

Casodex/Nolvadex와 한방치료를 병행하여 호전된 재발성 침샘관암 환자 1례

양정민, 장권준, 고은비, 이지윤, 윤민지, 조은유, 정성현, 문향란, 신광순, 황우석
장덕한방병원

A Case Report on Recurrent Salivary Duct Carcinoma Treated with Casodex/Nolvadex and Traditional Korean Medicine

Jung-min Yang, Kwon-jun Jang, Eun-bi Ko, Ji-yoon Lee, Min-ji Yoon, On-you Jo,
Seong-heon Jeong, Hyang-ran Moon, Kwang-soon Shin, Woo-seok Hwang
Jangdeuk Korean Medicine Hospital

ABSTRACT

Objectives: This study examined the case of a patient with recurrent salivary duct carcinoma and hepatic metastasis.

Methods: The patient was treated with Casodex/Nolvadex from January 25th 2021 onward with doses of bicalutamide (150 mg/day) and tamoxifen (10 mg/day) every four weeks. Simultaneously, the patient was treated with Korean medicine. The tumor size was measured using computed tomography (CT). Adverse events were evaluated according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), version 5.0.

Results: Following the four-month treatment, the extent of the proximal portion of hepatic metastasis decreased, and discomfort and physical activity gradually improved.

Conclusions: The results suggest that combined chemotherapy and Korean medicine may help to reduce tumor size and improve quality of life.

Key words: salivary duct carcinoma, hepatic metastasis, Casodex/Nolvadex, Korean medicine

1. 서 론

침샘암은 침샘에 발생하는 악성종양으로 두경부에 생기는 종양의 2~6.5% 정도를 차지하며¹, 전체 암 중 약 0.3%를 차지한다². 2021년 국가암정보센터에서 발표한 자료에 따르면 침샘암은 2018년 국

내 발생한 전체암의 0.2%를 차지하였다³. 또한 발생 원인에 대해서 자세히 밝혀진 바가 없지만, 일반적으로 침샘암은 이하선이 80%, 악하선 10~25%, 나머지가 설하선과 소타액선에서 발생한다고 알려져 있다⁴.

이러한 침샘종양은 그 빈도에 비하여 조직학적 아형의 수가 많고, 아형끼리 비슷한 조직소견을 공유하기도 하며, 또한 한 아형 내에서도 다양한 모습을 나타낼 수 있어서 정확한 병리학적 진단이 매우 힘들다. 2017년에 개정된 WHO 두경부종양 분류에 따르면 상피기원의 침샘종양은 양성종양

· 투고일: 2021.09.17, 심사일: 2021.10.22, 게재확정일: 2021.10.22
· 교신저자: 황우석 서울시 서초구 서초중앙로 42 (지하2층)
장덕한방병원
TEL: 1800-1135 FAX: 02-593-2052
E-mail: marcuswright@naver.com

11종과 악성종양 19 종으로 나눌 수 있으며, 그 중 침샘관암은 타액선에 발생하는 전체 악성종양 중 10% 내외를 차지하는 상대적으로 드문 암종이지만 고등급 점액유상피암종, 편평세포암종, 다형선종유래암종과 함께 재발과 전이의 빈도가 많은 대표적인 고등급 암종에 속한다⁵.

최근에는 재발 및 전이된 침샘관암의 항암화학요법에 있어 조직학적으로 중심부에 먼포피사(comedonecrosis)를 갖는 고품의 벌집모양(ciribriform)과 유두상(papillary) 등지모양의 종양세포로 특징되는 침샘관암이 유방의 관세포암종(ductal carcinoma)과 유사하고, 약 25~90%에서 HER2에 대한 면역조직화학염색에 양성을 보이는 것으로 알려져, 이런 HER2 양성 침샘관암에서 HER2에 대한 표적치료제의 효과가 연구되고 있다^{6,7}.

침샘암은 악성 유방암과의 형태학적 및 생물학적 유사성으로 인해 유방암에서와 같이 침샘관암에서도 발견되는 에스트로겐(ER) 수용체에 대해 Tamoxifen을 이용한 호르몬 치료가 활용되고 있다. 또 침샘관암의 92-100%에서 안드로겐(AR)이 발현되어 재발 및 전이된 전립선암의 치료에서와 같이 침샘관암의 치료에서도 안드로겐 박탈 요법(androgen deprivation therapy, ADT)이 활용되고 있다⁸.

이러한 연구에도 불구하고, 침샘관암에서 외과적 절제술이 가장 일반적으로 선택되는 치료법이며 진행된 병기의 암종에 대해서는 방사선 치료나 항암화학요법을 추가로 시행하게 되지만 적극적인 치료에도 예후는 비교적 좋지 않은 것으로 알려져 있다⁹.

본 증례는 재발성 침샘관암 환자가 Casodex/Nolvadex를 통한 항호르몬 요법과 더불어 한방치료를 병행한 결과를 후향적으로 분석한 것이다. 한방치료를 병행한 환자가 기력저하, 간헐적 관절통, 소화불량 등의 부작용이 완화되고 삶의 질이 개선되었으며, 전산화단층촬영(Computed Tomography, CT)상 부분 반응(Partial Response)을 보여 보고하는 바이다.

II. 본 론

본 증례의 연구를 위해 환자동의서 및 보건복지부 지정 공용기관생명윤리 위원회(Institutional Review Board, IRB)의 신속심의 승인(P01-202109-21-017)을 획득하였다.

