

Surgical Treatment of Unknown Primary with Neck Metastasis

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실
정 정 래 · 김 상 운

Definition

Unknown primary with neck metastasis는 원발 부위가 발견되지 않은 경부 림프절의 조직학적인 진단명으로, 그리 오래된 것은 아니다. 1882년 Volkmann은 원발 부위가 발견되지 않고 경부 level II에 전이된 경부 림프절 악성 종양 3례를 기술하면서 경부의 낭종이 흔히 발생하는 위치였기 때문에 “deep branchiogenic carcinoma of the neck”이라고 정의하였다. 이후 1944년 Martin 등이 처음으로 branchiogenic carcinoma와 경부 림프절 전이를 감별하였고, 1957년 Commes 등이 “carcinoma of unknown primary”라 최초로 정의하였다. 현재는 biopsy 등 조직학적 검사로 림프절의 악성 종양을 증명하고, 생검 부위가 원발 부위는 아니면서, 모든 진단적 검사에서도 원발 부위를 찾아내지 못한 경우로 정의한다. 진단적 검사에는 아직 일치된 견해가 없지만, 철저한 이학적 검사, 림프절 생검, panendoscopy (nasopharyngoscopy, bronchoscopy, esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy), 편도절제술을 포함한 guided biopsy, GI tract, skin, urogenital and gynecologic examination, 경부의 CT, MRI, 전신 PET 검사 등을 포함하는 것으로 널리 받아들여지고 있다.

Diagnostic and Therapeutic Approaches

병력청취와 이학적 검사에서 원발 부위를 찾지 못하고, 경부 림프절의 세침흡인검사서 squamous cell carcinoma로 나오면 두경부의 CT, MR 등의 imaging study 후에 전신마취 하에 panendoscopic examination을 한다. 여기에는 rigid laryngoscopy, nasopharyngo-scopy, bronchoscopy, esophagoscopy가 포함되며, 의심되는 부위가 없다면 nasopharynx, base of tongue, pyriform sinus와 tonsillar fossa 등에서 guided biopsy를 한다. 약 25%에서 tonsil이 원발

부위로 진단되고, cup forceps 또는 biting type forceps으로 sampling error나 “geographic miss”에 의한 false negative를 피할 수 없기 때문에 ipsilateral tonsillectomy가 추천되며, Koch 등은 tonsil이 원발 부위인 경우 contralateral nodal spread 확률이 약 10%이므로 bilateral tonsillectomy를 해야 한다고 주장한다. 여러 연구에서 PET의 두경부 squamous cell carcinoma의 원발 부위에 대한 진단율은 25%를 넘지 않아 standard use로는 아직 받아들여지지 않지만, PET scan의 사용이 점차 늘어나는 추세이다.

Unknown primary with neck metastasis로 진단이 되면, 림프절 전이의 위치와 암종의 종류에 따라 치료방법이 달라진다. 일반적으로 Supraclavicular fossa의 병변이거나 adenocarcinoma가 의심되면 incisional or excisional biopsy를 시행하여 병리조직검사를 통해 adenocarcinoma인지를 확인한 후 lung, GI tract, Urogenital, Gynecological origin에 대한 철저한 검사를 시행한 후 surgery, surgery와 postoperative RT, RT alone, RT후 planned neck dissection 또는 salvage surgery, chemotherapy 등을 고려할 수 있다. 이전에 incisional or excisional biopsy를 시행한 적이 없고, extracapsular extension이 없는 N1 또는 N2a stage라면 수술적 치료만으로도 control이 충분하고, RT alone으로 치료한 경우와 비슷한 nodal control을 보였다. incisional or excisional biopsy를 시행하였거나, extracapsular extension이 있으면 postoperative RT가 필요하다. N2b, N2c, N3 stage에는 combined modalities가 추천된다.

Level I-III를 침범한 adenocarcinoma는 salivary gland tumor에서 전이한 것일 수 있다. 이런 경우, excisional biopsy가 적응이 되며, 임상적으로나 병리학적으로 원발 부위를 찾지 못하면 parotidectomy를 포함한 level I-V의 neck dissection을 시행한 후 postoperative RT가 필요하며, thyroid origin이 의심되면 total thyroidectomy and neck dissection(level II-VI)이 필요하다. Undifferentiated carcinoma의 가장 흔한 원발 부위는 nasopharynx이며, 이때

neck dissection은 RT 후 residual disease에 적용된다.

