

경부 림프절 종대로 발현한 원발 부위 불명의 전이암*

서울대학교 의과대학 내과학교실,** 이비인후과학교실,*** 방사선종양학과교실****

김태용** · 조요한** · 김진수** · 홍용상** · 이근욱** · 윤 탁**
송은기** · 나임일** · 신현춘** · 김동완** · 이재서*** · 성명훈***
김광현*** · 우홍균**** · 허대석** · 김노경**

= Abstract =

Metastatic Carcinoma of an Unknown Primary Site Presented to the Neck

Tae Yong Kim, M.D.,** Yo-Han Joh, M.D.,** Jin-Su Kim, M.D.,**
Yong-Sang Hong, M.D.,** Keun-Wook Lee, M.D.,** Tak Yun, M.D.,**
Eun-Ki Song, M.D.,** Im-Il Na, M.D.,** Hyun-Chun Shin, M.D.,**
Dong-Wan Kim, M.D.,** Chae-Seo RLee, M.D.,*** Myung-Whun Sung, M.D.,***
Kwang Hyun Kim, M.D.,*** Hong-Gyun Wu, M.D.,****
Dae Seog Heo, M.D.,** Noe Kyeong Kim, M.D.**

Departments of Internal Medicine,** Otolaryngology-Head and Neck Surgery,*** Radiation Oncology,****
Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Background : About 3% of all cancer patients suffer from cancer of unknown primary origin. Generally, carcinoma of unknown primary (CUP) carries a grave prognosis, but primary tumor presented to the neck is exception to this. The aims of study are to determine the role of chemotherapy and to find the prognostic factors in unknown primary tumor presented to the neck.

Method and Material : Eighty-four patients were diagnosed with unknown primary tumor presented to the neck between January 1996 and June 2002. Among 84 patients, 43 patients (52%) received chemotherapy, radiation or surgery were performed in 20 patients (23%), 21 patients (25%) had no treatment.

Results : The response rates to chemotherapy were 87.5% in CUP only localized to the neck and 44.0% in CUP systemically involved ($p=0.012$). A median follow-up duration was 6.4 years and overall median survival time was 9 months. The median overall survival time of patients treated with chemotherapy were 17 months and that of patients who received surgery or radiation were 20 months ($p=0.3548$). The important prognostic factors were performance status and the number of involved organ.

Conclusion : The prognosis of patients with CUP presented to the neck is more favorable than that of patients with CUP of other localization. The effectiveness of chemotherapy for CUP only localized to the neck was similar to that of surgery or radiation. The important prognostic factors were performance status and the number of involved organ.

KEY WORDS : Unknown primary · Cervical lymph node metastases · Chemotherapy · Combined therapy.

서론

원발 부위 불명의 전이암은 원발 부위가 밝혀지지 않았

지만, 조직학적으로 진단된 전이성 암으로 전체 악성 종양의 약 3~5% 정도를 차지한다¹⁾. 경부 림프절 종대로 발현한 원발 부위 불명의 전이암은 전체 두경부 종양에서는 2~3%의 빈도로 나타난다²⁾. 원발 부위 불명의 전이암의 조직형은

*Supported by the Korean Science and Engineering Foundation through the Science Research Center, NTRC.

교신저자 : 허대석, 120-752 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (02) 760-2857 · 전송 : (02) 742-6689 E-mail : heo1013@plaza.snu.ac.kr

선암(45%)이 가장 흔하고, 그 다음으로 미분화(27%), 편평상피세포암(15%)이 흔하며, 나머지 13%는 육종 등 드문 종양이 차지한다³⁾. 경부 림프절 중대로 발현하는 원발 부위 불명의 전이암은 일반적인 원발 부위 불명의 전이암의 조직형과는 조금 다른 분포를 보이는데 편평상피세포암(65~76%)이 가장 흔하고, 미분화암(13~14%), 선암(13%)의 순서로 알려져 있다⁴⁾⁵⁾.

일반적으로 원발 부위 불명의 전이암은 중앙 생존 기간이 3~4개월에 불과할 정도로 불량한 예후를 보이지만⁶⁾, 경부 림프절 중대로 발현한 원발 부위 불명의 전이암의 경우, 적절한 치료가 시행되면 5년 무병 생존율이 74%에 이르며 5년 생존율 역시 40%에서 66% 정도로 보고되고 있다⁷⁻¹⁰⁾. 경부 림프절에만 한정될 경우 원발 부위 불명의 전이암이라도 치료는 수술 및 방사선 요법이 근간을 이루고 있다²⁾¹¹⁾¹²⁾. 하지만, 경부 림프절 중대로 발현된 원발 부위 불명의 전이암에 대한 항암화학요법의 효과 및 경부 림프절에만 한정된 원발 부위 불명의 전이암에 대한 항암화학요법의 역할에 대해서는 아직까지 밝혀지지 않은 상태이다. 따라서 본 연구에서는 경부 림프절 중대로 발현된 원발 부위 불명의 전이암에 대한 항암화학요법의 역할 및 이러한 형태의 전이암의 예후에 영향을 미치는 인자를 찾는 것을 목표로 한다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1996년 1월부터 2002년 3월까지 서울대학교 병원 내과에 내원한 환자 중 내원 당시 처음 발현된 부위가 경부 림프절이면서, 원발 부위 불명의 전이암으로 진단된 84예를 연구 대상으로 하였으며 선정기준은 다음과 같다. 1) 조직학적으로 악성 종양이 증명되고, 2) 병력 조사, 이학적 검사, 말초혈액 검사, 혈청학적 검사, 소변검사, 대변 잠혈 검사, 흉부 X-선 검사, 흉부 또는 복부 CT로서 그 원발부위를 확인할 수 없으며, 3) 조직학적 조건이 조직을 얻은 부위의 원발 종양과 일치하지 아니하고, 4) 상기의 검사로 의심되는 원발부위에 대한 부가적인 진단적 검사로도 원발 부위를 밝히지 못하는 경우로 하였다. 경부 림프절의 위치는 Medina 등이 제시한 체계를 사용하였다(Table 1)¹³⁾.