1. 환 자 : 문○○, 남, 만 80세, 180 cm, 57.1 kg
2. 치료기간 : 2021년 1월-2021년 5월
3. 진단 시 조직검사 및 병기
 - 1) 최초진단 : 2018년 4월
 - 2) 조직검사 및 병기 : Salivary Ductal Carcinoma, pT2N2b(2/6, ENE-), M0, LVI(+), PNI(+), RM(-) but close. Immunohistochemistry상 MSS, HER2 IHC(3+), AR IHC(+), HRAS mutation(+)
4. 과거력 및 가족력
 - 1) 과거력 : DM(-), HTN(+), 흡연력 40년
 - 2) 가족력 : (-)
5. 현병력

상기환자는 2018년 2월부터 발생한 우측 악하선의 덩어리와 감각이상으로 ○○병원에서 2018년 4월 시행한 CT, 조직검사 결과 악하선의 Salivary ductal Carcinoma(T2N2bM0)로 진단되어 수술 치료를 시행하였으며, 병리검사상 MSS, HER2 IHC(3+), AR IHC(+), HRAS mutation(+)이 확인되었다. 이후 2018년 4월부터 2018년 6월까지 방사선치료를 병행하였고, 경과관찰 도중 2019년 9월 뼈와 간전이와 발견되어 2019년 11월부터 2020년 9월까지 Nanoxel/Herzuma를 통한 항암화학요법을 시행하였다. 그러나 2020년 9월 f/u CT상 Progressive Disease 소견으로 2020년 10월부터 2021년 1월까지 Vinorelbine/Cisplatin을 시행하였으며, 2021년 1월 f/u CT상 간전이의 크기 증가 소견으로 Casodex/Nolvadex를 통한 항호르몬 요법과 더불어 2021년 1월 25일에 본원 외래 치료로 방문하여 한방치료를 병행하였다.
6. 주소증

- 1) 소화불량 : 누적된 항암치료의 영향으로 Numeric Rating Scale(이하 NRS) 4점 정도의 소화불량을 하루 평균 3회 식후에 호소하였다.
- 2) 관절통 : 누적된 항암치료의 영향으로 평소 NRS 3점 정도의 관절통을 호소하셨다가 2021년 1월 14일 이후 Casodex/Nolvadex를 통한 항호르몬 요법의 영향으로 2021년 1월 25일 내원 당시 NRS 5점 정도의 관절통을 호소하였다.
- 3) 안면신경 마비감 : 수술 및 누적된 항암치료의 영향으로 NRS 4점 정도의 우측 하악 및 관골 부근의 마비감을 호소하였다.
- 4) 신체활동도 저하 : 깨어 있는 시간 중 침상에 누워있는 시간이 50% 미만이었으며 항암치료로 인해 기력저하와 함께 식욕저하를 호소하였다. Eastern Cooperative Oncology Group(이하 ECOG) Gr 2으로 측정되었다.

7. 望聞問切

- 1) 體格 : 180 cm, 57.1 kg
- 2) 食慾및 消化: 누적된 항암치료로 식욕이 저하되었으며, 식후 평균 3회의 소화불량 호소.
- 3) 小便 : 하루 평균 5~6회 소변 보시며, 야뇨로 2회 정도 깬다고 하심.
- 4) 大便 : 1~2일에 한 번씩 묽은 변 양상.
- 5) 睡眠 : 야뇨로 2회 정도 깬다고 하심.
- 6) 脈診 : 脈細弱無力
- 7) 舌診 : 舌淡而嫩, 微白苔
- 8) 口渴 : 喜溫飲
- 9) 腹診 : 小腹不仁
- 10) 診斷 : 연령 증가와 누적된 항암제의 독성으로 인해 체내의 正氣가 계속적으로 소모되는 氣血兩虛의 상태에 있었으며, 正氣脫로 인해 氣滯, 血瘀, 痰飲 등의 邪氣가 體內에 축적된 상태로 진단하였다.

8. 치료방법

1) 한방치료

(1) 한약치료

- ① 항암단(抗癌丹) : 암세포의 성장 억제 및 암

조직 축소, 전이 억제, 면역력 보강 및 식욕 부진 증상을 개선시킬 목적으로 1일 2회(매 식후 1시간) 1환씩 꾸준히 복용하였다(Table 1).

Table 1. Prescription of *Hangam-dan*

Herb	Scientific name	Amount (mg)
薏苡仁	<i>Coix lachryma Semen</i>	129.5
三七粉	<i>Panax notoginseng Radix</i>	43.0
海馬	<i>Hippocampus kelloggi</i>	13.0
冬蟲夏草	<i>Cordyceps militaris</i>	13.0
山慈姑	<i>Cremastra appendiculata Tuber</i>	13.0
人蔘	<i>Panax ginseng Radix</i>	13.0
牛黃	<i>Bostaurus Calculus</i>	8.5
珍珠粉	<i>Pteria martensii</i>	8.5
麝香	<i>Moschus moschiferus</i>	8.5
Total amount (1 pack)		250.0

- ② 향사양위탕(香砂養胃湯) : 경구 환제, 소화 불량 증상 개선을 위한 목적으로 증상이 심해지는 기간에 맞춰 1일 3회(매 식후 1시간) 꾸준히 복용하였다(Table 2).

Table 2. Prescription of *Hyangsayangyi-tang*

Herb	Scientific name	Amount (g)
人蔘	<i>Panax ginseng Radix</i>	0.4
白朮	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>	0.4
白芍藥	<i>Paeonia lactiflora Pallas</i>	0.4
炙甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis Fischer</i>	0.4
半夏	<i>Pinellia ternata (Thunb.) Breitenbach</i>	0.4
香附子	<i>Cyperus rotundus L</i>	0.4
陳皮	<i>Citrus unshiu Markovich</i>	0.4
乾薑	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	0.4
山查肉	<i>Crataegus pinnatifida Bunge</i>	0.4
砂仁	<i>Amomum villosum Lour</i>	0.4
白豆蔻	<i>Amomum cadamomum L</i>	0.4
生薑	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	0.4
大棗	<i>Zizyphus jujuba var. inermis Fehder</i>	0.4
Total amount (1 pack)		5.2

- ③ 십전대보탕(十全大補湯) : 항호르몬제 복용하면서 생기는 간헐적 관절통 및 기력저하 증상을 개선시킬 목적으로 1일 3회(매 식후 1시간) 꾸준히 복용하였다. 항암단과의 복용 시간은 겹치지 않고 띄우도록 한다(Table 3).

