

두경부의 원인불명 전이암

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실

김 광 현

원인불명 전이암(metastasis of unknown origin, MUO)은 50여년 전부터 그 존재가 알려졌으나¹⁷⁾ 현재까지도 발병 기전과 적절한 치료방침에 대해서 여러 가지 이견이 있는 상태이다. MUO는 두경부의 악성종양 중 약 3~9%에 해당하고 경부의 level II과 III에서 주로 발생하나 쇄골하 부위에서 발견되기도 한다²⁰⁾. Batsakis는 MUO의 주된 조직병리학적 유형은 편평상피암종(squamous cell carcinoma)이나 쇄골하 부위에서 발견되는 경우 선암종(adenocarcinoma)이 많고 이와 같은 경우 경부이외의 지역에서 원발하는 경우가 흔하며 예후가 좋지 않다고 하였다⁴⁾. 또한 MUO는 흡연력이 있는 60세 전후의 남자에서 호발하는(남:여=2:1) 것으로 알려져 있다²⁹⁾. 5년 생존율은 약 50% 내외이며 약 15%에서 5년 이내에 원발병소가 발견된다.

진단적 검사

MUO의 진단은 신체검사, 흉부촬영, CT, MRI, 내시경검사와 의심되는 원발병소의 조직검사 등으로 이루어진다.

철저한 신체검사로 경부 전이성 종괴가 있는 환자 중 50%에서 원발병소가 발견되나³⁾ 여러 가지 검사들 해도 약 2~8%에서는 원발병소를 찾을 수 없다. 신체검사 후 상기도를 비롯한 식도와 기관에 대한 내시경검사(panendoscopy; nasopharyngoscopy, rigid laryngoscopy, bronchoscopy, esophagoscopy)를 시행하면 90%에서 원발 종양을 발견할 수 있다. 내시경검사로 의심되는 원발병소에서 검자를 이용해 조직검사를 시행할 수 있고 경부종괴와 동측의 비인강, 설근부, 구개편도와 이상와와 같은 부위에서 원발병소가 흔히 발견된다²⁵⁾. 그러나 내시경검사와 조직생검(blind biopsy)을 여러 번 반복해도 원발병소 발견율에는 크게 차이가 없다.

신체검사와 내시경검사 후 원발병소가 발견되지 않을 경우 경부종괴에 대한 세침흡인검사(fine needle aspiration, FNA)로 대체적인 조직병리학적 유형에 대한 정보를 얻을 수 있다. 세침흡인검사의 민감도는 97%, 특이도 96%이며 검사자간 오차는 8%로 이는 편평상피암종이나 선암종에서

보다 갑상선암종과 임파종에서 높다²⁴⁾.

CT나 MRI는 조직검사 전에 의심되는 원발병소에 대한 정보를 줌으로서 내시경검사를 통한 조직생검에서 원발 부위 발견율을 17%에서 52~56%로 증가시킬 수 있다고 하였다¹⁹⁾. MRI가 CT보다는 연부조직을 더 잘 볼 수 있다고 알려져 있으나 원발병소 발견을 위한 두 영상검사의 효율에는 큰 차이를 보이지 않는다.

최근에 두경부암의 전이 여부와 완치 후 재발 여부에 대한 관찰 등에서 이용되어지고 있는 양전자방출단층촬영검사(positron emission tomography, PET)는 MUO의 원발병소를 찾기 위해서도 유용하게 사용되고 있다²⁷⁾. FDG(¹⁸F-fluorodeoxyglucose)를 혈관 주사한 후에 PET로 영상을 얻게 되는데 FDG는 당 유사체로 정상조직보다 종양조직에서 잘 섭취되어 PET 영상에서 강하게 나타나게 된다²¹⁾. FDG-PET는 CT와 MRI에서 이상이 없는 MUO의 진단에 추가적인 정보를 줄 수 있고 PET후 내시경검사를 통한 조직검사의 효율을 올릴 수 있다. 여러 문헌 고찰에 의하면 PET의 전반적인 민감도는 82%, 특이도 62%, 양성예측도 56%, 음성예측도 86%이며 정확도는 69%로 알려져 있다. 그러나 일부 보고에서는 FDG-PET가 위양성이 흔하고 MUO의 원발병소 발견에 크게 도움이 되지 못한다고 하였다¹¹⁾. 일반적으로 이상의 이학적검사, 내시경검사와 영상검사들로 원발병소를 발견하지 못했을 경우 PET에 의해 원발병소 발견율은 25% 미만이고 아직 고가여서 일상적인 검사 방법으로는 사용되고 있지 못하다.

