

양성 및 악성 타액선 근상피종: 증례보고 및 면역조직화학적 연구

변준호¹ · 이종실² · 김종렬³ · 박봉욱¹

¹경상대학교 의학전문대학원 치과학교실 구강악안면외과, ¹경상대학교 건강과학연구원,

²경상대학교 의학전문대학원 병리학교실, ³부산대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

BENIGN AND MALIGNANT MYOEPIHELIMAS IN SALIVARY GLAND: CASES REPORT AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY

June-Ho Byun¹, Jong-Sil Lee², Jong-Ryoul Kim³, Bong-Wook Park¹

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine and Institute of Health Science, Gyeongsang National University; ²Department of Pathology, School of Medicine, Gyeongsang National University; ³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Pusan National University

Benign myoepithelioma (BME) and malignant myoepithelioma (MME) of the salivary gland are very rare and its biologic behavior has not been clarified fully. Although, cases reports for BME and MME were increased in recent, their diagnostic criteria were not completely established. We describe herein a case of BME of the parotid gland and a case of MME of the palatal minor gland, respectively. Histologically, multinodular growth pattern, infiltration to adjacent tissues, and hyalinized and myxoid matrix were observed in MME, that were different histologic features compared with BME. Strong immunoreactivities for the S-100 protein and vimentin were detected in the tumor cells of BME and MME. In specimen of MME, moderately expressed p53 and strongly expressed p63 were detected. However, in specimen of BME, p53 was negatively and p63 was weakly expressed, respectively. In conclusion, the expression patterns of p53 and p63 as well as histologic aggressiveness might be used to diagnose the MME.

Key words: Benign myoepithelioma, Malignant myoepithelioma, Immunohistochemical study

I. 서 론

근상피세포(myoepithelial cells)는 분비선과 도관 주변에서 수축 기능을 가지며, 상피세포와 평활근의 두 가지 성분을 모두 가지고 있다¹⁾. 근상피세포는 또한 분비선에서 종양형성에 결정적인 역할을 하지만, 순수한 근상피세포만으로 이루어진 종양은 매우 드물다^{1,2)}. 일반적으로 두경부 영역에서 가장 큰 분비선인 타액선의 경우 순수 근상피세포만으로 이루어진 종양은 양성 근상피종(Benign Myoepithelioma, BME) 및 악성 근상피종(Malignant Myoepithelioma, MME)로 나눌 수 있는데, 양성 근상피종이 전체 타액선 종양의 약 0.8 - 1% 정도를 차지하며^{3,4)}, 악성 근상피종은 이 보다 더 드물게 보고되어 최근까지 영문으로 보고된 것이 약 40 - 50 증례 정도이다^{5,6)}.

양성 근상피종은 1943년 Sheldon⁷⁾에 의해 처음으로 분류되었으며, 이후 Barnes 등⁸⁾과 Sciubba와 Brannon⁹⁾ 등의 연구에 의해 타액선 근상피종에 대한 진단기준이 만들어지게 되었다. 초기 양성 근상피종의 정의는 점액연골 성분(myxochondroid element)이 없는 순수한 방추형(spindle) 또는 형질양(plasmacytoid) 세포들만으로 구성된 타액선 종양으로 국한하였으나, 최근의 진단기준에는 종양성 근상피세포의 주된 증식이 보이면서 다양한 아형과 변형적인 미세구조를 가진 종양도 타액선 근상피종으로 진단하고 있다⁶⁾.

악성 근상피종은 1985년 Barnes 등⁸⁾이 두경부 영역의 모든 근상피종 증례를 문헌 고찰하여 3례의 악성 근상피종을 보고하였고, 이후 Dardick 등^{10,11)}이 1989년과 1995년 양성 및 악성 근상피종의 조직형태학적 특징을 비교적 명확

히 발표하였다. 이후 악성 근상피종에 대한 증례발표가 지속적으로 증가하였고, 그 결과로 악성 근상피종은 1990년대 세계보건기구(World Health Organization)의 타액선 종양의 조직학적 분류에 첨가 되어졌다¹²⁾. 하지만, 악성 근상피종에 대한 증례보고가 미약하고, 이들 종양에 대한 광범위 연구가 국소적으로 이루어졌기에, 아직 양성과 악성 근상피종의 정확한 조직학적 특징이나 전체적인 치료법 및 예후 등에 대해서 명확히 밝혀지지 않은 부분이 많다.

