

Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma (CXPA) 의 임상적 예후 인자

부산대학교 의학전문대학원 양산부산대학교병원 이비인후과학교실,¹
울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실,²
제주대학교 의학전문대학원 제주대학교병원 이비인후과학교실³
이운세¹ · 현상민² · 임길채³ · 최승호² · 김상윤² · 남순열²

Clinical Analysis of Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma

Yoon Se Lee, MD¹, Sang Min Hyun, MD², Gil Chai Lim, MD³,
Seung-Ho Choi, MD², Sang Yoon Kim, MD² and Soon Yuhl Nam, MD²

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine,
Pusan National University, Yangsan Hospital, Yangsan; and

²Department of Otolaryngology, College of Medicine, University of Ulsan, Ansan Medical Center, Seoul; and

³Department of Otolaryngology, School of Medicine, Jeju National University, Jeju Hospital, Jeju, Korea

—ABSTRACT—

Background and Objectives : Carcinoma ex pleomorphic adenoma (CXPA) originated from the salivary glands is rare but aggressive. It is known to be a high-grade carcinoma, frequently showing poor prognosis due to disease-related death and metastasis. **Materials and Methods :** We reviewed medical charts of patients who were diagnosed to have CXPA and received treatment from January, 1990 to July, 2008 at Asan medical center. **Results :** Thirty one patients (male : female=20 : 11) underwent surgery and/or adjuvant radiation therapy. The parotid gland was the most common site (74%). The tumors in the parotid were resected in the method of simple excision (4%), superficial parotidectomy (26%) or total parotidectomy with or without neck dissection (70%). Five year overall survival rate was 84.07%. According to site or treatment method in parotid gland originated tumor, there was no significant difference in survival rate and local control rate. Postoperative pathologic status of margin was the only factor influencing prognosis (p=0.04). **Conclusion :** Proper excision is a mainstay in the treatment of CXPA and preoperative evaluation of tumor extent is important. (J Clinical Otolaryngol 2009; 20:49-54)

KEY WORDS : Salivary gland neoplasm · Pleomorphic adenoma · Malignant mixed tumor.

서 론

침샘에서 발생하는 다형성 기시암종(carcinoma ex pleomorphic adenoma, CXPA)은 다른 암종에 비해 드물게 발생하지만 침습적이고 전이가 종종 관찰되기 때문

에 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.¹⁾ 대체로 문헌 상에는 CXPA의 발생이 전체 침샘 종양의 3.6% 그리고 침샘 악성 종양의 11.7% 정도 차지한다고 알려져 있으나 문헌마다 차이가 많은 편이다.^{1,2)} 이하선과 악하선에 서 주로 발생하며 이밖에도 구개, 구순, 부비동 등에서도 발생한다. 발생 과정에서 표피 세포가 변이를 일으키고

논문접수일 : 2009년 3월 11일 / 논문수정일 : 2009년 4월 14일 / 심사완료일 : 2009년 4월 22일
교신저자 : 남순열, 138-736 서울 송파구 풍납2동 388-1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실
전화 : (02) 3010-3710 · 전송 : (02) 489-2773 · E-mail : synam@amc.seoul.kr

대부분은 양성인 다형선종(pleomorphic adenoma)과 연관되어 발생한다고 하지만 그렇지 않은 경우도 있다. 일반적으로는 다형성 선종에서 발생한 악성종양으로 10년 이상 지날수록 악성화될 가능성이 높다. CXPA의 발생과정 동안 다양한 유전자, 단백질의 발현이 관여하는 것으로 알려져 있지만 명확한 기전은 알려져 있지 않은 상태이다.³⁾ 재발성 다형 선종에서는 7.1%에서 악성으로 진행 한다고 하며 발생되어 있는 기간과도 연관 되어 있으며 치료를 하지 않을 경우에는 궁극적으로 25%까지 악성으로 변한다고 한다.^{4,5)} 현재 악성과 양성 종양이 같이 존재할 수 있다는 점 때문에 종양의 발생과 연관되어 많은 연구가 진행되고 있다.