Squamous cell carcinoma의 standard initial treatment로서 'comprehensive' neck dissection이 안전하지만, radical neck dissection이 modified radical neck dissection보다 우월하다는 증거는 없다. 또, 침범된 림프절이 level IV or V에 국한되어 있으면 level I은 생략해도 무방하고, 림프절 침범이 level I or II에 국한되어 있으면 level V는 생략해도 되는 것으로 받아들여진다. Previous biopsy를 한 경우, extracapsular extension이 있는 경우, N2b stage 이상인 경우는 postoperative RT가 필요하다.

Prognosis and Patterns of Failure

Unknown origin의 adenocarcinoma의 예후는 상당히 좋지 않다. Level IV가 침범된 경우는 더욱더 좋지 않다. 동시에 distant metastasis를 포함하는 경우가 많기 때문이다.

Squamous cell carcinoma에서는 nodal status가 가장 중요한 예후 인자이며, neck dissection을 시행한 환자에서는 침범한 림프절의 수, grade, extracapsular extension이 예후와 관계있다. 치료 실패의 양상은 치료 방법에 따라 다르다(Table 1). 수술만으로 치료한 경우 primary tumor의 출현율이 32~66%로 RT 후의 출현율(약 20% at 10years)보다 높았다. Nodal recurrence rate는 24~50%, 5년 생존율은 약 47%를 보였다. Early stages에서는 neck dissection만으로도 만족스러운 nodal control을 보였다. 원발 부위가 발견되는 경우, 발견되기까지 평균 21개월이 걸렸고, 흔한 원발 부위는 oral cavity, oropharynx, nasopharynx, supraglottis, lung 등이었다. 원발 부위가 밝혀지면 예후는

Table 1. Treatment outcomes following various therapeutic approaches (literature review)

| | Surgery alone (mainly ND) (%) | Surgery and RT (%) | RT alone (%) |
|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------|
| 1 st emergence rate | 32-66 | 2-44 | - |
| Nodal relapse | 24-50 | 0-20 | 21-43 |
| Distant metastasis | - | 11-33 | - |
| 5Y DFS | - | 54-74 | 28-45 |
| 5Y OS | 47 | 22-67 | 0 |

DFS : disease free survival, OS : overall survival

Table 2. Diagnostic work up for metastatic neck nodes

| | Performed | 1 st detected | 1 st detection rate (%) | 1 st sites |
|------------------|-----------|--------------------------|------------------------------------|--|
| CT | 76 | 5 | 6 | Nasophx (2), hypophx, tonsil, uterus (1) |
| MRI | 17 | 1 | 6 | Parotid (1) |
| PET | 46 | 9 | 20 | Tonsil (4), BOT, buccal, hypophx, thyroid, stomach (1) |
| Panendoscopic Bx | 42 | 7 | 17 | Tonsil (4), hypophx (2), nasophx (1) |
| Total | 78 | 22 | 28 | |

더 좋지 않아 평균 survival 15개월, 5년 생존율 20%을 보였다.

서울아산병원의 치료 경험

1997년 1월부터 2006년 2월까지 서울아산병원에 내원하여 metastatic neck node로 diagnostic work up을 시행한 78명 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 진단적 검사를 통해 22명 환자들에서 원발 부위를 밝혀 내어 (Table 2) 56명의 환자가 최종적으로 unknown primary with neck metastasis로 진단되었다.

남자가 46명(82%), 여자가 10명(18%)이었고, 진단시 평균 나이는 57.1세(range, 30~82)였다. 조직학적으로 squamous cell carcinoma 34명(61%), adenocarcinoma 20명(36%), undifferentiated carcinoma 2명(4%)이었다. 전이 림프절의 위치는 level I 8명(14%), level II 22명(39%), level III 3명(5%), level IV 21명(38%), level V 2명(4%)이었고, N 병기는 N1 7명(13%), N2a 12명(21%),

Table 3. Patient characteristics

| | |
|----------------------------|---------------------|
| Sex | |
| Male | 46 |
| Female | 10 |
| Age | 57.1 (range, 30-82) |
| Histology | |
| Squamous cell ca | 34 (61%) |
| Adenoca | 20 (36%) |
| Undifferentiated | 2 (4%) |
| Neck node stage | |
| N1 | 7 (13%) |
| N2a | 12 (21%) |
| N2b | 26 (46%) |
| N2c | 7 (13%) |
| N3 | 4 (7%) |
| Sites of nodal involvement | |
| Level I | 8 (14%) |
| Level II | 22 (39%) |
| Level III | 3 (5%) |
| Level IV | 21 (38%) |
| Level V | 2 (4%) |

N2b 26명(46%), N2c가 7명(13%), N3가 4명(7%)이었다(Table 3).