이에 본 교실에서는 최근에 이하선에 발생한 양성 근상피종 1례와 구개부에 발생한 악성 근상피종 1례를 각각 치험하였으며, 이 연구에서는 비교적 드문 타액선 종양인 상기 증례들에 대한 임상적 특징과 함께 종양의 일반 및 면역조직화학적 염색법을 통한 조직형태학적 특징들에 대해 보고하고자 한다.

II. 증례보고

1. 증례 1

48세 남자환자가 약 1년 전부터 인지된 우측 이하부의 무통성 종괴를 주소로 내원하였다. 임상검사상 우측 이하선부에 약 4 cm 이상의 단단한 종괴가 촉진되었고, 안면신경 마비나 동통 등은 동반되지 않았다. 방사선 검사상 우측 이하선 내에 4.3 cm 크기의 경계가 분명하고 등근 종물이 관찰되었고, 주변 임파절 비대 등은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 우측 이하선내 양성종양으로 잠정진단 후 우측 전이개 및 후하악 절개를 통해 종물 및 이하선 천엽 절제술이 시행되었다. 술중 경계가 분명한 종물이 잘 박리 되었으며(Fig. 2), 안면신경 손상 및 심한 출혈 등의 특이소견은 없었다. 술 후 약 1년 경과 동안 재발의 소견은 없었다.

종물의 병리조직학적 검사에서 두꺼운 섬유성 피막내로 점액성 간질조직과 증식된 형질양 근상피세포가 관찰되며, 세포핵의 비정상적인 유사분열 및 다형성 등은 관찰되지 않았다(Fig. 3. A & B). 또한, 종양조직이 인접조직으로 침윤하는 소견도 관찰되지 않았다. 면역조직화학 염색은 조직을 4 μm 크기로 절단 후 Table 1에 나타나 있는 항체와 희석비율을 사용하여 자동면역염색기(Lab Vision Autostainer™, Lab Vision, CA, USA)를 이용하여 염색하였다. 면역조직화학적 검사의 평가는 이 연구에 대한 지식이 없는 두 명의 병리학자에 의해 이루어 졌으며, 발현강도는 +++, ++, +, 그리고 -로 등급을 나누어 각각 강, 중, 약, 그리고 음성으로 구분하였다. 증례 1의 양성 근상피종인 경우 S - 100 및 vimentin은 종양성 근상피세포에서 강한 발현이 관찰되었다(Fig. 4. A & B). 하지만, p53은

음성을 보였고(Fig. 4. C), p63은 일부 종양세포에서 약한 발현을 보였다(Fig. 4. D). 양성 근상피종에 대한 면역염색의 결과는 Table 1에 나타나 있다.

2. 증례 2

45세 남자 환자가 좌측 구개부에 종물 형성을 주소로 내원하였다. 환자는 약 6개월 전부터 구개부의 종물을 인지하고 있었으며, 연관된 동통은 없었다. 임상검사상 좌측 경구개부에 약 2 cm 이상 크기의 단단한 용기병소를 관찰 할 수 있었고, 궤양이나 배농 등은 관찰되지 않았다. 방사선 검사에서 종물 상방 구개골을 균일하게 파괴하면서 커져있는 종괴를 관찰 할 수 있었다(Fig. 5). 환자가 국소마취하에 절개 생검을 원하지 않았기에 전신마취 후 병소 주변의 건전한 구개점막 조직을 포함하여 종괴를 완전 적출하였다(Fig. 6). 병소 상부의 노출된 구개골은 전기드릴을 이용하여 다듬은 후 창상보호용 장치물(splint)을 장착하였다. 수술 약 2개월 후 원활한 치유를 관찰하였으며, 수술 후 약 10개월 이상의 기간 동안 재발이나 특별한 합병증은 관찰되지 않았다.