이러한 CXPA의 예후와 관련된 임상적인 인자로 TNM 병기를 비롯하여, 침범 범위, 안면신경 침범 등이 있다. 비침습적 암종은 수술적으로 제거하는 것으로 좋은 결과를 얻을 수 있지만 침습이 있을 경우는 수술적으로 제거를 하더라도 생존율이 떨어지는 것으로 알려져 있다.⁶⁾

발생빈도가 다른 침범의 악성종양에 비해 드물기 때문에 단독으로 시행된 임상적인 연구가 많지 않으며 다기관 또는 여러 논문을 이용한 분석을 통해서 예측과 치료 방법을 논하고 있다. WHO분류에서 고위험 암종으로 분류되었기 때문에 수술 전 진단이 되었다면 기본적인 치료법으로 광범위 절제술과 선택적 경부 청소술, 그리고 수술 후 방사선 치료를 보조적으로 시행하는 것으로 알려져 있다.⁶⁾

CXPA외에도 악성 혼합종으로 두 종류가 더 있다. 하나는 양성 혼합종으로 양성 종양으로 전이를 일으킨다. 암육종의 형태로 존재하는 경우가 있는데 이는 악성 상피 종양과 악성 간엽 종양의 형태를 모두 가진다. 이들 모두가 흔하지 않기 때문에 이번 조사에서는 제외를 하였다.

본 연구에서는 침범에서 발생하는 암종 중에 드물지만 치료를 하기 어려운 CXPA의 임상적인 형태를 조사하고 치료 결과를 지금까지 알려진 예후인자 및 새로운 인자를 분석해 보고자 하였다. 이를 통하여 수술적, 치료와 보조적인 치료를 시행할 때 주의해야 할 점이 무엇인지 문헌 고찰과 함께 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1990년 1월부터 2008년 7월까지 서울아산병원에서

CXPA로 진단 받고 수술을 받은 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 의무기록을 이용하여 후향적으로 조사하였으며 조사 내용으로 기본적인 나이, 성별, 관찰기간 외에도 예후와 연관될 수 있다고 기존 문헌에서 언급되었던 종양의 발생 부위, TNM 병기(AJCC), 종양의 크기, 안면신경 침범, 조직학적인 등급 등의 인자를 조사하였다. 병리학적인 병기가 사용되었으며 종양의 크기도 수술 후 조직의 크기를 측정하여 사용하였다.

수술적 치료 후에 방사선 치료 여부 그리고 재발하였을 경우 구제치료를 시행하였을 경우의 성적 등의 치료 결과를 분석하였다. 그리고 전반적인 생존율(overall survival rate), 질병특이 생존율(disease specific survival rate), 국소 재발율(local control rate)과 연관성이 있는 인자를 알아보려고 하였다. 특히 대부분의 종양이 발생했던 이하선에 대해서는 수술 범위, 경부 임파선 처치 등을 같이 고려하여 보았다. 재발한 경우에 대해서는 구제 치료법과 치료후의 성적에 대해서도 알아보았다.

통계학적인 방법으로 생존율을 비교하기 위해서 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하였으며 치료 성적과 연관성이 있는 인자들을 알아보기 위해서 Fisher's exact test, Wilcoxon's signed rank test를 사용하였다.

결 과

전체 31명의 환자들 중에서 남자는 20명 여자는 11명이었다. 평균 연령은 51.9세(21~77)였으며 남녀 환자군 사이의 연령의 차이는 없었다. 관찰 기간은 3개월에서 108개월까지 평균 35.5개월 이었다.

수술 후 진단되었을 때의 병리학적인 병기는 대부분 T2였으며 임파선 전이가 있었던 경우는 5예가 있었다. 전반적인 병기에서 초기(I, II병기)는 20예가 있었으며 진행된 병기(III, IV)는 11예가 있었다(Table 1).

발생 부위는 이하선(N=23), 악하선(N=6), 소타액선(N=2) 순서로 발생하였다(Fig. 1). 이하선에서 발생한 환자들(N=23)을 치료법에 따라서 별도로 분류하였다. 단순 절제술만 시행한 경우가 1예(4%), 전엽절제술을 시행한 경우가 6예(26%), 전절제술을 시행한 경우가 16예(70%)가 있었다. 전절제술을 시행한 환자들 중에서 전절제술만 시행한 경우가 9예가 있었고 전절제술과 경부

청소술을 같이 시행한 경우는 7예가 있었다(Fig. 2). 수술 전 종양의 크기가 작거나 세침흡인 검사에서 종양이 확인되지 않았을 경우는 경부청소술 없이 이하선 전절제술만 시행하였다. 경부청소술을 시행한 예에서 임상적으로 경부 전이가 존재하여 시행한 경우가 5예가 있었고 2예에서는 선택적으로 시행하였으며 이들 중 병리학적으로 임파선 전이가 확인된 경우는 없었다.

