



Salivary Duct Carcinoma: A 12-Year Single Center Experience

Hyowon Ahn^{ID}, Dongbin Ahn^{ID}, and Ji Hye Kwak

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

침샘관암: 12년간의 단일기관에서의 경험

안효원 · 안동빈 · 곽지혜

경북대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received February 5, 2024

Revised March 16, 2024

Accepted April 1, 2024

Address for correspondence

Dongbin Ahn, MD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Kyungpook National University

School of Medicine,

130 Dongdeok-ro, Jung-gu,

Daegu 41944, Korea

Tel +82-53-200-5781

Fax +82-53-423-4524

E-mail godlikeu@naver.com

Background and Objectives This study aimed to improve the comprehensive understanding of the entire management process of salivary duct carcinoma (SDC) by analyzing appropriate preoperative diagnostic and therapeutic strategies for better outcomes in patients with SDC.

Subjects and Method The medical records of 27 patients who received primary treatment for SDC from 2011 to 2022 were retrospectively reviewed. The demographic data, preoperative diagnosis, treatment and outcomes, and patterns of treatment failure were analyzed.

Results The mean age was 60 years (range: 19–83), with males being predominant (70.4%). Twenty-three patients (85.2%) presented with a painless neck mass. The preoperative determination rate of SDC by fine needle aspiration cytology (FNAC) and core needle biopsy (CNB) was 0% and 28.6%, respectively ($p=0.028$). Twenty patients (74.1%) were diagnosed as stage III or IV at the time of diagnosis. All patients received radical resection of the primary tumor with or without lymph node dissection. Twenty-four patients (88.9%) received postoperative radiation therapy. Treatment results from the 24-months of median follow-up period were as follows: overall treatment failure was observed in nine patients (33.3%); regional failures but involving no local failures were observed in two (7.4%), and distant failures were observed in eight (29.6%). The 3-year overall and disease-free survival rates were 79.8% and 61.9%, respectively.

Conclusion Most patients with SDC presents with an asymptomatic neck mass, despite its advanced stage at the time of diagnosis. CNB shows more superior diagnostic performance than FNAC, but its preoperative diagnosis is still challenging. Distant metastasis is the most common cause of treatment failure and death. Based on current findings, further clinical trials should be introduced to enhance preoperative diagnosis and distant control of SDC.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2025;68(6):232-41

Keywords Biopsy, fine-needle; Carcinoma; Core needle biopsy; Salivary ducts; Salivary gland cancer.

서론

침샘관암(salivary duct carcinoma)은 타액선 배출관의

상피세포에서 발생하는 암종으로, 유방관암과의 조직학적 유사성에 근거하여 1968년 Kleinsasser에 의해 처음 기술되었다.¹⁻³⁾ 1991년 World Health Organization에서는 침샘관암을 침샘암의 18가지 조직아형 중 하나의 독립적인 아형으로 분류하였다.^{1,2)}

빈도에 있어서는 타액선에 발생하는 전체 악성종양 중 1%–

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

3% 밖에 되지 않는 드문 암종이지만, 국소재발과 원격전이(遠隔轉移)가 흔하고, 그에 따라 생존율 또한 저조한 고악성도(high grade) 암종으로 알려져 있다.^{2,4)} 다른 타액선 암종에 비해 빠르게 자라는 특성 때문에 적어도 2/3 이상의 환자들이 3, 4병기의 진행된 병기로 발견되며⁴⁾ 진단 당시 이미 54%~82%에서는 국소 림프절 전이를, 4%~10%에서는 원격전이를 보인다.^{3,5)}

침샘관암의 드문 빈도로 인해 그 치료 원칙이 아직 분명히 정립되어 있지는 않으나, 일반적인 고악성도 타액선 암종의 치료 원칙을 준용하여 일차적으로 원발 종양의 광범위 절제술 및 필요시 경부 림프절 청소술을 시행하고²⁾ 이후 방사선 치료를 추가하는 것이 일반적으로 사용되는 치료방법이다.^{4,6)} 하지만 이러한 적극적인 치료에도 불구하고 침샘관암의 평균 생존기간은 3년 정도이며 5년 생존율 및 무병 생존율은 각각 42%~55%와 29%~43% 정도로 보고되고 있다.^{3,5,7)}

이러한 침샘관암의 불량한 예후를 배경으로 기존 연구들은 침샘관암의 적절한 치료 방법은 무엇인지에 대한 논의와 그에 따른 치료 성적, 그리고 예후와 관련된 인자 분석에 집중되어 있는 경향이 있다.^{4-6,8-10)} 또한 술전 침샘관암을 예측하거나 병리적으로 진단하기 까다롭다는 점을 배경으로 일부 연구에서는 치료나 예후 이외에 술전 진단에 초점을 맞추기도 하였는데, 1997년 Khurana 등,¹¹⁾ 2022년 Wakely¹²⁾는 각각 9예, 70예를 대상으로 침샘관암의 술전 세포학적 검사 결과를 분석하였으며, 2019년 Wu 등¹³⁾과 2021년 Kazawa 등¹⁴⁾은 63예, 14예를 대상으로 침샘관암의 술전 영상학적 소견에 대해 분석하였다. 국내에서는 Weon 등¹⁵⁾이 침샘관암 20예에 대하여 영상학적 소견을 분석 및 보고한 바 있다.

이처럼 침샘관암에 대한 비교적 다양한 연구들이 진행되었지만 침샘관암의 임상양상 발현부터 수술 전 병리학적 소견, 치료 성적, 그리고 예후에 이르는 전체 과정을 통합적으로 분석한 연구는 상대적으로 드물다. 이에 본 연구에서는 12년의 기간 동안 단일 기관에서 경험한 침샘관암 환자들의 자료를 분석함으로써 침샘관암 치료 과정의 전 단계에 대한 이해를 향상시키고자 하였으며, 이를 바탕으로 침샘관암의 정확한 술전 진단 및 적절한 치료 방법에 대해 논의해보고자 하였다.

