

횡격막 아래 장기에서 발생한 악성 종양의 경부림프절 전이 사례 분석

김진일¹ · 송슬기² · 석준결² · 이민형¹ · 한성준¹ · 정영호² · 안순현¹ · 정우진^{2*}

서울대학교병원 이비인후과¹, 분당서울대학교병원 이비인후과²

Cervical lymph node metastasis form non-head & neck sites: below diaphragm

Jinil KIM, MD¹, Seulki SONG, MD², Jungirl SEOK, MD², Minhyung LEE, MD¹, Sung Jun HAN, MD¹,
Young Ho JUNG, MD, PhD², Soon Hyun AHN, MD, PhD¹, Woo-Jin JEONG, MD, PhD^{2*}

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea¹
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam,
South Korea²

= Abstract =

Background/Objectives: Cancers of the abdominal or pelvic organ rarely metastasize to the cervical lymph nodes. Although it indicates distant metastasis, perceivable prolongation of survival or cure may be possible in selected cases. We sought to identify patients with cervical metastasis from cancers below the diaphragm and identify patients who may benefit from aggressive treatment.

Materials & Methods: From 2009 to 2017, patients with pathologically confirmed metastatic cervical lymph nodes originating from below the diaphragm were included for analysis. Patient demographics, cancer characteristics, treatment course, and clinical outcomes were analyzed.

Results: 208 patients were identified. Left supraclavicular node (Virchow's node) was the most frequently involved. Irrespective of treatment, survival for uterine cervical and ovarian cancers was significantly longer than that of other primaries. Patients with isolated cervical metastasis (oligometastasis) had significantly longer median survival compared to patients with concomitant bone, lung, brain, and mediastinal metastases.

Conclusion: Although cervical metastasis from cancers of the abdominal and pelvic organ represent distant metastasis, patients with uterine cervix and ovary primary and oligometastatic lesions may benefit from aggressive treatment. Prudent patient selection and further investigation is warranted.

Key Words : Distant metastasis, Supraclavicular lymph node, Oligometastasis

서론

두경부암에서 경부림프절 전이(cervical lymph node

metastasis는 흔히 발생하며 치료 계획 수립에 있어서 경부림프절에 대한 적절한 조치 없이 두경부암의 치료를 시행하는 것은 불가능에 가깝다.¹⁾ 한편, 복강이나 골반 등 두경부 외의 장기의 암종이 경부림프절로 전이를 하는 경우는 드물다.²⁾ 이 중 악성종양을 강력하게 시사하는 것으로 알려진 좌측 쇄골상부림프절 비대(supraclavicular lymph node는 Virchow's node라고도 불리며 주로 복강 내 장기에서 발생한 종양이 전이되는 위치이다.³⁾

두경부암에서 경부림프절로의 전이는 구역전이(regional metastasis에 해당하나 두경부를 제외한 신체 부위에서의 전이는 원격전이(distant metastasis로 간주되므로 치료 방침에 현격한 차이가 난다. 복강이나 골반 내 장기에서 발

Received : August 3, 2018

Revised : August 13, 2018(1차) / October 4, 2018(2차)
October 23, 2018(3차)

Accepted : October 23, 2018

+Corresponding author: Woo-Jin JEONG, MD, PhD

Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, South Korea. 82, Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7413, Fax: +82-31-787-4057
E-mail: safar@snubh.org

생한 암종이 경부림프절로 원격전이된 경우는 원칙적으로 고식적 치료palliative therapy의 적응증이 되지만, 경우에 따라 적극적인 치료가 완치 혹은 의미 있는 생존 기간의 연장을 가져오는 경우를 볼 수 있다.²⁾

이에, 본 연구에서는 복강 및 골반 등의 횡격막 이하 장기에서 발생한 암종이 경부로 전이된 사례들을 분석하여 해당 환자들의 임상적 특성을 파악하고, 해당 환자들에 대한 치료가 어떻게 이루어 지고 있는지 살펴보고 치료방침 결정에 어떤 점을 고려해야 할 지에 대해 생각해 보고자 한다.

대상 및 방법

2009년부터 2017년까지 단일 의료기관에서 복강 및 골반 등의 횡격막 이하 장기에서 발생한 암종으로 확진된 환자 중 경부림프절의 미세침흡인술fine needle aspiration 또는 총생검core needle biopsy에서 해당 암종의 원격전이를 진단받은 환자들을 대상으로 하였다. 원발부위가 두경부와 안과 영역의 암, 혈액암, 피부암, 폐암, 식도암, 그리고 뇌종양인 환자들은 분석 대상에서 제외하였다. 총 208명의 환자가 확인되었고, 이 환자들의 원발암, 전이 위치, 전이암에 대한 치료 방법, 전이가 발견된 시점으로부터의 생존 기간 등을 후향적 의무기록 분석을 통하여 조사하였다. 생존 기간은 최초 경부전이 발견 날짜로부터 최종 추적관찰 날짜까지의 개월 수로 정의하였다.