구개 종양의 조직학적 소견으로 종양조직과 인접 건전조직 사이에 경계가 불명확한 근상피세포가 증식된 종양을 관찰 할 수 있었고, 저배율 소견으로 종양세포가 인접조직으로 침윤된 양태와 간질조직에 의해 둘러싸인 다층판구조(multinodular architecture)를 관찰 할 수 있었다(Fig. 7. A). 고배율 소견에서는 증식된 근상피세포의 다양한 형태(pleomorphism)와 약간의 세포핵 유사분열성을 관찰 할 수 있었고, 세포군들 사이에 초자양 기질(hyalinized matrix)의 형성을 관찰할 수 있었다(Fig. 7. B & C). 또한, 종양성 근상피세포의 증식이 드문 곳에는 점액 기질(myxoid matrix)의 축적을 관찰 할 수 있었다(Fig. 7. D). 이러한 병리조직소견을 바탕으로 구개부에 발생한 악성 근상피종으로 진단 되었다. 종물이 악성이지만 충분한 변연절제를 시행하였고, 임상적으로 치유과정이 양호하였기에 추가적인 수술 없이 3개월 주기로 긴밀한 경과관찰만 하기로 하였다. 본 증례 2의 악성 근상피종에 대한 면역조직화학염색은 증례 1에서와 같은 방법으로 자동면역염색기를 사용하여 시행하였고, 같은 방법으로 발현강도를 평가 하였다. 악성 근상피종에서는 S - 100, vimentin, 그리고 p63에서 강한 발현이 관찰 되었고, p53도 종양성 근상피세포의 핵에 중증도의 발현이 관찰 되었다(Fig. 8). 이러한 악성 근상피종에 대한 면역염색의 결과는 Table 1에 나타나 있다.

Table 1. Antibodies and results of immunohistochemical study in the cases of benign myoepithelioma (BME) and malignant myoepithelioma (MME).

Antibody	Source	Dilution	Results	
			BME	MME
S-100	Dako, Denmark	1:10	+++	+++
Vimentin	Dako, Denmark	1:20	+++	+++
p53	Dako, Denmark	1:2000	-	++
p63	Lab Vision, CA, USA	1:500	+	+++

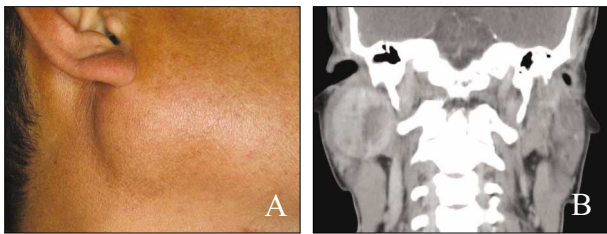


Fig. 1. Initial clinical and radiologic appearances of case 1. Over 4 cm sized firm mass was observed in the right parotid gland.

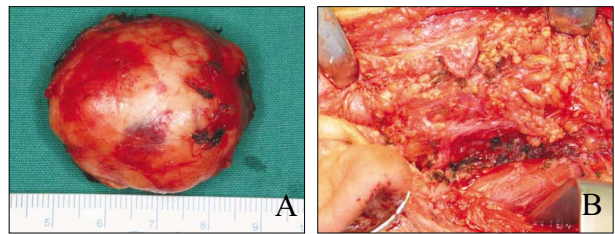


Fig. 2. Surgical specimen was well-encapsulated (A) and main trunk of facial nerve was showed in the surgical field (B).

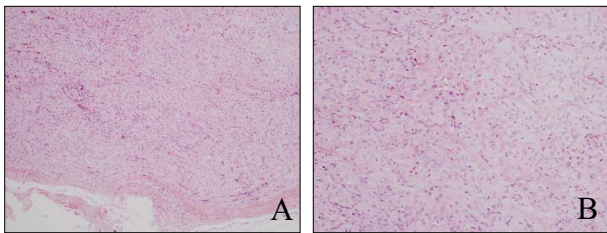


Fig. 3. Histologic features of case 1 (Hematoxylin & eosin). (A) Dens fibrous capsule and homogeneous proliferation of myoepithelial cells were observed in tumor specimen (x 100 magnification). (B) Numerous plasmacytoid myoepithelial cells and myxoid background were detected in the capsules of benign myoepithelioma (x 200 magnification).