2. 방법

모든 대상 환자들의 의무기록을 분석하여, 병력과 신체 검진 소견 및 나이, 신체 활력지수, 병리소견, 항암화학요법의 방법, 진단일, 반응, 각 치료의 시작일과 마감일, 각 치료마다의 진행일, 사망일 등을 조사하였다. 이외 마지막으로 방문한 날짜, 그리고, 사망한 이유도 조사하였다. 환자의 일반 혈액검사, 간기능을 포함한 생화학적 검사, 소변검사, 대변

Table 1. Cervical lymph node region according to Medina

Cervical lymph node region (level)	Localization of lymph node metastases
I	Submental, submandibular nodes
II	Jugulodigastric, upper jugular, upper posterior nodes
III	Mid jugular nodes
IV	Lower jugular nodes, supraclavicular nodes
V	Nodes of the posterior cervical triangle

잠혈 검사, 흉부 X-ray도 조사하였다. 원발 부위에 대한 정보를 위해 cytokeratin, leukocyte common antigen, neuron-specific enolase, chromogranin, S-100, HMB45, vimentin, PAS, estrogen receptor 등의 면역조직화학 검사도 같이 조사하였다. 이상의 검사에서 의심되는 원발 부위가 있을 경우 흉부 또는 복부 CT, 위십이지장 내시경, 대장 조영술, 직장 내시경, 유방 초음파 검사, 객담의 세포진 검사 등도 조사에 포함되었다.

3. 치료

각 환자에 대한 치료 결정은 침범 장기, 침범 정도, 환자의 활동도, 연령 등을 고려하여 결정되었다. 각 환자들은 초치료로 국소적 치료(방사선 치료, 수술 또는 수술 후 방사선 치료) 또는 항암화학요법(+/- 순차적 방사선 치료)을 시행받았다. 항암화학요법은 cisplatin(60~80mg/m²)을 포함한 복합항암화학요법이 주로 시행되었다. 전신 상태가 불량하거나 치료를 거부한 경우는 보존적 치료만이 시행되었다.

4. 평가 기준

치료에 대한 객관적인 반응을 완전관해(complete remission), 부분관해(partial response), 안정 병변(stable disease) 그리고, 진행(progressive disease)으로 평가하였으며, 평가 기준은 WHO 기준을 사용하였다¹⁴⁾.

5. 통계분석

생존기간의 중앙치는 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였으며, 비교는 log-rank test를 이용하였다. 생존기간은 진단일부터 사망일까지로 계산하였다. 생존 기간에 영향을 미치는 예후 인자는 단변수 분석(log-rank test)을 이용하였고, 독립적인 예후인자 및 위험인자의 대응비는 다변수 분석(Cox's proportional hazard model)을 이용하였다.

결 과

1. 환자 및 임상적 특징

총 84명의 환자가 선택되었으며, 이들의 평균 연령은 56.7세(18~82세)였고, 남성과 여성은 각각 54명(64%)과 30명(36%)이었다. 병리학적으로는 선암이 27명(32%)이었고, 편

평상피세포암과 미분화암은 57명(68%)이었다. 병의 진행 정도는 경부에만 국한되어 있는 경우(국소형)는 38명(45%)이었고, 경부외에 동시에 다른 부위에 침범되어 있는 경우(전신형)는 46명(55%)이었다. 같은 경부 림프절을 비교하였을 때는 쇄골상 림프절(level IV)에만 있는 경우는 28명(33%), level I~III 림프절이 같이 동반된 경우는 56명(67%)이었다. 경부 림프절 외에 침범된 장기의 수는 1개가 23명(27%), 2개가 16명(20%), 3개 이상이 7명(8%)이었다(Table 2). 이학적 검사 또는 방사선학적 검사로 경부외에 동반된 전이 장소는 림프절(종격동, 복강, 서혜부 등)이 37명(44%), 간 전이 12명(14%), 폐 전이 9명(11%),

골 전이 7명(8%), 흉막 전이 3명(4%), 기타 9명(11%)이었다.

선암은 편평상피세포암 및 미분화암에 비하여 전신형의 형태로 더 많이 발현하였다. 국소형인 경우는 level I~III 경부 림프절의 형태로 많이 발현하는데 비하여 전신형의 경우는 쇄골상 림프절(level IV)의 형태로 더 많이 발현하였다(Table 3).