대상 및 방법

환자

본 연구는 단일 기관 환자를 대상으로 한 후향적 증례 시리즈로 계획되었으며, 저자들이 속한 기관 임상시험심사위원회의 승인을 받아 진행되었다(등록번호 202401028). 포함 기준으로는 2011년 1월에서 2022년 12월의 기간 동안 본 기관에서 1) 병리조직학적으로 증명된 침샘관암을 진단 받은 환자,

2) 침샘관암에 대한 1차 치료를 시행한 경우로 정하였으며, 배제 기준으로는 1) 최종 병리 조직검사항 침샘관암이 아닌 경우, 2) 의무기록 자료가 불충분한 경우, 그리고 3) 초치료 후 추적관찰 기간이 6개월 이내인 경우로 하였다.

평가 항목

대상 환자의 기본자료로서 인구통계학적 자료와 함께 기저 질환 및 내원 당시의 임상양상 등에 대해 조사하였다. 수술 전 진단과 관련된 항목에 있어서는 술전 영상 검사의 종류와 병리진단 방법, 그리고 술전 임상적 병기에 대해 알아보았다. 수술 소견과 관련된 항목으로는 원발 부위 및 경부 림프절에 대한 수술 범위와 안면 신경 침범 소견에 대해 조사하였으며, 수술 후 병리 검사 소견과 그를 바탕으로 한 수술 후 병리적 병기, 그리고 그에 따른 추가 치료 시행 여부 등을 확인하였다. 병리 검사의 일부로서 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 및 안드로겐 수용체(androgen receptor) 검사의 시행 및 발현 여부를 조사하였다.

치료 성적에 있어서는 전체 생존율(overall survival)과 무병 생존율(disease-free survival)을 분석하였으며, 이에 대해 Kaplan-Meier법을 통한 생존 곡선을 구하였다. 또한 1차 치료 후 잔여 병소 또는 재발 병소가 나타난 환자들을 대상으로 치료 실패의 형태를 국소 실패, 경부 실패, 원격 실패 등으로 구분하여 그 시기와 위치, 양상에 대한 세부 내용을 확인하였다. 술전 병리 진단에 대한 하위 그룹 분석으로 세침흡인검사를 시행한 군과 중심바늘생검을 시행한 군에 대해서 악성 및 침샘관암 진단에 대한 민감도를 비교하였다.

평가 항목 중 범주형 변수에 대해서는 환자 수와 백분율로, 연속형 변수에 대해서는 중간값과 사분위수 범위(interquartile range, IQR) 및 전체 범위(range)로 나타내었으며 통계학적 분석은 SPSS (version 18; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다.

결 과

대상 환자의 기본정보

연구 기간 동안 본 기관에서 침샘의 악성종양에 대해 1차 치료를 시행한 환자 168예 중 침샘관암 이외 다른 아형으로 최종 진단된 경우(n=137), 의무기록 자료가 불충분하였던 경우(n=3), 치료 이후 추적관찰 기간이 6개월 이내였던 경우(n=1)를 제외하고 총 27예가 최종 분석에 포함되었으며(Fig. 1), 대상 환자의 기본정보는 Table 1에 나타내었다.

전체 27예 중 남성이 19예(70.4%), 여성이 8예(29.6%)였으며, 내원 당시 환자 연령의 중간값은 60세(IQR, 54~60; range,

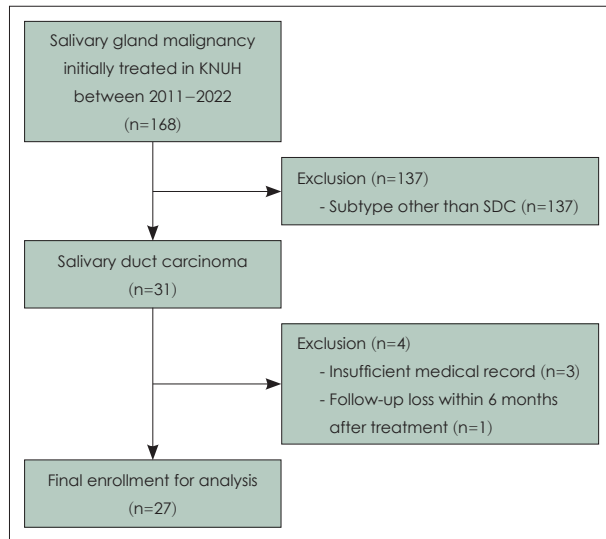


Fig. 1. Patient enrollment flow chart.

Table 1. Baseline patients' characteristics (n=27)

Variables	Value
Sex	
Male	19 (70.4)
Female	8 (29.6)
Age (yr)	60 (IQR, 54–60; range, 19–83)
Smoking	
Never	14 (51.9)
Ex	6 (22)
Current	7 (25.9)
Alcohol	
None	17 (63.0)
Social	8 (29.6)
Heavy	2 (7.4)
Charlson comorbidity index	
0–1	10 (37.0)
2–3	12 (44.5)
≥4	5 (18.5)
Primary sites	
Parotid	19 (70.4)
Submandibular gland	8 (29.6)
Clinical presentation	
None (incidentally found)	0 (0)
Painless neck mass	23 (85.2)
Painful neck mass	2 (7.4)
Facial nerve palsy	3 (11.1)
Tumor growing*	14 (51.9)
Time to visit from clinical presentation (month)	4 (IQR, 3–24; range, 0.5–300)
Maximal diameter of tumor size on imaging study (cm)	2.6 (IQR, 1.9–3.0; range, 1.0–5.8)

Data are presented as n (%) or median (interquartile range [IQR]; range). *Tumor growth from initial detection to hospital presentation

19–83)였다. 원발 부위로는 이하선이 19예(70.4%), 악하선이 8예(29.6%)였으며, 23예(85.2%)의 환자가 무통성 종물을 주소로 내원하였다. 내원 당시 안면신경마비가 동반된 경우는 3예(11.1%)에서 있었다. 증상 발현으로부터 내원까지의 기간은 0.5개월에서 300개월로 다양하였으나 중간값은 4개월 (IQR, 3–24; range, 0.5–300)이었고, 14예(51.9%)에서 해당 기간 동안 주관적인 종물의 크기 증가를 호소하였다.

