

트라스투주맙 치료에 반응을 보인 HER2/*neu* 양성 전이성 타액관 암종 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실,¹ 방사선종양학교실,² 이비인후과학교실,³
병리학교실,⁴ 국제진료센터⁵

공봉한¹ · 이지은¹ · 최상수¹ · 박진희¹ · 김연실²
김민식³ · 이연수⁴ · 이지연⁵ · 홍숙희¹ · 강진형¹

= Abstract =

Trastuzumab in a Patient with Metastatic Salivary Duct Carcinoma : A Case Report

Bong Han Kong, MD¹, Jieun Lee, MD¹, Sang-Su Choi, MD¹, Jinhee Park, MD¹,
Yeon Shil Kim, MD², Min-Sik Kim, MD³, Youn-Soo Lee, MD⁴,
Ji-Yeon Lee, MD⁵, Sook Hee Hong, MD¹, Jin Hyoung Kang, MD¹

*Departments of Internal Medicine¹ and Radiation Oncology² and Otorhinolaryngology³ and Pathology⁴ and
International Health Care Center,⁵ Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea
College of Medicine, Seoul, Korea*

Salivary duct carcinoma(SDC) is rare malignancy, accounting for approximately 1–3% of all malignant salivary gland tumors. Systemic chemotherapy has been used for stage IV SDC, but there is no consensus on the standard treatment. SDC is histologically similar to ductal carcinoma of breast and often overexpress HER2/*neu*, hence HER2/*neu* targeted therapy could be one of treatment options. A 75-year-old Arabian man was diagnosed as SDC of right parotid gland with extensive metastases. He received oral 5-FU as palliative chemotherapy, but he was intolerable to oral chemotherapy due to severe oral mucositis. Considering immunohistochemical stain of tumor tissue showing strong positive for HER2/*neu*, we decided to administer an anti-HER2/*neu* antibody, trastuzumab. Follow-up CT scans before the third dose of trastuzumab demonstrated remarkable regression of multiple metastases as well as primary tumor. This case suggests that HER2/*neu* targeted therapy may be a potential therapeutic option for the SDC patient with overexpression of HER2/*neu*.

KEY WORDS : Salivary duct carcinoma · HER2/*neu* · Trastuzumab.

서 론

타액관 암종(salivary duct carcinoma, SDC)은 타액선에서 발생하는 악성 종양의 1~3%를 차지하는 드문 종양이다.¹⁾ SDC는 타액선 종양 중 공격적인 생물학적 특성을 가진 아형으로

국소진행형인 경우 수술적 절제 후 보조방사선치료가 표준치료이나, 치료 후 국소 재발 또는 원격 전이가 빈번하게 발생한다. 원격 전이를 동반한 진행성 SDC에서는 항암화학요법이 고려되며, 주로 cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, 5-FU 등이 단독 또는 병용 투여 된다.²⁾ 하지만 고식적 항암화학치료에 대한 반응률은 15~30% 정도로 기대에 미치지 못하는 수준이며³⁾ 아직까지 표준치료는 확립되어있지 않다.

Received : September 12, 2014 / **Revised** : October 2, 2014

Accepted : October 2, 2014

교신저자 : 강진형, 197-701 서울 서초구 반포대로 222

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (02) 2258-6043 · 전송 : (02) 594-6043

E-mail : jinkang@catholic.ac.kr

SDC의 조직학적 소견은 유방의 관상 암종(ductal carcinoma)과 유사하여 면역조직화학염색에서 estrogen receptor(ER), progesterone receptor(PR), HER2/*neu* overexpression이 나타난다.⁴⁻⁶⁾ 이에 따라 HER2/*neu*를 과발현하는 유방암이나

위암에서와 같이 진행성 SDC의 치료에 HER2/*neu*에 대한 단일항제인 트라스투주맙(Trastuzumab, Herceptin[®])을 사용하였던 몇몇 증례가 해외에서 보고된 바 있으나 국내에서는 아직까지 증례 보고가 없다. 저자들은 다발성 원전적이를 동반한 HER2/*neu* 양성 SDC 환자에서 트라스투주맙 단독 투여 후 부분반응에 도달한 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

72세 아랍에미리트 남자 환자가 우측 이하선 및 우측 경부에 만져지는 자라나는 양상의 종괴에 대한 정밀 검사를 위하여 종양내과에 입원하였다. 활력 징후는 정상 범위였으며 두 경부 검사에서 우측 경부 종괴는 약 4 cm 크기로 주변 조직에 고착되어 단단하게 만져졌고 촉진 시에는 압통을 호소하