Table 3. Prescription of *Sibjeondaebotang*

Herb	Scientific name	Amount (g)
人 蔘	<i>Panax ginseng Radix</i>	8
白 朮	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>	8
茯 苓	<i>Hoelen</i>	8
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i>	8
當 歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	8
川 芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	8
玄胡索	<i>Paeoniae Radix</i>	8
黃 芪	<i>Astragali Radix</i>	8
肉 桂	<i>Cinnamomi Cortex</i>	8
甘 草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	8
生 薑	<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	4
大 棗	<i>Jujubae Fructus</i>	4
Total amount (1 pack)		88

- (2) 약침치료 : 행인약침(1 vaial에는 30 g의 행인에서 추출한 추출물이 들어있다.)을 외래 치료시 下關(ST7), 頰車(ST6), 大迎(ST5), 地倉(ST4), 巨膠(ST3) 복부 혈자리 上脘(CV13), 中脘(CV12), 天樞(ST25), 氣海(CV6), 關元(CV4) 위주로 자입하였다.
- (3) 침치료 : 수술 및 항암 이후 안면 신경마비, 신체 면역력 개선과 더불어 항암으로 인한 소화불량 증상 개선을 위해 1일 1회 兩側 足三里(ST36), 陰陵泉(SP9), 太衝(LR3), 合谷(LI4), 內關(PC6), 三陰交(SP6), 中脘(CV12), 天樞(ST25), 太白(SP3), 下關(ST7), 頰車(ST6), 大迎(ST5), 地倉(ST4), 巨膠(ST3) 穴位에 20~25분간 유치하며, 0.25×30 mm (동방침)의 호침을 사용하였다.
- 2) 병행한 현대의학적 치료

- (1) 항암화학요법 : Casodex Tab TID/Nolvadex Tab QD로 2021년 1월 25일부터 복용하였다.

9. 치료 평가

- 1) 종양의 위치, 크기 및 변화는 abdomen Computed tomography(CT)를 통해 평가하였다.
- 2) Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) : 고형종양에서의 치료반응에 대한 객관적 평가기준으로 고형암 치료법을 평가하는 임상시험에서 대부분 사용되는 평가기준이다. RECIST version 1.1에 따르면 종양에 대한 치료반응은 Complete Response(CR), Partial Response(PR), Progressive Disease(PD), Stable Disease(SD)로 나누어 평가한다^{10,11}. 본 증례에서는 이에 근거하여 종양에 대한 치료반응을 평가하였다.
- 3) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event(NCI-CTCAE) : NCI-CTCAE는 암환자에게 사용한 치료로 인한 부작용의 정도를 정량화, 표준화시킨 평가 도구로 1등급에서 5등급까지로 분류하고 있다. Grade 1은 무증상이거나 증상이 경미하여 경과관찰을 요하는 상태, Grade 2는 중등도의 부작용으로 원활한 일상생활에 제약이 있는 상태, Grade 3는 당장의 생명의 위협은 없으나 중증의 상태로 일상생활이 불가능한 상태이며 Grade 4는 생명의 위협이 있는 상태로 긴급한 치료가 필요한 상태이며 Grade 5는 부작용으로 인한 사망에 이른 것을 의미한다. 본 증례에서는 NCI-CTCAE version 5.0에 의하여 치료에 따른 간기능, 신장기능, 골수억제기능의 부작용을 평가하였다¹².
- 4) Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) : ECOG는 암환자의 움직임과 활동 정도 파악을 위해 개발된 측정도구로 환자의 상태를 0~5점으로 구분하여 환자의 의학적 상태를 포괄적으로 반영한다. Grade 0은 질병 이전의 상태로 제한 없이 활동할 수 있는 상태, Grade

1은 경미한 증상이 있으나 거의 완전한 거동이 가능한 상태, Grade 2는 낮 시간 동안 50% 미만으로 누워 지내는 상태로 자신을 돌볼 수 있고 직장 생활은 불가능한 상태, Grade 3은 낮 시간 동안 50% 이상 누워 지내는 상태로 최소한의 자신은 돌볼 수 있는 상태, Grade 4는 완전히 누워 지내는 상태로 전혀 자신을 돌볼 수 없는 상태, Grade 5는 사망 상태를 의미한다¹³.

- 5) Numeric Rating Scale(NRS) : NRS는 수치평가척도로써 환자의 고통 정도를 숫자로 계량화하는 방법이다. 수집이 편리하고 환자의 주관적 호소를 객관적 지표로 나타낼 수 있다는 장점이 있어 자주 사용된다. 0~10점까지 숫자 통증등급을 활용하여 통증 없음 0, 경도 1~4, 중간 정도 5~6, 심함 7~10으로 구분하여 통증을 객관적으로 평가한다. 본 증례에서는 주 증상인 소화불량, 관절통, 안면신경 마비감에 대해 평가가 이루어졌다.
- 6) 혈액검사(Blood Test) : 치료 기간 동안 시행된 통합의학치료의 안전성을 검사하기 위하여 외래 방문시 대학병원에서 시행한 혈액 검사

를 통해 간 기능 및 신장기능에 대해 평가하였다.

10. 치료 경과

1) 종양의 변화

- (1) 복 부 : 2021년 1월 14일 전산화단층촬영(Computed Tomography, CT)상 Liver S4의 metastasis 크기가 3.1cm로 이전보다 크기가 증가하였으나, 2021년 3월 11일까지 Casodex/Nolvadex와 한방치료를 병행한 이후 촬영한 전산화단층촬영(CT)상 이전에 보였던 hepatic metastasis 크기가 2.8 cm로 감소 및 음영이 현저하게 감소하고 복부에 새롭게 관찰되는 병변이 없어 RECIST 1.1에 근거하였을 때 부분반응(Partial Response)로 판단되었다. 2021년 5월 6일까지 Casodex/Nolvadex와 한방치료를 병행한 이후 촬영한 전산화단층촬영(CT)상 hepatic metastasis 크기가 2.4 cm로 감소 및 음영이 현저하게 감소하고 복부에 새롭게 관찰되는 병변이 없어 RECIST 1.1에 근거하였을 때 부분반응(Partial Response)으로 판단되었다(Fig. 1).

