

원발 부위 불명암으로 발현된 호르몬 수용체 음성의 전이성 유방암 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

김환일 · 이강원 · 유은상 · 김홍준 · 송지영 · 전지호 · 서재홍

Hormone Receptor-negative Metastatic Breast Cancer Presented as Cancer from an Unknown Primary Site

Hwan Il Kim, Kang Won Lee, Eun Sang Yu, Hong Jun Kim, Ji Young Song, Ji Ho Jeon, and Jae Hong Seo

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

A 37-year-old woman was admitted to our hospital because of cervical and axillary lymphadenopathy that developed after delivery. An axillary lymph node biopsy revealed metastatic adenocarcinoma. Immunohistochemical staining indicated that the tumor cells expressed c-ErbB-2, but were negative for the estrogen and progesterone receptors. No definite evidence of breast cancer was detected. The patient underwent chemotherapy for suspected metastatic breast cancer. She complained of swelling in the left breast 22 months later, and a biopsy showed invasive ductal carcinoma. Here, we report a case of hormone receptor-negative occult breast cancer in a patient with cervical and axillary lymphadenopathy presenting as a cancer with an unknown primary site. (Korean J Med 2015;89:728-732)

Keywords: Carcinoma, Ductal; Breast neoplasm; HER-2 (c-erbB-2 gene over expression) positive; Unknown primary neoplasm

서 론

원발 부위 불명암(cancer of unknown primary site)은 종양의 원발 부위가 확인되지 않는 암으로서 전 세계에서 10번째로 진단빈도가 높은 암이며, 전체 진단되는 암중의 3-5% 정도의 비율로 나타나고 있다[1]. 2013년 National Comprehensive Cancer Network guideline에 따르면 axillary lymph node에서 adenocarcinoma나 분류되지 않은 carcinoma가 확인되었을 경

우에는 원발 부위암의 확인을 위해서 경부, 가슴, 복부 컴퓨터 전산단층촬영을 시행하고, 여성의 경우에는 유방암을 배제하기 위해서 유방촬영사진 및 면역화학 검사 등을 시행하게 된다. 잠복 원발 유방암(occult primary breast cancer)은 유방에 임상적이나 검사상 특별한 소견 없이 국소 림프절이나 원위 림프절(주로 액와 림프절)에 처음으로 종양이 나타난다. 유방암의 0.1-0.8% 정도는 잠복 원발 유방암의 형태로 나타나는 것으로 보고되고 있다[2]. 임상적인 특징과 면역화학적

Received: 2014. 8. 14

Revised: 2014. 10. 2

Accepted: 2015. 7. 30

Correspondence to Jae Hong Seo, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea

Tel: +82-2-2626-3059, Fax: +82-2-862-6453, E-mail: cancer@korea.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

염색 결과가 일치하였을 때, 분자유전학적인 검사들이 원발 부위 불명암에 대해 특정부위에 대한 보다 성공적인 치료의 근거가 될 수 있다[3].

그러나 이러한 잠복 원발 유방암이 호르몬 수용체가 음성이며, 액와 림프절에 국한되지 않은 원발 부위 불명암 형태로 나타나면 종양의 유전자발현 분석이 없이는 그 원발 부위를 유방암으로 진단하기가 어렵다. 그러나 유전자발현 분석 검사의 경우 모두 아직까지 전향적인 연구 결과가 없는 제한이 있으며[4], 국내에서 유전자발현 분석검사는 시행 또한 용이하지 않은 형편이다.

저자들은 호르몬 수용체 검사상 음성을 보인 경부 림프절 및 액와 림프절의 전이성 원발 부위 불명암 환자에서 진단 후 22개월 동안 세 번에 걸쳐 항암 치료를 바꾸어 시행하던 중 원발 유방암이 확인된 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자 37세

주 소: 좌측 경부 종물

현병력: 환자는 내원 6개월 전인 출산 후 4개월부터 좌측 액와부에서 결절이 촉지되었으나 특별한 조치 없이 경과관찰하였으며, 최근 좌측 경부 종물이 더 진행되어서 타 병원에서 좌측 액와부 절개 생검을 실시하였다. 조직검사 결과상 전이성 암종으로 확인되어 본원으로 전원되었다.

