

근원 불명 전이성 경부암

연세대학교 의과대학 외과학교실¹⁾
서울대학교 의과대학 이비인후과학교실²⁾
연세대학교 의과대학 내과학교실,³⁾ 방사선종양학교실,⁴⁾
인제대학교 의과대학 외과학교실⁵⁾
박정수¹⁾ · 김광현²⁾ · 노재경³⁾ · 김귀언⁴⁾ · 김상효⁵⁾

Metastatic Carcinoma of the Neck from Unknown Primary Origin

Cheong-Soo Park, M.D.,¹⁾ Kwang-Hyun Kim, M.D.,²⁾ Jae-Kyung Roh, M.D.,³⁾
Gwi-Eon Kim, M.D.,⁴⁾ Sang-Hyo Kim, M.D.⁵⁾

Department of Surgery,¹⁾ Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Otolaryngology,²⁾ College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

*Department of Internal Medicine³⁾ & Radiation Oncology,⁴⁾ Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea*

Department of Surgery,⁵⁾ Inje University College of Medicine, Pusan, Korea

52세 남자 환자가 우측 경부 subdigastric area에 서서히 성장하는 종괴를 주소로 내원했습니다. 환자는 약 3개월 전부터 본 종괴를 인지해 왔으나 별 관심없이 지내오다 최근 종괴가 다소 빨리 성장하는 느낌을 받아 개인 의원을 방문 절개 생검을 받은 결과 악성(epidermoid carcinoma)이라는 진단결과를 받았다고 합니다.

이학적 소견에서 6.0×5.0cm(N2a) 크기의 경계가 불명확한 종괴가 우측 경부 subdigastric area에 위치하고 있었는데 종괴는 가동성이 없이 다소 고착되어 있는 느낌이 있었습니다. 원발병소를 탐색하기 위해 전체 두경부 및 upper aerodigestive tract를 외래에서 검사했으나 특별한 병소를 발견할 수 없었습니다. 종괴 외에는 sore throat 등 다른 임상 증세는 없다고 하였습니다.

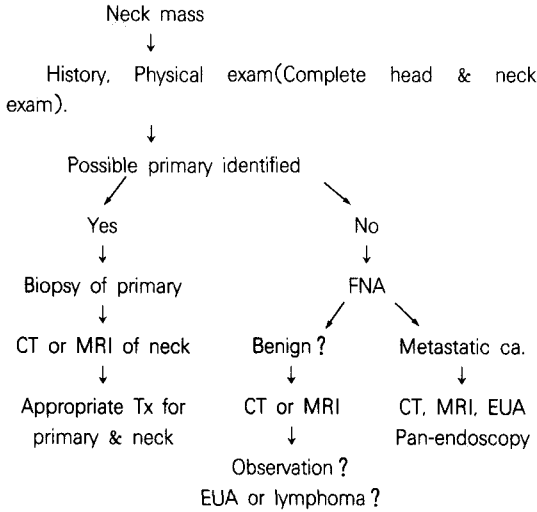
박정수 : 일반적으로 경부종괴를 주소로 내원하는 환자에서 선생님께서는 어떤 진단과정을 밟는지 간

단히 설명해 주십시오.

김상효 : 40세 이후의 장년층에서는 경부, 상기도 및 상부 소화관을 상세하게 진찰하여 암의 의심이 가는 병소가 발견되면 punch biopsy를 시행하나, 그 외에는 경부종괴에서 FNA를 시행하며, 상피암 혹은 선암의 결과에 따라 CT 혹은 MRI로 병기를 결정하고, 약년층에서 FNA상 양성종양 혹은 낭종으로 진단되면 CT, MRI 등으로 주위의 해부학적 관계를 확인한 후 절제수술을 시행합니다(Flow sheet 참조).

박정수 : 근원불명 전이성 경부암이라고 선생님께서 진단하실때는 어떤 criteria를 가지고 진단을 내리시는지요?

김광현 : 경부종양이 전이성 암종으로 생각되면 우선 일차적으로 telescope나 fiberoscope를 이용하여 자세한 이학적 검사를 시행한 후 원발병소를 찾지 못하면 일단 occult primary tumor로 간주하고 경부



CT와 fine needle aspiration을 시행합니다. 원발 병소가 clavicle 하방에 있을 것으로 여겨지면 식도, 위장관, 폐 및 기관지에 대한 방사선학적 검사와 내시경 검사를 하고 여기에서도 발견이 안되면 근원불명이라고 결론을 내립니다.