였다. 흉부 청진에서 호흡음은 정상이었으며 심음은 규칙적이었고 심잡음은 청취되지 않았다. 복부 검사에서 간종대 및 비종대는 없었다. 상하지 관절 부위에 압통이나 부종은 관찰되지 않았다. 말초혈액검사 및 혈청생화학검사, 소변검사에서 이상 소견은 없었다. 혈청 CEA는 11.58 ng/mL(정상치 <3.0 ng/mL)로 증가되어 있었다. 흉부 X-선 사진에서는 다발성 결절이 양 폐엽에서 관찰되었으며, 복부 X-선 사진은 정상이었다. 경부 전산화단층촬영 및 경부 자기공명영상(Neck Magnetic Resonance Imaging, Neck MRI)에서 우측 이하선에 38×35×44 mm 크기의 경계가 불분명한 종괴가 관찰되었으며(Fig. 1A) 우측 인두주위 및 우측 경부 I-V 구역에서 다발성 림프절 종대가 확인되었다. 흉부 및 복부 전산화단층촬영, 양전자단층촬영(PET-CT)에서 양측 쇄골상부 림프절 및 종격동 림프절 종대와 함께 다발성 폐, 간, 척추 전이가 확인되었다(Fig. 2). 원발 병소를 확인하기 위해 우측 이하선과 경부 림

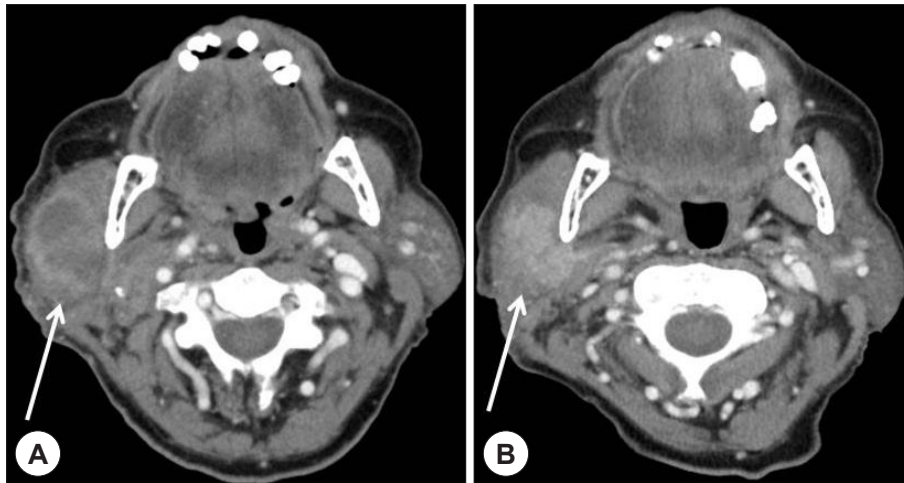


Fig. 1. Initial neck CT scan(A) of the patient. 38×35×44 mm sized ill-defined lobulated mass is found in right parotid gland(arrow). After 2 cycles of trastuzumab administration, neck CT scan(B) shows partial regression of the cancer(arrow).

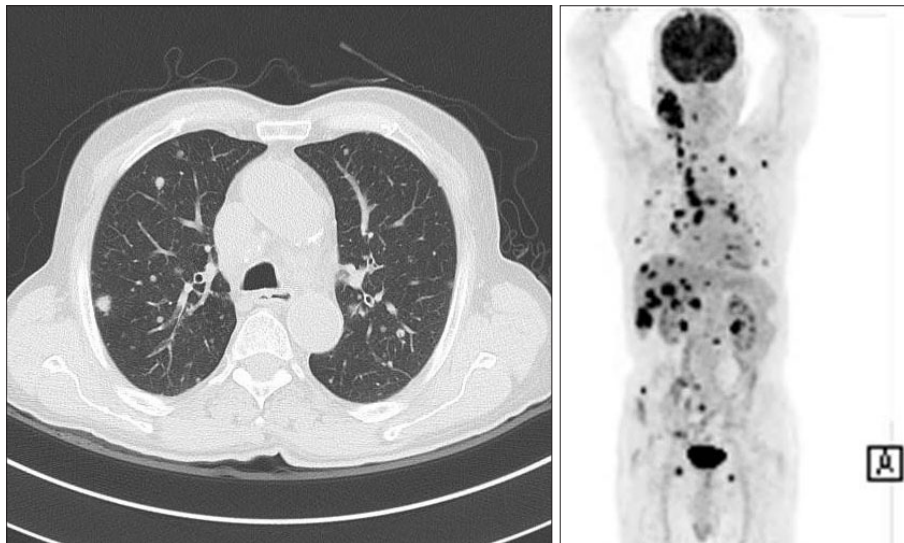


Fig. 2. Chest CT scan and PET-CT scan reveal metastatic lymphadenopathies, multiple lung and hepatic metastases.