수술 전 병리검사 방법

수술 전 병리검사로써 두 검사가 모두 시행된 5예(18.5%)를 포함하여, 18예(66.7%)에서 세침흡인검사가, 14예(51.9%)에서 중심바늘생검이 시행되었다(Table 2). 세침흡인검사의 결과로는 검체 부적합이 2예(11.1%), 와르틴 종양의 양성소견이 1예(5.6%), 비정형이 3예(16.7%)에서 확인되었으며, 8예(44.4%)에서는 세부 아형을 특정할 수 없는 암종, 1예(5.6%)에서 고악성도 암종, 2예(11.1%)에서 선암, 그리고 1예(5.6%)에서 점액표피양암종의 결과를 나타내었다. 중심바늘생검의 결과로는 섬유화소견이 1예(7.1%), 만성 염증이 1예(7.1%)에서 있었으며,

Table 2. Modality of preoperative pathological diagnosis

Variables	Value
FNAC (n=18)	
Unsatisfactory	2 (11.1)
Benign	
Warthin	1 (5.6)
Atypia with undetermined significance	3 (16.7)
Malignancy	
Carcinoma with undetermined type	8 (44.4)
High grade carcinoma	1 (5.6)
Adenocarcinoma	2 (11.1)
MEC	1 (5.6)
CNB (n=14)	
Benign	
Fibrosis	1 (7.1)
Chronic inflammation	1 (7.1)
Atypia with undetermined significance	0 (0.0)
Malignancy	
Carcinoma with undetermined type	1 (7.1)
Adenocarcinoma	4 (28.6)
MEC	3 (21.4)
SDC	4 (28.6)
Preoperative suggestion or diagnosis of malignancy on FNAC or CNB	21 (77.8)
Preoperative determination of specific subtype for SDC	4 (14.8)

Data are presented as n (%). FNAC, fine needle aspiration cytology; MEC, mucoepidermoid carcinoma; CNB, core needle biopsy; SDC, salivary duct carcinoma

1예(7.1%)에서 세부 아형을 특정할 수 없는 암종, 4예(28.6%)에서 선암, 3예(21.4%)에서 점액표피양암종, 그리고 4예(28.6%)에서 침샘관암의 결과를 나타내었다.

세침흡인검사와 중심바늘생검의 진단 능력을 비교했을 때, 악성종양 진단에 대한 민감도는 세침흡인검사가 66.7% (12/18), 중심바늘생검이 85.7% (12/14)의 결과를 보였으며, 양군 간 통계학적 차이는 없었다($p=0.412$) (Table 3). 침샘관암 특성에 대한 민감도는 세침흡인검사가 0% (0/18), 중심바늘생검이 28.6% (4/14)의 결과를 보였으며, 이러한 차이는 통계학적으로 유의하였다($p=0.028$).

수술 전 영상검사 및 임상적 병기

임상적 병기 설정을 위한 영상검사로는 초음파가 25예(92.6%), 전산화단층촬영이 27예(100.0%), 자기공명영상이 16예(59.3%), 양전자 방출 단층촬영이 21예(77.8%)에서 시행되었다(Table 4).

임상적 T 분류는 T1이 3예(11.1%), T2가 7예(25.9%), T3가 14예(51.9%), T4가 3예(11.1%)였으며, N 분류는 N0가 16예(59.3%), N1이 5예(18.5%), N2가 4예(14.8%), N3가 2예(7.4%)였다. 진단 당시 이미 원격전이가 동반된 경우도 1예(3.7%)에서 확인되었다. 전체 병기의 분포는 1병기가 2예(7.4%), 2병기가 5예(18.5%), 3병기가 13예(48.1%), 4병기가 7예(25.9%)였다.

수술의 범위 및 안면신경 침범

원발 종양에 대한 수술로는 19예의 이하선 침샘관암에 있어 6예(31.6%)에서는 이하선 부분절제술이, 13예(68.4%)에서는 이하선 아전 또는 전절제술이 시행되었으며, 악하선에 발생한 8예에 있어서는 악하선 절제술이 시행되었다(Table 5). 경부 림프절 청소술은 전체 27예 중 19예(70.4%)에서 함께 시행되었으며, 근치적 혹은 변형 근치적 경부 림프절 청소술이 11예, Level 1-3 또는 Level 1-4를 포함하는 선택적 경부 림프절 청소술이 8예에서 시행되었다.

이하선에 원발 종양이 있던 19예 중 수술 소견상 안면신경과의 유착 또는 침범은 12예(12/19, 63.2%)에서 확인되었으며, 유착 또는 침범된 안면신경 분지로는 협부 분지(buccal branch)

가 7예로 가장 많았고, 협골 분지(zygomatic branch)가 4예로 그 다음을 차지하였다. 안면신경과의 유착 또는 침범 소견이 있었던 12예 중 4예에서는 신경에 대한 면도절제술(shaving)을 통해 신경을 보존하였으나, 8예에서는 종양과 함께 해당 신경을 절제하였다.

수술 후 안면신경마비

이하선에 원발 종양이 있던 환자 19예 중 수술 전 안면마비가 확인된 3예를 제외한 16예 중 11예(11/16, 68.8%)에서 수술 후 안면마비 소견을 보였다. 추적 관찰 기간 동안 이 중 6예(6/11, 54.5%)에서 안면마비의 완전 회복을 보였으며, 나머지 5예 중 3예는 하악 분지(marginal mandibular branch), 1예는 협부 분지, 또다른 1예는 주가지(main trunk)의 영구적인 손상 소견을 보였다.

수술 후 병리 소견

최종 검체에서 종양 크기의 중간값은 2.5 cm (IQR, 1.7-3.2; range, 1.1-8)였으며, 병리적으로 다형선종 유래암종(salivary duct carcinoma ex pleomorphic adenoma)의 형태로

Table 4. Preoperative imaging studies and clinical stages (n=27)

Variables	Value
Preoperative imaging studies used	
Ultrasonography	25 (92.6)
CT	27 (100.0)
MRI	16 (59.3)
Positron emission tomography	21 (77.8)
Clinical stages	
T category	
1	3 (11.1)
2	7 (25.9)
3	14 (51.9)
4	3 (11.1)
N category	
0	16 (59.3)
1	5 (18.5)
2	4 (14.8)
3	2 (7.4)
M category	
X or 0	26 (96.3)
1	1 (3.7)
Stage	
1	2 (7.4)
2	5 (18.5)
3	13 (48.1)
4	7 (25.9)

Data are presented as n (%)

Table 3. Comparison of diagnostic performance between FNAC and CNB

	FNAC (n=18)	CNB (n=14)	p-value
Sensitivity for diagnosis of malignancy	12 (66.7)	12 (85.7)	0.412
Sensitivity for diagnosis of SDC	0 (0.0)	4 (28.6)	0.028*