김상호 : 전이성 상피세포암의 경우, 위에서 언급한 CT, MRI 외에 EUA(Examination Under Anesthesia) or pan-endoscopic biopsy를 시행하여 비인두, 성문상부후두, 이상와, 편도선와 등에 병소가 확인되지 않는 경우를 근원불명으로 진단합니다.

박정수 : Upper aerodigestive tract를 포함한 경부 CT scan에서 본 환자에서는 우측 subdiaphragmatic lymphatic chain에 6.0×5.0cm의 mass shadow가 common carotid bifurcation을 중심으로 위치하고 있었으며 종괴의 일부가 carotid sheath를 침윤하고 있었고 또 SCM muscle에도 일부 침윤이 의심되었습니다.

CT scan 소견으로는 수술적으로 완전 절제가 가능하다고는 생각되지 않았습니다. 또 EUA에서도 특별한 원발병소를 발견할 수 없어 nasopharynx, tonsil, base of tongue, pyriform sinus에서 blind biopsy를 시행했는데 nonspecific inflammation 소견외에는 특별한 소견이 없었습니다. 이 환자와 같이 절개 생검 후에 경부 종괴가 남아있고 우선 임상적으로 완전 절제가 불가능하다고 판단되었을때 선생님께서는 어떻게 처치하시겠습니까?

김귀언 : 일반적으로 neck node management에 있

어서, N1인 경우는 수술이나 방사선치료 단독으로 국소 제어가 가능하다고 생각되지만 본 증례와 같이 N2a 이상인 경우 single modality 보다는 수술과 방사선 치료가 combine되는 병용요법이 시행돼야 한다고 봅니다. 특히 N2 이상 진행된 경우나 extracapsular extension이 있는 경우에는 single modality만으로는 local failure의 가능성이 높기 때문에 더욱 combined modality가 강조되어야 할 것입니다. 현재까지 combined modality의 sequence에 있어 preop-irradiation보다 postop-irradiation이 더 선호되고 있는것이 사실이지만 본 case처럼 종괴가 SCM muscle과 carotid sheath를 침윤하고 있어서 완전절제가 제한을 받는다고 판단이 될 경우에는 preoperative irradiation 목적으로 4500~5000rad 정도의 방사선 치료를 시도해 본 다음 방사선 치료 결과를 보고 operability를 재평가 하는 것이 좋겠습니다.

노재경 : Induction chemotherapy를 시행하여 종괴의 크기를 가능한 한 줄이고, 미세원격전이 세포를 감소시키려고 노력하겠습니다.

김광현 : 이 blind biopsy는 과거에 CT가 사용되기 전 원발병소를 발견할 수 없을때 시도했던 방법이지요. 이 방법으로는 발견되는 경우가 매우 드물고 또 전신마취를 해야하기 때문에 그리 좋은 방법이라고 생각되지는 않습니다. 저는 CT를 주로 이용하고 있고 최근에는 MRI도 이용하고 있으며 blind biopsy는 하지 않고 있습니다.

그리고 원발병소가 발견되지 않고 FNAB로도 암을 증명하지 못할때에는 최종적으로는 절개생검으로 확진을 해야하는 경우도 있겠지만 이때는 동결절편으로 암이 확진되면 바로 경부광청술을 시행하는데 이 환자처럼 수술이 불가능할 것으로 생각되는 경우에는 일단 neoadjuvant chemotherapy를 3회 시행하고 종양의 가동성이 돌아오면 그때 수술을 하는 것을 원칙으로 하고 있습니다. 가동성이 돌아오지 않으면 방사선 치료를 권하게 되는데 결과는 대개 좋지 않으리라고 봅니다.

김상호 : 먼저 방사선 치료를 시행하여 5~6주 후에 follow-up CT scan을 보고 다른방법(수술 혹은 화학요법)을 결정합니다.

박정수 : 만약 이 환자에서 preoperative irradiation

tion으로 5000rad를 조사했는데도 종괴가 움직여지지 않고 그대로 고착되어 있으면 선생님께서는 어떻게 하시겠습니까? 또 만약 종괴가 가동성이 있게 되었다면 어떻게 하시겠는지요?