통계는 SPSS ver 20.0(SPSS Inc, Chicago, IL)을 이용하여 One-way ANOVA, student t- test, Logistic regression analysis 를 시행하였으며 통계학적 유의 수준은 95% 이상($P<.05$)으로 하였다.

결과

환자들의 평균 연령은 60.5세, 116명이 남성, 92명이 여성이었다. 연구 대상을 경부전이 발견 시점 별로 분류해 보면 원발암과 같은 시점에 경부전이가 발견된 환자(synchronous)가 121명, 원발암 치료 중 경부전이가 발견된 환자(metachronous)가 16명, 치료 후 재발로 경부전이가 나타난 환자(recurrent)가 71명이었다. 경부 전이가 발견된 환자들의 복강이나 골반 내 장기 원발암 중 가장 흔한 부위는 위였고, 대장과 직장, 자궁경부와 난소가 뒤를 이었다(Table 1).

원발암과 관계없이 가장 흔한 경부전이 위치는 좌측 쇄골상부림프절(Virchow's node)로 나타났다. 174 명의 환자가 좌측, 14 명의 환자가 우측, 20명이 환자가 양측

경부림프절 전이를 보였다. 하나 이상의 좌측 쇄골상부림프절 전이가 있는 환자는193명으로 전체의 92.8%에 달했다(Table 2).

환자들의 경부전이가 발견된 과정을 살펴 보면, 89명(42.8%)의 환자들이 폐 전이를 감별하기 위해 촬영한 흉부

Table 1. Basic characteristics of patients

Article	Attributes	No	%
Age	(mean)	60.5	
Sex	male	116	55.8
	female	92	44.2
Interval	synchronous	121	58.2
	metachronous	16	7.7
	recurrent	71	34.1
Primary cancer	stomach	61	29.3
	colon	37	17.8
	rectum	15	7.2
	uterine cervix	13	6.3
	ovary	13	6.3
	liver	12	5.8
	gall bladder	12	5.8
	prostate	9	4.3
	pancreas	8	3.8
	kidney	7	3.4
	bladder	7	3.4
	biliary tract	7	3.4
	ureter	2	1.0
anus	2	1.0	
jejunum	1	0.5	
endometrium	1	0.5	
adrenal	1	0.5	

Table 2. Characteristics of cervical metastasis

Side	Level	No	%
Right	I-III	3	1.4
	IV-V	11	5.3
	I-VI	0	0.0
	subtotal	14	6.7
Left	I-III	1	0.5
	IV-V	165	79.3
	I-VI	8	3.8
	subtotal	174	83.7
Bilateral	I-III	0	0.0
	IV-V	19	9.1
	I-VI	1	0.5
	subtotal	20	9.6
Gross total	I-III	4	1.9
	IV-V	195	93.8
	I-VI	9	4.3
	total	208	100.0

전산화단층촬영(CT)에서 우연히 발견된 경우이고, 55명(26.4%)의 환자들은 전신 전이를 확인하기 위한 양전자 단층촬영(PET)을 통해 처음 발견되었다. 경부 종괴가 보이거나 만져져서 진단이 된 경우는 56명(26.9%)이었다. 경부 종괴가 먼저 만져져서 원발 부위를 확인하는 과정에서 복강 또는 골반 내의 암종이 진단된 환자는 14명(6.7%)이었다.

경부 전이암에 대한 치료로 항암화학치료만을 받은 환자는 138명으로 66.3%에 해당하며, 다른 치료와 함께 항암화학 치료를 받은 환자는 150명으로 전체 환자의 72.1%이었다. 진행된 병기로 치료를 받지 못하거나 치료를 거부한 환자들도 있었다(n=32, 15.4%). 일부 환자들은 경부 전이암 치료를 위해 수술을 받았는데(n=13, 6.2%), 수술을 받은 환자들의 원발암은 신장암(n=9, 4.3%)과 난소암(n=3, 1.4%)이었다. 경부전이암에 대해 수술적 치료를 받은 환자들 중 6명은 경부림프절청소술comprehensive neck dissection을 받았고, 7명은 림프절절제술lymphadenectomy을 받았다.