Table 1. Distribution of stage after operation

	T1	T2	T3	T4
N0	2	18	4	2
N1	-	-	1	1
N2	1	1	-	1
N3	-	-	-	-

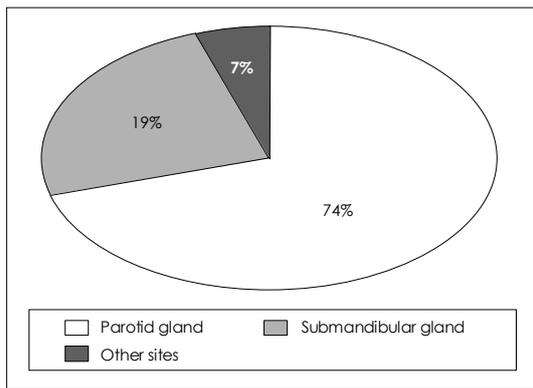


Fig. 1. Primary sites of the carcinoma ex pleomorphic adenoma.

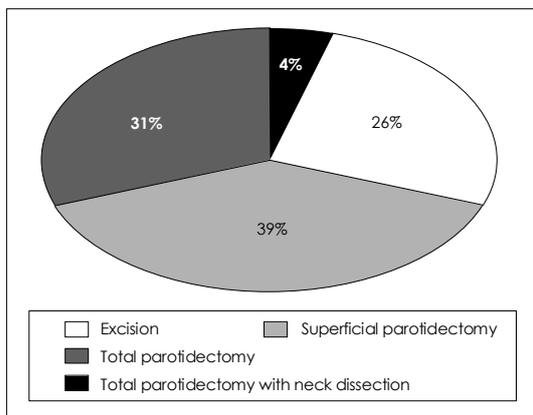


Fig. 2. Initial treatment methods of parotid originated carcinoma ex pleomorphic adenoma.

세군 모두 전반적인 생존율은 84.07%였으며 발생 부위별 치료 성적을 알아보았으나 의미 있는 결과를 찾을 수 없었다(Fig. 3). 그리고 이하선에서 발생하였을 경우 치료 범위 및 방법에 따른 5년간 전반적인 생존 곡선을 비교하였을 때 오히려 천엽 절제술만 시행하였을 경우 생존율이 더 좋은 것 처럼 보이지만 실제로 통계학적인 차이가 없었다($p>0.05$) (Fig. 4).

방사선 치료와 구제치료 방법에 따라서 환자의 치료 방침을 정리해 보면, 처음 31예의 환자를 대상으로 치료를 시작하였을 때 12예는 수술적 치료만 시행하였으며 19예는 수술과 함께 방사선 치료를 보조적인 요법으로 사용하였다. 수술만 시행 환자들 중 10예에서는 질병이 없는 상태(NED)였으며 2예에서 재발을 하여 구제 요법으로 광범위한 절제술을 시행하였다. 구제 수술을 통해 2예 모두 NED 상태가 되었다. 수술과 방사선 치료를 받

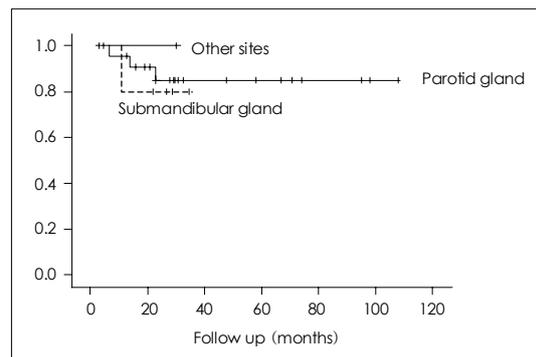


Fig. 3. Comparison of overall survival rate according to the sites ($p>0.05$).