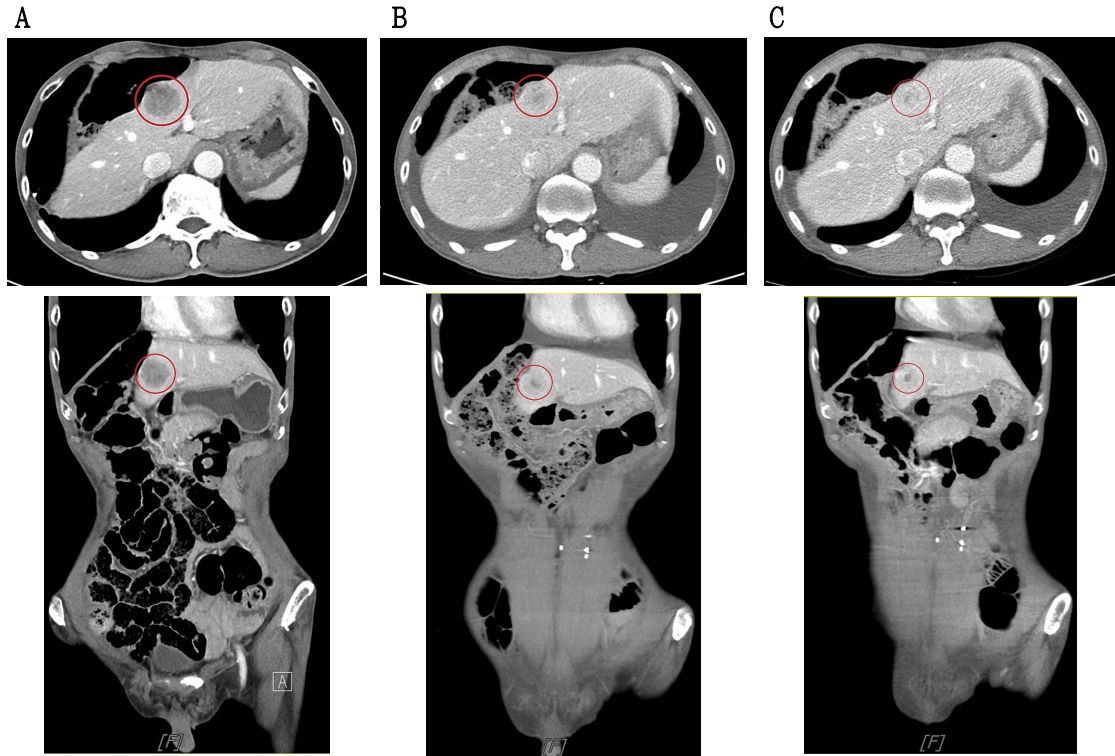


Fig. 1. Comparison of computed tomography (CT) images before and after treatment.

- A (2021/01/14) : 1. slightly increased size of hepatic metastasis in S4 (2.9 cm → 3.1 cm)
2. otherwise, no measurable lesion in the abdomen.
- B (2021/03/11) : 1. slightly decreased size of hepatic metastasis in S4 (3.1 cm → 2.8 cm)
2. otherwise, no measurable lesion in the abdomen.
- C (2021/05/06) : 1. slightly decreased size of hepatic metastasis in S4 (2.8 cm → 2.4 cm)
2. otherwise, no measurable lesion in the abdomen.

(2) 흉 부 : 2021년 1월 14일 대비 2021년 3월 11일 및 2021년 5월 6일의 전산화단층촬영(Computed Tomography, CT)상 Bilateral pleural effusion 이 관찰되었으나, 21년 5월 6일 양이 소량 감소한 것 이외에, 기존의 sternal body and left 9thrib의 bone metases 변화는 관찰되지 않았다.

2) 독성의 부작용 : NCI-CTCAE version 5.0으로 평가했을 때 통합의학치료로 인한 부작용은 발생하지 않았다. 치료기간 중 AST, ALT 등의 간 기능 수치는 모두 정상범위를 유지하여

우려할만한 간 독성은 발생하지 않았으며 BUN, Creatinine 등의 신장 수치에 있어 Creatinine의 경미한 상승이 있었으나 이후 이전수치 이하로 유지되어 신 독성은 발생하지 않았다(Table 4).

Table 4. Laboratory Findings

	2021. 02.03	2021. 03.17	2021. 05.12
WBC (*10 ³ /μL)	4.87	3.67	3.91
RBC (*10 ⁶ /μL)	3.6	3.84	4.01
Hb (g/dl)	10.7	11.1	11.8
Plt (*10 ³ /μL)	230	170	148
Total Protein (g/dL)	6.6	6.5	6.9
Albumin (g/dL)	4.4	4.2	4.5
Total bilirubin	0.82	0.78	1.06
AST (U/L)	27	32	29
ALT (U/L)	<9	11	11
ALP (U/l)	63	56	50
BUN (mg/dL)	20	18	20
Creatinine (mg/dL)	0.98	1.04	0.96

*WBC : white blood cell, †RBC : red blood cell, ‡Hb : hemoglobin, §AST : aspartate aminotransferase, ||ALT : alanine aminotransferase, ¶ALP : alkaline phosphatase

3) 증상의 변화

- (1) 환자는 2021년 1월 25일 내원 당시 NRS 4점 정도의 식사 후 소화불량을 호소하였으나, 본원에서 한방치료로 향사양위탕(香砂養胃湯) 경구 환제를 1일 3회씩 꾸준히 복용하며, 외래 내원 시 약침치료, 침치료를 병행하여 치료 1개월 후에는 NRS 3점 정도의 소화불량을 하루 평균 2회 정도로 증상이 경감되었으며, 치료 3개월 후에는 NRS 2점 정도의 소화불량을 하루 평균 한번 호소하고, 이후 치료 4개월 이후에는 NRS 1점의 소화불량을 평균 이틀에 한 번 호소하며 점차 개선되었다(Fig. 2).
- (2) 누적된 항암치료의 영향으로 평소 NRS 3점 정도의 관절통을 호소하셨다가 2021년 1월 14일 이후 Casodex/Nolvadex를 통한 항호르몬 요법의 영향으로 2021년 1월 25일 내원 당시 NRS 5점 정도의 관절통을 호소하여, 한방치료로 십전대보탕(十全大補湯)을 1일 3회씩 꾸준히 복용하며 외래 내원 시 약

침, 침치료를 병행하면서 항호르몬 요법으로 인한 관절통이 점차 감소하여 4개월 이후에는 NRS 1점으로 통증이 경감되었다(Fig. 3).