최근에는 레이저 형광을 이용한 진단 검사나 유전 기법을 이용한 검사들이 소개되고 있다. 레이저 형광을 이용한 영상과 조직검사법(Laser-induced fluorescence imaging and biopsies)은 원발병소 발견율을 올릴 수 있고 불필요한 조직검사의 횟수를 줄일 수 있다고 하였다⁵⁾. 또한 비인두암의 원인 인자의 하나로 알려진 Epstein-Barr virus(EBV)와 구인두암에서 흔히 발견되는 Human Papilloma virus(HPV)에 대해 원발 부위와 경부종괴에서 in site hybridization이나 PCR을 이용하여 바이러스 핵산을 검사하는 방법이 이용

되고 있다⁹⁾¹⁶⁾. 상기도와 인두의 의심되는 조직이나 타액과 같은 분비물에서 세포를 수거해 경부종괴의 세포와 비교하여 종양의 클론 기원(clonal origin)을 밝히는 방법인 microsatellite 분석과 LOH(loss of heterozygosity) 분석 등의 분자유전학적 검사가 소개되었다⁶⁾.

아래 그림은 MUO를 진단하는 흐름도를 요약한 것이다.

치 료

현재까지 MUO 환자의 치료 결과에 대한 객관적인 비교연구 결과가 없어서 적절한 치료방침에 대해서는 여러 가지 이견이 있으나 수술과 방사선치료가 주요한 치료방법으로 인정되고 있다.

수술은 경부종괴의 정도에 따라 근치(radical) 혹은 변형(modified) 경부청소술(neck dissection)을 시행한다¹²⁾. 술 후 약 25%에서 추적관찰 기간동안 원발 부위가 발견되고 5년 생존율은 약 60%, 평균 림프절 재발율은 34%로 알려져 있다⁷⁾. 림프절막외로 종양의 침범이 없는 국한된 pN1이나 pN2a 병기의 경부종괴에서는 수술만으로 충분하고 추가적인 치료를 해도 생존율에는 큰 차이가 없다¹⁰⁾. 그러나, 이상의 경우보다 진행된 경우와 이미 절제생검(excisional biopsy)만 시행하여 경부종괴가 만져지지 않는 경우에도 술 후 방사선치료를 고려해야 한다¹²⁾.

수술 후 방사선치료는 방사선치료만 시행했던 군에 비해 5년 생존율을 비롯한 경부 재발, 전신 전이율 등 여러 결과들

이 좋았다고 하였다²⁶⁾. 방사선치료방법도 경부종괴가 있는 일측 경부에만 국한해 시행했던 군보다는 경부의 양측과 비인두, 구인두, 하인두와 후두를 포함하는 인두축에 방사선을 조사했던 군이 비교적 성적이 좋았다²²⁾. 방사선 조사량은 최소 50Gy에서 60Gy까지이며 이차원 혹은 삼차원적 조사방법을 써서 인접부위의 조사로 인한 부작용을 줄이고 병소에 정확한 조사가 가능한 방법을 택할 경우에는 66Gy까지 조사량을 연장할 수 있다. 최근에는 광범위(comprehensive) 조사와 제한적(volume-limited) 조사의 치료 효과에 대해 무작위 비교연구(randomized trial)가 이루어 지고 있다. 또한 분할 조사(split course)와 연속 조사(continuous course) 방법의 차이에 따른 생존율의 차이는 없다고 하였고⁸⁾ 항암치료와 방사선치료를 동시에 시행하는 방법(concurrent chemoradiation)은 술 후 방사선치료만 시행한 군에 비해 별 차이가 없었다. 최근에는 방사선치료로 인한 구강건조증(xerostomia) 등의 합병증을 예방하기 위해 타액선이 위치한 부위의 조사를 피해 필요한 부위의 방사선 조사량을 늘리는 방법이 고안되어 사용되고 있다²²⁾. 진행된 말기 MUO 환자에서는 방사선치료와 함께 매주 Taxol을 함께 투여하는 방법이 사용되고 있고 amifostine을 추가 투여하는 방법이 임상 시험 중에 있다¹²⁾. 이런 진행된 암에서도 항암방사선 치료(chemoradiotherapy) 후에 가능한 근치경부청소술을 시행하는 것이 좋다고 하였다⁵⁾. 또한 술 전 선행화학요법이나 술 후 항암제 투여는 환자의 생존율에 별다른 영향이 없다고 알려져 있다²⁾.