Table 2. Characteristics of patients

Characteristics	
Mean age	56.7 years(18-82)
Sex	
Men	54(64%)
Women	30(36%)
Performance status	
0-2	68(81%)
3-4	16(19%)
Pathology	
Adenocarcinoma	27(32%)
Squamous cell carcinoma or undifferentiated carcinoma	57(68%)
Extent of disease	
Limited to cervical area	38(45%)
Spread outside cervical area	46(55%)
Localization of cervical lymph node	
Only SCN* (level IV)	28(33%)
Level I-III and SCN*	56(67%)
No. of involved organ site except neck	
0	38(45%)
1	23(27%)
2	17(20%)
≥3	7(8%)

* : Supraclavicular lymph node

2. 치료 및 치료에 대한 반응

초치료로 항암화학요법을 시행 받은 환자는 총 43명(52%)이고, 수술 또는 방사선 치료의 국소적 치료를 받은 환자는 20명(23%), 나머지 21명(25%)의 환자들은 불량한 전신 상태 또는 치료의 거부로 보존적 보살핌만을 받았다. 항암화학요법을 시행받은 환자 43명 중 15명은 방사선 치료를 순차적으로 시행받았으며, 나머지 28명의 환자들은 항암화학요법만 시행받았다. 항암화학요법으로는 cisplatin을 포함한 복합화학요법을 시행받은 환자들이 43명 중 38명(88%)이었으며, 5명(12%)은 cisplatin을 포함하지 않는 복합화학요법을 시행받았다. 국소적 치료를 시행받은 20명 중 방사선 치료를 시행한 환자는 12명이었고, 6명은 수술 후 방사선 치료를 시행 받았고, 나머지 2명은 수술만 시행받았다(Fig. 1).

초치료로 항암화학요법을 시행 받은 환자 43명 중 평가가

Table 3. Comparison with pathology and the localization of cervical lymph nodes according to the extent of disease

	Limited to cervical area	Spread outside	p value
Pathology			
Adenocarcinoma	7(8%)	20(24%)	0.013
SqCC, U/D [†] carcinoma	31(37%)	26(31%)	
Localization of cervical lymph node			
Only SCN* (level IV)	6(7%)	22(26%)	0.02
Level I-III and SCN*	32(38%)	24(29%)	

[†] : Squamous cell carcinoma, undifferentiated

* : Supraclavicular lymph node

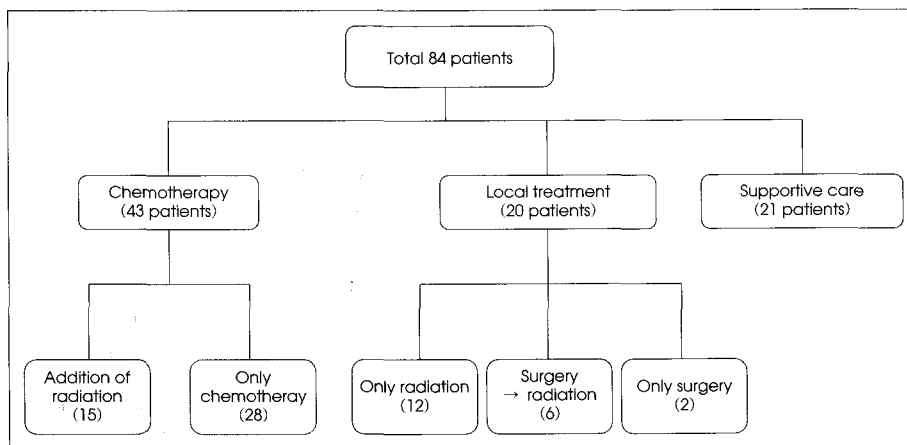


Fig. 1. Scheme of treatment (chemotherapy, radiation, surgery) for all 84 patients.

Table 4. Response rates according to the extent of disease and pathology

	Response rate	p value
Extent of disease		
Limited to cervical area	87.5%	0.012
Spread outside cervical area	47.8%	
Pathology		
Adenocarcinoma	64.3%	0.624
SqCC, U/D [†]	63.6%	

† : Squamous cell carcinoma, undifferentiated

Table 5. Median survival time and univariate survival analysis of patients with metastatic tumor of unknown primary

Variables	No. patients	Survival (months)	p value
AGE			
<60	49	9	0.3754
≥60	35	7	
Sex			
Men	54	12	0.2787
Women	30	6	
Performance status			
0-2	68	13	0.0001*
3-4	16	2	
Pathology			
Adenocarcinoma	27	6	0.0045*
Squamous cell carcinoma, U/D	57	12	
Extent			
Limited to cervical area	38	20	0.0008*
Spread outside cervical area	46	6	
Localization of cervical lymph node			
Only SCN [†] (level IV)	28	6	0.0501
Level I-III and SCN [†]	56	12	
No. of involved organ site except neck			
0	38	20	0.0001*
1	23	9	
2	17	4	
≥3	7	2	