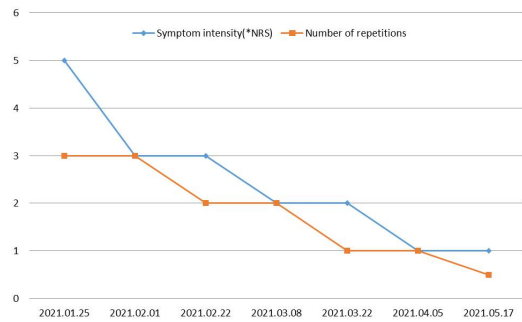


Fig. 2. Dyspepsia progress : symptom intensity and number of repetitions was measured.

*NRS : numeric rating scale

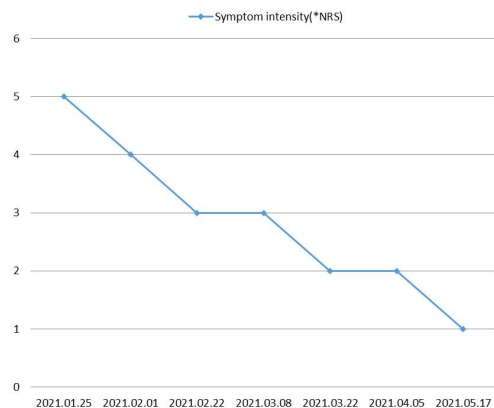


Fig. 3. Arthralgia progress : symptom intensity was measured by numeric rating scale.

*NRS : numeric rating scale

- (3) 수술 및 누적된 항암치료의 영향으로 NRS 4점 정도의 우측 하악 및 팔꿈 부근의 마비감을 호소하였다. 신체활동도 또한 저하되어 2021년 1월 25일 내원당시 기력저하와 함께 식욕저하를 호소하며 ECOG Gr 2으로 측정

되었다. 한방치료로 2021년 1월 25일부터 5월 6일까지 항암단(抗癌丹) 1일 2회, 십전대보탕(十全大補湯)을 1일 3회씩 복용하며, 외래 내원시 약침치료, 침 치료를 병행한 결과 우측 하악 및 관골 부근의 마비감이 점차 감

소하여 4개월 이후에는 NRS 1점으로 경감되었다. 신체활력도 또한 점차적으로 개선되어 2021년 5월에는 EGOG Gr1으로 개선되었다(Fig. 4).

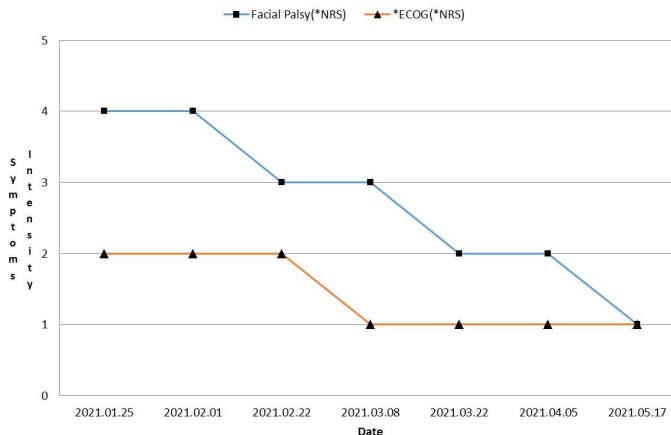


Fig. 4. Facial palsy and ECOG : symptom intensity was measured by numeric rating scale.

*NRS : numeric rating scale.

**ECOG : Eastern cooperative oncology group

III. 고찰

침샘관암(salivary ductal carcinoma)은 침샘관의 분비부에서 발생한 종양의 하나이며, 침샘관의 중간부에서 발생한 선방세포암종(acinic cell carcinoma), 종말도관암종(terminal duct carcinoma)과는 구분되는 질환으로, 50세에서 70세 사이에서 호발하고, 남자에서 3~5배 호발한다고 알려져 있다. 임상 양상은 급속히 성장하는 무통성의 종괴로 처음 증상이 나타나고 침범된 장소에 따라 안면 신경 마비의 증상을 보이는 경우도 있고 종괴가 진행된 경우 종창 및 통증을 나타낸다. 주로 이하선에서 많이 보고되었지만(>84%), 악하선, 상악골의 소타액선, 구개 및 협부의 소타액선에서 발생한 보고도 있다¹⁴.

침샘관암은 조직학적으로 중심부에 먼포피사

(comedonecrosis)를 갖는 고힐의 벌집모양(cribriform)과 유두상(papillary) 등지모양의 종양세포로 특징되는데, 이는 유방의 관세포암종(ductal carcinoma)과 유사하다^{6,7}. 그렇기 때문에 면역 조직화학 염색을 통해 원발 부위를 구분할 수 있는데, 침샘관암종의 경우 71%에서 carcino-embryonic antigen(CEA)에 대해 광범위하고 강한 형태로 염색되는데 비해, 유방에서 원발한 도관 악성 종양의 경우 CEA의 염색에서 모자이크 형태를 나타내며 일부에서만(6%) 양성으로 나온다⁸.

이러한 조직학적 유사성과 더불어 침샘관암은 HER2(c-erbB-2)에 대한 면역조직화학염색에서 약 25~90%에서 양성을 보이는 것으로 알려져, 유방암에서와 같이 침샘관암에 있어서도 HER2에 대한 표적치료제의 효과가 연구되고 있다^{6,7}. 이와 관련

해 2018년 9월 1일부터 2021년 12월 31일까지 재발성 또는 전이성 침샘관암 환자에서 Nanoxel과 Herzuma의 복합항암요법의 다기관 2상 연구가 진행 중에 있다¹⁵.

