

原発不明頸部リンパ節転移癌の放射線療法

原 竜介^{*1}, 伊東 久夫^{*1}, 安田 茂雄^{*1}, 町田 南海男^{*1}, 磯部 公一^{*1},
宇野 隆^{*1}, 高野 英行^{*1}, 幡野 和男^{*2}, 茂松 直之^{*3}, 久保 敦司^{*3}

RADIOTHERAPY OF CERVICAL METASTASIS FROM THE UNKNOWN PRIMARY SITE

Ryusuke HARA^{*1}, Hisao ITO^{*1}, Shigeo YASUDA^{*1}, Namio MACHIDA^{*1},
Kouichi ISOBE^{*1}, Takashi UNO^{*1}, Hideyuki TAKANO^{*1},
Kazuo HATANO^{*2}, Naoyuki SHIGEMATSU^{*3}, Atsushi KUBO^{*3}

(Received 1 April 1999, accepted 13 May 1999)

Abstract: Twenty nine patients with cervical metastases from an unknown primary site were treated for cure by surgery and/or radiotherapy (RT). According to the 1987 UICC classification, there were 1 N1, 14 N2, and 14 N3 lesions. Eleven patients underwent cervical lymph node dissection or adenectomy with external irradiation (Ope+RT group), and 18 had radiotherapy alone (RT group). Irradiation doses to cervical lesions were between 50-78 Gy. Overall 5-year disease free survival was 40%. Those of the N1-2b and the N2c-3 groups were 61% and 22%, respectively, and the N1-2b group showed significantly better survival than the N2c-3 ($p=0.003$). Comparing the treatment modalities, the 5-year survival rate of patients who underwent surgery and RT was better than that of patients with RT alone (59% vs 33%, $p=0.004$). Cumulative incidences of local control of patients with N1-2b and N2c-3 lesions were 73% and 34%, respectively. Local control was significantly better in patients with N1-2b leison like as the survival ($p=0.026$). That of the Ope+RT group was also significantly better than the RT group (76% vs 36%, $p=0.010$). It was suggested that local control of cervical lesions was important for better survival in patients with cervical metastases from an unknown primary site, and cervical metastases should be dissected as possible as we can.

Key words: Radiotherapy, Cervical metastases, Unknown primary site

はじめに

転移巣が初発症状で、原発巣を検索しても発見出来ない場合、原発不明癌と診断される。各種診断法は著しく進歩したが、大きながんセンターでも、全患者の5-10%は原発不明癌とされている¹⁾。頸部リンパ節転移が初発症状で、原発巣が見つからない症例は、全患者の3-5%に見られる²⁾。その後の経過観察で原発巣が判明する患者は、その中

で4-54%とされている³⁾。原発不明頸部リンパ節転移癌の治療法については、現在なお議論があり、標準的治療は確立されていない^{3,4,7)}。今回我々は、原発不明頸部リンパ節転移癌29例について、その治療方法および治療成績をretrospectiveに分析し、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1974年3月から1997年4月までに、千葉大学医学

^{*1} 千葉大学医学部放射線医学教室 (〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1)
Department of Radiology, Chiba University Hospital (1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba, 260-8670 JAPAN)

^{*2} 千葉県がんセンター放射線治療部
Division of Radiation Therapy, Chiba Cancer Center

^{*3} 慶應義塾大学医学部放射線医学教室
Department of Radiology, Keio University Hospital

部附属病院放射線科あるいは慶應義塾大学病院放射線科を受診し、放射線治療を行った原発不明頸部リンパ節転移癌患者は29例であった。鎖骨上窩リンパ節転移症例と腺癌症例は、今回の検討対象から除外した。男性25例、女性4例であり、年齢分布は40歳から75歳、中央値57歳であった。組織型は扁平上皮癌25例、未分化癌4例であった。重複癌を5例に認めた。胃癌2例、肝癌と前立腺癌がそれぞれ1例ずつで、先行治療を受けていた。これらの症例は、先行癌と頸部リンパ節転移の組織型が明らかに異なるため、原発不明癌に含めた。1例は治療3年後に大腸癌を発生した。