Data are presented as n (%). * $p < 0.05$. FNAC, fine needle aspiration cytology; CNB, core needle biopsy; SDC, salivary duct carcinoma

Table 5. Extent of surgery and facial nerve management

Variables	Value
Extent of surgery (n=27)	
Primary	
Parotid (n=19)	
Subtotal/total parotidectomy	13 (68.4)
Partial parotidectomy	6 (31.6)
SMG (n=8)	
SMG excision	8 (100.0)
Neck	
None	8 (29.6)
SND 1–3 or 1–4	8 (29.6)
mRND	7 (25.9)
Extended mRND	3 (11.1)
RND	1 (3.7)
Involvement of FN on intraoperative findings in 19 parotid SDCs (n=19)	
No	7 (36.8)
Yes (adhesion or invasion)	12 (63.2)
Main trunk	3
Temporal	1
Zygomatic	4
Buccal	7
Marginal mandibular	2
Management of FN	
None	7 (37.8)
Shaving	4 (21.1)
Resection of any FN branches	8 (42.1)

Data are presented as n (%). SMG, submandibular gland; SND, selective neck dissection; mRND, modified radical neck dissection; FN, facial nerve; SDC, salivary duct carcinoma

침샘관암이 발현된 경우가 6예(22.2%)에서 확인되었다(Table 6). 절제연은 음성이 6예(22.2%), 근접이 11예(40.7%), 양성인 10예(37.0%)였다. 타액선 실질 밖 침범(extraparenchymal extension)은 17예(63.0%), 림프혈관침범은 9예(33.3%), 신경주위침범은 15예(55.6%)에서 관찰되었다. 림프절 피막 외 침범(extranodal extension)도 7예(25.9%)에서 확인되었다.

HER2 발현에 대한 검사로서 19예에서 면역조직화학염색법 또는 은제자리부합법이 시행되었으며, 두 가지 검사 중 하나에서라도 HER2 발현이 양성인 경우는 8예(8/19, 42.1%)였다. 안드로겐 수용체 발현의 경우 검사가 시행된 10예 중 4예(40.0%)에서 양성인 확인되었다.

최종 병기 및 술후 보조치료

수술 후 최종 병기는 Table 7에 나타내었다. 병리적 T1/T2는 10예(37.0%), T3/T4는 17예(63.0%)였으며, 병리적으로 림프절 전이는 13예(48.1%)에서 확인되었다. 3, 4병기의 진행된 병기는 19예(70.4%)에서 확인되었다.

Table 6. Postoperative pathological findings (n=27)

Variables	Value
Tumor size (maximal diameter) (cm)	2.5 (IQR, 1.7–3.2; range, 1.1–8)
Salivary duct carcinoma as a carcinoma ex pleomorphic adenoma	6 (22.2)
Adverse features on pathology	
Extraparenchymal extension	17 (63.0)
Resection margin	
Negative	6 (22.2)
Close	11 (40.7)
Positive	10 (37.0)
Lymphovascular invasion	9 (33.3)
Perineural invasion	15 (55.6)
Extranodal extension	7 (25.9)
HER2 expression	
By immunohistochemistry	
N/A	8 (29.6)
Negative	4 (14.8)
1+	2 (7.4)
2+	6 (22.2)
3+	7 (25.9)
By silver in situ hybridization	
N/A	15 (55.6)
Positive	3 (11.1)
Negative	9 (33.3)
Androgen receptor	
N/A	17 (63.0)
Positive	4 (14.8)
Negative	6 (22.2)

Data are presented as n (%) or median (interquartile range [IQR]; range). N/A, not available

수술 후 추가치료로는 방사선치료가 21예(77.8%), 항암방사선치료가 3예(11.1%), 추가적 수술이 1예(3.7%)에서 시행되었다. 항암방사선치료의 경우 최종 병리 검사에서 절제연 양성, 림프혈관 침범, 신경주위 침범, 림프절 피막 외 침범 등의 불량한 예후인자 중 여러 항목이 동시에 확인된 경우에 한해, 환자의 연령과 활동 지수를 고려하여 시행되었다. 항암방사선치료가 시행된 경우에서 항암치료 약제로는 2예에서 vinorelbine과 cisplatin 복합 요법이, 1예에서 cisplatin 단일 요법이 사용되었다.

치료 결과

중간값 24개월(IQR, 13–48; range, 6–142)의 추적관찰 기간 동안 전체 27예 중 18예(66.7%)에서 무병 생존 상태였다(Table 8). 9예(33.3%)에서 치료 실패가 확인되었으며, 국소 실패는 없었으나, 경부 실패와 원격 실패가 모두 확인된 1예를 포함하여 경부 실패가 2예(7.4%), 원격 실패가 8예(29.6%)에서

Table 7. Pathological stage and adjuvant treatment (n=27)

Variables	Value
Pathological stages	
T category	
1	4 (14.8)
2	6 (22.2)
3	13 (48.1)
4	4 (14.8)
N category	
0	14 (51.9)
1	4 (14.8)
2	3 (11.1)
3	6 (22.2)
M category	
0	26 (96.3)
1	1 (3.7)
Stage	
1	3 (11.1)
2	5 (18.5)
3	8 (29.6)
4	11 (40.7)
Adjuvant treatment	
None	2 (7.4)
Radiotherapy	21 (77.8)
Concurrent chemoradiotherapy	3 (11.1)
Further resection	1 (3.7)

Data are presented as n (%)

발생하였다. 치료 종료 시점으로부터 재발까지의 기간의 중간값은 3개월(IQR, 3–10; range, 3–28)이었다. 경부 실패의 경우 1예에서는 동측 Level 1, 또다른 1예에서는 반대측 Level 2, 3, 4에서 실패가 확인되었다. 동측 림프절 재발이 확인된 1예는 타병원에서 구제치료를 시행 받은 이후 추적관찰이 되지 않았으며, 반대측 림프절 재발이 확인된 1예에서는 구제수술과 방사선치료가 함께 시행되었다. 원격 실패를 보인 8예는 모두 진단 당시에는 원격전이가 확인되지 않았으나 초치료 후 추적관찰 기간 중 원격전이가 발견된 경우로, 이들의 원격 침범 부위는 폐(n=4), 뇌(n=1), 해면정맥굴(n=1), 종격동 및 액와 림프절(n=2) 등이었다. 추적관찰 기간 동안 전체 5예(18.5%)에서 사망을 확인할 수 있었으며, 모두 침샘관암의 원격 실패로 인한 경우였다. 원격 실패가 확인된 8예 중 나머지 3예는 항암 요법 및 전이 부위에 대한 고식적 방사선 치료를 통해 본 연구 당시 유병 생존 상태로 추적관찰 중이었다. 침샘관암 이외 다른 원인으로 사망한 경우는 확인되지 않았다. Kaplan-Meier법을 통한 3년 전체 생존율과 무병 생존율은 각각 79.8%와 61.9%였다(Fig. 2). 8예의 초기 병기(1, 2병기)와 19예의 진행된 병기(3, 4병기)의 생존율을 비교하였을 때, 3년 전

