症例報告

再燃・寛解を繰り返し長期生存を得ている原発不明未分化腺癌の1例

東京女子医科大学東医療センター外科

松本 敦夫 吉松 和彦 横溝 肇 大谷 泰介
大澤 岳史 矢野 有紀 中山 真緒 塩澤 俊一
勝部 隆男 成高 義彦 小川 健治

内容要旨

原発不明未分化腺癌の再燃に対し、サイトケラチン染色を参照して化学療法を施行し、寛解、再燃を繰り返し長期生存している1例を報告する。症例は63歳、女性。盲腸腫瘍が疑われ当科に入院。回盲部嚢胞性腫瘍とDouglas窩に多発する結節性病変を認め、手術（回盲部切除術、大網切除術、子宮全摘出術、両側付属器切除術、低位前方切除術）を施行した。病理組織検査では未分化腺癌で、CK7+/CK20-から卵巣、子宮内膜由来と考えたが、これらの臓器に原発病変はなく、原発不明未分化腺癌と診断した。術後6カ月で腹腔内に再燃し、卵巣癌に準じてTJ療法を施行してCRを得た。その後2回の再燃に対して同療法でいずれもCRが得られ、術後6年近く経過した現在、維持療法は行わず経過観察している。本症例ではTJ療法が奏効したが、CR後から再燃までの間に補助療法や維持療法は行っておらず、このような症例に対する治療方針は今後の検討課題と考えている。

索引用語：原発不明癌，化学療法

はじめに

原発不明癌（cancer of unknown primary : CPU）は明らかな転移巣を有しながら、その原発巣と思われる病変、臓器を同定できない悪性疾患である。画像診断の技術が進歩してもこのような原発巣が不明な癌はみられ、その頻度は全癌症例の5～10%といわれる¹⁾。

今回、われわれは原発不明未分化腺癌の再燃に対し、サイトケラチン染色を参照したうえで選択した化学療法を施行し、寛解、再燃を繰り返し長期生存している1例を報告する。

症 例

患 者：63歳、女性。

主 訴：右下腹部痛，右下腹部腫瘍。

既往歴：高血圧，胆嚢結石症。

現病歴：平成16年12月に右下腹部痛を自覚。平成17年1月に右下腹部腫瘍を触知して近医を受診、右卵巣腫瘍の疑いで当院婦人科を紹介された。同科での精査にて盲腸腫瘍が疑われ、当科に紹介され入院した。

入院時現症：右下腹部に手拳大の腫瘍を触知した。

血液検査成績：血液生化学検査に異常値はなかったが、CA125は91U/mlと高値を示した。

腹部造影CT検査：回盲部に5cmの嚢胞性腫瘍を、Douglas窩に1～2cmの結節性病変を認めた（Fig. 1a, b）。

下部消化管内視鏡検査：盲腸に約3cmの立ち上がりがなだらかな粘膜下腫瘍を認めた（Fig. 2）。同部位の生検では悪性所見はなかった。

以上より、腹膜播種を伴う回盲部腫瘍と診断し、同年2月に手術を施行した。

受付：2010年10月28日，採用：2010年11月2日

連絡先 松本敦夫

〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10

東京女子医科大学東医療センター外科

Fig. 1 Abdominal CT showing (a) a 5 cm ileocecal cystic tumor and (b) nodules from 1 to 2 cm in size at the Douglas pouch.

Fig. 2 Colonoscopy reveals submucosal tumor larged 3 cm at the cecum.

開腹所見：回盲部前面の大網に腫瘍を認め、回盲部と一塊になっていた。さらに左卵巢、直腸前面に結節性病変を認めた。腹膜播種と判断し、回盲部切除術、大網切除術、子宮全摘術、両側付属器切除術、低位前方切除術を施行した。

Fig. 3 Histopathologically, tumor cells were large medullary cancer nests with small to moderate tumor cells without tubular formation or squamous differentiation (a: H.E. $\times 200$). Staining positive for cytokeratin 7 (b: $\times 200$) and negative for cytokeratin 20 (c: $\times 200$).