과거력: 당뇨, 고혈압, 결핵, 간염 등의 다른 병력은 없었다.

사회력: 흡연력과 음주력은 없었다.

가족력: 특이사항은 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 110/80 mmHg, 맥박 86

회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였고 의식은 명료하였다. 기침, 가래, 호흡곤란 등의 호흡기 증상은 없었으며 흉부 청진, 심음은 정상이었다. 좌측 경부 림프절, 액와 림프절이 촉진되었다. 압통 및 반발통은 없었다. 이학적 검사에서 이외의 특이사항은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 3,900/mm³, 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 305,000/mm³이었으며, 혈청 생화학 검사에서는 AST 20 IU/L, ALT 13 IU/L, 혈중 요소 질소 10.8 mg/dL, 크레아티닌 0.73 mg/dL이었으며 기타 생화학 검사에서 LDH 484 IU/mL, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 45 mm/hr로 상승된 소견을 보였으며 소변검사는 정상범위 내에 있었다. 종양표지자 검사를 시행하였으며 혈청 carcino embryonic antigen (CEA) 1.0 ng/mL, carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) 5.0 U/mL였다.

방사선 소견: 입원 후 시행한 흉부 단순촬영에서 좌측 상부 쇄골 및 액와부에 방사선 불투과성이 관찰되었다. 경부 컴퓨터 전산단층촬영 상에서 좌측경부 level IV, V 및 상부 쇄골, 액와부에 다발성 림프절 종대 소견을 보였으며, 유방 자기공명촬영상에서는 좌상위 사분면에 2.4 cm의 타원형의 악성 종괴 의심소견 및 좌측 액와 level I, II 림프절, 두 번째 늑간 부위의 속기슴 부위에 다수의 림프절 종대가 확인되었다. 핵의학 양전자 단층촬영에서는 유방 자기공명촬영에서 보였던 병변에 정도의 대사향진 소견 및 다수의 좌측 상부 쇄골, 액와부, 기관 옆 부위에 집합된 림프절 종대 소견이 확인되었다. 경부초음파 검사에서는 좌측 경부 level I을 제외한 level II-V, 상부 쇄골에서 응집된 림프절들이 확인되었다.

조직검사 결과: 경부초음파 시행시 상부쇄골의 최대 크기 4.4 × 2.0 cm 크기의 림프절에서 세침흡인 검사를 시행하였으며, 경부림프절 세포진 검사에서 암세포가 발견되었고, 좌

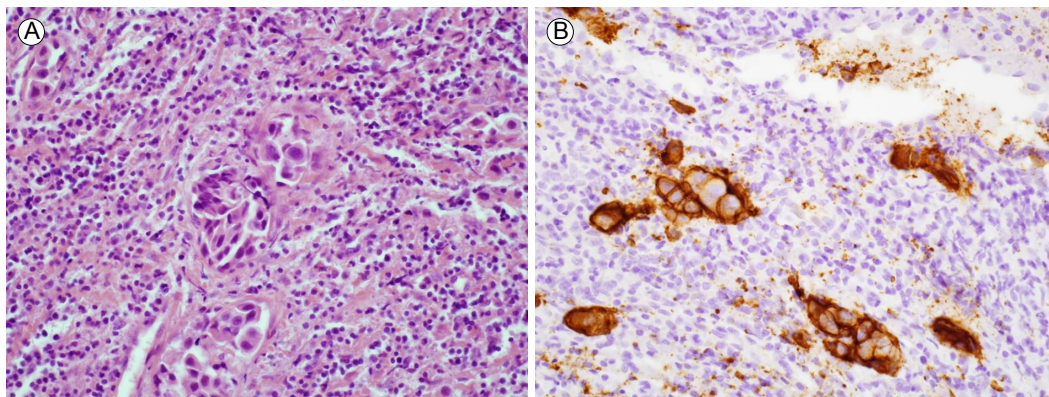


Figure 1. (A) Photomicrograph showed metastatic adenocarcinoma (hematoxylin and eosin, ×400). (B) C-ErbB-2 (3+)-positive cells (×400).