Table 8. Pattern of treatment failure (n=27)

Variables	Value
Follow-up period (months)	24 (IQR, 13–48; range, 6–142)
Overall treatment failure	9 (33.3)
Time to treatment failure	3 (IQR, 3–10; range, 3–28)
Local failure	0 (0.0)
Time to failure	-
Regional failure	2 (7.4)
Time to failure	17.5 (IQR, -; range, 7–28)
Involved neck	
Ipsilateral	1 (50.0)
Level	1
Contralateral	1 (50.0)
Level	2, 3, 4
Distant failure	8 (29.6)
Time to failure	3 (IQR, 3–8; range, 3–13)
Involved organ	
Lung	4 (50.0)
Brain	1 (12.5)
Cavernous sinus	1 (12.5)
Mediastinal or axillary lymph node	2 (25.0)

Data are presented as n (%) or median (interquartile range [IQR]; range)

체 생존율은 초기 병기에서 85.7%, 진행된 병기에서 49.1%였으며($p=0.092$), 3년 무병 생존율은 초기 병기에서 100.0%, 진행된 병기에서 43.8%였다($p=0.048$) (Fig. 3).

고찰

이번 연구는 침샘관암의 임상양상 발현에서부터 진단 및 치료 과정, 그리고 예후에 이르는 결과를 단일 기관의 경험을 통해 종합적으로 보여주었으며, 이를 통해 드문 빈도로 인해 충분히 파악되지 못하였던 침샘관암의 전반적인 특성에 대한 이해를 향상시킬 수 있었다.

본 연구에서 대상 환자군의 주된 증상인 무통성 종물 발현부터 내원까지의 기간은 중간값 4개월로, 침샘관암의 빠르고 공격적인 진행 양상을 고려한다면 증상 발현부터 적절한 진단과 치료를 위한 병원 방문까지의 시간이 상당히 늦어지고 있음을 확인할 수 있었다. 실제 51.9%의 환자에서는 해당 기간 동안 종물이 커지는 것을 주관적으로 경험하기도 하였으며, 이러한 적절한 진단과 치료의 지연은 침샘관암의 불량한 예후에도 영향을 주는 요인으로 생각되었다. 임상양상 발현에 있어 한 가지 흥미로운 것은 소수의 환자에서 빠르게 진행되는 침샘관암의 특성과는 달리 수년간 지속되는 종물의 임상양상으로 내원하는 경우도 있었는데, 이는 침샘관암의

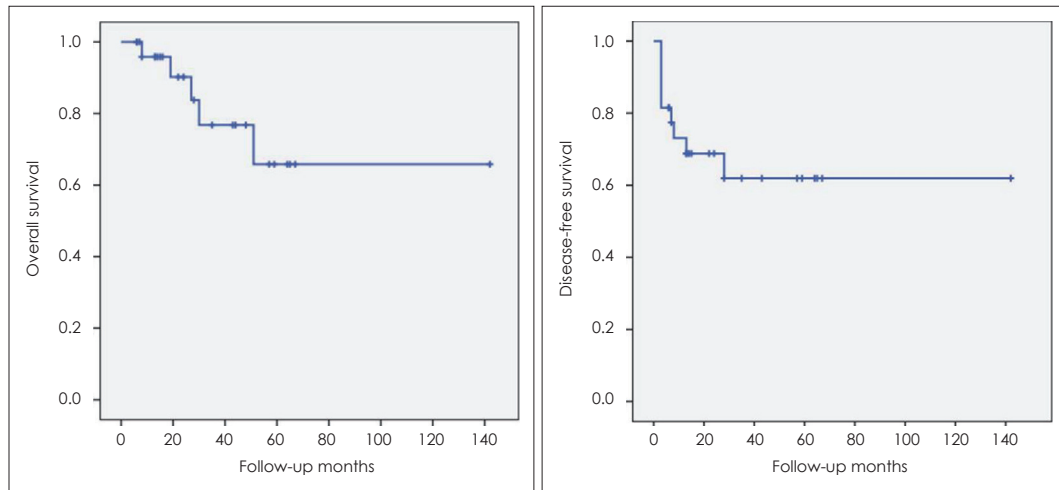


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for overall survival and disease-free survival. Vertical lines indicate censoring observations.

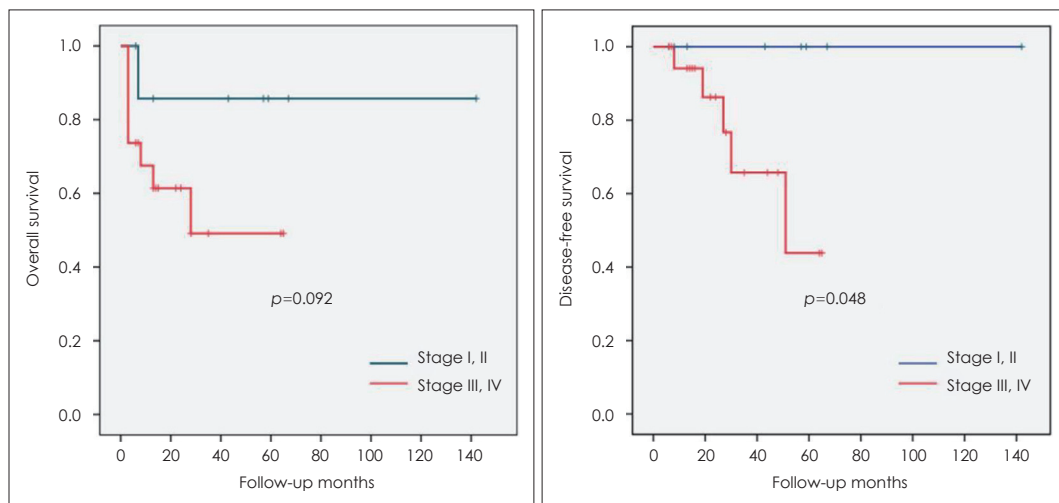


Fig. 3. Kaplan-Meier curves for overall survival and disease-free survival in stage I, II and stage III, IV.

