online©ML Comm
Otology Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2010;53:275-83 / DOI 10.3342/kjorl-hns.2010.53.5.275
pISSN 2092-5859 / eISSN 2092-6529

The Analysis of Prognostic Factor and Treatment Outcome of Malignancies of the External Auditory Canal

Kyung Tae Park[1], Jae-Jin Song[1], Jeong Hun Jang[1], Seung Ha Oh[1,2], Chong Sun Kim[1,3], Sun O Chang[1,2] and Jun Ho Lee[1,2]

[1]Department of Otorhinolaryngology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; and [2]Sensory Organ Reserah Institute, Seoul National University Medical Research Center, Seoul; and [3]Department of Otolaryngology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul, Korea

외이도 악성 종양의 치료 결과 및 예후 인자 분석

박경태[1] · 송재진[1] · 장정훈[1] · 오승하[1,2] · 김종선[1,3] · 장선오[1,2] · 이준호[1,2]

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실,[1] 서울대학교 의학연구원 감각기관연구소,[2] 분당서울대학교병원 이비인후과[3]

Received August 24, 2009
Revised March 17, 2010
Accepted April 8, 2010

Address for correspondence
Jun Ho Lee, MD
Department of Otorhinolaryngology,
Seoul National University
College of Medicine,
101 Daehak-ro, Jongno-gu,
Seoul 110-744, Korea
Tel +82-2-2072-2445
Fax +82-2-745-2387
E-mail junlee@snu.ac.kr

Background and Objectives The purpose of this study was to analyze the survival rate treatment modalities and certain prognostic factors in patients with external auditory canal (EAC) cancer using the University of Pittsburgh TNM Staging System.

Subjects and Method Medical records and radiological findings of 33 patients treated for EAC cancer between January 1995 and January 2009 were reviewed retrospectively. The median follow-up period was 65 months (range, 12-182 months).

Results The most common histological type was squamous cell carcinoma (19 patients; 57.6%), followed by adenoid cystic carcinoma (9 patients; 27.3%), basal cell carcinoma (1 patient), adenocarcinoma (1 patient), rhabdomyosarcoma (1 patient), undifferentiated carcinoma (1 patient) and malignant small round cell tumor (1 patient). Seven of 33 patients died of EAC cancer and the overall survival rate was 70.6%. There was a significant difference in the survival rate with respect to TNM stages (p=.031). The 10 yr-survival rate of patients with stage I disease was 100.0%, whereas those of stages II, III and IV were 50.0, 80.0 and 58.3%, respectively. Five of 7 patients with recurrence had a history of initial positive resection margin.

Conclusion Early detection and proper surgical treatment with sufficient resection margin are essential for disease-specific survival and prevention of recurrence in patients with EAC cancer.
Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2010;53:275-83

Key Words External auditory canal · Cancer · Prognosis.

서 론

외이도 악성 종양은 연간 백만 명 당 1명 이하에서 발생하는 매우 드문 질환으로 조직학적 분류를 보면 대부분 편평상피세포암이고 그 외에도 선양낭성암종, 선암 등이 있다.[1)] 이전에 발표된 연구들은 대부분 편평상피세포암에 대한 연구가 많았는데, 편평상피세포암의 예후가 선암, 기저세포암보다 더 나쁘고, 선양낭성암종은 신경 주위 침습과 원격 전이를 더 잘하는 것으로 보고하고 있다.[2,3)] 하지만 그 외의 암종의 경우 발생률이 낮아 조직학적 종류에 따른 특징 보고는 미미하였다.[1,4)] 또한 연구마다 각기 다른 병기 체계와 치료방법을 이용하여서 이들 간에 치료 성적을 비교하는 데에 어려움이 많았다. 때문에 외이도 악성 종양은 아직까지도 치료법과 병기 설정 체계가 표준화 되지 않은 질환 중의 하나이다.[5)] 한편 1990년 Arriaga 등[6)]이 처음 확립하고 2000년도에 안면 마비 증상을 병기 구분 항목에 추가 보완한 Pittsburgh staging system은 외이도 악성 종양의 병기 설정 체계로 가장 널리 사용되고 있다. 본래 편

Copyright ⓒ 2010 Korean Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery

평상피세포암의 병기 설정 체계로 개발되었으나 선양낭성암종, 기저세포암과 같은 비편평상피세포암의 병기 설정에도 이용되어 연구된 바가 있다.[4] 이 병기 설정 체계를 이용한 치료 성적은 조직학적 분류에 관계없이 2년 생존율은 83%로 보고되었고, 편평상피세포암의 경우 70%, 선양낭세포암의 경우 50%으로 조금 낮게 보고된 바 있다.[7]

국내의 경우 외이도에서 발생한 편평상피세포암, 선양낭성세포암, 한선암의 치료 결과에 대하여 보고한 바가 있었으나, 환자 수가 적고 병기 설정 체계가 일치하지 않아 치료 결과를 비교하기에는 무리가 있었다.[8,9] 이에 본 연구는 보다 많은 환자를 대상으로 하여 외이도에서 발생한 원발성 악성암의 임상적 특징, 치료 결과, 생존율, 재발률과 이에 영향을 미치는 예후 인자를 분석하고 조직학적 분류에 따른 결과를 비교하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2009년 1월까지 서울대학교병원에 내원한 환자 중 외이도 악성 종양으로 진단 및 치료를 받은 37명의 의무기록에 대해 후향적 분석을 시행하였다. 이중 추적관찰 기간이 12개월 미만인 경우나 원발암이 외이도가 아닌 경우를 제외한 총 33명의 환자를 연구대상에 포함하였다. 평균 연령은 57세(13~82세), 평균 추적관찰 기간은 65개월(12~182개월)이었다. 이학적 검사와 함께 술전 검사로 청력검사, 평형기능검사, 안면전기신경전도검사를 시행하였고, 영상검사로 측두골 전산화단층촬영과 필요한 경우 내이도 자기공명영상촬영을 추가 시행하여 정확한 병변의 범위를 측정하였다. 병기는 이학적 검사와 방사선학적 소견, 그리고 수술 소견을 바탕으로 Pittsburgh TNM staging system를 이용하여 분류하였다(Table 1).

