

Unknown Primary Cancer in Head and Neck : Role of Chemotherapy

영남대학병원 중양혈액내과
이 경 희

원발부위 미상암(carcinoma of unknown primary, CUP)은 이질적인 중앙군으로 조직적으로 확진한 암전이 병변이 있으나 기본적 진단검사에도 불구하고 원발 병소가 발견되지 않는 경우를 의미한다¹⁾. 두경부 영역에서 경부 임파선에 전이암을 보이나 그 원인 병소를 모른 채 높은 사망률을 보이는 원인병소 불명암을 1952년 미국의 Hays Martin에 의해 처음으로 언급되었다.

발생 빈도는 기관 및 진단 기준에 따라 차이가 있지만 전체 고형암의 3~15% 차지하며 암 사망의 6.3%를 차지하는 것으로 보고되었다²⁾. 경부에 발생한 원발 부위 미상암으로 진단될 경우 65~76%가 편평상피암, 13~14% 미분화암, 13% 선암, 8% 림프표피암으로 구분된다³⁾. 경부 CUP 환자의 10~40%에서 원발부위가 확인되며⁴⁾, 이중 상중부에 존재하는 경부 임파선이 편평 상피암일 경우 70%에서 두경부 지역에 위치한다. 단지 20% 미만에서만 폐 혹은 갑상선에서 발견된다.

일반적으로 원발 부위 미상암이 발견 시는 전신전이를 동반한 경우로 불량한 예후를 보이지만 좋은 예후인자를 가지는 경우는 적극적인 치료를 함으로서 장기간의 생존을 기대할 수 있다(Table 1, 2).

일반적인 두경부암에서의 항암치료 성적

재발성 혹은 전이성 편평상피암은 두경부암 내적인 요소와 환자의 일반적인 건강 상태로 인해 치료하기가 어렵다. 고전적으로 사용되었던 항암제 복합요법이 단독요법보다 반응률은 높으나 생존율의 향상은 보여주지는 않는다¹⁰⁾. 1990년 이후 Taxane이 개발됨으로 해서 두경부암에 많은 임상연구가 진행되어 왔고, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)에서 시행한 초기 연구에서¹¹⁾ 34명의 두경부 암 환자에게 단독요법으로 40%의 반응율과 9.2개월의 중앙 생존율, 32%의 1년 생존율을 보고하여 많은 관심을 가졌으나 1997년에 시행한 ECOG(E1395) 연구에서 기존의 cisplatin

과 5-FU 복합요법(CF)군과 Paclitaxel과 Cisplatin 복합요법(CP)군의 3상 임상연구에서 CF군의 반응율과 중앙 생존율이 27%, 8.7개월로서 CP군의 26%, 8.1개월로 두 군간에 차이가 없을 것으로 보고되었다¹²⁾.

CUP 환자군에서의 항암치료 성적

고전적으로 CUP으로 진단된 환자군에 시행되는 보존적 항암요법으로 5-fluorouracil, mitomycin-C, doxorubicin, cyclophosphamide가 사용되어 왔으며 이들의 전형적인 치료반응은 0~40%로 국한되어 있으며 중앙 평균생존율은 3~8개월이었다⁵⁾.

그 이후 platinum을 근간으로 하는 복합 항암요법이 저분화 혹은 미분화암으로 진단된 CUP 환자군에서 20~30%의 완전 관해율이 보고되었고(Table 3), cis-platinum의 신장독성을 줄이며 반응율에 동등한 효과를 보이는 carboplatin

Table 1. Favourable and unfavourable sub-sets of CUP

Favourable sub-set

1. Poorly differentiated carcinoma with midline distribution (extragonadal germ cell syndrome)
2. Women with papillary adenocarcinoma of peritoneal cavity
3. Women with adenocarcinoma involving only axillary lymph nodes.
4. Squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes
5. Isolated inguinal adenopathy (squamous carcinoma)
6. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas
7. Men with blastic bone metastases and elevated PSA (adenocarcinoma)
8. Patients with a single, small, potentially resectable tumor