측 액와 림프절 조직검사서 전이성 샘암종으로 확인되었으며, 면역 조직화학염색법검사 결과에서 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성, C-erb B2 (+3)이고 양성으로 확인되었다(Fig. 1). 추가로 시행한 cytokeratin 검사에서는 cytokeratin 7에 양성, cytokeratin 20에 음성으로 나타났다. 그러나 유방내 좌상위사분면에 존재하던 종괴에 대한 중심부 바늘생검 조직검사는 adenosis로 확인되었다(Fig. 2).

위, 대장 내시경 / 자궁초음파 소견: 방사선 소견 및 조직검사 결과에서 양쪽 유방에서 뚜렷한 암의 병변이 확인되지 않아서 다른 종양을 먼저 감별하기 위해서 위, 대장 내시경을 시행하였으며 미란성 출혈성 위염, 내치핵 외에는 특이소견은 보이지 않았다.

자궁 내막암 및 경부암의 감별을 위해서 시행한 자궁초음파 검사 및 자궁경부세포 검사에서도 이상소견은 발견되지 않았다.

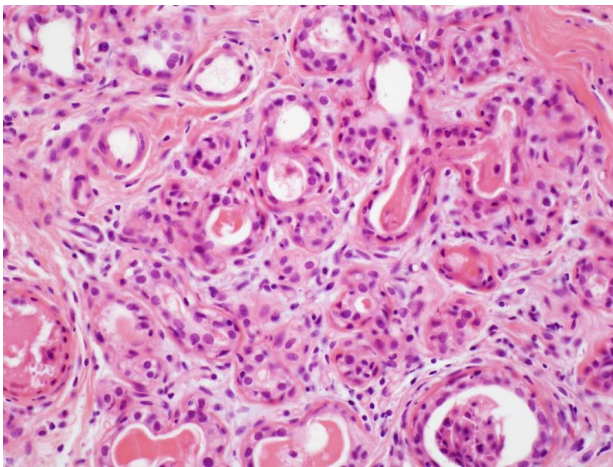


Figure 2. Photomicrograph showed adenosis and fibrocystic disease (hematoxylin and eosin, ×400).

경 과: 환자의 임신과 수유 중 급격히 악화된 병력과 함께 cytokeratin 결과 및 다른 임상소견들을 바탕으로 유방암의 원발 부위 불명암 진단 하에 내원 1개월 후인 2012년 2월부터 항암 치료를 cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil로 시작하였다. 6개월의 항암 치료 종료 후에 시행한 반응평가 전신 양전자 단층촬영에서는 좌측 액와 림프절, 좌측 경부 림프절의 크기 및 수가 감소하였다.

진단 당시 환자가 수유 상태에서 시행한 조직검사상 위음성의 결과를 나타냈을 확률이 있었을 것을 배제하기 어려워서 진단 이후 2개월 지난 뒤 다시 유방초음파를 확인하였으나 추적관찰한 결과 유방내 종양으로 보이는 병변은 발견되지 않았다.

외래 추적관찰 중 항암 치료 5개월 후 흉부 전산화 단층촬영에서 좌측 액와부 림프절 종대 악화소견이 발견되어서 질병의 진행으로 판단 하에 두 번째 항암 치료 adriamycin, cyclophosphamide로 4회까지 진행하였다.

5개월간의 2차 항암 치료 중 통증을 동반한 좌측 하악하 종창으로 시행한 타액선 전산화 단층촬영에서 이전의 병변 부위와 함께 좌측 경부 level I에서 괴사성 림프절 및 우측 level I에서 림프절 종대가 새롭게 발견되어 2차 항암 치료 3개월 후에 항암제를 etoposide, cisplatin으로 변경하여 5회 진행하였다.