* : Statistically significant

† : Supraclavicular lymph node

능한 환자는 39명이다. 이들 39명 중 경부 림프절에 국한된 국소형은 16명(41%)이었고, 경부 림프절 외에 다른 장기의 침범이 있는 전신형은 23명(59%)이었다. 국소형 16명 중 완전관해가 6명(37.5%), 부분관해가 8명(50.0%)으로 반응율은 87.5%였다. 전신형은 완전관해 2명(8.7%), 부분관해 9명(39.1%)로 반응율은 47.8%이었고, 병의 진행 정도에 따라 국소형에서 통계적으로 유의하게 좋은 반응을 보였다($p=0.012$). 조직학적 소견으로 나누어 살펴보면, 전암 환자에서 완전관해 2명, 부분관해 5명으로 전체 치료 반응율은 64.3%였고, 편평상피세포암과 미분화암 환자에서는 완

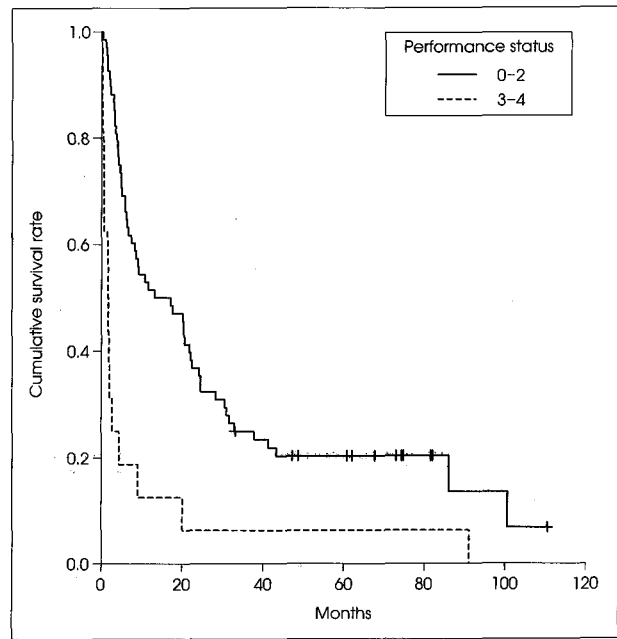


Fig. 2. Survival rates according to performance status.

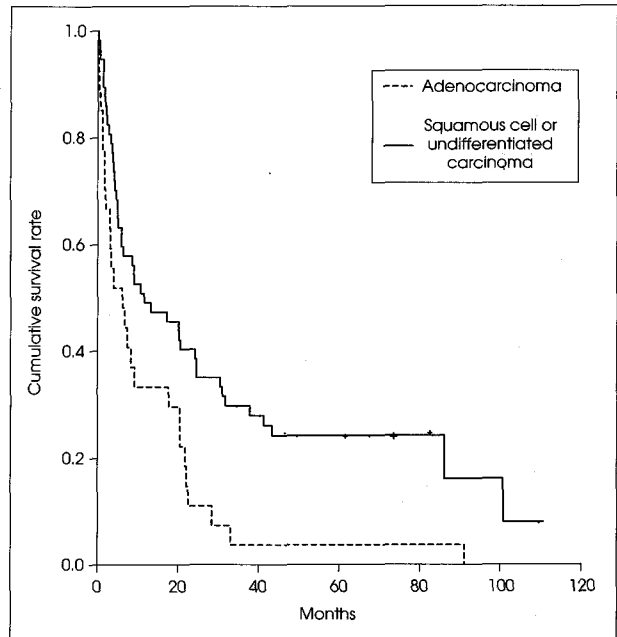


Fig. 3. Survival curves according to pathology.

전관해 6명, 부분관해 12명, 전체 치료 반응율 63.6%으로 조직학적 소견에 따른 반응율의 차이는 보이지 않았다($p=0.624$) (Table 4).

3. 생 존

대상 환자의 중앙 추적관찰기간은 6.4년이며, 중앙 생존기간은 9개월이었다. Table 5는 대상환자를 세부군으로 나누어 각 군별로 중앙 생존 기간을 나타내었고, 이를 단변수 분석하였다. 생존 기간에 영향을 미치는 예후 인자로는 신체 활

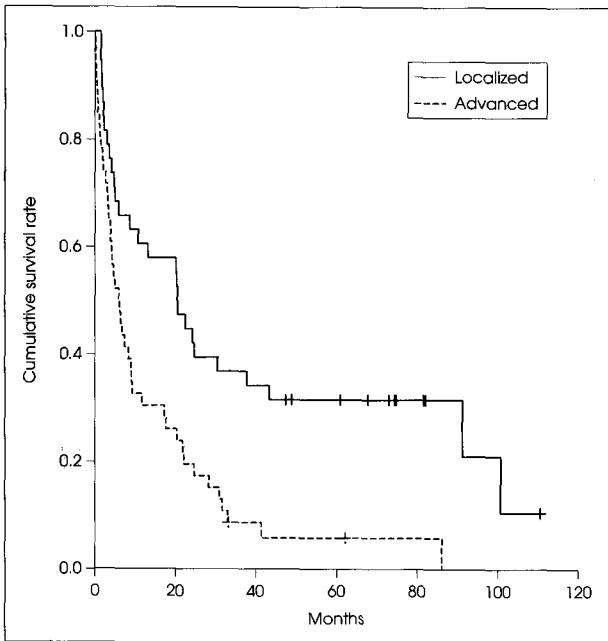


Fig. 4. Survival curves of patients with CUP localized to the neck compared with patients with CUP systemically involved.