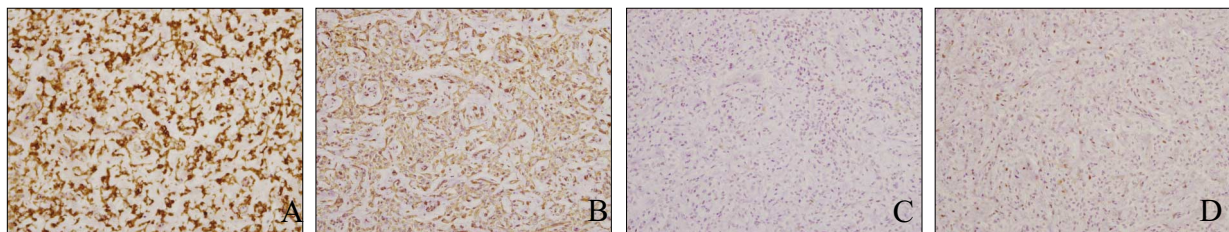


Fig. 4. Immunohistochemical stains in benign myoepithelioma (BME, x 200 magnifications). S-100 protein (A) and vimentin (B) were strongly expressed in myoepithelial cells of BME. (C) p53 was negatively expressed in BME. (D) p63 was weakly expressed in nuclei of myoepithelial cells.

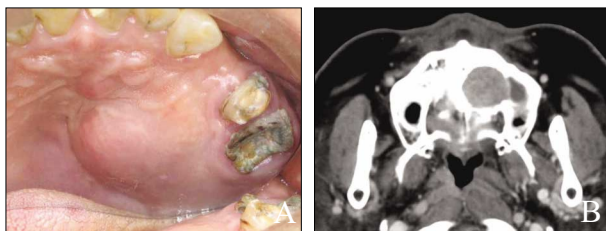


Fig. 5. Clinical and radiologic features of case 2. Bony destructed round mass on left hard palate was noted.



Fig. 6. Surgical specimen of case 2. Tumor was completely excised with overlying palatal mucosa. There was no distinct tumor's capsule.

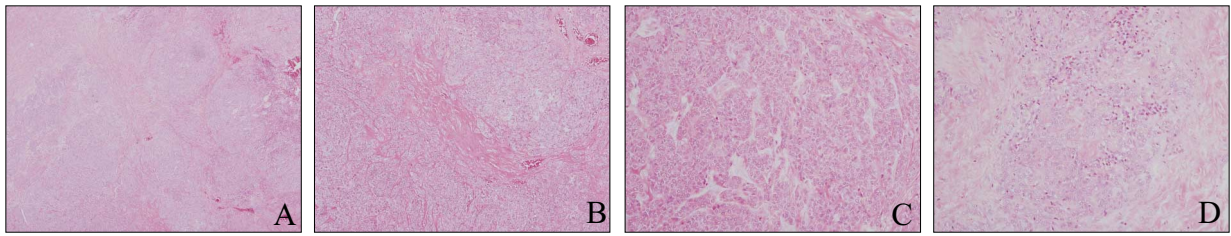


Fig. 7. Histologic features of case 2 (Hematoxylin & eosin) (A: x40, B: x100, C: x200, and D: x200 magnifications). (A) Multinodular growth pattern and infiltration to the adjacent soft tissues were observed in lower-magnification view of tumor specimen. (B) Hyalinized matrix intervened between myoepithelial tumor cells. (C) Loosely arranged multinucleated tumor cells with pleomorphism were detected. (D) Hyalinized and myxoid matrix were dominantly observed around malignant myoepithelial tumor cells.