치료 방법은 수술이 가능하면, 수술적 절제를 원칙으로 하여 외이도에 국한된 경우에는 변연 절제술(sleeve resection), 중이를 침범하지 않고 외이도 골부 및 연조직까지 침범한 경우엔 부분 측두골 절제술(partial temporal bone resection), 중이까지 침범한 경우는 추체아전절제술(subtotal petrosectomy) 및 하측두와접근법(infratemporal fossa approach)을 시행하였다. 병기에 관계 없이 이하선, 경부 림프절, 안면 신경의 침범 여부에 따라 침범이 있는 경우에만 이하선 절제술, 경부 곽청술, 안면 신경 절제 및 설하 신경을 이용한 신경접합수술을 함께 시행하였고 예방적 경부 곽청술은 모든 예에서 하지 않았다. 수술 후 최종 조직검사에서 국소 림프절 전이가 있거나 절제 변연이 종양과 2 mm 이내로 가깝거나 종양의 침범이 있을 때, 술 후 추가 방사선 치료를 시행하였다. 경동맥, 경정맥공, 뇌실질, 뇌막, 경사대(clivus) 등에 침범이 있거나 폐전이가 있는 경우에는 수술로서 완전 절제가 힘들다고 판단되어 항암 및 방사선 치료를 시행하였다. 이외에 병변이 매우 작은 T1 병기 2예와 수술을 거부한 1예는 수술적 절제가 가능하였지만 방사선 단독 요법을 시행하였다.

임상 양상과 조직학적 분류에 따른 분포, 치료 결과, 합병증과 재발양상에 대하여 분석하였고, 치료 방법과 절제 변연, 병기에 따른 생존율은 SPSS 16.0(SPSS inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 Kaplan-Meier 및 Log Rank로 검증하였다. 재발과 관련 있는 요인 분석에 Chi-Square 방법을 시행하였으며, p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 해석하였다.

결 과

임상 증상

이루가 25예(47.2%)로 가장 많았고 이통 21예(39.6%), 난청 15예(28.3%) 순으로, 이 세 가지 증상이 대부분을 차지하였다. 기타 증상으로 안면 마비 5예(9.4%), 외이도 종물 4예(7.5%), 귓바퀴 종물 2예(3.8%), 이명 2예(3.8%)

Table 1. University of Pittsburgh staging system for squamous cell carcinoma of the external auditory canal

Status	Description
T status	
T1	T1 Tumor limited to the external auditory canal without bony erosion or evidence of soft tissue involvement
T2	Tumor with limited external auditory canal bony erosion (not full thickness), or limited (<0.5 cm) soft tissue involvement
T3	Tumor eroding the osseous external auditory canal (full thickness) with limited (<0.5 cm) soft tissue involvement, or tumor involving middle ear and/or mastoid
T4	Tumor eroding the cochlea, petrous apex, medial wall of middle ear, carotid canal, jugular foramen or dura, or with extensive (≥0.5 cm) soft tissue involvement, such as involvement of temporomandibular joint or styloid process, or evidence of facial paresis
N status	Lymph node involvement is a poor prognostic sign; any node involvement should automatically be con sidered as advanced stage, i.e. T1N1=stage III and T2, 3, 4 N1=stage IV
M status	Distant metastases indicate a very poor prognosis and should be considered as stage IV disease

In the absence of metastastic lymph nodes or distant metastases, T status of the tumor defines the clinical stage

등이 있었다. 14예(22.6%)에서 만성 중이염이 동반되었고 이 중 2예는 만성 진주종성 중이염이었다. 상기 증상은 내원하기 평균 14개월 전에 발현되었다.

술 전 검사 결과

수술 전 청력검사에서 28예 중 21예가 환측에 경도 이상의 난청이 있었고 이 중 18예는 전음성 난청, 3예에서는 전농에 가까운 감각신경성 난청을 보였다. 평형기능검사를 시행 받은 16명의 환자 중 5예에서 환측의 전정기능 마비, 2예에서 전정기능 저하가 있었다.

외이도 종양의 조직학적 분류로 편평상피세포암이 19예(57.6%)로 가장 많았고 다음으로 선양낭성암종이 8예(24.2%)를 차지하였다. 그 외 기저세포암, 선암종(adenocarcinoma), 미분화세포암, 횡문근육종, 피지선암(sebaceous carcinoma), 악성 원형 소세포암(malignant small round cell carcinoma)이 각각 1예씩 차지하였다. 치료 전 모든 환자들은 의심되는 병변에서 조직검사를 시행하여 외이도 악성종양으로 진단받았다. 이 중 수술을 받은 23예에서 21예가 술 후 병리조직 결과와 술 전 조직검사 결과가 동일하였으며 나머지 2예 중 1예는 술 전 점액표피양암이었으나 술 후 선양낭성암종으로, 1예는 선암종이었으나 피지선암으로 각각 다르게 나타났다.

병기별 치료 결과

병기에 따른 치료 과정과 결과는 Table 2에 요약하였다(Table 2). TNM 병기 I기 암은 T1 병기가 대부분으로 외이도에만 국한된 경우 변연 절제술을, 골외이도와 연조직의 침범이 의심될 경우 측두골 부분절제술을 시행하고 술 후 조직검사 결과에 따라 추가 방사선 치료를 시행하였다. 총 10예 중 6예는 수술을 시행하였고, 2예는 수술이 가능했지만 병변이 매우 작고 피부에 국한되어 있어 방사선 단독 치료를 시행하였다. 나머지 2예는 각각 변연 절제술과 추가 방사선 치료, 측두골 부분절제술과 추가 방사선 치료가 시행되었다. 2예가 관찰 도중 국소 재발하였는데, 1예는 이하선에서 재발하여 이하선 절제술 후 추가 방사선 치료를 시행하였고 다른 1예는 국소 재발하여 추체아전절제술을 시행하였다. 재발한 2예를 포함하여 I기 환자는 모두 무병 생존상태이다.