김귀언 : 5000rad의 preop-irradiation에도 종괴가 움직여지지않고 그대로 고착되어 있다는 것은 결국 방사선 치료에 반응을 보이지 않는 경우로 해석되는데 이런 경우는 curative dose level까지 radiation therapy를 지속한 이후에도 완전한 국소 관해를 얻기는 쉽지 않습니다. 현실점에서 일단 CT나 MRI같은 diagnostic modality를 동원해서 종괴에 대한 수술 가능성을 다시 한 번 타진해 보고 싶습니다만 그래도 surgical indication의 candidate로 적절하지 않다면 7000 rad 이상의 external irradiation 이후에 interstitial implant 같은 brachytherapy의 시도도 한 방법으로 try 될 수는 있겠고 medical oncologist와 상의하여 chemotherapy의 가능성도 타진해 보고 싶습니다. 또한 mass가 mobile해졌고 resectable하다고 생각되면 4~6 주의 interval을 두고 반드시 surgery를 권하고 싶습니다.

김광현 : 그대로 고착되어 있다면 총경동맥에 유착되어 있을 것이므로 총경동맥을 절제함으로써 종양의 제거가 가능하다고 판단되면 angiography를 시행하여 반대편으로부터 충분한 혈액공급이 이루어지는가를 보고나서 경부곽청술을 시행하며 종양과 함께 총경동맥을 절제하는 치료방법이 좋을것으로 생각합니다. 그러나 혈액공급이 충분치 못하다면 수술보다는 chemotherapy를 하는것이 더 좋을 것 같군요. 이 경우는 물론 palliative treatment가 되겠지요. 가동성이 있게 되었다면 5주후에 경부곽청술을 시행하겠습니다.

김상효 : 방사선치료 5000rad 후의 고착종괴는 수술의 금기이며, 항암 화학요법으로도 관해가 좋지 않으므로 방사선 조사량을 최대로 늘리는 것이 좋다고 생각하며, 가동성 종괴가 되었다면 4주 후에 modified neck dissection을 시행합니다.

노재경 : Primary radiotherapy후 tumor size의 변화가 없는 경우 병용화학요법을 시행하겠습니다. 일반적으로 radioresistant한 경우 chemoresistant한 경우도 많이 있기 때문에 5-fluorouracil + cisplatin 병용요법을 1~2 cycle 시행 후 그 결과를 재평가 하겠

습니다.

또한 radiation에 의해 tumor size가 감소하여 operable하다면 외과적 절제를 고려해 보는 것도 한 방법으로 생각됩니다.

박정수 : 이 환자에서 preoperative induction chemotherapy에 대한 견해는?

노재경 : 두경부의 상피세포암은 병용화학요법에 비교적 잘 반응하여 초치료인 경우 5-fluorouracil + cisplatin 병용요법에 의하여 50~70%의 관해율과 10~20%의 환자에서 완전관해가 유도되고 있습니다. 유도요법 후 원발종양의 감소 및 미세원격전이 조절 가능성이 있으므로, 우선은 유도요법 후 잔류암에 대한 국소요법이 환자의 예후에 도움을 줄 수 있다고 생각합니다.

김광현 : 앞서서도 얘기했지만 저는 induction chemotherapy를 시행하는 것이 더 좋다고 생각합니다. 왜냐하면 chemotherapy가 환자에 대한 morbidity가 더 적어서 수술에 별 영향을 미치지 않고 또 슬후 방사선 치료가 가능하기 때문에 수술시 microscopic disease가 남더라도 이를 해결할 수 있기 때문입니다.

종양이 항암제 치료에 잘 반응하기만 하면 치료의 성공율이 훨씬 높을 것으로 생각합니다.

박정수 : Preoperative induction chemotherapy로 이 종괴가 임상적으로 없어지게 (completely responded) 되었다면 그 다음 조치로 선생님께서는 어떻게 하시겠습니까?

김귀언 : Induction chemotherapy의 responder group은 수술이나 방사선 치료같은 local treatment가 add 됐을 때 non-responder group에 비해 disease-free survival을 포함해서 better prognosis를 나타내는 것은 사실입니다. 다만 이러한 chemotherapy에 CR response를 보인 경우라 할지라도 일반적으로 이런 환자에서 remission duration이 비교적 짧기때문에 역시 surgery and/or radiotherapy 같은 local treatment가 반드시 필요할 것으로 생각합니다.