예 후

MUO 환자의 5년 생존율은 약 50%로 알려져 있고 추적관찰 기간 중에 원발병소가 발견될 확율은 매년 약 3%씩 증가되어 5년 이내 약 6~25%에서 관찰되며 5년 이후에 발견되는 경우는 '이차암(second primary)'으로 정의한다³⁾. 원발병소가 발견되는 경우에는 그렇지 않은 경우에 비해 예후가 나쁘며 원발병소가 발견된 후 약 15개월의 평균 생존기간을 갖는다. AJCC 분류상 진행된 경부 병기와 림프절막외 침범이 있는 경우도 예후가 좋지 않은 경우에 해당된다. MUO의 경부 발생 부위와 조직병리학적 유형도 의미 있는 예후 인자로 생각되어지고 있다. 쇄골하부위에서 발견되는 경우의 대부분은 선암종으로 경부의 다른 부위에 대부분(60%)을 차지하는 편평상피암종에 비해 예후가 좋지 않다⁴⁾. 치료 방법도 환자의 예후에 영향을 미칠 수 있다. 조직생검 후에 방사선치료만 했던 군에서보다 술 후 방사선치료를 추가로 시행했던 치료군에서 예후가 좋았고 인두축과 양측 경부를 모

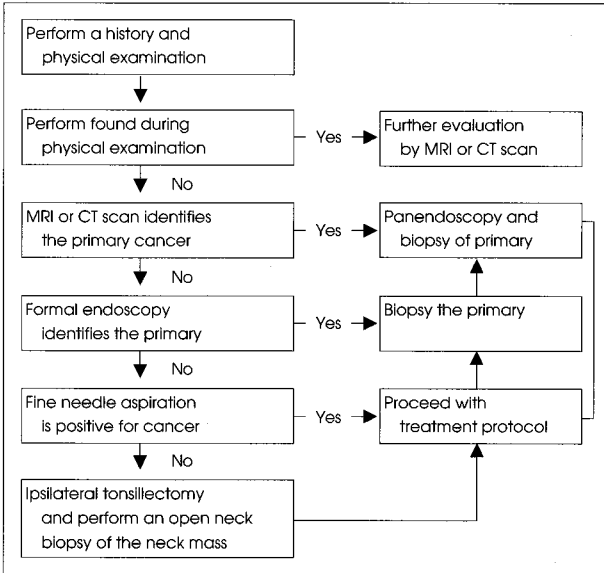


Fig. 1. Flow diagram for evaluation of a suspicious neck mass. For convenience, the FNA is often performed immediately after physical examination if no primary is identified. There can be other variations in this general protocol, depending on the case.

두 조사했던 군에서 그렇지 않은 군에 비해 성적이 좋았으나 이에 대해서는 아직 약간의 이견이 남아 있는 상태이다. 또한 경부청소술이 불가능했던 진행된 MUO를 가진(unresectable neck disease) 환자에서 가장 예후가 나쁘다.

토의사항

1) MUO를 주소로 내원한 환자에서 원발병소를 찾기 위한 진단과정과 진단에 포함시켜야할 검사방법들은?

2) 경부종괴의 세침흡인검사(FNA)로 충분한 조직병리학적 정보를 얻을 수 있는가?

림프종 등 기타 병리 결과를 배제할 수 없을 때 반복검사에도 종양세포가 발견되지 않을 때 다음에는 어떻게 해야하나? 절개/절제생검의 필요성은?

4) CT/MRI 중 어떤 영상을 택하는 것이 좋은가?

5) PET에서 강하게 나오는 병소가 발견되었을 때 MUO의 원발병소로 믿어도 되나? 또 원발병소 발견을 위한 진단적 검사방법들 중에 PET를 항상 포함시켜야 하나?

6) 원발병소 발견을 위해 필요한 내시경검사들과 blind biopsy에 포함시켜야 할 부위는?

이때 국소마취/전신마취 중 어떤 방법을 택하는 것이 좋은가?

그리고, 내시경검사로 특별한 병소가 발견되지 않아도 경부종괴와 동측의 구개편도는 절제하여 조직검사를 의뢰하는 것이 좋은가?

7) MUO 환자의 치료에는 어떤 치료방침(treatment modality)이 최적인가? 수술, 방사선치료, 항암치료 등의 단독치료가 좋은가, 혹은 이들의 병합치료가 더 나은가?

8) MUO 환자의 수술 방법과 범위는 어떻게 결정해야하나?

9) 방사선치료의 범위와 방법은 어떤 것이 좋은가?

동시 항암요법치료(concurrent chemoradiation)가 필요하고 효과적인가? 방사선치료의 합병증을 피할 수 있는 방법들은 없겠는가?

10) MUO 환자 치료에 선행 항암요법이나 술후 항암치료가 필요한가?

11) 진행된 절제 불가능한 경부종괴를 가진 MUO 환자들은 어떻게 치료방침을 정해야 하는가?

