

A Case of Metachronous Human Papilloma Virus-Associated Squamous Cell Carcinomas in Head and Neck

Byung Kil Kim, Gil Joon Lee, Bo Young Kim, and Man Ki Chung

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

속발성으로 발생한 인체유두종바이러스 연관 두경부 이차암 1예

김병길 · 이길준 · 김보영 · 정만기

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실

Received March 27, 2015

Revised May 18, 2015

Accepted May 21, 2015

Address for correspondence

Man Ki Chung, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Samsung Medical Center,

Sungkyunkwan University

School of Medicine,

81 Irwon-ro, Gangnam-gu,

Seoul 06351, Korea

Tel +82-2-3410-1845

Fax +82-2-3410-6987

E-mail chungmk@skku.edu

Synchronous or metachronous head and neck cancer is known to occur in up to 20% of patients, negatively affecting long-term prognosis. We experienced a case of metachronous head and neck cancers in a Human papillomavirus (HPV)-positive patient without a history of smoking, initially presenting with as a cancer of unknown primary (CUP), and then with a contralateral tonsil cancer with metastatic lymphadenopathy five years later. This report highlights the clinical usefulness of HPV typing to determine the optimal extent of surgery and the follow-up strategy in CUP.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2016;59(3):233-7

Key Words Cancer of unknown primary · Human papillomavirus · Metachronous cancer · Surgery · Tonsil cancer.

서 론

두경부암 환자의 8~20%에서 동시성(synchronous) 또는, 속발성(metachronous) 이차암이 진단되며, 그중 약 12%의 환자는 같은 두경부영역에 이차암 발생을 보이는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 두경부 이차암은, 흡연이나 음주와 같이, 잘 알려진 두경부암 유발인자에 의해 구강 점막 등의 전체 영역이 반복적으로 자극되어 손상이 가해진 뒤, 다양한 시간차를 두고 암이 발생하게 되는 영역 악성화(field cancerization)의 결과로 설명되고 있다.²⁾

최근, 인체유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)가, 두경부, 특히 구인두암의 주요 원인 중 하나로 인정되고 있는데, 특히 HPV 음성 구인두암 환자에 비해 HPV 양성 구인두암 환자의 연령이 비교적 젊고, 흡연이나 음주력이 없는 경

우가 많으며, 예후가 상대적으로 양호하여, HPV 음성 구인두암과 다른 발병원인과 병태생리를 보이는 것으로 생각된다.^{3,4)} HPV 감염이 주요 원인으로 알려진 부인과암에서 다양한 이차암이 보고되고 있지만, 두경부암에서 HPV 유전형검사(HPV typing) 기법이 최근 들어 보편적으로 사용된 점을 고려하면, 아직까지 충분한 증례보고나 연구가 부족한 상태이다.⁵⁻⁷⁾ 본 증례는, 원발부위미상 경부 전이암(cancer of unknown primary, CUP) 및 속발성 반대측 편도암으로 발현된, HPV 연관 두경부 이차암에 대해 보고하고자 한다.