김상효 : 근원불명암이므로 경과관찰이나 외과적 수술은 적절하지 않은것 같으며 방사선 치료를 추가 하는 것이 좋겠고 5000rad면 충분할것 같습니다.

박정수 : 이 환자에서 만약 neck dissection을 한다면

어떤 형태의 neck dissection을 시행하시겠습니까?

김광현 : 종양이 5~6cm으로 매우 컸고 또 fixation이 있었기 때문에 이 경우는 classical neck dissection이 불가피할 것으로 생각합니다.

김상호 : Carotid sheath and muscle invasion이면 standard RND를 시행하여야 된다고 생각합니다. 그러나 경동맥 주위에 암조직이 남게되면 근치적 수술이 되지 않으므로 healthy muscle을 보존하는 modified RND가 좋을 것 같습니다.

박정수 : 만약 postoperative adjuvant irradiation을 한다면 어떤 형태의 neck dissection이 방사선 치료를 시행하는데 바람직하다고 생각하십니까?

김귀언 : Standard RND 보다는 spinal accessory nerve를 spare하는 modified RND 또는 intact한 SCM muscle이나 omohyoid muscle, internal jugular vein을 spare하는 functional RND가 postop-irradiation시 적절한 irradiated volume을 남길 수 있어서 radiation-induced fibrosis 예방에도 도움이 될 수 있고 surgery에 의한 여러가지 후유증도 minimize할 수 있어서 적극적으로 권장하고 싶습니다. 다만 single positive node의 simple excision+high-dose radiotherapy도 microscopic disease는 방사선 치료로 충분히 제거 가능하기 때문에 surgical option의 하나로서 일각에서 제시되고는 있지만 본 증례처럼 extracapsular extension이 있는 advanced case에서 이 방법의 시도는 개인적으로는 부정적인 시각도 없지 않습니다. 이 case에서는 SCM muscle의 침윤이 의심되었기 때문에 carotid vessel의 excellent coverage를 기대할 수 있는 이 muscle의 preservation이 가능할지는 의문이지만, high jugular chain의 node involvement가 없다면 trapezius muscle의 function을 좌우하는 spinal accessory nerve의 회생은 life quality 측면에서 반드시 지양되어야 할 사항으로 생각합니다.

박정수 : 이 환자는 3 course의 5-FU+ cisplatinum preoperative induction chemotherapy로 tumor size가 줄고 또 가동성이 다소 있게 되어 classical radical neck dissection을 시행했습니다.

Right neck의 전 lymphatic groups이 제거되었다고 생각되나 carotid bifurcation 근처의 direct invasion으로 다소간의 residual cancer는 어쩔 수 없이 남겨둘

수 밖에 없었습니다. 암이 carotid artery에 direct invasion된 것이 수술 중에 발견되었을 때 어떻게 하시는지요?

김광현 : 암이 carotid에 붙어 있는 경우라도 carotid sheath를 혈관벽에 바싹 붙여서 박리하면 떨어지는 경우가 많습니다. 이 때 물론 microscopic infiltration의 가능성은 있으므로 술 후 방사선 치료는 필수적이라고 하겠습니다. 이 환자에서는 처음부터 carotid resection을 생각하여야 하므로 미리 양쪽 carotid angiography를 시행하여 brain circulation의 상태를 파악하여야 했을 것입니다. Angiography가 되어 있지 않은 경우에는 collateral circulation이 좋지 않을 경우 carotid resection을 시행하고 난 후 사망할 수도 있으므로 goretex graft나 vein graft를 시행하는 것이 우선은 안전하겠으나 술 후 출혈 등의 위험성이 크므로 시행 전에 보호자에게 충분한 설명이 있어야 하겠습니다.

김상호 : 잔여 암조직이 소량일 경우에는 경동맥 절제수술을 시행하지 않고, metal clip marking 후에 방사선 치료를 시행하며, involved field는 보다 많은 양을 조사합니다.

박정수 : 노재경 교수님께서서는 이런 경우 sandwich therapy로 chemotherapy를 수술후에 하고 radiotherapy를 권유하시겠습니까? 그렇지 않으면 radiotherapy를 postop.에 먼저 시행하고 그 후에 adjuvant chemotherapy를 권유하시겠습니까?