全例に耳鼻科専門医による検索（口腔内の視触診、間接喉頭鏡検査、後鼻鏡検査、咽喉頭ファイバー等）が施行された。上咽頭、扁桃、舌根等の多部位にわたる盲目的生検が施行されたのは、4例のみであった。全例頸部リンパ節転移診断時、肺、食道を含めて出来る限り全身検索も行われたが、頸部リンパ節転移以外に病巣は認められなかった。患者の病期は診療録の記載より、1987年のUICC案によるTNM分類を用いて再分類した。

Table 1に示したごとく、N病期はN1：1例、N2：14例（N2a, 5例；N2b, 7例；N2c, 2例）、N3：14例で、両側頸部リンパ節転移例は3例であった。放射線主体の治療は18例に行われた。11例は転移リンパ節の切除が施行され、術式は根治的頸部廓清術（RND）が8例、リンパ節摘出術（LND）が3例であった。照射は術前照射4例、術後照射7例であり、線量はTable 1に示したごとく、照射単独と同様に50-60 Gyが用いられた。術後照射の目的は照射単独と同様に、不明の原発巣と他のリンパ節を治療することであった。外部照射は4-10 MV X線および電子線を用いて、1回1.8-2.0 Gy週5回法、もしくは1回3 Gy週3回法にて行われた。照射野は全咽頭（上、中、下咽頭）、喉頭ならびに両側頸部を広く含めたものが20例、転移リンパ節領域に限局したものが9例であった。頸部リンパ節への総線量は50 Gy4例、51-60 Gy12例、61 Gy以上13例となった。潜在的原発巣への予防照射線量は39-49 Gy2例、50-60 Gy15例、61 Gy以上3例であった。化学療法は5例に併用された。導入化学療法が5例に行われ、CDDPを主体としたもの4例、CBDCA

Table 1 Background of Patients

			RT group	Ope+RT group	Total
No. of total patients			18 (62)	11 (38)	29 (100)
Appearance of primary lesion			2 (11)	2 (18)	4 (14)
N factor	1		-	1 (9)	1 (4)
	2a		-	5 (46)	5 (17)
	2b		5 (28)	2 (18)	7 (24)
	2c		1 (6)	1 (9)	2 (7)
	3		12 (66)	2 (18)	14 (48)
Surgery	RND**		-	4 (36)	4 (14)
	LND***		-	7 (64)	7 (24)
Radiotherapy	Field	Extended	10 (56)	9 (82)	19 (66)
		Limited	8 (44)	2 (18)	10 (34)
	Dose (Gy)	N1	-	60	60
		N2a	-	60	60
		N2b	50-76	50-60	50-76
		N2c	78	50	50-78
		N3	60-80	50-60	50-80

()* : percent

RND** : radical neck dissection,

LND*** : limited neck dissection

主体1例であった。同時化学療法はこの中4例に行われ、5-FU2例、CDDP1例、CBDCA1例であった。初回治療の一次効果は、治療1-2ヶ月後に判定した。初回治療による制御不能例・再発例に対する治療として、1例で再手術が行われ、その他5例で化学療法や姑息放射線療法が行われた。

生存率はKaplan-Meier法を用い、有意差検定はgeneralized Wilcoxon法により行った。p<0.05の場合は有意差あり、p<0.10以下の場合に有意の傾向ありと判定した。さらに諸因子についてCoxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。生存率の算出は放射線治療開始日より起算した。生存症例の観察期間は16-143ヶ月であり、中央値は48ヶ月であった。

結 果

今回検討の対象とした29例全体の累積生存率と、N病期別の生存曲線をFig. 1に示した。治療の合併症によると思われる死亡が1例、他病死が2例あったが、前者は癌死に含めた。全体の2年生存率は64%、5年生存率40%となった。N病期別の5年生存率はN1-2b群61%、N2c-N3群22%となり、N1-2b群が有意に予後良好であった (p=0.003)。N1-2群は15例中9例に手術が併用されたが、N3群では14例中2例のみに手術が行われた。治療法による生存曲線をFig. 2に示した。Fig. 2左は、初回