일부가 다형선종 유래암종의 결과로 나타날 수 있다는 사실로 설명될 수 있을 것으로 생각된다. 실제 본 연구에서도 전체 침샘관암의 22.2%에서 최종 병리조직검사상 다형선종 유래암종의 형태로 침샘관암이 발현되었음을 확인할 수 있었으며, 이는 이전 여러 연구들에서 20%~40%의 빈도를 보이는 것에 준하는 결과였다.^{3,4)}

본 연구에서 술전 악성종양 진단과 침샘관암 특징에 대한 세침흡인검사의 민감도는 각각 66.7%와 0%였다. 이전 연구들에서도 세침흡인검사의 침샘 악성종양 진단에 대한 민감도는 55.6%~82%로 다양하게 보고되고 있지만,¹⁶⁻¹⁸⁾ 악성종양 중 침샘관암을 특징하는 민감도는 0%~28%로 전반적으로 매우 불량하였다.^{11,19)} 기존의 침샘관암의 세침흡인검사 결과를 다룬 대부분의 연구들을 살펴보면 수술 전 세침흡인검사로 침샘관암을 특정하기 어렵다는 점을 일관되게 강조하고

있었으며, 이와 더불어 침샘관암 진단에 특이적인 세포학적 소견이 없기 때문에 세포병리검사 이외에 추가적으로 세포 블록(cell block)을 이용한 면역화학염색이 시행되지 않는 경우 타액선에 발생할 수 있는 선암이나 상피세포암, 점액표피양 암종과 같은 악성종양이나 심지어 Warthin과 같은 양성 종양과도 감별이 쉽지 않음을 기술하고 있었다.¹⁸⁻²⁰⁾ 따라서 이번 연구 및 이전 연구의 이러한 결과들은 수술 전 침샘관암의 진단에 있어 세침흡인검사가 분명한 한계를 가지고 있음을 강력히 시사하는 소견이라 할 수 있다.

실제 침샘종양 진단에 있어 세침흡인검사의 한계는 침샘관암에서만 국한된 것은 아니며, 이러한 부분을 극복하기 위해 최근 침샘종양에서도 중심바늘생검이 널리 적용되고 있다.^{16,21,22)} 2020년 보고된 세침흡인검사와 중심바늘생검을 비교한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구를 살펴보면, 악성종

양 진단에 있어 세침흡인검사와 중심바늘생검의 민감도는 각각 65%와 92%로 통계학적으로 유의하게 중심바늘생검이 우수하였다.²¹⁾ 2015년 Song 등¹⁶⁾은 침샘의 악성종양 103예에서 세침흡인검사와 중심바늘생검의 특정 암종 진단에 대한 정확도를 비교하였으며, 이 역시 중심바늘생검(76.5%)이 세침흡인검사(18.2%)에 비해 우수한 결과를 나타내었다. 침샘관암 특징에 대한 중심바늘생검의 정확도에 대한 연구는 아직까지 거의 없으며, 본 연구에서는 그 민감도가 28.6%로 나타났다. 이는 전체 침샘 암종 중 특정 아형 진단에 대한 앞서 언급된 보고에 비해 현저히 낮은 수치로, 수술 전 병리진단을 위해 중심바늘생검을 사용하더라도 침샘관암을 특정하는 데에는 상당한 어려움이 있음을 시사하는 소견이라 할 수 있다.

본 연구에서 술전 경부 림프절 전이가 확인되지 않은 15예 중, 원발 부위 종양의 고악성도 암종 소견을 보인 7예에서 선택적 경부 림프절 청소술이 시행되었는데, 이들의 잠복 전이율은 0%로 임상적으로 경부 림프절 전이가 확인되지 않은 침샘관암에서의 예방적 경부 림프절 청소술 시행을 뒷받침할 만한 단서를 제시해주지는 못하였다. 하지만 치료 성적의 측면에 있어서는 예방적 경부 림프절 청소술이 시행된 7예 중 치료 실패를 경험한 환자는 없었던 것에 비해, 시행되지 않은 8예 중 3예(37.5%)에서 경부 또는 원격 실패를 경험하였으며, 이는 앞선 잠복 전이율에서의 소견과는 다소 상반되는 것이라 할 수 있다. 하지만 매우 적은 대상 환자수 및 경부 림프절 청소술 시행여부에 따른 두 군 간의 환자 특성이 동일하지 않다는 점 때문에 이러한 결과를 직접 비교하는 것은 적절하지 않을 것이라고 사료된다. 침샘관암에서의 예방적 경부 림프절 청소술의 필요성에 대해서는 아직까지 충분히 연구된 바는 없으며, 일반적인 침샘 악성종양에서 임상적 NO 병기의 예방적 경부 림프절 청소술 시행의 필요성에 대해서도 아직 논란이 되고 있다.²³⁾ 2022년 Tranchito 등²⁴⁾은 미국의 국립 암 환자 데이터베이스를 통해 침샘암의 각각의 아형에 대한 잠재적 경부 림프절 전이 발생 빈도를 분석하였는데, 침샘관암에서의 잠복 전이율은 35.8%로 침샘암의 모든 아형 중 가장 높았으며, 이러한 잠재적 경부 림프절 전이는 불량한 예후와 관련이 있다고 기술하였다. 하지만 침샘관암 환자들에 있어 예방적 경부 림프절 청소술이 궁극적으로 생존율이나 재발률 등의 종양학적 예후에 긍정적인 영향을 미치는지에 대해서는 분석된 내용이 없으며, 따라서 향후 추가적인 연구를 통해 침샘관암 치료에 있어 예방적 림프절 청소술의 역할에 대한 보다 구체적인 근거가 마련되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서 침샘관암의 3년 전체 생존율과 무병 생존율은 각각 79.8%와 61.9%였으며, 이는 이전 연구들에서 보고된 3년