증 례

최초 내원 1개월 전 발견된 우측의 경부 종물을 주소한 59세 남자 환자로, 문진상 다른 특이 증상은 호소하지 않았고

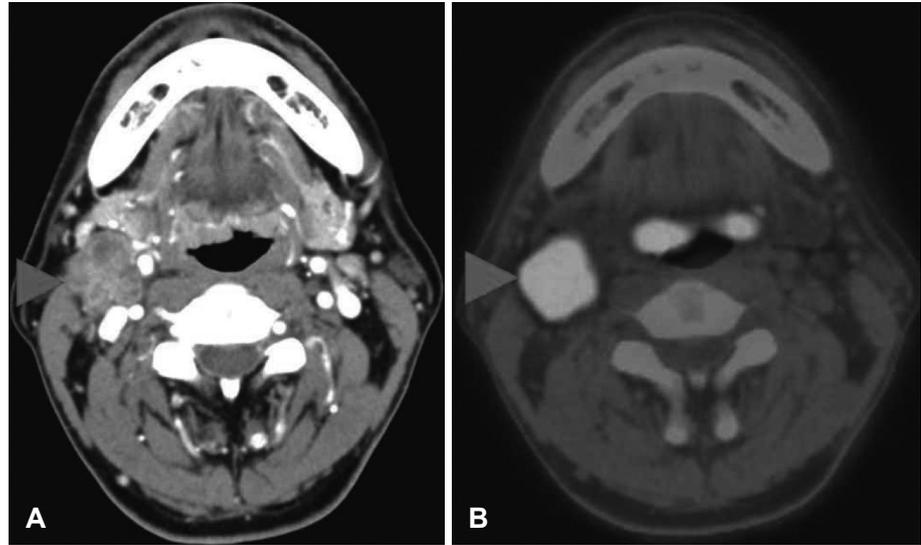


Fig. 1. Representative imaging of right metastatic lymphadenopathy in cancer of unknown primary. Enhanced CT scan (A) and whole body FDG PET-CT scan (B) show large ill-marginated lymphadenopathy as well as high FDG (peak-SUV=10.3) in right neck level II (arrowhead). Note that FDG uptake of right tonsil (peak-SUV=6.9) is higher than left tonsil (peak-SUV=5.4). FDG: fluorodeoxyglucose.

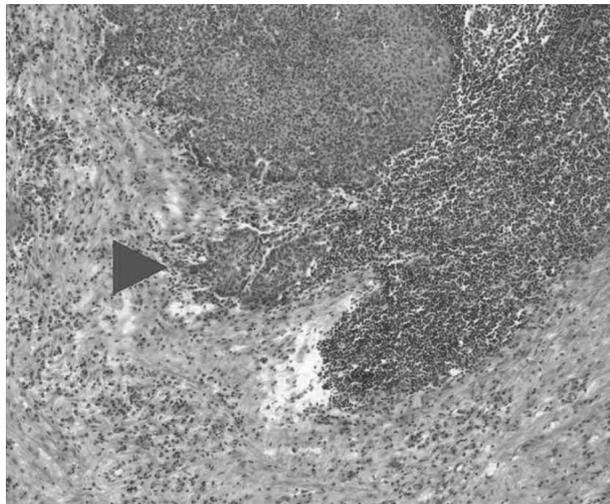


Fig. 2. Representative histopathology of metastatic lymph node showing nests of poorly differentiated, non-keratinizing tumor cells with extracapsular extension (arrowhead) (H&E, ×50).

내원 13년 전의 교통사고 이후 발생한 하반신 마비 외에 다른 병력 및 음주력, 흡연력 또한 없었다. 이학적 검사상 우측 경부 level II에 2×2 cm가량의 고정된 딱딱한 종물이 촉지되었으며 압통은 없었다. 또한 우측 편도의 상극부위가 약간 단단하게 만져졌고 우측 이상와에 비특이적인 림프조직들이 관찰되었다. 악성 종물 의심 하에, 초음파 유도하 세침흡인검사를 여러 저에코의 부분을 포함하고 있는 림프절의 고형 부위(solid area)에 대해 시행하였고 세포학적 검사상 과다염색의 이형성을 보이는 세포들이 군집으로 관찰되는 전이성 편평상피세포암에 합당한 소견이 나왔다. 동시에 시행한 컴퓨터단층촬영에서도 우측 level II, III에 2~3 cm가량의 괴사가 동반된 경계가 불규칙한 림프절 병변이 관찰되었고 편도를 포함한 다른 부위에서는 주목할 만한 소견은 없었다. 양성자단층촬영에서는 우측 level II, III 림프절의 fluorodeoxyglu-