Table 2. Favourable and unfavourable sub-sets of CUP

Unfavourable sub-set

1. Adenocarcinoma metastatic to the liver or other organs
2. Non-papillary malignant ascites (adenocarcinoma)
3. Multiple cerebral metastases (adeno or squamous carcinoma)
4. Multiple lung/pleural metastases (adenocarcinoma)
5. Multiple metastatic bone disease (adenocarcinoma)

Table 3. Historical overview 1960–2000

Decade	Regimen (based)	Responses (%)	Survival (months)
1960–1970	5-Fluorouracil	8 (5–12)	6(4– 9)
1970–1980	Anthracyclines	16(0–37)	7(3–13)
1980–1990	Platinum	32(17–79)*	8(5–72)**
1990–2000	Taxanes/Platinum	26(7–50)*	8(6–48)**

* : CRs were seen, ** : Long survivors

과 etoposide 복합항암요법시 23~47%의 반응효과, 6~13개월의 중앙생존기간의 향상을 가져왔다⁶⁾. 그러나 반응율의 증가가 향상되었지만 완치를 기대할 수 없었으며 치료에 따른 부작용은 여전히 해결이 되지 않은 실정이다. Paclitaxel은 난소암, 유방암, 폐암, 방광암, 두경부 암에 항암효과가 높고 *in vitro* 상, 원발부위 미상 선암 세포주에서도 임상적 활용도가 높을 뿐만 아니라, 또한 CUP의 분자생물학적 특성상 P53 유전자 변형과 Bcl-2 유전자의 과다 발현을 잘 함으로⁷⁾ paclitaxel은 CUP 환자군에 임상적 활용도를 잘 보여주었다. Hellenic Cooperative Oncology Group Study⁸⁾에서 CUP 환자군 77명에서 시행한 carboplatin과 paclitaxel 병용화학요법에서 임파선 및 늑막질환에 확인된 CUP 환자군에서 47.8%의 반응률과 13개월의 중앙 생존율을 보고 하였지만 저분화 혹은 미분화 암 사이에 반응률 차이는 없었다. 국내에서는 Yeon 등⁹⁾의 보고에 의하면 37명의 CUP 환자군에서 paclitaxel과 cisplatin 복합요법에서 42%의 반응률, 질병진행 중앙시간이 4개월, 중앙생존기간 11개월로 보고 하였다.

Concurrent Chemoradiotherapy for N2 or N3 Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck from an Occult Primary(HNCOPs)

HNCOPs 동반 환자는 국소지역적 치료를 시행하여 잠재적으로 완치적 측면에서 경부 임파선 절제 후 방사선 치료를 시행하는데¹³⁾ 아직까지 HNCOPs 환자군에 항암치료를 추가 시행의 임상적 역할은 아직 확립되어 있지 않다.

De Brand 등의 보고에 따르면¹⁴⁾, N3 환자군에 동시 항암 방사선 치료받은 환자의 반응율이 81%, 중앙 생존율이 37개월로 역사적 대조군에 비해 좋은 반응을 보였고 Argiris 등의 보고에서도¹⁵⁾ N2 or N3 HNCOPs 환자군에서 시행한 동시 항암방사선치료에서 5년 무진행기간과 전체 생존율이 87%, 75%로 보고하였다. 그러나 국소 치료에 추가적 항암 치료가 국소 지역적 혹은 전신 전이 빈도의 감소와 일상 수행능력이 좋은 환자군에 생존율의 증가를 기대할 수 있지만

향후 무작위 임상연구를 통해 검증이 되어야 하겠다.