침샘암은 악성 유방암과의 형태학적 및 생물학적 유사성으로 인해 1955년 White와 Garcelon이 타액선 신생물에 대한 에스트로겐 요법을 처음 기술한 이후, 성호르몬 수용체의 임상적 중요성이 제기되어 왔다. 비록 에스트로겐의 발현이 악성 침샘관암을 탐지하는데 유용한 종양표지자가 되지 않지만, 침샘관암에서 호르몬 수용체가 명확하게 발현되며 이러한 수용체를 통해 질병의 진행을 제어할 수 있어 유방암 환자에게 사용되는 현재의 호르몬 치료가 침샘관암의 치료에도 효과적으로 사용될 수 있다⁸.

에스트로겐 수용체에는 에스트로겐 수용체 알파(ER α), 에스트로겐 수용체 베타(ER β)가 있는데, ER α 의 발현은 유방암 치료의 중요한 영역인 항에스트로겐 약물에 대한 반응을 가장 정확히 예측할 수 있으며, 항에스트로겐 치료선택의 유일한 지표로서 중요한 임상적 의의가 있다. 그러나 ER α 에 양성인 환자의 일부에서 호르몬 치료에 반응하지 않고, 또 처음에 치료반응을 보였던 환자에서도 재발이나 원격전이 발생하여 보다 정확히 호르몬 치료반응을 예측할 수 있는 인자가 필요한 실정이다¹⁶.

이에 또 다른 ER인 ER β 의 발현 유무가 호르몬 치료 반응을 예견할 수 있는지에 대한 연구가 진행되고 있는데, Mann 등과 Myers 등은 타목시펜 치료를 한 환자에서 ER β 발현이 양호한 예후와 관계 있다고 하였고, Hopp은 타목시펜 치료를 한 환자에서 ER β 발현이 양호한 무병생존율 및 전체 생존율을 가져온 반면 호르몬 치료를 하지 않은 환자에서는 이러한 상관관계가 관찰되지 않는다고 하였다. Borgquist 등도 ER β 발현은 전체 환자의 예후와 상관관계가 없으나, 타목시펜 치료를 한 경우 ER α +/ER β +인 경우에 ER α +/ER β -인 경우보다 양호한 무병생존율을 보인다고 하여 ER β 발현이 호르몬 치료의 반응을 예견하는 인자가 될 수

있음을 제시하였다¹⁶. Williams 등은 유방과 침샘에서 유래한 대부분의 종양이 ER β 를 발현하며 ER β 가 결핍된 종양의 환자는 국소 재발의 위험이 더 높다고 설명했다. 따라서 ER β 를 표적으로 하는 것은 침샘관 암종의 관리에 유용한 접근법이 될 수 있으며, 실제 연구에서도 침샘관암에 대한 Tamoxifen의 효능이 보고되고 있으나⁸, 개별 case report 이외에 연구가 부족한 실정이다.

침샘암에서 안드로겐(AR)의 발현은 일반적으로 드물지만 침샘관암의 사례들에서는 92-100%에서 AR이 발현되어 재발 및 전이된 전립선암의 치료에서와 같이 침샘관암의 치료에서도 안드로겐 박탈 요법(androgen deprivation therapy, ADT)이 활용되고 있다. 최근 Jaspers 등은 안드로겐 박탈 요법(ADT)이 재발성 또는 파종성 질환 환자 10명 중 5명에서 임상적 이점을 보였고 이 중 2명은 부분 반응(PR)을 보였다고 보고했다⁸. 2상 연구에서 전이성 또는 국소적으로 진행된 절제 불가능한 침샘관암 환자 36명이 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH) 유사체인 류프로렐린과 비칼루타미드를 통한 안드로겐 차단을 병용하여 41.7%의 객관적 반응률(Objective Response Rate)을 보였으며, 무진행 생존(Progressive-Free Survival) 중앙값은 8.8개월이었고, 전체 생존(Overall Survival) 중앙값은 30.5개월로 낮은 독성 비율 및 내약성이 우수했다. 또한 완전한 종양 절제술을 받은 IV A/B기, AR 양성 침샘관암 환자의 비칼루타미드, LHRH 유사체 또는 이 둘의 조합을 활용한 치료에 대한 후향적 연구에서 대조군에 비해 48.2% 대 27.7%로 3년 무병 생존에서 통계적으로 유의한 증가와 관련이 있었다¹⁷.

그러나 전립선암의 나쁜 예후에 있어 AR 동형 접합 변형 7(AR isoform splice variant 7, AR-V7)과 같은 AR 차단 저항 메커니즘이 발견되는 것과 같이 침샘관암에서도 이러한 ADT에 대한 내성 기전이 ADT 치료 경험이 없는 환자에서도 자주 발견된다. AR-V7이 검출된 거세 저항성 전이성 전립선암 환자에서 아비라테론 또는 엔잘루타미드를

투여하였음에도 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)이 악화되는데 침샘관 암종에서 AR-V7의 발현은 48~70%로 다양하므로¹⁷, 침샘관암에서 ADT 민감도에 대한 역할 및 추가적인 바이오마커 분석에 대한 연구가 필요하다.

이러한 연구에도 불구하고, 침샘관암의 외과적 절제술 이후, 재발 혹은 전이에 의한 치료에 시행되는 방사선 치료나 항암화학요법 등의 예후는 비교적 좋지 않은 것으로 알려져 있다⁹. 이는 침샘관암의 진행이 매우 공격적이고 치명적이어서 림프절과 혈관을 통해 전이를 잘하는 것으로 알려져 있기 때문인데, 환자의 2/3에서 원격전이가 발견되며 전이의 호발 부위는 폐, 뼈, 뇌로 보고되고 있다¹⁴.