전체 생존율 62.7%–74%, 무병 생존율 38.2%–44%와 비교하였을 때 양호한 결과였다.^{5,7,9)} 본 연구에서는 침샘관암의 생존율 및 재발률 등의 종양학적 예후에 영향을 미치는 인자에 대한 분석은 시행되지 않았으나, 이전 연구들을 살펴보면 높은 T 병기, 신경 주위 침범, 안면마비 등의 진행된 국소병기 소견 및 경부 림프절 전이 등이 침샘관암의 불량한 예후와 연관되어 있다고 보고되고 있다.⁸⁾ 본 연구에서는 전체 환자의 44.4% (12/27)에서 수술 중 안면신경과의 유착 또는 침범이 있었고, 63.0% (17/27)에서는 최종 병리적 병기가 T3 이상의 진행된 국소병기를 나타냈음에도 불구하고, 원발 부위에서의 치료 실패는 한 예에서도 나타나지 않았다. 이는 현재 일차 치료로 적용되고 있는 원발 부위에 대한 광범위 절제술 및 추가적인 방사선 치료가 침샘관암의 국소 제어에는 충분한 효과가 있음을 보여주는 결과라고 할 수 있으며, 빠르고 공격적인 침샘관암의 임상양상에 비해 비교적 양호한 생존율을 보이는 것과도 연관이 있을 것으로 생각된다. 하지만 대상 환자수가 적고 추적관찰 기간이 짧아 향후 더 많은 환자들을 대상으로 한 장기적이고 포괄적인 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

치료 실패를 보인 9예 중 8예에서 원격 실패를 포함하였는데, 이는 침샘관암의 치료 성적 향상을 위한 연구나 논의가 국소 제어보다는 원격 실패를 줄이는 데 집중되어야 한다는 것을 시사하는 소견이라 할 수 있다. 실제 침샘관암에서의 원격 실패는 사망의 주된 원인으로 알려져 있으며, 이를 극복하기 위한 항암화학요법의 중요성이 제기되고 있다.^{25,26)} 하지만 드문 빈도로 인해 침샘관암에서 사용될 수 있는 최적의 항암화학요법을 제시하는 3상 임상 연구는 아직 없으며, 현재까지 cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin, taxane/carboplatin, cisplatin/vinorelbine 등에 대한 일부 중례 보고 및 소규모 2상 임상 연구들이 보고되고 있는 정도에 머무르고 있어, 향후 이러한 부분을 극복하기 위한 대규모의 다기관 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.⁶⁾

또한 유사한 조직 소견을 보이는 유방암 및 전립선암에서 사용되는 HER2 및 안드로겐 수용체를 표적으로 하는 치료법이 침샘관암 환자를 대상으로 연구 중이며 여러 케이스 보고에서 유망한 결과를 보였다.^{26–30)} 하지만 연구 대상자 수 및 장기 연구 데이터가 부족하여 기존의 항암치료와의 충분한 비교는 부족한 상태이다. 본 연구에서 HER2는 42.1%, 안드로겐수용체는 40.0%에서 양성인 확인되었으나 표적 치료가 시행된 환자는 없었다. 침샘관암의 원격 실패를 줄이고 치료 성적을 높이기 위해서는 향후 표적 치료의 역할과 효과에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 주된 한계점은 첫째, 후향적인 연구의 특성상 치

료에 대한 선택 편향을 배제하기 어렵다는 점, 둘째, 침샘관암의 드문 빈도로 인해 대상 환자수가 적어서 치료의 결과 및 예후인자 분석에 제한이 있었던 점, 셋째, 추적관찰 중간값이 24개월로 추적관찰 기간이 길지 않다는 점 등이다. 따라서 본 연구의 결과를 일반화하기에는 무리가 있으며, 그 해석에 있어 상기의 제한점들을 충분히 고려해야 할 것으로 생각된다.

요약하면, 침샘관암의 술전 진단에 있어서는 중심바늘생검이 세침흡인검사에 비해 우수하였으나, 침샘관암을 특정하는데에는 여전히 많은 한계를 나타내었다. 기존에 알려진 바와 같이 진단 당시 70% 이상에서 진행성 병기를 보였으나 광범위 절제술 및 수술 후 방사선 치료를 통해 3년 전체 생존율 79.8%의 비교적 양호한 치료 성적을 보였다. 하지만 이러한 적극적인 치료에도 불구하고 대부분의 치료 실패는 원격전이를 통해 나타남을 확인할 수 있었으며, 따라서 향후 본 연구 내용을 바탕으로 술전 침샘관암의 진단 정확도를 높이고, 원격 실패를 줄이기 위한 다양한 시도가 있어야 할 것으로 생각된다.

Acknowledgments

None

Author Contribution

Conceptualization: Dongbin Ahn. Data curation: Hyowon Ahn, Ji Hye Kwak. Formal analysis: Dongbin Ahn. Funding acquisition: Hyowon Ahn, Dongbin Ahn. Investigation: Hyowon Ahn, Dongbin Ahn. Methodology: Dongbin Ahn, Ji Hye Kwak. Project administration: Dongbin Ahn, Ji Hye Kwak. Resources: Ji Hye Kwak. Supervision: Dongbin Ahn. Validation: Dongbin Ahn. Visualization: Dongbin Ahn. Writing—original draft: Hyowon Ahn, Dongbin Ahn. Writing—review & editing: Dongbin Ahn, Ji Hye Kwak.