2013년 11월 환자가 좌측 유방 부종과 좌측 액와부위 통증으로 내원하여 시행한 추적관찰 흉부 전산화 단층촬영에서 좌측 유방에서 바늘 모양의 조영 증강된 1.8 cm의 종괴가 새롭게 발견되어, 유방초음파 중심부 바늘 생검을 시행하였다. 조직검사 결과 침윤성 유관암으로 확인되었다. 면역조직화학 검사에서 처음 시행했던 좌측 액와부 절개 생검 결과와 동일하게 에스트로겐, 프로게스테론 수용체 음성, C-erb-B2

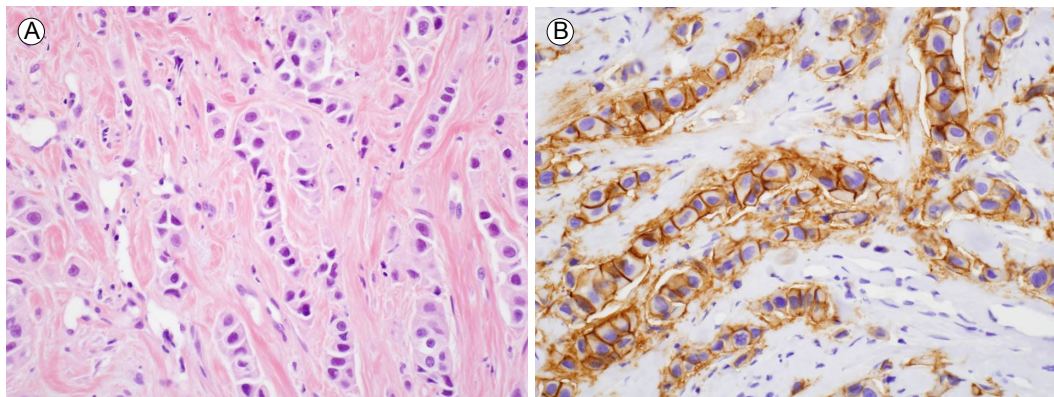


Figure 3. (A) Photomicrograph showed invasive ductal carcinoma (hematoxylin and eosin, ×400). (B) C-ErbB-2 (3+) positive cells (×400).

수용체 양성 및 점수는 3점으로 확인되었다(Fig. 3).

항암 치료 종료 3개월 후에 네 번째 paclitaxel, trastuzumab 항암 치료를 시작하였고 2014년 5월 치료 종결 후 부분 관해 상태로 외래에서 경과를 추적관찰하였다. 항암 치료 종료 4개월 후 시행한 흉부 컴퓨터 전산단층촬영에서 좌측 상부 유방에 7 mm의 조영 증강된 결절, 좌측 액와 level I 림프절, 양쪽 경부 level V 림프절 전이 및 상부 등 피하 전이 결절, 좌측 흉막삼출로 유방암 재발 소견으로 lapatinib, capecitabine으로 다섯 번째 항암 치료를 8개월 동안 11 차례 진행하였다. 반응평가로 시행한 유방 컴퓨터 전산단층촬영에서 좌측 상부 유방 결절 및 등의 피하결절은 변화가 없으나, 좌측 액와 level I에 6 mm 크기의 새로운 전이림프절 소견이 관찰되었다. 경부 컴퓨터 전산단층촬영에서도 양측 인두 뒤, 우측 경부 림프절 I, II, 양쪽 경부 림프절 III, IV, 좌 쇄골상 림프절에 전이 소견, 양측 흉막삼출 소견으로 흉강천자를 시행하였다. 흉수 액상세포 검사에서 전이 암종으로 확인되어 gemcitabine, cisplatin으로 6번째 항암치료제를 변경하여 경과관찰 중이다.

고 찰

원발 부위 불명암은 매우 이질적인 질환군으로 표준 진단 방법으로는 원발 부위를 알 수 없는 전이성 암종이다[4]. 또한 원발 부위 불명암의 발병 원인에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 것은 없다. 첫 번째 가설로는 원발암이 전이 이후에 쇠퇴하거나, 확인이 되지 않을 정도로 작아졌다는 것이고, 두 번째 가설로는 본래 종양의 성격상 원격 전이는 말기에 나타나지만 초기부터 원격 전이의 증가를 보이는 특정한 악성질환이라는 가설이 있다[4,5]. 결과적으로 가설에 따르면 원발 부위 불명암인 경우 장기 추적 중에 원발 부위에서 종양이 발견될 수 있는 확률은 적다. 실제로 부검을 통해서도 70%의 환자들은 원발 부위를 알 수가 없다고 보고되고 있다[1].