治療が放射線療法を主体に行われた群（放射線群：RT群）と、手術と放射線療法が併用された群（手術放射線群：Ope+RT群）で、生存率を比較したものである。5年生存率はRT群33%、Ope+RT群59%となり、Ope+RT群において有意に予後良好であった (p=0.004)。Ope+RT群は11例中2例がN3であったのに対して、RT群は18例中12例がN3で、腫瘍サイズが大きいものが主体を占めていた。Fig. 2右は、潜在的原発巣に対して予防照射を行った群（Extended field群：Ext群）と、転移リンパ節のみに照射した群（Limited field群：Lim群）の比較である。Ext群は19例中11例（58%）がN3、Lim群では10例中4例（40%）がN3であった。5年生存率はそれぞれ44%、33%となり、照射範囲の違いによる生存率の差は認めなかった (p=0.385)。

治療の一次効果と再発の詳細をTable 2に示した。RT群は18例中7例（39%）がCRとなったが、NCが2例（11%）あった。Ope+RT群は病巣を切除しているため、全例CRと判定された。RT群は18例中12例（67%）に再発を認め、頸部リンパ節領域が10例（56%）、遠隔転移単独が2例（11%）であった。局所リンパ節領域に再発した10例中8例は照射野内再発で、内6例は治療したリンパ節が制御出来ずに増大した。遠隔転移はいずれも治療後1年以内に発生した。一方、手術併用群におけ

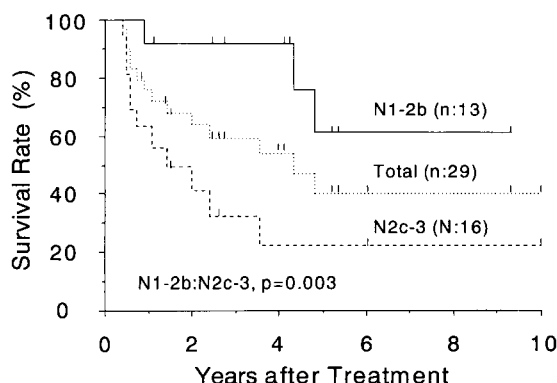


Fig. 1. Survival curves of patients with cervical metastases from an unknown primary site.

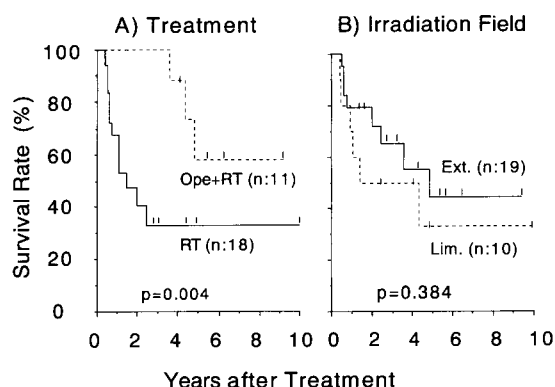


Fig. 2. Survival curves of patients with cervical metastases from an unknown primary site. (A) those of patients who underwent surgery and radiotherapy, and radiotherapy alone, (B) those of patients treated with the extended irradiation field and the limited field.

Table 2 Treatment Results

N factor		RT group					Ope+RT group					Total
		1	2a	2b	2c	3	1	2a	2b	2c	3	
No fo patients		-	-	5 (28)*	1 (6)	12 (66)	1 (9)	5 (46)	2 (18)	1 (9)	2 (18)	29 (100)
Effect	CR	-	-	3 (60)	1 (100)	3 (25)	1 (100)	5 (100)	2 (100)	1 (100)	2 (100)	18 (62)
	PR	-	-	2 (40)	-	7 (58)	-	-	-	-	-	9 (31)
	NC	-	-	-	-	2 (17)	-	-	-	-	-	2 (7)
Recurrence	Total	-	-	1 (20)	1 (100)	10 (83)	-	2 (40)	-	-	-	14 (48)
	In field	-	-	1 (20)	1 (100)	6 (50)	-	1 (20)	-	-	-	9 (31)
	Out of field	-	-	-	-	2 (17)	-	1 (20)	-	-	-	3 (10)
	Distant meta.	-	-	-	-	2 (17)	-	-	-	-	-	2 (7)
	Regrowth of residual tumor	-	-	1 (20)	-	6 (50)	-	-	-	-	-	6 (21)