노재경 : Minimal residual tumor가 있을 경우 tumor bed에 대한 radiation treatment가 가장 중요한 보조 요법이라고 생각합니다. 수술 후 방사선 치료 사이의 기간이 4~6주 이상 너무 지연되지 않으면 우선은 방사선 요법을 시행한 후 보조 화학요법을 시행하겠습니다. 그러나 종양의 성장속도가 상당히 빠르거나, 수술부위의 문제점 때문에 방사선 치료가 상당히 지연된다면 수술 후 방사선 요법 사이에 1 cycle 5-FU+ cisplatin 화학요법을 시행하겠습니다.

박정수 : 김귀언 교수께서는 어떻게 하시겠습니까?

Irradiation을 하신다면 irradiation의 범위와 dose에 대해서도 말씀해 주시기 바랍니다.

김귀언 : Xerostomia같은 방사선 후유증에도 불구하고

하고 unknown primary neck malignancy의 management에 있어서 방사선 치료가 강조되는 것은 ① 치료이후 primary mucosal cancer의 발현율이 현저히 감소되고 ② contralateral neck node failure의 incidence가 surgery alone group에 비해서 우수하다는데 있습니다. 물론 이것은 방사선 치료의 field나 radiation dose와 밀접한 관계가 있을 수 밖에 없는데 이때문에 방사선 치료 범위 및 방사선량에 관해서는 아직까지도 상당한 논쟁의 여지가 계속되고 있는 부분이기도 합니다. 물론 neck node의 histologic differentiation이나 stage도 중요하겠지만 radiation treatment의 field를 결정할때 무엇보다 중요한 것은 node의 location이 반드시 고려 대상이 되어야 합니다. 예를 들면 level I의 경우는 oral cavity나 base of tongue 등을, mid-jugular chain node의 involvement가 있을 때는 supraglottis나 hypopharynx 그리고 posterior triangle의 node에서는 nasopharynx를 가능성 있는 primary site로 고려하여 방사선 치료 범위에 포함해야 할 것입니다. 다만 이 case처럼 subdigastic area의 single node인 경우에는 많은 두경부암의 most common involved node로서 특정 site를 염두에 둘 수가 없습니다. 물론 일부에서는 가능성이 있는 primary site는 RT field에서 제외하고 involved node에만 방사선 치료를 부가하는 institution도 없지 않으나 저희 병원에선 primary site로 가능성이 있는 nasopharynx는 물론이고, base of tongue이나 tonsil 등의 oropharynx, 그리고 hypopharynx와 함께 bilateral neck node를 포함하는 field로 치료하고 있고 radiation dose는 5000~5400 cGy 후 initial neck node area에는 shrinking field technique을 이용하여 residual tumor volume에 따라 6000~7000cGy까지 boost treatment를 시행하고 있습니다.

박정수 : 이 환자의 경우를 떠나 종괴가 있어 이를 primary physician이 excision biopsy 한 후 squamous cell carcinoma로 진단받고 전원되어 왔는데 clinically negative 즉 palpable mass가 없는 경우에는 어떻게 하시겠습니까?

김귀언 : 외부병원에서 refer된 환자의 경우, 임상적으로 흔히 접하는 문제이면서도 아직 적절한 대응책은 찾지 못하고 있는 쉽지 않은 경우입니다. 물론 외부병원에서 시행한 pathologic slide를 가져다가 다

시 review해 보지만 surgical margin에 관한 information에 확실성을 갖기가 어렵고, re-excision을 recommend하고도 싶지만 필요한 surgical extent를 define하는 것이 역시 쉬운일이 아닐뿐더러 또 excision site의 tumor cell seeding의 probability 때문에 적절한 치료원칙을 설정하는데 항상 dilemma에 빠지는 문제입니다.