cose(FDG) 과섭취가 보였으며, 우측 편도에서 좌측보다 약간 FDG 섭취가 더 증가되어 있었고 다른 원경전이의 소견은 보이지 않았다(Fig. 1). 우측 원발부위미상 경부전이암 의심 하에 우측 편도절제술 및 이상와, 비인두에서 내시경 유도생검 및 동측 변형근치경부절제술을 시행하였다. 동결절편 검사와 최종 조직검사상 편도, 이상와, 비인두에 원발암은 관찰되지 않았으며 동측 림프절의 경우 경부 level I 11개, level II 19개, level III 17개, level IV 13개, level V 8개로 총 68개의 림프절이 제거되었으며, 이 중 경부 level II, III에 각각 한 개의 림프절에서 림프절피막 침범을 보이는 전이성 편평상피세포암이 발견되었다[원발부위미상 경부 전이암(CUP), pTxN2bM0] (Fig. 2). 이후 환자는 보조 방사선치료로 동측 인두부를 포함하여 경부에 6000 cGy를 시행받았으며 5년 동안 경과 관찰하면서 무병생존 상태로 유지되었다. 수술 후 5년 8개월이 지나서 환자는 반대측 경부의 종물을 주소로 다시 내원하였다. 좌측 level II에 2.5 cm 가량의 종물이 촉지되었고 이학적 검사상 다른 이상소견은 관찰되지 않았다. 초음파유도 세침흡인 검사상 림프절 내 전이성 편평상피세포암 소견을 보였고, 컴퓨터단층촬영상 좌측 level II에 양성변화를 동반한 3 cm가량의 림프절이 관찰되고 있었으며, 양성자단층촬영에서 같은 부위에 이질성의 FDG 과섭취를 보이는 병변이 관찰되었다. 좌측 편도에서는 비대칭적인 FDG 섭취과다가 관찰되었으나, 이전 추적관찰 중 시행한 양성자단층촬영 검사에 비해 오히려 섭취가 감소된 소견으로 원발부위의 가능성은 높지 않은 것으로 판단되었다(Fig. 3). 이에 대해서 좌측 편도절제술 및 좌측 경부의 변형근치경부절제술을 시행하였고, 조직검사상 좌측 편도에서 0.4 cm 크기의 편평상피세포암 조직 2개가 확인되었고, 좌측 level II에 피막주위 침범을 보이는 2개의 전이성 림프절이 검출되었다(편도암, pT1N2bM0)(Fig. 4). 일차

Fig. 3. Representative imaging of left tonsillar cancer with ipsilateral metastatic lymphadenopathy developed 5 years after initial treatment of cancer of unknown primary at right side. Enhanced CT scan (A) shows enlarged lymph node (arrowhead) with cystic change at left level II, which has heterogeneous fluorodeoxyglucose (FDG) uptake (SUVmax 4.4) in FDG-PET/CT (B).