ORCIDs

Hyowon Ahn <https://orcid.org/0000-0002-8081-173X>

Dongbin Ahn <https://orcid.org/0000-0002-4977-7406>

REFERENCES

- Kim JY, Lee S, Cho KJ, Kim SY, Nam SY, Choi SH, et al. Treatment results of post-operative radiotherapy in patients with salivary duct carcinoma of the major salivary glands. *Br J Radiol* 2012;85(1018):e947-52.
- Beck ACC, Lohuis PJFM, Al-Mamgani A, Smit LA, Klop WMC. Salivary duct carcinoma: evaluation of treatment and outcome in a tertiary referral institute. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(7):1885-92.
- Stodulski D, Mikaszewski B, Majewska H, Kuczkowski J. Parotid salivary duct carcinoma: a single institution's 20-year experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276(7):2031-8.
- Johnston ML, Huang SH, Waldron JN, Atenafu EG, Chan K, Cummings BJ, et al. Salivary duct carcinoma: treatment, outcomes, and patterns of failure. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):E820-6.
- Villepelet A, Lefèvre M, Verillaud B, Janot F, Garrel R, Vergez S, et al. Salivary duct carcinoma: prospective multicenter study of 61 cases of the Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL Rares. *Head Neck* 2019;41(3):584-91.
- Uijen MJM, Lassche G, van Engen-van Grunsven ACH, Tada Y, Verhaegh GW, Schalken JA, et al. Systemic therapy in the management of recurrent or metastatic salivary duct carcinoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2020;89:102069.
- Otsuka K, Imanishi Y, Tada Y, Kawakita D, Kano S, Tsukahara K, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for salivary duct carcinoma: a multi-institutional analysis of 141 patients. *Ann Surg Oncol* 2016;23(6):2038-45.
- Han MW, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Lee HJ, Cho KJ, et al. Prognostic factors and outcome analysis of salivary duct carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2015;42(6):472-7.
- Ran J, Zou H, Li X, Guo F, Xu W, Han W. A population-based competing risk survival analysis of patients with salivary duct carcinoma. *Ann Transl Med* 2020;8(21):1355.
- Al-Qahtani KH, Tunio MA, Bayoumi Y, Gurusamy VM, Bahamdain FA, Fatani H. Clinicopathological features and treatment outcomes of the rare, salivary duct carcinoma of parotid gland. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45(1):32.
- Khurana KK, Pitman MB, Powers CN, Korourian S, Bardales RH, Stanley MW. Diagnostic pitfalls of aspiration cytology of salivary duct carcinoma. *Cancer* 1997;81(6):373-8.
- Wakely PE. Salivary duct carcinoma: a report of 70 FNA cases and review of the literature. *Cancer Cytopathol* 2022;130(8):595-608.
- Wu WL, Wang CL, Li D, Luo J, Ye JY, Xu SS. Multiphase contrast-enhanced computed tomography imaging features of salivary duct carcinoma: differentiation from other salivary gland malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;128(5):543-51.
- Kazawa N, Shibamoto Y, Hirose Y, Yamashita Y. The radiologic (CT/MRI)-pathological correlations of the salivary duct carcinoma (SDC) with hyaline degeneration and periparotid nerve invasion. *Dentomaxillofac Radiol* 2021;50(7):20200603.
- Weon YC, Park SW, Kim HJ, Jeong HS, Ko YH, Park IS, et al. Salivary duct carcinomas: clinical and CT and MR imaging features in 20 patients. *Neuroradiology* 2012;54(6):631-40.
- Song IH, Song JS, Sung CO, Roh JL, Choi SH, Nam SY, et al. Accuracy of core needle biopsy versus fine needle aspiration cytology for diagnosing salivary gland tumors. *J Pathol Transl Med* 2015;49(2):136-43.
- Heidari F, Heidari F, Rahmaty B, Jafari N, Aghazadeh K, Sohrabpour S, et al. The role of core needle biopsy in parotid glands lesions with inconclusive fine needle aspiration. *Am J Otolaryngol* 2020;41(6):102718.
- Zbären P, Triantafyllou A, Devaney KO, Poorten VV, Hellquist H, Rinaldo A, et al. Preoperative diagnostic of parotid gland neoplasms: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(11):2609-13.
- Goswami A, Zhang AJ, Vahidi S, Mettler T, Stewart J 3rd, Amin K. Oncocytic features in salivary duct carcinoma, a potential pitfall for misdiagnosis as Warthin tumor in fine needle aspiration specimens: a cytomorphologic analysis of 14 cases. *Diagn Cytopathol* 2020;48(7):604-9.
- Nakaguro M, Tada Y, Faquin WC, Sadow PM, Wirth LJ, Nagao T. Salivary duct carcinoma: updates in histology, cytology, molecular biology, and treatment. *Cancer Cytopathol* 2020;128(10):693-703.
- Cho J, Kim J, Lee JS, Chee CG, Kim Y, Choi SI. Comparison of core needle biopsy and fine-needle aspiration in diagnosis of malignant salivary gland neoplasm: systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020;42(10):3041-50.
- Cengiz AB, Tansuker HD, Gul R, Emre F, Demirbas T, Oktay MF. Comparison of preoperative diagnostic accuracy of fine needle aspiration and core needle biopsy in parotid gland neoplasms. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278(10):4067-74.
- Yan F, Lao WP, Nguyen SA, Sharma AK, Day TA. Elective neck dissection in salivary gland malignancies: systematic review and

- meta-analysis. *Head Neck* 2022;44(2):505-17.
- 24) Tranchito E, Cabrera C, Terry M, Li S, Thuener JE, Fowler N, et al. Occult nodal metastasis in major salivary gland malignancy: an update from the National Cancer Database. *Oral Oncol* 2022;128:105829.
 - 25) Kim TH, Kim MS, Choi SH, Suh YG, Koh YW, Kim SH, et al. Postoperative radiotherapy in salivary ductal carcinoma: a single institution experience. *Radiat Oncol J* 2014;32(3):125-31.
 - 26) Schmitt NC, Kang H, Sharma A. Salivary duct carcinoma: an aggressive salivary gland malignancy with opportunities for targeted therapy. *Oral Oncol* 2017;74:40-8.
 - 27) Nakano K, Sato Y, Sasaki T, Shimbashi W, Fukushima H, Yonekawa H, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol* 2016;136(9):948-51.
 - 28) Thorpe LM, Schrock AB, Erlich RL, Miller VA, Knost J, Le-Lindqwister N, et al. Significant and durable clinical benefit from trastuzumab in 2 patients with HER2-amplified salivary gland cancer and a review of the literature. *Head Neck* 2017;39(3):E40-4.
 - 29) De Block K, Vander Poorten V, Dormaar T, Nuyts S, Hauben E, Floris G, et al. Metastatic HER-2-positive salivary gland carcinoma treated with trastuzumab and a taxane: a series of six patients. *Acta Clin Belg* 2016;71(6):383-8.
 - 30) Jaspers HC, Verbist BM, Schoffelen R, Mattijssen V, Slootweg PJ, van der Graaf WT, et al. Androgen receptor-positive salivary duct carcinoma: a disease entity with promising new treatment options. *J Clin Oncol* 2011;29(16):e473-6.