TNM 병기 II기 암은 측두골 부분절제술을 시행하였다. 총 4예 중 3예에서 측두골 부분절제술과 술 후 방사선 치료를 시행하여 2예가 완치되었고 1예는 경부 림프절 재발로 경부 림프절 곽청술을 시행하였으나 술 후 9년 2개월째에 사망하였다. 1예는 측두골 부분절제술을 시행 후 무병생존 상태로 관찰 중 술 후 19개월째 다른 병발 질환으로 사망하였다.

TNM 병기 III기 암은 대부분 골외이도와 연조직을 침범하여 측두골 부분절제술의 적응 대상이었고, 중이 침범이 있는 경우에는 추체아전절제술을 시행하였다. 총 7예 중 2예가 측두골 부분절제술과 추가 방사선 치료, 2예가 추체아전절제술 및 추가 방사선 치료, 1예가 측두골 부분 절제술과 하측두와접근법 및 추가 방사선 치료를 받았다. 그 외에 1예는 수술을 거부하여 방사선 단독 치료를 시행하였으나 무병 생존상태이고 다른 1예는 조직검사상 횡문근육종으로 변연 절제술과 술 후 방사선 및 항암 치료를 병행하였다. 현재 5예가 완치 상태로 추적관찰 중이며, 원격 전이로 1예가 항암치료를 받았으나 사망하였고 1예는 유병 생존 상태이다.

TNM 병기 IV기 암은 T2N1M0, T3N1M0 2예와 T4 병기암이 포함되었고 수술이 가능한 경우 측두골 부분절제술 및 추체아전절제술을 시행하고 수술이 불가능한 경우 항암 및 방사선 치료를 초치료로 시행하였다. 술 전 조직검사에서 편평상피세포, 선양낭성암인 경우 초치료로 방사선 치료를 먼저 시행하고 무반응(stable) 및 진행(progressive)일 때 추가 항암 치료를 하였고 그 외의 암종인 경우 항암 치료를 먼저 하고 결과에 따라 추가 방사선 치료를 시행하였다. 총 12예 중 T2 병기 1예는 측두골 부분절제술 및 추가 방사선 치료와 경부 곽청술, 이하선 절제술을 시행하였고, T3 병기인 1예에서는 측두골 부분절제술 및 술 후 방사선 치료와 경부 림프절 곽청술을 시행하였다. T4 병기 10예 중 3예에서는 추체아전절제술과 술 후 방사선 치료를 시행하였고, 나머지 T4 병기 7예는 수술적 완전 절제가 불가능하여 2예에서 단독 방사선 치료, 5예에서 방사선 및 항암 치료를 시행하였다. T4 병기에서 초치료로 수술을 받은 군에서는 5예 중 2예가 사망하고 3예가 무병생존상태로 10년 생존율은 60.0%였고 항암 및 방사선 치료를 받은 군은 7예 중 2예가 사망하고 5예가 유병생존상태로 10년 생존율은 71.4%였다. 두 군 간 10년 생존율은 오히려 항암 및 방사선 치료 군의 성적이 좋아 보이나 수술 받은 군에서만 무병 생존이 가능했다.

치료 방법에 따른 생존 분석

전체 33예 중 20예(60.6%)가 완전 관해를 보였고 6예(18.2%)는 유병 생존 상태이고, 6예(18.2%)는 질환으로 인해 사망, 1예(3.0%)는 병발 질환으로 사망하였다. 횡문근육종 환자는 수술과 방사선 및 항암 병합치료를 받았는데 이는 진행된 병기라서가 아니라 조직학적 특성에 따라

Table 2. Summary of the 33 patients with malignancy of the external auditory canal

No.	Age	T stage	Biopsy	Stage	Treatment modality	Adjunctive surgery	Margin	Recur	Treatment at recurrence	Duration (mo)	Patient status
1	53	T1	SCC	I	PTBR	Partial P	−	Local	Supf. P+R	105	NED
2	48	T1	ACC	I	SR		−			041	NED
3	70	T1	BCC	I	SR		−			045	NED
4	40	T1	SCC	I	PTBR		−			182	NED
5	34	T1	SCC	I	PTBR		−			094	NED
6	62	T1	ACC	I	PTBR		−			013	NED
7	61	T1	UC	I	R alone			Local	STP	110	NED
8	71	T1	SCC	I	R alone					030	NED
9	43	T1	ACC	I	PTBR+R		+			152	NED
10	80	T1	SCC	1	SR+R		+			043	NED
11	82	T2	SCC	II	PTBR		-			019	DOC
12	79	T2	SCC	II	PTBR+R		+	Regional	MRND	110	DOD
13	54	T2	SCC	II	PTBR+R	Partial P	+			098	NED
14	56	T2	SCC	II	PTBR+R	Supf. P	+			022	NED
15	63	T3	SCC	III	PTBR, ITFA+R		+			072	NED
16	81	T3	SCC	III	R alone					037	NED
17	66	T3	SCC	III	PTBR+R		+	Regional	Radical ND	081	NED
18	56	T3	AC	III	PTBR+R	Partial P	C	Distant	C	074	DOD
19	59	T3	ACC	III	STP+R	Supf. P, MRND IIb	+	Distant		048	AWD
20	58	T3	SCC	III	STP+R	FN hook up	+			060	NED
21	13	T3	RMS	III	SR+R+C		+			088	NED
22	61	T4	ACC	IV	R alone					089	NED
23	78	T4	SCC	IV	R alone					013	DOD
24	43	T2	ACC	IV	PTBR+R	Supf. P, MRND IIb	+			014	NED
25	60	T3	SCC	IV	PTBR+R	MRND IIb	+			070	NED
26	65	T4	ACC	IV	STP+R	FN hook up	+	Regional	Craniotomy+GKS	068	DOD
27	61	T4	SCC	IV	STP+R	Supf. P	L			129	NED
28	48	T4	SCC	IV	STP+R	FN hook up	+			012	DOD
29	67	T4	ACC	IV	R+C					025	DOD
30	34	T4	ACC	IV	R+C					096	AWD
31	50	T4	SCC	IV	R+C					079	AWD
32	44	T4	SCC	IV	R+C					031	AWD
33	47	T4	MRSC	IV	R+C					021	AWD