() * : percent

る頸部リンパ節制御は良好であり、再発は11例中2例のみで、1例は照射野内、1例は照射野外の頸部リンパ節であった。RT群は局所再発10例中8例がN3であったが、手術併用群では再発2例ともN2a症例であった。N病期と治療法による累積局所制御率をFig. 3に示した。Fig. 3左はN1-2b群とN2c-3群の局所制御率で、それぞれ73%、34%となった ($p=0.026$)。N2c-3群は初回治療による制御不能例が多く、16例中9例 (56%) が効果判定時に残存していた。治療法別の局所制御率をFig. 3右に示したが、Ope+RT群が76%であったのに対し、RT群は36%となった ($p=0.010$)。

経過中に原発巣が発現した症例は4例であった (上咽頭1例、中咽頭2例、下咽頭1例)。中咽頭の1例は60 Gyの予防照射を行われていたが、原発巣が出現した (Table 1)。原発巣が判明するまでの期間は、4-35ヶ月であった。

照射野、N因子、手術施行の有無、年齢 (57歳未満、57歳以上) の各因子を用いて、予後に関して多変量解析を行った (Table 3)。N因子 ($p=0.070$)、手術の有無 ($p=0.060$) が有意傾向を示した。

放射線治療による合併症は4例に見られた。2例は喉頭浮腫を起こしたが、その後の経過は順調で

あった。1例はRND後extended fieldで60 Gyの照射が行われた。治療後3年で放射線脊髄炎を発生し、合併症で死亡した。もう1例は、RDN後extended fieldで60 Gy照射したが再発し、頸部大血管からの出血のため、治療後4年10ヶ月で死亡した。この症例は、再発もあり合併症による死亡とすべきか否か不明瞭な点もある。

手術併用による合併症として、リンパ節摘出群では特記するものはなかった。RND群では頸部組織の線維化による硬直が2例に見られた。顔面浮腫が出現した症例は無かった。

考 察

原発不明頸部リンパ節転移癌の予後は、5年生存率で22-70%と報告されている^{2), 3), 11)}。本検討結果も5年生存率が40%となりこの範囲内にあった。原発不明癌頸部リンパ節転移の治療法を、通常の頭頸部癌に準じて考案すると、第一に頸部リンパ節の制御、第二に不明原発巣の根治が必要となる。頸部リンパ節の制御に関しては、一般の頭頸部癌の場合と同様に、放射線治療のみでは不十分であることが指摘されている。今回の検討では、Ope+RT群は病巣が摘出されたため、当然のごと

Table 3. Multivariate Analysis of Overall Survival

Factor	P value
N factor (N1-2b : N2c-3)	0.070
Treatment (RT : Ope+RT)	0.060
RT field (extended : limited)	0.224
Age (<57 : ≥57)	0.917

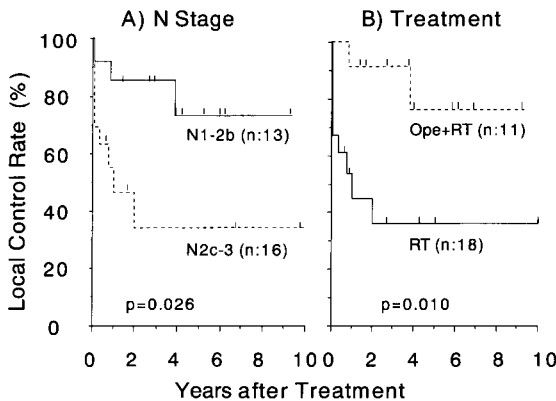


Fig. 3 Cumulative incidences of local control of the irradiated lesions. (A) those of patients with the N1-2b and N2c-3 lesions, (B) those of patients who underwent surgery and radiotherapy, and radiotherapy alone.

く全11例（100%）が転移リンパ節に関してCRとなった。一方、RT群では、CRが18例中7例（39%）のみで、NCが2例（11%）もあった。照射野内再発は、Ope+RT群で11例中1例（9%）、RT群は18例中8例（44%）で、治療後CRを得ることの重要性が示唆される。しかし、本検討ではRT群とOpe+RT群の間に、腫瘍サイズの差が大きく、単純に比較することは出来ない。手術の容易な小さな転移リンパ節症例に手術が行われ、手術の難しいN3症例のほとんどが放射線療法単独で治療された。RT群ではN3が12例あったが、CRとなった3例に照射野内再発はなく、PRの7例中4例、NCの2例中2例が再発した。再発した6例中5例（83%）は、70 Gy以上の照射が行われた。したがって、N3症例は局所線量を上げて、制御が困難であると考えられる。手術が行われたN3症例は2例しかないが、これらは再発を認めていない。Batainiらは、放射線治療単独群に手術不能な進行例が多