복강이나 골반 내 장기에서 발생한 종양이 경부림프절로 전이된 것은 원격전이이므로 병기상 4기(AJCC 7판)에 해당하지만 전체의 6.3%에 해당하는 13명의 환자들이 완치를 목표로 치료를 받았다(Table 3). 경부림프절에 대한 치료방법은 원발부위에 따라 상이하였는데, 자궁경부암 5례 전부 항암화학치료를 받았고, 신장암 3례는 모두 수술을 받은 것으로 나타났다. 적극적 치료를 받은 환자 13명 중 6명이 수술을 기반으로한 치료를 받은 것으로 나타났다.

생존기간에 대한 단변량 분석 결과 난소암과 자궁경부

암은 다른 암 환자들과 비교해 경부전이 발견 후 생존기간이 유의하게 긴 것으로 확인되었고, 간 및 담도암 환자들은 다른 암 환자들과 비교해 경부전이 발견 후 생존기간이 짧은 것으로 확인 되었다(Table 4, Fig. 1). 또한, 경부림프절에만 국한되어 전이된 경우oligometastasis는 골, 폐, 뇌, 종격동 등의 전이가 동반된 경우에 비해 생존기간이 더 긴 것으로 나타났다(Table 4). 또한, 여성, 우측 쇄골상부림프절로 전이된 경우, 수술과 방사선치료를 포함한 적극적인 치료를 받은 경우 생존율이 높아진 것

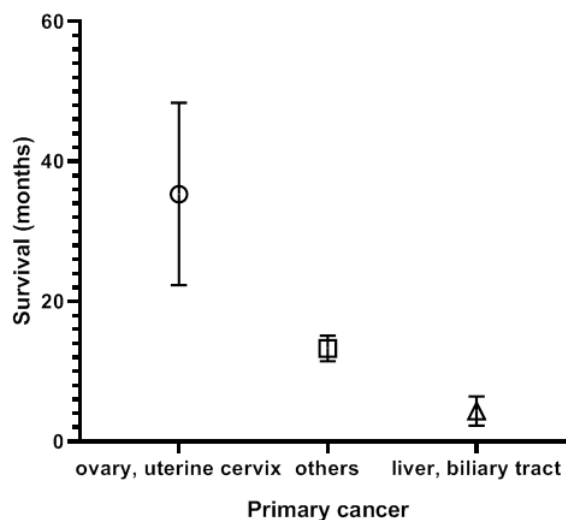


Fig. 1. Comparison of mean survival according to primary site. Patients with ovarian cancer or uterine cervix cancer were found to have a mean survival of 35.35 months from the time of detection of neck metastasis. Patients with caners of the liver or biliary tract were found to have a mean survival of 4.37 months. Patients with cancer other than the above-mentioned cancers had a mean survival of 13.3 months. The graph shows mean survival time and 95% CI.

Table 3. Summary of patients who received treatment for neck metastasis with curative intent

No	Age	Primary tumor site	Site of metastasis	Treatment modality for neck	Survival duration (months)	Treatment outcome
1	47	uterine cervix	Left SCN	surgery, CTx	134.3	AWD
2	64	uterine cervix	Right SCN	CTx	107.5	NED
3	53	uterine cervix	Left SCN	CTx, RT	74.3	AWD
4	54	uterine cervix	Left SCN	CTx, RT	25.1	AWD
5	60	uterine cervix	Left SCN	CTx	19.9	NED
6	71	ovary	Bilat SCN	CTx	63.8	AWD
7	51	ovary	Left SCN	surgery	31.5	NED
8	37	stomach	Left SCN	RT	48.6	NED
9	71	stomach	Left SCN	CTx, RT	35.7	AWD
10	57	gall bladder	Left SCN	surgery	19.2	AWD
11	39	kidney	Left Lv II-V	surgery	18.9	FUL
12	65	kidney	Left SCN	surgery, CTx	8.9	AWD
13	23	kidney	Left SCN	surgery	3.2	NED

SCN, supraclavicular node; RT, radiotherapy; CTx, chemotherapy; NED = no evidence of disease; AWD = alive with disease; FUL= follow up loss