SCC: squamous cell carcinoma, AC: adenocarcinoma, ACC: adenoid cystic carcinoma, BCC: basal cell carcinoma, UC: undifferentiated carcinoma, RMS: rhadomyosarcoma, MSRC: malignant small round cell carcinoma, SR: sleeve resection, PTBR: partial temporal bone resection, STP: subtotal petrosectomy, R: radiation therapy, C: chemotherapy, FN: facial nerve, P: parotidectomy, C: close resection margin, L: lymph node positive, MRND: modified radical neck dissection, ND: neck dissection, GKS: gamma knife surgery, Supf: superficial, NED: no evidence of disease, AWD: alive with disease, DOD: died of disease, DOC: died of other cause

결정된 것이므로 치료 방법에 따른 생존 분석에서는 제외하였다. 초기 치료의 방법으로 수술을 한 군은 23예 중 4예가 사망하여 10년 생존율은 68.1%을 보였고 비수술적 치료를 받은 군은 10예 중 2예가 사망하여 10년 생존율은 78.7%로 조금 높게 나타났지만 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(p=.657, Log Rank). 수술을 받은 군에서 추가 방사선 치료를 받은 군과 받지 않은 군에서의 10년 생존율은 49.2%와 100%로 방사선 치료를 받지 않은 군의 생존율이 더 높았다. 이는 추가 방사선 치료의 효과를 반영한다기보다 방사선 치료를 받지 않은 군의 TNM 병기가 대부분 1기인 것에 기인하는 것으로 통계적인 차이는 없었다(p=.230, Log Rank). 수술 유형에 따른 생존율의 차이 역시 유의하지 않았다(p=.243, Log Rank). 수술만 받은 군, 방사선 단독 치료만 받은 군, 수술 및 추가 방사선 치료를 받은 군, 방사선 및 항암 복합 치료를 받은 군으로 나누었을 때 10년 생존율은 각각 100%, 80%, 58.7%, 75%로 통계적인 차이는 없었다(p=.231, Log Rank). 각 병기 별 치료 방법은 Table 3에 요약하였다(Table 3).

병기에 따른 생존 분석

전체 10년 생존율은 70.6%였고 TNM 병기에 따라 10년 생존율은 I기 100.0%, II기 50.0%, III기 80.0%, IV기 58.3%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=.031, Log Rank). TNM 병기 I, II기의 초기암과 III, IV기의 진행성 암으로 나누어 분석한 10년 생존율에서 각각 83.3%, 62.8%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 1) (p=.048, Log Rank). T 병기에 따른 10년 생존율의 경우 1기 100%, 2기 50.0%, 3기 75.0%, 4기 54.8%로 유의한 차이를 보였다(Fig. 2) (p=.020, Log Rank).

절제 변연의 종양침범 여부에 따른 생존 분석

절제 변연은 신경 주위 침습(perineural invasion)이 3예로 가장 많았고 그 외 측두골, 외이도 연조직, 뇌경질막이 각각 1예 있었다. 절제 변연의 종양침범 여부에 따른 10년 생존율은 100%와 20.8%로 통계적으로 의미 있는 차이가 있었다(Fig. 3) (p<.000, Log Rank). 술 후 추가 방사선 치료를 받은 군에서도 절제 변연의 종양 침범이 있었던 군과 없거나 가까웠던 군의 10년 생존율은 각각 100%, 20.8%로 유의한 차이를 보였다(p=.007, Log Rank). 같은 병기 내에서도 절제 변연에 따른 생존율의 차이가 있었

Table 3. Treatment modality and survival rate according to the stages of external auditory canal cancer

Stage	Treatment modality	Total No.	Operation	No. of death
1	Surgery	6	Sleeve resection (n=2) PTBR (n=4)	0
	Radiotherapy	2		0
	Surgery with XRT	2	Sleeve resection (n=1) PTBR (n=1)	0
2	Surgery	1	PTBR (n=1)	0
	Surgery with XRT	3	PTBR (n=3)	1
3	Radiotherapy	1		0
	Surgery with XRT	5	PTBR (n=2)	0
			STP (n=2)	1
			PTBR+IFTA B (n=1)	0
	Surgery, chemotherapy, XRT	1	Sleeve resection (n=1)*	0
4	Radiotherapy	2		1
	Surgery with XRT	5	PTBR (n=2)	0
			STP (n=3)	2
	Chemotherapy & radiotherapy	5		1
Overall		33		6

*Rhabdomyosarcoma. XRT: adjuvant radiotherapy, PTBR: partial temporal bone resection, IFTA: infratemporal fossal approach, STP: subtotal petrosectomy

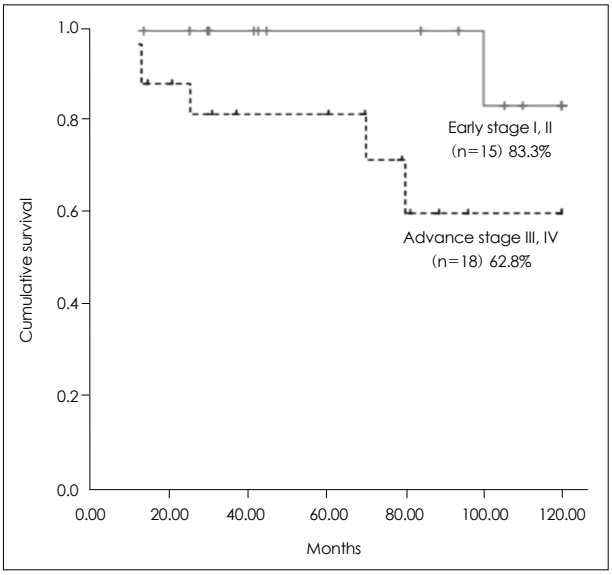

Fig. 1. The difference in survival rates between early and late stage of the external auditory canal cancer. The survival rate difference between the two groups is statistically significant (p=.048, Log Rank).