References

1) 박인규 · 윤상모 · 김재철 : 근원 불명 전이성 경부암의 방사선치료. 대한치료방사선과학회지. 1997 ; 15 (2) : 105-112
 2) 박정수 · 김광현 · 노재경 · 김귀언 · 김상효 : 근원 불명 전이성 경부암. 대한두경부종양학술지. 1995 ; 11 (1) : 100-105

3) 이국행 · 심윤상 · 오경균 · 이용식 : 경부에 발생한 원발부불명 전이성 암에 대한 고찰. 한이인지. 1994 ; 37 (1) : 93-102
 4) Batsakis JG : *The pathology of head and neck tumors : the occult primary and metastases to the head and neck : part 10. Head Neck Surg. 1981 ; 3 : 409-423*
 5) Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, Eschwege F, Zhang J, Russell L, Oster W, Sauer R : *Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. J Clin Oncol. 2000 ; 18 (19) : 3339-3345*
 6) Califano J, Westra WH, Koch W, et al : *Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma : Molecular identification of the site of origin. J Natl Cancer Inst 1999 ; 91 : 599-604*
 7) Coster JR, Foote RL, Olsen KD, et al : *Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin : Indications for withholding radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992 ; 23 : 743-749*
 8) Friesland S, Lind MG, Lundgren J, Munck-Wikland E, Fernberg JO : *Outcome of ipsilateral treatment for patients with metastases to neck nodes of unknown origin. Acta Oncol. 2001 ; 40 (1) : 24-28*
 9) Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al : *Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2000 ; 92 : 709-720*
 10) Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al : *Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiother Oncol. 2000 ; 55 : 121-129*
 11) Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW 3rd, McGuirt WF, Joyce WT 3rd : *Occult primary tumors of the head and neck : lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. Cancer. 1999 ; 86 (1) : 114-118*
 12) Iganej S, Kagan R, Anderson P, Rao A, Tome M, Wang R, Dowlatshahi M, Cosmatos H, Morgan T : *Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary : Management options and patterns of relapse. Head Neck. 2002 ; 24 (3) : 236-246*
 13) Jones AG, Cook JA, Phillips DE, et al : *Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. Cancer. 1993 ; 72 : 1756-1761*
 14) Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, et al. : *Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. Cancer. 1998 ; 82 : 1160-1166*
 15) Kulapaditharom B, Boonkitticharoen V, Kunachak S : *Fluorescence-guided biopsy in the diagnosis of an unknown primary cancer in patients with metastatic cervical lymph nodes. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1999 ; 108 : 700-704*
 16) Lee WY, Hsiao JR, Jin YT et al. *Epstein-Barr virus detection in neck metastases by in-situ hybridization in fine-needle*

- aspiration cytologic studies : An aid differentiating the primary site. Head Neck. 2000 ; 22 : 336-340*
- 17) Martin H, Morfit HM : *Cervical lymph node metastasis as the first symptom of cancer. Surg Gynecol Obstet. 1994 ; 78 : 133-159*
- 18) McQuone SJ, Eisele DW, Lee DJ, Westra WH, Koch WM : *Occult tonsillar carcinoma in the unknown primary. Laryngoscope. 1998 ; 108 (11 Pt 1) : 1605-1610*
- 19) Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ : *Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. Head Neck. 1998 ; 20 (8) : 739-744*
- 20) Million RR, Nicholas JC, Mancuso AA : *The unknown primary. In : Million RR, Cassisi NJ, eds. Management of head and neck cancer : A multidisciplinary approach, 2nd ed. Philadelphia : JB Lippincott, 1994 : 311-320*
- 21) Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P : *Fluorodeoxyglucose imaging : A method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. Cancer. 1988 ; 61 (9) : 1776-1781*
- 22) Nieder C, Gregoire V, Ang KK : *Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma : cut down a tree to get an apple? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 ; 50 (3) : 727-733*
- 23) Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, et al : *Metastatic squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. Head Neck. 1994 ; 16 : 58-63*
- 24) Peters BR, Schnadig VJ, Quinn FB Jr, Hokanson JA, Zaharopoulos P, McCracken MM, Stiernberg CM, Des Jardins L : *Interobserver variability in the interpretation of fine-needle aspiration biopsy of head and neck masses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1989 ; 115 (12) : 1438-1442*
- 25) Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, Martin PJ : *Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 ; 122 (1) : 52-55*
- 26) Reddy SP, Marks JE : *Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site : Results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 ; 37 : 797-802*
- 27) Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y, Juillard G, Maddahi J, Phelps ME : *Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. Cancer. 1994 ; 73 (12) : 3047-3058*
- 28) Stiernberg CM, Mostert JF : *Unknown primary lesion. In : Shockley WW and Pillsbury III HC, eds. The neck : diagnosis and surgery, Mosby-Year Book, St. Louis, Missouri, 1994 : 431-437*
- 29) Talmi YP, Wolf GT, Hazuka M, Krause CJ : *Unknown primary of the head and neck. J Laryngol Otol. 1996 ; 110 (4) : 353-356*