남성호르몬 박탈 치료에 좋은 반응을 보인 타액선관상피암 1예

고려대학교 의과대학 혈액종양내과학교실

이정민 · 이지애 · 임상윤 · 김성민 · 이연호 · 윤진구 · 강은주

Good Response of a Salivary Duct Carcinoma to Androgen Deprivation Therapy

Jung Min Lee, Ji Ae Lee, Sang Youn Lim, Seong Min Kim, Yeon Ho Lee, Jin Gu Yoon, and Eun Joo Kang

Division of Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Salivary duct carcinoma (SDC) is a rare, aggressive tumor. Androgen deprivation therapy (ADT) has been shown to have beneficial effects on SDC-expressing androgen receptors (ARs). A 69-year-old male with a right neck mass presented to our clinic. Computed tomography (CT) of the neck revealed a mass (6 cm diameter) on the right parotid gland, and enlarged lymph nodes. Examination of a needle biopsy sample identified SDC-expressing ARs. We performed total parotidectomy with bilateral neck dissection and concurrent postoperative chemoradiotherapy (total 66 Gy) with cisplatin (35 mg/m²), followed by another two cycles of chemotherapy (cisplatin 60 mg/m², 5 FU 750 mg/m²). Post-treatment neck CT indicated that no residual tumor tissue remained; however, chest CT indicated recurrence in the right axilla. We initiated ADT with bicalutamide and leuprolide. Five months later, the axillar tumor tissue had almost disappeared. Our case demonstrates that ADT is effective for SDC of ARs. Therefore, clinicians should consider ADT in recurrent or metastatic SDC of ARs. (Korean J Med 2016;90:357-360)

Keywords: Androgen receptor antagonist; Salivary gland cancer; Androgen receptors

서 론

타액선관상피암(salivary duct carcinoma)은 전체 타액선암의 10% 미만을 차지하는 드문 종양이다[1]. 수술 가능한 경우 수술적 절제, 수술이 어려운 국소진행성의 경우는 동시 화학방사선 치료가 권고된다[2]. 그러나 이러한 치료에도 불구하고 원격전이 발생으로 예후는 불량하다[1]. 타액선관상피암은 다른 두경부암에서 흔히 발견되는 편평세포암종과는 조

직학적, 임상적으로 다른 특성을 가지는데 형태학적으로 유방의 침습성 관암처럼 관, 공막체 구조 및 등지세포로 이루어져 있으며 호르몬 수용체를 발현한다[3]. 에스트로젠 수용체나 프로게스테론 수용체를 잘 발현하지 않는 반면 남성호르몬 수용체(androgen receptor)는 흔하게 발현하며 호르몬 치료에 반응하는 것으로 보고되고 있다[4]. 저자들은 수술과 수술 후 동시 화학방사선 치료 및 추가적 항암화학 치료 시행 후 재발한 남성호르몬 수용체 양성 타액선관상피암에서 남성호

Received: 2015. 9. 4

Accepted: 2015. 10. 21

Correspondence to Eun Joo Kang, M.D., Ph.D.

Division of Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, Korea University Medical Center, Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
Tel: +82-2-2626-3061, Fax: +82-2-2626-1077, E-mail: kkangju11@naver.com

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

르몬 박탈 치료(androgen deprivation therapy)에 좋은 반응을 보인 증례를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 69세 남자

주 소: 우측 경부 종물

현병력: 내원 6개월 전부터 우측 경부에 종물이 촉진되었으며, 내원 1개월 전부터 점차 크기가 증가하여 내원하였다.

과거력: 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압 100/60 mmHg, 맥박 68회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C였다. 급성 병색을 보이지 않았으며 의식은 명료하였고, 두경부진찰에서 우측 이하선과 동측 쇄골하에 6 cm 크기의 무통성, 유연한 종괴가 촉진되었다. 흉부 진찰에서 심음 및 호흡음의 이상소견은 없었고, 복부 진찰에서 압통, 장기 비대 및 종물은 촉진되지 않았다.