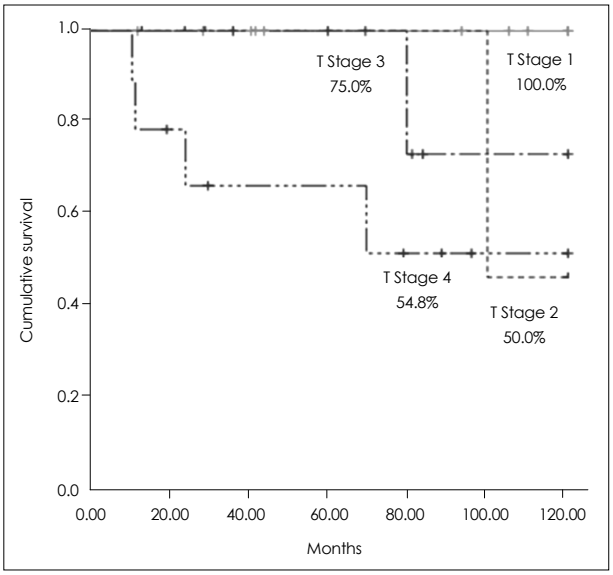

Fig. 2. Survival rates according to T stage of the external auditory canal cancer. The survival rate difference among T stages is statistically significant (p=.020, Log Rank).

Table 4. Clinical manifestations and treatment outcomes in patients with recurred at external auditory canal cancer

Pts. No.*	Histologic type	T stage	Stage	Resection margin	Recurrence	Initial therapy	Therapy at recurrence	Status
7	Undifferentiated Carcinoma	1	1	Negative	Local	RTx alone	STP	NED
1	SCC	1	1	Close	Local	PTBR	Superficial Parotidectomy with XRT	NED
12	SCC	2	2	Positive	Regional	PTBR with XRT	MRND Ia	DOD
18	Adenocarcinoma	3	3	Close	Distant	PTBR with XRT	Chemotherapy	DOD
17	SCC	3	3	Positive	Regional	PTBR with XRT	Radical ND	NED
19	ACC	3	3	Positive	Distant	STP with XRT		AWD
26	ACC	4	4	Positive	Regional	STP with XRT	Craniotomy With GKS	DOD

*No. of patient was referred from table 2. SCC: squamous cell carcinoma, ACC: adenoid cystic carcinoma, PTBR: partial temporal bone resection, STP: subtotal petrosecomy, XRT: adjuvant radiotherapy, NED: no evidence of disease, DOD: died of disease, AWD: alive with disease, GKS: gamma knife surgery

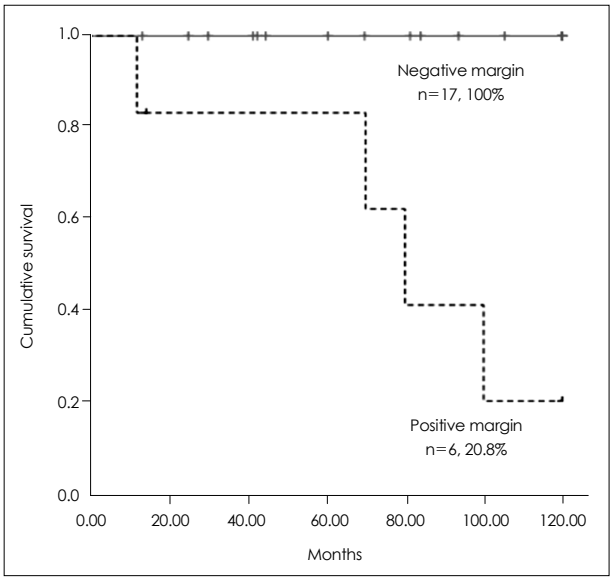

Fig. 3. The difference in survival rates between the negative and positive resection margin groups. The difference in the survival rate is statistically significant (p<.000, Log Rank).

는데 TNM 병기 II기에서 수술 받은 4예 중 절제 변연이 양성이었던 1예는 질환으로 사망하였으나 음성인 3예는 모두 무병 생존 상태고 TNM 병기 III기에서 절제 변연 양성인 2예에서 1예는 사망, 1예는 유병 생존 중이나 음성인 4예는 모두 무병 생존 중이다. TNM 병기 IV기에서도 절제 변연 양성인 3예 중 2예가 사망하였고 절제 변연 음성인 2예는 모두 무병생존상태로, 결과적으로 같은 TNM 병기라도 절제 변연이 음성일 경우 모두 완전 관해되었고 양성인 경우 10년 생존율이 유의하게 낮았다.