Lymph Node Metastases in the Lower Neck

하부경부(Supraclavicular fossa and posterior triangle)에 임파선 전이는 불량한 예후를 보이며 하인두, 비인두, 편도, 설하 지역이 발생하는 암들이 주로 하부경부로 전이를 잘한다. 최근에는 폐, 위장관, 비뇨 생식기에서 발생하는 암이 쇄골하부를 통해 하부경부에 임파선 전이가 잘 되는 것으로 알려져 있다. 비-호스피스 임프종 또한 하부경부에서 자주 발견된다. Mollineri 등에 의하면¹⁶⁾ 쇄골 하 상부 임파선 전이의 20%는 두경부에 발생되며 posterior triangle node의 50%는 post-nasal에 위치한 중앙에서 발생된다고 보고 하였다. 쇄골하 상부지역은 원발미상의 선암이 가장 많이 발견되는 부위이며 이들은 주로 폐나 위장관에서 전이된다.

Lindberg 등에 의해 분석한 한 2044명의 두경부암 환자 한 결과 비인강암이 가장 많이 posterior triangle 지역으로 전이가 된다고 보고 하였고¹⁷⁾, Giridharan 등은¹⁸⁾ 하부경부에 전이된 168명의 환자를 위치, 임파선 level, 조직학적으로 분류하여 비교한 결과 두경부암에서 전이된 경우가 비두경부암에서 전이된 경우가 생존율이 높았으나 통계학적 유의성은 없었고, posterior triangle 지역의 전이가 쇄골 상부 전이보다 생존율의 향상을 보였으나 편평상피암과 비편평상피암 생존율에는 차이가 없었다고 보고하였다.

Role of Second-line and High-dose Chemotherapy in Carcinomas of Unknown Primary Site

Taxane, Platinum, Gemcitamine, Irinotecan 등 1차 항암치료에 실패한 CUP 환자 군에서 2차 항암제의 효과는 아직까지 알려져 있지 않다.

Minnie Pearl Cancer Research Network에서 시행한 2상 임상연구에서 2차 치료로 Gemcitabine 단독요법에서 8%의 부분반응과 5개월의 반응지속기간을 보고하였고¹⁹⁾, 최근 추가 보고한 Gemcitabine과 irinotecan 병용치료를 2차 치료로 시행한 경과 10%의 부분반응과 4.5개월의 중앙 생존기간을 보고하여 일반적으로 2차요법 효험을 기대하기 어렵다 하였고²⁰⁾, Culine 등은²¹⁾ 순차적으로 약물용량증가와 추가약물투여 비교연구에서 용량증가전략이 환자의 치료성적 향상을 주지 못하였다고 보고하였다.

Table 4. Selected EGFR targeted therapeutics trials in SCCHN

Drug	Phase	Combination therapies	Clinical setting	Primary endpoints and results
Gefubib				
Cohen	II	RT, 5FU, hydroxyurea and gefitinib 250mg QD	Locally advanced	CR 89%, RR 98%, PFS 1-year 85%
Raben	I/II	I-RT and gefitinib 250mg QD/500mg QD II-RT, cisplatin and gefitinib 250mg QD	Locally advanced	Toxicity CR 87.5%
Cohen	II	Gefitinib 500mg QD	R&M	RR 11%, med survival 8.1 mo, 1-year survival 30%
Kane	II	Gefitinib 250mg QD	R&M	RR 1.4%, med survival 5.5mo, 1-year survival 19%
Belon	II	Cisplatin, docetaxel & gefitinib 250mg QD	First R&M	RR 62% (6CR, 4PR), med PFS 5.1 mo
Wheeler	II	Gefitinib 500mg QD	First R&M Second R&M	RR 15% RR 0%, ORR in both groups 9%
Cetuximab				
Robert	I	RT and cetuximab	Locally advanced	Toxicity, CR 87%
Bonner	III	RT±cetuximab	Locally advanced	Med survival 28 vs. 54 mo, 2-year survival 55% vs. 62%
Su	II	RT, cisplatin and cetuximab	Locally advanced	CR 76%, PFS 3-year 59%
Bruness	III	Cisplatin±cetuximab	First R&M	PFS med 3.4 vs. 4.1 mo, RR 9% vs. 23%
Trigo	II	Cetuximab	Second R&M	RR 13%, med survival 5.9 mo
Kies	II	Cisplatin/carboplatin and cetuximab	Second R&M	RR 10%, med survival 6.1 mo
Baselga	II	Cisplatin and cetuximab	Second R&M	RR 10%, med survival 5.2 mo
Chan	II	Carboplatin and cetuximab	Second R&M(NPC)	RR 17%

EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor) 억제제를 이용한 주요 임상연구

두경부암 역시 대표적인 EGFR 의존성 종양으로서, 항암 화학요법 혹은 방사선요법과의 병용시 효과적인 것으로 보고 되어 왔다. EGFR억제제인 단클론 항체(cetuximab)와 TK 억제제(gefitinib)는 공통적인 EGFR 신호 전달억제 효과 있음에도 불구하고 임상 연구 결과 차이를 보여주고 있다 (Table 4)²²⁾.

먼저 cetuximab의 임상연구를 보면 Cisplatin 저항성 두경부 암에서의 효과연구에서 cetuximab을 추가한 결과 10%의 반응률과 6개월의 생존기간을 보고하였으며, cetuximab 단독요법시에도 약 12%의 반응을 보였다. 또한 방사선치료와의 병합효과 일차요법으로서, 424명의 국소진행성 두경부 암에서 방사선치료와 cetuximab을 병행한 결과, 병행군에서 생존기간의 연장(54개월 대 28개월, p=0.02) 및 우수한 국소조절효과(56% 대 48% p=0.02)를 나타내었다. 일차요법으로서 항암화학요법과의 병합시, 전이성 두경부암을 대상으로 시행된 3상 연구결과 cisplatin 단독군과 비교하여 cisplatin/cetuximab 병합 치료군은 10% 대 26%로 우수한 반응효과(p=0.03)를 나타내었다.

시카고 대학에서 처음 시도한 재발성 혹은 전이성 두경부 암에 시행한 gefitinib 500mg/day을 사용한 2상 임상연구에서 10.6%의 반응 효과와 42.6%에서 안정성병변을, 중앙

Table 5. ESMO Minimum clinical recommendation

CUP sub-type	Proposed treatment
Poorly differentiated carcinoma, predominately nodal disease	Platinum based combination chemotherapy
Squamous carcinoma of cervical lymph nodes	Irradiation for N1-N2 disease. For higher stages, induction chemotherapy with platinum-based combination is suggested

생존율 8.1개월을 보고 하였다. Belon 등은²³⁾ 1차 요법으로 재발성 혹은 전이성 두경부 암에 docetaxel과 cisplatin 조합에 gefitinib 250mg/day를 추가한 연구에서 37.5%의 완전관해와 25%의 부분반응 등 고무적인 결과를 보고 하였다. 그러나 이러한 고무적인 효과는 같은 환자 군에서 1차와 2차 치료로서 docetaxel +/- gefitinib 을 사용한 3상임상연구인 ECOG의 결과를 기다려 보아야 한다.

결론

CUP 환자군의 치료전략은 임상적 상태에 따라 개별적 접근이 필요하나 적당한 치료를 추천하기 전에 환자가 양호한 예후군에 속하는지 혹은 불량한 예후군에 속하는지 분석한 후 임상적 상황에 따라 국소치료 혹은 전신치료요법이 필요 한지 또한 완치적 혹은 고식적 치료가 필요한지를 결정하여야 한다. 일반적으로 유럽암학회(ESMO)에서는 다음과 같은 치료를 추천한다(Table 5).

역사적으로 두경부에 발생한 CUP 환자의 항암치료는 platinum을 근간으로 하는 항암요법을 우선적으로 사용하여 Taxane 추가는 치료의 향상을 가져왔으나 아직까지 뚜렷한 생존율 향상을 보여주지 못하였으며, 2차 항암치료 및 고용량 항암치료는 도움이 되지 않는다.

최근에 폐암, 대장암에 FDA 공인받은 Molecular Target 물질의 임상적 연구가 CUP에 부족한 상태로 기존의 항암제와 병용시 이들의 효과를 입증하여야 하며 또한 CUP의 생물학적인 병인에 대한 더 높은 연구가 필요하겠다.