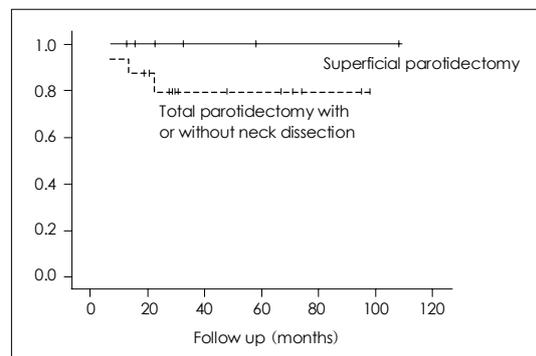


Fig. 4. Survival curve according to surgical methods in parotid gland originated carcinoma ex pleomorphic adenoma.

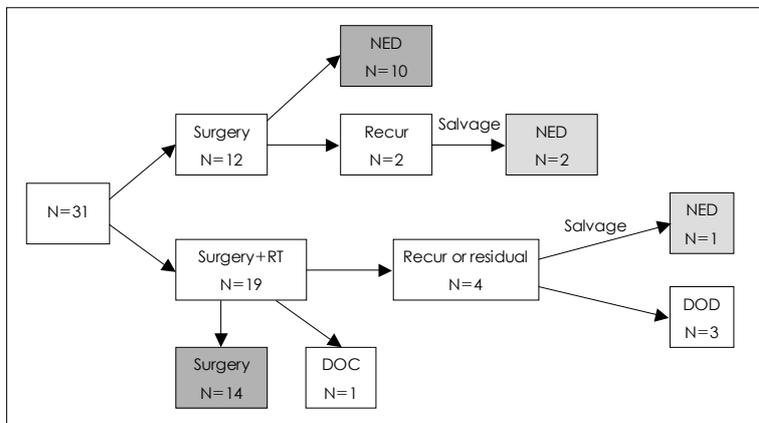


Fig. 5. Treatment algorithm presenting adjuvant radiation therapy and salvage therapy and survival results. N : number of patients, RT : radiation therapy, NED : no evidence of disease, DOC : died of other cause, DOD : died of the disease.

Table 2. Clinically prognostic factors (univariate analysis)

Factors	p-value	
	Disease specific survival rate	Local control rate
Age	0.240	0.274
Gender	0.061	0.190
T	0.569	0.211
N	0.239	0.345
Size	0.511	0.520
Stage III/IV	0.131	0.108
Positive margin	0.040*	

* : Fisher's exact test

은 환자들 중에서 14예는 NED였으며 1예의 경우는 질병 이외의 원인으로 인해 사망하였다. 원격전이를 포함한 재발하거나 종양이 남아 있었던 4예의 경우 구제수술을 받은 1예만 생존하였고 나머지 3예는 질병으로 사망하였다(Fig. 5).

구제 수술을 받지 않은 3예 중 이하선에서 발생한 1예에서 폐로 원격전이의 소견을 보였으며 나머지 2예는 환자가 수술을 거부하였다. 전체 환자 중에서 재발한 경우는 5예였으며 모두 원발 부위에서 재발하였다. 재발한 경우 원발부위는 이하선이 3예, 악하선과 소타액선이 각각 1예였다. 발생 부위별 국소 재발율의 차이는 통계적 유의성을 발견하지 못하였다.

단변량 분석을 통해서 예후인자를 찾아 보고자 하였다. 나이, 성별, TN 병기, 종양의 크기, 전반적인 병기 모두 통계적인 의미를 찾을 수는 없었다. 여성의 경우 나쁜 예후를 보이는 경향을 보이며 종양을 수술하였을 당시 수

술경계가 확보된 않은 경우 질병으로 인한 사망률은 통계적인 유의성을 가지고 있었다(p<0.040) (Table 2).