검사실 소견: 특이사항은 없었다.

방사선 소견: 경부 전산화단층촬영에서 두개저를 침범하지 않는 6 cm 크기의 이하선 종양과 양측 경부에 다발성의

종대된 림프절이 관찰되었다(Fig. 1A).

핵의학검사 소견: 양전자방출단층촬영 검사(fludeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography)에서 우측 이하선과 동측 쇄골하 영역에 강한 18F-fluro-deoxyglucose 섭취율을 보이는 과대사 종괴가 관찰되었으며 원격전이는 관찰되지 않았다(Fig. 1B).

병리 소견: 우측 이하선 종괴의 경피적 바늘 생검을 통한 현미경적 조직 소견에서는 관과 동지를 형성하는 입방세포와 다각세포들이 관찰되는 타액선관상피암으로 진단되었다(Fig. 2A). 수술 후 조직 소견으로 종양은 신경 주위 침범과 혈관과 림프관 침범을 동반하였고 박리된 122개의 림프절 중 103개에서 암세포가 관찰되었다. 또한 림프절의 대부분에서 피막 외 침범을 보였고 종양과 림프절 조직의 면역화학적 염색에서는 남성호르몬 수용체 양성반응이 확인되었다(Fig. 2B).

치료 및 임상경과: 환자는 양측성 경부 청소술과 이하선 전 절제술을 받았다. 종양 주위 혈관과 신경을 침범하였으며 광범위한 림프절전이 있었으므로 수술 후 치료로 동시 화학 방사선 치료(cisplatin 35 mg/m², 매 1주마다, 총 66 Gy)를 받았다. 또한 추가적으로 2주기의 항암화학 치료(cisplatin 60 mg/m²,

Figure 1. (A) Computed tomography (CT) of neck revealed 6 cm mass on right parotid gland. (B) PET-CT scan showed hypermetabolic lesions on right parotid gland and ipsilateral supraclavicular lymph nodes. PET-CT, positron emission tomography-computed tomography.

Figure 2. (A) Cuboidal and polygonal cells forming ducts and a nest were found (200× magnification, hematoxylin-eosin staining). (B) Immunohistochemical staining of tumor cells was positive in androgen receptors (200× magnification).

Figure 3. (A) Chest CT scan revealed a 1.5 cm mass in the right axilla, which was not seen in the previous imaging results. (B) Two months later, the size of the mass had been reduced. CT, computed tomography.

매 1주마다, 5-fluorouracil 750 mg/m², 매 4주마다)를 받았다. 2번째 항암화학 치료 후 시행한 경부 단층화촬영에서는 수술 부위의 재발 소견은 보이지 않았으나 흉부 단층화촬영상 이전에 보이지 않던 단경 1.5 cm 크기의 림프절들이 우측 액와부에 새롭게 발견되었다(Fig. 3A). 재발 여부를 확인하기 위해 우측 액와부 림프절에 경피적 바늘 생검을 시행하였고 병리 결과상 타액선관상피암을 확인할 수 있었으며 면역조직화학 염색에서도 남성호르몬 수용체에 양성을 보였다. 수술과 동시에 화학방사선 치료 및 항암 치료를 시행했음에도 불구하고 즉시 재발하였기 때문에 매우 공격적인 종양으로 생각되었다. 이에 bicalutamide (50 mg을 1일 1회 경구 투여받음)와 leuprolide (3.75 mg을 1달 1회 근육 투여받음)를 기반으로 한 남성호르몬 박탈 치료를 시작하였으며 치료 2개월 후 흉부 단층화촬영상 우측 액와부의 림프절은 크기가 감소하였다. 치료 5개월 후에도 우측 액와부 림프절은 감소된 채로 유지되고 있었다(Fig. 3B). 치료 도중 환자는 심혈관계 증상 및 혈관운동증상 등의 부작용을 호소하지 않았으며 현재까지 남성호르몬 박탈 치료를 유지하고 있다.

