary gland related to malignant behavior: 2 cases report. *Korean J Cytopathol* 1997;8:62-8. Korean.
- Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. a review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol* 1985;146:51-8.
- Nelson DW, Nichols RD, Fine G. Bilateral acinous cell tumors of the parotid gland. *Laryngoscope* 1978;88:1935-41.
- Spafford PD, Mintz DR, Hay J. Acinic cell carcinoma of the parotid gland: review and management. *J Otolaryngol* 1991;20:262-6.
- Eneroth CM, Jakobsson PA, Blanck C. Acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 1966;19:1761-72.
- Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Acinic cell carcinoma of salivary origin. a clinicopathologic study of 67 cases. *Cancer* 1978;41:924-35.
- Ellis GL, Auclair PL. Acinic cell adenocarcinoma. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, editors. *Surgical pathology of the salivary glands*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 299-317.
- Chaudhry AP, Cutler LS, Leifer C, Satchidanand S, Labay G, Yamane G. Histogenesis of acinic cell carcinoma of the major and minor salivary glands. an ultrastructural study. *J Pathol* 1986;148:307-20.
- Chen SY, Brannon RB, Miller AS, White DK, Hooker SP. Acinic cell adenocarcinoma of minor salivary glands. *Cancer* 1978;42:678-85.
- Lewis JE, Olsen KD, Weiland LH. Acinic cell carcinoma. clinicopathologic review. *Cancer* 1991;67:172-9.
- Abrams AM, Cornyn J, Scofield HH, Hansen LS. Acinic cell adenocarcinoma of the major salivary glands. a clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer* 1965;18:1145-62.
- Prieto-Rodríguez M, Artés-Martínez MJ, Navarro-Hervás M, Camañas-Sanz A, Vera-Sempere FJ. Cytological characteristics of acinic cell carcinoma (ACC) diagnosed by fine-needle aspiration biopsy (FNAB). a study of four cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:103-8.
- Laskawi R, Rödel R, Zirk A, Arglebe C. Retrospective analysis of 35 patients with acinic cell carcinoma of the parotid gland. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:440-3.
- Batsakis JG, Chinn EK, Weimert TA, Work WP, Krause CJ. Acinic cell carcinoma: a clinicopathologic study of thirty-five cases. *J Laryngol Otol* 1979;93:325-40.
- Perzin KH, LiVolsi VA. Acinic cell carcinomas arising in salivary glands: a clinicopathologic study. *Cancer* 1979;44:1434-57.
- Gomez DR, Katabi N, Zhung J, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, et al. Clinical and pathologic prognostic features in acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 2009;115:2128-37.
- Ellis GL, Corio RL. Acinic cell adenocarcinoma. a clinicopathologic analysis of 294 cases. *Cancer* 1983;52:542-9.
- Cohn ML, Elliott DD, El-Naggar AK. Metastatic acinic cell carcinoma in a neurofibroma mistaken for carcinosarcoma. *Head Neck* 2005;27:76-80.
- Vidyadhara S, Shetty AP, Rajasekaran S. Widespread metastases from acinic cell carcinoma of parotid gland. *Singapore Med J* 2007;48:e13-5.
- Timon CI, Dardick I, Panzarella T, Thomas J, Ellis G, Gullane P. Clinico-pathological predictors of recurrence for acinic cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995;20:396-401.
- Andreoli MT, Andreoli SM, Shrimel MG, Devaiah AK. Radiotherapy in parotid acinic cell carcinoma: does it have an impact on survival? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:463-6.
- Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Pinkston JA, Menck HR. National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck: acinic cell carcinoma. *Head Neck* 1999;21:297-309.
- Hammarsten JF, O'leary J. The features and significance of hypertrophic osteoarthropathy. *AMA Arch Intern Med* 1957;99:431-41.
- Yao Q, Altman RD, Brahn E. Periostitis and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:458-66.
- Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol* 2011;30:7-13.
- Roberts WC. Primary and secondary neoplasms of the heart. *Am J Cardiol* 1997;80:671-82.
- Mukai K, Shinkai T, Tominaga K, Shimamoto Y. The incidence of secondary tumors of the heart and pericardium: a 10-year study. *Jpn J Clin Oncol* 1988;18:195-201.