いとしながらも、その頸部再発率は45%と報告している⁵⁾。従来の報告でも、頸部リンパ節の制御失敗が死因となる傾向があるとされている¹²⁾。多発性リンパ節転移が治療成績におよぼす影響も考えられる。今回の検討では、N2b：7例、N2c：2例で、N3：14例であった。N3は単一のリンパ節転移か、多発の転移の融合したものか不明である。N2bとN2cの9例について検討すると、再発は2例のみで、7例が無病生存であった。さらに、これら9例中6例はRT群で、5例が無病生存となった。したがって、多発性リンパ節転移の存在は、転移リンパ節のサイズ(>6 cm)に比して、予後への関与は少ないと考えられる。以上より、特にサイズの大きい転移リンパ節(N3)に対しては、可能な限り外科切除を加えるべきであると考えられる。この点はBatainiらも強調している⁵⁾。

不明な原発巣として頭頸部癌を想定し、予防的粘膜照射を行うと、治療成績が向上するという報告は多い。本検討結果では、転移リンパ節領域に限局して照射した群と、上咽頭癌から全頸部までを照射した群の間に、生存率の差を認めなかった。転移リンパ節が大きい場合は、左右対向2門照射はもとより、片側の頸部を照射しても、頭頸部の推定原発巣はある程度照射される。したがって、原発巣が照射されなかったか否かを、厳密に論じることが難しい。頭頸部の予防照射後に原発巣が発現する可能性は4-12%^{4),6)}、非予防照射群では15-20%^{4),9)}とされている。一方、Batainiらは頸部郭清のみを施行し、原発巣発現率が4%（24例中1例）であったことより、予防照射は不要であるとしている³⁾。非手術併用症例においても、予防照射が予後の改善に有意に寄与するとは言えない、とする報告もある⁸⁾。さらに、Marcial-Vegaらは術後照射症例においても、予防照射の有無が有意な予後因子ではなかったとしている⁷⁾。推定原発巣を予防的に照射する意義に関して、未だ結論がでない。原発巣発現部位としては、上、中、下咽頭、声門上部癌が多いとされている^{4),6),12)}。今回の検討でも、29例中4例（上咽頭1例、中咽頭2例、下咽頭1例）に原発巣の発現を認めた。中咽頭癌の1例は、60 Gy予防照射したが発現した。一般に原発巣発現症例の予後は不良とされている¹¹⁾。本検討

の4例はいずれも、経過観察中原発巣が割合早期に診断されたが、救済されなかった。症例数が少ないため予防照射の意義は、今回の検討では不明である。しかし、照射領域に隣接して原発巣が出現すると、治療法の選択が難しくなる。この点を考慮して、放射線治療の立場からは、推定原発巣を照射しておくという考え方を捨てきれない。潜在的原発巣への予防照射線量として、55-60 Gy程度が推奨されている。ただ本検討にはみられなかったが、顎下リンパ節への単発の転移を認めた場合、原発巣は口腔あるいは鼻腔であることが多いとされ、咽喉頭原発の可能性は、低いとされている。したがって、この場合は全咽喉への予防照射の意義は少なく、頸部廓清のみにとどめるべきとの報告がなされている^{4), 6), 11)}。対側頸部リンパ節への予防照射は、有効であるとの報告は多く、全頸部に対して50 Gy程度の照射が奨励されている^{4), 9), 11)}。

本疾患の予後因子として、上述のごとく、転移リンパ節の数と大きさがあげられる。その他の因子としては、リンパ節固定の有無、節外進展の有無、リンパ節の部位等があげられている^{2), 3), 13)}。特に鎖骨上窩リンパ節転移症例は、鎖骨下に原発巣を有することが多く、予後不良とされている^{4), 9), 10)}。本検討は長期にわたる診療記録を検討したもので、リンパ節の固定や節外進展の情報を正確に得ることは出来ず、これらの因子は検討できなかった。また、今回は鎖骨上窩に転移した症例を除外しているため、リンパ節の転移部位も検討対象外となった。組織型に関しては、未分化癌もしくはリンパ上皮腫は、Waldeyer環（上咽頭、口蓋扁桃、舌根）より発生することが多く、放射線感受性の高いことが広く知られている^{4), 9)}。本検討では29例中4例が未分化癌で、3例は放射線療法を主体に治療が行われた。これらの症例は、2例がN3、1例がN2cといずれも病巣の大きなものであった。2例が治療によりCRが得られ、1例がPRとなった。放射線療法主体群の扁平上皮癌16例は、CR5例、PR11例であったことに比べると、CRを得やすい傾向が見られた。症例数が少ないため、明確な結果とは言えない。しかし、前述の未分化癌、リンパ上皮腫の組織型を有するものや、後頸部リンパ節が腫大し上咽頭癌を強く疑わせる症例は、上咽