고찰

CXPA는 다른 침샘암과 달리 국소 재발, 임파선 전이, 원격 전이가 많이 발생하는 등 예후가 나쁜 침샘 암종 중에 하나이다. 종양의 발생율이 높지는 않지만 침샘암 중에서 고도(high grade) 암종으로 분류되고 있으며 문헌에서는 평균 생존율 40%이고 10년 생존율이 24%로서 다른 타액선 암종보다 예후가 좋지 않다.⁶⁾

CXPA가 기존에 있던 양성 다형 선종에서 기원한다는 보고가 많다. 하지만 몇몇은 60% 정도에서 처음 발생하였을 당시부터 이전에 존재하던 양성 종양 없이 악성 종양이라고 주장을 하고 있다.⁷⁾ 이외는 달리 CXPA의 발생 연령이 다형 선종 보다 10세 정도 차이가 있으며 평균 23년 정도 종양이 처음부터 존재했다는 사실을 들어서 CXPA가 양성 종양으로부터 기원한 악성 종양이라고 주장하기도 한다.⁸⁾ 본 연구에서는 대부분의 환자들이 이전에 오랜 기간 만져지는 종양이 있었다고 하여 후자의 주장을 더 뒷받침하는 것 같다.

본 연구에서 사용된 예측과 관련된 예후 인자 이외에도 침습성(invasiveness), 조직학적인 등급(grade)이 다른 연구에서 사용되었다. 종양의 발생과정에서 종양 세포가 처음에 다형 선종의 근표피 세포(myoepithelial cells)에 의해 둘러 싸여진 층에 의해 경계를 이루고 있는 도관 세포(luminal cells)를 침범하면서 악성으로 변화가

시작된다. 여기서 이러한 과정이 다형 선종의 피막 내부에서 일어나면 피막내 침범이라고 정의하고 이 경계를 넘어선 경우를 침습적이라고 정의하고 있다. 후자는 1.5 mm를 기준으로 다시 미세 침습(minimally invasive)과 진성 침습(frankly invasive)으로 나눌 수 있다.³⁾ 피막내에 존재하는 경우와 그렇지 못한 경우 간의 예후의 차이가 있을 것으로 보고 되고 있다. 양성 종양에 국한되어 발생할 경우 조직학적인 등급이 좋지 않다고 하더라도 예후가 아주 좋은 것으로 알려져 있다.^{9,10)} 하지만 본 연구에서는 대부분이 피막내 침범의 소견을 보여서 더 이상의 분류가 어려웠으며 이번 연구에서 사용된 증례의 생존률이 다른 문헌과 비교하여 좋은 점도 이러한 점에 기인할 수 있다.

침샘 종양에서 진행한 경우와 초치료 후에 재발은 좋지 않은 치료 성적과 연관되어 있다. 종양과 연관된 사망은 처음 치료를 시작한 뒤 6년 이내에 발생한다는 보고가 있으며¹¹⁾ 본 연구에서는 이보다 빠른 3년 이후에는 질병과 연관된 사망은 발견할 수 없었다. 그리고 재발을 하더라도 구제 수술을 통해 병리학적인 변연을 명확히 확인한 3예에서 모두 성공적으로 치료가 되었다. 재발을 하더라도 절제가 가능하면 모두 제거하는 것이 생존율과 밀접한 연관이 있다고 생각된다.

조직학적으로 수술적 경계에 종양의 침윤이 없다는 것이 확인이 되지 않은 경우 보조적으로 방사선 치료를 시행하였을 경우 치료 성적이 좋지 않았다. 방사선 치료에 대한 역할에 대한 언급이 있지만 종양의 수술적 경계가 불분명한 경우에는 보조적 요법으로서의 역할에 의문이 들기도 하지만 명확하게 밝힐 수는 없었다. 비교적 대규모로 진행된 연구에서는 5년 생존율을 40% 정도까지 보고 하고 있다. 이번 연구에서 시행된 결과와는 많은 차이를 보이고 있다. 이러한 차이를 보이는 이유는 수술로 종양을 제거할 때 경계를 명확하게 한 동시에 보조적으로 방사선 치료를 시행하였기 때문이라고 생각한다.