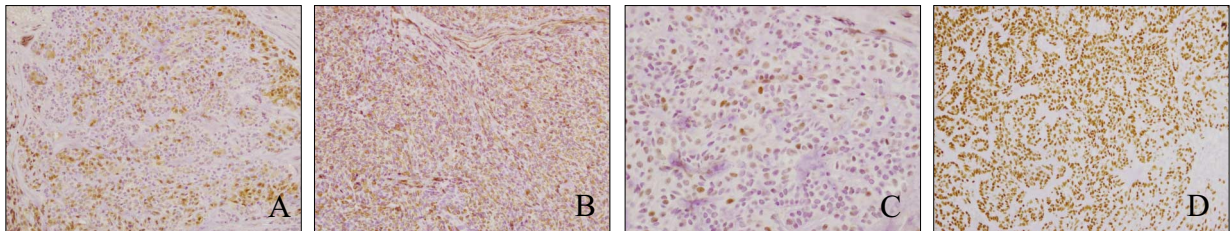


Fig. 8. Immunohistochemical stains in malignant myoepithelioma (MME, A, B, and D: x 200 magnifications, C: x 400 magnification). S-100 protein (A) and vimentin (B) were strongly expressed in tumor cells of MME. (C) p53 was moderately expressed in nuclei of tumor cells. (D) p63 was strongly observed in tumor cells of MME.

Ⅲ. 고 찰

지금까지 근상피종의 조직형태학적 진단기준에서 가장 혼란스러운 것은 순수하게 근상피세포로만 이루어진 종양을 근상피종으로 진단하느냐, 아니면 약간의 도관상피세포의 분화를 허용하느냐였다. 문헌에서도 순수하게 근상피세포로만 이루어진 분비선의 종양을 근상피종이라 정의한 것도 있고⁶⁾, 소수의 도관상피세포의 증식과 근상피세포의 주된 (predominantly) 분화가 관찰되는 종양을 근상피종이라 진단한 경우도 있다^{13,14)}. 하지만 최근의 병리학적 견해는 근상피세포가 주를 이루고 소수의 도관상피세포가 증식된 형태의 종양을 상피성-근상피종(epithelial-myoepithelial tumor)으로 진단하여 근상피종의 일종으로 보고 있다^{6,15)}. 근상피종의 진단에 있어 또 다른 쟁점은 악성 근상피종의 진단기준이 명확하냐는 것이다⁶⁾. 일반적으로 악성 근상피종으로 진단하기 위해서는 세포학적 형태이상(pleomorphism, cytologic atypia), 인접조직으로 침윤(tumor infiltration), 그리고 높은 유사분열율(mitotic rate) 등의 소견이 관찰되어야 한다¹⁷⁾. 하지만, Saveria 등⁶⁾은 세포의 형태이상 및 형태의 다양성은 진단의 중요한 기준은 아니며, 오로지 인접조직으로의 침윤성의 유무가 악성 근상피종이 진단에 가장 큰 기준이 되고, 부수적으로 종양 내부의 괴사여부와 핵의 높은 유사분열율 등이 진단에 도움이 된다고 하였다. 또한, 이들은 악성 근상피종은 종양성 근상피세포의 증식 주변에 점액성(myxoid) 및 초자양(hyalinized) 기

질들을 동반하는 특징을 가진다고 하였다. 또한, Nagao 등⁵⁾은 악성 근상피종은 양성 근상피종에 비해 높은 p53 발현과 높은 세포증식능(cell proliferative activity) 등이 관찰된다고 보고 하였다.

본 증례에서도 이하선의 양성 근상피종에서는 종양이 피막으로 잘 경계되고, 종양내부에는 풍부한 형질양 근상피세포들의 균일한 증식을 관찰할 수 있었지만, 세포형태 이상, 인접조직으로의 침윤, 활발한 유사분열 등의 모습은 관찰할 수 없었다. 이에 비해 구개부에 발생한 악성 근상피종에서는 종양의 경계가 불분명하고, 간질조직에 의해 다층판구조(multinodular structure)로 관찰되며, 인접조직으로 종양성 근상피세포가 침윤된 것을 볼 수 있었다. 고배율 현미경 관찰에서 세포모양의 다양성과 세포 사이에 게재된 초자양 기질들을 관찰 할 수 있었다.