프절에서 초음파 유도 침생검(core needle biopsy)을 실시하였다. 병리조직 검사결과 분화가 불량하며 핵이 큰 다형성의 관상암이 확인되었으며(Fig. 3), 암세포는 림프절을 침윤하는 양상이었다. 면역조직화학염색에서 p63 음성, GCDFF-15 및 CEA는 일부 양성, HER2/*neu*는 강양성(3+) 소견을 보였다(Fig. 4). 본 증례의 임상 양상 및 조직검사결과를 종합해볼 때 폐, 간, 그리고 골 전이를 동반한 타액관 암종(salivary duct carcinoma, SDC)으로 최종 진단하였다. 환자는 입원 시부터 장기간 지속된 식욕부진으로 인한 전신 쇠약, 빠르게 진행되는 경부 림프절 종대로 인한 심한 통증[visual analogue scale(VAS) 7], 그리고 다발성 폐 전이로 인한 호흡 곤란을 호소하였으며 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 기준 생활수행능력 3으로 평가되었다. 저자들은 환자가 전신적

항암화학요법을 받기에는 부적합한 상태로 판단하여 우선 모르핀주사를 통한 통증 조절과 함께 적극적인 수액주사와 경구용 단백식을 시작하였다. 5일 경과 후 통증이 VAS 2 수준으로 조절되면서 체중이 증가 하였고 ECOG 생활수행능력은 2로 개선되었다. SDC의 전신적 진행으로 인한 증상 조절을 목적으로 1차 치료로서 경구용 항암제인 S-1(fluoropyrimidine 제제, 60 mg 경구 투여, days 1-14) 투여를 시작하였다. 환자는 S-1 투여 10일째 3등급 구강 점막염 및 설사, 2등급 신기능 저하가 발생하여 저자들은 S-1에 의한 심각한 합병증으로 결론을 내리고 약물 투여를 중단하였다. 진단 당시 침생검 조직에서 시행한 면역조직화학염색에서 HER2/*neu* 발현 강양성(3+)에 근거하여 트라스투주맵(부하용량 8 mg/kg, 정주, 유지용량 6 mg/kg, 정주, 매 3주) 투여를 계획하였다. 약물 투여 전

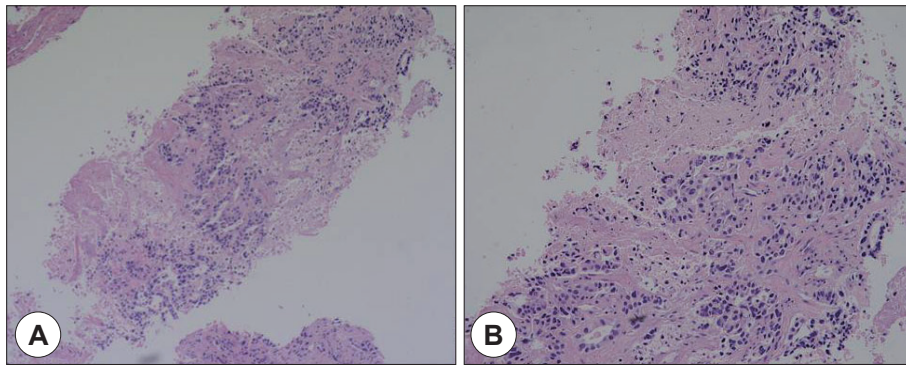


Fig. 3. The lymph node biopsy shows large, polymorphic poorly differentiated ductal cell carcinoma, infiltrating to normal lymph node(A : H&E stain, $\times 100$. B : H&E stain, $\times 400$).