임상적으로 임파선 전이의 존재 여부가 가장 중요하다고 하며 이는 생존율을 53%에서 14%까지 감소시킨다는 보고가 있다.²⁾ 임파선 전이 외에도 종양의 침범 정도 등 임상적인 병기도 예후와 관련성이 있다. 일반적으로 종양이 안면신경을 침범하였다면 신경을 제거하고 50% 정도에서 임파선 전이가 있기 때문에 선택적인 경

부청소술을 권장하고 있다. 그리고 고도의 종양일 경우에는 수술 후 방사선 치료가 국소 재발율을 낮추는 데 도움이 된다.¹¹⁾ 이러한 일반적인 치료 지침과는 다르게 치료한 본 연구의 결과를 바탕으로 할 때 선택적인 경부청소술이 과연 필요한지 의문이 들며 조직학적으로 침습이 적은 경우에는 그 타당성을 찾아 보기가 어렵다. 그리고 모든 재발하여 치료를 실패한 경우가 임파선이 아닌 원발 부위라는 점에서 경부 치료의 중요성이 상대적으로 떨어진다고 생각한다. 근래 전신 PET 촬영과 초음파 기술의 발달이 수술 전 경부에 대한 처치를 계획하는데 도움을 주고 있어서 원발부위의 종양이 침습적이지 않고 임상적으로 N(-)인 경우 경부에 대한 치료 방침을 다시 고려해 볼만 하다.¹³⁾

이전까지 알려져 왔던 침샘의 악성종양의 예후 인자에 대해서 조사하였다. TNM 병기, 크기, 종양의 발생 부위, 등에 대해서 조사하였지만 통계적인 의미는 보이지 않았다. 주된 이유로는 개체군의 크기가 작았기 때문이다.

CXPA도 조직학적으로 정도를 나눌 수 있는데 Broders' grade가 종종 사용된다. grade 1은 침샘관 암종(salivary ductal cell carcinoma)이며 grade 3는 특별히 분류되지 않은 선종(adenocarcinoma not otherwise specified)이다. 본 연구에서 조직학적인 분류가 남아 있는 경우가 적어서 통계적인 유의성은 찾을 수가 없었다. 조직학적인 분류를 더 시행한다면 예후와 연관된 새로운 인자를 확인할 수 있겠다. 이밖에 언급되는 조직학적인 특징으로는 병리학적인 병기, 종양의 크기, 등급, 암종의 분포 정도 등을 볼 수 있다. T3 이상일 경우 예후가 초기 보다 의미 있게 나쁘며 병리학적인 측정이 중요함을 강조한 논문이 있지만 T 병기가 큰 의미가 없다는 논문이 있다.¹²⁾ 본 연구와 마찬가지로 양성 변연이 나쁜 예후와 연관되었다는 주장도 있다.¹⁰⁾ 그리고 소타액선에서 발생하였을 경우에는 대부분이 예후가 좋은 조직학적인 아형(subtype)이 많이 발견되기 때문에 치료 성적이 다른 곳에서 기원한 종양보다 좋았다.¹⁰⁾ 이런 조직학적인 연구외에도 양성에서 기원한다는 사실로 인해 CXPA는 암의 발생과 연관된 연구에 좋은 자료를 제공하고 있다. Peroxiredoxin I, PDGF-A, PDGFR- α 가 양성에서 악성으로의 변환에 관련되어 있지만 침습적인 부분에서는 그 역할이 모호하며 다른 단백질의 발현이 이

와 연관되어 있을 수 있다는 가정 등 다른 암종에서 관찰할 수 없는 특징을 가지고 있어서 많은 기초 연구가 진행되고 있다.¹⁴⁾ 이와 연관된 단백질이나 유전자에 대한 간섭으로 좀 더 특이화된 치료법이 개발될 수도 있다.

수술 당시 이하선 전절제술을 제외한 제한적인 수술을 한 경우가 있었는데 이는 종양의 크기가 작거나 수술 전 세침흡입 검사에서 양성 종양의 소견을 보였기 때문이다. 침샘에서 발생한 종양을 진단하기 위해 보통 세침흡입검사를 통해서 일차적인 조직검사를 시행한다. 하지만 CXPA는 같이 존재할 수 있는 양성 종양의 조직과 다양한 종양의 이형(subtype) 때문에 오진을 하기가 쉽다.¹⁵⁾ 수술 전 침샘 종양에 대한 세침흡입 검사에 대한 논란이 있지만 특이도가 높고 민감도가 낮다는 보고가 있다.¹⁶⁾ 수술 중 동결절편 검사가 유용하다고 하지만 수술 중에 양성 종양에 대해 모두 동결 절편 검사를 보내는 것이 무리가 있으므로 실제 적용하기 힘들 것 같다.¹⁷⁾ 그러므로 수술 전에 세침흡입 검사뿐만 아니라 안면 마비, 종양의 성상, 영상학적인 소견을 종합하여 악성 종양에 대한 가능성을 염두해서 수술을 하는 것이 좋으며 의심이 되는 경우에는 수술 중에 동결절편 검사를 시행하는 것이 좋을 것 같다.