조직학적 유형에 따른 분석

편평상피세포암에서 이루가 94.7%에서 나타났으나 선양낭성암종에서는 50%(p=.017, Fisher's exact)에서 관찰되었고, 그 외 나머지 종양에서도 50%(p=.031, Fisher's exact)에서만 이루가 관찰되었다. 이외에 이명, 난청, 어지럼, 안면 마비의 양상에서 큰 차이가 발견되지 않아 이루만이 통계적으로 의미 있게 차이 나는 임상 증상으로 나타났다. 조직학적 유형에 따른 치료 방법은 큰 차이가 없었으나, 수술 후 조직검사 결과에서 절제 변연이 양성이었던 6예 중 편평상피세포암은 1예가 양성, 선양낭성암종은 3예가 양성, 그 외 기타 암종은 2예가 양성이었다. 이 중 편평상피세포암과 그 외 암종은 절제 변연이 측두골, 뇌경막 등이었으나 선양낭성암종의 경우 3예에서 모두 신경 침범이 관찰되었고, 이 중 2예에서는 주변골 침범과 연부조직 침범도 동반되어 있었다. 10년 생존율은 선양낭성암종 8예가 80.0%, 편평상피세포암이 71.3%, 그 외 나머지 종양은 40.0%로 선양낭성암종의 결과가 가장 좋은 것으로 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=.481, Log Rank).

합병증

치료 후 13예에서 합병증이 발생하였는데, 수술 부위의 국소 감염이 7예 있었고 모두 술 후 방사선 치료를 받았던 예였다. 7예에서 술 후 안면 마비가 발생하였고, 이 중 2예는 술 중 안면신경의 침범 소견이 발견되어 안면신경 부분 절제 및 설하신경 접합술을 시행했던 경우였다. 그 외 술 후 현기증 1예, 외이도 협착이 발생하여 외이도 성형술을 시행한 예가 2예 있었다.

재 발

총 7예에서 재발하였고 2예는 국소 재발(local recurrence), 3예는 부위 재발(regional recurrence), 2예는 원위 재발(distant metastasis)이었다(Table 4). 선양낭성암종은 국소 재발 1예와 원위 재발 1예가 있었는데, 원위 재발한

예는 초치료시 TNM 병기 III기로 수술 및 방사선 치료 후 추적관찰 3년 9개월째에 폐 전이가 발견되었다. 이 환자의 경우 증상이 없어 바로 항암치료를 시작하진 않았고 치료 없이 유병 생존 상태로 추적관찰 중 소실되었다. 재발한 7예 중 3예가 사망하여 10년 생존율 66.7%을 보였고 이는 재발하지 않은 군의 10년 생존율 87.4%에 비해 낮았지만 통계적인 유의성은 없었다(p=0.20, Log Rank). 치료 방법 및 병기 진행 정도에 따른 재발률의 차이는 없었으나, 절제 변연이 양성인 6예 중 4예(66.6 %)가 재발한 데 반해 음성인 17예 중 2예(11.7%)만이 재발하여 절제 변연 침범 여부에 따라 통계적으로 의미 있는 재발률의 차이를 보였다(p=.008, Chi-square).

고 찰

외이도 악성 종양은 현재까지 표준화된 병기 체계와 치료 방법이 정해지지 않아 타 연구와의 비교를 통해 적합한 치료 방법을 계획하고 예후 인자를 예측하기가 어렵다.[4,10,11] 저자들은 본 연구 결과가 다른 국내외의 연구와 비교 가능한 한편 향후 타 연구에 참고 자료가 될 수 있도록 가장 널리 사용되고 있는 병기 체계인 Pittsburg staging system을 사용하였다.

본 연구 결과 TNM 병기 I, II기가 III, IV기에 비해 유의하게 좋은 예후를 보이고 있어 외이도 암에서 진행된 병기는 나쁜 예후 인자로 사료된다. 일부에서 병기에 따른 예후의 차이가 없다는 보고도 있었지만[12] T1 병기 5예에서 2년 생존율이 100%였지만 진행된 병기에서 생존율이 유의하게 나빠져 내이를 침범한 T4 병기에서 6%까지 보고되기도 하였다.[6,7,13] 다른 보고에서도 T병기가 진행될수록 더 나쁜 생존율을 보고하고 있어[7,14,15] TNM 병기는 외이도 악성 종양의 중요한 예후 인자로 생각된다. 한편 병기 외에도 절제 변연의 종양 침범 여부는 본 연구에서 생존율과 함께 재발률의 유의한 차이를 보였다. 동일한 TNM 병기에서뿐만 아니라 추가 방사선 치료를 받은 군에서도, 술 후 절제 변연이 양성인 군이 음성인 군보다 생존율이 유의하게 나빴는데, 절제 변연에 종양 침범이 없는 경우 5년 생존율이 76.5%에 달하였지만, 종양 침범이 있을 때 5년 생존율이 20.8%에 그쳤다는 연구 보고는 이를 뒷받침한다.[16] Nyrop 등[4]은 18예의 외이도 악성종양 중 6예가 재발하였는데 이들 모두 절제 변연이 양성이었고, 이 중 III, IV기는 추가 방사선 치료를 시행했음에도 100% 재발했다고 보고하였다. 따라서, 절제 변연의 종양 침범 여부는 생존율과 재발률에 있어 나쁜 예후 인자로 사료되며 수술 시에 최대한 절제 변연을 확보하는 것이 생존율을 높이고 재발률을 떨어뜨리는 데 매우 중요하다고 하겠다.