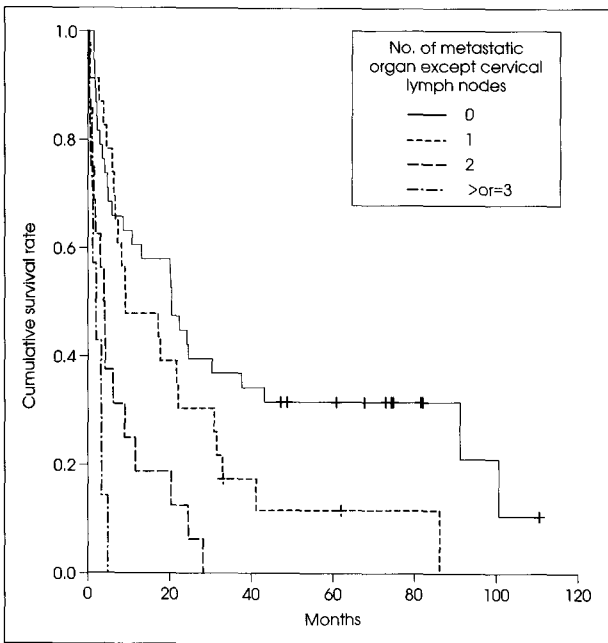


Fig. 5. Survival rates dependent on number of metastatic organs at diagnosis except cervical lymph nodes.

동도가 나뉠수록($p=0.0001$), 조직학적으로 선암인 경우($p=0.0045$), 진단 당시 경부 외에 타 장기에 전이성 병변이 있는 경우($p=0.0008$), 그리고 침범된 장기의 수가 증가할수록($p=0.0001$) 통계적으로 유의하게 생존기간이 짧았다(Fig. 2-5). 같은 경부 림프절 안에서 쇄골상 림프절만 침범했을 경우는 그렇지 않은 경우보다 짧은 생존기간을 나타내었으나, 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.0501$). 위의 단변수 분석을 바탕으로 다변수 분석(Cox's proportional hazard model)

Table 6. Multivariate survival analysis

	p value	Odds ratio (95% CI)
Poor performance status	<0.05*	3.24(1.74- 6.01)
No. of involved site		
1	0.044*	1.84(1.02- 3.33)
2	0.01*	3.05(1.56- 5.95)
3	<0.05*	8.99(3.52-22.95)
Pathology (adenocarcinoma)	0.100	
Location of neck node (SCN) †	0.349	

* : Statistically significant

† : Supraclavicular lymph node

을 시행하였다(Table 6). 다변수 분석에서는 나쁜 신체 활동도와 경부 림프절 외에 침범된 장기의 수가 통계적으로 의미 있는 예후 인자로 나타났으며, 대응 위험비(Odds ratio)는 나쁜 신체 활동도 3.24(95% CI : 1.74~6.01), 침범된 장기의 수가 한 개이면 1.84(95% CI : 1.02~3.33), 두 개이면 3.05(95% CI : 1.56~5.95), 세 개이면 8.99(95% CI : 3.52~22.95)이며, 침범된 장기의 수가 많아질수록 위험도가 높아졌다.

Table 2에 나오는 바와 같이 경부 림프절 중대로만 발현된 원발 부위 불명의 전이암은 전체 84명 중 38명(45%)였다. 이들을 초치료 방법에 따라 살펴보면 항암화학요법을 시행한 경우는 18명(47%), 수술 또는 방사선 치료의 국소적인 방법을 시행한 경우는 14명(37%), 아무 치료도 하지 않은 경우는 6명(16%)이었다. 항암화학요법을 초치료로 시행한 18명 중 10명은 순차적인 방사선 치료를 하였으며, 나머지 8명은 항암화학요법만 시행받았다. 국소적 치료를 받은 14명 중 7명은 방사선 치료 단독으로 시행되었고, 6명은 수술 후 방사선 치료가, 나머지 1명은 수술만 시행되었다(Fig. 6). 아무 치료를 받지 않은 6명을 제외한 32명의 환자를 대상으로 치료방법에 따른 생존기간의 차이가 있는지를 살펴보면, 항암화학요법을 시행한 군과 방사선 또는 수술의 국소적 치료를 시행한 군은 중앙 생존 기간이 각각 17개월과 20개월로 통계적 유의성은 없었다($p=0.3548$) (Fig. 7).

고 찰

일반적인 원발 부위 불명의 전이암의 조직형은 선암(45%)이 가장 흔하고, 그 다음으로 미분화(27%), 편평상피세포암(15%)의 순서이지만, 경부 림프절에 한정되어 발현하는 원발 부위 불명의 전이암은 편평상피세포암(65~76%)이 가장 흔하고, 미분화암(13~14%), 선암(13%)의 순서로 알려져 있다³⁻⁵⁾. 본 연구에서도 편평상피세포암과 미분화암이 가장 많은 부분을 차지하고 있었으며(64%), 그 다음으로는 선암이 차지하였다(36%). 하지만, 이전 연구들과 비교하여 보면