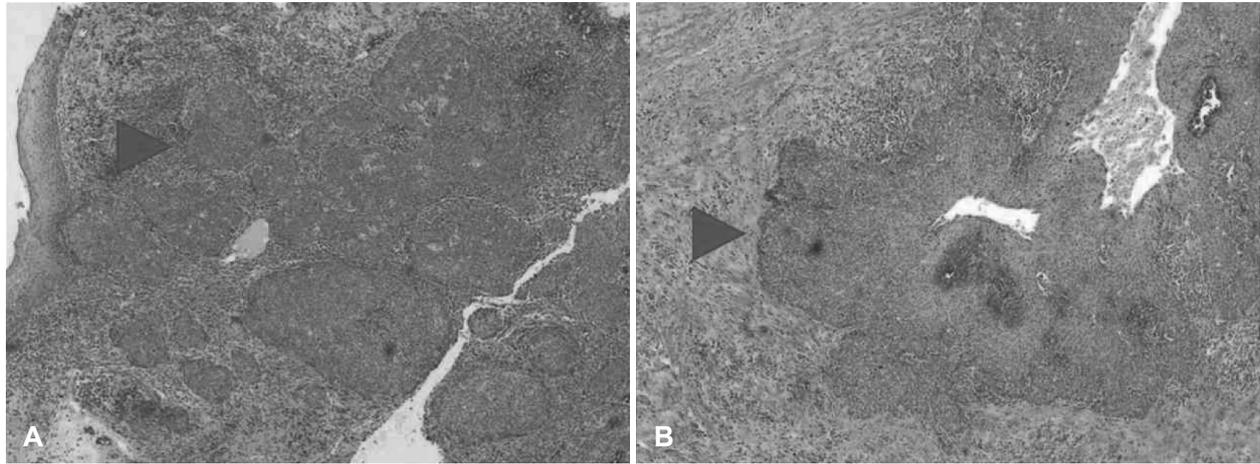
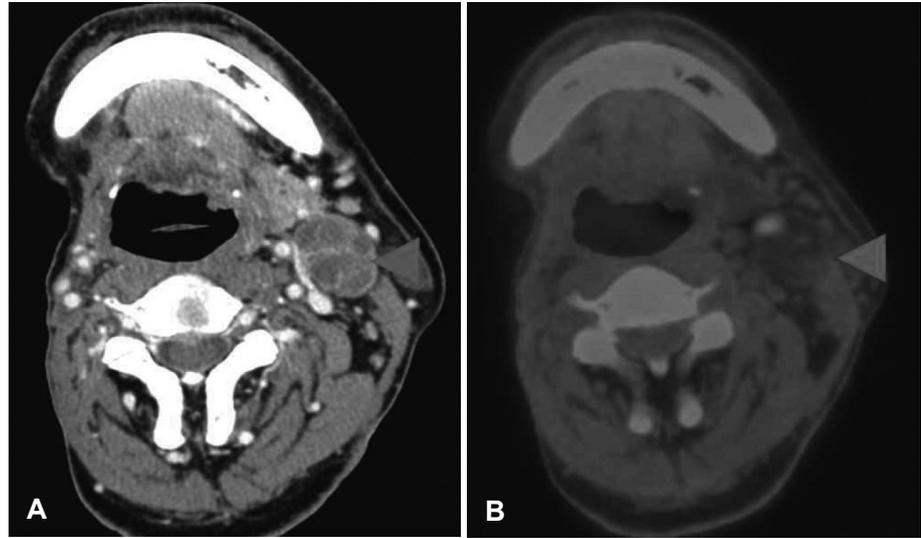


Fig. 4. Representative histopathology of tonsil cancer (A) and corresponding metastatic lymph node (B) showing nests of poorly differentiated squamous cell carcinoma and nest of metastatic cancer with extracapsular extension, respectively (arrowhead) (H&E, ×50).

수술에서 제거한 전이성 림프절과, 이차 수술에서 제거한 편도 조직(모두 paraffin-embedded tissue를 이용)에서 HPV DNA microarray를 이용한 유전형검사(HPV 9G DNA Kit; BMT Inc., Chuncheon, Korea)를 시행한 결과, 두 조직 모두 HPV 16 양성 소견을 보였다. 환자는 이차 수술 이후 항암 방사선 동시요법으로 cisplatin 치료와 더불어 좌측 편도주변의 구인두를 포함, 좌측 경부 level II에서 level IV까지 총 5940 cGy의 방사선치료를 시행받았으며 수술 후 6개월째 재발 소견 없이 추적관찰 중이다.

고찰

본 증례는 일반적인 두경부 이차암과 달리 HPV 감염과 연관되어, 비흡연자에게서 우측 윗발부위 미상 림프절전이암과 좌측 경부전이를 동반한 편도암이 5년의 간격을 두고 발현한

경우이다.

두경부 이차암은 일차암 발생 6개월 이내에 발생하는 동시성(synchronous)과 6개월 이후 발생하는 속발성(metachronous)으로 나뉘어지는데, Schwartz 등⁸⁾은 851명의 두경부암 환자 중 19%에서 두경부 이차암을 관찰하였고, 그중 동시성 이차암이 41%, 속발성 이차암이 59%였으며, 속발성 중 일차 치료 종료 후 5년 이후 발생한 경우도 22%에 달한다고 보고하였다. 또한, 흡연력과 음주력에 따라 이차암 발생 위험도가 증가하였고, 환자의 생존율을 유의하게 저하시키는 것으로 나타났다. Erkal 등¹⁾도 1112명의 두경부암 환자 중 7%의 동시성, 9%의 속발성 두경부 이차암을 관찰하면서, 이차암 발생에 의한 심각하게 환자 예후가 나빠지기 때문에, 일차암 치료 후에도 지속적인 추적관찰의 필요성을 강조하였다.