외이도 종양의 치료로 Preundner 등[17]은 수술 후 추가 방사선 치료를 시행하여 2.7년간 추적관찰한 결과 전체 생존율 61%의 성적을 보고하였고, Chang 등[7]은 수술로 제거 후 절제 변연이 양성인 경우 추가 방사선 치료를 하는 방법으로 TNM 병기 I, II기에서 2년 생존율 59%, TNM 병기 III, IV기에서 2년 생존율을 41%로 보고하였다. Nakagawa 등[18]은 T병기 3기 및 외이도 연골 침범이 있을 때 술 전 방사선 항암 병합 치료 후 추체아전절제술, T병기 4기는 보존적 방사선 항암 병합치료를 하여 T병기 3, 4기에서 5년 생존율 80%, 35%를 보였다. Ogawa 등[19]은 T2, 3기 암에서 수술과 술 후 방사선 치료 요법을 표준치료로 제안하기도 하였다. 이와 같이 진행된 병기 혹은 절제 변연이 불완전한 경우 수술과 방사선 병합 요법을 통한 잔존 병소의 제거와 생존율을 높이려는 노력이 지속적으로 시도된 것을 볼 수 있다. 본 연구에서는 수술이 가능하면 모든 병기에서 수술을 1차 치료로 선택하여 절제 변연이 양성이거나 2 mm 이내로 가까운 경우, 국소 림프절 전이가 있는 경우에 추가 방사선 치료를 하는 것을 원칙으로 하여 10년 생존율 70.6%을 보였다. 종합해 볼 때 수술을 일차 치료로 하고 진행성 암과 절제 변연이 양성인 경우 추가 방사선 치료를 하는 시행하는 것이 가장 합리적일 것으로 보인다. 본 연구 결과를 토대로 단독 수술, 수술 후 추가 방사선 치료, 방사선 단독요법, 항암 및 방사선 병합 요법 등의 치료 방법과 수술 방법에 따른 생존율의 차이를 분석하였으나 연구 대상자 수의 한계로 통계적인 의미를 발견할 수는 없었다. 하지만 TNM 병기 IV기의 진행성 암에서 방사선 및 항암요법을 시행한 군은 치료 결과가 사망 혹은 유병생존 상태에 그쳤지만 수술을 시행한 군에서는 일부가 무병생존 상태에 도달할 수 있었던 것으로 보아 진행된 병기에서도 수술이 가능한 경우 수술을 하는 것이 완치를 더욱 기대할 수 있을 것으로 생각된다.[15]

방사선 요법의 적정 용량에 대해서는 정해진 바가 없으나 여러 연구에서 65~75 Gy가 적당하다고 보고하였다.[20] 하지만, 70 Gy 이상 투여시 골방사선 괴사, 주변 골조직 괴사시 안면신경 마비도 유발될 수 있기 때문에[21] 이를 예방하기 위한 방편으로 근접 치료, 세기조절 방사선 치료 등이 고려될 수 있겠다. 일차 치료로 방사선 단독 치료의 효과에 대해서는 아직 의견이 분분하나 최근 T병기 1기의 초기암에서 근치적 방사선 치료의 성적이 85~100%로 보고되고 있어 T병기 1기의 초기암에서는 제한적으로 방사선 단독 치료 요법도 수술 만큼 효과가 있을 것으로 보인

다.[22,23] 수술 후 추가 방사선 치료의 효과는 여러 연구에서 입증되었는데, 방사선 단독 치료만으로 5년 생존율이 25%에 불과한데 비해 수술과 추가 방사선 치료를 한 경우 5년 생존율을 59.6%까지 올릴 수 있었고,[10] 술 후 절제 변연이 음성인 경우에서도 추가 방사선 치료를 하여 더 좋은 결과를 보고하고 있어[24] 대부분 술 후 추가 방사선 치료를 권유하고 있다. 본 연구에서 추가 방사선 치료는 조직검사 결과에 따라 선택적으로 시행하였고 술 후 추가 방사선 치료를 주로 한 TNM 병기 III기의 10년 생존율이 80.0%로 높게 나타난 것은 추가 방사선 치료가 효과적이었던 것으로 해석될 수 있겠다. 하지만 절제 변연이 양성인 경우 추가 방사선 치료를 하더라도 생존율과 재발률에서 좋은 결과를 기대하기는 어렵다.[4] 따라서 수술 시에 절제 변연을 최대한 확보하려고 노력하는 것이 중요하겠고, 그럼에도 절제 변연에 침범이 있을 때 시행하는 것으로 추가 방사선 치료의 역할을 이해하는 것이 타당할 것이라고 사료된다. 본 연구에서 예외적으로 TNM 병기 III기의 1예가 수술을 거부하여 방사선 단독치료만 시행하였음에도 무병 생존해 있는데 이는 종양이 중이와 유양 돌기를 침범하지 않고 골외이도에 비교적 국한되어서 성적이 좋은 것으로 생각된다.

외이도 악성 종양의 조직학적 분류에 따른 예후를 비교한 문헌은 적은 편인데, 선양낭성암종의 경우 신경 침범과 주위 연조직 침범을 잘 하고 폐 전이를 잘 일으키는 것으로 알려져 있고 특히 이하선, 골침범, 신경침범이 있을 때 예후가 나빠지는 것으로 밝혀졌다.[25] 술 후 88%에서 신경침범, 59%에서 주변 조직 침범, 47%에서 골침범이 발견되어 선양낭성암종의 경우에는 이하선 절제술과 술 후 방사선 치료 등을 기본적으로 시행해야 한다고 주장하는 보고도 있다.[2] 일부에서 편평상피세포암이 선암과 기저세포암과 비교하여 예후가 더 나쁘다는 보고도 있다.[3] 본 연구에서 편평상피세포암과 비편평상피세포암 혹은 편평상피세포암과 선양낭성암종과의 비교에서 생존율의 차이는 유의하지 않았으나, 술 후 조직검사에서 편평상피세포암의 경우 5.2%에서 절제 변연이 양성인데 반해 선양낭성암종의 경우 37.5%가 절제 변연 양성이었다. 이 중 신경침범은 100%, 골침범은 66.6%에서 관찰되는 등 선양낭성암종의 절제 변연 침범이 더 높게 관찰되었다. 앞으로 더 많은 연구가 필요하겠지만 선양낭성암종의 경우, 병리결과에 따른 조직 침범도를 고려해볼 때 보다 적극적인 수술과 술 후 방사선 치료 요법이 잔존 병소를 제거하기 위해 필요하리라 보인다.