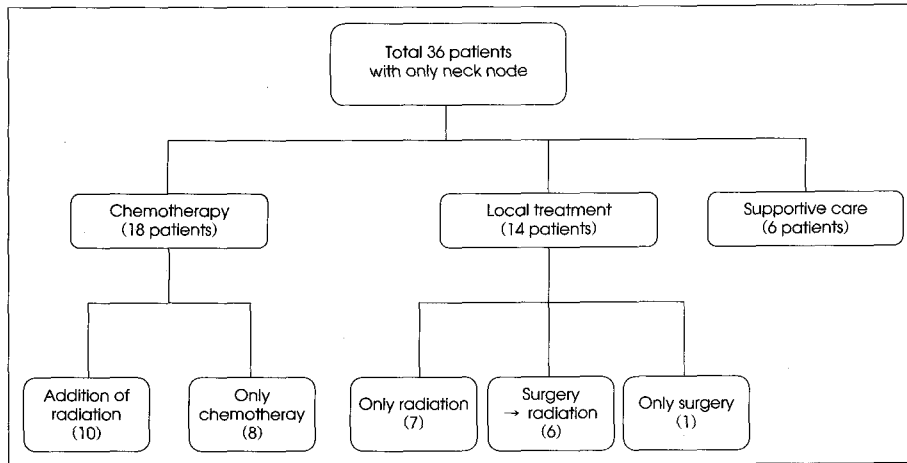


Fig. 6. Scheme of treatment for 36 patients presenting only neck nodes.

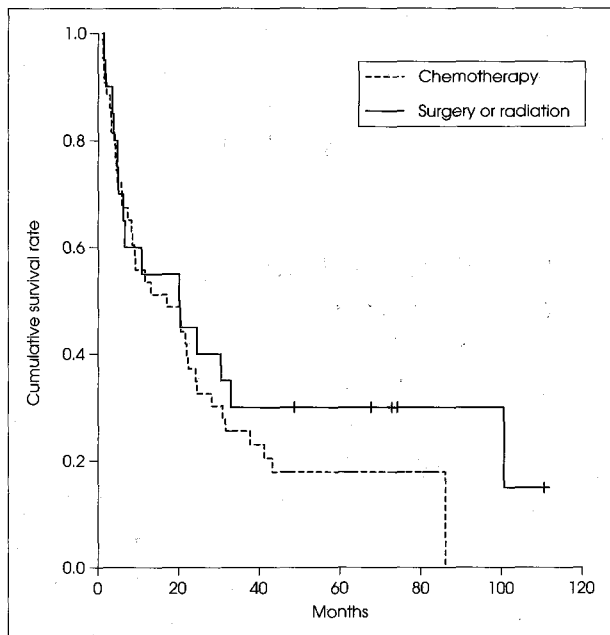


Fig. 7. Survival rates according to whether treatment was systemic chemotherapy or locoregional therapy.

선암이 좀 더 많은 부분을 차지하고 있는 특징을 가지고 있다. 일반적으로 level I~III로 발현하는 전이암은 두경부 중앙의 전이일 가능성이 많고, 반면에 쇄골상 림프절을 포함한 하부 림프절(level IV)을 침범하는 전이암은 폐, 유방, 위장관 중앙과 연관이 많은 것으로 보고되고 있다¹²⁾.

경부 림프절 종대로 발현하는 전이성 선암은 쇄골상 림프절에 침범하는 경우가 가장 많으며(76%), 주로 우측(33%) 보다는 좌측(53%)으로 발현하는 경향이 있고, 86%의 환자에서는 경부 외에도 동반된 다른 부분의 전이성 병변이 있다⁵⁾. 경부로 발현한 원발 불명의 전이암에서 조직학적 차이에 따른 임상적 양상 및 예후를 비교한 연구는 아직까지 거의 전무하다. 본 연구에서는 선암과 편평상피세포암 또는 미분화암에 따른 병의 침습 범위를 비교하였는데, 선암의 경우 경

Table 7. Comparison with initial treatment and the localization of cervical lymph nodes according to pathology

	Adenocarcinoma	SqCC, U/D*	p value
Initial treatment			
Chemotherapy	12 (19%)	31 (49%)	0.366
Radiation or surgery	4 (6%)	16 (25%)	
Localization of cervical lymph node			
Only SCN† (level IV)	15 (18%)	13 (15%)	0.004
Level I-III and SCN†	12 (14%)	44 (5%)	

* : Squamous cell carcinoma, undifferentiated

† : Supraclavicular lymph node

부에 국한된 예가 26%인데 비하여 편평상피세포암과 미분화암은 54%로 선암에서 전신적인 침범이 통계적으로 의미 있게 높았다(p=0.013). 또한 Table 7에 나타나는 바와 같이 경부 림프절에서의 위치도 조직학적 진단에 따라 차이가 있는데 편평상피세포암은 주로 level I~III 림프절을 침범하는데 비하여 선암은 주로 쇄골상 림프절(level IV)에 위치하였다(p=0.004). 선암과 편평상피세포암의 중앙 생존 기간을 비교하면, 각각 6개월과 12개월로 편평상피세포암에서 유의한 생존기간의 향상을 보임을 알 수 있다(p=0.0045). 이는 위에서 기술한 바와 같이 편평상피세포암에 비하여 선암의 경우 전신적 전이 소견이 많다는 점으로 잘 이해될 수 있다.