Table 4. Univariate analysis for survival after the diagnosis of neck metastasis

Factor	Attributes	N	Mean	P-value
Gender*	F	92	18.2	.038 [§]
	M	116	12.9	
Age*	≤60	102	15.3	.975
	>60	106	15.2	
Primary site [†]	Ut cervix & Ovary	29	35.3	<.001 [§]
	Others	163	13.3	
	Liver & Biliary tract	19	4.37	
Detection method*	Imaging (routine f/u)	150	16.3	.227
	Palpation (P/E)	56	13.0	
Oligometastasis*	Single	102	19.1	.002 [§]
	Concomitant	106	11.5	
Metastatic level [†]	R) SCN	11	28.9	.035 [§]
	L) SCN	160	14.3	
	B) SCN	17	11.8	
	Others	20	17.9	
Treatment intent [†]	Curative	13	45.5	<.001 [§]
	Palliative	161	15.3	
	None	24	4.1	
Treatment modality [†]	OP	13	28.6	.953
	RT	13	26.6	
	CTx	147	15.8	

*Independent-sample t-test; [†]One-way ANOVA; [§]statistically significant; SCN, supraclavicular node OP CTx RT

Table 5. Multivariate analysis for survival after the diagnosis of neck metastasis

Factor	Attributes	B	Exp(B)	Sig.
Gender	F	-	-	.916
Age	≤60	-	-	.351
Primary site	Ut cervix & Ovary	1.345	3.838	.006 [†]
Oligometastasis	Single	.597	1.817	.041 [†]
Metastatic level	R) SCN	-	-	.399

*Logistic regression analysis, forward conditional method; [†]statistically significant

을 확인할 수 있었다.

경부 전이에 대한 치료를 결정하는데 영향을 줄 수 있는 임상적 변수들을 로지스틱 회귀분석을 통하여 분석한 결과 원발암이 자궁경부암이나 난소암인 경우와 경부림프절 단독전이된 경우 생존기간이 통계적으로 긴 것으로 나타났으며, 나이, 성별, 전이된 경부림프절 구역은 생존기간에 통계적으로 유의미한 영향이 없었다(Table 5).

고찰

좌측 쇄골 상부 림프절 비대의 감별진단에 있어 골반이나 복강내 장기에서 발생한 암의 전이를 고려해야 한다. Ellison 등은 309건의 쇄골상부림프절 세침흡인 검사

를 분석한 후향적 연구를 통해, 쇄골상부림프절 비대의 47%는 전이암, 8%는 림프종으로 총 55% 정도가 악성종양이라는 수치를 제시한 바 있다.⁴⁾ 좌측 쇄골상부림프절은 역사적으로 Virchow's node라고도 하며, 특히 위암의 경부 전이에서 특징적인데, 위암의 경우 Virchow's node의 전이 없이 다른 경부림프절 전이가 발견된 경우는 거의 없는 것으로 알려져 있다.²⁾ 복강이나 골반 내 장기의 림프 배액은 흉선을 통해 좌측 쇄골하정맥subclavian vein으로 들어가게 되는데, 전이암으로 인해 이 배액로에 문제가 생겨 역류가 일어나는 것이 쇄골상부림프절 전이 과정을 설명하는 가설로 알려져 있다.⁵⁾ Cervin 등은 152건의 초음파 유도하 침생검 데이터를 통해 복강이나 골반 내 장기에서 발생한 원발암이 경부전이를 하는 경우 거의 대부분이 좌측 쇄골상부림프절로 전이되는 것을 증명한 바 있다.⁶⁾ 여러 선행 연구를 통해 알려진 바와 같이, 본 연구에서도 복강이나 골반 내 장기에서 발생한 암이 경부로 전이되는 경우 대부분 좌측 쇄골상부림프절로 전이되는 것을 확인하였다.

본 연구에서 특징적으로 확인된 점은, 복강이나 골반 내 장기에서 발생한 암의 원격전이가 경부림프절에만 국한되는 경우는 골, 폐, 뇌, 종격동 전이가 함께 있는 경우에 비해 생존기간이 길다는 점이다. 경부림프절 전이 외

에 다른 원격전이 없이 전이암에 대해 수술적 치료를 받은 경우가 10례(9.8%)인 반면, 골, 폐, 뇌, 종격동 전이가 함께 있는 경우 경부전이암에 대해 수술을 받은 경우는 3례(2.8%)에 불과한 것으로 나타나, 다른 원격적이 없이 경부림프절 전이만 있는 환자들이 조금 더 적극적인 치료를 받았다고 유추해 볼 수 있다.

또한, 원발암의 종류 별로 경부전이가 발견된 시점부터의 생존기간을 비교한 결과, 자궁경부암과 난소암 환자들의 생존 기간이 다른 암에 비해 통계적으로 생존기간이 길고, 간암과 담도암 환자들의 생존 기간이 다른 암에 비해 짧은 것으로 나타났다. 이는 원발암의 특성에 따른 것으로, 간담도계 암이 자궁경부암이나 난소암 보다 공격적이기 때문으로 생각된다. 추후 원인에 대한 정확한 분석이 이루어져야 할 것이다.