Histologic type이 adenocarcinoma 또는 undifferentiated carcinoma인 환자 22명은 clavicle 이하의 원발 부위를 찾기 위해 medical oncology에 refer되었다. 34명의 squamous cell carcinoma 환자에서, neck dissection only는 3례, neck dissection과 postoperative RT를 받은 경우가 23례, RT only가 6례, chemotherapy를 시행한 경우가 1례 있었고, 1명에서는 고령을 이유로 치료를 거부하였다. 전체적인 1' emergence rate은 12%(4/34), nodal relapse rate은 24%(8/34), distant metastasis rate은 3%(1/34)를 보였다(Table 4).

Squamous cell carcinoma로 진단된 환자에서, PET scan 시행 결과 30명에서 PET(-)였다. 이들 중 19명에서 panendoscopic biopsy가 치료전에 진단목적으로 시행되었고, 3명에서 원발 부위를 찾을 수 있었다(tonsil(2), hypopharynx(1)). 원발부위를 찾은 환자들의 치료는 3명 모두에서 radiotherapy를 시행하였고 수술적 치료는 시행하지 않았다. 나머지 16명의 환자에서는 panendoscopic biopsy로 원발

부위를 찾지 못하고, ND+postoperative RT로 13, RT only로 3례를 치료하여 추적 관찰하던 중 3명의 환자에서 원발 부위를 발견하였다(base of tongue, hard palate, breast 각 1례)(Table 5).

다른 11명의 환자에서는 panendoscopic biopsy와 neck dissection을 동시에 시행하였는데, 1례에서 원발 부위를 찾을 수 있었다(tonsil). 이 환자들을 치료 후 추적 관찰한 결과, 1례에서 수술후 4개월째 buccal region에서 원발 부위를 발견되었다(Table 6). 이 환자의 경우 치료전 buccal region에 leukoplakia가 있어 반복적으로 조직검사를 시행했으나 암종으로 판명되지 않아 Unknown primary with neck metastasis의 진단으로 치료하였던 환자이다.

결론적으로 Unknown primary with neck metastasis 환자에서 PET 검사에서 negative인 경우 panendoscopy biopsy를 먼저 시행하여 원발부위를 찾은 후 치료방침을 정하나 panendoscopy biopsy와 neck dissection을 동시에 시행하나 환자의 치료방법과 예후에 미치는 영향은 없는 것으로 보여진다(Fig. 1).

Table 4. SCC 환자의 치료 방법에 따른 예후

| | | Patterns of failure | | |
|---------------|----|---------------------|---------------|--------------|
| | | 1' emergence | Nodal relapse | Distant meta |
| ND only | 3 | - | - | - |
| ND+postop RT | 23 | 3 | 4 | 1 |
| RT only | 6 | 1 | 3 | - |
| Ctx | 1 | - | 1 | - |
| Refusal | 1 | | | |
| Total(% rate) | 34 | 4(12%) | 8(24%) | 1(3%) |

Table 5. PET(-) 환자에서 panendoscopic biopsy를 일차적으로 시행한 환자의 치료 결과

| | No of Pts | 1' recur | Nodal relapse | Distant meta | 2Y survival rate | F/U(range)(mo) |
|--------------------|-----------|----------|---------------|--------------|------------------|----------------|
| 1' site detected | 3 | 0 | 1(33%) | 0 | 100% | 34.7(13-46) |
| RT only | 3* | | | | | |
| 1' site undetected | 16 | 3(19%) | 6(38%) | 1(6%) | 88% | 24.6(12-31) |
| ND+postop RT | 13 | 2† | 3 | 1 | | |
| RT only | 3 | 1‡ | 3 | - | | |

* : 2 tonsils, 1 hypophx, † : hard palate, breast, ‡ : base of tongue

Table 6. PET(-) 환자에서 panendoscopic biopsy와 neck dissection을 동시에 시행한 환자의 치료 결과

| | No of Pts | 1' recur | Nodal relapse | Distant meta | 2Y survival rate | F/U(range)(mo) |
|--------------------|-----------|----------|---------------|--------------|------------------|----------------|
| 1' site detected | 1 | 0 | 0 | 0 | - | 6 |
| ND+postop RT | 1† | - | - | - | | |
| 1' site undetected | 10 | 1(10%) | 1(10%) | 0 | 80% | 19.9(4-33) |
| ND only | 1 | - | - | - | | |
| ND+postop RT | 9 | 1‡ | 1 | - | | |