결 론

충분한 절제연의 확보가 CXPA를 치료할 때 가장 중요한 요소이다. 이를 위해서는 수술 전 정확한 진단과 병변의 범위를 파악하는 것이 필요하다. 수술 전 보조적인 방사선 치료의 역할에 대해서 의문이 들며 재발하였을 경우에도 광범위 절제술을 동반한 구제치료를 시행할 경우 성공적으로 치료할 수 있다. 앞으로 분자생물학적인 관점에서 종양의 발생에 대한 연구를 통해 수술적 제거 이외의 예후 인자를 알아내며 이를 이용한 맞춤형 치료를 개발하는 것이 필요하다.

중심 단어 : 침샘암 · 다형성 기시암종.

REFERENCES

1) Gnepp DR, Wenig BM. *Malignant mixed tumors*. In: Ellis G, Anclair P, Gnepp D, editors. *Surgical Pathology of the*

salivary glands. Philadelphia: Saunders;1991. p 350-68.

2) Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. *Malignant mixed tumor of salivary origin: a clinicopathologic study of 146 cases*. *Cancer* 1977;39 (2):388-96.

3) Cheuk W, Chan JK. *Advances in salivary gland pathology*. *Histopathology* 2007;51 (1):1-20.

4) Phillips PP, Olsen KD. *Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: report of 126 cases and a review of the literature*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104 (2):100-4.

5) Thackray AC, Lucas RB. *Tumors of the major salivary glands*. *Atlas of tumor pathology*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology;1983. p.107-17.

6) Gnepp DR, Brandwein-Gensler MS, El-Naggar AK, Nago T. *Carcinoma ex pleomorphic adenoma*. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics. Head and neck tumours*. 1st ed. Lyon: IARC Press;2005. p 242-3.

7) Gerughty RM, Scofield HH, Brown FM, Hennigar GR. *Malignant mixed tumors of salivary gland origin*. *Cancer* 1969;24 (3):471-86.

8) Beahrs OH, Woolner LB, Kirklin JW, Devine KD. *Carcinomatous transformation of mixed tumors of the parotid gland*. *AMA Arch Surg* 1957;75 (4):605-14.

9) Patey DH, Thackray AC, Keeling DH. *Malignant disease of the parotid*. *Br J Cancer* 1965;19 (4):712-37.

10) LiVolsi VA, Perzin KH. *Malignant mixed tumors arising in salivary glands. I. Carcinomas arising in benign mixed tumors: a clinicopathologic study*. *Cancer* 1977;39 (5):2209-30.

11) Olsen KD, Lewis JE. *Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review*. *Head Neck* 2001;23 (9):705-12.

12) Tortoledo ME, Luna MA, Batsakis JG. *Carcinoma ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors*. *Histopathologic indexes*. *Arch Otolaryngol* 1984;110 (3):172-6.

13) Jeong HS, Chung MK, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Ko YH, et al. *Role of 18F-FDG PET/CT in management of high-grade salivary gland malignancies*. *J Nucl Med* 2007;48 (8):1237-44.

14) Demasi AP, Furuse C, Soares AB, Altermani A, Araujo VC. *Peroxiredoxin I, platelet-derived growth factor A, and platelet-derived growth factor receptor a are overexpressed in carcinoma ex pleomorphic adenoma: association with malignant transformation*. *Hum Pathol* 2009;40 (3):390-7.

15) Cohen EG, Patel SG, Lin O, Boyle JO, Krasu DH, Singh B, et al. *Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions in a selected patient population*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130 (6):773-8.

16) Kwon SK, Ahn YJ, Suh MW, Chung YH, Hah J, Sung M, et al. *Efficacy of fine needle aspiration biopsy and frozen section biopsy in salivary gland malignancies*. *Korean J Otolaryngol* 2006;49 (9):922-7.

17) Cross DL, Gansler TS, Morris RC. *Fine needle aspiration and frozen section of salivary gland lesions*. *South Med J* 1990;83 (3):283-6.