HPV 연관 두경부 이차암에 대한 보고는, 아직까지 드문 편이며, McGovern 등⁷⁾은 한 환자의 Waldeyer's ring(양측 편

도, 비인두)에서 발생한 세 건의 동시성 HPV 연관 편평상피 세포암을 보고하였는데, 암 조직에서 면역조직화학염색과 *in situ* hybridization을 통해 HPV 16 양성을 확인하였고, HPV에 의한 영역 암화의 과정으로 설명하였다. 또한, Joseph 등⁶⁾은 일측 편도에서 HPV 양성 편도암과 함께 동시성 또는 속발성으로 반대측 편도암이 발생한 환자들을 대상으로, HPV type 16 E6 exon의 염기서열분석을 시행한 결과, 4%(135명 중 4명)의 환자에서 염기서열이 100% 일치하였다고 보고하였다. 이를 근거로, 저자들은 일부 특정 환자군에서 같은 종류의 HPV에 의해 다발성의 구인두암이 발생할 수 있다고 주장하였다. 최근 Caley 등⁹⁾은 다기관 연구를 통해 11명(동시성 5명, 속발성 6명)의 HPV 연관 두경부 이차암 환자 증례를 보고하였는데, 속발성의 경우 일차 치료 후 평균 5년이 지난 뒤에 이차암이 발생하였고, 대부분 HPV 16 양성이며, 구인두 영역뿐 아니라, 비인두 및 구강저에서도 암이 나타날 수 있다고 하였다.

두경부 영역에서 원발부위 미상암은 전체 두경부편평세포암종의 5% 미만을 차지하고 있는 것으로 알려져 있고, 표준화된 진단 프로세스는 아직 설정되지 않았지만, 초기 면밀한 병력 청취 및 정확한 이학적 검진 및 내시경 검사가 중요함은 강조되어 왔으며, 양성자단층촬영의 유용성도 대두되고 있다.^{10,11)} 진단 및 치료를 위해, 편도절제술, 비인두, 설근부, 이상와 등에 대한 조직검사와 함께 경부 림프절제술을 시행하는 것이 일반적이며, 조직검사 결과에 따라 보조요법으로 방사선 치료 또는 항암방사선 동시요법이 필요하기도 하다.¹²⁾ HPV DNA는 두경부암의 15%가량에서 발견된다고 알려져 있으며, 구인두, 특히 편도에서 많게는 60%까지 흔하게 발견되는데, 특이하게 원발부위 미상암의 경우 전이성 림프절의 37.5%에서도 양성으로 보고된 바가 있어서 HPV 연관 원발부위 미상암의 빈도가 낮지 않을 것으로 추정해 볼 수 있다.¹³⁾ 원발부위 미상암의 잠재적 원발부위인 구인두 조직에서 다른 두경부의 부위보다 HPV 양성 빈도가 더 높은 것은, 편도의 편평상피와 림프조직 사이의 근접한 위치관계가 자궁경부의 편평상피와 접합부와 비슷한 성질을 띠고 있기 때문으로 생각되는데, 두경부 원발부위 미상암 환자에서 수술 전 조직검사나 수술 후 검체(원발암/전이 림프절)를 이용하여 HPV 유전형 검사를 시행하면, 치료방침과 예후 예측에 도움이 될 수 있을 것이다.¹⁴⁾ 특히, 잠재적 원발부위에 대한 진단적 수술 범위 결정에 중요할 것으로 생각되는데, Koch 등¹⁵⁾은 41명의 원발부위 미상 경부전이암 환자에서 양측 편도절제술을 시행한 결과, 10%에 해당하는 4명에서, 경부 병변 반대측 편도 단독, 또는 양측 편도 모두에서 원발암을 확인하였고, 이를 근거로 원발부위 미상 경부 전이암에서 양측 편도절