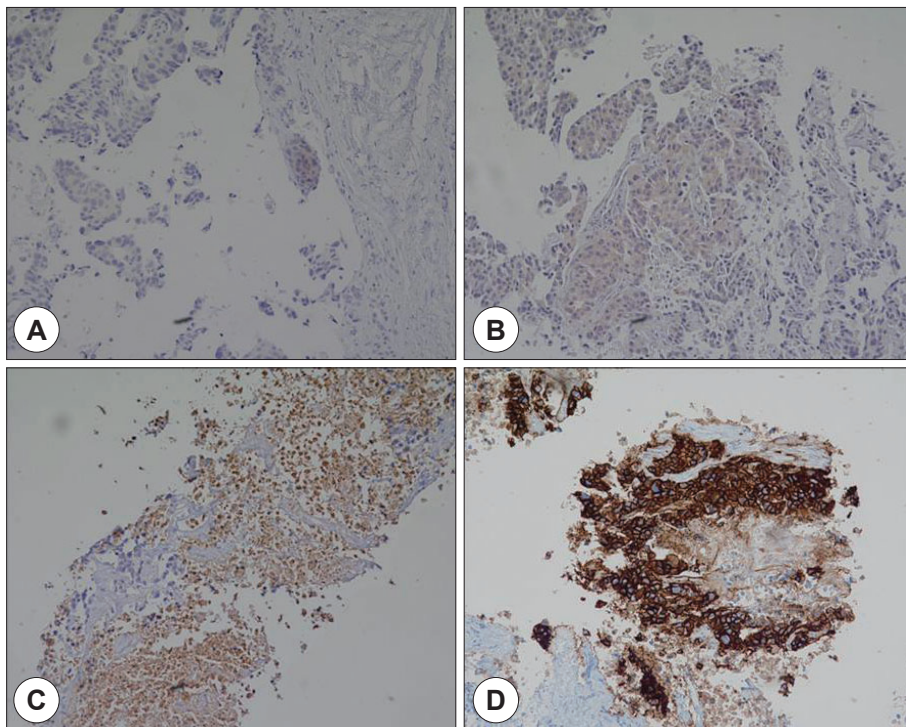


Fig. 4. The tumor cells were negative for p63(A), weakly positive for CEA(B), focally positive for GCDFF-15(C), and strong positive for HER2/*neu*(D, 3+).

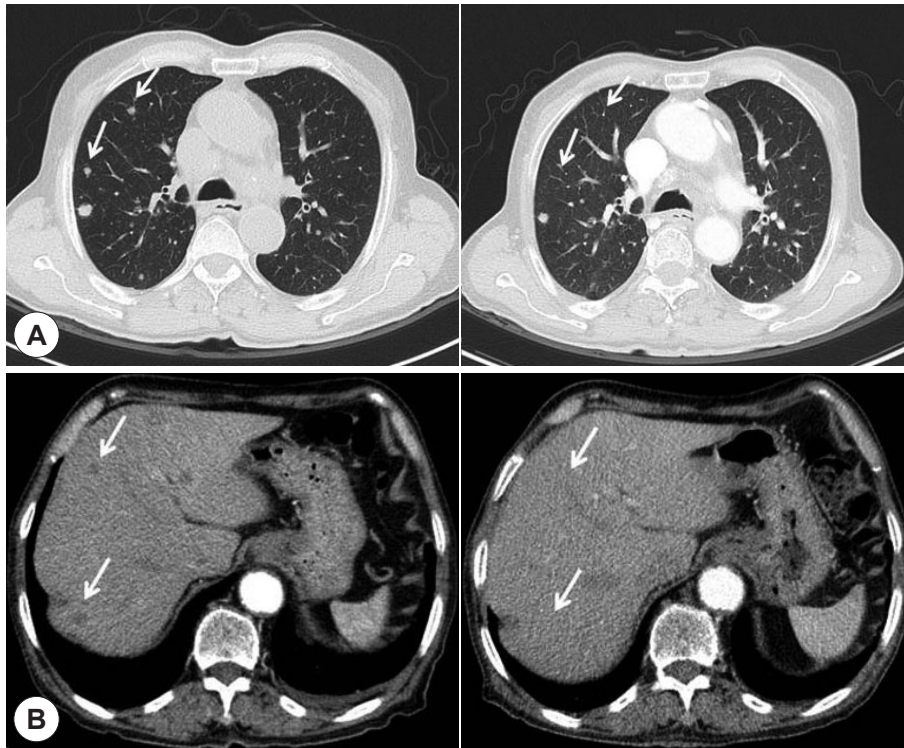


Fig. 5. Response evaluation after 2 cycles of trastuzumab administration. Chest CT(A) and abdomen CT scan(B) show marked regression of the metastatic tumor.