원발 부위 불명의 전이암에서 원발 부위를 찾기 위해서 어디까지 무슨 검사를 해야 할지 많은 논란이 있다. 원발 부위가 악성 림프종 또는 유방암, 난소암으로 진단된 경우는 그렇지 않은 경우보다 생존기간의 유의한 향상이 있다는 보고도 있지만¹⁶⁾, 이와는 반대로 원발 부위를 모르는 경우가 원발 부위를 찾은 경우보다 중앙 생존 기간이 더 길다는 연구도 있다³⁾. 사후 부검을 하더라도 원발부위가 발견되는 경우가 15~30% 밖에 없어 원발 부위를 찾아내는 것은 쉽지 않은 일이다¹⁷⁾. 경부 림프절 종대로 발현한 원발 부위 불명의

전이암의 경우, 림프절에 대한 조직검사와 면역조직화학 염색, 두경부 CT 외에 편도선을 포함한 비인두에 대한 무작위적인 조직 검사로 미세 원발 종양을 찾으면, 그렇지 않은 경우에 비해 생존률이 월등히 높았다(100% 대 58%)고 보고되고 있으며, 따라서 경부 림프절 종대로 발현한 환자들은 양측 편도절제술을 포함하여 광범위한 인후부의 조직검사가 필요하다는 연구 결과가 보고되고 있다⁴⁾. 원발 부위 불명의 전이암에서 진단 및 치료에 중요한 검사 중의 하나가 면역조직화학염색이다. 특히 cytokeratin 7과 20, 그리고 thyroid transcription factor 등은 선암의 원발 부위 감별에 매우 유용하다¹⁸⁾.

경부에 국한된 원발 부위 불명의 편평상피세포암의 치료는 방사선 치료와 수술 등의 국소적 치료가 많이 사용되고 있다. 연구마다 조금씩의 차이는 있지만, 수술 후 방사선 치료를 하는 경우, 중앙 생존기간은 40개월이며, 5년 생존율은 43~66%로 보고되고 있으며, 방사선 단독 치료는 중앙 생존기간이 17개월, 5년 생존율은 37%로 보고되고 있다²⁾³⁾⁵⁾¹⁹⁻²²⁾. 그에 비하여 경부에 국한된 경우 초치료로 항암화학요법이 바탕이 되는 치료를 시행한 연구는 많지 않다. Braud 등은 두경부에 국한된 원발 부위 불명의 편평상피세포암의 경우 N3 병변이면, 항암화학요법과 방사선 치료를 시행하는 경우 치료 반응률이 81%, 중앙 생존 기간이 37개월이 되고 국소적 치료(수술 후 방사선 치료 또는 방사선 단독 치료)보다 더 좋은 치료 반응을 및 생존기간의 연장을 보고하였다¹¹⁾. Jeremic 등은 항암화학요법(5-FU/cisplatin) 후 순차적 방사선 치료를 하였다니 완전관해 75%, 부분관해 8%, 그리고 중앙 생존 기간이 36개월이 됨을 보고하였고²³⁾, 또한 수술+/-방사선 치료군과 비교하였을 때 항암화학요법 후 순차적 방사선 치료군이 완전관해 73% 대 20%, 중앙 생존기간 34개월 대 22개월로 수술+/-방사선 치료군보다 유의한 생존기간의 향상을 가져옴을 보고하였다²⁴⁾. 본 연구에서는 경부 림프절 종대로 국한된 경우 초치료의 방법에 관계없이 항암화학요법 또는 국소적 치료 사이에 유의한 생존 기간의 차이는 없었다($p=0.3548$). 경부 림프절에 국한된 원발 부위 불명의 전이암에서 근치적 목적의 치료 후 재발된 환자들 중 경부 림프절의 국소 재발이 55%로 가장 많았지만, 원격 전이로 재발된 경우도 23%로 보고되고 있다²⁵⁾. 이 연구는 편평상피세포암과 미분화암을 대상으로 시행된 것으로 발견 당시 전신적 침범이 흔한 선암을 포함한다면, 더 높은 원격 전이로의 재발을 예상할 수 있다. 따라서 이러한 원격 전이를 예방하기 위해 초치료로 항암화학요법(+/-순차적 방사선 치료)를 시행하는 것은 충분히 고려될 만한 가치가 있다. 하지만, 초치료로서의 항암화학요법에 대한 역할을 밝혀내기 위해서는 향후 대규모의 전향적, 3상 연구가 필요할 것으로 사료된다.