References

- 1) Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P: *Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. Journal of Clinical Oncology.* 1994;12:1272-1280
- 2) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: *Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin.* 1998;48:6-29
- 3) Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U: *Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary. Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002;259:325-333
- 4) De Braud F, Al-Sarraf M: *Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. Semin Oncol.* 1993;20:273-278
- 5) Sporn JR, Greenberg BR: *Empiric chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Am J Med* 1990;88:49-55
- 6) Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: *Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. J Clin Oncol.* 1992; 10:912-22.
- 7) Briasoulis E, Tsavaris N, Fountzilas G, Athanasiadis A, Kosmidis P, Bafaloukos D, Skarlos D, Samantas E, Pavlidis N: *Combination regimen with carboplatin, epirubicin and etoposide in metastatic carcinomas of unknown primary site: A Hellenic Co-Operative Oncology Group Phase II Study. Oncology.* 1998;55:426-30.
- 8) Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, Samantas E, Fountzilas G, Xiros N, Skarlos D, Christodoulou C, Kosmidis P, Pavlidis N: *Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol.* 2000;18:3101-3107
- 9) Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, Yang SH, Kim HT: *A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavorable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol.* 2004;34:681-685
- 10) Schrijvers D, Johnson J, Jimenez U, Gore M, Kosmidis P, Szpirglas H, Robbins K, Oliveira J, Lewensohn R, Schuller J, Riviere A, Arvay C, Langecker P, Jacob H, Cvitkovic E, Vokes E: *Phase III trial of modulation of cisplatin/fluorouracil chemotherapy by interferon alfa-2b in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Head and Neck Interferon Cooperative Study Group. J Clin Oncol.* 1998;16:1054-1059
- 11) Forastiere AA, Neuberg D, Taylor SG 4th, DeConti R, Adams G: *Phase II evaluation of Taxol in advanced head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology group trial. J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;15:181-184
- 12) Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group: *Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol.* 2005 May 20;23 (15):3562-3567
- 13) 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;50:727-733
- 14) de Braud F, Heilbrun LK, Ahmed K, Sakr W, Ensley JF, Kish JA, Tapazoglou E, al-Sarraf M: *Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck. Advantages of an aggressive treatment. Cancer.* 1989;64:510-515
- 15) Argiris A, Smith SM, Stenson K, Mittal BB, Pelzer HJ, Kies MS, Haraf DJ, Vokes EE: *Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. Ann Oncol.* 2003 Aug;14 (8):1306-1311
- 16) Molinari R, Cantu G, Chiesa F, Podrecca S, Milani F, Del Vecchio M: *A statistical approach to detection of the primary cancer based on the site of neck lymph node metastases. Tumori.* 1977; 63:267-282
- 17) Lindberg R: *Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer.* 1972;29:1446-1449
- 18) Giridharan W, Hughes J, Fenton JE, Jones AS: *Lymph node metastases in the lower neck. Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003; 28:221-226
- 19) Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Calvert SW, Willcutt NT, Scullin DC Jr, Bramham J, Greco FA: *Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Cancer Invest.* 2001;19:335-339
- 20) Hainsworth JD, Spigel DR, Raefsky EL, Kuzur ME, Yost K, Kommor M, Litchy S, Greco FA: *Combination chemotherapy with gemcitabine and irinotecan in patients with previously treated carcinoma of an unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. Cancer.* 2005;104:1992-1997
- 21) Culine S, Fabbro M, Ychou M, Romieu G, Cupissol D, Pujol H: *Chemotherapy in carcinomas of unknown primary site: a high-dose intensity policy. Ann Oncol.* 1999;10:569-575
- 22) Nicholas WC, Ezra EW: *Epidermal growth factor receptor directed therapy in head and neck cancer. Critical reviews in oncology/hematology.* 2006;57:25-43
- 23) Belon J, Lrigoyen A, Rodriguez I: *preliminary results of a phase II study to evaluate gefitinib combined with docetaxel and cisplatin in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005 [abstract 5563]