고 찰

타액선암은 두경부암의 5% 미만을 차지하는 드문 종양으로서 여러 조직학적 아형을 가진다[2]. 특히 타액선관상피암은 그 중에서도 전체 타액선암의 10% 미만을 차지하는 드문 아형이며 진단 당시 56-58%에서 림프절을 침범하며 경부 림프절전이가 발견된다[2,5]. 중앙생존기간은 약 3년으로 다른 타액선암에 비해 생존율이 낮은 매우 공격적인 종양이다[2,6]. 대부분의 환자들은 고령으로 남녀 비율은 4:1이며 이하선에서 호발하고 약 30%에서 안면신경을 침범한다[1]. 다른 두경

부암과 마찬가지로 수술 가능한 경우 경부 청소술을 포함한 수술적 절제, 수술이 어려운 국소진행성의 경우 동시 화학방사선 치료가 권고된다[2]. 수술 이후에도 재발 가능성이 높기 때문에 방사선 단독 치료나 동시 화학방사선 치료를 추가하는 것이 생존기간 연장에 도움이 된다[7]. 수술 후 보조 치료로서 항암화학 치료의 효과는 명확하지 않으며, 원격전이가 있는 경우라도 항암화학 치료의 반응은 좋지 않은 편이다. 주로 platinum, anthracycline, taxane을 기반으로 한 항암화학 치료가 시행되나 대부분 소규모 연구 결과이며 치료의 반응기간은 대략 6-9개월 정도에 불과하다[8].

최근 타액선관상피암이 세포의 형태뿐만 아니라 호르몬 수용체 및 human epidermal growth factor 2 protein (HER2) 발현과 같은 수용체 발현 양상에서 유방암과의 유사성을 발견해왔다. 타액선관상피암에서 HER2의 발현은 20-66% 정도로 보고된다[7]. 유방의 침습성 관암처럼 타액선관상피암에서도 HER2 과발현이 불량한 예후와 관련이 있음이 밝혀졌고 HER2 수용체를 방해하는 단클론항체인 trastuzumab이 HER2 양성인 타액선관상피암에서 하나의 치료 방법으로 제시되고 있다[4,5]. 타액선관상피암에서 발현되는 호르몬 수용체는 주로 남성 호르몬 수용체로 대략 40-90%로 흔하게 발현하나 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체는 드물게 발현되는 것으로 알려져 있다[4]. 여성호르몬 수용체 양성 유방암에서의 항호르몬 치료 및 남성호르몬 수용체를 가지는 전립선암의 남성호르몬 박탈 치료는 이미 활발히 사용되고 있는 효과적인 치료법으로서 이를 기반으로 하여 호르몬 수용체가 양성인 타액선관상피암의 새로운 치료 방법으로서 남성호르몬 박탈 치료에 대한 시도들이 보고되고 있다[3,9,10].

Locati 등[9]은 남성호르몬 박탈 치료를 받은 남성호르몬 수용체 양성 타액선암 환자에 대한 후향적 분석을 보고하였

다. 그중 8명의 타액선관상피암 환자의 치료반응률은 50%였 다[9]. 2011년 Jaspers 등[10]은 평균 12개월의 중앙기간 동안 추적관찰한 남성호르몬 양성인 10명의 타액선관상피암 환자 중 부분관해를 보인 2명의 환자를 보고함으로써 남성호르몬 박탈 치료의 효과를 보여주었고 통증 완화에도 효과가 있음을 보고하여 완화 치료로서의 역할도 제시하였다. 또한 Soper 등[2]은 남성호르몬 수용체 양성인 타액선관상피암 환자에서 방사선 치료와 남성호르몬 박탈 치료를 병합하여 2년 이상 완전관해를 보이고 있는 환자를 보고한 바도 있다. 그러나 드물게 발생하는 암의 특성상 현재까지 남성호르몬 양성인 타액선관상피암에서 남성호르몬 박탈 치료의 효용성을 증명할 수 있는 대규모 연구는 보고된 바가 없다. 타액선관상피암이 세포독성 항암화학요법에 반응이 별로 없는 점과 본 증례를 포함한 여러 증례보고를 고려한다면, 타액선관상피암에서의 남성호르몬 박탈 치료는 수술 후 보조요법을 비롯한 재발, 전이암에서의 고식적 요법 등 다양한 방면에서 그 역할을 확인해야 할 필요가 있겠다. 또한 남성호르몬 수용체 발현 여부가 이러한 항호르몬 치료에의 예측인자로서 역할이 있을지에 대한 연구도 필요하겠다.