신장이나 난소에서 발생한 암종은 종양감축술(cytoreductive surgery)이 생존기간에 도움이 되는 것으로 알려져 있어 전이암에 대해서도 적극적으로 수술을 하고 있다.^{7,8)} Pritchky 등은 두경부로 전이된 신세포암의 경우 수술이 가장 우선적으로 고려되어야 할 치료 방법이며, 환자의 상태에 따라 방사선치료를 고려할 수 있고, 수술 후 재발한 암에 대해 항암치료를 생각해 볼 수 있다는 의견을 제시한 바 있다.⁹⁾ Lieder 등은 671명의 신세포암 환자들에 대한 후향적 분석을 통해 진단 시점으로부터 24개월 뒤를 기준으로 3.3%의 환자들에서 두경부 전이가 발견되었고, 해당 환자들은 모두 전이암을 절제하는 수술을 받았으며 치료 후 23%의 환자들이 생존했기 때문에 완치를 목적의 치료를 권고함에 있어 주저할 필요가 없음을 주장하였다.¹⁰⁾

본 연구는 단일 기관의 후향적 연구로서 그 한계가 명백하다. 하지만 본 연구의 주제가 앞으로는 전향적 연구로 설계가 될 가능성이 거의 없다는 점을 감안할 때 본 연구의 결과가 시사하는 바는 임상에서 충분히 고려할만하다고 판단된다. 복강 및 골반 내 장기의 경부림프절 전이에 대한 치료에 있어 현재까지 발표된 논문이 많지 않아 과학적 근거에 따라 치료방침을 결정하는데 제약이 따른다. 여러 기관에서 복강 및 골반 내 장기의 경부림프절 전이에 대한 치료 경험과 통계를 제시한다면, 메타분석을 통해 과학적 근거를 축적할 수 있을 것으로 기대한다.

이상의 내용을 바탕으로, 복강 및 골반 내 장기에서 발생한 암종이 경부로 전이된 경우 원발암의 종류와 경부림프절 전이 외 다른 원격전이 유무가 중요한 예후 인자임을 확인할 수 있었다. 원발부위가 자궁경부암이나 난소암인 경우, 그리고 단일 원격전이인 경우에는 적극적인 치료가 환자의 예후에 긍정적인 영향을 줄 수 있을 것으로 보여 이러한 환자들의 치료에 고려해야 할 것으로 판단된다.

References

- 1) Feng Z, Li JN, Li CZ, Guo CB. *Elective neck dissection versus observation in the management of early tongue carcinoma with clinically node-negative neck: a retrospective study of 229 cases.* *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:806-810.
- 2) Lopez F, Rodrigo JP, Silver CE, Haigentz M, Jr., Bishop JA, Strojan P, et al. *Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites.* *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E2374-2385.
- 3) Streu E. *Virchow's Node and Carcinoma of Unknown Primary.* *Oncol Nurs Forum.* 2015;42:688-690.
- 4) Ellison E, LaPuerta P, Martin SE. *Supraclavicular masses: results of a series of 309 cases biopsied by fine needle aspiration.* *Head Neck.* 1999;21:239-246.
- 5) Negus D, Edwards JM, Kinmonth JB. *Filling of cervical and mediastinal nodes from the thoracic duct and the physiology of Virchow's node--studies by lymphography.* *Br J Surg.* 1970;57:267-271.
- 6) Cervin JR, Silverman JF, Loggie BW, Geisinger KR. *Virchow's node revisited. Analysis with clinicopathologic correlation of 152 fine-needle aspiration biopsies of supraclavicular lymph nodes.* *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119:727-730.
- 7) Pomel C, Jeyarajah A, Oram D, Shepherd J, Milliken D, Dauplat J, et al. *Cytoreductive surgery in ovarian cancer.* *Cancer Imaging.* 2007;7:210-215.
- 8) Patel MI, Beattie K, Bang A, Gurney H, Smith DP. *Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: inequities in access exist despite improved survival.* *Cancer Med.* 2017;6:2188-2193.
- 9) Pritchky KM, Schiff BA, Newkirk KA, Krowiak E, Deeb ZE. *Metastatic renal cell carcinoma to the head and neck.* *Laryngoscope.* 2002;112:1598-1602.
- 10) Lieder A, Guenzel T, Lebentrau S, Schneider C, Franzen A. *Diagnostic relevance of metastatic renal cell carcinoma in the head and neck: An evaluation of 22 cases in 671 patients.* *Int Braz J Urol.* 2017;43:202-208.