이번 연구는 외이도 악성 종양 연구 중에서 비교적 많은 수를 대상으로 하였지만 TNM 병기 II기의 환자가 4예에 불과하여 10년 생존율이 다른 병기에 비해 낮고, 추적관찰 기간이 환자의 50%가 5년을 넘지 못하는 한계점이 있다. 10년 생존율을 제시한 이유는 TNM 병기 II, III기의 5년 생존율이 100%로 측정되고, 병기에 따른 통계적 유의성이 관찰 기간 9년이 지난 이후부터 확인되었기 때문이다. 조직학적 분류 역시 57.6%가 편평상피세포암이고 42.4%가 선양낭성암을 포함한 다른 암종인 이질성군에 대한 보고이므로 편평상피세포암만을 대상으로 한 타 연구 결과와 직접적으로 비교하기에는 무리가 있겠다. 이 부분에 대해서는 추후 연구 시 더 수정 보완되어야 할 것이다.

결론적으로 외이도 악성 종양 환자군에서는 TNM 병기 및 T병기 별로 유의한 10년 생존율의 차이가 있었고 절제 변연의 종양 침범이 있는 경우 재발률이 높을 뿐만 아니라 생존율도 나빴다. 따라서 외이도 악성 종양의 치료에 있어서는 조기 발견 및 수술 시 충분한 절제 변연 확보가 재발률을 낮추고 치료 성공률을 높이는 데 중요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1) Shih L, Crabtree JA. Carcinoma of the external auditory canal: an update. Laryngoscope 1990;100(11):1215-8.
2) Dong F, Gidley PW, Ho T, Luna MA, Ginsberg LE, Sturgis EM. Adenoid cystic carcinoma of the external auditory canal. Laryngoscope 2008;118(9):1591-6.
3) Madsen AR, Gundgaard MG, Hoff CM, Maare C, Holmboe P, Knap M, et al. Cancer of the external auditory canal and middle ear in Denmark from 1992 to 2001. Head Neck 2008;30(10):1332-8.
4) Nyrop M, Grøntved A. Cancer of the external auditory canal. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128(7):834-7.
5) Kuhel WI, Hume CR, Selesnick SH. Cancer of the external auditory canal and temporal bone. Otolaryngol Clin North Am 1996;29(5):827-52.
6) Arriaga M, Curtin H, Takahashi H, Hirsch BE, Kamerer DB. Staging proposal for external auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990;99(9 Pt 1):714-21.
7) Chang CH, Shu MT, Lee JC, Leu YS, Chen YC, Lee KS. Treatments and outcomes of malignant tumors of external auditory canal. Am J Otolaryngol 2009;30(1):44-8.
8) Kim CS, Chang SO, Oh SH, Koo JW, Yu WS, JW K. Partial temporal bone resection for malignancies of the external auditory canal. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 1998;41(12):1540-4.
9) Choi JY, Lee HK, Ryu JB, Kim SG, Song MH, Choo KB, et al. Mode of parotid invasion and parotid lymph node metastasis in external auditory canal carcinoma. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 2004;47(2):99-102.
10) Zhang B, Tu G, Xu G, Tang P, Hu Y. Squamous cell carcinoma of temporal bone: reported on 33 patients. Head Neck 1999;21(5):461-6.
11) Moody SA, Hirsch BE, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: an evaluation of a staging system. Am J Otol 2000;21(4):582-8.
12) Moore MG, Deschler DG, McKenna MJ, Varvares MA, Lin DT. Management outcomes following lateral temporal bone resection for ear and temporal bone malignancies. Otolaryngol Head Neck Surg 2007;137(6):893-8.
13) Austin JR, Stewart KL, Fawzi N. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal. Therapeutic prognosis based on a proposed stag-

ing system. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120(11):1228-32.
14) Lobo D, Llorente JL, Suarez C. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal. Skull Base 2008;18(3):167-72.
15) Ito M, Hatano M, Yoshizaki T. Prognostic factors for squamous cell carcinoma of the temporal bone: extensive bone involvement or extensive soft tissue involvement? Acta Otolaryngol 2009;1-7.
16) Yin M, Ishikawa K, Honda K, Arakawa T, Harabuchi Y, Nagabashi T, et al. Analysis of 95 cases of squamous cell carcinoma of the external and middle ear. Auris Nasus Larynx 2006;33(3):251-7.
17) Pfreundner L, Schwager K, Willner J, Baier K, Bratengeier K, Brunner FX, et al. Carcinoma of the external auditory canal and middle ear. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44(4):777-88.
18) Nakagawa T, Kumamoto Y, Natori Y, Shiratsuchi H, Toh S, Kakazu Y, et al. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: an operation combined with preoperative chemoradiotherapy and a free surgical margin. Otol Neurotol 2006;27(2):242-8; discussion 249.
19) Ogawa K, Nakamura K, Hatano K, Uno T, Fuwa N, Itami J, et al. Treatment and prognosis of squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: a multi-institutional retrospective review of 87 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(5):1326-34.
20) Lim LH, Goh YH, Chan YM, Chong VF, Low WK. Malignancy of the temporal bone and external auditory canal. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122(6):882-6.
21) Birzgalis AR, Ramsden RT, Farrington WT, Small M. Severe radionecrosis of the temporal bone. J Laryngol Otol 1993;107(103):183-7.
22) Hashi N, Shirato H, Omatsu T, Kagei K, Nishioka T, Hashimoto S, et al. The role of radiotherapy in treating squamous cell carcinoma of the external auditory canal, especially in early stages of disease. Radiother Oncol 2000;56(2):221-5.
23) Pemberton LS, Swindell R, Sykes AJ. Primary radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of the middle ear and external auditory cana--an historical series. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2006;18(5):390-4.
24) Hashi N, Shirato H, Omatsu T, Kagei K, Nishioka T, Hashimoto S, et al. The role of radiotherapy in treating squamous cell carcionma of the external auditory canal, especially in the eary stages of disease. Radiother Oncol 2000;56:221-5.
25) Pulec JL, Parkhill EM, Devine KD. Adenoid cystic carcinoma (Cylindroma) of the external auditory canal. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1963;67:673-94.