조직학적 검사에서 원발 미상 종양의 분화가 잘 된 샘암종의 확률은 50%, 미분화된 선암종의 확률은 30%로 샘암종의 비율이 높게 나타난다[1]. 면역화학염색은 영상의학검사와 환자와의 임상양상과 관련하여 치료를 선택하는데 도움이 되며, 본 증례의 경우 액와 림프절에서 조직학적으로 확인된 전이성 암은 CK7/CK20(+/-)의 cytokeratin 검사를 나타냈고, cytokeratin 면역염색 검사에서 위의 결과는 폐, 유방, 난소, 자궁내막, 췌담도계 암에서 주로 나타난다. 물론 cytokeratin 검사만으로 다른 암을 완전히 배제할 수 없는 어려움이 있었

지만, 유방 자기공명촬영에서 확인된 좌상위 사분면에 2.4 cm의 타원형의 악성 종괴, CK7/CK20(+/-)의 cytokeratin 검사 결과를 보이는 유방암의 비율이 90%임을 고려하였을 때, 좌측 가슴의 가장 가능성이 높은 암은 유방암으로 판단되었다.

이번 증례에서는 액와 림프절에 국한되지 않고 경부림프절과 액와 림프절에 전이성 암으로 나타났으며, 조직검사 결과 에스트로젠, 프로게스테론 호르몬 수용체 검사에서 음성으로 확인되었다. 면역화학염색에서 HER-2 (3+)로 나타났지만 이 또한 위암에서도 나타날 수 있는 경우로 HER-2 (3+) 소견만으로는 유방암을 원발 부위로 확신하기에는 어려움이 있었다. 위암에서도 Bang 등[6]의 연구에 따르면 HER-2의 증가를 보이는 경우 trastuzumab을 병용 투여하여 생존기간의 연장을 보고한 바 있기 때문이다. 또한 원발 부위 불명암에서 HER-2 (c-erbB-2)의 과발현은 약 50% 정도에서 중등도 이상으로 보고되고 있어 유방암의 특이적인 소견으로 보기는 어렵겠다[7].

유전자발현 분석을 통한 원발 부위 불명암의 원발 부위 진단은 본 증례처럼 면역화학 검사로도 진단이 확실하지 않을 때 사용할 경우 민감도가 83%에 이른다는 보고가 있었다[8]. 그러나 이는 후향적 분석으로서 아직까지 전향적 연구는 없는 제한점을 가지며[4], 아직 국내에서 이를 일반적으로 적용하기는 현재 힘든 상황이다.

본 증례의 경우 진단 당시 환자가 수유상태에서 자기공명촬영상 유방 좌상위 사분면에 2.4 cm의 타원형의 악성 종괴 의심소견이 있어서 조직검사를 시행하였으나 adenosis가 나왔다. 조직검사가 위음성의 결과를 나타냈을 확률을 고려하여 진단 이후 2개월 지난 뒤 다시 유방내 병변의 확인을 위하여 유방초음파를 시행하였으나 추적검사 초음파 상에서는 유방내 종양으로 생각되는 병변은 발견되지 않았다. 이것은 항암 치료에 반응하여 병변이 소실되었을 가능성이 있다. 환자는 진단 후 항암 치료를 반복하던 중 22개월 경과되어 외래 추적 중에 유방초음파 상에서 새로운 병변이 발견되었고, 여기에서 시행한 조직검사는 22개월 전 림프절 조직소견과 동일함을 보였다.

American Society of Clinical Oncology (ASCO)에서는 초기 치료 종료 이후의 초기 유방암 환자들에게 정기적인 병력 평가 및 신체검진과 매년 유방촬영술을 권장하고 있다.