심장 기능 평가를 위하여 실시한 심장초음파 검사에서 좌심실박출량이 63.6%로 확인되어 2차 치료로서 트라스투주맙 투여를 시작하였다. 첫 투여 후 6일째부터 호흡 곤란과 경부 림프절 종대로 인한 통증이 현저하게 감소하는 등 임상증상과 함께 생활수행능력 역시 크게 개선되어 영상학적 반응평가 이전부터 양호한 종양반응을 예견할 수 있었다. 3주 간격으로 2회의 트라스투주맙 투여 후 종양반응을 평가하였다. 경부 전산화단층 촬영에서 우측 이하선 원발 병소의 장경이 30% 감소하였고(Fig. 1B), 흉부, 복부 전산화단층 촬영에서 다발성 폐, 간 전이 병소와 경부 림프절 종대의 크기와 수가 모두 현저히 감소하여(Fig. 5) Response Evaluation Criteria In Solid Tumors(RECIST version 1.1) 기준으로 부분반응에 도달하였음을 확인하였다. 환자는 트라스투주맙을 3회까지 투여 받고 아랍에미리트로 돌아간 상태이며, 향후 현지 병원의 종양내과 전문가가 트라스투주맙 유지치료 및 반응평가를 시행할 예정이다.

고 찰

본 증례는 이하선에서 발생한 SDC를 조직학적으로 진단한 이후 면역조직화학검사의 결과에 따라 트라스투주맙을 투여한 결과 첫 반응평가에서 부분반응을 경험한 증례이다. SDC는 악성 침샘암의 아형 중 하나로, 연간 100건 정도의 발생 빈도를 보이며 남성에게 호발한다.⁷⁾ SDC는 종양생물학적으로

매우 공격적인 특징을 가지며 대부분 환자들은 국소진행 또는 원격 전이를 동반한 4기로 진단된다.^{1,8)} SDC의 발생 부위는 이하선이 가장 흔하지만 악하선이나 설하선에서도 발생한다. 국소진행성 SDC의 표준 치료는 수술적 절제 후 보조 방사선치료를 시행하는 것이다. 원격 전이가 동반된 경우에는 전신 항암화학요법을 실시하지만 아직까지 표준치료법은 확립되어 있지 않으며, 치료 성적 역시 기대에 미치지 못하는 수준으로 4기 환자의 5년 생존률은 23% 정도로 보고되고 있다.¹⁾ SDC는 병리조직학적으로 유방의 관상 암종과 매우 유사하며⁶⁾ ER, PR 및 HER2/*neu* 발현이 관찰된다.^{4,5)} SDC에서 HER2/*neu*의 과발현은 20~83%로 다양한 빈도로 보고되고 있으나 침샘에서 발생하는 다른 종양들에 비해 상대적으로 HER2/*neu* 과발현의 비율이 매우 높으며,^{4,5)} 이는 유방암에서와 같이 불량한 예후와 밀접한 관련이 있다.⁷⁾

트라스투주맙은 HER2/*neu* 단백질의 세포외부위(extracellular domain)를 표적으로 개발된 인간화 단일클론항체(humanized monoclonal antibody)이다. HER2/*neu*가 과발현된 전이성 유방암에서 항암제 단독 투여군에 비해 트라스투주맙을 병합하였을 때 치료 성적이 크게 향상되었다는 연구 결과가 보고되었다.⁹⁾ SDC의 경우 조직학적으로 유방암과 유사하며, HER2/*neu* 발현 빈도가 높다는 사실을 근거로 트라스투주맙을 항암화학치료와 병용 투여한 경우 병 안정상태(stable disease, SD) 이상의 치료 효과를 보인 예가 보고되고 있다.^{7,10,11)} Haddad 등³⁾은 트라스투주맙을 단독 투여한 14명의 침샘암

(salivary gland tumor) 환자 중 1명에서 부분반응을 경험하였으나 해당 환자의 조직학적 아형은 점액표피양암(mucoepidermoid carcinoma, MEC)이었다. 본 증례와 같이 SDC 환자에게 트라스투주맙을 단독으로 사용하여 2회 치료로서 부분반응에 도달하는 성공적인 치료 효과를 보인 예는 아직까지 보고된 바 없다.