† : tonsil, ‡ : buccal

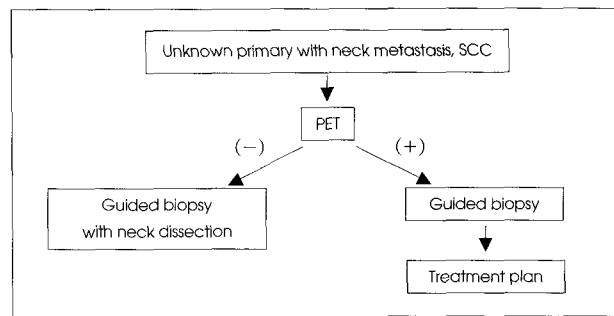


Fig. 1. New role of pet scan for the treatment of unknown primary with neck metastasis, scc.

References

- 1) Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R, Chiesa F: *Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005 Feb;25 (1):2-12
- 2) Christiansen H, Hermann RM, Martin A, Nitsche M, Schmidberger H, Pradier O: *Neck lymph node metastases from an unknown primary tumor retrospective study and review of literature. Strahlenther Onkol.* 2005 Jun;181 (6):355-362
- 3) Ghosh L, Dahut W, Kakar S, Posadas EM, Torres CG, Cancel-Santiago R, Ghosh BC: *Management of patients with metastatic cancer of unknown primary. Curr Probl Surg.* 2005 Jan;42 (1):12-66
- 4) Mahoney EJ, Spiegel JH: *Evaluation and management of malignant cervical lymphadenopathy with an unknown primary tumor. Otolaryngol Clin North Am.* 2005 Feb;38 (1):87-97, viii-ix
- 5) Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC: *The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Cancer.* 2004 Dec 1;101 (11):2641-2649
- 6) Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R: *Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Rev.* 2004 Apr;30 (2):153-164
- 7) Adams JR, O'Brien CJ: *Unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck: a review of diagnosis, treatment and outcomes. Asian J Surg.* 2002 Apr;25 (2):188-193
- 8) Nieder C, Gregoire V, Ang KK: *Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jul 1;50 (3):727-733
- 9) de Braud F, al-Sarraf M: *Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. Semin Oncol.* 1993 Jun;20 (3):273-278
- 10) Harwick RD: *Cervical metastases from an occult primary site. Semin Surg Oncol.* 1991 Jan-Feb;7 (1):2-8
- 11) Simpson GT 2nd: *The evaluation and management of neck masses of unknown etiology. Otolaryngol Clin North Am.* 1980;13 (3):489-498
- 12) Sivanandan R, Kaplan MJ, Lee KJ, Lebl D, Pinto H, Le QT, Goffinet DR, Fee WE Jr: *Long-term results of 100 consecutive comprehensive neck dissections: implications for selective neck dissections. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;130 (12):1369-1373
- 13) Imamura S, Suzuki H: *Head and neck metastases from occult abdominal primary site: a case report and literature review. Acta Otolaryngol.* 2004 Jan;124 (1):107-112
- 14) Wong WL, Saunders M: *The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003 Dec;15 (8):461-466
- 15) Issing WJ, Taleban B, Tauber S: *Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003 Sep;260 (8):436-443. Epub 2003 Apr 9
- 16) Yalin Y, Pingzhang T, Smith GI, Ilankovan V: *Management and outcome of cervical lymph node metastases of unknown primary sites: a retrospective study. Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Dec;40 (6):484-487
- 17) Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J, Back L, Makitie A, Pulkkinen J, Grenman R: *Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. Acta Otolaryngol.* 2002 Jul;122 (5):569-574
- 18) Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U: *Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002 Jul;259 (6):325-333. Epub 2002 May 1
- 19) Tong CC, Luk MY, Chow SM, Ngan KC, Lau WH: *Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. Head Neck.* 2002 Apr;24 (4):361-369
- 20) Iganej S, Kagan R, Anderson P, Rao A, Tome M, Wang R, Dowlatshahi M, Cosmatos H, Morgan T: *Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. Head Neck.* 2002 Mar;24 (3):236-246
- 21) O'Mara W, Butler NN, Nemecek AJ: *Carcinomas of unknown primary in the head and neck. J La State Med Soc.* 2001 Jul;153 (7):341-346
- 22) Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ: *Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site. Am J Otolaryngol.* 2001 Jul-Aug;22 (4):261-267
- 23) Werner JA, Dunne AA: *Value of neck dissection in patients with squamous cell carcinoma of unknown primary. Onkologie.* 2001 Feb;24 (1):16-20