病理組織検査：回盲部腫瘍は、小型から中型の腫瘍細胞が充実性の大胞巣を形成しており、腺管形成や扁平上皮への分化はなかった。サイトケラチン染色ではCK7+/CK20-で卵巢、子宮内膜由来と考えたが、腸管粘膜、卵巢、子宮内膜に原発巣となる病変はみられず、漿膜面に播種病変のみ

再燃・寛解を繰り返し長期生存を得ている原発不明未分化腺癌

Fig. 4 CT showing multiple recurrent right paracolic nodules (a-1) and left of the urinary bladder (b-1). After 6 TJ courses, nodules disappeared (a-2, b-2).

Fig. 5 PET showing (a) a third recurrence of FDG accumulation at the left subclavicular lymph node, paraspleen, suprapancreas lymph node, and below the abdominal wound (b) After 6 of the same courses, the accumulation disappeared.

が認められた。これより原発不明未分化腺癌と診断した (Fig. 3a, b, c)。

術後経過：術後6カ月の腹部骨盤CT検査で右傍結腸，膀胱左側，Douglas窩などに播種性病変を認め再燃と診断した。手術時の病理組織検査から腫瘍は卵巣，子宮内膜由来と考え卵巣癌に準じたTJ療法 (PTX：200mg/m²，CBDCA：AUC：6mg/ml/minを3週間隔で6コースの投与) を施

行した。有害事象はgrade 4の好中球減少とgrade 1の脱毛，食欲不振を認めたが，6コース終了後CRが得られた (Fig. 4a, b)。その後経過観察していたが，術後26カ月で腹腔内に多発リンパ節転移，肝転移を認め再燃，同療法を再開し6コース終了後に再度CRとなった。再度経過観察し，術後41カ月後のPET-CTで左鎖骨上リンパ節，脾臓周囲，膈上部リンパ節，手術創直下に集積像を認め3度目の再燃と診断した。再び同療法を施行してCRとなり (Fig. 5a, b)，術後6年近く経過した現在，維持療法は行わず経過観察している。

考 察

原発不明癌 (CPU) は，様々な検査を行っても原発巣の同定が困難な場合が多く，剖検でも20～50%は原発巣の同定に至らない²⁾。しかし一般の臨床では，CT，MRIさらにはFDG-PETなどの画像診断，また免疫組織化学的検査などを駆使し，可能な限り原発巣の検索が必要である。

CUPの原発巣推定に対して病理組織診断の果たす役割は大きく，通常のHematoxylin-Eosin (HE) 染色での形態的判断に加え，免疫組織染色による検索がなされている。臓器により特徴的な発現パターンを示すマーカーとしてサイトケラチンがあり，20種類以上の亜型が知られている。組織型や原発臓器により発現パターンが異なり，腺系腫瘍ではCK7，CK20などの低分子サイトケラチ

ンの発現を示すことが多く、組織型の特定が難しい場合に用いられる。またCK7とCK20の発現パターンが原発臓器で異なることから、原発巣推定に利用されている³⁾。CK7+/CK20-のパターンは最も一般的な腺癌のパターンで、卵巣癌や子宮内膜癌もこれに含まれる。CK7-/CK20+は大腸癌に特徴的で、CK7+/CK20+は膀胱癌、膵癌など、CK7-/CK20-は肝癌、腎癌、前立腺癌などにみられ、有用性が高い⁴⁾。

本症例では、腹膜播種を伴う盲腸原発の腫瘍を術前診断として手術を施行した。病理組織学的検査で、回盲部の腫瘍は腺管形成や扁平上皮への分化はなく未分化癌の像を呈していた。免疫組織染色はCK7+/CK20-で大腸癌とは異なり、CA125も上昇していることから卵巣・子宮内膜由来と考えた。しかし、卵巣や直腸の漿膜表面に播種巣と思われる病変がみられたのみで、卵巣、子宮内膜、腸管粘膜に原発巣は認めず、原発不明未分化腺癌と診断した。