제술을 함으로써 원발부위 진단과 치료에 도움이 될 수 있다고 주장하였다. 양측 편도절제술의 수술후유증이 크지 않은 것을 고려하면, 원발암의 진단 및 완전 절제를 통해, 방사선 치료 시 범위를 결정하는 데 도움이 될 수 있어 불필요한 방사선 조사로 인한 합병증도 줄일 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 본 증례의 경우, 최초 수술 후 5년 이상 지나서 반대측 경부 전이가 나타났고, 이차 수술 시 확인된 편도 원발암의 크기가 매우 작았던 점을 고려할 때, 일차 수술 시 양측 편도절제술을 했어도 경부 병변 반대측 편도에서 암이 발견되지 않았을 가능성 또한 배제할 수 없다. 그러나, HPV 유전형 검사에서 우측 림프절 및 좌측 편도에서 같은 고위험군 HPV 16에서 양성이 나타나, 환자의 구인두 조직 내 HPV 16의 감염이 기존에 존재하면서, 시간 간격을 두고, 우측 원발부위 미상암과 반대측 편도 원발 이차암이 발생한 것으로 추정해 볼 수 있겠다. 따라서, 일차 수술 전에 HPV 감염에 대한 정보가 있었다면, 일차 수술 시 양측 편도절제술을 통해 HPV 연관 이차암의 가능성을 줄일 수 있었을 것으로 생각된다. 또한, 이차 수술 직전에 시행한 양성자단층촬영에서 좌측 편도의 FDG 섭취가 이전에 비해 감소하였음에도 불구하고 조직검사상 편평상피세포암이 발견된 것을 볼 때, 편도 등의 원발암은 경부 병변에 비해 크기가 작을 수 있으며, 이를 내시경이나 영상학적 검사만으로는 의심하기 어려울 수 있다. 따라서 표면적 생검보다는 선택적 양측 편도절제술이 도움이 될 수 있으며, 수술 시에도 반드시 동결절편을 통한 병리 확인도 필요하겠다.

결론적으로 원발부위 미상 경부전이암 환자에서 전이성 림프절이나 원발암 조직을 이용한 HPV 유전형 검사를 시행하면, HPV 연관 이차암의 가능성을 고려한, 적절한 수술범위 결정과 예후 예측에 도움을 받을 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1358-62.
- 2) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6(5):963-8.
- 3) Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2606-11.
- 4) Jung YS. Human papillomavirus in head and neck cancer: several questions. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2014;57(3):143-50.
- 5) Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, Waldron J, Ringash J, Irish J, et al. Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):276-83.
- 6) Joseph AW, Ogawa T, Bishop JA, Lyford-Pike S, Chang X, Phelps TH, et al. Molecular etiology of second primary tumors in contralateral tonsils of human papillomavirus-associated index tonsillar carcinomas. *Oral Oncol* 2013;49(3):244-8.
- 7) McGovern SL, Williams MD, Weber RS, Sabichi A, Chambers MS,

- Martin JW, et al. Three synchronous HPV-associated squamous cell carcinomas of Waldeyer's ring: case report and comparison with Slaughter's model of field cancerization. *Head Neck* 2010;32(8): 1118-24.
- 8) Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 1994;74(7):1933-8.
 - 9) Caley A, Evans M, Powell N, Paleri V, Tomkinson A, Urbano TG, et al. Multicentric human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015;37(2):202-8.
 - 10) Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. 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(2):121-9.
 - 11) Ahn Y, Han DH, Hah JH, Kwon TK, Sung MW, Kim KH. Analysis on diagnostic approach, management and prognosis of cervical metastatic carcinoma of unknown origin. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2007;50(12):1125-9.
 - 12) Mahoney EJ, Spiegel JH. Evaluation and management of malignant cervical lymphadenopathy with an unknown primary tumor. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38(1):87-97, viii-ix.
 - 13) Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer* 1997;79(3):595-604.
 - 14) Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467-75.
 - 15) Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124(3):331-3.