무증상이거나 신체검진상 이상소견이 없을 경우에는 유방촬영술 이상의 영상의학 검사 및 혈액 검사는 권장하지 않는다. 최근 연구에서는 유방촬영술을 시행했을 경우에, 신체검진이나 증상에 의한 유방암의 국소 발견시보다 생존율이 높

게 나타났으며, 반면에 흉부 단순촬영, 뼈스캔, 복부초음파는 생존에 영향을 미치지 못했다[9].

Korean Breast Cancer Society에서는 ASCO와 비슷하게 병력청취, 신체검진, 정기적인 유방촬영술을 포함한 최소한의 추적검사를 권장하고 있다. 반면에, 원발 미상암에 대한 추적 검사에 대한 연구는 현재 이루어지지 않았다.

환자의 경우 원발 부위 불명암이 추후 유방암으로 확진되었으므로, 치료 이후 환자의 상태는 유방암 추적검사 권고안을 따르는 것이 필요하다. 최근의 연구에서 증상 발생 전에 재발을 진단하는 것이 생존율을 높이지 않는다는 것을 고려하였을 때 현재의 권고사항은 타당성이 있으나, 호르몬 양성 유방암의 경우에는 일반적인 가이드라인에서 권장하고 있는 추적기간인 5년보다 10년 이상의 기간이 경과한 이후에 천천히 재발하는 경향을 보이므로, 환자 추적관찰시 면역염색 검사 결과 등을 포함한 생물학적인 요소를 포함해야 한다[10].

결과적으로 본 증례는 22개월 후에 원발암이 유방암으로 확진된 경우로서 병의 발견 후 HER-2 상태에 따른 표적 치료를 비로소 진행할 수 있었다. 표적 치료를 포함한 항암 치료 이후 부분 관해를 보이며, 2개월 간격으로 흉부 및 유방 컴퓨터 전산단층촬영으로 항암 치료 반응 및 재발 여부를 평가하고 있다.

요 약

원발 부위 불명의 암으로 발현된 액와 림프절뿐만 아니라 경부 림프절 전이를 가진 호르몬 수용체 음성의 유방암의 진단은 분자병리 검사의 도움이 없이는 어려운 실정이다. 분자병리 검사가 가능하지 않은 국내 현실을 고려할 때 본 증례의 경우 처음부터 CK7/20의 결과와 HER-2 상태에 따라 유방암의 진단 하에 항암 치료를 진행하였다. 결과적으로 22개월 후에 원발암이 확진된 경우로서 원발 병소의 발견 후 HER-2 상태에 따른 치료를 비로소 진행할 수 있었다. 환자는 진단 후 현재까지 항암 치료를 유지하면서 외래 추적관찰 중이다.

중심 단어: 관암종; 유방암; HER-2 (c-erbB-2 유전자과발현); 원발 부위 불명암

REFERENCES

1. Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54:243-250.
2. Fayanju OM, Jeffè DB, Margenthaler JA. Occult primary breast cancer at a comprehensive cancer center. *J Surg Res* 2013;185:684-689.
3. Wang J, Talmon G, Hankins JH, Enke C. Occult breast cancer presenting as metastatic adenocarcinoma of unknown primary: clinical presentation, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Case Rep Oncol* 2012;5:9-16.
4. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi64-vi68.
5. Stella GM, Senetta R, Cassenti A, Ronco M, Cassoni P. Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies. *J Transl Med* 2012;10:12.
6. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
7. Pavlidis N, Briassoulis E, Bai M, Fountzilias G, Agnantis N. Overexpression of C-myc, Ras and C-erbB-2 oncoproteins in carcinoma of unknown primary origin. *Anticancer Res* 1995;15(6B): 2563-2567.
8. Horlings HM, van Laar RK, Kerst JM, et al. Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. *J Clin Oncol* 2008;26:4435-4441.
9. Henry NL, Hayes DF, Ramsey SD, Hortobagyi GN, Barlow WE, Gralow JR. Promoting quality and evidence-based care in early-stage breast cancer follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju034.
10. Kim KS, Kim Z, Shim EJ, et al. The reality in the follow-up of breast cancer survivors: survey of Korean Breast Cancer Society. *Ann Surg Treat Res* 2015;88:133-139.