일반적으로 원발 부위 불명의 전이암의 경우, 조직형으로는 편평상피세포암, 신경내분비암일 경우, 경부 림프절만 침범하며, 침범된 장기의 수가 적을수록, 신체 활동도가 0~1로 좋을 경우, 초치료에 대한 반응이 좋을 경우, 원발 부위가 밝혀진 경우 좋은 예후를 보인다고 알려져 있으며, 이와는 반대로 선암의 조직형을 가지고 있는 경우, 쇄골상 림프절, 간, 폐, 골, 부신 전이가 있는 경우, 3개 이상의 침범된 장기를 가질 경우, 신체 활동도가 나쁜 경우, 원발 부위를 모르는 경우는 나쁜 예후를 보인다고 알려져 있다²⁶⁻²⁹⁾. 특히 경부 림프절에만 국한된 원발 부위 불명의 전이암의 경우 전술한 예후 인자 외에 림프절의 병기, 진단 당시 타 기관에의 전이 여부, 연령, 림프절 피막을 뚫고 퍼졌는지 여부, 방사선 치료의 조사 범위 등이 예후 인자로 제시되고 있다⁵⁾¹⁵⁾. 본 연구의 단변수 분석을 통해서서는 나쁜 신체 활동도, 조직형으로는 선암일 때, 경부 외에 타 장기에 전이된 소견이 있는 경우, 침범된 장기의 수가 많을수록 통계적으로 유의하게 나쁜 예후 인자로 나왔으며, 경부 림프절 내에서는 쇄골상 림프절에만 침범하고 있는 경우 통계적 유의성은 없지만 나쁜 예후 인자로의 경향을 나타내고 있다. 이외 연령, 성별은 예후에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. Cox's proportional hazard model을 이용한 다변수 분석에서는 환자의 신체 활동도와 경부 림프절 외에 침범된 장기의 수가 위험 인자로 나타났다. 이는 일반적인 원발 부위 불명의 전이암에 있어서의 예후 인자와 일치하는 것으로 경부 림프절로 발현하는 원발 부위 불명의 전이암도 일반적인 원발 부위 불명의 전이암의 예후 인자가 역시 중요한 역할을 함을 알 수 있다.

결론

경부 림프절 종대로 진단되는 원발 부위 불명의 전이암은 일반적인 원발 부위 불명의 전이암에 비하여 편평상피세포암의 비율이 높으며, 더 좋은 예후를 보였다. 국소형의 경우 항암화학요법(+/- 순차적 방사선 치료)만으로도 87.5%의 반응률을 보이며, 초치료로 항암화학요법과 국소적 치료는 비슷한 효과를 나타내었다. 신체 활동도와 진단 당시 동시에 전이된 장기의 수가 예후에 중요한 인자였다.

중심 단어: 원발부위불명 · 경부림프절전이 · 항암화학요법 · 병합요법.

References

- 1) Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, et al: Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med.* 1988;148:2035-2039

- 2) Strojan P, Anicin A: *Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. Radiother Oncol. 1998;49:33-40*
- 3) Issing WJ, Taleban B, Tauber S: *Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2003;260:436-443*
- 4) Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U: *Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). Eur Arch Otorhinolaryngol. 2002;259:325-333*
- 5) Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J, et al: *Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. Acta Otolaryngol. 2002;122:569-574*
- 6) Altman E, Cadman E: *An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. Cancer. 1986;57:120-124*
- 7) Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, et al: *Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. Head Neck. 1998;20:674-681*
- 8) 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*
- 9) Harper CS, Mendenhall WM, Parsons JT, et al: *Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. Head Neck. 1990;12:463-469*
- 10) Wang RC, Goepfert H, Barber AE, Wolf P: *Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:1388-1393*
- 11) de Braud F, Heilbrun LK, Ahmed K, et al: *Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck. Advantages of an aggressive treatment. Cancer. 1989;64:510-515*
- 12) Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R: *Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Rev. 2004;30:153-164*
- 13) Medina JE: *A rational classification of neck dissection. Otolaryngol Head Neck Surg. 1989;100:169-176*
- 14) Green S, Weiss GR: *Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. Invest New Drugs. 1992;10:239-253*
- 15) Lee NK, Byers RM, Abbruzzese JL, Wolf P: *Metastatic adenocarcinoma to the neck from an unknown primary source. Am J Surg. 1991;162:306-309*
- 16) Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al: *Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol. 1995;13:2094-2103*
- 17) Hillen HF: *Unknown primary tumours. Postgrad Med J. 2000;76:690-693*
- 18) Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R: *Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer. 2004;100:1776-1785*
- 19) Talmi YP, Wolf GT, Hazuka M, Krause CJ: *Unknown primary of the head and neck. J Laryngol Otol. 1996;110:353-356*
- 20) 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*
- 21) Medini E, Medini AM, Lee CK, et al: *The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. Am J Clin Oncol. 1998;21:121-125*
- 22) 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*
- 23) Jeremic B, Zivic DJ, Matovic M, Marinkovic J: *Cisplatin and 5-fluorouracil as induction chemotherapy followed by radiation therapy in metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary tumor localized to the neck. A phase II study. J Chemother. 1993;5:262-265*
- 24) Jeremic B, Djuric LJ, Jevremovic S, et al: *Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary tumor localized to the neck. J Chemother. 1992;4:41-45*
- 25) 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*
- 26) Pasterz R, Savaraj N, Burgess M: *Prognostic factors in metastatic carcinoma of unknown primary. J Clin Oncol. 1986;4:1652-1657*
- 27) Briasoulis E, Pavlidis N: *Cancer of Unknown Primary Origin. Oncologist. 1997;2:142-152*
- 28) Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al: *Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. Clin Cancer Res. 1999;5:3403-3410*
- 29) Cho EK, Lee KS, Jung CW, et al: *Clinical Characteristics and Prognostic Factor of Metastatic Tumor of Unknown primary. J Korean Cancer Assoc. 1999;31 (3):607-616*