CPUの治療は、一般には転移巣のみ存在していることから全身療法である化学療法の適応となることが多く、特定のグループでは治療効果が十分期待できる。布施ら⁵⁾は原発不明癌のうちこの特定の治療法をもつグループを検索し、若年男性で体の中心線上にリンパ節転移がある低～未分化癌、女性で腋窩リンパ節転移のみの腺癌、女性で癌性腹膜炎のみの腺癌、男性でPSAが上昇している造骨性転移、上～中頸部リンパ節転移を認める扁平上皮癌などを挙げている。このなかで、女性の癌性腹膜炎のみの腺癌でCA125が高値であれば漿液性腺癌として卵巣癌に準じ、治療はプラチナ製剤+

タキサン系薬剤による化学療法で長期生存を期待できるとしている。

本症例では、免疫組織染色を含めた病理組織検査の結果より、卵巣癌に準じたTJ療法を選択した。女性の癌性腹膜炎を伴う原発不明癌に対するTJ療法の奏効率は68.4%、生存期間中央値は15カ月と報告されているが⁶⁾、本症例ではこの治療が奏効し、3回の再燃に対していずれもCRが得られ、術後6年近くという長期生存が得られている。しかし、本症例ではCR後から再燃までの間に補助療法や維持療法は行っておらず、このような症例にどのような治療方針で臨むかは、今後の検討課題と考えている。

文 献

- 1) Gergo FA: Tumors of unknown origin. CA Cancer J Clin 42:96-115, 1992
- 2) Hillen HFP: Unknown primary tumors. Postgrad Med J 76:690-693, 2000
- 3) Chu P, Wu E, Weiss LM: Cytokeratine 7 and cytokeratine 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. Mod Pathol 13:962-972, 2000
- 4) Lee MJ, Lee HS, Kim WH, et al: Expression of mucins and cytokeratins in primary carcinoma of the digestive systems. Mod Pathol 16:403-410, 2003
- 5) 布施弘恵, 伊藤国明: 原発不明癌の診断と治療. Medicina 45:1434-1436, 2008
- 6) Briasoulis E, Alofonos H, Bafaloukos D, et al: Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 18:3101-3107, 2000

A Case of Idiopathic Undifferentiated Adenocarcinoma in a Long-Term Survivor with Recurrence and Remission in Chemotherapy

Atsuo Matsumoto, Kazuhiko Yoshimatsu, Hajime Yokomizo, Taisuke Otani,
Gakuji Osawa, Yuki Yano, Mao Nakayama, Shunichi Shiozawa,
Takao Katsube, Yoshihiko Naritaka and Kenji Ogawa

Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

We report of a case with idiopathic undifferentiated adenocarcinoma in a long-term survivor with recurrence and remission in chemotherapy based on cytokeratin staining results.

A 63-year-old woman seen for an ileocecal tumor underwent ileocecal resection, hysterectomy with bilateral oophorectomy, and low anterior resection for multiple intraabdominal tumors. Histopathologically, the tumor consisted of undifferentiated adenocarcinoma cells without gland formation suspected from the CK7+/CK20– staining pattern to have originated in the ovary or uterus. Since no lesions occurred at the ovaries or uterus, the final diagnosis was idiopathic undifferentiated adenocarcinoma. After six months of for six courses of TJ regimen (PTX: 200 mg/m², CBDCA: AUC: 6 mg/ml/min every three weeks) for intraabdominal recurrence, she obtained complete response (CR). Since then, CR was obtained twice by the same treatment for two recurrences. CR maintenance should thus be considered and second-line treatment made for refractory TJ treatment.

Key words: idiopathic primary carcinoma, chemotherapy