외부에서 excision 또는 incision biopsy만 시행하고 환자를 refer 받았을 때 radiation oncologist 입장에선 residual gross tumor의 유무를 주요한 criteria로 설정하여 치료방침을 결정하는 기준으로 삼고 있습니다. Post excision biopsy site의 localized induration이 남아 있거나 edema, hematoma 또는 다른 post-up change 때문에 palpation이나 CT, MRI 등을 동원해도 역시 residium의 유무를 판별하기 어려운 경우도 많지만, 질문에서처럼 gross tumor가 없는 경우라면 potential microscopic contamination의 의심이 있는 area를 sterilize하기위해 먼저 방사선 치료가 고려되어야 할지도 모릅니다. 수술이 먼저 시도되면 biopsy site로 spill 됐던 tumor cell의 완전 제거가 어려운 경우도 있을 수 있고, 때로는 인접 surgical bed로 더 seeding이 조장되어 neck failure 뿐 아니라 distant metastasis가 촉발될 수도 있습니다. 또한 excision biopsy procedure 동안 normal lymphatic pathway가 interrupted되어 contralateral neck으로의 lymphatic shunting 가능성도 있어서 혼하지는 않지만 unusual한 unpredictable site의 lymphnode failure 소견도 임상적으로는 종종 경험하고 있습니다. Single mobile lymph node가 excision biopsy 된후 careful neck node examination에서 다른 palpable neck node가 없을 때 neck dissection 없이 RT alone만으로도 90% 이상 높은 control rate가 보고되고 있습니다만 이런 경우라도 대개는 extracapsular spread가 없는 case에서 성공적인 방사선 치료가 가능하다고 봅니다.

김광현 : Primary physician이 원발병소에 대한 work-up을 하지 않은채 경부의 종양을 조직검사하는 경우는 매우 많습니다. 심지어는 저희 병원 외과에서도 우선적으로 조직검사를 시행하고 metastatic carcinoma로 나오면 이비인후과로 보내는데 이 경우 physical examination만으로도 쉽게 원발병소를 찾을 수 있는 경우가 많이 있습니다. 이때 미리 시행한 조직검사로 인하여 치료에 지장을 초래하고 예후가 불량

하게 되는 수가 있어 가급적 경부의 조직검사를 먼저 시행하는 일이 없도록 하여야 하겠습니다. Excisional biopsy를 시행하였고 다른 mass가 만져지지 않는다면 우선 원발병소를 찾기위한 work-up을 시행하여 원발병소가 발견되면 원발병소의 부위 및 병기에 따라 치료방법을 결정하여야할 것입니다. 원발병소가 수술을 필요로 하는 경우에는 원발병소를 제거하면서 동시에 neck dissection을 시행하도록 하며 이 때 biopsy site의 incision 부위가 암세포에 노출되었을 가능성을 고려하여 skin incision의 방법을 결정하게 되겠는데 이것때문에 수술이 어려워질 수가 있습니다.

Neck dissection은 modified dissection으로 하는 것이 좋겠습니다. 만일 원발병소가 발견되지 않는 occult primary tumor라면 distal organ에 대한 work-up을 해보고 발견이 안되면 경부의 광범위한 부위를 포함하는 방사선치료를 하도록 하겠습니다.

김상호 : 절개선을 포함하여 modified neck dissection을 시행합니다.

박정수 : 본 환자는 수술 후 wound healing의 문제가 있어 수술후 6주부터 postoperative irradiation을 6주간에 걸쳐 6000cGy 조사하였습니다. 이런 환자의 치료후 예후는 어떤지요? 예후에 미치는 인자는 어떤

것들이 있다고 생각하십니까?

김광현 : 일반적으로 occult primary tumor의 5년 생존율은 그리 좋은 편이 아니며 보고자에 따라 차이가 있으나 대개 30~50%가 된다고 합니다. 예후에 영향을 미치는 인자로는 종양의 위치, 조직학적 소견, 병기 및 치료방법 등인데 위치가 높은 경우가 낮은 경우보다 좋습니다. 이는 하경부에 종양이 있는 경우는 원발 병소가 clavicle 보다 아래에 있는 경우가 대부분이기 때문입니다. 또한 편평상피암이 선암보다 예후가 좋으며 fixation이 없는 경우가 좋은데 이는 수술적 치료가 가능하며 원발병소가 두경부에 위치할 가능성이 높아 방사선 치료에 포함될 수 있기 때문입니다. 이 환자의 경우 chemotherapy 후 어느 정도의 가동성이 생겨 경부광칭술이 가능하였고, 종양이 상경부에 위치하고 편평상피암이므로 원발병소가 두경부에 위치할 가능성이 높아 방사선 치료에 반응할 가능성이 높으므로 비교적 예후가 좋을 것으로 생각합니다.

김상호 : Chemo-Surgery-RT 등으로 완벽한 치료를 시행한 경우 5년 생존율은 40~50%로 생각합니다. 예후에 미치는 인자들은 전이 림프절의 위치, 암세포 분화도, 병기등으로서, ●왜골 상부의 전이, 미분화암, 다발성 전이 등에서 예후가 좋지 않습니다.