공격적인 성향을 보이는 SDC는 발생 빈도가 낮고 고식적 항암화학요법에 반응이 불량하여 아직까지 표준치료가 정립되지 않았다. 기존의 SDC 환자 중 HER2/neu가 발현된 경우 항암제와 트라스투주맙을 병용할 경우 좋은 치료 성적을 얻을 수 있었음을 보고하고 있으나, 전신수행능력이 양호하지 않은 암 환자에게 전신 항암화학요법을 실시하는 것은 어렵다는 현실적인 제한점이 있다. 본 증례는 전신 상태가 불량한 환자에게 비교적 독성이 경미한 트라스투주맙을 단독 투여 후 부분반응에 도달한 첫 사례이다. 비록 발생 빈도는 높지 않지만, 원격 전이를 동반한 진행성 SDC 환자에서는 면역화학염색이나 fluorescence in situ hybridization(FISH)을 이용하여 HER2/neu 발현 여부를 확인한 후 트라스투주맙을 단독 또는 항암화학요법과 병용할 것을 적극적으로 고려해야 할 것이다. 또한 HER2/neu 과발현을 보이는 국소 진행성 SDC 환자의 경우는 병기를 낮추고 근치적 절제와 치료 성적을 향상시킬 목적으로 트라스투주맙과 같은 anti-HER2/neu antibody와 전신 항암화학치료를 병용 투여하는 수술 전 유도항암요법을 고려해 볼 수 있을 것이다.

결 론

SDC는 매우 공격적이고 예후가 좋지 않은 암종이다. 드문 발생 빈도로 인하여 SDC의 치료에 대한 무작위 대조군 연구 결과는 없지만 해외의 증례와 본 증례를 바탕으로 고려해 볼 때 HER2/neu 양성 타액관 암종 환자에서 트라스투주맙 치료가 효과가 있을 가능성이 크다고 생각된다. 따라서 타액관 암종이 진단된 환자들에 대해서는 반드시 HER2/neu 과발현에 대한 스크리닝 검사를 시행해야 하며, 그 결과에 따라 트라스투주맙의 사용을 적극적으로 고려해야 할 것이다.

중심 단어 : 타액관 암 · HER2/neu · 트라스투주맙.

References

- 1) Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, Schepers JD, Albert N, Löning T. *Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: A report of 50 cases. Cancer. 2005;103:2526-2533.*
- 2) Pfister DG, Ang K-K, Brizel DM, Burtneess BA, Busse PM, Caudell JJ, et al. *NCCN clinical practice guidelines in oncology, Head and neck cancers, version 2. 2013.*
- 3) Haddad R, Posner MR. *Palliative chemotherapy in patients with salivary gland neoplasms and preliminary reports of 2 recent phase II studies with trastuzumab and gemcitabine. Clin Adv Hematol Oncol. 2003;1:226-228.*
- 4) Clauditz TS, Reiff M, Gravert L, Gnoss A, Tsourlakis MC, Münscher A, et al. *Human epidermal growth factor receptor 2(HER2) in salivary gland carcinomas. Pathology. 2011;43(5):459-464.*
- 5) Glisson B, Colevas AD, Haddad R, Krane J, El-Naggar A, Kies M, et al. *HER2 expression in salivary gland carcinomas: Dependence on histological subtype. Clin Cancer Res. 2004;10:944-946.*
- 6) Kleinsasser O, Klein HJ, Hübner G. *Salivary duct carcinoma. A group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd. 1968;192:100-105.*
- 7) Limaye SA, Posner MR, Krane JF, Fonfria M, Lorch JH, Dillon DA, et al. *Trastuzumab for the treatment of salivary duct carcinoma. Oncologist. 2013;18:294-300.*
- 8) McHugh JB, Visscher DW, Barnes EL. *Update on selected salivary gland neoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2009;133:1763-1774.*
- 9) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001;344(11):783-792.*
- 10) Prat A, Parera M, Reyes V, Peralta S, Cedrés S, Andreu J, et al. *Successful treatment of pulmonary metastatic salivary ductal carcinoma with trastuzumab-based therapy. Head Neck. 2008;30:680-683.*
- 11) Krishnamurthy J, Krishnamurthy DM, Baker JJ, Zhen W, Lydiatt D, Ganti AK. *Salivary duct carcinoma responding to trastuzumab-based therapy: Case report and review of the literature. Head Neck. 2013;35(12):372-375.*