저자들은 수술과 수술 후 추가적인 치료에도 즉시 재발한 남성호르몬 수용체 양성인 매우 공격적인 국소진행성 타액선관상피암에서 남성호르몬 박탈 치료를 시행하였으며 좋은 반응을 얻었다. 남성호르몬 박탈 치료는 이미 전립선암 치료에서 효과와 안정성을 확인한 바 있는 치료로, 본 증례의 환자도 특별한 부작용을 보이지 않았다. 본 증례는 추적관찰 기간이 다소 짧았던 한계가 있지만 국내에서는 아직 보고된 증례가 없어 그 의미가 있다고 하겠다. 결론적으로 저자들은 남성호르몬 수용체 양성인 타액선관상피암에서 남성호르몬 박탈 치료가 하나의 표준요법이 될 수 있는 가능성을 확인하여 보고하는 바이다.

요 약

타액선관상피암은 진행이 빨라 다른 타액선암에 비해 예후가 불량한 종양이다. 본 증례의 경우 수술과 수술 후 동시 화학방사선 치료 및 항암화학 치료에도 반응이 없던 매우 공격적인 남성호르몬 양성 타액선관상피암이 남성호르몬 박탈 치료에 좋은 반응을 얻었다는 점에서 남성호르몬 박탈 치료

가 하나의 표준요법이 될 수 있는 가능성을 확인하였기에 증례를 보고하는 바이다.

중심 단어: 남성호르몬 박탈 치료; 타액선관상피암; 안드로젠 수용체

REFERENCES

1. Huang X, Hao J, Chen S, Deng R. Salivary duct carcinoma: a clinopathological report of 11 cases. *Oncol Lett* 2015; 10:337-341.
2. Soper MS, Iganej S, Thompson LD. Definitive treatment of androgen receptor-positive salivary duct carcinoma with androgen deprivation therapy and external beam radiotherapy. *Head Neck* 2014;36:E4-E7.
3. Murase R, Sumida T, Ishikawa A, et al. Novel therapeutic strategies for malignant salivary gland tumors: lessons learned from breast cancer. *Int J Otolaryngol* 2011;2011: 187623.
4. Di Palma S, Simpson RH, Marchiò C, et al. Salivary duct carcinomas can be classified into luminal androgen receptor-positive, HER2 and basal-like phenotypes. *Histopathology* 2012;61:629-643.
5. Yamamoto N, Minami S, Fujii M. Clinicopathologic study of salivary duct carcinoma and the efficacy of androgen deprivation therapy. *Am J Otolaryngol* 2014;35:731-735.
6. Tanvetyanon T, Qin D, Padhya T, et al. Outcomes of post-operative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced major salivary gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:687-692.
7. Johnston ML, Huang SH, Waldron JN, et al. Salivary duct carcinoma: treatment, outcomes, and patterns of failure. *Head Neck* 2015 Apr 17 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.24107>.
8. Surakanti SG, Agulnik M. Salivary gland malignancies: the role for chemotherapy and molecular targeted agents. *Semin Oncol* 2008;35:309-319.
9. Locati LD, Perone F, Cortelazzi B, et al. Clinical activity of androgen deprivation therapy in patients with metastatic/recapsed androgen receptor-positive salivary gland cancers. *Head Neck* 2014 Dec 18 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.23940>.
10. Jaspers HC, Verbist BM, Schoffelen R, et al. Androgen receptor-positive salivary duct carcinoma: a disease entity with promising new treatment options. *J Clin Oncol* 2011;29: e473-e476.