타액선 종양에 대한 면역조직화학적 분석은 종양의 근원을 찾는 데 유용하게 사용된다. 종양성 근상피세포에 대한 표시자로는 α - smooth muscle actin (α - SMA), calponin, h-caldesmon, vimentin, S - 100 - protein 등이 대표적으로 알려져 있다^{1,18)}. 이중 S - 100은 정상적인 근상피세포에서는 발현이 음성이지만, 종양성 근상피세포에 양성발현을 보여 타액선 종양의 근상피세포 표시자로 각광 받았지만, 최근의 연구에서는 일부 도관세포에서도 양성 발현이 관찰되어 근상피세포 특이적 표시자로서의 사용에 의문이 제기되고 있다^{5,18)}. 이후 α - SMA가 정상적인 근상피세포의 표시자로 알려졌지만, 이는 종양성 근상피세포에서

는 발현이 관찰되지 않는 경우가 많아 종양의 진단에는 거의 사용되지 않는다⁶⁾. Vimentin은 종양성 근상피세포의 표지자로 알려진 후 진단에 유용하게 사용되고 있는데, 특히 근상피세포의 초기 분화과정에서 높은 발현을 보이는 것으로 관찰되었다¹⁸⁾. 비교적 최근에 평활근 분화의 표지자로 calponin과 h-caldesmon이 소개되었는데, 이 단백질들은 정상적인 근상피세포와 종양성 근상피세포 모두에서 발현이 관찰되는 것으로 보고되고 있다^{5,18)}. 최근 연구들에서는 줄기세포 및 전구세포의 표지자로 이용되는 p63이 유방, 전립선 등의 외분비선내 근상피세포 표지자로 유용하다는 보고가 많으며, 특히 이의 발현은 종양성 근상피세포와 강한 연관관계가 있는데, 이는 종양세포가 전구세포와 유사하게 다기능적인 면이 있기 때문이라 하였다^{19,20)}.

본 증례 보고에서는 양성과 악성 근상피종 각각 1례씩만 비교하여 광범위 연구가 이루어지지는 않았지만, 면역조직화학적 연구에서는 양성과 악성 근상피종 사이에 뚜렷한 차이를 보였다. 종양성 근상피세포의 표지자인 S - 100과 vimentin은 양성 및 악성 근상피종 모두에서 강한 발현이 관찰되었고, 이는 이들 조직의 근상피세포가 종양성 근상피세포라는 의미이다. 하지만, 양성 근상피종에서는 p53의 발현을 관찰할 수 없었고, p63의 발현도 미약하게 관찰되었으나, 악성 근상피종에서는 p53의 중증도 발현을 관찰할 수 있었고, p63은 매우 강하게 발현되었다. 이는 p53이 악성 근상피종의 표지자로 유효하다는 Nagao 등⁵⁾의 연구와 일부 일치하는 결론으로, p53의 발현정도를 양성과 악성 근상피종의 감별진단에 사용할 수 있다는 의미이다. 또한 p63은 최근에 유방암 및 전립선암 등의 근상피세포의 표지자로 사용되는 것으로^{19,20)}, 타액선 종양의 감별을 위해 사용된 경우는 거의 없다. 본 연구의 증례들에서 p63은 양성 근상피종에서는 미약하게 발현되고, 악성 근상피종에서는 강한 발현이 관찰되어 대조를 보였다. 이는 양성과 악성 타액선 근상피종의 감별에서도 p63이 유용하게 사용될 수 있다는 의미이다.

IV. 결 론

저자 등은 드문 타액선 종양인 이하선에 발생한 양성 근상피종 증례와 구개부에 발생한 악성 근상피종 증례를 각각 치험 하였으며, 각 증례는 종물의 절제 후 경과관찰 기간 동안 특별한 합병증은 보이지 않았다. 조직학적 특징으로 양성 근상피종에 비해 악성 근상피종은 종양세포의 층별구조나 초차양 기질 형성 등이 관찰되며, 세포형태의 다양성 및 인접조직으로의 침윤성이 관찰 되었다. 면역조직화학적 검

사에서는 양성과 악성 근상피종 모두 종양성 근상피세포에서 S - 100 및 vimentin의 강한 발현을 관찰할 수 있었다. 악성 근상피종에서는 p63이 강한 발현을 보이고, p53도 중증도의 발현이 관찰되었지만, 양성 근상피종에서는 p63이 근상피세포의 핵에서 미약하게 발현되었고, p53은 발현이 관찰되지 않았다. 따라서, p53 및 p63의 발현정도를 타액선 양성 및 악성 근상피종의 감별에 이용할 수 있으리라 사료된다.