이와 같이 암환자의 치료에 있어 불량한 예후와 관련되어 있는 종양의 전이에 대해 현대 의학에서는 암의 증식과 전이를 위해 필수적인 신생혈관형성의 특정단계를 차단하여 암을 치료하고자 하는 기초 연구 및 임상시험이 활발히 진행 중이며, 그 연구에는 MMPs inhibitor 개발, 혈관내피세포의 증식 억제제 개발, 혈관신생 촉진 인자의 활성 저해제 개발, 혈관내피세포 특이적 integrin의 저해제 개발이라는 4가지 측면에서 접근하고 있다. 한의학에서는 잔존 암세포를 伏邪, 餘毒으로 표현하고 있는데, 최초의 표현은 《靈樞·百病始生篇》에서 등장하며, 주로 活血化瘀 약물이나 清熱解毒 약물들을 전이 및 재발을 방지할 용도로 활용한다¹⁸.

본 증례는 2018년 4월 시행한 CT, 조직검사 결과 악하선의 Salivary ductal Carcinoma(T2N2bM0)로 진단되어 수술치료를 시행하였으며, 병리검사상 MSS, HER2 IHC(3+), AR IHC(+), HRAS mutation(+)이 확인되었다. 이후 2018년 4월부터 2018년 6월까지 방사선치료를 병행하였고, 경과관찰 도중 2019년 9월 뼈와 간전이 발견되어 2019년 11월부터 2020년 9월까지 Nanoxel/Herzuma를 통한 항암화학요법을 시행하였다. 그러나 2020년 9월 f/u CT상 Progressive Disease 소견으로 2020년 10월부터 2021년 1월까지 Vinorelbine/Cisplatin을

시행하였으며, 2021년 1월 f/u CT상 간전이의 크기 증가 소견으로 Casodex/Nolvadex를 통한 항호르몬요법 치료를 진행하고 있었으며, 내원 당시 수술 및 항암화학치료로 유발된 식후 소화불량, 관절통, 안면신경 마비, 전반적인 신체 활력도 저하가 있었다. 이에 2021년 1월 25일 본원에 외래 치료로 방문하여 상기 증상을 완화시킬 목적으로 한방치료로 항암단(抗癌丹)을 1일 2회, 향사양위탕(香砂養胃湯) 십전대보탕(十全大補湯)을 1일 3회 꾸준히 복용시켰으며, 외래 방문시 약침치료, 침치료를 병행하여 시행하였다.

항암단(抗癌丹)은 乳癌, 橫痃, 癰癥痰核, 流注, 肺痛, 小腸痛, 奪毒에 사용되었던 醒消丸에서 雄粉을 제거하고 우황을 가미한 처방으로¹⁸, 실험적으로 MMP-2 및 MMP-9 유전자의 발현율을 억제시키고 입증되어 신생혈관 형성 억제와 면역력 증진하는데 중점을 둔 암 치료제이다¹⁹. 임상적인 효능에 대해 살펴보면 조는 항암단을 투여한 각종 암환자 320례에 대해, 유는 위암환자 105례에 대해, 이는 대장암환자에 대해, 서는 간암 환자에 대해 항암단의 항종양효과와 면역력증진에 대한 임상적 효능 및 결과를 발표한 바 있으며, 유는 각종 고형암의 69례에 대해 재발 및 전이억제에 높은 유의성을 나타내어 전이 및 재발 방지 목적으로 항암단을 활용 가능한 것으로 발표하였다¹⁸.

향사양위탕(香砂養胃湯)은 人參, 白朮, 乾薑, 甘草, 香附子, 砂仁, 芍藥, 陳皮, 山楂, 半夏, 白豆蔻로 구성되어 있으며, 동물실험에서 위장관 평활근 이완작용, 위장관 수송능 억제, 위액분비 억제 및 위산성 완화, 스트레스 및 약물에 의한 위궤양 예방, 구토 억제 효과가 확인되어 소음인의 소화불량, 위염, 위궤양에 활용된다²⁰.

십전대보탕(十全大補湯)은 人蔘, 白朮, 白茯苓, 甘草, 當歸, 川芎, 芍藥, 熟地黃, 黃芪, 肉桂 등으로 구성되어 氣血陰陽을 并補하는 처방으로 諸虛不足, 五勞七傷으로 인한 食慾不振, 久病虛損으로 時發潮熱, 夜夢遺精, 脚膝無力 등의 증상을 치료한다²¹. 십

전대보탕에 관한 실험적 연구로는尹의 암전이 억제에 미치는 영향과 가토 간손상의 회복, 항암제 mitomycin C(MMC)의 부작용을 회복시켜준다는 보고가 있으며, in vivo 상에서 암세포의 전이를 억제한다는 보고가 있다²².

기능성 소화불량에는 足三里(ST36), 中脘(CV12), 內關(PC6), 天樞(ST25), 太衝(LR3) 등의 침치료를 권고하고 있으며²³, 안전신경마비에 대해 合谷(LI4), 太衝(LR3), 足三里(ST36), 下關(ST7), 地倉(ST4), 頰車(ST6) 등의 침치료를 권고하고 있으므로²⁴ 본 증례에서는 외래 치료 시 상기 불편감 해소를 위해 각각의 혈위에 자침하였다. 행인약침은 아미그달린, 레트릴 항암물질이 함유하고 있어 시안화수소(HCN)와 β -glucosidase 효소가 암세포 사멸에 효과적임이 보고되어 있어²⁵, 외래 방문 시 병행치료로 시행하였다.