頭癌の標準的治療に準じた根治的放射線治療を、まず考慮すべきであろう^{4), 9), 11), 12)}。本検討でも、1例の未分化癌の上頸部リンパ節転移例は、未照射の上咽頭粘膜から治療4ヶ月後に原発巣が発現し、予防的に上咽頭癌を照射すべきであったと考えている。

文 献

- 1) Greco FA, Hainsworth JD: Cancer of unknown primary site. In: DeVita VT, Hellman S and Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1997, pp 2423-2443.
- 2) Maulard C, Housset M, Brunel P, *et al*: Postoperative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* **12**: 884-890, 1992.
- 3) Coster JR, Foote R, Olsen KD, *et al*: Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: Indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **23**: 743-749, 1992.
- 4) Carlson LS, Fletcher GH & Oswald MJ: Guidelines for radiotherapeutic techniques for cervical metastases from an unknown primary. *Int J Radiat Oncol Phys* **12**: 2101-2110, 1986.
- 5) Bataini JP, Rodriguez J, Jaulerry C, *et al*: Treatment of metastatic neck nodes secondary to an occult epidermoid carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* **97**: 1080-1084, 1987.
- 6) Harper CS, Mendenhall HM, Parsons JT, *et al*: Cancer in neck nodes with unknown primary site: Role of mucosal radiotherapy. *Head and neck* **12**: 463-469, 1990.
- 7) Marcial-Vega VA, Cardenas H, Perez CA, *et al*: Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance subsequent primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **19**: 919-928, 1990.
- 8) Weir L, Keane T, Cummings B, *et al*: Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* **35**: 206-211, 1995.
- 9) Glynne-Jones RGT, Anand AK, Young TE, *et al*: Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: A conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **18**: 289-294, 1990.
- 10) Leipzig B, Winter ML and Hokanson JA: Cervical nodal metastases of unknown origin. *Laryngoscope* **91**: 593-597, 1981.
- 11) Jesse RH, Perez CA and Fletcher GH: Cervical lymph node metastasis: Unknown primary cancer. *Cancer* **31**: 854-859, 1973.
- 12) Yang Z-Y, Hu Y-H, Yan J-H, *et al*: Lymph node metastases in the neck from an unknown primary. *Acta Radiol Oncol* **22**: 17-22, 1983.

- 13) Stell PM, Morton RP, Singh SD: Cervical lymph node metastases :the significance of the level of the lymph node. *Clin Oncol* **9**: 101-107, 1983.

要旨：放射線治療を行った原発不明頸部リンパ節転移癌患者29例について検討した。N病期はN1：1例，N2：14例，N3：14例で，組織型は扁平上皮癌25例，未分化癌4例であった。11例は放射線と手術が併用され（RT+Ope群），18例は放射線を主体に治療した（RT群）。頸部リンパ節への総線量は50-78 Gyであった。全体の5年生存率は40%となった。N病期別の5年生存率はN1-2b群61%，N2c-N3群22%となり，N1-2b群が有意に予後良好であった（ $p=0.003$ ）。治療法ではRT群33%，Ope+RT群59%となり，Ope+RT群において有意に予後良好であった（ $p=0.004$ ）。N1-2b群とN2c-3群の累積局所制御率は，それぞれ73%，34%となった（ $p=0.026$ ）。治療法別の局所制御率では，Ope+RT群の76%に対し，RT群は36%となった（ $p=0.010$ ）。経過中に原発巣が発現した症例は4例であった。原発不明癌の頸部リンパ節転移では，転移リンパ節の制御が生存率改善に必要で，出来る限り転移リンパ節を切除する必要性が示唆された。