References

1. Lee KY, Min KI, Lee JH *et al*: Myoepithelioma on palate. J Kor Oral Maxillofac Surg 27: 83, 2001.
2. Yoon JH, Ahn SG, Jeong MJ *et al*: Myoepithelioma of the palate. J Kor Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg 25: 591, 2003.
3. Kawashima Y, Kobayashi D, Ishikawa N *et al*: A case of myoepithelioma arising in an accessory parotid gland. J Laryngol Otol 116 : 474, 2002.
4. Testa D, Galera F, Insabato L *et al*: Submandibular gland myoepithelioma. Acta Oto-Laryngologica 125: 664, 2005.
5. Nagao T, Sugano I, Ishida Y *et al* : Salivary gland malignant myoepithelioma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of ten cases. Cancer 83: 1292, 1998.
6. Saveria AT, Sloman A, Huvos AG *et al*: Myoepithelial carcinoma of the salivary glands. A clinicopathologic study of 25 patients. Am J Surg Pathol 24: 761, 2000.
7. Sheldon WH : So-called mixed tumors of the salivary glands. Arch Pathol 35: 1, 1943.
8. Barnes L, Appel BN, Perez H *et al*: Myoepithelioma of the head and neck: case report and review. J Surg Oncol 28 : 21, 1985.
9. Sciubba JJ, Brannon RB: Myoepithelioma of salivary glands : report of 23 cases. Cancer 49: 562, 1982.
10. Dardick I, Thomas MJ, van Nostrand AW : Myoepithelioma-new concepts of histology and classification : a high and electron microscopic study. Ultrastruct Pathol 13: 187, 1989.
11. Dardick I: Myoepitheliomas. Definitions and diagnostic criteria. Ultrastruct Pathol 19: 359, 1995.
12. Seifert G, Sobin LH: The World Health Organization's histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition. Cancer 70: 379, 1992.
13. Alos L, Cardesa A, Bombi JA *et al*: Myoepithelial tumors of salivary glands: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study. Semin Diagn Pathol 13: 138, 1996.
14. Herrera GA: Light microscopic, ultrastructural and immunocytochemical spectrum of malignant lacrimal and salivary gland tumors, including malignant mixed tumors. Pathobiology 58: 312, 1990.
15. Kim KW, Han SJ : Epithelial-myoepithelial carcinoma arising in pleomorphic adenoma of palate. J Kor Oral Maxillofac Surg 33: 479, 2007.
16. Bombi JA, Alos L, Rey MJ *et al*: Myoepithelial carcinoma arising in a benign myoepithelioma: immunohistochemical,

- ultrastructural, and flow-cytometric study. *Ultrastruct Pathol* 20: 145, 1996.
17. Seifert G: Histopathology of malignant salivary gland tumors. *Oral Oncol Eur J Cancer* 28B: 49, 1992.
 18. Furuse C, Machado de Sousa SO, Nunes FD *et al*: Myoepithelial cell markers in salivary gland neoplasms. *Int J Surg Pathol* 13: 57, 2005.
 19. Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG *et al*: p63, a p53 Homologue, Is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of human breast. *Am J Surg Pathol* 25: 1054, 2001.
 20. Ribeiro-Silva A, Ramalho LNZ, Garcia AB *et al*: p63 correlates with both BRCA1 and cytokeratin 5 in invasive breast carcinoma: further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology* 47: 458, 2005.

저자 연락처

우편번호 660-702

경남 진주시 칠암동 90

경상대학교 의학전문대학원 치과학교실 구강악안면외과

박봉욱

원고 접수일 2008년 09월 23일

게재 확정일 2009년 01월 6일

Reprint Requests

Bong-Wook Park

Dept. of OMFS, School of Medicine and Institute of Health Sciences

Gyeongsang National University, Chilam-dong 90, Jinju-city, Gyeongnam

Tel.: 82 55 750 8264 Fax: 82 55 761 7024

E-mail: parkbw@gsnu.ac.kr

Paper received 23 September 2008

Paper accepted 6 January 2009