본 증례는 침샘관암의 재발 및 뼈, 간전이에 대해 항호르몬 요법과 한방치료를 병행하면서 hepatic metastasis의 크기와 음영이 지속적으로 감소하고 복부에 새롭게 관찰되는 병변이 없어 RECIST 1.1에 근거하였을 때 부분반응(Partial Response)을 보였다. 비록 대조군이 없는 1례에 불과하며 현대 의학과 한방치료가 병용되었기에 특정 약물의 작용이나 치료방법에서 각각의 약리 작용 및 효과를 명확히 구분하기는 어렵지만, 에스트로젠/안드로겐의 요법의 한계점으로 인해 국내에서는 고식적(palliative) 요법으로만 Bicalutamide/low dose Tamoxifen의 사용이 허가되고 있는 상황인 점을 고려하였을 때²⁶, 항호르몬 요법과 한방치료를 병행하여 연속적인 부분반응(Partial Response)을 이끌어내었다는 점은 의의를 가진다고 생각한다. 또한 수술과 누적된 항암치료로 내원 당시 식후 소화불량, 관절통, 안면 신경마비감 등의 증상이 있었으나, 항암단(抗癌丹)을 1일 2회, 향사양위탕(香砂養胃湯) 십전대보탕(十全大補湯)을 1일 3회 꾸준히 복용시켰으며, 외래 방문시 약침치료, 침치료를 병행하여 시행한 결과, 상기 증상과 신체 활력도의 개선을 확인하였

다. 이를 통해 한방치료와 현대의학의 병행치료가 항암제나 방사선 단독 치료보다 효과적일 수 있다는 가능성을 보여주었다고 생각한다. 침샘암에 관한 한의학 논문은 전무하여 침샘암에 관한 한방치료의 실험 및 증례연구가 부족한 실정인데, 이러한 한계점을 보완하여 차후 추가적인 연구와 임상시험이 이루어지기를 기대해 본다.

참고문헌

1. Ellis GL, Auclair RL. Tumors of the Salivary Glands. Washington, DC. Armed forces institute of pathology; 2008. Atlas of Tumor Pathology: 4th series.
2. McHugh JB, Visscher DW, Barnes EL. Update on selected salivary gland neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(11):1763-74.
3. Annual report of cancer statistics in korea in 2018. National Cancer Center. Published 2021. Accessed January, 2021.
4. Sung IY, Kim UK, Kim JR, Chung IK. A Clinical Study on Malignant Salivary Gland Tumors. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2000;26(4):427-34.
5. Lee JH, Shin DH. Pathological Classification and Diagnosis of the Salivary Gland Tumors. *J Clin Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;31(1):18-28.
6. Park SU, Kang SY, Kim TH, Kim CH. A Case Report of Salivary Duct Carcinoma. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 2008;35(5):607-10.
7. 박종완, 최문영. Trastuzumab으로 치료한 HER2 양성 타액관암 1례. 2018년 제69차 대한내과학회 추계학술대회 2018:504.
8. Murase R, Sumida T, Ishikawa A, Murase R, McAllister SD, Hamakawa H, et al. Novel therapeutic strategies for malignant salivary gland

- tumors: lessons learned from breast cancer. *Int J Otolaryngol* 2011;2011:187623. doi: 10.1155/2011/187623.
9. Lee YJ, Koh YW, Yoon SO, Ryu HJ, Kim HR, Shin HA. Analysis of PD-L1 expression in salivary duct carcinoma with its efficacy as a tumor marker. *Korean Journal of Head & Neck Oncology* 2019;35(1):13-20.
 10. Sohaib A. RECIST rules. *Cancer Imaging* 2012; 12(2):345-6.
 11. Watanabe H, Okada M, Kaji Y, Satouchi M, Sato Y, Yamabe Y, et al. [New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours-Revised RECIST Guideline(version 1.1).]. *Cancer & chemotherapy* 2009;36(13):2495-501.
 12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). National Cancer Institute. Availablefrom:URL:https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Published 2020. Accessed August 14, 2020.
 13. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer Metastatic. 2021.
 14. Kim GH, Sung MW, Kim DY, Jung HS. Salivary Duct Carcinoma-2 Case Reports. *Korean J Otolaryngol* 2000;43:1129-33.
 15. Combination of Nanoxel and Herzuma in Salivary Duct Carcinoma. Samsung Medical Center. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03614364
 16. Park MH, Ryu HS, Ro HY, Cho JS, Yoon JH, Jegal Yj, et al. The Clinical Significance of the Estrogen Receptor β Expression for Endocrine Therapy in Patients with ER α -negative and Progesterone Receptor-positive Breast Carcinoma. *Breast Cancer* 2009 Sep;12(3):156-62.
 17. Di Villeneuve L, Souza IL, Tolentino FDS, Ferrarotto R, Schvartsman G. Salivary Gland Carcinoma: Novel Targets to Overcome Treatment Resistance in Advanced Disease. *Front Oncol* 2020 Oct 22;10:580141.
 18. Yoo HS, Lee YY, Song KC, Choi BL, Seo SH, Cho JH, et al. The Effects of HangAmDan (HAD) on Anti-Metastasis and Preventing Relapses, Administered to 69 Cancer Patients. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2002; 23(2):165-73.
 19. Han SS, Cho CK, Lee YW, Yoo HS. A Case Report on Extranodal Marginal Zone B Cell of Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Type Lymphoma Treated with Hangam-dan. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2008; 29(3):810-8.
 20. 이인선, 장인규. An Experimental Study on Some Effects of SOEUMIN-HYANGSAYANGYUI-TANG. *경희한의대논문집* 1989;12(1):153-70.
 21. Kim JH, Shin HK. Analysis of Biological Experiment on Immunoactivity of Sipjeondabotang. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2012;26(5):641-9.
 22. Yoon JH, Choi SH, Ahn KS. Anti-metastatic Effects of Shiquandabutang on Human Fibrosarcoma cells HT1080. *J of Kor Oriental Oncology* 1998; 4(1):131-46.
 23. The Society of Internal Korean Medicine. Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Functional Dyspepsia 2020.
 24. Yook TH, Song BY, Kim JW, Choi YM, Nam SS, Park YC, et al. Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Facial Palsy 2019.
 25. Toriyama-Baba H, Ligo M, Asamoto M, Iwahori Y, Park CB, Han BS, et al. Organotropic Chemopreventive Effects of n- 3 Unsaturated Fatty Acids in a Rat Multi-organ Carcinogenesis Model. *Jpn J Cancer Res* 2001;92(11):1175-83.
 26. 건강보험심사평가원. 요법코드 2149.